

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年12月15日 (2011.12.15)

【公表番号】特表2009-517405(P2009-517405A)

【公表日】平成21年4月30日 (2009.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2009-017

【出願番号】特願2008-542537(P2008-542537)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/24 Z N A

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/00 B

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月28日(2011.10.28)

【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】

SEQ ID NO: 6のアミノ酸残基97～122からなるヒトIL-21の抗原領域に結合する、抗IL-21モノクローナル抗体。

【請求項 2】

ヒトIL-21タンパク質活性を中和し、ヒトIL-21-Fcタンパク質に結合し、ヒトIL-21ムテイン-Fcタンパク質に結合し、かつ、マウスIL-21-マウスFcタンパク質に結合する、請求項1記載の抗IL-21モノクローナル抗体。

【請求項 3】

SEQ ID NO: 6のアミノ酸残基145～148からなるヒトIL-21の抗原領域に結合する、抗IL-21モノクローナル抗体。

【請求項 4】

SEQ ID NO: 6のアミノ酸残基154～162に示される抗原領域にも結合する、請求項3記載の抗IL-21モノクローナル抗体。

【請求項 5】

ヒトIL-21タンパク質活性を中和し、ヒトIL-21-Fcタンパク質に結合し、ヒトIL-21ムテイン-Fcタンパク質に結合せず、かつ、マウスIL-21-マウスFcタンパク質に結合する、請求項3記載の抗IL-21モノクローナル抗体。

【請求項 6】

ヒトIL-21抗原の結合について、モノクローナル抗体272.21.1.3.4.2(ATCCアクセッション番号PTA-10395)と競合することができるビン(bin)。

【請求項 7】

ヒトIL-21抗原の結合について、モノクローナル抗体268.5.1.11.42.1.4.3.9(ATCCアクセッション番号PTA-10394)と競合することができるビン。

【請求項 8】

モノクローナル抗体272.21.1.3.4.2(ATCCアクセッション番号PTA-10395)が結合するエピトープに特異的に結合する、請求項6記載のモノクローナル抗体。

【請求項 9】

モノクローナル抗体268.5.1.11.42.1.4.3.9(ATCCアクセッション番号PTA-10394)が結合するエピトープに特異的に結合する、請求項6記載のモノクローナル抗体。

【請求項 10】

検出可能なマーカーで標識された、請求項1、3、8、または9記載のモノクローナル抗体。

【請求項 11】

放射性同位元素、酵素、色素、およびビオチンからなる群より選択される検出可能なマーカーで標識された、請求項1、3、8、または9記載のモノクローナル抗体。

【請求項 1 2】

請求項1、3、8、または9記載のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞。

【請求項 1 3】

請求項12記載のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞。

【請求項 1 4】

以下の段階を含む、請求項1、3、8、または9記載のモノクローナル抗体を作製する方法：

- (a) 該モノクローナル抗体を産生することができるハイブリドーマを提供する段階；および
- (b) 該ハイブリドーマによる該モノクローナル抗体の産生を提供する条件下で、該ハイブリドーマを培養する段階。

【請求項 1 5】

自己免疫疾患を治療する方法であって、請求項1、3、8、または9記載の抗IL-21モノクローナル抗体の治療的有効量を患者に投与する段階を含む方法。

【請求項 1 6】

自己免疫疾患が、膵炎、1型糖尿病(IDDM)、グレーブス病、炎症性腸疾患(IBD)、クローン病、潰瘍性結腸炎、過敏性腸症候群、多発性硬化症、関節リウマチ、憩室症、全身性エリテマトーデス、乾癬、強直性脊椎炎、強皮症、全身性硬化症、乾癬性関節炎、変形性関節症、アトピー性皮膚炎、白斑、移植片対宿主病(GVHD)、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、シェーグレン症候群、糸球体腎炎、IgA腎症、移植片対宿主病、移植拒絶、アトピー性皮膚炎、抗リン脂質症候群、および喘息、ならびに他の自己免疫疾患からなる群より選択される、請求項15記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

