

【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29年1月5日(2017.1.5)

【公表番号】特表2016-505527(P2016-505527A)
 【公表日】平成28年2月25日(2016.2.25)
 【年通号数】公開・登録公報2016-012
 【出願番号】特願2015-542850(P2015-542850)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)
 A 6 1 K 35/14 (2015.01)
 A 6 1 K 35/34 (2015.01)
 A 6 1 K 35/22 (2015.01)
 A 6 1 K 35/407 (2015.01)
 A 6 1 K 35/42 (2015.01)
 A 6 1 K 35/39 (2015.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)
 C 1 2 N 5/071 (2010.01)
 C 0 7 K 7/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A
 A 6 1 K 35/14 Z
 A 6 1 K 35/34
 A 6 1 K 35/22
 A 6 1 K 35/407
 A 6 1 K 35/42
 A 6 1 K 35/39
 A 6 1 P 37/06
 C 0 7 K 7/06
 C 1 2 N 5/071
 C 0 7 K 7/08
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】
 【提出日】平成28年11月14日(2016.11.14)
 【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】

2個のコンスタチン類似体部分に結合したクリアランス低減部分を含む長時間作用型コンスタチン類似体であって、
 各コンスタチン類似体部分がN末端、C末端または両端で1個以上のアミノ酸により伸長している環状ペプチドであり、該1個以上のアミノ酸はオリゴ(エチレングリコール)部分を含む堅いスペーサーまたは柔軟なスペーサーによりペプチドの環状部分から分離されており；そして

クリアランス低減部分がポリマーを含み、該ポリマーの各端がカルバメートまたはアミドによりコンプスタチン類似体部分の一方と結合しているか、または

各コンプスタチン類似体部分がN末端、C末端または両端で1個以上のアミノ酸により伸長している配列番号71、72、73、74または75のいずれかに示すアミノ酸配列を有する環状ペプチドであり、該1個以上のアミノ酸はオリゴ(エチレン)グリコール部分を含む堅いスペーサーまたは柔軟なスペーサーによりペプチドの環状部分から分離されており；そして

クリアランス低減部分がポリマーを含み、該ポリマーの各端がカルボニル基を含むリンカー部分によりコンプスタチン類似体部分の一方と結合している、

長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項2】

各コンプスタチン類似体部分がN末端、C末端または両端で1個以上のアミノ酸により伸長している環状ペプチドを含み、該1個以上のアミノ酸がオリゴ(エチレングリコール)部分を含む堅いスペーサーまたは柔軟なスペーサーによりペプチドの環状部分から分離されており；そしてクリアランス低減部分がポリマーを含み、該ポリマーの各端がカルバメートまたはアミドによりコンプスタチン類似体部分に結合し、該環状ペプチドが配列番号3~36、71、72、73、74または75のいずれかに示すアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項3】

環状ペプチドが第一級または第二級アミンを含む側鎖を有する少なくとも1個のアミノ酸を含むアミノ酸配列により伸長される、請求項1または2に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項4】

オリゴ(エチレングリコール)部分が $-(O-CH_2-CH_2-)_n$ であり、ここで、 n が1~10である、請求項1~3のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項5】

スペーサーが共有結合した $-(CH_2)_m-$ および $-(O-CH_2-CH_2-)_n$ を有し、ここで、 m が1~10であり、 n が1~10である、請求項1~4のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項6】

スペーサーが8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(AEEAc)または11-アミノ-3,6,9-トリオキサウンデカン酸を含む、請求項1~3のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項7】

ポリマーがポリエチレングリコール(PEG)またはポリオキサゾリン(POZ)である、請求項1~6のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項8】

ポリマーが、平均分子量30kD~50kDを有するPEGである、請求項7に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項9】

霊長類に投与したとき、少なくとも3日の終末相半減期を有する、請求項1~8のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項10】

コンプスタチン類似体部分と同じであるが、クリアランス低減部分に結合していないコンプスタチン類似体配列を含むコンプスタチン類似体と比較して、モルベースで少なくとも90%の活性を有する、請求項1~9のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

【請求項11】

クリック化学基を含むコンプスタチン類似体である、コンプスタチン類似体。

【請求項12】

クリック化学基がアジド、アルキン、オクチン、ジベンゾアリアルシクロオクチンを含む、請求項 1 1 に記載のコンプスタチン類似体。

【請求項 1 3】

クリック化学基が無銅クリック化学反応に適する、請求項 1 2 に記載のコンプスタチン類似体。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体またはコンプスタチン類似体を含む、医薬品グレード組成物。

【請求項 1 5】

医薬として使用するための、請求項 1 4 に記載の医薬品グレード組成物。

【請求項 1 6】

対象に皮下または静脈内投与するためにまたは対象の眼に投与するために使用する、請求項 1 4 または 1 5 に記載の医薬品グレード組成物。

【請求項 1 7】

細胞または臓器の補体依存性損傷に対する感受性を低下させるまたは補体介在障害を処置するための、請求項 1 6 に記載の医薬品グレード組成物。

【請求項 1 8】

加齢黄斑変性症を有するまたはリスクのある対象の目に投与するための、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬品グレード組成物。

【請求項 1 9】

投与が硝子体内注射による、請求項 1 6、1 7 または 1 8 のいずれかに記載の医薬品グレード組成物。

【請求項 2 0】

式 B の化合物とコンプスタチン類似体部分を反応させることを含む、長時間作用型コンプスタチン類似体を製造する方法。

【請求項 2 1】

コンプスタチン類似体部分が配列番号 3 ~ 3 6、3 7、7 1、7 2、7 3、7 4 または 7 5 のいずれかに記載のアミノ酸配列を有する、請求項 2 0 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 4】

“組み換え宿主細胞”、“宿主細胞”および他のこのような用語は、目的のポリペプチドをコードする核酸を含む発現ベクターのような、外来核酸(典型的に DNA)を含む原核細胞もしくは真核細胞または原核細胞株もしくは真核細胞株を意味する。このような用語は、ベクターまたは他の核酸が導入されている本来の細胞の子孫を含むと理解される。適当な宿主細胞は、例えば、大腸菌またはエシェリキア属；ラクトバチルス属、バチルス属(例えば、枯草菌)、サルモネラ属、シュードモナス属、ストレプトマイセス属、スタフィロコッカス属などのような他の細菌のような原核生物および例えば、酵母(例えば、ピキア属(例えば、ピキア・パストリス)、クリベロミセス属、例えばクルイベロミセス・ラクチス、ハンセヌラ属、例えばハンセヌラ・ポリモルファ)のような真菌を含む真核生物を含む、ポリヌクレオチド(例えば、このようなポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの産生のため)を発現するために当分野で日常的に使用されているあらゆる細胞を含む。他の真菌細胞の例は、糸状菌、例えばアスペルギルス属、ニューロスボラ属、フサリウム属またはトリコデルマ属、例えば、アスペルギルス・オリゼ、アスペルギルス・ニデュランスまたはアスペルギルス・ニガーの株の細胞；昆虫細胞(例えば、S f 9)、植物細胞および動物細胞、例えば、CHO、R 1.1、B - W、L - M、アフリカミドリザル腎細胞(例えば COS - 1、COS - 7、BSC - 1、BSC - 40 および BMT - 1

0) および培養ヒト細胞のような哺乳動物細胞である。遺伝子改変(例えば、トランスジェニック)植物または動物における遺伝子改変細胞であって、組み換えポリペプチドが少なくともこのような細胞の一部で産生されるものも含まれる。ポリペプチドは乳汁中に分泌されたり、植物物質から取得されたりし得る。外来核酸は、プラスミドのようなエピソードとして安定に維持されまたは少なくとも一部宿主細胞のゲノムに、所望により複製または逆転写後に統合される可能性がある。“宿主細胞”などのような用語は、核酸の産生前に外来核酸の受け手として使用できる細胞または細胞株をいうためにも使用される。“組み換えポリヌクレオチド”は、一般に本来互いに直接結合していることが知られていない核酸配列を含むポリヌクレオチドである。例えば、核酸配列は、異なる遺伝子または異なる種に存在してよく、または配列の1個以上が天然に存在する配列の変異体であってよく、または少なくとも一部が天然に存在する配列と相同ではない人工配列であってよい。“組み換えポリペプチド”は、一般に、少なくとも一部組み換え宿主細胞または無細胞インビトロ発現系による外来核酸の転写および翻訳により産生されるおよび/または本来互いに直接結合していることが知られていないアミノ酸配列を含むポリペプチドである。後者の場合、組み換えポリペプチドは“キメラポリペプチド”と呼び得る。キメラポリペプチドのアミノ酸配列は、例えば、鎖長のかなりの部分が、異なる遺伝子または異なる種に存在してよく、または配列の1個以上が天然に存在する配列の変異体であってよく、または少なくとも一部が天然に存在する配列と同一ではないまたはある態様においては相同ではない人工配列であってよい。キメラポリペプチドは2種以上のポリペプチドを含み得ると理解される。例えば、キメラポリペプチドの第一および第二ポリペプチドAおよびBは直接結合してよく(A - BまたはB - A)または第三ポリペプチド部分Cにより離されてよい(A - C - BまたはB - C - A)。ある態様において、部分Cは、例えば、複数グリシンおよび/またはセリン残基または多様な他のアミノ酸であり得る、ポリペプチドリンカーを示す。ある態様において、2個以上のポリペプチドを非ポリペプチドリンカーにより結合し得る。ここで使用する“組み換え”は、ある態様において、組み換え宿主細胞中で産生され得る短い組み換えポリペプチドの連結(例えば、化学的結合、酵素的結合)により産生されるポリペプチドを含む。ある態様において、組み換えポリペプチドは、ポリペプチドの分泌を指示するシグナル配列またはポリペプチドを特定の区画または小器官に向ける配列を含み得る。適切な配列は当分野で知られる。目的の宿主細胞型(例えば、細菌、真菌、哺乳動物、植物など)のための適当な配列を選択し得る。シグナル配列は、ある態様においてN末端またはC末端またはその近辺(例えば、最大10~50アミノ酸以内)に位置し得る。ある態様において、ポリペプチドはタグを含む。タグは、それを含むタンパク質の検出の促進および/または精製に有用であり得る。タグの例は、ポリヒスチジンタグ(例えば、6X-Hisタグ)(配列番号69)、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、マルトース結合タンパク質、NUSタグ、SNUTタグ、Strepタグ、エピトープタグ、例えばV5、HA、MycまたはFLAGを含む。ある態様において、プロテアーゼ開裂部位はタグとポリペプチドの間の領域に位置し、該ポリペプチドがプロテアーゼへの暴露によりタグから分離することを可能とする。ある態様において、組み換えポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが、目的の宿主細胞(例えば、細菌、真菌、哺乳動物、植物など)での発現のために少なくとも一部コドン最適化されている。タグは、種々の対応において、ポリペプチドのN末端またはC末端またはその近辺(例えば、最大10~50アミノ酸以内)に位置し得る。組み換えポリペプチドは、多様な方法をいずれかを使用して単離、精製などし得る。例えば、Sambrook, Protocols seriesまたは他の標準資料を参照のこと。使用方法は、ある態様において、タグまたは抗体のような特異的結合剤を利用し得る、例えば、透析(例えば、規定孔径を有する膜を使用)、クロマトグラフィー、沈殿、ゲル精製または親和性ベースの方法を含み得る。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

