

【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30年12月13日(2018.12.13)

【公表番号】特表2018-501813(P2018-501813A)

【公表日】平成30年1月25日(2018.1.25)

【年通号数】公開・登録公報2018-003

【出願番号】特願2017-543310(P2017-543310)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 0 7 K 16/44 (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 N 5/0793 (2010.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
 C 0 7 K 16/44
 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 N | 5/0793 | |
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 P | 25/28 | |
| A 6 1 P | 21/02 | |
| A 6 1 P | 25/00 | |
| A 6 1 P | 21/04 | |
| A 6 1 P | 25/16 | |
| A 6 1 P | 25/14 | |
| A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 P | 37/02 | |
| A 6 1 P | 3/10 | |
| A 6 1 P | 3/04 | |
| A 6 1 P | 3/00 | |
| A 6 1 P | 19/02 | |
| A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 11/00 | |
| A 6 1 P | 9/10 | |
| A 6 1 P | 13/12 | |
| A 6 1 P | 17/00 | |
| A 6 1 P | 9/10 | 1 0 3 |
| A 6 1 P | 27/02 | |
| A 6 1 P | 27/06 | |
| A 6 1 P | 27/04 | |
| A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 11/06 | |
| A 6 1 P | 1/04 | |
| A 6 1 P | 7/06 | |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| G 0 1 N | 33/53 | Y |
| C 0 7 K | 16/46 | |

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月31日(2018.10.31)

【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】

C1qタンパク質に特異的に結合するヒト化抗体であって、抗体が重鎖可変領域及びヒト重鎖定常領域を含み、重鎖可変領域がFab領域を含み、重鎖定常領域がFc領域を含み、Fab領域がC1qタンパク質に特異的に結合し、Fc領域がC1qタンパク質に結合できない、前記抗体。

【請求項2】

ヒト化抗C1q抗体、又はその抗原結合断片であって、抗体が重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインが配列番号1~4から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号1~4から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記抗体又はその抗原結合断片。

【請求項3】

ヒト化抗C1q抗体、又はその抗原結合断片であって、抗体が重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインが配列番号5~8から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号5~8から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記抗体又はその抗原結合断片。

【請求項4】

ヒト化抗C1q抗体、又はその抗原結合断片であって、抗体が

a) 配列番号1~4から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号1~4から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び/又は

b) 配列番号5~8から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号5~8から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、前記抗体又はその抗原結合断片。

【請求項5】

ヒト化抗C1q抗体、又はその抗原結合断片であって、抗体が重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインが配列番号3のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメインが配列番号7のアミノ酸配列を含む、前記抗体又はその抗原結合断片。

【請求項6】

抗体が、ラットC1q、ヒトC1q及びマウスC1qの両方、又はヒトC1q、マウスC1q、及びラットC1qに特異的に結合する、請求項1~5のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項7】

(a)ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体M1又はその抗C1q結合断片と本質的に同じC1qエピトープに結合する、及び/又は、

(b)ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって産生されるモノクローナル抗体M1のヒトC1q又はマウスC1qとの結合を阻害する、
請求項1~6のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項8】

抗体がIgGクラスのものである、請求項1~7のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項9】

抗体がIgG1、IgG2、IgG3又はIgG4アイソタイプを有する、請求項8に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項10】

抗体がIgG4アイソタイプを有する、請求項8に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項11】

抗体がヒトIgG4定常領域を含む、請求項10に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項12】

ヒトIgG4重鎖定常領域が、配列番号37のアミノ酸配列、又は配列番号37のアミノ酸配列と少なくとも約90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項11に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項13】

ヒトIgG4重鎖定常領域がFc領域を含む、請求項11に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項14】

(1)Fc領域がC1qタンパク質に結合する、(2)補体活性を誘導する、及び/又は(3)抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導する、
ことができない、請求項13に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項15】

Fc領域が一以上の修飾を含む、請求項13又は14に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項16】

Fc領域が一以上のアミノ酸置換を含む、請求項15に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 17】

