

(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2005-538689

(P2005-538689A)

(43) 公表日 平成17年12月22日(2005.12.22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 2 4
A 6 1 K 39/275	A 6 1 K 39/275 Z C C	4 B O 6 3
A 6 1 K 39/285	A 6 1 K 39/285	4 C O 8 5
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	4 H O 4 5
C O 7 K 16/08	C O 7 K 16/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 10 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-567336 (P2003-567336)	(71) 出願人	503102674
(86) (22) 出願日	平成15年2月10日 (2003. 2. 10)		アレクシオン ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月10日 (2004. 8. 10)		, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/003880		アメリカ合衆国 コネチカット 0641
(87) 国際公開番号	W02003/068151		O, チェシャー, ノッター ドライブ
(87) 国際公開日	平成15年8月21日 (2003. 8. 21)		352
(31) 優先権主張番号	60/356, 087	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成14年2月11日 (2002. 2. 11)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ワクシニアまたは天然痘に対する治療のためのヒト抗体

(57) 【要約】

天然もしくは組換えワクシニアまたは痘瘡抗原（例えば、B 5 R、A 3 3 R、痘瘡 B 7 R、キメラ B 5 R / B 7 R 遺伝子産物または任意の変異体アイソフォーム）に対する完全ヒト抗体を記載する。このヒト抗体は、抗体ライブラリーから選択される。このライブラリーは、好ましくは、免疫されたヒト源から生成される。特に有用な実施形態において、このヒト抗体は、完全ヒト抗体または抗体フラグメントであり、1つ以上のワクシニア抗原または痘瘡抗原に対して少なくとも 1×10^{-8} M の結合親和性を有し、ウイルスを中和する能力を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質および B 5 R / B 7 R キメラタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対して少なくとも 1×10^{-8} M の結合親和性を有し、且つワクシニアウイルスを中和する能力を有する、完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項 2】

B 5 R、A 3 3 R および痘瘡 B 7 R からなる群から選択される抗原に結合する、請求項 1 に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項 3】

単鎖抗体である、請求項 1 に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項 4】

ヘテロ二量体抗体である、請求項 1 に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項 5】

抗体フラグメントである、請求項 1 に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項 6】

抗体を同定するための方法であって、以下：

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質および B 5 R / B 7 R キメラタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対する抗体を産生するヒト被験体から得られる細胞から単離される R N A を用いてコンビナトリアルライブラリーを調製する工程；

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質および B 5 R / B 7 R キメラタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対して少なくとも 1×10^{-8} M の結合親和性を有し、且つワクシニアウイルスを中和する能力を有する抗体についてのコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングする工程；
を包含する、方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の方法であって、抗体についてのコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングする前記工程が、B 5 R、A 3 3 R および痘瘡 B 7 R からなる群から選択される抗原に結合する抗体を同定する、方法。

【請求項 8】

コンビナトリアルライブラリーを調製するための方法であって、以下：

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対する抗体を産生するヒト被験体から細胞を得る工程；

該細胞から R N A を単離する工程；および

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対する抗体の少なくとも一部をコードする該 R N A の配列を増幅する工程
を包含する、方法。

【請求項 9】

薬学的組成物であって、以下：

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質および B 5 R / B 7 R キメラタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対して少なくとも 1×10^{-8} M の結合親和性を有し、且つワクシニアウイルスを中和する能力を有する、完全ヒト抗体または抗体フラグメント；ならびに

薬学的に受容可能なビヒクル
を含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントが、B 5 R、A 3 3 R および痘瘡 B 7 R からなる群から選択される抗原に結合する、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントが単鎖抗体である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントがヘテロ二量体抗体である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 3】

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントが抗体フラグメントである、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

【0001】

(背景)

(技術分野)

本開示は、一般にワクシニアウイルスまたは痘瘡ウイルス(天然痘)の影響に対して有用なヒト抗体に関し、さらにより具体的には、ウイルスに結合するかまたはウイルスを立体的に妨害して細胞の感染を防ぐ、ヒト抗体の同定に関する。

【0002】

(関連分野の背景)

