

【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4月6日(2017.4.6)

【公表番号】特表2016-511260(P2016-511260A)

【公表日】平成28年4月14日(2016.4.14)

【年通号数】公開・登録公報2016-023

【出願番号】特願2015-560380(P2015-560380)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/08	(2006.01)
C 07 K	5/11	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	3/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/08	
C 07 K	5/11	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月27日(2017.2.27)

【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】

ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊を有する哺乳類細胞を治療するのに使用するための、治療有効量のペプチドD-A<sub>rg</sub>-2', 6'-D<sub>mt</sub>-L<sub>ys</sub>-P<sub>he</sub>-N<sub>H<sub>2</sub></sub>またはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊が、少なくとも1つの遺伝子変異に関連していることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記哺乳類細胞が、インサイチュ(in situ)またはエキソビオ(ex vivo)にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊が、ミトコンドリア超複合体会合体の機能障害に起因する、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

少なくとも1つの遺伝子変異に関連するミトコンドリア疾患または状態の治療を必要とする対象における少なくとも1つの遺伝子変異に関連するミトコンドリア疾患または状態を治療するのに使用するための、治療有効量のペプチドD-A<sub>rg</sub>-2', 6'-D<sub>mt</sub>-L<sub>ys</sub>-P<sub>he</sub>-N<sub>H<sub>2</sub></sub>またはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記ペプチドが、前記ミトコンドリア疾患または状態の少なくとも1つの症状を軽減または改善することを特徴とする、組成物。

【請求項5】

前記ミトコンドリア疾患または状態が、リー症候群、アルパース病、運動失調ニューロパチー障害(ataxia-neuropathy disorders)、及び進行性外眼筋麻痺からなる群から選択される、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記遺伝子変異が、SURF1遺伝子変異、またはDNAポリメラーゼガンマ(POLG)遺伝子変異である、請求項1または4に記載の組成物。

【請求項7】

哺乳類細胞の脱共役比を増加させるのに使用するための、治療有効量のペプチドD-A<sub>rg</sub>-2', 6'-D<sub>mt</sub>-L<sub>ys</sub>-P<sub>he</sub>-N<sub>H<sub>2</sub></sub>またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項8】

リー症候群の治療を必要とする対象におけるリー症候群を治療するのに使用するための、治療有効量のペプチドD-A<sub>rg</sub>-2', 6'-D<sub>mt</sub>-L<sub>ys</sub>-P<sub>he</sub>-N<sub>H<sub>2</sub></sub>またはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記リー症候群が、SURF1遺伝子変異に関連していることを特徴とする、組成物。

【請求項9】

アルパース病の治療を必要とする対象におけるアルパース病を治療するのに使用するための、治療有効量のペプチドD-A<sub>rg</sub>-2', 6'-D<sub>mt</sub>-L<sub>ys</sub>-P<sub>he</sub>-N<sub>H<sub>2</sub></sub>またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項10】

運動失調ニューロパチー障害の治療を必要とする対象における運動失調ニューロパチー障害を治療するのに使用するための、治療有効量のペプチドD-A<sub>rg</sub>-2', 6'-D<sub>mt</sub>-L<sub>ys</sub>-P<sub>he</sub>-N<sub>H<sub>2</sub></sub>またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項11】

進行性外眼筋麻痺の治療を必要とする対象における進行性外眼筋麻痺を治療するのに使用するための、治療有効量のペプチド D - A r g - 2 ' , 6 ' - D m t - L y s - P h e - N H<sub>2</sub> またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 1 2】

前記治療が、成長不良、筋協調の喪失、筋力低下、神経障害、てんかん発作、自閉症、自閉症スペクトラム障害、自閉症的特徴、学習障害、心疾患、肝疾患、腎疾患、胃腸障害、重度の便秘症、糖尿病、感染リスクの増加、甲状腺機能障害、副腎機能障害、自律神経障害、錯乱、失見当識、記憶喪失、成長不良、発育障害、協調不良、感覚（視覚、聴覚）問題、精神機能の低下、臓器疾患、認知症、呼吸器問題、低血糖症、無呼吸、乳酸アシドーシス、てんかん発作、嚥下困難、発達遅延、運動障害（ジストニア、筋痙攣、振戦、舞蹈病）、脳卒中、及び脳萎縮症からなる群から選択される1つ以上の症状を軽減または改善する、請求項 4 または 8 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記ペプチドが、経口投与、局所投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、または筋肉内投与のために製剤化されている、請求項 4 または 8 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記遺伝子変異が、複合体 I 、複合体 I I 、複合体 I I I 、複合体 I V 、及び複合体 V からなる群から選択される少なくとも1つのミトコンドリア複合体の完全会合体の機能障害に起因するミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊をもたらす、請求項 1 または 8 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記対象が、ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊をもたらす P O L G 変異を有する、請求項 9 ~ 1 1 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 1 4 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 3】

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

[ 1 ] ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊を有する哺乳類細胞を治療するための方法であって、前記ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊が、少なくとも1つの遺伝子変異に関連しており、前記方法が、前記細胞を、治療有効量のペプチド D - A r g - 2 ' , 6 ' - D m t - L y s - P h e - N H<sub>2</sub> またはその薬学的に許容される塩と接触させ、それにより前記細胞における前記酸化的リン酸化の破壊を治療または改善する工程を含むことを特徴とする、方法。

