

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-517531
(P2010-517531A)

(43) 公表日 平成22年5月27日(2010.5.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00 ZNAA	4B024
C07K 16/46 (2006.01)	C07K 16/46	4B064
C07K 16/28 (2006.01)	C07K 16/28	4B065
C12N 1/15 (2006.01)	C12N 1/15	4C084
C12N 1/19 (2006.01)	C12N 1/19	4C085

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-548398 (P2009-548398)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月29日(2008.1.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年9月10日(2009.9.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/052356
 (87) 国際公開番号 W02008/094942
 (87) 国際公開日 平成20年8月7日(2008.8.7)
 (31) 優先権主張番号 60/898,709
 (32) 優先日 平成19年2月1日(2007.2.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509217415
 テバ バイオファーマシューティカルズ
 ユーエスエー インコーポレーティッド
 アメリカ合衆国 メリーランド州 ロック
 ビル キー ウェスト アベニュー 94
 10
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CXCR3 に対するヒト化抗体

(57) 【要約】

受容体CXCR3に特異的に結合するヒト化抗体が開示される。ヒト化抗体は、アンタゴニストであり得、かつCXCR3機能に関連した状態を処置または診断するために使用され得る。

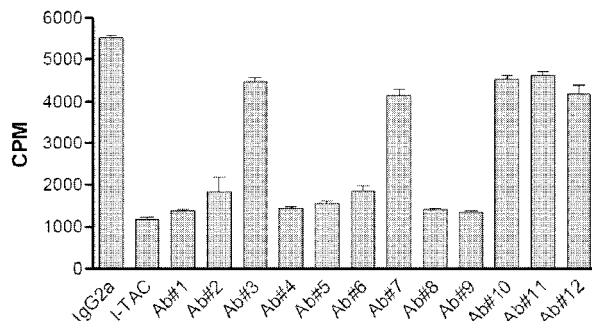
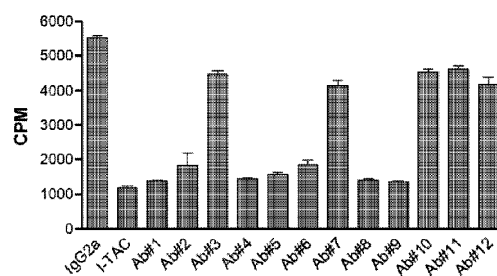


Figure 1.



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a)

(1)

(NYMAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域と、

(b)

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域と

を含む、CXCR3に特異的に結合する抗原結合ポリペプチド。

【請求項 2】

CDR-H3が、

(HGAPMTTVITYAPYYFY)

のアミノ酸配列を含む、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項 3】

CDR-H3が、

(HGAPMTTVITYAPYYFDY)

のアミノ酸配列を含む、請求項1または2記載のポリペプチド。

【請求項 4】

(1) CDR-H1が

(NYMAS)

のアミノ酸配列からなり；

(2) CDR-H2が

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列からなり；

(3) CDR-H3が

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列からなり；

(4) CDR-L1が

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列からなり；

(5) CDR-L2が

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列からなり；

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列からなり；かつ

(6) CDR-L3が

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列からなる、

請求項1～3のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項5】

CDR-H3が

(HGAPMTTVITYAPYYFY)

のアミノ酸配列からなる、請求項1～4のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項6】

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EV{M,Q}L{V,L}ESGGGLV{K,Q}PGGSL{K,R}LSCAASGFTFSNYAMSWVRQ
{T,A}P{E,G}K{R,G}LEWV{A,S}TISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDN{A,S}KNT
L{F,Y}LQM{S,N}SLR{S,A}EDTAVYYC{V,A}{R,K}HGAPMTTVITYAPYYF{D
,Y}YWGQGT{L,V}TVSS)

10

のアミノ酸配列を含む、請求項1～5のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項7】

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPKGLEWVSTISS
GGGYTYYPDSLKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPMT
TVITYAPYYFYWGQGTTVTVSS)

20

のアミノ酸配列を含む、請求項6記載のポリペプチド。

【請求項8】

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

({E,D}{I,N,V}V{L,M}TQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}{A,V}T
{L,M,I}{S,T,N}CRASSSVKMYWYQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W
}I{Y,K}YTSNLAPG{I,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{
M,L}E{A,G,P}ED{F,A}A{V,T}YYC{Q,Y}QFTT{S,Y}PYTFGGGKLEIKR)

30

のアミノ酸配列を含む、請求項1～7のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項9】

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

(EIVLTQSPATLSLSLGERATLSLSCRASSSVKMYWYQKSGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGKLEIKR)

40

のアミノ酸配列を含む、請求項8記載のポリペプチド。

【請求項10】

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

(ENVLTQSPAFLSVTPGKVTITCRASSSVKMYWYQKPDQAPKLWIYYTS
NLAPGVPSRFSGSGSGNDYTFITISSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGKLEI
KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項8記載のポリペプチド。

【請求項11】

抗体分子、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、およびscFv分子からなる群より選択され、請求項1～10のいずれか一項記載のポリペプチド。

50

- 【請求項 1 2】
分子が抗体分子である、請求項11記載のポリペプチド。
- 【請求項 1 3】
抗体が、ヒト重鎖定常領域とヒト軽鎖定常領域とを含むキメラ抗体である、請求項12記載のポリペプチド。
- 【請求項 1 4】
抗体が、IgG分子（例えば、IgG1分子またはIgG4分子）である、請求項12または13記載のポリペプチド。
- 【請求項 1 5】
scFv分子である、請求項1記載のポリペプチド。 10
- 【請求項 1 6】
scFvがNH₂-L-VH-X-VK-COOHおよびNH₂-L-VK-X-VH-COOHからなる群より選択される式を有し、式中、Lはリーダー配列であり；VHはヒト化抗体重鎖可変領域であり；Xは連結ポリペプチドであり；かつVKはヒト化抗体軽鎖可変領域である、請求項15記載のポリペプチド。
- 【請求項 1 7】
治療剤または診断剤と結合している、請求項1～16のいずれか一項記載のポリペプチド。
- 【請求項 1 8】
治療剤が、細胞障害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療剤、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項17記載のポリペプチド。 20
- 【請求項 1 9】
診断剤が、放射性標識、光活性診断剤、超音波増強剤、または非放射性標識からなる群より選択される、請求項18記載のポリペプチド。
- 【請求項 2 0】
CXCR3のアンタゴニストである、請求項1～19のいずれか一項記載のポリペプチド。
- 【請求項 2 1】
CXCR3のアゴニストではない、請求項1～20のいずれか一項記載のポリペプチド。
- 【請求項 2 2】
少なくとも約10⁶M⁻¹（好ましくは少なくとも約10⁷M⁻¹、より好ましくは少なくとも約10⁸M⁻¹、さらに好ましくは少なくとも約10⁹M⁻¹）の親和性定数でCXCR3に結合する、請求項1～21のいずれか一項記載のポリペプチド。 30
- 【請求項 2 3】
請求項1～22のいずれか一項記載のポリペプチドと担体とを含む、薬学的組成物。
- 【請求項 2 4】
付加的な治療剤または診断剤をさらに含む、請求項23記載の薬学的組成物。
- 【請求項 2 5】
請求項23または24記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、炎症性の疾患または状態を処置または診断する方法。
- 【請求項 2 6】
請求項23または24記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、免疫性の疾患または状態を処置または診断する方法。 40
- 【請求項 2 7】
請求項23または24記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、悪性の疾患または状態を処置または診断する方法。
- 【請求項 2 8】
疾患または状態が、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性腸疾患（IBD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節炎（例えば、関節リウマチ）、多発性硬化症、移植片拒絶、中枢神経系損傷、クローン病、乾癬、および白血病またはリンパ腫（例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL））からなる群より選択される、請求項24～27のいずれか一項記載の方法。 50

【請求項 29】

請求項1~22のいずれか一項記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 30】

(1)

(NYMAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 31】

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EV{M,Q}L{V,L}ESGGGLV{K,Q}PGGSL{K,R}LSCAASGFTFSNYAMSWVRQ
 {T,A}P{E,G}K{R,G}LEWV{A,S}TISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDN{A,S}KNT
 L{F,Y}LQM{S,N}SLR{S,A}EDTAVYYC{V,A}{R,K}HGAPMTTVITYAPYYF{D
,Y}YWGGGTT{L,V}TVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項30記載のポリヌクレオチド。

【請求項 32】

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPKGLEWVSTISS
GGGYTYYPDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPMT
TVITYAPYYFYWGQTTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項31記載のポリヌクレオチド。

【請求項 33】

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 34】

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

{E,D}{I,N,V}V{L,M}TQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}{A,V}T
 {L,M,I}{S,T,N}CRASSSVKMYWYQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W
 }I{Y,K}YTSNLAPG{I,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{
 M,L}E{A,G,P}ED{F,A}A{V,T}YYC{Q,Y}QFTT{S,Y}PYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項33記載のポリヌクレオチド。

【請求項 35】

10

20

30

40

50

ヒト化抗体軽鎖可変領域が
 (EINVLTQSPATLSLSLGERATLSCRASSSVKMYMYWYQQKSGQAPRLLIYYTS
NLAPGIPARFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEI
 KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項34記載のポリヌクレオチド。

【請求項 36】

ヒト化抗体軽鎖可変領域が
 (ENVLTQSPAFLSVTPGKVTITCRASSSVKMYMYWYQQKPDQAPKLWIYYTS
NLAPGVPSRFSGSGSGNDYTFTISSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEI

10

KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項34記載のポリヌクレオチド。

【請求項 37】

請求項29～36のいずれか一項記載のポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項 38】

請求項37記載のポリヌクレオチドにより形質転換された、単離された細胞。

【請求項 39】

以下の段階を含む、請求項37記載の組換えポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを作製する方法：

20

(a) 組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞を培養して、コードポリペプチドを発現させる段階；および

(b) そのように発現されたポリペプチドを回収する段階。

【請求項 40】

(1)

({N,S,Y}MAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

({T,A,Y}I{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P
,A}DS{L,Y,V}KG

30

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

{H,Y}{G,Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,Y}ITY{A,Y}PYYFY

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項 41】

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS{N,S,Y}YAMSWVRQAPGKGLE
WVS{T,A,Y}I{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P,A}DS{L,Y,V}KGRF
TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK{H,Y}{G,Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,
Y}ITY{A,Y}PYYFYWGQGTTVTVSS)

40

のアミノ酸配列を含む、請求項40記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項 42】

(1)

(NYAIS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

50

(2)

(TYSSGGVYTYRDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAAMTTVITYAPFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項43】

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAISWVRQAPGKGLEWVSTYS

SGGVYTYRDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAAMTTVITYAPFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項42記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項44】

(1)

(YYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TIYSSGGSYTFYPDSLEG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMSTEITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項45】

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

YSSGGSYTFYPDSLEGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPMSTEITYAPYYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項44記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項46】

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TIYSSGGYTFYLDLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HSYPMTTVITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項47】

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYYMSWVRQAPGKGLEWVSTI

YSSGGYTFYLDLKGGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHSYPMTTVITYAPYYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項46記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項48】

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

(NYAMS)

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項49】

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

SSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAP

MTTVITYAPYYFYFYYWGQTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項48記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項50】

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項51】

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI

SSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAP

MTTVITYAPYYFYFYYWGQTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項50記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項52】

(1)

(RASSSVKYMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項53】

(EIVLTQSPATLSLSLGERATLSCRASSSVKYMYWYQQKSGQAPRLLIYYTSNL

APGIPARFSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項52記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項54】

(1)

(RASSSVKYMY)

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項55】

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

10

のアミノ酸配列を含む、請求項54記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項56】

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(YQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項57】

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCYQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項56記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項58】

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQYTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項59】

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYTTSPYTFGGGTKLEIKR)

40

のアミノ酸配列を含む、請求項58記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項60】

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

50

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTYPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項6 1】

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFTTYPYTFGGGTKLEIKR)

10

のアミノ酸配列を含む、請求項60記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項6 2】

(1)

(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

({Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T})

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項6 3】

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A}WYQQKPG
QAPRLLIY{Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T}GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA
VYYC{Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項62記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項6 4】

(1)

(RASSSVKMYMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項6 5】

(ENVLTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASSSVKMYMYWYQQKPDQAPKLWIYYTS
NLAPGVPSRFSGSGSGNDYFTTISSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEI
KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項64記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項6 6】

(1)

(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

50

($\{Y,D\}\{T,A\}SN\{L,R\}A\{P,T\}$)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

($\{Q,Y\}Q\{F,Y\}TT\{S,Y\}PYT$)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項67】

($\{E,D\}\{N,V\}V\{L,M\}TQSPAFLSVTPGKVTITCRAS\{S,Q\}SV\{K,S\}SY\{M,L\}\{Y,A\}$)

WYQQKPDQAPKL $\{W,L\}I\{Y,K\}\{Y,D\}\{T,A\}SN\{L,R\}A\{P,T\}GVPSRFSGSGSG\{N,T\}D\{Y,F\}TFTISSLEAEDAATYYC\{Q,Y\}Q\{F,Y\}TT\{S,Y\}PYTFGGGGTKLEIKR$)

のアミノ酸配列を含む、請求項66記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項68】

請求項40～51のいずれか一項記載のヒト化重鎖および請求項52～67のいずれか一項記載のヒト化軽鎖を含む、CXCR3に特異的に結合する抗原結合ポリペプチド。

【請求項69】

請求項48または49記載のヒト化重鎖および請求項52または53記載のヒト化軽鎖を含む、請求項68記載のポリペプチド。

【請求項70】

請求項48または49記載のヒト化重鎖および請求項64または65記載のヒト化軽鎖を含む、請求項68記載のポリペプチド。

【請求項71】

請求項48または49記載のヒト化重鎖および請求項54または55記載のヒト化軽鎖を含む、請求項68記載のポリペプチド。

【請求項72】

請求項48または49記載のヒト化重鎖および請求項56または57記載のヒト化軽鎖を含む、請求項68記載のポリペプチド。

【請求項73】

請求項48または49記載のヒト化重鎖および請求項58または59記載のヒト化軽鎖を含む、請求項68記載のポリペプチド。

【請求項74】

請求項48または49記載のヒト化重鎖および請求項60または61記載のヒト化軽鎖を含む、請求項68記載のポリペプチド。

【請求項75】

抗体分子、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、およびscFv分子からなる群より選択される、請求項68～74のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項76】

