

【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24年4月19日 (2012.4.19)

【公表番号】特表2010-524849(P2010-524849A)

【公表日】平成22年7月22日 (2010.7.22)

【年通号数】公開・登録公報2010-029

【出願番号】特願2010-501126(P2010-501126)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/435 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/435 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 49/00 A

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月10日 (2011.3.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

補体型リポート (C R) は特徴的な折り畳み構造を採用している保存された蛋白配列の大型のファミリーである。C R 含有蛋白は L D L 受容体ファミリー、I I 型膜貫通セリンプロテアーゼ (マトリプターゼ) ファミリー、および他の蛋白、例えば F D C - 8 D 6 抗原 (C D 3 2 0) のメンバーを包含する。受容体関連蛋白 (R A P) は高い親和性でこれらの C R 含有蛋白の多くに結合する。成熟 R A P の 3 2 3 アミノ酸配列を配列番号 9 5 に示す。1 2 3 アミノ酸長の成熟 R A P のドメイン 3 のアミノ酸配列 (アミノ酸 2 0 1 ~ 3 2 3) を配列番号 9 6 に示す。アミノ酸 2 4 3 ~ 3 1 3 は配列番号 9 7 に示す。R A P のアミノ酸 2 4 9 ~ 3 0 3 は配列番号 9 8 に示す。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

配列番号 9 7 に少なくとも 7 0 % 同一である 5 0 個の連続するアミノ酸を含み、そして

約  $1 \times 10^{-8}$  M 以下の結合親和性  $K_d$  で C R 含有蛋白に結合する、約 85 アミノ酸長未満である環状 R A P ペプチド。

(項目 2)

約  $1 \times 10^{-8}$  M 以下の  $K_d$  で L R P 1 に結合する項目 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3)

成熟 R A P の 251、256、257、266、270、279、280、296 または 305 位の何れか 1 つにおける変異を含む項目 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 4)

マトリプターゼに選択的に結合する項目 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 5)

R A P の 251、256、257、266、270 または 280 位の何れか 1 つにおける変異を含む項目 4 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 6)

R A P の 251 位における変異を含む項目 4 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 7)

R A P の 256 位における変異を含む項目 4 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 8)

R A P の 257 位における変異を含む項目 4 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 9)

R A P の 266 位における変異を含む項目 4 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 10)

R A P の 270 位における変異を含む項目 4 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 11)

R A P の 280 位における変異を含む項目 4 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 12)

V L D L R 蛋白に選択的に結合する項目 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 13)

R A P の 251、256、270 または 296 位の何れか 1 つにおける変異を含む項目 12 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 14)

R A P の 251 位における変異を含む項目 12 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 15)

R A P の 256 位における変異を含む項目 12 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 16)

R A P の 270 位における変異を含む項目 12 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 17)

R A P の 296 位における変異を含む項目 12 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 18)

F D C - 8 D 6 ( C D 3 2 0 ) 蛋白に選択的に結合する項目 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 19)

R A P の 251、256、270、279 または 305 位の何れか 1 つにおける変異を含む項目 18 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 20)

R A P の 251 位における変異を含む項目 18 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 21)

R A P の 256 位における変異を含む項目 18 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 22)

R A P の 270 位における変異を含む項目 18 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 23)

R A P の 2 7 9 位における変異を含む項目 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 2 4 )

R A P の 3 0 5 位における変異を含む項目 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 2 5 )

配列番号 9 7 を含む項目 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 2 6 )

R A P の 2 7 1 ~ 3 1 9 位内に少なくとも 1 つの追加的変異を含有する項目 1 ~ 2 5 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 2 7 )

R A P の 2 0 5 ~ 2 5 0 位内に少なくとも 1 つの変異を含有する項目 1 ~ 2 6 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 2 8 )

前記変異が塩基性アミノ酸による酸性アミノ酸の置き換えである項目 1 ~ 2 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 2 9 )

前記酸性アミノ酸が D および E よりなる群から選択される項目 2 8 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 0 )

前記塩基性アミノ酸が K および R よりなる群から選択される項目 2 8 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 1 )

前記変異が酸性アミノ酸による塩基性アミノ酸の置き換えである項目 1 ~ 2 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 2 )

前記塩基性アミノ酸が K および R よりなる群から選択される項目 3 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 3 )

前記酸性アミノ酸が D および E よりなる群から選択される項目 3 1 記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 4 )

前記変異が F、Y、W、および H よりなる群から選択されるアミノ酸による A、C、D、E、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、および V よりなる群から選択されるアミノ酸の置き換えである項目 1 ~ 2 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 5 )

