

【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24年8月2日 (2012.8.2)

【公表番号】特表2011-524419(P2011-524419A)

【公表日】平成23年9月1日 (2011.9.1)

【年通号数】公開・登録公報2011-035

【出願番号】特願2011-514734(P2011-514734)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/605 (2006.01)

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/605 Z N A

A 6 1 K 37/28

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 13/12

【手続補正書】

【提出日】平成24年6月15日 (2012.6.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

10 個までのアミノ酸修飾を有する配列番号 1 のアミノ酸配列を含み、C 4 ~ C 30 脂肪酸でアシル化またはアルキル化されている位置 10 のアミノ酸と、  
 , - 二置換された位置 16 のアミノ酸とを含み、天然 GLP - 1 と比べて増強された GLP - 1 受容体に対する活性を有する、グルカゴンペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記 , - 二置換アミノ酸が、メチル、エチル、プロピル、n - ブチル、シクロオクタン、およびシクロヘプタンから選択される同一若しくは異なる基で二置換されたアミノ酸であることを特徴とする、請求項 1 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 3】

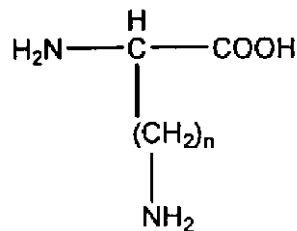
前記 , - 二置換アミノ酸が、アミノイソ酪酸 ( A I B ) であることを特徴とする、請求項 2 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 4】

前記位置 10 のアミノ酸が、以下の式 I、式 II、または式 III の、アシル化またはアルキル化アミノ酸であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド：

ここで、式 I は

【化 1】

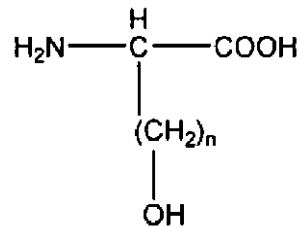


式中、n=1~4

[式I]

であり、式 II は

【化 2】

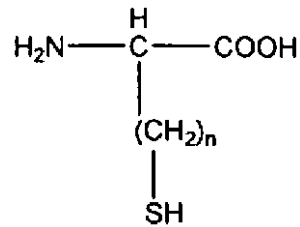


式中、n=1~4

[式II]

であり、式 III は

## 【化 3】



式中、 $n=1\sim 4$

[式III]

である。

## 【請求項 5】

前記位置 10 のアミノ酸が L y s である、請求項 4 に記載のグルカゴンペプチド。  
ゴンペプチド。

## 【請求項 6】

前記位置 10 のアミノ酸と、前記アシル基またはアルキル基との間にスパーサーを更に含むことを特徴とする、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 7】

前記スパーサーが 3 ～ 10 原子長である、請求項 6 に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 8】

前記スパーサーがアミノ酸またはジペプチドもしくはトリペプチドである、請求項 7 に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 9】

前記スパーサーが、1 個または 2 個の、負に帯電しているアミノ酸を含むことを特徴とする、請求項 7 または 8 に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 10】

前記アシル基が、C 8 ～ C 20 脂肪アシル基であることを特徴とする、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 11】

前記アシル基が C 12 ～ C 18 脂肪アシル基であることを特徴とする、請求項 10 に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 12】

前記アシル基が C 14 または C 16 脂肪アシル基であることを特徴とする、請求項 11 に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 13】

位置 1 若しくは位置 2 のいずれか、または位置 1 および 2 の両方にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換（単数または複数）が DPP - IV プロテアーゼ耐性を達成することを特徴とする、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 14】

位置 1 の H i s が、D - ヒスチジン、アルファ、アルファ - ジメチルイミダゾール酢酸（DMIA）、N - メチルヒスチジン、アルファ - メチルヒスチジン、イミダゾール酢酸、デスアミノヒスチジン、ヒドロキシル - ヒスチジン、アセチル - ヒスチジン、およびホモ - ヒスチジンから成る群から選ばれる一つのアミノ酸で置換されていることを特徴とする、請求項 13 に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 15】

位置 2 の S e r が、D - セリン、アラニン、D - アラニン、バリン、グリシン、N - メチルセリン、N - メチルアラニン、およびアミノイソ酪酸（AIB）から成る群から選ばれる一つのアミノ酸で置換されていることを特徴とする、請求項 13 または 14 に記載のグルカゴンペプチド。

## 【請求項 16】

位置 2 のアミノ酸が A I Bであることを特徴とする、請求項 1 5 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 1 7】

C 末端から位置 2 7 までに 1 個、2 個、または 3 個の荷電アミノ酸を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 1 8】

位置 2 8 または 2 9 に荷電アミノ酸を含むことを特徴とする、請求項 1 7 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 1 9】

位置 2 9 の後に荷電アミノ酸を含むことを特徴とする、請求項 1 7 または 1 8 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 0】

前記荷電アミノ酸が、負に帯電したアミノ酸であることを特徴とする、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 1】

前記荷電アミノ酸が、非典型的アミノ酸または非天然アミノ酸であることを特徴とする、請求項 2 0 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 2】

前記荷電アミノ酸が、正に帯電したアミノ酸であることを特徴とする、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 3】

前記正に帯電したアミノ酸が、アルギニン、リシン、またはヒスチジンであることを特徴とする、請求項 2 2 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 4】

位置 2 8 のアミノ酸がアスパラギン酸、アスパラギン、またはリシンであり、位置 2 9 のアミノ酸がグリシンまたはトレオニンであることを特徴とする、請求項 1 7 または 1 8 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 5】

