

【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23年2月17日 (2011.2.17)

【公表番号】特表2007-533299(P2007-533299A)

【公表日】平成19年11月22日 (2007.11.22)

【年通号数】公開・登録公報2007-045

【出願番号】特願2006-534807(P2006-534807)

【国際特許分類】

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 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 33/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/34 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/00 B

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 H

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 V

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/06

A 6 1 P 33/12

A 6 1 P 33/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/06

C 1 2 N 15/00 C

C 0 7 K 16/34

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年12月21日 (2010.12.21)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記工程を含むことを特徴とする、A D C C 型機能活性およびサイトカイン分泌活性誘導から選ばれるエフェクター活性が高いヒト化またはヒトキメラモノクローナル抗体を製造する方法：

a) 各種供給源、特に、場合により遺伝的に改変されているか形質転換されている細胞、植物またはヒト以外の動物から得られるモノクローナル抗体を製造し精製すること、

b) 該抗体の F c 領域のグリコシル化部位が有するグリカン（多糖）構造のフコース含量およびガラクトース含量を測定すること、および

c) フコース含量 / ガラクトース含量の比が 0.6 以下である抗体を選択すること。

【請求項 2】

前記抗体が、該抗体の発現を可能にする少なくとも 1 つのベクターを導入することにより遺伝的に改変した細胞において製造され、該細胞は真核または原核細胞、特に哺乳類、昆虫、植物、細菌または酵母由来の細胞であることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記細胞が、グリコシルトランスフェラーゼ活性を有する少なくとも 1 つのポリペプチドの発現を可能にする少なくとも 1 つのベクターを導入することにより遺伝的に改変される、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記グリコシルトランスフェラーゼ活性がガラクトシルトランスフェラーゼ活性である請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記ガラクトシルトランスフェラーゼ活性がベータ(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼ活性またはベータ(1,3)-ガラクトシルトランスフェラーゼ活性であることを特徴とする、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記細胞が、GDP-フコースの合成および / または輸送に関与する活性、並びに / または抗体のグリコシル化部位のオリゴ糖へのフコースの付加に関与する酵素の活性が低減または欠失していることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれかの項記載の方法。

【請求項 7】

GDP-フコースの合成に関与する酵素が、GMD (GDP-D- マンノース 4,6- デヒドラターゼ)、Fx (GDP-ケト-6- デオキシマンノース 3,5- エピメラーゼ、4- レダクターゼ) または GFPP (GDP-ベータ-L- フコースピロホスホリラーゼ) であることを特徴とする請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

フコースの付加に関与する酵素がフコシルトランスフェラーゼであることを特徴とする請求項 6 記載の方法。

【請求項 9】

工程 b) において測定した比が 0.6 より大きい場合、工程 c) の前に脱フコシル化を行う、および / またはガラクトース残基を前記抗体に付加することを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかの項記載の方法。

【請求項 10】

前記脱フコシル化を抗体含有培地中にフコシダーゼを添加することにより行うことを特徴とする、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

ガラクトース残基の付加を、抗体含有培地にガラクトシルトランスフェラーゼを添加する

ことにより行うことを特徴とする、請求項 8 または 9 記載の方法。

【請求項 1 2】

前記細胞が、動物またはヒト細胞株由来であり、該株が特に、ラットのミエローマ株（特に YB2/0 および IR983F）、ヒトミエローマ株（例、Namalwa）、またはヒト起源のその他の任意の細胞（例、PERC6）、CHO 株、特に CHO-K、CHO-Lec10、CHO-Lec1、CHO Pro-5、CHO dhfr⁻、CHO Lec13 株、または Wil-2、Jurkat、Vero、Molt-4、COS-7、293-HEK、BHK、K6H6、NSO、SP2/0-Ag 14 および P3X63Ag8.653 から選択されたその他の株から選択されることを特徴とする、請求項 1～11 のいずれかの項記載の方法。

【請求項 1 3】

前記細胞が IgG 型のヒト免疫グロブリンであることを特徴とする、請求項 1～12 のいずれかの項記載の方法。

【請求項 1 4】

抗体が抗-Rhesus 因子（抗-D）、抗-CD、抗-腫瘍、抗-ウイルス、抗-CD20、または抗-HLA-DR であることを特徴とする、請求項 1～13 のいずれかの項記載の方法。

【請求項 1 5】

免疫学的機能性分子の組成物のエフェクター活性を向上させる方法であり、該分子組成物中のガラクトース含量の増加、またはガラクトース含量の増加とフコース含量の減少の両者を含む、前記方法。

【請求項 1 6】

前記免疫学的機能性分子がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体であることを特徴とする請求項 15 記載の方法。

