

【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22年8月19日 (2010.8.19)

【公表番号】特表2010-521139(P2010-521139A)

【公表日】平成22年6月24日 (2010.6.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-025

【出願番号】特願2009-549848(P2009-549848)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 N 5/00 1 0 2

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 5/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 39/395 H

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/53 N

G 0 1 N 33/53 E

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月30日 (2010.6.30)

【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】

甲状腺刺激ホルモン ( T S H ) のアンタゴニストである、甲状腺刺激ホルモンレセプター ( T S H R ) に対する単離されたヒト抗体。

【請求項 2】

T S H のアンタゴニストである、 T S H R に対する単離されたヒト化抗体。

【請求項 3】

甲状腺刺激性抗体のアнтаゴニストである、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

TSH のアンタゴニストである患者血清 TSHR 自己抗体の TSH アンタゴニスト特性を有する、請求項 1、2、または 3 に記載の抗体。

【請求項 5】

TSH のアンタゴニストおよび甲状腺刺激性抗体のアнтаゴニストである、請求項 3 または 4 に記載の抗体。

【請求項 6】

甲状腺刺激性抗体のアнтаゴニストである患者血清 TSHR 自己抗体のアнтаゴニスト特性を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 7】

TSH、M22、TSHR への刺激活性を有する抗体、または遮断活性を有する抗体による TSHR もしくはその一部への結合の阻害剤である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 8】

該 TSHR の一部が TSHR のロイシンリッチドメイン (LRD) またはその実質的な一部を含む、請求項 7 に記載の抗体。

【請求項 9】

前記結合を阻止する、請求項 7 または 8 に記載の抗体。

【請求項 10】

モノクローナルもしくはリコンビナント抗体であるか、またはその断片を含むかもしくはその断片よりなる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 11】

1 または 2 以上の相補性決定領域 (CDR) を含む  $V_H$  領域を含む請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体であって、該 CDR が、

- a) SNYMS (CDR 1、配列番号 1) ;
- b) VTYSGGSTSYADSVKG (CDR 2、配列番号 2) ; または
- c) GGRYCSSISCYARSGCDY (CDR 3、配列番号 3)

またはこれらの CDR に実質的な相同性を有する 1 または 2 以上のアミノ酸配列から選択される抗体。

【請求項 12】

1 または 2 以上の CDR を含む  $V_L$  領域を含む請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の抗体であって、該 CDR が、

- a) RASQSISNYLN (CDR 1、配列番号 4) ;
- b) AASSLQS (CDR 2、配列番号 5) ; または
- c) QQSYS SPSTT (CDR 3、配列番号 6)

またはこれらの CDR に実質的な相同性を有する 1 または 2 以上のアミノ酸配列から選択される抗体。

【請求項 13】

ヒト完全長 TSHR に対して約  $10^{10}$  L / mol の結合アフィニティを有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 14】

ヒト完全長 TSHR に対して約  $10^9$  L / mol の結合アフィニティを有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 15】

ヌクレオチドであって、

- a . 請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードするヌクレオチド配列 ;
- b .
- i . 配列番号 7

gaagtgcagctggaggagtctggaggaggcctgatccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctgggtt

caccgtcagtagcaactacatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagttacttatagcg  
 gtggtagcacatcctacgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgcgtgtatctt  
 caaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagggggcgatatgttagtagtataagctg  
 ctacgcgaggagcgggtgtgactactggggccagggaacccctgggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcgg  
 tcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttcccc  
 gaaccgggtgacgggtgtcggtgaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtcctacagtcctcagg  
 actctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctaactctgcaacgtgaatcaca  
 agcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactagt ;

または

i i . 配列番号 8

gccatccagatgacccagttctccttccctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcacatcacttgcggggcaagtca  
 gagcattagcaactatttaaattgggtatcagcagaaaccagggaagcccttaagctcctgatctatgctgcatccagtt  
 tgcaaagtggggtcccatcaagggttcagtgccagtggtctgggacagatttactctcacatcagcagctgtgcaacct  
 gaagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagttccccctccaccacttttggccaggggaccaagctggagat  
 caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg  
 tgtgcctgtgtaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc  
 caggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcagacta  
 cgagaaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccggt

から選択され、

抗体  $V_H$  ドメイン ; および抗体  $V_L$  ドメインまたは

i . S N Y M S ( C D R 1 、 配列番号 1 ) ;

i i . V T Y S G G S T S Y A D S V K G ( C D R 2 、 配列番号 2 ) ;

i i i . G G R Y C S S I S C Y A R S G C D Y ( C D R 3 、 配列番号 3 ) ;

i v . R A S Q S I S N Y L N ( C D R 1 、 配列番号 4 ) ;

v . A A S S L Q S ( C D R 2 、 配列番号 5 ) ; または

v i . Q Q S Y S S P S T T ( C D R 3 、 配列番号 6 )