分子が抗体分子である、請求項75記載のポリペプチド。

【請求項77】

抗体が、ヒト重鎖定常領域とヒト軽鎖定常領域とを含むキメラ抗体である、請求項76記載のポリペプチド。

【請求項78】

抗体が、IgG分子（例えば、IgG1分子またはIgG4分子）である、請求項76または77記載のポリペプチド。

【請求項79】

分子がscFv分子である、請求項75記載のポリペプチド。

【請求項80】

scFvがNH₂-L-VH-X-VK-COOHおよびNH₂-L-VK-X-VH-COOHからなる群より選択される式を有

10

20

30

40

50

し、式中、Lはリーダー配列であり；VHはヒト化抗体重鎖可変領域であり；Xは連結ポリペプチドであり；かつVKはヒト化抗体軽鎖可変領域である、請求項79記載のポリペプチド。

【請求項 8 1】

治療剤または診断剤と結合している、請求項68～80のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項 8 2】

治療剤が、細胞障害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療剤、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項81記載のポリペプチド。

【請求項 8 3】

診断剤が、放射性標識、光活性診断剤、超音波増強剤、または非放射性標識からなる群より選択される、請求項81記載のポリペプチド。

【請求項 8 4】

CXCR3のアンタゴニストである、請求項68～83のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項 8 5】

CXCR3のアゴニストではない、請求項68～84のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項 8 6】

少なくとも約 $10^6 M^{-1}$ （好ましくは少なくとも約 $10^7 M^{-1}$ 、より好ましくは少なくとも約 $10^8 M^{-1}$ 、さらに好ましくは少なくとも約 $10^9 M^{-1}$ ）の親和性定数でCXCR3に結合する、請求項68～85のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項 8 7】

請求項68～86のいずれか一項記載のポリペプチドと担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 8 8】

付加的な治療剤または診断剤をさらに含む、請求項81記載の薬学的組成物。

【請求項 8 9】

請求項87または88記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、炎症性の疾患または状態を処置または診断する方法。

【請求項 9 0】

請求項87または88記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、免疫性の疾患または状態を処置または診断する方法。

【請求項 9 1】

請求項87または88記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、悪性の疾患または状態を処置または診断する方法。

【請求項 9 2】

疾患または状態が、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性腸疾患（IBD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節炎（例えば、関節リウマチ）、多発性硬化症、移植片拒絶、中枢神経系損傷、クローン病、乾癬、および白血病またはリンパ腫（例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL））からなる群より選択される、請求項89～91のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 3】

請求項40～51のいずれか一項記載のヒト化重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 9 4】

請求項52～67のいずれか一項記載のヒト化軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 9 5】

請求項68～86のいずれか一項記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 9 6】

請求項93～95のいずれか一項記載のポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項 9 7】

10

20

30

40

50

請求項96記載のポリヌクレオチドにより形質転換された、単離された細胞。

【請求項 98】

以下の段階を含む、請求項96記載の組換えポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを作製する方法：

(a) 組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞を培養して、コードポリペプチドを発現させる段階；および

(b) そのように発現されたポリペプチドを回収する段階。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本願は、2007年2月1日出願の米国仮出願第60/898,709号に基づく優先権を主張し、その開示は、参照により完全に本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

背景

ケモカインとそれらの受容体との間の相互作用は、白血球遊走の制御における重要な段階である。ケモカインは、細胞関連サイトカイン応答の誘導および増強を含む、走化性とは無関係の多様な効果も媒介する。

【0003】

20

ヒト細胞表面タンパク質CD183は、IP10（インターフェロン-gにより誘導可能な10kDaタンパク質）、Mig（インターフェロン-gにより誘導されるモノカイン）、およびI-TAC（インターフェロンにより誘導可能なT細胞a-化学誘引物質）を含む3種のケモカインに対する選択性を有するGタンパク質共役型受容体である。これらの3種のケモカインは、単一のアミノ酸残基が4個の高度に保存されたCys残基の最初の2個を分離している、「CXC」ケモカインの構造サブファミリーに属する。歴史的に、CD183は3番目に発見されたCXCケモカイン受容体であり、従って、CD183は「CXCR3」と一般的に名付けられている。CXCR3へのケモカインの結合は、白血球輸送に関与している細胞応答、最も顕著には、インテグリン活性化、細胞骨格変化、および走化性遊走を誘導する。CXCR3は、エフェクター/メモリーT細胞上、および/または多くの型の炎症組織に存在するT細胞（例えば、T-ヘルパー1細胞またはTh1細胞およびCD8⁺Tc1細胞）に発現されている。さらに、IP10、Mig、およびI-TACは、炎症巣の局所細胞により一般的に産生され、このことは、CXCR3およびそのケモカインが、炎症部位への白血球の動員に参与することを示唆している。従って、CXCR3は、関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、1型糖尿病、および移植片拒絶のような多様な炎症性および免疫性の疾患および障害の処置および診断において使用され得る抗体およびアンタゴニストの開発のための標的である。CXCR3は、B細胞リンパ腫のサブセットに発現されているため、CXCR3は、リンパ腫および白血病の処置および診断のための標的ともなり得る。

30

【発明の概要】

【0004】

40

概要

ケモカイン受容体CXCR3（GenBank gi：4504099参照）に特異的に結合する抗原結合ポリペプチド分子が開示される。ポリペプチドは、ヒト化重鎖可変領域およびヒト化軽鎖可変領域を含む。例えば、ポリペプチドは、親モノクローナル抗体の抗原結合特異性を実質的に保持しつつ、ヒト抗体の軽鎖および重鎖の可変領域のフレームワーク（FR）領域を含み得る。ヒト化重鎖可変領域および/またはヒト化軽鎖可変領域は、CDRを除き、少なくとも約90%ヒト化（好ましくは少なくとも約95%ヒト化、より好ましくは少なくとも約98%ヒト化、さらに好ましくは少なくとも約100%ヒト化）されている。抗原結合ポリペプチド分子は、モノクローナル抗体ドナー（例えば、マウスモノクローナル抗体ドナー）に由来し得、モノクローナル抗体に由来するCDR（例えば、マウスモノクローナルCDR）を含み

50

得る。ポリペプチドは、CXCR3受容体のアンタゴニストとして機能し得る。

【 0 0 0 5 】

いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、CXCR3に特異的に結合し、かつ

(a)

(1)

(NYMAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域と、

(b)

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域と

を含む。ポリペプチドは、

(HGAPMTTVITYAPYYFY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み得る。

【 0 0 0 6 】

いくつかの態様において、

(1) CDR-H1は

(NYMAS)

のアミノ酸配列からなり；

(2) CDR-H2は

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列からなり；

(3) CDR-H3は

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列からなり；

(4) CDR-L1は

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列からなり；

(5) CDR-L2は

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列からなり；かつ

(6) CDR-L3は

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列からなる。例えば、CDR-H3は

(HGAPMTTVITYAPYYFY)

のアミノ酸配列からなり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

いくつかの態様において、ポリペプチドは、
 ({E,D}{I,N,V}V{L,M}TQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}{A,V}T
 {L,M,I}{S,T,N}CRASSSVKMYWYQQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W
 }I{Y,K}YTSNLAPG{I,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{
 M,L}E{A,G,P}ED{F,A}A{V,T}YYC{Q,Y}QFTT{S,Y}PYTFGGGKLEIKR)

のヒト化抗体重鎖可変領域を含む。例えば、ポリペプチドは、
 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPKGLEWVSTISS
 GGGYTYYPDSLKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPMT
 TVITYAPYYFYWGQGTTVTVSS)

のヒト化抗体重鎖可変領域を含み得る。いくつかの態様において、ポリペプチドは、
 (E{I,N}VLTQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}{A,V}T{L,M,I}{S,T
 ,N}CRASSSVKMYWYQQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W}IYYTSNLA
 PG{I,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{M,L}E{A,G}ED{F,
 A}A{V,T}YYCQQFTTSPYTFGGGKLEIKR)

のヒト化抗体軽鎖可変領域を含む。例えば、ポリペプチドは、
 (EIVLTQSPATLSLISLGERATLSCRASSSVKMYWYQQKSGQAPRLLIYYTSNL
 APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGKLEIKR)

;または

(ENVLTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASSSVKMYWYQQKPDQAPKLWIYYTS
 NLAPGVPSRFSGSGSGNDYFTTISSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGKLEI
 KR)

のヒト化抗体軽鎖可変領域を含み得る。

【 0 0 0 8 】

ヒト化抗体重鎖可変領域も開示される。ヒト化抗体重鎖領域は、

(1)
 ({N,S,Y}YAMS)
 のアミノ酸配列を含むCDR-H1 ;
 (2)
 ({T,A,Y}I{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P,A}DS{L,Y,V}KG)
 のアミノ酸配列を含むCDR-H2 ; および

(3)
 {H,Y}{G,Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,Y}ITY{A,Y}PYYFY)
 のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含み得る。例えば、ヒト化抗体重鎖可変領域は

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS{N,S,Y}YAMSWVRQAPKGLE
 WVS{T,A,Y}I{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P,A}DS{L,Y,V}KGRF
 TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK{H,Y}{G,Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,
 Y}ITY{A,Y}PYYFYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 0 9 】

別の例において、ヒト化抗体重鎖可変領域は、

(1)

(NYAIS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TYSSGGVYTYRDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAAMTTVITYAPFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む。例えば、ヒト化抗体重鎖可変領域は

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAISWVRQAPGKGLEWVSTYS
SGGVYTYRDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAAM
TTVITYAPFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 0 】

別の例において、ヒト化抗体重鎖可変領域は、

(1)

(YYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TIYSGGSYTFYPDSLEG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMSTEITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む。例えば、ヒト化抗体重鎖可変領域は

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI
YSGGSYTFYPDSLEGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPM
STEITYAPYYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 1 】

別の例において、ヒト化抗体重鎖可変領域は、

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TIYSGGGYTFYLDLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HSYPMTTVITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む。例えば、ヒト化抗体重鎖可変領域は

10

20

30

40

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI
YSGGGYTFYLDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHSYP
MTTVITYAPYYFYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 2 】

別の例において、ヒト化抗体重鎖可変領域は、

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYFY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む。例えば、ヒト化抗体重鎖可変領域は

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI
SSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAP
MTTVITYAPYYFYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 3 】

別の例において、ヒト化抗体重鎖可変領域は、

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYFY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む。例えば、ヒト化抗体重鎖可変領域は

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI
SSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAP
MTTVITYAPYYFYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 4 】

ヒト化抗体軽鎖可変領域も開示される。ヒト化抗体軽鎖領域は、

(1)

(RASSVKYMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

10

20

30

40

50

を含み得る。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は

(EIVLTQSPATLSLSLGERATLSCRASSSVKYMYWYQQKSGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 5 】

別の例において、ヒト化抗体軽鎖可変領域は、

(1)

(RASSSVKYMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は

(EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASSSVKYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 6 】

別の例において、ヒト化抗体軽鎖可変領域は、

(1)

(RASSSVKYMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(YQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は

(EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASSSVKYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCYQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 7 】

別の例において、ヒト化抗体軽鎖可変領域は、

(1)

(RASSSVKYMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQYTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は

10

20

30

40

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSLN
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 8 】

別の例において、ヒト化抗体軽鎖可変領域は、

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTYPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSLN
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFTTYPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 1 9 】

別の例において、ヒト化抗体軽鎖可変領域は、

(1)

(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

({Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T})

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A}WYQQKPG
 QAPRLLIY{Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T}GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA
 VYYC{Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【 0 0 2 0 】

別の例において、ヒト化抗体軽鎖可変領域は、

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列を含むCDR-L3
を含む。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は
(ENVLTQSPAFLSVTPGEEKVTITCRASSSVKMYWYQQKPDQAPKLWIYYTS
NLAPGVPSRFSGSGSGNDYFTTSSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGKLEI
KR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【0021】

別の例において、ヒト化抗体軽鎖可変領域は、

(1)
(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

({Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T})

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(Q,Y)Q(F,Y)TT(S,Y)PYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む。例えば、ヒト化抗体軽鎖可変領域は

((E,D)(N,V)V(L,M)TQSPAFLSVTPGEEKVTITCRASSSVKMYWYQQKPDQAPK
L(W,L)I(Y,K)YTSNLAPGVPSRFSGSGSG(N,T)D(Y,F)TFTISSLEAEDAATYYC(
Q,Y)Q(F,Y)TT(S,Y)PYTFGGGKLEIKR)

のアミノ酸配列を含み得る。

【0022】

上記のヒト化重鎖およびヒト化軽鎖は、CXCR3に特異的に結合する抗原結合ポリペプチドに存在し得る。

【0023】

抗原結合ポリペプチドは、抗体分子、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、およびscFv分子からなる群より選択され得る。いくつかの態様において、ポリペプチドは抗体分子である。抗体分子は、ヒト重鎖定常領域とヒト軽鎖定常領域とを含むキメラ抗体であり得る。例えば、抗体分子は、ポリペプチドがIgG分子の重鎖および軽鎖の定常ドメインを含む、IgG分子（例えば、IgG1分子またはIgG4分子）であり得る。ポリペプチドはscFv分子であり得る。例えば、scFvは、NH₂-L-VH-X-VK-COOHおよびNH₂-L-VK-X-VH-COOHからなる群より選択される式を有し得、式中、Lはリーダー配列であり；VHはヒト化抗体重鎖可変領域であり；Xは連結ポリペプチドであり；かつVKはヒト化抗体軽鎖可変領域である。

【0024】

抗原結合ポリペプチドは、さらに、治療剤または診断剤と結合または融合していてもよい。例えば、治療剤は、細胞障害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療剤、またはそれらの組み合わせからなる群より選択され得る。診断剤の例には、放射性標識、光活性診断剤、超音波増強剤、または非放射性標識が含まれ得る。

【0025】

抗原結合ポリペプチドは、CXCR3のアンタゴニストであり得る。典型的には、ポリペプチドはCXCR3のアゴニストではない。

【0026】

抗原結合ポリペプチドは、特異性および高い親和性でCXCR3受容体に結合する。典型的

10

20

30

40

50

には、ポリペプチドは、少なくとも約 10^6M^{-1} （好ましくは少なくとも約 10^7M^{-1} 、より好ましくは少なくとも約 10^8M^{-1} 、さらに好ましくは少なくとも約 10^9M^{-1} ）の親和性定数でCXCR3に結合する。

【0027】

上記抗原結合ポリペプチドと担体（例えば、希釈剤または賦形剤）を含む薬学的組成物も開示される。薬剤は、本明細書に開示されるような付加的な治療剤または診断剤をさらに含んでいてもよい。

【0028】

開示された薬学的組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、疾患または状態を処置または診断する方法も開示される。例えば、薬学的組成物は、炎症性、免疫性、および/または悪性の疾患または状態を処置または診断するために投与され得る。疾患または状態の例には、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性腸疾患（IBD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節炎（例えば、関節リウマチ）、多発性硬化症、移植片拒絶、中枢神経系損傷、クローン病、乾癬、1型糖尿病、および白血病またはリンパ腫（例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL））が含まれ得る。

