

【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24年3月1日(2012.3.1)

【公表番号】特表2010-518115(P2010-518115A)

【公表日】平成22年5月27日(2010.5.27)

【年通号数】公開・登録公報2010-021

【出願番号】特願2009-549247(P2009-549247)

【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 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (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 35/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

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 35/04

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月18日(2011.1.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 2 】

( 発明の要旨 )

本発明は、R o b o 4 ( 例えば、ヒトおよび / またはマウスの R o b o 4 などの霊長類および / またはげっ歯類の R o b o 4 を含む ) に特異的に結合する抗体、ならびにこのような抗体を用いる診断および治療の方法を提供する。ある実施形態では、この抗体は、ヒト化されるか、またはヒトである。ある実施形態では、この抗体は以下からなる群より選択される : インタクトな抗体、抗体改変体、および抗体の誘導体、F a b、F a b'、( F a b' )<sub>2</sub>、および F v。一実施形態では、本発明は、ヒト R o b o 4、および必要に応じてマウス R o b o 4 に親和性および特異性を有する抗 R o b o 4 抗体を提供し、この抗体は、図 1 A、図 1 B および図 2 B に示されるような軽鎖および重鎖の可変領域ドメイ

ン配列の超可変領域（HVRs）（配列番号１～８、１７～７１）を含むか、それらからなるか、または本質的にそれらからなる。別の実施形態では、本発明は、ヒトRobo4、および必要に応じてマウスRobo4に親和性および特異性を有する抗Robo4抗体を提供し、この抗体は、図１Ａ、図１Ｂ、図２Ａ、図２Ｂ、図３Ａ、図３Ｂ、図４Ａおよび図４Ｂに示されるような軽鎖および重鎖の可変領域ドメイン配列（配列番号９～１６、配列番号１２（ここでVはMで置換されている）、および配列番号９９～１３９）のフレームワーク領域（FRs）を含むか、それらからなるか、または本質的にそれらからなる。別の実施形態では、本発明は、ヒトRobo4、および必要に応じてマウスRobo4に親和性および特異性を有する抗Robo4抗体を提供し、この抗体は、図１Ａ、および図１Ｂ（配列番号７２～９７）ならびに図２Ａおよび図２Ｂ（配列番号１４０～１６５）に示されるような軽鎖および重鎖の可変領域ドメイン配列を含むか、それらからなるか、または本質的にそれらからなる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目１）

抗Robo4抗体であって、

（i）RASQDVSTAVA（配列番号１）である配列A1 - A11を含む、HVR - L1

（ii）SASFLYS（配列番号２）である配列B1 - B7を含む、HVR - L2

（iii）QQSYTTPPT（配列番号３）である配列C1 - C9を含む、HVR - L3

（iv）GFTINGYYIH（配列番号１７）である配列D1 - D10を含むHVR - H1

（v）GFIYPAGGDTDYADSVKG（配列番号１８）である配列E1 - E18を含む、HVR - H2；

（vi）ARLIGNKF GWS SYGMDY（配列番号１９）である配列F1 - F17を含むHVR - H3；および

（vii）配列番号１、２、３、１７、１８、または１９において示された配列の少なくとも１つのアミノ酸残基の挿入、欠失または置換を含む少なくとも１つの改変体HVR、からなる群より選択される少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの超可変領域（HVR）配列を含む、抗体。

（項目２）

図１Ａおよび図２Ａに示される配列番号７２～９７からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、項目１に記載の抗体。

（項目３）

図１Ｂおよび図２Ｂに示される配列番号１４０～１６５からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目１に記載の抗体。

（項目４）

項目１に記載の抗体であって、  
配列番号１を含むHVR - L1、  
配列番号２を含むHVR - L2、および  
配列番号２０を含むHVR - L3、  
を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗体。

（項目５）

項目１に記載の抗体であって、  
配列番号１７を含むHVR - H1、  
配列番号１８を含むHVR - H2、および  
配列番号１９を含むHVR - H3、  
を含む重鎖可変ドメインを含む、抗体。

（項目６）

項目１に記載の抗体であって、

( i ) 配列番号 1 を含む H V R - L 1 、  
配列番号 2 を含む H V R - L 2 、および  
Q Q S R S D H P T ( 配列番号 2 0 ) を含む H V R - L 3 、  
を含む軽鎖可変ドメインと

( i i ) 配列番号 1 7 を含む H V R - H 1 、  
配列番号 1 8 を含む H V R - H 2 、および  
配列番号 1 9 を含む H V R - H 3 、  
を含む重鎖可変ドメインと、  
を含む、抗体。

