

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7620601号

(P7620601)

(45)発行日 令和7年1月23日(2025.1.23)

(24)登録日 令和7年1月15日(2025.1.15)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 K 38/26

Z N A

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 4 外国語出願 (全66頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-144239(P2022-144239)

(22)出願日 令和4年9月12日(2022.9.12)

(62)分割の表示 特願2021-503596(P2021-503596)
の分割

原出願日 令和1年7月22日(2019.7.22)

(65)公開番号 特開2022-177118(P2022-177118
A)

(43)公開日 令和4年11月30日(2022.11.30)

審査請求日 令和4年9月13日(2022.9.13)

(31)優先権主張番号 62/702,180

(32)優先日 平成30年7月23日(2018.7.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/730,562

(32)優先日 平成30年9月13日(2018.9.13)

最終頁に続く

(73)特許権者 594197872

イーライ リリー アンド カンパニー
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
8 5 インディアナポリス リリー コー
ポレイト センター (番地なし)

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100139310

弁理士 吉光 真紀

(72)発明者 アルシナーフェルナンデス, ジョルジ
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
0 6 - 6 2 8 8, インディアナポリス,
ビー. オー. ボックス 6 2 8 8, イー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 糖尿病のためのG I P / G L P 1 共アゴニストを使用する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記：

50

[illegible]

40

50

【化3】

Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDHK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Aib-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGG-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Dab-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSILLD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Nle-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDLSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Aib-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (εK) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Aib-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDVSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSG-NH ₂
Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI-Aib-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDVSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGG-NH ₂
Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSILLDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDLSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	
Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDLSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	
Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSG-NH ₂	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDASI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) $_2$ (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	

10

20

30

からなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、2型糖尿病の治療、血糖コントロールの改善、体重管理の改善、肥満の治療、慢性腎疾患の治療、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）の治療、および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の治療、またはこれらの1以上の症状の転帰の改善に用いられる医薬組成物。

【請求項2】

前記組成物は、漸増用量で2週間毎週投与され、続いて維持用量で毎週投与される、請求項1に記載の組成物であって、前記漸増用量は前記維持用量の50%である、組成物。

40

【請求項3】

前記組成物は、第1の漸増週用量で2週間投与され、続いて第2の漸増週用量で2週間投与され、続いて維持用量で投与される、請求項1に記載の組成物であって、前記第1の漸増週用量は、前記維持用量の3.3%であり、前記第2の漸増週用量は、前記維持用量の6.7%である、組成物。

【請求項4】

前記組成物は、第1の漸増週用量で2週間投与され、続いて第2の漸増週用量で2週間投与され、続いて第3の漸増週用量で2週間投与される、請求項1に記載の組成物であって、前記第1の漸増週用量は、前記維持用量の2.5%であり、前記第2の漸増週用量は、前記維持用量の5.0%であり、前記第3の漸増週用量は、前記維持用量の7.5%である、

50

組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GIP対GLP-1が約2.5～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP/GLP-1共アゴニスト化合物（以後、GIP:GLP-1ペプチド）の新規投薬計画を使用して、2型糖尿病（T2D）を治療する方法を提供する。さらに、本発明は、GIP対GLP-1が約2.5:1～約5:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの新規投薬計画を使用して、T2Dを治療する方法を提供する。また、本発明は、GIP:GLP-1ペプチドの新規投薬計画を使用して、T2Dの寛解を誘発する方法を提供する。本発明はまた、GIP:GLP-1ペプチドの新規投薬計画を使用して、肥満を治療する方法を提供する。

10

【背景技術】

【0002】

過去数十年間、糖尿病の有病率は上昇し続けている。T2DMは、糖尿病全体の約90%を占める、糖尿病の最も一般的な形態である。T2DMは、主にインスリン耐性と関係がある高血糖値を特徴とする。T2Dは蔓延している。T2Dの長期的な影響は、多大な人的苦痛および経済的コストにつながるが、長期的な微小血管および神経障害性合併症に関連する罹患率の多くは、非糖尿病の範囲に近い血糖値を達成する介入によって大幅に減らすことができる。新しいクラスの薬剤および多くの組み合わせが血糖を下げることが実証されているが、今日の管理は一般に、糖尿病の人々に最適な医療状態をもたらす可能性が最も高い血糖値を達成および維持できないと報告されている。The Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy, DIABETES CARE, VOLUME 32:193-203; , NUMBER 1, JANUARY 2009。米国糖尿病学会（American Diabetes Association）のガイドラインは、糖尿病前症のレベルとして5.7～6.1%（39～47mmol/mol）の範囲のHbA1cを使用することを推奨している。（39～47mmol/mol）。American Diabetes Association, Diabetes Care. 2018 January; 41 (Supplement 1): S55-S64。T2Dの患者が血糖治療目標を達成することができる治療方法がかなり必要とされている。

20

30

【0003】

GLP1治療が悪心、嘔吐、および／または下痢に関連していることは周知である。たとえば、ある研究では、すべてのGLP-1受容体アゴニスト投薬計画が胃腸の有害事象の発生率を大幅に増加させたと報告された。Diabetes Technol Ther. 2015 Jan; 17 (1): 35-42。

【0004】

40

内因性GIPは、健康な対象において強いインスリン分泌性作用を発揮するが、GIPのインスリン分泌性作用の深刻な低下および食後のグルカゴン応答のGIP依存性の増強により、T2DのためのGIPに基づく療法の開発が妨げられている。Seino, et al., GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences; Journal of Diabetes Investigation, Volume 1 Issue 1/2 (February/April 2010) (8-23) p 16。

【0005】

また、バランスのとれたGIP/GLP1効力を有するGIP/GLP1共アゴニスト化合物の前臨床試験が実施され、高用量での忍容性が胃腸の有害事象によって制限される

50

ことが見出された。Portron, A. et al. "Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 after single subcutaneous administration in healthy subjects." Diabetes Obes. Metab. 2017;19:1446-1453. Finan, B. et al. "Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans." Sci Trans Med. 2013;5(209):209ra151. 胃腸の有害事象に関連する用量制限は、所望の有効量に対する投薬を妨げる可能性があり、治療に対する患者のコンプライアンスを損なう可能性があり、治療計画の有効性を制限する可能性がある。

【0006】

T2Dの治療にはGLP-1受容体アゴニストが含まれるが、現在、GIP/GLP受容体共アゴニズムを報告する承認されたT2D治療はない。さらに、T2Dを治療するためのGIP対GLP-1受容体アゴニスト効力が約2.5:1~約10:1である比率を有する利用可能な治療はない。

【0007】

約3.6:1のGIP:GLP-1の効力比を有する1つのGIP/GLP-1受容体共アゴニストは、チルゼパチドとして知られている。第II相臨床試験では、15mgの用量を含む週1回の皮下投薬を使用したチルゼパチド治療により、HbA1cが劇的に減少し、26週間後に多くの患者が糖尿病を寛解し、体重コントロールが劇的に改善された。

【0008】

肥満は、脂肪組織量の過剰な蓄積につながる複雑な内科的疾患である。今日、肥満は、好ましくない健康上の転帰および罹病率に関連する世界的な公衆衛生上の懸念である。肥満を患う患者の望ましい治療法においては、過度の体重の減量、肥満に関連する併存症の改善、および長期的な減量の維持を目指している。利用可能な肥満の治療法は、重度肥満の患者にとっては特に不十分である。肥満の治療の成功は、T2Dの緩和または予防に関連する。治療を必要とする患者に治療的減量を誘発させるための代替治療法の選択肢が必要とされている。GIP受容体アゴニスト効力対GLP-1受容体アゴニスト効力が約2.5:1~約10:1である比率を有する化合物は、体重管理を大幅に改善するのに有用であり、T2Dに感受性の以前の肥満患者におけるT2Dの発現を防ぐことができる。

【0009】

国際公開第2016/111971号は、GLP-1およびGIP活性を有するとされるペプチドを説明している。国際公開第2013/164483号もまた、GLP-1およびGIP活性を有するとされる化合物を開示している。US9474780は、一般に、非経口経路によって投与されるGIP/GLP1共アゴニストを含有する組成物を記載しており、一般に、最大約30mg/人/週の広い投与量範囲を開示している。US9474780は、糖尿病、肥満、および他の状態を治療するためのGIP/GLP1共アゴニストの使用を開示している。US9474780は、チルゼパチドについて記載および主張する。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、1つ以上の滴定用量および維持用量を含む、前述の療法（血糖コントロール/糖尿病、肥満）で使用するためのGIP:GLP-1ペプチドの新規投薬計画を提供する。より具体的には、本発明は、滴定用量および維持用量を含む、新規投薬計画を提供し、滴定用量は、維持用量の約50%であり、維持用量の投与前に最低約2週間、週に約1回投与される。別の態様では、投薬計画は、第1が維持用量の約25%であり、第2が維

10

20

30

40

50

持用量の約50%であり、第3が維持用量の約75%である、3つの滴定用量、および維持用量を含み、各滴定用量は、次に高い用量を投与する前に、最低約2週間、週に約1回投与される。さらに第3の実施形態では、投薬計画は、第1が維持用量の約17%であり、第2が維持用量の約33%であり、第3が維持用量の約50%であり、第4が維持用量の約66%であり、第5が維持用量の約83%である、5つの滴定用量を含み、各滴定用量は、次に高い用量の投与の前に、最低約2週間、週に約1回投与される。さらなる実施形態は、各滴定用量が、次に高い用量の投与が開始される前に、約4週間、週に約1回投与される上記のような投薬計画である。

【0011】

一実施形態において、本発明のGIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1の受容体アゴニスト効力比を有する。一実施形態において、本発明のGIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約5：1の受容体アゴニスト効力比を有する。一実施形態において、本発明のGIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約3.5：1の受容体アゴニスト効力比を有する。一実施形態において、本発明のGIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1の受容体アゴニスト効力比を有する。一実施形態において、本発明のGIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して、37℃で60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1の受容体アゴニスト効力比を有する。

【0012】

したがって、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0013】

本発明はさらに、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0014】

さらに、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0015】

さらに、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0016】

さらに、本発明は、アテローム性動脈硬化の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0017】

さらに、本発明は、NAFLDの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0018】

さらに、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0019】

さらに、本発明は、糖尿病の治療、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、GIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を約2週間投与し、その後、そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することが含まれ、滴定用量は、維持用量の約50%であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP対GLP-1が約2.5：1～約10：1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0020】

本発明のさらなる実施形態は、25%用量で始まる3つの滴定用量（維持用量の約25%、約50%、および約75%）が投与され、各滴定用量が次に高い用量の投与が開始される前に約2週間投与される、上記の方法である。本発明のさらなる実施形態は、17%用量で始まる5つの滴定用量（維持用量の約17%、約33%、約50%、約66%、および約83%）が投与され、各滴定用量が次に高い用量の投与の前に約2週間投与される、上記の方法である。本発明のさらなる実施形態は、滴定用量（複数可）が、次に高い用量の投与が開始される前に約4週間投与される、上記の方法である。

【0021】

本発明の別の態様は、2型糖尿病の治療、血糖コントロールの改善、体重管理の改善、

10

20

30

40

50

慢性腎疾患の治療、NAFLDの治療、NASHの治療のための、および糖尿病を治癒するか、糖尿病の寛解もしくは退行を誘発するか、または糖尿病を予防するための上記に記載の方法であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約2.5：1～約5：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有する。本発明のさらなる態様は、2型糖尿病の治療、血糖コントロールの改善、体重管理の改善、慢性腎疾患の治療、NAFLDの治療、NASHの治療のための、あるいは糖尿病を治癒するか、糖尿病の寛解もしくは退行を誘発するか、または糖尿病を予防するための上記に記載の方法であり、GIP：GLP-1ペプチドは、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約2.5：1～約3.5：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有する。

【0022】

本発明のさらなる態様は、2型糖尿病の治療、血糖コントロールの改善、体重管理の改善、慢性腎疾患の治療、NAFLDの治療、NASHの治療のための、あるいは糖尿病を治癒するか、糖尿病の寛解もしくは退行を誘発するか、または糖尿病を予防するための上記に記載の方法であり、GIP：GLP-1ペプチドは、配列番号3の化合物またはその薬学的に許容される塩である。本発明の別の態様は、2型糖尿病の治療、血糖コントロールの改善、体重管理の改善、慢性腎疾患の治療、NAFLDの治療、NASHの治療のための、あるいは糖尿病を治癒するか、糖尿病の寛解もしくは退行を誘発するか、または糖尿病を予防するための上記に記載の方法であり、GIP：GLP-1ペプチドは、配列番号3の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、配列番号3の化合物またはその薬学的に許容される塩は、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約2.5：1～約5：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有する。本発明の別の態様は、2型糖尿病の治療、血糖コントロールの改善、体重管理の改善、慢性腎疾患の治療、NAFLDの治療、NASHの治療のための、あるいは糖尿病を治癒するか、糖尿病の寛解もしくは退行を誘発するか、または糖尿病を予防するための上記に記載の方法であり、GIP：GLP-1ペプチドは、配列番号3の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、配列番号3の化合物またはその薬学的に許容される塩は、GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約2.5：1～約3.5：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有する。

