

【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 6 C 1 V h 配列 (配列番号 1) とマウスモデル配列 (2 O T U _ _ B . p r o ; 配列番号 2)、ヒトアクセプター配列 (A D X 6 5 6 5 0 ; 配列番号 3)、ならびに H u 6 C 1 V H v 1、H u 6 C 1 V H v 1 b、H u 6 C 1 V H v 2、H u 6 C 1 V H v 2 b、H u 6 C 1 V H v 3、および H u 6 C 1 V H v 3 b 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。K a b a t によって定義される C D R 領域には影が付けてある。カノニカル残基、バーニヤ残基、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。バーニヤ / C D R 土台残基の例としては、

表 7 中の K a b a t 残基 2、49、69、71、75、78、および 94 が挙げられる。
カノニカル / C D R 相互作用残基の例としては、表 7 中の K a b a t 残基 24、48、お
よび 73 が挙げられる。界面 / パッキング (V H + V L) 残基の例としては、表 7 中の K
a b a t 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】

	10	20	30	40				
m6C1VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS	CAAS	GF	TF	SNYYMS	WVRQT	40	
2OTU_B.pro	QVQLQESGGGLVQPGGSLKLS	CAAS	GF	TF	RDYYMY	WVRQT	40	
ADX65650	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS	GF	TF	SSYEMN	WVRQA	40	
Hu6C1VHv1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS	GF	TF	SNYYMS	WVRQA	40	
Hu6C1VHv1b	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS	GF	TF	SNYYMS	WVRQA	40	
Hu6C1VHv2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS	GF	TF	SNYYMS	WVRQA	40	
Hu6C1VHv2b	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS	GF	TF	SNYYMS	WVRQA	40	
Hu6C1VHv3	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS	CAAS	GF	TF	SNYYMS	WVRQA	40	
Hu6C1VHv3b	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS	CAAS	GF	TF	SNYYMS	WVRQA	40	
	50	60	70	80				
m6C1VH	PEKRLIEWAV	YISIDGNNIYHPDSVKGR	FT	ISRDNAKNTLY			80	
2OTU_B.pro	PEKRLIEWAF	ISNGGGSTIYYPDTVKGR	FT	ISRDNAKNTLY			80	
ADX65650	PGKGLEWVS	YISSSGSTIYYADSVKGR	FT	ISRDNAKNSLY			80	
6C1VHv1	PGKGLEWVS	YISIDGNNIYHPDSVKGR	FT	ISRDNAKNTLY			80	
Hu6C1VHv1b	PGKGLEWAV	YISIDGNNIYHPDSVKGR	FT	ISRDNAKNTLY			80	
Hu6C1VHv2	PGKGLEWVS	YISIDGNNIYHPDSVKGR	FT	ISRDNAKSTLY			80	
Hu6C1VHv2b	PGKGLEWAV	YISIDGNNIYHPDSVKGR	FT	ISRDNAKSTLY			80	
Hu6C1VHv3	PGKRLIEWVS	YISIDGNNIYHPDSVKGR	FT	ISRDNAKNTLY			80	
Hu6C1VHv3b	PGKRLIEWAV	YISIDGNNIYHPDSVKGR	FT	ISRDNAKNTLY			80	
	90	100	110					
m6C1VH	LQMSLKS	EDTAMYYCAR	DS	DYGYFDV	WG	TGTTVTVSS	118	
2OTU_B.pro	LQMSRLK	SED	TAMYYCAR	CR	GYVWFAY	WGQGT	TVTVSS	118
ADX65650	LQMNSL	RAEDTAVYYCAR	DL	SGSYGYG	WGQGT	LVTVSS	118	
Hu6C1VHv1	LQMNSL	RAEDTAVYYCAR	DS	DYGYFDV	WGQGT	LVTVSS	118	
Hu6C1VHv1b	LQMNSL	RAEDTAVYYCAR	DS	DYGYFDV	WGQGT	LVTVSS	118	
Hu6C1VHv2	LQMS	SLRAEDTAVYYCAR	DS	DYGYFDV	WGQGT	LVTVSS	118	
Hu6C1VHv2b	LQMS	SLRAEDTAVYYCAR	DS	DYGYFDV	WGQGT	LVTVSS	118	
Hu6C1VHv3	LQMNSL	KAEDTAMYYCAR	DS	DYGYFDV	WGQGT	LVTVSS	118	
Hu6C1VHv3b	LQMNSL	KAEDTAMYYCAR	DS	DYGYFDV	WGQGT	LVTVSS	118	

