

【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 2 年 1 月 30 日 (2020.1.30)

【公表番号】特表 2018-538335 (P2018-538335A)

【公表日】平成 30 年 12 月 27 日 (2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報 2018-050

【出願番号】特願 2018-532639 (P2018-532639)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/62 (2017.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/52 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/19

A 6 1 K 47/62

A 6 1 K 47/54

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/52

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 12 月 13 日 (2019.12.13)

【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】

非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、末期肝臓疾患、脂肪肝 (hepatic steatosis) (脂肪肝 (fatty liver))、肝臓線維症、肝臓炎症、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変 (P B C)、または肝細胞癌 (H C C) の処置に用いられる、G D F 1 5 タンパク質、G D F 1 5 機能的変異体、G D F 1 5 融合タンパク質、または G D F 1 5 コンジュゲートの 1 つもしくは複数を含む、G D F 1 5 治療剤。

【請求項 2】

前記 G D F 1 5 治療剤が、G D F 1 5 コンジュゲートである、請求項 1 に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 3】

前記 G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質または F c - G D F 1 5 融合タンパク質である、請求項 1 に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 4】

前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 2 ~ 2 9 9 および 3 2 0 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 5】

前記 G D F 1 5 治療剤が、脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートまたは P E G - G D F 1 5 コンジュゲートである、請求項 1 に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 6】

前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む G D F 1 5 ポリペプチドを含まない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 7】

前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートではない、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 8】

前記 G D F 1 5 治療剤が、以下のアミノ配列：

(i) 配列番号 4 1 ；

(i i) M H H H H H H A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M - (h i s) 6 - h G D F 1 5 (1 9 7 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 1)、

(i i i) M H H H H H H M A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M - (h i s) 6 - M - h G D F 1 5 (1 9 7 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 2)、

(i v) M H H H H H H A H A R D G C P L G E G R C C R L Q S L R A S L Q D L G W A N W V V A P R E L D V R M C V G A C P S Q F R S A N T H A Q M Q A R L H G L N P D A A P A P C C V P A S Y E P V V L M H Q D S D G R V S L T P F D D L V A K D C H C V (M - (h i s) 6 - d G D F 1 5) (配列番号 3 2 3)、

(v) M H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M H h G D F 1 5 (1 9 9 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 4)、

(v i) M H A G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M H A - h G D F 1 5 (2 0 0 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 5)、または

(v i i) A H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (A H - h G D F 1 5 (1 9 9 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 6)

を含まない脂肪酸コンジュゲートである、請求項 1、2、4、または 5 に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 9】

前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むアルブミン - G D F 1 5 融合物ではない、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 10】

前記 G D F 1 5 治療剤が、以下：配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 4 2 ~ 6 3、配列番号 6 9 ~ 1 0 7、配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 および配列番号 3 2 0 のうちのいずれか 1 つ、または以下：配列番号 4 2 ~ 6 3、配列番号 6 9 ~ 1 0 7、配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 および配列番号 3 2 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の G D F 1 5 治療剤。

【請求項 11】

前記 GDF15 治療剤が、以下のアミノ酸配列：

(i) MHHHH HHAR NGDHC PLGPG RCCRL HTVRA S
LEDL GWADW VLS PR EVQVT MCIGA CPSQF RAANM
HAQIK TSLHR LKPDT VPAPC CVPAS YNPMV LIQ
KT DTGVS LQTYD DLLAK DCHCI (M - (his)6 - hGDF
15 (197 ~ 308)) (配列番号 321)、

(ii) 配列番号 6、

(iii) 配列番号 7、

(iv) MHHHHHHH MARNGDHC PLGPG RCCRL HTVRA S LEDL
GWADW VLS PREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHR
LKPDTVPAPCCVPASYNPMVL IQKTDTGVS LQTYDDLLAK
DCHCI (M - (his)6 - M - hGDF15 (197 ~ 308)) (配列番号 322)、

