

【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1部門第1区分

【発行日】平成19年10月18日(2007.10.18)

【公表番号】特表2006-516886(P2006-516886A)

【公表日】平成18年7月13日(2006.7.13)

【年通号数】公開・登録公報2006-027

【出願番号】特願2004-548352(P2004-548352)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/02 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/08 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 5/18 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 19/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 K 14/71 (2006.01)
C 0 7 K 16/18 (2006.01)
C 0 7 K 19/00 (2006.01)
C 1 2 N 1/15 (2006.01)
C 1 2 N 1/19 (2006.01)
C 1 2 N 1/21 (2006.01)
G 0 1 N 33/15 (2006.01)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/02 1 0 2
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/08
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/18
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 K 14/71
 C 0 7 K 16/18
 C 0 7 K 19/00
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 G 0 1 N 33/15 Z
 G 0 1 N 33/50 Z
 C 1 2 N 5/00 A
 A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月3日(2007.9.3)

【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】

筋肉、骨、またはグルコースホメオスタシスのうちの少なくとも1種の変性疾患の処置または予防のための組成物であって、該組成物は、有効量のA c t R I I B融合ポリペプチドを含み、該A c t R I I B融合ポリペプチドは、(a) A c t R I I B細胞外ドメインに由来する第1のアミノ酸配列、および(b)抗体のF c部分に由来する第2のアミノ酸配列を含み、該組成物は、G D F - 8活性を阻害する、組成物。

【請求項2】

前記組成物が、筋障害、神経筋障害、および骨変性障害のうちの少なくとも1種から選択される障害の処置または予防のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物が、筋ジストロフィー、デュシェーヌ筋ジストロフィー、筋萎縮、器官萎縮、手根管症候群、鬱血性閉塞性肺疾患、サルコペニア、悪液質、筋肉疲労症候群、および筋萎縮性側索硬化症のうちの少なくとも1種から選択される障害の処置または予防のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物が、デュシェーヌ筋ジストロフィーの処置または予防のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記組成物が、肥満症および脂肪組織障害のうちの少なくとも1種から選択される障害の処置または予防のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物が、X症候群、グルコース寛容減損、外傷誘導性インスリン抵抗性、および2型糖尿病のうちの少なくとも1種から選択される障害の処置または予防のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記組成物が、2型糖尿病および肥満症のうちの少なくとも1種の処置または予防のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記組成物が、骨関節炎および骨粗鬆症のうちの少なくとも1種から選択される障害の処置または予防のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記組成物が、損傷した筋肉の修復のための組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

前記損傷した筋肉が、心筋の筋肉または横隔膜である、請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

前記A c t R I I B融合ポリペプチドが、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 、および $500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ から選択される有効量で投与されるのに適している、請求項1に記載の組成物。

【請求項12】

前記A c t R I I B融合ポリペプチドの第1のアミノ酸配列が、配列番号3のアミノ酸23～138を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】

前記A c t R I I B融合ポリペプチドの第1のアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸19～134を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項14】

前記A c t R I I B融合ポリペプチドの第2のアミノ酸配列が、(a) I g GのFcフラグメント、(b) I g G₁のFcフラグメント、(c) I g G₄のFcフラグメント、および(d)配列番号3のアミノ酸148～378から選択される配列を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項15】

前記A c t R I I B融合ポリペプチドの配列が、配列番号3に記載されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項16】

前記A c t R I I B融合ポリペプチドの循環半減期が、5日を超える、請求項1に記載の組成物。

【請求項17】

配列番号3のアミノ酸配列を含む、融合タンパク質。

【請求項18】

請求項17に記載の融合タンパク質をコードする単離された核酸。

【請求項19】

前記核酸が、配列番号4に記載されている、請求項18に記載の核酸。

【請求項20】

請求項18に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項21】

請求項20に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項22】

前記融合タンパク質が、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で配列番号4の配列に対してハイブリダイズする核酸によってコードされる、請求項1に記載の組成物。

