

【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23年7月21日(2011.7.21)

【公表番号】特表2010-500996(P2010-500996A)
 【公表日】平成22年1月14日(2010.1.14)
 【年通号数】公開・登録公報2010-002
 【出願番号】特願2009-524707(P2009-524707)
 【国際特許分類】

C 0 7 K 14/575 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/22 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/137 (2006.01)
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/575 Z N A
 C 0 7 K 19/00
 A 6 1 K 37/24
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 31/137
 A 6 1 K 37/02
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/02
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月12日(2010.8.12)

【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】

少なくともG I Pホルモン活性を呈するG I P類似体、誘導体またはハイブリッドポリペプチドであるG I P化合物であって、前記ポリペプチドが少なくとも1個の追加的な生

理活性ペプチドホルモンモジュールに共有結合される第1の生理活性ペプチドホルモンモジュールを含んでなり；

前記生理活性ペプチドホルモンモジュールが、成分ペプチドホルモン、前記成分ペプチドホルモンの少なくとも1種のホルモン活性を呈する成分ペプチドホルモンの断片、前記成分ペプチドホルモンの少なくとも1種のホルモン活性を呈する成分ペプチドホルモンの類似体および誘導體、前記成分ペプチドホルモンの少なくとも1種のホルモン活性を呈する成分ペプチドホルモンの類似体および誘導體の断片、およびペプチドエンハンサーからなる群より独立して選択され；

前記第1の生理活性ペプチドホルモンモジュールの前記成分ペプチドホルモンが、D P P - I Vに対する耐性につき改変されたG I Pであり；

前記少なくとも1個の追加的な生理活性ペプチドホルモンモジュールの前記成分ペプチドホルモンが、アミリン、アドレノメデュリン（ADM）、カルシトニン（CT）、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、インテルメジン、コレシストキニン（「CCK」）、レプチン、ペプチドYY（PYY）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、グルカゴン様ペプチド2（GLP-2）、オキシントモジュリン（OXM）、カテスタイン、ナトリウム利尿ペプチド、ウロコルチンファミリーペプチド、ニューロメジンファミリーペプチド、エキセンディン-3、およびエキセンディン-4からなる群より独立して選択され；

前記ペプチドエンハンサーが、所望の化学的安定性、立体構造的安定性、代謝的安定性、生体利用能、器官/組織ターゲティング、受容体相互作用、プロテアーゼ阻害、血漿タンパク質結合、または他の薬物動態学的特徴を前記G I P化合物に対し供与する成分ペプチドホルモンの構造モチーフ、および所望の化学的安定性、立体構造的安定性、代謝的安定性、生体利用能、器官/組織ターゲティング、受容体相互作用、プロテアーゼ阻害、血漿タンパク質結合、またはG I P化合物ポリペプチドに他の薬物動態学的特徴を前記G I P化合物に対し供与する成分ペプチドホルモンの類似体または誘導體の構造モチーフからなる群より独立して選択され；および

少なくともG I P生理活性ペプチドホルモンモジュールがG I Pの少なくとも1種のホルモン活性を呈するG I P化合物。

【請求項2】

前記ペプチドエンハンサーが、アミリン（32-37）、アミリン（33-37）、アミリン（34-37）、アミリン（35-37）、アミリン（36-37）、アミリン（37）、ADM（47-52）、ADM（48-52）、ADM（49-52）、ADM（50-52）、ADM（51-52）、ADM（52）、CT（27-32）、CT（27-32）、CT（28-32）、CT（29-32）、CT（30-32）、CT（31-32）、CT（32）、CGRP（32-37）、CGRP（33-37）、CGRP（34-37）、CGRP（35-37）、CGRP（36-37）、CGRP（37）、インテルメジン（42-47）、インテルメジン（43-47）、インテルメジン（44-47）、インテルメジン（45-47）、インテルメジン（46-47）、インテルメジン（47）、PYY（25-36）、PYY（26-36）、PYY（27-36）、PYY（28-36）、PYY（29-36）、PYY（30-36）、PYY（31-36）、PYY（32-36）、PYY（25-35）、PYY（26-35）、PYY（27-35）、PYY（28-35）、PYY（29-35）、PYY（30-35）、PYY（31-35）、PYY（32-35）、カエルGLP-1（29-37）、カエルGLP-1（30-37）、カエルGLP-2（24-31）、エキセンディン-4（31-39）、エキセンディン-4（32-39）、エキセンディン-4（33-39）、エキセンディン-4（34-39）、エキセンディン-4（35-39）、エキセンディン-4（36-39）、エキセンディン-4（37-39）、エキセンディン-4（38-39）、エキセンディン-4（39）、およびそれらの類似体からなる群より独立して選択される、請求項1に記載のG I P化合物。

