

特許情報は同時に開発動向を示唆する重要なテクノロジー情報でもあります

---

## ガイドブックシリーズのねらい

このガイドブックシリーズでは技術テーマを絞り、特許情報から見た最新のテクノロジー情報をお届けすることをねらいとしています。

編集方針は、絞り込まれた特定の技術テーマに対して下記を意図しております。

- ・最近の出願にあらわれる技術を知る
- ・最近の出願から技術課題を知る
- ・最近の出願企業を知る
- ・自己の課題の相対的位置を知る
- ・発明の出願形態(書き方、内容)を知る

★特許情報は技術者・研究者に役立つテクノロジー情報です

最近の研究開発の成果が反映されたテクノロジー情報です。競合各社の技術者・研究者も、開発に携わる皆様と同じ技術テーマについて、直面する課題や対応技術に取り組んでいます。特許情報は、それぞれが得意とする技術や注力度合い、目指す技術的方向を反映する信頼度の高い技術情報です。

★ガイドブックシリーズでは

特定テーマについて実際の製品開発や改良研究を行っている企業第一線の技術者や研究者を読者として想定しています。直近数年の特許出願に限り、技術テーマを具体的に絞り込んだうえで、特許・技術の双方をみわたすガイドとなる典型例を各巻ごとに70~200件程度、掲載しました。

各巻では、技術的観点（アングル）に従って平明でわかりやすく分類しています。それぞれのアングルには、できるだけ多くの特許情報を盛り込めるように工夫しています。また、巻頭にはガイドマップを載せています。アングルごとに内容を表わす図面を選び、扇形に配置した全体を見渡す俯瞰マップです。目次も兼ねています。さらに詳しく調べる上で役に立つ特許分類（IPC/FI）のガイドもぜひご利用ください。巻末には、収録した特許情報の一覧表を収録しました。

技術と特許の双方をにらんだ実戦的ガイドブックとして、本書をご活用ください。

株式会社ネオテクノロジー

## 血管新生阻害剤の全体俯瞰

### 本書で取り上げる技術対象

バイオテクノロジーやコンピュータシステムの技術発展に伴い、がんの超早期診断・治療への取り組みが活発化しています。早期のステージでがんを発見し、個々のがん患者の遺伝子レベルに合わせたよりきめ細かなオーダーメイド治療へと繋がる可能性があり、今後のさらなる発展が期待されています。本シリーズは、最近の特許情報から次世代がん診断・治療の最先端技術に関する様々な技術テーマを取り上げ、各技術テーマについて全体像を俯瞰するものです。特許情報は世界中の叡智が集まる知恵の宝庫です。ネオテクノロジーの専門技術スタッフが、読者である研究者の皆様にも目を通していただきたい特許情報だけを厳選してお届けします。

本書は先端のがん治療の分野として、分子標的薬を取り上げました。免疫チェックポイント、癌遺伝子産物、血管新生阻害の3つの技術テーマに分け、それぞれの技術テーマについて全体像を俯瞰しています。血管新生阻害に関する分子標的薬に着目し、VEGF、PDGFやそのリセプター抗体、併用使用や低分子化合物、高分子薬、そして新しいターゲットの6つに区分けして研究者が見ておくべき特許情報85件を厳選しました。最近、がんの化学療法剤の分野で新しい抗体薬や選択抑制の非常に高い分子標的薬が次々と開発されてきています。本書は、がんの分子標的薬の開発の全体動向を知る情報として、また、新しい抗癌剤開発のための具体的なテーマを考えるヒント等としてご利用いただくことができます。

