

【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3部門第2区分

【発行日】令和4年9月22日(2022.9.22)

【国際公開番号】WO2018/175752

【公表番号】特表2020-514376(P2020-514376A)

【公表日】令和2年5月21日(2020.5.21)

【出願番号】特願2019-551352(P2019-551352)

【国際特許分類】

A 61 K 47/61(2017.01)

10

C 07 K 16/00(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

A 61 P 27/02(2006.01)

【F I】

A 61 K 47/61

C 07 K 16/00 Z N A

A 61 K 39/395 M

A 61 P 27/02

【誤訳訂正書】

20

【提出日】令和4年9月9日(2022.9.9)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0055】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体コンジュゲートまたは薬学的組成物は、硝子体内、眼、眼内、強膜近傍、テノン嚢下、脈絡膜上、局所、静脈内、筋肉内、皮内、経皮(percuteaneously)、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、髄腔内、鼻腔内、膣内、直腸内、局所、腫瘍内、腹腔内、腹膜、脳室内、皮下、結膜下、小胞内、粘膜、心膜内、臍内、眼窩内、経口、経皮(transdermally)、吸入により、注射により、点眼薬により、埋め込みにより、注入により、持続注入により、局所灌流浴により標的細胞に直接、カテーテルにより、洗浄により、クリーム剤で、または脂質組成物で投与される。いくつかの実施形態では、抗体コンジュゲートまたは薬学的組成物は、硝子体内、眼、眼内、強膜近傍、テノン嚢下、脈絡膜上、または局所投与される。いくつかの実施形態では、抗体コンジュゲートまたは薬学的組成物は、注射により硝子体内投与される。いくつかの実施形態では、抗体コンジュゲートまたは薬学的組成物は、点眼薬または軟膏により局所投与される。いくつかの実施形態では、抗体コンジュゲートまたは薬学的組成物は、ポート送達デバイスにより投与される。

30

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0099

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0099】

本明細書で使用されるとき、「投与する」とは、化合物(例えば、本発明の抗体(例えば、システィン操作抗VEGF抗体)もしくは抗体コンジュゲート(例えば、単分散HAコンジュゲート))または組成物(例えば、薬学的組成物、例えば、本発明の抗体もしく

40

50

は抗体コンジュゲートを含む薬学的組成物)のある投薬量を対象に与える方法を意味する。本明細書に記載の方法で利用される組成物は、例えば、硝子体内(例えば、硝子体内注射により)、点眼薬により、筋肉内、静脈内、皮内、経皮(*percutaneously*)、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、髄腔内、鼻腔内、膣内、直腸内、局所、腫瘍内、腹膜、皮下、結膜下、小胞内、粘膜、心膜内、臍内、眼内、眼窩内、経口、局所、経皮(*transdermally*)、吸入により、注射により、埋め込みにより、注入により、持続注入により、局所灌流浴により標的細胞に直接、カテーテルにより、洗浄により、クリーム剤で、または脂質組成物で投与され得る。本明細書に記載の方法で利用される組成物は、全身または局所投与される場合もある。投与方法は、様々な要因(例えば、投与される化合物または組成物及び治療される状態、疾患、または障害の重症度)によって異なり得る。

10

20

30

40

50

## 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0317

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0317】

追加の好適な投与手段には、非経口、肺内、及び鼻腔内が含まれ、局所治療が所望される場合、病巣内投与が含まれる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。投薬は、投与が短期間であるか長期間であるかに部分的に応じて、任意の好適な経路、例えば、静脈内注射または皮下注射等の注射によるものであり得る。単回投与または様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含むが、これらに限定されない様々な投薬スケジュールが、本明細書で企図される。いくつかの例では、本発明の抗体コンジュゲートは、静脈内、筋肉内、皮内、経皮(*percutaneously*)、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、髄腔内、鼻腔内、膣内、直腸内、局所、腫瘍内、腹腔内、腹膜、脳室内、皮下、結膜下、小胞内、粘膜、心膜内、臍内、眼窩内、経口、局所、経皮(*transdermally*)、吸入により、注射により、埋め込みにより、注入により、持続注入により、局所灌流浴により標的細胞に直接、カテーテルにより、洗浄により、クリーム剤で、または脂質組成物で投与され得る。

