

【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4年6月24日(2022.6.24)

【国際公開番号】WO2020/006617

【公表番号】特表2021-530562(P2021-530562A)

【公表日】令和3年11月11日(2021.11.11)

【出願番号】特願2021-522113(P2021-522113)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08(2006.01)

10

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 15/10(2006.01)

A 6 1 P 15/00(2006.01)

A 6 1 P 13/08(2006.01)

A 6 1 P 9/12(2006.01)

A 6 1 P 11/06(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

20

A 6 1 K 38/10(2006.01)

A 6 1 K 38/08(2019.01)

C 1 2 N 15/09(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 P 21/02(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)

【F I】

30

C 0 7 K 7/08

A 6 1 P 21/00 Z N A

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 47/64

40

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 38/10

A 6 1 K 38/08

C 1 2 N 15/09 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月16日(2022.6.16)

【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】

10

薬理的に活性なペプチドである合成ペプチドであって、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号22、配列番号23または配列番号24の配列からなる、ペプチド。

【請求項2】

H、アセチル、クロライドまたはトリフルオロアセチルがペプチドのN末端に共有結合される、請求項1に記載のペプチド。

【請求項3】

OHまたはNH₂がペプチドのC末端に共有結合される、請求項1に記載のペプチド。

【請求項4】

ペプチドはアルブミン結合部分からなる群から選択される半減期延長部分に結合される、請求項1に記載のペプチド。

20

【請求項5】

N末端がアセチルに共有結合され、C末端がNH₂に共有結合される、請求項1に記載のペプチド。

【請求項6】

アミノ酸ベースの開裂可能リンカーにより離された2以上の配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号22、配列番号23または配列番号24の配列からなるペプチドを含む多量体の形態である、ペプチド。

【請求項7】

薬理的に活性なペプチドが配列番号19の配列のペプチドである、請求項1に記載のペプチド。

30

【請求項8】

良性前立腺肥大(BPH)、レイノー症候群、肺動脈性高血圧(PAH)、全身性動脈性高血圧(SAH)ならびに喘息、COPD、肺線維症、珪肺症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、遺伝性血管浮腫および新生児低酸素呼吸不全と関連する気道の反応性亢進の処置に使用するための、請求項1または6に記載のペプチド。

【請求項9】

肺動脈性高血圧(PAH)の処置に使用するための、請求項8に記載のペプチド。

【請求項10】

請求項1~9の何れかに記載の1以上のペプチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

40

【請求項11】

請求項1または6に記載の1以上のペプチドを薬学的に許容される賦形剤に導入することを含む、医薬組成物を製造する方法であって、ここで、1以上のペプチドが、平滑筋の緊張の調節が有益である障害の処置に十分な量で存在するものである、方法。

【請求項12】

障害が良性前立腺肥大(BPH)、レイノー症候群、肺動脈性高血圧(PAH)、全身性動脈性高血圧(SAH)ならびに喘息、COPD、肺線維症、珪肺症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、遺伝性血管浮腫および新生児低酸素呼吸不全と関連する気道の反応性亢進からなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

50

【請求項 1 3】

ペプチドが配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 3 または配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、さらに、ここで、障害が P A H である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

平滑筋の緊張の調節を必要とする患者における障害を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 または 6 に記載のペプチドを含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

障害が良性前立腺肥大(B P H)、レイノー症候群、肺動脈性高血圧(P A H)、全身性動脈性高血圧(S A H)ならびに喘息、C O P D、肺線維症、珪肺症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、遺伝性血管浮腫および新生児低酸素呼吸不全と関連する気道の反応性亢進からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 6】

ペプチドが配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 3 または配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、さらに、ここで、障害が P A H である、請求項 1 5 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】0 1 7 1

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0 1 7 1】

配列(X)一覧

1 A r g - A l a - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y
s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

2 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y
s - L e u - A l a - A s n - S e r - A l a

3 A r g - G l n - A l a - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y
s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

4 A l a - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y 30
s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

5 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y
s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

6 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y
s - I l e - A l a - S e r - A s n - L y s

7 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - A l a - A l a - T r p - T y r - L y
s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

8 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - A l a - T y r - L y
s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

9 A r g - G l n - T y r - A l a - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y 40
s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

10 A r g - G l n - T y r - P h e - A l a - I l e - A l a - T r p - T y r - L
y s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

11 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - A l a - L
y s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

12 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - A
l a - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s

13 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L
y s - L e u - A l a - A l a - S e r - L y s

14 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L 50

y s - L e u - A l a - A s n - A l a - L y s
 15 G l u - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L
 y s - I l e - A l a - A s n - S e r - L y s
 16 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L
 y s - I l e - A l a - A s n - S e r - G l u
 17 G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - L
 e u - A l a - A s n - S e r
 18 T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - L e u - A
 l a - A s n
 19 P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - L e u - A l a 10
 20 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r
 21 T y r - T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - L e u - L e u
 22 A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A l a - T r p
 23 T r p - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - L e u
 24 I l e - A l a - T r p - T y r - L y s
 25 I l e - A l a - T r p - T y r - G l u
 26 I l e - A l a - T y r - T y r - L y s
 27 G l y - G l u - A r g - A r g - G l n - T y r - P h e - T r p - I l e - A
 l a - T r p - T y r - L y s - L e u - A l a - A s n - S e r - L y s
 28 I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - G l y - G l y - G l y - G l y - G 20
 l y - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s
 29 I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - A r g - G l y - G l y - G l y - G
 l y - G l y - A r g - L y s - T y r - T r p - A l a - I l e
 30 I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - G l y - G l y - G l y - G l y - G
 l y - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s - G l y - G l y - G l y - G l y - G
 l y - I l e - A l a - T r p - T y r - L y s

