

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年7月19日(2018.7.19)

【公表番号】特表2017-526618(P2017-526618A)

【公表日】平成29年9月14日(2017.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-035

【出願番号】特願2016-572315(P2016-572315)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/53	Y
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月11日(2018.6.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号13のアミノ酸配列

を含む HVR - H2、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、及び配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L3；または

(b) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、及び配列番号 17 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を含む、

LgR5 に結合する単離された抗体。

【請求項 2】

(a) (i) 配列番号 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する VH 配列；(ii) 配列番号 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する VL 配列；もしくは (i) (i) (i) の VH 配列及び (i) (i) の VL 配列；または

(b) (i) 配列番号 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する VH 配列；(ii) 配列番号 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する VL 配列；もしくは (i) (i) (i) (i) の VH 配列と (i) (i) の VL 配列を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

配列番号 6 または配列番号 8 の VH 配列を含む、請求項 1 または 請求項 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

配列番号 7 または配列番号 9 の VL 配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 5】

配列番号 6 の VH 配列及び配列番号 5 の VL 配列を含む、抗体。

【請求項 6】

配列番号 8 の VH 配列及び配列番号 7 の VL 配列を含む、抗体。

【請求項 7】

モノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 8】

マウス抗体、ウサギ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である、請求項 7 に記載の抗体。

【請求項 9】

IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、及び IgG4 から選択される IgG である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードする、単離された核酸。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 12】

抗体が産生されるように 請求項 11 に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗体の作製方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体及び細胞傷害性薬剤を含む、免疫複合体。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の免疫複合体及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬製剤。

【請求項 15】

標識に結合した、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 16】

標識が陽電子放出体である、請求項 15 に記載の抗体。

【請求項 17】

陽電子放出体が⁸ ⁹ Zrである、請求項16に記載の抗体。

【請求項 18】

抗LgR5抗体がヒトLgR5に結合するのを許容する条件下で、生体試料と請求項1～9及び請求項15～17のいずれか1項に記載の抗LgR5抗体とを接触させることと、抗LgR5抗体と生体試料中のヒトLgR5との間で複合体が形成されるかどうかを検出することとを含む、生体試料中のヒトLgR5の検出方法。

【請求項 19】

抗LgR5抗体が請求項4または請求項5に記載の抗体である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

生体試料が結腸がん試料、大腸がん試料、小腸がん試料、子宮内膜がん試料、脾臓がん試料、または卵巣がん試料である、請求項18または請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

(i) 標識抗LgR5抗体の検出が対象におけるLgR5陽性がんを示す、LgR5陽性がんを有するか、または有することが疑われる対象に、請求項1～9のいずれか1項に記載の抗LgR5抗体を含む標識抗LgR5抗体を投与することと、(ii) 対象における標識抗LgR5抗体を検出することとを含む、LgR5陽性がんを検出するための方法。

【請求項 22】

標識抗LgR5抗体が、標識されている請求項4または請求項5に記載の抗体である、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

標識抗LgR5抗体が、陽電子放出体に結合した抗LgR5抗体を含む、請求項21または請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

陽電子放出体が⁸ ⁹ Zrである、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

抗LgR5抗体がヒトLgR5に結合するのを許容する条件下で、がん患者由来のがん試料を請求項1～9及び請求項15～17のいずれか1項に記載の抗LgR5抗体に接触させることと、抗LgR5抗体とがん試料中のヒトLgR5との間で複合体が形成されるかどうかを検出することとを含む、がん患者がLgR5陽性がんを有していることを特定する方法。

【請求項 26】

抗LgR5抗体とがん試料中のヒトLgR5との間の複合体が検出される場合に、がん患者がLgR5陽性がんを有していると特定される、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

上昇したLgR5発現レベルが、がん患者が抗LgR5抗体を含む免疫複合体(immunoconjuge)を用いる治療から利益を得る可能性がより高いことを示す、免疫組織化学(IHC)を用いてがん患者由来のがん試料中のLgR5発現レベルを決定することを含む、抗LgR5抗体を含む免疫複合体を用いる治療に適したがん患者を選択するための方法。

【請求項 28】

上昇したLgR5発現レベルが、IHCによる2+または3+の染色である、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

上昇したLgR5発現レベルが、IHCによる3+の染色である、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

