

【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20年8月21日(2008.8.21)

【公表番号】特表2008-518026(P2008-518026A)

【公表日】平成20年5月29日(2008.5.29)

【年通号数】公開・登録公報2008-021

【出願番号】特願2007-539117(P2007-539117)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 P	5/08	(2006.01)
A 6 1 P	15/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 0 7 K	14/695	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/32	Z N A
A 6 1 P	5/08	
A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/573	
C 1 2 Q	1/02	
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
C 0 7 K	14/695	

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月5日(2008.6.5)

【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】

単離されたA C T H アナログペプチドを含む組成物であって、前記A C T H アナログペプチドは、以下のアミノ酸置換のうち少なくとも1つを有する配列番号2のペプチドを含むものである、前記組成物：

a. 配列番号2の19位に位置するP r o残基のアミノ酸T r pによる置換；または
b. 配列番号2のアミノ酸残基16～18から選択される残基の1以上のアミノ酸置換であって、以下の条件を満たすもの：

i. 前記A C T H アナログのアミノ酸残基16、17および18が、L y sおよびA r gからなる群より選択される2個のアミノ酸残基をいずれも隣接して含まない；かつ

i i . 配列番号 2 の 1 6 、 1 7 または 1 8 位に置換した 1 以上 のアミノ酸残基が、 L y s 、 A r g 、 A l a 、 G l y 、 V a l 、 L e u 、 I l e 、 アルキル側鎖を含むアミノ酸アナログ、 G l n 、 A s n 、 G l u および A s p からなる群より選択される。

【請求項 2】

前記 A C T H アナログペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸位置 1 5 、 1 6 、 1 7 または 1 8 のいずれか 2 箇所に置換した少なくとも 1 つ の A l a および少なくとも 1 つ の A r g 残基を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

前記 A C T H アナログが、以下のアミノ酸置換を有する配列番号 2 の配列から本質的になる、請求項 1 または 2 記載の組成物：

配列番号 2 の 1 9 位に位置する P r o 残基をアミノ酸 T r p で置換する；

配列番号 2 の 1 5 位に位置するアミノ酸が、 L y s 、 A l a および G l n からなる群より選択される；かつ

前記 A C T H アナログペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸残基 1 6 ~ 1 8 から選択される残基の 1 以上 のアミノ酸置換を含むものであって、前記 A C T H アナログのアミノ酸残基 1 6 、 1 7 および 1 8 が、 L y s および A r g からなる群より選択される 2 個のアミノ酸残基をいずれも隣接して含まない。

【請求項 4】

前記 A C T H アナログペプチドのアミノ酸残基 6 ~ 9 に、アミノ酸配列 - H i s ⁶ - P h e ⁷ - A r g ⁸ - T r p ⁹ - が含まれる、請求項 1 、 2 または 3 記載の組成物。

【請求項 5】

前記 A C T H アナログペプチドのアミノ酸残基 1 5 ~ 1 9 に、アミノ酸配列 - L y s ¹ ₅ - A r g ¹ ₆ - A l a ¹ ₇ - A l a ¹ ₈ - T r p ¹ ₉ - が含まれる、請求項 1 、 2 または 3 記載の組成物。

【請求項 6】

インビボでの血清コルチコステロイド阻害アッセイにおいて前記 A C T H アナログペプチドを投与した場合、 A C T H によるコルチコステロイド分泌が少なくとも 1 0 % 減少する、請求項 1 、 2 、 3 、 4 または 5 記載の組成物。

【請求項 7】

前記 A C T H アナログペプチドが、副腎膜に結合して配列番号 2 のペプチドを副腎膜から退かして置き換わるものであって、ここで当該ペプチド結合は、インビトロでの無血清副腎競合結合アッセイにて測定する、請求項 1 、 2 、 3 、 4 、 5 または 6 記載の組成物。

【請求項 8】

前記 A C T H アナログペプチドが、配列番号 2 のペプチドの少なくとも 2 倍の親和性で M C - 2 R 副腎膜に結合する、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

前記 A C T H アナログペプチドが、インビトロでの無血清副腎阻害アッセイにおいて A C T H による副腎膜からのコルチコステロン産生を減少させる、請求項 1 、 7 または 8 記載の組成物。