## 【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) 血管内皮成長因子(VEGF)に特異的に結合する抗体及び(ii)前記抗体に共有結合したヒアルロン酸(HA)ポリマーを含む抗体コンジュゲートであって、前記HAポリマーが、1.1以下の多分散性指数(PDI)を有し、

前記抗体が、以下の6つの超可変領域(HVR)：

(a) DYWIH(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、

(b) GX1TPX2GGX3X4X5YX6DSVX7X8(配列番号2)のアミノ酸配列を含むHVR-H2(式中、X1がIleまたはHisであり、X2がAlaまたはArgであり、X3がTyrまたはLysであり、X4がThrまたはGluであり、X5がArg、Tyr、Gln、またはGluであり、X6がAlaまたはGluであり、X7がLysまたはGluであり、X8がGlyまたはGluである)、

(c) FVFFLPYAMDY(配列番号3)のアミノ酸配列を含むHVR-H3、

(d) RASQX1VSTAVA(配列番号4)のアミノ酸配列を含むHVR-L1(式中、X1がAspまたはArgである)、

(e) X 1 A S F L Y S (配列番号5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 (式中、X 1 が S e r または M e t である)、及び

(f) X 1 Q G Y G X 2 P F T (配列番号6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 (式中、X 1 が、G l n、A s n、またはT h r であり、X 2 が、A l a、A s n、G l n、またはA r g である)

を含む、前記抗体コンジュゲート。

【請求項2】

前記 H A ポリマーが、1.0 ~ 1.1 の P D I を有する、請求項1に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項3】

前記 H A ポリマーが、1.0 ~ 約 1.07 の P D I を有する、請求項2に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項4】

前記 H A ポリマーが、約 1.0001 ~ 約 1.06 の P D I を有する、請求項3に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項5】

前記 H A ポリマーが、約 1.05 の P D I を有する、請求項4に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項6】

(i) 前記 H A ポリマーが、約 1 メガダルトン (M D a) 以下の分子量を有する、

(i i) 前記 H A ポリマーが、直鎖状 H A ポリマーである、

(i i i) 前記抗体コンジュゲートが、約 10 nm ~ 約 60 nm の流体力学的半径を有する、かつ / または

(i v) 前記抗体コンジュゲートが、前記 H A ポリマーに共有結合していない参照抗体と比較して増加した眼半減期を有する、請求項1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項7】

前記 H A ポリマーが、約 100 k D a ~ 約 250 k D a の分子量を有する、請求項6に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項8】

前記 H A ポリマーが、約 150 k D a ~ 約 200 k D a の分子量を有する、請求項7に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項9】

前記抗体が、以下の 6 つの H V R :

(a) D Y W I H (配列番号1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) G I T P A G G Y T R Y A D S V K G (配列番号7)、G I T P A G G Y E Y Y A D S V E G (配列番号22) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) F V F F L P Y A M D Y (配列番号3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) R A S Q D V S T A V A (配列番号8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) S A S F L Y S (配列番号9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) Q Q G Y G A P F T (配列番号10) または Q Q G Y G N P F T (配列番号23) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、請求項1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項10】

前記抗体が、以下の 6 つの H V R :

(a) D Y W I H (配列番号1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) G I T P A G G Y T R Y A D S V K G (配列番号7) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) F V F F L P Y A M D Y (配列番号3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

10

20

30

40

50

(d) R A S Q D V S T A V A (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、  
 (e) S A S F L Y S (配列番号 9) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び  
 (f) Q Q G Y G A P F T (配列番号 10) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む  
、請求項 9 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 11】

