

【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24年4月12日 (2012.4.12)

【公表番号】特表2011-510913(P2011-510913A)

【公表日】平成23年4月7日 (2011.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2011-014

【出願番号】特願2010-540936(P2010-540936)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/08 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 31/08

A 6 1 P 31/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 49/02 C

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/08

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年2月27日(2012.2.27)

## 【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】

配列番号2の残基70～76内のエピトープに特異的に結合する、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

抗体2A4(ATCCアクセション番号PTA-9662)と、ヒトアミロイドAペプチドへの結合で競合する、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項3】

配列番号152の残基20～131として示される軽鎖可変領域および配列番号154の残基20～138として示される重鎖可変領域を有する抗体と、ヒトアミロイドAペプチドへの結合で競合する、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項4】

抗体7D8(ATCCアクセション番号PTA-9468)と、ヒトアミロイドAペプチドへの結合で競合する、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項5】

配列番号153の残基20～131として示される軽鎖可変領域および配列番号154の残基20～138として示される重鎖可変領域を有する抗体と、ヒトアミロイドAペプチドへの結合で競合する、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項6】

抗体2A4(ATCCアクセション番号PTA-9662)のヒト化もしくはキメラバージョンまたは抗体7D8(ATCCアクセション番号PTA-9468)のヒト化もしくはキメラバージョンである、キメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項7】

配列番号152の残基20～131として示される2A4軽鎖可変領域の3つの相補性決定領域または配列番号153の残基20～131として示される7D8軽鎖可変領域の3つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域を含む、請求項6に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項8】

YおよびFによってそれぞれ占有されるL87およびL90(Kabatナンバリング規則)から成る群より選択される少なくとも1つの軽鎖フレームワーク残基を含み、ここで前記軽鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン軽鎖可変領域内の対応する残基によって占有される、請求項7に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項9】

T、S、L、D、Q、K、Y、L、F、およびLによってそれぞれ占有される+7、+14、+15、+17、+18、+50、+75、+88、+92、および+109(リニアナンバリング)から成る群より選択される少なくとも1つの軽鎖フレームワーク残基を含み、ここで前記軽鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン軽鎖可変領域内の対応する残基によって占有される、請求項7に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項10】

YおよびFによってそれぞれ占有される+75および+92(リニアナンバリング)から成る群より選択される少なくとも1つの軽鎖フレームワーク残基を含み、ここで前記軽鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン軽鎖可変領域内の対応する残基によ

て占有される、請求項 9 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 11】

前記ヒトアクセプタ免疫グロブリン軽鎖可変領域がヒトカップサブグループ 2 軽鎖可変領域 (K a b a t 規則) である、請求項 8 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 12】

前記ヒトサブグループ 2 軽鎖可変領域がヒト生殖細胞系 V K I I A 19 / A 3 からである、請求項 11 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 13】

ヒト生殖細胞系 V K I I A 19 / A 3 に由来する前記ヒトサブグループ 2 軽鎖可変領域が配列番号 166 または 167 として示される配列を含む、請求項 12 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 14】

前記軽鎖可変領域が、配列番号 152 の残基 20 ~ 131、配列番号 153 の残基 20 ~ 131 として示されるか、または配列番号 155、156、157、158、159、160、174、175、もしくは 176 として示されるアミノ酸配列を含む、請求項 7 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 15】

配列番号 154 の残基 20 ~ 138 として示される 2A4 重鎖可変領域の 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項 6 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 16】

I、A、F、または V によってそれぞれ占有される H37、H49、H70、および H93 (K a b a t ナンバリング規則) から成る群より選択される少なくとも 1 つの重鎖フレームワーク残基を含み、ここで前記重鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン重鎖可変領域内の対応する残基によって占有される、請求項 15 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 17】

I、A、F、または V によってそれぞれ占有される H37、H49、H70、および H93 (K a b a t ナンバリング規則) から成る群より選択される少なくとも 1 つの重鎖フレームワーク残基を含むことを特徴とし、ここで前記重鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン重鎖可変領域内の対応する残基によって占有される、請求項 8 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 18】

