

【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1部門第1区分

【発行日】令和4年1月20日(2022.1.20)

【公開番号】特開2022-8474(P2022-8474A)

【公開日】令和4年1月13日(2022.1.13)

【年通号数】公開公報(特許)2022-005

【出願番号】特願2021-153626(P2021-153626)

【国際特許分類】

C 12N 15/12(2006.01)

10

C 12N 15/62(2006.01)

C 12N 15/63(2006.01)

C 12N 1/15(2006.01)

C 12N 1/19(2006.01)

C 12N 1/21(2006.01)

C 12N 5/10(2006.01)

C 12P 21/02(2006.01)

C 07K 14/435(2006.01)

A 61P 25/04(2006.01)

A 61P 29/02(2006.01)

20

A 61K 38/17(2006.01)

A 61K 47/64(2017.01)

A 61K 47/60(2017.01)

A 61K 47/68(2017.01)

A 61K 39/395(2006.01)

【F I】

C 12N 15/12 Z N A

C 12N 15/62 Z

C 12N 15/63 Z

C 12N 1/15

30

C 12N 1/19

C 12N 1/21

C 12N 5/10

C 12P 21/02 C

C 07K 14/435

A 61P 25/04

A 61P 29/02

A 61K 38/17

A 61K 47/64

A 61K 47/60

40

A 61K 47/68

A 61K 39/395 Y

A 61K 39/395 W

【手続補正書】

【提出日】令和4年1月6日(2022.1.6)

【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

50

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

単離されたプロトキシン-ⅠⅠ変異体であって、ヒトN<sub>av</sub>1.7の阻害について 100  
 nM以下のIC<sub>50</sub>を有し、かつ、配列番号3、4、5、6、7、8、9、10、11、  
 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、2  
 5、26、27、28、29、32、33、34、37、38、39、40、42、43  
 、45、46、47、48、53、56、57、58、59、60、63、64、65、  
 66、67、72、74、78、109、110、111、112、113、114、1  
 15、116、117、118、119、121、122、123、129、131、1  
 32、133、134、135、136、138、139、140、141、142、1  
 45、146、147、149、150、151、152、153、154、156、1  
 58、159、160、161、163、172、173、175、176、177、1  
 78、183、184、185、186、189、190、191、192、193、1  
 94、196、197、198、199、200、202、205、207、210、2  
 11、216、217、224、225、228、229、230、236、237、2  
 38、250、256、257、259、260、262、268、269、270、2  
 71、272、273、274、275、277、278、279、280、281、2  
 82、283、284、287、288、289、290、291、292、294、2  
 97、298、299、300、301、302、304、305、307、308、3  
 09、310、312、314、315、318、219、320、321、322、3  
 23、324、325、326、327、328、329、330、331、333、3  
 35、343、344、345、347、348、349、350、352、355、3  
 57、360、363、416、417、418、419、420、421、422、4  
 23、424、425、426、427、428、429、430、431、434、4  
 35、436、437、438、439、440、441、442、444、446、4  
 47、448、450、451、452、453、454、456、457、458、4  
 59、460、461、462、463、464、465、466、467、468、4  
 69、471、472、473、474、475、476、477、478、479、4  
 80、481、482、483、484、485、486、487、489、490、4  
 91、492、493、494、495、497、498、499、500、501、5  
 02、503、504、505、507、508、509、510、512、213、5  
 14、515、516、518、522、523、524、525、526、527、5  
 28、529、530、531、532、533、534、535、536、537、5  
 38、539、541、542、543、544、545、546、547、548、5  
 49、550、551、552、553、554、555、556、557、558、5  
 59、560、562、564、565、566、567、568、569、570、5  
 71、572、573、574、575、576、577、578、579、580、5  
 81、582、583、584、586、587、588、590、591、593、5  
 94、595、598、600、601、603、604、606、607、608、6  
 09、610、611、616、617、618、619、620、621、622、6  
 23、625、626、627、628、630、631、632、633、634、6  
 35、636、637、638、639、640、641、642、643、645、6  
 46、647、648、649、650、651、652、653、654、655、6  
 56、657、658、659、660、661、662、680、685、686、6  
 87、688、689、690、691、692、693、694、695、696、6  
 97、698、699、700、701、702、703、704、705、706、7  
 07、708、709、710、711、712、713、714、715、716、7  
 17、718、719、720、721、722、723、724、725、726、7  
 27、728、729、730、731、732、733、734、735、736およ

