

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6853178号
(P6853178)

(45) 発行日 令和3年3月31日(2021.3.31)

(24) 登録日 令和3年3月15日(2021.3.15)

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N

請求項の数 7 (全 44 頁)

(21) 出願番号	特願2017-539428 (P2017-539428)	(73) 特許権者	508134441
(86) (22) 出願日	平成28年1月29日 (2016.1.29)		モメンタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2018-504907 (P2018-504907A)		アメリカ合衆国 02142 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ビニー ストリート 301
(43) 公表日	平成30年2月22日 (2018.2.22)	(74) 代理人	100118902
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/015720		弁理士 山本 修
(87) 国際公開番号	W02016/123521	(74) 代理人	100106208
(87) 国際公開日	平成28年8月4日 (2016.8.4)		弁理士 宮前 徹
審査請求日	平成31年1月29日 (2019.1.29)	(74) 代理人	100122644
(31) 優先権主張番号	62/110,071		弁理士 寺地 拓己
(32) 優先日	平成27年1月30日 (2015.1.30)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/258,082		
(32) 優先日	平成27年11月20日 (2015.11.20)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 F c R n抗体およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 24 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、ヒト F c R n に結合する単離された抗体。

【請求項 2】

配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、ヒト F c R n に結合する単離された抗体。

【請求項 3】

配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 21 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、ヒト F c R n に結合する単離された抗体。

【請求項 4】

配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 22 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、ヒト F c R n に結合する単離された抗体。

【請求項 5】

配列番号 19 のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 23 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、ヒト F c R n に結合する単離された抗体。

【請求項 6】

エフェクター機能を欠失している、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体、および 1 以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の背景

治療用タンパク質、例えば治療用抗体は、急速に、免疫疾患を有する患者にとって、臨床的に重要な薬物クラスとなっている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0002】

本発明は、ヒト新生児Fc受容体(FcRn)に対する新規の抗体を特徴とする。これらの抗FcRn抗体は、例えば、対象における自己抗体のクリアランスを促進するために、または対象における抗原提示を抑制するために、または対象における免疫応答を阻止する、例えば免疫応答の免疫複合体に基づく活性化を阻止するために、または対象における免疫疾患(例えば自己免疫疾患)を治療するために有用である。

【0003】

一局面では、本発明は、ヒトFcRnに結合する単離された抗体を特徴とする。この単離された抗体は、以下を含有する：(1)CDRL1、CDRL2、およびCDRL3を含む軽鎖可変領域、ならびに(2)CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含む重鎖可変領域。ここでは、CDRL1は、TGTGSDVGSYNLVS(配列番号1)の配列と比較して2つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し、CDRL2は、GDSERPS(配列番号2)の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し、CDRL3は、SSYAGSGIYV(配列番号3)の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し、CDRH1は、TYAMG(配列番号4)、DYAMG(配列番号5)、またはNYAMG(配列番号6)の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し、CDRH2は、SIGSSGAQTRYADS(配列番号7)、SIGASGSQTRYADS(配列番号8)、SIGASGAQTRYADS(配列番号9)、またはSIGASGGQTRYADS(配列番号10)の配列と比較して2つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し、CDRH3は、LAIGDSY(配列番号11)の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有する。

20

30

【0004】

いくつかの態様では、該抗体は、200、150、100、50、または40pM未満のK_Dで、ヒトFcRnと結合する。

【0005】

いくつかの態様では、該抗体は、N022、N023、N024、N026、またはN027の軽鎖可変領域および重鎖可変領域を有し、かつ比較される抗体と同じFc領域をさらに有する抗体のK_D以下であるK_Dで、ヒトFcRnと結合する。

【0006】

別の局面では、本発明は、以下を含有する単離された抗体を特徴とする：(1)CDRL1、CDRL2、およびCDRL3を含む軽鎖可変領域、ならびに(2)CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含む重鎖可変領域。ここでは、CDRL1は、X₁GTTGSDVGSYNX₂VS(配列番号12)の配列を有し、CDRL2は、GDX₃X₄RPS(配列番号13)の配列を有し、CDRL3は、X₅SYX₆GSGIYV(配列番号14)の配列を有し、CDRH1は、Z₁YAMG(配列番号15)の配列を有し、CDRH2は、SIGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS(配列番号16)の配列を有し、CDRH3は、LAZ₅Z₆DSY(配列番号17)の配列を有し、ここでは、X₁は、極性または疎水性アミノ酸であり、X₂は、疎水性アミノ酸であり、X₃は、極性アミノ酸であり、X₄は、極性または酸性アミノ酸であり、X₅は、極性または疎水性アミノ酸であり、X₆は、疎水性アミノ酸であり、Z₁は、極性または酸

40

50

性アミノ酸であり、Z₂は、極性または疎水性アミノ酸であり、Z₃は、G、S、またはAであり、Z₄は、塩基性アミノ酸であり、Z₅は、疎水性または塩基性アミノ酸であり、Z₆は、G、S、D、Q、またはHであり、かつ、ここでは、該抗体は、N026の軽鎖可変領域および重鎖可変領域を有し、かつ比較される抗体と同じFc領域をさらに有する抗体のK_D以下であるK_Dで、ヒトFcRnと結合する。いくつかの態様では、X₁は、T、A、S、またはIである。他の態様では、X₂は、LまたはIである。いくつかの態様では、X₃は、S、N、またはTである。さらに他の態様では、X₄は、Q、E、またはNであり、X₅は、C、S、I、またはYである。いくつかの態様では、X₆は、AまたはVであり、Z₁は、E、T、D、またはNである。さらなる態様では、Z₂は、SまたはAである。いくつかの態様では、Z₄は、KまたはRである。さらに他の態様では、Z₅は、I、L、またはHである。

10

【0007】

別の局面では、本発明は、TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1）の配列を有するCDR L1、GDSE RPS（配列番号2）の配列を有するCDR L2、およびSSYAGSGIYV（配列番号3）の配列を有するCDR L3を含む軽鎖可変領域、およびZ₁YAMG（配列番号15）の配列を有するCDR H1、SIGZ₂SGZ₃QTRYADS（配列番号18）の配列を有するCDR H2、およびLAIGDSY（配列番号11）の配列を有するCDR H3（ここでは、Z₁は、T、D、またはNであり、Z₂は、SまたはAであり、Z₃は、G、S、またはAである）を含む重鎖可変領域を含有する、単離された抗体を特徴とする。

20

【0008】

いくつかの態様では、単離された抗体は、TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1）の配列を有するCDR L1、GDSE RPS（配列番号2）の配列を有するCDR L2、SSYAGSGIYV（配列番号3）の配列を有するCDR L3、TYAMG（配列番号4）の配列を有するCDR H1、SIGSSGAQTRYADS（配列番号7）の配列を有するCDR H2、およびLAIGDSY（配列番号11）の配列を有するCDR H3を含有する。

【0009】

いくつかの態様では、単離された抗体は、TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1）の配列を有するCDR L1、GDSE RPS（配列番号2）の配列を有するCDR L2、SSYAGSGIYV（配列番号3）の配列を有するCDR L3、DYAMG（配列番号5）の配列を有するCDR H1、SIGASGSQTRYADS（配列番号8）の配列を有するCDR H2、およびLAIGDSY（配列番号11）の配列を有するCDR H3を含有する。

30

【0010】

いくつかの態様では、単離された抗体は、TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1）の配列を有するCDR L1、GDSE RPS（配列番号2）の配列を有するCDR L2、SSYAGSGIYV（配列番号3）の配列を有するCDR L3、NYAMG（配列番号6）の配列を有するCDR H1、SIGASGAQTRYADS（配列番号9）の配列を有するCDR H2、およびLAIGDSY（配列番号11）の配列を有するCDR H3を含有する。

40

【0011】

他の態様では、単離された抗体は、TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1）の配列を有するCDR L1、GDSE RPS（配列番号2）の配列を有するCDR L2、SSYAGSGIYV（配列番号3）の配列を有するCDR L3、TYAMG（配列番号4）の配列を有するCDR H1、SIGASGGQTRYADS（配列番号10）の配列を有するCDR H2、およびLAIGDSY（配列番号11）の配列を有するCDR H3を含有する。

【0012】

さらに他の態様では、単離された抗体は、TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1

50

)の配列を有するCDRL1、GDSERPS(配列番号2)の配列を有するCDRL2、SSYAGSGIYV(配列番号3)の配列を有するCDRL3、TYAMG(配列番号4)の配列を有するCDRH1、SIGASGSQTRYADS(配列番号8)の配列を有するCDRH2、およびLAIGDSY(配列番号11)の配列を有するCDRH3を含有する。

【0013】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSESRPSGVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S(配列番号19)

10

の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有する。

【0014】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG(配列番号20)

20

の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有する。

【0015】

他の態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG(配列番号21)

30

の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有する。

【0016】

他の態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG(配列番号22)

40

の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有する。

【0017】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 23)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 1 8 】

10

他の態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 24)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

20

【 0 0 1 9 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体
 を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLWSWYQQHPGKAPKLMYIGDSEKPSGVSNRFSKSGSN
 TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
 S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域は、

30

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 20)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 2 0 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体
 を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

40

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLWSWYQQHPGKAPKLMYIGDSEKPSGVSNRFSKSGSN
 TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
 S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 21)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 2 1 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体
を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLWSWYQQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFGSKSGN
TASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 22)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 2 2 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体
を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLWSWYQQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFGSKSGN
TASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 23)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 2 3 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体
を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

10

20

30

40

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLWSWYQQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFSGSKSGN
 TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
 S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 24)

10

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 2 4 】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、配列番号 20 ~ 24
 のいずれか 1 つの配列との少なくとも 95%、97%、99%、または 100% の同一性
 を有する配列を有する。他の態様では、本発明の単離された抗体の軽鎖可変領域は、配列
 番号 19 の配列との少なくとも 95%、97%、99%、または 100% の同一性を有する
 配列を有する。

20

【 0 0 2 5 】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体は、配列番号 20 ~ 24 のいずれか 1 つ
 の配列に対する、アミノ酸置換 N 2 9 7 A をさらに含む。

【 0 0 2 6 】

他の態様では、単離された抗体は、配列番号 20 ~ 24 のいずれか 1 つの配列に対する
 、アミノ酸置換 D 3 5 5 E および L 3 5 7 M をさらに含む。

【 0 0 2 7 】

他の態様では、本発明の単離された抗体は、次のアミノ酸置換のいずれか 1 つまたは複
 数をさらに含む：配列番号 20 ~ 24 のいずれか 1 つの配列に対する A 2 3 V、S 3 0 R
 、L 8 0 V、A 8 4 T、E 8 5 D、A 9 3 V、ならびに配列番号 19 の配列に対する Q 3
 8 H、V 5 8 I、および G 9 9 D。

30

【 0 0 2 8 】

さらに他の態様では、本発明の単離された抗体は、配列番号 20 ~ 24 のいずれか 1 つ
 の配列と比較して、残基 4 4 6 に C 末端リジンを含む。

【 0 0 2 9 】

いくつかの態様では、上の局面のいずれかの抗体は、N 0 2 2、N 0 2 3、N 0 2 4、
 N 0 2 6、または N 0 2 7 の軽鎖可変領域および重鎖可変領域を有し、かつ比較される抗
 体と同じ F c 領域を有する抗体の K_D 以下である K_D で、ヒト FcRn と結合する。例え
 ば、ある特定の K_D アッセイでは、抗体の K_D は、200、150、100、50、また
 は 40 pM 未満である。

40

【 0 0 3 0 】

本明細書において記載したあらゆる単離された抗体の相補性決定領域 (CDR) および
 フレームワーク領域 (FR) に割り当てられるアミノ酸位置は、Kabat の EU インデ
 ックスに従って定義される (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health
 Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。

【 0 0 3 1 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む単離された抗体

50

を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLPFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 20)

10

の配列を有する。

【 0 0 3 2 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体
を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLPFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

20

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 21)

30

の配列を有する。

【 0 0 3 3 】

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体
を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLPFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

40

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 22)

の配列を有する。

【 0 0 3 4 】

10

別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVS WYQQHPGKAPKLMYGDSE RPSGVS NRFSGSKSGN
TASLTISGLQA EADYYCSSYAGSGIYVFGTGT KVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 23)

20

の配列を有する。

【 0 0 3 5 】

さらに別の局面では、本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVS WYQQHPGKAPKLMYGDSE RPSGVS NRFSGSKSGN
TASLTISGLQA EADYYCSSYAGSGIYVFGTGT KVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

30

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 24)

40

の配列を有する。

【 0 0 3 6 】

上の局面のいずれかのいくつかの態様では、本発明の単離された抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの態様では、単離された抗体は、I g G 1 である。いくつかの態様では、単離された抗体は、軽鎖を含む。いくつかの態様では、単離された抗体は、軽鎖を含む。いくつかの態様では、単離された抗体の F c 領域上のグリコシル化部位は、

50

シアル酸付加（例えば、ニシアル酸付加）されている。

【0037】

上の局面のいずれかのいくつかの態様では、本発明の単離された抗体は、ヒト化または完全ヒト型抗体である。

【0038】

いくつかの態様では、単離された抗体は、1～100、5～150、5～100、5～75、5～50、10～50、または10～40 pMの K_D で、ヒトFcRnに結合する。

【0039】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体は、げっ歯類、例えば、マウスまたはラットFcRnと結合する。いくつかの態様では、本発明の単離された抗体は、200、150、100、50、または40 pM未満の K_D で、げっ歯類、例えば、マウスまたはラットFcRnと結合する。

10

【0040】

別の局面では、本発明は、本明細書において記載したいずれかの単離された抗体をコードする核酸分子を特徴とする。

【0041】

さらなる別の局面では、本発明は、本明細書において記載したいずれかの抗体をコードする核酸分子を含有するベクターを特徴とする。

【0042】

20

別の局面では、本発明は、本明細書において記載したいずれかの単離された抗体を発現する宿主細胞を特徴とする。該宿主細胞は、本明細書において記載したいずれかの単離された抗体をコードする核酸分子、または本明細書において記載したいずれかの単離された抗体をコードする核酸分子を含有するベクターを含み、ここでは、該核酸分子またはベクターは、宿主細胞によって発現される。

【0043】

いくつかの態様では、宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞である。いくつかの態様では、宿主細胞は、Sp2細胞またはNS0細胞である。