何世紀もの間、ワクシニアウイルスは、天然痘から人類を保護するために使用され、そしてなお、利用可能な最良の予防処置である。しかし、一般公衆におけるこのワクチンの使用は、小さいが実際の有害反応(死を含む)の危険性に起因して中止された。さらに、AIDS 流行は、免疫-易感染性の患者がワクシニアへの曝露によって重大な影響を受け得るので、天然痘ワクチン接種の再導入の困難を増大した。さらに弱毒化したワクシニア株(例えば、短潜伏期性によって設計された NYVAC 株)が、他の疾病に対する組換えワクチンを設計する過程で、長年にわたって開発された。Virology、第 188 巻、217~232 頁(1992)を参照のこと。新しいワクチンキャンペーンが着手された場合、これらの株は有用であり得る。

20

【0003】

ワクシニアウイルスの低分子インヒビターの優れた総説は、Clin. Microbiol. Rev. (2001 年 4 月) 382~397 頁に見出され得る。多くの薬剤がこの総説中に示され、これらの薬剤が、動物モデルにおけるインビトロまたはインビボの、ワクシニアに対するある程度の効果を有することが示された。残念ながら、これらの化合物の多くは、ワクシニアへの曝露前または曝露の直後に与えられた場合、予防に対してのみ有用である。シドフォビア(cidofovir)のみが、ヒトにおける限定された使用が実際に見られ、これは他のポックスウイルス疾患を有する AIDS 患者において試みられ、且つ効果的であった。いくつかの動物モデルにおいて、シドフォビアは、1 回の用量しか必要とせず、そして感染の数日後(疾病期間中)に与えられた場合でさえ保護し得た。現在、シドフォビアは、天然痘感染が万一突発した場合に利用可能な唯一の治療法である。

30

【0004】

ポリクローナル抗体を用いて、インビトロおよびインビボにおける関連ワクシニアウイルスの中和が起こることが示された。Virology、第 254 巻、71~80 頁(1999); Virology、第 280 巻、132~142 頁(2001)を参照のこと。ヒト Fab ライブラリーがワクシニアウイルスに対して免疫したドナーから生成され、そしてインビトロでワクシニアウイルスを中和し得る多くの Fab が同定され、これらは、ELISA においてサルポックスウイルスと交差反応した。Virology、第 258 巻、189~200 頁(1999)を参照のこと。残念ながら、これらの抗体は、任意の特定のワクシニア抗原に特異的であるようには設計されず、むしろ多種多様な分子を含む溶解物に対してパニングされた。

40

【0005】

50

細胞外被ウイルス（E E V）は、感染周期の間、ウイルスの小さな部分を構成するが、これらのウイルスは、明らかに、インビボにおけるウイルスの広い伝播性を担い、そして保護は、E E Vタンパク質に対する免疫応答と関連する。多くの異なるE E Vタンパク質（特に、A 3 3 R遺伝子産物、B 5 R遺伝子産物およびL 1 R遺伝子産物）が、動物モデルに基づき、感染の阻害のための標的として示唆された。米国公開出願20020009447A1（この開示は、本明細書中に参考として援用される）を参照のこと。A 3 3 Rは、タンパク質産物として最良の保護を与えるように見えるが、保護が抗体力価と相関しないので、A 3 3 Rは明らかに非中和化メカニズムを介して保護を達成する。L 1 R遺伝子産物（ミリスチル化タンパク質）は、細胞内成熟ウイルス（I M V）中に位置している。L 1 R単独の使用またはワクチンとしてのA 3 3 Rと組み合わせた使用は、マウスにおいて部分的保護を生じ得る。中和の一次病巣は、B 5 R遺伝子産物（g p 4 2、補体活性化調節因子スーパーファミリー）であるように見える。このB 5 R遺伝子産物は、I M Vとは対照的に、ワクシニアウイルスの細胞外被上のみ見出される。しかし、B 5 R単独に対する抗体を中和することが、天然痘感染に対して保護するか否かは公知ではない。

10

【0006】

ワクチン接種の非存在下では、天然痘感染を処置する能力は制限され、そしてワクシニアおよび/または天然痘ウイルスに対するいくつかの治療の形態を提供することが所望される。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

