

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6728141号
(P6728141)

(45) 発行日 令和2年7月22日 (2020.7.22)

(24) 登録日 令和2年7月3日 (2020.7.3)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 K 14/575 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 K 14/575 Z N A

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 47/60

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 17 (全 164 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-512822 (P2017-512822)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月2日 (2015.9.2)
 (65) 公表番号 特表2017-530108 (P2017-530108A)
 (43) 公表日 平成29年10月12日 (2017.10.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/069996
 (87) 国際公開番号 W02016/034604
 (87) 国際公開日 平成28年3月10日 (2016.3.10)
 審査請求日 平成30年8月30日 (2018.8.30)
 (31) 優先権主張番号 14183551.2
 (32) 優先日 平成26年9月4日 (2014.9.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 509091848
 ノヴォ ノルディスク アー/エス
 デンマーク、ハウスヴェア ディーケー
 2880、ノヴォ アレー
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 トーマス・クルーゼ
 デンマーク・DK-2880・ハウスヴェ
 ア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規のアミリン及びカルシトニン受容体アゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

EASELSTAALGRLSAELHELATLPRITETGPESP(配列番号1)に対し少なくとも66%同一であり、Nを全く含まない配列を含み、アミリン受容体のアゴニスト及び/又はカルシトニン受容体のアゴニストである、ミミリンペプチド。

【請求項 2】

配列番号1と比較して、最大11個の改変を含み、以下のアミノ酸を含む、請求項1に記載のミミリンペプチド:

- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
- b. 1位はE、A、又はアミノ酸なし、
- c. 2位はA、L、又はP、
- d. 3位はS又はP、
- e. 4位はE、P、K、Q、又はG、
- f. 5位はL、V、I、又はH、
- g. 6位はS、T、又はH、
- h. 7位はT、
- i. 8位はL又はA、
- j. 9位はA、V、I、S、又はT、
- k. 10位はL、A、I、H、又はV、
- l. 11位はG、

10

20

- m. 12位はR、H、又はK、
- n. 13位はL、
- o. 14位はS、T、又はE、
- p. 15位はA、Q、E、e、又はT、
- q. 16位はE、R、K、又はQ、
- r. 17位はL又はI、
- s. 18位はH又はA、
- t. 19位はE、R、又はK、
- u. 20位はL、I、又はV、
- v. 21位はA、Q、S、E、又はT、
- w. 22位はT、
- x. 23位はL又はY、
- y. 24位はP、
- z. 25位はR、P、H、又はK、
- aa. 26位はT、
- bb. 27位はE、Q、G、又はK、
- cc. 28位はT又はP、
- dd. 29位はG、
- ee. 30位はP、S、又はT、
- ff. 31位はE、Q、G、A、P、又はK、
- gg. 32位はT、S、H、P、又はA、
- hh. 33位はP、Y、H、F、L、S、G、又はA、
- ii. 34位はG若しくはK、又はアミノ酸なし。

10

20

【請求項3】

配列番号1と比較して、最大11個の改変を含み、以下のアミノ酸を含む、請求項1又は2に記載のミミリンペプチド：

- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
- b. 1位はE、
- c. 2位はA、L、又はP、
- d. 3位はS又はP、
- e. 4位はE、P、K、Q、又はG、
- f. 5位はL、V、I、又はH、
- g. 6位はS、
- h. 7位はT、
- i. 8位はA、
- j. 9位はA、V、又はI、
- k. 10位はL又はI、
- l. 11位はG、
- m. 12位はR、H、又はK、
- n. 13位はL、
- o. 14位はS、T、又はE、
- p. 15位はA、
- q. 16位はE、
- r. 17位はL又はI、
- s. 18位はH又はA、
- t. 19位はE、
- u. 20位はL、
- v. 21位はA、
- w. 22位はT、
- x. 23位はL又はY、

30

40

50

y. 24位はP、
 z. 25位はR、
 aa. 26位はT、
 bb. 27位はE、
 cc. 28位はT又はP、
 dd. 29位はG、
 ee. 30位はP、S、又はT、
 ff. 31位はE又はG、
 gg. 32位はT又はS、
 hh. 33位はP又はY、
 ii. 34位はG若しくはK、又はアミノ酸なし。

10

【請求項4】

30位がSであり、且つ31位がGであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、請求項1～3のいずれか一項に記載のミミリンペプチド。

【請求項5】

9位がVであり、且つ/又は1位がEであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、請求項1～4のいずれか一項に記載のミミリンペプチド。

【請求項6】

33位がPであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、請求項1～5のいずれか一項に記載のミミリンペプチド。

20

【請求項7】

C末端アミドを有する、請求項1～6のいずれか一項に記載のミミリンペプチド。

【請求項8】

N末端アミノ酸又は前記ミミリンペプチド配列内の任意のKにおいて誘導体化されている、請求項1～7のいずれか一項に記載のミミリンペプチド。

【請求項9】

2位と8位のアミノ酸の間にジスルフィド架橋を含まず、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、請求項1～8のいずれか一項に記載のミミリンペプチド。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載のミミリンペプチドが、延長部分及びリンカーを含む側鎖で誘導体化されているミミリン誘導体。

30

【請求項11】

前記リンカーが、gGlu、gGlu-OEG、gGlu-OEG-OEG、gGlu-OEG-OEG-OEG、gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG、gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-OEGのリストから選択される、請求項10に記載のミミリン誘導体。

【請求項12】

前記延長部分が、脂肪酸又は二酸である、請求項10又は11に記載のミミリン誘導体。

【請求項13】

前記脂肪酸又は二酸が、14～20個の炭素原子を含む、請求項12に記載のミミリン誘導体。

40

【請求項14】

アミリン及びカルシトニン受容体のアゴニストである、請求項10～13のいずれか一項に記載のミミリン誘導体。

【請求項15】

医薬としての使用のための、請求項1～9のいずれか一項に記載のミミリンペプチド又は請求項10～14のいずれか一項に記載のミミリン誘導体。

【請求項16】

体重過多、肥満、及び/又は糖尿病I型若しくはII型、及び/又は骨粗しょう症、及び/又は神経障害性疼痛を患う対象の治療のための、請求項1～9のいずれか一項に記載のミミリンペプチド又は請求項10～14のいずれか一項に記載のミミリン誘導体。

50

【請求項 17】

食物摂取量の低減における使用のための、請求項1～9のいずれか一項に記載のミミリンペプチド又は請求項10～14のいずれか一項に記載のミミリン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノ酸配列番号1(EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGPESP)を含むペプチドに関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病を治療するために伝統的なインスリンを使用すると、体重増加が伴うことが長きにわたって知られている。インスリンは、1日あたり最大数回皮下注射されなければならない。したがって抗糖尿病治療手法は、空腹時及び食後血中グルコースレベルを低下させるだけでなく、減量を最適に誘導すべきである。2型糖尿病は一般的に、初期段階では食事及び運動により治療される。状態が進行するにつれて、経口用の各種抗糖尿病剤が追加される。グルカゴン様ペプチド(GLP)-1及びアミリンアナログ等、内因性作用様式に似た、2型糖尿病用の新規のホルモンベースの治療法が現在生み出されている。これらの薬剤は、グルコース恒常性を改善するだけでなく、非常に有望なことに、体重に対する有益な効果を発揮する。肥満の個体では、高インスリン血症とともに空腹時アミリン濃度が上昇し、2型糖尿病患者では、アミリンはインスリン同様に、 β -細胞分泌不全の重症度に応じて比較的欠乏している。アミリン受容体アゴニストは、食物摂取量を減少させ、肥満を治療するのに有用である。ヒトアミリンはアミノ酸37個の長さのポリペプチドであり、薬物としての使用が困難となる物理化学的特性を有する。具体的には、ヒトアミリンはインビトロ及び/又はエキスピボで、原線維発生、すなわち原線維を形成する傾向があり、沈殿により効果を失う。プラムリンチドはSymlin(登録商標)としてAmylin Pharmaceuticals社より市販されている薬物製品であり、インスリンへの追加薬(add-on)として糖尿病治療に使用されるヒトアミリンアナログであり受容体アゴニストである。プラムリンチドは中性のpHで化学的に不安定であり、したがって酸性溶液として供給される。

【0003】

カルシトニン受容体は全身の多くの組織に見られ、骨代謝調節に関与すると考えられている。サケカルシトニンが、商品名Miacalcic(登録商標)で現在販売されている。この製品は高カルシウム血症、骨粗しょう症(閉経後骨粗しょう症及びグルココルチコイド関連骨粗しょう症を含む)、変形性骨炎(Paget病)に対して使用され、注射により又は経鼻的に1日1回投与される。カルシトニンは、骨格、腎臓及び中枢神経系(CNS)の膜にある特定の受容体に結合する。カルシトニンは中性のpHで化学的に不安定であり、したがって酸性溶液として供給される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】WO 2006097537

【特許文献2】WO 98/08871

【特許文献3】米国特許6,451,762号

【特許文献4】WO 2009/083549 A1

【特許文献5】米国特許第5622839号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】「Principles of Biochemistry」、AL Lehninger、DL Nelson、MM Cox、第2版、Worth Publishers、1993、763頁

【非特許文献2】Niallら(1969)、Biochemistry vol 64、図2

【非特許文献3】Needleman, S.B.及びWunsch, C.D.、(1970)、Journal of Molecular Bi

10

20

30

40

50

ology、48:443～453頁

【非特許文献4】Myers及びW. Miller「Optimal Alignments in Linear Space」CABIOS(computer applications in the biosciences)(1988)4:11～17頁

【非特許文献5】Kurtzhalsら、Biochem.J.、312、725～731頁(1995)

【非特許文献6】Stability of Protein Pharmaceuticals、Ahern. T.J.及びManning M.C.、Plenum Press、New York 1992

【非特許文献7】Knudsenら(2000)J Med Chem 43、1664～1669頁

【非特許文献8】Greene及びWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、1999

【非特許文献9】Florencio Zaragoza Dorwald「Organic Synthesis on solid Phase」、Wiley-VCH Verlag GmbH、2000 10

【非特許文献10】「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis」、W.C. Chan及びP.D. White編、Oxford University Press、2000

【非特許文献11】Hodgsonら:「The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids」、Chemical Society Reviews、vol.33、no.7(2004)、422～430頁

【非特許文献12】Naikiら(1989)Anal. Biochem. 177、244～249頁

【非特許文献13】LeVine(1999)Methods. Enzymol.09、274～284頁

【非特許文献14】Nielsenら(2001)Biochemistry 40、6036～6046頁

【発明の概要】 20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

アミリン及びカルシトニン受容体の両方で活性を有するポリペプチド、並びにアミリン受容体が有利でありうる;しかし、アミリン及びカルシトニン受容体アゴニストの半減期を増加させれば、上記疾患を治療する際に医薬として使用するための有用性及び利便性が高度に増大するはずである。現在知られているカルシトニン及びアミリンペプチドのプールの更なる欠点は、狭い酸性pH範囲で取り扱われる場合にしか溶液中で化学的に安定でなく、そのため、より広範なpHが所望の状況では、取扱いが厄介になることである。したがって、より適応性の高い溶解性プロファイルを有するアミリン及び/又はカルシトニン受容体アゴニストであるポリペプチドがあれば、医薬品における有用性が増大するはずである。 30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、アミノ酸配列番号1(EASELSTAALGRLSAELHELATLPRGTETGPESP)を含むペプチド、それらのアナログ及び誘導体、並びに配列番号1を含む医薬組成物、それらのアナログ又は誘導体に関する。

【0008】

更に本発明は、GLP-1化合物と組み合わせた、このようなミミリン(mimylin)ペプチド又は誘導体の誘導体、医薬製剤、合剤(co-formulation)及び併用治療(co-treatment)、並びに糖尿病、体重過多、肥満又は神経障害性疼痛の治療における、医薬としてのそれらの使用に関する。 40

【0009】

一部の実施形態において、本発明は、配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有する配列を含むミミリンペプチドに関する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列番号1と比較して最大11個のアミノ酸改変を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列番号1と比較して1、2、3、4、5、6、8、9、10、12、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25、27、28、30、31、32位のうち1つ以上に最大11個のアミノ酸改変を含み、ここで、アミノ酸の付番は配列番号1に対応している。

【0010】 50

一部の実施形態において、本発明は配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有し、C末端アミド基を有する配列を含むミミリンペプチドに関する。

【0011】

一部の実施形態において、本発明は配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有し、ジスルフィド架橋を有しない配列を含むミミリンペプチドに関する。一部の実施形態において、本発明は配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有し、特定の位置にシステインを含まない、好ましくは2位及び/又は8位にシステインを含まない配列を含むミミリンペプチドに関し、ここで、アミノ酸の付番は配列番号1に対応している。

【0012】

一部の実施形態において、本発明のミミリンペプチドは、公知のアミリン及びカルシトニン受容体アゴニストに対し60%未満の配列同一性を有する。しかし発明者らは、驚くべきことに、ミミリンペプチドがアミリン及びカルシトニン受容体に対するアゴニストであり、pHスケール全体で、特に中性のpH以上、すなわちpH約6.0以上、好ましくはpH約7.0以上で好ましい溶解性プロファイルを示すことを発見した。更に、本発明のペプチドは非常に安定なペプチドであり、そのため医薬に使用するのに潜在的に非常に有用である。更に、ミミリンは低い免疫原性リスクスコア(Immunogenicity Risk Score)(IRS)を有する。驚くべきことに、本発明のミミリン化合物を合剤中でGLP-1化合物と組み合わせることができ、そこで両方が安定性を保つことが判明した。驚くべきことに、本発明のミミリン化合物を、pH約7.0~8.5の間で、製剤中でGLP-1化合物と組み合わせることができ、そこで両方が安定性を保つことが判明した。更に驚くべきことに、本発明による化合物及びリラグルチドをDIOラットに同時投与すると、リラグルチド治療単独により実現した体重減少が增強され、それが追加効果(add-on effect)を超えることが判明した。更なる研究が進行中である。驚くべきことに、合剤としてLYDブタに投与すると、本発明の化合物はリラグルチドのpKプロファイルに影響せず、驚くべきことにリラグルチドは本発明の化合物のpKプロファイルに影響しないことが判明した。驚くべきことに、合剤としてLYDブタに投与すると、本発明のEx.化合物2又は46はリラグルチドのpKプロファイルに影響せず、驚くべきことにリラグルチドは本発明のEx.化合物2又は46のpKプロファイルに影響しないことが判明した。

【0013】

本発明は、例示的な実施形態及び態様の開示より明らかな更なる問題も解決することができる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】リラグルチド(QD)及び化合物Ex.#2による治療期間中の、DIOラットの相対体重(開始時に対する%)を示すグラフである。データは平均値±SEM、n=10である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、ミミリンアナログ(EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGPESP)であるアミノ酸配列を含むミミリンペプチド、又はそれらのアナログ若しくは誘導体に関し、これら全てが、アミリン受容体に対しアゴニスト効果を示す。更に本発明は、このようなミミリンペプチドを含む誘導体、医薬組成物、及びこのようなミミリンペプチドの医薬としての使用に関する。

【0016】

一部の実施形態において、本発明のミミリンペプチドはカルシトニン受容体に対するアゴニストである。一部の実施形態において、本発明のミミリンペプチドはヒトアミリン及びヒトカルシトニン受容体を刺激し、pHスケール全体で、好ましくは中性のpH以上で溶解性を示す。

【0017】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列番号1と比較して最大11個のアミノ酸改変を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチド

10

20

30

40

50

は、配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、8、9、10、12、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25、27、28、30、31、32位のうち1つ以上に最大11個のアミノ酸改変を含み、ここで、アミノ酸の付番は配列番号1に対応している。

【0018】

一部の実施形態において、本発明は、配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有し、C末端アミド基を有する配列を含むミミリンペプチドに関する。

【0019】

一部の実施形態において、本発明は配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有し、ジスルフィド架橋を有しない配列を含むミミリンペプチドに関する。一部の実施形態において、本発明は配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有し、システインを、好ましくは2位及び/又は8位に含まない配列を含むミミリンペプチドに関し、ここで、アミノ酸の付番は配列番号1に対応している。

【0020】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約50pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約20pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約19pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約18pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約17pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約16pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約15pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約14pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約13pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約12pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約11pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約10pM以下の EC_{50} を有する。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ヒトアミリン受容体機能アッセイ(アッセイIIbで開示する通りに試験)で約5pM以下の EC_{50} を有する。

【0021】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列番号1A;
X(-1)-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34(配列番号1A)
を含むペプチドである。

[式中、Xはアミノ酸を表し、

X(-1)はE又はアミノ酸なしであり、

X1はE又はAからなる群から選択されるかアミノ酸なしであり、

X2はL、A又はPからなる群から選択され、

X3はS又はPからなる群から選択され、

X4はE、P、K、Q又はGからなる群から選択され、

X5はL、V又はIからなる群から選択され、

X6はS、T又はHであり、
 X7はTであり、
 X8はL又はAからなる群から選択され、
 X9はA、V、I、S又はTからなる群から選択され、
 X10はL、A、I、H又はVからなる群から選択され、
 X11はGであり、
 X12はR、H又はKからなる群から選択され、
 X13はLであり、
 X14はS、T又はEからなる群から選択され、
 X15はA、Q、E、e又はTからなる群から選択され、
 X16はR、E、K又はQからなる群から選択され、
 X17はL又はIからなる群から選択され、
 X18はH又はAからなる群から選択され、
 X19はE、R又はKからなる群から選択され、
 X20はL、I又はVからなる群から選択され、
 X21はA、Q、S、E又はTからなる群から選択され、
 X22はTであり、
 X23はT、Y又はLからなる群から選択され、
 X24はPであり、
 X25はR、P、H又はKからなる群から選択され、
 X26はTであり、
 X27はE、Q、G又はKからなる群から選択され、
 X28はT又はPからなる群から選択され、
 X29はGであり、
 X30はP、S又はTからなる群から選択され、
 X31はE、Q、G、A、P又はKからなる群から選択され、
 X32はT、S、H、P又はAからなる群から選択され、
 X33はP、Y、H、F、L、S、G又はAであり、
 X34はG又はアミノ酸なしである]

10

20

【 0 0 2 2 】

30

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列番号1B;
 X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X
 23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36(配列番号1B)
 を含むペプチドである。

[式中、Xはアミノ酸を表し、
 X1はE又はAからなる群から選択されるかアミノ酸なしであり、
 X2はL、A又はPからなる群から選択され、
 X3はS又はPからなる群から選択され、
 X4はE、P、K、Q又はGからなる群から選択され、
 X5はL、V又はIからなる群から選択され、
 X6はS、T又はHであり、
 X7はTであり、
 X8はL又はAからなる群から選択され、
 X9はA、V、I、S又はTからなる群から選択され、
 X10はL、A、I、H又はVからなる群から選択され、
 X11はGであり、
 X12はR、H又はKからなる群から選択され、
 X13はLであり、
 X14はS、T又はEからなる群から選択され、
 X15はA、Q、E、e又はTからなる群から選択され、

40

50

X16はR、E、K又はQからなる群から選択され、
 X17はL又はIからなる群から選択され、
 X18はH又はAからなる群から選択され、
 X19はE、R又はKからなる群から選択され、
 X20はL、I又はVからなる群から選択され、
 X21はA、Q、S、E又はTからなる群から選択され、
 X22はTであり、
 X23はT、Y又はLからなる群から選択され、
 X24はPであり、
 X25はR、P、H又はKからなる群から選択され、
 X26はTであり、
 X27はE、Q、G又はKからなる群から選択され、
 X28はT又はPからなる群から選択され、
 X29はGであり、
 X30はP、S又はTからなる群から選択され、
 X31はE、Q、G、A、P又はKからなる群から選択され、
 X32はT、S、H、P又はAからなる群から選択され、
 X33はP、Y、H、F、L、S、G又はAであり、
 X34はG又はアミノ酸なしであり、
 X35はT又はアミノ酸なしであり、
 X36はY又はアミノ酸なしである]

10

20

【 0 0 2 3 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列番号1C;
 X1-X2-X3-X4-X5-X6-T-X8-X9-X10-G-X12-L-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-T-X23-P-X2
 5-T-X27-X28-G-X30-X31-X32-X33(配列番号1C)
 を含むペプチドである。

[式中、Xはアミノ酸を表し、
 X1はE又はAからなる群から選択されるかアミノ酸なしであり、
 X2はL、A又はPからなる群から選択され、
 X3はS又はPからなる群から選択され、
 X4はE、P、K、Q又はGからなる群から選択され、
 X5はL、V又はIからなる群から選択され、
 X6はS、T又はHであり、
 X8はL又はAからなる群から選択され、
 X9はA、V、I、S又はTからなる群から選択され、
 X10はL、A、I、H又はVからなる群から選択され、
 X12はR、H又はKからなる群から選択され、
 X14はS、T又はEからなる群から選択され、
 X15はA、Q、E、e又はTからなる群から選択され、
 X16はR、E、K又はQからなる群から選択され、
 X17はL又はIからなる群から選択され、
 X18はH又はAからなる群から選択され、
 X19はE、R又はKからなる群から選択され、
 X20はL、I又はVからなる群から選択され、
 X21はA、Q、S、E又はTからなる群から選択され、
 X23はT、Y又はLからなる群から選択され、
 X25はR、P、H又はKからなる群から選択され、
 X27はE、Q、G又はKからなる群から選択され、
 X28はT又はPからなる群から選択され、
 X30はP、S又はTからなる群から選択され、

30

40

50

X31はE、Q、G、A、P又はKからなる群から選択され、
X32はT、S、H、P又はAからなる群から選択され、
X33はP、Y、H、F、L、S、G又はAである]

【0024】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、更なるアミノ酸がN末端に付加された、ペプチド配列番号1A、1B又は1Cであってよい。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、更なるアミノ酸がN末端に付加されており、前記更なるアミノ酸がEである、ペプチド配列番号1A、1B又は1Cであってよい。

【0025】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、前記ミミリンペプチドがN末端アミノ酸のアルファアミノ基における側鎖で誘導体化されており、前記側鎖が本発明で定義される延長部分(protracting moiety)を含み、場合によりリンカーを含む、配列番号1A、1B又は1Cのいずれか1つに従って記載されうる。

10

【0026】

一部の実施形態において、ミミリンペプチドはアミノ酸残基1つに置換基を有し、このアミノ酸残基はN末端残基のアミノ酸残基であるか、このアミノ酸残基はリジンであり、前記リジンは配列番号1の付番による1～33位のいずれかにあってよい。

【0027】

一部の実施形態において、ミミリンペプチドは、N末端アミノ酸残基に、N末端アミノ酸残基の（アルファ）-アミノ基を介して結合した置換基を有する。

20

【0028】

一部の実施形態において、N末端アミノ酸残基はリジンであり、ミミリンペプチドはN末端アミノ酸残基に、リジンアミノ残基の（イプシロン）-アミノ基を介して結合した置換基を有する。

【0029】

一部の実施形態において、ミミリンペプチドはN末端におけるリジン残基付加により伸長され、ミミリンペプチドはN末端アミノ酸残基に、リジンアミノ残基の -アミノ基を介して結合した置換基を有する。

