

【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10月25日(2022.10.25)

【国際公開番号】WO2020/081920
 【公表番号】特表2022-512735(P2022-512735A)
 【公表日】令和4年2月7日(2022.2.7)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-022
 【出願番号】特願2021-521144(P2021-521144)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 39/395(2006.01)
 C 1 2 N 5/10(2006.01)
 A 6 1 P 1/16(2006.01)
 A 6 1 K 45/00(2006.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 K 38/00(2006.01)
 A 6 1 K 31/713(2006.01)
 A 6 1 K 31/7105(2006.01)
 A 6 1 K 35/76(2015.01)
 C 1 2 N 15/113(2010.01)
 C 0 7 K 16/18(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 39/395 N
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 38/00
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 31/713
 A 6 1 K 31/7105
 A 6 1 K 35/76
 C 1 2 N 15/113 Z Z N A
 C 0 7 K 16/18

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年10月17日(2022.10.17)

【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

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

それを必要とする対象において、線維性肝疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、WNT1誘導性シグナル伝達経路タンパク質1(WISP1)を阻害する作用剤を含む、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記線維性肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、アルファ1アンチトリプシン欠損症、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性

50

肝炎、肝硬変、および強皮症からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記 W I S P 1 は、W I S P 1 v、W I S P 1 v x、および W I S P 1 デルタエクソン 3 ~ 4 からなる群から選択されるスプライスバリエーションである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 W I S P 1 を阻害する作用剤は、小分子、抗体または抗体試薬、ペプチド、ゲノム編集系、ウイルスベクター、m i R N A、および s i R N A からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記作用剤は、抗体または抗体試薬である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6】

前記抗体試薬は、抗体断片である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記抗体または抗体試薬は、m a b 1 6 8 0、A F 1 6 8 0、S A B 2 5 0 1 1 1 4、a b 6 0 1 1 4、および a b 6 5 9 4 3 からなる群から選択される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

W I S P 1 は、標的細胞において阻害される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記標的細胞は、肝星細胞、線維芽細胞、または筋線維芽細胞である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

W I S P 1 を阻害する作用剤は、W I S P 1 活性を阻害するか、および / または W I S P 1 タンパク質レベルを低減させるものである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

W I S P 1 の活性は、適切な対照と比較して、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、またはそれよりも大きく阻害される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

W I S P 1 のレベルは、適切な対照と比較して、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、またはそれよりも大きく低減される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 13】

W I S P 1 を阻害する作用剤を発現する遺伝子操作された肝星細胞またはその集団を生成するための方法であって、前記細胞を、W I S P 1 を阻害する作用剤または W I S P 1 を阻害する作用剤をコードするベクターと接触させること、および前記作用剤の発現を可能にするのに十分な時間にわたって前記細胞を培養することを含む、前記方法。

【請求項 14】

前記接触は、形質導入、ヌクレオフェクション、エレクトロポレーション、直接注射、および / またはトランスフェクションを含む、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 15】

それを必要とする対象において、線維性肝疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 13 に記載の方法により生成される遺伝子操作された肝星細胞またはその集団を含む、前記医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0369

【補正方法】変更

【補正の内容】

50

【 0 3 6 9 】

【 表 1 0 】

軽				
配列番号	受託	名称	生物名	長さ
122	7173	K29-213	ウサギ科(Leporidae)	110
123	7174	AH80-5	ウサギ科(Leporidae)	115
124	7185	K4820	ウサギ科(Leporidae)	110
125	7187	BS-1	ウサギ科(Leporidae)	109
126	7188	BS-5	ウサギ科(Leporidae)	109
127	7189	3547	ウサギ科(Leporidae)	109
128	7193	3374	ウサギ科(Leporidae)	110
129	7202	K-25	ウサギ科(Leporidae)	109
130	7204	2717	ウサギ科(Leporidae)	111
131	7205	120	ウサギ科(Leporidae)	109
132	7211	XP-1	ウサギ科(Leporidae)	98
133	48258	k-176'CL	ウサギ科(Leporidae)	111
134	48259	k-188'CL	ウサギ科(Leporidae)	112
135	48260	k-217'CL	ウサギ科(Leporidae)	110
136	48261	k-221'CL	ウサギ科(Leporidae)	110
137	48262	k-227'CL	ウサギ科(Leporidae)	112
138	48263	k-235'CL	ウサギ科(Leporidae)	113
139	48264	k-237'CL	ウサギ科(Leporidae)	109
140	48265	k-246'CL	ウサギ科(Leporidae)	111
141	48266	k-248'CL	ウサギ科(Leporidae)	111

