

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02019/230856

発行日 令和3年6月24日(2021.6.24)

(43) 国際公開日 令和1年12月5日(2019.12.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 C 0 8 5
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

出願番号 特願2020-522575 (P2020-522575)	(71) 出願人 000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2019/021444	
(22) 国際出願日 令和1年5月30日(2019.5.30)	
(31) 優先権主張番号 特願2018-104391 (P2018-104391)	(74) 代理人 100113789 弁理士 杉田 健一
(32) 優先日 平成30年5月31日(2018.5.31)	(74) 代理人 100209598 弁理士 渡部 秀昭
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(72) 発明者 高橋 竜也 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野 義製薬株式会社内
	(72) 発明者 吉川 舞 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野 義製薬株式会社内
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Nav1.7モノクローナル抗体

(57) 【要約】

本発明の目的は新規のNav1.7モノクローナル抗体を提供することにある。特定の6つのCDR(重鎖のCDR1~CDR3及び軽鎖のCDR1~CDR3)又は特定の重鎖可変領域/軽鎖可変領域を有するNav1.7モノクローナル抗体又はその抗体断片を開示する。該モノクローナル抗体等は、疼痛、掻痒等の治療又は予防に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a 1) 配列番号 27 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 28 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 29 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域並びに
 配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 35 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 50 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；

10

b 1 - 1) 配列番号 3 のアミノ酸配列において 1 若しくは 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 4 のアミノ酸配列において 1 若しくは 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 5 のアミノ酸配列において 1 若しくは 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3、

20

b 1 - 2) 配列番号 15 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 16 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 17 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3、

b 1 - 3) 配列番号 15 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 24 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 25 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3、若しくは

30

b 1 - 4) 配列番号 21 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 22 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 17 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3

を含む重鎖可変領域並びに

40

配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 35 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 36 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；

c 1) 配列番号 7 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 8 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しく

50

くは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、
配列番号35のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び
配列番号47のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

g1) 配列番号31のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、
配列番号32のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び
配列番号29のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに
配列番号34のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、
配列番号35のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び
配列番号50のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；若しくは

h1) 配列番号56のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、
配列番号57のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び
配列番号58のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに
配列番号34のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、
配列番号54のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び
配列番号55のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；
を含むNav1.7に結合するモノクローナル抗体又はその抗体断片。

【請求項2】

a1) 配列番号27のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号28のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号29のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに
配列番号34のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号35のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号50のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

b1-1) 配列番号3のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号5のアミノ酸配列からなるCDR3、
b1-2) 配列番号15のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号16のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号17のアミノ酸配列からなるCDR3、
b1-3) 配列番号15のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号24のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号25のアミノ酸配列からなるCDR3、若しくは
b1-4) 配列番号21のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号22のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号17のアミノ酸配列からなるCDR3
を含む重鎖可変領域並びに
配列番号34のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号35のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号36のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

10

20

30

40

50

c 1) 配列番号7のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号8のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号9のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに配列番号38のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号39のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号40のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

d 1) 配列番号11のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号12のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号13のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに

配列番号38のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号42のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号40のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

10

e 1) 配列番号15のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号19のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号17のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに

配列番号34のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号45のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号36のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

f 1 - 1) 配列番号21のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号22のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号17のアミノ酸配列からなるCDR3、若しくは

20

f 1 - 2) 配列番号3のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号4のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号5のアミノ酸配列からなるCDR3

を含む重鎖可変領域並びに

配列番号34のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号35のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号47のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

g 1) 配列番号31のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号32のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号29のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに

配列番号34のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号35のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号50のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；若しくは

30

h 1) 配列番号56のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号57のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号58のアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに

配列番号34のアミノ酸配列からなるCDR1、配列番号54のアミノ酸配列からなるCDR2及び配列番号55のアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

を含む請求項1記載の抗体又はその抗体断片。

【請求項3】

配列番号52、59若しくは60のアミノ酸配列若しくは

40

配列番号52、59若しくは60のアミノ酸配列と95%以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号53若しくは61のアミノ酸配列若しくは配列番号53若しくは61のアミノ酸配列と95%以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域

を含む請求項1若しくは2記載の抗体又はその抗体断片。

【請求項4】

a 1 - 1) 配列番号52のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号53のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

a 1 - 2) 配列番号59のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号53のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；若しくは

50

a 1 - 3) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び
配列番号 6 1 のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域 ;
を含む請求項 3 記載の抗体又はその抗体断片。

【請求項 5】

さらに、

配列番号 6 2 若しくは 6 3 のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域及び

配列番号 6 4 のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域

を含む請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の抗体又はその抗体断片。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 いずれかに記載の抗体又はその抗体断片を含有する医薬組成物。

10

【請求項 7】

疼痛及び / 又は搔痒の治療剤及び / 又は予防剤である、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 3 又は 4 記載の抗体の重鎖可変領域をコードし、

さらに請求項 5 記載の抗体の重鎖定常領域をコードしていてもよいポリヌクレオチド。

【請求項 9】

請求項 3 又は 4 記載の抗体の軽鎖可変領域をコードし、

さらに請求項 5 記載の抗体の軽鎖定常領域をコードしていてもよいポリヌクレオチド。

【請求項 10】

請求項 8 又は 9 記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の Nav 1 . 7 モノクローナル抗体又はその抗体断片に関する。より詳細には、Nav 1 . 7 に特異的に結合する抗体若しくはその抗体断片に関する。さらに詳しくは、Nav 1 . 7 を選択的に阻害するモノクローナル抗体若しくはその抗体断片又はこれを含む医薬組成物若しくは Nav 1 . 7 検出用キットに関する。

【背景技術】

【0002】

Nav 1 . 7 は遺伝子 SCN 9 A にコードされている電位依存性ナトリウムイオンチャネルであり、主に末梢神経に発現する（非特許文献 1）。Nav 1 . 7 は、4 つのドメイン A、B、C、及び D を含み、それぞれが 6 つの膜貫通タンパク質ヘリックス（S 1、S 2、S 3、S 4、S 5 及び S 6）並びに 3 つの細胞外親水性ループ E 1、E 2 及び E 3 を含む。

30

【0003】

Nav 1 . 7 ノックアウトマウスにおいて炎症性疼痛が小さくなること（非特許文献 2）が知られており、低分子化合物である Nav 1 . 7 阻害剤が先端紅痛症（非特許文献 3）、三叉神経痛（非特許文献 4）等に効果を示すことが確認されている。

【0004】

また、痛み（疼痛）や痒み（搔痒）に効果がある Nav 1 . 7 モノクローナル抗体が特許文献 1 ~ 7 等で報告されている。特許文献 1 ~ 3 にはドメイン C の E 3 細胞外領域に結合する抗体が記載されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】WO 2 0 1 1 / 0 5 1 3 5 0

【特許文献 2】US 8 7 3 4 7 9 8

【特許文献 3】US 8 9 8 6 9 5 4

【特許文献 4】US 9 2 6 6 9 5 3

【特許文献 5】WO 2 0 1 4 / 1 5 9 5 9 5

50

【特許文献6】WO2015/032916

【特許文献7】WO2015/035173

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】PNAS(1997)94:1527-1532

【非特許文献2】PNAS(2004)101:12706-12711

【非特許文献3】Pain(2012)153(1):80-85

【非特許文献4】THE LANCET NEUROLOGY(2017)16(4):
291-300

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、疼痛、掻痒等の治療薬として利用可能な新規のNav1.7モノクローナル抗体又はその抗体断片を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、鋭意研究の結果、Nav1.7のドメインCのE3細胞外領域に特異的に結合し、Nav1.7を選択的に阻害するモノクローナル抗体を見出した。さらに、本発明のモノクローナル抗体が、鎮痛作用又は掻痒抑制作用を有することを見出した。

【0009】

すなわち、本発明は、以下に関する。

(1-1)a1)配列番号27のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、

配列番号28のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び

配列番号29のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3を含む重鎖可変領域並びに

配列番号34のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、

配列番号35のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び

配列番号50のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の12H4、h12H4、h12H4-2及びh12H4-3のCDR又はその変異体を含む重鎖可変領域並びに軽鎖可変領域)

b1-1)配列番号3のアミノ酸配列において1若しくは2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、

