

【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】平成27年6月11日(2015.6.11)

【公表番号】特表2014-533235(P2014-533235A)

【公表日】平成26年12月11日(2014.12.11)

【年通号数】公開・登録公報2014-068

【出願番号】特願2014-505291(P2014-505291)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
C 0 7 K	7/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/12	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 K	7/00	Z N A
C 0 7 K	14/00	

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月13日(2015.4.13)

【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】

対象の組織における異常な線維芽細胞の増殖及び細胞外マトリックスの沈着を特徴とする疾患、症状又は病理学的プロセスの治療で使用される医薬組成物であって、前記医薬組成物が、治療量のアミノ酸配列YARAARQARAKALARQLGVA (配列番号: 1) のポリペプチド又はその機能的等価物、及びその医薬的に許容できる担体を含み、前記機能的等価物が、細胞貫通ペプチド (CPP) である第一のポリペプチドと、治療ドメイン (TD) である第二のポリペプチドとの融合から作製され、前記細胞貫通ペプチド (CPP) が、アミノ酸配列WLRIKAWLRIKA (配列番号: 12) 、WLRIKAWLRIKA (配列番号: 13) 、YGRKKRRQRR (配列番号: 14) 、WLRIKAWLRIKA (配列番号: 15) 、FAKLAARLYR (配列番号: 16) 、KAFAKLAARLYR (配列番号: 17) 、及びHRRIKAWLKKI (配列番号: 18) のポリペプチドからなる群から選択され、前記治療ドメイン (TD) が、アミノ酸配列KALARQLAVA (配列番号: 8) 、KALARQLGVA (配列番号: 9) 、及びKALARQLGVA (配列番号: 10) のポリペプチドからなる群から選択され、前記治療量が、対象の組織における異常な線維芽細胞の増殖及び細胞外マトリックスの沈着を低下させるために有効である、前記医薬組成物。

#### 【請求項 2】

前記疾患又は症状が、急性肺損傷 (ALI) 、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 、放射線誘発線維症、移植片拒絶、間質性肺疾患又は肺線維症である、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 3】

前記組織が肺組織である、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 4】

前記肺線維症が、

(a) 特発性肺線維症である、又は

(b) プレオマイシンの投与により生じる、又は

(c) アレルギー反応、環境性粒子の吸引、喫煙、細菌感染、ウイルス感染、対象の肺の機械的損傷、肺移植片拒絶、自己免疫疾患、遺伝性疾患、又はそれらの組合せから生じる、又は

(d) 正常で健康なコントロール対象と比較して、肺間質における細胞外マトリックスタンパク質の異常な沈着、前記肺における線維芽細胞増殖の異常な促進、前記肺における筋線維芽細胞分化の異常な誘発、及び筋線維芽細胞の細胞外マトリックスへの結合の異常な促進から成る群から選択される少なくとも1つの病変を特徴とする、

請求項2に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 5】

前記疾患又は症状がさらに組織の炎症を特徴とし、前記炎症が、急性若しくは慢性炎症である、又は腫瘍壞死因子-アルファ (TNF-α) 、インターロイキン-6 (IL-6) 、及びインターロイキン-1 (IL-1) から成る群から選択される少なくとも1つのサイトカインによって媒介される、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 6】

前記組織における異常な線維芽細胞増殖及び細胞外マトリックス沈着が、正常で健康なコントロール対象の組織におけるマイトジエン活性化タンパク質キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ2 (MK2) の活性と比較して、前記組織におけるマイトジエン活性化タンパク質キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ2 (MK2) の異常な活性を特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 7】

前記医薬組成物が気管内に、非経口的に、静脈内に又は腹腔内に投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 8】

前記医薬組成物がさらに少なくとも1つの追加の治療薬剤を含み、前記追加の治療薬剤が、

(a) 精製ウシV型コラーゲン、IL-13レセプターアンタゴニスト、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、内皮レセプターアンタゴニスト、二重エンドセリンレセプターアンタゴニスト、プロスタサイクリンアナローグ、抗CTGFモノクローナル抗体、エンドセリンレセプ