10

20

30

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を列挙する。

〔 発 明 1 〕

肝疾患を治療または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、W I S P 1 を阻害する抗体または抗体試薬を投与することを含む方法。

〔 発 明 2 〕

前記肝疾患は、アラジール症候群；アルコール関連肝疾患；アルファ1アンチトリプシン欠損症；自己免疫性肝炎；良性肝腫瘍；胆道閉鎖症；肝硬変；クリグラー-ナジャー症候群；ガラクトース血症；ジルベール症候群；ヘモクロマトーシス；肝性脳症；A型肝炎；B型肝炎；C型肝炎；肝腎症候群；妊娠性肝内胆汁うっ滞症（I C P）；リソソーム酸リパーゼ欠損症（L A L - D）；肝嚢腫；肝臓がん；新生児黄疸；非アルコール性脂肪性肝疾患；非アルコール性脂肪性肝炎；原発性胆汁性胆管炎（P B C）；原発性硬化性胆管炎（P S C）；進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（P F I C）；ライ症候群；I型糖原病；強皮症；およびウィルソン病からなる群から選択される、発明1に記載の方法。

40

〔 発 明 3 〕

前記W I S P 1 は、W I S P 1 v、W I S P 1 v x、およびW I S P 1 デルタエクソン

50

3 ~ 4 からなる群から選択されるスプライスバリエーションである、発明 1 に記載の方法。

[発明 4]

前記 W I S P 1 を阻害する抗体または抗体試薬は、m a b 1 6 8 0、A F 1 6 8 0、S A B 2 5 0 1 1 1 4、a b 6 0 1 1 4、および a b 6 5 9 4 3 からなる群から選択される、発明 1 に記載の方法。

[発明 5]

前記抗体または抗体試薬のアミノ酸配列は、配列番号 1 ~ 4、6、または 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つと少なくとも 7 0 % 相同性である、発明 1 に記載の方法。

[発明 6]

W I S P 1 は、標的細胞において阻害される、発明 1 に記載の方法。

10

[発明 7]

前記標的細胞は、哺乳動物細胞である、発明 1 に記載の方法。

[発明 8]

前記標的細胞は、肝星細胞、線維芽細胞、または筋線維芽細胞である、発明 1 に記載の方法。

[発明 9]

前記肝星細胞は、静止状態にある、発明 6 に記載の方法。

[発明 1 0]

前記抗体または抗体試薬は、直接注射、静脈内送達、皮下注射、筋肉注射、経皮、経口、または経鼻投与により投与される、発明 1 に記載の方法。

20

[発明 1 1]

W I S P 1 の阻害は、W I S P 1 活性を阻害することであるか、または W I S P 1 タンパク質レベルを低減させることである、発明 1 に記載の方法。

[発明 1 2]

W I S P 1 の活性は、適切な対照と比較して、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、またはそれよりも大きく阻害される、発明 1 1 に記載の方法。

[発明 1 3]

W I S P 1 のレベルは、適切な対照と比較して、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、またはそれよりも大きく低減される、発明 1 1 に記載の方法。

30

[発明 1 4]

W I S P 1 を阻害する抗体または抗体試薬および薬学的に許容される担体を含む組成物。

[発明 1 5]

前記 W I S P 1 を阻害する抗体または抗体試薬は、m a b 1 6 8 0、A F 1 6 8 0、S A B 2 5 0 1 1 1 4、a b 6 0 1 1 4、および a b 6 5 9 4 3 からなる群から選択される、発明 1 4 に記載の組成物。

[発明 1 6]

前記抗体または抗体試薬のアミノ酸配列は、配列番号 1 ~ 4、6、または 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つと少なくとも 7 0 % 相同性である、発明 1 4 に記載の組成物。

40

[発明 1 7]

肝疾患を治療または予防するために製剤化されている、発明 1 4 に記載の組成物。

[発明 1 8]

対象の肝疾患を治療するための方法であって、

a . 対象の生物学的試料中の W I S P 1 および / または A c t a 2、C o l 1 a 1 のレベルを検出すること、

b . (a) の測定値を参照レベルと比較すること、

c . 参照レベルと比較して (a) の W I S P 1 および / または Y a p、A c t a 2、C o l 1 a 1 が増加した対象を、肝疾患を有すると識別すること、ならびに

d . 肝疾患を有する前記対象に、W I S P 1 を阻害する抗体または抗体試薬を投与する

50

こと

を含む方法。

[発明 1 9]