配列番号4のアミノ酸配列において1若しくは2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び

配列番号5のアミノ酸配列において1若しくは2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3、

b1-2)配列番号15のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、

配列番号16のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR2及び

配列番号17のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR3、

b1-3)配列番号15のアミノ酸配列において1又は2のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなるCDR1、

10

20

30

40

50

配列番号 24 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び

配列番号 25 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3、若しくは

b 1 - 4) 配列番号 21 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、

配列番号 22 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び

配列番号 17 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3

を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、

配列番号 35 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び

配列番号 36 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 3B2、3B2/15C8、15C8、29G3 若しくは 28B5/15C8 の CDR 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

c 1) 配列番号 7 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、

配列番号 8 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び

配列番号 9 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 38 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、

配列番号 39 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び

配列番号 40 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 5E12 の CDR 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

d 1) 配列番号 11 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、

配列番号 12 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び

配列番号 13 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 38 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、

配列番号 42 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び

配列番号 40 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 7B9 の CDR 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

10

20

30

40

50

e 1) 配列番号 15 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 19 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 17 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域並びに
 配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 45 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 36 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；
 (つまり、実施例の 15H6 の CDR 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

10

f 1 - 1) 配列番号 21 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 22 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 17 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3、若しくは
 f 1 - 2) 配列番号 3 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 4 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 5 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3
 を含む重鎖可変領域並びに
 配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 35 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 47 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；
 (つまり、実施例の 28B5 若しくは 3B2 / 28B5 の CDR 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

20

30

g 1) 配列番号 31 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 32 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 29 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域並びに
 配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 1、
 配列番号 35 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 2 及び
 配列番号 50 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び／若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；若しくは
 (つまり、実施例の 22D3 の CDR 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

40

50

域)

h 1) 配列番号 56 : G - Y - Y - X a a 4 - H (ここで、X a a 4 は、M 又は I である) のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 1、

配列番号 57 : L - I - I - P - Y - X a a 5 - G - X a a 6 - X a a 7 - F - Y - N - X a a 8 - K - F - X a a 9 - G の (ここで、X a a 5 は、S 又は N であり、X a a 6 は、D 又は E であり、X a a 7 は、T 又は I であり、X a a 8 は、Q 又は P であり、X a a 9 は、K 又は R である) のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 2 及び

配列番号 58 : A - X a a 10 - V - S - Y - A - M - D - Y (ここで、X a a 10 は、E 又は D である) のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む重鎖可変領域並びに配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 1、

配列番号 54 : K - V - S - N - R - X a a 1 - S (ここで、X a a 1 は、F 又は I である) のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 2 及び

配列番号 55 : S - Q - S - X a a 2 - H - V - P - X a a 3 - T (ここで、X a a 2 は、T 又は I であり、X a a 3 は、F 又は W である) のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例 3 に記載の複数抗体の共通配列を有する C D R 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

を含む N a v 1 . 7 に結合するモノクローナル抗体又はその抗体断片。

【 0 0 1 0 】

(1 - 2) 配列番号 27 のアミノ酸配列において 10 位以外の箇所において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 1、

配列番号 28 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 2 及び

配列番号 29 のアミノ酸配列において 2 及び 6 位以外の箇所において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 34 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 1、

配列番号 35 のアミノ酸配列において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 2 及び

配列番号 50 のアミノ酸配列において 5 位以外の箇所において 1 又は 2 のアミノ酸が欠失、置換、挿入及び/若しくは付加されていてもよいアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例 6 に記載の h 1 2 H 4 における重要配列を必須とする C D R 又はその変異体を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

を含む (1 - 1) 記載の抗体又はその抗体断片。

【 0 0 1 1 】

(2) a 1) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 28 のアミノ酸配列からなる C D R 2 及び配列番号 29 のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 34 のアミノ酸配列からなる C D R 1、配列番号 35 のアミノ酸配列からなる C D R 2 及び配列番号 50 のアミノ酸配列からなる C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

10

20

30

40

50

(つまり、実施例の 12H4、h12H4、h12H4-2 及び h12H4-3 の CDR を含む重鎖可変領域並びに軽鎖可変領域)

b1-1) 配列番号 3 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 4 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 5 のアミノ酸配列からなる CDR3、

b1-2) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 16 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 17 のアミノ酸配列からなる CDR3、若しくは

b1-3) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 24 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 25 のアミノ酸配列からなる CDR3、若しくは

b1-4) 配列番号 21 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 22 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 17 のアミノ酸配列からなる CDR3

を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 34 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 35 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 36 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 3B2、3B2/15C8、15C8、29G3 又は 28B5/15C8 の CDR を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

c1) 配列番号 7 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 8 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 9 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 38 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 39 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 40 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 5E12 の CDR を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

d1) 配列番号 11 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 12 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 13 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 38 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 42 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 40 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 7B9 の CDR を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

e1) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 19 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 17 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 34 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 45 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 36 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 15H6 の CDR を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

f1-1) 配列番号 21 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 22 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 17 のアミノ酸配列からなる CDR3、若しくは

f1-2) 配列番号 3 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 4 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 5 のアミノ酸配列からなる CDR3

を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 34 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 35 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 47 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖可変領域；

(つまり、実施例の 28B5 又は 3B2/28B5 の CDR を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域)

g1) 配列番号 31 のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 32 のアミノ酸配列からなる CDR2 及び配列番号 29 のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む重鎖可変領域並びに

10

20

30

40

50

配列番号 34 のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 35 のアミノ酸配列からなる CDR 2 及び配列番号 50 のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；若しくは（つまり、実施例の 22D3 の CDR を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域）

h 1) 配列番号 56 のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 57 のアミノ酸配列からなる CDR 2 及び配列番号 58 のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む重鎖可変領域並びに

配列番号 34 のアミノ酸配列からなる CDR 1、配列番号 54 のアミノ酸配列からなる CDR 2 及び配列番号 55 のアミノ酸配列からなる CDR 3 を含む軽鎖可変領域；

（つまり、実施例 3 に記載の複数抗体の共通配列を有する CDR を含む重鎖可変領域及び軽鎖可変領域）

を含む（1 - 1）若しくは（1 - 2）記載の抗体又はその抗体断片。

【0012】

（3）a 2) 配列番号 52、59 若しくは 60 のアミノ酸配列若しくは配列番号 52、59 若しくは 60 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 53 若しくは 61 のアミノ酸配列若しくは配列番号 53 若しくは 61 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

b 2) 配列番号 26 のアミノ酸配列若しくは配列番号 26 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 49 のアミノ酸配列若しくは配列番号 49 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

c 2) 配列番号 23 のアミノ酸配列若しくは配列番号 23 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 48 のアミノ酸配列若しくは配列番号 48 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

d 2) 配列番号 2 のアミノ酸配列若しくは配列番号 2 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 33 のアミノ酸配列若しくは配列番号 33 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

e 2) 配列番号 6 のアミノ酸配列若しくは配列番号 6 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 37 のアミノ酸配列若しくは配列番号 37 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

f 2) 配列番号 10 のアミノ酸配列若しくは配列番号 10 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 41 のアミノ酸配列若しくは配列番号 41 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

g 2) 配列番号 14 のアミノ酸配列若しくは配列番号 14 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 43 のアミノ酸配列若しくは配列番号 43 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

h 2) 配列番号 18 のアミノ酸配列若しくは配列番号 18 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 44 のアミノ酸配列若しくは配列番号 44 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

i 2) 配列番号 20 のアミノ酸配列若しくは配列番号 20 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 46 のアミノ酸配列若しくは配列番号 46 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

10

20

30

40

50

j 2) 配列番号 30 のアミノ酸配列若しくは配列番号 30 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 51 のアミノ酸配列若しくは配列番号 51 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

k 2) 配列番号 2 のアミノ酸配列若しくは配列番号 2 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 46 のアミノ酸配列若しくは配列番号 46 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

l 2) 配列番号 2 のアミノ酸配列若しくは配列番号 2 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 43 のアミノ酸配列若しくは配列番号 43 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；若しくは

m 2) 配列番号 20 のアミノ酸配列若しくは配列番号 20 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 43 のアミノ酸配列若しくは配列番号 43 のアミノ酸配列と 95% 以上の同一性のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