【0044】

別の局面では、本発明は、本明細書において記載したいずれかの単離された抗体を調製する方法を特徴とする。この方法は、以下を含む：a) 本明細書において記載したいずれかの単離された抗体をコードする核酸分子、または本明細書において記載したいずれかの単離された抗体をコードする核酸分子を含有するベクターを含む宿主細胞を提供すること、およびb) 抗体の形成を可能にする条件下で、宿主細胞中で該核酸分子またはベクターを発現させること。

30

【0045】

いくつかの態様では、該方法は、例えば約1～100、1～50、1～25、2～50、5～50、または2～20 mg/mlの濃度で、宿主細胞から抗体を回収する工程を含む。

【0046】

40

他の態様では、該方法で使用される宿主細胞は、CHO細胞である。

【0047】

別の局面では、本発明は、本明細書において記載したいずれかの単離された抗体と、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物を特徴とする。

【0048】

いくつかの態様では、該薬学的組成物は、治療有効投与量の抗体を含む。

【0049】

別の局面では、本発明は、対象におけるIgG異化を亢進させる方法を特徴とする。別の局面では、本発明は、対象における自己抗体を減少させる方法を特徴とする。さらに別

50

の局面では、本発明は、対象における免疫応答の免疫複合体に基づく活性化を治療するまたは低下させる方法を特徴とする。この方法は、本明細書において記載したいずれかの単離された抗体、または本明細書において記載したいずれかの単離された抗体を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む。

【 0 0 5 0 】

いくつかの態様では、対象における免疫応答は、急性または慢性の免疫応答である。

【 0 0 5 1 】

いくつかの態様では、対象は、尋常性天疱瘡、ループス腎炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、抗体媒介性拒絶反応、劇症型抗リン脂質抗体症候群、免疫複合体性血管炎、糸球体炎、チャネル病、視神経脊髄炎、自己免疫性難聴、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、自己免疫性溶血性貧血 (A I H A)、免疫性好中球減少症、拡張型心筋症、および血清病からなる群より選択される医学的状態を有する、または、急性の免疫応答が、該医学的状態によって活性化される。

10

【 0 0 5 2 】

いくつかの態様では、対象は、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (C I D P)、全身性ループス、急性治療の適応となる慢性形態の障害、反応性関節障害、原発性胆汁性肝硬変、潰瘍性大腸炎、および抗好中球細胞質抗体 (A N C A) 関連血管炎からなる群より選択される医学的状態を有する、または、慢性の免疫応答が、該医学的状態によって活性化される。

【 0 0 5 3 】

いくつかの態様では、対象は、自己免疫疾患を有する、または、免疫応答が、自己免疫疾患によって活性化される。具体的には、自己免疫疾患は、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、アジソン病、溶血性貧血、自己免疫性肝炎、肝炎、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアックスブルー - 皮膚炎、慢性疲労免疫不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、チャグ・ストラウス症候群、癬痕性類天疱瘡、限局型全身性強皮症 (クレスト症候群)、寒冷凝集素症、クローン病、皮膚筋炎、円板状ループス、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症、線維筋炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、甲状腺機能低下症、炎症性腸疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、特発性肺線維症、I g A 腎症、インスリン依存性糖尿病、若年性関節炎、扁平苔癬、ループス、メニエール病、混合性結合組織病、多発性硬化症、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群 (p o l y g l a n d u l a r s y n d r o m e)、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、白斑、およびウェゲナー肉芽腫症からなる群より選択される。

20

【 0 0 5 4 】

定義

本明細書における用語「抗体」は、最も広範な意味で使用され、限定はされないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体)、および抗体断片 (これらが F c R n 抗原結合活性を示す限り) を含めた、様々な抗体構造を包含する。

30

40

【 0 0 5 5 】

「抗体断片」は、インタクト抗体の一部、好ましくはインタクト抗体の抗原結合領域または可変領域を含む。抗体断片の例としては、F a b、F a b'、F (a b')₂、a n d F v 断片、ダイアボディ、線状抗体、単鎖抗体分子、および多重特異性抗体が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

本明細書において使用される場合、用語「単離された抗体」は、それを製造する宿主細胞環境の構成成分から分離および/または回収されている抗体を指す。それを製造する宿主細胞環境の夾雑成分は、抗体の研究、診断的または治療的使用を妨害するであろう材料

50

である。夾雑成分は、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性の溶質を含む可能性がある。いくつかの態様では、抗体は、(1)例えばLowry方法によって決定された抗体の95重量%超、いくつかの態様では99重量%超まで；(2)例えばスピニングカップ配列決定装置の使用による、N末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度まで、または(3)例えばクーマシーブルーまたは銀染色を使用する還元または非還元条件下でのSDS-PAGEによる均一性まで精製される。単離された抗体には、組換え細胞内のインサイチュアの抗体が含まれる。しかし、通常、単離された抗体は、少なくとも1つの精製工程によって調製されることとなる。単離された抗体の薬学的調製物は、一般的に、FDA「Guidance for Industry」文書によって推奨される通りに実施されるELISAに基づくHCP分析によって決定される場合に250ppm未満(例えば、200ppm、150ppm、100ppm未満)の宿主細胞タンパク質(HCP)を有する。

【0057】

本明細書において使用される場合、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指す。すなわち、集団中の個々の抗体は、微量で存在する可能性がある天然に存在する変異の可能性を除いて、同じ一次配列を有する。モノクローナル抗体は、単一の抗原部位(すなわち、ヒトFcRn上のエピトープ)に対して、非常に特異的かつこれに方向付けられる。一般的に様々な抗体を含むポリクローナル抗体調製物が、様々なエピトープに方向付けられるのとは対照的に、各モノクローナル抗体は、上の単一のエピトープに方向付けられる。修飾語句「モノクローナル」は、抗体の実質的に同種の集団から得られるものとしての抗体の特性を示し、いずれかの特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。

【0058】

本明細書において使用される場合、用語「可変領域」および「可変ドメイン」は、相補性決定領域(CDR、例えば、CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2、およびCDR H3)およびフレームワーク領域(FR)のアミノ酸配列を含む、抗体の軽鎖および重鎖の一部を指す。本発明において使用される方法によれば、CDRおよびFRに割り当てられるアミノ酸位置は、Kabatsに従って定義される(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, (1991))。この番号付けシステムを使用すると、実際の線状アミノ酸配列は、可変領域のCDR(本明細書において後で定義する)またはFR(本明細書において後で定義する)の短縮またはこれらへの挿入に相当する、より少ないまたは追加的なアミノ酸を含有する可能性がある。例えば、重鎖可変領域は、CDR H2の残基52の後の単一の挿入残基(すなわち、Kabatsによる残基52a)、および重鎖FRの残基82の後の残基(すなわち、Kabatsによる残基82a、82b、82c、など)を含むことができる。残基のKabats番号付けは、抗体の配列の相同の領域での「標準の」Kabats番号付け配列とのアライメントによって、所与の抗体について決定することができる。

【0059】

本明細書において使用される場合、用語「相補性決定領域」および「CDR」は、配列内の高頻度可変性である、かつ/または構造的に定義されたループを形成する、抗体可変ドメインの領域を指す。CDRはまた、高頻度可変領域としても公知である。軽鎖可変領域および重鎖可変領域はそれぞれ、3つのCDRを有する。軽鎖可変領域は、CDR L1、CDR L2、およびCDR L3を含有する。重鎖可変領域は、CDR H1、CDR H2、およびCDR H3を含有する。各CDRは、Kabatsによって定義される通りの、相補性決定領域由来のアミノ酸残基(すなわち軽鎖可変領域内のほぼ残基24~34(CDR L1)、50~56(CDR L2)、および89~97(CDR L3)、および重鎖可変領域内のほぼ残基31~35(CDR H1)、50~65(CDR H2)、および95-102(CDR H3))を含むことができる。

【0060】

本明細書において使用される場合、用語「FcRn」は、IgG抗体、例えばIgG1抗体のFc領域に結合する新生児Fc受容体を指す。例示的なFcRnは、UniProt ID No. P55899を有するヒトFcRnである。ヒトFcRnは、恒常的に内部移行されたIgGと結合し、IgGの再利用のために細胞表面に戻すことによって、IgGの半減期を維持するのを担うと考えられている。

【0061】

本明細書において使用される場合、用語「親和性」および「結合親和性」は、2つの分子間の結合相互作用の強度を指す。一般に、結合親和性は、ある分子の単一の結合部位とその結合パートナー、例えば単離された抗体とその標的（例えば、本発明の単離された抗FcRn抗体とヒトFcRn）との間の非共有結合性相互作用の合計の強度を指す。他に指示のない限り、結合親和性は、結合対のメンバー間の1:1相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。2つの分子間の結合親和性は、通常、解離定数(K_D)または親和定数(K_A)によって記載される。互いに結合親和性が低い2つの分子は、一般に、ゆっくりと結合し、容易に解離しがちであり、大きい K_D を示す。互いに結合親和性が高い2つの分子は、一般に、直ちに結合し、より長く結合が保たれる傾向にあり、小さい K_D を示す。抗体のヒトFcRnに対する K_D を決定するための、ある方法は、実施例2に記載する（「SPR方法」）。この方法を使用すると、N022、N023、N024、N026、およびN027の K_D は、それぞれ、31、31.4、35.5、36.5、および19.3 pMであった。

【0062】

本明細書において使用される場合、用語「FcRnへのIgG結合を阻害する」は、本発明の抗FcRn抗体がIgG（例えばIgG1）のヒトFcRnへの結合を阻止または阻害する能力を指す。いくつかの態様では、本発明の抗FcRn抗体は、FcRnと、例えば、IgGが結合するヒトFcRn上の部位に結合する。したがって、本発明の抗FcRn抗体は、IgG（例えば、対象の自己抗体）のFcRnへの結合を阻害することが可能である。いくつかの態様では、分子（例えば、本発明の抗FcRn抗体）は、IgGへの結合を実質的にまたは完全に阻害する。いくつかの態様では、IgGの結合は、10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%、さらには100%低下される。

【0063】

本明細書において使用される場合、用語「疎水性アミノ酸」は、比較的に低い水溶性を有するアミノ酸を指す。疎水性アミノ酸としては、限定はされないが、ロイシン、イソロイシン、アラニン、フェニルアラニン、バリン、およびプロリンが挙げられる。本発明における特に好ましい疎水性アミノ酸は、アラニン、ロイシン、イソロイシン、およびバリンである。

【0064】

本明細書において使用される場合、用語「極性アミノ酸」は、その側鎖内に、異なる電気陰性度を有する原子によって誘発される化学的極性を有するアミノ酸を指す。極性アミノ酸の極性は、アミノ酸の側鎖内の原子間の電気陰性度、および側鎖の構造の非対称性に依存する。極性アミノ酸としては、限定はされないが、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン、およびグルタミンが挙げられる。本発明における特に好ましい極性アミノ酸は、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、およびチロシンである。

【0065】

本明細書において使用される場合、用語「酸性アミノ酸」は、その側鎖が3.5から4.5のpKaを有するカルボン酸基を含有するアミノ酸を指す。酸性アミノ酸としては、限定はされないが、アスパラギン酸およびグルタミン酸が挙げられる。

【0066】

本明細書において使用される場合、用語「塩基性アミノ酸」は、その側鎖が9.5から

10

20

30

40

50

13のpKaを有するアミノ基を含有するアミノ酸を指す。塩基性アミノ酸としては、限定はされないが、ヒスチジン、リジン、およびアルギニンが挙げられる。

【0067】

本明細書において使用される場合、用語「同一性（パーセント（％）」は、最大の同一性（％）を得るために、必要であれば、配列を整列し、ギャップを導入した後の（すなわち、ギャップは、最適なアライメントのために、候補配列と基準配列の片方または両方に導入することができ、また、非相同配列は、比較目的については無視することができる）、基準配列（例えば野生型抗FcRn抗体）のアミノ酸（または核酸）残基と同一である候補配列（例えば本発明の抗FcRn抗体）のアミノ酸（または核酸）残基の割合を指す。同一性（％）を決定する目的のアライメントは、当技術分野内の様々な方式で、例えば、BLAST、ALIGN、またはMegalign（DNASTAR）ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して実現することができる。当分野の技術者は、比較される配列の完全長にわたって最大アライメントを実現するのに必要とされるあらゆるアルゴリズムを含めた、アライメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。いくつかの態様では、所与の基準配列との、所与の基準配列との、または所与の基準配列に対する、所与の候補配列のアミノ酸（または核酸）配列同一性（％）（あるいは、これは、所与の基準配列との、所与の基準配列との、または所与の基準配列に対する、一定のアミノ酸（または核酸）配列同一性（％）を有するまたは含む、所与の候補配列と表現することができる）は、次の通りに算出される：

$$100 \times (A / B \text{ の割合})$$

式中、Aは、候補配列と基準配列とのアライメントにおいて同一として記録されるアミノ酸（または核酸）残基の数であり、Bは、基準配列内のアミノ酸（または核酸）残基の総数である。候補配列の長さが基準配列の長さと同じでないいくつかの態様では、候補配列の、基準配列とのアミノ酸（または核酸）配列同一性は、基準配列のとの候補配列アミノ酸（または核酸）配列同一性（％）と等しくはないであろう。

【0068】

特定の態様では、候補配列との比較のために整列させた基準配列は、候補配列が、候補配列、または近接するアミノ酸（または核酸）残基の選択された部分の完全長にわたって50％から100％の同一性を示すことを示すことができる。比較目的で整列させた候補配列の長さは、基準配列の長さの少なくとも30％、例えば、少なくとも40％、例えば、少なくとも50％、60％、70％、80％、90％、または100％である。候補配列内のある位置が、基準配列内の対応する位置と同じアミノ残基によって占有されている場合、その分子は、その位置で同一である。

【0069】

本明細書において使用される場合、用語「宿主細胞」は、必須の細胞成分、例えば、その対応する核酸からタンパク質を発現させるのに必要な細胞小器官を含む媒体を指す。核酸は、一般的に、当技術分野において公知の従来の技術（例えば、形質転換、遺伝子導入、電気穿孔、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクションなど）によって宿主細胞に導入することができる核酸ベクター内に包含させる。宿主細胞は、原核細胞、例えば細菌細胞、または真核細胞、例えば哺乳類細胞（例えばCHO細胞）であり得る。本明細書において記載した通り、本発明の抗FcRn抗体をコードする1つまたは複数のポリペプチドを発現させるために、宿主細胞を使用する。

