

【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5年11月30日(2023.11.30)

【国際公開番号】WO2020/257221

【公表番号】特表2022-536797(P2022-536797A)

【公表日】令和4年8月18日(2022.8.18)

【年通号数】公開公報(特許)2022-151

【出願番号】特願2021-574932(P2021-574932)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/02(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 13/08(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 P 19/08(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/62(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 11/06(2006.01)

A 6 1 K 38/10(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 38/08(2019.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 K 47/50(2017.01)

C 0 7 K 7/08(2006.01)

C 0 7 K 14/00(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 0 7 K 7/06(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/62

A 6 1 K 47/60

10

20

30

40

50

A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 K 38/10
 A 6 1 K 38/16
 A 6 1 K 38/08
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 47/50
 C 0 7 K 7/08 Z N A
 C 0 7 K 14/00
 C 0 7 K 14/47
 C 0 7 K 7/06
 C 0 7 K 16/00
 C 0 7 K 19/00

10

【手続補正書】

【提出日】令和5年11月21日(2023.11.21)

【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

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロテアーゼ活性化受容体 - 3 (P A R 3) に由来する抗炎症性ペプチドの治療有効量を含む、望まれていない炎症を対象において抑制するための、および/または炎症性状態を該対象において処置するための医薬組成物であって、前記 P A R 3 由来抗炎症性ペプチドが、(1) M e t 1 ~ A r g 4 1 が欠失したヒト P A R 3 細胞外ドメイン (配列番号 3) の N 末端フラグメントであって、配列番号 3 の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基からなる N 末端フラグメント、またはその保存的変異バリエーション、あるいは (2) ヒト P A R 3 由来ペプチド P 3 R (配列番号 4) の少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基であって、配列番号 4 の P h e 1 0 ~ P h e 1 2 を包含する少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基、またはその保存的変異バリエーションを含む、前記医薬組成物。

30

【請求項2】

プロテアーゼ活性化受容体 - 1 (P A R 1) に由来する抗炎症性ペプチドの治療有効量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3】

前記 P A R 1 由来抗炎症性ペプチドが、(1) M e t 1 ~ A r g ~~4~~⁶ が欠失したヒト P A R 1 細胞外ドメイン (配列番号 6) の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基、またはその保存的変異バリエーション、あるいは (2) 少なくとも 1 個の残基の欠失または置換を N 末端に有する、ヒト P A R 1 由来ペプチド T R 4 7 (配列番号 7) のバリエーションを含む、請求項 2 に記載の 医薬組成物。

40

【請求項4】

前記 P A R 1 由来ペプチドが、ヒト P A R 1 由来ペプチド T R 4 7 (配列番号 7) の最初の 4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個またはそれ以上の N 末端残基を含む、請求項 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項5】

前記 P A R 1 由来ペプチドが、置換された N 末端残基を含有する T R 4 7 バリエーションを含む、請求項 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項6】

50

前記 T R 4 7 バリエントが配列番号 4 9 (T R 4 7 Q) または配列番号 5 0 (T R 4 7 A) を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 P A R 1 由来ペプチドが、1 つまたは複数の N 末端残基の欠失を含有する T R 4 7 バリエントを含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 T R 4 7 バリエントが配列番号 4 7 (T R 4 7 (N - 1)) または配列番号 4 8 (T R 4 7 (N - 5)) を含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 P A R 3 由来ペプチドが前記 P A R 1 由来ペプチドに対してコンジュゲート化される、請求項 2 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 10】

