

【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27年11月5日(2015.11.5)

【公表番号】特表2015-502368(P2015-502368A)

【公表日】平成27年1月22日(2015.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-005

【出願番号】特願2014-547553(P2014-547553)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/10

A 6 1 P 9/10

C 0 7 K 7/06 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月8日(2015.9.8)

【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】

治療を必要としている対象において網膜の障害または疾患を治療するのに使用するための医薬組成物であって、保存されたモチーフである (R e s 1) - (R e s 2) - (R e s 3) - (R e s 4) - (R e s 5) - (R e s 6) - (R e s 7) - (R e s 8) を含む化合物を含み、式中、

R e s 1 - は、主鎖が、5 個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、1 2 個未満の炭素を有する、ベンジル、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキルアリールから選択される、疎水性、非極性、および非イオン性の側鎖から選択される側鎖を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

R e s 2 - は、主鎖が、5 個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、両親媒性側鎖、親水性側鎖、双性イオン、グリシン (G)、リシン (K)、アルギニン (R)、グルタミン (Q)、およびアスパラギン (N) である側鎖を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

R e s 3 - は、主鎖が、5 個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、いかなる環も大きさが 5 員または 6 員であってもよいことを除き、5 員未満の長さの側鎖、およびグリシン (G)、ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、セリン (S)、ロイシン (L)、アラニン (A) を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

R e s 4 - は、1個から約12個までの炭素を含む側鎖を有し、アミノ、ヒドロキシル、アミド、カルボキシ、アリール、ヘテロアリールおよび天然に存在する20種のアミノ酸のうちのいずれかから選択される構成要素をその上に有する、5個以下の原子を有するリンカーまたはアミノ酸、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレン、アミドのリンカーであり、

R e s 5 - は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、疎水性、非極性、非イオン性、脂肪族の、側鎖から選択される側鎖、およびロイシン(L)、イソロイシン(I)、バリン(V)、アラニン(A)、またはメチオニン(M)を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

R e s 6 - は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、極性側鎖、またはアミノ酸のセリン(S)、アスパラギン酸(D)、アルギニン(R)、およびグルタミン酸(E)を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

R e s 7 - は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、1個から約12個までの炭素を含む側鎖、ならびにアミノ、ヒドロキシル、アミド、カルボキシ、アリール、ヘテロアリールおよび天然に存在する20種のアミノ酸のうちのいずれかから選択される構成要素をその上に有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

R e s 8 - は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、疎水性、非極性、および非イオン性の側鎖、ならびにアミノ酸のアラニン(A)、ロイシン(L)、イソロイシン(I)、バリン(V)を有し、C1からC12のアルキル、アルキレン、およびアルケニルから選択される側鎖を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

R e s 1、R e s 2、R e s 3、R e s 4、R e s 5、R e s 6、R e s 7、およびR e s 8のそれぞれが、共有結合または非共有結合でそれぞれの隣接した残基に結合しており、前記化合物が、約30未満の残基を有する、

医薬組成物。

【請求項2】

R e s 1 - が、フェニルアラニン(F)、アラニン(A)、ロイシン(L)、イソロイシン(I)、およびバリン(V)から選択され、

R e s 2 - が、グリシン(G)、リシン(K)、アルギニン(R)、グルタミン(Q)、およびアスパラギン(N)から選択され、

R e s 3 が、グリシン(G)、ヒスチジン(H)、アスパラギン(N)、セリン(S)、ロイシン(L)、およびアラニン(A)から選択され、

R e s 4 - が、任意のアミノ酸から選択され、

R e s 5 - が、ロイシン(L)、イソロイシン(I)、バリン(V)、アラニン(A)、およびメチオニン(M)から選択され、

R e s 6 - が、セリン(S)、アスパラギン酸(D)、アルギニン(R)、およびグルタミン酸(E)から選択され、

R e s 7 - が、任意のアミノ酸から選択され、

R e s 8 - が、アラニン(A)、ロイシン(L)、イソロイシン(I)、およびバリン(V)から選択される、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

