

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-508176(P2005-508176A)

【公表日】平成17年3月31日(2005.3.31)

【年通号数】公開・登録公報2005-013

【出願番号】特願2003-542215(P2003-542215)

【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 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (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 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/06 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (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 31/7088

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 13/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 5/00 A

C 1 2 N 5/00 B  
C 1 2 N 5/00 E  
C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月13日(2004.7.13)

【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】

抗体またはその抗原結合部分が以下を含む、ヒトCD40に特異的に結合して活性化する、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分：

a) 重鎖可変ドメイン由来の重鎖CDR1、重鎖CDR2、および重鎖CDR3のアミノ酸配列を含む重鎖であって；

重鎖CDR1および重鎖CDR2のアミノ酸配列が、それぞれ重鎖可変ドメインのCDR1およびCDR2から独立に選択され、該重鎖可変ドメインの配列が、生殖系列VH3-30+、4-59、1-02、4.35、または3-30.3の遺伝子にコードされたアミノ酸配列と比較して18アミノ酸の変化しか含まず；

重鎖CDR3のアミノ酸配列が、重鎖可変ドメインのCDR3に由来し、該重鎖可変ドメインが；

i)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1,

23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、92、96、および98からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、91、95、および97からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた重鎖可変ドメイン；

からなる群より選択され、

ここで重鎖CDR3のアミノ酸配列が、最大2つの保存的なアミノ酸の置換、および/または2つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を有する場合がある重鎖；または

b) 軽鎖可変ドメインに由来する軽鎖CDR1、軽鎖CDR2、および軽鎖CDR3のアミノ酸配列を含む軽鎖であって、

軽鎖CDR1および軽鎖CDR3のアミノ酸配列が、軽鎖可変ドメインのCDR1およびCDR3からそれぞれ独立に選択され、該軽鎖可変ドメインが、生殖系列VL A3/A19、L5、またはA27の遺伝子にコードされたアミノ酸配列と比較して10個のアミノ酸変化しかを含まず；かつ

軽鎖CDR2のアミノ酸配列が軽鎖可変ドメインに由来し、軽鎖可変ドメインが；

i)

3.1.1, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3,

15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.29.1

および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、94および100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、93および99からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた軽鎖可変ドメイン；

からなる群より選択され、

ここで軽鎖CDR2のアミノ酸配列が、最大2つの保存的なアミノ酸の置換、および/または2つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を含む場合がある軽鎖。

【請求項2】

請求項1記載の抗体またはその抗原結合部分であって、

(a) 重鎖CDR1および重鎖CDR2のアミノ酸配列がそれぞれ生殖系列V<sub>H</sub> 3-30+、4-59、1-02、4.35、または3-30.3の遺伝子にコードされたアミノ酸配列に由来する、最大4つの保存的なアミノ酸の置換、および最大2つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を有するか；または

(b) 軽鎖CDR1および軽鎖CDR3のアミノ酸配列がそれぞれ、生殖系列V A3/A19、L5、またはA27の遺伝子に由来する、最大3つの保存的なアミノ酸の置換、および最大2つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を有する、

抗体またはその抗原結合部分。

【請求項3】

請求項1記載の抗体または抗原結合部分であって、

(a) 重鎖CDR1および重鎖CDR2のアミノ酸配列がそれぞれ、重鎖可変ドメインのCDR1およびCDR2から独立に選択され、重鎖可変ドメインが以下からなる群より選択されるか：

i)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1,

23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、92、96、および98からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、91、95、および97からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた重鎖可変ドメイン；

ここで、重鎖CDR1および重鎖CDR2のアミノ酸配列がそれぞれ、最大2つの保存的なアミノ酸の置換、および/または最大2つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を含む場合がある；または

(b) 軽鎖CDR1および軽鎖CDR3のアミノ酸配列がそれぞれ、軽鎖可変ドメインに由来するCDR1およびCDR3から独立に選択され、該軽鎖可変ドメインが、以下からなる群より選択され：

i)

3.1.1, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3,

15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.29.1

および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、94、および100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、93、および99からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた軽鎖可変ドメイン；

