

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6768639号

(P6768639)

(45) 発行日 令和2年10月21日 (2020. 10. 21)

(24) 登録日 令和2年9月25日 (2020. 9. 25)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 Z N A N
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00
C 0 7 K 16/40 (2006. 01)	C 0 7 K 16/40
C 1 2 N 15/13 (2006. 01)	C 1 2 N 15/13

請求項の数 10 (全 84 頁)

(21) 出願番号	特願2017-513618 (P2017-513618)	(73) 特許権者	517224458
(86) (22) 出願日	平成27年5月22日 (2015. 5. 22)		セルデックス セラピューティクス, イン
(65) 公表番号	特表2017-517568 (P2017-517568A)		コーポレーテッド
(43) 公表日	平成29年6月29日 (2017. 6. 29)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/032134		8 8 2 7 ハンプトン スイート 2 0 0
(87) 国際公開番号	W02015/179737		フロンタージュ ロード 5 3
(87) 国際公開日	平成27年11月26日 (2015. 11. 26)	(74) 代理人	100097456
審査請求日	平成30年5月18日 (2018. 5. 18)		弁理士 石川 徹
(31) 優先権主張番号	62/002, 395	(72) 発明者	テレサ マリー ラバルリー
(32) 優先日	平成26年5月23日 (2014. 5. 23)		アメリカ合衆国 コネチカット州 O 6 5
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		1 1 ニュー ヘブーン スイート 5 3 0
(31) 優先権主張番号	62/162, 538		ジョージ ストリート 3 0 0
(32) 優先日	平成27年5月15日 (2015. 5. 15)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 好酸球又はマスト細胞関連障害の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を含む、対象における神経線維腫症(NF)を防ぐ、治療する、又は管理するための、或いは、NFと診断された対象における神経線維腫の成長を阻害するための医薬組成物であって、該抗体又はその抗原結合断片が、VL CDR 1~3を含む軽鎖可変領域(「VL」)であって、該VL CDR 1~3がそれぞれ配列番号:2~4を含む前記VL、及びVH CDR 1~3を含む重鎖可変領域(「VH」)であって、該VH CDR 1~3がそれぞれ配列番号:5~7を含む前記VH、を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

ヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を含む、対象における神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害を防ぐ、治療する、又は管理するための医薬組成物であって、該抗体又はその抗原結合断片が、VL CDR 1~3を含む軽鎖可変領域(「VL」)であって、該VL CDR 1~3がそれぞれ配列番号:2~4を含む前記VL、及びVH CDR 1~3を含む重鎖可変領域(「VH」)であって、該VH CDR 1~3がそれぞれ配列番号:5~7を含む前記VH、を含む、前記医薬組成物。

【請求項 3】

ヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を含む、神経系のマスト細胞関連障害と診断された対象における炎症を軽減、又は該対象におけるマスト細胞活性化を阻害するための医薬組成物であって、該抗体又はその抗原結合断片が、

10

20

VL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)であって、該VL CDR 1～3がそれぞれ配列番号:2～4を含む前記VL、及びVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)であって、該VH CDR 1～3がそれぞれ配列番号:5～7を含む前記VH、を含む、前記医薬組成物。

【請求項4】

前記神経系のマスト細胞関連障害が、多発性硬化症(MS)又はNFである、請求項2又は3記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記NFが、NF1、NF2、又は神経鞘腫症である、請求項1又は4記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記抗体が、ヒト化抗体である、請求項1～5のいずれか1項記載の医薬組成物。

10

【請求項7】

前記抗体が、配列番号:13、14、15、及び16からなる群から選択されるVL配列を含むVL; 及び配列番号:8、9、10、11、及び12からなる群から選択されるVH配列を含むVHを含む、請求項1～6のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記対象が、ヒト成人である、請求項1～7のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記対象が、子供である、請求項1～7のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項10】

ヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を含む、請求項1～9のいずれか1項記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる、2014年5月23日に出願された米国仮出願第62/002,395号及び2015年5月15日に出願された米国仮出願第62/162,538号の利益を主張する。

【0002】

本願は、2015年5月21日に作成された、サイズが21,490バイトである「Sequence_Listing_12638-123-228.TXT」という表題のテキストファイルとして本願と共に提出されている配列表(Sequence Listing)を、参照によって組み込む。

30

【0003】

(1.分野)

本明細書で提供されるのは、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害などの、好酸球又はマスト細胞関連障害、例えば視神経脊髄炎(NMO)、視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)、多発性硬化症(MS)、及び神経線維腫症(NF)を管理する、治療する、又は予防するための、KITすなわち受容体型チロシンキナーゼに特異的に結合する抗体を含む方法及び使用である。

【背景技術】

【0004】

40

(2.背景)

好酸球は、感染に対する宿主防御に、抗腫瘍細胞毒性に、また創傷治癒に有益に関与する骨髓由来の顆粒球である。豊富な好酸球は、例えば喘息又は鼻炎を患う患者の呼吸器粘膜組織における炎症などの、炎症の一因となる可能性がある(例えば、Yuanらの文献、J. Exp. Med., 1997, 186:313-333を参照のこと)。

【0005】

マスト細胞は、様々な組織及び血管分布器官の結合組織内に存在する。マスト細胞はまた、真皮、腸粘膜、及び粘膜下層、結膜、肺胞及び気道、並びに心臓の心耳など、内部環境と外部環境との間の境界面(ここでは、マスト細胞は、外来の生物及び抗原に応答することができる)にも見られる。炎症及びアレルギー反応は、炎症性因子の放出及び局所性

50

又は全身性の即時型過敏反応をもたらす、マスト細胞脱顆粒及びマスト細胞活性化を伴う。マスト細胞活性の不均衡又は不適當な調節は、アナフィラキシー、アトピー、及び鼻炎などの障害において観察される、抗原に対する有害な過剰反応と関連する。

【0006】

好酸球又はマスト細胞関連障害を有効に管理する又は治療するための治療法の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0007】

(3.概要)

一態様では、本明細書で提供されるのは、対象における神経系、例えば中枢神経系の、好酸球又はマスト細胞関連障害を防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

10

【0008】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるNMOを防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0009】

ある特定の態様では、本明細書で提供されるのは、NMOSD対象を防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

20

【0010】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるMSを防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0011】

ある具体的態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるNFを防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

30

【0012】

一態様では、本明細書で提供されるのは、対象における神経線維腫の成長を阻害する方法であって、NFと診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法である。

【0013】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象における炎症、例えば神経系、例えば中枢神経系の炎症を軽減する方法であって、中枢神経系又は神経系のマスト細胞関連障害と診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法である。

40

【0014】

ある特定の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるマスト細胞活性化を阻害する方法であって、神経系、例えば中枢神経系の、マスト細胞関連障害と診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法である。

【0015】

ある具体的態様では、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害は、NMO、NMOSD、MS、又はNFである。ある特定の態様では、NFの型は、NF1、NF2、又は神経鞘腫症である。

50

【0016】

一態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、二価の単一特異性抗体である。ある種の態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、ヒト化抗体である。ある特定の態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、ネイキッド抗体である。一態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、二重特異性抗体ではない。

【0017】

特定の態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、配列番号:2~4をそれぞれ含むVL CDR 1~3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5~7をそれぞれ含むVH CDR 1~3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む。

10

【0018】

一態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体が投与される対象は、ヒト成人である。ある種の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体が投与される対象は、子供である。

【0019】

以下に提供するのは、本明細書に記載した方法の非限定的な実施態様である：

1. 対象における神経系のマスト細胞関連障害を治療する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
2. 対象における神経系の好酸球関連障害を治療する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
3. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様1又は2の方法。
4. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様3の方法。
5. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様4の方法。
6. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様3の方法。
7. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様1又は2の方法。
8. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様7の方法。
9. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様1又は2の方法。
10. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様1~9のいずれか1つの方法。
11. 抗体が、配列番号:2~4をそれぞれ含むVL CDR 1~3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5~7をそれぞれ含むVH CDR 1~3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様1又は2の方法。
12. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様11の方法。
13. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様12の方法。
14. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様13の方法。
15. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様12の方法。
16. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様11の方法。
17. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様16の方法。
18. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様11の方法。
19. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様11~19のいずれか1つの方法。
20. 抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様11の方法。
21. 抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様11の方法。
22. 抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様11の方法。
23. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様11の方法。
24. 抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様11の方法。
25. 抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様11の方法。
26. 抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様11の方法。
27. 抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様11の方法。

20

30

40

50

28. 抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様11の方法。
29. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
30. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
31. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
32. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
33. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
34. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
35. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
36. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様11の方法。
37. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 10
- 。
38. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
39. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
40. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
41. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
42. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 20
- 。
43. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
44. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
45. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様11の方法。
46. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
47. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 30
- 。
48. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
49. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様11の方法
- 。
50. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様20~49のいずれか1つの方法。
51. 対象における神経系のマスト細胞関連障害を管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
52. 対象における神経系の好酸球関連障害を管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
- 40
53. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様51又は52の方法。
54. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様53の方法。
55. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様54の方法。
56. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様53の方法。
57. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様51又は52の方法。
58. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様57の方法。
59. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様51又は52の方法。
60. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む
- 50

む、実施態様51～59のいずれか1つの方法。

61.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様51又は52の方法。

62.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様61の方法。

63.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様62の方法。

64.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様61の方法。

65.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様62の方法。

66.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様61の方法。

67.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様66の方法。

10

68.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様61の方法。

69.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様61～68のいずれか1つの方法。

70.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様61の方法。

71.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様61の方法。

72.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様61の方法。

73.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様61の方法。

74.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様61の方法。

75.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様61の方法。

76.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様61の方法。

20

77.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様61の方法。

78.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様61の方法。

79.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

80.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

81.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

82.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

83.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

84.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

85.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

86.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

30

87.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

88.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

89.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

90.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

91.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

40

92.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

93.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

94.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

95.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様61の方法。

96.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様61の方法。

97.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様61の方法

50

- 。
98. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様61の方法
- 。
99. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様61の方法
- 。
100. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様70～99のいずれか1つの方法。
101. 対象における神経系のマスト細胞関連障害を防ぐ方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。 10
102. 対象における神経系の好酸球関連障害を防ぐ方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
103. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様101又は102の方法。
104. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様103の方法。
105. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様104の方法。
106. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様103の方法。
107. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様101又は102の方法。
108. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様107の方法。
109. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様101又は102の方法。 20
110. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様101～109のいずれか1つの方法。
111. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様101又は102の方法。
112. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様111の方法。
113. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様112の方法。
114. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様113の方法。
115. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様112の方法。
116. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様111の方法。 30
117. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様116の方法。
118. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様111の方法、
119. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様111～118のいずれか1つの方法。
120. 抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様111の方法。
121. 抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様111の方法。
122. 抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様111の方法。
123. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様111の方法。
124. 抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様111の方法。
125. 抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様111の方法。 40
126. 抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様111の方法。
127. 抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様111の方法。
128. 抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様111の方法。
129. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様111の方法
- 。
130. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様111の方法
- 。
131. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様111の方法
- 。
132. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様111の方法 50

- 。
133. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様111の方法
- 。
134. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様111の方法
- 。
135. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様111の方法
- 。
136. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様111の方法
- 。
137. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様111の方法 10
138. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
139. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
140. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
141. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
142. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様111の方法 20
143. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
144. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
145. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様111の方法。
146. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
147. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様111の方法 30
148. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
149. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様111の方法。
150. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様120～149のいずれか1つの方法。
151. 対象における神経線維腫症(NF)を治療する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
152. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様151の方法。 40
153. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様152の方法。
154. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様153の方法。
155. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様152の方法。
156. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様151の方法。
157. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様157の方法。
158. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様151の方法。
159. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様151～158のいずれか1つの方法。
160. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態 50

様151の方法。

161.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様160の方法。

162.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様161の方法。

163.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様162の方法。

164.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様161の方法。

165.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様160の方法。

166.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様165の方法。

167.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様160の方法。

168.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様160～167のいずれか1つの方法。

10

169.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様160の方法。

170.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様160の方法。

171.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様160の方法。

172.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様160の方法。

173.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様160の方法。

174.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様160の方法。

175.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様160の方法。

176.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様160の方法。

177.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様160の方法。

178.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様160の方法

20

。179.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。180.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。181.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。182.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。183.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様160の方法

30

。184.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。185.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。186.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。187.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。188.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様160の方法

40

。189.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。190.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。191.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。192.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様160の方法

。193.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様160の方

50

法。

194.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様160の方法。

195.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様160の方法。

196.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様160の方法。

197.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様160の方法。

198.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様160の方法。

199.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様169～198のいずれか1つの方法。

200.NFがNF1である、実施態様151～199のいずれか1つの方法。

201.NFがNF2である、実施態様151～199のいずれか1つの方法。

202.NFが神経鞘腫症である、実施態様151～199のいずれか1つの方法。

203.対象におけるNFを管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

204.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様203の方法。

205.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様204の方法。

206.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様203の方法。

207.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様204の方法。

208.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様203の方法。

209.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様208の方法。

210.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様203の方法。

211.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様203～210のいずれか1つの方法。

212.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様203の方法。

213.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様212の方法。

214.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様213の方法。

215.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様212の方法。

216.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様213の方法。

217.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様212の方法。

218.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様217の方法。

219.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様212の方法。

220.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様212～219のいずれか1つの方法。

221.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様212の方法。

222.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様212の方法。

223.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様212の方法。

224.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様212の方法。

225.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様212の方法。

226.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様212の方法。

227.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様212の方法。

228.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様212の方法。

229.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様212の方法。

230.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様212の方法。

10

20

30

40

50

231. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
232. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
233. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
234. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
235. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
236. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
237. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
238. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
239. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
240. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
241. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
242. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
243. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
244. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
245. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
246. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様212の方法。
247. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
248. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
249. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
250. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様212の方法。
251. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様221~250のいずれか1つの方法。
252. NFがNF1である、実施態様203~251のいずれか1つの方法。
253. NFがNF2である、実施態様203~251のいずれか1つの方法。
254. NFが神経鞘腫症である、実施態様203~251のいずれか1つの方法。
255. 対象におけるNFを防ぐ方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
256. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様255の方法。
257. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様256の方法。
258. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様257の方法。

- 259.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様256の方法。
- 260.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様255の方法。
- 261.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様260の方法。
- 262.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様255の方法。
- 263.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを
含む、実施態様255～262のいずれか1つの方法。
- 264.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及
び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態
様255の方法。
- 265.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様264の方法。 10
- 266.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様265の方法。
- 267.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様266の方法。
- 268.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様265の方法。
- 269.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様264の方法。
- 270.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様269の方法。
- 271.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様264の方法。
- 272.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを
含む、実施態様264～271のいずれか1つの方法。
- 273.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様264の方法。
- 274.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様264の方法。 20
- 275.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様264の方法。
- 276.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様264の方法。
- 277.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様264の方法。
- 278.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様264の方法。
- 279.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様264の方法。
- 280.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様264の方法。
- 281.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様264の方法。
- 282.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様264の方法
。
- 283.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様264の方法 30
。
- 284.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様264の方法
。
- 285.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様264の方法
。
- 286.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様264の方法
。
- 287.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様264の方法
。
- 288.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様264の方法 40
。
- 289.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様264の方法
。
- 290.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様264の方
法。
- 291.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様264の方
法。
- 292.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様264の方
法。
- 293.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様264の方 50

法。

294.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

295.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

296.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

297.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

298.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様264の方法。

10

299.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

300.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

301.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

302.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様264の方法。

303.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様273～302のいずれか1つの方法。

20

304.NFがNF1である、実施態様255～303のいずれか1つの方法。

305.NFがNF2である、実施態様255～303のいずれか1つの方法。

306.NFが神経鞘腫症である、実施態様255～303のいずれか1つの方法。

307.対象における神経線維腫の成長を阻害する方法であって、NFと診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法。

308.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様307の方法。

309.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様308の方法。

310.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様309の方法。

311.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様308の方法。

30

312.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様307の方法。

313.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様312の方法。

314.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様307の方法。

315.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様307～314のいずれか1つの方法。

316.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様307の方法。

317.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様316の方法。

318.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様317の方法。

40

319.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様318の方法。

320.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様317の方法。

321.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様316の方法。

322.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様321の方法。

323.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様316の方法。

324.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様316～323のいずれか1つの方法。

325.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様316の方法。

326.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様316の方法。

327.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様316の方法。

50

328. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様316の方法。
329. 抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様316の方法。
330. 抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様316の方法。
331. 抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様316の方法。
332. 抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様316の方法。
333. 抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様316の方法。
334. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
335. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
336. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
337. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
338. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
339. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
340. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
341. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
342. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
343. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
344. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
345. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
346. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
347. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
348. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
349. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
350. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様316の方法。
351. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
352. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
353. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
354. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様316の方法。
355. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様325～354のいずれか1つの方法。
356. 神経線維腫が、外側の神経線維腫を含む、実施態様307～355のいずれか1つの方法。

357. 神経線維腫が、内側の神経線維腫を含む、実施態様307～355のいずれか1つの方法。
358. 神経線維腫が、真皮の神経線維腫を含む、実施態様307～355のいずれか1つの方法。
359. 神経線維腫が、皮膚の神経線維腫を含む、実施態様307～355のいずれか1つの方法。
360. 神経線維腫が、叢状神経線維腫を含む、実施態様307～355のいずれか1つの方法。
361. 対象における視神経脊髄炎(NMO)を治療する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
362. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様361の方法。
363. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様362の方法。
364. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様363の方法。 10
365. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様362の方法。
366. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様361の方法。
367. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様366の方法。
368. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様361の方法。
369. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを
含む、実施態様361～368のいずれか1つの方法。
370. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様361の方法。
371. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様370の方法。 20
372. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様371の方法。
373. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様372の方法。
374. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様371の方法。
375. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様370の方法。
376. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様375の方法。
377. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様370の方法。
378. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを
含む、実施態様370～377のいずれか1つの方法。
379. 抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様370の方法。
380. 抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様370の方法。 30
381. 抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様370の方法。
382. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様370の方法。
383. 抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様370の方法。
384. 抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様370の方法。
385. 抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様370の方法。
386. 抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様370の方法。
387. 抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様370の方法。
388. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様370の方法
。
389. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様370の方法 40
。
390. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様370の方法
。
391. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様370の方法
。
392. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様370の方法
。
393. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様370の方法
。
394. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様370の方法 50

- 。
395. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
- 。
396. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
397. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
398. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
399. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様370の方法。 10
400. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
401. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
402. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
403. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
404. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様370の方法。 20
405. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
406. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
407. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
408. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様370の方法。
409. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様379~408のいずれか1つの方法。 30
410. 対象におけるNMOを管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
411. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様410の方法。
412. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様411の方法。
413. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様412の方法。
414. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様411の方法。
415. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様410の方法。
416. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様415の方法。
417. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様410の方法。 40
418. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様410~417のいずれか1つの方法。
419. 抗体が、配列番号:2~4をそれぞれ含むVL CDR 1~3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5~7をそれぞれ含むVH CDR 1~3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様410の方法。
420. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様419の方法。
421. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様420の方法。
422. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様421の方法。
423. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様420の方法。
424. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様419の方法。 50

- 425.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様424の方法。
- 426.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様419の方法。
- 427.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様419～426のいずれか1つの方法。
- 428.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様419の方法。
- 429.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様419の方法。
- 430.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様419の方法。
- 431.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様419の方法。
- 432.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様419の方法。
- 433.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様419の方法。 10
- 434.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様419の方法。
- 435.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様419の方法。
- 436.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様419の方法。
- 437.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 438.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 439.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 440.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様419の方法 20
- 441.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 442.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 443.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 444.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 445.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様419の方法。 30
- 446.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 447.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 448.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 449.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 450.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様419の方法。 40
- 451.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 452.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 453.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様419の方法。
- 454.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 455.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様419の方法。 50

- 456.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 457.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様419の方法。
- 458.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様428～457のいずれか1つの方法。
- 459.対象におけるNMOを防ぐ方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
- 460.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様459の方法。 10
- 461.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様460の方法。
- 462.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様461の方法。
- 463.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様460の方法。
- 464.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様459の方法。
- 465.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様464の方法。
- 466.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様459の方法。
- 467.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様459～466のいずれか1つの方法。
- 468.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様459の方法。 20
- 469.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様468の方法。
- 470.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様469の方法。
- 471.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様470の方法。
- 472.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様469の方法。
- 473.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様468の方法。
- 474.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様473の方法。
- 475.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様468の方法。
- 476.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様468～475のいずれか1つの方法。 30
- 477.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様468の方法。
- 478.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様468の方法。
- 479.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様468の方法。
- 480.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様468の方法。
- 481.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様468の方法。
- 482.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様468の方法。
- 483.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様468の方法。
- 484.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様468の方法。
- 485.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様468の方法。
- 486.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様468の方法 40
- 。
- 487.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 。
- 488.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 。
- 489.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 。
- 490.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 。
- 491.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様468の方法 50

- 。
- 492.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 。
- 493.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 。
- 494.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 495.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 496.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様468の方法。 10
- 497.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 498.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 499.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 500.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 501.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様468の方法。 20
- 502.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様468の方法。
- 503.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 504.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 505.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様468の方法。
- 506.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様468の方法。 30
- 507.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様477～506のいずれか1つの方法。
- 508.対象におけるNMOスペクトラム障害を治療する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
- 509.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様508の方法。
- 510.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様509の方法。
- 511.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様510の方法。
- 512.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様509の方法。
- 513.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様508の方法。 40
- 514.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様513の方法。
- 515.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様508の方法。
- 516.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様508～515のいずれか1つの方法。
- 517.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様508の方法。
- 518.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様517の方法。
- 519.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様518の方法。
- 520.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様519の方法。 50

521. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様518の方法。
522. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様517の方法。
523. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様522の方法。
524. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様517の方法。
525. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを
含む、実施態様517～524のいずれか1つの方法。
526. 抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様517の方法。
527. 抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様517の方法。
528. 抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様517の方法。
529. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様517の方法。 10
530. 抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様517の方法。
531. 抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様517の方法。
532. 抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様517の方法。
533. 抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様517の方法。
534. 抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様517の方法。
535. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様517の方法
。
536. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様517の方法
。
537. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様517の方法 20
。
538. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様517の方法
。
539. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様517の方法
。
540. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様517の方法
。
541. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様517の方法
。
542. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様517の方法 30
。
543. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。
544. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。
545. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。
546. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。
547. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様517の方 40
法。
548. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。
549. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。
550. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。
551. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様517の方法。
552. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様517の方
法。 50

553. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様517の方法。
554. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様517の方法。
555. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様517の方法。
556. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様526～555のいずれか1つの方法。
557. 対象におけるNMOスペクトラム障害を管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。 10
558. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様557の方法。
559. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様558の方法。
560. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様559の方法。
561. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様558の方法。
562. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様557の方法。
563. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様562の方法。
564. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様557の方法。
565. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様557～564のいずれか1つの方法。 20
566. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様557の方法。
567. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様566の方法。
568. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様567の方法。
569. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様568の方法。
570. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様567の方法。
571. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様566の方法。
572. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様571の方法。
573. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様566の方法。 30
574. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様566～573のいずれか1つの方法。
575. 抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様566の方法。
576. 抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様566の方法。
577. 抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様566の方法。
578. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様566の方法。
579. 抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様566の方法。
580. 抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様566の方法。
581. 抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様566の方法。
582. 抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様566の方法。 40
583. 抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様566の方法。
584. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
585. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
586. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
587. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
588. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様566の方法 50

- 。
589. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
- 。
590. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
- 。
591. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
- 。
592. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
593. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様566の方法。 10
594. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
595. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
596. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
597. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
598. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様566の方法。 20
599. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
600. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様566の方法。
601. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
602. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
603. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様566の方法。 30
604. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様566の方法。
605. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様575～604のいずれか1つの方法。
606. 対象におけるNMOスペクトラム障害を防ぐ方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
607. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様606の方法。
608. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様607の方法。
609. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様608の方法。 40
610. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様607の方法。
611. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様606の方法。
612. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様611の方法。
613. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様606の方法。
614. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様606～613のいずれか1つの方法。
615. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様606の方法。
616. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様615の方法。 50

- 617.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様616の方法。
- 618.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様617の方法。
- 619.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様616の方法。
- 620.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様615の方法。
- 621.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様620の方法。
- 622.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様615の方法。
- 623.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様615の方法。
- 624.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様615の方法。
- 625.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様615の方法。
- 626.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様615の方法。 10
- 627.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様615の方法。
- 628.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様615の方法。
- 629.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様615の方法。
- 630.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様615の方法。
- 631.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様615の方法。
- 632.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 633.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 634.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様615の方法 20
- 635.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 636.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 637.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 638.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 639.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様615の方法 30
- 640.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 641.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 642.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 643.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 644.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様615の方法 40
- 645.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 646.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 647.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
- 648.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様615の方法。
- 649.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様615の方法。 50

650. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
651. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
652. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様615の方法。
653. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様623～652のいずれか1つの方法。
654. 対象における多発性硬化症(MS)を治療する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。 10
655. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様654の方法。
656. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様655の方法。
657. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様656の方法。
658. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様655の方法。
659. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様654の方法。
660. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様659の方法。
661. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様654の方法。
662. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様654～661のいずれか1つの方法。 20
663. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様654の方法。
664. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様663の方法。
665. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様664の方法。
666. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様665の方法。
667. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様664の方法。
668. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様663の方法。
669. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様668の方法。
670. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様663の方法。 30
671. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様663～670のいずれか1つの方法。
672. 抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様663の方法。
673. 抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様663の方法。
674. 抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様663の方法。
675. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様663の方法。
676. 抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様663の方法。
677. 抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様663の方法。
678. 抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様663の方法。
679. 抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様663の方法。 40
680. 抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様663の方法。
681. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
682. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
683. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
684. 抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
685. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様663の方法 50