10

20

30

40

50

び 7 3 7 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する、前記単離されたプロトキシン - II 变異体。

【請求項 2】

前記プロトキシン - II 变異体が、ヒト N a v 1.7 の阻害について 3 0 n M 以下の II C 5 0 を有し、かつ、配列番号 1 1 、 1 2 、 1 4 、 1 5 、 1 6 、 1 7 、 1 8 、 2 0 、 2 1 10  
 、 2 2 、 2 3 、 2 4 、 2 5 、 2 6 、 2 7 、 2 8 、 2 9 、 3 4 、 3 7 、 3 9 、 4 0 、 4 3 、  
 4 4 、 4 5 、 5 6 、 5 9 、 6 4 、 6 5 、 6 6 、 6 7 、 7 8 、 1 0 9 、 1 1 0 、 1 1 1 、 1  
 1 2 、 1 1 4 、 1 1 5 、 1 1 6 、 1 1 7 、 1 1 8 、 1 1 9 、 1 2 1 、 1 2 2 、 1 2 3 、 1  
 2 9 、 1 3 1 、 1 3 2 、 1 3 3 、 1 3 4 、 1 3 5 、 1 3 6 、 1 3 8 、 1 3 9 、 1 4 0 、 1  
 4 1 、 1 4 2 、 1 4 5 、 1 4 6 、 1 4 7 、 1 4 9 、 1 5 0 、 1 5 1 、 1 5 2 、 1 5 3 、 1  
 5 4 、 1 5 6 、 1 5 8 、 1 5 9 、 1 7 2 、 1 7 3 、 1 7 5 、 1 7 7 、 1 7 8 、 1 8 3 、 1  
 8 4 、 1 8 5 、 1 8 6 、 1 8 9 、 1 9 0 、 1 9 3 、 1 9 6 、 1 9 7 、 1 9 9 、 2 0 5 、 2  
 0 7 、 2 1 0 、 2 1 1 、 2 1 6 、 2 1 7 、 2 2 4 、 2 3 0 、 2 5 0 、 2 6 9 、 2 7 0 、 2  
 7 1 、 2 7 2 、 2 7 3 、 2 7 4 、 2 7 5 、 2 7 7 、 2 7 8 、 2 7 9 、 2 8 0 、 2 8 1 、 2  
 8 2 、 2 8 3 、 2 8 4 、 2 8 7 、 2 8 8 、 2 8 9 、 2 9 0 、 2 9 1 、 2 9 2 、 2 9 7 、 2  
 9 8 、 2 9 9 、 3 0 1 、 3 0 2 、 3 0 4 、 3 0 7 、 3 0 8 、 3 0 9 、 3 1 0 、 3 1 2 、 3  
 1 4 、 3 1 5 、 3 1 8 、 3 1 9 、 3 2 0 、 3 2 1 、 3 2 2 、 3 2 3 、 3 2 4 、 3 2 5 、 3  
 2 6 、 3 3 3 、 3 3 5 、 4 1 6 、 4 1 7 、 4 2 2 、 4 2 4 、 4 2 5 、 4 2 6 、 4 2 7 、 4  
 2 8 、 4 3 1 、 4 3 4 、 4 3 5 、 4 3 6 、 4 3 7 、 4 3 8 、 4 3 9 、 4 4 0 、 4 4 1 、 4  
 4 2 、 4 4 4 、 4 4 6 、 4 4 7 、 4 4 8 、 4 5 0 、 4 5 1 、 4 5 2 、 4 5 3 、 4 5 4 、 4  
 5 6 、 4 5 7 、 4 5 8 、 4 5 9 、 4 6 0 、 4 6 1 、 4 6 2 、 4 6 3 、 4 6 4 、 4 6 5 、 4  
 6 6 、 4 6 7 、 4 6 8 、 4 6 9 、 4 7 1 、 4 7 2 、 4 7 3 、 4 7 4 、 4 7 5 、 4 7 6 、 4  
 7 7 、 4 7 8 、 4 7 8 、 4 8 0 、 4 8 1 、 4 8 2 、 4 8 3 、 4 8 4 、 4 8 5 、 4 8 6 、 4  
 8 7 、 4 8 9 、 4 9 0 、 4 9 1 、 4 9 2 、 4 9 3 、 4 9 4 、 4 9 5 、 4 9 7 、 4 9 8 、 4  
 9 9 、 5 0 0 、 5 0 1 、 5 0 2 、 5 0 3 、 5 0 4 、 5 0 5 、 5 0 7 、 5 0 8 、 5 0 9 、 5  
 1 0 、 5 1 2 、 5 1 3 、 5 1 4 、 5 1 5 、 5 1 6 、 5 1 8 、 5 2 2 、 5 2 3 、 6 1 6 、 6  
 1 7 、 6 1 8 、 6 1 9 、 6 2 0 、 6 2 1 、 6 2 2 、 6 2 3 および 6 8 0 からなる群より選  
 択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の単離されたプロトキシン - II 变異体

