

【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2年12月10日(2020.12.10)

【公表番号】特表2020-504078(P2020-504078A)

【公表日】令和2年2月6日(2020.2.6)

【年通号数】公開・登録公報2020-005

【出願番号】特願2019-523865(P2019-523865)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
C 1 2 N	15/13	

**【手続補正書】**

【提出日】令和2年10月27日(2020.10.27)

**【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】**

ヒトレプチニン受容体(LEPR)に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、(a)配列番号2、配列番号42、および配列番号58からなる群から選択される配列番号に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)の相補性決定領域(CDR)および(b)配列番号10に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)のCDRを含む、単離された抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項2】**

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

配列番号12に記載のアミノ酸配列を含むLCDR1、

配列番号14に記載のアミノ酸配列を含むLCDR2、および

配列番号16に記載のアミノ酸配列を含むLCDR3

を含む軽鎖可変領域、ならびに

(i)配列番号4に記載のアミノ酸配列を含むHCDR1、

配列番号6に記載のアミノ酸配列を含むHCDR2、および

配列番号8に記載のアミノ酸配列を含むHCDR3、

(ii)配列番号44に記載のアミノ酸配列を含むHCDR1、

配列番号46に記載のアミノ酸配列を含むHCDR2、および

配列番号48に記載のアミノ酸配列を含むHCDR3、または

(iii)配列番号60に記載のアミノ酸配列を含むHCDR1、

配列番号62に記載のアミノ酸配列を含むHCDR2、および

配列番号64に記載のアミノ酸配列を含むHCDR3

を含む重鎖可変領域を含む、請求項1に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項3】**

配列番号2に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号10に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む完全抗体である、請求項2に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項4】**

配列番号42に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号10に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む完全抗体である、請求項2に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項5】**

配列番号58に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号10に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む完全抗体である、請求項2に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項6】**

請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

**【請求項7】**

レプチニンシグナル伝達に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患を治療するための、請求項6に記載の医薬組成物であって、前記治療が前記医薬組成物を投与することを

含む、医薬組成物。

【請求項 8】

前記レプチニンシグナル伝達に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患または状態が、無食欲、精神医学的摂食障害、悪液質、慢性腎臓疾患悪液質、鬱血性心不全悪液質、肺悪液質、放射線悪液質、がん悪液質、自己免疫障害、炎症性腸疾患、ループスエリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、心臓血管疾患、高血圧、鬱病、非アルコール性脂肪肝疾患、神経変性障害、鬱病、がん、肝細胞癌、黒色腫および乳がんからなる群から選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

活性化LEPR変異に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患または状態を治療するための、請求項6に記載の医薬組成物であって、前記治療が前記医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 10】

前記LEPR変異がLEPR Q223Rである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記活性化LEPR変異に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患または状態が悪液質である、請求項9または10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、第2の治療剤を前記対象に投与することをさらに含み、前記第2の治療剤が、抗うつ剤、食欲刺激剤、無食欲および悪液質の治療、COX-2阻害剤、NSAID、悪液質を伴うまたは伴わない筋肉量、筋肉機能および/または筋肉強度の損失を回復させるための治療、非アルコール性脂肪肝疾患(NALD)の治療、HIV/AIDS感染症の治療、TNF-アルファ産生のブロッキング剤、酸化防止剤、腫瘍壊死因子(TNF)のアンタゴニスト、Bリンパ球刺激剤、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、キナーゼ阻害剤、ならびに化学療法剤から選択される第2の治療剤と知立のために組み合わされる、請求項7から11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記重鎖可変領域がヒトIgG4Fcに連結している、請求項3に記載の抗体。

【請求項 14】

前記重鎖可変領域がヒトIgG4Fcに連結している、請求項4に記載の抗体。

【請求項 15】

前記重鎖可変領域がヒトIgG4Fcに連結している、請求項5に記載の抗体。

【請求項 16】

請求項13に記載の抗体および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 17】

請求項14に記載の抗体および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 18】

請求項15に記載の抗体および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 19】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

配列番号12に記載のアミノ酸配列を含むLCDR1、

配列番号14に記載のアミノ酸配列を含むLCDR2、および

配列番号16に記載のアミノ酸配列を含むLCDR3

を含む軽鎖可変領域、ならびに

配列番号4に記載のアミノ酸配列を含むHCDR1、

配列番号6に記載のアミノ酸配列を含むHCDR2、および

配列番号8に記載のアミノ酸配列を含むHCDR3、

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 20】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、  
配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む L C D R 1、  
配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む L C D R 2、および  
配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む L C D R 3  
を含む軽鎖可変領域、ならびに  
配列番号 4 4 に記載のアミノ酸配列を含む H C D R 1、  
配列番号 4 6 に記載のアミノ酸配列を含む H C D R 2、および  
配列番号 4 8 に記載のアミノ酸配列を含む H C D R 3、または  
を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 21】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、  
配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む L C D R 1、  
配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む L C D R 2、および  
配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列を含む L C D R 3  
を含む軽鎖可変領域、ならびに  
配列番号 6 0 に記載のアミノ酸配列を含む H C D R 1、  
配列番号 6 2 に記載のアミノ酸配列を含む H C D R 2、および  
配列番号 6 4 に記載のアミノ酸配列を含む H C D R 3  
を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 22】

