(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-546384
(P2023-546384A)
(43)公表日　令和5年11月2日(2023.11.2)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*31/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/22	
Ａ６１Ｐ	*31/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16	
Ａ６１Ｐ	*31/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14	

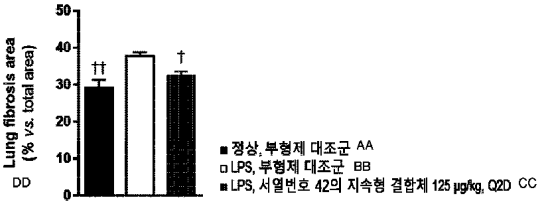
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全61頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-521845(P2023-521845)
(86)(22)出願日　令和3年10月18日(2021.10.18)
(85)翻訳文提出日　令和5年4月11日(2023.4.11)
(86)国際出願番号　PCT/KR2021/014485
(87)国際公開番号　WO2022/080991
(87)国際公開日　令和4年4月21日(2022.4.21)
(31)優先権主張番号　10-2020-0134344
(32)優先日　令和2年10月16日(2020.10.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2021-0028215
(32)優先日　令和3年3月3日(2021.3.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　515022445
ハンミ ファーマシューティカル カンパニー リミテッド
大韓民国 １８５３６ キョンギ－ド ファソン－シ パルタン－ミョン ムハ－ロ ２１４
(74)代理人　100094569
弁理士　田中 伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100123777
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　グルカゴン、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体の全てに対して活性を有する三重活性体の呼吸器感染疾患の後遺症の治療用途

(57)【要約】
本発明は、グルカゴン、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体の全てに対して活性を有する三重活性体及び／又はその結合体の呼吸器感染疾患の後遺症に対する予防又は治療的用途に関する。



AA ... Normal, excipient control group
BB ... LPS, excipient control group
CC ... LPS, 125 μg/kg of long-acting conjugate of SEQ ID NO.: 42, Q2D
DD ... Lung fibrosis area (% vs. total area)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための薬学的組成物であって、
薬学的に許容される賦形剤と、
配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドとを薬学的有効量で含む薬学的組成物。
【請求項２】
前記ペプチドは、持続型結合体の形態であり、前記持続型結合体は、下記化学式（１）で表されるものである、請求項１に記載の薬学的組成物。
【化１】
Ｘ－Ｌ－Ｆ・・・（1）

ここで、Ｘは配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列のペプチドであり、
Ｌはエチレングリコール繰り返し単位を含むリンカーであり、
Ｆは免疫グロブリンＦｃ領域であり、
－はＸとＬ間、ＬとＦ間の共有結合連結を示すものである。
【請求項３】
前記呼吸器感染疾患は、呼吸器ウイルスによる感染疾患である、請求項１又は２に記載の薬学的組成物。
【請求項４】
前記呼吸器ウイルスは、アデノウイルス（adenovirus）、ワクシニアウイルス（vaccinia virus）、単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus）、パラインフルエンザウイルス（parainfluenza virus）、ライノウイルス（rhinovirus）、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella Zoster Virus）、麻疹ウイルス（measle virus）、呼吸器細胞融合性ウイルス（respiratory syncytial virus）、デングウイルス（Dengue virus）、ＨＩＶ（human immunodeficiency virus）、インフルエンザウイルス、コロナウイルス（coronavirus）、重症急性呼吸器症候群ウイルス（severe acute respiratory syndrome associated virus; SARS-associated virus）及び中東呼吸器症候群コロナウイルス（middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV）からなる群から選択されるいずれかである、請求項３に記載の薬学的組成物。
【請求項５】
前記呼吸器ウイルスはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である、請求項３に記載の薬学的組成物。
【請求項６】
前記呼吸器ウイルスは変異型ウイルスである、請求項３に記載の薬学的組成物。
【請求項７】
前記変異型呼吸器ウイルスは、前記呼吸器ウイルスと同じ後遺症を誘発するものである、請求項６に記載の薬学的組成物。
【請求項８】
前記変異型呼吸器ウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２アルファ変異ウイルス（Ｂ.１．１．７系統）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ベータ変異ウイルス（Ｂ.１．３５１系統）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ガンマ変異ウイルス（Ｐ.１系統）及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２デルタ変異ウイルス（Ｂ.１．６１７．２系統）からなる群から選択されるいずれかである、請求項６に記載の薬学的組成物。
【請求項９】
前記呼吸器感染疾患の後遺症は、発熱、呼吸困難、咳、肺炎、肺線維症、痛み、筋肉痛、疲労、炎症及び神経系障害からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１又は２に記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
前記呼吸器感染疾患の後遺症は、サイトカインの過剰分泌による組織損傷によるものである、請求項９に記載の薬学的組成物。

【請求項１１】
前記呼吸器感染疾患の後遺症はＣｏｖｉｄ－１９後肺線維症（post covid-19 pulmonary fibrosis）である、請求項１又は２に記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
前記薬学的組成物は、投与すると、次の特性の少なくとも１つを示すものである、請求項１又は２に記載の薬学的組成物。
（ｉ）肺炎症スコア（lung inflammation score）の減少
（ｉｉ）炎症性サイトカイン（pro-inflammatory cytokine）の発現又は分泌の減少
（ｉｉｉ）肺線維化面積の減少
（ｉｖ）炎症複合体（inflammasome complex）生成の抑制
【請求項１３】
前記サイトカインは、インターロイキン（interleukin）、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）及びインターフェロン（interferon）からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１２に記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
前記サイトカインは、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α又はＩＦＮ－γである、請求項１２に記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
前記薬学的組成物は、呼吸器ウイルス感染によるサイトカインストーム症候群（cytokine storm syndrome）、敗血症又は臓器不全（organ failure）の状態の個体に投与されるものである、請求項１又は２に記載の薬学的組成物。
【請求項１６】
前記ペプチドは、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、７７及び９６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項１又は２に記載の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、グルカゴン、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体の全てに対して活性を有する三重活性体及び／又はその結合体の呼吸器感染疾患の後遺症に対する予防又は治療的用途に関する。
【背景技術】
【０００２】
呼吸器感染疾患は、病原体（ウイルス、細菌、マイコプラズマ、真菌など）の感染による呼吸器疾患であり、代表的な呼吸器感染疾患としては、病原性ウイルス感染による呼吸器ウイルス感染疾患が挙げられる。呼吸器感染疾患は、軽症の上気道感染から肺炎や気管支炎を伴う深刻な下気道感染を引き起こすことがあり、心肺機能が低下した人には致命的である。
【０００３】
呼吸器ウイルスのうち、コロナウイルス感染症－１９（coronavirus disease 2019, COVID-19）を引き起こす新種コロナウイルス（２０１９－ｎＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）は、伝播力が高いだけでなく、感染力の高い様々な変異型ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスまで確認されており、全世界的なパンデミックをもたらした。呼吸器から伝播する新種コロナウイルスは、ＩＩ型肺胞上皮細胞において主に発現するＡＣＥ２、ＴＭＰＲＳＳ２により細胞内に侵入するので、肺が主要脆弱臓器（organ）であることが知られている。主な症状としては、発熱、咳などが挙げられ、健康な成人では時間の経過と共に回復することが多いが、一部の患者では却ってサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）などの極端な免疫反応が肺損傷を誘発し、進行性線維化が促進され、急性呼吸困難症候群（ＡＲＤＳ）や敗血症などの症状を伴うことがある。
【０００４】

新種コロナウイルスなどの呼吸器感染疾患の患者においては、完治後も後遺症が残り、日常生活に困難を来すことが多いが、これらの後遺症は、サイトカインストームとそれによる肺損傷が原因となることが多い。

【０００５】

全世界的にパンデミックスを引き起こしたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスにおいては、感染後に過免疫反応が起こり、重症肺炎、急性呼吸困難などが誘発されるだけでなく、完治後も後遺症が残ることが報告されている。

【０００６】

過免疫反応を引き起こす代表的な機序としては、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスに感染すると、炎症反応の活性化を担う細胞質多タンパク質オリゴマーである炎症複合体により前炎症性サイトカインが過剰に分泌され、活性化したマクロファージが炎症性マクロファージの性質を強く帯びて組織損傷を引き起こすことなどが知られている。また、肺以外の他の主要臓器も、サイトカインストームによる過免疫炎症反応により損傷することがある。

【０００７】

このような過免疫炎症反応により、呼吸器ウイルスの感染後、完治しても様々な後遺症が残るので、呼吸器感染疾患の治療後も適切な治療及び対応が重要である。例えば、コロナウイルス感染症－１９患者においては、完治診断後も呼吸困難、咳、胸のつかえ、深刻な疲労、心臓疾患、肺機能喪失、腎臓損傷などの様々な後遺症が現れ、特にコロナウイルス感染症－１９のハイリスク層や重篤な症状が現れた患者であるほど、後遺症が現れるリスクも高いことが知られている（非特許文献１）。

【０００８】

コロナウイルス感染症－１９患者に現れる後遺症の一つであるＣｏｖｉｄ－１９後肺線維症（post covid-19 pulmonary fibrosis）は、ウイルス感染による肺損傷が主な原因となって生じることが知られており、肺損傷を引き起こす要因の一つとして、ウイルス感染による過度な免疫反応（サイトカインストーム）が指定されている。

【０００９】

コロナウイルス感染症－１９の後遺症として現れる肺線維症は、一般に観察される肺線維症よりもその症状の発生（onset）及び進行（progression）が非常に速い。よって、長期的観点で症状緩和及び進行遅延に焦点を合わせた従来の肺線維症治療剤とは異なり、肺線維化の原因となる肺炎症と線維症を同時に標的とする治療学的アプローチを必要とするが、現在まで有効な薬剤は確認されていない。例えば、抗線維化薬剤として知られるピルフェニドンやニンテダニブによる治療可能性が示唆されているが、相対的に肺炎症自体には大きな効能をもたらすわけではなく、その効能に限界がある。また、ほとんどのコロナウイルス感染症－１９患者には肝臓の機能異常が現れるが、ピルフェニドンとニンテダニブに大別される抗線維化薬剤は肝毒性（hepatotoxicity）を引き起こす可能性が高いので、一般に知られている抗線維化薬剤をコロナウイルス感染症－１９後の後遺症が現れた患者に処方することは困難である（非特許文献１）。

【００１０】

つまり、呼吸器ウイルスによる感染疾患を治療するための様々な薬剤が開発されているが、炎症反応を抑制し、肺線維化などの肺損傷を最小限に抑え、呼吸器感染疾患後の後遺症を予防又は治療することのできる薬剤は十分に開発されていない。

【００１１】

一方、ＧＬＰ－１（Glucagon-like peptide-1）及びＧＩＰ（Glucose-dependent insuliontropic polypeptide）は、代表的な胃腸ホルモンであると共に、神経ホルモンとして食物摂取による血中の糖成分の調節に関与する物質である。グルカゴン（Glucagon）は、膵臓から分泌されるペプチドホルモンであり、前述した２つの物質と共に血中糖濃度の調節作用に関与する。ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体及びグルカゴン受容体にそれぞれ又は同時に活性を示す薬物を用いた治療剤の開発が行われている（特許文献１，２）。

【００１２】
現在も呼吸器感染疾患の後遺症に関する様々な研究が行われているが、実質的かつ効果的な治療剤開発は十分でないので、持続的な治療剤開発が求められている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００１３】
【特許文献１】米国特許第１０３７０４２６号明細書
【特許文献２】米国特許第１０４０００２０号明細書
【特許文献３】国際公開第９７／０３４６３１号
【特許文献４】国際公開第９６／０３２４７８号
【特許文献５】国際公開第２０１７／１１６２０４号
【特許文献６】国際公開第２０１７／１１６２０５号
【非特許文献】
【００１４】
【非特許文献１】Deependra Kumar Rai et al., Indian J Tuberc. 2020 Nov 10
【非特許文献２】Pearson et al (1988)[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85]: 2444
【非特許文献３】Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277
【非特許文献４】Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453
【非特許文献５】Devereux, J., et al, Nucleic Acids Research 12: 387 (1984)
【非特許文献６】Atschul, [S.] [F.,] [ET AL, J MOLEC BIOL 215]: 403 (1990)
【非特許文献７】Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, [ED.,] Academic Press, San Diego,1994
【非特許文献８】[CARILLO ETA/.](1988) SIAM J Applied Math 48: 1073
【非特許文献９】Smith and Waterman, Adv. Appl. Math (1981) 2:482
【非特許文献１０】Schwartz and Dayhoff, eds., Atlas Of Protein Sequence And Structure, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979)
【非特許文献１１】Gribskov et al(1986) Nucl. Acids Res. 14: 6745
【非特許文献１２】H.Neurath, R.L.Hill, The Proteins, Academic Press, New York, 1979
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１５】
呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための治療剤の開発が求められている。
【課題を解決するための手段】
【００１６】
本発明は、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチド又はそのペプチドの持続型結合体を含む、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療用薬学的組成物を提供することを目的とする。
【００１７】
また、本発明は、前記ペプチド又はそのペプチドの持続型結合体を含む組成物を必要とする個体に、前記ペプチド又はそのペプチドの持続型結合体を含む組成物を投与するステップを含む、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療方法を提供することを目的とする。
【００１８】
さらに、本発明は、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための薬剤の製造における、前記ペプチド又はそのペプチドの持続型結合体を含む組成物の用途を提供することを目的とする。
【００１９】
さらに、本発明は、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための前記ペプチド又はそのペプチドの持続型結合体を含む組成物の用途を提供することを目的とする。

【発明の効果】
【００２０】
本発明による三重活性体又はその持続型結合体は、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１（Glucagon-like peptide-1）受容体及びＧＩＰ（Glucose-dependent insulinotropic polypeptide）受容体に対して活性を有し、呼吸器感染疾患の後遺症に対する予防又は治療効果を発揮する。
【図面の簡単な説明】
【００２１】
【図１】Ａは配列番号４２の持続型結合体の投与によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染ハムスターにおける肺サイトカイン発現の減少を示す図であり、Ｂは肺炎症スコアの変化を示す図である。
【図２】配列番号４２の持続型結合体の投与によるサイトカインストーム誘導ハムスターにおける肺線維化面積の変化を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
本発明を実現する一態様は、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１（Glucagon-like peptide-1）受容体及びＧＩＰ（Glucose-dependent insulinotropic polypeptide）受容体に対して活性を有するペプチドを含む、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療用薬学的組成物である。
【００２３】
一具体例として、前記呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤と、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドとを薬学的有効量で含むことを特徴とする。
【００２４】
前述した具体例のいずれかによる薬学的組成物において、前記ペプチドは、持続型結合体の形態であり、前記持続型結合体は、化学式（１）で表されるものであることを特徴とする。
【００２５】
Ｘ－Ｌ－Ｆ・・・（１）
【００２６】
ここで、Ｘは配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドであり、Ｌはエチレングリコール繰り返し単位を含むリンカーであり、Ｆは免疫グロブリンＦｃ領域であり、－はＸとＬ間、ＬとＦ間の共有結合連結を示すものである。
【００２７】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記呼吸器感染疾患は、呼吸器ウイルス感染疾患であることを特徴とする。
【００２８】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記呼吸器ウイルス感染疾患は、アデノウイルス（adenovirus）、ワクシニアウイルス（vaccinia virus）、単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus）、パラインフルエンザウイルス（parainfluenza virus）、ライノウイルス（rhinovirus）、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella Zoster Virus）、麻疹ウイルス（measle virus）、呼吸器細胞融合性ウイルス（respiratory syncytial virus）、デングウイルス（Dengue virus）、ＨＩＶ（human immunodeficiency virus）、インフルエンザウイルス、コロナウイルス（coronavirus）、重症急性呼吸器症候群ウイルス（severe acute respiratory syndrome associated virus; SARS-associated virus）及び中東呼吸器症候群コロナウイルス（middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV）からなる群から選択されるいずれかの呼吸器ウイルスによる感染疾患であることを特徴とする。
【００２９】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記コロナウイルスはＳＡＲＳ－Ｃ

ｏＶ－２であることを特徴とする。
【００３０】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記呼吸器ウイルスは変異型ウイルスであることを特徴とする。
【００３１】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記変異型呼吸器ウイルスは、前記呼吸器ウイルスと同じ後遺症を誘発するものであることを特徴とする。
【００３２】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記変異型呼吸器ウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２アルファ変異（Ｂ.１．１．７系統）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ベータ変異（Ｂ.１．３５１系統）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ガンマ変異（Ｐ.１系統）及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２デルタ変異（Ｂ.１．６１７．２系統）からなる群から選択されるいずれかであることを特徴とする。
【００３３】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記呼吸器感染疾患の後遺症は、発熱、呼吸困難、咳、肺炎、肺線維症、痛み、筋肉痛、疲労、炎症及び神経系障害からなる群から選択される少なくとも１つであることを特徴とする。
【００３４】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記呼吸器感染疾患の後遺症は、サイトカインの過剰分泌による組織損傷によるものであることを特徴とする。
【００３５】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記呼吸器感染疾患の後遺症はＣｏｖｉｄ－１９後肺線維症（post covid-19 pulmonary fibrosis）であることを特徴とする。
【００３６】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記薬学的組成物は、投与すると、次の特性の少なくとも１つを示すものであることを特徴とする。
（ｉ）肺炎症スコア（lung inflammation score）の減少
（ｉｉ）炎症性サイトカイン（pro-inflammatory cytokine）の発現又は分泌の減少
（ｉｉｉ）肺線維化面積の減少
（ｉｖ）炎症複合体（inflammasome complex）生成の抑制
【００３７】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記サイトカインは、インターロイキン（interleukin）、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）及びインターフェロン（interferon）からなる群から選択される少なくとも１つであることを特徴とする。
【００３８】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記サイトカインは、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α又はＩＦＮ－γであることを特徴とする。
【００３９】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記薬学的組成物は、呼吸器ウイルス感染によるサイトカインストーム症候群（cytokine storm syndrome）、敗血症又は臓器不全（organ failure）の状態の個体に投与されるものであることを特徴とする。
【００４０】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記ペプチドは、そのＣ末端がアミド化されたものであることを特徴とする。
【００４１】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記ペプチドは、そのＣ末端がアミド化されたものであるか、又は遊離カルボキシ基（－ＣＯＯＨ）を有するものであること

