

【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20年9月11日(2008.9.11)

【公表番号】特表2005-526501(P2005-526501A)

【公表日】平成17年9月8日(2005.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2005-035

【出願番号】特願2003-571424(P2003-571424)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月24日(2008.7.24)

【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】

自己免疫疾患の治療用医薬の製造のための、B細胞又はB細胞サブセットの数を減少させるヒト化遮断抗CD22モノクローナル抗体の使用であって、前記ヒト化遮断抗CD22モノクローナル抗体は、天然のヒトCD22(配列番号1)の最初の2つのIg様ドメインに特異的に結合し、前記ヒト化遮断抗CD22モノクローナル抗体は、

(i) V_H相補性決定領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む重鎖、及び、V_L相補性決定領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む軽鎖、

ここで、V_H CDR1は、アミノ酸配列DYGVN(HB22-7、配列番号34)、YYWMN(HB22-23、配列番号37)又はGY YWN(HB22-33、配列番号35)を含み、

V_H CDR2は、アミノ酸配列IIWGDGR TDYNSALKS(HB22-7、配列番号40)、EIRLKSNNYATHYAESVKG(HB22-23、配列番号43)又はYIRYDGSNNYNPSLKN(HB22-33、配列番号41)を含み、

V_H CDR3は、アミノ酸配列APGNRA(HB22-7、配列番号46)、YD

G S S R (H B 2 2 - 2 3、配列番号 4 9) 又は G G I T V A (H B 2 2 - 3 3、配列番号 4 7) を含み、

V C D R 1 は、アミノ酸配列 K A S Q S V T N D V A (H B 2 2 - 7、配列番号 5 1)、K A S Q S V S N D V A (H B 2 2 - 2 3、配列番号 5 3) 又は R S S Q S L V H S N G N T Y L H (H B 2 2 - 3 3、配列番号 5 4) を含み、

V C D R 2 は、アミノ酸配列 Y A S N R Y T (H B 2 2 - 7、配列番号 5 7)、Y A S K R Y T (H B 2 2 - 2 3、配列番号 5 9) 又は K V S N R F S (H B 2 2 - 3 3、配列番号 6 0) を含み、

V C D R 3 は、アミノ酸配列 Q Q D Y R S P W T (H B 2 2 - 7、配列番号 6 3)、Q Q D H S Y P W T (H B 2 2 - 2 3、配列番号 6 5) 又は S Q S T H V P Y T (H B 2 2 - 3 3、配列番号 6 6) を含む、

(i i) 配列番号 1 1 (H B 2 2 - 7 V_H 配列) のアミノ酸 1 ~ 9 7 の配列に少なくとも 9 5 % 同一である V_H 配列を含む重鎖、及び、配列番号 2 3 (H B 2 2 - 7 V 配列) のアミノ酸配列に少なくとも 9 5 % 同一である V 配列を含む軽鎖、

(i i i) 配列番号 1 5 (H B 2 2 - 2 3 V_H 配列) のアミノ酸 1 ~ 1 0 0 の配列に少なくとも 9 5 % 同一である V_H 配列を含む重鎖、及び、配列番号 2 7 (H B 2 2 - 2 3 V 配列) のアミノ酸配列に少なくとも 9 5 % 同一である V 配列を含む軽鎖、又は

(i v) 配列番号 1 7 (H B 2 2 - 3 3 V_H 配列) のアミノ酸 1 ~ 9 8 の配列に少なくとも 9 5 % 同一である V_H 配列を含む重鎖、及び、配列番号 2 9 (H B 2 2 - 3 3 V 配列) のアミノ酸配列に少なくとも 9 5 % 同一である V 配列を含む軽鎖を含み、

前記ヒト化遮断抗 C D 2 2 モノクローナル抗体は、天然のヒト C D 2 2 (配列番号 1) の前記最初の 2 つの I g 様ドメインとの結合について、

