

【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10月8日 (2009.10.8)

【公表番号】特表2006-507844(P2006-507844A)

【公表日】平成18年3月9日 (2006.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-010

【出願番号】特願2005-501469(P2005-501469)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/42	(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	21/08	(2006.01)
C 1 2 Q	1/04	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 1 2 N	15/02	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)

【 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	48/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/02	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/42	
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	21/08	
C 1 2 Q	1/04	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	Y
C 1 2 N	15/00	C
C 1 2 N	5/00	A
C 1 2 N	5/00	B
A 6 1 K	37/02	

【誤訳訂正書】**【提出日】**平成21年8月24日(2009.8.24)**【誤訳訂正 1】****【訂正対象書類名】**特許請求の範囲**【訂正対象項目名】**全文**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒトCD20に結合する単離されたヒトモノクローナル抗体であって、次のCDR配列：配列番号13、14、15、16、17及び18を含む、抗体。

【請求項 2】

前記抗体がIgG1抗体である、請求項1に記載の抗体。

【請求項 3】

それぞれ配列番号1及び配列番号3に記載された通りのヌクレオチド配列またはその保存的配列改変、をそれらの可変領域に含むヒト重鎖及びヒトカッパ軽鎖核酸にコードされた、上記請求項1乃至2のいずれかに記載の抗体。

【請求項 4】

それぞれ配列番号2及び配列番号4に記載された通りのアミノ酸配列またはその保存的配列改変を含むヒト重鎖及びヒトカッパ軽鎖可変領域を有する、上記請求項1乃至3のいずれかに記載の抗体。

【請求項 5】

それぞれ配列番号2及び配列番号4に記載された通りのアミノ酸配列に少なくとも90%相同、好ましくは少なくとも95%相同、そしてより好ましくは少なくとも98%相同、又は少なくとも99%相同なヒト重鎖及びヒトカッパ軽鎖可変領域を有する、上記請求項1乃至2のいずれかに記載の抗体。

【請求項 6】

(i) 配列番号2又は4；及び

(ii) 上記(i)に記載されたとおりのアミノ酸配列のいずれか一つに少なくとも90%相同、好ましくは少なくとも95%相同、そしてより好ましくは少なくとも98%相同、又は少なくとも99%相同な配列、
から成る群より選択される少なくとも1つのヒト可変領域を含む、上記請求項1乃至2のいずれかに記載の抗体。

【請求項 7】

インタクトIgG1抗体、インタクトIgG2抗体、インタクトIgG3抗体、インタクトIgG4抗体、インタクトIgM抗体、インタクトIgD抗体、及びインタクトIgE抗体から成る群より選択されるインタクト抗体である、上記請求項のいずれか1つに記載された抗体であって、真核細胞では糖付加されている、抗体。

【請求項 8】

抗体フラグメント又は一本鎖抗体である、上記請求項1乃至6のいずれか1つに記載の抗体。

【請求項 9】

それぞれ配列番号2及び配列番号4に記載された通りのアミノ酸配列、または、その保存的配列改変、を含むIgG重鎖及びカッパ軽鎖可変領域を有するヒトモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ。

【請求項 10】

ヒト重鎖及びヒト軽鎖をコードする核酸を含むトランスフェクトーマであって、請求項1乃至8のいずれか1つに記載された抗体を検出可能な量、産生する、トランスフェクトーマ。

【請求項 11】

それぞれ配列番号1及び配列番号3に記載された通りのヌクレオチド配列、または、その保存的配列改変、をそれらの可変領域に含むヒトIgG重鎖及びヒトカッパ軽鎖核酸にコードされたヒトモノクローナル抗体を産生するトランスフェクトーマ。

【請求項 12】

それぞれ配列番号2及び配列番号4に記載された通りのアミノ酸配列、または、その保存的改変、を含むIgG重鎖及びカッパ軽鎖可変領域を有するヒトモノクローナル抗体を産生するトランスフェクトーマ。

【請求項 13】

配列番号2及び配列番号4に記載された通りのアミノ酸配列、または、その保存的改変、を含むIgG重鎖及びカッパ軽鎖可変領域を有するヒトモノクローナル抗体を産生する真核性又は原核性宿主細胞。

【請求項 14】

配列番号2及び配列番号4に記載された通りのアミノ酸配列、または、その保存的改変、を

含むIgG重鎖及びカッパ軽鎖可変領域を有するヒトモノクローナル抗体を産生する非ヒトトランスジェニック動物又は植物。

【請求項 15】

非ヒトトランスジェニック動物のB細胞から抗体が産生されるように、ヒト重鎖導入遺伝子及びヒト軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有する前記動物を、ヒトCD20又はヒトCD20発現細胞で免疫処理するステップ、