【0030】

一部の実施形態において、ミミリンペプチドはN末端におけるグルタミン酸残基付加により伸長され、ミミリンペプチドはN末端アミノ酸残基に、リジンアミノ残基の -アミノ基を介して結合した置換基を有する。

30

【0031】

一部の実施形態において、ミミリンペプチドはN末端におけるアミノ酸残基付加により伸長され、ミミリンペプチドはN末端アミノ酸残基に、N末端アミノ酸残基の -アミノ基を介して結合した置換基を有する。

【0032】

一部の実施形態において、アミリン誘導体は、前記ミミリンペプチドのN末端に結合した側鎖で、ミミリンペプチドを誘導体化することにより生成される。一部の実施形態において、アミリン誘導体は、前記ミミリンペプチド配列内のK(Lys)に結合した側鎖で、ミミリンペプチドを誘導体化することにより生成される。一部の実施形態において、K(Lys)におけるこのような結合は、4、12、16、23、18、27又は34位にあってよい。

40

【0033】

一部の実施形態において、配列番号1A、1B又は1Cは配列番号1のアナログである。

【0034】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1とは最大11個のアミノ酸で異なる、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1とは最大11、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個の、好ましくは1、2又は3個の、より好ましくは4、3又は5個のアミノ酸で異なる、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発

50

明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1とは最大5個のアミノ酸で異なる、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1とは最大4個のアミノ酸で異なる、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1とは最大3個のアミノ酸で異なる、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1とは最大2個のアミノ酸で異なる、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1とは1個のアミノ酸で異なる、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【0035】

10

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも22個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【0036】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも23個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも24個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも25個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【0037】

20

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも26個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【0038】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも27個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも28個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【0039】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも29個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも30個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも31個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

30

【0040】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列が配列番号1と少なくとも32個のアミノ酸で同一である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【0041】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、配列番号1A、1B又は1Cによる配列及びC末端アミド基を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がEである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がEであり、ミミリンペプチドが、N末端においてミミリンペプチドに結合した側鎖で誘導体化されている、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がEであり、ミミリンペプチドが、N末端においてミミリンペプチドに結合した側鎖で誘導体化されており、前記側鎖が延長部分及びリンカーを含む、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がEであり、ミミリンペプチドが、N末端においてミミリンペプチドに結合した側鎖で誘導体化されており、前記側鎖が延長部分を含みリンカーを含まない、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

40

50

【 0 0 4 2 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がAである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がAであり、ミミリンペプチドが、N末端においてミミリンペプチドに結合した側鎖で誘導体化されている、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がAであり、ミミリンペプチドが、N末端においてミミリンペプチドに結合した側鎖で誘導体化されており、前記側鎖が延長部分及びリンカーを含む、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 4 3 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がEを除く任意のアミノ酸である、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がEを除く任意のアミノ酸であり、ミミリンペプチドが、N末端においてミミリンペプチドに結合した側鎖で誘導体化されている、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X1がEを除く任意のアミノ酸であり、ミミリンペプチドが、N末端においてミミリンペプチドに結合した側鎖で誘導体化されており、前記側鎖が延長部分及びリンカーを含む、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。特定の実施形態において、側鎖及び/若しくは延長部分は親油性であり、且つ/又は生理的pH(pH約7.4)で負に荷電している。

【 0 0 4 4 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X2がLである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X2がAである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X2がPである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 4 5 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X3がSである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X3がPである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 4 6 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X4がLである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X4がAである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 4 7 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X5がLである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X5がIである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X5がVである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X7がTである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 4 9 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X8がLである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X8がAである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X9がAである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X9がVである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X9がIである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

10

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X12がRである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X12がHである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X12がKである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

【 0 0 6 4 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X5、X10、X13、X17、X20及びX23のうち1つ又は全てがLである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X5、X10、X13、X17、X20及びX23のうち少なくとも4つがLである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X5、X10、X13、X17、X20及びX23のうち少なくとも3つがLである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X12及び/又はX25がRである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、X5、X10、X13、X17、X20及びX23のうち1つ又は全てがLであり、X12及び/又はX25がRである、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

10

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、Nを全く含まない、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、Qを全く含まない、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、Cを全く含まない、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドは、ジスルフィド架橋を全く含まない、配列番号1A、1B又は1Cによる配列を含む。

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態において、本発明によるミミリン誘導体は、Table 1(表1)に列挙する化合物によって表される。配列番号1(本明細書ではミミリンとも呼ばれる)と比較した改変、並びに側鎖及びミミリンペプチドに対する側鎖の結合部位を示す、本明細書で使用される化合物名がTable 1(表1)に列挙される。Table 1(表1)では、化合物番号(EX.#)及び化合物名を開示する。Table 2(表2)では、ミミリンペプチド、すなわち、Table 1(表1)に列挙するミミリン誘導体を形成するように、側鎖で誘導体化されたミミリンペプチドにおける、ミミリンと比較した改変を示す。Table 1(表1)のEx.#1は配列番号1であり、名称も示す通り、誘導体化されていない。

20

【 0 0 6 8 】

【表 1 A】

Table 1-ミミリン誘導体(例示化合物)

Ex. #	化合物名
1	ミミリン
2	[N末端(C18 二酸)]ミミリン
3	[N末端(C16 二酸)]ミミリン
4	[N末端(C14 二酸)]ミミリン
5	[N末端(C14 二酸-2xGlu-4xOEG)]ミミリン
6	[N末端(C12 二酸)]ミミリン
7	[N末端(C16)]ミミリン
8	[N末端(C18 二酸), 5I]ミミリン
9	[N末端(C18 二酸), 9V]ミミリン
10	[N末端(C18 二酸), 9I]ミミリン
11	[N末端(C18 二酸), 17I]ミミリン
12	[N末端(C18 二酸), 20I]ミミリン
13	[N末端(C18 二酸), 18A]ミミリン
14	[N末端(C18 二酸), 9L]ミミリン
15	[N末端(C18 二酸), 8L]ミミリン
16	[N末端(C18 二酸), 6H]ミミリン
17	[N末端(C18 二酸), 5H]ミミリン
18	[N末端(C18 二酸), 32H]ミミリン
19	[N末端(C14 二酸-gGlu), des1]ミミリン
20	[N末端(C18 二酸), 23Y]ミミリン
21	[N末端(C18 二酸), 30S, 31G]ミミリン
22	[N末端(C20 二酸), 30S, 31G]ミミリン
23	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 30S]ミミリン
24	[N末端(C18 二酸), 5V, 9V]ミミリン
25	[N末端(C18 二酸), 5I, 9I]ミミリン
26	[N末端(C18 二酸), 9V, 10I]ミミリン
27	[N末端(C18 二酸), 9L, 10A]ミミリン
28	[N末端(C18 二酸), 2P, 9V]ミミリン
29	[N末端(C18 二酸), 3P, 9V]ミミリン
30	[N末端(C18 二酸), 4P, 9V]ミミリン
31	[N末端(C18 二酸), 9V, 25P]ミミリン
32	[N末端(C18 二酸), 9V, 28P]ミミリン
33	[N末端(C18 二酸), 9V, 18A]ミミリン
34	[N末端(C20 二酸-gGlu), 23Y, 30S, 31G]ミミリン
35	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 30S, 31P]ミミリン
36	[N末端(C18 二酸), 5V, 9V, 20V]ミミリン
37	[N末端(C18 二酸), 5I, 9I, 10I]ミミリン
38	[N末端(C18 二酸), 3P, 4P, 9V]ミミリン
39	[N末端(C18 二酸), 9V, 12K, 25K]ミミリン
40	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G]ミミリン
41	[N末端(C20 二酸-gGlu-OEG), des1, 30S, 31G]ミミリン
42	[N末端(C20 二酸-gGlu-2xOEG), des1, 30S, 31G]ミミリン
43	[N末端(C20 二酸-gGlu-3xOEG), des1, 30S, 31G]ミミリン

10

20

30

40

【表 1 B】

44	[N末端(C20 二酸-gGlu-4xOEG), des1, 30S, 31G]ミミリン
45	[N末端(C20 二酸-gGlu-5xOEG), des1, 30S, 31G]ミミリン
46	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G]ミミリン
47	[N末端(C16 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G]ミミリン
48	[N末端(C18 二酸), des1, 30S, 31G]ミミリン
49	[N末端(C16 二酸), des1, 30S, 31G]ミミリン
50	[N末端(C14 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G]ミミリン
51	[N末端(C14 二酸), des1, 30S, 31G]ミミリン
52	[des1, 4K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
53	[des1, 16K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
54	[des1, 19K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
55	[des1, 27K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
56	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 23Y, 30S, 31G]ミミリン
57	[N末端(C20 二酸-gGlu), 1A, 23Y, 30S, 31G]ミミリン
58	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 23Y, 30S, 31G]ミミリン
59	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 33Y]ミミリン
60	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 33H]ミミリン
61	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 33F]ミミリン
62	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 33L]ミミリン
63	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 33S]ミミリン
64	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 33G]ミミリン
65	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 33A]ミミリン
66	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 15E, 30S, 31G]ミミリン
67	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 15e, 30S, 31G]ミミリン
68	[N末端(アセチル), des1, 4K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
69	[N末端(アセチル), des1, 16K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
70	[N末端(アセチル), des1, 19K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
71	[N末端(アセチル), des1, 27K(C20 二酸-gGlu), 30S, 31G]ミミリン
72	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 12H, 30S, 31G]ミミリン
73	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 25H, 30S, 31G]ミミリン
74	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 30T, 31G, 32T]ミミリン
75	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 30S, 31G, 32P]ミミリン
76	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 9V, 30S, 31G]ミミリン
77	[N末端(C18 二酸), 5I, 9I, 10I, 20I]ミミリン
78	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 4Q, 30S, 31G]ミミリン
79	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 23Y, 30S, 31G]ミミリン
80	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 23Y, 30S, 31G, 33Y]ミミリン
81	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 23Y, 30S, 31G, 32A]ミミリン
82	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 21S, 23Y, 30S, 31G]ミミリン
83	[N末端(C20 二酸-gGlu), -1E, 1A, 23Y, 30S, 31G]ミミリン
84	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 12H, 25H, 30S, 31G]ミミリン
85	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 6T, 9V, 30S, 31G]ミミリン
86	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 5V, 9V, 30S, 31G]ミミリン
87	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 4Q, 16Q, 30S, 31G]ミミリン
88	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 23Y, 30S, 31G, 33Y, C末端(-)]ミミリン

10

20

30

40

【表 1 C】

89	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 23Y, 30S, 31G, 34G, C末端(-)]ミミリン
90	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 23Y, 30S, 31G, 34K, C末端(-)]ミミリン
91	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 9S, 23Y, 30S, 31G, 33Y]ミミリン
92	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 9T, 21S, 23Y, 30S, 31G]ミミリン
93	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 12H, 25H, 30T, 31G, 32T]ミミリン
94	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 6T, 9V, 30S, 31G, 32T]ミミリン
95	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 6T, 9V, 30T, 31G, 32T]ミミリン
96	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 5V, 9V, 10V, 30S, 31G]ミミリン
97	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 21S, 23Y, 30S, 31G, 33Y]ミミリン
98	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 23Y, 30S, 31G, 32T]ミミリン
99	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 9T, 21S, 23Y, 30S, 31G, 33Y]ミミリン
100	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 9S, 21S, 23Y, 30S, 31G, 33Y]ミミリン
101	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 12K, 23Y, 25K, 30S, 31G, 33Y]ミミリン
102	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 5V, 9V, 10V, 20V, 30S, 31G]ミミリン
103	[N末端(C20 二酸-gGlu), 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
104	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
105	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 6T, 9V, 14T, 21E, 30T, 31G, 32T]ミミリン
106	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 6T, 9V, 14E, 21T, 30T, 31G, 32T]ミミリン
107	[des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31K(C20 二酸-gGlu), 32T, 33Y]ミミリン
108	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 15Q, 21E, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
109	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
110	[N末端(C18 二酸-gGlu), des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
111	[N末端(C20 二酸), des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
112	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 15T, 21E, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
113	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 15E, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
114	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
115	[N末端(C20 二酸-gGlu), 4Q, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 27G, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
116	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4Q, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
117	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 25H, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
118	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
119	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
120	[N末端(C20 二酸-gGlu-2xOEG), des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン

10

20

30

40

【表 1 D】

121	[N末端(C18 二酸-gGlu-2xOEG), des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
122	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31A, 32T, 33Y]ミミリン
123	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 2L, 4G, 9V, 21S, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
124	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9T, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
125	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 25P, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
126	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 8L, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
127	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 2L, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
128	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9T, 15Q, 21Q, 23Y, 25P, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
129	[N末端(C20 二酸-gGlu), 2L, 4G, 8L, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 27G, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
130	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23aQ, 23bT, 23cY, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
131	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4G, 9V, 12K, 15Q, 21Q, 23Y, 25P, 30S, 31G, 32T, 33Y]ミミリン
132	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 4Q, 9V, 15Q, 16R, 19R, 21Q, 23Y, 27Q, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
133	[N末端(C20 二酸-gGlu), des1, 2L, 4Q, 8L, 9V, 15Q, 16R, 19R, 21Q, 23Y, 27Q, 30S, 31Q, 32T, 33Y]ミミリン
134	[N末端(C18 二酸),C末端(-)]ミミリン
135	[C末端(-)]ミミリン

10

20

【 0 0 6 9 】

30

一部の実施形態において、本発明によるミミリンペプチドはTable 2(表2)に列挙する化合物によって表され、Table 2(表2)では、ミミリンとも呼ばれる配列番号1と比較したアミノ酸改変を示す。Table 2(表2)では、ミミリンペプチド、すなわち、Table 1(表1)に列挙するミミリン誘導体を形成するように、側鎖で誘導体化されたミミリンペプチドにおける、ミミリンと比較した改変を示す。Table 2(表2)では、誘導体化されて、Table 1(表1)で表される対応するミミリン誘導体を生じるミミリンアナログを表す。したがって、Table 1(表1)又はTable 3(表3)におけるEX.#8の化合物はそれぞれ、Table 2(表2)又はTable 4(表4)でEx.#8bbとして示すアミノ酸で改変された、ミミリンアナログの誘導体である。

【 0 0 7 0 】

【表 2 A】

Table 2-ミミリンペプチド(バックボーン)

Ex. #	ミミリン(配列番号 1)と比較したアミノ酸改変	Ex. #	ミミリン(配列番号 1)と比較したアミノ酸改変
1bb	N/A	68bb	des1, 4K, 30S, 31G
2bb	N/A	69bb	des1, 16K, 30S, 31G
3bb	N/A	70bb	des1, 19K, 30S, 31G
4bb	N/A	71bb	des1, 27K, 30S, 31G
5bb	N/A	72bb	des1, 12H, 30S, 31G
6bb	N/A	73bb	des1, 25H, 30S, 31G
7bb	N/A	74bb	des1, 30T, 31G, 32T
8bb	5I	75bb	des1, 30S, 31G, 32P
9bb	9V	76bb	des1, 9V, 30S, 31G
10bb	9I	77bb	5I, 9I, 10I, 20I
11bb	17I	78bb	des1, 4Q, 30S, 31G
12bb	20I	79bb	des1, 4G, 23Y, 30S, 31G
13bb	18A	80bb	des1, 23Y, 30S, 31G, 33Y
14bb	9L	81bb	des1, 23Y, 30S, 31G, 32A
15bb	8L	82bb	des1, 21S, 23Y, 30S, 31G
16bb	6H	83bb	-1E, 1A, 23Y, 30S, 31G
17bb	5H	84bb	des1, 12H, 25H, 30S, 31G
18bb	32H	85bb	des1, 6T, 9V, 30S, 31G
19bb	des1	86bb	des1, 5V, 9V, 30S, 31G
20bb	23Y	87bb	des1, 4Q, 16Q, 30S, 31G
21bb	30S, 31G	88bb	des1, 23Y, 30S, 31G, 33Y
22bb	30S, 31G	89bb	des1, 23Y, 30S, 31G, 34G
23bb	des1, 30S	90bb	des1, 23Y, 30S, 31G, 34K
24bb	5V, 9V	91bb	des1, 9S, 23Y, 30S, 31G, 33Y
25bb	5I, 9I	92bb	des1, 9T, 21S, 23Y, 30S, 31G
26bb	9V, 10I	93bb	des1, 12H, 25H, 30T, 31G, 32T
27bb	9L, 10A	94bb	des1, 6T, 9V, 30S, 31G, 32T
28bb	2P, 9V	95bb	des1, 6T, 9V, 30T, 31G, 32T
29bb	3P, 9V	96bb	des1, 5V, 9V, 10V, 30S, 31G

10

20

30

40

【表 2 B】

30bb	4P, 9V	97bb	des1, 21S, 23Y, 30S, 31G, 33Y
31bb	9V, 25P	98bb	des1, 4G, 9V, 23Y, 30S, 31G, 32T
32bb	9V, 28P	99bb	des1, 9T, 21S, 23Y, 30S, 31G, 33Y
33bb	9V, 18A	100bb	des1, 9S, 21S, 23Y, 30S, 31G, 33Y
34bb	23Y, 30S, 31G	101bb	des1, 12K, 23Y, 25K, 30S, 31G, 33Y
35bb	des1, 30S, 31P	102bb	des1, 5V, 9V, 10V, 20V, 30S, 31G
36bb	5V, 9V, 20V	103bb	4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
37bb	5I, 9I, 10I	104bb	des1, 4G, 9V, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
38bb	3P, 4P, 9V	104bb	des1, 4G, 9V, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
39bb	9V, 12K, 25K	105bb	des1, 6T, 9V, 14T, 21E, 30T, 31G, 32T
40bb	des1, 30S, 31G	106bb	des1, 6T, 9V, 14E, 21T, 30T, 31G, 32T
41bb	des1, 30S, 31G	107bb	des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31K, 32T, 33Y
42bb	des1, 30S, 31G	108bb	des1, 4G, 15Q, 21E, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
43bb	des1, 30S, 31G	109bb	des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y
44bb	des1, 30S, 31G	110bb	des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
45bb	des1, 30S, 31G	111bb	des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
46bb	des1, 30S, 31G	112bb	des1, 4G, 15T, 21E, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
47bb	des1, 30S, 31G	113bb	des1, 4G, 15E, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
48bb	des1, 30S, 31G	114bb	des1, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
49bb	des1, 30S, 31G	115bb	4Q, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 27G, 30S, 31G, 32T, 33Y
50bb	des1, 30S, 31G	116bb	des1, 4Q, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y
51bb	des1, 30S, 31G	117bb	des1, 4G, 15Q, 21Q, 23Y, 25H, 30S, 31G, 32T, 33Y

10

20

30

40

【表 2 C】

52bb	des1, 4K, 30S, 31G	118bb	des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
53bb	des1, 16K, 30S, 31G	119bb	des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y
54bb	des1, 19K, 30S, 31G	120bb	des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
55bb	des1, 27K, 30S, 31G	121bb	des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
56bb	des1, 23Y, 30S, 31G	122bb	des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31A, 32T, 33Y
57bb	1A, 23Y, 30S, 31G	123bb	des1, 2L, 4G, 9V, 21S, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
58bb	des1, 23Y, 30S, 31G	124bb	des1, 4G, 9T, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31G, 32T, 33Y
59bb	des1, 30S, 31G, 33Y	125bb	des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 25P, 30S, 31Q, 32T, 33Y
60bb	des1, 30S, 31G, 33H	126bb	des1, 4G, 8L, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y
61bb	des1, 30S, 31G, 33F	127bb	des1, 2L, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 30S, 31Q, 32T, 33Y
62bb	des1, 30S, 31G, 33L	128bb	des1, 4G, 9T, 15Q, 21Q, 23Y, 25P, 30S, 31G, 32T, 33Y
63bb	des1, 30S, 31G, 33S	129bb	2L, 4G, 8L, 9V, 15Q, 21Q, 23Y, 27G, 30S, 31G, 32T, 33Y
64bb	des1, 30S, 31G, 33G	130bb	des1, 4G, 9V, 15Q, 21Q, 23aQ, 23bT, 23cY, 30S, 31Q, 32T, 33Y
65bb	des1, 30S, 31G, 33A	131bb	des1, 4G, 9V, 12K, 15Q, 21Q, 23Y, 25P, 30S, 31G, 32T, 33Y
66bb	des1, 15E, 30S, 31G	132bb	des1, 4Q, 9V, 15Q, 16R, 19R, 21Q, 23Y, 27Q, 30S, 31Q, 32T, 33Y
67bb	des1, 15e, 30S, 31G	133bb	des1, 2L, 4Q, 8L, 9V, 15Q, 16R, 19R, 21Q, 23Y, 27Q, 30S, 31Q, 32T, 33Y

【 0 0 7 1 】

一部の実施形態において、本発明による配列番号1(ミミリン)と比較して、最大11個のアミノ酸改変を有するミミリンペプチドを含むミミリン誘導体が、Table 3(表3)に列挙する化合物により表される。Table 2(表2)及びTable 4(表4)はそれぞれ、誘導体化されて、Table 1(表1)又はTable 3(表3)それぞれで表される対応するミミリン誘導体を生じるミミリンアナログを表す。したがって、Table 1(表1)又はTable 3(表3)におけるEX.#8の化合物はそれぞれ、Table 2(表2)又はTable 4(表4)でEx.#8bbとして示すアミノ酸で改変された、ミミリンアナログの誘導体である。

【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

【表 3】

Table 3-配列番号1と比較して最大11個のアミノ酸改変を有するミミリンバックボーンを含む、ミミリン誘導体(ミミリン化合物)

Ex. #						
1	19	37	55	73	91	109
2	20	38	56	74	92	110
3	21	39	57	75	93	111
4	22	40	58	76	94	112
5	23	41	59	77	95	113
6	24	42	60	78	96	114
7	25	43	61	79	97	115
8	26	44	62	80	98	116
9	27	45	63	81	99	117
10	28	46	64	82	100	118
11	29	47	65	83	101	119
12	30	48	66	84	102	120
13	31	49	67	85	103	121
14	32	50	68	86	104	122
15	33	51	69	87	105	123
16	34	52	70	88	106	124
17	35	53	71	89	107	-
18	36	54	72	90	108	-

10

20

【0073】

一部の実施形態において、本発明による配列番号1(ミミリン)と比較して、最大11個のアミノ酸改変を有するミミリンペプチドは、Table 4(表4)に列挙する化合物により表される。したがって、Table 1(表1)又はTable 3(表3)におけるEX.#8の化合物はそれぞれ、Table 2(表2)又はTable 4(表4)でEx.#8bbとして示すアミノ酸で改変された、ミミリンアナログの誘導体である。

30

【0074】

【表 4】

Table 4-配列番号1と比較して最大11個のアミノ酸改変を有するミミリンペプチド(バックボーン(bb))

