

【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20年7月3日(2008.7.3)

【公表番号】特表2003-534384(P2003-534384A)

【公表日】平成15年11月18日(2003.11.18)

【出願番号】特願2001-587795(P2001-587795)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/505 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 25/02 1 0 3

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 K 7/08 Z N A
 C 0 7 K 14/505

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月15日(2008.5.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 EPOレセプターに結合する 8 ～ 約40アミノ酸長の 1 以上の単量体ペプチドを有効成分として含んで成る神経毒性、神経変性または神経的傷害により媒介される状態を有する患者の処置用製薬学的製剤であって、該単量体ペプチドがアミノ酸配列：

$X_4 X_5 X_a X_b X_6 X_c X_d X_7$ (配列番号 4 7)

で表され、かつ、

X_a は、G または A であり；

X_b は、P または A であり；

X_c は、T または A であり；

X_d は、W、A および F から選択され；

X_4 は、R、H、Y、L および W から選択されるか、または X_4 は存在せず；

X_5 は、F、M および I から選択され；

X_6 は、20個の遺伝的にコードされた L-アミノ酸または立体異性的 D-アミノ酸から独立して選択され；そして

X_7 は、D、V、E、I および L から選択される、上記製剤。

【請求項 2】 アミノ酸配列が $X_4 X_5 G P X_6 T W X_7$ (配列番号 4 8) で表される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】 アミノ酸配列が $X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8$ (配列番号 1) で表され、かつ、 X_3 が、C、E、A、-アミノ--プロモ酪酸およびホモシステイン (Hoc) から選択され；そして X_8 が、C、K、A、-アミノ--プロモ酪酸およびホモシステイン (Hoc) から選択される、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】 X_3 または X_8 のいずれかが、C またはホモシステイン (Hoc) である、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 5】 X_3 または X_8 が C である、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 6】 X_3 が、C、E および A から選択され；

X_4 が、R、H および Y から選択されるか、または X_4 が存在せず； X_6 が、V、L、I、M、E および A から選択され；そして X_7 が、D または V であり；そして X_8 が、C、K および A から選択される、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 7】 ペプチドがアミノ酸配列： $Y X_2 X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8$ (配列番号 2) 含んで成る各単量体ペプチドの二量体であり、かつ、 X_2 および X_6 は、各々が20個の遺伝的にコードされた L-アミノ酸から独立して選択され；

X_3 がCであり；そして X_8 がCである、請求項3に記載の製剤。

【請求項8】 X_2 が、L S H M AおよびIから選択されるか、または X_2 が存在せず；そして X_6 が、V、L、I、M、EおよびAから選択される、請求項7に記載の製剤。

【請求項9】 各単量体ペプチドが、アミノ酸配列： $X_1 Y X_2 X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11}$ （配列番号3）を含んで成り、かつ X_1 、 X_2 、 X_6 、 X_9 、 X_{10} および X_{11} の各々が20個の遺伝的にコードされたL-アミノ酸から独立して選択される、請求項7に記載の製剤。

【請求項10】 X_3 が、C、EおよびAから選択され； X_4 が、R、HおよびYから選択されるか、または X_4 が存在せず； X_7 が、DまたはVであり； X_8 が、CまたはKであり； X_9 が、K、G、L、Q、R、SまたはTであり；そして X_{10} が、A、G、P、RまたはYである、請求項9に記載の製剤。

【請求項11】 X_1 が、D、E、L、N、S、TまたはVであり； X_2 が、L、S、H、M、AおよびIから選択されるか、または X_2 が存在せず； X_9 が、K、Q、R、SおよびGから選択され；そして X_{10} が、P、YおよびAから選択される、請求項10に記載の製剤。

【請求項12】 ペプチドがアミノ酸配列： $X' X_2 X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8$ （配列番号49）を含んで成る各単量体ペプチドの二量体であり、かつ、 X' は、D-Tyr、p-NO₂-Phe、p-NH₂-Phe、p-F-Phe、p-I-Pheおよび3,5-ジブロモ-Tyrから選択される、請求項3に記載の製剤。

