

【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11月30日 (2017.11.30)

【公表番号】特表2017-502024(P2017-502024A)

【公表日】平成29年1月19日 (2017.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2017-003

【出願番号】特願2016-541096(P2016-541096)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 37/28

C 0 7 K 14/575 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月20日 (2017.10.20)

【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】

治療剤と、第 1 のステープルと、第 1 の半減期延長分子とを含む、修飾された治療剤 (m T A) であって、前記治療剤は、修飾された又は未修飾の治療用ペプチドであり、これは、修飾された又は未修飾の治療用ペプチド 中 で 2 つのアミノ酸残基を介して第 1 のステープルに共有結合されるものであり、m T A の半減期は、未修飾の治療用ペプチド単独の半減期よりも長い、ことを特徴とする m T A。

【請求項 2】

第 1 の半減期延長分子は、第 1 のステープルに共有結合される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の m T A。

【請求項 3】

第 1 の半減期延長分子は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の m T A。

【請求項 4】

修飾された治療用ペプチドは、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、又はそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 5】

未修飾の治療用ペプチドは、G L P - 1、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセシン - 4、G L P - 2、G I P、G L P 1 R / G C G R のデュアルアゴニスト、G L P 1 R / G I P R のデュアルアゴニスト、及び、G L P 1 R / G C G R / G I P R のトリ - アゴニストから選択される、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 6】

修飾された治療用ペプチドは、G L P - 1、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセシン - 4、G L P - 2、G I P、G L P 1 R / G C G R のデュアルアゴニスト、G L P 1 R / G I P R のデュアルアゴニスト、及び、G L P 1 R / G C G R / G I P R のトリ - アゴニストから選択されたペプチドの誘導体であり；該誘導体は、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、又はそれらの組み合わせを含むペプチドである、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 7】

修飾された治療用ペプチドは、G L P - 1、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセシン - 4、G L P - 2、及び G I P から選択されたペプチドの誘導体であり；該誘導体は、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、又はそれらの組み合わせを含むペプチドである、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 8】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、S E Q I D N O : 1 - 5 3 から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも 8 0 % 相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 9】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、S E Q I D N O : 8 - 1 2 から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも 8 0 % 相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 10】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、S E Q I D N O : 1 5 - 1 9 から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも 8 0 % 相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 11】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、S E Q I D N O : 2 0 - 2 9 から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも 8 0 % 相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 1 2】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、SEQ ID NO: 30 - 53 から成る群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも 80 % 相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 1 3】

2 つのアミノ酸残基の少なくとも 1 つは、修飾された治療用ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 1 2 の何れか 1 つに記載の m T A。