以下の位置、即ち：1 7 5、2 0 5、2 1 3、2 1 7、2 2 6、2 3 0、2 3 2、2 3 9、2 4 1、2 4 2、2 4 6、2 4 7、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 6、2 5 7、2 6 1、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 7 0、2 7 3、2 7 9、2 8 0、2 8 7、2 9 0、2 9 4、2 9 6、2 9 7、2 9 8、3 0 5、3 0 8、3 1 1、3 1 2、3 1 3、3 1 4、または 3 1 5 の 3 つ以上における変異を含む項目 1 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 6 )

以下の位置、即ち：2 0 5、2 1 7、2 4 9、2 5 1、2 5 6、2 5 7、2 6 6、2 7 0、2 9 4、2 9 6、2 9 7、3 0 5 の 3 つ以上における変異を含む項目 1 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 7 )

以下の変異、即ち：R 2 0 5 S、S 2 1 3 T、E 2 1 7 K、L 2 2 6 M、H 2 4 9 Y、E 2 3 0 V、S 2 3 2 P、E 2 3 9 G、E 2 4 6 G、E 2 5 1 L、E 2 5 1 K、E 2 5 1 T、E 2 5 1 G、E 2 5 1 P、E 2 5 1 N、E 2 5 1 R、K 2 5 6 R、K 2 5 6 V、K 2 5 6 A、K 2 5 6 I、K 2 5 6 P、K 2 5 6 L、I 2 6 6 F、I 2 6 6 T、K 2 5 7 Y、Q 2 6 1 R、A 2 6 7 V、H 2 6 8 R、K 2 7 0 P、K 2 7 0 D、K 2 7 0 N、K 2 7 0

G、K 2 7 0 E、K 2 7 0 W、L 2 7 1 M、H 2 7 3 Y、D 2 7 9 Y、V 2 8 3 M、R 2 8 7 H、H 2 9 0 Y、H 2 9 0 L、E 2 9 4 V、R 2 9 6 L、T 2 9 7 I、K 2 9 8 R、K 3 0 5 T、K 3 0 6 M、S 3 1 2 F、G 3 1 3 D、E 2 4 6 C、L 2 4 7 G、G 2 8 0 A、L 3 1 1 A、S 3 1 2 C、Q 3 0 9 C、F 2 5 0 C、L 3 0 8 G、L 3 1 1 G、E 2 4 1 C、および I 3 1 5 C の 3 つ以上を含む項目 1 ～ 3 4 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

(項目 3 8 )

項目 1 ～ 3 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチドを投与することにより疾患を治療する方法であって、該環状 R A P ペプチドが該疾患の病態生理学に關与する C R 含有蛋白に選択的に結合する、方法。

(項目 3 9 )

診断薬または治療薬にコンジュゲートされた項目 1 ～ 3 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチドを含む化合物。

(項目 4 0 )

前記環状 R A P ペプチドおよび診断薬または治療薬がリンカーを介して連結している項目 3 9 記載の化合物。

(項目 4 1 )

前記リンカーがペプチドリinkerである項目 4 0 記載の化合物。

(項目 4 2 )

前記治療薬が神経膠細胞誘導ニューロン成長因子 ( G D N F )、脳誘導ニューロン成長因子 ( B D N F )、ニューロン成長因子 ( N G F )、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン 1 0 ( A D A M 1 0 )、L R P 5 / 6 に対するシャペロン蛋白 ( M E S D )、癌化学療法剤、プロテアーゼ阻害剤、アポトーシス促進分子、自己免疫抗原、リソソーム酵素、ナノ粒子、グリココンジュゲートおよび核酸よりなる群から選択される項目 3 9 記載の化合物。

(項目 4 3 )

製薬上許容しうる担体、希釈剤または賦形剤中に項目 1 ～ 3 7 または 3 9 ～ 4 2 の何れかの化合物を含む医薬組成物。

(項目 4 4 )

動物の中枢神経系内に診断薬または治療薬を送達する方法であって、項目 4 3 記載の医薬組成物を該送達を必要とする対象に投与することを含む方法。

(項目 4 5 )

前記対象が神経学的な疾患に罹患しているヒト対象である項目 4 4 記載の方法。

(項目 4 6 )

前記神経学的疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、および中枢神経系の癌よりなる群から選択される項目 4 5 記載の方法。

(項目 4 7 )

