

【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 3 年 8 月 12 日 (2021.8.12)

【国際公開番号】W02019/017401

【年通号数】公開・登録公報 2020-034

【出願番号】特願 2019-530574 (P2019-530574)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 5/12 (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 15/62 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 5/12

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 15/62 Z

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 7 月 2 日 (2021.7.2)

【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】

ヒトCCケモカイン受容体1 (CC chemokine receptor 1; 以下CCR1と略記する)の細胞外領域に結合し、ヒトCC chemokine ligand (以下、CCLと略記する)15によるヒトCCR1の活性化を阻害するモノクローナル抗体または該抗体断片。

【請求項2】

ヒトCCL15により誘導されるヒトCCR1発現細胞の遊走を阻害する請求項1に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

【請求項3】

ヒトCCR1の細胞外ループ2領域のアミノ酸配列のうち、少なくとも1つのアミノ酸残基に結合する、請求項1または2に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

【請求項4】

モノクローナル抗体が、下記(a)~(n)から選ばれるいずれか一つの抗体である、請求項1~3のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

(a) 重鎖可変領域 (heavy chain variable region; 以下、VHと略記する)の相補性決定領域 (complementarity determining region; 以下CDRと略記する)1~3が、それぞれ配列番号69、70および71に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ軽鎖可変領域 (light chain variable region; 以下、VLと略記する)のCDR1~3が、それぞれ配列番号72、73および74に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(b) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号75、76および77に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号78、79および80に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(c) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号81、82および83に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号84、85および86に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(d) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号87、88および89に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号90、91および92に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(e) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号93、94および95に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号96、97および98に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(f) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号99、100および101に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号102、103および104に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(g) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号105、106および107に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号108、109および110に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(h) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号111、112および113に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号114、115および116に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(i) VHのCDR1~3が、それぞれ配列番号117、118および119に記載されるアミノ酸配列を含み、かつVLのCDR1~3が、それぞれ配列番号120、121および122に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(j) VHのCDR1が配列番号75に記載されるアミノ酸配列を含み、VHのCDR2が配列番号76に記載されるアミノ酸配列または、配列番号76に記載されるアミノ酸配列中の2番目のIleをThrに、9番目のValをAlaに、14番目のPheをAlaに、および15番目のIleをAlaに置換する改変から選ばれる少なくともいずれか1つの改変が導入されたアミノ酸配列を含み、VHのCDR3が、配列番号77に記載されるアミノ酸配列または、配列番号77に記載されるアミノ酸配列中の5番目のTyrをAlaに、および7番目のThrをAlaに置換する改変の少なくともいずれか1つの改

変が導入されたアミノ酸配列を含み、かつV LのC D R 1が、配列番号1 2 6に記載されるアミノ酸配列または、配列番号1 2 6に記載されるアミノ酸配列中の1 5番目のP h eをA l aに置換する改変が導入されたアミノ酸配列を含み、V LのC D R 2が、配列番号1 2 7に記載されるアミノ酸配列または、配列番号1 2 7に記載されるアミノ酸配列中の2番目のV a lをI l eに、および5番目のA r gをL y sに置換する改変の少なくともいずれか1つの改変が導入されたアミノ酸配列を含み、V LのC D R 3が、配列番号1 2 8に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(k) V HのC D R 1 ~ 3が、それぞれ配列番号7 5、1 3 1および7 7に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV LのC D R 1 ~ 3が、それぞれ配列番号1 2 6、1 3 4および1 2 8に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(l) 前記(a) ~ (k)に記載の少なくとも一つの抗体と、ヒトC C R 1への結合について競合する抗体。

(m) 前記(a) ~ (k)に記載のいずれか一つの抗体が結合するエピトープを含むエピトープに結合する抗体。

(n) 前記(a) ~ (k)に記載のいずれか一つの抗体が結合するエピトープと同じエピトープに結合する抗体。

【請求項5】

モノクローナル抗体が、下記(a) ~ (j)から選ばれるいずれか一つの抗体である、請求項1 ~ 4のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