ターアンタゴニスト (A-選択性)、AB0024、リシリオキシダーゼ様2 (LOXL2) モノクローナル抗体、c-Jun N-末端キナーゼ (JNK) 阻害剤、パーエニドン、IFN-1b、3つのTGF-アイソフォーム全てに対する汎中和IgG4ヒト抗体、TGF-活性化阻害剤、組換えヒトペントラキシン-2-タンパク質 (rhPTX-2)、二特異性IL-4/IL-13抗体、インテグリンv6を標的とするヒト化モノクローナル抗体、N-アセチルシステイン、シルデナフィル、腫瘍壊死因子 (TNF) アンタゴニスト (エタネルセプト)、及びそれらの組合せから成る群から選択される、又は

(b) プレドニゾン、ブデソニド、モメタゾンフロエート、フルチカゾンプロピオネート、フルチカゾンフロエート、及びそれらの組合せから成る群から選択されるグルココルチコイドである、又は

(c) ロイコトリエン改変薬剤、抗コリン作動性気管支拡張剤、短時間作用性2アゴニスト及び長時間作用性2アゴニスト、並びにそれらの組合せから成る群から選択される気管支拡張剤である、又は

(d) 鎮痛薬である、又は

(e) 抗感染薬である、

請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項9】

前記ポリペプチドYARAARQARAKALARQLGVAA (配列番号:1) の機能的等価物が、アミノ酸配列FAKLAARLYRKALARQLGVAA (配列番号:3)、アミノ酸配列KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (配列番号:4)、アミノ酸配列YARAARQARAKALARQLAVA (配列番号:5)、アミノ酸配列YARAARQARAKALARQLGVA (配列番号:6) 又はアミノ酸配列HRRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (配列番号:7) である、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項10】

治療ドメイン (T D) である第二のポリペプチドと作動できるように連結された細胞貫通ペプチド (CPP) である第一のポリペプチドの融合から作製される前記ポリペプチドYARAARQARAKALARQLGVAA (配列番号:1) の機能的等価物の前記治療ドメイン (T D) が、その配列がアミノ酸配列KALARQLGVAA (配列番号:2) と実質的同一性を有するポリペプチドである、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項11】

前記第二のポリペプチドが、アミノ酸配列KALARQLGVAA (配列番号:2) と少なくとも95%の配列同一性を有する、アミノ酸配列KALARQLAVA (配列番号:8) のポリペプチドである、アミノ酸配列KALARQLGVA (配列番号:9) のポリペプチドである、又はアミノ酸配列KALARQLGVAA (配列番号:10) のポリペプチドである、請求項10に記載の医薬組成物。

#### 【請求項12】

前記ポリペプチドYARAARQARAKALARQLGVAA (配列番号:1) の機能的等価物が、第二のポリペプチドと作動できるように連結された第一のポリペプチドを含む融合タンパク質であり、ここで前記第一のポリペプチドが、アミノ酸配列WLRIKAWLRIKA (配列番号:12)、WLRIKA (配列番号:13)、YGRKKRRQRRR (配列番号:14)、WLRIKAWLRI (配列番号:15)、FAKLAARLYR (配列番号:16)、KAFAKLAARLYR (配列番号:17)、及びHRRRIKAWLKKI (配列番号:18) のポリペプチドからなる群から選択されるYARAARQARA (配列番号:11) と機能的に等価の細胞貫通ペプチドであり、前記第二のポリペプチドがアミノ酸配列KALARQLGVAA (配列番号:2) である、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項13】

前記第一のポリペプチドが、アミノ酸配列WLRIKAWLRIKA (配列番号:12)、WLRIKA (配列番号:13)、YGRKKRRQRRR (配列番号:14)、WLRIKAWLRI (配列番号:15)、FAKLAARLYR (配列番号:16)、KAFAKLAARLYR (配列番号:17)、又はHRRRIKAWLKKI (配列番号:18) のポリペプチドである、請求項12に記載の医薬組成物。

#### 【請求項14】

前記担体が、制御放出担体、遅延放出担体、持続放出担体、及び長時間放出担体から成る群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

