

【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27年11月19日(2015.11.19)

【公表番号】特表2014-532706(P2014-532706A)

【公表日】平成26年12月8日(2014.12.8)

【年通号数】公開・登録公報2014-067

【出願番号】特願2014-540059(P2014-540059)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(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)

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	
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	9/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	39/395	E
C 1 2 N	15/00	A
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

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月28日(2015.9.28)

【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】**

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントであって、

該 K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、

( i ) 配列番号 3 もしくは 1 1 に示される V H C D R 1 領域、配列番号 4 もしくは 1 2 に示される V H C D R 2 領域、および配列番号 5 に示される V H C D R 3 領域を含む重鎖可変領域；ならびに

( i i ) 配列番号 6 に示される V L C D R 1 領域、配列番号 7 に示される V L C D R 2 領域、および配列番号 8 に示される V L C D R 3 領域を含む軽鎖可変領域を含み；

該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントは、該 C D R 領域における最大 8 個までのアミノ酸置換を除いて、( i ) および( i i ) の該重鎖可変領域および該軽鎖可変領域に同一な重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 2】**必要に応じて

( a ) 前記重鎖可変領域は、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む、および／または

( b ) 前記軽鎖可変領域は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、  
請求項 1 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 3】**

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントであって、

該 K D R に結合する単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、

( i ) 図 1 1 に示されるとおりの抗体の V H C D R 1 、 V H C D R 2 、および V H C D R 3 を含む重鎖可変領域；ならびに

( i i ) 図 1 1 に示されるとおりの抗体の V L C D R 1 、 V L C D R 2 および V L C D R 3 を含む対応する軽鎖可変領域を含み、

該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントは、該 C D R 領域における最大 8 個までのアミノ酸置換を除いて、( i ) および( i i ) の該重鎖可変領域および該軽鎖可変領域に同一な重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 4】**必要に応じて、

( a ) 前記重鎖可変領域は、配列番号 1 7 ~ 4 2 に示されるアミノ酸配列のうちのいずれか 1 つを含む、および／または

( b ) 前記軽鎖可変領域は、配列番号 4 3 ~ 6 8 に示されるアミノ酸配列のうちのいずれか 1 つを含む

請求項 3 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 5】**

配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、そして必要に応じて、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む、 K D R に結合する単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 6】**

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、そして必要に応じて、配

列番号 1 に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域をさらに含む、KDR に結合する単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

【請求項 7】

必要に応じて、

- (a) 前記抗体は、ヒト化されている；
- (b) 前記抗体は、ヒト化されており、VH 領域は、配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含み、VL 領域は、配列番号 10 に示されるアミノ酸配列を含む；
- (c) 前記抗体は、一本鎖抗体、ScFv、ヒンジ領域を欠いている一価抗体、およびミニボディーからなる群より選択される；
- (d) 前記抗体は、Fab もしくは Fab' フラグメントである；
- (e) 前記抗体は、F(ab')<sub>2</sub> フラグメントである；
- (f) 前記抗体は、完全抗体である；ならびに / あるいは
- (g) 前記抗体は、ヒト IgG 定常ドメインを含み、前記 IgG 定常ドメインは、必要に応じて、IgG1 CH1 ドメインおよび / または IgG1 Fc 領域を含む、

請求項 1 に記載の単離された抗体。

【請求項 8】

- (a) 5.3 × 10<sup>-11</sup> M 以下の KD で KDR を結合する；または
- (b) 腫瘍増殖を直接阻害する、

請求項 1、3、5 および 6 のいずれか一項に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

【請求項 9】

請求項 1、3、5 および 6 のいずれか一項に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントであって、該単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、

- a. KDR への VEGF 結合をブロックする；
- b. KDR シグナル伝達を阻害する；
- c. 内皮細胞増殖を阻害する；
- d. 腫瘍脈管形成を阻害する；
- e. 腫瘍細胞増殖を阻害する；
- f. a. ~ e. のうちのいずれか 1 つ以上の組み合わせ