Fc領域が、Kabat番号付け法に従う248位にアミノ酸置換を含む、Fc領域が、Kabat番号付け法に従う248位にロイシンからグルタミン酸へのアミノ酸置換を含む、及び/又はKabat番号付け法に従う248位のアミノ酸置換が、Fc領域のFc受容体との相互作用を阻害する、請求項16に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 18】

Fc領域が、Kabat番号付け法に従う241位にアミノ酸置換を含む、Fc領域が、Kabat番号付け法に従う241位にセリンからプロリンへのアミノ酸置換を含む、及び/又はKabat番号付け法に従う241位のアミノ酸置換が、抗体の腕部のスイッチングを妨げる、請求項16又は17に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 19】

抗体結合断片がFab、F(ab')₂又はFab'断片である、請求項1～18のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 20】

抗体断片が、その対応する全長抗体と比較してより良好な脳透過性を有する、及び/又は抗体断片が、その対応する全長抗体と比較してより短い半減期を有する、請求項19に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 21】

抗体がヒトC1qに対して約10pM未満～約5pM未満の範囲の解離定数(K_D)を有する、及び/又は抗体がマウスC1qに対して約125nM未満～約5pM未満の範囲の解離定数(K_D)を有する、請求項1～20のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 22】

抗体がC1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、請求項1～21のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 23】

生物学的活性が、(1)自己抗体へのC1q結合、(2)C1rへのC1q結合、(3)C1sへのC1q結合、(4)ホスファチジルセリンへのC1q結合、(5)ペントラキシン-3へのC1q結合、(6)C反応性タンパク質(CRP)へのC1q結合、(7)球状C1q受容体(gC1qR)へのC1q結合、(8)補体受容体1(CR1)へのC1q結合、(9)ベータ-アミロイドへのC1q結合、又は(10)カルレティキュリンへのC1q結合である、請求項22に記載の抗体。

【請求項 24】

生物学的活性が、(1)古典的補体活性化経路の活性化、(2)抗体及び補体依存性細胞傷害の活性化、(3)CH50溶血、(4)シナプス喪失、(5)B細胞抗体産生、(6)樹状細胞成熟、(7)T細胞増殖、(8)サイトカイン産生、(9)ミクログリア活性化、(10)アルサス反応、(11)シナプス又は神経終末の食作用、又は(12)補体受容体3(CR3/C3)を発現する細胞の活性化である、請求項22又は23に記載の抗体。

【請求項 25】

CH50溶血が、ヒト、マウス、及び/又はラットCH50溶血を含む、抗体が少なくとも約50%～少なくとも約90%のCH50溶血を中和することができる、及び抗体が150ng/未満、100ng未満、50ng未満又は20ng未満の用量で少なくとも50%のCH50溶血を中和することができる、請求項24に記載の抗体。

【請求項 26】

抗体がC1qと、20:1～1.0:1又は1.0:1未満の範囲の結合化学量論で結合する、請求項24又は25に記載の抗体。

【請求項 27】

請求項1～26のいずれか一項に記載の抗体をコードする核酸配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 28】

請求項27に記載の核酸配列を含む、単離された宿主細胞。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 3 0】

補体活性化に関連する疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体の使用。

【請求項 3 1】

疾患が神経変性障害、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は代謝性障害である、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

疾患がアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、緑内障、筋緊張性ジストロフィー、ギラン・バレー症候群 (GBS)、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡、脊髄性筋萎縮症、ダウン症候群、パーキンソン病、及びハンチントン病から選択される、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

疾患が糖尿病、白斑、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、肥満、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (HUV)、リウマチ性多発筋痛症、ウェゲナー肉芽腫症、関節リウマチ (RA)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、慢性開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性 (AMD)、(AMD-wet)、地図状萎縮、脈絡膜血管新生 (CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、フォン・ヒッペル-リンダウ病、眼のヒストプラスマ症、視神経脊髄炎 (NMO)、網膜中心静脈閉塞症 (CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、レーベル遺伝性視神経症、視神経炎、ベーチェット網膜症、虚血性視神経症、網膜血管炎、ANCA血管炎、プルチエル網膜症、シェーグレンドライアイ疾患、ドライAMD、サルコイドーシス、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、多発性硬化症、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群 (COPD)、喘息並びに誤嚥性肺炎から選択される、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体、及びそのような治療を必要とする個体において補体活性化に関連する疾患を治療又は予防するために該抗体を使用するための指示を含む添付文書を含むキット。