【0023】

実施形態1(a)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0024】

実施形態1(b)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0025】

実施形態1(c)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I P および G L P - 1 に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0026】

実施形態1(a1)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I P および G L P - 1 に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、週に約1回、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0027】

実施形態1(b1)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I P および G L P - 1 に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、週に約1回、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの第1の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

b) 最低約2週間、週に約1回、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

c) 最低約2週間、週に約1回、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に皮下投与することと、が含

10

20

30

40

50

まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0028】

実施形態1(c1)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、週に約1回、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

b) 最低約2週間、週に約1回、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

c) 最低約2週間、週に約1回、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

d) 最低約2週間、週に約1回、そのGIP:GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

e) 最低約2週間、週に約1回、そのGIP:GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に皮下投与することと、その後、

f) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に皮下投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0029】

実施形態2(a)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0030】

実施形態2(a)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0031】

実施形態2(b)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0032】

実施形態2(c)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I P および G L P - 1 に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0033】

実施形態3(a)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I P および G L P - 1 に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0034】

実施形態3(b)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I P および G L P - 1 に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ

10

20

30

40

50

、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0035】

実施形態3(c)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0036】

実施形態4(a)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0037】

実施形態4(b)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0038】

実施形態4(c)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行

う方法を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P-1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P:G L P-1受容体アゴニスト効力比を有するG I P:G L P-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P:G L P-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P:G L P-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P:G L P-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P:G L P-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのG I P:G L P-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0039】

実施形態5(a)において、本発明は、N A F L Dの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P-1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P:G L P-1受容体アゴニスト効力比を有するG I P:G L P-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのG I P:G L P-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0040】

実施形態5(b)において、本発明は、N A F L Dの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P-1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P:G L P-1受容体アゴニスト効力比を有するG I P:G L P-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P:G L P-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P:G L P-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P:G L P-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0041】

実施形態5(c)において、本発明は、N A F L Dの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P-1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P:G L P-1受容体アゴニスト効力比を有するG I P:G L P-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

10

20

30

40

50

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、
c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、
d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、
e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、
f) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0042】

実施形態6(a)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0043】

実施形態6(b)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0044】

実施形態6(c)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与

10

20

30

40

50

することと、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0045】

実施形態7(a)において、本発明は、糖尿病の治癒、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、糖尿病を治癒するか、糖尿病の寛解もしくは退行を誘発するか、または糖尿病を予防するために、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0046】

実施形態7(b)において、本発明は、糖尿病の治癒、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0047】

実施形態7(c)において、本発明は、糖尿病の治癒、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0048】

実施形態8において、実施形態1(a)～(c)、2(a)～(c)、3(a)～(c)、4(a)～(c)、5(a)～(c)、6(a)～(c)、または7(a)～(c)の滴定用量は、次に高い用量の投与が開始される前に、それぞれ約4週間投与される。したがって、例えば、本発明は、実施形態1(d)において、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約4週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0049】

本発明は、したがって、実施形態1(e)において、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法をさらに提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約4週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 約4週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 約4週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0050】

本発明は、したがって、実施形態1(f)において、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法をさらに提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約4週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 約4週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 約4週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 約4週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 約4週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

10

20

30

40

50

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0051】

実施形態9において、実施形態1(a)～(c)、2(a)～(c)、3(a)～(c)、4(a)～(c)、5(a)～(c)、6(a)～(c)、7(a)～(c)、または8のGIP:GLP-1ペプチドは、配列番号3の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。したがって、例えば、本発明は、実施形態1(g)において、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約4週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、GIP:GLP-1ペプチドが、配列番号3の化合物である、投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0052】

本発明は、したがって、実施形態1(h)において、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法をさらに提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約4週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、GIP:GLP-1ペプチドが、配列番号3の化合物である、投与することと、その後、

b) 約4週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 約4週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0053】

本発明は、したがって、実施形態1(i)において、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う方法をさらに提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、約4週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、GIP:GLP-1ペプチドが、配列番号3の化合物である、投与することと、その後、

b) 約4週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 約4週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 約4週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 約4週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ

、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0054】

実施形態10において、実施形態1(a)～(c)、2(a)～(c)、3(a)～(c)、4(a)～(c)、5(a)～(c)、6(a)～(c)、7(a)～(c)、8、または9のGIP:GLP-1ペプチドは、GIP対GLP-1が2.5:1～約5:1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0055】

実施形態11において、実施形態1(a)～(c)、2(a)～(c)、3(a)～(c)、4(a)～(c)、5(a)～(c)、6(a)～(c)、7(a)～(c)、8、9、または10のGIP:GLP-1ペプチドは、GIP対GLP-1が2.5:1～約3.5:1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0056】

実施形態12(a)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP:GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0057】

実施形態12(b)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP:GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0058】

実施形態12(c)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP:GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与

10

20

30

40

50

することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0059】

実施形態13(a)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0060】

実施形態13(b)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0061】

実施形態13(c)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与

10

20

30

40

50

することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

10

【0062】

実施形態14(a)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

20

滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0063】

実施形態14(b)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

30

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0064】

実施形態14(c)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

40

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与

50

することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0065】

実施形態15(a)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0066】

実施形態15(b)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0067】

実施形態15(c)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与

10

20

30

40

50

することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0068】

実施形態16(a)において、本発明は、N A F L Dの治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1 ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1 に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0069】

実施形態16(b)において、本発明は、N A F L Dの治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1 ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1 に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0070】

実施形態16(c)において、本発明は、N A F L Dの治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、G I P : G L P - 1 ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) G I PおよびG L P - 1 に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるG I P : G L P - 1 受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1 ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1 ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1 ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ

10

20

30

40

50

、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0071】

実施形態17(a)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP：GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0072】

実施形態17(b)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP：GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0073】

実施形態17(c)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP：GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、

第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%

であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0074】

実施形態18(a)において、本発明は、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP：GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0075】

実施形態18(b)において、本発明は、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP：GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0076】

実施形態18(c)において、本発明は、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行うための薬剤の製造における、GIP：GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、これには、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し、60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を該患者に投与することと、その後、

f) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を該患者に投与することと、が含まれ、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0077】

実施形態19において、実施形態12(a)～(c)、13(a)～(c)、14(a)～(c)、15(a)～(c)、16(a)～(c)、17(a)～(c)、または18(a)～(c)のいずれかの滴定用量は、次に高い用量の投与が開始される前に、それぞれ約4週間投与される。

【0078】

実施形態20において、実施形態12(a)～(c)、13(a)～(c)、14(a)～(c)、15(a)～(c)、16(a)～(c)、17(a)～(c)、18(a)～(c)、または19のいずれかのGIP:GLP-1ペプチドは、配列番号3のペプチド、またはその薬学的に許容される塩である。

実施形態21において、実施形態12(a)～(c)、13(a)～(c)、14(a)～(c)、15(a)～(c)、16(a)～(c)、17(a)～(c)、18(a)～(c)、19、または20のいずれかのGIP:GLP-1ペプチドは、GIP対GLP-1が2.5:1～約5:1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0079】

実施形態22において、実施形態12(a)～(c)、13(a)～(c)、14(a)～(c)、15(a)～(c)、16(a)～(c)、17(a)～(c)、18(a)～(c)、19、または20のいずれかのGIP:GLP-1ペプチドは、GIP対GLP-1が2.5:1～約3.5:1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0080】

実施形態23(a)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの滴定用量を投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0081】

実施形態23(b)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1～約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を投与することと、その後、

d) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0082】

実施形態23(c)において、本発明は、2型糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1～約

10

20

30

40

50

10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第5の滴定用量を投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0083】

実施形態24(a)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、G I P : G L P - 1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5 : 1 ~ 約10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの滴定用量を投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0084】

実施形態24(b)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、G I P : G L P - 1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5 : 1 ~ 約10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0085】

実施形態24(c)において、本発明は、血糖コントロールの改善を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、G I P : G L P - 1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインc A M Pアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5 : 1 ~ 約10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を投与すること

10

20

30

40

50

と、その後、

d) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を投与することと、その後、

f) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0086】

実施形態25(a)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの滴定用量を投与することと、その後、

b) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0087】

実施形態25(b)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を投与することと、その後、

d) そのGIP:GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0088】

実施形態25(c)において、本発明は、体重管理の改善を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5:1~約10:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP:GLP-1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP:GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を投与することと、その後、

10

20

30

40

50

f) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%
であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の
約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0089】

実施形態26(a)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行
う際に使用するための、GIP：GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される
塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し
て60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約
10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1
ペプチドの滴定用量を投与することと、その後、

b) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0090】

実施形態26(b)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行
う際に使用するための、GIP：GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される
塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し
て60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約
10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1
ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を投与すること
と、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を投与すること
と、その後、

d) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%
であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0091】

実施形態26(c)において、本発明は、慢性腎疾患の治療を必要とする患者にそれを行
う際に使用するための、GIP：GLP-1ペプチド、またはその薬学的に許容される
塩を提供し、この使用は、

a) GIPおよびGLP-1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用し
て60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5：1～約
10：1であるGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1
ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第2の滴定用量を投与すること
と、その後、

c) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第3の滴定用量を投与すること
と、その後、

d) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第4の滴定用量を投与すること
と、その後、

e) 最低約2週間、そのGIP：GLP-1ペプチドの第5の滴定用量を投与すること
と、その後、

f) そのGIP：GLP-1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%
であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の
約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0092】

実施形態 27 (a) において、本発明は、NAFLD の治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP : GLP-1 ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用し、60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約 2 週間、約 2.5 : 1 ~ 約 10 : 1 である GIP : GLP-1 受容体アゴニスト効力比を有する GIP : GLP-1 ペプチドの滴定用量を投与することと、その後、

b) その GIP : GLP-1 ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
滴定用量は、維持用量の約 50 % である。

【0093】

実施形態 27 (b) において、本発明は、NAFLD の治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP : GLP-1 ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用し、60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約 2 週間、約 2.5 : 1 ~ 約 10 : 1 である GIP : GLP-1 受容体アゴニスト効力比を有する GIP : GLP-1 ペプチドの第 1 の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約 2 週間、その GIP : GLP-1 ペプチドの第 2 の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約 2 週間、その GIP : GLP-1 ペプチドの第 3 の滴定用量を投与することと、その後、

d) その GIP : GLP-1 ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第 1 の滴定用量は、維持用量の約 25 % であり、第 2 の滴定用量は、維持用量の約 50 % であり、第 3 の滴定用量は、維持用量の約 75 % である。

【0094】

実施形態 27 (c) において、本発明は、NAFLD の治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP : GLP-1 ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用し、60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約 2 週間、約 2.5 : 1 ~ 約 10 : 1 である GIP : GLP-1 受容体アゴニスト効力比を有する GIP : GLP-1 ペプチドの第 1 の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約 2 週間、その GIP : GLP-1 ペプチドの第 2 の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約 2 週間、その GIP : GLP-1 ペプチドの第 3 の滴定用量を投与することと、その後、

d) 最低約 2 週間、その GIP : GLP-1 ペプチドの第 4 の滴定用量を投与することと、その後、

e) 最低約 2 週間、その GIP : GLP-1 ペプチドの第 5 の滴定用量を投与することと、その後、

f) その GIP : GLP-1 ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第 1 の滴定用量は、維持用量の約 17 % であり、第 2 の滴定用量は、維持用量の約 33 % であり、第 3 の滴定用量は、維持用量の約 50 % であり、第 4 の滴定用量は、維持用量の約 66 % であり、第 5 の滴定用量は、維持用量の約 83 % である。

【0095】

実施形態 28 (a) において、本発明は、NASH の治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP : GLP-1 ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用し、60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約 2 週間、約 2.5 : 1 ~ 約

10

20

30

40

50

10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの滴定用量を投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0096】

実施形態28(b)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、G I P : G L P - 1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5 : 1 ~ 約10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を投与することと、その後、

d) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約25%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約75%である。

【0097】

実施形態28(c)において、本発明は、NASHの治療を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、G I P : G L P - 1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5 : 1 ~ 約10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの第1の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第2の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第3の滴定用量を投与することと、その後、

d) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第4の滴定用量を投与することと、その後、

e) 最低約2週間、そのG I P : G L P - 1ペプチドの第5の滴定用量を投与することと、その後、

f) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
第1の滴定用量は、維持用量の約17%であり、第2の滴定用量は、維持用量の約33%であり、第3の滴定用量は、維持用量の約50%であり、第4の滴定用量は、維持用量の約66%であり、第5の滴定用量は、維持用量の約83%である。

【0098】

実施形態29(a)において、本発明は、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、G I P : G L P - 1ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) G I PおよびG L P - 1に対して正規化されたカゼインcAMPアッセイを使用して60分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約2週間、約2.5 : 1 ~ 約10 : 1であるG I P : G L P - 1受容体アゴニスト効力比を有するG I P : G L P - 1ペプチドの滴定用量を投与することと、その後、

b) そのG I P : G L P - 1ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、
滴定用量は、維持用量の約50%である。

