

【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】平成29年4月13日 (2017.4.13)

【公表番号】特表2016-519081(P2016-519081A)

【公表日】平成28年6月30日 (2016.6.30)

【年通号数】公開・登録公報2016-039

【出願番号】特願2016-503128(P2016-503128)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/36 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/36 Z N A

C 1 2 N 15/00 C

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 7/04

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月9日 (2017.3.9)

【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】

抗トロンピン () ヘパリン複合体 (A T H) に結合可能であるモノクローナル抗体であって、ここで、前記抗体の重鎖は、配列番号 2 のアミノ酸 31 ~ 35 (A Y R M G) の C D R 1 配列、配列番号 2 のアミノ酸 50 ~ 66 (R I Y S S G G R T R Y A D S V K G) の C D R 2 配列、及び配列番号 2 のアミノ酸 97 ~ 114 (A R E K A S D L S G S F S E A L D Y) の C D R 3 配列を含み；並びに前記抗体の軽鎖は、配列番号 1 のアミノ酸 24 ~ 34 (Q G D S L R S Y Y A S) の C D R 1 配列、配列番号 1 のアミノ酸 50 ~ 56 (G K N N R P S) の C D R 2 配列；及び配列番号 1 のアミノ酸 89 ~ 99 (N S R D S S G N H L V) の C D R 3 配列を含む、前記抗体。

【請求項 2】

A T H に結合可能であるモノクローナル抗体であって、ここで、前記抗体の重鎖は、配列番号 4 のアミノ酸 31 ~ 35 (K Y K M D) の C D R 1 配列、配列番号 4 のアミノ酸 50 ~ 66 (R I G P S G G K T M Y A D S V K G) の C D R 2 配列、及び配列番号 4 のアミノ酸 97 ~ 114 (A R E K A S D L S G T Y S E A L D Y) の C D R 3 配列を含み；並びに、前記抗体の軽鎖は、配列番号 3 のアミノ酸 26 ~ 37 (R A S Q S V S S S Y L A) の C D R 1 配列、配列番号 3 のアミノ酸 53 ~ 59 (G A S S R A T) の C D R 2 配列、及び配列番号 3 のアミノ酸 92 ~ 99 (Q Q Y G S S R T) の C D R 3 配列を含む、前記抗体。

【請求項 3】

A T H に結合可能であるモノクローナル抗体であって、ここで、前記抗体の重鎖は、配列番号 6 のアミノ酸 31 ~ 35 (K Y R M D) の C D R 1 配列、配列番号 6 のアミノ酸 50 ~ 66 (R I G P S G G K T T Y A D S V K G) の C D R 2 配列、及び配列番号 6 のアミノ酸 97 ~ 114 (A R E K T S D L S G S Y S E A L D Y) の C D R 3 配列を

含み；並びに、前記抗体の軽鎖は、配列番号 5 のアミノ酸 26～36 (R A S Q N I N R N L A) の C D R 1 配列、配列番号 5 のアミノ酸 52～58 (T A S T R A P) の C D R 2 配列、及び配列番号 6 のアミノ酸 91～99 (Q Q Y A S P P R T) の C D R 3 配列を含む、前記抗体。

【請求項 4】

A T H に結合可能であるモノクローナル抗体であって、ここで、前記抗体の重鎖は、配列番号 8 のアミノ酸 31～35 (R Y A M Y) の C D R 1 配列、配列番号 8 のアミノ酸 50～66 (R I S P S G G K T H Y A D S V K G) の C D R 2 配列、及び配列番号 8 のアミノ酸 97～115 (A R L S Q T G Y Y P H Y H Y Y G M D V) の C D R 3 配列を含み；並びに、前記抗体の軽鎖は、配列番号 7 のアミノ酸 26～37 (R A S Q R V S S S Y L T) の C D R 1 配列、配列番号 7 のアミノ酸 53～59 (G A S S R A T) の C D R 2 配列；及び配列番号 7 のアミノ酸 92～101 (Q Q Y D S T P P L T) の C D R 3 配列を含む、前記抗体。