ここで、軽鎖CDR1および軽鎖CDR3のアミノ酸配列がそれぞれ、最大2つの保存的なアミノ

酸の置換、および/または最大2つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を含む場合がある、

抗体または抗原結合部分。

【請求項4】

請求項3記載の抗体または抗原結合部分であって、

(a) 重鎖CDR1、重鎖CDR2、および重鎖CDR3のアミノ酸配列がそれぞれ、重鎖可変ドメインから独立に選択され、該重鎖可変ドメインが以下からなる群より選択されるか：

i)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1,

23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、92、96、および98からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、91、95、および97からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた重鎖可変ドメイン；または  
(b) 軽鎖CDR1および軽鎖CDR3のアミノ酸配列がそれぞれ、軽鎖可変ドメインに由来するCDR1およびCDR3から独立に選択され、該軽鎖可変ドメインが以下からなる群より選択される、抗体または抗原結合部分：

i)

3.1.1, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3,

15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.29.1

および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、94、および100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、93、および99からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた軽鎖可変ドメイン。

【請求項5】

請求項1記載の抗体または抗原結合部分であって、

(a) 重鎖が、以下からなる群より選択される重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を含むか：

i)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1,

23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、92、96、および98からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、91、95、および97からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた重鎖可変ドメイン；

ここで、重鎖可変ドメインのアミノ酸配列が、最大6つの保存的なアミノ酸の置換、および/または最大4つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を含む場合がある；または

(b) 軽鎖が、以下からなる群より選択される軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を含み：  
i)

3.1.1, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3,

15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.29.1

および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、94、および100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、93、および99からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた軽鎖可変ドメイン；

ここで、軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列が、最大6つの保存的なアミノ酸の置換、および/または最大4つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を含む場合がある、抗体または抗原結合部分。

【請求項6】

請求項5記載の抗体または抗原結合部分であって、

(a) 重鎖が、以下からなる群より選択される重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を含むか：

i)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1,

23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、92、96、および98からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：1、9、17、25、33、41、49、57、65、73、81、89、91、95、および97からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた重鎖可変ドメイン；または

(b) 軽鎖が、以下からなる群より選択される軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を含む、抗体または抗原結合部分：

i)

3.1.1, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3,

15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.29.1

および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖可変ドメイン；

ii) 配列番号：4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、94、および100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；ならびに

iii) 配列番号：3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、93、および99からなる群より選択されるヌクレオチド配列にコードされた軽鎖可変ドメイン。

【請求項7】

請求項1記載の抗体または抗原結合部分であって、

(a) 重鎖が、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むか：

i) シグナル配列を含まないアミノ酸配列であって、

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-

V88A-V97A, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1,

23.25.1, 23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖 アミノ酸配列 ;

ii) 配列番号 : 6、14、22、30、38、46、54、62、70、78、および86からなる群より選択される アミノ酸配列、もしくはシグナル配列を欠く 該アミノ酸配列 ; ならびに

iii) 配列番号 : 5、13、21、29、37、45、53、61、69、77、および85からなる群より選択される ヌクレオチド配列にコードされたアミノ酸配列、もしくはシグナル配列を欠く 該コードされたアミノ酸配列 ;

ここで、アミノ酸配列が、最大6つの保存的なアミノ酸の置換、および/または最大4つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を含む場合がある ; または

(b) 軽鎖が、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列を含み :

i)

3.1.1, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2,

10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A,

23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖 アミノ酸配列 ;

ii) 配列番号 : 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、および102からなる群より選択される アミノ酸配列 ; ならびに

iii) 配列番号 : 7、15、23、31、39、47、55、63、71、79、87、および101からなる群より選択される ヌクレオチド配列にコードされたアミノ酸配列 であって ;

ここで、アミノ酸配列が、最大6つの保存的なアミノ酸の置換、および/または最大4つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を、軽鎖の各CDR領域に含む場合がある、抗体または抗原結合部分。

