

【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 11 月 4 日 (2021.11.4)

【公表番号】特表 2020-527564 (P2020-527564A)

【公表日】令和 2 年 9 月 10 日 (2020.9.10)

【年通号数】公開・登録公報 2020-037

【出願番号】特願 2020-502170 (P2020-502170)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/435 (2006.01)

C 1 2 Q 1/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 38/08 (2019.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/02

C 0 7 K 14/435 Z N A

C 1 2 Q 1/06

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 38/08

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 22 日 (2021.9.22)

【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】

ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩であって、

配列番号 3 6 ~ 4 3 の配列のいずれか 1 つと比べて 0 ~ 5 個のアミノ酸置換、挿入および／または欠失を有するアミノ酸配列を含み、

少なくとも 1 種の微生物に対する抗菌効果を示し、

配列番号 3 6 ~ 4 3 の前記配列が以下：

G X₁ G K F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ A K K (配列番号 4 3)、

G X₁ G H F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 6)、

G X₁ G H F X₂ H S K H K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 7)、

G X₁ G H F X₂ H S K H H F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 8)、

G X₁ G R F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 9)、

G X₁ G R F X₂ H S K R K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 4 0)、

G X₁ G K F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ A N S (配列番号 4 1)、または

G X₁ G K F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ K N S (配列番号 4 2)

により提供され、

各 X₁、X₂、X₃ および X₄ が非天然アミノ酸であり、

X₁ および X₂ が互いに架橋されており、

X₃ および X₄ が互いに架橋されており、
前記アミノ酸置換、挿入および／または欠失が、X₁、X₂、X₃ および X₄ のいずれ
でもなく、
X₅ がノルロイシンである、ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩
。

【請求項 2】

前記アミノ酸配列が、配列番号 36～43 の配列のいずれか 1 つと比べて 0 個のアミノ
酸置換、挿入および／または欠失を有する、請求項 1 に記載のステープルドペプチドまた
はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

配列番号 43 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のステープルドペプチドまたはそ
の薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

配列番号 36～43 の配列のいずれか 1 つと比べて 1～5 個のアミノ酸置換、挿入およ
び／または欠失を含み、

前記 1～5 個のアミノ酸置換、挿入および／または欠失が、X₁、X₂、X₃ および X
4 のいずれでもなく、

前記少なくとも 1 つの微生物が E. coli、K. pneumonia、Salmon
ella、Enterobacter cloacae、Shigella、B. cer
eus、P. aeruginosa、S. aureus、または A. baumannii
である、請求項 1 に記載のステープルドペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

各 X₁、X₂、X₃ および X₄ が独立して、オレフィン側鎖を含む α, α-二置換非天
然アミノ酸である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のステープルドペプチドまたはそ
の薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

各 X₁、X₂、X₃ および X₄ が (S)-2-(4-ペンテニル) Ala-OH である
、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のステープルドペプチドまたはその薬学的に許容さ
れ得る塩。

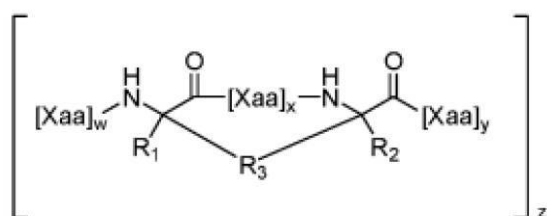
【請求項 7】

前記ステープルペプチドが 23～30 アミノ酸長（23 アミノ酸長、30 アミノ酸長を
含む）である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載のステープルドペプチドまたはその薬
学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

式 (I)

【化 1】



の式を有するステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、

各 R₁ および R₂ は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラル
キル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーラルアルキル、またはヘテロシクリルアル
キルであり、これらはいずれも置換されてもよく、置換されていなくてもよく；

各 R₃ は独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり、これらはい

ずれも置換されてもよく、置換されていなくてもよく；

各 x は独立して、2、3、または6であり；

各 w および各 y は独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり；

z は1または2であり；

各 Xaa は独立して、アミノ酸であり；

ここで、前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩は、少なくとも1種の微生物に対する抗菌効果を示し、