前記動物のB細胞を単離するステップ、

前記B細胞を骨髓腫細胞と融合させて、ヒトCD20に対して特異的なヒトモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を形成するステップ、及び

前記ハイブリドーマ、又はこのようなハイブリドーマを由来とするトランスフェクトーマからの培養上清から、CD20に特異的なヒトモノクローナル抗体を単離するステップ、

を含む、上記請求項1乃至8のいずれか1つに記載のヒトCD20に結合するヒトモノクローナル抗体を作製する方法。

【請求項 16】

前記免疫処理が、ヒトCD20をトランスフェクトしてある細胞で行われる、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

ヒトV_H3-09/JH6b 生殖細胞系配列（配列番号56）を由来とする重鎖可変領域アミノ酸配列と、ヒトV_L-L6/JK5（配列番号57）生殖細胞系配列を由来とする軽鎖可変領域アミノ酸配列と、を含む、請求項1乃至8のいずれか1つに記載の単離されたヒト抗体であって、ヒトCD20に結合する、単離されたヒト抗体。

【請求項 18】

請求項1乃至8のいずれか1つに記載のヒト抗体、及び薬学的に許容可能な担体とを含む、CD20発現細胞が関与する疾患又は異常を治療又は予防するための組成物。

【請求項 19】

前記疾患がB細胞リンパ腫である、請求項18に記載の組成物。

【請求項 20】

前記疾患がB細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項18に記載の組成物。

【請求項 21】

前記疾患が、前駆B細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫及び成熟B細胞新生物、例えばB細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞プロリンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、外套細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫（MALT型、結節性及び脾性）、ヘアリーセル白血病、びまん性大B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髄腫、移植後リンパ増殖異常、ワルデンストレーム大グロブリン血症、及び異形成性大細胞リンパ腫（ALCL）から成る群より選択される、請求項18に記載の組成物。

【請求項 22】

前記疾患が濾胞性リンパ腫（FL）である、請求項18に記載の組成物。

【請求項 23】

前記疾患が、B細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）である、請求項18に記載の組成物。

【請求項 24】

前記疾患が、リンパ腫様肉芽腫症、原発性浸出リンパ腫、血管内大B細胞リンパ腫、縦隔大B細胞リンパ腫、重鎖疾患（ γ 、 μ 及び δ 疾患を含む）、免疫抑制剤による治療で誘導されるリンパ腫、例えばシクロスポリン誘導性リンパ腫、及びメトトレキセート誘導性リンパ腫、である、請求項18に記載の組成物。

【請求項 25】

請求項1乃至8のいずれか1つに記載の抗体、及び薬学的に許容可能な担体とを含む、CD20発現免疫細胞が関与する免疫疾患を治療又は予防するための組成物。

【請求項 26】

治療が、自己抗原に対する抗体を産生するB細胞の致死を含む、請求項25記載の組成物。

【請求項27】

前記疾患又は異常が、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎、全身性強皮症及び硬化症、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎、呼吸窮迫症候群、髄膜炎、脳炎、ブドウ膜炎、腎炎、湿疹、喘息、アテローム性硬化症、白血球接着不全、多発性硬化症、レイノー症候群、シェーグレン症候群、若年発症性糖尿病、ライター病、ベーチェット病、免疫複合体腎炎、IgAニューロパチー、IgM多発性神経炎、免疫媒介血小板減少症、例えば急性特発性血小板減少性紫斑病及び慢性特発性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、重症筋無力症、ループス腎炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎(RA)、アトピー性皮膚炎、天疱瘡、グレーブズ病、橋本甲状腺炎、ウェグナー肉芽腫症、オーメン症候群、慢性腎不全、急性感染性単核細胞症、HIV、及び疱疹ウイルス関連疾患、からなる群より選択される、請求項25記載の組成物。

【請求項28】

前記自己免疫疾患がリウマチ性関節炎（RA）である、請求項25記載の組成物。

【請求項29】

前記疾患が、潰瘍性大腸炎、クローン病、若年発症性糖尿病、多発性硬化症、免疫媒介性血小板減少症、例えば急性特発性血小板減少性紫斑病及び慢性特発性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、筋無力症、全身性硬化症、及び尋常性天疱瘡から選択される炎症性、免疫及び/又は自己免疫異常である、請求項25記載の組成物。

【請求項30】

前記疾患が、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性結腸炎、クローン病、及び多発性硬化症から選択される炎症性、免疫及び/又は自己免疫異常である、請求項25記載の組成物。

【請求項31】

別の治療薬をさらに含む、前記請求項18乃至30のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項32】