【0099】

実施形態 29 (b) において、本発明は、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1 ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用して 60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約 2 週間、約 2.5:1 ~ 約 10:1 である GIP:GLP-1 受容体アゴニスト効力比を有する GIP:GLP-1 ペプチドの第 1 の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約 2 週間、その GIP:GLP-1 ペプチドの第 2 の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約 2 週間、その GIP:GLP-1 ペプチドの第 3 の滴定用量を投与することと、その後、

d) その GIP:GLP-1 ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、第 1 の滴定用量は、維持用量の約 25% であり、第 2 の滴定用量は、維持用量の約 50% であり、第 3 の滴定用量は、維持用量の約 75% である。

【0100】

実施形態 29 (c) において、本発明は、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防を必要とする患者にそれを行う際に使用するための、GIP:GLP-1 ペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供し、この使用は、

a) GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用して 60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、最低約 2 週間、約 2.5:1 ~ 約 10:1 である GIP:GLP-1 受容体アゴニスト効力比を有する GIP:GLP-1 ペプチドの第 1 の滴定用量を投与することと、その後、

b) 最低約 2 週間、その GIP:GLP-1 ペプチドの第 2 の滴定用量を投与することと、その後、

c) 最低約 2 週間、その GIP:GLP-1 ペプチドの第 3 の滴定用量を投与することと、その後、

d) 最低約 2 週間、その GIP:GLP-1 ペプチドの第 4 の滴定用量を投与することと、その後、

e) 最低約 2 週間、その GIP:GLP-1 ペプチドの第 5 の滴定用量を投与することと、その後、

f) その GIP:GLP-1 ペプチドの維持用量を投与することと、を含み、第 1 の滴定用量は、維持用量の約 17% であり、第 2 の滴定用量は、維持用量の約 33% であり、第 3 の滴定用量は、維持用量の約 50% であり、第 4 の滴定用量は、維持用量の約 66% であり、第 5 の滴定用量は、維持用量の約 83% である。

【0101】

実施形態 30 において、実施形態 23 (a) ~ (c)、24 (a) ~ (c)、25 (a) ~ (c)、26 (a) ~ (c)、27 (a) ~ (c)、28 (a) ~ (c)、または 29 (a) ~ (c) のいずれかの滴定用量は、次に高い用量の投与が開始される前に、それぞれ約 4 週間投与される。

【0102】

実施形態 31 において、実施形態 23 (a) ~ (c)、24 (a) ~ (c)、25 (a) ~ (c)、26 (a) ~ (c)、27 (a) ~ (c)、28 (a) ~ (c)、29 (a) ~ (c)、または 30 のいずれかの GIP:GLP-1 ペプチドは、配列番号 3 のペプチド、またはその薬学的に許容される塩である。

【0103】

実施形態 32 において、実施形態 23 (a) ~ (c)、24 (a) ~ (c)、25 (a) ~ (c)、26 (a) ~ (c)、27 (a) ~ (c)、28 (a) ~ (c)、29 (a) ~ (c)、30、または 31 のいずれかの GIP:GLP-1 ペプチドは、GIP 対 GLP-1 が 2.5:1 ~ 約 5:1 である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0104】

10

20

30

40

50

実施形態 33 において、実施形態 23 (a) ~ (c)、24 (a) ~ (c)、25 (a) ~ (c)、26 (a) ~ (c)、27 (a) ~ (c)、28 (a) ~ (c)、29 (a) ~ (c)、30、または 31 のいずれかの GIP : GLP-1 ペプチドは、GIP 対 GLP-1 が 2.5 : 1 ~ 約 3.5 : 1 である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0105】

実施形態 34 においては、GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用して 60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、約 2.5 : 1 ~ 約 10 : 1 である GIP : GLP-1 受容体アゴニスト効力比を有する GIP-GLP-1 ペプチドと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、組成物である。

【0106】

実施形態 34 (a) においては、漸増用量として少なくとも 2 週間投与される組成物である。

【0107】

実施形態 34 (a1) においては、漸増用量として少なくとも 2 週間投与される組成物である。

【0108】

実施形態 34 (b) においては、少なくとも 2 週間維持用量として投与される組成物である。

【0109】

実施形態 35 においては、糖尿病の治療を必要とする患者にそれを行うために使用するための GIP-GLP-1 ペプチドであり、GIP および GLP-1 に対して正規化されたカゼイン cAMP アッセイを使用して 60 分間のインキュベーション後に測定されたとき、GIP-GLP-1 ペプチドの GIP : GLP-1 受容体効力比は、約 2.5 : 1 ~ 約 10 : 1 である。

【0110】

実施形態 35 (a) においては、実施形態 35 の GIP-GLP-1 ペプチドであり、ペプチドは、最低約 2 週間投与される。

【0111】

実施形態 35 (b) においては、実施形態 35 または 35 (a) の GIP-GLP-1 ペプチドであり、ペプチドは、最低約 2 週間、少なくとも 1 回の漸増用量として投与される。

【0112】

本明細書でさらに提供されるのは、2 型糖尿病、慢性腎疾患、アテローム性動脈硬化、NALFD、および NASH からなる群から選択される状態の治療において、メトホルミン、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤、ナトリウムグルコース共輸送体、SGLT-2 阻害剤、成長分化因子 15 モジュレーター (「GDF15」)、ペプチドチロシンチロシンモジュレーター (「PYY」)、改変インスリン、アミリン、デュアルアミリンカルシトニン受容体アゴニスト、およびオキシントモジュリンアゴニスト (「OXM」) から選択される 1 つ以上の薬剤と同時に、個別に、および順次組み合わせて GIP : GLP-1 ペプチドを使用する方法である。本明細書でさらに提供されるのは、血糖コントロールおよび／または体重管理の改善において、メトホルミン、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤、ナトリウムグルコース共輸送体、SGLT-2 阻害剤、GDF15、PYY、改変インスリン、アミリン、デュアルアミリンカルシトニン受容体アゴニスト、および OXM から選択される 1 つ以上の薬剤と同時に、個別に、および順次組み合わせて GIP : GLP-1 ペプチドを使用する方法である。また、本明細書で提供されるのは、糖尿病を治療するか、糖尿病の寛解もしくは退行を誘発するか、または糖尿病を予防するために、メトホルミン、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤、ナトリウムグルコース共輸送体、SGLT-2 阻害剤、GDF15、PYY、改変インスリン、アミリン、デュアルアミリンカルシトニン受容体アゴニスト、および OXM から選択される 1

10

20

30

40

50

つ以上の薬剤と同時に、個別に、および順次組み合わせてGIP：GLP-1ペプチドを使用する方法である。一実施形態において、本発明の化合物は、メトホルミン、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤、ナトリウムグルコース共輸送体、SGLT-2阻害薬、GDF15、PPY、改変インスリン、アミリン、デュアルアミリンカルシトニン受容体アゴニスト、およびOXMから選択される1つ以上の薬剤と固定用量で組み合わせて提供される。

【0113】

本発明は、最低約2週間、週に約1回、滴定用量を投与し、その後、維持用量を投与することを含む、新規投薬計画を提供し、滴定用量は維持用量の約50%である。ある特定の実施形態において、滴定用量は、約4週間投与され得る。ある特定の実施形態において、滴定用量は、看護師、患者、および／または医療提供者によって決定されるように、約4週間超投与され得る。

【0114】

本明細書で使用される場合、「治療すること (treating)」または「治療すること (to treat)」という用語には、症状、状態もしくは障害の進行または重症度を制限、減速、停止、または反転させることが含まれる。

【0115】

本明細書で使用される場合、「GIPおよびGLP-1に対して正規化される」は、本明細書で配列番号1および配列番号2として提供される天然ペプチドが、テスト化合物の対照としてカゼインcAMPアッセイでテストされることを意味し、ペプチド、GLP-1、またはGIPの濃度曲線のCPM生データを、各CPM値から非特異的結合（未標識GLP-1、またはGIPがそれぞれ過剰に存在する場合の結合）を減算し、非特異的結合を減算して補正される総結合シグナルで除算することで、阻害率に変換する。4パラメータ（曲線最大値、曲線最小値、IC₅₀、ヒル勾配）非線形回帰ルーチン（Genedata Screener、バージョン12.0.4、Genedata AG、Basel, Switzerland）を用いてデータを解析する。

【0116】

GIPは、GLP-1と同様にインクレチンとしても知られる42アミノ酸ペプチド（配列番号1）であり、グルコースの存在下で膵臓ベータ細胞からのインスリン分泌を刺激することにより、グルコースの恒常性に生理的役割を果たす。GLP-1は、36アミノ酸ペプチドであり、その主要な生物活性断片（GLP-1₇₋₃₆）は、30アミノ酸のC末端アミド化ペプチド（配列番号2）として生成される。

【0117】

配列番号3の化合物は、GIPおよびGLP-1受容体のそれぞれに所望の効力を提供する。一実施形態において、配列番号3の化合物は、望ましいGIPおよびGLP受容体活性を有し、GIPアゴニスト効力は、カゼインcAMPアッセイによって測定されたとき、GLP1受容体効力の約2.5：1倍～約10倍であり、効力は、アッセイ実施日に天然のGIPおよびGLPに対して正規化される。一実施形態において、配列番号3の化合物は、望ましいGIPおよびGLP受容体活性を有し、GIPアゴニスト効力は、カゼインcAMPアッセイによって測定されたとき、GLP1受容体効力の約2.5：1倍～約5倍であり、効力は、アッセイ実施日に天然のGIPおよびGLPに対して正規化される。

【0118】

本明細書で使用される場合、「維持用量」は、慢性投薬を支持する副作用プロファイルを用いて患者を治療するための有効用量を意味する。「有効量」という用語は、患者に単一用量または複数用量を投与したときに、診断または治療中の患者に所望の作用を提供するGIP：GLP-1ペプチドの量または用量を指す。有効量は、公知の技術と共に本明細書に記載の臨床試験の説明を使用して、および類似の状況下で得られた結果を観察することによって、当業者によって決定され得る。対象のための有効量を決定する際には、哺乳動物の種、サイズ、年齢、および健康状態全般、関与する特定の疾患または障害、疾患

10

20

30

40

50

または障害の程度・関与度もしくは重症度、個々の患者の応答、投与される特定の化合物、投与の様式、投与される製剤の生物学的利用能特性、選択された投薬計画、併用薬の使用、ならびに他の関連する状況を含むがこれらに限定されない、多数の要因が考慮される。

【0119】

本明細書で使用される場合、「滴定」または「滴定用量（複数可）」という用語はまた、漸増または漸増用量（複数可）を意味し、それらと交換可能であり得る。

【0120】

本明細書で使用される場合、G I P対G L P-1という用語はまた、G I P：G L P-1を意味し、それと交換可能であり得る。したがって、「G I P対G L P-1が約2.5～約10：1」または「G I P対G L P-1が約2.5：1～約10：1」が使用される場合、それはまた、約2.5～約10のG I P活性対1のG L P-1活性、または約2.5～約10のG I P活性：1のG L P-1活性を意味する。

10

【0121】

本明細書でG I PまたはG L P-1受容体のうちの1つ以上に関して使用される場合、「活性 (a c t i v i t y)」、「活性化する (a c t i v a t e (s))」、「活性化すること (a c t i v a t i n g)」などの用語は、下記に記載されるインビトロアッセイなど、当技術分野で公知のアッセイを使用して測定されるとき、化合物が受容体（複数可）に結合する能力およびそれにおける応答を誘発する能力を指す。このような活性は、血清を使用してインビボで測定することができる。G I P：G L P-1ペプチドの受容体アゴニスト効力比は、本明細書で以下に記載されるように、カゼインc A M Pアッセイを使用して測定される。

20

【0122】

G I PおよびG L P-1受容体のそれぞれに対する特定のG I P：G L P-1共アゴニスト化合物の親和性は、例えば、以下の実施例に記載されるものを含む、当技術分野で受容体結合レベルを測定するための公知の技術を使用して測定することができ、通常、K i値として表されるが、G L P-1受容体における受容体効力の約2.5～約10倍であるG I P効力比は、以下のカゼインc A M Pアッセイを使用して決定された。

【0123】

一実施形態において、G I P：G L P-1ペプチドの医薬組成物は、非経口経路（たとえば、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、または経皮）による投与に適している。一実施形態において、G I P：G L P-1ペプチドの医薬組成物は、経口投与（たとえば、錠剤、カプセル）に適している。このような医薬組成物およびそれを調製するためのプロセスは一般に、当技術分野において周知である。（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D. B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006を参照されたい)。本発明の一実施形態において、投与経路は皮下である。本発明の一実施形態において、投与経路は経口である。

30

【0124】

本明細書で使用される場合、「血糖コントロール」は、患者のH b A 1 cレベルの維持または低下を指す。血糖コントロールの「改善」は、H b A 1 cの低下を指す。