前記位置 1 6 の , - 二置換アミノ酸が A I B であり、前記 C 4 ~ C 3 0 脂肪アシル基が、位置 1 0 のアミノ酸に共有結合している C 1 4、C 1 6、または C 1 8 脂肪アシル基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 6】

位置 1 7 の G l n、位置 1 8 の A l a、位置 2 1 の G l u、位置 2 3 の I l e および位置 2 4 の A l a から成る群から選ばれる 1 個以上の修飾を更に含む、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 7】

C 末端アミドを含む、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 8】

ポリエチレングルコール ( P E G ) であってもよい親水性部分を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 2 9】

2 個まで、3 個まで、4 個まで、5 個まで、6 個まで、7 個まで、8 個まで、または 9 個までのアミノ酸修飾を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 3 0】

グルカゴン / G L P - 1 活性の比が、約 1 : 1、1 . 5 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1、もしくは 1 0 : 1 であるか、または、約 1 : 1 0、1 : 9、1 : 8、1 : 7、1 : 6、1 : 5、1 : 4、1 : 3、1 : 2、もしくは 1 : 1 . 5 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド。

**【請求項 3 1】**

下記 ( i ) ~ ( v ) のいずれかを特徴とする、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド：

( i ) グルカゴン受容体に対する天然グルカゴンの活性の少なくとも 1 0 % の活性、および G L P - 1 受容体に対する天然 G L P - 1 の活性の少なくとも 5 0 % の活性を示す；

( i i ) グルカゴン受容体に対する天然グルカゴンの活性の少なくとも 4 0 % の活性、および G L P - 1 受容体に対する天然 G L P - 1 の活性の少なくとも 4 0 % の活性を示す；

( i i i ) グルカゴン受容体に対する天然グルカゴンの活性の少なくとも 6 0 % の活性、および G L P - 1 受容体に対する天然 G L P - 1 の活性の少なくとも 6 0 % の活性を示す；

( i v ) グルカゴン受容体に対する天然グルカゴンの活性の 0 . 1 ~ 1 0 % の活性、および G L P - 1 受容体に対する天然 G L P - 1 の活性の少なくとも 2 0 % の活性を示す；または、

( v ) グルカゴン受容体に対する天然グルカゴンの活性の 1 ~ 1 0 % の活性、および G L P - 1 受容体に対する天然 G L P - 1 の活性の少なくとも 2 0 % の活性を示す。

**【請求項 3 2】**

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド、またはその薬学的に許容される塩を含む結合体であって、該グルカゴンペプチドが結合体部分と結合している、結合体。

**【請求項 3 3】**

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド、またはその薬学的に許容される塩を含む二量体であって、リンカーを介して互いに結合している 2 つのグルカゴンペプチドを含む、二量体。

**【請求項 3 4】**

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド、またはその薬学的に許容される塩を含む融合ペプチドであって、該グルカゴンペプチドの末端と融合した第 2 のペプチドを含む、融合ペプチド。

**【請求項 3 5】**

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載のグルカゴンペプチド、もしくはその薬学的に許容される塩、請求項 3 2 に記載の結合体、請求項 3 3 に記載の二量体、または請求項 3 4 に記載の融合ペプチドと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

**【請求項 3 6】**

他の抗糖尿病剤又は抗肥満剤を更に含むことを特徴とする、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 7】**

インスリン、スルホニル尿素、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、メグリチニド、レバグリニド、ナテグリニド、ピグアナイド、メトホルミン、フェンホルミン、チアゾリジンジオン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、P P A R インヒビター、アルファグルコシダーゼインヒビター、ミグリトール、アルカボース、エクセナチド、プラムリンチド、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 インヒビター、ビルダグリブチン、シタグリブチン、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター 1 インヒビター、グルコキナーゼアクチベーター、グルカゴン受容体アンタゴニスト、フルクトース 1 , 6 - ビスホスファターゼインヒビター、食欲抑制薬、フェネチルアミン型刺激薬、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、シブトラミン、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、オキシントモジュリン、フルオキセチン、トピラメート及びフェンテルミン、プロピオン及びゾニサミド、プロピオン及びナルトレキソン、リパーゼ阻害剤、オルリスタット、セチリストット、または GT 389-255 を更に含むことを特徴とする、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 8】**

糖尿病を治療する方法であって、請求項 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 39】

体重増加を低減する、または減量を誘導する方法であって、請求項 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 40】

前記医薬組成物を、他の抗糖尿病剤又は抗肥満剤と組み合わせて投与することを含むことを特徴とする、請求項 38 または 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記医薬組成物を、インスリン、スルホニル尿素、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、メグリチニド、レバグリニド、ナテグリニド、ビグアナイド、メトホルミン、フェンホルミン、チアゾリジンジオン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、PPAR インヒビター、アルファグルコシダーゼインヒビター、ミグリトール、アルカボース、エクセナチド、プラムリンチド、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 インヒビター、ビルダグリプチン、シタグリプチン、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター 1 インヒビター、グルコキナーゼアクチベーター、グルカゴン受容体アンタゴニスト、フルクトース 1, 6 - ビスホスファターゼインヒビター、食欲抑制薬、フェネチルアミン型刺激薬、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、シブトラミン、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、オキシントモジュリン、フルオキシセチン、トピラメート及びフェンテルミン、ブプロピオン及びゾニサミド、ブプロピオン及びナルトレキソン、リパーゼ阻害剤、オルリスタット、セチリスタット、または GT 389-255 のうちの一つ以上と組み合わせて投与することを含むことを特徴とする、請求項 40 に記載の方法。