

【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29年5月25日 (2017.5.25)

【公表番号】特表2016-522178(P2016-522178A)

【公表日】平成28年7月28日 (2016.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-045

【出願番号】特願2016-509119(P2016-509119)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 21/00

C 0 7 K 7/14

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月7日 (2017.4.7)

【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】

筋ジストロフィーに罹患しているか、または罹患しやすい対象に投与されることを特徴とする、アンジオテンシン（1 - 7）ペプチドを含む筋ジストロフィーを処置するための組成物。

【請求項 2】

前記アンジオテンシン（1 - 7）ペプチドが、筋ジストロフィーの少なくとも1つの症状もしくは特徴の強度、重症度、期間もしくは頻度が軽減されるよう、またはその発生が遅延するような投与間隔において、有効用量で定期的に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記筋ジストロフィーの少なくとも1つの症状または特徴が、筋消耗、筋力低下、筋脆弱化、関節拘縮、骨格変形、心筋症、嚥下障害、筋仮性肥大、腸および膀胱の機能障害、

筋虚血、認知障害、行動機能障害、社会性障害、脊柱側弯症、ならびに呼吸機能障害からなる群から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドの前記投与により、筋再生、線維形成の軽減、筋力の向上、柔軟性の向上、可動域の増大、持久力の向上、易疲労感の軽減、血流の増加、認知力の改善、肺機能の改善、および/または炎症阻害がもたらされる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリー-ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、三好型ミオパチー、先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、眼咽頭筋ジストロフィー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、多発筋炎、ギラン-バレー症候群、および筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記先天性筋ジストロフィーが、ラミニン-2-欠損型先天性筋ジストロフィー、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ウォーカー-ワールブルグ症候群、福山型先天性筋ジストロフィー、ならびに精神遅滞および脳回肥厚症を伴う先天性筋ジストロフィーからなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが非経口投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記非経口投与が、静脈内、皮内、吸入、経皮(局所)、眼内、筋肉内、皮下、筋肉内、および/または経粘膜投与から選択される、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが経口投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが、毎月、毎週、毎日、または変動間隔で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが、約 1 ~ 1,000 ug/kg/日の範囲の有効用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが、約 50 ~ 500 ug/kg/日の範囲の有効用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが、約 400 ~ 500 ug/kg/日の範囲の有効用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが、1種または複数の抗筋ジストロフィー薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

前記 1種または複数の抗筋ジストロフィー薬が、エテプリルセン(AVI-4658)、HCT1026、NCX320、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、アバナフィル、イオデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ザブリナスト、コルチコステロイド、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが、 $\text{Asp}^1 - \text{Arg}^2 - \text{Val}^3 - \text{Tyr}^4 - \text{Ile}^5 - \text{His}^6 - \text{Pro}^7$ (配列番号1)の天然に存在するアンジオテンシン(1-7)アミノ酸配列を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項17】

前記アンジオテンシン(1-7)ペプチドが、配列番号1の機能的等価物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項18】

前記機能的等価物が、線状ペプチドである、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記線状ペプチドが、天然に存在するアンジオテンシン(1-7)において見られる7個のアミノ酸に由来する少なくとも4個のアミノ酸を含む配列を含んでおり、前記少なくとも4個のアミノ酸が、前記天然に存在するアンジオテンシン(1-7)において見られる相対位置を維持している、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

前記線状ペプチドが、4~25個のアミノ酸を含有する、請求項18に記載の組成物。

【請求項21】

前記線状ペプチドが、天然に存在するアンジオテンシン(1-7)のフラグメントである、請求項18に記載の組成物。

【請求項22】

前記線状ペプチドが、天然に存在するアンジオテンシン(1-7)において、アミノ酸の置換、欠失、および/または挿入を含有する、請求項18に記載の組成物。

【請求項23】

前記線状ペプチドが、 $\text{Asp}^1 - \text{Arg}^2 - \text{Val}^3 - \text{Ser}^4 - \text{Ile}^5 - \text{His}^6 - \text{Cys}^7$ (配列番号2)のアミノ酸配列を有する、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記機能的等価物が、環状ペプチドである、請求項17に記載の組成物。