から選択される C D R のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列もしくはその一部分 ; または

c . a . または b . のヌクレオチド配列への高い相同性を有し、かつ少なくとも約  $10^9$  L / m o l のアフィニティーで T S H R に結合する抗体をコードするヌクレオチド配列を含むヌクレオチド。

【請求項 16】

請求項 15 に記載のヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む単離細胞。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体を発現する単離細胞。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体を分泌する単離細胞。

【請求項 20】

安定ヘテロ - ハイブリドーマ細胞株由来である、請求項 17 , 18 、または 19 に記載の単離細胞。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む、規定濃度の、T S H R 自己抗体を含む組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む、規定濃度の、T S H アンタゴニスト活性を有する T S H R 自己抗体を含む組成物。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む、規定濃度の、甲状腺刺激性抗体の

アンタゴニストである T S H R 自己抗体を含む組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む、規定濃度の、T S H アンタゴニスト活性を有し、かつ甲状腺刺激性抗体のアンタゴニストである T S H R 自己抗体を含む組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体を薬理的に許容される担体と共に含み、甲状腺関連疾患の治療のために哺乳類被療体に投与するための医薬組成物。

【請求項 2 6】

該甲状腺関連疾患が甲状腺活動亢進症、グレーブス眼病、新生児甲状腺機能亢進症、ヒト絨毛性ゴナドトロピン誘導性甲状腺機能亢進症、前頸骨粘液水腫、甲状腺癌、および甲状腺炎から選択される、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

ヒトへの投与に適する、請求項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

該抗体が被療体の免疫システムにおいて有意な有害作用をもたない、請求項 2 5、2 6 または 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

該組成物が 1 または 2 以上のさらなる甲状腺刺激ホルモンレセプターアンタゴニストを含む、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

該さらなる甲状腺刺激ホルモンレセプターアンタゴニストが 9 D 3 3 である、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

注射用の形式である、甲状腺関連疾患の治療における使用のための請求項 2 5 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

局所用の形式である、前頸骨粘液水腫の治療における使用のための請求項 2 5 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

点眼薬の形式である、グレーブス眼病の治療における使用のための請求項 2 5 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体の産生方法であって、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の細胞を培養することにより該細胞に該抗体を発現させることを含む方法。

【請求項 3 5】

該抗体が該細胞により分泌される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

甲状腺関連疾患の治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体の使用。

【請求項 3 7】

医学的治療における使用のための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 8】

甲状腺関連疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 9】

該甲状腺関連疾患が甲状腺活動亢進症、グレーブス眼病、新生児甲状腺機能亢進症、ヒト絨毛性ゴナドトロピン誘導性甲状腺機能亢進症、前頸骨粘液水腫、甲状腺癌、および甲状腺炎から選択される、請求項 3 8 に記載の抗体。

**【請求項 4 0】**

T S H R 抗体を特徴付けるための方法であって、T S H R 関連アミノ酸配列を有するポリペプチドへの試験される T S H R 抗体の結合を決定することを含み、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体の使用を含む方法工程に関わる方法。

**【請求項 4 1】**

T S H R 抗体の該ポリペプチドへの結合における請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体の効果を決定することを含む、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

該 T S H R 関連ポリペプチドが完全長ヒト T S H R を含む、請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

T S H および関連分子を特徴付けるための方法であって、T S H R 関連アミノ酸配列を有するポリペプチドへの、試験される T S H、または関連分子の結合を決定することを含み、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体の使用を含む方法工程に関わる方法。

**【請求項 4 4】**

E L I S A 形式である、請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

アンタゴニストとして作用する T S H R 自己抗体の結合に関わる T S H R アミノ酸を決定する方法であって、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体が結合する第一の T S H R 関連アミノ酸配列を有するポリペプチドを提供すること、該 T S H R 関連アミノ酸配列において少なくとも 1 個のアミノ酸を改変すること、およびこのような改変の効果を抗体の結合において決定することを含む方法。

**【請求項 4 6】**

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体を改変するための方法であって、該抗体の少なくとも 1 個のアミノ酸を改変すること、およびこのような改変の効果を T S H R 関連配列への結合において決定することを含む方法。

**【請求項 4 7】**

改変 T S H R 抗体は、T S H R に対する増強されたアフィニティーを有するものが選択される、請求項 4 6 に記載の方法。

**【請求項 4 8】**

T S H R に結合する甲状腺刺激性抗体を阻害する分子を同定するための方法であって、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の抗体を参照として提供することを含む方法。

**【請求項 4 9】**

T S H R に結合する甲状腺刺激性抗体を阻止する分子が選択される、請求項 4 8 に記載の方法。

**【請求項 5 0】**

T S H R に結合する甲状腺遮断性抗体を阻害する分子を同定するための方法であって、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の抗体を参照として提供することを含む方法。

**【請求項 5 1】**

T S H R に結合する甲状腺遮断性抗体を阻止する分子が選択される、請求項 5 0 に記載の方法。