

【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12月26日(2019.12.26)

【公表番号】特表2018-537529(P2018-537529A)

【公表日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-049

【出願番号】特願2018-544771(P2018-544771)

【国際特許分類】

C 07 K	14/705	(2006.01)
C 07 K	7/06	(2006.01)
C 07 K	7/08	(2006.01)
A 61 K	38/10	(2006.01)
A 61 K	38/16	(2006.01)
A 61 K	38/08	(2019.01)
A 61 K	47/12	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	3/06	(2006.01)
A 61 P	3/00	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	17/04	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)

【F I】

C 07 K	14/705	
C 07 K	7/06	Z N A
C 07 K	7/08	
A 61 K	38/10	
A 61 K	38/16	
A 61 K	38/08	
A 61 K	47/12	
A 61 P	1/16	
A 61 P	3/04	
A 61 P	3/10	
A 61 P	3/06	
A 61 P	3/00	
A 61 P	9/12	
A 61 P	11/00	
A 61 P	13/12	

A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 17/04  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 31/04  
A 6 1 P 35/02  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 1/04

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月11日(2019.11.11)

【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】

以下の配列：

X<sub>4</sub> X<sub>5</sub> X<sub>6</sub> X<sub>7</sub> X<sub>8</sub> X<sub>9</sub> X<sub>10</sub> X<sub>11</sub> X<sub>12</sub> X<sub>13</sub> X<sub>14</sub> X<sub>15</sub> X<sub>16</sub> X<sub>17</sub> X<sub>18</sub> X<sub>19</sub> X<sub>20</sub> (配列番号42)、

ここで：

X<sub>4</sub>は、不在、A、G、P、またはN末端リンカーであり；

X<sub>5</sub>は、M、G、P、I、L、V、ノルロイシン(J)、メチオニンスルホキシド(M(SO))、またはメチオニンスルホン(M(SO<sub>2</sub>))、またはX<sub>4</sub>が不在である場合は不在であり；

X<sub>6</sub>は、D、E、H、またはX<sub>4</sub>～X<sub>5</sub>が不在である場合は不在であり；

X<sub>7</sub>は、D、E、H、またはX<sub>4</sub>～X<sub>6</sub>が不在である場合は不在であり；

X<sub>8</sub>は、N、D、またはEであり；

X<sub>9</sub>は、任意のアミノ酸であり；

X<sub>10</sub>は、任意のアミノ酸であり；

X<sub>11</sub>は、任意のアミノ酸もしくはそのD-アミノ酸、2-アミノイソ酪酸(B)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、P、プロリン相同体、G、または硬化剤/ヘリックス破壊剤部分であり；

X<sub>12</sub>は、K、R、またはPであり；

X<sub>13</sub>は、R、F、W、Y、またはシトルリン(Cit)であり；

X<sub>14</sub>は、K、X<sub>13</sub>とX<sub>14</sub>との間のペプチド結合を切断不可能にする任意のアミノ酸、または正の電荷を減少させる任意のアミノ酸であり；

X<sub>15</sub>は、Q、N、H、S、T、Y、C、M、W、またはベータ-Aであり；

X<sub>16</sub>は、A、S、T、G、Q、ベータ-A、2-アミノイソ酪酸(B)、または不在であり；

X<sub>17</sub>は、I、A、LまたはVであり；

X<sub>18</sub>は、K、I、またはFであり；

X<sub>19</sub>は、dA；またはG、P、I、L、V、F、K、またはそのD-アミノ酸であり；および

X<sub>20</sub>は、疎水性アミノ酸、そのD-アミノ酸、プロテアーゼによるX<sub>19</sub>とX<sub>20</sub>との間のペプチド結合の切断を不可能にする任意のアミノ酸、または不在である、を含む、ペプチド。

**【請求項2】**

$X_9$  が、 S、 T、 H、 R、 または K であり；  $X_{10}$  が、 E または D であり； および  $X_8$  が、 K、 I、 または F である、 請求項1に記載のペプチド。

**【請求項3】**

以下の配列：

$X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 S E X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} K X_{19}$  (配列番号43)、

ここで：

$X_4$  は、 不在、 A、 G、 P、 または N 末端リンカーであり；

$X_5$  は、 M、 G、 P、 I、 L、 V、 ノルロイシン( J )、 メチオニンスルホキシド( M( SO ) )、 またはメチオニンスルホン( M( SO<sub>2</sub> ) )、 または  $X_4$  が不在である場合は不在であり；