R、K、K、I、A、F、Q、S、M、N、M、V、または A によってそれぞれ占有される +10、+15、+19、+37、+49、+73、+78、+79、+80、+87、+95、+99、+119 (リニアナンバリング) から成る群より選択される少なくとも 1 つの重鎖フレームワーク残基を含み、ここで前記重鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン重鎖可変領域内の対応する残基によって占有される、請求項 15 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 19】

I、A、F、または V によってそれぞれ占有される +37、+49、+73、および +99 (リニアナンバリング) から成る群より選択される少なくとも 1 つの重鎖フレームワーク残基を含み、ここで前記重鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン重鎖可変領域内の対応する残基によって占有される、請求項 18 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 20】

R、K、K、I、A、F、Q、S、M、N、M、V、または A によってそれぞれ占有される +10、+15、+19、+37、+49、+73、+78、+79、+80、+87、+95、+99、+119 (リニアナンバリング) から成る群より選択される少なくとも 1 つの重鎖フレームワーク残基を含むことを特徴とし、ここで前記重鎖可変領域の残りが、ヒトアクセプタ免疫グロブリン重鎖可変領域内の対応する残基によって占有される、

請求項 9 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 1】

前記ヒトアクセプタ免疫グロブリン重鎖可変領域がヒトガンマサブグループ 3 重鎖可変領域 (K a b a t 規則) である、請求項 1 3 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 2】

前記ヒトガンマサブグループ 3 重鎖可変領域が配列番号 1 6 5 として示される配列を含む、請求項 2 1 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 3】

前記重鎖可変領域が配列番号 1 5 4 の残基 2 0 ~ 1 3 8 として示されるか、または配列番号 1 6 1、1 6 2、もしくは 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 5 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 4】

配列番号 1 5 2 の残基 2 0 ~ 1 3 1 として示される 2 A 4 軽鎖可変領域の 3 つの相補性決定領域、または配列番号 1 5 3 の残基 2 0 ~ 1 3 1 として示される 7 D 8 軽鎖可変領域の 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域、および配列番号 1 5 4 の残基 2 0 ~ 1 3 8 として示される 2 A 4 重鎖可変領域の 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項 6 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 5】

配列番号 1 6 8、1 6 9、および 1 7 0 として示される 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域、ならびに配列番号 1 7 1、1 7 2、および 1 7 3 として示される 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項 6 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 6】

配列番号 1 7 7、1 6 9、および 1 7 0 として示される 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域、ならびに配列番号 1 7 1、1 7 2、および 1 7 3 として示される 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項 6 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 7】

配列番号 1 5 2 の残基 2 0 ~ 1 3 1 または配列番号 1 5 3 の残基 2 0 ~ 1 3 1 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番号 1 5 4 の残基 2 0 ~ 1 3 8 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 2 4 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 8】

配列番号 1 5 5、1 5 6、1 5 7、1 5 8、1 5 9、1 6 0、1 7 4、1 7 5、または 1 7 6 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および配列番号 1 6 1、1 6 2、または 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 2 4 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 2 9】

前記軽鎖可変領域が配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域が配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 8 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 3 0】

凝集したアミロイドタンパク質中の  $X_1 E D X_2$  を含むエピトープに特異的に結合する、単離抗体またはその抗原結合断片であって、ここで、 $X_1$  が H、T、F、P、A、L、C、Q、R、K、G、V、Y、I、または W であり、 $X_2$  が T、S、E、R、I、F、A、M、L、N、P、C、Y、または Q である、単離抗体または抗原結合断片。

【請求項 3 1】

$X_1$  が H または A であり、 $X_2$  が T、S、または A である、請求項 3 0 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 3 2】

前記エピトープが G H E D T (配列番号 3)、H E D T (配列番号 1 2)、A E D S (配列番号 1 3)、A E D T (配列番号 1 4)、および H E D A (配列番号 1 5) から成る群

より選択されるアミノ酸配列から成る、請求項 30 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 33】