前記抗体が、以下の重鎖可変 (V H) ドメインフレームワーク領域 (F R) :  
 (a) E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T I S (配列番号 1  
 3) のアミノ酸配列を含む F R - H 1、  
 (b) W V R Q A P G K G L E W V A (配列番号 14) のアミノ酸配列を含む F R - H  
 2、  
 (c) R F T I S A D T S K N T A Y L Q M R S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番  
 号 15) のアミノ酸配列を含む F R - H 3、及び  
 (d) W G Q G T L V T V S S (配列番号 16) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさ  
 らに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

10

【請求項 12】

前記抗体が、以下の軽鎖可変 (V L) ドメイン F R :

(a) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 17) のアミノ酸  
 配列を含む F R - L 1、  
 (b) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 18) のアミノ酸配列を含む F R -  
 L 2、  
 (c) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C (配列番  
 号 19) のアミノ酸配列を含む F R - L 3、及び  
 (d) F G Q G T K V E I K (配列番号 20) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさ  
 らに含む、請求項 11 に記載の抗体コンジュゲート。

20

【請求項 13】

前記抗体が、(a) 配列番号 11、40、もしくは 42 のアミノ酸配列と少なくとも 95  
 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 12、41、  
 もしくは 46 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含  
 む V L ドメイン、または (c) (a) にあるような V H ドメイン及び (b) にあるような  
 V L ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗体コンジュゲート。

30

【請求項 14】

前記 V H ドメインが、以下の F R :

(a) E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T I S (配列番号 1  
 3) のアミノ酸配列を含む F R - H 1、  
 (b) W V R Q A P G K G L E W V A (配列番号 14) または W V R Q E P G K G L E  
 W V A (配列番号 39) のアミノ酸配列を含む F R - H 2、  
 (c) R F T I S A D T S K N T A Y L Q M R S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番  
 号 15) のアミノ酸配列を含む F R - H 3、及び  
 (d) W G Q G T L V T V S S (配列番号 16) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 をさ  
 らに含む、請求項 13 に記載の抗体コンジュゲート。

40

【請求項 15】

前記 V H ドメインが、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む、請求項 14 に記載の抗体コン  
 ジュゲート。

【請求項 16】

前記 V L ドメインが、以下の F R :

(a) D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 17) または D I  
 Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I D C (配列番号 45) のアミノ酸配列を含む F  
 R - L 1、  
 (b) W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 18) のアミノ酸配列を含む F R -  
 L 2、

50

(c) G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D A A T Y Y C (配列番号 19)、G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D S A T Y Y C (配列番号 44)、または G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D V A T Y Y C (配列番号 54) のアミノ酸配列を含む F R - L 3、及び

(d) F G Q G T K V E I K (配列番号 20) または F G Q G T K V E V K (配列番号 55) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 をさらに含む、請求項 13 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 17】

前記 V L ドメインが、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む、請求項 16 に記載の抗体コンジュゲート。

10

【請求項 18】

前記抗体が、(a) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び (b) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、請求項 13 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 19】

(a) 配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖及び (b) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 20】

(a) 配列番号 49 のアミノ酸配列を含む重鎖及び (b) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 に記載の抗体コンジュゲート。

20

【請求項 21】

前記抗体が、V E G F の V E G F 受容体への結合を阻害することができる、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 22】

前記 V E G F 受容体が、V E G F 受容体 1 (F 1 t - 1) または V E G F 受容体 2 (K D R) である、請求項 21 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 23】

前記抗体が、約 75 pM ~ 約 2 nM の K d でヒト V E G F (h V E G F) に結合する、約 83.5 を超える融解温度 (T m) を有する、かつ / または 8 未満の等電点 (p I) を有する、

30

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 24】

前記抗体が、モノクローナル、ヒト、ヒト化、またはキメラである、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 25】

前記抗体が、抗原結合抗体断片である、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 26】

前記抗体断片が、F a b、F a b - C、F a b ' - S H、F v、s c F v、及び (F a b ') 2 断片からなる群から選択される、請求項 25 に記載の抗体コンジュゲート。

