

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-508349
(P2023-508349A)

(43)公表日 令和5年3月2日(2023.3.2)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	14/605 (2006.01)	C 0 7 K	14/605	Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 K	38/26 (2006.01)	A 6 1 K	38/26		4 H 0 4 5
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全72頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-538471(P2022-538471)	(71)出願人	522242018		
(86)(22)出願日	令和2年12月18日(2020.12.18)		メルク・シャープ・アンド・ドーム・エ		
(85)翻訳文提出日	令和4年8月5日(2022.8.5)		ルエルシー		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/065796		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・		
(87)国際公開番号	WO2021/133644		0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イ		
(87)国際公開日	令和3年7月1日(2021.7.1)		ースト・リンカーン・アベニュー・1 2		
(31)優先権主張番号	19425098.1		6		
(32)優先日	令和1年12月23日(2019.12.23)	(74)代理人	100114188		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 小野 誠		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100119253		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 金山 賢教		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100124855		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 坪倉 道明		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100129713		
	最終頁に続く		弁理士 重森 一輝		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルカゴン受容体およびG L P - 1 受容体のステープルトリアゾールコアゴニスト

(57)【要約】

本発明のステープルペプチドおよびその薬学的に許容される塩は、グルカゴン受容体およびG L P - 1 受容体のコアゴニストであり、限定するものではないが、代謝障害、例えば、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）および肥満を含む、グルカゴン受容体およびG L P - 1 受容体によって媒介される疾患の治療、予防および抑制に有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列

H S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V Q W L M N T (配列番号 1)

を含むペプチドであって

1) X^2 の L-セリンが、 α -アミノイソ酪酸、または D-セリンによって置換されており、

2) X^{10} のチロシンが、リジン、脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンによって置換されており、

3) X^{16} の L-セリンが、 α -アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、p r a または A c b によって置換されており、

4) X^{18} のアルギニンが、アラニンによって置換されており、

5) X^{30} が、存在しないか、または C 末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、

そして、以下から選択される最大 6 個の追加のアミノ酸置換を含んでもよく、

1) X^{17} のアルギニンが、p r a によって置換されていてもよく、

2) X^{20} のグルタミンが、N l e (ϵN_3) もしくは p r a によって置換されていてもよく、

3) X^{21} のアスパラギン酸が、N l e (ϵN_3) によって置換されていてもよく、

4) X^{24} のグルタミンが、N l e (ϵN_3)、p r a もしくは A c b によって置換されていてもよく、

5) X^{27} のメチオニンが、ロイシン、ノルロイシン、もしくは L-メチオニンスルホンによって置換されていてもよく、

6) X^{28} のアスパラギンが、アスパラギン酸、N l e (ϵN_3) もしくは p r a によって置換されていてもよく、

ただし、前記ペプチドが、少なくとも 1 つの N l e (ϵN_3) および 1 つの p r a、もしくは 1 つの P e g₃ N₃ A l a および 1 つの p r a を含み、

N l e (ϵN_3) および p r a が、環化してトリアゾール含有環を形成するか、もしくは P e g₃ N₃ A l a および p r a が、環化してトリアゾール含有環を形成し、かつ

A c b が 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、N l e (ϵN_3) が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、P e g₃ N₃ A l a が O-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリンであり、かつ p r a が (R)-2-アミノペンタ-4-イン酸であるペプチド、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

以下の式

H X² Q G T F T S D X¹⁰ S K Y L D X¹⁶ X¹⁷ A A X²⁰ X²¹ F V X²⁴ W L X²⁷ X²⁸ T X³⁰ - N H₂ (配列番号 29)

を含む、請求項 1 に記載のペプチドであって、

X^2 が、 α -アミノイソ酪酸、または D-セリンであり、

X^{10} が、リジン、脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X^{16} が、 α -アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、p r a または A c b であり、

X^{17} が、アルギニンまたは p r a であり、

X^{20} が、グルタミン、N l e (ϵN_3) または p r a であり、

X^{21} が、アスパラギン酸または N l e (ϵN_3) であり、

X^{24} が、グルタミン、N l e (ϵN_3)、p r a または A c b であり、

X^{27} が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、または L-メチオニンスルホンであり、

10

20

30

40

50

X^{28} が、アスパラギン酸、 $Nle(\epsilon N_3)$ または pra であり、

X^{30} が、存在しないか、または C 末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、ただし、前記ペプチドが、少なくとも 1 つの $Nle(\epsilon N_3)$ および 1 つの pra 、または 1 つの Peg_3N_3Ala および 1 つの pra を含み、

$Nle(\epsilon N_3)$ および pra が、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または Peg_3N_3Ala および pra が、環化してトリアゾール含有環を形成し、

$Ac b$ が 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、 $Nle(\epsilon N_3)$ が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、 Peg_3N_3Ala が O-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリンであり、かつ pra が (R)-2-アミノペンター-4-イン酸であり、かつ

前記ペプチドが、存在する場合、前記ペプチドの C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記脂肪酸が、 $C14$ 、 $C15$ 、 $C16$ 、 $C17$ 、 $C18$ 、 $C19$ もしくは $C20$ 脂肪酸を含み、かつ位置 10 の前記脂肪酸が、 $C14$ 、 $C16$ 、 $C17$ 、 $C18$ 、 $C19$ もしくは $C20$ 脂肪酸を含む、請求項 2 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

X^{10} が、リジン、もしくは脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである、請求項 2 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

X^{10} が、リジン、もしくは γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである、請求項 2 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

X^{10} が、リジン、もしくは γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して $C16$ 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである、請求項 2 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X^{30} が存在しない、請求項 2 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

以下の式

$HX^2QGTFTSDX^{10}SKYLDX^{16}X^{17}AAX^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (配列番号 29)

を含む、請求項 1 に記載のペプチドであって、

X^2 が、 α -アミノイソ酪酸、または D-セリンであり、

X^{10} が、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X^{16} が、 α -アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、 pra または $Ac b$ であり、

、

X^{17} が、アルギニンまたは pra であり、

X^{20} が、グルタミン、 $Nle(\epsilon N_3)$ または pra であり、

X^{21} が、アスパラギン酸または $Nle(\epsilon N_3)$ であり、

X^{24} が、グルタミン、 $Nle(\epsilon N_3)$ 、 pra または $Ac b$ であり、

X^{27} が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、または L-メチオニンスルホンであり、

X^{28} が、アスパラギン酸、 $Nle(\epsilon N_3)$ または pra であり、

X^{30} が、存在しないか、または C 末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、ただし、前記ペプチドが、少なくとも 1 つの $Nle(\epsilon N_3)$ および 1 つの pra 、または 1 つの Peg_3N_3Ala および 1 つの pra を含み、

10

20

30

40

50

N l e (ϵ N₃) および p r a が、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または P e g₃ N₃ A l a および p r a が、環化してトリアゾール含有環を形成し、

A c b が 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、N l e (ϵ N₃) が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、P e g₃ N₃ A l a が O- (2- (2- (2-アジドエトキシ) エトキシ) エチル) -L-セリンであり、かつ p r a が (R) - 2-アミノペンター 4-イン酸であり、かつ

前記ペプチドが、存在する場合、前記ペプチドの C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

位置 10 の前記脂肪酸が、C 14、C 16、C 17、C 18、C 19 もしくは C 20 脂肪酸を含む、請求項 8 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

X¹⁰ が、リジン、もしくは γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである、請求項 8 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

X¹⁰ が、リジン、もしくは γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して C 16 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである、請求項 8 に記載のペプチド、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

X³⁰ が存在しない、請求項 2 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

以下の式

H X² Q G T F T S D X¹⁰ S K Y L D X¹⁶ X¹⁷ A A X²⁰ X²¹ F V X²⁴ W L X²⁷ X²⁸ T X³⁰ - N H₂ (配列番号 29)

を含む、請求項 1 に記載のペプチドであって、

X² が、 α -アミノイソ酪酸、または D-セリンであり、

X¹⁰ が、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C 16 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X¹⁶ が、 α -アミノイソ酪酸、またはアラニンであり、

X¹⁷ がアルギニンであり、

X²⁰ がグルタミンであり、

X²¹ がアスパラギン酸であり、

X²⁴ が p r a であり、

X²⁷ が、ロイシンまたはノルロイシンであり、

X²⁸ が N l e (ϵ N₃) であり、

X³⁰ が存在せず、

N l e (ϵ N₃) および p r a が、環化してトリアゾール含有環を形成し、

N l e (ϵ N₃) が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、かつ p r a が (R) - 2-アミノペンター 4-イン酸であり、かつ

前記ペプチドが、存在する場合、前記ペプチドの C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

X¹⁰ がリジンである、請求項 13 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

X¹⁰ が、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C 16 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである、請求項 13 に記載のペプチド、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

請求項 1 に記載のペプチドまたはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む組成物。

【請求項 17】

代謝疾患または代謝障害について患者を治療する方法であって、請求項 1 に記載のペプチドのうちのいずれか 1 つ以上、またはその薬学的に許容される塩の有効量を前記患者に投与して、前記患者の代謝疾患または代謝障害を治療することを含む方法。

【請求項 18】

前記代謝疾患または代謝障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満を含む、請求項 17 に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記糖尿病が、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病または妊娠糖尿病を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

代謝疾患または代謝障害について患者を治療する方法であって、請求項 16 に記載の組成物の有効量を前記患者に投与して、前記患者の代謝疾患または代謝障害を治療することを含む方法。

【請求項 21】

前記代謝疾患または代謝障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満を含む、請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 22】

代謝疾患または代謝障害を治療するための医薬品を製造するための、請求項 1 に記載のペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 23】

前記代謝疾患または代謝障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満を含む、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記糖尿病が、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病または妊娠糖尿病を含む、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

患者または個体の代謝疾患または代謝障害を治療するための方法であって、請求項 1 に記載のペプチドまたはその薬学的に許容される塩の有効量を前記患者または個体に投与すること、およびインスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を前記患者または個体に投与して、前記患者または個体の代謝疾患または代謝障害を治療することを含む方法。

30

【請求項 26】

前記インスリン類似体が、インスリンデテミル、インスリングルルギン、インスリンレベミル、インスリングルリジン、インスリンデグルデクまたはインスリンリスプロを含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記代謝疾患または代謝障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満を含む、請求項 26 に記載の方法。

40

【請求項 28】

前記糖尿病が、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病または妊娠糖尿病を含む、請求項 27 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、ASCII形式で電子的に提出され、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる配列表を含む。2020年12月3日に作成された上記ASCIIコピーは、2

50

4935-WO-PCT-SEQLIST.txtという名称であり、サイズが31kbである。

【0002】

本発明は、グルカゴン受容体およびGLP-1受容体のステープルコアゴニストペプチド(stapled co-agonist peptide)、ならびに代謝障害の治療のためのこれらのステープルGLP-1受容体/GCG受容体コアゴニストの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

プレプログルカゴンは、グルコース恒常性、インスリン分泌、胃内容排出および腸成長、ならびに食物摂取の調節を含む多種多様な生理学的機能に関与する、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルカゴン様ペプチド-2(GLP-2)およびオキシントモジュリン(OM)を含む多数の異なるプログルカゴン由来ペプチドを形成するように様々な組織内でプロセッシングされる158アミノ酸前駆体ポリペプチドである。グルカゴンは、プレプログルカゴンのアミノ酸33から61に対応する29アミノ酸ペプチドであり、GLP-1は、プレプログルカゴンのアミノ酸72から108に対応する37アミノ酸ペプチドとして産生される。GLP-1(7-36)アミドまたはGLP-1(7-37)酸は、GLP-1受容体で本質的に同等の活性を示す、GLP-1の生物学的に強力な形態である。

10

【0004】

低血糖中、血糖値が正常を下回ると、グルカゴンは肝臓にシグナルを送ってグリコーゲンを分解し、グルコースを放出させ、血糖値を正常レベルに上昇させる。低血糖は、糖尿病による高血糖(血糖値の上昇)を有する患者では、インスリン療法の一般的な副作用である。したがって、グルコース調節に果たすグルカゴンの最も認識されている役割は、インスリンの作用に対抗し、血糖値を維持することである。

20

【0005】

GLP-1は、グルカゴンと比較して異なる生物学的活性を有する。その作用には、インスリンの合成および分泌の刺激、グルカゴン分泌の阻害、ならびに食物摂取の阻害が含まれる。GLP-1は、糖尿病患者では、高血糖を低下させることが示されている。GLP-1と約50%のアミノ酸同一性を共有する、トカゲ毒液由来のペプチドであるエキセンジン-4は、GLP-1受容体を活性化し、同様に糖尿病患者では高血糖を低下させることが示されている。

30

【0006】

GLP-1およびエキセンジン-4が食物摂取を減少させ、体重減少を促進し得るという証拠もあり、この効果は糖尿病患者だけでなく、肥満症に罹患している患者にとっても有益であろう。肥満症患者では、糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管疾患および筋骨格疾患のリスクが高くなる。

【0007】

グルカゴンは、GLP-1に構造的に関連するペプチドホルモンであり、グリコーゲン分解および糖新生の刺激を介して血糖を増加させるその急性能力についてよく認識されている(Jiang & Zhang, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284:E671-E678(2003))。熱産生、満腹、脂肪分解、脂肪酸酸化およびケトン生成の増加を特徴とするグルカゴン薬理の慢性的作用はあまり認識されていない(Habegger et al., Nat. Rev. Endocrinol. 6:689-697(2010))。グルカゴンの反復投与は、体重低下を伴って齧歯類代謝の改善をもたらすことが数十年前に最初に報告された(Salter, Am. J. Clin. Nutr. 8:535-539(1960))。それにもかかわらず、高血糖の固有のリスクは、特にT2DMなどのインスリン抵抗性状態では、これらの観察結果をヒトを対象とした試験に変換するのを複雑にしている。

40

【0008】

50

ホルモンであるオキシントモジュリン（OXM、グルカゴン-37）は、腸および中枢神経系（CNS）ではプレプログルカゴンプロセシングの翻訳後産物であり、食物摂取に
 応答して腸内のL細胞から分泌される。1983年に発見されたOXMは、食物摂取およ
 びエネルギー消費の調節に関与している（Jarrouse et al., *Endocrinol.* 115:102-105（1984）；Schjoldager et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 18:499-503（1988））。
 ラットに対するOXMの中樞投与または末梢投与は、胃内容排出に対する影響を最小限に
 抑えながら、短期間の食物摂取を減少させる（Dakin et al. *Endocrinology*, 142:4244-4250（2001）、Dakin et al. *Endocrinology*, 145:2687-2695（2004））。ラットに対す
 るOXMの反復的な脳室内投与は、同時飼育の動物と比較して、深部体温の上昇と、体重
 増加の減少とをもたらし、カロリー摂取量およびエネルギー消費の両方に対する効果が示
 唆されている（Dakin et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283:E1173-E1177（2002））。

10

20

30

40

50

【0009】

関連する試験では、OXMの末梢投与は、絶食誘発性食物摂取および暗期食物摂取の両
 方を用量依存的に阻害したが、GLP-1とは異なり、胃内容排出に影響を及ぼさなかつ
 た。OXMはまた、弓状核（ARC）では、空腹時グレリンのレベルを低下させ、c-f
 os免疫反応性を増加させた。OXMの反復7日間IP投与は、ラットでは、体重増加率
 および脂肪蓄積の減少を引き起こした（Dakin et al. *Endocrinology*, 145:2687-2695（2004）を参照）。

【0010】

マウスを対象としたOXM作用の試験では、OXMはグルカゴン（GCG）受容体およ
 びGLP-1受容体の両方を活性化することができるが、グルカゴン受容体ノックアウト
 マウスではicv OXMが食物摂取を阻害することから、OXMの食欲抑制作用はGL
 P-1受容体のみを必要とすることが実証された。ただし、OXMの食欲抑制効果は、G
 LP-1受容体ノックアウトマウスでは完全に存在しない。さらに、マウスでは、エキセ
 ンジン-4はエネルギー消費を調節するが、OXMは調節しない。したがって、OXMは
 、薬理学的濃度で使用される場合、GLP-1受容体では弱いアゴニストであると思われ
 る（Baggio et al., *Gastroenterol.* 127:546-58（2004）を参照）。OXMはまた、高脂肪食が与えられたマウスでは耐糖能障害を改
 善し（Dakin et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 294:E142-E147（2008）、GLP-1受容体とは無関係に
 マウスの固有心拍数を増加させることが見出された（Sowden et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292
 :R962-R970（2007））。OXMはまた、GLP-1受容体β-アレスチンの
 動員、およびGαを介したシグナル伝達に差次的に影響を及ぼし（Jorgensen
 et al., *J. Pharma. Exp. Therapeut.* 322:148-154（2007））、OXMの末梢注射後の視床下部ニューロン活性化に示差的に影響を及
 ぼすことが示されている（Choudhri et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 350:298-306（2006））。

【0011】

ヒトでは、正常体重の健常対象に対するOXMの単回90分間の静脈内注入は、空腹ス
 コアと、ピュッフェ形式の食事での食物摂取とを約19%減少させた。累積12時間のカ
 ロリー摂取量は約11%減少し、悪心、または食物嗜好性の変化は報告されなかった（C
 ohen et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:4696-4701（2003）；Lykkegaard et al., *ADA Sc
 ientific Sessions, Abstract #1506-P*（2003））。さらに最近では、肥満健常被験者（BMI約33）に対する4週間にわたるOXMの
 食後前注射が、治療1日目のカロリー摂取量の顕著な減少（約25%）をもたらした、これ

は試験の経過にわたって維持された（４週間後に３５％減少）（Wynne et al., Diabetes 54:2390-2395 (2005)）。試験終了時に、治療された対象では堅牢な体重減少が観察された（１．９％、プラセボ補正）。OXMの血漿レベルは、注入試験で観察されたものと同様であった（ピーク濃度約９５０pM）。OXMの不十分なインビボ安定性によって必要とされる比較的高い用量にもかかわらず（血漿t_{1/2}<12分）、タキフィラキシーが全く存在せず、軽度および一過性の悪心の発生率が低い（約３％）ことから、このホルモンは、ヒトを対象とした検証、および魅力的な忍容性プロファイルの両方によって、数少ない肥満標的のうちの１つになる。

【0012】

OXMは、非常に短い半減期を有し、細胞表面のジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）によって急速に不活性化される（Zhu et al., J. Biol. Chem. 278:22418-22423 (2002)）。しかし、DPP-IV阻害剤は、臨床では体重を変化させず、ヒトに対して体重減少を達成するためには、超生理学的レベルのOXM（９００～１０００pM）が必要であり得ることが示唆されている。ヒトに対して体重減少を誘導するためのOXMペプチド類似体が、公開国際出願国際公開第03/022304号、国際公開第2004/062685号、国際公開第2006/134340号および国際公開第2010/096052号の主題であった。

【0013】

近年、２つの独立した同時に発表された論文では、齧歯類の肥満の処置では、純粋なGLP1Rアゴニストと比較して効果および安全性が向上し、同時に血糖コントロールが改善されるとして、比較的バランスのとれたGLP-1受容体/GCG受容体コアゴニストの使用が報告された（Day et al., Nat. Chem. Biol. 5:749-757 (2009); Pocai et al., Diabetes 58:2258-2266 (2009)）。グルカゴンの内因性前駆体であるオキシントモジュリン（OXM）の作用が関連して重要であり、オキシントモジュリンは、GLP-1とともに空回腸のL細胞から食後に分泌される（Holst, Regul. Pept. 93:45-51 (2000); Drucker, Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 1:22-31 (2005)）。

【0014】

GLP-1受容体およびGCG受容体で様々な程度の活性を有するように改変されたグルカゴンペプチド類似体および誘導体は、公開国際出願国際公開第2008/1010017号、国際公開第2009/155258号、国際公開第2011/075393号、国際公開第2012/177444号、国際公開第2012/177443号、国際公開第2016/065090号および国際公開第2019/060660号に開示されている。その中で、開示されたグルカゴンペプチド類似体のいくつかは、GLP-1受容体およびGCG受容体の両方で活性を有することが報告されたが、GLP-1受容体およびGCG受容体で比較的バランスのとれた活性または効力を有するコアゴニストペプチドが依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献１】 国際公開第03/022304号

【特許文献２】 国際公開第2004/062685号

【特許文献３】 国際公開第2006/134340号

【特許文献４】 国際公開第2010/096052号

【特許文献５】 国際公開第2008/1010017号

【特許文献６】 国際公開第2009/155258号

【特許文献７】 国際公開第2011/075393号

【特許文献８】 国際公開第2012/177444号

【特許文献９】 国際公開第2012/177443号

- 【特許文献10】国際公開第2016/065090号
- 【特許文献11】国際公開第2019/060660号
- 【非特許文献】
- 【0016】
- 【非特許文献1】Jiang & Zhang, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284:E671-E678 (2003)
- 【非特許文献2】Habegger et al., Nat. Rev. Endocrinol. 6:689-697 (2010)
- 【非特許文献3】Salter, Am. J. Clin. Nutr. 8:535-539 (1960) 10
- 【非特許文献4】Jarrouse et al., Endocrinol. 115:102-105 (1984)
- 【非特許文献5】Schjoldager et al., Eur. J. Clin. Invest. 18:499-503 (1988)
- 【非特許文献6】Dakin et al. Endocrinology, 142:4244-4250 (2001)
- 【非特許文献7】Dakin et al. Endocrinology, 145:2687-2695 (2004)
- 【非特許文献8】Dakin et al. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 283:E1173-E1177 (2002) 20
- 【非特許文献9】Baggio et al., Gastroenterol. 127:546-58 (2004)
- 【非特許文献10】Dakin et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 294:E142-E147 (2008)
- 【非特許文献11】Sowden et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292:R962-R970 (2007)
- 【非特許文献12】Jorgensen et al., J. Pharma. Exp. Therapeut. 322:148-154 (2007)
- 【非特許文献13】Choudhri et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 350:298-306 (2006) 30
- 【非特許文献14】Cohen et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 88:4696-4701 (2003)
- 【非特許文献15】Lykkegaard et al., ADA Scientific Sessions, Abstract #1506-P (2003)
- 【非特許文献16】Wynne et al., Diabetes 54:2390-2395 (2005)
- 【非特許文献17】Zhu et al., J. Biol. Chem. 278:22418-22423 (2002)
- 【非特許文献18】Day et al., Nat. Chem. Biol. 5:749-757 (2009) 40
- 【非特許文献19】Pocai et al., Diabetes 58:2258-2266 (2009)
- 【非特許文献20】Holst, Regul. Pept. 93:45-51 (2000)
- 【非特許文献21】Drucker, Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 1:22-31 (2005)
- 【発明の概要】
- 【0017】