R e s 1 - が、フェニルアラニン(F)、アラニン(A)、およびロイシン(L)から選択され、

R e s 2 - が、グリシン(G)およびリシン(K)から選択され、

R e s 3 が、グリシン(G)、アスパラギン(N)、セリン(S)、ロイシン(L)およびアラニン(A)から選択され、

Res 4 - が、天然アミノ酸から選択され、

Res 5 - が、ロイシン (L) およびメチオニン (M) から選択され、

Res 6 - が、セリン (S) 、アスパラギン酸 (D) 、およびアルギニン (R) から選択され、

Res 7 - が、天然アミノ酸から選択され、

Res 8 - が、ロイシン (L) およびイソロイシン (I) から選択される、

請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

Res 4 - が、アルギニン (R) 、リシン (K) 、アラニン (A) 、およびロイシン (L) から選択され、かつ/または Res 7 - が、アルギニン (R) 、プロリン (P) 、ヒスチジン (H) 、およびアラニン (A) から選択される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記化合物が、FGGRMDRI ; FGLKLDRI、AGAA LSPL、FKNL LDHL、LKSKLRAL、FGKRM DRI、FGGRIDRI、AGAA LSPL、またはAGKALSPLを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記化合物が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141または142のアミノ酸残基を含み、前記アミノ酸残基が、前記 (Res 1) - (Res 2) - (Res 3) - (Res 4) - (Res 5) - (Res 6) - (Res 7) - (Res 8) モチーフを含むか、または共有結合もしくは非共有結合で Res 1、Res 2、Res 3、Res 4、Res 5、Res 6、Res 7、もしくは Res 8 部位のうちのいずれかに結合している、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記化合物が、約 150 未満の残基を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、約 140 未満の残基を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記化合物が、約 10 から 150 の残基を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記化合物が、約 10 から 125 の残基を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記化合物が、約 10 から 100 の残基を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記化合物の Res 1、Res 2、Res 3、Res 4、Res 5、Res 6、Res 7、または Res 8 部位のうちのいずれかが、L - アミノ酸、D - アミノ酸、天然に存在しないアミノ酸、またはアミノ酸の誘導体もしくは類似体である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記網膜の障害または疾患が、黄斑変性、増殖糖尿病網膜症 (PDR) 、網膜静脈閉塞

症、未熟児網膜症、弾力線維性仮性黄色腫、視神経乳頭ドルーゼン、極度の近視、または悪性近視性変性を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記黄斑変性が、「滲出型」加齢黄斑変性（AMD）を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記網膜の障害または疾患が、前記網膜内への脈絡膜血管の伸長または増殖によって引き起こされるまたはそれに関連する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記網膜の障害または疾患が、前記既存の網膜脈管系の伸長、または前記網膜内への脈絡膜血管の増殖（脈絡膜血管新生；CNV）によって引き起こされるまたはそれに関連する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記網膜の障害または疾患が次第に悪化する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記網膜の障害または疾患が寛解傾向にある、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記化合物が、前記対象に局所的、局部的、または全身的に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記化合物が、前記対象の眼または両眼に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記化合物が、注射、注入、経口または外用によって投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記化合物が、硝子体内注射を介して前記対象に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記治療が、前記網膜の障害もしくは疾患の 1 つもしくは複数の症状の重症度もしくは期間を低減もしくは阻害する、または前記網膜の障害もしくは疾患の進行もしくは悪化を低減もしくは阻害する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記治療が、前記対象の前記網膜内への脈絡膜血管の伸長または増殖を低減または阻害する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記対象が、網膜障害の治療もしくは療法の候補である、それを受けている、またはそれを受けてきた、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記対象に血管内皮増殖因子（VEGF）アンタゴニストまたは阻害剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記化合物が、血管内皮増殖因子（VEGF）アンタゴニストまたは阻害剤の投与の前に、実質的にそれと同時に、それとの混合物として、またはその後投与される、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記対象が哺乳動物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記対象がヒトである、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0167

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0167】

特定の百分率の老化促進モデルマウス（SAM）は、一生のうちの約11ヶ月後に自発的にCNVならびに他のAMDの発現を発達させる（Majji, A.B., Cao, J.ら、Invest Ophthalmol Vis Sci ; 41:3936（2000））。NP化合物は、CNVを防ぐまたは後退させるために、これらの動物に投与することができる。代替的に、RPE細胞は、それ自体で、VEGFを過剰発現させるように遺伝的に改変することができる。ラット眼内に網膜下で再導入したときに、それらはCNVを生産する（Spilsbury, K. Garrett, K.L.ら、Am J Pathol ; 157:135(2000)）。ここでも、NP化合物をこれらの動物に投与することができ、CNVの発生および残存に対するこれらの効果を決定することができる。