前記軽鎖可変領域がカッパー軽鎖定常ドメインに連結されている、請求項 1 3 に記載の抗体。

【請求項 23】

前記軽鎖可変領域がカッパー軽鎖定常ドメインに連結されている、請求項 1 4 に記載の抗体。

【請求項 24】

前記軽鎖可変領域がカッパー軽鎖定常ドメインに連結されている、請求項 1 5 に記載の抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 4】

本発明の範囲は、本明細書に記載される特定の実施形態により限定されない。実際、本明細書に記載されるものに加えて本発明の様々な改変が以上の記載および添付の図面から当業者に明らかとなるであろう。そのような改変は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

ヒトレプチン受容体 (L E P R) に結合し、L E P R シグナル伝達をアンタゴナイズするが、レプチンと L E P R との相互作用をブロックしない、単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、in vitroでのレプチン結合アッセイにおける測定において、約 40 %より多く前記相互作用をブロックしない、単離された抗体またはその抗原結

合性断片。

(項目 2)

(i) 表面プラズモン共鳴による測定で、約 1.0 nM 未満の  $K_D$  で 2.5 において単量体ヒト L E P R に結合すること；

(ii) 表面プラズモン共鳴による測定で、約 5 分より長い  $t_{1/2}$  で 2.5 において単量体ヒト L E P R に結合すること；

(iii) 表面プラズモン共鳴による測定で、約 2.0 nM 未満の  $K_D$  で 2.5 において二量体ヒト L E P R に結合すること；

(iv) 表面プラズモン共鳴による測定で、約 20 分より長い  $t_{1/2}$  で 2.5 において二量体ヒト L E P R に結合すること；

(v) ヒトヒトレプチんとの複合体でヒト L E P R に結合すること；

(vi) ヒトレプチんの存在下および非存在下で細胞表面発現 L E P R に結合すること；および

(vii) 細胞ベースのレポーター・アッセイにおいて、約 3.0 nM 未満の IC<sub>50</sub> でレプチん誘導性の L E P R シグナル伝達を阻害すること

からなる群から選択される 1 つまたは複数の追加の特性を呈する、項目 1 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 3)

ヒトレプチんの非存在下での細胞ベースのレポーター・アッセイにおいて、L E P R シグナル伝達の少なくとも部分的な活性化を呈する、項目 1 または 2 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4)

ヒトレプチん受容体 (L E P R) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、(a) 配列番号 2、配列番号 42、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) の相補性決定領域 (C D R) および (b) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) の C D R を含む、単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5)

配列番号 2 / 10、42 / 10、および 58 / 10 からなる群から選択される H C V R / L C V R のアミノ酸配列対の重鎖および軽鎖 C D R を含む、項目 4 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 6)

配列番号 2 / 10、42 / 10、および 58 / 10 からなる群から選択される H C V R / L C V R のアミノ酸配列対を含む、項目 5 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 7)

L E P R シグナル伝達をアンタゴナイズする、項目 6 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8)

ヒトレプチん受容体 (L E P R) に結合し、(a) 配列番号 2、配列番号 42、および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) の相補性決定領域 (C D R) および (b) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) の C D R を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 9)

配列番号 2 / 10、42 / 10、および 58 / 10 からなる群から選択される H C V R / L C V R のアミノ酸配列対を含む参照抗体と、L E P R への結合について競合する、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 10)

配列番号 2 / 10、42 / 10、および 58 / 10 からなる群から選択される H C V R / L C V R のアミノ酸配列対を含む参照抗体と同じ L E P R 上のエピトープに結合する、

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 1 1 )

項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

(項目 1 2 )

レプチンシグナル伝達に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象に項目 1 1 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目 1 3 )

前記レプチンシグナル伝達に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患または状態が、無食欲または他の精神医学的摂食障害、慢性腎臓疾患悪液質、他の悪液質、例えば、鬱血性心不全悪液質、肺悪液質、放射線悪液質、およびがん悪液質、自己免疫障害、例えば、炎症性腸疾患、ループスエリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、心臓血管疾患、高血圧、鬱病、非アルコール性脂肪肝疾患、神経変性障害、鬱病、がん、例えば、肝細胞癌、黒色腫および乳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 )

活性化 L E P R 変異に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に項目 1 1 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目 1 5 )

前記 L E P R 変異が L E P R Q 2 2 3 R である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6 )

前記活性化 L E P R 変異に関連するまたはそれにより引き起こされる疾患または状態が悪液質である、項目 1 4 または 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7 )

第 2 の治療剤を前記対象に投与することをさらに含み、前記第 2 の治療剤が、抗うつ剤、食欲刺激剤、無食欲および悪液質の治療、C O X - 2 阻害剤、N S A I D、悪液質を伴うまたは伴わない筋肉量、筋肉機能および / または筋肉強度の損失を回復させるための治療、非アルコール性脂肪肝疾患 ( N A F L D ) の治療、H I V / A I D S 感染症の治療、T N F - アルファ産生のブロッキング剤、酸化防止剤、腫瘍壞死因子 ( T N F ) のアンタゴニスト、B リンパ球刺激剤、アンギオテンシン変換酵素 ( A C E ) 阻害剤、キナーゼ阻害剤、ならびに化学療法剤から選択される、項目 1 2 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法。