

【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1部門第1区分
 【発行日】令和6年10月8日(2024.10.8)

【国際公開番号】WO2022/068920
 【公表番号】特表2023-545684(P2023-545684A)
 【公表日】令和5年10月31日(2023.10.31)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-205
 【出願番号】特願2023-520019(P2023-520019)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 38/26(2006.01)

20

A 6 1 K 47/62(2017.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 3/04(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 14/435(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

30

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 19/00

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 38/26

A 6 1 K 47/62

40

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 K 9/08

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/435

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月27日(2024.9.27)

50

【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】a) ペプチドリンカーのN末端に付着した単一の生物活性ペプチド、b) ペプチドリンカーにおける第1のクリアランス低下部分(CRM)残基にコンジュゲートした第1のCRM、およびc) 第2のCRM残基にコンジュゲートした第2のCRM

を含むポリペプチドコンジュゲートであって、

i. 前記生物活性ペプチドはグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)を含み、前記GLP-1は、天然ヒトGLP-1(7~37)と比べて多くとも5個の置換を含み、一方で天然ヒトGLP-1(7~37)の実質的な生物学的活性を保持し、ここで天然ヒトGLP-1(7~37)のアミノ酸配列は配列番号1に明記されている、ii. 前記ポリペプチドリンカーは、少なくとも30個のアミノ酸残基の長さを有し、iii. 前記第1および第2のCRM残基は両方ともリジン残基であり、前記ポリペプチドコンジュゲートは2つのみのリジン残基を含み、iv. 前記第1のCRM残基は、前記生物活性ペプチドのC末端アミノ酸から少なくとも5個のアミノ酸残基離れており、v. 前記第2のCRM残基は前記GLP-1のK26である、

ポリペプチドコンジュゲート。

【請求項2】前記GLP-1は、天然ヒトGLP-1(7~37)と比べて、H7、A8、G22、K34およびR36、またはその任意の組み合わせからなる群から選択される位置における1つまたは複数の置換を含む、またはそれからなる、請求項1に記載のポリペプチドコンジュゲート。【請求項3】前記GLP-1のペプチドは、X₇X₈EGTFTSDVSSYLEX₂₂X₂₃AA X₂₆X₂₇FI X₃₀WLVX₃₄G X₃₆G(配列番号2)のアミノ酸配列を含み、式中：X₇はH、イミダゾール-4-アセテート(IA)、またはイミダゾールプロピオン酸(IPA)であり；X₈はA、G、S、V、Aib、T、I、またはLであり；X₂₂はGまたはEであり；X₂₃はQであり、X₂₆はKであり；X₂₇はEであり；X₃₀はAであり、X₃₄はRであり、X₃₆はRである、請求項2に記載のポリペプチドコンジュゲート。【請求項4】前記GLP-1は、天然ヒトGLP-1(7~37)と比べて、H7IA、H7IPA、A8G、A8Aib、K34R、G22E、およびR36G、またはその任意の組み合わせからなる群から選択される1つまたは複数の置換を含むまたはそれからなる、請求項3に記載のポリペプチドコンジュゲート。【請求項5】前記GLP-1は、天然ヒトGLP-1(7~37)と比べて、A8Aib、G22E、K34R、およびR36G、またはその任意の組み合わせからなる群から選択される1つまたは複数の置換を含むまたはそれからなる、請求項4に記載のポリペプチドコンジュゲート。【請求項6】前記GLP-1は、配列番号3、8、13、18、23、28、33、36、41、42、43および44からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項5に記載のポリペプチドコンジュゲート。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

前記ポリペプチドリンカーは、少なくとも 3 2 個のアミノ酸残基の長さを有する、請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 8】

前記第 1 の CRM 残基は、前記生物活性ペプチドの C 末端アミノ酸から少なくとも 1 0、1 5、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0 または 3 1 個のアミノ酸残基離れている、請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 9】

配列番号 1 2 0 ~ 1 2 3、1 3 0 ~ 1 3 3、1 4 0 ~ 1 4 4 および 1 7 3 ~ 1 7 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むまたはそれからなる、請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲート。

10

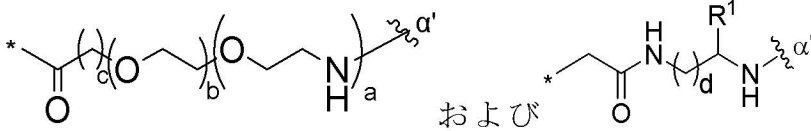
【請求項 10】

前記第 1 および / または第 2 の CRM はアルブミン結合部分を含み、

前記アルブミン結合部分は、* - A - B - C - D - E の構造、またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、A、B、C、D、および E は、アミド結合を介して相互接続され、A の * 末端は、前記ポリペプチド複合体上のコンジュゲート可能な残基の反応基に接続され、式中：

