

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成31年3月7日(2019.3.7)

【公表番号】特表2018-509889(P2018-509889A)

【公表日】平成30年4月12日(2018.4.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-014

【出願番号】特願2017-540249(P2017-540249)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	
A 0 1 K	67/027	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	25/28	
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月25日(2019.1.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 2】

マウス6C1 VH配列(配列番号1)とマウスモデル配列(20TUV-B.pro;配列番号2)、ヒトアクセプター配列(ADX65650;配列番号3)、ならびにHu6C1VHv1、Hu6C1VHv1b、Hu6C1VHv2、Hu6C1VHv2b、Hu6C1VHv3、およびHu6C1VHv3b配列(それぞれ配列番号4~9)とのアライメントを図1に示す。Kabatによって定義されるCDR領域には影が付けてある。カノニカル残基、バニヤ残基、または界面残基がマウス配列とヒトアクセプター配列とで異なっている位置が置換の候補である。バニヤ/CDR土台残基の例としては、

表 7 中の Kabat 残基 2、49、69、71、75、78、および 94 が挙げられる。カノニカル / CDR 相互作用残基の例としては、表 7 中の Kabat 残基 24、48、および 73 が挙げられる。界面 / パッキング (VH + VL) 残基の例としては、表 7 中の Kabat 残基 37、39、45、47、91、93、および 103 が挙げられる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

〔 図 1 〕

【手続補正3】

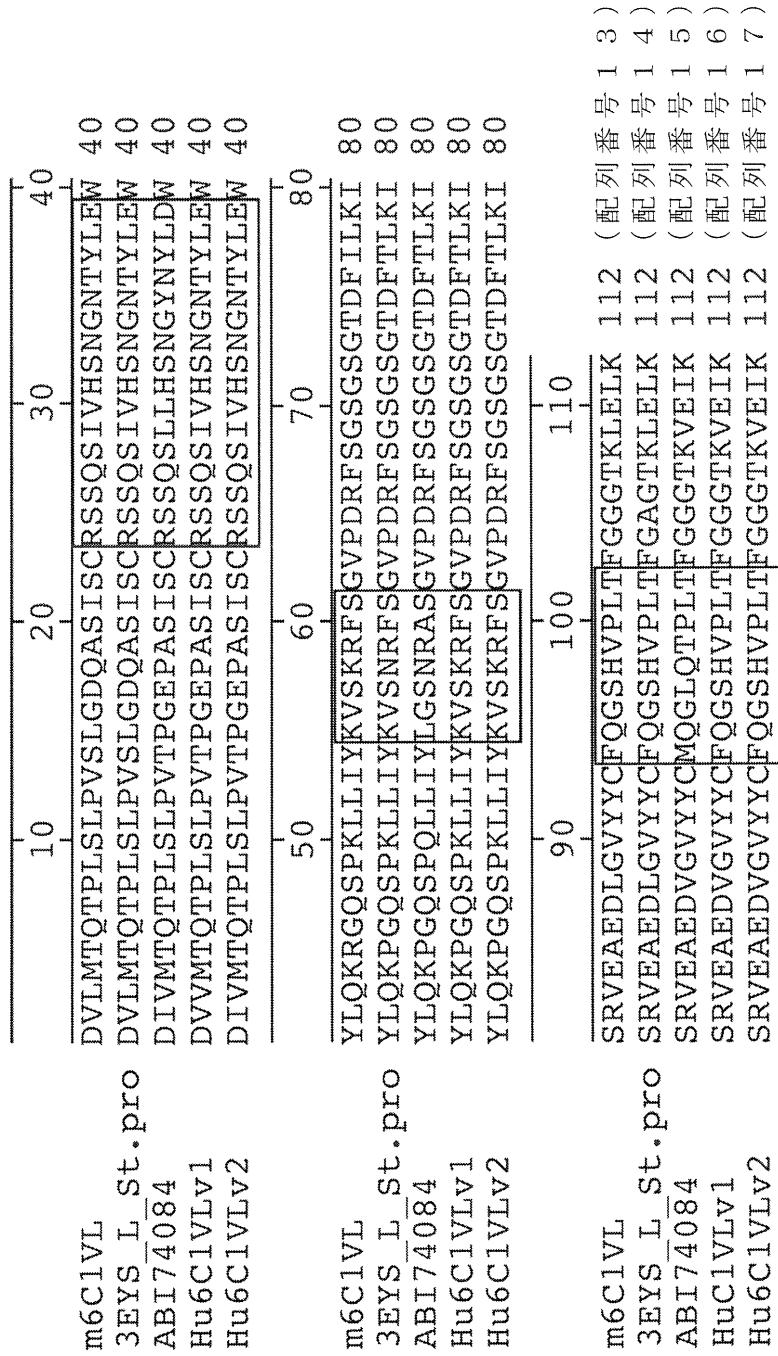
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図2】



【手続補正4】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

トランスサイレチンを特異的に結合する抗体であって、配列番号1の3つの重鎖CDR

と配列番号 1 3 の 3 つの軽鎖 C D R とを含む、抗体。

【請求項 2】

抗体 6 C 1 の それぞれ配列番号 1 0 ~ 1 2 の 3 つの Kabat 重鎖 C D R とそれぞれ配列番号 1 8 ~ 2 0 の 3 つの軽鎖 C D R とを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

