

【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12月20日(2022.12.20)

【国際公開番号】WO2020/124032

【公表番号】特表2022-513798(P2022-513798A)

【公表日】令和4年2月9日(2022.2.9)

【年通号数】公開公報(特許)2022-024

【出願番号】特願2021-533535(P2021-533535)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 47/62(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

A 6 1 K 47/61(2017.01)

A 6 1 K 47/58(2017.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 49/00(2006.01)

A 6 1 K 49/04(2006.01)

A 6 1 K 51/08(2006.01)

20

A 6 1 P 25/04(2006.01)

A 6 1 P 29/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 38/21(2006.01)

30

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 38/10(2006.01)

A 6 1 K 31/192(2006.01)

A 6 1 K 31/549(2006.01)

C 0 7 K 14/16(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 4 0 B 10/00(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

40

A 6 1 K 33/243(2019.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/337(2006.01)

A 6 1 K 31/7048(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/62

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 47/61

A 6 1 K 47/58

50

A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 47/54
 A 6 1 K 49/00
 A 6 1 K 49/04
 A 6 1 K 51/08 2 0 0
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 37/06 10
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 38/16
 A 6 1 K 38/21
 A 6 1 K 38/20
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 38/10 20
 A 6 1 K 31/192
 A 6 1 K 31/549
 C 0 7 K 14/16 Z N A
 C 0 7 K 14/47
 C 1 2 N 15/12
 C 4 0 B 10/00
 C 0 7 K 19/00
 A 6 1 K 33/243
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/337 30
 A 6 1 K 31/7048

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月12日(2022.12.12)

【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】

操作されたペプチドを含む組成物であって、前記操作されたペプチドが、

a) 配列番号67と少なくとも90%の配列同一性を有する配列、またはそのフラグメント;

b) 配列番号37、配列番号202、配列番号172、もしくは配列番号171のいずれか1つと少なくとも90%の配列同一性を有する配列、またはそのフラグメント;

c) 配列番号32、配列番号2、配列番号167、配列番号137、もしくは配列番号136のいずれか1つと少なくとも90%の配列同一性を有する配列、またはそのフラグメント;あるいは

d) 配列番号36もしくは配列番号1と少なくとも95%の配列同一性を有する配列、

50

またはそのフラグメント
を含む組成物。

【請求項 2】

前記操作されたペプチドが、配列番号 339 ~ 配列番号 344 のいずれか 1 つの配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記操作されたペプチドが、

- a) 配列番号 67 ;
- b) 配列番号 37、配列番号 202、配列番号 172 もしくは配列番号 171 ;
- c) 配列番号 32、配列番号 2、配列番号 167、配列番号 137 もしくは配列番号 136 のいずれか 1 つの配列 ; または
- d) 配列番号 36 もしくは配列番号 1

