

【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 2 年 1 月 9 日 (2020.1.9)

【公表番号】特表 2018-537093 (P2018-537093A)

【公表日】平成 30 年 12 月 20 日 (2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報 2018-049

【出願番号】特願 2018-526182 (P2018-526182)

【国際特許分類】

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/76 (2006.01)

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 9/16 Z N A B

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/76

A 6 1 K 38/46

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/64

C 1 2 N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 11 月 20 日 (2019.11.20)

【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】

式 (I) の単離されたポリペプチドまたはその薬学的な塩もしくは溶媒和物：

エクスポート (EXPORT)-タンパク質 (PROTEIN)-Z-ドメイン (DOMAIN)-X-Y (I)

式中、

エクスポート (EXPORT) は、存在しないか、または輸送シグナル配列もしくはその生物学的に活性な断片であり、

タンパク質 (PROTEIN) は、ENPP3 の細胞外ドメイン (SEQ ID NO:1) またはその生物学的に活

性な断片であり、

ドメイン(DOMAIN)は、ヒトIgG Fcドメインおよびヒトアルブミンドメインからなる群より選択され、

XおよびZは、独立して、存在しないか、または1~20個のアミノ酸を含むポリペプチドであり、

Yは、存在しないか、または
(DSS)_n(SEQ ID NO:6),

(ESS)_n(SEQ ID NO:7), (RQQ)_n(SEQ ID NO:8), (KR)_n(SEQ ID NO:9), R_n(SEQ ID

NO:10), (KR)_n(SEQ ID NO:11), DSSSEKFLRRIGRFG (SEQ ID NO:12),

EEEEEEPRGDT (SEQ ID NO:13), APWHLSSQYSRT (SEQ ID NO:14),

STLPIPFESRE (SEQ ID NO:15), VTKHLNQISQSY (SEQ ID NO:16), E_n (SEQ ID

NO:17),およびD_n(SEQ ID NO:18)

からなる群より選択される配列であり、nはそれぞれの場合に独立して1~20の整数である。

【請求項2】

タンパク質(PROTEIN)もしくはその変異体のヌクレアーゼドメインが存在しない、かつ/またはエクスポート(EXPORT)が、存在しないか、もしくはSEQ ID NO:2~5からなる群より選択される、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項3】

XおよびZが、独立して、存在しない、20アミノ酸からなるポリペプチド、19アミノ酸からなるポリペプチド、18アミノ酸からなるポリペプチド、17アミノ酸からなるポリペプチド、16アミノ酸からなるポリペプチド、15アミノ酸からなるポリペプチド、14アミノ酸からなるポリペプチド、13アミノ酸からなるポリペプチド、12アミノ酸からなるポリペプチド、11アミノ酸からなるポリペプチド、10アミノ酸からなるポリペプチド、9アミノ酸からなるポリペプチド、8アミノ酸からなるポリペプチド、7アミノ酸からなるポリペプチド、6アミノ酸からなるポリペプチド、5アミノ酸からなるポリペプチド、4アミノ酸からなるポリペプチド、3アミノ酸からなるポリペプチド、2アミノ酸からなるポリペプチド、および1アミノ酸からなるポリペプチドからなる群より選択される、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項4】

ドメイン(DOMAIN)が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒトIgG Fcドメイン、またはヒトアルブミンドメインである、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項5】

ドメイン(DOMAIN)が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒトIgG Fcドメインであり、かつ前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:19、21、および22からなる群より選択される、請求項4記載のポリペプチド。

【請求項6】

ドメイン(DOMAIN)が、ヒトアルブミンドメインであり、かつ前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:24、25、および26からなる群より選択される、請求項4記載のポリペプチド。

【請求項7】

NPP3の可溶性領域を含みかつ膜貫通ドメインおよびシグナルペプチドを欠く単離されたポリペプチドまたはその融合タンパク質であって、該ポリペプチドが、石灰化および骨化の疾患に罹患している対象に投与されたときに細胞石灰化を低減する、前記単離されたポリペプチドまたはその融合タンパク質。

