

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-510201(P2005-510201A)

【公表日】平成17年4月21日(2005.4.21)

【年通号数】公開・登録公報2005-016

【出願番号】特願2002-559456(P2002-559456)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N	15/09
A 0 1 K	67/027
A 6 1 K	39/395
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/04
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	5/10
// C 1 2 P	21/08
G 0 1 N	33/15
G 0 1 N	33/50
G 0 1 N	33/566

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 0 1 K	67/027	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/04	
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
C 1 2 N	5/00	B
C 1 2 P	21/08	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/566	

【手続補正書】

【提出日】平成17年1月25日(2005.1.25)

【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】

HIV-1 gp120タンパク質に特異的に結合し、そしてHIV-1中和活性を有する、ヒト抗体またはその抗原結合部分であって、ここで、該抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 gp120のV1/V2ドメイン上のエピトープを認識し、ここで、該エピトープは、V1ループ中の配列の存在に依存する、ヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 2】

HIV-1 gp120タンパク質に特異的に結合し、そしてHIV-1中和活性を有する、ヒト抗体またはその抗原結合部分であって、ここで、該抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 gp120のV1/V2ドメイン上のエピトープを認識し、ここで、該抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 gp120のV2ドメイン上の線状エピトープを認識する、ヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3】

HIV-1 gp120のV3領域上のエピトープに特異的に結合する、ヒト抗体またはその抗原結合部分であって、ここで、該抗体は、HIV-1のV3領域上のエピトープに結合し、かつ配列番号9からなるペプチドに特異的に結合しない、ヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4】

前記抗体またはその抗原結合部分が、HIV-1_{S F 1 6 2}中和活性を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載のヒト抗体、ヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 5】

前記抗体またはその部分が、1を超えるHIV-1の初代単離物に対するインビボ中和活性を有するか、または該抗体は、HIV中和活性を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 6】

前記1を超えるHIV-1の初代単離物が、1を超えるクレードのメンバーである、請求項5に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 7】

前記抗体またはその抗原結合部分が、HIV-1_{S F 1 6 2} gp120のV1ドメインまたはV2ドメイン上の線状エピトープを認識する、請求項1または2に記載のヒト抗体、ヒトモノクローナル抗体、またはその抗原結合部分。

【請求項 8】

前記抗体が、配列番号3からなるペプチドに結合する、請求項1に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 9】

前記抗体が、配列番号2からなるペプチドに結合しない、請求項8に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 10】

前記抗体またはその抗原結合部分が、前記HIV-1_{S F 1 6 2}中和活性を有し、ここで該HIV-1_{S F 1 6 2}中和活性が、ATCC受託番号PTA-3002により指定されるハイブリドーマにより分泌される、45D1/B7、ATCC受託番号PTA-3003により指定されるハイブリドーマにより分泌される、58E1/B3、およびATCC受託番号PTA-3004により指定されるハイブリドーマにより分泌される、64B9/A6から選択される、ヒトモノクローナル抗体のHIV-1_{S F 1 6 2}中和活性とほぼ同じくらい強力である、請求項1に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 11】

前記ヒト抗体が、ヒトモノクローナル抗体である、請求項1または2に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 12】

細胞株35D10/D2(ATCC受託番号PTA-3001)、細胞株40H2/C7(ATCC受託番号PTA-3006)、細胞株43A3/E4(ATCC受託番号PTA-3005)、細胞株43C7/B9(ATCC受託番号PTA-3007)、細胞株45D1/B7(ATCC受託番号PTA-3002)、細胞株46E3/E6(ATCC受託番号PTA-3008)、細胞株58E1/B3(ATCC受託番号PTA-3003)、および64B9/A6(ATCC受託番号PTA-3004)からなる群より選択される、ハイブリドーマ細胞株。