他の局面において、モノクローナル抗体は、モノクローナル抗体272.21.1.3.4.2(ATCCアクセッション番号PTA-10395)が結合するエピトープに特異的に結合する。他の態様において、モノクローナル抗体は、モノクローナル抗体268.5.1.11.42.1.4.3.9(ATCCアクセッション番号PTA-10394)が結合するエピトープに特異的に結合する。本発明のモノクローナル抗体はまた、検出可能なマーカーで標識してもよく、かつ、検出可能なマーカーは、放射性同位元素、酵素、色素、およびビオチンより選択することができるが、それらに限定されるわけではない。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

別の局面において、本発明は、ヒトIL-21抗原に結合する際にモノクローナル抗体272.21.1.3.4.2(ATCCアクセッション番号PTA-10395)と競合することができるビン(bin)(または抗体のグループ)を提供する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明の別の局面は、ヒトIL-21抗原に結合する際にモノクローナル抗体268.5.1.11.42

.1.4.3.9(ATCCアクセッション番号PTA-10394)と競合することができるピンを提供する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0147】

試料をハイブリドーマプールから採取し、かつ、中和アッセイ法および直接滴定ELISAの両方を用いて分析した。このアッセイ法では、どのクローンが最も高いOD測定値を維持し得るかを調べるために、4倍段階希釈物を用いて、試料を滴定した。中和アッセイ法および滴定アッセイ法の両方の結果を用いて、最初の大元の各ウェルから特定のクローンを、先に進めるために選択した。もう1度中和スクリーニングを実施して、これらの試料すべてを同じアッセイ法で試験し、かつ、この時点で、細胞株の数を上位4つの精選物に絞りこんだ。これらをさらにもう1回のクローニングに供して、培養物の均質性を徹底し、かつ、直接ELISAによってスクリーニングした。もう1回、滴定アッセイ法を実施した後、2種の最終IL-21クローンを選択し、268.5.1.11.42.1.4.3.9(ラット抗マウスIL-21、ATCCアクセッション番号PTA-10394)および272.21.1.3.4.2(ラット抗ヒトIL-21、ATCCアクセッション番号PTA-10395)と呼んだ。これらのハイブリドーマクローンによって産生されるモノクローナル抗体は、2mM L-グルタミン、100 µg/mLペニシリン、および100 µg/mL硫酸ストレプトマイシン、および10% Fetal Clone I Serum(Hyclone Laboratories)を含む90%イスコフ改変ダルベッコ培地からなる増殖培地で培養することができる。これらのクローンは、 2×10^5 細胞/mlで培養を開始し、かつ、37℃、5%~6%CO₂、 1×10^5 細胞/ml~ 5×10^5 細胞/mlの間で維持することによって、増殖させることができる。その後の移動の際に、細胞を無血清条件に順応させることができる。凍結した細胞を、90%血清、10%DMSO中で保存し、かつ、液体窒素冷凍器の気相中で保存する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0180

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0180】

(表3)

呼称	アイソタイプ	中和	hIL-21-Fc タンパク質に 結合する	hIL-21- ムテインに 結合する	mIL-21-mFc タンパク質に 結合する	結合する ペプチド 番号
マウス抗体 338.17	IgG1	該当	該当	該当	該当	3番
マウス抗体 338.24	IgG1	該当	該当	該当	該当	3番
マウス抗体 338.25	IgG1	該当	該当	該当せず	該当	無し
マウス抗体 338.29	IgG1	該当	該当	該当	該当	1番
ラット抗体 272.21.1.3.4.2	IgG2a	該当	該当せず	該当	該当	1番

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 5】

ラット抗体272.21.1.3.4.2

C末端に結合されたペプチド1および結合されていないペプチド1の両方と少し反応する能力、hIL-21を中和できるが、溶液からhIL-21-Fcを捕捉できないことに基づき、この抗体は、IL-21のN末端およびAヘリックスの領域中に存在し、かつ、Fc融合タンパク質に連結されているhIL-21の隣接したC末端の近くに空間を必要とすると予測される部分を含む、ヒトIL-21タンパク質構造体上のかなり不連続なエピトープに結合する。