

【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 3 年 4 月 1 日 (2021.4.1)

【公表番号】特表 2020-511494 (P2020-511494A)

【公表日】令和 2 年 4 月 16 日 (2020.4.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-015

【出願番号】特願 2019-551608 (P2019-551608)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

C 0 7 K 14/58 (2006.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

C 1 2 N 15/16 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/17 Z N A

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 K 47/54

C 0 7 K 14/58

A 6 1 K 47/64

C 1 2 N 15/16

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 2 月 18 日 (2021.2.18)

【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】

式 (I) のナトリウム利尿ペプチド誘導体、

(脂肪アシル)_z - (B)_x - (G)_y - N P (I)、

を含む組成物であって、式中：

z は 1 であり、x は 2 ~ 4 の整数であり、y は 3 であるか；または

z は 0 であり、x は 2 ~ 4 の整数であり、そして y は 1 ~ 3 の整数であり；

脂肪アシルは、12 ~ 24 (例えば、12 ~ 18) 個の炭素原子を含み；

B はリジンまたはアルギニンであり；

G はグリシンであり；

N P はナトリウム利尿ペプチドであり；

存在する場合、(脂肪アシル)_z - は、(B)_x の N 末端に共有結合的に連結され；

(脂肪アシル)_z - (B)_x - は、(G)_y の N 末端に共有結合的に連結され；そして

(脂肪アシル)_z - (B)_x - (G)_y - は、N P の N 末端に共有結合的に連結される

、
組成物。

【請求項 2】

前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、哺乳動物に非経口投与される場合の血中 c G M P のレベルを、等しい用量（例えば、モル / K g 用量、m g / K g 用量、またはモル / K g および m g / K g 用量の両方）で哺乳動物に非経口投与される場合の該ナトリウム利尿ペプチド N P より高いレベルへと増加する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

N P は、ヒト A N P（配列番号 1）、齧歯類 A N P（配列番号 19）、ヒト B N P（配列番号 41）およびヒト C N P（配列番号 57）から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

N P はヒト A N P（配列番号 1）である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

N P は齧歯類 A N P（配列番号 19）である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

N P はヒト B N P（配列番号 41）である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

N P はヒト C N P（配列番号 57）である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

B はリジンである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、式（I I）：

脂肪アシル - (B)_x - (G)₃ - N P (I I)，

のものであり、式中：

該脂肪アシルは、12～24（例えば、12～18）個の炭素原子を含み；

B はリジンまたはアルギニンであり；

x は 2～4 の整数であり；

G はグリシンであり；

N P はナトリウム利尿ペプチドであり；

脂肪アシル - は、(B)_x の N 末端に共有結合的に連結され；

脂肪アシル - (B)_x - は、(G)₃ の N 末端に共有結合的に連結され；そして

脂肪アシル - (B)_x - (G)₃ - は、N P の N 末端に共有結合的に連結される、

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

x は 2 である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

x は 3 である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

x は 4 である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

脂肪アシルは、18 個の炭素原子を含む、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

- (B)_x - (G)₃ - は、- K K G G G -、- K K K G G G - および - K K K K G G G - から選択される、請求項 3～13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 14、配列番号 18、配列番号 56、配列番号 82、配列番号 52、配列番号 113、配列番号 68、配列番号 122 および配列番号 72 のうちの 1 つにおいて規定されるとおりである、請求項 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 14、配列番号 18、配列番号 56 および配列番号 72 のうちの 1 つにおいて規定されるとおりである、請求項 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号 14、配列番号 18、配列番号 56、配列番号 82、配列番号 52、配列番号 68、配列番号 122 および配列番号 72 のうちの 1 つにおいて規定されるとおりである、請求項 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号 73、配列番号 74、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 84 および配列番号 85 のうちの 1 つにおいて規定されるとおりである、請求項 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 120、配列番号 121 および配列番号 122 のうちの 1 つにおいて規定されるとおりである、請求項 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、式 (III) :



