

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成24年10月18日(2012.10.18)

【公表番号】特表2012-501648(P2012-501648A)

【公表日】平成24年1月26日(2012.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2012-004

【出願番号】特願2011-526137(P2011-526137)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月3日(2012.9.3)

【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】

配列NIAKTISGY(配列番号：1)を含む高頻度可変領域(HVR) L1配列を含んでなり、ヒト上皮性増殖因子レセプター2(HER2)および血管内皮性増殖因子(VEGF)を特異的に結合する、単離された抗体。

【請求項2】

前記抗体が更に、

- (a) (i) 配列WGSFLY(配列番号：2)を含むHVR-L2、及び、
- (ii)配列HYSSPP(配列番号：3)を含むHVR-L3

からなる群から選択される 1 又は 2 の H V R 配列を含み、

(b) (i) 配列 NIKDTY(配列番号：4) を含む H V R - H 1、

(ii) 配列 RIYPTNGYTR(配列番号：5) を含む H V R - H 2、及び、

(iii) 配列 WGGDGFYAMD(配列番号：6) を含む H V R - H 3

からなる群から選択される 1、2 又は 3 の H V R 配列をさらに含み、

(c) (i) 配列 NISGTY(配列番号：7) を含む H V R - H 1、

(ii) 配列 RIYPSEGYTR(配列番号：8) を含む H V R - H 2、及び、

(iii) 配列 WVGVGFYAMD(配列番号：9) を含む H V R - H 3

からなる群から選択される 1、2 又は 3 の H V R 配列を含み、

(d) ヒト及びマウスの V E G F を 150 nM 以上の K d で、H E R 2 を 7 nM 以上の K d で結合し、

(e) コントロールと比較して、V E G F 誘導性の細胞増殖と H E R 2 発現細胞の増殖を阻害し、

(f) V E G F レセプター 2 (V E G F R 2)への V E G F 結合を阻害する、

請求項 1 に記載の抗体。

#### 【請求項 3】

ヒト及びマウスの V E G F を 150 nM 以上の K d で、H E R 2 を 7 nM 以上の K d で結合し、コントロールと比較して、V E G F 誘導性の細胞増殖と H E R 2 発現細胞の増殖を阻害し、場合によってヒト及びマウスの V E G F を 36 nM 以上の K d で、H E R 2 を 1 nM 以上の K d で結合する、単離された抗体。

#### 【請求項 4】

ヒト V E G F を 58 nM 以上の K d で、H E R 2 を 6 nM 以上の K d で結合し、コントロールと比較して、V E G F 誘導性の細胞増殖と H E R 2 発現細胞の増殖を阻害し、場合によってヒト及びマウスの V E G F を 33 nM 以上の K d で、H E R 2 を 0.7 nM 以上の K d で結合し、そして / 又は場合によって、F a b 断片である、単離された抗体断片。

#### 【請求項 5】

(a) H V R - L 1、H V R - L 2、H V R - L 3、H V R - H 1、H V R - H 2 および H V R - H 3 を含み、この各々が順に、配列番号：1、2、3、4、5 および 6 の配列を含むものであるか、又は、

(b) H V R - L 1、H V R - L 2、H V R - L 3、H V R - H 1、H V R - H 2 および H V R - H 3 を含み、この各々が順に、配列番号：1、2、3、7、8 および 9 の配列を含むものあり、

H E R 2 および V E G F を特異的に結合する、単離された抗体。

#### 【請求項 6】

前記抗体がモノクローナル抗体であるか、又は I g G 抗体である、請求項 1 - 3 及び 5 の何れか一に記載の抗体。

#### 【請求項 7】

H E R 2 および V E G F を特異的に結合し、場合によって、

(a) ヒト又はマウスの V E G F をナノモル親和性で結合し、場合によってヒト及びマウスの V E G F をナノモル親和性で結合するか、

(b) H E R 2 をナノモル親和性で結合するか、又は、

(c) F a b 断片又は单鎖可変断片 (s c F v) である、

請求項 1 - 3 及び 5 の何れか一に記載の抗体の断片。

#### 【請求項 8】

フレームワーク配列の少なくとも一部が、ヒトコンセンサスフレームワーク配列である、請求項 1 - 7 の何れか一に記載の抗体又は抗体断片。

#### 【請求項 9】

請求項 1 から 8 の何れか一に記載の抗体ないし抗体断片をコードするポリヌクレオチド。

#### 【請求項 10】

(a) 配列NIAKTISGY(配列番号：1)を含むHVR-L1配列、又は、  
 (b) 配列NIAKTISGY(配列番号：1)を含むHVR-L1配列と、(i)配列WGSFLY(配列番号：2)を含むHVR-L2配列、又は(ii)配列HYSSPP(配列番号：3)を含むHVR-L3配列、又は(i)と(ii)の両方

をコードするポリヌクレオチドであって、

場合によって、更に、

(c) (i) 配列NIKDTY(配列番号：4)を含むHVR-H1、  
 (ii) 配列RIYPTNGYTR(配列番号：5)を含むHVR-H2、及び、  
 (iii) 配列WGGDGFYAMD(配列番号：6)を含むHVR-H3

からなる群から選択される1、2又は3のHVR配列をコードするか、又は、

(d) (i) 配列NISGTY(配列番号：7)を含むHVR-H1、  
 (ii) 配列RIYPSEGYTR(配列番号：8)を含むHVR-H2、及び、  
 (iii) 配列WVGVGFYAMD(配列番号：9)を含むHVR-H3