- 。
686. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
- 。
687. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
- 。
688. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
- 。
689. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
690. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様663の方法。 10
691. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
692. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
693. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
694. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
695. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様663の方法。 20
696. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
697. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様663の方法。
698. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
699. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
700. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様663の方法。 30
701. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様663の方法。
702. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様672～701のいずれか1つの方法。
703. 対象におけるMSを管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
704. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様703の方法。
705. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様704の方法。
706. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様705の方法。 40
707. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様704の方法。
708. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様703の方法。
709. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様708の方法。
710. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様703の方法。
711. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様703～710のいずれか1つの方法。
712. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様703の方法。
713. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様712の方法。 50

- 714.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様713の方法。
- 715.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様714の方法。
- 716.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様713の方法。
- 717.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様712の方法。
- 718.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様717の方法。
- 719.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様712の方法。
- 720.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを
含む、実施態様712~719のいずれか1つの方法。
- 721.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様712の方法。
- 722.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様712の方法。
- 723.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様712の方法。
- 724.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様712の方法。
- 725.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様712の方法。
- 726.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様712の方法。
- 727.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様712の方法。
- 728.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様712の方法。
- 729.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様712の方法。
- 730.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 731.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 732.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 733.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 734.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 735.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 736.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 737.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様712の方法
。
- 738.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 739.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 740.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 741.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 742.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 743.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 744.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 745.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様712の方
法。
- 746.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様712の方法。

- 747.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様712の方法。
- 748.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様712の方法。
- 749.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様712の方法。
- 750.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様712の方法。
- 751.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様721～750のいずれか1つの方法。 10
- 752.対象におけるMSを防ぐ方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。
- 753.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様752の方法。
- 754.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様753の方法。
- 755.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様754の方法。
- 756.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様753の方法。
- 757.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様752の方法。
- 758.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様757の方法。
- 759.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様752の方法。 20
- 760.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様752～759のいずれか1つの方法。
- 761.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様752の方法。
- 762.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様761の方法。
- 763.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様762の方法。
- 764.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様763の方法。
- 765.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様762の方法。
- 766.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様761の方法。 30
- 767.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様766の方法。
- 768.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様761の方法。
- 769.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様761～768のいずれか1つの方法。
- 770.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様761の方法。
- 771.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様761の方法。
- 772.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様761の方法。
- 773.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様761の方法。
- 774.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様761の方法。
- 775.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様761の方法。 40
- 776.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様761の方法。
- 777.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様761の方法。
- 778.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様761の方法。
- 779.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
- 780.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
- 781.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
- 782.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様761の方法 50

- 。
783. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
- 。
784. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
- 。
785. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
- 。
786. 抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
- 。
787. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様761の方法。 10
788. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
789. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
790. 抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
791. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
792. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様761の方法。 20
793. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
794. 抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
795. 抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様761の方法。
796. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
797. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様761の方法。 30
798. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
799. 抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様761の方法。
800. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様770～799のいずれか1つの方法。
801. 対象における炎症を軽減する方法であって、神経系のマスト細胞関連障害と診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法。
802. 抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様801の方法。 40
803. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様802の方法。
804. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様803の方法。
805. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様802の方法。
806. 抗体が、ヒト化抗体である、実施態様801の方法。
807. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様806の方法。
808. 抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様801の方法。
809. 治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様801～808のいずれか1つの方法。
810. 抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態 50

様801の方法。

811.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様810の方法。

812.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様811の方法。

813.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様812の方法。

814.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様811の方法。

815.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様810の方法。

816.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様815の方法。

817.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様810の方法。

818.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様810～817のいずれか1つの方法。

10

819.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様810の方法。

820.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様810の方法。

821.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様810の方法。

822.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様810の方法。

823.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様810の方法。

824.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様810の方法。

825.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様810の方法。

826.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様810の方法。

827.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様810の方法。

828.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様810の方法

20

。
829.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
830.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
831.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
832.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
833.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様810の方法

30

。
834.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
835.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
836.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
837.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
838.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様810の方法

40

。
839.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
840.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
841.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
842.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様810の方法

。
843.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様810の方

50

法。

844.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様810の方法。

845.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様810の方法。

846.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様810の方法。

847.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様810の方法。

848.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様810の方法。

10

849.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様819～848のいずれか1つの方法。

850.対象におけるマスト細胞活性化を阻害する方法であって、神経系のマスト細胞関連障害と診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法。

851.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様850の方法。

852.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様851の方法。

853.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様852の方法。

854.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様851の方法。

855.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様850の方法。

20

856.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様855の方法。

857.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様850の方法。

858.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様850～857のいずれか1つの方法。

859.抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、実施態様850の方法。

860.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様859の方法。

861.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様860の方法。

862.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様861の方法。

30

863.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様860の方法。

864.抗体が、ヒト化抗体である、実施態様859の方法。

865.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様864の方法。

866.抗体が、ネイキッド抗体である、実施態様859の方法。

867.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様859～866のいずれか1つの方法。

868.抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、実施態様859の方法。

869.抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、実施態様859の方法。

870.抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、実施態様859の方法。

871.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様859の方法。

40

872.抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、実施態様859の方法。

873.抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、実施態様859の方法。

874.抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、実施態様859の方法。

875.抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、実施態様859の方法。

876.抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、実施態様859の方法。

877.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様859の方法。

。

878.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様859の方法。

。

879.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様859の方法

50

- 。880.抗体が、配列番号:8を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 。881.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 。882.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 。883.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 。884.抗体が、配列番号:9を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様859の方法 10
- 。885.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 886.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 887.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 888.抗体が、配列番号:10を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 889.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様859の方法 20
- 890.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 891.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 892.抗体が、配列番号:11を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 893.抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、実施態様859の方法。
- 894.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:13を含むVLとを含む、実施態様859の方法 30
- 895.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:14を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 896.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:15を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 897.抗体が、配列番号:12を含むVHと、配列番号:16を含むVLとを含む、実施態様859の方法。
- 898.治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、実施態様868～897のいずれか1つの方法。
- 899.抗体が、二価の単一特異性抗体である、実施態様1～898のいずれか1つの方法。
- 900.抗体が、二重特異性抗体ではない、実施態様1～898のいずれか1つの方法。 40
- 901.対象が、ヒト成人である、実施態様1～900のいずれか1つの方法。
- 902.対象が、子供である、実施態様1～900のいずれか1つの方法。

【図面の簡単な説明】

【0020】

(4.図面の簡単な説明)

【図1】図1は、全長ヒトKIT(配列番号1)、GenBank(商標)アクセッション番号AAC50969のアミノ酸配列を表す。1番目から5番目までの細胞外Ig様ドメイン(すなわち、D1、D2、D3、D4、及びD5)が示されている;「{」は、各ドメインのアミノ末端残基を表し、「}」は、各ドメインのカルボキシル末端残基を表す。D1ドメインはP34～R112に表され、D2ドメインはD113～P206に表され、D3ドメインはA207～D309に表され、D4ドメインはK310～N410に 50

表され、D4とD5の間のヒンジ領域はV409～N410に位置し、D5ドメインはT411～K509に表される。また、D1/D2ヒンジ領域はD113～L117に位置し；D2/D3ヒンジ領域はP206～A210に位置し；D3/D4ヒンジ領域はD309～G311に位置する。D4/D5領域は、K310～K509を含む。膜貫通ドメインは、残基F525～Q545を含み、キナーゼドメインは、残基K589～S933を含む。

【0021】

【図2】図2A、図2B、及び図2Cは、下の表1に表したCDRを含む抗体(本明細書では「抗KIT-1」ともいう)が、マスト細胞におけるKITのリガンド誘導性リン酸化を阻害することを実証する。(A)LAD2上でのKITの発現を示す蛍光標識細胞分取(「FACS」)分析。(B)LAD2細胞上でのFcεR1の発現を示すFACS分析。(C)抗KIT-1抗体の存在下でのKITのリガンド誘導性リン酸化のレベルを検出するための抗リン酸化チロシン抗体を用いるELISA分析。

10

【0022】

【図3】図3A、図3B、及び図3Cは、抗KIT-1抗体が、マスト細胞脱顆粒及びサイトカイン放出を阻害することを実証する。(A)LAD2細胞によって放出されるβ-ヘキソサミニダーゼ(「B-hex」)のパーセントを、リガンド刺激の存在及び非存在下で、抗KIT-1の存在及び非存在下で分析する。「ストレプトアビジン」に関する点線は、KITリガンド幹細胞因子(「SCF」)の非存在下かつ抗KIT-1の非存在下でストレプトアビジンで処理された細胞において放出されたβ-ヘキソサミニダーゼのパーセントを指す。「ストレプトアビジン+SCF」に関する点線は、抗KIT-1の非存在下でストレプトアビジンとSCFで処理された細胞において放出されたβ-ヘキソサミニダーゼのパーセントを指す。(B)リガンド刺激の存在及び非存在下で、抗KIT-1抗体の存在及び非存在下で、LAD2細胞から放出された腫瘍壊死因子α(「TNFα」)の濃度。(C)リガンド刺激の存在及び非存在下で、抗KIT-1抗体の存在及び非存在下で、LAD2細胞から放出された顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(「GM-CSF」)の濃度。

20

【0023】

【図4】図4は、抗KIT-1の投与が、イヌ1、2、3、及び4(それぞれ、黒色菱形、黒色四角、灰色三角、及び灰色四角)における、各400×強拡大視野(「400×HPF」)におけるマスト細胞数の減少をもたらすことを実証する。

【0024】

【図5】図5A及び図5Bは、抗KIT-1投与が、気道好酸球集団を減少させることを実証する。(A)抗KIT-1を投与された急性喘息モデルのネコは、プラセボ治療と比較して、気道の気管支肺胞洗浄液(「BALF」)好酸球の割合の有意な低下を示す。(B)抗KIT-1を投与された慢性喘息モデルのネコは、プラセボ治療と比較して、気道BALF好酸球の割合の有意な低下を示す。点線は、17% BALF好酸球を表す；17%を超えるBALF好酸球は、喘息表現型を示す。

30

【0025】

【図6】図6A及び図6Bは、抗KIT-1抗体が、インビトロで初代ヒトマスト細胞脱顆粒を誘導しないことを実証する。培養上清に放出されるβ-ヘキソサミニダーゼ活性を測定することによって、マスト細胞脱顆粒を評価した。β-ヘキソサミニダーゼ放出は、抗KIT-1、アイソタイプ対照抗体、SCF、又はカルシウムイオノフォアA23187(単独でマスト細胞を脱顆粒するその能力(A)、又はIgE介在性の脱顆粒を増強するその能力(B)を示す)の10倍段階希釈物でマスト細胞を処理した後に測定した。

40

【0026】

【図7】図7は、CHO-WT KIT細胞における、SCF誘導性KITリン酸化に対する抗KIT-1抗体の効果を実証する。SCFで処理されたCHO-WT KIT細胞では、抗KIT-1抗体は、4つの独立した実験にわたって、KITリン酸化を用量依存的に阻害した。アイソタイプ対照抗体は、SCF誘導性KITリン酸化に対する効果を有しなかった。SCFの非存在下では、KITリン酸化のレベルは、最大1μM(150μg/mL)の濃度の抗KIT-1抗体又はアイソタイプ対照抗体で処理された細胞において類似であった。

【0027】

【図8】図8A及び図8Bは、M-07e 細胞における(A)SCF誘導性KITリン酸化及び(B)総KITレベルに対する、抗KIT-1抗体の効果を実証する。

50

【発明を実施するための形態】

【0028】

(5. 詳細な説明)

一態様では、本明細書で提供されるのは、神経系、例えば中枢神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害などの、好酸球又はマスト細胞関連障害を予防する、管理する、又は治療するための治療方法において有用な、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片である。こうした障害の非限定的な例としては、NMO又はNMO SD、MS、及びNFが挙げられる。

【0029】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、好酸球又はマスト細胞関連障害を予防する、治療する、又は管理する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)又はその抗原結合断片に特異的に結合する治療有効量の抗体を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。ある種の態様では、本明細書で提供されるのは、好酸球又はマスト細胞関連障害の1以上の症状を緩和する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)又はその抗原結合断片に特異的に結合する治療有効量の抗体を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

10

【0030】

一実施態様では、本明細書で提供されるのは、神経系、例えば中枢神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害を予防する、治療する、又は管理する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)又はその抗原結合断片に特異的に結合する治療有効量の抗体を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。具体的態様では、中枢神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害は、NMO又はNMOSDである。別の態様では、神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害は、NFである。別の態様では、神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害は、MSである。ある種の態様では、本明細書で提供されるのは、神経系、例えば中枢神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害の1以上の症状を緩和する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)又はその抗原結合断片に特異的に結合する治療有効量の抗体を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

20

【0031】

本明細書に提供する方法における使用のためのKIT受容体(例えば、配列番号:1及び図1に記述した通りのヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片も、こうした抗体を含む医薬組成物などの組成物と同様に、本明細書に記載する。

30

【0032】

本明細書で使用する場合、「投与する」又は「投与」とは、対象又は患者(例えばヒト)に、物質(例えば、本明細書に提供するヒト化抗KIT抗体又はその抗原結合断片)を、例えば本明細書に記載した又は当技術分野で公知の粘膜、局所、皮内、非経口、静脈内、筋肉内送達、及び/又は物理的送達の任意の他の方法によって、注射する、又は別の方法で物理的に送達する行為をいう。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」又は「治療有効量」とは、所与の疾患及び/又はそれに関連する症状の重症度及び/又は持続期間を低下させる及び/又は改善するのに十分である、治療法(例えば、本明細書に提供する抗体又は医薬組成物)の量をいう。これらの用語は、所与の疾患の前進若しくは進行の低下、減速、若しくは改善、所与の疾患の再発、発生、若しくは発症の低下、減速、若しくは改善のために、及び/又は別の治療法(例えば、本明細書に提供する抗KIT抗体以外の治療法)の予防的若しくは治療的効果(1つ又は複数)を改善する又は増強するために必要な量も包含する。いくつかの実施態様では、本明細書で使用する「有効量」とは、特定の結果、例えば、マスト細胞の数及び/又は活性の低下、好酸球の数及び/又は活性の低下、細胞増殖又は細胞生存の阻害などの細胞のKIT生物学的活性の阻害(例えば部分阻害)、又はアポトーシス若しくは細胞分化の増強若しくは誘導などを達成するための、本明細書に記載した抗体の量もいう。

40

【0034】

50

本明細書で使用する場合、用語「D4/D5領域」又は「D4/D5ドメイン」とは、KITの、4番目のIg様細胞外(「D4」)ドメイン、5番目のIg様細胞外(「D5」)ドメイン、及びD4ドメインとD5ドメインとの間のヒンジ領域(「D4-D5ヒンジ領域」)に、アミノ末端からカルボキシル末端まで、次の順序、すなわちD4、D4-D5ヒンジ領域、及びD5という順序でまたがる、KITポリペプチド内の領域をいう。本明細書で使用する場合、図1のアミノ酸V308～H515は、D4/D5領域又はドメインの例であるとみなされる。

【0035】

本明細書で使用する場合、用語「KIT」又は「KIT受容体」又は「KITポリペプチド」とは、限定はされないが、天然のKIT、KITのアイソフォーム、種間KITホモログ、或いはKIT変異体、例えば、天然に存在する変異体(例えば、アレル若しくはスプライス変異体、又は突然変異体、例えば、体細胞突然変異体)、或いは人工的に構築された変異体(例えば、組み換え又は化学修飾変異体)を含めた、任意の形態の全長KITをいう。KITは、c-kit遺伝子によってコードされる、III型受容体型チロシンキナーゼである(例えば、Yardenらの文献、Nature, 1986, 323:226-232; Ullrich及びSchlessingerの文献、Cell, 1990, 61:203-212; Cliffordらの文献、J. Biol. Chem., 2003, 278:31461-31464; Yardenらの文献、EMBO J., 1987, 6:3341-3351; Molらの文献、J. Biol. Chem., 2003, 278:31461-31464を参照のこと)。GenBank(商標)アクセッション番号NM_000222は、例示的なヒトKIT核酸配列を提供する。GenBank(商標)アクセッション番号NP_001087241、P10721、及びAAC50969は、例示的なヒトKITアミノ酸配列を提供する。GenBank(商標)アクセッション番号AAH75716は、例示的なマウスKITアミノ酸配列を提供する。天然のKITは、5つの細胞外免疫グロブリン(Ig)様ドメイン(D1、D2、D3、D4、D5)、単一の膜貫通領域、抑制性細胞質膜近傍ドメイン、及びキナーゼ挿入セグメントによって隔てられた分割された細胞質キナーゼドメインを含む(例えば、Yardenらの文献、Nature, 1986, 323:226-232; Ullrich及びSchlessingerの文献、Cell, 1990, 61:203-212; Cliffordらの文献、J. Biol. Chem., 2003, 278:31461-31464を参照のこと)。ヒトKITのD4/D5領域の例示的なアミノ酸配列は、アミノ酸残基V308～H515で、図1において提供されている。具体的実施態様では、KITは、ヒトKITである。特定の実施態様では、KITは、単量体、二量体、多量体、天然の形態、又は変性した形態として存在することができる。

【0036】

本明細書で使用する場合、他の治療法の施与の文脈における用語「組み合わせて」とは、2種以上の治療法の使用をいう。用語「組み合わせて」の使用は、治療法が施与される順序を制限するものではない。治療法は、例えば、連続的に、逐次的に、並行して、又は同時に施与することができる。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「管理する」、「管理すること」、及び「管理」とは、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害の治療をもたらし、対象が治療法(例えば、予防薬又は治療薬)から得る有益な効果をいう。ある種の実施態様では、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害の進行又は悪化を予防するように該障害、その1以上の症状を「管理する」ために、対象は、1以上の治療法(例えば、本明細書に記載した抗体などの予防薬又は治療薬)を投与される。

【0038】

本明細書で使用する場合、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害の文脈における用語「妨害する」又は「妨害すること」は、本明細書に提供する治療法又は治療法の組み合わせ(例えば、本明細書に記載した抗体などの予防薬又は治療薬の組み合わせ)に起因する、完全又は部分阻害(例えば、100%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、又は5%未満)、又はNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害及び/又はそれに関連する症状の、発生、再発、発症、又は拡大の阻止をいう。

【0039】

本明細書で使用する場合、用語「予防薬」とは、対象におけるNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害及び/又はそれに関連する症状の発生、再発、発症、又は拡大を完全に又は部分的に阻害することができる任意の薬剤をいう。ある種の実施態様では、用語「予防薬」とは、本明細書に記載した抗体をいう。ある種の他の実施態様では、用語「予防薬」とは、本明細書に記載した抗体以外の薬剤をいう。一般に、予防薬は、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害及び/又はそれに関連する症状を予防する、又はNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害及び/又はそれに関連する症状の発症、発生、進行、及び/又は重症度を妨害するために有用であることが知られている、又はこれらを行うために使用されてきた、又はこれらを行うために現在使用されている薬剤である。具体的実施態様では、予防薬は、ヒト化又は完全ヒト抗KITモノクローナル抗体などの、ヒト抗KIT抗体である。

10

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「副作用」は、治療法(例えば、予防薬又は治療薬)の望まない及び有害な効果を包含する。望まない効果は、必ずしも有害というわけではない。治療法(例えば、予防薬又は治療薬)による有害な効果は、有害又は不快又は危険であり得る。副作用の例としては、下痢、咳、胃腸炎、喘鳴、吐き気、嘔吐、食欲不振、腹部痙攣、発熱、疼痛、体重減少、脱水症、脱毛症、呼吸困難(dyspnea)、不眠症、目眩、粘膜炎、神経及び筋肉作用、疲労、口内乾燥、並びに食欲不振、投与部位での発疹又は腫脹、インフルエンザ様症状(発熱、悪寒、及び疲労など)、消化管異常、並びにアレルギー反応が挙げられる。患者が経験するさらなる望ましくない作用は数多くあり、当技術分野で公知である。多くは、医師用卓上参考書(Physician's Desk Reference)(第63版、2009年)に記載されている。

20

【0041】

本明細書で使用する場合、用語「対象」及び「患者」は、互換的に使用される。本明細書で使用する場合、対象は、非霊長類(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、ウサギ、ラット、マウスなど)又は霊長類(例えば、サル及びヒト)などの哺乳類、例えばヒトである。一実施態様では、対象は、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害と診断された哺乳類、例えばヒトである。別の実施態様では、対象は、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を発症するリスクがある哺乳類、例えばヒトである。別の実施態様では、対象は、非ヒト霊長類である。具体的実施態様では、対象は、少なくとも18歳の成人対象である。具体的実施態様では、対象は、1歳から18歳のヒト子供である。具体的実施態様では、対象は、1歳から3歳のヒトである。具体的実施態様では、対象は、3歳から12歳又は12歳から18歳のヒトである。

30

【0042】

本明細書で使用する場合、用語「治療法(複数)」及び「治療法(1種)」とは、状態若しくは障害又はそれらの症状(例えば、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)、又はそれと関連する1以上の症状又は状態)の予防、治療、管理、又は改善において使用することができる、任意のプロトコル(1又は複数)、方法(1又は複数)、組成物、製剤、及び/又は薬剤(1又は複数)をいうことができる。ある種の実施態様では、用語「治療法(複数)」及び「治療法(1種)」とは、薬物療法、補助療法、放射線、外科手術、生物療法、支持療法、及び/又は、状態若しくは障害又はそれらの1以上の症状(例えば、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)、又はそれと関連する1以上の症状又は状態)の治療、管理、予防、又は改善に有用な他の治療法をいう。ある種の実施態様では、用語「治療法」とは、本明細書に記載した抗KIT抗体、又はその医薬組成物以外の治療法をいう。具体的実施態様では、「追加の治療法(1種)」及び「追加の治療法(複数)」とは、本明細書に記載した抗KIT抗体、又はその医薬組成物を使用する治療以外の治療法

40

50

をいう。具体的実施態様では、治療法は、補助療法としての本明細書に記載した抗KIT抗体の使用、例えば、本明細書に記載した抗KIT抗体を、薬物療法、生物療法、外科手術、及び/又は支持療法と併用して使用することを含む。

【0043】

本明細書で使用する場合、用語「治療薬」とは、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)、及び/又はそれと関連する症状の、治療、管理、又は改善において使用することができる任意の薬剤をいう。ある種の実施態様では、用語「治療薬」とは、本明細書に記載した抗KIT抗体、又はその抗原結合断片をいう。ある種の他の実施態様では、用語「治療薬」とは、本明細書に記載した抗体以外の薬剤をいう。具体的実施態様では、治療薬は、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)、又はそれに関連する1以上の症状の、治療、管理、又は改善に有用であることが知られている、又はこれらを行うために使用されてきた、又はこれらを行うために現在使用されている薬剤である。

10

【0044】

(5.1 好酸球及びマスト細胞関連障害)

マスト細胞は、骨髄前駆体に由来し、体全体を通して結合組織に、最も豊富には粘膜下層組織及び真皮に見られる大きな細胞である。マスト細胞は、血管作用性アミンであるヒスタミンを含めた様々なメディエーター分子を貯蔵する大きな顆粒を含有し、かつIgEモノマーと結合するのを可能にする高親和性Fcε受容体(FcεRI)を有する。マスト細胞に結合したIgEに対する抗原-結合は、マスト細胞脱顆粒及びマスト細胞活性化を誘発し、局所性又は全身性の即時型過敏反応をもたらす。したがって、マスト細胞は、炎症及びアレルギー反応において重要な役割を果たす。しかし、適切な均衡及び調節がないと、マスト細胞はまた、アナフィラキシー、アトピー、及び鼻炎などの障害において認められる、抗原に対する有害な過剰反応の原因ともなり得る。

20

【0045】

受容体介在性のマスト細胞活性化は、限定はされないが、(i)顆粒関連メディエーター(ヒスタミン、セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)、並びに様々なプロテアーゼ及びペプチダーゼを含めて);(ii)エイコサノイド、例えばプロスタグランジンD₂(PGD₂)及びロイコトリエンC₄(LTC₄);並びに(iii)サイトカイン(インターロイキン-2(IL-2)、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、及び腫瘍壊死因子α(TNFα)を含めて)、及びケモカイン(CCL-2、CCL-3、CCL-5、及びCXCL8を含めて)などの、炎症性メディエーターの放出をもたらす。

30

【0046】

KITシグナル伝達は、マスト細胞の発達及び恒常性、例えば、マスト細胞のその前駆細胞からの増殖及びそれに続くその成熟及びその常在組織での生存、マスト細胞のインビボでのその常在部位へのホーミング、並びにマスト細胞の細胞外マトリクスタンパク質への接着の促進にとって重要である。例えばKITのアミノ酸残基816又は560でのKITの活性化変異は、マスト細胞の過剰産生を特徴とするマスト細胞症、及び消化管間質細胞腫瘍(GIST)と関連している。

40

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「マスト細胞関連障害(1種)」又は「マスト細胞関連障害(複数)」とは、マスト細胞活性が病変の一因となる、かつ/又はマスト細胞が身体の様々な部分において(正常な量を超える又は正常な量未満などの)異常な量で見られる障害をいう。例えば、マスト細胞関連障害は、もしかするとあらゆる又はすべての器官及び組織における病的マスト細胞の蓄積、及び/又は炎症性メディエーターなどの1以上のマスト細胞メディエーターの異常な放出を示す可能性がある。マスト細胞によって放出される炎症性メディエーターの非限定的な例としては、(i)顆粒関連メディエーター(ヒスタミン、セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)、並びに様々なプロテアーゼ及びペプチダーゼを含

50

めて);(ii)エイコサノイド、例えばプロスタグランジンD₂(PGD₂)及びロイコトリエンC₄(LTC₄);並びに(iii)サイトカイン(インターロイキン-2(IL-2)、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、及び腫瘍壊死因子α(TNFα)を含む)、及びケモカイン(CCL-2、CCL-3、CCL-5、及びCXCL8を含む);のいずれかが挙げられる。

【0048】

具体的態様では、マスト細胞関連障害は、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、1型NF(NF1)、2型NF(NF2)、又は神経鞘腫症)などの、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害である。

