

【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1部門第1区分

【発行日】令和1年12月5日(2019.12.5)

【公表番号】特表2019-500014(P2019-500014A)

【公表日】平成31年1月10日(2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2019-001

【出願番号】特願2018-522535(P2018-522535)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(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	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 P	21/08	
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	16/28	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	51/02	1 0 0

A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	39/00	Z
A 6 1 K	35/17	Z
C 0 7 K	16/18	

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月28日(2019.10.28)

【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】

単離された抗 S i g l e c - 9 抗体であって、前記抗 S i g l e c - 9 抗体が、S i g l e c - 9 と 1 つ以上の S i g l e c - 9 リガンドとの間の相互作用を阻害することなく S i g l e c - 9 の細胞表面レベルを低下させる、前記抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項2】

単離された抗 S i g l e c - 9 抗体であって、前記抗 S i g l e c - 9 抗体が S i g l e c - 9 の細胞表面レベルを低下させ、かつ S i g l e c - 9 と 1 つ以上の S i g l e c - 9 リガンドとの間の相互作用を阻害する、前記抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項3】

S i g l e c - 9 の細胞表面レベルを i n v i v o で低下させる、請求項1に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項4】

1 つ以上の S i g l e c - 9 活性を阻害する、請求項1または3に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項5】

前記 1 つ以上の S i g l e c - 9 リガンドが、赤血球上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、細菌細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、アポトーシス性細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、神経細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、グリア細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、ミクログリア上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、アストロサイト上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、腫瘍細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、ウイルス上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、樹状細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、アミロイド斑に結合した S i g l e c - 9 リガンド、タウのもつれに結合した S i g l e c - 9 リガンド、病因タンパク質上の S i g l e c - 9 リガンド、病因ペプチド上の S i g l e c - 9 リガンド、マクロファージ上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、好中球上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、ナチュラルキラー細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、单球上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、T 細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、ヘルパー T 細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、細胞傷害性 T 細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、B 細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、腫瘍埋没型免疫抑制性樹状細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、腫瘍埋没型免疫抑制性マクロファージ上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、骨髄由来抑制細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、制御性 T 細胞上に発現した S i g l e c - 9 リガンド、分泌型ムチン、シアル酸、シアル酸含有糖脂質、シアル酸含有糖タンパク質、-2,8-ジシアリル含有糖脂質、分岐-2,6-結合シアル酸含有糖タンパク質、末端-2,6-結合シアル酸含有糖脂質、末端-2,3-結合シアル酸含有糖タンパク質及びジシアロガングリオシドからなる群から選択される、請求項1または3に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項6】

前記 Single - 9 の細胞表面レベルが、樹状細胞、骨髓由来樹状細胞、単球、ミクログリア、マクロファージ、好中球及びNK細胞からなる群から選択される初代細胞または細胞株で測定され、前記 Single - 9 の細胞レベルが、in vitro セルアッセイを利用して測定される、請求項 1 または 3 に記載の抗 Single - 9 抗体。

【請求項 7】

TREM2 発現を低下させない、請求項 1 または 3 に記載の抗 Single - 9 抗体。

【請求項 8】

i . 配列番号 1 のアミノ酸残基 86 ~ 96、または配列番号 1 のアミノ酸残基 86 ~ 96 に相当する哺乳動物 Single - 9 タンパク質上のアミノ酸残基；

ii . 配列番号 1 のアミノ酸残基 86 ~ 96 及び 105 ~ 116、または配列番号 1 のアミノ酸残基 86 ~ 96 及び 105 ~ 116 に相当する哺乳動物 Single - 9 タンパク質上のアミノ酸残基；

iii . 配列番号 1 のアミノ酸残基 105 ~ 116、または配列番号 1 のアミノ酸残基 105 ~ 116 に相当する哺乳動物 Single - 9 タンパク質上のアミノ酸残基；

iv . 配列番号 1 のアミノ酸残基 107 ~ 115、または配列番号 1 のアミノ酸残基 107 ~ 115 に相当する哺乳動物 Single - 9 タンパク質上のアミノ酸残基；ならびに

v . 配列番号 1 のアミノ酸残基 185 ~ 194、または配列番号 1 のアミノ酸残基 185 ~ 194 に相当する哺乳動物 Single - 9 タンパク質上のアミノ酸残基；からなる群から選択されるアミノ酸残基内の 1 つ以上のアミノ酸に結合する、請求項 1 または 3 に記載の抗 Single - 9 抗体。

【請求項 9】

配列番号 1 の D189、P190、及び R194 からなる群から選択される 1 つ以上のアミノ酸残基、または配列番号 1 の D189、P190、及び R194 からなる群から選択されるアミノ酸残基に相当する哺乳動物 Single - 7 タンパク質上の 1 つ以上のアミノ酸残基に結合する、請求項 1 または 3 に記載の抗 Single - 9 抗体。

