

【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28年3月10日(2016.3.10)

【公表番号】特表2015-506944(P2015-506944A)

【公表日】平成27年3月5日(2015.3.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-015

【出願番号】特願2014-553444(P2014-553444)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
C 1 2 Q	1/34	(2006.01)
C 1 2 Q	1/48	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
G 0 1 N	33/50	S
G 0 1 N	33/68	
C 1 2 Q	1/34	Z N A
C 1 2 Q	1/48	Z
C 1 2 N	15/00	G
C 0 7 K	16/22	
C 0 7 K	16/46	

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月18日(2016.1.18)

【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】

個体において疾患又は障害を治療するための医薬であって、FGF19修飾薬の有効量を含み、ここでFGF19修飾薬による治療の最中において個体からのサンプル中で一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルが(例えば参照と比較して)評価される、医薬。

【請求項2】

個体において疾患又は障害を治療するための医薬であって、FGF19修飾薬の有効量を含み、治療が個体からのサンプル中の(例えば参照と比較した)一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルに基づく、医薬。

**【請求項 3】**

個体において疾患又は障害を治療するための医薬であって、個体からのサンプルが（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの実質的に正常なレベル又は減少したレベルを含むことが決定され、個体に F G F 1 9 修飾薬の有効量が投与されるものであり、それによって疾患又は障害が治療される、医薬。

**【請求項 4】**

疾患又は障害を治療するための医薬であって、（a）個体からのサンプルが（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの実質的に正常なレベル又は減少したレベルを含む、疾患又は障害を有する個体が選択され；（b）F G F 1 9 修飾薬の有効量がこのようにして選択された個体に投与され、それによって疾患又は障害が治療される、医薬。

**【請求項 5】**

F G F 1 9 修飾薬を含む治療から利益を示す可能性が高いか又は低い個体を同定する方法であり、該方法は、個体からのサンプル中で一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルを決定することを含み、ここでサンプル中で（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの減少したレベル及び／又は実質的に正常なレベルは、個体が F G F 1 9 修飾薬を含む治療から利益を示す可能性が高いことを示し、又は（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの上昇したレベルは、個体が F G F 1 9 修飾薬を含む治療から利益を示す可能性が低いことを示す方法。

**【請求項 6】**

疾患又は障害を持つ個体が、F G F 1 9 修飾薬を含む治療に対して毒性を生じる可能性が高いか又は低いかを予測するための方法であって、該方法は、個体からのサンプル中で一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルを決定することを含み、それによって（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの上昇したレベルは、個体が F G F 1 9 修飾薬を含む治療に対して毒性を生じる可能性が高いことを示し、及び／又は（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの減少したレベル及び／又は実質的に正常なレベルは、個体が F G F 1 9 修飾薬を含む治療に対して毒性を生じる可能性が低いことを示す方法。

**【請求項 7】**

毒性は、下痢（重度の下痢）、脱水、低摂取量、体重の減少、及び／又は病的状態である、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

疾患又は障害を持つ個体が、F G F 1 9 修飾薬を含む治療を継続するか中止すべきかを決定する方法であって、該方法は、個体からのサンプル中で一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルを測定することを含み、ここで（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの上昇したレベルは、個体が F G F 1 9 修飾薬を含む治療を中止すべきことを決定し、及び（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの減少したレベル及び／又は実質的に正常なレベルは、個体が F G F 1 9 修飾薬を含む治療を継続すべきことを決定する方法。

**【請求項 9】**

治療を継続するのに適している可能性が高いか又は適している可能性が低い個体を同定する方法であって、ここで治療は、個体からのサンプル中の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルに基づき、F G F 1 9 修飾薬を含み、（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの上昇したレベルは、F G F 1 9 修飾薬を含む治療を継続するのに適している可能性が低い個体を同定し、及び（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの減少したレベル及び／又は実質的に正常なレベルは、F G F 1 9 修飾薬を含む治療を継続するのに適している可能性が高い個体を同定する方法。

**【請求項 10】**

個体からのサンプル中の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルを決定することを含む、治療を受けている疾患又は障害を有する個体において疾患又は障害の治療に関連し

た治療効果を最適化し及び／又は毒性を低減させる方法であって、ここで一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの上昇したレベルは、個体に対してその後投与される F G F 1 9 修飾薬の量及び／又は頻度を減少させる必要性を示す方法。