【請求項 3】

単離されたプロトキシン - II 变異体であって、以下の配列：

X 1 X 2 X 3 C X 4 X 5 W X 6 Q X 7 C X 8 X 9 X 1 0 X 1 1 X 1 2 C C X 1 3 X 1 4 F  
 X 1 5 C X 1 6 L W C X 1 7 K K L L (配列番号 4 3 2 )

(ここで、X 1 は、G 、 P 、 A または欠失であり；

X 2 は、P 、 A または欠失であり；

X 3 は、S 、 Q 、 A 、 R または Y であり；

X 4 は、Q 、 R 、 K 、 A または S であり；

X 5 は、K 、 S 、 Q または R であり；

X 6 は、M または F であり；

X 7 は、T 、 S 、 R 、 K または Q であり；

X 8 は、D または T であり；

X 9 は、S 、 A または R であり；

X 1 0 は、E 、 R 、 N 、 K 、 T または Q であり；

X 1 1 は、R または K であり；

X 1 2 は、K 、 Q 、 S または A であり；

X 1 3 は、E 、 Q または D であり；

X 1 4 は、G または Q であり；

X 1 5 は、V または S であり；

X 1 6 は、R または T であり；並びに、

X 1 7 は、K または R である。)

30

40

50

を含み、

N末端伸長またはC末端伸長を任意に有し、

約 $1 \times 10 - 7$  M以下のIC<sub>50</sub>値でヒトNav 1.7活性を阻害し、前記IC<sub>50</sub>値は、ヒトNav 1.7を安定発現するHEK 293細胞中に $25 \times 10 - 6$  Mの3-ペラトロイルベラセピンの存在下で、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を用いた膜脱分極アッセイを使用して測定される、前記単離されたプロトキシン-II変異体。

【請求項4】

単離されたプロトキシン-II変異体であって、以下のアミノ酸配列：

G P Q C X<sub>1</sub> X<sub>2</sub> W X<sub>3</sub> Q X<sub>4</sub> C X<sub>5</sub> X<sub>6</sub> X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> X<sub>9</sub> C C X<sub>10</sub> X<sub>11</sub> F X<sub>12</sub> C X<sub>13</sub> L W C X<sub>14</sub> K K L L (配列番号433)

10

(ここで、X<sub>1</sub>は、Q、R、K、AまたはSであり；

X<sub>2</sub>は、K、S、QまたはRであり；

X<sub>3</sub>は、MまたはFであり；

X<sub>4</sub>は、T、S、R、KまたはQであり；

X<sub>5</sub>は、DまたはTであり；

X<sub>6</sub>は、S、AまたはRであり；

X<sub>7</sub>は、E、R、N、K、TまたはQであり；

X<sub>8</sub>は、RまたはKであり；

X<sub>9</sub>は、K、Q、SまたはAであり；

X<sub>10</sub>は、E、QまたはDであり；

20

X<sub>11</sub>は、GまたはQであり；

X<sub>12</sub>は、VまたはSであり；

X<sub>13</sub>は、RまたはTであり；並びに、

X<sub>14</sub>は、KまたはRである。)