“ベクター”は、遺伝的環境間のまたは細胞への、目的の核酸の挿入、例えば、導入、輸送などを仲介できる、多様な核酸分子、ウイルスまたはその一部のいずれかであり得る。目的の核酸を、例えば、制限およびライゲーションを使用して、ベクターに結合、例えば、挿入できる。ベクターは、例えば、DNAまたはRNAプラスミド、コスミド、天然に存在するまたは修飾ウイルスゲノムまたはその一部、ウイルスカプシド、ミニ染色体、人工染色体などに封入できる核酸を含む。プラスミドベクターは、典型的に複製開始点(例えば、原核細胞での複製のため)を含む。プラスミドは、ウイルスゲノムの一部または全て(例えば、ウイルスプロモーター、エンハンサー、プロセッシングまたはパッケージングシグナルおよび/または宿主細胞ゲノムに統合され得る核酸を生じさせるおよび/または感染性ウイルスを生じさせるのに十分な配列)を含む。核酸を細胞に導入するのに使用できるウイルスまたはその一部は、ウイルスベクターと呼ばれ得る。ウイルスベクターは、例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス(例えば、レンチウイルス、ワクシニアウイルスおよび他のポックスウイルス、ヘルペスウイルス(例えば、単純ヘルペスウイルス)およびその他を含む。パキキュロウイルスは、例えば、昆虫細胞での使用のためである。広範な植物ウイルスベクターが知られ、例えば、カリフラワーモザイクウイルス、タバコモザイクウイルスまたはその1個以上の遺伝要素(例えば、カリフラワーモザイクウイルス35Sプロモーター)に基づくまたはこれらを含むものを含む。ウイルスベクターは、宿主細胞に導入したとき、感染性ウイルスの産生のための十分なウイルス遺伝情報を含んでいても含んでいなくてもよく、すなわち、ウイルスベクターは複製可能または複製欠損であり得る。ある態様において、例えば、感染性ウイルスの産生のために十分な情報を欠くとき、例えば、ウイルスの産生を望むならば、宿主細胞または細胞に導入された他のベクターにより供給され得る。ある態様において、例えば、ウイルスの産生が望まれないならば、このような情報は供給されない。導入される核酸は、天然に存在するまたは修飾ウイルスゲノムまたはその一部に取り込まれても、別の核酸分子としてウイルスカプシド内に存在してもよい。ベクターは、ベクターを取り込んでいる細胞の同定および/または選択に適切なマーカーをコードする1個以上の核酸を含み得る。マーカーは、例えば、抗生物質または他の薬剤に対する耐性または感受性を増加または減少させる種々のタンパク質(例えば、ピューロマイシン、ハイグロマイシンまたはブラストサイジンのような抗生物質に対する耐性に寄与するタンパク質)、活性が当分野で知られるアッセイにより検出可能な酵素(例えば、 β -ガラクトシダーゼまたはアルカリホスファターゼ)および発現する細胞の表現型に検出可能に影響するタンパク質またはRNA(例えば、蛍光タンパク質)を含む。ベクターは、しばしば、制限酵素のための適当な部位を1箇所以上有し、これを核酸、例えば、発現させるべき核酸のベクターへの挿入の促進に使用し得る。発現ベクターは、制御エレメント(“制御配列”、“発現調節エレメント”または“発現調節配列”とも呼ぶ)と操作可能に結合するように所望の核酸が挿入されているまたは挿入でき、RNA転写物(例えば、タンパク質または非コードRNAに翻訳され得るmRNA)として発現し得るベクターである。発現ベクターは、少なくともある条件下で、操作可能に結合した核酸の転写を指示するのに十分な制御配列、例えば、発現調節配列を含み、発現に必要なまたは発現を助ける他のエレメントは、例えば、宿主細胞またはインビトロ発現系により供給され得る。このような制御配列は、典型的にプロモーターを含み、エンハンサー配列または上流アクティベーター配列を含み得る。ある態様において、ベクターは、開裂および/またはポリアデニル化シグナルを含み得る、5'非翻訳領域および/または3'非翻訳領域をコードする配列を含み得る。一般に、制御エレメントは、発現が望まれる核酸の挿入前にベクターに含まれていても、挿入核酸に含まれていても、発現が望まれる核酸の挿入後にベクターに挿入してもよい。ここで使用する核酸および制御エレメントは、核酸の発現または転写が制御エレメントの影響下または制御下に置かれるように共有結合しているとき、“操作可能に結合している”と言える。例えば、プロモーター領域は、該プロモーター領域が核酸の転写に影響を与え得るならば、該核酸

に操作可能に結合している。遺伝子発現に有用な制御配列の厳密な性質は種毎または細胞型毎に異なるが、一般に、必要に応じて、転写開始、RNAプロセシングまたは翻訳開始に関与する配列を含み得ることを当業者は理解している。適当なベクターおよび制御エレメントの選択および設計は、当業者の能力および裁量の範囲内である。例えば、当業者は、所望の種(例えば、原核(細菌)または真核(例えば、真菌、植物、哺乳動物種)または細胞型での発現に適当なプロモーター(または他の発現調節配列)を選択する。ベクターは、例えば、哺乳動物細胞に感染するサイトメガロウイルス(CMV)、レトロウイルス、サルウイルス(例えば、SV40)、パピローマウイルス、ヘルペスウイルスまたは他のウイルスからの適切なウイルスプロモーターまたは、例えば、EF1アルファ、ユビキチン(例えば、ユビキチンBまたはC)、グロビン、アクチン、ホスホグリセリン酸キナーゼ(PGK)などのような遺伝子由来の哺乳動物プロモーターまたはCAGプロモーター(CMV初期エンハンサーエレメントとニワトリベータ-アクチンプロモーターの組み合わせ)のような複合プロモーターのような、哺乳動物細胞における発現を指示できるプロモーターを含み得る。ある態様において、ヒトプロモーターを使用し得る。ある態様において、真核RNAポリメラーゼIによる転写を通常指示するプロモーター(“pol Iプロモーター”)、例えばU6、H1、7SKまたはtRNAプロモーターまたはその機能性変異体を使用し得る。ある態様において、真核RNAポリメラーゼIIによる転写を通常指示するプロモーター(“pol IIプロモーター”)またはその機能性変異体を使用する。ある態様において、真核RNAポリメラーゼIIIによる転写を通常指示するプロモーター(“pol IIIプロモーター”)、例えば、リボソームRNAの転写用プロモーター(5S rRNA以外)またはその機能性変異体を使用する。当業者は、目的の配列の転写の指示に適当なプロモーターを選択する。哺乳動物細胞で使用し得る発現ベクターの例は、例えば、pcDNAベクターシリーズ、pSV2ベクターシリーズ、pCMVベクターシリーズ、pRSVベクターシリーズ、pEF1ベクターシリーズ、Gateway(登録商標)ベクターなどを含む。ある態様において、制御可能(例えば、誘導可能または抑圧可能)発現調節エレメント、例えば、制御可能プロモーターを、発現を調節し得る、例えば、活性化するまたは増加するまたは遮断するまたは減少するように使用する。ある態様において、ベクターは、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含み、ここで、該ポリヌクレオチド配列は、N末端またはC末端融合物が作られるように、ベクターに挿入された核酸と共にフレーム内に配置させる。ある態様において、該ポリヌクレオチド配列によりコードされたポリペプチドは、シグナル配列(タンパク質の分泌を指示する)または発現タンパク質の特異的小器官または核もしくはミトコンドリアのような細胞内への位置に向ける配列を含み得る。ある態様において、ポリペプチドはタグを含む。タグは、それを含むタンパク質の検出の促進および/または精製に有用であり得る。タグの例は、ポリヒスチジンタグ(例えば、6X-Hisタグ)(配列番号69)、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、マルトース結合タンパク質、NUSタグ、SNUTタグ、Strepタグ、エピトープタグ、例えばV5、HA、MycまたはFLAGを含む。ある態様において、プロテアーゼ開裂部位は、挿入核酸によりコードされるタンパク質とポリペプチドの間の領域に位置し、該ポリペプチドがプロテアーゼへの暴露によりタグから分離することを可能とする。ベクターを、当分野で知られる方法を使用して、宿主細胞に導入し得る。当業者は、例えば、ベクター、細胞型などにに基づき、適当な方法を選択する。適切な方法は、例えば、リン酸カルシウム介在トランスフェクション、例えば、脂質ベースまたは非脂質ベースの、例えば、FuGENE、リポフェクタミン、TurboFectのような、多様な市販試薬のいずれかを使用するトランスフェクション；エレクトロポレーション；微粒子銃砲撃などを含む。このような方法は、Sambrook, Protocols seriesおよびその他の標準資料に詳細に説明されている。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0076】

本発明のある態様において、コンプスタチン類似体は、 $(X'aa)_n - Gl_n - Asp - Xaa - Gly - (X''aa)_m$ の配列(配列番号2)を有するペプチドを含む化合物であり、式中、各 $X'aa$ および各 $X''aa$ は独立してアミノ酸またはアミノ酸類似体から選択され、 Xaa は Trp または Trp の類似体であり、かつ $n > 1$ 、 $m > 1$ であり、 $n + m$ が5 ~ 21である。ペプチドはコア配列 $Gl_n - Asp - Xaa - Gly$ (配列番号70)を有し、式中、 Xaa は Trp または Trp の類似体、例えば、H結合供与体と水素結合を形成する傾向が Trp に比べて増大しているが、ある態様において疎水性が Trp に比べて増大していない Trp の類似体である。例えば、類似体は、 Trp のインドール環が電気陰性基、例えば、フッ素などのハロゲンで置換されているものであり得る。一つの態様において、 Xaa は5-フルオロトリプトファンである。反証がない限り、当業者は、配列がこのコア配列を含み、補体活性化を阻害するおよび/またはC3と結合する任意の非天然のペプチドがコンプスタチンの配列に基づき設計されることを認識するであろう。他の態様において、 Xaa は、 $Gl_n - Asp - Xaa - Gly$ (配列番号70)ペプチドがターンを形成することが可能なアミノ酸または Trp 類似体以外のアミノ酸類似体である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

