

【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18年4月27日(2006.4.27)

【公表番号】特表2005-519619(P2005-519619A)

【公表日】平成17年7月7日(2005.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-026

【出願番号】特願2003-576594(P2003-576594)

【国際特許分類】

**C 1 2 N 15/09 (2006.01)**

**A 0 1 H 5/00 (2006.01)**

**A 0 1 K 67/027 (2006.01)**

**A 6 1 K 39/395 (2006.01)**

**C 0 7 K 16/08 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/15 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/19 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/21 (2006.01)**

**C 1 2 N 5/10 (2006.01)**

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 0 1 H 5/00 A

A 0 1 K 67/027

A 6 1 K 39/395 S

C 0 7 K 16/08

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月9日(2006.3.9)

【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】

ヒト、ヒト化またはキメラモノクローナル抗体、あるいはそれらの機能性フラグメントを含む、インフルエンザタンパク質M2と特異的に結合する抗体。

【請求項2】

M2細胞外ドメインのまたはM2細胞外ドメインのサブ配列の少なくとも一部分と結合する、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

細胞外ドメインがアミノ酸配列SLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD(配列番号1)を含む、請求項2に記載の抗体。

【請求項4】

サブ配列がSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD(配列番号1)中の4以上の連続アミノ酸を含む、請求項2に記載の抗体。

【請求項5】

細胞外ドメインがアミノ酸配列SLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD(配列番号1)のアミノ酸置換、挿入、欠失または付加を含む、請求項2に記載の抗体。

【請求項6】

細胞外ドメインが：SLLTEVETPIRNEWGCKCNDSSD、SLPTEVETPIRNEWGCRCNDSSD、SLLTEVETPIRSEWGCRNDSGD、SFLTEVETPIRNEWGCRCNGSSD、SLLTEVETPIRNEWECRCNGSSD、SLLTEVETPTRNGWGCRCSDDSSD、またはSLLTEVETPIRNGWECRCNDSSD(それぞれ配列番号2~8)から選択されるアミノ酸置換を有する配列を含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項7】

サブ配列がSLLTEVETPIRNEWGCKCNDSSD、SLPTEVETPIRNEWGCRCNDSSD、SLLTEVETPIRSEWGCRNDSGD、SFLTEVETPIRNEWGCRCNGSSD、SLLTEVETPIRNEWECRCNGSSD、SLLTEVETPTRNGWGCRCSDDSSD、またはSLLTEVETPIRNGWECRCNDSSD(それぞれ配列番号2~8)中の4以上の連続アミノ酸を含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項8】

抗体がIgG、IgA、IgM、IgE、およびIgDアイソタイプから選択される、請求項1に記載の抗体。

【請求項9】

アイソタイプがIgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>およびIgG<sub>4</sub>から選択される、請求項8に記載の抗体。

【請求項10】

抗体が番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048)、およびC40G1(ATCC寄託番号PTA-5050)で示されるハイブリドーマまたはCHO細胞系統により産生される、請求項1に記載の抗体。

【請求項11】

抗体が番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048)、およびC40G1(ATCC寄託番号PTA-5050)で示されるハイブリドーマまたはCHO細胞系統により産生される抗体の結合特異性を有する、請求項1に記載の抗体。

【請求項12】

抗体が番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048)、およびC40G1(ATCC寄託番号PTA-5050)で示されるハイブリドーマまたはCHO細胞系統により産生される抗体と同じまたは実質的に同じ結合親和性を有する、請求項11に記載の抗体。

【請求項13】

親和性が対照抗体の約5~100倍以内、または対照抗体の約5~5000倍以内である、請求項12に記載の抗体。

【請求項14】

被験体のインフルエンザウイルス感染を抑制しかつ番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048)、およびC40G1(ATCC寄託番号PTA-5050)で示されるハイブリドーマまたはCHO細胞系統により産生される抗体と同じまたは実質的に同じ結合特異性および/または結合親和性を有する、請求項1に記載の抗体。

