

【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20年7月3日(2008.7.3)

【公表番号】特表2008-509658(P2008-509658A)

【公表日】平成20年4月3日(2008.4.3)

【年通号数】公開・登録公報2008-013

【出願番号】特願2007-521793(P2007-521793)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/34 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 5/00 Z N A B

C 0 7 K 16/34

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 37/06

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月14日(2008.5.14)

【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】

I g G 1 および / または I g G 3 の定常領域から成る、抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体。

【請求項 2】

各個々のメンバーが、表 3 の異なるクローン名により特定できるアミノ酸配列の対に対応する V<sub>H</sub> : L C 対の 1 つから選択される C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 領域を含む、抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体。

【請求項 3】

個々のメンバーの少なくとも 1 つが e p D 3、e p D 4 及び e p D 9 ( R h D カテゴリー V I 抗原 ) に特異的に結合し、及びさらなるメンバーが単独又は組み合わせて残りの R h D 抗原エピトープ、e p D 1、e p D 2、e p D 5、e p D 6 / 7 及び e p D 8 に結合する、請求項 1 又は 2 記載の抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体。

【請求項 4】

V<sub>H</sub> : L C 対に由来する C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 領域がクローン名 R h D 1 5 7 . 1 1 9 D 1 1、R h D 1 5 8 . 1 1 9 B 0 6、R h D 1 5 9 . 1 1 9 B 0 9、R h D

1 6 1 . 1 1 9 E 0 9、R h D 1 6 3 . 1 1 9 A 0 2、R h D 1 9 0 . 1 1 9 F 0 5、R h D 1 9 1 . 1 1 9 E 0 8、R h D 1 9 2 . 1 1 9 G 0 6、R h D 1 9 7 . 1 2 7 A 0 8 及び R h D 2 0 4 . 1 2 8 A 0 3 により特定される、請求項 2 又は 3 記載の抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体。

【請求項 5】

V<sub>H</sub> : L C 対に由来する C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 領域がクローン名 R h D 1 5 7 . 1 1 9 D 1 1、R h D 1 5 9 . 1 1 9 B 0 9、R h D 1 6 0 . 1 1 9 C 0 7、R h D 1 6 1 . 1 1 9 E 0 9、R h D 1 6 2 . 1 1 9 G 1 2、R h D 1 6 3 . 1 1 9 A 0 2、R h D 1 8 9 . 1 8 1 E 0 7、R h D 1 9 1 . 1 1 9 E 0 8、R h D 1 9 2 . 1 1 9 G 0 6、R h D 1 9 6 . 1 2 6 H 1 1、R h D 1 9 7 . 1 2 7 A 0 8、R h D 1 9 9 . 1 6 4 E 0 3、R h D 2 0 1 . 1 6 4 H 1 2、R h D 2 0 2 . 1 5 8 E 0 7、R h D 2 0 3 . 1 7 9 F 0 7、R h D 2 0 7 . 1 2 7 A 1 1、R h D 2 4 0 . 1 2 5 A 0 9、R h D 2 4 1 . 1 1 9 B 0 5、R h D 2 4 4 . 1 5 8 B 1 0、R h D 2 4 5 . 1 6 4 E 0 6、R h D 2 9 3 . 1 0 9 A 0 9、R h D 3 0 1 . 1 6 0 A 0 4、R h D 3 0 5 . 1 8 1 E 0 6、R h D 3 0 6 . 2 2 3 E 1 1、R h D 3 0 7 . 2 3 0 E 1 1、R h D 3 1 9 . 1 8 7 A 1 1 及び R h D 3 2 4 . 2 3 1 F 0 7 により特定される、請求項 2 又は 3 記載の抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体フラグメント。

【請求項 6】

有効量の請求項 1 ~ 5 の 1 項に記載の抗 - R h D 組換えポリクローナルが投与される、動物における処置、改善又は予防方法。

【請求項 7】

新生児溶血性疾患の予防、特発性血小板減少性紫斑病 ( I T P ) の処置、又は R h D ( - ) の個人に R h D ( + ) の血液を誤って輸血した後の R h D 抗原に対する感作の予防のための組成物を調製するための、請求項 1 ~ 5 の 1 項に記載の抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体の使用。

【請求項 8】

活性成分として請求項 1 ~ 5 の 1 項に記載の抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体及び医薬上許容される賦形剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 5 の 1 項に記載の抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体の発現のための製造細胞系統として適切な細胞群を産生するための方法であって、

a ) 抗 - R h D 抗体発現ベクターのライブラリーを提供する段階であって、ここで、前記ライブラリーの各個々のベクターが、1 ) 抗 - R h D ポリクローナル抗体の異なるメンバーをコードする核酸セグメントの 1 つの単一コピー、及び 2 ) 1 つ以上のリコンビナーゼ認識配列を含む、段階；

b ) 抗 - R h D 抗体発現ベクターの前記ライブラリーを宿主細胞系統に導入する段階であって、ここで、前記宿主細胞系統の各個々の細胞のゲノムは、そのゲノム内で前記ベクターのものと整合するリコンビナーゼ認識配列を含む、段階；

c ) 段階 ( a ) の抗 - R h D 抗体コーディング核酸セグメントが宿主細胞系統の細胞内に部位特異的に組み込まれるように、1 つ以上のリコンビナーゼの前記細胞内での存在を保証する段階であって、ここで、前記 1 つ以上のリコンビナーゼは、i ) 前記核酸セグメントが導入される前記細胞により発現されるか；i i ) 段階 ( a ) のベクターにより操作可能な形でコードされるか；i i i ) 第 2 のベクターからの発現を通して提供されるか；又は i v ) 1 つの蛋白質として前記細胞に提供されるかのいずれかである、段階；及び

d ) 抗 - R h D 抗体発現ベクターの前記ライブラリーから、抗 - R h D 抗体コーディング核酸セグメントの組込まれたコピーを含む細胞を選択する段階；