ある態様において、遮断部分 B^1 は、 Xaa_0 と表し得るアミノ酸を含む。ある態様において、遮断部分 B^2 は、 Xaa_N と表し得るアミノ酸を含む。ある態様において、遮断部分 B^1 および/または B^2 は、D-アミノ酸、N-アルキルアミノ酸(例えば、N-メチルアミノ酸)のような非標準アミノ酸を含む。ある態様において、遮断部分 B^1 および/または B^2 は、標準アミノ酸の類似体である非標準アミノ酸を含む。ある態様において、アミノ酸類似体は、類似体である標準アミノ酸に対して、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン置換基を含む。ある態様において、置換基は側鎖にある。ある態様において、置換基はアルファ炭素原子にある。ある態様において、アミノ酸、例えば、非標準アミノ酸を含む遮断部分 B^1 は、さらに部分 B^{1a} を含む。例えば、遮断部分 B^1 は $B^{1a} - Xaa_0$ と表し得る。ある態様において、 B^{1a} は、そうしなければ生理学的pHでN末端に存在し得る正電荷を中和または減少し得る。ある態様において、 B^{1a} は、例えば、例えば、1 ~ 12個の炭素、例えば、1 ~ 6個の炭素を含むアシル基を含むかまたはこれからなる。ある態様において、遮断部分 B^{1a} は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリルなどからなる群から選択される。ある態様において、アミノ酸、例えば、非標準アミノ酸を含む遮断部分 B^2 は、さらに部分 B^{2a} を含み得る。例えば、遮断部分 B^2 は $Xaa_N - B^{2a}$ として表すことができ、ここで、Nはアミノ酸の適当な番号を表す(これは、ペプチド骨格に使用した番号付けによる)。ある態様において、 B^{2a} は、そうしなければ生理学的pHでC末端に存在し得る負電荷を中和または減少し得る。ある態様において、 B^{2a} は、第一級または第二級アミン(例えば、 NH_2)を含むまたはこれらからなる。部分 $B^{1a} - Xaa_0$ および/または $Xaa_N - B^{2a}$ の遮断活性は、種々の態様において、該部分のいずれかまたは両者の成分によりもたらされると理解される。ある態様において、遮断部分またはその一部、例えば、1アミノ酸残基は、C3またはC3bに対する本化合物の親和性に貢献するおよび/または化合物の活性を改善する。ある態様において、アミノ酸残基の親和性または活性に対する貢献は、少なくとも遮断活性に対する貢献と同程度重要であり得る。例えば、ある態様において、 $B^{1a} - Xaa_0$ および/または $Xaa_N - B^{2a}$ における Xaa_0 および/または Xaa_N は、主に、化合物の親和性または活性の増加に機能し得るが、 B^{1a} および/または B^{2a} は、ペプチドの消化および/または電荷の中和を阻止し得る。あ

る態様において、コンプスタチン類似体は、配列番号5～36のいずれかのアミノ酸配列を有し、ここで、配列番号5～36はN末端および/またはC末端でさらに伸長している。ある態様において、配列は、 $B^{1a} - Xaa0 - \text{配列} - XaaN - B^{2a}$ と表すことができ、ここで、配列は配列番号5～36のいずれかを表し、 B^{1a} および B^{2a} は独立して存在してもしなくてもよい。例えば、ある態様において、コンプスタチン類似体は、 $B^{1a} - Xaa0 - X'aa1 - X'aa2 - X'aa3 - X'aa4 - \text{Gln} - \text{Asp} - Xaa - \text{Gly} - X''aa1 - X''aa2 - X''aa3 - X''aa4 - X''aa5 - XaaN - B^{2a}$ (配列番号71)を含み、ここで、 $X'aa1 - X'aa2 - X'aa3 - X'aa4$ 、 Xaa 、 $X''aa1$ 、 $X''aa2$ 、 $X''aa3$ 、 $X''aa4$ および $X''aa5$ は上の配列番号5に示すとおりである。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0104】

ある態様において、コンプスタチン類似体は、 $B^{1a} - Xaa0 - Xaa1 - \text{Cys} - \text{Val} - Xaa2 - \text{Gln} - \text{Asp} - Xaa2^* - \text{Gly} - Xaa3 - \text{His} - \text{Arg} - \text{Cys} - Xaa4 - XaaN - B^{2a}$ (配列番号72)を含み、ここで、 $Xaa1$ 、 $Xaa2$ 、 $Xaa2^*$ 、 $Xaa3$ および $Xaa4$ は上の配列番号6に示すとおりであるかまたは $Xaa1$ 、 $Xaa2$ 、 $Xaa2^*$ 、 $Xaa3$ および $Xaa4$ は配列番号6または配列番号7に示すとおりである。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

ある態様において、コンプスタチン類似体は $B^{1a} - Xaa0 - Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Xaa4 - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Xaa13 - XaaN - B^{2a}$ (配列番号73)を含み、ここで、 $Xaa1$ 、 $Xaa2$ 、 $Xaa3$ 、 $Xaa4$ 、 $Xaa5$ 、 $Xaa6$ 、 $Xaa7$ 、 $Xaa8$ 、 $Xaa9$ 、 $Xaa10$ 、 $Xaa11$ 、 $Xaa12$ および $Xaa13$ は、配列番号9～36のいずれかの1～13位のアミノ酸と同一である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0106】

ある態様において、任意のコンプスタチン類似体配列における $Xaa0$ および/または $XaaN$ は、1カ所以上にアルキル置換基を有する芳香環を含むアミノ酸を含む。ある態様において、アルキル置換基は低級アルキル置換基である。例えば、ある態様において、アルキル置換基はメチル基またはエチル基である。ある態様において、置換基は、化合物の芳香族性を破壊しない任意の位置に位置する。ある態様において、置換基は、置換基が結合している環の芳香族性を破壊しない任意の位置に位置する。ある態様において、置換基は1位、2位、3位、4位または5位に位置する。ある態様において、 $Xaa0$ は、チロシン、2-ヒドロキシフェニルアラニンまたは3-ヒドロキシフェニルアラニンのO-メチル類似体を含む。本発明の目的で、三文字アミノ酸略語が後に続く小文字“m”は、該アミノ酸がN-メチルアミノ酸であることを具体的に示すために使用し得る。例えば、

略語“mGly”がここで使用されるとき、これはN-メチルグリシン(サルコシンまたはSarと呼ぶこともある)を意味する。ある態様において、Xaa0は、mGly、Tyr、Phe、Arg、Trp、Thr、Tyr(Me)、Cha、mPhe、mVal、mIle、mAla、DTyr、DPhe、DArg、DTrp、DThr、DTyr(Me)、mPhe、mVal、mIle、DAlaまたはDChaであるか、またはこれらを含む。例えば、ある態様において、コンプスタチン類似体は、配列B¹-Ile-[Cys-Val-Trp(Me)-Gln-Asp-Trp-mGly-Ala-His-Arg-Cys]-mIle-B²(配列番号74)またはB¹-Ile-[Cys-Val-Trp(Me)-Gln-Asp-Trp-mGly-Ala-His-Arg-Cys]-mIle-B²(配列番号75)を有するペプチドを含む。2個のCys残基は、活性化化合物においてジスルフィド結合で結合される。ある態様において、ペプチドは、N末端でアセチル化および/またはC末端でアミド化されている。ある態様において、上記のとおり、B¹はB^{1a}-Xaa0を含みおよび/またはB²はXaaN-B^{2a}を含む。例えば、ある態様において、B¹はGly、mGly、Tyr、Phe、Arg、Trp、Thr、Tyr(Me)、mPhe、mVal、mIle、mAla、DTyr、DPhe、DTrp、DCha、DAlaを含むかまたはこれからなり、B²は、NH₂を含み、例えば、mIleのカルボキシ末端OHがNH₂で置換されている。ある態様において、B¹はmGly、Tyr、DTyrまたはTyr(Me)を含むかまたはこれからなり、B²は、NH₂を含み、例えば、mIleのカルボキシ末端OHがNH₂で置換されている。ある態様において、Xaa1位のIleはGlyで置き換わっている。選択したコンプスタチン類似体の補体阻害能および/またはC3b結合パラメータは、WO/2010/127336(PCT/US2010/033345)および/またはQu, et al., Immunobiology (2012), doi: 10.1016/j.imbio.2012.06.003に記載されている。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

一つの態様において、コンプスタチン類似体は、ヒトC3の鎖のうちコンプスタチンが結合する領域と実質的に同じ領域と結合する。一つの態様において、コンプスタチン類似体は、ヒトC3の鎖のうちコンプスタチンが結合する分子量が約40kDaのC末端部分のフラグメントと結合する化合物である(Soulika, A.M., et al., Mol. Immunol., 35: 160, 1998; Soulika, A.M., et al., Mol. Immunol. 43(12): 2023-9, 2006)。ある態様において、コンプスタチン類似体は、コンプスタチン-C3構造、例えば、結晶構造またはNMRによる3D構造で決定されるコンプスタチンの結合部位と結合する化合物である。ある態様において、コンプスタチン類似体は、コンプスタチン-C3構造内のコンプスタチンと置き換わることが可能であり、実質的にコンプスタチンと同じC3との分子間の接触を形成し得る化合物である。ある態様において、コンプスタチン類似体は、ペプチド-C3構造内、例えば結晶構造内の表1に記載の配列、例えば配列番号14、21、28、29、32、33、34または36、37、71、72、73、74または75またはここに記載する他のコンプスタチン類似体配列を有するペプチドの結合部位と結合する化合物である。ある態様において、コンプスタチン類似体は、ペプチド-C3構造内、例えば結晶構造内の配列番号30または31を有するペプチドの結合部位と結合する化合物である。ある態様において、コンプスタチン類似体は、配列番号9~36のペプチドと置き換わることが可能な化合物、例えば、ペプチド-C3構造内の配列番号14、21、28、29、32、33、34または36、37、71、72、73、74または75またはここに記載する他のコンプスタチン類似体配列のペプチドと置き換わることが可能であり、実質的にそのペプチドと同じC3との分子間の接触を形成し得る化合物である。ある態様において、コンプスタチン類似体は、ペプチド-C3構造内の配列番号30または31

のペプチドと置き換わることが可能であり、実質的にそのペプチドと同じC3との分子間の接触を形成し得る化合物である。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

当業者は、慣用的な実験方法を用いて、コンプスタチン類似体がC3の鎖のC末端部分のフラグメントと結合するかどうかを容易に判定することができるであろう。例えば、当業者であれば、化合物中の例えば、配列のC末端にp-ベンゾイル-L-フェニルアラニン(Bpa)などの光架橋アミノ酸を包含させることにより、光架橋性のコンプスタチン類似体合成することが可能である(Soulika, A.M., et al, supra)。所望により、追加のアミノ酸、例えば、FLAGタグまたはHAタグなどのエピトプタグを包含させて、例えばウエスタンブロット法による化合物の検出を容易にすることが可能である。コンプスタチン類似体をフラグメントとインキュベートして架橋を開始する。コンプスタチン類似体とC3フラグメントの共同存在が結合を示す。表面プラズモン共鳴を用いて、コンプスタチン類似体がC3のコンプスタチン結合部位またはそのフラグメントと結合するかどうかを判定してもよい。当業者であれば分子モデリングソフトウェアプログラムを用いて、化合物がコンプスタチンあるいは表1に記載のいずれかのペプチドの配列、例えば、配列番号14、21、28、29、32、33、34または36またはある態様において、配列番号30または31、37、71、72、73、74または75またはここに記載する他のコンプスタチン類似体配列を有するペプチドと実質的に同じC3との分子間の接触を形成するかどうかを予測することが可能である。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

