

【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9月24日(2015.9.24)

【公表番号】特表2015-515490(P2015-515490A)

【公表日】平成27年5月28日(2015.5.28)

【年通号数】公開・登録公報2015-035

【出願番号】特願2015-507659(P2015-507659)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(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)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	15/00	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 P	21/08	
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
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	29/00	

A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】**【提出日】**平成27年7月29日(2015.7.29)**【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】**

(I) 1 × 1 0⁻⁸ 以下の K_D 値で R O B O 4 蛋白質に結合する性質、

(II) イン・ビトロにおいて、クロスリンク抗体非存在下で血管内皮細胞遊走を抑制又は阻害する性質、及び

(III) イン・ビボにおいて、血管新生を抑制又は阻害する性質を有する抗体又はその機能断片であって、

該抗体が、配列表の配列番号44(図25)に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 1 、配列表の配列番号46(図26)に示されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が置換されたアミノ酸配列からなる C D R H 2 、及び配列表の配列番号48(図27)に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列表の配列番号50(図28)に示されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列において1~3個のアミノ酸が置換されたアミノ酸配列からなる C D R L 1 、配列表の配列番号52(図29)に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 2 、及び配列表の配列番号54(図30)に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖からなる

前記抗体又はその機能断片。

【請求項2】

抗体が、配列表の配列番号44(図25)に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 1 、配列表の配列番号46(図26)に示されるアミノ酸配列又は配列表の配列番号68(図44)に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 2 、及び配列表の配列番号48(図27)に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列表の配列番号50(図28)に示されるアミノ酸配列又は配列表の配列番号70(図46)に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 1 、配列表の配列番号52(図29)に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 2 、及び配列表の配列番号54(図30)に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖からなる、

請求項1に記載の抗体又はその機能断片。

【請求項3】

抗体が、配列表の配列番号31(図16)に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列表の配列番号33(図18)に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む、

請求項1に記載の抗体又はその機能断片。

【請求項4】

抗体が、下記 a) ~ d) より選択されるいずれか一つの重鎖可変領域、及び e) 及び f) から選択される軽鎖可変領域を含む、請求項1または2に記載の抗体又はその機能断片

:

a) 配列表の配列番号 5 6 (図 3 2) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖 (h M A b 1 - H 1 タイプ) 可変領域、

b) 配列表の配列番号 5 8 (図 3 4) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖 (h M A b 1 - H 2 タイプ) 可変領域、

c) 配列表の配列番号 6 0 (図 3 6) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖 (h M A b 1 - H 3 タイプ) 可変領域、及び

d) 配列表の配列番号 6 2 (図 3 8) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖 (h M A b 1 - H 4 タイプ) 可変領域、

並びに

e) 配列表の配列番号 6 4 (図 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (h M A b 1 - L 1 タイプ) 可変領域、及び

f) 配列表の配列番号 6 6 (図 4 2) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (h M A b 1 - L 2 タイプ) 可変領域。

【請求項 5】

抗体が、下記 1) ~ 6) に記載の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の組合せのいずれか一つを含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体又はその機能断片 :

1) 配列表の配列番号 5 8 (図 3 4) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列表の配列番号 6 4 (図 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

2) 配列表の配列番号 5 8 (図 3 4) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列表の配列番号 6 6 (図 4 2) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

3) 配列表の配列番号 6 2 (図 3 8) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列表の配列番号 6 6 (図 4 2) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域

4) 配列表の配列番号 6 2 (国 3 8) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列表の配列番号 6 4 (国 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

5) 配列表の配列番号 5 6 (国 3 2) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列表の配列番号 6 4 (国 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、並びに

6) 配列表の配列番号 6 0 (国 3 6) のアミノ酸番号 2 0 ~ 1 3 7 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、及び、配列表の配列番号 6 4 (国 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 1 3 4 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域。

【請求項 6】

R O B O 4 蛋白質が、ヒト R O B O 4 蛋白質である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 7】

R O B O 4 蛋白質が、配列表の配列番号 2 のアミノ酸番号 1 ~ 1 0 0 7 のアミノ酸配列からなる蛋白質である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 8】

R O B O 4 蛋白質が、配列表の配列番号 2 のアミノ酸番号 4 6 ~ 1 0 0 7 のアミノ酸配列からなる蛋白質である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 9】

配列表の配列番号 2 のアミノ酸番号 1 3 2 ~ 2 0 9 のアミノ酸配列からなる部位に結合する、請求項 7 又は 8 に記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 10】

モノクローナル抗体又はその機能断片である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 1 1】

キメラ抗体又はその機能断片である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 1 2】

ヒト化抗体又はその機能断片である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 1 3】

抗体が、ヒト Ig G 1 又はヒト Ig G 2 の重鎖定常領域を含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片。

