

【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22年3月18日(2010.3.18)

【公表番号】特表2009-536921(P2009-536921A)

【公表日】平成21年10月22日(2009.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2009-042

【出願番号】特願2009-501728(P2009-501728)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 K	39/395	N
C 1 2 N	5/00	B
C 1 2 N	15/00	C
C 1 2 P	21/08	

## 【手続補正書】

【提出日】平成22年1月29日(2010.1.29)

## 【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】

ヒトアルファ5ベータ1に結合し、そしてヒトアルファ5ベータ1への抗アルファ5ベータ1抗体の結合を競合的に抑制することができる抗体であって、該抗アルファ5ベータ1抗体が2006年3月7日にATCCにおいてアルファ5/ベータ1 7H5.4.2

． 8 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 1 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ 及 び ア ル フ ァ 5 / ベ ー タ 1 7 H 1 2 . 5 . 1 . 4 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 0 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ か ら な る 群 よ り 選 択 さ れ る ハ イ ブ リ ド ー マ に よ り 生 産 さ れ る 、 抗 体 。

【請求項 2】

請求項 1 記載の抗体であって、該抗体が 2006 年 3 月 7 日に A T C C に お い て ア ル フ ァ 5 / ベ ー タ 1 7 H 5 . 4 . 2 . 8 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 1 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ 及 び ア ル フ ァ 5 / ベ ー タ 1 7 H 1 2 . 5 . 1 . 4 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 0 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ か ら な る 群 よ り 選 択 さ れ る ハ イ ブ リ ド ー マ に よ り 生 産 さ れ る 、 抗 体 。

【請求項 3】

請求項 1 記載の抗体であって、該抗体が 2006 年 3 月 7 日に A T C C に お い て ア ル フ ァ 5 / ベ ー タ 1 7 H 5 . 4 . 2 . 8 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 1 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ に よ り 生 産 さ れ る 抗 体 の 可 変 重 鎖 ( V H ) 及 び 可 変 軽 鎖 ( V L ) ド メ イ ン 配 列 を 含 む 、 抗 体 。

【請求項 4】

請求項 1 記載の抗体であって、該抗体が 2006 年 3 月 7 日に A T C C に お い て ア ル フ ァ 5 / ベ ー タ 1 7 H 1 2 . 5 . 1 . 4 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 0 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ に よ り 生 産 さ れ る 抗 体 の 可 変 重 鎖 ( V H ) 及 び 可 変 軽 鎖 ( V L ) ド メ イ ン 配 列 を 含 む 、 抗 体 。

【請求項 5】

請求項 1 記載の抗体であって、該抗体が 2006 年 3 月 7 日に A T C C に お い て ア ル フ ァ 5 / ベ ー タ 1 7 H 5 . 4 . 2 . 8 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 1 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ 及 び ア ル フ ァ 5 / ベ ー タ 1 7 H 1 2 . 5 . 1 . 4 ( A T C C No . P T A - 7 4 2 0 ) とし て 寄 託 さ れ た ハ イ ブ リ ド ー マ か ら な る 群 よ り 選 択 さ れ る ハ イ ブ リ ド ー マ に よ り 生 産 さ れ る 抗 ア ル フ ァ 5 ベ ー タ 1 抗 体 の ヒ ト 化 抗 体 又 は キ メ ラ 抗 体 で あ る 、 抗 体 。

【請求項 6】

前記抗体が 500 n M ~ 1 p M の K d で ア ル フ ァ 5 へ の 結 合 の 間 の K d で ヒ ト ア ル フ ァ 5 ベ ー タ 1 に 結 合 す る 請 求 項 1 ~ 5 の 何 れ か 1 項 に 記 載 の 抗 体 。

【請求項 7】

前記抗体がアルファ V ベー タ 3 に も ア ル フ ァ V ベ ー タ 5 に も ア ル フ ァ V ベ ー タ 1 に も 結 合 し な い 請 求 項 1 記 載 の 抗 体 。

【請求項 8】

前記抗体がヒト I g G の F c 配列を含む請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体。

【請求項 9】

前記抗体がヒト I g G 1 又 は ヒ ト I g G 4 の F c 配列を含む請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体。

