

【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2019-520329(P2019-520329A)

【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2018-560659(P2018-560659)

【国際特許分類】

|         |        |           |
|---------|--------|-----------|
| C 0 7 K | 14/605 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/10   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/04   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 5/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/04   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/08   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 13/12  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/16   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/04  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/02  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/00  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 38/26  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/16   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/10   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/26  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/18  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/02  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/54  | (2017.01) |

【 F I 】

|         |        |       |
|---------|--------|-------|
| C 0 7 K | 14/605 | Z N A |
| A 6 1 P | 43/00  | 1 2 1 |
| A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 3/10   |       |
| A 6 1 P | 3/00   |       |
| A 6 1 P | 3/04   |       |
| A 6 1 P | 5/00   |       |
| A 6 1 P | 7/00   |       |
| A 6 1 P | 7/04   |       |
| A 6 1 P | 3/08   |       |
| A 6 1 P | 13/12  |       |

A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 K 38/26  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 9/16  
 A 6 1 K 9/10  
 A 6 1 K 9/00  
 A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 47/18  
 A 6 1 K 47/02  
 A 6 1 K 47/54

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年5月15日(2020.5.15)

## 【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】

アミノ酸配列： $X_1 X_2 X_3 G T F T S D X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} L X_{15} X_{16} X_{17} X_{18} A Q E F X_{23} X_{24} X_{25} L E D E - Z$  尾部 (配列番号1) を含む単離ポリペプチドであって、  
式中、

$X_1$  は Y または W であり、

$X_2$  は S、G または T であり、

$X_3$  は Q または H であり、

$X_{10}$  は Y または H であり、

$X_{11}$  は S または T であり、

$X_{12}$  は K または R であり、

$X_{13}$  は Y、L または W であり、

$X_{15}$  は D または E であり、

$X_{16}$  は S、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、A、E、L、Q、K または I であり、

$X_{17}$  は K、E、S、T または A であり、

$X_{18}$  は A、R、S、E、L、T または Y であり、

$X_{23}$  は T または V であり、

$X_{24}$  は K、I、L または Aib であり、

$X_{25}$  は H または W であり、ならびに、

Z 尾部は存在しないか、E E P S S G A P P P S - O H (配列番号4)、E P S S G A P P P S - O H (配列番号5)、G A P P P S - O H (配列番号6)、G G P S S G A P P P S - O H (配列番号7)、G P S S G A P P P S - O H (配列番号8)、K R N K N

PPPS - OH (配列番号9)、KRKNKNPPS - OH (配列番号10)、KRKNKPPIA - OH (配列番号11)、KRKNKPPPA - OH (配列番号150)、KRKNKPPPS - OH (配列番号12)、KSSGKPPPS - OH (配列番号13)、PESGAPPS - OH (配列番号14)、PKSGAPPS - OH (配列番号15)、PKSKAPPS - NH<sub>2</sub> (配列番号16)、PKSKAPPS - OH (配列番号17)、PKSKEPPPS - NH<sub>2</sub> (配列番号18)、PKSKEPPPS - OH (配列番号19)、PKSKQPPPS - OH (配列番号20)、PKSKSPPPS - NH<sub>2</sub> (配列番号21)、PKSKSPPPS - OH (配列番号22)、PRNKNNPPS - OH (配列番号23)、PSKGA PPS - OH (配列番号24)、PSSGA PPS - OH (配列番号25)、PSSGA PPS - NH<sub>2</sub> (配列番号26)、PSSGA PPS - OH (配列番号27)、PSSGA PPS - OH (配列番号28)、PSSGE PPS - OH (配列番号29)、PSSGKKPPS - OH (配列番号30)、PSSGKPPPS - NH<sub>2</sub> (配列番号31)、PSSGKPPPS - OH (配列番号32)、PSSGS PPS - OH (配列番号33)、PSSKAPPS - OH (配列番号34)、PSSKEPPPS - OH (配列番号35)、PSSKGA PPS - OH (配列番号36)、PSSKQPPPS - OH (配列番号37)、PSSKSPPPS - OH (配列番号38)、SGAPPS - OH (配列番号39)及びSSGA PPS - OH (配列番号40)から成る群から選択される、単離ポリペプチド。

【請求項2】

アミノ酸配列：X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GTFTSDX<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>LX<sub>15</sub>X<sub>16</sub>X<sub>17</sub>X<sub>18</sub>AQEFVX<sub>24</sub>WLEDE - Z尾部 (配列番号2)を含む、請求項1に記載の単離ポリペプチドであって、  
式中、