【請求項 13】

8.22.2で指定され、そしてATCC受託番号PTA-4007を有する、ハイブリドーマ細胞株。

【請求項 14】

細胞株8.27.3(ATCC受託番号PTA-3009)および細胞株8E11/A8(ATCC受託番号PTA-4012)からなる群より選択される、ハイブリドーマ細胞株。

【請求項 15】

請求項12～14のいずれか1項に記載のハイブリドーマ細胞株によって產生されるヒト抗体またはヒトモノクローナル抗体。

【請求項 16】

請求項1、3または11のいずれか1項に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分であって、ここで該ヒト抗体は、以下からなる群から選択される抗体に由来する重鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3を含む、ヒト抗体またはその抗原結合部分：

(a) 細胞株35D10/D2(ATCC受託番号PTA-3001)、細胞株40H2/C7(ATCC受託番号PTA-3006)、細胞株43A3/E4(ATCC受託番号PTA-3005)、細胞株43C7/B9(ATCC受託番号PTA-3007)、細胞株45D1/B7(ATCC受託番号PTA-3002)、細胞株46E3/E6(ATCC受託番号PTA-3008)、細胞株58E1/B3(ATCC受託番号PTA-3003)、細胞株64B9/A6(ATCC受託番号PTA-3004)からなる群より選択されるハイブリドーマ細胞株により產生されるヒトモノクローナル抗体；

(b) 8.22.2で指定され、そしてATCC受託番号PTA-4007を有する、ハイブリドーマ細胞株によって產生されるヒト抗体；ならびに

(c) 細胞株8.27.3(ATCC受託番号PTA-3009)および細胞株8E11/A8(ATCC受託番号PTA-4012)からなる群より選択されるハイブリドーマ細胞株により產生されるヒト抗体。

【請求項 17】

前記ヒト抗体が、請求項15に記載のヒト抗体の重鎖を含む、請求項1、3または11に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 18】

前記ヒト抗体が、少なくとも3つのCCR5クレードB HIV-1 gp120タンパク質に結合するかまたは配列番号4の配列からなるペプチドに結合し、該ヒト抗体は、HIV-1 I I I B、HB X 2、HB X 2 d、またはBH10のgp120に結合しない、請求項2に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 19】

前記抗体またはその抗原結合部分が、請求項15に記載の抗体によって結合される抗原への結合について、請求項15に記載の抗体と競合する、請求項1～3のいずれか1項に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 20】

前記V3領域が、HIV-1_{SF162}gp120のV3領域である、請求項3に記載のヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項21】

前記抗体またはその部分が、ヒトCXCR4レセプターまたはヒトCCR5レセプターに対するHIV-1gp120の結合を阻害する、請求項1～3のいずれか1項に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分。

【請求項22】

請求項15に記載の抗体の重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

【請求項23】

請求項15に記載の抗体の軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

【請求項24】

請求項22または23に記載の核酸を用いて形質転換した宿主細胞。

【請求項25】

前記抗体またはその部分が、免疫グロブリンG(IgG)分子、IgM分子、IgE分子、IgA分子、またはIgD分子であるか、またはそれらに由来する、請求項1～3または11のいずれか1項に記載のヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項26】

前記抗体またはその部分が、標識される、請求項1～3または11のいずれか1項に記載のヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項27】

前記標識が、放射性標識、酵素標識、毒素、および磁性因子からなる群より選択される、請求項26に記載のヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項28】

前記抗原結合フラグメントが、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、またはFvフラグメント、単鎖抗体またはキメラ抗体である、請求項1～3のいずれか1項に記載のヒト抗体の抗原結合部分。

【請求項29】

前記キメラ抗体が、異なるヒトモノクローナル抗体に由来するフレームワーク領域およびCDR領域を含むか、または二重特異的である、請求項28に記載のキメラ抗体。

【請求項30】

前記抗体またはその部分が誘導体化される、請求項1～3または11のいずれか1項に記載のヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項31】

