

【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20年12月4日(2008.12.4)

【公表番号】特表2008-520553(P2008-520553A)  
 【公表日】平成20年6月19日(2008.6.19)  
 【年通号数】公開・登録公報2008-024  
 【出願番号】特願2007-538122(P2007-538122)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/18	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】  
 【提出日】平成20年10月15日(2008.10.15)

【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】請求項6  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【請求項6】

A 由来拡散性リガンドと関連する疾患を予防的にまたは治療的に処置する医薬を製造するための請求項1に記載の抗体の使用であって、請求項2に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記使用。

【手続補正2】  
 【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】0053  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【0053】

抗体および抗体の断片を、ハイブリドーマとして産生および維持するか、または、あるいはまた、大腸菌、酵母(例えばSaccharomyces種およびPichia種)、バキュロウイルス、哺乳類細胞(例えば骨髓腫、CHO、COS)、植物またはトランスジェニック動物を

含むがこれらには限定されない、すべての十分確立された発現系において組換え的に産生することができる (BreitlingおよびDuebel (1999)、Recombinant Antibodies, John Wiley & Sons, Inc., NY, 119 ~ 132 頁中)。CDR 移植および化粧張りにより産生された、IgG1 および IgG2m4 重鎖可変部並びにヒト化 4E2、26D6、20C2、3B3、2H4 および 1F6 についての kappa 軽鎖可変部の例示的な核酸配列を、図 10A ~ 10T に示し、本明細書中に配列番号 132 ~ 151 として述べる。抗体および抗体の断片について、アフィニティークロマトグラフィー、免疫グロブリン結合分子 (例えばプロテイン A、L、G または H)、抗体または抗体断片に作動可能に結合したタグ (例えば His タグ、FLAG (登録商標) タグ、Strep タグ、c-myc タグ) などが含まれるがこれらには限定されない、すべての適切な方法を用いて、単離することができる。Breitling および Duebel (1999)、上記を参照。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0189

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0189】

ヒト化されたアミノ酸配列を選択した後に、配列を、逆翻訳して、対応する DNA 配列を得た。DNA 配列を、当該分野で確立されている方法 (Lathe (1985)、J. Mol. Biol. 183(1):1-12) を用いて、コドン最適化し、ヒト抗体発現ベクター中にクローン化するために、フランキング制限酵素部位を用いて設計した。合成した DNA 配列を、図 10A ~ 10T に示す。CDR 移植および化粧張りにより設計された 20C2 ヒト化抗体について、ヒト IgG1 / kappa および IgG2m4 / kappa 様式の両方を構成し、ここで IgG2m4 は、ヒト IgG4 配列の標準的なヒト IgG2 定常部中への選択的導入を表す。IgG1 / kappa および IgG2m4 / kappa 様式をまた、26D6 CDR 移植した抗体について作成した。すべての他の抗体について、IgG1 / kappa 様式のみを作成した。得られた抗体の完全なアミノ酸配列を、図 11A ~ 11Y に示す。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0235

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0235】

【図 10D】ヒト化された抗 ADDL 抗体についての軽鎖可変部 (LCVR) についての核酸配列を示す図である。26D6 についての CDR 移植 LCVR を示す。大文字は、抗体可変部配列を示す。CDR に下線を付す。可変部配列を、完全な重鎖および軽鎖抗体発現ベクター中にクローン化した。

【図 10E】ヒト化された抗 ADDL 抗体についての重鎖可変部 (HCVR) についての核酸配列を示す図である。4E2 についての CDR 移植 HCVR を示す。大文字は、抗体可変部配列を示す。CDR に下線を付す。可変部配列を、完全な重鎖および軽鎖抗体発現ベクター中にクローン化した。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0240

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0240】

【図 10R】ヒト化された抗 ADDL 抗体についての軽鎖可変部 (LCVR) についての核酸配列を示す図である。26D6 についての化粧張りした LCVR (Ven1) を示す。大文字は、抗体可変部配列を示す。CDR に下線を付す。可変部配列を、完全な重鎖お

よび軽鎖抗体発現ベクター中にクローン化した。

【図10S】ヒト化された抗ADDL抗体についての軽鎖可変部(LCVR)についての核酸配列を示す図である。26D6についての化粧張りしたLCVR(Ven2)を示す。大文字は、抗体可変部配列を示す。CDRに下線を付す。可変部配列を、完全な重鎖および軽鎖抗体発現ベクター中にクローン化した。

【図10T】ヒト化された抗ADDL抗体についての重鎖可変部(HCVR)についての核酸配列を示す図である。26D6についてのCDR移植HCVRを示す。大文字は、抗体可変部配列を示す。CDRに下線を付す。可変部配列を、完全な重鎖および軽鎖抗体発現ベクター中にクローン化した。

【手続補正6】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図10C-2

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正7】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図10T

【補正方法】追加

【補正の内容】

【図10T】

ヒト化 26D6 - HCVR (CDR 移植)

```
gcagtcactgctactgccttctgaacgtaacttacgggtgtccactccCA
GGTGACCCTGAAAGAGTCTGGCCCCACCCTGGTGAAGCCCACCCAGACC
CTGACCCTGACCTGCACCTTCTCTGGCTTCTCCCTGAGCACCTCTGGCA
TGGGCGTGTCTCTGGATCCGGCAGCCCCCTGGCAAAGCCCTGGAGTGGCT
GGCCCACATCTACTGGGATGATGACAAGCAGTACAACCCCAGCCTGAAG
TCCCGGCTGACCATCACCAAAGACACCTCCAAGAACCAGGTGGTGTGCTGA
CCATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACCTACTACTGCGCCCCG
GCGCGCCTCCTCCAGCCGGTATGATGACCAGTTTGACTACTGGGGCCAG
GGCACCCCTGGTGCCTGTGTCTCTGCCTCCACCAAGgtaccatccgttc
tctagtagctagctagctaacg (配列番号 135)
```

図10T