

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-508944(P2005-508944A)

【公表日】平成17年4月7日(2005.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-014

【出願番号】特願2003-533961(P2003-533961)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/24 (2006.01)

A 6 1 P 5/38 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/04 (2006.01)

A 6 1 P 15/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 39/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 5/00

A 6 1 P 5/24

A 6 1 P 5/38

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/14

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 15/04

A 6 1 P 15/06

A 6 1 P 17/00

を有する A 鎖、または N - 末端から約 9 アミノ酸以下が切断されたアミノ酸配列、および

以下のアミノ酸配列：

【数 2】

Arg Ala Ala Pro Tyr Gly Val Arg Leu Cys Gly Arg Glu Phe Ile Arg
1 5 10 15

Ala Val Ile Phe Thr Cys Gly Gly Ser Arg Trp
20 25

を有する B 鎖、またはアミノ末端から 9 アミノ酸以下および / またはカルボキシル末端から約 5 アミノ酸以下が切断されたアミノ酸配列を含み、

ここに該 A 鎖および B 鎖は、A11-B10 および A24-B22 間ジスルフィド結合によって連結し、該ヒト H 3 レラキシンまたはその類似体はレラキシン生物活性を持つ、請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

ヒト H 3 レラキシン類似体が修飾された A 鎖および / または修飾された B 鎖を含み、該 H 3 レラキシン A 鎖はアミノ酸配列：

【数 3】

Asp Val Leu Ala Gly Leu Ser Ser Ser Cys Cys Lys Trp Gly Cys Ser
1 5 10 15

Lys Ser Glu Ile Ser Ser Leu Cys
20

(配列番号 4)

(ここに、カルボキシル末端はアミド誘導体であり、および / または 12 位の Lys は Glu に置換されており、および / または 19 位の Glu は Gln に置換されている) を有し、

該 H 3 レラキシン B 鎖はアミノ酸配列：

【数 4】

Arg Ala Ala Pro Tyr Gly Val Arg Leu Cys Gly Arg Glu Phe Ile Arg
1 5 10 15

Ala Val Ile Phe Thr Cys Gly Gly Ser Arg Trp
20 25

(配列番号 2)

(ここに、カルボキシル末端はアミド誘導体であり、および / または 2 位の Ala は Pro に置換されており、および / または 8 位の Arg は Lys に置換されている) を有し、

該 A 鎖および B 鎖は、A11-B10 および A24-B22 間ジスルフィド結合によって連結し、該ヒト H 3 レラキシン類似体はレラキシン生物活性を持つ、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 5】

動脈性高血圧症の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 6】

冠状動脈疾患、末梢血管障害を含む末梢血管障害、レイノー症候群を含む血管痙攣、中枢および末梢神経系、腎臓、眼および他の器官に関する微小血管疾患の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 7】

血管障害、間質性線維症、糸球体硬化症、または他の腎臓疾患を含む腎臓疾患の処置の

ための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 8】

パニック性発作、広場恐怖症、広域不安症、恐怖状態を含む不安症状状態を含む精神疾患の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 9】

主要なうつ病、気分変調症、双極性および単極性のうつ病；神経障害または神経変性疾患（記憶喪失または他の記憶障害、痴呆、アルツハイマー病を含む）を含むうつ病または抑うつ障害の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 10】

注意欠陥多動性障害、トゥレット症候群、衝動性、反社会性および人格障害、統合失調症に起因するものを含む精神疾患の陰性症状、後天性脳損傷および前頭葉傷害を含む学習力、注意力および意欲の障害の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 11】

薬物、アルコールおよびニコチン依存症を含む脱毛症の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 12】

記憶喪失または他の記憶障害、痴呆、アルツハイマー病を含む神経障害疾患または神経変性疾患の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 13】

パーキンソン病、ハンチントン病、および食事後の運動不足、頭部外傷、外科、腫瘍または脊髄損傷を含む活動および運動障害の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 14】

肺、心臓および心臓血管系、腎臓および尿生殖路、胃腸システム、皮膚、リウマチ性および肝胆汁性システムの繊維症を含む無制御または異常なコラーゲンあるいはフィブロネクチン形成と関連する疾患の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 15】

分娩開始遅延、子宮頸部成熟損傷、および胎児性難産による長期分娩の予防の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 16】

ステロイドまたはペプチドホルモン生産に関連する副腎、卵巢および睾丸障害を含む内分泌障害の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 17】

繊維嚢胞性疾患、乳汁分泌障害およびがんを含む乳腺疾患の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 18】

免疫不全症、血液疾患および網内皮系悪性腫瘍を含む免疫障害の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 19】