【請求項 1 1】

治療の用量及び／又は投与計画を継続するのに適している可能性が高いか又は適している可能性が低い疾患又は障害を有する個体を同定する方法であって、ここで治療は、個体からのサンプル中の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルに基づき、 F G F 1 9 修飾薬を含み、（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの上昇したレベルは、 F G F 1 9 修飾薬を含む治療の用量及び／又は投与計画を継続するのに適している可能性が低い個体を同定し、及び（例えば参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの減少したレベル及び／又は実質的に正常なレベルは、 F G F 1 9 修飾薬を含む治療の用量及び／又は投与計画を継続するのに適している可能性が高い個体を同定する方法。

【請求項 1 2】

F G F 1 9 修飾薬を受ける個体の投与量有効性を最適化するためのアッセイ方法であって、該方法は、（a）個体からのサンプル中の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルを決定し；（b）胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルに基づいて、 F G F 1 9 修飾薬のその後の用量を推奨することを含むアッセイ方法。

【請求項 1 3】

個体が F G F 1 9 修飾薬に対して毒性を生じるであろうリスクを評価するためのアッセイ方法であって、該方法は、（a）個体からのサンプル中の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルを決定し；（b）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルに基づいて、個体が F G F 1 9 修飾薬に対して毒性を示すであろうリスクを評価することを含むアッセイ方法。

【請求項 1 4】

（例えば、（参照と比較して）一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの減少したレベル及び／又は実質的に正常なレベルを有する個体に対して） F G F 1 9 修飾薬の有効量が更に投与される、請求項 5 から 1 3 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

胆汁酸代謝バイオマーカーは肝臓酵素である、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 1 6】

肝臓酵素は血清肝酵素である、請求項 1 5 に記載の医薬。

【請求項 1 7】

胆汁酸代謝バイオマーカーは胆汁酸である、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 1 8】

胆汁酸は総胆汁酸である、請求項 1 7 に記載の医薬。

【請求項 1 9】

胆汁酸は疎水性胆汁酸である、請求項 1 7 に記載の医薬。

【請求項 2 0】

胆汁酸は二次胆汁酸である、請求項 1 7 に記載の医薬。

【請求項 2 1】

二次胆汁酸はリトコール酸である、請求項 2 0 に記載の医薬。

【請求項 2 2】

二次胆汁酸はデオキシコール酸である、請求項 2 0 に記載の医薬。

【請求項 2 3】

胆汁酸代謝バイオマーカーは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）、アラニントランスアミナーゼ（A L T）、グルタミルトランスペプチダーゼ（G G T）、- L - フコシダーゼ（A F U）、アデノシンデアミナーゼ（A D A）、コリンエステ

ラーゼ活性( C H E )、 - フェトプロテイン( A F P )、及び / 又は総ビリルビンレベル( T B I L )である、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 4】

胆汁酸代謝バイオマーカーは、 C y p 7 1 、 B S E P 、 M R P 2 、 M R P 3 、 O s t - 、 O s t - 、及び / 又は I B A B P である、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 5】

胆汁酸代謝バイオマーカーは、約 1 . 1 倍、約 1 . 5 倍、約 2 倍、約 2 . 5 倍、約 3 倍、約 4 倍、約 5 倍、約 10 倍、約 15 倍、及び / 又は約 20 倍を超える増加である、請求項 1 から 4 及び 15 から 24 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 6】

参照は、健常個体及び / 又は健常な個体集団の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの平均レベルである(例えば、ここではレベルは類似及び / 又は同一方法により測定される)、請求項 1 から 4 及び 15 から 25 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 7】

参照は、疾患又は障害を有する第二個体及び / 又は疾患又は障害を有する個体の集団の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの平均レベルである(例えば、ここではレベルは類似及び / 又は同一方法により測定される)、請求項 1 から 4 及び 15 から 25 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 8】

参照は、 F G F 1 9 修飾薬による治療を開始する前及び / 又は治療を開始する時点での一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルである、請求項 1 から 4 及び 15 から 27 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 9】

サンプルは血清サンプル及び / 又は糞便サンプルである、請求項 1 から 4 及び 15 から 28 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 0】

F G F 1 9 修飾薬は F G F 1 9 アンタゴニストである、請求項 1 から 4 及び 15 から 29 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 1】

F G F 1 9 アンタゴニストは、 F G F 1 9 、 F G F R 4 、及び / 又はクロト- ( 例えば、 K L B ) を阻害及び / 又は結合する、請求項 3 0 に記載の医薬。

【請求項 3 2】

F G F 1 9 アンタゴニストは、抗体、結合性ポリペプチド、小分子、及び / 又はポリヌクレオチドである、請求項 3 0 又は 31 に記載の医薬。

【請求項 3 3】

F G F 1 9 アンタゴニストは抗 F G F 1 9 抗体である、請求項 3 0 に記載の医薬。

【請求項 3 4】

抗体が、モノクローナル抗体である、請求項 3 2 又は 33 に記載の医薬。

【請求項 3 5】

抗体が、ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体である、請求項 3 2 から 3 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