を含む (1 - 1) 若しくは (1 - 2) 記載の抗体又はその抗体断片。

具体例としては、実施例の表 1 に記載の抗体が挙げられる。

【0013】

(4) a 2 - 1) 配列番号 52 のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 53 のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

a 2 - 2) 配列番号 59 のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 53 のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；若しくは

a 2 - 3) 配列番号 60 のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び

配列番号 61 のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域；

を含む (3) 記載の抗体又はその抗体断片。

(5) さらに、

配列番号 62 若しくは 63 のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域及び

配列番号 64 のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域

を含む (1) ~ (4) のいずれかに記載の抗体又はその抗体断片。

(4) 及び (5) の具体例としては、実施例の表 2 に記載の抗体が挙げられる。

【0014】

(6) (1 - 1)、(1 - 2)、(2) ~ (5) いずれかに記載の抗体又はその抗体断片を含有する医薬組成物。

(7) 疼痛及び / 又は搔痒の治療剤及び / 又は予防剤である、(6) 記載の医薬組成物。

(8) (3) 又は (4) 記載の抗体の重鎖可変領域をコードし、

さらに (5) 記載の抗体の重鎖定常領域をコードしていてもよいポリヌクレオチド。

(9) (3) 又は (4) 記載の抗体の軽鎖可変領域をコードし、

さらに (5) 記載の抗体の軽鎖定常領域をコードしていてもよいポリヌクレオチド。

(10) (8) 又は (9) 記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【0015】

(11) (1 - 1)、(1 - 2)、(2) ~ (5) いずれかに記載の抗体又は抗体断片をコードするポリヌクレオチド。

(12) 抗体断片が、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、dsFv 又は Diabody である (1 - 1)、(1 - 2)、(2) ~ (5) いずれかに記載の抗体又は抗体断片。

(13) (1 - 1)、(1 - 2)、(2) ~ (5) いずれかに記載のモノクローナル抗体若しくはその抗体断片を投与することを含む、Nav1.7 関連疾患の予防又は治療方法。

(14) Nav1.7 関連疾患の治療若しくは予防剤を製造するための、(1 - 1)、(

10

20

30

40

50

1 - 2)、(2) ~ (5) いずれかに記載のモノクローナル抗体又はその抗体断片。

(15) Nav1.7 関連疾患の治療若しくは予防のための、(1 - 1)、(1 - 2)、(2) ~ (5) いずれかに記載のモノクローナル抗体又はその抗体断片。

(16) Nav1.7 関連疾患が疼痛及び/又は搔痒である、(13) 記載の方法又は(14) 若しくは(15) 記載の抗体又はその抗体断片。

(17) (1 - 1)、(1 - 2)、(2) ~ (5) いずれかに記載のモノクローナル抗体又はその抗体断片を含有する Nav1.7 検出用キット。

【発明の効果】

【0016】

本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片は、Nav1.7 に特異的に結合するので、生体試料において Nav1.7 を検出するために使用することができる。さらに、本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片は、Nav1.7 を選択的に阻害する活性を有するので、本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片を含む医薬組成物は、医薬品、特に、Nav1.7 関連疾患の治療又は予防のための医薬として非常に有用である。

10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】15C8の重鎖(配列番号14)、15H6の重鎖(配列番号18)、28B5の重鎖(配列番号20)及び29G3の重鎖(配列番号23)の Kabat numbering 及びアライメント結果

【図2】15C8の軽鎖(配列番号43)、15H6の軽鎖(配列番号44)、28B5の軽鎖(配列番号46)及び29G3の軽鎖(配列番号48)の Kabat numbering 及びアライメント結果

20

【図3】h12H4の重鎖(配列番号52、図3A)及び軽鎖(配列番号53、図3B)の Kabat numbering

【図4】坐骨神経部分結紮モデルに対して足裏局所投与による薬効評価

【図5】坐骨神経部分結紮モデルに対して静脈内投与による薬効評価

【発明を実施するための形態】

【0018】

本明細書において使用される用語は、特に言及する場合を除いて、当該分野で通常用いられる意味で用いられる。

30

本発明においては、当該分野で公知の抗体作製手法が利用可能である。例えば、Immunochemistry in Practice (Blackwell Scientific Publications) に記載された方法等が挙げられる。

また、当該分野で公知の遺伝子操作的手法が利用可能である。例えば、Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Forth Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (2012)、Current Protocols Essential Laboratory Techniques, Current Protocols (2012) に記載された方法等が挙げられる。

【0019】

40

ヒト Nav1.7 は遺伝子 SCN9A にコードされているアミノ酸からなるタンパク質(UniProtKB/Swiss-Prot: Q15858)である。

【0020】

本発明の本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片は、本明細書に記載のCDR又は重鎖可変領域/軽鎖可変領域を有するモノクローナル抗体又は該抗体の断片である。該抗体又は抗体断片は、免疫グロブリン分子の任意のクラス(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD若しくはIgA)又はサブクラス由来であり得、例えば、マウス、ラット、サメ、ウサギ、ブタ、ハムスター、ラクダ、ラマ、ヤギ又はヒトを含む任意の種から取得されてもよい。該抗体又は抗体断片として、好ましくは、ヒト化モノクローナル抗体又はヒト化モノクローナル抗体の抗体断片である。

50

【0021】

本発明において「モノクローナル抗体の抗体断片」とは、本発明のモノクローナル抗体の一部であって、当該モノクローナル抗体と同様にNav1.7に特異的に結合し、Nav1.7を選択的に阻害する断片を意味する。

【0022】

具体的には、ヒトNav1.7に対して特異的に結合するFab (fragment of antigen binding)、Fab'、F(ab')₂、一本鎖抗体 (single chain Fv; 以下、scFvと表記する)、ジスルフィド安定化抗体 (disulfide stabilized Fv; 以下、dsFvと表記する)、2量体V領域断片 (以下、Diabodyと表記する)、CDRを含むペプチド等を挙げることができる (エキスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテント、第6巻、第5号、第441~456頁、1996年)。

10

【0023】

Fabは、IgGのヒンジ領域で2本のH鎖を架橋している2つのジスルフィド結合 (S-S結合) の上部のペプチド部分を酵素パインで分解して得られる、H鎖のN末端約半分とL鎖全体で構成される、分子量約5万の抗原結合活性を有する抗体断片である。本発明で使用されるFabは、本発明のモノクローナル抗体をパイン処理して得ることができる。また、本発明のモノクローナル抗体のFabをコードするDNAを細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを細胞へ導入することにより発現させることによってもFabを製造することができる。

20

【0024】

Fab'は、F(ab')₂のヒンジ間のS-S結合を切断した分子量約5万の抗原結合活性を有する抗体断片である。本発明で使用されるFab'は、本発明のモノクローナル抗体のF(ab')₂を還元剤ジチオスレイトール処理して得ることができる。また、本発明のモノクローナル抗体のFab'をコードするDNAを細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを大腸菌、酵母又は動物細胞へ導入することにより発現させることによってもFab'を製造することができる。

【0025】

F(ab')₂は、IgGのヒンジ領域の2個のS-S結合の下部を酵素ペプシンで分解して得られる、2つのFab'領域がヒンジ部分で結合して構成される、分子量約10万の抗原結合活性を有する抗体断片である。本発明で使用されるF(ab')₂は、本発明のモノクローナル抗体をペプシン処理して得ることができる。また、本発明のモノクローナル抗体のF(ab')₂をコードするDNAを細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを大腸菌、酵母又は動物細胞へ導入することにより発現させることによってもF(ab')₂を製造することができる。

30

【0026】

scFvは、一本のVHと一本のVLとを適当なペプチドリンカー (以下、Pと表記する) を用いて連結した、VH-P-VL又はVL-P-VHポリペプチドであり、抗原活性を有する抗体断片である。本発明で使用されるscFvに含まれるVH及びVLは、本発明のモノクローナル抗体のものであればよい。本発明で使用されるscFvは、本発明のモノクローナル抗体のVH及びVLをコードするcDNAを用いて、scFv発現ベクターを構築し、大腸菌、酵母又は動物細胞へ導入することにより発現させ製造することができる。