なお、本書ではがんの診断方法、診断薬や治療機器に関する特許情報は取り上げませんので、別のシリーズをご利用下さい。

#### ◆VEGF

VEGF抗体、VEGFモノクローナル抗体、リポソーム製剤、アプタマー等に関する特許情報を取り上げました。

#### ◆PDGF、EGF等

PDGF抗体、PDGFR抗体、EGFR抗体等に関する特許情報を取り上げました。

#### ◆併用治療

VEGF阻害剤とイリノテカン、MEK阻害剤、ERK阻害剤、RAF阻害剤およびCDK阻害剤等との組み合わせに関する特許情報を取り上げました。

#### ◆低分子化合物

血管新生阻害活性のあるMAP4K4阻害剤、TIE-2/VEGF-R阻害剤、EGFR阻害剤、Wnt経路阻害剤等に関する特許情報を取り上げました。

#### ◆高分子薬

血管新生阻害活性のある融合蛋白質、ペプチド、アミノ酸誘導体等に関する特許情報を取り上げました。

#### ◆新規ターゲット

DLL4、グレムリン-1、TIGIT、IRS-1、ANG2等に関する特許情報を取り上げました。

# VEGF

## アングルの定義

VEGF抗体、VEGFモノクローナル抗体、リポソーム製剤、アプタマー等に関する特許情報を取り上げました。

IPC		件数	FI		件数
A61P35/00	(20060101)	7	A61P 35/00		7
A61P27/02	(20060101)	6	C12N 15/00	A	6
C12N15/09	(20060101)	6	A61P 27/02		6
A61K39/395	(20060101)	5	A61P 27/06		4
A61P9/00	(20060101)	4	A61P 9/00		4
A61P27/06	(20060101)	4	A61P 9/10		4
A61P9/10	(20060101)	4			

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全28頁) (43)公表日 平成29年(2017)4月13日

(51)Int.Cl.	テ-マコード' (参)	F I	(21)特願2016-548031
C12N 15/09 (2006.01) 4B065		C12N 15/00 A	
C07K 19/00 (2006.01) 4C084		C07K 19/00 ZNA	(86)(22)平成27年(2015)3月24日
C07K 14/705 (2006.01) 4H045		C07K 14/705	(85)平成28年(2016)8月19日
C12N 1/15 (2006.01)		C12N 1/15	(86)PCT/US2015/022097
C12N 1/19 (2006.01)		C12N 1/19	(87)W02015/148416
			(87)平成27年(2015)10月1日
(81)指定国	AP(BW,GH,GM,KE,LR, 【 F タ-ム】 4B065 AA01X AA57X AA72X AA90X		優(31)61/969,276
	LS,MW,MZ,NA,RW,SD, AB01 BA02 CA24 CA44		先(32)平成26年(2014)3月24日
	SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM, 4C084 AA02 AA07 BA41 BA44		権(33)米国(US)
[ 続きあり ]			
(71)出願人	イミュンオンコ バイオファ-マシュー*	中華人民共和国、201203	シャンハイ フリー *
(72)発明者	ジン、デチアン		

(54)【発明の名称】新規組換え二機能性融合タンパク質、それらの調製および使用

(57)【要約】

I g の F c 断片を介して、 V E G F R の細胞外ドメインの I g 領域と連結する、シグナル調節タンパク質 ( S I R P ) の細胞外ドメインの I g 領域を含んでなる、組換え二機能性融合タンパク質であり、その中でタンパク質は、 C D 4 7 および V E G F に同時に結合して、 C D 4 7 とマクロファ-ジ細胞表面の S I R P との結合をブロックし、マクロファ-ジによる腫瘍細胞の食作用を刺激して、 V E G F によって誘導される血管内皮細胞増殖を阻害し得る。本出願は、組換え二機能性融合タンパク質をコードする核酸分子、タンパク質を発現する発現ベクター、タンパク質を生成する方法、および C D 4 7 または V E G F を過剰発現する疾患を治療する方法もまた、提供する。

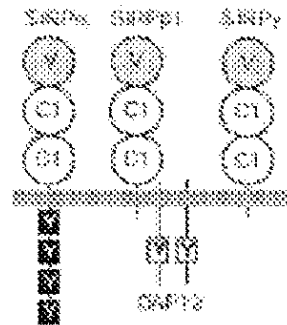


Figure 1: structure of SIRPs

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、組換え二機能性融合タンパク質、その調製および使用、特に腫瘍治療におけるその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リンカーを介して、血管上皮増殖因子 ( V E G F ) 受容体 ( V E G F R ) の細胞外ドメインの I g 領域と連結する、シグナル調節タンパク質 ( S I R P ) の細胞外ドメインの I g 領域を含んでなる、組換え二機能性融合タンパク質であって、その中で前記タンパク質が、表面抗原分類 4 7 ( C D 4 7 ) および V E G F に結合して、前記 C D 4 7 とマクロファ-ジの細胞表面の前記 S I R

P との結合をブロックし、前記マクロファ-ジによる腫瘍細胞の食作用を刺激して、前記 V E G F によって誘導される血管内皮細胞の前記増殖を阻害し得る、組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項 2】

前記シグナル調節タンパク質の前記細胞外ドメインの前記 I g 領域が S I R P D 1 である、請求項 1 に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項 3】

前記 V E G F R が V E G F R 1 である、請求項 1 に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項 4】

V E G F R 1 の I g 領域が、 V E G F R 1 の細胞外ドメインの第 2 の I g 領域 ( V E G F R 1 D 2 ) である、請

