

【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】

IgG1 および / または IgG3 の定常領域から成る、抗 - RhD 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 $V_H : L_C$ 対の1つから選択される CDR1、CDR2 及び CDR3 領域を含む、抗 - RhD 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 ePD3、ePD4 及び ePD9 (RhD カテゴリ - 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 RhD 抗原エピトープ、ePD1、ePD2、ePD5、ePD6 / 7 及び ePD8 に結合する、請求項1又は2記載の抗 - RhD 組換えポリクローナル抗体。

【請求項4】

$V_H : L_C$ 対に由来する CDR1、CDR2 及び CDR3 領域がクローン名 RhD157 . 119D111、RhD158 . 119B06、RhD159 . 119B09、RhD

161.119E09、RhD163.119A02、RhD190.119F05、RhD191.119E08、RhD192.119G06、RhD197.127A08及びRhD204.128A03により特定される、請求項2又は3記載の抗-RhD組換えポリクローナル抗体。

【請求項5】

V_H : LC対に由来するCDR1、CDR2及びCDR3領域がクローン名RhD157.119D11、RhD159.119B09、RhD160.119C07、RhD161.119E09、RhD162.119G12、RhD163.119A02、RhD189.181E07、RhD191.119E08、RhD192.119G06、RhD196.126H11、RhD197.127A08、RhD199.164E03、RhD201.164H12、RhD202.158E07、RhD203.179F07、RhD207.127A11、RhD240.125A09、RhD241.119B05、RhD244.158B10、RhD245.164E06、RhD293.109A09、RhD301.160A04、RhD305.181E06、RhD306.223E11、RhD307.230E11、RhD319.187A11及びRhD324.231F07により特定される、請求項2又は3記載の抗-RhD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-RhD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(ITT)の処置、又はRhD(-)の個人にRhD(+)の血液を誤って輸血した後のRhD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-RhD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-RhD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-RhD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產生するための方法であって、

a) 抗-RhD抗体発現ベクターのライプラリーを提供する段階であって、ここで、前記ライプラリーの各個々のベクターが、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つの單一コピー、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-RhD抗体発現ベクターの前記ライプ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-RhD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；ii)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；iii)第2のベクターからの発現を通して提供されるか；又はiv)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-RhD抗体発現ベクターの前記ライプラリーから、抗-RhD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-RhD抗体発現ベクターの前記ライプラリーが、前記ベクターライプ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 1 1】

抗 - R h D 抗体発現ベクターの前記ライプラリーが、前記ベクターライプラリーの 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の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 1 2】

抗 - R h D 抗体発現ベクターの前記ライプラリーが、前記ベクターライプ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 1 3】

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核酸セグメントの前記單一コピーが、前記細胞群内の各個々の細胞の單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 ~ 1 2いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

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 ~ 1 3いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記哺乳類細胞系統が、チャイニーズハムスター卵巣(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 、骨髄腫細胞、纖維芽細胞、 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1 4記載の方法。

【請求項 1 6】

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 - R h D 抗体コーディング核酸セグメントのライプ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 - 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單一コピーを含み、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 1 7】

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1 6記載の方法。

【請求項 1 8】

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変異体抗 - R h D 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 - R h D 発現ベクターのライプラリーであって、ここで、前記ベクターの各々は、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、ライプラリー。

【請求項 1 9】

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_H : 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、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抗-RhD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20】

請求項19記載の抗-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-RhD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21】

抗-RhD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单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20記載の組換えポリクローナル製造細胞系統。

【請求項22】

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20又は21記載の組換えポリクローナル製造細胞系統。

【請求項23】

前記哺乳類細胞系統が、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、COS細胞、BHK細胞、YB2/0、NIH3T3、骨髄腫細胞、纖維芽細胞、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22記載の組換えポリクローナル製造細胞系統。