を含み、

約 $3 \times 10 - 8$  M以下のIC<sub>50</sub>値でヒトNav 1.7活性を阻害し、前記IC<sub>50</sub>値は、ヒトNav 1.7を安定発現するHEK 293細胞中に $25 \times 10 - 6$  Mの3-ペラトロイルベラセピンの存在下で、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を用いた膜脱分極アッセイを使用して測定される、前記単離されたプロトキシン-II変異体。

【請求項5】

30

単離されたプロトキシン-II変異体であって、配列番号422(G P Y C Q K W M Q T C D S E R K C C E G M V C R L W C K K L L - COOH)のアミノ酸配列と95%、96%、97%、98%または99%同一性のアミノ酸配列を含み、

残基の番号付けが配列番号1に従うときに、位置7におけるQ、位置30におけるLを有し、かつ

約 $30 \times 10 - 9$  M以下のIC<sub>50</sub>値でヒトNav 1.7活性を阻害し、前記IC<sub>50</sub>値は、ヒトNav 1.7を安定発現するHEK 293細胞中に $25 \times 10 - 6$  Mの3-ペラトロイルベラセピンの存在下で、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を用いた膜脱分極アッセイを使用して測定される、前記単離されたプロトキシン-II変異体。

【請求項6】

40

単離されたプロトキシン-II変異体であって、以下の配列：

X<sub>1</sub> X<sub>2</sub> X<sub>3</sub> C Q K W M Q T C D X<sub>4</sub> X<sub>5</sub> R X<sub>6</sub> C C X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> X<sub>9</sub> V C R L W C K K K X<sub>10</sub> X<sub>11</sub> (配列番号737)

(ここで、X<sub>1</sub>は、G、P、Aまたは欠失であり；

X<sub>2</sub>は、P、Aまたは欠失であり；

X<sub>3</sub>は、S、Q、A、RまたはYであり；

X<sub>4</sub>は、S、A、R、IまたはVであり；

X<sub>5</sub>は、E、R、N、K、T、Q、Yまたはグルタミル-4-アミノブタンであり；

X<sub>6</sub>は、K、Q、S、AまたはFであり；

X<sub>7</sub>は、E、Q、D、L、Nまたはグルタミル-4-アミノブタンであり；

50

X<sub>8</sub>は、G、QまたはPであり；  
X<sub>9</sub>は、MまたはFであり；  
X<sub>10</sub>は、LまたはVであり；並びに、  
X<sub>11</sub>は、WまたはLである。)  
 を含み、

約1×10-7M以下、約1×10-8M以下、約1×10-9M以下、約1×10-10M以下、約1×10-11M以下、または約1×10-12M以下のIC<sub>50</sub>値でヒトNav1.7活性を阻害し、前記IC<sub>50</sub>値は、ヒトNav1.7を安定発現するHEK293細胞中に25×10-6Mの3-ペラトロイルベラセビンの存在下で、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を用いた膜脱分極アッセイを使用して測定される、前記単離されたプロトキシン-II変異体。

10

20

30

50

【請求項7】  
 単離されたプロトキシン-II変異体であって、以下の配列：

X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>CX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>WX<sub>6</sub>QX<sub>7</sub>CX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>CCX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>F  
 X<sub>15</sub>CX<sub>16</sub>LWCX<sub>17</sub>KKLW(配列番号403)

(ここで、X<sub>1</sub>は、G、P、Aまたは欠失であり；

X<sub>2</sub>は、P、Aまたは欠失であり；  
 X<sub>3</sub>は、S、Q、A、RまたはYであり；  
 X<sub>4</sub>は、Q、R、K、AまたはSであり；  
 X<sub>5</sub>は、K、S、QまたはRであり；  
 X<sub>6</sub>は、MまたはFであり；  
 X<sub>7</sub>は、T、S、R、KまたはQであり；  
 X<sub>8</sub>は、DまたはTであり；  
 X<sub>9</sub>は、S、AまたはRであり；  
 X<sub>10</sub>は、E、R、N、K、TまたはQであり；  
 X<sub>11</sub>は、RまたはKであり；  
 X<sub>12</sub>は、K、Q、SまたはAであり；  
 X<sub>13</sub>は、E、QまたはDであり；  
 X<sub>14</sub>は、GまたはQであり；  
 X<sub>15</sub>は、VまたはSであり；  
 X<sub>16</sub>は、RまたはTであり；並びに、  
 X<sub>17</sub>は、KまたはRである。)