を特徴とする。
【００４２】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記ペプチドは、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、７７及び９６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有することを特徴とする。
【００４３】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記ペプチドは、アミノ酸残基間に環が形成されることを特徴とする。
【００４４】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、ペプチド配列は、Ｎ末端から１６番目のアミノ酸と２０番目のアミノ酸が互いに環を形成することを特徴とする。
【００４５】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、非グリコシル化されていることを特徴とする。
【００４６】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、（ａ）ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン及びＣＨ４ドメイン、（ｂ）ＣＨ１ドメイン及びＣＨ２ドメイン、（ｃ）ＣＨ１ドメイン及びＣＨ３ドメイン、（ｄ）ＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメイン、（ｅ）ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン及びＣＨ４ドメインの少なくとも１つのドメインと免疫グロブリンヒンジ領域又はヒンジ領域の一部との組み合わせ、並びに（ｆ）重鎖定常領域の各ドメインと軽鎖定常領域の二量体からなる群から選択されることを特徴とする。
【００４７】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、ジスルフィド結合を形成する部位が除去されたか、天然ＦｃからＮ末端の一部のアミノ酸が欠失したか、天然ＦｃのＮ末端にメチオニン残基が付加されたか、補体結合部位が除去されたか、又はＡＤＣＣ（antibody dependent cell mediated cytotoxicity）部位が除去されたものであることを特徴とする。
【００４８】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ又はＩｇＭに由来することを特徴とする。
【００４９】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記ＦはＩｇＧ Ｆｃ領域であることを特徴とする。
【００５０】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域はＩｇＧ４ Ｆｃ領域であることを特徴とする。
【００５１】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、ヒトＩｇＧ４由来の非グリコシル化されたＦｃ領域であることを特徴とする。
【００５２】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、２本のポリペプチド鎖がジスルフィド結合で連結されている構造であり、前記２本の鎖のうち１本の鎖の窒素原子を介してのみ連結されていることを特徴とする。
【００５３】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、二量体形態（dimeric form）であることを特徴とする。
【００５４】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、配列番号１２３のアミノ酸配列である単量体を含むことを特徴とする。

【００５５】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、配列番号１２３のアミノ酸配列の単量体からなるホモ二量体であることを特徴とする。
【００５６】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、そのＮ末端プロリンの窒素原子により連結されていることを特徴とする。
【００５７】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域であるＦとＸがグリコシル化されていないことを特徴とする。前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＭからなる群から選択される免疫グロブリンに由来する異なる起源を有するドメインのハイブリッドであることを特徴とする。
【００５８】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記領域Ｆは、２本のポリペプチド鎖からなる二量体であり、Ｌの一末端が前記２本のポリペプチド鎖のいずれかのポリペプチド鎖にのみ連結されていることを特徴とする。
【００５９】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記結合体は、Ｌの一末端がＦのアミノ基又はチオール基、Ｌの他の末端がＸのアミノ基又はチオール基にそれぞれ反応して形成された共有結合により、Ｆ及びＸにそれぞれ連結されていることを特徴とする。
【００６０】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記Ｌはポリエチレングリコールであることを特徴とする。
【００６１】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記エチレングリコール繰り返し単位は［OCH_2CH_2］ｎであり、ｎは自然数であって、前記ペプチド結合体中の［OCH_2CH_2］ｎ部位の平均分子量、例えば数平均分子量が１～１００ｋＤａになるように決定されることを特徴とする。
【００６２】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記ｎの値は、前記ペプチド結合体中の［OCH_2CH_2］ｎ部位の平均分子量、例えば数平均分子量が１０ｋＤａになるように決定されることを特徴とする。
【００６３】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記Ｌ中のエチレングリコール繰り返し単位部分の化学式量は、１～１００ｋＤａの範囲にあることを特徴とする。
【００６４】
前述した具体例のいずれかによる組成物において、前記ペプチドは、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、７７及び９６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有することを特徴とする。
【００６５】
本発明を実現する他の態様は、前記ペプチド、その持続型結合体、又はそれを含む組成物を必要とする個体に、前記ペプチド、その持続型結合体、又はそれを含む組成物を投与するステップを含む、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療方法である。
【００６６】
本発明を実現するさらに他の態様は、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための薬剤の製造における、前記ペプチド、その持続型結合体、又はそれを含む組成物の用途である。
【００６７】
本発明を実現するさらに他の態様は、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための前記ペプチド、その持続型結合体、又はそれを含む組成物の用途である。

【００６８】
以下、本発明をより詳細に説明する。
【００６９】
なお、本発明で開示される各説明及び実施形態はそれぞれ他の説明及び実施形態にも適用される。すなわち、本発明で開示される様々な要素のあらゆる組み合わせが本発明に含まれる。また、以下の具体的な記述に本発明が限定されるものではない。
【００７０】
本明細書全体を通して、天然に存在するアミノ酸に対する通常の１文字及び３文字コードが用いられるだけでなく、Ａｉｂ（２－アミノイソブチル酸，2-aminoisobutyric acid）、Ｓａｒ（N-methylglycine）、α－メチルグルタミン酸（α-methyl-glutamic acid）などの他のアミノ酸に対して一般に許容される３文字コードが用いられる。また、本明細書において略語で言及したアミノ酸は、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ命名法に従って記載したものである。
アラニン　Ａｌａ，A
アルギニン　Ａｒｇ，R
アスパラギン　Ａｓｎ，N
アスパラギン酸　Ａｓｐ，D
システイン　Ｃｙｓ，C
グルタミン酸　Ｇｌｕ，E
グルタミン　Ｇｌｎ，Q
グリシン　Ｇｌｙ，G
ヒスチジン　Ｈｉｓ，H
イソロイシン　Ｉｌｅ，I
ロイシン　Ｌｅｕ，L
リシン　Ｌｙｓ，K
メチオニン　Ｍｅｔ，M
フェニルアラニン　Ｐｈｅ，F
プロリン　Ｐｒｏ，P
セリン　Ｓｅｒ，S
トレオニン　Ｔｈｒ，T
トリプトファン　Ｔｒｐ，W
チロシン　Ｔｙｒ，Y
バリン　Ｖａｌ，V
【００７１】
本明細書における「Ａｉｂ」は「２－アミノイソブチル酸（2-aminoisobutyric acid）」又は「アミノイソブチル酸（aminoisobutyric acid）」と混用され、２－アミノイソブチル酸（2-aminoisobutyric acid）とアミノイソブチル酸（aminoisobutyric acid）は混用される。
【００７２】
本発明を実現する一態様は、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１（Glucagon-like peptide-1）受容体及びＧＩＰ（Glucose-dependent insulinotropic polypeptide）受容体に対して活性を有するペプチドを含む、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療用薬学的組成物である。
【００７３】
一実施例において、前記ペプチドは、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するものであってもよい。
【００７４】
他の実施例において、前記呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤と、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドとを薬学的有効量で含む薬学的組成物であってもよい。本発明における「薬

学的有効量」とは、前記ペプチド又はその持続型結合体が呼吸器感染疾患の後遺症の治療効果を発揮すると共に、患者に毒性や副作用のない安全な投与用量を意味し、具体的には、サイトカインの分泌及び／又は発現の減少による炎症反応抑制、線維化抑制などの効果が得られる用量を意味するが、これらに限定されるものではない。

【００７５】

本発明の呼吸器感染疾患は、病原体（ウイルス、細菌、真菌など）の感染による呼吸器疾患であり、代表的な感染原因としては、呼吸器ウイルスが挙げられる。呼吸器感染疾患のうち、呼吸器ウイルス感染疾患とは、病原性ウイルス感染による呼吸器疾患を意味し、前記呼吸器ウイルスは、アデノウイルス（adenovirus）、ワクシニアウイルス（vaccinia virus）、単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus）、パラインフルエンザウイルス（parainfluenza virus）、ライノウイルス（rhinovirus）、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella Zoster Virus）、麻疹ウイルス（measle virus）、呼吸器細胞融合性ウイルス（respiratory syncytial virus）、デングウイルス（Dengue virus）、ＨＩＶ（human immunodeficiency virus）、インフルエンザウイルス、コロナウイルス（coronavirus）、重症急性呼吸器症候群ウイルス（severe acute respiratory syndrome associated virus; SARS-associated virus）又は中東呼吸器症候群コロナウイルス（middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV）であるが、これらに限定されるものではない。また、本発明において、前記呼吸器ウイルスには、ゲノムの配列又は形質に突然変異が生じた変異型ウイルスが含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明の変異型ウイルスとは、前記呼吸器ウイルスと比較して変異を有しながらも、同じ後遺症を誘発するウイルスを意味する。

【００７６】

前記コロナウイルスとしては、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２が挙げられるが、これに限定されるものではなく、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染によりコロナウイルス感染症－１９（coronavirus disease 2019, COVID-19）が発生する。本発明において、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２には変異型ウイルスが含まれ、変異型ウイルスの具体例としては、アルファ（Ｂ.１．１．７系統）、ベータ（Ｂ.１．３５１系統）、ガンマ（Ｐ.１系統）、デルタ（Ｂ.１．６１７．２系統）などの変異型ウイルスが挙げられるが、既存のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスと比較して異なる形質を示すか、異なる形質を誘導する変異を有するウイルスであればいかなるものでもよい。

【００７７】

本発明の薬学的組成物は、呼吸器ウイルスとその変異型に限定されることなく、後遺症を予防、治療又は改善することができる。

【００７８】

本発明におけるコロナウイルス感染症－１９とは、新種コロナウイルス（２０１９－ｎＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染によるウイルス感染性疾患を意味し、いまだ感染源や感染経路が明確に確認されていないが、伝播力が非常に高く、全世界的なパンデミックをもたらした。

【００７９】

新種コロナウイルス（２０１９－ｎＣｏＶ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）は、ヒトや様々な動物に感染し、遺伝子サイズが２７～３２ｋｂのＲＮＡウイルスであり、発熱を伴う咳、呼吸困難、息切れ、痰などの呼吸器症状が主に現れる。前記コロナウイルスは、細胞内侵入を助ける「ＡＣＥ２」、「ＴＭＰＲＳＳ２」などの受容体が多量に存在する気管支の繊毛上皮細胞やＩＩ型肺胞上皮細胞を攻撃することが知られている。

【００８０】

他のウイルスと同様に、コロナウイルスは、宿主細胞の資源とシステムを乗っ取って旺盛に増殖し、感染した細胞外に放出される。ここで、幾何級数的に増殖したウイルスが放出されると、周辺の健康な繊毛上皮細胞やＩＩ型肺胞上皮細胞に急速に侵入する。感染した細胞は強い炎症を引き起こすサイトカイン物質を分泌するマクロファージをはじめとする様々な炎症細胞の浸潤、増殖及び活性化を誘発し、それにより二次的症状（熱、咳、呼

吸困難など）が発生する。

【００８１】

前記サイトカイン（cytokine）は、免疫細胞が分泌するタンパク質であり、マクロファージの増殖を誘導するか、分泌細胞自身の分化を促進することにより、免疫反応に関与する。呼吸器ウイルス感染によりサイトカインが過剰に分泌されると、過度な免疫反応により体内組織又は臓器の損傷を引き起こすが、これをサイトカインストーム症候群（cytokine storm syndrome）という。このようなサイトカインストームにより、呼吸器ウイルスの感染後に、組織損傷、組織線維化、組織機能喪失などの後遺症が残る。

【００８２】

コロナウイルス感染症－１９患者においては、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染により肺組織内で免疫細胞活性化が起こり、特に活性化した単核球が血流を介して肺組織に浸潤し、それにより、ウイルスの除去とは別に、過度な免疫反応による組織損傷を引き起こす。サイトカインストームは、コロナウイルス感染症－１９の完治後にも残る後遺症の主な原因であると言える。

【００８３】

前記サイトカインは、炎症性サイトカイン（pro-inflammatory cytokine）であってもよく、具体例として、インターロイキン（interleukin）、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）、インターフェロン（interferon）、ＴＧＦβ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦなどが挙げられる。インターロイキンとしては、例えばＩＬ－１α、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８などが挙げられ、腫瘍壊死因子としては、例えばＴＮＦ－α、ＴＮＦβなどが挙げられ、インターフェロンとしては、例えばＩＦＮα、ＩＦＮβ、ＩＦＮγなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００８４】

本発明における「呼吸器感染疾患の後遺症」とは、呼吸器感染疾患の患者において、呼吸器感染疾患の治療後に独立して現れる異常症状を意味する。具体的には、本発明における呼吸器感染疾患の後遺症とは、呼吸器ウイルス感染疾患の後遺症、より具体的にはコロナウイルス感染症－１９（ＣＯＶＩＤ－１９）の後遺症を意味するが、これらに限定されるものではない。

【００８５】

本発明の呼吸器感染疾患の後遺症とは、感染源が除去された後にも残る組織の変形や機能障害などの病的な状態を意味し、その症状としては、発熱、呼吸困難、咳、肺炎、肺線維症、痛み、筋肉痛、疲労、炎症、神経系障害などが挙げられる。本発明において、前記呼吸器感染疾患の後遺症は、サイトカインの過剰分泌による組織損傷によるものであるが、これに限定されるものではない。

【００８６】

本発明における「コロナウイルス感染症－１９（ＣＯＶＩＤ－１９）の後遺症（COVID-19 Sequelae）」とは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染後に患者に現れる後遺症を意味する。コロナウイルス感染症－１９においては、完治診断を受けた多くの患者が慢性疲労、痛み、呼吸困難などの持続的な症状を訴えることが知られている。このようなコロナウイルス感染症－１９の後遺症を慢性コロナ１９（Long COVID）ともいい、米国ではこのようなコロナウイルス感染症－１９の後遺症を患う患者を「ロングホーラー（long-hauler）」というほどに、コロナウイルス感染症－１９だけでなく、その後遺症による被害が深刻である。

【００８７】

具体的には、コロナウイルス感染症－１９の後遺症には、発熱、呼吸困難、咳、肺炎、肺線維症、痛み、筋肉痛、疲労、炎症、神経系障害などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【００８８】

特に、コロナウイルス感染症－１９の後遺症は、呼吸器、とりわけ肺の機能低下及び／

又は損傷として現れるものであるが、これらに限定されるものではない。具体的には、炎症及び／又は線維化が進んだ肺においては、回復が困難な組織損傷が起こり、それによる機能損失が生じ、線維化により縮小した肺により呼吸困難、咳、痛みなどが現れる。

【００８９】

本発明の目的上、本発明によるペプチド又はその持続型結合体は、呼吸器ウイルス感染疾患又はコロナウイルス感染症－１９の完治診断の前及び／又は後に、又は回復期間に、抗ウイルス活性とは別に、呼吸器ウイルス感染患者に現れる正常でない臓器損傷を防止し、かつ／又は損傷した臓器の改善及び回復を助けるものである。

【００９０】

本発明における肺炎とは、肺の実質組織又は肺胞に炎症が生じる状態を意味し、具体的には、呼吸器感染疾患の患者又は完治した患者に現れる炎症を意味する。本発明の目的上、前記肺炎とは、呼吸器ウイルス感染による急性肺炎を意味し、そのような炎症の慢性化により肺組織の損傷及び／又は線維化症状が現れる。

【００９１】

コロナウイルス感染症－１９の深刻な後遺症としては、Ｃｏｖｉｄ－１９後肺線維症（post covid 19 pulmonary fibrosis）が知られている。

【００９２】

肺線維症（pulmonary fibrosis）とは、肺が様々なストレス（化学的刺激、放射線など）による損傷を受け、その後創傷治癒（wound healing）過程中に正常な統制が不可能な状態になり、組織が過度に線維化した状態を意味する。正常な免疫機序が作動している人においては肺機能の修復が期待されるが、炎症（肺炎）が激しい患者においては両側の肺に出血、鬱血などが現れ、原状復帰が困難になり、癒着して線維化が発生し得る。特に、呼吸器感染疾患の患者においては、感染に対抗する免疫反応が過度に起こり、線維化症状が後遺症として現れることが多く、中等度以上のコロナウイルス感染症－１９の症状を有する患者であるほど、過度な免疫反応による肺損傷及び肺機能障害と共に肺線維症が多く確認されることが知られている。

【００９３】

とりわけ、コロナウイルス感染症－１９患者においては、肺の炎症を抑制する機能を有するマクロファージが血液単核球由来の炎症促進性マクロファージに代替され、肺の上皮細胞や免疫細胞に存在する炎症複合体が活性化するので、重症肺炎やサイトカインストームなどの過免疫反応による後遺症が残ることが知られている。よって、コロナウイルス感染症－１９患者の後遺症を減らすためには、過度な免疫反応を抑制し、肺の損傷及び線維化を抑制することが重要である。

【００９４】

前記炎症複合体（Inflammasome Complex又はInflammasome）は、多タンパク質の細胞内複合体であり、前炎症性サイトカインであるインターロイキン－１β（ＩＬ－１β）及びＩＬ－１８を活性化させ、ｐｙｒｏｐｔｏｓｉｓという細胞死形態を誘導するなど、免疫反応に関与し、コロナウイルス感染症－１９患者においては、炎症複合体の活性による過度なサイトカイン分泌及びサイトカインストームが起こり、後遺症が残ることが知られている。

【００９５】

本発明のペプチド又はその結合体は、前記炎症複合体の生成及びその活性を抑制し、コロナウイルス感染症－１９患者において代表的に発現する炎症因子であるＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＩＦＮ－γサイトカインの分泌及び／又は発現を減少させることにより、コロナウイルス感染症－１９患者におけるウイルス感染により現れるサイトカインストームを防止することができ、また、それにより、肺損傷や肺線維化などの後遺症を改善することができる。すなわち、本発明のペプチド又はその結合体は、呼吸器ウイルス感染による過度な免疫反応を緩和することにより、炎症及び線維化を同時に抑制し、呼吸器ウイルス感染疾患の後遺症を改善することができる。

【００９６】

本発明の目的上、本発明のペプチド又はその結合体を含む薬学的組成物は、呼吸器感染疾患の後遺症を有する個体に投与すると、次の特性の少なくとも１つを示すものであってもよい。

