

【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4年12月8日(2022.12.8)

【国際公開番号】WO2020/117772

【公表番号】特表2022-513721(P2022-513721A)

【公表日】令和4年2月9日(2022.2.9)

【年通号数】公開公報(特許)2022-024

【出願番号】特願2021-531983(P2021-531983)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7115(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

G 0 1 N 33/53(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年11月30日(2022.11.30)

【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】

40

【請求項1】

筋萎縮性側索硬化症患者の症状を緩和するための組成物であって、前記組成物が、前記患者に有効な治療薬を含み、前記有効な治療薬が、前記患者に投与される時、前記有効な治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベルよりも低い、前記患者の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質のレベルをもたらす、前記組成物。

【請求項2】

筋萎縮性側索硬化症患者に投与された治療薬が、前記患者に有効である有効な治療薬であるかどうかを判定するための指標として処置後レベルを測定する方法であって、処置後レベルを得るために、前記治療薬が投与された前記患者の生体試料中のニューロフィラメ

50

ントタンパク質のレベルを測定すること、または測定していること、を含み、前記治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベルよりも低い処置後レベルが、前記治療薬が前記患者に有効であることを示す、前記方法。

【請求項 3】

筋萎縮性側索硬化症患者の症状を緩和するための方法において使用するための組成物であって、前記組成物が、有効な治療薬を含み、前記方法が、

(a) (i) 候補治療薬の投与後に、前記患者から生体試料を得ること、または得ていること、及び

(i i) 処置後レベルを得るために、前記生体試料中のニューロフィラメントタンパク質のレベルを測定するか、または測定していること、

により、前記患者の筋萎縮性側索硬化症の症状が、前記候補治療薬で緩和されるかどうかを判定すること、を含み、

前記処置後レベルが前記候補治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベルよりも低い場合、前記候補治療薬が有効な治療薬であり、

さらに前記方法が、

(b) 前記患者に前記組成物を投与すること、を含み、

前記組成物の投与が、前記患者の前記筋萎縮性側索硬化症の症状を緩和する、前記組成物。

【請求項 4】

前記患者が、(a) 非有効な治療薬、または(b) 前記候補治療薬とは異なる治療薬、を現在投与されているか、または以前に投与されている、請求項 1 または 3 に記載の組成物、あるいは請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

筋萎縮性側索硬化症患者の症状を緩和するための方法において使用するための組成物であって、前記組成物が、有効な治療薬を含み、前記方法が、前記患者の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質のレベルを測定すること、を含み、前記患者が、(a) 有効でない治療薬、または(b) 前記有効な治療薬とは異なる治療薬である第 1 の治療薬を現在投与されており、さらに前記方法が、前記レベルが前記有効な治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベル以上である場合に、前記患者への前記第 1 の治療薬の投与を停止すること及び前記患者への前記組成物の投与を開始すること、を含む、前記組成物。

【請求項 6】

前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記処置後レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも 10 % 低い、請求項 1 および 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 2 および 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも 3 ヶ月間、前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記処置後レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも 10 % 低い、請求項 1 および 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 2 および 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

少なくとも 6 ヶ月間、前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも 10 % 低い、請求項 1 および 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 2

10

20

30

40

50

および4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

少なくとも12ヶ月間、前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも10%低い、請求項1および3~5のいずれか1項に記載の組成物、または請求項2および4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記有効な治療薬の前記投与が、前記患者の筋萎縮性側索硬化症の進行を遅らせる、請求項1および3~5のいずれか1項に記載の組成物、または請求項2および4のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項11】

前記生体試料が、血液、血清、血漿、または脳脊髄液を含む、請求項1および3~10のいずれか1項に記載の組成物、または請求項2、4、6~10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

筋萎縮性側索硬化症の処置を必要とするヒト対象の前記筋萎縮性側索硬化症を処置する方法において使用するための組成物あって、前記組成物が、治療薬を含み、前記方法が、前記ヒト対象から得られた第1の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定すること、

20

前記ヒト対象に1用量以上の治療薬を投与すること、及び

前記1用量以上の前記治療薬の投与後に、前記ヒト対象から得られた第2の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定すること、を含み、前記第2の生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質レベルが、前記第1の生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質レベルよりも低い、
前記組成物。

【請求項13】

前記方法が、さらに、前記第1の生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質レベルよりも低い、前記第2の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定した後に、前記ヒト対象にさらなる用量の前記治療薬を投与することを含む、請求項12に記載の組成物。

30

【請求項14】

筋萎縮性側索硬化症の処置を必要とするヒト対象の前記筋萎縮性側索硬化症を処置する方法において使用するための組成物あって、前記組成物が、治療薬を含み、前記方法が、前記ヒト対象に初期用量の治療薬を投与することを含み、前記初期用量のそれぞれが、同じ量であり、投与間の同じ投与間隔で投与され、

前記方法が、前記初期用量の投与前に前記ヒト対象から得られた第2の生体試料中で測定されたニューロフィラメントタンパク質レベルよりも低い、前記初期用量の投与後に前記ヒト対象から得られた第1の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定すること、及び