抗 F G F 1 9 抗体は、( i ) ( a ) アミノ酸配列 K A S Q D I N S F L A ( 配列番号 1 ) 又は K A S Q D I N S F L S ( 配列番号 7 ) を含む超可変領域( H V R ) - L 1 ; ( b ) アミノ酸配列 R A N R L V D ( 配列番号 2 ) 、 R A N R L V S ( 配列番号 8 ) 、又は R A N R L V E ( 配列番号 9 ) を含む H V R - L 2 ; 及び ( c ) アミノ酸配列 L Q Y D E F P L T ( 配列番号 3 ) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖 ; 及び ( i i ) ( a ) アミノ酸配列 G F S L T T Y G V H ( 配列番号 4 ) を含む H V R - H 1 ; ( b ) アミノ酸配列 G V I W P G G G T D Y N A A F I S ( 配列番号 5 ) を含む H V R - H 2 ; 及び ( c ) アミノ酸配

列 V R K E Y A N L Y A M D Y (配列番号 6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖を含む、請求項 3 3 から 3 5 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 7】

H V R - L 2 は、アミノ酸配列 R A N R L V D (配列番号 2) を含む、請求項 3 6 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

H V R - L 2 は、アミノ酸配列 R A N R L V S (配列番号 8) を含む、請求項 3 6 に記載の医薬。

【請求項 3 9】

H V R - L 2 は、アミノ酸配列 R A N R L V E (配列番号 9) を含む、請求項 3 6 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

H V R - L 1 は、アミノ酸配列 K A S Q D I N S F L A (配列番号 1) を含む、請求項 3 6 から 3 9 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 1】

H V R - L 1 は、アミノ酸配列 K A S Q D I N S F L S (配列番号 7) を含む、請求項 3 6 から 3 9 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 2】

抗体は、(i)ヒト K サブグループ 1 コンセンサスフレームワーク配列、又は(ii)重鎖ヒトサブグループ I I I コンセンサスフレームワーク配列を含む、請求項 3 2 から 4 1 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 3】

F G F 1 9 修飾薬 (例えば、F G F 1 9 アンタゴニスト、例えば抗 F G F 1 9 抗体) は、3 mg / kg 以上 (例えば、約 1 0 mg / kg 以上、約 3 0 mg / kg 以上、及び/又は約 1 0 0 mg / kg 以上及び/又は約 1 0 - 1 0 0 mg / kg 以上) の投与量である、請求項 1 から 4 及び 1 5 から 4 2 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 4】

疾患又は障害は、増殖性疾患又は障害である、請求項 1 から 4 及び 1 5 から 4 3 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 5】

増殖性疾患又は障害は癌である、請求項 4 4 に記載の医薬。

【請求項 4 6】

胆汁酸代謝バイオマーカーが肝臓酵素である、請求項 5 から 1 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

肝臓酵素が血清肝酵素である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

胆汁酸代謝バイオマーカーが胆汁酸である、請求項 5 から 1 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

胆汁酸が総胆汁酸である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

胆汁酸が疎水性胆汁酸である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

胆汁酸が二次胆汁酸である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 2】

二次胆汁酸がリトコール酸である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

二次胆汁酸がデオキシコール酸である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 4】

胆汁酸代謝バイオマーカーが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ( A S T )、アラニントransアミナーゼ( A L T )、グルタミルトランスペプチダーゼ( G G T )、- L - フコシダーゼ( A F U )、アデノシンデアミナーゼ( A D A )、コリンエステラーゼ活性( C H E )、- フェトプロテイン( A F P )、及び / 又は総ビリルビンレベル( T B I L )である、請求項 5 から 1 4 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 5 5】**

胆汁酸代謝バイオマーカーが、C y p 7 1、B S E P、M R P 2、M R P 3、O s t - 、O s t - 、及び / 又はI B A B P である、請求項 5 から 1 4 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 5 6】**

胆汁酸代謝バイオマーカーが、約 1 . 1 倍、約 1 . 5 倍、約 2 倍、約 2 . 5 倍、約 3 倍、約 4 倍、約 5 倍、約 1 0 倍、約 1 5 倍、及び / 又は約 2 0 倍を超える増加である、請求項 5 から 1 4 及び 4 6 から 5 5 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 5 7】**