Ex. #							
1bb	18bb	35bb	52bb	69bb	86bb	103bb	120bb
2bb	19bb	36bb	53bb	70bb	87bb	104bb	121bb
3bb	20bb	37bb	54bb	71bb	88bb	105bb	122bb
4bb	21bb	38bb	55bb	72bb	89bb	106bb	123bb
5bb	22bb	39bb	56bb	73bb	90bb	107bb	124bb
6bb	23bb	40bb	57bb	74bb	91bb	108bb	125bb
7bb	24bb	41bb	58bb	75bb	92bb	109bb	126bb
8bb	25bb	42bb	59bb	76bb	93bb	110bb	127bb
9bb	26bb	43bb	60bb	77bb	94bb	111bb	-
10bb	27bb	44bb	61bb	78bb	95bb	112bb	-
11bb	28bb	45bb	62bb	79bb	96bb	113bb	-
12bb	29bb	46bb	63bb	80bb	97bb	114bb	-
13bb	30bb	47bb	64bb	81bb	98bb	115bb	-
14bb	31bb	48bb	65bb	82bb	99bb	116bb	-
15bb	32bb	49bb	66bb	83bb	100bb	117bb	-
16bb	33bb	50bb	67bb	84bb	101bb	118bb	-
17bb	34bb	51bb	68bb	85bb	102bb	119bb	-

10

20

【 0 0 7 5 】

一実施形態において、本発明のミミリン誘導体は、Table 5(表5)に提示する構造式により提示されうる。

【 0 0 7 6 】

【表 5 A】

Table 5-ミミリン誘導体(ミミリン化合物)の構造式

Ex#	化合物の構造
1	$\text{H}-\text{EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGPESP}-\text{NH}_2$
2	
3	
4	

10

20

30

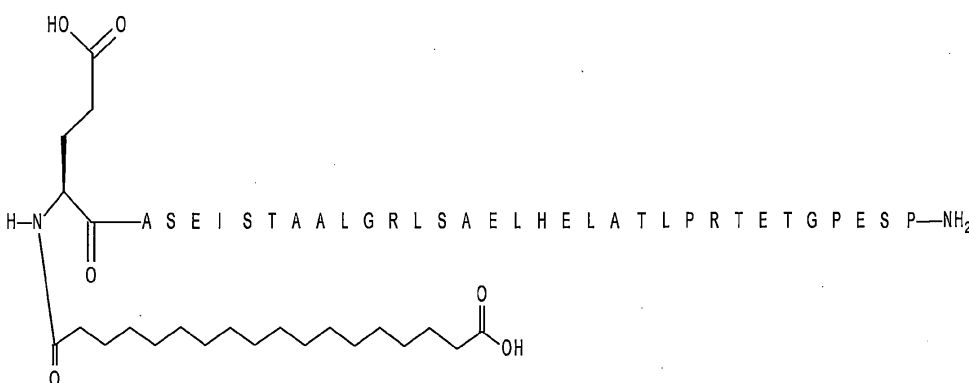
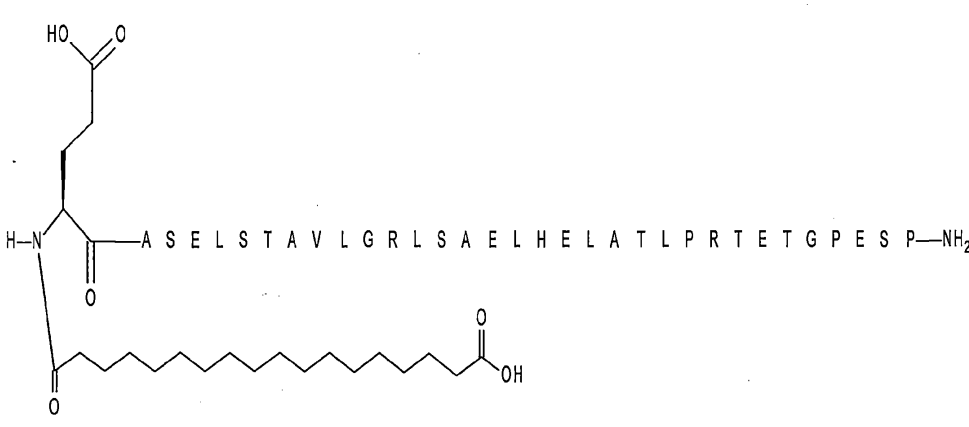
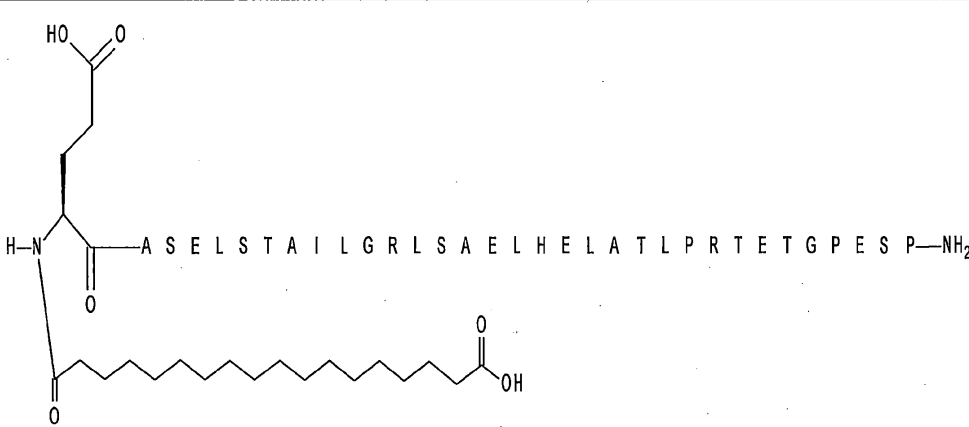
40

【表 5 B】

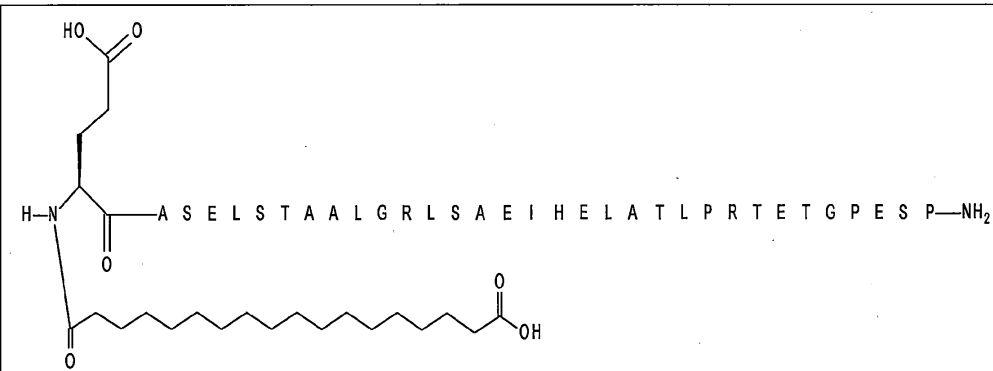
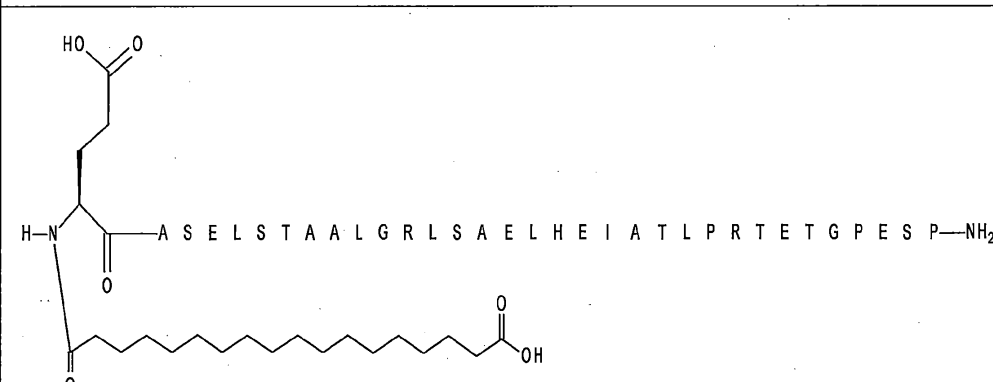
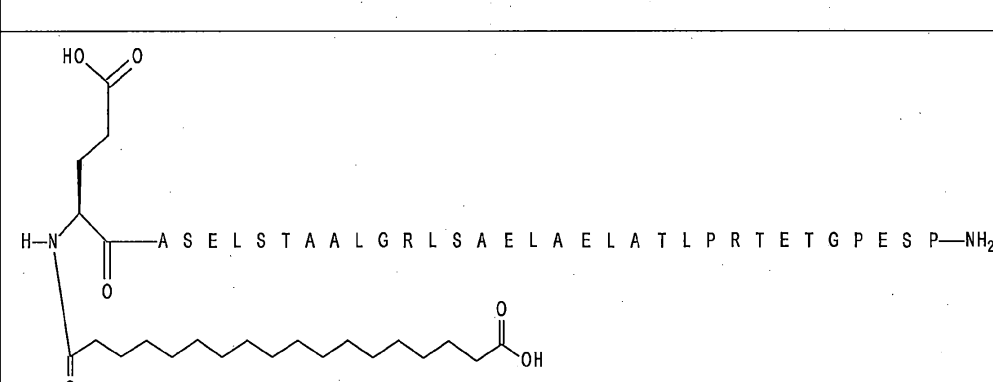
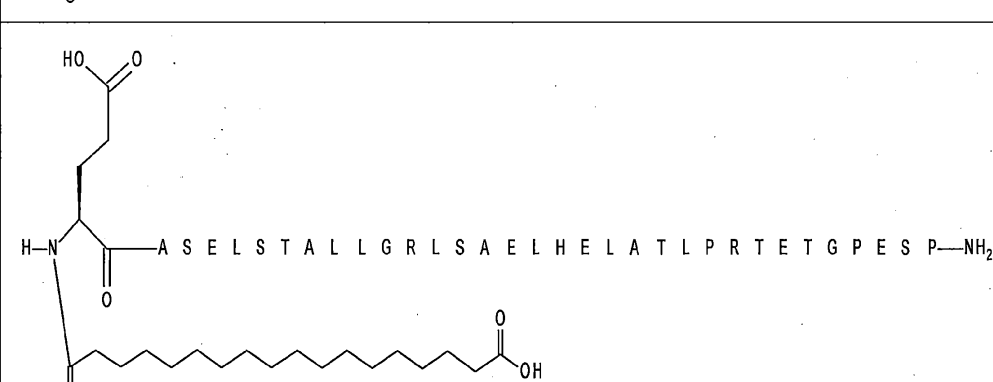
5		10
6		20
7		30

40

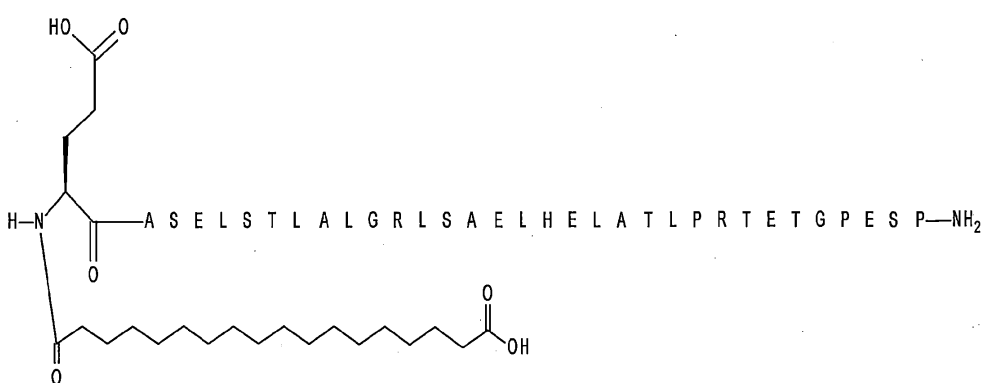
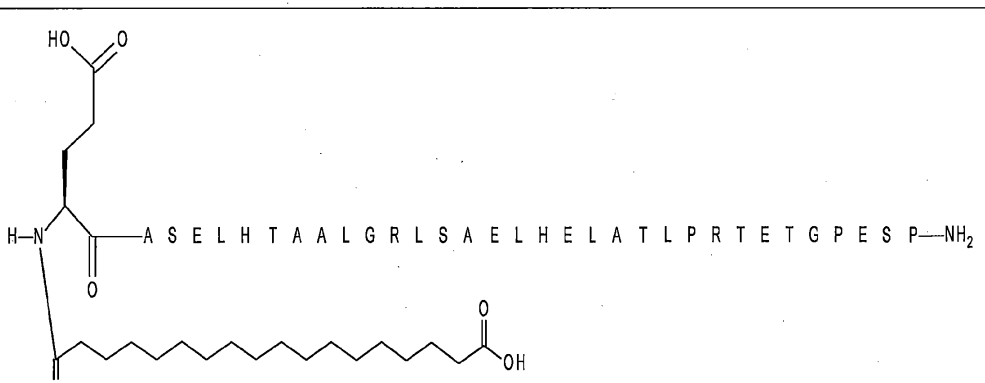
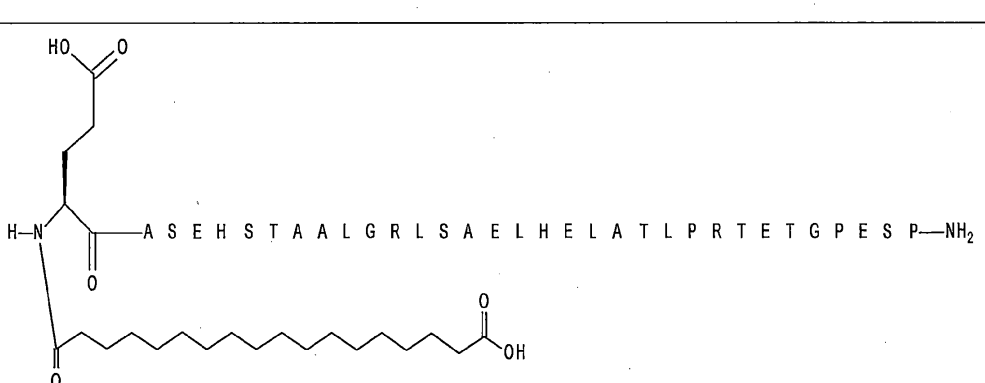
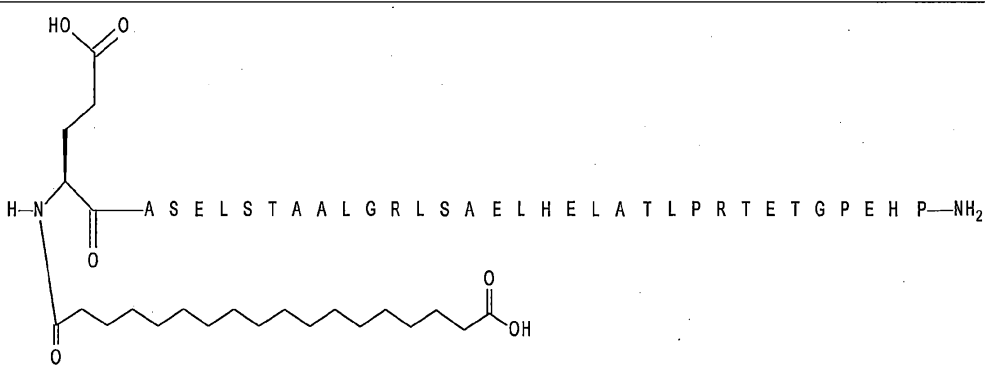
【表 5 C】

8	 <p>Chemical structure of compound 8: A peptide chain with the sequence A S E I S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G P E S P-NH₂. The peptide is attached to a long-chain fatty acid (18:0) via an amide bond. The fatty acid chain is shown as a zigzag line with a carboxylic acid group at the end. The peptide chain is shown with its backbone and side chains, including a carboxylic acid group at the N-terminus.</p>	10
9	 <p>Chemical structure of compound 9: A peptide chain with the sequence A S E L S T A V L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G P E S P-NH₂. The peptide is attached to a long-chain fatty acid (18:0) via an amide bond. The fatty acid chain is shown as a zigzag line with a carboxylic acid group at the end. The peptide chain is shown with its backbone and side chains, including a carboxylic acid group at the N-terminus.</p>	20
10	 <p>Chemical structure of compound 10: A peptide chain with the sequence A S E L S T A I L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G P E S P-NH₂. The peptide is attached to a long-chain fatty acid (18:0) via an amide bond. The fatty acid chain is shown as a zigzag line with a carboxylic acid group at the end. The peptide chain is shown with its backbone and side chains, including a carboxylic acid group at the N-terminus.</p>	30

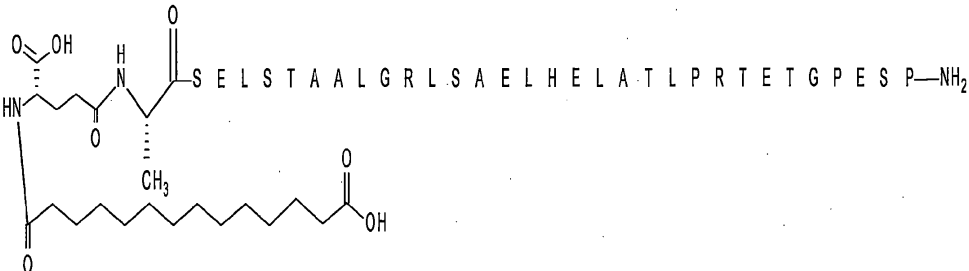
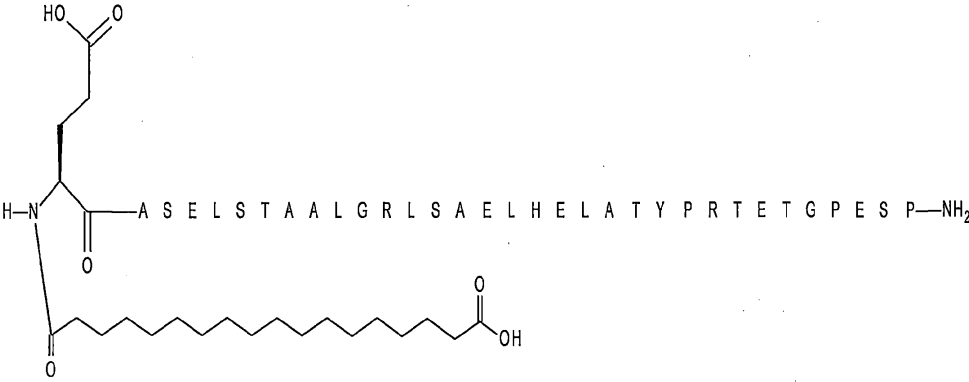
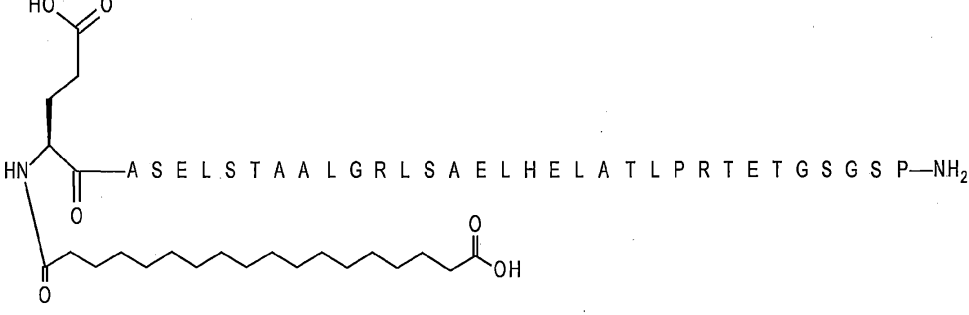
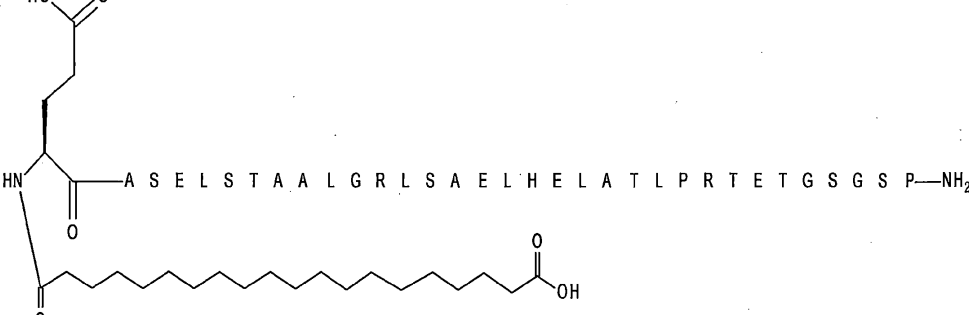
【表 5 D】

10		10
12		20
13		30
14		40

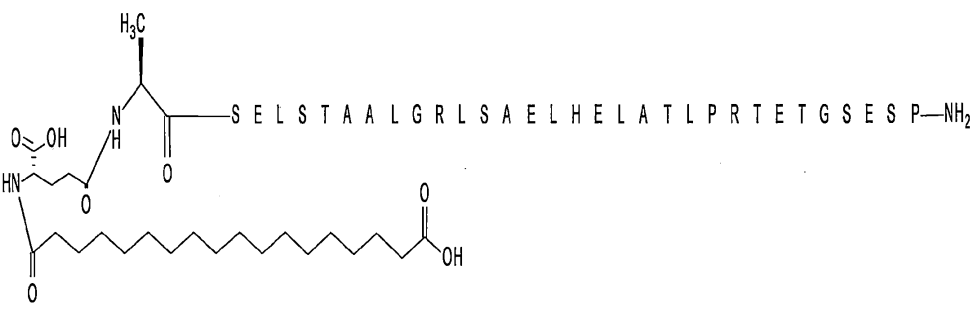
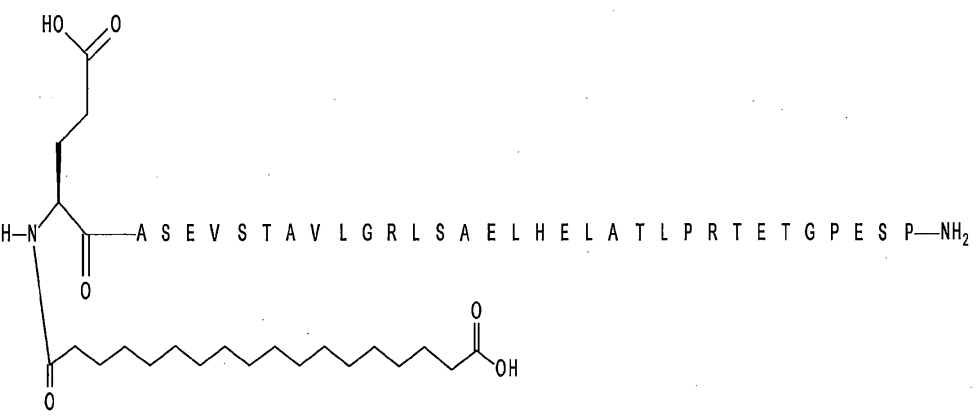
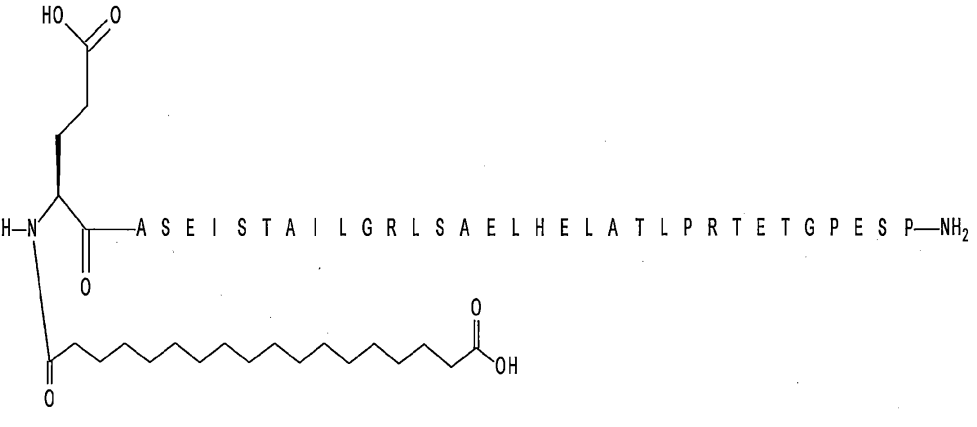
【表 5 E】