(a) の前に、前記対象から生物学的試料を得ることをさらに含む、発明 1 8 に記載の方法。

[発明 2 0]

前記肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、アルファ 1 アンチトリプシン欠損症、非アルコール性脂肪性肝炎、または強皮症である、発明 1 8 に記載の方法。

[発明 2 1]

前記生物学的試料は、血液試料、組織、パフィーコート、血清、または組織である、発明 1 8 に記載の方法。

[発明 2 2]

前記 W I S P 1 を阻害する抗体または抗体試薬は、m a b 1 6 8 0、A F 1 6 8 0、S A B 2 5 0 1 1 1 4、a b 6 0 1 1 4、および a b 6 5 9 4 3 からなる群から選択される、発明 1 8 に記載の方法。

[発明 2 3]

前記抗体または抗体試薬のアミノ酸配列は、配列番号 1 ~ 4、6、または 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つと少なくとも 7 0 % 相同性である、発明 1 8 に記載の方法。

[発明 2 4]

肝疾患を治療または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、W I S P 1 を阻害する作用剤を投与することを含む方法。

[発明 2 5]

前記肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、アルファ 1 アンチトリプシン欠損症、非アルコール性脂肪性肝炎、および強皮症からなる群から選択される、発明 2 4 に記載の方法。

[発明 2 6]

前記 W I S P 1 は、W I S P 1 v、W I S P 1 v x、および W I S P 1 デルタエクソン 3 ~ 4 からなる群から選択されるスプライスバリエーションである、発明 2 4 に記載の方法。

[発明 2 7]

前記 W I S P 1 を阻害する作用剤は、小分子、抗体または抗体試薬、ペプチド、ゲノム編集系、ウイルスベクター、m i R N A、および s i R N A からなる群から選択される、発明 2 4 に記載の方法。

[発明 2 8]

前記マイクロRNAは、マイクロRNA 1 5 a または m i R N A 4 1 2 である、発明 2 7 に記載の方法。

[発明 2 9]

前記 W I S P 1 を阻害する抗体または抗体試薬は、m a b 1 6 8 0、A F 1 6 8 0、S A B 2 5 0 1 1 1 4、a b 6 0 1 1 4、および a b 6 5 9 4 3 からなる群から選択される、発明 2 7 に記載の方法。

[発明 3 0]

前記抗体または抗体試薬のアミノ酸配列は、配列番号 1 ~ 4、6、または 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つと少なくとも 7 0 % 相同性である、発明 2 7 に記載の方法。

[発明 3 1]

前記作用剤は、直接注射、皮下注射、筋肉注射、または経鼻投与により投与される、発明 2 4 に記載の方法。

[発明 3 2]

W I S P 1 の阻害は、W I S P 1 活性を阻害することであるか、または W I S P 1 タンパク質レベルを低減させることである、発明 2 4 に記載の方法。

[発明 3 3]

W I S P 1 の活性は、適切な対照と比較して、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、

10

20

30

40

50

少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれよりも大きく阻害される、発明32に記載の方法。

[発明34]

WISP1のレベルは、適切な対照と比較して、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれよりも大きく低減される、発明32に記載の方法。

[発明35]

WISP1は、標的細胞において阻害される、発明24に記載の方法。

[発明36]

WISP1を阻害する作用剤および薬学的に許容される担体を含む組成物。

10

[発明37]

前記WISP1を阻害する作用剤は、小分子、抗体または抗体試薬、ペプチド、ゲノム編集系、ウイルスベクター、miRNA、およびsiRNAからなる群から選択される、発明36に記載の組成物。

[発明38]

前記マイクロRNAは、マイクロRNA15aまたはmiRNA412である、発明37に記載の組成物。

[発明39]

対象の肝疾患を治療するための方法であって、

a. 対象の生物学的試料中のWISP1および/またはYap、Col1a1、Acta2のレベルを検出すること、

20

b. (a)の測定値を参照レベルと比較すること、

c. 参照レベルと比較して(a)のWISP1および/またはYap、Col1a1、Acta2が増加した対象を、肝疾患を有すると識別すること、ならびに

d. 肝疾患を有する前記対象に、WISP1を阻害する作用剤を投与することを含む方法。

[発明40]