【請求項13】 アミノ酸配列が $X' C H F G P L T W V C$ である、請求項12に記載の製剤。

【請求項14】 各単量体ペプチドが

【表1】

GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	(配列番号:7);
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-1) (配列番号:8);
GGDYHCRMGPITWVCKPLGG	(配列番号:9);
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	(配列番号:10);
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	(配列番号:11);
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	(配列番号:12);
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	(aka EMP-16) (配列番号:13);
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	(aka EMP-36) (配列番号:14);
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	(aka EMP-38) (配列番号:15);
YSCHFGPLTWVCK	(aka EMP-20) (配列番号:16);
YCHFGPLTWVC	(aka EMP-23) (配列番号:17);
SCHFGPLTWVCK	(aka EMP-24) (配列番号:18);
GGTASCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-6) (配列番号:19);
GGTYSCHFAPLTWVCKPQGG	(aka EMP-9) (配列番号:20);
GGTYSCFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-27) (配列番号:21);
TYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-17) (配列番号:22);
TYSCHFGPLTWVCKPQ	(aka EMP-18) (配列番号:23);
YSCHFGPLTWVCKP	(aka EMP-19) (配列番号:24);
YSCHFGPLTWVC	(aka EMP-21) (配列番号:25);

【表 2】

YSCHFGALTWVCK	(aka EMP-22) (配列番号:26);
GGCRIGPITWVCGG	(aka EMP-25) (配列番号:27);
HFGPLTWV	(aka EMP-26) (配列番号:28);
GGTTSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-7) (配列番号:29);
GGTFSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-8) (配列番号:30);
GGTYSCHFGALTWVCKPQGG	(aka EMP-10) (配列番号:31);
GGTYSCHFGPATWVCKPQGG	(aka EMP-11) (配列番号:32);
GGTYSCHFGPLAWVCKPQGG	(aka EMP-12) (配列番号:33);
GGTYSCHFGPLTAVCKPQGG	(aka EMP-13) (配列番号:34);
GGTYSCHFGPLTFVCKPQGG	(aka EMP-14) (配列番号:35);
GGTYSCHFGPLTWVCKAQGG	(aka EMP-15) (配列番号:36);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-28, X = D-Tyr) (配列番号:37);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-29, X = <i>p</i> -NO ₂ -Phe) (配列番号:38);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-30, X = <i>p</i> -NH ₂ -Phe) (配列番号:39);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-31, X = <i>p</i> -F-Phe) (配列番号:40);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-32, X = <i>p</i> -I-Phe) (配列番号:41);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-33, X = 3,5-ジブロモ-Tyr) (配列番号:42);
Ac-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-34) (配列番号:43);
GGLYACHMGPMTWVCQPLGG	(aka EMP-35) (配列番号:44);
LGRKYSCHFGPLTWVCQPAKKD	(aka EMP-37) (配列番号:45); および
GGTYSEHFGPLTWVKPQGG	(aka EMP-39) (配列番号:46)

から独立して選択される配列を含んで成る、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 15】 各単量体ペプチドが

【表 3】

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-1) (配列番号:8);
GGTASCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-6) (配列番号:19);
GGTYSCHFAPLTWVCKPQGG	(aka EMP-9) (配列番号:20);および
YCHFGPLTWVC	(aka EMP-23) (配列番号:17)

から独立して選択される、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 16】 ペプチドが、共有結合を介してポリエチレングリコールリンカーにより形成された二量体である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 17】 二量体の各単量体ペプチドが N-末端を N-末端に共有結合されている、請求項 16 に記載の製剤。

【請求項 18】 二量体の各単体ペプチドが N-末端を C-末端に共有結合されている、請求項 16 に記載の製剤。

【請求項 19】 単量体ペプチドが、活性化ベノジアゼピン、オキサザロン、アザラクトン、アミンイミドまたはジケトピペラジン上で二量体化されている、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 20】 単量体ペプチドが N-末端を N-末端に共有結合されている、請求項 19 に記載の製剤。

