

【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】平成22年2月4日(2010.2.4)

【公表番号】特表2009-523828(P2009-523828A)

【公表日】平成21年6月25日(2009.6.25)

【年通号数】公開・登録公報2009-025

【出願番号】特願2008-551553(P2008-551553)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)  
C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
C 0 7 K 16/46 (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)  
C 1 2 P 21/08 (2006.01)  
A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)  
A 6 1 K 31/711 (2006.01)  
A 6 1 K 48/00 (2006.01)  
A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
A 6 1 P 35/04 (2006.01)  
A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
A 6 1 P 27/06 (2006.01)  
A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
A 6 1 P 9/08 (2006.01)  
A 6 1 P 5/14 (2006.01)  
A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
A 6 1 P 21/00 (2006.01)  
A 6 1 P 19/08 (2006.01)  
A 6 1 P 15/08 (2006.01)  
A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
A 6 1 P 1/18 (2006.01)  
A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
A 6 1 P 15/06 (2006.01)  
A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 K	16/18	
C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/711	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/18	

A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	15/06
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/02 1 0 3
A 6 1 P	3/10
G 0 1 N	33/53 D
G 0 1 N	33/574 A

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月10日(2009.12.10)

【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) (i) RASQDVSTAVA(配列番号：6)である配列A 1 - A 1 1を含むH V R - L 1
- (ii) SASFLYS(配列番号：8)である配列B 1 - B 7を含むH V R - L 2
- (iii) EQTDSTPPT(配列番号：1 2)である配列C 1 - C 9を含むH V R - L 3
- (iv) GFTVSSGWIH(配列番号：2)である配列D 1 - D 1 0を含むH V R - H 1
- (v) AVIFHNKGTDYADSVKG(配列番号：4)である配列E 1 - E 1 8を含むH V R - H 2
- (vi) ARTSAWAQLGAMDY(配列番号：5)である配列F 1 - F 1 4を含むH V R - H 3、  
からなる群から選択される少なくとも1、2、3、4又は5の高頻度可変領域(H V R)配  
列、と、

(b) 配列番号：1～1 2に示す配列の少なくとも1の残基の修飾を含む少なくとも1の  
変異H V R配列

とを含んでなる単離された抗エフリンB 2抗体。

【請求項2】

H V R - L 1変異体が、A 7(S又はD)；A 8(T又はS)；A 9(A又はS)；及びA 1  
0(V又はL)の位置のいずれかの組み合わせに1～4(1、2、3又は4)の置換を含んで  
なる、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

H V R - L 2変異体が、B 1(S又はA)；B 4(F又はN)；及びB 6(Y又はE)の位置  
のいずれかの組み合わせに1～3(1、2又は3)の置換を含んでなる、請求項1に記載の  
抗体。

【請求項4】

H V R - L 3変異体が、C 1(Q又はE)；C 3(S又はT)；C 4(Y又はD)；C 5(T、  
D又はS)；C 6(T又はN)；及びC 8(P又はF)の位置のいずれかの組み合わせに1～  
6(1、2、3、4、5又は6)の置換を含んでなる、請求項1に記載の抗体。

【請求項5】

HVR-H1変異体が、D4(I又はV)；D5(T又はS)；D6(G又はS)；及びD7(S又はG)の位置の何れかの組み合わせに1～4(1、2、3又は4)の置換を含んでなる、請求項1に記載の抗体。

【請求項6】

HVR-H2変異体が、E4(Y又はF)；E5(P又はH)；E7(N又はK)；及びE9(A又はG)の位置のいずれかの組み合わせに1～4(1、2、3又は4)の置換を含んでなる、請求項1に記載の抗体。

【請求項7】

HVR-H3変異体が、F1(A)；F2(R)；F3(T)；F4(S)；F5(A)；F6(W)；F7(A)；F8(Q)；F9(L)；F10(G)；F11(A)；F12(M)；F13(D)およびF14(Y)の位置に1～14の置換を含んでなる、請求項1に記載の抗体。

【請求項8】

1、2、3、4、5又は6のHVRを含んでなる単離された抗エフリンB2抗体であって、各々のHVRが配列番号：1～12からなる群から選択される配列を含む、からなるないしは本質的にからなるものであり、この配列番号6又は7はHVR-L1に対応し、配列番号8又は9はHVR-L2に対応し、配列番号10、11又は12はHVR-L3に対応し、配列番号1又は2はHVR-H1に対応し、配列番号3又は4はHVR-H2に対応し、配列番号：5はHVR-H3に対応するものである単離された抗エフリンB2抗体。

【請求項9】

前記抗体がHVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3を含んでなり、順にそれぞれのHVRが配列番号6、8、10、1、3、5を含む、請求項8に記載の抗体。

【請求項10】

前記抗体がHVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2およびHVR-H3を含んでなり、順にそれぞれのHVRが配列番号7、9、11、1、3、5を含む、請求項8に記載の抗体。

【請求項11】

前記抗体がHVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2およびHVR-H3を含んでなり、順にそれぞれのHVRが配列番号6、8、12、2、4、5を含む、請求項8に記載の抗体。

