

【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3部門第2区分
 【発行日】令和7年1月30日(2025.1.30)

【国際公開番号】WO2022/159875
 【公表番号】特表2024-505195(P2024-505195A)
 【公表日】令和6年2月5日(2024.2.5)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-022
 【出願番号】特願2023-544526(P2023-544526)
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 1 6 / 2 2 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 9 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)
 C 1 2 N 1 5 / 0 9 (2 0 0 6 . 0 1)

【F I】

C 0 7 K 1 6 / 2 2 Z N A
 A 6 1 P 9 / 1 2
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 N
 C 1 2 N 1 5 / 0 9 Z

20

【手続補正書】

【提出日】令和7年1月22日(2025.1.22)

【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】

ヒト血小板由来成長因子サブユニットB(PDGF-B)に特異的に結合する単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片であって、前記抗体又は抗原結合断片が

30

(a) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1.84 pM未満の結合解離平衡定数(K_D)で、 37°C でヒトPDGF-サブユニットBホモ二量体(PDGF-BB)に結合すること、

(b) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1.36 pM未満の K_D で、 37°C でヒトPDGF-BBに結合すること、

(c) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1155分以上の $t_{1/2}$ で、 37°C でヒトPDGF-BBに結合すること、

(d) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約2.79 pM未満の K_D で、 25°C でヒトPDGF-BBに結合すること、

40

(e) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1155分以上の $t_{1/2}$ で、 25°C でヒトPDGF-BBに結合すること、

(f) 25°C での競合ELISAアッセイで測定されたとき、約1.9 nM未満の IC_{50} で、ヒトPDGF-BBに対してPDGF-B活性化を阻害すること、

(g) 25°C での競合ELISAアッセイで測定されたとき、約8.8 nM未満の IC_{50} で、ヒトPDGF-サブユニットA及びサブユニットBヘテロ二量体(PDGF-AB)に対してPDGF-B活性化を阻害すること、並びに

(h) ヒトPDGF-BBと、ヒトPDGFR- α 、PDGFR- β 、及びPDGFR- γ のうちの一つ以上との間の相互作用を遮断すること、からなる群から選択され

50

る1つ以上の特性を示す、単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片。

【請求項2】

ヒトPDGF-Bに特異的に結合する単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片であって、前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号2及び22からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの重鎖相補性決定領域(CDR)(HC DR1、HC DR2、及びHC DR3)と、配列番号10及び30からなる群から選択される軽鎖可変領域(LCVR)配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの軽鎖CDR(LC DR1、LC DR2、及びLC DR3)と、を含む、単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

【請求項3】

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号2又は配列番号22の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHCVRを含む、請求項1又は2に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

【請求項4】

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号10又は配列番号30の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むLCVRを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

【請求項5】

前記抗体又は抗原結合断片が、(a)配列番号2及び22からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHCVRと、(b)配列番号10及び30からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLCVRと、を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

【請求項6】

前記抗体又は抗原結合断片が、
 (a)配列番号4及び24からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHC DR1ドメイン、
 (b)配列番号6及び26からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHC DR2ドメイン、
 (c)配列番号8及び28からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHC DR3ドメイン、
 (d)配列番号12及び32からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLC DR1ドメイン、
 (e)配列番号14及び34からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLC DR2ドメイン、並びに/又は
 (f)配列番号16及び36からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLC DR3ドメイン、を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

【請求項7】

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号2/10及び22/30からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又は抗原結合断片。

【請求項8】

前記抗体又は抗原結合断片が、
 (i)配列番号20に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、及び配列番号18に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン、並びに/又は
 (ii)配列番号40に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、及び配列番号38に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン、を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又は抗原結合断片。

【請求項9】

前記抗原結合断片が、Fab断片、F(ab')₂断片、Fd断片、Fv断片、単鎖F

10

20

30

40

50

v (s c F v) 分子、又は d A b 断片である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗原結合断片。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と同じヒト P D G F - B 上のエピトープに結合する、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と、ヒト P D G F - B への結合を競合する、単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片を作製するための方法であって、