【0049】

MSは、脳又は脊髄内の白質が、自分自身の免疫系によって炎症を起こし、その後損傷を受けるようになるエピソードを伴う、中枢神経系(脳及び脊髄)の慢性的炎症性脱髄性障害である。これらの炎症領域は、脳及び脊髄内で瘢痕となる。この損傷は、神経系の各部分が連絡し合う能力を破壊し、肉体的、精神的、及び/又は精神医学的問題を含めた様々な症状をもたらす。MSの型としては、限定はされないが、どちらも関連性のない発作で生じる症状を伴う再発性の型、及び時間と共に蓄積する症状を伴う進行性の型が挙げられる。

MSを診断するためのガイドラインは、記載されており、例えば、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48919/>から入手できる、National Collaborating Centre for Chronic Conditions(UK)、「多発性硬化症:一次及び二次医療における診断及び管理のための英国臨床ガイドライン(Multiple Sclerosis: National Clinical Guideline for Diagnosis and

Management in Primary and Secondary Care)」、London: Royal College of Physicians(UK)、2004、(NICE Clinical Guidelines, No.8.)を参照のこと。MSの症状は、自律神経、視覚、運動、及び感覚の問題などの、あらゆる神経症状又は徴候として現れる可能性がある。MSの症状の非限定的な例としては、感受性の喪失又は感覚の変化(チクチク感(tingling)、しびれ、又は無感覚など)、筋力低下、非常に顕著な反射、筋痙攣、又は動作困難、協調運動及び平衡維持困難(運動失調)、発語及び嚥下の問題、視覚の問題(眼振、視神経炎、又は複視)、疲労、急性又は慢性疼痛、排尿及び排便困難、情緒的問題(抑うつ又は気分不安定など)、ウートホフ現象(通常温度よりも高い温度への曝露が原因の症状の悪化)、並びにレルミット徴候(首を曲げた時に背中を下に走る電气的感覚)が挙げられる。

具体的態様では、本明細書で提供されるのは、KIT(例えばヒトKIT)に特異的に結合する治療有効量の抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することによって、MSのこれらの症状の1以上を防ぐ、治療する、緩和する、又は管理するための方法である。

【0050】

マスト細胞関連障害の他の非限定的な例としては、例えば、アナフィラキシー、アトピー性疾患、マスト細胞活性化症候群、アレルギー性鼻炎、食物及び毒物関連のアレルギー(例えば、木の実、甲殻類、魚、膜翅目の毒又はハチ刺傷アレルギー)、乾癬、アトピー性皮膚炎、酒さ、湿疹、尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、同種移植片拒絶、アミロイドーシス、腎血管虚血、逆流性腎症、多発性嚢胞腎疾患、薬剤性腎障害、移植後線維症、及び(例えば、アルコール摂取、ウイルス性B型及びC型肝炎、及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が原因の)肝線維症、寄生虫感染症(例えば、住血吸虫症、アメーバ症、エキノコックス症)、並びに血管浮腫及びアナフィラキシーなどの非IgEマスト細胞介在性の活性化が挙げられる。

【0051】

好酸球は、適応免疫応答のリンパ球によって活性化された白血球であり、寄生虫感染症に対する防御において重要である。血液中の好酸球のレベルは、通常は低い、アトピーなどのある種の状況では、著しく増大する可能性があり、これは、好酸球増加症、すなわち血液中の異常に多い数の好酸球をもたらす可能性がある。

【0052】

本明細書で使用する場合、用語「好酸球関連障害(1種)」又は「好酸球関連障害(複数)

10

20

30

40

50

」とは、好酸球が身体の様々な部分において(正常な量を超える又は正常な量未満などの)異常な量で見られる場合に現れる障害をいう。例えば、身体が産生する好酸球が多すぎる場合、組織損傷をもたらす慢性炎症を引き起こす可能性がある。ある種の態様では、好酸球障害は、誘発因子に応答して、長期間、組織内の異常な量の好酸球を伴う可能性がある。例えば、感染症又はアレルゲンなどの誘発因子に応答して、より多い量の好酸球が産生される可能性があるが、大量の好酸球は、通常の数値では減少しないので、予測されるよりも長い期間、大量に維持される。

【0053】

好酸球関連障害は、好酸球のレベルが上昇する位置に従って診断することができる。好酸球関連障害の非限定的な例としては、アレルギー性疾患、感染症、血液障害、免疫障害及び反応、内分泌障害、肺疾患、胃腸障害、神経障害、リウマチ性疾患、心臓疾患、及び腎疾患が挙げられる。ある種の態様では、好酸球増加症は、正常なレベルを超える、例えば、 $450/\mu\text{L}$ を超える末梢血好酸球数を特徴とする好酸球関連障害である。好酸球増加症は、アレルギー又は感染症などの様々な条件によって誘導又は誘発される可能性がある。特定の態様では、局所的に、例えば、肺、心臓、脊髄、又は脳において、好酸球レベルの上昇が観察される。

【0054】

好酸球に關与する神経障害の非限定的な例としては、中枢神経系感染症、脳室腹腔短絡術(ventriculoperitoneal shunt)、及び薬物有害作用が挙げられる。ある種の態様では、好酸球数又は活性の増大は、脳脊髄液(CSF)中で、又は中枢神経系の流体の組織から得られる他の試料中で検出することができる。

【0055】

好酸球又はマスト細胞関連徴候の非限定的な例としては、アレルギー性鼻炎副鼻腔炎などの上気道疾患、異物誤嚥、声門狭窄、気管狭窄、喉頭気管軟化症(laryngotracheomalacia)、血管輪、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及びうっ血性心不全、好酸球性気管支炎、多発性軟骨炎、サルコイドーシス、乳頭腫、関節炎(例えば関節リウマチ)、及びウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

【0056】

ある種の実施態様では、「好酸球関連障害」又は「好酸球関連障害」は、好酸球活性が一因となる障害、例えば、好酸球が身体の様々な部分において(正常な量を超える又は正常な量未満などの)異常な量で見られる場合に現れる障害を含むことができる。

【0057】

ある種の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体又はその抗原結合断片、又はその医薬組成物は、神経系、例えば中枢神経系における好酸球又はマスト細胞関連障害を治療するための本明細書に提供する方法に従って、神経系、例えば中枢神経系における好酸球又はマスト細胞関連障害と診断された対象における次のうちの1つ以上を達成する投薬量及び投与頻度で、それを必要とする対象に投与される:好酸球の数及び/又は活性の低下、マスト細胞増殖の低下、マスト細胞数又は量の低下、マスト細胞活性の阻害又は低下、マスト細胞によって誘導される炎症性因子の産生の低下、炎症性因子の産生の低下、マスト細胞恒常性の回復、マスト細胞遊走の低下、マスト細胞接着の低下、好酸球のマスト細胞動員の阻害又は低下、及びマスト細胞の抗原介在性の脱顆粒の阻害又は低下。

【0058】

例えば、細胞増殖は、ブロモデオキシウリジン(BrdU)取込み(例えば、Hoshinoらの文献、1986, Int. J. Cancer 38, 369; Campanaらの文献、1988, J. Immunol. Meth. 107:79を参照のこと)若しくは(3H)チミジン取込み(例えば、Blechmanらの文献、Cell, 1995, 80:103-113; Chen, J.の文献、1996, Oncogene 13:1395-403; Jeoung, J.の文献、1995, J. Biol. Chem. 270:18367-73を参照のこと)を測定することによって、又は様々な時間間隔(例えば、12時間若しくは24時間間隔)での直接的な細胞計数によって、又は既知の遺伝子、例えば、癌原遺伝子(例えば、fos、myc)又は細胞周期マーカー(Rb、cdc2、サイクリンA、D1、D2、D3、Eなど)の転写、翻訳、又は活性の変化を検出することによって分析するこ

10

20

30

40

50

とができる。こうしたタンパク質及びmRNA及び活性のレベルは、当技術分野で周知の任意の方法によって決定することができる。例えば、タンパク質は、市販品として入手できる抗体を含めた抗体を使用するELISA、ウェスタンブロッティング、又は免疫沈降などの、公知の免疫診断法によって定量することができる。mRNAは、当技術分野で周知でありルーチンである方法を使用して、例えば、ノーザン解析、RNAアーゼ保護、又は逆転写と関連するポリメラーゼ連鎖反応を使用して定量することができる。

【0059】

細胞生存アッセイは、当技術分野で記載されており、当業者によって容易に実施することができる。例えば、細胞生存率は、トリパンブルー染色又は当技術分野で公知の他の細胞生死マーカーを使用して評価することができる。具体的実施態様では、細胞ATPのレベルを測定して、細胞生存率を決定する。具体的実施態様では、細胞生存率は、細胞内ATPのレベルを測定するCellTiter-Gloアッセイキット(Promega社)などの当技術分野で標準のアッセイを使用して、3日及び7日の期間で測定される。細胞ATPの低下は、細胞毒性の影響を示す。別の具体的実施態様では、細胞生存率は、ニュートラルレッド取込みアッセイにおいて測定することができる。他の実施態様では、形態変化についての目視観察には、肥大、粒度、ギザギザの縁を有する細胞、薄膜状の外観、円形化、ウェル表面からの剥離、又は他の変化が含まれ得る。これらの変化には、観察される細胞毒性の程度に従って、T(100%毒性)、PVH(部分的毒性-非常に重い-80%)、PH(部分的毒性-重い-60%)、P(部分的毒性-40%)、Ps(部分的毒性-軽い-20%)、又は0(毒性なし-0%)という呼称が与えられる。50%細胞阻害(細胞毒性)濃度(IC₅₀)は、これらのデータの回帰分析によって決定される。

【0060】

アポトーシス分析は、当技術分野で記載されており、当業者によって容易に実施することができる。例えば、フローサイトメトリーを使用して、アポトーシスを経ている細胞において、活性化カスパーゼ3、すなわちアポトーシスを媒介する酵素を検出することもできるし、ウェスタンブロッティングを使用して、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の切断を検出することもできる(例えば、Smolichらの文献、Blood, 2001, 97:1413-1421を参照のこと)。PARPの切断は、アポトーシスの指標である。

【0061】

齧歯類及びヒトマスト細胞培養株などのマスト細胞培養株からのメディエーターの放出などの、マスト細胞活性を測定するための分析は、記載されている(例えば、Kuehnらの文献、「マスト細胞メディエーター放出の測定」、Current Protocols in Immunology内、Unit 7.38.1-7.38.9、November 2010(John Wiley & Sons社)を参照のこと)。例えば、ある種の分析は、顆粒成分 β -ヘキソサミニダーゼの放出の測定、エイコサノイド、ロイコトリエンC₄(LTC₄)、及びプロスタグランジンD₂(PGD₂)などのリン脂質代謝の産物の産生の決定、又は複数のサイトカインの産生の決定を通じてマスト細胞脱顆粒を観察するように設計される。ある種の態様では、サイトカインのマスト細胞培養株放出の測定は、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)を用いて実施することができる。

【0062】

(5.1.1 視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎スペクトル障害)

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるNMOを予防する、管理する、又は治療する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。ある具体的態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるNMOSDを予防する、管理する、又は治療する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0063】

視神経脊髄炎(NMO)、すなわちDevic病は、主に視神経及び脊髄、場合によっては脳にも影響を与える、中枢神経系の自己免疫性の炎症性障害である。NMOは、麻痺及び失明をも

たらず可能性がある。NMOを有する患者の大多数は、アクアポリン-4(AQP4)、すなわち視神経、脊髄、及び周室部において広く発現される水チャンネルに対する免疫グロブリン自己抗体(AQP4-IgG又はNMO-IgG)について血清陽性である。わずかな割合のNMO患者は、NMO-IgG陰性である。

【0064】

NMOSDとは、NMOに関連する様々な障害をいうが、確実なNMOに関する臨床診断基準を完全には満たさない可能性がある。NMOSDのこの分類に典型的に含まれる障害の非限定的な例としては、NMO-IgG血清陽性の限られた型のNMO[例えば、単発性又は再発性の、長軸長大病変を伴う(longitudinally extensive)横断性脊髄炎(LETM)(例えば、MRIで見られる ≥ 3 脊椎分節脊髄病変)、再発性又は併発性の両側性視神経炎(ON)]、アジア型の視神経脊髄型MS(OSMS)、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎又はLETM、及びNMOに典型的な脳病変に関連する視神経炎又は脊髄炎(例えば、視床下部又は脳幹病変)が挙げられる(例えば、Ohらの文献、Neurology Research International、vol. 2012、Article ID 460825、13ページ、2012を参照のこと)。

【0065】

特定の態様では、NMOのための診断基準としては、限定はされないが、脊髄炎及び視神経炎、並びに次のうちのいずれか2つの存在が挙げられる:(i)脊髄MRIでの脊髄炎の拡大、(ii)発症時の正常な脳MRI、及び(iii)抗AQP4抗体陽性(例えば、Collonguesらの文献、T her. Adv. Neurol. Disord.、2011、4:111-121を参照のこと)。

【0066】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるNMOの1以上の症状(例えば脊髄炎)を緩和するための方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。ある具体的態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるNMOSDの1以上の症状を緩和するための方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0067】

NMO又はNMOSDの症状の非限定的な例としては、急性視神経炎(例えば、両側性)、横断性脊髄炎(例えば、長軸方向に広がる)、視力の片側又は両側の喪失、眼痛、重度の対麻痺、非対称感覚レベル、膀胱機能障害、体幹及び四肢の発作性強直性けいれん、及びレルミット現象が挙げられる。ある種の態様では、頸髄病変の、頸髄延髄接合部への吻側拡大は、急性呼吸不全、悪心、難治性嘔吐、及びしゃっくりなどの症状を引き起こす可能性がある。いくつかの態様では、NMOに関連する視床下部下垂体軸機能障害は、過眠、低ナトリウム血症、低体温、甲状腺機能低下症、及び高プロラクチン血症として現れる可能性がある。さらに、錯乱、意識のレベルの急激な変化、皮質盲、及び可逆性白質脳症(PRES)を思わせる画像所見も、NMOと関連し得る。

【0068】

特定の態様では、NMO若しくはNMOSDを予防する、治療する、又は管理するための、或いは、NMO若しくはNMOSDの1以上の症状を緩和するための、本明細書に記載した方法は、次のうちの1以上を達成することができる：

- (i)眼における痛みの軽減；
- (ii)視力向上；
- (iii)視力喪失の阻害、又はさらなる視力喪失の阻害；
- (iv)腕又は脚における脱力又はしびれの軽減；
- (v)腕又は脚におけるさらなる脱力又はしびれの阻害；
- (vi)膀胱及び/又は腸の制御の向上；
- (vii)感覚障害の軽減；
- (viii)麻痺の軽減又は阻害。

【0069】

具体的態様では、本明細書に提供する方法は、NMO又はNMOSDの症状の重症度を、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、又は80%軽減することができる。

【0070】

ある種の態様では、NMOを有する患者は、NMOの1以上の症状が一定期間現れてその後鎮静する、再発エピソード/再発性発作を有する。ある種の態様では、NMOを有する患者は、1つのエピソードのみの影響を受ける可能性がある。ある種の態様では、NMOを有する患者は、一定期間(例えば、少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、10年、15年、20年、25年、30年、又はそれ以上)にわたって2つ以上のエピソード(例えば、少なくとも2、3、4、又は5)の影響を受ける可能性がある。ある種の場合では、NMO患者において、あるエピソード後に、歩行困難及び/又は残存する視覚障害が観察される。

10

【0071】

したがって、ある種の態様では、本明細書で提供されるのは、NMOを有する患者において現れるエピソードの数を減少させる方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。いくつかの態様では、本明細書で提供されるのは、NMOを有する患者において現れるエピソードの持続期間を短縮する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。ある特定の態様では、本明細書で提供されるのは、NMOを有する患者におけるエピソード間の期間を長くする方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

20

【0072】

ある種の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体又はその抗原結合断片、又はその医薬組成物は、NMO又はNMOSDと診断された対象における次のうちの1つ以上を達成する投薬量及び投与頻度で本明細書に提供するNMO又はNMOSDを治療するための本明細書に提供する方法に従って、それを必要とする対象に投与される:好酸球の数及び/又は活性の低下、マスト細胞増殖の低下、マスト細胞数又は量の低下、マスト細胞活性の阻害又は低下、マスト細胞によって誘導される炎症性因子の産生の低下、炎症性因子の産生の低下、マスト細胞恒常性の回復、マスト細胞遊走の低下、マスト細胞接着の低下、好酸球のマスト細胞動員の阻害又は低下、及びマスト細胞の抗原介在性の脱顆粒の阻害又は低下。

30

【0073】

特定の態様では、NMOを予防する、管理する、又は治療するための、本明細書に記載した方法は、KIT(例えばヒトKIT)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、NMOのための別の治療法と組み合わせて投与することを含む。NMOのための非限定的な治療法としては、副腎皮質ステロイド(例えば、メチルプレドニゾロン)、免疫抑制性薬物(例えば、アザチオプリン又はシクロホスファミド)、抗CD20抗体(例えばリツキシマブ)、補体タンパク質C5を標的にする抗体(例えばエクリズマブ)、及び代謝拮抗剤(例えばメトトレキサート)が挙げられる。

【0074】

NMOの動物モデルは、記載されており(例えば、Jonesらの文献、多発性硬化症及び関連障害(Multiple Sclerosis and Related Disorders)、2002、1: 174-179を参照のこと)、これを使用して、NMOを治療する又は管理する方法における本明細書に記載した抗KIT抗体の有効性を確認及び特徴付けすることができる。

40

【0075】

(5.1.2 神経線維腫症)

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるNFを予防する、管理する、又は治療する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。ある具体的態様では、本明細書で提供されるのは、対象における1型NF(NF1)、2型NF(NF2)、又は神経鞘腫症を予防する、管理する、又は治療する方法であって、KIT受容体(例えば

50

ヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体、又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0076】

NFは、主として神経(神経)組織の発達及び成長に影響を与える、また、神経線維腫と呼ばれる腫瘍を体内で神経に沿って成長させる、神経系の遺伝性障害である。NFは、一般に、遺伝性の障害であるが、遺伝子突然変異を通じて、新しい症例が自然に生じる可能性がある。NFは、通常、小児期、およそ3〜16歳前後に、また、(重症例の子供では)時として乳児期に診断される。

【0077】

非限定的な型のNFとしては、1型NF(NF1)、2型NF(NF2)、及び神経鞘腫症が挙げられる。NF1はまた、フォンレックリングハウゼン病として公知である。NF1の表現型的徴候としては、出生時又は小児期の薄茶色の皮膚斑点の存在、神経線維腫(真皮の神経線維腫ともいうことができる、皮下の神経に沿って成長する腫瘍)、叢状神経線維腫(複数の神経が関与する腫瘍)、脊髄及び視神経腫瘍、並びに学習障害が挙げられる。ある種の態様では、NF1に罹患した個人は、一般の集団よりも、消化管間質腫瘍(GIST)が発生する可能性が高いこともある。神経線維腫は、外側の神経線維腫、例えば、皮膚又は真皮の神経線維腫とみなすことができる、又は、内側の神経線維腫、例えば、叢状神経線維腫とみなすことができる。

【0078】

NF2は、神経性の、眼科的な、及び皮膚の異常を伴う、常染色体優性遺伝疾患である。NF2症状の非限定的な例としては、難聴、耳鳴、視力障害、平衡失調、及び有痛性皮膚病変が挙げられる。ある種の態様では、下部脳神経機能障害及び死亡をもたらす可能性があるため、NF2患者における頭蓋底腫瘍(前庭神経鞘腫(VS)及び髄膜腫を含む)。

【0079】

NF2の診断は、NF2関連腫瘍(例えば、髄膜腫、シュワン腫、上衣腫、神経膠腫、若しくは神経線維腫)、後発白内障、又は他のNF2関連腫瘍の家族歴の存在と共に、両側性前庭神経鞘腫(VS)又は片側性VSの存在によって確定することができる。聴覚及び前庭の障害を伴う病的状態に加えて、患者は、VS成長に関連する他の神経機能障害(例えば、他の脳神経の圧迫が原因のもの)を経験する可能性がある。

【0080】

神経鞘腫症は、より良く知られている形態のNFと、多くの特徴を共有する。神経鞘腫症では、複数のシュワン腫、すなわち神経鞘の腫瘍が見られるが、特徴的な前庭(耳の神経)腫瘍が、NF2では見られない。ある種の態様では、神経鞘腫症を有する患者は、神経の鞘すなわち被覆上で腫瘍が発生する(例えば、MacCollinらの文献、Neurology、2005、64:1838-1845を参照のこと)。

【0081】

本明細書で提供されるのはまた、対象におけるNF(例えば、NF1、NF2、又は神経鞘腫症)の1以上の症状を緩和する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0082】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、NF(例えば、NF1、NF2、又は神経鞘腫症)と診断された対象における神経線維腫を治療する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0083】

具体的態様では、本明細書で提供されるのは、NF(例えば、NF1、NF2、又は神経鞘腫症)と診断された対象における神経線維腫の成長を阻害する方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

10

20

30

40

50

【0084】

具体的態様では、本明細書で提供されるのは、NF(例えば、NF1、NF2、又は神経鞘腫症)と診断された対象における神経線維腫を防ぐ方法であって、KIT受容体(例えばヒトKIT受容体)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法である。

【0085】

具体的態様では、本明細書で提供される方法は、対象におけるNF(例えば、NF1、NF2、又は神経鞘腫症)の1以上の症状の重症度を、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、又は80%軽減することができる。

【0086】

ある種の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体若しくはその抗原結合断片、又はその医薬組成物は、次のうちの1つ以上を達成する投薬量及び投与頻度で本明細書に提供するNF(例えば、NF1、NF2、又は神経鞘腫症)を治療するための本明細書に提供する方法に従って、それを必要とする対象に投与される: NFを有する対象におけるNF及び/又はそれと関連する1以上の症状の重症度を軽減又は改善する; NFを有する対象におけるNFと関連する症状の数及び/又は症状(1又は複数)の持続期間を低下させる; NFを有する対象におけるNFと関連する1以上の症状の発症、進行、又は再発を予防する; NFと関連する腫瘍の再発を予防する; NFを有する対象におけるNFと関連する難聴、耳鳴、視力障害、平衡失調、及び/又は有痛性皮膚病変を軽減する; NFを有する対象における聴覚、聴覚機能、及び/又は単語認識を向上させる; NFを有する対象、又は動物モデルにおける別の治療法の治療効果を増強又は向上させる; NFと関連する腫瘍又は新生物の成長の低下又は阻害、及び/又はNFを有する対象、又は動物モデルにおけるNFと関連する腫瘍(例えば、神経線維腫、叢状神経線維腫、髄膜腫、シュワン腫、神経膠腫、又は上衣腫)の腫瘍サイズ(例えば体積又は直径)を縮小させる; 神経機能、例えば、聴覚、平衡感覚、耳鳴、又は視覚の向上; 対象における腫瘍周囲の炎症又は浮腫の安定化又は軽減; 及び/又は当技術分野で周知の方法、例えばアンケートによって評価される生活の質の向上。

【0087】

ある種の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体又はその抗原結合断片、又はその医薬組成物は、NFと診断された対象において次のうちの1つ以上を達成する投薬量及び投与頻度で、本明細書に提供するNF(例えば、NF1、NF2、又は神経鞘腫症)を治療するための本明細書に提供する方法に従って、それを必要とする対象に投与される: 好酸球の数及び/又は活性の低下、マスト細胞増殖の低下、マスト細胞数又は量の低下、マスト細胞活性の阻害又は低下、マスト細胞によって誘導される炎症性因子の産生の低下、炎症性因子の産生の低下、マスト細胞恒常性の回復、マスト細胞遊走の低下、マスト細胞接着の低下、好酸球のマスト細胞動員の阻害又は低下、及びマスト細胞の抗原介在性の脱顆粒の阻害又は低下。

【0088】

(5.2 抗体)

本明細書で提供されるのは、神経系、例えば中枢神経系のマスト細胞関連障害などの、好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)を予防する、治療する、又は管理するための方法における使用のための、KIT受容体(例えば、例えば配列番号:1又は図1に記述する通りのヒトKIT受容体の細胞外ドメイン)に特異的に結合する抗体(例えば抗KIT抗体)、又はその抗原結合断片である。

【0089】

本明細書で使用する場合、用語「抗体」及び「免疫グロブリン」及び「Ig」とは、技術用語であり、本明細書で互換的に使用することができ、抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位を有する分子をいう。

【0090】

抗体としては、例えば、モノクローナル抗体、組み換えによって産生された抗体、単一特異性抗体、多重特異性抗体(二重特異性抗体を含む)、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗

10

20

30

40

50

体、合成抗体、2つの重鎖分子と2つの軽鎖分子とを含む四量体抗体、抗体軽鎖単量体、抗体重鎖単量体、抗体軽鎖二量体、抗体重鎖二量体、抗体軽鎖-抗体重鎖対、イントラボディ、ヘテロ複合体抗体、単ドメイン抗体、一価抗体、単鎖抗体若しくは単鎖Fv(scFv)、ラクダ化抗体、アフィボディ、Fab断片、F(ab')断片、ジスルフィド結合Fv(sdFv)、抗イディオタイプ(抗Id)抗体(例えば抗抗Id抗体を含む)、及び上述のもののいずれかのエピトープ結合断片が挙げられる。ある種の実施態様では、本明細書に記載した抗体とは、ポリクローナル抗体集団をいう。抗体は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、若しくはIgY)、任意のクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、若しくはIgA2)、又は任意のサブクラス(例えば、IgG2a若しくはIgG2b)のものであり得る。ある種の実施態様では、本明細書に記載した抗体は、IgG抗体、或いはそのクラス(例えば、ヒトIgG1若しくはIgG4)又はサブクラスである。