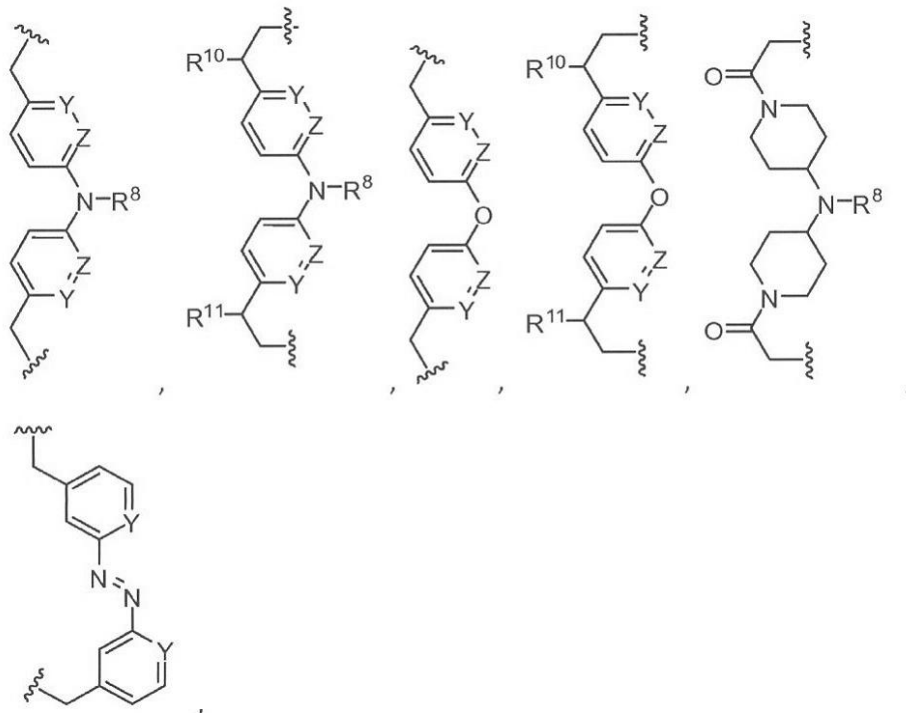
【請求項 1 4】

2 つのアミノ酸残基の各々はシステインである、ことを特徴とする請求項 1 乃至 1 3 の何れか 1 つに記載の m T A。

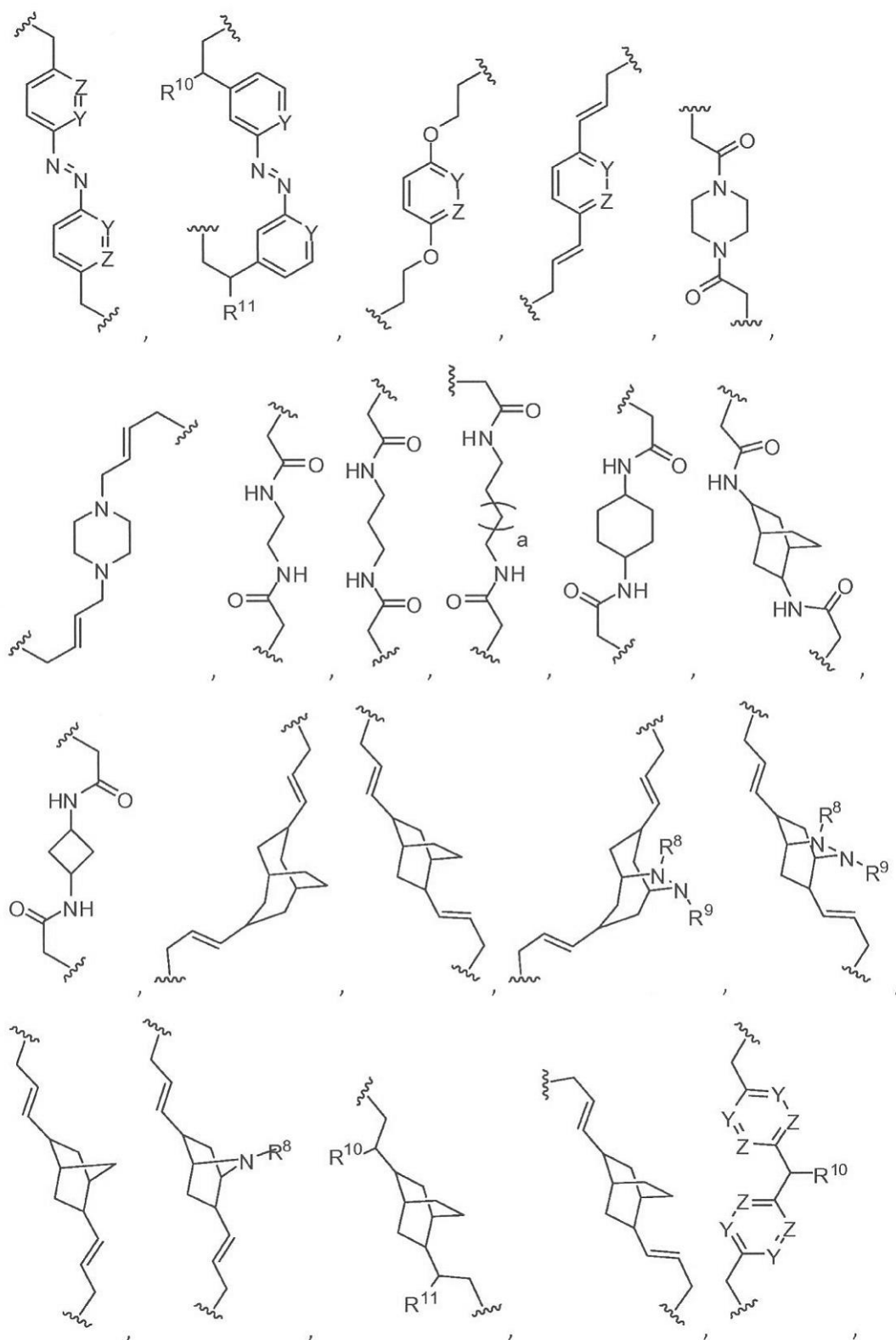
【請求項 1 5】

第 1 のステープルは、

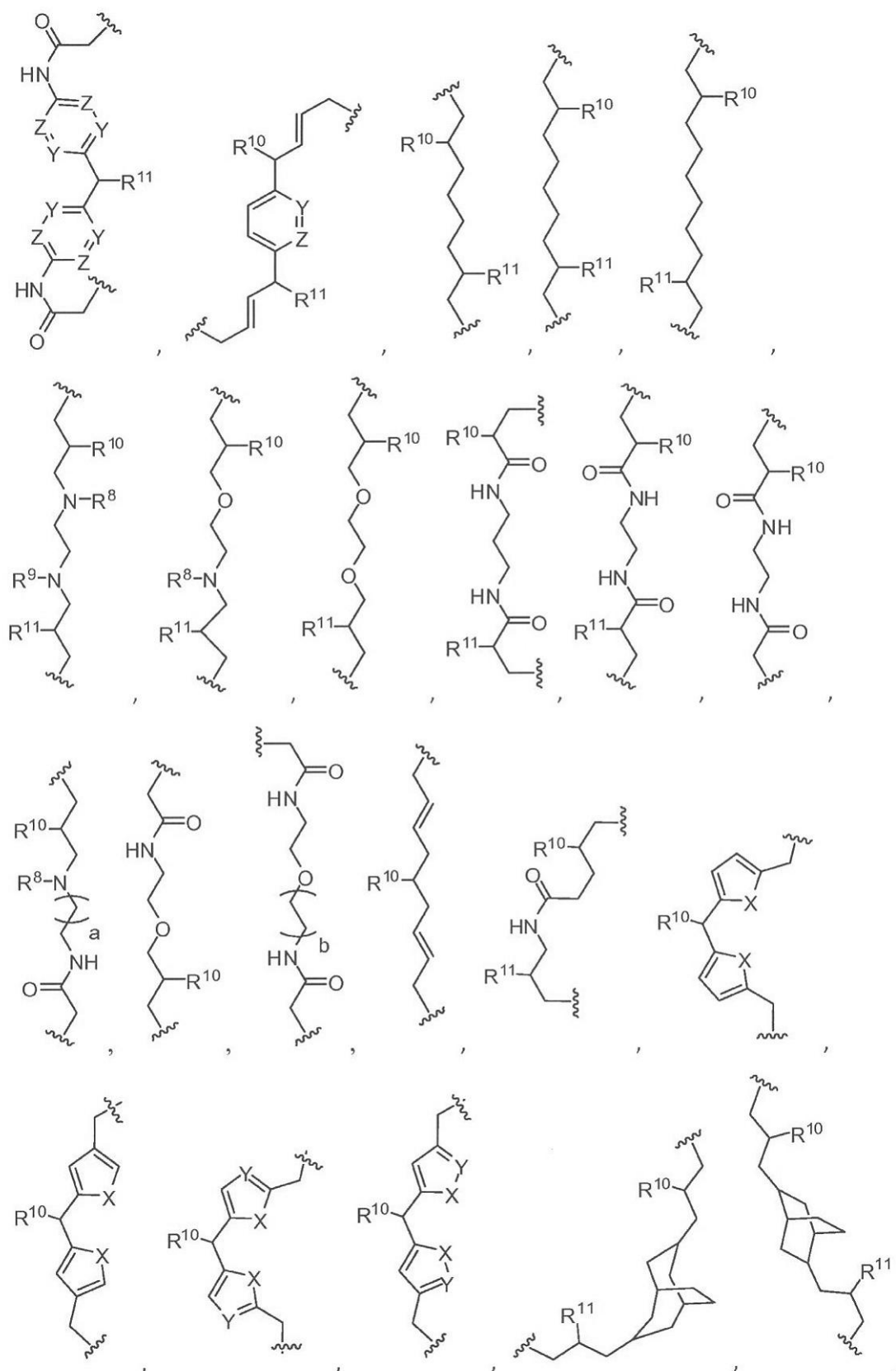
【化 1】



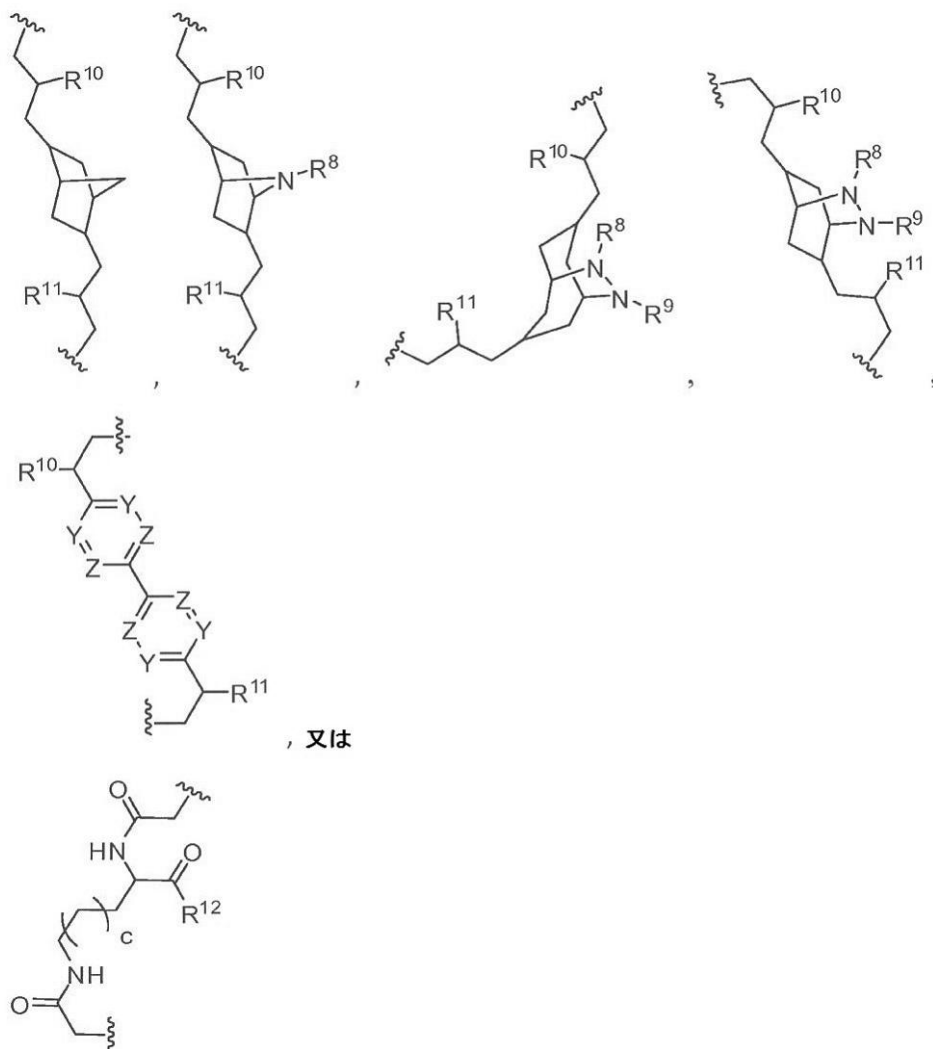
【化 2】



【化 3】



【化 4】



を含み；式中

各 X は独立して、 O 、 NH 、及び S から選択され；

