

【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2017-537084(P2017-537084A)

【公表日】平成29年12月14日(2017.12.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-048

【出願番号】特願2017-525583(P2017-525583)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	19/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	33/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	33/12	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/00	
C 0 7 K	16/46	Z N A
C 0 7 K	16/22	
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月13日(2018.7.13)

【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】

エンドグリン結合抗体又はその結合断片、および薬学的に許容される賦形剤を含む、肝線維症、腎線維症、肺線維症、腸線維症、眼線維症、又は関節の線維症を治療又は抑制する際に使用するための医薬組成物であって、該抗体又はその結合断片が、アミノ酸配列が配列番号 88、89、90、91、又は 92 として記載される重鎖可変領域と、アミノ酸配列が配列番号 93、94、95、96、97、100、102、又は 103 として記載される軽鎖可変領域とを含む、上記医薬組成物。

【請求項 2】

前記抗体又はその結合断片は配列番号 89 として記載されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、配列番号 93 として記載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 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

肝線維症の治療又は抑制に使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

肝線維症が、肝硬変、慢性ウイルス肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、アルコール性脂肪肝炎 (A S H)、非アルコール性脂肪肝炎 (N A S H)、原発性胆汁性肝硬変 (P B C)、胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、或いは寄生虫又はウイルスから肝臓への慢性傷害によって引き起こされる、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

腎臓線維症の治療又は抑制に使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

腎臓線維症が、慢性腎疾患、メタボリック症候群、膀胱尿管逆流、尿細管間質性腎線維症、糖尿病、糸球体腎炎 (G N)、巢状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、又は膜性増殖性 G N によって引き起こされる、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

肺線維症の治療又は抑制に使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

肺線維症が、特発性肺線維症 (I P F)、特発線維性肺胞炎、慢性線維化間質性肺炎、間質性肺疾患 (I L D)、びまん性実質性肺疾患 (D P L D)、特発性間質性肺炎又は急性呼吸窮迫症候群 (A R D S) によって引き起こされる、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

腸線維症の治療又は抑制に使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

眼線維症の治療又は抑制に使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

関節線維症の治療又は抑制に使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

抗体又はその結合断片が治療用標識で標識されている、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

肝線維症は、寄生虫又はウイルスから肝臓への慢性傷害によって引き起こされ、該寄生虫又はウイルスが B 型肝炎ウイルス (H B V)、C 型肝炎ウイルス (H C V)、ヒト免疫不全ウイルス (H I V)、又は住血吸虫を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

1 又は複数の線維症阻害剤とともに投与するように製剤化される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

抗体又はその結合断片は、患者当たり約 0.01 m g / k g、約 0.05 m g / k g、約 0.1 m g / k g、約 0.5 m g / k g、約 1 m g / k g、約 5 m g / k g、約 10 m g / k g、約 20 m g / k g、約 30 m g / k g、約 40 m g / k g、約 50 m g / k g。

、約60mg/kg、約70mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約125mg/kg、約150mg/kg、約175mg/kg、又は約200mg/kgの量で投与用に製剤化される、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本明細書では、それを必要とする対象における線維症を治療または阻害する方法であって；対象に、エンドグリンに結合する抗体、又はその抗原結合断片であって、アミノ酸配列が配列番号89として示される重鎖可変領域と、アミノ酸配列が配列番号93として示される軽鎖可変領域とを含み、

重鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用する、49位におけるグリシン(G)のアラニン(A)又はセリン(S)による置換；51位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；52b位におけるリシン(K)のアルギニン(R)又はグルタミン(Q)による置換；78位におけるロイシン(L)のバリン(V)による置換からなる群から選択される1又は複数の修飾をさらに含み、且つ、

軽鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用する、4位におけるメチオニン(M)のロイシン(L)による置換；19位におけるアラニン(A)のバリン(V)による置換；22位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換；48位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；51位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換からなる群から選択される1又は複数の修飾をさらに含む、該抗体、又はその抗原結合断片；並びに薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を、被験体に投与し、それにより線維症を治療または阻害される、方法が提供される。