前記抗体またはその部分が、ポリエチレンギリコールを用いて、少なくとも1つのメチル基もしくはエチル基、または少なくとも1つの糖質部分を誘導体化される、請求項30に記載のヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項32】

以下からなる群から選択されるヒト抗体またはその抗原結合部分、および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物：

(a) HIV-1gp120タンパク質に特異的に結合し、そしてHIV-1中和活性を有する、ヒト抗体またはその抗原結合部分であって、ここで、該抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1gp120のV1/V2ドメイン上のエピトープを認識し、ここで、該エピトープは、V1ループ中の配列の存在に依存する、ヒト抗体またはその抗原結合部分；

(b) 細胞株35D10/D2(ATCC受託番号PTA-3001)、細胞株40H2/C7(ATCC受託番号PTA-3006)、細胞株43A3/E4(ATCC受託番号PTA-3005)、細胞株43C7/B9(ATCC受託番号PTA-3007)、細胞株45D1/B7(ATCC受託番号PTA-3002)、細胞株46E3/E6(ATCC受託番号PTA-3008)、細胞株58E1/B3(ATCC受託番号PTA-3003)、細胞株64B9/A6(ATCC受託番号PTA-3004)、細胞株

8 . 2 2 . 2 (A T C C 受託番号 P T A - 4 0 0 7) 、 細胞株 8 E 1 1 / A 8 (A T C C 受託番号 P T A - 4 0 1 2) および細胞株 8 . 2 7 . 3 (A T C C 受託番号 P T A - 3 0 0 9) ;

(c) H I V - 1 g p 1 2 0 タンパク質に特異的に結合し、そして H I V - 1 中和活性を有する、ヒト抗体またはその抗原結合部分であって、ここで、該抗体またはその抗原結合部分は、H I V - 1 g p 1 2 0 の V 1 / V 2 ドメイン上のエピトープを認識し、ここで、該抗体またはその抗原結合部分は、H I V - 1 g p 1 2 0 の V 2 ドメイン上の線状エピトープを認識する、ヒト抗体またはその抗原結合部分；ならびに

(d) H I V - 1 g p 1 2 0 の V 3 領域上のエピトープに特異的に結合する、ヒト抗体またはその抗原結合部分であって、ここで、該抗体は、H I V - 1 の V 3 領域上のエピトープに結合し、かつ配列番号 9 からなるペプチドに特異的に結合しない、ヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 3】

請求項 3 2 に記載される単離された抗体または抗原結合部分を含む容器を備える、キット。

【請求項 3 4】

1 以上のさらなる治療剤をさらに含む、請求項 3 3 に記載のキット。

【請求項 3 5】

前記キットは、1 以上のさらなる治療剤を含み、該治療剤は、抗ウイルス剤、免疫調節剤および免疫調節剤および免疫刺激薬からなる群より選択される、請求項 3 4 に記載のキット。

【請求項 3 6】

H I V - 1 感染を有する被験体を処置するための薬学的組成物の調製のための、請求項 3 2 に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 3 7】

被験体における H I V - 1 感染を予防または阻害するための薬学的組成物の調製のための、請求項 3 2 に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 3 8】

H I V - 1 ウィルス感染 T 細胞への結合を阻害するための薬学的組成物の調製のための、請求項 3 2 に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 3 9】

H I V - 1 g p - 1 2 0 媒介性結合を阻害するための薬学的組成物の調製のための、請求項 3 2 に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分の使用。

【請求項 4 0】

H I V ウィルス感染または T 細胞への結合を阻害するためのインピトロ方法であって、該方法は、該ウイルスと、請求項 3 2 に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分とを接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 4 1】

H I V - 1 g p - 1 2 0 媒介性結合を阻害するためのインピトロ方法であって、該方法は、H I V - 1 g p - 1 2 0 発現 H I V - 1 ウィルスと、請求項 3 2 に記載のヒト抗体またはその抗原結合部分とを接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 4 2】

