

【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4年9月29日(2022.9.29)

【国際公開番号】WO2020/113084
 【公表番号】特表2022-513437(P2022-513437A)
 【公表日】令和4年2月8日(2022.2.8)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-023
 【出願番号】特願2021-529785(P2021-529785)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/36(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 7/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

A 6 1 K 51/10(2006.01)

A 6 1 K 49/00(2006.01)

G 0 1 N 33/53(2006.01)

G 0 1 N 33/536(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/36 Z N A

C 0 7 K 19/00

30

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 7/02

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 51/10 2 0 0

A 6 1 K 49/00

G 0 1 N 33/53 D

40

G 0 1 N 33/536 C

G 0 1 N 33/536 B

G 0 1 N 33/536 D

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 47/68

【手続補正書】

【提出日】令和4年9月20日(2022.9.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

50

【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】

可変重鎖（VH）ドメインおよび可変軽鎖（VL）ドメインを含む、血液タンパク質第 X I I 因子（FXII）に結合するモノクローナル抗体、またはその抗原結合性断片であって、

前記 VH ドメインが、配列番号 2 の相補性決定領域 1（CDR1）、CDR2 および CDR3 配列を含み、

前記 VL ドメインが、配列番号 4 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 2】

前記 CDR 配列が、IMGT、カバットまたはチョチア番号付けスキームを使用して決定される、請求項 1 に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

【請求項 3】

前記 VH ドメイン CDR1、CDR2 および CDR3 配列が、配列番号 2 の残基 26 ~ 34、52 ~ 58 および 97 ~ 104 をそれぞれ含み、ならびに / または

前記 VL ドメイン CDR1、CDR2 および CDR3 配列が、配列番号 4 の残基 27 ~ 31、49 ~ 51 および 88 ~ 96 をそれぞれ含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

【請求項 4】

前記 VH ドメインが、配列番号 2 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含み、前記 VH ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 2、配列番号 8、配列番号 14 もしくは配列番号 16 と少なくとも 90% 同一であり、ならびに / または

前記 VL ドメインが、配列番号 4 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含み、前記 VL ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 4、配列番号 10、配列番号 18 もしくは配列番号 20 と少なくとも 90% 同一である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

【請求項 5】

前記 VH ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 2、配列番号 8、配列番号 14 もしくは配列番号 16 を含み、および / または

前記 VL ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 4、配列番号 10、配列番号 18 もしくは配列番号 20 を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

【請求項 6】

前記 VH ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 8 を含み、前記 VL ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 10 を含む、請求項 5 に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

【請求項 7】

重鎖および軽鎖を含み、

前記重鎖が、配列番号 2 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含み、前記重鎖のアミノ酸配列が、配列番号 1、配列番号 7、配列番号 13 もしくは配列番号 15 と少なくとも 90% 同一であり、ならびに / または

前記軽鎖が、配列番号 4 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 9、配列番号 17 もしくは配列番号 19 と少なくとも 90% 同一である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 8】

前記重鎖のアミノ酸配列が、配列番号 1、配列番号 7、配列番号 13 もしくは配列番号 15 を含み、および / または

10

20

30

40

50

前記軽鎖のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 9、配列番号 17 もしくは配列番号 19 を含む、請求項 7 に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 9】

前記重鎖のアミノ酸配列が、配列番号 7 を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列が、配列番号 9 を含む、請求項 7 に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 10】

F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b)₂'断片、単鎖可変断片 (s c F v) またはジスルフィド安定化可変断片 (d s F v) である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片。

【請求項 11】

ヒト化抗体または抗原結合性断片である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片と異種タンパク質とを含む融合タンパク質。

【請求項 13】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片と検出可能な標識とを含む抗体コンジュゲート。

【請求項 14】

前記検出可能な標識が、フルオロフォア、酵素または放射性同位体を含む、請求項 13 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 15】

薬学的に許容される担体と請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片とを含む組成物。

【請求項 16】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片をコードする核酸分子。

【請求項 17】

配列番号 5、配列番号 6、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23 および / または配列番号 24 のヌクレオチド配列を含む、請求項 16 に記載の核酸分子。

【請求項 18】

配列番号 11、配列番号 12 または両方のヌクレオチド配列を含む、請求項 17 に記載の核酸分子。

【請求項 19】

プロモーターに作動可能に連結されている、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 20】

請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 21】

請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載の核酸分子または請求項 20 に記載のベクターを含む単離された細胞。

【請求項 22】

試料中の F X I I を検出するための方法であって、前記試料を請求項 1 から 11 のいずれかに記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片と接触させるステップ、および前記抗体の前記試料への結合を検出し、それによって、前記試料中の F X I I を検出するステップを含む方法。

