

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成19年11月15日(2007.11.15)

【公表番号】特表2006-505244(P2006-505244A)

【公表日】平成18年2月16日(2006.2.16)

【年通号数】公開・登録公報2006-007

【出願番号】特願2004-506723(P2004-506723)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	5/00	B
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	37/66	G

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月26日(2007.9.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ネズミモノクローナル抗体B A T - 1 (m B A T - 1) の少なくとも1つの相補性決定領域(C D R)とアクセプターヒト免疫グロブリン由来のフレームワーク領域(F R)とを有するヒト化モノクローナル抗体であって、

前記ヒト化抗体が、m B A T - 1 モノクローナル抗体の抗腫瘍活性を保っており、ヒト対象において前記ネズミ抗体よりも免疫原性が低い、ヒト化モノクローナル抗体。

【請求項2】

前記ヒト化抗体が前記親ネズミB A T - 1 抗体よりも大きな抗腫瘍効果を誘発させる、請求項1に記載のヒト化モノクローナル抗体。

## 【請求項3】

前記ネズミモノクローナル抗体B A T - 1 (m B A T - 1)の相補性決定領域(C D R)を含み、

a. 次式の軽鎖可変領域：

F R<sub>L</sub><sub>1</sub> - C D R<sub>L</sub><sub>1</sub> F R<sub>L</sub><sub>2</sub> - C D R<sub>L</sub><sub>2</sub> - F R<sub>L</sub><sub>3</sub> - C D R<sub>L</sub><sub>3</sub> F R<sub>L</sub><sub>4</sub>

[式中、各F Rはそれぞれ独立にヒト抗体のフレームワーク領域であり、各C D Rはm B A T - 1由来の相補性決定領域である]；及び

b. 次式の重鎖可変領域：

F R<sub>H</sub><sub>1</sub> - C D R<sub>H</sub><sub>1</sub> - F R<sub>H</sub><sub>2</sub> - C D R<sub>H</sub><sub>2</sub> - F R<sub>H</sub><sub>3</sub> - C D R<sub>H</sub><sub>3</sub> - F R<sub>H</sub><sub>4</sub>

[式中、各F Rは個別にヒト抗体のフレームワーク領域であり、各C D Rはm B A T - 1由来の相補性決定領域である]

を含む請求項1に記載のヒト化抗体。

## 【請求項4】

前記ネズミモノクローナル抗体B A T - 1 (m B A T - 1)の相補性決定領域(C D R)を含む遺伝子改変したF a b領域を有し、前記遺伝子改変した抗体が前記m B A T - 1の生物活性を保っており、前記遺伝子改変したモノクローナル抗体が

(i) C D R<sub>H</sub><sub>1</sub> (配列番号12)；C D R<sub>H</sub><sub>2</sub> (配列番号13)；C D R<sub>H</sub><sub>3</sub> (配列番号14)のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、C D R<sub>L</sub><sub>1</sub> (配列番号9)；C D R<sub>L</sub><sub>2</sub> (配列番号10)；C D R<sub>L</sub><sub>3</sub> (配列番号11)のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(ii) C D R<sub>H</sub><sub>1</sub> (配列番号12)；C D R<sub>H</sub><sub>2</sub> (配列番号13)；C D R<sub>H</sub><sub>3</sub> (配列番号14)；C D R<sub>L</sub><sub>1</sub> (配列番号9)；C D R<sub>L</sub><sub>2</sub> (配列番号10)；C D R<sub>L</sub><sub>3</sub> (配列番号11)の配列の全て又はその一部に約80%を超える相同性を有するアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域；

(iii) 1つ又は複数のアミノ酸残基が前記抗体の前記生物活性又は結合特異性に実質的に影響を与える付加、欠失、置換又は化学改変された(i)又は(ii)の抗体から選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体。

## 【請求項5】

前記フレームワーク領域(F R)がヒト抗体由来である、請求項4に記載のモノクローナル抗体。

## 【請求項6】

ネズミモノクローナル抗体B A T - 1 (m B A T - 1)の相補性決定領域(C D R)を含み、

a. 次式の軽鎖可変領域：

F R<sub>L</sub><sub>1</sub> - C D R<sub>L</sub><sub>1</sub> - F R<sub>L</sub><sub>2</sub> - C D R<sub>L</sub><sub>2</sub> - F R<sub>L</sub><sub>3</sub> - C D R<sub>L</sub><sub>3</sub> - F R<sub>L</sub><sub>4</sub>