【請求項25】

前記環状ペプチドが、アミノ酸の間に結合を含む、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

前記結合が、天然に存在するアンジオテンシン(1-7)中の $\text{Tyr}^4$ 位および $\text{Pro}^7$ 位に対応する残基に位置している、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記結合が、チオエーテル架橋である、請求項25に記載の組成物。

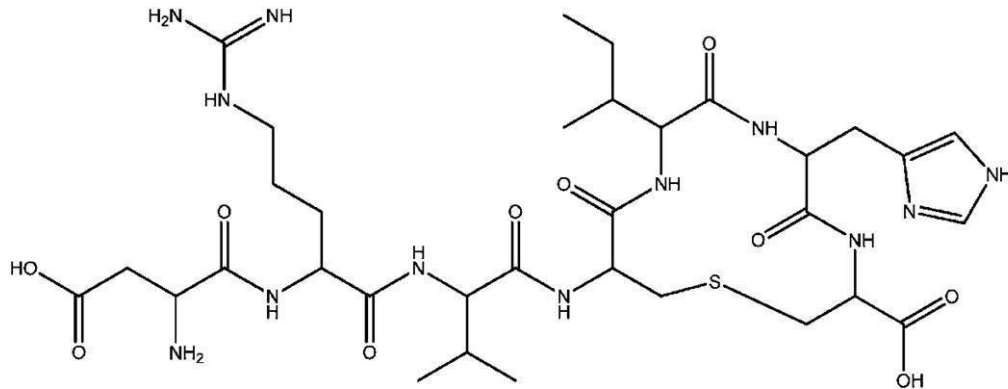
【請求項28】

前記環状ペプチドが、 $\text{Asp}^1 - \text{Arg}^2 - \text{Val}^3 - \text{Tyr}^4 - \text{Ile}^5 - \text{His}^6 - \text{Pro}^7$ (配列番号1)の天然に存在するアンジオテンシン(1-7)アミノ酸配列と、他の点で同一のアミノ酸配列を含む、請求項24に記載の組成物。

【請求項29】

前記環状ペプチドが、以下の式

## 【化 9】



を有する 4 , 7 環化アンジオテンシン ( 1 - 7 ) である、請求項 2 4 に記載の組成物。

## 【請求項 3 0】

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、プロテアーゼ抵抗性、血清安定性、および / または生体利用率を向上させるために、1 つまたは複数の化学修飾を含む、請求項 1 7 に記載の組成物。

## 【請求項 3 1】

前記 1 つまたは複数の化学修飾が、ペグ化を含む、請求項 3 0 に記載の組成物。

## 【請求項 3 2】

筋ジストロフィーに罹患しているか、または罹患しやすい対象に投与されることを特徴とする、アンジオテンシン ( 1 - 7 ) 受容体アゴニストを含む筋ジストロフィーを処置するための組成物。

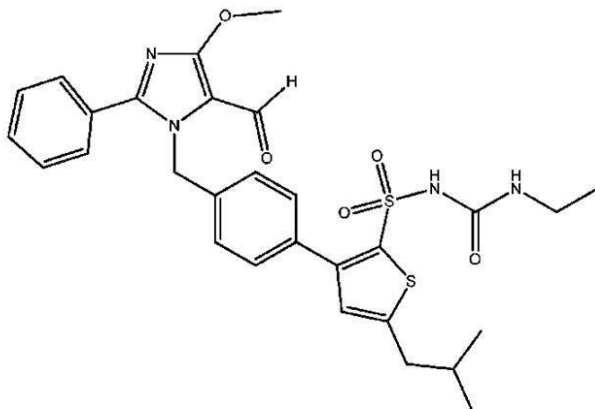
## 【請求項 3 3】

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) 受容体アゴニストが、非ペプチドアゴニストである、請求項 3 2 に記載の組成物。

## 【請求項 3 4】

前記非ペプチドアゴニストが、以下の構造

## 【化 1 0】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 3 3 に記載の組成物。

## 【請求項 3 5】

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) 受容体アゴニストが経口投与されることを特徴とする、請求項 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 2 】

処置すること：本明細書で使用する場合、用語「処置する」、「処置」、または「処置すること」とは、部分的にまたは完全に、特定の疾患、障害および／または状態の１つまたは複数の症状または特徴を軽減する、寛解させる、緩和する、阻害する、予防する、それらの発生を遅延させる、それらの重症度を低減する、および／または発生率を低減するために使用される任意の方法を指す。処置は、疾患に関連する病変を発症するリスクを減少させるために、疾患の徴候を示さない、および／または疾患の初期徴候しか示さない対象に実施することができる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

