

【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30年5月31日(2018.5.31)

【公表番号】特表2017-516756(P2017-516756A)

【公表日】平成29年6月22日(2017.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2017-023

【出願番号】特願2016-562005(P2016-562005)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 35/18 (2015.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/4412 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/26 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 35/18 Z

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/4412

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 43/00 1 0 1

A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/26	
C 0 7 K	19/00	

## 【手続補正書】

【提出日】平成30年4月16日(2018.4.16)

## 【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】

対象における鎌状赤血球症の合併症の処置または予防における使用のための組成物であって、該組成物は A c t R I I B ポリペプチドを含み、該合併症は、脾腫、臓器損傷、急性胸部症候群、胸部症候群、疼痛クリーゼ、血管閉塞および血管閉塞クリーゼからなる群から選択され、該組成物はヒドロキシウレアとの組み合わせにおける使用のためのものであり、ここで、該 A c t R I I B ポリペプチドは、配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 の配列に少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、該ポリペプチドは、配列番号 1 の 7 9 位に対応する位置に酸性アミノ酸を含み、該ポリペプチドは、細胞ベースのアッセイにおいてミオスタチンおよび / または G D F 1 1 を阻害する、組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、対象において血管閉塞クリーゼを処置または予防するためのものである、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 の配列に少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸 2 9 ~ 1 0 9 を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記ポリペプチドが、免疫グロブリン F c ドメインを含む融合タンパク質である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記免疫グロブリン F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインである、請求項 5 に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

前記免疫グロブリン F c ドメインが、配列番号 1 5 、 1 4 、 6 4 および 6 5 から選択さ

れるアミノ酸配列を含む、請求項5に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記融合タンパク質が、前記 A c t R I I B ポリペプチドドメインと前記免疫グロブリン F c ドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含む、請求項5から7のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記ポリペプチドが、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、脂質部分に結合体化されたアミノ酸、および有機誘導体化剤に結合体化されたアミノ酸から選択される、1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、請求項5から8のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、鎌状赤血球症のための1つまたは複数の支持療法との組み合わせにおける使用のためのものである、請求項1から9のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記支持療法が、赤血球による輸血である、請求項10に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

前記支持療法が、1つまたは複数の鉄キレート化剤を含む、請求項10または11に記載の使用のための組成物。

【請求項 13】

前記1つまたは複数の鉄キレート化剤が、以下：

- a) デフェロキサミン；
- b) デフェリプロン；および
- c) デフェラシロクス

から選択される、請求項12に記載の使用のための組成物。

【請求項 14】

前記支持療法が、EPO受容体活性化因子を含む、請求項10から13のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 15】

前記EPO受容体活性化因子が、EPO、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンデルタ、エポエチンオメガ、ダルベポエチンアルファ、メトキシポリエチレングリコールエポエチンベータ、および合成赤血球生成タンパク質(SEP)から選択される、請求項14に記載の使用のための組成物。

【請求項 16】

前記合併症が、血管閉塞である、請求項1から15のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 17】

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、配列番号45のアミノ酸配列を含む、請求項1から16のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 18】

前記融合タンパク質が、配列番号44のアミノ酸配列を含む、請求項1から16のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 19】

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、配列番号45の配列に少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1から18のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 20】

前記融合タンパク質が、配列番号44の配列に少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1から19のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 21】

前記酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、請求項1から16のいずれか一項に記載の

使用のための組成物。

【請求項 22】

前記酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

一部の実施形態では、本開示は、対象において鎌状赤血球症の合併症を処置するための方法であって、それを必要とする対象に、配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 の配列に、少なくとも 80 % (例えば、少なくとも 85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 %) 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを投与する工程を含み、ポリペプチドが、配列番号 1 に照らして、79 位に酸性アミノ酸を含み、ポリペプチドが、GDF 8 および GDF 11 に結合する、方法を提供する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

対象において鎌状赤血球症の合併症を処置または予防するための方法であって、鎌状赤血球症の合併症の処置または予防を必要とする対象に、ActRII アンタゴニストを投与する工程を含む、方法。

(項目 2)

鎌状赤血球症の前記合併症が、貧血、貧血クリーゼ、脾腫、疼痛クリーゼ、胸部症候群、急性胸部症候群、輸血必要状態、臓器損傷、鎮痛薬必要状態、脾臓血球貯留クリーゼ、高度溶血性クリーゼ、血管閉塞、血管閉塞クリーゼ、急性心筋梗塞、鎌状赤血球性慢性肺疾患、血栓塞栓症、肝不全、肝腫大、肝臓血球貯留、鉄過剰負荷、脾梗塞、急性および/または慢性腎不全、腎盂腎炎、動脈瘤、虚血性脳卒中、脳実質内出血、くも膜下出血、脳室内出血、末梢性網膜虚血症、増殖性鎌状赤血球性網膜症、硝子体出血、持続勃起症の 1 つまたは複数である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

鎌状赤血球症を有する対象において血管閉塞クリーゼを処置または予防するための方法であって、血管閉塞クリーゼの処置または予防を必要とする対象に、ActRII アンタゴニストを投与する工程を含む、方法。

(項目 4)

鎌状赤血球症を有する対象において貧血を処置または予防するための方法であって、貧血の処置または予防を必要とする対象に、ActRII アンタゴニストを投与する工程を含む、方法。

(項目 5)

鎌状赤血球症を処置するための方法であって、鎌状赤血球症の処置を必要とする対象に、ActRII アンタゴニストを投与する工程を含む、方法。

(項目 6)