40

【0125】

本明細書で使用される場合、「体重管理」は、個人における肥満の管理を指す。体重管理の「改善」は、体重の減少を指す。

【0126】

本明細書で使用される場合、「H b A 1 c」は、ヘモグロビンが血中のグルコースと結合するときに発生する糖化ヘモグロビンレベルを指す。H b A 1 cレベルは、糖尿病の患者における血糖コントロールの一般的に使用される尺度であり、H b A 1 cレベルの減少は、一般に血糖コントロールの改善を示す。本発明の方法の文脈において、本発明の方法は、H b A 1 cの減少をもたらす。ある特定の実施形態において、H b A 1 cの減少は、

50

より低用量のGIP：GLP-1ペプチドでの治療に起因するHbA1cレベルに対して減少する。

【0127】

本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、看護師、医療提供者、患者、または医師の指示による自己投与を含む他の任意の個人による投与を意味する。これには、体内への送達だけでなく、処方、調剤、または何らかの方法での送達の支援も含まれる。

【0128】

本明細書で使用される場合、「治療 (treatment)」、「治療する (treat)」、「治療すること (treating)」などの用語は、疾患または障害の進行を遅らせるまたは弱めることを含むことを意味する。この用語は、障害または状態が排除されない場合でも、障害または状態のうちの1つ以上の症状を緩和するか、回復させるか、または軽減することを意味する。この用語には、症状の予防が含まれる。

【0129】

本明細書で使用される場合、「糖尿病寛解」は、糖尿病の治療にGIP：GLP-1ペプチドを使用している患者が、血糖コントロール治療目標を達成することを意味する。

【0130】

本明細書で使用される場合、GIP：GLP-1ペプチドという用語は、約2.5：1～約10：1のGIP：GLP-1ペプチドアゴニスト効力比を有する化合物またはその薬学的に許容される塩である。糖尿病を治療するためのGIP：GLP-1ペプチド治療は、このような患者における糖尿病を予防するか、その重症度を軽減するか、またはその寛解を誘発することができる。一実施形態において、糖尿病の治療にGIP：GLP-1ペプチドを使用している患者は、血糖コントロール治療目標を達成し、血糖コントロール目標を維持するために併用糖尿病薬を必要としない。一実施形態において、糖尿病の治療にGIP：GLP-1ペプチドを使用している患者は、少なくとも血糖コントロール治療目標を達成し、治療目標は、GIP：GLP-1ペプチドおよび他のすべての糖尿病薬剤を使用する治療を中止して維持される。一実施形態において、糖尿病の治療にGIP：GLP-1ペプチドを使用している患者は、少なくとも血糖コントロール治療目標を達成し、治療目標は、GIP：GLP-1ペプチドおよび他のすべての糖尿病薬剤を使用する治療を中止して、少なくとも約1ヶ月間維持される。一実施形態において、糖尿病の治療にGIP：GLP-1ペプチドを使用している患者は、少なくとも血糖コントロール治療目標を達成し、治療目標は、GIP：GLP-1ペプチドおよび他のすべての糖尿病薬剤を使用する治療を中止して、少なくとも約6ヶ月間維持される。一実施形態において、患者は、GIP：GLP-1ペプチド治療前に血糖目標を達成することができない。一実施形態において、患者は、経口糖尿病薬剤を使用して血糖目標を達成することができなかった。一実施形態において、患者は、メトホルミン治療を使用して血糖目標を達成することができなかった。一実施形態において、患者の血糖目標は、約5.7%未満である。

【0131】

本明細書で使用される場合、「患者（複数可）」は、状態または障害の治療を必要とする哺乳動物を指す。一実施形態において、患者は、約2.5：1～約10：1のGIP：GLP-1受容体アゴニスト効力比を有するGIP：GLP-1ペプチドによる治療から利益を得るであろう疾患または状態を有するヒトである。

【0132】

本明細書で使用される場合、「EDTA」は、エチレンジアミン四酢酸を意味する。本明細書で使用される場合、「DMSO」は、ジメチルスルホキシドを意味する。本明細書で使用される場合、「CPM」は、1分あたりのカウントを意味する。本明細書で使用される場合、「IBMX」は、3-イソブチル-1-メチルキサンチンを意味する。本明細書で使用される場合、「LC/MS」は、液体クロマトグラフィー／質量分析法を意味する。本明細書で使用される場合、「HTRF」は、均一な時間分解蛍光を意味する。本明細書中で使用される場合、「BSA」は、ウシ血清アルブミンを意味する。

【0133】

糖尿病の治癒、糖尿病の寛解もしくは退行の誘発、または糖尿病の予防

糖尿病の治療の進歩にもかかわらず、このような治療を受けている多くの患者は、血糖コントロール目標またはHbA1c目標を達成することができない。本発明は、GIP：GLP1ペプチドを使用して糖尿病の治療を受けている患者がHbA1c目標を達成することができ、このような患者がGIP：GLP1ペプチド治療の中止後もHbA1c目標を維持する糖尿病の治療法を提供する。一実施形態において、糖尿病のGIP：GLP1ペプチド治療を受けている患者は、血糖コントロールまたは糖尿病の治療での使用が承認されているすべての薬剤の中止後も、HbA1c目標を維持する。本明細書で使用される場合、「糖尿病薬剤」、「糖尿病薬」などの用語は、血糖コントロールまたはII型糖尿病の治療での使用が適切な規制機関によって承認されている薬剤を意味する。一実施形態において、糖尿病の治療を受けた患者のHbA1c測定値は、約5.9%以下である。一実施形態において、患者は、さらなるGIP：GLP1ペプチドを投与することなく、少なくとも1ヶ月間、HbA1c目標レベルを維持する。一実施形態において、GIP：GLP1ペプチドを使用して以前に糖尿病の治療を受けた患者は、さらなるGIP：GLP1ペプチドまたは任意の他の糖尿病薬剤を投与することなく、少なくとも1ヶ月間、HbA1c目標レベルを維持する。一実施形態において、患者は、さらなるGIP：GLP1ペプチドまたは任意の他の糖尿病薬剤を投与することなく、少なくとも6ヶ月間、HbA1c目標レベルを維持する。

【0134】

本明細書中で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、天然由来アミノ酸、および非天然アミノ酸の両方を意味する。アミノ酸は通常、標準的な1文字のコード（たとえば、L=ロイシン）、および天然アミノ酸のアルファ-メチル置換残基（たとえば、 α -メチルロイシン、または α MeLおよび α -メチルリジン、または α MeK）、ならびにアルファアミノイソ酪酸、または「Aib」、「4Pal」、「Orn」などの、他の特定非天然アミノ酸を使用して示される。これらのアミノ酸の構造を以下に示す：

10

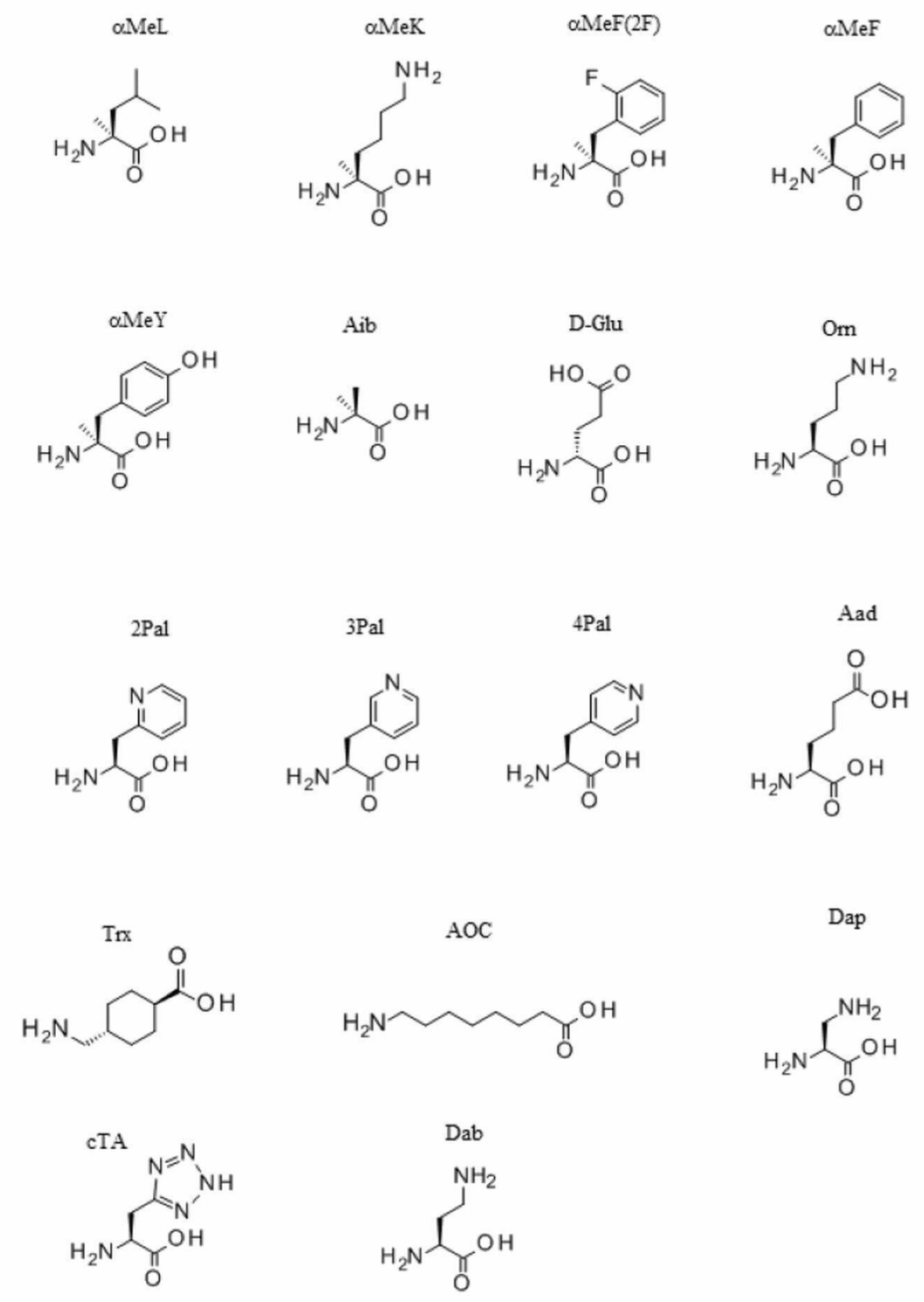
20

30

40

50

【化 1 - 1】



10

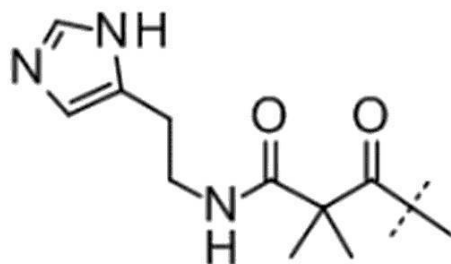
20

30

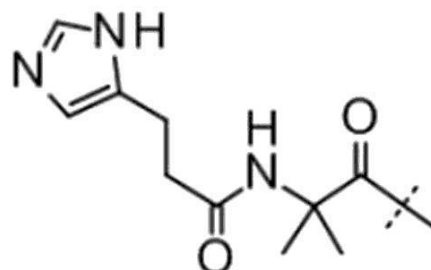
40

50

【化 1 - 2】

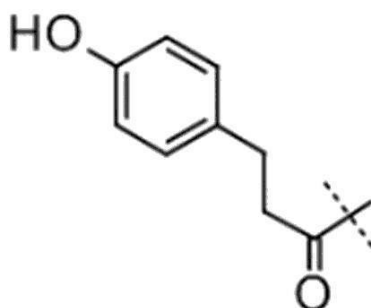
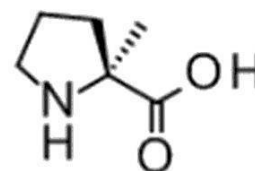
desH- ψ [NHCO]-Aib

desHis-Aib



10

desY

 α MeP

20

【0135】

本明細書で使用される場合、「Orn」は、オルニチンを意味する。本明細書中で使用される場合、「4Pal」は、3-(4-ピリジル)-L-アラニンを意味する。本明細書で使用される場合、「 α MeF(2F)」は、アルファ-メチル2-F-フェニルアラニンを意味する。本明細書で使用する場合、「 α MeY」、「 α MeK」、および「 α MeL」は、それぞれアルファメチルチロシン、アルファメチルリジン、およびアルファメチルロイシンを意味する。本明細書で使用される場合、「e」および「D-Glu」は、D-グルタミン酸を意味する。

【0136】

本明細書で使用される場合、「C₁₆-C₂₂脂肪酸に結合したアミノ酸」という用語は、脂肪酸への直接結合を介して、または好ましくはリンカーを介して脂肪酸に結合するように化学的に修飾された官能基を有する任意の天然または非天然アミノ酸を指す。このような官能基の例としては、アミノ基、カルボキシル基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、アジド基、アルキニル基、アルケニル基、およびチオール基が挙げられる。このような官能基を含む天然アミノ酸の例としては、K(アミノ)、C(チオール)、E(カルボキシル)、およびD(カルボキシル)が挙げられる。一実施形態において、結合したアミノ酸は、Kである。