【請求項 3 5】

個体におけるシナプスを検出する方法であって、

a) 請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体を個体に投与するステップ、及び

b) シナプスに結合した抗体を検出し、それによって個体におけるシナプスを検出するステップ

を含む、前記方法。

【請求項 3 6】

生物学的試料におけるシナプスを検出する方法であって、

a) 生物学的試料を請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体と接触させるステップ、及び

b) シナプスに結合した抗体を検出し、それによって生物学的試料におけるシナプスを検出するステップ

を含む、前記方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 4 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0240】

キットは、場合により、緩衝液及び解釈的情報などの追加の要素を提供することができる。通常、キットは、容器と、容器上又は容器に関連するラベル若しくは添付文書(単数又は複数)を含む。本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1 . C1qタンパク質に特異的に結合するヒト化抗体であって、抗体が重鎖可変領域及びヒト重鎖定常領域を含み、重鎖可変領域がFab領域を含み、重鎖定常領域がFc領域を含み、Fab領域がC1qタンパク質に特異的に結合し、Fc領域がC1qタンパク質に結合できない、前記抗体。

2 . Fc領域が補体活性を誘導できない、上記1に記載の抗体。

3 . Fc領域が抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導できない、上記1又は2に記載の抗体。

4 . ヒト重鎖定常領域がヒトIgG4重鎖定常領域である、上記1～3のいずれかに記載の抗体。

5 . ヒトIgG4重鎖定常領域が、配列番号37のアミノ酸配列、又は配列番号37のアミノ酸配列と少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、上記4に記載の抗体。

6 . ヒトIgG4重鎖定常領域がFc領域を含み、Fc領域が一以上の修飾を含む、上記4に記載の抗体。

7 . Fc領域が一以上のアミノ酸置換を含む、上記6に記載の抗体。

8 . Fc領域が、Kabat番号付け法に従う248位にアミノ酸置換を含む、上記7に記載の抗体。

9 . Fc領域が、Kabat番号付け法に従う248位にロイシンからグルタミン酸へのアミノ酸置換を含む、上記8に記載の抗体。

10 . Kabat番号付け法に従う248位のアミノ酸置換が、Fc領域のFc受容体との相互作用を阻害する、上記8又は9に記載の抗体。

11 . Fc領域が、Kabat番号付け法に従う241位にアミノ酸置換を含む、上記7～10のいずれかに記載の抗体。

12 . Fc領域が、Kabat番号付け法に従う241位にセリンからプロリンへのアミノ酸置換を含む、上記11に記載の抗体。

13 . Kabat番号付け法に従う241位のアミノ酸置換が、抗体の腕部のスイッチングを妨げる、上記11又は12に記載の抗体。

14 . 抗体が重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインが配列番号1～4から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号1～4から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約95%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、上記1～13のいずれかに記載の抗体。

15 . 軽鎖可変ドメインが配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、上記1～14のいずれかに記載の抗体。

16 . ヒト化抗C1q抗体、又はその抗原結合断片であって、抗体が重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み、重鎖可変ドメインが配列番号1～4から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号1～4から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、前記抗体又はその抗原結合断片。

17 . ヒト化抗C1q抗体、又はその抗原結合断片であって、抗体が重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメインが配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号5～8から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、前記抗体又はその抗原結合断片。

18 . ヒト化抗C1q抗体、又はその抗原結合断片であって、抗体が

a) 配列番号1～4から選択されるアミノ酸配列、又は配列番号1～4から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
／又は

を含む、前記抗体又はその抗原結合断片。

27．抗体がヒトC1q及びマウスC1qの両方に特異的に結合する、上記1～26のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

