

【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12月3日 (2015.12.3)

【公表番号】特表2014-530244(P2014-530244A)

【公表日】平成26年11月17日 (2014.11.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-063

【出願番号】特願2014-535979(P2014-535979)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 9/08

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/40 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月14日 (2015.10.14)

【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】

血管漏出症候群の軽減を必要とする対象において血管漏出症候群を軽減するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記対象が炎症性疾患または状態に苦しんでいる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記対象が癌治療を受けている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩が、モノクローナル抗

体またはその抗原結合断片である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、ハイブリドーマ細胞株 A T C C 番号 P T A - 7 5 8 0 により産生されたものである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 H P T P - E C D 結合剤は  $F(a b')_2$ 、 $F a b$  の二量体、 $F v$  の二量体、または  $s c F v$  の二量体を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩の用量が、前記対象の体重により約  $0.01 \text{ mg/kg}$  ~ 約  $500 \text{ mg/kg}$  である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩の用量が、前記対象の体重により約  $0.1 \text{ mg/kg}$  ~ 約  $10 \text{ mg/kg}$  である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記医薬組成物が眼内注射による前記対象への投与のために製剤化される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物が皮下注射による前記対象への投与のために製剤化される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物が静脈内注射による前記対象への投与のために製剤化される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 H P T P - E C D 結合剤はヒト化されたものである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

血管漏出症候群の軽減を必要とする対象において血管漏出症候群を軽減するための医薬の製造のための、H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩の使用。

【請求項 14】

前記対象が炎症性疾患または状態に苦しんでいる、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

前記対象が癌治療を受けている、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 16】

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩が、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 17】

前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片が、ハイブリドーマ細胞株 A T C C 番号 P T A - 7 5 8 0 により産生されたものである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

前記 H P T P - E C D 結合剤は  $F(a b')_2$ 、 $F a b$  の二量体、 $F v$  の二量体、または  $s c F v$  の二量体を含む、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 19】

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩の用量が、前記対象の体重により約  $0.01 \text{ mg/kg}$  ~ 約  $500 \text{ mg/kg}$  である、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 20】

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩の用量が、前記対象の体重により約  $0.1 \text{ mg/kg}$  ~ 約  $10 \text{ mg/kg}$  である、請求項 13 に記載の使用。

**【請求項 2 1】**

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩が眼内注射による前記対象への投与のために製剤化される、請求項 1 3 に記載の使用。

**【請求項 2 2】**

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩が皮下注射による前記対象への投与のために製剤化される、請求項 1 3 に記載の使用。

**【請求項 2 3】**

前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩が静脈内注射による前記対象への投与のために製剤化される、請求項 1 3 に記載の使用。

**【請求項 2 4】**

前記 H P T P - E C D 結合剤はヒト化されたものである、請求項 1 3 に記載の使用。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 0 2 0

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 2 0】**

本開示の方法では、H P T P - E C D 結合剤は、限定ではなく、H P T P の細胞外部分に結合する抗体、タンパク質、ペプチド、アプタマー、ペプチボディー、アドネクチンまたは核酸を含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

**(項目 1)**

血管漏出症候群の患者を治療する方法であって、前記患者に有効量の - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

**(項目 2)**

前記組成物が 1 以上の薬剂的に許容可能な賦形剤をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

**(項目 3)**

前記患者が炎症性疾患または状態、外傷、ショック、成人呼吸促迫症候群、急性肺損傷または敗血症に苦しんでいる、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

**(項目 4)**

前記患者が炎症性疾患または状態に苦しんでいる、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

**(項目 5)**

前記患者が癌治療を受けている、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

**(項目 6)**

前記癌が、腎細胞癌、悪性黒色腫、髄芽腫、上衣腫、乏突起膠腫 ( o g l i o d e n d r o g l i o m a )、毛様細胞星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫または膠芽腫である、項目 5 に記載の方法。

**(項目 7)**

血管系を安定化させることを必要とする患者の血管系を安定化させる方法であって、前記患者に有効量の - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

