

【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】令和4年12月19日(2022.12.19)

【国際公開番号】WO2020/120980  
 【公表番号】特表2022-514255(P2022-514255A)  
 【公表日】令和4年2月10日(2022.2.10)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-025  
 【出願番号】特願2021-534209(P2021-534209)  
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 7/04(2006.01)  
 A 6 1 P 13/08(2006.01)  
 A 6 1 K 38/12(2006.01)  
 A 6 1 K 47/64(2017.01)

【F I】

C 0 7 K 7/04 Z N A  
 A 6 1 P 13/08  
 A 6 1 K 38/12  
 A 6 1 K 47/64

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月9日(2022.12.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

本発明のペプチドリガンドを上述のPSMA結合及び酵素阻害アッセイで試験した。結果は、表1に示されている:

30

表1:本発明のペプチドリガンドの生物学的アッセイデータ

40

50

【表 1】

名前	配列	FP (h) ki (nM)	酵素 阻害 IC50 (nM)
21-31-N002	ACMVCHMMEDGTCA (A-(配列番号:1)-A)	40	695
21-31-N003	Ac-CMVCHMMEDGTC (Ac-(配列番号:1))	182	5938
21-31-N004	ACMVCHMMEDGTCAGASPAAPSAPP ((配列番号:1)-AGASPAAPSAPP) (配列番号:17)	95.5	
21-31-01-N001	CIECYIMEDGTCA ((配列番号:2)-A)	70.0	
21-31-02-N001	CEECLTLEDGTCA ((配列番号:3)-A)	28.0	
21-31-03-N001	CEECFRLEDGTCA ((配列番号:4)-A)	36.5	
21-31-04-T01-N001	EVCWDCFMEDGTCA (EV-(配列番号:5)-A)	2.2	
21-31-04-T01-N002	(D-E)VCWDCFMEDGTCA-Sar6-K ((D-Gln)V-(配列番号:5)-A-Sar6-K)	25.8	
21-31-04-T01-N003	(B-Ala)-Sar5-EVCWDCFMEDGTC (β-Ala-Sar5-EV-(配列番号:5))	162.6	
21-31-04-T01-N004	Ac-(D-E)VCWDCFMEDGTCA-Sar6-K(Ac) (Ac-(D-Gln)-V-(配列番号:5)-A-Sar6-K-Ac)	18.3	

10

20

30

40

50

21-31-04-T01-N005	Ac-(D-E)VCWDCF(Nle)(Nle)EDGTCA-Sar6-K (Ac-(D-Gln)-V-(配列番号:6)-A-Sar <sub>6</sub> -K)	38.5	
21-31-04-T01-N007	Ac-(D-E)VCWDCFMMEDGTCA-Sar6-(D-K) (Ac-(D-Gln)-V-(配列番号:5)-A-Sar <sub>6</sub> -(D-Lys))	30.0	
21-31-04-T01-N008	Ac-(D-E)VCWDCF(Nle)MEDGTCA-Sar6-(D-K) (Ac-(D-Gln)-V-(配列番号:7)-A-Sar <sub>6</sub> -(D-Lys))	82.0	
21-31-04-T01-N009	Ac-(D-E)VCWDCF(Nle)EDGTCA-Sar6-(D-K) (Ac-(D-Gln)-V-(配列番号:8)-A-Sar <sub>6</sub> -(D-Lys))	5.1	
21-31-04-T01-N010	Ac-(D-E)VCWDCF(Nle)(Nle)EDGTCA-Sar6-(D-K) (Ac-(D-Gln)-V-(配列番号:9)-A-Sar <sub>6</sub> -(D-Lys))	55.0	
21-31-07-T01-N001	SVCRECYMMEDGTCA (SV-(配列番号:10)-A)	13	
21-31-11-T01-N001	FCSECYMMEDGTCA (F-(配列番号:11)-A)	6	
21-31-12-T01-N001	LCMECYMMEDGTCA (L-(配列番号:12)-A)	7.6	
21-31-14-T01-N002	(D-V)CLECNMMEDGTCA-Sar6-K ((D-Val)-(配列番号:13)-A-Sar <sub>6</sub> -K)	1487.0	
21-31-14-T01-N003	(B-Ala)-Sar5-VCLECNMMEDGTC (β-Ala-Sar <sub>5</sub> -V-(配列番号:13)-A-Sar <sub>6</sub> -K)	512.5	
21-31-N005	Ac-CMVCHMMEDGTCA-Sar6-K (Ac-(配列番号:1)-A-Sar <sub>6</sub> -K)	383.5	
21-31-N006	(B-Ala)-Sar5-ACMVCHMMEDGTC (β-Ala-Sar <sub>5</sub> -A-(配列番号:1))	595.5	