【請求項15】

被験体のインフルエンザウイルス感染に対する感受性を低下する、請求項1に記載の抗体。

【請求項16】

番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048)、およびC40G1(ATCC寄託番号PTA-5050)で示されるハイブリドーマまたはCHO細胞系統により産生される抗体と同じもしくは実質的に同じ結合特異性および/または結合親和性を有する、請求項15に記載の抗体。

【請求項17】

インフルエンザウイルスがインフルエンザ A 型ウイルスを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 18】

インフルエンザウイルスが A/PR/34、A/HK8/68、H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H9N2、H2N1、H4N6、H6N2、H7N2、H7N3、H4N8、H5N2、H2N3、H11N9、H3N8、H1N2、H11N2、H11N9、H7N7、H2N3、H6N1、H13N6、H7N1、H11N1、H7N2または H5N3を含む、請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 19】

細胞を用いた ELISA アッセイにおいて、インフルエンザウイルスに感染させた MDCK 細胞と配列番号 1 に記載の合成 M2 ペプチドとの結合の抑制作用として  $3.0 \mu\text{g/ml}$  より低い  $EC_{50}$  を有する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 20】

インフルエンザウイルスが A/PR/8/34、または A/HK8/68を含む、請求項 19 に記載の抗体。

【請求項 21】

2 以上のインフルエンザウイルス株または単離体と特異的に結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 22】

異なる配列を有する 2 以上の M2 タンパク質と特異的に結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 23】

M2 細胞外ドメインのまたは M2 細胞外ドメインのサブ配列の少なくとも一部分と結合する、請求項 22 に記載の抗体。

【請求項 24】

M2 タンパク質細胞外ドメインが SLLTEVETPIRNEWGCRNDSSD、SLLTEVETPIRNEWGCKNDSSD、SLPTEVETPIRNEWGCRNDSSD、SLLTEVETPIRSEWGCRNDSSD、SFLTEVETPIRNEWGCRNGSSD、SLLTEVETPIRNEWECRNGSSD、SLLTEVETPTRNGWGCRCSDSSD、または SLLTEVETPIRNGWECRCNDSSD (それぞれ配列番号 1 ~ 8) から選択される、請求項 23 に記載の抗体。

【請求項 25】

機能性フラグメントが、抗体の重鎖および軽鎖可変域 ( $V_H$  および  $V_L$ )、Fab、Fab'、(Fab')<sub>2</sub>、Fv、Fd、scFv、および sdFv から選択される、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 26】

抗体が番号 2074 (ATCC 寄託番号 PTA-4025)、161 (ATCC 寄託番号 PTA-4026)、N547 (ATCC 寄託番号 PTA-5049)、L66 (ATCC 寄託番号 PTA-5048)、および C40G1 (ATCC 寄託番号 PTA-5050) で示されるハイブリドーマまたは CHO 細胞系統により産生される抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 27】

抗体が配列番号 11 および配列番号 12 に配列を示す重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 28】

抗体がヒト IgG1 サブタイプを含む、請求項 26 または 27 に記載の抗体。

【請求項 29】

抗体多量体を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 30】

結合タンパク質、酵素活性、薬物、抗ウイルス薬、毒素、免疫モジュレーター、検出可能部分またはタグを含む異種ドメインと請求項 1 ~ 29 に記載の抗体との結合物。

【請求項 31】

番号 2074 (ATCC 寄託番号 PTA-4025)、161 (ATCC 寄託番号 PTA-4026)、N547 (ATCC 寄託番号 PTA-5049)、L66 (ATCC 寄託番号 PTA-5048)、および C40G1 (ATCC 寄託番号 PTA-5050) で示されるハイブリドーマまたは CHO 細胞系統により産生される抗体あるいはその可変領域をコードする核酸。

