

【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30年12月13日 (2018.12.13)

【公表番号】特表2017-536354(P2017-536354A)

【公表日】平成29年12月7日 (2017.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-047

【出願番号】特願2017-523975(P2017-523975)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/22 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/22

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 43/00 1 0 1

A 6 1 P 21/00

G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月5日 (2018.11.5)

【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】

成熟ミオスタチン、G D F 1 1 またはアクチビン A と比較してプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する単離された抗体またはその断片であって、トロイドプロテアーゼによるタンパク質分解を介した成熟ミオスタチンの形成を阻害する、単離された抗体またはその断片。

【請求項 2】

中性 p H において、酸性 p H における結合よりも高い親和性で前記プロ / 潜在型ミオスタチンに結合する、請求項 1 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 3】

完全ヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項 1 または 2 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 4】

I g G、I g G 1、I g G 2、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 2 C、I g G 3、I g

G 4、I g A 1、I g A 2、I g D、I g M および I g E 定常ドメインからなる群より選択される重鎖定常ドメインを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 5】

モノクローナル抗体または多特異性抗体である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6】

ダイアボディ、キメラ抗体、F a b 断片、F (a b ') 2 断片または F v 断片である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 7】

F c 領域を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 8】

前記単離された抗体またはその断片が重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、前記重鎖可変ドメインが、任意選択で相補性決定領域 3 (C D R H 3) 内に 3 個までのアミノ酸変化を含む配列番号 1 0 ～ 1 1 のいずれか 1 つに記載の配列を含む前記相補性決定領域 3 (C D R H 3) を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 9】

前記単離された抗体またはその断片が重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、前記軽鎖可変ドメインが、任意選択で相補性決定領域 3 (C D R L 3) 内に 3 個までのアミノ酸変化を含む配列番号 2 2 ～ 2 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含む前記相補性決定領域 3 (C D R L 3) を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 10】

前記単離された抗体またはその断片が、6 個の相補性決定領域 (C D R) : C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2 および C D R L 3 を含み、前記 C D R H 1 は配列番号 1 ～ 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、前記 C D R H 2 は配列番号 4 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、前記 C D R H 3 は配列番号 1 0 ～ 1 1 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、前記 C D R L 1 は配列番号 1 2 ～ 1 7 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、前記 C D R L 2 は配列番号 1 8 ～ 2 1 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、前記 C D R L 3 は配列番号 2 2 ～ 2 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、任意選択で、前記 C D R のうちの少なくとも 1 個は 3 個までのアミノ酸変化を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 11】

10^{-6} M 未満である抗体とプロ / 潜在型ミオスタチンとの間の平衡解離定数、K d でプロ / 潜在型ミオスタチンへの結合について競合する、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 12】

前記抗体またはその断片が前記プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する条件と同一条件下で、成熟ミオスタチン、成熟 G D F 1 1 および成熟アクチビン A に対する検出可能な結合を示さない、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片および賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

医薬組成物の製造における、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその断片の使用。

【請求項 15】

ミオパチーまたは代謝性障害を処置または予防するための、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

被験体から得られた生物学的試料を評価する方法であって、

(a) 前記被験体から得られた前記生物学的試料のタンパク質と、プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する抗体とを含む免疫学的反応混合物を調製するステップ ;

(b) 前記抗体と前記プロ / 潜在型ミオスタチンとの間の結合複合体の形成を可能にする条件下に前記免疫学的反応混合物を維持するステップ ; および

(c) 結合複合体形成の程度を決定するステップを含む、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 6 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 6 7】

請求項の要素を修飾するための、特許請求の範囲における「第 1」、「第 2」、「第 3」等などの序数の使用は、それ自体、いかなる優先性、選択性、または 1 つの請求項の要素の順位が別の請求項の要素より上であること、または方法の行為が実行される時間的順序を暗示するものではなく、請求項の要素を区別するために、ある特定の名称を有する 1 つの請求項の要素を、同じ名称（序数の使用以外の点で）を有する別の要素と区別するための単なる表示として使用される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む抗体であって、前記重鎖可変ドメインが、配列番号 1 0 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の配列を含む相補性決定領域 3 (C D R H 3) を含む、抗体。

(項目 2)

プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する、項目 1 に記載の抗体。

(項目 3)