を含み、

N末端伸長またはC末端伸長を任意に有し、

約1×10-7M以下のIC<sub>50</sub>値でヒトNav1.7活性を阻害し、前記IC<sub>50</sub>値は、ヒトNav1.7を安定発現するHEK293細胞中に25×10-6Mの3-ペラトロイルベラセビンの存在下で、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を用いた膜脱分極アッセイを使用して測定される、前記単離されたプロトキシン-II変異体。

【請求項8】

N末端伸長またはC末端伸長を有し、前記N末端伸長が、配列番号372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384もしくは385のアミノ酸配列を含み、および/または、前記C末端伸長が、配列番号374、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396もしくは397のアミノ酸配列を含む、請求項7に記載の単離されたプロトキシン-II変異体。

【請求項9】

前記N末端伸長および/またはC末端伸長が、前記プロトキシン-II変異体にリンカーを介して結合し、前記リンカーが、配列番号383、392、398、399、400、401または402のアミノ酸配列を含む、請求項8に記載の単離されたプロトキシン-II変異体。

## 【請求項 10】

単離されたプロトキシン - II 变異体であって、以下の配列：

G P Q C X 1 X 2 W X 3 Q X 4 C X 5 X 6 X 7 X 8 X 9 C C X 10 X 11 F X 12 C X 13 L W C X 14 K K I L W (配列番号 404)

(ここで、X 1 は、Q、R、K、AまたはSであり；

X 2 は、K、S、QまたはRであり；

X 3 は、MまたはFであり；

X 4 は、T、S、R、KまたはQであり；

X 5 は、DまたはTであり；

X 6 は、S、AまたはRであり；

X 7 は、E、R、N、K、TまたはQであり；

X 8 は、RまたはKであり；

X 9 は、K、Q、SまたはAであり；

X 10 は、E、QまたはDであり；

X 11 は、GまたはQであり；

X 12 は、VまたはSであり；

X 13 は、RまたはTであり；並びに、

X 14 は、KまたはRである。)

を含み、

約  $3 \times 10^{-8}$  M 以下の IC<sub>50</sub> 値でヒト Nav 1.7 活性を阻害する、前記単離されたプロトキシン - II 变異体。

10

20

## 【請求項 11】

単離されたプロトキシン - II 变異体であって、以下の配列：

G P X 1 C Q K W M Q X 2 C D X 3 X 4 R K C C X 5 G F X 6 C X 7 L W C X 8 K K L W (配列番号 405)

(ここで、X 1 は、Y、Q、A、SまたはRであり；

X 2 は、TまたはSであり；

X 3 は、S、RまたはAであり；

X 4 は、E、TまたはNであり；

X 5 は、EまたはQであり；

X 6 は、VまたはSであり；

X 7 は、RまたはTであり；並びに、

X 8 は、KまたはRである。)

を含み、

約  $3 \times 10^{-8}$  M 以下の IC<sub>50</sub> 値でヒト Nav 1.7 活性を阻害し、ヒト Nav 1.7 を選択的に阻害する、前記単離されたプロトキシン - II 变異体。

30

40

## 【請求項 12】

単離されたプロトキシン - II 变異体であって、以下の配列：

G P Q C Q K W M Q X 1 C D X 2 X 3 R K C C X 4 G F X 5 C X 6 L W X C 7 K K L W (配列番号 406)

(ここで、X 1 は、TまたはSであり；

X 2 は、S、RまたはAであり；

X 3 は、E、TまたはNであり；

X 4 は、EまたはQであり；

X 5 は、VまたはSであり；

X 6 は、RまたはTであり；並びに、

X 7 は、KまたはRである。)

