

【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10月3日(2019.10.3)

【公開番号】特開2019-108360(P2019-108360A)

【公開日】令和1年7月4日(2019.7.4)

【年通号数】公開・登録公報2019-026

【出願番号】特願2019-35095(P2019-35095)

【国際特許分類】

C 07 K 14/00 (2006.01)

C 07 K 14/47 (2006.01)

A 61 P 7/04 (2006.01)

A 61 K 38/16 (2006.01)

【F I】

C 07 K 14/00 Z N A

C 07 K 14/47

A 61 P 7/04

A 61 K 38/16

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月21日(2019.8.21)

【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】

第1のペプチドおよび第2のペプチドを含むペプチド複合体であって、

(a) 前記第1のペプチドが、式(XIII)：

X 6 0 0 1 - X 6 0 0 2 - X 6 0 0 3 - X 6 0 0 4 - X 6 0 0 5 - X 6 0 0 6 - X 6 0 0  
7 - X 6 0 0 8 - X 6 0 0 9 - X 6 0 1 0 - X 6 0 1 1 - X 6 0 1 2 - X 6 0 1 3 - X 6  
0 1 4 - X 6 0 1 5 - X 6 0 1 6 - X 6 0 1 7 - X 6 0 1 8 - X 6 0 1 9 - X 6 0 2 0 (XIII)  
(配列番号3153)の構造を含み、

式中、

X 6 0 0 1 は、Fであり、

X 6 0 0 2 は、Qであり、

X 6 0 0 3 は、D、E、S、M、Q、R、T、およびCからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 0 4 は、K、Aib、L、P、R、E、G、I、Y、M、およびWからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 0 5 は、p、Nmg、NプロピルG、aze、pip、tic、oic、hyp、a、Aib、d、G、H、K、k、N、Q、R、A、E、C、およびMからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 0 6 は、C、E、K、R、S、V、C(Acm)、Nle、C(NEM)、I、Cit、A、D、G、H、N、Q、およびMからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 0 7 は、Tle、V、およびIからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 0 8 は、F、H、1Ni、2Ni、Pmy、およびYからなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 0 9 は、V、Abu、またはTleであり、

X 6 0 1 0 は、 D、 P、 C、 T、 A、 E、 K、 M、 N、 Q、 R、 F、 H、 S、 V、 W、 および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 1 1 は、 a および G からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 1 2 は、 Y であり、

X 6 0 1 3 は、 F、 1 N i、 B t a、 および C からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 1 4 は、 C、 E、 H c y、 A、 D、 K、 L、 M、 N、 Q、 R、 T、 V、 および A i b からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 1 5 は、 R であり、

X 6 0 1 6 は、 L、 H c y、 H l e、 および A m l からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 1 7 は、 A、 A i b、 C、 c、 A i c、 E c a、 D e g、 C h a、 D a b、 D a p、 E a g、 E e w、 H、 H a r、 H c i、 H l e、 K、 N l e、 N v a、 O p a、 O r n、 R、 I、 L、 S、 および M からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 1 8 は、 A、 A i b、 C、 c、 L、 H c y、 N、 および M からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 6 0 1 9 は、 K であり、

X 6 0 2 0 は、 L、 A m l、 H c y、 および K からなる群から選択されるアミノ酸であり、

( b ) 前記第 2 のペプチドが、式 ( X I V ) :

X 7 0 0 1 - X 7 0 0 2 - X 7 0 0 3 - X 7 0 0 4 - X 7 0 0 5 - X 7 0 0 6 - [ X 7 0 0 7 - X 7 0 0 8 - X 7 0 0 9 - X 7 0 1 0 - X 7 0 1 1 - X 7 0 1 2 - X 7 0 1 3 - X 7 0 1 4 - X 7 0 1 5 - X 7 0 1 6 - X 7 0 1 7 - X 7 0 1 8 ] - X 7 0 1 9 - X 7 0 2 0 - X 7 0 2 1 - X 7 0 2 2 - X 7 0 2 3 ( X I V ) ( 配列番号 3 1 5 4 ) の構造を含み、

式中、 X 7 0 0 1 は、存在するか、または存在せず、 X 7 0 0 1 が存在する場合、 X 7 0 0 1 は、 A、 D、 F、 G、 H、 K、 L、 および S からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 0 2 は、存在するか、または存在せず、 X 7 0 0 2 が存在する場合、 X 7 0 0 2 は、 F、 H、 M、 R および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 0 3 は、 F および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 0 4 は、 K であり、

X 7 0 0 5 は、 W であり、

X 7 0 0 6 は、 F および H からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 0 7 は、 C であり、

X 7 0 0 8 は、 A、 G、 および S からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 0 9 は、 a、 A、 I、 K、 L、 M、 m、 M o o、 N l e、 p、 R、 S e m、 および V からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 1 0 は、 K、 P、 および R からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 1 1 は、 D であり、

X 7 0 1 2 は、 F、 L、 I、 M、 および S e m からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 1 3 は、 A、 C、 C ( N E M )、 C o n、 C o n ( M e o x )、 D、 d、 E、 e、 E a g、 F、 G、 I、 K、 L、 N、 R、 S、 s、 T、 V、 および W からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 1 4 は、 G であり、

X 7 0 1 5 は、 I および T からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 1 6 は、 D、 F、 M、 S e m、 および Y からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 1 7 は、 S および T からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 1 8 は、 C であり、

X 7 0 1 9 は、 A および V からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 2 0 は、 W であり、