【請求項 23】

前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片が、直接標識される、請求項 22 に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 24】

前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片を二次抗体と接触させるステップ、および

前記二次抗体の前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片への結合を検出し、それによって、前記試料中の F X I I を検出するステップをさらに含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

F X I I を含む試料中の F X I I の活性化および/または活性を阻害する *in vitro* 方法であって、前記試料を請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片と接触させるステップを含む方法。 10

【請求項 26】

前記試料が血液試料を含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

対象における F X I I の活性化および/または活性を阻害するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む組成物。

【請求項 28】

対象における F X I I の活性化および/または活性化 F X I I (F X I I a) の活性が関与する病的凝固亢進を処置するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む組成物。 20

【請求項 29】

対象における F X I I の活性化および/または F X I I a の活性が関与する血栓症を阻止するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む組成物。

【請求項 30】

前記対象が、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、寄生虫感染症、虚血性臓器疾患、微小血管血栓症、大血管血栓症、血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、重症全身性炎症反応症候群、F X I I a 活性が関与するアレルギー反応もしくは炎症反応、急性呼吸窮迫症候群、がん、羊水塞栓症、外傷、移植拒絶反応、鎌状赤血球症、自己免疫疾患を患っているもしくは発症するリスクがある、または医療デバイス移植を受けている、請求項 27 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。 30

【請求項 31】

前記虚血性臓器疾患が、心筋梗塞または虚血性脳卒中である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記がんが、非転移性固形腫瘍がん、転移性固形腫瘍がんまたは白血病である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記医療デバイス移植が、カテーテル、心臓弁、ステントまたはグラフトの移植である、請求項 30 に記載の組成物。 40

【請求項 34】

前記組成物が、第 2 の抗凝固療法、または抗血栓もしくは血栓溶解療法と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 27 から 33 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物が、非経口投与により投与されることを特徴とする、請求項 27 から 34 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片が、約 0 . 1 m g / k g から約 2 g / k 50

g の用量で投与されることを特徴とする、請求項 27 から 35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片、請求項 12 に記載の融合タンパク質、請求項 13 もしくは請求項 14 に記載の抗体コンジュゲート、請求項 15 に記載の組成物、請求項 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項 20 に記載のベクター、請求項 21 に記載の単離された細胞、またはそれらの任意の組合せを含むキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本開示の上述のおよび他の目的、特徴および利点は、添付の図面を参照して進む後続の詳細な説明からより明らかになる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

可変重鎖 (VH) ドメインおよび可変軽鎖 (VL) ドメインを含む、血液タンパク質第 XII 因子 (FXII) に結合するモノクローナル抗体、またはその抗原結合性断片であって、

前記 VH ドメインが、配列番号 2 の相補性決定領域 1 (CDR1)、CDR2 および CDR3 配列を含み、

前記 VL ドメインが、配列番号 4 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 2)

前記 CDR 配列が、IMGT、カバットまたはチョチア番号付けスキームを使用して決定される、項目 1 に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

(項目 3)

前記 VH ドメイン CDR1、CDR2 および CDR3 配列が、配列番号 2 の残基 26 ~ 34、52 ~ 58 および 97 ~ 104 をそれぞれ含み、ならびに / または

前記 VL ドメイン CDR1、CDR2 および CDR3 配列が、配列番号 4 の残基 27 ~ 31、49 ~ 51 および 88 ~ 96 をそれぞれ含む、項目 1 または項目 2 に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

(項目 4)

前記 VH ドメインが、配列番号 2 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含み、前記 VH ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 2、配列番号 8、配列番号 14 もしくは配列番号 16 と少なくとも 90% 同一であり、ならびに / または

前記 VL ドメインが、配列番号 4 の CDR1、CDR2 および CDR3 配列を含み、前記 VL ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 4、配列番号 10、配列番号 18 もしくは配列番号 20 と少なくとも 90% 同一である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

(項目 5)

前記 VH ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 2、配列番号 8、配列番号 14 もしくは配列番号 16 を含み、および / または

前記 VL ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 4、配列番号 10、配列番号 18 もしくは配列番号 20 を含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

(項目 6)

前記 VH ドメインのアミノ酸配列が、配列番号 8 を含み、前記 VL ドメインのアミノ酸

10

20

30

40

50

配列が、配列番号 10 を含む、項目 5 に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

(項目 7)

重鎖および軽鎖を含み、

前記重鎖が、配列番号 2 の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含み、前記重鎖のアミノ酸配列が、配列番号 1、配列番号 7、配列番号 13 もしくは配列番号 15 と少なくとも 90% 同一であり、ならびに / または

前記軽鎖が、配列番号 4 の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 9、配列番号 17 もしくは配列番号 19 と少なくとも 90% 同一である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体。

10

(項目 8)