【0070】

本明細書において使用される場合、用語「ベクター」は、それに連結されている別の核酸分子を輸送することが可能な核酸分子を指す。ベクターの1つの型は、「プラスミド」であり、これは、それに追加のDNAセグメントを連結することができる環状二本鎖DNAループを指す。別の型のベクターは、ファージベクターである。別の型のベクターは、ウイルスベクターであり、ここでは、追加のDNAセグメントを、ウイルスゲノムに連結することができる。ある種のベクターは、それが導入される宿主細胞中での自律複製が可能である（例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクター、および哺乳類エピソーマルベ

クター)。宿主細胞への導入時に、他のベクター（例えば、哺乳類非エピソーマルベクター）も、宿主細胞のゲノムに組み込むことができ、それによって、宿主ゲノムに連動して複製される。さらに、ある種のベクターは、それに機能的に連結された遺伝子の発現を誘導することが可能である。こうしたベクターは、「組換え発現ベクター」（または簡単に「組換えベクター」と呼ばれる。一般に、組換えDNA技術における有用な発現ベクターは、しばしば、プラスミドの形態である。

【0071】

本明細書において使用される場合、用語「対象」は、哺乳類、例えば、好ましくはヒトを指す。哺乳類には、限定はされないが、ヒトならびに飼育動物および家畜、例えばサル（例えばカニクイザル）、マウス、イヌ、ネコ、ウマ、およびウシなどが含まれる。

10

【0072】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的組成物」は、活性成分と、活性成分を投与方法に適するようにするための1種または複数種の賦形剤および希釈剤を含有する医学または薬学的製剤を指す。本発明の薬学的組成物は、抗FcRn抗体と適合性のある薬学的に許容される構成成分を含む。薬学的組成物は、静脈内もしくは皮下投与については水性形態、または経口投与については錠剤もしくはカプセル形態であり得る。

【0073】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容される担体」は、薬学的組成物中の賦形剤または希釈剤を指す。薬学的に許容される担体は、製剤の他の成分と適合性がなければならず、かつ、レシピエントにとって有害であってはならない。本発明では、薬学的に許容される担体は、Fc構築物に適切な薬学的安定性を提供しなければならない。担体の性質は、投与方式によって異なる。例えば、静脈内投与については、水溶液担体が一般に使用され；経口投与については、固体担体が好ましい。

20

【0074】

本明細書において使用される場合、用語「治療有効量」は、対象または患者における所望の生物学的効果を誘発するのに、または本明細書において記載した状態または障害を有する患者を治療するのに有効な量、例えば薬学的用量を指す。「治療有効量」を、単独でまたは他の治療薬と組み合わせて摂取される、ある用量でまたは任意の投薬量もしくは経路で摂取される、所望の治療効果を与える量と解釈できることも、本明細書において理解されよう。

30

【図面の簡単な説明】

【0075】

【図1】抗体N022～N024、N026、およびN027の、ヒトまたはカニクイザルFcRnへのpH6.0でのIgG競合的結合を示す、2つのグラフおよび表を含む。

【図2】マウスにおけるIgG異化に対する抗体N023、N024、N026、およびN027の効果を示すグラフを含む。

【図3】マウスにおけるIgGレベルおよび標的占有に対する抗体N027の用量依存的効果を示すグラフを含む。

【図4】様々な用量の抗体N027の投与後のカニクイザルにおけるIgG異化および標的占有の選択的誘発を示すグラフを含む。

40

【図5】マウスにおけるN027の体内分布を示すグラフを含む。

【図6】マウスコラーゲン抗体誘導関節炎モデルにおけるN027の有効性を示す、実験タイムラインおよびグラフを含む。

【図7】マウス慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）モデルにおけるN027の有効性を示す、実験タイムラインおよび2つのグラフを含む。

【発明を実施するための形態】

【0076】

発明の詳細な説明

本発明は、ヒト新生児Fc受容体（FcRn）に高親和性で結合する単離された抗体を特徴とする。本発明は、抗FcRn抗体、ならびに抗FcRn抗体を調製するための方法

50

および組成物、ならびにFcRn活性を阻止する、免疫応答の免疫複合体に基づく活性化を低下させる、および免疫疾患を治療するための方法の特徴とする。

【0077】

I. 抗FcRn抗体

一般に、本発明は、ヒトFcRnに高親和性で結合する単離された抗体を特徴とする。本発明の抗FcRn抗体は、ヒトFcRnに結合することができ、かつFcRnへのIgG（例えばIgG自己抗体）結合を阻害することができる抗体を指す。いくつかの態様では、抗体は、モノクローナル抗体である。他の態様では、抗体は、ポリクローナル抗体である。いくつかの態様では、抗体は、キメラ抗体、親和性成熟された抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体からなる群より選択される。ある種の態様では、抗体は、抗体断片、例えば、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、またはscFvである。

10

【0078】

いくつかの態様では、抗体は、キメラ抗体である。例えば、抗体は、異種の非ヒト、ヒト、またはヒト化配列（例えば、フレームワークおよび/または定常ドメイン配列）にグラフトされた、非ヒトドナー由来の抗原結合配列を含有する。一態様では、非ヒトドナーは、マウスである。別の態様では、抗原結合配列は、合成である、例えば、変異誘発（例えば、ファージディスプレイスクリーニングなど）によって得られる。さらなる態様では、キメラ抗体は、非ヒト（例えばマウス）可変領域とヒト定常領域を有する。ある例では、マウス軽鎖可変領域は、ヒト軽鎖に融合される。別の例では、マウス重鎖可変領域は、ヒトIgG1定常領域に融合される。

20

【0079】

一局面では、本発明は、ヒトFcRnに結合することが可能な単離された抗体を特徴とする。この単離された抗体は、以下を含有する：(1) CDR L1、CDR L2、およびCDR L3を含む軽鎖可変領域、ならびに(2) CDR H1、CDR H2、およびCDR H3を含む重鎖可変領域。ここでは、CDR L1は、TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1）の配列との少なくとも92%の同一性を有する配列を有し、CDR L2は、GDSERPS（配列番号2）の配列との少なくとも85%の同一性を有する配列を有し、CDR L3は、SSYAGSGIYV（配列番号3）の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有し、CDR H1は、TYAMG（配列番号4）、DYAMG（配列番号5）、またはNYAMG（配列番号6）の配列との少なくとも80%の同一性を有する配列を有し、CDR H2は、SIGSSGAQTRYADS（配列番号7）、SIGASGSQTRYADS（配列番号8）、SIGASGAQTRYADS（配列番号9）、またはSIGASGGQTRYADS（配列番号10）の配列との少なくとも92%の同一性を有する配列を有し、CDR H3は、LAIGDSY（配列番号11）の配列との少なくとも85%の同一性を有する配列を有する。いくつかの態様では、抗体は、200、150、100、50、または40 pM未満のK_Dで、ヒトFcRnと結合する。いくつかの態様では、抗体は、N022、N023、N024、N026、またはN027の軽鎖可変領域および重鎖可変領域を有し、かつ比較される抗体と同じFc領域を有する抗体のK_D以下であるK_Dで、ヒトFcRnと結合する。

30

【0080】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体は、X₁G T G S D V G S Y N X₂ V S（配列番号12）の配列を有するCDR L1、G D X₃ X₄ R P S（配列番号13）の配列を有するCDR L2、X₅ S Y X₆ G S G I Y V（配列番号14）の配列を有するCDR L3、Z₁ Y A M G（配列番号15）の配列を有するCDR H1、S I G Z₂ S G Z₃ Q T Z₄ Y A D S（配列番号16）の配列を有するCDR H2、およびL A Z₅ Z₆ D S Y（配列番号17）の配列を有するCDR H3を有し、ここでは、X₁は、極性または疎水性アミノ酸（例えば、好ましくはT、A、S、またはI）であり、X₂は、疎水性アミノ酸（例えば、好ましくはLまたはI）であり、X₃は、極性アミノ酸（例えば、好ましくはS、N、またはT）であり、X₄は、極性または酸性アミノ酸（例えば、好ましくはQ、E、またはN）であり、X₅は、極性または疎水性アミノ酸（例えば、

40

50

好ましくはC、S、I、またはY)であり、X₆は、疎水性アミノ酸(例えば、好ましくはAまたはV)であり、Z₁は、極性または酸性アミノ酸(例えば、好ましくはE、T、D、またはN)であり、Z₂は、極性または疎水性アミノ酸(例えば、好ましくはSまたはA)であり、Z₃は、G、S、またはAであり、Z₄は、塩基性アミノ酸(例えば、好ましくはKまたはR)であり、Z₅は、疎水性または塩基性アミノ酸(例えば、好ましくはI、L、またはH)であり、Z₆は、G、S、D、Q、またはHであり、かつ、ここでは、該抗体は、200、150、100、50、または40 pM未満のK_Dで、ヒトFcRnと結合する。

【0081】

他の態様では、本発明の単離された抗体は、TGTGSDVGSYNLVS(配列番号1)の配列を有するCDRL1、GDSEERPS(配列番号2)の配列を有するCDRL2、SSYAGSGIYV(配列番号3)の配列を有するCDRL3、Z₁YAMG(配列番号15)の配列を有するCDRH1、SIGZ₂SGZ₃QTRYADS(配列番号18)の配列を有するCDRH2、およびLAIGDSY(配列番号11)の配列を有するCDRH3を有し、ここでは、Z₁は、T、D、またはNであり、Z₂は、SまたはAであり、Z₃は、G、S、またはAである。

【0082】

表1は、本発明のいくつかの例示的な抗FcRn抗体の、軽鎖および重鎖の相補性決定領域(CDR)のアミノ酸配列を示す。

【0083】

【表1】

抗FcRn抗体	CDR L1	CDR L2	CDR L3	CDR H1	CDR H2	CDR H3
N022	TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)	GDSEERPS (配列番号2)	SSYAGSGIYV (配列番号3)	TYAMG (配列番号4)	SIGSSGAQTRYADS (配列番号7)	LAIGDSY (配列番号11)
N023	TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)	GDSEERPS (配列番号2)	SSYAGSGIYV (配列番号3)	DYAMG (配列番号5)	SIGASGSQTRYADS (配列番号8)	LAIGDSY (配列番号11)
N024	TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)	GDSEERPS (配列番号2)	SSYAGSGIYV (配列番号3)	NYAMG (配列番号6)	SIGASGAQTRYADS (配列番号9)	LAIGDSY (配列番号11)
N026	TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)	GDSEERPS (配列番号2)	SSYAGSGIYV (配列番号3)	TYAMG (配列番号4)	SIGASGGQTRYADS (配列番号10)	LAIGDSY (配列番号11)
N027	TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)	GDSEERPS (配列番号2)	SSYAGSGIYV (配列番号3)	TYAMG (配列番号4)	SIGASGSQTRYADS (配列番号8)	LAIGDSY (配列番号11)

【0084】

表2は、本発明のこれらの例示的な抗FcRn抗体の、軽鎖および重鎖可変領域のSEQ ID NOを示す。

【0085】

10

20

30

【表 2】

抗 FcRn 抗体	軽鎖 可変領域	重鎖 可変領域
N022	配列番号19	配列番号 20
N023		配列番号 21
N024		配列番号 22
N026		配列番号 23
N027		配列番号 24

10

【 0 0 8 6 】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTKVTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号19)

20

の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 8 7 】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWQGQTMVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 20)

30

の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 8 8 】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWQGQTMVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 21)

40

の配列との少なくとも90%の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 8 9 】

いくつかの態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 22)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 9 0 】

10

他の態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 23)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

20

【 0 0 9 1 】

さらに他の態様では、本発明の単離された抗体の重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 24)

30

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 9 2 】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む単離された抗体を特徴とし、こ
 こでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFSGSKSGN
 TASLTISGLQAEDADYCYSSYAGSGIYVFGTGTQVTLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
 S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域は、

40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 20)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 9 3 】

50

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGN
TASLTISGLQAEDADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTQVTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し ; 重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 21)

10

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 9 4 】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGN
TASLTISGLQAEDADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTQVTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

20

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し ; 重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 22)

30

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【 0 0 9 5 】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGN
TASLTISGLQAEDADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTQVTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

40

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し ; 重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 23)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【0096】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTQVTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 24)

の配列との少なくとも 90% の同一性を有する配列を有する。

【0097】

さらに、本明細書において記載した抗 FcRn 抗体のいずれかにおいては、抗体の重鎖可変領域は、配列番号 20 ~ 24 のいずれか 1 つの配列との少なくとも 95%、97%、99%、または 100% の同一性を有する配列を有する。本明細書において記載した抗 FcRn 抗体のいずれかにおいては、軽鎖可変領域は、配列番号 19 の配列との少なくとも 95%、97%、99%、または 100% の同一性を有する配列を有する。

【0098】

本発明の抗体は、CDR の外側（すなわちフレームワーク領域（FR）内）に、アミノ酸の置換、付加、および/または欠失をさらに含有することができる。いくつかの態様では、本発明の抗体は、次のアミノ酸置換のいずれか 1 つまたは複数を含みことができる：配列番号 20 ~ 24 のいずれか 1 つの配列に対する A23V、S30R、L80V、A84T、E85D、A93V、ならびに配列番号 19 の配列に対する Q38H、V58I、および G99D。

【0099】

いくつかの態様では、本発明の抗体は、例えばエフェクター機能の低下、例えば補体依存性細胞溶解（CDC）、抗体依存性細胞介在性細胞溶解（ADCC）、および/または抗体依存性細胞介在性食作用（ADCP）の低下、および/または B 細胞殺滅の低下をもたらす、その抗体の定常領域（例えば Fc 領域）内のアミノ酸の置換、付加、および/または欠失を含むことができる。この定常領域は、抗体のその標的への結合に直接的には関与しないが、抗体の抗体依存性細胞毒性への関与などの種々のエフェクター機能を示す。いくつかの態様では、本発明の抗体は、ナチュラルキラー（NK）細胞上のヒト補体因子 C1q および/またはヒト Fc 受容体への結合の低下（すなわち、結合の非存在）を特徴とする。他の態様では、本発明の抗体は、ヒト FcRI、FcRIIA、および/ま