【請求項 10】

前記抗体が抗体依存性細胞性細胞毒性 ( A D C C ) エフェクター機能を欠いた F c 配列を含む請求項 8 記載の抗体。

【請求項 11】

抗体が F a b 、 F a b ' 、 F ( a b ' ) <sub>2</sub> 、 単鎖 F v ( s c F v ) 及 び F v フ ラ グ メ ン ト ; ダ イ ア ボ デ ィ ー 及 び 線 状 抗 体 か ら な る 群 よ り 選 択 さ れ る 請 求 項 1 及 び 3 ~ 5 の 何 れ か 1 項 に 記 載 の 抗 体 。

【請求項 12】

前記抗体が多重特異性抗体である請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体。

【請求項 13】

治療薬に結合体化された請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体。

## 【請求項 14】

前記治療薬が細胞毒性剤、放射性同位体及び化学療法剤からなる群より選択される請求項 13 記載の抗体。

## 【請求項 15】

標識に結合体化された請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体。

## 【請求項 16】

前記標識が放射性同位体、蛍光染料及び酵素からなる群より選択される請求項 15 記載の抗体。

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 5 に記載の抗体の何れか 1 つの可変重鎖ドメイン (VH) 又は可変軽鎖ドメイン (VL) 又は VH 及び VL ドメインの両方をコードする単離された核酸分子。

## 【請求項 18】

請求項 17 記載の核酸分子をコードする発現ベクター。

## 【請求項 19】

請求項 17 記載の核酸分子を含む細胞。

## 【請求項 20】

前記細胞が 2006 年 3 月 7 日に ATCC においてアルファ 5 / ベータ 1 7H5 . 4 . 2 . 8 ( ATCC No . PTA - 7421 ) として寄託されたハイブリドーマ又はアルファ 5 / ベータ 1 7H12 . 5 . 1 . 4 ( ATCC No . PTA - 7420 ) として寄託されたハイブリドーマである請求項 19 記載の細胞。

## 【請求項 21】

請求項 19 又は請求項 20 記載の細胞を培養すること、及び、細胞培養物から抗体を回収することを含む抗体の製造方法。

## 【請求項 22】

請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体および製薬上許容しうる担体を含む組成物。

## 【請求項 23】

患者に由来する試料に請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体を接触させること、及び該アルファ 5 ベータ 1 蛋白に結合した該抗アルファ 5 ベータ 1 抗体を検出することによる、該試料中の該アルファ 5 ベータ 1 タンパク質を検出する方法。

## 【請求項 24】

前記抗体が免疫組織化学アッセイ ( IHC ) 又は E L I S A アッセイにおいて使用される請求項 23 記載の方法。

## 【請求項 25】

請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体を含む、対象における血管新生及び / 又は血管透過性を抑制するための医薬。

## 【請求項 26】

請求項 1 及び 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の抗体を含む、対象における疾患を治療するための医薬であって、該疾患が異常な血管新生又は血管透過性を有する、医薬。

## 【請求項 27】

VEGF アンタゴニスト及びアルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストを含む、疾患に罹患した対象における血管新生及び / 又は血管透過性を抑制するための薬剤。

## 【請求項 28】

VEGF アンタゴニスト及びアルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストを含む、対象における癌を治療するための医薬。

## 【請求項 29】

VEGF アンタゴニスト及びアルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストを含む、対象における眼疾患を治療するための医薬。

## 【請求項 30】

VEGF アンタゴニスト及びアルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストを含む、対象における

自己免疫疾患を治療するための医薬。

【請求項 3 1】

前記対象が前記 V E G F アンタゴニストを投与され、その後、前記アルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストを投与される、請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 2】

前記対象が前記 V E G F アンタゴニスト及び前記アルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストを同時に投与される請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 3】

前記対象が異常な血管新生又は血管透過性を有する疾患に罹患している請求項 2 7 記載の医薬。

【請求項 3 4】

前記疾患が腫瘍、免疫疾患又は眼の疾患からなる群より選択される請求項 2 7 記載の医薬。

【請求項 3 5】

前記対象が V E G F アンタゴニスト治療に非応答性となるまで該対象を前記 V E G F アンタゴニストで治療し、そして次に該対象をアルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストで治療する請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

前記癌が非侵襲性である場合には前記対象を前記 V E G F アンタゴニストで治療し、前記癌が侵襲性である場合には前記アルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストで治療する請求項 2 8 記載の医薬。

【請求項 3 7】

前記対象が前記疾患に罹患していない対象由来の組織と比較して罹患組織において上昇したアルファ 5 ベータ 1 レベルを有する、請求項 2 7 記載の医薬。

【請求項 3 8】

抗腫瘍剤、化学療法剤、増殖抑制剤および細胞毒性剤からなる群より選択される治療薬を更に含む請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 9】