A は、結合、

【化 1】

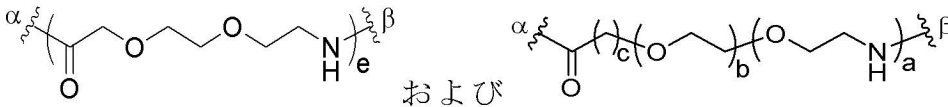


20

から選択され、a、b、c、および d は独立して 0 ~ 4 の整数であり、R¹ は水素または -COOH であり；

B は、結合、

【化 2】

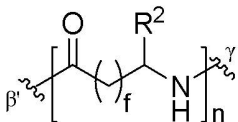


30

から選択され、e は 1 ~ 4 の整数であり、式中、' 位は ' 位に連結され、

C は、結合または

【化 3】

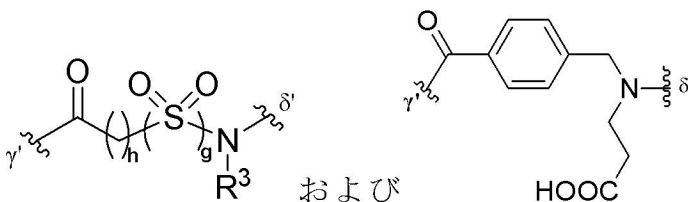


であり、R² は -CH₂SO₃H または -COOH であり、f は 1 ~ 4 の整数であり、n は 1 ~ 2 5 の整数であり、B が結合ではない場合には、' 位は ' 位に連結され、または B が結合である場合には、' 位は ' 位に連結され；

40

D は、結合、

【化 4】



50

から選択され、g および h は独立して 0 または 1 であり、 R^3 は H または $-CH_2COOH$ であり、

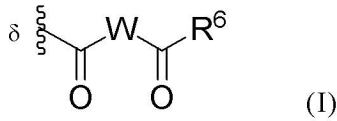
B が結合ではなくかつ C が結合である場合には、' 位は ' 位に連結され；

C が結合ではない場合には、' 位は ' 位に連結され；

B が結合でありかつ C が結合である場合には、' 位は ' 位に連結され；

E は、式：

【化 5】



10

を有する酸性基であり、

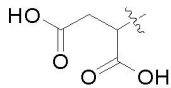
式中、W は $-(CR^4R^5)_1-$ を表し、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、アルコキシ、アリーロキシ、およびカルボキサミドからなる群から選択され、

R^6 はヒドロキシルまたは NR^7R^8 から選択され；

R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシル、および

【化 6】



20

からなる群から選択され、l は 10 ~ 20 の整数であり、

D が結合ではない場合には、' 位は ' 位に連結され、

C が結合ではなくかつ D が結合である場合には、' 位は ' 位に連結され、

B が結合ではなく、C が結合であり、かつ D が結合である場合には、' 位は ' 位に連結され、

A が結合ではなくかつ B、C、および D のすべてが結合である場合には、' 位は ' 位に連結されている、

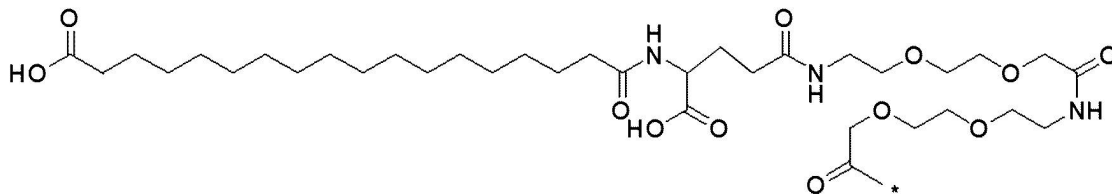
30

請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 1 1】

前記 CRM は、下の式：

【化 7】



40

の構造を含む、請求項 1 0 に記載のポリペプチドコンジュゲート。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲートのポリペプチド部をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲート、および薬学的に許容される塩を含む医

50

薬組成物。

【請求項 16】

それを必要とする対象における代謝性障害を阻止するまたは処置する方法に使用するための、請求項 15 に記載の医薬組成物であって、前記方法は、請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲートの治療有効量を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 17】

前記代謝性障害は、糖尿病、肥満、重量超過、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、心血管様脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、アルコール性脂肪性肝炎（ASH）、糖尿病性腎症、妊娠性糖尿病、メタボリックシンドローム X 等のメタボリックシンドローム、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、末期肝疾患、肝臓脂肪症（脂肪肝）、肝硬変、または原発性胆汁性肝硬変（PBC）である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 18】

前記ポリペプチドコンジュゲートは、1日に1回、3日ごとに1回、または週に1回、2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、または月に1回よりも低頻度の投薬レジメンで投与される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

それを必要とする対象における食物摂取量を低下させる方法に使用するための、請求項 15 に記載の医薬組成物であって、前記方法は、請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲートの治療有効量を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 20】

それを必要とする対象における体重を低下させる方法に使用するための、請求項 15 に記載の医薬組成物であって、前記方法は、請求項 1 に記載のポリペプチドコンジュゲートの治療有効量を投与することを含む、医薬組成物。

20

30

40

50