【請求項 5】

A T H に結合可能であるモノクローナル抗体であって、ここで、前記抗体の重鎖は、配列番号 10 のアミノ酸 31～35 (S Y R M S) の C D R 1 配列、配列番号 10 のアミノ酸 50～66 (R I Y S S G G R T R Y A D S V K G) の C D R 2 配列、及び配列番号 10 のアミノ酸 97～114 (A R E K A S D L S G S F S E A L D Y) の C D R 3 配列；並びに、前記抗体の軽鎖は、配列番号 9 のアミノ酸 23～33 (Q G D S L R S Y Y A S) の C D R 1 配列、配列番号 9 のアミノ酸 49～55 (G K N N R P S) の C D R 2 配列；並びに配列番号 9 のアミノ酸 88～96 (N S R D S S G N H) の C D R 3 配列を含む、前記抗体。

【請求項 6】

A T H に結合して抗凝血活性を阻害する単離されたモノクローナル抗体であって、配列番号 2、4、6、8、及び 10、並びに配列番号 2、4、6、8、及び 10 に対し実質的な相同性を有するアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、前記抗体。

【請求項 7】

配列番号 1、3、5、7、及び 9、並びに配列番号 1、3、5、7、及び 9 に対し実質的な相同性を有するアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む、請求項 6 に記載の抗体。

【請求項 8】

A T H に結合して抗凝血活性を阻害する単離されたモノクローナル抗体であって、配列番号 1、3、5、7、及び 9、並びに配列番号 1、3、5、7、及び 9 に対し実質的な相同性を有するアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む、前記抗体。

【請求項 9】

A T H に結合して抗凝血活性を阻害する単離されたモノクローナル抗体であって、配列番号 46、47、48、49 及び 50 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、前記抗体。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の単離されたモノクローナル抗体であって、以下：

- (a) 配列番号 36、37、38、39、及び 40 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ；
 - (b) 配列番号 41、42、43、44、及び 45 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 ；又は
 - (c) 配列番号 36、37、38、39、及び 40 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 並びに配列番号 41、42、43、44、及び 45 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 の両方、
- をさらに含む前記抗体。

【請求項 1 1】

A T Hに結合して抗凝血活性を阻害する単離されたモノクローナル抗体であって、配列番号 3 1、3 2、3 3、3 4、及び 3 5 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、前記抗体。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の単離されたモノクローナル抗体であって、以下：

(a) 配列番号 2 1、2 2、2 3、2 4、及び 2 5 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 ；

(b) 配列番号 2 6、2 7、2 8、2 9、及び 3 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 ；又は

(c) 配列番号 2 1、2 2、2 3、2 4、及び 2 5 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 並びに配列番号 2 6、2 7、2 8、2 9、及び 3 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 の両方、をさらに含む前記抗体。

【請求項 1 3】

A T Hの活性部位に結合する、単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 1 4】

A T Hに結合して抗凝固活性を提供するモノクローナル抗体であって、前記単離されたモノクローナル抗体は、A T に対する最小限の結合を示し、前記抗体は、完全ヒト抗体である、前記抗体。

【請求項 1 5】

前記抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g M、I g A 1、I g A 2、分泌型 I g A、I g D、I g E 抗体、及び抗体断片からなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 1 6】

ヒト A T Hに結合する、単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 1 7】

前記抗体は、非ヒト種の A T Hにさらに結合する、請求項 1 6 に記載の単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 1 8】

前記抗体の存在下で、血液凝固時間が短くなる、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の単離されたモノクローナル抗体。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の単離されたモノクローナル抗体と競合する抗体。

【請求項 2 0】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体、及び製薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体を含む、遺伝性又は後天性の凝固における不全を処置するための医薬組成物。

【請求項 2 2】

凝固障害を処置するための請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記凝固障害は、血友病 A、血友病 B 又は血友病 C である、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記凝固障害は、外傷誘発型凝固障害及び重症の出血からなる群より選択される、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

凝固因子と共に投与される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記凝固因子は、因子 V I I a、因子 V I I I 及び因子 I X からなる群より選択される、請求項 25 に記載の 医薬組成物。

【請求項 27】

出血時間を短くするための請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

A T H に結合して抗凝血活性を阻害する抗体をコードする単離された核酸分子であって、前記抗体は、配列番号 1、3、5、7、及び 9 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、前記核酸分子。

【請求項 29】

A T H に結合して抗凝血活性を阻害する抗体をコードする単離された核酸分子であって、前記抗体は、配列番号 2、4、6、8、及び 10 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、前記核酸分子。

【請求項 30】

前記凝固における不全は、血友病 A、血友病 B 又は血友病 C である、請求項 21 に記載の 医薬組成物。