

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-520847

(P2011-520847A)

(43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 K 14/00	(2006.01)	C 0 7 K 14/00	Z N A	4 C 0 8 4
C 0 7 K 7/00	(2006.01)	C 0 7 K 7/00		4 H 0 4 5
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 147 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2011-508945 (P2011-508945)	(71) 出願人	596113096 ノボ・ノルディスク・エー／エス デンマーク国、バグスヴァエルト ディ ーケー 2 8 8 0、ノボ アレー
(86) (22) 出願日	平成21年5月18日 (2009.5.18)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(85) 翻訳文提出日	平成23年1月17日 (2011.1.17)	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/055989	(72) 発明者	オステルガール, ソーレン デンマーク国 ディーケー 2 7 0 0 ブ ロエンショエイ, ボレビヴェイ 2 1
(87) 国際公開番号	W02009/138511	(72) 発明者	クヌドセン, サンネ モラー デンマーク国 ディーケー 3 5 0 0 ヴ ァルレセ, ホイロフト ヴァンイエ 1 6 2
(87) 国際公開日	平成21年11月19日 (2009.11.19)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	08156360.3		
(32) 優先日	平成20年5月16日 (2008.5.16)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	09154461.9		
(32) 優先日	平成21年3月5日 (2009.3.5)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

(54) 【発明の名称】 遅効型 Y 2 及び／又は Y 4 レセプターアゴニスト

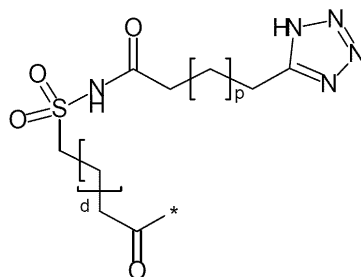
(57) 【要約】

本発明は、遠位のテトラゾール又はカルボン酸基を含むー又は複数の血清アルブミン結合側鎖で誘導体化された P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログに関する。更に、本発明は、その組成物及び Y レセプター調節に応答性である症状の治療方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一のアミノ酸残基及び／又はペプチド骨格のN末端及び／又はC末端が、A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、又はA - C - によって定まる血清アルブミン結合側鎖で誘導体化され、ここで、
A - は



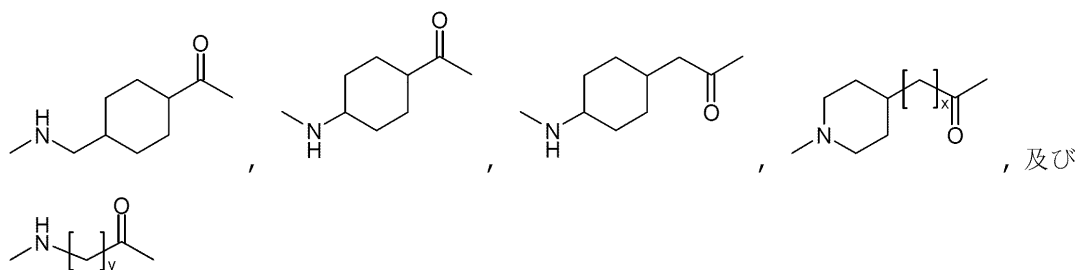
10

であり、

ここで、pは10、11、12、13、14、15及び16からなる群から選択され、dは0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され、

- B - は

20

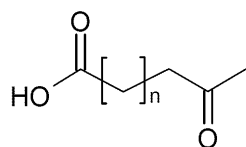


からなる群から選択され、

ここで、xは0、1、2、3及び4からなる群から選択され、yは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

30

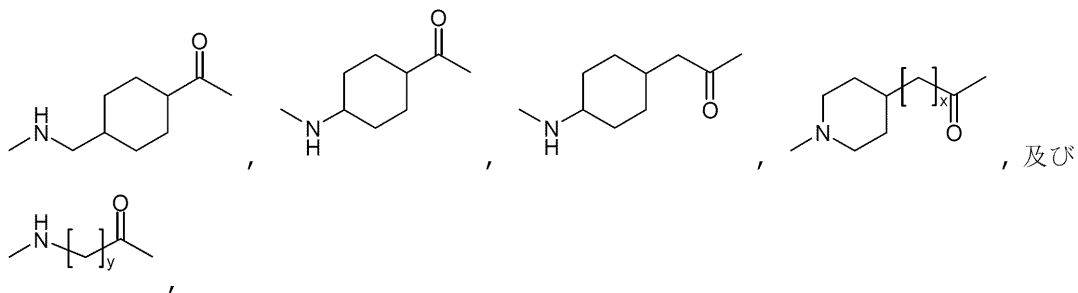
あるいはA - は



であり、ここで、nは12、13、14、15、16、17、18及び19からなる群から選択され、

- B - は、

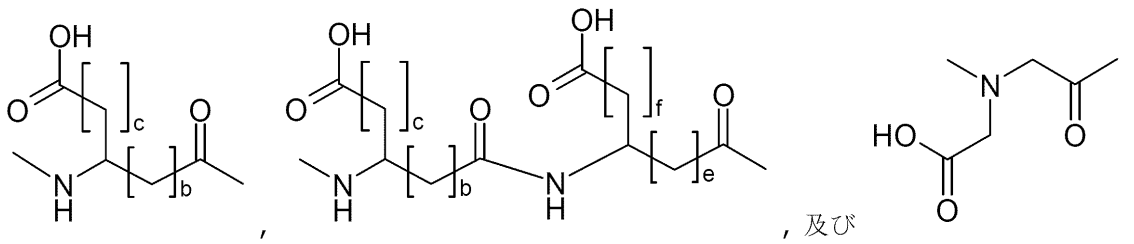
40



からなる群から選択され、

50

ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され；
 - C - は



10

からなる群から選択され、

ここで、 b 及び e はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され、 c 及び f はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され；

但し、

c が 0 であれば、 b は 1 又は 2 であり、

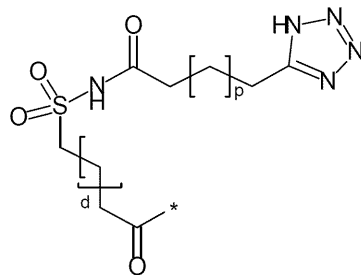
c が 1 又は 2 であれば、 b は 0 であり、

f が 0 であれば、 e は 1 又は 2 であり、

f が 1 又は 2 であれば、 e は 0 であり、

但し、A - が

20



であれば、- C - は欠失されてもよく；

- D - は前記アミノ酸残基に結合し、スペーサーである、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体
 又はそのアナログ。

30

【請求項 2】

ペプチドが、

式 I に記載の P P アナログ

Z - A l a - P r o - L e u - G l u - P r o - V a l - T y r - P r o - G l y - X a
 a₁₀ - X a a₁₁ - X a a₁₂ - X a a₁₃ - X a a₁₄ - X a a₁₅ - X a a₁₆ -
 X a a₁₇ - X a a₁₈ - X a a₁₉ - X a a₂₀ - X a a₂₁ - X a a₂₂ - X a a₂₃ - X a a₂₄ - X a a₂₅ - X a a₂₆ - X a a₂₇ - X a a₂₈ - X a a₂₉ - X a
 a₃₀ - X a a₃₁ - T h r - A r g - X a a₃₄ - A r g - X a a₃₆

(I)

40

(上式中、

Z は N 末端アミノ基に結合した側鎖 A - B - C - D - 、A - C - D - 、A - B - C - 、又は
 A - C - 、又は A - B - C - D - 、A - C - D - 、A - B - C - 、A - C - がアミノ酸
 の側鎖に結合しているときには存在せず、

1 位の A l a は欠失されていてもよく、

X a a₁₀ は A s p、A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、
 オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₁ は A s p、A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、
 オルニチン、又は L y s であ r、

X a a₁₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ

50

ン、又はLysであり、

Xaa₁₃はThr、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₄はPro又はヒドロキシプロリンであり、

Xaa₁₅はGlu、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₆はGln、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₇はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₁₈はAla、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₉はGln、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₀はTyr、Phe、又は3-ピリジルアラニンであり、

Xaa₂₁はAla、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり

Xaa₂₂はAla、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₃はAsp、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₄はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₂₅はArg、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₆はArg、His、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₇はTyr、Phe、ホモPhe、又は3-ピリジルアラニンであり、

Xaa₂₈はIle、Val、Leu、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₂₉はAsn、Gln、又はLysであり、

Xaa₃₀はMet、Leu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₃₁はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

33位のArgはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₄はGln、Asn、又はHisであり、

35位のArgはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₆はTyr、3-ピリジルアラニン；である)；

式IIに記載のPYYアナログ

Z-Tyr-Pro-Xaa₃-Xaa₄-Pro-Glu-Ala-Pro-Gly-Xaa₁₀-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Xaa₁₃-Xaa₁₄-Xaa₁₅-Xaa₁₆-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Xaa₂₈-Xaa₂₉-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Thr-Arg-Xaa₃₄-Arg-Xaa₃₆

10

20

30

40

50

(I I)

(上式中、

Z は N 末端 アミノ基に結合した側鎖 A - B - C - D - 、 A - C - D - 、 A - B - C - 、又は A - C - であるか又は A - B - C - D - 、 A - C - D - 、 A - B - C - 、 A - C - がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1 及び 2 位の T y r - P r o は欠失されていてもよく、

1 位の T y r は A l a で置換されていてもよく、又は欠失されていてもよく、

X a a₃ は I l e 、 V a l 、 L e u 、 (1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、 (1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₄ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

10

6 位の G l u は V a l で置換されていてもよく、

7 位の A l a は T y r で置換されていてもよく、

X a a₁₀ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、 X a a₁₁ は A s p 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₂ は A l a 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₃ は S e r 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

20

X a a₁₄ は P r o 、 ヒドロキシプロリン、又は L y s であり、

X a a₁₅ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₆ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₇ は L e u 、 V a l 、 I l e 、 ホモロイシン、ノルロイシン、 (1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、 (1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₁₈ は A s n 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

30

X a a₁₉ は A r g 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₀ は T y r 、 P h e 、 3 - ピリジルアラニン、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₁ は T y r 、 P h e 、 3 - ピリジルアラニン、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₂ は A s p 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₃ は A l a 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

40

X a a₂₄ は L e u 、 I l e 、 V a l 、 ホモロイシン、ノルロイシン、 (1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、 (1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、 1 - アミノ酪酸、又は L y s であり、

X a a₂₅ は A r g 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₆ は H i s 、 A r g 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₇ は T y r 、 P h e 、 ホモ P h e 、 又は 3 - ピリジルアラニンであり、

X a a₂₈ は I l e 、 V a l 、 L e u 、 ホモロイシン、ノルロイシン、 (1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、 (1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、 1 - アミノ酪酸、

50

又は L y s であり、

X a a₂₉ は A s n、G l n、又は L y s であり、

X a a₃₀ は M e t、L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、1 - アミノ酪酸、又は L y s であり、

X a a₃₁ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、1 - アミノ酪酸、又は L y s であり、

32 位の T y r は L y s で置換されていてもよく、

X a a₃₄ は G l n、A s n、又は H i s であり、

X a a₃₆ は T y r、3 - ピリジルアラニン、又は L y s である) ;

からなる群から選択され、

ここで、該化合物が、遠位カルボン酸又はテトラゾール基を含む血清アルブミン結合側鎖で修飾されている、請求項 1 に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 3】

血清アルブミン結合側鎖が、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、及び L y s からなる群から選択されるペプチド骨格のアミノ酸の側鎖のアミノ基に結合している請求項 1 又は 2 に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 4】

スペーサー - D - がー又は複数の 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (O e g) 分子を含む請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 5】

前記誘導体が Y 1 レセプターに対してよりも Y 2 及び / 又は Y 4 レセプターに対して選択性である請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 6】

前記誘導体が Y 5 レセプターに対してよりも Y 2 及び / 又は Y 4 レセプターに対して選択性である請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 7】

前記誘導体が、ヒト P Y Y、P Y Y (3 - 36)、又は P P と比較して改善した P K プロファイルを示す請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 8】

前記誘導体が、ヒト P Y Y、P Y Y (3 - 36)、又は P P と比較して遅効型特性を示す請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 9】

誘導体がヒト P Y Y、P Y Y (3 - 36)、又は P P と比較して改善されたインビボ半減期を示す、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 10】

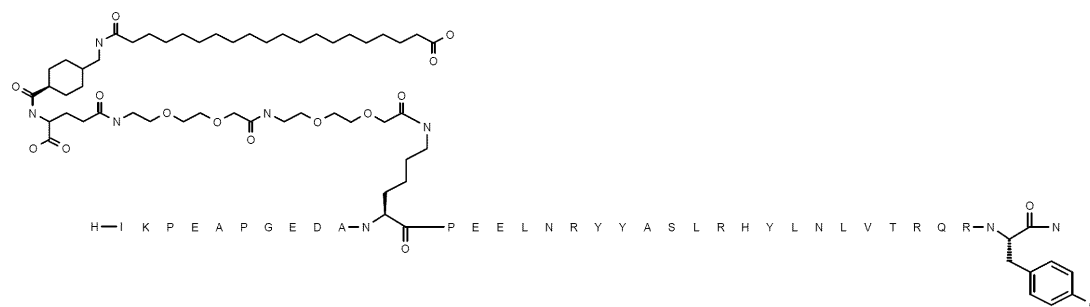
N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサノカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] h P Y Y (3 - 36)

10

20

30

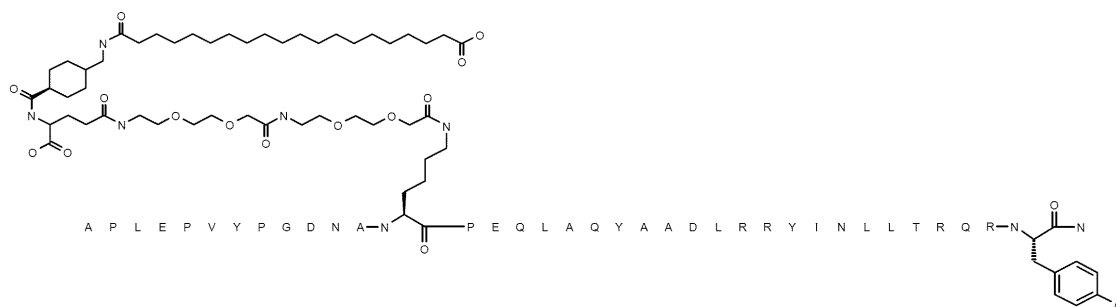
40



10

(配列番号 3) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル]
[L y s 13 , L e u 17 , L e u 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)

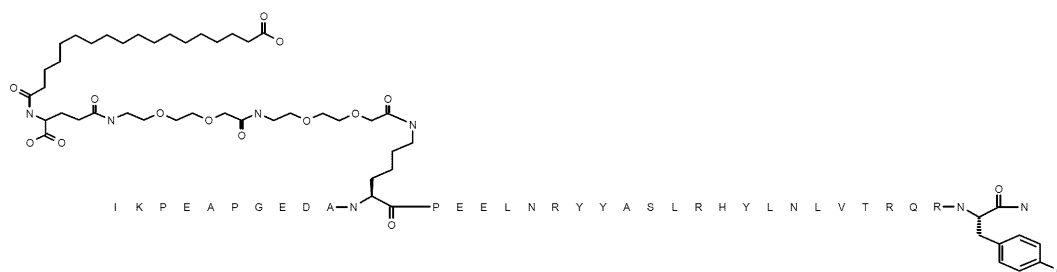


20

(配列番号 4) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) - アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] h P Y Y (3 - 36)

30

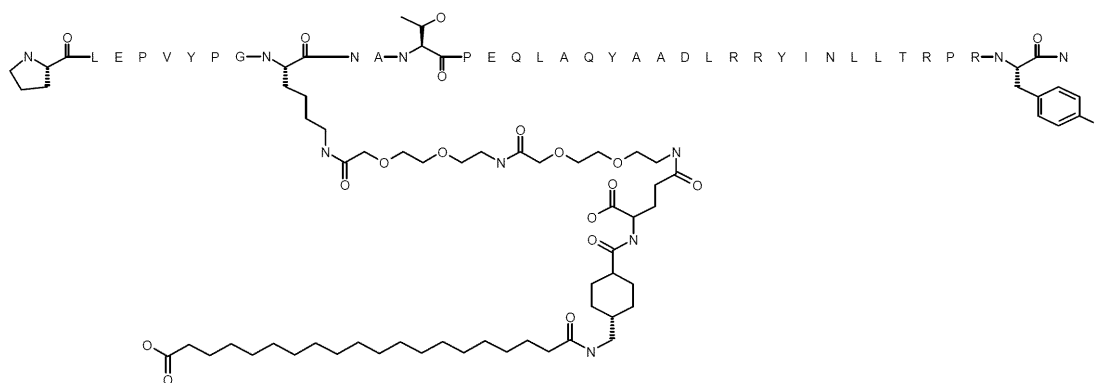


40

(配列番号 5) ;

N - イブシロン 10 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 10 , L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36

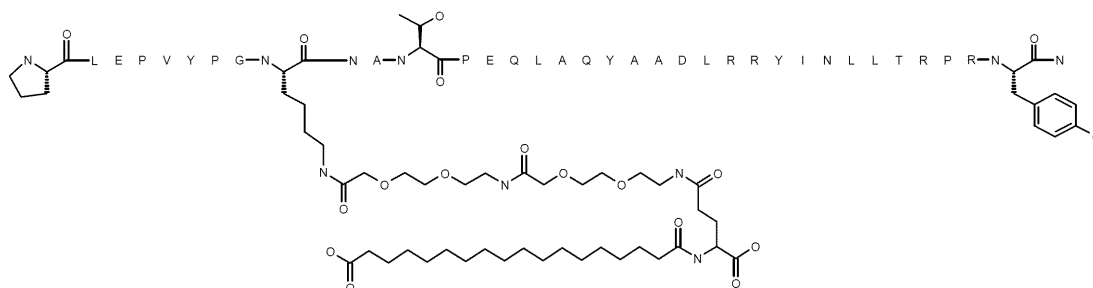
50



10

(配列番号 6) ;

N - イプシロン 10 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 10 , L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36

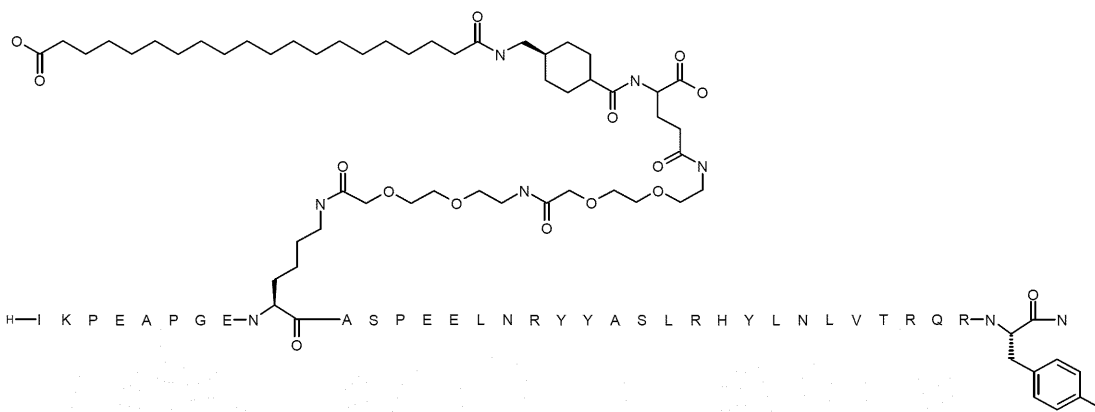


20

(配列番号 7) ;

N - イプシロン 11 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 11] h P Y Y (3 - 36)

30



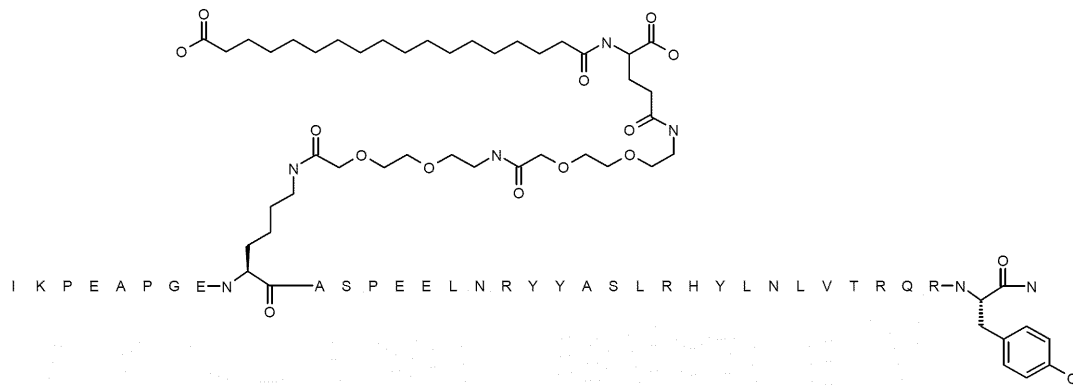
40

(配列番号 8) ;

N - イプシロン 11 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 11] h P Y Y (3

50

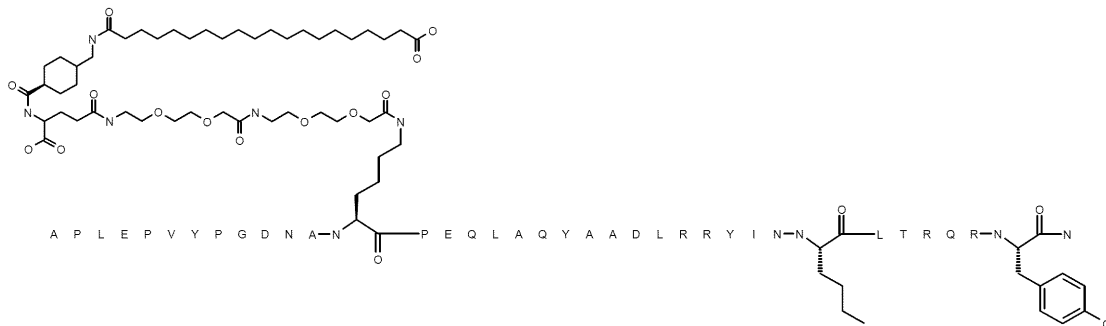
- 36)



10

(配列番号 9) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , N l e 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)

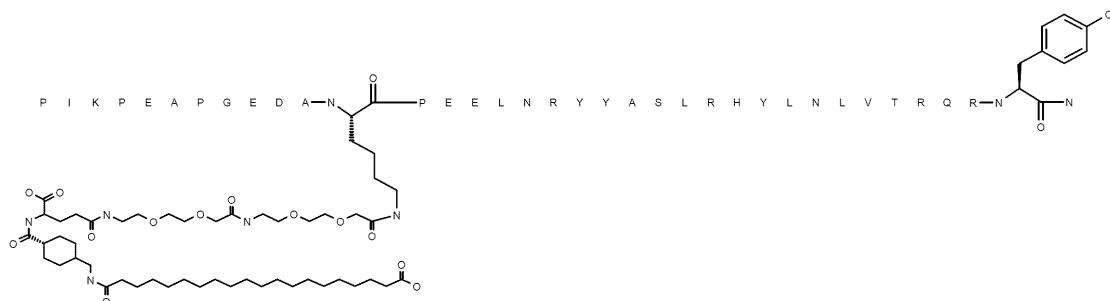


20

(配列番号 10) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] h P Y Y 2 - 36

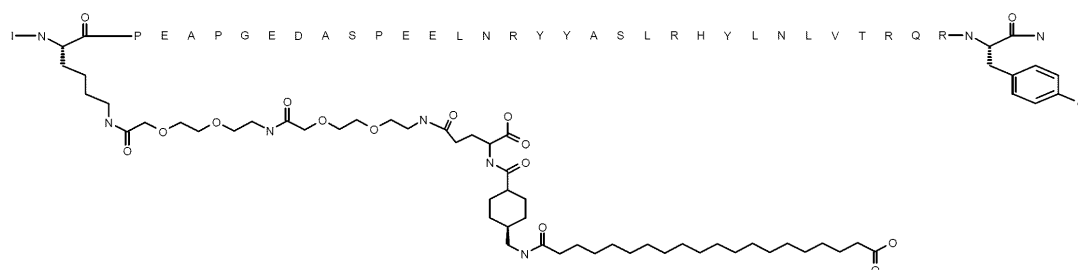
30



40

(配列番号 11) ;

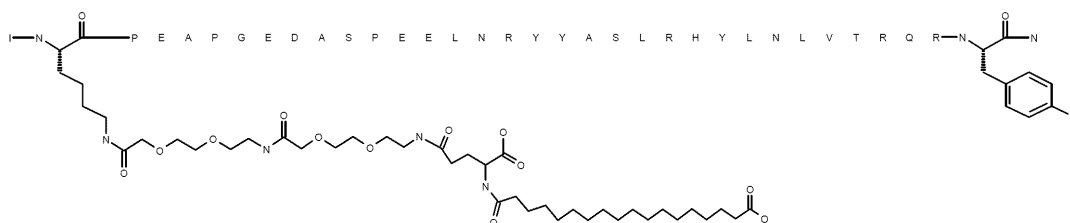
N - イブシロン 4 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] h P Y Y (3 - 36)



(配列番号 1 2) ;

N - イブシロン 4 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] h P Y Y (3 - 36)

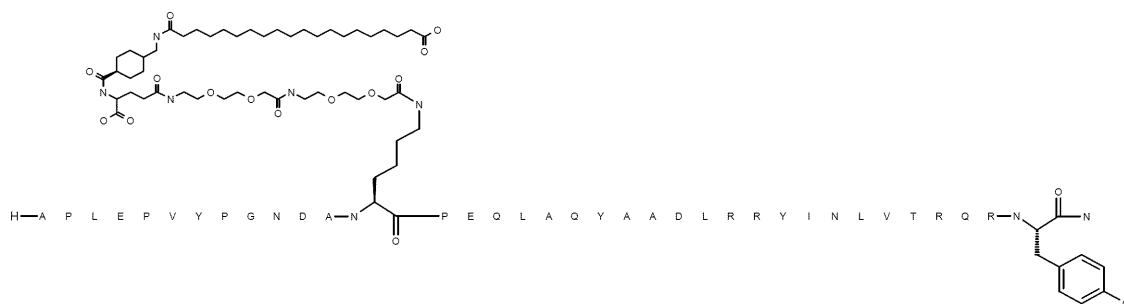
10



20

(配列番号 1 3) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A s n 10 , A s p 11 , L y s 13 , L e u 17 , L e u 30 , V a l 31] h P P (1 - 36)

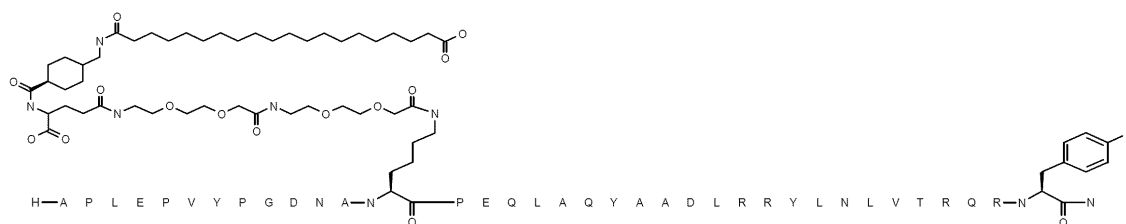


30

(配列番号 1 4) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , L e u 28 , V a l 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)

40

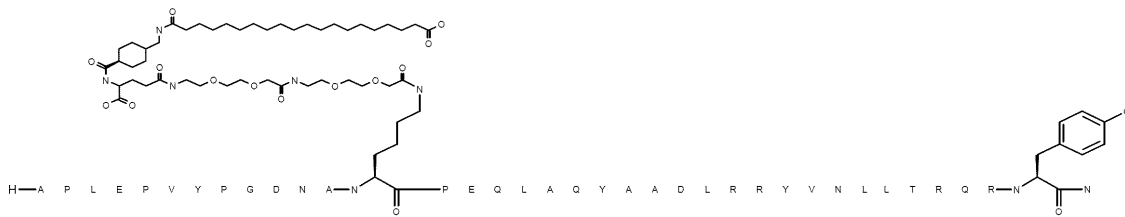


(配列番号 1 5) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ

50

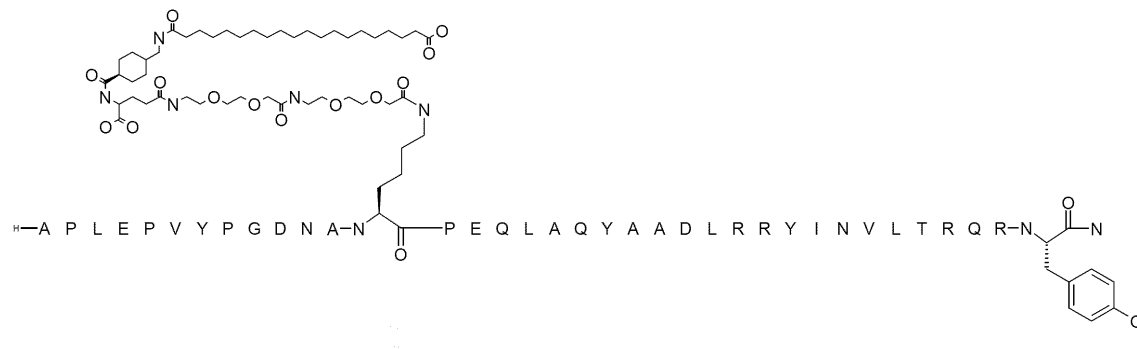
シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , V a l 28 , L e u 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)



10

(配列番号 16) ;

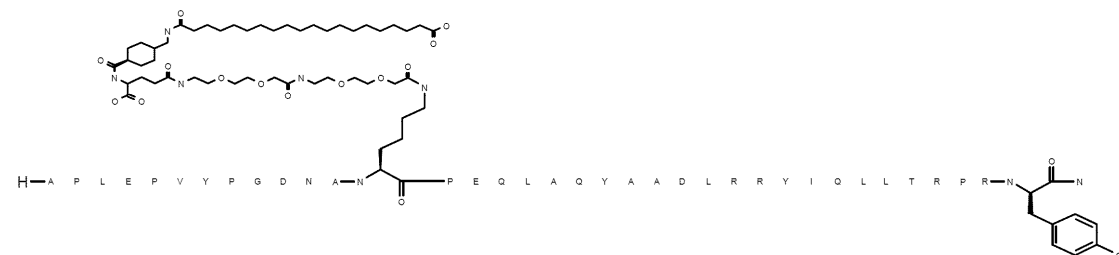
N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , V a l 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)



20

(配列番号 17) ;

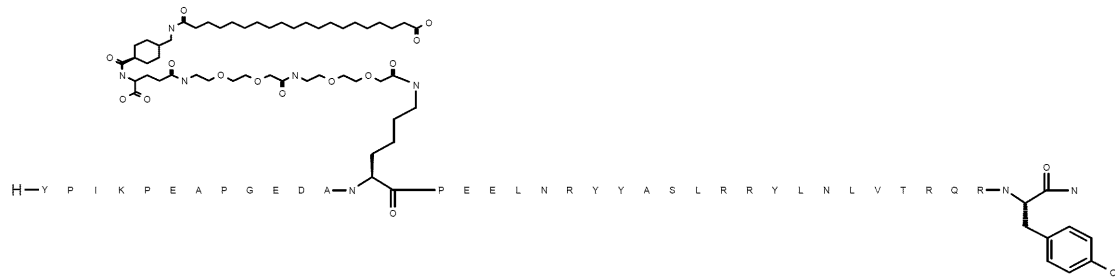
N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , G l n 29 , L e u 30] h P P (1 - 36)



40

(配列番号 18) ;

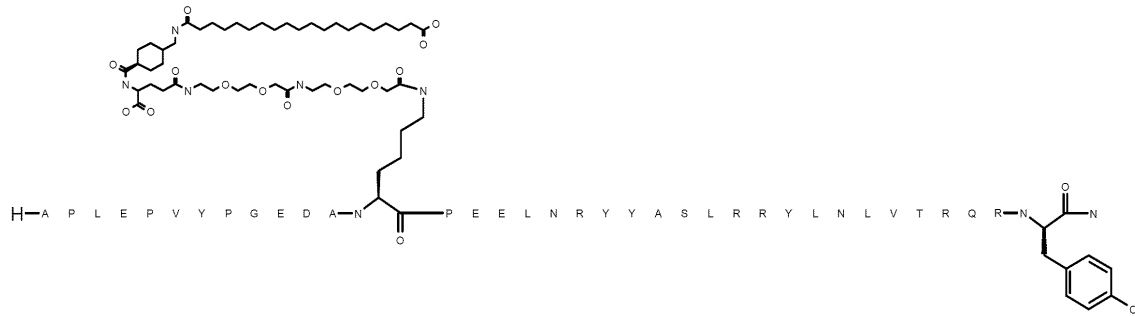
N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , A r g 26] h P Y Y (3 - 36)



(配列番号 19) ;

10

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A l a 1 , L e u 3 , G l u 4 , V a l 6 , T y r 7 , L y s 13 , A r g 26] h P Y Y (1 - 36)

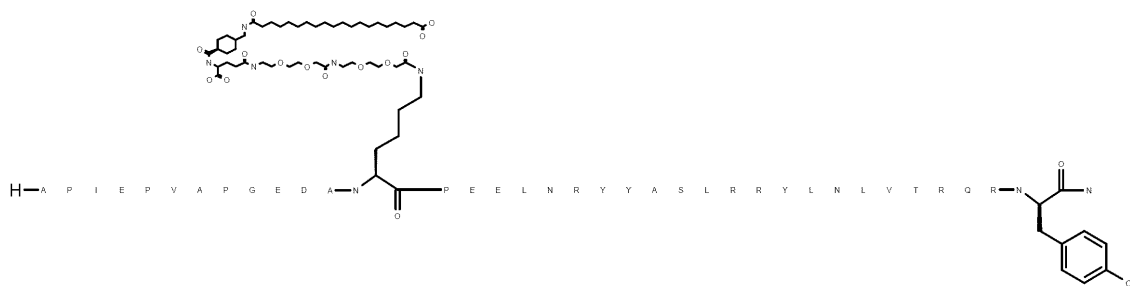


20

(配列番号 20) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A l a 1 , G l u 4 , L y s 13 , A r g 26] h P Y Y (1 - 36)

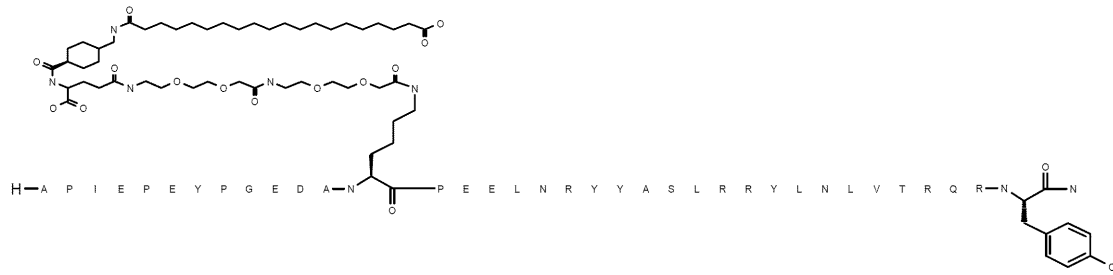
30



40

(配列番号 21) ;

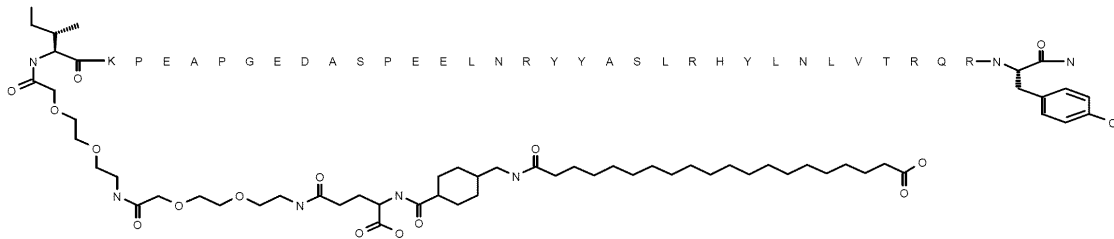
N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A l a 1 , G l u 4 , T y r 7 , L y s 13 , A r g 26] h P Y Y (1 - 36)



(配列番号 2 2) ;

10

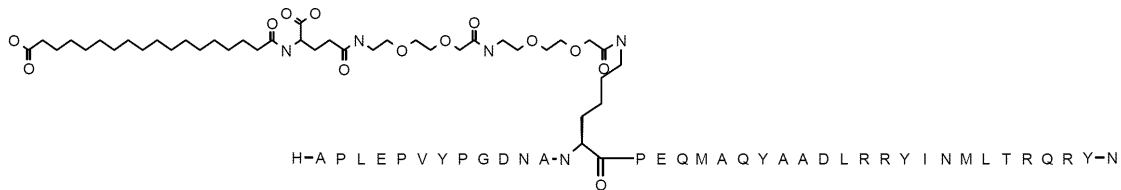
N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] h P Y Y (3 - 3 6)



20

(配列番号 2 3) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] h P P (1 - 3 6)

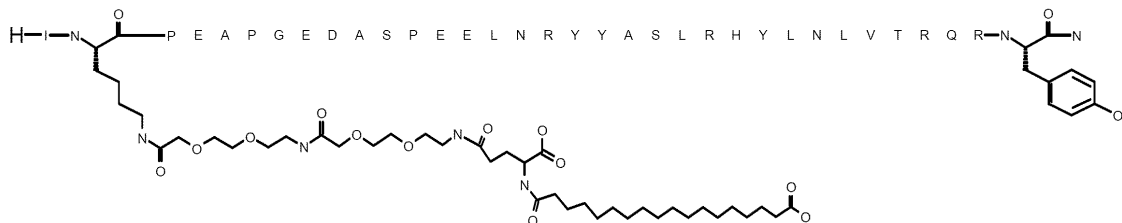


30

(配列番号 2 4) ;

N - イブシロン 4 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 4] h P Y Y (3 - 3 6)

40

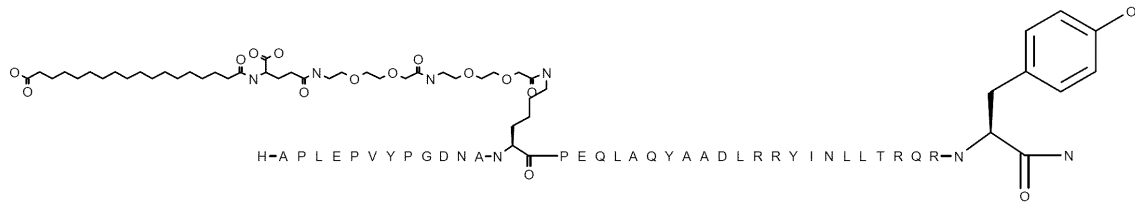


(配列番号 2 5) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エト

50

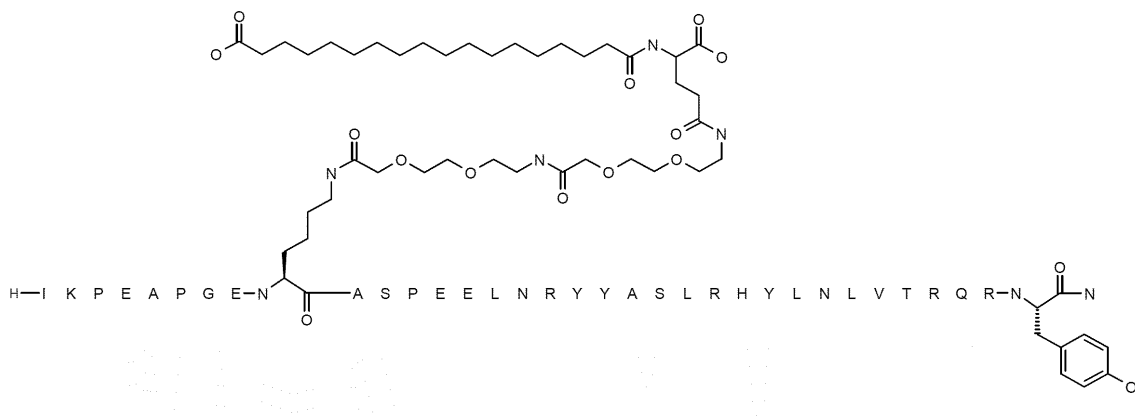
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチル] [L y s 1 3 , G l n 3 4]
h P P (1 - 3 6)



(配列番号 2 6) ;

10

N - イブシロン 1 1 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ} エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチル] [L y s 1 1] h P Y Y (3
- 3 6)

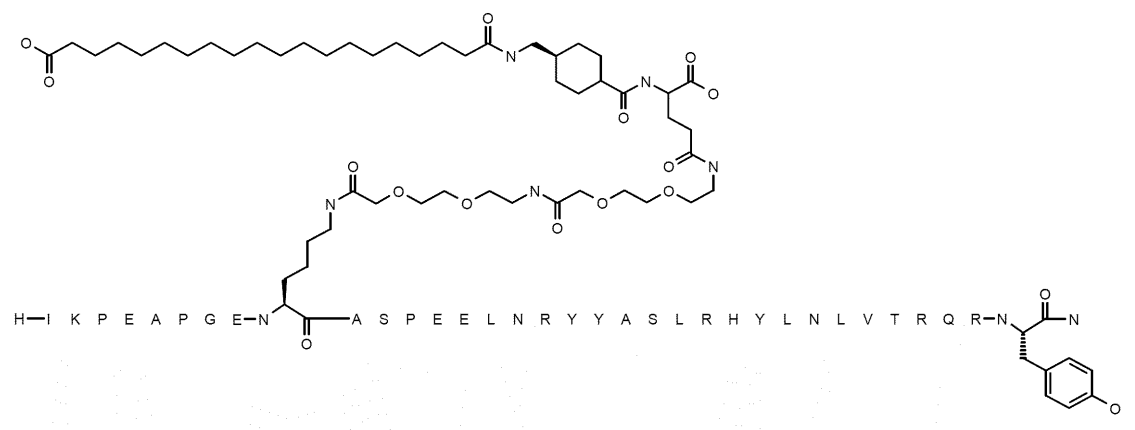


20

(配列番号 2 7) ;

N - イブシロン 1 1 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シク
ロヘキサンカルボニル} アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチルアミ
ノ] エトキシ} エトキシ) アセチル] [L y s 1 1] h P Y Y (3 - 3 6)

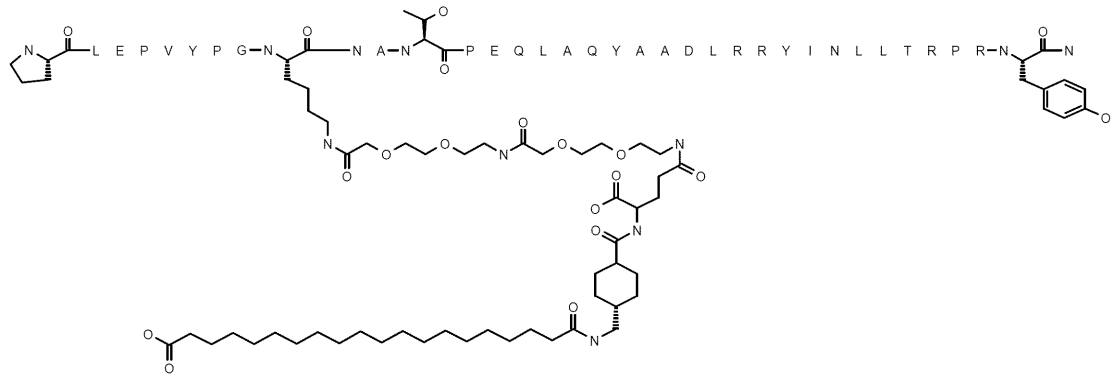
30



40

(配列番号 2 8) ;

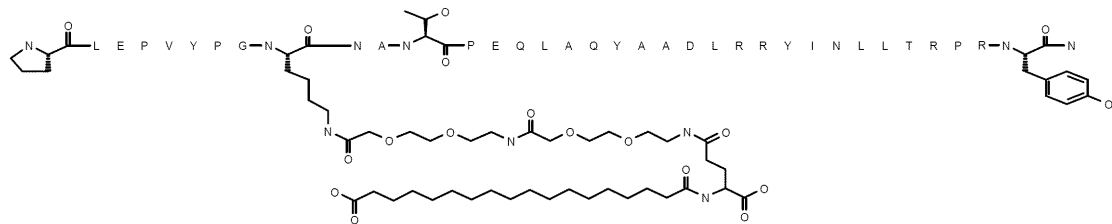
N - イブシロン 1 1 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シク
ロヘキサンカルボニル} アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチルアミ
ノ] エトキシ} エトキシ) アセチル] [L y s 1 1 , L e u 1 7 , L e u 3 0] h P P 2
- 3 6



10

(配列番号 29) ;

N - イプシロン 11 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 11 , L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36

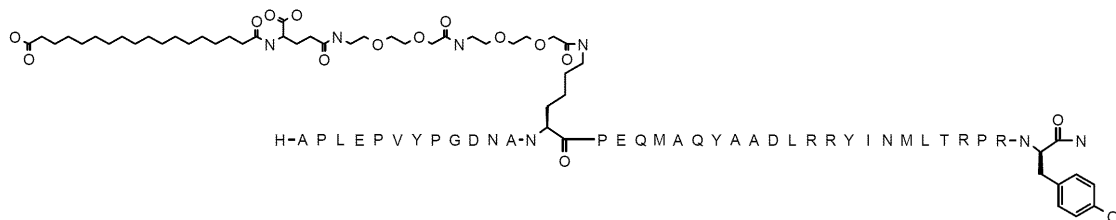


20

(配列番号 30) ;

N - イプシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] h P P (1 - 36)

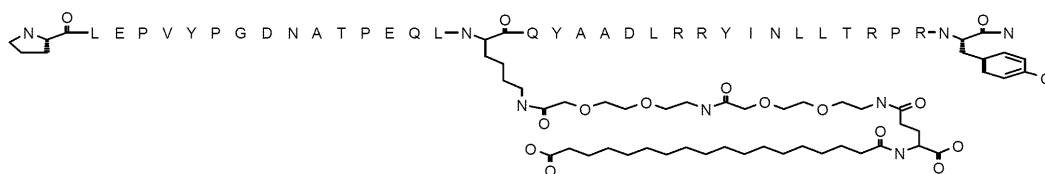
30



(配列番号 31) ;

N - イプシロン 18 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 18 , L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36

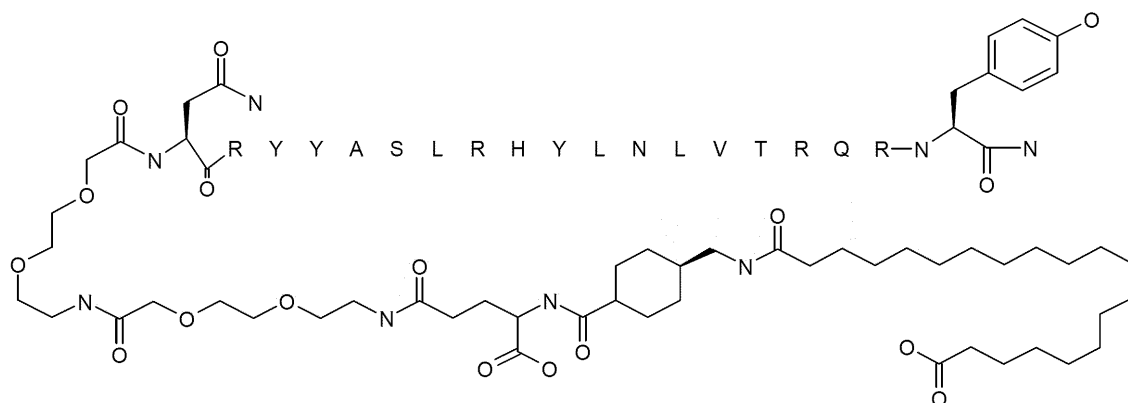
40



50

(配列番号 32) ;

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] h P Y Y 18 - 36

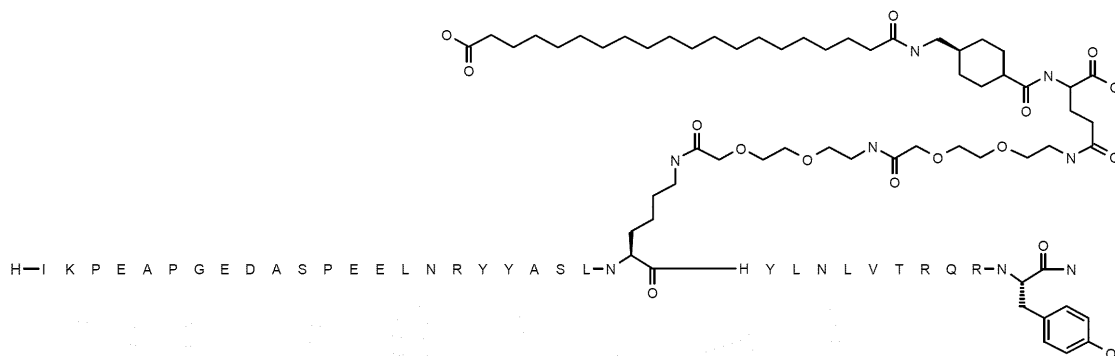


10

(配列番号 33) ;

N - イプシロン 25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 25] h P Y Y (3 - 36)

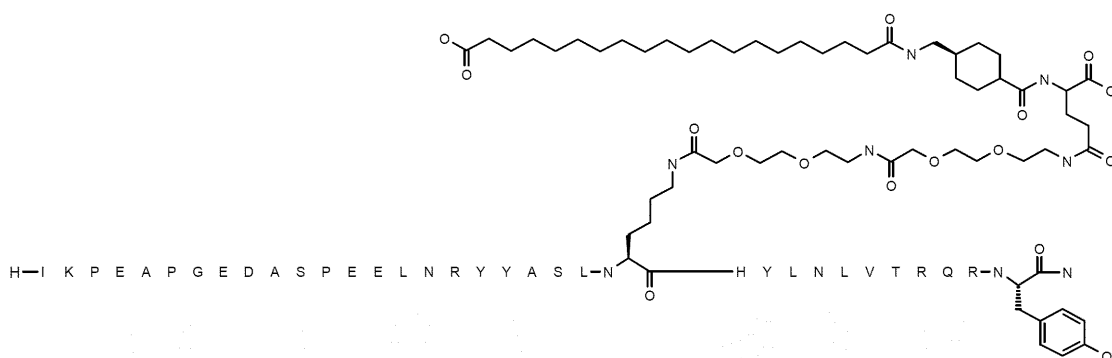
20



30

(配列番号 34) ;

N - イプシロン 24 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 24] h P Y Y (3 - 36)



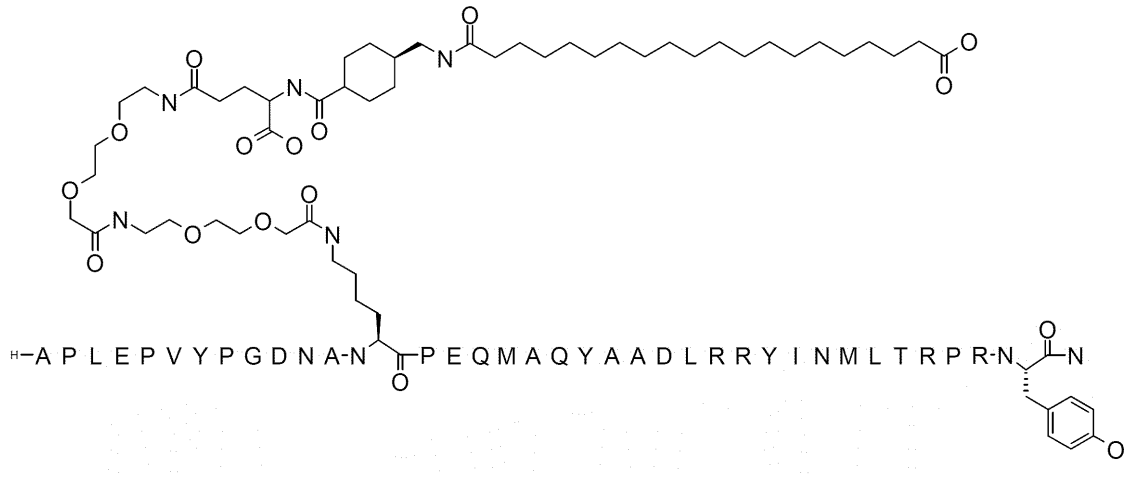
40

(配列番号 35) ;

N - イプシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ

50

シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , L e u 30] h P P (1 - 36)

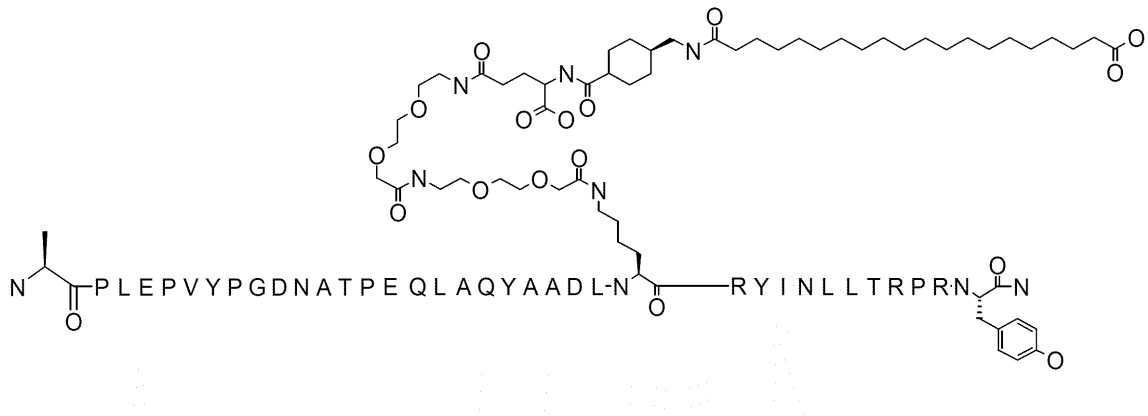


10

(配列番号 36) ;

N - イブシロン 25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 25 , L e u 30] h P P (1 - 36)

20

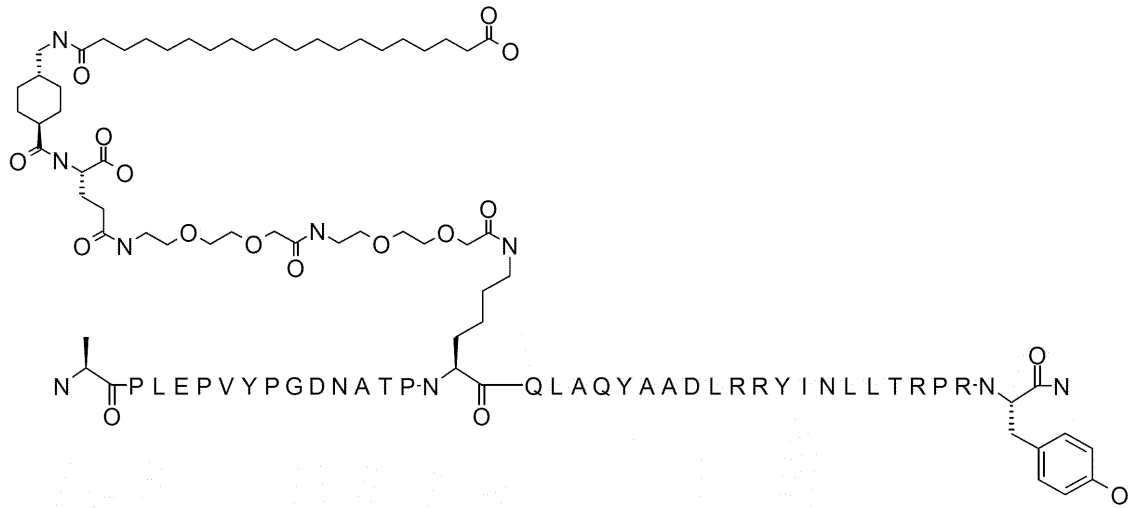


30

(配列番号 37) ;

N - イブシロン 15 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 15 , L e u 17 , L e u 30] h P P (1 - 36)

40

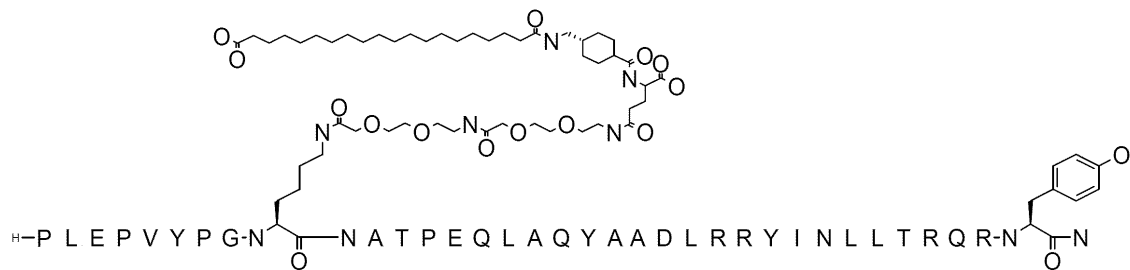


10

(配列番号38) ;