本発明は以下の態様を包含し得る。

[1] 治療を必要としている対象において網膜の障害または疾患を治療する方法であって、前記対象に化合物を投与することを含み、前記化合物が、保存されたモチーフである（Res1）-（Res2）-（Res3）-（Res4）-（Res5）-（Res6）-（Res7）-（Res8）を含み、式中、

Res1- は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、12個未満の炭素を有する、ベンジル、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキルアリアルから選択される、疎水性、非極性、および非イオン性の側鎖から選択される側鎖を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

Res2- は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、両親媒性側鎖、親水性側鎖、双性イオン、グリシン（G）、リシン（K）、アルギニン（R）、グルタミン（Q）、およびアスパラギン（N）である側鎖を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

Res3- は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、いかなる環も大きさが5員または6員であってもよいことを除き、5員未満の長さの側鎖、およびグリシン（G）、ヒスチジン（H）、アスパラギン（N）、セリン（S）、ロイシン（L）、アラニン（A）を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

Res4- は、1個から約12個までの炭素を含む側鎖を有し、アミノ、ヒドロキシル、アミド、カルボキシ、アリアル、ヘテロアリアルおよび天然に存在する20種のアミノ酸のうちのいずれかから選択される構成要素をその上に有する、5個以下の原子を有するリンカーまたはアミノ酸、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレン、アミドのリンカーであり、

Res5- は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、疎水性、非極性、非イオン性、脂肪族の、側鎖から選択される側鎖、およびロイシン（L）、イソロイシン（I）、バリン（V）、アラニン（A）、またはメチオニン（M）を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

Res6- は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、極性側鎖、またはアミノ酸のセリン（S）、アスパラギン酸（D）、アルギニン（R）、およびグルタミン酸（E）を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

Res7- は、主鎖が、5個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、1個から約12個までの炭素を含む側鎖、ならびにアミノ、ヒドロキシル、アミド、カルボキシ、アリアル、ヘテロアリ

ールおよび天然に存在する 20 種のアミノ酸のうちのいずれかから選択される構成要素をその上に有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

Res 8 - は、主鎖が、5 個以下の原子を有する、エーテル、エステル、ケトン、アルキル、アルキレンまたはアミドのリンカーから選択され、疎水性、非極性、および非イオン性の側鎖、ならびにアミノ酸のアラニン (A)、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、バリン (V) を有し、C 1 から C 12 のアルキル、アルキレン、およびアルケニルから選択される側鎖を有する、アミノ酸またはその模倣体であり、

Res 1、Res 2、Res 3、Res 4、Res 5、Res 6、Res 7、および Res 8 のそれぞれが、共有結合または非共有結合でそれぞれの隣接した残基に結合しており、前記化合物が、約 30 未満の残基を有する、

方法。

[2] Res 1 - が、フェニルアラニン (F)、アラニン (A)、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、およびバリン (V) から選択され、

Res 2 - が、グリシン (G)、リシン (K)、アルギニン (R)、グルタミン (Q)、およびアスパラギン (N) から選択され、

Res 3 が、グリシン (G)、ヒスチジン (H)、アスパラギン (N)、セリン (S)、ロイシン (L)、およびアラニン (A) から選択され、

Res 4 - が、任意のアミノ酸から選択され、

Res 5 - が、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、バリン (V)、アラニン (A)、およびメチオニン (M) から選択され、

Res 6 - が、セリン (S)、アスパラギン酸 (D)、アルギニン (R)、およびグルタミン酸 (E) から選択され、

Res 7 - が、任意のアミノ酸から選択され、

Res 8 - が、アラニン (A)、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、およびバリン (V) から選択される、

上記 [1] に記載の方法。

[3] Res 1 - が、フェニルアラニン (F)、アラニン (A)、およびロイシン (L) から選択され、

Res 2 - が、グリシン (G) およびリシン (K) から選択され、

Res 3 が、グリシン (G)、アスパラギン (N)、セリン (S)、ロイシン (L) およびアラニン (A) から選択され、

Res 4 - が、天然アミノ酸から選択され、

Res 5 - が、ロイシン (L) およびメチオニン (M) から選択され、

Res 6 - が、セリン (S)、アスパラギン酸 (D)、およびアルギニン (R) から選択され、

Res 7 - が、天然アミノ酸から選択され、

Res 8 - が、ロイシン (L) およびイソロイシン (I) から選択される、

上記 [1] に記載の方法。

[4] Res 4 - が、アルギニン (R)、リシン (K)、アラニン (A)、およびロイシン (L) から選択され、かつ / または Res 7 - が、アルギニン (R)、プロリン (P)、ヒスチジン (H)、およびアラニン (A) から選択される、上記 [3] に記載の方法。

