

【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5年5月31日(2023.5.31)

【国際公開番号】WO2020/234432
 【公表番号】特表2022-533705(P2022-533705A)
 【公表日】令和4年7月25日(2022.7.25)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-134
 【出願番号】特願2021-569042(P2021-569042)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/00(2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 P 25/02(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 C 1 2 N 15/113(2010.01)
 C 0 7 K 16/18(2006.01)
 C 0 7 K 14/07(2006.01)
 C 0 7 K 7/64(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 1 2 N 15/113 Z Z N A
 C 0 7 K 16/18
 C 0 7 K 14/07
 C 0 7 K 7/64

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和5年5月19日(2023.5.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

(C. 結論)

iPSC由来運動ニューロンを使用し、それにより、MMNの起こり得る病態生理を模倣することにより、ヒトC2bを標的とするARGX-117の補体阻害性効果をインビトロモデルで評価した。データは、この系の運動ニューロンが補体調節タンパク質を発現し、CD59の発現が最大であったことを示している。さらに、MMN患者由来のIgM抗GM1抗体が古典補体経路を活性化すること、及びC3沈着がC2の存在に依存的であることが示された。ARGX-117は、MMN患者における補体活性化だけでなく、CIDP及びGBS患者試料における補体活性化も効率的に遮断した。さらに、IVIgは、補体活性化工程で補体を遮断しただけであり、抗イディオタイプ抗体に対する効果がなかった。

40

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

対象の異常タンパク性ニューロパチーを治療する方法であって、該対象に、補体系のアンタゴニストを投与することを含み、ここで、該アンタゴニストが補体因子C5の上流の

50

補体系を阻害する、前記方法。

(態様 2)

前記アンタゴニストが古典補体経路及び/又はレクチン補体経路を阻害する、態様1記載の方法。

(態様 3)

前記異常タンパク性ニューロパチーが脱髄性ニューロパチーである、態様1又は態様2記載の方法。

(態様 4)

前記異常タンパク性ニューロパチーが、IgM、IgA、又はIgG免疫グロブリンの存在によって特徴付けられる、態様1～3のいずれか一項記載の方法。

(態様 5)

前記異常タンパク性ニューロパチーが自己抗体の存在によって特徴付けられる、態様1～4のいずれか一項記載の方法。

(態様 6)

前記異常タンパク性ニューロパチーが、神経抗原に対する自己抗体の存在によって特徴付けられる、態様1～5のいずれか一項記載の方法。

(態様 7)

前記神経抗原がガングリオシド又はミエリン関連糖タンパク質(MAG)である、態様6記載の方法。

(態様 8)

前記ガングリオシドが、GM1、GM1b、GM2、GM3、GD1a、GD1b、GD2、GD3、GT1a、GT1b、GT3、及びGQ1bから選択される、態様7記載の方法。

(態様 9)

前記ガングリオシドがGM1である、態様8記載の方法。

(態様 10)

前記異常タンパク性ニューロパチーが:多巣性運動ニューロパチー(MMN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、ギラン・バレー症候群(GBS)、ミラーフィッシャー症候群、急性運動性軸索型ニューロパチー(AMAN)、急性運動感覚性軸索型ニューロパチー(AMSAN)、慢性失調性ニューロパチー-眼筋麻痺-IgMパラプロテイン-寒冷凝集素-ジシアロシル抗体(CANOMAD)症候群、遠位後天性脱髄性対称性(DADS)ニューロパチー、単クローン性ガンモパシー関連末梢神経障害、抗MAG末梢神経障害、及びPOEMS症候群から選択される、態様1～9のいずれか一項記載の方法。

(態様 11)

前記異常タンパク性ニューロパチーが、MMN、CIDP、又はGBSである、態様10記載の方法。

(態様 12)

前記異常タンパク性ニューロパチーがMMNである、態様10記載の方法。

(態様 13)

前記アンタゴニストが補体因子C3の上流の補体系を阻害する、態様1～12のいずれか一項記載の方法。

(態様 14)

前記アンタゴニストが、C1、C1q、C1r、又はC1sを阻害する、態様1～13のいずれか一項記載の方法。

(態様 15)

前記アンタゴニストが、補体因子C2、C2a、又はC2bを阻害する、態様1～13のいずれか一項記載の方法。

(態様 16)

前記アンタゴニストが、補体因子C3、C3a、又はC3bを阻害する、態様1～12のいずれか一項記載の方法。

(態様 17)

10

20

30

40

50

前記アンタゴニストが、補体因子C4、C4a、又はC4bを阻害する、態様1～13のいずれか一項記載の方法。

(態様18)