【請求項 21】 単量体ペプチドが N-末端を C-末端に共有結合されている、請求項 19 に記載の製剤。

【請求項 22】 少なくとも 1 つのペプチド二量体を含んで成る請求項 2 に記載のペプチド。

【請求項 23】 細胞表面レセプターを活性化して神経保護的生物活性を誘導する方法であって、請求項 2 に記載のペプチドの二量体を該レセプターと接触させることにより該神経保護的生物活性を誘導する、上記方法。

【請求項 24】 細胞表面レセプターが、上記二量体とインビトロまたはインビボで接触する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】 細胞表面レセプターが EPO レセプターである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】 ペプチドの二量体が、GH アゴニスト、PDGF アゴニスト、EGF アゴニスト、G-CSF アゴニスト、TPO (トロンボポエチン) アゴニスト、VEGF アゴニスト、FGF アゴニスト、インスリンアゴニスト、IL-3 アゴニスト、IL-5 アゴニスト、IL-6 アゴニストおよび IL-2 アゴニストから成る群から選択される細胞表面レセプターである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】 アゴニストが、アミノ酸配列： $Y X_2 X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8$ (配列番号 2) を含んで成り、かつ、各 X_2 および X_6 が 20 個の遺伝的にコードされた L-アミノ酸から独立して選択され； X_3 が C であり； X_4 が R、H、L または W であり； X_5 が M、F または I であり； X_7 が D、E、I、L または V であり；そして X_8 が C である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】 アゴニストが、アミノ酸配列： $X_1 Y X_2 X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11}$ (配列番号 3) を含んで成り、かつ、 X_1 、 X_2 、 X_6 、 X_9 、 X_{10} および X_{11} の各々が 20 個の遺伝的にコードされた任意の L-アミノ酸から独立して選択され； X_3 が C であり； X_4 が R、H、L または W であり； X_5 が M、F または I であり； X_7 が D、E、I、L または V であり；そして X_8 が C である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】 アゴニストが、アミノ酸配列： $X_1 Y X_2 X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11}$ (配列番号 3) を含んで成り、かつ、 X_1 、 X_2 および X_{11} の各々が 20 個の遺伝的にコードされた任意の L-アミノ酸から独立して選択され； X_3 が C であり； X_4 が R または H であり； X_5 が F または M であり； X_6 が I、L、T、M または V であり； X_7 が D または V であり； X_9 が G、K、L、Q、R、S または T であり；そして X_{10} が A、G、P、R または Y である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 30】 アゴニストが、アミノ酸配列： $X_1 Y X_2 X_3 X_4 X_5 G P X_6 T W X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11}$ (配列番号 3) を含んで成り、かつ、 X_1 が、D、E、L、N、S、T または V であり； X_2 が A、H、K、L、M、S または T であり； X_3 が C であり； X_4 が R または H であり； X_5 が M、F または I であり； X_6 および X_{11} が独立して 20 個の遺伝的にコードされた任意の L-アミノ酸であることができ； X_7 が D、E、I、L または V であり； X_8 が C であり； X_9 が K、R、S または T であり；そして X_{10} が P である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 31】 アゴニストが：

【表 4】

GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	(配列番号:7);
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-1) (配列番号:8);
GGDYHCRMGPPLTWVCKPLGG	(配列番号:9);
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	(配列番号:10);
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	(配列番号:11);
VGNYMAHMGPIITWVCRPGG	(配列番号:12);
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	(aka EMP-16) (配列番号:13);
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	(aka EMP-36) (配列番号:14);
TIAQYICYMGPETWECPSPKA	(aka EMP-38) (配列番号:15);
YSCHFGPLTWVCK	(aka EMP-20) (配列番号:16);
YCHFGPLTWVC	(aka EMP-23) (配列番号:17);
SCHFGPLTWVCK	(aka EMP-24) (配列番号:18);
GGTASCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-6) (配列番号:19);
GGTYSCHFAPLWVCKPQGG	(aka EMP-9) (配列番号:20);
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-27) (配列番号:21);
TYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-17) (配列番号:22);
TYSCHFGPLTWVCKPQ	(aka EMP-18) (配列番号:23);
YSCHFGPLTWVCKP	(aka EMP-19) (配列番号:24);
YSCHFGPLTWVC	(aka EMP-21) (配列番号:25);

