

【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7年1月27日(2025.1.27)

【国際公開番号】WO2022/155704
 【公表番号】特表2024-504136(P2024-504136A)
 【公表日】令和6年1月30日(2024.1.30)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-018
 【出願番号】特願2023-543460(P2023-543460)
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 1 4 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 8 / 1 7 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 4 7 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 9 / 5 1 (2 0 0 6 . 0 1)
 C 0 7 K 7 / 5 2 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 K 1 4 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0 Z N A
 A 6 1 P 3 7 / 0 4
 A 6 1 K 3 8 / 1 7
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 0 5
 A 6 1 K 4 7 / 1 2
 A 6 1 K 9 / 5 1
 C 0 7 K 7 / 5 2

20

【手続補正書】

【提出日】令和7年1月17日(2025.1.17)

30

【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】

P D - L 1 二環式ペプチド模倣体であって、少なくとも2つのループ配列によって分離された少なくとも3つのシステイン残基を含むポリペプチドと、前記ポリペプチドのシステイン残基と共有結合を形成する分子足場であって、少なくとも2つのポリペプチドループが前記分子足場上に形成されるように共有結合を形成する分子足場とを含み、前記 P D - L 1 二環式ペプチド模倣体は、

40

$X_1 C_1 L X_2 X_3 I F C_2 X_4 L R K G X_5 C_3 X_6 X_7 X_8 X_9 K X_{10}$

のアミノ酸配列を含み、

式中、

C_1 、 C_2 、及び C_3 は、それぞれ第1、第2、及び第3のシステイン残基を表し、

X_1 は、不存在又はアラニンであり、

X_2 は、任意の小アミノ酸(任意選択で、トレオニン、グリシン、セリン、又はアラニン、そして好ましくはトレオニン又はアラニン、そして最も好ましくは、トレオニン)から選択され、

50

X₃は、任意のアミノ酸（好ましくはフェニルアラニン又はアラニン、そして最も好ましくは、フェニルアラニン）から選択され、

X₄は、任意のアミノ酸（好ましくはアルギニン又はアラニン、そして最も好ましくは、アルギニン）から選択され、

X₅は、任意のアミノ酸（好ましくはアルギニン又はアラニン、そして最も好ましくは、アルギニン）から選択され、

X₆は、任意の非極性/中性アミノ酸（例えば、メチオニン、アラニン、ロイシン、プロリン、グリシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、バリン、又はノルロイシン、好ましくはメチオニン、アラニン、ロイシン、又はプロリン、そして最も好ましくはメチオニン）から選択され、

X₇は、任意の非極性/中性アミノ酸（例えば、メチオニン、アラニン、プロリン、ロイシン、グリシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、バリン、及びノルロイシン、好ましくはメチオニン、アラニン、又はプロリン、そして最も好ましくはメチオニン又はアラニン）から選択され、

X₈は、任意のアミノ酸（好ましくはアスパラギン酸、アラニン、グリシン、又はバリン、そして最も好ましくはアスパラギン酸）から選択され、

X₉は、任意の非極性/中性アミノ酸（例えば、バリン、アラニン、グリシン、メチオニン、ロイシン、プロリン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、又はノルロイシン、好ましくはバリン、アラニン、グリシン、又はメチオニン、そして最も好ましくはバリン）から選択され、及び

X₁₀は、任意のアミノ酸（好ましくはリシン、アラニン、アスパラギン、又はメチオニン、そして最も好ましくはリシン）から選択される、PD-L1二環式ペプチド模倣体、又はその修飾誘導体、又は薬学的に許容され得る塩（例えば、塩酸塩又は酢酸塩）。

【請求項2】

前記ペプチド模倣体がインポーチンに結合し、好ましくはPD-L1とインポーチンの複合体を防止又は破壊する、請求項1に記載のPD-L1二環式ペプチド模倣体。

【請求項3】

アミノ酸配列：A C L T F I F C R L R K G R C M M D V K K [配列番号1]を含む、請求項1又は2に記載のPD-L1二環式ペプチド模倣体。