【請求項3】

前記第1の生理活性ペプチドホルモンモジュールの少なくとも1個または前記少なくとも1個の追加的な生理活性ペプチドホルモンモジュールが成分ペプチドホルモンまたは前記成分ペプチドホルモンの少なくとも1種のホルモン活性を呈する成分ペプチドホルモンの断片である、請求項1または2記載のG I P化合物。

【請求項4】

前記第1の生理活性ペプチドホルモンモジュールの少なくとも1個または前記少なくとも1個の追加的な生理活性ペプチドホルモンモジュールが、少なくとも1種のホルモン活性を呈する成分ペプチドホルモンの類似体もしくは誘導体または前記成分ペプチドホルモンの少なくとも1種のホルモン活性を呈する成分ペプチドホルモンの類似体または誘導体の断片である、請求項1～3のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項5】

前記少なくとも1個の追加的な生理活性ペプチドホルモンモジュールがペプチドエンハンサーである、請求項1～4のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項6】

前記少なくとも1個の追加的な生理活性ペプチドホルモンモジュールの前記成分ペプチドホルモンが、アミリン、カルシトニン、C C K、P Y Y、およびエキセンディン-4からなる群より独立して選択される、請求項1～5のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項7】

少なくとも1種のホルモン活性を呈する前記少なくとも1個の生理活性ペプチドホルモンモジュールが、前記G I P化合物のC末端部分に位置する、請求項1～6のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項8】

前記G I P化合物のC末端側終端がアミド化またはアシル化される、請求項1～7のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項9】

1個の生理活性ペプチドホルモンモジュールのC末端側終端が、別の生理活性ペプチドホルモンモジュールのN末端側終端に直接付着されて共有結合を形成する、請求項1～8のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項10】

前記生理活性ペプチドホルモンモジュールが、アルキル；ジカルボン酸；P E G；アミノ酸；ポリアミノ酸；二官能性リンカー；アミノカプロイル(A c a)；G l y；-アラニル；8-アミノ-3,6-ジオキサオクタノイル；G l y - G l y - G l yおよびG l y - L y s - A r g (G K R)からなる群より独立して選択される1つまたは複数の連結基を使用して共有結合される、請求項1～9のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項11】

前記少なくとも1個の追加的な生理活性ペプチドホルモンモジュールが、G L P 1、少なくとも1種のホルモン活性を呈するG L P 1の断片、少なくとも1種のホルモン活性を呈するG L P 1類似体または誘導体、または少なくとも1種のホルモン活性を呈するG L P 1類似体の断片、エキセンディン-4、少なくとも1種のホルモン活性を呈するエキセンディン-4の断片、少なくとも1種のホルモン活性を呈するエキセンディン-4類似体または誘導体、または少なくとも1種のホルモン活性を呈するエキセンディン-4類似体の断片、アミリン、少なくとも1種のホルモン活性を呈するアミリンの断片、少なくとも1種のホルモン活性を呈するアミリン類似体または誘導体、または少なくとも1種のホルモン活性を呈するアミリン類似体の断片、C C K、少なくとも1種のホルモン活性を呈するC C Kの断片、少なくとも1種のホルモン活性を呈するC C K類似体または誘導体、少なくとも1種のホルモン活性を呈するC C K類似体の断片、C T、少なくとも1種のホルモン活性を呈するC Tの断片、少なくとも1種のホルモン活性を呈するC T類似体または誘導体、少なくとも1種のホルモン活性を呈するC T類似体の断片、ペプチドエンハンサー、およびそれらの組み合わせからなる群より独立して選択される、請求項1～10のいずれか1記載のG I P化合物。