$X_6$  は、 D、 E、 H、 または  $X_4 \sim X_5$  が不在である場合は不在であり；

$X_7$  は、 D、 E、 H、 または  $X_4 \sim X_6$  が不在である場合は不在であり；

$X_8$  は、 N、 D、 または E であり；

$X_{11}$  は、 任意のアミノ酸もしくはその D - アミノ酸、 2 - アミノイソ酪酸( B )、 ヒドロキシプロリン( Hyp )、 P、 プロリン相同意体、 G、 または硬化剤 / ヘリックス破壊剤部分であり；

$X_{12}$  は、 K、 R、 または P であり；

$X_{13}$  は、 R、 F、 W、 Y、 またはシトルリン( Cit )であり；

$X_{14}$  は、 K、  $X_{13}$  と  $X_{14}$  との間のペプチド結合を切断不可能にする任意のアミノ酸、 または正の電荷を減少させる任意のアミノ酸であり；

$X_{15}$  は、 Q、 N、 H、 S、 T、 Y、 C、 M、 W、 またはベータ - A であり；

$X_{16}$  は、 A、 S、 T、 G、 Q、 ベータ - A、 2 - アミノイソ酪酸( B )、 または不在であり；

$X_{17}$  は、 I、 A、 L または V であり； および

$X_{19}$  は、 dA； または G、 P、 I、 L、 V、 F、 K、 またはその D - アミノ酸である、 を含む、 請求項1に記載のペプチド。

**【請求項4】**

$X_{11}$  が、 K、 P、 dP、 2 - アミノイソ酪酸( B )、 ヒドロキシプロリン( Hyp )、 プロリン相同意体、 または硬化剤 / ヘリックス破壊剤部分である、 請求項1 ~ 3 のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項5】**

$X_4$  が、 A、 G、 P、 イブシロンリジン、 またはアミノヘキサン酸であり； または  $X_4$  が、 不在である、 請求項1 ~ 4 のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項6】**

N末端において  $X_3$  をさらに含み、 ここで、  $X_3$  が、 S、 G、 P、 N末端リンカー、 またはヘリックス破壊剤であり； または  $X_3$  が、 イブシロンリジン、 アミノヘキサン酸( Ahx )、 プロリン、 またはグリシンからなる群より選択され； またはN末端において  $X_2$  をさらに含み、 ここで、  $X_2$  が、 S であり； またはN末端において  $X_1$  をさらに含み、 ここで、  $X_1$  が、 R である、 請求項1 ~ 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

**【請求項7】**

ペプチドのN末端において、  $X_3$  ;  $X_2 X_3$  ; または  $X_1 X_2 X_3$  を含む、 請求項1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドであって、 ここで：

$X_3$  は、 S、 G、 P、 イブシロンリジンまたはアミノヘキサン酸( Ahx )であるN末端リンカー、 またはヘリックス破壊剤であり；

$X_2$  は、 S または T であり； および

$X_1$  は、 R または K である、 前記ペプチド。

**【請求項8】**

$X_6 X_7 X_8$  が、 HHD であり； または  $X_6 X_7 X_8$  が、 DEN であり； または位置X

$X_4 X_5 X_6 X_7$  におけるアミノ酸残基が、不在である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 9】

$X_{20}$  を C 末端において含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のペプチドであって、 $X_{20}$  が、疎水性残基またはその D - アミノ酸であり；または  $X_{20}$  が、 I、 V、 L、 A またはその D - アミノ酸である、前記ペプチド。

【請求項 10】

$X_{14}$  が、 K または d K である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 11】

$X_4$  が、 G であり；  $X_5$  が、 L であり；  $X_{15}$  が、 S であり；  $X_{20}$  が、 I、 V、 L、 A またはその D - アミノ酸である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 12】

$X_5$  と  $X_6$ ；  $X_{11}$  と  $X_{12}$ ；または  $X_{12}$  と  $X_{13}$  との間にアミノ酸挿入をさらに含み；またはアミノ酸挿入が、 P である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 13】

配列番号 1 ~ 68 および 70 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 14】

0 または 1 個のアミノ酸の変更を有する配列番号 1 ~ 68 および 70 から選択されるアミノ酸配列を含む配列を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のペプチドであって、ここで、変更が、アミノ酸の置換、欠失および / または付加であり、位置  $X_1 \sim X_{20}$  は、ヒト PAR 2 配列の位置 270 ~ 289 に対応し；

ただし、多くても 30 アミノ酸長である、前記ペプチド。

【請求項 15】

配列番号 43 のアミノ酸配列に対して約 80 % ~ 約 99 % 相同である配列を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 16】