(v) MHHHHHHH AHARDGC PLGEG RCCRL QSLRAS LQDLGW
ANWVVAPRELDVRMCV GACPSQFRSANTHAQM QARLHGLN
PDAAPAPCCVPAS YEPVVL MHQDSDGRVSLTPFDDLVAKD
CHCV (M - (his)6 - dGDF15) (配列番号 323)、

(vi) MHNGDHC PLGPG RCCRL HTVRA S LEDL GWADW VLS
PREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVL IQKTDTGVS LQTYDDLLAKDCHCI (MH
- hGDF15 (199 ~ 308)) (配列番号 324)、

(vii) MHAGDHC PLGPG RCCRL HTVRA S LEDL GWADW VLS
PREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVL IQKTDTGVS LQTYDDLLAKDCHCI (M
HA - hGDF15 (200 ~ 308)) (配列番号 325)、

(viii) 配列番号 41、および

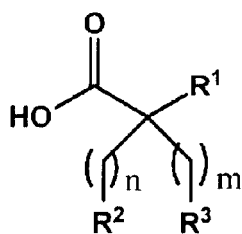
(ix) AHNGDHC PLGPG RCCRL HTVRA S LEDL GWADW VLS
PREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVL IQKTDTGVS LQTYDDLLAKDCHCI (AH
- hGDF15 (199 ~ 308)) (配列番号 326)