【請求項 1 2】

配列 Y (D - A l a) E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K P S S G A P P P S を有する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 1 3】

前記 D - A l a を位置 2 位に、および非相同 C 末端ペプチドエンハンサーを保持するとともに配列 Y (D - A l a) E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K P S S G A P P P S と少なくとも 6 5 % の同一性を有する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 1 4】

前記ハイブリッドが式 D - L - C - S (式中、D がジペプチジルペプチダーゼ I V 耐性 G I P - N 末端領域を含んでなり、L がリンカーを含んでなり、C が G I P - C 末端領域を含んでなり、および S がシールド領域を含んでなり；および式中 L が任意選択で存在するとともに D または C の少なくとも 1 個が存在し、および式中 C が存在すると C - S が T r p ケージモチーフを含んでなる、または C が不在であると L - S が T r p ケージまたはエキセンディンテールモチーフをさらに含んでなる) を含んでなるポリペプチドを含んでなるとともに、前記ポリペプチドが G I P 受容体結合および / または活性化活性を有する、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 1 5】

エキセンディンおよび G I P 類似体のハイブリッドである請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 1 6】

エキセンディンがエキセンディン - 4 またはその活性断片である請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 1 7】

エキセンディンが、エキセンディン - 4 (1 - 3 0)、エキセンディン - 4 (1 - 2 9)、エキセンディン - 4 (1 - 2 8) またはエキセンディン - 4 (1 - 2 7) である請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 1 8】

G I P 類似体が、D P P - I V 耐性を提供する位置 1、2 または 3 のいずれかでの修飾または置換を含む請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 1 9】

G I P 類似体が、G I P (1 - 2 8)、G I P (1 - 3 0)、G I P (1 - 3 1) を含む請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 2 0】

G I P 類似体が、異種 C 末端テール配列を含む請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 2 1】

テール配列が、エキセンディンまたは G L P - 1 から誘導される請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 2 2】

テール配列が、P S S G A P P P S、P S S G A P P N S、P S S G Q P P Q S K、P S S G A P P Q S K、P S S G A P P K S K、P S S G A P P P S、P S S G A P P K S、P S S G A R P P S、P S S G A K P P S、P S S G A P K P S、P S S G A P D P S または P K G K I R Y S のいずれかから選択される請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 2 3】

テール配列が、P S S G Q P P Q S K、P S S G A P P Q S K、P S S G A P P K S K、P S S G A P P P S、P S S G A P P K S、P S S G A R P P S、P S S G A K P P S、P S S G A P K P S、P S S G A P D P S または P K G K I R Y S のいずれかから選択される請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 24】

G I P 部分または類似体が、0601GIP3794、0601GIP4850、0601GIP5075、0601GIP5076、0601GIP5080、0601GIP5081、0601GIP5082、0601GIP5070、0601GIP5071、0601GIP5072、0601GIP5073または0601GIP4904のいずれかのアミノ酸 1 - 30 を含む請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 25】

G I P 部分または類似体が、0601GIP5075、0601GIP5076、0601GIP5080、0601GIP5081、0601GIP5082、0601GIP5070、0601GIP5071、0601GIP5072、0601GIP5073または0601GIP4904のいずれかのアミノ酸 1 - 30 を含む請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 26】

G I P 部分または類似体が、0601GIP3794に比較して、0601GIP5075、0601GIP5076、0601GIP5080、0601GIP5081、0601GIP5082、0601GIP5070、0601GIP5071、0601GIP5072、0601GIP5073または0601GIP4904のいずれかのアミノ酸 1 - 30 における 2 個以下、3 個以下、4 個以下または 5 個以下のアミノ酸置換を含む請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 27】