10

【0029】

上記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドも開示される。ポリヌクレオチドは、コードポリペプチドを適当な宿主細胞において発現させるために、プロモーターと機能的に連結され得る。従って、組換えポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを製作する方法は、（a）組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞を培養して、コードポリペプチドを発現させる段階；および（b）そのように発現されたポリペプチドを回収する段階を含み得る。

20

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】Th1細胞への125I-IP-10の結合の、マウス抗CXCR3 mAbによる阻害を示す図である。Ab#1-5D4A；Ab#2-8A5A；Ab#3-19G2；Ab#4-V36E5A；Ab#5-V44D7A；Ab#6-37B5A；Ab#7-21A4A；Ab#8-V15F4A；Ab#9-V3G6A；Ab#10-23E12A；Ab#11-35C4；Ab#12-39E10。

【図2】IP-10により誘導されるTh1細胞遊走の、マウス抗CXCR3 mAbによる阻害を示す図である。Ab#1-5D4A；Ab#2-8A5A；Ab#3-19G2；Ab#4-V36E5A；Ab#5-V44D7A；Ab#6-37B5A；Ab#7-21A4A；Ab#8-V15F4A；Ab#9-V3G6A；Ab#10-23E12A。

30

【図3】Th1細胞（上パネル）、CXCR3+/NSO細胞（中央パネル）、およびCXCR-/NSO細胞（下パネル）へのマウス抗CXCR3 mAbの結合のFACs分析を示す図である。

【図4】CXCR3へのケモカインの結合の、マウス抗CXCR3 mAbおよびヒト化抗CXCR3 mAbによる阻害を示す図である。

【図5】ケモカインにより媒介される走化性の、マウス抗CXCR3 mAbおよびヒト化抗CXCR3 mAbによる阻害を示す図である。

【図6】5つの抗CXCR3クローンのVHドメインのアラインメントを示す図である。

【図7】5つの抗CXCR3クローンのVKドメインのアラインメントを示す図である。

【図8】抗CXCR3クローンV44D7のVHドメインの、最も近い発現されたヒトIgGおよび生殖系列VHとのアラインメントを示す図である。

40

【図9】抗CXCR3クローンV44D7のVHドメインの完全なヒト化のために必要とされるアミノ酸変化のリスク評価を示す図である。必要とされるアミノ酸変化は、主配列の下に示され、ヒトVH3-23とのアラインメントから導出された。生殖系列遺伝子および発現された抗体はGenBankアクセッション番号AAD53829に記載される。

【図10】抗CXCR3クローンV44D7のVHドメインの完全なヒト化のために必要とされるアミノ酸変化のリスク評価を示す図である。必要とされるアミノ酸変化は、主配列の下に示され、ヒトVH3-23とのアラインメントから導出された。生殖系列遺伝子および発現された抗体はGenBankアクセッション番号AAD53829に記載される。

【図11】抗CXCR3クローンV3G6のVKドメインの、最も近い発現されたヒトIgGおよび生殖系列VKとのアラインメントを示す図である。

50

【図12】抗CXCR3クローンV3G6のVKドメインの完全なヒト化のために必要とされるアミノ酸変化のリスク評価を示す図である。

【図13】CXCR3⁺NSO細胞へのマウスCXCR3mAbの結合の、市販のCXCR3mAbによる阻害を示す図である。およそ0.5nM Eu-CXCR3mAbが、様々な濃度の未標識の市販のCXCR3mAbの存在下で、CXCR3トランスフェクトNSO細胞と共にインキュベートされた。CXCR3⁺NSO細胞へのEu-CXCR3mAbの結合の用量依存性の阻害が観察された。

【図14】Th1細胞上のCXCR3の発現を示す図である。Th1細胞およびTh2細胞が臍帯血から作成され、CXCR3およびCCR4の発現がFACSにより決定された。CXCR3はTh1細胞にのみ存在した。

【図15】¹²⁵I-CXCL10結合アッセイを示す図である。Th1細胞が、様々な濃度のCXCR3mAbの非存在下または存在下で、¹²⁵I-CXCL10と共に96穴プレートにおいてインキュベートされた。細胞と結合した¹²⁵I-CXCL10がオイルカラムにより遊離放射能から分離され、ガンマ計数管を使用して計数された。IC₅₀値はPrizmソフトウェアを使用して計算された。リード候補は緑で強調された。

10

【図16】¹²⁵I-CXCL11結合アッセイを示す図である。Th1細胞が、様々な濃度のCXCR3mAbの非存在下または存在下で、¹²⁵I-CXCL11と共に96穴プレートにおいてインキュベートされた。細胞と結合した¹²⁵I-CXCL11がオイルカラムにより遊離放射能から分離され、ガンマ計数管を使用して計数された。IC₅₀値はPrizmソフトウェアを使用して計算された。リード候補は緑で強調された。

【図17】Th1細胞へのEu-CXCR3mAbの結合を示す図である。Th1細胞が、10倍過剰の未標識CXCR3mAbの非存在下または存在下で、増加する濃度のEu-CXCR3mAbと共にインキュベートされた。インキュベーション(RTで1hr)の後、3回洗浄することにより細胞と結合したEu-CXCR3mAbが遊離ユウロピウムから分離され、プレートがVctor2蛍光光度計を使用して読み取られた。

20

【図18】Th1への¹²⁵I-CXCL11の結合の、CXCR3mAbハイブリドーマ上清による阻害を示す図である。Th1細胞が、RTで1hr、様々なCXCR3mAbハイブリドーマ上清の非存在下または存在下で、¹²⁵I-CXCL11と共に96穴プレートにおいてインキュベートされた。細胞と結合した¹²⁵Iリガンドがオイルカラムにより遊離放射能から分離され、ガンマ計数管を使用して計数された。Th1細胞へのCXCL11の結合を阻害した7つのハイブリドーマ上清が、さらなる開発のために選択された。

30

【図19】Th1への¹²⁵I-CXCL10の結合の、CXCR3mAbハイブリドーマ上清による阻害を示す図である。Th1細胞は、RTで1hr、様々なCXCR3mAbハイブリドーマ上清の非存在下または存在下で、¹²⁵I-CXCL10と共に96穴プレートにおいてインキュベートされた。細胞と結合した¹²⁵Iリガンドがオイルカラムにより遊離放射能から分離され、ガンマ計数管を使用して計数された。Th1細胞へのCXCL10の結合を阻害した7つのハイブリドーマ上清が、さらなる開発のために選択された。

【図20】マウスCXCR3mAbがラットTh1細胞と交差反応しないことを示す図である。マウスCXCR3mAbの偏向ラットTh1細胞に対する反応性を決定するために、FACS分析が実施された。ウサギ抗マウスCXCR3AbのみがラットTh1細胞と結合した。マウス抗ヒトCXCR3AbはラットTh1細胞と結合しなかった。対照として、マウス抗CXCR3mAbのヒトTh1細胞への結合も示される(下パネル)。

40

【図21】ヒト化CXCR3AbによるEu-CXCR3mAbの阻害を示す図である。Th1細胞が、様々な濃度のヒト化CXCR3mAbの非存在下または存在下で、Eu-CXCR3mAbと共に96穴プレートにおいてインキュベートされた。インキュベーション(RTで1hr)の後、3回洗浄することにより、細胞と結合したEu-CXCR3mAbが遊離ユウロピウムから分離され、プレートがVctor2蛍光光度計を使用して読み取られた。IC₅₀値はPrizmソフトウェアを使用して計算された。Ab1は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5アミノ酸の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#1の軽鎖配列(非公式の配列表を参照のこと)を有する。Ab2は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#7の軽鎖配列(非公式の配列表を参照のこと)を有する。ヒト化Ab(IgG4)は、IgG4

50

骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5の重鎖配列および最初のマウス抗CXCR3 V44D7 VKの軽鎖配列を有する。

【図22】ヒト化CXCR3AbによるEu-CXCL10の阻害を示す図である。Th1細胞が、様々な濃度のヒト化CXCR3Abの非存在下または存在下で、Eu-CXCL10と共に96穴プレートにおいてインキュベートされた。インキュベーション（RTで1hr）の後、3回洗浄することにより、細胞と結合したEu-CXCL10が遊離ユウロピウムから分離され、プレートがVictor2蛍光光度計を使用して読み取られた。IC₅₀値はPrizmソフトウェアを使用して計算された。

【図23】ヒト化CXCR3Abによる、CXCL10により誘導されるTh1細胞走化性の阻害を示す図である。走化性アッセイは、ChemoTx 96穴プレート（Neuro Probe, Inc）において実施された。およそ29 μLのCXCL10または緩衝液対照が下ウェルに添加された。様々な濃度のヒト化抗体の非存在下または存在下で、25 μLのTh1細胞懸濁物が、フィルターのウェルに直接添加された。37 °Cで2hrのインキュベーションの後、下ウェルに遊走した細胞がcell titer glo法（Promega）により決定された。

【図24】Th1細胞におけるCa⁺⁺流入の分析を示す図である。Th1細胞にFluo-4, AM（Molecular Probes）が負荷され、示されるような様々なマウスCXCR3mAb抗体により刺激された。細胞内Ca⁺⁺の増加はFLIPRにより決定された。

【発明を実施するための形態】

【0031】

好ましい態様の詳細な説明
定義

抗体とは、本明細書に記載されるように、全長の（即ち、天然に存在する、もしくは正常な免疫グロブリン遺伝子断片組み換え（recombinatorial）過程により形成される）免疫グロブリン分子（例えば、IgG抗体）、または抗体断片のような免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な（即ち特異的に結合する）部分をさす。

【0032】

抗体断片とは、F(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、Fv、scFv等のような抗体の一部である。構造に関わらず、抗体断片は、完全な抗体により認識されるのと同じ抗原と結合する。「抗体断片」という用語には、特異的な抗原と結合し、複合体を形成することにより、抗体と同様に作用する、合成のまたは遺伝学的に操作されたタンパク質も含まれる。例えば、抗体断片には、重鎖および軽鎖の可変領域からなる「Fv」断片のような、可変領域からなる単離された断片、軽鎖および重鎖の可変領域がペプチドリinkerにより接続されている組換え単鎖ポリペプチド分子（「scFvタンパク質」）、ならびに超可変領域を模倣するアミノ酸残基からなる最小認識単位が含まれる。

【0033】

ヒト化抗体とは、ある種に由来する抗体、例えば、げっ歯動物抗体からのCDRが、げっ歯動物抗体の重鎖および軽鎖の可変領域から、ヒトの重鎖および軽鎖の可変ドメイン、または（「ヒト化率」により表されるような）ヒトの重鎖および軽鎖の可変ドメインのアミノ酸配列の少なくとも一部を含むよう変異させられた重鎖および軽鎖の可変ドメインへと移された組換えタンパク質である。抗体分子の定常ドメインは、ヒト抗体のものに由来し得る。

【0034】

本明細書において使用される「ヒト化率」とは、ヒト化ドメインと生殖系列ドメインとの間のフレームワークアミノ酸の相違（即ち、非CDRの相違）の数を決定し、アミノ酸の総数からその数を差し引き、次いでアミノ酸の総数によりそれを割り、100を掛けることにより計算される。

【0035】

本明細書において使用される「CDR」とは、抗体重鎖の可変ドメイン（VH）または抗体軽鎖の可変ドメイン（VLまたはVK）に存在する「相補性決定領域」を意味する。各可変ドメインは、3個のCDRを含んでおり、それらは、重鎖可変ドメインに存在するものについてはCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3と呼ばれ、軽鎖可変ドメインに存在するものについては

CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3と呼ばれる。Kabatの番号付けシステムが本明細書において使用される。従って、CDR-H1は、およそアミノ酸31（即ち、最初のシステイン残基のおよそ9残基後）で開始し、およそ5~7アミノ酸を含み、次のチロシン残基で終了する。CDR-H2は、CDR-H1の末端の後の15番目の残基で開始し、およそ16~19アミノ酸を含み、次のアルギニンまたはリジン残基で終了する。CDR-H3は、CDR-H2の末端の後のおよそ33番目のアミノ酸残基で開始し；3~25アミノ酸を含み；配列W-G-X-G（Xは任意のアミノ酸である）で終了する。CDR-L1は、およそ残基24（即ち、システイン残基の後）で開始し；10~17残基を含み；次のチロシン残基で終了する。CDR-L2は、CDR-L1の末端の後のおよそ16番目の残基で開始し、およそ7残基を含む。CDR-L3は、CDR-L2の末端の後のおよそ33番目の残基で開始し；およそ7~11残基を含み、配列F-G-X-G（Xは任意のアミノ酸である）で終了する。

10

【0036】

本明細書に開示された抗原結合ポリペプチドは、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、光活性治療剤、薬物または毒素であり得る細胞障害剤、およびそれらの組み合わせを含み得る治療剤と結合または融合し得る。薬物には、有糸分裂抑制剤、抗キナーゼ剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイド、抗血管形成剤、アポトーシス剤、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、薬学的特性を保有している薬物が含まれ得る。より具体的には、これらの薬物は、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、トリアゼン、葉酸アナログ、COX-2阻害剤、ピリミジンアナログ、プリンアナログ、抗生物質、酵素、エピポドフィロトキシン、白金配位錯体、ピンカアルカロイド、置換型尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、アンタゴニスト、エンドスタチン、タキソール、カンプトテシン、アントラサイクリン、タキサン、ならびにそれらのアナログおよび組み合わせからなる群より選択される。本発明に包含される毒素は、リシン、アブリン、アルファ毒素、サボリン、リボヌクレアーゼ（RNase）、例えば、オンコナーゼ（onconase）、DNase I、ブドウ球菌腸毒素A、ヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、ゲロニン、ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素、およびシュードモナス内毒素からなる群より選択され得る。

20

【0037】

免疫調節剤は、サイトカイン、幹細胞増殖因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子（CSF）、インターフェロン（IFN）、エリスロポエチン、トロンプオエチン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択され得る。特に有用であるのは、腫瘍壊死因子（TNF）のようなリンホトキシン、インターロイキン（IL）のような造血因子、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）のようなコロニー刺激因子、インターフェロン、インターフェロン、またはインターフェロンのようなインターフェロン、および「S1因子」と呼ばれるもののような幹細胞増殖因子である。より具体的には、免疫調節剤には、IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-21、インターフェロン、TNF-、またはそれらの組み合わせが含まれ得る。

30

【0038】

本明細書に開示された抗原結合ポリペプチドは、診断剤と結合または融合し得る。診断剤には、光活性診断剤、または60~4,000keVのエネルギーを有する放射標識、または非放射性標識が含まれ得る。放射性標識は、好ましくは、ガンマ線放射型同位体、ベータ線放射型同位体、および陽電子放射型同位体であり、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{86}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{76}Br 、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。診断剤には、例えば、マンガンの、またはガドリニウムのような造影剤が含まれ得る。