40

【0027】

dsFvは、VH及びVL中のそれぞれ1アミノ酸残基をシステイン残基に置換したポリペプチドをS-S結合を介して結合させたものをいう。システイン残基に置換するアミノ酸残基はReiterらにより示された方法 (Protein Engineering、7、697 (1994)) に従って、抗体の立体構造予測に基づいて選択することができる。本発明で使用されるdsFvに含まれるVH又はVLは、本発明のモノクローナル抗体のものであればよい。本発明で使用されるdsFvは、本発明のモノクローナル抗

50

体のVH及びVLをコードするcDNAを用いて、適当な発現ベクターに挿入してdsFv発現ベクターを構築し、該発現ベクターを大腸菌、酵母又は動物細胞へ導入し、発現させることにより製造することができる。

【0028】

Diabodyは、抗原結合特異性が同じ又は異なるscFvが2量体を形成した抗体断片であり、同じ抗原に対する2価の抗原結合活性又は異なる抗原に対する2種類の特異的な抗原結合活性を有する抗体断片である。例えば、本発明のモノクローナル抗体に特異的に反応する2価のDiabodyは、本発明のモノクローナル抗体のVH及びVLをコードするcDNAを用いて、3～10残基のペプチドリンカーを有するscFvをコードするDNAを構築し、該DNAを細胞用発現ベクターに挿入し、該発現ベクターを大腸菌、酵母又は動物細胞へ導入することによりDiabodyを発現させ、製造することができる。

10

【0029】

CDRを含むペプチドは、VH又はVLのCDRの少なくとも1領域以上を含んで構成される。複数のCDRは、直接又は適当なペプチドリンカーを介して結合させることができる。本発明で使用されるCDRを含むペプチドは、本発明のモノクローナル抗体のVH及びVLをコードするcDNAを用いて、CDRをコードするDNAを構築し、該DNAを動物細胞用発現ベクターに挿入し、該ベクターを大腸菌、酵母又は動物細胞へ導入することにより発現させることにより、製造することができる。また、CDRを含むペプチドは、Fmoc法(フルオレニルメチルオキシカルボニル法)、tBoc法(t-ブチルオキシカルボニル法)等の化学合成法によって製造することもできる。

20

【0030】

本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片は、Nav1.7に特異的に結合することが特徴である。以下、Nav1.7特異的結合能の測定手順の一例を記す。

【0031】

特異的結合は、少なくとも約 1×10^{-6} M又はそれ未満の平衡解離定数(例えば、KDが小さいほど、より緊密な結合を表す)を特徴とすることができる。2つの分子が特異的に結合するかどうかを測定する方法は、当該技術分野で周知であり、実施例5に記載の競合ELISA法その他、表面プラズモン共鳴及び同様のものが挙げられる。しかし、Nav1.7を特異的に結合する単離抗体は、他の種由来のNav1.7分子のような他の抗原に対する交差反応性を示すことがある。それにもかかわらず、更に、hNav1.7及び1以上の更なる抗原と結合する多重特異的抗体、又はhNav1.7の2種の異なる領域(例えば、ECループ3-1及びECループ3-3)と結合する二重特異的抗体は、hNav1.7と「特異的に結合する」抗体とみなされる。

30

【0032】

本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片は、Nav1.7を阻害することが特徴である。以下、Nav1.7阻害能の測定手順の一例を記す。

【0033】

Nav1.7をコードするDNAをクローニングしたpcDNA3.1(インビトロジェン社製)をFreeStyle 293細胞(Thermo Fisher Scientific社製)にトランスフェクションすることによりNav1.7安定発現細胞を構築する。この細胞を用いて下記に示す方法によりマニュアルパッチクランプを実施することにより、抗体のNav1.7特異的な阻害を評価することができる。ポリL-リジンコートしたガラス片を、35mmディッシュに並べ、10%FBS含有DMEM(SIGMA社製)に懸濁したNav1.7安定発現細胞を播種する(4×10^4 cells/dish)。播種翌日、ガラス片を測定チャンパーに移してホールセル形成し、70mV固定、10ms矩形波を0.1Hzで与えながら抗体を処置し、抗体処置前と処置後(>2min処置)で測定を行う。

40

【0034】

本発明のモノクローナル抗体は、本明細書に記載のCDR又は重鎖可変領域/軽鎖可変

50

領域を用いて当該分野の定法によって作製することができる。

【0035】

本発明のモノクローナル抗体は、ヒト化モノクローナル抗体も含む。ヒト化抗体はヒト体内における抗原性が低下しているため、治療目的等でヒトに投与する場合に有用である。ヒト化モノクローナル抗体は、ヒト以外の哺乳動物、例えばマウス抗体の相補性決定領域(CDR; complementarity determining region)をヒト抗体のフレームワーク領域(FR; framework region)へ移植したものである。従って、ヒト化モノクローナル抗体のFRは、ヒト由来のものである。適当なFRは、Kabata E. A.らの文献を参照すれば選択できる。この場合のFRとしては、CDRが良好な抗原結合部位を形成するものが選択される。必要に応じ、再構成したヒト化抗体のCDRが適切な抗原結合部位を形成するように抗体の可変領域のFRのアミノ酸を置換してもよい(Sato, K.ら, Cancer Res. 1993年、第53巻、851ページ)。置換されるFRのアミノ酸の割合は、全FR領域の0~15%、好ましくは0~5%である。

10

【0036】

なお、本発明のヒト化モノクローナル抗体には、ヒト抗体の定常領域が使用される。好ましいヒト抗体の定常領域としては、重鎖としてはC₁が挙げられ、例えば、C₁, C₂, C₃, C₄を、軽鎖としてはC₁, C₂を使用することができる。また、抗体又はその産生の安定性を改善するために、ヒト抗体のC領域を修飾してもよい。ヒト化の際に用いられるヒト抗体は、IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等いかなるアイソタイプタイプのヒト抗体でもよいが、本発明においてはIgGを用いることが好ましく、さらにIgG1又はIgG4が好ましい。

20

【0037】

本発明のヒト化モノクローナル抗体は、重鎖定常領域のC末端にリジンが付加していてもしていなくてもよい。好ましくは、配列番号64のアミノ酸配列の軽鎖定常領域及び配列番号62又は63のアミノ酸配列の重鎖定常領域を有し、配列番号62又は63のC末端にリジンが付加していてもしていなくてもよい。

【0038】

ヒト化モノクローナル抗体は一般的な製造方法により作製することができる(例えば、下記実施例4、W095/14041号公報、W096/02576号公報等参照)。具体的には、まずマウス抗体のCDRとヒト抗体のFRを連結するように設計した可変領域をコードするDNA配列を、末端部にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドからPCR法により合成する(W098/13388号公報参照)。得られたDNAを、ヒト抗体の定常領域をコードするDNAと連結し、次いで発現ベクターに組み込む。または、抗体の可変領域をコードするDNAを、抗体の定常領域のDNAを含む発現ベクターへ組み込んでよい。本発明で使用される抗体を製造するには、抗体遺伝子を発現制御領域、例えば、エンハンサー/プロモーターの制御のもとで発現するよう発現ベクターに組み込む。次に、この発現ベクターにより宿主細胞を形質転換し、抗体を発現させることができる。

30

【0039】

上記の形質転換体の宿主細胞としては、例えば、COS細胞、CHO細胞等の脊椎動物細胞、原核細胞、酵母等が挙げられる。形質転換体は、当業者に周知の方法に従って培養することができ、該培養により、形質転換体細胞内又は細胞外に本発明のモノクローナル抗体が産生される。該培養に用いられる培地としては、採用した宿主細胞に応じて慣用される各種のものを適宜選択でき、例えば、COS細胞の場合、RPMI-1640培地やダルベッコ修正イーグル最小必須培地(DMEM)等の培地に、必要に応じウシ胎児血清(FBS)等の血清成分を添加したものを使用できる。該形質転換体の培養の際の培養温度は、細胞内のタンパク質合成能を著しく低下せしめない温度であればいずれでもよいが、好適には32~42℃、最も好適には37℃で培養することが好ましい。また必要に応じて、1~10%(v/v)の炭酸ガスを含む空気中で培養することができる。