## 【請求項 3 2】

請求項31に記載の核酸を含むベクター。

## 【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 29のいずれか 1 項に記載の抗体を発現する宿主細胞。

## 【請求項 3 4】

細菌、酵母、植物細胞または動物細胞である、請求項33に記載の細胞。

## 【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 29のいずれか 1 項に記載の抗体を発現する非ヒトトランスジェニック動物または植物。

## 【請求項 3 6】

請求項1~29のいずれか1項に記載の1以上の抗体またはその機能性フラグメントを有効成分とすることを特徴とするインフルエンザウイルス感染の予防または治療剤。

## 【請求項 3 7】

インフルエンザ被験体の感染前に、感染と実質的に同時に、または感染後に投与する請求項36記載の予防または治療剤。

## 【請求項 3 8】

ウイルス力価の増加を抑制し、ウイルス力価を低下し、ウイルス複製の増加を抑制し、ウイルス複製を低下し、ウイルス増殖の増加を抑制するか、もしくはウイルス増殖を低下し、または被験体のウイルス感染に関連する1以上の症候もしくは合併症を低下する、請求項36に記載の予防または治療剤。

## 【請求項 3 9】

症候または合併症が悪寒、発熱、咳、咽頭炎、鼻うっ血、洞うっ血、鼻感染症、洞感染症、身体の痛み、頭痛、疲労、肺炎、気管支炎、耳感染症、耳の痛みおよび死から選択される、請求項38に記載の予防または治療剤。

## 【請求項 4 0】

インフルエンザウイルスがA/PR/8/34、A/HK8/68、H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H9N2、H2N1、H4N6、H6N2、H7N2、H7N3、H5N2、H2N3、H11N9、H3N8、H1N2、H11N2、H11N9、H7N7、H2N3、H6N1、H13N6、H7N1、H11N1、H7N2またはH5N3を含む、請求項36に記載の予防または治療剤。

## 【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 29のいずれか1項に記載の1以上の抗体またはその機能性フラグメントおよび製薬上許容される担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 4 2】

さらにインフルエンザウイルス感染に関連する 1 以上の症候または合併症を抑制する作用薬を含む、請求項41に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4 3】

症候または合併症が悪寒、発熱、咳、咽頭炎、鼻うっ血、洞うっ血、鼻感染症、洞感染症、身体の痛み、頭痛、疲労、肺炎、気管支炎、耳感染症、耳の痛みおよび死から選択される、請求項42に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4 4】

さらに抗ウイルス薬を含む請求項41に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 29のいずれか1項に記載の1以上の抗体またはその機能性フラグメント、ならびに1以上のインフルエンザウイルス株もしくは単離体による被験体の感染を治療し、抑制し、防止し、もしくは感受性を低下するための指示書、を含むキット。

## 【請求項 4 6】

さらに、抗体またはその機能性フラグメントを被験体の粘膜組織に送達するための製造器具を含む、請求項45に記載のキット。

## 【請求項 4 7】

製造器具が被験体への吸入または鼻投与のために好適な吸入器、エアロゾル、スプレー

または押出しボトルを含む、請求項46に記載のキット。

【請求項48】

粘膜組織が鼻通路、洞、口、咽頭、喉頭、または肺を含む、請求項46に記載のキット。

【請求項49】

さらに抗ウイルス薬を含む、請求項45に記載のキット。

【請求項50】

さらにインフルエンザウイルス感染に関連する1以上の症候または合併症を抑制する作用薬を含む、請求項45に記載のキット。

【請求項51】

下記のハイブリドーマまたはCHO細胞系統を用いて請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体を取得することを含む、抗体の製造方法。

(a) 2074 (ATCC寄託番号PTA-4025)

(b) 161 (ATCC寄託番号PTA-4026)

(c) N547 (ATCC寄託番号PTA-5049)

(d) L66 (ATCC寄託番号PTA-5048)

(e) C40G1 (ATCC寄託番号PTA-5050)

【請求項52】

請求項51の(a)～(d)に記載のハイブリドーマからインフルエンザタンパク質M2に結合する抗体をコードする核酸を単離し、該核酸を有する発現ベクターを作製し、該発現ベクターを宿主に導入して該宿主から該抗体を取得することを含む、請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体の製造方法。

【請求項53】

請求項51の(a)～(d)に記載のハイブリドーマからインフルエンザタンパク質M2に結合する抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域をコードする核酸を単離し、該核酸を含む発現ベクターを作製し、該発現ベクターを宿主に導入して、該宿主から該抗体を取得することを含む、請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体の製造方法。