**(項目 8)**

前記組成物が 1 以上の薬剂的に許容可能な賦形剤をさらに含む、項目 7 に記載の方法。

**(項目 9)**

前記 H P T P - E C D 結合剤が、前記患者に I L - 2 での治療の開始前またはその間に投与される、項目 7 または項目 8 に記載の方法。

**(項目 1 0)**

前記 H P T P - E C D 結合剤が、前記患者に癌治療の開始前またはその間に投与され

る、項目 7 または項目 8 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記癌が、腎細胞癌または悪性黒色腫、髄芽腫、上衣腫、乏突起膠腫 (ogliodendroglioma)、毛様細胞星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫または膠芽腫である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記癌治療が前記患者に有効量の IL - 2 を投与することを含む、項目 1 0 または項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記患者が病原体に感染している、項目 7 または項目 8 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記病原体が細菌、ウイルス、酵母、真菌または原生生物である、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記患者に有効量の抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤またはそれらの組合せを投与することをさらに含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

血管漏出症候群患者を治療する過程を決定する方法であって、

a) 患者に有効量の - ECD 結合剤を含む組成物を投与すること；

b) 治療過程の間、前記患者において存在するアンジオポエチン - 2 のレベルをモニタリングすること；および

c) 前記アンジオポエチン - 2 レベルが正常範囲内に戻ったら治療を中止すること、を含む方法。

(項目 1 7)

患者における癌を治療する方法であって、患者に有効量の特異的結合剤またはその薬剤的に許容可能な塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

(項目 1 8)

前記組成物が 1 以上の薬剤的に許容可能な賦形剤をさらに含む、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

患者に有効量の特異的結合剤またはその許容可能な塩を含む組成物を投与することにより、癌患者における転移を予防する方法。

(項目 2 0)

前記組成物が 1 以上の薬剤的に許容可能な賦形剤をさらに含む、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

1 以上の化学療法剤の投与をさらに含む、項目 1 7 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記化学療法剤が、タキソール、IL - 2、ゲムシタビン、エルロチニブ、ドキシル、イリノテカンおよびペバシズマブから選択される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

癌が、腎細胞癌または悪性黒色腫、髄芽腫、上衣腫、乏突起膠腫 (ogliodendroglioma)、毛様細胞星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫または膠芽腫である、項目 1 7 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 HPTP - ECD 結合剤が、HPTP の細胞外部分に結合する抗体、タンパク質、ペプチド、アプタマー、ペプチボディー、アドネクチンまたは核酸である、項目 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 5)

前記 H P T P - E C D 結合剤が、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体またはその抗原結合断片である、項目 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 6)

前記 H P T P - E C D 結合剤が、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 H P T P - E C D 結合剤が、ハイブリドーマ細胞株 A T C C 番号 P T A - 7 6 8 0 により産生されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記 H P T P - E C D 結合剤が、ハイブリドーマ細胞株 A T C C 番号 P T A - 7 6 8 0 により産生された前記モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と同じまたは実質的に同じ生物学的特徴を有する抗体である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記 H P T P - E C D 結合剤が抗原結合断片であり、前記抗原結合断片は F ( a b ' )<sub>2</sub>、F a b、F a b の二量体、F v、F v の二量体、または s c F v の二量体である、項目 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記 H P T P - E C D 結合剤が抗原結合断片であり、前記抗原結合断片は F ( a b ' )<sub>2</sub>、F a b の二量体、F v の二量体、または s c F v の二量体である、項目 2 5 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記抗原結合断片が F a b、F v または s c F v である、項目 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 H P T P - E C D 結合剤が、タンパク質、ペプチド、アプタマー、ペプチボディー、アドネクチンまたは核酸である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記患者に投与される前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩の用量が、前記患者の体重により約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 0 0 m g / k g である、項目 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 4)

前記患者に投与される前記 H P T P - E C D 結合剤またはその薬剂的に許容可能な塩の用量が、前記患者の体重により約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g である、項目 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 5)

前記用量が、1 日 1 回、毎週 3 回、毎週 2 回、毎週 1 回、毎月 3 回、毎月 2 回、毎月 1 回、または隔月に 1 回投与される、項目 3 3 または項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記 H P T P - E C D 結合剤がビヒクルに結合されている、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記ビヒクルが P E G である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 H P T P - E C D 結合剤が眼内注射により投与される、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 H P T P - E C D 結合剤が皮下注射により投与される、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 H P T P - E C D 結合剤が静脈内注射により投与される、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