【請求項8】

ENPP3の細胞外ドメイン(SEQ ID NO:1)もしくはその生物学的に活性な断片を含む、またはSEQ ID NO:1もしくはその生物学的に活性な断片から本質的になる、請求項7記載のポリペプチド。

【請求項 9】

請求項1～6のいずれか1項記載のポリペプチドを含む、病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害の治療または予防を必要とする対象において、病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害を治療または予防するための薬学的組成物。

【請求項 10】

前記疾患または障害が、乳児全身性動脈石灰化症(GACI)、特発性乳児動脈石灰化症(IIAC)、弾力線維性仮性黄色腫(PXE)、OPLL、低リン血症性くる病、変形性関節症、アテローム性動脈硬化巣の石灰化、弾力線維性仮性黄色腫、遺伝性および非遺伝性の変形性関節症、強直性脊椎炎、加齢に伴う動脈硬化、ならびに末期腎臓病に起因するカルシフィラキシー(または慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常)からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

タンパク質(PROTEIN)もしくはその変異体のヌクレアーゼドメインが存在しない、かつ/またはエクスポート(EXPORT)が存在しないか、もしくはSEQ ID NO:2～5からなる群より選択される、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

XおよびZが独立して、存在しない、20アミノ酸からなるポリペプチド、19アミノ酸からなるポリペプチド、18アミノ酸からなるポリペプチド、17アミノ酸からなるポリペプチド、16アミノ酸からなるポリペプチド、15アミノ酸からなるポリペプチド、14アミノ酸からなるポリペプチド、13アミノ酸からなるポリペプチド、12アミノ酸からなるポリペプチド、11アミノ酸からなるポリペプチド、10アミノ酸からなるポリペプチド、9アミノ酸からなるポリペプチド、8アミノ酸からなるポリペプチド、7アミノ酸からなるポリペプチド、6アミノ酸からなるポリペプチド、5アミノ酸からなるポリペプチド、4アミノ酸からなるポリペプチド、3アミノ酸からなるポリペプチド、2アミノ酸からなるポリペプチド、および1アミノ酸からなるポリペプチドからなる群より選択される、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記対象に、短期または長期にわたって投与される、かつ/または局所投与、局部投与、もしくは全身投与される、請求項9～12のいずれか1項記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

ドメイン(DOMAIN)が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒトIgG Fcドメインである、またはヒトアルブミンドメインである、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

ドメイン(DOMAIN)が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒトIgG Fcドメインであり、かつ前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:19、21、および22からなる群より選択される、請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

ドメイン(DOMAIN)が、ヒトアルブミンドメインであり、かつ前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:24、25、および26からなる群より選択される、請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記対象が哺乳動物である、請求項9～16のいずれか1項記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記哺乳動物がヒトである、請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

治療的有效量の単離された組換えヒト可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質を含む、血漿中ピロリン酸(PPi)が少ないかまたは血清中リン酸(Pi)が多い対象において血管石灰化を低減または予防するための薬学的組成物であって、該量が、該対象における血漿中PPiレベルを少なくとも約800nMまで上昇させるのに有効な量である、前記薬学的組成物。

【請求項 20】

治療的有効量の単離された組換えヒト可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質を含む、NPP1欠損症またはNPP1関連疾患を有する対象を治療するための薬学的組成物。

【請求項 21】

前記量が、前記対象における血漿中PPiレベルを少なくとも約1 μ Mまたは少なくとも約1.5 μ Mまで上昇させるのに有効な量である、請求項19記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記対象が、GACI、IIAC、PXE、OPLL、MWVC、ARHR2、ESRD、CKD-MBD、XLH、加齢性骨減少症、CUA、および低リン血症性くる病からなる群より選択される少なくとも1つの疾患を有する、請求項19～21のいずれか1項記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質が、ENPP3の細胞外ドメイン(SEQ ID NO:1)もしくはその生物学的に活性な断片を含む、もしくはSEQ ID NO:1もしくはその生物学的に活性な断片から本質的になる、または膜貫通ドメインおよびシグナルを欠く、請求項19～22のいずれか1項記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