本発明は、2つのペプチドアミノ酸間の分子内環形成に起因する α らせん立体配座を有する、グルカゴン（GCG）受容体およびグルカゴン様タンパク質1（GLP-1）受容 50

体のステープルコアゴニストペプチドを提供する。本発明のステープルペプチドの α らせん構造は、タンパク質分解の減少に起因して物理的安定性を増加させ、水素結合を介して自己会合して β シートを形成する傾向を低下させ、フィブリル形成およびペプチド間凝集を減少させる。フィブリル形成およびペプチド凝集の減少は、ペプチド効果を増加させ得、同じ生理学的効果または薬理学的効果を目的としてさらに低い用量のペプチドを使用することを可能にする。さらに、フィブリル形成およびペプチド凝集の減少は、滅菌ペプチド溶液およびペプチド製剤中の望ましくない量の沈殿物形成を減少させる。沈殿物形成は、濁ったゲル様懸濁液をもたらす可能性があり、これにより、投与精度に悪影響が及ぼされる可能性があり、注射時に免疫原性反応が引き起こされる可能性がある。

【0018】

10

本発明のペプチドは、代謝疾患または代謝障害、例えば、限定するものではないが、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病または妊娠糖尿病）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）および／または肥満の治療に有用である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、以下に提供されるアミノ酸配列を有する、グルカゴン（GCG）受容体およびグルカゴン様タンパク質1（GLP-1）受容体のステープルペプチドコアゴニストを提供する。

【0020】

20

一実施形態では、本発明のGCG受容体／GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列

HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT（配列番号1）

を含み、

1) X^{2} のL-セリンが、 α -アミノイソ酪酸（Aib）、またはD-セリンによって置換されており、

2) X^{10} のチロシンが、リジン、脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または脂肪酸（fatty diacid）にコンジュゲートされたリジンによって置換されており、

3) X^{16} のL-セリンが、 α -アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン、グルタミン酸、praまたはAcbによって置換されており、

30

4) X^{18} のアルギニンが、アラニンによって置換されており、

5) X^{30} が、存在しないか、またはC末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、

そして、以下から選択される最大6個の追加のアミノ酸置換を含んでもよく、

1) X^{17} のアルギニンが、praによって置換されていてもよく、

2) X^{20} のグルタミンが、Nle（ ϵN_3 ）またはpraによって置換されていてもよく、

3) X^{21} のアスパラギン酸が、Nle（ ϵN_3 ）によって置換されていてもよく、

4) X^{24} のグルタミンが、Nle（ ϵN_3 ）、praまたはAcbによって置換されていてもよく、

40

5) X^{27} のメチオニンが、ロイシン、ノルロイシン、またはL-メチオニンスルホンによって置換されていてもよく、

6) X^{28} のアスパラギンが、アスパラギン酸、Nle（ ϵN_3 ）またはpraによって置換されていてもよく、

ただし、該ペプチドが、少なくとも1つのNle（ ϵN_3 ）および1つのpra、または1つのPeg₃N₃Alaおよび1つのpraを含み、

Nle（ ϵN_3 ）およびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Alaおよびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成し、Acbが1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、Nle（ ϵN_3 ）が6-アジド-L-ノ

50

ルロイシンであり、 $\text{Peg}_3\text{N}_3\text{Ala}$ が $\text{O}-(2-(2-(2-\text{アジドエトキシ})\text{エトキシ})\text{エチル})-\text{L}-\text{セリン}$ であり、かつ pra が $(\text{R})-2-\text{アミノペンター}-4-\text{イン酸}$ である；またはその薬学的に許容される塩である。

【0021】

この実施形態のクラスでは、ペプチドは、1つの $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ および1つの pra を含む。

【0022】

この実施形態の別のクラスでは、 $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ のアジドと、 pra のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または $\text{Peg}_3\text{N}_3\text{Ala}$ のアジドと、 pra のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0023】

この実施形態の別のクラスでは、 $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ のアジドと、 pra のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0024】

この実施形態の別のクラスでは、 $\text{Peg}_3\text{N}_3\text{Ala}$ のアジドと、 pra のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0025】

この実施形態の別のクラスでは、本発明の GCG 受容体/ $\text{GLP}-1$ 受容体コアゴニストペプチドは、天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列（配列番号1）（ここで、 X^{10} のチロシンが、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンによって置換されている）を含む；またはその薬学的に許容される塩である。

【0026】

この実施形態の別のクラスでは、本発明の GCG 受容体/ $\text{GLP}-1$ 受容体コアゴニストペプチドは、天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列（配列番号1）（ここで、 X^{30} が存在しない）を含む；またはその薬学的に許容される塩である。

【0027】

この実施形態の別のクラスでは、本発明の GCG 受容体/ $\text{GLP}-1$ 受容体コアゴニストペプチドは、以下から選択される最大5個の追加のアミノ酸置換を有する、天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列（配列番号1）を含み、

- 1) X^{17} のアルギニンが、 pra によって置換されていてもよく、
- 2) X^{20} のグルタミンが、 $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ または pra によって置換されていてもよく、
- 3) X^{21} のアスパラギン酸が、 $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ によって置換されていてもよく、
- 4) X^{24} のグルタミンが、 $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ 、 pra または Ac b によって置換されていてもよく、
- 5) X^{27} のメチオニンが、ロイシン、ノルロイシン、または $\text{L}-\text{メチオニン}$ スルホンによって置換されていてもよく、
- 6) X^{28} のアスパラギンが、アスパラギン酸、 $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ または pra によって置換されていてもよく、

ただし、該ペプチドが、少なくとも1つの $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ および1つの pra 、または1つの $\text{Peg}_3\text{N}_3\text{Ala}$ および1つの pra を含み、

$\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ および pra が、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または $\text{Peg}_3\text{N}_3\text{Ala}$ および pra が、環化してトリアゾール含有環を形成し、かつ Ac b が $1-\text{アミノシクロブタン}-1-\text{カルボン酸}$ であり、 $\text{Nle}(\epsilon\text{N}_3)$ が $6-\text{アジド}-\text{L}-\text{ノルロイシン}$ であり、 $\text{Peg}_3\text{N}_3\text{Ala}$ が $\text{O}-(2-(2-(2-\text{アジドエトキシ})\text{エトキシ})\text{エチル})-\text{L}-\text{セリン}$ であり、かつ pra が $(\text{R})-2-\text{アミノペンター}-4-\text{イン酸}$ である；またはその薬学的に許容される塩である。

【0028】

この実施形態の別のクラスでは、本発明の GCG 受容体/ $\text{GLP}-1$ 受容体コアゴニストペプチドは、以下から選択される最大4個の追加のアミノ酸置換を有する、天然ヒトグ

10

20

30

40

50

ルカゴンのアミノ酸配列（配列番号 1）を含み、

- 1) X^{17} のアルギニンが、 $p r a$ によって置換されていてもよく、
- 2) X^{20} のグルタミンが、 $N l e (\epsilon N_3)$ または $p r a$ によって置換されていてもよく、
- 3) X^{21} のアスパラギン酸が、 $N l e (\epsilon N_3)$ によって置換されていてもよく、
- 4) X^{24} のグルタミンが、 $N l e (\epsilon N_3)$ 、 $p r a$ または $A c b$ によって置換されていてもよく、
- 5) X^{27} のメチオニンが、ロイシン、ノルロイシン、または L -メチオニンスルホンによって置換されていてもよく、
- 6) X^{28} のアスパラギンが、アスパラギン酸、 $N l e (\epsilon N_3)$ または $p r a$ によって置換されていてもよく、

10

ただし、該ペプチドが、少なくとも 1 つの $N l e (\epsilon N_3)$ および 1 つの $p r a$ 、または 1 つの $P e g_3 N_3 A l a$ および 1 つの $p r a$ を含み、

$N l e (\epsilon N_3)$ および $p r a$ が、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または $P e g_3 N_3 A l a$ および $p r a$ が、環化してトリアゾール含有環を形成し、かつ $A c b$ が 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、 $N l e (\epsilon N_3)$ が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、 $P e g_3 N_3 A l a$ が $O-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エチル)-L-セリン$ であり、かつ $p r a$ が $(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸$ である；またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0029】

別の実施形態では、本発明は、アミノ酸配列

$H X^{2} Q G T F T S D X^{10} S K Y L D X^{16} X^{17} A A X^{20} X^{21} F V X^{24} W L X^{27} X^{28} T X^{30}-N H_2$ （配列番号 29）

を含むペプチドであって、

- X^2 が、 α -アミノイソ酪酸 ($A i b$)、または D -セリンであり、
- X^{10} が、リジン、脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンであり、
- X^{16} が、 α -アミノイソ酪酸 ($A i b$)、アラニン、グルタミン酸、 $p r a$ 、または 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 ($A c b$) であり、
- X^{17} が、アルギニンまたは $p r a$ であり、
- X^{20} が、グルタミン、 $N l e (\epsilon N_3)$ または $p r a$ であり、
- X^{21} が、アスパラギン酸または $N l e (\epsilon N_3)$ であり、
- X^{24} が、グルタミン、 $N l e (\epsilon N_3)$ 、 $p r a$ 、または 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 ($A c b$) であり、
- X^{27} が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、または L -メチオニンスルホンであり、

30

X^{28} が、アスパラギン酸、 $N l e (\epsilon N_3)$ または $p r a$ であり、

X^{30} が、存在しないか、または C 末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、

ただし、該ペプチドが、少なくとも 1 つの $N l e (\epsilon N_3)$ および 1 つの $p r a$ 、または 1 つの $P e g_3 N_3 A l a$ および 1 つの $p r a$ を含み、

40

$N l e (\epsilon N_3)$ および $p r a$ が、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または $P e g_3 N_3 A l a$ および $p r a$ が、環化してトリアゾール含有環を形成し、

$A c b$ が 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、 $N l e (\epsilon N_3)$ が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、 $P e g_3 N_3 A l a$ が $O-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリン$ であり、かつ $p r a$ が $(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸$ であり、かつ該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドの C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0030】

この実施形態のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされた

50

リジンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0031】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0032】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーによって脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0033】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪二酸は、C14、C15、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含み、かつ位置10の脂肪酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪酸を含む。

【0034】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪二酸は、C14、C15、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C16またはC18脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C18脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C16脂肪二酸を含む。

【0035】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16またはC18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16脂肪酸を含む。

【0036】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0037】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0038】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0039】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。

【0040】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0041】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16またはC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0042】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0043】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0044】

この実施形態の別のクラスでは、 X^2 は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^2 はD-セリンである。

10

20

30

40

50

【0045】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、 $p r a$ または $A c b$ である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、またはアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はグルタミン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は $p r a$ である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は $A c b$ である。

【0046】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} はアルギニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} は $p r a$ である。

10

【0047】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} は $N l e (\epsilon N_3)$ である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} は $p r a$ である。

【0048】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} は $N l e (\epsilon N_3)$ である。

【0049】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は $N l e (\epsilon N_3)$ である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は $p r a$ である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は $A c b$ である。

20

【0050】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はメチオニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} は L -メチオニンスルホンである。

【0051】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} は $N l e (\epsilon N_3)$ である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} は $p r a$ である。

【0052】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は存在しない。この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は、 C 末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンである。

30

【0053】

この実施形態の別のクラスでは、 $N l e (\epsilon N_3)$ および $p r a$ は、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0054】

この実施形態の別のクラスでは、 $P e g_3 N_3 A l a$ および $p r a$ は、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0055】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、1つの $N l e (\epsilon N_3)$ および1つの $p r a$ を含む。

40

【0056】

この実施形態の別のクラスでは、 $N l e (\epsilon N_3)$ のアジドと、 $p r a$ のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または $P e g_3 N_3 A l a$ のアジドと、 $p r a$ のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0057】

この実施形態の別のクラスでは、 $N l e (\epsilon N_3)$ のアジドと、 $p r a$ のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0058】

この実施形態の別のクラスでは、 $P e g_3 N_3 A l a$ のアジドと、 $p r a$ のアルキンと

50

が、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0059】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

【0060】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

【0061】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、配列番号6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28のアミノ酸配列を有する。 10

【0062】

上記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、表1に示す構造を有する。

【0063】

別の実施形態では、本発明は、アミノ酸配列

$HX^2QGTFTSDX^{10}SKYLDX^{16}X^{17}AAX^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (配列番号29)

を含むペプチドであって、

X^2 が、 α -アミノイソ酪酸(Aib)、またはD-セリンであり、

X^{10} が、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、 20

X^{16} が、 α -アミノイソ酪酸(Aib)、アラニン、グルタミン酸、pra、または1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸(Acb)であり、

X^{17} が、アルギニンまたはpraであり、

X^{20} が、グルタミン、Nle(ϵN_3)またはpraであり、

X^{21} が、アスパラギン酸またはNle(ϵN_3)であり、

X^{24} が、グルタミン、Nle(ϵN_3)、pra、または1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸(Acb)であり、

X^{27} が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、またはL-メチオニンスルホンであり、

X^{28} が、アスパラギン酸、Nle(ϵN_3)またはpraであり、 30

X^{30} が、存在しないか、またはC末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、ただし、該ペプチドが、少なくとも1つのNle(ϵN_3)および1つのpra、または1つのPeg₃N₃Alaおよび1つのpraを含み、

Nle(ϵN_3)およびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Alaおよびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成し、

Acbが1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、Nle(ϵN_3)が6-アジド-L-ノルロイシンであり、Peg₃N₃AlaがO-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリンであり、かつpraが(R)-2-アミノペンター-4-イン酸であり、かつ該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供する。 40

【0064】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16またはC18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16脂肪酸を含む。

【0065】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0066】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0067】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。

【0068】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0069】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16またはC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

10

【0070】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16またはC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0071】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0072】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

20

【0073】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0074】

この実施形態の別のクラスでは、 X^2 は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^2 はD-セリンである。

【0075】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、p r aまたはA c bである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、またはアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はグルタミン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はp r aである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はA c bである。

30

【0076】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} はアルギニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} はp r aである。

【0077】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はN l e (ϵ N₃)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はp r aである。

40

【0078】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はN l e (ϵ N₃)である。

【0079】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はN l e (ϵ N₃)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はp r aである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はA c bである。

【0080】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はメチオニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシ

50

ンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はL-メチオニンスルホンである。

【0081】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はNle (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はpraである。

【0082】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は存在しない。この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は、C末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンである。

【0083】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3)およびpraは、環化してトリアゾール含有環を形成する。

10

【0084】

この実施形態の別のクラスでは、Peg₃N₃Alaおよびpraは、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0085】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、1つのNle (ϵN_3)および1つのpraを含む。

【0086】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3)のアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Alaのアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

20

【0087】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3)のアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0088】

この実施形態の別のクラスでは、Peg₃N₃Alaのアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0089】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

30

【0090】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

【0091】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、配列番号6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28のアミノ酸配列を有する。

【0092】

上記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、表1に示す構造を有する。

【0093】

別の実施形態では、本発明は、アミノ酸配列

HX²QGTF¹⁰SDX¹⁰SKYLDX¹⁶X¹⁷AA²⁰X²¹FVX²⁴WLX²⁷X²⁸TX³⁰-NH₂ (配列番号29)

を含むペプチドであって、

X²が、 α -アミノイソ酪酸、またはD-セリンであり、

X¹⁰が、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X¹⁶が、 α -アミノイソ酪酸、またはアラニンであり、

X¹⁷がアルギニンであり、

X²⁰がグルタミンであり、

50

X^{21} がアスパラギン酸であり、
 X^{24} が *p r a* であり、
 X^{27} が、ロイシンまたはノルロイシンであり、
 X^{28} が *N l e* (ϵN_3) であり、
 X^{30} が存在せず、

N l e (ϵN_3) および *p r a* が、環化してトリアゾール含有環を形成し、

N l e (ϵN_3) が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、かつ *p r a* が (R)-2-アミノペンター-4-イン酸であり、かつ該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドの C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0094】

この実施形態のクラスでは、 X^2 は α -アミノイソ酪酸である。本発明の別の実施形態では、 X^2 は D-セリンである。

【0095】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C16 にコンジュゲートされたリジンである。

【0096】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。別の実施形態では、 X^{16} はアラニンである。

20

【0097】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシンである。

【0098】

この実施形態の別のクラスでは、*N l e* (ϵN_3) のアジドと、*p r a* のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0099】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドの C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

【0100】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

30

【0101】

特定の実施形態では、本発明は、アミノ酸配列

$H X^2 Q G T F T S D X^{10} S K Y L D X^{16} X^{17} A A X^{20} X^{21} F V X^{24} W L X^{27} X^{28} T X^{30} - N H_2$ (配列番号 29)

からなるペプチドであって、

X^2 が、 α -アミノイソ酪酸 (*A i b*)、または D-セリンであり、

X^{10} が、リジン、脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンであり、

40

X^{16} が、 α -アミノイソ酪酸 (*A i b*)、アラニン、グルタミン酸、*p r a*、または 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (*A c b*) であり、

X^{17} が、アルギニンまたは *p r a* であり、

X^{20} が、グルタミン、*N l e* (ϵN_3) または *p r a* であり、

X^{21} が、アスパラギン酸または *N l e* (ϵN_3) であり、

X^{24} が、グルタミン、*N l e* (ϵN_3)、*p r a*、または 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (*A c b*) であり、

X^{27} が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、または L-メチオニンスルホンであり、

X^{28} が、アスパラギン酸、*N l e* (ϵN_3) または *p r a* であり、

50

X^{30} が、存在しないか、またはC末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、ただし、該ペプチドが、少なくとも1つのNle (ϵN_3) および1つのpra、または1つのPeg₃N₃Alaおよび1つのpraを含み、

Nle (ϵN_3) およびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Alaおよびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成し、

Ac bが1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、Nle (ϵN_3) が6-アジド-L-ノルロイシンであり、Peg₃N₃AlaがO-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリンであり、かつpraが(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸であり、かつ該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0102】

この実施形態のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0103】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0104】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーによって脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンである。

20

【0105】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪二酸は、C14、C15、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含み、かつ位置10の脂肪酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪酸を含む。

【0106】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪二酸は、C14、C15、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C16またはC18脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C18脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C16脂肪二酸を含む。

30

【0107】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16またはC18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16脂肪酸を含む。

【0108】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

40

【0109】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0110】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0111】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。

【0112】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リン

50

カーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0113】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16またはC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0114】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0115】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

10

【0116】

この実施形態の別のクラスでは、 X^2 は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^2 はD-セリンである。

【0117】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、p r aまたはA c bである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、またはアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はグルタミン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はp r aである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はA c bである。

20

【0118】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} はアルギニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} はp r aである。

【0119】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はN l e (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はp r aである。

【0120】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はN l e (ϵN_3)である。

30

【0121】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はN l e (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はp r aである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はA c bである。

【0122】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はメチオニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はL-メチオニンスルホンである。

【0123】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はN l e (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はp r aである。

40

【0124】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は存在しない。この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は、C末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンである。

【0125】

この実施形態の別のクラスでは、N l e (ϵN_3)およびp r aは、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0126】

この実施形態の別のクラスでは、P e g₃N₃A l aおよびp r aは、環化してトリア

50

ゾール含有環を形成する。

【0127】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、1つのNle (ϵN_3) および1つのpraを含む。

【0128】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3) のアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Alaのアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0129】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3) のアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

10

【0130】

この実施形態の別のクラスでは、Peg₃N₃Alaのアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0131】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

【0132】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

20

【0133】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、配列番号6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28のアミノ酸配列を有する。

【0134】

特定の実施形態では、本発明は、アミノ酸配列

HX²QGTFTSDX¹⁰SKYLDX¹⁶X¹⁷AAHX²⁰X²¹FVX²⁴WLX²⁷X²⁸TX³⁰-NH₂ (配列番号29)

からなるペプチドであって、

X²が、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、またはD-セリンであり、

30

X¹⁰が、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X¹⁶が、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン、グルタミン酸、pra、または1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (Acb) であり、

X¹⁷が、アルギニンまたはpraであり、

X²⁰が、グルタミン、Nle (ϵN_3) またはpraであり、

X²¹が、アスパラギン酸またはNle (ϵN_3) であり、

X²⁴が、グルタミン、Nle (ϵN_3)、pra、または1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (Acb) であり、

X²⁷が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、またはL-メチオニンスルホンであり、

40

X²⁸が、アスパラギン酸、Nle (ϵN_3) またはpraであり、

X³⁰が、存在しないか、またはC末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンであり、ただし、該ペプチドが、少なくとも1つのNle (ϵN_3) および1つのpra、または1つのPeg₃N₃Alaおよび1つのpraを含み、

Nle (ϵN_3) およびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Alaおよびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成し、