N - イブシロン 10 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 10 , L e u 17 , L e u 30 , G l n 34] h P P 2 - 3 6

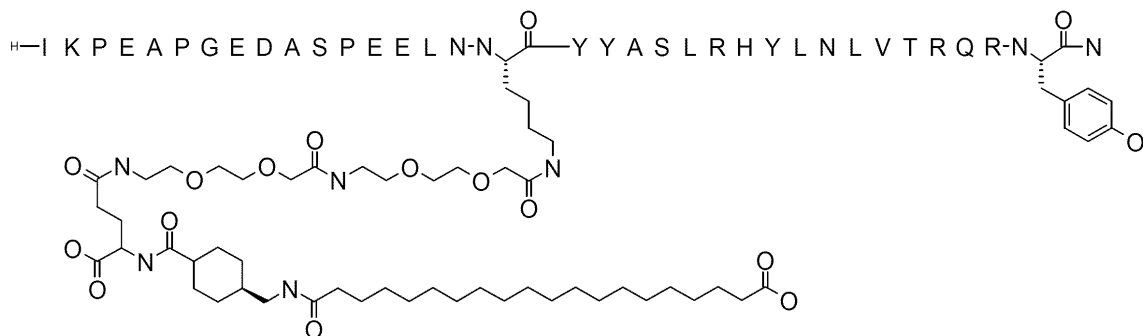
20



30

(配列番号39) ;

N - イブシロン 19 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 19] h P P Y (3 - 3 6)

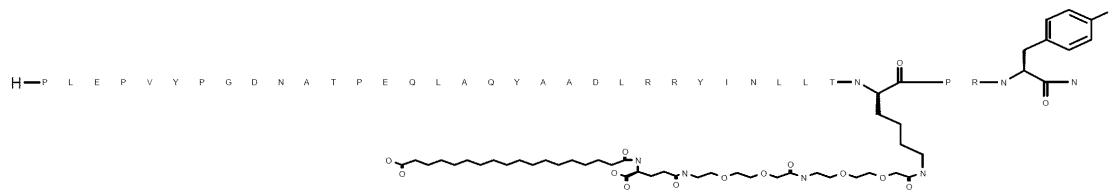


40

(配列番号40) ;

N - イブシロン 33 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30 , L y s 33] h P P 2 - 3 6

50



(配列番号 41) ;

N - イブシロン 33 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30 , L y s 33] h P P 2 - 3 6

10

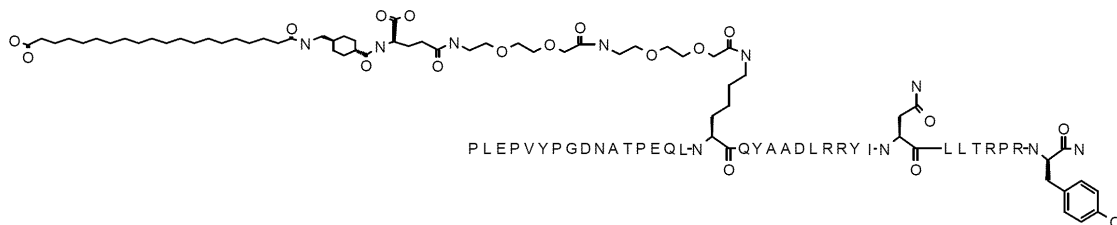


20

(配列番号 42) ;

N - イブシロン 18 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 18 , L e u 30] h P P 2 - 3 6

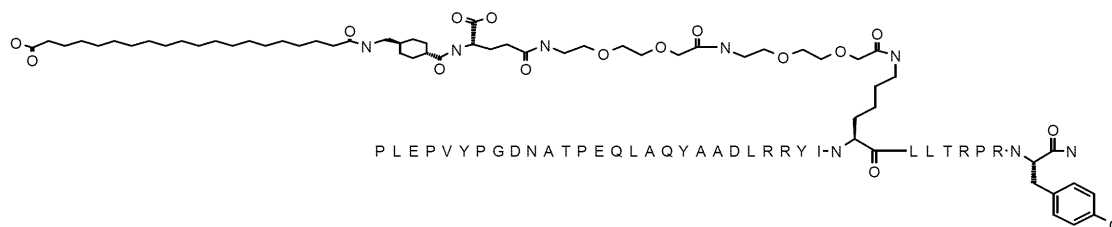
30



(配列番号 43) ;

N - イブシロン 29 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 29 , L e u 30] h P P 2 - 3 6

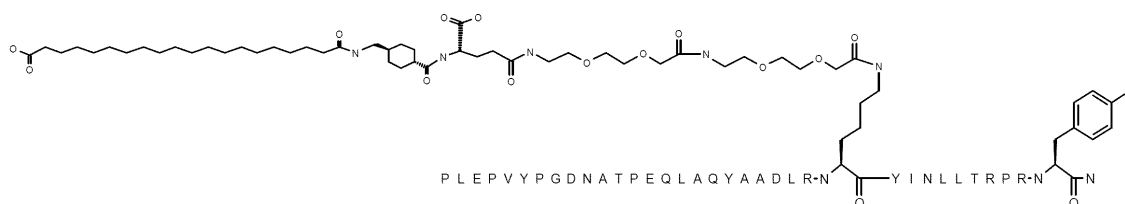
40



(配列番号 44) ;

N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シク
ロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミ
ノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 26 , L e u 30] h P P 2
- 36

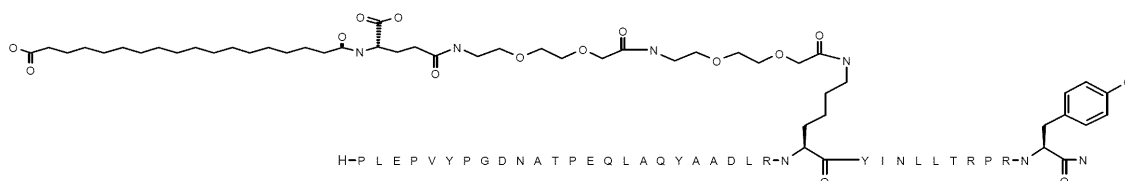
10



20

(配列番号 45) ;

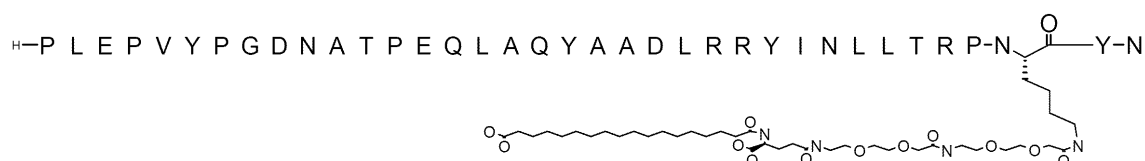
N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エ
トキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 26 ,
L e u 30] h P P 2 - 36



30

(配列番号 46) ;

N - イブシロン 35 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エ
トキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30 ,
L y s 35] h P P 2 - 36



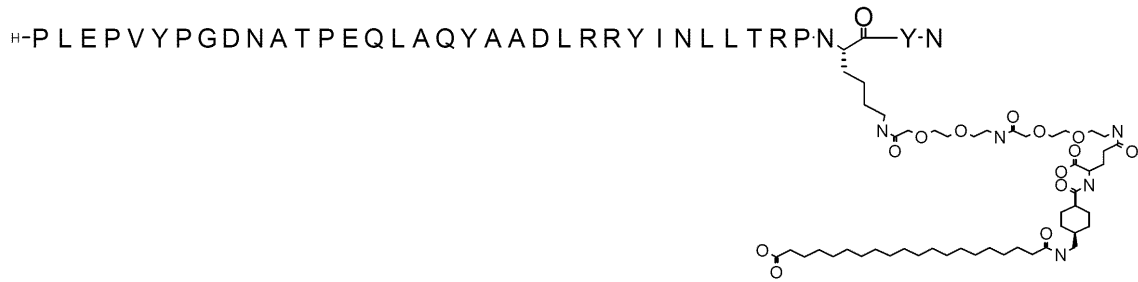
40

(配列番号 47) ;

N - イブシロン 35 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シク
ロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミ
ノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30 , L y s 35] h P P 2

50

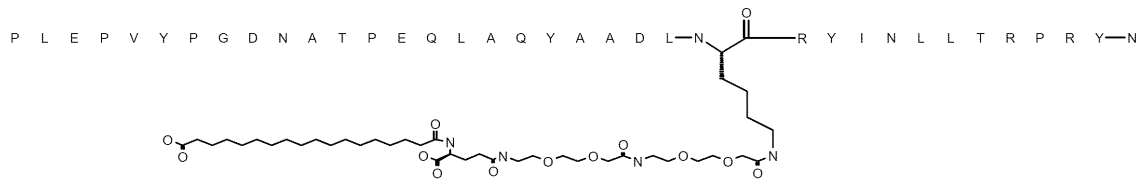
- 36



10

(配列番号48) ;

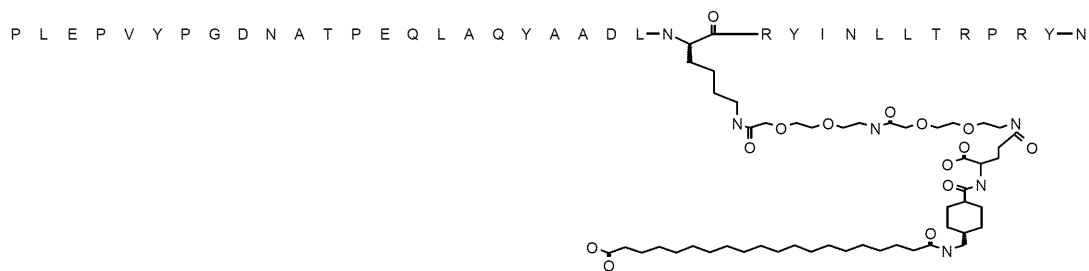
N - イブシロン25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 25 , L e u 30] h P P 2 - 36



20

(配列番号49) ;

N - イブシロン25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 25 , L e u 30] h P P 2 - 36

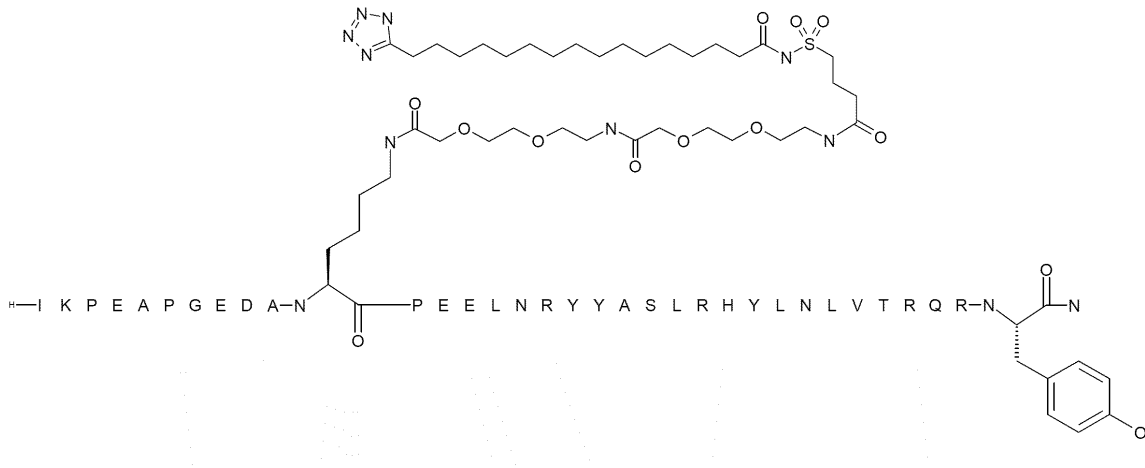


30

(配列番号50) ;

N - イブシロン13 - [4 - (16 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] P Y Y (3 - 36)

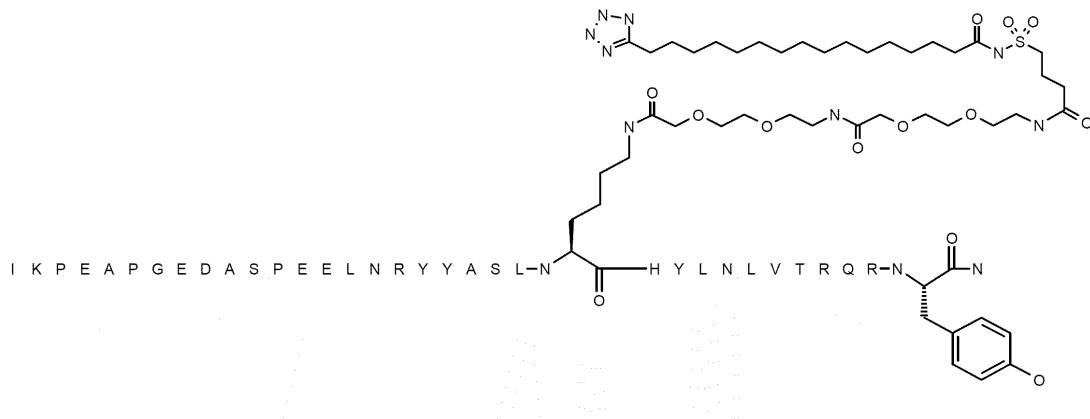
40



10

(配列番号 5 1) ;

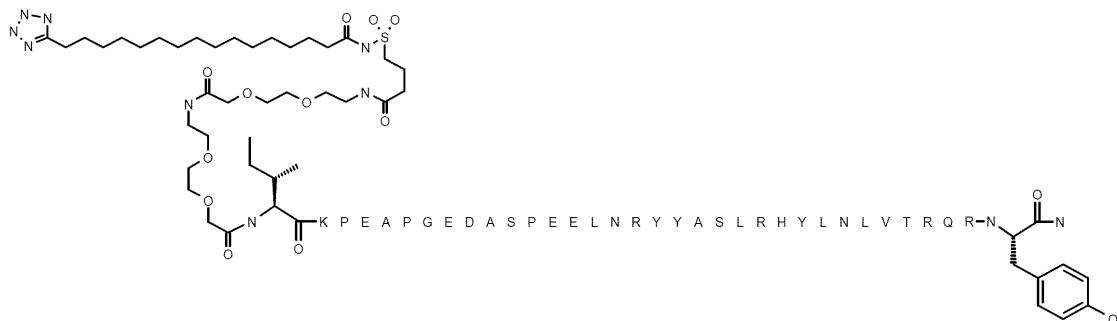
N - イブシロン 2 5 - [4 - (1 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 2 5] P Y Y (3 - 3 6)



20

(配列番号 5 2) ;

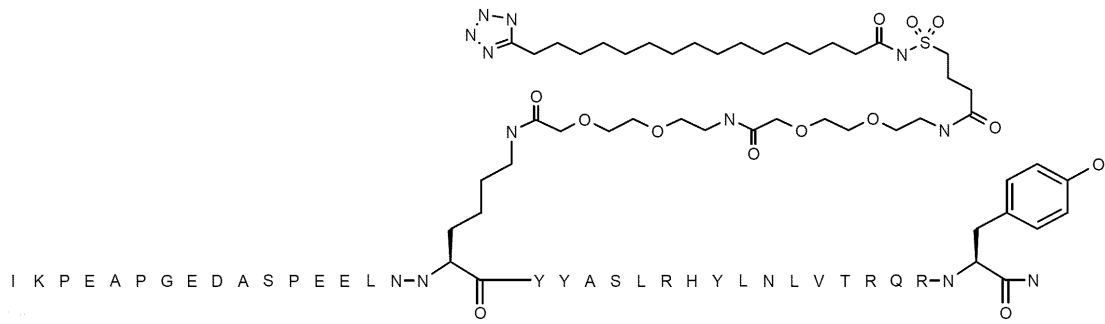
N - アルファ - [4 - (1 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] P Y Y (3 - 3 6)



40

(配列番号 5 3) ;

N - アルファ - [4 - (1 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] P Y Y (3 - 3 6)



10

(配列番号 54) ;

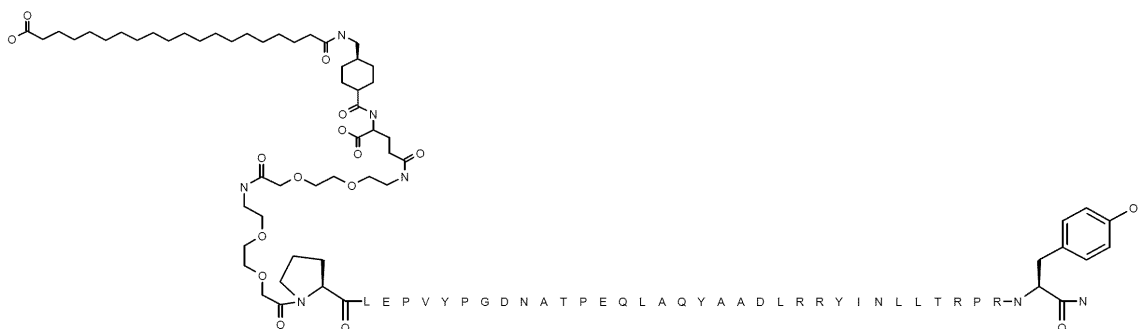
N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36



20

(配列番号 55) ;

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36

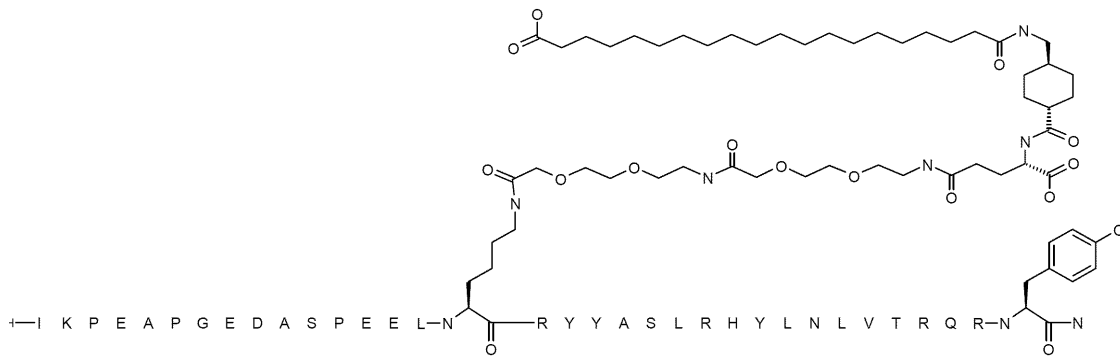


30

(配列番号 56) ;

N - イプシロン 18 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 18] P Y Y 3 - 36

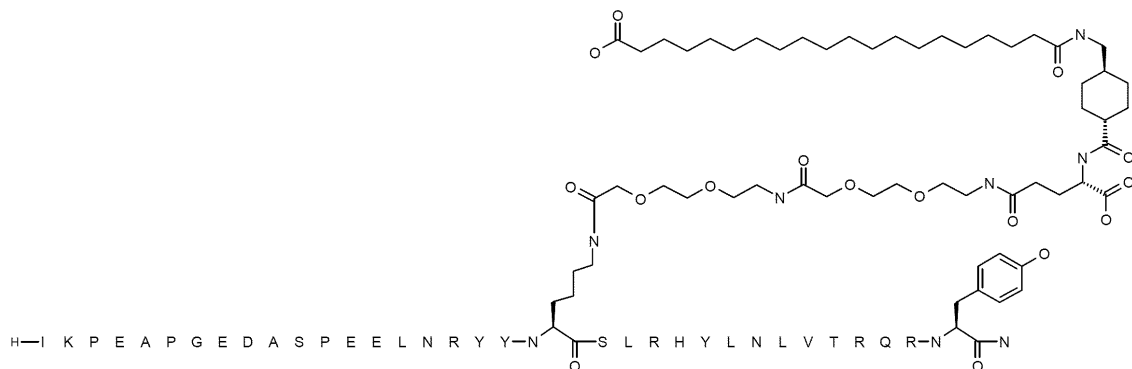
40



10

(配列番号 57) ;

N - イブシロン 22 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 22] P Y Y 3 - 3 6

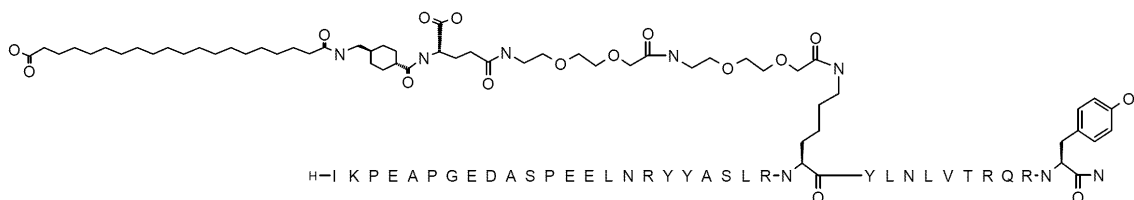


20

(配列番号 58) ;

N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 26] P Y Y 3 - 3 6

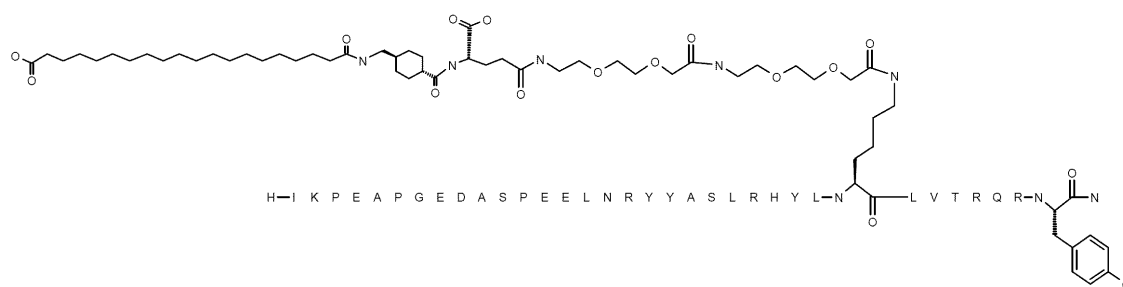
30



40

(配列番号 59) ;

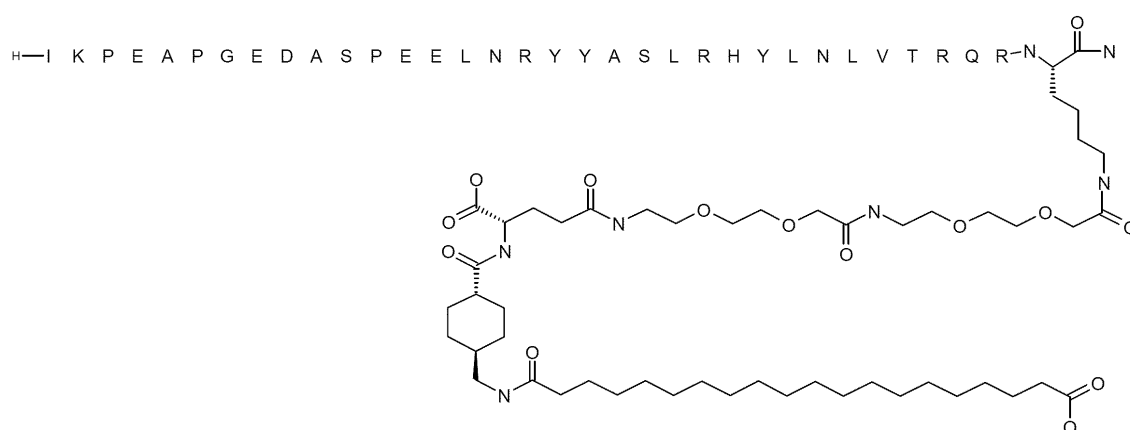
N - イブシロン 29 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 29] P Y Y 3 - 3 6



(配列番号 60) ;

10

N - イブシロン 36 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 36] P Y Y 3 - 36

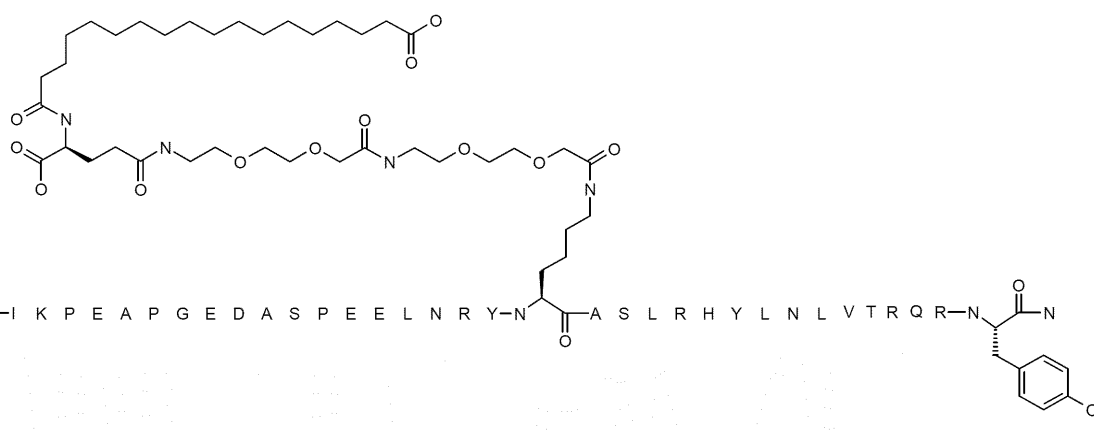


20

(配列番号 61) ;

30

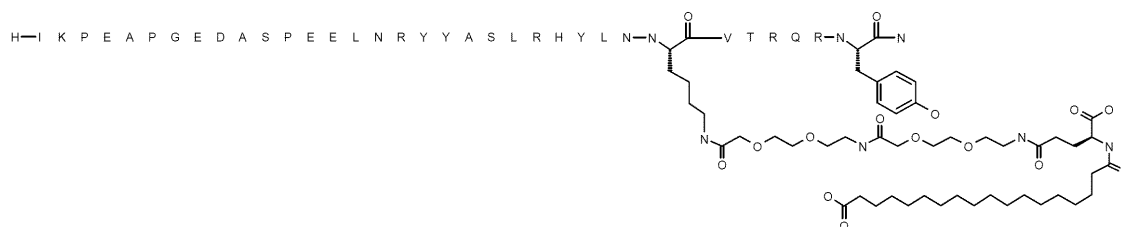
N - イブシロン 21 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 21] P Y Y 3 - 36



40

(配列番号 62) ;

N - イブシロン 30 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 30] P Y Y 3 - 36



(配列番号 63) ;

N - イプシロン 31 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 31] P Y Y 3 - 3
6

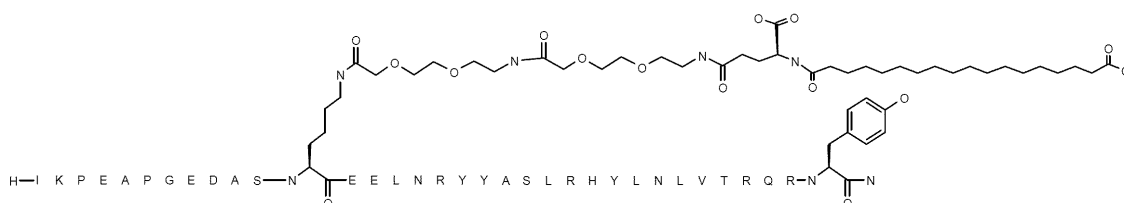
10



20

(配列番号 64) ;

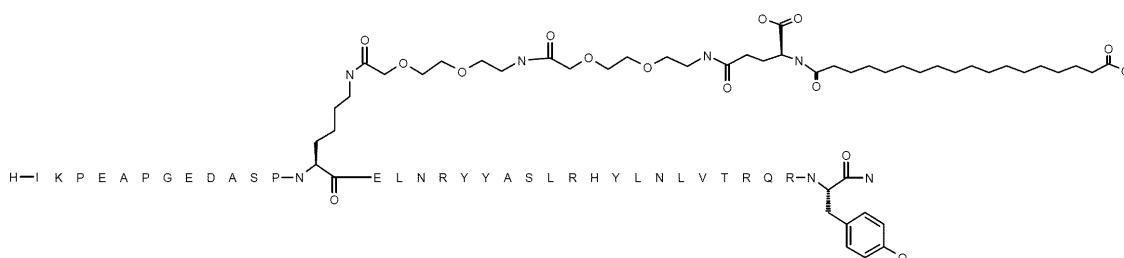
N - イプシロン 14 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 14] P Y Y 3 - 3
6



30

(配列番号 65) ;

N - イプシロン 15 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 15] P Y Y 3 - 3
6



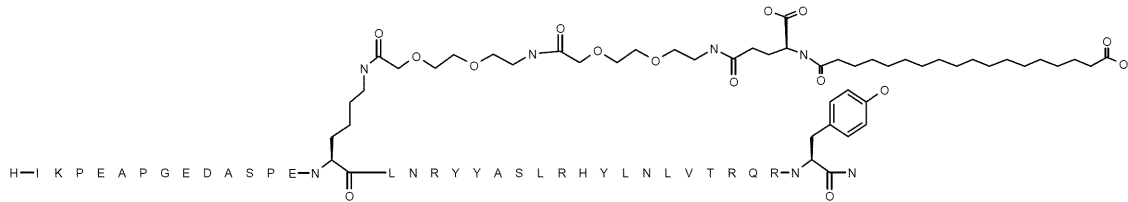
40

(配列番号 66) ;

N - イプシロン 16 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 16] P Y Y 3 - 3
6

50

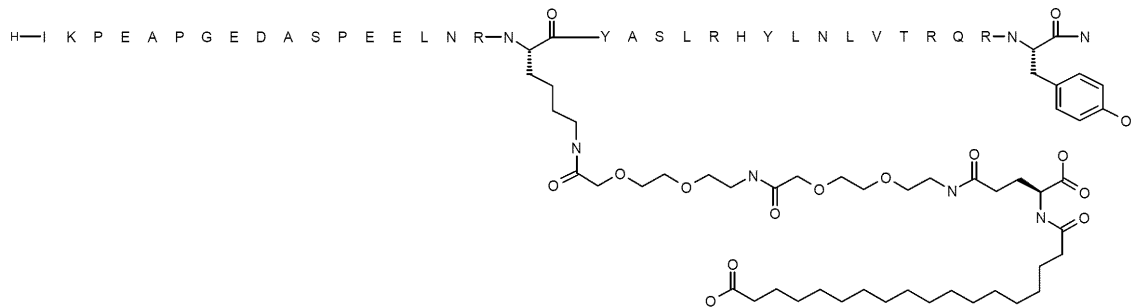
6



(配列番号 67) ;

N - イブシロン 20 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 20] P Y Y 3 - 3 6

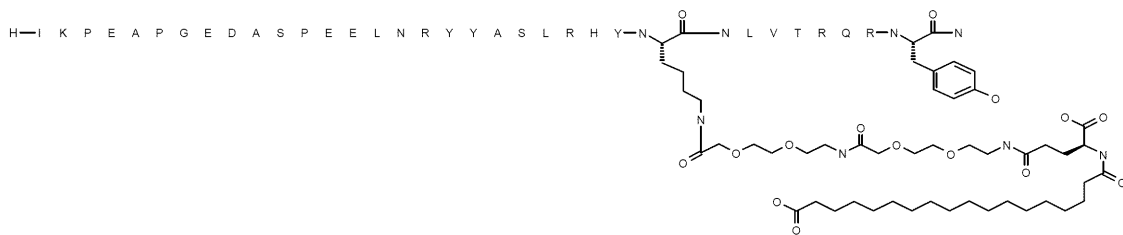
10



20

(配列番号 68) ;

N - イブシロン 28 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 28] P Y Y 3 - 3 6

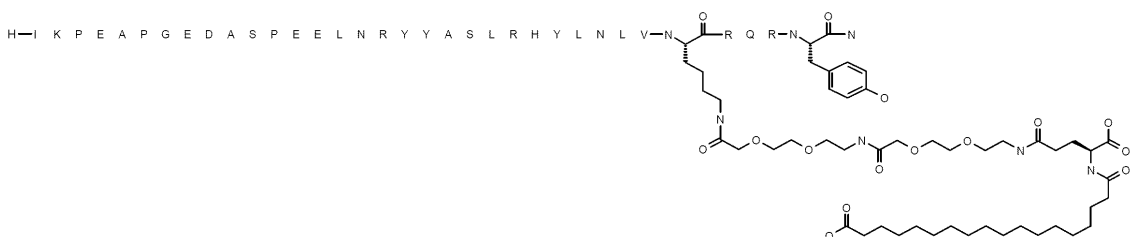


30

(配列番号 69) ;

N - イブシロン 32 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 32] P Y Y 3 - 3 6

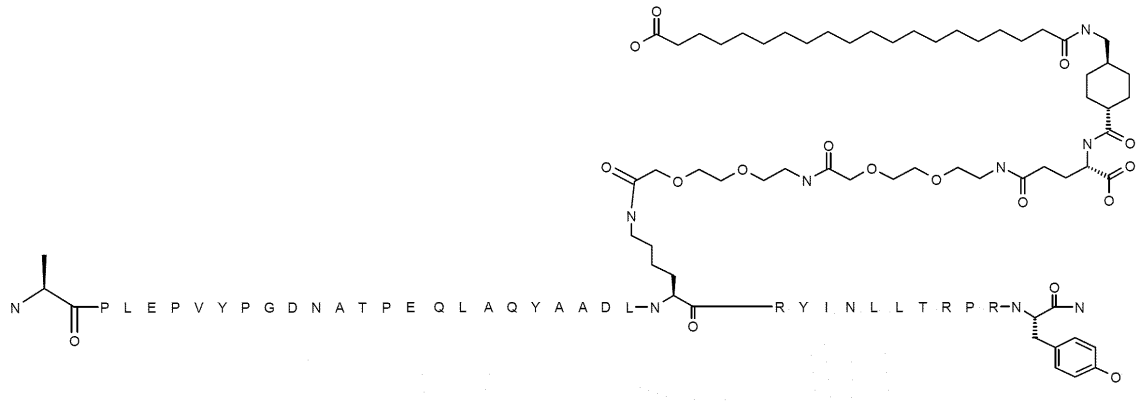
40



(配列番号 70) ;

50

N - イブシロン 25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 25 , L e u 30] P P 1 - 36

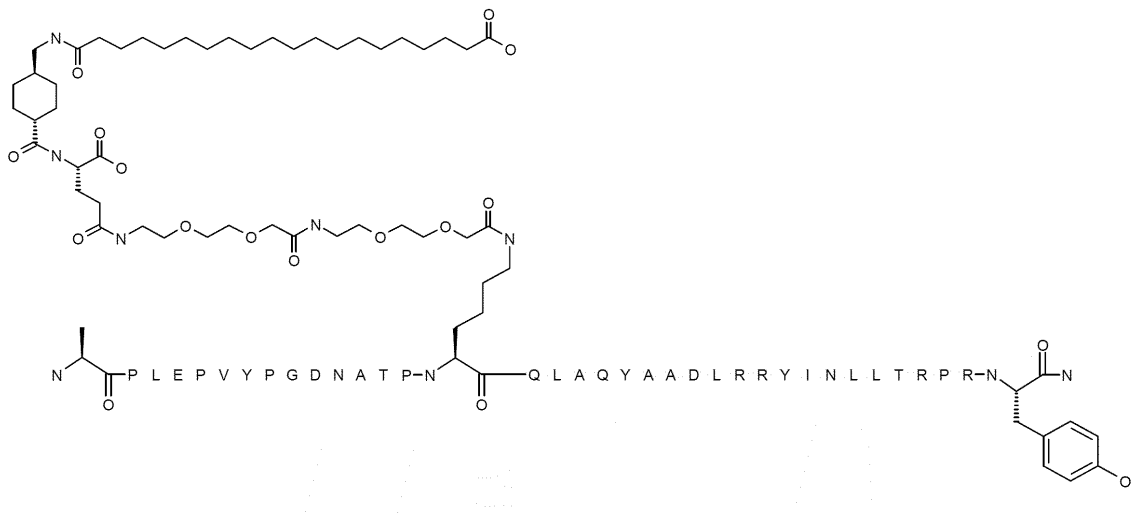


10

(配列番号 71) ;

N - イブシロン 15 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 15 , L e u 30] P P 1 - 36

20

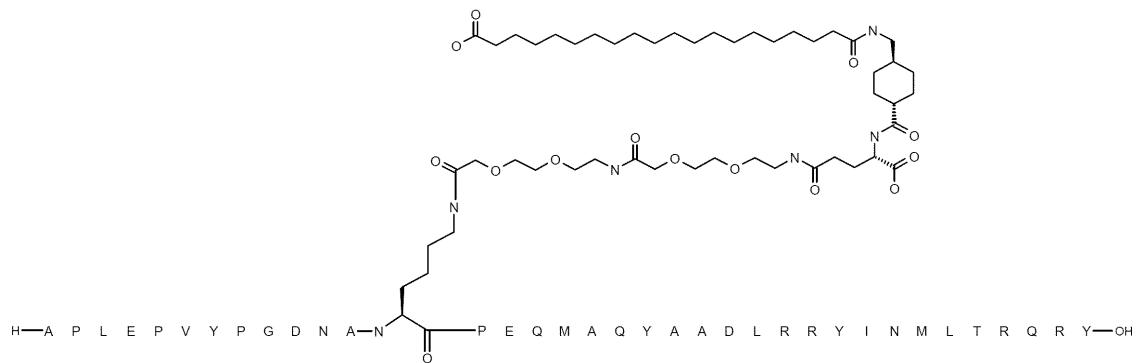


30

(配列番号 72) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 13 , L e u 30 , G l n 34] P P 1 - 36 酸

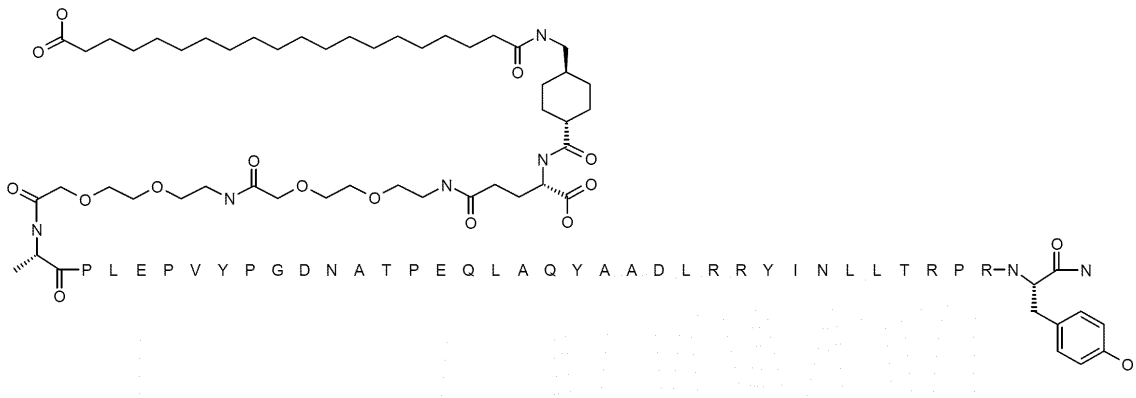
40



10

(配列番号 74) ; 及び

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30] P P 1 - 36



20

(配列番号 75)

からなる群から選択される請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

30

【請求項 11】

請求項 1 から 10 の何れか一項に記載された P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログと一又は複数の薬学的賦形剤を含有する組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの投与による、Y レセプター調節に応答性である症状の治療方法。

【請求項 13】

Y レセプター調節に応答性である症状が肥満症である請求項 12 に記載の治療方法。

【請求項 14】

投与計画が、一日一回、週一回、月二回、又は月一回からなる群から選択される請求項 12 又は 13 に記載の治療方法。

40

【請求項 15】

肥満症又は肥満関連疾患、例えば食物摂取の減少のような Y レセプター調節に応答性である症状の治療のための医薬の調製における請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は治療用ペプチドの分野、つまり、新規の遅効型ペプチド誘導体、例えばペプチド Y Y (P Y Y) 及び膵臓ポリペプチド (P P) 誘導体に関する。

50

【背景技術】

【0002】

PYYは遠位小腸及び結腸中のL細胞から食事中に放出される。PYYはY1、Y2、及びY5レセプターサブタイプを共に活性化させる。ペプチドPYYは、胃腸(GI)管において末梢効果を有しており、また満腹シグナルとして中心的に作用することが知られている。PYYはPYY(1-36)として放出されるが、PYY(3-36)に切断され、これが循環PYYのおよそ50%を構成する。分解の原因となる酵素はジペプチジルペプチダーゼIV(DPPIV)である。PYY(3-36)はY1、Y4、及びY5レセプターに対してよりもY2レセプターに対して選択性を示す。

【0003】

PPは膵島中の内分泌細胞から分泌されるホルモンであり、放出は食物摂取によって刺激される。それはY4レセプターのアゴニストとして好ましくは作用するが、またY5レセプターに対してある程度の親和性を示す。PPは食物摂取を低減させることが知られており、エネルギー消費を潜在的に増加させる。Y2及びY4レセプターサブタイプは食物摂取の重要な調節因子と考えられる。

【0004】

Y1及びY5レセプターに対してよりもY2又はY4に対してのみ選択性であるアゴニスト又はY1及びY5レセプターに対してよりもY2及びY4レセプター双方に対して選択性であるアゴニストは例えば肥満症のような症状の治療のために有益であると考えられる。かかるペプチド薬の設計では、望まれない副作用(例えば血圧の増加)を生じる、Y1に対するアゴニスト効果が比較的低いことが重要である。更に、Y5レセプターの活性化は、食物摂取を増加させるので、望ましくない。しかしながら、Y5レセプターは、循環ペプチドが接近できるとは期待されないCNSの領域において発現される。

【0005】

従って、PYY及びPPは相対的に広いレセプター結合特異性のため薬学的薬剤としての使用には最適ではない。PYYはY2レセプターに加えてY1及びY5レセプターに作用し、PPはY4レセプターに加えてY5レセプターに作用する。また、PYY(3-36)及びPP双方とも直ぐに分解し、最適以下の薬物動態特性を示し、よって少なくとも一日一回又は一日二回投与されなければならない。PYY(3-36)の半減期はブタで<30分であると報告され(Ito T等, Journal of Endocrinology (2006), 191, pp113-119)、PPの半減期はヒトで7分と報告されている(Adrian T.E.等, Gut (1978), 19, pp907-909)。

【0006】

Yレセプター調節に応答性である症状、例えば肥満症の治療では、YレセプターサブタイプY2又はY4単独に対して特異的であるPYY又はPPアナログ、又はレセプターサブタイプY2及びY4の双方に同時に作用し、重要なことにヒトPYY、PYY(3-36)、又はPPペプチドよりも低頻度の投与の投薬計画で使用する事ができるように、遅効型薬物動態特性をまた示すアナログを使用することは魅力的であろう。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1A】PYY(3-36)及びPYYアナログの投与後のC57BLマウスにおける食物摂取に対する効果(BioDAQ)。試験した化合物はビヒクル、配列番号1、配列番号3、及び配列番号4である。用量は1µmol/kg皮下oidであった。

【図1B】図1Aに記載したPYYアナログの投与後のC57BLマウスにおける食物摂取に対する効果(BioDAQ)であるが、異なった統計的方法を使用して表される。

【図2】1µmol/kg皮下の用量での配列番号2(hPP(1-36))及びPPアナログ配列番号29及び配列番号30の投与後の痩せたC57BLマウスにおける食物摂取に対する効果(BioDAQ)。

【図3】0.03及び0.1µmol/kg皮下の用量での配列番号43の投与後のC57BLマウスにおける食物摂取に対する効果(BioDAQ)。

10

20

30

40

50

【図４】０．３及び１．０ $\mu\text{mol} / \text{kg}$ 皮下の用量での配列番号２３の投与後のＣ５７ＢＬマウスにおける食物摂取に対する効果（ＢｉｏＤＡＱ）。

【図５】０．１、０．３及び１．０ $\mu\text{mol} / \text{kg}$ 皮下の用量での配列番号４０の投与後のＣ５７ＢＬマウスにおける食物摂取に対する効果（ＢｉｏＤＡＱ）。

【図６】０．３及び１．０ $\mu\text{mol} / \text{kg}$ 皮下の用量での配列番号３の投与後のｏｂ／ｏｂマウスにおける体重変化。

【図７】０．３及び１．０ $\mu\text{mol} / \text{kg}$ 皮下の用量での配列番号３での処置の１４日目におけるｏｂ／ｏｂマウスにおけるベースラインからの体重変化パーセント。

【図８】ミニプタにおける薬物動態プロファイルの決定。試験した化合物は配列番号３である。用量は６ nmol / kg 静脈内である。

【図９】１．０ $\mu\text{mol} / \text{kg}$ 皮下の用量での配列番号５７、配列番号５８及び配列番号５９の投与後の痩せたＣ５７ＢＬマウスにおける食物摂取に対する効果（ＢｉｏＤＡＱ）。

【図１０】１．０ $\mu\text{mol} / \text{kg}$ 皮下の用量での配列番号４３、配列番号４６及び配列番号５５の投与後の痩せたＣ５７ＢＬマウスにおける食物摂取に対する効果（ＢｉｏＤＡＱ）。

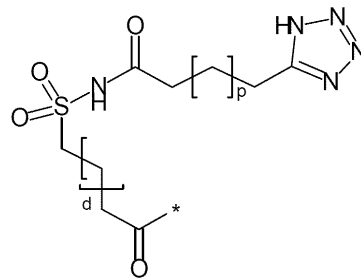
【図１１】日暮れ前での痩せたラットにおける１．０ $\mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量での配列番号５７、配列番号５８及び配列番号５９の単一の皮下投与後の食物摂取に対する効果。

【発明の概要】

【０００８】

本発明はＰＹＹ又はＰＰペプチド誘導体又はそのアナログに関し、ここで、少なくとも一のアミノ酸残基及び／又はペプチド骨格のＮ末端及び／又はＣ末端が、Ａ－Ｂ－Ｃ－Ｄ－、Ａ－Ｃ－Ｄ－、Ａ－Ｂ－Ｃ－、又はＡ－Ｃ－によって定まる血清アルブミン結合側鎖で誘導体化され、ここで、

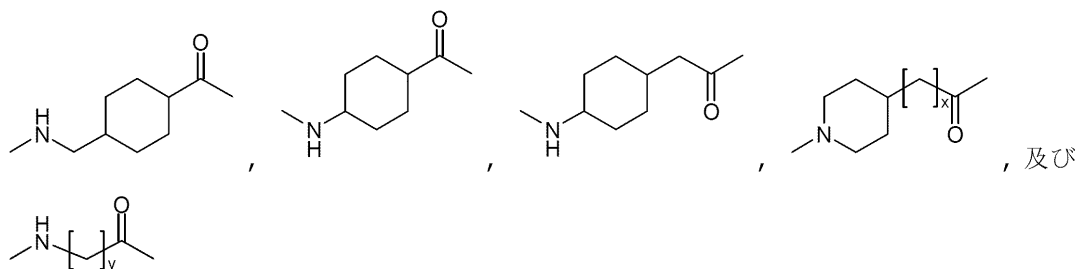
Ａ－は



であり、

ここで、 p は 10、11、12、13、14、15 及び 16 からなる群から選択され、 d は 0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され、

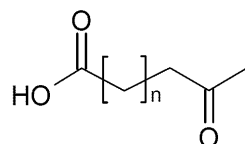
－Ｂ－は



からなる群から選択され、

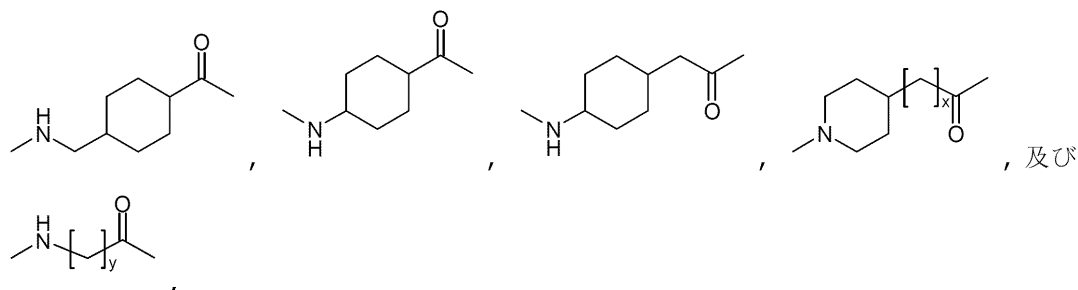
ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、 y は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 及び 12 からなる群から選択され；

あるいは A - は



であり、ここで、 n は 12、13、14、15、16、17、18 及び 19 からなる群から選択され、

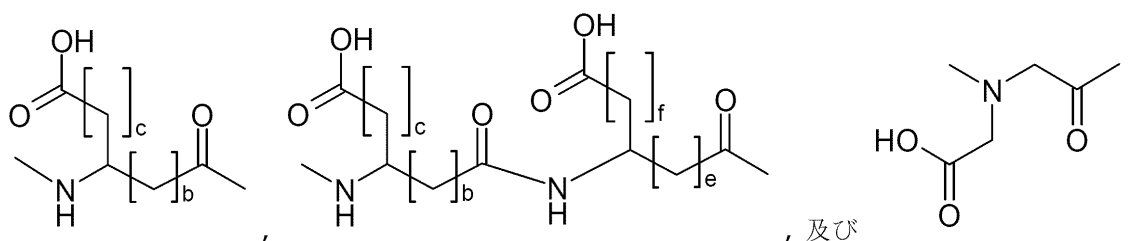
- B - は、



からなる群から選択され、

ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され；

- C - は



からなる群から選択され、

ここで、 b 及び e はそれぞれ独立して 0 、 1 、及び 2 からなる群から選択され、 c 及び f はそれぞれ独立して 0 、 1 、及び 2 からなる群から選択され、但し、

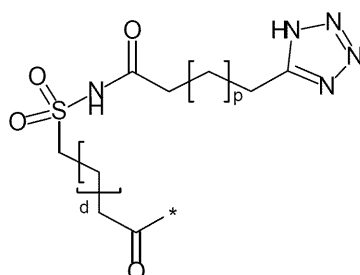
c が 0 であれば、b は 1 又は 2 であり、

c が 1 又は 2 であれば、 b は 0 であり、

f が 0 であれば、 e は 1 又は 2 であり、

f が 1 又は 2 であれば、 e は 0 であり、

但し、A - が



であれば、 - C - は欠失されてもよく；

- D - は前記アミノ酸残基に結合し、スペーサーである。

【 0 0 0 9 】

一態様では、本発明は、ここに定義された P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナ

ログと一又は複数の薬学的賦形剤を含有する組成物に関する。

【0010】

一態様では、本発明は、先の実施態様の何れかに記載された P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの投与による、Y レセプター調節に応答性である症状の治療方法に関する。

【0011】

一態様では、本発明は、Y レセプター調節に応答性である症状、例えば食物摂取の減少及び/又はエネルギー消費の増加のような肥満症又は肥満関連疾患の治療のための医薬の調製におけるここに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ使用に関する。

10

【0012】

一態様では、本発明は、哺乳動物における投与のための、ここに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの使用に関し、ここで、前記誘導体はヒト P P 及び P Y Y 化合物と比較して遅効特性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

遅効型薬物動態特性は、インビボで関心あるペプチド薬を血清アルブミンに結合させることにより達成することができる。この結合は共有的又は非共有的でありうる。関心あるペプチドに脂肪酸又はそのアナログを結合させることによって、それはアルブミンに非共有的に結合しうる。この発明は、アルブミンに強く結合し、ペプチド薬の作用期間を延長する新規な側鎖を結合させたペプチドであって、投薬は一日一回又は別法では週一回だけでよいペプチド薬の設計を記述している。

20

【0014】

ここに記載される脂肪酸アルブミンバインダーは、これら新規の脂肪酸アナログが遠位カルボン酸基又はテトラゾール基を示すので、過去に刊行されている脂肪酸アルブミンバインダーと比較して構造的に異なっている。これは、メチル基を示す脂肪酸と比較して10倍を越えてアルブミン結合を増加させる。これは、かなりより遅延され、週一回の投薬プロファイルを示すペプチドアナログになる。

【0015】

例えば L e v e m i r (登録商標) (国際公開第95/07931号) 及び L i r a g l u t i d e (国際公開第98/08871号) のように、アシル化ペプチドは過去に記載されている。しかしながら、一日一回の投与よりも低頻度の投与に適した P Y Y 又は P P アナログは、上述のタンパク質及びペプチドで例証されたものよりも高い血清アルブミンへの結合性を必要とする。

30

【0016】

一態様では、本発明は、改善された P K プロファイルを有する P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを提供する。一態様では、本発明は、場合によっては適切なスパーサーを介して結合され、それらを一日一回又はそれ以下の頻度、例えば週一回、月二回、又は月一回の投薬計画での投与に適したものにする遅効型特性を示すアルブミン結合側鎖を有する P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを提供する。この発明のアルブミン結合ハンドルは遠位カルボン酸又はテトラゾール基を有する。一態様では、アルブミン結合ハンドルは脂肪二酸を含む。一態様では、アルブミン結合ハンドルは脂肪二酸である。

40

【0017】

一態様では、本発明は、高親和性アルブミン結合効果を有する P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを提供する。一態様では、高親和性アルブミン結合効果は、ヒト P Y Y、P Y Y (3 - 36)、又は P P ペプチド又はその非アシル化アナログに対して、少なくとも10倍、例えば少なくとも20倍、少なくとも50倍、又は少なくとも100倍高い本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログのアルブミン結合性として定義される。

50

【0018】

一態様では、本発明は、他の文献に記載された他のアナログ、例えばヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP ペプチド又はその非アシル化アナログと比較して改善された生物学的利用能を有する PYY 又は PP ペプチド誘導体を提供する。一態様では、本発明は、他の文献に記載された他のアナログ、例えばヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP ペプチド又はその非アシル化アナログとは異なり、改善された経口生物学的利用能を有する PYY 又は PP ペプチド誘導体を提供する。

【0019】

一態様では、本発明は、他の文献に記載された他のアナログ、例えばヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP ペプチド又はその非アシル化アナログとは異なり、改善された酵素安定性を有する PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログを提供する。

10

【0020】

「アゴニスト」なる用語は、標的レセプターを活性化させ、該レセプターに対する内在性アゴニストにより誘発されるインビボ又はインビトロ効果の一又は複数を誘発する任意の化合物を意味する。

【0021】

ペプチドの「遅効型特性」は、低頻度の投薬、例えば一日一回又はあるいは週一回の投薬となるペプチドの延長された作用期間である。本発明に係る PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの遅効型特性は、ヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP ペプチド又はその非アシル化アナログと比較して延長された血漿半減期又は延長された生物学的活性として顕在化する。一態様では、本発明の化合物の延長は、ここに記載された方法、例えばミニブタ PK アッセイを使用して、動物、例えば健常なブタへの皮下又は静脈内投与後のその血漿中濃度をモニターすることによって、決定される。比較のために、皮下又は静脈内投与後のヒト PYY、PYY (3 - 36)、PP ペプチド又はその非アシル化アナログの血漿中濃度もまたフォローされる。本発明の他の PYY、PYY (3 - 36)、又は PP 化合物の延長を同じようにして決定することができる。一態様では、本発明の化合物の延長は、化合物の皮下投与後に、生物学的アッセイ、例えばマウスにおける食物摂取アッセイ、例えば空腹誘導リフィーディングアッセイで、化合物の効果の期間をモニターすることによって決定される。比較のため、皮下投与後のヒト PYY (3 - 36)、PP ペプチド又はその非アシル化アナログの効果期間もまたフォローされる。

20

30

【0022】

「ヒト PYY」及び「h PYY」又は「ヒト PP」及び「h PP」なる用語は、配列番号 1 に係る PYY (1 - 36)、又は配列番号 1 に係る PYY (3 - 36) で、1 及び 2 位の N 末端アミノ酸が欠失しているもの、及び配列番号 2 に係る PP (1 - 36) をそれぞれ意味することが意図される。一態様では、PYY なる用語はヒト PYY を指すことが意図される。一態様では、PP なる用語はヒト PP を指すことが意図される。

【0023】

ペプチド YY (PYY) 及び膵臓ペプチド (PP)

ペプチド YY (PYY) 及び膵臓ペプチド (PP) は双方ともニューロペプチド Y (NPY) がまた属する PP 折り畳みファミリーのペプチド群に属する。それらは全て相同であり、C 末端アミドを有する 36 アミノ酸のペプチドとして天然に分泌される。それらは、非常に安定な構造と考えられる共通の三次元折り畳みによって特徴付けられる。ヒト PYY (1 - 36) 及びヒト PP (1 - 36) のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号 1 及び配列番号 2 に示される。