40

【0039】

実施例

ハイブリドーマ技術を使用したマウスIgG₁,k CXCR-3結合抗体の単離

BALB/cマウスを、CXCR-3発現NSO細胞により免疫感作した。典型的な手法で、50ulのRIB

50

Iアジュバント (Sigma) 中の 5×10^6 細胞を後足蹠に注射した (1足蹠当たり25ul)。RIBIアジュバントでの注射を、さらに2回、2週間間隔で与え、続いてPBSでの最終追加刺激を行った。3日後、マウスを屠殺し、膝窩リンパ節を採集し、融合のためにリンパ球を単離した。融合剤としてPEG/DMSO (Sigma) を使用して、5:1比で、リンパ球をP3X63Ag8.653形質細胞腫細胞と融合させた。融合細胞を選択HAT培地に再懸濁させた後、96穴プレートに1ウェル当たり 10^6 細胞で播種した。HAT選択で生存したハイブリドーマからの上清を、マウスIgGの存在についてELISAによりスクリーニングした。IgG産生ハイブリドーマを同定し、それらの上清を、さらに、CXCR3発現NSO細胞 (CXCR3⁺NSO) と結合する抗体についてFACS分析によりスクリーニングした。次いで、CXCR3⁺NSO細胞結合陽性と同定されたハイブリドーマを、CXCR3特異的クローンを同定するため、CXCR3⁺NSO細胞およびPC-NSO (ベクター対照) 細胞との差次的な結合についてスクリーニングした。CXCR3特異的ハイブリドーマを、限界希釈により2回サブクロニングした。ハイブリドーマサブクロンを無血清培地で増幅し、抗体をプロテイン-Aカラムで精製し、リード候補を選出するためにさらに特徴決定した。

10

【0040】

ヒト化戦略

抗CXCR3抗体のヒト化における一つの目標は、最初の結合親和性および特異性の90~100%を保持している60~80%ヒト化されたVHドメインおよびVKドメインを入手することであった。結合親和性および特異性を維持しつつ、抗体をさらにヒト化するため、VHおよびVKにおける個々の高リスク位置の部位特異的変異誘発を使用した。

20

【0041】

ヒト化は、CDRグラフィティングおよび構造に基づく分析および可変領域リサーフェイシング (resurfacing) により実施された。(Jones et al., NATURE (1986) May 29-Jun. 4; 321(6069):522-5; Roguska et al., PROTEIN ENGINEERING, 1996, 9(10):895-904; およびXoma, Humanizing Mouse Antibody Frameworks While Preserving 3-D Structure. PROTEIN ENGINEERING, 1994, Vol.7, pg 805を参照のこと)。結合親和性および特異性を維持するために必要とされる重要なフレームワーク残基を同定するために、一次抗体配列および3D構造のデータを利用した。9個の異なるFab分子およびIgG分子の3D構造を分析した (リガンドを含む、またはリガンドを含まない、ヒトおよびマウス)。マウス抗CXCR3 V44 VHおよびVKを、最も近いヒト生殖系列遺伝子と整列化した後、全ての位置におけるアミノ酸を、結合および免疫原性に対する可能性のある影響について評価した。この情報を使用して、各位置の変異について低リスク値、中リスク値、または高リスク値を割り当てた。一般に、高リスクの位置を回避して、低リスクおよび中リスクの位置のみを変異させた。

30

【0042】

重鎖は、この過程の後、(CDRを除き) マウス重鎖に比べて98%ヒト化された。次いで、平均で2倍の親和性の増加を与える、Y115D置換を含むCDR3内の各位置へのペアのチロシンの組み入れにより、親和性成熟戦略を実施した。2個のリード候補において使用された重鎖は、CDRを除きそれを100%ヒトにする2個のさらなる変異を97位および98位に含んでいた。軽鎖についての同一の戦略の後、VKを、A14生殖系列遺伝子と整列化し、低リスクおよび中リスクの位置を変異させた。この生殖系列遺伝子が正常なヒトにおいて稀に発現されるらしいことが決定された後、L6生殖系列を鋳型として使用して過程を繰り返した。

40

【0043】

研究において使用されたマウスVH領域およびVK領域と最も近いマッチを同定するため、NCBIにより後援された「Blast for Ig sequences」ウェブサイトを使用した。MRCのV-baseウェブサイト、ヒト生殖系列配列を確認するために使用した。

【0044】

ヒト生殖系列VH遺伝子およびVK遺伝子を、マウス配列のVH配列およびVK配列と最適なマッチとして選んだ。マウスVH配列については、(V-baseで名付けられたような) ヒト生殖系列配列VH3-23が、最適なマッチとして同定された：

50

VH3-23生殖系列

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEQVSAIS
GSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK)

。マウスVK配列については、(V-baseで名付けられたような)ヒト生殖系列配列A14およびL6が、最適なマッチとして同定された:

L6生殖系列

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWP)

; および

A14生殖系列

(DVVMTQSPAFLSVTPGKVTITCQASEGIGNYLYWYQQKPDQAPKLLIKYAS
QSISGVPSRFSGSGSGTDFTFITISSELEAEDAATYYCQQGNKHP)

10

。【0045】

ハイブリドーマ細胞株からのマウス抗CXCR3のVHドメインおよびVKドメインのクローニングおよび配列決定

ハイブリドーマ細胞をペレット化し、PBSで3回洗浄し、製造業者のプロトコルに従いTrizol試薬 (Invitrogen, Cat. No. 15596-026) を使用してRNAを抽出した。全RNAを、製造業者のプロトコルに従い、5'RACEキット (Rapid Amplification of cDNA Ends, Invitrogen, Cat. No. 18374-058) を使用して、cDNAに変換した。簡単に説明すると、RNAをランダムヘキサマープライマー、ランダムN6にライゲートさせ、superscript II RNAaseH陰性逆転写酵素を使用して第1鎖cDNAを作成した。cDNAを、キットと共に提供されたGlassMaxスピンカートリッジを使用して精製し、次いで、cDNAの5'末端にC塩基対を添付するためにdCTPの存在下でTdT (ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ) と反応させた。dCテールを有するcDNAを、dCテールに特異的なアンカープライマー、ならびにVHについてはマウス定常重鎖1 (CH1) およびVKについては定常 (CK) における高度に保存されたDNA配列にハイブリダイズする遺伝子特異的プライマーを使用してPCR増幅した。得られたPCR産物を、完全なVHドメインまたはVKドメインに対応する正確なサイズについてゲル電気泳動により分析し、次いで精製し、製造業者のプロトコルに従いTopo TAベクター (Invitrogen Cat. No. 45-0071) にライゲートさせた。細菌への形質転換の後、正確なサイズのインサートを含むクローンからDNAを調製し、製造業者のプロトコルに従い、Big Dyeターミネーター配列決定反応ミックス (Applied Biosystems, Part No. 4336699) および3700 ABI/Prism DNA分析機を使用してDNA配列を決定した。

20

30

【0046】

マウス抗CXCR3抗体のヒト化

まず、単一のリードマウス抗CXCR3抗体V44D7を、前記のようにして作成された結合データおよび配列データに基づき同定した。この抗体からのVHドメインおよびVKドメインのアミノ酸配列を、現在入手可能な公的データベース (即ち、NCBIのBlast for IgGおよびMRCのV-base) を使用して、全ての公知のヒト生殖系列VHドメインおよびVKドメインと整理化した。フレームワーク領域内のアラインメントに焦点を当てることにより、高度に相同なヒト生殖系列VHドメイン、VH3-23、および2個の異なるヒト生殖系列VKドメイン、A14およびL6が同定された。マウス配列がヒト生殖系列と異なっているフレームワーク内の位置においては、対応するヒト生殖系列フレームワークとマッチするよう、マウスフレームワークを変換するかまたは変異させるために反復過程を使用した。さらに、フレームワーク残基変化による親和性の損失の補償を可能性として補助するために、VHおよびVKの両方のCDR3におけるある種の残基を、チロシンとの交換により変異させた (即ち、親和性熟成させた)。親和性成熟されヒト化されたマウスVHドメインおよびVKドメインを、重複する合成

40

50

DNAオリゴヌクレオチドのパネルを使用して、ポリメラーゼ連鎖反応過程により作成した。合成遺伝子設計過程の一部として、コドン最適化戦略を使用した。即ち、遺伝子発現のため哺乳動物細胞により優先的に利用される各アミノ酸のトリプレットコードを、各位置に組み入れた。完全にヒトのIgG1、G4、または抗体骨格の状況において、対応するドメインが発現されることを可能にする、専門の哺乳動物発現ベクターに、合成のVHドメインおよびVKドメインをクローニングした。ヒト化抗体の小規模作製は、製造業者のプロトコルに従いリポフェクタミン（Invitrogen）を用いた、293F細胞へのIgG1またはG4構築物の構築物とのコトランスフェクションにより達成された。一過性トランスフェクションからの上清を、プロテインAまたはG樹脂に通し、細胞に基づくアッセイでの試験のため均質になるまでIgGを精製した。

10

【0047】

エピトープ競合研究

様々な市販のCXCR3mAbを、ユウロピウム（Eu）で標識されたマウスCXCR3mAbを使用した競合結合アッセイにおいて試験した。様々な販売元からのCXCR3mAbが、CXCR3へのEu-CXCR3mAbの結合を阻害した。このデータは、マウスCXCR3mAb抗体および市販の抗体が、CXCR3上の重複するエピトープと結合することを示した（図13）。

【0048】

抗体親和性

マウスCXCR3mAbおよびヒト化CXCR3mAbの結合親和性および活性は、 ^{125}I およびEuで標識されたケモカイン、ならびにEuで標識されたCXCR3mAbを使用した様々な競合結合アッセイ、ならびに以下のものを含むTh1走化性アッセイにより決定された： ^{125}I -CXCL10結合アッセイ； ^{125}I -CXCL11結合アッセイ；Eu-CXCL10結合アッセイ；Th1走化性アッセイ；およびEu-マウスCXCR3mAb結合アッセイ。

20

【0049】

Th1細胞

臍帯血から作成された初代Th1細胞を、全ての結合アッセイに使用した。文献に記載されるように、CXCR3発現は、FACS分析により決定されるように、Th1細胞にのみ観察され、Th2細胞には観察されなかった（図14）。Th2細胞はCCR4を特異的に発現した。

【0050】

^{125}I -CXCL10および ^{125}I -CXCL11結合アッセイ

マウスCXCR3mAb抗体の結合親和性は、放射標識されたCXCL10およびCXCL11とTh1細胞との結合を阻害する能力に基づき決定された（図15、16、18、および19、ならびに表1）。これらの結合研究および走化性アッセイに基づき、3つのマウスCXCRmAbがさらなる研究のために選択された。

30

【0051】

（表1）抗CXCR3 mAbの特徴決定

	Th1細胞に 対する結合、 FACS	IP-10により誘導される Th1走化性の阻害、 IC ₅₀ (ng/mL)	Th1細胞に対する ¹²⁵ I-IP-10の結合の 置換 (IC ₅₀ , nM)	Th1細胞に対する ¹²⁵ I-I-Tacの結合の 置換 (IC ₅₀ , nM)	
IgG2 a	4.02	N/A	N/A	N/A	
Ab#1	1498	123	0.38	0.44	
Ab#2	1215	575	0.41	0.47	
Ab#3	681	N/A	2.6	5.7	
Ab#4	1262	49	0.12	0.13	10
Ab#5	1119	35	0.13	0.10	
Ab#6	831	172	0.94	0.76	
Ab#7	4.20	N/A	N/A	-	
Ab#8	1096	264	0.68	0.57	
Ab#9	1348	39	0.20	0.14	
Ab#10	66.84	N/A	N/A	-	
Ab#11	4.80	N/A		-	
Ab#12	5.77	N/A	N/A	-	20
R&D mAb	N/D	351	0.61	0.6	

Ab#1-5D4A ; Ab#2-8A5A ; Ab#3-19G2 ; Ab#4-V36E5A ; Ab#5-V44D7A ; Ab#6-37B5A ; Ab#7-21A4 A ; Ab#8-V15F4A ; Ab#9-V3G6A ; Ab#10-23E12A ; Ab#11-35C4 ; Ab#12-39E10.

【 0 0 5 2 】

Eu-CXCRmAb飽和結合アッセイ

CXCR3に対するマウスCXCR3抗体の結合親和性は、ユウロピウムで標識されたマウスCXCR3抗体を使用した直接飽和結合アッセイにより決定された。1つのマウスCXCR3mAbを使用したこのアッセイの一例が、図17に示される。この研究からのデータは、CXCR3へのEu-CXCR3mAbの結合が特異的であり、nM以下(0.47nM)のKdの結合親和性で飽和可能であることを示した。

30

【 0 0 5 3 】

抗体特異性

マウス抗体ハイブリドーマ(20000)を、Eu-二次抗体を使用して、CXCR3⁺およびCXCR3- NSO膜を用いた差次的スクリーニングアッセイ(DELFI A)によりスクリーニングした。CXCR3⁺膜と結合した抗体(~2000)を、CXCR3⁺/CXCR3⁻ NSOおよびTh1細胞を使用したFACSによりさらに試験した。CXCR3発現細胞へのCXCR3mAbの特異的な結合についての一例は、図3に示される。

【 0 0 5 4 】

種交差反応性

親マウスCXCR3mAbを、FACSにより、偏向ラットTh1細胞との結合について試験した。ウサギ抗マウスCXCR3 Ab(陽性対照)のみがラットTh1細胞と結合した。マウス親CXCR3mAbは、図20に示されるように、ラットTh1細胞と結合しなかった。

40

【 0 0 5 5 】

生物学的活性

結合アッセイ: CXCR3mAbは、¹²⁵Iで標識されたIP-10およびI-Tacの、初代Th1細胞への結合を特異的に阻害した。標識されたMigが入手不可能であったため、それは結合アッセイにおいて試験されなかった。走化性アッセイ: CXCR3mAbは、CXCR3ケモカインにより媒介されるTh1細胞遊走を阻害した。

【 0 0 5 6 】

50

ヒト化抗体は結合アッセイおよび走化性アッセイにより試験された。Eu-CXCRmAb競合結合アッセイの結果は図21に示される。Eu-CXCL10結合アッセイの結果は図22に示される。Th1走化性アッセイの結果は図23に示される。

【 0 0 5 7 】

CXCR3受容体のアゴニズムについて試験されたマウス抗体

マウスCXCR3mAbを、Th1細胞におけるCa²⁺動員の誘導におけるアゴニスト活性について試験した。図24に示されるように、いずれの抗体も、Ca²⁺流入の誘導におけるアゴニスト活性を示さなかった。

