

【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31年2月14日(2019.2.14)

【公表番号】特表2018-502572(P2018-502572A)

【公表日】平成30年2月1日(2018.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-004

【出願番号】特願2017-534345(P2017-534345)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(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	16/36	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	51/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/46	Z N A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/36	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	51/10	1 0 0
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 K	35/76	

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【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】

第1の抗体の軽鎖を含む第1のポリペプチドであって、前記軽鎖が軽鎖可変領域( $V_L$ )および軽鎖定常領域( $C_L$ )を含む、第1のポリペプチドと、

前記第1の抗体の重鎖を含む第2のポリペプチドであって、前記重鎖が重鎖可変領域( $V_H$ )および重鎖定常領域( $C_H$ )を含む、第2のポリペプチドと、

を含む二重特異性抗体であって、

前記第1のポリペプチドまたは前記第2のポリペプチドが、単鎖抗体である第2の抗体であって前記第1のポリペプチドまたは前記第2のポリペプチドのいずれかのC末端に融合されている第2の抗体をさらに含み、

前記第1の抗体および前記第2の抗体の一方が血漿カリクレイン(pKa1)に結合し、他方の抗体が第XII因子に結合する、

二重特異性抗体。

【請求項2】

前記第2の抗体が前記第2のポリペプチドのC末端に融合されている、請求項1に記載の二重特異性抗体。

【請求項3】

前記第1の抗体がpKa1に結合し、前記第2の抗体が第XII因子に結合する、請求項1または2に記載の二重特異性抗体。

【請求項4】

前記第1の抗体および前記第2の抗体の一方が活性型血漿カリクレイン(pKa1)に結合し、および/または他方の抗体が活性型第XII因子(FXIIfa)に結合する、請求項1~3のいずれかに記載の二重特異性抗体。

【請求項5】

前記第1の抗体がIgGである、請求項1~4のいずれかに記載の二重特異性抗体。

【請求項6】

野生型の対応物と比較してC末端リジン残基が欠失または変異している変異型重鎖を前記IgGが含む、請求項5に記載の二重特異性抗体。

【請求項7】

前記第2の抗体が、そのC末端にKRモチーフを含まない、請求項1~6のいずれか1項に記載の二重特異性抗体。

【請求項8】

四価である、請求項1~7のいずれかに記載の二重特異性抗体。

【請求項9】

前記第2のポリペプチドが、前記第1の抗体の重鎖と前記第2の抗体との間にペプチドリンカーを含む、請求項2~8のいずれかに記載の二重特異性抗体。

【請求項10】

前記C<sub>L</sub>が 軽鎖または 軽鎖である、請求項1~9のいずれかに記載の二重特異性抗体。

【請求項11】

前記第2の抗体においてV<sub>H</sub>がV<sub>L</sub>のN末端に融合されているかV<sub>L</sub>のC末端に融合されている、請求項1~10のいずれかに記載の二重特異性抗体。

【請求項12】

前記第2の抗体が、V<sub>H</sub>領域とV<sub>L</sub>領域との間にペプチドリンカーを含む、請求項9または11に記載の二重特異性抗体。

【請求項13】

前記第1の抗体のV<sub>H</sub>が、配列番号1におけるものと同一の相補性決定領域(CDR)を有する、および/または前記第1の抗体のV<sub>L</sub>が、配列番号2におけるものと同一のCDRを有する、請求項1~12のいずれかに記載の二重特異性抗体。