野生型プロテアーゼ活性化受容体 2 (PAR 2) の変異フラグメントを含むペプチドであって、配列および位置中、ヒト PAR 2 配列の 270 ~ 290 に対応するアミノ酸位置において、少なくとも 3 個の連続したアミノ酸残基が、野生型 PAR 2 と共に、ここで、前記の PAR 2 の変異フラグメント中の少なくとも 1 つの変異は、ヒト PAR 2 配列の位置 273、274、または 284 に対応するアミノ酸位置にあり；

位置 280 におけるアミノ酸が、 K、2 - アミノイソ酪酸 (B)、ヒドロキシプロリン (Hyp)、プロリン相同体、または硬化剤 / ヘリックス破壊剤部分であり；

位置 283 に対応する位置におけるアミノ酸が、 Q、N、H、S、T、Y、C、M、W、またはベータ - A であり；および

位置 288 に対応する位置におけるアミノ酸が、 L、dV、K、または dA であり、ここで、位置 283 および 288 に対応する位置におけるアミノ酸は削除されていない、前記ペプチド。

【請求項 17】

ヒト PAR 2 配列の位置 282 に対応するアミノ酸位置においてさらに変異を含み；または位置 282 におけるアミノ酸が、 R、F、W、Y、またはシトルリン (Cit) であり；

またはヒト PAR 2 配列の位置 272 に対応するアミノ酸位置においてさらに変異を含み；

またはヒト PAR 2 配列の位置 285 に対応するアミノ酸位置においてさらに変異を含み；または位置 285 に対応する位置におけるアミノ酸が、 A、S、T、G、Q、N、ベータ - A、2 - アミノイソ酪酸 (B)、または不在であり；

またはヒト PAR 2 配列の位置 288 に対応するアミノ酸位置においてさらに変異を含み

; または位置 288 に対応する位置におけるアミノ酸が、dA、またはG、P、I、L、V、F、K またはそのD-アミノ酸であり；または位置 288 に対応する位置におけるアミノ酸が、X<sub>19</sub> が、I、V、L、A またはそのD-アミノ酸であり；

またはヒトPAR2配列の位置 289 に対応するアミノ酸位置においてさらに変異を含み；または位置 289 に対応する位置におけるアミノ酸が、疎水性アミノ酸またはそのD-アミノ酸であり；または位置 289 に対応する位置におけるアミノ酸が、I、V、L、A またはそのD-アミノ酸であり；またはヒトPAR2配列の位置 288 および 289 の両方に対応する位置において変異を含まない、請求項16に記載のペプチド。

#### 【請求項18】

野生型PAR2の変異フラグメントを含むペプチドであって、配列中、少なくとも2個の連続したアミノ酸残基の第1のセクションおよび少なくとも3個の連続したアミノ酸残基の第2のセクションを含む、少なくとも2個の連続したアミノ酸残基の少なくとも2つのセクションが、野生型PAR2配列と共に、第1のセクションおよび第2のセクションが、野生型PAR2配列の対応する位置において見出される残基とは異なる少なくとも1個のアミノ酸により分けられ；および

位置 287 に対応する位置におけるアミノ酸が、K、I、F であり；

位置 288 に対応する位置におけるアミノ酸が、L、dV、K、またはdA であり；および

位置 287 および 288 に対応する位置におけるアミノ酸は削除されていない、前記ペプチド。

#### 【請求項19】

請求項18に記載のペプチドであって、配列中、少なくとも2個の連続したアミノ酸残基の少なくとももう1つのセクションが、野生型PAR2配列と共に；または配列中、少なくとも3個の連続したアミノ酸残基の少なくとも3つのセクションが、野生型PAR2配列と共に；

または配列中、少なくとも3個のアミノ酸の少なくとも1つのセクション、および少なくとも4個の連続したアミノ酸残基の少なくとも1つのセクションが、野生型PAR2配列と共に；

または配列中、少なくとも2個の連続したアミノ酸残基の少なくとももう1つのセクションが、野生型PAR2配列と共に、前記ペプチド。

#### 【請求項20】

野生型PAR2の変異フラグメントを含むペプチドであって、配列中、それぞれ少なくとも4個の連続したアミノ酸残基を有する少なくとも2つのセクションが、野生型PAR2と共に、ここで、2つのセクションが、野生型PAR2配列の対応する位置において見出される残基とは異なる少なくとも1個のアミノ酸により分けられ；

