

【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6年8月5日(2024.8.5)

【国際公開番号】WO2022/026902

【公表番号】特表2023-537318(P2023-537318A)

【公表日】令和5年8月31日(2023.8.31)

【年通号数】公開公報(特許)2023-164

【出願番号】特願2023-506330(P2023-506330)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 P 25/16(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 P 39/06(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 0 7 K 14/475(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 14/765(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 25/00 Z N A

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 39/06

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 47/65

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 14/475

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 14/765

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月26日(2024.7.26)

【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】

10

20

30

40

50

【請求項 1】

急性の中枢神経系（CNS）の損傷を処置するための、キメラタンパク質および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、それを必要とする対象に該医薬組成物をボラス注射によって投与することを含む方法において使用され、ここで、

キメラタンパク質が、（a）1つまたは複数の突然変異を含むヒトアネキシン5（AnxV）のバリエーションを含む標的化ドメインであって、1つまたは複数の突然変異が、C316に対応する位置での、ならびに適宜、R63、K70、K101、E138、D139、N160、およびこれらの組合せに対応する1つまたは複数の位置での置換からなる、標的化ドメイン、（b）1つまたは複数の突然変異を含むヒトインスリン様増殖因子IGF-1のバリエーションを含むアクチベータードメインであって、1つまたは複数の突然変異が、E3、Y24、Y31、Y60、およびこれらの組合せに対応する1つまたは複数の位置での置換からなり、IGF-1のバリエーションが、野生型IGF-1と比較してIGF-1受容体の活性化を低下させる、アクチベータードメイン、ならびに（c）1つまたは複数の突然変異を含むヒト血清アルブミン（HSA）のバリエーションを含む半減期モジュレーターであって、1つまたは複数の突然変異が、C58およびN527、およびこれらの組合せに対応する1つまたは複数の位置での置換からなる、半減期モジュレーターを含み、

投与が、大脳皮質の細胞に対する酸化損傷の緩和、血液脳関門の修復または修復の加速、浮腫の低減、梗塞部容積の低減、血液脳関門透過性の低減、損傷を受けた脳組織の細胞内でのIGF-1受容体の選択的活性化によるセリン/スレオニンプロテインキナーゼB（AKT）経路のリン酸化の標的化された刺激、損傷を受けた脳組織への生存促進性シグナルの標的化された送達、脳卒中後の筋骨格系の協調の増大、脳卒中後の意識の改善、脳卒中後の神経学的機能の改善、および脳卒中後の運動機能の改善のうち少なくとも1つをもたらす、

医薬組成物。

【請求項 2】

IGF-1のバリエーションが、野生型IGF-1と比較してIGF-1受容体の活性化を低下させる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

IGF-1のバリエーションが、野生型ヒトIGF-1と比較して、E3R置換およびY31A置換を含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ヒトアネキシン5のバリエーションが、野生型ヒトアネキシン5に対応するアミノ酸2～320を含み、また、野生型ヒトアネキシン5と比較して、R63A、K70A、K101A、E138A、D139G、N160A、C316A置換を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

ヒト血清アルブミンのバリエーションが、野生型ヒト血清アルブミンに対応するアミノ酸26～609を含み、また、野生型ヒト血清アルブミンと比較してC58S置換およびN527Q置換を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

キメラタンパク質が、IGF1（E3R/Y31A）lk7HSA26-609（C58S/N527Q）lk7AnxV2-320（R63A/K70A/K101A/E138A/D139G/N160A/C316A）である、請求項1から2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

リンカーlk7が、-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Ser-Glyを含む、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

キメラタンパク質が、標的分子ホスファチジルセリンを含む細胞に対して選択的に標的

10

20

30

40

50

化されており、また、キメラタンパク質が、セリン/スレオニンプロテインキナーゼ B (A K T) のリン酸化によって測定すると、標的分子を有さない細胞と比較して標的分子を有する細胞に対して少なくとも 2 倍強力な I G F - 1 受容体活性化を示す、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

