

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成24年3月8日 (2012.3.8)

【公表番号】特表2011-512123(P2011-512123A)

【公表日】平成23年4月21日 (2011.4.21)

【年通号数】公開・登録公報2011-016

【出願番号】特願2010-543441(P2010-543441)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/29 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

G 0 1 N 33/576 (2006.01)

C 0 7 K 14/52 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/02

A 6 1 K 39/29

A 6 1 P 31/20

A 6 1 P 1/16

G 0 1 N 33/576 B

C 0 7 K 14/52

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月19日 (2012.1.19)

【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：

$[H_m - P - R_n] A_o$

の B 型肝炎ウイルス ( H B V ) の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチドであって、  
式中、

P は、配列番号 1 に記載された H B V p r e S コンセンサス配列からなるアミノ酸又はその変異体を含む、p r e S 由来ペプチドであって、

変異体は、配列番号 1 に記載されたアミノ酸の少なくとも 14 個の連続したアミノ酸の N 末端及び / 又は C 末端で切断された変異体；

アミノ酸の置換又は欠失変異体；並びに

修飾アミノ酸、非天然アミノ酸又はペプチド模倣体を含む変異体から選択され、

H は、p r e S 由来ペプチド P の N 末端にある疎水性修飾であって、

カルボン酸、脂肪酸、C 8 ~ C 22 の脂肪酸、脂溶性の側鎖を有するアミノ酸によるアシル化と、

コレステロール、コレステロールの誘導体、リン脂質、糖脂質、グリセロールエステル、ステロイド、セラミド、イソプレノ誘導体、アダマンタン、フェルネソール、脂肪族基、多環芳香族化合物から選択される疎水性部分の付加とから選択され、

mは少なくとも1であり、

Rは、p r e S由来ペプチドPのC末端修飾であって、

アミド、D-アミノ酸、修飾アミノ酸、環状アミノ酸、アルブミン、天然及び合成ポリマー、P E G、グリカンから選択される、分解から保護する部分であり、

nは0又は少なくとも1であり、

Aは、エステル、エーテル、ジスルフィド、アミド、チオール、チオエステルから選択されるアンカー基であり、

oは0又は少なくとも1であり、

Pは、配列番号1に記載されたアミノ酸の少なくとも20個の連続したアミノ酸のN末端及び/又はC末端で切断された変異体を含み、及び/又は

Pは、配列番号1に記載されたH B V p r e Sコンセンサス配列のアミノ酸残基の2～48残基、2～21残基、2～20残基及び9～15残基から選択されるアミノ酸からなる配列番号1に記載されたアミノ酸の変異体を含み、及び/又は

Pは、配列番号1の9～15残基中に、又は配列番号1の9～22残基中にアミノ酸置換及び/又は欠失を含まない、

疎水性修飾されたp r e S由来ペプチド。

【請求項2】

Hが、ミリストイル(C14)、パルミトイル(C16)又はステアロイル(C18)によるアシル化から選択されるアシル化による疎水性修飾であるか、及び/又は

H及び/又はRが、リンカー若しくはスペーサーを介してPと連結する、

請求項1に記載の疎水性修飾されたp r e S由来ペプチド。

【請求項3】

Pが、様々なウイルス種、株若しくは亜型、又はH B V若しくはウーリーモンキーH B V(W M H B V)の遺伝子型のアミノ酸又はその変異体からなる配列番号1に記載のアミノ酸の変異体を含むか、又は

Pが、配列番号11～配列番号30及び配列番号38から選択されるアミノ酸又はその変異体を含む、

請求項1～6のいずれか一項に記載の疎水性修飾されたp r e S由来ペプチド。

【請求項4】

Pが、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号16、配列番号23、配列番号26、配列番号31及び配列番号38から選択されるアミノ酸を含み、

Hが、ステアロイル(C18)又はミリストイル(C14)でのアシル化による疎水性修飾である、

請求項1～3のいずれか一項に記載の疎水性修飾されたp r e S由来ペプチド。

【請求項5】

薬物；プロドラッグ；ラベル；組換えウイルス又はその誘導体；薬物、プロドラッグ若しくはラベル用の担体又はデポー剤；免疫原性エピトープから選択される化合物をさらに含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の疎水性修飾されたp r e S由来ペプチド。

【請求項6】

化合物が、以下の薬物：

I F N を含むインターフェロン、

ウイルス逆転写酵素阻害剤、

ウイルスRNAポリメラーゼ阻害剤、

ウイルスコアアセンブリ阻害剤又はウイルスヌクレオカプシド阻害剤、

R a f キナーゼ阻害剤を含むキナーゼ阻害剤、

ヌクレオシド類似体、

プロテアーゼ阻害剤、

プロテアソーム阻害剤、

抗体又はその断片、

s i R N A 又はその前駆体、

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（F T I）を含むファルネシル化阻害剤、  
アルコールデヒドロゲナーゼ（A D H）又はその活性剤、  
コレステロール生合成阻害剤、  
ウイルス又は非ウイルス病原体の肝臓段階の阻害剤、  
抗生剤、  
から選択され、  
薬物がプロドラッグ形態であるか、及び / 又は  
化合物が、I F N を含むインターフェロンであり、かつ P が配列番号 2 3 又は配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含むか、及び / 又は  
H が、ミリストイル（C 1 4）でのアシル化による疎水性修飾である、  
請求項 5 に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド。