10

【0091】

本明細書で使用する場合、「抗原」は、エピトープを含み、またそれゆえに抗体によって特異的に結合される、部分又は分子である。具体的実施態様では、本明細書に記載した抗体が結合する抗原は、KIT(例えばヒトKIT)又はその断片、例えば、KIT(例えばヒトKIT)の細胞外ドメイン又はKIT(例えばヒトKIT)のD4領域である。

【0092】

本明細書で使用する場合、用語「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」、「抗原結合断片」、及び類似の用語とは、抗原と相互作用し、かつ抗体分子に抗原に対するその特異性を付与するアミノ酸残基を含む抗体分子の部分(例えば、相補性決定領域(CDR))をいう。抗原結合領域は、齧歯類(例えば、マウス、ラット、又はハムスター)及びヒトなどの、任意の動物種に由来し得る。抗体分子のCDRは、当業者に周知の任意の方法によって決定することができる。特に、CDRは、Kabatナンバリングシステムに従って決定することができる(Kabatらの文献(1991)、「免疫学的関心対象のタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)」(U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.)、第5版を参照のこと)。ある種の態様では、抗体のCDRは、(i)本明細書で「Chothia CDR」と呼ばれるChothiaナンバリングスキーム(例えば、Chothia及びLeskの文献、1987, J. Mol. Biol., 196:901-917; Al-Lazikaniらの文献、1997, J. Mol. Biol., 273:927-948; 及び米国特許第7,709,226号を参照のこと);又は(ii)例えば、Lefranc, M.-P.の文献、1999, The Immunologist, 7:132-136及びLefranc, M.-P.らの文献、1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212に記載されているIMGTナンバリングシステムに従って決定することができる。

20

30

【0093】

本明細書で使用する場合、用語「定常領域」又は「定常ドメイン」とは、抗原に対する抗体の結合に直接的には関与しないが、Fc受容体との相互作用などの様々なエフェクター機能を呈する又はそれに寄与する、抗体部分、例えば軽鎖及び/又は重鎖のカルボキシル末端部分をいう。これらの用語とは、免疫グロブリン可変ドメインと比べて、全般的により保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を用いる。

本明細書で使用する場合、「エピトープ」とは、技術用語であり、抗体が特異的に結合することができる抗原の局所領域をいう。エピトープに寄与する領域又はポリペプチドが、ポリペプチドの連続するアミノ酸であってもよいし、エピトープが、ポリペプチドの2以上の連続していない領域が集合したものであってもよい。

40

【0094】

本明細書で使用する場合、抗体に関して使用される場合の用語「重鎖」とは、定常ドメインのアミノ酸配列に基づく任意の異なるタイプ、例えば、アルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ϵ)、ガンマ(γ)、及びミュー(μ)(これらは、それぞれ、IgGのサブクラス、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、及びIgG₄を含めた、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMクラスの抗体を生じる)をいう。具体的実施態様では、重鎖は、ヒト重鎖である。

【0095】

本明細書で使用する場合、用語「免疫特異的に結合する」、「免疫特異的に認識する」

50

、「特異的に結合する」、及び「特異的に認識する」とは、抗体の文脈では類似の用語であり、抗原(例えば、エピトープ又は免疫複合体)に結合する(こうした結合は当業者によって理解される通りである)分子をいう。例えば、抗原に特異的に結合する分子は、例えば、イムノアッセイ、Biacore(商標)、KinExA 3000装置(Sapidyne Instruments社、Boise, ID)又は当技術分野で公知の他のアッセイによって測定した場合に、一般に、より低い親和性で他のペプチド又はポリペプチドに結合する可能性がある。具体的実施態様では、抗原に免疫特異的に結合する分子は、該分子が別の抗原に結合する時の K_a よりも少なくとも $2\log$ 、 $2.5\log$ 、 $3\log$ 、 $4\log$ 、又はそれよりも大きい K_a で抗原に結合する。別の具体的実施態様では、抗原に免疫特異的に結合する分子は、他のタンパク質と交差反応しない。別の具体的な実施態様では、抗原に免疫特異的に結合する分子は、他の非KITタンパク質と交差反応しない。

10

【0096】

本明細書で使用する場合、「単離された」又は「精製された」抗体は、該抗体が得られる細胞若しくは組織源由来の細胞性物質若しくは他の夾雑タンパク質を実質的に含まない、又は、化学合成される場合には化学的前駆体若しくは他の化学物質を実質的に含まない。

【0097】

用語「Kabatナンバリング」及び類似の用語とは、当技術分野で認識されており、抗体又はその抗原結合部分の重鎖及び軽鎖可変領域のアミノ酸残基に番号付けするシステムをいう(Kabatらの文献(1971)Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391、及びKabatらの文献(1991)「免疫学的関心対象のタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)」、第5版、U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)。Kabatナンバリングシステムを使用すると、抗体重鎖分子内のCDRは、一般に、アミノ酸位置31~35(「CDR1」)、アミノ酸位置50~65(「CDR2」)、及びアミノ酸位置95~102(「CDR3」)に存在する。Kabatナンバリングシステムを使用すると、抗体軽鎖分子内のCDRは、一般に、アミノ酸位置24~34(CDR1)、アミノ酸位置50~56(CDR2)、及びアミノ酸位置89~97(CDR3)に存在する。

20

【0098】

本明細書で使用する場合、抗体に関して使用される場合の用語「軽鎖」とは、定常ドメインのアミノ酸配列に基づく任意の異なるタイプ、例えばカッパ(κ)又はラムダ(λ)をいう。軽鎖アミノ酸配列は、当技術分野で周知である。具体的実施態様では、軽鎖は、ヒト軽鎖である。

30

【0099】

本明細書で使用する場合、用語「モノクローナル抗体」とは、均質な又は実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体をいい、各モノクローナル抗体は、一般に、抗原上の単一のエピトープを認識することとなる。用語「モノクローナル」は、任意の特定の抗体作製方法に限定されない。一般に、モノクローナル抗体の集団は、細胞、細胞の集団、又は細胞株によって作製することができる。具体的実施態様では、「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用する場合、単一のハイブリドーマ又は他の細胞(例えば、組み換え抗体を産生する宿主細胞)によって産生される抗体であり、ここでは、該抗体は、例えば、ELISA、又は当技術分野で公知の若しくは本明細書に提供する実施例中の他の抗原結合若しくは競合結合アッセイによって決定される場合に、KITエピトープ(例えばヒトKITのD4のエピトープ)に免疫特異的に結合する。本明細書に記載したモノクローナル抗体は、例えば、Kohlerらの文献; Nature, 256:495(1975)に記載されているハイブリドーマ法によって作製することもできるし、例えば、本明細書に記載した通りの技術を使用して、ファージライブラリーから単離することもできる。クローン細胞株及びそれによって発現されるモノクローナル抗体の他の調製方法は、当技術分野で周知である(例えば、「分子生物学のショートプロトコル(Short Protocols in Molecular Biology)」(2002)、第5版、Ausubelら編、John Wiley and Sons, New York:の第11章を参照されたい)。具体的実施態様では、モノクローナル抗体は、その抗原結合領域が、同じエピトープについて特異的であるという

40

50

点で、単一特異性抗体である。さらなる具体的実施態様では、モノクローナル単一特異性抗体は、一価(1つの抗原結合領域を有する)又は多価(2つ以上の抗原結合領域を有する)、例えば、二価(2つの抗原結合領域を有する)であり得る。

【0100】

本明細書で使用する場合、用語「ネイキッド抗体」とは、別の薬剤又は分子(例えば標識若しくは薬物)、ペプチド若しくはポリペプチドと、連結も、融合も複合体形成もされていない抗体をいう。具体的実施態様では、哺乳類宿主細胞によって発現されたネイキッド抗体は、宿主細胞のグリコシル化機構、例えばグリコシル化酵素によってグリコシル化することができる。ある種の実施態様では、ネイキッド抗体は、その独自のグリコシル化機構、例えばグリコシル化酵素を有しない宿主細胞によって発現される場合、グリコシル化されない。ある種の実施態様では、ネイキッド抗体は、完全抗体であり、他の実施態様では、ネイキッド抗体は、完全抗体の抗原結合断片、例えばFab抗体である。

10

【0101】

本明細書で使用する場合、用語「ポリクローナル抗体」とは、抗原(単数)又は抗原(複数)内の同じエピトープに対する及び異なるエピトープに対する様々な異なる抗体を含む抗体集団をいう。ポリクローナル抗体の産生方法は、当技術分野で公知である(例えば、「分子生物学のショートプロトコル(Short Protocols in Molecular Biology)」(2002)、第5版、Ausubelら編、John Wiley and Sons, New York:の第11章を参照のこと)。

【0102】

本明細書で使用する場合、用語「組み換えヒト抗体」には、組み換え手段によって単離される、調製される、発現される、又は作出されるヒト抗体、例えば、宿主細胞内にトランスフェクトされる組み換え発現ベクターを使用して発現される抗体、組み換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離される抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニック及び/若しくはトランスクロモソームである動物(例えば、マウス、ウサギ、ヤギ、若しくはウシ)から単離される抗体(例えば、Taylor, L. D.らの文献(1992)Nucl. Acids Res. 20:6287-6295を参照のこと)、又は、例えば、合成、ヒト免疫グロブリン配列をコードするDNA配列の遺伝子操作、若しくはヒト免疫グロブリンをコードする配列(例えば、ヒト免疫グロブリン遺伝子配列)の他のこうした配列に対するスプライシングを介する作出を伴う任意の他の手段によって調製される、発現される、作出される、若しくは単離される抗体が含まれる。こうした組み換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変及び定常領域を有することができる。ある種の実施態様では、こうした組み換えヒト抗体のアミノ酸配列は改変されており、したがって、組み換え抗体のVH及び/又はVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VH及びVL配列に由来する及び該配列に関連しているものの生体内のヒト抗体生殖系列レパートリー内にインビボで天然には存在しない配列である。非限定的な例として、組み換えヒト抗体は、いくつかのヒト配列断片を組み換えヒト抗体の複合ヒト配列へとアセンブルすることによって得ることができる。

20

30

【0103】

本明細書で使用する場合、用語「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、抗体間で配列が大きく異なりかつ特定の抗体のその特定の抗原に対する結合及び特異性において使用される、抗体の部分、一般に軽鎖又は重鎖の部分、典型的には成熟重鎖中のアミノ末端の約110~120アミノ酸及び成熟軽鎖中の約90~100アミノ酸をいう。配列の可変性が、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる領域に集中しているのに対して、可変ドメイン内のより高度に保存された領域は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる。いかなる特定の機序又は理論に束縛されることも望まないが、軽鎖及び重鎖のCDRは、主として抗体と抗原との相互作用の原因であると考えられている。具体的実施態様では、本明細書に記載した抗体のアミノ酸位置のナンバリングは、Kabatらの文献(1991)、「免疫学的関心対象のタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)」、第5版、U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242(「Kabatらの文献」)内にあるようなEUインデックスに従う。ある種の態様では、抗体のCDRは、(i)本明細書で「Chot

40

50

hia CDR」と呼ばれるChothiaナンバリングスキーム(例えば、Chothia及びLeskの文献、1987, J. Mol. Biol., 196:901-917; Al-Lazikaniらの文献、1997, J. Mol. Biol., 273:927-948; 及び米国特許第7,709,226号を参照のこと); 又は(ii)例えば、Lefranc, M.-P.の文献、1999, The Immunologist, 7:132-136及びLefranc, M.-P.らの文献、1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212に記載されているIMGTナンバリングシステムに従って決定することができる。ある種の実施態様では、可変領域は、ヒト可変領域である。ある種の実施態様では、可変領域は、齧歯類又はマウスCDR及びヒトフレームワーク領域(FR)を含む。特定の実施態様では、可変領域は、霊長類(例えば、非ヒト霊長類)可変領域である。ある種の実施態様では、可変領域は、齧歯類又はマウスCDR及び霊長類(例えば、非ヒト霊長類)フレームワーク領域(FR)を含む。非限定的な例として、本明細書に記載した可変領域は、ヒト配列の2以上の断片を複合ヒト配列へとアセンブルすることによって得られる。

10

【0104】

KIT受容体(例えばヒトKIT受容体、例えば配列番号:1若しくは図1に記述する通り)に特異的に結合する抗体(例えば抗KIT抗体)又はその抗原結合断片を記載してきた。本明細書に提供する方法における使用のための適切な抗KIT抗体は、本明細書に記載した通りに選択することができる。

【0105】

ある具体的態様では、神経系、例えば中枢神経系の、マスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)を予防する、治療する、又は管理するための方法における使用のための抗KIT抗体(例えばヒト化抗体)又はその抗原結合断片は、表1に記述する通りのVL CDR 1~3(配列番号:2~4)を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び表1に記述する通りのVH CDR 1~3(配列番号:5~7)を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む。特定の実施態様では、こうした抗KIT抗体は、ネイキッド抗体である。具体的実施態様では、こうした抗KIT抗体は、二価の単一特異性抗体である。ある種の実施態様では、こうした抗KIT抗体は、二重特異性抗体ではない。

20

【0106】

表1:CDRアミノ酸配列

【表1】

	アミノ酸配列	配列番号:
VL CDR1	KASQNVRTNVA	2
VL CDR2	SASYRYS	3
VL CDR3	QQYNSYPRT	4
VH CDR1	DYYIN	5
VH CDR2	RIYPGSGNTYYNEKFKG	6
VH CDR3	GVYYFDY	7

30

【0107】

ある特定の態様では、神経系、例えば中枢神経系の、マスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)を予防する、治療する、又は管理するための方法における使用のための抗KIT抗体(例えばヒト化抗体)又はその抗原結合断片は、

40

(i)アミノ酸配列:

【化1】

DIVMTQSPSX_{K1}LSASVGDRVTITCKASQNVRTNVAWYQQKPGKAPKX_{K2}

LIYSASYRYSQVPRFX_{K3}SGSGTDFTLTISSLQX_{K4}EDFAX_{K5}YX_{K6}CQQY

NSYPRTFGGGTKVEIK (配列番号:17)

(ここでは、X_{K1}~X_{K6}は、任意のアミノ酸である)を含む軽鎖可変領域(「VL」);及び

50

(ii) アミノ酸配列:

【化2】

QVQLVQSGAEX_{H1}KKPGASVKX_{H2}SCKASGYTFTDYYINWVX_{H3}QAPGKG

LEWIARIYPGSGNTYYNEKFKGRX_{H4}TX_{H5}TAX_{H6}KSTSTAYMX_{H7}LSSLRSE

DX_{H8}AVYFCARGVYFDYWGQGTITVTVSS (配列番号: 18)

(ここでは、X_{H1}~X_{H8}は、任意のアミノ酸である)を含むVHを含む。

【0108】

特定の実施態様では、X_{K1}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_{K2}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_{K3}は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸であり、X_{K4}は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸である、又はPであり、X_{K5}は、荷電又は酸性側鎖を有するアミノ酸であり、X_{K6}は、芳香族側鎖を有するアミノ酸であり、X_{H1}は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X_{H2}は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X_{H3}は、極性又は塩基性側鎖を有するアミノ酸であり、X_{H4}は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X_{H5}は、脂肪族側鎖を有するアミノ酸であり、X_{H6}は、酸性側鎖を有するアミノ酸であり、X_{H7}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_{H8}は、脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸である。

10

【0109】

具体的実施態様では、X_{K1}は、アミノ酸F又はSであり、X_{K2}は、アミノ酸A又はSであり、X_{K3}は、アミノ酸T又はSであり、X_{K4}は、アミノ酸S又はPであり、X_{K5}は、アミノ酸D又はTであり、X_{K6}は、アミノ酸F又はYであり、X_{H1}は、アミノ酸L又はVであり、X_{H2}は、アミノ酸L又はVであり、X_{H3}は、アミノ酸K又はRであり、X_{H4}は、アミノ酸V又はAであり、X_{H5}は、アミノ酸L又はIであり、X_{H6}は、アミノ酸E又はDであり、X_{H7}は、アミノ酸Q又はEであり、X_{H8}は、アミノ酸S又はTである。

20

【0110】

ある具体的態様では、神経系、例えば中枢神経系の、マスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)を予防する、治療する、又は管理するための方法における使用のための抗KIT抗体(例えばヒト化抗体)又はその抗原結合断片は、表2(配列番号:8~12)から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(「VH」)、及び/又表3(配列番号:13~16)から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(「VL」)を含む。特定の実施態様では、こうした抗KIT抗体は、ネイキッド抗体である。具体的実施態様では、こうした抗KIT抗体は、二価の単一特異性抗体である。ある種の実施態様では、こうした抗KIT抗体は、二重特異性抗体ではない。

30

【0111】

表2:VHアミノ酸配列

【表 2】

	アミノ酸配列	配列 番号:
VH1	QVQLVQSGAELKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIN WVKQAPGKGLEWIAIRIYPGSGNTYYNEKFKGRATL TAEKSTSTAYMQLSSLRSEDSAVYFCARGVYYFDY WGQGTTVTVSS	8
VH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIN WVKQAPGKGLEWIAIRIYPGSGNTYYNEKFKGRATL TAEKSTSTAYMQLSSLRSEDTAVYFCARGVYYFDY WGQGTTVTVSS	9
VH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYINW VRQAPGKGLEWIAIRIYPGSGNTYYNEKFKGRATLTA DKSTSTAYMQLSSLRSEDTAVYFCARGVYYFDYW QGTTVTVSS	10
VH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYYIN WVRQAPGKGLEWIAIRIYPGSGNTYYNEKFKGRATIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGVYYFDYW QGTTVTVSS	11
VH5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYYIN WVRQAPGKGLEWIAIRIYPGSGNTYYNEKFKGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGVYYFDYW QGTTVTVSS	12

【0112】

表3:VLアミノ酸配列

【表 3】

	アミノ酸配列	配列 番号:
VL1	DIVMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVRTNVAWY QQKPGKAPKALIYSASYRYS GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQSEDFADYFCQQYNSYPRTFGGGTKVEIK	13
VL2	DIVMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVRTNVAWY QQKPGKAPKALIYSASYRYS GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQPEDFADYFCQQYNSYPRTFGGGTKVEIK	14
VL3	DIVMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVRTNVAWY QQKPGKAPKALIYSASYRYS GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFADYFCQQYNSYPRTFGGGTKVEIK	15
VL4	DIVMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVRTNVAWY QQKPGKAPKSLIYSASYRYS GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGGGTKVEIK	16

【0113】

ある具体的態様では、神経系、例えば中枢神経系の、マスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)を予防する、治療する、又は管理するための方法における使用のための抗KIT抗体(例えばヒト化抗体)又はその抗原結合断片は、配列番号:8のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:13のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断

片は、配列番号:8のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:14のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:8のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:15のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:8のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:16のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0114】

一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:9のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:13のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:9のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:14のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:9のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:15のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:9のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:16のアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

【0115】

一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:10のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:13のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:10のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:14のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:10のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:15のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:10のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:16のアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0116】

一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:11のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:13のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:11のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:14のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:11のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:15のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:11のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:16のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0117】

一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:12のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:13のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:12のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:14のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:12のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:15のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施態様では、該抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、配列番号:12のアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:16のアミノ酸配列を含むVLを含む。

30

【0118】

ある種の態様では、神経系、例えば中枢神経系の、マスト細胞関連障害などの好酸球又はマスト細胞関連障害、例えばNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)を予防する、治療する、又は管理するための方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、記載されている、又は、当技術分野で公知の方法(例えば、下の5.2.1節を参照のこと)を使用して容易に得ることができる。

40

【0119】

ある特定の態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKITのD4ドメイン、及び、KIT、例えばヒトKITのD4/D5領域に特異的に結合する。別の具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT、例えばヒトKITのD5ドメインに、KIT、例えばヒトKITのD4ドメインよりも低い親和性で、特異的に結合する。特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT、例え

50

ばヒトKITのD4ドメインに、KIT、例えばヒトKITのD5ドメインよりも高い親和性で、特異的に結合する；例えば、より高い親和性は、当技術分野で公知の方法、例えば、ELISA又はBiacoreアッセイによって決定される場合に、少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、500倍、又は1000倍である。

【0120】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT、例えばヒトKITのD4又はD4/D5領域に特異的に結合し、本質的にD4ドメインのみからなるKIT抗原について、本質的にD5ドメインのみからなるKIT抗原よりも、少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、又は10倍高い親和性を有する。

【0121】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ELISAなどの当技術分野で記載されている分析によって決定される場合に約50nM、10nM、500pM、300pM、200pM、100pM、若しくは50pM、又はそれ未満のEC₅₀(最大半量有効濃度)値で、KITポリペプチド(例えばヒトKITのD4領域)に特異的に結合する。

【0122】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、CHO-WT-KIT細胞(野生型ヒトKITを組み換えによって発現するように遺伝子操作されたCHO細胞)を用いるELISA又はFACSなどの当技術分野で記載されている分析によって決定される場合に、約200pM若しくは150pM又はそれ未満のEC₅₀値で、KITポリペ

【0123】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KITポリペプチド(例えばヒトKITのD4領域)に特異的に結合し、約600pM又はそれ未満のIC₅₀(50%阻害濃度)値で、KITリン酸化を阻止することが可能である。

【0124】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KITの細胞外リガンド結合部位、例えばKITのSCF結合部位とは結合しない。特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、当技術分野で記載されている方法、例えばELISAによって決定される場合に、KITへのリガンド結合を阻害しない、例えば、KITへのKITリガンド(例えばSCF)結合を阻害しない。ある種の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KITへのリガンド結合を完全には阻害しない、又は部分的に阻害する。例えば、当技術分野で記載されている方法、例えば、ELISA又はFACS(蛍光標識細胞分取)によって決定される場合に、KITへのKITリガンド(例えばSCF)結合を、完全には阻害しない、又は部分的に阻害する

【0125】

具体的態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体(例えば、ヒト抗体又はヒト化抗体)は、阻害性の抗体、すなわち、KIT活性、すなわち1以上のKIT活性を阻害する(例えば、部分的に阻害する)抗体である。具体的実施態様では、KIT活性の部分阻害は、例えば、約25%から約65%又は75%の阻害をもたらす。具体的実施態様では、KIT活性の部分阻害は、例えば、約35%から約85%又は95%の阻害をもたらす。KIT活性の非限定的な例としては、KIT 2量体化、KITリン酸化(例えば、チロシンリン酸化)、KITの下流へのシグナル伝達(例えば、Stat、AKT、MAPK、又はRasシグナル伝達)、遺伝子転写(例えばc-Myc)の誘導又は増強、細胞増殖又は細胞生存の誘導又は増強が挙げられる。特定の実施態様では、本明細書に記載した抗体は、KITリン酸化(例えば、リガンド誘導性のリン酸化)を阻害する。

【0126】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT細胞質ドメインにおけるKITチロシンリン酸化を阻害する。

【0127】

別の特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、細胞増殖、例えば、マスト細胞増殖又は好酸球増殖を阻害する。さらに別の特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、細胞生存、例えばマスト細胞生存又は好酸球細胞生存を阻害する。ある種の態様では、細胞増殖、例えば、マスト細胞増殖又は好酸球増殖の阻害は、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0128】

別の特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、マスト細胞活性化又は好酸球活性化を阻害する。ある種の態様では、マスト細胞の活性化若しくは活性又は好酸球の活性化若しくは活性の阻害は、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、又は90%である。

10

【0129】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、好酸球又はマスト細胞の脱顆粒(例えば、Staatsらの文献、2012、Med. Chem. Commun., 2013,4:88-94;及びOchkurらの文献、2012、J. Immunol. Methods, 384:10-20を参照のこと)を阻害する。ある種の態様では、好酸球又はマスト細胞の脱顆粒の阻害は、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0130】

別の特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、マスト細胞メディエーター放出を阻害する。ある種の態様では、マスト細胞メディエーター放出は、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、又は90%である。マスト細胞活性(齧歯類及びヒトマスト細胞培養株などのマスト細胞培養株からのメディエーターの放出など)を測定するための分析は、記載されている(例えば、Kuehnらの文献、「マスト細胞メディエーター放出の測定」、免疫学のカレントプロトコル(Current Protocols in Immunology)内、Unite 7.38.1-7.38.9、November 2010(John Wiley & Sons社)を参照のこと)。ある種の態様では、CD34⁺末梢血前駆細胞又はマスト細胞株、例えばHMC-1又はヒトLAD2マスト細胞株を、これらの分析において使用して、マスト細胞に対する抗KIT抗体の効果を確認することができる。

20

【0131】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、アポトーシス、例えばマスト細胞アポトーシス又は好酸球アポトーシスを誘導する。別の具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、細胞分化、例えば、マスト細胞分化を誘導する。

30

【0132】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、次のうちのいずれか1つを達成することができる:好酸球の数及び/又は活性の低下、マスト細胞増殖の低下、マスト細胞数又は量の低下、マスト細胞活性の阻害又は低下、マスト細胞によって誘導される炎症性因子の産生又は放出の低下、炎症性因子の放出の低下、マスト細胞恒常性の回復、マスト細胞遊走の低下、マスト細胞接着の低下、好酸球のマスト細胞動員の阻害又は低下、及びマスト細胞の抗原介在性の脱顆粒の阻害又は低下。

40

【0133】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT活性を阻害するが、KITの2量体化を阻害しない。別の特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT活性を阻害するが、KITへのリガンド結合を阻害しない。例えば、KITへのKITリガンド(例えばSCF)結合を阻害しないが、KITの2量体化を阻害する。

【0134】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はそ

50

の抗原結合断片は、KIT細胞質ドメインのリガンド誘導性チロシンリン酸化などのKIT活性を、当技術分野で周知の細胞に基づくリン酸化アッセイ、例えば、本明細書に記載した細胞に基づくリン酸化アッセイによって決定される場合に、約25%から約65%又は75%阻害する。ある種の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT細胞質ドメインのリガンド誘導性チロシンリン酸化などのKIT活性を、当技術分野で周知の細胞ベースのリン酸化アッセイ、例えば、本明細書に記載した細胞に基づくリン酸化アッセイによって決定される場合に、約35%から約85%又は95%阻害する。