ある態様において、細胞反応性コンプスタチン類似体は、配列番号3~36、71~75のいずれかがN末端、C末端または両末端においてアミノ酸1個分以上延長されたコンプスタチン類似体を含み、そのアミノ酸のうち少なくとも1個が、第一級もしくは第二級アミン、スルフィドリル基、カルボキシル基(カルボン酸基として存在し得る)、グアニジノ基、フェノール基、インドール環、チオエーテルまたはイミダゾール環などの反応性官能基を含む側鎖を有するものである。ある態様において、アミノ酸はL-アミノ酸である。ある態様において、任意の1個以上のアミノ酸がD-アミノ酸である。複数のアミノ酸が付加されるならば、アミノ酸は独立して選択され得る。ある態様において、細胞反応性官能基を含む部分を付加するための標的として反応性官能基(例えば、第一級または第二級アミン)を用いる。第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸は、リジン(Lys)ならびに一般構造 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ のジアミノカルボン酸、例えば2,3-ジアミノプロピオン酸(dapa)、2,4-ジアミノ酪酸(daba)およびオルニチン(orn)(それぞれ $n=1$ (dapa)、 2 (daba)および 3 (orn)の場合)などを含む。ある態様において、少なくとも1個のアミノ酸がシステイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、チロシン、トリプトファン、メチオニンまたはヒスチジンである。システインはスルフィドリル基を含む側鎖を有する。アスパラギン酸およびグルタミン酸はカルボキシル基(イオン化されるとカルボン酸基になる)を含む側鎖を有する。アルギニンはグアニジノ基を含む側鎖を有する。チロシンはフェノール基(イオン化されるとフェノレート基になる)を含む側鎖を有する。トリプトファンは、例えばトリプトファンを含むインドール環を含む側鎖を有する。メチオニンは、例えばメチオニンを

含むチオエーテル基を含む側鎖を有する。ヒスチジンはイミダゾール環を含む側鎖を有する。天然に存在するアミノ酸および天然に存在しないアミノ酸を含み、このような反応性官能基を1個以上含む側鎖を有する多種多様な非標準アミノ酸が利用可能である。例えば、Hughes, B. (ed.), *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Volumes 1-4, Wiley-VCH (2009-2011); Blaskovich, M., *Handbook on Syntheses of Amino Acids General Routes to Amino Acids*, Oxford University Press, 2010を参照のこと。本発明は、非標準アミノ酸を1個以上用いて、細胞反応性官能基を含む部分を付加するための標的とする態様を包含する。必要に応じて、化合物の合成時に任意の1個以上のアミノ酸を保護してもよい。例えば、標的アミノ酸側鎖が含まれる反応時に1個以上のアミノ酸を保護してもよい。細胞反応性官能基を含む部分を付加するための標的としてスルフィドリル含有アミノ酸を用いるある態様において、システインなどの他のアミノ酸との間で分子内ジスルフィド結合を形成することより化合物を環化する間、スルフィドリルを保護する。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0131

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0131】

本段落はアミン基を含む側鎖を有するアミノ酸を例として用いて記載する。本発明は、異なる反応性官能基を含む側鎖を有するアミノ酸を用いる類似した態様を包含する。ある態様において、第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸が、ペプチド結合を介して配列番号3~36、37、71、72、73、74または75のいずれかのN末端またはC末端に直接結合している。ある態様において、第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸が、上記結合部分のいずれか1個以上を含み得る結合部を介して配列番号3~36、37、71、72、73、74または75のいずれかのN末端またはC末端と結合している。ある態様において、少なくとも2個のアミノ酸が一端または両端に付加されている。この2個以上の付加されているアミノ酸はペプチド結合により互いに結合していてもよく、また付加されているアミノ酸の少なくとも一部が、本明細書に記載の結合部分のいずれか1個以上を含み得る結合部を介して互いに結合していてもよい。したがって、ある態様において、細胞反応性コンプスタチン類似体は、式B1-R1-M₁-R2-B2のコンプスタチン類似体部分Mを含み、式中、M₁は配列番号3~36、37、71、72、73、74または75のいずれかを表し、R1またはR2のいずれかは存在しなくてもよく、R1およびR2のうち少なくとも1個が第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸を含み、B1およびB2は所望により存在する遮断部分である。R1および/またはR2はM1と、ペプチド結合により結合していても、非ペプチド結合により結合していてもよい。R1および/またはR2は結合部L^{P3}を含み得る。例えば、R1が式M₂-L^{P3}を有し、かつ/またはR2が式L^{P3}-M₂を有していてもよく、式中、L^{P3}は結合部であり、M₂は、第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸を少なくとも1個含む。例えば、M₂はLysであっても、Lysを含むアミノ酸鎖であってもよい。ある態様において、L^{P3}は1個以上のアミノ酸を含むか、あるいはこれよりなるものである。例えば、L^{P3}は、長さが1~約20アミノ酸、例えば、長さが4~20アミノ酸である。ある態様において、L^{P3}は複数のGly、Serおよび/またはAla残基を含むか、あるいはこれよりなるものである。ある態様において、L^{P3}は、Cysなどの反応性SH基を含むアミノ酸を含まない。ある態様において、L^{P3}はオリゴ(エチレングリコール)部分および/または飽和アルキル鎖を含む。ある態様において、L^{P3}は、M₁のN末端アミノ酸とアミド結合を介して結合している。ある態様において、L^{P3}は、M₁のC末端アミノ酸とアミド結合を介して結合している。化合物は、さらなる結合部および/またはアミノ酸の付加により、一端または両端がさらに延長されていてもよい。アミノ酸は同じものであっても異なるものであってもよく、異な

るものである場合、それは独立して選択され得る。ある態様において、反応性官能基を含む側鎖を有するアミノ酸を2個以上使用し、反応性官能基は同一でも異なってもよい。2個以上の反応性官能基は、2個以上の部分を付加するための標的として用いることができる。ある態様において、2個以上の細胞反応性部分を付加する。ある態様において、細胞反応性部分および標的化部分を付加する。ある態様において、アミノ酸をペプチド鎖内に組み込んだ後にリンカーおよび/または細胞反応性部分をアミノ酸側鎖に結合させる。ある態様において、細胞反応性コンスタチン類似体の合成において、アミノ酸を用いる前にリンカーおよび/または細胞反応性部分が既にアミノ酸側鎖と結合している。例えば、側鎖にリンカーが結合したLys誘導体を用い得る。リンカーは細胞反応性官能基を含むものであってもよく、あるいは細胞反応性官能基を含むよう後に修飾してもよい。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0150】

本発明は配列番号38～57のバリエーションを提供し、このバリエーションは-Ile-Cys^{*}-Val-(1Me)Trp-Gln-Asp-Trp-Gly-Ala-His-Arg-Cys^{*}-Thr-(配列番号76)が、他の任意のコンスタチン類似体、例えば、配列番号3～27または29～36、37、71、72、73、74または75のいずれかのアミノ酸配列を含むアミノ酸配列に置き換わったものであるが、ただし、コンスタチン類似体のN末端および/またはC末端に存在する遮断部分が存在しないもの、リンカー(遮断部分を含み得る)に置き換わったものあるいは対応するバリエーション内に存在する異なるN末端またはC末端アミノ酸に結合したものであり得る。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0156

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0156】

本発明のある面において、例えば化合物を安定化させる、その体内での寿命を延ばす、その溶解性を増大させる、その免疫原性を低減する、および/または分解に対するその抵抗性を増大させるポリエチレングリコール(PEG)鎖またはその他のポリマーなどの部分を含むコンスタチン類似体の製造に上記のリンカーを用いる。決して本発明を限定するものではないが、本明細書では、このような部分を“クリアランス低減部分”(CRM)と呼ぶことがあり、このような部分を含むコンスタチン類似体を“長時間作用型コンスタチン類似体”と呼ぶことがある。ある態様において、長時間作用型コンスタチン類似体は、ヒトまたは非ヒト霊長類に10mg/kgの投与量でまたは約1～3mg/kg、3～5mg/kg、5～10mg/kg、例えば、7mg/kgの投与量で静脈内投与したとき、少なくとも1日、例えば、1～3日、3～7日、7～14日または14～28日の平均血漿半減期を有する。ある態様において、長時間作用型コンスタチン類似体は、ヒトまたは非ヒト霊長類に、例えば、約1～3mg/kg、3～5mg/kg、5～10mg/kg、例えば、7mg/kgの投与量で皮下投与したとき、少なくとも1日、例えば、1～3日、3～7日、7～14日または14～28日の平均血漿半減期を有する。ある態様において、長時間作用型コンスタチン類似体は、ヒトまたは非ヒト霊長類に、例えば、約1～3mg/kg、3～5mg/kgまたは5～10mg/kg、例えば、7mg/kgの投与量で静脈内投与したとき、約4～10日、5～9日、5～8日、6～9日、7～9日または8～9日、例えば、約4日、4.5日、5日、5.5日、6日、6.5日、7日、7.5日、8日、8.5日、9日、9.5日または10日の平均血漿半減期(例えば、終末相半減期)を有する。ある態様において、長時間作用型コンスタチン類似体は、ヒトまたは非ヒト霊長類に、例えば、約1～3mg/kg、3