さらに、本発明は次の態様を包含する。

1. アミノからカルボキシ方向は左から右で、式(2)：

【化7】

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Ile-Ala-Trp-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15 (2)

30

[式中、

Xaa1、Xaa2およびXaa15の各々は独立して存在しないかまたはAla、Arg、LysもしくはHisであり；

Xaa3は独立して存在しないかまたはAla、Phe、TrpもしくはTyrであり；

Xaa4、Xaa5およびXaa9の各々は独立して存在しないかまたはPhe、TrpもしくはTyrであり；

Xaa10は独立して存在しないかまたはHis、LysもしくはArgであり；

Xaa11は存在しないかまたはAla、Gly、Val、Leu、Ile、Pro、CysもしくはMetであり；

40

Xaa12は存在しないかまたはAlaであり；そして

Xaa13およびXaa14の各々は独立して存在しないかまたはAsn、Gln、SerもしくはThrである。]

の薬理的に活性なペプチド配列を含むペプチドであって、式(2)の薬理的に活性なペプチド配列が5以上の連続的アミノ酸残基を有する、ペプチド。

2. 式(2)において、Xaa1、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa11、Xaa12、Xaa13、Xaa14およびXaa15からなる群の1以上のアミノ酸残基が存在しない、項1に記載のペプチド。

3. 式(2)の薬理的に活性なペプチド配列が配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号22、配列番号23、配列番号24または配列番号5である

50

項 2 に記載のペプチド。

4. 式(2)の薬理的に活性なペプチド配列が 15 ~ 18 個の連続的アミノ酸残基を有する、項 1 に記載のペプチド。

5. 式(2)の薬理的に活性なペプチド配列が 18 個の連続的アミノ酸残基を有する、項 1 に記載のペプチド。

6. 少なくとも第二ペプチドまたはタンパク質をさらに含む、項 1 に記載のペプチド。

7. 式(1)

【化 8】

$-Z-X-Z'-$ (1)

〔式中、

X は、上に定義した式(2)の薬理的に活性なペプチド配列であり；そして

Z および Z' の各々は、は、独立して、2 ~ 15 個の天然に存在するアミノ酸を有する細胞浸透増強アミノ酸配列または活性増強アミノ酸配列を含むペプチドである。〕

のペプチドを含む、項 1 に記載のペプチド。

8. H、アセチル、クロライドまたはトリフルオロアセチルが - Z - X - Z' - の N 末端に共有結合される、項 7 に記載のペプチド。

9. OH または NH₂ が - Z - X - Z' - の C 末端に共有結合される、項 7 に記載のペプチド。

10. Z が N から C 末端で、それぞれアミノ酸残基 Gly、Glu および Arg を含む配列であり、X は配列番号 5 の薬理的に活性なペプチド配列を有し、Z' は存在しない、項 7 に記載のペプチド。

11. ペプチドはアルブミン結合部分から選択される半減期延長部分に結合される、項 1 に記載のペプチド。

12. N 末端がアセチルに共有結合され、C 末端が NH₂ に共有結合される、項 11 に記載のペプチド。

13. アミノ酸ベースの開裂可能リンカーにより離された 2 以上の式(2)の配列を有するペプチドを含む多量体の形態である、項 1 に記載のペプチド。

14. 項 1 に記載の 1 以上のペプチドおよび薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

15. 項 1 に記載の 1 以上のペプチドを薬学的に許容される賦形剤に導入することを含む、医薬組成物を製造する方法であって、ここで、1 以上のペプチドが、平滑筋の緊張の調節が有益である障害の処置に十分な量で存在するものである、方法。

16. 障害が勃起不全(ED)、女性性機能不全(FSD)、良性前立腺肥大(BPH)、レイノー症候群、肺動脈性高血圧(PAH)、全身性動脈性高血圧(SAH)ならびに喘息、COPD、肺線維症、珪肺症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、遺伝性血管浮腫および新生児低酸素呼吸不全と関連する気道の反応性亢進からなる群から選択される、項 15 に記載の方法。

17. ペプチドが配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 23 または配列番号 24 のアミノ酸配列を有し、さらに、ここで、障害が PAH である、項 16 に記載の方法。

18. 平滑筋の緊張の調節を必要とする患者における障害を処置する方法であって、患者に治療有効量の項 1 に記載のペプチドを投与することを含む、方法。

19. 障害が勃起不全(ED)、女性性機能不全(FSD)、良性前立腺肥大(BPH)、レイノー症候群、肺動脈性高血圧(PAH)、全身性動脈性高血圧(SAH)ならびに喘息、COPD、肺線維症、珪肺症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、遺伝性血管浮腫および新生児低酸素呼吸不全と関連する気道の反応性亢進からなる群から選択される、項 18 に記載の方法。

20. 組成物が配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 23 または配列番号 24 のアミノ酸配列を有し、さらに、ここで、障害が P

10

20

30

40

50

A Hである、項 1 9 に記載の方法。

10

20

30

40

50