

請求の範囲

- [請求項1] 異所性骨化を有する患者の治療及び／又は予防方法に使用するための医薬組成物であって、前記患者が異所性骨化の原因であるアクチビン様キナーゼ2（ALK2）蛋白質の活性化型変異を有し、かつ前記ALK2の330番目のアミノ酸残基がプロリンであり、並びに、前記組成物の有効成分が、前記ALK2と結合する性質、前記ALK2をクロスリンクする性質、及びBMPシグナル伝達を抑制する性質を含む抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片であることを特徴とする、前記医薬組成物。
- [請求項2] 前記ALK2がG328V変異を有していない、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記方法が、（a）患者のALK2の活性化型変異の有無を検出する工程；（b）ALK2の活性化型変異を有する患者を選別する工程；（c）患者のALK2の330番目のアミノ酸残基に変異がないことを確認する工程；及び（d）選別された患者に抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片を投与する工程を含む、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記工程（c）がさらに、患者のALK2がG328V変異を有していないことを確認する工程を含む、請求項3に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与対象となる患者の選別が、（a）異所性骨化の患者におけるALK2の活性化型変異の有無を検出する工程；（b）ALK2の活性化型変異を有する患者を選別する工程；及び（c）ALK2の330番目のアミノ酸残基に変異を有する患者を除外する工程を含む、請求項3に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記工程（c）がさらに、ALK2のG328V変異を有する患者を除外する工程を含む、請求項5に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片が、配列番号1に示

されるアミノ酸配列の21番目～123番目のアミノ酸残基からなるポリペプチドに特異的に結合する、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項8]

前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片が、

(i) 配列番号1に示されるアミノ酸配列中の38番目のグルタミン酸、39番目のグリシン、59番目のイソロイシン、60番目のアスパラギン、61番目のアスパラギン酸、62番目のグリシン、63番目のフェニルアラニン、64番目のヒスチジン、65番目のバリン、66番目のチロシン、102番目のアスパラギン、104番目のトレオニン、106番目のグルタミン、及び107番目のロイシンの各残基を含むエピトープ、又は、

(ii) 配列番号1に示されるアミノ酸配列中の38番目のグルタミン酸、39番目のグリシン、40番目のロイシン、59番目のイソロイシン、60番目のアスパラギン、61番目のアスパラギン酸、62番目のグリシン、63番目のフェニルアラニン、64番目のヒスチジン、65番目のバリン、66番目のチロシン、及び104番目のトレオニンの各残基を含むエピトープ、

に結合する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9]

前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片が、請求項8に記載の抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片とALK2への結合に対し競合する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項10]

前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、ダイアボディ、多特異性抗体、又はF(ab')₂である、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項11]

前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片の重鎖配列が、CDRH1、CDRH2、CDRH3を有する可変領域を含み、前記CDRH1、CDRH2、及びCDRH3はそれぞれ、

配列番号 5、配列番号 6、及び配列番号 7；

配列番号 11、配列番号 12、及び配列番号 13；

配列番号 18、配列番号 19、及び配列番号 20；又は

配列番号 24、配列番号 25、及び配列番号 26；

に示されるアミノ酸配列からなり、並びに、

軽鎖配列が、CDRL1、CDRL2、CDRL3を有する可変領域

を含み、前記CDRL1、CDRL2、及びCDRL3はそれぞれ、

配列番号 8、配列番号 9、及び配列番号 10；

配列番号 8、配列番号 17、及び配列番号 10；

配列番号 14、配列番号 15、及び配列番号 16；

配列番号 21、配列番号 22、及び配列番号 23；又は

配列番号 27、配列番号 28、及び配列番号 29；

に示されるアミノ酸配列からなる、請求項 1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片の重鎖可変領域配列が、

a1) 配列番号31で示されるアミノ酸配列の20番目～142番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列；

a2) 配列番号33で示されるアミノ酸配列の20番目～142番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列；

a3) 配列番号34で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列；

a4) 配列番号36で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列；

a5) 配列番号38で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列；

a6) 配列番号39で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列；

a 7) 前記 a 1) から a 6) のアミノ酸配列から選択されるいずれか一つのアミノ酸配列と少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列 ;

a 8) 前記 a 1) から a 6) のアミノ酸配列から選択されるいずれか一つのアミノ酸配列と少なくとも 99% の同一性を有するアミノ酸配列 ; 又は

a 9) 前記 a 1) から a 6) のアミノ酸配列から選択されるいずれか一つのアミノ酸配列に 1 もしくは数個のアミノ酸残基が置換、欠失又は付加されたアミノ酸配列 ;

であり、並びに、

軽鎖可変領域配列が、

b 1) 配列番号 32 で示されるアミノ酸配列の 21 番目 ~ 133 番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列 ;

b 2) 配列番号 35 で示されるアミノ酸配列の 21 番目 ~ 129 番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列 ;

b 3) 配列番号 37 で示されるアミノ酸配列の 21 番目 ~ 129 番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列 ;

b 4) 前記 b 1) から b 3) のアミノ酸配列から選択されるいずれか一つのアミノ酸配列と少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列 ;

b 5) 前記 b 1) から b 3) のアミノ酸配列から選択されるいずれか一つのアミノ酸配列と少なくとも 99% の同一性を有するアミノ酸配列 ; 又は

b 6) 前記 b 1) から b 3) のアミノ酸配列から選択されるいずれか一つのアミノ酸配列に 1 もしくは数個のアミノ酸残基が置換、欠失又は付加されたアミノ酸配列 ;

である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項 13]