[式中、各F Rはそれぞれ独立にヒト抗体のフレームワーク領域であり、各C D Rは相補性決定領域であり、C D R<sub>L</sub><sub>1</sub>のアミノ酸配列がS A R S S V S Y M H (配列番号9)であり、C D R<sub>L</sub><sub>2</sub>のアミノ酸配列がR T S N L A S (配列番号10)であり、C D R<sub>L</sub><sub>3</sub>のアミノ酸配列がQ Q R S S F P L T (配列番号11)である]；及び

b. 次式の重鎖可変領域：

F R<sub>H</sub><sub>1</sub> - C D R<sub>H</sub><sub>1</sub> - F R<sub>H</sub><sub>2</sub> - C D R<sub>H</sub><sub>2</sub> - F R<sub>H</sub><sub>3</sub> - C D R<sub>H</sub><sub>3</sub> - F R<sub>H</sub><sub>4</sub>

[式中、各F Rは個別にヒト抗体のフレームワーク領域であり、各C D Rは相補性決定領域であり、C D R<sub>H</sub><sub>1</sub>のアミノ酸配列がN Y G M N (配列番号12)であり、C D R<sub>H</sub><sub>2</sub>のアミノ酸配列がW I N T D S G E S T Y A E E F K G (配列番号13)であり、C D R<sub>H</sub><sub>3</sub>のアミノ酸配列がV G Y D A L D Y (配列番号14)である]

を含む請求項3に記載のヒト化モノクローナル抗体。

## 【請求項7】

前記ヒト化抗体が、ネズミB A T - 1モノクローナル抗体よりも大きな抗腫瘍効果を誘発させる、請求項6に記載のヒト化抗体。

## 【請求項8】

前記ヒト化抗体が、ネズミB A T - 1モノクローナル抗体よりも大きな転移抑制効果を

誘発させる、請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 9】

前記抗体が完全長抗体である請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 10】

前記抗体がアイソタイプ Ig G である請求項 9 に記載のヒト化抗体。

【請求項 11】

前記アイソタイプサブクラスが Ig G 1 又は Ig G 4 から選択される、請求項 10 に記載のヒト化抗体。

【請求項 12】

前記重鎖可変領域の FR が、ヒト *h singhvin295* 抗体の重鎖可変領域の FR に由来する、請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 13】

軽鎖可変領域の FR が、ヒト TEL 9 抗体の 軽鎖可変領域の FR に基づく、請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 14】

ヒト 定常領域を有する請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 15】

Fv、Fab'、Fab'2、単鎖抗体からなる群から選択される、請求項 6 に記載のヒト化抗体由来の抗体断片。

【請求項 16】

前記抗体が、さらに検出可能な標識で標識されているか、固相上に固定されているか、又は外来化合物に結合されている、請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 17】

前記ヒト化モノクローナル抗体軽鎖可変領域が BATR<sub>A</sub> (配列番号 15)、BATR<sub>B</sub> (配列番号 16)、BATR<sub>C</sub> (配列番号 17)、BATR<sub>D</sub> (配列番号 18) からなる群から選択され、前記重鎖可変領域が BATRH<sub>A</sub> (配列番号 20)、BATRH<sub>B</sub> (配列番号 21)、BATRH<sub>C</sub> (配列番号 22)、BATRH<sub>D</sub> (配列番号 23) 及び BATRH<sub>E</sub> (配列番号 24) からなる群から選択される、請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 18】

前記ヒト化モノクローナル抗体可変領域が BATRH<sub>A</sub> / BATR<sub>A</sub> (配列番号 20 / 配列番号 15)、BATRH<sub>B</sub> / BATR<sub>A</sub> (配列番号 21 / 配列番号 15)、BATRH<sub>B</sub> / BATR<sub>B</sub> (配列番号 21 / 配列番号 16)、BATRH<sub>C</sub> / BATR<sub>B</sub> (配列番号 22 / 配列番号 16)、BATRH<sub>B</sub> / BATR<sub>D</sub> (配列番号 21 / 配列番号 18)、及び BATRH<sub>C</sub> / BATR<sub>D</sub> (配列番号 22 / 配列番号 18) からなる群から選択される、請求項 6 に記載のヒト化抗体。

【請求項 19】

CDR移植を利用して組換えDNA技術によって作製した請求項 6 に記載の抗体。

【請求項 20】

請求項 1 から 19 までのいずれかに記載のモノクローナル抗体又はその断片をコードしている単離したポリヌクレオチド構築体。

【請求項 21】

配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18 からなる群から選択される軽鎖可変領域をコードしている、請求項 20 に記載の単離したポリヌクレオチド構築体。

【請求項 22】

配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89 からなる群から選択される、請求項 21 に記載の単離したポリヌクレオチド構築体。

【請求項 23】

配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24 からなる群

から選択される重鎖可変領域をコードしている、請求項 20 に記載の単離したポリヌクレオチド構築体。

【請求項 24】

配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92 からなる群から選択される、請求項 23 に記載の単離したポリヌクレオチド構築体。

【請求項 25】

請求項 20 から 24 までに記載のいずれかのポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 26】