(i) 前記抗体又は断片の軽免疫グロブリン鎖及び前記抗体又は断片の重免疫グロブリン鎖をコードする 1 つ以上のポリヌクレオチドを宿主細胞に導入することと、

(i i) 前記ポリヌクレオチドの発現に有利な条件下で、前記宿主細胞を成長培地中で培養することと、

(i i i) 任意選択的に、前記宿主細胞及び / 又は前記宿主細胞が成長している培地から前記抗体又は断片を単離することと、を含む、方法。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の方法によって産生される、抗体又は抗原結合断片。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 11 及び 13 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片を含む、注射デバイス又は容器。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 11 及び 13 のいずれか一項に記載のヒト P D G F - B に結合する単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、任意選択的に、1 つ以上の追加の治療剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 16】

前記 1 つ以上の追加の治療剤が、鉄サプリメントを含む、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

肺動脈高血圧症 (P A H) の予防又は治療を必要とする患者において肺動脈高血圧症 (P A H) を予防又は治療するための、請求項 1 ~ 11 及び 13 のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片を含む組成物、又は請求項 15 ~ 16 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、皮下、静脈内、真皮内、経口、又は筋肉内に投与されることを特徴とする、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 P A H が、対象の肺動脈の肥厚、前記対象の一回拍出量の減少、前記対象の右心室心拍出量の減少、及び前記対象の生存時間の減少からなる群から選択される状態を生じさせ、

前記組成物の投与が、前記状態を治療するか、又は前記状態のうちの 1 つ以上の症状の重症度を低減する、請求項 17 又は 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

P A H を有する患者の治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 及び 13 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む組成物。

【請求項 21】

P A H の治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 及び 13 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の抗体又はその抗原結合断片を含む、組成物。

【請求項 22】

10

20

30

40

50

PAHを有する患者を治療するための医薬の製造における、請求項1～11及び13のいずれか一項に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

他の実施形態は、後述の発明を実施するための形態の精査から明らかとなるであろう。本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

ヒト血小板由来成長因子サブユニットB (PDGF-B) に特異的に結合する単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片であって、前記抗体又は抗原結合断片が

(a) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1.84 pM未満の結合解離平衡定数 (K_D) で、37 でヒトPDGF-サブユニットBホモ二量体 (PDGF-BB) に結合すること、

(b) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1.36 pM未満の K_D で、37 でヒトPDGF-BBに結合すること、

(c) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1155分以上の $t_{1/2}$ で、37 でヒトPDGF-BBに結合すること、

(d) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約2.79 pM未満の K_D で、25 でヒトPDGF-BBに結合すること、

(e) 表面プラズモン共鳴によって測定されたとき、約1155分以上の $t_{1/2}$ で、25 でヒトPDGF-BBに結合すること、

(f) 25 での競合ELISAアッセイで測定されたとき、約1.9 nM未満の IC_{50} で、ヒトPDGF-BBに対してPDGF-B活性化を阻害すること、

(g) 25 での競合ELISAアッセイで測定されたとき、約8.8 nM未満の IC_{50} で、ヒトPDGF-サブユニットA及びサブユニットBヘテロ二量体 (PDGF-AB) に対してPDGF-B活性化を阻害すること、並びに

(h) ヒトPDGF-BBと、ヒトPDGFR- 、PDGFR- 、及びPDGFR- のうちの1つ以上との間の相互作用を遮断すること、からなる群から選択される1つ以上の特性を示す、単離されたヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合断片。

(項目2)

ヒトPDGF-Bに特異的に結合する単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片であって、前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号2及び22からなる群から選択される重鎖可変領域 (HCVR) 配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの重鎖相補性決定領域 (CDR) (HCDR1、HCDR2、及びHCDR3) と、配列番号10及び30からなる群から選択される軽鎖可変領域 (LCVR) 配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの軽鎖CDR (LCDR1、LCDR2、及びLCDR3) と、を含む、単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

(項目3)

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号2又は配列番号22の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHCVRを含む、項目1又は2に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

(項目4)

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号10又は配列番号30の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むLCVRを含む、項目1～3のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

(項目5)