急性の中樞神経系の損傷が、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、出血性脳卒中、後天性脳損傷、脊髄損傷、くも膜下出血であるか、または本質的に医原性である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

方法が、急性 C N S 損傷の診断の 7 2 時間以内に医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。 10

【請求項 11】

方法が、約 0 . 0 1 m g / k g から約 2 0 m g / k g のキメラタンパク質を、それを必要とする対象に 1 日に 1 回投与することを含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

方法が、約 5 m g / k g から約 2 0 m g / k g の総用量のキメラタンパク質を、それを必要とする対象に 4 から 7 日間の期間にわたり投与することを含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 13】

方法が、減少用量のキメラタンパク質を、それを必要とする対象に投与することを含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。 20

【請求項 14】

方法が、初日の、約 2 m g / k g から約 6 m g / k g のキメラタンパク質を含む初回用量と、それ以降の各日での、約 1 m g / k g から約 2 m g / k g のキメラタンパク質を含む用量とを、それを必要とする対象に投与することを含む、請求項 1 3 に記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

方法が、医薬組成物を静脈内投与、動脈内投与、または髄腔内投与することを含む、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。 30

【請求項 16】

複数の個別の容器を含む、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に規定される方法を実施するためのキットであって、それぞれの個別の容器が、約 2 0 m g から約 1 0 0 0 m g の該キメラタンパク質を含む、キット。

【請求項 17】

急性の中樞神経系の損傷を処置するためのキットであって、
 (a) それぞれの個別の容器が、治療有効量のキメラタンパク質および薬学的に許容される担体を含む一定用量の 医薬組成物 を含む、複数の個別の容器であって、医薬組成物がボラス注射用に製剤されており、
 キメラタンパク質が、(i) 1 つまたは複数の突然変異を含むヒトアネキシン 5 (A n x V) のバリエーションを含む標的化ドメインであって、1 つまたは複数の突然変異が、C 3 1 6 に対応する位置での、ならびに適宜、R 6 3、K 7 0、K 1 0 1、E 1 3 8、D 1 3 9、N 1 6 0、およびこれらの組合せに対応する 1 つまたは複数の位置での置換からなる、標的化ドメイン、(i i) 1 つまたは複数の突然変異を含むヒトインスリン様増殖因子 I G F - 1 のバリエーションを含むアクチベータードメインであって、1 つまたは複数の突然変異が、E 3、Y 2 4、Y 3 1、Y 6 0、およびこれらの組合せに対応する 1 つまたは複数の位置での置換からなり、I G F - 1 のバリエーションが、野生型 I G F - 1 と比較して I G F - 1 受容体の活性化を低下させる、アクチベータードメイン、ならびに (i i i) 1 つまたは複数の突然変異を含むヒト血清アルブミン (H S A) のバリエーションを含む半減期モジュレーターであって、1 つまたは複数の突然変異が、C 5 8 および N 5 2 7、およびこ 40 50

これらの組合せに対応する1つまたは複数の位置での置換からなる、半減期モジュレーターを含み、

複数の個別の容器のそれぞれが、約1mlから約50mlの範囲の用量を含み、

複数の個別の容器のそれぞれが、約20mgから約1000mgの範囲のキメラタンパク質の量を含む、

容器と、

(b) 急性の中枢神経系の損傷の処置で使用するための指示

とを含む、キット。

【請求項18】

複数の容器が、約5mg/kgから約20mg/kgの総用量のキメラタンパク質を含む、請求項17に記載のキット。

10

【請求項19】

使用のための指示が、医薬組成物を4から7日間の期間にわたり静脈内投与または髄腔内投与するための指示を含む、請求項17または18に記載のキット。

【請求項20】

使用のための指示が、減少用量のキメラタンパク質を静脈内投与、動脈内投与、または髄腔内投与するための指示を含む、請求項17または18に記載のキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

配列番号25は、キメラタンパク質IGF1(E3R/Y31A)_Lk7_HSA26-609(C58S/N527Q)_Lk7_AnXV2-320(R63A/K70A/K101A/E138A/D139G/N160A/C316S)のアミノ酸配列である。