P A R 3 由来抗炎症性ペプチドおよび P A R 1 由来抗炎症性ペプチドを含む組成物。

【請求項 11】

(a) 前記 P A R 3 由来抗炎症性ペプチドが、(1) M e t 1 ~ A r g 4 1 が欠失したヒト P A R 3 細胞外ドメイン (配列番号 3) の N 末端フラグメントであって、配列番号 3 の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基からなる N 末端フラグメント、またはその保存的改変バリエント、あるいは (2) P A R 3 由来ペプチド P 3 R (配列番号 4) の少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基であって、配列番号 4 の P h e 1 0 ~ P h e 1 2 を包含する少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基、またはその保存的改変バリエントを含み、(b) 前記 P A R 1 由来抗炎症性ペプチドが、(1) M e t 1 ~ A r g 4 6 が欠失したヒト P A R 1 細胞外ドメイン (配列番号 6) の N 末端フラグメントであって、配列番号 6 の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基からなる N 末端フラグメント、またはその保存的改変バリエント、あるいは (2) 少なくとも 1 個の残基の欠失または置換を N 末端に有する、ヒト P A R 1 由来ペプチド T R 4 7 (配列番号 7) のバリエントを含む、請求項 10 に記載の組成物。 20

【請求項 12】

前記 P A R 3 由来ペプチドが、配列番号 3 の少なくとも最初の 1 3 個の N 末端残基、またはその保存的改変バリエントを含み、前記 P A R 1 由来ペプチドが、配列番号 6 の少なくとも最初の 8 個の N 末端残基、またはその保存的改変バリエントを含む、請求項 10 に記載の組成物。 30

【請求項 13】

前記 P A R 3 由来ペプチドが、配列番号 4、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、またはその保存的改変バリエントを含み、前記 P A R 1 由来ペプチドが、配列番号 7、配列番号 3 5、配列番号 3 6、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 0、またはその保存的改変バリエントを含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 P A R 3 由来ペプチドの量と、前記 P A R 1 由来ペプチドの量とが、少なくとも約 2 : 1、4 : 1、6 : 1、8 : 1、または 10 : 1 の比率である、請求項 10 に記載の組成物。 40

【請求項 15】

前記 P A R 3 由来ペプチドが前記 P A R 1 由来ペプチドに対してコンジュゲート化される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 P A R 3 由来ペプチドがリンカー部分またはキャリア部分を介して前記 P A R 1 由来ペプチドに対してコンジュゲート化される、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

(a) 配列番号 3 6 に示される配列またはその保存的改変バリエントを含む P A R 1 由来ペプチド、および (b) 配列番号 9 に示される配列またはその保存的改変バリエントを含む P A R 3 由来ペプチドを含み、(a) と、(b) とが、ペプチド部分を介して連結さ 50

れる、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 18】

配列番号 61 に示される配列またはその保存的改変バリエーションを含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

請求項 10 に記載の組成物であって、該組成物が意図される対象群の平均体重あたり、最大でも約 0.25 mg/kg 平均体重、0.1 mg/kg 平均体重、0.05 mg/kg 平均体重、0.025 mg/kg 平均体重、0.01 mg/kg 平均体重、0.005 mg/kg 平均体重、0.0025 mg/kg 平均体重、0.001 mg/kg 平均体重、0.0005 mg/kg 平均体重、0.00025 mg/kg 平均体重またはそれ以下の前記 2 つのペプチドのそれぞれの 1 日投薬量を含む、組成物。

10

【請求項 20】

請求項 10 に記載の組成物であって、(1) 該組成物が意図される対象群の平均体重あたり、最大でも約 0.25 mg/kg 平均体重、0.1 mg/kg 平均体重、0.05 mg/kg 平均体重、0.025 mg/kg 平均体重、0.01 mg/kg 平均体重、0.005 mg/kg 平均体重、0.0025 mg/kg 平均体重、0.001 mg/kg 平均体重、0.0005 mg/kg 平均体重、0.00025 mg/kg 平均体重またはそれ以下の前記 2 つのペプチドの一方の 1 日投薬量と、(2) 該組成物が意図される対象群の平均体重あたり、少なくとも約 0.01 mg/kg 平均体重、0.025 mg/kg 平均体重、0.05 mg/kg 平均体重、0.1 mg/kg 平均体重、0.25 mg/kg 平均体重、0.5 mg/kg 平均体重、1 mg/kg 平均体重、2.5 mg/kg 平均体重、5 mg/kg 平均体重、10 mg/kg 平均体重、25 mg/kg 平均体重またはそれ以上の前記 2 つのペプチドの他方の 1 日投薬量とを含む、組成物。

