

【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】令和2年8月13日(2020.8.13)

【公表番号】特表2019-530428(P2019-530428A)

【公表日】令和1年10月24日(2019.10.24)

【年通号数】公開・登録公報2019-043

【出願番号】特願2018-568300(P2018-568300)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 1 2 N	15/63	Z
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 0 1
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	27/02	
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月30日(2020.6.30)

【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】

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、抗体を含む医薬組成物であって、前記抗体は、トランスサイレチンを特異的に結合し、かつ前記抗体は、配列番号1の3つの重鎖CDRと配列番号9の3つの軽鎖CDRとを含み、例外的にL55位がCまたはSであり得、前記トランスサイレチン介在性のアミロイドーシスは、運動選手もしくは極端な有酸素運動を実施している他の者における心筋症または心肥大、脊柱管狭窄症、変形性関節症、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、加齢黄斑変性、および靭帯または腱障害のいずれかから選択される病態と関連する、医薬組成物。

【請求項2】

前記抗体は、の3つのKabat重鎖CDR（それぞれ配列番号6～8）と3つの軽鎖CDR（それぞれ配列番号14、15、および17）とを含み、例外的にL55位がCまたはSであり得る、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記抗体は、Kabat-Chothia CDR-H1複合体（配列番号52）を含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはベニヤ化（veneer ed）抗体である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記抗体は、ヒトIgG1アイソタイプを有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記抗体は、ヒトIgG2アイソタイプまたはヒトIgG4アイソタイプを有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記ヒト化抗体は、配列番号4または5に少なくとも90%同一の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12または13に少なくとも90%同一の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5に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記ヒト化抗体において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、H29位がFによって占められ、L55位がSによって占められ、かつL85位がVによって占められている、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記ヒト化抗体は、配列番号4または5に少なくとも98%同一のアミノ酸配列を有する成熟重鎖可変領域と配列番号12または13に少なくとも98%同一の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8または9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記ヒト化抗体の成熟重鎖可変領域は、配列番号4または5のアミノ酸配列を有し、前記ヒト化抗体の成熟軽鎖可変領域は、配列番号12または13のアミノ酸配列を有する、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記抗体は、インタクト抗体である、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記抗体は、結合フラグメントである、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

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\_3に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記ヒト化抗体の成熟軽鎖可変領域が軽鎖定常領域に融合されかつ前記ヒト化抗体の成熟重鎖可変領域が重鎖定常領域に融合される、請求項5 ~ 1\_2のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記重鎖定常領域が天然ヒト重鎖定常領域に比して F c 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1\_5に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記重鎖定常領域が I g G 1 アイソタイプのものである、請求項1\_5または1\_6に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記ヒト化抗体の成熟重鎖可変領域が C 末端リジンの有無を問わず配列番号 2\_3 の配列を有する重鎖定常領域に融合されかつ / または前記ヒト化抗体の成熟軽鎖可変領域が配列番号 2\_5 の配列を有する軽鎖定常領域に融合される、請求項1\_5に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

対象中の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 i n v i t r o の方法であって、前記対象由来の生体試料を有効量のトランスサイレチンに特異的に結合する抗体と接触させることを含み、前記抗体は、配列番号 1 の 3 つの重鎖 C D R と配列番号 9 の 3 つの軽鎖 C D R とを含み、例外的に L 5\_5 位が C または S であり得、前記トランスサイレチン介在性のアミロイドーシスは、運動選手もしくは極端な有酸素運動を実施している他の者における心筋症または心肥大、脊柱管狭窄症、変形性関節症、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、加齢黄斑変性、および靭帯または腱障害のいずれかから選択される病態と関連する、方法。

【請求項 2 0】

トランスサイレチンへの抗体の結合を検出することをさらに含み、結合した抗体の存在が、前記対象がトランスサイレチン介在性のアミロイドーシスを有することを示す、請求項1\_9に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記生体試料への前記抗体の結合を対照試料への前記抗体の結合と比較することをさらに含み、それにより前記対照試料に比して前記生体試料への前記抗体の増大した結合が、前記対象がトランスサイレチン介在性のアミロイドーシスを有することを示す、請求項1\_9または2\_0に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記生体試料と前記対照試料が同じ組織起源の細胞を含む、請求項2\_1に記載の方法。

【請求項 2 3】

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1\_9 ~ 2\_2のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 2 4】

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2\_3に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記トランスサイレチン介在性のアミロイドーシスが前記対象の心臓、末梢神経系、自律神経系、腎臓、眼球、または消化管でのアミロイド蓄積と関連する、請求項1\_9 ~ 2\_4のいずれか1項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0061】**

配列番号25は、N末端アルギニンを有する例示的軽鎖定常領域のアミノ酸配列を表す。

**【手続補正3】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0062】**

配列番号26は、N末端アルギニンを有さない例示的軽鎖定常領域のアミノ酸配列を表す。

**【手続補正4】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0076】**

配列番号40は、N末端アルギニンを有する例示的軽鎖定常領域をコードする核酸配列を表す。

**【手続補正5】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0077】**

配列番号41は、N末端アルギニンを有さない例示的軽鎖定常領域をコードする核酸配列を表す。

**【手続補正6】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0086】**

配列番号50は、ヒト化5A1抗体の軽鎖可変領域バージョン1(Hu5A1VLv1)をコードする核酸配列を表す。

**【手続補正7】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0087

【補正方法】変更

【補正の内容】

**【0087】**

配列番号51は、ヒト化5A1抗体の軽鎖可変領域バージョン2(Hu5A1VLv2)をコードする核酸配列を表す。