- X<sub>1</sub> は Y または W であり、
- X<sub>2</sub> は S または G であり、
- X<sub>3</sub> は Q または H であり、
- X<sub>10</sub> は Y または H であり、
- X<sub>11</sub> は S または T であり、
- X<sub>12</sub> は K または R であり、
- X<sub>13</sub> は Y、L または W であり、
- X<sub>15</sub> は D または E であり、
- X<sub>16</sub> は 2 - アミノイソ酪酸 (A i b)、A または S であり、
- X<sub>17</sub> は A または K であり、
- X<sub>18</sub> は R、S、L または Y であり、
- X<sub>24</sub> は K、I または A i b であり、ならびに、

Z尾部は存在しないか、PSSGA PPS - NH<sub>2</sub> (配列番号26)、PSSGA PPS - OH (配列番号27)及びPKSKSPPPS - NH<sub>2</sub> (配列番号21)から成る群から選択される、単離ポリペプチド。

【請求項3】

アミノ酸配列：YSX<sub>3</sub>GTFTSDYSKYLDX<sub>16</sub>X<sub>17</sub>X<sub>18</sub>AQEFVX<sub>24</sub>WLEDE - Z尾部 (配列番号3)を含む、請求項1に記載の単離ポリペプチドであって、  
式中、

- X<sub>3</sub> は Q または H であり、
- X<sub>16</sub> は 2 - アミノイソ酪酸 (A i b) または A であり、
- X<sub>17</sub> は A または K であり、
- X<sub>18</sub> は R、S または Y であり、
- X<sub>24</sub> は K または A i b であり、

Z尾部は、PSSGA PPS - OH (配列番号27)及びPKSKSPPPS - NH<sub>2</sub> (配列番号21)から成る群から選択される、単離ポリペプチド。

## 【請求項4】

配列番号41(化合物A1)によって表されるアミノ酸配列を含む、請求項3に記載の単離ポリペプチド。

## 【請求項5】

配列番号42(化合物A2)によって表されるアミノ酸配列を含む、請求項3に記載の単離ポリペプチド。

## 【請求項6】

アミノ酸配列： $X_{10}$ SKYLDX<sub>16</sub>X<sub>17</sub>X<sub>18</sub>AQX<sub>21</sub>FVX<sub>24</sub>WLEDEPX<sub>31</sub>SX<sub>33</sub>X<sub>34</sub>PPPS-OH(配列番号151)を含む単離ポリペプチドであって、

式中、

X<sub>1</sub> = YまたはWであり、

X<sub>3</sub> = HまたはQであり、

X<sub>10</sub> = Y、KまたはK<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>であり、

X<sub>16</sub> = A、S、Aib、KまたはK<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>であり、

X<sub>17</sub> = A、K、AibまたはK<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>であり、

X<sub>18</sub> = Y、SまたはRであり、

X<sub>21</sub> = E、KまたはK<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>であり、

X<sub>24</sub> = I、Aib、KまたはK<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>であり、

X<sub>31</sub> = S、KまたはK<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>であり、

X<sub>33</sub> = G、KまたはK<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>であり、

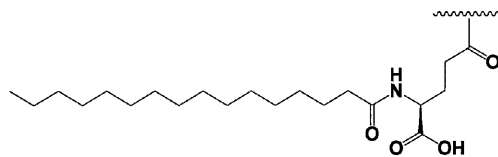
X<sub>34</sub> = AまたはSであり、

K<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>はリジンであり、リジン側鎖の - アミノ基は場合によりスペーサーを介して親油性置換基に共有結合している、単離ポリペプチド。

## 【請求項7】

前記親油性置換基のそれぞれがスペーサーを介して前記ペプチドに共有結合しており、前記親油性置換基及びスペーサーが式II:

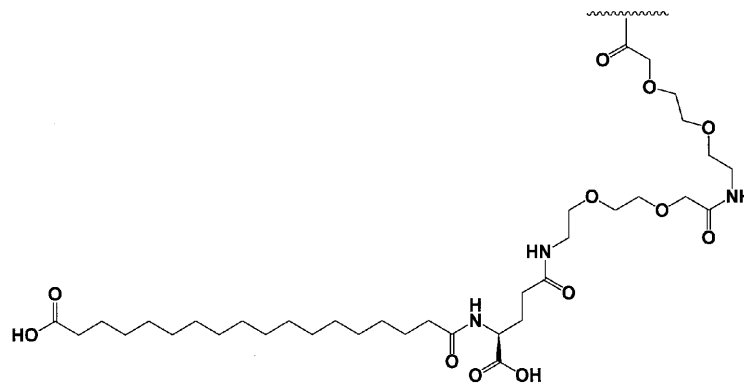
## 【化1】



式 II

または式III

## 【化2】



式III

のものである、

請求項6に記載の単離ポリペプチド。

## 【請求項8】

アミノ酸配列  $Y S Q G T F T S D Y S K Y L D S X_{1,7} R A Q X_{2,1} F V X_{2,4} W L X_{2,7} X_{2,8} T - O H$  (配列番号137)