X 7 0 2 1 は、 V であり、

X 7 0 2 2 は、 F 、 K 、 P 、 R 、 および W からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X 7 0 2 3 は、 存在するか、 または存在せず、 X 7 0 2 3 が存在する場合、 X 7 0 2 3 は、 A 、 D 、 F 、 S 、 および Y からなる群から選択されるアミノ酸配列であり、

前記ペプチドは、 X 7 0 0 7 と X 7 0 1 8 との間の連結により生成される環状構造として含み、

前記第 1 のペプチドの C 末端は、 リンカー部分を介して前記第 2 のペプチドの N 末端に連結される、 ペプチド複合体。

#### 【請求項 2】

前記第 1 のペプチドが、 配列番号 1 7 8 または配列番号 4 2 6 1 と、 少なくとも 8 0 % 、 少なくとも 8 5 % 、 少なくとも 9 0 % 、 少なくとも 9 5 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、 請求項 1 に記載のペプチド複合体。

#### 【請求項 3】

前記第 2 のペプチドが、 配列番号 1 0 4 4 または配列番号 1 3 3 4 と、 少なくとも 8 0 % 、 少なくとも 8 5 % 、 少なくとも 9 0 % 、 少なくとも 9 5 % 又は 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、 請求項 1 または 2 に記載のペプチド複合体。

#### 【請求項 4】

配列番号 4 2 6 0 のアミノ酸を含む、 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

#### 【請求項 5】

第 1 のペプチドおよび第 2 のペプチドを含むペプチド複合体であって、 前記第 1 のペプチドが、 配列番号 1 7 8 または配列番号 4 2 6 1 と、 少なくとも 8 0 % 、 少なくとも 8 5 % 、 少なくとも 9 0 % 、 少なくとも 9 5 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、 前記第 2 のペプチドが、 配列番号 1 0 4 4 または配列番号 1 3 3 4 と、 少なくとも 8 0 % 、 少なくとも 8 5 % 、 少なくとも 9 0 % 、 少なくとも 9 5 % 又は 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、 ペプチド複合体。

#### 【請求項 6】

前記第 1 のペプチドおよび / または第 2 のペプチドが、 F A M - T t d s 、 P E 、 P a 1 m 、 2 - フェニルアセチル、 3 - フェニルプロピオニル、 2 - ( ナフト - 2 - イル ) アセチル、 ヘキサノイル、 2 - メチルプロピオニル、 3 - メチルブタノイル、 2 - ナフチルスルホニル、 1 - ナフチルスルホニル、 アセチル、 C o n 、 C o n ( M e o x ) 、 A O A 、 O x m e - A O A 、 M e o x - L e v 、 レブリン酸 ( L e v ) 、 およびペンチン酸 ( P y n ) からなる群から選択される N 末端アミノ酸 ( 複数を含む ) および / または部分をさらに含む、 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

#### 【請求項 7】

前記第 1 のペプチドおよび / または第 2 のペプチドが、 H l y 、 K 、 O r n 、 D a b 、 D a p 、 E a g 、 H c y 、 P e n 、 C 、 c 、 C ( N E M ) 、 C o n 、 C o n ( M e o x ) 、 K ( T t d s - マレイミドプロピオニル ( E t S H ) ) 、 K ( T d t s - マレイミド ) 、 K ( A O A ) 、 K ( M y r ) 、 K ( T t d s - M y r ) 、 K ( T t d s - P a l m ) 、 K ( T t d s - A c ) 、 K ( T t d s - G l u - M y r ) 、 K ( A l b u T a g ) 、 K ( 4 P B S A ) 、 C e a 、 およびアミドからなる群から選択される追加的な C 末端アミノ酸 ( 複数を含む ) および / または部分をさらに含む、 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

#### 【請求項 8】

前記第 1 のペプチド及び前記第 2 のペプチドが、 1 ~ 1 0 0 、 5 ~ 5 0 または 1 0 ~ 3 0 の長さのリンカー部分を介して連結される、 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載

のペプチド複合体。

【請求項 9】

前記リンカー部分が構造 Z<sub>1 - 20</sub> を含み、式中、Zは、アミノ酸、ヒドロキシ酸、エチレングリコール、プロピレングリコール、または前述のいずれかの組み合わせである、請求項 8 に記載のペプチド複合体。

【請求項 10】

Zが、G、S、S、a、A、B a l、G a b a、A h x、T t d s、または前述のいずれかの組み合わせである、請求項 9 に記載のペプチド複合体。

【請求項 11】

前記リンカー部分が、オキシム、ヒドラジド、スクシンイミド、チオエーテル、トリアゾール、第2級アミン、アミド、またはジスルフィドによって、前記第1のペプチドおよび/または前記第2のペプチドに結合される、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

【請求項 12】

ポリエチレングリコール(PEG)部分、ヒト血清アルブミン(HSA)、HSA結合ドメイン、抗体もしくはその断片、ヒドロキシエチルデンプン、プロリン-アラニン-セリン多量体(PAS化)またはC12~C18脂肪酸に共役される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

【請求項 13】

血液凝固障害の治療のための方法において使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のペプチド複合体。

【請求項 14】

血液凝固障害の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のペプチド複合体の使用。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のペプチド複合体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、さらなる薬学的に効果的な薬剤を含む、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

血液凝固障害を治療する方法における使用のための、請求項 15 または 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

血液凝固障害に関連する疾患に罹患しているかまたは前記疾患に罹患する危険性のある対象を治療するための、請求項 15 または 16 に記載の薬学的組成物。