40

50

【0040】

上記により形質転換体の細胞内又は細胞外に生産される本発明のモノクローナル抗体を含む画分は、該タンパク質の物理的性質や化学的性質等を利用した各種公知の分離操作法により、分離・精製することができる。かかる方法としては、具体的には例えば通常のタンパク質沈澱剤による処理、限外濾過、分子ふるいクロマトグラフィー（ゲル濾過）、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等の各種クロマトグラフィー、透析法、及びこれらの組み合わせ等を採用できる。該方法により、容易に高収率、高純度で本発明のモノクローナル抗体を製造できる。

【0041】

本発明のモノクローナル抗体又はその活性断片は、さらに、ポリエチレングリコール（PEG）、放射性物質、トキシン等の各種分子により修飾されていてもよい。抗体の修飾方法はこの分野で公知の方法を利用することができる。

【0042】

また本発明のモノクローナル抗体は、そのN末端あるいはC末端に他のタンパク質を融合してもよい（*Clinical Cancer Research*, 2004, 10, 1274-1281）。融合するタンパク質は当業者が適宜選択することができる。

【0043】

本発明のモノクローナル抗体又はその抗体断片を含有する医薬組成物（本発明の医薬組成物）は、経口的又は非経口的に全身あるいは局所的に投与することができる。非経口的投与としては、例えば、点滴等の静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、鼻腔内投与、吸入等を選択することができる。

【0044】

本発明の医薬組成物は、Nav1.7関連疾患の治療及び/又は予防のための医薬として非常に有用である。

Nav1.7関連疾患とは、疼痛、掻痒、神経原性炎症、咳等が挙げられる。

「疼痛」としては、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、骨関節炎、偏頭痛、群発頭痛症候群、三叉神経痛、疱疹性神経痛、全身性神経痛、神経変性疾患、運動障害、神経内分泌障害、失調症、敗血症、内臓痛、急性痛風、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、背痛、頭部若しくは頸部の疼痛、激痛若しくは難治性疼痛、突発痛、手術後の痛み、遺伝性紅痛症、歯痛、鼻炎、がん疼痛、膀胱障害等が挙げられる。

「掻痒」としては、急性掻痒、慢性掻痒、ヒスタミン依存掻痒、ヒスタミン非依存掻痒等が挙げられる。

「神経原性炎症」は、喘息、関節炎、湿疹、頭痛、片頭痛、若しくは乾癬、又は前記の組合せに随伴し得る。

「咳」とは、病理性又は慢性の咳が挙げられる。

【0045】

本発明の医薬組成物の有効投与量は、一回につき体重1kgあたり0.01mgから100mgの範囲から選ばれる。あるいは、患者あたり5~5000mg、好ましくは10~500mgの投与量を選ぶことができる。しかしながら、本発明のモノクローナル抗体又はその抗体断片を含む医薬組成物はこれらの投与量に制限されるものではない。また、投与期間は、患者の年齢、症状により適宜選択することができる。本発明の医薬組成物は、投与経路次第で医薬的に許容される担体や添加物を共に含むものであってもよい。このような担体及び添加物の例として、水、医薬的に許容される有機溶媒、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、カゼイン、ジグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、ヒト血清アルブミン（HSA）、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、医薬添加物として許容される界面活性剤等が挙

10

20

30

40

50

げられる。使用される添加物は、剤型に応じて上記の中から適宜あるいは組合せて選択されるが、これらに限定されるものではない。

【0046】

本発明は、本発明のモノクローナル抗体の重鎖可変領域及び/又は軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを包含する。本発明のモノクローナル抗体の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、さらに、重鎖定常領域をコードしていてもよい。本発明のモノクローナル抗体の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、さらに、軽鎖定常領域をコードしていてもよい。また、本発明は、これらのポリヌクレオチドを少なくとも1つ含む発現ベクターを包含する。

【0047】

該ポリヌクレオチドは、本発明のモノクローナル抗体の重鎖可変領域又は軽鎖可変領域をコードする限り、特に限定されず、複数のデオキシリボ核酸(DNA)又はリボ核酸(RNA)等のヌクレオチドからなる重合体である。天然以外の塩基を含んでいてもよい。本発明のポリヌクレオチドは、抗体を遺伝子工学的な手法により製造するために使用することができる。また本発明のモノクローナル抗体と同等な機能を有する抗体をスクリーニングするために、プローブとして用いることもできる。即ち本発明のモノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチド、又はその一部をプローブとして用い、ハイブリダイゼーション、遺伝子増幅技術(例えばPCR)等の技術により、該ポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズし、かつ本発明のモノクローナル抗体と同等の活性を有する抗体をコードするDNAを得ることができる。このようなDNAも本発明のポリヌクレオチドに含まれる。

【0048】

ハイブリダイゼーション技術(Sambrook, J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. press, 1989)は当業者によく知られた技術である。ハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、低ストリンジентな条件が挙げられる。低ストリンジентな条件とは、ハイブリダイゼーション後の洗浄において、例えば42、0.1×SSC、0.1%SDSの条件であり、好ましくは50、0.1×SSC、0.1%SDSの条件である。より好ましいハイブリダイゼーションの条件としては、高ストリンジентな条件が挙げられる。高ストリンジентな条件とは、例えば65、5×SSC及び0.1%SDSの条件である。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同性を有するポリヌクレオチドが効率的に得られることが期待できる。但し、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーに影響する要素としては温度や塩濃度等複数の要素が考えられ、当業者であればこれら要素を適宜選択することで同様のストリンジエンシーを実現することが可能である。

【0049】

これらハイブリダイゼーション技術や遺伝子増幅技術により得られるポリヌクレオチドがコードする、本発明のモノクローナル抗体と機能的に同等な抗体は、通常、これら抗体とアミノ酸配列において高い相同性を有する。本発明のモノクローナル抗体には、本発明のモノクローナル抗体と機能的に同等であり、かつ該抗体のアミノ酸配列と高い相同性を有する抗体も含まれる。高い相同性とは、アミノ酸レベルにおいて、通常、少なくとも75%以上の同一性、好ましくは85%以上の同一性、さらに好ましくは95%以上の同一性を指す。ポリペプチドの相同性を決定するには、文献(Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1983) 80, 726-730)に記載のアルゴリズムに従えばよい。

【0050】

本発明のモノクローナル抗体又はその抗体断片は、Nav1.7に特異的に結合するため、生体試料においてNav1.7を検出するために使用することができる。生体試料としては、血液、血漿、血清、尿、臓器、組織、骨髄、リンパ節等が挙げられる。そのため、本発明のモノクローナル抗体を含有するキットはNav1.7検出用キットとして利用

10

20

30

40

50

可能である。該キットは、本発明のモノクローナル抗体又はその抗体断片を含み、さらに、標識二次抗体、標識の検出に必要な基質、担体、洗浄バッファー、試料希釈液、酵素基質、反応停止液、精製された標準物質としての Nav 1 . 7 タンパク質、使用説明書等を含んでいてもよい。

【実施例】

【0051】

以下に本発明の実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0052】

実施例1：Nav 1 . 7 抗体の調製

ヒト Nav 1 . 7 (UniProtKB / Swiss - Prot : Q15858) のドメイン C、E3 細胞外ループ C 末領域に相当するペプチド (1418 - SVNVDKQP KYEYSL (配列番号 1) - 1431 ; hCE3C ペプチド) を抗原として選定した。

hCE3C ペプチドの N 末に Cys 残基を付与したペプチド (Cys - SVNVDKQP KYEYSL (配列番号 1) ; Cys - hCE3C) を合成し (東レ株式会社製)、マレイミド化 giant keyhole limpets ヘモシアニン (マレイミド化 K L H、Thermo Scientific 社製) に結合させ、免疫原を調製した。このペプチド - K L H 複合体をフロイント完全アジュバントと共に A / J Jms Slc 雌性マウスに免疫した。その後、追加でフロイント不完全アジュバントと共に 4 回免疫した。