28．抗体がラットC1qに特異的に結合する、上記1～26のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

29．抗体がヒトC1q、マウスC1q、及びラットC1qに特異的に結合する、上記1～26のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

30．ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体M1又はその抗C1q結合断片と本質的に同じC1qエピトープに結合する、上記1～26のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

31．ATCC受託番号PTA-120399を有するハイブリドーマ細胞株によって産生されるモノクローナル抗体M1のヒトC1q又はマウスC1qとの結合を阻害する、上記1～26のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

32．抗体がIgGクラスのものである、上記1～31のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

33．抗体がIgG1、IgG2、IgG3又はIgG4アイソタイプを有する、上記32に記載の抗体又は抗原結合断片。

34．抗体がIgG4アイソタイプを有する、上記32に記載の抗体又は抗原結合断片。

35．抗体がヒトIgG4定常領域を含む、上記34に記載の抗体又は抗原結合断片。

36．ヒトIgG4重鎖定常領域が、配列番号37のアミノ酸配列、又は配列番号37のアミノ酸配列と少なくとも約90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む、上記35に記載の抗体又は抗原結合断片。

37．ヒトIgG4重鎖定常領域がFc領域を含む、上記35に記載の抗体又は抗原結合断片。

38．Fc領域がC1qタンパク質に結合できない、上記37に記載の抗体又は抗原結合断片

。

39．Fc領域が補体活性を誘導できない、上記37又は38に記載の抗体又は抗原結合断片。

40．Fc領域が抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導できない、上記37～39のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

41．Fc領域が一以上の修飾を含む、上記37～40のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

42．Fc領域が一以上のアミノ酸置換を含む、上記41に記載の抗体又は抗原結合断片。

43．Fc領域が、Kabat番号付け法に従う248位にアミノ酸置換を含む、上記42に記載の抗体又は抗原結合断片。

44．Fc領域が、Kabat番号付け法に従う248位にロイシンからグルタミン酸へのアミノ酸置換を含む、上記43に記載の抗体又は抗原結合断片。

45．Kabat番号付け法に従う248位のアミノ酸置換が、Fc領域のFc受容体との相互作用を阻害する、上記43又は44に記載の抗体又は抗原結合断片。

46．Fc領域が、Kabat番号付け法に従う241位にアミノ酸置換を含む、上記42～45のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

47．Fc領域が、Kabat番号付け法に従う241位にセリンからプロリンへのアミノ酸置換を含む、上記46に記載の抗体又は抗原結合断片。

48．Kabat番号付け法に従う241位のアミノ酸置換が、抗体の腕部のスイッチングを妨げる、上記46又は47に記載の抗体又は抗原結合断片。

49．抗体が二重特異性抗体である、上記1～34のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

50．抗体が脳透過性を増加させるように操作されている、上記1～34のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

51．抗体が第1の抗原及び第2の抗原を認識する二重特異性抗体である、上記1～34のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

5 2 . 第1の抗原がC1qタンパク質であり、第2の抗原が血液脳関門を横断する輸送を促進する抗原である、上記5 1に記載の抗体。

5 3 . 第2の抗原が、トランスフェリン受容体(TR)、インスリン受容体(HIR)、インスリン様増殖因子受容体(IGFR)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質1及び2(LPR-1及び2)、ジフテリア毒素受容体、CRM197、ラマ単一ドメイン抗体、TMEM30(A)、タンパク質導入ドメイン、TAT、Syn-B、ペネトラチン、ポリアルギニンペプチド、angiopepペプチド、並びにANG1005から選択される、上記5 1又は5 2に記載の抗体。

5 4 . 抗体結合断片がFab、F(ab')₂又はFab'断片である、上記1 ~ 5 3のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

5 5 . 抗体断片が、その対応する全長抗体と比較してより良好な脳透過性を有する、上記5 4に記載の抗体又は抗原結合断片。

5 6 . 抗体断片が、その対応する全長抗体と比較してより短い半減期を有する、上記5 4又は5 5に記載の抗体又は抗原結合断片。

5 7 . 抗体がヒトC1qに対して約10pM未満 ~ 約5pM未満の範囲の解離定数(K_D)を有する、上記1 ~ 5 6のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