本発明のさらなる態様を、以下に記載する：

[項1]

治療有効量のキメラタンパク質および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、それを必要とする対象にボラス注射によって投与することを含む、急性の中枢神経系の損傷を処置する方法であって、

30

キメラタンパク質が、(a) 1つまたは複数の突然変異を含むヒトアネキシン5(AnxV)のバリエーションを含む標的化ドメインであって、1つまたは複数の突然変異が、C316に対応する位置での、ならびに適宜、R63、K70、K101、E138、D139、N160、およびこれらの組合せに対応する1つまたは複数の位置での置換からなる、標的化ドメイン、(b) 1つまたは複数の突然変異を含むヒトインスリン様増殖因子IGF-1のバリエーションを含むアクチベータードメインであって、1つまたは複数の突然変異が、E3、Y24、Y31、Y60、およびこれらの組合せに対応する1つまたは複数の位置での置換からなり、IGF-1のバリエーションが、野生型IGF-1と比較してIGF-1受容体の活性化を低下させる、アクチベータードメイン、ならびに(c) 1つまたは複数の突然変異を含むヒト血清アルブミン(HSA)のバリエーションを含む半減期モジュレーターであって、1つまたは複数の突然変異が、C58およびN527、およびこれらの組合せに対応する1つまたは複数の位置での置換からなる、半減期モジュレーターを含み

40

投与が、大脳皮質の細胞に対する酸化損傷の緩和、血液脳関門の修復または修復の加速、浮腫の低減、梗塞部容積の低減、血液脳関門透過性の低減、損傷を受けた脳組織の細胞内でのIGF-1受容体の選択的活性化によるセリン/スレオニンプロテインキナーゼB(AKT)経路のリン酸化の標的化された刺激、損傷を受けた脳組織への生存促進性シグナルの標的化された送達、脳卒中後の筋骨格系の協調の増大、脳卒中後の意識の改善、脳卒

50

中後の神経学的機能の改善、および脳卒中後の運動機能の改善のうちの少なくとも1つをもたらす、
方法。

[項 2]

IGF - 1 のバリエーションが、野生型 IGF - 1 と比較して IGF - 1 受容体の活性化を低下させる、項 1 に記載の方法。

[項 3]

IGF - 1 のバリエーションが、野生型ヒト IGF - 1 と比較して、E 3 R 置換および Y 3 1 A 置換を含む、項 1 に記載の方法。

[項 4]

ヒトアネキシン 5 のバリエーションが、野生型ヒトアネキシン 5 に対応するアミノ酸 2 ~ 3 2 0 を含み、また、野生型ヒトアネキシン 5 と比較して、R 6 3 A、K 7 0 A、K 1 0 1 A、E 1 3 8 A、D 1 3 9 G、N 1 6 0 A、C 3 1 6 A 置換を含む、項 1 に記載の方法。

[項 5]

ヒト血清アルブミンのバリエーションが、野生型ヒト血清アルブミンに対応するアミノ酸 2 6 ~ 6 0 9 を含み、また、野生型ヒト血清アルブミンと比較して C 5 8 S 置換および N 5 2 7 Q 置換を含む、項 1 に記載の方法。

[項 6]

キメラタンパク質が、IGF 1 (E 3 R / Y 3 1 A) 1 k 7 H S A 2 6 - 6 0 9 (C 5 8 S / N 5 2 7 Q) 1 k 7 A n x V 2 - 3 2 0 (R 6 3 A / K 7 0 A / K 1 0 1 A / E 1 3 8 A / D 1 3 9 G / N 1 6 0 A / C 3 1 6 A) である、項 1 に記載の方法。

[項 7]

リンカー 1 k 7 が、- G l y - S e r - G l y - G l y - G l y - S e r - G l y を含む、項 6 に記載の方法。

[項 8]

キメラタンパク質が、標的分子ホスファチジルセリンを含む細胞に対して選択的に標的化されており、また、キメラタンパク質が、セリン / スレオニンプロテインキナーゼ B (A K T) のリン酸化によって測定すると、標的分子を有さない細胞と比較して標的分子を有する細胞に対して少なくとも 2 倍強力な IGF - 1 受容体活性化を示す、項 1 に記載の方法。