【請求項 1 4】

下記 1) ~ 6) に記載の重鎖及び軽鎖の組合せのいずれか一つを含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体 :

1) 配列表の配列番号 5 8 (図 3 4) のアミノ酸番号 2 0 ~ 4 6 3 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、及び、配列表の配列番号 6 4 (図 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 2 3 9 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (H - 1 1 4 0) 、

2) 配列表の配列番号 5 8 (図 3 4) のアミノ酸番号 2 0 ~ 4 6 3 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、及び、配列表の配列番号 6 6 (図 4 2) のアミノ酸番号 2 1 ~ 2 3 9 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (H - 1 1 4 3) 、

3) 配列表の配列番号 6 2 (図 3 8) のアミノ酸番号 2 0 ~ 4 6 3 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、及び、配列表の配列番号 6 6 (図 4 2) のアミノ酸番号 2 1 ~ 2 3 9 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (H - 2 1 4 3) 、

4) 配列表の配列番号 6 2 (図 3 8) のアミノ酸番号 2 0 ~ 4 6 3 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、及び、配列表の配列番号 6 4 (図 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 2 3 9 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (H - 2 1 4 0) 、

5) 配列表の配列番号 5 6 (図 3 2) のアミノ酸番号 2 0 ~ 4 6 3 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、及び、配列表の配列番号 6 4 (図 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 2 3 9 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (H - 1 0 4 0) 、並びに

6) 配列表の配列番号 6 0 (図 3 6) のアミノ酸番号 2 0 ~ 4 6 3 に示されるアミノ酸配列からなる重鎖、及び、配列表の配列番号 6 4 (図 4 0) のアミノ酸番号 2 1 ~ 2 3 9 に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖 (H - 2 0 4 0) 。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載のいずれか一つの抗体において、カルボキシル末端側の 1 ~ 数個のアミノ酸が欠失した重鎖の修飾体を含む抗体。

【請求項 1 6】

請求項 1 4 に記載のいずれか一つの抗体とアミノ酸配列が 9 5 % 以上同一であり、ヒト R O B O 4 に対して $1 \times 1 0^{-8}$ 以下の K_D 値を有し、イン・ビトロにおいてクロスリンク抗体非存在下で血管内皮細胞遊走を抑制又は阻害し、且つイン・ビボにおいて血管新生を抑制又は阻害する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の抗体。

【請求項 1 7】

下記 (I) ~ (I I I) からなる群より選択されるヌクレオチド配列 :

(I) 請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含んでなるヌクレオチド配列、

(I I) 請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列からなるヌクレオチド配列、及び

(I I I) 請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一つに記載の抗体の重鎖または軽鎖の一部または全部のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなるヌクレオチド配列。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 記載のヌクレオチド配列が挿入された組換えベクター。

【請求項 1 9】

請求項1_7記載のスクレオチド配列又は請求項1_8記載の組換えベクターが導入された組換え細胞。

【請求項20】

請求項1～1_6のいずれか一つに記載の抗体を產生する細胞。

【請求項21】

下記の工程(I)及び(II)を含む、請求項1～1_6のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片の製造方法：

(I) 請求項1_9又は2_0記載の細胞を培養する工程；及び

(II) 前記工程(I)で得られた培養物から請求項1～1_6のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片を回収する工程。

【請求項22】

請求項2_1に記載の製造方法により製造された抗体又はその機能断片。

【請求項23】

請求項1～1_6及び2_2のいずれか一つに記載の抗体又はその機能断片の修飾体。

【請求項24】

請求項1～1_6及び2_2のいずれか一つに記載の抗体もしくはその機能断片、または請求項2_3記載の修飾体を有効成分として含んでなる医薬組成物。

【請求項25】

血管新生性疾患の治療または予防で使用するためのものである、請求項2_4に記載の医薬組成物。

【請求項26】

血管新生性疾患が滲出型加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、良性もしくは悪性の腫瘍、アテローム性動脈硬化症、水晶体後部線維増殖症、血管腫、慢性炎症、眼内新生血管疾患、増殖性網膜症、血管新生緑内障、移植角膜組織もしくは他の移植組織の免疫拒絶、関節リウマチ、乾癬、急性炎症、敗血症、又は、肥満症である、請求項2_5記載の使用のための医薬組成物。

【請求項27】

血管新生性疾患が滲出型加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、水晶体後部線維増殖症、眼内新生血管疾患、増殖性網膜症、血管新生緑内障、又は移植角膜組織の免疫拒絶である、請求項2_5記載の医薬組成物。

【請求項28】

請求項1～1_6及び2_2のいずれか一つに記載の抗体もしくはその機能断片、または請求項2_3記載の修飾体を有効成分として含んでなる血管新生阻害剤。

【請求項29】

さらなる治療薬または予防薬と併用される、請求項2_4～2_7のいずれか一つに記載の医薬組成物。