を含む、前記単離されたプロトキシン - II 变異体。

40

50

## 【請求項 13】

遊離 C 末端カルボン酸、アミド、メチルアミドまたはブチルアミド基を有する、請求項

1～12のいずれか一項に記載の単離されたプロトキシン-ⅠⅠ変異体。

**【請求項14】**

半減期延長部分に結合された、請求項1～12のいずれか一項に記載のプロトキシン-ⅠⅠ変異体を含む、ポリペプチド。

**【請求項15】**

前記プロトキシン-ⅠⅠ変異体と、ヒト血清アルブミン(HSA)、アルブミン結合ドメイン(ABD)またはFcとの融合タンパク質である、請求項14に記載のポリペプチド。

**【請求項16】**

前記プロトキシン-ⅠⅠ変異体が、ポリエチレングリコール(PEG)に化学的に結合されている、請求項15に記載のポリペプチド。 10

**【請求項17】**

請求項1～11のいずれか一項に記載のプロトキシン-ⅠⅠ変異体または請求項15に記載のポリペプチドをコードする、単離されたポリヌクレオチド。

**【請求項18】**

請求項17に記載の単離されたポリヌクレオチドを含む、ベクター。

**【請求項19】**

請求項18に記載のベクターを含む、宿主細胞。

**【請求項20】**

単離されたプロトキシン-ⅠⅠ変異体または融合タンパク質を生成する方法であって、  
請求項19に記載の宿主細胞を培養することと、前記宿主細胞よって生成された前記プロトキシン-ⅠⅠ変異体または融合タンパク質を回収することとを含む、前記方法。 20

**【請求項21】**

請求項1～13のいずれか一項に記載のプロトキシン-ⅠⅠ変異体または請求項14～16のいずれか一項に記載のポリペプチドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

**【請求項22】**

Nal 1.7を介した痛みを治療するためのものである、請求項21に記載の医薬組成物。

**【請求項23】**

前記痛みが、慢性の痛み、急性の痛み、神経障害性疼痛、癌による痛み、侵害受容性の痛み、内臓痛、背痛、術後の痛み、熱痛、幻肢痛、または炎症状態に付随する痛み、肢端紅痛症(PE)、発作性高度疼痛症(PEPD)、変形性関節症、リウマチ性関節炎、腰部椎間板切除術、髄炎、線維筋痛、有痛性糖尿病性神経障害(PDN)、疹後神経痛(PHN)、三叉神経痛(TN)、脊髄損傷または多発性硬化症である、請求項22に記載の医薬組成物。 30

**【請求項24】**

前記医薬組成物が、末梢に投与されるものである、請求項21に記載の医薬組成物。

**【請求項25】**

前記医薬組成物が、関節、脊髄、手術創、傷害もしくは外傷部位、末梢神経線維、泌尿生殖器臓器、または炎症組織に局所的に投与されるものである、請求項24に記載の医薬組成物。 40

**【請求項26】**

痛みの治療を必要とする対象における痛みの治療に使用される、請求項1～13のいずれか一項に記載のプロトキシン-ⅠⅠ変異体または請求項14～16のいずれか一項に記載のポリペプチド。

**【請求項27】**

前記痛みが、慢性の痛み、急性の痛み、神経障害性疼痛、癌による痛み、侵害受容性の痛み、内臓痛、背痛、術後の痛み、熱痛、幻肢痛、または炎症状態に付随する痛み、肢端紅痛症(PE)、発作性高度疼痛症(PEPD)、変形性関節症、リウマチ性関節炎、腰 50

部椎間板切除術、髄炎、線維筋痛、有痛性糖尿病性神経障害（P D N）、疹後神経痛（P H N）、三叉神経痛（T N）、脊髄損傷または多発性硬化症である、請求項26に記載のプロトキシン-Ⅱ変異体またはポリペプチド。

**【請求項28】**

前記プロトキシン-Ⅱ変異体またはポリペプチドが、末梢に投与されるものである、請求項26に記載のプロトキシン-Ⅱ変異体またはポリペプチド。

**【請求項29】**

前記プロトキシン-Ⅱ変異体またはポリペプチドが、関節、脊髄、手術創、傷害もしくは外傷部位、末梢神経線維、泌尿生殖器臓器、または炎症組織に局所的に投与されるものである、請求項28に記載のプロトキシン-Ⅱ変異体またはポリペプチド。

10

20

30

40

50