Y はそれぞれ独立して、 N 及び CH から選択され；

Z はそれぞれ独立して、 N 及び CH から選択され；

R^8 と R^9 はそれぞれ独立して、 H 又は $-C(O)$ (アルキル) であり、或いは、第 1 の半減期延長分子へのリンカーを含み；

R^{10} と R^{11} はそれぞれ独立してオキソであり、或いは、第 1 の半減期延長分子へのリンカーを含み；

R^{12} は独立して、ヒドロキシ、アルコキシであり、或いは、第 1 の半減期延長分子へのリンカーを含み；

a は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、又は 17 であり；

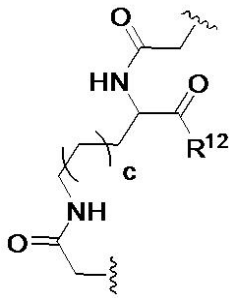
b は、1、2、3、4、5、又は 6 であり；及び

c は 1 又は 2 である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の mTA 。

【請求項 16】

第 1 のステープルは、

【化 5】



を含み；式中

R^{12} は独立して、ヒドロキシ、アルコキシであり、或いは、第 1 の半減期延長分子へのリンカーを含み；及び

c は 1 又は 2 である、ことを特徴とする請求項 15 に記載の m T A。

【請求項 17】

第 1 の半減期延長分子は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項 15 又は 16 に記載の m T A。