参照が、健常個体及び / 又は健常な個体集団の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの平均レベルである( 例えば、ここではレベルは類似及び / 又は同一方法により測定される )、請求項 5 から 1 4 及び 4 6 から 5 6 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 5 8】**

参照が、疾患又は障害を有する第二個体及び / 又は疾患又は障害を有する個体の集団の一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーの平均レベルである( 例えば、ここではレベルは類似及び / 又は同一方法により測定される )、請求項 5 から 1 4 及び 4 6 から 5 6 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 5 9】**

参照が、F G F 1 9 修飾薬による治療を開始する前及び / 又は治療を開始する時点での一以上の胆汁酸代謝バイオマーカーのレベルである、請求項 5 から 1 4 及び 4 6 から 5 8 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 6 0】**

サンプルが血清サンプル及び / 又は糞便サンプルである、請求項 5 から 1 4 及び 4 6 から 5 9 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 6 1】**

F G F 1 9 修飾薬が F G F 1 9 アンタゴニストである、請求項 5 から 1 4 及び 4 6 から 6 0 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 6 2】**

F G F 1 9 アンタゴニストが、F G F 1 9 、F G F R 4 、及び / 又はクロトー( 例えば、K L B )を阻害及び / 又は結合する、請求項 6 1 に記載の方法。

**【請求項 6 3】**

F G F 1 9 アンタゴニストが、抗体、結合性ポリペプチド、小分子、及び / 又はポリヌクレオチドである、請求項 6 1 又は 6 2 に記載の方法。

**【請求項 6 4】**

F G F 1 9 アンタゴニストが抗 F G F 1 9 抗体である、請求項 6 1 に記載の方法。

**【請求項 6 5】**

抗体が、モノクローナル抗体である、請求項 6 3 又は 6 4 に記載の方法。

**【請求項 6 6】**

抗体が、ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体である、請求項 6 3 から 6 5 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 6 7】**

抗 F G F 1 9 抗体が、( i ) ( a ) アミノ酸配列 K A S Q D I N S F L A ( 配列番号 1 ) 又は K A S Q D I N S F L S ( 配列番号 7 ) を含む超可変領域( H V R ) - L 1 ; ( b ) アミノ酸配列 R A N R L V D ( 配列番号 2 ) 、 R A N R L V S ( 配列番号 8 ) 、又は R A N R L V E ( 配列番号 9 ) を含む H V R - L 2 ; 及び ( c ) アミノ酸配列 L Q Y D E F

P L T (配列番号3) を含む H V R - L 3 を含む軽鎖；及び (i i) (a) アミノ酸配列 G F S L T T Y G V H (配列番号4) を含む H V R - H 1；(b) アミノ酸配列 G V I W P G G G T D Y N A A F I S (配列番号5) を含む H V R - H 2；及び (c) アミノ酸配列 V R K E Y A N L Y A M D Y (配列番号6) を含む H V R - H 3 を含む重鎖を含む、請求項64から66の何れか一項に記載の方法。

【請求項68】

H V R - L 2 が、アミノ酸配列 R A N R L V D (配列番号2) を含む、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

H V R - L 2 が、アミノ酸配列 R A N R L V S (配列番号8) を含む、請求項67に記載の方法。

【請求項70】

H V R - L 2 が、アミノ酸配列 R A N R L V E (配列番号9) を含む、請求項67に記載の方法。

【請求項71】

H V R - L 1 が、アミノ酸配列 K A S Q D I N S F L A (配列番号1) を含む、請求項67から70の何れか一項に記載の方法。

【請求項72】

H V R - L 1 は、アミノ酸配列 K A S Q D I N S F L S (配列番号7) を含む、請求項67から70の何れか一項に記載の方法。

【請求項73】

抗体が、(i)ヒトKサブグループ1コンセンサスフレームワーク配列、又は(ii)重鎖ヒトサブグループIIICコンセンサスフレームワーク配列を含む、請求項63から72の何れか一項に記載の方法。

【請求項74】

F G F 1 9 修飾薬 (例えば、F G F 1 9 アンタゴニスト、例えば抗 F G F 1 9 抗体) が、3 m g / k g 以上 (例えば、約 1 0 m g / k g 以上、約 3 0 m g / k g 以上、及び/又は約 1 0 0 m g / k g 以上及び/又は約 1 0 - 1 0 0 m g / k g 以上) の投与量である、請求項5から14及び46から73の何れか一項に記載の方法。

【請求項75】

疾患又は障害が、増殖性疾患又は障害である、請求項5から14及び46から74の何れか一項に記載の方法。

【請求項76】

増殖性疾患又は障害が癌である、請求項75に記載の方法。