#### 【請求項 8】

請求項7記載の抗体または抗原結合部分であって、

(a) 重鎖が、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むか :

i)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-

V88A-V97A, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1,

23.25.1, 23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖 アミノ酸配列 ;

ii) 配列番号 : 6、14、22、30、38、46、54、62、70、78、86、90、92、96、および98からなる群より選択される アミノ酸配列、もしくは存在する場合はシグナル配列のない 該アミノ酸配列 ; ならびに

iii) 配列番号 : 5、13、21、29、37、45、53、61、69、77、85、89、91、95、および97からなる群より選択される ヌクレオチド配列にコードされた重鎖アミノ酸配列、もしくは存在する場合はシグナル配列のない 該コードされたアミノ酸配列 ; または

(b) 軽鎖が、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、抗体または抗原結合部分 :

i)

3.1.1, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2,

10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A,

23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖 アミノ酸配列 ;

ii) 配列番号 : 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、および102からなる群より選択される アミノ酸配列、もしくは 存在する場合はシグナル配列のない該アミノ酸配列 ; ならびに

iii) 配列番号 : 7、15、23、31、39、47、55、63、71、79、87、および101からなる群より選択される ヌクレオチド配列にコードされたアミノ酸配列、もしくは 存在する場合はシグナル配列のない該コードされたアミノ酸配列。

【請求項 9】

抗体または抗原結合部分が、(a)の重鎖および(b)の軽鎖を含む、請求項1~8のいずれか一項記載の抗体または抗原結合部分。

【請求項 10】

請求項1記載の抗体または抗原結合部分であって、抗体または抗原結合部分が重鎖および軽鎖を含み、重鎖および軽鎖のアミノ酸配列が以下からなる群より選択され :

- a) 3.1.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- b) 7.1.2の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- c) 10.8.3の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列 ;
- d) 15.1.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- e) 21.4.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- f) 21.2.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- g) 22.2.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- h) 22.1.1H-C109Aの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- i) 23.5.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- j) 23.25.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- k) 23.28.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- l) 23.28.1L-C92Aの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- m) 23.28.1H-D16Eの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- n) 23.29.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- o) 24.2.1の重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- p) 3.1.1H-A78Tの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- q) 3.1.1H-A78T-V88A-V97Aの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- r) 3.1.1L-L4M-L83Vの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;
- s) 3.1.1H-A78T-V88A-V97A/3.1.1L-L4M-L83Vの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ; ならびに
- t) 23.29.1L-R174Kの重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列 ;

ここで、重鎖および軽鎖のアミノ酸配列がそれぞれ、最大6つの保守的なアミノ酸の置換、および/または最大4つの非保守的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を有する場合がある、抗体または抗原結合部分。

【請求項 11】

請求項1記載の抗体または抗原結合部分であって、抗体が重鎖および軽鎖を含み、該重鎖の重鎖可変ドメインおよび該軽鎖の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列が、以下からなる群より選択され :

- a) 配列番号 : 2のアミノ酸配列および配列番号 : 4のアミノ酸配列 ;
- b) 配列番号 : 2のアミノ酸配列および配列番号 : 94のアミノ酸配列 ;
- c) 配列番号 : 90のアミノ酸配列および配列番号 : 4のアミノ酸配列 ;
- d) 配列番号 : 90のアミノ酸配列および配列番号 : 94のアミノ酸配列 ;

- e) 配列番号：92のアミノ酸配列および配列番号：4のアミノ酸配列；  
 f) 配列番号：92のアミノ酸配列および配列番号：94のアミノ酸配列；  
 g) 配列番号：10のアミノ酸配列および配列番号：12のアミノ酸配列；  
 h) 配列番号：18のアミノ酸配列および配列番号：20のアミノ酸配列；  
 i) 配列番号：26のアミノ酸配列および配列番号：28のアミノ酸配列；  
 j) 配列番号：34のアミノ酸配列および配列番号：36のアミノ酸配列；  
 k) 配列番号：42のアミノ酸配列および配列番号：44のアミノ酸配列；  
 l) 配列番号：50のアミノ酸配列および配列番号：52のアミノ酸配列；  
 m) 配列番号：96のアミノ酸配列および配列番号：52のアミノ酸配列；  
 n) 配列番号：58のアミノ酸配列および配列番号：60のアミノ酸配列；  
 o) 配列番号：66のアミノ酸配列および配列番号：68のアミノ酸配列；  
 p) 配列番号：66のアミノ酸配列および配列番号：100のアミノ酸配列；  
 q) 配列番号：98のアミノ酸配列および配列番号：68のアミノ酸配列；  
 r) 配列番号：98のアミノ酸配列および配列番号：100のアミノ酸配列；  
 s) 配列番号：74のアミノ酸配列および配列番号：76のアミノ酸配列；ならびに  
 t) 配列番号：82のアミノ酸配列および配列番号：84のアミノ酸配列；