ここで、

前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩の $[Xaa]_w$ および／または $[Xaa]_y$ は、前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩の疎水性パッチの2つまたはそれを超える疎水性アミノ酸の少なくとも1つが、減少した疎水性を有するアミノ酸で置換されている以外は、前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩と同一の抗菌ペプチド（AMP）上に存在する疎水性パッチと同一の前記2つまたはそれを超える疎水性アミノ酸の少なくとも1つの疎水性パッチを含み；かつ／または

前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩は、前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩と同一の抗菌ペプチド（AMP）と比べてカチオン点電荷の電荷性を変化させるアミノ酸置換を含み、

ここで、前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩は、配列番号1～43のいずれか1つのアミノ酸配列と少なくとも50%の配列同一性を有する、ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項9】

前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が α -ヘリックスを含み、
 (a) 前記AMPが、配列番号4～6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、および32からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むか、

(b) 前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が、配列番号36～43からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも65%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；あるいは

(c) 前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が、配列番号36～43からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むか、これからなる、
 請求項8に記載のステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項10】

前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩の α -ヘリックスの親水性部分の少なくとも1つのアミノ酸が、リジンに置換されており、

必要に応じて、前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が、その α -ヘリックスの親水性部分にリジン置換を含まない以外は同一であるステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩と比べて、より強い抗菌活性を示す、請求項8または9に記載のステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項11】

(a) 前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩の $[Xaa]_w$ および／または $[Xaa]_y$ が、AMPと比べてアミノ酸置換で破壊されている少なくとも1つの疎水性パッチを含むか、

(b) 前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が、AMPと比べて1つのカチオン点電荷を変化させる1つのアミノ酸置換を含み、必要に応じて、前記アミノ酸置換は、アルギニン、オルニチンまたはヒスチジンで置換されるリジンを含むか、

(c) 前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が、AMPと比べて少なくとも2つのカチオン点電荷を変化させる少なくとも2つのアミノ酸置換を含むか、

(d) 前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が、配列番号36～

4 3 のいずれか 1 つで示されるアミノ酸配列を含むか、あるいは

(e) 前記ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が、配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、34、および 36 ～ 43 のいずれか 1 つで示されるアミノ酸配列と比べて、1 ～ 5 個のアミノ酸置換、挿入、および／または欠失を有するアミノ酸配列を含み、ここで、前記 1 ～ 5 個のアミノ酸置換、挿入、および／または欠失が、配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、34、および 36 ～ 43 のいずれか 1 つについて非天然アミノ酸におけるものではない、請求項 8 ～ 10 のいずれか一項に記載のステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 12】

ジヒドロキシル化されているか、またはアミノヒドロキシル化されている、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載のステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩であって、
G X₁ G K F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ A K K (配列番号 43) のアミノ酸配列からなり、

各 X₁、X₂、X₃、および X₄ が、(S) - 2 - (4 - ペンテニル) A l a - O H であり、

X₁ および X₂ が互いに架橋されており、X₃ および X₄ が互いに架橋されている、ステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 14】

処置を必要とする被験体において細菌感染症を処置する際に使用するための、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載のステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩を含む医薬品。

【請求項 15】

前記被験体がヒトである、請求項 14 に記載の医薬品。

【請求項 16】

処置を必要とするヒト被験体において細菌感染症を処置する際に使用するための、請求項 13 に記載のステープルペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩を含む医薬品。

【請求項 17】

前記細菌感染症がグラム陰性細菌感染症である、請求項 14 ～ 16 のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項 18】

前記細菌感染症がグラム陽性細菌感染症である、請求項 14 ～ 16 のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項 19】

前記細菌感染症が、E. c o l i 感染症、K. p n e u m o n i a 感染症、S a l m o n e l l a 感染症、E n t e r o b a c t e r c l o a c a e 感染症、S h i g e l l a 感染症、B. c e r e u s 感染症、P. a e r u g i n o s a 感染症、S. a u r e u s 感染症、または A. b a u m a n n i i 感染症である、請求項 14 ～ 16 のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項 20】

前記細菌感染症が、抗生物質耐性細菌感染症である、請求項 14 ～ 19 のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項 21】

処置を必要とする被験体においてグラム陰性抗生物質耐性細菌感染症を処置する際に使用するための、ステープルドペプチドおよび／またはステッチド抗菌ペプチド (S t A M P) を含む医薬品であって、