Acbが1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、Nle (ϵN_3) が6-アジド-L-ノルロイシンであり、Peg₃N₃AlaがO-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリンであり、かつpraが(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸であり、かつ

50

該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0135】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16またはC18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C18脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C16脂肪酸を含む。

【0136】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

10

【0137】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、リジン、またはγ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0138】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰はリジンである。

【0139】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0140】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、リジン、またはγ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介してC16またはC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

20

【0141】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介してC16またはC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0142】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介してC18脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0143】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、リジン、またはγ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

30

【0144】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介してC16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0145】

この実施形態の別のクラスでは、X²はα-アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、X²はD-セリンである。

【0146】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶は、α-アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、p r aまたはA c bである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶は、α-アミノイソ酪酸、またはアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶はα-アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶はアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶はグルタミン酸である。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶はp r aである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶はA c bである。

40

【0147】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁷はアルギニンである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁷はp r aである。

【0148】

この実施形態の別のクラスでは、X²⁰はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、X²⁰はN l e (ε N₃)である。この実施形態の別のクラスでは、X²⁰はp

50

r aである。

【0149】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はN l e (ϵN_3)である。

【0150】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はN l e (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はp r aである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はA c bである。

【0151】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はメチオニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はL-メチオニンスルホンである。

10

【0152】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はN l e (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はp r aである。

【0153】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は存在しない。この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は、C末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンである。

【0154】

この実施形態の別のクラスでは、N l e (ϵN_3)およびp r aは、環化してトリアゾール含有環を形成する。

20

【0155】

この実施形態の別のクラスでは、P e g₃ N₃ A l aおよびp r aは、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0156】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、1つのN l e (ϵN_3)および1つのp r aを含む。

【0157】

この実施形態の別のクラスでは、N l e (ϵN_3)のアジドと、p r aのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはP e g₃ N₃ A l aのアジドと、p r aのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

30

【0158】

この実施形態の別のクラスでは、N l e (ϵN_3)のアジドと、p r aのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0159】

この実施形態の別のクラスでは、P e g₃ N₃ A l aのアジドと、p r aのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0160】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

40

【0161】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

【0162】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、配列番号6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28のアミノ酸配列を有する。

【0163】

上記G C G / G L P-1受容体コアゴニストペプチドは、表1に示す構造を有する。

50

【0164】

別の実施形態では、本発明は、アミノ酸配列

$HX^2QGTFTSDX^{10}SKYLDX^{16}X^{17}AAX^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (配列番号29)

からなるペプチドであって、

X^2 が、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、またはD-セリンであり、

X^{10} が、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X^{16} が、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、またはアラニンであり、

X^{17} がアルギニンであり、

X^{20} がグルタミンであり、

X^{21} がアスパラギン酸であり、

X^{24} がp r aであり、

X^{27} が、ロイシンまたはノルロイシンであり、

X^{28} がN l e (ϵN_3)であり、

X^{30} が存在せず、

N l e (ϵN_3)およびp r aが、環化してトリアゾール含有環を形成し、

N l e (ϵN_3)が6-アジド-L-ノルロイシンであり、かつp r aが(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸であり、かつ

該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0165】

この実施形態のクラスでは、 X^2 は α -アミノイソ酪酸である。本発明の別の実施形態では、 X^2 はD-セリンである。

【0166】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C16にコンジュゲートされたリジンである。

【0167】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。別の実施形態では、 X^{16} はアラニンである。

【0168】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はN l e (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はp r aである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はA c bである。

【0169】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシンである。

【0170】

この実施形態の別のクラスでは、N l e (ϵN_3)のアジドと、p r aのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0171】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

【0172】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

【0173】

本発明は、アミノ酸配列

$HX^2QGTFTSDX^{10}SKYLDX^{16}X^{17}AAX^{20}X^{21}FVX^{24}WLX$

10

20

30

40

50

27X²⁸TX³⁰-NH₂ (配列番号29)

を有するペプチドであって、

X²が、α-アミノイソ酪酸 (Aib)、またはD-セリンであり、

X¹⁰が、リジン、脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、または脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X¹⁶が、α-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン、グルタミン酸、pra、または1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (Ac b) であり、

X¹⁷が、アルギニンまたはpraであり、

X²⁰が、グルタミン、Nle (εN₃) またはpraであり、

X²¹が、アスパラギン酸またはNle (εN₃) であり、

X²⁴が、グルタミン、Nle (εN₃)、pra、または1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (Ac b) であり、

X²⁷が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、またはL-メチオニンスルホンであり、

X²⁸が、アスパラギン酸、Nle (εN₃) またはpraであり、

X³⁰が、存在しないか、またはC末端でγ-グルタミン酸に結合したリジンであり、ただし、該ペプチドが、少なくとも1つのNle (εN₃) および1つのpra、または1つのPeg₃N₃Ala および1つのpraを含み、

Nle (εN₃) およびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Ala およびpraが、環化してトリアゾール含有環を形成し、

Ac bが1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、Nle (εN₃) が6-アジド-L-ノルロイシンであり、Peg₃N₃Ala がO-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリンであり、かつpraが(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸であり、かつ該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物をさらに提供する。

【0174】

この実施形態のクラスでは、X¹⁰は、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0175】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0176】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰は、リジン、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーによって脂肪酸にコンジュゲートされたリジン、またはγ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して脂肪二酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0177】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪二酸は、C14、C15、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含み、かつ位置10の脂肪二酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含む。

【0178】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪二酸は、C14、C15、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C16またはC18脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C18脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C16脂肪二酸を含む。

【0179】

この実施形態の別のクラスでは、位置10の脂肪二酸は、C14、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪二酸は、C1

10

20

30

40

50

6 または C 1 8 脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C 1 8 脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C 1 6 脂肪酸を含む。

【0180】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0181】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0182】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して C 1 6 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

10

【0183】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0184】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して C 1 6 または C 1 8 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0185】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して C 1 8 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

20

【0186】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸リンカーを介して C 1 6 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0187】

この実施形態の別のクラスでは、 X^2 は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^2 は D-セリンである。

【0188】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミン酸、p r a または A c b である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、またはアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はグルタミン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は p r a である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は A c b である。

30

【0189】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} はアルギニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} は p r a である。

【0190】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} は N l e (ϵ N ₃) である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} は p r a である。

40

【0191】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} は N l e (ϵ N ₃) である。

【0192】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は N l e (ϵ N ₃) である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は p r a である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は A c b である。

【0193】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はメチオニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシ

50

ンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はL-メチオニンスルホンである。

【0194】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はNle (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はpraである。

【0195】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は存在しない。この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は、C末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンである。

【0196】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3)およびpraは、環化してトリアゾール含有環を形成する。

10

【0197】

この実施形態の別のクラスでは、Peg₃N₃Alaおよびpraは、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0198】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、1つのNle (ϵN_3)および1つのpraを含む。

【0199】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3)のアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、またはPeg₃N₃Alaのアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

20

【0200】

この実施形態の別のクラスでは、Nle (ϵN_3)のアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0201】

この実施形態の別のクラスでは、Peg₃N₃Alaのアジドと、praのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0202】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

30

【0203】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

【0204】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、配列番号6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28のアミノ酸配列を有する。

【0205】

本発明は、アミノ酸配列

HX²QGTFTSDX¹⁰SKYLDX¹⁶X¹⁷AAHX²⁰X²¹FVX²⁴WLX²⁷X²⁸TX³⁰-NH₂ (配列番号29)

40

を有するペプチドであって、

X²が、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、またはD-セリンであり、

X¹⁰が、リジン、または脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X¹⁶が、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン、グルタミン酸、pra、または1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (Acb)であり、

X¹⁷が、アルギニンまたはpraであり、

X²⁰が、グルタミン、Nle (ϵN_3)またはpraであり、

X²¹が、アスパラギン酸またはNle (ϵN_3)であり、

X²⁴が、グルタミン、Nle (ϵN_3)、pra、または1-アミノシクロブタン-

50

1-カルボン酸 (A c b) であり、

X²⁷ が、ロイシン、メチオニン、ノルロイシン、または L-メチオニンスルホンであり、

X²⁸ が、アスパラギン酸、N l e (ε N₃) または p r a であり、

X³⁰ が、存在しないか、または C 末端で γ-グルタミン酸に結合したリジンであり、ただし、該ペプチドが、少なくとも 1 つの N l e (ε N₃) および 1 つの p r a、または 1 つの P e g₃ N₃ A l a および 1 つの p r a を含み、

N l e (ε N₃) および p r a が、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または P e g₃ N₃ A l a および p r a が、環化してトリアゾール含有環を形成し、

A c b が 1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸であり、N l e (ε N₃) が 6-アジド-L-ノルロイシンであり、P e g₃ N₃ A l a が O-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリンであり、かつ p r a が (R)-2-アミノペンター-4-イン酸であり、かつ該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドの C 末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物をさらに提供する。

【0206】

この実施形態の別のクラスでは、位置 10 の脂肪酸は、C 14、C 16、C 17、C 18、C 19 または C 20 脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C 16 または C 18 脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C 18 脂肪酸を含む。この実施形態の別のクラスでは、脂肪酸は、C 16 脂肪酸を含む。

【0207】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0208】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、リジン、または γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0209】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0210】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、リジン、または γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して C 16 または C 18 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0211】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して C 16 または C 18 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0212】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して C 18 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0213】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、リジン、または γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して C 16 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0214】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁰ は、γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸リンカーを介して C 16 脂肪酸にコンジュゲートされたリジンである。

【0215】

この実施形態の別のクラスでは、X² は α-アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、X² は D-セリンである。

【0216】

この実施形態の別のクラスでは、X¹⁶ は、α-アミノイソ酪酸、アラニン、グルタミ

ン酸、*p r a*または*A c b*である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は、 α -アミノイソ酪酸、またはアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はアラニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} はグルタミン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は*p r a*である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は*A c b*である。

【0217】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} はアルギニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{17} は*p r a*である。

【0218】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} は*N l e* (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{20} は*p r a*である。

10

【0219】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{21} は*N l e* (ϵN_3)である。

【0220】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} はグルタミンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は*N l e* (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は*p r a*である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{24} は*A c b*である。

20

【0221】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はメチオニンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} は*L*-メチオニンスルホンである。

【0222】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} はアスパラギン酸である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} は*N l e* (ϵN_3)である。この実施形態の別のクラスでは、 X^{28} は*p r a*である。

【0223】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は存在しない。この実施形態の別のクラスでは、 X^{30} は、C末端で γ -グルタミン酸に結合したリジンである。

30

【0224】

この実施形態の別のクラスでは、*N l e* (ϵN_3)および*p r a*は、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0225】

この実施形態の別のクラスでは、*P e g₃ N₃ A l a*および*p r a*は、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0226】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、1つの*N l e* (ϵN_3)および1つの*p r a*を含む。

【0227】

この実施形態の別のクラスでは、*N l e* (ϵN_3)のアジドと、*p r a*のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成するか、または*P e g₃ N₃ A l a*のアジドと、*p r a*のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

40

【0228】

この実施形態の別のクラスでは、*N l e* (ϵN_3)のアジドと、*p r a*のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0229】

この実施形態の別のクラスでは、*P e g₃ N₃ A l a*のアジドと、*p r a*のアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0230】

50

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

【0231】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

【0232】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、配列番号6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28のアミノ酸配列を有する。

【0233】

上記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、表1に示す構造を有する。

【0234】

別の実施形態では、本発明は、アミノ酸配列

$HX^2QGTFTSDX^{10}SKYLDX^{16}X^{17}AAX^{20}X^{21}FVX^{24}WLX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ (配列番号29)

を有するペプチドであって、

X^2 が、 α -アミノイソ酪酸、またはD-セリンであり、

X^{10} が、リジン、または γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C16脂肪酸にコンジュゲートされたリジンであり、

X^{16} が、 α -アミノイソ酪酸 (Aib)、またはアラニンであり、

X^{17} がアルギニンであり、

X^{20} がグルタミンであり、

X^{21} がアスパラギン酸であり、

X^{24} がp r aであり、

X^{27} が、ロイシンまたはノルロイシンであり、

X^{28} がN l e (ϵN_3)であり、

X^{30} が存在せず、

N l e (ϵN_3)およびp r aが、環化してトリアゾール含有環を形成し、

N l e (ϵN_3)が6-アジド- ϵ -ノルロイシンであり、かつp r aが(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸であり、かつ

該ペプチドが、存在する場合、該ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含んでいてもよいペプチド、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0235】

この実施形態のクラスでは、 X^2 は α -アミノイソ酪酸である。本発明の別の実施形態では、 X^2 はD-セリンである。

【0236】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} はリジンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{10} は、 γ -グルタミン酸- γ -グルタミン酸-C16にコンジュゲートされたリジンである。

【0237】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{16} は α -アミノイソ酪酸である。別の実施形態では、 X^{16} はアラニンである。

【0238】

この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はロイシンである。この実施形態の別のクラスでは、 X^{27} はノルロイシンである。

【0239】

この実施形態の別のクラスでは、N l e (ϵN_3)のアジドと、p r aのアルキンとが、環化してトリアゾール含有環を形成する。

【0240】

10

20

30

40

50

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、ペプチドのC末端カルボキシ基に結合した保護基を含む。

【0241】

この実施形態の別のクラスでは、ペプチドは、C末端カルボキシ基に結合した保護基を含まない。

【0242】

本明細書に開示されるペプチド配列のいずれかのコンジュゲート、融合タンパク質および多量体も企図される。

【0243】

本発明の範囲内のGCG／GLP-1受容体コアゴニストペプチドの例を表1に開示する。

10

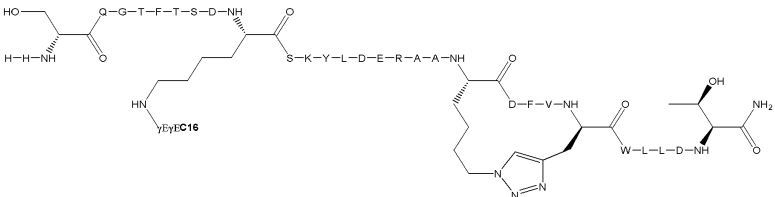
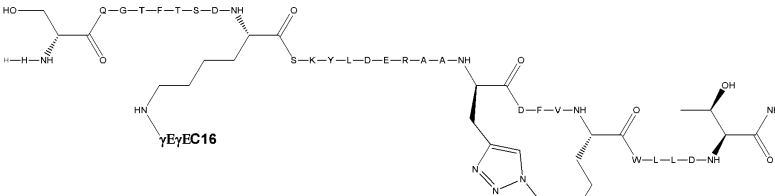
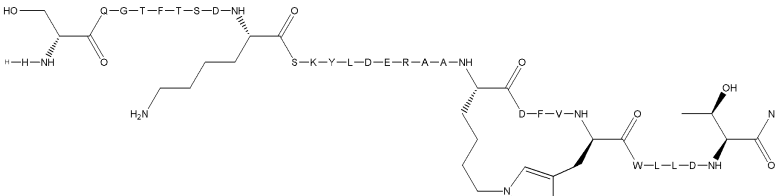
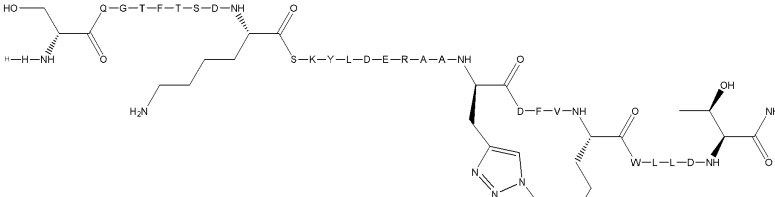
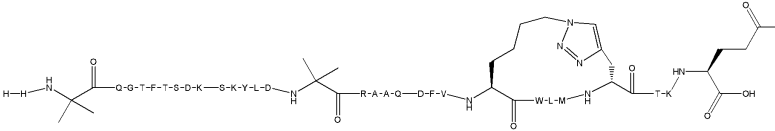
20

30

40

50

【表 1】

表 1		
配列番号	ID	配列
6	TP487	 HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDERAANle(ε N3)*DFVpra*WLLDT-NH2
7	TP488	 HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDERAApra*DFVNle(ε N3)*WLLDT-NH2
8	TP530	 HsQGTFTSDKSKYLDERAANle(ε N3)*DFVpra*WLLDT-NH2
9	TP531	 HsQGTFTSDKSKYLDERAApra*DFVNle(ε N3)*WLLDT-NH2
10	TP532	 HUQGTFTSDKSKYLDURAAQDFVNle(ε N3)*WLMpra*TK γ E-NH2

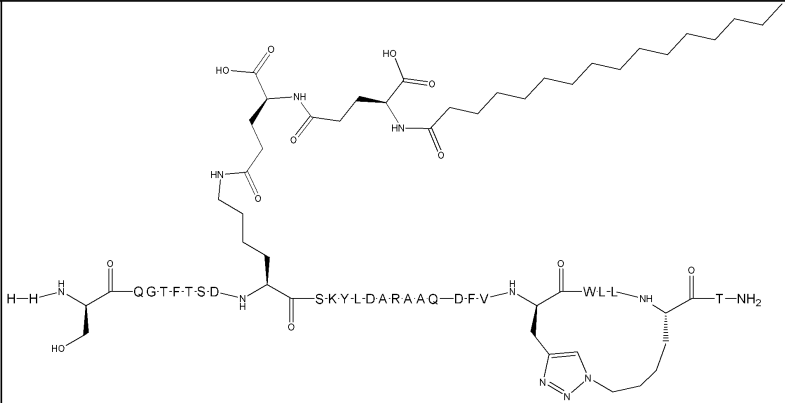
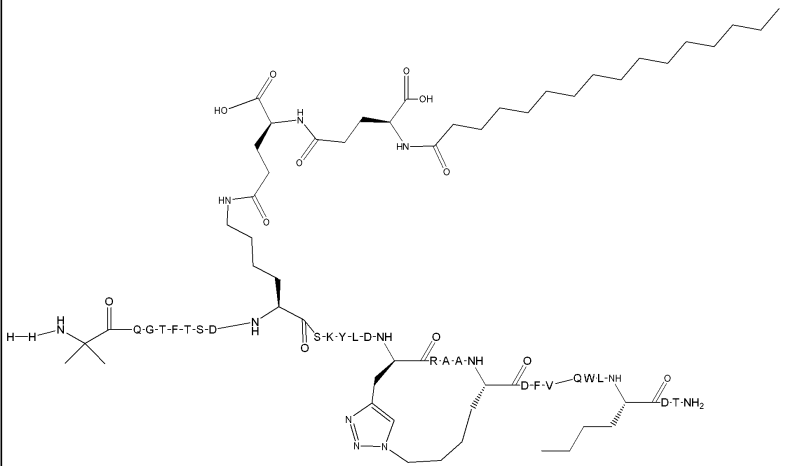
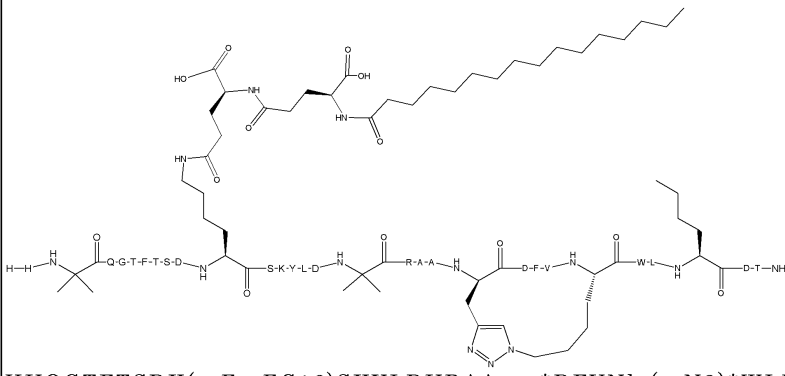
10

20

30

40

50

15	TP835	 HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDARAAQDFVpra*WLLNle(ϵ N3)*T-NH₂	10
16	TP837	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDpra*RAANle(ϵ N3)*DFVQWLN1eDT-NH₂	20
17	TP839	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDURAApra*DFVNle(ϵ N3)*WLN1eDT-NH₂	30

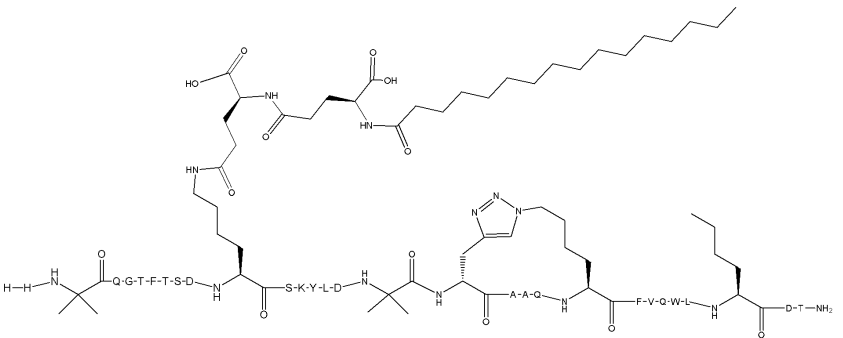
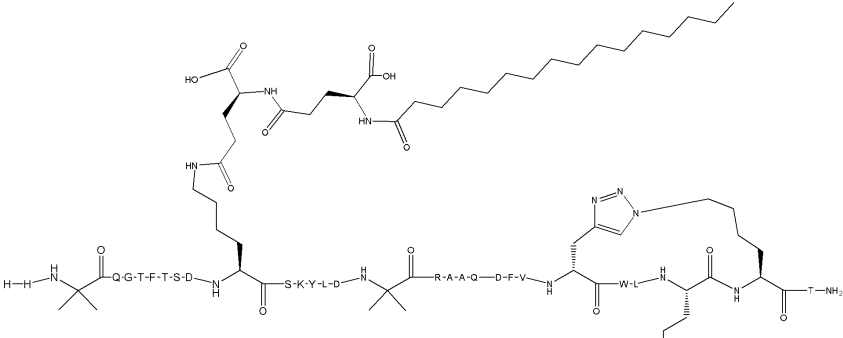
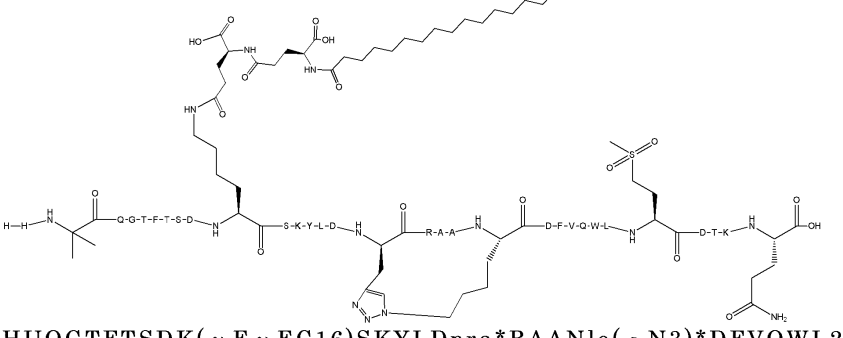
10

