

【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21年11月26日(2009.11.26)

【公表番号】特表2009-536522(P2009-536522A)

【公表日】平成21年10月15日(2009.10.15)

【年通号数】公開・登録公報2009-041

【出願番号】特願2009-509467(P2009-509467)

【国際特許分類】

|         |        |           |
|---------|--------|-----------|
| C 1 2 N | 15/09  | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/28  | (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) |
| C 1 2 P | 21/08  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 35/12  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 48/00  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/06  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/04   | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/15  | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/50  | (2006.01) |

【F I】

|         |        |         |
|---------|--------|---------|
| C 1 2 N | 15/00  | Z N A A |
| C 0 7 K | 16/28  |         |
| 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 P | 21/08  |         |
| A 6 1 K | 35/12  |         |
| A 6 1 K | 48/00  |         |
| A 6 1 K | 39/395 | N       |
| A 6 1 K | 39/395 | U       |
| A 6 1 P | 37/00  |         |
| A 6 1 P | 37/06  |         |
| A 6 1 P | 35/00  |         |
| A 6 1 P | 29/00  | 1 0 1   |
| A 6 1 P | 19/02  |         |
| A 6 1 P | 37/02  |         |
| A 6 1 P | 25/00  |         |
| A 6 1 P | 1/04   |         |
| G 0 1 N | 33/15  | Z       |

G 0 1 N 33/50

Z

## 【手続補正書】

【提出日】平成21年9月3日(2009.9.3)

## 【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】

アミノ酸配列

1 11 21 31

| | | |

GFSX<sub>1</sub>S RYSVY WX<sub>2</sub>RQP PGKGX<sub>3</sub> EWX<sub>4</sub>GM MWGGG STDYS

41 51 61

| | |

TSLKS RLTIS KDTSK SQVX<sub>5</sub>L KMNSL RTDDT AMYYC

71

|

VRTDG DY

を含むポリペプチドであって、

X<sub>1</sub>がG, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R又はHであり、X<sub>2</sub>がG, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R又はHであり、X<sub>3</sub>がG, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R又はHであり、X<sub>4</sub>がG, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R又はHであり、及びX<sub>5</sub>がG, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R又はHである、

上記ポリペプチド。

## 【請求項2】

アミノ酸配列

|   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| 1 | 11 | 21 | 31 |
|   |    |    |    |

QVKLQ ESGPG LVKPS ETLSI TCTVS GFSX<sub>1</sub>S RYSVY WX<sub>2</sub>RQP

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 41 | 51 | 61 | 71 |
|    |    |    |    |

PGKGX<sub>3</sub> EWX<sub>4</sub>GM MWGGG STDYS TSLKS RLTIS KDTSK

|    |    |     |     |
|----|----|-----|-----|
| 81 | 91 | 101 | 111 |
|    |    |     |     |

SQVX<sub>5</sub>L KMNSL RTDDT AMYYC VRTDG DYWGQ GTTVT VSS

を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

X<sub>1</sub> が G, A, V, L, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R 又は H である、

請求項 1 又は 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

X<sub>1</sub> が G, A, V, L, P, F 又は M であり、

X<sub>2</sub> が G, A, V, L, I, P, F 又は M であり、

X<sub>3</sub> が G, A, V, L, I, P, F 又は M であり、

X<sub>4</sub> が G, A, V, L, I, P, F 又は M であり、及び

X<sub>5</sub> が G, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T 又は Y である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

X<sub>1</sub> が G, A, V, L 又は M であり、

X<sub>2</sub> が G, A, V, L, I 又は M であり、

X<sub>3</sub> が G, A, V, L, I, P, F 又は M であり、

X<sub>4</sub> が G, A, V, L, I 又は M であり、及び

X<sub>5</sub> が P, F, W, N, Q, S, T 又は Y である、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

$X_1$  が L であり、  
 $X_2$  が I であり、  
 $X_3$  が P であり、  
 $X_4$  が M であり、又は  $X_5$  が S である。

請求項 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

$X_1$  が I であり且つ  $X_2$  が V である、  
 $X_1$  が L であり且つ  $X_2$  が I である、  
 $X_1$  が V であり且つ  $X_2$  が V である、  
 $X_1$  が L であり且つ  $X_2$  が L である、又は  
 $X_1$  が L であり且つ  $X_2$  が V である、

請求項 1 又は 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

$X_3$  が P であり、  
 $X_4$  が M であり、且つ、  
 $X_5$  が F であり又は  $X_5$  が S である、

請求項 7 に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

$X_1$  が L であり、 $X_2$  が V であり、 $X_3$  が L であり、 $X_4$  が L であり且つ  $X_5$  が F である  
、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

アミノ酸配列

|   |    |
|---|----|
| 1   | 11 |
|   |    |
| GFSX <sub>1</sub> S RYSVY WX <sub>2</sub> R |    |