(a) 配列番号 1 1 (H B 2 2 - 7 V_H 配列) のアミノ酸 1 ~ 9 7、配列番号 1 5 (H B 2 2 - 2 3 V_H 配列) のアミノ酸 1 ~ 1 0 0、及び配列番号 1 7 (H B 2 2 - 3 3 V_H 配列) のアミノ酸 1 ~ 9 8 からなる群から選択される V_H 配列を含む重鎖と、

(b) 配列番号 2 3 (H B 2 2 - 7 V 配列)、配列番号 2 7 (H B 2 2 - 2 3 V 配列)、及び配列番号 2 9 (H B 2 2 - 3 3 V 配列) からなる群から選択される V 配列を含む軽鎖と

を含む抗体に競合する、使用。

【請求項 2】

前記ヒト化遮断抗 C D 2 2 モノクローナル抗体が、天然のヒト C D 2 2 (配列番号 1) の前記最初の 2 つの I g 様ドメインとの結合について、

配列番号 1 1 (H B 2 2 - 7 V_H 配列) のアミノ酸 1 ~ 9 7 の V_H 配列を含む重鎖と、

配列番号 2 3 (H B 2 2 - 7 V 配列) のアミノ酸配列の V 配列を含む軽鎖とを含む抗体に競合する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記ヒト化遮断抗 C D 2 2 モノクローナル抗体が、B 細胞又は B 細胞サブセットの数を少なくとも 2 5 %、3 5 % 又は 5 0 % 減少させる請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

自己免疫疾患が、糸球体腎炎、グッドスパチャー症候群、壊死性血管炎、リンパ節炎、結節性動脈周囲炎、および全身性紅斑性狼瘡を発症する免疫複合体病、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、皮膚筋炎/多発性筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、A N C A 関連脈管炎 (例えば、ワグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎)、ブドウ膜炎 (u r v e i t i s)、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム関節炎、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、心筋症、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎、血小板減少性紫斑病、顆粒球減少症、自己免疫性溶血性貧血、妊娠中の胎児 A - B - O 血液型などの外来抗原に対する免疫反応、重症筋無力症、I 型糖尿病、グレーブス病、アレルギー反応、及

び移植片拒絶反応からなる群から選択される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

前記医薬が、自己免疫疾患のための他の療法をさらに含む請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

前記自己免疫疾患のための他の療法が、抗炎症剤又は抗 CD 20 抗体である請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

前記自己免疫疾患のための他の療法が抗炎症剤であり、前記抗炎症剤が副腎皮質ステロイドである請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

前記医薬が、静脈内投与用である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

自己免疫疾患の治療用医薬の製造のための、B 細胞又は B 細胞サブセットの数を減少させる抗体フラグメントの使用であって、前記抗体フラグメントが、請求項 1 に定義されたヒト化遮断抗 CD 22 モノクローナル抗体の抗原結合性ドメイン部分又は可変ドメイン部分を含む、使用。

【請求項 10】

Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv フラグメント、ダイアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、又は抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体である請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に定義された、B 細胞又は B 細胞サブセットの数を減少させるヒト化遮断抗 CD 22 モノクローナル抗体を含む、自己免疫疾患の治療のための医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 9 又は 10 に定義された抗体フラグメントを含む、自己免疫疾患の治療のための医薬組成物。

【請求項 13】

自己免疫疾患が、糸球体腎炎、グッドスパッチャー症候群、壊死性血管炎、リンパ節炎、結節性動脈周囲炎、および全身性紅斑性狼瘡を発症する免疫複合体病、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、皮膚筋炎/多発性筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、ANCA 関連脈管炎（例えば、ワグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎）、ブドウ膜炎（uveitis）、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム関節炎、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、心筋症、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎、血小板減少性紫斑病、顆粒球減少症、自己免疫性溶血性貧血、妊娠中の胎児 A - B - O 血液型などの外来抗原に対する免疫反応、重症筋無力症、I 型糖尿病、グレイブス病、アレルギー反応、及び移植片拒絶反応からなる群から選択される請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