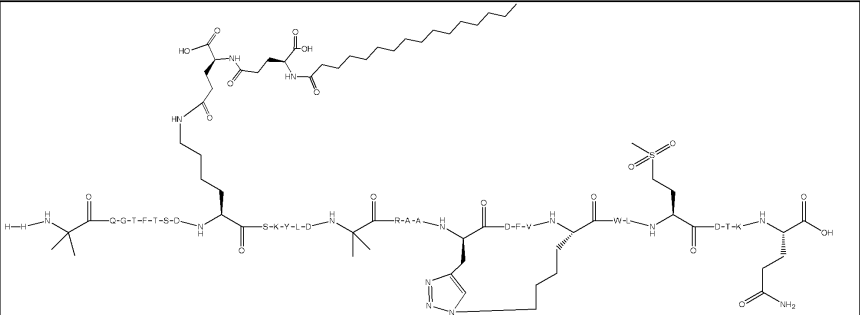
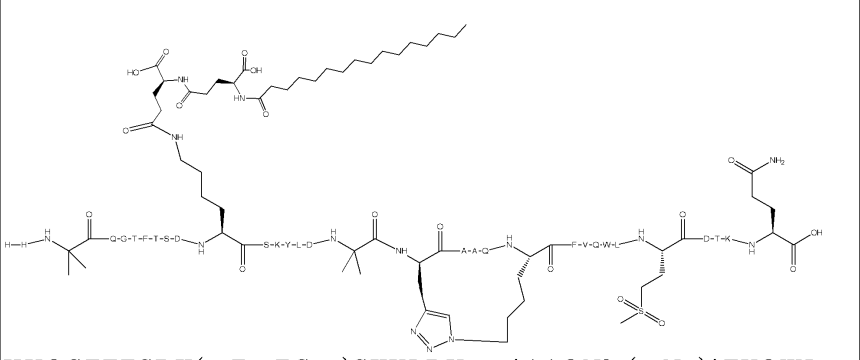
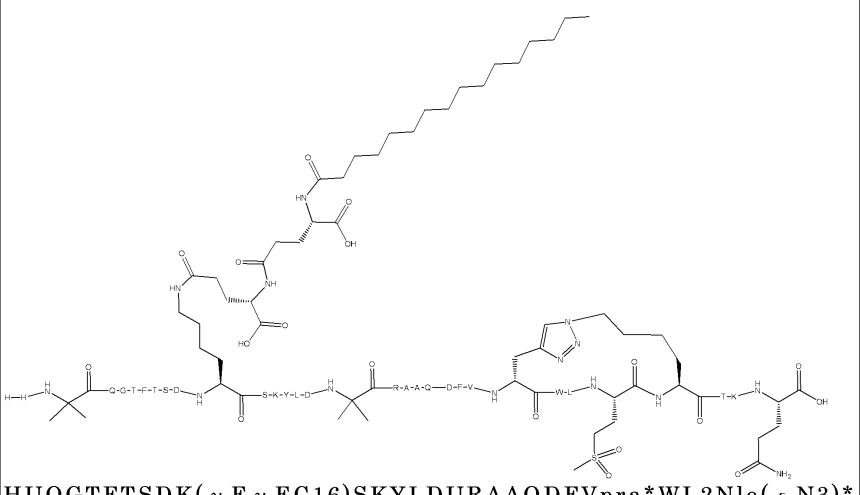
20

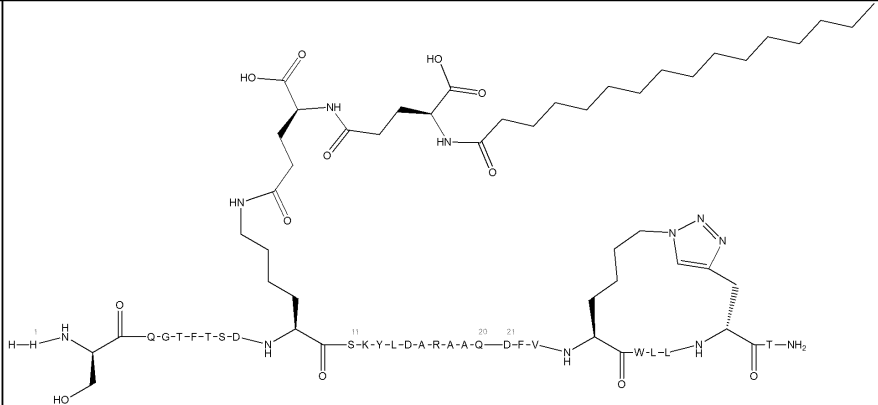
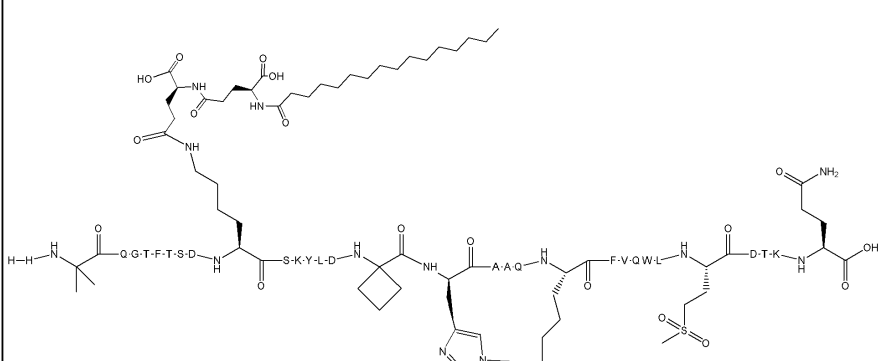
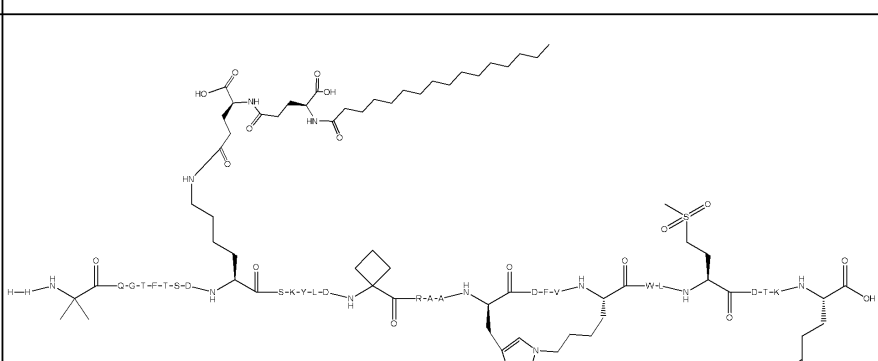
30

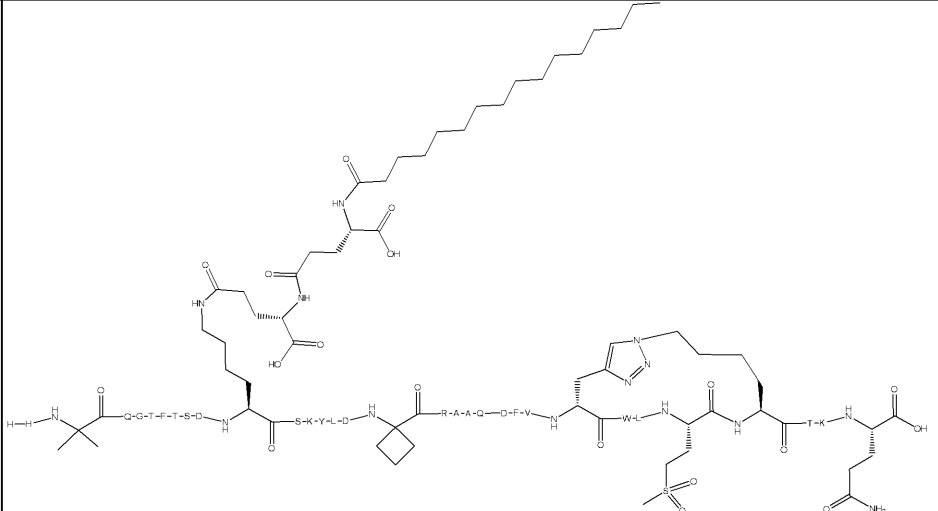
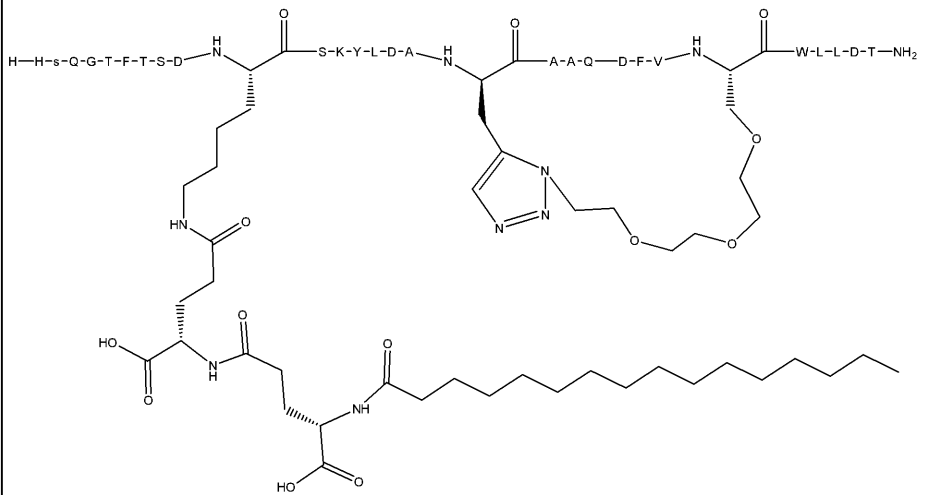
40

50

18	TP841	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDUptra*AAQNle(ϵ N3)*FVQWLN1eDT-NH₂	10
19	TP843	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDURAAQDFVpra*WLNleNle(ϵ N3)*T-NH₂	20
20	TP845	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDpra*RAANle(ϵ N3)*DFVQWL2D TK γ E-NH₂	30
21	TP847		40

		 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDURAApra*DFVNle(ϵ N3)*WL2D TK γ E-NH₂	10
22	TP849	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDUpa*AAQNle(ϵ N3)*FVQWL2 DTK γ E-NH₂	20
23	TP851	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDURAAQDFVpra*WL2Nle(ϵ N3)* TK γ E-NH₂	30
24	TP852		40

		 HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDARAAQDFVNle(ε N3)*WLLpra*T-NH₂	10
25	TP858	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDAcbpra*AAQNle(ε N3)*FVQWL2DTK γ E-NH₂	20
26	TP860	 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDAcbRAApra*DFVNle(ε N3)*WL2DTK γ E-NH₂	30
27	TP862		40

		 HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDAcBRAAQDFVpra*WL2Nle(ϵ N 3)*TK γ E-NH₂	10
28	TP920	 HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDApra*AAQDFVPeg₃N₃Ala*WLLDT-NH₂	20 30
表の凡例:U=α-アミノイソ酪酸;s=D-セリン;γ E=γ-グルタミン酸;γ E γ E=γ-グルタミン酸-γ-グルタミン酸;Acb=1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸;pra=(R)-2-アミノペンタ-4-イン酸;Nle(ϵ N₃)=6-アジド-L-ノルロイシン;Nle=ノルロイシン;Peg₃N₃Ala=O-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-L-セリン;2=L-メチオニンスルホン;C16=-CO-(CH₂)₁₅;X*=トリアゾール含有環を形成するように環化されたアミノ酸;NH₂=C 末端アミド			

10

20

30

40

50

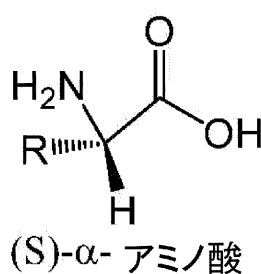
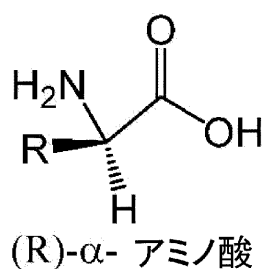
【0244】

本発明は、表1に示されるペプチドのうちの1つ以上と、薬学的に許容される担体とを含むかまたはそれからなる組成物をさらに含む。

【0245】

「 α -アミノ酸」または単に「アミノ酸」は、アミノ基、ならびに側鎖(R基)および水素原子に結合した、 α -炭素と呼ばれる炭素に結合したカルボキシル基の両方を含む分子を指し、(R)および(S) α -アミノ酸について示される式によって表され得る。

【化 1】



10

【0246】

一般に、L-アミノ酸は、(R)立体配置を有するシステインと、アキラルであるグリシンとを除いて、(S)立体配置を有する。本明細書に開示される全D立体配置ペプチドに適したα-アミノ酸には、天然に存在するアミノ酸およびその類似体のD-異性体のみ、ならびにL、Dまたはアキラルであり得るα, α-二置換アミノ酸を除いて、有機合成または他の代謝経路によって調製された非天然アミノ酸が含まれる。文脈がそうでないことを具体的に示さない限り、アミノ酸という用語は、本明細書で使用される場合、アミノ酸類似体を含むことが意図される。本明細書で使用される場合、Dアミノ酸は、上付き文字「D」（例えば^DLeu）によって示され、Lアミノ酸は、「L」（例えばL-Leu）によって示されるか、またはL識別子なし（例えばLeu）によって示される。

20

【0247】

「α, α-二置換アミノ酸」は、2つの天然もしくは非天然アミノ酸側鎖に結合しているα-炭素に結合したアミノ基およびカルボキシル基の両方、またはそれらの組合せを含む分子または部分を指す。例示的なα, α-二置換アミノ酸を以下に示す。これらのα, α-二置換アミノ酸は、末端オレフィン反応性基を有する側鎖を含む。

【0248】

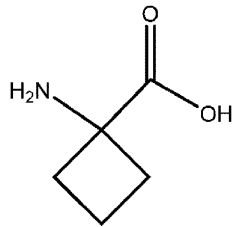
閉環メタセシスによってステーブルを導入するために使用される上記アミノ酸は、以下の構造を有する：

30

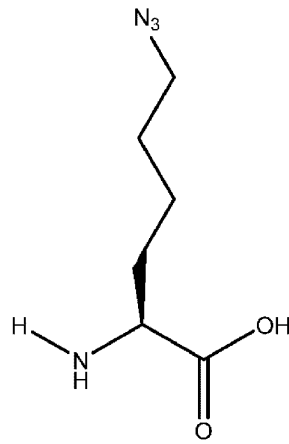
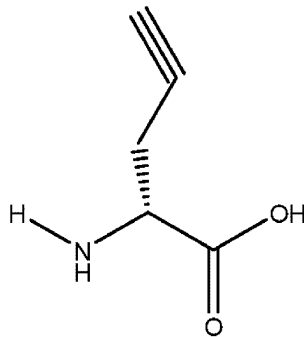
40

50

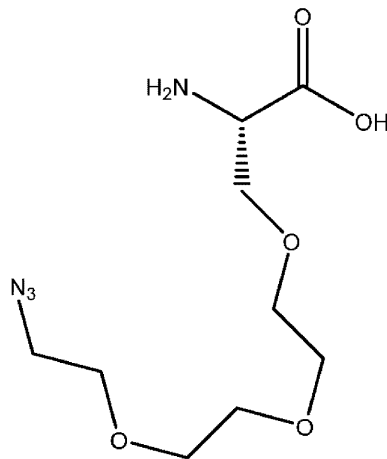
【化 2】



Acb

Nle(εN₃)

pra

Peg₃N₃Ala

【 0 2 4 9 】

本発明のコアゴニストペプチドは、分子の一端が近位端であり、他端が遠位端であり、近位端および遠位端の両方がカルボキシル（COOH）基を有する、14～20個のメチレン基の脂肪族鎖を含むα，ω-ジカルボン酸（脂肪二酸）にコンジュゲートされ得る。脂肪二酸は、構造HO₂C（CH₂）_nCO₂H（式中、nは、脂肪二酸テトラデカン二酸、ヘキサデカン二酸、ヘプタデカン二酸、オクタデカン二酸、ノナデカン二酸およびエイコサン二酸をそれぞれ提供する11、12、13、14、15、16、17または18である）によって表され得る。上記脂肪二酸は、以下の構造を有する

10

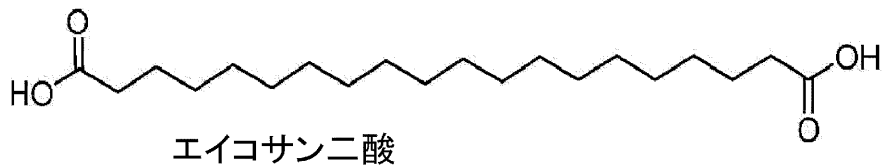
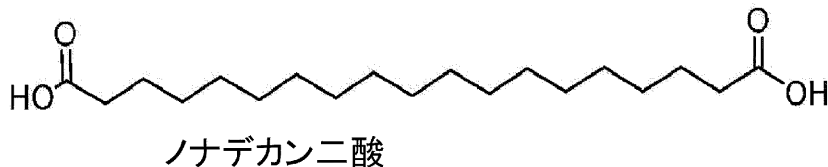
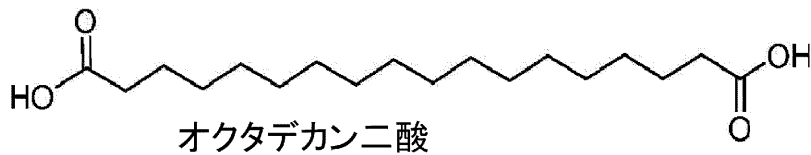
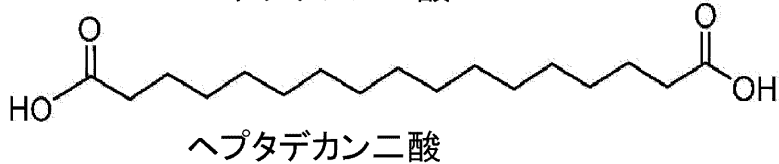
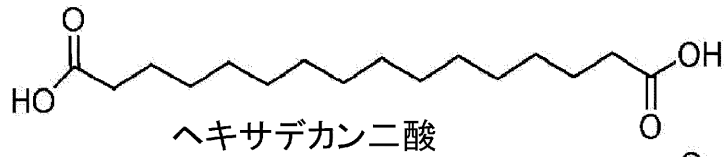
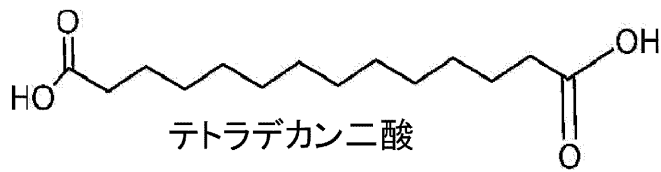
20

30

40

50

【化 3】



10

20

30

【0250】

コアゴニストペプチドの成分として、脂肪二酸の近位端の酸性官能基は、 $C(O)-NH$ 結合のリンカーのアミノ基にコンジュゲートされ、脂肪二酸の遠位端の酸性官能基は、遊離カルボキシル基($COOH$)である。遠位端の $COOH$ 基は、血清中の脂肪酸の公知の担体である血清アルブミンに非共有結合する能力によって、コアゴニストペプチドに長い半減期をもたらすのに役立つ。 $COOH$ 基は、血清アルブミンにあまり効率的に結合せず、血清アルブミンとあまり安定でない非共有結合相互作用を形成する、脂肪酸を使用してアシル化されたペプチドよりも、血清アルブミンとの良好な非共有結合相互作用をもたらすことから、作用持続時間を延長する。

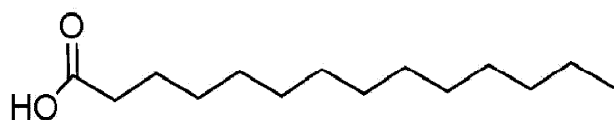
40

【0251】

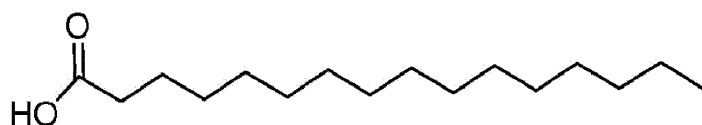
本発明のコアゴニストペプチドはまた、分子の一端が近位端であり、他端が遠位端であり、近位端または遠位端がカルボキシル($COOH$)基を有する、14~20個のメチレン基の脂肪族鎖を含むカルボン酸(脂肪酸)にコンジュゲートされ得る。脂肪酸は、構造 $HO_2C(CH_2)_nCH_3$ (式中、 n は、脂肪酸テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸、ノナデカン酸およびエイコサン酸をそれぞれ提供する11、12、13、14、15、16、17または18である)によって表され得る。脂肪酸は、以下の構造のうちの1つを有し得る