20

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本発明の性質および利点のさらなる理解が、本明細書の残りの部分および請求項を参照することによって達成され得る。

30

一態様において、本発明は以下を提供する。

[項目 1]

望まれていない炎症を対象において抑制するための、および/または炎症性状態を該対象において処置するための方法であって、プロテアーゼ活性化受容体-3 (PAR3) に由来する抗炎症性ペプチドの治療有効量を含む医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記 PAR3 由来抗炎症性ペプチドが、(1) Met1~Arg41 が欠失したヒト PAR3 細胞外ドメイン (配列番号 3) の N 末端フラグメントであって、配列番号 3 の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基からなる N 末端フラグメント、またはその保存的改変バリエーション、あるいは (2) ヒト PAR3 由来ペプチド P3R (配列番号 4) の少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基であって、配列番号 4 の Phe10~Phe12 を包含する少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基、またはその保存的改変バリエーションを含む、方法。

40

[項目 2]

前記 PAR3 由来抗炎症性ペプチドが APC 様の細胞保護活性を有する、項目 1 に記載の方法。

[項目 3]

前記 PAR3 由来ペプチドが、配列番号 3 の少なくとも最初の 6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個またはそれ以上の N 末端残基を含む、項目 1 に記載の方法。

50

[項目 4]

前記 P A R 3 由来ペプチドが G A P P N S F E E F P F S (配列番号 8) または G A P P N S F E E F P F S A L E G W T G A T I T (配列番号 4) を含む、項目 1 に記載の方法。

[項目 5]

前記 P A R 3 由来ペプチドが、P h e 1 0 ~ P h e 1 2 を包含する配列番号 4 の少なくとも 6 個の連続するアミノ酸残基を含む、項目 1 に記載の方法。

[項目 6]

前記 P A R 3 由来ペプチドが F P F S A L E G W (配列番号 1 0) または F P F S A L E G W T G A T I T (配列番号 9) を含む、項目 5 に記載の方法。

10

[項目 7]

前記 P A R 3 由来ペプチドがキャリア部分に対してコンジュゲート化される、項目 1 に記載の方法。

[項目 8]

前記キャリア部分が、キャリアタンパク質、免疫グロブリン、FcドメインまたはPEG分子である、項目 7 に記載の方法。

[項目 9]

プロテアーゼ活性化受容体 - 1 (P A R 1) に由来する抗炎症性ペプチドの治療有効量を前記対象に投与することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

[項目 1 0]

前記 P A R 1 由来抗炎症性ペプチドが、(1) M e t 1 ~ A r g 4 1 が欠失したヒト P A R 1 細胞外ドメイン (配列番号 6) の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基、またはその保存的改変バリエーション、あるいは (2) 少なくとも 1 個の残基の欠失または置換を N 末端に有する、ヒト P A R 1 由来ペプチド T R 4 7 (配列番号 7) のバリエーションを含む、項目 9 に記載の方法。

20

[項目 1 1]

前記 P A R 1 由来ペプチドが、ヒト P A R 1 由来ペプチド T R 4 7 (配列番号 7) の最初の 4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個またはそれ以上の N 末端残基を含む、項目 9 に記載の方法。

[項目 1 2]

前記 P A R 1 由来ペプチドが、置換された N 末端残基を含有する T R 4 7 バリエーションを含む、項目 9 に記載の方法。

30

[項目 1 3]

前記 T R 4 7 バリエーションが配列番号 4 9 (T R 4 7 Q) または配列番号 5 0 (T R 4 7 A) を含む、項目 1 2 に記載の方法。

[項目 1 4]

前記 P A R 1 由来ペプチドが、1 つまたは複数の N 末端残基の欠失を含有する T R 4 7 バリエーションを含む、項目 9 に記載の方法。

[項目 1 5]