10

20

30

40

50

たは Fc RIIIAへの結合の低下(すなわち、結合の非存在)を特徴とする。CDC、ADCC、ADCP、および/またはB細胞殺滅などの抗体依存性のエフェクター機能を変えるまたは低下させるために、本発明の抗体は、IgGクラスのものであり得、1つまたは複数のアミノ酸置換E233、L234、G236、D265、D270、N297、E318、K320、K322、A327、A330、P331、および/またはP329(KabatのEUインデックス(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))に従う番号付け)を含有することができる。いくつかの態様では、該抗体は、変異L234A/L235AまたはD265A/N297Aを含有する。好ましくは、本発明の抗FcRn抗体は、配列番号20~24のいずれか1つの配列に対するアミノ酸置換N297Aを含有し、その結果、本発明の抗体は、非グリコシル化形態に変化する。得られるエフェクターのない(effect or less)抗体は、補体またはFc受容体への非常にわずかな結合(すなわち、補体C1q結合)を示し、低いCDCの可能性を示唆する。

10

【0100】

他の態様では、本発明の抗体は、その抗体の安定性を向上させる、特定のアミノ酸変化を有するものを含むことができる。

【0101】

さらに、他の態様では、免疫原性の可能性を最小限にするために、いくつかの本発明の抗体、例えば、N024、N026、およびN027は、アミノ酸D355およびL357(配列番号20~24のいずれか1つの配列に対する)をそれぞれグルタミン酸およびメチオニンに置換することによって、G1m17.1からG1m17へのアロタイプ変化を受けることができる。

20

【0102】

他の態様では、本発明の抗体、例えば、N022~N024、N026、およびN027は、配列番号20~24のいずれか1つの配列と比較して、残基446にC末端リジンを含有しない。

【0103】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

30

```
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYCSSLYAGSGIYVFGTGTQVTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号 19)
```

の配列を有し；重鎖可変領域は、

```
EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSQAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 20)
```

40

の配列を有する。

【0104】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSESRPSGVSNRFSGSKSGN
 TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
 S (配列番号 19)

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 21)

10

の配列を有する。

【 0 1 0 5 】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体を特徴とし、こ
 こでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSESRPSGVSNRFSGSKSGN
 TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
 S (配列番号 19)

20

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 22)

30

の配列を有する。

【 0 1 0 6 】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体を特徴とし、こ
 こでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSESRPSGVSNRFSGSKSGN
 TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
 GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
 S (配列番号 19)

40

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTI
 SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 23)

50

の配列を有する。

【 0 1 0 7 】

本発明は、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含有する単離された抗体を特徴とし、ここでは、軽鎖可変領域は、

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP
GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (配列番号19)

の配列を有し；重鎖可変領域は、

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 24)

10

の配列を有する。

【 0 1 0 8 】

さらに他の態様では、本発明の抗体は、シアル酸付加された抗体である。

【 0 1 0 9 】

本明細書において記載した抗 F c R n 抗体のいずれかにおいては、いくつかの態様では、抗体は、200、150、100、50、または40 pM未満の K_D で、マウスまたはラット F c R n と結合する。

【 0 1 1 0 】

本明細書において記載した抗 F c R n 抗体のいずれかにおいては、いくつかの態様では、抗体は、1 ~ 100、5 ~ 150、5 ~ 100、5 ~ 75、5 ~ 50、10 ~ 50、または10 ~ 40 pMの親和性で、ヒト F c R n に結合する。

【 0 1 1 1 】

本発明の抗 F c R n 抗体は、免疫グロブリン抗体アイソタイプ I g G、I g E、I g M、I g A、または I g D のものであり得る。好ましくは、抗 F c R n 抗体は、免疫グロブリン抗体アイソタイプ I g G のものである。抗 F c R n 抗体はまた、あらゆる免疫グロブリン抗体アイソタイプサブクラスのものであり得る。例えば、抗 F c R n 抗体は、I g G サブクラス I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 のものであり得る。好ましくは、抗 F c R n 抗体は、サブクラス I g G 1 のものである。特に、本発明の抗 F c R n 抗体は、I g G G 1 m 1 7 または G 1 m 1 7 . 1 アロタイプ重鎖を含有する。いくつかの態様では、抗 F c R n 抗体の軽鎖は、軽鎖、軽鎖、または - キメラ軽鎖であり得る。好ましい態様では、本発明の抗 F c R n 抗体は、完全長の軽鎖を含有する。

【 0 1 1 2 】

いくつかの態様では、本発明の抗体は、モノクローナルである。本発明の抗体はまた、ポリクローナル、キメラ、ヒト化、または完全ヒト型抗体であり得る。いくつかの態様では、本発明の抗体は、親和性成熟させることができる。他の態様では、本発明の抗体は、抗体断片であり得る。

【 0 1 1 3 】

理論には拘泥されないが、本発明の抗 F c R n 抗体は、ヒト F c R n への I g G の結合と競合し、これを阻害すると考えられている。本発明の抗体の水素 - 重水素交換によるエピトープマッピングは、本発明の抗体が、F c - F c R n 相互作用界面に位置するおよび/または該界面に隣接する F c R n 上のエピトープに結合することを示し、これは、本発明の抗体が、方向性 (d i r e c t i o n) 阻害によって、F c R n への I g G 結合を阻

20

30

40

50

止することを示唆している。さらに、エピトープマッピングされた結合部位は、FcRnのアルブミン結合部位から離れている。したがって、血清アルブミン結合は、阻害されないはずであり、血清アルブミン濃度は、低下しないはずである。実際、実験的証拠によれば、マウスアルブミン濃度が、抗FcRn抗体投与後に一定のままであることが示され、アルブミン再利用がFcRnへの抗体結合によって妨害されないことが示唆される。

【0114】

II. シアル酸付加された抗FcRn抗体

いくつかの態様では、本発明の抗FcRn抗体のFc領域のグリコシル化部位は、モル基準で少なくとも25%、50%、75%、またはそれ以上シアル酸付加されている。本発明の抗体は、順序付けられた様式で基質にシアル酸付加するシアリルトランスフェラーゼ(ST6Gal-I)でシアル酸付加させることができる。具体的には、ある種の条件下で、ST6シアリルトランスフェラーゼは、抗FcRn抗体のFc領域上のグリカンの1,3アーム上へのシアル酸の付加を、それに続いて1,6アーム上への第2のシアル酸の付加を、それに続いて1,3アームからのシアル酸の除去を触媒する。

【0115】

単離された本発明の抗FcRn抗体は、製造する宿主細胞(例えば、哺乳類細胞、例えば、ST6シアリルトランスフェラーゼを同時導入したまたはこれを過剰発現している哺乳類細胞)中での産生中にシアル酸付加することができる。他の態様では、単離された本発明の抗FcRn抗体は、製造する宿主細胞からの精製後に、例えば酵素によって、または化学的結合によって、インビトロでシアル酸付加することができる。シアル酸付加された抗FcRn抗体を産生する方法は、PCT公報WO2014/179601に記載されている。

【0116】

III. FcRn阻害

FcRnは、IgG-および血清アルブミン-結合性の、細胞内の小胞輸送(trafficking)タンパク質として機能するI型膜貫通タンパク質である。FcRnは、内皮細胞、管腔上皮細胞、肝細胞、有足細胞、顆粒球、単球、マクロファージ、樹状細胞、およびNK細胞において発現されるが、BまたはT細胞上には発現されない。FcRnは、恒常的に内部移行されたIgGと結合し、細胞表面に戻すことによって、IgGの半減期を維持する。FcRnによるFcと血清アルブミンの両方の結合が、初期エンドソームにおいてpH6.0で生じ、FcRnの小胞へのソーティングがそれに続き、FcRnが結合したIgGまたはアルブミンが細胞表面に戻され、ここで、FcRnは、pH7.4で、IgGまたはアルブミンを急速に放出する。この輸送サイクルは、IgGおよびアルブミンの半減期を、両方を循環に再利用すること、また、分解のためのリソソームへの輸送を防止することによって維持する。FcRnはまた、上皮細胞中の内部移行されたIgG-Fcを捕捉し、これを、反対側の頂端膜または側底膜に双方向的に輸送する。この作用は、IgGが消化管などの器官の内腔に輸送されるのを、または、内腔から間質層内の脈管またはリンパ組織へのIgGまたはIgG-抗原複合体の輸送を可能にする。

【0117】

FcRnのIgG恒常性への寄与を研究するために、マウスを、FcRnの軽鎖および重鎖の一部が「ロックアウト」されて、その結果これらのタンパク質が発現されなくなるように操作した(Junghans et al., Proc Natl Acad Sci USA 93:5512, 1996)。これらのマウスでは、IgGの血清半減期および濃度は、劇的に低下し、これは、IgG恒常性のFcRn依存性の機構を示唆していた。上で論じたものなどのげっ歯類モデルにおける研究は、FcRnの封鎖が、病原性自己抗体のを含めたIgG異化を増大させ、それによって、疾患(例えば自己免疫疾患)発生を阻害することができることを示唆している。FcRnはまた、免疫複合体の抗原分解およびMHC付加区画への輸送を通して抗原提示に寄与することができる。

【0118】

本発明は、ヒトFcRnに高親和性で結合する単離された抗FcRn抗体を提供する。

本発明の抗FcRn抗体は、FcRnへの他の抗FcRn抗体（例えば、IgG、IgG自己抗体）の結合と競合し、効率的に阻害し、それによって、異化を増大させる、および他の抗FcRn抗体（例えば、IgG、IgG自己抗体）の半減期を縮小させる。本発明の抗FcRn抗体は、自己免疫疾患における自己抗体によって引き起こされる免疫応答などの、対象における免疫応答の、免疫複合体に基づく活性化を治療するまたは低下させる方法において使用することができる。

【0119】

IV. ベクター、宿主細胞、および抗体産生

本発明の抗FcRn抗体は、宿主細胞から産生することができる。宿主細胞は、必須の細胞成分、例えば、その対応する核酸から本明細書において記載したポリペプチドおよび構築物を発現させるのに必要な細胞小器官を含む媒体を指す。核酸は、当技術分野において公知の従来技術（例えば、形質転換、遺伝子導入、電気穿孔、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクション、感染など）によって宿主細胞に導入することができる核酸ベクター内に包含させることができる。核酸ベクターの選択は、使用されることとなる宿主細胞に、ある程度依存する。一般に、好ましい宿主細胞は、原核生物（例えば細菌）または真核生物（例えば哺乳類）起源のものである。

【0120】

核酸ベクター構築および宿主細胞

本発明の抗FcRn抗体のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、当技術分野において公知の様々な方法によって調製することができる。これらの方法には、限定はされないが、オリゴヌクレオチド介在性の（または部位特異的）変異誘発およびPCR変異誘発が含まれる。本発明の抗FcRn抗体をコードする核酸分子は、標準の技術、例えば遺伝子合成を使用して得ることができる。あるいは、野生型抗FcRn抗体をコードする核酸分子を、当技術分野における標準の技術、例えばQuickChange（商標）変異誘発を使用して、特定のアミノ酸置換を含有するように変異させることができる。核酸分子は、ヌクレオチド合成装置またはPCR技術を使用して合成することができる。

【0121】

本発明の抗FcRn抗体をコードする核酸配列を、原核生物または真核生物宿主細胞中で核酸分子を複製および発現させることが可能なベクターに挿入することができる。多くのベクターが、当技術分野において利用可能であり、本発明の目的のために使用することができる。それぞれのベクターは、特定の宿主細胞との適合性のために調節および最適化することができる種々の構成成分を含有することができる。例えば、ベクター構成成分としては、限定はされないが、複製起点、選択マーカー遺伝子、プロモーター、リボソーム結合部位、シグナル配列、対象となるタンパク質をコードする核酸配列、および転写終結配列が含まれ得る。

【0122】

いくつかの態様では、本発明のための宿主細胞として、哺乳類細胞が使用される。哺乳類細胞型の例としては、限定はされないが、ヒト胎児腎臓（HEK）（例えば、HEK293、HEK293F）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）、HeLa、COS、PC3、Vero、MC3T3、NS0、Sp2/0、VERY、BHK、MDCK、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20、T47D、NS0（いかなる免疫グロブリン鎖も内因的に産生しないマウス骨髄腫細胞株）、CRL7030、およびHsS78Bst細胞が挙げられる。他の態様では、本発明のための宿主細胞として、E.coli細胞が使用される。E.coli系統の例としては、限定はされないが、E.coli294（ATCC（登録商標）31,446）、E.coli1776（ATCC（登録商標）31,537）、E.coliBL21（DE3）（ATCC（登録商標）BAA-1025）、およびE.coliRV308（ATCC（登録商標）31,608）が挙げられる。様々な宿主細胞が、タンパク質産物の翻訳後プロセッシングおよび修飾のための、特有のおよび特定の機構を有する。発現された抗FcRn抗体の正確な修飾およびプロセッシングを確実にするために、適切な細胞株または宿主システム

10

20

30

40

50

を選択することができる。上に記載した発現ベクターを、当技術分野にける従来の技術、例えば、形質転換、遺伝子導入、電気穿孔、リン酸カルシウム沈殿、および直接マイクロインジェクションを使用して、適切な宿主細胞に導入することができる。いったん、ベクターが、タンパク質産生のための宿主細胞に導入されたら、宿主細胞を、プロモーターを誘導する、形質転換体を選択する、または所望の配列をコードする遺伝子を増幅するために、必要に応じて改変された従来の栄養培地中で培養する。治療用タンパク質の発現のための方法は、当技術分野において公知であり、例えば、Paulina Balbas, Argelia Lorence (eds.) *Recombinant Gene Expression: Reviews and Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press; 2nd ed. 2004 (July 20, 2004)、および Vladimir Voynov and Justin A. Caravella (eds.) *Therapeutic Proteins: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)* Humana Press; 2nd ed. 2012 (June 28, 2012) を参照されたい。

10

【0123】

タンパク質の産生、回収、および精製

本発明の抗FcRn抗体を産生するために使用される宿主細胞は、当技術分野において公知の、かつ選択された宿主細胞を培養するのに適した培地中で成長させることができる。哺乳類宿主細胞のための好適な培地の例としては、最小必須培地 (Minimal Essential Medium) (MEM)、ダルベッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM)、Exp1293 (商標) 発現培地 (Expression Medium)、ウシ胎児血清を添加したDMEM、およびRPMI-1640が挙げられる。細菌宿主細胞のための好適な培地の例としては、選択剤、例えばアンピシリンなどの必須の添加剤を加えたLuriaプロス (LB) が挙げられる。宿主細胞は、好適な温度、例えば約20 から約39、例えば、25 から約37、好ましくは37で、かつ、5から10% (好ましくは8%) などのCO₂濃度で培養される。培地のpHは、一般に、主に宿主生物に依存して、約6.8から7.4、例えば7.0である。本発明の発現ベクター内に、誘導性プロモーターが使用されるならば、プロモーターの活性化に適した条件下でタンパク質発現が誘導される。