【 0 0 5 8 】

(表2) 結合アッセイおよび走化性アッセイから決定された、異なるヒト化抗体のIC₅₀値

抗体 ID	結合アッセイ、IC ₅₀ (nM)		走化性 IC ₅₀ (nM)	ヒト化率 (%)	
	Eu-IP-10	Eu-V44		H	L
マウス抗 CXCR3 V44D7	0.14	0.29	0.09	88	79
ヒト化 Ab1 H5K1	0.8	2.6	0.31	100	96
ヒト化 Ab2 H5K7	0.35	1.82	0.28	100	94
ヒト化 Ab3 H5K2	1.25	1.86	N.D.	100	100
ヒト化 Ab4 H5K3	0.38	0.56	N.D.	100	100
ヒト化 Ab5 H5K4	0.69	1.49	N.D.	100	100
ヒト化 Ab6 H5K5	0.42	0.65	N.D.	100	100

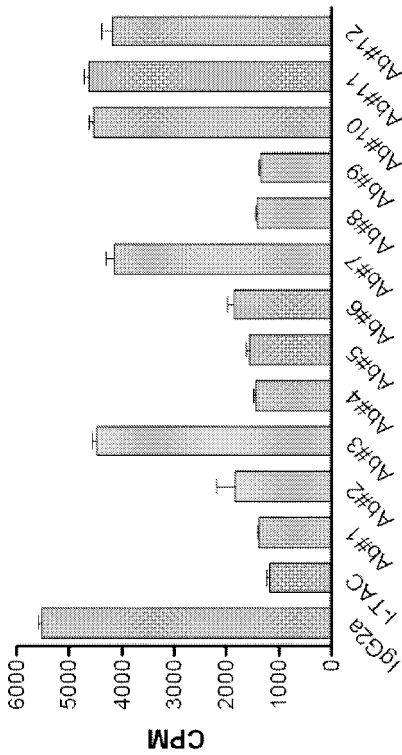
N.D. = 未決定

【 0 0 5 9 】

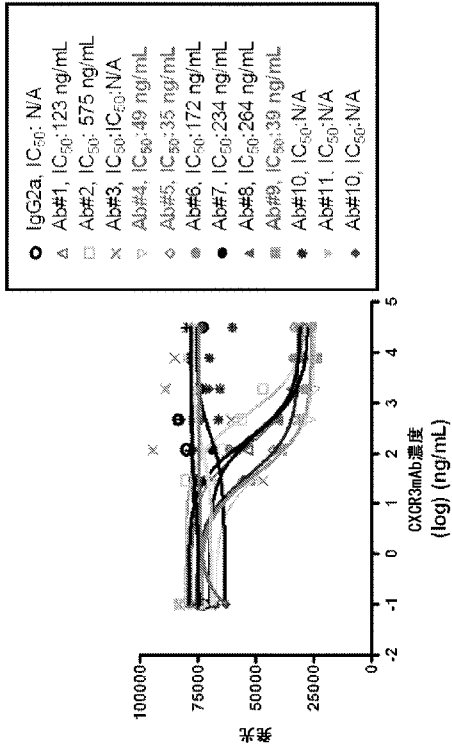
表2中、Ab1は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5アミノ酸の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#1の軽鎖配列（非公式の配列表を参照のこと）を有する。Ab2は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#7の軽鎖配列（非公式の配列表を参照のこと）を有する。Ab3は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5アミノ酸の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#2の軽鎖配列（非公式の配列表を参照のこと）を有する。Ab4は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#3の軽鎖配列（非公式の配列表を参照のこと）を有する。Ab5は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 VHリード#5アミノ酸の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#4の軽鎖配列（非公式の配列表を参照のこと）を有する。Ab6は、IgG1骨格内にヒト化抗CXCR3 V44D7 V

Hリード#5の重鎖配列およびヒト化抗CXCR3 V44D7 VKリード#5の軽鎖配列（非公式の配列表を参照のこと）を有する。

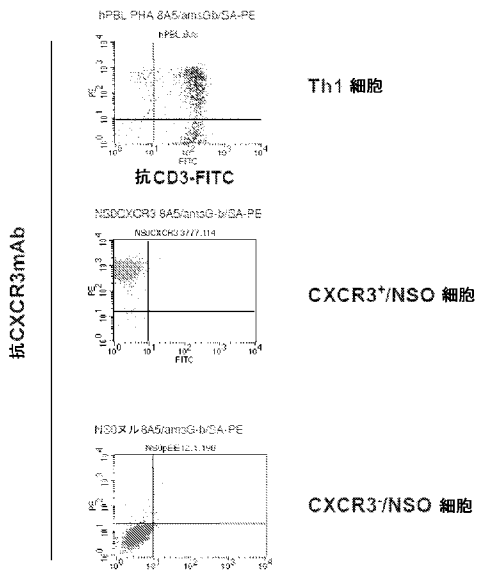
【 図 1 】



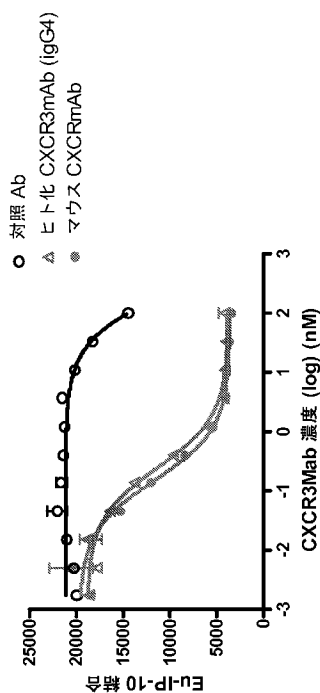
【 図 2 】



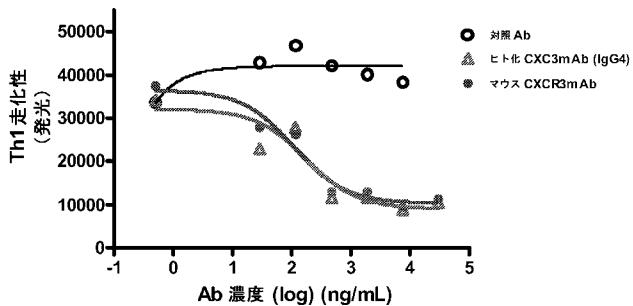
【 図 3 】



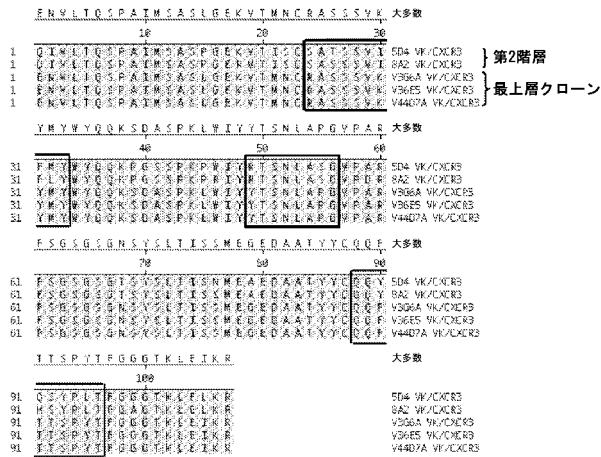
【 図 4 】



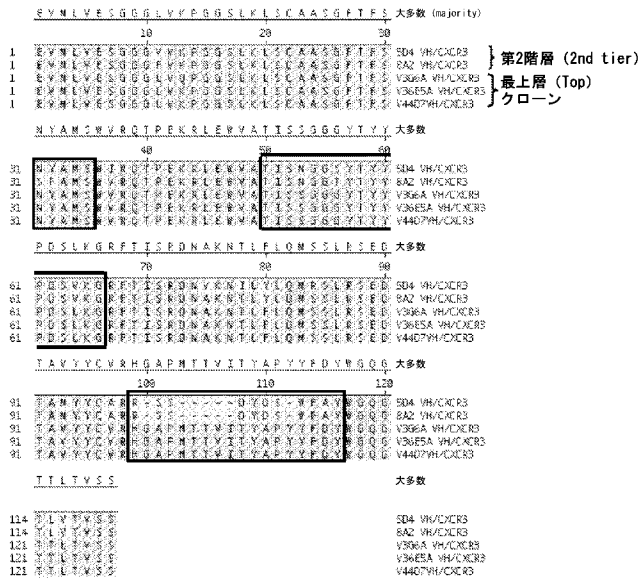
【 図 5 】



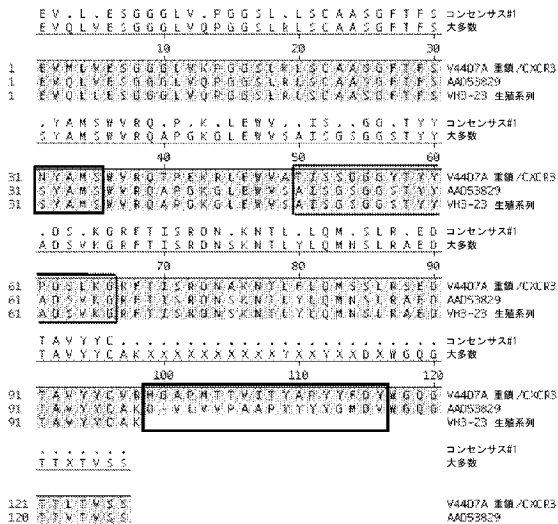
【 図 7 】



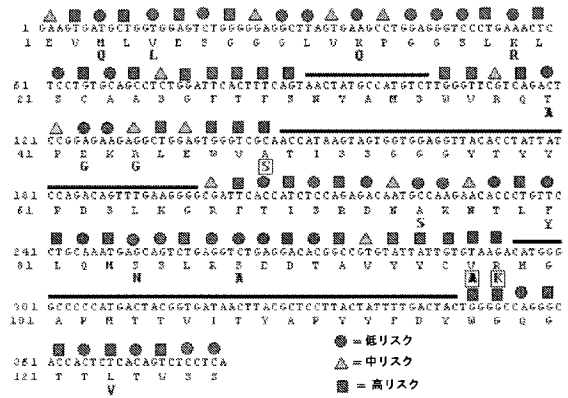
【 図 6 】



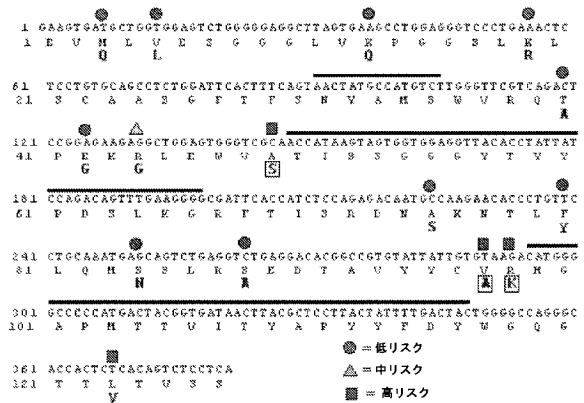
【 図 8 】



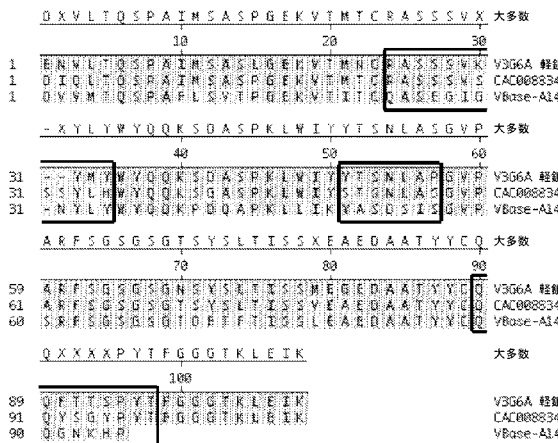
【 図 9 】



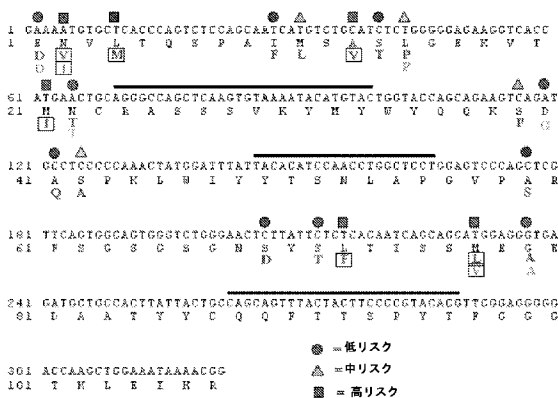
【 図 10 】



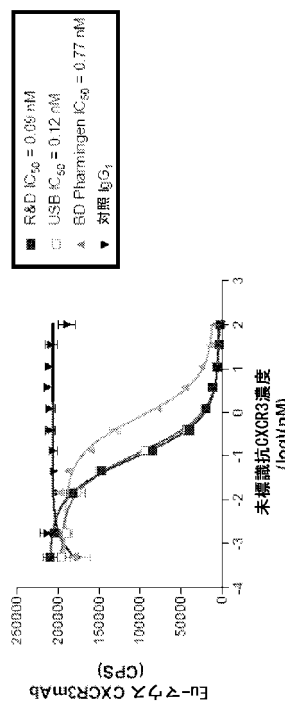
【 図 11 】



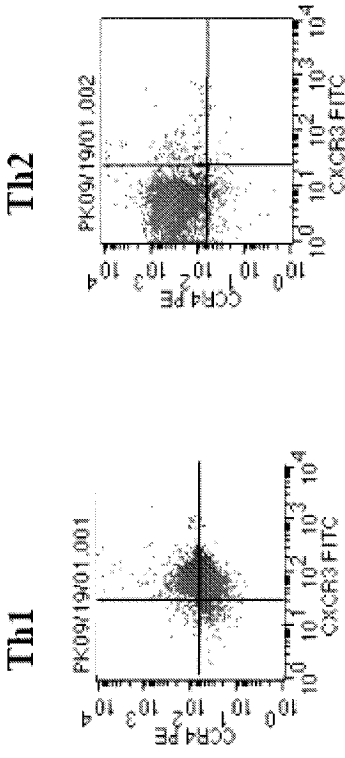
【 図 12 】



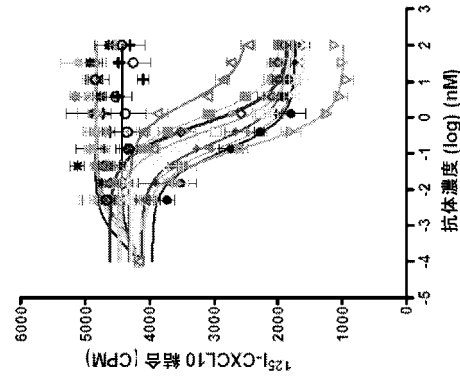
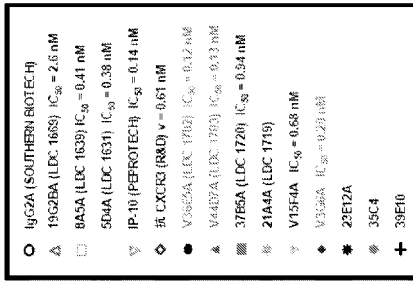
【 図 13 】