最終免疫の 3 日後に脾臓を摘出し、脾臓細胞とマウスミエローマ細胞 (p3 x 6363 - Ag8 .、東京腫瘍研究所) を PEG 法を用いて融合させ、ヒポキサンチン、アミノプテリン及びチミジンを含む培地で選択した。培養上清を用いて免疫原ペプチドを使用した E L I S A 法により、結合抗体を産生するハイブリドーマを樹立した。

【0053】

実施例2：抗体配列の決定

樹立したクローンのハイブリドーマ細胞より、常法に従って抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列を決定した (表 1)。

10

20

30

40

50

【表 1】

mAb	可変領域	配列番号		配列番号	可変領域	配列番号		配列番号
3B2	重鎖	2	CDR1	3	軽鎖	33	CDR1	34
			CDR2	4			CDR2	35
			CDR3	5			CDR3	36
5E12	重鎖	6	CDR1	7	軽鎖	37	CDR1	38
			CDR2	8			CDR2	39
			CDR3	9			CDR3	40
7B9	重鎖	10	CDR1	11	軽鎖	41	CDR1	38
			CDR2	12			CDR2	42
			CDR3	13			CDR3	40
15C8	重鎖	14	CDR1	15	軽鎖	43	CDR1	34
			CDR2	16			CDR2	35
			CDR3	17			CDR3	36
15H6	重鎖	18	CDR1	15	軽鎖	44	CDR1	34
			CDR2	19			CDR2	45
			CDR3	17			CDR3	36
28B5	重鎖	20	CDR1	21	軽鎖	46	CDR1	34
			CDR2	22			CDR2	35
			CDR3	17			CDR3	47
29G3	重鎖	23	CDR1	15	軽鎖	48	CDR1	34
			CDR2	24			CDR2	35
			CDR3	25			CDR3	36
12H4	重鎖	26	CDR1	27	軽鎖	49	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
22D3	重鎖	30	CDR1	31	軽鎖	51	CDR1	34
			CDR2	32			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
3B2/28B5	重鎖	2	CDR1	3	軽鎖	46	CDR1	34
			CDR2	4			CDR2	35
			CDR3	5			CDR3	47
3B2/15C8	重鎖	2	CDR1	3	軽鎖	43	CDR1	34
			CDR2	4			CDR2	35
			CDR3	5			CDR3	36
28B5/15C8	重鎖	20	CDR1	21	軽鎖	43	CDR1	34
			CDR2	22			CDR2	35
			CDR3	17			CDR3	36

【 0 0 5 4 】

実施例 3 : 抗体配列のアライメント

15C8、15H6、28B5及び29G3の重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列について抗

10

20

30

40

50

体配列解析ソフトウェア *abYsis* を用いた *Kabat numbering* と、遺伝子解析ソフトウェア *GENETIX* を用いたアライメントを実施した (図 1、2)。その結果、15C8、15H6、28B5 及び 29G3 のアミノ酸配列は以下に述べるとおり類似したものであった。

軽鎖の CDR1 は、配列番号 34 の 16 アミノ酸から構成されていた。

軽鎖の CDR2 は、K - V - S - N - R - Xaa1 - S (ここで、Xaa1 は、F 又は I である：配列番号 54) の 7 アミノ酸から構成されていた。

軽鎖の CDR3 は、S - Q - S - Xaa2 - H - V - P - Xaa3 - T (ここで、Xaa2 は、T 又は I であり、Xaa3 は、F 又は W である：配列番号 55) の 9 アミノ酸から構成されていた。

10

重鎖の CDR1 は、G - Y - Y - Xaa4 - H (ここで、Xaa4 は、M 又は I である：配列番号 56) の 5 アミノ酸から構成されていた。

重鎖の CDR2 は、L - I - I - P - Y - Xaa5 - G - Xaa6 - Xaa7 - F - Y - N - Xaa8 - K - F - Xaa9 - G の (ここで、Xaa5 は、S 又は N であり、Xaa6 は、D 又は E であり、Xaa7 は、T 又は I であり、Xaa8 は、Q 又は P であり、Xaa9 は、K 又は R である：配列番号 57) 17 アミノ酸から構成されていた。

重鎖の CDR3 は、A - Xaa10 - V - S - Y - A - M - D - Y (ここで、Xaa10 は、E 又は D である：配列番号 58) の 9 アミノ酸から構成されていた。

【0055】

実施例 4：抗体のヒト化

20

12H4 について、下記の方法でヒト化を実施した。マウス抗体アミノ酸配列の重鎖及び軽鎖の V 遺伝子領域配列に類似したヒト生殖系アクセプター配列を配列解析ソフト *AbSis* で検索し、選択した。また J 鎖領域については、マウス抗体 DNA 配列と相同性の高い配列を *IMGT* (<http://www.imgt.org/>) で検索しヒトフレームワーク配列とした。このヒトフレームワーク配列に対し、*Kabat numbering* (Wu, T. T. and Kabat, E. A., *J. Exp. Med.* Aug 1; 132 (2): 211-50. (1970)) によって定義されたマウス抗体重鎖 CDR1、CDR2、CDR3 及びマウス抗体軽鎖 CDR1、CDR2、CDR3 を移植することで表 2 のヒト化抗体配列を設計した。なお、h12H4、h12H4-2、h12H4-3 の定常領域には、重鎖には *hIgG4Pro* (配列番号 62) 又は *hIgG1* (配列番号 63) を、軽鎖には *hIgK* (配列番号 64) を用いた。

30

ヒト化 12H4 (h12H4)、他のヒト生殖系アクセプター配列に CDR を移植したヒト化配列 h12H4-2 及び h12H4-3 は、免疫原ペプチド (Cys-CE3C) に対し、実施例 5 に記載する方法でマウス抗体と同等の親和性を示した。

【表 2】

mAb	可変領域	配列番号		配列番号	可変領域	配列番号		配列番号
h12H4	重鎖	52	CDR1	27	軽鎖	53	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
h12H4-2	重鎖	59	CDR1	27	軽鎖	53	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50
h12H4-3	重鎖	60	CDR1	27	軽鎖	61	CDR1	34
			CDR2	28			CDR2	35
			CDR3	29			CDR3	50

40

50

【 0 0 5 6 】

実施例 5：親和性評価

免疫原ペプチド (C y s - h C E 3 C) に対する親和性を以下に示す競合 E L I S A 法により測定した。

抗マウス I g G 抗体固相化プレートに、取得したマウス抗体の希釈液を加え、室温で 3 時間結合させた。E L I S A 用洗浄バッファーで 3 回洗浄したのちに、ビオチン標識した免疫原ペプチドと S t r e p t a v i d i n - H R P (P I E R C E 社製) を添加した。これと同時に未標識の免疫原ペプチドの希釈系列を添加し、4 時間で一晩反応させた。E L I S A 洗浄液で 3 回洗浄後、T M B - S u b s t r a t e C h r o m o g e n (サーマフィッシャーサイエンティフィック社製) を添加して発色させた後に、等量の 0 . 0 5 N の硫酸で反応を停止し、4 5 0 n m における吸光度を測定した。ビオチン標識ペプチドのシグナルを 2 分の 1 に減弱する未標識ペプチドの濃度を親和性 (I C 5 0) とした。その結果、表 3 に示すように免疫原ペプチドに対し強い親和性を示した。

10

【 0 0 5 7 】

【表 3】

mAb	IC50 (nM)
3B2	9.5
15C8	6.3
28B5	0.2
29G3	7.0
12H4	0.3
h12H4	0.4
h12H4-2	0.5
h12H4-3	0.5