15	 <p>Chemical structure of compound 15: A long-chain fatty acid (18:0) is esterified to the C-terminus of a peptide. The peptide sequence is ASELSTLALGRLSAELHELATLPRTETGPES. The N-terminus is a glycine residue with a carboxylic acid group. The C-terminus is a phosphoramidate group (P-NH₂).</p>	10
16	 <p>Chemical structure of compound 16: A long-chain fatty acid (18:0) is esterified to the C-terminus of a peptide. The peptide sequence is ASELHTAALGRLSAELHELATLPRTETGPES. The N-terminus is a glycine residue with a carboxylic acid group. The C-terminus is a phosphoramidate group (P-NH₂).</p>	20
17	 <p>Chemical structure of compound 17: A long-chain fatty acid (18:0) is esterified to the C-terminus of a peptide. The peptide sequence is ASEHSTAALGRLSAELHELATLPRTETGPES. The N-terminus is a glycine residue with a carboxylic acid group. The C-terminus is a phosphoramidate group (P-NH₂).</p>	30
18	 <p>Chemical structure of compound 18: A long-chain fatty acid (18:0) is esterified to the C-terminus of a peptide. The peptide sequence is ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGPEH. The N-terminus is a glycine residue with a carboxylic acid group. The C-terminus is a phosphoramidate group (P-NH₂).</p>	40

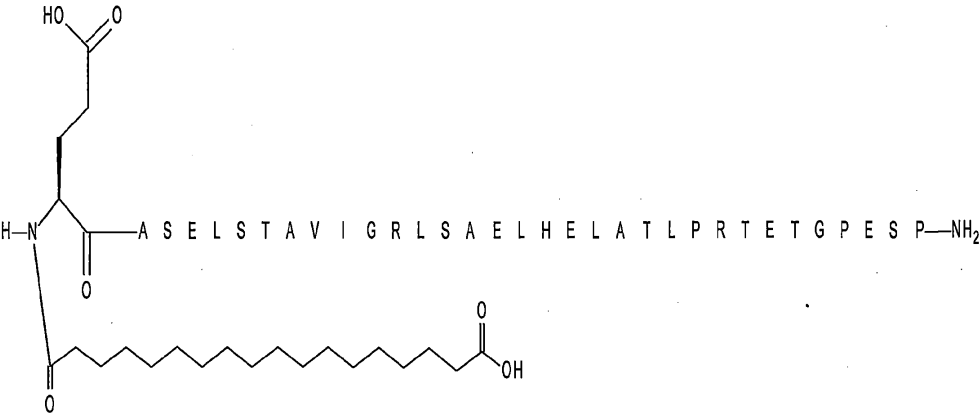
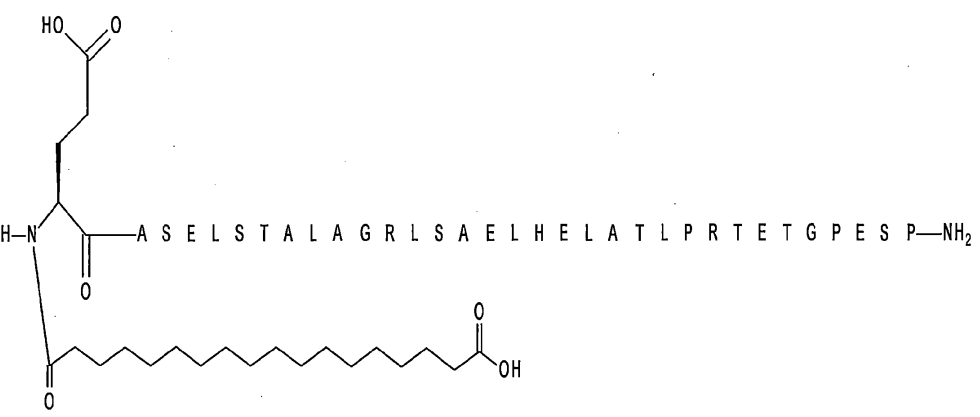
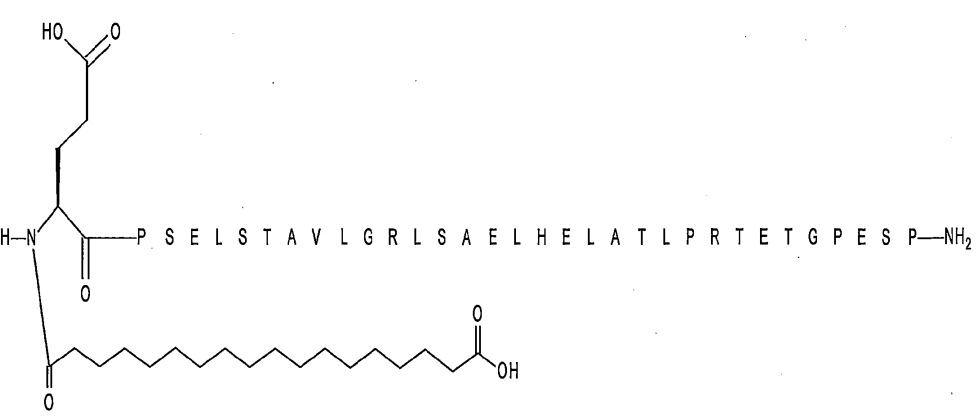
【表 5 F】

19		10
20		20
21		30
22		40

【表 5 G】

23	 <p>Chemical structure of compound 23: A long-chain fatty acid derivative with a carboxylic acid group at one end and a complex side chain at the other. The side chain includes a methyl group, a chiral center, and a peptide sequence: SELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSESP-NH₂.</p>	10
24	 <p>Chemical structure of compound 24: A long-chain fatty acid derivative with a carboxylic acid group at one end and a complex side chain at the other. The side chain includes a hydroxyl group, a chiral center, and a peptide sequence: ASEVSTAVLGRLSAELHELATLPRTETGPES-P-NH₂.</p>	20
25	 <p>Chemical structure of compound 25: A long-chain fatty acid derivative with a carboxylic acid group at one end and a complex side chain at the other. The side chain includes a hydroxyl group, a chiral center, and a peptide sequence: ASEISTAAILGRLSAELHELATLPRTETGPES-P-NH₂.</p>	30

【表 5 H】

26	 <p>Chemical structure of compound 26: A peptide chain with the sequence ASELSTAVIGRLSAELHELATLPRTETGPESP-NH₂. The N-terminus is attached to a side chain containing a carboxylic acid group (HO-C(=O)-CH₂-CH₂-). The C-terminus is attached to a long alkyl chain (CH₂)₁₆-COOH.</p>	10
27	 <p>Chemical structure of compound 27: A peptide chain with the sequence ASELSTALAGRLSAELHELATLPRTETGPESP-NH₂. The N-terminus is attached to a side chain containing a carboxylic acid group (HO-C(=O)-CH₂-CH₂-). The C-terminus is attached to a long alkyl chain (CH₂)₁₆-COOH.</p>	20
28	 <p>Chemical structure of compound 28: A peptide chain with the sequence PSELSTAVLGRLSAELHELATLPRTETGPESP-NH₂. The N-terminus is attached to a side chain containing a carboxylic acid group (HO-C(=O)-CH₂-CH₂-). The C-terminus is attached to a long alkyl chain (CH₂)₁₆-COOH.</p>	30

【表 5 I】

30

【表 5 J】

32		10
33		20
34		30

【表 5 K】

35	<p>Chemical structure of compound 35: A long-chain fatty acid (18:0) is linked via an amide bond to a peptide chain. The peptide chain starts with a proline residue (cyclic amide) followed by a glycine residue (NH-CH₂-CO-). The main chain continues with the sequence: SELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSPSP-NH₂. A side chain is attached to the first residue after proline, consisting of a methylene group (CH₂) linked to a chiral center (CH) which is bonded to a methyl group (CH₃) and a carboxylic acid group (COOH).</p>	10
36	<p>Chemical structure of compound 36: A long-chain fatty acid (18:0) is linked via an amide bond to a peptide chain. The peptide chain starts with a proline residue (cyclic amide) followed by a glycine residue (NH-CH₂-CO-). The main chain continues with the sequence: ASEVSTAVLGRLSAELHEVATLPRTETGPES-P-NH₂. A side chain is attached to the first residue after proline, consisting of a methylene group (CH₂) linked to a carboxylic acid group (COOH).</p>	20
37	<p>Chemical structure of compound 37: A long-chain fatty acid (18:0) is linked via an amide bond to a peptide chain. The peptide chain starts with a proline residue (cyclic amide) followed by a glycine residue (NH-CH₂-CO-). The main chain continues with the sequence: ASEISTAIIGRLSAELHELATLPRTETGPES-P-NH₂. A side chain is attached to the first residue after proline, consisting of a methylene group (CH₂) linked to a carboxylic acid group (COOH).</p>	30

【表 5 L】

38	<p>HO-C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-C(=O)-A P P L S T A V L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G P E S P-NH₂</p>	10
39	<p>HO-C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-C(=O)-A S E L S T A V L G K L S A E L H E L A T L P K T E T G P E S P-NH₂</p>	20
40	<p>HO-C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-C(=O)-S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P-NH₂</p>	30

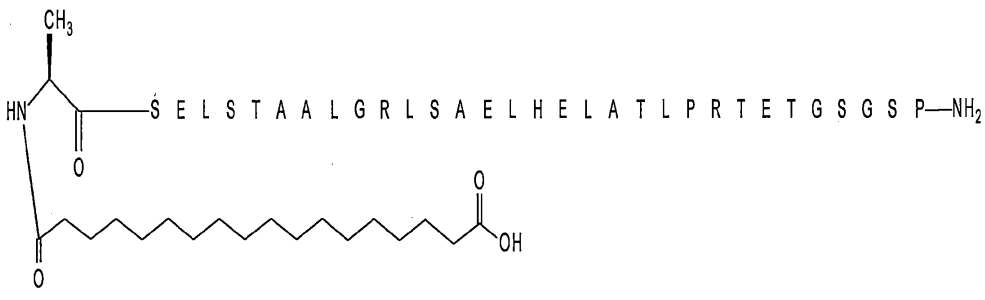
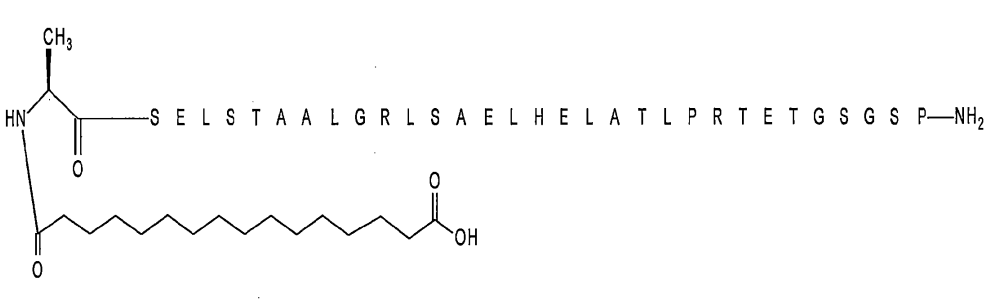
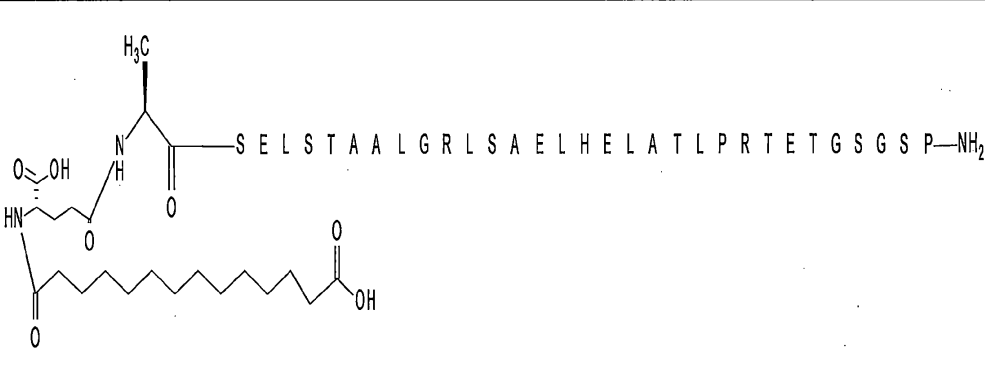
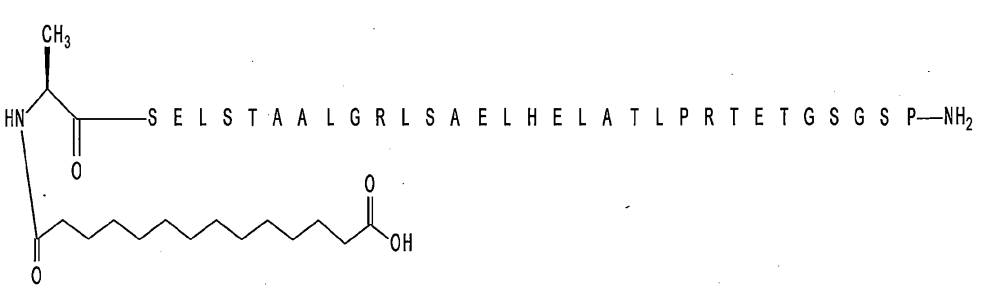
【表 5 M】

41	<p>Chemical structure 41 shows a peptide chain (S-ELSTAAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-NH₂) linked via a carbonyl group to a chiral center (CH₃) which is part of a side chain. This side chain is further linked to a long aliphatic chain containing a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) and a terminal carboxylic acid group (OH-C(=O)-).</p>	10
42	<p>Chemical structure 42 is similar to structure 41, but the side chain contains an additional ether linkage (O) and a carbonyl group (C=O) before the long aliphatic chain.</p>	20
43	<p>Chemical structure 43 is similar to structure 42, but the side chain contains an additional ether linkage (O) and a carbonyl group (C=O) before the long aliphatic chain.</p>	30

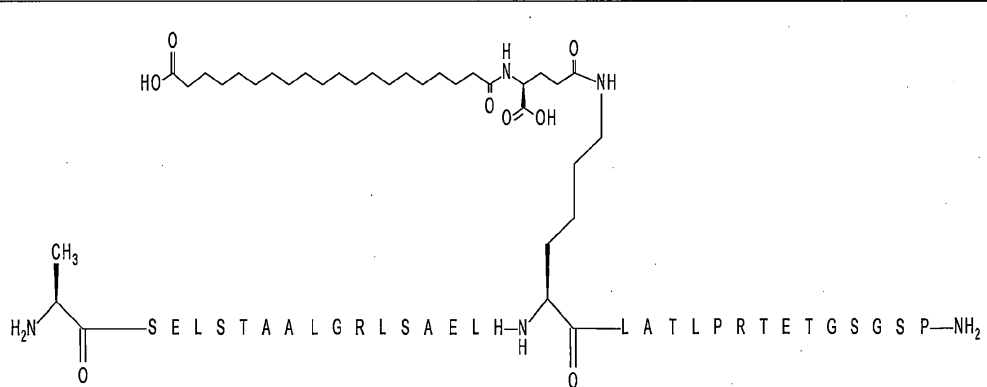
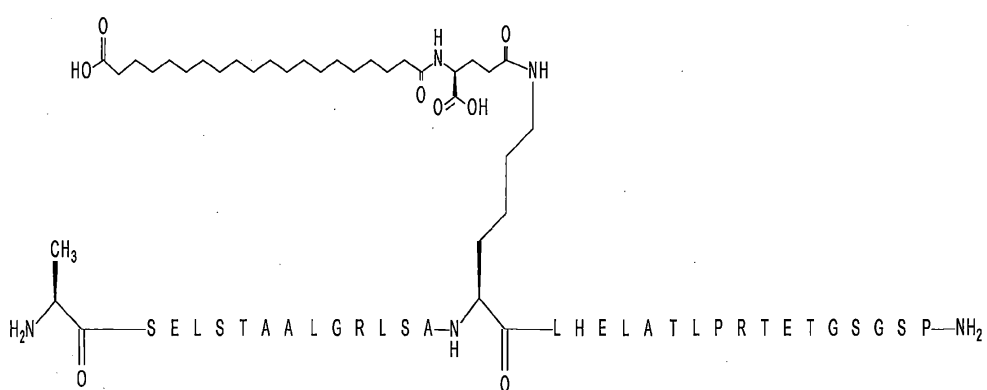
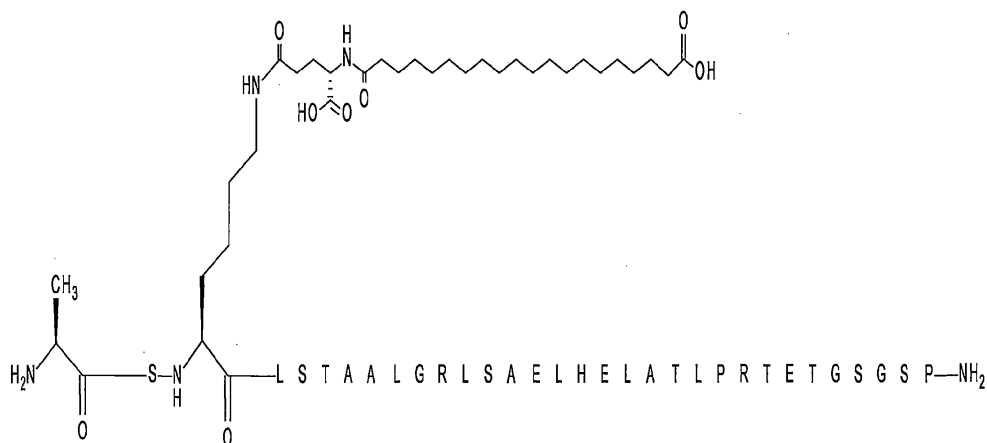
【表 5 N】

[illegible]

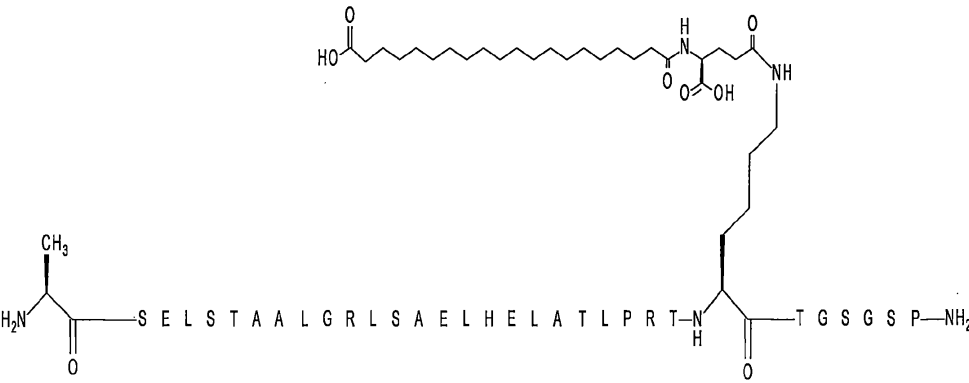
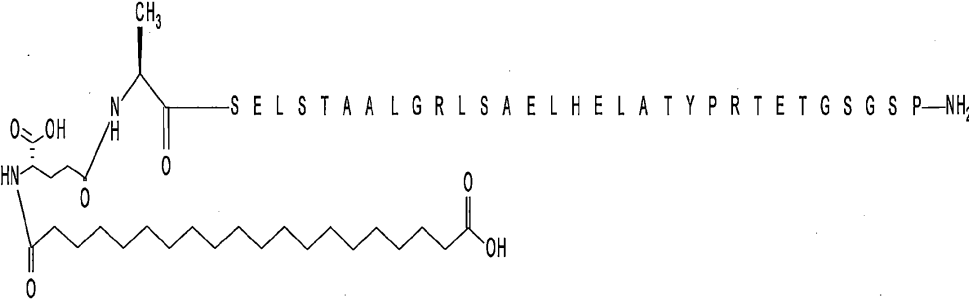
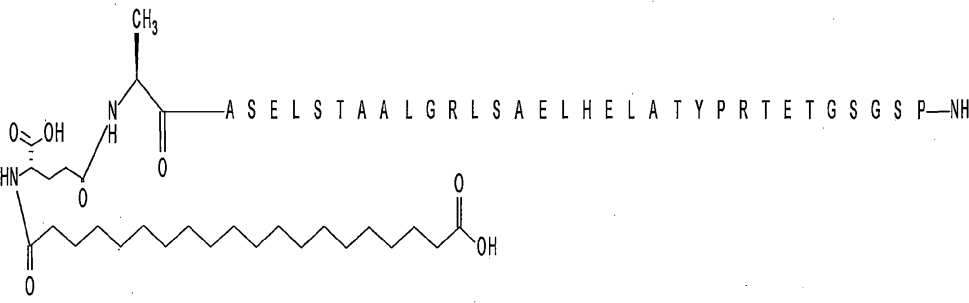
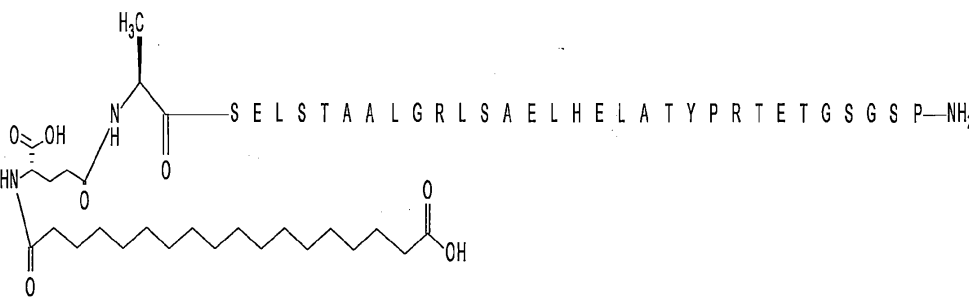
【表 50】

