

【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1部門第1区分

【発行日】平成22年3月18日(2010.3.18)

【公表番号】特表2009-525764(P2009-525764A)

【公表日】平成21年7月16日(2009.7.16)

【年通号数】公開・登録公報2009-028

【出願番号】特願2008-554523(P2008-554523)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(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)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(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)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	15/00	C
C 0 7 K	16/22	
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 N	5/00	B
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
G 0 1 N	33/574	A

【手続補正書】

【提出日】平成22年1月26日(2010.1.26)

【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】

以下：

- (a) 配列 K A S Q D I N S F L S (配列番号 1) を含む H V R - L 1；
- (b) 配列 Y R A N R L V D (配列番号 2) を含む H V R - L 2；
- (c) 配列 L Q Y D E F P L T (配列番号 3) を含む H V R - L 3；
- (d) 配列 T Y G V H (配列番号 5) を含む H V R - H 1；
- (e) 配列 V I W P G G G T D Y N A A F I S (配列番号 6) を含む H V R - H 2；および、

(f) 配列 K E Y A N L Y A M D Y (配列番号 7) を含む H V R - H 3 からなる群から選択される超可変領域 (H V R) 配列少なくとも 1、2、3、4、5 および / または 6 つを含む抗 F G F 1 9 抗体。

## 【請求項 2】

K A S Q D I N S F L S (配列番号 1)、Y R A N R L V D (配列番号 2) および L Q Y D E F P L T (配列番号 3) からなる群から選択される H V R 配列の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つ全てを含む軽鎖を含む、請求項 1 記載の抗 F G F 1 9 抗体。

## 【請求項 3】

T Y G V H (配列番号 5)、V I W P G G G T D Y N A A F I S (配列番号 6) および K E Y A N L Y A M D Y (配列番号 7) からなる群から選択される H V R 配列の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つ全てを含む重鎖を含む請求項 1 記載の抗 F G F 1 9 抗体。

## 【請求項 4】

以下：

- (a) K A S Q D I N S F L S (配列番号 1)、Y R A N R L V D (配列番号 2) および L Q Y D E F P L T (配列番号 3) からなる群から選択される H V R 配列の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つ全てを含む軽鎖；ならびに
- (b) T Y G V H (配列番号 5)、V I W P G G G T D Y N A A F I S (配列番号 6) および K E Y A N L Y A M D Y (配列番号 7) からなる群から選択される H V R 配列の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つ全てを含む重鎖を含む請求項 1 記載の抗 F G F 1 9 抗体。

## 【請求項 5】

(a) 配列 K A S Q D I N S F L S (配列番号 1) を含む H V R - L 1；(b) 配列 Y R A N R L V D (配列番号 2) を含む H V R - L 2；および (c) 配列 L Q Y D E F P L T (配列番号 3) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖を含む請求項 1 記載の抗体。

## 【請求項 6】

(a) 配列 T Y G V H (配列番号 5) を含む H V R - H 1；(b) 配列 V I W P G G G T D Y N A A F I S (配列番号 6) を含む H V R - H 2；および (c) 配列 K E Y A N L Y A M D Y (配列番号 7) を含む H V R - H 3 を含む重鎖を含む請求項 1 記載の抗体。

## 【請求項 7】

以下：

- (a) (i) 配列 K A S Q D I N S F L S (配列番号 1) を含む H V R - L 1；(ii) 配列 Y R A N R L V D (配列番号 2) を含む H V R - L 2；および (iii) 配列 L Q Y D E F P L T (配列番号 3) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖；ならびに
- (b) (i) 配列 T Y G V H (配列番号 5) を含む H V R - H 1；(ii) 配列 V I W P G G G T D Y N A A F I S (配列番号 6) を含む H V R - H 2；および (iii) 配列 K E Y A N L Y A M D Y (配列番号 7) を含む H V R - H 3 を含む重鎖を含む、請求項 1 記載の抗体。

## 【請求項 8】

下記配列：

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

G K S P K T L I Y R A N R L V D G V P S R F S G S G S G Q D Y S L T I S S L E Y  
E D M G I Y Y C L Q Y D E F P L T F G A G T K V E I K R (配列番号4)

を有する軽鎖可変ドメインを含む請求項1記載の抗FGF19抗体。

【請求項9】

下記配列：

Q V Q L K Q S G P G L V Q P S Q S L S I T C T V S G F S L T T Y G V H W V R Q S  
P G K G L E W L G V I W P G G G T D Y N A A F I S R L S I T K D N S K S Q V F F  
K M N S L L A N D T A I Y F C V R K E Y A N L Y A M D Y W G Q G T L L T V S A (配列番号8)