ここで、重鎖および軽鎖のアミノ酸配列はそれぞれ、最大6つの保存的なアミノ酸の置換、および/または最大4つの非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、または置換を有する場合がある、抗体または抗原結合部分。

【請求項 12】

抗体またはその抗原結合部分が、任意の保存的なアミノ酸の置換、または非保存的なアミノ酸の挿入、欠失、もしくは置換をもたない、請求項10または11のいずれか一項記載の抗体または抗原結合部分。

【請求項 13】

3.1.1, 3.1.1H-

A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A, 3.1.1L-L4M-L83V, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A/3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E, 23.28.1L-C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される、請求項1記載の抗体または抗原結合部分。

【請求項 14】

抗体または抗原結合部分が、以下からなる群より選択される少なくとも1つの特性を有する、請求項1～13のいずれか一項記載の抗体または抗原結合部分：

- a) マウス、ラット、イヌ、および/またはウサギのB細胞に結合しない；  
 b) ヒト、カニクイザル、および/またはアカゲザルのB細胞に結合する；  
 c) 核因子- Bの受容体活性化因子 (RANK)、4-1BB (CD137)、腫瘍壊死因子受容体-1 (TNFR-1)、および腫瘍壊死因子受容体-2 (TNFR-2) に対する選択性と比較して、少なくとも100倍大きなCD40に対する選択性を有する；  
 d)  $4 \times 10^{-10}$  Mまたはそれ未満の $K_D$ でCD40に結合する；  
 e) CD40に対して $2 \times 10^{-4}$ またはそれ未満の $K_{off}$ である解離速度を有する；  
 f) 腫瘍の成長をインビボで、ヒトT細胞および/またはヒト樹状細胞の存在下で阻害する；  
 g) CD40陽性腫瘍の成長を、ヒト免疫細胞の非存在下で阻害する；  
 h) ヒトB細胞の表面上のICAM、MHC-II、B7-2、CD71、CD23、および/またはCD71の発現を高める；  
 i) ヒト樹状細胞によるIL-12p40、IL-12p70、および/またはIL-8の分泌を高める；  
 j) ヒト樹状細胞の表面上のICAM、MHC-II、B7-2、および/またはCD83の発現を高める；



- k) 同種刺激中に、ヒトT細胞によるインターフェロン- $\gamma$ の発現を高める；  
 l) ヒトCD40Lの存在下でヒトCD40に結合する；  
 m) CD40の細胞外ドメインのドメイン1またはドメイン2に含まれる、ヒトCD40のエピトープに結合する；ならびに  
 n) CD40の細胞外ドメインのドメイン2またはドメイン3に含まれる、ヒトCD40のエピトープに結合する。

【請求項 15】

抗体またはその抗原結合部分が、以下からなる群より選択される少なくとも1つの特性を有する、ヒトCD40に特異的に結合して活性化する、ヒト化されたキメラのまたはヒトのモノクローナル抗体またはその抗原結合部分：

a) CD40に対する結合をめぐって、

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-

V88A-V97A, 3.1.1L-L4M, L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1,

22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E,

23.28.1L-C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体と交差競合する；

b)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 3.1.1L-L4M, L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-

C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E, 23.28.1L-

C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体と同じであるCD40のエピトープに結合する；

c)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-

V88A-V97A, 3.1.1L-L4M, L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1,

22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E,

23.28.1L-C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体と実質的に同じ $K_D$ でCD40に結合する；ならびに

d)