40

【0137】

本明細書で使用される場合、「C₁₆-C₂₂脂肪酸」という用語は、16~22個の炭素原子を有するカルボン酸を意味する。一実施形態において、本明細書での使用に適し

50

たC₁₆－C₂₂脂肪酸は、飽和二塩基酸であり得る。一実施形態において、脂肪酸は、C₂₀－C₂₂である。一実施形態において、qは、14、16、18、および20からなる群から選択される。一実施形態において、qは18および20から選択される。一実施形態において、qは18である。一実施形態において、qは20である。

【0138】

一実施形態において、本明細書に開示される化合物およびその使用に適した特定飽和C₁₆－C₂₂脂肪酸には、ヘキサデカン二酸（C₁₆二酸）、ヘプタデカン二酸（C₁₇二酸）、オクタデカン二酸（C₁₈二酸）、ノナデカン二酸（C₁₉二酸）、エイコサン二酸（C₂₀二酸）、ヘネイコサン二酸（C₂₁二酸）、ドコサン二酸（C₂₂二酸）（それらの分岐および置換誘導体を含む）が含まれるが、これらに限定されない。

【0139】

一実施形態において、C₁₆－C₂₂脂肪酸は、飽和C₁₈二酸、飽和C₁₉二酸、飽和C₂₀二酸、およびそれらの分枝および置換誘導体からなる群から選択される。一実施形態において、C₁₆－C₂₂脂肪酸は、ステアリン酸、アラキドン酸、およびエイコサン二酸からなる群から選択される。一実施形態において、C₁₆－C₂₂脂肪酸は、アラキドン酸である。

【0140】

本明細書で使用される場合、「時間延長技術」とは、ペプチド時間延長技術、たとえば、組換えヒト血清アルブミン（「rHSA」）、アミノ酸のポリマー配列（「XTEN」）などの薬学的に許容されるポリマーへのペプチド結合、非硫酸化ヘパリン様炭水化物ポリマー（「HEP」）、ヒドロキシエチルデンプン（「HES」）、ラマ重鎖抗体断片（「VHH」）、ペグ化、Fc結合、ウシ血清アルブミン（「BSA」）を意味する（Sleep, D. Eper t Opin Drug Del (2015) 12, 793－812; Podust VN et. al. J Control. Release, 2015; ePUB; Hey, T. et. al. in: R. Kontermann (Ed.) , Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate their Plasma Half-Lives, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2012, pp117－140; DeAngelis, PL, Drug Dev Delivery (2013) January, 12/31/2012。一実施形態において、時間延長技術は、リンカー基を用いて適用される。一実施形態において、時間延長技術は、リンカーとして0個、1個、2個、または3個のアミノ酸を使用して適用される。

【0141】

GLP－1受容体における受容体効力の約2.5～約10倍であるGIP効力を有する化合物は、ペプチド時間延長技術、たとえば、組換えヒト血清アルブミン（「rHSA」）、アミノ酸のポリマー配列（「XTEN」）などの薬学的に許容されるポリマーへのペプチド結合、非硫酸化ヘパリン様炭水化物ポリマー（「HEP」）、およびヒドロキシエチルデンプン（「HES」）を使用してさらに修飾され得る。

【0142】

一実施形態においては、式：

$$R_1X_1X_2X_3GTX_6TSDX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}DX_{16}X_{17}AX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$$

（配列番号3）のGIP：GLP－1ペプチド

（式中、

R₁は、N末端アミノ基の修飾であり、修飾はAcおよび不在からなる群から選択され、

X₁は、Y、H、D－Tyr、F、desH、およびdesYからなる群から選択され、

X₂は、Aib、αMeP、A、P、およびD－Alaからなる群から選択され、またはX₁とX₂が結合して、desH－ψ[NHCO]－Aibを形成し、

- X_3 は、E、N、Aad、および cTA からなる群から選択され、
- X_6 は、F、 α MeF、および α MeF (2F) からなる群から選択され、
- X_{10} は、A、L、H、3Pal、4Pal、V、Y、E、 α MeF、 α MeF (2F)、I、 α MeY、Q、D-His、D-Tyr、cTA、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{11} は、S、 α MeS、および D-Ser からなる群から選択され、
- X_{12} は、I、S、D-Ile、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{13} は、Nle、Aib、L、 α MeL、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{14} は、L および K からなる群から選択され (ここで K が C₁₆-C₂₂ 脂肪酸に結合し、前記脂肪酸がリンカーを介して任意に前記 K と結合する)、
- X_{16} は、K、E、Orn、Dab、Dap、S、T、H、Aib、 α MeK、R、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{17} は、K、Q、I、および C₁₆-C₂₂ 脂肪酸に結合するアミノ酸からなる群から選択され (ここで前記脂肪酸はリンカーを介して任意に前記アミノ酸に結合する)、
- X_{19} は、Q、A、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{20} は、Aib、Q、H、R、K、 α MeK、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{21} は、H、Aad、D、Aib、T、A、E、I、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{22} は、F および α MeF からなる群から選択され、
- X_{23} は、I、L、A、G、F、H、E、V、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{24} は、S、Aad、D-Glu、E、Aib、H、V、A、Q、D、P、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{25} は、Y および α MeY からなる群から選択され、
- X_{26} は、L、 α MeL、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{27} は、L、I、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{28} は、E、A、S、D-Glu、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{29} は、Aib、G、A、および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H からなる群から選択され、
- X_{30} は、C、G、G-R₂ および K (2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

X_{31} は、不在か、または $PX_{32}X_{33}X_{34}-R_2$ （配列番号4）、 $PX_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}-R_2$ （配列番号5）、 $PX_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}-R_2$ （配列番号6）、 $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ $X_{32}X_{33}X_{34}-R_2$ （配列番号7）、 $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ $X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}-R_2$ （配列番号8）、および $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ $X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}-R_2$ （配列番号9）からなる群から選択され、

10

（式中、

X_{32} は、S、または $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ であり、

X_{33} は、S、または $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ であり、

X_{34} は、G、C、および $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ からなる群から選択され、

X_{35} は、A、または $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ であり、

20

X_{36} は、P、または $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ であり、

X_{37} は、P、または $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ であり、

X_{38} は、Pまたは $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ であり、

X_{39} は、C、S、および $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ からなる群から選択され、

X_{40} は、Cおよび $K[(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)_2-(\gamma-Glu)-CO-(CH_2)q-CO_2H]$ からなる群から選択される）

30

qは、14、15、16、17、18、19、および20からなる群から選択され、 R_2 は、C末端基の修飾であり（ここで修飾は NH_2 であるか、または不在である）、またはその薬学的に許容される塩であり、

X_{30} がG- R_2 である場合、 X_{31} は不在であり、

X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{16} 、 X_{17} 、 X_{19} 、 X_{20} 、 X_{21} 、 X_{23} 、 X_{24} 、 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} 、 X_{29} 、 X_{30} 、 X_{31} 、 X_{32} 、 X_{33} 、 X_{34} 、 X_{35} 、 X_{36} 、 X_{37} 、 X_{38} 、 X_{39} 、および X_{40} のうち、脂肪酸を含有する置換基であるのは1つ以下であり得、

40

X_{30} 、 X_{34} 、 X_{39} 、および X_{40} のうち、Cであるのは1つ以下であり、 X_{30} 、 X_{34} 、 X_{39} 、および X_{40} のうちの1つがCの場合、 X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{16} 、 X_{17} 、 X_{19} 、 X_{20} 、 X_{21} 、 X_{23} 、 X_{24} 、 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} 、 X_{29} 、 X_{30} 、 X_{31} 、 X_{32} 、 X_{33} 、 X_{34} 、 X_{35} 、 X_{36} 、 X_{37} 、 X_{38} 、 X_{39} 、および X_{40} のいずれも脂肪酸を含有する置換基ではなく、

GIP:GLP-1ペプチドは、約2.5:1~約10:1である受容体アゴニスト効力比を有する。

【0143】

さらなる実施形態は、配列番号3の新規GIP:GLP-1ペプチドを提供し、GIP:GLP-1ペプチドは、約2.5:1~約5:1であるGIP:GLP-1受容体アゴ

50

ニスト効力比を有する。本発明のさらなる実施形態は、配列番号3の新規GIP:GLP-1ペプチドであり、GIP:GLP-1ペプチドは、約2.5:1~約3.5:1であるGIP:GLP-1受容体アゴニスト効力比を有する。

【0144】

本発明は、cAMPカゼインアッセイを使用してGLP-1受容体における受容体効力よりも約2.5:1~約10倍大きい所望のGIP効力比を示す以下の化合物によってさらに説明されるが、これらの例示的なペプチドは、限定するものとして解釈されない。

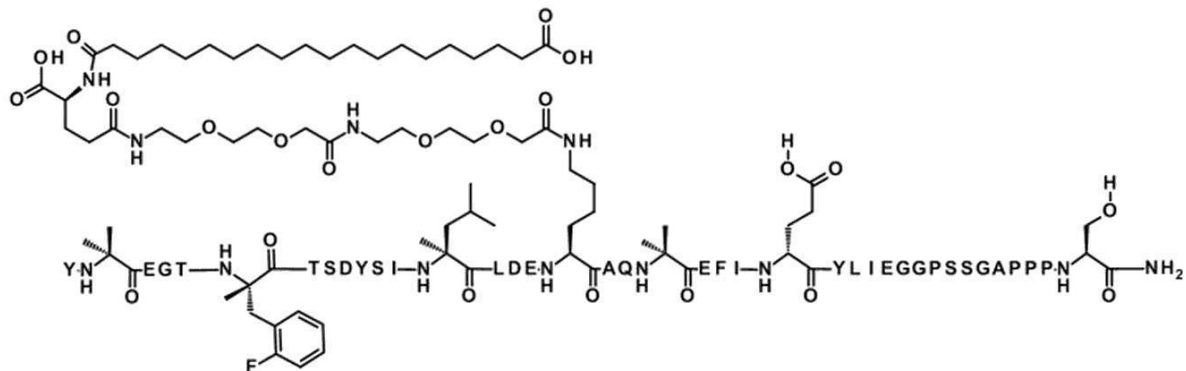
【0145】

ペプチド合成-ペプチド1

Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル)₂-(γ Glu))-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(配列番号10)。

配列番号10の構造を、標準的な1文字のアミノ酸コードを使用して以下に示すが、アミノ酸残基の構造が拡張されている残基Aib2、 α MeF(2F)6、 α MeL13、K17、Aib20、D-Glu24、およびSer39は例外とする。

【化2】



【0146】

ペプチド1のペプチド主鎖は、フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)/tert-ブチル(t-Bu)化学を使用して、Symphony Xペプチド合成装置(Gyros Protein Technologies, Tucson, AZ)で合成される。

【0147】

樹脂は、置換量0.3~0.4 meq/gの1%DVB架橋ポリスチレン(Fmoc-Rink-MBHA Low Loading樹脂、100-200メッシュ、EMD Millipore)からなる。標準的な側鎖保護基が使用された。Fmoc-Lys(Mtt)-OHは、17位のリジンに使用され、Boc-Tyr(tBu)-OHは1位のチロシンに使用される。各カップリングステップ(7分間x2回)に先立ち、DMF中の20%ピペリジンを使用して、Fmoc基を除去する。標準的なアミノ酸カップリングは、すべてFmocアミノ酸(0.3 mM)、ジイソプロピルカルボジイミド(0.9 mM)、およびOxyma(0.9 mM)の等モル比を使用して、理論上ペプチド負荷に対して9倍のモル過剰で、第1アミンに1時間、第2アミンに3時間実施される。例外は、3時間カップリングされる、C α -メチル化アミノ酸へのカップリングである。ペプチド主鎖の合成が完了した後、樹脂をDCMで6回十分に洗浄して、残留DMFを除去する。17位のリジンのMtt保護基は、DCMで、30%ヘキサフルオロイソプロパノール(Oakwood Chemicals)処理を2回施して(40分処理x2回)、ペプチド樹脂から選択的に除去される。

【0148】

脂肪酸リンカー部分のその後の付着は、2-[2-(2-Fmoc-アミノ-エトキシ

)-エトキシ]-酢酸 (Fmoc-AEEA-OH、ChemPep, Inc.)、Fmoc-グルタミン酸 α -tert-ブチルエステル (Fmoc-Glu-OtBu、Ark Pharm, Inc.)、およびエイコサン二酸 (WuXi AppTec, Shanghai, China) のカップリングにより達成される。3倍過剰の試薬 (AA:PyAO P:DIPEA=1:1:1 mol/mol) が、1時間の長さの各カップリングに使用される。

