

【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1部門第1区分

【発行日】令和1年10月3日(2019.10.3)

【公表番号】特表2018-525021(P2018-525021A)

【公表日】平成30年9月6日(2018.9.6)

【年通号数】公開・登録公報2018-034

【出願番号】特願2018-511085(P2018-511085)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/57	(2006.01)
C 1 2 N	15/31	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/33	(2006.01)
C 0 7 K	14/32	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	15/57	
C 1 2 N	15/31	
C 1 2 N	15/85	Z
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/33	
C 0 7 K	14/32	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	38/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月23日(2019.8.23)

【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】**

融合タンパク質、前記融合タンパク質をコードする核酸、または前記核酸を含むベクターを含む、疼痛の治療のための医薬組成物であって、前記融合タンパク質が以下：

- (a) ボツリヌス神経毒素 (BTx) または破傷風神経毒素 (TTx) 部分；および
- (b) 炭疽毒素防御抗原 (PA)、またはPAのC末端受容体結合ドメインを含み、

(a)部分と(b)部分とが、共に連結または融合されている、
前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記BTxまたはTTx部分が、BTxまたはTTxの酵素部分及び転位ペプチドノドメインを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記BTxの酵素部分または転位ペプチドノドメインが、BTx/A、BTx/B、BTx/C、BTx/D、BTx/E、BTx/F、BTx/G、及び非クロストリジウムのボツリヌス様毒素のいずれか1つのBTx軽鎖ドメイン及びBTx重鎖ドメインから選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

(a) (i) 前記BTxもしくはTTxの酵素部分が、クロストリジウム神経毒素もしくは非クロストリジウムのボツリヌス様毒素に由来するN末端酵素ドメイン(LC)を含み、または

(ii) 前記BTxもしくはTTxの酵素部分が、クロストリジウム神経毒素もしくは非クロストリジウムのボツリヌス様毒素に由来するN末端酵素ドメイン(LC)を含み、かつ表1に記載のLC酵素部分から選択され；かつ

(b) (i) 前記転位ペプチドノドメインが、クロストリジウム神経毒素もしくは非クロストリジウムのボツリヌス様毒素に由来するポア形成/転位ドメインを含み、または

(ii) 前記転位ペプチドノドメインが、クロストリジウム神経毒素もしくは非クロストリジウムのボツリヌス様毒素に由来するポア形成/転位ドメインを含み、かつ表1に記載のHN転位ペプチドから選択される、

請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

LCとHNとの接合部に対応する残基が切断されている、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記酵素部分および前記転位ペプチドノドメインが、リンカーペプチドによって連結されている、請求項2～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記BTxまたはTTx部分、および前記PAまたはPAのC末端受容体結合ドメインが、リンカーペプチドによって連結されている、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記リンカーペプチドが：

- (i) 1～20アミノ酸長である；
- (ii) ヒト血清において少なくとも1分間安定である；
- (iii) GlyもしくはSerであるアミノ酸を少なくとも1個含む；かつ／または
- (iv) Lys、Arg、もしくはその両方を欠いている、

請求項6または7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

(i) 前記PAもしくはPAの前記C末端受容体結合ドメインが、プロテアーゼによる切断に抵抗性となるように修飾もしくは変異導入される；または

(i i) 前記 P A もしくは P A の前記 C 末端受容体結合ドメインが、プロテアーゼによる切断に抵抗性となるように修飾もしくは変異導入され、前記プロテアーゼが、リシルペプチダーゼ、トリプシン、エンテロキナーゼ、クロストリパイン、エラスターーゼ、サーモリシン、エンドプロテイナーゼ L y s - C 、エンドプロテイナーゼ A r g - C 、及びフーリンからなる群から選択される。

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

(i) P A の前記 C 末端受容体結合ドメインが、 P A d 4 ドメイン、 P A d 2 および P A d 4 ドメイン、 P A d 3 および P A d 4 ドメイン、 P A 6 3 、もしくは P A d 2 、 P A d 3 、および P A d 4 ドメインを含む；または

(i i) 前記融合タンパク質が、 2 ~ 1 0 個の P A d 4 ドメインを直列で含む；または

(i i i) P A の前記 C 末端受容体結合ドメインが、 P A d 4 ドメインを含み、かつ天然の P A d 4 ドメインに隣接する、前記 N 末端側に由来する 1 ~ 6 0 個の連続アミノ酸が、前記 B T X もしくは T T X 部分と P A d 4 との間に組み込まれている；または

(i v) P A の前記 C 末端受容体結合ドメインが、 P A d 4 ドメインを含み、かつ配列番号 1 (配列番号 1 における 2 9 アミノ酸残基のシグナルペプチドを差し引いたもの) の位置 5 9 4 、位置 6 1 3 、位置 6 3 3 、位置 6 3 7 、位置 6 5 3 、位置 6 7 3 、位置 6 7 9 、位置 6 8 0 、位置 6 8 4 、位置 6 9 5 、位置 7 0 3 、位置 7 2 2 、位置 7 2 3 、位置 7 2 9 、および位置 7 3 0 で、 P A d 4 ドメインにおける L y s 残基の 1 つもしくは複数が、 A r g もしくは H i s によって交換されている；または

(v) P A の前記 C 末端受容体結合ドメインが、 P A d 4 ドメインを含み、かつ配列番号 1 の、位置 6 2 3 、位置 6 4 2 、位置 6 6 2 、位置 6 6 6 、位置 6 8 2 、位置 7 0 2 、位置 7 0 8 、位置 7 0 9 、位置 7 1 3 、位置 7 2 4 、位置 7 3 2 、位置 7 5 1 、位置 7 5 2 、位置 7 5 8 、および位置 7 5 9 で、 P A d 4 ドメインにおける L y s 残基の 1 つもしくは複数 (それぞれを含めた最大数を含む) が A r g もしくは H i s によって交換されている；または