少なくとも1種類の請求項1～8のいずれか一項記載の単離されたポリペプチドと、病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害の治療を必要とする対象において、病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害を治療するための該少なくとも1種類のポリペプチドの使用について述べた説明書とを備える、キット。

【請求項 25】

前記疾患または障害が、GACI、IIAC、OPLL、XLH、変形性関節症、アテローム性動脈硬化巣の石灰化、弾力線維性仮性黄色腫、遺伝性および非遺伝性の変形性関節症、強直性脊椎炎、加齢に伴う動脈硬化、末期腎臓病に起因するカルシフィラキシー(またはCKD-MBD)、MWVC、ARHR2、ESRD、加齢性骨減少症、およびCUAからなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項24記載のキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

ある特定の態様では、少なくとも1種類のポリペプチドは対象に短期または長期にわたって投与される。他の態様では、少なくとも1種類のポリペプチドは対象に局所投与、局所投与、または全身投与される。さらに他の態様では、対象は哺乳動物である。さらに他の態様では、哺乳動物はヒトである。

[本発明1001]

式(1)の単離されたポリペプチドまたはその薬学的な塩もしくは溶媒和物：

エクスポート(EXPORT)-タンパク質(PROTEIN)-Z-ドメイン(DOMAIN)-X-Y(1)

式中、

エクスポート(EXPORT)は、存在しないか、または輸送シグナル配列もしくはその生物学的に活性な断片であり、

タンパク質(PROTEIN)は、ENPP3の細胞外ドメイン(SEQ ID NO:1)またはその生物学的に活性な断片であり、

ドメイン(DOMAIN)は、ヒトIgG Fcドメインおよびヒトアルブミンドメインからなる群より選択され、

XおよびZは、独立して、存在しないか、または1～20個のアミノ酸を含むポリペプチドであり、

Yは、存在しないか、または

(DSS)_n (SEQ ID NO:6),
(ESS)_n (SEQ ID NO:7), (RQQ)_n (SEQ ID NO:8), (KR)_n (SEQ ID NO:9), R_n (SEQ ID NO:10), (KR)_n (SEQ ID NO:11), DSSSEKFLRRIGRFG (SEQ ID NO:12),
EEEEEEPRGDT (SEQ ID NO:13), APWHLSSQYSRT (SEQ ID NO:14),
STLPIPFESRE (SEQ ID NO:15), VTKHLNQISQSY (SEQ ID NO:16), E_n (SEQ ID NO:17),およびD_n (SEQ ID NO:18)

からなる群より選択される配列であり、nはそれぞれの場合に独立して1～20の整数である。

[本発明1002]

タンパク質 (PROTEIN) またはその変異体のヌクレアーゼドメインが存在しない、本発明1001のポリペプチド。

[本発明1003]

エクスポート (EXPORT) が、存在しないか、またはSEQ ID NO:2～5からなる群より選択される、本発明1001のポリペプチド。

[本発明1004]

XおよびZが、独立して、存在しない、20アミノ酸からなるポリペプチド、19アミノ酸からなるポリペプチド、18アミノ酸からなるポリペプチド、17アミノ酸からなるポリペプチド、16アミノ酸からなるポリペプチド、15アミノ酸からなるポリペプチド、14アミノ酸からなるポリペプチド、13アミノ酸からなるポリペプチド、12アミノ酸からなるポリペプチド、11アミノ酸からなるポリペプチド、10アミノ酸からなるポリペプチド、9アミノ酸からなるポリペプチド、8アミノ酸からなるポリペプチド、7アミノ酸からなるポリペプチド、6アミノ酸からなるポリペプチド、5アミノ酸からなるポリペプチド、4アミノ酸からなるポリペプチド、3アミノ酸からなるポリペプチド、2アミノ酸からなるポリペプチド、および1アミノ酸からなるポリペプチドからなる群より選択される、本発明1001のポリペプチド。