5 8 . 抗体がマウスC1qに対して約125nM未満 ~ 約5pM未満の範囲の解離定数(K_D)を有する、上記1 ~ 5 7のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

5 9 . 抗体がC1qに特異的に結合し、C1qの生物学的活性を中和する、上記1 ~ 5 8のいずれかに記載の抗体又は抗原結合断片。

6 0 . 生物学的活性が、(1)自己抗体へのC1q結合、(2)C1rへのC1q結合、(3)C1sへのC1q結合、(4)ホスファチジルセリンへのC1q結合、(5)ペントラキシン-3へのC1q結合、(6)C反応性タンパク質(CRP)へのC1q結合、(7)球状C1q受容体(gC1qR)へのC1q結合、(8)補体受容体1(CR1)へのC1q結合、(9)ベータ-アミロイドへのC1q結合、又は(10)カルレティキュリンへのC1q結合である、上記5 9に記載の抗体。

6 1 . 生物学的活性が、(1)古典的補体活性化経路の活性化、(2)抗体及び補体依存性細胞傷害の活性化、(3)CH50溶血、(4)シナプス喪失、(5)B細胞抗体産生、(6)樹状細胞成熟、(7)T細胞増殖、(8)サイトカイン産生、(9)ミクログリア活性化、(10)アルサス反応、(11)シナプス又は神経終末の食作用、又は(12)補体受容体3(CR3/C3)を発現する細胞の活性化である、上記5 9又は6 0に記載の抗体。

6 2 . CH50溶血が、ヒト、マウス、及び/又はラットCH50溶血を含む、上記6 1に記載の抗体。

6 3 . 少なくとも約50% ~ 少なくとも約90%のCH50溶血を中和することができる、上記6 1又は6 2に記載の抗体。

6 4 . 150ng/未満、100ng未満、50ng未満又は20ng未満の用量で少なくとも50%のCH50溶血を中和することができる、上記6 1 ~ 6 3のいずれかに記載の抗体。

6 5 . 抗体がC1qと、20:1 ~ 1.0:1又は1.0:1未満の範囲の結合化学量論で結合する、上記6 1 ~ 6 4のいずれかに記載の抗体。

6 6 . 上記1 ~ 6 5のいずれかに記載の抗体をコードする核酸配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

6 7 . 上記6 6に記載の核酸配列を含む、単離された宿主細胞。

6 8 . 上記1 ~ 6 5のいずれかに記載の抗体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

6 9 . そのような治療を必要とする個体における補体活性化に関連する疾患を治療又は予防する方法であって、治療有効用量の上記1 ~ 6 5のいずれかに記載の抗体を投与することを含む、前記方法。

7 0 . 補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、上記6 9に記載の方法。

7 1 . 神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、上記7 0に記載の方法。

7 2 . 神経変性障害が、補体受容体3(CR3)/C3又は補体受容体CR1に依存性であるシナプス喪失に関連する、上記7 0又は7 1に記載の方法。

73. 神経変性障害が、病理学的活性依存性のシナプス刈り込みに関連する、上記70～72のいずれかに記載の方法。

74. 神経変性障害が、ミクログリアによるシナプス食作用に関連する、上記70～73のいずれかに記載の方法。

75. 神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、緑内障、筋緊張性ジストロフィー、ギラン・バレー症候群（GBS）、重症筋無力症、水疱性類天疱瘡、脊髄性筋萎縮症、ダウン症候群、パーキンソン病、及びハンチントン病から選択される、上記70～74のいずれかに記載の方法。