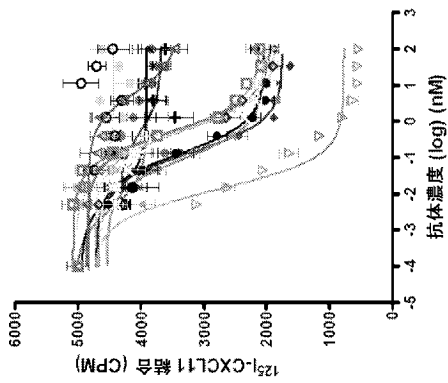
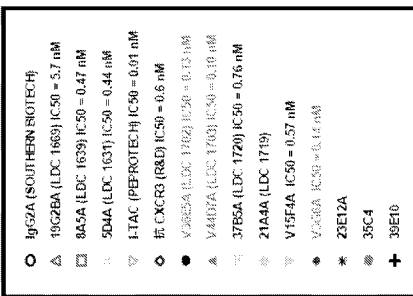
【 図 1 4 】



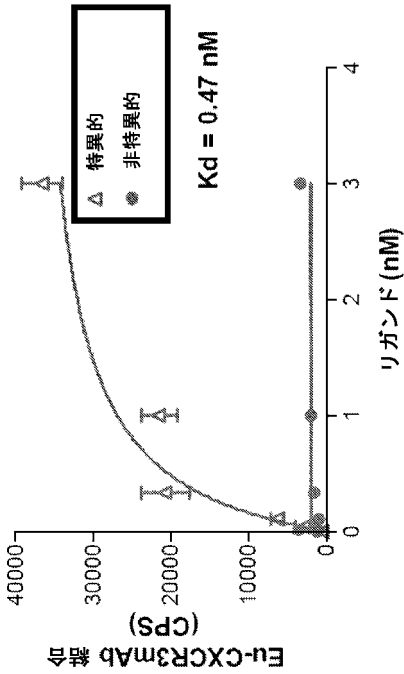
【 図 1 5 】



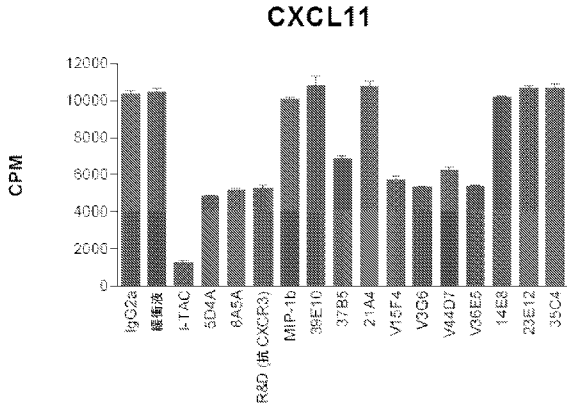
【 図 1 6 】



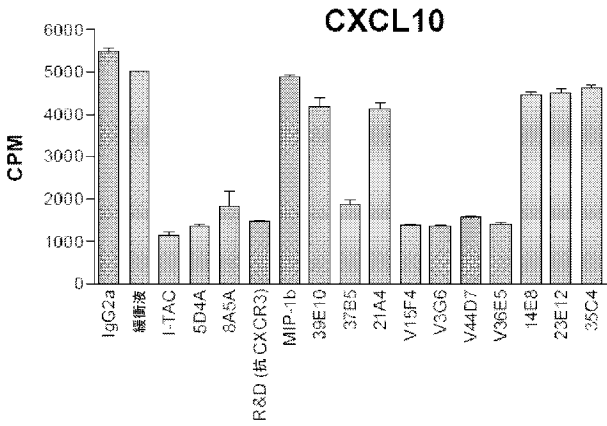
【 図 1 7 】



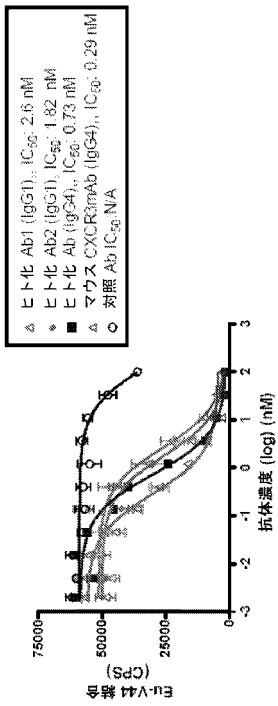
【 図 1 8 】



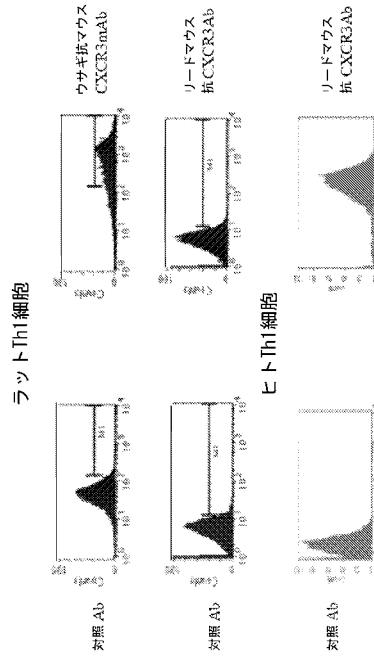
【 図 1 9 】



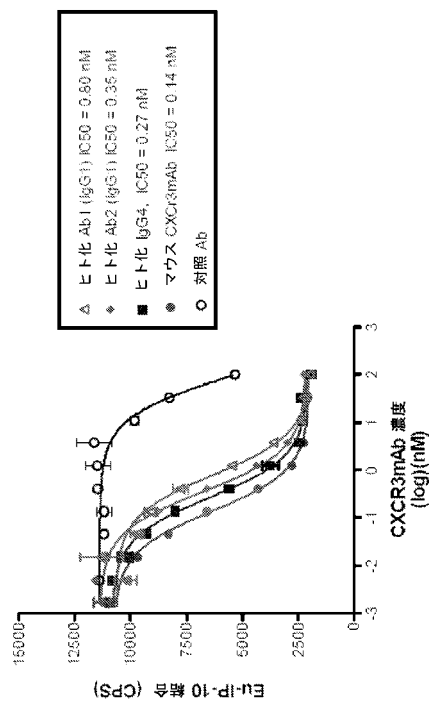
【 図 2 1 】



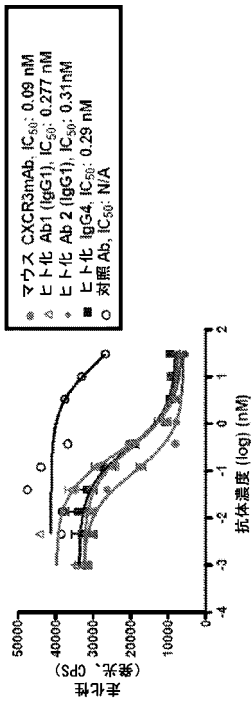
【 図 2 0 】



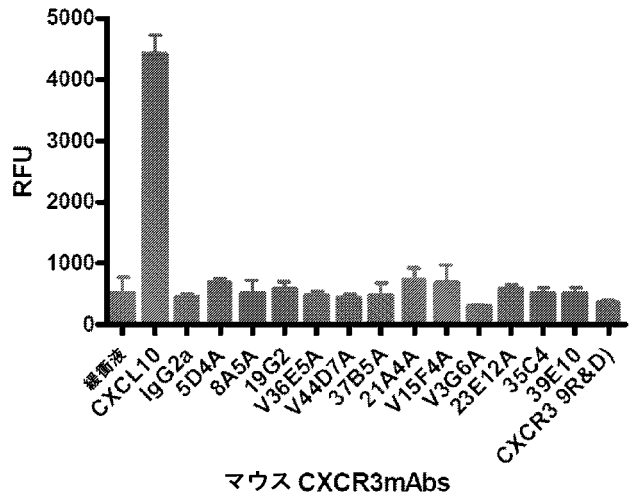
【 図 2 2 】



【 図 2 3 】



【 図 2 4 】



【 配 列 表 】

2010517531000001.app

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平 成 21 年 10 月 27 日 (2009.10.27)

【 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 】

(a)

(1)

(NYMAS)

の ア ミ ノ 酸 配 列 を 含 む CDR-H1 ;

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

の ア ミ ノ 酸 配 列 を 含 む CDR-H2 ; な ら び に

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y),

(HGAPMTTVITYAPYYFYF),

お よ び

(HGAPMTTVITYAPYYFDY)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H3
を含むヒト化抗体重鎖可変領域と、

(b)

(1)

(RASSSVKMYM)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；ならびに

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域と

を含む、CXCR3に特異的に結合する抗原結合ポリペプチド。

【請求項2】

(1) CDR-H1が

(NYMAS)

のアミノ酸配列からなり；

(2) CDR-H2が

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列からなり；

(3) CDR-H3が

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列からなり；

(4) CDR-L1が

(RASSSVKMYM)

のアミノ酸配列からなり；

(5) CDR-L2が

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列からなり；かつ

(6) CDR-L3が

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列からなる、

請求項1記載のポリペプチド。

【請求項3】

(a) ヒト化抗体重鎖可変領域が

(i)

(EV{M,Q}L{V,L}ESGGGLV{K,Q}PGGSL{K,R}LSCAASGFTFSNYAMS

WVRQ{T,A}P{E,G}K{R,G}LEWV{A,S}TISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDN{A,S}KNTL{

F,Y}LQM{S,N}SLR{S,A}EDTAVYYC{V,A}{R,K}HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}YWGQG

TT{L,V}TVSS)

および

(ii)

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPK
GLEWVSTISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGA
PMTTVITYAPYYFYWGQGT~~TV~~VSS)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むか、

(b) ヒト化抗体軽鎖可変領域が

(i)

({E,D}{I,N,V}V{L,M}TQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}
{A,V}T{L,M,I}{S,T,N}CRASSSVK~~YMY~~WYQQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W}I{
Y,K}YTSNLAPG{I,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{M,L}E{A,G,P}
ED{F,A}A{V,T}YYC{Q,Y}QFTT{S,Y}PYTFGGGKLEIKR);

(ii)

(EIVLTQSPATLSL~~SL~~GERATLS~~CRASSSVK~~YMYWYQQKSGQ
APRLLIYYTSNLAPGIPARFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQ~~QFTT~~SPYTFGGGK
LEIKR);

および

(iii)

(ENVLTQSPAFLSVTPGKVTITCRASSSVK~~YMY~~WYQQKPDQAPK
LWIYYTSNLAPGVPSRFSGSGSGNDYFTTISSLEAEDAATYYCQ~~QFTT~~SPYTFGGGKLEI
KR);

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むか、または

(c) それらの任意の組み合わせである、

請求項1または2記載のポリペプチド。

【請求項4】

抗体分子、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、およびscFv分子からなる群より選択される、請求項1~3のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項5】

(a) ヒト重鎖定常領域とヒト軽鎖定常領域とを含むキメラ抗体であるか、または

(b) scFv分子であり、該scFvがNH₂-L-VH-X-VK-COOHおよびNH₂-L-VK-X-VH-COOHからなる群より選択される式を有し、式中、Lがリーダー配列であり；VHがヒト化抗体重鎖可変領域であり；Xが連結ポリペプチドであり；かつVKがヒト化抗体軽鎖可変領域である、
請求項4記載のポリペプチド。

【請求項6】

抗体が、IgG分子（例えば、IgG1分子またはIgG4分子）である、請求項4または5記載のポリペプチド。

【請求項7】

治療剤または診断剤と結合している、請求項1~6のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項8】

(a) 治療剤が、細胞障害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療剤、もしくはそれらの組み合わせからなる群より選択されるか、または

(b) 診断剤が、放射性標識、光活性診断剤、超音波増強剤、もしくは非放射性標識からなる群より選択される、
請求項7記載のポリペプチド。

【請求項9】

(a) CXCR3のアンタゴニストであるか、または

(b) CXCR3のアゴニストではない、

請求項1~8のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項10】

少なくとも約 $10^6 M^{-1}$ （好ましくは少なくとも約 $10^7 M^{-1}$ 、より好ましくは少なくとも約 $10^8 M^{-1}$ 、さらに好ましくは少なくとも約 $10^9 M^{-1}$ ）の親和性定数でCXCR3に結合する、請求項1~9のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項11】

請求項1~10のいずれか一項記載のポリペプチドと担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項12】

付加的な治療剤または診断剤をさらに含む、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項13】

請求項11または12記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、炎症性の疾患もしくは状態、免疫性の疾患もしくは状態、または悪性の疾患もしくは状態を処置または診断する方法。

【請求項14】

疾患または状態が、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性腸疾患（IBD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節炎（例えば、関節リウマチ）、多発性硬化症、移植片拒絶、中枢神経系損傷、クローン病、乾癬、および白血病またはリンパ腫（例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL））からなる群より選択される、請求項13記載の方法。

【請求項15】

以下からなる群より選択されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド：

(a) 請求項1~10のいずれか一項記載のポリペプチド；

(b)

(1)

(NYMAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1、

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド；

(c)

(EV{M,Q}L{V,L}ESGGGLV{K,Q}PGGSL{K,R}LSCAASGFTFSNYAMSWVRQ{T,A}P{E,G}K{R,G}LEWV{A,S}TISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDN{A,S}KNTL{F,Y}LQM{S,N}SLR{S,A}EDTAVYYC{V,A}{R,K}HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}YWGQGT{T,L,V}TVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド；

(d)

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPKGLEWVSTISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPMTTVITYAPYYFYW GQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域を含むポリペプチド；

(e)

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含むヒト化抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド；

(f)

{E,D}{I,N,V}V{L,M}TQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}{A,V}T{L,M,I}{S,
T,N}CRASSSVKMYMYWYQQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W}I{Y,K}YTSNLAPG{
I,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{M,L}E{A,G,P}ED{F,A}A{V,T}Y
YC{Q,Y}QFTT{S,Y}PYTFGGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド；

(g)

(EINVL TQSPATLSLSLGERATLS CRASSSVKMYMYWYQQKSGQAPRLLIYYTSNLAPGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド；および

(h)

(ENVLTQSPAFLSVTPGKVTITCRASSSVKMYMYWYQQKPDQAPKLWIYYTSNLAPGVP
SRFSGSGSGNDYFTTISSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチド。