【請求項 10】

i) 配列番号 6 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、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む HVR - L3、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、及び配列番号 26 のアミノ酸配列を含む HVR - H3 を含む抗体；

ii) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L3、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、及び配列番号 28 のアミノ酸配列を含む HVR - H3 を含む抗体；

iii) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む HVR - L3、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、配列番号 25 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、及び配列番号 29 のアミノ酸配列を含む HVR - H3 を含む抗体；

iv) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む HVR - L3、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、及び配列番号 28 のアミノ酸配列を含む HVR - H3 を含む抗体；

及びこれらの任意の組み合わせ

からなる群から選択される 1 つ以上の抗体と Single - 9 への結合について競合する、請求項 1 または 3 に記載の抗 Single - 9 抗体。

【請求項 11】

請求項 1 または 3 に記載の抗 Single - 9 抗体であって、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインを含み、

(a) 前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 6 のアミノ酸配列または配列番号 6 に少なくと

も 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L1、配列番号 10 のアミノ酸配列または配列番号 10 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L2、および配列番号 14 のアミノ酸配列または配列番号 14 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L3 を含み、かつ前記重鎖可変ドメインが、配列番号 19 のアミノ酸配列または配列番号 19 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H1、配列番号 22 のアミノ酸配列または配列番号 22 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H2、および配列番号 26 のアミノ酸配列または配列番号 26 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H3 を含むか；または

(b) 前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列または配列番号 8 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L1、配列番号 12 のアミノ酸配列または配列番号 12 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L2、および配列番号 16 のアミノ酸配列または配列番号 16 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L3 を含み、かつ前記重鎖可変ドメインが、配列番号 21 のアミノ酸配列または配列番号 21 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H1、配列番号 24 のアミノ酸配列または配列番号 24 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H2、および配列番号 28 のアミノ酸配列または配列番号 28 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H3 を含むか；または

(c) 前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 9 のアミノ酸配列または配列番号 9 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L1、配列番号 13 のアミノ酸配列または配列番号 13 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L2、および配列番号 17 のアミノ酸配列または配列番号 17 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L3 を含み、かつ前記重鎖可変ドメインが、配列番号 21 のアミノ酸配列または配列番号 21 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H1、配列番号 25 のアミノ酸配列または配列番号 25 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H2、および配列番号 29 のアミノ酸配列または配列番号 29 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H3 を含むか；または

(d) 前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列または配列番号 8 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L1、配列番号 12 のアミノ酸配列または配列番号 12 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L2、および配列番号 18 のアミノ酸配列または配列番号 18 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-L3 を含み、かつ前記重鎖可変ドメインが、配列番号 21 のアミノ酸配列または配列番号 21 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H1、配列番号 24 のアミノ酸配列または配列番号 24 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H2、および配列番号 28 のアミノ酸配列または配列番号 28 に少なくとも 90% 相同なアミノ酸配列を含む HVR-H3 を含む、

抗 Single-9 抗体。

【請求項 1 2】

配列番号 1 の L22、H48、W50、I51、Y52、K123、I126、D189、P190、R194 からなる群から選択されるアミノ酸残基の 1 つ以上に結合する、または配列番号 1 の L22、H48、W50、I51、Y52、K123、I126、D189、P190、R194 からなる群から選択されるアミノ酸残基に対応する哺乳動物 Single-7 タンパク質におけるアミノ酸残基の 1 つ以上に結合する、単離された抗 Single-9 抗体。

【請求項 1 3】

Single-9 への結合について、2D4、2D5、5B1、6B2、6D8、7H12、5C6、12B12、17C2 及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される抗体の 1 つ以上と競合する、単離された抗 Single-9 抗体。

【請求項 1 4】

2D4、2D5、5B1、6B2、6D8、7H12、5C6、12B12 及び 17C2 からなる群から選択されるモノクローナル抗体と本質的に同じ Single-9 エピト

ープと結合する、単離された抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 1 5】

I g G クラス、I g M クラスまたはI g A クラスのものである、請求項 1 ~ 3 または 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 1 6】

I g G 1、I g G 2、I g G 3 またはI g G 4 アイソタイプを有する、請求項 1 5 に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 1 7】

(a) ヒトまたはマウス I g G 1 アイソタイプを有し、前記 F c 領域中に N 2 9 7 A、D 2 6 5 A、D 2 7 0 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、P 2 3 8 D、L 3 2 8 E、E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G、A 3 3 0 R、C 2 2 6 S、C 2 2 9 S、E 2 3 3 P、L 2 3 4 V、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E、P 3 3 1 S、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F、A 3 3 0 L、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、N 2 9 7 Q、P 2 3 8 S、P 2 3 8 A、A 3 2 7 Q、A 3 2 7 G、P 3 2 9 A、K 3 2 2 A、T 3 9 4 D 及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される残基位置でのアミノ酸置換を 1 つ以上含むか(ここで、前記残基のナンバリングは、E U ナンバリングに従う)、または前記 F c 領域中にグリシン 2 3 6 に対応する位置でのアミノ酸欠失を含み、