前記医薬組成物が乾燥粉末の形態である、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

前記治療量の医薬組成物が吸入装置により投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

対象の組織における異常な線維芽細胞の増殖及び細胞外マトリックスの沈着を特徴とする疾患、症状又は病理学的プロセスを治療する医薬の製造における医薬組成物の使用であって、ここで前記医薬組成物が、治療量のアミノ酸配列YARAARQARAKALARQLGVAA（配列番号：1）のポリペプチド又はその機能的等価物、及び医薬的に許容できるその担体を含み、前記機能的等価物が、細胞貫通ペプチド（CPP）である第一のポリペプチドと、治療ドメインである第二のポリペプチドとの融合から作製され、前記細胞貫通ペプチド（CPP）が、アミノ酸配列WLRIKAWLRIKA（配列番号：12）、WLRIKA（配列番号：13）、YGRKKRRQRRR（配列番号：14）、WLRIKAWLRR（配列番号：15）、FAKLAARLYR（配列番号：16）、KAFAKLAARLYR（配列番号：17）、及びHRRRIKAWLK（配列番号：18）のポリペプチドからなる群から選択され、前記治療ドメイン（TD）が、アミノ酸配列KALARQLAVA（配列番号：8）、KALARQLGV（配列番号：9）、及びKALARQLGVAA（配列番号：10）のポリペプチドからなる群から選択され、前記治療量が、対象の組織における異常な線維芽細胞の増殖及び細胞外マトリックスの沈着を低下させるために有効である、前記医薬組成物の使用。

**【請求項 18】**

前記疾患又は症状が、急性肺損傷（ALI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、放射線誘発線維症、移植片拒絶、間質性肺疾患又は肺線維症である、請求項17に記載の使用。

**【請求項 19】**

前記組織が肺組織である、請求項17に記載の使用。

**【請求項 20】**

前記肺線維症が、

（a）特発性肺線維症である、又は

（b）ブレオマイシンの投与により生じる、又は

（c）アレルギー反応、環境性粒子の吸引、喫煙、細菌感染、ウイルス感染、対象の肺の機械的損傷、肺移植片拒絶、自己免疫疾患、遺伝性疾患、又はそれらの組合せから生じる、又は

（d）正常で健康なコントロール対象と比較して、肺間質における細胞外マトリックスタンパク質の異常な沈着、前記肺における線維芽細胞増殖の異常な促進、前記肺における筋線維芽細胞分化の異常な誘発、及び筋線維芽細胞の細胞外マトリックスへの結合の異常な促進から成る群から選択される少なくとも1つの病変を特徴とする、

請求項18に記載の使用。

**【請求項 21】**

前記疾患又は症状がさらに組織の炎症を特徴とし、前記炎症が急性若しくは慢性炎症である、又は腫瘍壞死因子-アルファ（TNF-）、インターロイキン-6（IL-6）、及びインターロイキン-1（IL-1）から成る群から選択される少なくとも1つのサイトカインによって媒介される、請求項17に記載の使用。

**【請求項 22】**

前記組織における異常な線維芽細胞増殖及び細胞外マトリックス沈着が、正常で健康なコントロール対象の組織におけるマイトジエン活性化タンパク質キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ2（MK2）の活性と比較して、前記組織におけるマイトジエン活性化タンパク質キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ2（MK2）の異常な活性を特徴とする、請求項17に記載の使用。

**【請求項 23】**

前記医薬組成物が気管内に、非経口的に、静脈内に又は腹腔内に投与される、請求項17に記載の使用。

## 【請求項 2 4】

前記医薬組成物がさらに少なくとも1つの追加の治療薬剤を含み、前記追加の治療薬剤が、

( a ) 精製ウシV型コラーゲン、IL-13レセプターアンタゴニスト、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、内皮レセプターアンタゴニスト、二重エンドセリンレセプターアンタゴニスト、プロスタサイクリンアナローグ、抗CTGFモノクローナル抗体、エンドセリンレセプターアンタゴニスト(A-選択性)、AB0024、リシリオキシダーゼ様2(LOXL2)モノクローナル抗体、c-Jun N-末端キナーゼ(JNK)阻害剤、パーエニドン、IFN-1b、3つのTGF-アイソフォーム全てに対する汎中和IgG4ヒト抗体、TGF-活性化阻害剤、組換えヒトペントラキシン-2-タンパク質(rhPTX-2)、二特異性IL-4/IL-13抗体、インテグリン $\alpha$ 6を標的とするヒト化モノクローナル抗体、N-アセチルシステイン、シルデナフィル、腫瘍壞死因子(TNF)アンタゴニスト(エタネルセプト)、及びそれらの組合せから成る群から選択される、又は