20

【0007】

（要旨）

天然もしくは組換えワクシニアまたは痘瘡抗原（例えば、B 5 R、A 3 3 R、痘瘡B 7 R、キメラB 5 R / B 7 R遺伝子産物または任意の変異体アイソフォーム）に対する完全ヒト抗体を記載する。このヒト抗体は、抗体ライブラリーから選択される。このライブラリーは、好ましくは、免疫されたヒト源から生成される。特に有用な実施形態において、このヒト抗体は、ワクシニアまたは痘瘡E E Vタンパク質に対して少なくとも 1×10^{-8} Mの親和性を有し、ウイルスを中和する。

【0008】

（好ましい実施形態の詳細な説明）

30

本開示に従うヒト抗体は、完全な抗体または抗体フラグメントであり得る。抗体は、ヘテロ二量体または単鎖抗体であり得る。「ヘテロ二量体」との用語は、抗体または抗体フラグメントの軽鎖および重鎖が、天然に存在する抗体において見られるように、ジスルフィド結合を介して互いに結合されることを意味する。単鎖抗体は、リンカー配列を介して連結される抗体の軽鎖および重鎖可変領域を有する。

【0009】

本発明のヒト抗体を、抗体ライブラリーをスクリーニングすることによって同定する。抗体ライブラリーを作製およびスクリーニングするための技術は、当業者の範囲内である。RaderおよびBarbas, Phage Display, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000)、Lernerらの米国特許第6,291,161号ならびに同時係属の米国仮出願番号60/323,455および米国仮出願番号60/323,400（これらの開示は、その全体が参考として本明細書中に援用される）を参照のこと。

40

【0010】

一般に、本開示に従う抗体ライブラリーの作製の第一工程は、1つ以上のワクシニアまたは痘瘡抗原（例えば、ウイルスE E Vタンパク質）に対する抗体を産生する個体由来の細胞を収集する工程を包含する。代表的に、このような個体をウイルスに曝露する。抗体を産生するかまたは含む、組織由来の細胞を、感染または免疫化の約7日後に個体から収集する。適切な組織としては、血液および骨髄が挙げられる。

50

【0011】

一旦細胞が収集されると、当業者に公知の技術を用いてこれらの細胞からRNAを抽出し、コンビナトリアル抗体ライブラリーを作製する。通常、コンビナトリアル抗体ライブラリーを作製する技術は、抗体またはそのタンパク質（例えば、抗体の単離されたRNAを用いた軽鎖および/または重鎖）をコードする標的配列を増幅する工程を包含する。従って、例えば、天然に多様な抗体mRNAのサンプルを初めとして、第一鎖cDNAが、テンプレートを提供するために生成され得る。次いで、ライブラリーを作製するために、従来のPCR技術または他の増幅技術が使用され得る。

【0012】

抗体ライブラリーのスクリーニングは、任意の公知の技術を用いて（例えば、所望のウイルス抗原に対するパニングによって）達成され得る。このように、B5R、B7R、A33RまたはB5R/B7Rキメラに結合する抗体が、同定され得る。RaderおよびBarbas, Phage Display, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000)を参照のこと。あるワクシニア抗原がクローン化され、そして免疫原として用いるために組換え的に作製され得る。ワクシニア（いくつかの株）および痘瘡ウイルスの両方が、配列決定される。従って、組換えEEVタンパク質の発現が、容易に達成され得る。例えば、ワクシニア由来のB5R遺伝子がクローン化され、パキウウイルス系においてC末端膜ドメインを差し引いて発現される。B7Rは、ワクシニアB5Rの痘瘡オルソログであり、ワクシニアB5Rと92.7%の相同性を共有する。クローン化B5R遺伝子は、B7Rとより密接に類似するように、重要なエピトープ領域において容易に改変され得る。B5RおよびB7Rに加えて、キメラB5R/B7Rタンパク質は、容易に調製され得る。少なくとも 1×10^{-8} Mの結合親和性を有する抗体を単離し、そして中和能を試験する。中和能は、細胞レセプターとのウイルスの結合をブロックする抗体の能力を決定する、細胞アッセイで評価され得る。例えば、143Btk細胞を用いた中和アッセイまたはコメット（comet）形成の阻害を用いて、Virology、第254巻、71～80頁（1999）に記載されるように、ウイルス阻害を評価し得る。一旦、 1×10^{-8} Mより大きい結合親和性およびインビロ中和能を有する抗体が同定されると、動物モデルにおいてインビロで試験され得る（例えば、Virology、第254巻、71～80頁（1999）に記載される致死負荷試験（lethal challenge））。 10 20 30