筋ジストロフィーに罹患しているか、または罹患しやすい対象に、アンジオテンシン(1 - 7) ペプチドを投与するステップを含む、筋ジストロフィーを処置する方法。

(項目 2)

前記アンジオテンシン(1 - 7) ペプチドが、筋ジストロフィーの少なくとも１つの症状もしくは特徴の強度、重症度、期間もしくは頻度が軽減されるよう、またはその発生が遅延するような投与間隔において、有効用量で定期的に投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記筋ジストロフィーの少なくとも１つの症状または特徴が、筋消耗、筋力低下、筋脆弱化、関節拘縮、骨格変形、心筋症、嚥下障害、筋仮性肥大、腸および膀胱の機能障害、筋虚血、認知障害、行動機能障害、社会性障害、脊柱側弯症、ならびに呼吸機能障害からなる群から選択される、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記アンジオテンシン(1 - 7) ペプチドの前記投与により、筋再生、線維形成の軽減、筋力の向上、柔軟性の向上、可動域の増大、持久力の向上、易疲労感の軽減、血流の増加、認知力の改善、肺機能の改善、および／または炎症阻害がもたらされる、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、三好型ミオパチー、先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、眼咽頭筋ジストロフィー、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、多発筋炎、ギラン - バレー症候群、および筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記先天性筋ジストロフィーが、ラミニン - 2 - 欠損型先天性筋ジストロフィー、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ウォーカー - ワールブルグ症候群、福山型先天性筋ジストロフィー、ならびに精神遅滞および脳回肥厚症を伴う先天性筋ジストロフィーからなる群から選択される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記アンジオテンシン(1 - 7) ペプチドが非経口投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記非経口投与が、静脈内、皮内、吸入、経皮(局所)、眼内、筋肉内、皮下、筋肉内、および／または経粘膜投与から選択される、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記アンジオテンシン(1 - 7) ペプチドが経口投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

前記アンジオテンシン(1 - 7) ペプチドが、毎月、毎週、毎日、または変動間隔で投

与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1)

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、約 1 ~ 1 , 0 0 0 u g / k g / 日の範囲の有効用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2)

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、約 5 0 ~ 5 0 0 u g / k g / 日の範囲の有効用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3)

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、約 4 0 0 ~ 5 0 0 u g / k g / 日の範囲の有効用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 4)

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、1 種または複数の抗筋ジストロフィー薬と組み合わせて投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 1 5)

前記 1 種または複数の抗筋ジストロフィー薬が、エテプリルセン ( A V I - 4 6 5 8 ) 、 H C T 1 0 2 6 、 N C X 3 2 0 、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、アバナフィル、イオデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ザブリナスト、コルチコステロイド、およびそれらの組合せからなる群から選択される、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、Asp<sup>1</sup> - Arg<sup>2</sup> - Val<sup>3</sup> - Tyr<sup>4</sup> - Ile<sup>5</sup> - His<sup>6</sup> - Pro<sup>7</sup> ( 配列番号 1 ) の天然に存在するアンジオテンシン ( 1 - 7 ) アミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、配列番号 1 の機能的等価物である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記機能的等価物が、線状ペプチドである、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記線状ペプチドが、天然に存在するアンジオテンシン ( 1 - 7 ) において見られる 7 個のアミノ酸に由来する少なくとも 4 個のアミノ酸を含む配列を含んでおり、前記少なくとも 4 個のアミノ酸が、前記天然に存在するアンジオテンシン ( 1 - 7 ) において見られる相対位置を維持している、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記線状ペプチドが、4 ~ 2 5 個のアミノ酸を含有する、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記線状ペプチドが、天然に存在するアンジオテンシン ( 1 - 7 ) のフラグメントである、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記線状ペプチドが、天然に存在するアンジオテンシン ( 1 - 7 ) において、アミノ酸の置換、欠失、および / または挿入を含有する、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記線状ペプチドが、Asp<sup>1</sup> - Arg<sup>2</sup> - Val<sup>3</sup> - Ser<sup>4</sup> - Ile<sup>5</sup> - His<sup>6</sup> - Cys<sup>7</sup> ( 配列番号 2 ) のアミノ酸配列を有する、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記機能的等価物が、環状ペプチドである、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記環状ペプチドが、アミノ酸の間に結合を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記結合が、天然に存在するアンジオテンシン ( 1 - 7 ) 中の Tyr<sup>4</sup> 位および Pro<sup>7</sup> 位に対応する残基に位置している、項目 2 5 に記載の方法。