50

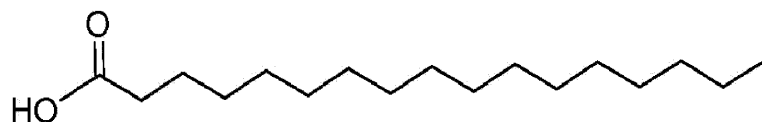
【化 4】



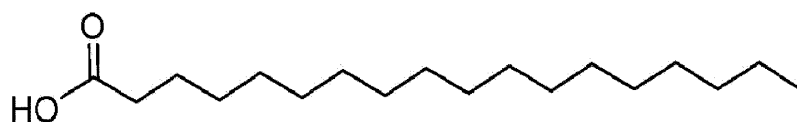
テトラデカン酸



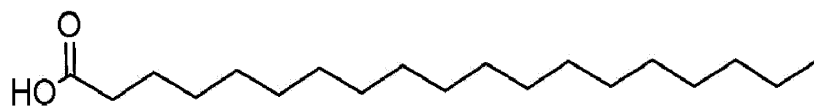
ヘキサデカン酸



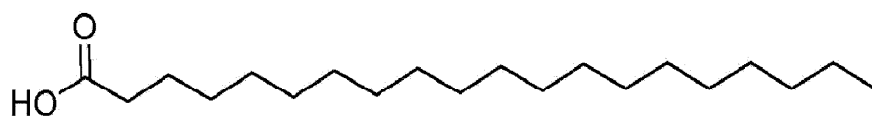
ヘプタデカン酸



オクタデカン酸



ノナデカン酸



エイコサン酸

10

20

30

【0252】

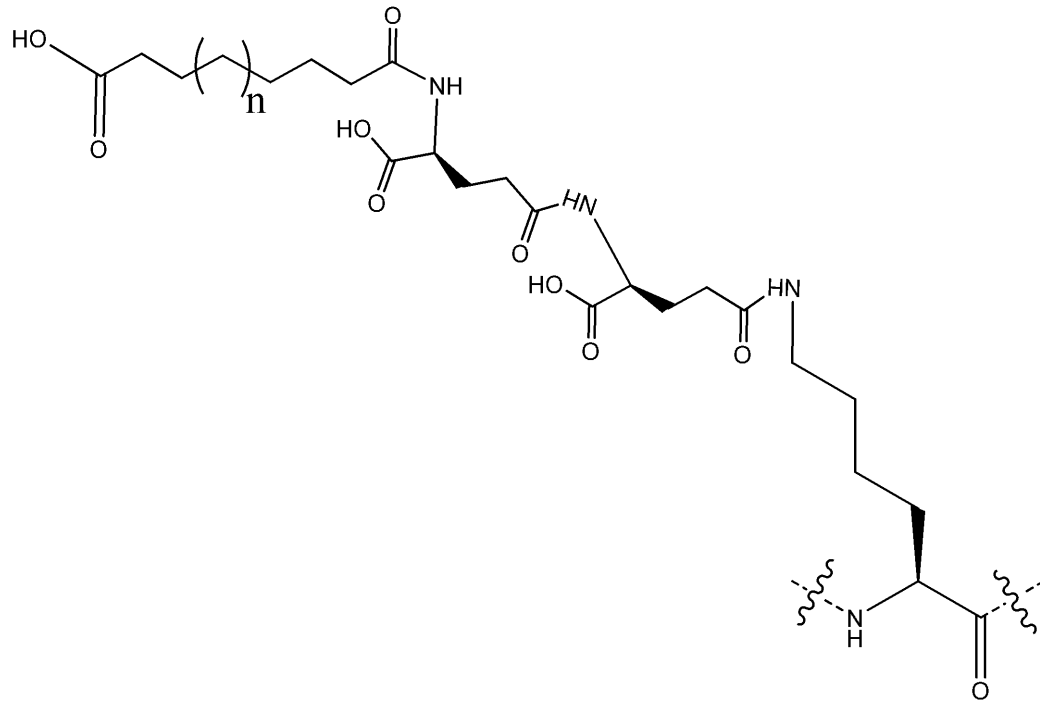
特定の態様では、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、ペプチドの位置10で脂肪酸にさらにコンジュゲートされる。脂肪酸は、構造 $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n$ （式中、 n は、11、12、13、14、15、16、17、18または19である）によって表され得る。

【0253】

リンカーが $\gamma\text{E}\gamma\text{E}$ であり、脂肪酸成分がC14、C16、C17、C18、C19またはC20を含むK($\gamma\text{E}\gamma\text{E}$ -脂肪酸)の構造は、以下によって表され

40

【化 5】



10

20

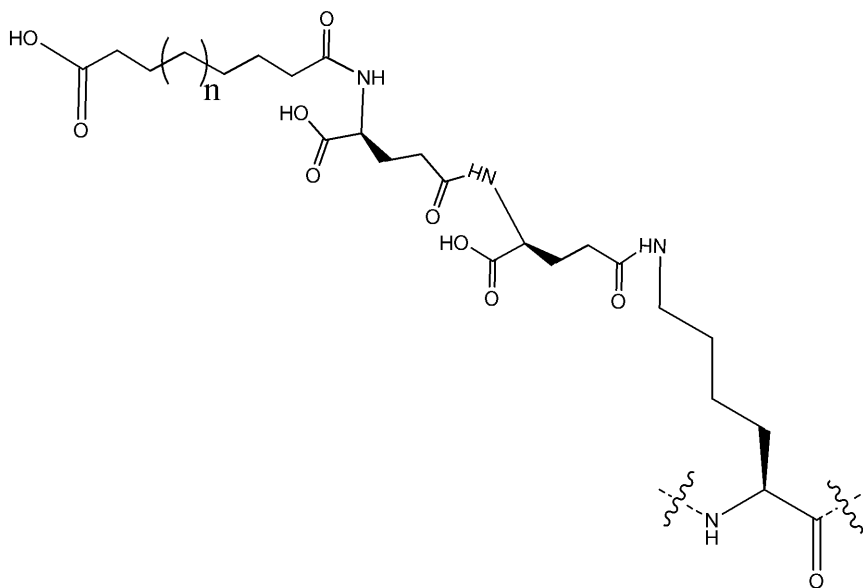
【 0 2 5 4 】

式中、 n は、それぞれ7、9、10、11、12、13または14であり、波線は、コアゴニストペプチド配列内の隣接するアミノ酸間の結合を表す。

【 0 2 5 5 】

本明細書に示されるペプチドでは、K (γ E γ E - C16) の構造は、以下によって表され得

【化 6】



30

40

【 0 2 5 6 】

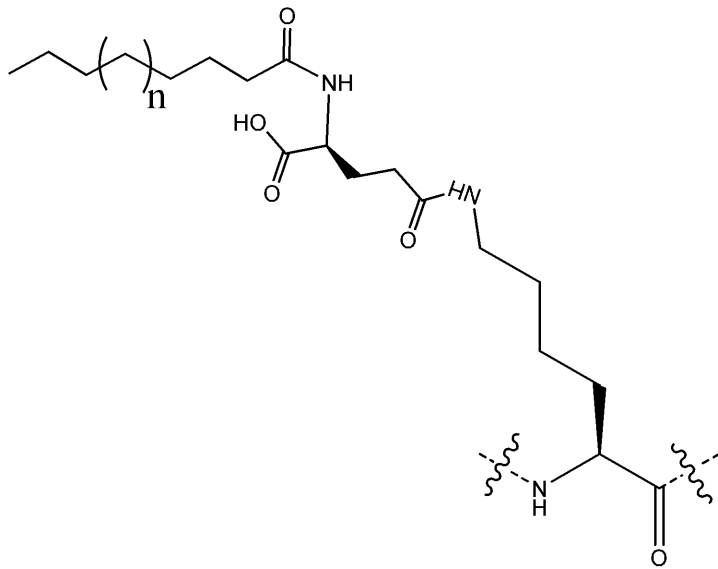
式中、 n は9であり、波線は、ペプチド配列内の隣接するアミノ酸間の結合を表す。

【 0 2 5 7 】

50

本明細書に示されるペプチドでは、K (γ E - C 1 6) の構造は、以下によって表され得

【化 7】



10

20

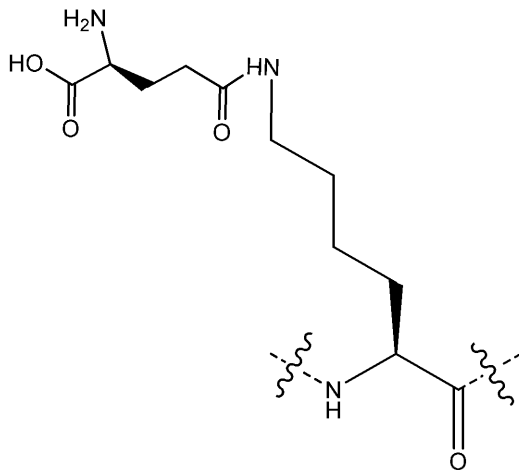
【 0 2 5 8 】

式中、nは9であり、波線は、ペプチド配列内の隣接するアミノ酸間の結合を表す。

【 0 2 5 9 】

コアゴニストペプチドの位置30のK γ Eの構造は、以下によって表され

【化 8】



30

40

【 0 2 6 0 】

式中、波線は、コアゴニストペプチド配列内の隣接するアミノ酸間の結合を表す。

【 0 2 6 1 】

本発明のステーブルG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、グルカゴン受容体および / またはG L P - 1 受容体で測定可能な活性を有する。

【 0 2 6 2 】

本明細書に開示されるコアゴニストペプチドは、天然G L P - 1と比較して、G L P - 1 受容体で少なくとも約1% (少なくとも約1.5%、2%、5%、7%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%を含む) ~ 約200%またはそれ以上の活性と、天然グルカゴンと比較して、グルカゴン受容体で少なくとも約1% (約1.5%、2%、5%、7%、10%、20%、30%

50

、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、350%、400%、450%を含む)～約500%またはそれ以上の活性とを有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるコアゴニストペプチドは、グルカゴン受容体で、天然グルカゴンの約100%、1000%、10,000%、100,000%または1,000,000%以下の活性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるコアゴニストペプチドは、GLP-1受容体で、天然GLP-1の約100%、1000%、10,000%、100,000%または1,000,000%以下の活性を示す。例示的な実施形態では、コアゴニストペプチドは、グルカゴン受容体で天然グルカゴンの少なくとも10%の活性およびGLP-1受容体で天然GLP-1の少なくとも50%の活性、またはグルカゴン受容体で天然グルカゴンの少なくとも40%の活性およびGLP-1受容体で天然GLP-1の少なくとも40%の活性、またはグルカゴン受容体で天然グルカゴンの少なくとも60%の活性およびGLP-1受容体で天然GLP-1の少なくとも60%の活性を示し得る。

10

【0263】

本発明は、代謝疾患について患者を治療する方法であって、上記ペプチドのうちのいずれか1つのペプチドの有効量を患者に投与して、患者の代謝疾患を治療することを含む方法をさらに提供する。

【0264】

本発明は、代謝疾患について患者を治療する方法であって、上記組成物の組成物の有効量を患者に投与して、患者の代謝疾患を治療することを含む方法をさらに提供する。

20

【0265】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。

【0266】

特定の態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0267】

特定の態様では、患者は、複数の代謝疾患、例えば、糖尿病およびNASH、NAFLDもしくは肥満；肥満およびNASHもしくはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【0268】

本発明は、代謝疾患を治療するための医薬品を製造するための、上記ペプチドのうちのいずれか1つの使用をさらに提供する。

30

【0269】

本発明は、代謝疾患を治療するための医薬品を製造するための、上記組成物のうちのいずれか1つの使用をさらに提供する。

【0270】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。

【0271】

特定の態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

40

【0272】

特定の態様では、医薬品は、複数の代謝疾患、例えば、糖尿病およびNASH、NAFLDもしくは肥満；肥満およびNASHもしくはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満の治療のためのものである。

【0273】

本明細書に開示される化合物の特定の態様では、C末端保護基は、アミドまたはエステルであり得る。例えば、C末端アミノ酸のカルボン酸は、アミドまたはエステルなどの電荷中性基によって置換されている。

【0274】

50

患者または個体の代謝疾患を治療するための方法であって、コアゴニストペプチドを含む上記組成物のうちのいずれか1つの有効量を患者または個体に投与すること、およびインスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体の代謝疾患を治療することを含む方法がさらに提供される。

【0275】

特定の態様では、コアゴニストペプチドを含む組成物は、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物が投与される時間の前の時間に投与される。別の態様では、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物は、コアゴニストペプチドを含む組成物が投与される時間の前の時間に投与される。なおさらなる態様では、コアゴニストペプチドを含む組成物は、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物が投与されるのと同時に投与される。

10

【0276】

特定の態様では、インスリン類似体は、インスリンデテミル、インスリングルルギン、インスリンレベミル、インスリングルリジンまたはインスリンリスプロである。

【0277】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。

【0278】

特定の態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0279】

特定の態様では、患者は、複数の代謝疾患、例えば、糖尿病およびNASH、NAFLDもしくは肥満；肥満およびNASHもしくはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

20

【0280】

本発明は、上記ペプチドのうちのいずれか1つと、インスリンまたはインスリン類似体と、薬学的に許容される担体とを含む組成物をさらに提供する。

【0281】

本発明は、代謝疾患の治療のための、上記ペプチドのうちのいずれか1つと、インスリンまたはインスリン類似体と、薬学的に許容される担体とを含む組成物の使用をさらに提供する。

30

【0282】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。さらなる態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0283】

本発明は、代謝疾患を治療するための医薬品を製造するための、上記ペプチドのうちのいずれか1つと、インスリンまたはインスリン類似体と、薬学的に許容される担体とを含む組成物の使用をさらに提供する。

【0284】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。さらなる態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

40

【0285】

定義

本明細書で使用される用語「約」は、10パーセントによって示される値または値の範囲よりも大きいまたは小さいことを意味するが、このさらに広い定義のみに値または値の範囲を指定することを意図するものではない。用語「約」が先行する各値または値の範囲は、記載された絶対値または値の範囲の実施形態を包含することも意図されている。

【0286】

用語「個体」は、ヒトおよび伴侶動物または家畜、例えば、イヌ、ネコ、ウマなどを含

50

むことを意味する。したがって、本明細書に開示される化合物または1つ以上のコアゴニストペプチドを含む組成物は、ネコおよびイヌの肥満および肥満関連障害を治療または予防するのにとも有用である。このように、用語「哺乳動物」は、ヒトおよび伴侶動物、例えば、ネコおよびイヌを含む。

【0287】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される担体」は、個体に投与するのに適した任意の担体、例えば、限定するものではないが、リン酸緩衝生理食塩水、水、油／水または水／油エマルジョンなどのエマルジョン、および様々な種類の湿潤剤を含む標準的な医薬担体のいずれかを含む。該用語はまた、ヒトを含む動物に使用するために、米国連邦政府の規制機関によって承認されているか、または米国薬局方に記載されている薬剤のいずれかを包含する。一般に、「薬学的に許容される担体」は、（1または複数の）有効成分の生物学的活性の有効性を妨害せず、連邦政府もしくは州政府の規制機関によって承認されているか、または動物、さらに具体的にはヒトに使用するために米国薬局方もしくは他の一般に認識されている薬局方に記載されている非毒性材料を意味する。用語「担体」は、治療薬とともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルを指し、限定するものではないが、水および油などの滅菌液を含む。担体の特徴は、投与経路に依存する。

【0288】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物の生物学的活性を保持し、かつ生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない、化合物の塩を指す。本明細書に開示される化合物の多くは、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはそれに類似する基の存在によって酸塩および／または塩基塩を形成することができる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基に由来する塩には、単なる例として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基に由来する塩には、限定するものではないが、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミンの塩が含まれる。

【0289】

薬学的に許容される塩は、無機塩基または有機塩基および無機酸または有機酸を含む薬学的に許容される非毒性塩基または非毒性酸から調製され得る。無機塩基に由来する塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、鉄塩（*ferric salt*）、鉄塩（*ferrous salt*）、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩が特に好ましい。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩には、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン（*hydrabamine*）、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩が含まれる。用語「薬学的に許容される塩」は、溶解性もしくは加水分解特性を改変するための剤形として使用され得るか、または持続放出もしくはプロドラッグ製剤に使用され得るあらゆる許容される塩、例えば、酢酸塩、ラクチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、重酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、硝酸メチル、エデト酸カルシウム、硫酸メチル、カンシル酸塩、ムチン酸塩、炭酸塩、ナプシル酸塩（*napsylate*）、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N-メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩

10

20

30

40

50

酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、エストル酸塩（*estolate*）、パルミチン酸塩、エシル酸塩、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（*glycollylarsanilate*）、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩（*hexylresorcinate*）、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエート、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシル化物、イソチオネート（*isothionate*）、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩（*TFA*塩）、乳酸塩、パノエート（*panoate*）、吉草酸塩などをさらに含む。本明細書で使用される場合、本明細書に開示されるコアゴニストペプチドへの言及は、1または複数のコアゴニストペプチドと、薬学的に許容される塩のうちの1つ以上とを含む実施形態も含むことを意味することが理解されるであろう。

10

【0290】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」は、特定の障害もしくは病態の予防、もしくは特定の障害もしくは病態に関連する症状の緩和、および／または上記症状の予防もしくは排除を含む。例えば、本明細書で使用される場合、用語「糖尿病を治療すること」は、一般に、正常レベルの方向に血糖値を変化させることを指し、所与の状況に応じて血糖値を増加または低下させることを含み得る。

【0291】

本明細書で使用される場合、「有効」量または「治療有効量」は、有意な患者の利益、すなわち、関連する医学的状態の治療、治癒、予防もしくは改善、またはそのような状態の治療、治癒、予防もしくは改善の速度の増加を示すのに十分な、医薬組成物または方法の各活性成分の総量を意味する。これは、非毒性であるが所望の効果を提供するのに十分な1または複数のコアゴニストペプチドの量を指す。例えば、1つの所望の効果は、例えば、正常に近い血糖値の変化によって測定される場合、高血糖の予防もしくは治療、または例えば、体重の減少によって測定される場合、体重減少の誘発および／もしくは体重増加の予防、もしくは体重の増加の予防もしくは減少、もしくは体脂肪分布の正常化による肥満の治療であり得る。「有効」である量は、個体の年齢および全身状態、投与様式などに応じて、対象ごとに異なるであろう。したがって、正確な「有効量」を特定することが常に可能なわけではない。しかし、任意の個々の場合における適切な「有効」量は、常用的な実験を使用して当業者によって決定され得る。該用語は、単独で投与される個々の有効成分に適用される場合、その成分単独を指す。該用語は、組合せに適用される場合、組み合わせられて投与されるか、連続的に投与されるか、または同時に投与されるかにかかわらず、治療効果をもたらす有効成分の組合せ量を指す。

20

30

【0292】

用語「非経口」は、消化管を通らないが、何らかの他の経路、例えば、皮下、筋肉内、脊髄内または静脈内によることを意味する。

【0293】

本明細書で使用される場合、用語「ペプチド」は、3個以上のアミノ酸、典型的には100個未満のアミノ酸の鎖を包含し、ここで、アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸、またはコードされたアミノ酸、または非天然アミノ酸、または非コードアミノ酸である。非天然アミノ酸とは、インビボで天然には存在しないが、それにもかかわらず、本明細書に記載のペプチド構造に組み込むことができるアミノ酸を指す。本明細書で使用される「非コード」は、以下の20個のアミノ酸、すなわち、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、He、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、TyrのいずれかのL-異性体ではないアミノ酸を指す。本明細書で使用される「コードされた」は、以下の20個のアミノ酸、すなわち、Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、He、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、TyrのいずれかのL-異性体であるアミノ酸を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載

40

50

されるペプチドおよび変異体ペプチドは、配列番号 1（29 アミノ酸長である）とほぼ同じ長さ、例えば 25～35 アミノ酸長である。例示的な長さには、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 または 50 アミノ酸長が含まれる。

【0294】

典型的には、ポリペプチドおよびタンパク質は、「ペプチド」よりも長いポリマー長を有する。

【0295】

同様に、本明細書における「位置 28」への言及は、配列番号 1 の N 末端の前に 1 つのアミノ酸が付加されているグルカゴン類似体では、対応する位置 29 を意味する。本明細書で使用される場合、「アミノ酸修飾」は、(i) 異なるアミノ酸（天然に存在するアミノ酸、またはコードされたアミノ酸、または非コードアミノ酸、または非天然アミノ酸）による配列番号 1 のアミノ酸の置換もしくは置換、(ii) 配列番号 1 へのアミノ酸（天然に存在するアミノ酸、またはコードされたアミノ酸、または非コードアミノ酸、または非天然アミノ酸）の付加、または (iii) 配列番号 1 の 1 つ以上のアミノ酸の欠失を指す。

10

【0296】

アミノ酸「修飾」は、別のアミノ酸によるあるアミノ酸の挿入、欠失または置換を指す。いくつかの実施形態では、アミノ酸置換 (substitution) または置換 (replacement) は、保存的アミノ酸置換、例えば、位置 2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28 または 29 のうちの 1 つ以上でのアミノ酸の保存的置換である。本明細書で使用される場合、用語「保存的アミノ酸置換」は、あるアミノ酸を、同様の特性、例えば、サイズ、電荷、疎水性、親水性および／または芳香族性を有する別のアミノ酸によって置換することであり、以下の 5 つの群のうちの 1 つ内の交換を含む：