【請求項 18】

修飾された治療用ペプチドは、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、又はそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項 15 乃至 17 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 19】

未修飾の治療用ペプチドは、GLP-1、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセジン-4、GLP-2、GIP、GLP1R/GCGR のデュアルアゴニスト、GLP1R/GIPR のデュアルアゴニスト、及び、GLP1R/GCGR/GIPR のトリ-アゴニストから選択される、ことを特徴とする請求項 15 乃至 18 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 20】

修飾された治療用ペプチドは、GLP-1、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセジン-4、GLP-2、GIP、GLP1R/GCGR のデュアルアゴニスト、GLP1R/GIPR のデュアルアゴニスト、及び、GLP1R/GCGR/GIPR のトリ-アゴニストから選択されたペプチドの誘導体であり；該誘導体は、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、又はそれらの組み合わせを含むペプチドである、ことを特徴とする請求項 15 乃至 18 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 21】

修飾された治療用ペプチドは、GLP-1、グルカゴン、オキシントモジュリン、エキセジン-4、GLP-2、及び GIP から選択されたペプチドの誘導体であり；該誘導体は、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、置換、又はそれらの組み合わせを含むペプチドである、ことを特徴とする請求項 15 乃至 18 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 22】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、SEQ ID NO: 1-53 から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含むアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 15 乃至 18 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 23】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、SEQ ID NO: 8-12 から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含むアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 15 乃至 18 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 24】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、SEQ ID NO: 15-19 から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含むアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 15 乃至 18 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 25】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、SEQ ID NO: 20 - 29 から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含むアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 5 乃至 1 8 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 2 6】

修飾された又は未修飾の治療用ペプチドは、SEQ ID NO: 30 - 53 から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含むアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 5 乃至 1 8 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 2 7】

2 つのアミノ酸残基の少なくとも 1 つは、修飾された治療用ペプチド上のアミノ酸の付加又は置換である、ことを特徴とする請求項 1 5 乃至 2 6 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 2 8】

