

【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 2005-507635 (P2005-507635A)

【公表日】平成 17 年 3 月 24 日 (2005.3.24)

【年通号数】公開・登録公報 2005-012

【出願番号】特願 2002-564963 (P2002-564963)

【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 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/08

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 5/10

C 1 2 Q 1/02

// C 1 2 P 21/08

【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 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 N	5/00	B
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月3日(2005.2.3)

【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】

ヒトCD89に結合し、以下の特徴の少なくとも1つを有する、単離されたヒトモノクローナル抗体であって、

当該抗体において前記特徴が

- (a) 前記抗体はin vivoにおいて補体を活性化しない、
- (b) 前記抗体は受容体のIgA結合部位とは異なる部位でCD89に結合する、
- (c) 前記抗体はIgAのCD89への結合を阻害する、
- (d) 少なくとも約 10^7 M^{-1} のヒトCD89への結合平衡会合定数(Ka)、
- (e) 約 10^{-8} s^{-1} 以下のヒトCD89からの解離定数(Kd)、

または

(f) 前記抗体の重鎖がIgG1重鎖であり、および前記抗体の軽鎖が軽鎖である、という特徴の少なくとも1つを有する、ヒトモノクローナル抗体。

【請求項 2】

単離されたヒトモノクローナル抗体であって、当該抗体においてSEQ ID NO:2および6からなるグループから選択されたアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO:4および8からなるグループから選択されたアミノ酸配列を含む軽鎖、ならびにその保存的な配列修飾を含む、抗体。

【請求項 3】

単離されたヒトモノクローナル抗体であって、当該抗体においてSEQ ID NO:2又は6に少なくとも約90%相同なアミノ酸配列を含む重鎖、およびSEQ ID NO:4又は8に少なくとも約90%相同なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体。

【請求項 4】

CDR1、CDR2、およびCDR3配列を含むヒト重鎖可変領域、およびCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含むヒト軽鎖可変領域であって

(a) ヒト重鎖可変領域CDR3配列は、SEQ ID NO:2のアミノ酸残基99乃至108、SEQ ID NO:6のアミノ酸残基99乃至108、およびその保存的な配列修飾からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含み、

(b) ヒト軽鎖可変領域CDR3配列は、SEQ ID NO:4のアミノ酸残基89乃至97、SEQ ID NO:8のアミノ酸残基90乃至99、およびその保存的な配列修飾からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含み、

ヒト重鎖可変領域およびヒト軽鎖可変領域を含む、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。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の抗体であって、当該抗体において、前記ヒト重鎖可変領域CDR2配列がSEQ ID NO:2のアミノ酸残基50乃至66、SEQ ID NO:6のアミノ酸残基50乃至66、およびその保存的な配列修飾からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含み、前記ヒト軽鎖可変領域CDR2配列がSEQ ID NO:4のアミノ酸残基50乃至56、SEQ ID NO:8のアミノ酸残基51乃至57、およびその保存的な配列修飾からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む、抗体。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の抗体であって、当該抗体において、前記ヒト重鎖可変領域CDR2配列がSEQ ID NO:2のアミノ酸残基30乃至35、SEQ ID NO:6のアミノ酸残基31乃至35、およびその保存的な配列修飾からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含み、前記ヒト軽鎖可変領域CDR2配列がSEQ ID NO:4のアミノ酸残基24乃至34、SEQ ID NO:8のアミノ酸残基24乃至35、およびその保存的な配列修飾からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む、抗体。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体であって、当該抗体において前記抗体がFab断片または1本鎖抗体である、抗体。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体であって、当該抗体が、不死化細胞に融合させたヒト重鎖導入遺伝子およびヒト軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト動物から得たB細胞を含むハイブリドーマによって産生される、抗体。

【請求項 9】

不死化細胞に融合させたヒト重鎖導入遺伝子およびヒト軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト動物から得たB細胞を含むハイブリドーマであって、当該ハイブリドーマが請求項 1 に従ったヒトモノクローナル抗体を検出可能な量産生する、ハイブリドーマ。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の抗体を発現するトランスジェニック非ヒト動物であって、当該トランスジェニック非ヒト動物がヒト重鎖導入遺伝子およびヒト軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを

有する、トランスジェニック非ヒト動物。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の抗体を産生する方法であって、

CD89またはCD89を発現する細胞を有するヒト重鎖導入遺伝子およびヒト軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト動物であって、