の配列を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記操作されたペプチドが、少なくとも 4 つのシステイン残基および少なくとも 2 つのジスルフィド結合を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記フラグメントが、少なくとも 29 のアミノ酸残基を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記フラグメントが、少なくとも 43 のアミノ酸残基を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記操作されたペプチドにコンジュゲートされるか、連結されるか、もしくは融合されるか、もしくはグラフトされた活性薬剤または検出可能な剤を更に含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記活性薬剤が、免疫治療薬、CTLA-4 標的薬剤、PD-1 標的薬剤、PDL-1 標的薬剤、IL15 薬剤、融合された IL-15 / IL-15Ra 複合薬剤、IFNガンマ薬剤、抗CD3 薬剤、イオンチャネル調節剤、Kv1.3 阻害薬、アウリスタチン、MMAE、メイタンシノイド、DM1、DM4、ドキシソルピシン、カリケアミシン、白金化合物、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、SN-38、BACE 阻害薬、Bcl-xL 阻害薬、WEHI-539、ベネトクラクス、ABT-199、ナビトクラックス、AT-101、オパトクラックス、ピロロベンゾジアゼピンもしくはピロロベンゾジアゼピン二量体、ドラスタチン、神経伝達物質、抗炎症薬、免疫調節剤、腫瘍壊死因子阻害薬、腫瘍壊死受容体アンタゴニスト、チェックポイント阻害薬、CGRP 受容体アンタゴニスト、細胞毒性分子、チロシンキナーゼ阻害薬、EGFRvIII 阻害薬またはオリゴヌクレオチドである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記活性薬剤が、EGFRvIII 阻害薬、デュベリシブ、アパルタミド、セミプリマブ-rwlc、ロルラチニブ、モキセツモマブパスードトクス-tdf、ルテチウムLu177 ドータテート、タラゾパリブ、ダコミチニブ、コパンリシブ、ブリガチニブ、アベルマブ、イノツズマブオゾガマイシン、アカラブルチニブ、エナシデニブ、デュルバルマブ、リボシクリブ、チサゲンレクルユーセル、ネラチニブ、ミドスタウリン、ダウノルピシン、シタラピン、テロトリストアットエチル、アキシカブタゲンシロルユーセル、ニラパリブ、カボザンチニブ、ペンブロリズマブ、オララツマブ、レンバチニブ、ニボルマブ、ルカパリブ、グラニセトロン、ドロナビノール、アテゾリズマブ、ベネトクラクス、アレクチニブ、コビメチニブ、ダラツムマブ、エロツズマブ、パノビノスタット、パルボシクリブ、タリモジンラヘルパレブベク、トリフルリジン、チピラシル、イキサゾミブ、ソニデジブ、イリノテカン、ネシツムマブ、オシメルチニブ、ジヌツキシマブ、ロラピタント、ウリジントリアセテート、トラベクテジン、ネツピタント、パロノセトロン、ベリノスタット、プリナツモマブ、ラムシルマブ、イブルチニブ、オラパリブ、イデラリシブ、セ

10

20

30

40

50

リチニブ、オビヌツズマブ、アフアチニブ、a d o - トラスツズマブエムタンシン、トラ
 メチニブ、ポマリドミド、レナリドミド、レゴラフェニブ、ダブルフェニブ、メクロレタ
 ミン、デノスマブ、ラジウム R a 2 2 3 二塩化物、パクリタキセル、エベロリムス、ボス
 チニブ、ビスモデギブ、ポナチニブ、アキシチニブ、カルフィルゾミブ、ピンクリスチン
 硫酸塩、t b o - フィルグラスチム、ベルツズマブ、インゲノールメブタート、フェンタ
 ニル、オマセタキシメペスクシナート、パゾパニブ、エンザルタミド、z i v - アフリ
 ベルセプト、プレツキシマブベドチン、アスパラギナーゼエルウィニアクリサンチミー
 、フェンタニルクエン酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、ベグインターフェロンアルファ - 2
 b、バンダタニブ、クリゾチニブ、イピリムマブ、ベムラフェニブ、アピラテロン酢酸エ
 ステル、エリブリンメシル酸塩、トラスツズマブ、カバジタキセル、シプリューセル - T
 、オンダンセトロン、オフアツムマブ、ベバシズマブ、ラスブリカーゼ、プララトレキセ
 ート、ロミデプシン、デガレリクス、レボロイコボリン、プレリキサフォル、ベンダムス
 チン塩酸塩、ラロキシフェン塩酸塩、トポテカン塩酸塩、イクサベピロン、ニロチニブ塩
 酸塩一水和物、テムシロリムス、ラパチニブ、ダサチニブ、スニチニブ、パニツムマブ、
 ネララビン、ソラフェニブ、ペメトレキセド、クロファラビン、セツキシマブ、シナカル
 セト、エルロチニブ、O S I 7 7 4、アプレピタント、ゲフィチニブ、アバレリクス、エ
 ストログエン、アルフゾシン H C l、ボルテゾミブ、リュープロレリン酢酸塩、オキサリブ
 ラチン、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、フルベストラント、イマチニブメシル酸
 塩、Neulasta、セクレチン、イブリツモマブチウキセタン、ゾレドロン酸、Ca
 m p a t h、レトロゾール、トリプトレリンパモエート、Xeloda、ゲムツズマブオ
 ゴマイシン、三酸化ヒ素、リュープロレリン酢酸塩埋め込み製剤、Aromasin、
 Busulflex、ドキシソルピシン H C l、Ellence、アミホスチン、Temo
 dar、UVADeX、Zofran、Actiq、Anzemet、Camptosar、ゲムシタピン H C l、Herceptin、Neupogen、Nolvadex、
 Photofrin、Proleukin、Sclerosol、Valstar、Br
 omfenac、ポリフェプロサン 2 0、インターフェロンアルファ - 2 b、Neume
 ga、サマリウム S m 1 5 3、Rituxan、Taxol、Anexsia、パミドロ
 ン酸二ナトリウム、アナストロゾール、Campostar、フルタミド、Kadian
 、サルグラモスチム、ドセタキセルおよびイオジキサノールからなる群から選択される、
 請求項 7 または請求項 8 に記載の組成物。