～ 5 mg / kg、5 ～ 10 mg / kg、例えば、7 mg / kgの投与量で皮下投与したとき、約 4 ～ 10 日、5 ～ 9 日、5 ～ 8 日、6 ～ 9 日、7 ～ 9 日または 8 ～ 9 日、例えば、約 4 日、4.5 日、5 日、5.5 日、6 日、6.5 日、7 日、7.5 日、8 日、8.5 日、9 日、9.5 日または 10 日の平均血漿半減期(例えば、終末相半減期)を有する。ある態様において、長時間作用型コンスタチン類似体は、皮下注射後の一定期間の間に投与部位から広く吸収され、例えば、投与約 1 ～ 2 日目またはその後に、静脈内投与した同量の化合物で達成されるのと同様な血中濃度を達成することにより特徴付けられる。ある態様において、皮下投与約 2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日またはそれ以降の時点またはそれ以降の血中濃度は、静脈内投与した同量の化合物で達成される血中濃度の約 5 %、10 %、15 %、20 %または 25 %である。例えば、投与約 1 ～ 2 日後のここに記載する例示的化合物の静脈内および皮下投与の薬物動態を示す図 11 を参照のこと。ある態様において、ヒトまたは非ヒト霊長類への 10 mg / kgの静脈内投与後の長時間作用型コンスタチン類似体の平均血漿半減期は、同じアミノ酸配列(そして、該当する場合、1 個以上の遮断部分)を有するが、CRM を有しない対応するコンスタチン類似体と比較して、少なくとも 2 倍、例えば、2 ～ 5 倍、5 ～ 10 倍、10 ～ 50 倍または 50 ～ 100 倍または 100 ～ 150 倍または 150 ～ 200 倍延長する。種々の態様において、このような半減期の延長は、皮下投与のような他の経路の投与および/または他の用量、例えば、他のここに記載する他の用量、例えば、20 mg / kgを使用した後も観察され得ると理解される。上記のとおり、ある態様において、配列番号 3 ～ 36、37、71、72、73、74または 75 のいずれかのコンスタチン類似体は、N 末端、C 末端または両末端においてアミノ酸 1 個分以上延長されており、そのアミノ酸のうち少なくとも 1 個が、第一級もしくは第二級アミン、スルフィドリル基、カルボキシル基(カルボン酸基として存在し得る)、グアニジノ基、フェノール基、インドール環、チオエーテルまたはイミダゾール環などの反応性官能基を含む側鎖を有するものであり、これにより、CRM とコンスタチン類似体とを結合させる反応性官能基との結合が促進される。CRM を含まない対応するコンスタチン類似体が、それが対応する長時間作用型コンスタチン類似体中に存在する 1 個以上のこのようなアミノ酸を欠くものであってもよいことが理解される。それゆえに、配列番号 3 ～ 36、37、71、72、73、74または 75 のいずれかを含み、CRM を欠く対応するコンスタチン類似体は、それぞれ配列番号 3 ～ 36、37、71、72、73、74または 75 と“同じアミノ酸配列を有する”ことが理解される。例えば、配列番号 14、21、28、29、32、33、34または 3 を有し、CRM を欠く対応するコンスタチン類似体は、それぞれ配列番号 14、21、28、29、32、33、34または 36 と“同じアミノ酸配列を有する”ことが理解される。ある態様において、血漿半減期とは単回静脈内投与後の終末相半減期のことである。ある態様において、血漿半減期とは、複数回静脈内投与後に定常状態に達した後の終末相半減期のことである。ある態様において、長時間作用型コンスタチン類似体は、霊長類に単回静脈内投与した後または複数回静脈内投与した後、その血漿中 C_{max} が CRM を含まない対応するコンスタチン類似体の血漿中 C_{max} の少なくとも 5 倍、例えば、5 ～ 50 倍に達する。ある態様において、長時間作用型コンスタチン類似体は、霊長類に単回静脈内投与した後または複数回静脈内投与した後、その血漿中 C_{max} が CRM を含まない対応するコンスタチン類似体の血漿中 C_{max} の 10 ～ 20 倍に達する。ある態様において、霊長類はヒトである。ある態様において、霊長類は非ヒト霊長類、例えば、カニクイザルまたはアカゲザルなどのサルである。ある態様において、ヒトまたは非ヒト霊長類への 10 mg / kgまたは 20 mg / kgが、対応するコンスタチン類似体の腎クリアランスと比較して、少なくとも 2 倍、例えば、2 ～ 5 倍、5 ～ 10 倍、10 ～ 50 倍または 50 ～ 100 倍または 100 ～ 150 倍または 150 ～ 200 倍減少する。種々の態様において、腎クリアランスのこのような減少は、クリアランス皮下投与のような他の経路の投与および/または他の用量、例えば、他のここに記載する他の用量、例えば、20 mg / kgを使用した後も観察され得ると理解される。コンスタチン類似体の濃度は、例えば、UV、HPLC、質量分析(MS)もしくは CRM に対する抗体または LC / MS もしくは LC / MS / MS などのこの

ような方法の組合せを用いて、血液サンプルおよび/または尿サンプル中で測定することができる。半減期およびクリアランスなどの薬物動態パラメータは、当業者に公知の方法を用いて明らかにすることができる。例えばWinNonlin software v 5.2 (Pharsight Corporation, St. Louis, MO)を用いて、薬物動態分析を実施することができる。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0201

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0201】

ある態様において、コンプスタチン類似体をM - A E E A c - L y s - B₂と表すことができ、ここで、B₂は遮断部分、例えば、NH₂であり、Mは配列番号3～36、37、71、72、73、74または75のいずれかであるが、ただし、配列番号3～36、37、71、72、73、74または75のいずれかのC末端アミノ酸が、ペプチド結合を介してA E E A c - L y s - B₂に結合する。単官能性または多官能性(例えば、二官能性)P E GのN H S部分は、リシン側鎖の遊離アミンと反応して、単官能化(単コンプスタチン類似体部分)または多官能化(複数コンプスタチン類似体部分)長時間作用型コンプスタチン類似体を生じる。種々の態様において、反応性官能基を含む側鎖を含むあらゆるアミノ酸をL y sの代わりに(またはL y sに加えて)使用し得る。適切な反応性官能基を含む単官能性または多官能性P E Gを、このような側鎖と、N H S - エステル活性化P E GとL y sの反応に準ずる方法で反応させ得る。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0202

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0202】

上記式および構造のいずれかにおいて、コンプスタチン類似体成分がここに記載するコンプスタチン類似体のいずれか、例えば、配列番号3～36、37、71、72、73、74または75のコンプスタチン類似体のいずれかを含む態様は明示的に開示されると理解される。例として、限定しないが、コンプスタチン類似体は配列番号28のアミノ酸配列を含み得る。コンプスタチン類似体成分が配列番号28のアミノ酸配列を含む長時間作用型コンプスタチン類似体の例を図10(C)に示す。P E G部分は、種々の態様において、ここに記載するとおり、多様な異なる分子量または平均分子量を有し得ると理解される。例えば、ここに記載するとおり、製剤中の個々のP E G鎖は分子量が異なってよいおよび/または異なる製剤は異なる平均分子量および/または多分散性を有してよい。ある態様において、図10(C)の化合物におけるP E G部分は、約20～100kD、約20～90kD、約20～80kD、約20～70kD、約20～60kD、約20～50kD、約30～80kD、約30～70kD、約30～60kD、約30～50kD、約30～45kD、約35～50kD、約35～45kD、約36～44kD、約37～43kD、約38～42kDまたは約39～41kDの平均分子量を有する。ある態様において、図10(C)の化合物におけるP E G部分は、約30～約50kD、例えば、約35～約45kD、約37.5～約42.5kDの平均分子量を有する。約40kD、例えば、37.5～42.5kD、38kD、39kD、40kD、41kD、42kDの平均分子量を有するある態様において、該化合物をここではC A 2 8 - 2 T S - B Fと呼ぶことがある。約40kD、例えば、37.5～42.5kD、38kD、39kD、40kD、41kD、42kDの平均分子量を有するC R M、例えば、P E G部分を含む化合物のある態様において、該化合物は、例えば、約1～3mg/kg、3～5mg/kgまたは5～10mg/kgの用量で、非ヒト霊長類またはヒトに静脈内または皮下投与したとき、少なくとも約5日、例えば、約5～10日、例えば、約5日、6日、7日、8日、9日の終末相半減期を有する。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0225

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0225】

あらゆるコンプスタチン類似体を、種々の態様においてクリック化学基を取り込むために修飾し得る。例えば、配列番号3～36、37、71、72、73、74または75のいずれかの配列を含むコンプスタチン類似体をこのように修飾し得る。ある態様において、任意のこのような配列は、さらに、リシン残基またはAEEAc-Lys部分を、例えば、C末端に含む。ある態様において、クリック化学基をペプチド合成後に挿入する。例えば、クリック化学基としてのアジド部分を挿入するために、Lys側鎖をアジド酢酸と反応させ得る。ある態様において、クリック化学基を環化後に挿入し、ある態様において、N末端および/またはC末端の遮断部分添加後に挿入する。ある態様において、クリック化学基をペプチド合成中に挿入する。例えば、クリック化学基を含む側鎖を含むアミノ酸を、コンプスタチン類似体の合成に使用し得る。多様なこのようなアミノ酸は、多くの源、例えば、AAPPTec(Louisville, KY), Jena Bioscience GmbH(Jena, Germany)から市販されている。ある面において、クリック化学官能化コンプスタチン類似体の製造方法をここに提供する。

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0234

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0234】

本発明は、配列番号58～67のバリエーションを提供し、このバリエーションは-Ile-Cys^{*}-Val-(1Me)Trp-Gln-Asp-Trp-Gly-Ala-His-Arg-Cys^{*}-Thr-(配列番号76)が、他の任意のコンプスタチン類似体、例えば、配列番号3～27または29～36、37、71、72、73、74または75のいずれかのアミノ酸配列を含むアミノ酸配列に置き換わったものであるが、ただし、コンプスタチン類似体のN末端および/またはC末端に存在する遮断部分が存在しないもの、リンカー(遮断部分を含み得る)に置き換わったものあるいは対応するバリエーション内に存在する異なるN末端またはC末端アミノ酸に結合したものであり得る。

【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0235

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0235】

任意のコンプスタチン類似体、例えば、配列番号3～37、71、72、73、74または75のいずれかを含む任意の化合物が様々な態様において、そのN末端またはC末端を介して、あるいはその付近で(例えば、そのN末端またはC末端アミノ酸のあるいはその付近のアミノ酸の側鎖を介して)、反応性官能基を含む任意の部分、例えば、式I～XVIまたは式A～Hの任意の化合物と直接的にあるいは間接的に結合し得る。

【手続補正 20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0413

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0413】

範囲が記載されている場合、その終点も含まれる。さらに、特に明示されない限り、あるいは文脈および当業者の理解から特に明らかでない限り、範囲として表されている値が、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、本発明の様々な態様で記載されている範囲内にある任意の具体的な値または部分範囲が、その範囲の下限の10分の1の単位まで想定され得るものであることを理解するべきである。本発明の任意の特定の態様、態様、構成要素、特徴などは、本明細書に明確に記載されていない場合であっても、請求項から明確に除外され得る。例えば、任意のコンスタチン類似体、官能基、結合部分、疾患または適応が明確に除外され得る。

本願発明は、さらに次の態様を包含する。

項 1. 細胞反応性コンスタチン類似体を含む、生理的に許容される組成物または医薬品グレードの組成物。

項 2. 生理的に許容されるものである、項 1 に記載の組成物。

項 3. 医薬品グレードの組成物である、項 1 に記載の組成物。

項 4. ヒトへの投与のために薬学的に許容されるものである、項 1 に記載の組成物。

項 5. 該細胞反応性コンスタチン類似体が哺乳動物細胞と共有結合することができる細胞反応性官能基を含む、項 1 に記載の組成物。

項 6. 該細胞反応性コンスタチン類似体が細胞反応性官能基を含む細胞反応性部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 7. 該コンスタチン類似体がスルフィドリル(SH)基と反応して共有結合を形成する細胞反応性官能基を含む、項 1 に記載の組成物。