【0013】

この様式で同定された抗体は、ワクシニアまたは痘瘡感染に対して有効な処置を有利に提供する。本抗体は完全ヒト抗体であるので、安全であり且つ容易に許容的である。さらに、抗イデオタイプ応答を急速に高めることなく、複数回用量を与え得る。全長抗体を使用する場合、（単鎖抗体と比較して）より高い親和性およびより大きいサイズであることが好ましくあり得る。なぜなら、全長抗体は、患者系（patient's system）内においてより長い居留時間を提供するためである。

【0014】

抗体投与の経路は、公知の方法（例えば、静脈内経路、腹腔内経路、大脳内経路、筋内経路、皮下経路、眼内経路、動脈内経路、鞘内経路、吸入経路または病変内経路による注射または注入、あるいは持続的放出系による注射または注入）に従う。抗体を、好ましくは、注入またはボーラス注射によって連続的に投与する。抗体を、局所的様式または全身の様式で投与し得る。 40

【0015】

本抗体を、薬学的に受容可能なキャリアと混合して調製し得る。即時適用の化合物の処方および投与のための技術が、「Remington's Pharmaceutical Sciences」, Mack Publishing Co., Easton, PA、最新版において見出され得る。この治療組成物は、好ましくは液体または（凍結乾燥された）粉末エアロゾルとして、静脈内に投与され得るかあるいは鼻または肺を通過して投 50

与され得る。この組成物はまた、所望の場合、非経口的にまたは皮下に投与され得る。系統的に投与される場合、この治療組成物は、無菌であり、発熱物質を含まず、そして然るべきpH、等張性、および安定性を有する非経口的に受容可能な溶液中に存在すべきである。これらの条件は、当業者に公知である。

【0016】

使用に適切な薬学的組成物は、本抗体の1つ以上が、意図される目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物を含む。より具体的には、治療的有效量とは、疾患の症状を予防、軽減または改善し、あるいは処置された被験体の生存を延長するのに有効な抗体の量を意味する。治療的有效量の決定は、特に本明細書中に提供される詳細な開示を考慮して、当業者の能力の十分な範囲内である。治療的に有効な投薬量を、インビトロおよびインビボの方法で使用することによって決定し得る。

10

【0017】

前述の記載は、本開示に従う方法の多くの特定の詳細を含むが、これらの特定の詳細は、本発明の範囲における制限と解釈されるべきではなく、好ましい実施形態の例示としてのみ解釈されるべきである。当業者は、多くの他の可能な変異（これらの全ては、添付の請求項によって定義されるように、本発明の範囲内および精神内である）を構想する。従って、前述の記載は、例示であって、制限するものではないと見られるべきである。

【手続補正書】

【提出日】平成16年8月12日(2004.8.12)

【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】

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質およびB5R/B7Rキメラタンパク質からなる群から選択される1つ以上の抗原に対して少なくとも 1×10^{-8} Mの結合親和性を有し、且つワクシニアウイルスを中和する能力を有する、完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項2】

B5R、A33Rおよび痘瘡B7Rからなる群から選択される抗原に結合する、請求項1に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項3】

単鎖抗体である、請求項1に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項4】

ヘテロ二量体抗体である、請求項1に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項5】

抗体フラグメントである、請求項1に記載の完全ヒト抗体または抗体フラグメント。

【請求項6】

抗体を同定するための方法であって、以下：

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質およびB5R/B7Rキメラタンパク質からなる群から選択される1つ以上の抗原に対する抗体を産生するヒト被験体から得られる細胞から単離されるRNAを用いてコンビナトリアルライブラリーを調製する工程；

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質およびB5R/B7Rキメラタンパク質からなる群から選択される1つ以上の抗原に対して少なくとも 1×10^{-8} Mの結合親和性を有し、且つワクシニアウイルスを中和する能力を有する抗体についてのコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングする工程；
を包含する、方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の方法であって、抗体についてのコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングする前記工程が、B 5 R、A 3 3 R および痘瘡 B 7 R からなる群から選択される抗原に結合する抗体を同定する、方法。

【請求項 8】

コンビナトリアルライブラリーを調製するための方法であって、以下：

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対する抗体を産生する、ヒト被検体から得られる細胞から R N A を単離する工程；および
ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対する抗体の少なくとも一部をコードする該 R N A の配列を増幅する工程
を包含する、方法。