着床障害による不妊症を含む子宮内膜性疾患の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 20】

ステロイドまたはペプチドホルモン生産に関係のある副腎障害、卵巢障害および睾丸障害を含む内分泌障害の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 21】

バソプレッシンの減少または不適当な分泌を含む水分平衡に関連する疾患の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 22】

胎盤機能不全の処置のための請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 23】

血管疾患；動脈性高血圧症の処置；無制御または異常なコラーゲンあるいはフィブロネクチン形成と関連する疾患；腎臓疾患；精神障害；うつ病または抑うつ障害；神経疾患または

神経変性疾患;学習力、注意力および意欲の障害;中毒障害;活動および運動障害;免疫疾患;乳腺疾患;子宮内膜疾患;内分泌障害;分娩開始遅延、子宮頸部成熟損傷;および胎児性難産による長期分娩の予防;洞性徐脈;脱毛;脱毛症;バソプレシンの減少または不適当な分泌を含む水分平衡障害;または胎盤機能不全;の1つまたはそれ以上を処置するための薬剤を製造するためのH3レラキシンまたはその類似体の使用。

【請求項24】

H3レラキシンまたはその類似体が、ヒトH3レラキシン、ヒトH3プロレラキシン、ヒトH3プレプロレラキシン、またはその構成成分A、BまたはCペプチド鎖である、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

ヒトH3レラキシンまたはそのヒトH3レラキシン類似体が、
以下のアミノ酸配列:

【数5】

```

Asp Val Leu Ala Gly Leu Ser Ser Ser Cys Cys Lys Trp Gly Cys Ser
1           5           10           15

Lys Ser Glu Ile Ser Ser Leu Cys
20

```

(配列番号4)

を有するA鎖、またはN-末端から約9アミノ酸以下が切断されているアミノ酸配列、および

以下のアミノ酸配列:

【数6】

```

Arg Ala Ala Pro Tyr Gly Val Arg Leu Cys Gly Arg Glu Phe Ile Arg
1           5           10           15

Ala Val Ile Phe Thr Cys Gly Gly Ser Arg Trp
20           25

```

を有するB鎖、またはアミノ末端から9アミノ酸以下および/またはカルボキシル末端から約5アミノ酸以下が切断されているアミノ酸配列を含み、

ここに該A鎖およびB鎖は、A11-B10およびA24-B22間ジスルフィド結合によって連結し、ヒトH3レラキシンまたはその類似体はレラキシン生物活性を持つ、請求項24に記載の使用。

【請求項26】

ヒトH3レラキシン類似体が修飾されたA鎖および/または修飾されたB鎖を含み、該H3レラキシンA鎖はアミノ酸配列:

【数7】

```

Asp Val Leu Ala Gly Leu Ser Ser Ser Cys Cys Lys Trp Gly Cys Ser
1           5           10           15

Lys Ser Glu Ile Ser Ser Leu Cys
20

```

(配列番号4)

(ここに、カルボキシル末端はアミド誘導体であり、および/または12位のLysはGluに

置換されており、および / または19位のGluはGlnに置換されている)を有し、
該H3レラキシンB鎖はアミノ酸配列：

【数8】

```

Arg Ala Ala Pro Tyr Gly Val Arg Leu Cys Gly Arg Glu Phe Ile Arg
1           5           10          15

Ala Val Ile Phe Thr Cys Gly Gly Ser Arg Trp
          20          25

```

(配列番号2)

(ここに、カルボキシル末端はアミド誘導体であり、および / または2位のAlaはProに置換されており、および / または8位のArgはLysに置換されている)を有し、

該A鎖およびB鎖は、A11-B10およびA24-B22間ジスルフィド結合によって連結し、該ヒトH3レラキシン類似体はレラキシン生物活性を持つ、請求項23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】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