(v i) P A の前記 C 末端受容体結合ドメインが、 P A d 4 ドメインを含み、かつ配列番号 1 (配列番号 1 における 2 9 アミノ酸残基のシグナルペプチドを差し引いたもの) の、位置 6 0 1 、位置 7 1 3 、および位置 7 1 9 で、 P A d 4 ドメインにおける A s n 残基の 1 つもしくは複数が、 A s p によって交換されている。

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

(i) 前記融合タンパク質が、全 P A タンパク質を含み、前記フーリン切断部位が、フーリン抵抗性のアミノ酸配列によって交換されているアミノ酸配列 R K K R を含み、 R K K R が、配列番号 1 (配列番号 1 における 2 9 残基のシグナルペプチドを差し引いたもの) の残基 1 6 4 ~ 1 6 7 である；または

(i i) 前記融合タンパク質が、全 P A タンパク質を含み、前記フーリン切断部位が、 S S S R (配列番号 3 2) 、 S S S S (配列番号 3 3) 、もしくは R R S S (配列番号 1 4 9) であるフーリン抵抗性のアミノ酸配列によって交換されているアミノ酸配列 R K K R を含み、 R K K R が、配列番号 1 (配列番号 1 における 2 9 残基のシグナルペプチドを差し引いたもの) の残基 1 6 4 ~ 1 6 7 である。

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記融合タンパク質が：

(i) 前記融合タンパク質の N 末端に少なくとも 1 個の D - アミノ酸を含む；かつ / または

(i i) グリコシル化されている、もしくはグリコシル化されていない。

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

(i) 前記融合タンパク質が、 1 つもしくは複数のシステイン残基でのアミノ酸置換を

含む；または

(i i) 前記融合タンパク質が、1つもしくは複数のシステイン残基でのアミノ酸置換を含み、1つもしくは複数のシステイン残基が、セリンで置換される、
請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

融合タンパク質、前記融合タンパク質をコードする核酸、または前記核酸を含むベクターを含む、疼痛の治療のための医薬組成物であって、前記融合タンパク質が以下：

(a) 侵害受容ニューロンにおけるS N A R E タンパク質を切断する能力を有する非細胞傷害性プロテアーゼと、

(b) 前記侵害受容ニューロンに存在する結合部位に結合する能力を有する標的指向化部分(T M)であって、前記結合部位が、エンドサイトシスを受けることでエンドソームに取り込まれて前記侵害受容ニューロンに入る能力を有し、前記侵害受容ニューロンが、前記S N A R E タンパク質を発現する、前記標的指向化部分(T M)と、

(c) エンドソーム内からエンドソーム膜を横切って前記プロテアーゼを前記侵害受容ニューロンのサイトゾルに転位させる能力を有する転位ドメイン(T L)と
を含み、

ただし、(a)部分、(b)部分、及び(c)部分が、異種性起源のものであるか、または少なくとも1つの異種性部分もしくは異種性ドメインを含む、
前記医薬組成物。

【請求項15】

(i) 前記融合タンパク質が、プロテアーゼによって前記融合タンパク質をそこで切断することが可能なプロテアーゼ切断部位をさらに含み、前記プロテアーゼ切断部位が、前記融合タンパク質における前記非細胞傷害性プロテアーゼのC末端に位置し；

(i i) 前記非細胞傷害性プロテアーゼが、非クロストリジウムのボツリヌス様毒素に由来するL鎖もしくはクロストリジウム神経毒素のL鎖、ボツリヌス神経毒素(B T X)のL鎖、もしくは破傷風神経毒素(T T X)のL鎖を含み；

(i i i) 前記T Lが、非クロストリジウムのボツリヌス様毒素の転位ドメイン、もしくはクロストリジウム神経毒素の転位ドメイン、ボツリヌス神経毒素(B T X)の転位ドメイン、もしくは破傷風神経毒素(T T X)の転位ドメインを含み、；かつ／または

(i v) 前記T Mが、前記侵害受容ニューロンに発現したA N T X R 2(C M G 2)受容体に結合する、

請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記T Mが、炭疽毒素防御抗原(P A)、またはP AのC末端受容体結合ドメイン、またはA N T X R 2への結合活性を保持するそのP A断片である、請求項14または15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

(i) P Aの前記C末端受容体結合ドメインが、P A 6 3、P A d 3 - d 4、P A d 2 - d 4、及びP A d 4からなる群から選択される；かつ／または

(i i) 前記P AもしくはP AのC末端受容体結合ドメインが、プロテアーゼ、L y s C、またはフーリンによる切断に抵抗性である、

請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

(i) 医薬的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤をさらに含む；
(i i) 医薬的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤に炭疽菌防御抗原(P A)を含む組成物の、投与の前、投与と同時、または投与の後に、別に投与される；

(i i i) 中枢神経系へのくも膜下腔内注入もしくは脳室内注入もしくは硬膜外注射によって投与されるか、または皮内注射、皮下注射、筋肉内注射、神経内注射、もしくは関節内注射を用いて末梢性投与される；かつ／または

(i v) 前記疼痛が、糖尿病性の神経障害性疼痛、癌性疼痛、線維筋痛症、および他の

全身性疼痛障害から選択される、

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記疼痛が、神経、関節、皮膚、内臓、膀胱、または筋肉の疼痛から選択され；かつ

前記組成物が、皮内注射、皮下注射、筋肉内注射、神経内注射、または関節内注射によ
って末梢性投与される、

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。