【請求項16】

請求項15記載のポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項17】

請求項16記載のポリヌクレオチドにより形質転換された、単離された細胞。

【請求項18】

以下の段階を含む、請求項17記載の組換えポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを作製する方法：

(a) 組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞を培養して、コードポリペプチドを発現させる段階；および

(b) そのように発現されたポリペプチドを回収する段階。

【請求項19】

以下からなる群より選択されるヒト化抗体重鎖可変領域：

(a)

(1)

({N,S,Y}MAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1、

(2)

{{T,A,Y}I{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P,A}DS{L,
Y,V}KG

のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および

(3)

{H,Y}{G,Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,Y}ITY{A,Y}PYYFYFYY

のアミノ酸配列を含むCDR-H3
を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(b)
(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS{N,S,Y}YAMSWVRQAP
GKGLEWVS{T,A,Y}I{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P,A}D
S{L,Y,V}KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK{H,Y}{G
.Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,Y}ITY{A,Y}PYYFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(c)
(1)
(NYAIS)
のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
(2)
(TYSSGGVYTYRDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および

(3)
(HGAAMTTVITYAPFYFYY)
のアミノ酸配列を含むCDR-H3
を含むヒト化抗体重鎖可変領域；
(d)
(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAISWVRQAPGKGLE
WVSTYSSGGVYTYRDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAKHGAAMTTVITYAPFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(e)
(1)
(YYAMS)
のアミノ酸配列を含むCDR-H1、
(2)
(TIYSGGSYTFYPDSLEG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および

(3)
(HGAPMSTEITYAPYYFYFYY)
のアミノ酸配列を含むCDR-H3
を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(f)
(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGL
EWVSTIYSGGSYTFYPDSLEGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAKHGAPMSTEITYAPYYFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(g)
(1)
(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1、

(2)

(TIYSGGGYTFYLDLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および

(3)

(HSYPMTTVITYAPYYFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(h)

(EVQLLES~~GGGLVQPGGSLRLS~~CAASGFTFS~~NY~~YMSWVRQAPGKGL

E~~WV~~STIYSGGGYTFYLDLKG~~RFTISR~~DNSKNTLYLQMNSLRAEDT

AVYYCAK~~H~~SYPMTTVITYAPYYFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(i)

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1、

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(j)

(EVQLLES~~GGGLVQPGGSLRLS~~CAASGFTFS~~NY~~AMS~~WVRQAPGKGL~~

E~~WV~~STISSGGGYTYYPDSLKG~~RFTISR~~DNSKNTLYLQMNSLRAEDTA

VYYCAK~~H~~GAPMTTVITYAPYYFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域；

(k)

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1、

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2、および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域；ならびに

(1)

(EVQLLES~~GGGLVQPGGSLRLS~~CAASGFTFS~~NY~~AMS~~WVRQAPGKGL~~

E~~WV~~STISSGGGYTYYPDSLKG~~RFTISR~~DNSKNTLYLQMNSLRAEDTA

VYYCAK~~H~~GAPMTTVITYAPYYFYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体重鎖可変領域。

【請求項 20】

以下からなる群より選択されるヒト化抗体軽鎖可変領域：

(a)

(1)

(RASSSVKMYM)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(b)

(EIVLTQSPATLSLSLGERATLSCRASSSVKMYMWYQQKSGQAPRLLI

YYTSNLAPGIPARFSGSGSGTDFLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPY

TFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(c)

(1)

(RASSSVKMYM)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(d)

EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASSSVKMYMWYQQKPGQAPRLLI

YYTSNLAPGIPARFSGSGSGTDFLTISSLEPEDFAVYYCQQFTTSPYT

FGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(e)

(1)

(RASSSVKMYM)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(YQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(f)

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYWYQQKPGQAPRLLI
YYTSNLAPGIPARFSGSGGTDFLTISSLEPEDFAVYYCYQFTTSPYT
 FGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(g)

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(QQYTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(h)

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYWYQQKPGQAPRLLI

YYTSNLAPGIPARFSGSGGTDFLTISSLEPEDFAVYYCQQYTTSPY

TFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(i)

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(QQFTTYPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(j)

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYWYQQKPGQAPRLLI

YYTSNLAPGIPARFSGSGGTDFLTISSLEPEDFAVYYCQQFTTYPY

TFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(k)

(1)

(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

({Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T})

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(1)

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A}W
YQQKPGQAPRLLIY{Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T}GIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLEPEDFAVYYC{Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(m)

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(n)

(ENVLTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASSSVKMYWYQQKPDQAPKL
WIYYTSNLAPGVPSPRFSGSGSGNDYFTISSLEAEDAATYYCQQFTT
SPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(o)

(1)

(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1、

(2)

({Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T})

のアミノ酸配列を含むCDR-L2、および

(3)

(Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域；

(p)

({E,D}{N,V}V{L,M}TQSPAFLSVTPGEKVTITCRAS{S,Q}SV{K,S}SY{
M,L}{Y,A}
WYQQKPDQAPKL{W,L}I{Y,K}{Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T}GVPSRFS
GSGSG{N,T}D{Y,F}TFTISSLEAEDAATYYC{Q,Y}Q{F,Y}TT{S,Y}PY
TFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含むヒト化抗体軽鎖可変領域。

【請求項 2 1】

(a) 請求項19記載のヒト化重鎖、および

(b) 請求項20記載のヒト化軽鎖

を含む、CXCR3に特異的に結合する抗原結合ポリペプチド。

【請求項 2 2】

抗体分子、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、およびscFv分子からなる群より選択される、請求項21記載のポリペプチド。

【請求項 2 3】

(a) ヒト重鎖定常領域とヒト軽鎖定常領域とを含むキメラ抗体であるか、または
(b) scFv分子であり、該scFvがNH₂-L-VH-X-VK-COOHおよびNH₂-L-VK-X-VH-COOHからなる群より選択される式を有し、式中、Lがリーダー配列であり；VHがヒト化抗体重鎖可変領域であり；Xが連結ポリペプチドであり；かつVKがヒト化抗体軽鎖可変領域である、
請求項22記載のポリペプチド。

【請求項 2 4】

抗体が、IgG分子（例えば、IgG1分子またはIgG4分子）である、請求項22または23記載のポリペプチド。

【請求項 2 5】

治療剤または診断剤と結合している、請求項21～24のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項 2 6】

(a) 治療剤が、細胞障害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療剤、もしくはそれらの組み合わせからなる群より選択されるか、または

(b) 診断剤が、放射性標識、光活性診断剤、超音波増強剤、もしくは非放射性標識からなる群より選択される、
請求項25記載のポリペプチド。

【請求項 2 7】

少なくとも約10⁶M⁻¹（好ましくは少なくとも約10⁷M⁻¹、より好ましくは少なくとも約10⁸M⁻¹、さらに好ましくは少なくとも約10⁹M⁻¹）の親和性定数でCXCR3に結合する、請求項21～26のいずれか一項記載のポリペプチド。

【請求項 2 8】

請求項21～27のいずれか一項記載のポリペプチドと担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 9】

付加的な治療剤または診断剤をさらに含む、請求項28記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

請求項28または29記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、炎症性の疾患もしくは状態、免疫性の疾患もしくは状態、または悪性の疾患もしくは状態を処置または診断する方法。

【請求項 3 1】

疾患または状態が、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性腸疾患（IBD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節炎（例えば、関節リウマチ）、多発性硬化症、移植片拒絶、中枢神経系損傷、クローン病、乾癬、および白血病またはリンパ腫（例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL））からなる群より選択される、請求項30記載の方法。

【請求項 3 2】

請求項19～27のいずれか一項記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

上記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドも開示される。ポリヌクレオチドは、コードポリペプチドを適当な宿主細胞において発現させるために、プロモーターと機能的

に連結され得る。従って、組換えポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを
 製する方法は、(a)組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞を培養して、コ
 ードポリペプチドを発現させる段階；および(b)そのように発現されたポリペプチドを
 回収する段階を含み得る。

[請求項101]

(a)

(1)

(NYMAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域と、

(b)

(1)

(RASSSVKMYM)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2；および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域と

を含む、CXCR3に特異的に結合する抗原結合ポリペプチド。

[請求項102]

CDR-H3が、

(HGAPMTTVITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含む、請求項101記載のポリペプチド。

[請求項103]

CDR-H3が、

(HGAPMTTVITYAPYYFDY)

のアミノ酸配列を含む、請求項101または102記載のポリペプチド。

[請求項104]

(1)CDR-H1が

(NYMAS)

のアミノ酸配列からなり；

(2)CDR-H2が

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列からなり；

(3)CDR-H3が

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列からなり；

(4)CDR-L1が

(RASSSVKMYM)

のアミノ酸配列からなり;

(5)CDR-L2が

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列からなり;かつ

(6)CDR-L3が

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列からなる、

請求項101～103のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項105]

CDR-H3が

(HGAPMTTVITYAPYYFY)

のアミノ酸配列からなる、請求項101～104のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項106]

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EV{M,Q}L{V,L}ESGGGLV{K,Q}PGGSL{K,R}LSCAASGFTFSNYAMSWVRQ
{T,A}P{E,G}K{R,G}LEWV{A,S}TISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDN{A,S}KNT
L{F,Y}LQM{S,N}SLR{S,A}EDTAVYYC{V,A}{R,K}HGAPMTTVITYAPYYF{D
,Y}YWGQGT{L,V}TVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項101～105のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項107]

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPKGLEWVSTISS
GGGYTYYPDSLKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPMT
TVITYAPYYFYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項106記載のポリペプチド。

[請求項108]

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

({E,D}{I,N,V}V{L,M}TQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}{A,V}T
{L,M,I}{S,T,N}CRASSSVKMYWYQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W
}{Y,K}YTSNLAPG{I,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{
M,L}E{A,G,P}ED{F,A}A{V,T}YYC{Q,Y}QFTT{S,Y}PYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項101～107のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項109]

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

(EIVLTQSPATLSLGERATLSCRASSSVKMYWYQKSGQAPRLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSDFTLTISSEAEEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項108記載のポリペプチド。

[請求項110]

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

(ENVLTQSPAFLSVTPGKVTITCRASSSVKMYWYQKPDQAPKLWIYYTS
NLAPGVPSRFSGSGSGNDYFTTISSEAEEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEI
KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項108記載のポリペプチド。

[請求項111]

抗体分子、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、およびscFv分子からなる群より選択される、請求項101～110のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項112]

分子が抗体分子である、請求項111記載のポリペプチド。

[請求項113]

抗体が、ヒト重鎖定常領域とヒト軽鎖定常領域とを含むキメラ抗体である、請求項112記載のポリペプチド。

[請求項114]

抗体が、IgG分子(例えば、IgG1分子またはIgG4分子)である、請求項112または113記載のポリペプチド。

[請求項115]

scFv分子である、請求項101記載のポリペプチド。

[請求項116]

scFvがNH₂-L-VH-X-VK-COOHおよびNH₂-L-VK-X-VH-COOHからなる群より選択される式を有し、式中、Lはリーダー配列であり;VHはヒト化抗体重鎖可変領域であり;Xは連結ポリペプチドであり;かつVKはヒト化抗体軽鎖可変領域である、請求項115記載のポリペプチド。

[請求項117]

治療剤または診断剤と結合している、請求項101～116のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項118]

治療剤が、細胞障害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療剤、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項117記載のポリペプチド。

[請求項119]

診断剤が、放射性標識、光活性診断剤、超音波増強剤、または非放射性標識からなる群より選択される、請求項117記載のポリペプチド。

[請求項120]

CXCR3のアンタゴニストである、請求項101～119のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項121]

CXCR3のアゴニストではない、請求項101～120のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項122]

少なくとも約 10^6M^{-1} (好ましくは少なくとも約 10^7M^{-1} 、より好ましくは少なくとも約 10^8M^{-1} 、さらに好ましくは少なくとも約 10^9M^{-1})の親和性定数でCXCR3に結合する、請求項101～121のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項123]

請求項101～122のいずれか一項記載のポリペプチドと担体とを含む、薬学的組成物。

[請求項124]

付加的な治療剤または診断剤をさらに含む、請求項123記載の薬学的組成物。

[請求項125]

請求項123または124記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、炎症性の疾患または状態を処置または診断する方法。

[請求項126]

請求項123または124記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、免疫性の疾患または状態を処置または診断する方法。

[請求項127]

請求項123または124記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、悪性の疾患または状態を処置または診断する方法。

[請求項128]

疾患または状態が、自己免疫疾患(例えば、狼瘡)、炎症性腸疾患(IBD)、慢性閉塞性肺疾

患(COPD)、関節炎(例えば、関節リウマチ)、多発性硬化症、移植片拒絶、中枢神経系損傷、クローン病、乾癬、および白血病またはリンパ腫(例えば、慢性リンパ球性白血病(CLL))からなる群より選択される、請求項125~127のいずれか一項記載の方法。

[請求項129]

請求項101~122のいずれか一項記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

[請求項130]

(1)

(NYMAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1;

(2)

(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2;および

(3)

(HGAPMTTVITYAPYYF{D,Y}Y)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含むヒト化抗体重鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

[請求項131]

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EV{M,Q}L{V,L}ESGGGLV{K,Q}PGGSL{K,R}LSCAASGFTFSNYAMSWVRQ
{T,A}P{E,G}K{R,G}LEWV{A,S}TISSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDN{A,S}KNT
L{F,Y}LQM{S,N}SLR{S,A}EDTAVYYC{V,A}{R,K}HGAPMTTVITYAPYYF{D
,Y}YWGQGT{L,V}TVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項130記載のポリヌクレオチド。

[請求項132]

ヒト化抗体重鎖可変領域が

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPKGLEWVSTISS
GGGYTYYPDSLKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPMT
TVITYAPYYFYWGQGT TVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項131記載のポリヌクレオチド。

[請求項133]

(1)

(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)

(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含むヒト化抗体軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

[請求項134]

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

{E,D}{I,N,V}V{L,M}TQSPA{T,F,I}{L,M}S{L,A,V}{S,T}{L,P}GE{R,K}{A,V}T
 {L,M,I}{S,T,N}CRASSSVKMYMYWYQQK{S,P}{G,D}{Q,A}{A,S}P{R,K}L{L,W
 }I{Y,K}YTSNLAPG{L,V}P{A,S}RFSGSGSG{T,N}{D,S}{F,Y}{T,S}{L,F}TISS{
 M,L}E{A,G,P}ED{F,A}A{V,T}YYC{Q,Y}QFTT{S,Y}PYTFGGGKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項133記載のポリヌクレオチド。

[請求項135]

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

(EINVLTQSPATLSLSLGERATLSCCRASSSVKMYMYWYQQKSGQAPRLLIYYTS
 NLAPGIPARFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGKLEI
 KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項134記載のポリヌクレオチド。