（ｉ）コロナウイルス感染による肺炎症の緩和

（ｉｉ）肺炎症を伴うＣＯＶＩＤ－１９後肺線維症の緩和

【００９７】

具体的には、前記薬学的組成物は、投与すると、次の特性の少なくとも１つを示す薬学的組成物であってもよい。

（ｉ）肺炎症スコア（lung inflammation score）の減少

（ｉｉ）炎症性サイトカイン（pro-inflammatory cytokine）の発現又は分泌の減少

（ｉｉｉ）肺線維化面積の減少

（ｉｖ）炎症複合体（inflammasome complex）生成の抑制

【００９８】

前記薬学的組成物の特性には、本発明のペプチド又はその結合体を含む薬学的組成物を用いると、線維化により増加した肺の重量が減少することや、線維沈着の程度が減少することなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【００９９】

本発明において、前記サイトカインは、インターロイキン（interleukin）、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）及びインターフェロン（interferon）からなる群から選択される少なくとも１つであり、具体的には、前記サイトカインは、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α又はＩＦＮ－γであるが、これらに限定されるものではない。

【０１００】

このような本発明のペプチド（三重活性体）の特性は、ＣＯＶＩＤ－１９後肺線維症の主要原因である肺炎症を改善するだけでなく、肺線維化も直接改善するので（dual inhibitory action）、コロナウイルス感染症－１９の後遺症として現れるＣｏｖｉｄ－１９後肺線維症の抑制及び改善効果を有するものであり、これはコロナウイルス感染症－１９の後遺症に対する予防又は治療効果をも示唆するものである。

【０１０１】

よって、本発明の呼吸器感染疾患の後遺症はＣｏｖｉｄ－１９後肺線維症（post covid-19 pulmonary fibrosis）であるが、これに限定されるものではない。

【０１０２】

本発明における「Ｃｏｖｉｄ－１９後肺線維症」とは、コロナウイルス感染症－１９患者において現れる肺線維症であって、コロナウイルス感染症－１９の回復期間にコロナウイルス感染症－１９患者の肺において確認される組織線維化をはじめとする病理状態を意味する。ウイルス感染による肺組織の炎症、過度な免疫反応（サイトカインストーム）、線維化などによる損傷がその原因として推測されているが、明確な発症機序は解明されておらず、一般の肺線維症が数カ月から数年かけて発生するのとは異なり、ＣＯＶＩＤ－１９後肺線維症は数日から数カ月以内に急速に発生するという差異がある。

【０１０３】

一方、呼吸器感染疾患の後遺症には、味覚喪失、意識変化、痙攣、脳卒中、脳出血、脳炎、認知症、せん妄など様々な神経学的異常症状が含まれる。また、重症感染患者においては、うつ病、強迫性障害、精神病、パーキンソン病、アルツハイマー病などの発症リスクも高いことが知られている。

【０１０４】

このような神経系障害は、感染源が直接神経系に作用して発生するか（直接感染）、肺機能低下による酸素欠乏症、人体の炎症反応による神経系損傷などが原因で発生するものと推測されている。

【０１０５】

例えば、感染源の一つであるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、アンジオテンシン変換酵素２（

Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2）に結合してアンジオテンシン２（Angiotensin II）がアンジオテンシン１（Angiotensin I）に変換される作用を抑制するので、アンジオテンシン２の増加により血管が収縮し、腎臓、心臓、脳などに損傷を与える。

【０１０６】

あるいは、感染源（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）は、体内で過度な免疫反応を起こし、サイトカインや様々な炎症物質を活性化させ、代表的には、サイトカインストームを誘発する。具体的には、血液が凝固し、血栓が生じて脳卒中を起こすこと、神経に血管炎を起こして神経に損傷を与えること、直接サイトカインストームが血液脳関門（Blood Brain Barrier, BBB）に損傷を与え、損傷したＢＢＢにより様々な炎症物質などが通過し、脳浮腫や脳損傷などを引き起こすことが報告されている。すなわち、感染源の直接感染でなくても、過度な炎症反応の結果として、脳をはじめとする身体の様々な臓器に損傷が生じるので、結局のところ、神経系障害が呼吸器感染疾患の後遺症として現れることが知られている。

【０１０７】

本発明のペプチド又はその結合体を含む薬学的組成物は、呼吸器感染疾患の後遺症を有する個体において炎症を緩和することができるので、炎症による中枢神経系損傷を抑制、遅延又は回復させる効果を奏する。

【０１０８】

本発明において、前記薬学的組成物は、呼吸器ウイルス感染によるサイトカインストーム症候群（cytokine storm syndrome）、敗血症又は臓器不全（organ failure）の状態の個体に投与されると、サイトカインの分泌及び／又は発現を減少させ、免疫反応を抑制するものであり、前記薬学的組成物は、呼吸器感染後に肺炎、肺線維化の症状のある個体に投与されるものであるが、これらに限定されるものではない。

【０１０９】

本発明の薬学的組成物は、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチド、具体的には配列番号１～１０２のアミノ酸配列のいずれかの配列を含むペプチド、配列番号１～１０２のアミノ酸配列のいずれかの配列から必須に構成されるペプチド、又は配列番号１～１０２のアミノ酸配列のいずれかの配列からなるペプチドを薬学的有効量で含むものであるが、これらに限定されるものではない。

【０１１０】

本発明における「グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチド」は、本発明における「三重活性体」又は「ペプチド」と混用される。

【０１１１】

前記グルカゴン、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体に対して有意なレベルの活性を有する三重活性体は、グルカゴン、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体のうち１つ又はそれ以上の受容体、具体的には２つ又はそれ以上の受容体、より具体的には３つの受容体の全てに対して、ｉｎ ｖｉｔｒｏ活性が、当該受容体の天然リガンド（天然グルカゴン、天然ＧＬＰ－１及び天然ＧＩＰ）に比べて、約０．００１％以上、約０．０１％以上、約０．１％以上、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約２０％以上、約３０％以上、約４０％以上、約５０％以上、約６０％以上、約７０％以上、約８０％以上、約９０％以上、約１００％以上、約１５０％以上、約２００％以上であるが、有意に活性を示す範囲であれば特にこれらに限定されるものではない。

【０１１２】

ここで、受容体に対する活性は、天然のものに比べて、受容体に対するｉｎ ｖｉｔｒｏ活性が０．００１％以上、０．０１％以上、０．１％以上、１％以上、２％以上、３％以上、４％以上、５％以上、６％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、１００％以上、約２００％以上である例が挙げられる。しかし、これらに

限定されるものではない。
【０１１３】
本発明における「約」とは、±０．５、±０．４、±０．３、±０．２、±０．１などが全て含まれる範囲であり、約という用語の後に続く数値と同等又は同程度の範囲の数値であればいかなるものでもよい。
【０１１４】
一方、本発明の組成物に含まれる前記ペプチドは、次のｉ）～ｉｉｉ）の１つ以上、２つ以上、特に３つの活性を有すること、具体的には有意な活性を有することを特徴とする。
ｉ）ＧＬＰ－１受容体の活性化
ｉｉ）グルカゴン受容体の活性化
ｉｉｉ）ＧＩＰ受容体の活性化
【０１１５】
ここで、受容体を活性化することには、例えば、天然のものに比べて、受容体に対するｉｎ ｖｉｔｒｏ活性を約０．１％以上、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約２０％以上、約３０％以上、約４０％以上、約５０％以上、約６０％以上、約７０％以上、約８０％以上、約９０％以上、約１００％以上、約１５０％以上、約２００％以上にすることが挙げられる。しかし、これらに限定されるものではない。このような三重活性体のｉｎ ｖｉｔｒｏ活性を測定する方法を本発明の実験例１に示すが、特にこれに限定されるものではない。
【０１１６】
また、前記ペプチドは、天然ＧＬＰ－１、天然グルカゴン及び天然ＧＩＰのいずれかに比べて、体内半減期が延長されたものであるが、特にこれらに限定されるものではない。
【０１１７】
このような前記ペプチドは、天然に存在しない（non-naturally occurring）ものであってもよいが、特にこれに限定されるものではない。
【０１１８】
本発明に特定配列番号で「構成される」ペプチドと記載されていても、当該配列番号のアミノ酸配列からなるペプチドと同一又は相当する活性を有するものであれば、当該配列番号のアミノ酸配列の前後の無意味な配列付加や、自然発生する突然変異や、その非表現突然変異（silent mutation）を除外するものではなく、このような配列付加又は突然変異を有するものも本願に含まれることは言うまでもない。すなわち、一部の配列に差異があっても、所定レベル以上の相同性を示し、グルカゴン受容体に対する活性を示すものであれば、本発明に含まれる。
【０１１９】
例えば、本発明のペプチドは、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を含むものであってもよく、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列からなる（必須に構成される）ものであってもよく、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列と６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上又は９５％以上の配列同一性を有するものであってもよく、呼吸器感染疾患の後遺症に対する予防又は治療効果を有するものであれば、特定配列に限定されるものではない。
【０１２０】
前記三重活性体の例として、配列番号１～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するもの、配列番号１～１１、１３～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するもの、配列番号１～１１、１３～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる（必須に構成される）ものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。
【０１２１】

また、一具体例として、前記三重活性体ペプチドは、配列番号２１～２４、２８、２９、３１、３２、３７、４２、４３、５０、５１～５４、５６、５８、６４～７３、７５～７９、８２、８３、９１及び９６～１０２のいずれかのアミノ酸配列を含むものであってもよく、配列番号２１～２４、２８、２９、３１、３２、３７、４２、４３、５０、５１～５４、５６、５８、６４～７３、７５～７９、８２、８３、９１及び９６～１０２のいずれかのアミノ酸配列から必須に構成されるものであってもよく、配列番号２１～２４、２８、２９、３１、３２、３７、４２、４３、５０、５１～５４、５６、５８、６４～７３、７５～７９、８２、８３、９１及び９６～１０２のいずれかのアミノ酸配列からなるものであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１２２】

一例として、前記三重活性体ペプチドは、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、６４、６６、６７、７０、７１、７６、７７、９６、９７及び１００のいずれかのアミノ酸配列を含むものであってもよく、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、６４、６６、６７、７０、７１、７６、７７、９６、９７及び１００のいずれかのアミノ酸配列から必須に構成されるものであってもよく、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、６４、６６、６７、７０、７１、７６、７７、９６、９７及び１００のいずれかのアミノ酸配列からなるものであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１２３】

他の例として、前記ペプチドは、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、６６、６７、７７、９６、９７及び１００のいずれかのアミノ酸配列を含むものであってもよく、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、６６、６７、７７、９６、９７及び１００のいずれかのアミノ酸配列から必須に構成されるものであってもよく、配列番号２１、２２、４２、４３、５０、６６、６７、７７、９６、９７及び１００のいずれかのアミノ酸配列からなるものであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１２４】

他の具体的な態様として、前記三重活性体は、配列番号２１、２２、２７、３０～３２、３４、３６、３７、４２、４３、５０～５６、５８、６４～７９、８３、８６、９１、９３及び９６～１０２からなる群から選択されるいずれかのアミノ酸配列を含むものであってもよく、配列番号２１、２２、２７、３０～３２、３４、３６、３７、４２、４３、５０～５６、５８、６４～７９、８３、８６、９１、９３及び９６～１０２からなる群から選択されるいずれかのアミノ酸配列から必須に構成されるものであってもよく、配列番号２１、２２、２７、３０～３２、３４、３６、３７、４２、４３、５０～５６、５８、６４～７９、８３、８６、９１、９３及び９６～１０２からなる群から選択されるいずれかのアミノ酸配列からなるものであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１２５】

さらに他の具体的な態様として、前記三重活性体は、配列番号２１、２２、３１、３２、３７、４２、４３、５０、５３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７５、７６、７７、７９、９６、９７、９８、９９、１００、１０１及び１０２からなる群から選択されるいずれかのアミノ酸配列を含むものであってもよく、配列番号２１、２２、３１、３２、３７、４２、４３、５０、５３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７５、７６、７７、７９、９６、９７、９８、９９、１００、１０１及び１０２からなる群から選択されるいずれかのアミノ酸配列から必須に構成されるものであってもよく、配列番号２１、２２、３１、３２、３７、４２、４３、５０、５３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７５、７６、７７、７９、９６、９７、９８、９９、１００、１０１及び１０２からなる群から選択されるいずれかのアミノ酸配列からなるものであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１２６】

あるいは、前記アミノ酸配列と６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上

又は９５％以上の配列同一性を有するペプチドも含まれ、呼吸器感染疾患の後遺症に対する予防又は治療効果を有するものであれば、特定配列に限定されるものではない。

【０１２７】

本発明における「相同性（homology）」又は「同一性（identity）」とは、２つの与えられたアミノ酸配列又は塩基配列が互いに関連する程度を意味し、百分率で表すことができる。

【０１２８】

相同性及び同一性は、しばしば互換的に用いられる。

【０１２９】

任意の２つのペプチド配列が相同性、類似性又は同一性を有するか否かは、例えば非特許文献２のようなデフォルトパラメータと「ＦＡＳＴＡ」プログラムなどの公知のコンピュータアルゴリズムを用いて決定することができる。あるいは、ＥＭＢＯＳＳパッケージのニードルマンプログラム（EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, 非特許文献３）（バージョン５．０．０又はそれ以降のバージョン）で行われるように、ニードルマン＝ウンシュ（Needleman-Wunsch）アルゴリズム（非特許文献４）を用いて決定することができる（ＧＣＧプログラムパッケージ（非特許文献５）、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、ＦＡＳＴＡ（非特許文献６、７及び８）を含む）。例えば、国立生物工学情報センターのＢＬＡＳＴ又はＣｌｕｓｔａｌ Ｗを用いて相同性、類似性又は同一性を決定することができる。

【０１３０】

ペプチドの相同性、類似性又は同一性は、例えば非特許文献９に開示されているように、非特許文献４などのＧＡＰコンピュータプログラムを用いて、配列情報を比較することにより決定することができる。要約すると、ＧＡＰプログラムは、２つの配列のうち短いものにおける記号の総数で、類似する配列記号（すなわち、アミノ酸）の数を割った値と定義している。ＧＡＰプログラムのためのデフォルトパラメーターは、（１）一進法比較マトリックス（同一性は１、非同一性は０の値をとる）及び非特許文献１０に開示されているように、非特許文献１１の加重比較マトリックス（又はＥＤＮＡＦＵＬＬ（ＮＣＢＩＮＵＣ４．４のＥＭＢＯＳＳバージョン）置換マトリックス）と、（２）各ギャップに３．０のペナルティ、及び各ギャップの各記号に追加の０．１０ペナルティ（又はギャップオープンペナルティ１０、ギャップ延長ペナルティ０．５）と、（３）末端ギャップに無ペナルティとを含む。よって、本発明における「相同性」又は「同一性」は、配列間の関連性（relevance）を示すものである。

【０１３１】

前記グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドは、分子内架橋（intramolecular bridge）を含んでもよく（例えば、共有結合的架橋又は非共有結合的架橋）、具体的には環を含む形態であってもよい。例えば、ペプチドの１６番目のアミノ酸と２０番目のアミノ酸間に環が形成された形態であってもよいが、特にこれに限定されるものではない。

【０１３２】

前記環の例として、ラクタム架橋（又はラクタム環）が挙げられるが、特にこれに限定されるものではない。

【０１３３】

また、前記ペプチドには、目的とする位置に環を形成するアミノ酸を含むことにより環を含むように改変されたものが全て含まれる。

【０１３４】

例えば、ペプチドの１６番目と２０番目のアミノ酸対がそれぞれ環を形成するグルタミン酸又はリシンに置換されたものが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０１３５】

このような環は、前記ペプチド内のアミノ酸側鎖間に形成され、例えばリシンの側鎖とグルタミン酸の側鎖間にラクタム環が形成される形態であるが、特にこれらに限定される

ものではない。

【０１３６】

上記方法の組み合わせにより作製されるペプチドの例として、天然グルカゴンとアミノ酸配列が少なくとも１つ異なり、Ｎ末端のアミノ酸残基のα炭素が除去された、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドなどが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、アナログ作製のための様々な方法の組み合わせにより、本発明に用いられるペプチドを作製することができる。

【０１３７】

また、本発明のペプチドは、活性体分解酵素の認識作用を回避して体内半減期を延長させるために、一部のアミノ酸を他のアミノ酸又は非天然化合物に置換するが、特にこれらに限定されるものではない。

【０１３８】

具体的には、前記ペプチドのアミノ酸配列のうち２番目のアミノ酸配列の置換により、分解酵素の認識作用を回避して体内半減期を延長させたペプチドであるが、体内の分解酵素の認識作用を回避するためのアミノ酸の置換又は変更であればいかなるものでもよい。

【０１３９】

また、ペプチドの作製のためのこのような改変には、Ｌ型もしくはＤ型アミノ酸及び／又は非天然アミノ酸を用いた改変、並びに／あるいは天然配列の修飾、例えば側鎖官能基の改変、分子内の共有結合、一例として側鎖間の環形成、メチル化、アシル化、ユビキチン化、リン酸化、アミノヘキサン化、ビオチン化などの修飾による改変が全て含まれる。

【０１４０】

さらに、三重活性体のＮ及び／又はＣ末端に少なくとも１つのアミノ酸が付加されたものが全て含まれる。

【０１４１】

前述したように置換されるか、付加されるアミノ酸としては、ヒトタンパク質において通常観察される２０種のアミノ酸だけでなく、異常又は非天然アミノ酸を用いることができる。異常アミノ酸の市販元には、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、ＣｈｅｍＰｅｐ、Ｇｅｎｚｙｍｅ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓが含まれる。これらのアミノ酸が含まれるペプチドと定型的なペプチド配列は、民間のペプチド合成会社、例えば米国のＡｍｅｒｉｃａｎ ｐｅｐｔｉｄｅ ｃｏｍｐａｎｙやＢａｃｈｅｍ、又は韓国のＡｎｙｇｅｎにおいて合成及び購入することができる。

【０１４２】

アミノ酸誘導体も同様に入手することができ、一例として４－イミダゾ酢酸（4-imidazoacetic acid）などが挙げられる。

【０１４３】

また、本発明による三重活性体は、生体内のタンパク質切断酵素から保護して安定性を向上させるために、そのＮ末端及び／又はＣ末端などが化学的に修飾された形態であってもよく、有機基により保護された形態であってもよく、ペプチド末端などにアミノ酸が付加されて改変された形態であってもよい。

【０１４４】

特に、化学的に合成した三重活性体の場合、Ｎ及びＣ末端が電荷を帯びているので、その電荷を除去するために、Ｎ末端のアセチル化（acetylation）及び／又はＣ末端のアミド化（amidation）を行うが、特にこれらに限定されるものではない。