40

【請求項 27】

前記抗体が、単一特異性抗体である、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 28】

前記抗体が、多重特異性抗体である、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 29】

前記多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項 28 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 30】

50

V E G F に特異的に結合する前記抗体が、システイン操作抗体である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

**【請求項 3 1】**

前記システイン操作抗体が、H C - A 1 1 8 C、H C - A 1 4 0 C、及び H C - L 1 7 4 C ( E U 番号付け) からなる群から選択される重鎖におけるシステイン突然変異、または L C - K 1 4 9 C 及び L C - V 2 0 5 C ( K a b a t 番号付け) からなる群から選択される軽鎖におけるシステイン突然変異を含む、請求項 3 0 に記載の抗体コンジュゲート。

**【請求項 3 2】**

前記 H A ポリマーが、前記システイン突然変異で前記抗体に共有結合している、請求項 3 1 に記載の抗体コンジュゲート。

10

**【請求項 3 3】**

( i ) V E G F に特異的に結合する抗体、及び ( i i ) 前記抗体に共有結合している H A ポリマーを含む抗体コンジュゲートであって、H A ポリマーが、1 . 0 5 の P D I を有し、抗体が ( a ) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン、及び ( b ) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、抗体コンジュゲート。

**【請求項 3 4】**

( i ) V E G F に特異的に結合する抗体、及び ( i i ) 前記抗体に共有結合している H A ポリマーを含む抗体コンジュゲートであって、H A ポリマーが、1 . 0 5 の P D I を有し、抗体が ( a ) 配列番号 4 8 または配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び ( b ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体コンジュゲート。

20

**【請求項 3 5】**

( i ) 前記 H A ポリマーが、1 . 0 ~ 約 1 . 0 7 の P D I を有する、

( i i ) 前記 H A ポリマーが、約 1 0 0 k D a ~ 約 2 5 0 k D a の分子量を有する、かつ / または

( i i i ) 前記抗体が、システイン操作抗体である、請求項 1 に記載の抗体コンジュゲート。

**【請求項 3 6】**

( i ) 前記 H A ポリマーが、1 . 0 0 0 1 ~ 約 1 . 0 6 の P D I を有する、

( i i ) 前記 H A ポリマーが、約 1 5 0 k D a ~ 約 2 0 0 k D a の分子量を有する、かつ / または

30

( i i i ) 前記システイン操作抗体が、H C - A 1 1 8 C、H C - A 1 4 0 C、及び H C - L 1 7 4 C ( E U 番号付け) からなる群から選択される重鎖におけるシステイン突然変異、または L C - K 1 4 9 C 及び L C - V 2 0 5 C ( K a b a t 番号付け) からなる群から選択される軽鎖におけるシステイン突然変異を含む、請求項 3 5 に記載の抗体コンジュゲート。

**【請求項 3 7】**

前記 H A ポリマーが、約 1 . 0 5 の P D I を有する、請求項 3 6 に記載の抗体コンジュゲート。

**【請求項 3 8】**

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲートを含む、( i ) 対象における眼障害を治療するための、または ( i i ) 眼障害を有する対象における血管新生を低減または阻害するための、医薬。

40

**【請求項 3 9】**

前記眼障害が、加齢性黄斑変性症 ( A M D ) 、黄斑変性症、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫 ( D M E ) ( 中心窩に及ばない限局性 D M E 及び中心窩に及びまん性 D M E を含む ) 、網膜症、糖尿病性網膜症 ( D R ) ( 増殖性 D R ( P D R ) 、非増殖性 D R ( N P D R ) 、及び高所 D R を含む ) 、他の虚血関連網膜症、未熟児網膜症 ( R O P ) 、網膜静脈閉塞症 ( R V O ) ( 網膜中心静脈 ( C R V O ) 型及び網膜分岐静脈 ( B R V O ) 型を含む ) 、 C N V ( 近視性 C N V を含む ) 、角膜血管新生、角膜血管新生に関連する疾患、網膜血管新生、網膜 / 脉絡膜血管新生に関連する疾患、病理学的近視、フォン・ヒッペル・リンド