0601GIP3794、0601GIP4850、0601GIP5075、0601GIP5076、0601GIP5080、0601GIP5081、0601GIP5082、0601GIP5070、0601GIP5071、0601GIP5072、0601GIP5073または0601GIP4904のアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 28】

0601GIP5075、0601GIP5076、0601GIP5080、0601GIP5081、0601GIP5082、0601GIP5070、0601GIP5071、0601GIP5072、0601GIP5073または0601GIP4904のアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 記載の G I P 化合物、あるいは0601GIP5075、0601GIP5080、0601GIP5081、0601GIP5082、0601GIP5072または0601GIP4904のアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 29】

エキセンディンおよび G I P 類似体が、C 末端から C 末端に連結している請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 30】

エキセンディンおよび G I P 類似体が、リジンの アミノ基への結合により連結している請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 31】

エキセンディンおよび G I P 類似体が、システインのスルフヒドリルへの結合により連結している請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 32】

エキセンディン - G I P ハイブリッドが、化合物 0601GIP4526 を含む請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 33】

G I P 化合物が、P C T / U S 2 0 0 6 / 0 0 5 0 2 0 に開示された G I P 化合物ではない請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 34】

カエル G L P - 1 テール領域の類似体を含む D P P - I V 耐性 N 末端および C 末端テ

ル領域を含む請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 3 5】

カエル G L P - 1 テール領域を含む D P P - I V 耐性 N 末端および C 末端テール領域を含み、カエル G L P - 1 テールが P C T / U S 2 0 0 6 / 0 0 5 0 2 0 に開示された配列ではない請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 記載の G I P 化合物。

【請求項 3 6】

本明細書に開示された D P P - I V 耐性 N 末端を含み、G I P 類似体、誘導体またはハイブリッドが P C T / U S 2 0 0 6 / 0 0 5 0 2 0 に開示された配列ではない請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 記載の G I P 類似体、誘導体またはハイブリッド。

【請求項 3 7】

その G I P 領域が、親 G I P 化合物の全長にわたり請求項 1 ~ 3 6 のいずれかの G I P 化合物の 5 個以下、4 個以下、3 個以下、2 個以下または 1 個以下の置換、修飾および/または誘導体化を有する G I P 類似体またはハイブリッド化合物。

【請求項 3 8】

その G I P 領域が、親 G I P 化合物の全長にわたり請求項 1 ~ 3 7 のいずれかの G I P 類似体またはハイブリッドに少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 6 5 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 % または少なくとも 9 8 % の配列同一性を有する G I P 類似体またはハイブリッド化合物。

【請求項 3 9】

G I P 化合物が、p H 6 の 3 0 m M ヒスチジン緩衝液中で少なくとも約 2 . 0 m g / m l の溶解度を有する請求項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 記載の G I P 類似体またはハイブリッド化合物。

【請求項 4 0】

G I P 化合物が、4 0 にて少なくとも 7 日間、p H 6 の 3 0 m M ヒスチジン緩衝液中で少なくとも約 8 0 % 活性を保持する請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 記載の G I P 類似体またはハイブリッド化合物。

【請求項 4 1】

治療的に有効量の請求項 1 ~ 4 0 のいずれかの G I P 化合物および薬学的に許容される担体を含む、それを必要とする患者における糖尿病、前糖尿病または高血糖を治療または予防するための医薬組成物。

【請求項 4 2】

治療的に有効量の請求項 1 ~ 4 0 のいずれかの G I P 化合物および薬学的に許容される担体を含む、それを必要とする患者における心血管疾患または病態を治療または予防するための医薬組成物。

【請求項 4 3】

有効量の請求項 1 ~ 4 0 のいずれかの G I P ハイブリッド化合物および薬学的に許容される担体を含む、それを必要とする対象における肥満を治療するための医薬組成物。

【請求項 4 4】

治療的に有効量の請求項 1 ~ 4 0 のいずれかの G I P 化合物および薬学的に許容される担体を含む、救命救急管理中の患者を治療するための医薬組成物。