

【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】令和 1 年 5 月 9 日 (2019.5.9)

【公表番号】特表 2018-512417 (P2018-512417A)

【公表日】平成 30 年 5 月 17 日 (2018.5.17)

【年通号数】公開・登録公報 2018-018

【出願番号】特願 2017-550154 (P2017-550154)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/04

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成 31 年 3 月 27 日 (2019.3.27)

【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】

非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) の治療に使用する、ヒトグルカゴン受容体に特異的に結合する単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 2】

非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) の治療に使用する、ヒトグルカゴン受容体に特異的に結合する単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 3】

肥満に分類される (例えば、 $30\text{ kg/m}^2$  以上の肥満度指数 ( B M I ) を有する) 対

象の治療に使用する、ヒトグルカゴン受容体に特異的に結合する単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 4】

単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質が、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、抗原結合性抗体断片、 $Fab$ 、 $Fab'$ 、 $Fab_2$ 、 $Fab'_2$ 、 $IgG$ 、 $IgM$ 、 $IgA$ 、 $IgE$ 、 $scFv$ 、 $dsFv$ 、 $dAb$ 、ナノボディ、ユニボディ、ダイアボディ、およびヘミボディからなる群から選択される単離アンタゴニスト性抗体または単離アンタゴニスト性抗体断片を含み、単離アンタゴニスト性抗体または単離アンタゴニスト性抗体断片が、少なくとも約  $1 \times 10^{-7} M$ 、少なくとも約  $1 \times 10^{-8} M$ 、少なくとも約  $1 \times 10^{-9} M$ 、少なくとも約  $1 \times 10^{-10} M$ 、少なくとも約  $1 \times 10^{-11} M$ 、または少なくとも約  $1 \times 10^{-12} M$  の解離定数 ( $K_D$ ) でヒトグルカゴン受容体に特異的に結合する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 5】

単離アンタゴニスト性抗体が完全ヒト抗体である、請求項 4 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 6】

完全ヒト抗体が、配列番号 2 の重鎖可変領域をコードするアミノ酸配列および配列番号 3 の軽鎖可変領域をコードするアミノ酸配列を含むヒト抗 G C G R 抗体を含む、請求項 5 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 7】

完全ヒト抗体が、配列番号 4 の重鎖可変領域をコードするアミノ酸配列および配列番号 5 の軽鎖可変領域をコードするアミノ酸配列を含むヒト抗 G C G R 抗体を含む、請求項 5 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 8】

完全ヒト抗体が、配列番号 6 の重鎖可変領域をコードするアミノ酸配列および配列番号 7 の軽鎖可変領域をコードするアミノ酸配列を含むヒト抗 G C G R 抗体を含む、請求項 5 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 9】

完全ヒト抗体が、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、および配列番号 28 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む、請求項 5 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 10】

完全ヒト抗体が、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、および配列番号 47 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、請求項 5 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 11】

完全ヒト抗体が、配列番号 28 の重鎖可変領域をコードするアミノ酸配列および配列番号 47 の軽鎖可変領域をコードするアミノ酸配列を含むヒト抗 G C G R 抗体を含む、請求項 5 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

【請求項 12】

完全ヒト抗体が、配列番号 51 の重鎖をコードするアミノ酸配列および配列番号 52 の軽鎖をコードするアミノ酸配列を含むヒト抗 G C G R 抗体を含む、請求項 5 に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

## 【請求項 13】

単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質の治療有効量が、1週間当たり、体重に対して、0.001～100mg/kg、0.001～90mg/kg、0.001～80mg/kg、0.001～70mg/kg、0.001～60mg/kg、0.001～50mg/kg、0.001～40mg/kg、0.001～30mg/kg、0.001～20mg/kg、0.001～10mg/kg、0.001～5mg/kg、0.001～4mg/kg、0.001～3mg/kg、0.001～2mg/kg、0.001～1mg/kg、0.010～50mg/kg、0.010～40mg/kg、0.010～30mg/kg、0.010～20mg/kg、0.010～10mg/kg、0.010～5mg/kg、0.010～4mg/kg、0.010～3mg/kg、0.010～2mg/kg、0.010～1mg/kg、0.1～50mg/kg、0.1～40mg/kg、0.1～30mg/kg、0.1～20mg/kg、0.1～10mg/kg、0.1～5mg/kg、0.1～4mg/kg、0.1～3mg/kg、0.1～2mg/kg、0.1～1mg/kg、0.5～50mg/kg、0.5～40mg/kg、0.5～30mg/kg、0.5～20mg/kg、0.5～10mg/kg、0.5～5mg/kg、0.5～4mg/kg、0.5～3mg/kg、0.5～2mg/kg、0.5～1mg/kg、1～50mg/kg、1～40mg/kg、1～30mg/kg、1～20mg/kg、1～10mg/kg、1～5mg/kg、1～4mg/kg、1～3mg/kg、1～2mg/kg、および0.1mg/kg～1mg/kgからなる群から選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