を含むポリペプチドであって、

$X_1$  が L であり且つ  $X_2$  が I である、又は  $X_1$  が I であり且つ  $X_2$  が V である  
上記ポリペプチド。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを含む結合性物体。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを含む抗体。

【請求項 13】

ヒト抗体の定常領域を含む、請求項 1 2 に記載の抗体。

【請求項 14】

該定常領域が、補体活性化に乏しい、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の抗体。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド、及び / 又は請求項 1 1 に記載の結合性物体、及び / 又は請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードする核酸。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド、請求項 1 1 に記載の結合性物体、及び / 又は請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体、及び / 又は請求項 1 5 に記載の核酸を含む細胞。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを含む、拮抗性抗ヒト C D 4 0 モノクローナル抗体。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の、脱免疫化された拮抗性抗ヒト C D 4 0 モノクローナル抗体。

【請求項 1 9】

アミノ酸配列

|   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| 1   | 11 | 21 | 31 |
|   |    |    |    |
| X <sub>6</sub> LGX <sub>7</sub> X <sub>8</sub> ASISC RSSQS LX <sub>9</sub> NSN GNTYL HWYQLQ RPGQS |    |    |    |
| 41  | 51 | 61 | 71 |
|   |    |    |    |
| PRLLI YKVSN RFSGV PDRFS GSGSG TDFTL KISRV EAEDX <sub>10</sub>                                     |    |    |    |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 81                              | 91 |
|                                 |    |
| GVYX <sub>11</sub> C SQSTH VPWT |    |

を含む、請求項 1 7 又は請求項 1 8 に記載の拮抗性抗ヒト C D 4 0 モノクローナル抗体であって、

X<sub>6</sub> が N, Q, S, T, Y, W 又は C であり、

X<sub>7</sub> が D, E, N, Q, S, T, Y, W 又は C であり、

X<sub>8</sub> が N, Q, S, T, Y, G, A, V, L, I, P, F, M, W 又は C であり、

X<sub>9</sub> が G, A, V, L, I, P, F 又は M であり、

X<sub>10</sub> が G, A, V, L, I, P, F 又は M であり、及び、

X<sub>11</sub> が N, Q, S, T, Y, G, A, V, L, I, P, F, M, W 又は C である

上記拮抗性抗ヒト C D 4 0 モノクローナル抗体。

【請求項 2 0】

アミノ酸配列

|   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| 1 | 11 | 21 | 31 |
|   |    |    |    |

ELQLT QSPLS LPVX<sub>6</sub>L GX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>AS ISCRS SQSLX<sub>9</sub> NSNGN TYLHW

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 41 | 51 | 61 | 71 |
|    |    |    |    |

YLQRP GQSPR LLIYK VSNRF SGVPD RFSGS GSGTD FTLKI

|    |    |     |     |
|----|----|-----|-----|
| 81 | 91 | 101 | 111 |
|    |    |     |     |

SRVEA EDX<sub>10</sub>GV YX<sub>11</sub>CSQ STHVP WTFGG GTKLE IKR

を含む、請求項 1 9 に記載の拮抗性抗ヒト C D 4 0 モノクローナル抗体。

【請求項 2 1】

X<sub>6</sub> が T 又は S であり、X<sub>7</sub> が D 又は Q であり、X<sub>8</sub> が Q 又は P であり、X<sub>9</sub> が V 又は A であり、X<sub>10</sub> が V 又は L であり、且つ X<sub>11</sub> が F 又は Y である、請求項 1 9 又は請求項 2 0 に記載の抗体。

【請求項 2 2】

X<sub>6</sub> が T であり、X<sub>7</sub> が Q であり、X<sub>8</sub> が P であり、X<sub>9</sub> が A であり、X<sub>10</sub> が V であり、且つ X<sub>11</sub> が Y である、請求項 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 2 3】

請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む細胞。

【請求項 2 4】

該抗体を産生する、請求項 2 3 に記載の細胞。

【請求項 2 5】

ハイブリドーマ細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞、N S 0 細胞又は P E R - C 6 (商標) 細胞である、請求項 1 6 、 2 3 又は請求項 2 4 に記載の細胞。

【請求項 2 6】

請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の細胞を含む細胞培養物。

【請求項 2 7】

抗体を生産する方法であって、請求項 1 6 、 2 3 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の細胞を培養すること及び該培養物からの該抗体を回収することを含む上記方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の方法により得られる抗体。

【請求項 2 9】

精製された、請求項 2 8 に記載の抗体。

【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド、請求項 1 1 に記載の結合性物体、請求項 1 2 ~ 1 4 、 1 7 ~ 2 2 、 2 8 又は 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体、請求項 1 5 に記載の核酸、及び / 又は請求項 1 6 、 2 3 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の細胞を含む医薬組成物。