50

ウ病、眼のヒストプラスマ症、家族性滲出性硝子体網膜症（F E V R）、コーツ病、ノリ工病、骨粗鬆症偽網膜膠腫症候群（O P P G）、結膜下出血、ルベオーシス、眼血管新生疾患、血管新生線内障、網膜色素変性症（R P）、高血圧性網膜症、網膜血管腫増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、類囊胞黄斑浮腫（C M E）、血管炎、乳頭浮腫、網膜炎、結膜炎（感染性結膜炎及び非感染性（例えば、アレルギー性）結膜炎を含む）、レーバー先天性黒内障、ブドウ膜炎（感染性及び非感染性ブドウ膜炎を含む）、脈絡膜炎、眼ヒストプラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性眼損傷、及びシェーグレン病からなる群から選択される、請求項3-8に記載の医薬。

【請求項4-0】

請求項3-3に記載の抗体コンジュゲートを含む、薬学的組成物。

10

【請求項4-1】

請求項1～3-7のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲートと、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項4-2】

第2の薬剤をさらに含み、前記第2の薬剤が、抗体、抗血管新生剤、サイトカイン、ユルチコステロイド、鎮痛剤、及び第2の生物学的分子に結合する化合物からなる群から選択され、

（i）前記抗血管新生剤が、V E G F アンタゴニストであり、

前記V E G F アンタゴニストが、抗V E G F 抗体、抗V E G F 受容体抗体、可溶性V E G F 受容体融合タンパク質、アブタマー、抗V E G F D A R P i n（登録商標）、またはV E G F R チロシンキナーゼ阻害剤であり、前記V E G F R チロシンキナーゼ阻害剤が、4-（4-ブロモ-2-フルオロアニリノ）-6-メトキシ-7-（1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ）キナゾリン（Z D 6 4 7 4）、4-（4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ）-6-メトキシ-7-（3-ピロリジン-1-イルプロポキシ）キナゾリン（A Z D 2 1 7 1）、バタラニブ（P T K 7 8 7）、セマキサミニブ（s e m a x a m i n i b）（S U 5 4 1 6）、及びS U T E N T（登録商標）（スニチニブ）からなる群から選択される、かつ

（i i）前記第2の生物学的分子が、I L - 1、I L - 6、I L - 6 R、I L - 1 3、I L - 1 3 R、P D G F、アンジオポエチン、アンジオポエチン2、T i e 2、S 1 P、インテグリンv 3、v 5、及びv 5 1、ベータセルリン、アペリン/A P J、エリスロポエチン、補体D因子、T N F、H t r A 1、V E G F 受容体、S T - 2 受容体、ならびにA M D リスクと遺伝的に関連するタンパク質（A M D リスクと遺伝的に関連するタンパク質が、補体経路成分C 2、B因子、H因子、C F H R 3、C 3 b、C 5、C 5 a、及びC 3 a、H t r A 1、A R M S 2、T I M P 3、H L A、I L - 8、C X 3 C R 1、T L R 3、T L R 4、C E T P、L I P C、C O L 1 0 A 1、ならびにT N F R S F 1 0 A からなる群から選択される）からなる群から選択される、かつ

前記第2の生物学的分子に結合する化合物が、抗体またはその抗原結合断片である、請求項4-1に記載の薬学的組成物。

【請求項4-3】

請求項4-0～4-2のいずれか1項に記載の薬学的組成物を含む、（i）対象における眼障害を治療するための、または（i i）眼障害を有する対象における血管新生を低減または阻害するための、医薬。