【請求項 10】

単離された A C T H アナログペプチドを含む組成物であって、前記 A C T H アナログペプチドは、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を有する配列番号 2 のペプチドを含み、副腎膜に結合して配列番号 2 のペプチドを副腎膜から退かして置き換わるものであって、ここで当該ペプチド結合は、インビトロでの無血清副腎競合結合アッセイにて測定する、前記組成物。

【請求項 11】

前記 A C T H アナログペプチドが、以下のアミノ酸置換のうち少なくとも 1 つを有する、請求項 1 0 記載の組成物：

(a) 配列番号 2 の 1 9 位に位置する P r o 残基のアミノ酸 T r p による置換；または

(b) 配列番号 2 のアミノ酸残基 1 6 ~ 1 8 から選択される残基の 1 以上 のアミノ酸置

換であって、以下の条件を満たすもの：

前記 A C T H アナログのアミノ酸残基 1 6、1 7 および 1 8 が、L y s および A r g からなる群より選択される 2 個のアミノ酸残基をいずれも隣接して含まない；かつ

配列番号 2 の 1 6、1 7 または 1 8 位に置換した 1 以上のアミノ酸残基が、L y s、A r g、A l a、G l y、V a l、L e u、I l e、アルキル側鎖を含むアミノ酸アナログ、G l n、A s n、G l u および A s p からなる群より選択される。

【請求項 1 2】

前記 A C T H アナログペプチドのアミノ酸残基 1 5 ~ 1 9 に、アミノ酸配列 - L y s¹ - A r g^{1 6} - A l a^{1 7} - A l a^{1 8} - T r p^{1 9} - が含まれる、請求項 1 0 または 1 1 記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記 A C T H アナログペプチドが、インビトロでの無血清副腎阻害アッセイにおいて A C T H による副腎膜からのコルチコステロン産生を減少させる、請求項 1 0、1 1 または 1 2 記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記 A C T H アナログペプチドを投与した場合、A C T H によるコルチコステロイド誘発が少なくとも 1 0 % 減少し、ここでコルチコステロン誘発は、インビオでの血清コルチコステロイド阻害アッセイにて測定する、請求項 1 0、1 1、1 2 または 1 3 記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記 A C T H アナログペプチドが、配列番号 2 のペプチドと比較して、インビトロでの血清コルチコステロイド誘発アッセイにおいて A C T H による副腎膜からのコルチコステロン産生を少なくとも 1 0 % 減少させる、請求項 1 0、1 1、1 2、1 3 または 1 4 記載の組成物。

【請求項 1 6】

少なくとも 1 つのアミノ酸置換を有する配列番号 1 のペプチドを含む単離された A C T H アナログペプチドを含む組成物であって、前記 A C T H アナログペプチドは、配列番号 2 のペプチドと比較して、インビトロでの血清コルチコステロイド誘発アッセイにおいて A C T H による副腎膜からのコルチコステロン産生を少なくとも 1 0 % 減少させるものであり、前記少なくとも 1 つのアミノ酸置換には、配列番号 1 の 1 9、2 6、3 0 または 3 6 位に位置するアミノ酸残基の置換が含まれる、前記組成物。

【請求項 1 7】

前記 A C T H アナログペプチドが、以下のアミノ酸置換のうち少なくとも 1 つを有する、請求項 1 6 記載の組成物：

(a) 配列番号 1 の 1 9 位に位置する P r o 残基のアミノ酸 T r p による置換；または

(b) 配列番号 1 のアミノ酸残基 1 6 ~ 1 8 から選択される残基の 1 以上のアミノ酸置換であって、以下の条件を満たすもの：

前記 A C T H アナログのアミノ酸残基 1 6、1 7 および 1 8 が、L y s および A r g からなる群より選択される 2 個のアミノ酸残基をいずれも隣接して含まない；かつ

配列番号 2 の 1 6、1 7 または 1 8 位に置換した 1 以上のアミノ酸残基が、L y s、A r g、A l a、G l y、V a l、L e u、I l e、アルキル側鎖を含むアミノ酸アナログ、G l n、A s n、G l u および A s p からなる群より選択される。