【0135】

特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KIT細胞質ドメインのリガンド誘導性チロシンリン酸化などのKIT活性を、当技術分野で周知の細胞に基づくリン酸化アッセイ、例えば、本明細書に記載した細胞に基づくリン酸化アッセイによって決定される場合に、約600pM未満、又は約500pM未満、又は約250pM未満の50%阻害濃度(IC_{50})で阻害する。具体的実施態様では、 IC_{50} は、約550pM又は200pM未満である。具体的実施態様では、 IC_{50} は、約50pM～約225pMの範囲内、又は100pM～約600pMの範囲内である。具体的実施態様では、 IC_{50} は、約50pM～約550pM、又は約50pM～約600pM、又は約150pM～約550pMの範囲内である。

【0136】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、(i)ヒトKITのD4領域を含むKITポリペプチドに免疫特異的に結合する、(ii)KITリン酸化(例えば、チロシンリン酸化)を阻害する、及び(iii)KITへのKITリガンド(例えばSCF)結合を完全には阻害しない、又は部分的に阻害する。さらに別の具体的実施態様では、こうした抗体は、KITの2量体化を阻害しない。さらに別の具体的実施態様では、こうした抗体を、少なくとも0.5 μ g/mL、例えば少なくとも1.0 μ g/mLの平均力価で、CHO細胞によって組み換えによって発現させることができる。さらなる具体的実施態様では、こうした抗体は、非免疫原性である、VHドメイン及びVLドメインを含み、例えば、該VHドメイン及びVLドメインは、T細胞エピトープを含有しない。

【0137】

他の具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、単量体型のKIT(例えばヒトKIT)と免疫特異的に結合する。特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、単量体型のKIT(例えばヒトKIT)に特異的に結合する。具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、二量体型のKIT(例えばヒトKIT)に特異的に結合する。

【0138】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、単量体型のKITには結合せず、かつ二量体型のKIT又は多量体型のKITに特異的に結合する。ある種の実施態様では、抗体は、KIT単量体に対して、KIT二量体よりも高い親和性を有する。ある種の実施態様では、抗体は、KIT単量体に対して、KIT多量体よりも高い親和性を有する。

【0139】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、KITの天然のアイソフォーム又は天然の変異体(動物、好ましくはヒトから単離することができる、動物(例えば、サル、マウス、ヤギ、ロバ、イヌ、ネコ、ウサギ、ブタ、ラット、ヒト、カエル、又は鳥)におけるKITの天然に存在するアイソフォーム又は変異体である)に特異的に結合する。特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKIT又はその断片に特異的に結合する。具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKIT又はその断片に特異的に結合し、かつ、非ヒトKIT(例えば、サル、マウス、ヤギ、ロバ、イヌ、ネコ、ウサギ、ブタ、ラット、又は鳥)又

10

20

30

40

50

はその断片には特異的に結合しない。具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKIT又はその断片に特異的に結合し、かつ、マウスKITには特異的に結合しない。ある種の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKIT又はその断片(例えばヒトKITのD4領域)に、かつイヌ科動物(イヌ)及び非ヒト霊長類(例えばサル)KITに、特異的に結合する。ある種の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKIT又はその断片(例えばヒトKITのD4領域)に、かつイヌ科動物(イヌ)及び非ヒト霊長類(例えばサル)KITに、特異的に結合するが、マウス又はラットKIT又はその断片(例えば、マウスKITのD4領域)に特異的に結合しない。

【0140】

10

ある種の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKIT又はその断片(例えばヒトKITのD4領域)に、かつイヌ科動物(イヌ)、ネコ科動物(ネコ)、及びカニクイザル(cynomologous)KITに、特異的に結合するが、マウス又はラットKIT又はその断片(例えば、マウスKITのD4領域)に特異的に結合しない。

【0141】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、ヒトKIT又はその断片(例えばヒトKITのD4領域)に、かつイヌ科動物(イヌ)、ネコ科動物(ネコ)、及びカニクイザルKITに、マウス又はラットKIT又はその断片(例えば、マウスKITのD4領域)に対するよりも高い親和性(例えば、少なくとも0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、又は10倍)で、特異的に結合する。

20

【0142】

ある種の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、突然変異、例えば体細胞突然変異、例えばヒトKITのエキソン9における突然変異(ここでは、502及び503位置のAla及びTyr残基が重複している)を含むヒトKITの細胞外ドメインに特異的に結合する(例えば、KIT突然変異を記載している、どちらも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Marciaらの文献、(2000)Am. J. Pathol. 156(3):791-795;及びDebiec-Rychterらの文献、(2004)European Journal of Cancer. 40:689-695を参照のこと)。

【0143】

30

ある種の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、グリコシル化されたヒトKITの細胞外ドメインに特異的に結合する。ある種の実施態様では、本明細書に記載した抗体、又はその抗原結合断片は、ヒトKITの、グリコシル化された2つの異なる型の細胞外ドメインに結合する。例えば、異なるグリコシル化パターンを示す、異なる分子量をもつ2つの型のヒトKITが、免疫ブロットによって観察されている。ある種の実施態様では、本明細書に記載した抗体は、異なるグリコシル化パターンを有する(例えば、一方の型が、他方の型よりも多くグリコシル化されている)これらの型のヒトKITの両方に特異的に結合することができる。ある種の実施態様では、本明細書に記載した抗体、又はその抗原結合断片は、グリコシル化されていないヒトKITの細胞外ドメインに結合する。

40

【0144】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、2つの抗原結合領域(例えば、2つの同一の抗原結合領域)を有し、かつどちらの抗原結合領域も、同じ抗原、すなわちKIT(例えばヒトKIT)と特異的に結合するという点で、二価の単一特異性抗体である。ある種の実施態様では、抗原結合領域は、表1に記述した通りのVH及びVL CDRを含む。特定の実施態様では、抗原結合領域は、配列番号:8~12のいずれか1つのアミノ酸配列を含むVH、及び/又は配列番号:13~16のいずれか1つのアミノ酸配列を含むVLを含む。ある種の態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体又はその抗原結合断片は、二重特異性抗体ではない

【0145】

50

特定の実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗KIT抗体は、KITポリペプチド、例えばKITのD4領域に免疫特異的に結合するFab断片である。具体的実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗体は、モノクローナル抗体又は単離されたモノクローナル抗体である。別の具体的実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗体は、ヒト化モノクローナル抗体である。特定の実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗体は、組み換え抗体、例えば、組み換えヒト抗体、組み換えヒト化抗体、又は組み換えモノクローナル抗体である。ある種の実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗体は、非ヒトアミノ酸配列、例えば、非ヒトCDR又は非ヒト(例えば、非ヒト霊長類)フレームワーク残基を含有する。

10

【0146】

本明細書に提供する特定の実施態様では、組み換え抗体は、例えば、宿主細胞内にトランスフェクトされた組み換え発現ベクターを使用して発現される抗体、組み換えコンビナトリアル抗体ライブラリーから単離される抗体、又は、例えば合成、ヒト免疫グロブリン配列をコードするDNA配列の遺伝子操作、若しくはヒト免疫グロブリンをコードする配列(例えばヒト免疫グロブリン遺伝子配列)の他のこうした配列へのスプライシングを介する作出を伴う任意の他の手段によって調製される、発現される、作出される、若しくは単離される抗体など、組み換え手段によって単離する、調製する、発現させる、又は作出することができる。ある種の実施態様では、こうした組み換え抗体のアミノ酸配列は、このように修飾されており、したがって、こうした抗体、例えばVH及び/又はVL領域のアミノ酸配列は、生物のインビボの抗体生殖系列レパートリー、例えば、マウス又はヒト生殖系列レパートリー内に天然には存在しない配列である。特定の実施態様では、組み換え抗体は、生物(例えば、ヒトなどの霊長類)に天然に存在するいくつかの配列断片を集めて組み換え組み換え抗体の複合配列(ここでは、該合成配列は、生物(例えば、ヒトなどの霊長類)内に天然には存在しない)にすることによって得ることができる。

20

【0147】

本明細書に提供する方法における使用のための抗体としては、任意のタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及びIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)の免疫グロブリン分子、又はサブクラスの免疫グロブリン分子が挙げられる。具体的実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗体は、IgG抗体(例えば、ヒトIgG抗体)、又はそのクラス(例えば、ヒトIgG1若しくはIgG4)又はサブクラスである。別の具体的実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗体は、IgG1(例えば、ヒトIgG1(アイソタイプa、z、若しくはf))又はIgG4抗体である。ある種の実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗体は、完全抗体又は全抗体、例えば、ヒト化、ヒト、又は複合ヒト(composite human)完全抗体又は全抗体である。

30

【0148】

本明細書に提供する抗体は、抗原、例えば、KITエピトープ(例えばヒトKITのD4領域を含有するKITポリペプチド中のKITエピトープ)に特異的に結合する能力を保持する抗体断片を含むことができる。具体的実施態様では、断片には、Fab断片(抗原結合ドメインを含有し、かつジスルフィド結合によって架橋された軽鎖及び重鎖の一部(すなわち、重鎖のVH及びCH1ドメイン)を含む抗体断片);Fab'(Fabと、ヒンジ領域を通した重鎖の追加部分とを含む、単一の抗原結合ドメインを含有する抗体断片);F(ab')₂(重鎖のヒンジ領域中の鎖間ジスルフィド結合によって接続された2つのFab'分子;これらのFab'分子は、同じ又は異なるエピトープに誘導され得る);二重特異性Fab(それぞれが異なるエピトープに誘導され得る2つの抗原結合ドメインを有するFab分子);可変領域を含む単鎖Fab鎖、別称sFv(10~25個のアミノ酸の鎖によって連結されている抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変抗原結合決定領域);ジスルフィド結合されたFv、又はdsFv(ジスルフィド結合によって連結されている抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変抗原結合決定領域);ラクダ化VH(VH接合部分でのいくつかのアミノ酸が、天然に存在するラクダ抗体の重鎖に見られるアミノ酸である、抗体の

40

50

単一の重鎖の可変抗原結合決定領域);二重特異性sFv(それぞれが異なるエピトープに誘導され得る2つの抗原結合ドメインを有するsFv又はdsFv分子);ダイアボディ(第1のsFvのVHドメインが第2のsFvのVLドメインと会合し、かつ第1のsFvのVLドメインが第2のsFvのVHドメインと会合する場合に形成される、二量体化sFv;ダイアボディの2つの抗原結合領域は、同じ又は異なるエピトープに誘導され得る);並びにトリアボディ(ダイアボディと類似の様式で形成されるが、3つの抗原結合ドメインが単一の複合体中に作出される、三量体化sFv;これらの3つの抗原結合ドメインは、同じ又は異なるエピトープに誘導され得る)が含まれる。本明細書に提供する抗体は、抗体の1以上のCDR配列も含むことができる。2以上のCDR配列が存在する場合、これらのCDR配列を、スキフォールド上で連結させることができる。ある種の実施態様では、抗体は、単鎖Fv(「scFv」)を含む。scFvは、抗体のVH及びVLドメインを含む抗体断片であり、ここでは、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖内に存在する。一般に、scFvポリペプチドは、scFvが抗原結合のための所望の構造を形成できるようにする、VHドメインとVLドメインの間のポリペプチドリンカーをさらに含む。scFvの総説については、「モノクローナル抗体の薬理学(The Pharmacology of Monoclonal Antibodies)」、第113巻、Rosenburg及びMoore編、Springer-Verlag, New York, pp. 269-315(1994)内のPluckthunの文献を参照のこと。いかなる特定の理論にも束縛されないが、Fv分子は、そのサイズが小さいので、組織に浸透することができる。完全抗体をペプシンによって酵素的に切断してF(ab')₂断片を産生することもできるし、パパインによって酵素的に切断して、2つのFab断片を産生することもできる。

【0149】

ある種の実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗KIT抗体は、ヒト、複合ヒト、又はヒト化モノクローナル抗体である。特定の実施態様では、本明細書に記載した方法における使用のための抗体は、遺伝子操作された抗体、例えば、組み換え法によって産生された抗体である。具体的実施態様では、本明細書に記載した抗体は、1以上の非ヒト(例えば、齧歯類又はマウス)CDR及び1以上のヒトフレームワーク領域(FR)、並びに任意にヒト重鎖定常領域及び/又は軽鎖定常領域を含む、ヒト化抗体である。具体的実施態様では、本明細書に記載した抗体は、1以上の霊長類(又は非ヒト霊長類)フレームワーク領域を含む。具体的実施態様では、本明細書に記載した抗体は、非ヒト霊長類フレームワーク領域を含まない。

【0150】

本明細書に提供する方法における使用のための抗体には、化学修飾を含む抗体、例えば、例えば抗体への任意のタイプの分子の共有結合によって、化学的に修飾されている抗体が含まれ得る。例えば、限定の意図はないが、抗KIT抗体は、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、又はアミド化することもできるし、保護基/ブロッキング基を介して誘導体化することもできるし、細胞リガンド及び又は他のタンパク質若しくはペプチドなどをさらに含むこともできる。例えば、本明細書に提供する抗体は、例えばグリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロッキング基による誘導体化、タンパク質分解性の切断、細胞リガンド又は他のタンパク質への結合などによって、化学的に修飾することができる。さらに、本明細書に記載した抗KIT抗体は、1以上の非古典的アミノ酸を含有することができる。

【0151】

具体的態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、別の分子、ペプチド、又はポリペプチド(例えば異種ポリペプチド)と、連結も、融合も複合体形成も(例えば、人工的に連結も、融合も複合体形成も)されていないネイキッド抗体である。特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、抗体-薬物複合体ではない。特定の実施態様では、本明細書に提供する方法における使用のための抗KIT抗体は、融合タンパク質ではない。特定の実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体は、いかなる非古典的アミノ酸も含まない。

【0152】

(5.2.1 抗体産生)

KIT抗原に免疫特異的に結合する本明細書に記載した抗体(例えば、ヒト若しくはヒト化抗体)(又はその抗原結合断片)は、抗体の合成のための当技術分野で公知の任意の方法によって、例えば、化学合成によって又は組み換え発現技術によって產生することができる。本明細書に記載した方法は、他に指示しない限り、分子生物学、微生物学、遺伝子解析、組み換えDNA、有機化学、生化学、PCR、オリゴヌクレオチド合成及び修飾、核酸ハイブリダイゼーション、並びに当業者の能力の範囲内の関連分野における従来技術を用いている。これらの技術は、本明細書に引用されている参考文献に記載されており、かつ文献中に十分に説明されている。例えば、Maniatisらの文献(1982)、「分子クローニング:実験マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)」、Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrookらの文献(1989)、「分子クローニング:実験マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)」、第2版、Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrookらの文献(2001)、「分子クローニング:実験マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)」、Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubelらの文献、「分子生物学の最新プロトコル(Current Protocols in Molecular Biology)」、John Wiley & Sons(1987年及び年次改訂版);「免疫学の最新プロトコル(Current Protocols in Immunology)」、John Wiley & Sons(1987年及び年次改訂版)Gait(編)(1984)、「オリゴヌクレオチド合成:実践的アプローチ(Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach)」、IRL Press; Eckstein(編)(1991)、「オリゴヌクレオチド及び類似体:実践的アプローチ(Oligonucleotide and Analogues: A Practical Approach)」、IRL Press; Birrenら(編)(1999)、「ゲノム解析:実験マニュアル(Genome Analysis: A Laboratory Manual)」、Cold Spring Harbor Laboratory Pressを参照のこと。

【0153】

例えば、ヒト化抗体は、限定はされないが、CDR移植(欧州特許EP 239,400号;国際公開WO 91/09967号;並びに米国特許第5,225,539号、第5,530,101号、及び第5,585,089号)、ペニリング又はリサーフェシング(欧州特許EP 592,106号及びEP 519,596号; Padlanの文献、1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498; Studnickaらの文献、1994, Protein Engineering 7(6):805-814;及びRoguskaらの文献、1994, PNAS 91:969-973)、鎖シャッフリング(米国特許第5,565,332号)、並びに、例えば米国特許第6,407,213号、米国特許第5,766,886号、WO 9317105号、Tanらの文献、J. Immunol. 169:1119 25(2002)、Caldasらの文献、Protein Eng. 13(5):353-60(2000)、Moreaらの文献、Methods 20(3):267 79(2000)、Bacaらの文献、J. Biol. Chem. 272(16):10678-84(1997)、Roguskaらの文献、Protein Eng. 9(10):895 904(1996)、Coutoらの文献、Cancer Res. 55(23 Supp):5973s-5977s(1995)、Coutoらの文献、Cancer Res. 55(8):1717-22(1995)、Sandhu JSの文献、Gene 150(2):409-10(1994)、及びPedersenらの文献、J. Mol. Biol. 235(3):959-73(1994)に開示されている技術を含めた、当技術分野で公知の様々な技術を使用して產生することができる。参照により本明細書中に組み込まれる米国特許公報US 2005/0042664 A1号(2005年2月24日)も参照のこと。

【0154】

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組み換え、及びファージディスプレイ技術、又はこれらの組み合わせの使用を含めた、当技術分野で公知の非常に様々な技術を使用して調製することができる。例えば、モノクローナル抗体は、当技術分野で公知の技術、及び、例えばHarlowらの文献、「抗体:実験マニュアル(Antibodies: A Laboratory Manual)」(Cold Spring Harbor Laboratory Press、第2版、1988); Hammerlingらの文献:「モノクローナル抗体及びT細胞ハイブリドーマ(Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas)」、563 681(Elsevier, N.Y., 1981)に教示されている技術を含めた、ハイブリドーマ技術を使用して產生することができる。本明細書で使用する用語「モノクローナル抗体」は、ハイブリドーマ技術を通じて產生される抗体に限定されない。例えば、モノクローナル抗体を、組み換え技術によって產生することができ、例えば、組み換えモノクローナル抗体を、哺乳類の宿主細胞などの宿主細胞によって発現させることができる。

【0155】

ハイブリドーマ技術を使用して特異的抗体を産生及びスクリーニングする方法は、ルーチンであり、当技術分野で周知である。例えば、ハイブリドーマ法では、マウス又は他の適当な宿主動物、例えば、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、ラット、ハムスター、若しくはマカクザルを免疫して、免疫化のために使用されるタンパク質(例えばヒトKITの細胞外ドメイン)に特異的に結合することとなる抗体を産生する又は産生することが可能なリンパ球を誘発させる。或いは、リンパ球をインビトロで免疫化してもよい。その後、リンパ球を、ポリエチレングリコールなどの適切な融合剤を使用して骨髓腫細胞と融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成させる(Godingの文献、「モノクローナル抗体:原理及び実践(Monoclonal Antibodies: Principles and Practice)」、pp. 59-103(Academic Press, 1986))。さらに、RIMMS(複数部位反復免疫(repetitive immunization multiple sites))技術を使用して、動物を免疫化することができる(参照により本明細書に組み込まれるKilpatrickらの文献、1997 Hybridoma 16:381-9)。

10

【0156】

骨髓腫細胞株の非限定的な例としては、マウス骨髓腫株、例えば、Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA, USAから入手可能なMOPC-21及びMPC-11マウス腫瘍に由来するもの、並びにAmerican Type Culture Collection, Rockville, MD, USAから入手可能なSP-2又はX63-Ag8.653細胞が挙げられる。ヒト骨髓腫及びマウス-ヒト異種骨髓腫細胞株も、ヒトモノクローナル抗体の産生のために記載されている(Kozborの文献、J. Immunol., 133:3001(1984); Brodeurらの文献、「モノクローナル抗体生産技術及び応用(Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications)」、pp. 51-63(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987))。

20

【0157】

本明細書に記載した抗体には、特定のKIT抗原を認識し、かつ当業者に公知の任意の技術によって作製することができる、抗体断片が含まれる。例えば、本明細書に記載したFab及びF(ab')₂断片は、パパイン(Fab断片を産生するため)又はペプシン(F(ab')₂断片を産生するため)などの酵素を使用する、免疫グロブリン分子のタンパク質分解的切断によって産生することができる。Fab断片は、抗体分子の2つの同一のアームのうちの1つに相当し、重鎖のVH及びCH1ドメインと対をなす完全な軽鎖を含有する。F(ab')₂断片は、ヒンジ領域中のジスルフィド結合によって連結された抗体分子の2つの抗原結合アームを含有する。

30

【0158】

一態様では、完全抗体を作製するために、VH又はVLヌクレオチド配列、制限部位、及び該制限部位を保護するためのフランキング配列を含むPCRプライマーを使用して、鋳型、例えばscFvクローンから、VH又はVL配列を増幅させることができる。当業者に公知のクローニング技術を利用して、PCR増幅したVHドメインを、VH定常領域を発現するベクターにクローニングすることができ、PCR増幅したVLドメインを、VL定常領域、例えば、ヒトカッパ又はラムダ定常領域を発現するベクターにクローニングすることができる。VH及びVLドメインを、必要な定常領域を発現する1つのベクターにクローニングすることもできる。その後、当業者に公知の技術を使用して、重鎖変換ベクター及び軽鎖変換ベクターを、細胞株に同時導入し、全長抗体、例えばIgGを発現する安定な又は一過性の細胞株を作製する。

40

【0159】

単一ドメイン抗体、例えば、軽鎖を欠く抗体は、当技術分野で周知の方法によって産生することができる。Riechmannらの文献、1999, J. Immunol. 231:25-38; Nuttallらの文献、2000, Curr. Pharm. Biotechnol. 1(3):253-263; Muyldermanの文献、2001, J. Biotechnol. 74(4):277302; 米国特許第6,005,079号;並びに国際公開WO 94/04678号、WO 94/25591号、及びWO 01/44301号を参照のこと。

【0160】

(5.3 組成物)

本明細書で提供されるのは、本明細書に記載した方法における使用のための1以上の抗K

50

IT抗体(例えばヒト化抗体)、又はその抗原結合断片を含む、医薬組成物などの組成物である。特定の態様では、本明細書に記載した組成物は、インビトロ、インビボ、又はエクスビボ用途のためのものであり得る。具体的実施態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載した方法における使用のための抗KIT抗体(例えばヒト化抗体)(又はその抗原結合断片)と、医薬として許容し得る担体又は賦形剤とを含む医薬組成物である。

【0161】

本明細書で使用する場合、用語「医薬として許容し得る」は、動物、より具体的にはヒトでの使用について、連邦政府若しくは州政府の規制当局によって承認されている、又は米国薬局方、欧州薬局方、若しくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

10

【0162】

本明細書に提供される1以上の抗体(例えばヒト化抗体)を含有する治療用製剤は、所望の度合いの純度を有する抗体を、生理的に許容される任意の担体、賦形剤、又は安定剤(「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」(1990)Mack Publishing Co., Easton, PA; 「レミントン:調剤の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、第21版(2006)Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD)と混合することによって、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態で、保管用に調製することができる。許容し得る担体、賦形剤、又は安定剤は、用いられる投薬量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、これらとしては、緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸など;及び/又は非イオン性界面活性剤、例えばTWEEN(商標)、PLURONICS(商標)、若しくはポリエチレングリコール(PEG)などが挙げられる。

20

【0163】

本明細書に記載した製剤などの製剤は、治療されている特定の適応症にとって必要な場合、2種以上の活性な化合物(例えば分子、例えば本明細書に記載した抗体(1つ)又は抗体(複数))を含有することもできる。ある種の実施態様では、製剤は、本明細書に提供する抗体と、互いに悪影響を及ぼさない補完的活性を有する1以上の活性な化合物を含む。こうした分子は、意図される目的にとって有効である量で組み合わせて適切に存在する。

【0164】

インビボ投与のために使用されることとなる製剤は、滅菌状態であり得る。これは、例えば滅菌濾過膜を通して濾過することによって、容易に達成される。

30

【0165】

具体的態様では、本明細書に提供する医薬組成物は、医薬として許容し得る担体中に、本明細書に提供する治療有効量の1以上の抗KIT抗体(例えばヒト化抗体)と、任意に1以上の追加の予防薬又は治療薬を含有する。こうした医薬組成物は、NMO、NMOSD、MS、NF(例えばNF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害又はその1以上の症状の予防、治療、管理、又は改善に有用である。

【0166】

本明細書に提供する抗体の投与に適した医薬担体には、特定の投与様式に適していることが当業者に知られている任意のこうした担体が含まれる。

【0167】

さらに、本明細書に記載した抗体は、組成物中の唯一の医薬活性成分として製剤化することもできるし、他の活性成分(例えば、1以上の他の予防薬又は治療薬)と組み合わせることもできる。

40

【0168】

組成物は、本明細書に提供する1以上の抗KIT抗体を含有することができる。一実施態様では、該抗体は、非経口投与用の滅菌溶液若しくは懸濁液中の、液剤、懸濁剤、散剤、又はエリキシル剤などの適切な医薬調製物に製剤化される。一実施態様では、該抗体は、経口投与のための液剤、懸濁剤、錠剤、分散性錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤、又はエリキシル剤などの適切な医薬調製物、並びに経皮貼付調製物及びドライパウダー吸入器に製剤化される。

50

【0169】

こうした組成物においては、本明細書に提供する1以上の抗体(又はその複合体)が、適切な医薬担体と混合される。該組成物中の抗体(1つ)又は抗体(複数)の濃度は、例えば、投与時にNMO、NMOSD、MS、NF(例えばNF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害又はその1以上の症状を治療する、予防する、防ぐ、又は管理する量の送達に有効であり得る。

【0170】

一実施態様では、組成物は、単一投薬量投与のために製剤化される。組成物を製剤化するために、一定の重量分率の化合物を、治療される状態が緩和される、予防される、又は1以上の症状が改善されるような有効な濃度で、選択された担体に溶解させる、懸濁させ