【請求項 7】

化合物が、蛍光色素、放射性同位体及び造影剤から選択されるラベルであって、造影剤  
が、ガドリニウム（G d）錯体、超磁性鉄（F e）錯体粒子、原子番号が高い原子を含有  
する化合物、コンピューター断層撮影法（C T）用のヨウ素、微小気泡、及びこれらの造  
影剤を含有するリポソームの担体である、請求項 5 又は 6 に記載の疎水性修飾された p r  
e S 由来ペプチド。

【請求項 8】

化合物と H B V の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチドとが共役体を形成し、  
該共役体が、共有結合若しくは複合体形成により形成されるか、又は、化合物とアンカ  
ー基 A とを共有結合することにより形成される、  
請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド。

【請求項 9】

アンカー基 A が、スパーサー又はリンカーをさらに含むものであって、  
該スパーサー又はリンカーが、認識部位を含み、該認識部位は肝タンパク質、肝細胞タン  
パク質、肝細胞タンパク質分解酵素又はシトクロムにより認識される、  
請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド。

【請求項 10】

医薬組成物であって、  
請求項 1 ～ 4 及び 9 のいずれか一項に記載の H B V の疎水性修飾された p r e S 由来ペ  
プチドを少なくとも 1 つ、  
少なくとも、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の、肝臓又は肝細胞に特異的に送達さ  
れる化合物、又は請求項 8 に記載の共役体、並びに  
任意で薬学的に許容可能な担体及び / 又は賦形剤、  
を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

肝臓に化合物を特異的に送達するためのビヒクルとしての請求項 1 ～ 9 のいずれか一項  
に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチドの使用であって、  
該化合物が、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載のものであるか、及び / 又は  
肝臓への化合物の特異的な送達肝細胞への該化合物の特異的な送達である、使用。

【請求項 12】

化合物を動物、ヒトを含む哺乳類、又は鳥類の肝臓に特異的に送達するか、及び / 又は  
化合物が肝臓で濃縮されるか、及び / 又は  
化合物を、肝タンパク質、肝細胞タンパク質、肝細胞タンパク質分解酵素又はシトクロ  
ムによって、H B V の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチドとの共有共役体から切断す  
る、  
請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

肝疾患若しくは肝障害の診断、予防及び / 又は治療のための、請求項 1 ～ 9 のいずれか  
一項に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド又は請求項 10 に記載の医薬組成物

。

【請求項 14】

肝疾患又は肝障害が、肝炎、肝硬変、ヘモクロマトーシス、A 型、B 型、C 型、D 型、E 型、F 型、G 型及び H 型の肝炎ウイルスによって引き起こされる肝炎、又はウイルスによって引き起こされる肝炎から選択されるか、及び / 又は

肝疾患又は肝障害が、肝臓段階のウイルス又は非ウイルス病原体を伴う疾患であるか、又は、熱帯病、マラリア、住血吸虫症、リーシュマニア症である、

請求項 13 に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド。

【請求項 15】

肝疾患又は肝障害が、肝腫瘍又は肝細胞癌腫（HCC）であるか、又は、代謝性疾患、肥満、メタボリックシンドローム、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である、請求項 13 に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド。

【請求項 16】

肝機能の調節のための、又は

肝細胞媒介性の抗原提示及び肝臓指向性の免疫反応の活性化のための、

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド又は請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

B 型肝炎及び / 又は D 型肝炎の感染予防のための、又はワクチンとしての、及び / 又は肝疾患若しくは肝障害の診断、予防及び / 又は治療と B 型肝炎及び / 又は D 型肝炎の感染予防との組合せのための、

請求項 1 ~ 9 及び 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチド又は請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

肝疾患若しくは肝障害の診断、予防及び / 又は治療と B 型肝炎及び / 又は D 型肝炎の感染予防との組み合わせのための薬剤であって、

体重 1 k g 当たり 10  $\mu$  g ~ 1 m g の範囲内の治療的に効果的な量で、  
被験体に

（a）請求項 1 ~ 4 及び 9 のいずれか一項に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチドと、少なくとも請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物とを含む、請求項 8 に記載の共役体、又は

（b）請求項 10 に記載の医薬組成物、  
が皮下、静脈内、経口、鼻腔、筋肉内、経皮、吸入、坐薬によるものから選択される投与経路で投与される、薬剤。

【請求項 19】

肝疾患又は肝障害の遺伝子治療のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の p r e S 由来ペプチド P をコードする核酸を含むウイルスベクターであって、

該ウイルスベクターが、複製欠損であるか、又はアデノ随伴ウイルスベクターであるか、及び / 又は、肝臓で発現する非相同配列をさらに含む、ウイルスベクター。

【請求項 20】

H B V 受容体を同定する方法であって、

（a）請求項 1 ~ 4 及び 9 のいずれか一項に記載の疎水性修飾された p r e S 由来ペプチドと、少なくとも請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物とを含む、請求項 8 に記載の共役体、又は

（b）請求項 10 に記載の医薬組成物、  
の使用を含む、方法。