10

20

30

【請求項 1 0】

前記 K v 1、3 阻害薬が、V m 2 4、S h K - 1 7 0、S h K - 1 8 6、または S h K
 - 1 9 2 である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記 V m 2 4 が、配列番号 3 7 8 もしくは配列番号 3 9 1 の配列を有する；または前記
 S h k - 1 8 5 が、配列番号 3 7 9、配列番号 3 9 0、または配列番号 4 0 2 の配列を有
 する、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記神経伝達物質が、ニューロテンシン、ニューロテンシンペプチドバリエーション、また
 はそのフラグメントである、請求項 8 に記載の組成物。

40

【請求項 1 3】

前記ニューロテンシンペプチドバリエーションが、配列番号 3 5 0 または配列番号 3 6 5 ~
 配列番号 3 6 9 のいずれか 1 つの配列を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記検出可能な剤が、フルオロフォア、近赤外色素、造影剤、ナノ粒子、金属含有ナノ
 粒子、金属キレート、X線造影剤、PET 剤、放射性核種、または放射性核種キレート剤
 である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記活性薬剤、前記検出可能な剤、または両方が、リンカーを介して前記操作されたペ
 プチドに連結されている、請求項 7 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

50

【請求項 16】

前記リンカーが、表7または配列番号103～配列番号115、もしくは配列番号125のいずれか1つから選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項 17】

前記操作されたペプチドに結合された半減期改変剤、細胞透過部分、核局在化シグナル、またはそれらの組み合わせを更に含む、請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記半減期改変剤が、ポリマー、ポリエチレングリコール(PEG)、ヒドロキシエチルデンブ、ポリビニルアルコール、水溶性ポリマー、双極性イオン水溶性ポリマー、水溶性ポリ(アミノ酸)、プロリン、アラニン及びセリンの水溶性ポリマー、グリシン、グルタミン酸、及びセリンを含有する水溶性ポリマー、Fc領域、脂肪酸、パルミチン酸、アルブミンに結合する分子、またはSA21を含む、請求項17に記載の組成物。

10

【請求項 19】

前記細胞透過部分が、ポリカチオン、ポリ有機酸、エンドソーム放出ポリマー、ポリ(2-プロピルアクリル酸)、ポリ(2-エチルアクリル酸)、Tatペプチド、Argパッチ、ノットペプチド、CysTAT、S19-TAT、R8(配列番号73)、pAntp、Pas-TAT、Pas-R8(配列番号76)、Pas-FHV、Pas-pAntp、F2R4(配列番号79)、B55、アウレイン、IMT-P8、BR2、OMOTAG1、OMOTAG2、pVEC、SynB3、DPV1047、C105Y、トランスポーター、MTS、hLF、PFVYLI(配列番号93)、マウロカルシン、インペラトキシン、ハドルカリン、ヘミカルシン、オピカルシン-1、オピカルシン-2、ミッドカイン(62-104)、MCOTI-II、クロロトキシン、DRI-TAT、cFR4(配列番号96)、R6W3(配列番号421)、ミリスレート、yBBR、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項17に記載の組成物。