( b ) ブレドニゾン、ブデソニド、モメタゾンフロエート、フルチカゾンプロピオネート、フルチカゾンフロエート、及びそれらの組合せから成る群から選択されるグルココルチコイドである、又は

( c ) ロイコトリエン改変薬剤、抗コリン作動性気管支拡張剤、短時間作用性2アゴニスト及び長時間作用性2アゴニスト、並びにそれらの組合せから成る群から選択される気管支拡張剤である、又は

( d ) 鎮痛薬である、又は

( e ) 抗感染薬である、

請求項17記載の使用。

## 【請求項 2 5】

前記ポリペプチドYARAAARQARAKALARQLGVAA(配列番号:1)の機能的等価物が、アミノ酸配列FAKLAARLYRKALARQLGVAA(配列番号:3)、アミノ酸配列KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA(配列番号:4)、アミノ酸配列YARAAARQARAKALARQLAVA(配列番号:5)、アミノ酸配列YARAAARQARAKALARQLGVA(配列番号:6)又はアミノ酸配列HRRRIKAWLKKIKALARQLGVAA(配列番号:7)である、請求項17に記載の使用。

## 【請求項 2 6】

治療ドメイン(TD)である第二のポリペプチドと作動できるように連結された細胞貫通ペプチド(CPP)である第一のポリペプチドの融合から作製される前記ポリペプチドYARAAARQARAKALARQLGVAA(配列番号:1)の機能的等価物の前記治療ドメイン(TD)が、その配列がアミノ酸配列KALARQLGVAA(配列番号:2)と実質的同一性を有するポリペプチドである、請求項17に記載の使用。

## 【請求項 2 7】

前記第二のポリペプチドが、アミノ酸配列KALARQLAVA(配列番号:8)、KALARQLGVA(配列番号:9)又はKALARQLGVAA(配列番号:10)のポリペプチドである、請求項26に記載の使用。

## 【請求項 2 8】

前記ポリペプチドYARAAARQARAKALARQLGVAA(配列番号:1)の機能的等価物が、第二のポリペプチドと作動できるように連結された第一のポリペプチドを含む融合タンパク質であり、ここで前記第一のポリペプチドが、アミノ酸配列WLRRRIKAWLRRRIKA(配列番号:12)、WLRRRIKA(配列番号:13)、YGRKKRRQRRR(配列番号:14)、WLRRRIKAWLRRRI(配列番号:15)、FAKLAARLYR(配列番号:16)、KAFAKLAARLYR(配列番号:17)、及びHRRRIKAWLKKI(配列番号:18)のポリペプチドからなる群から選択されるYARAAARQARA(配列番号:11)と機能的に等価の細胞貫通ペプチドであり、前記第二のポリペプチドがアミノ酸配列KALARQLGVAA(配列番号:2)である、請求項17に記載の使用。

## 【請求項 2 9】

前記第一のポリペプチドが、アミノ酸配列WLRRRIKAWLRRRIKA(配列番号:12)、WLRRRIKA(配列番号:13)、YGRKKRRQRRR(配列番号:14)、WLRRRIKAWLRRRI(配列番号:15)、FAK

LAARLYR (配列番号 : 16)、KAFAKLAARLYR (配列番号 : 17)、又はHRRIKAWLKKI (配列番号 : 18)のポリペプチドである、請求項28に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記担体が、制御放出担体、遅延放出担体、持続放出担体、及び長時間放出担体から成る群から選択される、請求項17に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記医薬組成物が乾燥粉末の形態である、請求項17に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記治療量の医薬組成物が吸入装置により投与される、請求項17に記載の使用。