本発明の他の態様では、以下の1つまたはそれ以上の疾患の処置のための方法を提供している：冠状動脈疾患、末梢血管障害を含む末梢血管障害、レイノー症候群を含む血管痙攣、中枢および末梢神経系、腎臓、眼および他の器官に関する微小血管の疾患；(肺、心臓および心臓血管系、腎臓および尿生殖路、胃腸システム、皮膚、リウマチ性および肝胆汁性システムの繊維症を含む)繊維性疾患のような無制御または異常なコラーゲンあるいはフィブロネクチン形成と関連する疾患；血管障害、間質性線維症、糸球体硬化症、または他の腎臓疾患に関連する腎臓疾患；パニック性発作、広場恐怖症、広域不安症、恐怖状態を含む不安症状；主要なうつ病、気分変調症、双極性および単極性のうつ病を含むうつ病または抑うつ障害；神経障害または神経変性疾患(記憶喪失または他の記憶障害、痴呆、アルツハイマー病を含む)；学習力、注意力および意欲の障害(注意欠陥多動性障害、トゥレット症候群、衝動性、反社会性および人格障害、統合失調症に起因するものを含む)精神疾患、後天性脳損傷および前頭葉傷害の陰性症状を含む)；中毒症状(薬剤、アルコールおよびニコチン中毒を含む)；活動および運動障害(パーキンソン病、ハンチントン病、および食事後の運動不足、頭部外傷、外科、腫瘍または脊髄損傷を含む)；免疫障害(免疫不全症、血液疾患および網内皮系悪性腫瘍を含む)；乳腺疾患(繊維嚢胞性疾患、乳汁分泌障害およびがんを含む)；着床障害による不妊症を含む子宮内膜性疾患；内分泌障害(ステロイドまたはペプチドホルモン生産に関連する副腎障害、卵巣障害および睾丸障害を含む)；分娩遅延、子宮頸部成熟損傷；および胎児性難産による長期分娩の予防；洞性徐脈；脱毛；脱毛症；パソプレッシンの減少または不適当な分泌を含む水分平衡障害；または胎盤機能不全；の1つまたはそれ以上を処置するための方法であり、任意に1つまたはそれ以上の製薬的に許容される担体および / 希釈剤および / または賦形剤とともに、ヒトH3レラキシン、または本明細書にて定義するその類似体の治療上有効な量をそのような処置を必要とする被験者に投与する方法を提供する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

本発明のもう一つの態様は、以下の1つまたはそれ以上の疾患の処置のための薬剤の製造におけるヒトH3レラキシンまたはその類似体の使用を提供する：冠状動脈疾患、末梢血管障害を含む末梢血管障害、レイノー症候群を含む血管痙攣、中枢および末梢神経系、腎臓、眼および他の器官に関する微小血管の疾患；（肺、心臓および心臓血管系、腎臓および尿生殖路、胃腸システム、皮膚、リウマチ性および肝胆汁性システムの繊維症を含む）繊維性疾患のような無制御または異常なコラーゲンあるいはフィブロネクチン形成と関連する疾患；血管障害、間質性繊維症、糸球体硬化症、または他の腎臓疾患に関連する腎臓疾患；パニック性発作、広場恐怖症、広域不安症、恐怖状態を含む不安症状態；主要なうつ病、気分変調症、双極性および単極性のうつ病を含むうつ病または抑うつ障害；神経障害または神経変性疾患（記憶喪失または他の記憶障害、痴呆、アルツハイマー病を含む）；学習力、注意力および意欲の障害（注意欠陥多動性障害、トゥレット症候群、衝動性、反社会性および人格障害、統合失調症に起因するものを含む精神疾患、後天性脳損傷および前頭葉傷害の陰性症状を含む）；中毒症状（薬剤、アルコールおよびニコチン中毒を含む）；活動および運動障害（パーキンソン病、ハンチントン病、および食事後の運動不足、頭部外傷、外科、腫瘍または脊髄損傷を含む）；免疫障害（免疫不全症、血液疾患および網内皮系悪性腫瘍を含む）；乳腺疾患（繊維嚢胞性疾患、乳汁分泌障害およびがんを含む）；着床障害による不妊症を含む子宮内膜性疾患；内分泌障害（ステロイドまたはペプチドホルモン生産に係のある副腎障害、卵巣障害および睾丸障害を含む）；分娩遅延、子宮頸部熟成損傷；および胎児性難産による長期分娩の予防；洞性徐脈；脱毛；脱毛症；バソプレシンの減少または不適当な分泌を含む水分平衡障害；または胎盤機能不全；の1つまたはそれ以上を処置するための薬剤の製造における使用であり、任意に1つまたはそれ以上の製薬的に許容される担体および/希釈剤および/または賦形剤とともに、ヒトH3レラキシンまたは本明細書にて定義するその類似体の治療上有効な量をそのような処置を必要とする被験者に投与する使用を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

従って、レラキシンは、様々な疾患および障害の処置および診断に用いられる。例えば、レラキシンは、強皮症、鼻腔徐脈、心臓血管疾患、神経変性および神経疾患、脱毛症、うつ病の処置に有効であるという証拠が研究によって明らかとなった。米国特許番号US5,166,191 および国際特許出願番号PCT/US92/069を参照のこと。該証拠はまた、慢性関節リウマチ性のような、コラーゲンまたはフィブロネクチンの異常な発現に関連する疾患および障害におけるレラキシンの使用を示唆する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