【請求項 1 7】

前記分子が本来の状態では高いフコース含量を有することを特徴とする、請求項 15 または 16 記載の方法。

【請求項 1 8】

フコース含量の減少が、フコシダーゼ、特に 1,6-フコシダーゼの作用による前記組成物の脱フコシル化によることを特徴とする、請求項 15～17 のいずれかの項記載の方法。

【請求項 1 9】

前記組成物のガラクトース含量の増加が、ガラクトシルトランスフェラーゼの作用による組成物のガラクトシル化によることを特徴とする、請求項 15～18 のいずれかの項記載の方法。。

【請求項 2 0】

抗体分子をコードする少なくとも 1 つのベクターが導入され、ガラクトシルトランスフェラーゼをコードする発現ベクターでトランスフェクされた細胞であり、抗体Fc領域のグリコシル化部位のオリゴ糖のフコース含量 / ガラクトース含量の比が 0.6 以下である抗体を産生する、YB2/0 細胞株由来の細胞。

【請求項 2 1】

前記ガラクトシルトランスフェラーゼがベータ(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼまたはベータ(1,3)-ガラクトシルトランスフェラーゼであることを特徴とする、請求項 20 記載の細胞。

【請求項 2 2】

前記細胞がガラクトシルトランスフェラーゼを過発現することを特徴とする、請求項 20～21 のいずれかの項記載の細胞。

【請求項 2 3】

前記ガラクトシルトランスフェラーゼが、ヒト、マウス、ハムスター、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、ラット、サル、ウサギ、またはトリ由来の配列によりコードされることを特徴とする請求項 20～22 のいずれかの項記載の細胞。

【請求項 2 4】

前記配列が NM 001497、AB 024434、NM 003780、BC 053006、XM 242992 または NM 177512 配列であることを特徴とする請求項 23 記載の細胞。

【請求項 25】

前記ベクターの発現を可能にする培地および条件下で請求項20～24のいずれかの項記載の細胞を培養することを含む、Fc領域のグリコシル化部位に存在するグリカン構造が0.6以下のフコース含量/ガラクトース含量の比を有する抗体を製造する方法。

【請求項 26】

0.6以下のフコース含量/ガラクトース含量の比を有するグリカン構造をFc領域のグリコシル化部位に含有することを特徴とする、請求項25記載の方法で得ることができる、ADCC型機能活性およびサイトカイン分泌活性誘導から選ばれるエフェクター活性が高い治療用抗体。

【請求項 27】

請求項26記載の抗体および少なくとも1つの賦形剤を含む薬剤組成物。

【請求項 28】

抗体が、非遍在の通常抗原、特にRhesus因子（例、ヒト赤血球細胞のRh因子(D)）、またはヒトに対する病原性細胞もしくは病原性生物の抗原、特にがん細胞の抗原、に対する、請求項27記載の薬剤組成物。

【請求項 29】

前記抗体がIgGである、請求項27～28のいずれの項記載の薬剤組成物。

【請求項 30】

同種免疫、特に新生児溶血性疾患の治療用薬剤を製造するための、請求項26記載の抗体の使用。

【請求項 31】

自己免疫疾患、がん、および病原体による感染症の治療、特にセザリー症候群、固形がん、特に抗原性標的が弱く発現したもの、特に、乳がん、ポリ塩化ビフェニルに暴露されたヒトが罹患する環境に関連する病状、感染症（特に結核）、慢性疲労症候群(CFS)、寄生虫感染症（例、住血吸虫）およびウイルス感染症、の治療用薬剤を製造するための請求項26記載の抗体の使用。

【請求項 32】

陽性クラスII HLA細胞のがん、BおよびT細胞の急性リンパ性白血病、急性および慢性骨髄性白血病、パーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、骨髄性白血病、T細胞リンパ腫および非ホジキンリンパ腫の治療用薬剤を製造するための請求項26記載の抗体の使用。

【請求項 33】

抗体が抗-HLA-DR または抗-CD20であることを特徴とする、請求項30～32のいずれかの項記載の使用。

【請求項 34】

免疫システムの天然のエフェクター細胞によりIL-1、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-12、IL-18、IL-21、TGF β 1、TGF β 2、TNF α 、TNF β 、INF γ 、およびIP10の発現を誘導するための薬剤を製造するための請求項26記載の抗体の使用。

【請求項 35】

CD16多型の1つ、特にV/F158またはF/F158を有する患者、特に現在利用可能な抗体では治療できない症状の患者、または望ましくない二次的作用を受けている患者、の治療用の薬剤を製造するための請求項26記載の抗体の使用。

【請求項 36】

下記工程を含むことを特徴とする、ADCC型機能活性およびサイトカイン分泌活性誘導から選ばれるエフェクター活性が低い、ヒトまたはヒト化キメラモノクローナル抗体を製造する方法：