位置 288 に対応する位置におけるアミノ酸が、V、L、K、dI、dV、またはdA であり；および

位置 288 に対応する位置におけるアミノ酸は削除されていない、前記ペプチド。

#### 【請求項21】

ヒトPAR2配列の位置 273、274、275、276 または 277 に対応するアミノ酸位置において少なくとも1つの変異を含み；または位置 273 に対応する位置におけるアミノ酸位置は、A、またはイプシロンリジン、アミノヘキサン酸(Ahx)、プロリジンおよびグリシンから選択されるN末端リンカーであり；

位置 274 に対応するアミノ酸位置は、M、G、P、I、L、V、ノルロイシン(J)、M(SO)、またはM(SO<sub>2</sub>) であり；

位置 275 に対応するアミノ酸位置は、D、E、H であり；

位置 276 に対応するアミノ酸位置は、D、E、またはH であり；および

位置 277 に対応するアミノ酸位置は、D、E、またはN であり；

またはヒトPAR2配列の位置 273、274、282 または 284 に対応するアミノ酸位置において少なくとも1つの変異を含み；

または位置 273 に対応するアミノ酸位置は、A、またはイプシロンリジン、アミノヘキサン酸（A h x）、プロリンおよびグリシンから選択されるN末端リンカーであり；位置 274 に対応するアミノ酸位置は、M、G、P、I、L、V、ノルロイシン（J）、M（S O）、またはM（S O<sub>2</sub>）であり；位置 282 に対応するアミノ酸位置は、R、F、W、Y、またはシトルリン（C i t）であり；および

位置 284 に対応するアミノ酸位置は、Q、S、またはベータ-A であり；またはヒトPAR2配列の位置 274、275、276、277 または 284 に対応するアミノ酸位置において少なくとも 1 つの変異を含む、請求項 18～20 のいずれか一項に記載のペプチド。

#### 【請求項 22】

ヒトPAR2配列の位置 274、275、276、277 または 284 に対応するアミノ酸位置において少なくとも 1 つの変異を含み；またはヒトPAR2配列の位置 289 に対応するアミノ酸位置においてさらに変異を含み；位置 289 に対応するアミノ酸位置が、疎水性アミノ酸またはそのD-アミノ酸であり；または位置 289 に対応するアミノ酸位置が、I、V、L、A またはそのD-アミノ酸であり；

またはヒトPAR2配列の位置 280 に対応するアミノ酸位置においてさらに変異を含み；または位置 280 に対応するアミノ酸位置が、任意のアミノ酸、2-アミノイソ酪酸（B）、ヒドロキシプロリン（Hyp）、プロリン相同体、または硬化剤／ヘリックス破壊剤部分であり；

または連続したアミノ酸残基のセクションが、ヒトPAR2配列の位置 270～290 内のアミノ酸残基に対応し；

または配列中、少なくとも 4、5、6、7、8、9 または 10 個の連続したアミノ酸残基が、野生型 PAR2 配列と共に通し；

または野生型 PAR2 フラグメントと比較して 2～15 個の変異を含む、請求項 20 または 21 に記載のペプチド。

#### 【請求項 23】

ヒトPAR2配列の位置 275～277 に対応する位置においてコンセンサス配列 HHD を含み；またはヒトPAR2配列の位置 273～277 に対応する位置においてコンセンサス配列 GLHHD（配列番号 78）を含み；

またはヒトPAR2配列の位置 273～277 に対応する位置においてコンセンサス配列 GLDEN（配列番号 79）を含み；

または野生型 PAR2 が、ヒトPAR2 である、請求項 1～22 のいずれか一項に記載のペプチド。

#### 【請求項 24】

ヒトPAR2配列の位置 275～277 に対応する位置においてコンセンサス配列 DEN を含む、請求項 1～22 のいずれか一項に記載のペプチド。

#### 【請求項 25】

疎水性部分を含み；または少なくとも 2 個の疎水性部分を含み；または疎水性部分が、脂質部分、アシル部分、ステロイド部分、またはアミノ酸部分を含み；任意に、脂質部分が、以下：カブリロイル（C<sub>8</sub>）；ノナノイル（C<sub>9</sub>）；カブリル（C<sub>10</sub>）；ウンデカノイル（C<sub>11</sub>）；ラウロイル（C<sub>12</sub>）；トリデカノイル（C<sub>13</sub>）；ミリストイル（C<sub>14</sub>）；ペンタデカノイル（C<sub>15</sub>）；パルミトイール（C<sub>16</sub>）；フィタノイル（メチル置換 C<sub>16</sub>）；ヘプタデカノイル（C<sub>17</sub>）；ステアロイル（C<sub>18</sub>）；ノナデカノイル（C<sub>19</sub>）；アラキドトイール（C<sub>20</sub>）；ヘニコサノイル（C<sub>21</sub>）；ベヘノイル（C<sub>22</sub>）；トルシサノイル（C<sub>23</sub>）；およびリグノセロトイール（C<sub>24</sub>）からなる群より選択され；

