

【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26年5月1日(2014.5.1)

【公開番号】特開2013-27404(P2013-27404A)

【公開日】平成25年2月7日(2013.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-007

【出願番号】特願2012-235325(P2012-235325)

【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 16/40 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (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 1 0 1

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/40

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月12日(2014.3.12)

【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 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントであって、該抗 D 因子抗体または該その D 因子結合フラグメントは：

(i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 1 6 によって規定され、C D R 2 は配列番号 1 7 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 1 8 によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 1 3 によって規定され、C D R 2 は配列番号 1 4 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 1 5 によって規定される、重鎖可変ドメイン；

(i i) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 1 6 によって規定され、C D R 2 は配列番号 1 7 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 1 9 によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 1 3 によって規定

され、C D R 2 は配列番号 1 4 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 2 0 によって規定される、重鎖可変ドメイン；

(i i i) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 1 6 によって規定され、C D R 2 は配列番号 2 1 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 2 2 によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 2 3 によって規定され、C D R 2 は配列番号 1 4 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 2 0 によって規定される、重鎖可変ドメイン；または

(i v) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 1 6 によって規定され、C D R 2 は配列番号 2 4 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 1 9 によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここで C D R 1 は配列番号 2 5 によって規定され、C D R 2 は配列番号 1 4 によって規定され、そして C D R 3 は配列番号 2 0 によって規定される、重鎖可変ドメイン

を含み、

ここで、該 C D R 領域の外の該軽鎖可変ドメインおよび該重鎖可変ドメインの領域は、フレームワーク領域であり、かつ

少なくとも 1 つのフレームワーク領域は、1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を含む、

ただし、該抗 D 因子抗体または該その D 因子結合フラグメントは：

(a) 配列番号 6 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 5 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号 8 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 7 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(c) 配列番号 1 0 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 9 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは

(d) 配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 1 1 に対して少なくとも 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む、抗体ではないことを条件とする、抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメント。

【請求項 2】

抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントであって、該抗 D 因子抗体または該その D 因子結合フラグメントは：

(i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインおよび配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；

(i i) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインおよび配列番号 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；

(i i i) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインおよび配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；または

(i v) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインおよび配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン

を含み、ここで、

該重鎖可変ドメイン内において、フレームワーク領域 1 はアミノ酸 1 ～ 2 5 であり、フレームワーク領域 2 はアミノ酸 3 6 ～ 4 6 であり、フレームワーク領域 3 はアミノ酸 6 6 ～ 9 8 であり、そしてフレームワーク領域 4 はアミノ酸 1 0 5 ～ 1 1 5 であり、

該軽鎖可変ドメイン内において、フレームワーク領域 1 はアミノ酸 1 ～ 2 3 であり、フ

レームワーク領域 2 はアミノ酸 35～49 であり、フレームワーク領域 3 はアミノ酸 57～88 であり、そしてフレームワーク領域 4 はアミノ酸 98～107 であり、かつ

少なくとも 1 つのフレームワーク領域は、1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を含む

ただし、該抗 D 因子抗体または該その D 因子結合フラグメントは：

(a) 配列番号 6 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 5 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(b) 配列番号 8 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 7 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(c) 配列番号 10 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 9 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは

(d) 配列番号 12 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および、配列番号 11 に対して少なくとも 97 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む、抗体ではないことを条件とする、抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメント。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントであって、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで CDR 1 は配列番号 16 によって規定され、CDR 2 は配列番号 17 によって規定され、そして CDR 3 は配列番号 18 によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここで CDR 1 は配列番号 13 によって規定され、CDR 2 は配列番号 14 によって規定され、そして CDR 3 は配列番号 15 によって規定される、重鎖可変ドメインを含み、ここで、少なくとも 1 つのフレームワーク領域は、1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を含む、抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメント。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントであって、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで CDR 1 は配列番号 16 によって規定され、CDR 2 は配列番号 17 によって規定され、そして CDR 3 は配列番号 19 によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここで CDR 1 は配列番号 13 によって規定され、CDR 2 は配列番号 14 によって規定され、そして CDR 3 は配列番号 20 によって規定される、重鎖可変ドメインを含み、ここで少なくとも 1 つのフレームワーク領域は、1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を含む、抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメント。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントであって、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで CDR 1 は配列番号 16 によって規定され、CDR 2 は配列番号 21 によって規定され、そして CDR 3 は配列番号 22 によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号 10 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここで CDR 1 は配列番号 23 によって規定され、CDR 2 は配列番号 14 によって規定され、そして CDR 3 は配列番号 20 によって規定される、重鎖可変ドメインを含み、ここで少なくとも 1 つのフレームワーク領域は、1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を含む、抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメント。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントであって、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインであって、ここで CDR 1 は配列番号 16 によって規定され、CDR 2 は配列番号 24 によって規定され、そして CDR 3 は配列番号