48		10
49		20
50		30
51		

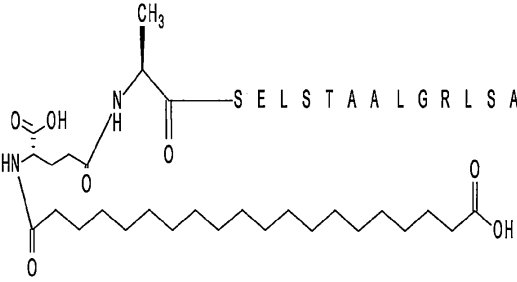
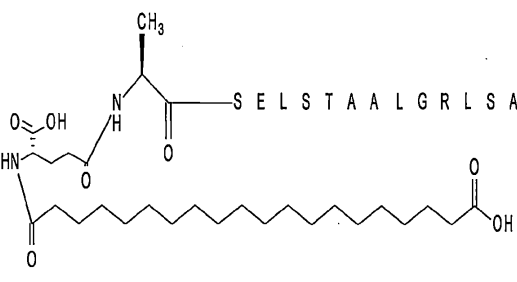
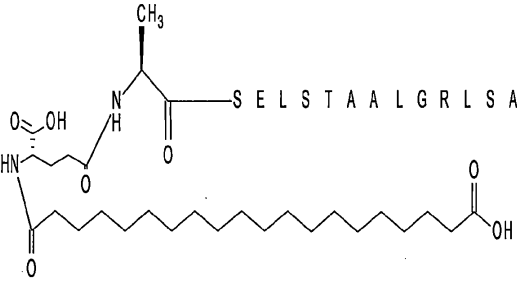
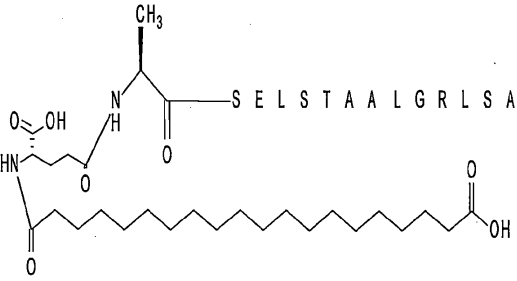
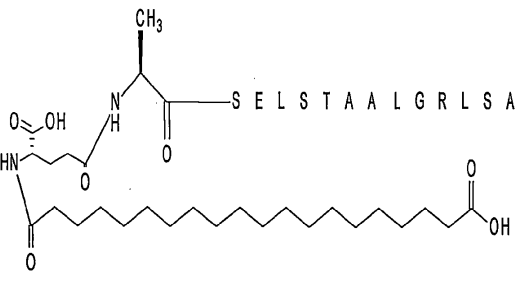
【表 5 P】

30

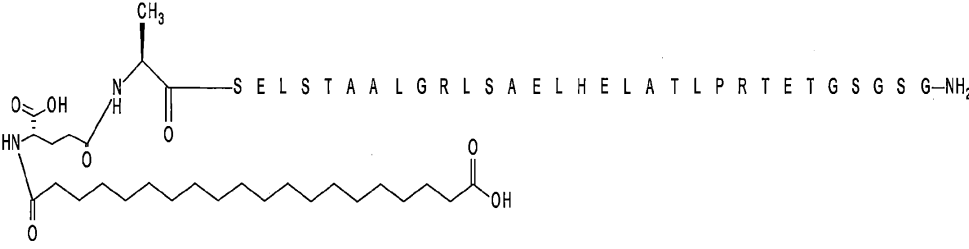
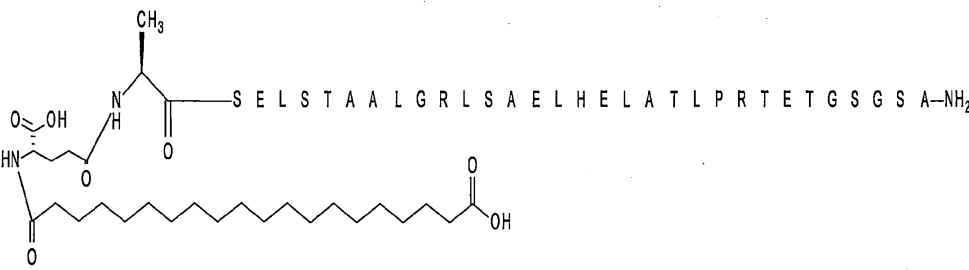
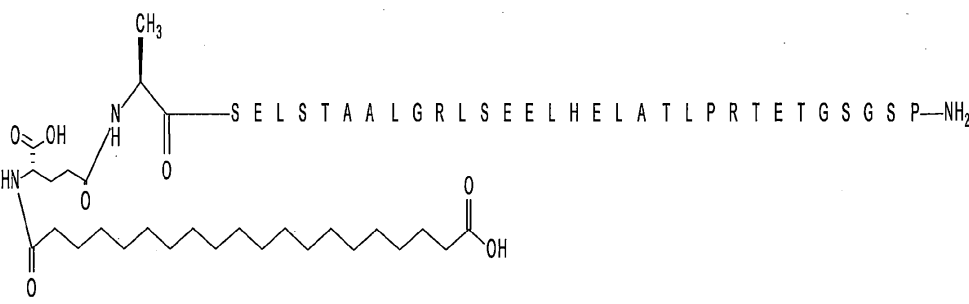
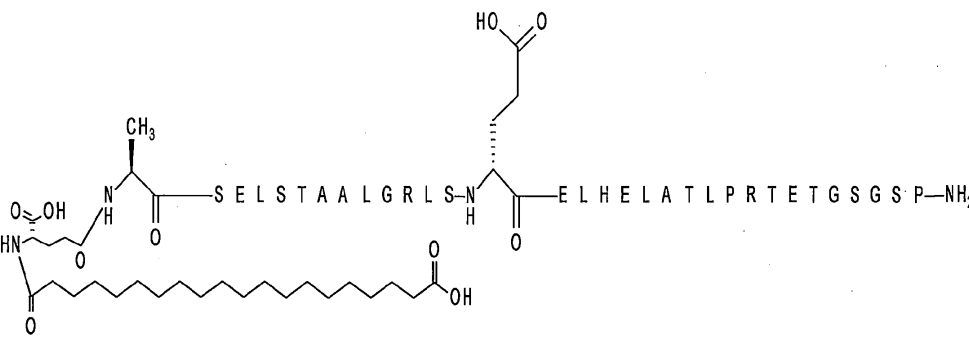
【表 5 Q】

55		10
56		20
57		30
58		40

【表 5 R】

59		10
60		20
61		30
62		40
63		

【表 5 S】

64	
64	
66	
67	

10

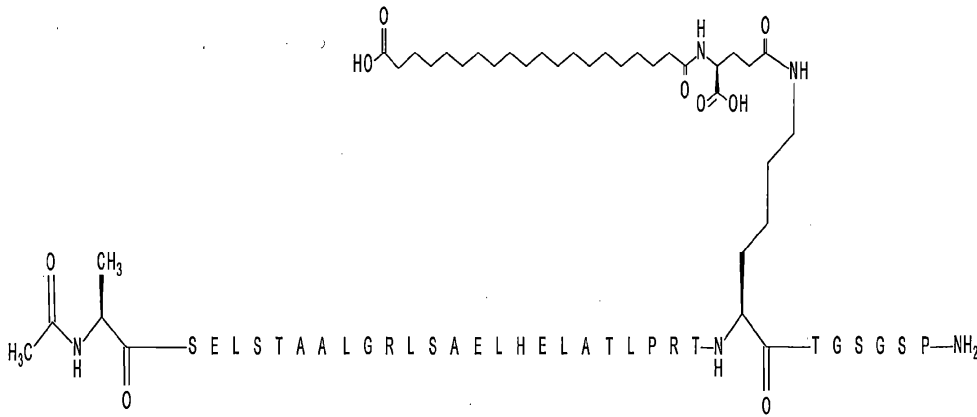
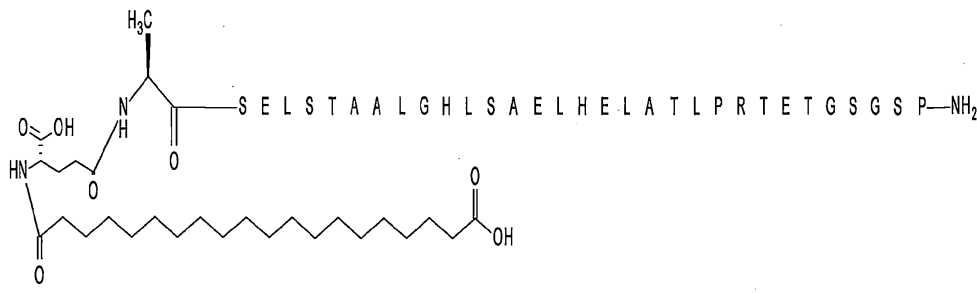
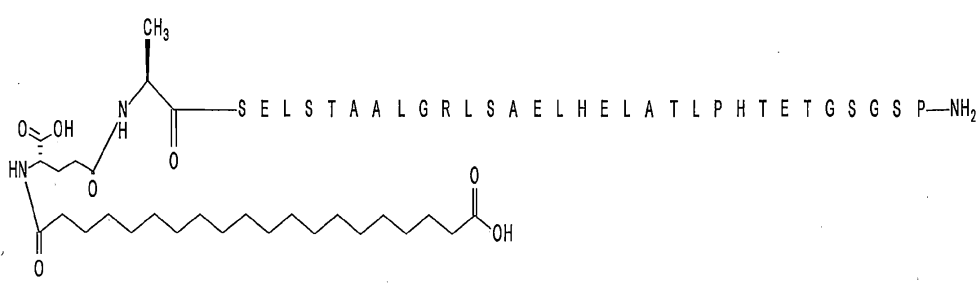
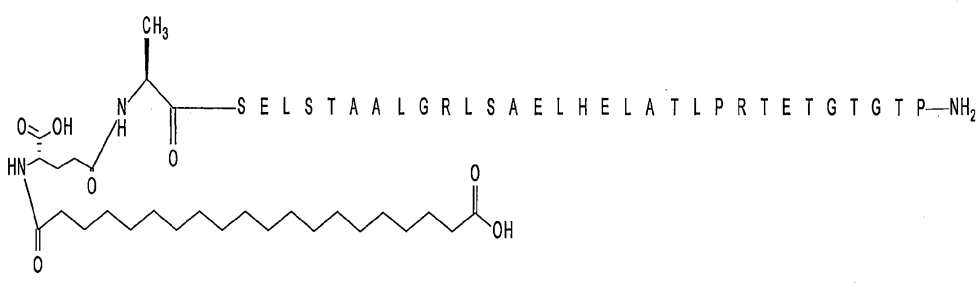
20

30

【表 5 T】

30

【表 5 U】

71	 <p>Chemical structure 71: A peptide chain with a long fatty acid side chain. The peptide sequence is SELSTAALGRLSAELHELATLPRT-TGSGSP-NH₂. The side chain is attached to the T residue at position 17. The side chain consists of a long alkyl chain (16 carbons) ending in a carboxylic acid group. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond.</p>
72	 <p>Chemical structure 72: A peptide chain with a long fatty acid side chain. The peptide sequence is SELSTAALGHLSEAELHELATLPRTETGSGSP-NH₂. The side chain is attached to the T residue at position 17. The side chain consists of a long alkyl chain (16 carbons) ending in a carboxylic acid group. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond.</p>
73	 <p>Chemical structure 73: A peptide chain with a long fatty acid side chain. The peptide sequence is SELSTAALGRLSAELHELATLPHTETGSGSP-NH₂. The side chain is attached to the T residue at position 17. The side chain consists of a long alkyl chain (16 carbons) ending in a carboxylic acid group. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond.</p>
74	 <p>Chemical structure 74: A peptide chain with a long fatty acid side chain. The peptide sequence is SELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGTGTP-NH₂. The side chain is attached to the T residue at position 17. The side chain consists of a long alkyl chain (16 carbons) ending in a carboxylic acid group. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond. The side chain is also attached to the T residue at position 17 via an amide bond.</p>

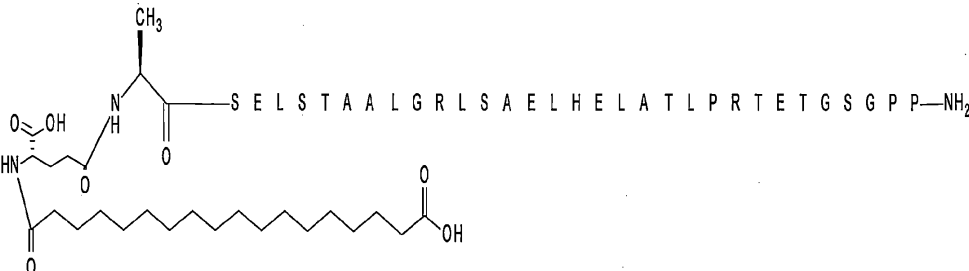
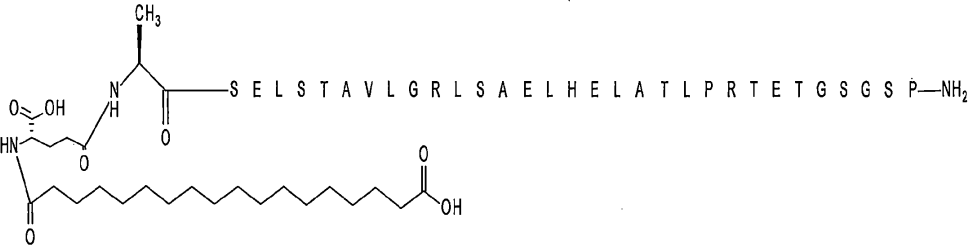
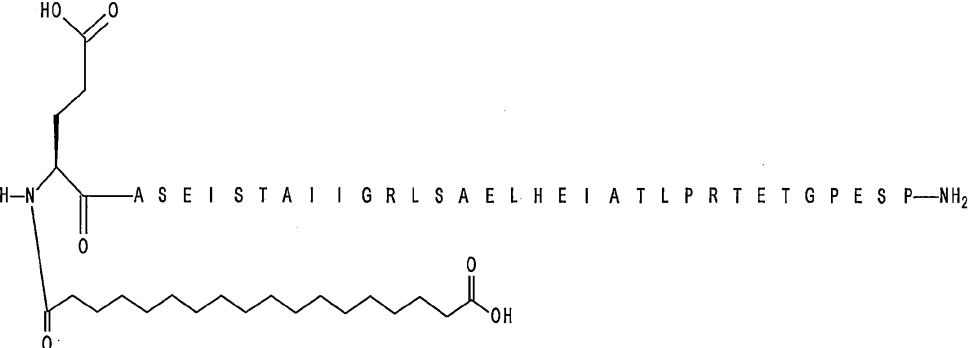
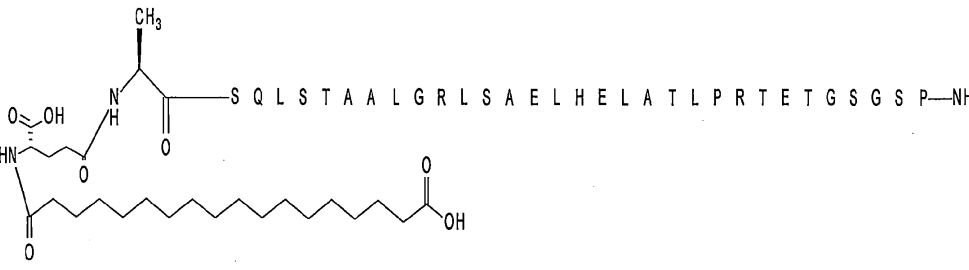
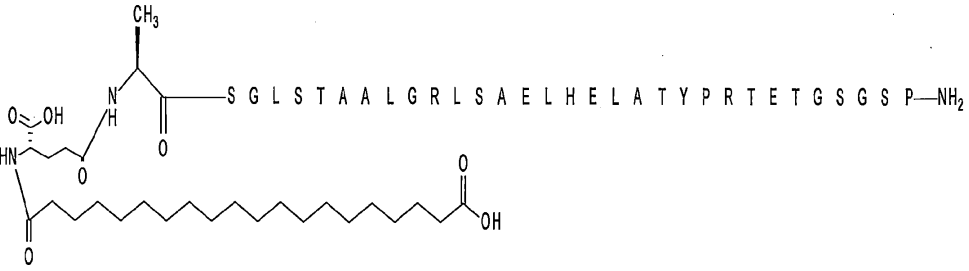
10

20

30

40

【表 5 V】

75	
76	
77	
78	
79	

10

20

30

40

【表 5 W】

80	
81	
82	
83	

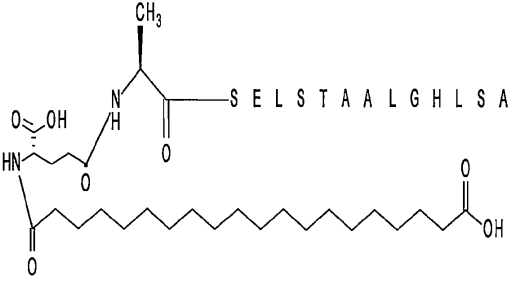
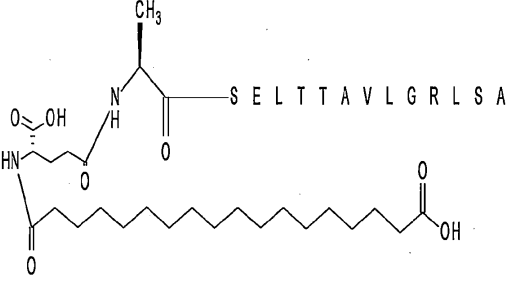
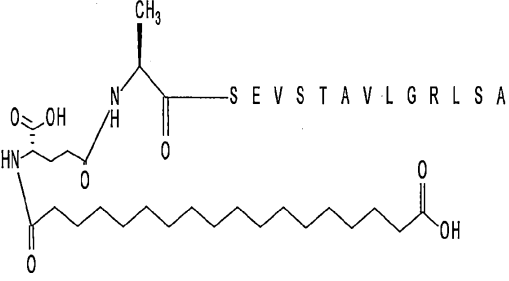
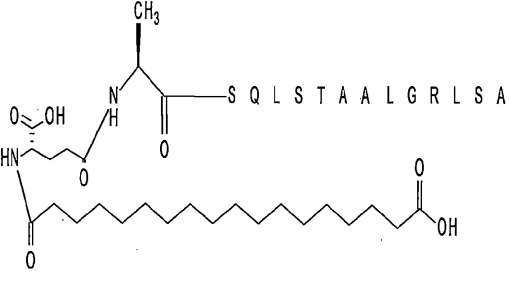
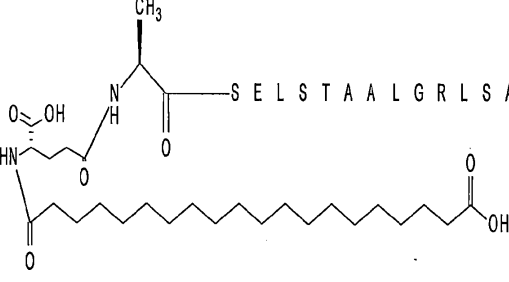
10

20

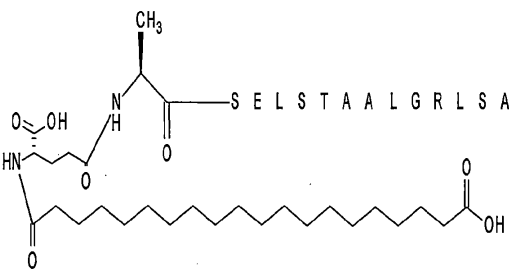
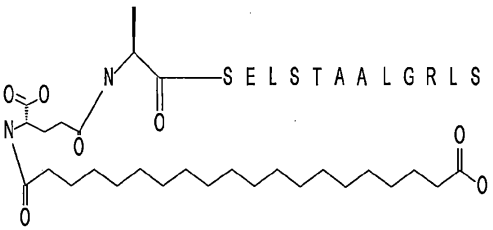
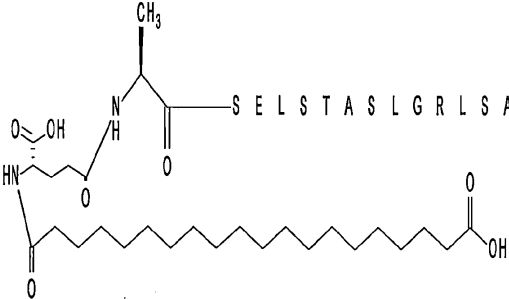
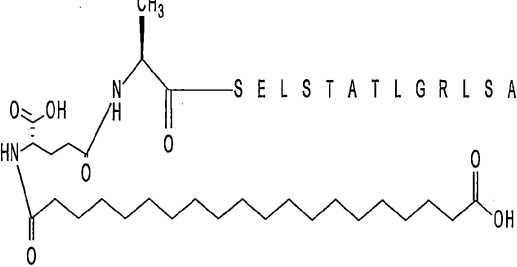
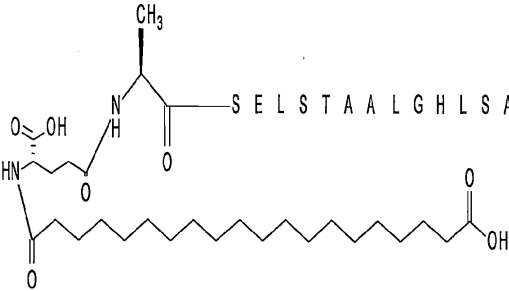
30

40

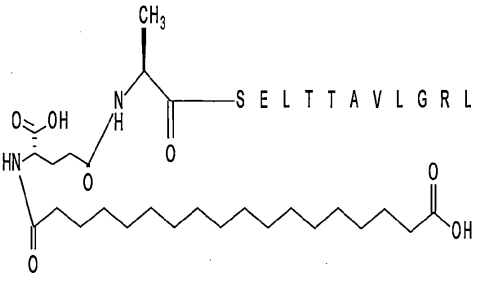
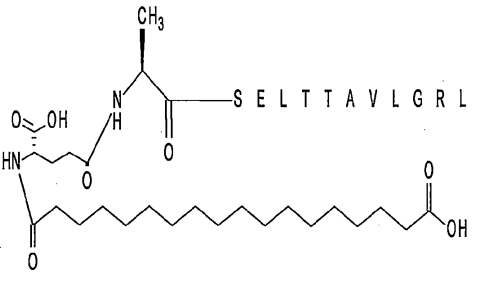
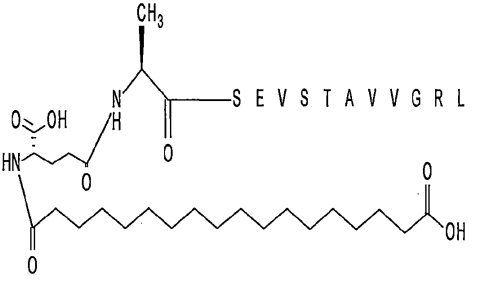
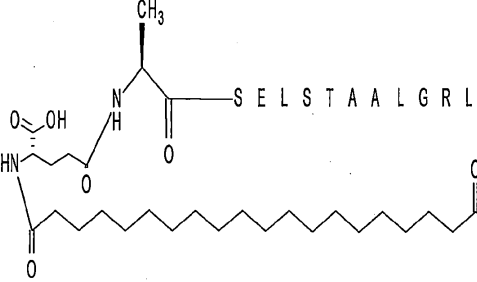
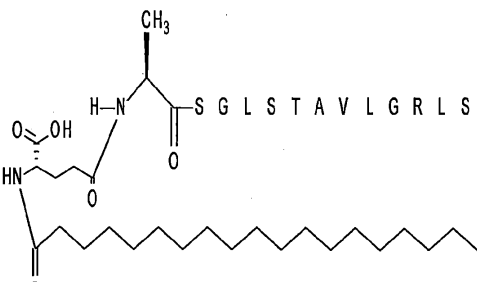
【表 5 X】

