

【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28年9月8日 (2016.9.8)

【公表番号】特表2015-531752(P2015-531752A)

【公表日】平成27年11月5日 (2015.11.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-068

【出願番号】特願2015-524415(P2015-524415)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (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)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/40

C 1 2 N 15/00 C

C 0 7 K 16/46

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

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/04

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月22日 (2016.7.22)

## 【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】

軽鎖可変領域(「VL」)及び重鎖可変領域(「VH」)を含む、ヒトKITのD4領域に免疫特異的に結合する単離された抗体又はその抗原結合断片であって:

- (i) 該VLが配列番号8のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号4のアミノ酸配列を含むか;
- (ii) 該VLが配列番号10のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号3のアミノ酸配列を含むか;
- (iii) 該VLが配列番号8のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号6のアミノ酸配列を含むか;
- (iv) 該VLが配列番号7のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号5のアミノ酸配列を含むか;
- (v) 該VLが配列番号7のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号2のアミノ酸配列を含むか;
- (vi) 該VLが配列番号7のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号3のアミノ酸配列を含むか;
- (vii) 該VLが配列番号7のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号4のアミノ酸配列を含むか;
- (viii) 該VLが配列番号7のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号6のアミノ酸配列を含むか;
- (ix) 該VLが配列番号8のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号2のアミノ酸配列を含むか;
- (x) 該VLが配列番号8のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号3のアミノ酸配列を含むか;
- (xi) 該VLが配列番号8のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号5のアミノ酸配列を含むか;
- (xii) 該VLが配列番号9のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号2のアミノ酸配列を含むか;
- (xiii) 該VLが配列番号9のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号3のアミノ酸配列を含むか;
- (xiv) 該VLが配列番号9のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号4のアミノ酸配列を含むか;
- (xv) 該VLが配列番号9のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号5のアミノ酸配列を含むか;
- (xvi) 該VLが配列番号9のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号6のアミノ酸配列を含むか;
- (xvii) 該VLが配列番号10のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号2のアミノ酸配列を含むか;
- (xviii) 該VLが配列番号10のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号4のアミノ酸配列を含むか;
- (xix) 該VLが配列番号10のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号5のアミノ酸配列を含むか;又は
- (xx) 該VLが配列番号10のアミノ酸配列を含み、該VHが配列番号6のアミノ酸配列を含む

、  
前記単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 2】

ヒトKITのD4領域に免疫特異的に結合する単離された抗体又はその抗原結合断片であって、

- [illegible]

(xxvi) 配列番号9のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号56、62及び63のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

(xxvii) 配列番号10のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号56、62及び63のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

(xxviii) 配列番号7のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号64、65及び58のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

(xxix) 配列番号8のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号64、65及び58のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

(xxx) 配列番号9のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号64、65及び58のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

(xxxi) 配列番号10のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号64、65及び58のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

(xxxii) 配列番号7のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号70、71及び72のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

(xxxiii) 配列番号8のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号70、71及び72のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、又は

(xxxiv) 配列番号9のアミノ酸配列を含むVL、及び、それぞれ配列番号70、71及び72のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含むVH、

を含む、前記単離された抗体又はその抗原結合断片。

#### 【請求項 3】

(i) アミノ酸配列:

DI VMTQSPSX<sub>K1</sub>LSASVGDRVTITCKASQNVRTNVAWYQQKPGKAPKX<sub>K2</sub>LIYSASYRYSQVGPDRFX<sub>K3</sub>SGSGGTDFTLT  
ISSLQX<sub>K4</sub>EDFAX<sub>K5</sub>YX<sub>K6</sub>CQQYNSYPRTFGGGTKVEIK

(ここで、X<sub>K1</sub>は、芳香族又は脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K2</sub>は、芳香族又は脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K3</sub>は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K4</sub>は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であるか、又はPであり、X<sub>K5</sub>は、荷電又は酸性側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K6</sub>は、芳香族側鎖を有するアミノ酸である)を含むVL;及び

(ii) それぞれ、配列番号16、配列番号17、及び配列番号18のアミノ酸配列を有するVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH

を含む、ヒトKITのD4領域に免疫特異的に結合する単離された抗体又はその抗原結合断片であって、

該VL及びVHは、ヒトにおいて非免疫原性であり、

該抗体又はその抗原結合断片は、ELISAにより測定したとき、約600pM以下のIC50で、KITのチロシンリン酸化を阻害し、

該抗体又はその抗原結合断片は、KIT受容体内在化を誘導する、

前記単離された抗体又はその抗原結合断片。

#### 【請求項 4】

(i) それぞれ、配列番号19、配列番号20、及び配列番号21のアミノ酸配列を有するVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;及び

(ii) アミノ酸配列:

QVQLVQSGAEX<sub>H1</sub>KKPGASVKX<sub>H2</sub>SCKASGYTFTDYYINWVX<sub>H3</sub>QAPGKGLEWIAIRIYPGSGNTYYNEKFKGRX<sub>H4</sub>TX<sub>H5</sub>  
TAX<sub>H6</sub>KSTSTAYMX<sub>H7</sub>LSSLRSEDX<sub>H8</sub>AVYFCARGVYFDYWGQGTTVTVSS

(ここで、X<sub>H1</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H2</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H3</sub>は、極性又は塩基性側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H4</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H5</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H6</sub>は、酸性側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H7</sub>は、酸性又はアミド誘導体側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H8</sub>は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸である)を含むVH

を含む、ヒトKITのD4領域に免疫特異的に結合する単離された抗体又はその抗原結合断片であって、

該VL及びVHは、ヒトにおいて非免疫原性であり、

該抗体又はその抗原結合断片は、ELISAにより測定したとき、約600pM以下のIC50で、KITのチロシンリン酸化を阻害し、

該抗体又はその抗原結合断片は、KIT受容体内在化を誘導する、

前記単離された抗体又はその抗原結合断片。

【請求項5】

(i)アミノ酸配列:

DIIVMTQSPSX<sub>K1</sub>LSASVGDRVITICKASQNVRTNVAWYQQKPGKAPKX<sub>K2</sub>LIYSASYRYSYSGVPDRFX<sub>K3</sub>GSGSGTDFTLT  
ISSLQX<sub>K4</sub>EDFAX<sub>K5</sub>YX<sub>K6</sub>CQQYNSYPRTFGGGTKEIK

(ここで、X<sub>K1</sub>は、芳香族又は脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K2</sub>は、芳香族又は脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K3</sub>は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K4</sub>は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であるか、又はPであり、X<sub>K5</sub>は、荷電又は酸性側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>K6</sub>は、芳香族側鎖を有するアミノ酸である)を含むVL;及び

(ii)アミノ酸配列:

QVQLVQSGAEX<sub>H1</sub>KKPGASVKX<sub>H2</sub>SCKASGYFTDYYINWVX<sub>H3</sub>QAPGKGLEWIAIRIYPGSGNTYYNEKFKGRX<sub>H4</sub>TX<sub>H5</sub>  
TAX<sub>H6</sub>KSTSTAYMX<sub>H7</sub>LSSLRSEDX<sub>H8</sub>AVYFCARGVYFYFDYWGQGTTVTVSS

(ここで、X<sub>H1</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H2</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H3</sub>は、極性又は塩基性側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H4</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H5</sub>は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H6</sub>は、酸性側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H7</sub>は、酸性又はアミド誘導体側鎖を有するアミノ酸であり、X<sub>H8</sub>は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸である)を含むVH

を含む、請求項3又は4記載の抗体。

【請求項6】

X<sub>K1</sub>が、アミノ酸F又はSであり、X<sub>K2</sub>が、アミノ酸A又はSであり、X<sub>K3</sub>が、アミノ酸T又はSであり、X<sub>K4</sub>が、アミノ酸S又はPであり、X<sub>K5</sub>が、アミノ酸D又はTであり、X<sub>K6</sub>が、アミノ酸F又はYである、請求項3又は5記載の抗体。

【請求項7】

X<sub>H1</sub>が、アミノ酸L又はVであり、X<sub>H2</sub>が、アミノ酸L又はVであり、X<sub>H3</sub>が、アミノ酸K又はRであり、X<sub>H4</sub>が、アミノ酸V又はAであり、X<sub>H5</sub>が、アミノ酸L又はIであり、X<sub>H6</sub>が、アミノ酸E又はDであり、X<sub>H7</sub>が、アミノ酸Q又はEであり、X<sub>H8</sub>が、アミノ酸S又はTである、請求項4又は5記載の抗体。

【請求項8】

フローサイトメトリーにより測定したとき、約150pM以下のEC50で、野生型KITを組換え発現するCHO細胞に特異的に結合する、請求項1～7のいずれか一項記載の抗体。

【請求項9】

少なくとも1.0 µg/mL、又は少なくとも1.1 µg/mL、又は少なくとも1.2 µg/mLの力価で、CHO細胞で発現させることができる、請求項1～8のいずれか一項記載の抗体。

【請求項10】

ヒト重鎖定常領域及びヒト軽鎖定常領域を含む、請求項1～9のいずれか一項記載の抗体。

【請求項11】

IgG抗体である、請求項10記載の抗体。

【請求項12】

IgG1抗体である、請求項11記載の抗体。

【請求項13】

ヒトカップ軽鎖定常領域を含む、請求項10～12のいずれか一項記載の抗体。

【請求項14】

ヒトラムダ軽鎖定常領域を含む、請求項10～12のいずれか一項記載の抗体。

【請求項15】

ヒトカップパ軽鎖定常領域及びヒトガンマ重鎖定常領域を含む、請求項10記載の抗体。

【請求項 16】

モノクローナル抗体である、請求項1～15のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 17】

抗原結合断片又はFab断片である、請求項1～9のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 18】