本発明の別の態様では、以下の1つまたはそれ以上の疾患の処置のための方法を提供する。：冠状動脈疾患、末梢血管障害を含む末梢血管障害、レイノー症候群を含む血管痙攣、中枢および末梢神経系、腎臓、眼および他の器官に関連する微小血管疾患；（肺、心臓および心臓血管系、腎臓および尿生殖路、胃腸システム、皮膚、リウマチ性および肝胆汁性システムの繊維症を含む）繊維性疾患のような無制御または異常なコラーゲンあるいはフィブロネクチン形成と関連する疾患；血管障害、間質性繊維症、糸球体硬化症、または他の腎臓疾患に関連する腎臓疾患；パニック性発作、広場恐怖症、広域不安症、恐怖状態を含む不安症状態；主要なうつ病、気分変調症、双極性および単極性のうつ病を含むうつ

病または抑うつ障害；神経障害または神経変性疾患(記憶喪失または他の記憶障害、痴呆、アルツハイマー病を含む)；学習力、注意力および意欲の障害(注意欠陥多動性障害、トゥレット症候群、衝動性、反社会性および人格障害、統合失調症に起因するものを含む精神疾患、後天性脳損傷および前頭葉傷害の陰性症状を含む)；中毒症状(薬剤、アルコールおよびニコチン中毒を含む)；活動および運動障害(パーキンソン病、ハンチントン病、および食事後の運動不足、頭部外傷、外科、腫瘍または脊髄損傷を含む)；免疫障害(免疫不全症、血液疾患および網内皮系の悪性腫瘍を含む)；乳腺疾患(繊維嚢胞性疾患、乳汁分泌障害およびがんを含む)；着床障害による不妊症を含む子宮内膜性疾患；内分泌障害(ステロイドあるいはペプチドホルモン生産に関係のある副腎障害、卵巢障害および睾丸障害を含む)；分娩開始遅延、子宮頸部成熟損傷；および胎児性難産による長期分娩の予防；洞性徐脈；脱毛；脱毛症；パソプレッシンの減少または不適当な分泌を含む水分平衡障害；または胎盤機能不全；の1つまたはそれ以上を処置するための方法であって、任意に1つまたはそれ以上の製薬的に許容される担体および/希釈剤および/または賦形剤とともに、ヒトH3レラキシンまたは本明細書にて定義するその類似体の治療上有効な量をそのような治療を必要とする被験者に投与する方法を提供する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

本発明の別の態様では、以下の1つまたはそれ以上の疾患の処置のための薬剤の製造におけるヒトH3レラキシンまたはその類似体の使用を提供する。：冠状動脈疾患、末梢血管障害を含む末梢血管障害、レイノー症候群を含む血管痙攣、中枢および末梢神経系、腎臓、眼および他の器官に関連する微小血管疾患；(肺、心臓および心臓血管系、腎臓および尿生殖路、胃腸システム、皮膚、リウマチ性および肝胆汁性システムの線維症を含む)繊維性疾患のような無制御または異常なコラーゲンあるいはフィブロネクチン形成と関連する疾患；血管障害、間質性線維症、糸球体硬化症、または他の腎臓疾患に関連する腎臓疾患；パニック性発作、広場恐怖症、広域不安症、恐怖状態を含む不安症状態；主要なうつ病、気分変調症、双極性および単極性のうつ病を含むうつ病または抑うつ障害；神経障害または神経変性疾患(記憶喪失または他の記憶障害、痴呆、アルツハイマー病を含む)；学習力、注意力および意欲の障害(注意欠陥多動性障害、トゥレット症候群、衝動性、反社会性および人格障害、統合失調症に起因するものを含む精神疾患、後天性脳損傷および前頭葉傷害の陰性症状を含む)；中毒症状(薬、アルコールおよびニコチン中毒を含む)；活動および運動障害(パーキンソン病、ハンチントン病、および食事後の運動不足、頭部外傷、外科、腫瘍または脊髄損傷を含む)；免疫障害(免疫不全症、血液疾患および網内皮系の悪性腫瘍を含む)；乳腺疾患(繊維嚢胞性疾患、乳汁分泌障害およびがんを含む)；着床障害による不妊症を含む子宮内膜性疾患；内分泌障害(ステロイドまたはペプチドホルモン生産に関連する副腎障害、卵巢障害および睾丸障害を含む)；分娩開始遅延、子宮頸部成熟損傷；および胎児性難産による長期分娩の予防；洞性徐脈；脱毛；脱毛症；パソプレッシンの減少または不適当な分泌を含む水分平衡障害；または胎盤機能不全；の1つまたはそれ以上を処置するための薬剤の製造における使用であって、任意に1つまたはそれ以上の製薬的に許容される担体および/希釈剤および/または賦形剤とともに、ヒトH3レラキシンまたは本明細書にて定義するその類似体の治療上有効な量をそのような処置を必要とする被験者へ投与する使用を提供する。