

【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21年9月10日 (2009.9.10)

【公表番号】特表2008-539726(P2008-539726A)

【公表日】平成20年11月20日 (2008.11.20)

【年通号数】公開・登録公報2008-046

【出願番号】特願2008-510083(P2008-510083)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (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)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 14/51 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 5/18 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 5/16 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 14/51

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 5/18

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/14
A 6 1 P 5/16
G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成21年7月21日(2009.7.21)

【手続補正 1】

【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】

抗体Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23、およびAb-24のうちの少なくとも1つと、スクレロスチンとの結合を交差阻止するスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2】

抗体Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23、およびAb-24のうちの少なくとも1つにより、スクレロスチンとの結合が交差阻止されるスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 3】

前記スクレロスチン結合性作用物質が交差阻止する、または交差阻止される能力が、BiacoreアッセイまたはELISAアッセイで検出される、請求項1または2に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 4】

哺乳動物の骨形成、骨密度(bone mineral density)、骨塩量、骨量、骨質、および骨強度のうちの少なくとも1つを増大させることができ、および/または細胞に基づく石灰化アッセイでスクレロスチンの抑制作用を阻止することができる、請求項1または2に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 5】

T20.6エピトープ、または「T20.6誘導体1(シスチンノット+アーム4本)」エピトープに結合するスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 6】

配列番号39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、78、79、80、81、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、351、352、353、358、359、および360から選択されるCDRと少なくとも75%の同一性を有する少なくとも1つのCDR配列を含むスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 7】

前記CDRのうちの少なくとも2つを含む、請求項6に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 8】

前記CDRのうちの少なくとも6つを含む、請求項6に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 9】

前記同一性が85%である、請求項6に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 10】

- a) 配列番号39、40、および41のCDR配列、
- b) 配列番号42、43、および44のCDR配列、
- c) 配列番号45、46、および47のCDR配列、
- d) 配列番号48、49、および50のCDR配列、
- e) 配列番号51、52、および53のCDR配列、
- f) 配列番号54、55、および56のCDR配列、
- g) 配列番号57、58、および59のCDR配列、
- h) 配列番号60、61、および62のCDR配列、
- i) 配列番号275、276、および277のCDR配列、
- j) 配列番号287、288、および289のCDR配列、
- k) 配列番号278、279、および280のCDR配列、
- l) 配列番号290、291、および292のCDR配列、
- m) 配列番号78、79、および80のCDR配列、
- n) 配列番号245、246、および247のCDR配列、
- o) 配列番号81、99、および100のCDR配列、
- p) 配列番号248、249、および250のCDR配列、
- q) 配列番号101、102、および103のCDR配列、
- r) 配列番号251、252、および253のCDR配列、
- s) 配列番号104、105、および106のCDR配列、
- t) 配列番号254、255、および256のCDR配列、
- u) 配列番号107、108、および109のCDR配列、
- v) 配列番号257、258、および259のCDR配列、
- w) 配列番号110、111、および112のCDR配列、
- x) 配列番号260、261、および262のCDR配列、
- y) 配列番号281、282、および283のCDR配列、
- z) 配列番号293、294、および295のCDR配列、
- aa) 配列番号113、114、および115のCDR配列、
- bb) 配列番号263、264、および265のCDR配列、
- cc) 配列番号284、285、および286のCDR配列、
- dd) 配列番号296、297、および298のCDR配列、
- ee) 配列番号116、237、および238のCDR配列、
- ff) 配列番号266、267、および268のCDR配列、
- gg) 配列番号239、240、および241のCDR配列、
- hh) 配列番号269、270、および271のCDR配列、
- ii) 配列番号272、273、および274のCDR配列、
- jj) 配列番号242、243、および244のCDR配列、
- kk) 配列番号351、352、および353のCDR配列、または
- ll) 配列番号358、359、および360のCDR配列