- a) 各種供給源、特に、場合により遺伝的に改変されているか形質転換されている細胞、植物またはヒト以外の動物から得られるモノクローナル抗体を製造し精製すること、
- b) 該抗体のFc領域のグリコシル化部位に存在するグリカン（多糖）構造のフコース含量およびガラクトース含量を測定すること、および
- c) フコース含量/ガラクトース含量の比が1.2より大きい抗体を選択すること。

【請求項 37】

前記抗体が、該抗体の発現を可能にする少なくとも1つのベクターを導入することにより遺伝的に改変した細胞において産生され、この細胞は真核細胞でも原核細胞でもよく、特に哺乳動物、昆虫、植物、細菌または酵母由来の細胞であることを特徴とする請求項36記載の方法。

【請求項 38】

前記細胞が、グリコシルトランスフェラーゼ活性を有する少なくとも1つのポリペプチドの発現を可能にする少なくとも1つのベクターを導入することにより遺伝的に改変されることを特徴とする、請求項36または37記載の方法。

【請求項 39】

前記グリコシルトランスフェラーゼ活性がフコシルトランスフェラーゼ活性、特に 1.6-フコシルトランスフェラーゼ活性であることを特徴とする請求項38記載の方法。

【請求項 40】

前記細胞が、UDP-ガラクトースの合成および/または輸送に関する活性、並びに/または抗体のグリコシル化部位のオリゴ糖へガラクトースを付加することに関与する酵素の活性が低下または欠失している、請求項36～39のいずれの項記載の方法。

【請求項 41】

ガラクトースの付加に関与する前記酵素が、ガラクトシルトランスフェラーゼ、特に 1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼであることを特徴とする請求項40記載の方法。

【請求項 42】

工程b)において測定した比が1.2 より小さい場合、工程c)の前にフコシル化を行う、および/またはガラクトース残基を抗体より除去することを特徴とする、請求項36～41のいずれかの項記載の方法。

【請求項 43】

前記脱ガラクトシル化を、抗体含有培地にガラクトシダーゼを添加することにより行うことを特徴とする請求項42記載の方法。

【請求項 44】

フコース残基の付加を、抗体含有培地へのフコシルトランスフェラーゼの添加により行うことを特徴とする、請求項42または43記載の方法。

【請求項 45】

前記抗体がIgG型のヒト免疫グロブリンであることを特徴とする請求項36～44のいずれかの項記載の方法。

【請求項 46】

前記抗体が、ヒト血球の分化マーカーであるCDに対するか、またはバイオテロの場合には特に危険であるとして挙げられている病原体もしくはその毒素、特にバチルス・アントラシス (*Bacillus anthracis*)、クロストリジウム・ボツリウム (*Clostridium botulium*)、エルシニア・ペステリス (*Yersinia pestis*)、パリオラ・マジョル (*Variola major*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、フィロウイルス (*filovirus*)、アレナウイルス (*arenavirus*)、ブルセラ・スピーシーズ (*Brucella species*)、クロストリジウム・ペルフリンゲンス (*Clostridium perfringens*)、サルモネラ (*Salmonella*)、大腸菌 (*E. coli*)、赤痢菌 (*Shigella*)、コクシエラ・バーネッティイ (*Coxiella burnetii*)、リシン毒素、リケッチア (*Rickettsia*)、ウイルス性脳炎ウイルス、ビブリオコレラ (*Vibrio cholerae*)またはハンタウイルス、に対するものであることを特徴とする、請求項36～45のいずれかの項記載の方法。

【請求項 47】

免疫機能性分子の組成物の活性を低下させる方法であり、組成物のフコース含量の増加および/またはガラクトース含量の低下を含む、前記方法。

【請求項 48】

免疫機能性分子がモノクローナルまたはポリクローナル抗体であることを特徴とする請求項47記載の方法。

【請求項 49】

フコース含量の増加が、フコシルトランスフェラーゼの作用による前記組成物のフコシル化によることを特徴とする請求項47または48記載の方法。

【請求項 50】

前記組成物のガラクトース含量の低下が、ガラクトシダーゼの作用による組成物の脱ガラクトシル化によることを特徴とする請求項47～49のいずれかの項記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0076

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0076】

【表 1】

抗体名	フコース含量 (%)	ガラクトース含量 (%)	フコース／ ガラクトース比	ADCC (%)
EMAB1	42.3	75.3	0.56	85
EMAB2	25.6	72.9	0.35	100
EMAB3	82.1	56.1	1.46	25
EMAB4	<u>40</u>	60.6	0.66	73
HH01	<u>38.1</u>	79.3	0.48	89
抗-D WinRho*	76.1	120	0.63	70
抗-D1	100	88.8	1.13	0
抗-D2	95.7	71.8	1.33	0
抗-D3	24.3	58.4	0.42	70