10

20

30

40

21-31-N007	Ac-C(Nle)VCH(Nle)(Nle)EDGTCA-Sar6-K (Ac-(配列番号:14)-A-Sar <sub>6</sub> -K)	296.0	
21-31-N008	(B-Ala)-Sar5-AC(Nle)VCH(Nle)(Nle)EDGTC (β-Ala-Sar <sub>5</sub> -A-(配列番号:14))	1364.5	

50

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様 1)

少なくとも2つのループ配列によって隔てられた少なくとも3つのシステイン残基を含むポリペプチド及び該ポリペプチドのシステイン残基と共有結合を形成する分子スキャフォールドを含み、その結果、少なくとも2つのポリペプチドループが該分子スキャフォールド上に形成される、PSMAに特異的なペプチドリガンド。

(態様 2)

前記ループ配列が2つ又は7つのアミノ酸を含む、態様1記載のペプチドリガンド。

(態様 3)

前記ループ配列が、その一方が2アミノ酸からなり、そのもう一方が7アミノ酸からなる、2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

10

(態様 4)

(化 1)

$C_i$ -X-X- $C_{ii}$ -X-X-X-E-D-G-T- $C_{iii}$  (配列番号:15);

(ここで、Xは、任意のアミノ酸残基を表し、 $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、及び $C_{iii}$ は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

:から選択されるアミノ酸配列又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様1～3のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

20

(態様 5)

(化 2)

$C_i$ -X-X- $C_{ii}$ -X-X-L/M/Nle-E-D-G-T- $C_{iii}$  (配列番号:16);

(ここで、Xは、任意のアミノ酸残基を表し、Nleは、ノルロイシンを表し、 $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、及び $C_{iii}$ は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

:から選択されるアミノ酸配列又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様1～4のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

30

(態様 6)

配列番号1～14:

(化 3)

40

50

$C_iMVC_{ii}HMMEDGTC_{iii}$  (配列番号:1);  
 $C_iIEC_{ii}YIMEDGTC_{iii}$  (配列番号:2);  
 $C_iEEC_{ii}LTLEDGTC_{iii}$  (配列番号:3);  
 $C_iEEC_{ii}FRLEDGTC_{iii}$  (配列番号:4);  
 $C_iWDC_{ii}FMMEDGTC_{iii}$  (配列番号:5);  
 $C_iWDC_{ii}F(Nle)(Nle)EDGTC_{iii}$  (配列番号:6);  
 $C_iWDC_{ii}F(Nle)MEDGTC_{iii}$  (配列番号:7);  
 $C_iWDC_{ii}FM(Nle)EDGTC_{iii}$  (配列番号:8);  
 $C_iWDC_{ii}F(Nle)(Nle)EDGTC_{iii}$  (配列番号:9);  
 $C_iREC_{ii}YMMEDGTC_{iii}$  (配列番号:10);  
 $C_iSEC_{ii}YMMEDGTC_{iii}$  (配列番号:11);  
 $C_iMEC_{ii}YMMEDGTC_{iii}$  (配列番号:12);  
 $C_iLEC_{ii}NMMEDGTC_{iii}$  (配列番号:13); 及び  
 $C_i(Nle)VC_{ii}H(Nle)(Nle)EDGTC_{iii}$  (配列番号:14);