2 つのアミノ酸残基の各々はシステインである、ことを特徴とする請求項 1 5 乃至 2 7 の何れか 1 つに記載の m T A。

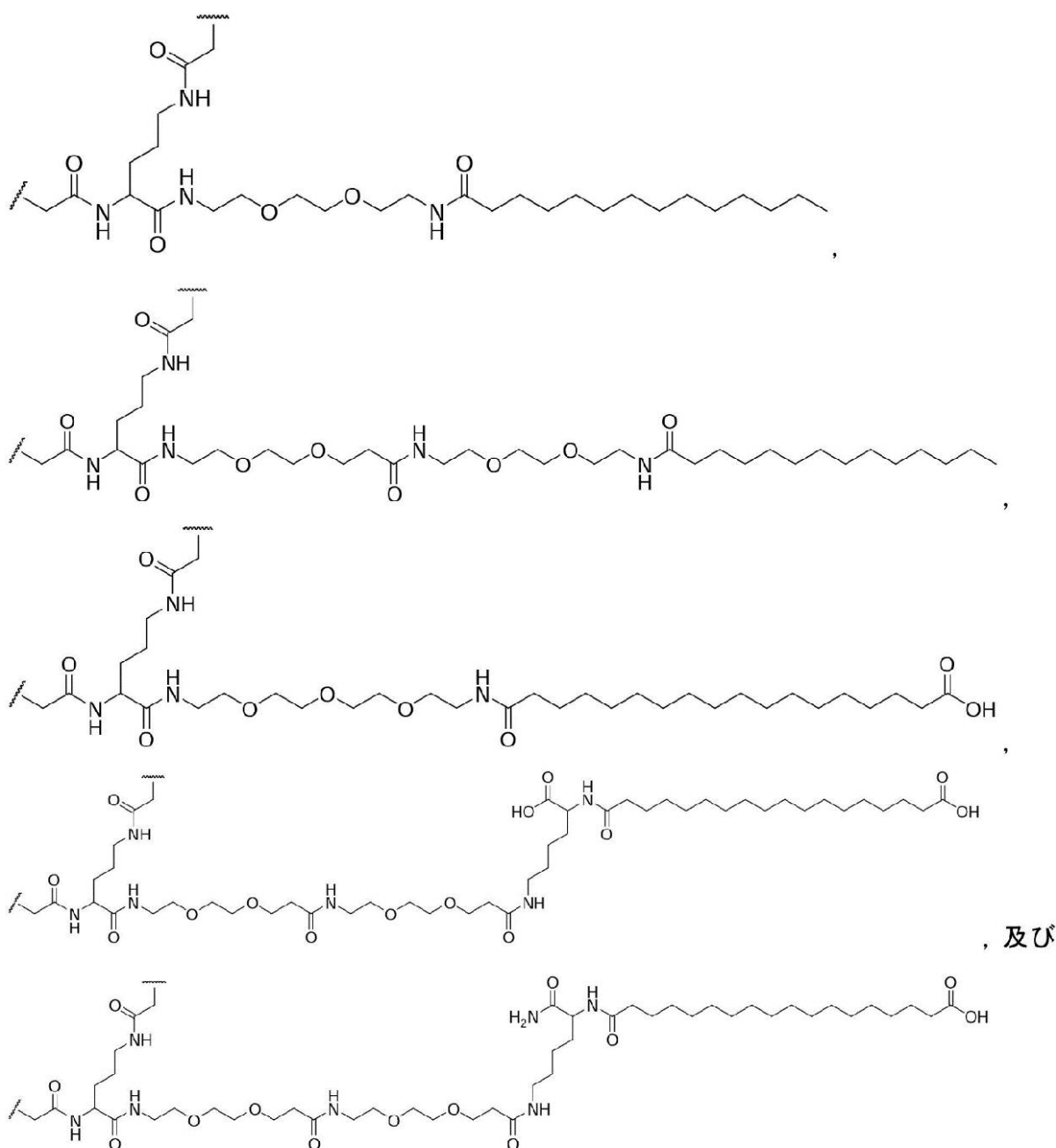
【請求項 2 9】

m T A の半減期は、未修飾の治療剤単独の半減期よりも 5 倍の長さである、ことを特徴とする請求項 1 乃至 2 8 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 3 0】

第 1 の半減期延長分子に共有結合された第 1 のステーブルは、

【化 6】



から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 2 に記載の m T A。

【請求項 3 1】

請求項 1 乃至 3 0 の何れか 1 つに記載の m T A と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

必要とする被験体の疾患又は疾病の処置に使用するための請求項 1 乃至 3 0 の何れか 1 つに記載の m T A。

【請求項 3 3】

前記疾患又は疾病は、糖尿病又は肥満症、或いは、糖尿病又は肥満症に関連した病状である、ことを特徴とする請求項 3 2 に記載の m T A。

【請求項 3 4】

前記疾患又は疾病は、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、又は心血管疾患である、ことを特徴とする請求項 3 2 に記載の m T

A。

【請求項 3 5】

前記疾患又は疾病は、短腸症候群（SBS）である、ことを特徴とする請求項3 2に記載のm T A。

【請求項 3 6】

前記疾患又は疾病は、炎症性腸疾患（IBD）、炎症性腸症候群（IBS）、又は乾癬である、ことを特徴とする請求項3 2に記載のm T A。

【請求項 3 7】

前記疾患又は疾病は、クローン病又は潰瘍性大腸炎である、ことを特徴とする請求項3 2に記載のm T A。

【請求項 3 8】

前記疾患又は疾病は、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はハンチントン病である、ことを特徴とする請求項3 2に記載のm T A。

【請求項 3 9】

1 以上の付加的な治療剤と組み合わせて使用される、ことを特徴とする請求項 3 2 に記載の m T A。

【請求項 4 0】

1 以上の付加的な治療剤は、他の糖尿病用薬、DPP 4 阻害剤、SGLT 2 阻害剤、血糖低下薬、ピグアニジン薬物、インスリン分泌促進物質、スルホニル尿素薬物、TZD 薬物、インスリン、インスリンアナログ、FGF 2 1、FGF 2 1 アナログ、レプチン、レプチンアナログ、アミリン、アミリンアナログ、抗炎症薬、シクロスポリン A、FK 5 0 6、5 - ASA、スタチン、及びそれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の m T A。