前記重鎖のアミノ酸配列が、配列番号 1、配列番号 7、配列番号 13 もしくは配列番号 15 を含み、および / または

前記軽鎖のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 9、配列番号 17 もしくは配列番号 19 を含む、項目 7 に記載のモノクローナル抗体。

(項目 9)

前記重鎖のアミノ酸配列が、配列番号 7 を含み、前記軽鎖のアミノ酸配列が、配列番号 9 を含む、項目 7 に記載のモノクローナル抗体。

(項目 10)

F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b)₂' 断片、単鎖可変断片 (s c F v) またはジスルフィド安定化可変断片 (d s F v) である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片。

20

(項目 11)

ヒト化抗体または抗原結合性断片である、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片。

(項目 12)

項目 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片と異種タンパク質とを含む融合タンパク質。

(項目 13)

項目 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片と検出可能な標識とを含む抗体コンジュゲート。

30

(項目 14)

前記検出可能な標識が、フルオロフォア、酵素または放射性同位体を含む、項目 13 に記載の抗体コンジュゲート。

(項目 15)

薬学的に許容される担体と項目 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片とを含む組成物。

(項目 16)

項目 1 から 11 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片をコードする核酸分子。

40

(項目 17)

配列番号 5、配列番号 6、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23 および / または配列番号 24 のヌクレオチド配列を含む、項目 16 に記載の核酸分子。

(項目 18)

配列番号 11、配列番号 12 または両方のヌクレオチド配列を含む、項目 17 に記載の核酸分子。

(項目 19)

プロモーターに作動可能に連結されている、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の核酸分子。

50

(項目 2 0)項目 1 6 から 1 9 のいずれか一項に記載の核酸分子を含むベクター。(項目 2 1)項目 1 6 から 1 9 のいずれか一項に記載の核酸分子または項目 2 0 に記載のベクターを含む単離された細胞。(項目 2 2)試料中の F X I I を検出するための方法であって、前記試料を項目 1 から 1 1 のいずれかに記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片と接触させるステップ、および前記抗体の前記試料への結合を検出し、それによって、前記試料中の F X I I を検出するステップを含む方法。

10

(項目 2 3)前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片が、直接標識される、項目 2 2 に記載の方法。(項目 2 4)前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片を二次抗体と接触させるステップ、および前記二次抗体の前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片への結合を検出し、それによって、前記試料中の F X I I を検出するステップをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。(項目 2 5)F X I I を含む試料中の F X I I の活性化および/または活性を阻害する *in vitro* 方法であって、前記試料を項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片と接触させるステップを含む方法。

20

(項目 2 6)前記試料が血液試料を含む、項目 2 5 に記載の方法。(項目 2 7)対象における F X I I の活性化および/または活性を阻害する方法であって、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。(項目 2 8)対象における F X I I の活性化および/または活性化 F X I I (F X I I a) の活性が関与する病的凝固亢進を処置する方法であって、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

30

(項目 2 9)対象における F X I I の活性化および/または F X I I a の活性が関与する血栓症を阻止する方法であって、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。(項目 3 0)前記対象が、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、寄生虫感染症、虚血性臓器疾患、微小血管血栓症、大血管血栓症、血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、重症全身性炎症反応症候群、F X I I a 活性が関与するアレルギー反応もしくは炎症反応、急性呼吸窮迫症候群、がん、羊水塞栓症、外傷、移植拒絶反応、鎌状赤血球症、自己免疫疾患を患っているもしくは発症するリスクがある、または医療デバイス移植を受けている、項目 2 7 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 3 1)前記虚血性臓器疾患が、心筋梗塞または虚血性脳卒中である、項目 3 0 に記載の方法。(項目 3 2)前記がんが、非転移性固形腫瘍がん、転移性固形腫瘍がんまたは白血病である、項目 3 0 に記載の方法。(項目 3 3)

50

前記医療デバイス移植が、カテーテル、心臓弁、ステントまたはグラフトの移植である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 4)

第 2 の抗凝固療法、または抗血栓もしくは血栓溶解療法の有効量を、前記対象に投与するステップをさらに含む、項目 2 7 から 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片が、非経口投与により投与される、項目 2 7 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記モノクローナル抗体または抗原結合性断片が、約 0 . 1 m g / k g から約 2 g / k g の用量で投与される、項目 2 7 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。 10

(項目 3 7)

項目 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体または抗原結合性断片、項目 1 2 に記載の融合タンパク質、項目 1 3 もしくは項目 1 4 に記載の抗体コンジュゲート、項目 1 5 に記載の組成物、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の核酸分子、項目 2 0 に記載のベクター、項目 2 1 に記載の単離された細胞、またはそれらの任意の組合せを含むキット。

20

30

40

50