10

【0171】

ある種の態様では、本明細書に提供する抗体(例えばヒト化抗体)(又はその抗体-薬物複合体)は、治療される患者に対する望ましくない副作用を伴わない又は最小限若しくは無視できる副作用を伴って治療的に有用な効果を発揮するのに十分な有効量で、医薬として許容し得る担体に含まれる。治療的に有効な濃度は、該化合物をルーチンの方法を使用してインビトロ及びインビボ系で試験することによって実験により決定することができ、その後、そこからヒトのための投薬量を推定することができる。

【0172】

医薬組成物中の抗体の濃度は、例えば、該抗体の物理化学的特性、投薬スケジュール、及び投与される量、並びに当業者に公知の他の因子に依存することとなる。ある種の態様では、医薬組成物中の抗体-薬物複合体の濃度は、例えば、抗体及び/又は薬物の物理化学的特性、投薬スケジュール、及び投与される量、並びに当業者に公知の他の因子に依存することとなる。

20

【0173】

一実施態様では、治療的に有効な投薬量は、約0.1ng/mlから約50~100 µg/mlの血清濃度の抗体をもたらす。該医薬組成物は、別の実施態様では、一定期間にわたる、例えば、毎日、毎週、2週おきの、又は3週おきの投与について、体重1キログラムあたり約0.001mg~約2000mgの投薬量の抗体を提供する。医薬単位剤形は、単位剤形あたり約0.01mg~約200mg、一実施態様では約10mg~約500mgの抗体及び/又は他の任意の必須成分の組み合わせ

30

【0174】

特定の実施態様では、本明細書に記載した抗体-薬物複合体は、一定期間にわたる、例えば、毎日、毎週、2週おきの、又は3週おきの投与について、抗体-薬物複合体の、体重1キログラムあたり約1~100mgの有効投薬量で投与される。

【0175】

本明細書に記載した抗KIT抗体は、一度に投与することもできるし、時間間隔をあけて投与されることとなるいくつかのより小さい用量に分割することもできる。正確な投薬量及び治療期間は、治療されている疾患の関数であり、公知の試験プロトコルを用いて経験的に、又はインビボ若しくはインビトロ試験データからの推定によって決定することができることが理解されよう。濃度及び投薬量の値はまた、緩和されるべき状態の重症度によって変動し得ることに留意すべきである。任意の特定の対象のために、具体的な投薬レジメンを、個々の必要性及び組成物の投与を管理又は監督する人の専門的な判断に従って、時間と共に調節できること、また、本明細書に記述される濃度範囲が例示的であるに過ぎず、かつ特許請求された組成物の範囲又は実施を限定することは意図されないことをさらに理解するべきである。

40

【0176】

抗体を混合又は添加する際、得られる混合物は、液剤、懸濁剤、乳剤などであり得る。得られる混合物の形態は、意図される投与様式、及びその化合物の選択された担体又はビヒクルへの溶解度を含めた、いくつかの因子に応じて決まる。有効な濃度は、治療される

50

疾患、障害、又は状態の症状を改善するのに十分であり、実験により決定することができる。

【0177】

本明細書に記載した医薬組成物は、ヒト及び動物、例えば哺乳類(例えばネコ又はイヌ)への投与のために、適切な分量の化合物又は医薬として許容し得るその誘導体を含む滅菌非経口(例えば静脈内)液剤又は懸濁剤などの単位剤形で提供される。医薬組成物はまた、ヒト及び動物、例えば哺乳類(例えばネコ又はイヌ)への投与のために、適切な分量の化合物又は医薬として許容し得るその誘導体を含む錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、及び経口用の液剤又は懸濁剤、及び油-水乳剤などの単位剤形で提供される。該抗体は、一実施態様では、単位剤形又は反復投与剤形で製剤化及び投与される。本明細書で使用される単位用量形態とは、ヒト及び動物対象に適し、かつ当技術分野で知られているように個々に包装された、物理的に分離した単位をいう。各単位用量は、必要とされる医薬用担体、ビヒクル、又は希釈剤に関連して、所望の治療効果をもたらすのに十分な所定量の抗体を含む。単位用量形態の例としては、アンプル及びシリンジ、及び個々に包装された錠剤又はカプセル剤が挙げられる。単位用量形態は、その分数又は倍数量で投与することができる。複数用量形態は、分離された単位用量形態で投与されるように、単一の容器中に包装された複数の同一の単位剤形である。複数用量形態の例としては、バイアル、錠剤若しくはカプセル剤の瓶、又はポイント若しくはガロンの瓶が挙げられる。したがって、複数用量形態は、包装において分離されていない複数の単位用量である。

【0178】

ある種の実施態様では、本明細書に記載した1以上の抗KIT抗体は、液体医薬製剤中にある。医薬として投与可能な液体組成物は、例えば、上で定義した通りの活性な化合物及び任意の医薬補助剤を、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなどの担体に溶解する、分散させる、又は別の方法で混合し、それによって液剤又は懸濁剤を形成させることによって、調製することができる。所望される場合、投与されることとなる医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、及びpH緩衝剤などの、微量の非毒性の補助的物質を含むこともできる。

【0179】

こうした剤形の実際の調製方法は、当業者に公知である、又は当業者に明らかとなるであろう;例えば、「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」(1990)Mack Publishing社, Easton, PA;「レミントン:調剤の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」, 第21版(2006)Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MDを参照のこと。

【0180】

0.005%~100%の範囲の抗体を含むし、残りは非毒性の担体から構成される、剤形又は組成物を調製することができる。これらの組成物の調製方法は、当業者に公知である。

【0181】

一実施態様では皮下、筋肉内、又は静脈内のいずれかへの注射を特徴とする非経口投与も、本明細書で企図される。注射剤は、液体状の液剤若しくは懸濁剤、注射前の液体中の溶液若しくは懸濁液に適した固体形態として、又は乳剤として、従来の形態で調製することができる。注射剤、液剤、及び乳剤は、1以上の賦形剤も含む。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、又はエタノールである。さらに、所望される場合、投与されることとなる医薬組成物は、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定剤、溶解性増強剤、及び他のこうした薬剤などの、微量の非毒性の補助的物質を含むこともできる。他の投与経路としては、硬膜外投与、腸内投与、脳内投与、鼻腔投与、動脈内投与、心内投与、骨内注入、髄腔内投与、及び腹腔内投与を挙げることができる。

【0182】

非経口投与のための調製物としては、すぐに注射可能な滅菌液剤、使用直前に溶媒とすぐに組み合わせることが可能な、皮下注射錠を含めた滅菌した乾燥可溶性製品、例えば凍

結乾燥粉末など、すぐに注射可能な滅菌懸濁剤、使用直前にビヒクルとすぐに組み合わせることが可能な滅菌した乾燥不溶性製品、及び滅菌乳剤が挙げられる。液剤は、水性又は非水性のいずれかであり得る。

【0183】

静脈内投与される場合、適切な担体としては、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、並びに、グルコース、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール、及びこれらの混合物などの増粘剤及び可溶化剤を含有する溶液が挙げられる。

【0184】

非経口調製物に使用される医薬として許容し得る担体としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗微生物剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖又はキレート剤、並びに医薬として許容し得る他の物質が挙げられる。

10

【0185】

医薬担体としては、水混和性ビヒクル用のエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコール;並びにpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、又は乳酸も挙げられる。

【0186】

実例として、活性な化合物を含有する滅菌水性液剤の静脈内又は動脈内注入は、有効な投与様式である。別の実施態様は、所望の薬理作用をもたらすために必要に応じて注射される活性材料を含有する、滅菌された水性又は油性の液剤又は懸濁剤である。

20

【0187】

本明細書に記載した抗KIT抗体を、微粉化された又は他の適切な形態で懸濁させることができる。得られる混合物の形態は、意図される投与様式、及び選択された担体又はビヒクルへの化合物の溶解度を含めた、いくつかの因子によって決まる。有効な濃度は、状態の症状を改善するのに十分であり、また、経験的に決定することができる。

【0188】

他の実施態様では、医薬製剤は、投与のために液剤、乳剤、及び他の混合物として再構成することができる凍結乾燥粉末である。これらを、固体又はゲルとして再構成及び製剤化することもできる。

【0189】

30

凍結乾燥粉末は、本明細書に提供する抗体を適切な溶媒に溶解させることによって調製される。いくつかの実施態様では、凍結乾燥粉末は、滅菌されている。該溶媒は、粉末、又は粉末から調製された再構成された溶液の、安定性又は他の薬理学的要素を向上させる賦形剤を含有することができる。使用することができる賦形剤としては、限定はされないが、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、又は他の適切な薬剤が挙げられる。溶媒は、クエン酸塩、リン酸ナトリウム若しくはカリウム、又は、一実施態様では、約中性のpHの当業者に公知の他のこうした緩衝剤などの、緩衝剤を含有することもできる。その後の溶液の滅菌濾過、それに続く当業者に公知の標準の条件下での凍結乾燥によって、所望の製剤が提供される。一実施態様では、得られる溶液は、凍結乾燥用のバイアルに配分されることとなる。各バイアルは、単回投薬量又は複数回投薬量の化合物を含有することとなる。凍結乾燥粉末は、適当な条件下、例えば、約4℃から室温で保管することができる。

40

【0190】

この凍結乾燥粉末の、注射用水での再構成によって、非経口投与における使用のための製剤が提供される。再構成のために、凍結乾燥粉末を、滅菌水又は他の適切な担体に添加する。正確な量は、選択された化合物によって決まる。こうした量は、経験的に決定することができる。

【0191】

本明細書に記載した抗体は、ゲル剤、クリーム剤、及びローション剤の形態での皮膚及び粘膜、例えば眼内への局部適用のためなどの局所又は局部適用のために、及び眼への適

50

用のために、又は大槽内若しくは脊髄内適用のために、製剤化することができる。局所投与は、経皮送達のために、さらには眼若しくは粘膜への投与のために、又は吸入療法のために企図される。単独の又は医薬として許容し得る他の賦形剤と組み合わせた活性な化合物の点鼻液も投与することができる。

【0192】

本明細書に提供する抗体及び他の組成物はまた、治療されるべき対象の、ある特定の組織、受容体、又は身体の他の領域にターゲティングされるように製剤化することもできる。多くのこうしたターゲティング法は、当業者に周知である。すべてのこうしたターゲティング法が、本組成物における使用のために、本明細書において企図される。ターゲティング法の非限定的な例については、例えば、米国特許第6,316,652号、第6,274,552号、第6,271,359号、第6,253,872号、第6,139,865号、第6,131,570号、第6,120,751号、第6,071,495号、第6,060,082号、第6,048,736号、第6,039,975号、第6,004,534号、第5,985,307号、第5,972,366号、第5,900,252号、第5,840,674号、第5,759,542、及び5,709,874を参照のこと。いくつかの実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体は、骨髄にターゲティングされる(又は別の方法で投与される)。いくつかの実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体は、消化管にターゲティングされる(又は別の方法で投与される)。いくつかの実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体は、脳にターゲティングされる(又は別の方法で投与される)。具体的実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体は、血液脳関門を横断することが可能である。

【0193】

具体的実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体は、眼の組織又は器官にターゲティングされる(又は別の方法で投与される)。特定の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体を含む組成物は、点眼薬又はゲルとして、眼の組織又は器官にターゲティングすることができる。特定の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体を含む組成物は、耳にターゲティングすることができる。

【0194】

本明細書で提供されるのは、本明細書に提供される1以上の抗体などの本明細書に記載した医薬組成物の成分の1以上を充填した1以上の容器を含む医薬パック又はキットである。こうした容器(1つ又は複数)は、医薬品又は生物学的製剤の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって規定された形での注意書きを任意に伴うことができ、この注意書きは、ヒト投与のための製造、使用、又は販売の、該機関による認可を示す。

【0195】

(5.4 投薬量及び投与)

本明細書に提供されるNMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を治療するための方法に従って、それを必要とする対象(例えば、イヌやネコなどの哺乳類)に投与される、本明細書に記載した抗KIT抗体、又はその医薬組成物の投薬量及び投与頻度は、副作用を最小限に抑えつつ、効果的であることとなる。ある特定の対象に投与されることとなる本明細書に記載した抗KIT抗体、又はその医薬組成物の正確な投薬量は、治療を必要とする対象に関連する因子を考慮して決定することができる。考慮に入れることができる因子としては、病態の重症度、対象の全体的健康、対象の年齢及び体重、食事、投与の時間及び頻度、他の治療薬又は薬物との組み合わせ(1つ又は複数)、応答感度、並びに治療法に対する忍容性/応答が挙げられる。本明細書に記載した抗KIT抗体、又はその医薬組成物の投薬量及び投与頻度を時間と共に調節して、十分なレベルの抗KIT抗体を提供する、又は所望の効果を維持することができる。

【0196】

製剤中で用いられる正確な用量はまた、投与経路、及びKIT関連障害又は疾患(例えば、癌、炎症性疾患、線維症)の重篤度によって決まることとなり、医師の判断及び各患者の状況によって決定されるべきである。

【0197】

ある種の態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体について、NMO、NMOSD、MS、又はNF(

例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を予防する、防ぐ、管理する、又は治療するために患者に投与される投薬量は、一般に、患者の体重あたり0.1mg/kg～100mg/kgである。一般に、ヒト抗体は、異種ポリペプチドに対する免疫応答という理由で、他の種由来の抗体よりも長い、ヒト体内での半減期を有する。したがって、多くの場合、より少ない投薬量のヒト抗体及びより低い頻度の投与が可能である。さらに、本明細書に記載した抗体の投薬量及び投与頻度は、例えば脂質化などの修飾によって抗体の取り込み及び組織浸透を増強することによって、低下させることができる。

【0198】

一実施態様では、およそ0.001mg/kg(対象の体重1kgあたりの抗体のmg)～およそ500mg/kgの、本明細書に記載した抗KIT抗体が、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を予防する、防ぐ、管理する、又は治療するために投与される。

【0199】

いくつかの実施態様では、本明細書に提供する抗体の有効量は、約0.01mgから約1,000mgである。具体的実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体の「有効量」又は「治療有効量」とは、次の効果:NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害、及び/又はそれと関連する1以上の症状の重症度の軽減又は改善;NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害と関連する1以上の症状の持続期間の低下;NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害の1以上の症状の再発の予防;NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害、及び/又はそれと関連する1以上の症状の退行;対象の入院の減少;入院期間の短縮;NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を有する対象の生存の延長;NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害、及び/又はそれと関連する1以上の症状の進行の阻害(例えば、部分阻害);NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害と関連する1以上の症状の発生又は発症の予防;NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を有する対象の生体試料(例えば、血漿、血清、脳脊髄液、尿、又は任意の他の生体液)中の1以上の炎症性メディエータ(例えば、サイトカイン又はインターロイキン)の濃度の低下;並びに当技術分野で周知の方法、例えばアンケートによって評価される生活の質の向上;のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれより多くを達成するのに十分である、本明細書に記載した抗KIT抗体の量をいう。いくつかの実施態様では、本明細書で使用される「有効量」とは、特定の結果(例えば、細胞増殖の阻害などの、細胞の1以上のKIT生体活性の阻害)を達成するための、本明細書に記載した抗体の量もいう。

【0200】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載した抗KIT抗体は、必要に応じて、例えば、毎週、隔週(すなわち2週に1回)、毎月、隔月、3か月おきなどで投与される。

【0201】

いくつかの実施態様では、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を妨害する、予防する、管理する、治療する、及び/又は改善するために、本明細書に記載した単一用量の抗KIT抗体が、患者に1回以上投与される。

【0202】

特定の実施態様では、抗KIT抗体又はその医薬組成物は、本明細書に提供する、NMO、NMOSD、MS、又はNF(例えば、NF1若しくはNF2)などの好酸球又はマスト細胞関連障害を治療するための方法に従って、周期的に対象に投与され、ここでは、該抗KIT抗体又は医薬組成物は、一定期間投与され、それに一定期間の休止が続く(すなわち、抗KIT抗体又は医薬組成物は、一定期間投与されない)。

【0203】

本明細書に提供する方法は、任意の適切な経路によって抗KIT抗体を投与することを含

10

20

30

40

50

む。投与経路の非限定的な例としては、非経口投与、例えば皮下、筋肉内、又は静脈内投与、硬膜外投与、腸内投与、脳内投与、鼻腔投与、動脈内投与、心内投与、骨内注入、髄腔内投与、及び腹腔内投与が挙げられる。本明細書に提供する方法は、脳、眼の組織若しくは器官、脊髄、又は耳若しくは耳介組織を標的にする投与経路を含む。ある特定の態様では、本明細書に提供する方法は、神経系、例えば中枢神経系を標的にする投与経路を含む。

【0204】

具体的実施態様では、本明細書に提供する方法は、血液脳関門を横断するのに適した経路を介して抗KIT抗体を投与することを含む。

【実施例】

【0205】

(6.実施例)

この節(すなわち第6節)における実施例は、限定の目的ではなく、例示の目的で提供される。

【0206】

(6.1 実施例1:NFの異種移植動物モデル)

NF1腫瘍成長を、抗KIT抗体又はその抗原結合断片によって阻害することができるという確認を、坐骨神経異種移植モデルを使用して決定することができる。具体的実施態様では、該抗KIT抗体は、表1に記述する通りのVH及びVL CDRを含む抗体である。

【0207】

坐骨神経異種移植モデルは、神経区画内でヒトNF1悪性末梢神経鞘腫瘍(「MPNST」)細胞株の頑強な成長を示し、8週以内に目に見えるほどに拡張された神経をもたらしことができる(図3、Perrinらの文献、Laboratory Investigation 87:1092-1102(2007)より)。これは、MPNSTと、より似ている組織構造を有する急速に成長する叢状神経線維腫と類似のモデルを提供する。

【0208】

Scid(免疫無防備状態の)雌マウス(8~12週齢)は、坐骨神経に異種移植されたヒトNF1腫瘍由来のsNF96.2細胞を有する。数週(例えば2週)後、マウスを、抗KIT抗体で治療する。対照マウスも、片側の異種移植を受けるが、抗KIT抗体での治療を受けない。異種移植の一定期間(例えば12週)後、マウスを人道的に安楽死させ、坐骨神経を切断する。すべての神経(対照異種移植、治療されたマウスの正常な神経、治療されたマウスの異種移植片)について、等しい長さの神経を秤量し、測定し、撮影する。さらに、神経を固定し、長軸方向にパラフィン包埋し、次いで、7ミクロン切片に切断する。Ki67(増殖指数)及び(血管分布、すなわち顕微鏡視野あたりの血管の数を分析するための)フォン・ヴィルブランド因子のために免疫組織化学染色を行い、治療された異種移植を、治療されていない異種移植片と比較する(例えば、免疫染色結果を比較するための両側検定)。治療されたマウスにおける、治療されていないマウスと比較した場合の異種移植片サイズの明確な低下の検出、及び、増殖指数の低下及び/又は血管分布の低下の検出が、抗KIT抗体の抗腫瘍有効性の指標である。

【0209】

当業者によって適当な順応がなされた類似の異種移植マウスモデルにおいて、追加のNF1又はNF2細胞株を試験することができる。当業者によって適当な順応がなされた類似の異種移植マウスモデルにおいて、神経鞘腫症細胞株を試験することができる。

【0210】

細胞株培養物へと不死化させ、次いでマウスに移植した、神経線維腫シュワン細胞は、より長期間の異種移植モデルを提供し、よりゆっくりと成長するNF1腫瘍が、抗KIT抗体に対して応答するかどうかを確認することができる。或いは、神経線維腫を形成する遺伝子操作されたマウス(例えば、Dhh-Cre Nf1ノックアウトマウス)を、抗KIT抗体で治療して、マウスモデルにおける腫瘍形成の予防における、長期の抗KIT抗体療法の有効性を評価することができる。NFを治療するための抗KIT抗体の有効性を、同じ異種移植片(例えば、sN

10

20

30

40

50

F96.2細胞を移植されたマウス)のいくつかにおいて、ただし、NF1ヘテロ接合性バックグラウンドを有するscidマウスを使用して、評価/確認することができる。

【0211】

(6.2 実施例2:抗KIT抗体でのマスト細胞の処理は、マスト細胞活性を阻害する)

(6.2.1 導入)

この実施例は、抗KIT抗体でのマスト細胞の処理が、KITのリガンド誘導性のリン酸化、脱顆粒、及びサイトカイン放出を阻害することを実証する。

【0212】

(6.2.2 材料及び方法)

細胞及びフローサイトメトリー

10

【0213】

LAD2細胞、すなわち、KIT及びFcεR1を発現するSCF依存性ヒトマスト細胞株(図2A及び図2B;Kirshenbaumらの文献、2003、Leuk. Res. 27: 677-682も参照のこと)を利用した。LAD2細胞(試料あたり100,000個のLAD2細胞)を、10mLのリン酸緩衝生理食塩水(「PBS」)に再懸濁し、1200rpmで3分間遠心し、FACS緩衝液(1%新生ウシ胎仔血清及び0.01%アジ化ナトリウムを含有するPBS)中で洗浄し、1200rpmで3分間、再び回転させた。細胞ペレットを200µLのFACS緩衝液に再懸濁し、氷上で1時間インキュベートした。細胞は、非染色であった、又は、抗ヒトFcε受容体1α-APC(eBioscience社、17-5899)、若しくは抗ヒトCD117-PE(抗KIT、BD Pharmingen社、555714)、若しくはアイソタイプ対照、マウスIgG2b APC(eBioscience社、8017-4732)、及びマウスIgG1、κPE(R&D Systems社)中でそれぞれインキュベートした。氷上での1時間のインキュベーション後、細胞を、先述の通りのFACS緩衝液で3回洗浄し、500µLのFACS緩衝液に再懸濁した。試料を、PE標識された試料についてはFL2チャンネル、APC標識された試料についてはFL4チャンネルを使用するAccuri C6装置上で分析した。

20

【0214】

KITのリガンド誘導性リン酸化分析のためのELISA分析

【0215】

LAD2細胞(1条件あたり500,000個のLAD2細胞)を、SCFの非存在下で、StemPro Nutrient Supplement、1×ペニシリン、1×ストレプトマイシン、及び1×L-グルタミンを伴うStemPro-34無血清培地中で、標準の条件(37°C、5% CO₂)下で一晩インキュベートした。ELISAプレートを調製するために、100ng/mLの抗KIT抗体(Neomarkers社、1mg/mL #MS-289-PABX)(100µLのPBS中)を、白色NUNCマキシソーププレートの各ウェルに、4°Cで一晩結合させた。一晩のインキュベーション後、細胞を、イヌ科動物、ネコ科動物、サル、及びヒトKITの細胞外ドメインと結合するがマウスKITの細胞外ドメインとは結合しない、先の表1に表したCDRを含むIgG1抗体(本明細書では「抗KIT-1」ともいう)の段階希釈物と共に又は伴わずに、標準の条件下で4時間インキュベートした。抗体インキュベーションの間、ELISAプレートを、ウェルにつき100µLのブロッキング緩衝液(3%ウシ血清アルブミン、「BSA」、Tweenを含むトリス緩衝生理食塩水すなわち「TBST」中)を用いて、室温で1時間ブロッキングした。次いで、ブロッキング緩衝液を除去し、プレートを、TBSTで1回洗浄した。洗浄後、各ウェルに、50µLの希釈緩衝液(1mM NaVO₄を含むTBST中の1%BSA))を添加した。次に、細胞を、37°Cで10分間、12µLの50µg/mL SCFと共に又は伴わずにインキュベートした。インキュベーション後、細胞及び上清を収集し、細胞をペレット化させ、200µLの溶解緩衝液(25mM Tris pH 7.4、150mM NaCl、1% Triton X-100、1mM EDTA、1mM オルトバナジン酸及びプロテアーゼ阻害剤に溶解した。50µLの溶解物を、ELISAプレートの適当なウェルに分注し、4°Cで一晩インキュベートした。

30

40

【0216】

ELISAプレートをTBSTで3回洗浄し、続いて、ウェルあたり100µLの抗リン酸化チロシン抗体(1% BSA及び1mM NaVO₄を含むTBSTで1:1000希釈したもの)と共に、室温で2時間インキュベートした。次いで、プレートをTBSTで3回洗浄し、続いて、ウェルあたり100µLのImmunoPureストレプトアビジン-HRP抗体(Thermo Scientific社 cat #21126)(1% BSA及び 1mM

50

NaVO₄を含むTBSTで1:5000希釈したもの)と共に、1時間、インキュベートした。プレート
をTBSTで3回洗浄した。最後に、各ウェルに100 μLの1:1 Western Pico Reagentを添加し
、BioTek社のSynergy HTプレートリーダー上で、Lumi Gloプログラムでプレートを読み取
った。

【0217】

リガンド誘導性脱顆粒分析

【0218】

LAD2細胞を、1×ペニシリンストレプトマイシン及びL-グルタミンを含有するStemPro-3
4-SFM Cytokine-Free Media(Life Technologies社によるGibco)中の100ng/mLのビオチン
化ヒト骨髓腫IgEと共に、標準の条件下で一晩インキュベートした。次いで、細胞を37℃H
EPES緩衝液(pH 7.4)で3回洗浄し、計数し、1ウェルにつき、70 μLのHEPES緩衝液(pH 7.4)
あたり10,000細胞で再懸濁し、2枚の96ウェルプレートに分注した。それに続く細胞のイン
キュベーションはすべて、CO₂の非存在下で実施した。第1列及び2列の各ウェルに、そ
れぞれ20 μL及び10 μLのHEPES緩衝液(pH 7.4)を添加し、プレートを37℃で10分間インキ
ュベートした。続いて、細胞を、抗KIT-1抗体の段階希釈物と共に37℃で1時間インキュベ
ートし、それに続いて10ng/mLのSCFで37℃で30分間刺激を行った。次に、細胞を、スト
レプトアビジンの段階希釈物と共に37℃で30分間インキュベートした。続いて、細胞を、4
℃で450×gで5分間遠心し、反応を停止及び細胞を沈降させた。350 μgのp-ニトロフェニ
ルN-アセチル-β-D-グルコサミド(PNAG)をクエン酸緩衝液に溶解したものを、2枚の96ウ
ェルプレートに、ウェルあたり100 μLで分注した。50 μLの細胞を含まない上清を、100 μ
L(350 μg)のp-ニトロフェニルN-アセチル-β-D-グルコサミドをクエン酸緩衝液に溶解し
たものを含有する96ウェルプレートに添加し、37℃で90分間インキュベートした。