40

【0024】

Y2 レセプターに対する PYY の特異性の決定基は主にペプチドの C 末端部に位置している。Y1 レセプターに対する PYY の特異性の決定基は N 末端及び C 末端の双方に位置している。天然に生じるペプチド PYY (3 - 36) は Y1 よりも Y2 に対して相対的に選択的であり、このペプチドは現在臨床治験中である。

【0025】

50

PPはY4レセプターに対して選択的であり、この特異性に対する決定基はN末端部に主に位置している。PPのC末端部はPY Yと比較して主に一つの重要な残基が異なる。PPでは、34位がプロリン残基(Pro34)である一方、PY Yでは、この残基はGln(Gln34)である。Pro34をGln34に変異させると、PPがY4特異性に加えてY2選択的になることが知られている(J. Jorgensen等, 1990, Eur. J. Pharm 186, 105-114)。この二重作用機序は食欲抑制に対して有益な効果を付与することが知られており、よって肥満症の潜在的な治療法である。

【0026】

PP折り畳みペプチドレセプター

一態様では、この発明は、Y1、Y2及びY5レセプターよりY4レセプターに対して選択的であり、遅効型薬物動態特性を有するPY Y又はPPペプチド誘導体又はそのアナログに関する。一態様では、この発明は、Y1、Y4、及びY5レセプターに対してよりもY2レセプターに対して選択的であり、遅効型薬物動態特性を有するPY Y又はPPペプチド誘導体又はそのアナログに関する。一態様では、この発明は、Y1及びY5レセプターに対してよりもY2及びY4レセプターに対して選択的であり、遅効型薬物動態特性を有するPY Y又はPPペプチド誘導体 又はそのアナログに関する。

10

【0027】

一態様では、他のレセプターに対してよりも特異的レセプターに対して「選択的」であるペプチドは、レセプター機能のアッセイ、例えばカルシウム動員アッセイでインビトロで測定し、EC50値によって比較して、他のYレセプターに対する一つのYレセプターに対して少なくとも10倍、例えば少なくとも20倍、少なくとも50倍、又は少なくとも100倍高い効能を示すペプチドを意味する。

20

【0028】

PP折り畳みペプチド又はそのアナログは、動物モデル及びヒトにおけるこれらのペプチドのあるものの証明された効果に基づき、また肥満の人々が低い基底レベルのPP及びPY Y並びにこれらのペプチドの低い食餌反応を有しているという事実に基づき、肥満症及び関連疾患の治療における使用について示唆されている。更に、Y2及びY4アゴニスト双方は胃腸(GI)管において抗分泌及び吸収促進効果を有することが証明されている。多くの胃腸疾患の治療におけるY2及びY4アゴニストの潜在的な使用が示唆されている。

30

【0029】

例えば肥満症及び腸内分泌過多のような、Y4レセプター調節に応答性である症状の治療では、遅効型Y4レセプター選択的アゴニストを使用することが望ましいであろう。PPの相対的に短い半減期は、定常の暴露レベルが患者にとって非常に不具合な頻繁の投薬を必要とするので、このペプチドの治療的使用を制限している。Y1レセプター活性化は心血管副作用を引き起こし得、Y2レセプター活性化は用量を制限する嘔気及び嘔吐を生じ得るので、PPのY4レセプター選択性を保持することが望ましいであろう。

【0030】

例えば肥満症及び腸内分泌過多のような、Y2レセプター調節に応答性である症状の治療では、遅効型Y2レセプター選択的アゴニストを使用することが望ましいであろう。PY Y(3-36)の相対的に短い半減期は、定常の暴露レベルが患者にとって非常に不具合な頻繁の投薬を必要とするので、このペプチドの治療的使用を制限している。Y1及びY5レセプター活性化は心血管副作用を引き起こし得、Y4レセプター活性化はこれまでに知られていない副作用を生じ得るので、PY Y(3-36)のY2レセプター選択性を保持することが望ましいであろう。

40

【0031】

例えば肥満症及び腸内分泌過多のような、Y2及びY4双方のレセプター調節に応答性である症状の治療では、Y2又はY4レセプター単独の活性化と比較して相加効果がY2及びY4レセプターの同時の活性化から得られうるので、遅効型二重作用Y2及びY4レセプター選択的アゴニストを使用することが望ましいであろう。

50

【 0 0 3 2 】

P Y Y又はP Pペプチドのアナログ

ペプチドに言及するここで使用される「アナログ」なる用語は、ペプチドの一又は複数のアミノ酸残基が、他のアミノ酸残基で置換されており、及び/又は一又は複数のアミノ酸残基が、ペプチドから欠失されており、及び/又は一又は複数のアミノ酸残基が、ペプチドに付加されており、及び/又はペプチドの一又は複数のアミノ酸残基が就職されている修飾されたペプチドを意味する。アミノ酸残基のこのような付加又は欠失は、ペプチドのN末端及び/又はペプチドのC末端で生じ得る。本発明に係る化合物を記述するために簡単な命名法が使用され、例えば、[G l n 3 4] h P P (2 - 3 6) は、3 4 位の天然に生じるプロリンがG l nで置換され、1 位の天然に生じるアラニンが欠失されているヒトP Pのアナログを示す。ペプチドは、脊椎動物、例えばヒト、マウス、ヒツジ、ヤギ、ウシ、又はウマから誘導されうる。「脊椎動物」なる用語は、全てが分割型脊柱及び区別できるよく分化した頭部によって特徴付けられる魚類、両生類、爬虫類、鳥類、及び哺乳類を含む脊索動物門の主要な部門の脊椎動物亜門のメンバーを意味する。「哺乳動物」なる用語は、ヒト並びに例えばコンパニオン哺乳動物、動物園哺乳動物、及び食料源哺乳動物のような哺乳類綱において恒常性維持機構を持つ動物界の全ての他の温血メンバーを意味する。コンパニオン哺乳動物の幾つかの例は、イヌ(canines) (例えばイヌ(dogs))、ネコ(felines) (例えばネコ(cats)) 及びウマであり；食料源哺乳動物の幾つかの例は、ブタ、ウシ、ヒツジ等である。一態様では、哺乳動物はヒト又はコンパニオン哺乳動物である。一態様では、哺乳動物は男性又は女性のヒトである。

10

20

【 0 0 3 3 】

ここで使用される「ポリペプチド」及び「ペプチド」なる用語は、ペプチド結合により結合した少なくとも5つの構成アミノ酸からなる化合物を意味する。光学異性体が述べられていない全てのアミノ酸はL-異性体を意味するものと理解されなければならない。しかしながら、本発明の範囲であるとまた考えられるものは一又は複数のアミノ酸のD-アミノ酸残基である。

【 0 0 3 4 】

本発明に係るペプチドの構成アミノ酸は遺伝暗号によりコードされるアミノ酸の群からのものであってよく、それらは遺伝暗号によりコードされない天然アミノ酸、並びに合成アミノ酸でありうる。遺伝暗号によりコードされない天然アミノ酸は、例えばγ-カルボキシグルタメート、オルニチン、ホスホセリン、D-アラニン及びD-グルタミンである。合成アミノ酸は、化学合成により製造されるアミノ酸、すなわち遺伝暗号によりコードされるアミノ酸のD-異性体、例えばD-アラニン及びD-ロイシン、A i b (α-アミノイソ酪酸)、A b u (α-アミノ酪酸)、T l e (tert-ブチルグリシン)、β-アラニン、3-アミノメチル安息香酸、アントラニル酸を含む。

30

【 0 0 3 5 】

22のタンパク新生アミノ酸は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシプロリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリンである。

40

【 0 0 3 6 】

よって、非タンパク新生アミノ酸は、ペプチド結合を介してペプチドに導入可能な部分であるが、タンパク新生アミノ酸ではない。例は、γ-カルボキシグルタメート、オルニチン、ホスホセリン、D-アミノ酸、例えばD-アラニン及びD-グルタミン、化学合成により製造されるアミノ酸を含む非タンパク新生合成アミノ酸、すなわち遺伝暗号によりコードされるアミノ酸のD-異性体、例えばD-アラニン及びD-ロイシン、A i b (α-アミノイソ酪酸)、A b u (α-アミノ酪酸)、T l e (tert-ブチルグリシン)、3-アミノメチル安息香酸、アントラニル酸、デス-アミノ(des-amino)-ヒスチジン、アミノ酸のベータアナログ、例えばβ-アラニン等、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、2-アミノ-ヒスチジン、β-ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、Nα-アセチル-ヒスチジン、α

50

-フルオロメチル-ヒスチジン、 α -メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン又は4-ピリジルアラニン、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、(1-アミノシクロブチル)カルボン酸、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘプチル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロオクチル)カルボン酸である。

【0037】

本発明において使用される非天然アミノ酸は、例えば、チオチロシン、オルニチン、3-メルカプトフェニルアラニン、3-又は4-アミノフェニルアラニン、3-又は4-アセチルフェニルアラニン、2-又は3-ヒドロキシフェニルアラニン(o-又はm-チロシン)、ヒドロキシメチルグリシン、アミノエチルグリシン、1-メチル-1-メルカプトエチルグリシン、アミノエチルチオエチルグリシン及びメルカプトエチルグリシンを含む。本発明において有用な非天然アミノ酸の多くは商業的に入手できる。他のものは当該分野で知られている方法によって調製することができる。

【0038】

一態様では、本発明のペプチドは少なくとも34アミノ酸長である。他の実施態様では、ペプチドは少なくとも21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、又は33アミノ酸長でありうる。更に、一態様では、本発明のペプチドは天然のL-アミノ酸残基及び/又は修飾された天然のL-アミノ酸残基のみを含む。あるいは、一態様では、本発明のペプチドは非天然のアミノ酸残基を含まない。

【0039】

本発明の実施態様では、最大17アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大15アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大10アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大8アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大7アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大6アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大5アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大4アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大3アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、最大2アミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。本発明の実施態様では、1のアミノ酸が、PYY(配列番号1)又はPP(配列番号2)と比較して修飾されている。

【0040】

また他の実施態様では、本発明のペプチドは、それぞれPYY(1-36)、PYY(3-36)、又はPP(1-36)の全長にわたって、PYY(1-36)、PYY(3-36)、又はPP(1-36)に対して少なくとも60%、65%、70%、80%、又は90%の配列同一性を示しうる。また他の実施態様では、本発明のペプチドは、NPYに対して少なくとも50%、60%、65%、70%、80%、又は90%の配列同一性を示しうる。2つのアナログ間の配列同一性を決定するための方法の一例として、2つのペプチド[Gln34]PP(1-36)及びPP(1-36)を整列させる。PP(1-36)に対するGln34アナログの配列同一性は、アラインされた同一の残基数から異なった残基数を引いたものをPP(1-36)中の全残基数で割ったものによって与えられる。従って、上記例では、配列同一性は(36-1)/36である。

【0041】

一態様では、本発明は、少なくとも二つのPP折り畳みモチーフを含むペプチドに関し、ここで、少なくとも二つのPP折り畳みモチーフは少なくともN末端ポリプロリンPP折り畳みモチーフ及びC末端部PP折り畳みモチーフを含み、PP折り畳みペプチドは非

天然のアミノ酸残基を含まない。

【0042】

一態様では、本発明のペプチドは P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを含む。本発明の一態様では、本発明のペプチドは、P P、P Y Y 又は N P Y ペプチドの一つの更なる断片に共有的に結合した P P、P Y Y 又は N P Y ペプチドの断片を含み、ここで、各 P P、P Y Y 又は N P Y 断片が P P 折り畳みモチーフを含む P P 折り畳みキメラペプチドを含む。

【0043】

より詳細には、一態様では、本発明は、一又は複数のアミノ酸配列修飾を含む P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログに関する。かかる修飾は、置換、挿入、及び / 又は欠失を、単独で又は組み合わせて含む。特定の態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、「非本質的」アミノ酸残基の一又は複数の修飾を含む。本発明の文脈では、「非本質的」アミノ酸残基は、それぞれ P Y Y 又は P P アナログペプチドの P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの活性を無効にし又は実質的に減少させることなく、ヒト P Y Y 又は P P アミノ酸配列において改変、つまり欠失又は置換され得る残基である。

10

【0044】

本発明の一態様では、本発明に係る誘導体の C 末端は酸かアミドの何れかとして終端されうる。特定の態様では、本発明の誘導体の C 末端はアミドである。

20

【0045】

置換。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、ヒト P Y Y 又は P P それぞれのアミノ酸配列中に、単独で又は一又は複数の挿入又は欠失と組み合わせて、一又は複数の置換を有しうる。一態様では、置換は、P Y Y 又は P P アナログペプチドそれぞれの P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの活性を無効にし又は実質的に減少させない。一態様では、本発明は、ヒト P Y Y 又は P P それぞれのアミノ酸配列中に、単一の置換、又は一を越えるアミノ酸残基の保存的又は非保存的置換を有する P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログに関する。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、一、二、又は三のアミノ酸置換を含む。

【0046】

一態様では、ヒト P Y Y のアミノ酸残基の P Y Y ヘリカル C 末端領域（例えば、残基 20、24、25、27 及び 29）、末端残基（32 - 36）、及び / 又は 5 及び 8 位の N 末端プロリンは置換されない。一態様では、アミノ酸残基はヒト P Y Y の 32 から 36 位は置換されない。一態様では、ヒト P Y Y のアミノ酸残基は、5、7、8、20、24、25、27、29、32、33、34、35、36、及びその任意の組合せから選択される一又は複数のアミノ酸配列位置では置換されない。

30

【0047】

一態様では、アミノ酸は保存的置換によって置換されうる。ここで使用される「保存的置換」なる用語は、一又は複数のアミノ酸が他の生物学的に類似の残基によって置き換えられることを示す。例は、例えば小アミノ酸、酸性アミノ酸、極性アミノ酸、塩基性アミノ酸、疎水性アミノ酸及び芳香族アミノ酸のような類似の特性を持つアミノ酸残基の置換を含む。例えば、本発明の好適な実施態様では、M e t 残基がノルロイシン (N l e) で又はロイシン、イソロイシン又はバリン（これらは M e t とは異なり、直ぐには酸化されない）で置換される。内在性哺乳動物ペプチド及びタンパク質に通常は見出されない残基での保存的置換の他の例は、例えば、オルニチン、カナバニン、アミノエチルシステイン又は他の塩基性アミノ酸との A r g 又は L y s の保存的置換であろう。ペプチド及びタンパク質における表現型的にサイレントな置換に関する更なる情報については、例えば Bowie 等 Science 247, 1306-1310, 1990 を参照のこと。本発明の保存的に置換されたアナログは、例えば 10 までの保存的置換を、又は一態様では、5 の、また別の実施態様では 3 又はそれ以下の保存的置換を有しうる。

40

【0048】

50

一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、PYY 又は PP それぞれの配列への一又は複数の非天然及び / 又は非アミノ酸、例えばアミノ酸模倣物の置換を含みうる。好ましい実施態様では、P Y Y 又は P P の配列中に挿入される非アミノ酸は、β ターン模倣物又はリンカー分子、例えば - N H - X - C O - であり得、ここで、 $X = (C H_2)_n$ (ここで、n は 2 - 20 でありうる) 又は - N H - C H_2 C H_2 (- O - C H_2 C H_2 - O -) m - C H_2 - C O - (ここで m = 1 - 5)。好ましいリンカー分子は、アミノカプロイル (「A c a」)、β - アラニル、及び 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタノイルを含む。β ターン模倣物は商業的に入手可能であり (BioQuadrant Inc, Quebec, Canada)、文献に記載されている (Hanessian 等, Tetrahedron 12789-854 (1997); Gu 等, Tetrahedron Letters 44: 5863-6 (2003); Bourguet 等, Bioorganic 及び Medicinal Chemistry Letters 13: 1561-4 (2003); Grieco 等, Tetrahedron Letters 43: 6297-9 (2002); Souers 等, Tetrahedron 57: 7431-48 (2001); Tsai 等, Bioorganic 及び Medicinal Chemistry 7: 29-38 (1999); Virgilio 等, Tetrahedron 53: 6635-44 (1997))。

10

【0049】

欠失及びトランケーション。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、単独で又は一又は複数の挿入又は置換と組み合わせて、ヒト P Y Y 又は P P それぞれのアミノ酸配列からの一又は複数のアミノ酸残基の欠失を有しうる。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、ヒト P Y Y 又は P P それぞれの N 末端又は C 末端から一又は複数のアミノ酸残基が欠失されうる。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、ヒト P Y Y 又は P P それぞれのアミノ酸位置 2 から 35 の一又は複数のアミノ酸残基が欠失されうる。かかる欠失は、ヒト P Y Y 又は P P のアミノ酸位置 2 から 35 の一を越える保存的又は非保存的欠失を含みうる。好ましい実施態様では、ヒト P Y Y 又は P P の位置 24 から 36 のアミノ酸残基は欠失されない。

20

【0050】

一態様では、本発明の P P 折り畳みペプチドは、天然の P P 折り畳みペプチドの少なくとも一の生物学的活性が保持される限り、N 又は C 末端トランケーション、又は位置 2 から 35 のアミノ酸の内部欠失を含みうる。好ましい実施態様では、位置 5 から 8 及び 24 から 36、より詳細には 5 から 8 及び 32 から 35 のアミノ酸残基は欠失されない。

【0051】

挿入。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、単独で又は一又は複数の欠失及び / 又は置換と組み合わせて、ヒト P Y Y 又は P P それぞれのアミノ酸配列中に挿入された一又は複数のアミノ酸残基を有しうる。一態様では、本発明は、ヒト P Y Y 又は P P のアミノ酸配列中への単一の挿入、又は一を越えるアミノ酸残基の保存的又は非保存的挿入を有する P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログに関する。また更なる実施態様では、一又は複数のアミノ酸がペプチドアナログの N 末端又は C 末端部に挿入されうる。また更なる実施態様では、アミノ酸残基はヒト P Y Y 又は P P それぞれの位置 24 から 36 には挿入されない。

30

【0052】

一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、P Y Y 又は P P それぞれの配列中への一又は複数の非天然アミノ酸及び / 又は非アミノ酸の挿入を含みうる。また他の実施態様では、ヒト P Y Y 又は P P の配列中に挿入される非天然アミノ酸は、β ターン模倣物又はリンカー分子でありうる。リンカー分子の例は、アミノカプロイル (「A c a」)、β - アラニル、及び 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタノイルを含む。

40

【0053】

一態様では、本発明は、例えば限定しないが、アミノカプロイル (「A c a」)、β - アラニル、及び 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタノイルのようなリンカーによって置換される残基 5 - 24 の欠失によって特徴付けられる P Y Y 又は P P 模倣物に関する。また、これらの模倣物は、例えば 2 位の C y s による S - S によって、及び 27 位の D - C

50

y s によって安定化される。

【 0 0 5 4 】

また他の実施態様では、P P 折り畳みペプチドはL y s とG l u の間のラクタム架橋によって安定化される。一例は、限定されないが、28位のL y s 及び32位のG l u である。本発明の一態様では、P Y Y 又はP P ペプチドのアナログは、上述の修飾、つまり、欠失、トランケーション、挿入、及び置換の組合せを含む。本発明の一態様では、P Y Y 又はP P ペプチドのアナログは、一、二、又は三のアミノ酸置換を含む。

【 0 0 5 5 】

P P 配列において、A s p 1 0 は特に溶液中で環化を生じ、開環して α 及び β -アスパラギン酸の混合物を形成し、同時に立体化学をスクランブルさせる環状イミデートを形成する傾向にある。本発明のペプチド対(v)、(v i)及び(v i i i)では、その残基がG l u によって置換されている。この置換はペプチド内の特別な静電ポテンシャル分布を保存し、とそれによってペプチドの全体的安定性並びにその溶解度を保持する。10位のG l u は γ -G l u を形成するアナログ環化/開環を受けないので、そのA s p 1 0 対応物と比較して医薬用薬剤としてのペプチドのバルク及び溶液安定性を改善するという有益な効果を有している。改善された溶液安定性は合成収率の増加を生じ、密接に関連した β -A s p 不純物からの所望の産物の面倒で費用がかかり廃棄物を生じる精製の必要性を低減する。一態様では、本発明に係るアルブミン結合ハンドルはP P 配列中のA s p 1 0 に結合されう。

【 0 0 5 6 】

この発明のP Y Y 又はP P ペプチドでは、M e t が、この改変を受けにくい残基で置換されう。例えば、ヒトP P 配列中のM e t 1 7 及びM e t 3 0 残基は溶液中での保存時に潜在的に酸化を受けう。すなわち、N l e は本発明のP Y Y 又はP P ペプチドにおいてM e t に対するバイオイソスターであるので、M e t は、この位置での酸化を防ぎ、脂肪族側鎖構造を保存するN l e で置換されう。また、L e u、I l e 及びV a l をM e t のイソスターとして使用することができる。また、脂肪族 α ヘリックス促進アミノ酸1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸又は1-アミノシクロペンチル)カルボン酸をM e t の代替物として使用してもよい。

【 0 0 5 7 】

本発明の一態様では、ヒトP P の酵素分解は、P P 配列からのA l a 1 の除去、つまり、アナログP P (2 - 3 6)の形成によって防止され、溶液中及び凍結乾燥物としての双方でのペプチドの安定性を改善し、よって医薬としてのその性質を改善する。別法では、P P 配列からのA l a 2 を、D P P I V 酵素切断に対する安定性をまた改善する密接に関連したA i b と置換してもよい。

【 0 0 5 8 】

上に提供した様々な安定性を改善する修飾は、単独で又は併せて、これらのペプチドの薬学的特性における有意な進歩である。高収量及び少ない精製に至る合成中と、これらのペプチドの凍結乾燥物及び溶液の延長された有効期間の改善された双方の安定性は、原料、溶媒、電力等の使用と廃棄物の生産をまた低減することによって、この発明のペプチドの生産の環境負荷を有意に低減(かつその再製造の必要性を低減)する。

【 0 0 5 9 】

ポリペプチドに言及してここで使用される「D P P - I V 保護された」なる用語は、血漿ペプチダーゼジペプチジルアミノペプチダーゼ-4(D P P - I V)に対して上記誘導体を耐性あるものにするために、化学的に修飾されたポリペプチドを意味する。血漿中におけるD P P - I V 酵素は、P Y Y、P P 等、幾つかのペプチドホルモンの分解に関与していることが知られている。よって、D P P - I V による分解速度を低減するために、D P P - I V 媒介性の加水分解に対して敏感なポリペプチドのアナログ及び誘導体を開発するための多くの努力がなされている。

【 0 0 6 0 】

本発明の一態様では、P Y Y 又はP P 誘導体はD P P I V 保護されたP Y Y 又はP P 誘

導体である。本発明の一態様では、上記 P Y Y 又は P P 誘導体は、P Y Y 又は P P の安定性に相対して D P P - I V 分解に対して安定化されている。一態様では、本発明に係る誘導体は、P Y Y 又は P P よりも D P P - I V に対してより耐性である D P P - I V 保護された誘導体である。

【0061】

ジペプチジルアミノペプチダーゼ I V による分解に対するペプチドの耐性は次の分解アッセイによって決定される：

100 μ L の 0.1 M のトリエチルアミン - HCl バッファー、pH 7.4 中において、ペプチドのアリコート (5 nmol) を、5 mU の酵素活性に相当する 1 μ L の精製ジペプチジルアミノペプチダーゼ I V と共に 37 °C で 10 - 180 分インキュベートする。10 % のトリフルオロ酢酸 5 μ L を添加して、酵素反応を終結させ、タンパク質分解産物を分離し、HPLC 分析を使用して定量する。この分析を実施するための一方法は次の通りである：混合物を Vydac C18 ワイドポア (30 nm 孔、5 μ m 粒子) 250 $\times$ 4.6 mm のカラムに充填し、Siegel 等, Regul. Pept. 1999; 79, 93-102 及び Mentlein 等, Eur. J. Biochem. 1993; 214, 829-35 に従って、0.1 % のトリフルオロ酢酸中アセトニトリルの線形段階的勾配 (3 分間は 0 % のアセトニトリル、17 分間は 0 - 24 % のアセトニトリル、1 分間は 24 - 48 % のアセトニトリル) で 1 mL / 分の流量で溶出させる。ペプチドとその分解産物を、220 nm (タンパク質結合) 又は 280 nm (芳香族アミノ酸) の吸光度によりモニターでき、標準のものとの関連でそれらのピーク面積を積分することにより定量する。ジペプチジルアミノペプチダーゼ I V によるペプチドの加水分解速度は、加水分解されるペプチドが 10 % 未満になるインキュベート時間で推定される。

【0062】

あるいは、ジペプチジルアミノペプチダーゼ I V による分解に対するペプチドの耐性は、以下の分解アッセイにより測定される：ペプチドのアリコート (4 nmol) を、1.6 % のヒト血清アルブミンの存在下又は不在下、40 μ L の 0.085 M トリス-HCl バッファー、pH 8.0 において 22 時間、10.9 mU の精製されたジペプチジルアミノペプチダーゼ I V と共に、37 °C でインキュベートする。0、4 及び 22 時間後、10 μ L の試料を取り出し、1 % のトリフルオロ酢酸を 100 μ L 混合することにより、酵素反応を終了させる。ペプチド分解産物を分離し、HPLC 分析を使用して定量する。この分析を実施するための一方法は次の通りである：混合物をアジレント・ゾーバックス (Agilent Zorbax) 300 SB-C18 (5 μ m の粒子) 150 $\times$ 2.1 mm のカラムに適用し、0.07 % の TFA と共に、0.1 % のトリフルオロ酢酸から 100 % のアセトニトリルまでの線形勾配をつけて、0.5 mL / 分の流量で 30 分溶出させる。ペプチドとその分解産物は、214 nm の吸光度をモニターし、それらのピーク面積を積分することにより定量される。ジペプチジルアミノペプチダーゼ I V に対するペプチドの安定性は、インタクトなペプチドと、切断後に 2 つのアミノ末端アミノ酸を欠く分解産物のピーク面積の合計に対するインタクトなペプチドのピーク面積として決定される。

【0063】

P Y Y 又は P P ペプチドの誘導体又はそのアナログ

ペプチドに関してここで使用される「誘導体」なる用語は、少なくとも一の置換基がその未修飾のペプチド又はそのアナログに存在していない化学的に修飾されたペプチド又はそのアナログ、すなわち共有結合的に修飾されたペプチドを意味する。典型的な修飾は、アミド、炭水化物、アルキル基、アシル基、エステル等である。一態様では、P Y Y 又は P P の誘導体は、脊椎動物由来であり、又はここに記載されたそのアナログはアルブミン結合ハンドルで修飾されている。アルブミン結合ハンドルは P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの配列内のアミノ酸残基の N 末端又は C 末端又は側鎖において単独で生じうる。あるいは、P Y Y 又は P P アナログペプチドに沿って複数の誘導体化部位が存在しうる。一又は複数のアミノ酸のリジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はシステインとの置換は更なる誘導体化の部位を提供しうる。あるいは、P Y Y 又は P P ペプチド

誘導体又はそのアナログは、一、二、又は三のアルブミン結合ハンドル分子に結合されうる。

【0064】

PYY又はPPペプチド又はそのアナログにおける任意のアミノ酸一を誘導体化できる。本発明の一態様では、誘導体化されるアミノ酸残基はアミノ基を含む。一態様では、誘導体化されたアミノ酸残基はアミノ基を含む。一態様では、誘導体化されたアミノ酸残基は側鎖に第1級アミノ基を含む。一態様では、誘導体化されたアミノ酸残基はリジンである。本発明の一態様では、誘導体化されたアミノ酸残基はシステインである。本発明の一態様では、一つのアミノ酸残基が誘導体化される。本発明の別の態様では、本発明に係る誘導体は一つの位置だけが誘導体化され、例えば一つのアミノ酸残基だけが誘導体化される。

10

【0065】

一態様では、PPペプチド又はそのアナログのアミノ末端位置が誘導体化され、ここで、該位置はPP(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PPペプチド又はそのアナログのアミノ末端位置がアシル化され得、ここで、該位置はPP(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PPペプチド又はそのアナログのアミノ末端位置は、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含むアルブミン結合基で誘導体化され得、ここで、 r は16又は18であり、該位置はPP(1-36)ペプチドに対するものである。

【0066】

一態様では、PPペプチド又はそのアナログの18位が誘導体化され得、ここで、該位置はPP(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PPペプチド又はそのアナログの18位がアシル化され得、ここで、該位置はPP(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PPペプチド又はそのアナログの18位が、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含むアルブミン結合基で誘導体化され得、ここで、 r は16又は18であり、該位置はPP(1-36)ペプチドに対するものである。

20

【0067】

一態様では、PPペプチド又はそのアナログのアミノ末端位置が誘導体化されうる。一態様では、PPペプチド又はそのアナログのアミノ末端位置がアシル化されうる。一態様では、PPペプチド又はそのアナログのアミノ末端位置が、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含むアルブミン結合基で誘導体化され得、ここで、 r は16又は18である。一態様では、

30

【0068】

一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの18位が誘導体化され得、ここで、該位置はPYY(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの18位がアシル化され得、ここで、該位置はPYY(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの18位が、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含むアルブミン結合基で誘導体化され得、ここで、 r は16又は18であり、該位置はPYY(1-36)ペプチドに対するものである。

【0069】

一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの19位が誘導体化され得、ここで、該位置はPYY(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの19位がアシル化され得、ここで、該位置はPYY(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの19位が、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含むアルブミン結合基で誘導体化され得、ここで、 r は16又は18であり、該位置はPYY(1-36)ペプチドに対するものである。

40

【0070】

一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの22位が誘導体化され得、ここで、該位置はPYY(1-36)ペプチドに対するものである。一態様では、PYYペプチド又はそのアナログの22位がアシル化され得、ここで、該位置はPYY(1-36)ペプチ

50

ドに対するものである。一態様では、P Y Y ペプチド又はそのアナログの 2 2 位が、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含むアルブミン結合基で誘導体化され得、ここで、 r は 1 6 又は 1 8 であり、該位置は P Y Y (1 - 3 6) ペプチドに対するものである。

【 0 0 7 1 】

一態様では、P Y Y ペプチド又はそのアナログの 2 3 位が誘導体化され得、ここで、該位置は P Y Y (1 - 3 6) ペプチドに対するものである。一態様では、P Y Y ペプチド又はそのアナログの 2 3 位がアシル化され得、ここで、該位置は P Y Y (1 - 3 6) ペプチドに対するものである。一態様では、P Y Y ペプチド又はそのアナログの 2 3 位が、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含むアルブミン結合基で誘導体化され得、ここで、 r は 1 6 又は 1 8 であり、該位置は P Y Y (1 - 3 6) ペプチドに対するものである。

10

【 0 0 7 2 】

アミノ基を含むアミノ酸残基の例は、リジン、オルニチン、イブシロン - N - アルキル化リジン、例えばイブシロン - N メチルリジン、O - アミノエチルセリン、O - アミノプロピルセリン又は側鎖に第 1 級又は第 2 級アミノ基を含む長い O アルキル化セリンである。本発明の一態様では、誘導体化されたアミノ酸残基は側鎖に第 1 級アミノ基を含む。第 1 級アミノ基を含むアミノ酸残基の例はリジン、オルニチン、O - アミノエチルセリン、O - アミノプロピルセリン、又は側鎖に第 1 級アミノ基を含む長い O アルキル化セリンである。

【 0 0 7 3 】

アルブミン結合性の決定方法の一例は次の通りである：血清アルブミン結合性は、ヒト又は他の種由来の固定化血清アルブミンを含むカラムを使用して測定することができる。与えられたペプチドの親和性は、カラムからの変更された溶出時間によって測定することができ、異なったアルブミン結合ペプチド間の相対的親和性は、溶出時間プロファイルと比較することによって樹立することができる。他の方法では、血清アルブミンペプチドはビオチン化され得、ペプチドの結合性は、固定化アルブミンを含むマイクロタイタープレートを使用する酵素結合免疫測定法 (E L I S A) 技術によって決定することができる。結合の可視化は、西洋わさびペルオキシダーゼ又はアルカリホスファターゼの何れかに結合させたアビジン又はストレプトアビジンを使用してなされる。異なったアルブミン結合ペプチドの相対的親和性を測定することができる。アルブミン結合性の測定に使用することができる他の親和性実験は B i a c o r e 分析及び及びマイクロカロリメトリーを含む。

20

30

【 0 0 7 4 】

本発明の一態様では、アルブミン結合残基は親油性残基である。一態様では、親油性残基は、場合によっては例えばアルキル化、アシル化、エステル形成、又はアミド形成等のコンジュゲート化学によりスペーサーを介してリジン残基に、又はマレイミドカップリングによりシステイン残基に結合される。ここで使用される「スペーサー」なる用語は、ペプチドとアルブミン結合ハンドルを分離する分子単位を意味する。一態様では、ここで使用される「スペーサー」なる用語は、少なくとも 5 の非水素原子を含み、これらの 3 0 - 5 0 % が N 又は O の何れかである化学的部分でペプチドとアルブミン結合残基とを分離するスペーサーを意味する。

40

【 0 0 7 5 】

本発明の一態様では、アルブミン結合残基は、生理学的 p H で負に帯電している。本発明の一態様では、アルブミン結合残基は、負に帯電可能な基を含む。負に帯電可能な好ましい一つの基はカルボン酸基である。

【 0 0 7 6 】

本発明の一態様では、アルブミン結合残基は、直鎖アルキル基、分枝アルキル基、 ω - カルボン酸基、及び部分的又は完全に水素化されたシクロペンタノフェナントレン骨格を有する基からなる群から選択される。

【 0 0 7 7 】

本発明の一態様では、アルブミン結合残基はシバクロニル (cibacronyl) 残基である。

50

【 0 0 7 8 】

本発明の一態様では、アルブミン結合残基は、6 ~ 40 の炭素原子、8 ~ 26 の炭素原子、又は8 ~ 20 の炭素原子を有する。

【 0 0 7 9 】

本発明の一態様では、アルブミン結合残基は、 r が4 ~ 38 の整数、特に4 ~ 24 の整数である $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ を含む群から選択され、より好ましくは、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ 及び $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ を含む群から選択されるアシル基である。

10

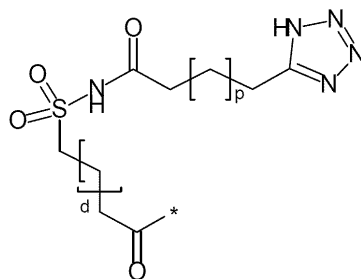
【 0 0 8 0 】

本発明の一態様では、アルブミン結合残基は、直鎖又は分枝アルカン α, ω -ジカルボン酸のアシル基である。

【 0 0 8 1 】

本発明の一態様は、ペプチドを含むペプチド誘導体であり、ここで、ペプチド骨格の少なくとも一のアミノ酸残基、例えばリジン、及び / 又は N 末端及び / 又は C 末端は A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、又は A - C - の何れかで誘導体化され、ここで、
A - は

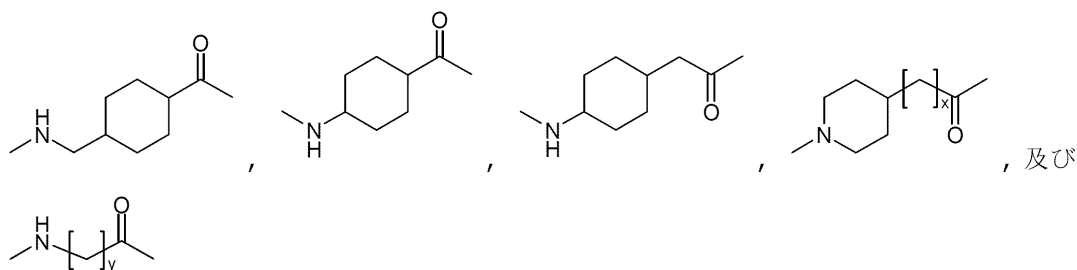
20



であり、

ここで、 p は10、11、12、13、14、15 及び16 からなる群から選択され、 d は0、1、2、3、4 及び5 からなる群から選択され、
- B - は

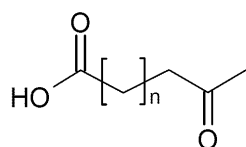
30



40

からなる群から選択され、

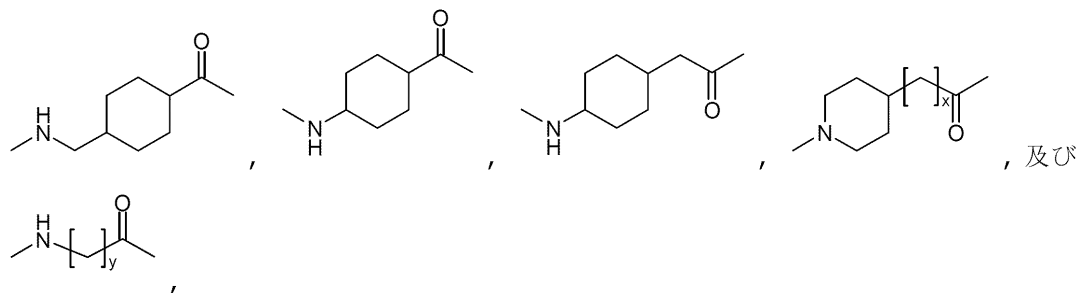
ここで、 x は0、1、2、3 及び4 からなる群から選択され、 y は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 及び12 からなる群から選択され；
あるいは A - は



50

であり、ここで、 n は 12、13、14、15、16、17、18 及び 19 からなる群から選択され、

- B - は、

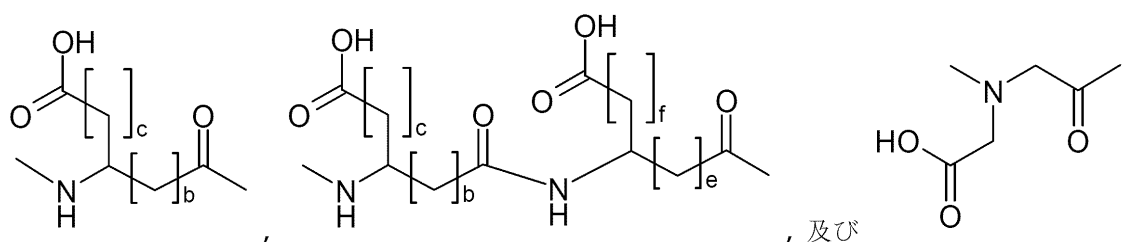


10

からなる群から選択され、

ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され；

- C - は



20

からなる群から選択され、

ここで、 b 及び e はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され、 c 及び f はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され；

但し、

c が 0 であれば、 b は 1 又は 2 であり、

c が 1 又は 2 であれば、 b は 0 であり、

f が 0 であれば、 e は 1 又は 2 であり、

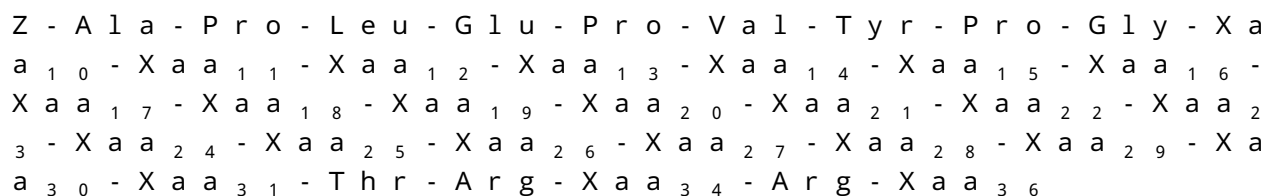
f が 1 又は 2 であれば、 e は 0 であり、

- D - は前記アミノ酸残基に結合し、スペーサーである。

【0082】

一態様では、本発明は先の実施態様の何れかに記載の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログに関し、ここで、ペプチドは、

式 I に記載の PP アナログ



40

(I)

(上式中、

Z は、N 末端アミノ基に結合した側鎖 A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、又は A - C - であるか、又は A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、A - C - がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1 位の Ala は欠失されていてもよく、

Xaa_{10} は Asp、Asn、2,3 - ジアミノプロピオン酸、2,4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は Lys であり、

50

X a a₁₁ は A s p、A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₃ は T h r、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₄ は P r o 又は ヒドロキシプロリン であり、

X a a₁₅ は G l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₆ は G l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₇ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸 であり、

X a a₁₈ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₉ は G l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₀ は T y r、P h e、又は 3 - ピリジルアラニン であり、

X a a₂₁ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₃ は A s p、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₄ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸 であり、

X a a₂₅ は A r g、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₆ は A r g、H i s、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₇ は T y r、P h e、ホモ P h e、又は 3 - ピリジルアラニン であり、

X a a₂₈ は I l e、V a l、L e u、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸 であり、

X a a₂₉ は A s n、G l n、又は L y s であり、

X a a₃₀ は M e t、L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸 であり、

X a a₃₁ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸 であり、

33 位の A r g は L y s で置換されていてもよく、

X a a₃₄ は G l n、A s n、又は H i s であり、

35 位の A r g は L y s で置換されていてもよく、

X a a₃₆ は T y r、3 - ピリジルアラニン である)

式 I I に記載の P Y Y アナログ

Z - T y r - P r o - X a a₃ - X a a₄ - P r o - G l u - A l a - P r o - G l y -

X a a₁₀ - X a a₁₁ - X a a₁₂ - X a a₁₃ - X a a₁₄ - X a a₁₅ - X a a₁

10

20

30

40

50

$6 - X a a_1 - 7 - X a a_1 - 8 - X a a_1 - 9 - X a a_2 - 10 - X a a_2 - 11 - X a a_2 - 12 - X a a_2 - 13 - X a a_2 - 14 - X a a_2 - 15 - X a a_2 - 16 - X a a_2 - 17 - X a a_2 - 18 - X a a_2 - 19 - X a a_3 - 20 - X a a_3 - 21 - T h r - A r g - X a a_3 - 22 - A r g - X a a_3 - 23$

(I I)

(上式中、

Z は、N 末端アミノ基に結合した側鎖 A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、又は A - C - であるか、又は A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、A - C - がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1 及び 2 位の T y r - P r o は欠失されていてもよく、

1 位の T y r は A l a で置換されるか又は欠失されていてもよく、

X a a₃ は I l e、V a l、L e u (1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₄ は G l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

6 位の G l u は V a l で置換されていてもよく、

7 位の A l a は T y r で置換されていてもよく、

X a a₁₀ は G l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₁ は A s p、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₃ は S e r、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₄ は P r o、ヒドロキシプロリン、又は L y s であり、

X a a₁₅ は G l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₆ は G l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₇ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₁₈ は A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₉ は A r g、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₀ は T y r、P h e、3 - ピリジルアラニン、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₁ は T y r、P h e、3 - ピリジルアラニン、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₂ は A s p、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₃ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₄ は L e u、I l e、V a l、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、1 - アミノ酪酸、又は L y s であり、

X a a₂₅ は A r g、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₆ は H i s、A r g、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、

10

20

30

40

50

オルニチン、又は Lys であり、

Xaa_{27} は Tyr 、 Phe 、ホモ Phe 、又は 3 - ピリジルアラニンであり、

Xaa_{28} は Ile 、 Val 、 Leu 、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1 - アミノ酪酸、又は Lys であり、

Xaa_{29} は Asn 、 Gln 、又は Lys であり、

Xaa_{30} は Met 、 Leu 、 Val 、 Ile 、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1 - アミノ酪酸、又は Lys であり、

Xaa_{31} は Leu 、 Val 、 Ile 、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1 - アミノ酪酸、又は Lys であり、

32 位の Tyr は Lys で置換されていてもよく、

Xaa_{34} は Gln 、 Asn 、又は His であり、

Xaa_{36} は Tyr 、3 - ピリジルアラニン、又は Lys である)

からなる群から選択され、ここで、該化合物は、遠位カルボン酸又はテトラゾール基を含む血清アルブミン結合側鎖で修飾されているものである。

【0083】

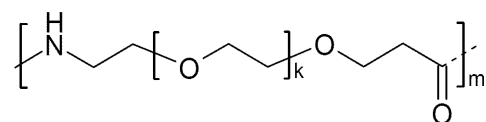
一態様では、上記 N 末端はアミノ基及び / 又は上記 C 末端はカルボン酸基である。

【0084】

本発明の一態様では、- D - はペプチドにアルブミンハンドルの距離をもたらすスペーサーであり、一又は複数の保存的 PEG 分子、一又は複数の保存的グリシン又は他の小さい極性残基からなる群から選択されうる。一態様では、上記スペーサーは、一又は複数の保存的 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (Oeg) 分子又は PEG 型の他のスペーサーでありうる。一態様では、上記スペーサーは、ペプチドであり得、グリシンポリマーを形成する一又は複数の保存的 Gly 分子でありうる。一態様では、スペーサーは、幾つかの極性又は親水性アミノ酸からなりうる。限定しないが一例は (Ser - Gly) n であり、 n は整数； $n = 1 - 20$ 又は $1 - 10$ 又は $1 - 5$ である。一態様では、スペーサーは、非アルファ - アミノ酸、例えば β - アラニン又は 8 - アミノ - カプリル酸又はその組合せから構成されうる。

【0085】

一態様では、D は



からなる群から選択され、ここで、 k は 0、1、2、3、4、5、11 及び 27 からなる群から選択され、 m は 0、1、2、3、4、5 及び 6 からなる群から選択される。

【0086】

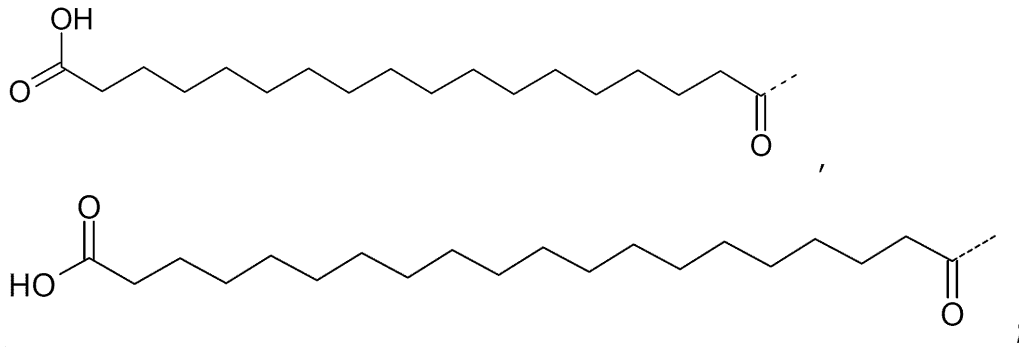
一態様では、A - B - C - D - は

10

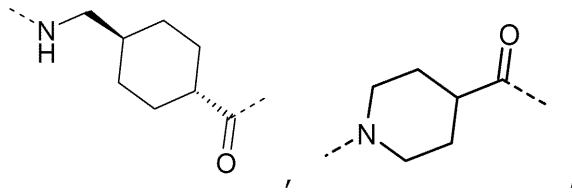
20

30

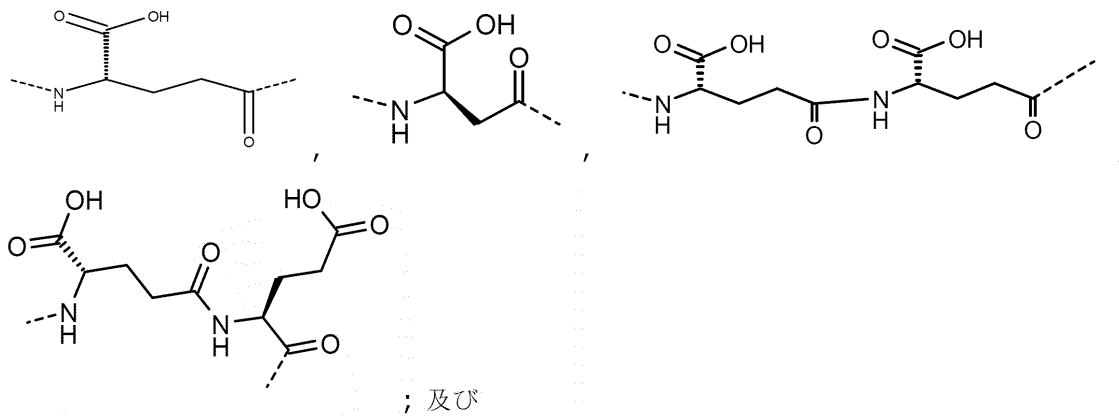
40

A-

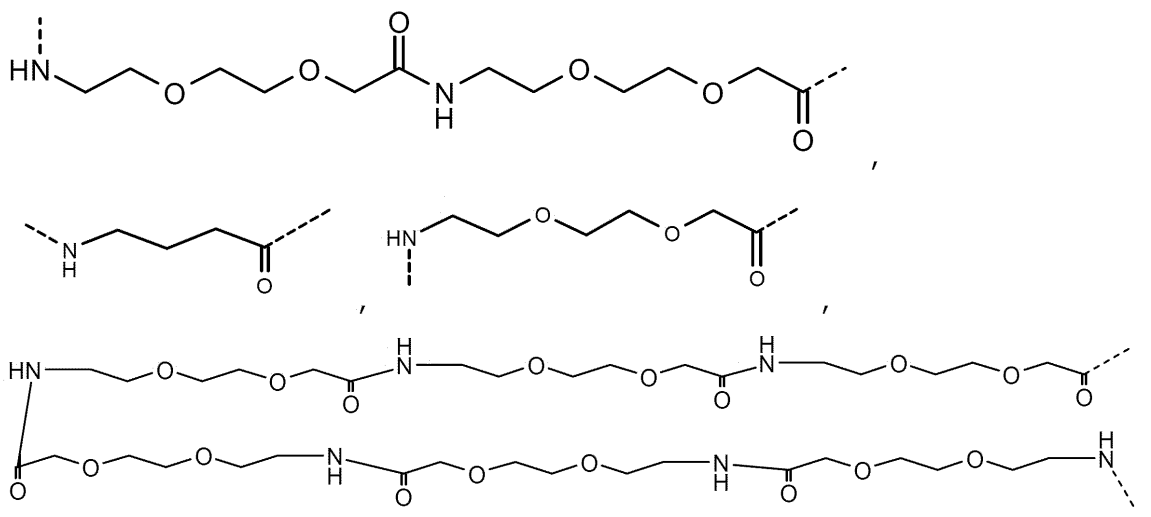
10

-B-

20

-C-

30

-D-

40

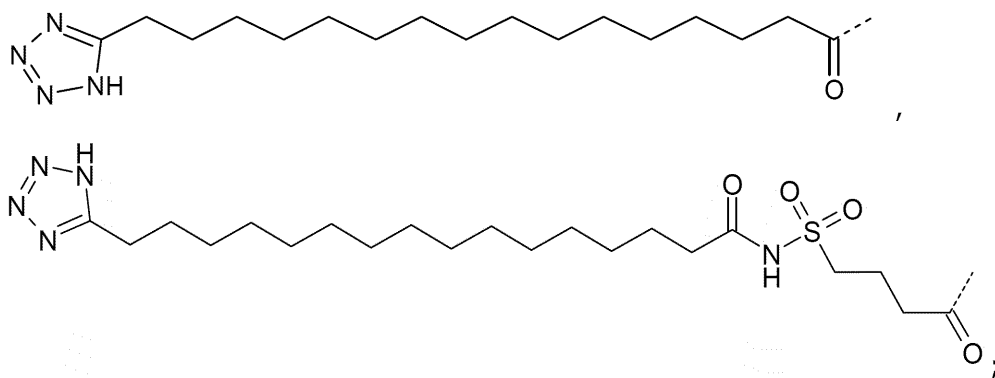
から選択され組み合わせられる。

【 0 0 8 7 】

50

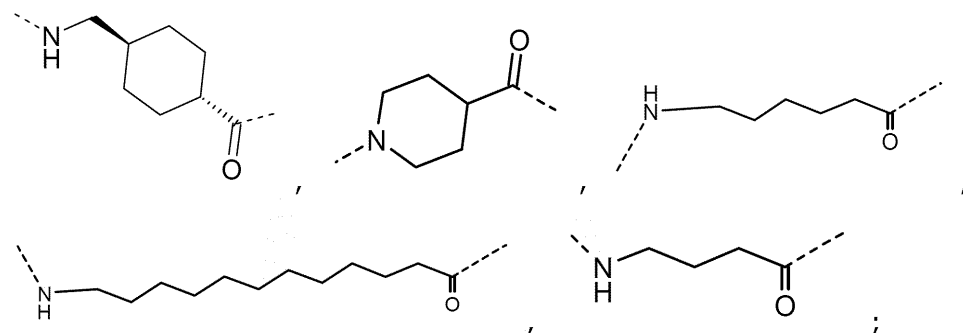
一態様では、A - B - C - D - は、

A-



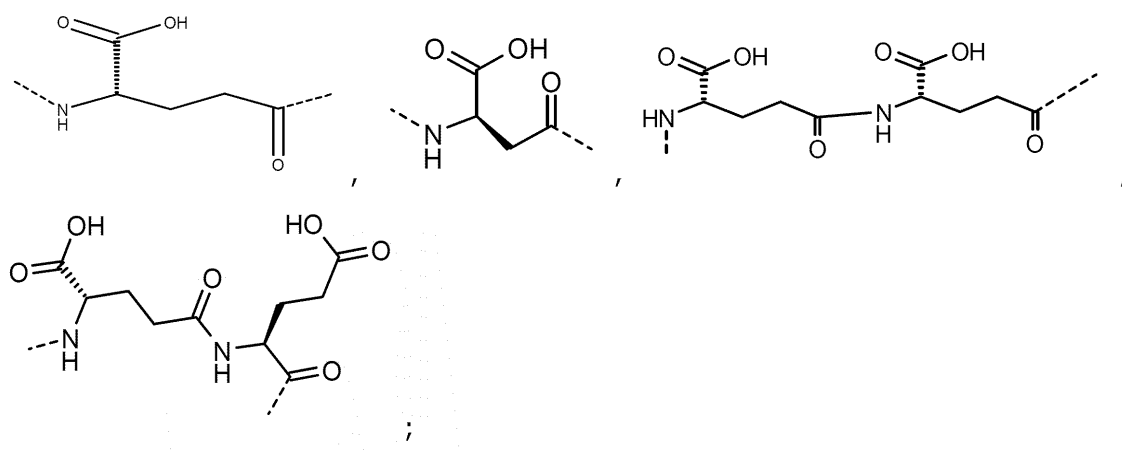
10

-B-



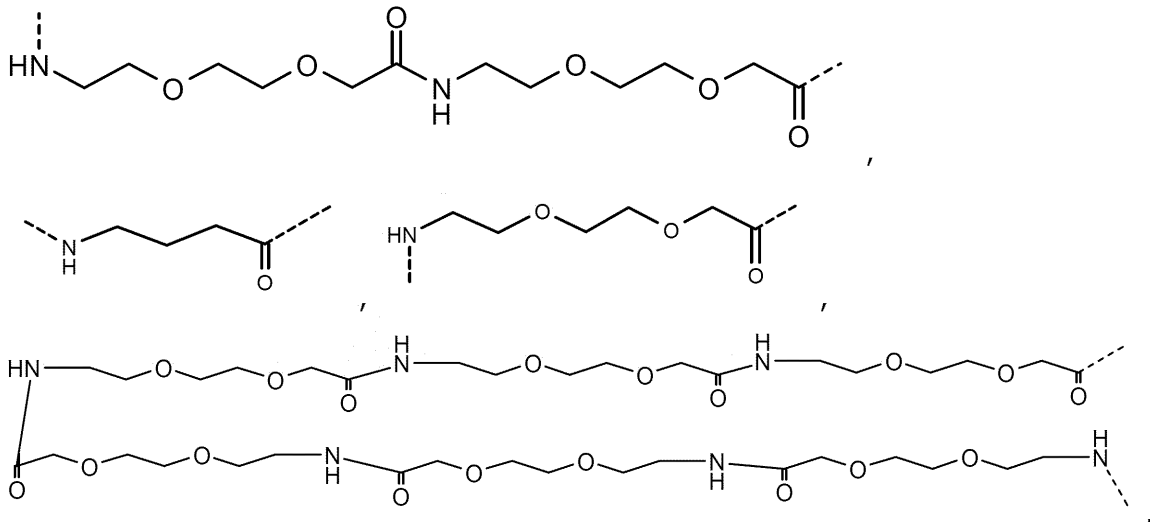
20

-C-



30

-D-



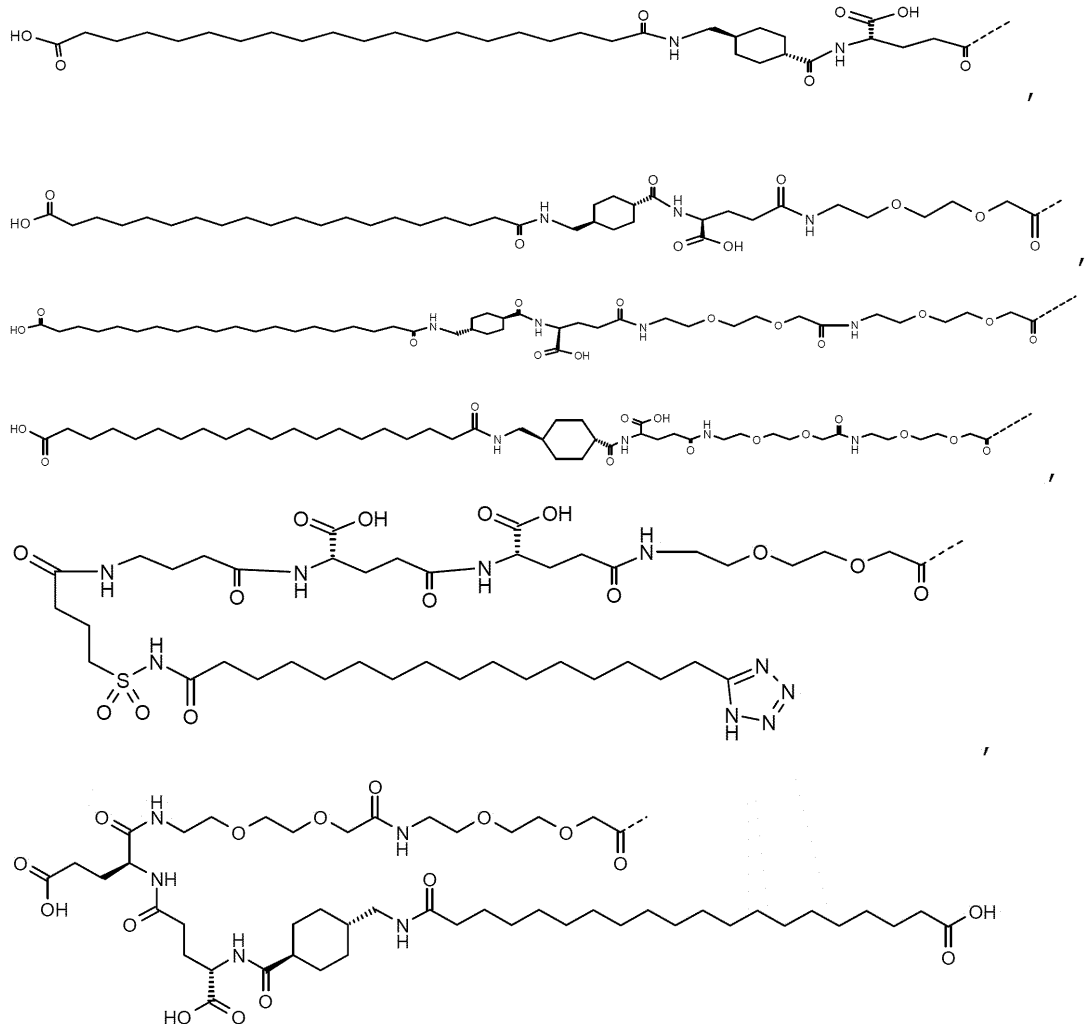
10

から選択され組み合わせられる。

【 0 0 8 8 】

一態様では、A - B - C - D - は

20



30

40

からなる群から選択される。

【 0 0 8 9 】

一態様では、本発明は、P Y Y又はP Pアナログ又はその誘導体に関し、ここで、A -

50

B - C - D - は 2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルである。一態様では、本発明は、P Y Y 又は P P アナログ又はその誘導体に関し、ここで、A - B - C - D - は 2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) - アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルである。一態様では、本発明は、P Y Y 又は P P アナログ又はその誘導体に関し、ここで、A - B - C - D - は [4 - (16 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] である。