【0149】

合成が完了したら、ペプチド樹脂をDCMで洗浄し、完全に空気乾燥させる。乾燥樹脂を、室温で2時間、10 mLの切断カクテル (トリフルオロ酢酸:水:トリイソプロピルシラン、95:2.5:2.5 v/v) で処理する。樹脂を濾別し、それぞれ2 mLの無水TFAで2回洗浄し、合わせた濾液を5倍過剰量の冷ジエチルエーテル (-20°C) で処理して、粗ペプチドを沈殿させる。その後、ペプチド/エーテル懸濁液を3500 rpmで2分間遠心分離して固体ペレットを形成し、上清を傾瀉し、固体ペレットをエーテルでさらに2回粉碎し、真空中で乾燥させる。粗ペプチドを20%アセトニトリル/20%酢酸/60%水に可溶化し、100%アセトニトリルの線形勾配を有するLuna 5 μ mフェニル-ヘキシル調製用カラム (21x250 mm、Phenomenex)、および0.1% TFA/水緩衝液システム (60分で30~50%アセトニトリル) で、RP-HPLCにより精製する。ペプチドの純度は分析用RP-HPLCを使用して評価され、プーリング基準は95%を超える。化合物1の主なプールの純度は98.0%であることが分かる。最終主要生成物プールをその後凍結乾燥した結果、凍結乾燥されたペプチドTFA塩が生成された。分子量はLC-MSによって判定される (実測: $M+3=1657.2$ 、算出: $M+3=1657.0$)。

【0150】

ペプチド2からペプチド265

以下の表1に示されるペプチド2 (配列番号11) からペプチド265 (配列番号145) による化合物は、実質的にペプチド1の手順によって記載されるように調製される。

【0151】

結合アッセイ

グルカゴン (Gcgと称される) は、Eli Lilly and Companyで調製された標準試料である。GLP-1, 7-36-NH₂ (GLP-1と称される) は、CPC Scientific (Sunnyvale, CA、純度97.2%、100% DMSO中100 μ Mアリコート) から入手する。GIP1-42 (GIPと称される) は、上述のように、ペプチド合成およびHPLCクロマトグラフィーを使用してLilly Research Laboratoriesで調製される (純度>80%、100% DMSO中100 μ Mアリコート)。 [¹²⁵I] 放射標識されたGcg、GLP-1、またはGIPは、 [¹²⁵I]-ラクトペルオキシダーゼを使用して調製され、Perkin Elmer (Boston, MA) から入手する。

【0152】

安定的に形質変換された細胞株は、受容体cDNAをpcDNA3発現プラスミドにサブクローニングし、ヒト胚腎臓 (HEK) 293 (hGcgRおよびhGLP-1R) またはチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) (hGIPR) 細胞に形質変換させた後、ジェネテシン (hGLP-1RおよびhGIPR) またはハイグロマイシンB (hGcgR) で選択することによって調製される。

【0153】

粗細胞膜の調製には2つの方法が用いられる。

方法1: 50 mMのTris HCl (pH 7.5)、およびRoche Complete (商標) プロテアーゼ阻害剤 (EDTA含有) を含有する低張緩衝液中で、凍結細胞ペレットを氷上で溶解させる。Teflon (登録商標) 内筒を備えた、ガラス製Potter-Elvehjemホモジナイザーを使用して、細胞懸濁液を25回攪乱する。ホモジネートを4°Cで、1100 $\times$ gで10分間、遠心分離する。上清を回収し、氷上で貯

蔵する一方で、ペレットを均質化緩衝液に再懸濁し、上述のように再ホモジナイズする。ホモジネートを $1100 \times g$ で10分間、遠心分離する。第2の上清を第1の上清と合わせ、 4°C で、 $35000 \times g$ で1時間、遠心分離する。得られた膜ペレットを、約 $1 \sim 3 \text{ mg/mL}$ でプロテアーゼ阻害剤を含有する均質化緩衝液に再懸濁し、液体窒素中で急速凍結し、使用するまでアリコートとして -80°C の冷凍庫で貯蔵する。

【0154】

方法2： 50 mM の Tris HCl ($\text{pH } 7.5$)、 1 mM の MgCl_2 、 Roche Complete (商標) EDTA 不含プロテアーゼ阻害剤、および 25 単位/mL の DNase I (Invitrogen) を含有する低張緩衝液中で、凍結細胞ペレットを氷上で溶解させる。 Teflon (登録商標) 内筒を備えたガラス製 Potter-Elvehjem ホモジナイザーを使用して、細胞懸濁液を20回～25回攪乱する。ホモジネートを 4°C で、 $1800 \times g$ で15分間、遠心分離する。上清を回収し、氷上で貯蔵する一方で、ペレットを均質化緩衝液 (無 DNase I) に再懸濁し、上述のように再ホモジナイズする。ホモジネートを $1800 \times g$ で15分間、遠心分離する。第2の上清を第1の上清と合わせ、さらに $1800 \times g$ で15分間、遠心分離する。次に、上清全体を 4°C で、 $25000 \times g$ で30分間、遠心分離する。得られた膜ペレットを、約 $1 \sim 3 \text{ mg/mL}$ でプロテアーゼ阻害剤を含有する均質化緩衝液 (無 DNase I) に再懸濁し、使用するまでアリコートとして -80°C の冷凍庫で貯蔵する。

【0155】

結合判定方法

各種受容体／放射性リガンド相互作用の平衡結合解離定数 (K_d) は、 $[^{125}\text{I}]$ ストック材料のプロパノール含有量が多いため、飽和結合ではなく、相同競合結合分析から判定される。受容体調製物について判定された K_d 値は次の通りであった： hGcgr (3.9 nM)、 hGLP-1R (1.2 nM)、および hGIPR (0.14 nM)。

【0156】

$[^{125}\text{I}]$ - グルカゴン結合

小麦胚芽凝集素 (WGA) ビーズ (Perkin Elmer) を有するシンチレーション近接アッセイ (SPA) 形式を用いて、ヒト Gcgr 受容体結合アッセイを実施する。結合緩衝液は、 25 mM の $4-(2\text{-ヒドロキシエチル})-1\text{-ピペラジニエタンスルホン酸}$ (HEPES) $\text{pH } 7.4$ 、 2.5 mM の CaCl_2 、 1 mM の MgCl_2 、 0.1% (w/v) のバシトラシン (Research Products)、 0.003% (w/v) ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート (TWEEN (登録商標) -20)、および無 EDTA の Roche Complete (商標) プロテアーゼ阻害剤を含有する。ペプチドと Gcgr を解凍し、 100% DMSO 中で3倍ずつ段階希釈する (10 ポイント濃度応答曲線)。次に、 $45 \mu\text{L}$ のアッセイ結合緩衝液または未標識の Gcgr 対照 (非特異的結合または NSB 、 $1 \mu\text{M}$ 最終) を含有する、 Corning (登録商標) 3632 底部透明アッセイプレートに、 $5 \mu\text{L}$ の段階希釈した化合物または DMSO を移す。次に、 $50 \mu\text{L}$ の $[^{125}\text{I}]$ - Gcgr (0.15 nM 最終)、 $50 \mu\text{L}$ のヒト Gcgr 膜 ($1.5 \mu\text{g/ウェル}$)、および $50 \mu\text{L}$ の WGA SPA ビーズ ($80 \sim 150 \mu\text{g/ウェル}$) を Biotek Multiflo ディスペンサーで加える。プレートを密封し、プレートシェーカー上で1分間混合し (設定6)、室温で12時間インキュベート／静置した後、 $\text{PerkinElmer Trilux MicroBeta}$ (登録商標) シンチレーション計数器でプレートを読み取る。応答曲線でテストされたペプチドの最終アッセイ濃度範囲は、通常 $1150 \text{ nM} \sim 0.058 \text{ nM}$ で、対照 Gcgr は $1000 \text{ nM} \sim 0.05 \text{ nM}$ である。

【0157】

$[^{125}\text{I}]$ - GLP-1 結合

ヒト GLP-1 受容体結合アッセイは、 WGA ビーズを用いた SPA フォーマットを使用して実施される。結合緩衝液は、 25 mM の HEPES 、 $\text{pH } 7.4$ 、 2.5 mM の CaCl_2 、 1 mM の MgCl_2 、 0.1% (w/v) のバシトラシン、 0.003% (w

／v) TWEEN (登録商標) - 20、および無EDTAのRoche Complete (商標) プロテアーゼ阻害剤を含有する。ペプチドとGLP-1を解凍し、100% DMSOで3倍ずつ段階希釈する(10ポイント濃度応答曲線)。次に、45 µLのアッセイ結合緩衝液または未標識のGLP-1対照(非特異的結合またはNSB、0.25 µM最終)を含有する、Corning (登録商標) 3632底部透明アッセイプレートに、5 µLの段階希釈した化合物またはDMSOを移す。次に、50 µLの $[^{125}\text{I}]$ -GLP-1(0.15 nM最終)、50 µLのヒトGLP-1R膜(0.5 µg/ウェル)、および50 µLのWGA SPAビーズ(100~150 µg/ウェル)をBiotek Multifloディスペンサーで加える。プレートを密封し、プレートシェーカー上で1分間混合し(設定6)、室温で5~12時間インキュベート/静置した後、PerkinElmer Trilux MicroBeta (登録商標) シンチレーション計数器でプレートを読み取る。応答曲線でテストされたペプチドの最終アッセイ濃度範囲は、通常1150 nM~0.058 nMで、対照GLP-1は250 nM~0.013 nMである。

【0158】

【 $[^{125}\text{I}]$ -GIP結合

ヒトGIP受容体結合アッセイは、WGAビーズを用いたSPAフォーマットを使用して実施される。結合緩衝液は、25 mMのHEPES、pH 7.4、2.5 mMのCaCl₂、1 mMのMgCl₂、0.1% (w/v) のバシトラシン、0.003% (w/v) TWEEN (登録商標) - 20、および無EDTAのRoche Complete (商標) プロテアーゼ阻害剤を含有する。ペプチドとGIPを解凍し、100% DMSO中で3倍ずつ段階希釈する(10ポイント濃度応答曲線)。次に、45 µLのアッセイ結合緩衝液または未標識のGIP対照(非特異的結合またはNSB、0.25 µM最終)を含有する、Corning (登録商標) 3632底部透明アッセイプレートに、5 µLの段階希釈した化合物またはDMSOを移す。次に、50 µLの $[^{125}\text{I}]$ -GIP(0.075~0.15 nM最終)、50 µLのヒトGIPR膜(3 µg/ウェル)、および50 µLのWGA SPAビーズ(100~150 µg/ウェル)をBiotek Multifloディスペンサーで加える。プレートを密封し、プレートシェーカー上で1分間混合し(設定6)、室温で2.5~12時間インキュベート/静置した後、PerkinElmer Trilux MicroBeta (登録商標) シンチレーション計数器でプレートを読み取る。応答曲線でテストされたペプチドの最終アッセイ濃度範囲は、通常1150 nM~0.058 nMまたは115 nM~0.0058 nMで、対照GIPは250 nM~0.013 nMである。

【0159】

結合アッセイデータの正規化

ペプチド、Gcg、GLP-1、またはGIPの濃度曲線のCPM生データを、各CPM値から非特異的結合(未標識Gcg、GLP-1、またはGIPがそれぞれ過剰に存在する場合の結合)を減算し、非特異的結合を減算して補正される総結合シグナルで除算することで、阻害率に変換する。4パラメータ(曲線最大値、曲線最小値、IC₅₀、ヒル勾配)非線形回帰ルーチン(Genedata Screener、バージョン12.0.4、Genedata AG、Basel, Switzerland)を用いてデータを解析する。親和性定数(K_i)は、式 $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + D / K_d)$ に基づき絶対IC₅₀値から計算され、式中、Dは実験で使用された放射性リガンドの濃度であり、IC₅₀は結合の50%阻害を引き起こす濃度であり、 K_d は放射性リガンドの平衡結合解離定数である(上述)。 K_i 値は幾何平均として報告され、誤差は平均の標準誤差(SEM)として表され、nは独立した複製回数(異なる日に実施されたアッセイで判定)と等しい。幾何平均は次のように計算される：

幾何平均 = $10 (\log K_i \text{ 値の加算平均})$

【0160】

各受容体および各種における K_i 比(天然対照ペプチドの K_i / テスト化合物の K_i)

が計算される。K_i比は、天然対照ペプチドと比較した、ペプチドの見かけ親和性の迅速な指標である。K_i比<1であると、テストペプチドが受容体に対して天然ペプチドより低い親和性（より高いK_i値）を有することを示す。一方、K_i比>1であると、テストペプチドが受容体に対して天然ペプチドよりも高い親和性（より低いK_i値）を有することを示す。

