

【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 25 年 8 月 1 日 (2013.8.1)

【公表番号】特表 2012-530145 (P2012-530145A)

【公表日】平成 24 年 11 月 29 日 (2012.11.29)

【年通号数】公開・登録公報 2012-050

【出願番号】特願 2012-516264 (P2012-516264)

【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 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (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)

【 F I 】

C 0 7 K 14/605 Z N A

A 6 1 K 37/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成 25 年 6 月 14 日 (2013.6.14)

【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】

グルカゴンペプチドの類似体であって、

( i ) 少なくとも 1 個及び最大 10 個のアミノ酸修飾、任意には、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、又は 10 個のアミノ酸修飾を有し、

( A ) 前記類似体は、i を 12、13、16、17、20 若しくは 24、かつ j を 17 として、アミノ酸の側鎖の位置 i および i + 4 の間、又はアミノ酸の側鎖の位置 j および j + 3 の間に一つの分子内架橋を含み、( B ) 前記類似体の位置 16、20、21 若しくは 24 の、1 個、2 個、3 個、若しくはそれ以上の位置が、一つの アミノ酸、二基置換の アミノ酸で置換されているか、又は ( C ) ( A ) および ( B ) の双方である配列番号 1 と、

( i i ) 29 位のアミノ酸の C 末端側の 1 ~ 21 個アミノ酸の延長部分であって、任意には、前記延長部分が ( A ) G P S S G A P P P S ( 配列番号 26 ) 若しくは X G P S S G A P P P S ( 配列番号 674 ) なるアミノ酸配列であって、X は任意のアミノ酸であること、( B ) 配列番号 26 若しくは配列番号 674 に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列であること、又は ( C ) 一つ以上の保存アミノ酸で置換された (

A) 若しくは (B) の前記アミノ酸配列であって、ここで、(A) から (C) に記載の前記アミノ酸配列は、前記類似体の 29 位において前記アミノ酸に対する C 末端であること、を含む一つの延長部分と、

( i i i )

( a ) 37、38、39、40、41、42 および 43 位 ( 配列番号 1 の付番による ) のいずれかに位置する前記延長部分のアミノ酸の少なくとも 1 個が、天然アミノ酸に対して非天然であるアシル又はアルキル基を含むこと、

( b ) 前記延長部分の 1 ~ 6 個のアミノ酸が正荷電アミノ酸であること、

( c ) 前記類似体が、天然アミノ酸に対して非天然であるアシル基又はアルキル基を含むアミノ酸を、前記類似体の 10 位に含むこと、又は

( d ) ( a )、( b )、及び ( c ) の組み合わせのうちの少なくとも 1 つとを含み、前記類似体が親水性部分を欠如する場合、前記類似体が、前記 G I P 受容体に対する天然 G I P の活性の少なくとも 0 . 1 % を示す類似体。

【請求項 2】

16 位の G l u 及び 20 位の L y s を含み、随意にラクタム架橋が、前記 G l u 及び前記 L y s を結合する、請求項 1 に記載の類似体。

【請求項 3】

17 位の G l n、18 位の A l a、21 位の G l u、23 位の I l e、及び 24 位の A l a 若しくは C y s、又は 1 つ若しくは複数のそれらの保存的なアミノ酸置換のうちの 1 つ又は複数を更に含む、請求項 2 に記載の類似体。

【請求項 4】

C 末端アミドを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 5】

1 位、2 位、又は 1 位及び 2 位にアミノ酸置換を含み、前記アミノ酸置換 ( 複数可 ) が D P P - I V プロテアーゼ耐性を達成し、任意には、前記類似体の 1 位におけるアミノ酸が D - ヒスチジン、アルファ、アルファ - ジメチルイミジアゾール酢酸 ( D M I A )、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、及びホモ - ヒスチジンであって、および / または前記類似体の 2 位におけるアミノ酸が 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、及びアミノイソ酪酸 ( A I B ) である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 6】

( A ) 1 位のアミノ酸がイミダゾール環を含み、任意には、1 位のアミノ酸が H i s であるか、又は ( B ) 前記類似体の 1 位のアミノ酸が大型芳香族アミノ酸ではなく、任意には、前記類似体の 1 位のアミノ酸が T y r ではない請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 7】

27、28、及び 29 位の 1 箇所、2 箇所、又は全てにアミノ酸修飾を含み、任意には、( a ) 27 位のアミノ酸が大型脂肪族アミノ酸、任意には L e u であり、( b ) 28 位のアミノ酸が小型脂肪族アミノ酸、任意には A l a であり、( c ) 29 位のアミノ酸が小型脂肪族アミノ酸、任意には G l y であるか、又は ( d ) ( a )、( b )、及び ( c ) の 2 つ若しくは全ての組み合わせである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 8】

