

【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8月23日 (2018.8.23)

【公表番号】特表2018-509385(P2018-509385A)

【公表日】平成30年4月5日 (2018.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-013

【出願番号】特願2017-537359(P2017-537359)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/46 Z N A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月12日 (2018.7.12)

【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】

Neu5Ac 2 3Gal 1 3GalNAc 1 3Gal 1 4Gal 1
4Glc 1 に特異的に結合する単離ヒト化モノクローナル抗体であって、H - CDR
1、H - CDR 2、H - CDR 3、L - CDR 1、L - CDR 2 および L - CDR 3 を含
み、

(i) 前記 H - CDR 1 は配列番号 1 5 2 (G F S L T S Y G) を含み；

(i i) 前記 H - CDR 2 は配列番号 1 5 3 (I W G E G S T) を含み；

(i i i) 前記 H - CDR 3 は配列番号 1 5 4 (A M T G T A Y) を含み；

(i v) 前記 L - CDR 1 は配列番号 1 4 9 (S S V S Y) を含み；

(v) 前記 L - CDR 2 は配列番号 1 5 0 (D T S) を含み；

(v i) 前記 L - CDR 3 は配列番号 1 5 1 (H Q W S S S P H T) を含む、単離ヒト
化モノクローナル抗体。

【請求項 2】

I g G である、請求項 1 に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体。

【請求項 3】

I g G 1 である、請求項 2 に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体の抗原結合性断片。

【請求項 5】

前記抗原結合性断片が、F a b 断片、F (a b ') 2 断片、または単鎖 F v 断片である、請求項 4 に記載の抗原結合性断片。

【請求項 6】

配列番号 1 4 7 を有する V H および配列番号 1 4 8 を有する V L 、あるいは配列番号 1 3 7 を有する V H および配列番号 1 3 8 を有する V L を含む、請求項 1 に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体。

【請求項 7】

H - F R 1 、 H - F R 2 、 H - F R 3 、 H - F R 4 、 L - F R 1 、 L - F R 2 、 L - F R 3 および L - F R 4 を含む、

(i) 前記 H - F R 1 は配列番号 1 5 9 (Q V Q L K E S G P G L V A P S Q S L S I T C T V S) の配列を含む；

(i i) 前記 H - F R 2 は配列番号 1 6 0 (V S W I R Q P P G K G L E W I G V) の配列を含む；

(i i i) 前記 H - F R 3 は配列番号 1 6 1 (N Y H S V L I S R L T I S K D N S K S Q V F L K L N S L Q T D D T A T Y Y C) の配列を含む；

(i v) 前記 H - F R 4 は配列番号 1 6 2 (W G Q G T L V T V S S) の配列を含む；

(v) ~ (v i i i) :

(v) 前記 L - F R 1 は配列番号 1 5 5 (Q I V L T Q S P A I M S A S P G E K V T M T C S A S) の配列を含む；

(v i) 前記 L - F R 2 は配列番号 1 5 6 (M H W Y Q Q K S G T S P K R W I Y) の配列を含む；

(v i i) 前記 L - F R 3 は配列番号 1 5 7 (K L S S G V P G R F S G S G S G T S Y S L T I S R L E A E D A A T Y Y C) の配列を含む；

(v i i i) 前記 L - F R 4 は配列番号 1 5 8 (F G G G T K V E I K R) の配列を含む、請求項 1 に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体。

【請求項 8】

がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための組成物であって、請求項 1 から 3 、 6 および 7 のいずれか一項に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体、または請求項 4 もしくは 5 に記載の抗原結合性断片、および薬学的に許容される担体またはそれらの組合せを含む、組成物。

【請求項 9】

前記がんが、脳がん、肺がん、乳がん、口腔がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、胆管がん、膵臓がん、結腸がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がんおよび前立腺がんからなる群から選択される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

マーカーのパネルの発現を、対象におけるがんの指標とする方法であって、

(a) G M 3 、 G M 2 、 G M 1 、 G D 1 、 G D 1 a 、 G D 3 、 G D 2 、 G T 1 b 、 A 2 B 5 、 L e X 、 s L e X 、 L e Y 、 S S E A - 3 、 S S E A - 4 、シアリル S S E A - 4 、 G l o b o H 、 G b 4 、 T F 、 T n 、 s T n 、 C D 4 4 、 C D 2 4 、 C D 4 5 、 C D 9 0 、 C D 1 3 3 / 1 、および C D 1 3 3 / 2 からなる前記マーカーのパネルの前記発現を検出する、1 つまたは複数のモノクローナル抗体を、前記対象から得られた細胞試料または組織試料に適用するステップと；

