

【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 3 年 5 月 13 日 (2021.5.13)

【公開番号】特開 2020-127430 (P2020-127430A)

【公開日】令和 2 年 8 月 27 日 (2020.8.27)

【年通号数】公開・登録公報 2020-034

【出願番号】特願 2020-85618 (P2020-85618)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

C 1 2 N 5/10 (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 0 7 K 16/22 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 9/50 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 1 2 N 5/071

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 0 7 K 16/22

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	3/00	
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 N	9/50	

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月31日(2021.3.31)

【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】

pH感受性ミオスタチン阻害剤を含む医薬組成物を製造する方法であって、
前記方法は、

(i) 成熟ミオスタチンおよび/またはトランスホーミング増殖因子ベータファミリーの別のメンバーと比較してプロ/潜在型ミオスタチンに特異的に結合し、かつ、7.0から7.4の範囲にある中性または生理学的pHと比較して5.5から6.5の範囲にある酸性pHにおいて減少した親和性でプロ/潜在型ミオスタチンに結合する抗体またはその抗原結合断片を選択するステップ、ここで、前記抗体またはその抗原結合断片は、成熟ミオスタチンの活性化を阻害する；

(ii) 前記抗体またはその抗原結合断片を、少なくとも1つの賦形剤をさらに含む医薬組成物に製剤化するステップを含む方法。

【請求項 2】

請求項1に記載の方法であって、
前記選択するステップは、

(I) 成熟ミオスタチンおよび/またはトランスホーミング増殖因子ベータファミリーの別のメンバーと比較したプロ/潜在型ミオスタチンへの特異的な結合について抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングするステップ；

(II) 中性または生理学的pHと比較した酸性pHにおける減少した親和性でのプロ/潜在型ミオスタチンへの結合について抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングするステップ；および

(III) ミオスタチンシグナル伝達の阻害についてプロ/潜在型ミオスタチンに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングするステップを含み、

ここで、前記方法は、前記抗体またはその抗原結合断片を少なくとも1つのアミノ酸欠失、付加または置換によって改変するステップをさらに含んでもよい、方法。

【請求項 3】

請求項1に記載の方法であって、
前記選択するステップは、

(I) 成熟ミオスタチンおよび/またはトランスホーミング増殖因子ベータファミリーの別のメンバーと比較してプロ/潜在型ミオスタチンに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を準備するステップ；

(II) 中性または生理学的pHと比較して酸性pHにおいてプロ/潜在型ミオスタチンに対して減少した親和性を有するように前記抗体またはその抗原結合断片を操作する

ステップ；および

(I I I) ミオスタチンシグナル伝達の阻害について抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングするステップ

を含む、

方法。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の方法であって、

前記抗体またはその抗原結合断片を少なくとも 1 つのアミノ酸欠失、付加または置換によって改変するステップを含む、

方法。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

前記抗体またはその抗原結合断片は、完全ヒト抗体またはヒト化抗体である、

方法。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

前記抗体またはその抗原結合断片は、ダイアボディ (d i a b o d y)、F a b 断片、F (a b ') 2 断片または F v 断片である、

方法。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

前記抗体またはその抗原結合断片は、ヒト生殖系列配列を有する 1 つまたは複数のフレームワーク領域を含む、

方法。

【請求項 8】

請求項 1 または請求項 4 から 7 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

抗体またはその抗原結合断片を改変するステップは、抗体またはその抗原結合断片をヒト化することを含む、

方法。

【請求項 9】

請求項 1 または請求項 4 から 8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

抗体またはその抗原結合断片を改変するステップは、抗体またはその抗原結合断片の F c 部分を改変するステップを含み、

ここで、前記 F c 部分は中性または生理学的 p H において新生児 F c 受容体 (F c R n) に結合する、

方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法であって、

前記改変された F c 部分は、同一の改変を有しない対応する F c 部分と比較して、高い親和性で F c R n に結合する、

方法。

【請求項 11】

請求項 9 または 10 に記載の方法であって、

前記改変された F c 部分は、同一の改変を有しない対応する F c 部分と比較して、中性または生理学的 p H において高い親和性で F c R n に結合する、

方法。

【請求項 12】

請求項 9 から 11 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

前記改変された F c 部分を含む抗体またはその抗原結合断片は、同一の改変を有しない F c 部分を含む対応する抗体またはその抗原結合断片と比較して、増加した半減期を有す

る、
方法。

【請求項 13】

請求項 1 または請求項 4 から 12 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片はステップ (i) から (iii) のいずれかの後に改変される、
方法。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、IgG、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgM および IgE から選択される重鎖定常ドメインを含む、
方法。

【請求項 15】

請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、成熟ミオスタチンおよび / またはトランスホーミング増殖因子ベータファミリーの別のメンバーよりも、少なくとも 2 倍、5 倍、10 倍、50 倍、100 倍、200 倍、500 倍、または 1000 倍高い親和性でプロ / 潜在型ミオスタチンに結合する、
方法。