または脂質部分が、ミリストイル（C<sub>14</sub>）、ペンタデカノイル（C<sub>15</sub>）、またはパルミトイール（C<sub>16</sub>）であり；

またはステロイド部分が、デオキシコレール酸またはリトコレール酸であり；

または疎水性部分が、N末端、C末端に、またはペプチドの内部残基に付着しており；または疎水性部分が、ペプチドのN末端に付着している、請求項1～24のいずれか一項に記載のペプチド。

#### 【請求項26】

10～30アミノ酸長であり；または10～20アミノ酸長であり；または10～15アミノ酸長であり；または15～20アミノ酸長であり；  
または約1500Da～約2500Daの分子量範囲を有する疎水性部分を含み；または約1700Da～約2300Daの分子量範囲を有する疎水性部分を含み；または約2000Da～約2300Daの分子量範囲を有する疎水性部分を含み；または少なくとも約2000Daの分子量範囲を有する疎水性部分を含み；  
または水溶液中で、約30mg/mL、約40mg/mL、約50mg/mL、約60mg/mL、約100mg/mL、または約120mg/mLまでの溶解度を有し；  
またはD-アミノ酸を含み；または1、2、3、4または5個のD-アミノ酸を含み；  
または野生型ヒトPAR2の位置287に対応する位置において、KからFへの、またはKからAへの変異を含まず；または野生型ヒトPAR2の位置274に対応する位置において、MからAへの、またはMからGへの変異を含まず；または野生型ヒトPAR2の位置284に対応する位置において、RからSへの、またはRからQへの変異を含まず；または野生型PAR2と比較して、アミノ酸付加、欠失、または置換を含み；  
またはPAR2アンタゴニストであり；または細胞において3μMのペプチドおよび8μMのSLIGRL（配列番号73）アゴニストを用いるカルシウム流アッセイを用いて、少なくとも40%のPAR2の阻害を示す、請求項1～25のいずれか一項に記載のペプチド。

#### 【請求項27】

請求項1～26のいずれか一項に記載のペプチドを含む、医薬組成物。

#### 【請求項28】

請求項1～26のいずれか一項に記載のペプチドを含み、障害を処置することにおける使用のための、請求項27に記載の医薬組成物または請求項1～26のいずれか一項に記載のペプチドであって、任意に、障害が、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、特発性肺線維症（IPF）、アトピー性皮膚炎（AD、湿疹）、腎線維症、アルコール性脂肪性肝炎、臓器の線維症、腎線維症、骨髄線維症、肺動脈性高血圧症（PAH）、肺線維症、搔痒症（搔痒）、肺炎、慢性腎疾患、腎炎、多発性硬化症、がん、白血病、メラノーマ、炎症性の障害および状態、敗血症、炎症関連CNS障害、気管支炎、喘息、糖尿病、糖尿病およびNASHの合併症、肥満、メタボリックシンドローム、線維性疾患、心臓線維症、肺線維症、炎症性腸疾患、クローン病、過敏性腸症候群、硬変、関節炎、間接線維症、ケロイド、骨髄線維症、全身性線維症、強皮症、乾癬、蕁麻疹、膿瘍疹、発疹、または酒さであり；任意に、障害が、結腸、皮膚、メラノサイト、乳房、前立腺、中枢神経系、脳、免疫系、臍臍、頭部頸部、食道、腎臍、生殖系、卵巣、子宮内膜、および子宮頸部のがんからなる群より選択されるがんであり；任意に、障害が糖尿病である、前記医薬組成物またはペプチド。

#### 【請求項29】

請求項1～26のいずれか一項に記載のペプチドを含み、糖化ヘモグロビン（HbA1c）レベルを約0.5%～約1.0%低下させることにおける使用のための；またはペプチドを含み、インスリンレベルを約40%～約60%低下させることにおける使用のための；またはインスリンレベルを約45%低下させ；または使用する対象がヒトである、請求項27に記載の医薬組成物または請求項1～26のいずれか一項に記載のペプチド。

#### 【請求項30】

障害を処置することにおける使用のための、請求項1～26のいずれか一項に記載のペプチド。