のものであり、式中：

B は、リジンまたはアルギニンであり；

x は 2 ~ 4 の整数であり；

G はグリシンであり；

y は 1 ~ 3 の整数であり；

NP はナトリウム利尿ペプチドであり；そして

(B)_x - (G)_y - は、NP の N 末端に共有結合的に連結される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

x は 2 である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

x は 3 である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

x は 4 である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 24】

y は 1 である、請求項 20 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

y は 2 である、請求項 20 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

y は 3 である、請求項 20 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

(B)_x - (G)_y - は、G - 、GG - 、GGG - 、KGGG - および KKKKG - から選択される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 28】

ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 8 および配列番号 44 のうちの 1 つにおいて規定されるとおりである、請求項 2

0 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

疾患の処置における使用のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に規定されるとおりの組成物。

【請求項 31】

前記疾患は、高血圧症、血管鬱血、および心疾患から選択される、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記疾患は心疾患である、請求項 31 に記載の使用のための組成物。

【請求項 33】

前記疾患の処置は、 $1.5 \text{ mg} / \text{Kg}$ 体重 / 日未満の用量での前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体を患者に非経口投与することを包含する、請求項 30 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 34】

患者において疾患を処置するための請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、該患者に非経口投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 35】

患者において血中 c G M P を増加させるための請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、該患者に非経口投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 36】

前記組成物は、 1.5 mg ナトリウム利尿ペプチド誘導体 / Kg 体重 / 日未満の用量で前記患者に投与されることを特徴とする、請求項 34 または請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記組成物は、 0.3 mg ナトリウム利尿ペプチド誘導体 / Kg 体重 / 日未満の用量で前記患者に投与されることを特徴とする、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

疾患を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 39】

前記疾患は、高血圧症、血管鬱血、および心疾患から選択される、請求項 38 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

本開示はまた、疾患を処置するための医薬の製造のための、本開示に従うナトリウム利尿ペプチド誘導体、または本開示に従うナトリウム利尿ペプチド誘導体を含む組成物の使用を提供する。上記疾患は、高血圧症、血管鬱血、および心疾患から選択され得る。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I) のナトリウム利尿ペプチド誘導体、

(脂肪アシル)_z - (B)_x - (G)_y - N P (I)、

を含む組成物であって、式中：

z は 1 であり、x は 2 ~ 4 の整数であり、y は 3 であるか；または

z は 0 であり、x は 0 ~ 4 の整数であり、そして y は 1 ~ 3 の整数であり；

脂肪アシルは、12 ~ 24（例えば、12 ~ 18）個の炭素原子を含み；

B はリジンまたはアルギニンであり；

G はグリシンであり；

NP はナトリウム利尿ペプチドであり；

存在する場合、(脂肪アシル)_z - は、(B)_x の N 末端に共有結合的に連結され；

(脂肪アシル)_z - (B)_x - は、(G)_y の N 末端に共有結合的に連結され；そして

(脂肪アシル)_z - (B)_x - (G)_y - は、NP の N 末端に共有結合的に連結される

、

組成物。

(項目 2)

前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、哺乳動物に非経口投与される場合の血中 c G M P のレベルを、等しい用量（例えば、モル / K g 用量、m g / K g 用量、またはモル / K g および m g / K g 用量の両方）で哺乳動物に非経口投与される場合の該ナトリウム利尿ペプチド NP より高いレベルへと増加する、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

NP は、ヒト A N P（配列番号 1）、齧歯類 A N P（配列番号 19）、ヒト B N P（配列番号 41）およびヒト C N P（配列番号 57）から選択される、項目 1 または 2 に記載の組成物。

(項目 4)

NP はヒト A N P（配列番号 1）である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5)

NP は齧歯類 A N P（配列番号 19）である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物

。

(項目 6)

NP はヒト B N P（配列番号 41）である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7)

NP はヒト C N P（配列番号 57）である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8)

B はリジンである、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 9)