19によって規定される、軽鎖可変ドメイン；および配列番号12のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインであって、ここでCDR1は配列番号25によって規定され、CDR2は配列番号14によって規定され、そしてCDR3は配列番号20によって規定される、重鎖可変ドメインを含み、ここで少なくとも1つのフレームワーク領域は、1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を含む、抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメント。

【請求項7】

請求項2に記載の抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメントであって、配列番号7のアミノ酸配列を含み、ここで配列番号7の104位のアミノ酸がバリンまたはロイシンである、抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメント。

【請求項8】

請求項1または2のいずれか一項に記載の抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメントであって、

以下：

QX₁QLVQSGX₂ELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGMNWX₃QAPGQGLEWMGWINTYTGETTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAX₄YYCX₅REGGVNNWVGQGTLLVTVSS
(配列番号27)のアミノ酸配列であって、ここでX₁はIもしくはVであり；X₂はPもしくはSであり；X₃はKもしくはRであり；X₄はTもしくはVであり；そしてX₅はEもしくはAである、アミノ酸配列のポリペプチド；および／または

以下：

DIQX₆TQSPSSLSX₇SVGDRVTITCITSTDIDDDMNWYQQKPGKX₈PKLLIX₉DGNTLRPGVPSRFSX₁₀SGSGX₁₁DFTLTISSSLQPEDVATYYCLQSDSLPYTFGGQGTKLEIK(配列番号26)のアミノ酸配列であって、ここでX₆はVもしくはMであり；X₇はMもしくはAであり；X₈はPもしくはVであり；X₉はSもしくはYであり；X₁₀はSもしくはGであり；そしてX₁₁はAもしくはTである、アミノ酸配列のポリペプチドを含む、抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメント。

【請求項9】

請求項8に記載の抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメントであって、配列番号26のアミノ酸配列のポリペプチドを含み、ここでX₆はVもしくはMであり；X₇はMもしくはAであり；X₈はPもしくはVであり；X₉はSもしくはYであり；X₁₀はSもしくはGであり；そしてX₁₁はAもしくはTであり、かつ配列番号26の104位のアミノ酸がバリンまたはロイシンである、抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメント。

【請求項10】

請求項8に記載の抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメントであって、配列番号27のアミノ酸配列のポリペプチドを含み、ここでX₁はIもしくはVであり；X₂はPもしくはSであり；X₃はKもしくはRであり；X₄はTもしくはVであり；そしてX₅はEもしくはAである、抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメント。

【請求項11】

請求項10に記載の抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメントであって、配列番号26のアミノ酸配列のポリペプチドをさらに含み、ここでX₆はVもしくはMであり；X₇はMもしくはAであり；X₈はPもしくはVであり；X₉はSもしくはYであり；X₁₀はSもしくはGであり；そしてX₁₁はAもしくはTである、抗D因子抗体またはそのD因子結合フラグメント。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載のD因子結合フラグメントであって、該D因子結合フラグメントがFabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメントまたはFvフラグメントである、D因子結合フラグメント。

【請求項13】

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントをコードする、単離された核酸。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 15】

請求項 14 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 16】

請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントを含む、組成物。

【請求項 17】

過剰な補体活性化または制御されない補体活性化に関する障害を処置する方法で使用するための、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

過剰な補体活性化または制御されない補体活性化に関する障害を処置する医薬の製造のための、請求項 16 に記載の組成物の使用。

【請求項 19】

前記障害が眼疾患である、請求項 17 に記載の使用のための組成物または請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

前記眼疾患が、加齢黄斑変性症または糖尿病性網膜症である、請求項 19 に記載の使用のための組成物または使用。

【請求項 21】

過剰な補体活性化または制御されない補体活性化に関する前記障害が、心肺バイパス手術；急性心筋梗塞、動脈瘤、脳卒中、出血性ショック、挫滅、多臓器不全、血液量減少性ショック、腸管虚血または虚血の原因となる他の事象後の虚血再灌流；炎症症候；アナフィラキシーショック、重度の喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、連鎖球菌感染後糸球体腎炎および膀胱炎；医薬品副作用、薬剤アレルギー、IL-2 による血管漏出症候群または X 線造影剤アレルギー；自己免疫疾患；あるいは移植拒絶反応と関係する、請求項 17 に記載の使用のための組成物または請求項 18 に記載の使用。

【請求項 22】

前記炎症症候が、重度の火傷、内毒素血症、敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群および血液透析からなる群より選択される、請求項 21 に記載の使用のための組成物または使用。

【請求項 23】

前記自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、アルツハイマー病および多発性硬化症からなる群より選択される、請求項 21 に記載の使用のための組成物または使用。

【請求項 24】

個体において D 因子を検出するためのインビトロ方法であって、該方法は、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントを使用する工程を包含する、方法。

【請求項 25】

診断アッセイで D 因子を検出することにおける、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントの使用。

【請求項 26】

抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメントを作製する方法であって、該方法は：

(i) 培地中で請求項 15 に記載の宿主細胞を培養する工程；および

(ii) 該宿主細胞内で発現された該抗体または該フラグメントを精製する工程を包含する、方法。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の方法によって得られた、抗 D 因子抗体またはその D 因子結合フラグメント。