

【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) EQTDPSTPPT(配列番号：12)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) AVIFHNKGGTDYADSVKG(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：1～12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】

H V R - H 1 変異体が、D 4 ( I 又は V ) ; D 5 ( T 又は S ) ; D 6 ( G 又は S ) ; 及び D 7 ( 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】

H V R - H 2 変異体が、E 4 ( Y 又は F ) ; E 5 ( P 又は H ) ; E 7 ( N 又は K ) ; 及び E 9 ( 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】

H V R - H 3 変異体が、F 1 ( A ) ; F 2 ( R ) ; F 3 ( T ) ; F 4 ( S ) ; F 5 ( A ) ; F 6 ( W ) ; F 7 ( A ) ; F 8 ( Q ) ; F 9 ( L ) ; F 1 0 ( G ) ; F 1 1 ( A ) ; F 1 2 ( M ) ; F 1 3 ( D ) および F 1 4 ( Y ) の位置に 1 ~ 1 4 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 H V R を含んでなる単離された抗エフリン B 2 抗体であって、各々の H V R が配列番号：1 ~ 1 2 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 H V R - L 1 に対応し、配列番号 8 又は 9 は H V R - L 2 に対応し、配列番号 1 0、1 1 又は 1 2 は H V R - L 3 に対応し、配列番号 1 又は 2 は H V R - H 1 に対応し、配列番号 3 又は 4 は H V R - H 2 に対応し、配列番号：5 は H V R - H 3 に対応するものである単離された抗エフリン B 2 抗体。

【請求項 9】

前記抗体が 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、及び H V R - H 3 を含んでなり、順にそれぞれの H V R が配列番号 6、8、1 0、1、3、5 を含む、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 1 0】

前記抗体が 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 を含んでなり、順にそれぞれの H V R が配列番号 7、9、1 1、1、3、5 を含む、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 1 1】

前記抗体が 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 を含んでなり、順にそれぞれの H V R が配列番号 6、8、1 2、2、4、5 を含む、請求項 8 に記載の抗体。

【請求項 1 2】

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 1 1 のいずれかーに記載の抗体。

【請求項 1 3】

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 1 4】

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 1 3 のいずれかーに記載の抗体。

【請求項 1 5】

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 1 3 のいずれかーに記載の抗体。

【請求項 1 6】

前記抗体が位置 7 3、7 3 又は 7 8 の一又は複数に置換を含む、請求項 1 5 に記載の抗体。

【請求項 1 7】

前記置換が R 7 1 A、N 7 3 T 又は N 7 8 A の一又は複数である、請求項 1 6 に記載の抗体。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 7 のいずれかー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 のいずれかー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 のいずれかー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 のいずれかー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 39】**

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

**【請求項 40】**

前記 V E G F アンタゴニストが抗 V E G F 抗体である、請求項 39 に記載の方法。

**【請求項 41】**

前記抗 V E G F 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 42】**

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 のいずれかーに記載の方法。

**【請求項 43】**

請求項 1 から 17 のいずれかーに記載の抗エフリン B 2 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 44】**

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 45】**

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 46】**

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 47】**

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 48】**

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。