20

【請求項 20】

前記細胞透過部分が、配列番号71～配列番号96、配列番号98～配列番号101、配列番号116～配列番号126、または配列番号403～配列番号455のいずれか1つの配列を含む、請求項17または請求項18に記載の組成物。

【請求項 21】

前記核局在化シグナルが、配列番号129～配列番号135のいずれか1つの配列を含む、請求項17に記載の組成物。

30

【請求項 22】

前記操作されたペプチドが、配列番号33～配列番号35、配列番号68～配列番号70、配列番号168～配列番号170、配列番号203～配列番号205、配列番号373、または配列番号375のいずれか1つの配列を有する、請求項1～21のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 23】

状態を治療することを、それを必要とする対象に行うための方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、

40

a) 配列番号67と少なくとも90%の配列同一性を有する配列、またはそのフラグメント；

b) 配列番号37、配列番号202、配列番号172、もしくは配列番号171のいずれか1つと少なくとも90%の配列同一性を有する配列、またはそのフラグメント；

c) 配列番号32、配列番号2、配列番号167、配列番号137、もしくは配列番号136のいずれか1つと少なくとも90%の配列同一性を有する配列、またはそのフラグメント；あるいは

d) 配列番号36もしくは配列番号1と少なくとも95%の配列同一性を有する配列、またはそのフラグメント

を有する操作されたペプチドを含み、

50

前記方法は、

前記組成物を前記対象に投与することと、

前記組成物を前記対象の細胞層に送達することと、

前記操作されたペプチドをトランスフェリン受容体 (T f R) に結合させることと、

前記組成物を前記細胞層を越えて輸送し、それにより前記状態を治療することと

を含む、組成物。

【請求項 2 4】

前記状態が、統合失調症、薬物乱用、パーキンソン病、高血圧、摂食障害、脳卒中、アルツハイマー病、がん、炎症、疼痛、てんかん、気分障害、内分泌障害、CNS 障害、神経変性障害、神経炎症性疾患、脳の自己免疫疾患、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症、外傷性脳損傷、クローン病、炎症性腸疾患、または筋肉疾患である、請求項 2 3 に記載の組成物。

10

【請求項 2 5】

前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、または神経障害性疼痛である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記がんが、脳癌、原発性 CNS 腫瘍、膠芽腫、神経膠腫、びまん性内在性橋膠腫、星細胞腫、髄芽腫、乳癌、肺癌、頭頸部癌、肝癌、腎癌、脾癌、前立腺癌、膵臓癌、皮膚癌、大腸癌、結腸癌、扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、または骨髄細胞癌である、請求項 2 2 に記載の組成物。

20

【請求項 2 7】

前記方法は、活性薬剤を前記細胞層を越えて送達することを更に含む、請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記細胞層が、血液脳関門である、請求項 2 5 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

30

【0 6 3 6】

本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し、説明してきたが、かかる実施形態は、例としてのみ提供されることは、当業者には明らかであろう。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、多数の変形形態、変更及び置換を想起するであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態に対する様々な代替が本発明の実施において採用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、この特許請求の範囲内の方法及び構造ならびにそれらの等価物を包含することが意図される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

操作されたトランスフェリン受容体 (T f R) 結合ペプチド、またはそのバリエーション、ホモログ、フラグメント、もしくはアナログを含む、組成物。

40

(項目 2)

ペプチドコンストラクトを含む組成物であって、前記ペプチドコンストラクトは、

a) トランスフェリン受容体 (T f R) 結合ペプチド、またはそのバリエーション、ホモログ、フラグメント、もしくはアナログと、

b) 活性薬剤とを含み、

前記ペプチドは、前記活性薬剤にコンジュゲートされるか、連結されるか、または融合される、前記組成物。

(項目 3)