自己免疫疾患のための他の療法をさらに含む、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記自己免疫疾患のための他の療法が、抗炎症剤又は抗 CD 20 抗体である請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記自己免疫疾患のための他の療法が抗炎症剤であり、前記抗炎症剤が副腎皮質ステロイドである請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

静脈内投与用である請求項 11 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2005526501000001.app

【手続補正 3】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【手続補正 4】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 6】

HB22-196 VH 配列

```

      1          10          20
      E V Q L Q E S G P D L V K P G A S V K I
      GAG GTG CAG CTG CAG GAG ICT GGA CCT GAC CTG GTG AAG CCT GGG GCT TCA GTG AAG ATA 60

      21          30          40
      S C K A S G Y S F I G Y Y M H W L K Q S
      TCC TGT AAG GCT TCT GGT TAC TCA TTC ATT GGC TAT TAC ATG CAC TGG CTG AAG CAG AGC 120

      41          50          60
      H G K S L E W I G A V N P N T A G L T Y
      CAT GGA AAG AGC CTT GAG TGG ATT GGA GCT GTT AAT CCT AAC ACT GCT GGT CTT ACC TAC 180

      61          70          80
      N Q R F K D K A I L T V D K S S N T A Y
      AAC CAG AGG TTC AAG GAC AAG GCC ATA TTA ACT GTA GAC AAG TCA TCC AAC ACA GCC TAT 240

      81          90          100
      M E L R S L T S E D S A V Y Y C S R V D
      ATG GAG CTC CGC AGC CTG ACA TCT GAG GAC TCT GCG GTC TAT TAC TGT TCA AGA GTG GAC 300

      101          110          120
      Y D D Y G Y W F F D V W G A G T T V T V
      TAT GAT GAC TAC GGG TAC TGG TTC TTC GAT GTC TGG GGC GCA GGG ACC ACG GTC ACC GTC 360

      121
      S S
      TCC TCA

```

366

【手続補正 5】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

HB22 ハイブリドーマ抗体 V κ 軽鎖配列

残基	VL CDR1										VL CDR2										VL CDR3										J セグメント	定常域
	-20	-10	1	10	20	ABCDEF	40	50	60	70	80	90																				
HB22-5	MESQTQVFVFL	LLCVSGAHGSI	VMTQT	PKFLVSTG	DRVTIT	CKASQIVT	WYQCKPGQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGTDTFTINTVQAEDLAVYFCQDYSSP										LTFGAGTKLELK	RADAAPT														
HB22-7	MESQTQVFVFL	LLCVSGAHGSI	VMTQT	PKFLVSAG	DRIT	TCKASQSVT	WYQCKPGQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGTDTFTISTVQAEDLAVYFCQDYRSP										WTFGGGTKLEIK	RADAAPT														
HB22-13	MESQTQVFVFL	LLCVSGAHGSI	VMTQT	PKFLVSAG	DRVSIT	CKASQSVT	WYQCKPGQSPKLLIYFASNRYTGVPDRFTGSGYGTDTFTISTVQAEDLAVYFCQDYSSP										LTFGAGTKLELK	RADAAPT														
HB22-23	MESQTQVFVFL	LLCVSGAHGSI	VMTQT	PKFLVSAG	DRVTIS	CKASQSVS	WYQCKPGQSPKLLIYYASKRYTGVPDRLTGSGYGTDTFTISTVQAEDLAVYFCQDHSYP										WTFGGGTKLEIK	RADAAPT														
HB22-33	MKLPVRL	LVLMFWIPASSD	VVM	TQTPL	SLPVSLG	DQASISCRSSQSLVHSNGNTYL	HWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFGSGSGTDTFTLKISRVEAEDLG	VYFC	SQSTHVP	YTFGGGTKLEIK										RADAAPT												
HB22-196	MESQTQVFIS	ILLWLYGADG	NIVMTQ	SPKSM	SVGER	VTITCKASENVV	WYQCKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGATDTFTLISSVQAEDLADYHCGQGYSP										YTFGGGTKLEIK	RADAAPT														