を有する重鎖可変ドメインを含む請求項1記載の抗FGF19抗体。

【請求項10】

請求項1～9の何れか1項に記載の抗体と同様のヒトFGF19上のエピトープに結合する単離された抗体。

【請求項11】

請求項1～9の何れか1項に記載の抗体と、ヒトFGF19への結合に関して競合する単離された抗体。

【請求項12】

抗体の完全長IgG形態が $6 \times 10^5$  ( $M^{-1}s^{-1}$ ) またはこれより良好な $k_{on}$ でヒトFGF19に特異的に結合する単離された抗FGF19抗体。

【請求項13】

前記 $k_{on}$ が $5 \times 10^{-6}$  ( $s^{-1}$ ) またはこれより良好である請求項9記載の抗体。

【請求項14】

前記抗体が以下のアミノ酸配列：G F L P L S H F L P M L P M V P E E P E D L R (配列番号9)を含むペプチドに結合する単離された抗FGF19抗体。

【請求項15】

モノクローナル抗体である請求項1～14の何れか1項に記載の抗体。

【請求項16】

キメラ抗体、ヒト化抗体、親和性成熟抗体、ヒト抗体および二重特異性抗体からなる群から選択される、請求項1～14の何れか1項に記載の抗体。

【請求項17】

抗体フラグメントである、請求項1～14の何れか1項に記載の抗体。

【請求項18】

免疫複合体である請求項1～14の何れか1項に記載の抗体。

【請求項19】

請求項1～14の何れか1項に記載の抗体をコードするポリヌクレオチド。

【請求項20】

請求項19記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項21】

発現ベクターである、請求項20記載のベクター。

【請求項22】

請求項20または21記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項23】

前記宿主細胞が原核生物のものである請求項22記載の宿主細胞。

【請求項24】

前記宿主細胞が真核生物のものである請求項22記載の宿主細胞。

【請求項25】

前記宿主細胞が哺乳類のものである請求項22記載の宿主細胞。

【請求項26】

抗FGF19抗体を作成するための方法であって、該方法が(a)適当な宿主細胞内で請求項21のベクターを発現させる工程、および(b)該抗体を回収する工程を包含する、

方法。

【請求項 27】

前記宿主細胞が原核生物である請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】

前記宿主細胞が真核生物である請求項 26 記載の方法。

【請求項 29】

請求項 1～18 の何れか 1 項に記載の抗 FGF19 抗体および製薬上許容しうる賦形剤を含む、組成物。

【請求項 30】

第 2 の医薬を更に含み、そして前記抗体が第 1 の医薬である、請求項 29 記載の組成物。

【請求項 31】

前記第 2 の医薬が別の抗体、化学療法剤、細胞毒性剤、抗血管形成剤、免疫抑制剤、プロドラッグ、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト、細胞毒性放射線療法、コルチコステロイド、抗嘔吐剤、癌ワクチン、鎮痛剤または増殖阻害因子である請求項 29 記載の組成物。

【請求項 32】

請求項 1～18 の何れか 1 項に記載の抗 FGF19 抗体を含むキット。

【請求項 33】

腫瘍、癌または細胞増殖性疾患を治療するための組成物であって、該組成物は、請求項 1～18 の何れか 1 項に記載の抗 FGF19 抗体の有効量を含む、組成物。

【請求項 34】

前記癌が乳癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、卵巣癌、脾臓癌および肝細胞癌からなる群から選択される請求項 33 記載の組成物。

【請求項 35】

前記癌が結腸直腸癌または肝細胞癌である請求項 34 記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物は、第 2 の医薬の有効量と組み合わせて投与され、そして前記抗 FGF19 抗体が第 1 の医薬であることを特徴とする請求項 33～35 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記第 2 の医薬が別の抗体、化学療法剤、細胞毒性剤、抗血管形成剤、免疫抑制剤、プロドラッグ、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト、細胞毒性放射線療法、コルチコステロイド、抗嘔吐剤、癌ワクチン、鎮痛剤または増殖阻害因子である請求項 36 記載の組成物。

【請求項 38】

前記第 2 の医薬がタモキシフェン、レトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、イリノテカン、セツキシマブ、フルベストラント、ビノレルビン、エルロチニブ、ベバシツマブ、ビンクリスチン、イマチニブ、ソラフェニブ、ラバチニブまたはトラスツズマブである請求項 36 記載の組成物。

【請求項 39】

前記第 2 の医薬が前記抗 FGF19 抗体の投与の前または後に投与されることを特徴とする請求項 33～38 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 40】

前記第 2 の医薬が前記抗 FGF19 抗体と同時に投与されることを特徴とする請求項 33～39 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 41】

更に、前記癌は、FGF19 および / または FGF4 を発現する請求項 33～40 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 42】