配列番号 1 ~ 配列番号 3 2、配列番号 3 6 ~ 配列番号 6 7、配列番号 1 3 6 ~ 配列番号

50

167、配列番号171～配列番号202、もしくは配列番号356～配列番号358のいずれか1つと、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは100%の配列同一性を有する操作されたペプチド、またはそのバリエーションもしくは機能性フラグメントを含む組成物。

(項目4)

前記ペプチドが、血液脳関門(BBB)を含む細胞層を透過する、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目5)

前記ペプチドが、膜を透過し、前記膜は、細胞の膜である、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

10

(項目6)

前記細胞がTfRを発現する、項目5に記載の組成物。

(項目7)

前記ペプチドが、TfR媒介性エンドサイトーシスを介して前記細胞の前記膜を透過する、項目5に記載の組成物。

(項目8)

前記ペプチドが、TfRに結合し、次いで、解離することによって、前記血液脳関門を越えてCNSに送達される、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目9)

前記ペプチドが、受容体媒介性トランスサイトーシスによって前記血液脳関門を越えて送達される、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

20

(項目10)

前記細胞が腫瘍細胞である、項目5に記載の組成物。

(項目11)

前記ペプチドが局在する細胞または器官が、TfRを過剰発現している、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目12)

前記ペプチドが、配列番号206～配列番号224及び配列番号334～配列番号344を含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

30

(項目13)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、G5、A7、S8、N14、L17、E18、E21、L38、L42、L45、D46、H47、S50、及びQ51に対応する表面界面残基、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目14)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、位置3、4、9、11、15、16、19、23、26、28、29、30、31、32、33、35、36、37、39、及び40のいずれか1つに対応する親水性表面遠位残基、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

40

(項目15)

前記親水性表面遠位残基が、アミノ酸D、E、H、K、R、N、Q、S、またはTから選択される、項目14に記載の組成物。

(項目16)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、R3、E4、R9、K12、D15、E16、K19、R23、S26、S28、N29、T30、E31、E32、D33、E35、Q36、E37、E39、及びD40に対応する親水性表面遠位残基のいずれか1つ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目12に記載の組成物。

(項目17)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、15、35、39、もしくは49のい

50

れか1つ、またはこれらの任意の組み合わせに対応する位置に親水性残基を含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目18)

前記親水性残基が、アミノ酸D、E、H、K、R、N、Q、S、またはTから選択される、項目14に記載の組成物。

(項目19)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、D15、E35、E39、及びH49に対応する親水性残基、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目17または18に記載の組成物。

(項目20)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、11、25、もしくは27、またはこれらの任意の組み合わせに対応する位置に疎水性残基を含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目21)

前記疎水性残基が、アミノ酸A、M、I、L、V、F、W、もしくはY、またはこれらの任意の組み合わせから選択される、項目20に記載の組成物。

(項目22)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、M11、M25、M27に対応する疎水性残基のいずれか1つ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目20に記載の組成物。

(項目23)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、位置45に対応する脂肪族残基を含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目24)

前記脂肪族残基が、アミノ酸A、M、I、L、またはVから選択される、項目23に記載の組成物。

(項目25)

前記ペプチドが、配列番号32を基準として、L45に対応する脂肪族残基を含む、項目23に記載の組成物。

(項目26)

前記ペプチドが、少なくとも1つのジスルフィド結合、少なくとも2つのジスルフィド結合、少なくとも3つのジスルフィド結合、または少なくとも5つのジスルフィド結合を含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目27)

前記ペプチドが、配列番号1～配列番号32、配列番号36～配列番号67、配列番号136～配列番号167、配列番号171～配列番号202、配列番号356～配列番号358のいずれか1つと、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%の配列同一性を有する配列、またはそのバリエーションもしくはフラグメントを含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目28)

前記ペプチドが、配列番号1～配列番号32、配列番号36～配列番号67、配列番号136～配列番号167、配列番号171～配列番号202、配列番号356～配列番号358のいずれか1つの配列、またはそのバリエーションもしくはフラグメントを含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目29)

前記ペプチドが、配列番号1に示される配列を含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目30)