20

30

【0124】

タンパク質回収は、一般的に、一般に浸透圧ショック、超音波処理、または溶解などの手段によって、宿主細胞を破壊することを含む。いったん細胞が破壊されれば、遠心分離または濾過によって細胞残屑を除去することができる。タンパク質は、さらに精製することができる。本発明の抗FcRn抗体は、タンパク質精製の、当技術分野において公知の任意の方法によって、例えば、プロテインA親和性、他のクロマトグラフィー (例えば、イオン交換、アフィニティ、およびサイズ排除カラムクロマトグラフィー)、遠心分離、溶解度の違い (differential solubility) によって、または、タンパク質の精製のための任意の他の標準の技術によって精製することができる。 (Process Scale Purification of Antibodies, Uwe Gottschalk (ed.) John Wiley & Sons, Inc., 2009を参照のこと)。場合によっては、精製を容易にするために、抗FcRn抗体を、ペプチドなどのマーカー配列に結合させることができる。マーカーアミノ酸配列の例は、ヘキサ-ヒスチジンペプチド (His-tag) であり、これは、ニッケル官能基化アガロースアフィニティカラムに、マイクロモル濃度の親和性で結合する。精製に有用な他のペプチドタグとしては、限定はされないが、インフルエンザヘマグルチニンタンパク質に由来するエピトープに相当するヘマグルチニン「HA」タグが挙げられる。

40

【0125】

あるいは、本発明の抗FcRn抗体は、本発明の抗FcRn抗体をコードする核酸分子

50

を含有するベクター（例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、ポックスウイルスベクター（例えば、改変ワクシニアアンカラ（Modified Vaccinia Ankara）（MVA））などのワクシニアウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、およびアルファウイルスベクター）を投与することによって、例えば、治療の場面で、対象（例えばヒト）の細胞によって産生することができる。ベクターは、いったん対象の細胞に（例えば、形質転換、遺伝子導入、電気穿孔、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクション、感染などによって）入り込むと、抗FcRn抗体の発現を促進することとなり、該抗体は、その後、細胞から分泌される。疾患または障害の治療が、所望の結果であるならば、さらなる操作は必要とされない可能性がある。タンパク質の収集が所望されるならば、血液を対象から収集し、タンパク質を、当技術分野において公知の方法によって、血液から精製することができる。

10

【0126】

V. 薬学的組成物および調製物

本発明は、本明細書において記載した1種または複数種の抗FcRn抗体を含む薬学的組成物を特徴とする。いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物は、治療用タンパク質としての1種または複数種の本発明の抗体、例えば、N022～N024、N026、およびN027を含有する。他の態様では、1種または複数種の本発明の抗体、例えば、N022～N024、N026、およびN027を含有する本発明の薬学的組成物を、治療において、他の作用物質（例えば、治療用の生物製剤および/または小分子）または組成物と組み合わせて使用することができる。該薬学的組成物は、治療有効量の抗体に加えて、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含有することができ、これを、当分野の技術者に公知の方法によって製剤化することができる。

20

【0127】

該薬学的組成物中の許容される担体および賦形剤は、用いられる投薬量および濃度で、レシipientに対して非毒性である。許容される担体および賦形剤には、緩衝液、酸化防止剤、保存剤、ポリマー、アミノ酸、および炭水化物が含まれ得る。本発明の薬学的組成物は、注射製剤の形態で非経口的に投与することができる。注射（すなわち静脈内注射）のための薬学的組成物は、ビヒクルとしての滅菌溶液または任意の薬学的に許容される液体を使用して製剤化することができる。薬学的に許容されるビヒクルとしては、限定はされないが、滅菌水、生理食塩水、および細胞培養培地（例えば、ダルベッコ改変イーグル培地（Dulbecco's Modified Eagle Medium）（DMEM）、 α -改変イーグル培地（ α -Modified Eagles Medium）（ α -MEM）、F-12培地）が挙げられる。製剤方法は、当技術分野において公知であり、例えば、Banga (ed.) Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing and Delivery Systems (2nd ed.) Taylor & Francis Group, CRC Press (2006)を参照のこと。

30

【0128】

該薬学的組成物は、必要に応じて、単位剤形で形成させることができる。薬学的調製物に含められる活性成分、例えば、1種または複数種の本発明の抗FcRn抗体（例えば、N022～N024、N026、およびN027、好ましくはN027および/またはN024）の量は、指定された範囲内の好適な用量（例えば、0.01～500 mg/kg（体重）の範囲内の用量）が提供されるようになるものである。

40

【0129】

VI. 経路、投薬量、および投与

治療用タンパク質として1種または複数種の抗FcRn抗体（例えば、N022～N024、N026、およびN027、好ましくはN027および/またはN024）を含有する本発明の薬学的組成物は、静脈内投与、非経口投与、皮下投与、筋肉内投与、動脈内投与、くも膜下腔内投与、または腹腔内投与のために製剤化することができる。特に、静脈内投与が好ましい。該薬学的組成物はまた、経口、経鼻、スプレー、エアロゾル、直腸

50

内、または腔内投与のために製剤化する、またはこれらを介して投与することもできる。注射製剤については、様々な有効な薬剤担体が、当技術分野において公知である。

【0130】

本発明の薬学的組成物の投薬量は、投与経路、治療されることとなる疾患、および対象の身体的特性、例えば、年齢、体重、全身健康状態を含めた因子に依存する。一般的に、単一用量内に含有される本発明の抗FcRn抗体（例えば、N022～N024、N026、およびN027のいずれか、好ましくはN027またはN024）の量は、有意な毒性を誘発せずに、疾患を効率的に予防する、遅らせる、または治療する量であり得る。本発明の薬学的組成物は、0.01～500mg/kg（例えば、0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、150、200、250、300、350、400、450、または500mg/kg）まで、より具体的な態様では約1～約100mg/kgまで、より具体的な態様では約1～約50mg/kgの範囲の、本発明の抗FcRn抗体を含むことができる。この投薬量は、疾患の程度および対象の様々なパラメータなどの従来因子に従って、医師によって適合させることができる。

10

【0131】

該薬学的組成物は、投薬製剤と適合性のある方式で、かつ症状の改善または救済をもたらすのに治療的に有効である量で投与される。該薬学的組成物は、様々な剤形、例えば、静脈内剤形、皮下剤形、および経口剤形（例えば、摂取可能溶液、薬物放出カプセル剤）で投与される。一般に、治療用タンパク質は、1～100mg/kg、例えば、1～50mg/kgで投与される。抗FcRn抗体（例えば、N022～N024、N026、およびN027のいずれか1つ、好ましくはN027またはN024）を含有する本発明の薬学的組成物は、例えば、毎日、毎週、毎月、半年ごと、毎年、または医学的に必要な場合に、1または複数回（例えば、1～10回、またはそれ以上）、それを必要とする対象に投与することができる。投薬は、単回または複数回投薬レジメンで提供することができる。投与間のタイミングは、医学的状態が改善するにつれて減らすこともできるし、患者の健康が減退するにつれて増やすこともできる。

20

【0132】

VII. 適応症

本発明の抗FcRn抗体によるヒトFcRnの遮断は、IgG自己抗体によって主導される疾患において、治療上有用であり得る。FcRn遮断が、血清アルブミン、小さな循環代謝産物、またはリポタンパク質を攪乱せずに、全IgG異化、および多くの種の自己抗体の除去を誘導する能力は、自己抗体除去戦略の有用性および接近性を拡大するための方法を、自己抗体主導型の自己免疫疾患病態を有する患者に提供する。本発明は理論に拘泥されないが、本発明の抗FcRn抗体の主要な作用機序は、循環中の病原性自己抗体の異化を増大させ、かつ、罹患組織における自己抗体および免疫複合体沈着を低下させることができる。

30

【0133】

1つまたは複数の抗FcRn抗体（例えば、N022～N024、N026、およびN027、好ましくはN027および/またはN024）を含有する、本発明の薬学的組成物および方法は、対象における病原性抗体、例えばIgGおよびIgG自己抗体の異化およびクリアランスを促進するために、および対象における免疫応答を低下させる、例えば免疫応答の免疫複合体に基づく活性化を阻止するために、および、対象における免疫学的状態または免疫疾患を治療するために有用である。特に、本発明の薬学的組成物および方法は、急性または慢性の免疫応答の免疫複合体に基づく活性化を低下させるまたは治療するために有用である。急性の免疫応答は、尋常性天疱瘡、ループス腎炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、抗体媒介性拒絶反応、劇症型抗リン脂質抗体症候群、免疫複合体性血管炎、糸球体炎、チャネル病、視神経脊髄炎、自己免疫性難聴、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、免疫性好中球減少症、拡張型心筋症、および血清病からなる群より選択される医学的状態によって活性化される可能性が

40

50

ある。慢性の免疫応答は、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（C I D P）、全身性ループス、急性治療の適応となる慢性形態の障害、反応性関節障害、原発性胆汁性肝硬変、潰瘍性大腸炎、および抗好中球細胞質抗体（A N C A）関連血管炎からなる群より選択される医学的狀態によって活性化される可能性がある。

【0134】

いくつかの態様では、本発明の薬学的組成物および方法は、自己免疫疾患によって活性化される免疫応答を低下させるまたは治療するために有用である。自己免疫疾患は、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、アジソン病、溶血性貧血、自己免疫性肝炎、肝炎、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアックスブルー - 皮膚炎、慢性疲労免疫不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、チャージ・ストラウス症候群、癩痕性類天疱瘡限局型全身性強皮症（クレスト症候群）、寒冷凝集素症、クローン病、皮膚筋炎、円板状ループス、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症、線維筋炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、甲状腺機能低下症、炎症性腸疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、特発性肺線維症、I g A 腎症、インスリン依存性糖尿病、若年性関節炎、扁平苔癬、ループス、メニエール病、混合性結合組織病、多発性硬化症、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、白斑、およびウエグナー肉芽腫症からなる群より選択することができる。

【0135】

特に、本発明の薬学的組成物および方法は、全身性ループスエリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、尋常性天疱瘡 / 水疱性類天疱瘡、抗好中球細胞質抗体（A N C A）関連血管炎、重症筋無力症、または視神経脊髄炎によって活性化される免疫応答を低下させるまたは治療するために有用である。

【実施例】

【0136】

実施例 1 - 抗体産生

I g G 重鎖および軽鎖の核酸分子を、オステオネクチン分泌シグナルを使用して、ベクター p C D N A 3 . 3 にクローン化した。H E K 2 9 3 F 細胞を、E x p i 2 9 3 培地中で、8 % C O ₂ で、3 7 ° C で成長させた。細胞を、1 リットルあたり 1 m g の全 D N A で、3 × 1 0 ⁶ / m l の密度で遺伝子導入させた。第 2 および 3 日に、製造業者の指示書に従って、エンハンサーを添加し、細胞を、細胞生存率が 5 0 % から 6 0 % 未満に低下する前まで、第 5 または第 6 日まで培養した。次いで、細胞を、遠心分離によって分離し、使用した培地を滅菌濾過して、抗体精製まで 4 ° C で保管した。抗体を、2 カラム手順：P O R O S プロテイン A クロマトグラフィー、それに続く P O R O S H S - 5 0 陽イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。前者は、発現された抗体から宿主細胞タンパク質のほとんどを分離したのに対し、後者は、重鎖二量体、軽鎖二量体、および半抗体、ならびにより高い分子量の種を除去した。H S - 5 0 陽イオン交換カラムからの分画を、S D S - P A G E ゲル分析に基づいてプールし、完全長抗体の純度を最大にした。収集した分画を、p H 7 . 2 の P B S で平衡化した S e p h a d e x G 5 0 バッファー交換カラムに流した。ピーク分画をプールし、3 0 k D a スピンコンセントレータを使用して 1 0 m g / m l 超に濃縮し、2 m g および 5 m g の一定分量で、- 3 0 ° C で凍結させた。最終のタンパク質試料を、S D S - P A G E によって、純度について確認した。

【0137】

実施例 2 - 結合親和性

親和性成熟を通して、本発明者らは、マイクロモル以下の範囲内の K _D でのヒト F c R n への結合親和性を有する、1 0 0 を超える抗 F c R n 抗体を特定した。さらなる特徴付けのために、5 種の抗体（N 0 2 2 ~ N 0 2 4、N 0 2 6、および N 0 2 7）を選択した。表面プラズモン共鳴（S P R）を使用して、これらの 5 種の抗体のそれぞれについて、

オン - およびオフ - レート (それぞれ k_a および k_d) を決定した。簡単に言うと、Bio-Rad GLC センサーチップを、ProteOn XPR 36 に挿入し、エア初期化 (air initialize) した。初期化後、ランニングバッファーを、必要に応じて、新たに調製したバッファー、HBSP+ (0.01 M HEPES、0.15 M NaCl、0.05 % P20、pH 7.4) またはリン酸ナトリウム緩衝液 (0.02 M リン酸ナトリウム、0.15 M NaCl、0.05 % P20、pH 6.0) のいずれかに切り替え、これを、残りの分析のために、また、すべての希釈のために使用した。チップは、30 μ l / 分の 60 秒間の 0.5 % SDS、50 mM NaOH、および 10 mM HCl のそれぞれの 1 回の注入を使用して、あらかじめ調整した。GE Healthcare (BR100839) からのマウス抗ヒト Fc mAb を、10 mM 酢酸緩衝液 (pH 5.0) で 10 μ g / ml に希釈し、およそ 5,700 応答単位 (response unit) (RU) を、標準のアミンカップリング化学を使用して、GLC センサーチップ上に水平方向に固定化した。試験されることとなる抗 hFcRn mAb を、表面上に垂直方向に捕捉させ、固定化の目標は、相互作用スポットあたり、およそ 200 応答単位 (RU) であった。rhFcRn を、1.25 μ g / ml から開始する 5 点の 3 倍希釈系列で希釈し、1 つのレーンは、二重の参照のために、緩衝液のみとして残しておいた。分析物を、100 μ l / 分で 240 秒間、水平方向に、センサー表面全体に流し、3,600 秒の解離時間を伴った。100 μ l / 分で 30 秒間、水平方向と垂直方向の両方で 3 M MgCl₂ を注入することによって、再生を実現した。これらの手順を、すべてのリガンドについて繰り返した。