前記抗体をコードしているポリヌクレオチドに発現可能に連結されたプロモーター、1つ又は複数の耐性遺伝子、コザック配列、複製起点、1つ又は複数の選択マーカー遺伝子、エンハンサー要素、転写ターミネーター、シグナルペプチド、ゲノムヒト 定常領域、ゲノムヒト IgG 定常領域からなる群から選択される構成要素の少なくとも1つをコードしているポリヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 25 に記載のベクター。

【請求項 27】

前記ベクターがプラスミド又はウイルスである、請求項 26 に記載のベクター。

【請求項 28】

pK N 110、pG 1D 200、pG 1K D 210、pUC 又は pBR 322 を含む群から選択される、請求項 27 に記載のベクター。

【請求項 29】

配列番号 93 のポリヌクレオチド配列を含む請求項 25 に記載のベクター。

【請求項 30】

請求項 23 から 27 までのいずれかに記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 31】

抗体又はその断片を発現する能力を有する請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 32】

前記細胞が真核細胞及び原核細胞から選択される、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 33】

CHO、CHO dhfr、NSO、COS 及び COS 7 細胞からなる群から選択される、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 34】

請求項 1 から 19 までのいずれかに記載の抗体又は抗体断片を活性成分として含む薬剤組成物。

【請求項 35】

生理的に許容される担体、希釈剤、又は安定剤をさらに含む、請求項 34 に記載の薬剤組成物。

【請求項 36】

サイトカイン、IL-1 (インターロイケン-1)、IL-2、IL-6、IFN- (インターフェロン-)、細胞ワクチン、抗体、T 細胞刺激抗体、及び抗腫瘍治療用抗体から選択される追加の治療剤をさらに含む、請求項 34 に記載の薬剤組成物。

【請求項 37】

癌を処置するための、請求項 34 から 36 までのいずれかに記載の薬剤組成物。

【請求項 38】

前記癌が黑色腫、肺腫瘍、結腸直腸癌又は肝転移から選択される、請求項 37 に記載の薬剤組成物。

【請求項 39】

(i) 前記抗体をコードしているポリヌクレオチド配列を含むベクターを用いて宿主細胞を形質移入させること、又はそれが前記抗体の重鎖若しくは軽鎖領域をコードしているポリヌクレオチド配列を含む 2 つのベクターを用いて前記宿主細胞を同時形質移入させること；

(ii) 前記抗体が発現されるように (i) の宿主細胞を培養すること；及び

(i i i) (i i) の宿主細胞培養物から前記抗体を回収することを含む、請求項 1 から 19 までのいずれかに記載の抗体を産生させる方法。

【請求項 4 0】

ネズミモノクローナル抗体 B A T - 1 (m B A T - 1 ) の少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) とアクセプターヒト免疫グロブリン由来のフレームワーク領域 (F R) とを有するヒト化モノクローナル抗体を含む、C D 4 + T 細胞の増殖活性を誘導するための薬剤組成物。

【請求項 4 1】

ネズミモノクローナル抗体 B A T - 1 (m B A T - 1 ) の少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) とアクセプターヒト免疫グロブリン由来のフレームワーク領域 (F R) とを有するヒト化モノクローナル抗体を含む、C D 4 + T 細胞の細胞溶解活性を誘導するための薬剤組成物。

【請求項 4 2】

ネズミモノクローナル抗体 B A T - 1 (m B A T - 1 ) の少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) とアクセプターヒト免疫グロブリン由来のフレームワーク領域 (F R) とを有するヒト化モノクローナル抗体を含む、C D 4 + T 細胞の刺激活性を誘導するための薬剤組成物。

【請求項 4 3】

ネズミモノクローナル抗体 B A T - 1 (m B A T - 1 ) の少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) とアクセプターヒト免疫グロブリン由来のフレームワーク領域 (F R) とを有するヒト化モノクローナル抗体を含む、活性 C D 4 + 細胞の生存率を増加させる (increasing the survival) ための薬剤組成物。

【請求項 4 4】

ネズミモノクローナル抗体 B A T - 1 (m B A T - 1 ) の少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) とアクセプターヒト免疫グロブリン由来のフレームワーク領域 (F R) とを有するヒト化モノクローナル抗体に、ex vivo で活性 C D 4 + 細胞を接触させることを含む、活性 C D 4 + 細胞の生存率を増加させる方法。

【請求項 4 5】

癌を治療するための、請求項 4 0 から 4 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤組成物。

【請求項 4 6】

遺伝性又は後天性の免疫不全症を治療するための、請求項 4 0 から 4 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤組成物。

【請求項 4 7】

H I V 感染の初期段階を治療するための、請求項 4 6 に記載の薬剤組成物。

【請求項 4 8】

後天性免疫不全症候群 (A I D S) を治療するための、請求項 4 6 に記載の薬剤組成物。

【請求項 4 9】

全血の血球数において、C D 4 + 細胞の増加を示す患者を治療するための、請求項 4 6 に記載の薬剤組成物。