項 8. 該コンスタチン類似体がアミン基と反応して共有結合を形成する細胞反応性官能基を含む、項 1 に記載の組成物。

項 9. 該細胞反応性コンスタチン類似体がマレイミド基を含む、項 1 に記載の組成物。

項 10. 該細胞反応性コンスタチン類似体が細胞反応性部分を含み、該細胞反応性部分が細胞反応性官能基を含む、項 1 に記載の組成物。

項 11. 該細胞反応性コンスタチン類似体が、細胞反応性官能基、コンスタチン類似体部分、および該細胞反応性官能基を該細胞反応性コンスタチン類似体の該コンスタチン類似体部分から離す結合部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 12. 該細胞反応性コンスタチン類似体が、側鎖が式(NH)-R(ここで、Rは細胞反応性官能基を含む部分を表す)の基を含むアミノ酸を含む、項 1 に記載の組成物。

項 13. 該細胞反応性コンスタチン類似体が、コア配列 X' a a - G l n - A s p - X a a - G l y (配列番号 3) を有し、式中、X' a a および X a a が T r p および T r p の類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、該化合物が細胞反応性部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 14. 該コンスタチン類似体が、コア配列 X' a a - G l n - A s p - X a a - G l y - X " a a (配列番号 4) を有し、式中、X' a a および X a a がそれぞれ独立して、T r p および T r p の類似体から選択され、X " a a が H i s、A l a、一メチル非分枝アミノ酸、P h e、T r p および T r p の類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、該化合物が細胞反応性部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 15. 該ペプチドが、配列 X' a a 1 - X' a a 2 - X' a a 3 - X' a a 4 - G l n - A s p - X a a - G l y - X " a a - X " a a 2 - X " a a 3 - X " a a 4 - X " a a 5 (配列番号 5) を有し、X' a a 1、X' a a 2、X' a a 3、X " a a 2、X " a a 3 - X " a a 4 および X " a a 5 が、コンスタチンの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、該化合物が細胞反応性部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 16. 該コンスタチン類似体が、配列 X' a a 1 - X' a a 2 - X' a a 3 - X' a a 4 - G l n - A s p - X a a - G l y - X " a a 1 - X " a a 2 - X " a a 3 - X " a a 4 - X " a a 5 (配列番号 5) を有し、式中、X' a a 4 および X a a が T r p および T r p の類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、X' a a 1、X' a a 2、X' a a 3、X " a a 1、X " a a 2、X " a a 3、X " a a 4 および X " a a 5 が独立してアミノ酸およびアミノ酸類似体から選択され、該ペプチドペプチドが X' a a 2 と

X^{''} a a 4 の間の結合を介して環化されており、該化合物が細胞反応性部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 17. X['] a a 2 および X^{''} a a 4 が C y s であり、X^{''} a a 1 が場合により A l a または一メチル非分枝アミノ酸であり、該化合物が細胞反応性部分を含む、項 16 に記載の組成物。

項 18. X['] a a 2 および X^{''} a a 4 が C y s であり、X['] a a 1、X['] a a 2、X['] a a 3、X^{''} a a 2、X^{''} a a 3、X^{''} a a 4 および X^{''} a a 5 のいずれか 1 個以上が、コンプスタチンの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、X^{''} a a 1 が A l a または一メチル非分枝アミノ酸であり、該化合物が細胞反応性部分を含む、項 16 に記載の組成物。

項 19. 該コンプスタチン類似体が、配列 X a a 1 - C y s - V a l - X a a 2 - G l n - A s p - X a a 2^{*} - G l y - X a a 3 - H i s - A r g - C y s - X a a 4 (配列番号 6) を有し、式中、

X a a 1 が I l e、V a l、L e u、B¹ - I l e、B¹ - V a l、B¹ - L e u または G l y - I l e もしくは B¹ - G l y - I l e を含むジペプチドであり、

B¹ が第一の遮断部分を表し、

X a a 2 および X a a 2^{*} が独立して、T r p および T r p の類似体から選択され、

X a a 3 が H i s、A l a または A l a の類似体、P h e、T r p または T r p の類似体であり、

X a a 4 が L - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、T h r - A l a および T h r - A s n から選択されるジペプチドまたは T h r - A l a - A s n を含むトリペプチドであり、L - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、A l a または A s n のいずれかのカルボキシ末端 - O H が場合により第二の遮断部分 B² に置き換わっており、2 個の C y s 残基がジスルフィド結合により結合している環状ペプチドを含む化合物であり、

該化合物が細胞反応性部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 20. X a a 1 が I l e、V a l、L e u、A c - I l e、A c - V a l、A c - L e u または G l y - I l e もしくは A c - G l y - I l e を含むジペプチドであり、

X a a 2 および X a a 2^{*} がそれぞれ独立して、T r p および T r p の類似体から選択され、

X a a 3 が H i s、A l a または A l a の類似体、P h e、T r p または T r p の類似体であり、

X a a 4 が L - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、T h r - A l a および T h r - A s n から選択されるジペプチドまたは T h r - A l a - A s n を含むトリペプチドであり、L - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、A l a または A s n のいずれかのカルボキシ末端 - O H が場合により - N H₂ に置き換わっている、

項 19 に記載の組成物。

項 21. X a a 2 が T r p に比べて疎水性が増大した T r p の類似体である、項 19 に記載の組成物。

項 22. X a a 2 が置換もしくは非置換二環式芳香環成分または 2 個以上の置換もしくは非置換単環式芳香環成分を含む T r p の類似体である、項 19 に記載の組成物。

項 23. X a a 2^{*} がインドール環上に電気陰性置換基を有し、T r p に比べて疎水性が増大していない T r p の類似体である、項 19 に記載の組成物。

項 24. X a a 2^{*} がトリプトファンの 1 位もしくは 5 位に低級アルコキシ置換基または低級アルキル置換基またはトリプトファンの 5 位もしくは 6 位にハロゲン置換基を含む T r p の類似体である、項 19 に記載の組成物。

項 25. X a a 2^{*} がトリプトファンの 1 位もしくは 5 位に低級アルコキシ置換基もしくは低級アルキル置換基またはトリプトファンの 5 位もしくは 6 位にハロゲン置換基を含む T r p の類似体であり、X a a 2^{*} が T r p である、項 19 に記載の組成物。

項 26. 該コンプスタチン類似体が配列番号 9 ~ 36 からなる群から選択される配列を有する環状ペプチドおよび細胞反応性部分を含む、項 19 に記載の組成物。

項 27. 該コンプスタチン類似体が配列番号 14、21、28、29、32、33、34 または 36 からなる群から選択される配列を有する環状ペプチドおよび細胞反応性部分を含む、項 19 に記載の組成物。

項 28. 該コンプスタチン類似体が配列番号 28、32 または 34 の配列を有する環状ペプチドを含む、項 19 に記載の組成物。

項 29. 該コンプスタチン類似体が配列 X' a a 1 - X' a a 2 - X' a a 3 - X' a a 4 - G l n - A s p - X a a - G l y - X" a a 1 - X" a a 2 - X" a a 3 - X" a a 4 - X" a a 5 (配列番号 5) を有し、式中、X' a a 4 および X a a が T r p および T r p の類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、X' a a 1、X' a a 2、X' a a 3、X" a a 1、X" a a 2、X" a a 3、X" a a 4 および X" a a 5 が独立してアミノ酸およびアミノ酸類似体から選択され、X' a a 2 および X" a a 4 が C y s ではなく、該ペプチドが X' a a 2 と X" a a 4 の間の結合を介して環化されており、該化合物が細胞反応性部分を含む、項 1 に記載の組成物。

項 30. X' a a 1、X' a a 3、X" a a 2、X" a a 3 および X" a a 5 のいずれか 1 個以上が項 18 ~ 28 のいずれかに記載のペプチドの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、X" a a 1 が A l a または一メチル非分枝アミノ酸である、項 29 に記載の組成物。

項 31. X' a a 2 および X" a a 4 の一方が第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、X' a a 2 および X" a a 4 の他方がカルボン酸基を含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、該結合がアミド結合である、項 29 に記載の組成物。

項 32. X' a a 1、X' a a 3、X" a a 1、X" a a 2、X" a a 3 および X" a a 5 が項 18 ~ 28 のいずれかに記載の環状ペプチドの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、場合により X' a a 2 および X" a a 4 の一方が第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、X' a a 2 および X" a a 4 の他方がカルボン酸基を含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、該結合がアミド結合である、項 29 に記載の組成物。

項 33. 該環状ペプチドが、N 末端でアセチル化されている、C 末端でアミド化されているまたは N 末端でアセチル化および C 末端でアミド化されている、項 10 ~ 32 のいずれかに記載の組成物。

項 34. 共有結合したコンプスタチン類似体を有する、単離細胞または単離臓器。

項 35. ヒト細胞またはヒト臓器である、項 34 に記載の単離細胞または単離臓器。

項 36. 該単離細胞が血液細胞であるまたは該単離臓器が心臓、腎臓、肝臓、肺もしくは膵臓である、項 34 に記載の単離細胞または単離臓器。

項 37. 細胞または臓器の補体依存性傷害に対する感受性を低下させる方法であって、該細胞と細胞反応性コンプスタチン類似体を接触させることを含み、該細胞反応性コンプスタチン類似体が該細胞または該臓器と共有結合する、方法。

項 38. 該細胞または該臓器がヒト細胞またはヒト臓器である、項 37 に記載の方法。

項 39. 該細胞が血液細胞であるまたは該臓器が心臓、腎臓、肝臓、肺もしくは膵臓である、項 37 に記載の方法。

項 40. 該細胞または該臓器が、対象に移植される単離細胞または単離臓器であり、移植前に該細胞または該臓器と該細胞反応性コンプスタチン類似体とを接触させることを含む、項 37 に記載の方法。

項 41. 該細胞または該臓器が対象に移植されており、移植後に該臓器と該細胞反応性コンプスタチン類似体とを接触させることを含む、項 37 に記載の方法。

項 42. 該細胞反応性コンプスタチン類似体を含む液体で該臓器を灌流することを含み、項 37 に記載の方法。

項 43. 該臓器の対象への移植時に該細胞または該臓器と該細胞反応性コンプスタチン類似体を接触させることを含み、項 37 に記載の方法。

項 44. 該細胞または該臓器を該対象に移植した後に該細胞反応性コンプスタチン類似体

を対象に投与することを含む、項 37 に記載の方法。

項 45. 該臓器を該対象に移植した後に該細胞反応性コンプスタチン類似体を対象に投与することを含み、該細胞反応性コンプスタチン類似体を移植した該臓器に局所的に投与する、項 37 に記載の方法。

項 46. 該細胞または該臓器が、超急性または急性の補体介在性輸血反応または補体介在性臓器拒絶反応を発現するリスクの高い対象に移植されているまたは移植されるものである、項 37 に記載の方法。