【請求項12】

少なくとも一部のフレームワーク配列がヒトのコンセンサスフレームワーク配列である、請求項1から11のいずれか一に記載の抗体。

【請求項13】

前記修飾が置換、挿入又は欠失である、請求項1に記載の抗体。

【請求項14】

前記抗体がヒトサブグループコンセンサスフレームワーク配列を含んでなる、請求項1から13のいずれか一に記載の抗体。

【請求項15】

前記抗体が重鎖ヒトサブグループIIIコンセンサスフレームワーク配列を含んでなる、請求項1から13のいずれか一に記載の抗体。

【請求項16】

前記抗体が位置73、73又は78の一又は複数に置換を含む、請求項15に記載の抗体。

【請求項17】

前記置換がR71A、N73T又はN78Aの一又は複数である、請求項16に記載の抗体。

【請求項18】

請求項1から17のいずれか一に記載の抗体をコードするポリヌクレオチド。

**【請求項 19】**

請求項 18 に記載のポリヌクレオチドを含んでなるベクター。

**【請求項 20】**

前記ベクターが発現ベクターである、請求項 19 に記載のベクター。

**【請求項 21】**

請求項 19 又は 20 に記載のベクターを含んでなる宿主細胞。

**【請求項 22】**

前記宿主細胞が原核生物のものである、請求項 21 に記載の宿主細胞。

**【請求項 23】**

前記宿主細胞が真核生物のものである、請求項 21 に記載の宿主細胞。

**【請求項 24】**

前記宿主細胞が哺乳類である、請求項 23 に記載の宿主細胞。

**【請求項 25】**

(a) 適切な宿主細胞において請求項 20 に記載のベクターを発現させる、そして(b) 抗体を回収することを含む、抗エフリン B 2 抗体の作製方法。

**【請求項 26】**

(a) 適切な宿主細胞において請求項 20 に記載のベクターを発現させる、そして(b) 抗体を回収することを含む、抗エフリン B 2 イムノコンジュゲートの作製方法。

**【請求項 27】**

前記宿主細胞が原核生物のものである、請求項 25 又は 26 に記載の方法。

**【請求項 28】**

前記宿主細胞が真核生物のものである、請求項 25 又は 26 に記載の方法。

**【請求項 29】**

生体試料においてエフリン B 2 - 抗エフリン B 2 抗体複合体を検出することを含んでなる、エフリン B 2 の検出方法。

**【請求項 30】**

エフリン B 2 発現に関連する疾患を有する患者又は有すると思われる患者からの生体試料においてエフリン B 2 - 抗エフリン B 2 抗体複合体を検出することを含んでなる、エフリン B 2 発現に関連する疾患の検出方法。

**【請求項 31】**

前記抗エフリン B 2 抗体が検出可能的に標識される、請求項 29 又は 30 に記載の方法。

。

**【請求項 32】**

請求項 1 から 17 のいずれか一に記載の抗エフリン B 2 抗体を含有する組成物。

**【請求項 33】**

請求項 18 から 20 のいずれか一に記載のポリヌクレオチドを含有する組成物。

**【請求項 34】**

前記組成物が担体を更に含有する、請求項 32 又は 33 に記載の組成物。

**【請求項 35】**

治療を必要とする被検体に請求項 1 から 17 のいずれか一に記載の抗エフリン B 2 抗体を投与することを含んでなる、血管新生を阻害する方法。

**【請求項 36】**

さらに、前記被検体に有効量の抗血管新生剤を投与することを含んでなる、請求項 35 に記載の方法。

**【請求項 37】**

前記抗血管新生剤は、抗エフリン B 2 抗体の投与の前又は後に投与される、請求項 36 に記載の方法。

**【請求項 38】**

前記抗血管新生剤が抗エフリン B 2 抗体と同時に投与される、請求項 36 に記載の方法。

。

**【請求項 3 9】**

前記抗血管新生剤が血管内皮性細胞増殖因子(VEGF)のアンタゴニストである、請求項36から38のいずれか一に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、請求項39に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

前記抗VEGF抗体がベバシズマブである、請求項40に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

さらに、有効量の化学療法剤を投与することを含んでなる、請求項35から41のいずれか一に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

請求項1から17のいずれか一に記載の抗エフリンB2抗体を含有してなる、疾患の治療的および/または予防的な処置のための医薬。

**【請求項 4 4】**

前記疾患が癌、腫瘍および/または細胞増殖性疾患である、請求項43に記載の医薬。

**【請求項 4 5】**

前記疾患が神経障害又は神経変性疾患である、請求項43に記載の医薬。

**【請求項 4 6】**

前記疾患が血管新生に関連する病的状態である、請求項43に記載の医薬。

**【請求項 4 7】**

前記の血管新生に関連する病的状態が腫瘍、癌および/または細胞増殖性疾患である、請求項46に記載の医薬。

**【請求項 4 8】**

前記の血管新生に関連する病的状態が眼内新生血管性疾患である、請求項46に記載の医薬。