【表 5】

YSCHFGALTWVCK	(aka EMP-22) (配列番号:26);
GGCRIGPITWVCGG	(aka EMP-25) (配列番号:27);
HFGPLTWV	(aka EMP-26) (配列番号:28);
GGTTSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-7) (配列番号:29);
GGTFSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-8) (配列番号:30);
GGTYSCHFGALTWVCKPQGG	(aka EMP-10) (配列番号:31);
GGTYSCHFGPATWVCKPQGG	(aka EMP-11) (配列番号:32);
GGTYSCHFGPLAWVCKPQGG	(aka EMP-12) (配列番号:33);
GGTYSCHFGPLTAVCKPQGG	(aka EMP-13) (配列番号:34);
GGTYSCHFGPLTFVCKPQGG	(aka EMP-14) (配列番号:35);
GGTYSCHFGPLTWVCKAQGG	(aka EMP-15) (配列番号:36);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-28, X = D-Tyr) (配列番号:37);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-29, X = <i>p</i> -NO ₂ -Phe) (配列番号:38);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-30, X = <i>p</i> -NH ₂ -Phe) (配列番号:39);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-31, X = <i>p</i> -F-Phe) (配列番号:40);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-32, X = <i>p</i> -I-Phe) (配列番号:41);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-33, X = 3,5-ジ'ブ'ロモ-Tyr) (配列番号:42);
Ac-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-34) (配列番号:43);
GGLYACHMGPMTWVCQPLGG	(aka EMP-35) (配列番号:44);
LGRKYSCHFGPLTWVCQPAKKD	(aka EMP-37) (配列番号:45); および
GGTYSEHFGPLTWVKKPQGG	(aka EMP-39) (配列番号:46)

から成る群が選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 2】 ペプチド二量体が共有結合を介したポリエチレングリコールリンカーを用いて形成される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 3】 細胞表面アンタゴニストを二量体化することを含んで成る、細胞表面レセプターアゴニストの製造方法。

【請求項 3 4】 細胞表面アンタゴニストレセプターが、GHアンタゴニスト、PDGFアンタゴニスト、EGFアンタゴニスト、G-CSFアンタゴニスト、EGFアゴニスト、GM-CSFアンタゴニスト、TPOアンタゴニスト、VEGFアンタゴニスト、FGFアンタゴニスト、インスリンアンタゴニスト、IL-3アンタゴニスト、IL-5アンタゴニスト、IL-6アンタゴニストまたはIL-2アンタゴニストである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】 細胞表面レセプターアンタゴニストがEPO-Rアンタゴニストである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】 アンタゴニストが、アミノ酸配列： $(X_1X_2)_nX_3X_4X_5GPX_6TWX_7X_8$ (配列番号 1 9) を含んで成り、かつ、 X_6 が 20 個の遺伝的にコードされた L-アミノ酸から選択され； X_3 が C であり； X_4 が R、H、L または W であり； X_5 が M、F または I であり； X_7 が D、E、I、L または V であり； X_8 が C であり；そして X_2 が 20 個の遺伝的にコードされた L-アミノ酸から選択され、 n が 0 または 1 であり、そして X_1 が Y (チロシン) を除く 20 個の遺伝的にコードされた任意の L-アミノ酸から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】 アンタゴニストが SCHFGPLTWVCK (配列番号 1 8) である、請求項 3 3 に記載の方法。