を含む、方法。

【請求項 10】

抗 - R h D 抗体発現ベクターの前記ライブラリーが、前記ベクターライブラリーの個々のメンバーを用いて別々に前記宿主細胞をトランスフェクションすることによって前記宿

主細胞系統内に導入され、及び前記細胞が、段階(d)の選択の後に、組換えポリクローナル製造細胞系統として適切な細胞群を形成するべくプールされる、請求項9記載の方法。

【請求項11】

抗-RhD抗体発現ベクターの前記ライブラリーが、前記ベクターライブラリーの5～50個の個々のベクターを含むフラクションを用いた前記宿主細胞のアリコート半バルクトランスフェクションにより前記宿主細胞系統内に導入され、及び前記細胞が、段階(d)の選択の後に、組換えポリクローナル製造細胞系統として適切な細胞群を形成するべくプールされる、請求項9記載の方法。

【請求項12】

抗-RhD抗体発現ベクターの前記ライブラリーが、前記ベクターライブラリーを用いた前記宿主細胞の一群のバルクトランスフェクションにより前記宿主細胞系統内に導入される、請求項9記載の方法。

【請求項13】

抗-RhDポリクローナルの異なるメンバーをコードする核酸セグメントの前記単一コピーが、前記細胞群内の各個々の細胞の単一の所定の遺伝子座内に組み込まれており、前記遺伝子座が前記組換えポリクローナル抗体の各メンバーの高レベル発現を媒介し得る、前記請求項9～12いずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記細胞群が哺乳類細胞系統又は細胞型から誘導される、前記請求項9～13いずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記哺乳類細胞系統が、チャイニーズハムスター卵巢(CHO)細胞、COS細胞、BHK細胞、YB2/O、NIH3T3、骨髓腫細胞、繊維芽細胞、HeLa、HEK293、PER.C6及びそれらから誘導された細胞系統からなる群より選択される、請求項14記載の方法。

【請求項16】

請求項1～5の1項に記載の抗-RhD組換えポリクローナル抗体の製造方法であって、

a) ポリクローナルワーキングセルバンクを提供するか、又は変異体抗-RhD抗体コーディング核酸セグメントのライブラリーを含む細胞群を提供する段階であって、ここで、前記群中の各個々の細胞は、前記抗-RhDポリクローナル抗体の異なるメンバーをコードする核酸セグメントの単一コピーを含み、前記コピーは、各個々の細胞のゲノムの同じ部位に組み込まれている、段階；

b) 前記組換えポリクローナル抗体の発現を容易にする条件の下で、前記ポリクローナルワーキングセルバンク又は細胞群を培養する段階；及び

c) 細胞培養物、細胞又は上清から前記発現された組換えポリクローナル抗体を回収する段階；

を含む、方法。

【請求項17】

回収された組換えポリクローナル抗体をさらなる精製に付す、請求項16記載の方法。

【請求項18】

請求項1～5の1項に記載の抗-RhD組換えポリクローナル抗体をコードする変異体抗-RhD抗体コーディング核酸セグメントの集団を含む、部位特異的組込み用の抗-RhD発現ベクターのライブラリーであって、ここで、前記ベクターの各々は、1) 抗-RhDポリクローナル抗体の異なるメンバーをコードする核酸セグメントの1つのコピー、及び2) 1つ以上のリコンビナーゼ認識配列を含むものである、ライブラリー。

【請求項19】

各セグメントが、表3の異なるクローン名により特定できる核酸配列の対に対応するV<sub>H</sub>:LC対の1つから選択されるCDR1、CDR2及びCDR3領域を含む、請求項1

～ 5 の 1 項に記載の抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体をコードする抗 - R h D 抗体コーディング核酸セグメントのライブラリー。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 記載の抗 - R h D 抗体コーディング核酸セグメントのライブラリーを用いてトランスフェクションした細胞群を含む組換えポリクローナル製造細胞系統であって、ここで、前記群中の各細胞は、ライブラリーの 1 つのメンバーを発現し得るものであり、該メンバーは、抗 - R h D 組換えポリクローナル抗体の異なるメンバーをコードし、及び前記群中の個々の細胞のゲノム内の同じ部位に位置しており、前記核酸セグメントは群中の前記細胞と天然においては関連していないものである、組換えポリクローナル製造細胞系統。

【請求項 2 1】

抗 - R h D ポリクローナルの異なるメンバーをコードする前記核酸セグメントが、前記細胞群中の各個々の細胞の単一の所定の遺伝子座内に組み込まれ、前記遺伝子座は前記組換えポリクローナル抗体の各メンバーの高レベル発現を媒介し得るものである、請求項 2 0 記載の組換えポリクローナル製造細胞系統。

【請求項 2 2】

前記細胞群が哺乳類細胞系統又は細胞型から誘導されている、請求項 2 0 又は 2 1 記載の組換えポリクローナル製造細胞系統。

【請求項 2 3】

前記哺乳類細胞系統が、チャイニーズハムスター卵巢 (C H O) 細胞、C O S 細胞、B H K 細胞、Y B 2 / 0、N I H 3 T 3、骨髓腫細胞、繊維芽細胞、H e L a、H E K 2 9 3、P E R . C 6 及びそれらから誘導された細胞系統からなる群より選択される、請求項 2 2 記載の組換えポリクローナル製造細胞系統。