【０１４５】

具体的には、本発明のペプチドのＮ末端又はＣ末端は、アミノ基（－ＮＨ２）又はカルボキシ基（－ＣＯＯＨ）を有するが、これらに限定されるものではない。

【０１４６】

本発明によるペプチドは、Ｃ末端がアミド化されたペプチド、もしくは遊離カルボキシ基（－ＣＯＯＨ）を有するペプチドであってもよく、Ｃ末端が修飾されていないペプチドであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１４７】
一具体例として、前記ペプチドは、Ｃ末端がアミド化されたものであるが、これに限定されるものではない。
【０１４８】
一具体例として、前記ペプチドは、非グリコシル化されたものであるが、これに限定されるものではない。
【０１４９】
本発明のペプチドは、Ｓｏｌｉｄ ｐｈａｓｅ合成法により合成することもでき、組換え法により生産することもでき、商業的に依頼して作製することもできるが、これらに限定されるものではない。
【０１５０】
また、本発明のペプチドは、その長さに応じてこの分野で周知の方法、例えば自動ペプチド合成機により合成することができ、遺伝子操作技術により産生することができる。
【０１５１】
具体的には、本発明のペプチドは、標準合成方法、組換え発現システム又は任意の他の当該分野の方法により作製することができる。よって、本発明によるペプチドは、例えば（ａ）ペプチドを固相もしくは液相法で段階的に又はフラグメント組立により合成し、最終ペプチド生成物を分離及び精製する方法、（ｂ）ペプチドをコードする核酸作製物を宿主細胞内で発現させ、発現生成物を宿主細胞培養物から回収する方法、（ｃ）ペプチドをコードする核酸作製物を無細胞試験管内で発現させ、発現生成物を回収する方法、又は（ａ）、（ｂ）及び（ｃ）の任意の組み合わせによりペプチドのフラグメントを得て、次にフラグメントを連結してペプチドを得ることにより当該ペプチドを回収する方法をはじめとする多くの方法で合成することができる。
【０１５２】
以上の内容は、本発明の他の具体例又は他の態様にも適用されるが、これらに限定されるものではない。
【０１５３】
また、前記グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドは、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドに、その生体内半減期を延長させるための生体適合性物質が結合された持続型結合体の形態であってもよい。本明細書における前記生体適合性物質は、キャリアと混用される。本発明の薬学的組成物に含まれるペプチドは、持続型結合体の形態であってもよい。
【０１５４】
本発明における前記ペプチドの結合体は、キャリアが結合されていない前記ペプチドより効力の持続性が向上したものであり、本発明においては、このような結合体を「持続型結合体」又は「結合体」という。
【０１５５】
本発明の具体的な実施形態において、前記持続型結合体は、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドと、生体適合性物質である免疫グロブリンＦｃ領域が互いに連結された形態であってもよい。具体的には、前記結合体は、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドに免疫グロブリンＦｃ領域がリンカーを介して共有結合的に連結されたものであるが、特にこれに限定されるものではない。
【０１５６】
なお、このような結合体は、天然に存在しない（non-naturally occurring）ものであってもよい。
【０１５７】
本発明の一具体例において、前記持続型結合体は、化学式（１）で表されるものであるが、これに限定されるものではない。

【０１５８】
Ｘ－Ｌ－Ｆ・・・（１）
【０１５９】
ここで、Ｘは配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドであり、Ｌはエチレングリコール繰り返し単位を含むリンカーであり、Ｆは免疫グロブリンＦｃ領域であり、－はＸとＬ間、ＬとＦ間の共有結合連結を示すものである。
【０１６０】
化学式（１）の持続型結合体のＸは、前述したグルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチド（三重活性体）であり、具体的には配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチド、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列から必須に構成されるペプチド、又は配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列からなるペプチドであるが、これらに限定されるものではない。
【０１６１】
化学式（１）の持続型結合体は、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドと免疫グロブリンＦｃ領域が互いにリンカーで連結された形態であり、前記結合体は、免疫グロブリンＦｃ領域が結合されていない配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドより効力の持続性が向上したものである。
【０１６２】
本発明の結合体は、結合体の形態においてもグルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して有意な活性を示すので、呼吸器感染疾患の後遺症に対する予防又は治療効果を発揮する。
【０１６３】
具体的には、本発明の結合体は、天然のものに比べて、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及び／又はＧＩＰ受容体に対するｉｎ ｖｉｔｒｏ活性が０．０１％以上、０．１％以上、０．２％以上、０．５％以上、０．７％以上、１％以上、２％以上、３％以上、４％以上、５％以上、６％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、１００％以上であるが、これらに限定されるものではない。
【０１６４】
本発明の目的上、前記ペプチド又はその結合体は、天然のものに比べて、グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及び／又はＧＩＰ受容体に対する活性が０．１％以上、０．２％以上、０．５％以上、０．７％以上、１％以上、２％以上、３％以上、４％以上、５％以上、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、１００％以上であるが、これらに限定されるものではない。
【０１６５】
本発明の組成物は、（ｉ）グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドを含むものであってもよく、（ｉｉ）前記グルカゴン受容体、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体に対して活性を有するペプチドの持続型結合体を含むものであってもよく、前記持続型結合体は、向上した体内持続性に基づいて、呼吸器感染疾患の後遺症に対する優れた予防又は治療効果を発揮する。
【０１６６】
化学式（１）の持続型結合体において、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドであるＸと免疫グロブリンＦｃ領域の連結は、物理結合もしくは化学結合であるか、又は非共有結合もしくは共有結合であり、具体的には共有結合であるが、これらに限定されるものではない。
【０１６７】
また、前記Ｘは、ＦがリンカーＬを介して連結されたものであってもよい。より具体的には、ＸとＬ、及びＬとＦが共有結合により互いに連結されたものであってもよく、ここで、前記結合体は、化学式（１）の順に、Ｘ、Ｌ及びＦが共有結合によりそれぞれ連結さ

れた結合体である。
【０１６８】
前記Ｆは、免疫グロブリンＦｃ領域であり、より具体的には、前記免疫グロブリンＦｃ領域は、ＩｇＧ由来のものであるが、特にこれらに限定されるものではない。
【０１６９】
本発明の具体的な一例として、前記Ｆ（免疫グロブリンＦｃ領域）は、２本のポリペプチド鎖からなる二量体であり、Ｌの一末端が前記２本のポリペプチド鎖のいずれかのポリペプチド鎖にのみ連結されている構造を有するが、これに限定されるものではない。
【０１７０】
本発明における「免疫グロブリンＦｃ領域」とは、免疫グロブリンの重鎖と軽鎖の可変領域を除いたものであり、重鎖定常領域２（ＣＨ２）及び／又は重鎖定常領域３（ＣＨ３）部分を含む部位を意味する。前記免疫グロブリンＦｃ領域は、本発明の結合体の一部をなす一構成であってもよい。
【０１７１】
本明細書において、Ｆｃ領域には、免疫グロブリンのパパイン消化により得られる天然配列だけでなく、その誘導体、例えば天然配列の少なくとも１つのアミノ酸残基が欠失、挿入、非保存的もしくは保存的置換、又はそれらの組み合わせにより置換されて天然のものとは異なる配列などの改変体も含まれる。前記誘導体、置換体、改変体は、ＦｃＲｎに結合する能力を保有することを前提とする。本発明において、Ｆはヒト免疫グロブリン領域であるが、これに限定されるものではない。前記Ｆ（免疫グロブリンＦｃ領域）は、２本のポリペプチド鎖がジスルフィド結合で連結されている構造であり、前記２本の鎖のうち１本の鎖の窒素原子を介してのみ連結されている構造であるが、これに限定されるものではない。前記窒素原子を介した連結は、リシンのεアミノ原子やＮ末端のアミノ基に還元的アミノ化により連結されたものであってもよい。
【０１７２】
還元的アミノ化反応とは、反応物のアミン基又はアミノ基が他の反応物のアルデヒド（すなわち、還元的アミノ化が可能な官能基）と反応してアミンを生成し、次いで還元反応によりアミン結合を形成する反応を意味し、当該技術分野で周知の有機合成反応である。
【０１７３】
一具体例として、前記Ｆは、そのＮ末端のプロリンの窒素原子を介して連結されたものであるが、これに限定されるものではない。
【０１７４】
前記免疫グロブリンＦｃ領域は、本発明の化学式（１）の結合体の一部をなす一構成であり、具体的には、化学式（１）のＦに該当する。
【０１７５】
このような免疫グロブリンＦｃ領域は、重鎖定常領域にヒンジ（hinge）部分を含むが、これに限定されるものではない。
【０１７６】
本発明における免疫グロブリンＦｃ領域は、Ｎ末端に特定ヒンジ配列を含んでもよい。
【０１７７】
本発明における「ヒンジ配列」とは、重鎖に位置してジスルフィド結合（inter disulfide bond）により免疫グロブリンＦｃ領域の二量体を形成する部位を意味する。
【０１７８】
本発明において、前記ヒンジ配列は、次のアミノ酸配列を有するヒンジ配列中の一部が欠失して１つのシステイン残基のみ有するように変異したものであるが、これに限定されるものではない。
Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１０３）
【０１７９】
前記ヒンジ配列は、配列番号１０３のヒンジ配列中の８番目又は１１番目のシステイン

残基が欠失して１つのシステイン残基のみ含むものであってもよい。本発明のヒンジ配列は、１つのシステイン残基のみ含む、３～１２個のアミノ酸からなるものであるが、これに限定されるものではない。より具体的には、本発明のヒンジ配列は、次の配列を有するものであってもよい。

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１０４）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ（配列番号１０５）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ（配列番号１０６）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ（配列番号１０７）

Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ（配列番号１０８）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ（配列番号１０９）

Ｇｌｕ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ（配列番号１１０）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１１）

Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１２）

Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１３）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１４）

Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１５）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１６）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ（配列番号１１７）

Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１８）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１１９）

Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１２０）

Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ（配列番号１２１）

Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ（配列番号１２２）

【０１８０】

より具体的には、前記ヒンジ配列は、配列番号１１３（Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ）又は配列番号１２２（Ｓｅｒ－Ｃｙｓ－Ｐｒｏ）のアミノ酸配列を有するものであるが、これらに限定されるものではない。

【０１８１】

本発明の免疫グロブリンＦｃ領域は、ヒンジ配列の存在により免疫グロブリンＦｃ鎖の２つの分子が二量体を形成した形態であり、また、本発明の化学式（１）の結合体は、リンカーの一末端が二量体の免疫グロブリンＦｃ領域の１本の鎖に連結された形態であるが、これらに限定されるものではない。

【０１８２】

本発明における「Ｎ末端」とは、タンパク質又はポリペプチドのアミノ末端を意味し、アミノ末端の最末端、又は最末端から１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個もしくは１０個以上のアミノ酸が含まれる。本発明の免疫グロブリンＦｃ領域は、ヒンジ配列をＮ末端に含むが、これに限定されるものではない。

【０１８３】

また、本発明の免疫グロブリンＦｃ領域は、天然のものと実質的に同等又は向上した効果を有するものであれば、免疫グロブリンの重鎖と軽鎖の可変領域を除き、一部又は全部

の重鎖定常領域１（ＣＨ１）及び／又は軽鎖定常領域１（ＣＬ１）を含む拡張されたＦｃ領域であってもよい。さらに、ＣＨ２及び／又はＣＨ３に相当する非常に長い一部のアミノ酸配列が欠失した領域であってもよい。

【０１８４】

例えば、本発明の免疫グロブリンＦｃ領域は、１）ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン及びＣＨ４ドメイン、２）ＣＨ１ドメイン及びＣＨ２ドメイン、３）ＣＨ１ドメイン及びＣＨ３ドメイン、４）ＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメイン、５）ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン及びＣＨ４ドメインの少なくとも１つのドメインと免疫グロブリンヒンジ領域（又はヒンジ領域の一部）との組み合わせ、６）重鎖定常領域の各ドメインと軽鎖定常領域の二量体である。しかし、これらに限定されるものではない。

【０１８５】

本発明における前記免疫グロブリンＦｃ領域は、同一起源のドメインからなる一本鎖免疫グロブリンで構成された二量体又は多量体の形態であるが、これらに限定されるものではない。

【０１８６】

また、一具体例として、前記免疫グロブリンＦｃ領域Ｆは、２つのポリペプチド鎖からなる二量体（dimer）であり、ここで、前記Ｆｃ領域二量体ＦとＸは、エチレングリコール繰り返し単位を含む１つの同じリンカーＬを介して共有結合的に連結されている。本実施形態の具体的な例において、Ｘは、このようなＦｃ領域二量体Ｆの２本のポリペプチド鎖のいずれかのポリペプチド鎖にのみリンカーＬを介して共有結合により連結されている。本実施形態のさらに具体的な例において、このようなＦｃ領域二量体Ｆの２本のポリペプチド鎖のうちＸが連結された１本のポリペプチド鎖には、１分子のＸのみＬを介して共有結合的に連結されている。本実施形態の最も具体的な例において、前記Ｆはホモ二量体（homodimer）である。

【０１８７】

他の具体例として、前記免疫グロブリンＦｃ領域Ｆは、２つのポリペプチド鎖からなる二量体であり、Ｌの一末端が前記２本のポリペプチド鎖のいずれかのポリペプチド鎖にのみ連結されているものであるが、これに限定されるものではない。

【０１８８】

本発明の持続型結合体の他の実施形態においては、二量体の形態の１つのＦｃ領域に２分子のＸが対称に結合されてもよい。ここで、前記免疫グロブリンＦｃ領域とＸは、リンカーＬにより互いに連結されてもよい。しかし、上記例に限定されるものではない。

【０１８９】

また、本発明の免疫グロブリンＦｃ領域には、天然アミノ酸配列だけでなく、その配列誘導体も含まれる。アミノ酸配列誘導体とは、天然アミノ酸配列の少なくとも１つのアミノ酸残基が欠失、挿入、非保存的もしくは保存的置換、又はそれらの組み合わせにより異なる配列を有するものを意味する。

【０１９０】

例えば、ＩｇＧ Ｆｃの場合、結合に重要であることが知られている２１４～２３８、２９７～２９９、３１８～３２２又は３２７～３３１番目のアミノ酸残基が修飾に適した部位として用いられる。

【０１９１】

また、ジスルフィド結合を形成する部位が除去された誘導体、天然ＦｃからＮ末端のいくつかのアミノ酸が欠失した誘導体、天然ＦｃのＮ末端にメチオニン残基が付加された誘導体など、様々な誘導体が用いられる。さらに、エフェクター機能をなくすために、補体結合部位、例えばＣ１ｑ結合部位が除去されてもよく、ＡＤＣＣ（antibody dependent cell mediated cytotoxicity）部位が除去されてもよい。このような免疫グロブリンＦｃ領域の配列誘導体を作製する技術は、特許文献３、４などに開示されている。

【０１９２】

分子の活性を全体的に変化させないタンパク質及びペプチドにおけるアミノ酸交換は、当該分野で公知である（非特許文献１２）。最も一般的な交換は、アミノ酸残基Ａｌａ／Ｓｅｒ、Ｖａｌ／Ｉｌｅ、Ａｓｐ／Ｇｌｕ、Ｔｈｒ／Ｓｅｒ、Ａｌａ／Ｇｌｙ、Ａｌａ／Ｔｈｒ、Ｓｅｒ／Ａｓｎ、Ａｌａ／Ｖａｌ、Ｓｅｒ／Ｇｌｙ、Ｔｈｙ／Ｐｈｅ、Ａｌａ／Ｐｒｏ、Ｌｙｓ／Ａｒｇ、Ａｓｐ／Ａｓｎ、Ｌｅｕ／Ｉｌｅ、Ｌｅｕ／Ｖａｌ、Ａｌａ／Ｇｌｕ、Ａｓｐ／Ｇｌｙ間の交換である。場合によっては、リン酸化（phosphorylation）、硫酸化（sulfation）、アクリル化（acrylation）、グリコシル化（glycosylation）、メチル化（methylation）、ファルネシル化（farnesylation）、アセチル化（acetylation）、アミド化（amidation）などにより修飾（modification）されてもよい。

【０１９３】

前述したＦｃ誘導体は、本発明のＦｃ領域と同等の生物学的活性を示し、Ｆｃ領域の熱、ｐＨなどに対する構造的安定性を向上させたものであってもよい。

【０１９４】

また、このようなＦｃ領域は、ヒトや、ウシ、ヤギ、ブタ、マウス、ウサギ、ハムスター、ラット、モルモットなどの動物の生体内から分離した天然のものから得てもよく、形質転換された動物細胞もしくは微生物から得られた組換えたもの又はその誘導体であってもよい。ここで、天然のものから得る方法は、全免疫グロブリンをヒト又は動物の生体から分離し、その後タンパク質分解酵素で処理することにより得る方法であってもよい。パパインで処理するとＦａｂ及びＦｃに切断され、ペプシンで処理するとｐＦ’ｃ及びＦ（ａｂ）２に切断される。これらは、サイズ排除クロマトグラフィー（size-exclusion chromatography）などを用いてＦｃ又はｐＦ’ｃを分離することができる。より具体的な実施形態において、ヒト由来のＦｃ領域は、微生物から得られた組換え免疫グロブリンＦｃ領域である。

【０１９５】

また、免疫グロブリンＦｃ領域は、天然糖鎖であってもよく、天然のものに比べて増加した糖鎖であってもよく、天然のものに比べて減少した糖鎖であってもよく、糖鎖が除去された形態であってもよい。このような免疫グロブリンＦｃ糖鎖の増減又は除去には、化学的方法、酵素学的方法、微生物を用いた遺伝工学的手法などの通常の方法が用いられる。ここで、Ｆｃから糖鎖が除去された免疫グロブリンＦｃ領域は、補体（ｃ１ｑ）との結合力が著しく低下し、抗体依存性細胞傷害又は補体依存性細胞傷害が低減又は除去されるので、生体内で不要な免疫反応を誘発しない。このようなことから、糖鎖が除去されるか、非グリコシル化された免疫グロブリンＦｃ領域は、薬物のキャリアとしての本来の目的に適する。

【０１９６】

本発明における「糖鎖の除去（Deglycosylation）」とは、酵素で糖を除去したＦｃ領域を意味し、非グリコシル化（Aglycosylation）とは、原核生物、より具体的な実施形態においては大腸菌で産生されてグリコシル化されていないＦｃ領域を意味する。