必要に応じて、前記被験体がヒトまたは動物であり、

必要に応じて、前記 S t A M P は 6 ～ 100 アミノ酸長である、医薬品。

【請求項 2 2】

前記 S t A M P が配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、および 33 ～ 43 の配列のいずれか 1 つと比べて 0 ～ 5 個のアミノ酸置換、挿入および／または欠失を有するアミノ酸配列を含み、

前記アミノ酸置換、挿入および／または欠失が、配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、および 33 ～ 43 の配列のいずれか 1 つについて非天然アミノ酸におけるものではなく、

必要に応じて、前記 S t A M P が 6 ～ 100 アミノ酸長である、請求項 2 1 に記載の医薬品。

【請求項 2 3】

前記抗生物質耐性細菌感染症が、グラム陰性コリスチン耐性細菌感染症である、請求項 2 0 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項 2 4】

前記抗生物質耐性細菌感染症が、*Pseudomonas aeruginosa* 感染症、*Neisseria gonorrhoeae* 感染症、*Chlamydia trachomatis* 感染症、*Yersinia pestis* 感染症、*Proteus mirabilis* 感染症、*Enterobacter cloacae* 感染症、*Serratia marcescens* 感染症、*Helicobacter pylori* 感染症、*Salmonella enteritidis* 感染症、*Salmonella typhi* 感染症、*Shigella* 感染症、*Moraxella* 感染症、*Stenotrophomonas* 感染症、*Bdellovibrio* 感染症、酢酸菌感染症、*Klebsiella pneumoniae* 感染症、*Legionella pneumophila* 感染症、*A. baumannii* 感染症、*E. coli* 感染症、*Enterobacter* 感染症、*Yersinia pseudotuberculosis* 感染症、または *Yersinia enterocolitica* 感染症である、請求項 2 0 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項 2 5】

処置を必要とする被験体においてグラム陽性抗生物質耐性細菌感染症を処置する際に使用するための、ステープルドペプチドおよび／またはステッチド抗菌ペプチド (S t A M P) を含む医薬品であって、

前記 S t A M P が配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、17、19、21、23、25、27、29、31、および 33 ～ 43 の配列のいずれか 1 つと比べて 0 ～ 5 個のアミノ酸置換、挿入および／または欠失を有するアミノ酸配列を含み、

前記アミノ酸置換、挿入および／または欠失が、配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、17、19、21、23、25、27、29、31、および 33 ～ 43 の配列のいずれか 1 つについて非天然アミノ酸におけるものではなく、

必要に応じて、前記 S t A M P が 6 ～ 100 アミノ酸長であり、

必要に応じて、前記被験体がヒトまたは動物である、医薬品。

【請求項 2 6】

前記抗生物質耐性細菌感染症が、グラム陽性カルバペネム耐性細菌感染症である、請求項 2 0 または 2 5 に記載の医薬品。

【請求項 2 7】

処置を必要とする被験体においてグラム陽性抗生物質耐性細菌感染症を処置する際に使用するための、ステープルドペプチドおよび／またはステッチド抗菌ペプチド (S t A M P) を含む医薬品であって、

前記 S t A M P が配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、および 33 ～ 43 の配列のいずれか 1 つと比べて 0 ～ 5 個のアミノ酸置換、挿入および／または欠失を有するアミノ酸配列を含み、

前記アミノ酸置換、挿入および／または欠失が、配列番号 1 ～ 3、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、および 33 ～ 43 の配列の

いずれか1つについて非天然アミノ酸におけるものではなく、

前記抗生物質がペニシリン、バンコマイシン、アミノグリコシド、またはカルバペネムであり、

必要に応じて、前記StAMPが6～100アミノ酸長であり、

必要に応じて、前記被験体がヒトまたは動物である、医薬品。

【請求項28】

前記抗生物質耐性細菌感染症が、*Actinomyces israelii*感染症、*Actinomyces gerencseriae*感染症、*Propionibacterium propionicus*感染症、*Bacillus anthracis*感染症、*Arcanobacterium haemolyticum*感染症、*Bacillus cereus*感染症、細菌性膣炎微生物叢感染症、*Clostridium botulinum*感染症、*Mycobacterium ulcerans*感染症、Group A *Streptococcus*または*Staphylococcus*感染症、*Clostridium*種感染症、*Corynebacterium diphtheria*感染症、*Enterococcus*種感染症、*Streptococcus pyogenes*感染症、*Streptococcus agalactiae*感染症、*Mycobacterium leprae*感染症、*Mycobacterium lepromatosis*感染症、*Listeria monocytogenes*感染症、*Nocardia*種感染症、*Streptococcus pneumoniae*感染症、*Staphylococcus*種感染症、または*Mycobacterium tuberculosis*感染症である、請求項20および25～27のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項29】