を含む、請求項6に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 11】

- a) 配列番号54、55、および56のCDR配列ならびに配列番号51、52、および53のCDR配列、
- b) 配列番号60、61、および62のCDR配列ならびに配列番号57、58、および59のCDR配列、

c) 配列番号48、49、および50のCDR配列ならびに配列番号45、46、および47のCDR配列、
d) 配列番号42、43、および44のCDR配列ならびに配列番号39、40、および41のCDR配列、
e) 配列番号275、276、および277のCDR配列ならびに配列番号287、288、および289のCDR配列、
f) 配列番号278、279、および280のCDR配列ならびに配列番号290、291、および292のCDR配列、
g) 配列番号78、79、および80のCDR配列ならびに配列番号245、246、および247のCDR配列、
h) 配列番号81、99、および100のCDR配列ならびに配列番号248、249、および250のCDR配列、
i) 配列番号101、102、および103のCDR配列ならびに配列番号251、252、および253のCDR配列、
j) 配列番号104、105、および106のCDR配列ならびに配列番号254、255、および256のCDR配列、
k) 配列番号107、108、および109のCDR配列ならびに配列番号257、258、および259のCDR配列、
l) 配列番号110、111、および112のCDR配列ならびに配列番号260、261、および262のCDR配列、
m) 配列番号281、282、および283のCDR配列ならびに配列番号293、294、および295のCDR配列、
n) 配列番号113、114、および115のCDR配列ならびに配列番号263、264、および265のCDR配列、
o) 配列番号284、285、および286のCDR配列ならびに配列番号296、297、および298のCDR配列、
p) 配列番号116、237、および238のCDR配列ならびに配列番号266、267、および268のCDR配列、
q) 配列番号239、240、および241のCDR配列ならびに配列番号269、270、および271のCDR配列、
r) 配列番号242、243、および244のCDR配列ならびに配列番号272、273、および274のCDR配列、または
s) 配列番号351、352、および353のCDR配列ならびに配列番号358、359、および360のCDR配列
を含む、請求項6に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 2】

配列番号245、246、247、78、79、80、269、270、271、239、240、および241から選択されるCDRと少なくとも75%の同一性を有するCDR配列を少なくとも1つ含むスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 3】

CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3から選択されるCDRと少なくとも75%の同一性を有するCDR配列を少なくとも1つ含むスクレロスチン結合性作用物質であって、CDR-H1が配列番号245または配列番号269で示される配列を有し、CDR-H2が配列番号246または配列番号270で示される配列を有し、CDR-H3が配列番号247または配列番号271で示される配列を有し、CDR-L1が配列番号78または配列番号239で示される配列を有し、CDR-L2が配列番号79または配列番号240で示される配列を有し、CDR-L3が配列番号80または配列番号241で示される配列を有するスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 4】

3種のCDR、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、

(a) CDR-H1が配列番号245であり、CDR-H2が配列番号246であり、CDR-H3が配列番号247であるか、または

(b) CDR-H1が配列番号269であり、CDR-H2が配列番号270であり、CDR-H3が配列番号271で

ある、請求項13に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 5】

3種のCDR、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み、

(a)CDRL1が配列番号78であり、CDR-L2が配列番号79であり、CDR-L3が配列番号80であるか、または

(b)CDRL1が配列番号239であり、CDR-L2が配列番号240であり、CDR-L3が配列番号241である、請求項13に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 6】

CDR-H1が配列番号245であり、CDR-H2が配列番号246であり、CDR-H3が配列番号247であり、CDR-L1が配列番号78であり、CDR-L2が配列番号79であり、CDR-L3が配列番号80である、請求項13に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 7】

CDR-H1が配列番号269であり、CDR-H2が配列番号270であり、CDR-H3が配列番号271であり、CDR-L1が配列番号239であり、CDR-L2が配列番号240であり、CDR-L3が配列番号241である、請求項13に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 8】

抗体である、請求項1から17のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 1 9】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項18に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2 0】

前記抗体がキメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体である、請求項18または19に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2 1】

前記抗体が抗体断片を含む、請求項18に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2 2】

前記抗体がF(ab')₂、Fab、Fab'、Fv、FcまたはFd断片を含む、請求項18に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2 3】

配列番号378、配列番号327、または配列番号366で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含む重鎖を含む、請求項18に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2 4】

(a)配列番号332、(b)配列番号376、(c)配列番号314、または(d)配列番号364で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含む軽鎖を含む、請求項18に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2 5】

重鎖と軽鎖をどちらも備え、

(a)重鎖が、配列番号378で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含み、軽鎖が、配列番号376で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含むか、または