【0161】

実施例1

カゼイン存在下でのcAMP薬理機能アッセイ

cAMPアッセイを1セット追加で、ヒトGLP-1受容体（GLP-1R）、胃抑制ペプチド受容体（GIPR）、グルカゴン受容体（GcGR）を発現するHEK293細胞に実施した。hGLP1R/GIPRペプチドの薬理活性は、ヒトGLP-1受容体（GLP-1R）、胃抑制ペプチド受容体（GIPR）、またはGLP-2受容体（GLP-2R）を安定して発現するHEK293細胞で判定される。20μlのアッセイ容積中、0.1%カゼイン（Sigmaカタログ番号C4765）、250μMのIBMX、1X Glutamax（商標）（Gibcoカタログ番号35050）、および20mMのHEPES（HyCloneカタログ番号SH30237.01）を補充した、DME M（Gibcoカタログ番号31053）中のテストペプチドで、細胞株を過剰発現する各受容体（20μl）を処理する。室温で60分インキュベーションした後生じた、細胞内cAMPの増加を、CisBio cAMP Dynamic 2 HTRFアッセイキット（62AM4PEJ）を用いて定量的に判定する。次に、cAMP-d2接合体（20μl）および抗体である抗cAMP-Eu3+クリプテート（20μl）を含有するLysis緩衝液を加えて、cAMPレベルを判定する。室温で1時間インキュベートした後、HTRFシグナルをEnvision 2104プレートリーダー（PerkinElmer）で検出する。アッセイの各実行について60分および1時間の両方のインキュベーションがほぼ同じ温度で完了する限り、2つのインキュベーションステップ（60分および1時間）のそれぞれは、ほぼ室温または約37℃で実施することができる。620nmおよび665nmで蛍光発光を測定し、620nmおよび665nmの比率を計算した後、cAMP標準曲線を用いてウェルあたりのnM cAMPに変換する。化合物の投与量応答曲線を、最小値（緩衝液のみ）と最大値（各コントロールリガンドの最大濃度）に標準化された刺激のパーセンテージとしてプロットし、可変勾配にフィットさせた4パラメータ非線形回帰を用いて解析する（Genedata Screener 13）。EC₅₀は、投与量反応曲線における最大半量のシミュレーションを起こす化合物の濃度である。4パラメータロジスティック方程式にフィットさせた、最大応答パーセント対添加ペプチド濃度を使用する非線形回帰分析によって、相対EC₅₀値を誘導する。

【0162】

解析分子の脂肪酸部分と相互作用しない非特異的ブロッカーとしてカゼイン（血清アルブミンの代わりに）の存在下で、ホモジニアス時間分解蛍光測定法を用いて実施例および比較分子の固有の効力を判定するアッセイを実施する。

細胞内cAMPレベルは、標準曲線を用いて外挿によって判定される。化合物の用量応答曲線を、最小値（緩衝液のみ）と最大値（各対照リガンドの最大濃度）に正規化された刺激のパーセンテージとしてプロットし、可変勾配にフィットさせた4パラメータ非線形回帰フィット（Genedata Screener 13）を使用して分析する。EC₅₀は、投与量反応曲線で最大半量のシミュレーションを起こす化合物の濃度である。幾何平均計算の各相対EC₅₀値は、カーブフィッティングから判定される。

【0163】

化合物の濃度応答曲線を、最小値（緩衝液のみ）と最大値（各対照リガンドの最大濃度）に標準化された刺激のパーセンテージとしてプロットし、可変勾配にフィットさせた4パラメータ非線形回帰フィットを用いて解析する（Genedata Screener 13）。EC₅₀は、投与量反応曲線における最大半量のシミュレーションを起こす化合物の濃度である。

【0164】

EC₅₀要約統計量は次のように計算される：

幾何平均：

$GM = 10^{\wedge} (\log_{10} \text{の加算平均を EC}_{50} \text{値に変換})。$

【0165】

平均の標準誤差を報告する：

$SEM = \text{幾何平均} \times (\log_{10} \text{の標準偏差変換 EC}_{50} \text{値} / \text{実行回数の平方根}) \times 10$
の log_e。

【0166】

対数変換では、算術スケールではなく、乗法に該当する EC₅₀値が考慮される。

10

【0167】

アッセイを毎日実施し、テストペプチド+天然リガンドGIPおよびGLP-1、ならびにベースライン（最小）として緩衝液のみを実施し、その日のそれぞれのGIPおよびGLP-1標準の最高濃度を計算の最大値として使用する。

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 0.1% カゼインの存在下での hGLP-1R および hGIPR の機能的活性化

ペプチド 番号	化合物名	配列 番号	hGIPR cAMP EC ₅₀ 比	hGLP1R cAMP EC ₅₀ 比	[hGIPR/ hGLP1R]EC ₅₀ 比
1	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	10	4.65	1.12	4.15
2	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	11	5.89	0.888	6.63
3	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	12	4.51	1.25	3.61
4	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	13	5.95	1.41	4.22
8	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	14	1.97	0.419	4.70
9	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDSK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	15	0.768	0.314	2.45
20	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	16	2.81	0.577	4.87
21	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ- α MeK-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	17	1.95	0.402	4.85
22	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ- α MeK-AFIEYLLE-Aib-GPSSGAPPPS-NH ₂	18	1.86	0.29	6.41

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

25	Y-Aib-EGTFTSDYSK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) LLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	19	0.636	0.197	3.23
26	Y-Aib-EGTFTSDYSIK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) LDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	20	0.585	0.238	2.46
29	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) IAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	21	0.536	0.0671	7.99
31	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) -Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	22	0.456	0.0708	6.44
32	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	23	0.84	0.136	6.18
33	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) EYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	24	0.00222	0.000256	8.67
34	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	25	0.393	0.0392	10.03
37	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) GGPSSGAPPPS-NH ₂	26	0.532	0.0533	9.98
41	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) SGAPPPS-NH ₂	27	0.637	0.0637	10.00
46	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) PS-NH ₂	28	0.828	0.0969	8.54
47	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) S-NH ₂	29	0.654	0.089	7.35
48	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) -NH ₂	30	0.863	0.0966	8.93
50	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	31	1.96	0.675	2.90

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

51	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	32	1.69	0.426	3.97
52	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDSK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	33	1.4	0.514	2.72
60	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Aib-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	34	1.06	0.237	4.47
62	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	35	2.33	0.463	5.03
63	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	36	1.58	0.386	4.09
64	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDSK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	37	1.57	0.429	3.66
65	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDTK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	38	1.04	0.233	4.46
66	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	39	1.89	0.255	7.41
68	Y-Aib-EGTFTSDY- α MeS-ILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	40	1.67	0.354	4.72
69	Y-Aib-EGT- αMeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	41	2.73	0.85	3.21
73	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) GG-NH ₂	42	0.174	0.0225	7.73
80	Y- (D-Ala) -EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	43	1.09	0.227	4.80

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

81	Y-Aib-EGTFTSDY- (D-Ser) -ILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	44	0.373	0.063	5.92
83	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLI- (D-Glu) -GGPSSGAPPPS-NH ₂	45	0.804	0.166	4.84
84	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	46	1.59	0.173	9.19
88	Y-Pro-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	47	0.392	0.0918	4.27
89	Y-Aib-Aad-GTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	48	1.57	0.175	8.97
95	Y-Aib-EGT- αMeF-TSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) GG-NH ₂	49	0.145	0.0576	2.52
97	Y-Aib-EGTFTSDYSI- αMeL-LDKIAQ-Aib-AFIEYLIK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) GG-NH ₂	50	0.0953	0.0268	3.56
98	Y-Aib-EGT- αMeF-TSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	51	2.43	0.384	6.33
99	Y-Aib-EGT- αMeF-TSDYSI- α MeL-LDSK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	52	2.27	0.629	3.61
103	Y-Aib-EGT- αMeF (2F) -TSDYSI- αMeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIEYLIEGG-NH ₂	53	2.01	0.655	3.07
104	Y-Aib-EGT- αMeF (2F) -TSDYSI- αMeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIEYLIEGG-NH ₂	54	4.93	1.85	2.66
108	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) -AOC- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	55	2.19	0.218	10.05

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

109	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK (AOC- (2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	56	1.83	0.182	10.05
110	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (γGlu) - (Trx) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	57	0.929	0.358	2.59
111	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (Trx) - (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	58	1.1	0.209	5.26
112	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (εK) - (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	59	1.53	0.402	3.81
113	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (εK) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	60	1.39	0.275	5.05
114	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (εK) - (εK) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	61	1.65	0.234	7.05
115	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	62	1.85	0.743	2.49
118	Y-Aib-EGT-αMeF (2F) -TSDYSI-αMeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	63	3.42	1.13	3.03
120	Y-Aib-cTA-GT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	64	1.67	0.319	5.24
123	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	65	4.04	1.58	2.56
125	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) 2-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	66	3.79	1.31	2.89
126	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) 2- (γGlu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEAGPSSGAPPPS-NH ₂	67	2.53	0.869	2.91

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

128	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDHSILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -ア セチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	68	2.46	0.7	3.51
129	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDLILLDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -ア セチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	69	1.88	0.543	3.46
137	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキ シ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H) AQ-Aib-Aad- FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	70	4.47	1.25	3.58
139	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキ シ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H) AQ-Aib-TFIEYLIEGGPSSGAPPPS- NH ₂	71	3.61	1.13	3.19
140	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキ シ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H) AQ-Aib-DFIEYLIEGGPSSGAPPPS- NH ₂	72	3.76	1.16	3.24
143	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキ シ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H) AQ-Aib-Aib- FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	73	2.78	0.714	3.89
144	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキ シ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H) AQH-Aib-FIEYLIEGGPSSGAPPPS- NH ₂	74	3.6	0.851	4.23
147	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL- LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エ トキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI-Aad- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	75	4.14	1.13	3.66
148	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL- LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エ トキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib- EFIAYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	76	2.7	0.859	3.14
149	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL- LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エ トキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib- EFIVYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	77	1.82	0.484	3.76
150	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL- LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エ トキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib- EFISYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	78	2.64	0.79	3.34

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

151	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIPYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	79	0.262	0.0278	9.42
152	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI-Aib-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	80	2.57	0.484	5.31
153	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIHYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	81	1.7	0.501	3.39
154	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	82	5.9	1.23	4.80
155	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-cTA-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	83	0.584	0.0978	5.97
157	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	84	3.15	1.25	2.52
167	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSG-NH ₂	85	0.291	0.0487	5.98
168	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	86	0.313	0.0323	9.69
169	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	87	0.122	0.0136	8.97
171	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	88	0.471	0.0609	7.73

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

172	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LD-Dab-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	89	0.1	0.038	2.63
173	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LD-Dap-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	90	0.179	0.0373	4.80
174	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	91	0.483	0.0968	4.99
176	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (ϵ K) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	92	0.201	0.0427	4.71
178	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₄ -CO ₂ H) AQ-Aib-HFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	93	0.0341	0.00349	9.77
179	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-HFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSG-NH ₂	94	0.0575	0.0169	3.40
180	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDHSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-HFI- (D-Glu) -YLIEGG-NH ₂	95	0.133	0.0212	6.27
181	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	96	4.1	0.718	5.71
182	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	97	4.37	0.873	5.01
183	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDLSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	98	3.1	0.843	3.68

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

187	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDQSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	99	4.61	0.702	6.57
189	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI-Aib-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	100	2.41	0.668	3.61
197	Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQQAIEYLYIEGGPSSG-NH ₂	101	0.855	0.189	4.52
202	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (γ Glu) - (2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	102	4.79	0.712	6.73
203	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	103	4.95	0.671	7.38
204	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	104	4.58	0.689	6.65
205	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	105	5.71	1.46	3.91
206	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	106	4.75	1.42	3.35
207	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (εK) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	107	4.76	1.23	3.87
208	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₄ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	108	5.33	0.587	9.08

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

209	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Dab-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	109	5.73	1.12	5.12
210	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Dap-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	110	5.4	1.03	5.24
211	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) - (γ Glu) - (2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	111	4.59	1.28	3.59
212	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	112	4.17	0.771	5.41
213	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	113	3.87	0.694	5.58
214	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	114	6.92	1.74	3.98
215	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	115	3.53	0.813	4.34
216	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (ϵ K) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	116	4.91	1.31	3.75
217	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Dab-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	117	3.41	1.14	2.99
218	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Dap-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	118	4.43	1.02	4.34

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

219	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSG-NH ₂	119	5.86	1.03	5.69
220	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGG-NH ₂	120	6.3	1.36	4.63
221	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	121	4.5	0.795	5.66
222	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	122	5.84	1.55	3.77
223	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFIE- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	123	2.93	0.962	3.05
224	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Aib-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	124	3.52	1.06	3.32
225	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI-Aib-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	125	1.99	0.523	3.80
226	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSILLDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	126	4.27	1.25	3.42
227	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	127	4.73	1.07	4.42
228	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSG-NH ₂	128	3.86	1.1	3.51

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

230	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LDHK ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	129	3.31	0.599	5.53
233	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Dab-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	130	4.95	0.535	9.25
236	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	131	6.76	1.65	4.10
238	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDLSI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	132	7.33	1.15	6.37
239	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	133	5.27	0.987	5.34
241	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDVSI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	134	7.12	1.89	3.77
242	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDVSI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	135	5.58	1.96	2.85
243	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDLSI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-TFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	136	8.69	1.22	7.12
244	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDLSI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	137	8.27	1.29	6.41
246	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDASI- α MeL-LD-Orm-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	138	6.36	2.56	2.48