(b) I g G 1 アイソタイプを有し、I g G 2 アイソタイプ重鎖定常ドメイン 1 (C H 1) 及びヒンジ領域を含み、任意に、前記 I g G 2 アイソタイプ C H 1 及びヒンジ領域は、A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S N F G T Q T Y T C N V D H K P S N T K V D K T V E R K C C V E C P P C P (配列番号 1 7 1) のアミノ酸配列を含み、また、任意に、前記抗体 F c 領域は、S 2 6 7 E アミノ酸置換、L 3 2 8 F アミノ酸置換もしくはその両方及び/または N 2 9 7 A もしくは N 2 9 7 Q アミノ酸置換を含み(ここで、前記残基のナンバリングは、E U ナンバリングに従う)、

(c) I g G 2 アイソタイプを有し、前記 F c 領域中に P 2 3 8 S、V 2 3 4 A、G 2 3 7 A、H 2 6 8 A、H 2 6 8 Q、V 3 0 9 L、A 3 3 0 S、P 3 3 1 S、C 2 1 4 S、C 2 3 2 S、C 2 3 3 S、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、H 2 6 8 E、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、A 3 3 0 L 及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される残基位置でのアミノ酸置換を 1 つ以上含み(ここで、前記残基のナンバリングは、E U ナンバリングに従う)、

(d) ヒトまたはマウス I g G 4 アイソタイプを有し、前記 F c 領域中に L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、S 2 2 8 P、L 2 3 6 E、S 2 6 7 E、E 3 1 8 A、L 3 2 8 F、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、E 2 3 3 P、F 2 3 4 V、L 2 3 4 A / F 2 3 4 A、S 2 2 8 P、S 2 4 1 P、L 2 4 8 E、T 3 9 4 D、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、L 2 3 5 E 及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される残基位置でのアミノ酸置換を 1 つ以上含み(ここで、前記残基のナンバリングは、E U ナンバリングに従う)、あるいは

(e) ハイブリッド I g G 2 / 4 アイソタイプを有し、任意に、ヒト I g G 2 のアミノ酸 1 1 8 ~ 2 6 0 及びヒト I g G 4 のアミノ酸 2 6 1 ~ 4 4 7 を含むアミノ酸配列を含む(ここで、前記残基のナンバリングは、E U ナンバリングに従う)、

請求項 1 6 に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 1 8】

S i g l e c - 9 タンパク質が、哺乳動物タンパク質またはヒトタンパク質である、請求項 1 ~ 3 または 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 1 9】

p H 依存的に S i g l e c - 9 と結合する、請求項 1 ~ 3 または 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 2 0】

ヒト S i g l e c - 9 タンパク質または哺乳動物 S i g l e c - 9 タンパク質上のアミ

ノ酸残基を含むエピトープに結合する抗体断片である、請求項 1 ~ 3 または 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 21】

前記断片が、 F a b 、 F a b ' 、 F a b ' - S H 、 F (a b ') 2 、 F v または s c F v 断片である、請求項 20 に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 22】

マウス抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、モノクローナル抗体、多価抗体、コンジュゲート抗体またはキメラ抗体である、請求項 1 ~ 3 または 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 23】

ヒト S i g l e c - 9 及び哺乳動物 S i g l e c - 9 に対して、約 10 n M ~ 約 10 p M の範囲または 10 p M 未満の解離定数 (K D) を有し、前記 K D は、約 25 の温度で決定される、請求項 1 ~ 3 または 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 24】

ヒト S i g l e c - 9 に対して、約 9 n M ~ 約 230 p M の範囲または 230 p M 未満の解離定数 (K D) を有し、前記 K D は、約 25 の温度で決定される、請求項 1 ~ 3 または 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 3 または 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体をコードする核酸配列を含む、単離された核酸。

【請求項 26】

請求項 25 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 27】

請求項 26 に記載のベクターを含む、単離された宿主細胞。

【請求項 28】

抗 S i g l e c - 9 抗体が産生されるように、請求項 27 に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗 S i g l e c - 9 抗体を産生する方法。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 3 または 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗 S i g l e c - 9 抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 30】

認知症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、混合型認知症、タウパチー病、感染症及びがんからなる群から選択される疾患、障害または損傷を予防し、そのリスクを低下させ、または治療するための医薬であって、S i g l e c - 9 の細胞レベルを低下させるか、 S i g l e c - 9 と 1 つ以上の S i g l e c - 9 リガンドとの間の相互作用を阻害するか、その両方を行う作用物質の治療上有効な量を含む医薬。