【0219】

β-ヘキソサミニダーゼ活性を算出するために、上清と細胞の混合物を含有する96ウェ
ルプレートの各ウェルに、150 μLの0.1% Triton X溶液を添加し、再懸濁し、残りのプレ
ートのPNAGに添加した。150 μLの0.1% Triton X溶液をまた、上清/PNAG混合物を含有する
96ウェルプレートの各ウェルに添加した。プレートを、37℃で90分間インキュベートし、
それに続いて各ウェルへの50 μLの400mMグリシンの添加を行った。プレートの吸光度を40
5nmで読み取って、β-ヘキソサミニダーゼ(上清及び細胞溶解物プレートによって決定さ
れる)の総量、並びに分泌されるβ-ヘキソサミニダーゼ活性(上清プレートによって決定
される)の量を算出した。上清中に存在するβ-ヘキソサミニダーゼ活性の割合を、100×
上清含有量/上清及び溶解物含有量として算出した。ストレプトアビジン単独(すなわち
抗体なし、SCFなし)で処理した細胞は、刺激されていない細胞におけるβ-ヘキソサミニ
ダーゼのベースラインを表す。抗体の非存在下でストレプトアビジン及びSCFで処理した
細胞は、攪乱されていない脱顆粒を表す。

【0220】

サイトカイン放出

【0221】

2.3×10⁶個のLAD2細胞を、SCFを含まない培地中で100ng/mLのビオチンIgEと共に、標準
の条件下で一晩インキュベートした。IgEでの感作後に、細胞を、SCFを含まない培地で3
回洗浄し、12mLのSCFを含まない培地に再懸濁した。500 μLの細胞を、24ウェルプレート
の各ウェルに分注した。次いで、細胞を、KLHを認識する陰性対照抗体と共に、又は抗KIT
-1抗体の段階希釈物と共に、標準の条件下で4時間インキュベートした。次に、細胞を、1
00ng/mLのSCF(10 μLの体積中)及び/又は100ng/mLのストレプトアビジンと共に又は伴わず
に、標準の条件下で16時間インキュベートした。インキュベーション後、溶解物を1200rp
mで室温で5分間遠心した。次いで、上清を、製造業者の指示書に従って、MSD V-PLEX TNA
-alpha又はGM-CSFキット(MSD)にかけて、サイトカイン放出の程度を決定した。

【0222】

(6.2.3 結果)

抗KIT抗体でのマスト細胞の処理は、リガンド誘導性KITリン酸化を阻害する

【0223】

抗KIT抗体がマスト細胞活性を妨害する能力を調べるために、LAD2細胞において、抗KIT抗体の存在及び非存在下で、リガンド誘導性KITリン酸化を評価した。具体的には、LAD2細胞を、抗KIT-1抗体と共にインキュベートし、その後、KITリガンドSCFへの曝露を行った。リン酸化チロシンに対して特異的なELISA分析を実施して、抗KIT抗体の存在及び非存在下でのSCF誘導性リン酸化KITのレベルを決定した。抗KIT-1抗体との予備インキュベーションは、用量依存的な、KITのリガンド依存性自己リン酸化の減少をもたらした(図2C)。これらのデータは、抗KIT抗体処理が、マスト細胞上で発現されるKITのリガンド誘導性自己リン酸化、すなわちKITシグナル伝達を介するマスト細胞の活性化に対する前駆事象を阻止できることを実証する。

10

【0224】

抗KIT抗体でのマスト細胞の処理は、リガンド依存性マスト細胞脱顆粒及びサイトカイン放出を阻害する

【0225】

マスト細胞におけるKITシグナル伝達は、脱顆粒及び炎症反応の誘発をもたらす。リガンド誘導性マスト細胞脱顆粒に対する抗KIT抗体の効果を調べるために、LAD2細胞を、いずれかの抗KIT-1抗体と共にインキュベートし、その後、リガンド曝露を行った。抗KIT-1抗体とのインキュベーションは、SCFへの曝露後のB-hex放出、すなわち脱顆粒についての読み取り値の用量依存的な低下をもたらした(図3A)。さらに、該抗体はまた、KITリガンドでの刺激後のサイトカインTNF α 及びGM-CSFの放出を阻害した(図3B及び図3C)。これらのデータは、抗KIT抗体での処理が、マスト細胞におけるリガンド誘導性の脱顆粒及びサイトカイン放出を阻害することを実証する。さらに、これらのデータは、抗KIT-1抗体、すなわち先述の表1に表した通りのCDRを含む抗体が、マスト細胞におけるこうしたリガンド誘導性活性の、特に有効な阻害を示すことを実証する。

20

【0226】

(6.3 実施例3:抗KIT抗体治療は、マスト細胞数を減少させる)

(6.3.1 導入)

この実施例は、健康なイヌへの抗KIT-1抗体の投与が、マスト細胞の集団を有意に減少させることを実証する。

【0227】

30

(6.3.2 材料及び方法)

動物

【0228】

それぞれ20~25kgの体重の、4匹の健康な1才の血縁関係がない狍犬を利用した。これらのイヌを、2週間、環境に順応させた。イヌを、低用量(10mg/kg; イヌ1及び2)又は高用量(30mg/kg; イヌ3及び4)の抗KIT-1抗体の投与のために、2つの群(雌1匹、雄1匹)に分けた。

【0229】

抗KIT-1抗体投与

【0230】

10mg/kg(イヌ1及び2)又は30mg/kg(イヌ3及び4)の抗KIT-1抗体を、前投薬(鎮静薬、制吐薬)なしで、橈側皮静脈内の20ゲージ静脈内カテーテルを介して、1回投与した。抗体投与の日を第0日とみなした。抗KIT-1抗体は、総体積200mlの0.9% NaClに希釈した。体温、心拍、及び呼吸数を、6時間の抗体注入期間にわたって、特定の間隔で観察した。注入の完了後に、静脈内カテーテルを除去した。認容性の予備評価は、抗KIT-1抗体が、軽度の臨床毒性を伴い、耐容性があることを示した。

40

【0231】

皮膚生検及びマスト細胞数評価

【0232】

第-7、-3、7、及び28日に、皮膚生検を実施した。イヌが全身麻酔下にある間に、背側の5cm×5cm面積の皮膚を、無菌的に切り取って準備した。切り取った領域から、4つの別

50

の皮膚穿孔8mm生検材料を得、ホルマリンに入れ、次いで、3-0ナイロンを使用する単純結節縫合で皮膚を閉じた。各時点の4つのホルマリン固定された皮膚生検を、単一のカセットに入れ、パラフィンに包埋させた。各時点のカセットからスライドを作製し、標準の病理組織学的評価用のヘマトキシリン及びエオシン、並びにトルイジンブルーで染色して、マスト細胞の識別を容易にした。

【0233】

異染顆粒を有するマスト細胞を、各トルイジンブルー染色スライドの真皮表層、付属器周辺(periadnexal)、及び真皮深層領域を含む、それぞれのイヌについての各時点での各生検試料(カセットあたりn=4)における3つのランダムな400×視野において計数した。次いで、それぞれのイヌの一連の皮膚生検についての各時点について、平均マスト細胞数を提供した。

10

【0234】

(6.3.3 結果)

抗KIT-1抗体を、先に記載した通りに、健康なイヌに投与した。予備評価は、イヌにおける抗KIT-1抗体が、最小限の臨床毒性を伴い、耐容性良好であることを示した。

【0235】

抗KIT抗体がマスト細胞集団を減少させる能力を調べるために、研究全体を通して皮膚生検を実施した。皮膚におけるマスト細胞数を、代替として観察して、末梢の組織におけるKITシグナル伝達モジュレーターの効果を観察する。皮膚生検では、いかなる明白な組織病理学的損傷も明らかにならなかった。マスト細胞数は、第7と第28日の両方で、用量依存的様式で、ベースライン評価と比較した場合に著しく減少した(図4)。高用量の抗KIT-1で治療したイヌからのマスト細胞は、第7日に、アポトーシス/壊死の特徴を示した。低用量の抗KIT-1で治療したイヌは、第28日までの皮膚試料においてマスト細胞回復の証拠を示したが、マスト細胞数は、ベースラインで存在する数よりも低いままであった(図4)。最後に、マスト細胞は、第28日でのすべてのイヌにおいて、ベースラインと比較した場合に粒度の低下を示した。

20

【0236】

すべてのイヌにおいて、皮膚におけるマスト細胞数は、投薬の7日後、著しく減少した。30mg/kgの抗KIT-1抗体を受けたイヌでは、第28日の皮膚のマスト細胞数は、第7日に観察された数と同様であったのに対し、10mg/kgコホートにおける数は、回復の証拠を示し、これは用量と関連のある効果を示唆していた。

30

【0237】

これらのデータは、抗KIT-1抗体での治療が、皮膚におけるマスト細胞集団を著しく低下させること、また、皮膚において、KITシグナル伝達及びマスト細胞生存を阻害するのに十分な濃度の抗KIT-1抗体が達成されたことを実証する。

【0238】

(6.4 実施例4:抗KIT抗体でのネコ科動物喘息モデルの治療は、好酸球細胞集団を減少させる)

(6.4.1 導入)

ここで提供する実施例は、喘息のネコ科動物モデルにおける、気道好酸球増加症、すなわち喘息の重要な特徴及びいずれかの有効な治療法の重大な標的の1つを有意に低下させるための抗KIT抗体(抗KIT-1)の成功裏の使用を実証する。

40

【0239】

(6.4.2 材料及び方法)

抗KIT-1抗体投与

【0240】

ネコに、緩徐な静脈内注入を介して20mg/kgの抗KIT-1抗体を投与した。注入は、少なくとも30分間、10mL/時間で開始した。副作用がなかった場合、任意に、残りの注入を20mL/時間に増大した。抗KIT-1抗体の投与は、28日の期間にわたって、CBC、血清生化学的プロフィール、又は尿濃縮能のいかなる臨床的に重要な異常の誘導も伴わなかった。

50

【0241】

第I相:喘息のネコ科動物モデルにおける抗KIT-1投与の急性効果の評価について

【0242】

ネコに、第-7日に30秒間、ギョウギシバアレルゲン(「BGA」)を負荷した。BGAでのすべての負荷は、30秒間、1.25~40 µg/mLのギョウギシバアレルゲン(「BGA」)を噴霧して実施した。第-1日に、ネコに、抗KIT-1抗体又はプラセボを投与し、それに続いて、追加のBGA負荷を行った。その翌日、第0日に、ネコに再びBGAを負荷した。第0日のBGA負荷後、吸入器によってもたらされる肺力学を分析し、血液及び気管支肺胞洗浄液(「BALF」)を収集した。第7日に、ネコにさらにBGAを負荷した。第14日に、ネコに第2の用量の抗KIT-1抗体又はプラセボを投与し、続いてBGAを負荷した。第27日に、ネコにさらにBGAを負荷した。最後に、吸入器によってもたらされる肺力学を評価するために、第28日に、ネコに、30秒間、0.0625~32mg/mLのメタコリンを噴霧して負荷し、それに続いて、BALF及び血液収集を行った。

10

【0243】

第II相:喘息のネコ科動物モデルにおける抗KIT-1投与の慢性効果の評価について

【0244】

慢性喘息ネコ科動物モデルを評価するために、第II相研究を開始した。ここでは、先述の第I相後の第28~90日の間、ネコに、毎週BGAを負荷した。第90日に、第I相の事象を繰り返した。

【0245】

気道好酸球増加症の評価

20

【0246】

BALFを収集し、標準の技術を使用してサイトスピン(cytospin)を調製した。続いて、濃縮された細胞を、差別的な細胞計数のために染色した。200の全有核細胞を計数することによって、集団における好酸球細胞のパーセントを決定した。

【0247】

気管支誘発に対する気道応答

【0248】

吸入器によってもたらされる肺力学を使用して、気管支誘発に対する気道応答を測定した。気管支誘発は、ギョウギシバアレルゲン(BGA)を用いて第0日に、また、メタコリンを用いて第28日に実施した。気道応答性を評価するために、BGAを用いた又はメタコリンを用いた気管支誘発に応答する、吸入器によって算出された気道抵抗測定値を収集した。気道応答性が、BGA及びメタコリンについてのベースラインの、それぞれ150%又は200%超に到達するまで、測定値を収集した。データを、ベースライン気道応答をそれぞれ150%又は200%増大させるために必要とされる、有効な濃度のBGA又はメタコリンとして算出した。抗KIT-1抗体で治療されたネコについて、プラセボで治療されたネコと比較して、急性又は慢性期中、気道応答性の有意な低下は認められなかった。

30

【0249】

統計的分析

【0250】

シャピロ-ウィルク検定を使用して、データを正規性について評価した。反復測定による一元配置分散分析(One-Way Repeated Measures Analysis of Variance)(ANOVA)を使用して、正規分布データを分析した。Holm-Sidak方法を使用して、事後解析を実施した。フリードマンの順位に基づく反復測定分散分析(Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks)を使用して、非正規分布データを分析した。P<0.05を、有意であるとみなした。

40

【0251】

(6.4.3 結果)

喘息のネコの抗KIT抗体での治療は、気道好酸球の細胞数を減少させる。

【0252】

50

抗KIT-1抗体を、BGA誘導性喘息の確立されたネコ科動物モデル(それぞれのネコが、休薬期間後に、それ自身の対照の役割を果たす)において評価した。10匹のネコに、各28日治療期の第-1日及び14日に、20mg/kgで、抗KIT-1抗体を投与した。喘息の急性期の分析のために、気道好酸球増加症を、抗KIT-1の最初の20mg/kg注入の翌日に評価した。急性モデルでは、気道好酸球増加症は、有意に低下した(図5A、 $p=0.009$)。喘息の慢性期を分析するために、気道好酸球増加症を、第II相中の第2の抗KIT-1抗体投与の1週後に評価した。慢性期では、プラセボ治療されたネコと比較して、気道好酸球増加症の持続的な低下が観察された(図5B、 $p=0.032$)。急性期と慢性期のいずれにおいても、気道応答性の効果は観察されなかった。

【0253】

10

これらのデータは、抗KIT-1抗体の投与が、アレルギー性の喘息反応中の好酸球蓄積を有意に低下させることを示す。

【0254】

(6.5 実施例5:抗KIT-1抗体でのマスト細胞の治療は、初代ヒトマスト細胞における脱顆粒をインビトロで誘導しない)

(6.5.1 導入)

この実施例は、ヒトマスト細胞の脱顆粒に対する、抗KIT-1抗体単独の効果を実証する。具体的には、この実施例は、抗KIT-1抗体は、単独ではマスト細胞の脱顆粒を誘導しないことを実証する。

【0255】

20

(6.5.2 材料及び方法)

細胞培養

【0256】

初代ヒトマスト細胞は、標準の方法によって、ヒト末梢血からCD34⁺前駆細胞を単離し、その前駆体を成熟したマスト細胞に分化させることによって得た(Saitoらの文献、Nature Protocols. 2006; 1:2178-83)。分析の前に、ヒトマスト細胞を計数し、2回洗浄し、 5×10^5 細胞/mLの密度でサイトカインを含まない培地(StemPro-SFM II培地+1×P/S/L-Glut[SCFなし])に再懸濁した。次いで、細胞を、CO₂インキュベータ内で37°Cで一晩インキュベートした。IgE介在性の脱顆粒を増強する能力を評価する実験のために、マスト細胞を、サイトカインを含まない培地中で200ng/mLビオチン化ヒト骨髓腫IgEと共に一晩インキュベートすることによって、IgEに感作させた。

30

【0257】

β-ヘキソサミニダーゼ放出分析を、従来記載されている通りに実施した(Kuehnらの文献、免疫学のカレントプロトコル(Current Protocols in Immunology)2010; Chapter 7:Unit 7.38)。簡単に言うと、細胞を、10mL HEPES 緩衝液(10mM HEPES、137mM NaCl、2.7mM KCl、0.4mM Na₂HPO₄・7H₂O、5.6mM グルコース、1.8mM CaCl₂・2H₂O、0.4%(w/v)ウシ血清アルブミン)(pH 7.4、37°C)で3回洗浄した。

【0258】

次いで、IgE刺激を行わずに実施される実験のために、細胞を計数し、HEPES緩衝液(pH 7.4)に10,000細胞/90 μLの最終密度で再懸濁し、96ウェルプレートの各ウェルに90 μLを添加した。細胞を、37°Cでおよそ10分間インキュベートした。抗KIT-1抗体、アイソタイプ対照抗体、及びカルシウムイオノフォアA23187の10倍段階希釈物を調製して、10000~0.1nMの範囲の濃度の10×ストック溶液を作製した。SCFの10倍段階希釈物も調製して、1000~0.01ng/mL(5400~0.054pM)の範囲の濃度の10×ストック溶液を作製した。適当なウェルへの10 μLの10×ストック溶液の添加後、細胞を、37°Cの温風オープン(CO₂を伴わない)内で30分間インキュベートした。次いで、細胞を、β-ヘキソサミニダーゼ放出について分析した。

40

【0259】

IgE刺激を伴う実験のために、IgEに感作させたマスト細胞を洗浄し、再懸濁して、10,000細胞/70 μL HEPES緩衝液(pH 7.4)とした。この細胞(70 μL/ウェル)を、96ウェルプレー

50

トにプレーティングし、37℃で5～10分間インキュベートして、細胞を活性化温度で平衡化した。抗KIT-1抗体、アイソタイプ対照抗体、SCF、及びカルシウムイオノフォアA23187の10×ストック溶液を、先に記載した通りに調製し、10 µLを適当なウェルに添加した。次いで、細胞を、30分間、温風オープン(CO₂を伴わない)内で37℃でインキュベートした。次いで、20ng/mLをもたらすために、ストレプトアビジン(SA)の中間希釈物:1)10 µg/mL=2 µLストックを198 µL緩衝液に、及び2)10 µLの10 µg/mLストックを5mL緩衝液に;を調製した。次いで、10 µLの20ng/mLストレプトアビジンを、適当なウェルに添加し、細胞を、37℃の温風オープン(CO₂を伴わない)内で30分間インキュベートした。次いで、細胞を、β-ヘキソサミニダーゼ放出について分析した。

【0260】

10

(6.5.3 結果)

抗KIT-1抗体でのマスト細胞の治療は、初代ヒトマスト細胞における脱顆粒をインビトロで誘導しない

【0261】

抗KIT-1抗体、アイソタイプ対照抗体、SCF、及びカルシウムイオノフォアA23187単独での(図6A)、又はIgE刺激と組み合わせた(図6B)治療後に、β-ヘキソサミニダーゼ活性を測定した。これらの2つのアッセイは、1)陽性対照としてカルシウムイオノフォアを使用して、抗体をマスト細胞に直接的に添加することによって、マスト細胞を直接的に脱顆粒する抗KIT-1抗体の能力を(図6A)、及び2)IgE介在性の脱顆粒を増強する抗KIT-1抗体の能力を(図6B)試験した。図6Aに提供したこれらの結果は、1 µMまでの濃度の抗KIT-1抗体単独での治療が、脱顆粒を引き起こさなかったことを示す。さらに、1 µMまでの濃度では、抗KIT-1抗体は、マスト細胞脱顆粒を、IgE架橋単独について観察されたレベルよりも上に増大させなかった(図6B)。これは、IgE介在性の脱顆粒を用量依存的に増大させる、SCFを使用して得られる結果とは正反対であった。

20

これらの実験は、抗KIT-1抗体が、ヒトマスト細胞に対して、いかなるアゴニスト活性も有しないことを実証する。

【0262】

(6.6 実施例6:抗KIT-1抗体は、KITを外因的又は内因的に発現している細胞株におけるアゴニスト活性を示さない)

(6.6.1 導入)

30

この実施例の目的は、野生型ヒトKITを発現する細胞において、抗KIT-1抗体がKITリン酸化を活性化する能力を、KITを発現し、かつSCFに応答するヒトKIT又はヒト白血病細胞株を発現するようにトランスフェクトされた細胞株を使用して決定することであった。

【0263】

(6.6.2 材料及び方法)

CHO-WT KIT細胞株の産生

【0264】

チャイニーズハムスター卵巣(Chinese Hamster Ovary)(CHO)細胞を、全長ヒトKIT cDNAを含有するプラスミド(pcDNA3.1)を用いて、電気穿孔によってトランスフェクトした。800 µg/mLジェネティシンを含有するハムのF-12培地中で培養することによって、安定にトランスフェクトされた細胞を選択した。蛍光活性化細胞選別(FACS)を利用して、最も多くKITを発現している細胞(CHO-野生型(WT)KIT細胞)を選択した。選別された細胞を、ジェネティシンと共に、選択圧下で成長させ、KIT発現をフローサイトメトリーによって観察した。

40

【0265】

アッセイプロトコル:CHO-WT KIT細胞におけるKITリン酸化

【0266】

CHO-WT KIT細胞を、CHO完全培地内で維持した。アッセイの1日から3日前に、細胞を継代した。アッセイの最初の日に、細胞を、トリプシン処理及び計数した。次いで、細胞を、2枚の96ウェル培養プレートに、12,500細胞/ウェルの濃度で、完全培養培地内に添加し

50

、37℃で一晩インキュベートした。抗KIT-1抗体をPBSに希釈して1 μg/mlにし、次いで100 μL/ウェルで添加し、それに続いて2～8℃で一晩のインキュベーションを行うことによって、2枚のマルチアレイ96ウェルプレートを調製した。

【0267】

アッセイ第2日に、CHO飢餓培地を使用して、1000nMから0.016nMの範囲の抗KIT-1及びアイソタイプ対照抗体の3倍段階希釈物を調製した。各抗体は、SCFの非存在下と存在下で試験するために、2連で作製した。抗体希釈物の添加の前に、96ウェル培養プレートの上清を除去し、細胞を100 μLの飢餓培地で洗浄した。残存する飢餓培地の除去後、100 μLの希釈物を、各培養プレートに移した。プレートを、37℃の細胞培養インキュベータ内で、2時間インキュベートした。次いで、プレートの下半分上の細胞を、10 μL/ウェルのSCFを

10

【0268】

刺激後、プレートを氷上に置き、細胞培養上清を除去し、ウェルを冷PBSで洗浄した。次いで、冷却した溶解緩衝液(100 μL/ウェル)を添加し、プレートを氷上で30～60分間インキュベートして、細胞を溶解した。

【0269】

使用のおよそ1時間前、コーティングされたMSDプレートを、細胞溶解物のための調製物中で、室温で200 μLブロッキング緩衝液でブロッキングした。試料を装填する前に、MSDプレートからブロッキング緩衝液を除去し、TBS(～300 μL/ウェル)で3回洗浄した。次に、その後、50 μLの細胞溶解物をMSDプレートに移した。

20

【0270】

次いで、プレートを、オービタルプレートシェーカーで振盪しながら周囲温度で1時間インキュベートした。次いで、細胞溶解物を除去し、プレートを、TBST(～300 μL/ウェル)で3回洗浄し、希釈緩衝液で1:500希釈した50 μL/ウェルのSULFO-TAG抗ホスホチロシン抗体を添加した。プレートを、振盪しながら周囲温度で1時間インキュベートした。次いで、プレートを、TBST(～300 μL/ウェル)で3回洗浄した。リード緩衝液TをddH₂Oで1:4希釈し、150 μL/ウェルの基質を添加し、次いで、各ウェルの発光を、Meso QuickPlex SQ 120プレートリーダーを使用して直ちに測定した。4パラメータロジスティックモデルを使用して曲線を適合させ、可能であればGraphPad Prism 6.0を使用して、最大半量阻害濃度(I C₅₀)値を補間した。

30

【0271】

アッセイプロトコル:M-07e細胞におけるKITリン酸化

【0272】

Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen(DSMZ)から、ヒトKIT発現かつSCF応答性の急性巨核芽球性白血病細胞株M-07e(Avanzi,GCらの文献、1988、British J. Haematol. 69:359-366)を得た。細胞を、M-07e完全培地中で維持した。

【0273】

M-07e細胞を、アッセイの1から3日前に継代させた。アッセイの第1日目に、細胞を計数した。細胞を、遠心沈殿させてM-07e完全培地を除去し、 0.5×10^6 細胞/mLの濃度でM-07e飢餓培地に再懸濁した。次いで、細胞を、 1×10^6 細胞/ウェルで、3枚の6ウェルディッシュにプレーティングした。M-07e飢餓培地を使用して、次の20×濃度:20,000nM、2000nM、200nM、2nM、0.2nM、及び0.02nMの抗KIT-1抗体の段階希釈物を調製した。次に、100 μLの各希釈物を、適切なウェルに、2連で添加した。このプレートを、37℃のCO₂インキュベータ内で、2時間インキュベートした。2時間のインキュベーション後、適当なウェルに、30 ng/mLの最終濃度で、SCFを添加した。非刺激及び刺激ディッシュを、37℃で10分間インキュベートした。

40

【0274】

刺激後、プレートを氷上に置き、各試料を、氷冷15mLチューブに移した。細胞を、1.2 ×gで5分間遠心し、上清を注意深く吸引した。各試料に1mLの氷冷PBSを添加し、マイクロ

50

遠心チューブに移した。マイクロ遠心機で細胞をペレット化し、上清を注意深く吸引した。各試料に冷却した溶解緩衝液(～300 µL)を添加し、氷上で30～60分間インキュベートして、細胞を溶解させた。インキュベーション後、試料を遠心して残屑をペレット化し、上清を新しいマイクロ遠心チューブに移した。