前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、式 (I I)：

脂肪アシル - (B)_x - (G)₃ - N P (I I)，

のものであり、式中：

該脂肪アシルは、12 ~ 24（例えば、12 ~ 18）個の炭素原子を含み；

B はリジンまたはアルギニンであり；

x は 2 ~ 4 の整数であり；

G はグリシンであり；

NP はナトリウム利尿ペプチドであり；

脂肪アシル - は、(B)_x の N 末端に共有結合的に連結され；

脂肪アシル - (B)_x - は、(G)₃ の N 末端に共有結合的に連結され；そして

脂肪アシル - (B)_x - (G)₃ - は、NP の N 末端に共有結合的に連結される、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 10)

x は 2 である、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 11)

x は 3 である、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 12)

x は 4 である、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 13)

脂肪アシルは、18個の炭素原子を含む、項目1～12のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 14)

- (B)_x - (G)₃ - は、- K K G G G -、- K K K G G G - および - K K K K G G G - から選択される、項目3～13のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 15)

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号14、配列番号18、配列番号56、配列番号82、配列番号52、配列番号113、配列番号68、配列番号122および配列番号72のうちの1つにおいて規定されるとおりである、項目3～14のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 16)

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号14、配列番号18、配列番号56および配列番号72のうちの1つにおいて規定されるとおりである、項目3～14のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 17)

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号14、配列番号18、配列番号56、配列番号82、配列番号52、配列番号68、配列番号122および配列番号72のうちの1つにおいて規定されるとおりである、項目3～14のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 18)

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号73、配列番号74、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号83、配列番号84および配列番号85のうちの1つにおいて規定されるとおりである、項目3～14のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 19)

ナトリウムペプチド誘導体は、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号102、配列番号103、配列番号104、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号120、配列番号121および配列番号122のうちの1つにおいて規定されるとおりである、項目3～14のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 20)

前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、式 (I I I) :

(B)_x - (G)_y - N P (I I I)

のものであり、式中：

B は、リジンまたはアルギニンであり；

x は 0 ～ 4 の整数であり；

G はグリシンであり；

y は 1 ～ 3 の整数であり；

N P はナトリウム利尿ペプチドであり；そして

(B)_x - (G)_y - は、N P の N 末端に共有結合的に連結される、項目1～8のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 21)

x は 0 である、項目20に記載の組成物。

(項目 22)

x は 1 である、項目20に記載の組成物。

(項目 23)

x は 2 である、項目20に記載の組成物。

(項目 24)

x は 3 である、項目20に記載の組成物。

(項目 25)

x は 4 である、項目20に記載の組成物。

(項目 26)

y は 1 である、項目20～25のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 2 7)

y は 2 である、項目 2 0 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 2 8)

y は 3 である、項目 2 0 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 2 9)

(B)_x - (G)_y - は、G - 、 G G - 、 G G G - 、 K G G G - および K K K K G G G - から選択される、項目 2 0 に記載の組成物。

(項目 3 0)

ナトリウム利尿ペプチド誘導体は、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 8 および配列番号 4 4 のうちの 1 つにおいて規定されるとおりである、項目 2 0 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 1)

賦形剤をさらに含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 2)

疾患の処置における使用のための、項目 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に規定されるとおりの組成物。

(項目 3 3)

前記疾患は、高血圧症、血管鬱血、および心疾患から選択される、項目 3 2 に記載の組成物。

(項目 3 4)

前記疾患は心疾患である、項目 3 3 に記載の使用のための組成物。

(項目 3 5)

前記疾患の処置は、1 . 5 m g / K g 体重 / 日未満の用量での前記ナトリウム利尿ペプチド誘導体を患者に非経口投与することを包含する、項目 3 2 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

(項目 3 6)

患者において疾患を処置するための方法であって、該方法は、該患者に、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を非経口投与することを包含する方法。

(項目 3 7)

患者において血中 c G M P を増加させるための方法であって、該方法は、該患者に、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を非経口投与することを包含する方法。

(項目 3 8)

前記組成物は、1 . 5 m g ナトリウム利尿ペプチド誘導体 / K g 体重 / 日未満の用量で前記患者に投与される、項目 3 6 または項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記組成物は、0 . 3 m g ナトリウム利尿ペプチド誘導体 / K g 体重 / 日未満の用量で前記患者に投与される、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

疾患を処置するための医薬の製造のための、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

(項目 4 1)

前記疾患は、高血圧症、血管鬱血、および心疾患から選択される、項目 4 0 に記載の使用。