[本発明1005]

ドメイン (DOMAIN) が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒトIgG Fcドメインである、本発明1001のポリペプチド。

[本発明1006]

SEQ ID NO:19、21、および22からなる群より選択される、本発明1005のポリペプチド。

[本発明1007]

ドメイン (DOMAIN) が、ヒトアルブミンドメインである、本発明1001のポリペプチド。

[本発明1008]

SEQ ID NO:24、25、および26からなる群より選択される、本発明1007のポリペプチド。

[本発明1009]

NPP3の可溶性領域を含みかつ膜貫通ドメインおよびシグナルペプチドを欠く単離されたポリペプチドまたはその融合タンパク質であって、該ポリペプチドが、石灰化および骨化の疾患に罹患している対象に投与されたときに細胞石灰化を低減する、前記単離されたポリペプチドまたはその融合タンパク質。

[本発明1010]

ENPP3の細胞外ドメイン (SEQ ID NO:1) またはその生物学的に活性な断片を含む、本発明1009のポリペプチド。

[本発明1011]

SEQ ID NO:1またはその生物学的に活性な断片から本質的になる、本発明1010のポリペプチド。

[本発明1012]

病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害の治療または予防を必要とする対象において、病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害を治療または予防する

方法であって、治療的有効量の少なくとも1種類の本発明1001の単離されたポリペプチドを該対象に投与する工程を含む、前記方法。

[本発明1013]

前記疾患または障害が、乳児全身性動脈石灰化症(GACI)、特発性乳児動脈石灰化症(IIAC)、弾力線維性仮性黄色腫(PXE)、OPLL、低リン血症性くる病、変形性関節症、アテローム性動脈硬化巣の石灰化、弾力線維性仮性黄色腫、遺伝性および非遺伝性の変形性関節症、強直性脊椎炎、加齢に伴う動脈硬化、ならびに末期腎臓病に起因するカルシフィラキシー(または慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常)からなる群より選択される少なくとも1つを含む、本発明1012の方法。

[本発明1014]

タンパク質(PROTEIN)またはその変異体のヌクレアーゼドメインが存在しない、本発明1012の方法。

[本発明1015]

エクスポート(EXPORT)が存在しないか、またはSEQ ID NO:2~5からなる群より選択される、本発明1012の方法。

[本発明1016]

XおよびZが独立して、存在しない、20アミノ酸からなるポリペプチド、19アミノ酸からなるポリペプチド、18アミノ酸からなるポリペプチド、17アミノ酸からなるポリペプチド、16アミノ酸からなるポリペプチド、15アミノ酸からなるポリペプチド、14アミノ酸からなるポリペプチド、13アミノ酸からなるポリペプチド、12アミノ酸からなるポリペプチド、11アミノ酸からなるポリペプチド、10アミノ酸からなるポリペプチド、9アミノ酸からなるポリペプチド、8アミノ酸からなるポリペプチド、7アミノ酸からなるポリペプチド、6アミノ酸からなるポリペプチド、5アミノ酸からなるポリペプチド、4アミノ酸からなるポリペプチド、3アミノ酸からなるポリペプチド、2アミノ酸からなるポリペプチド、および1アミノ酸からなるポリペプチドからなる群より選択される、本発明1012の方法。

[本発明1017]

前記少なくとも1種類のポリペプチドが、前記対象に短期または長期にわたって投与される、本発明1012の方法。

[本発明1018]

前記少なくとも1種類のポリペプチドが、前記対象に局所投与、局部投与、または全身投与される、本発明1012の方法。

[本発明1019]