[ 2 ] 前記哺乳類細胞が、インサイチュ ( i n s i t u ) またはエキソビオ ( e x v i v o ) かのいずれかである、前記 [ 1 ] に記載の方法。

[ 3 ] 前記ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊が、複合体 I 、複合体 I I 、複合体 I I I 、複合体 I V 、及び複合体 V からなる群から選択される少なくとも1つのミトコンドリア複合体の会合体の機能障害に起因する、前記 [ 1 ] に記載の方法。

[ 4 ] 前記ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊が、ミトコンドリア超複合体会合体の機能障害に起因する、前記 [ 1 ] に記載の方法。

[ 5 ] 前記遺伝子変異が、S U R F 1 遺伝子変異、または D N A ポリメラーゼガンマ ( P O L G ) 遺伝子変異である、前記 [ 1 ] に記載の方法。

[ 6 ] 少なくとも1つの遺伝子変異に関連するミトコンドリア疾患または障害の治療を必要とする対象における少なくとも1つの遺伝子変異に関連するミトコンドリア疾患または障害を治療するための方法であって、治療有効量のペプチド D - A r g - 2 ' , 6 ' - D m t - L y s - P h e - N H<sub>2</sub> またはその薬学的に許容される塩を投与し、それにより前

記ミトコンドリア疾患または状態の少なくとも1つの症状を治療または改善する工程を含むことを特徴とする、方法。

[7] 前記症状が、成長不良、筋協調の喪失、筋力低下、神経障害、てんかん発作、自閉症、自閉症スペクトラム障害、自閉症的特徴、学習障害、心疾患、肝疾患、腎疾患、胃腸障害、重度の便秘症、糖尿病、感染リスクの増加、甲状腺機能障害、副腎機能障害、自律神経障害、錯乱、失見当識、記憶喪失、成長不良、発育障害、協調不良、感覚（視覚、聴覚）問題、精神機能の低下、臓器疾患、認知症、呼吸器問題、低血糖症、無呼吸、乳酸アシドーシス、てんかん発作、嚥下困難、発達遅延、運動障害（ジストニア、筋痙攣、振戦、舞踏病）、脳卒中、及び脳萎縮症からなる群から選択される、前記〔6〕に記載の方法。

[8] 前記ミトコンドリア疾患または状態が、リー症候群、アルパース病、運動失調ニューロパチー障害（ataxia-neuropathy disorders）、及び進行性外眼筋麻痺からなる群から選択される、前記〔6〕に記載の方法。

[9] 前記変異が、SURF1遺伝子変異、またはDNAポリメラーゼガンマ（POLG）遺伝子変異である、前記〔6〕に記載の方法。

[10] 前記ペプチドが、経口的に、局所的に、全身的に、静脈内に、皮下に、腹腔内に、または筋肉内に投与される、前記〔6〕に記載の方法。

[11] 哺乳類細胞の脱共役比を増加させるための方法であって、前記細胞を、治療有効量のペプチドD-Arg-2', 6'-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>またはその薬学的に許容される塩と接触させる工程を含むことを特徴とする、方法。

[12] リー症候群の治療を必要とする対象におけるリー症候群を治療するための方法であって、治療有効量のペプチドD-Arg-2', 6'-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

[13] アルパース病の治療を必要とする対象におけるアルパース病を治療するための方法であって、治療有効量のペプチドD-Arg-2', 6'-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

[14] 運動失調ニューロパチー障害の治療を必要とする対象における運動失調ニューロパチー障害を治療するための方法であって、治療有効量のペプチドD-Arg-2', 6'-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

[15] 進行性外眼筋麻痺の治療を必要とする対象における進行性外眼筋麻痺を治療するための方法であって、治療有効量のペプチドD-Arg-2', 6'-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

[16] 前記治療が、成長不良、筋協調の喪失、筋力低下、神経障害、てんかん発作、自閉症、自閉症スペクトラム障害、自閉症的特徴、学習障害、心疾患、肝疾患、腎疾患、胃腸障害、重度の便秘症、糖尿病、感染リスクの増加、甲状腺機能障害、副腎機能障害、自律神経障害、錯乱、失見当識、記憶喪失、成長不良、発育障害、協調不良、感覚（視覚、聴覚）問題、精神機能の低下、臓器疾患、認知症、呼吸器問題、低血糖症、無呼吸、乳酸アシドーシス、てんかん発作、嚥下困難、発達遅延、運動障害（ジストニア、筋痙攣、振戦、舞踏病）、脳卒中、及び脳萎縮症からなる群から選択される1つ以上の症状を軽減または改善する、前記〔12〕～〔15〕のいずれか一項に記載の方法。

[17] 前記ペプチドが、経口的に、局所的に、系統的に、静脈内に、皮下に、腹腔内に、または筋肉内に投与される、前記〔12〕～〔15〕のいずれか一項に記載の方法。

[18] 前記リー症候群が、SURF1遺伝子変異に関連する、前記〔12〕に記載の方法。

[19] 前記SURF1変異が、複合体I、複合体II、複合体III、複合体IV、及び複合体Vからなる群から選択される少なくとも1つのミトコンドリア複合体の完全会合体の機能障害に起因するミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊をもたらす、前記〔12〕に記載の方法。

[ 2 0 ] 前記対象が、ミトコンドリア酸化的リン酸化の破壊をもたらす P O L G 変異を有する、前記 [ 1 3 ] ~ [ 1 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内に説明される。