対象の特定の組織または組織のセットに診断薬または治療薬を送達する方法であって、項目 4 3 記載の医薬組成物を該送達を必要とする対象に投与することを含む方法。

(項目 4 8 )

前記診断薬または治療薬が血液脳関門を通して送達される項目 4 7 記載の方法。

(項目 4 9 )

活性剤にコンジュゲートされた項目 1 ～ 3 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチドを含むコンジュゲート。

(項目 5 0 )

前記環状 R A P ペプチドおよび活性剤がリンカーを介して連結されている項目 4 9 記載のコンジュゲート。

(項目 5 1 )

前記活性剤が化学療法剤である項目 4 9 記載のコンジュゲート。

(項目 5 2 )

前記化学療法剤が放射性同位体である項目 5 1 記載のコンジュゲート。

【手続補正 2】

【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】

配列番号 97 に少なくとも 70 % 同一である 50 個の連続するアミノ酸を含み、そして約  $1 \times 10^{-8}$  M 以下の結合親和性  $K_d$  で CR 含有蛋白に結合する、約 85 アミノ酸長未満である環状 RAP ペプチド。

【請求項 2】

約  $1 \times 10^{-8}$  M 以下の  $K_d$  で LRP1 に結合する請求項 1 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 3】

成熟 RAP の 251、256、257、266、270、279、280、296 または 305 位の何れか 1 つにおける変異を含む請求項 1 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 4】

マトリプターゼに選択的に結合する請求項 1 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 5】

RAP の 251、256、257、266、270 または 280 位の何れか 1 つにおける変異を含む請求項 4 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 6】

RAP の 251 位における変異を含む請求項 4 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 7】

RAP の 256 位における変異を含む請求項 4 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 8】

RAP の 257 位における変異を含む請求項 4 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 9】

RAP の 266 位における変異を含む請求項 4 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 10】

RAP の 270 位における変異を含む請求項 4 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 11】

RAP の 280 位における変異を含む請求項 4 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 12】

VLDR 蛋白に選択的に結合する請求項 1 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 13】

RAP の 251、256、270 または 296 位の何れか 1 つにおける変異を含む請求項 12 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 14】

RAP の 251 位における変異を含む請求項 12 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 15】

RAP の 256 位における変異を含む請求項 12 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 16】

RAP の 270 位における変異を含む請求項 12 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 17】

RAP の 296 位における変異を含む請求項 12 記載の環状 RAP ペプチド。

【請求項 18】

F D C - 8 D 6 ( C D 3 2 0 ) 蛋白に選択的に結合する請求項 1 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 19】

R A P の 2 5 1、2 5 6、2 7 0、2 7 9 または 3 0 5 位の何れか 1 つにおける変異を含む請求項 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 20】

R A P の 2 5 1 位における変異を含む請求項 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 21】

R A P の 2 5 6 位における変異を含む請求項 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 22】

R A P の 2 7 0 位における変異を含む請求項 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 23】

R A P の 2 7 9 位における変異を含む請求項 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 24】

R A P の 3 0 5 位における変異を含む請求項 1 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 25】

配列番号 9 7 を含む請求項 1 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 26】

R A P の 2 7 1 ~ 3 1 9 位内に少なくとも 1 つの追加的変異を含有する請求項 1 ~ 2 5 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 27】

R A P の 2 0 5 ~ 2 5 0 位内に少なくとも 1 つの変異を含有する請求項 1 ~ 2 6 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 28】

前記変異が塩基性アミノ酸による酸性アミノ酸の置き換えである請求項 1 ~ 2 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 29】

前記酸性アミノ酸が D および E よりなる群から選択される請求項 2 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 30】

前記塩基性アミノ酸が K および R よりなる群から選択される請求項 2 8 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 31】

前記変異が酸性アミノ酸による塩基性アミノ酸の置き換えである請求項 1 ~ 2 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 32】

前記塩基性アミノ酸が K および R よりなる群から選択される請求項 3 1 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 33】

前記酸性アミノ酸が D および E よりなる群から選択される請求項 3 1 記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 34】

前記変異が F、Y、W、および H よりなる群から選択されるアミノ酸による A、C、D、E、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、および V よりなる群から選択されるアミノ酸の置き換えである請求項 1 ~ 2 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 35】

以下の位置、即ち：1 7 5、2 0 5、2 1 3、2 1 7、2 2 6、2 3 0、2 3 2、2 3 9、2 4 1、2 4 2、2 4 6、2 4 7、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 6、2 5 7、2 6 1、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 7 0、2 7 3、2 7 9、2 8 0、2 8 7、2 9 0、2 9 4、2 9 6、2 9 7、2 9 8、3 0 5、3 0 8、3 1 1、3 1 2、3 1 3、3 1 4、また