したがって、H P T P - E C D 結合剤の 1 つの実施形態は抗体であり、別の実施形態はタンパク質であり、さらに別の実施形態はペプチドであり、別の実施形態はダルピンであり、別の実施形態はアプタマーであり、別の実施形態はペプチボディーであり、さらに別の実施形態はアドネクチンであり、別の実施形態は核酸である。いくつかの実施形態では、H P T P - E C D 結合剤はモノクローナル抗体であるか、ポリクローナル抗体である。特定の実施形態では、H P T P - E C D 結合剤は、H P T P - E C D に結合できる抗体断片である。好ましくは、H P T P - E C D 結合剤は、抗体または抗体断片であり、限定ではなく H P T P の細胞外部分に結合する  $F(a b')_2$ 、 $F a b$ 、 $F a b$  の二量体、 $F v$ 、 $F v$  の二量体、 $s c F v$ 、 $s c F v$  の二量体、 $F a b$  の二量体、 $F v$ 、 $F v$  の二量体、 $s c F v$ 、 $s c F v$  の二量体、 $F a b$  の三量体、 $F v$  の三量体、 $s c F v$  の三量体、ミニボディ、ジアボディ、トリアボディ、テトラボディ、直鎖状抗体、タンパク質、ペプチド、アプタマー、ペプチボディー、アドネクチンまたは核酸を含む。ある特定の実施形態では、H P T P - E C D 結合剤はモノクローナル抗体の  $F(a b')_2$  である。いくつかの実施形態では、H P T P - E C D 結合剤は複数の H P T P - E C D 結合部位を含み、例えば H P T P - E C D 結合剤は無傷の抗体、または  $F(a b')_2$ 、または  $F a b$  の二量体、または  $F a b$  の三量体である。例えば、いくつかの実施形態では H P T P - E C D 結合剤は、同一または別のエピトープで同時に 2 つの H P T P 分子に結合でき、それによって該 2 つの H P T P 分子を互いに近接させる。別の実施形態では H P T P - E C D 結合剤は、同一または別のエピトープで同時に 3 つの H P T P 分子に結合でき、それによって該 3 つの H P T P 分子を互いに近接させる。別の実施形態では、H P T P - E C D 結合剤は、ハイブリドーマ細胞株 A T C C 番号 P T A - 7 5 8 0 により産生されたモノクローナル抗体である。さらに別の実施形態では、H P T P - E C D 結合剤は、ハイブリドーマ細胞株 A T C C 番号 P T A - 7 5 8 0 により産生されたモノクローナル抗体の抗原結合断片である。さらに別の実施形態では、H P T P - E C D 結合剤は、ハイブリドーマ細胞株 A T C C 番号 P T A - 7 5 8 0 により産生されたモノクローナル抗体と同じまたは実質的に同じ生物学的特徴を有する抗体またはその抗原結合断片である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

H P T P - E C D タンパク質に対し免疫応答性のある 6 つのモノクローナル抗体が単離され、以下のとおり命名された：R 1 5 E 6、R 1 2 A 7、R 3 A 2、R 1 1 C 3、R 1 5 G 2 および R 5 A 8。E L I S A とウエスタンブロット法における H P T P - C D タンパク質との反応に基づき、R 1 5 E 6 がさらなる研究用に選ばれた。

## 【手続補正 5】

【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】

抗VE-PTP細胞外ドメイン抗体の生成

A. マウスVE-PTP細胞外ドメインタンパク質(VE-PTP-ECD)の産生

VE-PTP-ECDは任意適当な方法により産生され得る。そのような方法は当技術分野では周知である。例えば、VE-PTP-ECDは、HPTP-ECDをコードするcDNAの代わりにVE-PTP-ECD cDNAが使用される、本開示の実施例1に類似の方法を用いて産生され得る。配列番号5は、VE-PTP-ECDをコードするヌクレオチド配列を提供する。配列番号6は、VE-PTP-ECDのアミノ酸配列を提供する。