10

20

【0138】

ProteOn Manager ソフトウェアを使用して、データ分析を実施した。各相互作用段階は、Auto Process ツールを使用して、Y および X 方向について調節し、それに続いてスポット間 (interspot) チャネル参照を行って非特異的な相互作用を除去し、ブランクレーンの二重参照を行って分析ドリフトを除去した。データを、ラングミュア 1:1 動力学モデルを使用して、グループ分けされた Rmax と適合させた。ProteOn Manager から単回実行で得られた k_a 、 k_d 、および K_D 値を平均し、N が 3 以上であった時は、その CV (%) を、Microsoft Excel で算出した。

【0139】

30

表 3 は、5 種の本発明の抗 FcRn 抗体、N022、N022、N024、N026、および N027 がすべて、pH 7.4 で、ヒト FcRn に高親和性で結合することを示す。本発明の抗 FcRn 抗体の平衡解離定数 K_D は、pH 7.4 でのヒト FcRn への結合について、19.4 pM (N027) から 36.5 pM (N026) の範囲であった。表 3 はまた、5 種の抗 FcRn 抗体の急速なオンレート (on-rate) および緩徐なオフレート (off-rate) も示す。pH 7.4 では、オンレートは、ヒト FcRn への結合について、 $0.93 \sim 1.42 \times 10^6$ 1 / Ms の範囲内であった。オフレートは、 $2.31 \sim 4.44 \times 10^6$ 1 / s の範囲内であった。

【0140】

【表 3】

	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	R_{max}	Chi2	K_D (pM)
N022	1.42E+06	4.42E-05	3.10E-11	146.93	7.65	31
N023	9.27E+05	2.91E-05	3.14E-11	193.43	5.26	31.4
N024	1.13E+06	4.03E-05	3.55E-11	181.17	6.12	35.5
N026	1.22E+06	4.44E-05	3.65E-11	163.9	5.68	36.5
N027	1.19E+06	2.31E-05	1.94E-11	211.33	7.81	19.4

【0141】

実施例 3 - IgG 競合

本発明の抗FcRn抗体が、ヒトまたはカニクイザルFcRnへの結合についてIgGと競合する能力を、細胞表面のグリコホスファチジルイノシトール(GPI)結合FcRnを異所的に発現しているヒト胎児腎臓(HEK)293細胞上で評価した。ヒトとカニクイザルのFcRnアルファアミノ酸配列は、97.5%の配列同一性を示す。ヒトとカニクイザルのFcRnアルファの間では、355個のうち9個のアミノ酸残基が異なるが、いずれも、エピトープマッピングされた結合領域内にはない。細胞に結合したIgGのレベルを、66nMの蛍光プローブ標識された非特異的IgGを使用して決定した。IgGの細胞表面FcRnへの結合は、IgGのFc部分がFcRnと相互作用することを可能にするpH6.0で行われた。図1に示した通り、細胞に結合したIgGの量は、抗FcRn抗体(N022~N024、N026、またはN027)の濃度が増大するにつれて、有意に低下した。IgGの結合は、5種の例示的な本発明の抗FcRn抗体のそれぞれによって、濃度および飽和度依存的方式で阻害され、これは、抗FcRn抗体、N022~N024、N026、およびN027が、pH6.0で、IgGのFcRnへの結合と効率的に競合し、これを阻害する能力を示していた。抗体のEC50値は、2から6nMの範囲であった。

【0142】

実施例 4 - マウスにおける抗FcRn抗体のIgG異化に対する効果

本発明の抗FcRn抗体のIgG異化に対するインビボでの効果を測定するために、マウスFcRnを欠くが、内在性のマウスおよびヒトFcRnと類似の組織分布でヒトFcRnを発現する、ヒトFcRnトランスジェニックマウス系統FcRn-/-hFcRn(32)Tgマウスを使用した。第0日に500mg/kgヒトIgGを注射したFcRn-/-hFcRn(32)Tgマウスに、単一用量の抗FcRn抗体を、第1および4日に、10mg/kgで投与した。図2に示した通り、抗FcRn抗体で治療したマウスにおいて経時的に測定された、より低いレベルのIgGによってわかるように、IgGの異化は、抗FcRn抗体の投与によって増大した。N024($K_D = 35.5$ pM)、N026($K_D = 36.5$ pM)、およびN027($K_D = 19.4$ pM)の活性は、10mg/kgで類似であるようである。

【0143】

実施例 5 - 抗FcRn抗体のインビトロおよびインビボでの機能特性

インビトロ

本発明の抗体の細胞結合親和性を、細胞表面のグリコホスファチジルイノシトール(GPI)が結合するヒトまたはカニクイザルFcRnを異所的に発現しているヒト胎児腎臓

10

20

30

40

50

(HEK)293細胞上で測定した。FcRnは、エンドソーム膜の腔側に、または原形質膜への輸送時には細胞表面に方向付けられるIgGおよびアルブミン結合ドメインを有するI型膜貫通タンパク質である。抗FcRn抗体の、HEK293細胞上の細胞表面の膜結合型FcRnへのpH7.4での結合は、生理学的に関連する環境での、またpHでの結合と類似しており、ここでは、該抗体のFabドメインのみがFcRnと相互作用し、Fcドメインは相互作用しない。FcRn細胞外ドメインは、C末端が改変されるGPI結合を通して、細胞表面上に高密度で提示される。本発明の抗FcRn抗体を、蛍光プローブで標識した。この抗体を、30分間氷上で結合させた。次いで、細胞を4で洗浄し、結合した抗体を、フルオロフォア標識された二次抗体、例えば、ヤギ抗ヒトIgGF(ab)₂を使用して検出した。ヒトFcRnへの結合は、濃度依存的であり、本発明の抗体は、4から7nMの範囲のEC50値を示した。

10

【0144】

本発明の抗体の細胞結合親和性を、内因的に発現されるヒトFcRnに対しても測定した。単球は、最も高いレベルのFcRnを発現し、マウスおよびヒト血液において、FcRn発現について最も高い陽性率を示す。単球細胞株THP-1を使用して、pH7.4での、抗FcRn抗体の内因性ヒトFcRnへの結合を評価した。内因性FcRnは、主としてTHP-1細胞中の細胞内エンドソーム小胞中にあるので、細胞を、最初に、中性洗剤で透過性にし、固定し、その後、ウシ血清の存在下で、抗FcRn抗体と共に、4で30分間インキュベーションを行い、非特異的なFc受容体結合を阻止した。このアッセイによって、内因性ヒトFcRnへの結合に優れた抗体を識別することができた。抗FcRn抗体のTHP-1細胞への結合は、濃度依存的であった。本発明のすべての抗体、例えば、N022~N024、N026、およびN027は、IgG1よりも優れた結合親和性を示した。抗体N027は、3.0nMのEC50値で、最も高い結合親和性を示した。

20

【0145】

本発明の抗FcRn抗体が、ヒトまたはカニクイザルFcRnへの結合についてIgGと競合する能力を、細胞表面のGPI結合FcRnを異所的に発現しているヒト胎児腎臓(HEK)293細胞上で評価した。細胞に結合したIgGのレベルを、蛍光プローブ標識された非特異的IgGを使用して決定した。IgGの細胞表面FcRnへの結合は、IgGのFc部分がFcRnと相互作用することを可能にするpH6.0で行われた。実施例3および図1に示した通り、細胞に結合したIgGの量は、抗FcRn抗体の濃度が増大するにつれて、有意に低下した。IgGの結合は、5種の例示的な本発明の抗FcRn抗体、例えば、N022~N024、N026、およびN027のそれぞれによって、濃度および飽和度依存的な方式で阻害され、これは、抗FcRn抗体が、pH6.0で、IgGのFcRnへの結合と効率的に競合し、これを阻害する能力を示していた。抗体のEC50値は、2から6nMの範囲であった。

30

【0146】

本発明の抗体の水素-重水素交換によるエピトープマッピングは、本発明の抗体が、Fc-FcRn相互作用界面に位置するおよび/または該界面に隣接するヒトFcRn上のエピトープに結合することを示し、これは、本発明の抗体が、方向性(direction)阻害によって、FcRnへのIgG結合を阻止することを示唆している。さらに、エピトープマッピングされた結合部位は、FcRnのアルブミン結合部位から離れており、したがって、血清アルブミン結合は、阻害されないはずであり、血清アルブミン濃度は、低下しないはずである。酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)を使用して、本発明の抗体が、FcRnへの血清アルブミン結合を阻害しないことを確認した。ヒトFcRnの可溶性のHisタグ付けされた細胞外ドメインを、プレート表面に結合させ、pH6.0で、漸増濃度の抗FcRn抗体と共に予備インキュベートした。西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)を結合させたヒト血清アルブミンを、可溶性のHisタグ付けされたFcRnに結合させた。いずれの抗体も、FcRnへのアルブミン結合を阻害しなかった。さらに、インビボでの実験的証拠によれば、マウスアルブミン濃度が、抗FcRn抗体投与後

40

50

に一定のままであることも示され、アルブミン再利用がFcRnへの抗体結合によって妨害されないことが示唆される。

【0147】

インビボ

本発明の抗FcRn抗体のIgG異化に対するインビボでの効果を試験するために、マウスFcRnを欠くが、内在性のマウスおよびヒトFcRnと類似の組織分布でヒトFcRnを発現する、ヒトFcRnトランスジェニックマウス系統FcRn-/-hFcRn(32)Tgマウスを使用した。第0日にヒトIgGを注射したFcRn-/-hFcRn(32)Tgマウスに、単一用量の抗FcRn抗体を、第1および4日に、10mg/kgで投与した。実施例3および図2に示した通り、抗FcRn抗体で治療したマウスにおいて経時的に測定された、より低いレベルのIgGによってわかるように、IgGの異化は、抗FcRn抗体の投与によって増大した。N024($K_D = 35.5 \text{ pM}$)、N026($K_D = 36.5 \text{ pM}$)、およびN027($K_D = 19.4 \text{ pM}$)の活性は、10mg/kgで類似であるようである。

10

【0148】

実施例6 - マウスにおけるIgGレベルおよび標的占有に対する抗FcRn抗体の効果

Tg32ヒトFcRn(hFCGRT)トランスジェニック、マウスFcRn(mFCGRT)ノックアウトマウスに、500mg/kg IIVIg(トレーサー)の投与の24時間後に、N027を静脈内(i.v.)投与した。循環するヒトIgGを、毎日、ELISAによって検出した。標的占有は、溶解させた全血由来の単球において、細胞の、細胞表面の免疫表現型診断マーカーとのインキュベーション、それに続く固定および透過処理後の蛍光標識細胞分取(FACS)によって、毎日測定した。Dy650標識したN027で染色することによって、非占有FcRnを測定した($n = 4$ (雄)/群)。図3に示した通り、IgGレベル、および非占有FcRnの割合は、N027の投与によって用量依存的に低下した。

20

【0149】

実施例7 - カニクイザルにおけるIgG異化および標的占有の選択的誘発

カニクイザルにおいて、N027を、 $t = 0$ でi.v.投与した。循環する内在性IgGおよびアルブミンを、ELISAによって検出した。標的占有は、溶解させた全血由来の単球において、細胞の、細胞表面の免疫表現型診断マーカーとのインキュベーション、それに続く固定および透過処理後のFACSによって測定した。Dy650標識したN027で染色することによって、非占有FcRnを測定した($n = 3$ (雄)/群)。図4に示した通り、IgGレベル、および非占有FcRnの割合は、N027の投与によって用量依存的に低下したのに対し、血漿アルブミン濃度は、変化しないままであった。

30

【0150】

実施例8 - マウスにおけるN027の体内分布

フルオロフォア(VT680)で標識した、N027またはアイソタイプヒトIgG1対照抗体を、Tg32ヒトFcRnトランスジェニック、マウスFcRnノックアウトマウスに、30mg/kgでi.v.投与した。標識された抗体のレベルを、定量的エキスピボ光学イメージングによって、個々の器官において測定した。図5は、マウスにおける様々な器官におけるN027の体内分布を示す。

40

【0151】

実施例9 - マウスコラーゲン抗体誘導関節炎におけるN027の有効性

コラーゲン抗体誘導関節炎を、Tg32ヒトFcRnトランスジェニック、マウスFcRnノックアウトマウスにおいて、第1日のArthroMab(商標)カクテル(MD Biosciences)の腹腔内(i.p.)注射によって誘発し、炎症性疾患活性を、第4日に100 μg LPS(i.p.)を用いて誘発した。N027を、疾患誘発およびランダム化後の第6日に、5mg/kg(矢印)で、治療的にi.v.投与した。1g/kgのIVIg(陽性対照群)またはビヒクル-PBS(陰性対照)を、ランダム化後の第6日に投与した($n = 5$ /群)。図6に示した通り、N027は、治療的に

50

投与された場合、ヒトトランスジェニックFcRnマウスにおいて、コラーゲン抗体誘導関節炎を強力に阻害する。

【0152】

実施例10 - マウス慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) におけるN027の有効性血小板減少症を、Tg32ヒトFcRn (hFCGRT) トランスジェニック、マウスFcRn (mFCGRT) ノックアウトマウスにおいて、抗血小板抗体 (抗CD41、MWReg30) の皮下の (s.c.) ミニ浸透圧ポンプ持続注入によって誘発した。循環する血小板レベルは、ポンプ埋め込み後、72時間 (3日目) までに $300 \times 10^9 / L$ 以下に低下した。N027は、ポンプ埋め込み後、72時間 (3日目) および120時間 (5日目) に、治療的にi.v.投与した (A、n = 4 / 群 ; B、n = 7 / 群)。図7は、血小板減少症を有するマウスにおける血小板レベルに対するN027の効果を示す。

10

【0153】

他の態様

本発明を、特定の態様と関連付けて記載してきたが、さらなる改変が可能であり、本願は、一般に、本発明の原理に従う、また、本発明が属する技術分野における公知のまたは習慣的な慣行に入る本開示からのこうした逸脱を含む、本発明のあらゆる変形、使用、または適合を包含することが意図され、また、先に説明した本質的特徴に応用することができることが理解されよう。