(b)重鎖が、配列番号327で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含み、軽鎖が、配列番号314で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含むか、または

(c)重鎖が、配列番号366で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含み、軽鎖が、配列番号364で示される配列と少なくとも85%の同一性を有するポリペプチドを含む、請求項18に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 2 6】

軽鎖および/または重鎖の定常領域を備える、請求項12から25のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 27】

IgG4またはIgG2定常領域を備える、請求項26に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 28】

それぞれ配列番号245、246、および247と少なくとも75%同一であるCDRのH1、H2、およびH3を含み、配列番号137、145もしくは392で示される配列を有するポリペプチドまたはその変異体を含む重鎖と、それぞれ配列番号78、79、および80と少なくとも75%同一であるCDRのL1、L2、およびL3を含み、配列番号133もしくは141で示される配列を有するポリペプチドまたはその変異体を含む軽鎖とを含むスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 29】

それぞれ配列番号269、270、および271と少なくとも75%同一であるCDRのH1、H2、およびH3を含み、配列番号331、335、345もしくは396で示される配列またはその変異体を有するポリペプチドを含む重鎖、およびそれぞれ配列番号239、240、および241と少なくとも75%同一であるCDRのL1、L2、およびL3を含み、配列番号334もしくは配列番号341で示される配列またはその変異体を有するポリペプチドを含む軽鎖を含むスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 30】

- (a) 配列番号137で示される配列を有するポリペプチドを含む重鎖、および配列番号133で示される配列を有するポリペプチドを含む軽鎖、
- (b) 配列番号145または392で示される配列を有するポリペプチドを含む重鎖、および配列番号141で示される配列を有するポリペプチドを含む軽鎖、
- (c) 配列番号335で示される配列を有するポリペプチドを含む重鎖、および配列番号334で示される配列を有するポリペプチドを含む軽鎖、
- (d) 配列番号331で示される配列を有するポリペプチドを含む重鎖、および配列番号341で示される配列を有するポリペプチドを含む軽鎖、または、
- (e) 配列番号345または396で示される配列を有するポリペプチドを含む重鎖、および配列番号341で示される配列を有するポリペプチドを含む軽鎖を含むスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 31】

1種または複数のエフェクター分子またはリポーター分子が結合している、請求項12から30のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質。

【請求項 32】

請求項12から30のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質をコードしている単離されたポリヌクレオチド配列。

【請求項 33】

請求項32に記載の1種または複数のポリヌクレオチド配列を含むクローニングベクターまたは発現ベクター。

【請求項 34】

配列番号134、136、138、140、142、144、146、148、308、310、312、342、344、346、348、349、365、367、373、375、および379で示される少なくとも1つの配列を含む、請求項33に記載のベクター。

【請求項 35】

請求項33または請求項34に記載の1種または複数のクローニングベクターまたは発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 36】

請求項12から30のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質を産生するための方法であって、請求項35に記載の宿主細胞を培養すること、およびスクレロスチン結合性作用物質を単離することを含む方法。

【請求項 37】

薬学的に許容できる賦形剤、希釈剤、または担体のうちの1つまたは複数と共に、請求項1から31のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質を含む医薬組成物。

【請求項 38】

スクレロスチンによって媒介される、またはスクレロスチンレベルの上昇に伴う病的障害の治療または予防において使用するための、請求項12から31のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質または請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

哺乳動物の骨形成、骨塩量、骨量、骨密度 (bone mineral density)、骨質、および骨強度のうちの少なくとも1つを増大させる方法、または哺乳動物への請求項37に記載の医薬組成物の投与を含む、哺乳動物の骨関連障害を治療するための方法。