10

20

30

40

50

前記抗体又は抗原結合断片が、(a)配列番号2及び22からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHCVRと、(b)配列番号10及び30からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLCVRと、を含む、項目1~4のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

(項目6)

前記抗体又は抗原結合断片が、

(a)配列番号4及び24からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHCDR1ドメイン、

(b)配列番号6及び26からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHCDR2ドメイン、

(c)配列番号8及び28からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むHCDR3ドメイン、

(d)配列番号12及び32からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLCDR1ドメイン、

(e)配列番号14及び34からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLCDR2ドメイン、並びに/又は

(f)配列番号16及び36からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むLCDR3ドメイン、を含む、項目1~5のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片。

(項目7)

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号2/10及び22/30からなる群から選択されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、項目1~6のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又は抗原結合断片。

(項目8)

前記抗体又は抗原結合断片が、

(i)配列番号20に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、及び配列番号18に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン、並びに/又は

(ii)配列番号40に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、及び配列番号38に記載のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン、を含む、項目1~7のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又は抗原結合断片。

(項目9)

前記抗原結合断片が、Fab断片、F(ab')₂断片、Fd断片、Fv断片、単鎖Fv(scFv)分子、又はdAb断片である、項目1~8のいずれか一項に記載の抗原結合断片。

(項目10)

項目1~9のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と同じヒトPDGF-B上のエピトープに結合する、単離された抗体又はその抗原結合断片。

(項目11)

項目1~9のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と、ヒトPDGF-Bへの結合を競合する、単離された抗体又はその抗原結合断片。

(項目12)

項目1~11のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片を作製するための方法であって、

(i)前記抗体又は断片の軽免疫グロブリン鎖及び前記抗体又は断片の重免疫グロブリン鎖をコードする1つ以上のポリヌクレオチドを宿主細胞に導入することと、

(ii)前記ポリヌクレオチドの発現に有利な条件下で、前記宿主細胞を成長培地中で培養することと、

(iii)任意選択的に、前記宿主細胞及び/又は前記宿主細胞が成長している培地から前記抗体又は断片を単離することと、を含む、方法。

(項目13)

10

20

30

40

50

項目 1 2 に記載の方法によって産生される、抗体又は抗原結合断片。

(項目 1 4)

項目 1 ~ 1 1 及び 1 3 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片を含む、注射デバイス又は容器。

(項目 1 5)

項目 1 ~ 1 1 及び 1 3 のいずれか一項に記載のヒト P D G F - B に結合する単離されたヒト抗体又はその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、任意選択的に、1 つ以上の追加の治療剤と、を含む、薬学的組成物。

(項目 1 6)

前記 1 つ以上の追加の治療剤が、鉄サプリメントを含む、項目 1 5 に記載の薬学的組成物。

10

(項目 1 7)

肺動脈高血圧症 (P A H) の予防又は治療を必要とする患者において肺動脈高血圧症 (P A H) を予防又は治療するための方法であって、有効量の項目 1 ~ 1 1 及び 1 3 のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、又は項目 1 5 若しくは 1 6 に記載の薬学的組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

(項目 1 8)

前記抗体又はその抗原結合断片が、皮下、静脈内、真皮内、経口、又は筋肉内に投与される、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記 P A H が、対象の肺動脈の肥厚、前記対象の一回拍出量の減少、前記対象の右心室心拍出量の減少、及び前記対象の生存時間の減少からなる群から選択される状態を生じさせ、

20

前記抗体又は抗原結合断片の投与が、前記状態を治療するか、又は前記状態のうちの 1 つ以上の症状の重症度を低減する、項目 1 7 又は 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

P A H を有する患者の治療に使用するための、項目 1 ~ 1 1 及び 1 3 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

(項目 2 1)

P A H の治療に使用するための、項目 1 ~ 1 1 及び 1 3 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の抗体又はその抗原結合断片を含む、組成物。

30

(項目 2 2)

P A H を有する患者を治療するための医薬の製造における、項目 1 ~ 1 1 及び 1 3 のいずれか一項に記載の単離された抗体又はその抗原結合断片の使用。

40

50