20

【 0 0 5 8 】

実施例 6：ヒト化 1 2 H 4 の結合に重要なアミノ酸の特定

ヒト化 1 2 H 4 (h 1 2 H 4) について抗体配列解析ソフト a b Y s i s を用いて K a b a t の n u m b e r i n g 及び C D R の定義を実施した。この結果を図 3 A、3 B に示す。また、CDR に相当するアミノ酸に点変異を導入した変異体を作製し、その親和性を実施例 5 に記載した方法論で算出した。この際、未標識ペプチドとしては免疫原ペプチドの N 末 C y s を除いたペプチド (S V N V D K Q P K Y E Y S L ; 配列番号 1) を用い、このペプチドに対する親和性として算出した。軽鎖の結果を表 4 に、重鎖の結果を表 5 に示す。その結果、軽鎖の Q 9 0、V 9 4 はそのアミノ酸を他のアミノ酸に置換すると、このペプチドに対する親和性がなくなった。表 4 中、n . d . は n o t d e t e c t a b l e を意味する。このことから、軽鎖の Q 9 0、V 9 4 は結合に特に重要なアミノ酸であると考えられる。また、軽鎖の N 2 8、重鎖の M 9 9 はそのアミノ酸を他のアミノ酸に置換すると 1 0 倍以上親和性が落ちた。このことから、軽鎖の N 2 8、重鎖の M 9 9 は、結合に重要なアミノ酸であると考えられる。

30

40

【 0 0 5 9 】

【表 4】

mutant		IC50 ratio (mutant/wt)
CDR1	R24K	0.8
	S25T	0.8
	S26T	1.3
	Q27N	1.5
	S27aT	1.3
	L27bI	1.8
	V27cL	1.4
	H27dR	2.1
	S27eT	1.0
	N28Q	10.0
	G29A	0.8
	N30Q	1.0
	T31S	1.0
	Y32F	3.9
	L33I	0.9
H34R	1.3	
CDR2	K50R	1.5
	V51L	1.6
	S52T	1.3
	N53Q	1.4
	R54K	1.4
	F55L	2.3
	S56T	1.5
CDR3	S89T	1.4
	Q90N	n.d.
	S91T	2.3
	T92S	1.3
	H93R	2.4
	V94L	n.d.
	P95Gz	1.5
	W96Y	2.4
	T97S	1.4

10

20

30

40

【 0 0 6 0 】

【表 5】

mutant		IC50 ratio (mutant/wt)
CDR1	Y31F	0.6
	Y32F	0.8
	Y33F	1.0
	I34L	0.9
	Q35N	1.3
CDR2	W50Y	2.0
	I51L	1.7
	Y52aF	1.4
	P52bG	1.0
	G53A	1.1
	N54Q	1.2
	G55A	1.3
	N56Q	1.3
	S57T	1.2
	N58Q	1.2
	I59L	0.9
	T60S	2.6
	E61D	1.9
	K62R	1.8
	F63L	1.1
K64R	2.2	
G65A	2.5	
CDR3	I95L	1.2
	F96L	2.3
	T97S	2.1
	T98S	1.6
	M99L	32.0
	V100L	0.6
	G100aA	1.2
	D101E	1.4
Y102F	0.4	

10

20

30

40

【 0 0 6 1 】

実施例 7 : 薬効評価

(7 - 1) ラット坐骨神経部分結紮モデル (Partial Sciatic Nerve Ligationモデル) の作製

ラットをイソフルランにより麻酔し、左足の毛を剃った。大腿上部の皮膚を切開し、筋を割いて坐骨神経を露出させた。坐骨神経の約半分をナイロン糸で強く結紮し、筋及び皮膚を縫合した。これを手術側とした。右足については坐骨神経結紮以外の同様の処置を行い、偽手術側とした。

【 0 0 6 2 】

(7 - 2) 足裏局所投与による薬効評価

50

(7-1)で作成したラットを用いて、手術の2週間後、analgesiometer (ランダルセリット法)により機械痛覚過敏に対する鎮痛作用を評価した。手術2週間後、analgesiometerにより1秒当り16gずつ刺激圧が増加するようにラット後肢を圧迫し、ラットが逃避行動を示した際の圧を疼痛閾値とした。左右の後肢について疼痛閾値を評価し、処置前疼痛閾値とした。手術側の疼痛閾値が60~90g、かつ偽手術側の疼痛閾値が100~175gの動物を採用した。なお、動物の訓練のため、処置前疼痛閾値測定前に同様の操作を実施した。本発明の抗体はPBSを用いて300 μ g/40 μ Lになるように調製し、動物足裏に40 μ L投与した。投与5分後、左右後肢の疼痛閾値を評価し、処置後疼痛閾値とした。下記の方法により%reversal値を計算し、抗体の鎮痛作用を評価した。

10

$$\% \text{reversal 値} = (\text{手術側処置後疼痛閾値} - \text{手術側処置前疼痛閾値}) / (\text{偽手術側処置前疼痛閾値} - \text{手術側処置前疼痛閾値}) \times 100$$

3B2、15C8、28B5、29G3及び12H4の結果を図4に示す。本発明の抗体は、足裏投与により、Nav1.7を阻害し、疼痛に対して有意な薬効を示した。

【0063】

(7-3) 静脈内投与による薬効評価

(7-1)で作成したラットを用いて、手術の2週間後、フォンフライフィラメントにより機械性のアロディニアに対する作用を評価した。金網上に載せたプラスチック製ケージにラットを入れ、馴化させた。抗体を投与後金網側からラットの足裏にフォンフライフィラメント(0.4~26g)を押し当て、ラットが逃避行動を示し始めるフィラメントの圧値を疼痛閾値とした。左右の後足について疼痛閾値を評価し、処置前の閾値とした。手術後の疼痛閾値が0.6~2g、かつ偽手術側の疼痛閾値が8~15gの動物を薬効評価に採用した。なお動物の訓練のために、処置前の疼痛閾値測定前に同様の操作を実施した。本発明の抗体をsalineにて50mg/kgになるよう調製し静脈内投与した。投与0.5~72時間後、左右後足の疼痛閾値を評価し、処置後の疼痛閾値とした。下記の方法により%reversal値を算出し、化合物の鎮痛効果として比較した。

20

$$\% \text{reversal 値} = (\text{手術側処置後の疼痛閾値の対数} - \text{手術側処置前の疼痛閾値の対数}) / (\text{偽手術側処置前の疼痛閾値の対数} - \text{手術側処置前の疼痛閾値の対数})$$

ヒト化12H4(h12H4)の結果を図5に示す。本発明の抗体は、静脈内投与により、投与後48時間まで疼痛に対して有意な薬効を示した。

30

【産業上の利用可能性】

【0064】

本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片は、生体試料においてNav1.7を検出するために使用することができる。さらに、本発明のモノクローナル抗体又は抗体断片を含む医薬組成物は、Nav1.7関連疾患の治療又は予防のための医薬として非常に有用である。

【 1 】

Kabatnumber 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49
 15C3 VH EVQLQSGPELVKPPGSPVKISCKASGYSTFTGYMHWVVKQSHGKSLWII G
 (SEQ ID NO: 14) 19H6 VH EVQLQSGPELVKPPGSPVKISCKASGYSTFTGYMHWVVKQSHGKSLWII G
 (SEQ ID NO: 16) 28B5 VH EVQLQSGPELVKPPGSPVKISCKASGYSTFTGYMHWVVKQSHGKSLWII G
 (SEQ ID NO: 20) 29G3 VH EVQLQSGPELVKPPGSPVKISCKASGYSTFTGYMHWVVKQSHGKSLWII G
 (SEQ ID NO: 23)

CDR1
 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94
 15C3 VH LIIPYSGDTFYNGKFKGKATLITDSSSTAYMEIGSLTSED S A V Y C A R
 (SEQ ID NO: 14) 19H6 VH LIIPYSGDTFYNGKFKGKATLITDSSSTAYMEIGSLTSED S A V Y C A R
 (SEQ ID NO: 16) 28B5 VH LIIPYSGDTFYNGKFKGKATLITDSSSTAYMEIGSLTSED S A V Y C A R
 (SEQ ID NO: 20) 29G3 VH LIIPYSGDTFYNGKFKGKATLITDSSSTAYMEIGSLTSED S A V Y C A R

CDR2
 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
 15C3 VH AEVSTAMDYWGQGTSTVVS
 (SEQ ID NO: 43) 19H6 VH AEVSTAMDYWGQGTSTVVS
 (SEQ ID NO: 44) 28B5 VH AEVSTAMDYWGQGTSTVVS
 (SEQ ID NO: 46) 29G3 VH AEVSTAMDYWGQGTSTVVS