(a) V Hが配列番号5 1に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号5 2に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(b) V Hが配列番号5 3に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号5 4に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(c) V Hが配列番号5 5に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号5 6に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(d) V Hが配列番号5 7に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号5 8に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(e) V Hが配列番号5 9に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号6 0に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(f) V Hが配列番号6 1に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号6 2に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(g) V Hが配列番号6 3に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号6 4に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(h) V Hが配列番号6 5に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号6 6に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(i) V Hが配列番号6 7に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号6 8に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(j) V Hが配列番号1 3 0に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 3 3に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

【請求項6】

モノクローナル抗体が、下記(a) ~ (c)から選ばれるいずれか一つの抗体である、請求項1 ~ 4のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

(a) V Hが配列番号1 3 6に記載されるアミノ酸配列または配列番号1 3 6に記載されるアミノ酸配列中の6番目のG l uをG l nに、2 0番目のL e uをI l eに、2 7番目のG l yをP h eに、2 9番目のV a lをL e uに、3 0番目のS e rをA s nに、3 7番目のI l eをV a lに、4 8番目のI l eをL e uに、6 7番目のV a lをL e uに、7 1番目のV a lをL y sに、7 3番目のT h rをA s pに、7 6番目のA s nをS e rに、7 8番目のP h eをV a lに、8 0番目のL e uをP h eに、8 2番目のL e uをM e tに、8 5番目のV a lをL e uに、9 2番目のV a lをI l eに、および9 7番目のA r gをL y sに置換するアミノ酸改変のうち、少なくとも1つの改変が導入されたアミ

ノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 3 5に記載されるアミノ酸配列または配列番号1 3 5に記載されるアミノ酸配列中の2番目のI l eをV a lに、15番目のP r oをL e uに、50番目のG l nをL y sに、92番目のT y rをP h eに、および109番目のV a lをL e uに置換するアミノ酸改変のうち、少なくとも1つの改変が導入されたアミノ酸配列を含む抗体。

(b) V Hが配列番号1 4 6に記載されるアミノ酸配列または配列番号1 4 6に記載されるアミノ酸配列中の4番目のL e uをV a lに、44番目のG l yをA r gに、49番目のS e rをA l aに、92番目のA l aをG l yに、93番目のV a lをM e tに、97番目のA l aをT h rに、および98番目のL y sをA r gに置換するアミノ酸改変のうち、少なくとも1つの改変が導入されたアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 5に記載されるアミノ酸配列または配列番号1 4 5に記載されるアミノ酸配列中の2番目のI l eをV a lに、15番目のS e rをL e uに、19番目のA l aをV a lに、43番目のG l nをL y sに、50番目のG l nをL y sに、および109番目のV a lをL e uに置換するアミノ酸改変のうち、少なくとも1つの改変が導入されたアミノ酸配列を含む抗体。

(c) V Hが配列番号1 6 3に記載されるアミノ酸配列または配列番号1 6 3に記載されるアミノ酸配列中の42番目のA s pをG l uに、87番目のL y sをA r gに、および97番目のA l aをT h rに置換するアミノ酸改変のいずれか1つの改変が導入されたアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 6 2に記載されるアミノ酸配列または配列番号1 6 2に記載されるアミノ酸配列中の38番目のG l nをH i sに、および43番目のA l aをG l yに置換するアミノ酸改変のうち、少なくとも1つの改変が導入されたアミノ酸配列を含む抗体。

【請求項7】

モノクローナル抗体が、下記(a)～(h)から選ばれるいずれか一つの抗体である、請求項1～4および6のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

(a) V Hが配列番号1 4 4に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 3 5に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(b) V Hが配列番号1 4 4に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 3 7に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(c) V Hが配列番号1 4 4に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 3 8に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(d) V Hが配列番号1 4 4に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 3 9に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(e) V Hが配列番号1 4 4に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 0に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(f) V Hが配列番号1 4 4に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 1に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(g) V Hが配列番号1 4 4に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 2に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(h) V Hが配列番号1 4 3に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 2に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