【請求項54】

請求項51の(e)に記載のCHO細胞系統から、配列番号9および配列番号10の配列またはそれらの縮重配列によって表される核酸を単離し、該核酸を含む発現ベクターを作製し、該発現ベクターを宿主に導入して、該宿主から該抗体を取得することを含む、請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体の製造方法。

【請求項55】

宿主が、大腸菌、酵母細胞、昆虫細胞、哺乳動物細胞、植物細胞、植物および哺乳動物(ヒトを除く)からなる群から選択される、請求項52～54のいずれかに1項に記載の製造方法。

【請求項56】

宿主がCHO細胞である、請求項55に記載の製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

本発明の抗体はポリクローナルおよびモノクローナル抗体ならびにその混合物を含み、IgG、IgA、IgM、IgE、IgDのいずれか、およびそのいずれかのアイソタイプ、例えば、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>またはIgG<sub>4</sub>を含みうる。抗体は、2つの全長重鎖および2つの全長軽鎖(例えば、重および軽鎖可変域)をもつ無傷のヒト、ヒト化およびキメラ免疫グロブリン分子、ならびに親の無傷のヒト、ヒト化およびキメラ抗体の機能(M2結合特異性、M2結合親和性または抗インフルエンザウイルス活性)の少なくとも一部分を保持するM2と特異的に結合する重および軽鎖のサブ配列を含む。サブ配列の例は、無傷のヒトまたはヒト化免疫

グロブリンのFab、Fab'、(Fab')<sub>2</sub>、Fv、Fd、一本鎖Fv(scFv)、ジスルフィド連結したFv(sdFv)およびV<sub>L</sub>またはV<sub>H</sub>、または他のM2タンパク質結合フラグメントを含む。従って本発明の抗体は、番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)およびL17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)として示されたハイブリドーマまたはCHO細胞系により産生される抗体の重鎖可変配列および軽鎖可変配列を含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

様々な態様においては、抗体は番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、161(ATCC寄託番号PTA-4026; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)およびL17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)として示された細胞系統(例えば、ハイブリドーマまたはCHO細胞系統)により産生される。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

抗体はさらに、本発明のヒト、ヒト化およびキメラ抗体の結合特異性および結合親和性を有するヒト、ヒト化およびキメラ抗体を含む。一実施形態においては、抗体は番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、161(ATCC寄託番号PTA-4026; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)およびL17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)として示された細胞系統(例えば、ハイブリドーマまたはCHO細胞系統)により産生された抗体の結合特異性を有する。他の実施形態においては、抗体は番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、161(ATCC寄託番号PTA-4026; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)およびL17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)として示された細

胞系統（例えば、ハイブリドーマまたはCHO細胞系統）により産生された抗体の結合親和性を有する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本発明の抗体は、さらに、番号2074（ATCC寄託番号PTA-4025；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA）、161（ATCC寄託番号PTA-4026；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA）、N547（ATCC寄託番号PTA-5049；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた）、L66（ATCC寄託番号PTA-5048；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた）、C40G1（ATCC寄託番号PTA-5050；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた）およびL17（ATCC寄託番号；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA）として示された細胞系統（例えば、ハイブリドーマまたはCHO細胞系統）により産生された例示の抗体のように、ウイルス感染をin vitroまたはin vivoで抑制するかまたは細胞のM2結合を抑制する能力を有するヒト、ヒト化およびキメラ抗体を含む。一実施形態においては、抗体はMDCK細胞のインフルエンザウイルス感染の抑制に対して、細胞に基づくELISAアッセイにより測定して、 $3.0\mu\text{g/ml}$ より低い $\text{EC}_{50}$ を有する。様々な態様においては、そのインフルエンザウイルスはA/PR/8/34またはA/HK8/68などのインフルエンザA型ウイルスである。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本発明の方法は、番号2074（ATCC寄託番号PTA-4025；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA）、161（ATCC寄託番号PTA-4026；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA）、N547（ATCC寄託番号PTA-5049；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた）、L66（ATCC寄託番号PTA-5048；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた）、C40G1（ATCC寄託番号PTA-5050；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた）およびL17（ATCC寄託番号；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA）として示された細胞系統（例えば、ハイブリドーマまたはCHO細胞系統）により産生された抗体の結合特異性または結合親和性を有する抗体を用いて実施することができる。抗体は、被験体に投与する前に製薬上許容される担体または賦形剤に含ませてもよい。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