ドメイン(DOMAIN)が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒトIgG Fcドメインである、本発明1012の方法。

[本発明1020]

前記少なくとも1種類のポリペプチドが、SEQ ID NO:19、21、および22からなる群より選択される、本発明1019の方法。

[本発明1021]

ドメイン(DOMAIN)が、ヒトアルブミンドメインである、本発明1012の方法。

[本発明1022]

前記少なくとも1種類のポリペプチドが、SEQ ID NO:24、25、および26からなる群より選択される、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記対象が哺乳動物である、本発明1012の方法。

[本発明1024]

前記哺乳動物がヒトである、本発明1023の方法。

[本発明1025]

血漿中ピロリン酸(PPI)が少ないかまたは血清中リン酸(Pi)が多い対象において血管石灰化を低減または予防する方法であって、治療的有効量の単離された組換えヒト可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質を該対象に投与する工程を含み、該投与される量が、

該対象における血漿中PPiレベルを少なくとも約800nMまで上昇させる、前記方法。

[本発明1026]

前記投与される量が、前記対象における血漿中PPiレベルを少なくとも約1 μ Mまで上昇させる、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記投与される量が、前記対象における血漿中PPiレベルを少なくとも約1.5 μ Mまで上昇させる、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記対象が、GACI、IIAC、PXE、OPLL、MWVC、ARHR2、ESRD、CKD-MBD、XLH、加齢性骨減少症、CUA、および低リン血症性くる病からなる群より選択される少なくとも1つの疾患を有する、本発明1025の方法。

[本発明1029]

前記可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質が、ENPP3の細胞外ドメイン (SEQ ID NO :1) またはその生物学的に活性な断片を含む、本発明1025の方法。

[本発明1030]

前記可溶性ENPP3断片が、SEQ ID NO:1またはその生物学的に活性な断片から本質的になる、本発明1025の方法。

[本発明1031]

前記可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質が、膜貫通ドメインおよびシグナルを欠く、本発明1025の方法。

[本発明1032]

NPP1欠損症またはNPP1関連疾患を有する対象を治療する方法であって、治療的有効量の単離された組換えヒト可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質を該対象に投与する工程を含む、前記方法。

[本発明1033]

前記対象が、GACI、IIAC、PXE、OPLL、MWVC、ARHR2、ESRD、CKD-MBD、XLH、加齢性骨減少症、CUA、および低リン血症性くる病からなる群より選択される少なくとも1つの疾患を有する、本発明1032の方法。

[本発明1034]

前記可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質が、ENPP3の細胞外ドメイン (SEQ ID NO :1) またはその生物学的に活性な断片を含む、本発明1032の方法。

[本発明1035]

前記可溶性ENPP3断片が、SEQ ID NO:1またはその生物学的に活性な断片から本質的になる、本発明1032の方法。

[本発明1036]

前記可溶性ENPP3断片またはその融合タンパク質が、膜貫通ドメインおよびシグナルペプチドを欠く、本発明1032の方法。

[本発明1037]

少なくとも1種類の本発明1001～1011のいずれかの単離されたポリペプチドと、病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害の治療を必要とする対象において、病的石灰化または病的骨化に関連する疾患または障害を治療するための該少なくとも1種類のポリペプチドの使用について述べた説明書とを備える、キット。

[本発明1038]

前記疾患または障害が、GACI、IIAC、OPLL、XLH、変形性関節症、アテローム性動脈硬化巣の石灰化、弾力線維性仮性黄色腫、遺伝性および非遺伝性の変形性関節症、強直性脊椎炎、加齢に伴う動脈硬化、末期腎臓病に起因するカルシフィラキシー (またはCKD-MBD)、MWVC、ARHR2、ESRD、加齢性骨減少症、およびCUAからなる群より選択される少なくとも1つを含む、本発明1037のキット。