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-

A78T-V88A-V97A, 3.1.1L-L4M, L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1,

22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E,

23.28.1L-C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体と実質的に同じ解離速度でCD40に結合する。

【請求項 16】

以下を含む、ヒトCD40に特異的に結合して活性化するモノクローナル抗体：

a) 成熟配列の78位の残基がアラニンからスレオニンに変化し、成熟配列の88位の残基がバリンからアラニンに変化し、成熟配列の97位の残基がバリンからアラニンに変化している、シグナル配列を持たない配列番号：6記載のアミノ酸配列、および

b) 成熟配列の4位の残基がロイシンからメチオニンに変化し、成熟配列の83位の残基がロイシンからバリンに変化している、シグナル配列を持たない配列番号：8記載のアミノ酸配列。

## 【請求項 17】

以下を含む、ヒトCD40に特異的に結合して活性化するモノクローナル抗体：

- a) シグナル配列を持たない、配列番号：46記載のアミノ酸配列、および
- b) シグナル配列を持たない、配列番号：48記載のアミノ酸配列。

## 【請求項 18】

ヒトCD40に特異的に結合して活性化する、モノクローナル抗体であって、重鎖および軽鎖を含み、重鎖および軽鎖のアミノ酸配列が以下からなる群より選択される抗体：

- a) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：6のアミノ酸配列および配列番号：8のアミノ酸配列；
- b) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：14のアミノ酸配列および配列番号：16のアミノ酸配列；
- c) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：22のアミノ酸配列および配列番号：24のアミノ酸配列；
- d) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：30のアミノ酸配列および配列番号：32のアミノ酸配列；
- e) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：38のアミノ酸配列および配列番号：40のアミノ酸配列。
- f) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：46のアミノ酸配列および配列番号：48のアミノ酸配列。
- g) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：54のアミノ酸配列および配列番号：56のアミノ酸配列。
- h) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：62のアミノ酸配列および配列番号：64のアミノ酸配列。
- i) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：70のアミノ酸配列および配列番号：72のアミノ酸配列。
- j) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：78のアミノ酸配列および配列番号：80のアミノ酸配列。
- k) 両アミノ酸配列ともシグナル配列を持たない、配列番号：86のアミノ酸配列および配列番号：88のアミノ酸配列。

## 【請求項 19】

抗体は重鎖および軽鎖を含み、該重鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列ならびに該軽鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列は以下からなる群より選択される、請求項1記載の抗体または抗原結合部分：

- a) 配列番号：2のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：4のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- b) 配列番号：2のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：94のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- c) 配列番号：90のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：4のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- d) 配列番号：90のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：94のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- e) 配列番号：92のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：4のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- f) 配列番号：92のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：94のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- g) 配列番号：10のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：12のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- h) 配列番号：18のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：20のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；
- i) 配列番号：26のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：28のCDR1

、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

j) 配列番号：34のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：36のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

k) 配列番号：42のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：44のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

l) 配列番号：50のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：52のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

m) 配列番号：96のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：52のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

n) 配列番号：58のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：60のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

o) 配列番号：66のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：68のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

p) 配列番号：66のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：100のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

q) 配列番号：98のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：68のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

r) 配列番号：98のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：100のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

s) 配列番号：74のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：78のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；ならびに

t) 配列番号：82のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列、および配列番号：84のCDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列；

**【請求項 2 0】**

a) 免疫グロブリンG (IgG)、IgM、IgE、IgA、もしくはIgD分子であるか、もしくはこれらに由来する分子であるか；または

b) Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、F<sub>v</sub>断片、単鎖抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、もしくは二重特異性抗体である、

請求項1～19のいずれか一項記載の抗体または抗原結合部分。

**【請求項 2 1】**

薬剤を製造するための、請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体もしくは抗原結合部分、または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体の使用。

**【請求項 2 2】**

処置を必要とするヒトの癌を治療するための薬剤または処置を必要とするヒトにおける免疫反応を増強させるための薬剤を製造するための、請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体もしくは抗原結合部分、または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体の使用。