前記抗 V E G F 抗体がベバシツマブによりヒト V E G F への結合を競合的に抑制され得る、請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 4 0】

前記抗 V E G F 抗体がベバシツマブである請求項 3 9 記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記アルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストが細胞毒性剤に結合体化された請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 4 2】

前記細胞毒性剤が放射性同位体、化学療法剤又は毒素である請求項 4 1 記載の医薬。

【請求項 4 3】

前記 V E G F アンタゴニストが抗体である請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 4 4】

前記アルファ 5 ベータ 1 アンタゴニストが抗体である請求項 2 7 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 4 5】

前記抗 V E G F 抗体がヒト化抗体又はヒト抗体である請求項 4 3 記載の医薬。

【請求項 4 6】

前記抗アルファ 5 ベータ 1 抗体がヒト化抗体又はヒト抗体である請求項 4 4 記載の医薬。

【請求項 4 7】

V E G F アンタゴニスト、アルファ 5 ベータ 1 アンタゴニスト、及び製薬上許容しうる

阻害剤を含む組成物。

【請求項 48】

VEGFアンタゴニストで治療された対象においてアルファ5ベータ1を検出するための説明書を含むキット。

【請求項 49】

請求項 47記載の組成物を含む、疾患に罹患した対象において血管新生及び/又は血管透過性を抑制するための医薬。

【請求項 50】

前記疾患が対象における癌、眼の疾患、自己免疫疾患からなる群より選択される請求項 49記載の医薬。

【請求項 51】

前記疾患が固形腫瘍、転移性腫瘍、軟組織腫瘍、眼の新生血管形成を有する疾患、異常な血管新生を有する炎症性疾患、前記対象への移植後に生じる疾患、及び線維血管組織の異常な増殖を有する疾患からなる群より選択される請求項 49記載の医薬。

【請求項 52】

前記癌が乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、肺癌、非ホジキンリンパ腫(NHL)、腎細胞癌、前立腺癌、肝癌、頭部頸部癌、メラノーマ、卵巣癌、中皮腫、軟組織癌、及び多発性骨髄腫からなる群より選択される請求項 50記載の医薬。

【請求項 53】

前記疾患が網膜症、加齢誘発性黄斑変性、皮膚紅潮、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腎疾患、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、関節炎、炎症性腸疾患、慢性炎症、慢性網膜剥離、慢性ブドウ膜炎、慢性硝子体炎、角膜移植片拒絶、角膜新生血管形成、角膜移植片新生血管形成、クローン病、近視、眼の血管新生性疾患、変形性関節症、パジェット病、類天疱瘡、多発性動脈炎、レーザー後の放射状角膜切開、網膜の新生血管形成、シェーグレン症候群、潰瘍性結腸炎、移植片拒絶、肺の炎症、ネフローゼ症候群、浮腫、悪性疾患に関連する腹水、卒中、血管線維腫、及び血管新生緑内障からなる群より選択される請求項 49記載の医薬。

【請求項 54】

アルファ5ベータアンタゴニストを含む、疾患に罹患した対象を治療するための医薬であって、該対象がVEGFアンタゴニストを用いた該疾患に対する治療には応答性であったが、該VEGFアンタゴニストに対して部分的に応答するか、またはもはや応答しない、医薬。

【請求項 55】

前記対象が前記疾患に罹患していない対象由来の組織と比較して罹患組織において上昇したアルファ5ベータ1レベルを有する、請求項 54記載の医薬。

【請求項 56】

抗腫瘍剤、化学療法剤、増殖抑制剤および細胞毒性剤からなる群より選択される治療薬を更に含む請求項 54記載の医薬。

【請求項 57】

VEGFアンタゴニストを含む、疾患に罹患した対象を治療するための医薬であって、該対象がアルファ5ベータ1アンタゴニストを用いた該疾患に対する治療には応答性であったが、該アルファ5ベータ1アンタゴニストに対して部分的に応答するか、またはもはや応答しない、医薬。

【請求項 58】

VEGFアゴニスト及びアルファ5ベータ1アゴニストを含む組成物。

【請求項 59】

請求項 58記載の組成物を含む医薬。

【請求項 60】

前記医薬が創傷治癒を促進する請求項 59記載の医薬。