10

20

(ここで、 $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、及び $C_{iii}$ は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表し、 $Nle$ は、ノルロイシンを表す)のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様4又は態様5記載のペプチドリガンド。

(態様7)

A-(配列番号1)-A(本明細書において、21-31-N002と称される);

Ac-(配列番号1)(本明細書において、21-31-N003と称される);

(化4)

(配列番号:1)-AGASPAAPSAPP

30

(本明細書において、21-31-N004と称される);

(配列番号2)-A(本明細書において、21-31-01-N001と称される);

(配列番号3)-A(本明細書において、21-31-02-N001と称される);

(配列番号4)-A(本明細書において、21-31-03-N001と称される);

EV-(配列番号5)-A(本明細書において、21-31-04-T01-N001と称される));

(D-Gln)V-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、21-31-04-T01-N002と称される));

-Ala-Sar<sub>5</sub>-EV-(配列番号5)(本明細書において、21-31-04-T01-N003と称される));

Ac-(D-Gln)-V-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-K-Ac(本明細書において、21-31-04-T01-N004と称される));

40

Ac-(D-Gln)-V-(配列番号6)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、21-31-04-T01-N005と称される));

Ac-(D-Gln)-V-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-(D-Lys)(本明細書において、21-31-04-T01-N007と称される));

Ac-(D-Gln)-V-(配列番号7)-A-Sar<sub>6</sub>-(D-Lys)(本明細書において、21-31-04-T01-N008と称される));

Ac-(D-Gln)-V-(配列番号8)-A-Sar<sub>6</sub>-(D-Lys)(本明細書において、21-31-04-T01-N009と称される));

Ac-(D-Gln)-V-(配列番号9)-A-Sar<sub>6</sub>-(D-Lys)(本明細書において、21-31-04-T01-N

50

010と称される):

SV-(配列番号10)-A(本明細書において、21-31-07-T01-N001と称される):

F-(配列番号11)-A(本明細書において、21-31-11-T01-N001と称される):

L-(配列番号12)-A(本明細書において、21-31-12-T01-N001と称される):

(D-Val)-(配列番号13)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、21-31-14-T01-N002と称される):

-Ala-Sar<sub>5</sub>-V-(配列番号13)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、21-31-14-T01-N003と称される):

Ac-(配列番号1)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、21-31-N005と称される):

-Ala-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号1)(本明細書において、21-31-N006と称される):

Ac-(配列番号14)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、21-31-N007と称される):及び

-Ala-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号14)(本明細書において、21-31-N008と称される)

:から選択されるアミノ酸配列を含む、態様4~6のいずれか一項記載のペプチドリガンド

—

(態様8)

EV-(配列番号5)-A(本明細書において、21-31-04-T01-N001と称される):

Ac-(D-Gln)-V-(配列番号8)-A-Sar<sub>6</sub>-(D-Lys)(本明細書において、21-31-04-T01-N009と称される):

F-(配列番号11)-A(本明細書において、21-31-11-T01-N001と称される):及び

L-(配列番号12)-A(本明細書において、21-31-12-T01-N001と称される)

:から選択されるアミノ酸配列を含む、態様4~7のいずれか一項記載のペプチドリガンド

—

(態様9)

前記医薬として許容し得る塩が、遊離酸又はナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム塩から選択される、態様1~8のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様10)

前記PSMAがヒトPSMAである、態様1~9のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様11)

1以上のエフェクター及び/又は官能基にコンジュゲートされた、態様1~10のいずれか一項記載のペプチドリガンドを含む薬物コンジュゲート。

(態様12)

態様1~10のいずれか一項記載のペプチドリガンド又は態様11記載の薬物コンジュゲートを1以上の医薬として許容し得る賦形剤との組合せで含む医薬組成物。

(態様13)

PSMAによって媒介される疾患又障害の予防、抑制、又は治療において使用するための、態様1~10のいずれか一項記載のペプチドリガンド又は態様11記載の薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50