【 0090 】

一態様では、本発明は、P Y Y 又は P P アナログ又はその誘導体に関し、ここで、ペプチド骨格の少なくとも一のアミノ酸残基及び / 又は N 末端アミノ基は A - B - C - D - で誘導体化され、ここで、誘導体はアルブミンに結合する。

【 0091 】

一態様では、A - B - C - D はアルブミン結合断片 A - B - C - 及び親水性スパーサー D からなる。

【 0092 】

脂肪二酸、例えばヘキサデカン二酸、オクタデカン二酸、又はドデカン二酸を結合させると、脂肪酸の遠位端に更なる負の電荷を導入する。これは、血清アルブミンへの親和性を増加させる。二酸は負に荷電したアミノ酸、例えばこれに限定しないが L - γ - グルタメートのようなスパーサーに結合されうる。脂肪二酸は親水性スパーサー、例えばトラネキサム酸及びイソニペコチン酸に結合されうる。

【 0093 】

一態様では、組み合わせた二酸 (A - B - C - 又は A - C -) 及びスパーサー (- D -) は一又は複数の保存的スパーサー、例えば 8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸 (O e g) で分離されうる。

【 0094 】

一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、食物摂取の減少、体重への効果、胃内容排出、呼吸商の変化、及び / 又は腸電解質分泌に対する効果に関して、ヒト P Y Y 又は P P それぞれの生物学的活性の少なくとも約 25 %、特に約 30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、又は 99 % を保持する。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、それぞれ改善された P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ活性を示す。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、食物摂取の減少、体重への効果、胃内容排出、呼吸商の変化、及び / 又は腸電解質分泌に対する効果に関して、ヒト P Y Y 又は P P それぞれの生物学的活性の少なくとも約 110 %、125 %、130 %、140 %、150 %、200 %、又はそれ以上を示す。上記生物学的効果を測定する方法はこの文書の後のセクションに提供する。一態様では、P Y Y 又は P P ペプチドアナログ又はその誘導体は、ここに記載されたアッセイの一つにおいて (例えば、食物摂取、体重への効果、胃内容排出、呼吸商の変化、及び / 又は腸電解質分泌に対する効果) その同じアッセイにおけるヒト P Y Y 又は P P の効能と等しいかそれより大きい効能を有している。あるいは、P Y Y 又は P P ペプチドアナログ又はその誘導体は、ヒト P Y Y 又は P P と比較して、改善された製造容易性、安定性、及び / 又は製剤化の容易性を示しうる。

【 0095 】

一態様では、P Y Y 又は P P ペプチドアナログ 又は誘導体は、ヒト P Y Y 又は P P と比較して改善されたインビボ遅効型特性を示す。

【 0096 】

10

20

30

40

50

アルブミン結合ハンドルは、アミノ、カルボキシル、又はチオール基に結合し得、N又はC末端に、又はリジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はシステインの側鎖に結合しうる。あるいは、アルブミン結合ハンドルはジアミン及びジカルボン酸基に結合しうる。

【0097】

本発明のPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログはまた一又は複数のアミノ酸残基に対して化学的改変を含むPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログを含む。かかる化学的改変は、アミド化、グリコシル化、アシル化、硫酸化、リン酸化、アセチル化、及び環化を含む。化学的改変は、PYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログの配列内のN末端又はC末端又は側鎖で単独で生じうる。一態様では、これらペプチドのC末端は遊離の-OH又は-NH₂基を有しうる。一態様では、N末端部は、イソブチルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、n-ブチルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソカプロイル基(isocap)、オクタニル基、オクチルグリシニ基(G(Oct))、8-アミノオクタン酸基又はFmoc基でキャップされうる。一態様では、環化はLysとGluの間、又はLysとAspの間のラクタム架橋又はジスルフィド架橋によりうる。あるいは、PYY又はPPアナログペプチドに沿って化学的改変の複数の部位が存在しうる。

10

【0098】

一態様では、本発明は、PYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一つに対して齧歯類及び非齧歯類モデルにおいて実質的に改善された消失半減期を有するPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関する。

20

【0099】

本発明の一態様では、齧歯類及び非齧歯類モデルにおける消失半減期は、PYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一に対して少なくとも3倍改善されている。本発明の一態様では、齧歯類及び非齧歯類モデルにおける消失半減期は、PYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一に対して少なくとも6倍改善されている。本発明の一態様では、齧歯類及び非齧歯類モデルにおける消失半減期は、PYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一に対して少なくとも10倍改善されている。本発明の一態様では、齧歯類及び非齧歯類モデルにおける消失半減期は、PYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一に対して少なくとも50倍改善されている。一態様では、本発明はPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関し、ここで、前記誘導体又はアナログは、非齧歯類モデルを使用してインビボで決定して、ヒトPYY(3-36)と比較して、5-5000倍の範囲、例えば10-500、20-500、50-500、10-400、20-400、50-400、100-500、100-400又は200-500倍の消失半減期の改善を示す。一態様では、本発明はPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関し、ここで、前記誘導体は、非齧歯類モデルを使用してインビボで決定して、ヒトPPと比較して、50-50000倍の範囲、例えば100-5000、200-5000、500-5000、100-4000、200-4000、500-4000、1000-5000、1000-4000又は2000-5000倍の消失半減期の改善を示す。

30

【0100】

一態様では、本発明は、PYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一に対して非齧歯類モデルにおいて実質的に改善された消失半減期を有し、Y₂及び/又はY₄レセプターに対する結合がPYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一と少なくとも同じレベルの効力を有するPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関する。一態様では、本発明は、PYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一に対して非齧歯類モデルにおいて実質的に改善された消失半減期を有し、Y₂及び/又はY₄レセプターに対する結合がPYY、PYY(3-36)、又はPPの何れか一の少なくとも50%、例えば60%、70%、80%又は80%の効力を有しているPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関する。

40

【0101】

50

一態様では、本発明は、ラットへの静脈内投与後に少なくとも10時間のインビボ半減期を有するPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関する。

【0102】

一態様では、本発明は、ミニプタへの皮下又は静脈内投与後に少なくとも10時間、例えば少なくとも20時間、少なくとも30時間、少なくとも40時間、少なくとも50時間、少なくとも100時間、少なくとも150時間、少なくとも200時間、少なくとも250時間、少なくとも300時間、又は少なくとも350時間のインビボ半減期を、またあるいはミニプタへの皮下又は静脈内投与後に少なくとも80時間のインビボ半減期を有するPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関する。

【0103】

一態様では、本発明は、肺投与に適した粒子に製剤化されうるPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関する。

【0104】

一態様では、本発明は、中性pH、最も特定のには6-8の範囲において化学的かつ物理的に安定であるPYY又はPPの誘導体又はそのアナログに関する。

【0105】

本発明の実施態様では、上記特徴の組合せが達成される。

【0106】

ある範囲のアルブミン結合残基が、遠位酸性基を有する4-40の炭素原子を含む直鎖又は分枝状親油性部分のなかで知られている。

【0107】

ここでの式において、結合基A、B、C、及びDからの末端の破線結合は、接合結合と見なされるべきであり、別の記載がない限りメチレン基で終わらない。本発明の化合物において、基A、B、C、及び/又はDはアミド結合によって互いに結合される。

【0108】

一態様では、本発明は、本発明に係るPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログに関し、ここで、ペプチドはN末端部からの一又は複数のアミノ酸の連続配列の欠失により切り詰められうる。一態様では、上記PYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログにおいて、一又は複数のアミノ酸の連続配列はPYY中の1から25位又はPP中の1から2位から選択される。

【0109】

一態様では、本発明は、血清アルブミン結合側鎖がペプチド骨格のアミノ酸の側鎖に結合しているPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログに関する。

【0110】

一態様では、本発明は、血清アルブミン結合側鎖がペプチド骨格のアミノ酸の側鎖のアミノ基に結合しているPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログに関する。

【0111】

一態様では、本発明は、血清アルブミン結合側鎖が、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、及びLysからなる群から選択されるペプチド骨格のアミノ酸の側鎖のアミノ基に結合しているPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログに関する。

【0112】

一態様では、本発明は、スペーサー-D-が一又は複数の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(Oeg)分子を含む本発明に係るPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログに関する。

【0113】

一態様では、本発明は、本発明に係るPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体がY1レセプターに対してよりもY2及び/又はY4レセプターに対して選択性であるものに関する。

【0114】

10

20

30

40

50

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体が Y 5 レセプターに対してよりも Y 2 及び / 又は Y 4 レセプターに対して選択性であるものに関する。

【 0 1 1 5 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体が一日一回の投薬計画での投与に適しているものに関する。

【 0 1 1 6 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体が週一回の投薬計画での投与に適しているものに関する。

【 0 1 1 7 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体が月二回の投薬計画での投与に適しているものに関する。

【 0 1 1 8 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体が月一回の投薬計画での投与に適しているものに関する。

【 0 1 1 9 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体がヒト P Y Y 又は P P と比較して改善された P K プロファイルを示すものに関する。

【 0 1 2 0 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体がヒト P Y Y 又は P P と比較して遅効型特性を示すものに関する。

【 0 1 2 1 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体がヒト P Y Y 又は P P と比較して改善されたインビボ半減期を示すものに関する。

【 0 1 2 2 】

一態様では、本発明は、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、前記誘導体の治療的に有効な用量がヒト P Y Y 又は P P と比較して少ない副作用を引き起こすものに関する。

【 0 1 2 3 】

一態様では、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体は、表 A に示した化合物からなる群から選択され得、但し、該化合物は配列番号 1、配列番号 2 又は配列番号 7 3 ではない。表 A 中、配列番号 1 はヒト P Y Y (3 - 3 6)、配列番号 2 はヒト P P (1 - 3 6)、配列番号 7 3 は [L e u 1 7 , L e u 3 0] h P P (2 - 3 6) である。

【 0 1 2 4 】

10

20

30

配列番号: 1

化合物名: hPYY(3-36)

構造: IKPEAPGEDASPEELNRYYASLRHYLNLVTRQRY

配列番号: 2

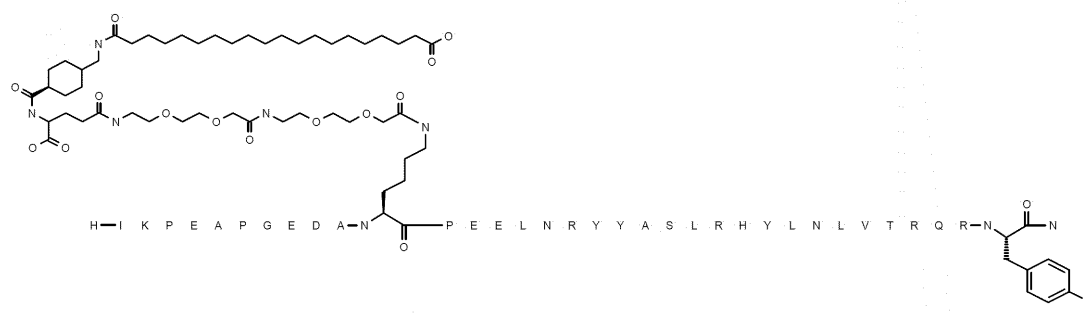
化合物名: hPP(1-36)

構造: APLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLRRYINMLTRPRY

配列番号: 3

化合物名: N-イブシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13]hPYY(3-36)

構造:

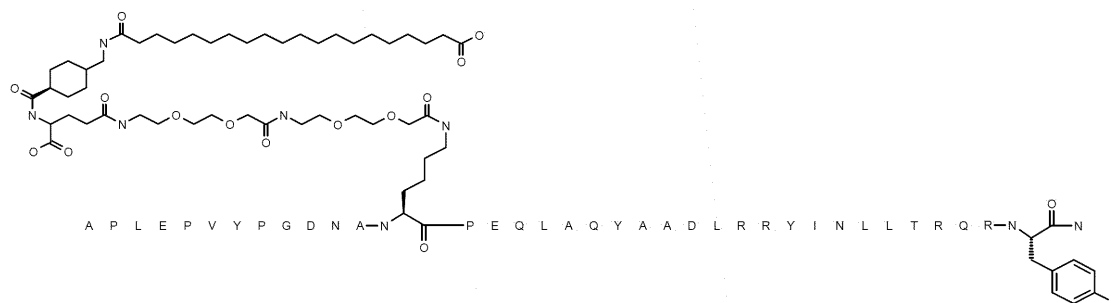


配列番号: 4

化合物名: N-イブシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]

[Lys13,Leu17,Leu30,Gln34]hPP(1-36)

構造:



配列番号: 5

10

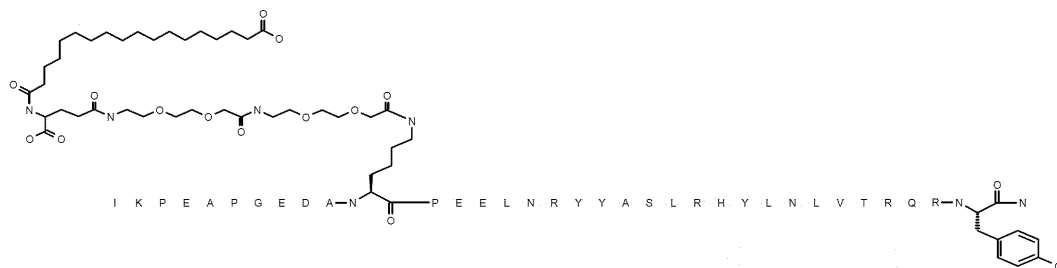
20

30

40

化合物名: N-イブシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)-アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13]hPYY(3-36)

構造:

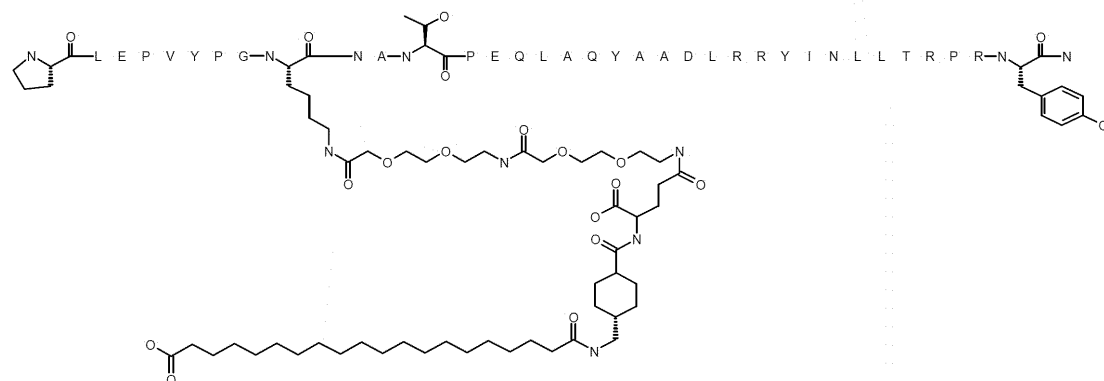


10

配列番号: 6

化合物名: N-イブシロン10-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys10,Leu17,Leu30]hPP2-36

構造:



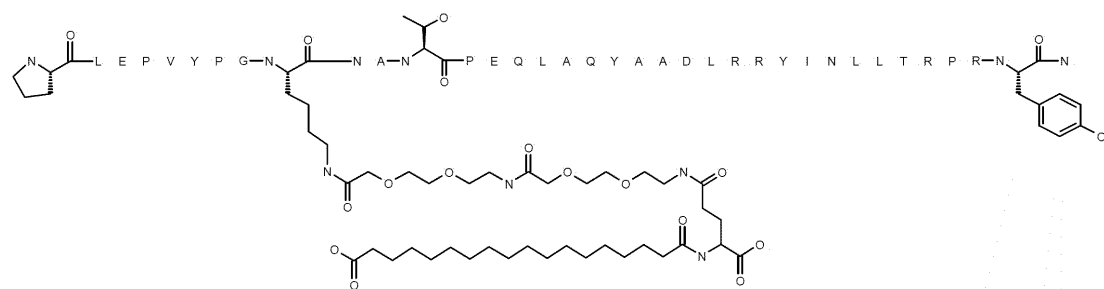
20

30

配列番号: 7

化合物名: N-イブシロン10-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys10,Leu17,Leu30]hPP2-36

構造:

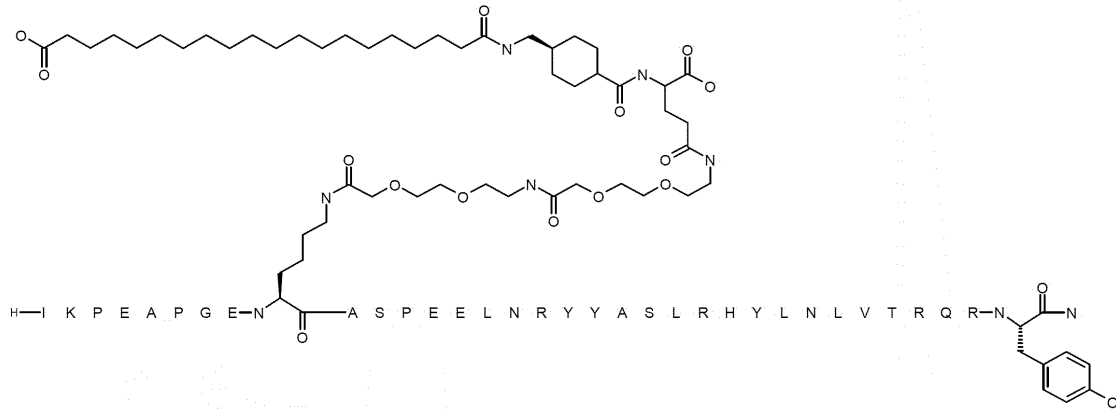


40

配列番号: 8

化合物名: N-イブシロン11-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル $\}$ アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys11]hPYY(3-36)

構造:

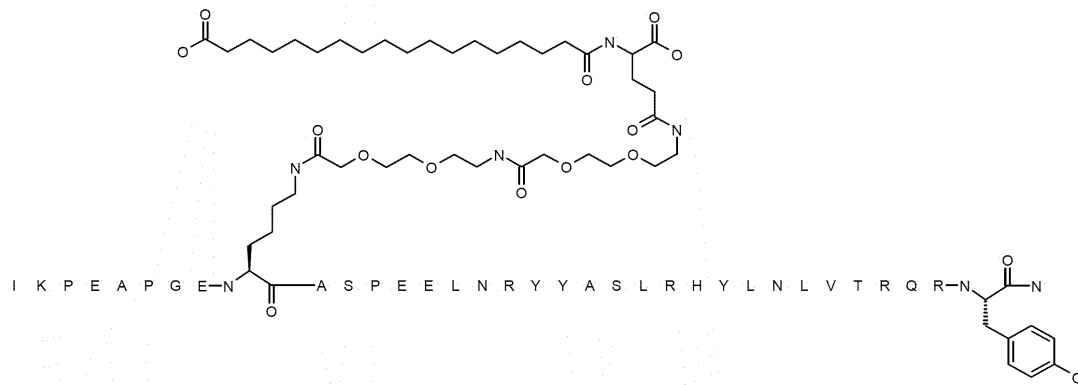


10

配列番号: 9

化合物名: N-イブシロン11-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys11]hPYY(3-36)

構造:



20

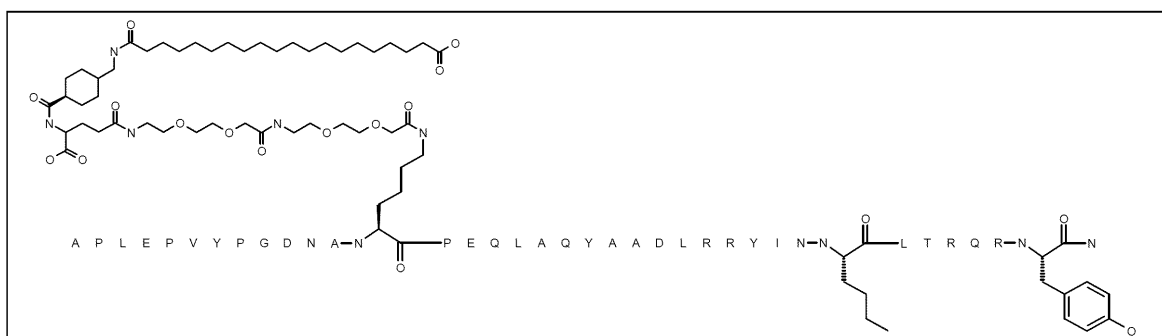
30

配列番号: 10

化合物名: N-イブシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル $\}$ アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13,Leu17,Nle30,Gln34]hPP(1-36)

構造:

40

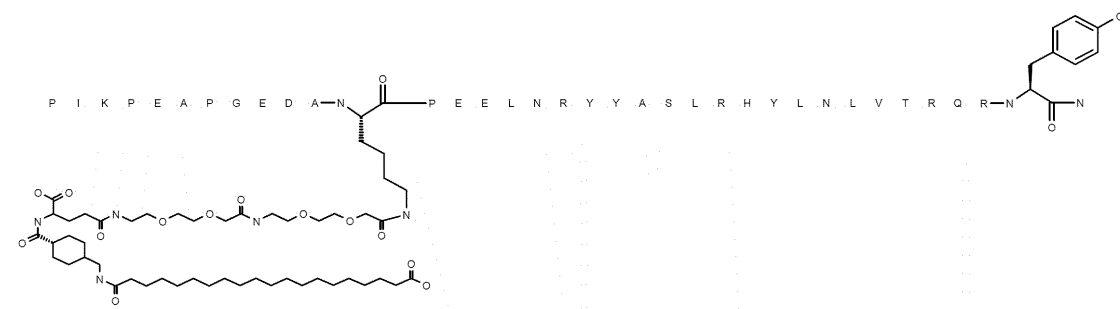


10

配列番号: 11

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13]hPYY2-36

構造:

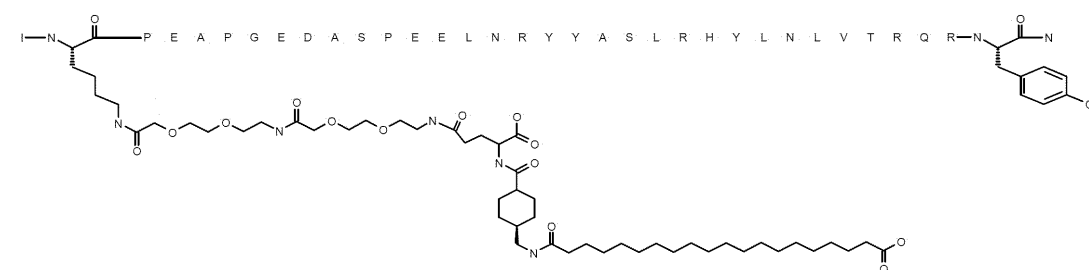


20

配列番号: 12

化合物名: N-イプシロン4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]hPYY(3-36)

構造:



30

配列番号: 13

化合物名: N-イプシロン4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル]hPYY(3-36)

40

[illegible]

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサノール)アミノ]ブチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]Asn10,Asp11,Lys13,Leu17,Leu30,Val31]hPP(1-36)

Chemical structure of the protein sequence: H-A-P-L-E-P-V-Y-P-G-N-D-A-N-P-E-Q-L-A-Q-Y-A-A-D-L-R-R-Y-I-N-L-V-T-R-Q-R-N, with a complex post-translational modification on the N-terminus (H-A-P-L-E-P-V-Y-P-G-N-D-A-N) and a long, branched side chain on the C-terminus (R-N).

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサノール}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル[**Lys13,Leu17,Leu28,Val30,Gln34**]hPP(1-36)

[illegible]

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カル

40

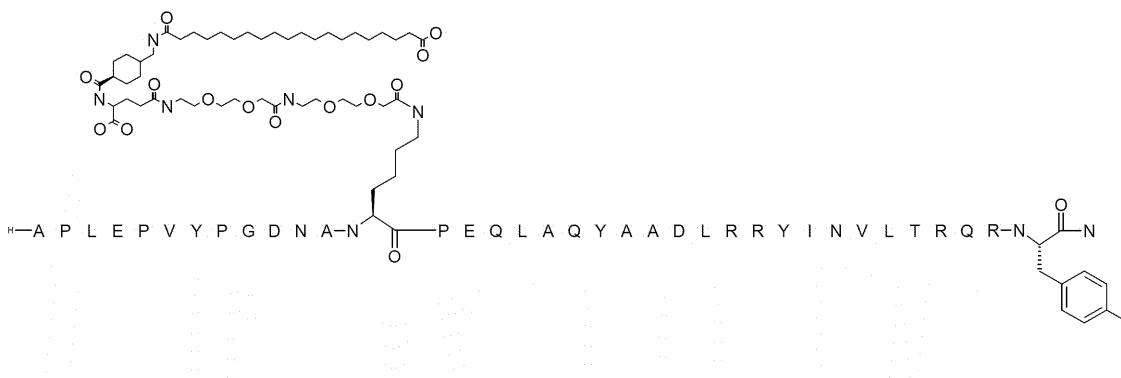
構造:



10

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサancarボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13,Leu17,Val30,Gln34]hPP(1-36)

構造:

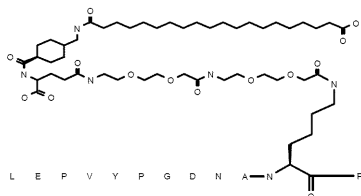
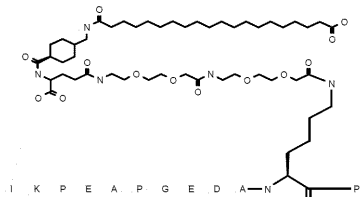
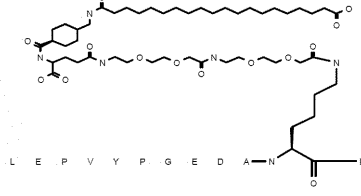


20

30

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル $\}$ アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13,Leu17,Gln29,Leu30]hPP(1-36)

構造:

 H—A P L E P V Y P G D N A—N—C(=O)—P E Q L A Q Y A A D L R R Y I Q L L T R P R—N—C(=O)—CH₂—C₆H₄—I	
配列番号: 19 化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13,Arg26]hPYY(3-36) 構造:  H—Y P I K P E A P G E D A—N—C(=O)—P E E L N R Y Y A S L R R Y L N L V T R Q R—N—C(=O)—CH₂—C₆H₄—I	10
配列番号: 20 化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Ala1,Leu3,Glu4,Val6,Tyr7,Lys13,Arg26]hPYY(1-36) 構造:  H—A P L E P V Y P G E D A—N—C(=O)—P E E L N R Y Y A S L R R Y L N L V T R Q R—N—C(=O)—CH₂—C₆H₄—I	20
配列番号: 21 化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Ala1,Glu4, Lys13,Arg26]hPYY(1-36)	40

構造:

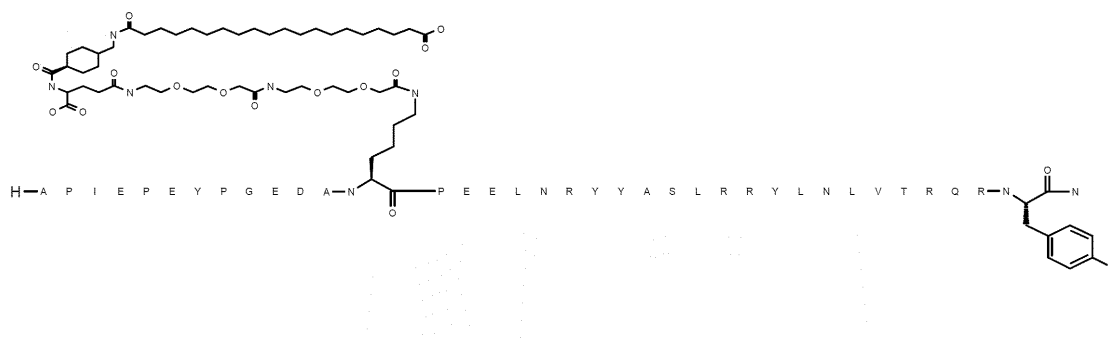


10

配列番号: 22

化合物名: N-イブシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]Ala1,Glu4,Tyr7,Lys13,Arg26]hPYY(1-36)

構造:

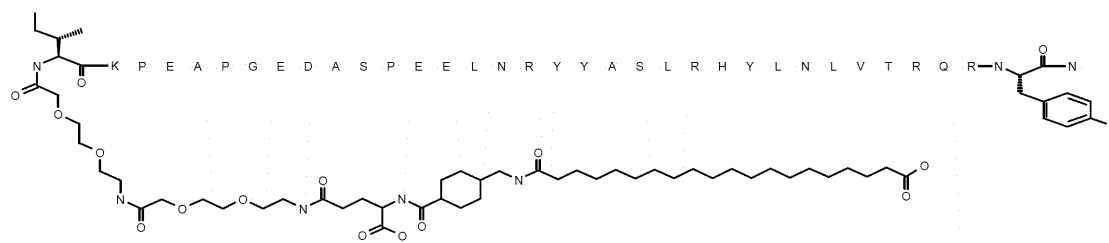


20

配列番号: 23

化合物名: N-アルファ-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]hPYY(3-36)

構造:



30

配列番号: 24

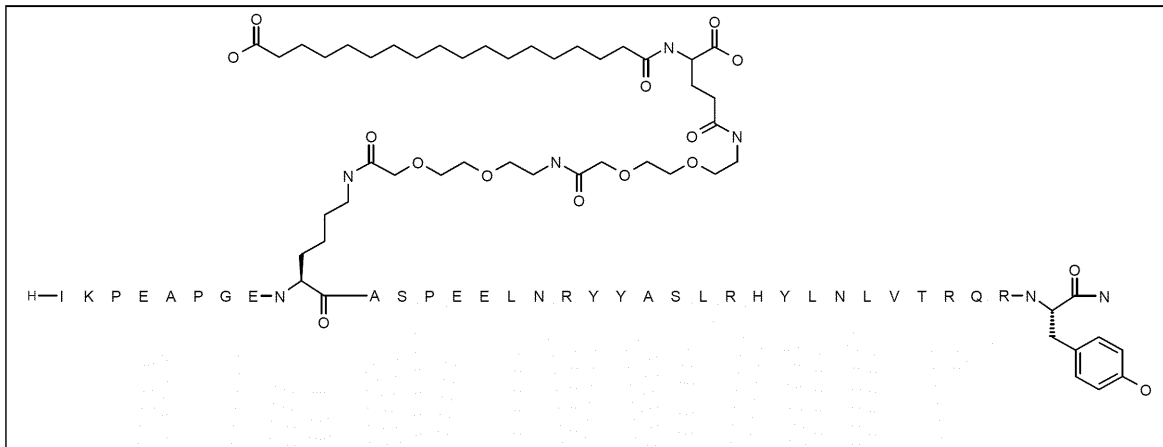
化合物名: N-イブシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]Ala1,Glu4,Tyr7,Lys13,Arg26]hPYY(1-36)

40

CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)NCOCCOC(=O)NCOCCOC(=O)N[C@@H](CCCC[C@@H](C(=O)N)C(=O)N)C(=O)N)C(=O)O*NC(=O)[C@@H](CCCCNC(=O)COCCOC(=O)CN(CCCCNC(=O)COCCOC(=O)N[C@H](CCCCc1ccc(O)c(c1))C(=O)N)C(=O)N)C(=O)P(EAPEGEDASPEELNRYYASLRHYLNLTVTREQR)C(=O)NO=C(OCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N(C(=O)OCCOC(=O)NCOCCOC(=O)NCCC(CCNC(=O)PEQLAQYAADLRRYINLLTRQRN)C(C)C(=O)N)C(=O)OCCOC(=O)c1ccc(N)cc1)C(=O)O

構造:

40

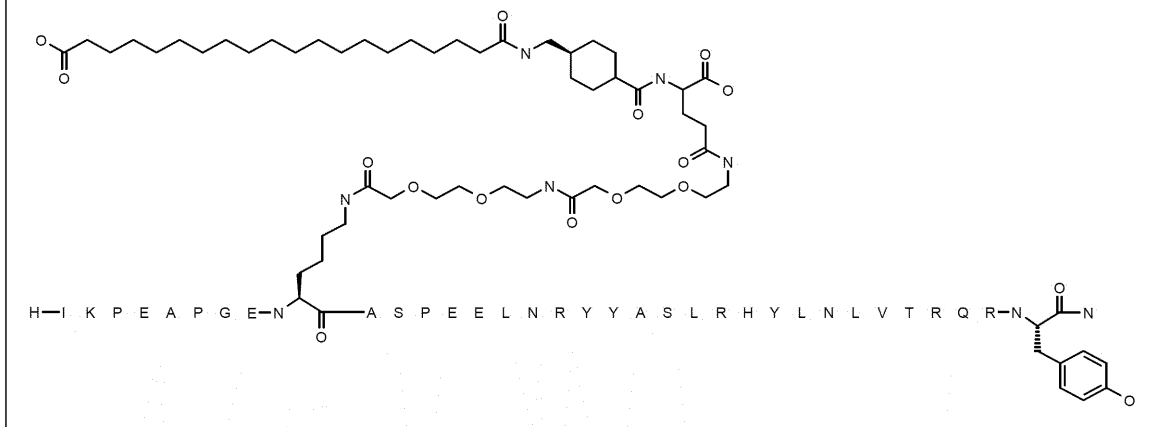


10

配列番号: 28

化合物名: N-イプシロン11-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル $\}$ アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys11]hPYY(3-36)

構造:



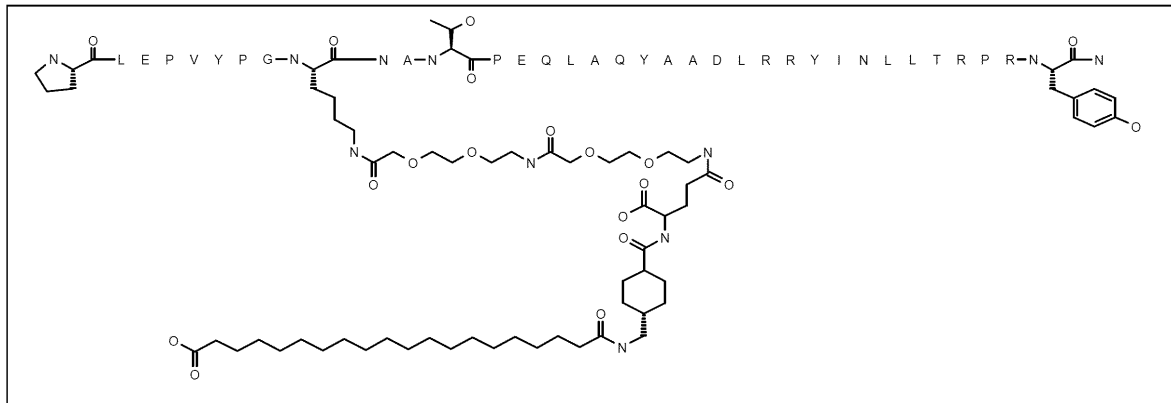
20

配列番号: 29

化合物名: N-イプシロン11-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル $\}$ アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys11,Leu17,Leu30]hPP2-36

構造:

30

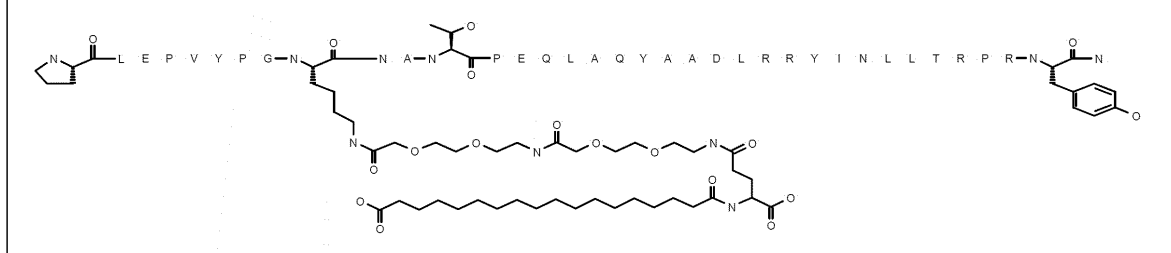


10

配列番号: 30

化合物名: N-イプシロン11-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys11,Leu17,Leu30]hPP2-36

構造:

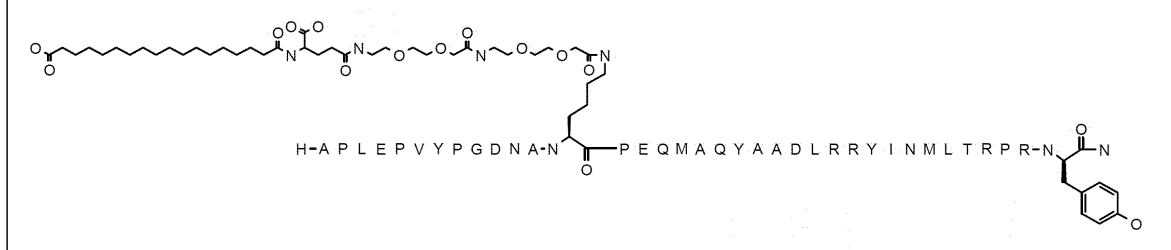


20

配列番号: 31

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13]hPP(1-36)

構造:

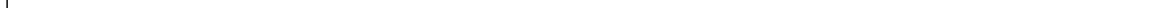


30

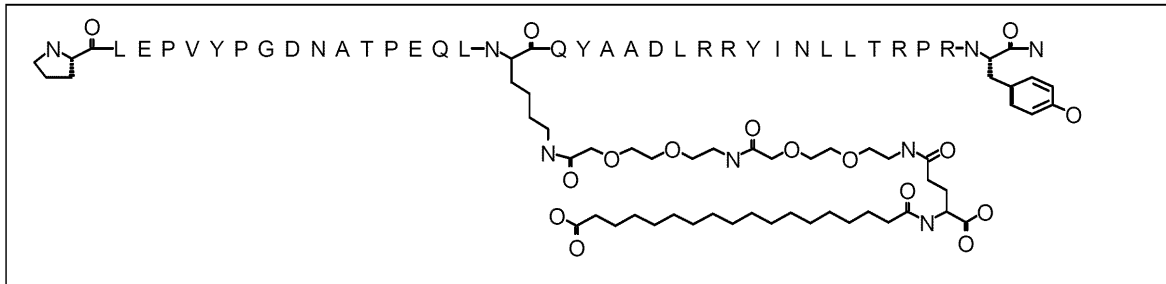
配列番号: 32

化合物名: N-イプシロン18-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys18,Leu17,Leu30]hPP2-36

構造:



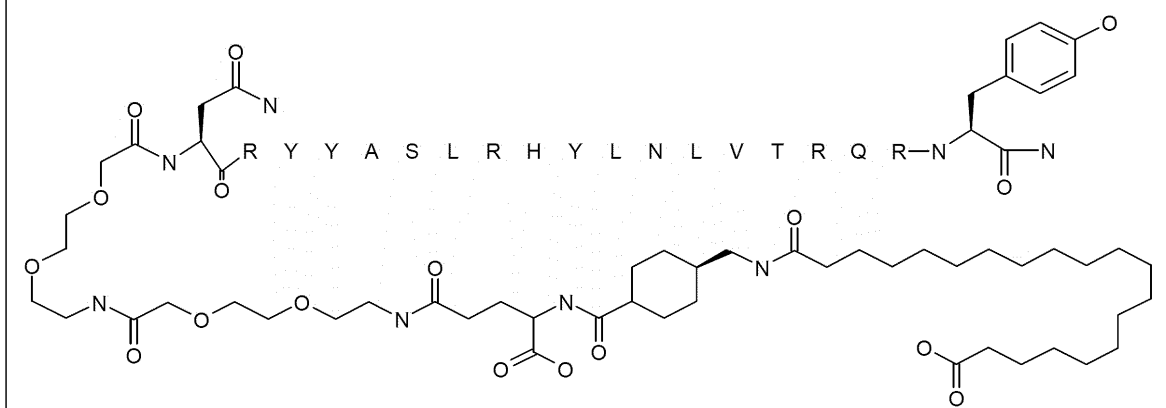
40



配列番号: 33

化合物名: N-アルファ-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]hPYY18-36

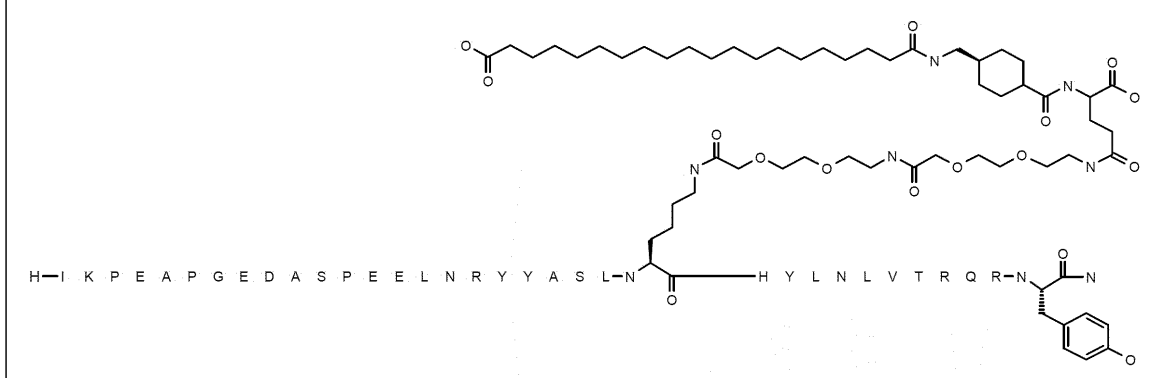
構造:



配列番号: 34

化合物名: N-イブシロン25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys25]hPYY(3-36)

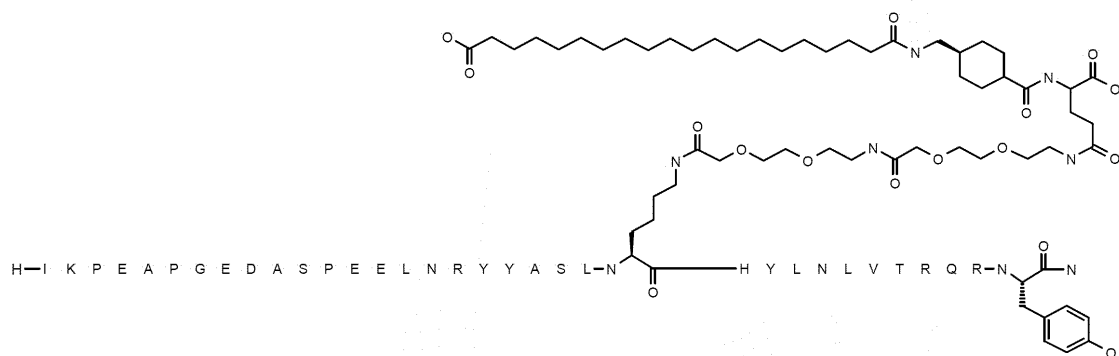
構造:



配列番号: 35

化合物名: N-イプシロン24-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys24]hPYY(3-36)

構造:

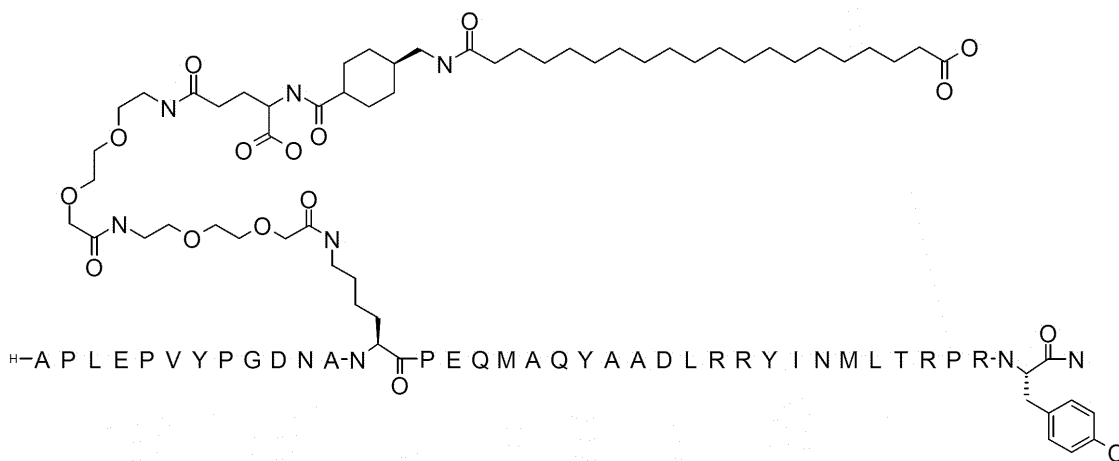


10

配列番号: 36

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13,Leu17,Leu30]hPP(1-36)

構造:



20

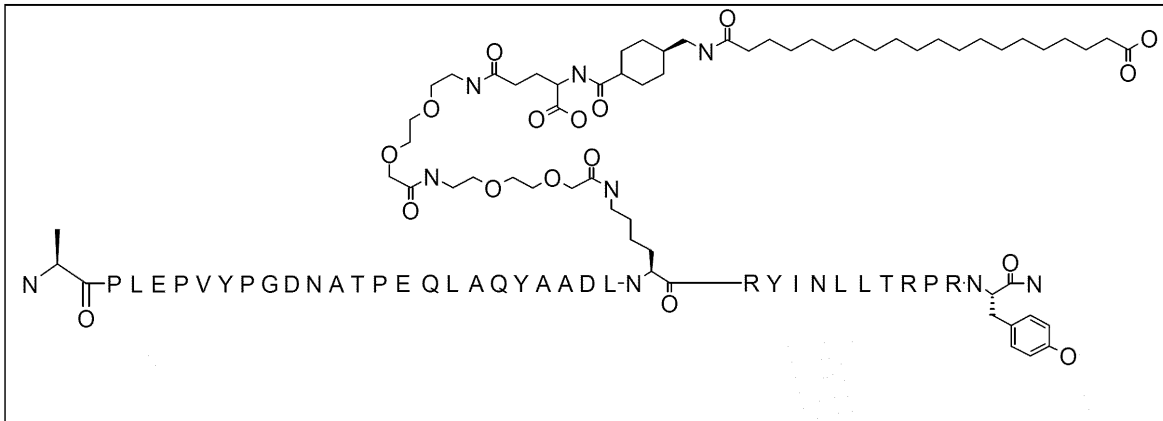
30

配列番号: 37

化合物名: N-イプシロン25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys25,Leu30]hPP(1-36)

構造:

40

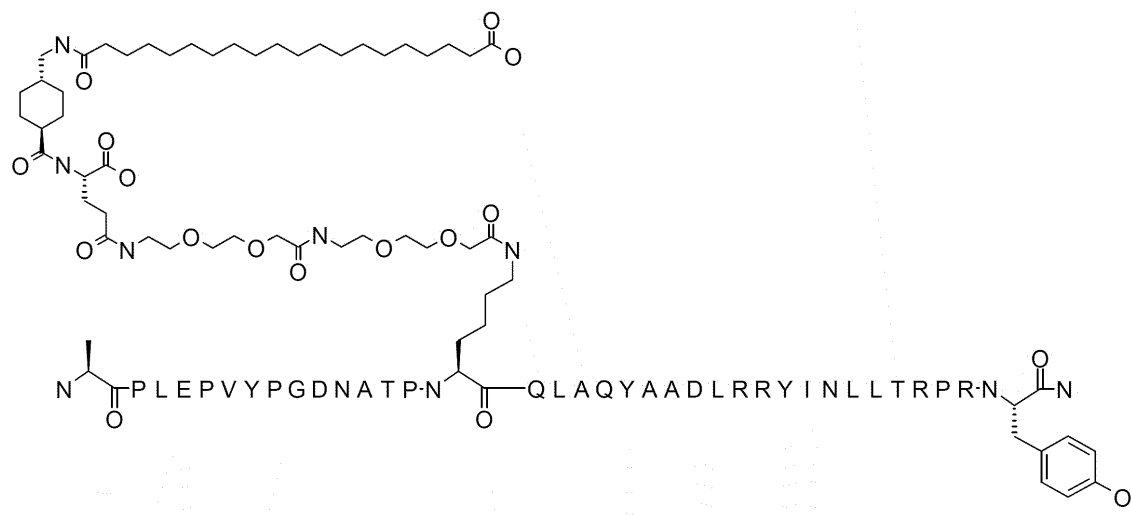


10

配列番号: 38

化合物名: N-イブシロン15-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(4-トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys15,Leu17,Leu30]hPP(1-36)

構造:



20

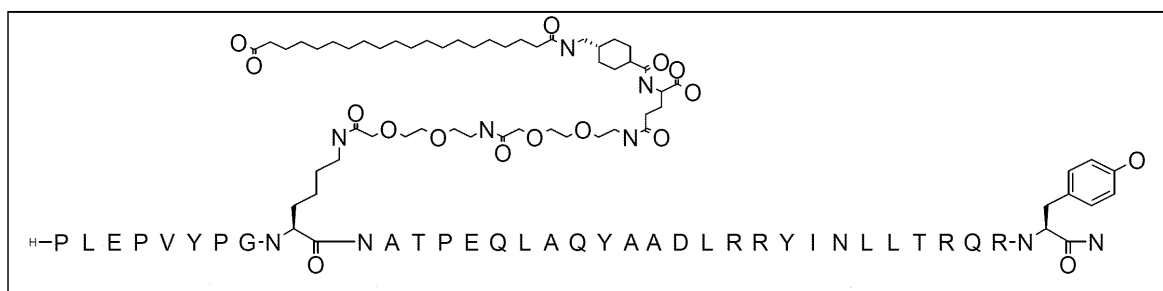
30

配列番号: 39

化合物名: N-イブシロン10-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(4-トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys10,Leu17,Leu30,Gln34]hPP2-36

構造:

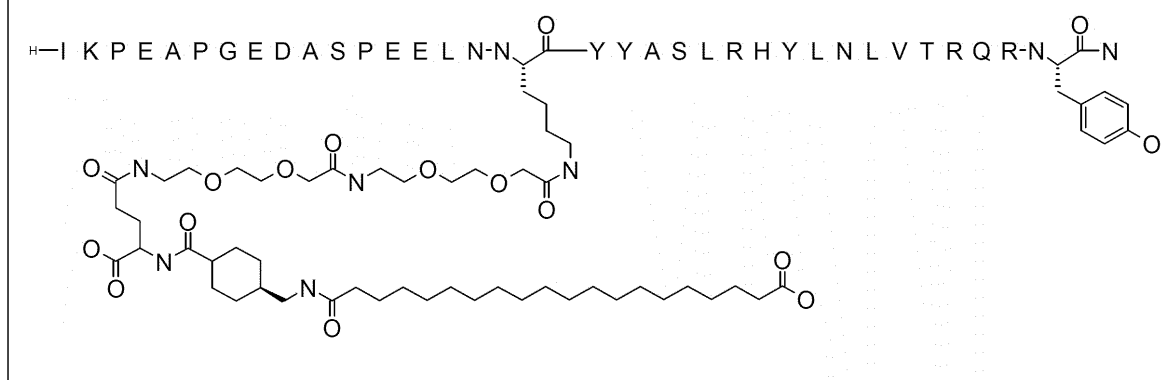
40



配列番号: 40

化合物名: N-イブシロン19-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(4-イodobenチル)シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys19]hPYY(3-36)

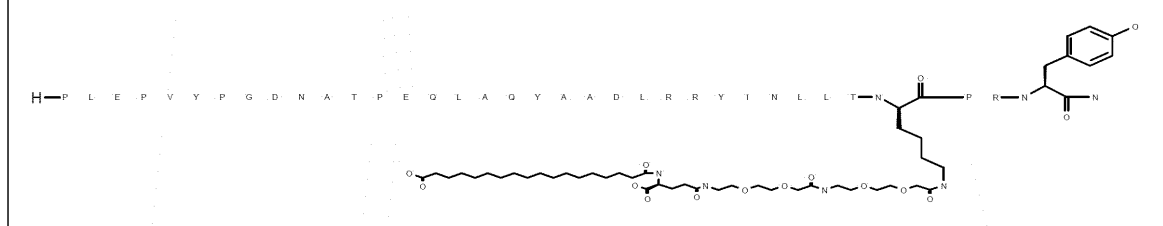
構造:



配列番号: 41

化合物名: N-イブシロン33-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Leu30,Lys33]hPP2-36

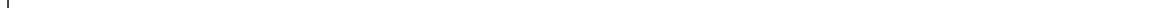
構造:



配列番号: 42

化合物名: N-イブシロン33-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(4-イodobenチル)シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Leu30,Lys33]hPP2-36

構造:

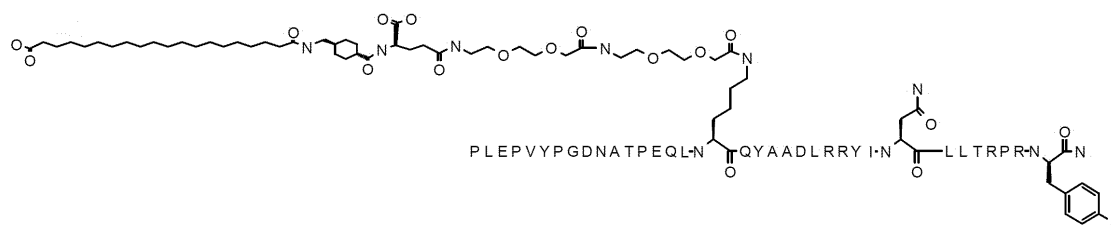




配列番号: 43

化合物名: N-イブシロン18-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys18,Leu30]hPP2-36