のうちの 1 つを含まない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の GDF15 治療剤。

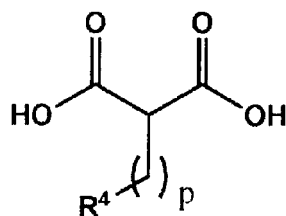
【請求項 12】

前記 GDF15 治療剤が、式 A1、A2 および A3：

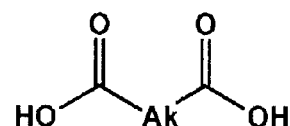
【化 1】



A1



A2



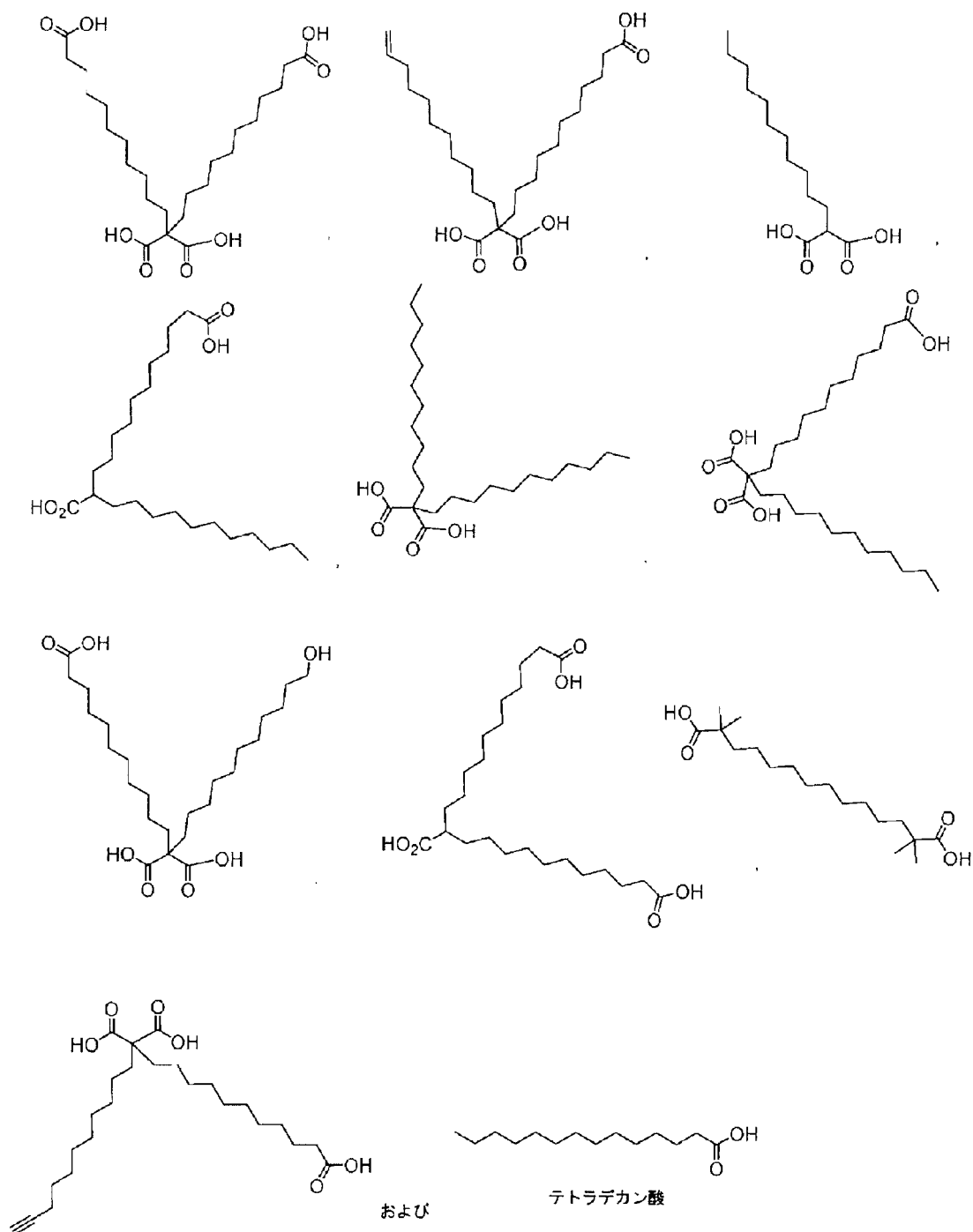
または A3

[R¹ は、CO₂H または H であり、

A k は、分岐 $C_6 \sim C_{30}$ アルキレンであり、

【請求項 13】

【化 2】



のうちの1つまたは複数を含まない脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートである、請求項 1

、 2、 4、 5、 または 1 2 に記載の G D F 1 5 治療剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 6 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 6 7】

【表 1 1】

表 11

標識の程度	算出された	観察された	%
His-hGDF15	26468	26360.3	5
His-hGDF15-BCN	26644	n/a	0
His-hGDF15 +1 PEG23	27567	28178.6	15
His-hGDF15 +2 PEG23	28666	29385.1	46
His-hGDF15 +3 PEG23	29765	30547.2	28
His-hGDF15 +4 PEG23	30864	31731.8	5

30 mM NaOAc pH 4.0 (427 μ L) 中の His-hGDF15-BCN (I59: 427 μ L、1.17 mg/mL、0.019 μ mol) の溶液に、アジド-dPEG23-アミン (Quanta BioDesign、104 μ g、0.094 μ mol) を添加した。反応物を室温で 16 時間混合し、その時点で、10 kDa MWC O Amicon 遠心フィルターを使用して、サンプルを 5 回希釈および濃縮することによって、混合物を 30 mM NaOAc pH 4.0 に交換して、140 μ L の容量とした。MALDI 解析は、+1 から +4 生成物への完全変換を示した。濃度は、A280 (29090 M⁻¹cm⁻¹、27600 g/mol) によって測定し、2.099 mg/mL (57%) であった。

本発明は次の態様を含む。

[1] GDF15 変異体、GDF15 融合タンパク質または GDF15 コンジュゲートのうちの 1 つまたは複数を含む GDF15 治療剤の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、末期肝臓疾患、脂肪肝 (hepatic steatosis) (脂肪肝 (fatty liver))、肝臓線維症、肝臓炎症、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) または肝細胞癌 (HCC) を処置する方法。