請求項3に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項5】

前記リンカーがIgのFc断片である、請求項1に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項6】

前記Fc断片がIgG1のFc断片である、請求項5に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項7】

ヒトIgG1のFc断片を介して、SIRPの前記細胞外ドメインの第1のIg領域(SIRP D1)と連結する、ヒトVEGFR1の細胞外ドメインの第2のIg領域を含んでなる、請求項1に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項8】

配列番号8と少なくとも95%同一性のアミノ酸配列を含んでなる、請求項1に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項9】

配列番号8のアミノ酸配列を含んでなる、請求項8に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項10】

請求項8に記載の組換え二機能性融合タンパク質をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項11】

請求項9に記載の組換え二機能性融合タンパク質をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項12】

請求項10に記載のポリヌクレオチドを含んでなる、発現ベクター。

【請求項13】

請求項11に記載のポリヌクレオチドを含んでなる、発現ベクター。

【請求項14】

請求項12に記載の発現ベクターを含んでなる、単離した宿主細胞。

【請求項15】

請求項1に記載の組換え二機能性融合タンパク質と、少なくとも1つの薬剤アジュバントとを含んでなる、医薬組成物。

【請求項16】

請求項15に記載の医薬組成物を治療有効量含んでなる、CD47の過剰発現によって引き起こされる疾患を治療するキット。

【請求項17】

前記疾患が、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、多発性骨髄腫(MM)、膀胱がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、乳がん、膵臓がん、および腎細胞がんの群から選択される、請求項16に記載のキット。

【請求項18】

前記疾患が、クローン病、アレルギー性喘息、および関節リウマチの群から選択される、請求項16に記載のキット。

【請求項19】

請求項15に記載の医薬組成物を治療有効量含んでなる、VEGF機能および活性の亢進によって引き起こされる疾患を治療するキット。

【請求項20】

前記疾患が、加齢黄斑変性、AMD、糖尿病性網膜症、肝臓線維症、および血管肉腫から選択される、請求項19に記載のキット。

【請求項21】

配列番号8と少なくとも98%同一性のアミノ酸配列を含んでなる、請求項8に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項22】

配列番号8と少なくとも99%同一性のアミノ酸配列を含んでなる、請求項21に記載の組換え二機能性融合タンパク質。

【請求項23】

前記単離した宿主細胞が原核細胞である、請求項14に記載の宿主細胞。

【請求項24】

前記単離した宿主細胞が酵母細胞である、請求項14に記載の宿主細胞。

【請求項25】

前記単離した宿主細胞が哺乳類細胞である、請求項14に記載の宿主細胞。

【請求項26】

前記単離した宿主細胞がCHO細胞である、請求項25に記載の宿主細胞。

【請求項27】

前記単離した宿主細胞がヒト細胞である、請求項14に記載の宿主細胞。

(補正済み)

# PDGF、EGF等

## アングルの定義

PDGF抗体、PDGFR抗体、EGFR抗体等に関する特許情報を取り上げました。

IPC		件数	FI		件数
A61P35/00	(20060101)	4	A61K 39/395	N	4
A61K39/395	(20060101)	4	A61P 35/00		4
C07K16/28	(20060101)	4	C12N 15/00	A	3
C12P21/08	(20060101)	3	C12P 21/08		3
C12N15/09	(20060101)	3	C07K 16/28	ZNA	3

審査請求 有 請求項の数11 O L 外国語出願 (全212頁) (43)公開日 平成29年(2017)1月26日

(51) Int.Cl. テーモコード' (参) F I (21)特願2016-153803  
C07K 16/28 (2006.01) 4H045 C07K 16/28 ZNA (62)特願2013-524461の分割  
C12N 15/09 (2006.01) C12N 15/00 A 原願 平成23年(2011)8月22日  
(22)平成28年(2016)8月4日  
優(31)61/375,408  
先(32)平成22年(2010)8月20日  
権(33)米国(US)

【Fターム】4H045 AA11 DA76 EA20 FA74

(71)出願人 ノバルティス アーゲー スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ 35  
(72)発明者 ヴィンフリート・エリス (外5名)

(54)【発明の名称】上皮細胞増殖因子受容体3 (HER3) に対する抗体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】HER3受容体の立体構造的エピトープを標的とする抗体またはその断片ならびにそれらの組成物および使用の方法の提供。

【解決手段】特定の配列のVHドメイン配列及びVLドメイン配列を有する単離された抗体又はその断片で、HER3受容体の不活性化状態に結合し、不活性化状態におけるHER3受容体を安定化するモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体及び合成抗体から選択される、単離された抗体又はその断片。