(配列番号 1)

(配列番号 2)

(配列番号 3)

(配列番号 4)

(配列番号 5)

(配列番号 6)

(配列番号 7)

(配列番号 8)

(配列番号 9)

(配列番号 1)
(配列番号 2)
(配列番号 3)
(配列番号 4)
(配列番号 5)
(配列番号 6)
(配列番号 7)
(配列番号 8)
(配列番号 9)

【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】

	10	20	30	40																																				
m6C1VL	DV	L	M	T	Q	T	P	L	S	L	P	V	S	L	G	D	Q	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	N	G	N	T	Y	L	E	W	40
3EYS_L St.pro	DV	L	M	T	Q	T	P	L	S	L	P	V	S	L	G	D	Q	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	N	G	N	T	Y	L	E	W	40
ABI74084	DIV	M	T	Q	T	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	D	W	40	
Hu6C1VLv1	DV	V	M	T	Q	T	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	N	G	N	T	Y	L	E	W	40
Hu6C1VLv2	DIV	M	T	Q	T	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	N	G	N	T	Y	L	E	W	40	
	50	60	70	80																																				
m6C1VL	Y	L	Q	R	G	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	K	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	I	L	K	I	80	
3EYS_L St.pro	Y	L	Q	K	P	G	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	80
ABI74084	Y	L	Q	K	P	G	S	P	Q	L	L	I	Y	L	G	S	N	R	A	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	80
Hu6C1VLv1	Y	L	Q	K	P	G	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	K	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	80
Hu6C1VLv2	Y	L	Q	K	P	G	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	K	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	80
	90	100	110																																					
m6C1VL	S	R	V	E	A	E	D	L	G	V	Y	Y	C	F	Q	G	S	H	V	P	L	T	F	G	G	T	K	L	E	L	K	112	(配列番号13)							
3EYS_L St.pro	S	R	V	E	A	E	D	L	G	V	Y	Y	C	F	Q	G	S	H	V	P	L	T	F	G	A	G	T	K	L	E	L	K	112	(配列番号14)						
ABI74084	S	R	V	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	M	Q	G	L	Q	T	P	L	T	F	G	G	T	K	V	E	I	K	112	(配列番号15)							
Hu6C1VLv1	S	R	V	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	F	Q	G	S	H	V	P	L	T	F	G	G	T	K	V	E	I	K	112	(配列番号16)							
Hu6C1VLv2	S	R	V	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	F	Q	G	S	H	V	P	L	T	F	G	G	T	K	V	E	I	K	112	(配列番号17)							

【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 13 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 10 ~ 12 の 3 つの K a b a t 重鎖 C D R とそれぞれ配列番号 18 ~ 20 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 K a b a t - C h o t h i a C D R - H 1 複合体（配列番号 63）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 I g 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 I g G 2 アイソタイプまたはヒト I g 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 90 % 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 16 ~ 17 のいずれか 1 つと少なくとも 90 % 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 19 位が K によって占められており、H 44 位が R によって占められており、H 49 位が A によって占められており、H 77 位が T によって占められており、H 83 位が K によって占められており、H 89 位が M によって占められており、L 45 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 98 % 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 16 ~ 17 のいずれか 1 つと少なくとも 98 % 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 16 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 17 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 16 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 17 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 16 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 17 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 16 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 17 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 16 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 17 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 16 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 17 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 ~ 10 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、F a b フラグメント、または F a b ' 2 フラグメントである、請求項 11 に記載の抗体。

【請求項 13】

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 14】

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 15】

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 16】

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 17】

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 18】

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 19】

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 20】

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 21】

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 22】

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 23】

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。