10

20

30

40

50

前記ペプチドが、配列番号 2 に示される配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 1)

前記ペプチドが、配列番号 4 に示される配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 2)

前記ペプチドが、配列番号 3 0 に示される配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 3)

前記ペプチドが、配列番号 3 2 に示される配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 4)

前記ペプチドが、細胞透過部分と更に製剤化、融合、またはコンジュゲートされる、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 5)

前記細胞透過部分が、ポリカチオン、ポリ有機酸、エンドソーム放出ポリマー、ポリ(2-プロピルアクリル酸)、ポリ(2-エチルアクリル酸)、Tatペプチド、Argパッチ、ノットペプチド、CysTAT、S19-TAT、R8(配列番号73)、pAntp、Pas-TAT、Pas-R8(配列番号76)、Pas-FHV、Pas-pAntp、F2R4(配列番号79)、B55、アウレイン、IMT-P8、BR2、OMOTAG1、OMOTAG2、pVEC、SynB3、DPV1047、C105Y、トランスポーター、MTS、hLF、PFVYLI(配列番号93)、マウロカルシン、インペラトキシン、ハドルカリン、ヘミカルシン、オピカルシン-1、オピカルシン-2、ミッドカイン(62-104)、MCOTI-II、クロロトキシン、DRI-TAT、cFR₄(配列番号96)、R₆W₃(配列番号421)、ミリステート、yBBR、またはそのフラグメントもしくはパリアント、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目 3 4 に記載の組成物。

(項目 3 6)

前記細胞透過部分が、配列番号 7 1 ~ 配列番号 9 6、配列番号 9 8 ~ 配列番号 1 0 1、配列番号 1 1 6 ~ 配列番号 1 2 6、または配列番号 4 0 3 ~ 配列番号 4 5 5 のいずれか 1 つである、項目 3 4 に記載の組成物。

(項目 3 7)

前記ペプチド配列が、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、少なくとも 2 0、少なくとも 2 1、少なくとも 2 2、少なくとも 2 3、少なくとも 2 4、少なくとも 2 5、少なくとも 2 6、少なくとも 2 7、少なくとも 2 8、少なくとも 2 9、少なくとも 3 0、少なくとも 3 1、少なくとも 3 2、少なくとも 3 3、少なくとも 3 4、少なくとも 3 5、少なくとも 3 6、少なくとも 3 7、少なくとも 3 8、少なくとも 3 9、少なくとも 4 0、少なくとも 4 1、少なくとも 4 2、少なくとも 4 3、少なくとも 4 4、少なくとも 4 5、少なくとも 4 6、少なくとも 4 7、少なくとも 4 8、少なくとも 4 9、少なくとも 5 0、少なくとも 5 1、少なくとも 5 2、少なくとも 5 3、少なくとも 5 4、少なくとも 5 5、少なくとも 5 6、少なくとも 5 7、少なくとも 5 8 の残基、少なくとも 5 9、少なくとも 6 0、少なくとも 6 1、少なくとも 6 2、少なくとも 6 3、少なくとも 6 4、少なくとも 6 5、少なくとも 6 6、少なくとも 6 7、少なくとも 6 8、少なくとも 6 9、少なくとも 7 0、少なくとも 7 1、少なくとも 7 2、少なくとも 7 3、少なくとも 7 4、少なくとも 7 5、少なくとも 7 6、少なくとも 7 7、少なくとも 7 8、少なくとも 7 9、少なくとも 8 0、または少なくとも 8 1 のアミノ酸残基を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 8)

前記ペプチドに活性配列がグラフトされるか、または、前記ペプチドが、活性薬剤にコ

10

20

30

40

50

ンジュゲートされるか、連結されるか、もしくは融合されるか、もしくはグラフトされて、ペプチドコンストラクトがもたらされる、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目39)