1 以上のさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、請求項 3 6 または 3 7 に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記 1 以上のさらなる治療剤は、抗ウイルス剤、免疫調節剤および免疫調節剤および免疫刺激薬からなる群より選択される、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記投与工程は、静脈内経路、皮下経路、筋肉内経路、経口経路、肺吸入経路、経皮経路、または非経口経路を介して行われる、請求項 3 6 または 3 7 に記載の使用。

【請求項 4 5】

HIV-1ワクチンとしての使用のためのHIV-1 gp120の領域を同定するための方法であって、以下の工程：

a) 非ヒト哺乳動物において、ヒトモノクローナル抗体を產生し、そしてgp120に結合しあつHIV-1に対する中和活性を有する該非ヒトモノクローナル抗体を単離する工程；および

b) 該抗体により結合される該gp120上のエピトープを同定する工程、を包含する、方法。

【請求項 4 6】

請求項32に記載のひと抗体またはその抗原結合部分を產生する細胞株。

【請求項 4 7】

ハイブリドーマである、請求項46に記載の細胞株。

【請求項 4 8】

ATCC受託番号PTA-3001により指定されるハイブリドーマにより分泌される、35D10/D2、ATCC受託番号PTA-3006により指定されるハイブリドーマにより分泌される、40H2/C7、ATCC受託番号PTA-3005により指定されるハイブリドーマにより分泌される、43A3/E4、ATCC受託番号PTA-3007により指定されるハイブリドーマにより分泌される、43C7/B9、ATCC受託番号PTA-3002により指定されるハイブリドーマにより分泌される、45D1/B7、ATCC受託番号PTA-3008により指定されるハイブリドーマにより分泌される、46E3/E6、ATCC受託番号PTA-3003により指定されるハイブリドーマにより分泌される、58E1/B3、ATCC受託番号PTA-3004により指定されるハイブリドーマにより分泌される、64B9/A6、ATCC受託番号PTA-4012により指定されるハイブリドーマにより分泌される、8E11/A8、ATCC受託番号PTA-3009により指定されるハイブリドーマにより分泌される、8.27.3、およびATCC受託番号PTA-4007により指定されるハイブリドーマにより分泌される、8.22.2からなる群より選択される抗体を產生する、請求項47に記載のハイブリドーマ。

【請求項 4 9】

HIV-1 gp120に特異的に結合するヒト抗体を発現する、非ヒト哺乳動物。

【請求項 5 0】

1以上のさらなる治療剤をさらに含む、請求項32に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記組成物は、1以上のさらなる治療剤を含み、該治療剤は、抗ウイルス剤、免疫調節剤および免疫調節剤および免疫刺激薬から選択される、請求項50に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

別の実施形態において、HIV-1 gp120タンパク質（例えば、HIV-1_{S F}_{1 6 2} gp120タンパク質）に特異的に結合し、そしてHIV-1中和活性を有する、単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分が提供され、この抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 gp120（例えば、HIV-1_{S F}_{1 6 2} gp120）のV1/V2ドメイン上のエピトープ（好ましくは、線状エピトープ）を認識し、このエピトープは、V2ドメイン中の配列の存在に依存する。より好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 gp120（例えば、HIV-1_{S F}_{1 6 2} gp120）のV2ドメイン上のエピトープ（好ましくは、線状エピトープ）を認識する。別の好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体または

その抗原結合部分は、HIV-1中和活性を有する。より好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1_{SF162}中和活性を有する。別の好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 gp120（例えば、HIV-1_{SF162} gp120）のV2ドメイン上の線状エピトープを認識し、そしてその抗体または抗原結合部分は、HIV-1_{SF162}中和活性を有する。好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、少なくとも3つのR5クレードB HIV-1 gp120タンパク質に特異的に結合する。好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、配列番号4からなるペプチドに特異的に結合する。別の好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 IIIBまたは関連するクローニング（例えば、HXB2、HXB2dおよびBH10）のgp120に特異的に結合しない。より好ましい実施形態において、この段落に記載されるヒト抗体またはその抗原結合部分は、ヒトモノクローナル抗体である。さらにより好ましい実施形態において、このヒトMabは、Mab8.22.2（ATCC登録番号PTA-4007によって指定されるハイブリドーマによって分泌される）。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0085】

