

【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2年7月2日(2020.7.2)

【公表番号】特表2019-520341(P2019-520341A)

【公表日】令和1年7月18日(2019.7.18)

【年通号数】公開・登録公報2019-028

【出願番号】特願2018-562995(P2018-562995)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/28	(2006.01)
A 6 1 K	31/155	(2006.01)
A 6 1 K	31/4995	(2006.01)
A 6 1 K	31/785	(2006.01)
A 6 1 K	31/64	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/397	(2006.01)
A 6 1 K	31/216	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
C 07 K	14/02	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/16
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	38/28
A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	31/4995
A 6 1 K	31/785
A 6 1 K	31/64
A 6 1 K	31/366
A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	31/397
A 6 1 K	31/216
A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/04

A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	35/76	
C 0 7 K	14/02	Z N A
C 1 2 N	15/09	Z

**【手続補正書】**

**【提出日】**令和2年5月19日(2020.5.19)

**【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】**

投与されたポリペプチドの血清濃度が、対象におけるN T C P 仲介の胆汁酸摂取の両方向制御を可能にするように、対象に投与するための量のポリペプチドを含み、ただし、上記ポリペプチドは、H B V から由来するアミノ酸配列を含む、それを必要とする対象における代謝疾患の治療または血清脂質レベルの低下または血グルコースの低下で使用するためのポリペプチドを含む薬学組成物。

**【請求項2】**

( a ) 対象に投与されたポリペプチドの血清濃度は、9 3 n m o l / L 以下である場合に、上記ポリペプチドが、対象におけるN T C P 仲介の胆汁酸摂取を増強する、および/または( b ) 対象に投与されたポリペプチドの血清濃度は、9 3 n m o l / L より高い場合に、上記ポリペプチドが、対象におけるN T C P 仲介の胆汁酸摂取を阻害する、請求項1に記載の薬学組成物。

**【請求項3】**

対象におけるポリペプチドの血清濃度が、投与から約20分間の時点に、ピーク濃度に至る；好ましくは上記ピーク濃度は、9 3 n m o l / L を超える、請求項1または2に記載の薬学組成物。

**【請求項4】**

上記対象が、代謝疾患、心血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化疾患）、心臓病、腎臓障害を罹患する、或いは、代謝疾患、心血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化疾患）、心臓病、腎臓障害が進展するリスクを有する：好ましくは、上記代謝疾患は、脂質代謝の異常調節またはグルコース代謝の異常調節、例えばコレステロール関連病気であり：より好ましくは、上記対象は、糖尿病；高血糖；低血糖；高インスリン血症；高脂血症；高トリグリセリド血症；高コレステロール血症；心臓病；メタボリック・シンドローム；アテローム性動脈硬化症；冠状動脈性心臓病；冠動脈疾患；末梢動脈疾患；狭心症；脳血管疾患；急性冠症候群；心筋梗塞；卒中；循環器疾患；アルツハイマー病；脂質異常症；家族性複合型高脂血症；家族性高トリグリセリド血症；家族性高コレステロール血症；ヘテロ接合型高コレステロール血症；ホモ接合性高コレステロール血症；家族性欠陥アポリボタンパク質B-100；多遺伝子性高コレステロール血症；レムナント除去病；肝性リバーゼ欠損症；食傷と、甲状腺機能低下症と、エストロゲンおよびプロゲスチン療法、遮断薬、およびチアジド系利尿薬を含む薬による脂質異常症；ネフローゼ症候群；慢性腎不全；クッシング症候群；原発性胆汁性肝硬変；グリコーゲン蓄積症；肝細胞癌；胆汁うっ滞；先端巨大症；インスリノーマ；成長ホルモン単独欠損症；腎臓障害；肥満；およびアルコール誘発性高トリグリセリド血症から選ばれる、請求項1～3のいずれか1項に

記載の薬学組成物。**【請求項 5】**

上記ポリペプチドがナトリウム - タウロコール酸共輸送ポリペプチド（N T C P）と結合でき、好ましくは上記ポリペプチドはH B Vの遺伝子型A、B、C、D、E、F、G、またはH（好ましくは遺伝子型C）のp r e - S 1領域のアミノ酸配列を含み；より好ましくは、上記ポリペプチドはH B Vの遺伝子型Cのp r e - S 1領域のアミノ酸配列1 3 - 5 9を含み；より好ましくは、上記ポリペプチドはS E Q I D N O : 2 1 - 4 0から選ばれたアミノ酸配列、または、S E Q I D N O : 2 1 - 4 0から選ばれたアミノ酸配列と少なくとも約3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または9 9 %の同一性を有する、請求項1～4のいずれか1項に記載の薬学組成物。