【請求項 16】

請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、スweeping抗体 (sweeping antibody) またはその抗原結合断片である、
方法。

【請求項 17】

請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記中性または生理学的 pH は約 7.4 である、
方法。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、5.5 から 6.5 の範囲にある pH で、約 7.4 の pH におけるよりも少なくとも 2 倍、10 倍、50 倍、100 倍、500 倍、1000 倍、5000 倍、または 10000 倍大きい平衡解離定数 (Kd) で、プロ / 潜在型ミオスタチンに結合する、
方法。

【請求項 19】

請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、
ミオスタチンプロドメインの切断を阻害すること；
プロ / 潜在型ミオスタチンからの成熟ミオスタチン増殖因子の放出を阻害すること；および / または
プロ / 潜在型ミオスタチンから成熟ミオスタチンへの活性化を阻害すること
によって、ミオスタチンシグナル伝達を阻害する、
方法。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の方法であって、
前記切断、放出、および / または活性化は、ミオスタチンプロドメインの残基 Arg 75 と Asp 76 との間の BMP / トロイドプロテアーゼを介した切断を含む、
方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 9 に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、BMP / トロイドプロテアーゼによるプロ / 潜在型ミオスタチンから成熟ミオスタチンへのタンパク質分解を介した活性化を阻害する、
方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、1 μ M 未満の IC 5 0 でタンパク質分解を介した活性化を阻害する、
方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 から 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
ミオスタチンシグナル伝達の阻害について抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングするステップは、前記抗体またはその抗体結合断片と、プロ / 潜在型ミオスタチンおよび BMP / トロイドプロテアーゼとを接触させること、および前記抗体またはその抗体結合断片が BMP / トロイドプロテアーゼによるプロ / 潜在型ミオスタチンの切断を遮断することを確認することを含む、
方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の方法であって、
BMP / トロイドプロテアーゼはフューリン、骨形成タンパク質 - 1 (BMP - 1)、哺乳類トロイドタンパク質 (m T L D)、哺乳類トロイド様 1 (m T L L 1)、または哺乳類トロイド様 2 (m T L L 2) である、
方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片を、少なくとも 1 つの賦形剤をさらに含む医薬組成物に製剤化するステップをさらに含む、
方法。

【請求項 2 6】

プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合し、結合後にミオスタチンシグナル伝達を阻害する抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングする方法であって、前記方法は、
(i) 抗体またはその抗原結合断片のパネルを準備するステップ；
(i i) 成熟ミオスタチンおよび / またはトランスホーミング増殖因子ベータファミリーの別のメンバーと比較してプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングするステップ；および
(i i i) ミオスタチンシグナル伝達の阻害についてプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をスクリーニングするステップ
を含み、ここで、前記方法は、前記抗体またはその抗原結合断片を少なくとも 1 つのアミノ酸欠失、付加または置換によって改変するステップをさらに含み、
前記改変は、前記抗体またはその抗原結合断片の F c 部分の改変を含んでよく、前記 F c 部分は中性または生理学的 pH において新生児 F c 受容体 (F c R n) に結合する、
方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 に記載の方法であって、
前記改変された F c 部分は、同一の改変を有しない対応する F c 部分と比較して、高い親和性で F c R n に結合する、
方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 6 または 2 7 に記載の方法であって、

前記改変された F c 部分は、同一の改変を有しない対応する F c 部分と比較して、中性または生理学的 p H において高い親和性で F c R n に結合する、
方法。

【請求項 29】

請求項 26 から 28 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記改変された F c 部分を含む抗体またはその抗原結合断片は、同一の改変を有しない F c 部分を含む対応する抗体またはその抗原結合断片と比較して、増加した半減期を有する、
方法。

【請求項 30】

請求項 26 から 29 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片はステップ (i i) または (i i i) の後に改変される、
方法。

【請求項 31】

請求項 26 から 30 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
前記抗体またはその抗原結合断片を、少なくとも 1 つの賦形剤をさらに含む医薬組成物に製剤化するステップをさらに含む、
方法。

【請求項 32】

中性または生理学的 p H と比較して酸性 p H において減少した親和性でプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合し、結合後にミオスタチンシグナル伝達を阻害する抗体またはその抗原結合断片であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、請求項 1 から 25 のいずれか 1 項に記載の方法によって同定される、
抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 33】

プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合し、結合後にミオスタチンシグナル伝達を阻害する抗体またはその抗原結合断片であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、請求項 26 から 31 のいずれか 1 項に記載の方法によって同定される、
抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 34】

請求項 32 または 33 に記載の抗体またはその抗原結合断片、および少なくとも 1 つの賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 35】

筋ジストロフィー、ミオパチーまたは代謝障害の治療又は予防に使用するための、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

医薬組成物の製造における、請求項 32 または 33 に記載の抗体またはその抗原結合断片の使用。