からなる群から選択される1、2又は3のHVR配列をコードする、  
 ポリヌクレオチド。

#### 【請求項11】

(a) 配列NISGTY(配列番号：7)を含むHVR-H1配列、  
 (b) 配列RIYPSEGYTR(配列番号：8)を含むHVR-H2配列  
 (c) 配列WVGVGFYAMD(配列番号：9)を含むHVR-H3配列、又は、  
 (d) 配列NISGTY(配列番号：7)を含むHVR-H1配列、配列RIYPSEGYTR(配列番号：8)  
 を含むHVR-H2配列、及び、配列WVGVGFYAMD(配列番号：9)を含むHVR-H3配列  
 をコードするポリヌクレオチド。

#### 【請求項12】

配列NIAKTISGY(配列番号：1)を含むHVR-L1配列と、  
 場合によって更に、  
 (i)配列WGSFLY(配列番号：2)を含むHVR-L2配列、又は、  
 (ii)配列HYSSPP(配列番号：3)を含むHVR-L3配列、又は  
 (i)および(ii)の両方と  
 を含んでなるポリペプチド。

#### 【請求項13】

前記ポリペプチドが更に、  
 (a) (i) 配列NIKDTY(配列番号：4)を含むHVR-H1、  
 (ii) 配列RIYPTNGYTR(配列番号：5)を含むHVR-H2、及び、  
 (iii) 配列WGGDGFYAMD(配列番号：6)を含むHVR-H3  
 からなる群から選択される1、2又は3のHVR配列を含むか、又は、  
 (b) (i) 配列NISGTY(配列番号：7)を含むHVR-H1、  
 (ii) 配列RIYPSEGYTR(配列番号：8)を含むHVR-H2、及び、  
 (iii) 配列WVGVGFYAMD(配列番号：9)を含むHVR-H3  
 からなる群から選択される1、2又は3のHVR配列を含む、  
 請求項12に記載のポリペプチド。

#### 【請求項14】

(a) 配列NISGTY(配列番号：7)を含むHVR-H1配列  
 (b) 配列RIYPSEGYTR(配列番号：8)を含むHVR-H2配列  
 (c) 配列WVGVGFYAMD(配列番号：9)を含むHVR-H3配列、又は、  
 (d) 配列NISGTY(配列番号：7)を含むHVR-H1配列、配列RIYPSEGYTR(配列番号：8)  
 を含むHVR-H2配列、及び、配列WVGVGFYAMD(配列番号：9)を含むHVR-H3配列  
 を含んでなるポリペプチド。

#### 【請求項15】

請求項9から11の何れか一に記載のポリヌクレオチドを含み、場合によって発現ベクターである、ベクター。

**【請求項 16】**

請求項15に記載のベクターを含み、場合によって原核生物、真核生物又は哺乳類のものである、宿主細胞。

**【請求項 17】**

請求項9から11の何れか一に記載のポリヌクレオチドを含むベクターを含む宿主細胞を培養し、抗体を回収することを含み、場合によって宿主細胞が原核生物、真核生物又は哺乳類のものである、請求項1から8の何れか一に記載の抗体ないし抗体断片の製造方法。

**【請求項 18】**ヒト患者における

- (a) 腫瘍、
- (b) 自己免疫性疾患、又は、
- (c) HER2の異常な活性化を伴う非悪性疾患

を治療するために用いる医薬の調製における、請求項1から8の何れか一に記載の抗体ないし抗体断片の使用であって、このとき抗体ないし抗体断片が被検体の腫瘍、自己免疫性疾患又は非悪性疾患を治療又は予防するために十分な時間と量で投与される、使用。

**【請求項 19】**

前記腫瘍が結腸直腸腫瘍、乳癌、肺癌、腎臓細胞癌腫、膠腫、神経膠芽腫又は卵巣癌であり、場合によって前記医薬が他の抗癌療法と共に投与される、請求項18に記載の使用。

**【請求項 20】**

前記他の抗癌療法が、他の抗体ないし抗体断片、化学療法剤、細胞障害性薬剤、抗血管形成剤、免疫抑制剤、プロドラッグ、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト、細胞障害性放射線療法、副腎皮質ステロイド、制吐剤、癌ワクチン、鎮痛剤又は増殖阻害性剤を含み、場合によって、請求項1から8の何れか一に記載の抗体ないし抗体断片の投与の前又は後に投与されるか、又は、請求項1から8の何れか一に記載の抗体ないし抗体断片と同時に投与される、請求項19に記載の使用。

**【請求項 21】**ヒト患者における

- (a) 腫瘍、
- (b) 自己免疫性疾患、又は、
- (c) HER2の異常な活性化を伴う非悪性疾患

を治療するために用いる、請求項1から8の何れか一に記載の抗体ないし抗体断片であって、このとき抗体ないし抗体断片が被検体の腫瘍、自己免疫性疾患又は非悪性疾患を治療又は予防するために十分な時間と量で投与される、抗体ないし抗体断片。

**【請求項 22】**ヒト患者における

- (a) 腫瘍、
- (b) 自己免疫性疾患、又は、
- (c) HER2の異常な活性化を伴う非悪性疾患

を治療する際に有用な組成物中に、活性成分として用いる請求項1から8の何れか一に記載の抗体ないし抗体断片であって、このとき抗体ないし抗体断片が被検体の腫瘍、自己免疫性疾患又は非悪性疾患を治療又は予防するために十分な時間と量で投与される、抗体ないし抗体断片。