【請求項 1 8】

前記 A C T H アナログペプチドのアミノ酸残基 1 5 ~ 1 9 に、アミノ酸配列 - L y s¹ - A r g^{1 6} - A l a^{1 7} - A l a^{1 8} - T r p^{1 9} - が含まれる、請求項 1 6 または 1 7 記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記 A C T H アナログが、配列番号 1 のアミノ酸残基 2 5 ~ 3 9 の末端切断をさらに含む、請求項 1 6、1 7 または 1 8 記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記 A C T H アナログペプチドが配列番号 2 0 のペプチドを含む、請求項 1 6 、 1 7 、 1 8 または 1 9 記載の組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 、 1 0 または 1 6 記載の A C T H アナログを含む、被験体における A C T H 関連病態を治療するための医薬。

【請求項 2 2】

血中コルチコステロイド濃度の上昇が前記 A C T H 関連病態の症状である、請求項 2 1 記載の医薬。

【請求項 2 3】

前記 A C T H 関連病態が、クッシング病、早期分娩、下垂体腫瘍および視床下部 / 脳下垂体 / 間脛 (H P I) 系の病理からなる群より選択される、請求項 2 1 記載の医薬。

【請求項 2 4】

注射、吸入または経皮吸収による投与用に製剤化される、請求項 2 1 記載の医薬。

【請求項 2 5】

被験体へ注射される、請求項 2 4 記載の医薬。

【請求項 2 6】

皮下または静脈内に注射される、請求項 2 5 記載の医薬。

【請求項 2 7】

請求項 1 、 1 0 または 1 6 記載の A C T H アナログと、 A C T H アナログが注射される前に投与される、血中コルチコステロイドレベルを低下させる薬剤との組み合わせである、医薬。

【請求項 2 8】

前記血中コルチコステロイドレベルを低下させる薬剤がデキサメタゾンを含む、請求項 2 7 記載の医薬。

【請求項 2 9】

前記被験体がヒトである、請求項 2 1 記載の医薬。

【請求項 3 0】

徐放性製剤である、請求項 2 1 記載の医薬。

【請求項 3 1】

配列番号 2 0 の A C T H アナログを含む、請求項 2 1 、 2 2 、 2 3 、 2 4 、 2 5 、 2 6 、 2 7 、 2 8 、 2 9 または 3 0 記載の医薬。

【請求項 3 2】

副腎膜からのコルチコステロイド分泌を配列番号 2 の未変換 A C T H よりも抑える A C T H アナログ化合物を同定するための、 A C T H アナログ化合物のスクリーニング方法であって、副腎膜と A C T H アナログとを接触させる工程を含む、前記方法。

【請求項 3 3】

前記スクリーニング方法が以下の工程をさらに含む、請求項 3 2 記載の方法：

- a . 第一の副腎膜と第二の副腎膜を用意し；
- b . 第一の副腎膜を、配列番号 2 を含む未変換ペプチドを含む第一の組成物と接触させ、続いて、配列番号 2 を含む未変換ペプチドとの接触後に第一の副腎膜から分泌される第一のコルチコステロイド濃度を測定し；
- c . 第二の副腎膜を、 A C T H アナログを含む第二の組成物と接触させ、続いて、 A C T H アナログとの接触後に第二の副腎膜から分泌される第二のコルチコステロイド濃度を測定する。

【請求項 3 4】

分泌された第一のコルチコステロイド濃度と、分泌された第二のコルチコステロイド濃度とを比較する工程をさらに含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】

第二の化合物が第一の化合物よりもコルチコステロイド分泌を抑えるか否かを判定する工程をさらに含む、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 A C T H アナログが請求項 1、10 または 16 記載の A C T H アナログである、請求項 3 2、3 3、3 4 または 3 5 記載の方法。

【請求項 3 7】

前記第一の副腎膜と第二の副腎膜が被験体の体内に存在し、コルチコステロイドの濃度を被験体の血液中で測定する、請求項 3 2、3 3、3 4 または 3 5 記載の方法。

【請求項 3 8】

前記第一の副腎膜と第二の副腎膜が被験体から外植したものであり、コルチコステロイドの濃度を無血清培地中で測定する、請求項 3 2、3 3、3 4 または 3 5 記載の方法。