以下の修飾：

- a . A l a で置換された 2 位の S e r、
- b . G l u 又はグルタミン類似体で置換された 3 位の G l n、
- c . I l e で置換された 7 位の T h r、
- d . T r p、又は天然アミノ酸に対して非天然であるアシル基若しくはアルキル基を含むアミノ酸で置換された 10 位の T y r、
- e . I l e で置換された 12 位の L y s、

f . G l uで置換された15位のA s p、  
 g . G l uで置換された16位のS e r、  
 h . S e r、T h r、A l a、A I Bで置換された20位のG l n、  
 i . S e r、T h r、A l a、A I Bで置換された24位のG l n、  
 j . L e u又はN l eで置換された27位のM e t、  
 k . 荷電アミノ酸、随意にA s p又はG l uで置換された29位のA s n、及び  
 l . G l y、又は荷電アミノ酸、随意にA s p若しくはG l uで置換された29位のT  
 h r

の1つ又は複数を含む、請求項1～7のいずれかに記載の類似体。

【請求項9】

G P S S G A P P P S（配列番号26）又はXが任意のアミノ酸であるX G P S S G A P P P S（配列番号674）のアミノ酸配列を、前記類似体の29位のアミノ酸のC末端側に含む、請求項1に記載の類似体。

【請求項10】

アシル又はアルキル基を含む前記アミノ酸が、式I、II、又はIIIのアミノ酸であって、任意には、アシル又はアルキル基を含む前記アミノ酸がL y sである、請求項1～9のいずれかに記載の類似体。

【請求項11】

アシル又はアルキル基を含む前記アミノ酸が、前記類似体の37、38、39、40、41、42、又は43位のいずれかに位置し、任意には、アシル又はアルキル基を含む前記アミノ酸が、前記類似体の40位に位置する、請求項1～10のいずれかに記載の類似体。

【請求項12】

前記アシル基が、C4～C30脂肪酸アシル基であり、任意には、C12～C18脂肪酸アシル基又はC14～C16脂肪酸アシル基である、請求項1～11のいずれかに記載の類似体。

【請求項13】

前記アシル又はアルキル基が、スペーサーを介して前記アミノ酸の側鎖に共有結合で結合されており、任意には、（I）前記スペーサーが、（A）3～10個の原子長であるか、（B）アミノ酸若しくはジペプチドであるか、（C）6-アミノヘキサン酸であるか、又は（D）A l a - A l a、 - A l a - - A l a、L e u - L e u、及びP r o - P r oからなる群から選択されるジペプチドであるか、あるいは（II）前記スペーサー及び前記アシル基の全長が、約14～約28個の原子長である、請求項1～12のいずれかに記載の類似体。

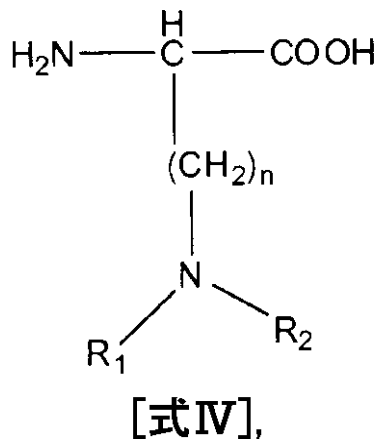
【請求項14】

前記1～6個の正荷電アミノ酸が、前記類似体の37、38、39、40、41、42、及び43位（配列番号1の付番による）のいずれかに位置し、任意には、前記類似体が40位に正荷電アミノ酸を含む、請求項1～13のいずれかに記載の類似体。

【請求項15】

前記正荷電アミノ酸が、式IVの構造を含む、請求項1～14のいずれかに記載の類似体。

【化 1】



(式中、 $n$ は1～16であるか、又は1～10であるか、又は1～7であるか、又は1～6であるか、又は2～6であるか、又は2であるか、又は3であるか、又は4であるか、又は5であり、 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ の各々は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ アルキル) $\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ アルキル) $\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ アルキル) $\text{SH}$  ( $\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル) ( $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ )シクロアルキル、 $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル) ( $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ ヘテロ環)、 $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル) ( $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール)  $\text{R}_7$ 、及び $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル) ( $\text{C}_3 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール)からなる群から独立して選択され、式中 $\text{R}_7$ は $\text{H}$ 又は $\text{OH}$ であり、式IVのアミノ酸の側鎖は、遊離アミノ基を含み、任意には、前記式IVのアミノ酸は、 $\text{Orn}$ 、 $\text{Dab}$ 、 $\text{Lys}$ 、又はホモ $\text{Lys}$ である。