前記抗 A L K 2 抗体が、配列番号 31 で示されるアミノ酸配列の 2

0番目～142番目のアミノ酸残基からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号32で示されるアミノ酸配列の21番目～133番目のアミノ酸残基からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖からなる抗体、配列番号33で示されるアミノ酸配列の20番目～142番目のアミノ酸残基からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号32で示されるアミノ酸配列の21番目～133番目のアミノ酸残基からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖からなる抗体、配列番号34で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号35で示されるアミノ酸配列の21番目～129番目のアミノ酸残基からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖からなる抗体、配列番号36で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号37で示されるアミノ酸配列の21番目～129番目のアミノ酸残基からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖からなる抗体、配列番号38で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号35で示されるアミノ酸配列の21番目～129番目のアミノ酸残基からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖からなる抗体、或いは、配列番号39で示されるアミノ酸配列の20番目～140番目のアミノ酸残基からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号37で示されるアミノ酸配列の21番目～129番目のアミノ酸残基からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖からなる抗体である、請求項12に記載の医薬組成物。

[請求項14] 前記ALK2の活性化型変異が、L196P、delP197_F198insL、R202I、R206H、Q207E、R258S、R258G、G325A、G328E、G328R、G328W、G356D、及びR375Pから選択される少なくとも一つである、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項15] 前記ALK2の活性化型変異が、R206H変異である、請求項1

～ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項16] 前記異所性骨化が、進行性骨化性線維形成異常症（FOP）である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 脳腫瘍を有する患者の治療及び／又は予防方法に使用するための医薬組成物であって、前記患者が脳腫瘍の原因であるアクチビン様キナーゼ2（ALK2）タンパク質の活性化型変異を有し、並びに、前記組成物の有効成分が、前記ALK2と結合する性質、前記ALK2をクロスリンクする性質、及びBMPシグナル伝達を抑制する性質を含む抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片であることを特徴とする、前記医薬組成物。
- [請求項18] 前記患者のALK2の330番目のアミノ酸残基がプロリンである、請求項17に記載の医薬組成物。
- [請求項19] 前記ALK2の活性化型変異が、R206H、R258G、G328E、G328W、及びG356Dから選択される少なくとも一つである、請求項17又は18に記載の医薬組成物。
- [請求項20] 前記抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片が、請求項7～13のいずれか1項に定義される抗ALK2抗体又はその抗原結合断片である。請求項17～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項21] 前記脳腫瘍が、びまん性橋膠腫（DIPG）である、請求項17～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項22] 抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与による副作用の発現リスクを予測する方法であって、（a）患者のALK2の活性化型変異及び330番目のアミノ酸残基の変異の有無を検出する工程；及び（b）ALK2の活性化型変異を有し、かつ330番目のアミノ酸残基に変異がない患者を抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与による副作用の発現リスクが低いと判定する工程を含む、前記方法。
- [請求項23] 抗ALK2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与による治療及び／

又は予防応答性を予測する方法であって、（a）患者のA L K 2の活性化型変異及び330番目のアミノ酸残基の変異の有無を検出する工程；及び（b）A L K 2の活性化型変異を有し、かつ330番目のアミノ酸残基に変異がない患者を抗A L K 2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与による治療及び／又は予防応答性があると判定する工程を含む、前記方法。

[請求項24] 抗A L K 2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与による治療及び／又は予防の対象患者を選別する方法であって、（a）患者のA L K 2の活性化型変異及び330番目のアミノ酸残基の変異の有無を検出する工程；及び（b）A L K 2の活性化型変異を有し、かつ330番目のアミノ酸残基に変異がない患者を抗A L K 2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与による治療及び／又は予防の対象患者として選別する工程を含む、前記方法。

[請求項25] 抗A L K 2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与による疾患の治療及び／又は予防方法であって、（a）患者のA L K 2の活性化型変異及び330番目のアミノ酸残基の変異の有無を検出する工程；及び（b）A L K 2の活性化型変異を有し、かつ330番目のアミノ酸残基に変異がない患者に抗A L K 2抗体又は該抗体の抗原結合断片を投与する工程を含む、前記方法。

[請求項26] 請求項22～24のいずれか1項に記載の方法の工程（b）を行うことをさらに含む、請求項25に記載の方法。

[請求項27] 前記抗A L K 2抗体又は該抗体の抗原結合断片の投与が、請求項1～21のいずれか一項に記載の医薬組成物の投与である、請求項22～26のいずれか一項に記載の方法。

[請求項28] 前記工程（b）がさらに、A L K 2の活性化型変異がG328V変異ではないことを確認する工程を含む、請求項22～27のいずれか一項に記載の方法。

[請求項29] 前記A L K 2の活性化型変異が、L196P、d e l P197__F

198 i n s L、R 2 0 2 I、R 2 0 6 H、Q 2 0 7 E、R 2 5 8 S、R 2 5 8 G、G 3 2 5 A、G 3 2 8 E、G 3 2 8 R、G 3 2 8 W、G 3 5 6 D、及びR 3 7 5 Pから選択される少なくとも一つである、請求項 2 2 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項30] 前記A L K 2の活性化型変異が、R 2 0 6 H、R 2 5 8 G、G 3 2 8 E、G 3 2 8 W、及びG 3 5 6 Dから選択される少なくとも一つである、請求項 2 2 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項31] 前記患者が罹患している疾患が、異所性骨化又は脳腫瘍である、請求項 2 5 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項32] 前記患者が罹患している疾患が、異所性骨化である、請求項 3 1 に記載の方法。

[請求項33] 前記患者が罹患している疾患が、進行性骨化性線維形成異常症（F O P）又はびまん性橋膠腫（D I P G）である、請求項 2 5 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項34] 前記患者が罹患している疾患が、進行性骨化性線維形成異常症（F O P）である、請求項 3 3 に記載の方法。