ステープルドおよび／またはステッチド抗菌ペプチド（StAMP）を最適化する方法であって、

（a）第1のStAMPを提供すること；

（b）1～5個のアミノ酸位置を除いて前記第1のStAMPと同一の第2のStAMPを生成すること；および

（c）前記第2のStAMPが、前記第1のStAMPよりも大きなレベルまで、グラム陰性コリスチン耐性細菌を死滅させるかまたはその成長を阻害することを決定することを含む、方法。

【請求項30】

（a）前記第1のStAMPおよび前記第2のStAMPがダブルステープル化されており、

（b）前記第1のStAMPが、配列番号1、2、3、34、35、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31もしくは33を含むかまたはそれからなり、

（c）前記第1および第2のStAMPがそれぞれ6～100アミノ酸長であり、かつ／または

（d）前記第2のStAMPが、

（i）前記第1のStAMPと比較してジヒドロキシル化されており、前記第2のStAMPの疎水性が前記第1のStAMPと比較して減少しているか、あるいは

（ii）前記第1のStAMPと比較してアミノヒドロキシル化されており、前記第2のStAMPの疎水性が前記第1のStAMPと比較して減少している、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

ステープルドおよび／またはステッチド抗菌ペプチド（StAMP）の腎毒性を減少させる方法であって、

（a）2つまたはそれを超える疎水性アミノ酸を含むStAMP上の少なくとも1つの疎水性パッチを同定すること；

（b）少なくとも1つのアミノ酸置換を前記疎水性パッチ中に導入し、ここで、前記疎水

性パッチ中の前記疎水性アミノ酸の少なくとも1つを、減少した疎水性を有する少なくとも1つのアミノ酸で置き換えて、少なくとも1つの破壊された疎水性パッチを有するS t A M Pを生成すること；および

(c) アミノ酸置換がその疎水性パッチ中に導入されていない以外は同一のS t A M Pと比べて減少した腎毒性について、前記少なくとも1つの破壊された疎水性パッチを有する前記S t A M Pを試験すること

を含む、方法。

【請求項32】

減少した腎毒性を有する前記S t A M Pが、

(a) 配列番号41～43のいずれか1つを含むかまたはそれからなるか、

(b) 配列番号41～43からなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも65%同一のアミノ酸配列を含むか、

(c) 配列番号36～40からなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも65%同一のアミノ酸配列を含むか、あるいは

(d) 疎水性パッチを破壊しおよび／またはカチオン点電荷を変化させるアミノ酸置換を含まない以外は同一であるS t A M Pと比べて減少した腎毒性を示す、

請求項31に記載の方法。

【請求項33】

少なくとも1つのアミノ酸置換が前記S t A M Pに導入され、少なくとも1つの疎水性パッチが破壊されており、必要に応じて

(a) 1つのアミノ酸置換が前記S t A M P中に導入され、1つの疎水性パッチが破壊されているか、

(b) 少なくとも2つのアミノ酸置換が前記S t A M P中に導入され、1つの疎水性パッチが破壊されているか、

(c) 少なくとも2つのアミノ酸置換が前記S t A M P中に導入され、少なくとも2つの疎水性パッチが破壊されているか、または

(d) 前記S t A M Pが、疎水性面および親水性面を有する α -ヘリックスを含む、

請求項31に記載の方法。

【請求項34】

少なくとも1つのアミノ酸置換を前記S t A M Pの親水性部分に導入することをさらに含む、

必要に応じて、前記S t A M Pの前記親水性部分におけるリジン以外のアミノ酸がリジンで置き換えられているか、

前記S t A M Pが、その α -ヘリックスの親水性部分にリジン置換を含まない以外は同一のS t A M Pと比べて大きな抗菌活性を示す、請求項31に記載の方法。

【請求項35】

ステープルドおよび／またはステッチド抗菌ペプチド(S t A M P)の腎毒性を減少させる方法であって、

(a) カチオン点電荷を含む前記S t A M Pにおける少なくとも1つのアミノ酸残基を同定すること；

(b) 少なくとも1つのアミノ酸置換を導入し、ここで、少なくとも1つのカチオン点電荷を、前記カチオン点電荷とは異なる電荷性を有する少なくとも1つのアミノ酸で置き換え、それにより、変化したカチオン電荷を有するS t A M Pを生成すること；および