であり、必要に応じて、前記単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、KDR への VEGF 結合をブロックし、KDR シグナル伝達を阻害し、内皮細胞増殖を阻害し、腫瘍脈管形成を阻害し、そして腫瘍細胞増殖を阻害する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

【請求項 10】

前記抗体は、ネズミ KDR もしくは非ヒト靈長類 KDR と交叉反応する、請求項 1、3、8、または 9 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

【請求項 11】

請求項 1 または請求項 7 の (b) に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントをコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の単離されたポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

【請求項 13】

請求項 12 に記載のベクターを含む、単離された宿主細胞。

【請求項 14】

生理学的に受容可能なキャリアおよび請求項 1、7 の (b)、または 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントの治療上有効な量を含む、組成物。

【請求項 15】

- (a) がんを処置すること、

( b ) 異常な V E G F もしくは K D R の発現と関連するがんを処置することであって、必要に応じて、前記がんは、血管肉腫、腎細胞癌、消化器がん、転移性の胃もしくは胃食道接合部の腺癌、乳がん、膀胱がん、肝細胞癌、結腸直腸がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、神経芽細胞腫、卵巣がん、黒色腫、再発性多形膠芽腫、および白血病からなる群より選択されること、

( c ) 炎症性疾患に罹患した患者を処置すること、

( d ) 関節リウマチを処置すること、

( e ) 乾癬を処置すること、

( f ) 脈管形成媒介性疾患を処置することであって、必要に応じて、前記脈管形成媒介性疾患は、加齢黄斑変性であること、

において使用するための、請求項 1-4 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

本開示のさらなる局面は、脈管形成媒介性疾患に罹患した患者を処置するための方法を提供し、上記方法は、本明細書で開示される抗体のうちのいずれか 1 つ以上を含む組成物の治療上有効な量を上記患者に投与し、それによって、上記脈管形成媒介性疾患に罹患した上記患者を処置する工程を包含する。この点に関して、特定の実施形態において、上記患者は、加齢黄斑変性に罹患している。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントであって、

該 K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、

( i ) 配列番号 3 もしくは 11 に示される V H C D R 1 領域、配列番号 4 もしくは 12 に示される V H C D R 2 領域、および配列番号 5 に示される V H C D R 3 領域を含む重鎖可変領域；ならびに

( i i ) 配列番号 6 に示される V L C D R 1 領域、配列番号 7 に示される V L C D R 2 領域、および配列番号 8 に示される V L C D R 3 領域を含む軽鎖可変領域を含み；

該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントは、該 C D R 領域における最大 8 個までのアミノ酸置換を除いて、( i ) および ( i i ) の該重鎖可変領域および該軽鎖可変領域に同一な重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目 2)

前記重鎖可変領域は、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目 3)

前記軽鎖可変領域は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目 4)

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントであって、

該 K D R に結合する単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、

( i ) 図 11 に示されるとおりの抗体の V H C D R 1 、 V H C D R 2 、および V H C D R 3 を含む重鎖可変領域；ならびに

( i i ) 図 1 1 に示されるとおりの抗体の V L C D R 1 、 V L C D R 2 および V L C D R 3 を含む対応する軽鎖可変領域を含み、

該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメントは、該 C D R 領域における最大 8 個までのアミノ酸置換を除いて、( i ) および ( i i ) の該重鎖可変領域および該軽鎖可変領域に同一な重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、

K D R に結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または該抗体の改変体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 5 )

前記重鎖可変領域は、配列番号 1 7 ~ 4 2 に示されるアミノ酸配列のうちのいずれか 1 つを含む、項目 4 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 6 )

前記軽鎖可変領域は、配列番号 4 3 ~ 6 8 に示されるアミノ酸配列のうちのいずれか 1 つを含む、項目 4 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 7 )

配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、K D R に結合する単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 8 )

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 7 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 9 )

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 7 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 1 0 )

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、K D R に結合する単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 1 1 )