[2] 前記 GDF15 治療剤が、GDF15 コンジュゲートである、上記 [1] に記載の方法。

[3] 前記 GDF15 治療剤が、HSA-GDF15 融合タンパク質または Fc-GDF15 融合タンパク質である、上記 [1] に記載の方法

[4] 前記 GDF15 治療剤が、表 1 から選択される、上記 [1] に記載の方法。

[5] GDF15 タンパク質、GDF15 変異体、GDF15 突然変異体、GDF15 融合物または GDF15 コンジュゲートのうちの 1 つまたは複数を含む GDF15 治療剤の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置する方法。

[6] 前記 GDF15 治療剤が、脂肪酸-GDF15 コンジュゲートまたは PEG-GDF15 コンジュゲートである、上記 [5] に記載の方法。

[7] 前記 G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質または F c - G D F 1 5 融合タンパク質である、上記 [5] に記載の方法。

[8] 前記 G D F 1 5 治療剤が、表 1 から選択される、上記 [5] に記載の方法。

[9] G D F 1 5 タンパク質、G D F 1 5 変異体、G D F 1 5 突然変異体、G D F 1 5 融合物または G D F 1 5 コンジュゲートのうちの 1 つまたは複数を含む G D F 1 5 治療剤を含む医薬組成物の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、末期肝臓疾患、脂肪肝 (hepatic steatosis) (脂肪肝 (fatty liver))、肝臓線維症、肝臓炎症、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変 (P B C) または肝細胞癌 (H C C) を処置する方法。

[1 0] 前記 G D F 1 5 治療剤が、脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートまたは P E G - G D F 1 5 コンジュゲートである、上記 [9] に記載の方法。

[1 1] 前記 G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質または F c - G D F 1 5 融合タンパク質である、上記 [9] に記載の方法。

[1 2] 前記 G D F 1 5 治療剤が、表 1 から選択される、上記 [9] に記載の方法。

[1 3] G D F 1 5 タンパク質、G D F 1 5 変異体、G D F 1 5 突然変異体、G D F 1 5 融合物または G D F 1 5 コンジュゲートのうちの 1 つまたは複数を含む G D F 1 5 治療剤を含む医薬組成物の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) を処置する方法。

[1 4] 前記 G D F 1 5 治療剤が、脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートまたは P E G - G D F 1 5 コンジュゲートである、上記 [1 3] に記載の方法。

[1 5] 前記 G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質または F c - G D F 1 5 融合タンパク質である、上記 [1 3] に記載の方法。

[1 6] 前記 G D F 1 5 治療剤が、表 1 から選択される、上記 [1 3] に記載の方法。

[1 7] 前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む G D F 1 5 ポリペプチドを含まない、上記 [1] から [1 6] のいずれか一項に記載の方法。

[1 8] 前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートではない、上記 [1] から [1 7] のいずれか一項に記載の方法。

[1 9] 前記 G D F 1 5 治療剤が、以下のアミノ配列：

(i) 配列番号 4 1 ；

(i i) M H H H H H H A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M - (h i s) 6 - h G D F 1 5 (1 9 7 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 1)、

(i i i) M H H H H H H M A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M - (h i s) 6 - M - h G D F 1 5 (1 9 7 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 2)、

(i v) M H H H H H H A H A R D G C P L G E G R C C R L Q S L R A S L Q D L G W A N W V V A P R E L D V R M C V G A C P S Q F R S A N T H A Q M Q A R L H G L N P D A A P A P C C V P A S Y E P V V L M H Q D S D G R V S L T P F D D L V A K D C H C V (M - (h i s) 6 - d G D F 1 5) (配列番号 3 2 3)、

(v) M H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M H h G D F 1 5 (1 9 9 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 4)、

(v i) M H A G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M H

A - h G D F 1 5 (2 0 0 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 5)、または

(v i i) A H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L
S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P
A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (A
H - h G D F 1 5 (1 9 9 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 6)