【選択図】なし

【発明を実施するための形態】

【0127】

本発明の詳細な説明

定義

本発明がより容易に理解されるよう、特定の用語を最初に定義する。さらなる定義は、詳細な説明全体を通して示される。

【0128】

本明細書において用いる「シグナル変換」または「シグナル伝達活性」の語句は、一般的にタンパク質-タンパク質相互作用、例えば受容体への成長因子の結合によって開始され、細胞のある部分から細胞の別の部分へのシグナルの伝達をもたらす生化学的因果関係をいう。HER3に関して、該伝達は、シグナル伝達を引き起こす一連の反応における1以上のタンパク質上の1以上のチロシン、セリンまたはスレオニン残基の特異的リン酸化を含む。最後から2番目のプロセスは通常、核の事象を含み、遺伝子発現の変化をもたらす [続きあり]

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本願は、2010年8月20日出願の米国仮出願第61/375,408号に基づく優

先権を主張するものであり、該仮出願の内容全体が本明細書に取り込まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

単離された抗体またはその断片であって、

(a) 配列番号: 38の重鎖可変領域CDR1; 配列番号: 39のCDR2; 配列番号: 40のCDR3; 配列番号: 41の軽鎖可変領域CDR1; 配列番号: 42の

CDR2; および配列番号: 43のCDR3;

(b) 配列番号: 128の重鎖可変領域CDR1; 配列番号: 129のCDR2; 配列番号: 130のCDR3; 配列番号: 131の軽鎖可変領域CDR1; 配列番号: 132のCDR2; および配列番号: 133のCDR3;

(c) 配列番号: 146の重鎖可変領域CDR1; 配列番号: 147のCDR2; 配列番号: 148のCDR3; 配列番号: 149の軽鎖可変領域CDR1; 配列番号: 150のCDR2; および配列番号: 151のCDR3;

(d) 配列番号: 164の重鎖可変領域CDR1; 配列番号: 165のCDR2; 配列番号: 166のCDR3; 配列番号: 167の軽鎖可変領域CDR1; 配列番号

：168のCDR2；および配列番号：169のCDR3；

(e) 配列番号：182の重鎖可変領域CDR1；配列番号：183のCDR2；配列番号：184のCDR3；配列番号：185の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：186のCDR2；および配列番号：187のCDR3；

(f) 配列番号：200の重鎖可変領域CDR1；配列番号：201のCDR2；配列番号：202のCDR3；配列番号：203の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：204のCDR2；および配列番号：205のCDR3；

(g) 配列番号：218の重鎖可変領域CDR1；配列番号：219のCDR2；配列番号：220のCDR3；配列番号：221の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：222のCDR2；および配列番号：223のCDR3；

(h) 配列番号：236の重鎖可変領域CDR1；配列番号：237のCDR2；配列番号：238のCDR3；配列番号：239の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：240のCDR2；および配列番号：241のCDR3；ならびに

(i) 配列番号：254の重鎖可変領域CDR1；配列番号：255のCDR2；配列番号：256のCDR3；配列番号：257の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：258のCDR2；および配列番号：259のCDR3；

からなる群から選択される配列を有する、単離された抗体またはその断片。

#### 【請求項2】

単離された抗体またはその断片であって、

(a) 配列番号：44の重鎖可変領域CDR1；配列番号：45のCDR2；配列番号：46のCDR3；配列番号：47の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：48のCDR2；および配列番号：49のCDR3；

(b) 配列番号：134の重鎖可変領域CDR1；配列番号：135のCDR2；配列番号：136のCDR3；配列番号：137の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：138のCDR2；および配列番号：139のCDR3；

(c) 配列番号：152の重鎖可変領域CDR1；配列番号：153のCDR2；配列番号：154のCDR3；配列番号：155の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：156のCDR2；および配列番号：157のCDR3；

(d) 配列番号：170の重鎖可変領域CDR1；配列番号：171のCDR2；配列番号：172のCDR3；配列番号：173の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：174のCDR2；および配列番号：175のCDR3；

(e) 配列番号：188の重鎖可変領域CDR1；配列番号：189のCDR2；配列番号：190のCDR3；配列番号：191の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：192のCDR2；および配列番号：193のCDR3；

(f) 配列番号：206の重鎖可変領域CDR1；配列番号：207のCDR2；配列番号：208のCDR3；配列番号：209の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：210のCDR2；および配列番号：211のCDR3；