【0275】

使用の1時間前に、Phospho(Tyr721)/Total c-Kit MSDプレートに、150 µL/ウェルのBlocker Aを添加し、振盪しながら(1000rpm)、室温で1時間ブロッキングした。細胞溶解物を装填する直前に、MSDプレートからブロッキング緩衝液を除去し、1×Tris 洗浄緩衝液(～300 µL/ウェル)で3回洗浄した。35 µLの溶解緩衝液に20 µLの試料を添加することによって、細胞溶解物を希釈し、その後、25 µLを、MSDプレートの2ウェルのそれぞれに移した。このプレートを、オービタルプレートシェーカーで振盪しながら(1000rpm)、周囲温度で1時間インキュベートした。次いで、細胞溶解物を除去し、プレートを、1×Tris洗浄緩衝液(～300 µL/ウェル)で3回洗浄した。SULFO-TAG Anti-Total c-Kit検出抗体(参照番号K15119D-2に含まれる)を、抗体希釈緩衝液に1:50希釈し、25 µLを各ウェルに添加した。プレートを、振盪しながら、周囲温度で1時間インキュベートした。次いで、このプレートを、1×Tris 洗浄緩衝液(～300 µL/ウェル)で3回洗浄した。リード緩衝液(Read Buffer)Tを、使用直前にddH2Oで1:4希釈し、150 µL/ウェルを各ウェルに添加した。次いで、各ウェルの発光を、Meso QuickPlex SQ 120プレートリーダーを使用して、直ちに測定した。

10

【0276】

実験設計が原因で、M-07e細胞を用いて行われた実験について、IC₅₀値を正確には算出することができなかった。抗KIT-1抗体で処理された細胞について、SCFを伴う(阻害率(%)=0)、及びSCFを伴わない(阻害率(%)=100)対照試料についての平均RLU値に対して、阻害の割合(阻害率(%))値を算出した。データを、最大阻害が認められたよりも低い用量の阻害率(%)として報告した。

20

【0277】

(6.6.3 結果)

抗KIT-1抗体は、KITを外因的又は内因的に発現している細胞株では、アゴニスト活性を示さない。

【0278】

CHO-WT KIT細胞における、SCFの存在下又は非存在下での、KITリン酸化に対する抗KIT-1抗体及びアイソタイプ対照抗体の効果を、評価した。CHO-WT KIT細胞における、KITリン酸化に対する抗KIT-1抗体の効果についての代表的なデータを、図7に示す。CHO-WT KIT研究によるデータの概要を、表4に示す。

30

【0279】

表4. CHO-WT KIT細胞におけるKITリン酸化データの概要

【表 4】

実験番号	抗体	SCF	KITリン酸化に対する効果
1	抗 KIT-1 抗体	-	効果なし
		+	用量依存的阻害 (IC ₅₀ = 436 pM*)
	アイソタイプ 対照抗体	-	効果なし
		+	効果なし
2	抗 KIT-1 抗体	-	効果なし
		+	用量依存的阻害 (IC ₅₀ = 137 pM*)
	アイソタイプ 対照抗体	-	効果なし
		+	効果なし
3	抗 KIT-1 抗体	-	効果なし
		+	用量依存的阻害 (IC ₅₀ = 253 pM*)
	アイソタイプ 対照抗体	-	効果なし
		+	効果なし
4	抗 KIT-1 抗体	-	効果なし
		+	用量依存的阻害 (IC ₅₀ = 184 pM*)
	アイソタイプ 対照抗体	-	効果なし
		+	効果なし

*2枚のプレートからの平均IC₅₀

【0280】

SCFで処理されたCHO-WT KIT細胞では、4つの独立した実験を通して、抗KIT-1抗体は、KITリン酸化を、用量依存的に阻害した(図7)。アイソタイプ対照抗体は、SCF誘導性KITリン酸化に対する効果を有しなかった。SCFの非存在下では、KITリン酸化のレベルは、最大1 μM(150 μg/mL)の濃度の抗KIT-1抗体又はアイソタイプ対照抗体のいずれかで処理された細胞において、同様であった。

【0281】

KITリン酸化に対する抗KIT-1抗体の効果を、ヒト急性巨核芽球性白血病細胞株M-07eにおいても測定した。代表的なデータを、図8に示す。図8Aは、KITリン酸化についてのデータを示す。図8Bは、総KITレベルについてのデータを示す。M07e研究によるデータの概要を、表5に示す。

【0282】

表5.M-07e細胞におけるKITリン酸化データの概要

【表 5】

実験番号	抗体	SCF	KITリン酸化に対する効果
5	抗 KIT-1 抗体	-	効果なし
		+	10 pMでの 60% 阻害
6	抗 KIT-1 抗体	-	効果なし
		+	100 pMでの 73% 阻害
7	抗 KIT-1 抗体	-	効果なし
		+	100 pMでの 89% 阻害

10

【0 2 8 3】

SCFで処理されたM-07e細胞では、抗KIT-1抗体は、KITリン酸化を阻害した(図8A)。SCFの非存在下では、抗KIT-1抗体で処理された細胞におけるKITリン酸化のレベルは、1 μ Mまでの濃度で、非処理ウェルと類似であった(150 μ g/mL; 図8A)。総KITレベルは、実験条件のいずれにも影響を受けなかった(図8B)。

20

【0 2 8 4】

これらの実験は、抗KIT-1抗体が、SCF誘導性KIT活性化を阻害し、かつKITを外因的又は内因的に発現している細胞に対するいかなるアゴニスト活性も有しないことを実証している。

【0 2 8 5】

(6.7 実施例7: 抗KIT-1抗体治療は、自然発生的マスト細胞腫を有するイヌにおいてインビボで抗腫瘍活性を有する)

(6.7.1 導入)

健康なイヌにおいてもたらされた発見を拡張するために、自然発生的マスト細胞腫瘍(MCT)を有するイヌへの抗KIT-1抗体投与を含む臨床試験を実施した。

30

【0 2 8 6】

(6.7.2 材料及び方法)

動物

【0 2 8 7】

この実施例は、4つのコホート(n=3/コホート)を含む、測定可能なMCTを有するイヌを用いた非盲検試験を記載する。

【0 2 8 8】

抗KIT-1抗体投与

【0 2 8 9】

3つの用量レベル及び2スケジュール(4週の1周期の間投与される10及び30mg/kg; それぞれ3週の2周期投与される1及び10mg/kg)を評価した。用量は、4~6時間かけて注入する。

40

【0 2 9 0】

腫瘍生検及び評価

【0 2 9 1】

4週のスケジュールの間、ベースライン腫瘍生検を、抗KIT-1抗体での第1の治療の前、投与後24時間、投与後第7日、及び可能な場合は治療法後第28日に得た。血液試料は、治療前、治療直後、さらにまた第1、7、14、21、及び28日に得た。3週の2周期スケジュールの間、ベースライン腫瘍生検を、抗KIT-1抗体での第1の治療の前、投与後24時間、投与後第7日、及び可能な場合は治療法後第42日に得た。血液試料は、治療前、治療直後、さ

50

らにまた第1、7、14、21(治療の前及び治療の直後)、28、35、及び42日に得た。各来院日に、腫瘍の計測も行った。

【0292】

鎮静及び局所麻酔下で、腫瘍試料を入手した。腫瘍試料を半分に分け、第1の半分は、ホルマリン中で固定させてパラフィン包埋し、第2の半分は、液体窒素中で急速凍結させて-80℃又はそれ未満で保管した。最大17mLの血液を収集して、CBC、生化学プロフィール、血清収集、血漿収集、免疫表現型検査、及びフローサイトメトリーのために使用した。

【0293】

(6.7.3 結果)

10及び30mg/kgでの抗KIT-1抗体の単回投与、又は10mg/kgでの抗KIT-1抗体の2回投与で治療したすべてのイヌ(n=合計9)は、第1の投与後に、臨床的利益を受けた。RECISTガイドライン(Eisenhauerらの文献、2009、European J. Cancer 45:228-247を参照のこと)下で、4匹のイヌ(n=1:KITエキソン11遺伝子内縦列重複(ITD)を伴う)において部分応答を認め、5匹のイヌ(n=1:KITエキソン11 ITDを伴う)において安定を認めた。研究完了後にイヌから収集した試料では、病理組織診断では、研究登録時に転移性と分類された2つの原発腫瘍試料及び2つの流入領域リンパ節において、新生物性マスト細胞を確認できなかった。したがって、このデータは、これらのイヌの治療が、原発腫瘍試料及び/又は流入領域リンパ節において、マスト細胞の枯渇をもたらすように思われることを示す。貧血、好中球減少、及び血小板減少を含めた可逆的な血液学的変化は、最も一般的な研究関連の有害事象であった。

【0294】

このデータは、抗KIT-1抗体が、関連する大きな動物モデルでは許容し得る安全性プロフィールを示し、かつ、野生型又は変異型KITを発現しているイヌ科動物MCTでは抗腫瘍活性を有することを実証する。さらに、これらのデータは、野生型又は変異型KITを発現している大きな動物のインビボマスト細胞疾患モデルでは、活性化されたマスト細胞の数の減少があることを示す。これらの発見は、抗KIT-1抗体の単回投与後の皮膚におけるマスト細胞の有意な減少を実証している健康な実験用イヌにおける臨床前研究と一貫性がある。まとめると、これらのデータは、活性化されたマスト細胞を伴う疾患を含めたマスト細胞関連障害の治療又は維持における抗KIT-1抗体の使用を裏付ける。

【0295】

本発明は、本明細書に記載した具体的実施態様により範囲が限定されるものではない。実際、記載したものに加えて、本発明の様々な改変は、前述の説明及び添付の図面から当業者に明らかになるであろう。こうした改変は、添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【0296】

本明細書に引用したすべての参考文献を、まるで、それぞれ個々の刊行物又は特許又は特許出願が、その内容全体があらゆる目的のために具体的かつ個々に参照によって本明細書に組み込まれることが示されるかのような程度まで、その内容全体をあらゆる目的のために、参照によって本明細書に組み込む。

【0297】

他の実施態様も、次の特許請求の範囲の範囲内である。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

対象における神経線維腫症(NF)を防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

(構成2)

対象における神経線維腫の成長を阻害する方法であって、NFと診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法。

(構成3)

対象における神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害を防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

(構成4)

神経系又は対象における神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害を治療する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

(構成5)

神経系又は対象における神経系の好酸球又はマスト細胞関連障害を管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

10

(構成6)

対象における視神経脊髄炎(NMO)を防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

(構成7)

対象におけるNMOスペクトラム障害(NMOSD)を防ぐ、治療する、又は管理する方法であって、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

20

(構成8)

対象における炎症を軽減する方法であって、中枢神経系又は神経系のマスト細胞関連障害と診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法。

(構成9)

対象におけるマスト細胞活性化を阻害する方法であって、中枢神経系又は神経系のマスト細胞関連障害と診断された対象に、治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む前記方法。

(構成10)

前記中枢神経系又は神経系のマスト細胞関連障害が、NMO、NMOSD、多発性硬化症(MS)、又はNFである、構成3、8、又は9記載の方法。

30

(構成11)

前記NFが、NF1である、構成1又は2記載の方法。

(構成12)

前記NFが、NF2である、構成1又は2記載の方法。

(構成13)

前記NFが、神経鞘腫症である、構成1又は2記載の方法。

(構成14)

前記抗体が、二価の単一特異性抗体である、構成1～13のいずれか1項記載の方法。

(構成15)

前記抗体が、ヒト化抗体である、構成1～14のいずれか1項記載の方法。

40

(構成16)

前記抗体が、ネイキッド抗体である、構成1～15のいずれか1項記載の方法。

(構成17)

前記抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、構成1記載の方法。

(構成18)

前記抗体が、配列番号:13、14、15、及び16からなる群から選択されるVL配列を含むVL; 及び配列番号:8、9、10、11、及び12からなる群から選択されるVH配列を含むVHを含む、

50

構成17記載の方法。

(構成 1 9)

前記抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、構成18記載の方法。

(構成 2 0)

前記抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、構成18記載の方法。

(構成 2 1)

前記抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、構成18記載の方法。

(構成 2 2)

前記抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、構成18記載の方法。

(構成 2 3)

前記抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、構成18記載の方法。

(構成 2 4)

前記抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、構成18～23のいずれか1項記載の方法。

(構成 2 5)

前記抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、構成18～23のいずれか1項記載の方法。

(構成 2 6)

前記抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、構成18～23のいずれか1項記載の方法。

(構成 2 7)

前記抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、構成18～23のいずれか1項記載の方法。

(構成 2 8)

前記抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、構成2記載の方法。

(構成 2 9)

前記抗体が、配列番号:13、14、15、及び16からなる群から選択されるVL配列を含むVL; 及び配列番号:8、9、10、11、及び12からなる群から選択されるVH配列を含むVHを含む、構成28記載の方法。

(構成 3 0)

前記抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、構成29記載の方法。

(構成 3 1)

前記抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、構成29記載の方法。

(構成 3 2)

前記抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、構成29記載の方法。

(構成 3 3)

前記抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、構成29記載の方法。

(構成 3 4)

前記抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、構成29記載の方法。

(構成 3 5)

前記抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、構成29～34のいずれか1項記載の方法。

(構成 3 6)

前記抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、構成29～34のいずれか1項記載の方法。

(構成 3 7)

前記抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、構成29～34のいずれか1項記載の方法。

(構成 3 8)

前記抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、構成29～34のいずれか1項記載の方法。

(構成 3 9)

前記抗体が、配列番号:2～4をそれぞれ含むVL CDR 1～3を含む軽鎖可変領域(「VL」)、及び配列番号:5～7をそれぞれ含むVH CDR 1～3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む、構成3～16のいずれか1項記載の方法。

(構成 4 0)

10

20

30

40

50

前記抗体が、配列番号:13、14、15、及び16からなる群から選択されるVL配列を含むVL; 及び配列番号:8、9、10、11、及び12からなる群から選択されるVH配列を含むVHを含む、構成39記載の方法。

(構成41)

前記抗体が、配列番号:8を含むVHを含む、構成40記載の方法。

(構成42)

前記抗体が、配列番号:9を含むVHを含む、構成40記載の方法。

(構成43)

前記抗体が、配列番号:10を含むVHを含む、構成40記載の方法。

(構成44)

前記抗体が、配列番号:11を含むVHを含む、構成40記載の方法。

(構成45)

前記抗体が、配列番号:12を含むVHを含む、構成40記載の方法。

(構成46)

前記抗体が、配列番号:13を含むVLを含む、構成40～45のいずれか1項記載の方法。

(構成47)

前記抗体が、配列番号:14を含むVLを含む、構成40～45のいずれか1項記載の方法。

(構成48)

前記抗体が、配列番号:15を含むVLを含む、構成40～45のいずれか1項記載の方法。

(構成49)

前記抗体が、配列番号:16を含むVLを含む、構成40～45のいずれか1項記載の方法。

(構成50)

前記抗体が、二重特異性抗体ではない、構成1～49のいずれか1項記載の方法。

(構成51)

前記対象が、ヒト成人である、構成1～50のいずれか1項記載の方法。

(構成52)

前記対象が、子供である、構成1～51のいずれか1項記載の方法。

(構成53)

治療有効量のヒトKIT受容体(配列番号:1)に特異的に結合する抗体を投与することを含む、構成1～52のいずれか1項記載の方法。

10

20

30

【図 1】

```

1  MEGARGAMDF LCVILLILLRV QTSSQSPSVS PGSPSPSIH PGKSLIVR GDEIRLLICTD PGFKWTFEI LDETENKQN
81  EWITEKAEAT NTGKYCTCNK HGLSNSIIVF VRDPAKFLV DRSLYKEDN DTLVRCPILD PEVTNYSKLG QQKPLPKDL
161 REIPDPKAGI MKSVREAYH RLCHCSVDQ EGKSVLSKEF ILKVPAFPA VPVVSYSKAS YLREGESEFT VTCTIKDVSS
241 SVYSTWREN SOTKLOEKYN SWHHGDFNVE RQATLTSSA RVNDGDFVNC YANTFGSAN VTTTLEVDK GRINIFPMIN
321 TTVFVNDGEN VDLIVEYEAH PKPEHQQWY MNRTFKWE DYPKESENEN IRYSELHIT RLKGTGGTY TFLVNSDVN
401 AALAFNVVN TKPEILTYDR LVNGMLQVA AGFPPTIDW YFCPTQRQ SASVLPVDVQ TLNSSGPPFG KLVVQSSIDS
481 SAFKHGTVK CKAVNDVGKT SAYFNPAFKE QIHPHTLPTP LLIGFVIVAG MNCIIVWILT YKYLQKPWE VQKVVVEEIN
561 GNNYVIDPT QLPYDHKEWF PRNLSFGKT LGAGAFGKV EATAYGLIKS DAAMTVAVNM LKPSAHLTER EALMSELKVL
641 SYLGNHNVV NLLGACTIGG PTLVITEYCC YGDLNLFRR KRDSFICSQ EDHAEALYK NLLHSESSC SDSTNEYMDM
721 KPGSVIVPT KADKRSVRI GSHERDVTF AIWEDDELAL DLEDLLSFY QVAKGMAFIA SRNCIHRDLA ARNILLTEGR
801 ITKICDFGLA RDKINDSNV YKGNARLPVK WMAPESIFNC VTFPESDVNS YGIFLWELFS LGSSPYGMP VDSKFYEMIK
881 EGFEMLSPEH APBNVDIMK TCWDADPIKE PTFKQIVQLI EKQISESTNH IYSNLANCSP NRQKPVVDHS VRNSVGSSTA
961 SSSQPLLVDH DV (配列番号: 1)

```

図 1

【図 2 A - B】

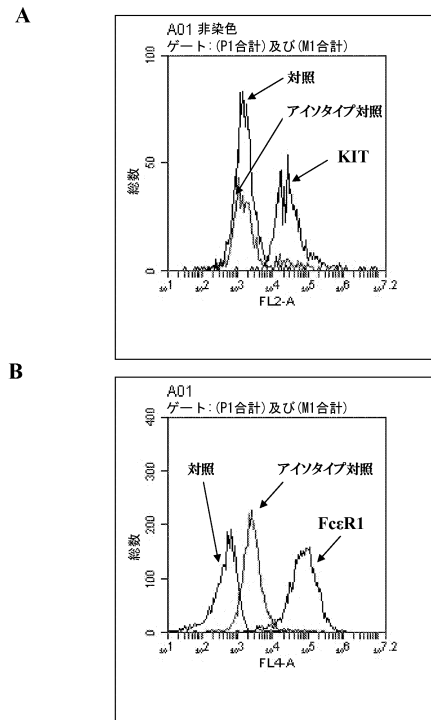


図 2A - 図 2B

【図 2 C】

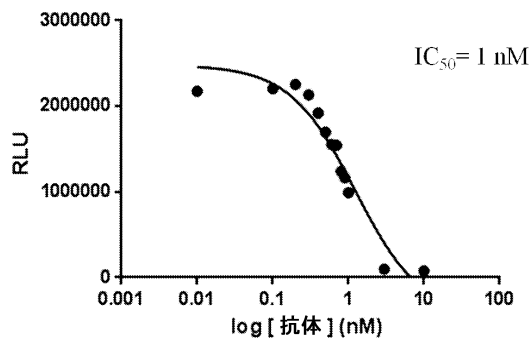


図 2C

【図 3 B - C】

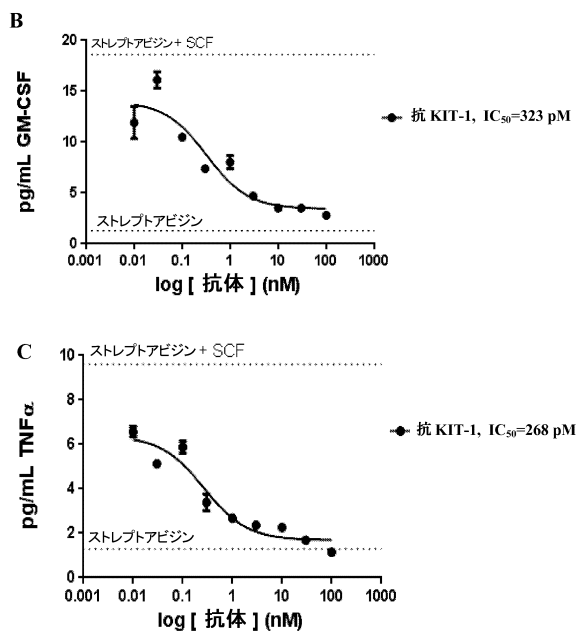


図 3B - 図 3C

【図 3 A】

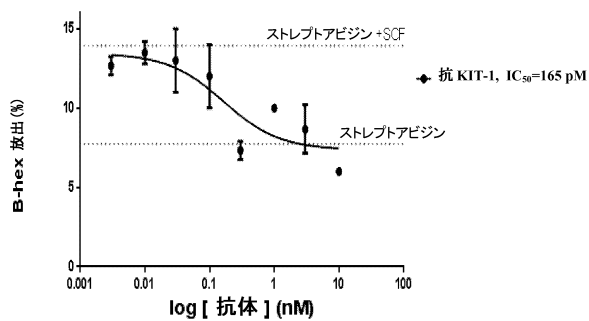


図 3A

【図 4】

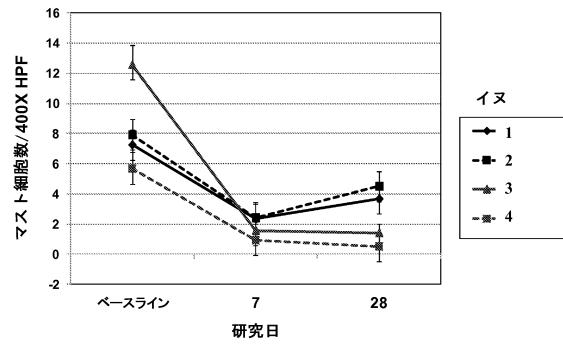
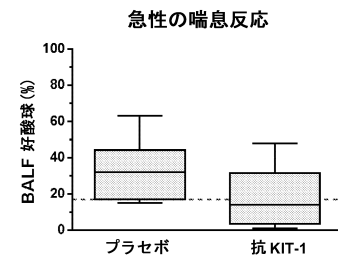


図 4

【図 5】

A



B

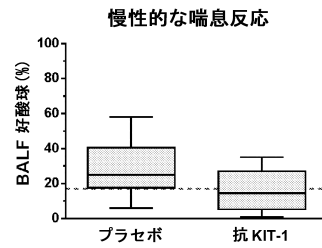


図 5A - 図 5B

【図 6】

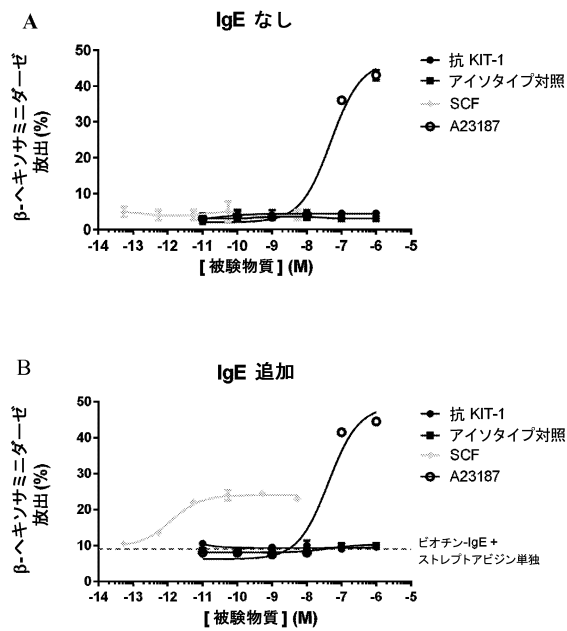


図 6A - 図 6B

【図 7】

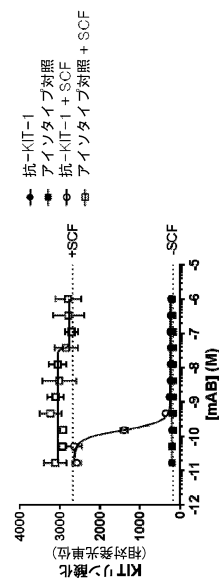


図 7

【図 8】

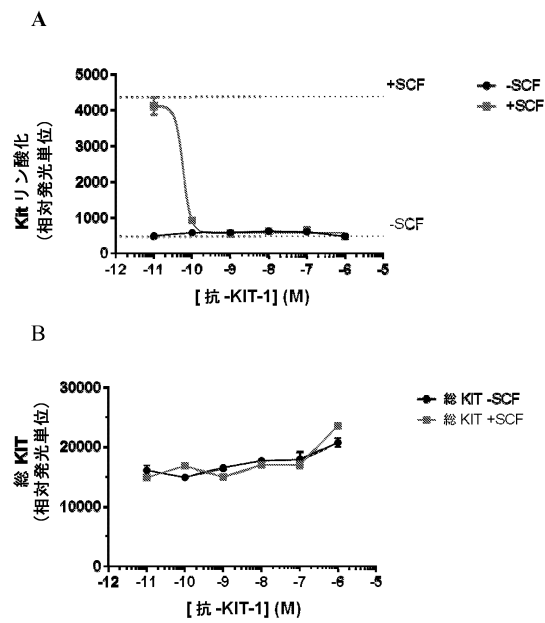


図 8A - 図 8B

【配列表】

[0006768639000001.app](#)

フロントページの続き

(72)発明者 ゲラルド マクマホン

アメリカ合衆国 コネチカット州 06511 ニュー ヘブン スイート 530 ジョージ
ストリート 300

審査官 渡邊 潤也

(56)参考文献 国際公開第2014/018625 (WO, A1)

特表2013-510166 (JP, A)

特表2009-534052 (JP, A)

Blood, 2010年, 116(2), p.157-164

BMC Neurology, 2012年, 12, 36,p.1-9

Mol Immunology, 2001年, 38, p.1373-1378

J Histochem Cytochem, 2006年, 54(1), p.53-61

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 39/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

UniProt/GeneSeq