を含む、単離ポリペプチドであって、

式中、

$X_{1,7}$  は  $K^*$  であり、 $K^*$  は  $X_{2,1}$  における  $E^*$  とのラクタム架橋中にあり、

$X_{2,1}$  は  $E^*$  であり、 $E^*$  は  $X_{1,7}$  における  $K^*$  とのラクタム架橋中にあり、

$X_{2,4}$  は  $K$  または  $K^{**}$  であり、 $K^{**}$  は  $X_{2,8}$  における  $E^{**}$  とのラクタム架橋中にあり、

$X_{2,7}$  は  $Q$  または  $D$  であり、

$X_{2,8}$  は  $E$  または  $E^{**}$  であり、 $E^{**}$  は  $X_{2,4}$  における  $K^{**}$  とのラクタム架橋中に

ある、

単離ポリペプチド。

## 【請求項9】

配列番号138 (化合物A104)、または、配列番号139 (化合物A105) のアミノ酸配列を含む、請求項8に記載の単離ポリペプチド。

## 【請求項10】

請求項1から9のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド、または、その医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【請求項11】

エクセナチド、エクセナチドの誘導体、エクセナチドの類似体、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、GLP-1の誘導体及びGLP-1の類似体から成る群から場合により選択される、第2のポリペプチドをさらに含む、請求項10に記載の医薬組成物。

## 【請求項12】

請求項1から9のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド、または、請求項10もしくは11に記載の医薬組成物、ならびに、場合により、1種もしくは複数の炭水化物、1種もしくは複数の抗酸化剤、1種もしくは複数のアミノ酸、1種もしくは複数の緩衝液、1種もしくは複数の無機化合物、1種もしくは複数の界面活性剤、及び、それらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも1種の安定化成分を含む、粒子製剤。

## 【請求項13】

請求項12に記載の粒子製剤、及び、懸濁ビヒクルを含む懸濁製剤であって、前記懸濁ビヒクルが、場合により、1種又は複数のポリマー及び1種または複数の溶媒を含む、懸

濁製剤。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド、請求項 1 0 もしくは 1 1 に記載の医薬組成物、請求項 1 2 に記載の粒子製剤、または、請求項 1 3 に記載の懸濁製剤を含む、浸透圧性送達装置。

【請求項 1 5】

内面及び外面ならびに第 1 及び第 2 の開口端を含む不浸透性リザーバー、  
前記リザーバーの前記第 1 の開口端と密封関係の半透膜、  
前記リザーバー内の浸透圧性エンジン及び隣接する前記半透膜、  
前記浸透圧性エンジンに隣接するピストンであって、前記ピストンは前記リザーバーの前記内面と可動性の密閉を形成し、前記ピストンは前記リザーバーを第 1 のチャンバーと第 2 のチャンバーに分け、前記第 1 のチャンバーは浸透圧性エンジンを含む、前記ピストン、

懸濁製剤であって、前記第 2 のチャンバーは前記懸濁製剤を含み、前記懸濁製剤は流動可能であり、前記単離ポリペプチドを含む、前記懸濁製剤、及び

前記リザーバーの前記第 2 の開口端に挿入された拡散モデレーターであって、前記拡散モデレーターは前記懸濁製剤に隣接する、前記拡散モデレーターをさらに含む、請求項 1 4 に記載の浸透圧性送達装置。

【請求項 1 6】

それを必要とする対象において、糖尿病、肥満、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、及び、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）から成る群から選択される疾患または障害の症状を治療または緩和する方法において使用するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド、請求項 1 0 もしくは 1 1 に記載の医薬組成物、請求項 1 2 に記載の粒子製剤、または、請求項 1 3 に記載の懸濁製剤。

【請求項 1 7】

（ i ）血中グルコースの上昇と関連する代謝疾患もしくは障害の治療、  
（ i i ）グルカゴンと GLP - 1 受容体の両方での共アゴニズムが所望される疾患もしくは障害の治療、そうした疾患もしくは障害の発症の遅延、そうした疾患もしくは障害の進行の遅延、またはそうした疾患もしくは障害の症状の緩和、あるいは、

（ i i i ）肥満の治療  
の方法における使用のための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド、請求項 1 0 もしくは 1 1 に記載の医薬組成物、請求項 1 2 に記載の粒子製剤、または請求項 1 3 に記載の懸濁製剤。