

【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】平成25年1月17日 (2013.1.17)

【公開番号】特開2012-70739(P2012-70739A)

【公開日】平成24年4月12日 (2012.4.12)

【年通号数】公開・登録公報2012-015

【出願番号】特願2011-235756(P2011-235756)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (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 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/50 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 5/26 (2006.01)

A 6 1 P 3/02 (2006.01)

A 6 1 P 5/46 (2006.01)

A 6 1 P 5/20 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

C 0 7 K 14/46 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

|         |       |       |
|---------|-------|-------|
| C 1 2 N | 1/21  |       |
| C 1 2 N | 5/00  | 1 0 1 |
| C 1 2 P | 21/02 | C     |
| A 6 1 P | 3/00  |       |
| A 6 1 P | 3/10  |       |
| A 6 1 P | 5/50  |       |
| A 6 1 P | 3/04  |       |
| A 6 1 P | 21/02 |       |
| A 6 1 P | 9/10  |       |
| A 6 1 P | 11/00 |       |
| A 6 1 P | 19/10 |       |
| A 6 1 P | 19/08 |       |
| A 6 1 P | 19/02 |       |
| A 6 1 P | 15/08 |       |
| A 6 1 P | 5/26  |       |
| A 6 1 P | 3/02  | 1 0 2 |
| A 6 1 P | 5/46  |       |
| A 6 1 P | 5/20  |       |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 31/18 |       |
| A 6 1 P | 25/02 | 1 0 3 |
| A 6 1 P | 25/00 |       |
| A 6 1 P | 25/28 |       |
| A 6 1 P | 25/16 |       |
| A 6 1 P | 25/14 |       |
| A 6 1 P | 29/00 |       |
| A 6 1 P | 37/08 |       |
| A 6 1 P | 37/06 |       |
| A 6 1 P | 35/00 |       |
| A 6 1 P | 31/00 |       |
| A 6 1 K | 37/24 |       |
| C 0 7 K | 14/46 |       |

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年11月16日(2012.11.16)

## 【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】

配列番号：2に少なくとも97%同一であるアミノ酸配列を有するActRIIBポリペプチドの細胞外ドメイン、配列TGGGを有する可動性リンカー、および免疫グロブリンFcドメインを含む可溶性ActRIIBポリペプチドであって、免疫グロブリンFcドメインが、可動性リンカーによりActRIIBポリペプチドの細胞外ドメインのC末端に融合され、かつActRIIBポリペプチドが、配列番号：2のGDF8結合ドメインと比較してアクチビンに比べGDF8に対する結合ドメインの選択性を増大させる1つまたは複数の変異を含む改変されたGDF8結合ドメインを含む、可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項 2】

配列番号：2に少なくとも97%同一であるアミノ酸配列を有するActRIIBポリペプチドの細胞外ドメイン、配列TGGGを有する可動性リンカー、および免疫グロブリンFcドメインを含む可溶性ActRIIBポリペプチドであって、免疫グロブリンFcドメインが、可動性リンカーによりActRIIBポリペプチドの細胞外ドメインのC末端に融合され、かつActRIIBポリペプチドが、配列番号：2のGDF8結合ドメインと比較してGDF8に比べアクチビンに対する結合ドメインの選択性を増大させる1つまたは複数の変異を含む改変されたGDF8結合ドメインを含む、可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項3】

配列番号：2に少なくとも97%同一であるアミノ酸配列を有するActRIIBポリペプチドの細胞外ドメイン、配列TGGGを有する可動性リンカー、および免疫グロブリンFcドメインを含む可溶性ActRIIBポリペプチドであって、免疫グロブリンFcドメインが、可動性リンカーによりActRIIBポリペプチドの細胞外ドメインのC末端に融合され、かつActRIIBポリペプチドが、配列番号：2のGDF8結合ドメインと比較してGDF8およびアクチビンに対する改変されたGDF8結合ドメインの結合親和性を増大させる1つまたは複数の変異を含む改変されたGDF8結合ドメインを含む、可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項4】

ActRIIBポリペプチドの細胞外ドメインのアミノ酸配列が、配列番号：2に少なくとも98%同一である、請求項1～3のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項5】

ActRIIBポリペプチドの細胞外ドメインのアミノ酸配列が、配列番号：2に少なくとも99%同一である、請求項1～3のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項6】

ActRIIBポリペプチドの細胞外ドメインが、配列番号：2のアミノ酸配列を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項7】

免疫グロブリンFcドメインが、配列番号：13のアミノ酸配列を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項8】

配列番号：2の62位にあるAspアミノ酸残基が、非電荷アミノ酸、負電荷アミノ酸、および疎水性アミノ酸からなる群より選択されるアミノ酸残基に変異された、請求項1～7のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項9】