前記動物のB細胞によって抗体が産生されるようにトランスジェニック非ヒト動物を免疫化するステップと、

前記動物のB細胞を単離するステップと、

前記抗体を分泌する不死化したハイブリドーマ細胞を形成するために、前記B細胞に骨髓腫細胞を融合させるステップと、

を含む、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載のヒト抗体を含む二重特異性または多重特異性分子、およびCD89以外の標的抗原に結合する部分であって、当該分子および部分において、

(a) 前記抗体が、Fab断片または一本鎖抗体である、

(b) 前記標的抗原が、腫瘍抗原である、

(c) 前記標的抗原に結合する部分が、抗体または腫瘍リガンドである、

(d) 前記二重特異性または多重特異性分子が、融合タンパク質を含む、

(e) 前記二重特異性または多重特異性分子が、化学結合した複合体を含む、

(f) 前記二重特異性または多重特異性分子が、CD89を発現するエフェクター細胞の存在下において、前記標的抗原を発現する細胞の溶解物(ADCC)を含む、

または、

(g) 前記抗原が、癌胎児性抗原(CEA)、ガストリン放出ペプチド受容体抗原(GRP)、ムチン抗原、上皮成長因子受容体(EGF-R)、HER2/neu、HER3、HER4、CD20、CD30、MAGE抗原、SART抗原、MUC1抗原、c-erb-2抗原およびTAG72からなるグループから選択される、

という条件の少なくとも1つに該当する、

二重特異性または多重特異性分子およびCD89以外の標的抗原に結合する部分。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の二重特異性または多重特異性分子であって、当該分子において前記腫瘍リガンドが、上皮成長因子受容体(EGF)、HER2/neu、HER3、HER4、CD20、CD30からなるグループから選択される、二重特異性または多重特異性分子。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の二重特異性または多重特異性分子であって、当該二重特異性または多重特異性分子において前記腫瘍リガンドがEGFである、二重特異性または多重特異性分子。

【請求項 1 5】

分子複合体であって、

(a) 前記抗体が、Fab断片または一本鎖抗体である、

(b) 前記分子複合体が融合タンパク質を含む、

(c) 前記分子複合体が化学結合した複合体を含む、

または

(d) 前記分子が癌胎児性抗原(CEA)、ガストリン放出ペプチド受容体抗原(GRP)、ムチン抗原、上皮成長因子受容体(EGF-R)、HER2/neu、HER3、HER4、CD20、CD30、MAGE抗原、SART抗原、MUC1抗原、c-erb-2抗原およびTAG72からなるグループから選択される、という条件の少なくとも1つに該当する、

分子に結合した、請求項 1 に記載のヒト抗体を含む、分子複合体。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載のヒト抗体および薬学的に許容な担体を含む、組成物。

【請求項 1 7】

請求項 16 に記載の組成物であって、さらに細胞毒性物質を含む、組成物。

【請求項 18】

細胞毒性物質に結合した請求項 1 に記載の抗体を含む、免疫毒素。

【請求項 19】

細胞の成長を阻害する方法であって、当該方法において、前記細胞と、前記細胞の成長を阻害するのに有効な量の請求項 12 に記載の二重特異性抗体を接触させるステップであって、当該ステップにおいて前記二重特異性抗体が前記細胞上の抗原に結合する部分を含む、ステップを含む方法。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の方法であって、当該方法において前記分子が腫瘍抗原、自己抗原、および微生物からなるグループから選択される、方法。

【請求項 21】

IgA免疫複合体の沈着によって特徴づけられる疾患を治療する、または予防する方法であって、当該方法において、前記疾患を治療または予防するために有効な量の請求項 1 に記載の抗体を、治療を必要とする対象に投与するステップであって、前記モノクローナル抗体がIgAのCD89への結合を阻害するステップを含む、方法。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の方法であって、当該方法において、IgA免疫複合体の沈着によって特徴づけられる疾患が、慢性肝炎、ヘノッホ-シェーンライン紫斑症（HSP）、ベルジエ病、およびIgA系球体腎炎からなるグループから選択される、方法。

【請求項 23】

サンプル中でCD89またはCD89を発現する細胞の存在を検出する方法であって、当該方法において、

前記抗体とCD89が複合体を形成する条件下で、前記サンプルとCD89またはCD89を発現する細胞を接触させるステップと、

前記複合体の形成を検出するステップと、
を含む、方法。

【請求項 24】

ヒトCD89に結合するヒトモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖の可変領域および定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターであって、当該ヌクレオチド配列において、前記重鎖ヌクレオチド配列がSEQ ID NO:1およびSEQ ID NO:5からなるグループから選択され、前記軽鎖ヌクレオチド配列がSEQ ID NO:3およびSEQ ID NO:7からなるグループから選択される、ヌクレオチド配列を含む発現ベクター。