

【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24日(2018.5.24)

【公表番号】特表2017-504589(P2017-504589A)

【公表日】平成29年2月9日(2017.2.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-006

【出願番号】特願2016-538687(P2016-538687)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/495 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 P 15/18

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 15/18 1 7 1

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/495

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【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】

組換えミューラー管抑制物質(MIS)タンパク質を含む、女性対象における機能的卵巣予備能(FOR)の低下を妨げるためまたは女性対象における濾胞形成を減少させるための薬学的組成物であって、該組換えMISタンパク質が、配列番号:3(WT-MIS)の448~452位の残基間に少なくとも1つのアミノ酸の修飾を含む、配列番号:3の26~560位のアミノ酸を含み、該修飾を有さないものと比較して切断が増加している、前記薬学的組成物。

【請求項2】

前記組換えMISタンパク質が、配列番号:4(LR-MIS)の25~559位のアミノ酸残基を含むか；配列番号:3(WT-MIS)の450位のアミノ酸残基がQからRに変更された、配列番号:3の26~560位のアミノ酸を含むか；または配列番号:4(LR-MIS)の25~559位のアミノ酸残基のアミノ酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリペプチドを含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記組換えMISタンパク質が、2つのモノマーを含むホモダイマーであって、各モノマーが、(i)配列番号:3(MIS)の450位のアミノ酸残基がQからRに変更された、配列番号:3の26~451位のアミノ酸を含む、組換えMISタンパク質のN末端ドメイン；および(ii)配

列番号:3 (MIS) の452～546位のアミノ酸残基を含み、任意で配列番号:1の452位のアミノ酸残基がSからRに変更された、組換えMISタンパク質のC末端ドメインを含む、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記女性対象が、

- a．癌もしくは自己免疫疾患を有しているか；
- b．例えば癌もしくは自己免疫疾患などの状態のための、化学療法、放射線療法、もしくは化学放射線療法で処置される予定であるか、処置されているか、または処置されたことがあるか；
- c．卵巢予備能を保存することが必要であるか、もしくは後の時点まで生殖を遅らせることが必要であるか、もしくは有する；または
- d．卵巢予備能の低下 (DOR)、早発卵巢老化 (POA)、子宮内膜症、多嚢胞性卵巢症候群 (PCOS)、1つもしくは複数のFMR1変異、26個未満のGCC FMR1リピート、BRAC1変異、ターナー症候群、自己免疫疾患、甲状腺自己免疫、副腎自己免疫、または自己免疫多腺性症候群のいずれかにかかりやすい、

請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記女性対象における濾胞形成の減少が、前記組換えMISタンパク質がない場合と比較して、少なくとも10%の動員される原始卵胞の数の減少であるか、10～99%の動員される原始卵胞の数の減少であるか、または前記組換えMISタンパク質がない場合と比較して、濾胞形成の完全な停止である、請求項1～4のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記組換えMISタンパク質が、静脈内、皮下、腹腔内注入のいずれか1つを介して投与される、請求項1～5のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記組換えMISタンパク質が、例えば、インフュージョン、ポンプ投与、または経皮パッチ投与を介した、反復投与として、制御された放出剤形で、または持続的な投与によって投与され、任意で、1時間当たり0.001 mg/kg～0.1 mg/kg投与される、請求項1～6のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記組換えMISタンパク質が、濾胞形成を停止するため、または休止状態で卵巢を維持するために十分な量で投与される、請求項1～7のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記組換えMISタンパク質の十分な量が、

- a．組換えMISタンパク質の投与無しの場合のMISタンパク質の濃度と比較して、10%～50%高い対象の血液中のMISタンパク質の濃度；
 - b．組換えMISタンパク質の投与無しの場合のMISタンパク質の濃度と比較して、50%～100%高い対象の血液中のMISタンパク質の濃度；
 - c．組換えMISタンパク質の投与無しの場合のMISタンパク質の濃度と比較して、2～5倍高いか、もしくは5倍を超えて高い対象の血液中のMISタンパク質の濃度；または
 - d．1 µg/ml～5 µg/mlの対象の血液中のMISタンパク質の濃度
- のいずれかを生じる量である、請求項1～8のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記女性対象がヒト対象である、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記女性対象が15～55歳である、請求項1～10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記女性対象が、癌または自己免疫疾患を有する、請求項1～11のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項13】

前記女性対象が、細胞傷害性薬物による処置を受ける予定であるか、または受けている、請求項1～12のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項14】

組換えミューラー管抑制物質(MIS)タンパク質または組換えミューラー管抑制物質(MIS)タンパク質をコードする核酸を含む、女性対象への投与用の避妊のための薬学的組成物であって、該組換えMISタンパク質が、配列番号:3(MIS)の448～452位の残基間に少なくとも1つのアミノ酸の修飾を含む、配列番号:3の26～560位のアミノ酸を含み、該修飾を有さないものと比較して切断が増加している、前記薬学的組成物。

【請求項15】

前記組換えMISタンパク質が、配列番号:4(LR-MIS)の25～559位のアミノ酸残基を含むか；配列番号:3(WT-MIS)の450位のアミノ酸残基がQからRに変更された、配列番号:3の26～560位のアミノ酸を含むか；または配列番号:4(LR-MIS)の25～559位のアミノ酸残基のアミノ酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリペプチドを含む、請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記組換えMISタンパク質が、2つのモノマーを含むホモダイマーであって、各モノマーが、(i)配列番号:3(MIS)の450位のアミノ酸残基がQからRに変更された、配列番号:3の26～451位のアミノ酸を含む、組換えMISタンパク質のN末端ドメイン；および(ii)配列番号:3(MIS)の452～546位のアミノ酸残基を含み、任意で配列番号:1の452位のアミノ酸残基がSからRに変更された、組換えMISタンパク質のC末端ドメインを含む、請求項14または15記載の薬学的組成物。