肝臓疾患を治療するための組成物であって、該組成物は請求項 1～18 の何れか 1 項に記載の抗 FGF19 抗体の有効量を含む、組成物。

**【請求項 4 3】**

前記肝臓疾患が肝硬変である請求項 4 2 記載の組成物。

**【請求項 4 4】**

回帰性の腫瘍増殖または回帰性の腫瘍細胞の増殖を治療するための組成物であって、該組成物は請求項 1 ~ 18 の何れか 1 項に記載の抗 FGF 19 抗体の有効量を含む、組成物。

**【請求項 4 5】**

前記回帰性の腫瘍増殖または回帰性の腫瘍細胞の増殖が乳癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、卵巣癌、膵臓癌および肝細胞癌からなる群から選択される癌からのものである請求項 4 4 記載の組成物。

**【請求項 4 6】**

前記癌が結腸直腸癌または肝細胞癌である請求項 4 5 記載の組成物。

**【請求項 4 7】**

前記組成物が第 2 の医薬の有効量と組み合わせて投与され、そして前記抗 FGF 19 抗体が第 1 の医薬であることを特徴とする請求項 4 4 ~ 4 6 の何れか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 4 8】**

FGF 19 の発現または活性または FGF R 4 の発現または活性に関連する疾患を調節するための組成物であって、該組成物は請求項 1 ~ 18 の何れか 1 項に記載の抗 FGF 19 抗体の有効量を含む、組成物。

**【請求項 4 9】**

前記疾患が胆汁鬱滞または胆汁酸代謝の調節不全である、請求項 4 8 記載の組成物。

**【請求項 5 0】**

前記疾患が乳癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、卵巣癌、膵臓癌および肝細胞癌からなる群から選択される請求項 4 8 または 4 9 記載の組成物。

**【請求項 5 1】**

前記疾患が結腸直腸癌または肝細胞癌である請求項 5 0 記載の組成物。

**【請求項 5 2】**

るいそうを治療することを必要とする個体においてるいそうを治療するための組成物であって、該組成物は抗 FGF 19 抗体の有効量を含む、組成物。

**【請求項 5 3】**

前記個体が腫瘍、癌および / または細胞増殖性疾患有する請求項 5 2 記載の組成物。

**【請求項 5 4】**

前記抗体が請求項 1 ~ 18 の何れか 1 項に記載の抗 FGF 19 抗体である請求項 5 2 または 5 3 記載の組成物。

**【請求項 5 5】**

FGF 19 の発現および / または活性に関連する疾患を検出するための方法であって、該方法が個体に由来する生物学的試料中の FGF 19 を検出することを含む、方法。

**【請求項 5 6】**

前記 FGF 19 の発現が対照試料における発現と比較して増大した発現である、請求項 5 5 記載の方法。

**【請求項 5 7】**

前記疾患が腫瘍、癌および / または細胞増殖性疾患有する請求項 5 5 または 5 6 記載の方法。

**【請求項 5 8】**

前記疾患が結腸直腸癌、肺癌、肝細胞癌、乳癌および / または膵臓癌である請求項 5 5 ~ 5 7 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 5 9】**

前記生物学的試料が腫瘍から得られる請求項 5 5 ~ 5 8 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 6 0】**

FGF R 4 発現に関連する疾患を検出するための方法であって、該方法が個体に由来する生物学的試料中の FGF 19 を検出することを含む、方法。

**【請求項 6 1】**

前記 F G F R 4 発現が対照試料中の発現と比較して増大した発現である請求項 6\_0 記載の方法。

**【請求項 6 2】**

前記疾患が腫瘍、癌および／または細胞増殖性疾患である請求項 6\_0 または 6\_1 記載の方法。

**【請求項 6 3】**

前記疾患が肺癌、乳癌および／または膵臓癌である請求項 6\_0 ~ 6\_2 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 6 4】**

前記生物学的試料が腫瘍、癌および／または細胞増殖性疾患から得られる請求項 6\_0 ~ 6\_3 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 6 5】**

F G F 1\_9 および F G F R 4 の発現に関連する疾患を検出するための方法であって、該方法が個体に由来する生物学的試料中の F G F 1\_9 および F G F R 4 を検出することを含む、方法。

**【請求項 6 6】**

前記 F G F 1\_9 の発現が対照試料中の発現と比較して増大した発現である請求項 6\_5 記載の方法。

**【請求項 6 7】**

前記 F G F R 4 の発現が対照試料中の発現と比較して増大した発現である請求項 6\_5 または 6\_6 記載の方法。

**【請求項 6 8】**

前記疾患が腫瘍、癌および／または細胞増殖性疾患である請求項 6\_5 ~ 6\_7 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 6 9】**

前記疾患が肺癌、乳癌および／または膵臓癌である請求項 6\_5 ~ 6\_8 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 7 0】**

