

【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2016-516756(P2016-516756A)

【公表日】平成28年6月9日(2016.6.9)

【年通号数】公開・登録公報2016-035

【出願番号】特願2016-506681(P2016-506681)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
C 0 7 K	5/103	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	9/72	
C 0 7 K	5/103	Z N A
C 0 7 K	7/06	

C 0 7 K 7/08  
C 0 7 K 14/00  
C 1 2 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月6日(2017.4.6)

【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

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

M A R C K S 抑制性化合物を含む、癌の治療または予防のための医薬組成物であって、治療または予防が、癌細胞に、または癌細胞の発生、維持、増殖もしくは転移において何らかの役割を果たす他の細胞にM A R C K S 抑制性化合物を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項2】

癌の治療または予防が、転移、癌細胞増殖、腫瘍成長または血管新生を治療、予防または抑制することを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

M A R C K S 抑制性化合物がペプチドである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

M A R C K S 抑制性化合物が、配列番号1～配列番号231、配列番号234および配列番号235からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するペプチドであり、ペプチド配列のN末端および/またはC末端アミノ酸が化学修飾されていてもよい、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

ペプチドのN末端アミノ酸が、

直鎖状、分枝状、飽和または不飽和でありうるC<sub>2</sub>(アセチル)～C<sub>24</sub>脂肪族カルボン酸のアミド、

トリフルオロ酢酸のアミド、

安息香酸のアミド、および

C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>脂肪族アルキルスルホン酸のアミド

からなる群から選択されるアミドの形態で、ペプチドのN末端アミノ酸のアシル化により化学修飾されており、あるいは、

ペプチドのN末端アミノ酸のN末端アミン基が、

C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>脂肪族アルキル基、

直鎖状2-(C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>脂肪族アルキル)オキシエチル基、

オメガ-メトキシ-ポリ(エチレンオキシ)n-エチル基(ここで、nは0～10である)

からなる群から選択される基でアルキル化されうる、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

N末端アミドが、アセチルおよびミリストイルからなる群から選択される、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

ペプチドがd-配置アミノ酸の置換を含む、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項8】

投与がペプチドの乾燥粉末製剤の吸入または液体溶液もしくは懸濁液の吸入によるものである、請求項4記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

投与がペプチドの液体製剤の注射によるものである、請求項 4 記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

MARCKS 抑制性化合物を静脈内、筋肉内もしくは腹腔内注射または経口もしくは坐剤投与により対象に投与する、請求項 1 記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

注射が、癌細胞を含有する腫瘍内へのものである、請求項 10 記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

注射が全身性である、請求項 10 記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

腫瘍が固体腫瘍である、請求項 11 記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

腫瘍が非固体腫瘍である、請求項 11 記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

ペプチドの C 末端アミノ酸が、

アンモニアのアミド、

C<sub>1</sub> ~ C<sub>2~4</sub> 脂肪族アルキルアミンのアミド、

ヒドロキシル置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>2~4</sub> 脂肪族アルキルアミンのアミド、

直鎖状 2 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2~4</sub> 脂肪族アルキル) オキシエチルアミン基のアミド、および  
オメガ - メトキシ - ポリ(エチレンオキシ) n - エチルアミン基(ここで、n は 0 ~ 10 である) のアミド

からなる群から選択されるアミドの形態で、ペプチドの C 末端アミノ酸の C 末端カルボン酸基におけるアミド形成により化学修飾されている、請求項 4 記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

ペプチドが、N - アセチル - G A Q F S K T A A K (配列番号 106 ; BIO - 11006) ; N - ミリストイル - A K G E (配列番号 219 ; BIO - 91200) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K - N H 2 (配列番号 106 ; BIO - 11002) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K (配列番号 106 ; BIO - 11000) ; N - アセチル - G A Q F S K T A A (配列番号 121 ; BIO - 10901) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A (配列番号 121 ; BIO - 10900) ; N - アセチル - G A Q F S K T A A K - N H 2 (配列番号 106 ; BIO - 11026) ; およびアセチル - G A Q F S (d) K T A A (d) K (配列番号 106 ; BIO - 11037) からなる群から選択される、請求項 4 記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

ペプチドを約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日の用量で投与する、請求項 4 記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

ペプチドを約 0.5 mg / kg / 日 ~ 約 2.5 mg / kg / 日の用量で投与する、請求項 17 記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

MARCKS 抑制性化合物がポリヌクレオチドまたは核酸分子である、請求項 1 記載の医薬組成物。

**【請求項 20】**

ポリヌクレオチドまたは核酸分子が siRNA または miRNA である、請求項 19 記載の医薬組成物。

**【請求項 21】**

N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A A V A (配列番号 1) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A A V (配列番号 2) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A A (配列番号 4) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A (配列番号 7) ; N

- ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E (配列番号 11) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G (配列番号 16) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P (配列番号 22) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R (配列番号 29) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E (配列番号 37) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A (配列番号 46) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A (配列番号 56) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A (配列番号 67) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E (配列番号 79) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K (配列番号 92) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A (配列番号 121) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A (配列番号 137) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T (配列番号 154) ; N - ミリストイル - G A Q F S K (配列番号 172) 、 N - ミリストイル - G A Q F S (配列番号 191) 、 N - ミリストイル - G A Q F (配列番号 211) 、 N - アセチル - R G A Q F S K T A A K (配列番号 234) 、 N - アセチル - R G A Q F S K T A A K - N H 2 (配列番号 234) 、 N - アセチル - R A K G E (配列番号 235) およびそれらの組合せからなる群から選択されるペプチドの転移抑制量を含む、癌細胞の転移を抑制するための製剤であって、前記癌細胞に投与される製剤。

【請求項 22】

ペプチドが N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K (配列番号 106) である、請求項 21 記載の製剤。

【請求項 23】

投与がペプチドの液体溶液もしくは懸濁液または乾燥粉末製剤の吸入によるものである、請求項 21 記載の製剤。

【請求項 24】

投与がペプチドの液体製剤の注射によるものである、請求項 21 記載の製剤。

【請求項 25】

癌の治療において有用な追加的薬物をさらに含む、請求項 21 記載の製剤。

【請求項 26】

M A R C K S 抑制性化合物の治療的有効量を含む、癌の治療または予防を要する対象における癌の治療または予防のための医薬組成物であって、治療または予防が対象への投与を含む医薬組成物。

【請求項 27】

M A R C K S 抑制性化合物がペプチド、ポリヌクレオチド、核酸分子または抗体である、請求項 26 記載の医薬組成物。

【請求項 28】

M A R C K S 抑制性化合物が、M A R C K S 発現を抑制するアンチセンス R N A 、 s i R N A 、 s h R N A または m i R N A である、請求項 27 記載の医薬組成物。

【請求項 29】

M A R C K S 抑制性化合物が、M A R C K S タンパク質の機能を抑制する抗体または抗体フラグメントである、請求項 27 記載の医薬組成物。

【請求項 30】

M A R C K S 抑制性化合物が M A R C K S タンパク質の N 末端または M A R C K S タンパク質の M H 2 配列に対する抗体または抗体フラグメントである、請求項 27 記載の医薬組成物。

【請求項 31】

ペプチドが、配列番号 1 ~ 配列番号 231 、配列番号 234 および配列番号 235 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有し、ペプチド配列の N 末端および / または C 末端アミノ酸が化学修飾されていてよい、請求項 27 記載の医薬組成物。

【請求項 32】

N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A A V A (配列番号 1

) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A A V (配列番号 2 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A A (配列番号 4 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E A (配列番号 7 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G E (配列番号 11 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P G (配列番号 16 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R P (配列番号 22 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E R (配列番号 29 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A A E (配列番号 37 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A A (配列番号 46 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E A (配列番号 67 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K G E (配列番号 79 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A K (配列番号 106 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A A (配列番号 121 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T A (配列番号 137 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K T (配列番号 154 ) ; N - ミリストイル - G A Q F S K (配列番号 172 ) 、 N - ミリストイル - G A Q F S (配列番号 191 ) 、 N - ミリストイル - G A Q F (配列番号 211 ) 、 N - アセチル - R G A Q F S K T A A K (配列番号 234 ) 、 N - アセチル - R G A Q F S K T A A K - N H 2 (配列番号 234 ) 、 N - アセチル - R A K G E (配列番号 235 ) およびそれらの組合せからなる群から選択されるペプチドの治療的有効量を含む、癌の治療をする対象における癌の治療のための医薬組成物。

【請求項 3 3】

ペプチドを含む、哺乳動物における癌細胞の転移を抑制するための医薬組成物であって、前記ペプチドが、 $50 \mu\text{mol}$ の濃度の前記ペプチドでのNSCLC細胞の前処理および12時間の遊走時間の後で少なくとも約1.5の遊走指数を示すペプチドを示す、医薬組成物。

【請求項 3 4】

ペプチドを含む、哺乳動物における癌細胞の転移を抑制するための医薬組成物であって、前記ペプチドが、 $100 \mu\text{mol}$ の濃度の前記ペプチドでのNSCLC細胞の前処理および12時間の遊走時間の後で少なくとも約2.0の遊走指数を示す、医薬組成物。