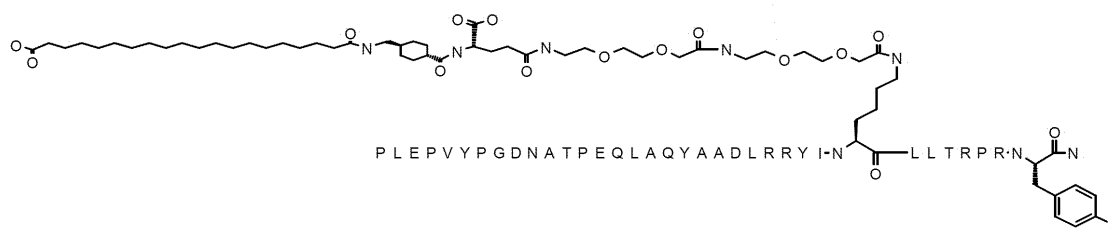
構造:



配列番号: 44

化合物名: N-イブシロン29-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys29,Leu30]hPP2-36

構造:



配列番号: 45

化合物名: N-イブシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys26,Leu30]hPP2-36

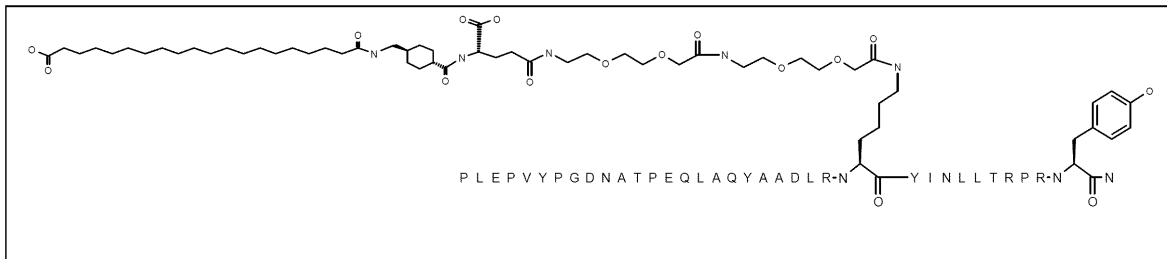
構造:

10

20

30

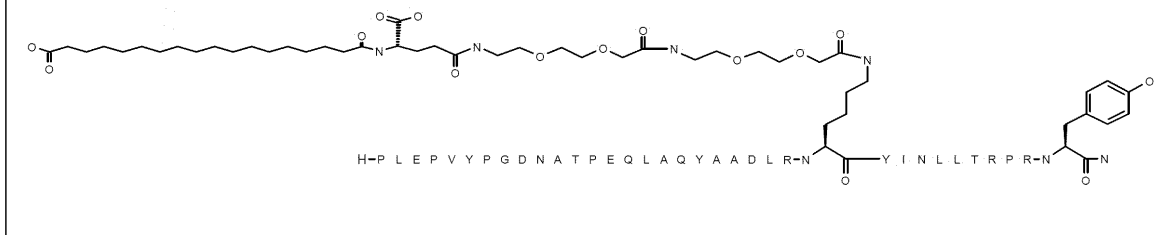
40



配列番号: 46

化合物名: N-イプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys26,Leu30]hPP2-36

構造:



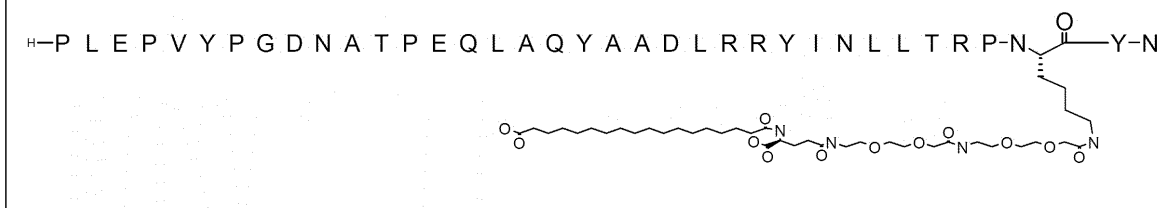
10

20

配列番号: 47

化合物名: N-イプシロン35-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Leu30,Lys35]hPP2-36

構造:



30

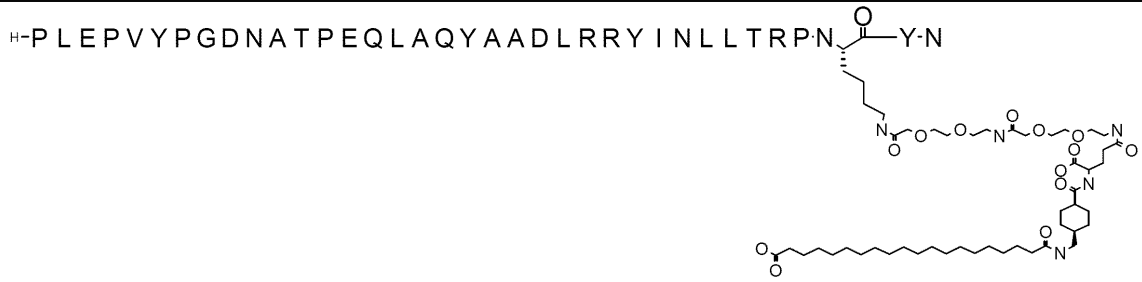
配列番号: 48

化合物名: N-イプシロン35-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキササンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Leu30,Lys35]hPP2-36

構造:



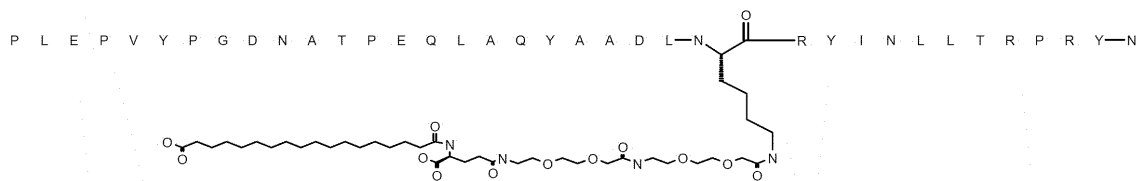
40



配列番号: 49

化合物名: N-イブシロン25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys25,Leu30]hPP2-36

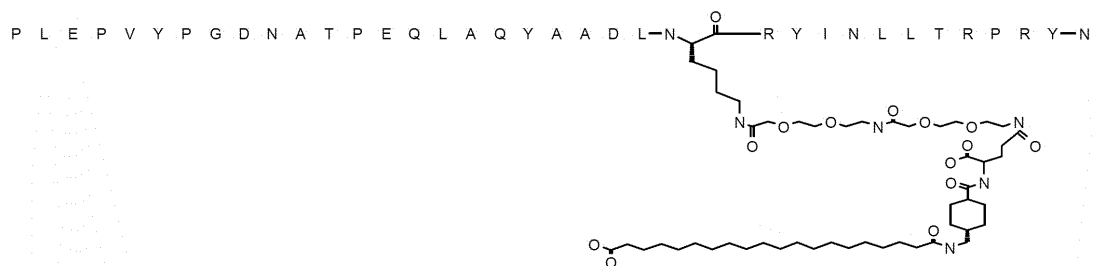
構造:



配列番号: 50

化合物名: N-イブシロン25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys25,Leu30]hPP2-36

構造:



配列番号: 51

化合物名: N-イブシロン13-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリル]

エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys13]PYY(3-36)

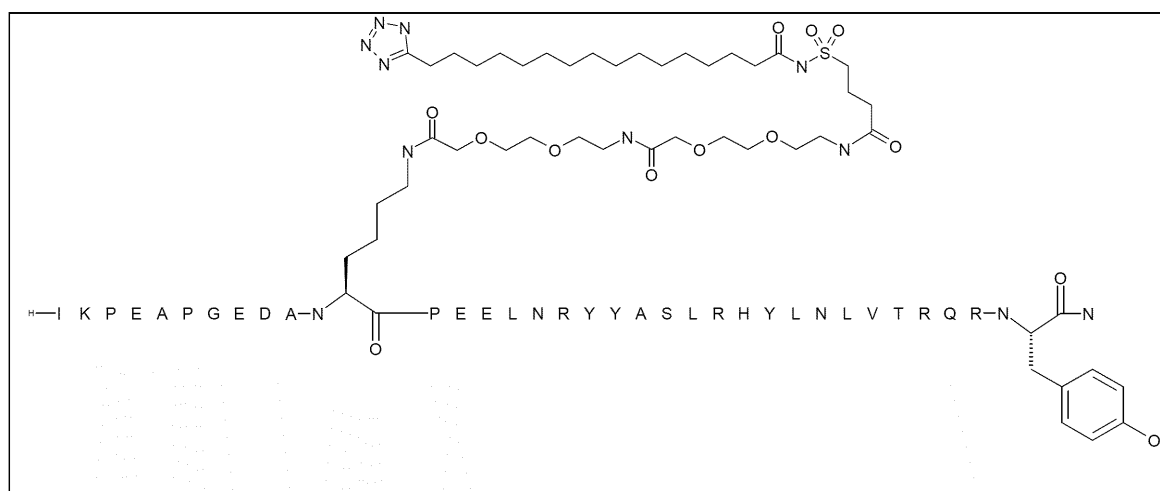
構造:

10

20

30

40



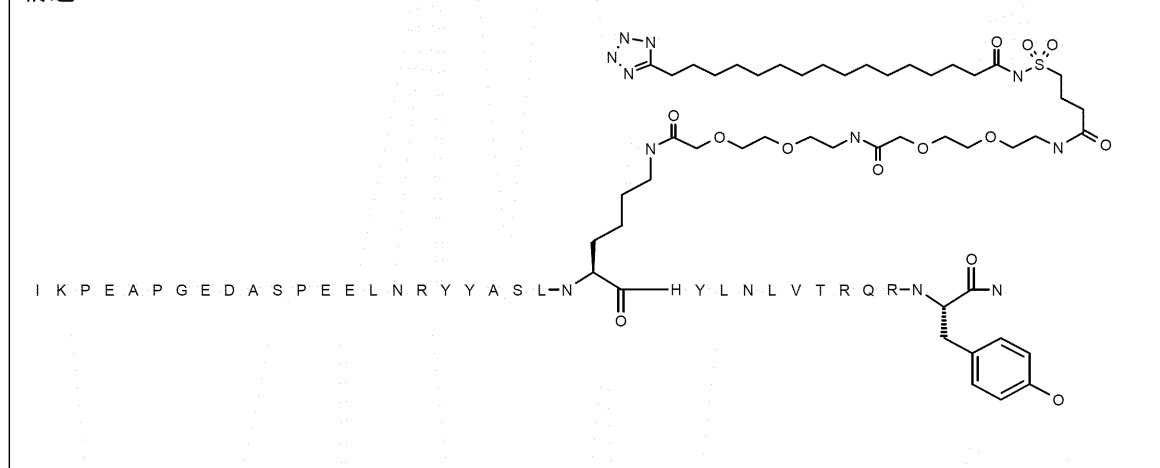
10

配列番号: 52

化合物名: N-イプシロン25-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリル]

エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys25]PYY(3-36)

構造:



20

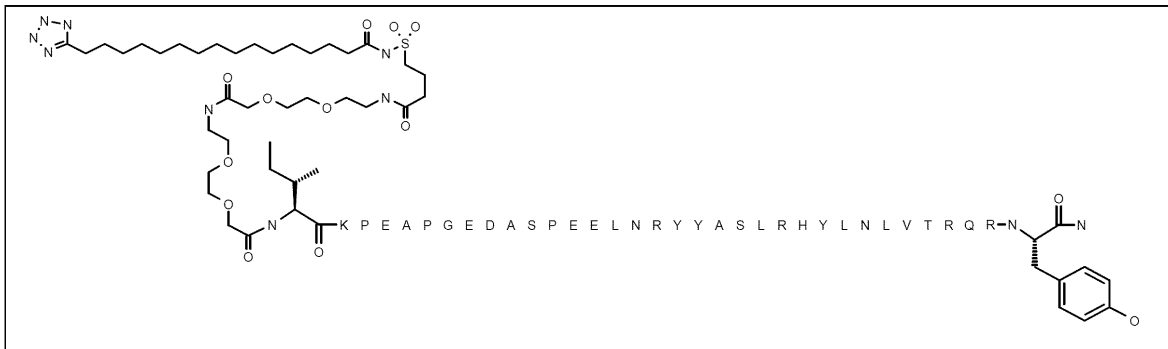
30

配列番号: 53

化合物名: N-アルファ-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリル]

エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]PYY(3-36)

構造:



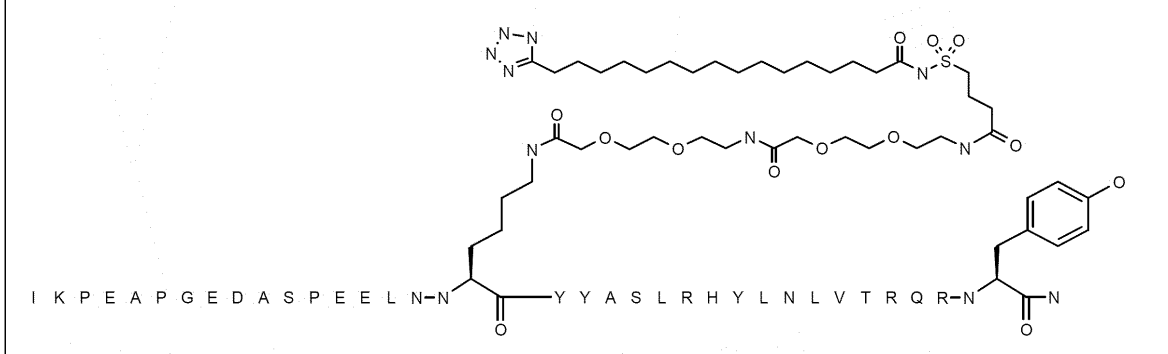
10

配列番号: 54

化合物名: N-アルファ-[4-(16-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカノイルスルファモイル)ブチリル]

エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]PYY(3-36)

構造:

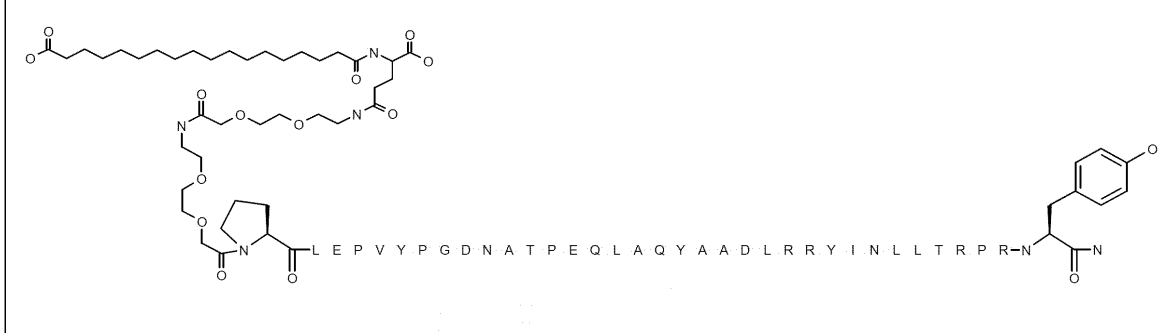


20

配列番号: 55

化合物名: N-アルファ-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Leu30]hPP2-36

構造:

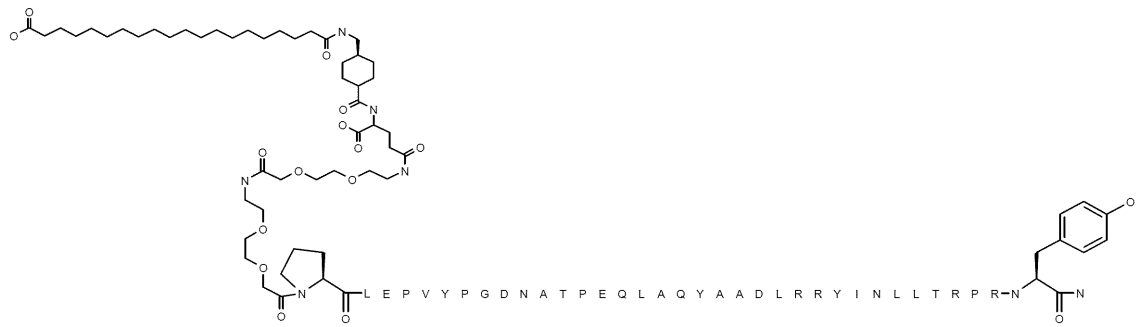


40

配列番号: 56

化合物名: N-アルファ-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Leu30]hPP2-36

構造:

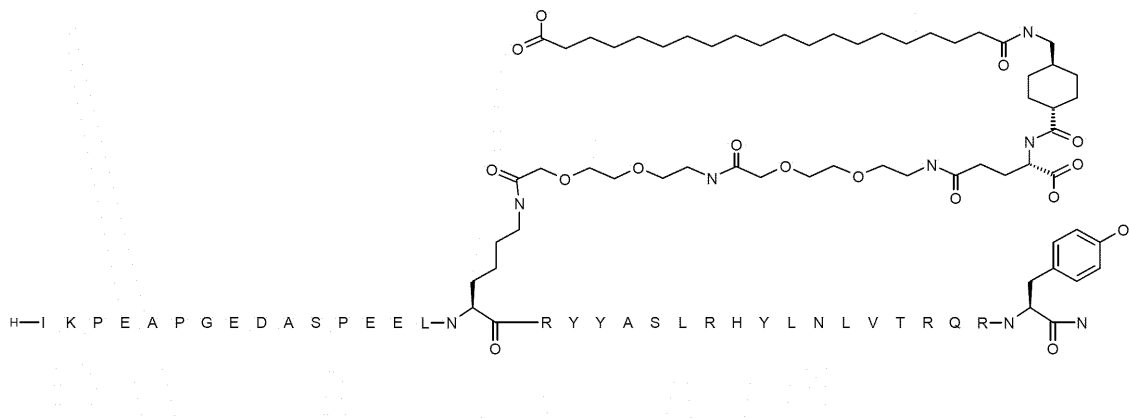


10

配列番号: 57

化合物名: N-イプシロン18-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys18]hPYY3-36

構造:



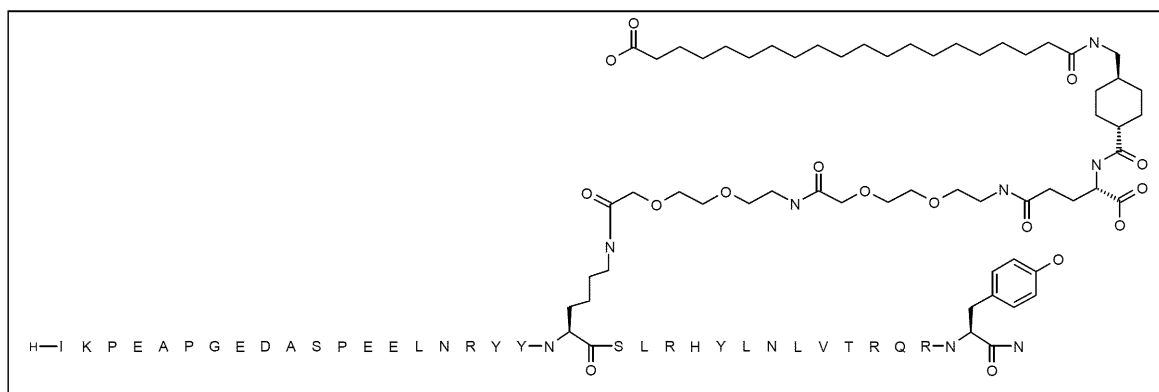
20

配列番号: 58

化合物名: N-イプシロン22-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys22]hPYY3-36

構造:

30

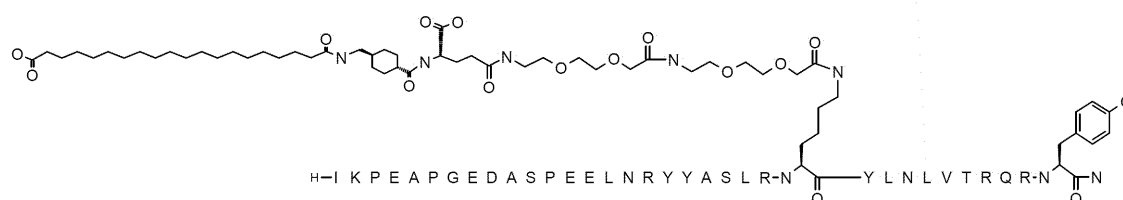


10

配列番号: 59

化合物名: N-イプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys26]hPYY3-36

構造:

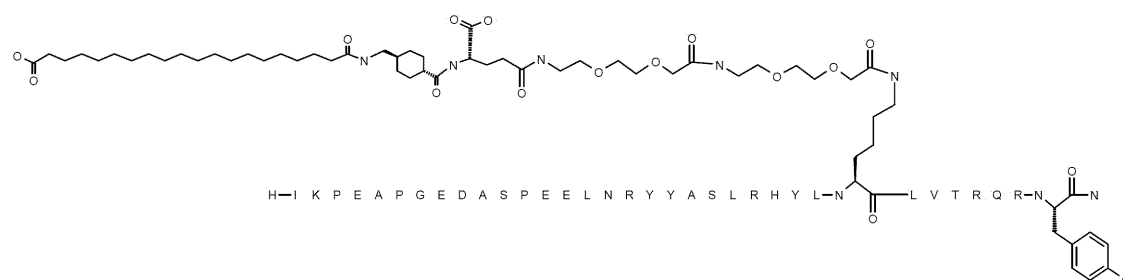


20

配列番号: 60

化合物名: N-イプシロン29-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys29]hPYY3-36

構造:



30

配列番号: 61

化合物名: N-イプシロン36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys36]hPYY3-36

構造:

40



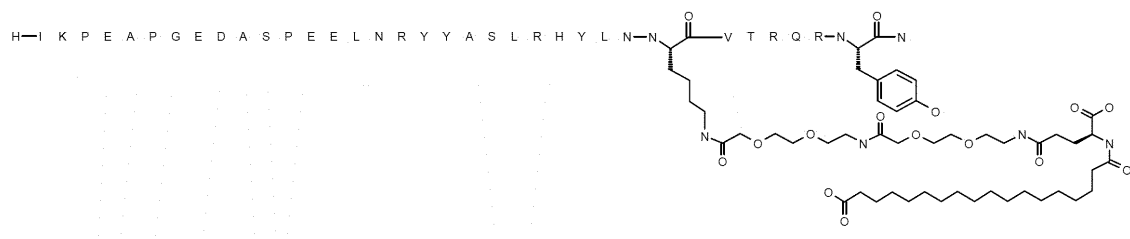
化合物名: N-イプシロン21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys21]hPYY3-36

20



化合物名: N-イプシロン30-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys30]hPYY3-36

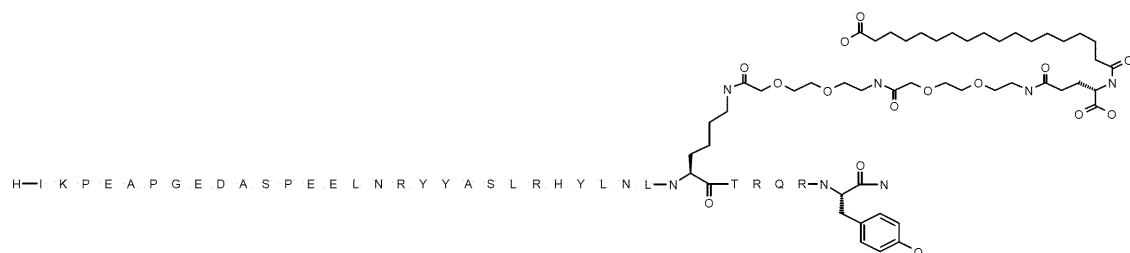
40



配列番号: 64

化合物名: N-イプシロン31-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys31]hPYY3-36

構造:

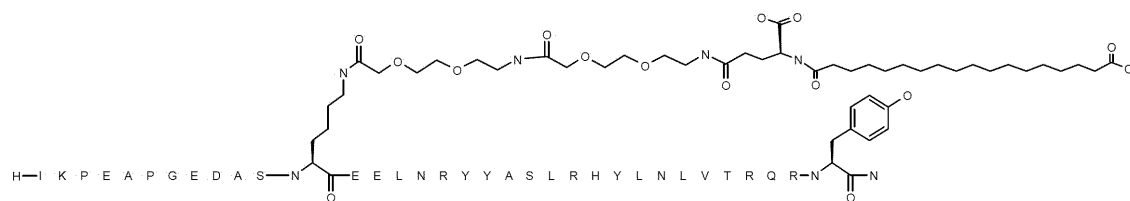


10

配列番号: 65

化合物名: N-イプシロン14-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys14]hPYY3-36

構造:

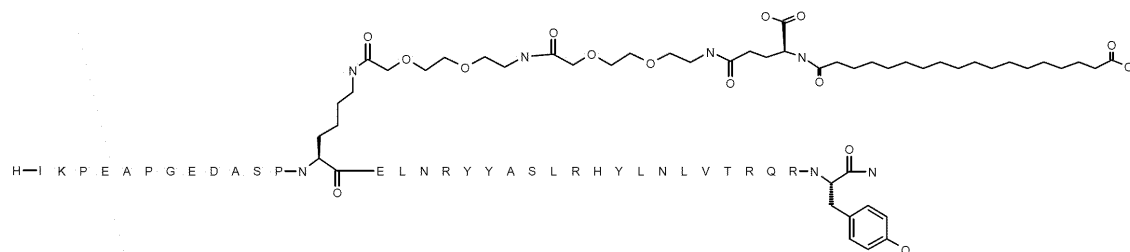


20

配列番号: 66

化合物名: N-イプシロン15-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys15]hPYY3-36

構造:



30

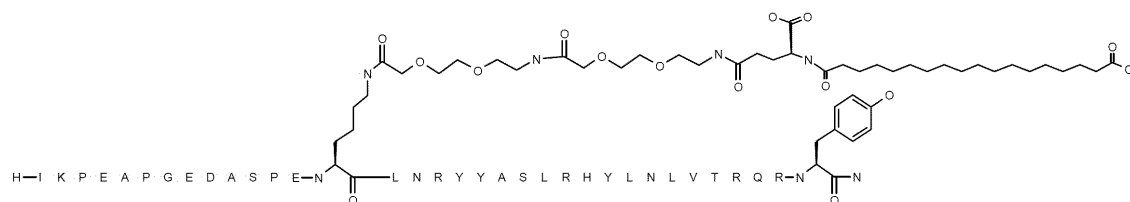
配列番号: 67

化合物名: N-イプシロン16-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys16]hPYY3-36

40

ル][Lys16]hPYY3-36

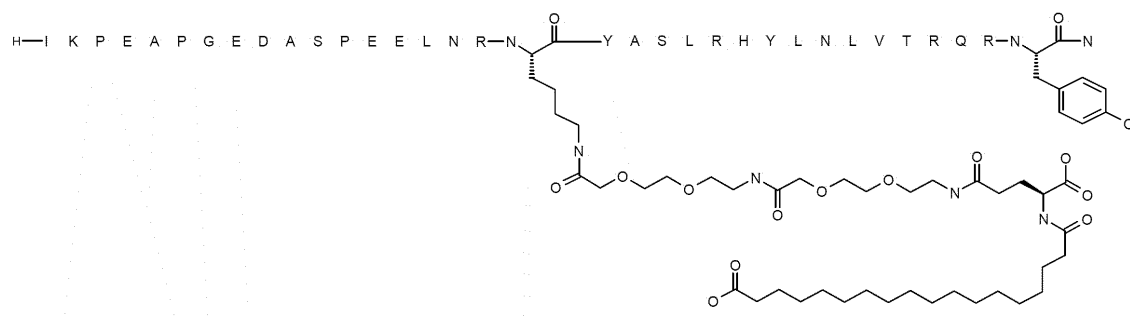
構造:



配列番号: 68

化合物名: N-イプシロン20-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys20]hPYY3-36

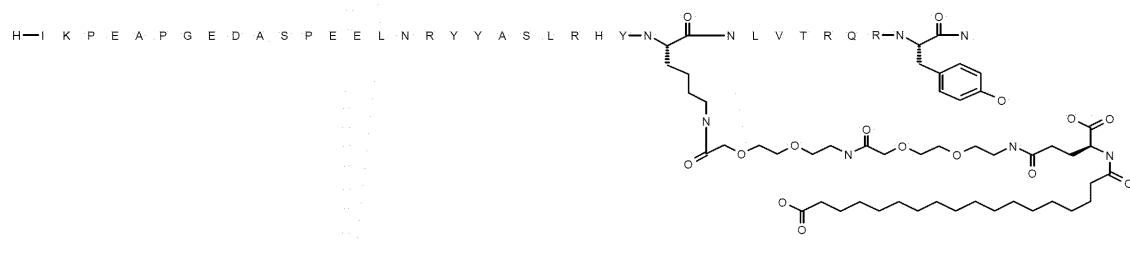
構造:



配列番号: 69

化合物名: N-イプシロン28-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys28]hPYY3-36

構造:



配列番号: 70

化合物名: N-イプシロン32-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチル][Lys32]hPYY3-36

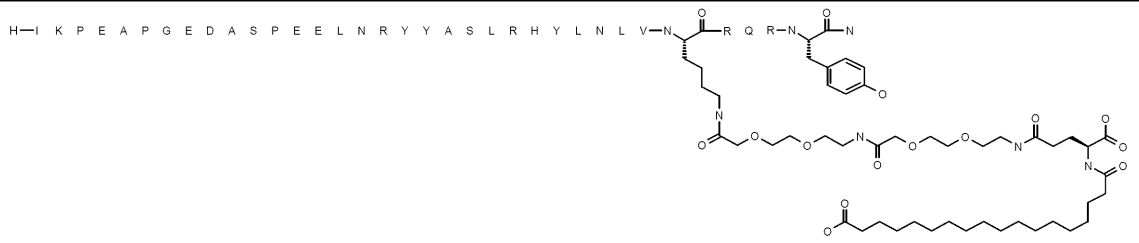
構造:

10

20

30

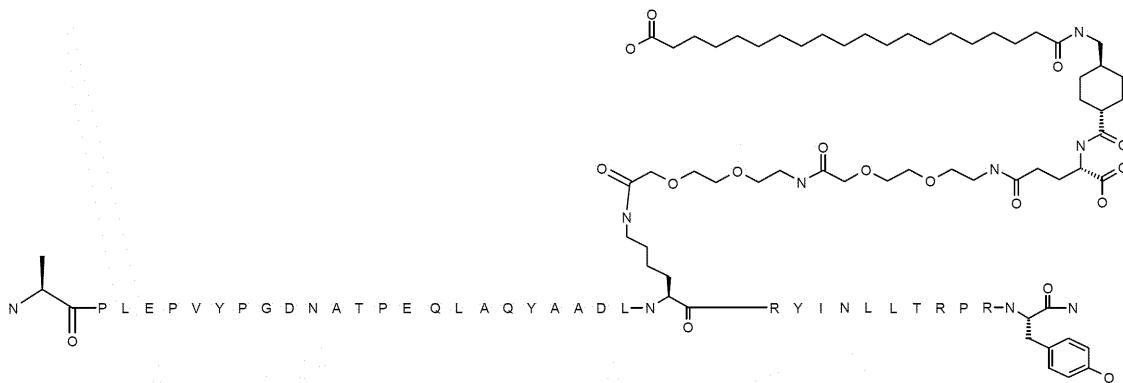
40



配列番号: 71

化合物名: N-イプシロン25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys25,Leu30]hPP1-36

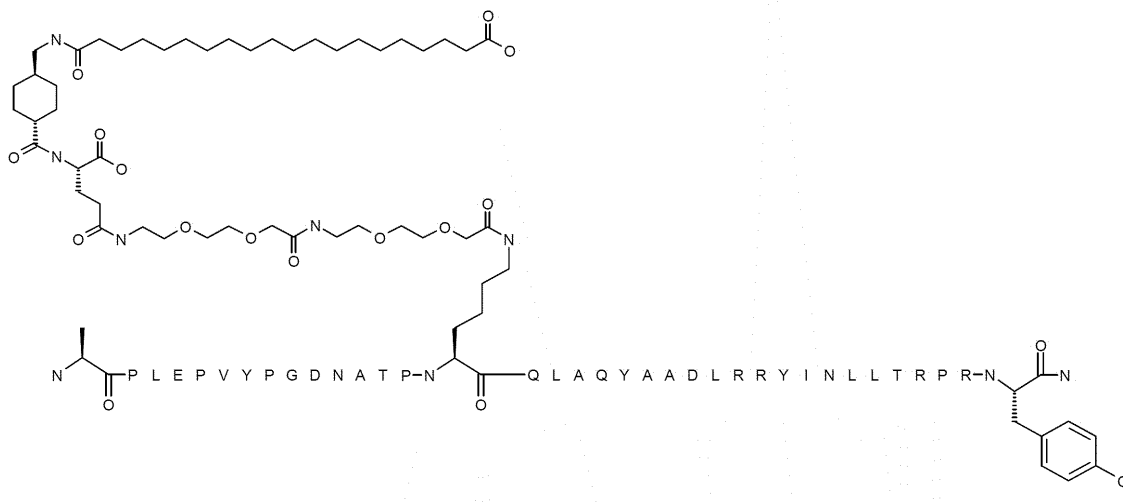
構造:



配列番号: 72

化合物名: N-イプシロン15-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys15,Leu30]hPP1-36

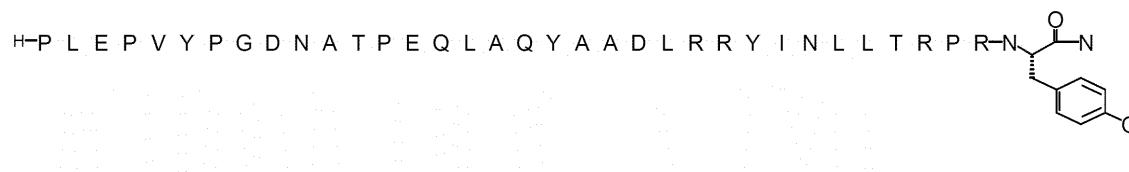
構造:



配列番号: 73

化合物名: [Leu17,Leu30]hPP2-36

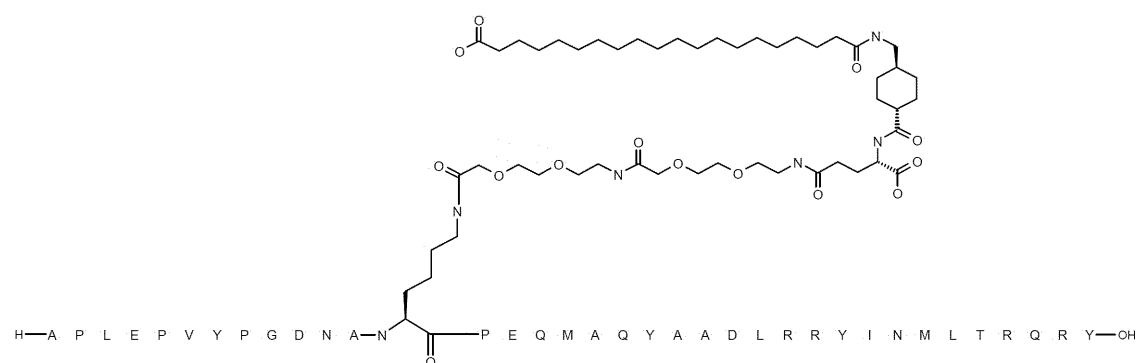
構造:



配列番号: 74

化合物名: N-イプシロン13-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17,Lys13,Leu30,Gln34]hPP1-36 acid

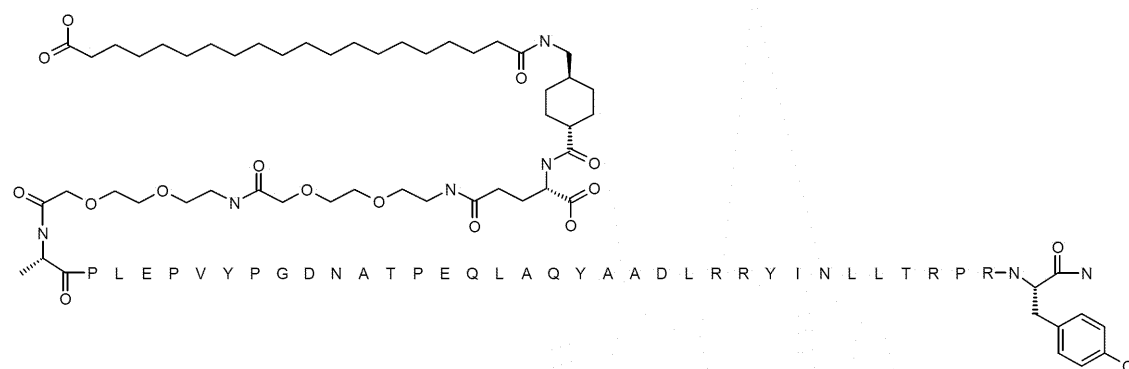
構造:



配列番号: 75

化合物名: N-アルファ-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-($\{$ トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]-エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Leu17, Leu30]hPP1-36

構造:



【 0 1 2 5 】

一態様では、本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体は、配列番号 3、配列番号 12、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 40、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 57、配列番号 58

10

20

30

40

50

、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、及び配列番号 70 からなる群から選択される。一態様では、本発明に係る PYY 又は PP ペプチド誘導体は、配列番号 4、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 24、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 75 からなる群から選択される。一態様では、本発明に係る PYY 又は PP ペプチド誘導体は、配列番号 23、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 43、及び配列番号 55 からなる群から選択される。

10

【0126】

臨床的適応症

本発明は、治療的有効量の本発明の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログをかかる治療を必要とする哺乳動物に末梢的に投与することを含む、哺乳動物において Y2 及び / 又は Y4 レセプターにより調節される疾病、症状又は疾患の治療方法を提供する。本発明の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログは、単独で又は該疾病、症状又は疾患あるいは疾病、症状又は疾患の併存症の治療に有用である少なくとも一種の更なる薬学的薬剤との組合せで使用されうる。哺乳動物において Y2 及び / 又は Y4 レセプターアゴニストにより調節される疾病、症状又は疾患は、肥満症及び体重過多を含む。かかる疾病、症状又は疾患の併発症は、かかる疾病、症状又は疾患の治療によって偶発的に改善される可能性が高い。更に提供されるものは、治療的有効量の本発明の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログを哺乳動物に末梢的に投与することを含む、治療を必要とする哺乳動物において肥満症を治療する方法である。

20

【0127】

ここで使用される場合、化合物の「治療的有効量」なる用語は、治療前又はビヒクル処置群において決定された適切なコントロール値に対して、所定の疾患及び / 又はその合併症の臨床的徴候を治癒し、緩和し又は部分的に抑止するのに十分な量を言う。これを達成するために十分な量は「治療的有効量」と定義する。それぞれの目的に対する有効量は疾患又は傷害の重症度並びに患者の体重及び一般的症状に依存するであろう。適切な投薬量の決定は、常套的な実験を使用し、値のマトリックスを作成し、マトリックス中の異なった点を試験することによって達成することができ、これは全て、経験ある医師又は獣医の通常の技量の範囲内であると理解される。

30

【0128】

ここで用いられる「治療(処置)」、「治療する(処置する)」なる用語及びその他の変形は、病気又は疾患のような症状と闘う目的での、患者の管理及び世話を意味する。その用語は、患者が罹患している所定の疾患の治療の全範囲を含むことを意図するものであり、例えば、その徴候もしくは合併症を緩和するため、病気、疾患もしくは状態の進行を遅らせるため、病気、疾患もしくは状態を治癒もしくは除くため、及び / 又は症状を予防するための当該活性化合物の投与が含まれ、ここで予防は病気、症状、又は疾患と闘う目的での患者の管理及び世話であると理解されるべきであり、徴候又は合併症の発症を防ぐための当該活性化合物の投与が含まれる。「治療(処置)している」、「治療(処置)する」、又は「治療(処置)」なる用語は、双方の防止的、つまり予防的、及び対症的処置を包含する。また提供されるものは、本発明の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの体重管理又は体重低減量を哺乳動物に末梢性に投与することを含む哺乳動物における体重を低減させ又は体重減少を促進する(体重増加の防止又は抑制を含む)方法である。

40

【0129】

また提供されるものは、本発明の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの食物摂取低減量を哺乳動物に末梢性に投与することを含む哺乳動物における食物摂取を低減させる方法である。

50

【 0 1 3 0 】

また提供されるものは、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの満腹誘導量を哺乳動物に末梢性に投与することを含む哺乳動物における満腹誘導方法である。

【 0 1 3 1 】

また提供されるものは、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログのカロリー摂取低減量を哺乳動物に末梢性に投与することを含む哺乳動物におけるカロリー摂取低減方法である。

【 0 1 3 2 】

また提供されるものは、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの治療的有効量の投与により栄養分利用能を低減する方法である。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの治療的有効量の投与により、食物摂取を抑制し、胃内容排出を遅延化し、胃酸分泌を抑制し、及び膵臓酵素分泌を抑制する方法が提供される。一態様では、本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの治療的有効量の投与により、代謝疾患、例えば 1 型、2 型、又は妊娠性糖尿病、肥満症及び他のインスリン抵抗性症候群（X 症候群）の発現を治療又は予防する方法が提供される。

【 0 1 3 3 】

一態様では、被験者におけるエネルギー代謝を改変するための方法がここに開示される。該方法は、被験者に治療的有効量の本発明のアゴニストを投与し、それによってエネルギー消費を改変することを含む。エネルギーはあらゆる生理学的プロセスで燃焼される。体は、そのプロセスの効率を調節し、又は生じるプロセスの数と性質を変化させることによってそのエネルギー消費の速度を直接改変しうる。例えば、消化の間、体はエネルギーを消費し、食物を腸を通して移動させ、食物を消化し、細胞内において、細胞代謝の効率が改変されて程度の差はあれ熱を生じうる。一態様では、食物摂取を協調的に改変し、エネルギー消費を交換的に改変する、本願に記載された精確な回路網の任意のまた全ての操作のための方法がここに開示される。エネルギー消費は細胞代謝、タンパク質合成、代謝速度、及びカロリー利用の結果である。よって、この実施態様では、末梢的投与がエネルギー消費の増加と、カロリー利用の効率の減少を生じる。一態様では、本発明に係るレセプターアゴニストの治療的有効量が被験者に投与され、よってエネルギー消費が増加される。

【 0 1 3 4 】

本発明の一態様では、肥満症を治療し又は予防するための方法が提供され、ここで、該方法は、治療的又は予防的有効量の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログをそれを必要とする被験者に投与することを含む。好ましい実施態様では、被験者は肥満であるか又は体重過多の被験者である。「肥満症」はこの開示の目的では 30 を越える肥満度指数として一般に定義されるが、体重を減少させる必要があるか又はそれを望む 30 未満の肥満度指数の者を含む任意の被験者が「肥満」の範囲に含められる。インスリン抵抗性、グルコース不耐性であり、又は任意の形態の真性糖尿病（例えば 1、2 型又は妊娠性糖尿病）である被験者はこの方法から恩恵を受けうる。本発明の一態様では、食物摂取を減少させ、栄養分利用能を減少させ、体重減少を生じさせ、体組成に影響を及ぼし、及び体エネルギー量を改変し又はエネルギー消費を増加させ、真性糖尿病を治療し、及び脂質プロファイルを改善する（LDL コレステロール及びトリグリセリド量の低減及び / 又は HDL コレステロール量の改変を含む）方法が提供され、ここで、該方法は、有効量の本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを被験者に投与することを含む。好ましい実施態様では、治療的又は予防的有効量の本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを被験者に投与することを含む本発明の方法は、それを必要とする被験者における栄養分利用能の減少によって緩和することができる症状又は疾患を治療し又は予防するために使用される。かかる症状及び疾患は、限定されないが、高血圧、脂質異常症、循環器疾患、摂食障害、インスリン抵抗性、肥満症、及び任意の種類の糖尿病を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 5 】

理論によって限定されることを意図しないが、本発明の末梢的に投与される P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの食物摂取の減少、胃内容排出の遅延、栄養分利用能の減少、及び体重減少の惹起における効果が、P P ファミリーにおけるもの又はそれに類似する一又は複数の独特のレセプタークラスとの相互作用によって決定され则认为られる。より詳細には、P Y Y を好む（又は Y 7）レセプターに類似したレセプター又はレセプター群が関与していると思われる。

【 0 1 3 6 】

本発明に有用な更なるアッセイは、体重及び / 又は体組成に対する P P 折り畳み化合物、例えば P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの効果を決定することができるものを含む。例示的なアッセイは、代謝疾患に対する食餌誘導肥満（D I O）マウスモデルの利用を含むものでありうる：

1 2 5 匹の雌 C B A マウスを C h a r l e s R i v e r（日本）に注文できる。5 週齢でそれらはノボノルディスクのアニマルユニットに到着する。マウスは逆転された日 / 夜サイクルにある。マウス # 1 - 1 0 0 は高脂肪食餌 D 1 2 3 0 9, R e s e a r c h D i e t（6 0 % k c a l の脂肪）に自由にアクセスできる。この食餌は C B A マウスにおいて肥満症を誘発するのに効果的であることが過去に示されている。第一実施態様では、マウス # 1 0 1 - 1 2 5 に 1 1 % k c a l の脂肪を含むコントロール食餌（D 1 2 3 1 0）を与えた。第二実施態様では、マウス # 1 0 1 - 1 2 5 に、1 0 % k c a l の脂肪を含むコントロール食餌（D 1 2 4 5 0 B）を与えた。マウスの体重を毎週の基準で測定する。高脂肪が与えられたマウス（D 1 2 4 9 2 又は D 1 2 3 0 9）が低脂肪食餌マウスと比較して十分な体重を獲得したとき（およそ 1 5 - 2 0 % の体重過多）、それらを研究で使用する。体重に基づいて、異常マウスを取り除き、残りのマウスを、グループ毎に類似した体重を得る目的でグループ分けする。研究を開始する前に、全てのマウスを体組成のためにスキャンする（N M R スキャン）。研究開始の一週間前に、マウスの体重を毎日測定して安定したベースラインを得、手順までそれらを気候順化させる。マウスは次の通りに群に分けられる；

グループ 1（n = 1 0）：P Y Y アナログの皮下投与（供与量 0 . 3 μ m o l / k g , 1 0 m l / k g）

グループ 2（n = 1 0）：P Y Y アナログの皮下投与（供与量 1 μ m o l / k g , 1 0 m l / k g）

グループ 3（n = 1 0）：P P アナログの皮下投与（供与量 0 . 3 μ m o l / k g , 1 0 m l / k g）

グループ 4（n = 1 0）：P P アナログの皮下投与（供与量 1 μ m o l / k g , 1 0 m l / k g）

グループ 5（n = 1 0）：ヒト P Y Y（3 - 3 6）の皮下投与（供与量 1 μ m o l / k g , 1 0 m l / k g）

グループ 6（n = 1 0）：ヒト P P の皮下投与（供与量 1 μ m o l / k g , 1 0 m l / k g）

グループ 7（n = 1 0）：ビヒクルの皮下投与

グループ 8（n = 1 0）：参照としての低脂肪群

一又は複数の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ並びにコントロール化合物、例えばヒト P Y Y、P Y Y（3 - 3 6）、及びヒト P P を、5 0 m M の N a H 2 P O 4、1 6 5 m M の N a C l , p H = 7 . 4 中に溶解させる。投薬を、消灯の直ぐ前に、毎日同じ時点で一日一回実施される。皮下投与に対する代替として、化合物の幾らか又は全ての投与を A l z e t 浸透圧ミニポンプを介して送達されうる。ポンプは例えば 1 μ m o l / k g / 2 4 時間のように化合物の任意の量を送達するように設定されうる。マウスに 3 週間投薬する。全マウスの体重は、投薬との組合せで毎日記録される。1 週間及び 3 週間の治療後、Q N M R システム（Echo Medical Systems, Houston, Texas）を使用してマウスの体組成をスキャンする。その後、マウスを頸椎脱臼で安楽死させる。データを G r a

p h P a d P r i s mで解析する。統計的有意性を、A N O V Aの後にT u k e yの事後検定を用いてグループを比較することによって評価する。 < 0 . 0 5 の p 値は統計的に有意であると考えられる。

【 0 1 3 7 】

他のアッセイでは、o b / o bマウスを使用して、体重及び体組成に対する本発明の化合物の効果を解析する。このアッセイは、o b / o bマウス(Taconic, Hudson, NY)が使用される点を除いて、D I Oマウスに対して上述したアッセイと同様である。これらのマウスは通常の食餌で維持される(Altromin 1324, Brogaarden, Denmark)。

【 0 1 3 8 】

呼吸商(R Q, C O 2生産をO 2消費で割ったものとして定義)及び代謝速度を、全動物間接熱量測定法(Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH)を使用して決定することができる。マウスをイソフルランの過量投与によって安楽死させることができ、肥満指数(両側性精巣上体脂肪パッド重さ)を測定する。本発明の方法において、本発明の好ましいP P折り畳みペプチドはここに記載のアッセイ(特に、食物摂取、胃内容排出、膵臓分泌、体重低下又は体組成アッセイ)の一つで効能を有しているものである。

【 0 1 3 9 】

P P折り畳みペプチドの効果を決定するのに有用な更なるアッセイは急性食物摂取を測定するアッセイ、例えば絶食誘導リフィーディングアッセイである：

マウスにおける急性食物摂取： 瘦せたC 5 7 B L雄マウスはC h a r l e s R i v e r (日本)から得られる。それらは1 2 : 1 2の昼：夜サイクル(消灯1 0 : 0 0 A M , 点灯1 0 : 0 0 P M)で維持され、ペレット化されたD 1 2 4 5 0 B齧歯類食餌(Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ)が給餌され、水は自由とされる。マウスは7 - 8週齢で到着し、研究の最小2週間前にB i o D A Qシステムで気候順化される。実験の日に、マウスは9 - 1 2週齢である。それらは水は自由にアクセスさせるが一晩(2 0 - 2 4 h)絶食させる。実験の日に、マウスに皮下注射を施し(用量体積 = 1 0 m L / k g)、それらのケージに戻し、予め計量した食物をケージに直ぐに配する。使用された投薬ビヒクルは、5 0 m MのK 2 H P O 4、0 . 0 5 %のt w e e n 8 0, p H = 8 . 0であり、用量はモル濃度基準で試験化合物に対して計算する。アッセイ設計：

- ・投薬の前の日に2 : 0 0 P Mからマウスを絶食させる
- ・1 0 : 0 0 A Mに消灯する3 0分前にマウスを計量し投薬する
- ・1 0 m l / k g皮下でマウスに投薬する
- ・マウスに一回投薬し、食物摂取を、2 4時間の間、B i o D A Qシステム(Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ)を使用してモニターする。

B i o D A Qシステムは、それぞれが高感度ウェイトを備える食物トレーを有する3 2のマウスボックスからなる。マウスが食餌すると、食物トレーの内容物が登録される。個々の食物トレーの重量変化がある度にデータが登録される。開始の食物重量から各時点で食物重量を差し引くことによって、累積的食物摂取が計算される。

【 0 1 4 0 】

ラットにおける急性食物摂取： 瘦せた雄のスブラーグドローラット(~180g)をTaconic(欧州)から得る。到着直後及び投薬前の2週間、ラットを昼夜逆転サイクル(各ケージに2匹で1 0 a mから1 0 p mまで消灯)でハウスに入れる。ラットに通常の食餌(Altromin 1324, Brogaarden, Denmark)を施す。投薬1週間前に、ラットをF e e d W i nシステムに移動させ、そこでラットを順化のために個々のケージに配する。F e e d W i nシステム(Ellegards Systems, Faaborg, Denmark)は食物及び水摂取の個々の連続した登録のための3 2のステーションを含んでいる。一つのステーションは、金属の蓋と2つのスケール(一つは食物摂取のため、一つは水摂取のため)を有する一つのケージによりなる。食物及び水摂取は、ケージの各側の2つのスケールに配されている食物及び水の前負荷量の消失の測定によって推定される。実験の日に、暗くなる前に皮下注射(用量体積 = 1 - 2 m L / k g)でラットに投薬し、そのケージに戻す。投薬後、水及び食物摂取がF e e d W i nシステムによって登録される。データは1 5分毎に4 8時間の間、集める。各

10

20

30

40

50

グループに対する食物消費を、要求された期間に対して計算する。

【0141】

ブタにおける急性食物摂取： 若い雌のLandrace Yorkshire DurocブタをGundsoegaard, Denmarkから得る。一週間の順化の間、動物をグループでハウスに入れる。順化及び実験期間の双方ともいつでも動物にはブタ用食餌(Prima Antonio)が自由に提供される。個々の食物摂取の測定では、動物を個々の囲いに配する。食物摂取を、M p i g w i nシステム(Ellegards Systems, Faaborg, Denmark)を使用して15分毎に食物の重さを記録することによってオンラインでモニターする。実験の最初の日(月曜の朝)にブタに皮下注射で「投薬し(用量体積 = $0.025 - 0.04 \text{ mL} / \text{kg}$)、食物摂取を、実験の終わり(金曜の午後)まで5日間モニターする。各グループに対する食物消費を、要求された期間に対して計算する。

10

【0142】

本発明の化合物のPKを測定するために有用なアッセイはミニブタPKアッセイである。Ellegaard Gottingen Minipigs A/S, Denmarkからのおよそ18から22kgの体重の5匹の雄のGottingenミニブタを実験に含めた。ミニブタには静脈内(i.v.)投薬及び採血に使用した2つの中心静脈カテーテルが挿入されていた。化合物を50mMの K_2HPO_4 , 0.05%のtween 80, $\text{pH} = 8.0$ に $180 \text{ nmol} / \text{mL}$ の濃度になるまで溶解させた。ブタに 6 nmol 化合物/kg体重で投薬した。血液試料を次の時点で採取した：投与前、投薬後30分、1、2、4、8、24、48、72、96、120、168及び240時間。血液試料を、安定化のためにEDTAを含む試験管に集め、遠心分離前に最大20分間、氷上に維持した。血漿を分離するための遠心分離手順は、4、3000rpm、10分間であった。血漿を集め、アッセイするまで-20℃に保存されたMicronicチューブに直ぐに移した。

20

【0143】

更なるミニブタPKアッセイを、本発明の化合物のPKを測定するために使用した。Ellegaard Gottingen Minipigs A/Sからの15から35kg体重のミニブタを実験に含めた。動物には静脈内(i.v.)投薬及び採血に使用した2つの中心静脈カテーテルが挿入されていた。化合物を10mMの Na_2HPO_4 、150mMのNaCl、0.01%のtween 80, $\text{pH} = 4.0$ に $40 \text{ nmol} / \text{mL}$ から $200 \text{ nmol} / \text{mL}$ の範囲の濃度になるまで溶解させた。ミニブタに 10 nmol 化合物/kg体重で静脈内投薬したが、時折、他の用量、例えば $4 \text{ nmol} / \text{kg}$ 、 $30 \text{ nmol} / \text{kg}$ 又は $50 \text{ nmol} / \text{kg}$ で投与した。各化合物は3又は4のミニブタに投薬され、2つの化合物を同じ動物に同時に与えてもよい。血液を投与前と最初の投与後の10時間に12回採取した。投薬後13日まで一日一回、血液を更に採取した。血液試料を、安定化のためにEDTAバッファ、トラジロール及びVal-Pyrを含む試験管中に集め、最大20分間、氷上に維持した。血漿を分離するために試料を4、2000Gで10分間、遠心分離した。血漿を集め、アッセイするまで-20℃に保存されたMicronicチューブに直ぐに移した。

30

【0144】

血漿試料を、Accela HPLCポンプとオートサンプラー(双方ともThermoFisher)が連結されたLTQ-オービトラップ(Orbitrap)質量分析計(ThermoFisher Scientific, Bremen)でのLC-MSによりアッセイした。質量分析計にはエレクトロスプレーインターフェイスが具備されており、これは正のイオン化モードで操作された。分析は、 m/z 829.8 ± 1.5 Daの選択されたイオンモニタリングモードで実施した。化合物は829.4529 Daで検出され、これは、3.6ppmの精度での $[M + 6H]^6+$ に対応する。定量目的のために、6つの最も強力なアイソトープピークを、5ppmの精度で抽出した。HPLCはジュピター・プロテオ(Jupiter Proteo)カラム(4μ) 90A($50 \times 2.0 \text{ mm ID}$)で実施した。移動相は、A. 0.1%のギ酸、及びB. アセトニトリルに0.1%のギ酸が入ったものから構成された。勾配は、10%Bから20%Bまで0から0.2分、ついで20%Bから34%Bまで0.2分から6分で操作した。流量

40

50

は 0.3 ml / 分であった。血漿試料の分析では、30 µl の血漿を 90 µl のエタノールで沈殿させた。100 µl の上清に、20 µl の 95 % アセトニトリル (5 % のギ酸を含む) 及び 200 µl のヘプタンを添加した。ヘプタン相を 5 分後に除去し、残りの溶液を上述のような LC - MS によって分析した。血漿標準体の構築については、次の濃度で化合物を血漿 (ミニプタ) にスパイクさせた: 1 nM、2 nM、5 nM、10 nM、20 nM、50 nM、100 nM、200 nM。血漿標準を試料として処理した。定量の下限値は 2 nM と推定した。