76. 補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は代謝性障害である、上記69に記載の方法。

77. 炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、慢性開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、(AMD-wet)、地図状萎縮、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、フォン・ヒッペル-リンドウ病、眼のヒストプラスマ症、視神経脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、レーベル遺伝性視神経症、視神経炎、ベーチェット網膜症、虚血性視神経症、網膜血管炎、ANCA血管炎、プルチエル網膜症、シェーグレンドライアイ疾患、ドライAMD、サルコイドーシス、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、多発性硬化症、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺病候群(COPD)、喘息並びに誤嚥性肺炎から選択される、上記76に記載の方法。

78. 補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、低補体血症性蕁麻疹様血管炎(HUV)、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎及びウェゲナー肉芽腫症から選択される自己免疫疾患である、上記69に記載の方法。

79. 上記1～65のいずれかに記載の抗体、及びそのような治療を必要とする個体において補体活性化に関連する疾患を治療又は予防するために該抗体を使用するための指示を含む添付文書を含むキット。

80. 補体活性化に関連する疾患が神経変性障害である、上記79に記載のキット。

81. 神経変性障害が、シナプスの喪失又は神経接合部喪失に関連する、上記80に記載のキット。

82. 神経変性障害が、補体受容体3(CR3)/C3又は補体受容体CR1に依存性であるシナプス喪失に関連する、上記80又は81に記載のキット。

83. 神経変性障害が、病理学的活性依存性のシナプス刈り込みに関連する、上記80～82のいずれかに記載のキット。

84. 神経変性障害が、ミクログリアによるシナプス食作用に関連する、上記80～83のいずれかに記載のキット。

85. 神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、緑内障、筋緊張性ジストロフィー、ダウン症候群、パーキンソン病及びハンチントン病から選択される、上記80～84のいずれかに記載のキット。

86. 補体活性化に関連する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害である、上記79に記載のキット。

87. 炎症性疾患、自己免疫疾患又は代謝性障害が、糖尿病、肥満、関節リウマチ(RA)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血及び再灌流後の遠隔組織傷害、心肺バイパス手術中の補体活性化、皮膚筋炎、天疱瘡、ループス腎炎とその結果生じる糸球体腎炎及び血管炎、心肺バイパス、心臓麻痺に誘発される冠動脈内皮機能障害、II型膜性増殖性糸球体腎炎、Ig

A腎症、急性腎不全、寒冷グロブリン血症、抗リン脂質症候群、慢性開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、黄斑変性疾患、加齢黄斑変性(AMD)、(AMD-wet)、地図状萎縮、脈絡膜血管新生(CNV)、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、虚血関連網膜症、眼内炎、眼内新生血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、病的近視、フォン・ヒッペル-リングウ病、眼のヒストプラスマ症、視神経脊髄炎(NMO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、角膜血管新生、網膜血管新生、レーベル遺伝性視神経症、視神経炎、ベーチェット網膜症、虚血性視神経症、網膜血管炎、ANCA血管炎、ブルジェル網膜症、シェーグレンドライアイ疾患、ドライAMD、サルコイドーシス、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、多発性硬化症、アロ移植、超急性拒絶反応、血液透析、慢性閉塞性肺窮迫症候群(COPD)、喘息並びに誤嚥性肺炎から選択される、上記86に記載のキット。

88．補体活性化に関連する疾患が、重症筋無力症、1型真性糖尿病、橋本甲状腺炎、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、腫瘍随伴症候群、血管炎病、低補体血症性蕁麻疹様血管炎(HUV)、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎及びウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される自己免疫疾患である、上記79に記載のキット。

89．上記1～65のいずれかに記載の抗体を含む診断用キット。

90．個体におけるシナプスを検出する方法であって、

a)上記1～65のいずれかに記載の抗体を個体に投与するステップ、及び

b)シナプスに結合した抗体を検出し、それによって個体におけるシナプスを検出するステップを含む、前記方法。

91．シナプスに結合した抗体が、陽電子放出断層撮影(PET)、X線コンピュータ断層撮影、単一光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)、コンピュータ断層撮影(CT)及びコンピュータ体軸断層撮影(CAT)からなる群から選択される画像技術を用いて検出される、上記90に記載の方法。