20

I. 小さな脂肪族、非極性またはわずかに極性の残基：

Ala、Ser、Thr、Pro、Gly；

II. 極性、負に荷電した残基ならびにそれらのアミドおよびエステル：

Asp、Asn、Glu、Gln、システイン酸およびホモシステイン酸；

III. 極性の正に荷電した残基：

His、Arg、Lys；オルニチン (Orn)

30

IV. 大きな脂肪族非極性残基：

Met、Leu、He、Val、Cys、ノルロイシン (Nle)、ホモシステイン

V. 大きな芳香族残基：

Phe、Tyr、Trp、アセチルフェニルアラニン

いくつかの実施形態では、アミノ酸置換は保存的アミノ酸置換ではなく、例えば非保存的アミノ酸置換である。

【0297】

本明細書で使用される場合、用語「荷電したアミノ酸」または「荷電した残基」は、生理学的 pH の水溶液中で負に荷電した（すなわち、脱プロトン化された）または正に荷電した（すなわち、プロトン化された）側鎖を含むアミノ酸を指す。例えば、負に荷電したアミノ酸には、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン酸、ホモシステイン酸およびホモグルタミン酸が含まれ、正に荷電したアミノ酸には、アルギニン、リジンおよびヒスチジンが含まれる。荷電したアミノ酸には、20 個のコードされたアミノ酸の中の荷電したアミノ酸、および非定型アミノ酸または非天然アミノ酸または非コードアミノ酸が含まれる。

40

【0298】

本明細書で使用される場合、用語「酸性アミノ酸」は、例えば、カルボン酸基またはスルホン酸基を含む、第 2 の酸性部分（アミノ酸のカルボン酸以外）を含むアミノ酸を指す。

50

【0299】

本明細書で使用される場合、用語「アシル化アミノ酸」は、それが生成される手段（例えば、アミノ酸をペプチドに組み込む前のアシル化、またはペプチドに組み込んだ後のアシル化）にかかわらず、天然に存在するアミノ酸に対して非天然である、アシル基を含むアミノ酸を指す。

【0300】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル化アミノ酸」は、それが生成される手段にかかわらず、天然に存在するアミノ酸に対して非天然である、アルキル基を含むアミノ酸を指す。したがって、本開示のアシル化アミノ酸およびアルキル化アミノ酸は、非コードアミノ酸である。

10

【0301】

本明細書に開示される化合物の特定の態様では、C末端保護基は、アミドまたはエステルであり得る。例えば、C末端アミノ酸のカルボン酸は、アミドまたはエステルなどの電荷中性基によって置換されている。

【0302】

本明細書で使用される場合、第2の受容体と比較した第1の受容体に対する分子の「選択性」という用語は、以下の比、すなわち、第1の受容体での分子のEC50で割った第2の受容体での分子のEC50を指す。例えば、第1の受容体で1 nMのEC50と、第2の受容体で100 nMのEC50とを有する分子は、第2の受容体と比較して第1の受容体に対して100倍の選択性を有する。

20

【0303】

本明細書で使用される場合、用語「天然グルカゴン」は、配列番号1の配列からなるペプチドを示し、用語「天然GLP-1」は、GLP-1（7-36）アミド、GLP-1（7-37）酸、またはこれら2つの化合物の混合物を示す総称である。

【0304】

本明細書で使用される場合、分子の「グルカゴン効力」または「天然グルカゴンと比較した効力」は、グルカゴン受容体での天然グルカゴンのEC50で割ったグルカゴン受容体での分子のEC50の逆比を指す。

【0305】

本明細書で使用される場合、分子の「GLP-1効力」または「天然GLP-1と比較した効力」は、GLP-1受容体での天然GLP-1のEC50で割ったGLP-1受容体での分子のEC50の逆比を指す。

30

【0306】

医薬組成物

個体の代謝障害を治療するための、本明細書に開示されるコアゴニストペプチドのうちの1つ以上の治療有効量を含む医薬組成物がさらに提供される。そのような障害には、限定するものではないが、肥満、メタボリックシンドロームまたはX症候群、II型糖尿病、糖尿病の合併症、例えば網膜症、高血圧、脂質異常症、心血管疾患、胆石、変形性関節症、および特定の形態の癌が含まれる。本明細書では、肥満関連障害は、肥満に関連するか、肥満によって引き起こされるか、または肥満から生じる。

40

【0307】

「肥満」は、体脂肪が過剰である状態である。肥満の操作的定義は、平方メートル（ kg/m^2 ）単位の体重／身長として計算される肥満度指数（BMI）に基づく。「肥満」は、それ以外の点では健康な対象が $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満度指数（BMI）を有する状態、または少なくとも1つの併存疾患を有する対象が $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIを有する状態を指す。「肥満対象」は、 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満度指数（BMI）を有するそれ以外の点では健康な対象、または少なくとも1つの併存疾患を有し、 $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIを有する対象である。「肥満のリスクがある対象」は、 $25 \text{ kg}/\text{m}^2 \sim 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIを有するそれ以外の点では健康な対象、または少なくとも1つの併存疾患を有し、 $25 \text{ kg}/\text{m}^2 \sim 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIを有する対象である

50

。

【0308】

肥満に関連するリスクの増加は、アジア人の方が低い肥満度指数（BMI）で起こる。日本を含むアジア諸国では、「肥満」は、体重減少を必要とするかまたは体重減少によって改善される少なくとも1つの肥満誘発併存疾患または肥満関連併存疾患を有する対象が 25 kg/m^2 以上のBMIを有する状態を指す。日本を含むアジア諸国では、「肥満対象」は、体重減少を必要とするかまたは体重減少によって改善される少なくとも1つの肥満誘発併存疾患または肥満関連併存疾患を有し、 25 kg/m^2 以上のBMIを有する対象を指す。アジア諸国では、「肥満のリスクがある対象」は、 23 kg/m^2 超～ 25 kg/m^2 未満のBMIを有する対象である。

10

【0309】

本明細書で使用される場合、用語「肥満」は、肥満の上記の定義をいずれも包含することを意味する。

【0310】

肥満誘発併存疾患または肥満関連併存疾患には、限定するものではないが、糖尿病、非インスリン依存型糖尿病2型、耐糖能障害、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン抵抗性症候群、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピックウィック症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、脂肪肝；脳梗塞、脳血栓、一過性脳虚血発作、整形外科的障害、変形性関節炎、ルンボジニア（lumbodinia）、月経異常および不妊症が含まれる。特に、併存疾患には、高血圧、高脂血症、脂質異常症、耐糖能障害、心血管疾患、睡眠時無呼吸、真性糖尿病および他の肥満関連病態が含まれる。

20

【0311】

（肥満および肥満関連障害の）「治療」は、肥満対象の体重を減少させるかまたは維持するための本発明の化合物の投与を指す。治療の1つの結果は、本発明の化合物の投与直前の対象の体重と比較して、肥満対象の体重を減少させることであり得る。治療の別の結果は、食餌、運動または薬物療法の結果として以前に減少した体重の体重回復を予防することであり得る。治療の別の結果は、肥満関連疾患の発生および／または重症度を低減することであり得る。治療は、好適には、対象による食物またはカロリー摂取量の減少、例えば、総食物摂取量の減少、または炭水化物もしくは脂肪などの食餌の特定の成分の摂取量の減少；および／または栄養吸収の阻害；および／または代謝速度の低下の阻害；ならびにそれを必要とする患者の体重減少をもたらし得る。治療はまた、代謝速度の低下の阻害ではなく、またはそれに加えて、代謝速度の変化、例えば、代謝速度の増加、および／または通常は体重減少に起因する代謝抵抗の最小化をもたらし得る。

30

【0312】

（肥満および肥満関連障害の）「予防」は、肥満のリスクがある対象の体重を減少させるかまたは維持するための本発明の化合物の投与を指す。予防の1つの結果は、本発明の化合物の投与直前の対象の体重と比較して、肥満のリスクがある対象の体重を減少させることであり得る。予防の別の結果は、食餌、運動または薬物療法の結果として以前に減少した体重の体重回復を予防することであり得る。予防の別の結果は、肥満のリスクがある対象の肥満の発生前に治療が投与される場合、肥満の発生を予防することであり得る。予防の別の結果は、肥満のリスクがある対象の肥満の発生前に治療が投与される場合、肥満関連障害の発生および／または重症度を低減することであり得る。さらに、既に肥満の対象に対して治療が開始される場合、そのような治療は、肥満関連障害、例えば、限定するものではないが、動脈硬化症、II型糖尿病、多嚢胞性卵巣、心血管疾患、変形性関節症、皮膚障害、高血圧、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症の発生、進行または重症度を予防し得る。

40

【0313】

本明細書では、肥満関連障害は、肥満に関連するか、肥満によって引き起こされるか、または肥満から生じる。肥満関連障害の例には、過食および過食症、高血圧、糖尿病、血

50

漿中インスリン濃度およびインスリン抵抗性の上昇、脂質異常症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および結腸癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心疾患、異常な心リズム、および不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、突然死、脳卒中、多嚢胞性卵巣、頭蓋咽頭腫、プラダー・ウィリー症候群、フレリッヒ症候群、GH欠損対象、正常変異低身長、ターナー症候群、ならびに総除脂肪体重の割合として代謝活性の低下または安静時エネルギー消費の低下を示す他の病理学的状態、例えば、急性リンパ性白血病を有する小児が含まれる。肥満関連障害の追加の例には、X症候群としても知られるメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、性機能障害および生殖機能障害、例えば、不妊症、男性の性腺機能低下症、および女性の多毛症、消化管運動障害、例えば、肥満関連胃食道逆流、呼吸障害、例えば、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、心血管障害、炎症、例えば、血管系の全身性炎症、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風ならびに腎癌がある。本発明の化合物はまた、肥満の二次転帰のリスクを低下させる、例えば、左室肥大のリスクを低下させるのに有用である。

10

【0314】

本明細書で使用される用語「糖尿病」は、インスリン依存型糖尿病（I型糖尿病としても知られるIDDM）および非インスリン依存型糖尿病（II型糖尿病としても知られるNIDDM）の両方を含む。I型糖尿病またはインスリン依存型糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的欠乏の結果である。II型糖尿病またはインスリン非依存型糖尿病（すなわち、非インスリン依存型糖尿病）は、多くの場合、インスリンの正常なレベル、またはさらには上昇したレベルにもかかわらず発生し、組織がインスリンに適切に応答することができないことの結果であると思われる。II型糖尿病患者の大部分も肥満である。本発明の化合物は、I型糖尿病およびII型糖尿病の両方を治療するのに有用である。化合物は、II型糖尿病を治療するのに特に効果的である。本発明の化合物はまた、妊娠糖尿病を治療および／または予防するのに有用である。

20

【0315】

本明細書に開示されるコアゴニストペプチドは、インスリン分泌性であり、インスリン抵抗性などのグルコース代謝障害を有するが明白な糖尿病を有しない患者、および何らかの理由で消化管を通して栄養を受け取ることができない患者に投与され得る。そのような患者には、手術患者、昏睡状態の患者、ショック状態の患者、胃腸疾患を有する患者、消化器ホルモン疾患を有する患者などが含まれる。特に、肥満患者、アテローム性動脈硬化症患者、血管疾患患者、妊娠糖尿病患者、肝硬変などの肝疾患を有する患者、先端巨大症患者、コルチゾール治療またはクッシング病などのグルココルチコイド過剰を有する患者、外傷、事故および手術などの後に生じ得るような、逆調節ホルモンが活性化した患者、高トリグリセリド血症患者ならびに慢性膵炎患者には、患者を低血糖または高血糖にさらすことなく、本発明に従って容易かつ好適に栄養補給することができる。特に、そのような患者への投与は、その血漿グルコースを血液中のグルコース1デシリットル当たり約160～180ミリグラムのいわゆる腎閾値未満に維持しながら、栄養必需品およびカロリー必需品をできるだけ迅速に患者に送達するための治療を提供することを目的とする。上記のように、腎閾値を少し下回るグルコースレベルを有しない正常な患者も本発明に従って治療することができるが、血漿グルコースレベルが腎閾値を少し上回る高血糖患者などのグルコース代謝障害患者についても、その病態に適した治療が見出される。

30

40

【0316】

特に、間欠的な間隔で腎閾値を下回る高血糖の程度を有するそのような患者は、以下のレジメンのいずれかに従って栄養素＋インスリン分泌性ペプチドの併用治療を受けることができる。このような高血糖に罹患していない正常な患者も、本明細書に開示されるペプチド類似体を使用して治療することができる。

【0317】

本明細書に開示されるコアゴニストペプチドは、薬学的に許容される担体と組み合わせた際に医薬組成物に使用され得る。そのような組成物は、本明細書に開示されるコアゴニ

50

ストペプチドのうちの1つ以上の治療有効量と、薬学的に許容される担体とを含む。そのような組成物はまた、（本明細書に開示されるコアゴニストペプチドおよび担体に加えて）希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、および当技術分野で周知の他の材料から構成され得る。本明細書に開示されるコアゴニストペプチドを含む組成物は、所望であれば、塩が薬学的に許容される限り、塩の形態で投与することができる。塩は、合成有機化学の当業者に公知の標準的な手順を使用して調製され得る。本明細書に開示されるコアゴニストペプチドは、多量体（例えば、ヘテロ二量体またはホモ二量体）、またはそれ自体もしくは他のペプチドとの複合体であり得る。結果として、本発明の医薬組成物は、そのような多量体または複合体の形態で、本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチドを含み得る。

10

【0318】

薬理学的組成物は、本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチド；本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチド、および代謝障害を治療するための1つ以上の他の薬剤を含むことができる。または本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチドを含む薬理学的組成物は、代謝障害を治療するための薬剤を含む薬理学的組成物と同時に使用することができる。そのような障害には、限定するものではないが、肥満、メタボリックシンドロームまたはX症候群、II型糖尿病、糖尿病の合併症、高血圧、脂質異常症、心血管疾患、胆石、変形性関節症、および特定の形態の癌が含まれる。

【0319】

薬理学的組成物が代謝障害を治療するための別の薬剤を含むか、または治療が代謝障害を治療するための薬剤を含む第2の薬理学的組成物を含む場合、薬剤には、限定するものではないが、カンナビノイド（CB1）受容体アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体アゴニスト、グルカゴン受容体アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、レプチン、テトラヒドロリプスタチン、2-4-ジニトロフェノール、アカルボース、シブトラミン、フェンタミン、脂肪吸収遮断薬、シンバスタチン、メバスタチン、エゼチミブ、アトルバスタチン、シタグリブチン、メトホルミン、オルリスタット、Qnexa、トピラメート、ナルトレキソン、ブプリオピオン、フェンテルミン、ロサルタン、ヒドロクロロチアジドを有するロサルタンなどが含まれる。

20

【0320】

本明細書に記載のコアゴニストペプチドと組み合わせて別個にまたは同じ医薬組成物中で投与され得る他の有効成分の例には、限定するものではないが、以下が含まれる：

30

（1）ジペプチジルペプチダーゼ-IV（DPP-4）阻害剤（例えば、シタグリブチン、アログリブチン、リナグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチンおよびオマリグリブチン）；

（2）インスリン増感剤、例えば、（i）PPAR γ アゴニスト、例えば、グリタゾン（例えば、ピオグリタゾン、AMG 131、MBX 2044、ミトグリタゾン、ロベグリタゾン、IDR-105、ロシグリタゾンおよびバラグリタゾン）、および他のPPARリガンド、例えば、（1）PPAR α/γ デュアルアゴニスト（例えば、ZYH2、ZYH1、GFT505、チグリタザール、ムラグリタザール、アレグリタザール、ソデルグリタザールおよびナベグリタザール）；（2）PPAR α アゴニスト、例えば、フェノフィブリン酸誘導体（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、シプロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート）、（3）選択的PPAR γ モジュレーター（SPPAR γ M）、（例えば、国際公開第02/060388号、国際公開第02/08188号、国際公開第2004/019869号、国際公開第2004/020409号、国際公開第2004/020408号および国際公開第2004/066963号に開示されているものなど）；および（4）PPAR γ 部分アゴニスト；（ii）ビグアナイド、例えばメトホルミンおよびその薬学的に許容される塩、特にメトホルミン塩酸塩、およびその持続放出製剤、例えば、Glumetza（商標）、Fortamet（商標）およびGlucophage XR（商標）；および（iii）タンパク質チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害剤（例えば、JIS-113715およびTTP

40

50

814) ;

(3) インスリンまたはインスリン類似体 (例えば、インスリンデテミル、インスリングルリジン、インスリンデグルデク、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、および各々の吸入可能な製剤) ;

(4) レプチンおよびレプチン誘導体およびアゴニスト ;

(5) アミリンおよびアミリン類似体 (例えばプラムリンチド) ;

(6) スルホニル尿素および非スルホニル尿素インスリン分泌促進物質 (例えば、トルブタミド、グリブリド、グリビジド、グリメピリド、ミチグリニド、メグリチニド、ナテグリニドおよびレパグリニド) ;

(7) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アカルボース、ボグリボースおよびミグリトール) ; 10

(8) グルカゴン受容体アンタゴニスト (例えば、国際公開第98/04528号、国際公開第99/01423号、国際公開第00/39088号および国際公開第00/69810号に開示されているものなど) ;

(9) インクレチン模倣物、例えば、GLP-1、GLP-1類似体、誘導体および模倣物 ; およびGLP-1受容体アゴニスト (例えば、デュラグルチド、セマグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、タスポグルチド、CJC-1131およびBIM-51077、例えば、これらの鼻腔内製剤、経皮製剤および週1回用製剤) ;

(10) LDLコレステロール低下剤、例えば、(i) HMG-CoA還元酵素阻害剤 20

(例えば、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンおよびロスバスタチン)、(ii) 胆汁酸封鎖剤 (例えば、コレステラン、コレステミド、コレセベラム塩酸塩、コレステポール、コレステラミン、および架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) コレステロール吸収の阻害剤 (例えばエゼチミブ)、および(iv) アシルCoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤 (例えばアバシミブ) ;

(11) HDL上昇薬 ;

(12) 抗肥満化合物 ;

(13) 炎症状態での使用を意図した薬剤、例えば、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬またはNSAID、グルココルチコイド、および選択的シクロオキシゲナーゼ-2またはCOX-2阻害剤 ; 30

(14) 抗高血圧剤、例えば、ACE阻害剤 (例えば、リシノプリル、エナラプリル、ラミプリル、カプトプリル、キナプリルおよびタンドラプリル)、A-II受容体遮断薬 (例えば、ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、バルサルタン、テルミサルタンおよびエプロサルタン)、レニン阻害剤 (例えばアリスキレン)、 β 遮断薬およびカルシウムチャネル遮断薬 ;

(15) グルコキナーゼ活性化剤 (GKA) (例えばAZD6370) ;

(16) 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型の阻害剤 (例えば、米国特許第6,730,690号に開示されているもの、およびLY-2523199など) ; 40

(17) CETP阻害剤 (例えば、アナセトラピブおよびトルセトラピブ) ;

(18) フルクトース1,6-ビスホスファターゼの阻害剤、(例えば、米国特許第6,054,587号、米国特許第6,110,903号、米国特許第6,284,748号、米国特許第6,399,782号および米国特許第6,489,476号に開示されているものなど) ;

(19) アセチルCoAカルボキシラーゼ-1または2 (ACC1またはACC2) の阻害剤 ;

(20) AMP活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) 活性化剤 ;

(21) Gタンパク質共役受容体の他のアゴニスト : (i) GPR-109、(ii) GPR-119 (例えば、MBX2982およびPSN821) および(iii) GPR 50

－４０（例えば、ＴＡＫ８７５、５－〔４－〔〔（１Ｒ）－４－〔６－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－２－メチルピリジン－３－イル〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル〕オキシ〕フェニル〕イソチアゾール－３－オール１－オキシド、５－（４－（（３－（２，６－ジメチル－４－（３－（メチルスルホニル）プロポキシ）フェニル）フェニル）メトキシ）フェニル）イソ、５－（４－（（３－（２－メチル－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェニル）メトキシ）フェニル）イソチアゾール－３－オール１－オキシドおよび５－〔４－〔〔３－〔４－（３－アミノプロポキシ）－２，６－ジメチルフェニル〕フェニル〕メトキシ〕フェニル〕イソチアゾール－３－オール１－オキシド）；

（２２）ＳＳＴＲ３アンタゴニスト（例えば、国際公開第２００９／００１８３６号に開示されているものなど）；

（２３）ニューロメジンＵ受容体アゴニスト（例えば、限定するものではないが、ニューロメジンＳ（ＮＭＳ）を含む、国際公開第２００９／０４２０５３号に開示されているものなど）；

（２４）ＳＣＤ阻害剤；

（２５）ＧＰＲ－１０５アンタゴニスト（例えば、国際公開第２００９／００００８７号に開示されているものなど）；

（２６）ＳＧＬＴ阻害剤（例えば、ＡＳＰ１９４１、ＳＧＬＴ－３、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、ＢＩ－１０７７３、ＰＦ－０４９７１７２９、レモグロフロジン、ＴＳ－０７１、トホグリフロジン、エルツグリフロジン、イブラグリフロジンおよびＬＸ－４２１１）；

（２７）アシル補酵素Ａ：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１および２（ＤＧＡＴ－１およびＤＧＡＴ－２）の阻害剤；

（２８）脂肪酸シンターゼの阻害剤；

（２９）アシル補酵素Ａ：モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１および２（ＭＧＡＴ－１およびＭＧＡＴ－２）の阻害剤；