40

前記ヒト対象に、さらなる用量の前記治療薬を投与すること、を含み、前記さらなる用量のそれぞれが、前記初期用量と比較して、同じかまたはより少ない量及び同じかまたは延長された投与間隔のものである、
前記組成物。

【請求項15】

筋萎縮性側索硬化症の処置を必要とするヒト対象の筋萎縮性側索硬化症を処置する方法において使用するための組成物あって、前記組成物が、治療薬を含み、前記方法が、

前記ヒト対象に初期用量の治療薬を投与することを含み、前記初期用量のそれぞれが、同じ量であり、投与間の同じ投与間隔で投与され、

さらに前記方法が、前記初期用量の投与前に前記ヒト対象から得られた第2の生体試料

50

中で測定されたニューロフィラメントタンパク質レベル以上の、前記初期用量の投与後に前記ヒト対象から得られた第1の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定すること、及び

前記ヒト対象に、さらなる用量の前記治療薬を投与すること、を含み、前記さらなる用量のそれぞれが、前記初期用量と比較して、増加した量及び/または短縮された投与間隔のものである、
前記組成物。

【請求項16】

前記治療薬が、以下の式によるアンチセンス化合物である、請求項12～15のいずれか1項に記載の組成物：

m C e s A e o G e s G e o A e s T d s A d s m C d s A d s T d s
T d s T d s m C d s T d s A d s m C e o A e s G e o m C e s

T e (配列番号8の核酸塩基配列) (式中、

A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合、

またはその薬学的に許容される塩)。

【請求項17】

前記患者または前記ヒト対象が、筋萎縮性側索硬化症と関連したスーパーオキシドジスムターゼ1 (SOD1) 遺伝子に変異を有する、請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物または方法。

【請求項18】

前記SOD1遺伝子における前記変異が、A4Vである、請求項17に記載の組成物または方法。

【請求項19】

前記SOD1遺伝子における前記変異が、A4V、H46R、G93S、A4T、G141X、D133A、V148G、N139K、G85R、G93A、V14G、C6S、I113T、D49K、G37R、A89V、E100G、D90A、T137A、E100K、G41A、G41D、G41S、G13R、G72S、L8V、F20C、Q22L、H48R、T54R、S591、V87A、T88deltaTAD、A89T、V97M、S105deltaSL、V118L、D124G、L114F、D90A、G12R、またはG147Rである、請求項17に記載の組成物または方法。

【請求項20】

前記ニューロフィラメントタンパク質が、ニューロフィラメント軽鎖である、請求項1～19のいずれか1項に記載の組成物または方法。

【請求項21】

前記ニューロフィラメントタンパク質が、ニューロフィラメント重鎖である、請求項1～19のいずれか1項に記載の組成物または方法。

【請求項22】

前記ニューロフィラメント重鎖が、リン酸化ニューロフィラメント重鎖である、請求項21に記載の組成物または方法。

【請求項23】

前記第1の生体試料及び前記第2の生体試料が、血液、血清、血漿、または脳脊髄液を含む、請求項12～22のいずれか1項に記載の組成物または方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

上述の方法のいずれかの一部の実施形態では、第1の生体試料及び第2の生体試料は、血液、血清、血漿、または脳脊髄液を含む。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

筋萎縮性側索硬化症患者の症状を緩和するための方法であって、前記患者に有効な治療薬を投与することを含み、前記有効な治療薬が、前記患者に投与される時、前記有効な治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベルよりも低い、前記患者の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質のレベルをもたらず、前記方法。

10

(項目2)

筋萎縮性側索硬化症患者に投与された治療薬が、前記患者に有効である有効な治療薬であるかどうかを判定するための方法であって、前記治療薬を投与された前記患者から生体試料を得ること、または得ていること；及び、処置後レベルを得るために、前記患者の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質のレベルを測定すること、または測定していること、を含み、前記治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベルよりも低い処置後レベルにより、前記治療薬が前記患者に有効であると特定される、前記方法。

20

(項目3)

有効な治療薬の投与により筋萎縮性側索硬化症患者の症状を緩和するための方法であって、

(a) (i) 候補治療薬の投与後に、前記患者から生体試料を得ること、または得ていること、及び

(ii) 処置後レベルを得るために、前記生体試料中のニューロフィラメントタンパク質のレベルを測定するか、または測定していること、

により、前記患者の筋萎縮性側索硬化症の症状が、前記候補治療薬で緩和されるかどうかを判定すること、を含み、

30

前記処置後レベルが前記候補治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベルよりも低い場合、前記候補治療薬が有効な治療薬であり、

さらに前記方法が、

(b) 前記患者に前記有効な治療薬を投与すること、

を含み、

前記有効な治療薬の投与が、前記患者の前記筋萎縮性側索硬化症の症状を緩和する、

前記方法。

(項目4)

前記患者が、(a) 非有効な治療薬、または(b) 前記候補治療薬とは異なる治療薬、を現在投与されているか、または以前に投与されている、項目1、2、または3に記載の方法。

40

(項目5)