[項 9]

急性の中樞神経系の損傷が、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、出血性脳卒中、後天性脳損傷、脊髄損傷、くも膜下出血であるか、または本質的に医原性である、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 0]

急性 CNS 損傷の診断の 7 2 時間以内に医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 1]

約 0 . 0 1 m g / k g から約 2 0 m g / k g のキメラタンパク質を、それを必要とする対象に 1 日に 1 回投与することを含む、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 2]

約 5 m g / k g から約 2 0 m g / k g の総用量のキメラタンパク質を、それを必要とする対象に 4 から 7 日間の期間にわたり投与することを含む、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 3]

減少用量のキメラタンパク質を、それを必要とする対象に投与することを含む、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 4]

初日の、約 2 m g / k g から約 6 m g / k g のキメラタンパク質を含む初回用量と、それ以降の各日での、約 1 m g / k g から約 2 m g / k g のキメラタンパク質を含む用量と

10

20

30

40

50

を、それを必要とする対象に投与することを含む、項 1 3 に記載の方法。

[項 1 5] 2 1

医薬組成物を静脈内投与、動脈内投与、または髄腔内投与することを含む、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 6]

複数の個別の容器を含む、項 1 に記載の方法を実施するためのキットであって、それぞれの個別の容器が、約 2 0 m g から約 1 0 0 0 m g のキメラタンパク質を含む、キット。

[項 1 7]

急性の中枢神経系の損傷を処置するためのキットであって、

(a) それぞれの個別の容器が、治療有効量のキメラタンパク質および薬学的に許容される担体を含む一定容量の医薬組成物を含む、複数の個別の容器であって、医薬組成物がボラス注射用に製剤化されており、

キメラタンパク質が、(i) 1 つまたは複数の突然変異を含むヒトアネキシン 5 (A n x V) のバリエーションを含む標的化ドメインであって、1 つまたは複数の突然変異が、C 3 1 6 に対応する位置での、ならびに適宜、R 6 3、K 7 0、K 1 0 1、E 1 3 8、D 1 3 9、N 1 6 0、およびこれらの組合せに対応する 1 つまたは複数の位置での置換からなる、

標的化ドメイン、(i i) 1 つまたは複数の突然変異を含むヒトインスリン様増殖因子 I G F - 1 のバリエーションを含むアクチベータードメインであって、1 つまたは複数の突然変異が、E 3、Y 2 4、Y 3 1、Y 6 0、およびこれらの組合せに対応する 1 つまたは複数の位置での置換からなり、I G F - 1 のバリエーションが、野生型 I G F - 1 と比較して I G F - 1 受容体の活性化を低下させる、アクチベータードメイン、ならびに (i i i) 1 つまたは複数の突然変異を含むヒト血清アルブミン (H S A) のバリエーションを含む半減期モジュレーターであって、1 つまたは複数の突然変異が、C 5 8 および N 5 2 7、およびこれらの組合せに対応する 1 つまたは複数の位置での置換からなる、半減期モジュレーターを含み、

複数の個別の容器のそれぞれが、約 1 m l から約 5 0 m l の範囲の容量を含み、

複数の個別の容器のそれぞれが、約 2 0 m g から約 1 0 0 0 m g の範囲のキメラタンパク質の量を含む、

容器と、

(b) 急性の中枢神経系の損傷の処置で使用するための指示

とを含む、キット。

[項 1 8]

複数の容器が、約 5 m g / k g から約 2 0 m g / k g の総用量を含む、項 1 7 に記載のキット。

[項 1 9]

使用のための指示が、医薬組成物を 4 から 7 日間の期間にわたり静脈内投与または髄腔内投与するための指示を含む、項 1 7 に記載のキット。

[項 2 0]

使用のための指示が、減少用量のキメラタンパク質を静脈内投与、動脈内投与、または髄腔内投与するための指示を含む、項 1 7 に記載のキット。

10

20

30

40

50