

【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 07 K	7/08	(2006.01)
C 07 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	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：

X₄X₅X_aX_bX₆X_cX_dX₇ (配列番号47)

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；

X₄は、R、H、Y、LおよびWから選択されるか、またはX₄は存在せず；

X₅は、F、MおよびIから選択され；

X₆は、20個の遺伝子的にコードされた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

X₇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X₄X₅G P X₆T W X₇ (配列番号48) 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X₃X₄X₅G P X₆T W X₇X₈ (配列番号1) で表され、かつ、X₃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X₈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】 X₃またはX₈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】 X₃またはX₈がCである、請求項4に記載の製剤。

【請求項6】 X₃が、C、EおよびAから選択され；

X₄が、R、HおよびYから選択されるか、またはX₄が存在せず；X₆が、V、L、I、M、EおよびAから選択され；そしてX₇が、DまたはVであり；そしてX₈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 X₂X₃X₄X₅G P X₆T W X₇X₈ (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、X₂およびX₆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-Ph e、p-NH₂-Phe、p-F-Phe、p-I-Pheおよび3,5-ジプロモ-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);
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	(配列番号:9);
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	(配列番号:10);
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	(配列番号:11);
VGNYMAHMGPITWVCRPGG	(配列番号:12);
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	(aka EMP-16) (配列番号:13);
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	(aka EMP-36) (配列番号:14);
TIAQYICYMGPETWECRSPKA	(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);
GGCRIGPITWVCCGG	(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);
GGTYSCHFGPLAVCKPQGG	(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 = p-NO ₂ -Phe) (配列番号:38);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-30, X = p-NH ₂ -Phe) (配列番号:39);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-31, X = p-F-Phe) (配列番号:40);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-32, X = p-I-Phe) (配列番号:41);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-33, X = 3,5-ジプロモ-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】 各单量体ペプチドが

【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クタ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】 二量体の各单量体ペプチドが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】 二量体の各单量体ペプチドが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 X₂ X₃ X₄ X₅ G P X₆ T W X₇ X₈(配列番号 2)を含んで成り、かつ、各X₂およびX₆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；X₃がCであり；X₄がR、H、LまたはWであり；X₅がM、FまたはIであり；X₇がD、E、I、LまたはVであり；そしてX₈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：X₁ Y X₂ X₃ X₄ X₅ G P X₆ T W X₇ X₈ X₉ X₁₀ X₁₁(配列番号 3)を含んで成り、かつ、X₁、X₂、X₆、X₉、X₁₀およびX₁₁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；X₃がCであり；X₄がR、H、LまたはWであり；X₅がM、FまたはIであり；X₇がD、E、I、LまたはVであり；そしてX₈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：X₁ Y X₂ X₃ X₄ X₅ G P X₆ T W X₇ X₈ X₉ X₁₀ X₁₁(配列番号 3)を含んで成り、かつ、X₁、X₂およびX₁₁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；X₃がCであり；X₄がRまたはHであり；X₅がFまたはMであり；X₆がI、L、T、MまたはVであり；X₇がDまたはVであり；X₉がG、K、L、Q、R、SまたはTであり；そしてX₁₀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：X₁ Y X₂ X₃ X₄ X₅ G P X₆ T W X₇ X₈ X₉ X₁₀ X₁₁(配列番号 3)を含んで成り、かつ、X₁が、D、E、L、N、S、TまたはVであり；X₂がA、H、K、L、M、SまたはTであり；X₃がCであり；X₄がRまたはHであり；X₅がM、FまたはIであり；X₆およびX₁₁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；X₇がD、E、I、LまたはVであり；X₈がCであり；X₉がK、R、SまたはTであり；そしてX₁₀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);
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	(配列番号:9);
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	(配列番号:10);
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	(配列番号:11);
VGNYMAHMGPITWVCRPGG	(配列番号:12);
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	(aka EMP-16) (配列番号:13);
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	(aka EMP-36) (配列番号:14);
TIAQYICYMGPETWECRSPKA	(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5】

YSCHFGALTWVCK	(aka EMP-22) (配列番号:26);
GGCRIGPITWVCCGG	(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 = p-NO ₂ -Phe) (配列番号:38);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-30, X = p-NH ₂ -Phe) (配列番号:39);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-31, X = p-F-Phe) (配列番号:40);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-32, X = p-I-Phe) (配列番号:41);
GGTXSCHFGPLTWVCKPQGG	(aka EMP-33, X = 3,5-ジ'プロモ-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)

から成る群か選択される、請求項23に記載の方法。

【請求項32】 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23に記載の方法。

【請求項33】 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34】 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33に記載の方法。

【請求項35】 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33に記載の方法。

【請求項36】 アンタゴニストが、アミノ酸配列：(X_?X₂)_nX₃X₄X₅G P X₆T W X₇X₈ (配列番号19) を含んで成り、かつ、X₆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；X₃がCであり；X₄がR、H、LまたはWであり；X₅がM、FまたはIであり；X₇がD、E、I、LまたはVであり；X₈がCであり；そしてX₂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_?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35に記載の方法。

【請求項37】 アンタゴニストがS C H F G P L T W V C K (配列番号18)である、請求項33に記載の方法。