【請求項 9】

薬学的組成物であって、以下：

ワクシニア細胞外被ウイルスタンパク質、痘瘡細胞外被ウイルスタンパク質および B 5 R / B 7 R キメラタンパク質からなる群から選択される 1 つ以上の抗原に対して少なくとも 1×10^{-8} M の結合親和性を有し、且つワクシニアウイルスを中和する能力を有する、完全ヒト抗体または抗体フラグメント；ならびに

薬学的に受容可能なピヒクル
を含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントが、B 5 R、A 3 3 R および痘瘡 B 7 R からなる群から選択される抗原に結合する、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントが単鎖抗体である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントがヘテロ二量体抗体である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記完全ヒト抗体または抗体フラグメントが抗体フラグメントである、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/03880
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : C07K 16/08; A61K 39/42; C12P 19/34, 21/08 US CL : 530/388.3, 389.4; 424/133.1, 135.1, 147.1, 159.1; 435/91.21 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) U.S. : 530/388.3, 389.4; 424/133.1, 135.1, 147.1, 159.1; 435/91.21		
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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GALMICHE et al. Neutralizing and protective antibodies directed against vaccinia virus envelope antigens. Virology. 1999, Vol. 254, pages 71-80, see entire document.	1-13
Y	SCHMALJOHN et al. Production and characterization of human monoclonal antibody Fab fragments to vaccinia virus from a phage-display combinatorial library. Virology. 1999, Vol. 258, pages 189-200, see entire document.	1-13
Y	US 2002/0009447 A1 (HOOOPER et al) 24 January 2002, see entire document, especially claims 3-5, 11-14.	1-13
Y	US 5,958,756 A (BRAMS et al) 28 September 1999, see column 3 line 17 through column 8 line 14, column 10 lines 30-67, column 23 lines 15-59, and claims 6, 7, 16, 22.	1-13
A	HARLOW et al. Antibody-Antigen Interactions. In: Antibodies, A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory, (Cold Spring Harbor, NY). 1988, pages 27-28.	1-7, 9-13
A	WALDMANN et al. Immunotherapy. Fundamental Immunology, Fourth edition, ed. W.B. Paul, Lippincott-Raven Publishers, (Philadelphia PA). 1999, Chapter 45, pages 1511-1533.	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "B" earlier application or patent 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 20 May 2003 (20.05.2003)		Date of mailing of the international search report 05 MAR 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Mary E. Mosher, Ph.D. Telephone No. 703-308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/03880

Continuation of Item 4 of the first sheet:

The title is too long, PCT Rule 4.3. The suggested new title is:
"Human Antibodies For Therapy Against Vaccinia or Smallpox"

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

EAST USPAT, PGPUB, BPO, JPO, DERWENT, Medline, Derwent Biotechnology Abstracts. Search terms: eev, envelop?, extracell?, smallpox, variola, vaccinia, virus, b5r, b7r, s33r, antibody, antibodies, binding affinity, s m, s, NEUTRALI?, combinatorial, library, human, cell, cells, therap?, globulin?, gammaglobulin?, typical?, au=schmaljohn?, au=hooper j?, single chain, heterodimer, passive immuni?

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 16/18	C 0 7 K 16/18	
C 0 7 K 16/46	C 0 7 K 16/46	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/70	C 1 2 Q 1/70	
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	N

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ボウディッシュ , キャサリン エス .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 1 4 , デル マー , ボキータ ドライブ 1 3 7 5
4

(72) 発明者 ワイルド , マーサ エー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 1 4 , サン ディエゴ , サン マルコス アベニュー
- 2 4 1 4

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA32 BA44 BA51 CA04 CA05 CA06 CA07 CA09
CA11 DA02 EA02 GA18 HA08 HA14
4B063 QA01 QA18 QQ10 QQ79 QR32 QR35 QR48 QR69 QR77 QR79
QS12 QS32 QS36 QX01
4C085 BA85 BA86 DD62 DD63
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA01 DA76 EA29 EA31 EA50
EA53 FA72 FA74