本発明の抗体の例は、番号2074（ATCC寄託番号PTA-4025）、161（ATCC寄託番号PTA-4026）、N547（ATCC寄託番号PTA-5049；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた）、L66（ATCC寄託番号PTA-5048；American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた

)、C40G1 ( ATCC寄託番号 PTA-5050 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L17 ( ATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA )、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900 ( それぞれ、ATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA ) として示される。重鎖可変配列および軽鎖可変配列の例は、それぞれ配列番号11および配列番号12に記述されたアミノ酸配列である。

【 手続補正 8 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 3 9

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 3 9 】

本発明のM2抗体は、本明細書に例示したM2抗体の結合特異性を有する、例えば番号2074 ( ATCC寄託番号PTA-4025 )、161 ( ATCC寄託番号PTA-4026 )、N547 ( ATCC寄託番号 PTA-5049 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L66 ( ATCC寄託番号 PTA-5048 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、C40G1 ( ATCC寄託番号 PTA-5050 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L17 ( ATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA )、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900 ( それぞれATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA ) に示された抗体の結合特異性を有する抗体を含む。一態様においては、M2抗体は番号2074 ( ATCC寄託番号PTA-4025 )、161 ( ATCC寄託番号PTA-4026 )、N547 ( ATCC寄託番号 PTA-5049 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L66 ( ATCC寄託番号 PTA-5048 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、C40G1 ( ATCC寄託番号 PTA-5050 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L17 ( ATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA )、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900 ( それぞれ、ATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA ) のいずれかに示されたその重 ( H ) もしくは軽 ( L ) 鎖配列、またはサブ配列を有する抗体であって、抗体の重もしくは軽鎖配列、またはサブ配列が番号2074 ( ATCC寄託番号PTA-4025 )、161 ( ATCC寄託番号PTA-4026 )、N547 ( ATCC寄託番号 PTA-5049 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L66 ( ATCC寄託番号 PTA-5048 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、C40G1 ( ATCC寄託番号 PTA-5050 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L17 ( ATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA )、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900 ( それぞれ、ATCC寄託番号 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA ) の結合特異性を有することを条件とする上記抗体である。

【 手続補正 9 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 4 2

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 4 2 】

本明細書に例示したM2抗体の結合特異性を有する抗体は、番号2074 ( ATCC寄託番号PTA-4025 )、161 ( ATCC寄託番号PTA-4026 )、N547 ( ATCC寄託番号 PTA-5049 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた )、L66 ( ATCC寄託番号 PTA-5048 ; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、200

3年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900(それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)の結合と競合する。本明細書に例示したM2抗体の結合特異性を有する本発明の抗体は、当技術分野で公知の競合結合を決定するいずれかの方法、例えば、本明細書に開示されるイムノアッセイにより特性を決定することができる。結合親和性は例示の抗体と異なってもよいので、M2との結合を競合する抗体の能力は様々でありうる。特定の実施形態においては、抗体は競合して結合を少なくとも95%、少なくとも90%、少なくとも85%、少なくとも80%、少なくとも75%、少なくとも70%、少なくとも65%、少なくとも60%、少なくとも55%、少なくとも50%、少なくとも45%、少なくとも40%、少なくとも35%、または少なくとも30%、またはそれ以下だけ抑制する。

【**手続補正10**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0044

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0044**】

本発明のM2抗体はまた、本明細書に例示したM2抗体と同じ結合親和性を有するおよび実質的に同じ結合親和性を有するヒト、ヒト化およびキメラ抗体を含む。例えば、本発明のM2抗体は、対照抗体より2~5、5~10、10~100、100~1000または1000~10,000倍大きいかまたは小さい親和性を有しうる。従って、本発明のさらなる実施形態においては、番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900(それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)に示した抗体と同じ結合親和性を有するおよび実質的に同じ結合親和性を有するM2抗体であって、重もしくは軽鎖配列、またはそのサブ配列が番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900(それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)の結合特異性を有することを条件とする上記抗体を提供する。