前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 2 2 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含む相補性決定領域 3 (C D R L 3) を含む、項目 1 または 2 に記載の抗体。

(項目 4)

6 個の相補性決定領域 (C D R) : C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2 および C D R L 3 を含み、C D R H 1 が配列番号 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、C D R H 2 が配列番号 4 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、C D R H 3 が配列番号 1 0 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、C D R L 1 が配列番号 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、C D R L 2 が配列番号 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 つに記載の配列を含み、C D R L 3 が配列番号 2 2 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 5)

C D R H 1 が配列番号 1 または 2 に記載の配列を含み、C D R H 2 が配列番号 4 または 5 に記載の配列を含み、C D R H 3 が配列番号 1 0 に記載の配列を含み、C D R L 1 が配列番号 1 2 または 1 3 に記載の配列を含み、C D R L 2 が配列番号 1 8 または 1 9 に記載の配列を含み、C D R L 3 が配列番号 2 2 に記載の配列を含む、項目 4 に記載の抗体。

(項目 6)

C D R H 1 が配列番号 1 または 3 に記載の配列を含み、C D R H 2 が配列番号 6 または 7 に記載の配列を含み、C D R H 3 が配列番号 1 1 に記載の配列を含み、C D R L 1 が配列番号 1 4 または 1 5 に記載の配列を含み、C D R L 2 が配列番号 2 0 または 2 1 に記載の配列を含み、C D R L 3 が配列番号 2 3 に記載の配列を含む、項目 4 に記載の抗体。

(項目 7)

C D R H 1 が配列番号 1 または 3 に記載の配列を含み、C D R H 2 が配列番号 8 または 9 に記載の配列を含み、C D R H 3 が配列番号 1 1 に記載の配列を含み、C D R L 1 が配列番号 1 6 または 1 7 に記載の配列を含み、C D R L 2 が配列番号 2 0 または 2 1 に記載の配列を含み、C D R L 3 が配列番号 2 3 に記載の配列を含む、項目 4 に記載の抗体。

(項目 8)

配列番号 2 4 ~ 2 9 のいずれか 1 つに記載の重鎖可変ドメイン配列を含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 9)

配列番号 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 つに記載の軽鎖可変ドメイン配列を含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 1 0)

プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合し、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む抗体であって、前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 2 2 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の配列を含む相補性決定領域 3 (C D R L 3) を含む、抗体。

(項目 1 1)

配列番号 3 0 の軽鎖可変ドメイン配列を含む、項目 1 0 に記載の抗体。

(項目 1 2)

プロ / 潜在型ミオスタチンへの結合について、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗体と競合する抗体。

(項目 1 3)

項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗体と同じエピトープにおいてプロ / 潜在型ミオスタチンに結合する、項目 1 2 に記載の抗体。

(項目 1 4)

10^{-6} M 未満である前記抗体とプロ / 潜在型ミオスタチンとの間の平衡解離定数、 K_d でプロ / 潜在型ミオスタチンへの結合について競合する、項目 1 2 または 1 3 に記載の抗体。

(項目 1 5)

前記 K_d が 10^{-11} M から 10^{-6} M の範囲にある、項目 1 4 に記載の抗体。

(項目 1 6)

ヒト化抗体、ダイアボディ、キメラ抗体、F a b 断片、F (a b ') 2 断片または F v 断片である、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 1 7)

ヒト化抗体である、項目 1 6 に記載の抗体。

(項目 1 8)

ヒト抗体である、項目 1 6 に記載の抗体。

(項目 1 9)

ヒト生殖系列配列を有するフレームワークを含む、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 2 0)

I g G、I g G 1、I g G 2、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 2 C、I g G 3、I g G 4、I g A 1、I g A 2、I g D、I g M および I g E 定常ドメインからなる群より選択される重鎖定常ドメインを含む、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 2 1)

I g G 4 の定常ドメインを含む、項目 2 0 に記載の抗体。

(項目 2 2)

I g G 1 様ヒンジを生じ、鎖間ジスルフィド結合の形成を可能にする S e r から P r o への骨格置換を有する I g G 4 の定常ドメインを含む、項目 2 0 に記載の抗体。

(項目 2 3)

蛍光性作用物質、発光性作用物質、酵素性作用物質および放射性作用物質からなる群よ

り選択される作用物質にコンジュゲートされている、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 2 4)

成熟ミオスタチンと比較してプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する、項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 2 5)