【０１９７】

一方、免疫グロブリンＦｃ領域は、ヒト起源、又はウシ、ヤギ、ブタ、マウス、ウサギ、ハムスター、ラット、モルモットなどの動物起源であり、より具体的な実施形態においてはヒト起源である。

【０１９８】

また、免疫グロブリンＦｃ領域は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＭ由来のＦｃ領域であってもよく、それらの組み合わせ（combination）又はそれらのハイブリッド（hybrid）によるＦｃ領域であってもよい。より具体的な実施形態においては、ヒト血液に最も豊富なＩｇＧ又はＩｇＭ由来のものであり、さらに具体的な実施形態においては、リガンド結合タンパク質の半減期を延長させることが知られているＩｇＧ由来のものである。一層具体的な実施形態において、前記免疫グロブリンＦｃ領域はＩｇＧ４ Ｆｃ領域であり、最も具体的な実施形態において、前記免疫グロブリンＦｃ領域はヒトＩｇＧ

４由来の非グリコシル化されたＦｃ領域であるが、これらに限定されるものではない。
【０１９９】
また、具体的な一実施形態において、免疫グロブリンＦｃ領域は、ヒトＩｇＧ４ Ｆｃの領域であり、各単量体（monomer）の３番目のアミノ酸であるシステイン間のジスルフィド結合（inter-chain形態）により２つの単量体が連結されたホモ二量体（homodimer）ｍｐ形態であってもよく、ここで、ホモ二量体の各単量体は、独立して３５番目と９５番目のシステイン間の内部のジスルフィド結合、及び１４１番目と１９９番目のシステイン間の内部のジスルフィド結合、すなわち２つの内部のジスルフィド結合（intra-chain形態）を有するものである／有するものであってもよい。各単量体のアミノ酸は、２２１個のアミノ酸からなり、ホモ二量体を形成するアミノ酸は、全体で４４２個のアミノ酸からなるが、これらに限定されるものではない。具体的には、免疫グロブリンＦｃフラグメントは、配列番号１２３のアミノ酸配列（２２１個のアミノ酸からなる）を有する２つの単量体が各単量体の３番目のアミノ酸であるシステイン間のジスルフィド結合によりホモ二量体を形成し、前記ホモ二量体の単量体は、それぞれ独立して３５番目と９５番目のシステイン間の内部のジスルフィド結合、及び１４１番目と１９９番目のシステイン間の内部のジスルフィド結合を形成するものであるが、これに限定されるものではない。
【０２００】
化学式（１）のＦは、配列番号１２３のアミノ酸配列を有する単量体を含むものであり、前記Ｆは、配列番号１２３のアミノ酸配列の単量体のホモ二量体であるが、これらに限定されるものではない。
【０２０１】
一例として、免疫グロブリンＦｃ領域は、配列番号１２４のアミノ酸配列（４４２個のアミノ酸からなる）を含むホモ二量体であるが、これに限定されるものではない。
【０２０２】
一具体例として、前記免疫グロブリンＦｃ領域とＸはグリコシル化されていないが、これに限定されるものではない。
【０２０３】
一方、本発明において、免疫グロブリンＦｃ領域に関する「組み合わせ（combination）」とは、二量体又は多量体を形成する際に、同一起源の一本鎖免疫グロブリンＦｃ領域をコードするポリペプチドが異なる起源の一本鎖ポリペプチドに結合することを意味する。すなわち、ＩｇＧ Ｆｃ、ＩｇＡ Ｆｃ、ＩｇＭ Ｆｃ、ＩｇＤ Ｆｃ及びＩｇＥ Ｆｃ領域からなる群から選択される少なくとも２つの領域から二量体又は多量体を作製することができる。
【０２０４】
本発明における「ハイブリッド（hybrid）」とは、一本鎖免疫グロブリン定常領域内に、少なくとも２つの異なる起源の免疫グロブリンＦｃ領域に相当する配列が存在することを意味する。本発明においては、様々な形態のハイブリッドが可能である。すなわち、ＩｇＧ Ｆｃ、ＩｇＭ Ｆｃ、ＩｇＡ Ｆｃ、ＩｇＥ Ｆｃ及びＩｇＤ ＦｃのＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３及びＣＨ４からなる群から選択される１つ～４つのドメインのハイブリッドが可能であり、ヒンジを含んでもよい。
【０２０５】
一方、ＩｇＧもＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４のサブクラスに分けられ、本発明においては、それらの組み合わせ又はそれらのハイブリダイゼーションも可能である。具体的には、ＩｇＧ２及びＩｇＧ４サブクラスであり、より具体的には、補体依存性細胞傷害（CDC, Complement dependent cytotoxicity）などのエフェクター機能（effector function）のほとんどないＩｇＧ４のＦｃフラグメントである。
【０２０６】
また、前述した結合体は、天然ＧＬＰ－１、ＧＩＰもしくはグルカゴンより、又はＦが修飾されていないＸより効力の持続性が向上したものであり、このような結合体には、前

述した形態だけでなく、生分解性ナノ粒子に封入された形態などが全て含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０２０７】

一方、化学式（１）において、前記Ｌは、非ペプチド性リンカー、例えばエチレングリコール繰り返し単位を含むリンカーであってもよい。

【０２０８】

本発明における「非ペプチド性リンカー」には、繰り返し単位が少なくとも２つ結合された生体適合性重合体が含まれる。前記繰り返し単位は、ペプチド結合を除く任意の共有結合により互いに連結される。前記非ペプチド性リンカーは、本発明の結合体の一部をなす一構成であり、化学式（１）のＬに該当する。

【０２０９】

本発明に用いられる非ペプチド性リンカーは、生体内タンパク質分解酵素に抵抗性のある重合体であればいかなるものでもよい。本発明における前記非ペプチド性リンカーは、非ペプチド性重合体と混用される。

【０２１０】

また、前記Ｆに該当するポリペプチドに結合される本発明の非ペプチド性リンカーは、１種類の重合体だけでなく、異なる種類の重合体の組み合わせが用いられてもよい。

【０２１１】

具体的な一実施形態において、前記結合体は、両末端に、Ｆ、具体的には免疫グロブリンＦｃ領域、及びＸ、具体的には三重活性体に結合される反応基を有する非ペプチド性リンカーを介して、ＦとＸが互いに共有結合的に連結されたものであってもよい。

【０２１２】

具体的には、本発明における非ペプチド性リンカーは、末端に反応基を含み、結合体を構成する他の構成要素との反応により結合体を形成することができる。両末端に反応性官能基を有する非ペプチド性リンカーが各反応基を介して化学式（１）のＸ及びＦに結合することにより結合体を形成する場合、前記非ペプチド性リンカー又は非ペプチド性重合体を非ペプチド性重合体連結部（linker moiety）又は非ペプチド性リンカー連結部ともいう。

【０２１３】

前記非ペプチド性リンカーは、エチレングリコール繰り返し単位を含むリンカー、例えばポリエチレングリコールリンカーであるが、特にこれらに限定されるものではない。また、当該分野で公知のそれらの誘導体や当該分野の技術水準で容易に作製できる誘導体も本発明に含まれる。

【０２１４】

本発明における「ポリエチレングリコールリンカー」には、エチレングリコール繰り返し単位が少なくとも２つ結合された生体適合性重合体が含まれる。前記繰り返し単位は、ペプチド結合を除く任意の共有結合により互いに連結される。前記ポリエチレングリコールリンカーは、本発明の結合体の一部をなす一構成であり、化学式（１）のＬに該当する。

【０２１５】

具体的には、前記Ｌ（ポリエチレングリコールリンカー）は、エチレングリコール繰り返し単位を含むリンカー、例えばポリエチレングリコールであるが、これに限定されるものではない。本明細書における前記ポリエチレングリコールは、エチレングリコールホモポリマー、ＰＥＧコポリマー又はモノメチル置換ＰＥＧポリマー（ｍＰＥＧ）の形態を包括するものであるが、特にこれらに限定されるものではない。また、当該分野で公知のそれらの誘導体や当該分野の技術水準で容易に作製できる誘導体も本発明に含まれる。

【０２１６】

前記ポリエチレングリコールリンカーは、エチレングリコール繰り返し単位を含むと共に、結合体として構成されるまでは、結合体の作製に用いられる官能基を末端に含むものであってもよい。本発明による持続型結合体は、前記官能基を介してＸとＦが連結された

形態であるが、これに限定されるものではない。本発明における前記非ペプチド性リンカーは、２つ又は３つ以上の官能基を含み、各官能基は、同じものであってもよく、異なるものであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０２１７】

具体的には、前記リンカーは、化学式（２）で表されるポリエチレングリコール（ＰＥＧ）であるが、これに限定されるものではない。

【０２１８】



・・・（２）

【０２１９】

ここで、ｎ＝１０～２４００、ｎ＝１０～４８０、又はｎ＝５０～２５０であるが、これらに限定されるものではない。

【０２２０】

前記持続型結合体のＰＥＧ部分は、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－構造だけでなく、連結要素とその－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－間に介在する酸素原子も含むが、これに限定されるものではない。

【０２２１】

一具体例として、前記エチレングリコール繰り返し単位は、［ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$］ｎで表され、ｎ値は、自然数であって、前記ペプチド結合体中の［ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$］ｎ部分の平均分子量、例えば数平均分子量が０超～約１００ｋＤａになるように決定されるが、これに限定されるものではない。他の具体例として、前記ｎ値は、自然数であって、前記ペプチド結合体中の［ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$］ｎ部分の平均分子量、例えば数平均分子量が約１～約１００ｋＤａ、約１～約８０ｋＤａ、約１～約５０ｋＤａ、約１～約３０ｋＤａ、約１～約２５ｋＤａ、約１～約２０ｋＤａ、約１～約１５ｋＤａ、約１～約１３ｋＤａ、約１～約１１ｋＤａ、約１～約１０ｋＤａ、約１～約８ｋＤａ、約１～約５ｋＤａ、約１～約３．４ｋＤａ、約３～約３０ｋＤａ、約３～約２７ｋＤａ、約３～約２５ｋＤａ、約３～約２２ｋＤａ、約３～約２０ｋＤａ、約３～約１８ｋＤａ、約３～約１６ｋＤａ、約３～約１５ｋＤａ、約３～約１３ｋＤａ、約３～約１１ｋＤａ、約３～約１０ｋＤａ、約３～約８ｋＤａ、約３～約５ｋＤａ、約３～約３．４ｋＤａ、約８～約３０ｋＤａ、約８～約２７ｋＤａ、約８～約２５ｋＤａ、約８～約２２ｋＤａ、約８～約２０ｋＤａ、約８～約１８ｋＤａ、約８～約１６ｋＤａ、約８～約１５ｋＤａ、約８～約１３ｋＤａ、約８～約１１ｋＤａ、約８～約１０ｋＤａ、約９～約１５ｋＤａ、約９～約１４ｋＤａ、約９～約１３ｋＤａ、約９～約１２ｋＤａ、約９～約１１ｋＤａ、約９．５～約１０．５ｋＤａ、又は約１０ｋＤａであるが、これらに限定されるものではない。

【０２２２】

また、具体的な一実施形態における前記結合体は、ペプチド（Ｘ）と免疫グロブリンＦｃ領域（Ｆ）がエチレングリコール繰り返し単位を含むリンカーを介して共有結合により連結された構造であるが、これに限定されるものではない。

【０２２３】

さらに、具体的な一実施形態における前記持続型結合体は、本発明のペプチド（Ｘ）と免疫グロブリンＦｃ領域（Ｆ）がエチレングリコール繰り返し単位を含むリンカーＬを介して共有結合により連結された構造であるが、これに限定されるものではない。

【０２２４】

本発明に用いられる非ペプチド性リンカーは、生体内タンパク質分解酵素に抵抗性を有し、エチレングリコール繰り返し単位を含む重合体であればいかなるものでもよい。前記

非ペプチド性重合体の分子量は、０超～約１００ｋＤａの範囲、約１～約１００ｋＤａの範囲、具体的には約１～約２０ｋＤａの範囲、又は約１～約１０ｋＤａの範囲であるが、これらに限定されるものではない。また、前記Ｆに該当するポリペプチドに結合される本発明の非ペプチド性リンカーは、１種類の重合体だけでなく、異なる種類の重合体の組み合わせが用いられてもよい。

【０２２５】

具体的には、前記非ペプチド性リンカーは、Ｆ及びＸに結合されていない状態で両末端に反応基を有し、前記反応基を介してＦ及びＸに結合されるものであってもよい。

【０２２６】

一具体例として、前記リンカーの両末端は、免疫グロブリンＦｃ領域のチオール基、アミノ基、ヒドロキシル基、及びペプチド（Ｘ）のチオール基、アミノ基、アジド基、ヒドロキシル基に結合されるが、これらに限定されるものではない。

【０２２７】

具体的には、前記リンカーは、両末端がそれぞれ免疫グロブリンＦｃ領域及びペプチド（Ｘ）に結合される反応基、より具体的には、免疫グロブリンＦｃ領域のシステインのチオール基と、Ｎ末端、リシン、アルギニン、グルタミン及び／又はヒスチジンに位置するアミノ基と、Ｃ末端に位置するヒドロキシル基とからなる群から選択される少なくとも１つに結合され、ペプチド（Ｘ）のシステインのチオール基と、リシン、アルギニン、グルタミン及び／又はヒスチジンのアミノ基と、アジドリシンのアジド基と、ヒドロキシル基とからなる群から選択される少なくとも１つに結合される反応基を含むが、これらに限定されるものではない。

【０２２８】

さらに具体的には、前記リンカーの反応基は、アルデヒド基、マレイミド基及びスクシンイミド誘導体からなる群から選択される少なくとも１つであるが、これらに限定されるものではない。

【０２２９】

上記において、アルデヒド基の例として、プロピオンアルデヒド基又はブチルアルデヒド基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０２３０】

上記において、スクシンイミド誘導体としては、スクシンイミジルバレレート、スクシンイミジルメチルブタノエート、スクシンイミジルメチルプロピオネート、スクシンイミジルブタノエート、スクシンイミジルプロピオネート、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシスクシンイミジル、スクシンイミジルカルボキシメチル又はスクシンイミジルカーボネートが用いられるが、これらに限定されるものではない。

【０２３１】

前記リンカーは、上記反応基を介して、免疫グロブリンＦｃ領域であるＦ、及びペプチド（三重活性体）であるＸに連結され、リンカー連結部に変換されてもよい。

【０２３２】

また、アルデヒド結合による還元性アミノ化で生成された最終産物は、アミド結合で連結されたものよりはるかに安定している。アルデヒド反応基は、低いｐＨではＮ末端に選択的に反応し、高いｐＨ、例えばｐＨ９．０の条件ではリシン残基と共有結合を形成することができる。

【０２３３】

また、前記非ペプチド性リンカーの両末端の反応基は、同じものであってもよく、異なるものであってもよい。例えば、両末端にアルデヒド基を有するものであってもよく、一末端にはマレイミド基、他の末端にはアルデヒド基、プロピオンアルデヒド基又はブチルアルデヒド基を有するものであってもよい。しかし、非ペプチド性リンカーの各末端にＦ、具体的には免疫グロブリンＦｃ領域とＸが結合されるものであれば、特にこれに限定されるものではない。

【０２３４】

例えば、前記非ペプチド性リンカーの一末端には反応基としてマレイミド基を含み、他の末端にはアルデヒド基、プロピオンアルデヒド基、ブチルアルデヒド基などを含んでもよい。

【０２３５】

両末端にヒドロキシ反応基を有するポリエチレングリコールを非ペプチド性重合体として用いる場合、公知の化学反応により前記ヒドロキシ基を前述した様々な反応基として活性化するか、市販されている修飾された反応基を有するポリエチレングリコールを用いることにより、本発明の持続型タンパク質結合体を作製することができる。

【０２３６】

具体的な一実施形態において、前記非ペプチド性重合体は、Ｘのシステイン残基、より具体的にはシステインの－ＳＨ基に連結されたものであるが、これらに限定されるものではない。

【０２３７】

例えば、前記Ｘに該当するペプチドにおいて、１０番目のシステイン残基、１３番目のシステイン残基、１５番目のシステイン残基、１７番目のシステイン残基、１９番目のシステイン残基、２１番目のシステイン残基、２４番目のシステイン残基、２８番目のシステイン残基、２９番目のシステイン残基、３０番目のシステイン残基、３１番目のシステイン残基、４０番目のシステイン残基、又は４１番目のシステイン残基に前記非ペプチド性重合体が連結されたものが挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。

【０２３８】

具体的には、前記システイン残基の－ＳＨ基に非ペプチド性重合体の反応基が連結されてもよい。反応基については前述した通りである。

【０２３９】

また、前記結合体において、非ペプチド性重合体の反応基が免疫グロブリンＦｃ領域のＮ末端に位置する－ＮＨ２に連結されたものであってもよいが、これは一例にすぎない。

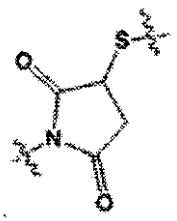
【０２４０】

マレイミド－ＰＥＧ－アルデヒドを用いる場合、マレイミド基はペプチドの－ＳＨ基にチオエーテル（thioether）結合で連結することができ、アルデヒド基は免疫グロブリンＦｃの－NH_2基に還元的アルキル化反応により連結することができるが、これらに限定されるものではなく、これらは一例にすぎない。

【０２４１】

このような還元的アルキル化により、ＰＥＧの一末端に位置する酸素原子に免疫グロブリンＦｃ領域のＮ末端アミノ基が－$CH_2CH_2CH_2$－の構造を有するリンカー官能基を介して互いに連結され、－ＰＥＧ－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$ＮＨ－免疫グロブリンＦｃのような構造を形成することができ、チオエーテル結合により、ＰＥＧの一末端がペプチドのシステインに位置する硫黄原子に連結された構造を形成することができる。前述したチオエーテル結合は、化学式（３）の構造を有するものであってもよい。