【0145】

非コンパートメント解析 (NCA): 血漿濃度 - 時間プロファイルを、WinNonlin Professional 5.0 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA) を使用して非コンパートメント薬物動態解析 (NCA) によって分析した。NCA は、各動物からの個々の血漿濃度 - 時間プロファイルを使用して実施した。

10

【0146】

胃内容排出の測定のための例示的なアッセイは、(Asakawa A 等, Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance, Gastroenterology, 2003, 124, 1325-1336) に「胃内容排出」の見出しの下に 1326 頁の材料及び方法のセクションに記載されている。

【0147】

食欲は当業者に知られた任意の手段によって測定することができる。例えば、ヒトにおいて、減少した食欲は生理学的評価によって評価されうる。かかる実施態様では、レセプターアゴニストの投与は、主観的空腹、満腹、及び / 又は膨満の変化を生じる。空腹は当業者に知られている任意の手段によって評価することができる。一態様では、空腹は、生物心理学的アッセイを使用して、例えば質問表を使用する空腹感及び知覚の評価によって、評価される。

20

【0148】

減少した食物摂取、体重減少、又は肥満症の治療の結果として、それを必要とする患者における高血圧の寛解に加えて、本発明の化合物を低血圧の治療に使用することができる。

【0149】

本発明の化合物は膵島又は膵臓細胞におけるグルコース反応性を増強し、誘導し、亢進し又は回復するのにまた有用でありうる。これらの作用は、例えば上述のもの及び米国特許出願 US 20040228846 のもののような代謝疾患に伴う症状を治療し又は予防するのに有用でありうる。かかる活性を決定するためのアッセイは当該分野で知られている。例えば、公開された米国特許出願 US 20040228846 (その全体を出典明示により援用) には、膵島単離及び培養並びに胎児膵島成熟化のためのアッセイが記載されている。特許出願 US 20040228846 の実施例には、腸由来ホルモンペプチド、例えば膵臓ペプチド (PP)、ニューロペプチド Y (NPY)、ニューロペプチド K (NPK)、PYY、セクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP-1) 及びボンベシンを Sigma から購入した。コラゲナーゼ XI 型を Sigma から得た。RPMI 1640 内容培地及びウシ胎仔血清を Gibco から得た。抗インスリン抗体を含むラジオイムノアッセイキット ([125I] - RIA キット) を Linc o、St Louis から購入した。出生直後のラット膵島を P-02 年齢のラットから得た。成体ラット膵島を 6 - 8 週齢のラットから得た。胎仔ラット膵島を次のようにして得た。妊娠した雌のラットを妊娠日数 e 21 に犠牲にした。子宮から胎仔を取り除いた。10 - 14 の膵臓を各同腹仔から解体し、ハンクスバッファーで 2 回洗浄した。膵臓をプール化し、6 ml の 1 mg / ml コラゲナーゼ (XI 型、Sigma) 中に懸濁させ、絶えず振盪しながら 8 - 10 分間 37 °C でインキュベートした。消化は、10 容量の氷冷ハンクスバッファーを加え、ハンクスバッファーで三回洗浄することによって停止させた。ついで、膵島を Ficoll 勾配によって精製し、1 µM の IBMX の添加を伴うか伴わないで 10 % のウシ胎仔血清 (FBS) / RPMI 培地中で培養した。5 日の最後に、20 の膵島を手で各チューブ

30

40

50

に拾い上げ、静的なインスリン放出についてアッセイした。一般に、膵島を最初に KRP バッファーで洗浄し、ついで、3 mM (低) グルコースを含む 1 mL の KRP バッファーと共に絶えず振盪しながら 37 °C で 30 分間インキュベートした。上清を集めた後、膵島をついで 37 °C で 1 時間、17 mM (高) グルコースと共にインキュベートした。低又は高グルコース刺激から放出されたインスリンについて、[125I] - RIA キットを使用してラジオイムノアッセイ (RIA) によってアッセイした。E21 胎仔膵島を、200 ng/mL の PYY、PP、CCK、NPK、NPY、セクレチン、GLP-I 又はボンベシンの存在下で 5 日間培養した。

【0150】

標準的な齧歯類食餌 Purina 5008 が供給された全ての fa/fa 雄において糖尿病を自然に発現する近交系 (> F30 世代) ラットモデルである Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 雄ラットを使用する例示的なインビボアッセイがまた提供される。ZDF fa/fa 雄では、高血糖症が約 7 週齢で発症し始め、グルコースレベル (供給) が典型的には 10 から 11 週齢までに 500 mg/DL に達する。インスリンレベル (供給) は糖尿病の発症中では高い。しかしながら、19 週齢までに、インスリンは痩せたコントロール同腹仔の一匹のおおよそのレベルまで低下する。肥満ラットのトリグリセリド及びコレステロールレベルは痩せたものより通常は高い。該アッセイでは、1 群当たり 6 匹のラットで 3 群の 7 週齢の ZDF ラットに 14 日間、Alzet ポンプによる注入処置を施した: 1) ビヒクルコントロール、2) 及び 3) それぞれ 100 pmol/kg/h 及び 500 pmol/kg/h の 2 つの異なった用量の PYY。4 種の測定を、注入前、注入後の 7 日目及び 14 日目に行った: 1) 血漿中グルコースレベル、2) 血漿中インスリンレベル、及び 3) 血漿中トリグリセリド (TG) レベル、並びに経口グルコース負荷 (OGTT) 試験。従って、これらのアッセイを、所望の活性を試験するために本発明の化合物に対して使用することができる。

【0151】

本発明の化合物は不安の治療に使用することができる。高架式十字迷路試験による不安様行動についての投与されたペプチドの効果を測定する方法は、(Asakawa A 等, Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance, Gastroenterology, 2003, 124, 1325-1336) に見出し「繰り返し投与」の下に 1327 頁の材料及び方法セクションに記載されている。

【0152】

本発明の化合物は任意の起源の鼻炎の治療に使用されうる。鼻炎のマーカーとしての鼻血流に対する投与されたペプチドの効果を測定する方法は、(Cervin A 等, Functional effects of neuropeptide Y receptors on blood flow and nitric oxide levels in the human nose. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1724-8) の 1725 頁 11 行に記載されている。

【0153】

本発明の化合物は創傷治癒を促進するのに有用でありうる。本発明の化合物は、限定しないが、歯科手術及び美容的手術を含む任意の種類の手術後のレクリエーション時間の減少に有用であり得る。本発明の化合物は、限定するものではないが、末梢動脈疾患を含むこれが望まれる疾患の治療における動脈形成を促進するのに有用でありうる。

【0154】

本発明の化合物は、広範囲の生物学的活性を示し、幾つかはその抗分泌性及び腸運動抑制特性に関連している。該化合物は、上皮細胞との直接の相互作用によって、又はおそらくは腸分泌を刺激するホルモン又は神経伝達物質の分泌を阻害することによって、胃腸分泌を抑制しうる。抗分泌特性は、胃及び/又は膵臓分泌の抑制を含み、胃炎、急性膵炎、バレット食道、及び胃食道逆流症の治療又は予防に有用である場合がある。

【0155】

本発明の化合物は、過剰な腸電解質及び水分分泌並びに減少した吸収に関連する多くの胃腸疾患 (例えば Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Inc, New

10

20

30

40

50

York, 12版を参照)、例えば感染性下痢、炎症性下痢、短小腸症候群、又は例えば回腸瘻造設術のような外科手術後に典型的に生じる下痢の治療に有用である。

【0156】

感染性下痢の例は、限定しないが、急性ウイルス性下痢、急性細菌性下痢（例えばサルモネラ、カンピロバクター、及びクロストリジウム又は原虫感染による）、又は旅行者の下痢（例えばノーウォークウイルス又はロタウイルス）を含む。炎症性下痢の例は、限定しないが、吸収不良症候群、熱帯性スプルー、慢性膵炎、クローン病、下痢、及び過敏性腸症候群を含む。本発明のペプチドを、例えば手術後の又はコレラによる胃腸疾患を含む緊急の又は生命を脅かす状況を治療するために使用することができることもまた発見された。腸電解質分泌を測定する方法は、(Eto B等 Comparison of the antisecretory effect of endogenous forms of peptide YY on fed and fasted rat jejunum. Peptides. 1997;18(8):1249-55)の1250頁に記載されている。

10

【0157】

本発明の化合物は、また腸管損傷に伴う徴候（例えば下痢）を単に治療することではなく、腸管損傷を治療又は予防するのにもまた有用でありうる。腸管に対するかかる損傷尾は、化学療法誘発下痢、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、腸萎縮症、腸粘膜喪失、及び/又は腸粘膜機能喪失であり、又はその結果でありうる（その全体を出典明示によりここに援用する国際公開第03/105763号を参照）。国際公開第03/105763号に記載されたように、かかる活性のアッセイは、12:12昼夜サイクル中で収容され、標準的な齧歯類食餌（Teklad LM 485, Madison, WI）及び水に自由にアクセスできる250-300グラムの範囲の11週齢の雄HSDラットを含む。動物は実験の24時間前に絶食された。慢性的結腸炎症の簡単で再現可能なラットモデルは過去にMorris GP等., "Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon." Gastroenterology. 1989; 96:795-803によって記載されている。それは、比較的長い期間の炎症及び潰瘍を示し、特に制御された形式で結腸炎症性疾患の病態生理学を研究し、ヒトにおける炎症性腸疾患に潜在的に応用できる新たな治療を研究する機会をもたらす。ラットは3%のイソフルオランで麻酔し、37℃に設定された調節加熱パッド上に配した。経管栄養針を7cm結腸中に直腸性に挿入した。50%のエタノール（v/v）に溶解させたハプテントリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）を、Mazelin等, "Protective role of vagal afferents in experimentally-induced colitis in rats." Juton Nerv Syst. 1998;73:38-45に記載されたようにして、30mg/kgの用量、0.04-0.6mLの全体積で、経管栄養針を通して結腸腔中に送達させた。コントロール群には結腸内的に生理食塩水（NaCl 0.9%）が投与された。結腸炎の誘導から4日後に、結腸を麻酔ラットから摘出し、ラットをついで断頭によって安楽死させた。切除した結腸及び脾臓の重さを測定し、結腸の写真を撮って肉眼的形態的損傷のスコア化を行った。炎症は充血及び腸壁肥厚の領域として定義した。

20

30

【0158】

本発明のY4レセプター選択的アゴニストは便秘の治療において価値がある。便通の頻度は便秘の指標であり、当業者に知られている任意の手段によって測定することができる。

40

【0159】

Y4選択的アゴニストは、下痢又は腸ストーマからの分泌過多の治療において、及び嘔気又は嘔吐の治療において、又は抗嘔気又は制吐剤又は嘔気及び/又は嘔吐を生じる傾向のある薬剤での同時治療としてまた価値がある。

【0160】

本発明のY4選択的化合物、及びPPそれ自体はまた嘔吐及び嘔気に対する治療又は保護に有用である。

【0161】

本発明の一態様では、慢性治療が開始されるまでに治療される被験者においてこれらの化合物が意図された効果を有することを担保するために、本発明の化合物が投与される急

50

性試験を実施してもよい。これらの手段を通して、本発明の化合物での治療に感受性である患者のみがこれらの化合物で治療されることが担保される。

【0162】

一態様では、本発明は、ここに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの投与による Y レセプター調節に応答性である症状の治療方法に関する。本発明の一態様では、上記治療方法において、Y レセプター調節に応答性である症状は肥満症である。本発明の一態様では、上記治療方法において、症状は、肥満関連疾患、例えば食物摂取の減少、X 症候群（メタボリックシンドローム）、糖尿病、2 型真性糖尿病又はインスリン非依存性糖尿病（N I D D M）、高血糖症、インスリン抵抗性、耐糖能障害、循環器疾患、高血圧、アテローム硬化症、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、脳卒中、血栓閉塞疾患、高コレステロール血症、高脂血症、胆嚢疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸、生殖疾患、例えば多嚢胞性卵巣症候群、又は乳房、前立腺、又は結腸の癌である。本発明の一態様では、上記治療方法において、症状は、過剰な腸電解質及び水分分泌又は吸収低下に関連する疾患、例えば感染性下痢、炎症性下痢、短小腸症候群、又は例えば回腸瘻造設術のような外科手術後に典型的に起こる下痢である。感染性下痢の例は、限定しないが、急性ウイルス性下痢、急性細菌性下痢（例えばサルモネラ、カンピロバクター、及びクロストリジウム又は原虫感染による）、又は旅行者の下痢（例えばノーウォークウイルス又はロタウイルス）を含む。炎症性下痢の例は、限定しないが、吸収不良症候群、熱帯性スブルー、慢性膵炎、クローン病、下痢、及び過敏性腸症候群を含む。本発明の一態様では、上記治療方法において、症状は腸への損傷によって特徴付けられる症状、例えば化学療法誘発下痢、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、腸萎縮症、腸粘膜喪失、及び / 又は腸粘膜機能喪失である。本発明の一態様では、上記治療方法において、症状は、腸炎症症状、例えば潰瘍性大腸炎、クローン病又は過敏性腸症候群である。本発明の一態様では、上記治療方法において、症状はアレルギー性又は非アレルギー性鼻炎である。本発明の一態様では、上記治療方法において、応答性の症状は不安である。本発明の一態様では、上記治療方法において、投与計画は、一日一回、週一回、月二回、又は月一回からなる群から選択される。本発明の一態様では、上記治療方法において、前記誘導体は、ヒト P Y Y、P Y Y（3 - 36）、又は P P に比較して改善された P K プロファイルを示す。本発明の一態様では、上記治療方法において、前記誘導体は、ヒト P Y Y、P Y Y（3 - 36）、又は P P と比較して遅効型特性を示す。本発明の一態様では、上記治療方法において、前記誘導体は、ヒト P Y Y、P Y Y（3 - 36）又は P P と比較して改善されたインビボ半減期を示す。本発明の一態様では、上記治療方法において、治療的に効果的な用量の前記誘導体はヒト P Y Y、P Y Y（3 - 36）、又は P P と比較して少ない副作用を生じる。

【0163】

一態様では、本発明は、Y レセプター調節に応答性である症状、例えば肥満症又は肥満関連疾患、例えば食物摂取の減少の治療のための医薬の調製におけるここに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの使用に関する。

一態様では、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、ビヒクルと比較して、少なくとも 5 %、例えば少なくとも 10 %、15 %、20 %、25 % 又は 30 % の食物摂取の減少をもたらす。一態様では、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、ビヒクルと比較して、5 - 30 %、例えば少なくとも 5 - 20 %、5 - 15 % 又は 10 - 20 % の範囲の食物摂取の減少をもたらす。

一態様では、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、ビヒクルと比較して、少なくとも 5 %、例えば少なくとも 10 %、15 %、20 %、25 % 又は 30 % の体重減少をもたらす。一態様では、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、ビヒクルと比較して、5 - 30 %、例えば少なくとも 5 - 20 %、5 - 15 % 又は 10 - 20 % の範囲で体重減少をもたらす。

一態様では、本発明は、哺乳動物における投与のためのここに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの使用に関し、ここで、前記誘導体はヒト P P 及び P Y Y 化合物と比較して遅効型特性を示す。

【 0 1 6 4 】

Y レセプター活性に対する P P 折り畳みペプチドのインビトロ効果の測定

Y レセプター及びキメラ G プロテインを同時発現する細胞を使用するカルシウム動員の測定：

ヒト Y レセプターに対する試験化合物の効能は、Y レセプターが G q 経路を介してカップリングすることを可能にする乱雑な G プロテインの G q i 5 並びにヒト Y レセプターを安定に形質移入した C H O 細胞中で用量応答実験を実施することによって決定され、F L I P R (FLIPRtetra from Molecular Devices, CA, USA) を使用して測定されるカルシウム動員の増加が生じる。

【 0 1 6 5 】

A . 細胞の調製

1 . 適切な抗生物質を含む D M E M - F 1 2 中に維持された接着性 Y レセプター及び G q i 5 二重安定 C H O 細胞をコンフルエンス近くになるまで 9 6 ウェルのポリ - D - リジン被覆マイクロプレートに蒔き、一晚増殖させる。

【 0 1 6 6 】

B . 試薬の調製

2 . プロベネシド酸 (Invitrogen #P36400) の 2 5 0 m M (1 0 0 X) ストックを作製し、1 m l のアッセイに溶解させる。

3 . 染料添加液を調製する (マイクロプレートに対して) : 1 0 m l のアッセイバッファーと 1 0 0 μ l のプロベネシド酸 (最終濃度 : 2 . 5 m M) 原液を、(キットに提供された) 染料添加混合液のバイアルに加える。激しく撹拌する。

【 0 1 6 7 】

C . アッセイ

4 . 1 0 0 μ l の染料添加溶液を、1 0 0 μ l の培地中に細胞を含む 9 6 ウェルプレートの各ウェルに加える (又は試験されるリガンドに応じて他のバッファー) 。細胞を 3 7 / 5 % C O ₂ インキュベーターに配する。細胞をアッセイ前に 1 時間、インキュベートする。

5 . 染料混合物中での細胞のインキュベーション中に、溶液を、レセプターアゴニスト (5 X) から、H B S S / H E P E S : 2 0 m M の H E P E S 、 0 . 0 1 % の N a N ₃ , p H 7 . 4 を含むハンクス平衡塩類溶液 (1 X) (リガンドとしてペプチドを使用するならば 0 . 1 % B S A を含む) 中で調製する。連続希釈を 9 6 ウェル化合物プレート (V W R # 6 2 4 0 9 - 1 0 8 , N U N C , V - ボトム) で行う。

6 . 細胞への染料混合物の添加から 1 時間後に、F L I P R (Molecular Devices, CA, USA 製の F L I P R t e t r a) を使用して蛍光を測定する。

測定は三組でなされる。E C 5 0 値を標準的な薬理学的データハンドリングソフトウェア P r i s m 5 . 0 (graphPad Software, San Diego, USA) を使用して計算した。

【 0 1 6 8 】

A C T O n e ベース F L I P R アッセイを使用する Y 2 又は Y 4 レセプター活性の測定：

A C T O n e (登録商標) は B D B i o s c i e n c e s (San Jose, CA) 製で、G s 及び G i カップリング 7 T M レセプターシグナルの測定のための容易にスケールアップ可能な c A M P バイオセンサー H T S プラットホームである。細胞は、c A M P 及び c G M P に応答するかなり特徴的イオンチャネルである、修飾されたラット嗅覚環状ヌクレオチド開口型 (C N G) カルシウムチャネルの周りに発生されるバイオセンサーを発現する。C N G は c A M P 選択性であるように操作されており、よってカルシウム又は膜電位応答性染料を通してシグナル伝達する c A M P 応答性バイオセンサーとして機能する。Y 2 又は Y 4 レセプターを発現する A C T O n e H E K - 2 9 3 細胞は B D B i o s c i e n c e s から得られる。細胞に、細胞質中にだけ分散するカルシウム応答性染料を負荷する。有機アニオントランスポーターの阻害剤であるプロベネシドを、染料が細胞から離れるのを防止するために添加する。ホスホジエステラーゼ阻害剤が、フォーマットされた c A M P が分解するのを防止するために添加される。イソプロテレノール (β 1 / β 2 アゴニ

10

20

30

40

50

スト) がアデニル酸シクラーゼを活性化させるために加えられる。Y 2 又は Y 4 レセプターアゴニストを加えると、アデニル酸シクラーゼが不活化される。ついで、細胞質中の減少したカルシウム濃度を蛍光の増加として検出する。試験物質と共に、EC₅₀ に一致する濃度のイソプロテレノールが全てのウェルに添加される。

【0169】

- ・ 細胞を Greiner 384 - ウェルプレート中に蒔く。1 µl 当たり 560 細胞を含む 25 µl の細胞懸濁液を、MultidropTM (384-Multidrop, Labsystems 製, Finland) を使用して全てのウェルに加える。
- ・ ついで、プレートを 9 枚のプレートまで重ねて 5% CO₂ を含むインキュベーターで 37 °C で一晩インキュベートする。
- ・ 細胞プレートに MultidropTM を使用して、FLIPR カルシウム 4 キット (Molecular Devices, CA, USA) からの 25 µl プローブを充填する。
- ・ 細胞プレートをインキュベーターに戻し、9 枚のプレートまで重ねて 37 °C で 60 分間インキュベートする。
- ・ ついで、細胞プレートを、プレートを積み重ねないで使用前に 60 分間、室温に配する。プレートをアルミフイルドで覆って光を避ける (染料は、高いベースライン及び変動を生じる昼光によって励起されうる)。
- ・ FLIPR (Molecular Devices, CA, USA 製の FLIPR tetra) は同時に 1 µl の試料と 1 µl のイソプロテレノール (0.05 µM の最終濃度) を加える。
- ・ ウェルからの蛍光シグナルを、FLIPR への試料添加から 330 秒後に測定する。

10

20

【0170】

投与及び薬学的組成物

本発明の他の目的は、0.1 mg/ml から 25 mg/ml の濃度で存在している本発明に記載の誘導体を含む医薬製剤を提供することであり、該製剤は 3.0 から 9.0 の pH を有する。製剤は、緩衝系、保存料、等張化剤、キレート剤、安定剤及び界面活性剤を更に含有しうる。ここで使用される「薬学的組成物」なる用語は、薬学的賦形剤、例えばバッファー、保存料、及び場合によっては緊張改変剤及び/又は安定剤と共に本発明に係る活性誘導体を含む製品を意味する。よって、薬学的組成物はまた医薬製剤として当該分野で知られている。

【0171】

一態様では、本発明は、ここに定義された PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログと一又は複数の薬学的賦形剤を含む組成物に関する。

30

【0172】

本発明の一態様では、医薬製剤は水性製剤、すなわち水を含む製剤である。このような製剤は、典型的には溶液又は懸濁液である。本発明の一態様では、医薬製剤は水溶液である。「水性製剤」なる用語は、少なくとも 50% w/w の水を含む製剤と定義される。同様に「水溶液」なる用語は、少なくとも 50% w/w の水を含む溶液と定義され、「水性懸濁液」なる用語は、少なくとも 50% w/w の水を含む懸濁液と定義される。

【0173】

一態様では、医薬製剤は凍結乾燥製剤であり、医師又は患者が使用前にそれに溶媒及び/又は希釈剤を加える。

40

【0174】

一態様では、医薬製剤は、如何なる事前の溶解も必要なしに使用準備が整っている乾燥製剤 (例えば凍結乾燥又はスプレー乾燥) である。

【0175】

一態様では、本発明は、本発明に記載の誘導体の水溶液、及びバッファーを含む医薬製剤に関し、該誘導体は 0.1 mg/ml 又はそれ以上の濃度で存在し、該製剤は約 3.0 から約 9.0 の pH を有する。

【0176】

50

本発明の一態様では、製剤のpHは約7.0から約9.5である。本発明の一態様では、製剤のpHは約3.0から約7.0である。本発明の一態様では、製剤のpHは約5.0から約7.5である。本発明の一態様では、製剤のpHは約7.5から約9.0である。本発明の一態様では、製剤のpHは約7.5から約8.5である。本発明の一態様では、製剤のpHは約6.0から約7.5である。本発明の一態様では、製剤のpHは約6.0から約7.0である。一態様では、製剤のpHは約8.0から約8.5である。

【0177】

本発明の一態様では、それぞれの投与は0.01mgから10mgの本発明に記載の活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は0.05mgより多い活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は0.1mgより多い活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は10mgまでの本発明に記載の活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は9mgまでの本発明に記載の活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は8mgまでの本発明に記載の活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は7mgまでの本発明に記載の活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は6mgまでの本発明に記載の活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は5mgまでの本発明に記載の活性誘導体を含む。一態様では、投与される用量は0.2mgから5mgの活性誘導体を含む。

10

【0178】

本発明の一態様では、バッファーは、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸塩、グリシルグリシン、ヒスチジン、グリシン、リジン、アルギニン、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、及びトリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、ピシン、トリシン、リンゴ酸、コハク酸塩、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、アスパラギン酸又はそれらの混合物から選択される。これらの特定のバッファーの各々が本発明の別の実施態様を構成する。

20

【0179】

本発明の一態様では、製剤は、薬学的に許容可能な保存料を更に含有する。本発明の更なる一態様では、保存料は、フェノール、o-クレゾール、m-クレゾール、p-クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-フェノキシエタノール、p-ヒドロキシ安息香酸ブチル、2-フェニルエタノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、及びチオメロサール、プロノポール、安息香酸、イミド尿素、クロロヘキシジン、デヒドロ酢酸ナトリウム、クロロクレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、塩化ベンゼトニウム、クロルフェネシン(3p-クロルフェノキシプロパン-1,2-ジオール)又はそれらの混合物からなる群から選択される。一態様では、保存料はフェノール又はm-クレゾールである。本発明の一態様では、保存料は、0.1mg/mlから20mg/mlの濃度で存在している。本発明の一態様では、保存料は、0.1mg/mlから5mg/mlの濃度で存在している。本発明の一態様では、保存料は、5mg/mlから10mg/mlの濃度で存在している。本発明の一態様では、保存料は、10mg/mlから20mg/mlの濃度で存在している。これらの特定の保存料の各々が、本発明の別の実施態様を構成する。医薬組成物中に保存料を使用することは、当業者によく知られている。簡便には、Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 19版, 1995が参照される。

30

40

【0180】

本発明の一態様では、製剤は等張化剤を更に含有しうる。本発明の一態様では、等張化剤は、塩(例えば塩化ナトリウム)、糖又は糖アルコール、アミノ酸(例えば、L-グリシン、L-ヒスチジン、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、スレオニン)、アルジトール(例えばグリセロール(グリセリン)、1,2-プロパングリオール(プロピレングリコール)、1,3-プロパングリオール、1,3-ブタンジオール)ポリエチレングリコール(例えばPEG400)、又はそれらの混合物からなる群から選択される。任意の糖、例えば単糖類、二糖類又は多糖類、又は水溶性グルカン類、例えばフルクトース、グルコース、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース

50

ス、ラクトース、スクロース、トレハロース、デキストラン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、アルファ及びベータH P C D、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、及びカルボキシメチルセルロース - Naを使用することができる。一態様では、糖添加剤はスクロースである。糖アルコールは、少なくとも一の - O H 基を有する C 4 - C 8 炭化水素と定義され、例えばマンニトール、ソルビトール、イノシトール、ガラクトール、ズルシトール、キシリトール、及びアラビトールを含む。一態様では、糖アルコール添加剤はマンニトールである。上述した糖又は糖アルコールは、個々に又は組合せて使用されうる。使用される量は、糖又は糖アルコールが液状調製物に溶解し、本発明の方法を使用して得られた安定化効果に悪影響を与えない限りは、固定された限界値があるものではない。一態様では、糖又は糖アルコールの濃度は、約 1 m g / m l から約 1 5 0 m g / m l である。本発明の一態様では、等張化剤は 1 m g / m l から 5 0 m g / m l である。本発明の一態様では、等張化剤は 1 m g / m l から 7 m g / m l の濃度で存在する。本発明の一態様では、等張化剤は 5 m g / m l から 7 m g / m l の濃度で存在する。本発明の一態様では、等張化剤は 8 m g / m l から 2 4 m g / m l である。本発明の一態様では、等張化剤は 2 5 m g / m l から 5 0 m g / m l の濃度で存在する。これらの特定の等張化剤の各一が本発明の別の態様を構成する。医薬組成物に等張化剤を使用することは、当業者によく知られている。簡便には、Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 1 9 版, 1995が参照される。

10

【 0 1 8 1 】

本発明の一態様では、製剤はキレート剤を更に含有する。本発明の一態様では、キレート剤は、エチレンジアミン四酢酸 (E D T A)、クエン酸、及びアスパラギン酸の塩、及びそれらの混合物から選択される。本発明の一態様では、キレート剤は 0 . 1 m g / m l から 5 m g / m l の濃度で存在している。本発明の一態様では、キレート剤は 0 . 1 m g / m l から 2 m g / m l の濃度で存在している。本発明の一態様では、キレート剤は 2 m g / m l から 5 m g / m l の濃度で存在する。これらの特定のキレート剤の各一が本発明の別の態様を構成する。医薬組成物にキレート剤を使用することは当業者によく知られている。簡便には、Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 1 9 版, 1995が参照される。

20

【 0 1 8 2 】

本発明の一態様では、製剤は安定剤を更に含有する。医薬組成物に安定剤を使用することは、当業者によく知られている。簡便には、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19版, 1995が参照される。

30

【 0 1 8 3 】

本発明の医薬組成物は、組成物の保存中、ポリペプチドによる凝集体形成を低減させるのに十分な量のアミノ酸塩基を更に含有しうる。「アミノ酸塩基」とは、アミノ酸又はアミノ酸の組合せを意図しており、任意の与えられたアミノ酸が、その遊離塩基の形態又はその塩の形態の何れかで存在している。アミノ酸の組合せを使用する場合、全てのアミノ酸が遊離塩基の形態で存在していてもよく、全てが塩の形態で存在していてもよく、又は幾つかが遊離塩基の形態で存在していてもよく、残りが塩の形態で存在していてもよい。一態様では、本発明の組成物の調製に使用されるアミノ酸は、荷電側鎖を担持しているもの、例えばアルギニン、リジン、アスパラギン酸、及びグルタミン酸である。特定のアミノ酸(例えば、メチオニン、ヒスチジン、イミダゾール、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、スレオニン及びそれらの混合物)の任意の立体異性体(すなわち、L、D、又はそれらの混合物)、又はこれらの立体異性体の組合せが、該特定のアミノ酸が遊離塩基の形態又は塩の形態の何れかで存在している限り、本発明の薬学的組成物中に存在していてもよい。一態様では、L-立体異性体が使用される。また本発明の組成物は、これらのアミノ酸のアナログと共に製剤化されてもよい。「アミノ酸アナログ」とは、本発明の液状薬学的組成物の保存中に、ポリペプチドによる凝集体形成を低減させるという所望の効果をもたらす天然に生じるアミノ酸の誘導体を意図している。適切なアルギニンアナログは、例えばアミノグアニジン、オルニチン及びN - モノエチ

40

50

ル - L - アルギニンを含み、適切なメチオニンアナログはエチオニン及びブチオニンを含み、適切なシステインアナログは S - メチル - L - システインを含む。他のアミノ酸と同様、アミノ酸アナログは、遊離塩基の形態又は塩の形態の何れかで組成物中に導入される。本発明の一態様では、アミノ酸又はアミノ酸アナログは、タンパク質の凝集を防止し又は遅延化させるのに十分な濃度で使用される。

【0184】

本発明の一態様では、メチオニン(又は他の硫黄含有アミノ酸又はアミノ酸アナログ)は、治療剤として作用するポリペプチドが酸化を受けやすい少なくとも一のメチオニン残基を有するポリペプチドである場合、メチオニン残基のメチオニンスルホキシドへの酸化を阻害するために添加されうる。「阻害」とは、経時的なメチオニン酸化種の蓄積を最小にすることを意図している。メチオニン酸化を阻害すると、適切な分子形態でのポリペプチドの保持が更に高まる。メチオニン(L又はD)の任意の立体異性体又はそれらの任意の組合せを使用することができる。添加される量は、メチオニンスルホキシドの量が規制機関にとって許容可能であるような、メチオニン残基の酸化を阻害するのに十分な量とすべきである。典型的には、これは、組成物が約10%から約30%を越えるメチオニンスルホキシドを含まないことを意味する。一般的に、これは、メチオニン残基に添加されるメチオニンの比率が、約1:1から約1000:1、例えば10:1から約100:1の範囲になるようにメチオニンを添加することで、達成することができる。

10

【0185】

本発明の一態様では、製剤は高分子量ポリマー又は低分子量化合物の群から選択される安定剤を更に含有する。

20

【0186】

本発明の一態様では、安定剤はポリエチレングリコール(例えばPEG3350)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン、カルボキシノヒドロキシセルロース又はその誘導体(例えばHPC、HPC-SL、HPC-L及びHPMC)、シクロデキストリン類、硫黄含有物質、例えばモノチオグリセロール、チオグリコール酸及び2-メチルチオエタノール、及び異なった塩(例えば塩化ナトリウム)から選択される。これらの特定の安定剤の各一が本発明の他の態様を構成する。

【0187】

医薬組成物はまたその中の治療的に活性なポリペプチドの安定性を更に向上させる付加的な安定剤を含有しうる。

30

【0188】

本発明にとって特に興味がある安定剤には、限定されるものではないが、メチオニンの酸化からポリペプチドを保護するメチオニン及びEDTAと、凍結融解又は機械的剪断に伴う凝集からポリペプチドを保護する非イオン性界面活性剤が含まれる。

【0189】

本発明の一態様では、製剤は更に界面活性剤を含有する。本発明の一態様では、2つの異なった界面活性剤を含有する。ここで使用される「界面活性剤」なる用語は、水溶性(親水性)部分、頭部、及び脂肪溶解性(親油性)セグメントから構成される任意の分子又はイオンを意味する。界面活性剤は特に界面に蓄積し、親水性部分が水(親水性相)に向けて配向し、親油性部分が油又は疎水性相(つまり、ガラス、空気、油等)に向く。界面活性剤がミセルを形成し始める濃度は臨界ミセル濃度又はCMCとして知られている。更に、界面活性剤は液体の表面張力を低下させる。界面活性剤はまた両親媒性化合物としても知られている。「洗浄剤」なる用語は界面活性剤一般に使用される同義語である。

40

【0190】

アニオン性界面活性剤は、ケノデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸ナトリウム塩、コール酸、デヒドロコール酸、デオキシコール酸、デオキシコール酸メチルエステル、ジギトニン、ジギトキシゲニン、N、N-ジメチルドデシルアミンN-オキシド、ドキュセートナトリウム、グリコケノデオキシコール酸ナトリウム、グリココール酸水和物、グリコデオキシコール酸一水和物、グリコデオキシコール酸ナトリウム塩、グリコデオキシ

50

コール酸ナトリウム塩、グリコリトコール酸 3 硫酸二ナトリウム塩、グリコリトコール酸エチルエステル、N - ラウロイルサルコシンナトリウム塩、N - ラウロイルサルコシンナトリウム塩、N - ラウロイルサルコシン、N - ラウロイルサルコシン、ドデシル硫酸リチウム、ルゴール、1 - オクタンスルホン酸ナトリウム塩、1 - オクタンスルホン酸ナトリウム塩、1 - ブタンスルホン酸ナトリウム、1 - デカンスルホン酸ナトリウム、1 - ドデカンスルホン酸ナトリウム、1 - ヘプタンスルホン酸ナトリウム、1 - ヘプタンスルホン酸ナトリウム、1 - ノナンスルホン酸ナトリウム、1 - プロパンスルホン酸ナトリウム一水和物、2 - プロモエタンスルホン酸ナトリウム、コール酸ナトリウム水和物、雄牛又は羊の胆液、コール酸ナトリウム水和物、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ヘクサン硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、ペンタン硫酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、タウロケノデオキシコール酸ナトリウム塩、タウロケノデオキシコール酸ナトリウム塩一水和物、タウロリトコール酸 3 硫酸二ナトリウム塩、タウロウルソデオキシコール酸ナトリウム塩、トリズマ (T r i z m a) (登録商標) ドデシルサルフェイト、D S S (ドキュセートナトリウム、C A S 登録番号 [5 7 7 - 1 1 - 7])、ドキュセートカルシウム (C A S 登録番号 [1 2 8 - 4 9 - 4])、ドキュセートカリウム (C A S 登録番号 [7 4 9 1 - 0 9 - 0])、S D S (ドデシル硫酸ナトリウム又はラウリル硫酸ナトリウム)、ドデシルホスホコリン (F O S - コリン - 1 2)、デシルホスホコリン (F O S - コリン - 1 0)、ノニルホスホコリン (F O S - コリン - 9)、ジバルミトイルホスファチジン酸、カプリル酸ナトリウム、及び / 又はウルソデオキシコール酸の群から選択され得る。

10

20

【 0 1 9 1 】

カチオン性界面活性剤は、臭化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザイルコニウム、塩化ベンザイルコニウム、塩化ベンジルジメチルヘキサデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルテトラデシルアンモニウム、テトラクロロよう素酸ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、臭化ドデシルエチルジメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、臭化エチルヘキサデシルジメチルアンモニウム、臭化エチルヘキサデシルジメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリエチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、ポリオキシエチレン (1 0) - N - タロウ - 1 , 3 - ジアミノプロパン、臭化トンゾニウム、及び / 又は臭化トリメチル (テトラデシル) アンモニウムの群から選択され得る。

30

【 0 1 9 2 】

非イオン性界面活性剤は：B i g C H A P、ビス (ポリエチレングリコールビス [イミダゾイルカルボニル])、ポリエチレンオキシド / ポリプロピレンオキシドであるブロックコポリマー、ポロキサマーのようなブロックコポリマー、ポロキサマー 1 8 8 及びポロキサマー 4 0 7、B r i j (登録商標) 3 5、B r i j (登録商標) 5 6、B r i j (登録商標) 7 2、B r i j (登録商標) 7 6、B r i j (登録商標) 9 2 V、B r i j (登録商標) 9 7、B r i j (登録商標) 5 8 P、クレモフォール (登録商標) E L、デカエチレングリコールモノドデシルエステル、N - デカノイル - N - メチルグルカミン、n - デカノイル - N - メチルグルカミン、アルキルポリグルコシド、エトキシ化ヒマシ油、ヘプタエチレングリコールモノデシルエーテル、ヘプタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ヘプタエチレングリコールモノテトラデシルエーテル、ヘキサエチレングリコールモノドデシルエーテル、ヘキサエチレングリコールモノヘキサデシルエーテル、ヘキサエチレングリコールモノオクタデシルエーテル、ヘキサエチレングリコールモノテトラデシルエーテル、イゲバル C A - 6 3 0、イゲバル C A - 6 3 0、メチル - 6 - O - (N - ヘプチルカルバモイル) - ベータ - D - グルコピラノシド、ノナエチレングリコールモノドデシルエーテル、N - ノナノイル - N - メチルグルカミン、N - ノナノイル - N - メチルグルカミン、オクタエチレングリコールモノデシルエーテル、オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、オクタエチレングリコールモノヘキサデシルエーテル、オクタエチレングリコールモノオクタデシルエーテル、オクタエチレングリコールモノテトラデシル

40

50

エーテル、オクチル - β - D - グルコピラノシド、ペンタエチレングリコールモノデシル
 エーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコール
 モノヘキサデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノヘキシルエーテル、ペンタエ
 チレングリコールモノオクタデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノオクチルエ
 ーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールエーテ
 ル W - 1、ポリオキシエチレン 10 トリデシルエーテル、ポリオキシエチレン 100 ステ
 アレ - ト、ポリオキシエチレン 20 イソヘキサデシルエーテル、ポリオキシエチレン 20
 オレイルエーテル、ポリオキシエチレン 40 ステアレ - ト、ポリオキシエチレン 50 ステ
 アレ - ト、ポリオキシエチレン 80 ステアレ - ト、ポリオキシエチレンビス (イミダゾイル
 カルボニル)、ポリオキシエチレン 25、プロピレングリコールステアレ - ト、キラヤ樹
 皮からのサポニン、Span (登録商標) 20、Span (登録商標) 40、Span (登録商標) 60、Span (登録商標) 65、Span (登録商標) 80、Span (登録商標) 85、タージトール 15 - S - 12 型、タージトール 15 - S - 30 型、タージトール 15 - S - 5 型、タージトール 15 - S - 7 型、タージトール 15 - S - 9 型、タージトール NP - 10 型、タージトール NP - 4 型、タージトール NP - 40 型、タージトール NP - 7 型、タージトール NP - 9 型、テトラデシル - β - D - マルトシド、テトラエチレングリコールモノデシルエーテル、テトラエチレングリコールモノドデシルエーテル、テトラエチレングリコールモノテトラデシルエーテル、トリエチレングリコールモノデシルエーテル、トリエチレングリコールモノドデシルエーテル、トリエチレングリコールモノヘキサデシルエーテル、トリエチレングリコールモノオクチルエーテル、トリエチレングリコールモノテトラデシルエーテル、Triton CF - 21、Triton CF - 32、Triton DF - 12、Triton DF - 16、Triton GR - 5M、Triton QS - 15、Triton QS - 44、Triton X - 100、Triton X - 102、Triton X - 15、Triton X - 151、Triton X - 200、Triton X - 207、Triton (登録商標) X - 100、Triton (登録商標) X - 114、Triton (登録商標) X - 165 溶液、Triton (登録商標) X - 305 溶液、Triton (登録商標) X - 405、Triton (登録商標) X - 45、Triton (登録商標) X - 705 - 70、TWEEN (登録商標) 20、TWEEN (登録商標) 40、TWEEN (登録商標) 60、TWEEN (登録商標) 6、TWEEN (登録商標) 65、TWEEN (登録商標) 80、TWEEN (登録商標) 81、TWEEN (登録商標) 85、チロキサポール、スフィンゴリン脂質 (スフィンゴミエリン) 及びスフィンゴ糖脂質 (セラミド、ガングリオシド)、リン脂質、及び / 又は n - ウンデシル β - D - グルコピラノシドの群から選択し得る。

【0193】

双性イオン界面活性剤は、CHAPS、CHAPSO、3 - (デシルジメチルアンモニオ) プロパンスルホン酸内塩、3 - (ドデシルジメチルアンモニオ) プロパンスルホン酸内塩、3 - (ドデシルジメチルアンモニオ) プロパンスルホン酸内塩、3 - (N、N - ジメチルミリスチルアンモニオ) プロパンスルホン酸、3 - (N、N - ジメチルオクタデシルアンモニオ) プロパンスルホン酸、3 - (N、N - ジメチルオクチルアンモニオ) プロパンスルホン酸内塩、3 - (N、N - ジメチルバルミチルアンモニオ) プロパンスルホン酸、N - アルキル - N、N - ジメチルアンモニオ - 1 - プロパンスルホン酸、3 - クロロアミド - 1 - プロピルジメチルアンモニオ - 1 - プロパンスルホン酸、ドデシルホスホコリン、ミリストイルリゾホスファチジルコリン、両性洗剤 3 - 12 (N - ドデシル - N、N - ジメチル - 3 - アンモニオ - 1 - プロパンスルホン酸)、両性洗剤 3 - 10 (3 - (デシルジメチルアンモニオ) プロパンスルホン酸内塩)、両性洗剤 3 - 08 (3 - (オクチルジメチルアンモニオ) プロパンスルホン酸)、グリセロリン脂質 (レシチン、ケファリン、ホスファチジルセリン)、グリセロ糖脂質 (ガラクトピラノシド)、アルキル、アルコキシ (アルキルエステル)、リゾホスファチジル及びホスファチジルコリンのアルコキシ (アルキルエーテル) - 誘導体、例えば、リゾホスファチジルコリン、ジバルミトイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリンのラウロイル及びミリスト

イル誘導体、ジパルミトイルホスファチジルコリン、及びコリン、エタノールアミン、ホスファチジン酸、セリン、スレオニン、グリセロール、イノシトール、リゾホスファチジルセリン及びリゾホスファチジルスレオニンである極性頭部基の修飾、アシルアルニチン及び誘導体、リジン、アルギニン又はヒスチジンのNベータ-アシル化誘導体、又はリジン又はアルギニンの側鎖アシル化誘導体、リジン、アルギニン又はヒスチジンと中性又は酸性アミノ酸の何れか組合わせを含むジペプチドのNベータ-アシル化誘導体、中性アミノ酸と2つの荷電アミノ酸の何れか組合わせを含むトリペプチドのNベータ-アシル化誘導体、又はイミダゾリン誘導体、長鎖脂肪酸及びそれらの塩C₆-C₁₂(例えば、オレイン酸及びカプリル酸)の群から選択される界面活性剤、N-ヘキサデシル-N、N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルホン酸、アニオン性(アルキル-アリアル-スルホン酸)、一価の界面活性剤、パルミトイルリゾホスファチジルリゾホスファチジル-L-セリン、リゾリン脂質(例えば、エタノールアミン、コリン、セリン又はスレオニンの1-アシル-sn-グリセロ-3-リン酸エステル)、又はこれらの混合物の群から選択し得る。

【0194】

ここで使用される「アルキルポリグルコシド」なる用語は、マルトシド、サッカリド等のような1以上のグルコシド部分によって置換されたC₅-C₂₀-アルキル、-アルケニル又は-アルキニルの直鎖型又は分枝型に関する。これらのアルキルポリグルコシドの実施態様はC₆-C₁₈-アルキルポリグルコシドを含む。これらのアルキルポリグルコシドの具体的実施態様はC₆、C₈、C₁₀、C₁₂、C₁₄、C₁₆、C₁₈及びC₂₀アルキル鎖のような偶数の炭素鎖を含む。グルコシド部分の具体的実施態様はピラノシド、グルコピラノシド、マルトシド及びスクロースを含む。発明の実施態様において、6より少ないグルコシド部分がアルキル基に結合する。発明の実施態様において、5より少ないグルコシド部分がアルキル基に結合する。発明の実施態様において、4より少ないグルコシド部分がアルキル基に結合する。発明の実施態様において、3より少ないグルコシド部分がアルキル基に結合する。発明の実施態様において、2より少ないグルコシド部分がアルキル基に結合する。アルキルポリグリコシドの具体的な実施態様はn-デシルβ-D-グルコピラノシド、デシルβ-D-マルトピラノシド、ドデシルβ-D-グルコピラノシド、n-ドデシルβ-D-マルトシド、テトラデシルβ-D-グルコピラノシド、デシルβ-D-マルトシド、ヘキサデシルβ-D-マルトシド、デシルβ-D-マルトトリオシド、ドデシルβ-D-マルトトリオシド、テトラデシルβ-D-マルトトリオシド、ヘキサデシルβ-D-マルトトリオシド、n-ドデシル-スクロース、n-デシル-スクロース、スクロースモノカプレート、スクロースモノラウレート、スクロースモノミリスレート及びスクロースモノパルミテートのようなアルキルグリコシドである。

【0195】

医薬組成物中における界面活性剤の使用は当業者によく知られている。簡便には、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19版, 1995が参照される。

【0196】

本発明の一態様では、製剤はEDTA(エチレンジアミン四酢酸)やベンズアミジン塩酸塩のようなプロテアーゼ阻害剤を更に含有するが、他の市販のプロテアーゼ阻害剤もまた使用することができる。プロテアーゼ阻害剤の使用は、自触媒作用を阻害するためにプロテアーゼのチモーゲンを含有している医薬組成物において特に有用である。

【0197】

その他の成分が本発明のペプチド医薬製剤に存在することもありうる。そのような更なる成分には、湿潤剤、乳化剤、抗酸化剤、充填剤、張度調節剤、キレート剤、金属イオン、油性ビヒクル、タンパク質(例えばヒト血清アルブミン、ゼラチン又はタンパク質)及び双性イオン(例えばベタイン、タウリン、アルギニン、グリシン、リジン、ヒスチジンのようなアミノ酸)が含まれる。そのような更なる成分は、当然ながら、本発明の医薬製剤の全体の安定性に悪影響を及ぼしてはならない。

【0198】

本発明に記載のアナログ又は誘導体を含む医薬組成物は、そのような治療を必要とする患者の幾つかの部位に投与され得、例えば局所的部位、例えば皮膚及び粘膜部位、吸収をバイパスする部位、例えば動脈、静脈、心臓への投与、及び吸収を含む部位、例えば皮膚、皮下、筋肉又は腹部への投与である。

【0199】

本発明に記載の医薬組成物の投与は、幾つかの投与経路、例えば舌、舌下、頬、口、経口、胃及び腸、鼻、肺を介して、例えば細気管支及び肺胞及び／又はそれらを組合せたもの、表皮、真皮、経皮、腔、直腸、眼を介して、例えば結膜、尿管、及び非経口を介して、そのような治療を必要としている患者になされうる。

【0200】

本発明の組成物は、幾つかの投薬形態、例えば溶液、懸濁液、エマルション、マイクロエマルション、多相エマルション、フォーム、膏薬、ペースト、プラスター、軟膏、錠剤、コート錠剤、チューインガム、リンス、カプセル、例えば硬質ゼラチンカプセル及び軟質ゼラチンカプセル、坐薬、直腸用カプセル、ドロップ、ゲル、スプレー、パウダー、エアゾール、吸入剤、点眼剤、眼軟膏、眼用リンス、腔用ペッサリー、腔用リング、腔用軟膏、注射液、インサイツ形質転換溶液、例えばインサイツゲル化、インサイツ硬化、インサイツ沈殿、インサイツ結晶化のもの、輸液、及び移植片として投与されうる。

【0201】

本発明の組成物は、本発明の誘導体の安定性を更に高め、生物学的利用能を増加させ、溶解度を高め、副作用を低減させ、当業者によく知られている時間療法を達成し、また患者のコンプライアンスを高め、又はそれらの任意の組合せのために、例えば共有的、疎水的及び静電的相互作用を介して、医薬担体、医薬デリバリー系及び先端医薬デリバリー系に更に配合され、又は結合され得る。担体、医薬デリバリー系及び先進医薬デリバリー系の例には、限定されるものではないが、ポリマー、例えばセルロース及び誘導体、多糖類、例えばデキストラン及び誘導体、デンプン及び誘導体、ポリ(ビニルアルコール)、アクリレート及びメタクリレートポリマー、ポリ乳酸及びポリグリコール酸及びそれらのブロックコポリマー、ポリエチレングリコール、担体タンパク質、例えばアルブミン、ゲル、例えばサーモゲル化系、例えば当業者によく知られているブロックコポリマー系、ミセル、リポソーム、ミクロスフィア、ナノ粒子、液晶及びそれらの分散液、脂質-水系における相挙動の当業者によく知られているL2相とそのディスパーション、ポリマーミセル、多相エマルション、自己乳化、自己-マイクロ乳化、シクロデキストリン及びその誘導体、及びデンドリマーが含まれる。

【0202】

本発明の組成物は、場合によっては当業者によく知られた装置を使用し、本発明の誘導体を投与するための固形物、半固形物、パウダー及び溶液の製剤化に有用である。

【0203】

本発明の組成物は、制御された徐放性、持続性、遅延及び持続放出薬物デリバリー系の製剤に特に有用である。より詳細には、限定されるものではないが、組成物は、当業者によく知られている非経口用の制御放出及び徐放系(双方の系は、投与数を何倍も低下させる)製剤に有用である。更により好ましくは、皮下投与される制御放出及び徐放系である。本発明の範囲を限定するものではないが、有用な制御放出系及び組成物の有用な例は、ヒドロゲル、油性ゲル、液晶、ポリマーミセル、ミクロスフィア、ナノ粒子である。

【0204】

本発明の組成物に有用な徐放系の製造方法は、限定されるものではないが、結晶化、凝縮、共結晶化、沈殿、共沈殿、乳化、分散、高圧ホモジナイズ、カプセル化、噴霧乾燥、マイクロカプセル化、コアセルベーション、相分離、ミクロスフィアを製造するための溶媒蒸発、押出及び超臨界プロセスを含む。一般的には、Handbook of Pharmaceutical Controlled Release (Wise, D.L. 編 Marcel Dekker, New York, 2000)及びDrug及びthe Pharmaceutical Sciences vol. 99: Protein Formulation及びDelivery (MacNally, E.J. 編 Marcel Dekker, New York, 2000)を参照。

10

20

30

40

50

【0205】

非経口投与は、シリンジ、場合によってはペン状シリンジによる皮下、筋肉内、腹膜内又は静脈内注射によって実施することができる。あるいは、非経口投与は輸液ポンプにより実施することができる。更なる選択肢は、鼻用又は肺用液体又はパウダースプレーの形態で本発明の誘導体を投与するための溶液又は懸濁液又は粉末であってもよい組成物である。また更なる選択肢としては、本発明に記載の誘導体を含む医薬組成物を、例えば針のない注射、又はイオン導入パッチであってよいパッチによる経皮投与、又は頬等の経粘膜投与用に適合させることもできる。

【0206】

「安定化された製剤」なる用語は、物理的安定性が増した、化学的安定性が増した、又は物理的及び化学的安定性が増した製剤を意味する。

10

【0207】

ここで使用されるタンパク質製剤の「物理的安定性」なる用語は、タンパク質が熱-機械的ストレスに暴露され、及び/又は不安定な表面及び界面、例えば疎水性表面及び界面と相互作用する結果として、タンパク質が生物学的に不活性になり及び/又は不溶性の凝集体が形成されるというタンパク質の傾向を意味する。水性タンパク質製剤の物理的安定性は、適切な容器(例えばカートリッジ又はバイアル)に充填された製剤を、様々な時間、異なる温度で機械的/物理的ストレス(例えば攪拌)に暴露した後に、視覚検査及び/又は濁度測定することで評価される。製剤の視覚検査は、暗色背景で、鋭く集光されたライト下において実施される。製剤の濁度は、例えば0から3のスケールで、濁りの程度をランク付けする視覚スコア(濁りのない製剤は視覚スコア0に相当し、日光下で視覚的に濁りのある製剤は視覚スコア3に相当する)により特徴付ける。製剤は、日光下で視覚的濁りを示す場合に、タンパク質会合に関して物理的に不安定であると分類される。また製剤の濁度は、当業者によく知られている簡単な濁度測定法により評価することもできる。また水性タンパク質製剤の物理的安定性は、タンパク質の構造状態のプロープ又は分光剤を使用して評価することもできる。プロープは、好ましくはタンパク質の非天然配座異性体に結合する小分子である。タンパク質構造の小分子分光プロープの一例はチオフラビンTである。チオフラビンTは、アミロイド原繊維の検出に広範囲に使用されている蛍光染料である。原繊維、おそらく他のタンパク質立体配置が存在すると、チオフラビンTが約450nmで新たな励起極大を引き起こし、原繊維タンパク質形態に結合した時に、約482nmで増強発光する。未結合のチオフラビンTは、本質的にはその波長で非蛍光性である。

20

30

【0208】

天然から非天然状態までのタンパク質構造における変化のプロープとして、他の小分子を使用することができる。例えば、タンパク質の暴露された疎水性パッチに優先的に結合する「疎水性パッチ」プロープである。疎水性パッチは、その天然状態にあるタンパク質の3次構造内に一般的に埋められているが、タンパク質の展開及び変性が始まると、暴露されるようになる。これらの小分子の例、分光プロープは、芳香族の疎水性染料、例えばアントラセン、アクリジン、フェナントロリン等である。他の分光プロープは金属-アミノ酸錯体、例えば疎水性アミノ酸、例えばフェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、及びバリン等のコバルト金属錯体である。

40

【0209】

ここで使用されるタンパク質製剤の「化学的安定性」なる用語は、天然のタンパク質構造と比較して、免疫原性の潜在的増加及び/又は生物学的効力の潜在的低下を伴う、化学的な分解産物の形成に至るタンパク質構造における化学的共有変化を意味する。種々の化学的な分解産物は、天然タンパク質の性質及び種類、及びタンパク質が暴露される環境に応じて形成されうる。化学的分解の排除は、多くの場合、完全に回避することはできず、当業者によく知られているように、タンパク質製剤の保存及び使用中に、化学的な分解産物の量の増加が見られる。殆どのタンパク質は、脱アミド化する傾向にあり、グルタミニル又はアスパラギニル残基の側鎖アミド基が加水分解されて、遊離カルボン酸を形成する

50

。他の分解経路は高分子量の形質転換産物の形成に関与しており、2又はそれ以上のタンパク質分子は、アミド転移及び/又はジスルフィド相互作用を介して互いに共有結合し、共有結合した二量体、オリゴマー及びポリマーの分解産物の形成に至る(Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahern, T.J.及びManning M.C., Plenum Press, New York 1992)。(例えばメチオニン残基の)酸化も、化学的分解の他の変形例として挙げることができる。タンパク質製剤の化学的安定性は、異なる環境条件に暴露させた後、種々の時点での化学的な分解産物の量を測定することにより評価することができる(分解産物の形成は、多くの場合、例えば温度上昇により促進される)。個々の分解産物の各々の量は、多くの場合、様々なクロマトグラフィー技術(例えばSEC-HPLC及び/又はRP-HPLC)を使用し、分子サイズ及び/又は電荷に応じて、分解産物を分離することにより測定される。

【0210】

よって、上に概要を述べたように、「安定化された製剤」とは、物理的安定性が増加、化学的安定性が増加、又は物理的及び化学的安定性が増加した製剤を意味する。一般的に、製剤は、有効期限に到達するまで、使用及び保存中に(推奨される用途及び保存条件で)安定していなければならない。