(b) 前記 1 つまたは複数のモノクローナル抗体の、前記細胞試料または前記組織試料への結合についてアッセイするステップと；

(c) 前記結合を、正常対照と比較するステップとを含む、

前記比較の結果が前記対象における前記がんの存在を示す、方法。

【請求項 11】

請求項 1 から 3、6 および 7 のいずれか 1 項に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体、または請求項 4 もしくは 5 に記載の抗原結合性断片を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記がんの細胞が、前記細胞の表面上に、G l o b o H、S S E A 3 および / または S S E A 4 抗原のうちの少なくとも 1 つを発現する、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記がんの細胞が、前記細胞の表面上に S S E A 4 抗原を発現する、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記がんの細胞が、前記細胞の表面上に、G l o b o H、S S E A 3 および S S E A 4 抗原を同時に発現する、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記がんが、脳がん、肺がん、乳がん、口腔がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、胆管がん、膵臓がん、結腸がん、腎臓がん、骨がん（骨肉腫）、皮膚がん、子宮頸がん、卵巣がん、および前立腺がんからなる群から選択される、請求項 1 2 から 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記抗体が糖抗体であり、前記糖抗体は、前記抗体の F c 領域の A s n - 2 9 7 に結合している N - グリカンを含み、前記 N - グリカンは、S i a ₂ (2 - 6) G a l ₂ G l c N A c ₂ M a n ₃ G l c N A c ₂ の構造からなり、前記糖抗体は S S E A - 4 抗原に特異的に結合する、請求項 1 に記載の単離ヒト化モノクローナル抗体。

【請求項 1 8】

G M 3、G M 2、G M 1、G D 1、G D 1 a、G D 3、G D 2、G T 1 b、A 2 B 5、L e X、s L e X、L e Y、S S E A - 3、S S E A - 4、シアリル S S E A - 4、G l o b o H、G b 4、T F、T n、s T n、C D 4 4、C D 2 4、C D 4 5、C D 9 0、C D 1 3 3 / 1、および C D 1 3 3 / 2 からなるマーカーのパネルの発現を検出する、1 つまたは複数のモノクローナル抗体を含む組成物であって、正常対照と比較することによって対象におけるがんを検出するための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 1】

グリカンおよび関連構造を記載するために本明細書で使用される記号、図形およびテキストに関する命名法は、例えば、A j i t V a r k i らによる「S y m b o l s N o m e n c l a t u r e s f o r G l y c a n R e p r e s e n t a t i o n」、P r o t e o m i c s . 2 0 0 9 年 1 2 月；9 巻（2 4 号）：5 3 9 8 ~ 5 3 9 9 頁を含め、当技術分野で十分確立されており、理解されている。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

N e u 5 A c 2 3 G a l 1 3 G a l N A c 1 3 G a l 1 4 G a l 1 4 G l c 1 に特異的に結合する単離ヒト化モノクローナル糖抗体。

(項目 2)

F u c 1 2 G a l 1 3 G a l N A c 1 3 G a l 1 4 G a l 1 4 G

l c 1 および Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1 4 Gal 1 4 Glc 1 にさらに結合する、項目 1 に記載の単離ヒト化モノクローナル糖抗体。

(項目 3)

I g G または I g M である、項目 1 または 2 に記載の単離糖抗体。

(項目 4)

Neu5Ac 2 3 Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1 にさらに結合する、項目 1 に記載の単離糖抗体。

(項目 5)

Neu5Ac 2 - 8 Neu5Ac 2 3 Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1 4 Gal 1 4 Glc 1 にさらに結合する、項目 4 に記載の単離糖抗体。

(項目 6)

I g G 1 である、項目 4 または 5 に記載の単離糖抗体。

(項目 7)

Neu5Ac 2 3 Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1 4 Gal 1 4 Glc 1、Neu5Ac 2 3 Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1、Fuc 1 2 Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1 4 Gal 1 4 Glc 1、Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1 4 Gal 1 4 Glc 1、GalNAc 1 3 Gal 1 4 Gal 1 4 Glc 1 および Neu5Ac 2 - 8 Neu5Ac 2 3 Gal 1 3 GalNAc 1 3 Gal 1 4 Gal 1 4 Glc 1 に特異的に結合する単離ヒト化モノクローナル抗体。

(項目 8)

前記抗原結合性断片が、Fab 断片、F(ab')₂ 断片、または単鎖 Fv 断片である、項目 7 に記載の単離抗体。

(項目 9)

配列番号 147 または配列番号 137 を有する VH および配列番号 148 または配列番号 138 を有する VL を含む、項目 7 に記載の単離抗体。

(項目 10)

(i) ~ (iii) :

(i) 配列番号 152 (GFSLTSYG) から選択される H - CDR 1 ;

(ii) 配列番号 153 (IWGEGST) から選択される H - CDR 2 ;

(iii) 配列番号 154 (AMTGTAY) から選択される H - CDR 3 からそれぞれ選択される、H - CDR 1、H - CDR 2、および H - CDR 3 を含み ;