トランスホーミング増殖因子ベータファミリーの別のメンバーと比較してプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する、項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 2 6)

前記メンバーが G D F 8 またはアクチビンである、項目 2 5 に記載の抗体。

(項目 2 7)

配列番号 5 0 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖および配列番号 5 1 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、抗体。

(項目 2 8)

プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合し、トロイドプロテアーゼによるタンパク質分解を介した成熟ミオスタチンの形成を阻害する抗体。

(項目 2 9)

トロイドプロテアーゼによるタンパク質分解を介した成熟ミオスタチンの形成を 1 μ M 未満の I C 5 0 で阻害する、項目 2 8 に記載の抗体。

(項目 3 0)

ヒトおよびネズミプロ / 潜在型ミオスタチンと交差反応性である、項目 2 8 または 2 9 に記載の抗体。

(項目 3 1)

G D F 1 1 またはアクチビンと比較してプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する、項目 2 8 から 3 0 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 3 2)

成熟ミオスタチンと比較してプロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する、項目 2 8 から 3 1 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 3 3)

プロ / 潜在型ミオスタチンを含む培地中に存在する細胞におけるミオスタチン受容体活性化を低減する方法であって、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体を、タンパク質分解を介した前記プロ / 潜在型ミオスタチンの活性化を阻害するのに有効な量で前記培地に送達するステップを含む、方法。

(項目 3 4)

前記培地がプロタンパク質転換酵素をさらに含む、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記培地がトロイドプロテアーゼをさらに含む、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記抗体が、前記トロイドプロテアーゼによるタンパク質分解を介した前記プロ / 潜在型ミオスタチンの活性化を阻害するのに有効な量で前記培地に送達される、項目 3 3 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記細胞が *i n v i t r o* にある、項目 3 3 から 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記細胞が *i n v i v o* にある、項目 3 3 から 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

ミオパチーを有する被験体を処置する方法であって、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の抗体の有効量を前記被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目 4 0)

前記ミオパチーが原発性ミオパチーである、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記原発性ミオパチーが非活動性萎縮症を含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記非活動性萎縮症が股関節骨折、待機的人工関節置換術、救命医療ミオパチー、脊髄損傷または発作に関連する、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記ミオパチーが、筋肉喪失が疾患病態に続発する二次性ミオパチーである、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記二次性ミオパチーが脱神経、遺伝性筋脱力または悪液質を含む、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記二次性ミオパチーが、筋萎縮性側索硬化症または脊髄性筋萎縮症に関連する脱神経である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記二次性ミオパチーが、筋ジストロフィーに関連する遺伝性筋脱力である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記二次性ミオパチーが、腎不全、A I D S、心臓の状態、がんまたは加齢に関連する悪液質である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 8) 前記処置が前記被験体における筋力の改善を生じる、項目 3 9 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記処置が前記被験体において代謝状態の改善を生じる、項目 3 9 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記抗体が 0.1 mg / kg から 100 mg / kg の範囲の用量で投与される、項目 3 9 から 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記抗体が 0.3 mg / kg から 30 mg / kg の範囲の用量で投与される、項目 3 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記抗体が前記被験体に静脈内投与される、項目 3 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記抗体が前記被験体に皮下投与される、項目 3 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記抗体が前記被験体に複数の機会に投与される、項目 3 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記複数回投与が少なくとも毎月実施される、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記複数回投与が少なくとも毎週実施される、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載のいずれかの抗体、および担体を含む組成物。

(項目 5 8)

前記担体が薬学的に許容される担体である、項目 5 7 に記載の組成物。

(項目 5 9)

前記抗体および前記担体が凍結乾燥形態にある、項目 5 7 または 5 8 に記載の組成物。

(項目 6 0)

前記抗体および前記担体が溶液中にある、項目 5 7 または 5 8 に記載の組成物。

(項目 6 1)

前記抗体および前記担体が凍結されている、項目 5 7 または 5 8 に記載の組成物。

(項目 6 2)

前記抗体および前記担体が - 6 5 未満またはそれに等しい温度で凍結される、項目 5 7 または 5 8 に記載の組成物。

(項目 6 3)

3 個の相補性決定領域 (C D R) : C D R H 1、C D R H 2 および C D R H 3 を含むタンパク質をコードする単離された核酸であって、C D R H 3 が配列番号 1 0 または 1 1 に記載の配列を含む、核酸。