【０２４２】



・・・（３）

【０２４３】

しかし、上記例に特に限定されるものではなく、これは一例にすぎない。

【０２４４】

また、前記結合体において、リンカーの反応基が免疫グロブリンＦｃ領域のＮ末端に位置する－ＮＨ$_2$に連結されたものであってもよいが、これは一例にすぎない。

【０２４５】

さらに、前記結合体において、本発明によるペプチドは、反応基を有するリンカーにＣ末端を介して連結されてもよいが、これは一例にすぎない。

【０２４６】

本発明における「Ｃ末端」とは、ペプチドのカルボキシ末端を意味し、本発明の目的上、リンカーに結合する位置を意味する。例えば、これらに限定されるものではないが、Ｃ末端の最末端のアミノ酸残基だけでなく、Ｃ末端周辺のアミノ酸残基が全て含まれ、具体的には最末端から１～２０番目のアミノ酸残基が含まれる。

【０２４７】

また、前述した結合体は、Ｆが修飾されていないＸより効力の持続性が向上したものであり、このような結合体には、前述した形態だけでなく、生分解性ナノ粒子に封入された形態などが全て含まれる。

【０２４８】

一方、前述した三重活性体及びその持続型結合体に関して、特許文献５及び６の全文が参考資料として本明細書に援用される。

【０２４９】

本明細書において特に断らない限り、本発明による「ペプチド」又はそのペプチドが生体適合性物質に共有結合で連結された「結合体」についての明細書の詳細な説明や請求の範囲の記述は、当該ペプチド又は結合体は言うまでもなく、当該ペプチド又は結合体の塩（例えば、前記ペプチドの薬学的に許容される塩）又はその溶媒和物の形態が全て含まれるカテゴリーにも適用される。よって、明細書に「ペプチド」又は「結合体」とのみ記載されていたとしても、当該記載内容はその特定の塩、その特定の溶媒和物、その特定の塩の特定の溶媒和物にも同様に適用される。これらの塩の形態は、例えば薬学的に許容される任意の塩を用いた形態であってもよい。

【０２５０】

前記塩の種類は、特に限定されるものではない。もっとも、個体、例えば哺乳類に安全かつ効果的な形態であることが好ましいが、特にこれに限定されるものではない。

【０２５１】

前記「薬学的に許容される」とは、医薬学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応などを誘発することなく所望の用途に効果的に使用できる物質を意味する。

【０２５２】

本発明における「薬学的に許容される塩」には、薬学的に許容される無機酸、有機酸又は塩基から誘導された塩が含まれる。好適な酸の例としては、塩酸、臭素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン－ｐ－スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられる。好適な塩基から誘導された塩には、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アンモニウムなどが含まれる。

【０２５３】

また、本発明における「溶媒和物」とは、本発明によるペプチド又はその塩が溶媒分子と複合体を形成したものを意味する。

【０２５４】

本発明による組成物は、ペプチド（三重活性体）又はその結合体を含むものであってもよく、具体的には、薬理学的有効量のペプチド又はその結合体を含むものであってもよい。また、薬学的に許容される担体をさらに含んでもよい。本発明の組成物は、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療用途を有するものであってもよい。

【０２５５】

本発明における「予防」とは、前記ペプチド（例えば、前記ペプチド自体又はそれに生

体適合性物質が結合された持続型結合体の形態）又はそれを含む組成物の投与により呼吸器感染疾患の後遺症を抑制又は遅延させるあらゆる行為を意味する。本発明における呼吸器感染疾患の後遺症の予防とは、感染源の抑制とは独立して、感染個体において感染後に発生し得る異常な身体反応（例えば、臓器の機能異常や損傷など）を予め抑制又は遅延させることを意味するが、これらに限定されるものではない。

【０２５６】

本発明における「治療」とは、前記ペプチド（例えば、前記ペプチド自体又はそれに生体適合性物質が結合された持続型結合体の形態）又はそれを含む組成物の投与により呼吸器感染疾患の後遺症の症状を好転又は有利に変化させるあらゆる行為を意味する。本発明における呼吸器感染疾患の後遺症の治療とは、感染源の抑制とは独立して、感染個体において感染後に発生し得る異常な身体反応（例えば、臓器の機能異常や損傷など）を回復又は有利に変化させることを意味するが、これらに限定されるものではない。

【０２５７】

具体的には、本発明によるペプチド、持続型結合体又はそれを含む組成物は、過度な炎症反応を改善し、線維化を改善することにより、呼吸器感染疾患の後遺症を予防又は治療することができるが、これらに限定されるものではない。

【０２５８】

本発明において、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療は、呼吸器感染疾患の完治診断の前及び／又は後に行われる。

【０２５９】

本発明における「投与」とは、任意の適切な方法で患者に所定の物質（例えば、三重活性体又はその持続型結合体）を導入することを意味し、前記組成物の投与経路は、特にこれらに限定されるものではないが、前記組成物を生体内の標的に送達できる一般的なあらゆる経路で投与することができ、例えば腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、肺内投与、直腸内投与などが挙げられる。

【０２６０】

本発明のグルカゴン、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体の全てに対して活性を有する三重活性体又はその持続型結合体の使用は、血中半減期及び生体内効力持続効果の画期的な向上により、毎日投与しなければならない慢性患者への投与回数を減少させることができるので、患者の生活の質を向上させることのできるという大きな利点がある。

【０２６１】

本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容される担体又は希釈剤をさらに含んでもよい。このような薬学的に許容される担体又は希釈剤は、非自然発生のものであってもよい。

【０２６２】

本発明における「薬学的に許容される」とは、治療効果を発揮する程度の十分な量と副作用を起こさないことを意味し、疾患の種類、患者の年齢、体重、健康状態、性別、薬物に対する感受性、投与経路、投与方法、投与回数、治療期間、配合、同時に用いられる薬物などの医学分野における公知の要素により当業者が容易に決定することができる。

【０２６３】

本発明のペプチドを含む薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含んでもよい。前記賦形剤は、経口投与の場合は、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、色素、香料などを用いることができ、注射剤の場合は、緩衝剤、保存剤、無痛化剤、可溶化剤、等張化剤、安定化剤などを混合して用いることができ、局所投与用の場合は、基剤、賦形剤、滑沢剤、保存剤などを用いることができるが、特にこれらに限定されるものではない。

【０２６４】

本発明の組成物の剤形は、前述したような薬学的に許容される賦形剤と混合して様々な形態に製造することができる。例えば、経口投与の場合は、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハー剤などの形態に製造することができ、

注射剤の場合は、使い捨てアンプル又は複数回投薬形態に製造することができる。その他、溶液、懸濁液、錠剤、丸薬、カプセル剤、徐放型製剤などに剤形化することができる。

【０２６５】

なお、製剤化に適した担体、賦形剤及び希釈剤の例としては、ラクトース、グルコース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリトリトール、マルチトール、デンプン、アカシア、アルギン酸塩、ゼラチン、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、鉱油などが挙げられる。また、充填剤、抗凝集剤、滑沢剤、湿潤剤、香料、防腐剤などをさらに含んでもよい。

【０２６６】

また、本発明の薬学的組成物は、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤、滅菌水溶液剤、非水性溶剤、凍結乾燥製剤及び坐剤からなる群から選択されるいずれかの剤形を有してもよい。

【０２６７】

さらに、前記組成物は、薬学的分野における通常の方法による患者の体内投与に適した単位投与型の製剤、具体的にはタンパク質医薬品の投与に有用な製剤形態に剤形化し、当該技術分野で通常用いる投与方法を用いて経口、又は皮膚、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、髄膜腔内、心室内、肺、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、消化管内、局所、舌下、膣内もしくは直腸経路が含まれる非経口投与経路で投与することができるが、これらに限定されるものではない。

【０２６８】

さらに、前記結合体は、生理食塩水や有機溶媒のように薬剤に許容される様々な担体（carrier）と混合して用いることができ、安定性や吸収性を向上させるために、グルコース、スクロース、デキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸（ascorbic acid）、グルタチオンなどの抗酸化剤（antioxidants）、キレート剤、低分子タンパク質、他の安定化剤（stabilizers）などを薬剤として用いることができる。

【０２６９】

本発明の他の態様は、配列番号１～１０２のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチド又はその持続型結合体を薬学的有効量で含有する薬学的組成物を個体に投与するステップを含む、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療方法を提供する。

【０２７０】

本発明の薬学的組成物の投与量と回数は、治療する疾患、投与経路、患者の年齢、性別及び体重、疾患の重症度などの様々な関連因子と共に、活性成分である薬物の種類により決定される。具体的には、本発明の組成物は、前記三重活性体又はそれを含む持続型結合体を薬学的有効量で含むものであるが、これらに限定されるものではない。

【０２７１】

前記ペプチド又は持続型結合体を薬学的有効量で含むとは、三重活性体又は持続型結合体により目的とする薬理活性（例えば、呼吸器感染疾患の後遺症の予防、改善又は治療）が得られる程度に含むことを意味し、また、投与される個体に毒性や副作用がないか、僅かなレベルであって、薬学的に許容されるレベルで含むことを意味するが、これらに限定されるものではない。このような薬学的有効量は、投与回数、患者、剤形などを総合的に考慮して決定される。

【０２７２】

本発明の持続型結合体は、１ｋｇ当たり約０．０１ｍｇ、０．０２ｍｇ、０．０３ｍｇ、０．０４ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．０６ｍｇ、０．０７ｍｇ、０．０８ｍｇ、０．０９ｍｇ、０．１０ｍｇ、０．１１ｍｇ、０．１２ｍｇ、０．１３ｍｇ、０．１４ｍｇ、０．１５ｍｇ又はそれ以上投与するが、これらに限定されるものではない。

【０２７３】

本発明の前記薬学的組成物は、上記成分（有効成分）を０．０１～９９重量対体積％で

含有するが、特にこれに限定されるものではない。

【０２７４】

本発明の組成物の総有効量は、単回投与量（single dose）で患者に投与してもよく、複数回投与量（multiple dose）で長期間投与する分割治療方法（fractionated treatment protocol）により投与してもよい。本発明の薬学的組成物は、疾患の程度に応じて有効成分の含有量を変えてもよい。具体的には、本発明のペプチド又はその持続型結合体の総用量は、１日体重１ｋｇ当たり約０．０００１ｍｇ～５００ｍｇであることが好ましい。しかし、前記ペプチド又はその結合体の用量は、薬学的組成物の投与経路及び治療回数だけでなく、患者の年齢、体重、健康状態、性別、疾患の重症度、食餌、排泄率などの様々な要因を考慮して患者に対する有効投与量が決定されるので、これらを考慮すると、当該分野における通常の知識を有する者であれば、前記本発明の組成物の特定の用途に応じた適切な有効投与量を決定することができるであろう。本発明による薬学的組成物は、本発明の効果を奏するものであれば、その剤形、投与経路及び投与方法が特に限定されるものではない。

【０２７５】

本発明の薬学的組成物は、生体内持続性及び力価に優れるので、本発明の薬学的製剤の投与回数及び頻度を大幅に減少させることができる。

【０２７６】

例えば、本発明の薬学的組成物は、１週間に１回、２週間に１回、４週間に１回、又は１カ月に１回投与するものであるが、これらに限定されるものではない。

【０２７７】

本発明を実現する他の態様は、前記三重活性体（ペプチド）及び／もしくは三重活性体持続型結合体、又はそれを含む組成物を必要とする個体に、前記三重活性体（ペプチド）及び／もしくは三重活性体持続型結合体、又はそれを含む組成物を投与するステップを含む、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療方法を提供する。

【０２７８】

前記三重活性体及び／もしくは三重活性体持続型結合体、又はそれを含む組成物、呼吸器感染疾患の後遺症、予防並びに治療については前述した通りである。

【０２７９】

本発明における前記個体とは、呼吸器感染疾患の後遺症の疑いのある個体であり、前記呼吸器感染疾患の後遺症の疑いのある個体とは、呼吸器感染疾患を有するか、呼吸器感染疾患が完治したにもかかわらず異常な身体状態を有するか、有するリスクのある、ヒトをはじめとしてマウス、家畜などが含まれる哺乳動物を意味するが、本発明の三重活性体及び／もしくは結合体、又はそれを含む前記組成物で治療可能な個体であればいかなるものでもよい。本発明の三重活性体、その持続型結合体、又はそれを含む組成物を投与すると、サイトカインの分泌及び／又は発現を抑制することにより、過度な免疫反応（サイトカインストーム）を抑制し、肺炎及び線維症を改善することができるので、前記個体は、サイトカインストーム、敗血症又は臓器不全を有する個体であり、特に呼吸器感染後に肺炎、肺線維化症状のある個体であるが、これらに限定されるものではない。

【０２８０】

本発明における「投与」とは、任意の適切な方法で患者に所定の物質を導入することを意味し、前記組成物の投与経路は、特にこれらに限定されるものではないが、前記組成物を生体内の標的に送達できる一般的なあらゆる経路で投与することができ、例えば腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、肺内投与、直腸内投与などが挙げられる。

【０２８１】

本発明の方法は、前記三重活性体又はその持続型結合体を含む薬学的組成物を薬学的有効量で投与するステップを含んでもよい。好適な総１日使用量は正しい医学的判断の範囲内で担当医により決定され、１回又は数回に分けて投与することができる。しかし、本発明の目的上、特定の患者に対する具体的な治療的有効量は、達成しようとする反応の種類

と程度、場合によっては他の製剤が用いられるか否か、具体的な組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食餌、投与時間、投与経路、組成物の分泌率、治療期間、具体的な組成物と共に又は同時に投与される薬物をはじめとする様々な因子や、医薬分野で周知の類似の因子に応じて異なる量であることが好ましい。

【０２８２】

本発明の薬学的組成物は、１週間に１回、２週間に１回、４週間に１回、又は１カ月に１回投与するものであるが、これらに限定されるものではない。

【０２８３】

本発明を実現するさらに他の態様は、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための薬剤の製造における、前記三重活性体又はその持続型結合体を含む組成物の用途である。本発明の目的上、前記三重活性体、その持続型結合体、又はそれを含む組成物は、サイトカインストームを抑制するという効果を奏するが、これに限定されるものではない。

【０２８４】

前記三重活性体及び／もしくはその結合体、又はそれを含む組成物、呼吸器感染疾患の後遺症、予防並びに治療については前述した通りである。

【０２８５】

本発明を実現するさらに他の態様は、呼吸器感染疾患の後遺症の予防又は治療のための前記三重活性体もしくはその持続型結合体、又はそれを含む組成物の用途を提供する。本発明の目的上、前記三重活性体、その持続型結合体、又はそれを含む組成物は、サイトカインストームを抑制するという効果を奏するが、これに限定されるものではない。

【０２８６】

前記三重活性体及び／もしくはその結合体、又はそれを含む組成物、呼吸器感染疾患の後遺症、予防並びに治療については前述した通りである。

【０２８７】

以下、実施例を挙げて本発明をより詳細に説明する。しかし、これらの実施例は本発明を例示するものにすぎず、本発明がこれらに限定されるものではない。

【実施例１】

【０２８８】

三重活性体の作製

ＧＬＰ－１、ＧＩＰ及びグルカゴン受容体の全てに対して活性を有する三重活性体を作製した。表１にその配列を示す。

【０２８９】

【表１】

配列番号	配列	情報
1	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A A K E F I A W L V K G C	
2	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A Q K E F I A W L V K G C	
3	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q A A K Q F I A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
4	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q Q Q K E F I A W L V K G C	
5	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q Q Q K E F I A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
6	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A A K E F V A W L L K G C	
7	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A K E F V A W L L K G C	
8	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L K G C	
9	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L A G C	
10	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L A G G G P S S G A P P P S C	
11	CA G E G T F T S D L S K Y L D S R R Q Q L F V Q W L K A G G P S S G A P P P S H G	
12	CA G E G T F I S D L S K Y M D E Q A V Q L F V E W L M A G G P S S G A P P P S H G	
13	CA G E G T F I S D Y S I Q L D E I A V Q D F V E W L L A Q K P S S G A P P P S H G	
14	CA G Q G T F T S D Y S I Q L D E I A V R D F V E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
15	CA G Q G T F T S D L S K Q M D E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S H G	

16	CA G Q G T F T S D L S K Q M D S E A Q Q L F I E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
17	CA G Q G T F T S D L S K Q M D E E R A R E F I E W L L A Q K P S S G A P P P S H G	
18	CA G Q G T F T S D L S K Q M D S E R A R E F I E W L K N T G P S S G A P P P S H G	
19	CA G Q G T F T S D L S I Q Y D S E H Q R D F I E W L K D T G P S S G A P P P S H G	
20	CA G Q G T F T S D L S I Q Y E E E A Q Q D F V E W L K D T G P S S G A P P P S H G	
21	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
22	Y X Q G T F T S D Y S K C L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
23	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L L A Q K G K K N D W K H N I T	環形成
24	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L K N G G P S S G A P P P S	環形成
25	H X Q G T F T S D C S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
26	H X Q G T F T S D C S K Y L D S R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
27	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E R A C Q D F V Q W L L D Q G G P S S G A P P P S	
28	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A Q E F V C W L L A Q K G K K N D W K H N I T	

29	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A A K E F V Q W L L N T C	環形成
30	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A Q K E F V Q W L L D T C	環形成
31	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A C K E F V Q W L L A Q	環形成
32	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A C K D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	環形成
33	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q K C	環形成
34	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V N W L L A Q K C	環形成
35	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L N T K C	環形成
36	H X Q G T F T S D Y S K Y L C E K R Q K E F V Q W L L N G G P S S G A P P P S G	環形成
37	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R Q K E F V Q W L L N G G P S S G A P P P S G	環形成
38	CA X Q G T F T S D K S S Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S S G A P P P S S	
39	H X Q G T F T S D Y S K Y L D G Q H A Q C F V A W L L A G G G P S S S G A P P P S	
40	H X Q G T F T S D K S K Y L D E R A C Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
41	H X Q G T F T S D K S K Y L D E C A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
42	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	環形成
43	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D H H C S S G Q P P P S	環形成
44	H G Q G T F T S D C S K Q L D G Q A A Q E F V A W L L A G G P S	

	S G A P P P S	
45	H G Q G T F T S D C S K Y M D G Q A A Q D F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
46	H G Q G T F T S D C S K Y L D E Q H A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
47	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
48	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q D F V N W L L A G G P S S G A P P P S	
49	CA X Q G T F T S D Y S I C M D E I H Q K D F V N W L L N T K	環形成
50	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	環形成
51	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L N T C	環形成
52	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L D T C	環形成
53	H X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q C	環形成
54	H X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V D W L L A E C	環形成
55	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q C	環形成
56	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V N W L L A Q C	環形成
57	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L N T C	環形成
58	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L N T K C	環形成
59	CA X Q G T F T S D Y S I C M D E K H Q K D F V N W L L N T K	環形成
60	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E K H C K D F V N W L L N T K	環形成
61	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E I A C K D F V N W L L N T K	環形成
62	CA X Q G T F T S D K S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	