92．シナプスに結合した抗体の検出が、個体におけるシナプス数の定量的測定をもたらす、上記90又は91に記載の方法。

93．個体が神経変性疾患又は自己免疫疾患を有する、上記90～92のいずれかに記載の方法。

94．個体におけるシナプス数が、ある期間にわたって反復して測定され、個体におけるシナプスの喪失が経時的に検出される、上記90～93のいずれかに記載の方法。

95．経時的なシナプスの喪失が、神経変性疾患又は自己免疫疾患に対する治療の有効性についての尺度である、上記94に記載の方法。

96．生物学的試料におけるシナプスを検出する方法であって、

a)生物学的試料を上記1～65のいずれかに記載の抗体と接触させるステップ、及び

b)シナプスに結合した抗体を検出し、それによって生物学的試料におけるシナプスを検出するステップを含む、前記方法。

97．ステップa)の前に、個体から生物学的試料を得るステップをさらに含む、上記96に記載の方法。

98．生物学的試料が、生検標本、組織又は細胞を含む、上記96又は97に記載の方法。

99．抗体が、免疫蛍光顕微鏡法、免疫細胞化学、免疫組織化学、ELISA、FACS分析、免疫沈降、又はマイクロポジットロン放射断層撮影によって検出される、上記96～98のいずれかに記載の方法。

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 人源化抗补体因子C1q抗体及其用途 | | |
| 公开(公告)号 | JP2018501813A5 | 公开(公告)日 | 2018-12-13 |
| 申请号 | JP2017543310 | 申请日 | 2015-11-05 |
| [标]申请(专利权)人(译) | アネクソンインコーポレーテッド | | |
| 申请(专利权)人(译) | Anekuson公司 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | Anekuson公司 | | |
| [标]发明人 | ローゼンタールアーノン レヴィテンマイケル | | |
| 发明人 | ローゼンタール,アーノン レヴィテン,マイケル | | |
| IPC分类号 | C12N15/09 C07K16/44 C12N11/15 C12N11/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N5/0793 A61K39/395 A61P25/28 A61P21/02 A61P25/00 A61P21/04 A61P25/16 A61P25/14 A61P29/00 A61P37/02 A61P3/10 A61P3/04 A61P3/00 A61P19/02 A61P11/00 A61P9/10 A61P13/12 A61P17/00 A61P27/02 A61P27/06 A61P27/04 A61P37/06 A61P11/06 A61P1/04 A61P7/06 A61P35/00 G01N33/53 C07K16/46 | | |
| CPC分类号 | A61K49/0002 A61K2039/505 A61P1/04 A61P3/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P7/06 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P19/02 A61P21/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/28 A61P27/02 A61P27/04 A61P27/06 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P37/06 C07K16/18 C07K2317/24 C07K2317/55 C07K2317/76 C07K2317/92 C07K2317/94 G01N33/564 G01N33/6896 G01N2333/4716 C07K2317/31 C07K2317/34 C07K2317/52 C07K2317/56 G01N33/6893 | | |
| FI分类号 | C12N15/00.ZNA.A C07K16/44 C12N11/15 C12N11/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N5/0793 A61K39/395.N A61P25/28 A61P21/02 A61P25/00 A61P21/04 A61P25/16 A61P25/14 A61P29/00 A61P37/02 A61P3/10 A61P3/04 A61P3/00 A61P19/02 A61P29/00.101 A61P11/00 A61P9/10 A61P13/12 A61P17/00 A61P9/10.103 A61P27/02 A61P27/06 A61P27/04 A61P37/06 A61P11/06 A61P1/04 A61P7/06 A61P35/00 G01N33/53.Y C07K16/46 | | |
| F-TERM分类号 | 4B065/AA91X 4B065/AA93X 4B065/AB01 4B065/AB04 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/BB36 4C085/BB41 4C085/BB42 4C085/BB43 4C085/CC02 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/GG01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74 | | |
| 优先权 | 62/075793 2014-11-05 US | | |
| 其他公开文献 | JP2018501813A | | |

摘要(译)

本公开提供了人源化的抗C1q抗体及其使用方法。 [选择图]无