前記 T R 4 7 バリエーションが配列番号 4 7 (T R 4 7 (N - 1)) または配列番号 4 8 (T R 4 7 (N - 5)) を含む、項目 1 4 に記載の方法。

40

[項目 1 6]

前記 P A R 3 由来ペプチドおよび前記 P A R 1 由来ペプチドが前記対象に同時に投与される、項目 9 に記載の方法。

[項目 1 7]

前記投与された医薬組成物が、前記 P A R 3 由来ペプチドと前記 P A R 1 由来ペプチドとの両方を含む、項目 1 6 に記載の方法。

[項目 1 8]

前記 P A R 3 由来ペプチドが前記 P A R 1 由来ペプチドに対してコンジュゲート化される、項目 1 6 に記載の方法。

50

[項目 19]

前記 P A R 3 由来ペプチドおよび / または前記 P A R 1 由来ペプチドがキャリア部分に対してコンジュゲート化される、項目 9 に記載の方法。

[項目 20]

前記 P A R 3 由来ペプチドと前記 P A R 1 由来ペプチドとの比率が、少なくとも約 2 : 1、4 : 1、6 : 1、8 : 1、または 10 : 1 である、項目 19 に記載の方法。

[項目 21]

前記 P A R 3 由来ペプチドおよび前記 P A R 1 由来ペプチドのそれぞれが、最大でも約 0 . 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 1 m g / k g 対象体重、0 . 0 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 1 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 1 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 0 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 0 2 5 m g / k g 対象体重またはそれ以下の 1 日量で前記対象に投与される、項目 9 に記載の方法。

10

[項目 22]

前記対象には、一方のペプチドが、最大でも約 0 . 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 1 m g / k g 対象体重、0 . 0 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 1 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 1 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 0 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 0 0 2 5 m g / k g 対象体重またはそれ以下の 1 日量で投与され、かつ、他方のペプチドが、少なくとも約 0 . 0 1 m g / k g 対象体重、0 . 0 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 0 5 m g / k g 対象体重、0 . 1 m g / k g 対象体重、0 . 2 5 m g / k g 対象体重、0 . 5 m g / k g 対象体重、1 m g / k g 対象体重、2 . 5 m g / k g 対象体重、5 m g / k g 対象体重、1 0 m g / k g 対象体重、2 5 m g / k g 対象体重またはそれ以上の 1 日量で投与される、項目 9 に記載の方法。

20

[項目 23]

前記対象が、喘息、自己免疫疾患、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎 (g o m e r u l o n e p h r i t i s)、過敏症、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、関節リウマチ、無菌性炎症、移植片拒絶、ウイルス関連炎症および血管炎からなる群から選択される炎症性障害に罹患している、またはそのような炎症性障害を有すると疑われる、項目 1 に記載の方法。

30

[項目 24]

前記対象が、望まれていない免疫活性化または望まれていない免疫応答を伴う状態に罹患している、またはそのような状態を有すると疑われる、項目 1 に記載の方法。

[項目 25]

望まれていない免疫活性化または望まれていない免疫応答を伴う前記状態が、神経病理状態、ウイルス感染症またはマラリアである、項目 24 に記載の方法。

[項目 26]

前記対象が、急性神経炎症、慢性神経炎症またはマラリア炎症に罹患している、あるいは急性神経炎症、慢性神経炎症またはマラリア炎症を有すると疑われる、項目 1 に記載の方法。

40

[項目 27]

P A R 3 由来抗炎症性ペプチドおよび P A R 1 由来抗炎症性ペプチドを含む組成物。

[項目 28]

(a) 前記 P A R 3 由来抗炎症性ペプチドが、(1) M e t 1 ~ A r g 4 1 が欠失したヒト P A R 3 細胞外ドメイン (配列番号 3) の N 末端フラグメントであって、配列番号 3 の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基からなる N 末端フラグメント、またはその保存的改変バリエーション、あるいは (2) P A R 3 由来ペプチド P 3 R (配列番号 4) の少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基であって、配列番号 4 の P h e 1 0 ~ P h e 1 2 を包含する少なくとも 4 個の連続するアミノ酸残基、またはその保存的改変バリエーションを含み、(b) 前記 P A R 1 由来抗炎症性ペプチドが、(1) M e t 1 ~ A r g 4 6 が欠失したヒト P