【請求項14】

前記第1の抗体のV<sub>H</sub>が、配列番号1のアミノ酸配列を含む、および/または

前記第1の抗体のV<sub>L</sub>が、配列番号2のアミノ酸配列を含む、および/または

前記第2の抗体のV<sub>H</sub>が、配列番号3、4および123~126のうちのいずれかにおけるものと同一のCDRを有する、および/または

前記第2の抗体のV<sub>L</sub>が、配列番号5~8および127のうちのいずれかにおけるものと同一のCDRを有する、

請求項1\_3に記載の二重特異性抗体。

【請求項15】

前記第1の抗体の重鎖が、配列番号9の残基20～470のアミノ酸配列を含む、請求項1～1\_4のいずれか1項に記載の二重特異性抗体。

【請求項16】

前記第1の抗体の重鎖が、配列番号9、149または150のアミノ酸配列を含む、請求項1\_5に記載の二重特異性抗体。

【請求項17】

前記第2の抗体のV<sub>H</sub>が、配列番号3、4および123～126のアミノ酸配列のうちのいずれかを含む、および/または

前記第2の抗体のV<sub>L</sub>が、配列番号5～8および127のアミノ酸配列のうちのいずれか1つの残基1～111を含む、

請求項1\_3～1\_6のいずれか1項に記載の二重特異性抗体。

【請求項18】

前記第1のポリペプチドが、配列番号10のアミノ酸配列を含み、

前記第2のポリペプチドが、配列番号11～20、47～122、141～148および151～158からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、

請求項1に記載の二重特異性抗体。

【請求項19】

血漿カリクレイン(pKa1)に結合する第1の抗体と第XIIa因子に結合する第2の抗体とを含む、二重特異性抗体。

【請求項20】

前記第1の抗体が、配列番号1におけるものと同一の相補性決定領域(CDR)を含むV<sub>H</sub>鎖、および/もしくは配列番号2におけるものと同一のCDRを含むV<sub>L</sub>鎖、を含む、ならびに/または

前記第2の抗体が、配列番号3、4および123～126のうちのいずれかにおけるものと同一のCDRを含むV<sub>H</sub>鎖、および/もしくは配列番号5～8および127のうちのいずれかにおけるものと同一のCDRを含むV<sub>L</sub>鎖、を含む、

請求項1\_9に記載の二重特異性抗体。

【請求項21】

前記第1の抗体のV<sub>H</sub>が、配列番号1のアミノ酸配列を含む、および/または

前記第1の抗体のV<sub>L</sub>が、配列番号2のアミノ酸配列を含む、および/または

前記第2の抗体のV<sub>H</sub>鎖が、配列番号3、4および123～126のアミノ酸配列のうちのいずれか1つを含む、および/または

前記第2の抗体のV<sub>L</sub>が、配列番号5～8および127のアミノ酸配列のうちのいずれか1つの残基1～111を含む、

請求項2\_0に記載の二重特異性抗体。

【請求項22】

請求項1～2\_1のいずれかに記載される第1のポリペプチドをコードする第1のヌクレオチド配列と請求項1～2\_1のいずれかに記載される第2のポリペプチドをコードする第2のヌクレオチド配列とを含む、単離された核酸または核酸のセット。

【請求項23】

前記第1のヌクレオチド配列および前記第2のヌクレオチド配列が、2つの別個の核酸分子上に位置するか、または前記第1のヌクレオチド配列および前記第2のヌクレオチド配列が、1つの核酸分子上に位置する、請求項2\_2に記載の核酸または核酸のセット。

【請求項24】

(i) 請求項1～2\_1のいずれかに記載の二重特異性抗体あるいは請求項2\_2または2\_3の核酸または核酸のセット、および

(ii) 医薬的に許容される担体、  
を含む医薬組成物。

**【請求項 2 5】**

請求項2 2 または 2 3のベクターまたはベクターのセットを含む、宿主細胞または宿主細胞のセット。

**【請求項 2 6】**

二重特異性抗体を調製するための方法であって、

前記第1のポリペプチドおよび前記第2のポリペプチドの発現を可能にする条件下で請求項2 5の宿主細胞または宿主細胞のセットを培養することと、

前記第1のポリペプチドおよび前記第2のポリペプチドを含む二重特異性抗体を単離することと、

を含む方法。

**【請求項 2 7】**

接触活性化系に関連する疾患の治療における使用のための医薬組成物であって、

( i ) 請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体あるいは請求項2 2 または 2 3の核酸または核酸のセット、および

( i i ) 医薬的に許容される担体、  
を含む医薬組成物。

**【請求項 2 8】**

接触活性化系に関連する疾患が遺伝性血管性浮腫または血栓症である、請求項2 7に記載の医薬組成物。