前記治療薬が細胞傷害性作用薬又は放射毒性作用薬である、請求項31記載の組成物。

【請求項33】

前記治療薬が免疫抑制剤である、請求項31記載の組成物。

【請求項34】

前記治療薬が、例えばサイトカイン又はケモカインなど、免疫調節性作用薬である、請求項31記載の組成物。

【請求項35】

前記治療薬が、ドキソルビシン、シスプラチン、ブレオマイシン、カルムスチン、クロラムブシル、及びシクロホスファミドから成る群より選択される、請求項31記載の組成物。

【請求項36】

前記治療薬が、抗CD25抗体、抗CD19抗体、抗CD21抗体、抗CD22抗体、抗CD37抗体、抗CD38抗体、抗IL6R抗体、抗IL8抗体、抗IL15抗体、抗IL15R抗体、抗CD4抗体、抗CD11a抗体、抗アルファ-4/ベータ-1インテグリン（VLA4）抗体、CTLA4-Ig及び抗C3b(i)抗体から成る群より選択される、請求項31記載の組成物。

【請求項37】

試料中のCD20抗原又はCD20発現細胞の存在を検出するためのイン・ヴィトロ法であって、前記試料を、請求項1乃至8のいずれか1つに記載の抗体に、前記抗体とCD20との間の複合体形成が可能な条件下で接触させるステップと、複合体の形成を検出するステップとを含む、方法。

【請求項38】

試料中のCD20抗原又はCD20発現細胞の存在を検出するための、請求項1乃至8のいずれか1つに記載の抗体を含む、キット。

【請求項39】

対象においてCD20抗原又はCD29発現細胞の存在を検出するためのイン・ビボ法であって、

請求項1乃至8のいずれか1つに記載の抗体を、前記抗体とCD20との間の複合体形成が可能な条件下で投与するステップと、
形成された複合体を検出するステップと
を含む、方法。

【請求項40】

配列番号1に記載された通りのヌクレオチド配列を含む重鎖可変領域コード配列と、配列番号3に記載された通りのヌクレオチド配列を含む軽鎖可変領域コード配列、またはそれらの保存的改変を含む発現ベクタ。

【請求項41】

配列番号2に記載された通りのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4に記載された通りのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とをコードするヌクレオチド配列、または、それらの保存的配列改変を含む発現ベクタ。

【請求項42】

請求項1乃至8のいずれか1つの抗体に結合する抗イディオタイプ抗体。

【請求項43】

試料中において、CD20に対するヒトモノクローナル抗体のレベルを検出するための、請求項42に記載の抗イディオタイプ抗体。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0110

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0110】

当技術分野において、抗体の重鎖及び軽鎖CDR3ドメインは、抗原に対する抗体の結合特性/親和性において特に重要な役割を果たすことが良く知られているため、上記に記載した通りに調製された本発明の組換え抗体は、好ましくは、2F2、7D8、又は11B8の重鎖及び軽鎖CDR3を含むとよい。本抗体は、さらに、2F2、7D8、又は11B8のCDR2を含むこともできる。本抗体は、さらに、2F2、7D8、又は11B8のCDR1を含むこともできる。従って、本発明は、さらに、(1)ヒト重鎖フレームワーク領域、ヒト重鎖CDR1領域、ヒト重鎖CDR2領域、及びヒト重鎖CDR3領域であって、但しこの場合、前記ヒト重鎖CDR3領域が、図53、55、又は57（又は配列番号15、21、又は27の相当するアミノ酸残基）に示された通りの2F2、7D8、又は11B8のCDR3である、ヒト重鎖フレームワーク領域、ヒト重鎖CDR1領域、ヒト重鎖CDR2領域、及びヒト重鎖CDR3領域と、(2)ヒト軽鎖フレームワーク領域、ヒト軽鎖CDR1領域、ヒト軽鎖CDR2領域、及びヒト軽鎖CDR3領域であって、但しこの場合、前記ヒト軽鎖CDR3領域が、図53、55、又は57（又は配列番号18、24、又は30に示された通りの相当するアミノ酸残基）に示された通りの2F2、7D8、又は11B8のCDR3である、ヒト軽鎖フレームワーク領域、ヒト軽鎖CDR1領域、ヒト軽鎖CDR2領域、及びヒト軽鎖CDR3領域、とを含み、但しCD20に結合する、抗CD20抗体を提供するものである。本抗体は、さらに、2F2、7D8、又は11B8の重鎖CDR2及び/又は軽鎖CDR2を含んでもよい。本抗体は、さらに2F2、7D8、又は11B8の重鎖CDR1及び/又は軽鎖CDR1を含んでもよい。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】配列表

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【配列表】

2006507844000001.app