を含まない脂肪酸コンジュゲートである、上記 [1]、[2]、[4]、[5]、[6]
、[8]、[9]、[1 0]、[1 2] から [1 4] および [1 6] のいずれか一項に記載
の方法。

[2 0] 前記 G D F 1 5 治療剤が、ヒト血清アルブミン - G D F 1 5 融合物などの、配
列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むアルブミン - G D F 1 5 融合物ではない、上記 [1] か
ら [1 7] のいずれか一項に記載の方法。

[2 1] 前記 G D F 1 5 治療剤が、以下：配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列
番号 8、配列番号 4 2 ~ 6 3、配列番号 6 9 ~ 1 0 7、配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9
および配列番号 3 2 0 のうちのいずれか 1 つ、または以下：配列番号 4 2 ~ 6 3、配列番
号 6 9 ~ 1 0 7、配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9 および配列番号 3 2 0 のうちのい
ずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、上記 [1] から [1 6] のいずれか一項に記載の方法。

[2 2] 前記 G D F 1 5 治療剤が、以下のアミノ酸配列：

(i) M H H H H H H A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S
L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M
H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q
K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M - (h i s) 6 - h G D F
1 5 (1 9 7 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 1)、

(i i) 配列番号 6、

(i i i) 配列番号 7、

(i v) M H H H H H H M A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L
G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R
L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K
D C H C I (M - (h i s) 6 - M - h G D F 1 5 (1 9 7 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2
2)、

(v) M H H H H H H A H A R D G C P L G E G R C C R L Q S L R A S L Q D L G W
A N W V V A P R E L D V R M C V G A C P S Q F R S A N T H A Q M Q A R L H G L N
P D A A P A P C C V P A S Y E P V V L M H Q D S D G R V S L T P F D D L V A K D
C H C V (M - (h i s) 6 - d G D F 1 5) (配列番号 3 2 3)、

(v i) M H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S
P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A
P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M H
- h G D F 1 5 (1 9 9 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 4)、

(v i i) M H A G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L
S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P
A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M
H A - h G D F 1 5 (2 0 0 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 5)、

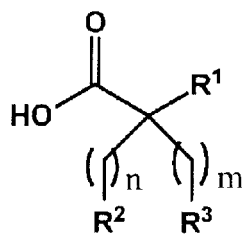
(v i i i) 配列番号 4 1、および

(i x) A H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S
P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A
P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (A H
- h G D F 1 5 (1 9 9 ~ 3 0 8)) (配列番号 3 2 6)

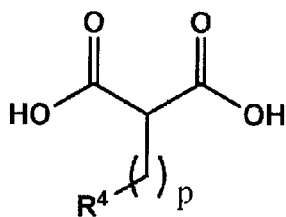
のうちの 1 つを含まない、上記 [1] から [1 6] のいずれか一項に記載の方法。