【請求項8】

モノクローナル抗体が、下記(a)～(w)から選ばれるいずれか一つの抗体である、請求項1～4および6のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

(a) V Hが配列番号1 4 6に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 5に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(b) V Hが配列番号1 4 6に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 7に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(c) V Hが配列番号1 4 6に記載されるアミノ酸配列を含み、かつV Lが配列番号1 4 8に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

- (d) V H が配列番号 1 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 4 9 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (e) V H が配列番号 1 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 0 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (f) V H が配列番号 1 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (g) V H が配列番号 1 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 2 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (h) V H が配列番号 1 4 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 3 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (i) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 4 5 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (j) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 4 7 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (k) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 4 8 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (l) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 4 9 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (m) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 0 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (n) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (o) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 2 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (p) V H が配列番号 1 6 1 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 3 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (q) V H が配列番号 1 5 4 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (r) V H が配列番号 1 5 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (s) V H が配列番号 1 5 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (t) V H が配列番号 1 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (u) V H が配列番号 1 5 8 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (v) V H が配列番号 1 5 9 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (w) V H が配列番号 1 6 0 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 5 1 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- 【請求項 9】

モノクローナル抗体が、下記 (a) ~ (f) から選ばれるいずれか一つの抗体である、請求項 1 ~ 4 および 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

- (a) V H が配列番号 1 6 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 6 2 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (b) V H が配列番号 1 6 3 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 6 4 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (c) V H が配列番号 1 6 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 6 2 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。
- (d) V H が配列番号 1 6 5 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 6

4 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(e) V H が配列番号 1 6 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 6 2 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

(f) V H が配列番号 1 6 6 に記載されるアミノ酸配列を含み、かつ V L が配列番号 1 6 4 に記載されるアミノ酸配列を含む抗体。

【請求項 1 0】

モノクローナル抗体が遺伝子組換え抗体である請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

【請求項 1 1】

遺伝子組換え抗体が、ヒト型キメラ抗体、ヒト化抗体およびヒト抗体から選ばれる 1 の遺伝子組換え抗体である、請求項 1 0 に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

【請求項 1 2】

抗体断片が、F a b、F a b'、(F a b')₂、一本鎖抗体 (s c F v)、二量体化 V 領域 (d i a b o d y)、ジスルフィド安定化 V 領域 (d s F v) および C D R を含むペプチドから選ばれる 1 の抗体断片である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の抗体断片。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片をコードする塩基配列を有する核酸。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の核酸を含むベクターを含む形質転換細胞。

【請求項 1 6】

請求項 1 3 に記載のハイブリドーマまたは請求項 1 5 に記載の形質転換細胞を培養し、培養液から請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片を採取することを含む、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片の製造方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片を含む、ヒト C C R 1 の検出または測定用試薬。

【請求項 1 8】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片を含む、ヒト C C R 1 関連疾患の診断薬。

【請求項 1 9】

ヒト C C R 1 関連疾患が、癌、自己免疫疾患または炎症性疾患である、請求項 1 8 に記載の診断薬。

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片を有効成分として含有する、ヒト C C R 1 関連疾患の治療薬。

【請求項 2 1】

ヒト C C R 1 関連疾患が、癌、自己免疫疾患または炎症性疾患である、請求項 2 0 に記載の治療薬。

【請求項 2 2】

ヒト C C R 1 関連疾患の診断薬を製造するための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片の使用。

【請求項 2 3】

ヒト C C R 1 関連疾患の治療薬を製造するための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または該抗体断片の使用。

【請求項 2 4】

ヒトCCR1関連疾患の治療薬としての使用のための請求項1～12のいずれか1つに記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。

【請求項25】

ヒトCCR1関連疾患の診断薬としての使用のための請求項1～12のいずれか1つに記載のモノクローナル抗体または該抗体断片。