【0211】

本発明の一態様では、本発明の誘導体を含む医薬製剤は、6週間以上の使用と、3年以上の保存に対して安定している。

【0212】

本発明の一態様では、本発明の誘導体を含む医薬製剤は、4週間以上の使用と、3年以上の保存に対して安定している。

【0213】

本発明の一態様では、本発明の誘導体を含む医薬製剤は、4週間以上の使用と、2年以上の保存に対して安定している。

【0214】

本発明の一態様では、本発明の誘導体を含む医薬製剤は、2週間以上の使用と、2年以上の保存に対して安定している。

【0215】

本発明に記載の誘導体を用いた治療は、例えば抗糖尿病薬、抗肥満薬、食欲調節剤、高血圧治療薬、糖尿病から生じるか又は糖尿病に関連する合併症の治療及び/又は予防のための薬剤及び肥満から生じるか肥満に関連する合併症及び疾患の治療及び/又は予防のための薬剤から選択される第二又はそれより多い薬学的に活性な物質と組み合わせることもできる。これらの薬学的に活性な物質の例は、インスリン、スルホニル尿素類、ピグアニド類、メグリチニド類、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)インヒビター、グルコース新生及び/又はグリコーゲン分解の刺激に関与している肝酵素のインヒビター、グルコース取り込みのモジュレーター、脂質代謝を調節する化合物、例えばHMGCoAインヒビター(スタチン類)のような抗高脂血症剤、胃抑制ポリペプチド(GIPアナログ)、食糧摂取量を低下させる化合物、RXRアゴニスト及びβ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤;コレスチラミン、コレスチポール、クロフィブラート、ジェムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、デキストロチロキシン、ネテグリニド、レバグリニド;β遮断薬、例えば、アルブレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロール、及びメトプロロール、ACE(アンギオテンシン変換酵素)阻害薬、例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、アラトリオプリル、キナプリル及びラミプリル、カルシウムチャンネル遮断薬、例えば、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼム及びベラパミル、及びα遮断薬、例えば、ドキサゾシン、ウラビジル、ブラゾシン及びテラゾシン;CART(コカインアンフェタミン調節転写)アゴニスト、NPY(神経ペプチドY)アンタゴニスト、PYYアゴニスト、Y2レセプターアゴニスト、Y4

レセプターアゴニスト、混合 Y 2 / Y 4 レセプターアゴニスト、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) レセプターアゴニスト、アミリンレセプターアゴニスト、M C 4 (メラノコルチン 4) アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、T N F (腫瘍壊死因子) アゴニスト、C R F (コルチコトロピン放出因子) アゴニスト、C R F B P (コルチコトロピン放出因子結合タンパク質) アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 β 3 アゴニスト、オキシントモジュリン及びアナログ、M S H (メラノサイト刺激ホルモン) アゴニスト、M C H (メラノサイト集中ホルモン) アンタゴニスト、C C K (コレシストキニン) アゴニスト、セロトニン再摂取インヒビター、セロトニン及びノルエピネフェリン再摂取インヒビター、混合セロトニン及びノルアドレナリン作動性化合物、5 H T (セロトニン) アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、T R H (チロトロピン放出ホルモン) アゴニスト、U C P 2 又は 3 (脱共役タンパク質 2 又は 3) モジュレーター、レプチンアゴニスト、D A アゴニスト (プロモクリプチン、ドブレキシ)、リパーゼ / アミラーゼインヒビター、R X R (レチノイド X レセプター) モジュレーター、T R β アゴニスト ; ヒスタミン H 3 アンタゴニスト、胃抑制ポリペプチドアゴニスト又はアンタゴニスト (G I P アナログ類) ガストリン及びガストリンアナログである。

10

【 0 2 1 6 】

本発明の誘導体と上述の化合物の一又は複数と場合によっては一又は複数の更なる薬学的に活性な物質の任意の適切な組合せが本発明の範囲内にあると考えられることが理解されなければならない。

20

【 0 2 1 7 】

本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ並びに組成物は、経腸 (例えば、経口投与) 又は非経口経路を含む任意の経路で投与されうる。一態様では、非経口経路が好ましく、静脈内、関節内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内注射及び注入並びに舌下、経皮、局所、経鼻経路を含む経粘膜、又は吸入、例えば肺吸入による投与を含む。P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、個々の目的に対して効果的である用量で、哺乳動物、例えばヒトを含む動物に、任意の簡便な投与経路、例えば経口、頬側、経鼻、経眼内、経肺、局所、経皮、経膈、直腸内、眼内、非経口 (とりわけ、皮下、筋肉内、及び静脈内を含む、上記参照) 経路によって投与することができる。一態様では、投与は非経口投与経路を介してなされる。一態様では、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、皮下的に及び / 又は経鼻的に投与される。皮下注射は簡単に自己投与できることはよく知られている。

30

【 0 2 1 8 】

「末梢的投与」なる用語は中枢神経系の外側への投与を意味する。末梢的投与は、脳への直接投与を含まない。末梢的投与は、限定されないが、静脈内、血管内、筋肉内、皮下、肺内、経口、舌下、経腸、直腸内、経皮、又は鼻腔内投与を含む。

【 0 2 1 9 】

ここで使用される場合、「溶媒和物」なる用語は、溶質 (この場合は、本発明に係る化合物) と溶媒により生じる様々な化学量論比の複合体である。溶媒は、例示すると、水、エタノール又は酢酸を含みうる。

40

【 0 2 2 0 】

P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、適切なビヒクルに分散させて投与することができ、又はそれらは適切な組成物の形態で投与されうる。かかる組成物もまた本発明の範囲にある。次に記載されているものは適切な医薬組成物である。

【 0 2 2 1 】

本発明に係る P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、特定の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを、一又は複数の生理学的に又は薬学的に許容可能な賦形剤と共に含有する医薬組成物の形態でありうる。

【 0 2 2 2 】

ここで使用される「薬学的に許容可能な」なる用語は、通常の薬学的用途に適している

50

こと、すなわち患者に有害事象のような重大な副作用を起こさせないことを意味する。

【0223】

ここで使用される「賦形剤」なる用語は、医薬組成物に通常添加される化学的な化合物、例えばバッファー、等張剤、保存料等を意味する。

【0224】

本発明に係る PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログを含有する医薬組成物は、固形、半固形又は流体組成物の形態でありうる。

【0225】

滅菌溶液又は分散液である流体組成物は、例えば注入液の静脈内、筋肉内、クモ膜下腔内、硬膜外、腹腔内又は皮下注射によって利用されうる。PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログはまた滅菌固形組成物としても調製することができ、これは、例えば滅菌水、生理食塩水又は他の適切な滅菌注射用媒体を使用して投与前又は投与時に溶解させ又は分散させることができる。組成物の流体形態は、溶液、ナノエマルジョンを含むエマルジョン、懸濁液、分散液、リボソーム組成物、混合物、スプレー、又はエアゾール（二つの後者のタイプは特に経鼻投与に関連している）でありうる。

【0226】

溶液又は分散液のための適切な媒体は、通常は、水又は薬学的に許容可能な溶媒、例えば油（例えば、ゴマ又はピーナッツ油）又は有機溶媒、例えばプロパノール又はイソプロパノールに基づいている。本発明に係る組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば pH 調節剤、例えば組成物の等張性を生理学的に許容可能なレベルに調節するための浸透圧的に活性な薬剤、粘度調節剤、懸濁剤、乳化剤、安定剤、保存料、抗酸化剤等を更に含みうる。一態様では、媒体は水である。

【0227】

経鼻投与のための組成物はまた非刺激性ビヒクル、例えばポリエチレングリコール、グリコフロール等、並びに当業者によって良く知られている吸収促進剤（例えば Remington's Pharmaceutical Science を参照）を含む。

【0228】

非経口投与では、一態様では、PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログは、一般に、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体、つまり用いられる用量及び濃度でレシピエントに非毒性であり組成物の他の成分と適合性であるものと、注射可能な単位投薬形態（溶液、懸濁液、又はエマルジョン）で所望の純度でそれを混合することにより製剤化できる。

【0229】

一般に、製剤は、PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログを、液体担体又は微細に分割された固形担体又は双方と均一にかつ密に接触させることにより調製される。ついで、必要ならば、製品は所望の製剤に成形される。特に、担体は非経口担体、より特定にはレシピエントの血液と等張である溶液である。かかる担体の例は、水、リンガー液、及びデキストロース液を含む。非水性ビヒクル、例えば不揮発油及びオレイン酸エチル、並びにリボソームがまたここでは有用である。ここに記載された PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの両親媒のため、適切な形態はまたミセル製剤、リボソーム及び一又は複数の適切な脂質、例えばリン脂質等を含有する他のタイプの製剤を含む。一態様では、それらは水性担体、例えば約 3.0 から約 8.0 の pH、特に、約 3.5 から約 7.4、3.5 から 6.0、又は 3.5 から約 5 の pH の、等張バッファー溶液に懸濁される。

【0230】

組成物はまたより頻度の少ない投与計画を得るために投与後に PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの制御された又は延長された送達となるように設計されてもよい。通常、一日 1 - 2 回の投与を含む投薬計画が適切と考えられるが、本発明の範囲には他の投与計画、例えばより頻繁な又は頻度の少ないものも含まれる。In order to achieve a prolonged delivery of PYY 又は PP ペプチド誘導体又そのアナログの延長されたデ

10

20

30

40

50

リバリーを達成するためには、そこからレセプターアゴニストが循環系中にゆっくりと放出される投与部位にデポーを形成するために脂質又は油を含む適切なビヒクルを用いてもよいし、又はインプラントを使用してもよい。この点における適切な組成物はレセプターアゴニストが導入されるリポソーム及び生物分解性粒子を含む。

【0231】

固形組成物が要求される状況では、固形組成物は、錠剤、例えば一般的な錠剤、発泡錠、糖衣錠、メルト錠剤又は舌下錠、ペレット、粉剤、顆粒、グラニュー剤、粒状物質、固形分散体又は固溶体の形態でありうる。組成物の半固形形態は、チューインガム、軟膏、クリーム、リニメント剤、ペースト、ゲル又はヒドロゲルでありうる。、本発明に係る薬学的組成物の他の適切な投薬形態は、膣座剤、座剤、プラスター、パッチ、錠剤、カプセル剤、サシェ、トローチ、デバイス等々でありうる。投薬形態は、適切な被覆による錠剤に対して、自由に又は制御された形で化合物を放出するように設計されうる。

10

【0232】

薬学的組成物は本発明に係る治療的有效量の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを含有しうる。本発明の薬学的組成物における本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの含有量は、例えば薬学的組成物の約 0.1 から約 100 % w / w である。

【0233】

薬学的組成物は薬学的製剤化における当業者によく知られている方法の何れかによって調製することができる。

20

【0234】

薬学的組成物において、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、通常、薬学的賦形剤、つまり治療的に不活性な物質又は担体と組み合わせられる。担体は所望される投薬形態及び投与経路に応じて様々な形態を採りうる。薬学的に許容可能な賦形剤は、例えばフィラー、バインダー、崩壊剤、希釈剤、流動促進剤、溶媒、乳化剤、安定剤、賦活薬、香料、色材、pH 調節剤、遅延剤、湿潤剤、界面活性剤、保存料、抗酸化剤等でありうる。詳細は、例えば Remington's Pharmaceutical Science or Pharmaceutical Excipient Handbook のような薬学ハンドブックに見出すことができる。

【0235】

一態様では、この発明に係る組成物は、身体的状態、安定性、及び本 P Y Y アナログペプチドのインビボ放出速度及びインビボ排出速度に影響を及ぼす。例えば Remington's Pharmaceutical Sciences 1435-712, 18 版, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1990) を参照のこと。

30

【0236】

より詳細には、本発明に係る薬学的組成物の投与は、標的組織がその経路を介して利用できる限り、任意の一般的な経路を介しうる。一態様では、薬学的組成物は、任意の一般的な末梢的方法、例えば静脈内、皮内、筋肉内、乳房内、腹腔内、クモ膜下腔内、眼球後（例えば時間放出）；経口、舌下、経鼻、肛門内、膣内、又は経皮デリバリー、又は特定の部位への外科的移植によって被験者に導入されうる。治療は、単一用量又は所定の期間にわたる複数の用量からなりうる。本発明の組成物の制御された連続的放出もまた考えられる。

40

【0237】

製剤は液体であり得、又は固体、例えば再構成のために凍結乾燥されうる。本発明の水溶性組成物は、薬学的に許容可能な担体又は水性媒体に溶解又は分散させた有効量の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを含む。薬学的に活性な物質に対するかかる媒体又は薬剤の使用は当該分野でよく知られている。任意の一般的な媒体又は薬剤が活性成分と不適合性である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が考えられる。補加的な活性成分もまた組成物中に導入することができる。

【0238】

本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、遊離塩基、又は界面活性

50

剤（例えば ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Tween 20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Tween 80）、レシチン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー（Pluronic）、ヒドロキシプロピルセルロース）又は錯化剤（例えばヒドロキシプロピル-b-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-b-シクロデキストリン（Captisol）、ポリビニルピロリドン）と適切に混合された水中における薬理的に許容可能な塩の溶液としての投与のために調製されうる。薬学的に許容可能な塩は、（タンパク質の遊離アミノ基で形成され）、無機酸、例えば塩酸又はリン酸、又は有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸等で形成される酸付加塩を含む。遊離カルボキシル基で形成される塩もまた無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、又は水酸化第二鉄、及びイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカイン等の有機塩基から誘導されうる。かかる製品は当業者に良く知られている手順によって直ぐに調製される。分散液はまたグリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びその混合物及び油中で調製することができる。通常の貯蔵及び使用条件下で、これらの調製物は微生物の増殖を防止するための保存料を含む。

10

20

30

40

50

【0239】

一態様では、本発明の薬学的組成物は、例えば注射又は注入のような非経口投与に適するように製剤化される。一態様では、PYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログは、水性担体、例えば約3.0から約8.0のpH、特に、約3.5から約7.4、約3.5から約6.0、又は約3.5から約5.0、又は約3.7から約4.7のpHの、バッファ溶液に懸濁される。有用なバッファは、酢酸ナトリウム/酢酸、乳酸ナトリウム/乳酸、アスコルビン酸、クエン酸ナトリウム-クエン酸、重炭酸ナトリウム/炭酸、コハク酸ナトリウム/コハク酸、ヒスチジン、安息香酸ナトリウム/安息香酸、及びリン酸ナトリウム、及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む。貯蔵又は「デボー」遅延放出調製物の形態を、治療的に有効な量の調製物が長い時間にわたって又は経皮注射又は送達後に血流中に送達されるように使用しうる。

【0240】

注射用に適した薬学的組成物は滅菌水溶液又は分散物及び滅菌注射用溶液又は分散物の即時の調製のための滅菌パウダーを含む。全ての場合、形態は滅菌されているべきであり、容易にシリンジで利用できる程度に流動性でなければならない。また本発明のPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログは製造及び保存条件下で安定であることが望ましく、例えば細菌や真菌のような微生物の汚染作用に対して保存されていなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばソルビトール、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール等）、ジメチルアセトアミド、Cremophor EL、それらの適切な混合物、及び油（例えば大豆、ゴマ、ヒマシ、綿実、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、グリコフロール、コーン）を含む溶媒又は分散媒体でありうる。適切な流動性は、例えば、コーティング、例えばレシチンの使用によって、分散液の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗細菌及び抗真菌剤、例えばメタクレゾール、ベンジルアルコール、パラベン（メチル、プロピル、ブチル）、クロロブタノール、フェノール、フェニル水銀塩（酢酸塩、ホウ酸塩、硝酸塩）、ソルビン酸、チメロサル等によってもたらされる。多くの場合、緊張剤（例えば糖、塩化ナトリウム）を含めることが有益であろう。注射用組成物の持続性吸収は、吸収を遅延させる薬剤（例えばアルミニウムモノステアレート及びゼラチン）の組成物における使用によりもたらされうる。

【0241】

滅菌された注射用溶液は、上に列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒中に必要とされる量の活性化化合物を導入し、必要に応じて濾過滅菌を行うことによって調製することができる。一般に、分散液は、ベースの分散媒体及び上に列挙されたものからの必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクル中に様々な滅菌活性成分を導入することによって調製され

る。滅菌された注射用溶液のための滅菌された粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分プラス過去に滅菌濾過されたその溶液からの任意の更なる所望の成分の粉末を生じる真空乾燥及び凍結乾燥である。一般に、PYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログは、患者への投与のための安定し安全な薬学的組成物に製剤化されうる。本発明の方法での使用に対して考えられる薬学的製剤は、およそ0.01から20% (w/v)、特に0.05から10%のPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログを含みうる。PYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログは、炭水化物又は多価アルコールを緊張度改変剤として、また場合によってはおよそ0.005から5.0% (w/v)のm-クレゾール、ベンジルアルコール、メチル、エチル、プロピル凹帯ブチルパラベン及びフェノールからなる群から選択される保存料を含む約3.0から約7.0の最終組成物のpHを可能にする酢酸塩、リン酸塩、クエン酸塩又はグルタミン酸塩バッファー中でありうる。かかる保存料は、製剤化されるペプチドが複数回使用の製品に含められる場合に一般に含められる。

10

【0242】

本発明の一態様では、本発明の医薬製剤は、ある範囲の濃度のPYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログ、例えば約0.01%から約98% w/w、又は約1から約98% w/w、又は特に80%から90% w/w、又は特に約0.01%から約50% w/w、又はより特定のには約10%から約25% w/wをこの態様では含みうる。十分な量の注射用水を使用して所望の濃度の溶液を得ることができる。ここに記載される医薬製剤は凍結乾燥されてもよい。

20

【0243】

一般に、PYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログの治療的又は予防的に有効な量は、レシピエントの年齢、体重、及び疾病又は代謝症状又は疾患の症状又は重篤度によって決定される。例えば Remington's Pharmaceutical Sciences 697-773を参照。またWang及びHanson, Parenteral Formulations of Proteins及びPeptides: Stability and Stabilizers, Journal of Parenteral Science and Technology, Technical Report No. 10, Suppl. 42:2S (1988)を参照。典型的には、約0.001 µg/kg体重/日から約1000 µg/kg体重/日の投薬量及使用されうるが、当業者が分かるように、おおよその量を使用してもよい。投薬は、製剤に応じて、一日一回、二回、三回、四回又はそれ以上であるか、より少なく、例えば週一回、月一回、又は三ヶ月に一回であり得、ここに記載の他の組成物と併用されてもよい。本発明はここに記載された投薬量には限定されないことに留意されなければならない。

30

【0244】

適切な投薬量は、関連した用量応答データとの関連で代謝症状又は疾患のレベルを決定するための確立されたアッセイを使用することによって確認されうる。最終の投薬計画は、薬剤の作用を改変する因子、例えば薬剤の特異的活性、損傷の重篤度及び患者の応答性、患者の年齢、症状、体重、性別及び食餌、任意の感染の重篤度、投与時間及び他の臨床的要因を考慮して、担当医師によって決定されるであろう。研究が実施されるにつれて、適切な投薬量レベル及び特定の疾患及び症状に対する治療期間に関して更なる情報が現れるであろう。

40

【0245】

投薬の頻度は、薬剤の薬物動態パラメータ及び投与経路に依存する。最適な薬学的製剤は、投与経路及び所望される投薬量に応じて当業者によって決定されるであろう。例えば、上掲のRemington's Pharmaceutical Sciences, 1435-1712頁を参照のこと。このような製剤は、身体的状態、安定性、投与される薬剤のインピボ放出速度及びインピボ排出速度に影響を及ぼしうる。投与経路に応じて、適切な用量は、体重、体表面積又は器官サイズに従って計算されうる。適切な治療用量を決定するために必要な計算の更なる改良は、過度な実験なく、特にここに開示された投薬情報及びアッセイ、並びに動物又はヒトの臨床試験において観察された薬物動態データに照らして、当業者によって常套的になされる。

【0246】

50

本発明の薬学的組成物及び治療方法はヒトの医薬品及び動物用医薬品の分野で有用でありうる事が理解される。よって、治療される被験者は哺乳動物、特にヒト又は他の動物である。獣医用の目的に対しては、被験体は例えば家畜、例えばウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ及びヤギ、コンパニオン動物、例えばイヌ及びネコ、外来性及びノ又は動物園動物、実験室動物、例えばマウス、ラット、モルモット及びハムスター；及び家禽類、例えばニワトリ、シチメンチョウ、アヒル及びガチョウを含む。

【0247】

本 P Y Y 又は P P ペプチド誘導体 又はそのアナログ及びそれらを含む組成物はまたここに述べられた治療用途のための医薬の製造において有用である。

一態様では、本発明は医薬の調製のための本発明に係る誘導体の使用に関する。

10

【0248】

合成

本発明の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログは、自動化ペプチド合成機か又は伝統的なベンチ合成の何れかを使用する標準的な固相ペプチド合成 (S P P S) によって合成することができる。固体支持体は、例えば T e n t a g e l S R A M、クロロトリチル (C l) 又は W a n g (O H) 樹脂であり得、これらの全てが直ぐに商業的に入手可能である。その樹脂の活性なアミノ又はヒドロキシル基は N - F m o c アミノ酸のカルボキシル基と直ぐに反応し、それによって、樹脂に結合したリンカーへの結合を介してそれをポリマーに共有的に結合させる。樹脂結合 F m o c アミノ酸は、基を直ぐに切断する N - メチルピロリジノン (N M P) 中の 20 % ピペリジンの混合物に暴露することによって脱保護することができる。続くアミノ酸は、カップリング試薬を使用してカップリングされ、F m o c 基の別の脱保護が続く。生じるアミノ酸の樹脂結合アミノ酸鎖へのカップリングを容易にする試薬の例は、ジイソプロピルカルボジイミド (D I C)、テトラ - メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U)、O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U)、1 H - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) である。

20

【0249】

S P P S は、所望の配列が得られるまで、段階的な形で継続される。合成の終わりに、樹脂が結合され保護されたペプチドは脱保護され、側鎖上の保護基を切断し、また樹脂からペプチドを切断する。これは、例えばトリイソプロピルシラン (T I P S) のようなスカベンジャーを含むトリフルオロ酢酸 (T F A) で行われる。ついで、ペプチドをジエチルエーテルに沈殿させ、単離する。固相化学よりもむしろ溶液化学によるペプチド合成がまた実行可能である。

30

【0250】

本発明によって生産される P P 折り畳みペプチドを精製することが望ましい場合がある。ペプチド精製技術は当業者によく知られている。これらの技術は、一レベルでは、ペプチド及び非ペプチド画分への細胞環境の粗分画を含む。ペプチドを他のタンパク質から分離し、関心あるペプチドをクロマトグラフィー及び電気泳動技術を使用して更に精製して、部分的な又は完全な精製 (又は均一性を達成するまでの精製) を達成することができる純粋なペプチドの調製に特に適合している分析方法は、イオン交換クロマトグラフィー、排除クロマトグラフィー、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、及び等電点電気泳動である。ペプチドを精製する特に効率的な方法は逆相 H P L C と、続く液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (L C / M S) 及びマトリックス支援レーザー脱離イオン化 (M A L D I) 質量分析法による精製産物の特徴付けである。純度の更なる確認はアミノ酸解析によって達成される。

40

【0251】

一態様では、本発明は精製に関し、一態様では、本発明に係るペプチド誘導体の実質的な精製に関する。ここで使用される「精製されたペプチド」なる用語は、他の成分から単

50

離可能な組成物を意味するものであり、ここで、ペプチドはその天然に得られうる状態に対して任意の度合いまで精製される。よって、精製されたペプチドは、それが天然に生じうる環境から免れたペプチドをまた意味する。一般に、「精製された」とは、様々な他の成分を除去するために分画が施され、その発現される生物学的活性を実質的に保持するペプチド組成物を意味する。「実質的に精製された」なる用語が使用される場合、この標記は、ペプチドが組成物の主要な成分を形成し、例えば組成物中の約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%又はそれ以上のペプチドを構成する組成物を意味する。

【0252】

ペプチド精製に使用するために適した様々な技術は当業者によく知られている。これらは、例えば、硫酸アンモニウム、PEG、抗体等を用いた沈殿；熱変性と続く遠心分離；クロマトグラフィー工程、例えばイオン交換、ゲル濾過、逆相、ヒドロキシアパタイト及びアフィニティークロマトグラフィー；等電点電気泳動；ゲル電気泳動；及びこのような技術と他の技術の組合せを含む。当該分野で一般的に知られているように、様々な精製工程を実施する順序は変更することができ、又はある工程を省略することができると考えられ、それでも実質的に精製されたタンパク質又はペプチドの適切な調製方法が得られる。

10

【0253】

ペプチドが常にその最も精製された状態で提供されべきという一般的な要求はない。実際、実質的に精製度がより少ない製品も所定の態様の有用性を有しているであろう。部分的な精製はより少ない精製工程を組み合わせることで使用することにより、又は同じ一般的精製スキームの異なったフォピン(fopins)を利用することにより、達成することができる。例えば、HPLC装置を利用して実施されるカチオン交換カラムクロマトグラフィーは、一般に、低圧クロマトグラフィーシステムを利用する同じ技術よりも高い「何倍かの」精製を可能にすることが理解される。低い度合いの相対的精製を示す方法はタンパク質の回収全体において、又は発現されたタンパク質の活性を維持する点に利点を有している場合がある。

20

【0254】

該プロセスで得られた他の成分から本発明に係るPYY又はPPペプチドの場合によっては精製し単離することができる。ペプチドを精製するための方法は米国特許第5849883号に見出すことができる。これらの文献は、本発明に係るPYY又はPPペプチドを単離し精製するのに有用でありうるG-C-S-F組成物の単離と精製の特定の例示的方法を記述している。これらの特許の開示に照らせば、当業者が本発明に係るPYY又はPPペプチドを所定の供給源から精製するために使用されうる数多くの精製技術に気づくであろうことは明らかである。

30

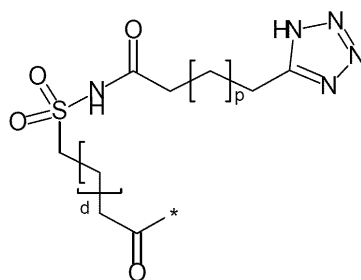
本発明の精製されたPP折り畳みペプチド組成物を製造するためにアニオン交換及び免疫親和性クロマトグラフィーの組合せを用いることができることもまた考えられる。

【0255】

発明の実施態様

1. 少なくとも一のアミノ酸残基及び/又はペプチド骨格のN末端及び/又はC末端が、A-B-C-D-、A-C-D-、A-B-C-、又はA-C-によって定まる血清アルブミン結合側鎖で誘導体化され、ここで、
A-は

40

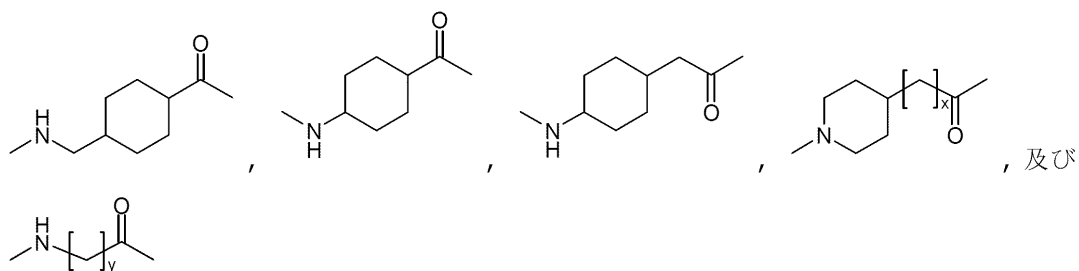


であり、

10

ここで、 p は 10、11、12、13、14、15 及び 16 からなる群から選択され、 d は 0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され、

- B - は

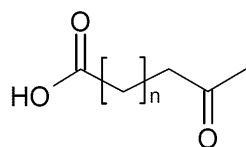


20

からなる群から選択され、

ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、 y は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 及び 12 からなる群から選択され；

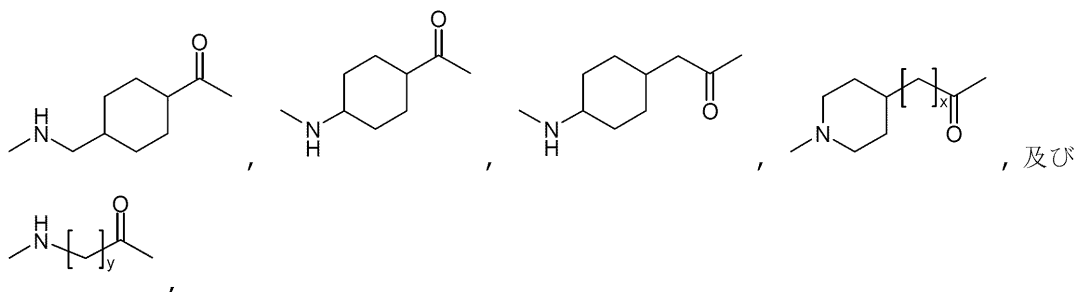
あるいは A - は



30

であり、ここで、 n は 12、13、14、15、16、17、18 及び 19 からなる群から選択され、

- B - は、

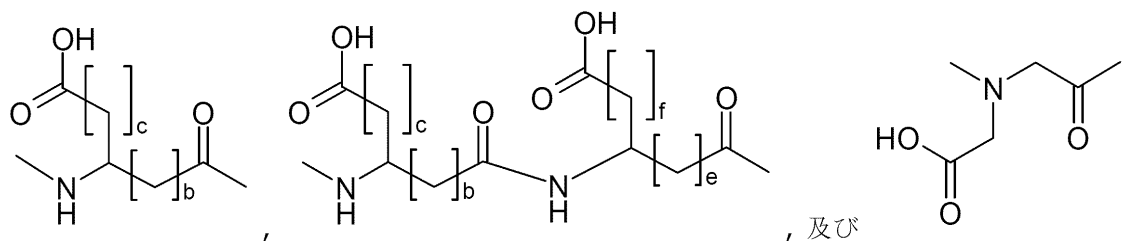


40

からなる群から選択され、

ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され；

- C - は



からなる群から選択され、

ここで、 b 及び e はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され、 c 及び f はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され；

但し、

c が 0 であれば、 b は 1 又は 2 であり、

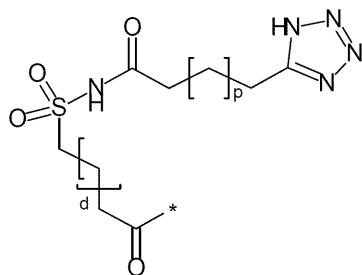
c が 1 又は 2 であれば、 b は 0 であり、

f が 0 であれば、 e は 1 又は 2 であり、

f が 1 又は 2 であれば、 e は 0 であり、

但し、A - が

10



20

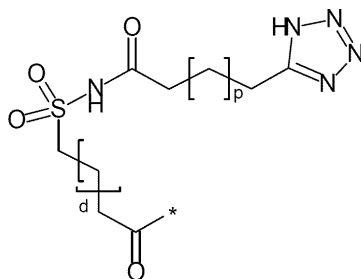
であれば、- C - は欠失されてもよく；

- D - は前記アミノ酸残基に結合し、スペーサーである、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

2. P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、少なくとも一のアミノ酸残基及び / 又はペプチド骨格の N 末端及び / 又は C 末端が、A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、又は A - C - によって定まる血清アルブミン結合側鎖で誘導体化され、ここで、

A - は

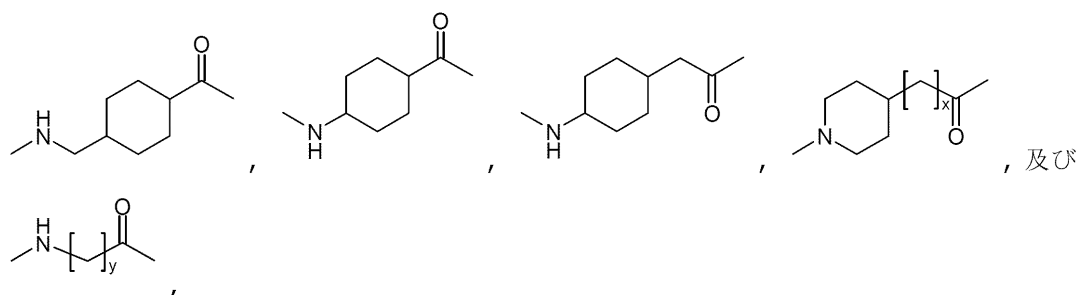
30



40

であり、ここで、 p は 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5 及び 1 6 からなる群から選択され、 d は 0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され、

- B - は

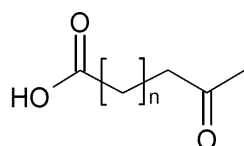


からなる群から選択され、

10

ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、 y は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 及び 12 からなる群から選択され；

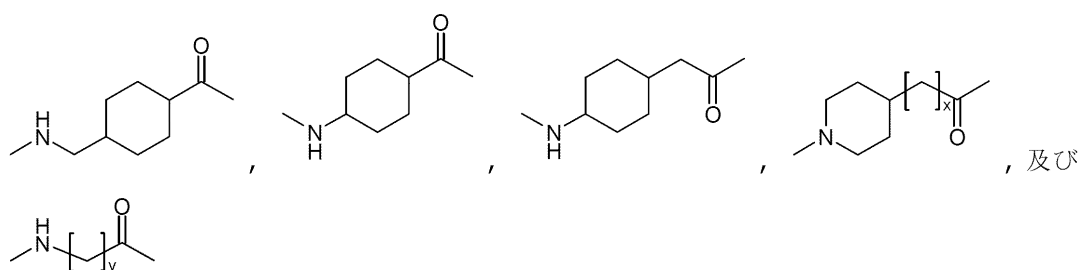
又は A- は、



であり、ここで、 n は 12、13、14、15、16、17、18 及び 19 からなる群から選択され、

20

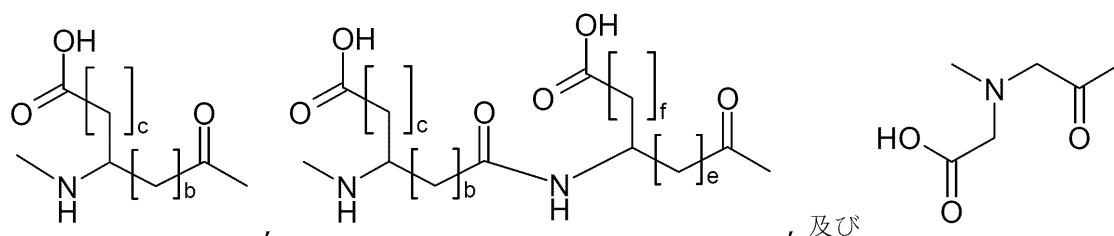
- B - は、



30

からなる群から選択され、ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され；

- C - は、



40

からなる群から選択され、ここで、 b 及び e はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され、 c 及び f はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され；但し、

c が 0 であれば、 b は 1 又は 2 であり、

c が 1 又は 2 であれば、 b は 0 であり、

f が 0 であれば、 e は 1 又は 2 であり、

f が 1 又は 2 であれば、 e は 0 であり、

- D - は前記アミノ酸残基に結合し、スペーサーであるもの。

50

3. 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ペプチドが脊椎動物由来であるもの。

4. 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ペプチドが、

式 I に記載の P P アナログ

Z - A l a - P r o - L e u - G l u - P r o - V a l - T y r - P r o - G l y - X a
a₁₀ - X a a₁₁ - X a a₁₂ - X a a₁₃ - X a a₁₄ - X a a₁₅ - X a a₁₆ -
X a a₁₇ - X a a₁₈ - X a a₁₉ - X a a₂₀ - X a a₂₁ - X a a₂₂ - X a a₂₃ - X a a₂₄ - X a a₂₅ - X a a₂₆ - X a a₂₇ - X a a₂₈ - X a a₂₉ - X a
a₃₀ - X a a₃₁ - T h r - A r g - X a a₃₄ - A r g - X a a₃₆

(I)

(上式中、

Z は N 末端アミノ基に結合した側鎖 A - B - C - D - 、 A - C - D - 、 A - B - C - 、又は A - C - であるか又は A - B - C - D - 、 A - C - D - 、 A - B - C - 、 A - C - がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1 位の A l a は欠失されていてもよく、

X a a₁₀ は A s p、A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₁ は A s p、A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₃ は T h r、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₄ は P r o 又はヒドロキシプロリンであり、

X a a₁₅ は G l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₆ は G l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₇ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₁₈ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、X a a₁₉ は G l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₀ は T y r、P h e、又は 3 - ピリジルアラニンであり、

X a a₂₁ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₃ は A s p、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₄ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₂₅ は A r g、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₆ は A r g、H i s、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₇ は T y r、P h e、ホモ P h e、又は 3 - ピリジルアラニンであり、

10

20

30

40

50

Xaa₂₈はIle、Val、Leu、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₂₉はAsn、Gln、又はLysであり、

Xaa₃₀はMet、Leu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₃₁はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

33位のArgはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₄はGln、Asn、又はHisであり、

35位のArgはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₆はTyr、3-ピリジルアラニンである)；

式IIに記載のPYYアナログ

Z-Tyr-Pro-Xaa₃-Xaa₄-Pro-Glu-Ala-Pro-Gly-Xaa₁₀-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Xaa₁₃-Xaa₁₄-Xaa₁₅-Xaa₁₆-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Xaa₂₈-Xaa₂₉-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Thr-Arg-Xaa₃₄-Arg-Xaa₃₆

(II)

(上式中、

Zは、N末端アミノ基に結合した側鎖A-B-C-D-、A-C-D-、A-B-C-、又はA-C-であるか、又はA-B-C-D-、A-C-D-、A-B-C-、A-C-がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1及び2位のTyr-Proは欠失されていてもよく、

1位のTyrはAlaで置換されていてもよく、又は欠失されていてもよく、

Xaa₃はIle、Val、Leu、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₄はGlu、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

6位のGluはValで置換されていてもよく、

7位のAlaはTyrで置換されていてもよく、

Xaa₁₀はGlu、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₁はAsp、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₂はAla、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₃はSer、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₄はPro、ヒドロキシプロリン、又はLysであり、

Xaa₁₅はGlu、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₆はGlu、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₇はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₁₈はAsn、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン

10

20

30

40

50

ン、又はLysであり、

Xaa₁₉はArg、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₀はTyr、Phe、3-ピリジルアラニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₁はTyr、Phe、3-ピリジルアラニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₂はAsp、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₃はAla、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₄はLeu、Ile、Val、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

Xaa₂₅はArg、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₆はHis、Arg、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₇はTyr、Phe、ホモPhe、又は3-ピリジルアラニンであり、

Xaa₂₈はIle、Val、Leu、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

Xaa₂₉はAsn、Gln、又はLysであり、

Xaa₃₀はMet、Leu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

Xaa₃₁はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

32位のTyrはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₄はGln、Asn、又はHisであり、

Xaa₃₆はTyr、3-ピリジルアラニン、又はLysである)

から選択され、

ここで、該化合物は、遠位カルボン酸又はテトラゾール基を含む血清アルブミン結合側鎖で修飾されているもの。

5. 先の実施態様の何れかに記載のYYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、ペプチドが、

式Iに記載のPPアナログ

Z-Ala-Pro-Leu-Glu-Pro-Val-Tyr-Pro-Gly-Xaa₁₀-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Xaa₁₃-Xaa₁₄-Xaa₁₅-Xaa₁₆-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Xaa₂₈-Xaa₂₉-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Thr-Arg-Xaa₃₄-Arg-Xaa₃₆

(I)

(上式中、

Zは、N末端アミノ基に結合した側鎖A-B-C-D-、A-C-D-、A-B-C-、又はA-C-であるか、又はA-B-C-D-、A-C-D-、A-B-C-、A-C-がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

Xaa₁₀はAsp、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

10

20

30

40

50

X a a₁₁ は A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₃ は T h r、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₄ は P r o 又は ヒドロキシプロリンであり、

X a a₁₅ は G l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₆ は G l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₇ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₁₈ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₁₉ は G l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₀ は T y r、P h e、又は 3 - ピリジルアラニンであり、

X a a₂₁ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₂ は A l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₃ は A s p、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₄ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₂₅ は A r g、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₆ は A r g、H i s、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₇ は T y r、P h e、ホモ P h e、又は 3 - ピリジルアラニンであり、

X a a₂₈ は I l e、V a l、L e u、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₂₉ は A s n 又は G l n であり、

X a a₃₀ は M e t、L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₃₁ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₃₄ は G l n、A s n、又は H i s であり、

X a a₃₆ は T y r、3 - ピリジルアラニンである) ;

式 I I に記載の P Y Y アナログ

Z - T y r - P r o - X a a₃ - X a a₄ - P r o - G l u - A l a - P r o - G l y -

X a a₁₀ - X a a₁₁ - X a a₁₂ - X a a₁₃ - X a a₁₄ - X a a₁₅ - X a a₁

6 - X a a₁₇ - X a a₁₈ - X a a₁₉ - X a a₂₀ - X a a₂₁ - X a a₂₂ - X a

a₂₃ - X a a₂₄ - X a a₂₅ - X a a₂₆ - X a a₂₇ - X a a₂₈ - X a a₂₉ -

10

20

30

40

50

X a a₃₀ - X a a₃₁ - T h r - A r g - X a a₃₄ - A r g - X a a₃₆
(I I)

(上式中、

Z は、N 末端アミノ基に結合した側鎖 A - B - C - D - 、 A - C - D - 、 A - B - C - 、
又は A - C - であるか、又は A - B - C - D - 、 A - C - D - 、 A - B - C - 、 A - C -
がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1 及び 2 位の T y r - P r o は欠失されていてもよく、

X a a₃ は I l e 、 V a l 、 L e u (1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、 (1 - ア
ミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₄ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン
、又は L y s であり、

X a a₁₀ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₁₁ は A s p 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₁₂ は A l a 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₁₃ は S e r 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₁₄ は P r o 又はヒドロキシプロリンであり、

X a a₁₅ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₁₆ は G l u 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₁₇ は L e u 、 V a l 、 I l e 、ホモロイシン、ノルロイシン、 (1 - アミノシク
ロペンチル) カルボン酸、 (1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪
酸であり、

X a a₁₈ は A s n 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₁₉ は A r g 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₂₀ は T y r 、 P h e 、 3 - ピリジルアラニン、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、
2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₁ は T y r 、 P h e 、 3 - ピリジルアラニン、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、
2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₂ は A s p 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₂₃ は A l a 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₂₄ は L e u 、 I l e 、 V a l 、ホモロイシン、ノルロイシン、 (1 - アミノシク
ロペンチル) カルボン酸、 (1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪
酸であり、

X a a₂₅ は A r g 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、オルニチ
ン、又は L y s であり、

X a a₂₆ は H i s 、 A r g 、 2 , 3 - ジアミノプロピオン酸、 2 , 4 - ジアミノ酪酸、
オルニチン、又は L y s であり、

X a a₂₇ は T y r 、 P h e 、ホモ P h e 、又は 3 - ピリジルアラニンであり、

X a a₂₈ は I l e 、 V a l 、 L e u 、ホモロイシン、ノルロイシン、 (1 - アミノシク
ロペンチル) カルボン酸、 (1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪
酸であり、

10

20

30

40

50

X a a₂₉ は A s n 又は G l n であり、

X a a₃₀ は M e t、L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₃₁ は L e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は 1 - アミノ酪酸であり、

X a a₃₄ は G l n、A s n、又は H i s であり、

X a a₃₆ は T y r 又は 3 - ピリジルアラニンである) ;

から選択され、ここで、該化合物は、遠位カルボン酸又はテトラゾール基を含む血清アルブミン結合側鎖で修飾されているもの。

10

6 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、ペプチドが、N 末端からの一又は複数のアミノ酸の連続配列によって切断されていてよいもの。

7 . 実施態様 6 に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、一又は複数のアミノ酸の連続配列が、P Y Y 中の 1 から 25 位又は P P 中の 1 から 2 位からなる群から選択されるもの。

8 . 実施態様 6 に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、一又は複数のアミノ酸の連続配列が、P Y Y 中の 1 から 2、及び 1 から 17 位からなる群から選択されるもの。

20

9 . 実施態様 6 に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、一又は複数のアミノ酸の連続配列が、P P 中の 1 位からなる群から選択されるもの。

10 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、血清アルブミン結合側鎖がペプチド骨格のアミノ酸の側鎖に結合しているもの。

11 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、血清アルブミン結合側鎖がペプチド骨格のアミノ酸の側鎖のアミノ基に結合しているもの。

12 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、血清アルブミン結合側鎖が P P のアミノ末端位置又は 18 位に結合しているもの。

30

13 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、血清アルブミン結合側鎖が P Y Y のアミノ末端位置、18 位又は 22 位に結合しているもの。

14 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、血清アルブミン結合側鎖が、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、及び L y s からなる群から選択されるペプチド骨格のアミノ酸の側鎖のアミノ基に結合しているもの。

15 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、スパーサー - D - が、一又は複数の 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (O e g) 分子、例えば 2 つの 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (O e g) 分子を含むもの。

40

16 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、A - B - C - D - が、[2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル]、[2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサノールアミノ] ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル]

50

ル] , 及び [4 - (1 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] からなる群から選択されるもの。

17 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログが、配列番号 2 3、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 4 3 , 及び配列番号 5 5 からなる群から選択されるもの。

18 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が Y 1 レセプターに対してよりも Y 2 及び / 又は Y 4 レセプターに対して選択性であるもの。

19 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が Y 5 レセプターに対してよりも Y 2 及び / 又は Y 4 レセプターに対して選択性であるもの。

20 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が毎日一回の投薬計画での投与に適しているもの。

21 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が毎週一回の投薬計画での投与に適しているもの。

22 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が月二回の投薬計画での投与に適しているもの。

23 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が月一回の投薬計画での投与に適しているもの。

24 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が、ヒト P Y Y、P Y Y (3 - 3 6)、又は P P と比較して改善した P K プロファイルを示すもの。

25 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が、ヒト P Y Y、P Y Y (3 - 3 6)、又は P P と比較して遅効型特性を示すもの。

26 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体が、ヒト P Y Y、P Y Y (3 - 3 6)、又は P P と比較して改善されたインビボ半減期を示すもの。

27 . 先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログであって、ここで、前記誘導体の治療的有効量がヒト P Y Y、P Y Y (3 - 3 6)、又は P P と比較して少ない副作用を生じるもの。

28 . 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12 , 及び配列番号 13 からなる群から選択される先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

29 . 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55 , 及び配列番号 56 からなる群から選択される先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

30 . 配列番号 3 から配列番号 7 2、配列番号 7 4 及び配列番号 7 5 からなる群から選択される先の実施態様の何れかに記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ

10

20

30

40

50

。

31. 先の実施態様の何れかに記載の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログと一又は複数の薬学的賦形剤を含有する組成物。

32. 実施態様 1 - 30 の何れかに記載の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの投与による、Y レセプター調節に応答性である症状の治療方法。

33. Y レセプター調節に対する応答性である症状が肥満症である実施態様 32 に記載の治療方法。

34. Y レセプター調節に応答性である症状が、肥満関連疾患、例えば食物摂取の減少、X 症候群(メタボリックシンドローム)、糖尿病、2 型真性糖尿病又はインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)、高血糖症、インスリン抵抗性、又は耐糖能障害である実施態様 32 又は 33 に記載の治療方法。

35. Y レセプター調節に応答性である症状は肥満関連循環器疾患、例えば高血圧、アテローム硬化症、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、脳卒中、血栓閉塞疾患、高コレステロール血症、又は高脂血症である実施態様 32 又は 33 に記載の治療方法。

36. Y レセプター調節に応答性である症状が、下痢、例えば感染性下痢、炎症性下痢、化学療法誘発性下痢、短小腸症候群、又は例えば回腸瘻造設術のような外科手術後に典型的に生じる下痢である実施態様 32 に記載の治療方法。

37. Y レセプター調節に応答性である症状が、腸への損傷によって特徴付けられる症状、例えば化学療法誘発下痢、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸萎縮症、腸粘膜の喪失、及び/又は腸粘膜機能の喪失である実施態様 32 に記載の治療方法。

38. Y レセプター調節に応答性である症状が、腸炎症症状、例えば潰瘍性大腸炎又はクローン病である実施態様 32 に記載の治療方法。

39. Y レセプター調節に応答性である症状がアレルギー性又は非アレルギー性鼻炎である実施態様 32 に記載の治療方法。

40. Y レセプター調節に応答性である症状が不安である実施態様 32 に記載の治療方法。

41. 投与計画が、一日一回、週一回、月二回、又は月一回からなる群から選択される実施態様 32 - 40 の何れかに記載の治療方法。

42. 前記誘導体が、ヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP と比較して改善された PK プロファイルを示す実施態様 32 - 41 の何れかに記載の治療方法。

43. 前記誘導体が、ヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP と比較して遅効特性を示す実施態様 32 - 42 の何れかに記載の治療方法。

44. 前記誘導体が、ヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP と比較して改善されたインビボ半減期を示す実施態様 32 - 42 の何れかに記載の治療方法。

45. 前記誘導体の治療的に有効な用量がヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP と比較して少ない副作用を生じる実施態様 32 - 44 の何れかに記載の治療方法。

46. 肥満症又は肥満関連疾患、例えば食物摂取の減少のような Y レセプター調節に応答性である症状の治療のための医薬の調製における実施態様 1 - 30 の何れかに記載の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの使用。

47. 哺乳動物における投与のための実施態様 1 - 30 の何れかに記載の PYY 又は PP ペプチド誘導体又はそのアナログの使用であって、前記誘導体がヒト PYY、PYY (3 - 36)、又は PP と比較して遅効特性を示す使用。

【実施例】

【0256】

使用される略語：

r. t. : 室温

AcCN : アセトニトリル

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

H₂O : 水

CH₃CN : アセトニトリル

10

20

30

40

50

D M F : N Nジメチルホルムアミド
 B T U : 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル -) - 1 , 1 , 3 , 3 テトラメチ
 ルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
 F m o c : 9 H - フクオレン - 9 - イルメトキシカルボニル
 B o c : t e r t ブチルオキシカルボニル
 O t B u : t e r t ブチルエステル
 t B u : t e r t ブチル
 T r t : トリフェニルメチル
 P m c : 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチル - クロマン - 6 - スルホニル
 D d e : 1 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキシリデン) エチル 10
 H F I P : ヘキサフルオロイソプロパノール
 i v D d e : 1 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキシリデン) - 3 -
 メチルブチル
 M t t : 4 - メチルトリチル
 M m t : 4 - メトキシトリエチル
 D C M : ジクロロメタン
 T I P S : トリイソプロピルシラン
 T F A : トリフルオロ酢酸
 E t 2 O : ジエチルエーテル
 N M P : 1 - メチル - ピロロジン - 2 - オン 20
 D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン
 H O A c : 酢酸
 H O A t : 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール
 H O B t : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
 D I C : ジイソプロピルカルボジイミド
 M W : 分子量

【 0 2 5 7 】

樹脂結合ペプチドの合成

S P P S 法 I

保護されたペプチジル樹脂を、N M P (N - メチルピロリドン) 中で D I C (ジシクロ
 ヘキシルカルボジイミド) 及び H O B t (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール) 媒介カップ
 プリングを用いる製造者から供給されるプロトコルを用い、0 . 2 5 m m o l スケールに
 て Advanced ChemTech Synthesiser (A P E X 348) で F m o c 法により合成した。ペプチドア
 ミド合成に使用した出発樹脂は、T e n t a g e l R A M (Rapp Polymere, Germany)
 、 R i n k アミド C h e m M a t r i x 樹脂 (Matrix Innovation, Canada) R i n k - ア
 ミド樹脂 (Merck / Novabiochem) であり、W a n g 又はクロロトリチル樹脂の何れかを、カ
 ルボキシ C 末端を有するペプチド用に使用した。使用される保護されたアミノ酸誘導体は
 、標準 F m o c - アミノ酸 (例えば Advanced Chemtech、又は Novabiochem から供給) であ
 った。誘導体化されるリジンのイプシロンアミノ基を M t t で保護した。ある場合には、
 ペプチドの合成は、ジペプチドの使用、例えば N o v a b i o c h e m からの疑似プロリ
 ン、F m o c - S e r (t b u) - Ψ S e r (M e , M e) - O H の使用により改善でき
 る (例えば、Novobiochem 2002/2003 又はより新刊のカタログ、又は W. R. Sampson (1999),
 J. Pep. Sci. 5, 403 を参照)。

【 0 2 5 8 】

S P P S 法 I I

保護されたペプチジル樹脂を、C E M 社 (U S A) の L i b e r t y での F m o c 方策
 に従って合成した。N M P (N - メチルピロリドン) 中で D I C (ジシクロヘキシルカル
 ボジイミド) 及び H O B t (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール) 媒介カップリングを用
 いる製造者から供給されるプロトコルを用い、0 . 2 5 m m o l 又は 0 . 5 m m o l 何れ
 かのスケールを使用した。ペプチドアミド合成に使用した出発樹脂は、T e n t a g e l

R A M (Rapp Polymere, Germany)、R i n k アミド C h e m M a t r i x 樹脂 (Matrix Innovation, Canada) R i n k - アミド樹脂 (Merck/Novabiochem) であり、W a n g 又はクロロトリチル樹脂の何れかを、カルボキシ C 末端を有するペプチド用に使用した。使用される保護されたアミノ酸誘導体は、標準 F m o c - アミノ酸 (例えば Advanced Chemtech、又は Novabiochem から供給) であった。13 位のリジンのイブシロンアミノ基を M t t で保護した。ある場合には、ペプチドの合成は、ジペプチドの使用、例えば N o v a b i o c h e m から疑似プロリン、F m o c - S e r (t b u) - Ψ S e r (M e , M e) - O H の使用により改善できる (例えば、Novobiochem 2002/2003 又はより新刊のカタログ、又は W. R. Sampson (1999), J. Pep. Sci. 5, 403 を参照)。

【0259】

10

M t t - 保護を除去する他の手段： 樹脂をシリンジに配し、2 × 10 分、ヘキサフルオロイソプロパノールで処理し、M t t 基を除去した。ついで上述したようにして樹脂を D C M 及び N M P で洗浄し、アルブミンハンドルのカップリングの前に 5 % の D I P E A で中和させた。

【0260】

リジン残基への側鎖の結合手順： アルブミン結合残基 A - B - C - D - 、A - C - D - 、A - B - C - 、又は A - B - は、D I C、H O B t / D I C、H O A t / D I C、又は H B T U に限定されるものではないが、標準的なアシル化試薬を使用し、保護されていないペプチドを溶液中でアシル化するか、又は樹脂に結合したペプチドを段階的にアシル化することにより、ペプチドに結合させることができる。

20

【0261】

固相法 I I I

保護されたペプチジル樹脂を、製造者からの指示書に従って P r e l u d e (Protein technologies) で合成した。典型的には、製造者に従って、300 mg の樹脂 (Tentagel S Ram, Rapp Polymere) を 10 ml の反応容器において使用し、又は 1 グラムの T e n t a g e S R A M 樹脂を 40 ml の反応容器において使用した。ペプチドの段階的な組み立てを、P r e l u d e の製造者に従って、標準的な F m o c / t - B u 方策を使用しで行った。

【0262】

ペプチジル樹脂のマニュアル合成

30

1 g の T e n t a g e l S R a m 0 . 25 mmol / g (Rapp Polymere, Germany) を、ポリプロピレンフリットを有する 50 ml シリンジにおいて 30 分、N M P 中で膨潤させた。ついで、樹脂を N M P 中の 20 % ピペリジンを用いて 20 分間、脱保護し、およそ N M P で洗浄した。ついで、アミノ酸 5 mmol の F m o c - T y r (t b u) - O H を、N M P 中の 10 ml の 0 . 5 M の H O A t に可溶化させ、樹脂に加えた。ついで、5 mmol の D I C と 1 mmol のコリジンを加え、30 分間、カップリングさせた。ついで、過剰のアミノ酸を、N M P での洗浄によって除去し、F m o c 基を、N M P 中の 20 % ピペリジンによって 15 分間、除去した。ついで、ピペリジンを、N M P での洗浄によって除去し、樹脂を次のアミノ酸に対して準備を整わせた。先に記載された S P P S 合成法に従って、アミノ酸を段階的な形で添加し、最終ペプチド配列を得た。最後に、N - α アミノを B o c 基で保護した。場合によっては、P Y Y (3 - 36) に対して、13 位において、S e r を、上にアルブミンハンドルの結合させた L y s (M t t) によって置き換えた。

40

【0263】

ペプチドでのアルブミンハンドルの合成

保護されたペプチジル樹脂を、ニートなおよそ 30 ml のヘキサフルオロイソプロパノール (H F I P) 中で 2 分間、膨潤させ、更に H F I P を添加して、5 分間静置させた。三回目の添加を実施し、20 分間静置させた。ついで、樹脂を N M P と、簡単に N M P 中の 20 % ピペリジンで、再び N M P で洗浄し、ピペリジンを除去した。ついで、N M P 中の 6 ml の 0 . 5 M の H O A t 中に F m o c - O e g (N e o M P S) を 3 mmol 加え