[請求項136]

ヒト化抗体軽鎖可変領域が

(ENVLTQSPAFLSVTPGKVTITCCRASSSVKMYMYWYQQKPDQAPKLWIYYTS
 NLAPGVPSRFSGSGSGNDYTFTISSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGKLEI
 KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項134記載のポリヌクレオチド。

[請求項137]

請求項129～136のいずれか一項記載のポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモ
 ーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

[請求項138]

請求項137記載のポリヌクレオチドにより形質転換された、単離された細胞。

[請求項139]

以下の段階を含む、請求項137記載の組換えポリヌクレオチドによりコードされるポリペ
 プチドを作製する方法：

(a)組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞を培養して、コードポリペプチド
 を発現させる段階；および

(b)そのように発現されたポリペプチドを回収する段階。

[請求項140]

(1)

{N,S,Y}MAS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(2)

{T,A,Y}I{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P
 ,A}DS{L,Y,V}KG

のアミノ酸配列を含むCDR-H2；および

(3)

{H,Y}{G,Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,Y}ITY{A,Y}PYYFY

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項141]

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS{N,S,Y}YAMSWVRQAPGKGLE
 WVS{T,A,Y}H{S,Y}{S,G,T,Y}{G,S}{G,Y}G{F,S,Y}TYY{P,A}DS{L,Y,V}KGRF
 TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK{H,Y}{G,Y}{A,Y}PM{T,Y}T{V,
 Y}ITY{A,Y}PYYFYWGQTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項140記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項142]

(1)

(NYAIS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1;

(2)

(TYSSGGVYTYRDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2;および

(3)

(HGAAMTTVITYAPFYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項143]

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAISWVRQAPGKGLEWVSTYS
 SGGVYTYRDSLKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAAM
 TTVITYAPFYFYYWGQTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項142記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項144]

(1)

(YYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1;

(2)

(TIYSGGSYTFYPDSLEG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2;および

(3)

(HGAPMSTEITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3

を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項145]

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI
 YSGGSYTFYPDSLEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAPM
 STEITYAPYYFYYWGQTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項144記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項146]

(1)

(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1;

(2)

(TIYSGGGYTFYLDLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2;および

(3)

(HSYPMTTVITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3
を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項147]

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMSWVRQAPGKGLEWVSTI
YSGGGYTFYLDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHSYP
MTTVITYAPYYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項146記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項148]

(1)
(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1;

(2)
(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2;および

(3)
(HGAPMTTVITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3
を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項149]

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI
SSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAP
MTTVITYAPYYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項148記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項150]

(1)
(NYAMS)

のアミノ酸配列を含むCDR-H1;

(2)
(TISSGGGYTYYPDSLKG)

のアミノ酸配列を含むCDR-H2;および

(3)
(HGAPMTTVITYAPYYFYY)

のアミノ酸配列を含むCDR-H3
を含む、ヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項151]

(EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI
SSGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGAP
MTTVITYAPYYFYYWGQGTTVTVSS)

のアミノ酸配列を含む、請求項150記載のヒト化抗体重鎖可変領域。

[請求項152]

(1)
(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)
(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)

(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3
を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項153]

(EIVLTQSPATLSLSLGERATLSCRASSSVKMYWYQQKSGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSMEAEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項152記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項154]

(1)
(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)
(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)
(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3
を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項155]

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項154記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項156]

(1)
(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)
(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)
(YQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3
を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項157]

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCYQFTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項156記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項158]

(1)
(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)
(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)
(QQYTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項159]

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQYTTSPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項158記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項160]

(1)
(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)
(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)
(QQFTTYPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項161]

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVKMYWYQQKPGQAPRLLIYYTSNL
APGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQFTTYPYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項160記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項162]

(1)
(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)
({Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T})

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)
(Q,Y)Q{F,Y}TT{S,Y}PYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項163]

(EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A}WYQQKPG
QAPRLLIY{Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T}GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFA
VYYC{Q,Y)Q{F,Y}TT{S,Y}PYTFGGGTKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項162記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項164]

(1)
(RASSSVKMY)

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)
(YTSNLAP)

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)
(QQFTTSPYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項165]

(ENVLTQSPAFLSVTPGKVTITCRASSSVKMYWYQQKPDQAPKLWIYYTS
NLAPGVPSRFSGSGSGNDYTFITSSLEAEDAATYYCQQFTTSPYTFGGGKLEI
KR)

のアミノ酸配列を含む、請求項164記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項166]

(1)

(RAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,A})

のアミノ酸配列を含むCDR-L1;

(2)

({Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T})

のアミノ酸配列を含むCDR-L2;および

(3)

(Q,Y)Q{E,Y}TT{S,Y}PYT)

のアミノ酸配列を含むCDR-L3

を含む、ヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項167]

({E,D}{N,V}V{L,M}TQSPAFLSVTPGKVTITCRAS{S,Q}SV{K,S}SY{M,L}{Y,
A}

WYQQKPDQAPKL{W,L}I{Y,K}{Y,D}{T,A}SN{L,R}A{P,T}GVPSRFSGSGSG{
N,T}D{Y,F}TFTISSLEAEDAATYYC{Q,Y}Q{E,Y}TT{S,Y}PYTFGGGKLEIKR)

のアミノ酸配列を含む、請求項166記載のヒト化抗体軽鎖可変領域。

[請求項168]

請求項140～151のいずれか一項記載のヒト化重鎖および請求項152～167のいずれか一項
記載のヒト化軽鎖を含む、CXCR3に特異的に結合する抗原結合ポリペプチド。

[請求項169]

請求項148または149記載のヒト化重鎖および請求項164または165記載のヒト化軽鎖を含
む、請求項168記載のポリペプチド。

[請求項170]

請求項148または149記載のヒト化重鎖および請求項164または165記載のヒト化軽鎖を含
む、請求項68記載のポリペプチド。

[請求項171]

請求項148または149記載のヒト化重鎖および請求項154または155記載のヒト化軽鎖を含
む、請求項168記載のポリペプチド。

[請求項172]

請求項148または149記載のヒト化重鎖および請求項156または157記載のヒト化軽鎖を含
む、請求項168記載のポリペプチド。

[請求項173]

請求項148または149記載のヒト化重鎖および請求項158または159記載のヒト化軽鎖を含
む、請求項168記載のポリペプチド。

[請求項174]

請求項148または149記載のヒト化重鎖および請求項160または161記載のヒト化軽鎖を含
む、請求項168記載のポリペプチド。

[請求項175]

抗体分子、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、およびscFv分子からなる群より選択され
る、請求項168～174のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項176]

分子が抗体分子である、請求項175記載のポリペプチド。

[請求項177]

抗体が、ヒト重鎖定常領域とヒト軽鎖定常領域とを含むキメラ抗体である、請求項176記載のポリペプチド。

[請求項178]

抗体が、IgG分子(例えば、IgG1分子またはIgG4分子)である、請求項176または177記載のポリペプチド。

[請求項179]

分子がscFv分子である、請求項175記載のポリペプチド。

[請求項180]

scFvがNH₂-L-VH-X-VK-COOHおよびNH₂-L-VK-X-VH-COOHからなる群より選択される式を有し、式中、Lはリーダー配列であり;VHはヒト化抗体重鎖可変領域であり;Xは連結ポリペプチドであり;かつVKはヒト化抗体軽鎖可変領域である、請求項179記載のポリペプチド。

[請求項181]

治療剤または診断剤と結合している、請求項168~180のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項182]

治療剤が、細胞障害剤、放射性標識、免疫調節剤、ホルモン、酵素、オリゴヌクレオチド、光活性治療剤、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項181記載のポリペプチド。

[請求項183]

診断剤が、放射性標識、光活性診断剤、超音波増強剤、または非放射性標識からなる群より選択される、請求項181記載のポリペプチド。

[請求項184]

CXCR3のアンタゴニストである、請求項168~183のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項185]

CXCR3のアゴニストではない、請求項168~184のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項186]

少なくとも約10⁶M⁻¹(好ましくは少なくとも約10⁷M⁻¹、より好ましくは少なくとも約10⁸M⁻¹、さらに好ましくは少なくとも約10⁹M⁻¹)の親和性定数でCXCR3に結合する、請求項168~185のいずれか一項記載のポリペプチド。

[請求項187]

請求項168~186のいずれか一項記載のポリペプチドと担体とを含む、薬学的組成物。

[請求項188]

付加的な治療剤または診断剤をさらに含む、請求項187記載の薬学的組成物。

[請求項189]

請求項187または188記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、炎症性の疾患または状態を処置または診断する方法。

[請求項190]

請求項187または188記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、免疫性の疾患または状態を処置または診断する方法。

[請求項191]

請求項187または188記載の組成物をその必要がある患者に投与する段階を含む、悪性の疾患または状態を処置または診断する方法。

[請求項192]

疾患または状態が、自己免疫疾患(例えば、狼瘡)、炎症性腸疾患(IBD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、関節炎(例えば、関節リウマチ)、多発性硬化症、移植片拒絶、中枢神経系損傷、クローン病、乾癬、および白血病またはリンパ腫(例えば、慢性リンパ球性白血病(CLL))からなる群より選択される、請求項189~191のいずれか一項記載の方法。

[請求項193]

請求項140～151のいずれか一項記載のヒト化重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド。

[請求項194]

請求項152～167のいずれか一項記載のヒト化軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド。

[請求項195]

請求項168～186のいずれか一項記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

[請求項196]

請求項193～195のいずれか一項記載のポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

[請求項197]

請求項196記載のポリヌクレオチドにより形質転換された、単離された細胞。

[請求項198]

以下の段階を含む、請求項196記載の組換えポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを作製する方法：

(a)組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞を培養して、コードポリペプチドを発現させる段階；および

(b)そのように発現されたポリペプチドを回収する段階。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2008/052356
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/030793 A (MILLENNIUM PHARM INC [US]; QIN SHIXIN [US]; KASSAM NASIM [US]; NEWMAN) 7 April 2005 (2005-04-07) examples 1-4	1-38, 41-60, 63,64, 67-97
X	WO 01/72334 A (CORIXA CORP [US]; ARIMILLI SUBHASHINI [US]; FERLIN WALTER [FR]; DESHPA) 4 October 2001 (2001-10-04) page 11; example 4	1-38, 41-60, 63,64, 67-97
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 29 September 2008		Date of mailing of the international search report 06/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vadot, Pierre

International Application No. PCT/US2008/052356

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 39,40,61,62,65,66

The present claims 39,40,61,62,65,66 relate to an extremely large number of possible heavy and light chain variable region. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the variable regions (see claims 1-38,41-60,63,64,67-97).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/052356**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 39, 40, 61, 62, 65, 66
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2008/052356

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005030793 A	07-04-2005	EP 1631315 A2	08-03-2006
WO 0172334 A	04-10-2001	AU 4954601 A	08-10-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 C 0 8 6
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00 1 0 1	4 H 0 4 5
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 L	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 43/00	
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 K 38/43 (2006.01)	A 6 1 K 37/48	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 C	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 A	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 K 39/395 N	
	G 0 1 N 33/53 P	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

- (72)発明者 スミス ロジャー
 アメリカ合衆国 メリーランド州 ジェファーソン エクリプス ドライブ 3 3 3 6
- (72)発明者 カナカラジ パラニサミー
 アメリカ合衆国 メリーランド州 ジャーマンタウン コーチマンズ ロード 1 7 9 0 4
- (72)発明者 ロシケ ビクター
 アメリカ合衆国 メリーランド州 ロックビル ランバーティナ プレイス 1 3 8 4 4
- F ターム(参考) 4B024 AA01 AA15 BA53 CA02 CA07 EA04 HA01
 4B064 AG27 CA19 CC24
 4B065 AA90Y AB01 AC14 CA25 CA44 CA46
 4C084 AA01 AA02 AA12 AA24 DB01 DC01 NA14 ZA02 ZA59 ZA66
 ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27
 4C085 AA13 AA14 AA21 AA25 DD62 EE01 HH03 HH09 KA03 LL05
 LL09 LL13 LL17 LL18
 4C086 AA01 AA02 EA16 NA14 ZA02 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB07
 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27
 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA41 BA50 DA76 EA22 EA54 FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2010517531A5	公开(公告)日	2013-06-20
申请号	JP2009548398	申请日	2008-01-29
[标]申请(专利权)人(译)	TEVA生物制药USA		
申请(专利权)人(译)	梯瓦制药生物USA股份有限公司Retiddo		
[标]发明人	スミスロジャー カナカラジパラニサミー ロシケビクター		
发明人	スミス ロジャー カナカラジ パラニサミー ロシケ ビクター		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/46 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395 A61K45/00 A61K51/00 A61K38/22 A61K38/43 A61K31/7088 A61K49/00 A61K45/06 A61P29/00 A61P37/00 A61P35/00 A61P1/04 A61P11/00 A61P19/02 A61P25/00 A61P37/06 A61P17/06 A61P35 /02 G01N33/53		
CPC分类号	A61P1/04 A61P11/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00 A61P29/00 C07K16/2866 C07K2317/24 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/92		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/46 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.101 C12P21/08 A61K39/395.L A61K45/00 A61K43/00 A61K37/24 A61K37/48 A61K31/7088 A61K49/02.A A61K49/00. C A61K49/00.A A61K45/06 A61P29/00 A61P37/00 A61P35/00 A61P1/04 A61P11/00 A61P19/02 A61P25/00 A61P37/06 A61P17/06 A61P35/02 A61K39/395.N G01N33/53.P		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA15 4B024/BA53 4B024/CA02 4B024/CA07 4B024/EA04 4B024/HA01 4B064 /AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/AA12 4C084/AA24 4C084/DB01 4C084/DC01 4C084 /NA14 4C084/ZA02 4C084/ZA59 4C084/ZA66 4C084/ZA89 4C084/ZA96 4C084/ZB07 4C084/ZB08 4C084/ZB11 4C084/ZB26 4C084/ZB27 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA21 4C085/AA25 4C085 /DD62 4C085/EE01 4C085/HH03 4C085/HH09 4C085/KA03 4C085/LL05 4C085/LL09 4C085/LL13 4C085/LL17 4C085/LL18 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086 /ZA59 4C086/ZA66 4C086/ZA89 4C086/ZA96 4C086/ZB07 4C086/ZB08 4C086/ZB11 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/BA50 4H045 /DA76 4H045/EA22 4H045/EA54 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 渡边真一 正人大关		
优先权	60/898709 2007-02-01 US		
其他公开文献	JP5371780B2 JP2010517531A		

摘要(译)

公开了与受体CXCR3特异性结合的人源化抗体。人源化抗体可以是拮抗剂，并且可以用于治疗或诊断与CXCR3功能相关的病症。