は 3 1 5 の 3 つ以上における変異を含む請求項 1 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 3 6】

以下の位置、即ち：2 0 5、2 1 7、2 4 9、2 5 1、2 5 6、2 5 7、2 6 6、2 7 0、2 9 4、2 9 6、2 9 7、3 0 5 の 3 つ以上における変異を含む請求項 1 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 3 7】

以下の変異、即ち：R 2 0 5 S、S 2 1 3 T、E 2 1 7 K、L 2 2 6 M、H 2 4 9 Y、E 2 3 0 V、S 2 3 2 P、E 2 3 9 G、E 2 4 6 G、E 2 5 1 L、E 2 5 1 K、E 2 5 1 T、E 2 5 1 G、E 2 5 1 P、E 2 5 1 N、E 2 5 1 R、K 2 5 6 R、K 2 5 6 V、K 2 5 6 A、K 2 5 6 I、K 2 5 6 P、K 2 5 6 L、I 2 6 6 F、I 2 6 6 T、K 2 5 7 Y、Q 2 6 1 R、A 2 6 7 V、H 2 6 8 R、K 2 7 0 P、K 2 7 0 D、K 2 7 0 N、K 2 7 0 G、K 2 7 0 E、K 2 7 0 W、L 2 7 1 M、H 2 7 3 Y、D 2 7 9 Y、V 2 8 3 M、R 2 8 7 H、H 2 9 0 Y、H 2 9 0 L、E 2 9 4 V、R 2 9 6 L、T 2 9 7 I、K 2 9 8 R、K 3 0 5 T、K 3 0 6 M、S 3 1 2 F、G 3 1 3 D、E 2 4 6 C、L 2 4 7 G、G 2 8 0 A、L 3 1 1 A、S 3 1 2 C、Q 3 0 9 C、F 2 5 0 C、L 3 0 8 G、L 3 1 1 G、E 2 4 1 C、および I 3 1 5 C の 3 つ以上を含む請求項 1 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチド。

【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 3 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチドを含む、疾患を治療するための組成物であって、該環状 R A P ペプチドが該疾患の病態生理学に關与する C R 含有蛋白に選択的に結合する、組成物。

【請求項 3 9】

診断薬または治療薬にコンジュゲートされた請求項 1 ~ 3 7 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチドを含む化合物。

【請求項 4 0】

前記環状 R A P ペプチドおよび診断薬または治療薬がリンカーを介して連結している請求項 3 9 記載の化合物。

【請求項 4 1】

前記リンカーがペプチドリinkerである請求項 4 0 記載の化合物。

【請求項 4 2】

前記治療薬が神経膠細胞誘導ニューロン成長因子 ( G D N F )、脳誘導ニューロン成長因子 ( B D N F )、ニューロン成長因子 ( N G F )、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン 1 0 ( A D A M 1 0 )、L R P 5 / 6 に対するシャペロン蛋白 ( M E S D )、癌化学療法剤、プロテアーゼ阻害剤、アポトーシス促進分子、自己免疫抗原、リソソーム酵素、ナノ粒子、グリココンジュゲートおよび核酸よりなる群から選択される請求項 3 9 記載の化合物。

【請求項 4 3】

製薬上許容しうる担体、希釈剤または賦形剤中に請求項 1 ~ 3 7 の何れかに記載のペプチドまたは 3 9 ~ 4 2 の何れかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 4 4】

対象の中枢神経系内に診断薬または治療薬を送達するための請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記対象が神経学的疾患に罹患しているヒト対象である請求項 4 4 記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記神経学的疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、および中枢神経系の癌よりなる群から選択される請求項 4 5 記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

対象の特定の組織または組織のセットに診断薬または治療薬を送達するための請求項 4

3 に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

前記診断薬または治療薬が血液脳関門を通して送達される請求項 47 記載の医薬組成物。

【請求項 49】

活性剤にコンジュゲートされた請求項 1 ～ 37 の何れか 1 項に記載の環状 R A P ペプチドを含むコンジュゲート。

【請求項 50】

前記環状 R A P ペプチドおよび活性剤がリンカーを介して連結されている請求項 49 記載のコンジュゲート。

【請求項 51】

前記活性剤が化学療法剤である請求項 49 記載のコンジュゲート。

【請求項 52】

前記化学療法剤が放射性同位体である請求項 51 記載のコンジュゲート。