【 2 】

Kabatnumber 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44
 15C8 VK DVVMTQTLSPVSLGDDQASISCRSSQSLVHSGNTY L H W Y L Q K P G Q S P
 (SEQ ID NO: 43) 19H6 VK DVVMTQTLSPVSLGDDQASISCRSSQSLVHSGNTY L H W Y L Q K P G Q S P
 (SEQ ID NO: 44) 28B5 VK DVVMTQTLSPVSLGDDQASISCRSSQSLVHSGNTY L H W Y L Q K P G Q S P
 (SEQ ID NO: 46) 29G3 VK DVVMTQTLSPVSLGDDQASISCRSSQSLVHSGNTY L H W Y L Q K P G Q S P
 (SEQ ID NO: 48)

CDR1
 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94
 15C8 VK KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTKISRVEAEDLVYFCSSGTHV
 (SEQ ID NO: 43) 19H6 VK KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTKISRVEAEDLVYFCSSGTHV
 (SEQ ID NO: 44) 28B5 VK KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTKISRVEAEDLVYFCSSGTHV
 (SEQ ID NO: 46) 29G3 VK KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTKISRVEAEDLVYFCSSGTHV

CDR2
 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108
 15C8 VK PFTFGSGTKLEIKR
 (SEQ ID NO: 43) 19H6 VK PFTFGSGTKLEIKR
 (SEQ ID NO: 44) 28B5 VK PFTFGSGTKLEIKR
 (SEQ ID NO: 46) 29G3 VK PFTFGSGTKLEIKR

【 3 】

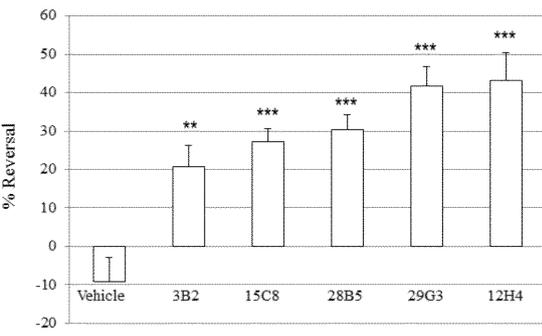
Kabatnumber 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49
 h12H4 VH QYQLVSGAEVKKPGASVKVKSGVSTFTFTYYIQWVRRGAPGGQLWIMG
 (SEQ ID NO: 52) h12H4 VH W I Y P G N G S N I T E K F K G R V T M T D T S T A Y M E L R S L R S D D T A V
 (SEQ ID NO: 52)

CDR1 (SEQ ID NO: 27)
 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89
 h12H4 VH Y Y C A R I F T T M V G D Y W G Q G T T V T V S S
 (SEQ ID NO: 27) h12H4 VH Y Y C A R I F T T M V G D Y W G Q G T T V T V S S
 (SEQ ID NO: 27)

CDR2 (SEQ ID NO: 29)
 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
 h12H4 VH Y Y C A R I F T T M V G D Y W G Q G T T V T V S S
 (SEQ ID NO: 29) h12H4 VH Y Y C A R I F T T M V G D Y W G Q G T T V T V S S
 (SEQ ID NO: 29)

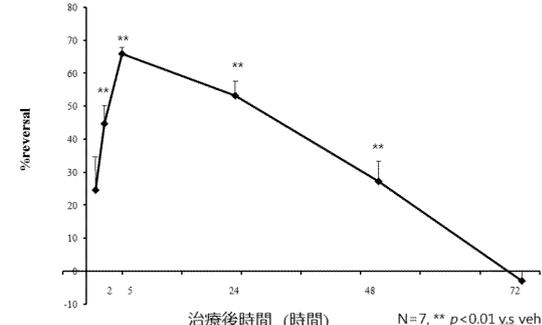
CDR3 (SEQ ID NO: 33)
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44
 h12H4 VH DVVMTQSPVLSPLVTLQQPASISCRSSQSLVHSGNTY L H W F Q Q R P G Q S P
 (SEQ ID NO: 33) h12H4 VH DVVMTQSPVLSPLVTLQQPASISCRSSQSLVHSGNTY L H W F Q Q R P G Q S P
 (SEQ ID NO: 33)

【 4 】



Mean±SE, n=8-9
** p < 0.01, *** p < 0.001 vs Vehicle

【 5 】



N=7, ** p < 0.01 vs vehicle

3A

Kabatnumber 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49
 h12H4 VH QYQLVSGAEVKKPGASVKVKSGVSTFTFTYYIQWVRRGAPGGQLWIMG
 (SEQ ID NO: 52) h12H4 VH W I Y P G N G S N I T E K F K G R V T M T D T S T A Y M E L R S L R S D D T A V
 (SEQ ID NO: 52)

3B

Kabatnumber 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
 h12H4 VH Y Y C A R I F T T M V G D Y W G Q G T T V T V S S
 (SEQ ID NO: 27) h12H4 VH Y Y C A R I F T T M V G D Y W G Q G T T V T V S S
 (SEQ ID NO: 27)

3C

Kabatnumber 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88
 h12H4 VH R R L I Y K V S N R F S G V P D R F S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C
 (SEQ ID NO: 33) h12H4 VH R R L I Y K V S N R F S G V P D R F S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C
 (SEQ ID NO: 33)

【配列表】

2019230856000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/021444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. C12N15/13(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, C07K16/18(2006.01)i, C12N15/63(2006.01)i, C12P21/08(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. C12N15/13, A61K39/395, A61P25/02, C07K16/18, C12N15/63, C12P21/08 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019 Registered utility model specifications of Japan 1996-2019 Published registered utility model applications of Japan 1994-2019 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X	JP 2013-507980 A (UCB PHARMA S.A) 07 March 2013, claims, paragraph [0107], examples, tables 1, 2 & US 2011/0135662 A1, claims, paragraph [0403], examples, tables 1, 2 & WO 2011/051350 A1 & EP 2493926 A1 & CA 2778671 A & CN 102597002 A
	Relevant to claim No. 1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 23.08.2019	Date of mailing of the international search report 03.09.2019
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/021444

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2016-512430 A (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 28 April 2016, claims, examples & US 2016/0024208 A1, claims, examples & WO 2014/159595 A2 & EP 2970481 A2 & CA 29070481 A & KR 10-2015-0127618 A & CN 105189553 A	1-10

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 9 / 0 2 1 4 4 4
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C12N15/13(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, C07K16/18(2006.01)i, C12N15/63(2006.01)i, C12P21/08(2006.01)n		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C12N15/13, A61K39/395, A61P25/02, C07K16/18, C12N15/63, C12P21/08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2019年 日本国実用新案登録公報 1996-2019年 日本国登録実用新案公報 1994-2019年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2013-507980 A (ユセベ ファルマ ソシエテ アノニム) 2013.03.07, 請求の範囲, [0107], 実施例, 表1-2, & US 2011/0135662 A1, claims, [0403], example, Table1-2, & WO 2011/051350 A1 & EP 2493926 A1 & CA 2778671 A & CN 102597002 A	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 23.08.2019	国際調査報告の発送日 03.09.2019	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 坂崎 恵美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4B 9451

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 9 / 0 2 1 4 4 4
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2016-512430 A (リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド) 2016.04.28, 請求の範囲, 実施例, & US 2016/0024208 A1, claims, examples, & WO 2014/159595 A2 & EP 2970481 A2 & CA 29070481 A & KR 10-2015-0127618 A & CN 105189553 A	1-10

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 米田 聡介
大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内

(72) 発明者 小野田 順二
大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内

(72) 発明者 中村 悦男
大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内

(72) 発明者 宮内 継夫
大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内

(72) 発明者 浅木 敏之
兵庫県尼崎市戸ノ内 8 2 9 番地の 1 シオノギキャリア開発センター株式会社内

(72) 発明者 葛西 えりか
大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C085 AA14 BB11 CC23 EE01
4H045 AA10 AA30 DA76 EA20

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。