(a)の前に、前記対象から生物学的試料を得ることをさらに含む、発明39に記載の方法。

[発明41]

前記肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、アルファ1アンチトリプシン欠損症、非アルコール性脂肪性肝炎、または強皮症である、発明39に記載の方法。

30

[発明42]

前記生物学的試料は、血液試料、組織、パフィーコート、血清、または組織である、発明39に記載の方法。

[発明43]

前記WISP1を阻害する作用剤は、小分子、抗体または抗体試薬、ペプチド、ゲノム編集系、ウイルスベクター、miRNA、およびsiRNAからなる群から選択される、発明39に記載の方法。

[発明44]

前記マイクロRNAは、マイクロRNA15aまたはmiRNA412である、発明43に記載の方法。

40

[発明45]

前記WISP1を阻害する抗体または抗体試薬は、mab1680、AF1680、SAB2501114、ab60114、およびab65943からなる群から選択される、発明43に記載の方法。

[発明46]

前記抗体または抗体試薬のアミノ酸配列は、配列番号1~4、6、または12~120のいずれか1つと少なくとも70%相同性である、発明43に記載の方法。

[発明47]

50

W I S P 1を阻害する作用剤を発現する遺伝子操作された肝星細胞またはその集団を生成するための方法であって、前記細胞を、W I S P 1を阻害する作用剤と接触させること、および前記作用剤の発現を可能にするのに十分な時間にわたって前記細胞を培養することを含む方法。

[発明 4 8]

前記細胞は、静止状態にある、発明 4 7 に記載の方法。

[発明 4 9]

前記接触は、前記細胞を、作用剤または前記作用剤をコードするベクターと接触させることを含む、発明 4 7 に記載の方法。

[発明 5 0]

前記接触は、形質導入、ヌクレオフェクション、エレクトロポレーション、直接注射、および/またはトランスフェクションを含む、発明 4 7 に記載の方法。

[発明 5 1]

前記W I S P 1を阻害する作用剤は、小分子、抗体または抗体試薬、ペプチド、ゲノム編集系、ウイルスベクター、m i R N A、およびs i R N Aからなる群から選択される、発明 4 7 に記載の方法。

[発明 5 2]

前記マイクロRNAは、マイクロRNA 1 5 aまたはm i R N A 4 1 2である、発明 5 1 に記載の方法。

[発明 5 3]

前記W I S P 1を阻害する抗体または抗体試薬は、m a b 1 6 8 0、A F 1 6 8 0、S A B 2 5 0 1 1 1 4、a b 6 0 1 1 4、およびa b 6 5 9 4 3からなる群から選択される、発明 5 1 に記載の方法。

[発明 5 4]

前記抗体または抗体試薬のアミノ酸配列は、配列番号 1 ~ 4、6、または 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか 1 つと少なくとも 7 0 % 相同性である、発明 5 1 に記載の方法。

[発明 5 5]

発明 4 7 ~ 5 4 のいずれか一つに記載の方法により生成される肝星細胞を含む細胞株。

[発明 5 6]

発明 4 7 ~ 5 4 のいずれか一つに記載の方法により生成される肝星細胞またはその集団、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[発明 5 7]

肝疾患を治療または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、発明 4 7 ~ 5 4 のいずれか一つに記載の方法により生成される細胞、発明 5 5 に記載の細胞株、または発明 5 6 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

[発明 5 8]

対象の線維症を低減するための方法であって、それを必要とする対象に、発明 4 7 ~ 5 4 のいずれか一つに記載の方法により生成される細胞、発明 5 5 に記載の細胞株、または発明 5 6 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

[発明 5 9]

対象の肝疾患を治療するための方法であって、

a . 参照レベルと比較してW I S P 1および/またはY a p、A c t a 2、またはC o l 1 a 1が増加した対象を、肝疾患を有すると識別するアッセイの結果を受け取ること、ならびに

b . 肝疾患を有する前記対象に、W I S P 1を阻害する抗体または抗体試薬を投与することを含む方法。

[発明 6 0]

対象の肝疾患を治療するための方法であって、

a . 参照レベルと比較してW I S P 1および/またはY a p、C o l 1 a 1、A c t a

10

20

30

40

50

2が増加した対象を、肝疾患を有すると識別するアッセイの結果を受け取ること、ならびに

b. 肝疾患を有する前記対象に、W I S P 1を阻害する作用剤試薬を投与することを含む方法。

10

20

30

40

50