【請求項 40】

骨関連障害が、軟骨無形成症、鎖骨頭蓋異骨症、内軟骨腫症、線維性骨異形成症、ゴーシェ病、低リン血症性くる病、マルファン症候群、多発性遺伝性外骨症、神経線維腫症、骨形成不全症、大理石骨病、骨斑紋症、硬化性病変、偽関節、化膿性骨髄炎、歯周病、抗てんかん薬誘発性骨量減少、原発性および二次性副甲状腺機能亢進症、家族性副甲状腺機能亢進症候群、無重力誘発性骨量減少、男性骨粗鬆症、閉経後骨量減少、骨関節炎、腎性骨栄養症、骨浸潤性障害、口腔骨量減少、顎骨壊死、若年性バジエット病、メロレオストーシス、代謝性骨疾患、肥満細胞症、鎌状赤血球貧血/鎌状赤血球症、臓器移植関連骨量減少、腎移植関連骨量減少、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、てんかん、若年性関節炎、サラセミア、ムコ多糖症、ファブリー病、ターナー症候群、ダウン症候群、クラインフェルター症候群、ハンセン病、ベルテス病、思春期特発性側弯症、乳児期発症多臓器性炎症性疾患、ウィンチェスター症候群、メンケス病、ウィルソン病、虚血性骨疾患(レッグ・カルベ・ベルテス病、局所性移動性骨粗鬆症など)、貧血状態、ステロイドによって引き起こされる状態、グルココルチコイド誘発性骨量減少、ヘパリン誘発性骨量減少、骨髄障害、壊血病、栄養不良、カルシウム欠乏、骨粗鬆症、骨減少症、アルコール症、慢性肝疾患、閉経後状態、慢性炎症性状態、関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性大腸炎、クローン病、希発月経、無月経、妊娠、真性糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺障害、副甲状腺障害、クッシング病、先端巨大症、性腺機能低下症、運動不足または非活動 (immobilization or disuse)、反射性交感神経性ジストロフィー、局所性骨粗鬆症、骨軟化症、関節置換に伴う骨量減少、HIVに伴う骨量減少、成長ホルモンの減少に伴う骨量減少、嚢胞性線維症に伴う骨量減少、化学療法に伴う骨量減少、腫瘍誘発性骨量減少、癌関連骨量減少、ホルモン遮断による骨量減少、多発性骨髄腫、薬物誘発性骨量減少、神経性食欲不振症、疾患に伴う顔面骨量減少、疾患に伴う頭蓋骨量減少、疾患に伴う顎骨量減少、疾患に伴う頭骨量減少、加齢に伴う骨量減少、加齢に伴う顔面骨量減少、加齢に伴う頭蓋骨量減少、加齢に伴う顎骨量減少、および加齢に伴う頭骨量減少、および宇宙旅行に伴う骨量減少のうちの少なくとも1つである、請求項39に記載の方法。

【請求項 41】

整形外科処置、歯科処置、インプラント手術、関節置換、骨移植、骨美容整形、および骨折治癒、癒着不能治癒、遷延癒合、顔の形成などの骨修復のうちの1つまたは複数を受けた哺乳動物の転帰を改善する方法であって、前記処置、置換、移植、手術、または修復の前に、間に、および/または後に前記哺乳動物に請求項37に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 42】

Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23、またはAb-24である抗体。

【請求項 43】

請求項1から31のいずれか一項に記載のスクレロスチン結合性作用物質を含む診断用キット。

【請求項 44】

配列番号39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、78、79、80、81、99、100、101、102、103、104、105、106

、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、351、352、353、358、359、および360のうちの少なくとも1つを含むポリペプチド。

【請求項 4 5】

Fc、PEG、アルブミン、およびトランスフェリンのうちの少なくとも1つとコンジュゲートした、請求項44に記載のポリペプチド。

【請求項 4 6】

配列番号245、246、および247を含む重鎖、ならびに配列番号78、79、および80を含む軽鎖を含み、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ より少ないまたは等しい解離定数で配列番号1のスクレロスチンに結合する、単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 4 7】

重鎖が配列番号378および軽鎖が配列番号376を含む、請求項46に記載の単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 4 8】

配列番号269、270、および271を含む重鎖と、配列番号239、240、および241を含む軽鎖を含み、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ より少ないまたは等しい解離定数で配列番号1のスクレロスチンに結合する、単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 4 9】

重鎖が配列番号366および軽鎖が配列番号364を含む、請求項48に記載の単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 5 0】

$1 \times 10^{-8} \text{M}$ より少ないまたは等しい解離定数で配列番号1のスクレロスチンに結合する、請求項46から49のいずれか一項に記載の単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 5 1】

配列番号145または配列番号392の重鎖および配列番号141の軽鎖を有する、単離された抗体。

【請求項 5 2】

配列番号345または配列番号396の重鎖および配列番号341の軽鎖を有する、単離された抗体。