50

、3 mmolのDICを加え、2時間静置させた。ついで、洗浄し、NMP中の20%ピペリジンで脱保護し、洗浄した後、上述のFmoc-Oegを再び加えた。ついで、脱保護と洗浄後に、6 mlのNMP中0.5 MのHOAt溶液中の3 mmolのFmoc-L-Glu-tBu (IRIS-Biotech, Germany)を加え、ついで、3 mmolのDICを加え、およそ19時間、静置させた。残基のFmoc基3 mmolを除去した後、6 mlの0.5 MのHOAt溶液中のFmoc-トラネキサム酸 (NeomPS)を加えた後、3 mmolのDICを加え、>2時間、静置させた。カップリング後に、樹脂を洗浄し、Fmocを、NMP中の20%ピペリジンによって除去し、NMP洗浄後、6 mlの0.5 MのHOAt溶液中の3 mmolのモノ-tertブチル-ドデカン二酸を加え、ついで3 mmolのDICを加え、>16時間、静置させた。樹脂をNMP及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。

10

【0264】

最終の脱保護及び単離

ペプチド及び側鎖保護基を、30 mlの92%TFA、5%TIPS及び3%エタノールをおよそ2時間添加することによって、除去した。ついで、TFAを集め、アルゴン流によって濃縮し、ジエチルエーテルを加えて、ペプチドを沈殿させた。ペプチドをエーテルで5回洗浄し、乾燥させた。

【0265】

HPLC分析

HPLC分析法I:

バッファーA: 水中0.1%TFA

バッファーB: AcCN中0.1%

勾配: 50分で0%バッファーBから90%バッファーB

流量: 0.5 ml/分

カラム: Jubitro Proteo C12, 4.6 × 250 mm,

カラム温度: 42

【0266】

HPLC分析法II

バッファーA: 90%水/10%AcCN中の0.5 M重炭酸アンモニウム

バッファーB: 70%AcCN/30%水

勾配 16分で25%バッファーBから55%

流量: 0.4 ml/分

カラム: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm, 2.1 × 150 mm

カラム温度: 30

【0267】

実施例1:

配列番号1、配列番号3、配列番号4、配列番号13のマニュアル合成。

合成は上述の方法「ペプチジル樹脂の合成」「ペプチド上のアルブミンハンドルの合成」及び「最終の脱保護及び単離」を使用して実施した。

【0268】

分析データ

配列番号1

保持時間 HPLC法I: 25.9分

保持時間 HPLC法II: 5.6分

Mw計算値: 4049.6 g/mol

MALDI MS: 4046.4 g/mol

【0269】

配列番号3

保持時間 HPLC法I: 33.1分

保持時間 HPLC法II: 11.5分

20

30

40

50

Mw 計算値 : 4973.8 g/mol

MALDI MS : 4972.3 g/mol

【0270】

配列番号13

保持時間 HPLC法I : 34.0分

保持時間 HPLC法II : 10.2分

Mw 計算値 : 4932.7 g/mol

MALDI MS : 4931.7 g/mol

【0271】

実施例2 :

配列番号2、配列番号6、配列番号7、配列番号8及び配列番号9の自動化合成。

合成は、Libertyペプチド合成機で、0.5gのTentagel HLRAM樹脂(Rapp Polymere, Germany)を使用してSPPS法IIに記載されたようにして実施した。Liberty装置での合成語に、樹脂を、フィルターフリットを有する50mlのシリンジに移した。アルブミンハンドルの合成は、上述の方法「ペプチド上のアルブミンハンドルの合成」を使用して合成した。ついで、樹脂を、上述のようにして、90% TFA、5% TIPS及び5%水で処理し、Et2Oに沈殿させた。

【0272】

生物学的アッセイ

哺乳動物(例えばヒト)における体重増加の減少及び肥満症の治療における薬学的に活性な薬剤としての本発明のYYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログの有用性は、一般的なアッセイ及び以下に記載されるインビトロ及びインビボアッセイにおいてアゴニストの活性によって証明されうる。

【0273】

かかるアッセイは、この発明のYYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログの活性を既知化合物の活性と比較することができる手段をまた提供する。

【0274】

実施例3 : YYY及びPPアナログのレセプター効力

YYY及びPP誘導体及びそのアナログのレセプター効力を、ここに記載された方法「ACTOneベースFLIPRアッセイを使用するY2又はY4レセプター活性の測定」を使用して決定した。結果を表1及び表2に示す。

表1 アシル化位置及びアルブミンハンドルのタイプの関数としてのY2及びY4レセプター-ACTOneアッセイでのYYYアナログの活性 ND = 決定されず

10

20

30

化合物	アシル化位置, 脂肪酸鎖長	Y2 cAMP EC50 (nM)	Y4 cAMP EC50 (nM)
配列番号: 1	なし	0.7	500
配列番号: 3	K13,C20	24	>1000
配列番号: 12	K4, C20	10	235
配列番号: 19	K13,C20	9	67
配列番号: 20	K13,C20	118	25
配列番号: 21	K13,20	42	53
配列番号: 22	K13,C20	79	9
配列番号: 23	Nアルファ,C20	1	80
配列番号: 27	K11,C18	6	>1000
配列番号: 28	K11,C20	24	>1000
配列番号: 33	Nアルファ,C20	97	>1000
配列番号: 34	K25,C20	46	ND
配列番号: 35	K24,C20	12	ND
配列番号: 40	K19,C20	4	690
配列番号: 51	K13,テトラゾール	29	>1000
配列番号: 52	K25,テトラゾール	71	>1000
配列番号: 53	Nアルファ,テトラゾール	1.2	>1000
配列番号: 54	K19,テトラゾール	2	>1000
配列番号: 57	K18,C20	4.3	100
配列番号: 58	K22,C20	5	>1000
配列番号: 59	K26,C20	19	>1000
配列番号: 60	K29,C20	>1000	>1000
配列番号: 61	K36,C20	>1000	>1000
配列番号: 62	K21,C20	5.2	>1000
配列番号: 63	K30,C20	5.8	53
配列番号: 64	K31,C20	7.1	>1000
配列番号: 66	K15,C18	14	>1000
配列番号: 67	K16,C18	12	>1000
配列番号: 68	K20,C18	16	>1000
配列番号: 69	K21,C18	21	>1000
配列番号: 70	K32,C18	49	>1000

10

20

30

【 0 2 7 5 】

表 2 アシル化位置及びアルブミンハンドルのタイプの関数としての Y 2 及び Y 4 レセプター-ACTOne アッセイでの P P アナログの活性 ND = 決定されず

化合物	アシル化位置, 脂肪酸鎖長	Y2 cAMP EC50 (nM)	Y4 cAMP EC50 (nM)
配列番号: 2	None	> 1000	0.6
配列番号: 4	K13,C20	54	18
配列番号: 15	K13,C20	73	7
配列番号: 16	K13,C20	63	65
配列番号: 17	K13,C20	130	7
配列番号: 14	K13,C20	92	18
配列番号: 18	K13,C20	>1000	130
配列番号: 24	K13,C18	32	2
配列番号: 29	K11,C20	>1000	2
配列番号: 30	K11,C18	>1000	1
配列番号: 31	K13,C18	>1000	4
配列番号: 32	K18,C18	>1000	0.4
配列番号: 39	K10,C20	25	ND
配列番号: 41	K33,C18	>1000	>1000
配列番号: 42	K33,C20	>1000	>1000
配列番号: 43	K18,C20	>1000	0.8
配列番号: 44	K29,C20	>1000	>890
配列番号: 45	K26,C20	>1000	7
配列番号: 46	K26,C18	>1000	5
配列番号: 47	K35,C18	>1000	>1000
配列番号: 48	K35,C20	>1000	>1000
配列番号: 49	K25,C18	>1000	>1000
配列番号: 50	K25,C20	>1000	>1000
配列番号: 55	Nアルファ,C18	>1000	1
配列番号: 56	Nアルファ,C20	>1000	4
配列番号: 73	なし	>1000	0.9
配列番号: 74	K13,C20	29	11
配列番号: 75	Nアルファ,C20	>1000	3.2 nM

10

20

30

【 0 2 7 6 】

実施例 4 : 血漿試料の定量アッセイ

PYY 及び PP ペプチド誘導体又はそのアナログの血漿濃度の決定には、次の方法 1 - 4 を使用した。表 3 はどの方法をどの化合物に使用したかを示している。

表 3

化合物	血漿中濃度の決定に使用した方法
配列番号: 1	方法 1
配列番号: 3	方法 4
配列番号: 12	方法 2
配列番号: 23	方法 2
配列番号: 27	方法 2
配列番号: 28	方法 2
配列番号: 34	方法 3
配列番号: 35	方法 3
配列番号: 40	方法 2
配列番号: 51	方法 2
配列番号: 52	方法 2
配列番号: 53	方法 2
配列番号: 54	方法 2
配列番号: 57	方法 3
配列番号: 58	方法 3
配列番号: 59	方法 3
配列番号: 2	方法 4
配列番号: 24	方法 2
配列番号: 29	方法 2
配列番号: 30	方法 2
配列番号: 32	方法 3
配列番号: 39	方法 3
配列番号: 41	方法 3
配列番号: 42	方法 3
配列番号: 43	方法 2
配列番号: 44	方法 3
配列番号: 45	方法 2
配列番号: 46	方法 2
配列番号: 47	方法 2

10

20

30

40

配列番号: 48	方法 2
配列番号: 49	方法 2
配列番号: 50	方法 2
配列番号: 55	方法 2
配列番号: 56	方法 2
配列番号: 71	方法 2
配列番号: 72	方法 2
配列番号: 73	方法 2
配列番号: 74	方法 2
配列番号: 75	方法 2

10

【 0 2 7 7 】

方法 1

血漿試料を、アセラ(Accela) H P L C ポンプとオートサンプラー(双方ともThermoFisher)が連結された L T Q - オービトラップ(Orbitrap)質量分析計(ThermoFisher Scientific, Bremen)における L C - M S によりアッセイした。質量分析計にはエレクトロスプレーイオン化フェイスが具備されており、正のイオン化モードで操作された。分析は、 m/z 829.8 ± 1.5 Da の選択されたイオンモニタリングモードで、実施した。化合物は 829.4529 Da で検出され、これは、3.6 ppm の精度での $[M + 6H]^6+$ に対応する。定量目的のために、6 つの最も強力なアイソトープピークを、5 ppm の精度で抽出した。H P L C はジュピター・プロテオ(Jupiter Proteo)カラム(4 μ) 90 Å (50 × 2.0 mm ID) で実施した。移動相は、A. 0.1 % のギ酸、及び B. アセトニトリルに 0.1 % のギ酸が入ったものから構成された。勾配は、10 % B から 20 % B まで 0 から 0.2 分、ついで 20 % B から 34 % B まで 0.2 分から 6 分で操作した。流量は 0.3 ml / 分であった。血漿試料の分析では、30 μl の血漿を 90 μl のエタノールで沈殿させた。100 μl の上清に、20 μl の 95 % アセトニトリル(5 % のギ酸を含む)及び 200 μl のヘプタンを添加した。ヘプタン相を 5 分後に除去し、残りの溶液を上述のような L C - M S によって分析した。血漿標準体の構築については、次の濃度で化合物を血漿(ミニブタ)にスパイクさせた: 1 nM、2 nM、5 nM、10 nM、20 nM、50 nM、100 nM、200 nM。血漿標準を試料として処理した。定量の下限値は 2 nM と推定した。

20

30

【 0 2 7 8 】

方法 2

試験物質(様々な P Y Y 及び P P 化合物)を、後の Tandem Mass Spectrometric Detection (T F C / L C / M S / M S) を備え、液体クロマトグラフィーに乱流クロマトグラフィーをカップリングさせたものにより血漿中でアッセイした。正モードイオン化及び単一に荷電されたイオンに断片化された複数のプロトン化種の複数反応モニタリング(M R M)を選択性のために用いた。方法の選択性により一試料中で 4 つまでの化合物を定量することができ、例えば 1 匹の動物当たり 4 までのカセット投薬ができる。未知の試料中の試験物質の濃度を、量の関数としてピーク面積を使用して計算した。分析物でスパイクした血漿試料に基づく検量グラフを回帰分析によって構築した。標準アッセイに対する典型的なダイナミックレンジは 1 - 2000 nmo l / l であった。方法の性能は、3 つの濃度レベルで二通りで品質管理(Q C)試料を同時アッセイすることによって担保した。

40

分析物のストック及び作業溶液を血漿中で調製し、37 °C で 1 時間、インキュベートした。

50

試料調製：40.0 μ l の EDTA - 血漿に 160 μ l の 50 % メタノール、1 % ギ酸を加え、ついで、4 で 14300 rpm (16457 g) にて 20 分間、遠心分離した。上清を 96 ウェルプレートに移し、プレートを 37 で 1 / 2 時間 0.4 % BSA と共にインキュベートした。注射容量は 25 μ l であった。

分析は、TurboIonSpray インターフェースを使用して Sciex API 3000 質量分析計 (MDS/Sciex, Concord, ON, Canada) で実施した。TFC / LC システムは 2 つの Flux Rheos 2000 の 4 基一組のポンプ、Cohesive VIM モジュール (Cohesive Technologies, Franklin, MA, USA) 及び CTC LC/PAL 自動サンプラー (CTC Analytics, Zingen, Switzerland) から構成されていた。試料のクリーンアップのために、Turbo 流量 C8 カラム (0.5 $\times$ 50 mm) (Thermo Scientific, Franklin, MA, USA) を使用し、LC 分離を Proteo 4 μ m カラム (2.0 $\times$ 50 mm) (Phenomenex, Torrance, CA, USA) で行った。溶出物は、均一濃度で、メタノール、アセトニトリル、Milli-Q 水及びギ酸の勾配組合せであった。

10

20

【0279】

方法 3

試験物質 (様々な PYY 及び PP 化合物) を、後の Orbitrap Mass Spectrometric Detection (TFC / LC / MS) を備え、液体クロマトグラフィーに乱流クロマトグラフィーをカップリングさせたものにより血漿中でアッセイした。正モードイオン化及び複数のプロトン化種の精確な質量獲得を選択性的ために用いた。方法の選択性により一試料中で 4 つまでの化合物を定量することができ、例えば 1 匹の動物当たり 4 までのカセット投薬

ができる。未知の試料中の試験物質の濃度を、量の関数としてピーク面積を使用して計算した。分析物でスパイクした血漿試料に基づく検量グラフを回帰分析によって構築した。標準アッセイに対する典型的なダイナミックレンジは 1 - 2000 nmol / l であった。方法の性能は、3 つの濃度レベルで二通りで品質管理 (QC) 試料を同時アッセイすることによって担保した。

分析物のストック及び作業溶液を血漿中で調製し、37 で 1 時間、インキュベートした。

試料調製：40.0 μ l の EDTA - 血漿に 160 μ l の 50 % メタノール、1 % ギ酸を加え、ついで、ボルテックスし、4 で 14300 rpm (16457 g) にて 20 分間、遠心分離した。上清を 96 ウェルプレートに移し、プレートを 37 で 1 / 2 時間 0.4 % BSA と共にインキュベートした。注射容量は 25 μ l であった。

30

分析は、加熱プローブを有するエレクトロスプレーインターフェースを使用して LTQ Orbitrap Discovery 質量分析計 (Thermo Scientific, Bremen, Germany) で実施した。TFC / LC システムは 2 つの Flux Rheos Allegro の 4 基一組のポンプ、VIM モジュール (Thermo Scientific, Franklin, MA, USA) 及び CTC LC / PAL 自動サンプラー (CTC Analytics, Zingen, Switzerland) から構成されていた。試料のクリーンアップのために、Turbo 流量 C8 カラム (0.5 $\times$ 50 mm) (Thermo Scientific, Franklin, MA, USA) を使用し、LC 分離を Proteo 4 μ m カラム (2.0 $\times$ 50 mm) (Phenomenex, Torrance, CA, USA) で行った。溶出物は、均一濃度で、メタノール、アセトニトリル、Milli-Q 水及びギ酸の勾配組合せであった。

40

【0280】

方法 4

血漿試料を、Accela HPLC ポンプとオートサンプラー (双方とも Thermo Fisher) が連結された LTQ - オービトラップ (Orbitrap) 質量分析計 (ThermoFisher Scientific, Bremen) での LC - MS によりアッセイした。質量分析計にはエレクトロスプレーインターフェイスが具備されており、これは正のイオン化モードで操作された。分析は、最も強いイオンの 5 Da のウィンドウを含む選択されたイオンモニタリングモードで実施した。定量目的のために、最も強力なアイソトープピークを、5 ppm の精度

50

で抽出した。HPLCはジュピター・プロテオ(Jupiter Proteo)カラム(4 μ)90A(50 $\times$ 2.0mmID)で実施した。移動相は、A.0.1%のギ酸、及びB.アセトニトリルに0.1%のギ酸が入ったものから構成された。勾配は、5%Bから30%B(又は35%B)まで0-6分で操作した。流量は0.3ml/分であった。血漿試料の分析では、30 μ lの血漿を1%ギ酸を含む60 μ lのアセトニトリルで沈殿させた。血漿標準体の構築については、次の濃度で化合物を血漿(ミニブタ)にスパイクさせた:1nM、2nM、5nM、10nM、20nM、50nM、100nM、200nM。血漿標準を試料として処理した。定量の下限値は約1-2nMと推定した。

【0281】

実施例5:マウスの研究

ビヒクル、配列番号1、配列番号3、配列番号4の食物摂取に対する効果を瘦せた絶食再栄養C57BL/6マウスにおいてモニターした。マウスに単一用量のペプチド(1 μ mol/kg皮下)を投与した30分後に、食物戻り及び累積的食物摂取を24時間にわたって測定した。結果を表4、図1A及び1Bに示す。表4、図1A及び1Bにおいて分かるように、食物摂取低減における遅効型PYY(3-36)及びPPアナログの効果は未修飾のヒトPYY(3-36)と比較して延長されている。すなわち、食物摂取低減における配列番号3及び配列番号4(それぞれ遅効型PYY(3-36)及びPPアナログ)の効果は、未修飾ヒトPYY(3-36)(配列番号1)の効果と比較して延長されている。未修飾ヒトPYY(3-36)の食物摂取低減効果は投与6時間後に消えたが、遅効型PYY(3-36)及びPPアナログの効果はペプチド投与の24時間後まで維持されている。更に、遅効型ペプチドに対する異なった薬物動態プロファイルと一致している場合がある未修飾ヒトPYY(3-36)と比較して、遅効型PYY(3-36)及びPPアナログに対して効果の発現に明らかな遅延が観察される。一方向ANOVAをソフトウェアGraph-Pad Prism(バージョン5.0)を使用して各時点で実施した。図1Aにおけるデータに対して使用された統計的方法は、ソフトウェアGraph-Pad Prism(バージョン5.0)を使用する独立t検定であった。図1B及び表4におけるデータに対して使用された統計的方法はANOVA、事後ダネット法であった。図1A及び1B中の星印はビヒクル群に対する有意性を示している*) $p < 0.05$, **) $p < 0.01$, ***) $p < 0.001$ 。

表4

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]			
	ビヒクル	配列番号: 1 1.0 μ mol/kg	配列番号: 3 1.0 μ mol/kg	配列番号: 4 1.0 μ mol/kg
1 時間	0.41	0.06*	0.30	0.33
2 時間	0.70	0.37*	0.67	0.59
3 時間	1.17	0.78*	0.97	0.84
4 時間	1.48	1.18	1.28	1.07
6 時間	1.90	1.75	1.59	1.29*
8 時間	2.42	2.23	1.67*	1.42**
12 時間	3.59	3.21	2.05***	2.14***
24 時間	4.41	4.14	2.42***	2.88**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (ANOVA, Dunnetts post hoc)

【0282】

実施例6:マウスの研究;急性

ビヒクルとの比較で食物摂取に対するPP及びPYYアナログの急性効果を評価するた

めに研究を行った。絶食させた痩せた C 5 7 B L / 6 マウスにビヒクル又はペプチドの単一の皮下注射を施した後、約 3 0 分で、食物戻り及び累積的食物摂取を続いて測定した。一方向 A N O V A をソフトウェア G r a p h - P a d P r i s m (バージョン 5 . 0) を使用して各時点で行った。

【 0 2 8 3 】

研究 6 A

マウスにビヒクル、h P P (1 - 3 6) 又は 2 つの P P アナログ 配列番号 2 9 及び配列番号 5 0 の一つを投与した。ペプチド用量は (1 . 0 μ m o l / k g) であった。結果は表 5 及び図 2 に示す。表 5 及び図 2 に示されるように、遅効型 P P アナログの食物摂取低減効果は、未修飾のヒト P P (1 - 3 6) 配列番号 2 の効果と比較して延長されている。未修飾のヒト P P の食物摂取低減効果は投与後 1 2 時間で消えたのに対して、遅効型 P P アナログの効果はペプチド投与後 3 6 時間でも維持されている。

表 5

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]			
	ビヒクル	配列番号: 2 1.0 μ mol/kg	配列番号: 29 1.0 μ mol/kg	配列番号: 30 1.0 μ mol/kg
4 時間	1.51	1.18	1.20	1.21
6 時間	2.04	1.51**	1.51**	1.50**
8 時間	2.61	1.98**	1.81***	1.78***
12 時間	3.49	3.19	2.36***	2.15***
24 時間	4.35	3.87	3.53*	3.44*
36 時間	8.41	7.93	6.78**	6.13***
48 時間	8.87	8.56	7.39	6.95*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (ANOVA, Dunnetts post hoc)

【 0 2 8 4 】

研究 6 B

2 通りの異なった用量 (0 . 3 μ m o l / k g 及び 1 . 0 μ m o l / k g) でビヒクル又は P P アナログ配列番号 4 3 をマウスに投与した。結果を表 6 及び図 3 に示す。表 6 及び図 3 から分かるように、遅効型 P P アナログ配列番号 4 3 は用量依存的に食物摂取を低減させ、注射後 4 - 1 2 時間累積的食物摂取を減少させた。しかしながら、最も高い用量 (0 . 1 μ m o l / k g) だけが統計的有意性に達した。

表 6

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]		
	ビヒクル	配列番号: 43 0.03 $\mu\text{mol/kg}$	配列番号: 43 0.1 $\mu\text{mol/kg}$
1 時間	0.39	0.46	0.51
2 時間	0.80	0.88	0.82
3 時間	1.18	1.25	0.95
4 時間	1.47	1.48	1.06*
6 時間	1.96	1.66	1.37**
8 時間	2.18	1.91	1.56**
12 時間	2.86	2.50	2.16*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (ANOVA, Dunnetts post hoc)

10

【 0 2 8 5 】

研究 6 C

2通りの異なった用量（0.3 $\mu\text{mol/kg}$ 及び 1.0 $\mu\text{mol/kg}$ ）でビヒクル又は遅効型 PYYアナログ配列番号 23 をマウスに投与した。結果を表 7 及び図 4 に示す。表 7 及び図 4 から分かるように、PYYアナログ配列番号 23 は用量依存的に食物摂取を低減させ、注射後 96 時間までの間、統計的に有意に減少した累積的食物摂取を生じた。

20

表 7

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]		
	ビヒクル	配列番号: 23 0.3 $\mu\text{mol/kg}$	配列番号: 23 1.0 $\mu\text{mol/kg}$
12 時間	3.32	2.88	2.26**
24 時間	3.55	2.92	2.28***
36 時間	7.37	6.24*	2.98***
48 時間	7.61	6.52	3.33***
72 時間	11.64	10.34	6.74***
96 時間	16.00	14.34	10.95***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (ANOVA, Dunnetts post hoc)

30

【 0 2 8 6 】

研究 6 D

3通りの異なった用量（0.1, 0.3 $\mu\text{mol/kg}$ 及び 1.0 $\mu\text{mol/kg}$ ）でビヒクル又は PYYアナログ配列番号 40 をマウスに投与した。結果を表 8 及び図 5 に示す。表 8 及び図 5 から分かるように、PYYアナログ配列番号 40 は3通り全ての用量で食物摂取を効果的に減少させた。

40

表 8

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]			
	ビヒクル	配列番号: 40 0.1 $\mu\text{mol/kg}$	配列番号: 40 0.3 $\mu\text{mol/kg}$	配列番号: 40 1.0 $\mu\text{mol/kg}$
1 時間	0.59	0.52	0.50	0.30***
2 時間	1.06	0.85	0.72**	0.63***
3 時間	1.55	1.21**	1.25*	1.11***
4 時間	1.90	1.63*	1.58*	1.44***
6 時間	2.41	2.09	1.77**	1.65***
8 時間	3.02	2.41***	2.26***	2.05***
12 時間	3.76	3.11*	3.10*	2.88**
24 時間	4.18	3.29***	3.36***	2.97***
36 時間	8.15	6.55**	6.68**	6.55***
48 時間	8.23	6.78**	6.78**	6.60***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (ANOVA, Dunnetts post hoc)

【 0 2 8 7 】

研究 6 E

マウスにビヒクル ($n = 8$) 又は P Y Y アナログ配列番号 5 7 ($n = 8$) 、配列番号 5 8 ($n = 7$) 、及び配列番号 5 9 ($n = 8$) の一つを投与した。ペプチド用量は 1 . 0 $\mu\text{mol/kg}$ であった。結果は表 9 及び図 9 に示す。そこに示されるように、P Y Y アナログ配列番号 5 7 及び配列番号 5 8 は、食物摂取を効果的に減少させ、注射後に 1 - 4 8 時間で累積的食物摂取を統計的に有意に減少させた。アナログ配列番号 5 9 の効果はあまり顕著ではなく、注射から 6 - 3 6 時間後に統計的に有意な累積的食物摂取の減少を生じた。

表 9

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]			
	ビヒクル	配列番号: 57 1.0 $\mu\text{mol/kg}$	配列番号: 58 1.0 $\mu\text{mol/kg}$	配列番号: 59 1.0 $\mu\text{mol/kg}$
1 時間	0.50	0.25**	0.22**	0.47
2 時間	0.94	0.35***	0.37***	0.79
3 時間	1.18	0.46***	0.46***	0.95
4 時間	1.40	0.54***	0.52***	1.09
6 時間	1.85	0.68***	0.72***	1.25**
8 時間	2.27	0.92***	0.88***	1.50***
12 時間	2.65	1.08***	1.03***	1.92**
24 時間	4.12	1.39***	1.56***	2.91***
36 時間	6.96	3.02***	3.67***	5.98*
48 時間	7.53	3.79***	4.83***	6.66

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (ANOVA, Dunnetts post hoc)

【 0 2 8 8 】

研究 6 F

マウスにビヒクル ($n = 8$) 又は P P アナログ配列番号 4 3 ($n = 8$)、配列番号 4 6 ($n = 7$)、及び配列番号 5 5 ($n = 8$) の一つを投与した。ペプチド用量は $1.0 \mu\text{mol/kg}$ であった。結果は表 1 0 及び図 1 0 に示す。そこに示されるように、遅効型 P P アナログ配列番号 4 3 及び配列番号 5 5 は、食物摂取を効果的に減少させ、注射後に 1 - 1 2 時間 (配列番号 4 3) 及び 1 - 4 8 時間 (配列番号 5 5) の累積的食物摂取を統計的に有意に減少させた。アナログ配列番号 4 6 の効果はあまり顕著ではなく、注射から 4 時間後に統計的に有意な累積的食物摂取の減少を生じた。

表 1 0

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]			
	ビヒクル	配列番号: 43 $1.0 \mu\text{mol/kg}$	配列番号: 46 $1.0 \mu\text{mol/kg}$	配列番号: 55 $1.0 \mu\text{mol/kg}$
1 時間	0.38	0.20**	0.30	0.24*
2 時間	0.87	0.53**	0.66	0.49**
3 時間	1.23	0.70***	0.98	0.61***
4 時間	1.53	0.89***	1.20*	0.70***
6 時間	2.05	1.09***	1.61	0.79***
8 時間	2.54	1.24***	2.07	0.86***
12 時間	3.21	1.81***	2.86	1.06***
24 時間	3.91	3.66	3.89	2.09***
36 時間	7.29	6.42	7.02	4.96***
48 時間	7.45	7.33	7.37	5.51***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (ANOVA, Dunnetts post hoc)

【 0 2 8 9 】

実施例 7 : マウスの研究 ; 慢性

体重について二通りの用量 ($0.3 \mu\text{mol/kg}$ 及び $1.0 \mu\text{mol/kg}$) での配列番号 3 の効果を決定するための慢性研究を行った。O b / o b マウスを一日一回の皮下注射で 2 週間処置した。結果を図 6 及び 7 に示す。図 6 に示されるように、体重は、試験期間中、用量依存的に減少した。2 週間後、体重は、それぞれ 0.3 及び $1.0 \mu\text{mol/kg}$ で処置した動物に対して 4.5% 及び 8.5% と統計的に有意に減少した (図 7)。ビヒクル処置動物の体重は、試験期間中、 2.8% 増加した (図 7)。

【 0 2 9 0 】

実施例 8 : ラットの研究 ; 急性

研究 8 A

ビヒクルと比較して食物摂取に対する h P Y Y (3 - 3 6) (配列番号 1) 及び P Y Y アナログ (配列番号 3) の急性効果を評価するための研究を行った。消灯のおよそ 3 0 前にビヒクル又はペプチドの単一の皮下注射を痩せたラットに施し、ついで累積的食物摂取を測定した。結果を表 1 1 に示す。表 1 1 に見られるように、P Y Y アナログ配列番号 3 での処置では、痩せたラットにおいて急性食物摂取に統計的に有意な減少が生じた。これに対して、h P Y Y (3 - 3 6) の効果は統計的に有意ではなかった。

表 1 1 平均累積食物摂取

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]		
	ビヒクル	配列番号: 3 1.0 µmol/kg	配列番号: 1 1.0 µmol/kg
16 時間	24.46	18.98***	22.74

***p<0.001 (ANOVA, Dunnetts post hoc)

【 0 2 9 1 】

研究 8 B

ビヒクル (n = 7) と比較して食物摂取に対する天然 P Y Y 3 - 3 6 (配列番号 1, n = 5) 及び P Y Y アナログ配列番号 5 7 (n = 6)、配列番号 5 8 (n = 5)、及び配列番号 5 9 (n = 5) の急性効果を評価するための研究を行った。消灯のおよそ 30 分前にビヒクル又はペプチドの単一の皮下注射を痩せたラットに施し、ついで累積的食物摂取を測定した。結果を表 1 2 及び図 1 1 に示す。それから分かるように、天然の P Y Y (配列番号 1) での処置では痩せたラットにおける食物摂取には効果がなかった。これに対して、P Y Y アナログ配列番号 5 7 及び配列番号 5 8 での処置では、急性食物摂取に統計的に有意な減少が生じた。累積的食物摂取は、配列番号 5 7 及び配列番号 5 8 それぞれの投薬後、6 - 24 時間及び 6 - 48 時間で減少した。アナログ配列番号 5 9 の効果はあまり顕著ではなく、注射の 24 時間後に統計的に有意な減少した累積的食物摂取を生じた。

表 1 2

注射後の時間	平均累積食物摂取 [g]				
	ビヒクル	配列番号: 1 1.0 µmol/kg	配列番号: 57 1.0 µmol/kg	配列番号: 58 1.0 µmol/kg	配列番号: 59 1.0 µmol/kg
4 時間	7.38	6.72	5.97	5.17	6.71
6 時間	12.65	10.72	8.54**	9.17*	11.45
8 時間	14.57	14.36	10.63***	11.24**	13.98
12 時間	24.14	23.86	16.59***	17.23***	20.97
24 時間	29.68	28.88	22.01***	20.79***	23.86**
36 時間	51.26	52.97	45.76	44.36*	48.50
48 時間	56.08	58.53	52.10	49.27*	53.04

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (ANOVA, Dunnetts post hoc)

【 0 2 9 2 】

実施例 9 : ブタの研究 ; 急性

ブタにおける食物摂取についての配列番号 2 3 の急性効果を評価するための研究を行った。ビヒクル (n = 3) 又はペプチド (n = 4) の単一の皮下注射でブタに投薬し、累積的食物摂取を続いて測定した。結果を表 1 3 に示す。ここで分かるように、30 nmol / kg の配列番号 2 3 での処置により、投薬から 12 時間後に累積的食物摂取に統計的に有意な減少が生じた。

表 1 3

注射後の時間	平均累積食物摂取 [kg]	
	ビヒクル	配列番号: 23 30 nmol/kg
12 時間	1.34	0.98*

*p<0.05 (t-test)

【 0 2 9 3 】

実施例 1 0 :

ミニブタにおける配列番号 3 の P K プロファイルの決定。5 匹の G o t t i n g e n ミニブタに配列番号 3 おの単一静脈内ボース投与量を投与した；血液試料を示された時点で採取し、配列番号 3 の血漿中濃度をここに記載されたようにして L C / M S によって決定した。配列番号 3 の平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は、ここに記載の血漿中濃度 - 時間プロファイルの非コンパートメント解析によって 12 ± 4 時間であると計算された。結果は図 8 に示す。よって、配列番号 3 の半減期は、ブタ中において未修飾 P Y Y (3 - 3 6) に対して < 3 0 分という報告された半減期と比較してかなり延長されている (I t o T 等, J o u r n a l o f E n d o c r i n o l o g y (2 0 0 6), 1 9 1, p p 1 1 3 - 1 1 9) 。

【 0 2 9 4 】

実施例 1 1 :

本発明の化合物の P K を測定するために有用なアッセイはミニブタ P K アッセイである。Ellegaard Gottingen Minipigs A/S, Denmark からのおよそ 1 5 から 3 5 k g の重さの雄の G o t t i n g e n ミニブタ (n = 3) を研究に含めた。ミニブタには静脈内 (i . v .) 投薬及び採血に使用した 2 つの中心静脈カテーテルが挿入されていた。化合物を 5 0 m M の Na_2HPO_4 、0 . 0 5 % の t w e e n 8 0 , p H = 8 . 0 に適切な濃度 (例えば 2 5 - 5 0 0 n m o l / m l) になるまで溶解させた。ブタに 1 から 3 0 n m o l 化合物 / k g 体重で静脈内 (i . v .) に又は皮下的 (s . c .) に投薬した。血液試料を次の適切な時点で採取した：例えば投与前、投薬後 3 0 分、1、2、4、8、2 4、4 8、7 2、9 6、1 2 0、1 6 8 及び 2 4 0 時間。血液試料を、安定化のために E D T A バッファー (アプロチニン 1 5 0 0 0 K I E / m l 及び V a l - P y r 0 . 3 0 m M を含む) を含む試験管に集め、遠心分離前に最大 2 0 分間、氷上に維持した。血漿を分離するための遠心分離手順は、4、3 0 0 0 r p m、1 0 分間であった。血漿を集め、アッセイするまで - 2 0 に保存された M i c r o n i c チューブに直ぐに移した。

【 0 2 9 5 】

更なるミニブタ P K アッセイを、本発明の化合物の P K を測定するために使用した。Ellegaard Gottingen Minipigs A/S からの 1 5 から 3 5 k g 体重のミニブタを実験に含めた。動物には静脈内 (i . v .) 投薬及び採血に使用した 2 つの中心静脈カテーテルが挿入されていた。化合物を 1 0 m M の Na_2HPO_4 、1 5 0 m M の NaCl 、0 . 0 1 % の t w e e n 8 0 , p H = 4 . 0 に 4 0 n m o l / m l から 2 0 0 n m o l / m l の範囲の濃度になるまで溶解させた。ミニブタに 1 0 n m o l 化合物 / k g 体重で静脈内投薬したが、時折、他の用量、例えば 4 n m o l / k g、3 0 n m o l / k g 又は 5 0 n m o l / k g で投与した。各化合物は 3 又は 4 のミニブタに投薬され、2 つの化合物を同じ動物に同時に与えてもよい。血液を投与前と最初の投与後の 1 0 時間に 1 2 回採取した。投薬後 1 3 日まで一日一回、血液を更に採取した。血液試料を、安定化のために E D T A バッファー、トラジロール及び V a l - P y r を含む試験管中に集め、最大 2 0 分間、氷上に維持した。血漿を分離するために試料を 4、2 0 0 0 G で 1 0 分間、遠心分離した。血漿を集め、アッセイするまで - 2 0 に保存された M i c r o n i c チューブに直ぐに移した。

【 0 2 9 6 】

結果は P Y Y アナログ又はその誘導体に対しては表 1 4 に示す。

結果は P P アナログ又はその誘導体に対しては表 1 5 に示す。

【 0 2 9 7 】

表 1 4 アシル化位置及びアルブミンハンドルのタイプの関数としてのミニブタで試験した P Y Y アナログ又はその誘導体の半減期 ($t_{1/2}$)

化合物	アシル化位置, 脂肪酸鎖長	RoA ¹	n	用量 (nmol/kg)	t _{1/2} (hr)
配列番号: 1	天然 (3-36)	静脈内.	4	16	0.20
		静脈内.	3	47	0.49
配列番号: 3	K13, C20	静脈内.	5	6	13
		皮下.	4	25	23
配列番号: 12	K4, C20	静脈内.	3	8	8.0
配列番号: 23	Na, C20	静脈内.	3	9.4	8.5
		皮下.	4	28	30
配列番号: 27	K11, C18	静脈内.	3	5.6	4.3
配列番号: 28	K11, C20	静脈内.	3	5.6	2.0
配列番号: 34	K25, C20	静脈内.	4	4	45
		静脈内.	4	31	66
配列番号: 35	K24, C20	静脈内.	4	4	50
配列番号: 40	K19, C20	静脈内.	4	29	27
配列番号: 51	K13, テトラゾール	静脈内.	3	10	18
配列番号: 52	K25, テトラゾール	静脈内.	3	10	65
配列番号: 53	Na, テトラゾール	静脈内.	3	10	11
配列番号: 54	K19, テトラゾール	静脈内.	3	10	30
配列番号: 57	K18, C20	静脈内.	4	10	22
配列番号: 58	K22, C20	静脈内.	4	10	34
配列番号: 59	K26, C20	静脈内.	4	10	30

表 1 5 アシル化位置及びアルブミンハンドルのタイプの関数としてのミニブタで試験した P P アナログ又はその誘導体の半減期 ($t_{1/2}$)

化合物	アシル化位置, 脂肪酸鎖長	RoA ¹	n	用量 (nmol/kg)	t _{1/2} (hr)
配列番号: 2	天然 PP(1-36)	静脈内.	4	15	0.035
		静脈内.	3	45	0.031
配列番号: 29	K10, C20	静脈内.	3	1	23
		静脈内.	3	30	27
配列番号: 74	K13, C20	静脈内.	4	16	8
配列番号: 24	K13	静脈内.	4	20	3.5
配列番号: 30	K10, C18	静脈内.	3	4.4	22
配列番号: 73	none	静脈内.	4	50	0.55
配列番号: 32	K18, C18	静脈内.	4	12	46
配列番号: 71	K25, C20	静脈内.	4	13	13
配列番号: 72	K15, C20	静脈内.	1	8	14
配列番号: 39	K10, C20	静脈内.	2	4	32
配列番号: 41	K33, C18	静脈内.	1	1.4	105
		皮下.	2	1.4	93
配列番号: 42	K33, C20	静脈内.	2	7	116
		皮下.	2	7	167
配列番号: 43	K18, C20	静脈内.	4	13.5	55
		皮下.	2	1.7	LoQ ² 以下
配列番号: 44	K29, C20	静脈内.	2	4	74
		皮下.	2	4	93
配列番号: 45	K26, C20	静脈内.	3	4	58
配列番号: 46	K26, C18	静脈内.	3	4	62
配列番号: 47	K35, C18	静脈内.	4	10	78

10

20

30

40

配列番号: 48	K35, C20	静脈内.	3	10	93
配列番号: 49	K25, C18	静脈内.	3	10	88
配列番号: 50	K25, C20	静脈内.	3	10	82
配列番号: 55	Na, C18	静脈内.	4	7	29
配列番号: 56	Na, C20	静脈内.	1	6	22
配列番号: 75	Na, C20	静脈内.	3	10	48

10

¹⁾ RoA: 投与経路

²⁾ LoQ: 定量限界

【 0 2 9 8 】

ここに引用された刊行物、特許出願及び特許を含む全ての文献は、各文献が、出典明示により個々にかつ特に援用され、その全内容がここに記載されているかの如く（法により許容される最大の範囲まで）、出典明示によりここに援用される。

【 0 2 9 9 】

全ての表題及び副題は、ここでは便宜的にのみ使用されており、決して本発明を限定するものとは解釈すべきでない。

【 0 3 0 0 】

その全ての可能性のある変形例における、上述した要素の任意の組合せは、他に示されず、又は文脈においてははっきりと矛盾していない限りは、本発明に含まれる。

【 0 3 0 1 】

ここに提供される任意かつ全ての実施例、又は例示的言語（例えば、「等」）の使用は、単に本発明をより例証することを意図しており、他に示されない限り、本発明の範囲に限定をもたらすものではない。明細書中の如何なる語句も、任意の請求項に記載していない要素が本発明の実施に必須であることを示していると解すべきではない。

【 0 3 0 2 】

ここでの特許文献の引用及び援用は単に便宜上なされているもので、そのような特許文献の有効性、特許性、及び／又は権利行使性についての見解を反映させるものではない。

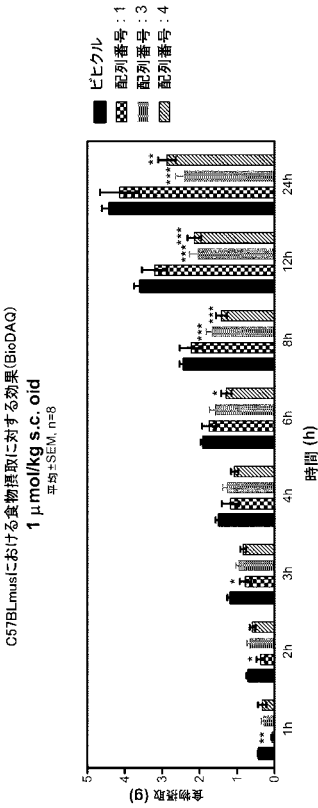
【 0 3 0 3 】

この発明は、適用される法律に容認されるここに添付された特許請求の範囲に記載された主題事項の全ての変形例及び均等物を含む。

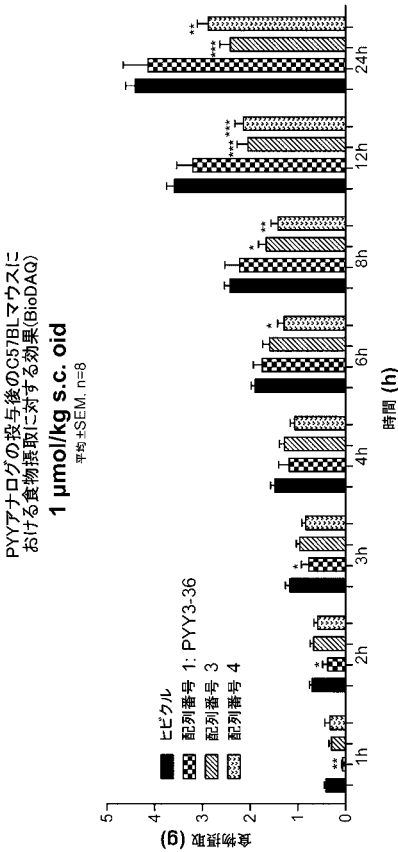
20

30

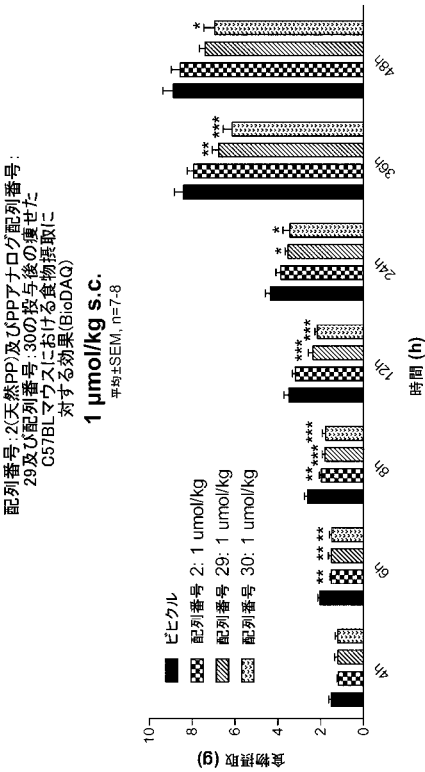
【 図 1 A 】



【 図 1 B 】



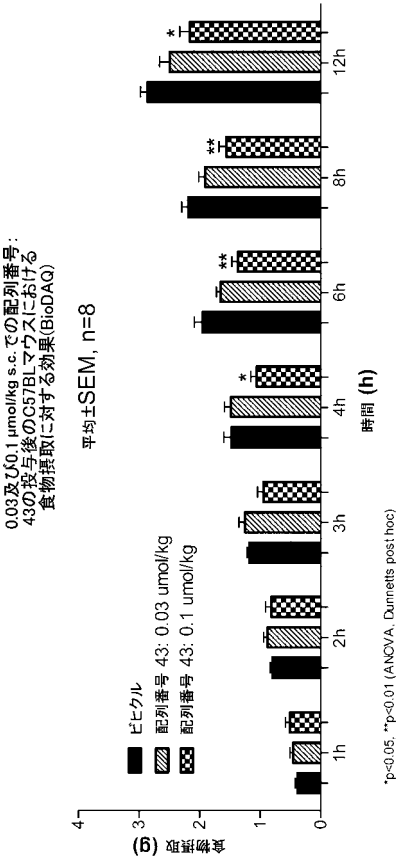
【 図 2 】



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (ANOVA, Dunnett's post hoc)

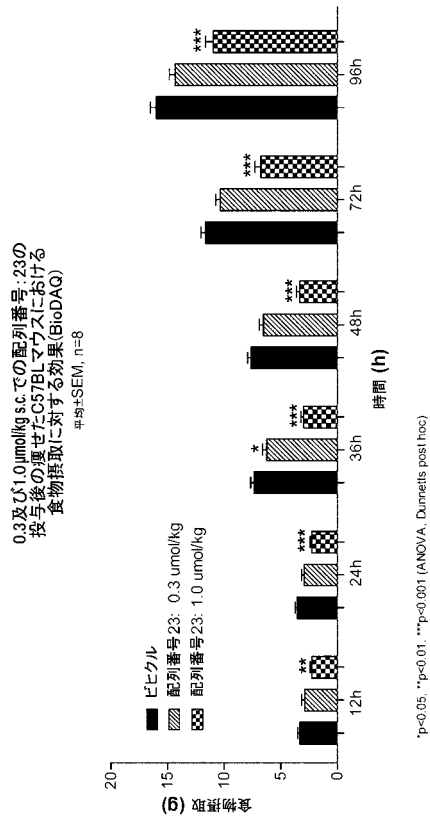
配列番号: 30から1つの異常値を除外

【 図 3 】



*p<0.05, **p<0.01 (ANOVA, Dunnett's post hoc)

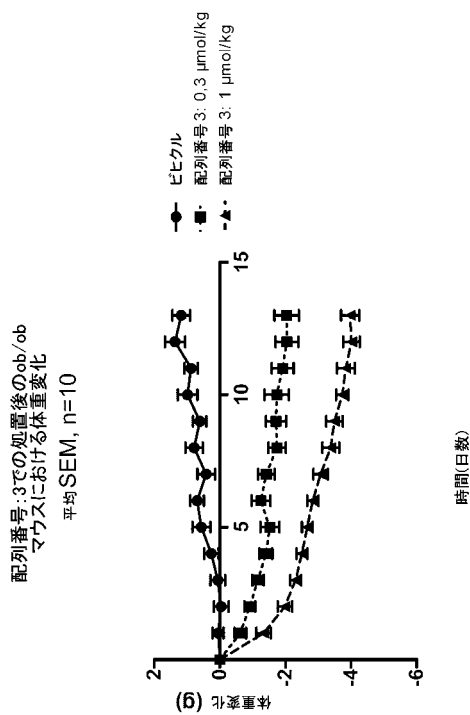
【図 4】



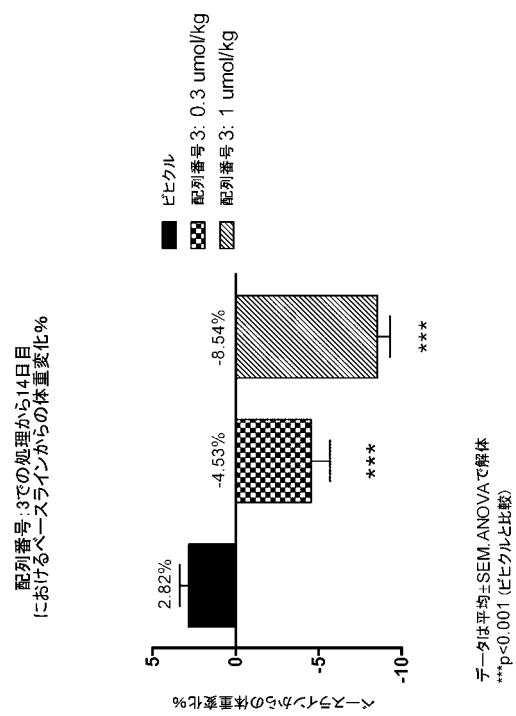
【図 5】



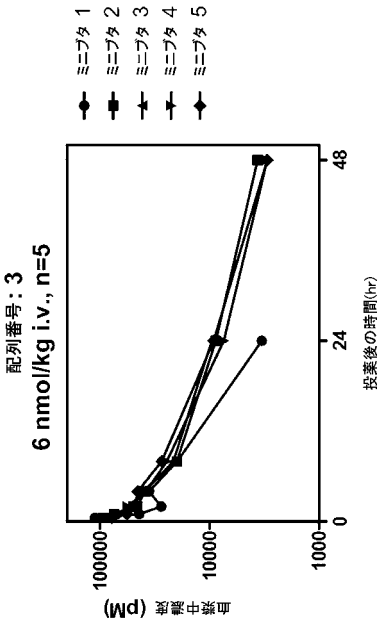
【図 6】



【図 7】



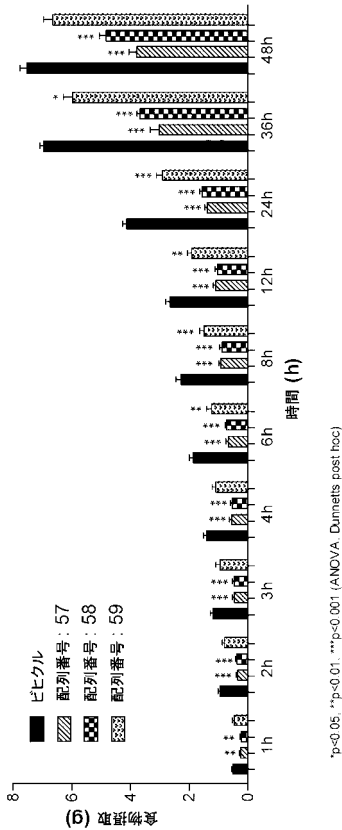
【 図 8 】



【 図 9 】

配列番号: 57、配列番号: 58及び配列番号: 59の投与後の癒せたC57BL/6マウスにおける食物摂取に対する効果(BioDAQ)

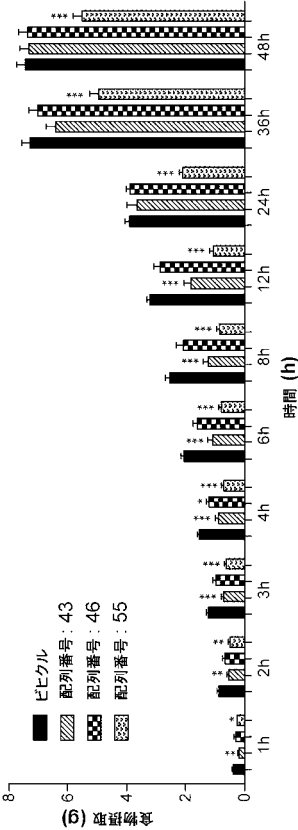
1.0 μ mol/kg s.c.
平均 $\pm$ SEM, n=7-8



【 図 10 】

配列番号: 43、配列番号: 46及び配列番号: 55の投与後の癒せたC57BL/6マウスにおける食物摂取に対する効果(BioDAQ)

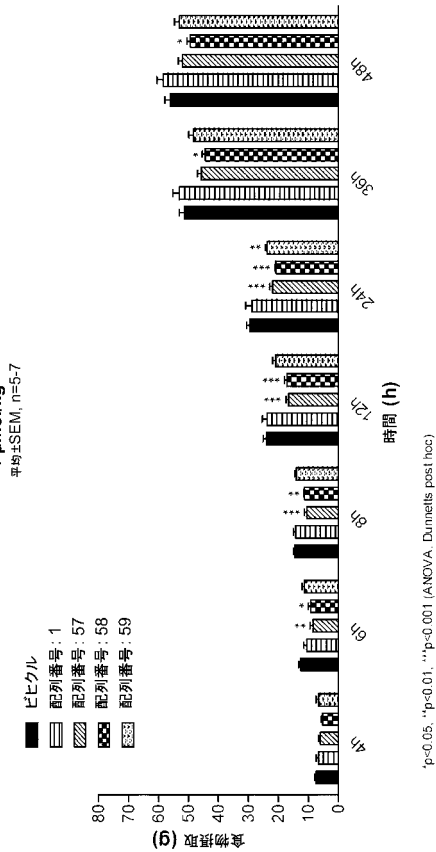
1.0 μ mol/kg s.c.
平均 $\pm$ SEM, n=7-8



【 図 11 】

日暮れ前での癒せたラットにおける配列番号: 57、配列番号: 58及び配列番号: 59の単一の皮下投与後の食物摂取に対する効果

1 μ mol/kg
平均 $\pm$ SEM, n=5-7



【配列表】

2011520847000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/055989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K14/575 A61K38/17		
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) C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/005667 A (NOVO NORDISK AS [DK]; DOERWALD FLORENCIO ZARAGOZA [DK]; SCHIOEDT CHRIS) 19 January 2006 (2006-01-19)	1,3-9, 11-15
Y	pages 2-4,8-15; page 40, line 15; claims 1-13,36-42	2,10
X	WO 2005/027978 A (NOVO NORDISK AS [DK]; LAU JESPER [DK]; HANSEN THOMAS KRUSE [DK]; MADSE) 31 March 2005 (2005-03-31)	1,3-9, 11-15
Y	pages 2-4,8-18; page 42, lines 13-14; claims 1-37,66-72	2,10
Y	WO 2005/089786 A (7TM PHARMA AS [DK]; SCHWARTZ THUE [DK]) 29 September 2005 (2005-09-29) the whole document	2,10
-/-		
☒ 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 *E* earlier document 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
12 August 2009		21/08/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Groenendijk, Matti

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/055989

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/077094 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]; LEVY ODILE ESTHER [US]; JODKA CAROLYN) 25 August 2005 (2005-08-25) the whole document	2,10
A	WO 2007/009894 A (NOVO NORDISK AS [DK]; SENSFUSS ULRICH [DK]; CHRISTENSEN LEIF [DK]; SPE) 25 January 2007 (2007-01-25)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/055989

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006005667	A	19-01-2006	AU 2005261740 A1	19-01-2006
			BR PI0512988 A	22-04-2008
			CA 2572770 A1	19-01-2006
			JP 2008507477 T	13-03-2008
			KR 20070029247 A	13-03-2007
			US 2009111730 A1	30-04-2009
WO 2005027978	A	31-03-2005	AU 2004273573 A1	31-03-2005
			BR PI0414539 A	07-11-2006
			CA 2539253 A1	31-03-2005
			EP 1670515 A2	21-06-2006
			JP 2007505840 T	15-03-2007
			KR 20060096997 A	13-09-2006
			MX PA06002941 A	31-05-2006
WO 2005089786	A	29-09-2005	AU 2005224028 A1	29-09-2005
			BR PI0508935 A	25-09-2007
			CA 2560174 A1	29-09-2005
			EP 1729792 A2	13-12-2006
			EP 2060266 A1	20-05-2009
			EP 2057996 A2	13-05-2009
			GB 2427551 A	03-01-2007
			JP 2007529463 T	25-10-2007
			US 2008269114 A1	30-10-2008
WO 2005077094	A	25-08-2005	AU 2005211776 A1	25-08-2005
			CA 2555894 A1	25-08-2005
			EP 1789440 A2	30-05-2007
			JP 2007531711 T	08-11-2007
WO 2007009894	A	25-01-2007	AU 2006271792 A1	25-01-2007
			CA 2616583 A1	25-01-2007
			CN 101222942 A	16-07-2008
			JP 2009501755 T	22-01-2009
			KR 20080031414 A	08-04-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00

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

(72)発明者 スペツラー, ジェーン
 デンマーク国 ディーケー - 2 7 0 0 プロエンショエイ, デグネモセ アレ 3 6

(72)発明者 ヨルゲンセン, ラスムス
 デンマーク国 ディーケー - 2 7 6 0 モレウ, ソロデン 2 1

(72)発明者 コフォエド, ヤコブ
 デンマーク国 ディーケー - 3 5 0 0 ヴァルレセ, ノッデハーウェン 4 7

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 BA19 BA31 CA59 MA01 NA14 ZA662 ZA702
 ZC412
 4H045 AA10 AA30 BA10 BA50 DA70 EA20 FA10