前記疾患が肺癌である請求項 6\_9 に記載の方法。

**【請求項 7 1】**

前記生物学的試料が腫瘍、癌および／または細胞増殖性疾患から得られる請求項 6\_5 ~ 7\_0 の何れかに記載の方法。

**【請求項 7 2】**

前記 F G F 1\_9 が前記個体に由来する第 1 の生物学的試料中で検出され、そして前記 F G F R 4 が該個体に由来する第 2 の生物学的試料中で検出される請求項 6\_5 ~ 7\_1 の何れかに記載の方法。

**【請求項 7 3】**

癌を治療するための組成物であって、該組成物は抗 F G F 1\_9 抗体の有効量を含む、組成物。

**【請求項 7 4】**

前記癌が肝細胞癌、結腸直腸癌、乳癌または膵臓癌である請求項 7\_3 記載の組成物。

**【請求項 7 5】**

前記癌が肝細胞癌である請求項 7\_4 記載の組成物。

**【請求項 7 6】**

前記癌が結腸直腸癌である請求項 7\_4 記載の組成物。

**【請求項 7 7】**

前記組成物は、第 2 の医薬の有効量と組み合わせて投与され、そして前記抗体が第 1 の医薬を含むことを特徴とする、請求項 7\_3 ~ 7\_6 の何れか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 7 8】**

前記第2の医薬が別の抗体、化学療法剤、細胞毒性剤、抗血管形成剤、免疫抑制剤、プロドラッグ、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト、細胞毒性放射線療法、コルチコステロイド、抗嘔吐剤、癌ワクチン、鎮痛剤または増殖阻害因子である請求項7\_7記載の組成物。

【請求項7\_9】

るいそうの治療を要とする個体においてるいそうを治療するための組成物であって、該組成物は抗FGF19抗体の有効量を含む、組成物。

【請求項8\_0】

前記個体が腫瘍、癌および/または細胞増殖性疾患有する請求項7\_9記載の組成物。

【請求項8\_1】

前記抗FGF19抗体が請求項1~18の何れか1項に記載の抗FGF19抗体である請求項7\_3~8\_0の何れか1項に記載の組成物。

【請求項8\_2】

個体に対する治療を選択するための方法であって、該方法が(a)該個体に由来する生物学的試料中にFGF19発現があればそれを検出する工程；および(b)工程(a)の後に該個体に対する治療を選択する工程であって、ここで該治療の選択は工程(a)において検出されたFGF19発現に基づく、工程；を含む、方法。

【請求項8\_3】

個体に対する治療を選択するための方法であって、該方法が(a)該個体に由来する生物学的試料中にFGFR4発現があればそれを検出する工程；および(b)工程(a)の後に該個体に対する治療を選択する工程であって、ここで該治療の選択は工程(a)において検出されたFGFR4発現に基づく、工程；を含む、方法。

【請求項8\_4】

個体に対する治療を選択するための方法であって、該方法が(a)該個体に由来する生物学的試料中にFGF19およびFGFR4発現があればそれを検出する工程；および(b)工程(a)の後に該個体に対する治療を選択する工程であって、ここで該治療の選択は工程(a)において検出されたFGF19およびFGFR4発現に基づく、工程；を含む、方法。

【請求項8\_5】

FGF19発現が検出され、そして抗FGF19抗体を用いた治療が選択される、請求項8\_2、8\_3または8\_4記載の方法。

【請求項8\_6】

FGFR4発現が検出され、そして抗FGF19抗体を用いた治療が選択される、請求項8\_2~8\_5の何れか1項に記載の方法。

【請求項8\_7】

前記個体が腫瘍、癌および/または細胞増殖性疾患有する、請求項8\_2~8\_6の何れか1項に記載の方法。

【請求項8\_8】

以下のポリヌクレオチド配列：GAT CCC CCC TCG TGA GTC TA  
G ATC TAT TCA AGA GAT AGA TCT AGA CTC AC  
G AGG TTT TTT GGA AA(配列番号41)；AGC TTT TCC  
AAA AAA CCT CGT GAG TCT AGA TCT ATC TCT  
TGA ATA GAT CTA GAC TCA CGA GGG GG(配列番号  
42)；GAT CCC CGA ACC GCA TTG GAG GCA TTA  
TCA AGA GAA ATG CCT CCA ATG CGG TTC TTT  
TTT GGA AA(配列番号43)；およびAGC TTT TCC AAA AA  
A GAA CCG CAT TGG AGG CAT TTC TCT TGA TA  
A TGC CTC CAA TGC GGT TCG GG(配列番号44)の1つ以上を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項8\_9】

請求項 1、 5、 6 または 7 の抗 FGF19 抗体に特異的に結合する抗イディオタイプ抗体。  
。