84		10
85		20
86		30
87		40
88		

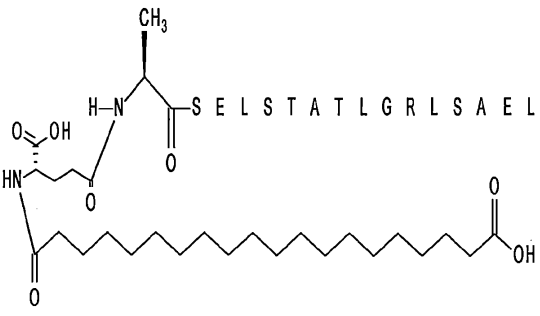
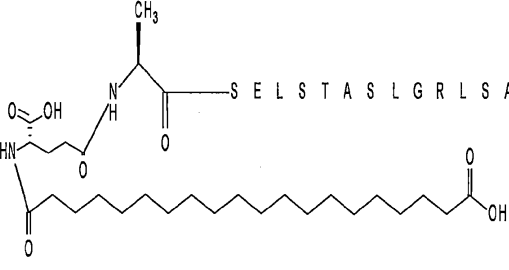
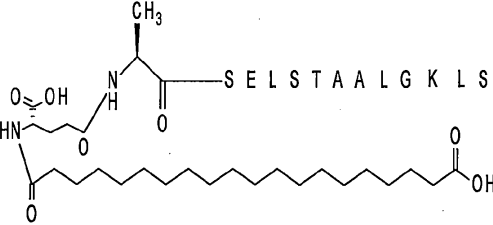
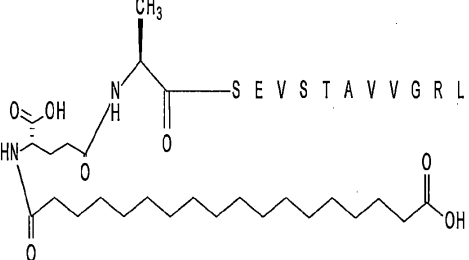
【表 5 Y】

89		10
90		
91		20
92		30
93		40

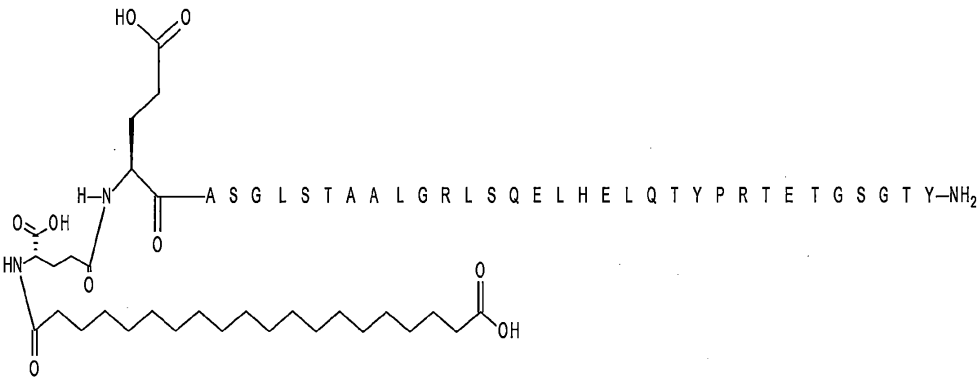
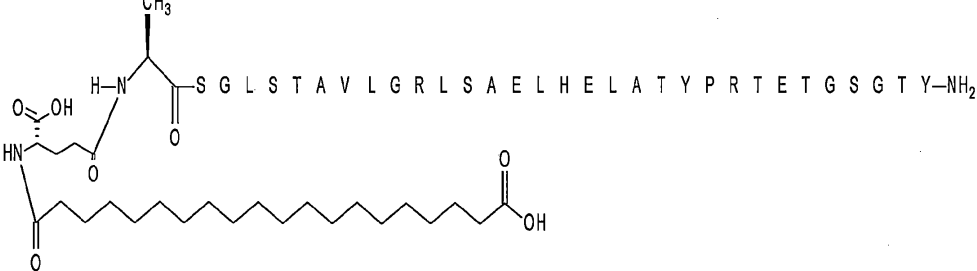
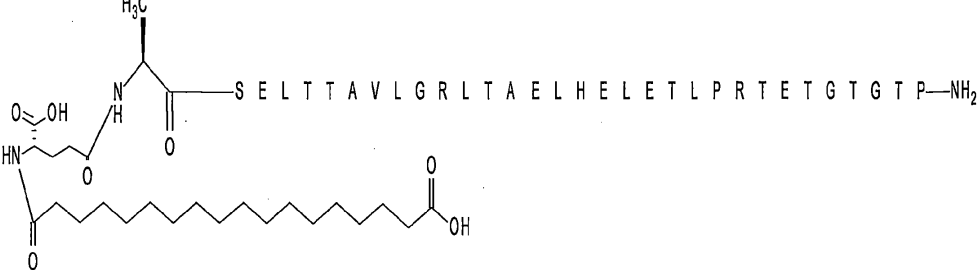
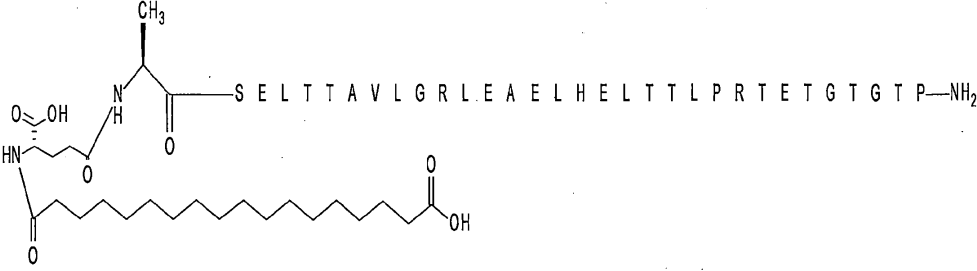
【表 5 Z】

94		10
95		20
96		30
97		40
98		

【表 5 a】

99		10
100		20
101		20
102		30

【表 5 b】

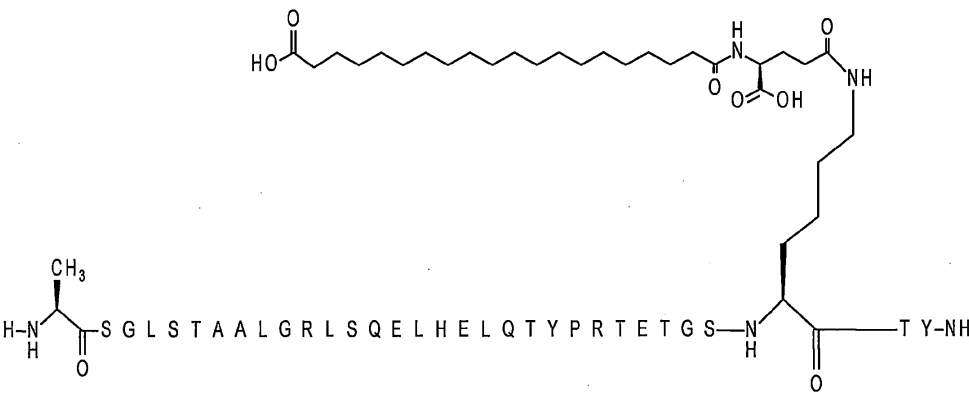
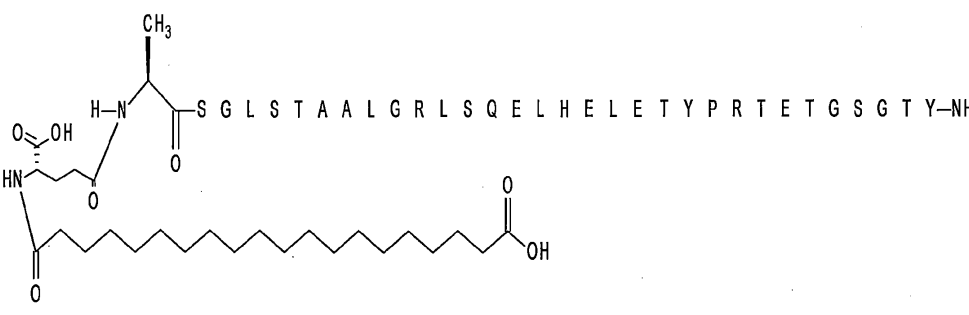
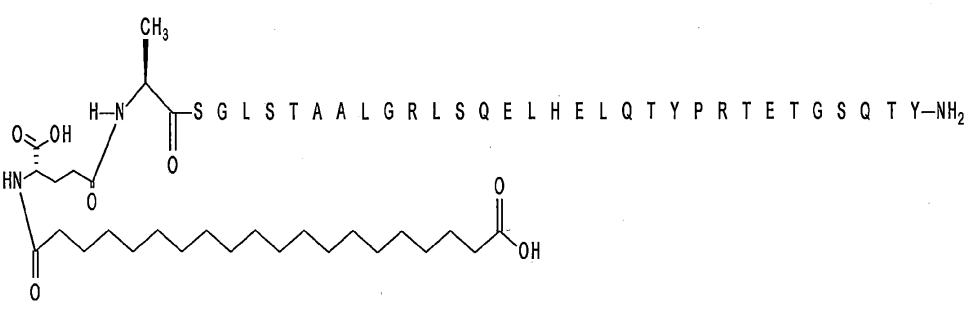
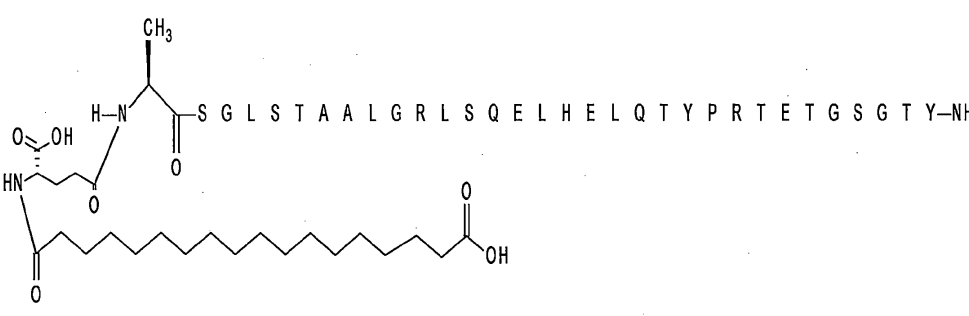
103	
104	
105	
106	

10

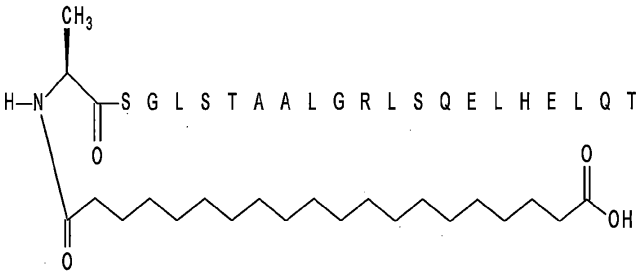
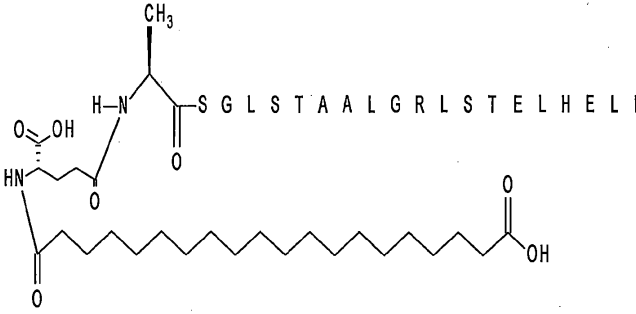
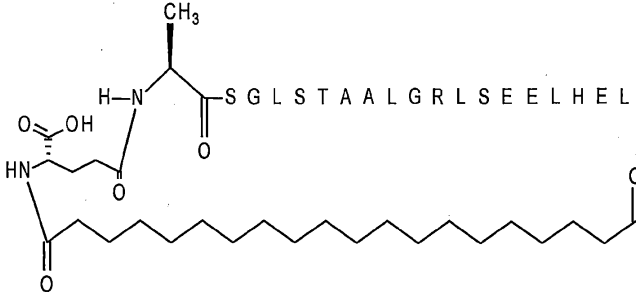
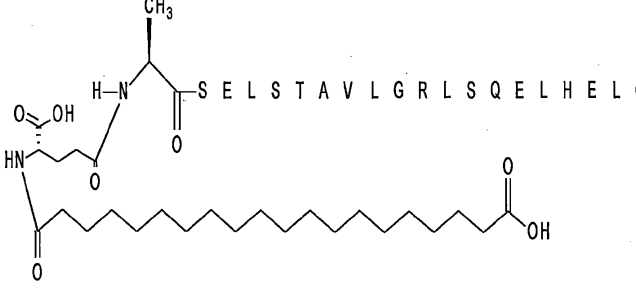
20

30

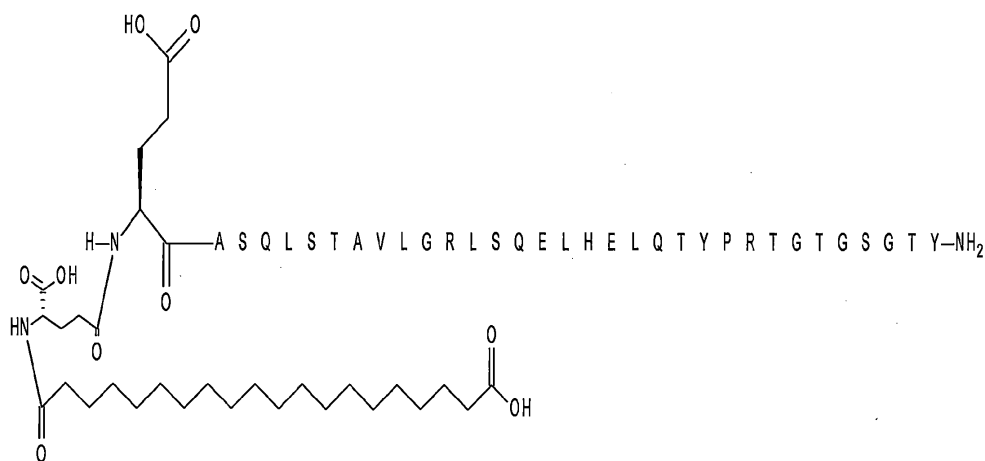
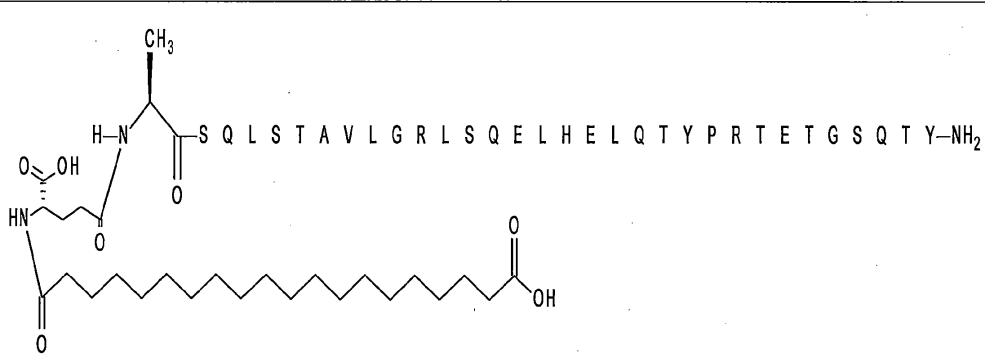
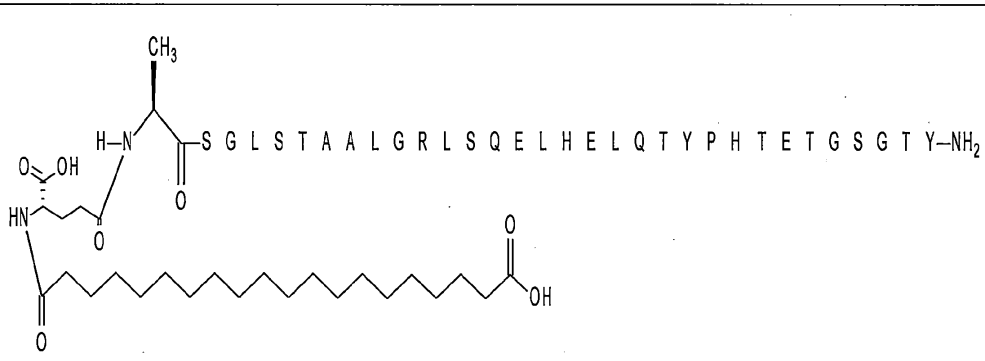
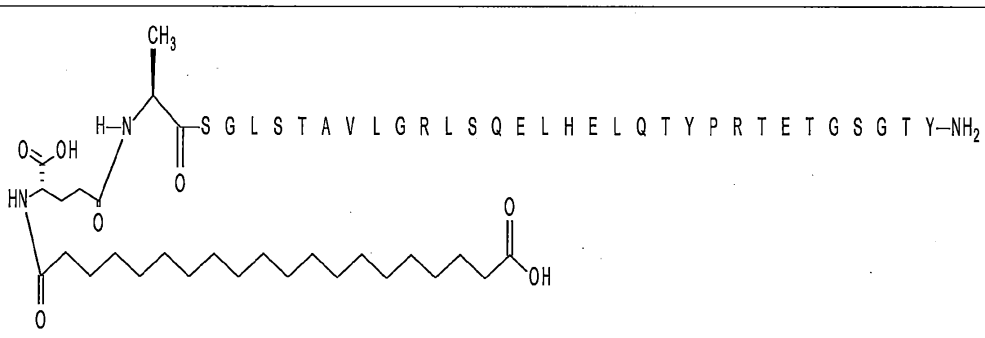
【表 5 c】

107		10
108		20
109		30
110		40

【表 5 d】

111		10
112		20
113		30
114		

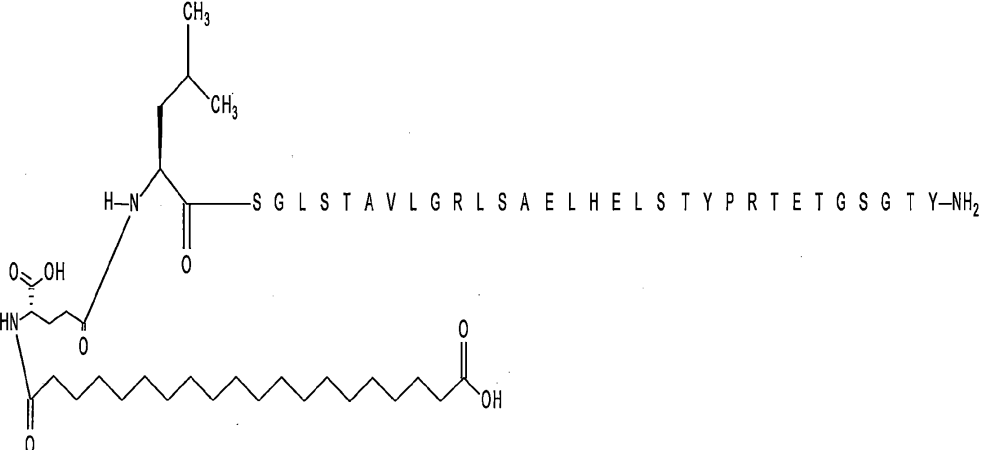
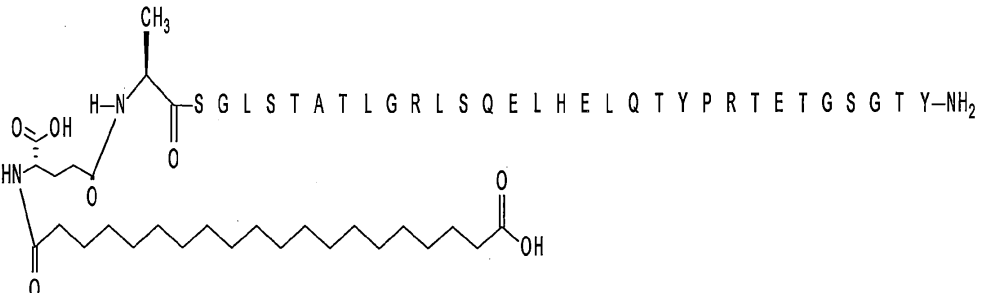
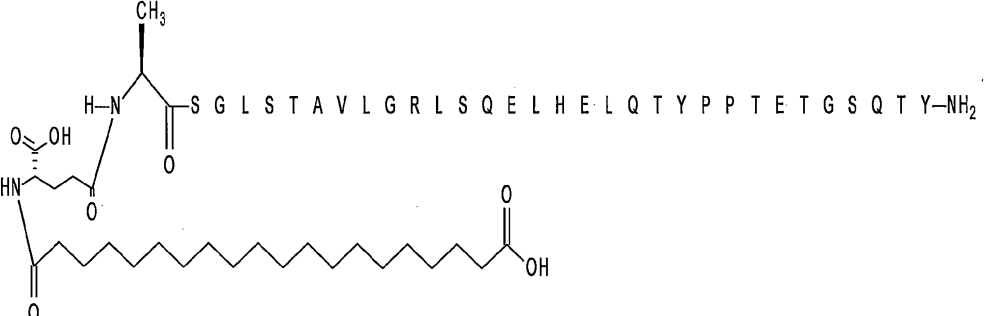
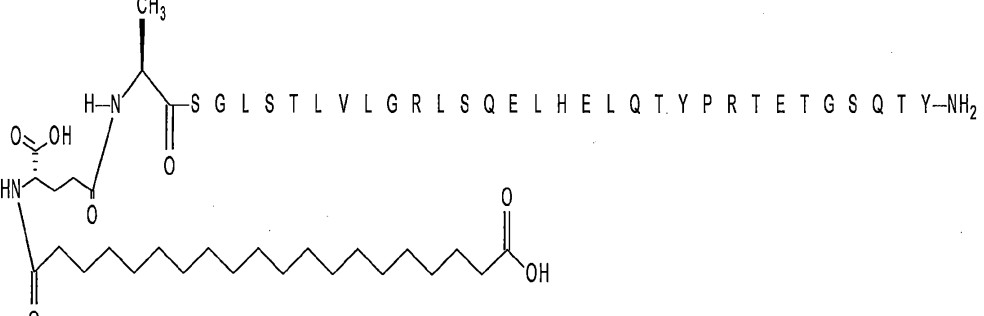
【表 5 e】