(c) そのカチオン点電荷が変化していないこと以外は同一であるS t A M Pと比べて減少した腎毒性について、変化したカチオン電荷を有する前記S t A M Pを試験することを含む、

それにより前記S t A M Pの前記腎毒性を減少させる、方法。

【請求項36】

少なくとも1つのアミノ酸置換が前記S t A M P中に導入され、少なくとも1つのカチオン点電荷の前記電荷性が変化されており、必要に応じて

(a) 1つのアミノ酸置換が前記 S t A M P 中に導入され、1つのカチオン点電荷の前記電荷性が変化されており、

(b) 少なくとも2つのアミノ酸置換が前記 S t A M P 中に導入され、少なくとも2つのカチオン点電荷の前記電荷性が変化されており、および／または

(c) 少なくとも1つのリジンがアルギニン、ヒスチジンまたはオルニチンのいずれかで置換されている、

請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

減少した腎毒性を有する前記 S t A M P が、

(i) インビトロ腎毒性アッセイにおいて、疎水性パッチを破壊しおよび／またはカチオン点電荷を変化させるアミノ酸置換を含まない以外は同一の S t A M P と比べて初代腎近位尿細管上皮細胞 (p R P T E C) の損傷を少なくし、そして／または

(i i) 被験体に投与される場合に、疎水性パッチを破壊しおよび／またはカチオン点電荷を変化させるアミノ酸置換を含まない以外は同一の S t A M P と比べて腎細胞の損傷を少なくし、必要に応じて、前記腎細胞の損傷が、前記被験体において、連続血清クレアチニン測定によりモニタリングされる、

請求項 3 1 または 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩を製造する方法であって、

(a) ペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩を提供することであって、ここで、前記ペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩が以下を含む、提供すること：

(i) 配列番号 3 6 ～ 4 3 のいずれか 1 つと比べて 0 ～ 5 個のアミノ酸置換、挿入および／または欠失を有するアミノ酸配列であって、配列番号 3 6 ～ 4 3 のアミノ酸配列が、

G X₁ G K F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ A K K (配列番号 4 3)、

G X₁ G H F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 6)、

G X₁ G H F X₂ H S K H K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 7)、

G X₁ G H F X₂ H S K H H F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 8)、

G X₁ G R F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 3 9)、

G X₁ G R F X₂ H S K R K F G K A X₃ V G E X₄ X₅ N S (配列番号 4 0)、

G X₁ G K F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ A N S (配列番号 4 1)、または

G X₁ G K F X₂ H S K K K F G K A X₃ V G E X₄ K N S (配列番号 4 2)

により提供され、各 X₁、X₂、X₃ および X₄ が α, α-二置換非天然アミノ酸であり、X₅ がノルロイシンであり、前記アミノ酸置換、挿入および／または欠失が、X₁、X₂、X₃ および X₄ のいずれでもない、アミノ酸配列、あるいは

(i i) 配列番号 1 ～ 4 3 のいずれか 1 つの配列と少なくとも 5 0 % の同一性を有するアミノ酸配列であって、

(1) 2、3 または 6 アミノ酸離れている少なくとも 2 つの α, α-二置換非天然アミノ酸を含み

(2) 前記ペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩の疎水性パッチの 2 つまたはそれを超える疎水性アミノ酸の少なくとも 1 つが、減少した疎水性を有するアミノ酸で置換されている以外は、前記ペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩と同一の抗菌ペプチド (A M P) 上に存在する疎水性パッチと同一の前記 2 つまたはそれを超える疎水性アミノ酸の少なくとも 1 つの疎水性パッチを含み；かつ／または、前記ペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩と同一の A M P と比べてカチオン点電荷の電荷性を変化させるアミノ酸置換を含む、アミノ酸配列

(b) 前記ペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩に閉環メタセシス反応を実施し、それにより、前記ステープルドペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩を製造すること

を含む、製造方法。

【請求項 3 9】

前記ステーブルドペプチドまたはその薬学的に許容され得る塩を、無菌医薬組成物として形成することを更に含む、請求項３８に記載の製造方法。