【手続補正3】

【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】

本願明細書において、配列番号89として記載されたアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号93として記載したアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、抗体またはその抗原結合断片と、細胞を接触させることを含む、線維芽細胞においてBMPシグナル伝達を阻害する方法であって、該重鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用して、49位におけるグリシン(G)のアラニン(A)又はセリン(S)による置換；51位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；52b位におけるリジン(K)のアルギニン(R)又はグルタミン(Q)による置換；及び78位におけるロイシン(L)のバリン(V)による置換からなる群から選択される1又は複数の修飾をさらに含み；且つ、該軽鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用して、4位におけるメチオニン(M)のロイシン(L)による置換；19位におけるアラニン(A)のバリン(V)による置換；22位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換；48位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；及び51位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換；からなる群から選択される1又は複数の修飾をさらに含み、BMPシグナルが阻害される、上記方法を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0030】**

本願明細書において、配列番号89として記載されたアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号93として記載したアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、抗体またはその抗原結合断片と、細胞を接触させることを含む、線維芽細胞においてSMAD1/5/8リン酸化を阻害する方法であって、該重鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用して、49位におけるグリシン(G)のアラニン(A)又はセリン(S)による置換；51位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；52b位におけるリジン(K)のアルギニン(R)又はグルタミン(Q)による置換；及び78位におけるロイシン(L)のバリン(V)による置換からなる群から選択される1又は複数の修飾をさらに含み；且つ、該軽鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用して、4位におけるメチオニン(M)のロイシン(L)による置換；19位におけるアラニン(A)のバリン(V)による置換；22位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換；及び51位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換；からなる群から選択される1又は複数の修飾をさらに含み、SMAD1/5/8リン酸化が阻害される、上記方法を提供する。

【手続補正5】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0044****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0044】**

本願発明は、さらに、線維症の治療において使用するための、エンドグリン結合抗体またはその結合断片並びに薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を提供する；ここで抗体またはその結合断片は重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み；該重鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用して、49位におけるグリシン(G)のアラニン(A)又はセリン(S)による置換；51位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；52b位におけるリジン(K)のアルギニン(R)又はグルタミン(Q)による置換；及び78位におけるロイシン(L)のバリン(V)による置換からなる群から選択される1又は複数の修飾を含んでもよい配列番号89として記載されたアミノ酸配列を含み、そして該軽鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用して、4位におけるメチオニン(M)のロイシン(L)による置換；19位におけるアラニン(A)のバリン(V)による置換；22位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換；48位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；及び51位におけるトレオニン(T)のセリン(S)による置換からなる群から選択される1又は複数の修飾をさらに含んでもよい配列番号93として記載したアミノ酸配列を含んでおり、それによって線維症が治療又は阻害される。

【手続補正6】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0239****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0239】**

本明細書では、エンドグリンに結合するヒト化及び脱免疫化抗体、又はその抗原結合断片であって、アミノ酸配列が配列番号89として示される重鎖可変領域と、アミノ酸配列が配列番号93として示される軽鎖可変領域とを含み、

(i) 重鎖可変領域が、Kabatによる番号付けシステムを使用する、49位におけるグリシン(G)のアラニン(A)又はセリン(S)による置換；51位におけるアラニン(A)のイソロイシン(I)による置換；52b位におけるリシン(K)のアルギニン

(R) 又は グルタミン (Q) による置換 ; 7 8 位におけるロイシン (L) のバリン (V) による置換からなる群から選択される 1 又は複数の修飾をさらに含み、且つ、

(i i) 軽鎖可変領域が、 K a b a t による番号付けシステムを使用する、 4 位におけるメチオニン (M) のロイシン (L) による置換 ; 1 9 位におけるアラニン (A) のバリン (V) による置換 ; 2 2 位におけるトレオニン (T) のセリン (S) による置換 ; 4 8 位におけるアラニン (A) のイソロイシン (I) による置換 ; 5 1 位におけるトレオニン (T) のセリン (S) による置換からなる群から選択される 1 又は複数の修飾をさらに含む、該抗体、又はそれらの抗原結合断片が提供される。