【**手続補正11**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0046

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0046**】

本発明に含まれるさらなる抗体は、番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCによ

り受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900(それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)に示された抗体の結合特異性、ならびに $5 \times 10^{-2}$ M、 $10^{-2}$ M、 $5 \times 10^{-3}$ M、 $10^{-3}$ M、 $5 \times 10^{-4}$ M、 $10^{-4}$ M、 $5 \times 10^{-5}$ M、 $10^{-5}$ M、 $5 \times 10^{-6}$ M、 $10^{-6}$ M、 $5 \times 10^{-7}$ M、 $10^{-7}$ M、 $5 \times 10^{-8}$ M、 $10^{-8}$ M、 $5 \times 10^{-9}$ M、 $10^{-9}$ M、 $5 \times 10^{-10}$ M、 $10^{-10}$ M、 $5 \times 10^{-11}$ M、 $10^{-11}$ M、 $5 \times 10^{-12}$ M、 $10^{-12}$ M、 $5 \times 10^{-13}$ M、 $10^{-13}$ M、 $5 \times 10^{-14}$ M、 $10^{-14}$ M、 $5 \times 10^{-15}$ M、および $10^{-15}$ Mより低い解離定数(Kd)をもつM2との結合親和性を有する。

【**手続補正12**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0047

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0047**】

本発明のヒトM2抗体は、本明細書に例示したM2抗体の1以上の抗インフルエンザ活性の少なくとも一部分を有する(例えば、in vitroまたはin vivoで細胞のインフルエンザウイルス感染を抑制する、インフルエンザウイルス増殖または複製を抑制する、インフルエンザウイルス感染に関連する1以上の症候または合併症を軽減する、インフルエンザウイルス感染の感受性を低下するなど)抗体を含む。従って、さらなる実施形態においては、本発明は、番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900(それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)に示した抗体の1以上の抗インフルエンザ活性の少なくとも一部分を有するM2抗体を提供する。

【**手続補正13**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0071

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0071**】

本発明はさらに、改変型、フラグメント、キメラなどを含む本発明のヒトM2抗体をコードする核酸を提供する。特定の実施形態においては、核酸は番号2074(ATCC寄託番号PTA-4025)、161(ATCC寄託番号PTA-4026)、N547(ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66(ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1(ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17(ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900(それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)で示される無傷のまたは一本鎖のM2抗体をコードする。

【**手続補正14**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0073

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

## 【 0 0 7 3 】

核酸はいずれの長さであってもよい。例えば、1以上の抗インフルエンザ活性を有するタンパク質をコードする、番号2074 (ATCC寄託番号PTA-4025)、161 (ATCC寄託番号PTA-4026)、N547 (ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66 (ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1 (ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17 (ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900 (それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)のいずれのサブ配列であってもよい。特定の実施形態においては、核酸は配列番号9および配列番号10に示される重鎖可変配列および軽鎖可変配列を含む。他の特定の実施形態においては、核酸は配列番号11および配列番号12に示される重鎖可変配列および軽鎖可変配列をコードする。

## 【 手 続 補 正 1 5 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 7 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 7 4 】

遺伝子コードの縮重の結果として、核酸は、番号2074 (ATCC寄託番号PTA-4025)、161 (ATCC寄託番号PTA-4026)、N547 (ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66 (ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1 (ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17 (ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900 (それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)をコードする配列の縮重体である配列、そのサブ配列および本明細書に説明した改変型を含む。

## 【 手 続 補 正 1 6 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 9 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 9 4 】

本発明の方法は、番号2074 (ATCC寄託番号PTA-4025; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、161 (ATCC寄託番号PTA-4026; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、N547 (ATCC寄託番号PTA-5049; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L66 (ATCC寄託番号PTA-5048; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、C40G1 (ATCC寄託番号PTA-5050; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA、2003年3月11日ATCCにより受入れられた)、L17 (ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)、およびC40、L30、L40、S212、S80、S900 (それぞれ、ATCC寄託番号; American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)に示された細胞系統 (例えば、ハイブリドーマまたはCHO細胞系統)により産生された抗体の結合特異性または同じもしくは実質的に同じ結合親和性を有するいずれかの抗体を用いて実施することができる。