63	CA X Q G T F T S D C S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
64	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C A A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
65	H X Q G T F T S D Y S K C L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
66	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
67	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C A A K D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
68	Y X Q G T F T S D Y S K C L D E K A A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
69	Y X Q G T F T S D Y S K C L D E R A A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
70	Y X Q G T F T S D Y S K C L D E K R A K D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
71	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E R A C K D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
72	Y X Q G T F T S D C S K Y L D E R A A K D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	環形成
73	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L L D H H P S S S G Q P P P S	環形成
74	CA X Q G T F T S D Y S K C L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S S G Q P P P S	環形成
75	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	環形成

76	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	環形成
77	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A A K D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	環形成
78	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L D T K C	環形成
79	H X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q K C	環形成
80	H X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V D W L L A E K C	環形成
81	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L N T C	環形成
82	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L D T C	環形成
83	CA X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q C	環形成
84	CA X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V D W L L A E C	環形成
85	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q C	環形成
86	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V N W L L A Q C	環形成
87	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L N T C	環形成
88	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L N T K C	環形成
89	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L D T K C	環形成
90	CA X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q K C	環形成
91	CA X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V D W L L A E K C	環形成
92	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q K C	環形成
93	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V N W L L A Q K C	環形成
94	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L N T K C	環形成
95	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L C H H P S S G Q P P P S	環形成
96	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D H C P S	環形成

	S G Q P P P S	
97	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D C H P S S G Q P P P S	環形成
98	Y X Q G T F T S D Y S K A L D E K A A K E F V N W L L D H H P S S G Q P P P S C	環形成
99	Y X Q G T F T S D Y S K A L D E K A A K D F V N W L L D H H P S S G Q P P P S C	環形成
100	Y X Q G T F T S D Y S K A L D E K A A K E F V Q W L L D Q H P S S G Q P P P S C	環形成
101	Y X Q G T F T S D Y S K A L D E K A A K E F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	環形成
102	Y X Q G T F T S D Y S K A L D E K A A K D F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	環形成

【０２９０】

表１に示す配列において、Ｘで表記したアミノ酸は非天然アミノ酸であるＡｉｂ（2-aminoisobutyric acid）であり、下線を引いたアミノ酸は下線を引いたアミノ酸が互いに環を形成することを意味する。また、表１において、ＣＡは４－イミダゾアセチル（4-imidazoacetyl）を意味する。前記三重活性体ペプチドは、必要に応じて、Ｃ末端をア

ミド化した三重活性体として用いられる。
【実施例２】
【０２９１】
三重活性体持続型結合体の作製
両末端にそれぞれマレイミド基及びアルデヒド基を有する１０ｋＤａのＰＥＧ、すなわちマレイミド－ＰＥＧ－アルデヒド（１０ｋＤａ，NOF, 日本）を実施例１の三重活性体（配列番号２１、２２、４２、４３、５０、７７及び９６）のシステイン残基にペグ化するために、三重活性体とマレイミド－ＰＥＧ－アルデヒドのモル比を１：１～３とし、タンパク質の濃度を１～５ｍｇ／ｍｌとし、低温で０．５～３時間反応させた。ここで、反応は、５０ｍＭ Ｔｒｉｓ緩衝液（ｐＨ７．５）に２０～６０％イソプロパノールを添加した環境下で行った。反応終了後に、上記反応液をＳＰセファロースＨＰ（GE healthcare, 米国）に適用し、システインにモノペグ化された三重活性体を精製した。
【０２９２】
次に、前述したように精製したモノペグ化された三重活性体と免疫グロブリンＦｃ（配列番号１２３のホモ二量体）のモル比を１：１～５とし、タンパク質の濃度を１０～５０ｍｇ／ｍｌとし、４～８℃で１２～１８時間反応させた。反応は、１００ｍＭリン酸カリウム緩衝液（ｐＨ６．０）に還元剤である１０～５０ｍＭシアノ水素化ホウ素ナトリウムと１０～３０％イソプロパノールを添加した環境下で行った。反応終了後に、上記反応液をブチルセルファロースＦＦ精製カラム（GE healthcare, 米国）とＳｏｕｒｃｅ ＩＳＯ精製カラム（GE healthcare, 米国）に適用し、三重活性体と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体を精製した。精製した持続型結合体は、分子内において三重活性体ペプチド、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、Ｆｃ二量体が１：１：１のモル比で共有結合により連結された構造であり、ＰＥＧリンカーは、Ｆｃ二量体の２本のポリペプチド鎖のうち１本の鎖にのみ連結されている。
【０２９３】
一方、前記免疫グロブリンＦｃは、配列番号１２３のアミノ酸配列（２２１個のアミノ酸からなる）を有する２つの単量体が各単量体の３番目のアミノ酸であるシステイン間にジスルフィド結合によりホモ二量体を形成し、前記ホモ二量体の単量体は、それぞれ独立して３５番目と９５番目のシステイン間の内部のジスルフィド結合、及び１４１番目と１９９番目のシステイン間の内部のジスルフィド結合が形成されたものである。
【０２９４】
作製後に、逆相クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーで分析した純度は９５％以上であった。
【０２９５】
ここで、配列番号２１の三重活性体のＣ末端をアミド化した三重活性体と免疫グロブリンＦｃがＰＥＧリンカーを介して連結された結合体を「配列番号２１と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体」又は「配列番号２１の持続型結合体」と命名した。これらは、本発明において混用される。
【０２９６】
ここで、配列番号２２の三重活性体のＣ末端をアミド化した三重活性体と免疫グロブリンＦｃがＰＥＧリンカーを介して連結された結合体を「配列番号２２と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体」又は「配列番号２２の持続型結合体」と命名した。これらは、本発明において混用される。
【０２９７】
ここで、配列番号４２の三重活性体のＣ末端をアミド化した三重活性体と免疫グロブリンＦｃがＰＥＧを介して連結された結合体を「配列番号４２と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体」又は「配列番号４２の持続型結合体」と命名した。これらは、本発明において混用される。
【０２９８】
ここで、配列番号４３の三重活性体のＣ末端をアミド化した三重活性体と免疫グロブリ

ンＦｃがＰＥＧを介して連結された結合体を「配列番号４３と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体」又は「配列番号４３の持続型結合体」と命名した。これらは、本発明において混用される。

【０２９９】

ここで、配列番号５０の三重活性体のＣ末端をアミド化した三重活性体と免疫グロブリンＦｃがＰＥＧを介して連結された結合体を「配列番号５０と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体」又は「配列番号５０の持続型結合体」と命名した。これらは、本発明において混用される。

【０３００】

ここで、配列番号７７の三重活性体のＣ末端をアミド化した三重活性体と免疫グロブリンＦｃがＰＥＧを介して連結された結合体を「配列番号７７と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体」又は「配列番号７７の持続型結合体」と命名した。これらは、本発明において混用される。

【０３０１】

ここで、配列番号９６の三重活性体のＣ末端をアミド化した三重活性体と免疫グロブリンＦｃがＰＥＧを介して連結された結合体を「配列番号９６と免疫グロブリンＦｃとを含む結合体」又は「配列番号９６の持続型結合体」と命名した。これらは、本発明において混用される。

【０３０２】

実験例１：三重活性体及びその持続型結合体のｉｎ ｖｉｔｒｏ活性の測定

実施例１及び２で製造した三重活性体とその持続型結合体の活性を測定するために、ＧＬＰ－１受容体、グルカゴン（ＧＣＧ）受容体及びＧＩＰ受容体がそれぞれ形質転換された細胞株を用いて、ｉｎ ｖｉｔｒｏで細胞活性を測定する方法を行った。

【０３０３】

前記各細胞株は、ＣＨＯ（chinese hamster ovary）がヒトＧＬＰ－１受容体、ヒトＧＣＧ受容体及びヒトＧＩＰ受容体遺伝子をそれぞれ発現するように形質転換されたものであり、ＧＬＰ－１、ＧＣＧ及びＧＩＰの活性を測定するのに適している。よって、それぞれの形質転換細胞株を用いて各部分の活性を測定した。

【０３０４】

実施例１及び２で作製した三重活性体とその持続型結合体のＧＬＰ－１活性の測定のために、ヒトＧＬＰ－１を５０ｎＭから０．０００４８ｎＭまで４倍連続希釈し、実施例１及び２で作製した三重活性体とその持続型結合体を４００ｎＭから０．０００３８ｎＭまで４倍連続希釈した。前述したように培養したヒトＧＬＰ－１受容体を発現するＣＨＯ細胞から培養液を除去し、連続希釈した各物質を５μｌずつ前記細胞に添加し、次いでｃＡＭＰ抗体を含む緩衝液を５μｌずつ追加し、その後常温で１５分間培養した。次に、細胞溶解緩衝液（cell lysis buffer）を含むｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｍｉｘを１０μｌずつ加えて細胞を溶解させ、常温で９０分間反応させた。上記反応が終了した細胞溶解物をＬＡＮＣＥ ｃＡＭＰ ｋｉｔ（PerkinElmer, USA）に適用し、蓄積されたｃＡＭＰからEC_{50}値を算出し、相互比較した。ヒトＧＬＰ－１に対する相対力価を表２と表３に示す。

【０３０５】

実施例１及び２で作製した三重活性体とその持続型結合体のＧＣＧ活性の測定のために、ヒトＧＣＧを５０ｎＭから０．０００４８ｎＭまで４倍連続希釈し、実施例１及び２で作製した三重活性体とその持続型結合体を４００ｎＭから０．０００３８ｎＭまで４倍連続希釈した。前述したように培養したヒトＧＣＧ受容体を発現するＣＨＯ細胞から培養液を除去し、連続希釈した各物質を５μｌずつ前記細胞に添加し、次いでｃＡＭＰ抗体を含む緩衝液を５μｌずつ追加し、その後常温で１５分間培養した。次に、細胞溶解緩衝液（cell lysis buffer）を含むｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｍｉｘを１０μｌずつ加えて細胞を溶解させ、常温で９０分間反応させた。上記反応が終了した細胞溶解物をＬＡＮＣＥ ｃＡＭＰ ｋｉｔ（PerkinElmer, USA）に適用し、蓄積されたｃＡＭＰからEC_{50}値を

算出し、相互比較した。ヒトＧＣＧに対する相対力価を表２と表３に示す。

【０３０６】

実施例１及び２で作製した三重活性体とその持続型結合体のＧＩＰ活性の測定のために、ヒトＧＩＰを５０ｎＭから０．０００４８ｎＭまで４倍連続希釈し、実施例１及び２で作製した三重活性体とその持続型結合体を４００ｎＭから０．０００３８ｎＭまで４倍連続希釈した。前述したように培養したヒトＧＩＰ受容体を発現するＣＨＯ細胞から培養液を除去し、連続希釈した各物質を５μｌずつ前記細胞に添加し、次いでｃＡＭＰ抗体を含む緩衝液を５μｌずつ追加し、その後常温で１５分間培養した。次に、細胞溶解緩衝液（cell lysis buffer）を含むｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｍｉｘを１０μｌずつ加えて細胞を溶解させ、常温で９０分間反応させた。上記反応が終了した細胞溶解物をＬＡＮＣＥ ｃＡＭＰ ｋｉｔ（PerkinElmer, USA）に適用し、蓄積されたｃＡＭＰからEC_{50}値を算出し、相互比較した。ヒトＧＩＰに対する相対力価を表２と表３に示す。

【０３０７】

【表２】

三重活性体の相対力価の比率

	天然ペプチドと比較したｉｎ ｖｉｔｒｏ活性（%）		
配列番号	vs GLP-1	vs Glucagon	vs GIP
1	3.2	<0.1	<0.1
2	5.9	<0.1	<0.1
3	1.8	<0.1	<0.1
4	8.5	<0.1	<0.1
5	42.1	<0.1	<0.1
6	17.0	<0.1	<0.1
7	13.7	<0.1	<0.1
8	14.2	0.10	<0.1
9	32.1	0.13	<0.1
10	46.0	<0.1	<0.1
11	1.4	<0.1	<0.1
12	0.4	<0.1	<0.1
13	< 0.1	< 0.1	< 0.1
14	28.0	< 0.1	< 0.1
15	79.2	<0.1	<0.1
16	2.1	< 0.1	< 0.1
17	0.2	< 0.1	< 0.1
18	<0.1	<0.1	<0.1
19	<0.1	<0.1	<0.1
20	<0.1	<0.1	<0.1
21	17.8	267	22.7

22	20.1	140	59.7
23	4.01	9.3	<0.1
24	41.2	9.3	< 0.1
25	82.6	0.1	<0.1
26	64.5	0.2	<0.1
27	83.1	0.8	0.9
28	17.2	1.6	<0.1
29	38.5	6.0	<0.1
30	142	0.7	0.8
31	135	2.2	2.4
32	151	1.7	8.8
33	24.5	<0.1	10.4
34	19.1	0.92	0.6
35	7.5	<0.1	1.3
36	37.4	0.39	0.2
37	236	6.21	2.2
38	2.3	-	-
39	13.9	0.53	<0.1
40	75.2	<0.1	<0.1
41	34.3	<0.1	<0.1
42	33.9	205.8	7.8
43	12.6	88.4	3.70
44	1.3	<0.1	<0.1
45	6.6	< 0.1	< 0.1

46	1.4	< 0.1	< 0.1
47	2.4	< 0.1	< 0.1
48	1.5	< 0.1	< 0.1
49	29.8	<0.1	3.3
50	67.4	50.5	2.7
51	14.4	2.0	0.1
52	44.1	7.5	0.3
53	161	8.4	1.3
54	30.6	1.4	0.1
55	27.1	0.7	2.4
56	57.9	4.9	0.8
57	11.7	<0.1	0.3
58	39.1	2.6	0.2
59	40.3	<0.1	4.0
60	106.2	<0.1	8.2
61	59.8	<0.1	2.8
62	5.2	<0.1	<0.1
63	15.3	<0.1	<0.1
64	64.6	60.1	92.9
65	95.4	25.2	11.6
66	15.8	172	17.2
67	28.5	46.2	39.8
68	27.9	8.8	107
69	24.3	9.6	62.8

70	15.1	71.3	64.4
71	90.1	12.7	94.7
72	11.5	1.0	1.6
73	22.6	5.4	3.0
74	12.9	0.9	1.0
75	35.1	8.5	18.0
76	10.3	47.6	11.7
77	38.7	12.2	35.5
78	51.0	14.0	0.12
79	41.5	4.9	1.4
80	8.1	0.0	0.1
81	7.8	0.3	<0.1
82	9.5	1.1	<0.1
83	47.3	1.3	0.4
84	4.2	<0.1	<0.1
85	4.3	<0.1	0.3
86	28.4	0.4	0.2
87	0.9	<0.1	<0.1
88	9.6	0.3	<0.1
89	7.1	0.7	<0.1
90	7.4	<0.1	<0.1
91	31.9	16.8	0.3
92	0.8	<0.1	0.4
93	5.7	0.3	0.7

94	0.5	<0.1	<0.1
95	2.1	0.4	<0.1
96	34.4	194.8	5.2
97	10.5	62.8	2.6
98	28.1	8.2	47.1
99	20.9	14.9	57.7
100	42.2	12.7	118.5
101	23.2	13.9	40.1
102	23.3	29.5	58.0

【０３０８】

【表３】

三重活性体持続型結合体の相対力価の比率

持続型結合体	天然ペプチドと比較したｉｎ ｖｉｔｒｏ活性（%）		
	vs GLP-1	vs Glucagon	vs GIP
21	0.1	1.6	0.2
22	0.1	0.9	0.5
42	3.1	23.1	1.2
43	2.1	13.5	0.6
50	15.4	6.9	0.7
77	6.7	1.7	6.6
96	0.3	4.0	0.3

【０３０９】

前述したように作製した新規な三重活性体持続型結合体は、ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体及びグルカゴン受容体の全てを活性化させる三重活性体としての機能を有するので、呼吸器感染疾患の後遺症の治療剤物質として用いられる。

【０３１０】

実験例２：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染サイトカインストーム誘導による急性肺炎症の改善効果

上記実施例で作製した配列番号４２の持続型結合体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染による肺炎症（lung inflammation）の改善効能を確認するために、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を感染させて急性肺炎症（acute lung inflammation）を誘発したハムスターモデル（SYRIAN HAMSTER, RjHAN:aura, 中央実験動物センター）を用いた。

【０３１１】

まず、継代培養したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を10^3ＴＣＩＤ$_{50}$／ｍＬ（ＰＢＳ）で準備しておき、当該ウイルス溶液１２０μＬをハムスターの鼻腔に点滴し、吸入によるウイルス感染を誘導した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を感染させたハムスターモデルを賦形剤対照群、配列番号４２の持続型結合体投与群に分け、２日間隔で反復投与を行った。

【０３１２】

最初の試験では、２回の反復投与後に、剖検により各ハムスターの肺組織を採取し、炎症関連サイトカイン（cytokine）であるＩＬ－１β、ＴＮＦ－α及びＩＦＮ－γの発現の程度を定量ＰＣＲにより評価した。

【０３１３】

その結果、配列番号４２の持続型結合体を投与すると、賦形剤対照群に比べて、肺組織中の炎症関連サイトカインの発現が減少することが確認された（図１のＡ，††p〈0.01 vs. SARS-CoV-2, vehicle by unpaired t-test）。

【０３１４】

２回目の試験では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を感染させたハムスターモデルに対する賦形剤又は配列番号４２の持続型結合体の４回の反復投与後に、肺組織を採取し、Ｈ＆Ｅ染色により組織の炎症の程度を評価した。陰性対照群としては、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染及び配列番号４２の持続型結合体非投与群を用いた。

【０３１５】

その結果、図１のＡに示すように、配列番号４２の持続型結合体投与群において、賦形剤対照群に比べて、有意な肺炎症スコア（lung inflammation score）の減少が確認された（図１のＢ，†††p〈0.001 vs. SARS-CoV-2, vehicle by unpaired t-test）。