专利名称(译)	用于治疗牛痘或天花的人抗体		
公开(公告)号	JP2005538689A	公开(公告)日	2005-12-22
申请号	JP2003567336	申请日	2003-02-10
申请(专利权)人(译)	Alexion公司制药公司		
[标]发明人	ポウデイッシュユキャサリンエス ワイルドマーサー		
发明人	ポウデイッシュ, キャサリン エス. ワイルド, マーサー.		
IPC分类号	G01N33/53 A61K39/275 A61K39/285 A61P31/12 C07K16/08 C07K16/18 C07K16/46 C12N15/09 C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/70		
CPC分类号	C07K16/081 A61K2039/505 C07K2317/21		
FI分类号	C12N15/00.A A61K39/275.ZCC A61K39/285 A61P31/12 C07K16/08 C07K16/18 C07K16/46 C12Q1/02 C12Q1/70 G01N33/53.N		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA32 4B024/BA44 4B024/BA51 4B024/CA04 4B024/CA05 4B024 /CA06 4B024/CA07 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/DA02 4B024/EA02 4B024/GA18 4B024/HA08 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ10 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063 /QR48 4B063/QR69 4B063/QR77 4B063/QR79 4B063/QS12 4B063/QS32 4B063/QS36 4B063/QX01 4C085/BA85 4C085/BA86 4C085/DD62 4C085/DD63 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045 /BA10 4H045/BA41 4H045/CA01 4H045/DA76 4H045/EA29 4H045/EA31 4H045/EA50 4H045/EA53 4H045/FA72 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/356087 2002-02-11 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

描述针对天然或重组痘苗病毒或天花抗原的完全人抗体 (例如, B5R, A33R, Variola B7R, 嵌合B5R / B7R基因产物或任何突变体同种型)。该人抗体选自抗体文库。该文库优选由免疫的人源产生。在特别有用的实施方案中, 人抗体是至少1×10⁻⁸ 结合M的一个或多个牛痘抗原或天花抗原亲和力的完全的人抗体或抗体片段, 并具有中和病毒的能力。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
		PCV/US92/03880
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7 : C07K 16/08, A61K 39/46, C12P 19/04, 21/08 US CL : C07K 39/4, 39/42, 4241E3.1, 132.1, 147.1, 159.1, 435/91.21 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) US : 250/368.2, 389.4, 4241E3.1, 132.1, 147.1, 159.1, 435/91.21		
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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHAZARON et al. Neutralizing and protective antibodies directed against vaccinia virus envelope antigens. Virology, 1999, Vol. 254, pages 71-80, see entire document.	1-13
Y	SCHMIDT-KORBER et al. Production and characterization of human monoclonal antibody Fab fragments to vaccinia virus from a phage-display combinatorial library. Virology, 1999, Vol. 258, pages 189-200, see entire document.	1-13
Y	US 2002/0069447 A1 (EPOFFER et al) 24 January 2002, see entire document, especially claims 3-5, 11-14.	1-13
Y	US 2002/0069447 A1 (ERAMEZ et al) 28 September 1999, see column 3 line 17 through column 8 line 14, column 10 lines 30-67, column 23 lines 15-50, and claims 6, 7, 16, 22.	1-13
A	HARLOW et al. Antibody-Antigen Interactions. In: Antibodies, A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988, pages 27-28.	1,7, 9-11
A	WALDMANN et al. Immunotherapy. Fundamental Immunology, Fourth edition, ed W.H. Paul, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia PA, 1999, Chapter 45, pages 1511-1520.	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
Special categories of cited documents: <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
"X"	document disclosed in general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"
"Y"	document which may be particularly relevant to the art but which is not disclosed in the specification	"Y"
"L"	document which may be particularly relevant to the art but which is not disclosed in the specification	"L"
"O"	document referred to in the art but not disclosed in the specification	"O"
"E"	document published prior to the international filing date but later than the priority date thereof	"E"
Date of the actual completion of the international search: 20 May 2003 (20.05.2003)		
Name and mailing address of the ISA/US: Mill Shop PCT, Attn: ISA/US, Chesham, Bucks, UK, G. Box 1450, Chesham, Bucks, UK, G. Box 1450, Chesham, Bucks, UK, G. Box 1450, Chesham, Bucks, UK. Telephone No. 0703-308-2230. Facsimile No. 0703-308-2230. Form PCT/ISA/210 (Second sheet) (July 1998)		
Date of mailing of the international search report: 05 MAR 2004		