(iv) ~ (vi) :

(iv) 配列番号 149 (SSVS Y) から選択される L - CDR 1 ;

(v) 配列番号 150 (DTS) から選択される L - CDR 2 ; および

(vi) 配列番号 151 (HQWSSSPHT) から選択される L - CDR 3 からそれぞれ選択される、L - CDR 1、L - CDR 2、および L - CDR 3 を含む、項目 9 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 11)

(i) ~ (iv) :

(i) 配列番号 159 (QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVS) から選択される H - FR 1 ;

(ii) 配列番号 160 (VSWIRQP PGKGLEWIGV) から選択される H - FR 2 ;

(iii) 配列番号 161 (NYHSVLISRLTISKDNSKSQVFLKLN SLQTDDTATYYC) から選択される H - FR 3 ;

(iv) 配列番号 162 (WGQGT LVT VSS) から選択される H - FR 4 からそれぞれ選択される、H - FR 1、H - FR 2、H - FR 3、および H - FR 4 をさらに含み ;

(v) ~ (viii) :

(v) 配列番号 1 5 5 (Q I V L T Q S P A I M S A S P G E K V T M T C S A S) から選択される L - F R 1 ;

(v i) 配列番号 1 5 6 (M H W Y Q Q K S G T S P K R W I Y) から選択される L - F R 2 ;

(v i i) 配列番号 1 5 7 (K L S S G V P G R F S G S G S G T S Y S L T I S R L E A E D A A T Y Y C) から選択される L - F R 3 ;

(v i i i) 配列番号 1 5 8 (F G G G T K V E I K R) から選択される L - F R 4 からそれぞれ選択される、L - F R 1、L - F R 2、L - F R 3、および L - F R 4 を含む、項目 9 に記載の単離抗体または抗原結合性断片。

(項目 1 2)

がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、前記対象に、有効量の、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の単離抗体、および薬学的に許容される担体またはそれらの組合せを投与するステップを含む方法。

(項目 1 3)

前記がんが、脳がん、肺がん、乳がん、口腔がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、胆管がん、膵臓がん、結腸がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がんおよび前立腺がんからなる群から選択される、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

対象におけるがんを検出するための方法であって、

(a) G M 3、G M 2、G M 1、G D 1、G D 1 a、G D 3、G D 2、G T 1 b、A 2 B 5、L e X、s L e X、L e Y、S S E A - 3、S S E A - 4、シアリル S S E A - 4、G l o b o H、G b 4、T F、T n、s T n、C D 4 4、C D 2 4、C D 4 5、C D 9 0、C D 1 3 3 / 1、および C D 1 3 3 / 2 からなるマーカーのパネルの発現を検出する、1 つまたは複数のモノクローナル抗体を、前記対象から得られた細胞試料または組織試料に適用するステップと；

(b) 前記 1 つまたは複数のモノクローナル抗体の、前記細胞試料または前記組織試料への結合についてアッセイするステップと；

(c) 前記結合を、正常対照と比較して、前記対象における前記がんの存在を決定するステップとを含む方法。

(項目 1 5)

項目 1 から 1 1 に記載の抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物。

(項目 1 6)

がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の、項目 1 5 に記載の免疫原性組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 1 7)

前記がんの細胞が、前記細胞の表面上に、G l o b o H、S S E A 3 および / または S S E A 4 抗原のうちの少なくとも 1 つを発現する、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記がんの細胞が、前記細胞の表面上に S S E A 4 抗原を発現する、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記がんの細胞が、前記細胞の表面上に、G l o b o H、S S E A 3 および S S E A 4 抗原を同時に発現する、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記がんが、脳がん、肺がん、乳がん、口腔がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、胆管がん、膵臓がん、結腸がん、腎臓がん、骨がん (骨肉腫)、皮膚がん、子宮頸がん、卵巣がん、および前立腺がんからなる群から選択される、項目 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

Fc領域のAsn-297に結合している、 $\text{Sia}_2(2-6)\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ の構造からなるN-グリカンを含む、項目1から11のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目22)

抗体のFc領域のAsn-297に結合している、 $\text{Sia}_2(2-6)\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ の構造からなるN-グリカンを含み、Globo-H、SSEA-3、およびSSEA-4からなる群から選択される、がんに関連する少なくとも1つの抗原に特異的に結合する、単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目23)

抗SSEA4特異的糖抗体である、項目21に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目24)

Globo-Hおよび/またはSSEA3に対して交差反応性を有する抗SSEA4特異的糖抗体である、項目23に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目25)

$\text{Neu5Ac}_2\text{Gal}_1\text{GalNAc}_1\text{Gal}_1\text{Gal}_1\text{Glc}_1$ 、およびその酸化型変異体、ならびに前記酸化型変異体とのコンジュゲーション産物に特異的に結合する単離ヒト化モノクローナル糖抗体。