約  $10^{-7}$  M<sup>-1</sup> 未満の親和性で、単量体形の前記アミロイドタンパク質に前記抗体が結合する、請求項 30 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 34】

前記アミロイドタンパク質が血清アミロイド A タンパク質 (SAA) である、請求項 30 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 35】

前記アミロイドタンパク質が免疫グロブリン軽鎖タンパク質、ヒト臍島アミロイド前駆体ポリペプチド (IAPP)、トランスサイレチン (TTR) および ApoA1 から成る群より選択される、請求項 30 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 36】

前記アミロイドタンパク質が免疫グロブリン軽鎖タンパク質である、請求項 35 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 37】

前記免疫グロブリン軽鎖タンパク質が V<sub>6</sub>W11 である、請求項 36 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 38】

前記免疫グロブリン軽鎖タンパク質が V<sub>6</sub> である、請求項 36 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 39】

ヒト化抗体、もしくはキメラ抗体または抗原結合断片である、請求項 30 に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 40】

AA アミロイドーシスまたは AL アミロイドーシスを有する被験体を治療的に処置するための組成物であって、該組成物は、有効投薬量の請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を含み、該組成物は、該被験体に投与されて、それによって該被験体の AA アミロイドーシスまたは AL アミロイドーシスを処置することを特徴とする、組成物。

【請求項 41】

前記被験体がヒトである、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

AA アミロイドーシスまたは AL アミロイドーシスに罹りやすい被験体における予防のための組成物であって、該組成物は、有効投薬量の請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を含み、該組成物は、該被験体に投与されて、それによって該被験体の AA アミロイドーシスまたは AL アミロイドーシスの予防を達成することを特徴とする、組成物。

【請求項 43】

前記被験体がヒトである、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 44】

被験体において AA アミロイドーシスまたは AL アミロイドーシスを処置するための組成物であって、該組成物は、抗体 2A4 (ATCC アクセション番号 PTA - 9662) のヒト化バージョンもしくはキメラバージョン、または抗体 7D8 (ATCC アクセション番号 PTA - 9468) のヒト化バージョンもしくはキメラバージョンである、該アミロイドーシスを処置するための抗体または抗原結合断片を含む、組成物。

【請求項 45】

前記被験体がヒトである、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

ヒト被験体において AA アミロイドーシスまたは AL アミロイドーシスを予防するための組成物であって、該組成物は、抗体 2A4 (ATCC アクセション番号 PTA - 9662

）のヒト化バージョンもしくはキメラバージョン、または抗体 7 D 8（A T C C アクセション番号 P T A - 9 4 6 8）のヒト化バージョンもしくはキメラバージョンである、該アミロイドーシスを処置するための抗体または抗原結合断片を含む、組成物。

【請求項 4 7】

被験体において A A アミロイドーシスまたは A L アミロイドーシスに関連するアミロイド沈着物を検出するための組成物であって、該組成物は、検出可能な標識に結合されている請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片を含み、該組成物は、該被験体に投与されて、該被験体において該検出可能な標識が検出されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 8】

前記被験体がヒトである、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記検出可能な標識が放射性標識である、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記放射性標識が  $^{125}\text{I}$  である、請求項 4 9 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

ヒト被験体において A A アミロイドタンパク質または A L アミロイドタンパク質の凝集によって特徴付けられるアミロイド沈着物を検出するための組成物であって、該組成物は、抗体 2 A 4（A T C C アクセション番号 P T A - 9 6 6 2）のヒト化バージョンもしくはキメラバージョン、または抗体 7 D 8（A T C C アクセション番号 P T A - 9 4 6 8）のヒト化バージョンもしくはキメラバージョンである抗体または抗原結合断片を含み、該抗体または該抗原結合断片は、検出可能な標識に結合している、組成物。

【請求項 5 2】

前記検出可能な標識が放射性標識である、請求項 5 1 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記放射性標識が  $^{125}\text{I}$  である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

抗体または抗原結合断片を作製する方法であって、該方法は、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を合成するかまたは組換え発現させるステップと、該抗体を回収するステップとを包含する、方法。