項 47. 補体介在障害の処置を必要とする対象を処置する方法であって、該対象に細胞反応性コンプスタチン類似体を投与することを含む、方法。

項 48. 補体介在傷害のリスクがある部位または補体介在傷害を起こしている部位に該細胞反応性コンプスタチン類似体を局所的に投与する、項 47 に記載の方法。

項 49. 該障害が赤血球に補体介在傷害を生じさせるものであり、該細胞反応性コンプスタチン類似体を血管内に投与する、項 47 に記載の方法。

項 50. 該対象が補体制御に欠陥を有する、項 47 に記載の方法。

項 51. 該対象が移植拒絶反応の処置を必要とする、項 47 に記載の方法。

項 52. 該対象が虚血 / 再灌流傷害の処置を必要とする、項 47 に記載の方法。

項 53. 該対象が溶血性貧血の処置を必要とする、項 47 に記載の方法。

項 54. 分子量が少なくとも 20 キロダルトン (kD) のクリアランス低減部分 (CRM) を含む、長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 55. 分子量が 20 キロダルトン (kD) ~ 100 kD のクリアランス低減部分 (CRM) を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 56. 分子量が少なくとも 30 キロダルトン (kD) のクリアランス低減部分を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 57. 分子量が少なくとも 40 キロダルトン (kD) のクリアランス低減部分を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 58. 該クリアランス低減部分がポリエチレングリコール (PEG) を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 59. 該クリアランス低減部分が直鎖状 PEG を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 60. 該クリアランス低減部分が分枝状 PEG を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 61. 該クリアランス低減部分が直鎖状 PEG を含み、該化合物の各末端に結合したコンプスタチン類似体部分を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 62. 該クリアランス低減部分が 3 ~ 10 分枝を有する分枝状 PEG を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 63. 該クリアランス低減部分が、3 ~ 10 分枝を有する分枝状 PEG を含み、該分枝の少なくとも約 50 % がそれと結合したコンプスタチン類似体部分を有する、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 64. 該クリアランス低減部分が 3 ~ 10 分枝を有する分枝状 PEG を含み、該分枝の少なくとも約 75 % がそれと結合したコンプスタチン類似体部分を有する、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 65. 該クリアランス低減部分がヒト血清アルブミンを含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 66. 2 ~ 10 個のコンプスタチン類似体部分を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 67. 2 ~ 100 個のコンプスタチン類似体部分を含む、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 68. 霊長類に静脈内注射したときの血漿半減期が少なくとも 2 日である、項 54 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 69. 霊長類に静脈内注射したときの血漿半減期が少なくとも 3 日である、項 54 に記

載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 0 . 霊長類に静脈内注射したときの血漿半減期が少なくとも 4 日である、項 5 4 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 1 . クリアランス低減部分を含み、同じアミノ酸配列を有するが該クリアランス低減部分を含まない対応するコンブスタチン類似体の活性の少なくとも約 2 0 % のモル活性を有する、項 5 4 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 2 . クリアランス低減部分を含み、該クリアランス低減部分を含まない対応するコンブスタチン類似体の活性の少なくとも約 3 0 % のモル活性を有する、項 5 4 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 3 . 複数のコンブスタチン類似体部分を含み、該コンブスタチン類似体部分の活性の合計の少なくとも約 1 0 % のモル活性を有する、項 5 4 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 4 . クリアランス低減部分を含み、終末相半減期が、同等量の該 CRM を含まない対応するコンブスタチン類似体の少なくとも 5 倍である、項 5 4 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 5 . C_{max} が、同等量の同じアミノ酸配列を含むが該クリアランス低減部分を含まないコンブスタチン類似体の少なくとも 1 0 倍である、項 5 4 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 6 . 霊長類に静脈内注射したときの血漿半減期が少なくとも 2 日である、長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 7 . 霊長類に静脈内注射したときの血漿半減期が少なくとも 3 日である、項 7 6 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 8 . 霊長類に静脈内注射したときの血漿半減期が少なくとも 4 日である、項 7 6 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 7 9 . クリアランス低減部分を含み、同じアミノ酸配列を有するがクリアランス低減部分を含まない対応するコンブスタチン類似体の活性の少なくとも約 2 0 % のモル活性を有する、項 7 6 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 8 0 . クリアランス低減部分を含み、同じアミノ酸配列を含むが該クリアランス低減部分を含まないコンブスタチン類似体の活性の少なくとも約 3 0 % のモル活性を有する、項 7 6 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 8 1 . 複数のコンブスタチン類似体部分を含み、該コンブスタチン類似体部分の活性の合計の少なくとも約 1 0 % のモル活性を有する、項 7 6 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 8 2 . C_{max} が、同等量の該クリアランス低減部分を含まない対応するコンブスタチン類似体の少なくとも 1 0 倍である、項 7 6 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 8 3 . クリアランス低減部分を含み、同等量の該クリアランス低減部分を含まない対応するコンブスタチン類似体の少なくとも約 3 0 % の活性および少なくとも 1 0 倍の C_{max} を有し、血漿半減期が少なくとも 3 日である、長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 8 4 . 該長時間作用型コンブスタチン類似体がコア配列 X ' a a - G l n - A s p - X a a - G l y (配列番号 3) を有し、式中、X ' a a および X a a が T r p および T r p の類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、該化合物がクリアランス低減部分を含む、項 5 4 ~ 8 3 のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 8 5 . 該コンブスタチン類似体が、コア配列 X ' a a - G l n - A s p - X a a - G l y - X " a a (配列番号 4) を有し、式中、X ' a a および X a a がそれぞれ独立して、T r p および T r p の類似体から選択され、X " a a が H i s 、 A l a 、一メチル非分枝アミノ酸、P h e 、 T r p および T r p の類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、該化合物がクリアランス低減部分を含む、項 5 4 ~ 8 3 のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 8 6 . 該ペプチドが、配列 X ' a a 1 - X ' a a 2 - X ' a a 3 - X ' a a 4 - G l n

- A s p - X a a - G l y - X " a a - X " a a 2 - X " a a 3 - X " a a 4 - X " a a 5 (配列番号5)を有し、X ' a a 1、X ' a a 2、X ' a a 3、X " a a 2、X " a a 3 - X " a a 4およびX " a a 5がコンプスタチンの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、該化合物がクリアランス低減部分を含む、項54～83のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項87. 該コンプスタチン類似体が、配列X ' a a 1 - X ' a a 2 - X ' a a 3 - X ' a a 4 - G l n - A s p - X a a - G l y - X " a a 1 - X " a a 2 - X " a a 3 - X " a a 4 - X " a a 5 (配列番号5)を有し、式中、X ' a a 4およびX a aがT r pおよびT r pの類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、X ' a a 1、X ' a a 2、X ' a a 3、X " a a 1、X " a a 2、X " a a 3、X " a a 4およびX " a a 5が独立してアミノ酸およびアミノ酸類似体から選択され、該ペプチドがX ' a a 2とX " a a 4の間の結合を介して環化されており、該化合物がクリアランス低減部分を含む、項54～83のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項88. X ' a a 2およびX " a a 4がC y sであり、X " a a 1が場合によりA l aまたは一メチル非分枝アミノ酸であり、該化合物がクリアランス低減部分を含む、項54～83のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項89. X ' a a 2およびX " a a 4がC y sであり、X ' a a 1、X ' a a 2、X ' a a 3、X " a a 2、X " a a 3、X " a a 4およびX " a a 5のいずれか1個以上がコンプスタチンの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、X " a a 1がA l aまたは一メチル非分枝アミノ酸であり、該化合物がクリアランス低減部分を含む、項54～83のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項90. 該コンプスタチン類似体が、

配列X a a 1 - C y s - V a l - X a a 2 - G l n - A s p - X a a 2 * - G l y - X a a 3 - H i s - A r g - C y s - X a a 4 (配列番号6)

を有し、式中、

X a a 1がI l e、V a l、L e u、B¹ - I l e、B¹ - V a l、B¹ - L e uまたはG l y - I l eもしくはB¹ - G l y - I l eを含むジペプチドであり、B¹が第一の遮断部分を表し、

X a a 2およびX a a 2 *が独立して、T r pおよびT r pの類似体から選択され、X a a 3がH i s、A l aまたはA l aの類似体、P h e、T r pまたはT r pの類似体であり、

X a a 4がL - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、T h r - A l aおよびT h r - A s nから選択されるジペプチドまたはT h r - A l a - A s nを含むトリペプチドであり、L - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、A l aまたはA s nのいずれかのカルボキシ末端 - O Hが場合により第二の遮断部分B²に置き換わっており、

2個のC y s残基がジスルフィド結合により結合している環状ペプチドを含む化合物であり、該化合物がクリアランス低減部分を含む、項54～83のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項91. X a a 1がI l e、V a l、L e u、A c - I l e、A c - V a l、A c - L e uまたはG l y - I l eもしくはA c - G l y - I l eを含むジペプチドであり、

X a a 2およびX a a 2 *が独立して、T r pおよびT r pの類似体から選択され、X a a 3がH i s、A l aまたはA l aの類似体、P h e、T r pまたはT r pの類似体であり、