（３０）ＴＧＲ５受容体のアゴニスト（ＧＰＢＡＲ１、ＢＧ３７、ＧＰＣＲ１９、ＧＰＲ１３１およびＭ－ＢＡＲとしても知られている）；

（３１）回腸胆汁酸輸送体阻害剤；

（３２）ＰＡＣＡＰ、ＰＡＣＡＰ模倣物およびＰＡＣＡＰ受容体３アゴニスト；

（３３）ＰＰＡＲアゴニスト；

（３４）タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害剤；

（３５）ＩＬ－１ｂ抗体、（例えば、ＸＯＭＡ０５２およびカナキヌマブ）；ならびに

（３６）メシル酸プロモクリプチンおよびその急速放出製剤。

【０３２１】

特に興味深いのは、メトホルミン塩酸塩、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、シンバスタチン、アトルバスタチンまたはスルホニル尿素である。

【０３２２】

本明細書に開示される化合物と組み合わせることができる抗肥満化合物には、トピラメート；ゾニサミド；ナルトレキソン；フェンテルミン；ブプロピオン；ブプロピオンとナルトレキソンとの組合せ；ブプロピオンとゾニサミドとの組合せ；トピラメートとフェンテルミンとの組合せ；フェンフルラミン；デキスフェンフルラミン；シブトラミン；リパーゼ阻害剤、例えば、オルリスタットおよびセチリスタット；メラノコルチン受容体アゴニスト、特にメラノコルチン－４受容体アゴニスト；ＣＣＫ－１アゴニスト；メラニン濃縮ホルモン（ＭＣＨ）受容体アンタゴニスト；ニューロペプチドＹ１またはＹ５アンタゴニスト（ＭＫ－０５５７など）；ＣＢ１受容体インバースアゴニストおよびアンタゴニスト（リモナバントおよびテラナバントなど）；β３アドレナリン受容体アゴニスト；グレリンアゴニスト；ボンベシン受容体アゴニスト（例えば、ボンベシン受容体サブタイプ３アゴニスト）；ならびに５－ヒドロキシトリプタミン－２ｃ（５－ＨＴ２ｃ）アゴニスト、例えばロルカセリンが含まれる。本発明の化合物と組み合わせることができる抗肥満化

10

20

30

40

50

合物の概説については、Chaki et al., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11:1677-1692 (2001); Spanswick and Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8:217-237 (2003); Fernandez-Lopez, et al., "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity," Drugs, 62:915-944 (2002); および Gadde, et al., "Combination pharmaceutical therapies for obesity," Exp. Opin. Pharmacother., 10:921-925 (2009) を参照されたい。

10

【0323】

本発明の別の態様では、以下の薬剤のうちの1つ以上を含む医薬組成物が開示される：

(a) 本明細書に開示される化合物、例えば、本明細書に開示される1つ以上のコアゴニスト（各コアゴニストは、独立して、配列番号29のアミノ酸配列を含むペプチドであり得る）；

(b) 以下からなる群から選択される1つ以上の化合物：

(1) ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-4) 阻害剤；

20

(2) インスリン増感剤、例えば、(i) PPAR γ アゴニスト、例えば、グリタゾン（例えば、AMG131、MBX2044、ミトグリタゾン、ロベグリタゾン、IDR-105、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンおよびバラグリタゾン）および他のPPARリガンド、例えば、(1) PPAR α/γ デュアルアゴニスト、例えば、ZYH1、ZYH2、チグリタザール、GFT505、ムラグリタザール、アレグリタザール、ソデルグリタザールおよびナベグリタザール、(2) PPAR α アゴニスト、例えば、フェノフィブリン酸誘導体（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、シプロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート）、(3) 選択的PPAR γ モジュレーター (SPPAR γ M) および(4) PPAR γ 部分アゴニスト；(ii) ビグアナイド、例えばメトホルミンおよびその薬学的に許容される塩、特にメトホルミン塩酸塩、およびその持続放出製剤、例えばGlumetza（登録商標）、Fortamet（登録商標）およびGlucophage XR（登録商標）；(iii) タンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤、例えば、ISE-113715およびTTP814；

30

(3) スルホニル尿素および非スルホニル尿素インスリン分泌促進物質、（例えば、トルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリメピリド、ミチグリニドおよびメグリチニド、例えば、ナテグリニドおよびレパグリニド）；

(4) α -グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ボグリボースおよびミグリトール）；

(5) グルカゴン受容体アンタゴニスト；

(6) LDLコレステロール低下剤、例えば、(i) HMG-CoA還元酵素阻害剤（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンおよびロスバスタチン）、(ii) 胆汁酸封鎖剤（例えば、コレステラン、コレステラミン、コレステミド、コレセベラム塩酸塩、コレステポール、および架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）、(iii) コレステロール吸収の阻害剤、（例えばエゼチミブ）、および(iv) アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤（例えばアバシミブ）；

40

(7) HDL上昇薬；およびニコチン酸受容体アゴニスト；

(8) 抗肥満化合物；

(9) 炎症状態での使用を意図した薬剤、例えば、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、グルココルチコイドおよび選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX

50

－ 2) 阻 害 剤 ；

(1 0) 抗 高 血 圧 剤、例 え ば、A C E 阻 害 剤 (例 え ば、エ ナ ラ プ リ ル、リ シ ノ プ リ ル、ラ ミ プ リ ル、カ プ ト プ リ ル、キ ナ プ リ ル お よ び タ ン ド ラ プ リ ル)、A - I I 受 容 体 遮 断 薬 (例 え ば、ロ サ ル タ ン、カ ン デ サ ル タ ン、イ ル ベ サ ル タ ン、オ ル メ サ ル タ ン メ ド キ ソ ミ ル、バ ル サ ル タ ン、テ ル ミ サ ル タ ン お よ び エ プ ロ サ ル タ ン)、レ ニ ン 阻 害 剤 (例 え ば ア リ ス キ レ ン)、 β 遮 断 薬 (例 え ば カ ル シ ウ ム チ ャ ネ ル 遮 断 薬) ；

(1 1) グ ル コ キ ナ ー ゼ 活 性 化 剤 (G K A) (例 え ば A Z D 6 3 7 0) ；

(1 2) 1 1 β - ヒ ド ロ キ シ ス テ ロ イ ド デ ヒ ド ロ ゲ ナ ー ゼ 1 型 の 阻 害 剤 (例 え ば、米 国 特 許 第 6 , 7 3 0 , 6 9 0 号 ； 国 際 公 開 第 0 3 / 1 0 4 2 0 7 号 お よ び 国 際 公 開 第 0 4 / 0 5 8 7 4 1 号 に 開 示 さ れ て い る も の な ど) ；

(1 3) コ レ ス テ リ ル エ ス テ ル 転 送 タ ン パ ク 質 (C E T P) の 阻 害 剤 (例 え ば、ト ル セ ト ラ ビ プ お よ び M K - 0 8 5 9) ；

(1 4) フ ル ク ト ー ス 1 , 6 - ビ ス ホ ス フ ァ ー ゼ の 阻 害 剤 (例 え ば、米 国 特 許 第 6 , 0 5 4 , 5 8 7 号、米 国 特 許 第 6 , 1 1 0 , 9 0 3 号、米 国 特 許 第 6 , 2 8 4 , 7 4 8 号、米 国 特 許 第 6 , 3 9 9 , 7 8 2 号 お よ び 米 国 特 許 第 6 , 4 8 9 , 4 7 6 号 に 開 示 さ れ て い る も の な ど) ；

(1 5) ア セ チ ル C o A カ ル ボ キ シ ラ ー ゼ - 1 ま た は 2 (A C C 1 ま た は A C C 2) の 阻 害 剤 ；

(1 6) A M P 活 性 化 タ ン パ ク 質 キ ナ ー ゼ (A M P K) 活 性 化 剤 ；

(1 7) G タ ン パ ク 質 共 役 受 容 体 の ア ゴ ニ ス ト : (i) G P R - 1 0 9、(i i) G P R - 1 1 9 (例 え ば、M B X 2 9 8 2 お よ び P S N 8 2 1)、お よ び (i i i) G P R - 4 0 (例 え ば、T A K 8 7 5、5 - [4 - [[(1 R) - 4 - [6 - (3 - ヒ ド ロ キ シ - 3 - メ チ ル プ ト キ シ) - 2 - メ チ ル ピ リ ジ ン - 3 - イ ル] - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 H - イ ン デ ン - 1 - イ ル] オ キ シ] フ ェ ニ ル] イ ソ チ ア ザ ー ル - 3 - オ ー ル 1 - オ キ シ ド、5 - (4 - ((3 - (2 , 6 - ジ メ チ ル - 4 - (3 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) プ ロ ボ キ シ) フ ェ ニ ル) フ ェ ニ ル) メ ト キ シ) - フ ェ ニ ル) イ ソ、5 - (4 - ((3 - (2 - メ チ ル - 6 - (3 - ヒ ド ロ キ シ プ ロ ボ キ シ) ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) - 2 - メ チ ル フ ェ ニ ル) メ ト キ シ) - フ ェ ニ ル) イ ソ チ ア ザ ー ル - 3 - オ ー ル 1 - オ キ シ ド お よ び 5 - [4 - [[3 - [4 - (3 - ア ミ ノ プ ロ ボ キ シ) - 2 , 6 - ジ メ チ ル フ ェ ニ ル] フ ェ ニ ル] - メ ト キ シ] フ ェ ニ ル] イ ソ チ ア ザ ー ル - 3 - オ ー ル 1 - オ キ シ ド) ；

(1 8) S S T R 3 ア ン タ ゴ ニ ス ト (例 え ば、国 際 公 開 第 2 0 0 9 / 0 1 1 8 3 6 号 に 開 示 さ れ て い る も の な ど) ；

(1 9) ニ ュ ー ロ メ ジ ン U 受 容 体 ア ゴ ニ ス ト (例 え ば、限 定 す る も の で は な い が、ニ ュ ー ロ メ ジ ン S (N M S) を 含 む、国 際 公 開 第 2 0 0 9 / 0 4 2 0 5 3 号 に 開 示 さ れ て い る も の な ど) ；

(2 0) ス テ ア ロ イ ル - 補 酵 素 A δ - 9 デ サ チ ュ ラ ー ゼ (S C D) の 阻 害 剤 ；

(2 1) G P R - 1 0 5 ア ン タ ゴ ニ ス ト (例 え ば、国 際 公 開 第 2 0 0 9 / 0 0 0 0 8 7 号 に 開 示 さ れ て い る も の な ど) ；

(2 2) グ ル コ ー ス 取 り 込 み の 阻 害 剤、例 え ば、ナ ト リ ウ ム - グ ル コ ー ス ト ラ ン ス ポ ー タ ー (S G L T)

阻 害 剤 お よ び そ の 様 々 な ア イ ソ フ ォ ー ム、例 え ば、S G L T - 1 ； S G L T - 2 (例 え ば、A S P 1 9 4 1、T S 0 7 1、B I 1 0 7 7 3、ト ホ グ リ フ ロ ジ ン、L X 4 2 1 1、カ ナ グ リ フ ロ ジ ン、エ ル ツ グ リ フ ロ ジ ン、イ プ ラ グ リ フ ロ ジ ン、ダ パ グ リ フ ロ ジ ン お よ び レ モ グ リ フ ロ ジ ン ； な ら び に S G L T - 3) ；

(2 3) ア シ ル 補 酵 素 A : ジ ア シ ル グ リ セ ロ ー ル ア シ ル ト ラ ン ス フ ェ ラ ー ゼ 1 お よ び 2 (D G A T - 1 お よ び D G A T - 2) の 阻 害 剤 ；

(2 4) 脂 肪 酸 シ ン タ ー ゼ の 阻 害 剤 ；

(2 5) ア シ ル 補 酵 素 A : モ ノ ア シ ル グ リ セ ロ ー ル ア シ ル ト ラ ン ス フ ェ ラ ー ゼ 1 お よ び 2 (M G A T - 1 お よ び M G A T - 2) の 阻 害 剤 ；

(2 6) T G R 5 受 容 体 の ア ゴ ニ ス ト (G P B A R 1、B G 3 7、G P C R 1 9、G P

10

20

30

40

50

R 1 3 1 および M - B A R としても知られている) ;

(2 8) メシル酸プロモクリプチンおよびその急速放出製剤、および

(2 9) I L - 1 b 抗体 (例えば、X O M A 0 5 2 およびカナキヌマブ) ; ならびに

(c) 薬学的に許容される担体。

【 0 3 2 4 】

本発明のコアゴニストペプチドが1つ以上の他の薬物、ペプチドまたはタンパク質と同時に使用される場合、本発明のコアゴニストペプチドに加えて、そのような他の薬物、ペプチドまたはタンパク質を含有する医薬組成物が提供され得る。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明のコアゴニストペプチドに加えて、1つ以上の他の有効成分も含有するものを含む。

10

【 0 3 2 5 】

本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチドを含む薬理学的組成物を個体に投与する方法には、限定するものではないが、皮内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、静脈内経路、皮下経路、鼻腔内経路、硬膜外経路および経口経路が含まれる。組成物は、任意の好都合な経路によって、例えば、注入またはボラス注射によって、上皮または皮膚粘膜ライニング (例えば、口腔粘膜、直腸粘膜および腸粘膜など)、眼を介した吸収などによって投与することができ、他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与することができる。投与は、全身的または局所的であり得る。さらに、脳室内注射および髄腔内注射を含む任意の好適な経路によって中枢神経系に組成物を投与することが有利であり得る。脳室内注射は、リザーバ (例えば O m m a y a リザーバ) に取り付けられた脳室内カテーテルによって促進され得る。また、吸入器またはネブライザーの使用、およびエアロゾル化剤との製剤化によって、肺投与が使用され得る。治療を必要とする領域に、本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチドを局所的に投与することも望ましい場合がある。これは、例えば、限定するものではないが、手術中の局所注入、局所適用によって、注射によって、カテーテルによって、坐剤によって、またはインプラントによって達成され得る。

20

【 0 3 2 6 】

限定するものではないが、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルへの封入 ; ミニセル ; ポリマー ; カプセル ; 錠剤などを含む様々な送達系が公知であり、本明細書に開示されるコアゴニストペプチドを投与するために使用され得る。一実施形態では、本明細書に開示されるコアゴニストペプチドは、小胞、特にリポソーム中に送達され得る。リポソームでは、本明細書に開示されるコアゴニストペプチドは、他の薬学的に許容される担体に加えて、両親媒性作用物質、例えば、ミセル、不溶性単層、液晶またはラメラ層として水溶液中に凝集形態で存在する脂質と組み合わせられる。リポソーム製剤に適した脂質には、限定するものではないが、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リゾレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸などが含まれる。そのようなリポソーム製剤の調製は、例えば、米国特許第 4, 8 3 7, 0 2 8 号および米国特許第 4, 7 3 7, 3 2 3 号に開示されているように、当業者のレベル内である。さらに別の実施形態では、本明細書に開示されるコアゴニストペプチドは、限定するものではないが、送達ポンプを含む制御放出系で送達することができる (例えば、S a u d e k, et al., New Engl. J. Med. 3 2 1 : 5 7 4 (1 9 8 9) and a semi-permeable polymeric material を参照 (例えば、H o w a r d, et al., J. Neurosurg. 7 1 : 1 0 5 (1 9 8 9) を参照)。さらに、制御放出系は、治療標的の近くに配置され得るため、必要とされるのは全身用量の一部のみである。例えば、G o o d s o n, In: Medical Applications of Controlled Release, 1 9 8 4. (CRC Press, Boca Raton, Fla.) を参照されたい。

30

40

【 0 3 2 7 】

特定の障害または病態の治療に効果的である、本明細書に開示されるコアゴニストペプチドのうちの1つ以上を含む組成物の量は、障害または病態の性質に依存し、当業者によって標準的な臨床技術によって決定され得る。さらに、最適な投与量範囲を特定するのを

50

助けるために、インビトロアッセイが使用されていてもよい。製剤に使用される正確な用量はまた、投与経路、および疾患または障害の全体的な重症度に依存し、施術者の判断、および各患者の状況に従って決定されるべきである。最終的に、主治医が、各個々の患者を治療するための組成物の量を決定する。最初に、主治医は、低用量の組成物を投与し、患者の応答を観察する。患者にとって最適な治療効果が得られるまで、さらに大用量の組成物が投与されてもよく、その時点で、投与量はそれ以上増加しない。

【0328】

一般に、1日用量範囲は、単回用量または分割用量で、哺乳動物の体重1kg当たり約0.001mg～約100mg、好ましくは体重1kg当たり0.01mg～約50mg、最も好ましくは体重1kg当たり0.1～10mgの範囲内である。一方、場合によつては、これらの制限外の投与量を使用する必要があると得る。ただし、本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチドを含む組成物の静脈内投与に適した投与量範囲は、一般に、体重1キログラム(Kg)当たり約5～500マイクログラム(μ g)の活性化合物である。鼻腔内投与に適した投与量範囲は、一般に、約0.01pg/kg体重～1mg/kg体重である。

10

【0329】

インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から、有効用量を外挿してもよい。坐剤は、一般に、0.5重量%～10重量%の範囲の有効成分を含有する。経口製剤は、好ましくは10%～95%の有効成分を含有する。最終的に、主治医は、本発明の本明細書に開示される1つ以上のコアゴニストペプチドを含む組成物を使用して、適切な治療期間を決定する。投与量はまた、個々の患者の年齢、体重および応答に応じて変化する。

20

【0330】

本明細書に開示される医薬組成物およびコアゴニストペプチドの成分のうちの1つ以上を充填した1つ以上の容器を含む医薬パックまたはキットがさらに提供される。そのような(1または複数の)容器には、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された形態の通知が関連付けられていてもよく、この通知は、ヒト投与のための製造、使用または販売の機関による承認を反映する。

【0331】

本発明はさらに、肥満代謝疾患を治療するための医薬品を製造するための、上記ペプチドのうちのいずれか1つの使用を提供する。

30

【0332】

本発明はさらに、肥満代謝疾患を治療するための医薬品を製造するための、上記組成物のうちのいずれか1つの使用を提供する。

【0333】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)または肥満である。

【0334】

特定の態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0335】

特定の態様では、医薬品は、複数の代謝疾患、例えば、糖尿病およびNASH、NAFLDもしくは肥満；肥満およびNASHもしくはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満の治療のためのものである。

40

【0336】

患者または個体の代謝疾患を治療するための方法であって、コアゴニストペプチドを含む上記組成物のうちのいずれか1つの有効量を患者または個体に投与すること、およびインスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体の代謝疾患を治療することを含む方法がさらに提供される。

【0337】

50

特定の態様では、コアゴニストペプチドを含む組成物は、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物が投与される時間の前の時間に投与される。別の態様では、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物は、コアゴニストペプチドを含む組成物が投与される時間の前の時間に投与される。なおさらなる態様では、コアゴニストペプチドを含む組成物は、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物が投与されるのと同時に投与される。

【0338】

特定の態様では、インスリン類似体は、インスリンデテミル、インスリングルルギン、インスリンレベミル、インスリングルリジンまたはインスリンリスプロである。

【0339】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。

【0340】

特定の態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0341】

特定の態様では、患者は、複数の代謝疾患、例えば、糖尿病およびNASH、NAFLDもしくは肥満；肥満およびNASHもしくはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【0342】

本発明は、上記ペプチドのうちのいずれか1つと、インスリンまたはインスリン類似体と、薬学的に許容される担体とを含む組成物をさらに提供する。

【0343】

本発明は、代謝疾患の治療のための、上記ペプチドのうちのいずれか1つと、インスリンまたはインスリン類似体と、薬学的に許容される担体とを含む組成物の使用をさらに提供する。

【0344】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。さらなる態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0345】

本発明は、代謝疾患を治療するための医薬品を製造するための、上記ペプチドのうちのいずれか1つと、インスリンまたはインスリン類似体と、薬学的に許容される担体とを含む組成物の使用をさらに提供する。

【0346】

特定の態様では、代謝疾患は、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または肥満である。さらなる態様では、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0347】

略語の一覧 Aqまたはaq. は水溶性である；Bocはtert-ブチルオキシカルボニルである；CH₂Cl₂はジクロロメタンである；DCMはジクロロメタンである；Ddeは1-（4，4-ジメチル-2，6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン）エチルである；DICはN，N'-ジイソプロピルカルボジイミドである；DIEAはジイソプロピルエチルアミンである；DMFはN，N-ジメチルホルムアミドである；DMSOはジメチルスルホキシドである；Fmocはフルオレニルメチルオキシカルボニルである；Fmoc-Clはフルオレニルメチルオキシカルボニルクロリドである；gは（1または複数の）グラムである；hまたはhrまたはhrsは（1または複数の）時間である；Grubbs Catalyst（登録商標）2nd Generationはベンジリデン[1，3-ビス（2，4，6-トリメチルフェニル）-2-イミダゾリジニリデン]ジクロロ（トリシクロヘキシルホスフィン）ルテニウムである；HATUはO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフ

10

20

30

40

50

ルオロホスフェートである；H O A tはヒドロキシベンゾアザトリアゾールである；H O B tはヒドロキシベンゾトリアゾールである；Lはリットルである；L C - M Sは液体クロマトグラフィー質量分析である；m Lはミリリットルである；m i nまたはm i n sは（1または複数の）分である；M o lは（1または複数の）モルである；m m o lは（1または複数の）ミリモルである；m gは（1または複数の）ミリグラムである；M Sは質量分析である；Nは正常である；N M Pは1-メチル-2-ピロリジノンである；P Gは保護基である；r tまたはr . t.またはR Tは室温である；t - B u Oはt e r t - ブトキシである；t - B uはt e r t - ブチルである；t - B u O Hはt e r t - ブチルアルコールである；T F Aはトリフルオロ酢酸である；およびU P L Cは超高速液体クロマトグラフィーである。