前記 ActRII アンタゴニストが、ActRIIA ポリペプチドである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記 ActRIIA ポリペプチドが、以下：

a) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 10 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 11 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 22 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 28 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110 に同一であるアミノ酸配列を含むか、または配列番号 9 のアミノ酸 30 ~ 110 の配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドから選択される、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、A c t R I I B ポリペプチドである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記 A c t R I I B ポリペプチドが、以下：

a) 配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 に同一であるアミノ酸配列を含むか、または配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 に同一であるアミノ酸配列を含むか、または配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 の配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 2 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 3 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

e) 配列番号 29 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 29 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドから選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、G D F トラップポリペプチドである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記 G D F トラップポリペプチドが、以下：

a) 配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 に同一であるアミノ酸配列を含むか、または配列番号 1 のアミノ酸 29 ~ 109 の配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 に同一であるアミノ酸配列を含むか、または配列番号 1 のアミノ酸 25 ~ 131 の配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 2 のアミノ酸配列に、少

なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

d) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 3 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

e) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 36 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

f) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 37 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

g) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 41 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

h) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 44 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

i) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 45 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド

から選択される、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記 GDF トラップが、配列番号 1 に照らして、79 位に酸性アミノ酸を含む、項目 10 または 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記ポリペプチドが、ActRIIA、ActRIIB、または GDF トラップのポリペプチドドメインに加えて、インビボ半減期、インビトロ半減期、投与、組織局在化または分布、タンパク質複合体の形成、および精製の 1 つまたは複数を増強する、1 つまたは複数の異種ポリペプチドドメインを含む融合タンパク質である、項目 6 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記融合タンパク質が、免疫グロブリン Fc ドメインおよび血清アルブミンから選択される、異種ポリペプチドドメインを含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記免疫グロブリン Fc ドメインが、IgG1 Fc ドメインである、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記免疫グロブリン Fc ドメインが、配列番号 15 または 16 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 14 に記載の方法。

(項目 17)

前記融合タンパク質が、前記 ActRIIA、ActRIIB、またはトラップのポリペプチドドメインと前記免疫グロブリン Fc ドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含む、項目 14 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記リンカードメインが、TGGG リンカーである、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記ポリペプチドが、以下：

a) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 22 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

b) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 28 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド  
から選択されるポリペプチドを含む、A c t R I I A - F c 融合タンパク質である、項目 14 に記載の方法。

(項目 20)

前記ポリペプチドが、配列番号 29 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 29 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、A c t R I I B - F c 融合タンパク質である、項目 13 に記載の方法。

(項目 21)

前記ポリペプチドが、以下：

a) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 36 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

b) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 44 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

c) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含むか、または前記配列番号 41 のアミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド  
から選択されるポリペプチドを含む、G D F トラップ - F c 融合タンパク質である、項目 13 に記載の方法。

(項目 22)

前記 G D F トラップ - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 に照らして、79 位に酸性アミノ酸を含む、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記ポリペプチドが、グリコシル化アミノ酸、P E G 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、脂質部分に結合体化されたアミノ酸、および有機誘導体化剤に結合体化されたアミノ酸から選択される、1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 6 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、かつ哺乳動物グリコシル化パターンを有する、項目 6 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記ポリペプチドが、グリコシル化されており、かつチャイニーズハムスター卵巣細胞株から得ることができるグリコシル化パターンを有する、項目 6 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記ポリペプチドが、G D F 11 に結合する、項目 6 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記ポリペプチドが、G D F 8 に結合する、項目 6 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 28)

前記ポリペプチドが、アクチビン A に結合する、項目 6 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗 G D F 11 抗体である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、抗 G D F 8 抗体である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記 A c t R I I アンタゴニストが、少なくとも G D F 1 1 に結合する多特異性抗体である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記多特異性抗体が、G D F 8 にさらに結合する、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記多特異性抗体が、アクチビン A、アクチビン B、アクチビン C、アクチビン E、B M P 7、N o d a l、A c t R I I A、および A c t R I I B の 1 つまたは複数にさらに結合する、項目 3 1 または 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記抗体が、二特異性抗体である、項目 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記二特異性抗体が、G D F 1 1 および G D F 8 に結合する、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体である、項目 2 9 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記抗体が、単鎖抗体、F ( a b ' ) <sub>2</sub> フラグメント、単鎖ダイアボディー、タンデム単鎖 F v フラグメント、タンデム単鎖ダイアボディー、または単鎖ダイアボディーと免疫グロブリン重鎖定常領域の少なくとも一部を含む融合タンパク質である、項目 2 9 から 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

鎌状赤血球症のための、1 つまたは複数の支持療法を投与する工程をさらに含む、項目 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記支持療法が、赤血球による輸血である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記支持療法が、1 つまたは複数の鉄キレート化剤の投与を含む、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記 1 つまたは複数の鉄キレート化剤が、以下：

- a ) デフェロキサミン；
- b ) デフェリプロン；および
- c ) デフェラシロクス

から選択される、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記支持療法が、E P O 受容体活性化因子を投与する工程を含む、項目 3 8 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記 E P O 受容体活性化因子が、E P O、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンデルタ、エポエチンオメガ、ダルベポエチンアルファ、メトキシポリエチレングリコールエポエチンベータ、および合成赤血球生成タンパク質 ( S E P ) から選択される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記支持療法が、ヒドロキシウレアの投与を含む、項目 3 8 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。