## 【請求項 14】

単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質の治療有効量が、1週間当たり、体重に対して、0.01～10mg/kgである、請求項13に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

## 【請求項 15】

前記方法が、抗肥満薬を前記対象に投与するステップを更に含み、抗肥満薬が、腸選択的MTP阻害剤、CCKaアゴニスト、5HT2cアゴニスト、MCR4アゴニスト、リパーゼ阻害剤、オピオイドアンタゴニスト、オレオイル-エストロン、オビネピチド、プラムリンチド(SYMLIN(登録商標))、テソフェンシン、レプチン、プロモクリプチン、オルリスタット、AOD-9604、およびシブトラミンから選択される、請求項1～14のいずれか一項に記載の使用のための単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0091】

様々な実施形態において、本開示の抗原結合性拮抗タンパク質は、細胞上に発現される膜結合型グルカゴン受容体に結合し、グルカゴン受容体を介するグルカゴンシグナル伝達を阻害または遮断するように選択され得る。様々な実施形態において、本開示の抗原結合性拮抗タンパク質はヒトグルカゴン受容体に特異的に結合する。様々な実施形態において、ヒトグルカゴン受容体に結合する本抗原結合性拮抗タンパク質は他の種のグルカゴン受容体に結合しても良い。幾つかの種のグルカゴン受容体のポリヌクレオチド配列とポリペプチド配列が知られている(例えば、ヒト、ラット、マウスおよびカニクイザルのグルカゴン受容体のポリヌクレオチド配列とポリペプチド配列についてのその具体的な教示のために参照によりその全体が本明細書に援用される米国特許第7947809号明細書を参照されたい)。本開示の様々な実施形態において、本抗原結合性拮抗タンパク質は配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するヒトグルカゴン受容体に特異的に結合する。

ヒト (Homo sapiens) グルカゴン受容体アミノ酸配列  
(受託番号AAI04855)

M P P C Q P Q R P L L L L L L L L A C Q P Q V P S A Q V M D F L F E K W K L Y G  
D Q C H H N L S L L P P P T E L V C N R T F D K Y S C W P D T P A N T T A N I S  
C P W Y L P W H H K V Q H R F V F K R C G P D G Q W V R G P R G Q P W R D A S Q  
C Q M D G E E I E V Q K E V A K M Y S S F Q V M Y T V G Y S L S L G A L L L A L  
A I L G G L S K L H C T R N A I H A N L F A S F V L K A S S V L V I D G L L R T  
R Y S Q K I G D D L S V S T W L S D G A V A G C R V A A V F M Q Y G I V A N Y C  
W L L V E G L Y L H N L L G L A T L P E R S F F S L Y L G I G W G A P M L F V V  
P W A V V K C L F E N V Q C W T S N D N M G F W W I L R F P V F L A I L I N F F  
I F V R I V Q L L V A K L R A R Q M H H T D Y K F R L A K S T L T L I P L L G V  
H E V V F A F V T D E H A Q G T L R S A K L F F D L F L S S F Q G L L V A V L Y  
C F L N K E V Q S E L R R R W H R W R L G K V L W E E R N T S N H R A S S S P G  
H G P P S K E L Q F G R G G G S Q D S S A E T P L A G G L P R L A E S P F (配列  
番号1)

様々な実施形態において、それら引用された参考文献に記載されるグルカゴン受容体に対して少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の(当技術分野において知られており、且つ、本明細書に記載される方法を用いて計算される)同一性を有するグルカゴン受容体に特異的に結合する本開示の抗原結合性拮抗タンパク質も本開示に含まれる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

様々な実施形態において、本開示の単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質は、例えば、少なくとも約 $1 \times 10^{-7}$  M、少なくとも約 $1 \times 10^{-8}$  M、少なくとも約 $1 \times 10^{-9}$  M、少なくとも約 $1 \times 10^{-10}$  M、少なくとも約 $1 \times 10^{-11}$  M、または少なくとも約 $1 \times 10^{-12}$  Mの解離定数( $K_D$ )でグルカゴン受容体抗原に結合する抗体または抗原結合断片を利用している。様々な実施形態において、本開示の単離アンタゴニスト性抗原結合タンパク質は、例えば、少なくとも約 $1 \times 10^{-7}$  Mから少なくとも約 $1 \times 10^{-8}$  M、少なくとも約 $1 \times 10^{-8}$  Mから少なくとも約 $1 \times 10^{-9}$  M、少なくとも約 $1 \times 10^{-9}$  Mから少なくとも約 $1 \times 10^{-10}$  M、少なくとも約 $1 \times 10^{-10}$  Mから少なくとも約 $1 \times 10^{-11}$  M、または少なくとも約 $1 \times 10^{-11}$  Mから少なくとも約 $1 \times 10^{-12}$  Mの範囲の解離定数( $K_D$ )でグルカゴン受容体抗原に結合する抗体または抗原結合断片を利用している。