請求項1～9及び請求項15～17のいずれか1項に記載の抗体を使用してIHCが実

施される、請求項 27～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

抗 LgR5 抗体がヒト LgR5 に結合するのを許容する条件下で、がん患者由来のがん試料を請求項 1～9 及び 15～17 のいずれか 1 項に記載の抗 LgR5 抗体に接触させることと、抗 LgR5 抗体とがん試料中のヒト LgR5 との間で複合体が形成されるかどうかを検出することとを含む、抗 LgR5 抗体を含む免疫複合体を用いる治療に適したがん患者を選択するための方法。

【請求項 32】

抗 LgR5 抗体とがん試料中のヒト LgR5 との間の複合体が検出される場合にがん患者が選択される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

抗 LgR5 抗体を含む治療有効量の免疫複合体を含む、がん患者に由来するがん試料が、上昇した LgR5 発現レベルを有していると免疫組織化学 (IHC) を用いて判定されたがん患者を治療するための医薬。

【請求項 34】

上昇した LgR5 発現レベルが、IHC による 2+ または 3+ の染色である、請求項 33 に記載の医薬。

【請求項 35】

上昇した LgR5 発現レベルが、IHC による 3+ の染色である、請求項 34 に記載の医薬。

【請求項 36】

請求項 1～9 及び請求項 15～17 のいずれか 1 項に記載の抗体を使用して IHC が実施される、請求項 33～35 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 37】

免疫複合体が、

(a) 配列番号 55 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；配列番号 56 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；配列番号 57 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；配列番号 52 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；配列番号 53 のアミノ酸配列を含む HVR-L2、及び配列番号 54 のアミノ酸配列を含む HVR-L3；または

(b) 配列番号 73 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；配列番号 74 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；配列番号 75 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；配列番号 70 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；配列番号 71 のアミノ酸配列を含む HVR-L2；及び配列番号 72 のアミノ酸配列を含む HVR-L3；または

(c) 配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；配列番号 76 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；配列番号 77 のアミノ酸配列を含む HVR-L2；及び配列番号 78 のアミノ酸配列を含む HVR-L3；または

(d) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR-H1；配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR-H2；配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR-H3；配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR-L1；配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR-L2；及び配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR-L3

を含む抗 LgR5 抗体を含む、

請求項 27～32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

抗 LgR5 抗体が、

(a) 配列番号 33 の VH 配列及び配列番号 32 の VL 配列；または

(b) 配列番号 51 の VH 配列及び配列番号 50 の VL 配列

を含む、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

免疫複合体が細胞傷害性薬剤に結合した抗 LgR5 抗体を含む、請求項 27～32、3

7 及び 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

がん試料が結腸がん試料、大腸がん試料、小腸がん試料、子宮内膜がん試料、脾臓がん試料、または卵巣がん試料である、請求項 2 5 ~ 3 2 および 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

抗 L g R 5 抗体と生体試料中のヒト L g R 5 との間で複合体が形成されるかどうかが検出される、請求項 1 ~ 9 及び請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抗 L g R 5 抗体を含む、生体試料中のヒト L g R 5 を検出するためのキット。

【請求項 4 2】

対象における標識抗 L g R 5 抗体の検出が、対象における L g R 5 陽性がんを示す、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗 L g R 5 抗体を含む標識抗 L g R 5 抗体を含む、L g R 5 陽性がんを有する、または有することが疑われる対象における L g R 5 陽性がんを検出するためのキット。

【請求項 4 3】

抗 L g R 5 抗体とがん試料中のヒト L g R 5 との間で複合体が形成されるかどうかが検出される、請求項 1 ~ 9 及び 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抗 L g R 5 抗体を含む、がん患者が L g R 5 陽性がんを有することを特定するためのキット。

【請求項 4 4】

上昇した L g R 5 発現レベルが、がん患者が抗 L g R 5 抗体を含む免疫複合体 (immuno conjugate) を用いる治療から利益を得る可能性がより高いことを示す、がん患者由来のがん試料中の L g R 5 発現レベルを決定するための免疫組織化学 (IHC) のための剤を含む、抗 L g R 5 抗体を含む免疫複合体を用いる治療に適したがん患者を選択するためのキット。

【請求項 4 5】

抗 L g R 5 抗体とがん試料中のヒト L g R 5 との間で複合体が形成されるかどうかが検出される、請求項 1 ~ 9 及び 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抗 L g R 5 抗体を含む、抗 L g R 5 抗体を含む免疫複合体を用いる治療に適したがん患者を選択するためのキット。