【請求項 3 1】

自己免疫疾患及び / 若しくは炎症性疾患の症状を改善する為の、並びに / 又は移植片拒絶を減少する為の、並びに / 又は C D 4 0 陽性癌の処置の為の医薬組成物であって、請求項

1～10のいずれか1項に記載のポリペプチド、請求項11に記載の結合性物体、請求項12～14、17～22、28又は29のいずれか1項に記載の抗体、請求項15に記載の核酸、及び/又は請求項16、23～25のいずれか1項に記載の細胞を含む上記医薬組成物。

【請求項32】

該自己免疫疾患及び/又は炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、水疱性類天疱瘡及びアトピー性皮膚炎の群から選ばれる、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

該自己免疫疾患及び/又は炎症性疾患が、炎症性腸疾患を含む、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項34】

該炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎(UC)又はクローン病(CD)を含む、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

抗ヒトCD40アンタゴニスト抗体を選択する方法であつて、  
原型の抗ヒトCD40アンタゴニスト抗体を産生する第1の細胞株を作ること及び該第1の細胞株により産生される原型の抗体の量を決定することを含み、  
該原型の抗体は重鎖可変ドメインアミノ酸配列

|   |    |     |     |
|---|----|-----|-----|
| 1   | 11 | 21  | 31  |
|   |    |     |     |
| QVKLQ ESGPG LVKPS ETLSI TCTVS GFSX <sub>1</sub> S RYSVY WX <sub>2</sub> RQP |    |     |     |
| 41  | 51 | 61  | 71  |
|   |    |     |     |
| PGKGP EWMGM MWGGG STDYS TSLKS RLTIS KDTSK                                   |    |     |     |
| 81  | 91 | 101 | 111 |
|   |    |     |     |
| SQVSL KMNSL RTDDT AMYYC VRTDG DYWGQ GTTVT VSS                               |    |     |     |

を含み、

ここでX<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>=I且つX<sub>2</sub>=V；X<sub>1</sub>=L且つX<sub>2</sub>=I；X<sub>1</sub>=V且つX<sub>2</sub>=V；X<sub>1</sub>=L且つX<sub>2</sub>=L；又はX<sub>1</sub>=L且つX<sub>2</sub>=Vから成る群から対で選ばれる、  
該方法がさらに、

該原型の抗体の変異体を産生する少なくとも1のさらなる細胞株を作ること、  
ここで該変異体抗体が、該原型の抗体と比較されたときに、約1～5アミノ酸の挿入、欠失、逆位及び/又は置換を含む改変された原型の抗体であり、  
ここで該改変はX<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>により同定される位置でのアミノ酸の改変から成ることは無い、  
及び

該少なくとも1のさらなる細胞株により産生される変異体抗体の量を決定すること、  
を含み、

該方法がさらに、

原型の抗体の量の少なくとも50%である量で産生された変異体抗体を選択することを含

む、

上記方法。

【請求項 3 6】

該原型の抗体が軽鎖アミノ酸配列

|   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| 1 | 11 | 21 | 31 |
|   |    |    |    |

ELQLT QSPLS LPV T L G Q P AS ISCRS SQSL A NSNGN TYLHW

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 41 | 51 | 61 | 71 |
|    |    |    |    |

YLQRP GQSPR LLIYK VSNRF SGVPD RFSGS GSGTD FTLKI

|    |    |     |     |
|----|----|-----|-----|
| 81 | 91 | 101 | 111 |
|    |    |     |     |

SRVEA ED V GV Y Y CSQ STHVP WTFGG GTKLE IKR

を含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

該約 1 ~ 5 のアミノ酸の挿入、欠失、逆位及び / 又は置換が、該原型の抗体中の対応する鎖のアミノ酸配列と比較したときに、該重鎖アミノ酸配列又は該軽鎖アミノ酸配列の中にある、請求項 3 5 又は 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

該約 1 ~ 5 のアミノ酸の挿入、欠失、逆位及び / 又は置換が、該原型の抗体の該重鎖配列と比較したときに、該重鎖アミノ酸配列中にある、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

該選択された抗体を產生する抗体產生細胞株を作ることをさらに含む、請求項 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

該選択された抗体を集めることをさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

請求項 4 0 に記載の方法により得られる、抗ヒト C D 4 0 アンタゴニスト抗体。

【請求項 4 2】

X<sub>3</sub> が P であり、

X<sub>4</sub> が M であり、且つ、

X<sub>5</sub> が S である、

請求項 7 に記載のポリペプチド。

【請求項 4 3】

ヒト抗体の I g G 定常領域を含む、請求項 1 2 に記載の抗体。

【請求項 4 4】

ヒト I g G <sub>4</sub> 定常領域又は変異したヒト I g G <sub>1</sub> 定常領域が、補体活性化に乏しい、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の抗体。