【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25年4月11日(2013.4.11)

【公表番号】特表2011-518554(P2011-518554A)
【公表日】平成23年6月30日(2011.6.30)
【年通号数】公開・登録公報2011-026
【出願番号】特願2011-504543(P2011-504543)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/24　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4439　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/08　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　15/00　ＺＮＡＡ
Ｃ０７Ｋ　16/24
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｄ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　9/00
Ａ６１Ｋ　31/4439
Ｃ１２Ｐ　21/08

【手続補正書】
【提出日】平成24年3月26日(2012.3.26)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６３】
上述のように、本発明の一実施形態において、多特異性抗体には、ＡＲＥＧへの結合特異性に加えて、少なくともう１つのＥＧＦへの結合特異性がある。こうした一実施形態において、使用してもよい抗体分子は、抗体６Ｅ１１　１Ｅ９　１Ｃ６に由来する第１の重鎖及び第１の軽鎖、並びに、第２のＥＧＦに対する結合特異性を有する別の抗体の重鎖及び軽鎖を有し、第１の重鎖と第１の軽鎖は前記第２のＥＧＦと結合しない。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７６】
文脈による別段の要請がない限り、化学療法剤及び／又は血管新生阻害剤、並びにＥＧ

Ｆ調節物質、例えば本発明の第１の態様の抗体分子、に言及する本出願において、化学療法剤、血管新生阻害剤、及びＥＧＦ調節物質は、異なる作用薬である。一般的に、化学療法剤及び血管新生阻害剤は、ＥＧＦ調節物質とは異なる作用モードを有する。一実施形態において、化学療法剤はＥＧＦを阻害しない。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７９】
アッセイ

上述のように、一実施形態において、本発明は、例えば、特定の化学療法剤を使用する治療に対する適性を判定するために、ＥＧＦ遺伝子の発現、又はポリペプチドについて、腫瘍細胞を含む試料をスクリーニングする方法に関する。

ペプチド増殖因子のＥＧＦファミリーは、ＥｒｂＢ受容体（ＥｒｂＢ１つまりＥＧＦ受容体、ＥｒｂＢ２つまりＨｅｒ２、ＥｒｂＢ３、及びＥｒｂＢ４）に選択的に結合する能力を有する１０のメンバーからなる。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８６】

一実施形態において、本発明のアッセイは、例えば異なる時点における生検試料を使用して、疾患の進行をモニターするために使用してもよい。こうした実施形態では、ＥＧＦに対する結合又はＥＧＦの発現を、前記化学療法剤に曝露されていない対照試料と比較する代わりに、より早い時点、例えば、数日前、数週前、又は数カ月前の同じ組織から得た試料と比較してもよい。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１４３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１４３】

本発明を使用できる、血管新生が引き起こす眼障害には、以下に挙げる障害がある。黄斑変性、眼球新生血管疾患、角膜移植片拒絶反応、損傷又は感染症に伴う血管新生、ルベオーシス、糖尿病網膜症、水晶体後線維増殖及び血管新生緑内障、角膜疾患と黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶反応、血管新生緑内障と水晶体後線維増殖、角膜内血管新生に関連する疾患で、以下の疾患に限定されないが、流行性角結膜炎、ビタミンＡ欠乏症、アトピー性角膜炎、上輪部角結膜炎、翼状片、乾性角膜炎、類天疱瘡放射状角膜切開術、網膜／脈絡膜血管新生に関連する疾患で、以下の疾患に限定されないが、黄斑変性、推定近視、視窩、慢性型網膜剥離、過粘稠度症候群、外傷及びレーザー後合併症、ルベオーシス（隅角部の血管新生）に関連する疾患、及び血管結合組織又は繊維組織の異常増殖によって引き起こされた疾患である、増殖硝子体網膜症、血管新生緑内障、網膜芽腫、水晶体後線維増殖、ルベオーシス、ブドウ膜炎、及び移植角膜血管新生の全形態、他の眼炎症疾患、眼腫瘍、虹彩血管新生に関連する疾患。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１６１
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０１６１】
相乗効果は、Ｒｏｍａｎｅｌｉ（１９９８年ａ、ｂ）によって改変されたＫｅｒｎの方法を使用して、１よりも大きいＲＩとして定義することが好ましい。ＲＩは、細胞の生存の予測値（Ｓｅｘｐ、成分Ａ単独で観察される生存と、成分Ｂ単独で観察される生存との積として定義される）の、ＡとＢとの併用での細胞の生存の観察値（Ｓｏｂｓ）に対する比として計算される（ＲＩ＝Ｓｅｘｐ／Ｓｏｂｓ）。したがって、相乗効果は、１より大きいＲＩとして定義できる。
【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２０２】
ＡＲＥＧ／ＨＢＥＧＦ二重特異性抗体の開発と性質決定
ＥＧＦ様リガンド５つの配列比較により、ＥＧＦドメインで見出され、リガンド結合に関連すると考えられている保存された６つのシステイン残基を除き、リガンド間には相同性がほとんどないことが示された（図４）。図４は、ＡＲＥＧとＨＢＥＧＦの配列比較を示し、抗体産生のために選択された領域をさらに示す。ＡＲＥＧとＨＢＥＧＦの両方を標的にする１つの抗体を産生できると考えられる。この領域の組換えタンパク質を大腸菌中で産生し、マウスを免疫するために使用した。
【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２０８】
図１５は、ＭＤＡ－ＭＢ２３１乳癌細胞株と結腸直腸癌細胞株ＨＣＴ１１６でのリガンド刺激によるリン酸化の抑制を示す。抗体濃度１０００ｎＭ（図１５、レーン５）でのＨＣＴ１１６におけるリン酸化の減少は、基礎レベルを下回るようである（図１５、レーン１）。図１６は、異なった結腸直腸癌培養細胞株、ＬｏＶｏにおける同様の結果を示す。
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２１０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２１０】
交差特異性抗体による細胞増殖の減弱
交差特異性抗体を濃度１００ｎＭで単独で細胞に添加する場合、細胞増殖が４０％減少することが観察された（図１８）。抗体を、１０μＭのｃｐｔ－１１と併用して添加した場合、増殖はさらに減弱した（図１８）。細胞増殖は、アイソタイプ対照と化学療法とを併用した場合、増殖の４０％まで減少した。これにより、ＡＲＥＧとＨＢＥＧＦの二重の標的化が、単独で、及びの従来の化学療法との併用で、結腸直腸癌などの癌の細胞増殖に著しい効果があることが示される。