前記ペプチドコンストラクトが、配列番号33～配列番号35、配列番号68～配列番号70、配列番号168～配列番号170、配列番号203～配列番号205、配列番号225～配列番号332、配列番号359～配列番号361、配列番号373、配列番号375、配列番号381、配列番号384、配列番号385、配列番号388、配列番号389、配列番号393、配列番号396、配列番号397、配列番号400、または配列番号401のいずれか1つと、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の配列同一性を有する、項目38に記載の組成物。

10

(項目40)

前記活性薬剤が、リンカーを介して連結され、前記リンカーは、表7または配列番号103～配列番号115、もしくは配列番号125のいずれか1つから選択される、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目41)

前記活性薬剤が、免疫治療薬、CTLA-4標的薬剤、PD-1標的薬剤、PDL-1標的薬剤、IL15薬剤、融合されたIL-15/IL-15Ra複合薬剤、IFNガンマ薬剤、抗CD3薬剤、イオンチャネル調節剤、Kv1.3阻害薬、アウリスチン、MMAE、メイタンシノイド、DM1、DM4、ドキシソルピシン、カリケアミシン、白金化合物、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、SN-38、BACE阻害薬、Bcl-xL阻害薬、WEHI-539、ベネトクラクス、ABT-199、ナビトクラックス、AT-101、オパトクラックス、ピロロベンゾジアゼピンもしくはピロロベンゾジアゼピン二量体、ドラスチン、または神経伝達物質である、項目38～40のいずれか1項に記載の組成物。

20

(項目42)

前記Kv1.3阻害薬が、Vm24、ShK-170、ShK-186、またはShK-192である、項目41に記載の組成物。

(項目43)

前記Vm24が、配列番号378または配列番号391の配列を有する、項目42に記載の組成物。

30

(項目44)

前記Shk-185が、配列番号379、配列番号390、または配列番号402の配列を有する、項目42に記載の組成物。

(項目45)

前記神経伝達物質が、ニューロテンシン、ニューロテンシンペプチドバリエーション、またはその機能性フラグメントである、項目41に記載の組成物。

(項目46)

前記ニューロテンシンペプチドバリエーションが、配列番号350または配列番号365～配列番号369に対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の配列同一性を有する、項目45に記載の組成物。

40

(項目47)

前記ペプチドに結合された半減期改変剤を更に含む、項目1～3のいずれか1項に記載の組成物。

(項目48)

前記半減期改変剤が、ポリマー、ポリエチレングリコール(PEG)、ヒドロキシエチルデンプン、ポリビニルアルコール、水溶性ポリマー、双極性イオン水溶性ポリマー、水

50

溶性ポリ(アミノ酸)、プロリン、アラニン及びセリンの水溶性ポリマー、グリシン、グルタミン酸、及びセリンを含有する水溶性ポリマー、Fc領域、脂肪酸、パルミチン酸、またはアルブミンに結合する分子を含む、項目48に記載の組成物。

(項目49)

前記半減期変更剤がSA21を含む、項目47に記載の組成物。

(項目50)

前記SA21が、配列番号376または配列番号377の配列を有する、項目49に記載の組成物。

(項目51)

リンカーによって前記ペプチドに結合された検出可能な剤を更に含む、項目1~3のいずれか1項に記載の組成物。 10

(項目52)

前記検出可能な剤が、リンカーを介して連結され、前記リンカーは、表7または配列番号103~配列番号115、もしくは配列番号125のいずれか1つから選択される、項目51に記載の組成物。

(項目53)

前記検出可能な剤が、フルオロフォア、近赤外色素、造影剤、ナノ粒子、金属含有ナノ粒子、金属キレート、X線造影剤、PET剤、放射性核種、または放射性核種キレート剤である、項目51に記載の組成物。

(項目54)

項目1~53のいずれか1項に記載の組成物、またはその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。 20

(項目55)

組成物を細胞層を越えて輸送するための方法であって、

a) 項目1~53のいずれか1項に記載のペプチドを含む組成物または項目54に記載の医薬組成物と前記細胞層を接触させることと、

b) 前記組成物を前記細胞層を越えて輸送することを含む、

前記方法。

(項目56)