[2 3] 前記 G D F 1 5 治療剤が、式 A 1、A 2 および A 3：

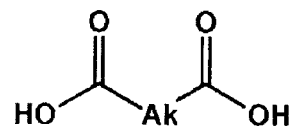
【化 4 0 - 1】



A1



A2



またはA3

[R¹ は、CO₂HまたはHであり、

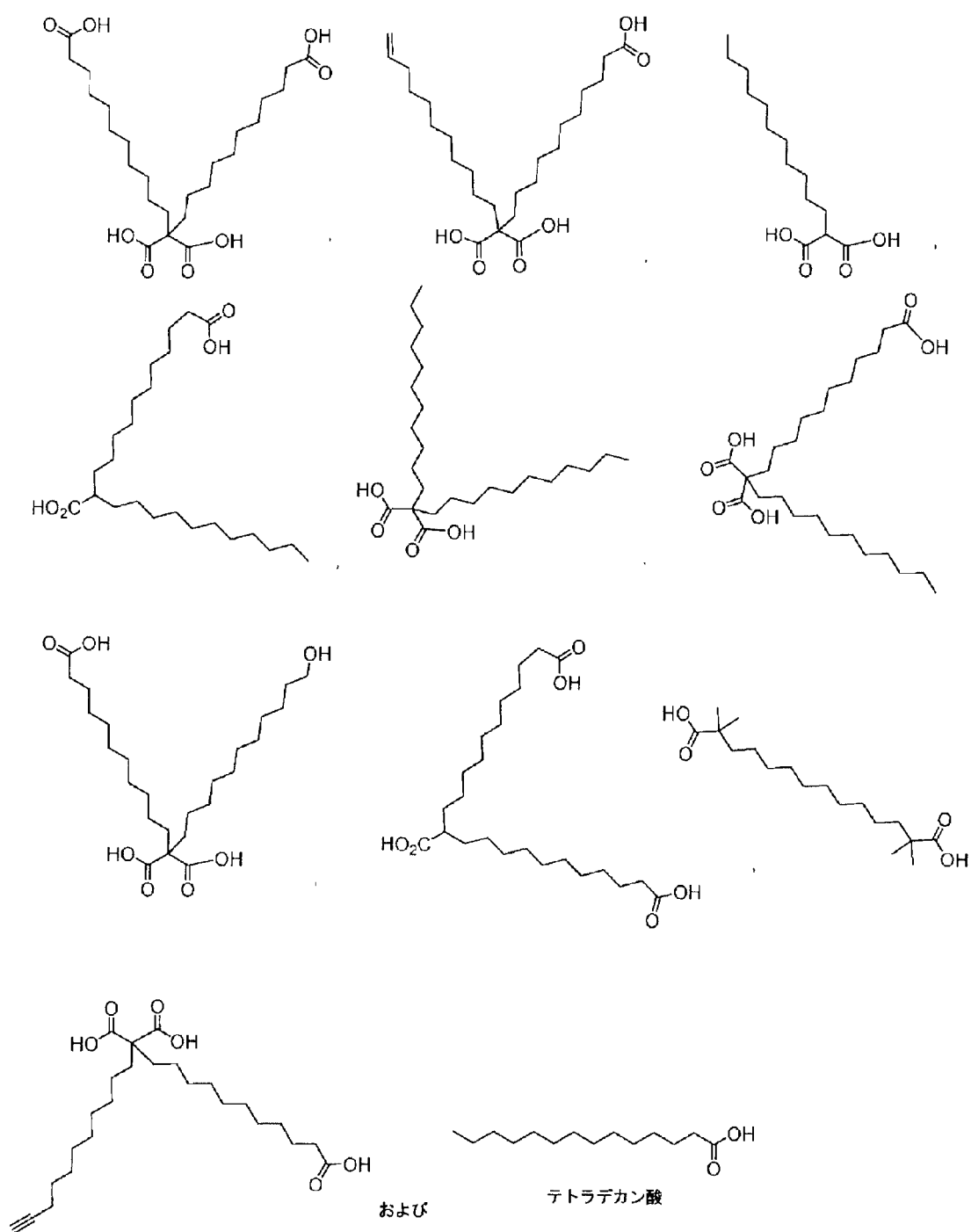
R²、R³およびR⁴は、互いに独立して、H、OH、CO₂H、-CH=CH₂または-CH₂CH₂であり、

Akは、分岐C₆~C₃₀アルキレンであり、

n、mおよびpは互いに独立して、6から30の間の整数である]のうちのいずれか1つである脂肪酸を含まず、テトラデカン酸を含まない脂肪酸-GDF15コンジュゲートである、上記[1]、[2]、[4]、[5]、[6]、[8]、[9]、[10]、[12]から[14]および[16]のいずれか一項に記載の方法。

[24]前記GDF15治療剤が、以下の脂肪酸：

【化 4 0 - 2】



のうちの 1 つまたは複数を含まない脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートである、上記 [1]、[2]、[4]、[5]、[6]、[8]、[9]、[1 0]、[1 2] から [1 4]、[1 6] および [2 2] のいずれか一項に記載の方法。