

【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20年4月17日 (2008.4.17)

【公表番号】特表2003-524018(P2003-524018A)

【公表日】平成15年8月12日 (2003.8.12)

【出願番号】特願2001-562581(P2001-562581)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/18 Z N A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 43/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月21日 (2008.2.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 フィブロネクチンの E D - B ドメインの固有エピトープに対して特異的親和性を有する抗体であって、前記 E D - B のエピトープに対して向上した親和性を有する抗体。

【請求項 2】 前記親和性が、ナノモル以下の範囲にある、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】 前記抗体が、E D - B (+) フィブロネクチンを認識する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】 前記抗体が、s c F v フォーマットである、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】 前記抗体が、組換え抗体である、請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 6】 前記親和性が、C D R 残基に限定された数の突然変異を導入することによって向上する、請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 7】 前記残基が、V H の 3 1 ~ 3 3 番目、5 0 番目、5 2 番目および 5 4 番目の残基であり、かつ突然変異しているその V L ドメインの 3 2 番目および 5 0 番目の 2 個の残基である、請求項 6 に記載の抗体。

【請求項 8】 前記抗体が、K d 2 7 ~ 5 4 p M、最も好ましくは K d 5 4 p M を有するフィブロネクチンの E D - B ドメインに結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 9】 抗体 L 1 9 である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 0】 以下のアミノ酸配列：

V H

E V Q L L E S G G G	L V Q P G G S L R L	S C A A S G F T F S
S F S M S W V R Q A	P G K G L E W V S S	I S G S S G T T Y Y

A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D
 T A V Y Y C A K P F P Y F D Y W G Q G T L V T V S S
 リンカー
 G D G S S G G S G G A S T G
 V L
 E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S
 S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y Y A S S R A T G I P
 D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
 Q T G R I P P T F G Q G T K V E I K

を有する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 1】 前記抗体が、L 1 9 の機能的に等しい異型である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 2】 前記抗体が、放射標識される、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 1 3】 前記抗体が、放射ヨウ素標識される、請求項 1 2 に記載の抗体。

【請求項 1 4】 フィブロネクチンの E D-B ドメインの固有エピトープに対して特異的親和性を有する抗体であって、前記 E D-B ドメインに向上した親和性を有する抗体が使用される、迅速に血管形成を標的化する方法。

【請求項 1 5】 血管形成の免疫シンチグラフィ検出のための、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】 糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性又は腫瘍などの血管増殖を特徴とする疾患を検出するための、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】 前記抗体が、その注入から 3 時間ないし 4 時間後、最も好ましくは 3 時間後に、各組織に局在化する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】 フィブロネクチンの E D-B ドメインの固有エピトープに対して特異的親和性を有する抗体であって、前記 E D-B ドメインに対して向上した親和性を有する抗体と、血管形成を検出するのに必要な 1 種または複数種の試薬と、を含む診断キット。

【請求項 1 9】 フィブロネクチンの E D-B ドメインの固有エピトープに対して特異的親和性を有する抗体であって、前記 E D-B ドメインに対して向上した親和性を有する抗体が使用される、腫瘍および血管増殖を特徴とする疾患の診断および治療方法。

【請求項 2 0】 請求項 1 に記載の抗体と、血液凝固および血管閉塞を誘発することが可能な分子とを含む複合体。

【請求項 2 1】 血液凝固および血管閉塞を誘発することが可能な前記分子が、光活性分子である、請求項 2 0 に記載の複合体。

【請求項 2 2】 前記光活性分子が、光増感剤である、請求項 2 1 に記載の複合体。

【請求項 2 3】 前記光増感剤が、600 nm を超える波長で吸収する、請求項 2 2 に記載の複合体。

【請求項 2 4】 前記光増感剤が、スズ (I V) 塩素 e 6 の誘導体である、請求項 2 2 に記載の複合体。

【請求項 2 5】 血液凝固および血管閉塞を誘発することが可能な前記分子が、放射性核種である、請求項 2 0 に記載の複合体。

【請求項 2 6】 前記放射性核種が、 α または β 放出放射性核種である、請求項 2 5 に記載の複合体。

【請求項 2 7】 前記 α 放出放射性核種が、アスタチン-211、ビスマス-212、ビスマス-213 である、請求項 2 6 に記載の複合体。

【請求項 2 8】 血液凝固および血管閉塞を誘発することが可能な前記分子が、光増感剤および放射性核種によって表される、請求項 2 0 に記載の複合体。

【請求項 2 9】 請求項 2 0 に記載の複合体を注入する、血管形成関連の病態を治療する方法。

【請求項 3 0】 請求項 2 2 に記載の複合体を注入し、続いて照射を行う、血管形成

関連の病態を治療する方法。

【請求項 3 1】 前記血管形成関連の病態が、眼球血管形成によって引き起こされるか、あるいは眼球血管形成に関連する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】 請求項 2 5 に記載の複合体を注入する、血管形成関連の病態を治療する方法。

【請求項 3 3】 前記放射性核種が、アスタチン-211 である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】 請求項 2 8 に記載の複合体を注入する、血管形成関連の病態を治療する方法。

【請求項 3 5】 3-（トリメチルスタンニル）安息香酸。

【請求項 3 6】 前記抗体は、配列番号 1 9 の V H ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 4】

【表 1】

表 1 :

選択された抗 E D-B 抗体クローンの配列

		V H 鎖		V L 鎖		
クローン	31-33*	50-55*	95-98*	33*	50*	92-97*
A2	SYA	AISGSG	GLSI	Y	G	NGWYPW
G4	SYA	AISGSG	SFSF	Y	G	GGWLPY
E1	SYA	AISGSG	FPFY	Y	G	TGRIPP
H10	SFS	SIRGSS	FPFY	Y	G	TGRIPP
L19	SFS	SISGSS	FPFY	Y	Y	TGRIPP

設計された合成ライブラリから単離した抗体クローンの関連するアミノ酸位置（*：トムリンソン (Tomlinson) 等 (1995) EMBO J., 14, 4628-4638 に従った番号付け）。1 文字アミノ酸コードを、標準 I U P A C 命名法に従って使用する。