【請求項4】

前記分子足場が1, 3, 5-(トリプロモメチル)ベンゼン)又はTBABである、請求項1~3のいずれか一項に記載のPD-L1二環式ペプチド模倣体。

【請求項5】

N末端細胞透過性ペプチド（例えば、Myr）を更に含む、請求項1~4のいずれか一項に記載のPD-L1二環式ペプチド模倣体。

【請求項6】

前記修飾誘導体が、N末端及び/又はC末端修飾；1つ以上のアミノ酸残基の1つ以上の非天然アミノ酸残基による置換（例えば1つ以上の極性アミノ酸の1つ以上の等配電子又は等電子アミノ酸による置換；1つ以上の疎水性アミノ酸残基の他の非天然の等配電子又は等電子アミノ酸による置換）；スペーサー基の付加；1つ以上の耐酸化性アミノ酸残基の置換；1つ以上のアミノ酸残基のアラニンによる置換、1つ以上のLアミノ酸残基の1つ以上のD-アミノ酸残基による置換；二環式ペプチドリガンド内の1つ以上のアミド結合のN-アルキル化；1つ以上のペプチド結合の代替結合による置換；ペプチド骨格長の修飾；1つ以上のアミノ酸残基の炭素上の水素の別の化学基による置換、並びにシステイン、リシン、グルタミン酸塩及びチロシンなどのアミノ酸の、適切なアミン、チオール、カルボン酸及びフェノール反応性試薬による合成後双直交修飾から選択される1つ以上の修飾を含み、そして好ましくは前記修飾誘導体が1つ以上のD-アミノ酸を含む（例えば、実質的に全てのアミノ酸がD-アミノ酸である）、請求項1~6のいずれか一項に記載のPD-L1二環式ペプチド模倣体。

【請求項7】

10

20

30

40

50

前記ペプチドが、脂質ナノ粒子中に製剤化されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の PD - L 1 二環式ペプチド模倣体。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の PD - L 1 二環式ペプチド模倣体を、1 つ以上の賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 9】

治療に使用される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の PD - L 1 二環式ペプチド模倣体、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

癌の治療に使用される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の PD - L 1 二環式ペプチド模倣体、又は請求項 8 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 11】

PD - L 1 過剰発現細胞における PD - L 1 の核局在化を低減する方法であって、前記方法が、前記細胞を、

$X_1 C_1 L X_2 X_3 I F C_2 X_4 L R K G X_5 C_3 X_6 X_7 X_8 X_9 K X_{10}$

の amino 酸配列を有する PD - L 1 二環式ペプチド模倣体

又はその修飾誘導体、又は薬学的に許容され得る塩（例えば、塩酸塩又は酢酸塩）と接触させることを含み、

式中、

C_1 、 C_2 、及び C_3 は、それぞれ第 1、第 2、及び第 3 のシステイン残基を表し、 20

X_1 は、不存在又はアラニンであり、

X_2 は、任意の小アミノ酸（任意選択で、トレオニン、グリシン、セリン、又はアラニン、そして好ましくはトレオニン又はアラニン、そして最も好ましくは、トレオニン）から選択され、

X_3 は、任意のアミノ酸（好ましくはフェニルアラニン又はアラニン、そして最も好ましくは、フェニルアラニン）から選択され、

X_4 は、任意のアミノ酸（好ましくはアルギニン又はアラニン、そして最も好ましくは、アルギニン）から選択され、

X_5 は、任意のアミノ酸（好ましくはアルギニン又はアラニン、そして最も好ましくは、アルギニン）から選択され、 30

X_6 は、任意の非極性 / 中性アミノ酸（例えば、メチオニン、アラニン、ロイシン、プロリン、グリシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、バリン、又はノルロイシン、好ましくはメチオニン、アラニン、ロイシン、又はプロリン、そして最も好ましくはメチオニン）から選択され、

X_7 は、任意の非極性 / 中性アミノ酸（例えば、メチオニン、アラニン、プロリン、ロイシン、グリシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、バリン、又はノルロイシン、好ましくはメチオニン、アラニン、又はプロリン、そして最も好ましくはメチオニン又はアラニン）から選択され、

X_8 は、任意のアミノ酸（好ましくはアスパラギン酸、アラニン、グリシン、又はバリン、そして最も好ましくはアスパラギン酸）から選択され、 40

X_9 は、任意の非極性 / 中性アミノ酸（例えば、バリン、アラニン、グリシン、メチオニン、ロイシン、プロリン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、及びノルロイシン、好ましくはバリン、アラニン、グリシン、又はメチオニン、そして最も好ましくはバリン）から選択され、及び

X_{10} は、任意のアミノ酸（好ましくはリシン、アラニン、アスパラギン、又はメチオニン、そして最も好ましくはリシン）から選択される、方法。

【請求項 12】

アミノ酸配列：A C L T F I F C R L R K G R C M M D V K K [配列番号：1] を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記分子足場が 1, 3, 5 - (トリプロモメチル)ベンゼン) 又は T B A B である、請求項 1.1 又は 1.2 に記載の方法。

【請求項 1.4】

前記修飾誘導体が 1 つ以上の D - アミノ酸を含む (例えば、実質的に全てのアミノ酸が D - アミノ酸である)、請求項 1.1 ~ 1.3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1.5】

前記ペプチドが脂質ナノ粒子中に製剤化されている、請求項 1.1 ~ 1.4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1.6】

N 末端細胞透過性ペプチド (好ましくは、ミリスチン酸) を更に含む、請求項 1.1 ~ 1.5 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 1.7】

癌の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の P D - L 1 二環式ペプチド模倣体、又は請求項 8 に記載の医薬組成物の使用。

20

30

40

50