( 項目 2 7 )

前記結合が、チオエーテル架橋である、項目 2 5 に記載の方法。

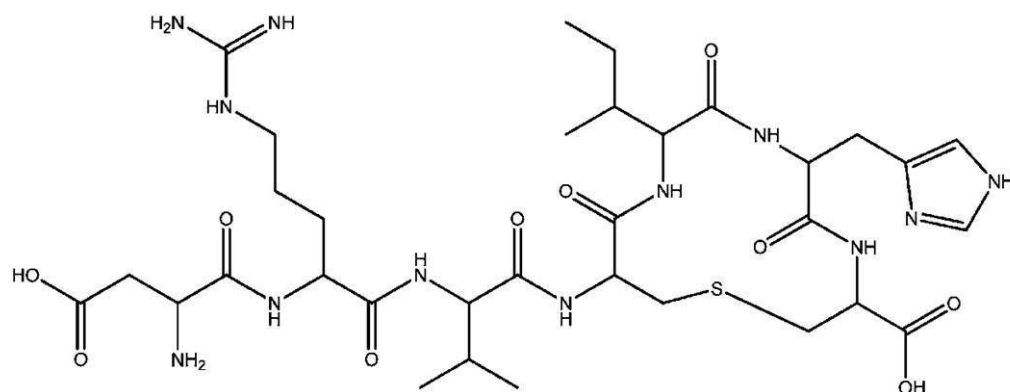
( 項目 2 8 )

前記環状ペプチドが、 $\text{Asp}^1 - \text{Arg}^2 - \text{Val}^3 - \text{Tyr}^4 - \text{Ile}^5 - \text{His}^6 - \text{Pro}^7$  ( 配列番号 1 ) の天然に存在するアンジオテンシン ( 1 - 7 ) アミノ酸配列と、他の点で同一のアミノ酸配列を含む、項目 2 4 に記載の方法。

( 項目 2 9 )

前記環状ペプチドが、以下の式

【化 9】



を有する 4 , 7 環化アンジオテンシン ( 1 - 7 ) である、項目 2 4 に記載の方法。

( 項目 3 0 )

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) ペプチドが、プロテアーゼ抵抗性、血清安定性、および / または生体利用率を向上させるために、1 つまたは複数の化学修飾を含む、項目 1 7 に記載の方法。

( 項目 3 1 )

前記 1 つまたは複数の化学修飾が、ペグ化を含む、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

筋ジストロフィーに罹患しているか、または罹患しやすい対象に、アンジオテンシン ( 1 - 7 ) 受容体アゴニストを投与するステップを含む、筋ジストロフィーを処置する方法

。

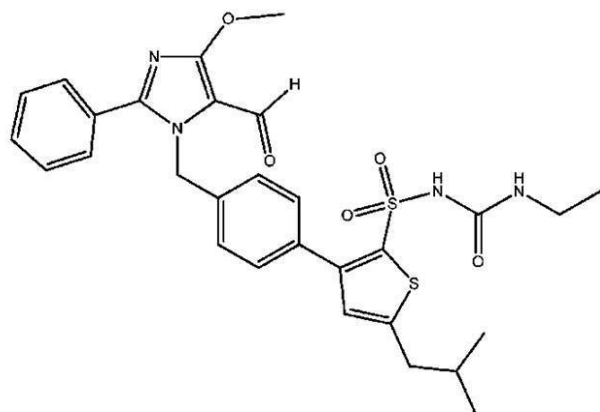
( 項目 3 3 )

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) 受容体アゴニストが、非ペプチドアゴニストである、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記非ペプチドアゴニストが、以下の構造

【化 10】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記アンジオテンシン ( 1 - 7 ) 受容体アゴニストが経口投与される、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法。