【請求項16】

前記類似体が、(A)親水性部分を含まない場合、前記類似体が、前記GLP-1受容体に対するGLP-1(配列番号2)の活性の少なくとも約4%を示すか、(B)前記類似体が親水性部分を含まない場合、前記類似体が、前記グルカゴン受容体に対するグルカゴンの活性の少なくとも約20%を示すか、(C)前記類似体が親水性部分を含まない場合、前記類似体が、3位のアミノ酸修飾を含み、前記グルカゴン受容体に対するグルカゴンの活性の1%未満を示すか、(D)前記類似体が親水性部分を含まない場合、前記類似体が、7位のアミノ酸修飾を含み、前記GLP-1受容体に対するGLP-1の活性の約10%未満を示すか、又は(A)および(B)若しくは(C)のいずれかの組み合わせであるか、又は(B)および(D)の組み合わせである、請求項1～15のいずれかに記載の類似体。

【請求項17】

前記類似体が、アミノ酸19、20、23、24、27、32、43位、又はC末端のいずれかの親水性部分に共有結合で結合されており、任意には、前記類似体が、アミノ酸24又は40位の親水性部分に共有結合で結合されていて、および/または前記親水性部分が、ポリエチレングリコール(PEG)である、請求項1～16のいずれかに記載の類似体。

【請求項18】

前記親水性部分が、 $\text{Lys}$ 、 $\text{Cys}$ 、 $\text{Orn}$ 、ホモシステイン、又はアセチル-フェニルアラニンに共有結合で結合されている、請求項17に記載の類似体。

【請求項19】

前記PEGが、約1,000ダルトン～約40,000ダルトンの分子量を有するか、又は約20,000ダルトン～約40,000ダルトンの分子量を有する、請求項18に記載の類似体。

【請求項20】

GIP受容体活性化に対する前記類似体のEC50が、約10nM以下である、請求項

17 ~ 19 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 21】

前記類似体が、前記 G I P 受容体に対する野生型 G I P (配列番号 4) の活性の少なくとも約 0.01%、0.025%、0.05%、0.075%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%、若しくは 200% を示し、および / また前記 G L P - 1 受容体に対する G L P - 1 (配列番号 2) の活性の少なくとも約 0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%、若しくは 200% を示す、請求項 17 ~ 20 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 22】

前記 G I P 受容体に対する前記類似体の E C 50 に対する、前記 G L P - 1 受容体に対する前記類似体の E C 50 の比率が、約 0.01 未満である、請求項 16 の (D) を除く請求項 1 ~ 21 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 23】

前記類似体の前記 G I P 効力が、前記類似体の前記 G L P - 1 効力の約 500 倍、450 倍、400 倍、350 倍、300 倍、250 倍、200 倍、150 倍、100 倍、75 倍、50 倍、25 倍、20 倍、15 倍、10 倍、若しくは 5 倍以内であり、および / また前記類似体の前記 G I P 効力が、前記類似体のグルカゴン効力の約 500 倍、450 倍、400 倍、350 倍、300 倍、250 倍、200 倍、150 倍、100 倍、75 倍、50 倍、25 倍、20 倍、15 倍、10 倍、若しくは 5 倍以内である、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 24】

配列番号 669 の前記アミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の類似体。

【請求項 25】

2 つのグルカゴンペプチドを含む二量体であって、前記グルカゴンペプチドの少なくとも 1 つが、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の類似体であり、リンカーを介して互いに結合されている二量体。

【請求項 26】

共役部分に結合された請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の類似体を含む、共役体。

【請求項 27】

前記共役部分が異種性ペプチド又はポリペプチド (例えば、血漿タンパク質を含む)、標的化剤、免疫グロブリン又はその部分 (例えば、可変領域、C D R、若しくは F c 領域)、放射性同位元素、蛍光体、又は酵素標識等の診断標識、水溶性ポリマーを含むポリマー、又は他の治療薬もしくは診断薬である、請求項 26 に記載の共役体。

【請求項 28】

融合ペプチド若しくは融合タンパクであって、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の類似体および第 2 ペプチド又はポリペプチドを含み、任意には、前記第 2 ペプチドは配列番号 26 (G P S S G A P P S)、配列番号 27 (K R N R N N I A) 又は配列番号 28 (K R N R) のアミノ酸配列を含む、融合ペプチド又は融合タンパク。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の類似体、請求項 25 に記載の二量体、請求項 26 又は 27 に記載の共役体、請求項 28 に記載の融合ペプチド又は融合タンパク、又はそれらの組み合わせ、及びそれらの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 30】

体重増加を低減又は体重減少を誘導する糖尿病治療薬剤の製造において、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の類似体、請求項 25 に記載の二量体、請求項 26 又は 27 に記載の

共役体、請求項 28 に記載の融合ペプチド又は融合タンパク、又はそれらの組み合わせを  
使用する方法。