

【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1年10月10日(2019.10.10)

【公開番号】特開2019-70011(P2019-70011A)  
 【公開日】令和1年5月9日(2019.5.9)  
 【年通号数】公開・登録公報2019-017  
 【出願番号】特願2019-681(P2019-681)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/59 (2017.01)  
 A 6 1 K 47/60 (2017.01)  
 A 6 1 K 47/64 (2017.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/56 (2006.01)  
 C 0 7 K 1/113 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/10 Z N A  
 A 6 1 K 47/59  
 A 6 1 K 47/60  
 A 6 1 K 47/64  
 A 6 1 P 37/06  
 C 0 7 K 7/56  
 C 0 7 K 1/113

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月29日(2019.8.29)

【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】

2個のコンスタチン類似体部分に結合したクリアランス低減部分を含む長時間作用型コンスタチン類似体であって、

各コンスタチン類似体部分がN末端、C末端または両端でリシン残基またはリシン残基を含む配列により伸長している環状ペプチドを含み、該リシン残基はオリゴ(エチレン)グリコール部分を含む堅いスペーサーまたは柔軟なスペーサーによりペプチドの環状部分から分離されており；

クリアランス低減部分が直鎖状ポリマーを含み、該直鎖状ポリマーの各端がカルバメートによりコンスタチン類似体部分の一方と結合しており、

ここで、

(i) スペーサーが、mが1～10であり、nが1～10である共有結合した-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-および-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>を含む；および/または

(ii) スペーサーが8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(AEEAc)または11-アミノ-3,6,9-トリオキサウンデカン酸を含む、

長時間作用型コンスタチン類似体。

【請求項2】

環状ペプチドが配列番号3～36、71、72、73または74のいずれかに示すアミ

ノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 3】

スパーサーが、 $m$  が 1 ~ 10 であり、 $n$  が 1 ~ 10 である共有結合した  $-(CH_2)_m-$  および  $-(O-CH_2-CH_2-)_n$  を含む、請求項 1 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 4】

$m$  が 1 であり、 $n$  が 2 である、請求項 3 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 5】

スパーサーが 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (A E E A c) または 11 - アミノ - 3, 6, 9 - トリオキサウンデカン酸を含む、請求項 1 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 6】

直鎖状ポリマーがポリエチレングリコール (P E G) またはポリオキサゾリン (P O Z) である、請求項 1 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 7】

直鎖状ポリマーが P E G である、請求項 6 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 8】

P E G が平均分子量約 40 kD を有する、請求項 7 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 9】

霊長類に投与したとき、少なくとも約 3 日の終末相半減期を有する、請求項 1 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 10】

霊長類に投与したとき、少なくとも約 5 日の終末相半減期を有する、請求項 9 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 11】

コンブスタチン類似体部分と同じであるが、クリアランス低減部分に結合していないコンブスタチン類似体配列を含むコンブスタチン類似体と比較して、モルベースで少なくとも 90% の活性を有する、請求項 1 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【請求項 12】

環状ペプチドが配列番号 28 に示すアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0160

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0160】

ある態様において、化合物は複数の  $(CH_2CH_2O)_n$  部分を含み、該  $(CH_2CH_2O)_n$  部分の総分子量が約 1,000 ; 5,000 ; 10,000 ; 20,000 ; 30,000 ; 40,000 ; 50,000 ; 60,000 ; 70,000 ; 80,000 ; 90,000 ; ~ 100,000 ダルトンである。ある態様において、化合物または  $(CH_2CH_2O)_n$  部分の平均総分子量は少なくとも 20,000 ダルトン、最大約 100,000 ; 120,000 ; 140,000 ; 160,000 ; 180,000 ; または 200,000 ダルトンである。ある態様において、ある態様において、化合物は、定められた長さ、例えば、 $n = 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28$  もしくは 30 またはそれ以上の長さの  $(CH_2CH_2O)_n$  部分を複数含む。ある態様において、化合物は、定められた長さの  $(CH_2CH_2O)_n$  部分を、該  $(CH_2CH_2O)_n$  部分の総分子量が約 1,000 ; 5,000 ; 10,000 ; 20,000 ; 30,000 ; 40,000

0 ; 50,000 ; 60,000 ; 70,000 ; 80,000 ; 90,000 ; 100,000  
0ダルトンになる程度の数だけ含む。ある態様において、化合物または $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 部分の平均総分子量は、少なくとも20,000ダルトン、最大約100,000 ; 120,000 ; 140,000 ; 160,000 ; 180,000 ; または200,000ダルトンである。ある態様において、 $n$ が約30 ~ 約3000である。ある態様において、コンプスタチン類似体部分が直鎖状PEGの各末端に結合している。例えば上記のとおり、鎖の各末端に反応性官能基を有する二官能性PEGを用いることができる。ある態様において、反応性官能基が同じものであるが、ある態様において、各末端に異なる反応性官能基が存在する。ある態様において、複数の $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 部分が分枝構造で与えられる。分枝は直鎖状ポリマー骨格に付加されているもの(例えば、櫛形構造)であっても、1個以上の中核となる基から生じているもの(例えば、星形構造)であってもよい。ある態様において、分枝状分子が $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 鎖を3 ~ 10本有する。ある態様において、分枝状分子が $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 鎖を4 ~ 8本有する。ある態様において、分枝状分子が $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 鎖を10本、9本、8本、7本、6本、5本、4本または3本有する。ある態様において、星形分子が、中核となる基から生じている $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 鎖を10 ~ 100本、10 ~ 50本、10 ~ 30本または10 ~ 20本有する。したがって、ある態様において、長時間作用型コンプスタチン類似体は、それぞれが鎖末端の官能基を介して $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 鎖と結合したコンプスタチン類似体部分を、例えば、3 ~ 10個、例えば4 ~ 8個含み得る。ある態様において、長時間作用型コンプスタチン類似体は、それぞれが鎖末端の官能基を介して $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 鎖と結合したコンプスタチン類似体部分を、10 ~ 100個含み得る。ある態様において、分枝状または星形のPEGの分枝(“アーム”と呼ばれることもある)が $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ 部分をほぼ同数含む。ある態様において、少なくとも一部の分枝の長さが異なってもよい。ある態様において、1個以上の $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 鎖がそれと結合したコンプスタチン類似体部分を有さないことが理解される。ある態様において、鎖の少なくとも約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%がそれと結合したコンプスタチン類似体部分を有する。