二重特異性抗体である、請求項1～17のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 19】

異種ポリペプチドに融合している、請求項1～18のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 20】

薬剤に連結された請求項1～19のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片を含むコンジュゲート。

【請求項 21】

前記薬剤が毒素である、請求項20記載のコンジュゲート。

【請求項 22】

前記毒素が、アブリン、リシンA、緑膿菌外毒素、コレラ毒素、又はジフテリア毒素である、請求項21記載のコンジュゲート。

【請求項 23】

細胞によって内在化される、請求項20～22のいずれか一項記載のコンジュゲート。

【請求項 24】

請求項20～23のいずれか一項記載のコンジュゲートを含む、医薬組成物。

【請求項 25】

請求項1～19のいずれか一項記載の抗体を含む、医薬組成物。

【請求項 26】

請求項1～19のいずれか一項記載の抗体のVH鎖領域、VL鎖領域、又はVL鎖領域とVH鎖領域の両方をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 27】

請求項26記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 28】

哺乳動物発現ベクターである、請求項27記載のベクター。

【請求項 29】

請求項27又は28記載のベクター又は請求項26記載の1以上のポリヌクレオチドを含む宿主細胞。

【請求項 30】

請求項1～19のいずれか一項記載の抗体を産生する単離された細胞。

【請求項 31】

ヒトKITのD4に特異的に結合する抗体を発現することができる、請求項26記載の1以上のポリヌクレオチドを含む単離された細胞。

【請求項 32】

請求項27又は28記載のベクターを含む細胞。

【請求項 33】

請求項1～19のいずれか一項記載の抗体を含むキット。

【請求項 34】

請求項20～23のいずれか一項記載のコンジュゲートを含むキット。

【請求項 35】

請求項1～19のいずれか一項記載の抗体を含む、KIT関連障害を治療又は管理するための医薬組成物であって、該KIT関連障害が、癌、炎症性疾患、及び線維症からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 36】

請求項20～23のいずれか一項記載のコンジュゲートを含む、KIT関連障害を治療又は管

理するための医薬組成物であって、該KIT関連障害が、癌、炎症性疾患、及び線維症からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 37】

前記癌が、白血病、慢性骨髄性白血病、肺癌、小細胞肺癌、又は消化管間質腫瘍である、請求項35又は36記載のKIT関連障害を治療又は管理するための医薬組成物。

【請求項 38】

前記癌が、チロシンキナーゼ阻害剤による治療に不応性である、請求項35～37のいずれか一項記載のKIT関連障害を治療又は管理するための医薬組成物。

【請求項 39】

前記チロシンキナーゼ阻害剤が、メシル酸イマチニブ又はSU11248である、請求項38記載のKIT関連障害を治療又は管理するための医薬組成物。

【請求項 40】

第二の治療剤がさらに投与されるように用いられることを特徴とする、請求項35～39のいずれか一項記載のKIT関連障害を治療又は管理するための医薬組成物。

【請求項 41】

前記第二の治療剤が、化学療法剤、チロシンキナーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、抗体、又はサイトカインである、請求項40記載のKIT関連障害を治療又は管理するための医薬組成物。

【請求項 42】

前記チロシンキナーゼ阻害剤が、メシル酸イマチニブ又はSU11248である、請求項41記載のKIT関連障害を治療又は管理するための医薬組成物。

【請求項 43】

KIT関連障害を有する対象を診断するためのデータを取得するための方法であって、該対象から得られる細胞又は試料を請求項1～19のいずれか一項記載の抗体と接触させること、及び該細胞又は該試料におけるKITの発現レベルを検出することを含む、前記方法。

【請求項 44】

前記抗体が、検出可能な分子にコンジュゲートされている、請求項43記載の方法。

【請求項 45】

前記検出可能な分子が、酵素、蛍光分子、発光分子、又は放射性分子である、請求項44記載の方法。

【請求項 46】

KITを発現している細胞におけるKIT活性を阻害するためのインビトロ方法であって、該細胞を請求項1～19のいずれか一項記載の抗体の有効量と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 47】

ヒトのD4領域に免疫特異的に結合する抗体を作製する方法であって、請求項29記載の宿主細胞を培養すること、及び/又は、該細胞を用いて該抗体を発現させることを含む、前記方法。

【請求項 48】

前記宿主細胞から得られる抗体を精製することをさらに含む、請求項47記載の方法。