【請求項 23】

G D F - 8 のインヒビターを同定するための方法であって、以下：

(a) 請求項 17 に記載の A c t R I I B 融合ポリペプチドおよび G D F - 8 を含む第 1 の結合混合物を調製する工程；

(b) 該第 1 の混合物における該 A c t R I I B 融合ポリペプチドと G D F - 8 との間の結合量を測定する工程；

(c) 該 A c t R I I B 融合ポリペプチド、G D F - 8、試験化合物を含む第 2 の結合混合物を調製する工程；および

(d) 該第 2 の混合物における該 A c t R I I B 融合ポリペプチドと G D F - 8 との間の結合量を測定する工程を包含する、方法。

【請求項 24】

G D F - 8 活性を阻害する方法であって、該方法は、G D F - 8 を組成物と接触させる工程、および該組成物が G D F - 8 活性を阻害することを可能にする工程を包含し、ここで、該組成物は、(a) A c t R I I B 細胞外ドメインに由来する第 1 のアミノ酸配列、および (b) 抗体の F c 部分に由来する第 2 のアミノ酸配列を含む A c t R I I B 融合ポリペプチドを含有する、方法。

【請求項 25】

筋力を増大させるための組成物であって、該組成物は、A c t R I I B 融合ポリペプチドの治療有効量を含み、ここで、該 A c t R I I B 融合ポリペプチドは、(a) A c t R I I B 細胞外ドメインに由来する第 1 のアミノ酸配列、および (b) 抗体の F c 部分に由来する第 2 のアミノ酸配列を含む、組成物。

【請求項 26】

骨梁の骨密度を増大させるための組成物であって、該組成物は、A c t R I I B 融合ポリペプチドの治療有効量を含み、ここで、該 A c t R I I B 融合ポリペプチドは、(a) A c t R I I B 細胞外ドメインに由来する第 1 のアミノ酸配列、および (b) 抗体の F c 部分に由来する第 2 のアミノ酸配列を含む、組成物。

【請求項 27】

グルコース寛容減損を増大させるための組成物であって、該組成物は、A c t R I I B 融合ポリペプチドの治療有効量を含み、ここで、該 A c t R I I B 融合ポリペプチドは、(a) A c t R I I B 細胞外ドメインに由来する第 1 のアミノ酸配列、および (b) 抗体の F c 部分に由来する第 2 のアミノ酸配列を含む、組成物。

【請求項 28】

筋肉、骨、またはグルコースホメオスタシスの少なくとも 1 種の障害の処置または予防のための、医薬の調製のための A c t R I I B 融合ポリペプチドの使用であって、ここで、該 A c t R I I B 融合ポリペプチドは、(a) A c t R I I B 細胞外ドメインに由来する第 1 のアミノ酸配列、および (b) 抗体の F c 部分に由来する第 2 のアミノ酸配列を含む、使用。

【請求項 29】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

前記障害が神経筋障害である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

前記障害が、筋ジストロフィー、デュシェーヌ筋ジストロフィー、筋萎縮、器官萎縮、手根管症候群、鬱血性閉塞性肺疾患、サルコペニア、悪液質、筋肉疲労症候群、または筋萎縮性側索硬化症である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 32】

前記障害が、肥満症または脂肪組織障害である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 33】

前記障害が、X 症候群、グルコース寛容減損、外傷誘導性インスリン抵抗性、または 2 型糖尿病である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 34】

前記障害が、骨関節炎または骨粗鬆症である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 35】

以下：

- (a) 筋肉損傷の修復；
- (b) 筋力の増大；
- (c) 骨梁の骨密度の増大；および
- (d) グルコース寛容減損

のうちの少なくとも 1 種のための医薬の調製のための、ActRIIB 融合ポリペプチドの使用であって、ここで、該 ActRIIB 融合ポリペプチドは、(i) ActRIIB 細胞外ドメインに由来する第 1 のアミノ酸配列、および (ii) 抗体の Fc 部分に由来する第 2 のアミノ酸配列を含む、使用。