50

A R 1 細胞外ドメイン（配列番号 6）の N 末端フラグメントであって、配列番号 6 の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基からなる N 末端フラグメント、またはその保存的改変バリエーション、あるいは（ 2 ）少なくとも 1 個の残基の欠失または置換を N 末端に有する、ヒト P A R 1 由来ペプチド T R 4 7（配列番号 7）のバリエーションを含む、項目 2 7 に記載の組成物。

[項目 2 9]

前記 P A R 3 由来ペプチドが、配列番号 3 の少なくとも最初の 1 3 個の N 末端残基、またはその保存的改変バリエーションを含み、前記 P A R 1 由来ペプチドが、配列番号 6 の少なくとも最初の 8 個の N 末端残基、またはその保存的改変バリエーションを含む、項目 2 7 に記載の組成物。

10

[項目 3 0]

前記 P A R 3 由来ペプチドが、配列番号 4、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 1 0、またはその保存的改変バリエーションを含み、前記 P A R 1 由来ペプチドが、配列番号 7、配列番号 3 5、配列番号 3 6、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 0、またはその保存的改変バリエーションを含む、項目 2 7 に記載の組成物。

[項目 3 1]

前記 P A R 3 由来ペプチドの量と、前記 P A R 1 由来ペプチドの量とが、少なくとも約 2 : 1、4 : 1、6 : 1、8 : 1、または 1 0 : 1 の比率である、項目 2 7 に記載の組成物。

[項目 3 2]

前記 P A R 3 由来ペプチドが前記 P A R 1 由来ペプチドに対してコンジュゲート化される、項目 2 7 に記載の組成物。

20

[項目 3 3]

前記 P A R 3 由来ペプチドがリンカー部分またはキャリア部分を介して前記 P A R 1 由来ペプチドに対してコンジュゲート化される、項目 3 2 に記載の組成物。

[項目 3 4]

（ a ）配列番号 3 6 に示される配列またはその保存的改変バリエーションを含む P A R 1 由来ペプチド、および（ b ）配列番号 9 に示される配列またはその保存的改変バリエーションを含む P A R 3 由来ペプチドを含み、（ a ）と、（ b ）とが、ペプチド部分を介して連結される、項目 2 7 に記載の組成物。

30

[項目 3 5]

配列番号 6 1 に示される配列またはその保存的改変バリエーションを含む、項目 3 4 に記載の組成物。

[項目 3 6]

経口投与、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、局所投与または腹腔内投与による対象への投与のために配合される、項目 2 7 に記載の組成物。

[項目 3 7]

項目 2 7 に記載の組成物であって、該組成物が意図される対象群の平均体重あたり、最大でも約 0 . 2 5 m g / k g 平均体重、0 . 1 m g / k g 平均体重、0 . 0 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 2 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 1 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 2 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 1 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 0 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 0 2 5 m g / k g 平均体重またはそれ以下の前記 2 つのペプチドのそれぞれの 1 日投薬量を含む、組成物。

40

[項目 3 8]

項目 2 7 に記載の組成物であって、（ 1 ）該組成物が意図される対象群の平均体重あたり、最大でも約 0 . 2 5 m g / k g 平均体重、0 . 1 m g / k g 平均体重、0 . 0 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 2 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 1 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 2 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 1 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 0 5 m g / k g 平均体重、0 . 0 0 0 2 5 m g / k g 平均体重またはそれ以下の前記 2 つのペプチドの一方の 1 日投薬量と、（ 2 ）該組成物が意図される対象群の