【請求項4-4】

前記眼障害が、A M D、黄斑変性症、黄斑浮腫、D M E（中心窓に及ばない限局性D M E 及び中心窓に及ぶびまん性D M E を含む）、網膜症、D R（増殖性D R（P D R）、N P D R、及び高所D Rを含む）、他の虚血関連網膜症、R O P、R V O（網膜中心静脈（C R V O）型及び網膜分岐静脈（B R V O）型を含む）、C N V（近視性C N Vを含む）、角膜血管新生、角膜血管新生に関連する疾患、網膜血管新生、網膜／脈絡膜血管新生に関連する疾患、病理学的近視、フォン・ヒッペル・リンドウ病、眼のヒストプラスマ症、F E V R、コーツ病、ノリ工病、O P P G、結膜下出血、ルベオーシス、眼血管新生疾患

20

30

40

50

、血管新生縁内障、R P、高血圧性網膜症、網膜血管腫増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、C M E、血管炎、乳頭浮腫、網膜炎、結膜炎(感染性結膜炎及び非感染性(例えば、アレルギー性)結膜炎を含む)、レーバー先天性黒内障、ブドウ膜炎(感染性及び非感染性ブドウ膜炎を含む)、脈絡膜炎、眼ヒストラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性眼損傷、及びシェーグレン病からなる群から選択される、請求項4\_3に記載の医薬。

【請求項4\_5】

(i) 対象における眼障害を治療するための、または(ii)眼障害を有する対象における血管新生を低減または阻害するための医薬の製造における、請求項1~3\_7のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲートの使用。

10

【請求項4\_6】

前記眼障害が、A M D、黄斑変性症、黄斑浮腫、D M E(中心窓に及ばない限局性D M E及び中心窓に及ぶびまん性D M Eを含む)、網膜症、D R(増殖性D R(P D R)、N P D R、及び高所D Rを含む)、他の虚血関連網膜症、R O P、R V O(網膜中心静脈(C R V O)型及び網膜分岐静脈(B R V O)型を含む)、C N V(近視性C N Vを含む)、角膜血管新生、角膜血管新生に関連する疾患、網膜血管新生、網膜/脈絡膜血管新生に関連する疾患、病理学的近視、フォン・ヒッペル・リンドウ病、眼のヒストラスマ症、F E V R、コーツ病、ノリ工病、O P P G、結膜下出血、ルベオーシス、眼血管新生疾患、血管新生縁内障、R P、高血圧性網膜症、網膜血管腫増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、C M E、血管炎、乳頭浮腫、網膜炎、結膜炎(感染性結膜炎及び非感染性(例えば、アレルギー性)結膜炎を含む)、レーバー先天性黒内障、ブドウ膜炎(感染性及び非感染性ブドウ膜炎を含む)、脈絡膜炎、眼ヒストラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性眼損傷、及びシェーグレン病からなる群から選択される、請求項4\_5に記載の使用。

20

【請求項4\_7】

(i) 対象における眼障害を治療するための、または(ii)眼障害を有する対象における血管新生を低減または阻害するための医薬の製造における、請求項4\_0~4\_2のいずれか1項に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項4\_8】

前記眼障害が、A M D、黄斑変性症、黄斑浮腫、D M E(中心窓に及ばない限局性D M E及び中心窓に及ぶびまん性D M Eを含む)、網膜症、D R(増殖性D R(P D R)、N P D R、及び高所D Rを含む)、他の虚血関連網膜症、R O P、R V O(網膜中心静脈(C R V O)型及び網膜分岐静脈(B R V O)型を含む)、C N V(近視性C N Vを含む)、角膜血管新生、角膜血管新生に関連する疾患、網膜血管新生、網膜/脈絡膜血管新生に関連する疾患、病理学的近視、フォン・ヒッペル・リンドウ病、眼のヒストラスマ症、F E V R、コーツ病、ノリ工病、O P P G、結膜下出血、ルベオーシス、眼血管新生疾患、血管新生縁内障、R P、高血圧性網膜症、網膜血管腫増殖、黄斑毛細血管拡張症、虹彩血管新生、眼内血管新生、網膜変性、C M E、血管炎、乳頭浮腫、網膜炎、結膜炎(感染性結膜炎及び非感染性(例えば、アレルギー性)結膜炎を含む)、レーバー先天性黒内障、ブドウ膜炎(感染性及び非感染性ブドウ膜炎を含む)、脈絡膜炎、眼ヒストラスマ症、眼瞼炎、ドライアイ、外傷性眼損傷、及びシェーグレン病からなる群から選択される、請求項4\_7に記載の使用。