本発明の別の実施形態において、HIV-1 gp120のV3領域上のエピトープに特異的に結合する、単離されたヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が提供され、好ましくは、この抗体は、HIV-1_{SF162} gp120のV3領域中のエピトープに結合し、そしてこの抗体は、配列番号9（HIV-1 MN株のgp120のV3アミノ酸1～20）からなるペプチドに特異的に結合しない。より好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1 gp120タンパク質（例えば、HIV-1_{SF162} gp120タンパク質）に特異的に結合する。より好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1_{SF162} gp120のV3領域上のエピトープ（線状またはコンフォメーション）に結合する。別の好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1中和活性を有する。より好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、HIV-1_{SF162}中和活性を有する。さらにより好ましい実施形態において、この段落に記載される抗体またはその抗原結合部分は、ヒトモノクローナル抗体8.27.3（ATCC登録番号PTA-3009によって指定されるハイブリドーマによって分泌される）またはMab8E11/A8（ATCC登録番号PTA-4012によって指定されるハイブリドーマによって分泌される）である。実施例1に示されるように、Mab8.27.3およびmab8E11/A8は、MN V3 1-20（配列番号9）に特異的に結合しない。図9に示されるように、Mab8.27.3は、約0.11μg/mlのSF162 HIV-1ウイルス中和活性を有することが示され、Mab8E11/A8は、約2.6μg/mlのSF162 HIV-1ウイルス中和活性を有することが示された。図2および実施例1に示されるように、Mab694および447-52D（米国特許第5,914,109号に記載される）（これらは、比較目的で本明細書中に含まれる）は、MN V3 1-20（配列番号9）に特異的に結合した。対照的に、ヒトモノクローナル抗体8.27.3および8E11/A8（上記の手順によって作製される（実施例1もまた参照のこと））は、MN V3 1-20（配列番号9）にも、MN V3 21-40（配列番号11）にも特異的に結合しなかったが、MN V3ループの全33アミノ酸（TRPNYNKRKRIGHIGPGRAFYTTKNIIGTIRQAH）（配列番号7）を含む、より長いペプチドに結合した。Mab8.27.3は、MN V3 11-30（配

列番号 10) に結合しなかったが、 M a b 8 E 1 1 / A 8 は、 M N V 3 1 1 - 3 0 (配列番号 10) に結合した。

【手続補正 4 】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 0 9】

以下に示されるような抗体を発現する以下のハイブリドーマ（これは、マウスハイブリドーマである）：

細胞株 8 . 2 2 . 2 (M a b 8 . 2 2 . 2) : ATCC 受託番号 P T A - 4 0 0 7 は、 2 0 0 2 年 1 月 2 4 日に、 American Type Culture Collection (「 ATCC 」) , 1 0 8 0 1 University Boulevard , Manassas , VA 2 0 1 1 0 - 2 2 0 9 , U S A に寄託され、そして上に示された ATCC 受託番号を与えられた。

【手続補正 5 】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 0】

以下に示されるような抗体を発現する以下のハイブリドーマ（これは、マウスハイブリドーマである）：

細胞株 8 E 1 1 / A 8 (M a b 8 E 1 1 / A 8) : ATCC 受託番号 P T A - 4 0 1 2 は、 2 0 0 2 年 1 月 2 5 日に、 American Type Culture Collection (「 ATCC 」) , 1 0 8 0 1 University Boulevard , Manassas , VA 2 0 1 1 0 - 2 2 0 9 , U S A に寄託され、そして上に示された ATCC 受託番号を与えられた。