状態を治療することを、それを必要とする対象に行うための方法であって、 30

a) 項目1~53のいずれか1項に記載のペプチドまたは項目54に記載の医薬組成物を含む組成物を前記対象に投与することと、

b) 前記組成物を細胞層を越えて輸送することを含む、

前記方法。

(項目57)

状態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、前記対象の組織におけるTfRの発現に基づいて、項目1~53のいずれか1項に記載のペプチドを含む組成物または項目54に記載の医薬組成物のある量を前記対象に投与することを含む、前記方法。

(項目58)

前記ペプチドが、ニューロテンシン受容体に結合し、活性化することが可能である、項目55~57のいずれか1項に記載の方法。 40

(項目59)

前記ペプチドの前記対象への投与により、疼痛のレベルを低減することを更に含む、項目56~58のいずれか1項に記載の方法。

(項目60)

前記投与が、吸入、鼻腔内投与、経口投与、局所投与、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、腹腔内投与、腫瘍内投与、髄腔内投与、またはこれらの組み合わせである、項目59に記載の方法。

(項目61)

前記組成物が、ボラス、注入、または持続注入として、静脈内投与される、項目60に記載の方法。

(項目62)

前記ペプチドを、統合失調症、薬物乱用、パーキンソン病、高血圧、摂食障害、脳卒中、アルツハイマー病、がん、炎症、疼痛、てんかん、気分障害、または内分泌障害の患者に投与することを更に含む、項目56～58のいずれか1項に記載の方法。

(項目63)

前記対象が、がんを有する、項目56～58のいずれか1項に記載の方法。

(項目64)

前記対象が、CNSの疾患を有する、項目56～58のいずれか1項に記載の方法。

10

(項目65)

前記対象が、神経障害性疼痛、片頭痛、不安、またはてんかんを有する、項目56～58のいずれか1項に記載の方法。

(項目66)

項目1～53のいずれか1項に記載の組成物または項目54に記載の医薬組成物を細胞層を越えて輸送するための方法であって、前記組成物と前記細胞層を接触させることと、前記組成物を前記細胞層を越えて輸送することとを含む、前記方法。

(項目67)

状態を治療することを、それを必要とする対象に行う方法であって、項目1～53のいずれか1項に記載の組成物または項目54に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

20

(項目68)

前記輸送することが、前記組成物のTfRへの結合を含む、項目55～56または60のいずれか1項に記載の方法。

(項目69)

前記輸送することがトランスサイトシスを更に含む、項目68に記載の方法。

(項目70)

前記トランスサイトシスが小胞性トランスサイトシスである、項目69に記載の方法。

(項目71)

30

前記トランスサイトシスがTfR媒介性である、項目69に記載の方法。

(項目72)

前記輸送することが、前記組成物の前記TfRからの解離を更に含む、項目69に記載の方法。

(項目73)

前記輸送することが、前記組成物から活性薬剤を放出することを更に含む、項目72に記載の方法。

(項目74)

TfR結合ペプチドを設計するための方法であって、

a) コンピュータープログラムを使用して、安定性及びフォールディングが最適化されたペプチドをペプチドのライブラリーから特定することであって、前記ペプチドのライブラリーの各ペプチドは、少なくとも3つの分子内ジスルフィド結合を含む、前記特定することと、

40

b) コンピュータープログラムを使用して、ペプチド：TfR複合体の結合パッチのアミノ酸残基を重ね合わせ、前記結合パッチを前記ペプチド上にグラフトした後、TfRに結合する安定なペプチドを決定することと、

c) 前記結合パッチを前記ペプチド上にグラフトして、前記安定なペプチドを生成することとを含む、

前記方法。

(項目75)

50

部位飽和変異導入を実施して、前記安定なペプチドよりもTfRに対する結合親和性が高い変異ペプチドを得ることを更に含む、項目74に記載の方法。

(項目76)

前記ペプチドのライブラリーのペプチドが、20～75アミノ酸残基長である、項目74に記載の方法。

10

20

30

40

50