115		10
116		20
117		30
118		40

【表 5 f】

40

【表 5 g】

123	 <p>Chemical structure 123 shows a long-chain fatty acid derivative. The main chain is a long alkyl chain with a carboxylic acid group at one end. Attached to the chain is a complex side chain containing a chiral center with a methyl group and a peptide sequence: SGLSTAVLGRLSAELHELSTYPRTETGSGTY-NH₂.</p>
124	 <p>Chemical structure 124 shows a long-chain fatty acid derivative. The main chain is a long alkyl chain with a carboxylic acid group at one end. Attached to the chain is a complex side chain containing a chiral center with a methyl group and a peptide sequence: SGLSTATLGRLSQELHELQTYPRTEGSGTY-NH₂.</p>
125	 <p>Chemical structure 125 shows a long-chain fatty acid derivative. The main chain is a long alkyl chain with a carboxylic acid group at one end. Attached to the chain is a complex side chain containing a chiral center with a methyl group and a peptide sequence: SGLSTAVLGRLSQELHELQTYPPTETGSQTY-NH₂.</p>
126	 <p>Chemical structure 126 shows a long-chain fatty acid derivative. The main chain is a long alkyl chain with a carboxylic acid group at one end. Attached to the chain is a complex side chain containing a chiral center with a methyl group and a peptide sequence: SGLSTLVLGRLSQELHELQTYPRTEGGSQTY-NH₂.</p>

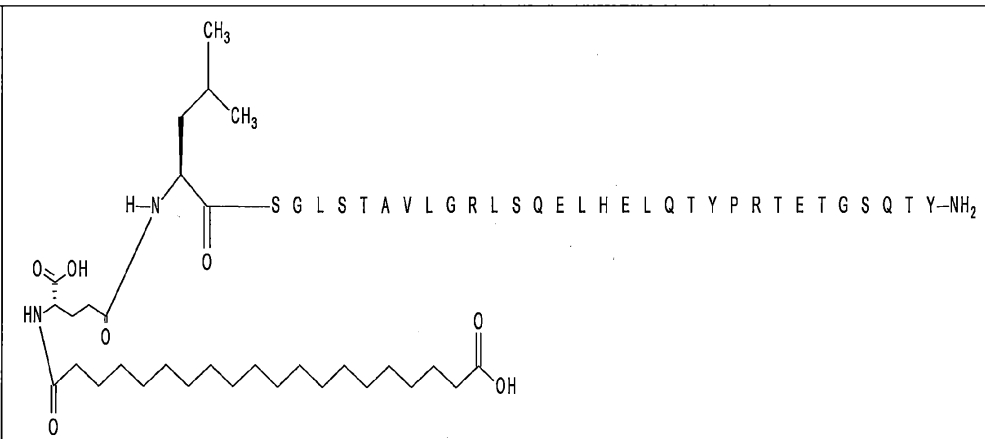
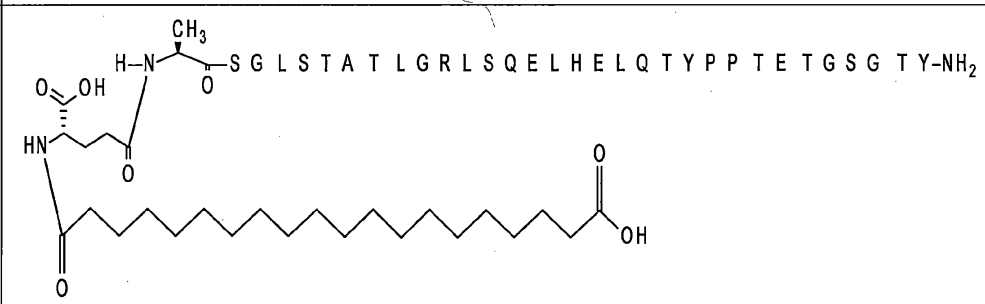
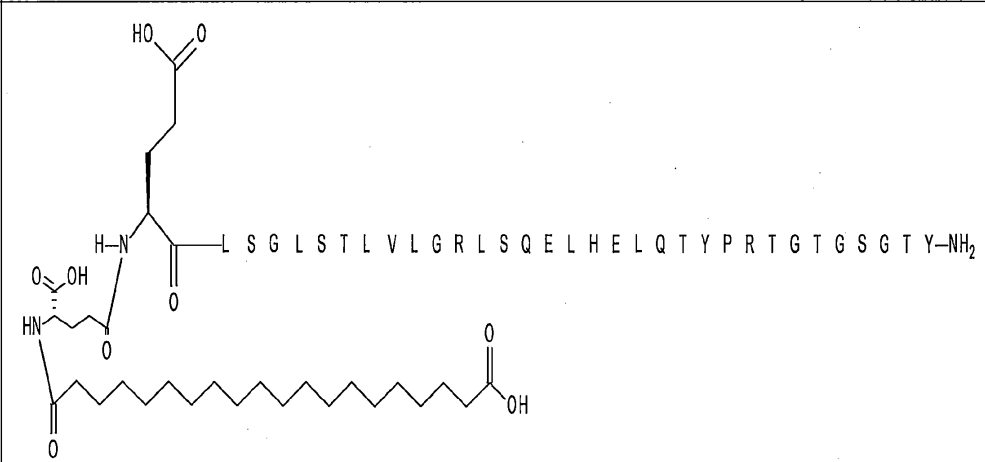
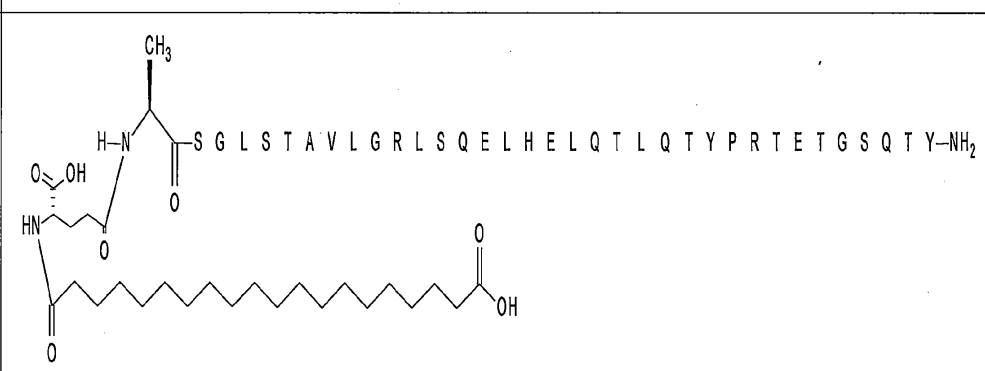
10

20

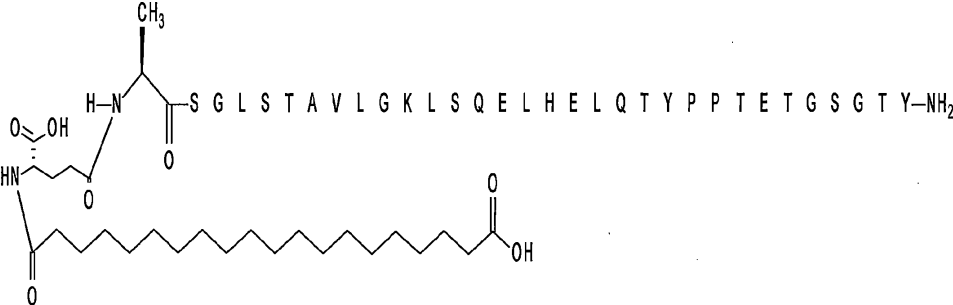
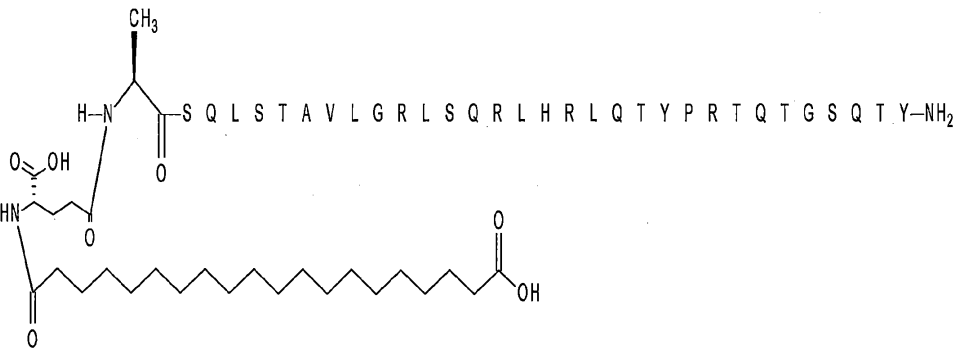
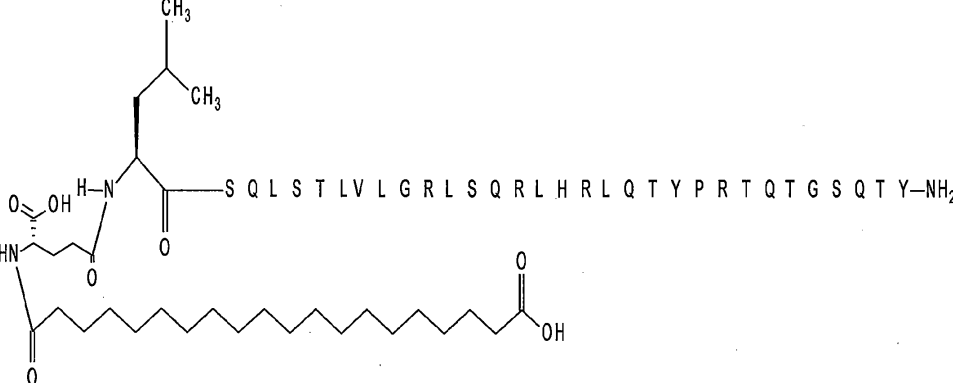
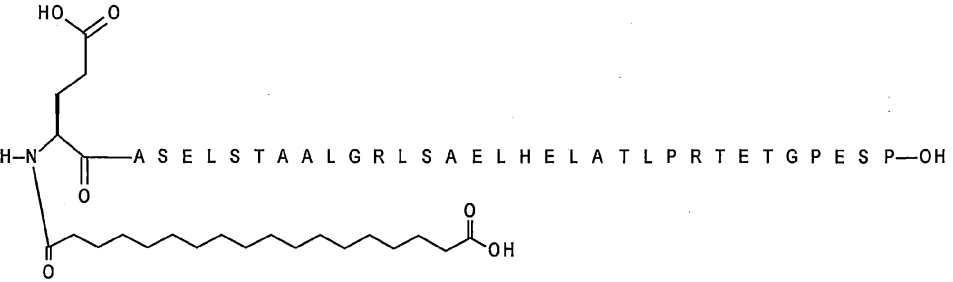
30

40

【表 5 h】

127		10
128		20
129		30
130		40

【表 5 i】

131	
132	
133	
72 bb	H-A S E L S T A A L G H L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P-NH ₂
95 bb	H-A S E L T T A V L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G T G T P-NH ₂
134	

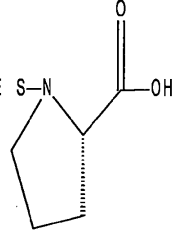
10

20

30

40

【表 5 j】

127 bb	H—L S G L S T A V L G R L S Q E L H E L Q T Y P R T E T G S Q T Y—NH ₂
22 bb	H—E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P—NH ₂
86 bb	H—A S E V S T A V L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G S G S P—NH ₂
106 bb	H—A S E L T T A V L G R L E A E L H E L T T L P R T E T G T G T P—NH ₂
135	<div> H—E A S E L S T A A L G R L S A E L H E L A T L P R T E T G P E S—N  </div>

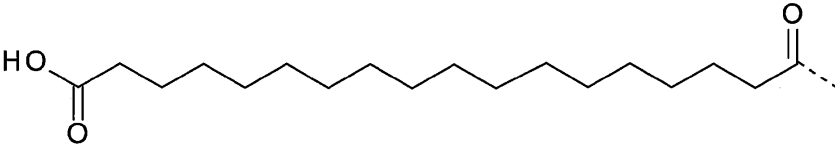
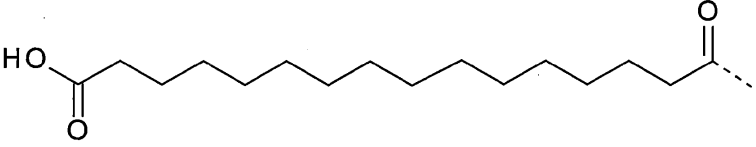
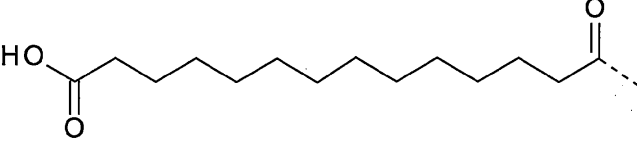
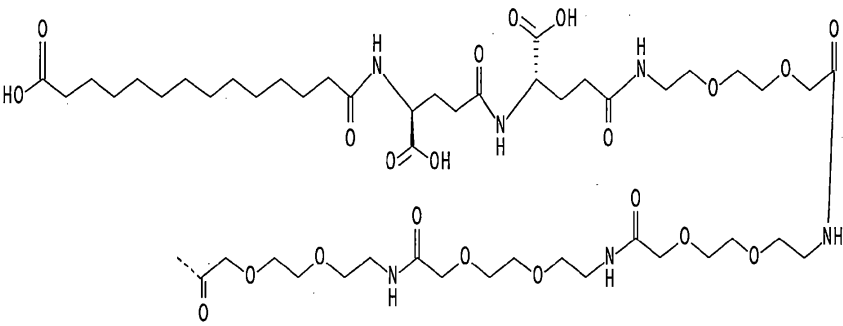
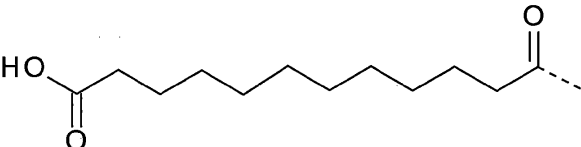
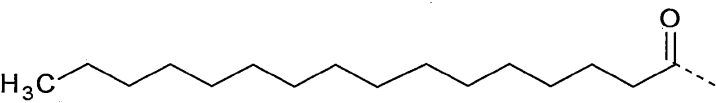
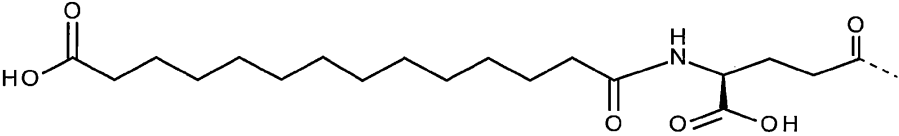
10

【 0 0 7 7 】

20

【表 6 A】

Table 6-側鎖名及び構造

側鎖名	側鎖構造
C18 二酸	
C16 二酸	
C14 二酸	
C14 二酸 - 2xgGlu- 4xOEG	
C12 二酸	
C16	
C14 二酸 - gGlu	

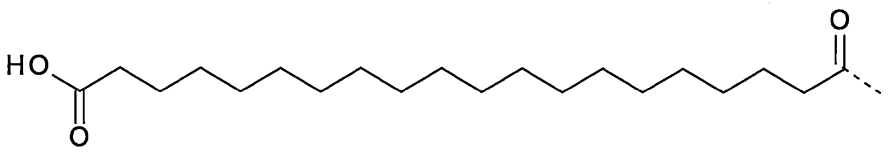
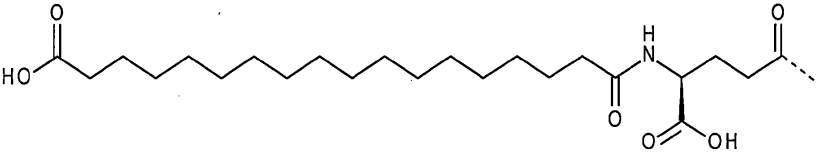
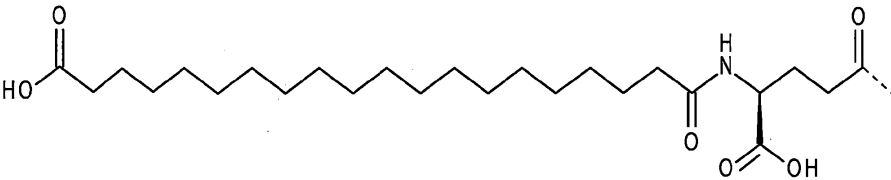
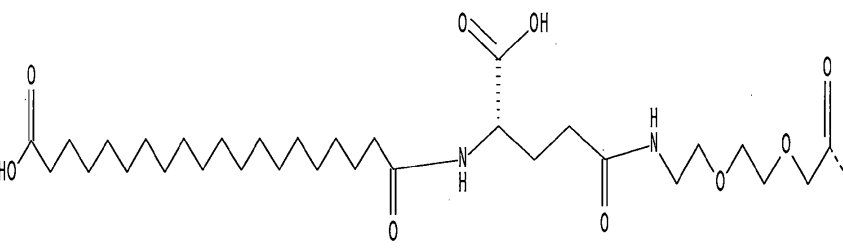
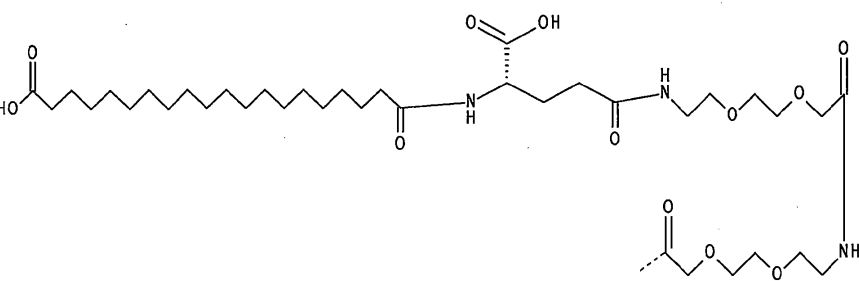
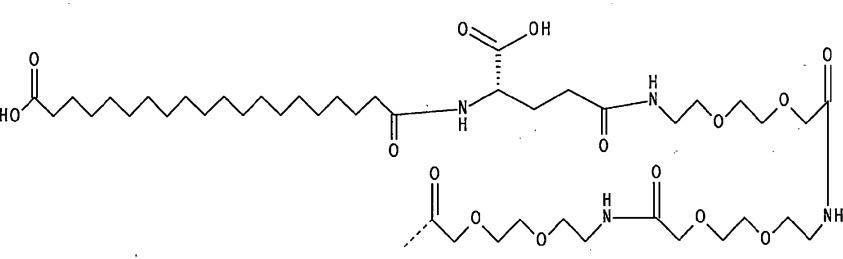
10

20

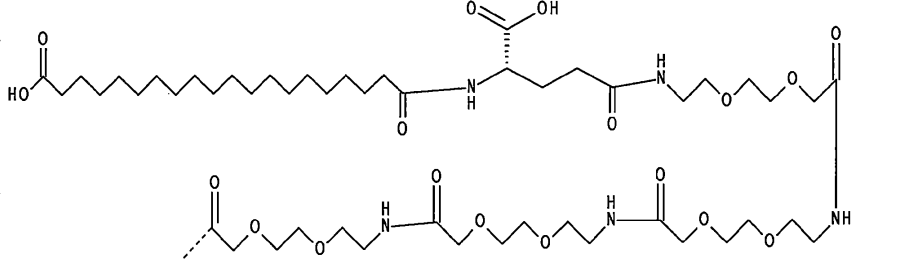
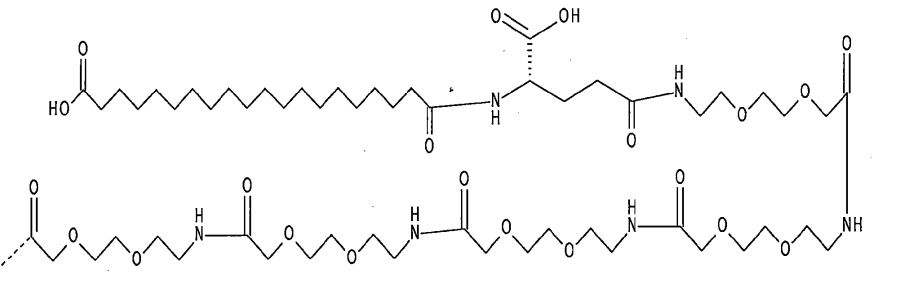
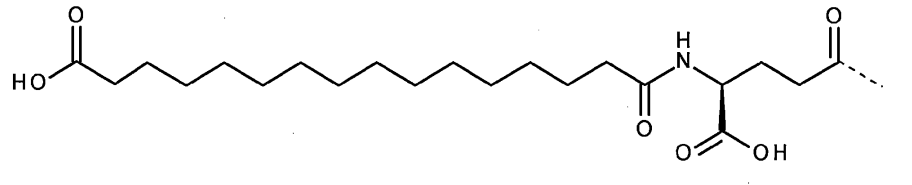
30

40

【表 6 B】

C20 二酸		
C18 二酸 - gGlu		10
C20 二酸 - gGlu		
C20 二酸 - gGlu-OEG		20
C20 二酸 - gGlu-2xOEG		30
C20 二酸 - gGlu-3xOEG		40

【表 6 C】

C20 二酸 - gGlu- 4xOEG	
C20 二酸 - gGlu- 5xOEG	
C16 二酸 - gGlu	

10

20

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態において、本発明は、本発明の付番された非限定的な態様のうちいずれか1つの、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療を使用する体重管理方法に関する。一部の実施形態において、本発明は、本発明の付番された非限定的な態様のうちいずれか1つの、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療を使用する食欲低減方法に関する。一部の実施形態において、本発明は、本発明の付番された非限定的な態様のうちいずれか1つの、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療を使用する食物摂取量低減方法に関する。

30

【 0 0 7 9 】

一部の実施形態において、本発明は、本発明の付番された非限定的な態様のうちいずれか1つの、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療を使用する肥満治療又は防止方法に関する。一部の実施形態において、本発明は、肥満治療又は防止のための、本発明の付番された非限定的な態様による、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療の使用に関する。一部の実施形態において、肥満を患う対象は、成人又は小児(乳幼児、児童及び青年を含む)等のヒトである。肥満を患うヒト対象はBMI30以上を有しうる；この対象は肥満とも称されうる。一部の実施形態において、肥満を患うヒト対象はBMI35以上又は30以上～40未満の範囲のBMIを有しうる。一部の実施形態において、肥満は重度の肥満又は病的肥満であり、ヒト対象はBMI40以上を有しうる。

40

【 0 0 8 0 】

一部の実施形態において、本発明は、場合により少なくとも1つの体重関連合併症の存在下での、本発明の付番された非限定的な態様のうちいずれか1つの、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療を使用する、体重過多の治療又は防止方法に関する。一部の実施形態において、本発明は、場合により少なくとも1つの体重関連合併症の存在下での、体重過多の治療又は防止のための、本発明の付番された非限定的

50

な態様による、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療の使用に関する。一部の実施形態において、体重過多を患う対象は、成人又は小児(乳幼児、児童及び青年を含む)等のヒトである。一部の実施形態において、体重過多を患うヒト対象は、BMI25以上、例えばBMI27以上等を有しうる。一部の実施形態において、体重過多を患うヒト対象は、25～30未満の範囲又は27～30未満の範囲のBMIを有する。一部の実施形態において、体重関連合併症は、高血圧、糖尿病(2型糖尿病等)、脂質異常症、高コレステロール及び閉塞性睡眠時無呼吸からなる群から選択される。