【0154】

すべての刊行物、特許、および特許出願の全体を、まるで、それぞれ個々の刊行物、特許、および特許出願の全体が参照によって組み込まれることが具体的にかつ個々に示されるかのような程度と同じ程度まで、参照によって本明細書に組み込む。

20

【0155】

本願は以下の発明を包含する。

[項目1] ヒトFcRnに結合する単離された抗体であって、以下を含む、単離された抗体：(1) CDR L1、CDR L2、およびCDR L3を含む軽鎖可変領域、ならびに(2) CDR H1、CDR H2、およびCDR H3を含む重鎖可変領域 (ここでは、前記CDR L1は、TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1) の配列と比較して2つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR L2は、GDSERPS (配列番号2) の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR L3は、SSYAGSGIYV (配列番号3) の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR H1は、TYAMG (配列番号4)、DYAMG (配列番号5)、またはNYAMG (配列番号6) の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR H2は、SIGSSGAQTRYADS (配列番号7)、SIGASGSQTRYADS (配列番号8)、SIGASGAQTRYADS (配列番号9)、またはSIGASGGQTRYADS (配列番号10) の配列と比較して2つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR H3は、LAIGDSY (配列番号11) の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有する)。

30

[項目2] 前記抗体が、抗体N026のK_D以下のK_DでヒトFcRnと結合する、項目1に記載の単離された抗体。

40

[項目3] 前記CDR L1が、配列TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1) を有し；前記CDR L2が、配列GDSERPS (配列番号2) を有し；前記CDR L3が、配列SSYAGSGIYV (配列番号3) を有し；前記CDR H1が、配列TYAMG (配列番号4) を有し；前記CDR H2が、配列SIGSSGAQTRYADS (配列番号7) を有し；前記CDR H3が、配列LAIGDSY (配列番号11) を有する、項目1に記載の単離された抗体。

[項目4] 前記CDR L1が、配列TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1) を有し；前記CDR L2が、配列GDSERPS (配列番号2) を有し；前記CDR L3が、配列SSYAGSGIYV (配列番号3) を有し；前記CDR H1が、配列DY

50

AMG (配列番号5)を有し;前記CDR H2が、配列SIGASGSQTRYADS (配列番号8)を有し;前記CDR H3が、配列LAIGDSY (配列番号11)を有する、項目1に記載の単離された抗体。

[項目5] 前記CDR L1が、配列TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)を有し;前記CDR L2が、配列GDSERPS (配列番号2)を有し;前記CDR L3が、配列SSYAGSGIYV (配列番号3)を有し;前記CDR H1が、配列NYAMG (配列番号6)を有し;前記CDR H2が、配列SIGASGAQTRYADS (配列番号9)を有し;前記CDR H3が、配列LAIGDSY (配列番号11)を有する、項目1に記載の単離された抗体。

[項目6] 前記CDR L1が、配列TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)を有し;前記CDR L2が、配列GDSERPS (配列番号2)を有し;前記CDR L3が、配列SSYAGSGIYV (配列番号3)を有し;前記CDR H1が、配列TYAMG (配列番号4)を有し;前記CDR H2が、配列SIGASGGQTRYADS (配列番号10)を有し;前記CDR H3が、配列LAIGDSY (配列番号11)を有する、項目1に記載の単離された抗体。

[項目7] 前記CDR L1が、配列TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)を有し;前記CDR L2が、配列GDSERPS (配列番号2)を有し;前記CDR L3が、配列SSYAGSGIYV (配列番号3)を有し;前記CDR H1が、配列TYAMG (配列番号4)を有し;前記CDR H2が、配列SIGASGSQTRYADS (配列番号8)を有し;前記CDR H3が、配列LAIGDSY (配列番号11)を有する、項目1に記載の単離された抗体。

[項目8] ヒトFcRnに結合する単離された抗体であって、以下を含む、単離された抗体:(1)CDR L1、CDR L2、およびCDR L3を含む軽鎖可変領域、ならびに(2)CDR H1、CDR H2、およびCDR H3を含む重鎖可変領域 (ここでは、前記CDR L1は、配列X₁G T G S D V G S Y N X₂ V S (配列番号12)を有し;前記CDR L2は、配列G D X₃ X₄ R P S (配列番号13)を有し;前記CDR L3は、配列X₅ S Y X₆ G S G I Y V (配列番号14)を有し;前記CDR H1は、配列Z₁ Y A M G (配列番号15)を有し;前記CDR H2は、配列S I G Z₂ S G Z₃ Q T Z₄ Y A D S (配列番号16)を有し;前記CDR H3は、配列L A Z₅ Z₆ D S Y (配列番号17)を有し、

ここでは、X₁は、極性または疎水性アミノ酸であり;X₂は、疎水性アミノ酸であり;X₃は、極性アミノ酸であり;X₄は、極性または酸性アミノ酸であり;X₅は、極性または疎水性アミノ酸であり;X₆は、疎水性アミノ酸であり;Z₁は、極性または酸性アミノ酸であり;Z₂は、極性または疎水性アミノ酸であり;Z₃は、G、S、またはAであり;Z₄は、塩基性アミノ酸であり;Z₅は、疎水性または塩基性アミノ酸であり;Z₆は、G、S、D、Q、またはHであり;かつ、前記抗体は、200、150、100、50、または40 pM未満のK_Dで、ヒトFcRnと結合する)。

[項目9] 前記CDR L1が、配列X₁G T G S D V G S Y N X₂ V S (配列番号12)を有し;前記CDR L2が、配列G D X₃ X₄ R P S (配列番号13)を有し;前記CDR L3が、配列X₅ S Y X₆ G S G I Y V (配列番号14)を有し;前記CDR H1が、配列Z₁ Y A M G (配列番号15)を有し;前記CDR H2が、配列S I G Z₂ S G Z₃ Q T Z₄ Y A D S (配列番号16)を有し;前記CDR H3が、配列L A Z₅ Z₆ D S Y (配列番号17)を有し、

ここでは、X₁が、T、A、S、またはIであり;X₂が、LまたはIであり;X₃が、S、N、またはTであり;X₄が、Q、E、またはNであり;X₅が、C、S、I、またはYであり;X₆が、AまたはVであり;Z₁が、E、T、D、またはNであり;Z₂が、SまたはAであり;Z₃が、G、S、またはAであり;Z₄が、KまたはRであり;Z₅が、I、L、またはHであり;Z₆が、G、S、D、Q、またはHである、項目8に記載の単離された抗体。

[項目10] 前記CDR L1が、TGTGSDVGSYNLVS (配列番号1)の配

10

20

30

40

50

列と比較して2つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR L2が、GDSERPS（配列番号2）の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR L3が、SSYAGSGIYV（配列番号3）の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR H1が、TYAMG（配列番号4）、DYAMG（配列番号5）、またはNYAMG（配列番号6）の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR H2が、SIGSSGAQTRYADS（配列番号7）、SIGASGSQTRYADS（配列番号8）、SIGASGAQTRYADS（配列番号9）、またはSIGASGGQTRYADS（配列番号10）の配列と比較して2つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有し；前記CDR H3が、LAIGDSY（配列番号11）の配列と比較して1つ以下のアミノ酸置換を有する配列を有する、項目8または9に記載の単離された抗体。

10

[項目11] 配列TGTGSDVGSYNLVS（配列番号1）を有するCDR L1、配列GDSERPS（配列番号2）を有するCDR L2、および配列SSYAGSGIYV（配列番号3）を有するCDR L3を含む軽鎖可変領域、ならびにCDR H1、CDR H2、およびCDR H3を含む重鎖可変領域を含む、単離された抗体（ここでは、前記CDR H1は、配列Z₁YAMG（配列番号15）を有し；前記CDR H2は、配列SIGZ₂SGZ₃QTRYADS（配列番号18）を有し；前記CDR H3は、配列LAIGDSY（配列番号11）を有し、

ここでは、Z₁は、T、D、またはNであり；Z₂は、SまたはAであり；Z₃は、G、S、またはAである）。

20

[項目12] 前記軽鎖可変領域が、配列番号19の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、項目1～11のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目13] 前記重鎖可変領域が、配列番号20の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、項目1～12のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目14] 前記重鎖可変領域が、配列番号21の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、項目1～12のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目15] 前記重鎖可変領域が、配列番号22の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、項目1～12のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目16] 前記重鎖可変領域が、配列番号23の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、項目1～12のいずれか1項に記載の単離された抗体。

30

[項目17] 前記重鎖可変領域が、配列番号24の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、項目1～12のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目18] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号20の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目19] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号21の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目20] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号22の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

40

[項目21] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号23の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目22] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号24の配列と少なくとも90%の同一性を有する配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目23] 前記重鎖可変領域が、配列番号20～24のいずれか1つの配列と少なくとも95%、97%、99%、または100%の同一性を有する配列を有する、項目13～22のいずれか1項に記載の単離された抗体。

50

[項目24] 前記軽鎖可変領域が、配列番号19の配列との少なくとも95%、97%、99%、または100%の同一性を有する配列を有する、項目12~23のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目25] 前記抗体が、配列番号20~24のいずれか1つの配列に対する、アミノ酸置換N297Aをさらに含む、項目1~24のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目26] 前記抗体が、配列番号20~24のいずれか1つの配列に対する、アミノ酸置換D355EおよびL357Mをさらに含む、項目1~25のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目27] 前記抗体が、次のアミノ酸置換：配列番号20~24のいずれか1つの配列に対するA23V、S30R、L80V、A84T、E85D、A93V、ならびに配列番号19の配列に対するQ38H、V58I、およびG99Dのうちいずれか1つまたは複数をさらに含む、項目1~26のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目28] 前記抗体が、配列番号20~24のいずれか1つの配列と比較して、残基446にC末端リジンを含む、項目1~27のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目29] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号20の配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目30] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号21の配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目31] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号22の配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目32] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号23の配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目33] 軽鎖可変領域が、配列番号19の配列を有し；重鎖可変領域が、配列番号24の配列を有する、前記軽鎖可変領域および前記重鎖可変領域を含む単離された抗体。

[項目34] 前記抗体が、モノクローナル抗体である、項目1~33のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目35] 前記抗体が、IgG1である、項目1~34のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目36] 前記抗体が、軽鎖を含む、項目1~35のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目37] 前記抗体が、シアル酸付加された抗体である、項目1~36のいずれか1項に記載の単離された抗体。

[項目38] 項目1~37のいずれか1項に記載の単離された抗体をコードする核酸分子。

[項目39] 項目38に記載の核酸分子を含むベクター。

[項目40] 項目1~37のいずれか1項に記載の単離された抗体を発現する宿主細胞であって、前記宿主細胞が、項目38に記載の核酸分子または項目39に記載のベクターを含み、前記核酸分子またはベクターが前記宿主細胞中で発現される、前記宿主細胞。

[項目41] 前記宿主細胞が、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である、項目40に記載の宿主細胞。

[項目42] 項目1~37のいずれか1項に記載の単離された抗体を調製する方法であって、以下を含む、前記方法：a)項目38の核酸分子または項目39のベクターを含む宿主細胞を提供すること、およびb)前記抗体の形成を可能にする条件下で、前記宿主細胞中で前記核酸分子またはベクターを発現させること。

[項目43] 約1~100、1~50、1~25、2~50、5~50、または2~20mg/mlの濃度で前記抗体を回収する工程をさらに含む、項目42に記載の方法。

[項目44] 前記宿主細胞が、CHO細胞である、項目42または43に記載の方法。

[項目45] 項目1~37のいずれか1項に記載の単離された抗体と、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

[項目 4 6] 前記抗体が、治療有効量である、項目 4 5 に記載の薬学的組成物。

[項目 4 7] 対象における I g G 異化を亢進させる方法であって、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体または項目 4 5 または 4 6 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

[項目 4 8] 対象における自己抗体を減少させる方法であって、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体または項目 4 5 または 4 6 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

[項目 4 9] 対象における免疫応答の免疫複合体に基づく活性化を低下させる方法であって、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体または項目 4 5 または 4 6 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

10

[項目 5 0] 前記免疫応答が、前記対象における急性または慢性の免疫応答である、項目 4 9 に記載の方法。

[項目 5 1] 前記急性の免疫応答が、尋常性天疱瘡、ループス腎炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、抗体媒介性拒絶反応、劇症型抗リン脂質抗体症候群、免疫複合性血管炎、糸球体炎、チャネル病、視神経脊髄炎、自己免疫性難聴、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、自己免疫性溶血性貧血 (A I H A)、免疫性好中球減少症、拡張型心筋症、および血清病からなる群より選択される医学的状態によって活性化される、項目 5 0 に記載の方法。

[項目 5 2] 前記対象が、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (C I D P)、全身性ループス、反応性関節障害、原発性胆汁性肝硬変、潰瘍性大腸炎、および抗好中球細胞質抗体 (A N C A) 関連血管炎を有する、項目 5 0 に記載の方法。

20

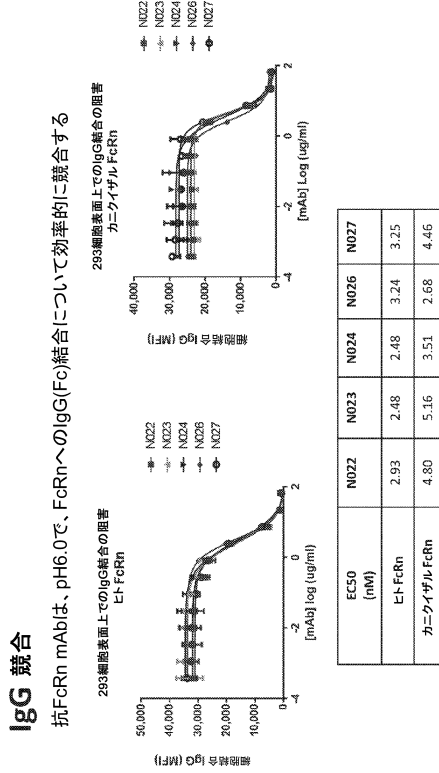
[項目 5 3] 前記対象が、自己免疫疾患を有する、項目 5 0 に記載の方法。