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

247	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Aib-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	139	2.58	0.614	4.20
248	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSILLD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	140	5.08	0.8	6.35
249	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Nle-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	141	3.84	0.778	4.94
250	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSDYSI-Aib-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) -YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	142	4.27	0.985	4.34
251	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (ϵ K) -CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) AQ-Aib-AFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	143	5.12	1.37	3.74
264	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGGPSSG-NH ₂	144	8.4	3.19	2.63
265	Y-Aib-EGT- α MeF (2F) -TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K ((2- [2- (2-アミノ-エトキシ) -エトキシ] -アセチル) ₂ - (γ Glu) -CO- (CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) AQ-Aib-EFI- (D-Glu) - α MeY-LIEGG-NH ₂	145	9.77	3.27	2.99

【0168】

表1のデータに示されるように、ベースラインおよび天然ペプチドに対して正規化されたペプチドは、0.1%カゼインの存在下でヒトGLP-1RおよびGIPRからのcAMPを刺激し、GLP-1受容体の効力の約2.5〜約10倍であるGIP効力比を有する。

【0169】

一実施形態においては、ペプチドが、細胞膜グアノシン5'-（ガンマーチオ）三リン酸- [3⁵S] (GTP γ S) 結合アッセイによって示されるように、GLP-1Rに対する部分的アゴニストであり、 β アレスチン-2動員アッセイによって示されるように、GLP-1Rに対する部分的アゴニストである、強力なGIPR/GLP-1Rデュアルアゴニストである、GIP:GLP-1共アゴニスト化合物である。一実施形態は、GIP:GLP-1共アゴニスト化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、本化合物は、GLP-1R HEK293細胞膜グアノシン5'-（ γ -チオ）三リン酸- [3⁵S] (GTP γ S) 結合アッセイにおいて、GLP-1Rが誘発するG α_s 活性化を刺激する。一実施形態の化合物は、GLP-1RのHEK293細胞膜グアノシン5'-（ γ -チオ）三リン酸- [3⁵S] (GTP γ S) 結合アッセイにおいて、75%以下の部分

的アゴニズムを示す化合物であり、GLP-CHO細胞βアレスチンリクルートメントアッセイにおいて35%以下の部分的アゴニズムを示す化合物である。

【0170】

一実施形態の方法は、GLP-1RのHEK293細胞膜グアノシン5'-(γ-チオ)三リン酸-[³⁵S]結合アッセイに75%以下の部分的アゴニズムを示す化合物を有効量投与することと、GIPアゴニストである化合物を有効量投与することを含む、糖尿病の治療方法である。一実施形態において、GLP-1R HEK293細胞膜グアノシン5'-(γ-チオ)三リン酸-[³⁵S] (GTPγS)結合アッセイにおいて部分的アゴニズムを示す化合物を、GIPアゴニスト活性を有する化合物と共投与する。一実施形態において、GLP-1RのHEK293細胞膜グアノシン5'-(γ-チオ)三リン酸-[³⁵S] (GTPγS)結合アッセイにおいて部分的アゴニズムを示す化合物を、活性剤として、GIPアゴニスト活性を有する化合物の1週間前または1週間後以内に投与する。一実施形態において、糖尿病を治療するための方法は、GLP-CHO細胞βアレスチンリクルートメントアッセイで35%以下の部分的アゴニズムを示す化合物を有効量投与することと、GLP-1RのHEK293細胞膜グアノシン5'-(γ-チオ)三リン酸-[³⁵S] (GTPγS)結合アッセイで75%以下の部分的アゴニズムを示す化合物を有効量投与することを含む。

【0171】

GLP-1R HEK293細胞膜 [³⁵S] GTPγS結合アッセイ

GLP-1受容体は、リガンドが誘発する受容体活性化の際にGTP結合型Gα_sを増加させるGタンパク質共役型受容体である。GLP-1Rにより誘起されるGα_s活性化を刺激するペプチドの効力は、ヒトGLP-1Rを発現するHEK293細胞から精製膜を調製したものをを用いて判定する。このアッセイは、以前に記載されたものと同様に実施される(Bueno et al., J. Biol. Chem., (2016) 291, 10700およびWillard et al., Mol. Pharmacol. (2012) 82, 1066)。テストペプチドをDMSOに可溶化し、室温で30分間、20 mMのHEPES pH7.4、50 mMのNaCl、5 mMのMgCl₂、40 μg/mlのサポニン、0.1% BSA、および500 pM ³⁵S標識されたGTPγS中の5 μgの膜を含有する反応緩衝液に希釈する。反応は、ウサギ抗Gα_sポリクローナル抗体および0.5 mgの抗ウサギポリビニルピーズを含有するノニデットP-40界面活性剤を0.2%添加することによって終了する。混合物を30分間展開させ、80×gで10分間遠心分離し、MicroBeta TriLux装置を使用してウェルあたり1分間カウントする。ペプチド濃度応答曲線を4パラメータロジスティックモデルにフィットさせ、EC₅₀として効力を計算する。受容体の最小および最大対照として、DMSOおよびGLP-1 (7~36)を使用して、刺激%に対するデータの正規化を実施する(Campbell et al, Assay Guidance Manual 2017)。GIPRが誘発するGα_s活性化を刺激する試料ペプチドの効力を判定する。アッセイ結果により、GLP-1Rが誘発するGα_s活性化に関して、GLP-1Rに対する部分的アゴニストであるペプチドが同定される。

【0172】

GLP-1R CHO細胞βアレスチン動員アッセイ

活性化Gタンパク質共役型受容体は、シグナル伝達タンパク質のβアレスチンファミリーと相互作用が可能である。GLP-1Rが誘発するアレスチン動員に対するペプチドの効力は、PathHunter Enzyme Fragment Complementation手法を使用して、実質的に記載されるように判定される(von Degendorf et al., FASEB J., 2007 (14): 3819-26およびHamdouchi et al., J. Med. Chem., 2016 59 (24): 10891-10916)。Pro-Linkタグ化ヒトGLP-1Rおよび酵素アクセプタータグ化βアレスチン-2を発現するCHO-K1細胞はDiscoverxから入手でき、アッセイ用に凍結した細胞として調製できる。テストペプチドをDMS

Oに溶解し、Echoアコースティックディスペンサー（LabCyte）を用いて段階希釈を実施する。アッセイ培地は、0.1% w/v加水分解カゼイン（Sigma）を含有するPathHunter細胞アッセイ緩衝液（DiscoverX）である。100nlのペプチドを384ウェルプレートの10μlのアッセイ培地に分注し、次にアッセイ培地内の10μlの細胞を加えて、ウェルあたり5000細胞にする。プレートを37℃/CO₂5%のインキュベーターで90分間インキュベートし、10μlのPathHunter検出試薬（DiscoverX）を加えて、プレートを室温で60分間インキュベートする。発光信号を測定する。ペプチド濃度-応答曲線を、4パラメータロジスティックモデルにフィットさせ、EC₅₀での効力を計算する。最小および最大対照として、DMSOおよびGLP-1（7~36）を使用して、刺激%に対するデータの正規化を実施する（Campbell et al, Assay Guidance Manual 2017）。GLP-1Rが誘発するβ-アレスチン動員を刺激する試料ペプチドの効力を判定する。アッセイ結果により、β-アレスチン-2動員に関して、GLP-1Rに対する部分的アゴニストであるペプチドが同定される。

10

【0173】

GIP：GLP-1ペプチド維持用量を決定するための臨床試験

6ヶ月（26週間）の第2相二重盲検臨床試験は、メトホルミンの安定した投薬の有無にかかわらず、食事と運動による血糖コントロールが不十分なT2DMの患者において、週1回（QW）投与されるデュラグルチド1.5mgおよびQWで投与されるプラセボと比較して、週1回皮下注射で投与されるGIP：GLP-1ペプチドの4つの用量レベル（それぞれ1mg、5mg、10mg、および15mg）の安全性、有効性、およびPK/PDを評価するように設計される。以下の毎週の用量増加を使用して、GIP：GLP-1ペプチドの用量を維持用量に漸増した。

20

【表2】

GIP：GLP-1 ペプチド用量：	毎週の GIP：GLP-1 ペプチド用量増加：
1 mg	0~26 週目:1mg QW
5 mg	0~26 週目:5mg QW
10 mg	0 週目:5mg 1 週目:5mg 2~26 週目:10mg
15 mg	0 週目:5mg 1 週目:5mg 2 週目:10 mg 3 週目:10 mg 4 週目:10 mg 5 週目:10 mg 6~26 週目:15 mg

30

【0174】

この試験には、4週間のフォローアップ期間もある。T2DMを治療するための安全性および有効性に加えて、有効性エンドポイントには、プラセボおよびデュラグルチド1.5mgと比較した、HbA1c、FBG、体重、脂質、および胴囲に対するGIP：GLP-1ペプチドの作用が含まれる。この試験は、消化管の忍容性、低血糖、過敏症反応、および臓器の安全性に対するGIP：GLP-1ペプチドの作用、ならびに治療中に発現する抗薬物抗体の発生も評価する。モデルに基づく用量応答分析は、より長い試験での有意なHbA1cの低下および体重減少の可能性を予測するために実施される。

40

【0175】

統計分析：

有効性：ベースラインから26週のエンドポイントまでのHbA1c変化の主要な有効性転帰は、バイズ用量応答モデルを使用して分析される。分析は、集団（MITT）分析

50

セットを処理する意図で実施される。mITTデータセットの主要な有効性転帰の確証分析は、肥満度指数（BMI）（ $<30\text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 30\text{ kg/m}^2$ ）、メトホルミンの使用、治療、訪問、および固定作用としての訪問による治療の相互作用、共変数としてのベースラインHbA1c、ならびにランダム作用として患者を用いたベースライン測定後のモデル（MMRM）である。

【0176】

12および26週でのベースラインからの平均体重変化、および12週でのHbA1cのベースラインからの平均変化が、一次分析と同様の用量応答モデルを使用して分析される。体重減少が $\geq 5\%$ または $\geq 10\%$ の患者、26週でHbA1c目標の $\leq 6.5\%$ または $\leq 7.0\%$ に到達した患者、またはレスキュー療法が必要な患者の割合を、治療および層の固定作用を伴うロジスティック回帰、ならびに共変数としてベースラインを使用して分析する。FBG（空腹時血糖）、SMBG（自己監視血糖）レベル、胴囲のベースラインからの変化、およびベースラインから12および26週までの脂質の平均変化率を、一次分析に使用したものと同様のMMRMを使用して分析する。

【0177】

GIP：GLP-1ペプチド滴定スケジュールを決定するための臨床試験

これは、1週間のスクリーニング（訪問1）、その後1週間の導入期間（訪問2）、次いで12週間の治療（訪問3～10、電話による訪問を含む）、その後4週間の安全フォローアップが続く、12週間の治療である。これは、食事と運動のみ、またはメトホルミンの安定した投薬による血糖コントロールが不十分な2型糖尿病の患者において、プラセボと比較して、GIP：GLP-1ペプチドの週1回の皮下投与の有効性および忍容性を検討するように設計された第2相試験である。この試験は、以下のように設計され、滴定スキームを改良するために実施された。

【表3】

GIP：GLP-1ペプチド用量：	毎週のGIP：GLP-1ペプチド用量増加：
プラセボ	1~12週目
群1	1~2週目:2.5mg 3~4週目:5mg 5~8週目:10mg 9~12週目:15mg
群2	1~4週目:2.5mg 5~8週目:7.5mg 9~12週目:15mg
群3	1~4週目:4mg 5~8週目:8mg 9~12週目:12mg

【0178】

アミノ酸配列

配列番号1

GIP（ヒト）

Y A E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K G K K N D W K H N I
T Q

配列番号2

GLP-1（7-36）（ヒト）

H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R - N H ₂

配列番号3

R₁X₁X₂X₃GTX₆TSDX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄DX₁₆X₁₇AX₁
9X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁

配列番号 4

P X₃₂ X₃₃ X₃₄ - R₂

配列番号 5

P X₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅ X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉ - R₂

配列番号 6

P X₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅ X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉ X₄₀ - R₂

配列番号 7

K [(2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル)₂ - γ G l u - C
O - (C H₂) q - C O₂ H] X₃₂ X₃₃ X₃₄ - R₂

配列番号 8

K [(2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル)₂ - γ G l u - C
O - (C H₂) q - C O₂ H] X₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅ X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉ - R₂

配列番号 9

K [(2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル)₂ - γ G l u - C
O - (C H₂) q - C O₂ H] X₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅ X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉ X₄₀ - R₂

【配列表】

0007620601000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 K 14/605 (2006.01)

F I

C 0 7 K 14/605

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/740,640

(32)優先日 平成30年10月3日(2018.10.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ライ リリー アンド カンパニー内

(72)発明者 カブレラ, オーバー

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー内

(72)発明者 コスクン, タマー

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー内

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 米国特許第09474780 (US, B1)

特表2017-507124 (JP, A)

米国特許出願公開第2017/0112897 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 14/00-825

A 6 1 K 38/00-58

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)