(g) 配列番号：224の重鎖可変領域CDR1；配列番号：225のCDR2；配列番号：226のCDR3；配列番号：227の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：228のCDR2；および配列番号：229のCDR3；

(h) 配列番号：242の重鎖可変領域CDR1；配列番号：243のCDR2；配列番号：244のCDR3；配列番号：245の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：246のCDR2；および配列番号：247のCDR3；ならびに

(i) 配列番号：260の重鎖可変領域CDR1；配列番号：261のCDR2；配列番号：262のCDR3；配列番号：263の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：264のCDR2；および配列番号：265のCDR3；

からなる群から選択される配列を有する、単離された抗体またはその断片。

#### 【請求項3】

単離された抗体またはその断片であって、

(a) 配列番号：51の重鎖可変(VH)配列および配列番号：50の軽鎖可変(VL)配列；

(b) 配列番号：141のVHおよび配列番号：140のVL；

(c) 配列番号：159のVHおよび配列番号：158のVL；

(d) 配列番号：177のVHおよび配列番号：176のVL；

(e) 配列番号：195のVHおよび配列番号：194のVL；

(f) 配列番号：213のVHおよび配列番号：212のVL；

(g) 配列番号：231のVHおよび配列番号：230のVL；

(h) 配列番号：249のVHおよび配列番号：248のVL；ならびに

(i) 配列番号：267のVHおよび配列番号：266のVL；

からなる群から選択される配列を有する、単離された抗体またはその断片。

#### 【請求項4】



配列番号：402～423からなる群から選択されるVHドメイン配列を有する、単離された抗体またはその断片。

【請求項5】

配列番号：443～461からなる群から選択されるVLドメイン配列を有する、単離された抗体またはその断片。

【請求項6】

HER3受容体の不活性化状態に結合する、請求項1～5のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項7】

不活性化状態におけるHER3受容体を安定化する、請求項1～5のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項8】

抗体がモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および合成抗体からなる群から選択される、請求項1～7のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項9】

HER3リガンド依存性シグナル変換およびリガンド非依存性シグナル変換を阻害する、請求項1～8のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項10】

HER3リガンド依存性シグナル変換を阻害し、HER3リガンドがニューレグリン1(NRG)、ニューレグリン2、ベタセルリン、ヘパリン結合上皮細胞増殖因子およびエビレグリンからなる群から選択される、請求項1～9のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項11】

HER3受容体が、HER2受容体と二量体化して、HER2-HER3タンパク質複合体を形成することができないように、不活性化状態においてHER3受容体を安定化する、請求項1～10のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

(補正済み)

# IPC/FIガイド

# IPC/FIガイド

深掘した調査を行う上でのガイドとしてもご利用いただけます。深掘調査には特許分類 IPC（国際特許分類）や日本特許庁独自の FI（ファイルインデックス）を使うと便利です。この IPC/FI ガイドでは、本書で実際にとりあげた全アングルの特許情報に用いられている IPC と FI を抽出し、掲載しています。実際の公報に付与されている IPC と FI を知り、それに基づいて類似の公報を探る場合の手がかりとしてご利用いただくことを目的としています。IPC、FI の説明は「特許情報プラットフォーム」をご参照ください。

「特許情報プラットフォーム」<https://www.j-platpat.inpit.go.jp/>

## 血管新生阻害剤の全体俯瞰 上位 5 位の IPC/FI

- ・ 頻出度上位 5 位までを掲載しています。
- ・ IPC は発明情報、付加情報の区別なく集計しています。
- ・ FI は公報フロントページではなく、審査経過情報に付与されている FI を記載しています。編集時点で審査経過情報の無いものは除いています。

### VEGF:7 件

IPC	件数	FI	件数
A61P35/00 (20060101)	7	A61P 35/00	7
A61P27/02 (20060101)	6	C12N 15/00 A	6
C12N15/09 (20060101)	6	A61P 27/02	6
A61K39/395 (20060101)	5	A61P 27/06	4
A61P9/00 (20060101)	4	A61P 9/00	4
A61P27/06 (20060101)	4	A61P 9/10	4
A61P9/10 (20060101)	4		

### PDGF、EGF 等:5 件

IPC	件数	FI	件数
A61P35/00 (20060101)	4	A61K 39/395 N	4
A61K39/395 (20060101)	4	A61P 35/00	4
C07K16/28 (20060101)	4	C12N 15/00 A	3
C12P21/08 (20060101)	3	C12P 21/08	3
C12N15/09 (20060101)	3	C07K 16/28 ZNA	3