【請求項 5 5】

ヒト被験体において A A アミロイドーシスまたは A L アミロイドーシスを処置するための組成物であって、該組成物は、配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合断片を含む、組成物。

【請求項 5 6】

ヒト被験体において A A アミロイドーシスまたは A L アミロイドーシスを予防するための組成物であって、該組成物は、配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合断片を含む、組成物。

【請求項 5 7】

ヒト被験体において A A アミロイドタンパク質または A L アミロイドタンパク質の凝集によって特徴付けられるアミロイド沈着物を検出するための組成物であって、該組成物は、配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合断片を含み、該抗体または該抗原結合断片は、検出可能な標識に結合している、組成物。

【請求項 5 8】

請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と製薬的に許容される担体とを含む、製薬組成物。

【請求項 5 9】

抗体 2 A 4 ( A T C C アクセション番号 P T A - 9 6 6 2 ) のヒト化バージョンもしくはキメラバージョン、または抗体 7 D 8 ( A T C C アクセション番号 P T A - 9 4 6 8 ) のヒト化バージョンもしくはキメラバージョンを含むヒト化抗体もしくはキメラ抗体と、製薬的に許容される担体とを含む、製薬組成物。

【請求項 6 0】

配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域とを含むヒト化抗体と、製薬的に許容される担体とを含む、製薬組成物。

【請求項 6 1】

非経口投与のために調合される、請求項 5 9 または 6 0 に記載の製薬組成物。

【請求項 6 2】

配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列をコードする核酸。

【請求項 6 3】

配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列をコードする核酸。

【請求項 6 4】

配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列をコードする核酸を含む宿主細胞。

【請求項 6 5】

C H O 細胞、H E K - 2 9 3 細胞、H e L a 細胞、C V - 1 細胞、および C O S 細胞からなる群より選択される哺乳動物細胞である、請求項 6 4 に記載の宿主細胞。

【請求項 6 6】

前記宿主細胞が、配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変領域を発現する、請求項 6 4 に記載の宿主細胞。

【請求項 6 7】

配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列をコードする核酸を含む宿主細胞。

【請求項 6 8】

C H O 細胞、H E K - 2 9 3 細胞、H e L a 細胞、C V - 1 細胞、および C O S 細胞からなる群より選択される哺乳動物細胞である、請求項 6 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 6 9】

前記宿主細胞が、配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変領域を発現する、請求項 6 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 7 0】

配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列および配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列をコードする少なくとも 1 つの核酸を含む、C H O 細胞。

【請求項 7 1】

前記宿主細胞が、配列番号 1 5 7 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と配列番号 1 6 3 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域とを含む抗体を発現する、請求項 7 0 に記載の C H O 細胞。

【請求項 7 2】

マウスモノクローナル抗体 2 A 4 を発現するハイブリドーマ ( A T C C アクセション番号 P T A - 9 6 6 2 ) 。

【請求項 7 3】

マウスモノクローナル抗体 7 D 8 を発現するハイブリドーマ ( A T C C アクセション番号 P T A - 9 4 6 8 ) 。

【請求項 7 4】

A A アミロイドーシスまたは A L アミロイドーシスを有する被験体を治療的または予防的に処置する方法であって、該方法は、有効投薬量の請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を該被験体に投与するステップを包含する、方法。

【請求項 7 5】

被験体において A A アミロイドーシスまたは A L アミロイドーシスに関連するアミロイド沈着物を検出する方法であって、該方法は、該被験体に、検出可能な標識に結合した請求

項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を投与するステップ、および該被験体において該検出可能な標識を検出するステップを包含する、方法。

【請求項 7 6】

A A アミロイドーシスまたは A L アミロイドーシスを有する被験体を治療的または予防的に処置する方法であって、該方法は、アミロイド A ペプチドの残基 7 0 ~ 7 6 内のエピトープに特異的に結合する抗体を含む、アミロイド A ペプチドの残基 7 0 ~ 7 6 に対する免疫応答を誘導する薬剤を該被験体に投与するステップを含む、方法。