( 項目 7 )  
前記抗体がヒト化されている、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 8 )  
前記抗体が F a b 、 F a b ' 、および ( F a b ' )<sub>2</sub> からなる群より選択される、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 9 )  
細胞傷害性剤をさらに含む、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 1 0 )  
前記細胞傷害性剤が、N<sup>2</sup>' - デアセチル - N - <sup>2</sup>' ( 3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル ) - メイタンシン ( D M 1 ) 、モノメチルアウリスタチン E ( M M A E ) 、モノメチルアウリスタチン F ( M M A F ) 、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 9 に記載の抗体。

( 項目 1 1 )  
さらに検出可能な標識を含む、項目 1 0 に記載の抗体。

( 項目 1 2 )  
前記検出可能な標識が：ビオチン、蛍光色素、放射性核種、キレート剤 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - N 、 N ' 、 N ' ' 、 N ' ' ' - 四酢酸 ( D O T A ) 、マイクロバブル、ペルフルオロカーボンナノ粒子エマルジョン、金属粒子、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 1 に記載の抗体。

( 項目 1 3 )  
前記検出可能な標識が、システイン残基で前記抗体に共有結合されている、項目 1 1 に記載の抗体。

( 項目 1 4 )  
前記システイン残基が、E U ナンバリングに従って重鎖 F c 領域の 1 1 8 位である、項目 1 3 に記載の抗体。

( 項目 1 5 )  
血管形成を調節する方法であって、細胞または組織と有効量の項目 1 に記載の抗体とを接触させる工程を包含する、方法。

( 項目 1 6 )  
前記抗体がさらに細胞傷害性剤を含む、項目 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 7 )  
前記血管形成が阻害される、項目 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 8 )  
前記血管形成が：ガン、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、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症 ( A M D ) 、血管新生緑内障、移植角膜組織および他の組織の免疫拒絶、関節リウマチ、乾癬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される障害に関連する、項目 1 5 に記載の方法

。

( 項目 1 9 )  
前記血管形成がガンに関連する、項目 1 5 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

前記ガンが、扁平上皮細胞癌、肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸の癌を含む胃癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、尿路の癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌または腎癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、黒色腫、多発性骨髄腫およびB細胞リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部癌、骨肉腫および血管肉腫、ならびに関連する転移ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記細胞または組織が哺乳動物である、項目15に記載の方法。

(項目22)

前記哺乳動物がヒトである、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記細胞と、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、細胞傷害性剤、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される薬剤とを接触させる工程をさらに包含する、項目15に記載の方法。

(項目24)

前記薬剤が抗VEGF抗体である、項目23に記載の方法。

(項目25)

哺乳動物に対して項目11に記載の抗体を投与する工程を包含する、インビボの画像化の方法。

(項目26)

前記哺乳動物がヒトである、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記哺乳動物が、ガン、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、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症(AMD)、血管新生緑内障、移植角膜組織の免疫拒絶、関節リウマチ、乾癬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される疾患または障害を有すると疑われる、項目25に記載の方法。

## 【手続補正2】

【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】

抗Robo4抗体であって：

以下(i)～(vii)からなる群より選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)配列を含む、抗体：

(i) RASQDVSTAVA (配列番号1) である配列A1 - A11を含む、HVR - L1

(ii) SASFLYS (配列番号2) である配列B1 - B7を含む、HVR - L2

(iii) QQS YTTPT (配列番号3) である配列C1 - C9を含む、HVR - L3

(iv) GFTINGYYIH (配列番号17) である配列D1 - D10を含む、HVR - H1

(v) GF IYPAGGDTDYADSVKG (配列番号18) である配列E1 - E18を含む、HVR - H2；

(vi) ARLIGNKF GWS SYGMDY (配列番号19) である配列F1 - F17を含むHVR - H3；および

(vii) 配列番号 1、2、3、17、18、または 19 において示された配列の少なくとも 1 つのアミノ酸残基の挿入、欠失または置換を含む少なくとも 1 つの改変体 HVR。

【請求項 2】

図 1 A および図 2 A に示される配列番号 72 ~ 97 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

図 1 B および図 2 B に示される配列番号 140 ~ 165 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の抗体であって、  
配列番号 1 を含む HVR - L1、  
配列番号 2 を含む HVR - L2、および  
配列番号 20 を含む HVR - L3、  
を含む軽鎖可変ドメインを含む、抗体。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の抗体であって、  
配列番号 17 を含む HVR - H1、  
配列番号 18 を含む HVR - H2、および  
配列番号 19 を含む HVR - H3、  
を含む重鎖可変ドメインを含む、抗体。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の抗体であって、  
(i) 配列番号 1 を含む HVR - L1、  
配列番号 2 を含む HVR - L2、および  
QQSRSDHPT (配列番号 20) を含む HVR - L3、  
を含む軽鎖可変ドメインと  
(ii) 配列番号 17 を含む HVR - H1、  
配列番号 18 を含む HVR - H2、および  
配列番号 19 を含む HVR - H3、  
を含む重鎖可変ドメインと、  
を含む、抗体。