有効な治療薬の投与により筋萎縮性側索硬化症患者の症状を緩和するための方法であって、前記患者の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質のレベルを測定すること、を含み、前記患者が、(a) 有効でない治療薬、または(b) 前記有効な治療薬とは異なる治療薬である第1の治療薬を現在投与されており、さらに前記方法が、前記レベルが前記有効な治療薬を投与されていない筋萎縮性側索硬化症患者のニューロフィラメントタンパク質のレベル以上である場合に、前記患者への前記第1の治療薬の投与を停止すること

50

及び前記患者への前記有効な治療薬の投与を開始すること、を含む、前記方法。

(項目6)

前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記処置後レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも10%低い、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

少なくとも3ヶ月間、前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記処置後レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも10%低い、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

少なくとも6ヶ月間、前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも10%低い、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

少なくとも12ヶ月間、前記有効な治療薬を投与された前記患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルが、前記有効な治療薬を投与されていない患者の前記生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質の前記レベルよりも少なくとも10%低い、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記有効な治療薬の前記投与が、前記患者の筋萎縮性側索硬化症の進行を遅らせる、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

前記生体試料が、血液、血清、血漿、または脳脊髄液を含む、項目1~10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

筋萎縮性側索硬化症の処置を必要とするヒト対象の前記筋萎縮性側索硬化症を処置する方法あって、

前記ヒト対象から得られた第1の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定すること、

前記ヒト対象に1用量以上の治療薬を投与すること、及び

前記1用量以上の前記治療薬の投与後に、前記ヒト対象から得られた第2の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定すること、を含み、前記第2の生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質レベルが、前記第1の生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質レベルよりも低い、前記方法。

(項目13)

さらに、前記第1の生体試料中の前記ニューロフィラメントタンパク質レベルよりも低い、前記第2の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定した後に、前記ヒト対象にさらなる用量の前記治療薬を投与することを含む、項目12に記載の方法。

(項目14)

筋萎縮性側索硬化症の処置を必要とするヒト対象の前記筋萎縮性側索硬化症を処置する方法あって、

前記ヒト対象に初期用量の治療薬を投与することを含み、前記初期用量のそれぞれが、同じ量であり、投与間の同じ投与間隔で投与され、

前記方法が、前記初期用量の投与前に前記ヒト対象から得られた第2の生体試料中で測定されたニューロフィラメントタンパク質レベルよりも低い、前記初期用量の投与後に前記ヒト対象から得られた第1の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測

10

20

30

40

50

定すること、及び

前記ヒト対象に、さらなる用量の前記治療薬を投与すること、を含み、前記さらなる用量のそれぞれが、前記初期用量と比較して、同じかまたはより少ない量及び同じかまたは延長された投与間隔のものである、

前記方法。

(項目15)

方法を必要とするヒト対象の筋萎縮性側索硬化症を処置する方法あって、

前記ヒト対象に初期用量の治療薬を投与することを含み、前記初期用量のそれぞれが、同じ量であり、投与間の同じ投与間隔で投与され、

さらに前記方法が、前記初期用量の投与前に前記ヒト対象から得られた第2の生体試料中で測定されたニューロフィラメントタンパク質レベル以上の、前記初期用量の投与後に前記ヒト対象から得られた第1の生体試料中のニューロフィラメントタンパク質レベルを測定すること、及び

10

前記ヒト対象に、さらなる用量の前記治療薬を投与すること、を含み、前記さらなる用量のそれぞれが、前記初期用量と比較して、増加した量及び/または短縮された投与間隔のものである、

前記方法。

(項目16)

前記治療薬が、以下の式によるアンチセンス化合物である、項目12~15のいずれか1項に記載の方法：

20

$mCesAeoGesGeoAesTdsAds mCds Ads Tds$
 $Tds Tds mCds Tds Ads mCeoAesGeo mCes$

T_e (配列番号8の核酸塩基配列) (式中、

A = アデニン、

mC = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合、及び

30

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合、

またはその薬学的に許容される塩)。

(項目17)

前記患者または前記ヒト対象が、筋萎縮性側索硬化症と関連したスーパーオキシドジスムターゼ1 (SOD1) 遺伝子に変異を有する、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

前記SOD1遺伝子における前記変異が、A4Vである、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記SOD1遺伝子における前記変異が、A4V、H46R、G93S、A4T、G141X、D133A、V148G、N139K、G85R、G93A、V14G、C6S、I113T、D49K、G37R、A89V、E100G、D90A、T137A、E100K、G41A、G41D、G41S、G13R、G72S、L8V、F20C、Q22L、H48R、T54R、S591、V87A、T88del t a T A D、A89T、V97M、S105del t a S L、V118L、D124G、L114F、D90A、G12R、またはG147Rである、項目17に記載の方法。

40

(項目20)

前記ニューロフィラメントタンパク質が、ニューロフィラメント軽鎖である、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目21)

前記ニューロフィラメントタンパク質が、ニューロフィラメント重鎖である、項目1~

50

19のいずれか1項に記載の方法。

(項目22)

前記ニューロフィラメント重鎖が、リン酸化ニューロフィラメント重鎖である、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記第1の生体試料及び前記第2の生体試料が、血液、血清、血漿、または脳脊髄液を含む、項目12～22のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50