[項目 5 4] 前記対象が、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、アジソン病、溶血性貧血、自己免疫性肝炎、肝炎、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアックスブルー - 皮膚炎、慢性疲労免疫不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、チャグ・ストラウス症候群、癩痕性類天疱瘡、限局型全身性強皮症 (クレスト症候群)、寒冷凝集素症、クローン病、皮膚筋炎、円板状ループス、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症、線維筋炎、グレース病、橋本甲状腺炎、甲状腺機能低下症、炎症性腸疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、特発性肺線維症、I g A 腎症、インスリン依存性糖尿病、若年性関節炎、扁平苔癬、ループス、メニエール病、混合性結合組織病、多発性硬化症、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、白斑、およびウエゲナー肉芽腫症からなる群より選択される状態を有する、項目 5 0 に記載の方法。

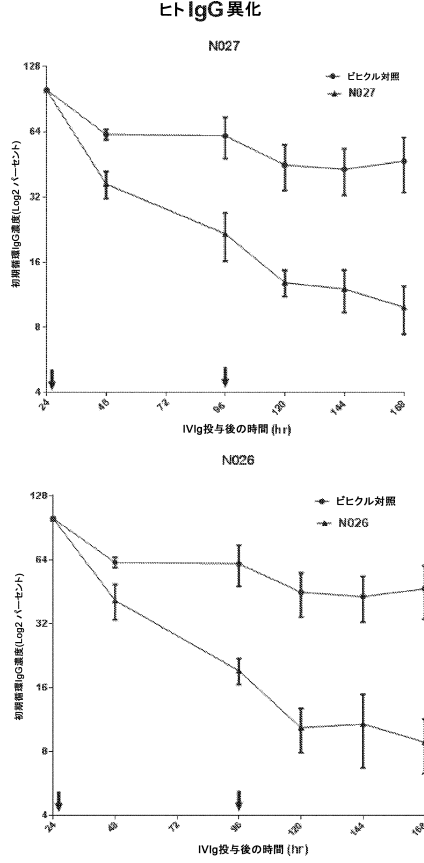
30

他の態様は、次の特許請求の範囲内にある。

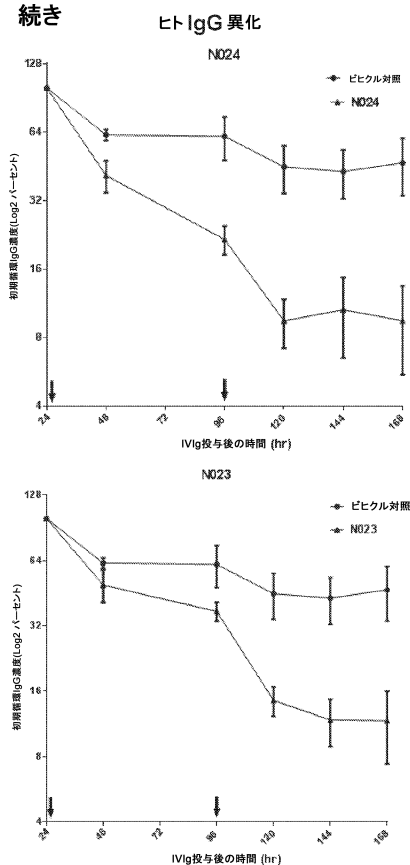
【図1】



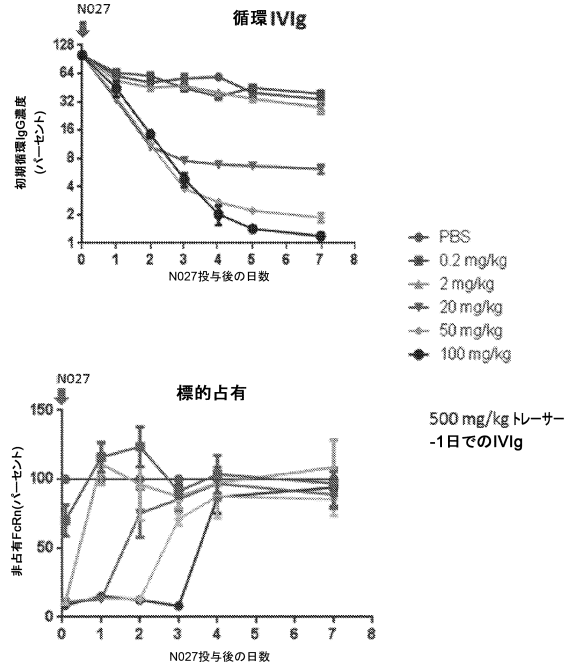
【図2-1】



【図2-2】

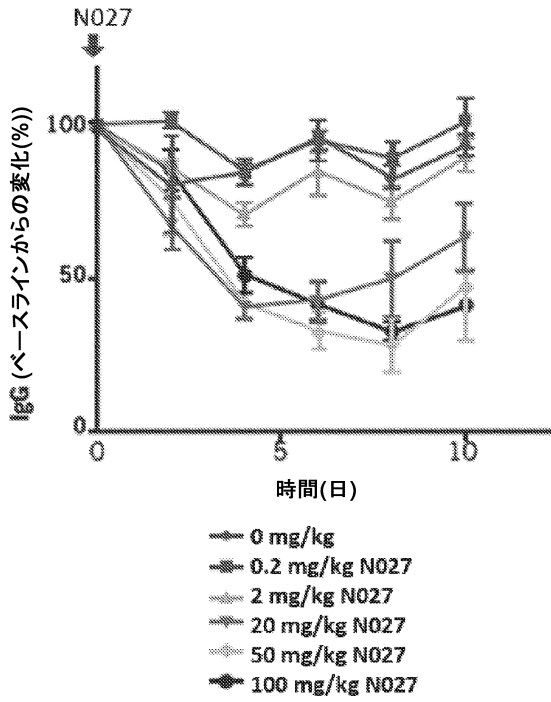


【図3】



【 図 4 - 1 】

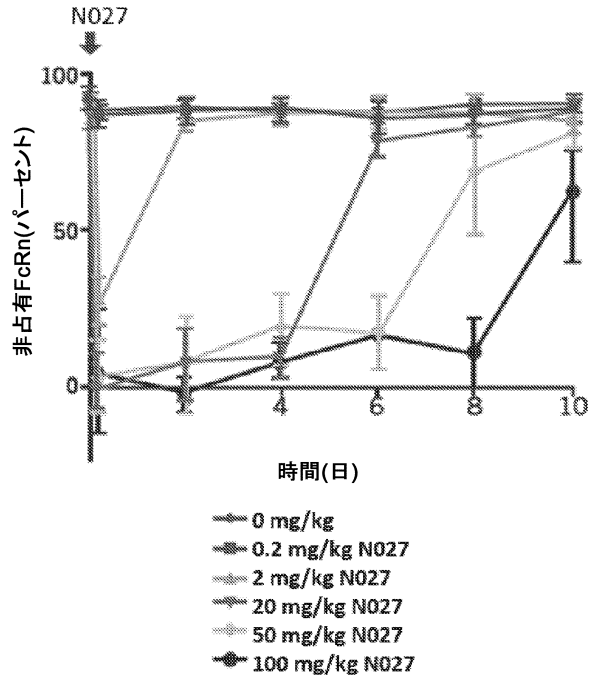
循環 IgG



【 図 4 - 2 】

続き

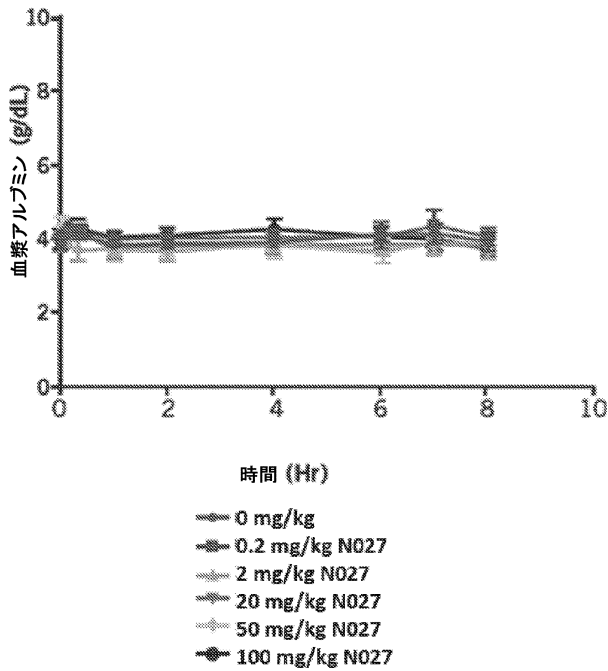
単球 FcRn RO%



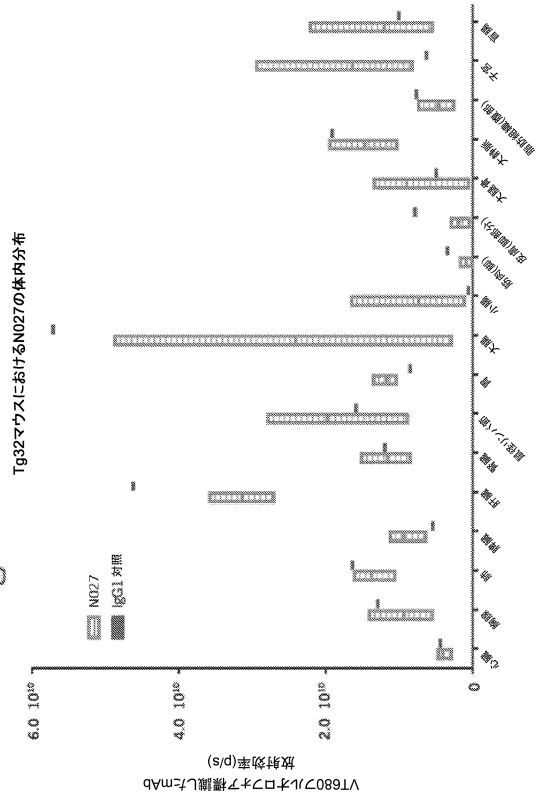
【 図 4 - 3 】

続き

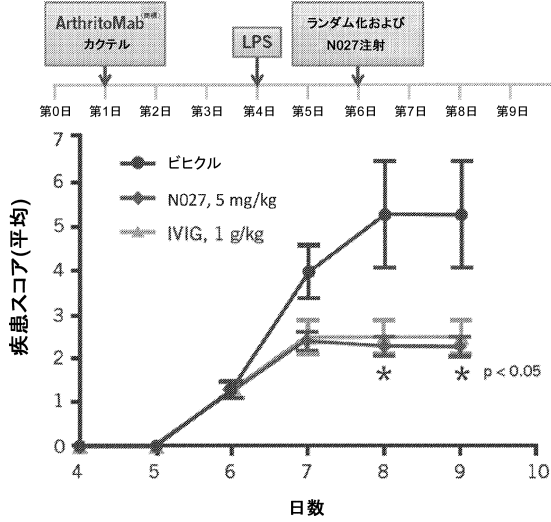
血漿アルブミン



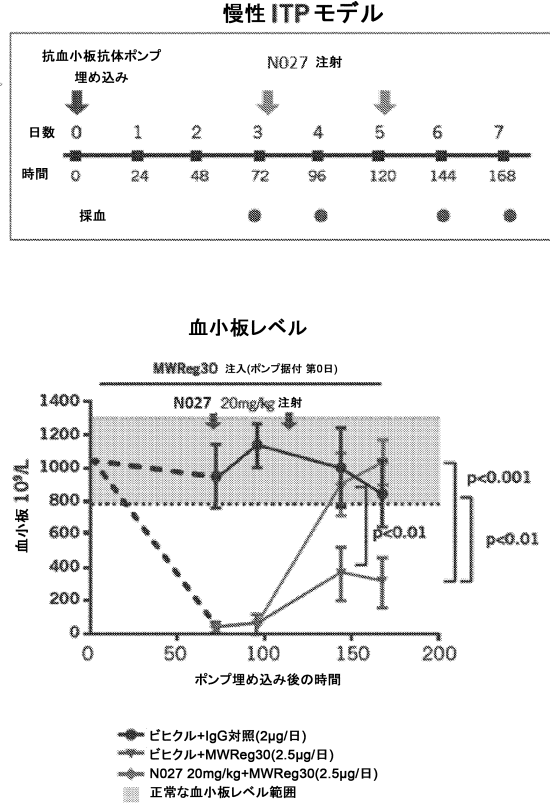
【 図 5 】



【図6】

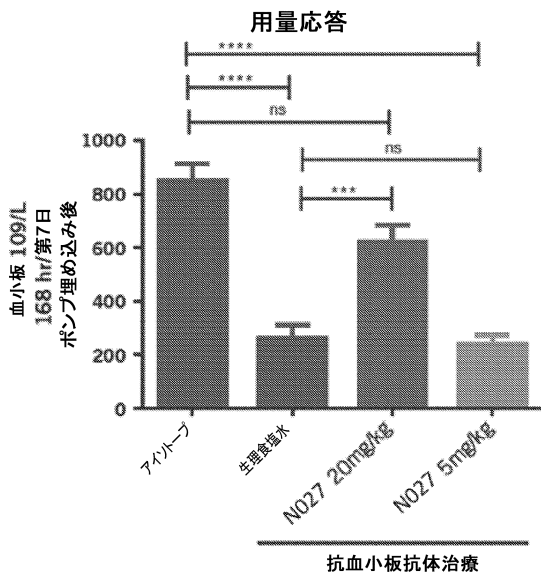


【図7-1】



【図7-2】

続き



【配列表】

0006853178000001.app

フロントページの続き

前置審査

- (72)発明者 ケーリー マリリン
アメリカ合衆国 92131 カリフォルニア州 サンディエゴ ロック クリーク ドライブ
10440
- (72)発明者 キング デビッド ジェイ.
アメリカ合衆国 92024 カリフォルニア州 エンシニータス コール ランチ ロード 3
10
- (72)発明者 リング レオナ イー.
アメリカ合衆国 01890 マサチューセッツ州 ウィンチェスター フェルズ ロード 45
- (72)発明者 ミーダー ジェイムズ ザ サード
アメリカ合衆国 01702 マサチューセッツ州 フレイミングハム グリーツボスカ サーク
ル 38
- (72)発明者 ロイ スチャリタ
アメリカ合衆国 01879 マサチューセッツ州 チングズバロ シェイクスピア ストリート
7
- (72)発明者 マニング アンソニー
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ハンコック ストリート 1
85 ユニット 2

審査官 星 功介

- (56)参考文献 特表2014-523737(JP,A)
特表2011-523351(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/00 - 19/00
A61K 39/00 - 39/44
C12N 15/00 - 15/90

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS
(STN)