配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 0 に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

( 項目 1 2 )

前記抗体は、ヒト化されている、項目 1 に記載の単離された抗体。

( 項目 1 3 )

前記 V H 領域は、配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含み、前記 V L 領域は、配列番号 1 0 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 2 に記載の単離された抗体。

( 項目 1 4 )

前記抗体は、一本鎖抗体、S c F v 、ヒンジ領域を欠いている一価抗体、およびミニボディーからなる群より選択される、項目 1 に記載の単離された抗体。

( 項目 1 5 )

前記抗体は、F a b もしくはF a b ' フラグメントである、項目 1 に記載の単離された抗体。

( 項目 1 6 )

前記抗体は、F ( a b ' ) , フラグメントである、項目 1 に記載の単離された抗体。

( 項目 1 7 )

前記抗体は、完全抗体である、項目 1 に記載の単離された抗体。

( 項目 1 8 )

ヒト I g G 定常ドメインを含む、項目 1 に記載の単離された抗体。

( 項目 1 9 )

前記 I g G 定常ドメインは、I g G 1 C H 1 ドメインを含む、項目 1 8 に記載の単離さ

れた抗体。

(項目20)

前記IgG定常ドメインは、IgG1Fc領域を含む、項目18に記載の単離された抗体。

(項目21)

ヒトKDRへの結合について、項目1に記載の抗体と競合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目22)

5.3×10<sup>-11</sup>M以下のKDでKDRを結合する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目23)

単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントであって、該単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、

a. KDRへのVEGF結合をブロックする；

b. KDRシグナル伝達を阻害する；

c. 内皮細胞増殖を阻害する；

d. 腫瘍脈管形成を阻害する；

e. 腫瘍細胞増殖を阻害する；

f. a. ~ e. のうちのいずれか1つ以上の組み合わせ

である、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目24)

前記単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、KDRへのVEGF結合をブロックし、KDRシグナル伝達を阻害し、内皮細胞増殖を阻害し、腫瘍脈管形成を阻害し、そして腫瘍細胞増殖を阻害する、項目23に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目25)

腫瘍増殖を直接阻害する、単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメント。

(項目26)

前記抗体は、ネズミKDRもしくは非ヒト靈長類KDRと交叉反応する、項目1、4、または21、22~25のいずれか1項に記載の単離された抗体。

(項目27)

項目1または項目13に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントをコードする、単離されたポリヌクレオチド。

(項目28)

項目27に記載の単離されたポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

(項目29)

項目28に記載のベクターを含む、単離された宿主細胞。

(項目30)

生理学的に受容可能なキャリアおよび項目1、13、または21~26のいずれか1項に記載の単離された抗体もしくはその抗原結合フラグメントの治療上有効な量を含む、組成物。

(項目31)

がんを処置することにおいて使用するための、項目30に記載の組成物。

(項目32)

異常なVEGFもしくはKDRの発現と関連するがんを処置することにおいて使用するための、項目30に記載の組成物。

(項目33)

前記がんは、血管肉腫、腎細胞癌、消化器がん、転移性の胃もしくは胃食道接合部の腺癌、乳がん、膀胱がん、肝細胞癌、結腸直腸がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、神経芽細胞腫、卵巣がん、黒色腫、再発性多形膠芽腫、および白血病からなる群より選択される、

項目 3 2 に記載の組成物。

(項目 3 4)

炎症性疾患に罹患した患者を処置することにおいて使用するための、項目 3 0 に記載の組成物。

(項目 3 5)

関節リウマチを処置することにおいて使用するための、項目 3 0 に記載の組成物。

(項目 3 6)

乾癬を処置することにおいて使用するための、項目 3 0 に記載の組成物。

(項目 3 7)

脈管形成媒介性疾患を処置するにおいて使用するための、項目 3 0 に記載の組成物。

(項目 3 8)

前記脈管形成媒介性疾患は、加齢黄斑変性である、項目 3 7 に記載の組成物。