【請求項 36】

前記 (a) の損傷した筋肉が、心筋の筋肉または横隔膜である、請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

ActRIIB 融合ポリペプチドが、 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 20 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g} \sim 1 \text{mg} / \text{kg}$ 、または $500 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1 \text{mg} / \text{kg}$ の有効量で哺乳動物に投与される、請求項 28 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 38】

前記 ActRIIB 融合ポリペプチドの第 1 のアミノ酸配列が、配列番号 3 のアミノ酸 23 ~ 138 を含む、請求項 28 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 39】

前記 ActRIIB 融合ポリペプチドの第 1 のアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸 19 ~ 134 を含む、請求項 28 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 40】

前記 ActRIIB 融合ポリペプチドの前記第 2 のアミノ酸配列が、(a) IgG の Fc フラグメント、(b) IgG₁ の Fc フラグメント、(c) IgG₄ の Fc フラグメント、または (d) 配列番号 3 のアミノ酸 148 ~ 378 を含む、請求項 28 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 41】

前記 ActRIIB 融合ポリペプチドのアミノ酸配列が、(a) 配列番号 3 に記載されているか、または (b) ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で配列番号 4 の配列に対してハイブリダイズする核酸によってコードされる、請求項 28 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 42】

前記 ActRIIB 融合ポリペプチドの循環半減期が、5 日を超える、請求項 28 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

第 1 のアミノ酸配列は、ActRIIB 細胞外ドメインの全てまたは一部由来であり、GDF-8 を特異的に結合し得る。いくつかの実施形態において、ActRIIB 細胞外ドメインのこのような部分はまた、BMP-11 および / またはアクチビン、あるいは他の成長因子に結合し得る。特定の実施形態において、第 1 のアミノ酸配列は、配列番号 3

のおよそアミノ酸 (a a) 2 3 ~ およそ a a 1 3 8、または配列番号 1 のおよそ a a 1 9 ~ およそ a a 1 3 4 と同一かまたはこれらに実質的に記載される。配列番号 1 と配列番号 3 との間の違いは、配列番号 1 の a a 6 4 が、A l a であり、他方、配列番号 3 の対応する a a 6 8 が、A r g であることである。さらに、A c t R I I B の配列の他の改変が可能であり、例えば、配列番号 1 の a a 1 6 および a a 1 7 は、それぞれ、C y s および A l a で置換され得る。いくつかの他の実施形態において、第 1 のアミノ酸配列は、配列番号 3 のおよそ a a 2 3 およびおよそ a a 1 3 8 から、または配列番号 1 のおよそ a a 1 9 およびおよそ a a 1 3 4 から、少なくとも 2 0 個、3 0 個、4 0 個、5 0 個、6 0 個、7 0 個、8 0 個、9 0 個、1 0 0 個、1 1 0 個または 1 2 0 個の連続したアミノ酸を含む。このような配列は、短縮型配列が、G D F - 8 に特異的に結合する限り、短縮され得る。G D F - 8 への結合は、当該分野で公知の方法を使用して、または実施例 5 および 6 に記載されるように、アッセイされ得る。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 8】

(I I I . 核酸、クローニングおよび発現系)

本開示は、本発明の方法に使用され得る可溶性 A c t R I I B をコードする単離された核酸を提供する。本発明の核酸は、本明細書中に開示される本発明の少なくとも一つの A c t R I I B 融合ポリペプチドに対するコード配列を含む。特定の実施形態において、この核酸は、この配列を含むか、または配列番号 4 に示される配列に由来する。他の特定の実施形態において、この核酸配列は、配列番号 3 のアミノ酸約 2 3 ~ アミノ酸約 1 3 8 のアミノ酸配列または配列番号 1 のアミノ酸約 1 9 ~ アミノ酸約 1 3 4 のアミノ酸配列をコードするような核酸配列である。