10

【0348】

本発明の化合物の合成方法：

以下の反応スキームおよび実施例は、適切な材料を使用する本発明のペプチドの合成に使用され得る方法を例示する。これらの反応スキームおよび実施例は、例示のみを目的として提供されており、開示された発明に対する限定として解釈されるべきではない。当業者であれば、保護基の公知の変形例、ならびに以下の調製手順の条件およびプロセスの公知の変形例を使用してこれらのペプチドを調製することができることを容易に理解するであろう。出発材料は、商業的に入手可能であるか、または文献内の公知の手順によって、もしくは図示されるように作製される。特に断らない限り、温度はいずれも摂氏である。

20

【0349】

【実施例1】

配列番号6～28（表1）のペプチドの一般的な合成手順

Symphony Protein Technologies Incシンセサイザーを用いて、Rink-アミドPEG-PS樹脂、Champion (Biosearch Technologies (150 μmol, 0.28 mmol/g 添加) 上でFmoc/tBu戦略を使用して、固相によって表1のペプチドを合成した。

【0350】

アミノ酸はいずれも、0.3 M H O B t（ヒドロキシベンゾトリアゾール）のDMF溶液中に0.3 M濃度で溶解した。等モル量のH A T U（O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、および2倍モル過剰のD I E A（ジイソプロピルエチルアミン）のN M P溶液2 Mを用いて、アミノ酸を活性化した。樹脂を含まないアミノ基の5倍過剰の活性化アミノ酸を用いて、アシル化反応を1時間行った。

30

【0351】

H i s¹からT h r⁷まで、位置15、16、22、23のアミノ酸について、45分間の二重アシル化反応を行った。Boc-His (Trt)-OHとしてN末端残基を組み込んだ。配列番号6、7、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28では、直交Dde [1-（4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン）エチル]保護基によって、位置10のリジンを保護した。2%ヒドラジンのDMF溶液を用いた処理によってLys¹⁰のDde保護基を除去し、Fmoc-Glu-OtBu残基とD I CおよびH O A tを用いて活性化したパルミチン酸との手動カップリングによって側鎖誘導体化を達成した。

40

【0352】

トリアゾール形成に必要なあらゆるアミノ酸、例えば、Fmoc-D-プロパルギルグリシンおよびFmoc-6-アジド-L-ノルロイシンおよびFmoc-O-（2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エチル）-L-セリンを手動カップリングによって組み込み、H O A t（ヒドロキシベンゾアザトリアゾール）およびD I C（N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド）を用いて活性化した。

【0353】

乾燥ペプチド-樹脂を88% T F A、5%フェノール、2%トリイソプロピルシランお

50

よび5%水を用いて室温で2時間処理して、保護基の脱保護、および樹脂からの開裂をもたらした。溶液を濾過して樹脂を除去し、粗ペプチド溶液を冷メチルtert-ブチルエーテル中に沈殿させた。ペプチドペレットを再懸濁し、洗浄し、冷メチルtert-ブチルエーテル中で2回遠心分離した。ペプチドペレットを真空下で乾燥させ、次いで、H₂O、20%アセトニトリルに再懸濁し、凍結乾燥した。

【0354】

純粋な直鎖状ペプチドを得るために、分取Waters Deltapak C4カラム
(40 x 200 mm, 15 μm, 300Å)

10

を使用し、溶離液として(A) 0.1% TFAの水溶液および(B) 0.1% TFAのアセトニトリル溶液を使用する逆相HPLCによって、配列番号6~28の粗ペプチド(2 mlのDMSO中100 mg)を精製した。

【0355】

配列番号6~27では、精製された非環状前駆体をH₂O/t-BuOH 2:1 (1 mg/ml)中でCuSO₄およびアスコルビン酸ナトリウムとともに室温で5分間インキュベートすることによって、D-プロパルギル-Glyおよび6-アジド-L-ノルロイシンの側鎖間のトリアゾール環の形成を行った。t-BuOHを除去し、TFAを用いて酸性化した後、溶離液として(A) 0.1% TFAの水溶液および(B) 0.1% TFAのアセトニトリル溶液を使用して、Reprosil Gold C18カラム

20

(20 x 150 mm, 5 μm, 100Å)

上の逆相分取によって、反応混合物を精製した。

【0356】

溶媒としてH₂O、0.1% TFA (A) およびCH₃CN、0.1% TFA (B) を使用し、Acquity SQ Detectorを用いたエレクトロスプレー質量分析によって、45℃でBEH300 C4 Acquity Waters 2.1×100 mm、1.7 μmを用いて、Acquity UPLC Waters Chromatograph上で最終ペプチドをいずれも特性評価した。

30

【0357】

[実施例2]

ペプチド配列番号19 (TP843) の合成プロトコル

配列:

HUQGTF TSDK (γEγEC16) SKYLDURAAQDFVpra*WLN
LeNle (εN3) *T-NH₂

凡例: U=アミノイソ酪酸; γGlu=γ-グルタミン酸; Nle=ノルロイシン; C16=CO-(CH₂)₁₅; Nle (εN3) *-pra*=1, 4二置換トリアゾール架橋。

40

【0358】

Rink-アミドPS樹脂 (Novabiochem、0.35 mmol/g 添加) を使用して、180 μmolスケールでペプチドマルチシンセサイザーSymphony (Protein Technologies Inc.) 上でFmoc/t-Bu化学を使用した固相合成によって、配列番号19のペプチドを合成した。

【0359】

アミノ酸はいずれも、DMFに0.3 M濃度で溶解した。等モル量のHATU (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) のDMF溶液0.3 M、および2倍モル過剰のDIEA (

50

ジイソプロピルエチルアミン) の NMP 溶液 2 M を用いて、アミノ酸を活性化した。一般に、樹脂を含まないアミノ基に対して 5 倍過剰の活性化アミノ酸を用いてアシル化反応を 1 時間行い、H i s 1 から T h r 7 まで、A s p 1 5 および A i b 1 6 については F 2 2 から V 2 3 まで 2 回の 4 5 分間のアシル化反応を行った。

【0360】

側鎖保護基は、G l u、S e r、T h r および T y r では t e r t - ブチル；A s n、G l n および H i s ではトリチル；L y s、T r p では t e r t - ブトキシカルボニル；および A r g では 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニルであった。配列組み立ての終了時に、B o c - H i s (T r t) - O H として H i s を導入した。リンカー-脂質誘導体化に使用したリジンに、アミノ基の側鎖に D d e [1 - (4, 4 - ジメチル-2, 6 - ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン) エチル] 保護基を組み込んだ。F m o c - L - ノルロイシン-アジド- C O O H および F m o c - D - プロパルギル G l y - C O O H のアシル化によって、トリアゾール架橋形成に使用したアミノ酸を導入した。2 % ヒドラジンの DMF 溶液の処理によって、L y s の D d e 保護基 (D d e) を除去した。活性化剤としての H O A t および D I C の DMF 溶液を使用して、最初に F m o c - G l u - O t B u (γ-グルタミン酸)、次いでパルミチン酸を用いて、L y s の側鎖を誘導体化した。

10

【0361】

合成の終了時に、25 mL の開裂混合物：88 % T F A、5 % フェノール、2 % トリイソプロピルシランおよび 5 % 水を用いて、室温で 1.5 時間にわたり、乾燥ペプチド-樹脂を個々に処理した。各樹脂を濾過し、次いで、ペプチドを沈殿させるために冷メチル-tert-ブチルエーテルに加えた。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷メチル-tert-ブチルエーテルを用いて洗浄して、有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを 2 回繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、H₂O、20 % アセトニトリルに再懸濁し、凍結乾燥した。

20

【0362】

分取 Waters Deltapack C4

(40 x 200 mm, 15 μm, 300Å)

30

を使用し、溶離液として (A) 0.1 % T F A の水溶液および (B) 0.1 % T F A のアセトニトリル溶液を使用する逆相 H P L C によって、粗ペプチド (2.5 mL の D M S O 中 200 mg) を精製した。溶離液 B の以下の勾配を使用した：5 分間にわたって 35 % B から 35 % B、25 分間にわたって 35 % B から 55 % B ~ 80 % B、流速 80 mL / 分、波長 214 nm。

【0363】

トリアゾール含有環を形成する反応

直鎖前駆体 (71 mg) の D M S O (5.2 mL) 溶液の混合物に、C u S O₄ · 5 H₂O (3 当量) の水 (0.7 mL) 溶液を加え、続いて、アスコルビン酸ナトリウム (5 当量) の水 (0.9 mL) 溶液を加えた。反応の完了後、T F A を加え、混合物を分取 H P L C によって精製した。

40

【0364】

分取 Waters Deltapack C4

(40 x 200 mm, 15 μm, 300Å)

を使用し、溶離液として (A) 0.1 % T F A の水溶液および (B) 0.1 % T F A のア

50

セトニトリル溶液（５分間にわたって３％Ｂから３０％Ｂ、２５分間にわたって３０％Ｂから５０％Ｂ～８０％Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ）を使用する逆相ＨＰＬＣによって、粗ペプチドを精製した。

【０３６５】

分取Waters Deltapak C4

(40 x 200 mm, 15 μm, 300Å)

を使用し、溶離液として（Ａ）０．１％ＴＦＡの水溶液および（Ｂ）０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液（５分間にわたって３０％Ｂから３０％Ｂ、２５分間にわたって３０％Ｂから５０％Ｂ～８０％Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ）を使用する逆相ＨＰＬＣによって、粗ペプチドを精製した。溶媒としてＨ₂O、０．１％ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ₃CN、０．１％ＴＦＡ（Ｂ）を使用して、４５℃でBEH130 C4 Acquity Waters 2.1×100mm、1.7 μmを用いたAcquity UPLC Waters Chromatograph上で最終ペプチドを特性評価した。Acquity SQ Detectorを用いたエレクトロスプレー質量分析によって、ペプチドを特性評価した（MW実測値：3843.41Da；MW予想値：3843.30）。

【０３６６】

【実施例３】

グルカゴン受容体（GCGR）およびGLP-1受容体（GLP1R）でのペプチドの活性をcAMP活性アッセイで測定した。

【０３６７】

ペプチドを１００％DMSOに溶解し、連続希釈して１０点滴定を行った。次いで、ペプチド溶液を３８４ウェルアッセイプレート（１５０ｎＬ／ウェル）に移した。DMEM培地（GIBCO）、１０％FBS（GIBCO）、１×NEAA（GIBCO）、１×P/S（GIBCO）、１０μg／ｍＬブラストサイジン（GIBCO）および２００μg／ｍＬハイグロマイシン（GIBCO）からなる増殖培地に、ヒトGLP1RまたはヒトGCGRを発現するアッセイ即応凍結細胞を懸濁した。次いで、２０％ヒト血清（MP Biomedical）を用いて、または用いずに、PBS（GIBCO）、７．５％BSA（Perkin Elmer）、１００μM RO 20-1724（Sigma）からなるアッセイ緩衝液で細胞を希釈した。次いで、ペプチド溶液（ヒトGCGRについては３０，０００細胞／ウェル；ヒトGLP1Rについては１０，０００細胞／ウェル）を含むアッセイプレートに細胞懸濁液（１５μＬ）を加えた。細胞を暗所で室温で１時間インキュベートした。製造業者のプロトコルに従ってHitHunter（商標）cAMP XSキット（Discover X）を使用して、cAMPの産生を決定した。プレートを暗所で室温で一晩インキュベートした。EnVision Multilabelプレートリーダー（Perkin Elmer）を使用して発光を測定した。天然GLP-1およびグルカゴン（Bachem）を対照ペプチドとして使用する。Levenberg-Marquardtアルゴリズムに基づく４パラメータロジスティック当てはめを使用して、EC50値を計算した。

【０３６８】

本発明のペプチドは、グルカゴン受容体およびGLP-1受容体の各々で、５ｎＭ未満のEC50値を有する。配列番号６～２８のペプチドは、表２に示す特異的なグルカゴン受容体EC50値およびGLP-1受容体EC50値を有する。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2				
配列 番号	構造	GCGR EC50 ヒト (nM)	GLP1R EC50 ヒト (nM)	hGCGR/ hGLP1R (hTone)
6	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDERAANle (ϵ N ₃)*DFvp _{pra} *WLLD T-NH ₂	0.09	0.22	0.4
7	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDERAApra *DFVNle(ϵ N ₃)*WLLD T-NH ₂	0.04	0.042	0.95
8	HsQGTFTSDKSKYLDERAANle(ϵ N ₃)*DFvp ra*WLLDT-NH ₂	0.06	0.03	1.78
9	HsQGTFTSDKSKYLDERAApra*DFVNle(ϵ N ₃)*WLLDT-NH ₂	0.323	0.168	1.92
10	HUQGTFTSDKSKYLDURAAQDFVNle(ϵ N ₃) *WLMpra*TK γ E-NH ₂	1.07	0.14	7.37
11	HUQGTFTSDKSKYLDURAAQDFvp _{pra} *WLM Nle(ϵ N ₃)*TK γ E-NH ₂	5	3.11	NA
12	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDpra*RAA Nle(ϵ N ₃)*DFVQWLLDT-NH ₂	0.03	0.034	0.8
13	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDARAApra *DFVNle(ϵ N ₃)*WLLD T-NH ₂	0.052	0.123	0.4
14	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDApra*AA QNle(ϵ N ₃)*FVQWLLD T-NH ₂	0.279	0.54	0.5
15	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDARAQD FVpra*WLLNle(ϵ N ₃) *T-NH ₂	0.143	0.199	0.72
16	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDpra*RAA Nle(ϵ N ₃)*DFVQWLNle-DT-NH ₂	0.048	0.042	1.13
17	HUQGTFTSDKE γ EC16)SKYLDURAApra* DFVNle(ϵ N ₃)*WL-Nle-D T-NH ₂	0.286	0.127	2.25
18	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDUp _{pra} *AA QNle(ϵ N ₃)*FVQWLNle-DT-NH ₂	0.819	0.414	1.96
19	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDURAAQD FVpra*WLNleNle(ϵ N ₃)*T-NH ₂	0.208	0.211	0.99
20	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDpra*RAA	0.134	0.027	5.04

10

20

30

40

50

	Nle(ϵ N ₃)*DFVQWL2D TK γ E-NH ₂			
21	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDURAApra*DFVNle(ϵ N ₃)*WL2D TK γ E-NH ₂	0.107	0.024	4.5
22	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDUpra*AAQNle(ϵ N ₃)*FVQWL2D TK γ E-NH ₂	0.25	0.041	6.17
23	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDURAAQDFVpra*WL2Nle(ϵ N ₃)* TK γ E-NH ₂	0.109	0.025	4.3
24	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDARAAQDFVNle(ϵ N ₃)*WLLpra* T-NH ₂	0.059	0.109	0.54
25	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDAcbpra*AAQNle(ϵ N ₃)*FVQWL2D TK γ E-NH ₂	0.064	0.042	1.52
26	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDAcbRAApra*DFVNle(ϵ N ₃)*WL2DTK γ E-NH ₂	0.077	0.042	1.84
27	HUQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDAcbRAAQDFVpra*WL2Nle(ϵ N ₃)*TK γ E-NH ₂	0.139	.042	3.3
28	HsQGTFTSDK(γ E γ EC16)SKYLDApra*AAQDFVPeg ₃ N ₃ Ala*WLLDT-NH ₂	0.115	0.416	0.28

10

20

【 0 3 6 9 】

【 実施例 4 】

チオフラビンTアッセイ

ステープルペプチドの物理的安定性をチオフラビンTアッセイ (Schleinin, Morten; The AAPS Journal, Vol. 19, No. 2, March 2017) で試験して、フィブリル形成が始まるまでの時間を決定してもよい。

30

【 配列表 】

2023508349000001.app

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/065796

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/26; C07K 14/605; C12N 15/16 (2021.01) CPC - A61K 38/26; C07K 14/605; C12N 2015/8518; C12N 2501/335 (2021.02)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) see Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched see Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) see Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/0090286 A1 (BIANCHI et al) 11 April 2013 (11.04.2013) entire document	1-28
A	US 2015/0196651 A1 (ŮSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE AKADEMIE VED ČESKÉ REPUBLIKY, V. V. I. et al) 16 July 2015 (16.07.2015) entire document	1-28
A	US 8,548,326 B2 (JOABSSON et al) 01 October 2013 (01.10.2013) entire document	1-28
A	US 6,268,343 B1 (KNUDSEN et al) 31 July 2001 (31.07.2001) entire document	1-28
A	US 2003/0032588 A1 (MARSHALL et al) 13 February 2003 (13.02.2003) entire document	1-28
A	WO 2017/189342 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al) 02 November 2017 (02.11.2017) entire document	1-28
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 April 2021		Date of mailing of the international search report MAY 07 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/065796

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-20 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/065796

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-28 to the extent that they read on a variant glucagon polypeptide of SEQ ID NO:6, where Xaa2 is D-serine, Xaa10 is Lys conjugated to gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-C16 fatty acid, Xaa20 is 6-azido-L-norleucine, Xaa24 is (R)-2-aminopent-4-ynoic acid, and Xaa29 comprises a C-terminal amide.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/065796

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-28 are drawn to variant glucagon polypeptides.

The first invention of Group I+ is restricted to a variant glucagon polypeptide, where the variant glucagon polypeptide is selected to be SEQ ID NO:6, where Xaa2 is D-serine, Xaa10 is Lys conjugated to gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-C16 fatty acid, Xaa20 is Nle(epsilon-N3), Xaa24 is (R)-2-aminopent-4-ynoic acid, and Xaa29 comprises a C-terminal amide. It is believed that claims 1-28 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on a variant glucagon polypeptide of SEQ ID NO:6.

Applicant is invited to elect additional variant glucagon polypeptides, each with specified SEQ ID NO, to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a variant glucagon polypeptide, where the variant glucagon polypeptide is selected to be SEQ ID NO:8, where Xaa2 is D-serine, Xaa20 is Nle(epsilon-N3), Xaa24 is (R)-2-aminopent-4-ynoic acid, and Xaa29 comprises a C-terminal amide. Additional variant glucagon polypeptides will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for co-agonizing glucagon and GLP-1 receptors, requiring the selection of alternatives for the amino acid sequence of the variant glucagon polypeptides, where "[t]he peptide ...compris[es] the formula HX2QGTFSTSDX10SKYLDX16X17AAX20X21FVX24WLX27X28TX30-NH2 (SEQ ID NO:29), wherein X2 is alpha-aminoisobutyric acid, or D-serine; X10 is Lysine, Lysine conjugated to a fatty acid, or Lysine conjugated to a fatty diacid; X16 is alpha-aminoisobutyric acid, Alanine, Glutamic acid, pro or Acb; X17 is Arginine, or pro; X20 is Glutamine, Nle(epsilon-N3), or pro; X21 is Aspartic acid, or Nle(epsilon-N3); X24 is Glutamine, Nle(epsilon-N3), pro or Acb; X27 is Leucine, Methionine, Norleucine, or L-Methionine sulphone; X28 is Aspartic acid, Nle(epsilon-N3), or pro; X30 is absent or Lysine linked at the C-terminus to gamma-Glutamic acid; provided the peptide contains at least one Nle(epsilon-N3) and one pro, or one PegN3Ala and one pro; wherein Nle(epsilon-N3) and pro cyclize to form a triazole containing ring, or PegN3Ala and pro cyclize to form a triazole containing ring; wherein Acb is 1-aminocyclobutane-1-carboxylic acid, Nle(epsilon-N3) is 6-Azido-L-norleucine, PegN3Ala is O-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethyl-L-serine, and pro is (R)-2-aminopent-4-ynoic acid; and wherein the peptide optionally includes a protecting group that, if present, is joined to the C-terminal carboxy group of the peptide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof".

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a peptide comprising the amino acid sequence of native human glucagon HXQGTFSTSDYLSKYLSRRRAQDFVQWLMNT (SEQ ID NO:1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2003/0032588 A1 to Marshall et al. discloses a peptide comprising the amino acid sequence of native human glucagon HXQGTFSTSDYLSKYLSRRRAQDFVQWLMNT (SEQ ID NO:1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof ([t]ypically, these sequences comprise modifications from the naturally occurring glucagon sequence, Para. [0081]; His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr (SEQ ID NO: 8), Para. [0082]; where SEQ ID NO:8 of Marshall et al. comprises a polypeptide with 100% identity to SEQ ID NO:1 of the instant application).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 K 38/28

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

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

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100172683

弁理士 綾 聡平

(74)代理人 100219265

弁理士 鈴木 崇大

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ビアンキ, エリザベッタ

イタリア国、6 0 0 ・ポメーツィア、ヴィア・ポンティーナ・ケーエム、3 0

(72)発明者 デン, チャオリン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 3 3、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2 0 0 0

(72)発明者 リン, ソンニアン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 3 3、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2 0 0 0

(72)発明者 オルヴィエート, フェデリカ

イタリア国、6 0 0 ・ポメーツィア、ヴィア・ポンティーナ・ケーエム、3 0

(72)発明者 バラニ, アナンダン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5-5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 ペッシ, アントネッロ

イタリア国、0 0 1 4 1・ローマ、ヴィア・モンテ・ビアンコ・2 0

(72)発明者 ソーヤー, トミ・ケー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 7 2、サウスボロー、ネイサン・ストーン・レーン・8

F ターム (参考)	4C084	AA02 AA03 DB34 DB35 MA02 NA05 ZA70 ZA75 ZC35 ZC751
	4H045	AA10 AA30 BA18 BA19 BA50 BA55 CA40 DA30 EA20 FA33