【請求項17】

前記組換えMISタンパク質が、前記組換えMISタンパク質がない場合と比較して、少なくとも10%の動員される原始卵胞の数の減少を生じるか、10～99%の動員される原始卵胞の数の減少を生じるか、または前記組換えMISタンパク質がない場合と比較して、濾胞形成の完全な停止を生じる、請求項14～16のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項18】

前記組換えMISタンパク質が、例えば、インフュージョン、ポンプ投与、または経皮パッチ投与を介した、反復投与として、制御された放出剤形で、または持続的な投与によって投与され、任意で、1時間当たり0.001 mg/kg～0.1 mg/kg投与される、請求項14～17のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項19】

前記組換えMISタンパク質が、濾胞形成を停止するため、または休止状態で卵巣を維持するために十分な量で投与される、請求項14～18のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項20】

前記組換えMISタンパク質の十分な量が、

- a. 組換えMISタンパク質の投与無しの場合のMISタンパク質の濃度と比較して、10%～50%高い対象の血液中のMISタンパク質の濃度；
 - b. 組換えMISタンパク質の投与無しの場合のMISタンパク質の濃度と比較して、50%～100%高い対象の血液中のMISタンパク質の濃度；
 - c. 組換えMISタンパク質の投与無しの場合のMISタンパク質の濃度と比較して、2～5倍高いか、もしくは5倍を超えて高い対象の血液中のMISタンパク質の濃度；または
 - d. 1 µg/ml～5 µg/mlの対象の血液中のMISタンパク質の濃度
- のいずれかを生じる量である、請求項14～19のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項21】

前記女性対象がヒト対象である、請求項14～20のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記女性対象が15～55歳である、請求項14～21のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項23】

前記組換えMISタンパク質が、

a . 配列番号:4 (LR-MIS) の25～559位のアミノ酸残基、もしくは配列番号:4 (LR-MIS) の25～559位のアミノ酸残基のアミノ酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリペプチド；ならびに/または

b . 2つのモノマーを含むホモダイマーであって、各モノマーが、(i) 配列番号:3 (MIS) の450位のアミノ酸残基がQからRに変更された、配列番号:3の26～451位のアミノ酸を含む、組換えMISタンパク質のN末端ドメイン、および(ii) 配列番号:3 (MIS) の452～546位のアミノ酸残基を含み、任意で配列番号:1の452位のアミノ酸残基がSからRに変更された、組換えMISタンパク質のC末端ドメインを含む、前記ホモダイマーの少なくとも1つである、請求項14～22のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

前記組換えMISタンパク質をコードする核酸が、配列番号:1 (LR-MIS) を含むか、配列番号:1 (LR-MIS) の核酸配列と少なくとも85%の配列同一性を有するか、または配列番号:1の1～78位の核酸が配列番号:8～20に対応するリーダー配列をコードする核酸配列によって置換された、配列番号:1の79～1680位のヌクレオチドと少なくとも85%の配列同一性の核酸配列を含む、請求項14～23のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記組換えMISタンパク質をコードする核酸が、ウイルスベクター中に存在し、プロモーターまたは誘導可能プロモーターに作用可能に連結されている、請求項14～24のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記ウイルスベクターが、アデノウイルス (Adv) ベクター、AAVベクター、ボックスウイルスベクター、およびレンチウイルスベクターからなる群より選択される、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記組換えMISタンパク質をコードする核酸が、mRNAまたは修飾RNA (MOD-RNA) である、請求項14～26のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

女性対象が動物または野生動物である、請求項14～27のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

女性対象がヒト対象である、請求項14～27のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

a . 以下を含む、ポンプもしくはインフュージョン装置：

i . 配列番号:4 (LR-MIS) の25～559位のアミノ酸残基、もしくは配列番号:4 (LR-MIS) の25～559位のアミノ酸残基のアミノ酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリペプチドを含む、組換えMISタンパク質；または

i i . 2つのモノマーを含むホモダイマーである、組換えMISタンパク質であって、各モノマーが、(i) 配列番号:3 (MIS) の450位のアミノ酸残基がQからRに変更された、配列番号:3の26～451位のアミノ酸を含む、組換えMISタンパク質のN末端ドメイン、および(ii) 配列番号:3 (MIS) の452～546位のアミノ酸残基を含み、任意で配列番号:1の452位のアミノ酸残基がSからRに変更された、組換えMISタンパク質のC末端ドメインを含む、前記組換えMISタンパク質；ならびに

b . 以下のいずれか1つもしくは複数のための女性対象中にポンプもしくはインフュージョン装置を移植するための説明書：

i . 卵巣予備能の低下 (DOR)、早発卵巣老化 (POA)、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、1つもしくは複数のFMR1変異、または26個未満のGCC FMR1リピートのうち1つもしくは複数を含む対象の処置；

i i . 化学療法、細胞傷害性薬物による処置、もしくは放射線療法のいずれかを受けているか、または受ける予定である対象の処置；

i i i . 癌もしくは自己免疫疾患を有する対象の処置；または

i v . 卵巣手術もしくは骨髄移植を受けたか、または受ける予定である対象の処置を含む、女性対象を処置するためのキット。