[5] 前記化合物が、FGGRMDRI; FGLKLDRI、AGAA LSPL、FKNLLDHL、LKSKLRAL、FGKRMDRI、FGGRIDRI、AGAA LSPL、または AGKAL SPL を含む、上記 [1] に記載の方法。

[6] 前記化合物が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、

67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、856、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141または142のアミノ酸残基を含み、前記アミノ酸残基が、前記(Res1)-(Res2)-(Res3)-(Res4)-(Res5)-(Res6)-(Res7)-(Res8)モチーフを含むか、または共有結合もしくは非共有結合でRes1、Res2、Res3、Res4、Res5、Res6、Res7、もしくはRes8部位のうちのいずれかに結合している、上記[1]に記載の方法。

[7] 前記化合物が、約150未満の残基を有する、上記[1]に記載の方法。

[8] 前記化合物が、約140未満の残基を有する、上記[1]に記載の方法。

[9] 前記化合物が、約10から150の残基を有する、上記[1]に記載の方法。

[10] 前記化合物が、約10から125の残基を有する、上記[1]に記載の方法。

[11] 前記化合物が、約10から100の残基を有する、上記[1]に記載の方法。

[12] 前記化合物のRes1、Res2、Res3、Res4、Res5、Res6、Res7、またはRes8部位のうちのいずれかが、L-アミノ酸、D-アミノ酸、天然に存在しないアミノ酸、またはアミノ酸の誘導体もしくは類似体である、上記[1]に記載の方法。

[13] 前記網膜の障害または疾患が、黄斑変性、増殖糖尿病網膜症(PDR)、網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症、弾力線維性仮性黄色腫、視神経乳頭ドルーゼン、極度の近視、または悪性近視性変性を含む、上記[1]に記載の方法。

[14] 前記黄斑変性が、「滲出型」加齢黄斑変性(AMD)を含む、上記[13]に記載の方法。

[15] 前記網膜の障害または疾患が、前記網膜内への脈絡膜血管の伸長または増殖によって引き起こされるまたはそれに関連する、上記[1]に記載の方法。

[16] 前記網膜の障害または疾患が、前記既存の網膜脈管系の伸長、または前記網膜内への脈絡膜血管の増殖(脈絡膜血管新生; CNV)によって引き起こされるまたはそれに関連する、上記[1]に記載の方法。

[17] 前記網膜の障害または疾患が次第に悪化する、上記[1]に記載の方法。

[18] 前記網膜の障害または疾患が寛解傾向にある、上記[1]に記載の方法。

[19] 前記化合物が、前記対象に局所的、局部的、または全身的に投与される、上記[1]に記載の方法。

[20] 前記化合物が、前記対象の眼または両眼に投与される、上記[1]に記載の方法。

[21] 前記化合物が、注射、注入、経口または外用によって投与される、上記[1]に記載の方法。

[22] 前記化合物が、硝子体内注射を介して前記対象に投与される、上記[1]に記載の方法。

[23] 前記治療が、前記網膜の障害もしくは疾患の1つもしくは複数の症状の重症度もしくは期間を低減もしくは阻害する、または前記網膜の障害もしくは疾患の進行もしくは悪化を低減もしくは阻害する、上記[1]に記載の方法。

[24] 前記治療が、前記対象の前記網膜内への脈絡膜血管の伸長または増殖を低減または阻害する、上記[1]に記載の方法。

[25] 前記対象が、網膜障害の治療もしくは療法の候補である、それを受けている、またはそれを受けてきた、上記[1]に記載の方法。

[26] 前記対象に血管内皮増殖因子(VEGF)アンタゴニストまたは阻害剤を前記対象に投与することをさらに含む、上記[1]に記載の方法。

[2 7] 前記化合物が、血管内皮増殖因子（ V E G F ）アンタゴニストまたは阻害剤の投与の前に、実質的にそれと同時に、それとの混合物として、またはその後に投与される、上記 [2 6] に記載の方法。

[2 8] 前記対象が哺乳動物である、上記 [1] に記載の方法。

[2 9] 前記対象がヒトである、上記 [2 8] に記載の方法。