重鎖 C D R - H 1 が Kabat - Chothia C D R - H 1 複合体 (配列番号 6 3) である、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

キメラ抗体、ヒト化抗体、ベニヤ化抗体、またはヒト抗体である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の抗体。

【請求項 5】

ヒト Ig G 1 アイソタイプを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の抗体。

【請求項 6】

ヒト Ig G 2 アイソタイプまたはヒト Ig G 4 アイソタイプを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 7】

配列番号 4 ~ 9 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有するヒト化成熟重鎖可変領域と、配列番号 1 6 ~ 1 7 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有するヒト化成熟軽鎖可変領域と、を含む、請求項 4 に記載のヒト化抗体。

【請求項 8】

以下に挙げる位置の全てが、指定のアミノ酸によって占められている、すなわち、H 1 9 位が K によって占められており、H 4 4 位が R によって占められており、H 4 9 位が A によって占められており、H 7 7 位が T によって占められており、H 8 3 位が K によって占められており、H 8 9 位が M によって占められており、L 4 5 位が K によって占められている、請求項 7 に記載のヒト化抗体。

【請求項 9】

配列番号 4 ~ 9 のいずれか 1 つと少なくとも 9 8 % 同一であるアミノ酸配列を有する成熟重鎖可変領域と、配列番号 1 6 ~ 1 7 のいずれか 1 つと少なくとも 9 8 % 同一であるアミノ酸配列を有する成熟軽鎖可変領域と、を含む、請求項 7 または 8 に記載のヒト化抗体。

【請求項 10】

配列番号 4 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 6 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 4 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 7 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 5 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 6 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 5 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 7 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 6 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 6 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 6 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 7 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 7 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 6 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 7 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 7 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 8 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 6 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 8 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 7 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 9 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 6 の成熟軽鎖可変領域とを含む、または配列番号 9 の成熟重鎖可変領域と配列番号 1 7 の成熟軽鎖可変領域とを含む、
請求項 9 に記載のヒト化抗体。

【請求項 11】

結合フラグメントである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 12】

前記結合フラグメントが一本鎖抗体フラグメント、Fab フラグメント、または Fab' 2 フラグメントである、請求項 1 1 に記載の抗体。

【請求項 1 3】

前記成熟軽鎖可変領域が軽鎖定常領域に融合されており、前記成熟重鎖可変領域が重鎖定常領域に融合されている、請求項4～10のいずれか1項に記載のヒト化抗体。

【請求項 1 4】

前記重鎖定常領域が、天然ヒト重鎖定常領域に比してFc受容体への低下した結合を有する前記天然ヒト重鎖定常領域の変異体である、請求項13に記載のヒト化抗体。

【請求項 1 5】

前記重鎖定常領域が、IgG1アイソタイプのものである、請求項13または14に記載のヒト化抗体。

【請求項 1 6】

前記成熟重鎖可変領域が、配列番号26の配列を有する重鎖定常領域に融合されている、および/または前記成熟軽鎖可変領域が、配列番号28の配列を有する軽鎖定常領域に融合されている、請求項13に記載のヒト化抗体。

【請求項 1 7】

請求項1～16のいずれかに記載の抗体と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

請求項1～16のいずれか1項に記載の抗体の重鎖および/または軽鎖をコードする核酸、あるいは前記核酸を含む組換え発現ベクター、あるいは前記組換え発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

【請求項 1 9】

抗体をヒト化する方法であって、

(a) アクセプター抗体を選択することと、

(b) 保持されるべきマウス抗体のアミノ酸残基を特定することと、

(c) 前記マウス抗体の重鎖のCDRを含むヒト化重鎖をコードする核酸および前記マウス抗体の軽鎖のCDRを含むヒト化軽鎖をコードする核酸を合成することと、

(d) 前記核酸を宿主細胞内で発現させてヒト化抗体を生産することと、
を含み、

前記マウス抗体が、配列番号1のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と配列番号13のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む、
方法。

【請求項 2 0】

トランスサイレチンの凝集を阻害または軽減するための、トランスサイレチン原線維形成を阻害または軽減するための、トランスサイレチン沈着物を減少させるための、凝集トランスサイレチンを除去するための、トランスサイレチンの非毒性立体構造を安定化させるための、トランスサイレチン介在性のアミロイドーシスを治療または予防するための、あるいはトランスサイレチン介在性のアミロイドーシスの発症を遅らせるための、請求項1～16のいずれか1項に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項 2 1】

対象においてトランスサイレチン介在性のアミロイドーシスを診断するインビトロの方法であって、前記対象に由来する生体試料を有効量の請求項1～16のいずれか1項に記載の抗体と接触させることを含む、方法。

【請求項 2 2】

前記生体試料および/または前記対照試料が、血液、血清、血漿、または固形組織である、請求項21に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記固形組織が、心臓、末梢神経系、自律神経系、腎臓、眼球、または消化管由来である、請求項22に記載の方法。