前記アンタゴニストが:阻害性RNA種、例えば、siRNAもしくはshRNA;小分子インヒビター;生物学的アンタゴニスト、例えば、阻害性ペプチドもしくは抗体模倣物、例えば、アフィボディ、アフィリン、アフィチン、アドネクチン、アトリマー、エバシン、DARPin、アンチカリン、アピマー、フィノマー、パーサボディ、もしくはデュオカリン;又は抗体もしくはその抗原結合断片から選択される、態様1～17のいずれか一項記載の方法。

(態様19)

前記アンタゴニストが:コンプスタチンCp40(Amyndas); PEG-Cp40(Amyndas); AMY-101(Amyndas); AMY-201(Amyndas); APL-1及びAPL-2(Apellis); Cinryze(Shire); CDX-1135(Celldex); APT070ミロコセプト(MRC); HC3-1496(InCode);ナファモスタット(Torii Pharmaceutical);並びにワクシニアウイルス補体制御タンパク質(VCP)から選択される、態様1～18のいずれか一項記載の方法。

(態様20)

前記アンタゴニストが抗体又はその抗原結合断片である、態様1～17のいずれか一項記載の方法。

(態様21)

前記抗体がIgG抗体である、態様20記載の方法。

(態様22)

前記抗原結合断片が:抗体軽鎖可変ドメイン(VL)、抗体重鎖可変ドメイン(VH)、単鎖抗体(scFv)、F(ab')₂断片、Fab断片、Fd断片、Fv断片、ワンアーム(一価)抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ユニボディ、ドメイン抗体、及びナノボディから選択される、態様20記載の方法。

(態様23)

前記抗体又はその抗原結合断片が、補体因子C1、C1q、C1s、C2、C2a、C2b、C3、C3a、C3b、C4、C4a、又はC4bに結合する、態様20～22のいずれか一項記載の方法。

(態様24)

前記抗体又はその抗原結合断片が:スチムリマブBIV009/TNT009(Bioverativ); ANX005(Annexon); mAb H17(Elusys Therapeutics);及びTNT003(True North)から選択される、態様23記載の方法。

(態様25)

前記抗体又は抗原結合断片が補体因子C2に結合する、態様20～22のいずれか一項記載の方法。

(態様26)

前記抗体又は抗原結合断片が補体因子C2のC2bドメインに結合する、態様25記載の方法。

(態様27)

前記抗体又は抗原結合断片が可変重鎖ドメイン(VH)及び可変軽鎖ドメイン(VL)を含み、ここで、該VH及びVLドメインがCDR配列:

- 配列番号2を含むか又は配列番号2からなるHCDR3;
- 配列番号3を含むか又は配列番号3からなるHCDR2;
- 配列番号4を含むか又は配列番号4からなるHCDR1;
- 配列番号5を含むか又は配列番号5からなるLCDR3;
- 配列番号6を含むか又は配列番号6からなるLCDR2;及び
- 配列番号7を含むか又は配列番号7からなるLCDR1

を含む、態様26記載の方法。

(態様28)

10

20

30

40

50

前記抗体又は抗原結合断片が可変重鎖(VH)ドメイン及び可変軽鎖(VL)ドメインを含み、ここで、該VHドメインが配列番号8のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列からなり、該VLドメインがCDR配列:

- 配列番号5を含むか又は配列番号5からなるLCDR3;
 - 配列番号6を含むか又は配列番号6からなるLCDR2;及び
 - 配列番号7を含むか又は配列番号7からなるLCDR1
- を含む、態様27記載の方法。

(態様29)

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号8のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも70%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列からなるVHドメイン及び配列番号9のアミノ酸配列もしくはそれと少なくとも70%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列からなるVLドメインを含む、態様27又は態様28記載の方法。

10

(態様30)

前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号8のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列からなるVHドメイン及び配列番号9のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列からなるVLドメインを含む、態様29記載の方法。

(態様31)

前記抗体又は抗原結合断片がヒトIgG重鎖定常ドメインを含む、態様27~30のいずれか一項記載の方法。

20

(態様32)

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様25~27のいずれか一項記載の方法。

(態様33)

IVIgを前記対象に投与することをさらに含む、態様1~32のいずれか一項記載の方法。

(態様34)

リツキシマブを前記対象に投与することをさらに含む、態様1~33のいずれか一項記載の方法。

(態様35)

対象の異常タンパク性ニューロパチーを治療するために使用するための補体系のアンタゴニストであって、該アンタゴニストが補体因子C5の上流の補体系を阻害する、前記補体系のアンタゴニスト。

30

40

50