【請求項 7】

前記抗体がヒト化されている、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 8】

前記抗体が Fab、Fab'、および (Fab')<sub>2</sub> からなる群より選択される、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 9】

細胞傷害性剤をさらに含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 10】

前記細胞傷害性剤が、N<sup>2</sup>' - デアセチル - N - <sup>2</sup>' (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - メイタンシン (DM1)、モノメチルアウリスチン E (MMAE)、モノメチルアウリスチン F (MMAF)、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 11】

さらに検出可能な標識を含む、請求項 10 に記載の抗体。

【請求項 12】

前記検出可能な標識が：ビオチン、蛍光色素、放射性核種、キレート剤 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - N、N'、N''、N''' - 四酢酸 (DOTA)、マイクロバブル、ペルフルオロカーボンナノ粒子エマルジョン、金属粒子、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 11 に記載の抗体。

## 【請求項 13】

前記検出可能な標識が、システイン残基で前記抗体に共有結合されている、請求項 11 に記載の抗体。

## 【請求項 14】

前記システイン残基が、E U ナンバリングに従って重鎖 F c 領域の 118 位である、請求項 13 に記載の抗体。

## 【請求項 15】

有効量の請求項 1 に記載の抗体を含む、血管形成を調節するための組成物であって、細胞または組織に投与されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 16】

前記抗体がさらに細胞傷害性剤を含む、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

前記血管形成が阻害される、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 18】

前記血管形成が：ガン、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、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症（AMD）、血管新生緑内障、移植角膜組織および他の組織の免疫拒絶、関節リウマチ、乾癬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される障害に関連する、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 19】

前記血管形成がガンに関連する、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 20】

前記ガンが、扁平上皮細胞癌、肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸の癌を含む胃癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、尿路の癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液線癌、腎臓癌または腎癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、黒色腫、多発性骨髄腫および B 細胞リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部癌、骨肉腫および血管肉腫、ならびに関連する転移ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 21】

前記細胞または組織が哺乳動物である、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 22】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 23】

抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、細胞傷害性剤、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 24】

前記薬剤が抗 V E G F 抗体である、請求項 23 に記載の組成物。

## 【請求項 25】

請求項 11 に記載の抗体を含む、インビボでの画像化のための組成物であって、哺乳動物に対して投与されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 26】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 25 に記載の組成物。

## 【請求項 27】

前記哺乳動物が、ガン、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、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症（AMD）、血管新生緑内障、移植角膜組織の免疫拒絶、関節リウマチ、乾癬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される疾患または障害を有すると疑われる、請求項 25 に記載の組成物。

## 【請求項 28】

血管形成を調節するための医薬の製造における、有効量の請求項 1 に記載の抗体の使用であって、該医薬は、細胞または組織に投与されることを特徴とする、使用。

【請求項 29】

前記抗体がさらに細胞傷害性剤を含む、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

前記血管形成が阻害される、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

前記血管形成が：ガン、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、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症（AMD）、血管新生緑内障、移植角膜組織および他の組織の免疫拒絶、関節リウマチ、乾癬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される障害に関連する、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 32】

前記血管形成がガンに関連する、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 33】

前記ガンが、扁平上皮細胞癌、肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸の癌を含む胃癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、尿路の癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌または腎癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、黒色腫、多発性骨髄腫および B 細胞リンパ腫、脳腫瘍、頭頸部癌、骨肉腫および血管肉腫、ならびに関連する転移ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 32 に記載の使用。

【請求項 34】

前記細胞または組織が哺乳動物である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 35】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 34 に記載の使用。

【請求項 36】

前記医薬は、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、細胞傷害性剤、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 37】

前記薬剤が抗 VEGF 抗体である、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

インビボでの画像化のための医薬の製造における、請求項 11 に記載の抗体の使用であって、該医薬は、哺乳動物に対して投与されることを特徴とする、使用。

【請求項 39】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 38 に記載の使用。

【請求項 40】

前記哺乳動物が、ガン、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、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症（AMD）、血管新生緑内障、移植角膜組織の免疫拒絶、関節リウマチ、乾癬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される疾患または障害を有すると疑われる、請求項 38 に記載の使用。