50

平均体重あたり、少なくとも約 0.01 mg/kg 平均体重、0.025 mg/kg 平均体重、0.05 mg/kg 平均体重、0.1 mg/kg 平均体重、0.25 mg/kg 平均体重、0.5 mg/kg 平均体重、1 mg/kg 平均体重、2.5 mg/kg 平均体重、5 mg/kg 平均体重、10 mg/kg 平均体重、25 mg/kg 平均体重またはそれ以上の前記 2 つのペプチドの他方の 1 日投薬量とを含む、組成物。

[項目 39]

炎症を対象において抑制し、炎症性状態を該対象において処置するための方法であって、プロテアーゼ活性化受容体 - 1 (PAR1) に由来する抗炎症性ペプチドの治療有効量を含む医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記 PAR1 由来抗炎症性ペプチドが、(1) Met1 ~ Arg41 が欠失したヒト PAR1 細胞外ドメイン (配列番号 6) の少なくとも最初の 4 個の N 末端残基、またはその保存的改変バリエーション、あるいは (2) 少なくとも 1 個の残基の欠失または置換を N 末端に有する、ヒト PAR1 由来ペプチド TR47 (配列番号 7) のバリエーションを含む、方法。

10

[項目 40]

前記 PAR1 由来ペプチドが、ヒト PAR1 由来ペプチド TR47 (配列番号 7) の最初の 4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個またはそれ以上の N 末端残基を含む、項目 39 に記載の方法。

[項目 41]

前記 PAR1 由来ペプチドが、置換された N 末端残基を含有する TR47 バリエーションを含む、項目 39 に記載の方法。

20

[項目 42]

前記 TR47 バリエーションが配列番号 49 (TR47 Q) または配列番号 50 (TR47 A) を含む、項目 41 に記載の方法。

[項目 43]

前記 PAR1 由来ペプチドが、1 つまたは複数の N 末端残基の欠失を含有する TR47 バリエーションを含む、項目 39 に記載の方法。

[項目 44]

前記 TR47 バリエーションが配列番号 47 (TR47 (N-1)) または配列番号 48 (TR47 (N-5)) を含む、項目 43 に記載の方法。

[項目 45]

抗炎症性薬剤を特定するための方法であって、(1) ヒト THP-1 細胞の一群を培養すること、(2) 前記培養された細胞を炎症誘発薬剤と接触させること、(3) 前記培養された細胞を候補薬剤および PAR3 由来抗炎症性ペプチドまたは PAR1 由来抗炎症性ペプチドとそれぞれ接触させること、(4) 前記候補薬剤と接触させられた細胞、および前記 PAR3 由来抗炎症性ペプチドまたは PAR1 由来抗炎症性ペプチドと接触させられた細胞において炎症関連活性をそれぞれ測定することを含み、前記 PAR3 由来抗炎症性ペプチドまたは PAR1 由来抗炎症性ペプチドと接触させられる細胞において測定される炎症活性の値と同じまたはそれ未満である、前記候補薬剤と接触させられる細胞において測定される前記炎症活性の値により、前記候補薬剤が抗炎症性薬剤として特定される、方法。

30

40

[項目 46]

前記 PAR3 由来抗炎症性ペプチドまたは PAR1 由来抗炎症性ペプチドが P3R (配列番号 4) または TR47 (配列番号 7) あるいはそれらの保存的改変バリエーションである、項目 45 に記載の方法。

[項目 47]

前記候補薬剤が、ヒト PAR3 の Met1 ~ Arg41 欠失細胞外ドメイン (配列番号 3) またはヒト PAR1 の Met1 ~ Arg46 欠失細胞外ドメイン (配列番号 6) の N 末端配列を模倣するペプチドまたはポリペプチド、該ペプチドまたはポリペプチドのバリエーション、誘導体または模倣化合物である、項目 45 に記載の方法。

[項目 48]

50

前記炎症関連活性がカスパーゼ 1 の酵素活性である項目 4 5 に記載の方法。

[項目 4 9]

前記炎症関連活性が I L - 1 放出である、項目 4 5 に記載の方法。

[項目 5 0]

前記炎症誘発薬剤がリポ多糖 (L P S) である項目 4 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50