【０３１６】

これらの結果から、配列番号４２の持続型結合体が体内で炎症反応に関与するサイトカ

インのレベルを低くし、それにより炎症を改善することが確認された。これは、本発明による持続型結合体がサイトカインストームを抑制し、過度な免疫反応を抑制することにより、ＣＯＶＩＤ－１９の後遺症として知られる急性肺炎症を効果的に改善、調節できることを示すものである。

【０３１７】

実験例３：サイトカインストーム誘導による肺線維症の改善効果

過度な急性肺炎症により肺線維化を誘発したＬＰＳ（lipopolysaccharide）ハムスターモデルを用いて、配列番号４２の持続型結合体の肺線維化の改善効能を評価した。

【０３１８】

まず、ハムスターに対して１００～２００μｇのＬＰＳを第０日→第１日→第３日に、気管内（intratracheal）→腹腔内（intraperitoneal）→気管内注射により注入した。ＬＰＳを注入したハムスターを賦形剤対照群、配列番号４２の持続型結合体投与群に分け、２日間隔で反復投与を行った。６回の反復投与を行い、第１１日に、剖検により各ハムスターの肺組織を採取し、ＭＴ（Masson-trichrom）染色により組織の線維化の程度を評価した。陰性対照群としては、ＬＰＳ注入及び配列番号４２の持続型結合体非投与群を用いた。その結果、配列番号４２の持続型結合体を投与すると、賦形剤対照群に比べて、肺組織中の線維化面積（fibrosis area）が有意に減少することが確認された（図２，†～††p〈0.05 ～ 0.01 vs. LPS, vehicle by unpaired t-test）。

【０３１９】

これらの結果から、配列番号４２の持続型結合体が肺線維化を抑制することが確認された。

【０３２０】

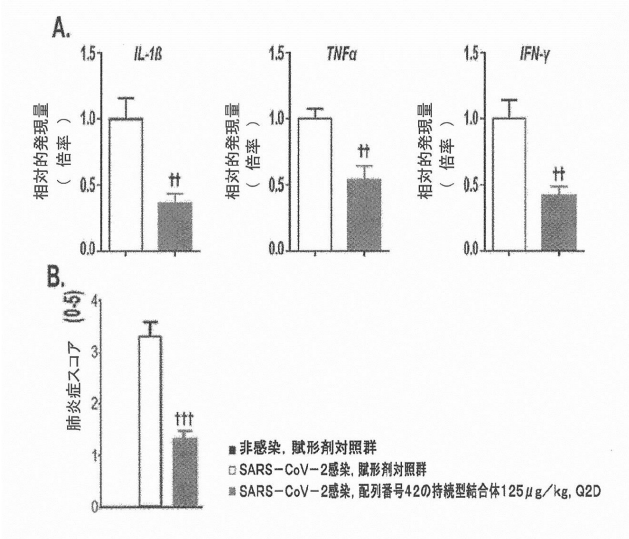
上記実施例の実験結果をまとめると、配列番号４２の持続型結合体に代表される本発明による持続型結合体がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染による過度な肺炎症反応を改善し、ＣＯＶＩＤ－１９の代表的な後遺症である肺線維症までも効果的に改善することが確認された。

【０３２１】

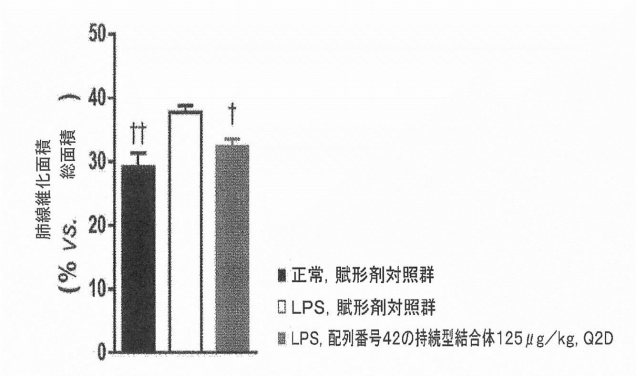
以上の説明から、本発明の属する技術分野の当業者であれば、本発明がその技術的思想や必須の特徴を変更することなく、他の具体的な形態で実施できることを理解するであろう。なお、上記実施例はあくまで例示的なものであり、限定的なものでないことを理解すべきである。本発明には、明細書ではなく請求の範囲の意味及び範囲とその等価概念から導かれるあらゆる変更や変形された形態が含まれるものと解釈すべきである。

【図面】

【図１】



【図２】



【配列表】
2023546384000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/014485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/16(2006.01)i; **A61K 47/68**(2017.01)i; **A61P 31/12**(2006.01)i; **A61P 31/14**(2006.01)i; **A61P 11/00**(2006.01)i; **A61K 38/17**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 38/16(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61K 47/56(2017.01); A61K 47/68(2017.01); A61P 11/00(2006.01); C07K 14/605(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 호흡기 감염 질환(respiratory infection disease), 부형제(excipient), 글루카곤 수용체 작용제(glucagon receptor agonist), 위 억제 펩타이드(gastric inhibitory peptide, GIP), 글루카곤-유사 펩타이드 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1), 삼중 작용제(triple agonist)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2017-0080522 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 10 July 2017 (2017-07-10) See entire document.	1-16
A	KR 10-2020-0038878 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 14 April 2020 (2020-04-14) See entire document.	1-16
A	US 2015-0322129 A1 (SANOFI) 12 November 2015 (2015-11-12) See entire document.	1-16
A	CHEE, Y. J. et al. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation. September 2020, vol. 11, no. 5, pp. 1104-1114. See entire document.	1-16

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 February 2022	**14 February 2022**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/014485

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	김혜순. Coronavirus Disease 2019 환자의 당뇨병 관리: 예후 및 임상적 고려사항들. Journal of Korean Diabetes. September 2020, vol. 21, no. 3, pp. 120-125 (KIM, Hye Soon. Management of Diabetes in Coronavirus Disease 2019: Prognosis and Practical Issues.) See entire document.	1-16
PX	WO 2021-145552 A1 (HANMI PHARM. CO., LTD.) 22 July 2021 (2021-07-22) See claims 1, 5, 9-14 and 18; and paragraph [0465].	1-16

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/014485

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2021/014485

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2017-0080522 A	10 July 2017	AU 2016-382393 A1	02 August 2018
		AU 2016-382393 B2	04 July 2019
		AU 2016-382394 A1	02 August 2018
		AU 2016-382394 B2	04 July 2019
		AU 2019-203888 A1	20 June 2019
		AU 2019-203888 B2	13 May 2021
		AU 2019-203891 A1	20 June 2019
		AU 2019-203891 B2	13 May 2021
		CN 108699125 A	23 October 2018
		CN 109071624 A	21 December 2018
		EP 3398961 A1	07 November 2018
		EP 3398962 A1	07 November 2018
		HK 1255834 A1	30 August 2019
		HK 1258177 A1	08 November 2019
		JP 2019-504055 A	14 February 2019
		JP 2019-504057 A	14 February 2019
		JP 2020-128428 A	27 August 2020
		JP 2020-171287 A	22 October 2020
		JP 6712322 B2	17 June 2020
		JP 6712323 B2	17 June 2020
		KR 10-2017-0080521 A	10 July 2017
		KR 10-2019-0060749 A	03 June 2019
		KR 10-2019-0062344 A	05 June 2019
		KR 10-2019-0104958 A	11 September 2019
		KR 10-2019-0105542 A	17 September 2019
		KR 10-2020-0095436 A	10 August 2020
		KR 10-2020-0096184 A	11 August 2020
		KR 10-2179391 B1	16 November 2020
		KR 10-2179392 B1	16 November 2020
		KR 10-2285377 B1	04 August 2021
		KR 10-2285378 B1	04 August 2021
		MX 2018008027 A	29 November 2018
		MX 2018008128 A	06 December 2018
		SG 11201805573 A	30 July 2018
		SG 11201805586 A	30 July 2018
		TN 2018000228 A1	04 October 2019
		TN 2018000231 A1	04 October 2019
		TW 201730207 A	01 September 2017
		TW 201737945 A	01 November 2017
		TW I731015 B	21 June 2021
		US 10370426 B2	06 August 2019
		US 10400020 B2	03 September 2019
		US 10981967 B2	20 April 2021
		US 2018-0311315 A1	01 November 2018
		US 2019-0002520 A1	03 January 2019
		US 2019-0153060 A1	23 May 2019
		US 2019-0218269 A1	18 July 2019
		US 2021-0188937 A1	24 June 2021
		WO 2017-116204 A1	06 July 2017
		WO 2017-116205 A1	06 July 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2021/014485

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				ZA	201804997	B	29 May 2019
				ZA	201804998	B	29 May 2019
KR	10-2020-0038878	A	14 April 2020	AU	2019-352799	A1	13 May 2021
				BR	112021006477	A2	13 July 2021
				CA	3115193	A1	09 April 2020
				CN	113164559	A	23 July 2021
				EP	3862019	A1	11 August 2021
				US	2021-0338779	A1	04 November 2021
				WO	2020-071865	A1	09 April 2020
US	2015-0322129	A1	12 November 2015	AU	2015-243612	A1	13 October 2016
				AU	2015-243612	B2	22 November 2018
				BR	112016022465	A2	10 October 2017
				CA	2944683	A1	15 October 2015
				CN	106414488	A	15 February 2017
				CN	106414488	B	08 June 2021
				EP	3129397	A1	15 February 2017
				EP	3129397	B1	09 January 2019
				JP	2017-512800	A	25 May 2017
				JP	6612251	B2	27 November 2019
				KR	10-2016-0143727	A	14 December 2016
				MX	2016013243	A	23 February 2017
				RU	2016141925	A	08 May 2018
				RU	2016141925	A3	19 November 2018
				SG	11201607522	A	28 October 2016
				TW	201625669	A	16 July 2016
				US	9771406	B2	26 September 2017
				WO	2015-155141	A1	15 October 2015
WO	2021-145552	A1	22 July 2021	AU	2020-305592	A1	30 December 2020
				AU	2020-305592	B2	13 May 2021
				CN	113271959	A	17 August 2021
				KR	10-2021-0002067	A	06 January 2021
				KR	10-2021-0091032	A	21 July 2021
				KR	10-2227400	B1	15 March 2021
				WO	2020-263063	A1	30 December 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2021/014485

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 38/16(2006.01)i; **A61K 47/68**(2017.01)i; **A61P 31/12**(2006.01)i; **A61P 31/14**(2006.01)i; **A61P 11/00**(2006.01)i; **A61K 38/17**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 38/16(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61K 47/56(2017.01); A61K 47/68(2017.01); A61P 11/00(2006.01); C07K 14/605(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 호흡기 감염 질환(respiratory infection disease), 부형제(excipient), 글루카곤 수용체 작용제(glucagon receptor agonist), 위 억제 펩타이드(gastric inhibitory peptide, GIP), 글루카곤-유사 펩타이드 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1), 삼중 작용제(triple agonist)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2017-0080522 A (한미약품 주식회사) 2017.07.10 전체 문헌	1-16
A	KR 10-2020-0038878 A (한미약품 주식회사) 2020.04.14 전체 문헌	1-16
A	US 2015-0322129 A1 (SANOFI) 2015.11.12 전체 문헌	1-16
A	CHEE, Y. J. 등, 'Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus', Journal of Diabetes Investigation, 2020.09, 11권, 5호, 1104-1114 페이지 전체 문헌	1-16
A	김혜순, 'Coronavirus Disease 2019 환자의 당뇨병 관리: 예후 및 임상적 고려사항들', Journal of Korean Diabetes, 2020.09, 21권, 3호, 120-125 페이지 전체 문헌	1-16

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2022년02월11일(11.02.2022)	**2022년02월14일(14.02.2022)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2019년 7월)

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2021/014485

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	WO 2021-145552 A1 (HANMI PHARM. CO., LTD.) 2021.07.22 청구항 1, 5, 9-14, 18; 단락 [0465]	1-16

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2019년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2021/014485

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.

   a. ☑ 아래의 형태로 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
      - ☑ 부록 C/ST.25 텍스트 파일
      - ☐ 서면 혹은 이미지 파일

   b. ☐ PCT 규칙 13의3.1(a)에 따라 국제출원과 함께 국제조사만을 목적으로 부록 C/ST.25 텍스트 파일의 형태로 제출된 서열목록

   c. ☐ 국제조사만을 목적으로 국제출원일 이후에 아래 형태로 제출된 서열목록
      - ☐ 부록 C/ST.25 텍스트 파일 (규칙 13의3.1(a))
      - ☐ 서면 혹은 이미지 파일 (규칙 제13의3.1(b) 및 시행세칙 713).

2. ☐ 추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시 출원의 일부를 구성하는 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.

3. 추가 의견:

서식 PCT/ISA/210 (첫 번째 용지의 계속(1)) (2019년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2021/014485

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0080522 A	2017/07/10	AU 2016-382393 A1	2018/08/02
		AU 2016-382393 B2	2019/07/04
		AU 2016-382394 A1	2018/08/02
		AU 2016-382394 B2	2019/07/04
		AU 2019-203888 A1	2019/06/20
		AU 2019-203888 B2	2021/05/13
		AU 2019-203891 A1	2019/06/20
		AU 2019-203891 B2	2021/05/13
		CN 108699125 A	2018/10/23
		CN 109071624 A	2018/12/21
		EP 3398961 A1	2018/11/07
		EP 3398962 A1	2018/11/07
		HK 1255834 A1	2019/08/30
		HK 1258177 A1	2019/11/08
		JP 2019-504055 A	2019/02/14
		JP 2019-504057 A	2019/02/14
		JP 2020-128428 A	2020/08/27
		JP 2020-171287 A	2020/10/22
		JP 6712322 B2	2020/06/17
		JP 6712323 B2	2020/06/17
		KR 10-2017-0080521 A	2017/07/10
		KR 10-2019-0060749 A	2019/06/03
		KR 10-2019-0062344 A	2019/06/05
		KR 10-2019-0104958 A	2019/09/11
		KR 10-2019-0105542 A	2019/09/17
		KR 10-2020-0095436 A	2020/08/10
		KR 10-2020-0096184 A	2020/08/11
		KR 10-2179391 B1	2020/11/16
		KR 10-2179392 B1	2020/11/16
		KR 10-2285377 B1	2021/08/04
		KR 10-2285378 B1	2021/08/04
		MX 2018008027 A	2018/11/29
		MX 2018008128 A	2018/12/06
		SG 11201805573 A	2018/07/30
		SG 11201805586 A	2018/07/30
		TN 2018000228 A1	2019/10/04
		TN 2018000231 A1	2019/10/04
		TW 201730207 A	2017/09/01
		TW 201737945 A	2017/11/01
		TW I731015 B	2021/06/21
		US 10370426 B2	2019/08/06
		US 10400020 B2	2019/09/03
		US 10981967 B2	2021/04/20
		US 2018-0311315 A1	2018/11/01
		US 2019-0002520 A1	2019/01/03
		US 2019-0153060 A1	2019/05/23
		US 2019-0218269 A1	2019/07/18
		US 2021-0188937 A1	2021/06/24
		WO 2017-116204 A1	2017/07/06
		WO 2017-116205 A1	2017/07/06

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2019년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2021/014485

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		ZA 201804997 B	2019/05/29
		ZA 201804998 B	2019/05/29
KR 10-2020-0038878 A	2020/04/14	AU 2019-352799 A1	2021/05/13
		BR 112021006477 A2	2021/07/13
		CA 3115193 A1	2020/04/09
		CN 113164559 A	2021/07/23
		EP 3862019 A1	2021/08/11
		US 2021-0338779 A1	2021/11/04
		WO 2020-071865 A1	2020/04/09
US 2015-0322129 A1	2015/11/12	AU 2015-243612 A1	2016/10/13
		AU 2015-243612 B2	2018/11/22
		BR 112016022465 A2	2017/10/10
		CA 2944683 A1	2015/10/15
		CN 106414488 A	2017/02/15
		CN 106414488 B	2021/06/08
		EP 3129397 A1	2017/02/15
		EP 3129397 B1	2019/01/09
		JP 2017-512800 A	2017/05/25
		JP 6612251 B2	2019/11/27
		KR 10-2016-0143727 A	2016/12/14
		MX 2016013243 A	2017/02/23
		RU 2016141925 A	2018/05/08
		RU 2016141925 A3	2018/11/19
		SG 11201607522 A	2016/10/28
		TW 201625669 A	2016/07/16
		US 9771406 B2	2017/09/26
		WO 2015-155141 A1	2015/10/15
WO 2021-145552 A1	2021/07/22	AU 2020-305592 A1	2020/12/30
		AU 2020-305592 B2	2021/05/13
		CN 113271959 A	2021/08/17
		KR 10-2021-0002067 A	2021/01/06
		KR 10-2021-0091032 A	2021/07/21
		KR 10-2227400 B1	2021/03/15
		WO 2020-263063 A1	2020/12/30

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*11/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/14	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ｃ０７Ｋ	*19/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00	ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ	*16/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/00	
Ｃ０７Ｋ	*14/605(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/605	
Ｃ０７Ｋ	*14/575(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/575	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　市川 さつき

(74)代理人　100111796

弁理士　服部 博信

(74)代理人　100123766

弁理士　松田 七重

(72)発明者　リ ジョン スク

大韓民国 １８４６９ キョンギード ファソンーシ ドンタンギフンーロ ５５０

(72)発明者　キム ジュン ク

大韓民国 １８４６９ キョンギード ファソンーシ ドンタンギフンーロ ５５０

(72)発明者　リ ソン ミョン

大韓民国 １８４６９ キョンギード ファソンーシ ドンタンギフンーロ ５５０

(72)発明者　リ サン ヒュン

大韓民国 １８４６９ キョンギード ファソンーシ ドンタンギフンーロ ５５０

(72)発明者　キム ジョン ア

大韓民国 １８４６９ キョンギード ファソンーシ ドンタンギフンーロ ５５０

(72)発明者　オ ウ リム

大韓民国 １８４６９ キョンギード ファソンーシ ドンタンギフンーロ ５５０

(72)発明者　リム チョン ユン

大韓民国 １８４６９ キョンギード ファソンーシ ドンタンギフンーロ ５５０

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 AA03 BA01 BA19 BA23 NA14 ZA01 ZA07 ZA59 ZB33

4H045　AA10 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA30 DA75 EA20 EA22