(項目 6 4)

C D R H 1 が配列番号 1、2 または 3 に記載の配列を含む、項目 6 3 に記載の単離された核酸。

(項目 6 5)

C D R H 2 が配列番号 4 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の配列を含む、項目 6 3 または 6 4 に記載の単離された核酸。

(項目 6 6)

3 個の相補性決定領域 (C D R) : C D R L 1、C D R L 2 および C D R L 3 を含むタンパク質をコードする単離された核酸であって、C D R L 3 が配列番号 2 2 に記載の配列を含む、核酸。

(項目 6 7)

C D R L 1 が配列番号 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 つに記載の配列を含む、項目 6 6 に記載の単離された核酸。

(項目 6 8)

C D R L 2 が配列番号 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 つに記載の配列を含む、項目 6 6 または 6 7 に記載の単離された核酸。

(項目 6 9)

配列番号 3 8 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の配列を含む単離された核酸。

(項目 7 0)

項目 6 3 から 6 9 のいずれか一項に記載の単離された核酸を含む単離された細胞。

(項目 7 1)

ミオパチーを有する被験体から得られた生物学的試料を評価する方法であって、

(a) 前記被験体から得られた生物学的試料のタンパク質と、プロ / 潜在型ミオスタチンに特異的に結合する抗体とを含む免疫学的反応混合物を調製するステップ ;

(b) 前記抗体とプロ / 潜在型ミオスタチンとの間の結合複合体の形成を可能にする条件下に前記免疫学的反応混合物を維持するステップ ; および

(c) 結合複合体形成の程度を決定するステップ
を含む、方法。

(項目 7 2)

配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8 および配列番号 2 9 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド。

(項目 7 2)

配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2、配列番号 3 3、配列番号 3 4 および配列番号 3 5 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド。

专利名称(译)	抗原/潜伏肌生成抑制素抗体及其用途		
公开(公告)号	JP2017536354A5	公开(公告)日	2018-12-13
申请号	JP2017523975	申请日	2015-11-06
[标]申请(专利权)人(译)	标石公司		
申请(专利权)人(译)	标石公司		
当前申请(专利权)人(译)	标石公司		
[标]发明人	ストラウブミッシェル リードンユン マコノヒーウィリアムケー シーハンジャレットジェイ ターナーキャサリーンジェーン マハンサッパナゲッシュケー カルヴェングレゴリージェイ ジャクソンジャスティンダブリュー		
发明人	ストラウブ, ミッシェル リー, ドン ユン マコノヒー, ウィリアム ケー. シーハン, ジャレット ジェイ. ターナー, キャサリーン ジェーン マハンサッパ, ナゲッシュ ケー. カルヴェン, グレゴリー ジェイ. ジャクソン, ジャスティン ダブリュー.		
IPC分类号	C07K16/22 C12N15/09 C12N15/00 C07K16/18 C07K16/46 A61K39/395 A61P43/00 A61P21/00 G01N33/53		
CPC分类号	A61K39/39533 A61K2039/505 A61P21/00 C07K16/22 C07K2317/21 C07K2317/30 C07K2317/33 C07K2317/622 C07K2317/76 C07K2317/92 G01N33/74 G01N2800/10 A61K39/3955 C07K14/475 G01N33/53		
FI分类号	C07K16/22 C12N15/00.A C12N15/00.ZNA C07K16/18 C07K16/46 A61K39/395.N A61P43/00.101 A61P21/00 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/CC02 4C085/DD84 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG04 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA40 4H045/BA50 4H045/BA71 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下 飯田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
優先权	62/187348 2015-07-01 US 62/100361 2015-01-06 US 62/076230 2014-11-06 US 62/219094 2015-09-15 US		
其他公开文献	JP6706617B2 JP2017536354A		

摘要(译)

本公开的实施方案涉及特异性结合原肌生长抑制素和/或潜伏肌生长抑制素的抗体及其用途。在一个方面，抗体特异性结合肌生成抑制素的前和/或潜在形式中的一种或多种，例如原生长抑制素和/或潜伏肌生长抑制素。在一些实施方案中，此类抗体抑制肌生成抑在一些实施方案中，肌生成抑制素信号传导的抑制可用于增加肌肉量或预防肌肉萎缩。