グリコシル化アミノ酸、PEG化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、ならびに脂質部分に結合したアミノ酸、および有機誘導体化剤に結合したアミノ酸から選択される、1つまたは複数の修飾アミノ酸残基を含む、請求項1～7のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項10】

以下の特徴のうち1つまたは複数を含む、請求項1～7のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド：

- i) 少なくとも $10^{-5}$  MのKdでActRIIBリガンドに結合する；および
- ii) 細胞においてActRIIBシグナル伝達を阻害する。

【請求項11】

1 マイクロモル未満のKdでActRIIBリガンドに結合する、請求項1～7のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項12】

ActRIIBリガンドが、BMP7、GDF8、GDF11、およびNodalからなる群より選択される、請求項10または11記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

【請求項13】

改変されたGDF8結合ドメインがA46R変異を含む、請求項1～12のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

**【請求項 14】**

変更されたGDF8結合ドメインがK56A変異を含む、請求項1～12のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド。

**【請求項 15】**

以下を含む、ActRIIB関連疾患を治療するための薬学的調製物：

- i) 請求項1～14のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチド；および
- ii) 薬学的に許容可能な担体。

**【請求項 16】**

実質的に発熱物質を含まない、請求項15記載の薬学的調製物。

**【請求項 17】**

請求項1～14のいずれか一項記載の可溶性ActRIIBポリペプチドのコード配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

**【請求項 18】**

請求項17記載のポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

**【請求項 19】**

請求項18記載の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

**【請求項 20】**

哺乳動物細胞である、請求項19記載の細胞。

**【請求項 21】**

ヒト細胞である、請求項20記載の細胞。

**【請求項 22】**

- a) 可溶性ActRIIBポリペプチドの発現に適した条件下において、請求項18記載の組換えポリヌクレオチドで形質転換した細胞を培養する段階；および
- b) そのようにして発現された可溶性ActRIIBポリペプチドを回収する段階を含む、可溶性ActRIIBポリペプチドを作製する方法。

**【請求項 23】**

請求項1～14のいずれか一項記載のActRIIBポリペプチドを含む、筋ジストロフィーを治療するのに使用するための薬学的組成物。

**【請求項 24】**

筋ジストロフィーが、デュシェンヌ（Duchenne）型筋ジストロフィー、ベッカー（Becker）型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュシュ（Emery-Dreifuss）型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー、および先天性筋ジストロフィーからなる群より選択される、請求項23記載の使用するための薬学的組成物。

**【請求項 25】**

請求項1～14のいずれか一項記載のActRIIBポリペプチドを含む、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を治療するのに使用するための薬学的組成物。

**【請求項 26】**

請求項1～14のいずれか一項記載のActRIIBポリペプチドを含む、筋消耗性疾患を治療するのに使用するための薬学的組成物であって、筋消耗性疾患が、悪液質、摂食障害、DMD症候群、BMD症候群、エイズ関連症候群、筋ジストロフィー、神経筋疾患、運動ニューロン疾患、神経筋接合部疾患、および炎症性筋障害からなる群より選択される、薬学的組成物。

**【請求項 27】**

請求項1～14のいずれか一項記載のActRIIBポリペプチドを含む、神経変性疾患を治療するのに使用するための薬学的組成物であって、神経変性疾患が、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病（HD）からなる群より選択される、薬学的組成物。

**【請求項 28】**

請求項1～14のいずれか一項記載のActRIIBポリペプチドを含む、望ましくない体重増加に関連した疾患を治療するのに使用するための薬学的組成物であって、疾患が、肥満症、インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）、心血管疾患、癌、高血圧症、変形性関節症、発作、呼吸困難、および胆嚢疾患からなる群より選択される、薬学的組成物。

**【請求項 29】**

請求項1～14のいずれか一項記載のActRIIBポリペプチドを含む、GDF8の異常な活性に関連する疾患を治療するのに使用するための薬学的組成物であって、GDF8の異常な活性に関連する疾患が、2型糖尿病、耐糖能障害、代謝症候群（例えば、シンドロームX）、および外傷（例えば、熱傷または窒素不均衡）によって誘導されるインスリン抵抗性などの代謝性疾患；脂肪組織疾患（例えば、肥満症）；筋ジストロフィー（デュシェンヌ型筋ジストロフィーを含む）；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；筋萎縮；器官萎縮；虚弱；手根管症候群；うつ血性閉塞性肺疾患；筋肉減少症、悪液質およびその他の筋消耗症候群；骨粗鬆症；グルココルチコイド誘導性骨粗鬆症；骨減少症；変形性関節症；骨粗鬆症関連骨折；慢性的なグルココルチコイド治療、早発性性腺機能不全、アンドロゲン抑制、ビタミンD欠乏症、二次性副甲状腺機能亢進症、栄養欠乏症、および拒食症に起因する低骨量からなる群より選択される、薬学的組成物。