X a a 4がL - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、T h r - A l aおよびT h r - A s nから選択されるジペプチドまたはT h r - A l a - A s nを含むトリペプチドであり、L - T h r、D - T h r、I l e、V a l、G l y、A l aまたはA s nのいずれかのカルボキシ末端 - O Hが場合により - N H₂に置き換わっている、項90に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項92. X a a 2がT r pに比べて疎水性が増大したT r pの類似体である、項90に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 93. Xaa_2 が置換もしくは非置換二環式芳香環成分または 2 個以上の置換もしくは非置換単環式芳香環成分を含む Trp の類似体である、項 90 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 94. Xaa_2^* がインドール環上に電気陰性置換基を有し、 Trp に比べて疎水性が増大していない Trp の類似体である、項 90 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 95. Xaa_2^* がトリプトファンの 1 位もしくは 5 位に低級アルコキシ置換基もしくは低級アルキル置換基またはトリプトファンの 5 位もしくは 6 位にハロゲン置換基を含む Trp の類似体である、項 90 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 96. Xaa_2^* が、トリプトファンの 1 位または 5 位に低級アルコキシ置換基または低級アルキル置換基を、あるいはトリプトファンの 5 位または 6 位にハロゲン置換基を含む Trp の類似体であり、 Xaa_2^* が Trp である、項 90 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 97. 配列番号 9 ~ 36 からなる群から選択される配列を有する環状ペプチドを含む、項 90 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 98. 該コンブスタチン類似体が配列番号 14、21、28、29、32、33、34 または 36 からなる群から選択される配列を有する環状ペプチドを含む、項 90 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 99. 該コンブスタチン類似体が配列番号 28、32 または 34 の配列を有する環状ペプチドを含む、項 90 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 100. 配列 $X'aa_1 - X'aa_2 - X'aa_3 - X'aa_4 - Gl_n - Asp - Xaa - Gly - X''aa_1 - X''aa_2 - X''aa_3 - X''aa_4 - X''aa_5$ (配列番号 5) を有し、式中、 $X'aa_4$ および Xaa が Trp および Trp の類似体から選択される環状ペプチドを含む化合物であり、 $X'aa_1$ 、 $X'aa_2$ 、 $X'aa_3$ 、 $X''aa_1$ 、 $X''aa_2$ 、 $X''aa_3$ 、 $X''aa_4$ および $X''aa_5$ が独立してアミノ酸およびアミノ酸類似体から選択され、 $X'aa_2$ および $X''aa_4$ が Cys ではなく、該ペプチドが $X'aa_2$ と $X''aa_4$ の間の結合を介して環化されている、長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 101. $X'aa_1$ 、 $X'aa_3$ 、 $X''aa_2$ 、 $X''aa_3$ および $X''aa_5$ のいずれか 1 個以上が、項 18 ~ 28 のいずれかに記載のペプチドの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、 $X''aa_1$ が Ala または一メチル非分枝アミノ酸である、項 100 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 102. $X'aa_2$ および $X''aa_4$ の一方が第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、 $X'aa_2$ および $X''aa_4$ の他方がカルボン酸基を含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、該結合がアミド結合である、項 100 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 103. $X'aa_1$ 、 $X'aa_3$ 、 $X''aa_1$ 、 $X''aa_2$ 、 $X''aa_3$ および $X''aa_5$ が項 18 ~ 28 のいずれかに記載の環状ペプチドの対応する位置にあるアミノ酸と一致し、場合により $X'aa_2$ および $X''aa_4$ の一方が第一級または第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、 $X'aa_2$ および $X''aa_4$ の他方がカルボン酸基を含む側鎖を有するアミノ酸またはアミノ酸類似体であり、該結合がアミド結合である、項 100 に記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 104. 該環状ペプチドが、N 末端でアセチル化されている、C 末端でアミド化されている、あるいは N 末端でアセチル化されかつ C 末端でアミド化されている、項 84 ~ 103 のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 105. 配列番号 14、21、28、29、32、33、34 または 36 からなる群から選択される配列を有する環状ペプチドを含む化合物を含む、長時間作用型コンブスタチン類似体。

項 106. 式 I ~ XVI または式 A ~ H のいずれかの化合物の少なくとも 1 個の NHS エステルがコンブスタチン類似体部分の側鎖または末端のアミノ基と反応した化合物を含む、項

84～105のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項107. 式I～XVIまたは式A～Hのいずれかの化合物をコンブスタチン類似体部分と反応させることを含む、長時間作用型コンブスタチン類似体の製造方法。

項108. 式I～XVIまたは式A～Hのいずれかの化合物を、配列番号3～36、37、71、72、73、74または75のいずれかのアミノ酸配列を含むコンブスタチン類似体部分と反応させることを含む、長時間作用型コンブスタチン類似体の製造方法。

項109. 項107～108に記載の方法に従って調製されたまたは該長時間作用型コンブスタチン類似体の構造を含む、長時間作用型コンブスタチン類似体。

項110. 標的化部分をさらに含む、項84～106または109または145～164のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体。

項111. 項54～105または109または145～164のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

項112. 項54～106または109または145～164のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体を含む、医薬品グレードの組成物。

項113. 項54～106または109または145～164のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体および薬学的に許容される担体を含む、医薬品グレードの組成物。

項114. 細胞または臓器の補体依存性傷害に対する感受性を低下させる方法であって、該細胞と、項54～106または109～113または144～165のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体または組成物を接触させることを含む方法。

項115. 該細胞または該臓器がヒト細胞またはヒト臓器である、項114に記載の方法。

項116. 該細胞が血液細胞または該臓器が心臓、腎臓、肝臓、肺もしくは膵臓である、項114に記載の方法。

項117. 対象に該長時間作用型コンブスタチン類似体または該組成物を投与することを含む、項114に記載の方法。

項118. 補体介在障害の処置を必要とする対象を処置する方法であって、該対象に項54～106または109～113または144～165のいずれかに記載の長時間作用型コンブスタチン類似体または組成物を投与することを含む、方法。

項119. 補体介在障害のリスクがある部位または補体介在障害を起こしている部位に該長時間作用型コンブスタチン類似体を局所的に投与する、項118に記載の方法。

項120. 該障害が赤血球に補体介在傷害を生じさせるものである、項118に記載の方法。

項121. 該障害が赤血球に補体介在傷害を生じさせるものであり、該長時間作用型コンブスタチン類似体を血管内または皮下に投与する、項118に記載の方法。

項122. 該対象が補体制御に欠陥を有する、項118に記載の方法。

項123. 該対象が移植拒絶反応の処置を必要とする、項118に記載の方法。

項124. 該対象が虚血/再灌流傷害の処置を必要とする、項118に記載の方法。

項125. 該対象が溶血性貧血の処置を必要とする、項118に記載の方法。

項126. 該対象が自己免疫疾患の処置を必要とする、項118に記載の方法。

項127. 該対象が神経障害性疼痛の処置を必要とする、項118に記載の方法。

項128. 該対象がMPGNの処置を必要とする、項118に記載の方法。

項129. 該対象が視神経脊髄炎の処置を必要とする、項118に記載の方法。

項130. 該対象が脊髄損傷の処置を必要とする、項118に記載の方法。

項131. 該対象が喘息、COPDの処置を必要とする、項118に記載の方法。

項132. 該長時間作用型コンブスタチン類似体を血管内または皮下投与する、項118に記載の方法。

項133. 該長時間作用型コンブスタチン類似体を血管内または皮下投与する、項118に記載の方法。

項134. 該長時間作用型コンブスタチン類似体を静脈内投与する、項118に記載の方

法。

項 1 3 5. 該長時間作用型コンプスタチン類似体を皮下投与する、項 1 1 8 に記載の方法。

項 1 3 6. 該長時間作用型コンプスタチン類似体を筋肉内投与する、項 1 1 8 に記載の方法。

項 1 3 7. 長時間作用型コンプスタチン類似体を 1 日 1 回または 2 回皮下投与する、項 1 1 8 に記載の方法。

項 1 3 8. 式 I ~ XVI または式 A ~ H のいずれかの化合物およびコンプスタチン類似体部分が、各々クリック官能性およびクリック化学反応を行うことを含む方法を含む、項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の方法。

項 1 3 9. クリック化学基を含むコンプスタチン類似体。

項 1 4 0. コンプスタチン類似体が配列番号 3 ~ 3 6、3 7、7 1、7 2、7 3、7 4 または 7 5 のいずれかを含む化合物を含む、項 1 3 9 に記載のコンプスタチン類似体。

項 1 4 1. クリック化学基がアジド、アルキン、オクチン、ジベンゾアリアルシクロオクチンを含む、項 1 3 9 または 1 4 0 に記載のコンプスタチン類似体。

項 1 4 2. クリック化学基が D B C O、D I B O、D I F O、B A R A C または B C N である、項 1 4 0 に記載のコンプスタチン類似体。

項 1 4 3. クリック化学基が無銅クリック化学反応に適する、項 1 4 0 に記載のコンプスタチン類似体。

項 1 4 4. 項 1 3 9 ~ 1 4 3 のいずれかのコンプスタチン類似体および C R M を含む、組成物。

項 1 4 5. 項 1 3 9 ~ 1 4 3 のいずれかのコンプスタチン類似体と相補性クリック化学基を含む C M R の反応により形成された、コンジュゲート。

項 1 4 6. クリック化学結合を介して結合されたコンプスタチン類似体部分および C R M を含む、長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 4 7. コンプスタチン類似体部分および C R M を含み、該 C R M が P O Z を含む、長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 4 8. 少なくとも 2 個のコンプスタチン類似体部分および C R M を含む、長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 4 9. コンプスタチン類似体部分と同一配列を有するコンプスタチン類似体と、モルベースで少なくとも 9 0 % の活性または少なくとも 1 0 0 % の活性を有する、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 0. C R M が P E G を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 1. C R M が P O Z を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 2. 該 C R M がポリペプチドを含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 3. 2 個のコンプスタチン類似体部分を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 4. 3 個のコンプスタチン類似体部分を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 5. 2 ~ 8 個のコンプスタチン類似体部分を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 6. 2 個のコンプスタチン類似体部分および P E G を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 7. 3 個のコンプスタチン類似体部分および P E G を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 8. 2 ~ 8 個のコンプスタチン類似体部分および P E G を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 5 9 . 2 個のコンプスタチン類似体部分および P O Z を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 0 . 3 個のコンプスタチン類似体部分および P O Z を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 1 . 2 ~ 8 個のコンプスタチン類似体部分および P O Z を含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 2 . 2 個のコンプスタチン類似体部分およびポリペプチドを含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 3 . 3 個のコンプスタチン類似体部分およびポリペプチドを含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 4 . 2 ~ 8 個のコンプスタチン類似体部分およびポリペプチドを含む、項 1 4 8 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 5 . 項 1 3 9 ~ 1 6 4 のいずれかに記載のコンプスタチン類似体を含む組成物であって、所望により医薬組成物である、組成物。

項 1 6 6 . 長時間作用型コンプスタチン類似体を T h 1 7 関連疾患の処置のために投与する、項 1 1 8 に記載の方法。

項 1 6 7 . C R M およびコンプスタチン類似体部分を含む長時間作用型コンプスタチン類似体であって、少なくとも約 3 0 kD の分子量、霊長類に投与したとき少なくとも約 3 日の終末相半減期およびモルベースでコンプスタチン類似体部分として同一コンプスタチン類似体配列を含むが、C R M に結合していないコンプスタチン類似体の少なくとも 8 0 % の活性を示す、長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 8 . 少なくとも約 4 0 kD の分子量を有する、項 1 6 7 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 6 9 . 少なくとも約 4 日の終末相半減期を有する、項 1 6 7 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 7 0 . 少なくとも約 5 日の終末相半減期を有する、項 1 6 7 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 7 1 . モルベースでコンプスタチン類似体部分として同一コンプスタチン類似体配列を含むが、C R M に結合していないコンプスタチン類似体の少なくとも 9 0 % の活性を示す、項 1 6 7 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 7 2 . モルベースでコンプスタチン類似体部分として同一コンプスタチン類似体配列を含むが、C R M に結合していないコンプスタチン類似体と少なくとも同等の活性を有する、項 1 6 7 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 7 3 . コンプスタチン類似体部分が配列番号 3 ~ 3 6 、 3 7 、 7 1 、 7 2 、 7 3 、 7 4 または 7 5 のいずれかを含む、項 1 6 7 に記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 7 4 . C R M が P E G 、 P O Z またはポリペプチドを含む、項 1 6 7 ~ 1 7 1 のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体。

項 1 7 5 . 処置を必要とする対象に項 1 6 7 ~ 1 7 4 のいずれかに記載の長時間作用型コンプスタチン類似体を投与することを含む、補体介在障害の処置方法。