**【請求項 2 3】**

ヒトCD40に特異的に結合して活性化する抗体を投与する段階を含む、ヒトにおけるCD40陰性腫瘍を治療する方法。

**【請求項 2 4】**

ヒトにおけるCD40陰性腫瘍を治療するための薬剤を製造するための、ヒトCD40 に特異的に結合して活性化する抗体の使用。

**【請求項 2 5】**

請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体もしくはその抗原結合部分、または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

**【請求項 2 6】**

癌の治療に有効な量の抗体をヒトに投与する段階を含む、ヒトCD40に特異的に結合して活性化する、請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体もしくはその抗原

結合部分、または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体を用いて、処置を必要とするヒトの癌を治療する方法。

【請求項27】

請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体の有効量を患者に投与する段階を含む、抗CD40抗体またはその抗原結合部分を用いて、処置を必要とする患者を治療する方法。

【請求項28】

請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体もしくはその抗原結合部分、または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体の有効量を処置を必要とするヒトに投与する段階を含む、ヒトの免疫応答を増強させる方法。

【請求項29】

請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体もしくは抗原結合部分、または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体、または抗体の重鎖もしくは軽鎖もしくはその抗原結合部分を産生する、単離された細胞株。

【請求項30】

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-

V88A-V97A, 3.1.1L-L4M-L83V, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A/3.1.1L-L4M-L83V

7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1,

23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E, 23.28.1L-C92A, 23.29.1, 23.29.1L-

R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体、または該抗体の一つのアミノ酸配列を有する抗体を産生する、請求項29記載の細胞株。

【請求項31】

請求項1～15、19、もしくは20のいずれか一項記載の抗体もしくは抗原結合部分または請求項16～18のいずれか一項記載の抗体の、重鎖もしくはその抗原結合部分、または軽鎖もしくはその抗原結合部分をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項32】

以下からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項31記載の単離された核酸分子：

a) シグナル配列を持つまたは持たない、

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 3.1.1L-L4M, L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-

C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E, 23.28.1L-

C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の重鎖もしくはその抗原結合部分のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；

b) シグナル配列を持つまたは持たない、

3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-

V97A, 3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-

C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E, 23.28.1L-

C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K および 24.2.1

からなる群より選択される抗体の軽鎖もしくはその抗原結合部分のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；

c)

配列番号 : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14,

16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58,

60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100 および

102

からなる群より選択されるアミノ酸配列、または存在する場合はシグナル配列のない該アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列 ; ならびに

d)

配列番号 : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31,

33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75,

77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99 および 101

からなる群より選択されるヌクレオチド配列、または存在する場合はシグナル配列を持たない該配列。

【請求項 3 3】

核酸分子に機能的に連結された発現制御配列を任意に含む、請求項31または32のいずれか一項記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 3 4】

請求項33記載のベクターまたは請求項31もしくは32のいずれか一項記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項 3 5】

請求項34記載の宿主細胞または請求項29記載の細胞株を、適切な条件で培養し、かつ抗体、もしくは抗原結合部分を回収する段階を含む、抗CD40抗体またはその抗原結合部分を作製する方法。

【請求項 3 6】

請求項31または32のいずれか一項記載の核酸を含み、該核酸を発現する、非ヒトトランスジェニック動物またはトランスジェニック植物。

【請求項 3 7】

請求項36記載の非ヒトトランスジェニック動物またはトランスジェニック植物から抗体を単離する段階を含む、ヒトCD40に特異的に結合して活性化する抗体またはその抗原結合部分を作製する方法。

【請求項 3 8】

以下の段階を含む、処置を必要とする被験者を、ヒトCD40に特異的に結合して活性化する抗体またはその抗原結合部分を用いて治療する方法 :

(a) 請求項1~20のいずれか一項記載の抗体の、重鎖もしくはその抗原結合部分をコードする単離された核酸分子、軽鎖もしくはその抗原結合部分をコードする単離された核酸分子、または軽鎖および重鎖もしくはその抗原結合部分をコードする両方の核酸分子の有効量を投与する段階 ; ならびに

(b) これらの核酸分子を発現させる段階。