30

【請求項4\_9】

(a) 医薬が、第2の薬剤との組み合わせでの投与のために製剤化され、前記第2の薬剤が、抗体、抗血管新生剤、サイトカイン、コルチコステロイド、鎮痛剤、及び第2の生物学的分子に結合する化合物からなる群から選択され、

(i) 前記抗血管新生剤がV E G Fアンタゴニストであり、前記V E G Fアンタゴニストが、抗V E G F抗体、抗V E G F受容体抗体、可溶性V E G F受容体融合タンパク質、アプタマー、抗V E G F D A R P i n(登録商標)、またはV E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤であり、前記V E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤が、4-(4-ブロモ-2-フ

40

50

ルオロアニリノ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ ) キナゾリン ( Z D 6 4 7 4 ) 、 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ ) キナゾリン ( A Z D 2 1 7 1 ) 、 バタラニブ ( P T K 7 8 7 ) 、 セマキサミニブ ( s e m a x a m i n i b ) ( S U 5 4 1 6 ) 、 及び S U T E N T ( 登録商標 ) ( スニチニブ ) からなる群から選択される、かつ

( i i ) 前記第 2 の生物学的分子が、 I L - 1 、 I L - 6 、 I L - 6 R 、 I L - 1 3 、 I L - 1 3 R 、 P D G F 、 アンジオポエチン、 アンジオポエチン 2 、 T i e 2 、 S 1 P 、 インテグリン  $\nu$  3 、  $\nu$  5 、 及び 5 1 、 ベータセルリン、 アペリン / A P J 、 エリスロポエチン、 補体 D 因子、 T N F 、 H t r A 1 、 V E G F 受容体、 S T - 2 受容体、 ならびに A M D リスクと遺伝的に関連するタンパク質 ( A M D リスクと遺伝的に関連するタンパク質が、 補体経路成分 C 2 、 B 因子、 H 因子、 C F H R 3 、 C 3 b 、 C 5 、 C 5 a 、 及び C 3 a 、 H t r A 1 、 A R M S 2 、 T I M P 3 、 H L A 、 I L - 8 、 C X 3 C R 1 、 T L R 3 、 T L R 4 、 C E T P 、 L I P C 、 C O L 1 0 A 1 、 ならびに T N F R S F 1 0 A からなる群から選択される ) からなる群から選択され、前記第 2 の生物学的分子に結合する化合物が、抗体またはその抗原結合断片である、

( b ) 医薬が、 硝子体内、 眼、 眼内、 強膜近傍、 テノン囊下、 脈絡膜上、 局所、 静脈内、 筋肉内、 皮内、 経皮 ( p e r c u t a n e o u s l y ) 、 動脈内、 腹腔内、 病巣内、 頭蓋内、 関節内、 前立腺内、 胸膜内、 気管内、 髄腔内、 鼻腔内、 膀胱内、 直腸内、 局所、 腫瘍内、 腹腔内、 腹膜、 脳室内、 皮下、 結膜下、 小胞内、 粘膜、 心膜内、 膀胱内、 眼窩内、 経口、 経皮 ( t r a n s d e r m a l l y ) 、 吸入による、 注射による、 点眼薬による、 埋め込みによる、 注入による、 持続注入による、 局所灌流浴により標的細胞に直接、 カテーテルによる、 洗浄による、 クリーム剤での、 または脂質組成物での投与のために製剤化される、かつ / または

( c ) 対象が、 ヒトである、 請求項 3 8 、 3 9 、 4 3 、 及び 4 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記眼障害が、 A M D 、 D M E 、 D R または R V O である、 請求項 3 9 または 4 4 に記載の医薬、 あるいは請求項 4 6 または 4 8 に記載の使用。

10

20

30

40

50