**【請求項 6】**

上記ポリペプチドは、N - 末端および/またはC - 末端に、H B Vのp r e - S 1領域からの天然フランкиングアミノ酸配列を含み、好ましくはH B Vのp r e - S 1領域からの天然フランкиングアミノ酸配列は1 - 1 0、1 - 8、1 - 5、または1 - 3個アミノ酸の長さを有する、請求項5に記載の薬学組成物。

**【請求項 7】**

上記ポリペプチドは、N - 末端修飾に疎水基を有する、および/または、上記ポリペプチドを安定化できるC - 末端修飾を含み；好ましくは、上記疎水基は、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、コレステロールおよびアラキドン酸から選ばれ、上記C - 末端修飾は、アミド化（アミノ化）またはイソペントンジオール化である、請求項5または6に記載の薬学組成物。

**【請求項 8】**

上記ポリペプチドはS E Q I D N O : 2 3を含み、ここにおいて上記ポリペプチドはさらにN - 末端修飾にミリスチン酸およびC - 末端修飾にアミノ化を有する；または、ここにおいて上記ポリペプチドはS E Q I D N O : 3を含む、請求項1に記載の薬学組成物。

**【請求項 9】**

上記ポリペプチドは、N T C P仲介の肝細胞への胆汁酸の輸送を両方向制御できる、請求項1～8のいずれか1項に記載の薬学組成物。

**【請求項 10】**

(a) 肝細胞が、9 3 n m o l / L以下のおかげで上記ポリペプチドと接觸する場合に、上記ポリペプチドは、N T C P仲介の肝細胞への胆汁酸の輸送を増強する、および/または(b) 肝細胞が、9 3 n m o l / Lを超える上記ポリペプチドと接觸する場合に、上記ポリペプチドは、N T C P仲介の肝細胞への胆汁酸の輸送を阻害する、請求項9に記載の薬学組成物。

**【請求項 11】**

(a) 対象に投与されたポリペプチドの血清濃度は、5 0 0 n g / m l以下である場合に、上記ポリペプチドが、対象におけるN T C P仲介の胆汁酸摂取を増強する、および/または(b) 対象に投与されたポリペプチドの血清濃度は、5 0 0 n g / m lを超える場合に、上記ポリペプチドが、対象におけるN T C P仲介の胆汁酸摂取を阻害する、請求項9に記載の薬学組成物。

**【請求項 12】**

上記血清脂質は、コレステロール、トリグリセリド、L D L - C、およびH D L - Cから選ばれる一つ以上の脂質を含む、請求項1に記載の薬学組成物。

**【請求項 13】**

上記ポリペプチドを含む薬学組成物は、治療的有効量の少なくとも一つの第2の薬剤の投与の前、同時に、後に、対象に投与され；好ましくは、上記第2の薬剤は、抗高脂血症剤、抗高血糖剤、抗糖尿病剤、抗肥満剤および胆汁酸類似物から選ばれ；より好ましくは、上記第2の薬剤は、インスリン、メトホルミン、シタグリプチン、コレセベラム、グリビ

ジド、シンバスタチン、アトルバスタチン、エゼチミブ、フェノフィブラーート、ニコチン酸、オルリストット、ロルカセリン、フェンテルミン、トピラマート、オベチコール酸およびウルソデオキシコール酸から選ばれる、請求項 9 に記載の薬学組成物。

**【請求項 14】**

上記ポリペプチドを含む薬学組成物は、腸管外、肺内、鼻腔内、病巣内、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内および皮下投与から選ばれる少なくとも一つのモードで、対象に投与される、請求項 1 に記載の薬学組成物。

**【請求項 15】**

H B V から由来するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む薬学組成物であって、ここにおいてそれを必要とする対象に投与された場合に、薬学組成物は、対象における N T C P 仲介の胆汁酸摂取の両方向制御を可能にするようにポリペプチドの血清濃度を提供する；好ましくは、ポリペプチドは請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のように定義されるものである、薬学組成物。