【0081】

一部の実施形態において、本発明は、本発明の付番された非限定的な態様のうちいずれか1つの、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤、合剤又は併用治療を使用する減量方法に関する。一部の実施形態において、本発明は、減量のための、本発明の付番された非限定的な態様による、ミミリンペプチド若しくは誘導体、又は医薬製剤の使用に関する。本発明による減量の対象となるヒトは、BMI25以上、例えばBMI27以上又はBMI30以上等を有しうる。一部の実施形態において、本発明による減量の対象となるヒトは、BMI35以上又はBMI40以上を有しうる。「減量」という語は、肥満及び/又は体重過多の治療又は防止を含みうる。

【0082】

本発明の非限定的な態様

1. 配列番号1

EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGPEPSP(配列番号1)

に対し少なくとも54%の配列同一性を有する配列を含むミミリンペプチド;

2. 配列番号1に対し少なくとも66%の配列同一性を有するミミリンペプチド;

3. 配列番号1に対し約66%超の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

4. 配列番号1に対し少なくとも約69%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

5. 配列番号1に対し少なくとも約72%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

6. 配列番号1に対し少なくとも約75%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

7. 配列番号1に対し少なくとも約78%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

8. 配列番号1に対し少なくとも約81%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

9. 配列番号1に対し少なくとも約84%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

10. 配列番号1に対し少なくとも約87%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

11. 配列番号1に対し少なくとも約90%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

12. 配列番号1に対し少なくとも約93%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

13. 配列番号1に対し少なくとも約96%の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

14. サケカルシトニンと約70%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

15. ウナギカルシトニンと約70%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

16. 任意のカルシトニン変異体と約70%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

10

20

30

40

50

17. サケカルシトニンと約66%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
18. ウナギカルシトニンと約66%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
19. 任意のカルシトニン変異体と約66%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
20. サケカルシトニンと約60%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
21. ウナギカルシトニンと約60%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
22. 任意のカルシトニン変異体と約60%以下の配列同一性を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
23. 最大11個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
24. 最大10個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
25. 最大9個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
26. 最大8個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
27. 最大7個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
28. 最大6個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
29. 最大5個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
30. 最大4個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
31. 最大3個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
32. 最大2個のアミノ酸が、配列番号1と比較して1つ以上のアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
33. 1つのアミノ酸が、配列番号1と比較して1つのアミノ酸の置換又は欠失により改変されている、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
34. 前記ミミリンペプチドがC末端アミド基を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
35. 前記ミミリンペプチドがそのC末端にアミド基を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
36. 前記ミミリンペプチドがC末端酸を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
37. 前記ミミリンペプチドがC末端酸を含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
38. 前記ミミリンペプチドがジスルフィド架橋を全く含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
39. 前記ミミリンペプチドが2位と8位のアミノ酸の間にジスルフィド架橋を含まず、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
40. 前記ミミリンペプチドが2位及び8位の一方又は両方にシステイン残基を含まず、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

10

20

30

40

50

41. 前記ミミリンペプチドが最大1つのシステイン残基を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
42. 前記ミミリンペプチドがシステインを全く含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
43. 前記ミミリンペプチドが、5、10、13、17、20及び23から選択される位置の1つ、複数又は全てにLを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
44. 前記ミミリンペプチドが5、10及び13位にLを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
45. 前記ミミリンペプチドが5、10、13及び17位にLを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド; 10
46. 前記ミミリンペプチドが5、10、13、17及び20位にLを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
47. 前記ミミリンペプチドが10、13、17及び20位にLを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
48. 前記ミミリンペプチドが10、13、17、20及び23位にLを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
49. 前記ミミリンペプチドが5、10、13、17、20及び23位にLを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
50. 前記ミミリンペプチドが、12位又は25位のうち1つ以上にRを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド; 20
51. 前記ミミリンペプチドが、12位及び25位の両方にRを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
52. 12位又は25位の一方又は両方にRを更に含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様35～41のいずれか1つによるミミリンペプチド;
53. 12位及び25位の両方にRを更に含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、態様35～41のいずれか1つによるミミリンペプチド;
54. 前記ミミリンペプチドが33位にP、Y、H、F、L、S、G又はAを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
55. 前記ミミリンペプチドが33位にP、Y、H、F、L、S又はAを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド; 30
56. 前記ミミリンペプチドが33位にP、Y、H又はFを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
57. 前記ミミリンペプチドが33位にP、Y又はFを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
58. 前記ミミリンペプチドが33位にP又はYを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
59. 前記ミミリンペプチドが33位にPを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
60. 前記ペプチドがNを全く含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド; 40
61. 前記ペプチドが4位又は27位にNを含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
62. 前記ペプチドがQを全く含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
63. 前記ペプチドが1つだけQを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;
64. 前記ペプチドが最大2つだけQを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド; 前記ペプチドがKを全く含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド; 50

65. 前記ペプチドが1つ以上のKを含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

66. 前記ミミリンペプチドが芳香族アミノ酸を全く含まない、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド;

67. 配列番号1と比較して、以下のアミノ酸又は改変の少なくとも1つを含む、先行する態様1～65のいずれか1つによるミミリンペプチド:

- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
- b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
- c. 2位はA、L又はP、
- d. 3位はS又はP、
- e. 4位はE、P、K、Q又はG、
- f. 5位はL、V、I又はH、
- g. 6位はS、T又はH、
- h. 7位はT、
- i. 8位はL又はA、
- j. 9位はA、V、I、S又はT、
- k. 10位はL、A、I、H又はV、
- l. 11位はG、
- m. 12位はR、H又はK、
- n. 13位はL、
- o. 14位はS、T又はE、
- p. 15位はA、Q、E、e又はT、
- q. 16位はE、R、K又はQ、
- r. 17位はL又はI、
- s. 18位はH又はA、
- t. 19位はE、R又はK、
- u. 20位はL、I又はV、
- v. 21位はA、Q、S、E又はT、
- w. 22位はT、
- x. 23位はL又はY、
- y. 24位はP、
- z. 25位はR、P、H又はK、
- aa. 26位はT、
- bb. 27位はE、Q、G又はK、
- cc. 28位はT又はP、
- dd. 29位はG、
- ee. 30位はP、S又はT、
- ff. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
- gg. 32位はT、S、H、P又はA、
- hh. 33位はP、Y、H、F、L、S、G又はA、
- ii. 34位はG又はK。

10

20

30

40

68. 配列番号1と比較して、以下のアミノ酸又は改変の少なくとも1つを含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド:

- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
- b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
- c. 2位はL、A又はP、
- d. 3位はP、
- e. 4位はE、Q、G又はP、
- f. 5位はV、I又はH、
- g. 6位はT又はH、

50

- h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、
 - j. 9位はA、I、S又はT、
 - k. 10位はA、I、H又はV、
 - l. 12位はR、H、
 - m. 14位はT又はE、
 - n. 15位はA、E、e又はT、
 - o. 16位はR、K又はQ、
 - p. 17位はI、
 - q. 18位はA、
 - r. 19位はE又はR、
 - s. 21位はA、S、E又はT、
 - t. 23位はL、
 - u. 25位はR、P、H又はK、
 - v. 27位はE、Q、G又はK、
 - w. 28位はP、
 - x. 30位はP、S又はT、
 - y. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
 - z. 32位はS、H、P又はA、
 - aa. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、
 - bb. 34位はG又はK。
69. 配列番号1と比較して、以下のアミノ酸又は改変の少なくとも1つを含む、先行する態様1~67のいずれか1つによるミミリンペプチド：
- a. -1位は E又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はS又はP、
 - e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はL、V、I又はH、
 - g. 6位はS、T又はH、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、
 - j. 9位はA、I、S又はT、
 - k. 12位はR、H、
 - l. 15位は A、E、e又はT、
 - m. 19位はE又はR、
 - n. 21位はA、S、E又はT、
 - o. 23位はL、
 - p. 27位はE、Q、G又はK、
 - q. 30位はP、S又はT、
 - r. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
 - s. 32位はS、H、P又はA、
 - t. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、
 - u. 34位はG又はK。
70. 配列番号1と比較して、以下のアミノ酸又は改変のいずれか1つを含む、先行する態様1~67のいずれか1つによるミミリンペプチド：
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はS又はP、

- e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はV、I又はH、
 - g. 6位はS、T又はH、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、
 - j. 9位はA、V、I、S又はT、
 - k. 10位はL、A、I、H又はV、
 - l. 11位はG、
 - m. 12位はR、H又はK、
 - n. 13位はL、
 - o. 14位はS、T又はE、
 - p. 15位はA、Q、E、e又はT、
 - q. 16位はR、E、K又はQ、
 - r. 17位はL又はI、
 - s. 18位はH又はA、
 - t. 19位はE、R又はK、
 - u. 20位はL、I又はV、
 - v. 21位はA、Q、S、E又はT、
 - w. 22位はT、
 - x. 23位はY又はL、
 - y. 24位はP、
 - z. 25位はR、P、H又はK、
 - aa. 26位はT、
 - bb. 27位はE、Q、G又はK、
 - cc. 28位はT又はP、
 - dd. 29位はG、
 - ee. 30位はP、S又はT、
 - ff. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
 - gg. 32位はT、S、H、P又はA、
 - hh. 33位はP、Y、H、F、L、S、G又はA、
 - ii. 34位はG又はK。
71. 配列番号1と比較して、以下のアミノ酸又は改変のいずれか1つを含む、先行する態様1~67のいずれか1つによるミミリンペプチド:
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はP、
 - e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はV、I又はH、
 - g. 6位はT又はH、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、
 - j. 9位はA、I、S又はT、
 - k. 10位はA、I、H又はV、
 - l. 12位はR又はH、
 - m. 14位はT又はE、
 - n. 15位はA、E、e又はT、
 - o. 16位はR、K又はQ、
 - p. 17位はI、
 - q. 18位はA、

- r. 19位はE又はR、
- s. 21位はA、S、E又はT、
- t. 23位はL、
- u. 25位はR、P、H又はK、
- v. 27位はE、Q、G又はK、
- w. 28位はP、
- x. 30位はP、S又はT、
- y. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
- z. 32位はS、H、P又はA、
- aa. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、
- bb. 34位はG又はK。

10

72. 配列番号1と比較して、以下のアミノ酸又は改変のいずれか1つを含む、先行する態様1~67のいずれか1つによるミミリンペプチド:

- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
- b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
- c. 2位はL、A又はP、
- d. 3位はS又はP、
- e. 4位はE、Q、G又はP、
- f. 5位はL、V、I又はH、
- g. 6位はS、T又はH、
- h. 7位はT、
- i. 8位はL又はA、
- j. 9位はA、I、S又はT、
- k. 12位はR又はH、
- l. 15位はA、E、e又はT、
- m. 19位はE又はR、
- n. 21位はA、S、E又はT、
- o. 23位はL、
- p. 27位はE、Q、G又はK、
- q. 30位はP、S又はT、
- r. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
- s. 32位はS、H、P又はA、
- t. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、
- u. 34位はG又はK。

20

30

73. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1~67のいずれか1つによるミミリンペプチド:

- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
- b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
- c. 2位はL、A又はP、
- d. 3位はS又はP、
- e. 4位はE、Q、G又はP、
- f. 5位はV、I又はH、
- g. 6位はS、T又はH、
- h. 7位はT、
- i. 8位はL又はA、
- j. 9位はA、V、I、S又はT、
- k. 10位はL、A、I、H又はV、
- l. 11位はG、
- m. 12位はR、H又はK、

40

50

- n. 13位はL、
 - o. 14位はS、T又はE、
 - p. 15位はA、Q、E、e又はT、
 - q. 16位はR、E、K又はQ、
 - r. 17位はL又はI、
 - s. 18位はH又はA、
 - t. 19位はE、R又はK、
 - u. 20位はL、I又はV、
 - v. 21位はA、Q、S、E又はT、
 - w. 22位はT、
 - x. 23位はY又はL、
 - y. 24位はP、
 - z. 25位はR、P、H又はK、
 - aa. 26位はT、
 - bb. 27位はE、Q、G又はK、
 - cc. 28位はT又はP、
 - dd. 29位はG、
 - ee. 30位はP、S又はT、
 - ff. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
 - gg. 32位はT、S、H、P又はA、
 - hh. 33位はP、Y、H、F、L、S、G又はA、
 - ii. 34位はG又はK。
74. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド：
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はP、
 - e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はV、I又はH、
 - g. 6位はT又はH、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、
 - j. 9位はA、I、S又はT、
 - k. 10位はA、I、H又はV、
 - l. 12位はR又はH、
 - m. 14位はT又はE、
 - n. 15位はA、E、e又はT、
 - o. 16位はR、K又はQ、
 - p. 17位はI、
 - q. 18位はA、
 - r. 19位はE又はR、
 - s. 21位はA、S、E又はT、
 - t. 23位はL、
 - u. 25位はR、P、H又はK、
 - v. 27位はE、Q、G又はK、
 - w. 28位はP、
 - x. 30位はP、S又はT、
 - y. 31位はE、Q、G、A、P又はK、

z. 32位はS、H、P又はA、

aa. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、

bb. 34位はG又はK。

75. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド：

a. -1位はE又はアミノ酸なし、

b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、

c. 2位はL、A又はP、

d. 3位はS又はP、

10

e. 4位はE、Q、G又はP、

f. 5位はL、V、I又はH、

g. 6位はS、T又はH、

h. 7位はT、

i. 8位はL又はA、

j. 9位はA、I、S又はT、

k. 12位はR又はH、

l. 15位はA、E、e又はT、

m. 19位はE又はR、

n. 21位はA、S、E又はT、

20

o. 23位はL、

p. 27位はE、Q、G又はK、

q. 30位はP、S又はT、

r. 31位はE、Q、G、A、P又はK、

s. 32位はS、H、P又はA、

t. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、

u. 34位はG又はK。

76. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド：

30

a. -1位はE又はアミノ酸なし、

b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、好ましくはE、

c. 2位はA、L又はP、

d. 3位はS又はP、

e. 4位はE、P、K、Q又はG、

f. 5位はL、V、I又はH、

g. 6位はS、T又はH、好ましくはS、

h. 7位はT、

i. 8位はL又はA、好ましくはA、

j. 9位はA、V、I、S又はT、好ましくはA又はV又はI、

40

k. 10位はL、A、I、H又はV、好ましくはL又はI、

l. 11位はG、

m. 12位はR、H又はK、

n. 13位はL、

o. 14位はS、T又はE、

p. 15位はA、Q、E、e又はT、好ましくはA、

q. 16位はE、R、K又はQ、好ましくはE、

r. 17位はL又はI、

s. 18位はH又はA、

t. 19位はE、R又はK、好ましくはE、

50

- u. 20位はL、I又はV、好ましくはL、
 - v. 21位はA、Q、S、E又はT、好ましくはA、
 - w. 22位はT、
 - x. 23位はL又はY、
 - y. 24位はP、
 - z. 25位はR、P、H又はK、好ましくはR、
 - aa. 26位はT、
 - bb. 27位はE、Q、G又はK、好ましくはE、
 - cc. 28位はT又はP、
 - dd. 29位はG、
 - ee. 30位はP、S又はT、
 - ff. 31位はE、Q、G、A、P又はK、好ましくはE又はG、
 - gg. 32位はT、S、H、P又はA、好ましくはS又はT、
 - hh. 33位はP、Y、H、F、L、S、G又はA 好ましくはP又はY、
 - ii. 34位はG又はK、好ましくはP又はY。
77. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド：
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、好ましくはE、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はP、
 - e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はV、I又はH、
 - g. 6位はT又はH、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、好ましくはA、
 - j. 9位はA、I、S又はT、好ましくはA又はI、
 - k. 10位はA、I、H又はV、好ましくはI、
 - l. 12位はR、H、
 - m. 14位はT又はE、
 - n. 15位はA、E、e又はT、好ましくはA、
 - o. 16位はR、K又はQ、
 - p. 17位はI、
 - q. 18位はA、
 - r. 19位はE又はR、好ましくはE、
 - s. 21位はA、S、E又はT、
 - t. 23位はL、
 - u. 25位はR、P、H又はK、好ましくはR、
 - v. 27位はE、Q、G又はK、好ましくはE、
 - w. 28位はP、
 - x. 30位はP、S又はT、
 - y. 31位はE、Q、G、A、P又はK、好ましくはE又はG、
 - z. 32位はS、H、P又はA 好ましくはS、
 - aa. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、好ましくはY、
 - bb. 34位はG又はK。
78. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド：
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、

10

20

30

40

50

- b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、好ましくはE、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はS又はP、
 - e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はL、V、I又はH、
 - g. 6位はS、T又はH、好ましくはS、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、好ましくはA、
 - j. 9位はA、I、S又はT、好ましくはA又はV又はI、
 - k. 12位はR、H、
 - l. 15位はA、E、e又はT、好ましくはA、
 - m. 19位はE又はR、好ましくはE、
 - n. 21位はA、S、E又はT、好ましくはE、
 - o. 23位はL、
 - p. 27位はE、Q、G又はK、好ましくはE、
 - q. 30位はP、S又はT、
 - r. 31位はE、Q、G、A、P又はK、好ましくはE又はG、
 - s. 32位はS、H、P又はA、好ましくはS又はG、
 - t. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、好ましくはP又はY、
 - u. 34位はG又はK。
79. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド：
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、好ましくはE、
 - c. 2位はA、L又はP、
 - d. 3位はS又はP、
 - e. 4位はE、P、K、Q又はG、
 - f. 5位はL、V、I又はH、
 - g. 6位はS、T又はH、好ましくはS、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、好ましくはA、
 - j. 9位はA、V、I、S又はT、好ましくはA又はV又はI、
 - k. 10位はL、A、I、H又はV、好ましくはL又はI、
 - l. 11位はG、
 - m. 12位はR、H又はK、
 - n. 13位はL、
 - o. 14位はS、T又はE、
 - p. 15位はA、Q、E、e又はT、好ましくはA、
 - q. 16位はE、R、K又はQ、好ましくはE、
 - r. 17位はL又はI、
 - s. 18位はH又はA、
 - t. 19位はE、R又はK、好ましくはE、
 - u. 20位はL、I又はV、好ましくはL、
 - v. 21位はA、Q、S、E又はT、好ましくはA、
 - w. 22位はT、
 - x. 23位はL又はY、
 - y. 24位はP、
 - z. 25位はR、P、H又はK、好ましくはR、
 - aa. 26位はT、

- bb. 27位はE、Q、G又はK、好ましくはE、
 - cc. 28位はT又はP、
 - dd. 29位はG、
 - ee. 30位はP、S又はT、
 - ff. 31位はE、Q、G、A、P又はK、好ましくはE又はG、
 - gg. 32位はT、S、H、P又はA、好ましくはS又はT、
 - hh. 33位はP、Y、H、F、L、S、G又はA、好ましくはP又はY、
 - ii. 34位はG又はK、好ましくはP又はY。
80. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様1～67のいずれか1つによるミミリンペプチド： 10
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、好ましくはE、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はP、
 - e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はV、I又はH、
 - g. 6位はT又はH、
 - h. 7位はT、
 - i. 8位はL又はA、好ましくはA、 20
 - j. 9位はA、I、S又はT、好ましくはA又はI、
 - k. 10位はA、I、H又はV、好ましくはI、
 - l. 12位はR、H、
 - m. 14位はT又はE、
 - n. 15位はA、E、e又はT、好ましくはA、
 - o. 16位はR、K又はQ、
 - p. 17位はI、
 - q. 18位はA、
 - r. 19位はE又はR、好ましくはE、
 - s. 21位はA、S、E又はT、 30
 - t. 23位はL、
 - u. 25位はR、P、H又はK、好ましくはR、
 - v. 27位はE、Q、G又はK、好ましくはE、
 - w. 28位はP、
 - x. 30位はP、S又はT、
 - y. 31位はE、Q、G、A、P又はK、好ましくはE又はG、
 - z. 32位はS、H、P又はA、好ましくはS、
 - aa. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、好ましくはY、
 - bb. 34位はG又はK。
81. 配列番号1と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11個、最も好ましくは1、2、3、4又は5個の、以下のアミノ酸又は改変を含む、先行する態様65のいずれか1つによるミミリンペプチド： 40
- a. -1位はE又はアミノ酸なし、
 - b. 1位はE、A又はアミノ酸なし、
 - c. 2位はL、A又はP、
 - d. 3位はS又はP、
 - e. 4位はE、Q、G又はP、
 - f. 5位はL、V、I又はH、
 - g. 6位はS、T又はH、
 - h. 7位はT、 50

- i. 8位はL又はA、
- j. 9位はA、I、S又はT、
- k. 12位はR又はH、
- l. 15位はA、E、e又はT、
- m. 19位はE又はR、
- n. 21位はA、S、E又はT、
- o. 23位はL、
- p. 27位はE、Q、G又はK、
- q. 30位はP、S又はT、
- r. 31位はE、Q、G、A、P又はK、
- s. 32位はS、H、P又はA、
- t. 33位はY、H、F、L、S、G又はA、
- u. 34位はG又はK。

10

82. 前記ミミリンペプチドが、7位にT、11位にG、13位にL、22位にT、24位にP、26位にT、29位にGを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

83. 前記ミミリンペプチドが、7位にT、11位にG、13位にL、22位にT、24位にP、26位にT、29位にGを含み、33位がPのままであるかY、F、H、S、G又はAに改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

20

84. 前記ミミリンペプチドが、7位にT、11位にG、13位にL、22位にT、24位にP、26位にT、29位にGを含み、33位がP、Y又はFのままであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

85. 前記ミミリンペプチドが、7位にT、11位にG、13位にL、22位にT、24位にP、26位にT、29位にGを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

86. 前記ミミリンペプチドが、7位にT、11位にG、13位にL、22位にT、24位にP、26位にT、29位にGを含み、33位がP、Y、F、H、S、G又はAのままであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

87. 前記ミミリンペプチドが、7位にT、11位にG、13位にL、22位にT、24位にP、26位にT、29位にGを含み、33位がP、Y又はFのままであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

30

88. Eが-1位に付加されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

89. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、3、4、5、6、8、9、10、12、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25、27、28、30、31、32位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

90. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、3、4、5、6、8、9、10、12、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25、27、28、30、31、32からなる群から選択される位置のうち最大11、最大10、最大9、最大8、最大7、最大6、好ましくは最大5、最大4、最大3、最大2又は1個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

40

91. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、4、8、9、15、21、23、25、30、31、32、33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

92. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、4、8、9、15、21、23、25、27、30、31、32、33位のうち最大11個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

93. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、4、8、9、15、21、23、25、30、31、32

50

、33位のうち11個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

94. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、4、8、9、15、21、23、25、30、31、32、33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

前記1位のEが欠損している、

2位がLに改変されうる、

4位がGに改変されうる、

8位がLに改変されうる、

9位がV又はTに改変されうる、

15位がQに改変されうる、

21位がQに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

25位がPに改変されうる、

30位がSに改変されうる、

31位がG又はQに改変されうる、

32位がTに改変されうる、

33位がY、H、F、L、S、G又はA、好ましくはYに改変されうる

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

95. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、9、15、21、23、25、27、30、31、32、33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

96. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、9、15、21、23、25、27、30、31、32、33位のうち最大10個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

97. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、9、15、21、23、25、27、30、31、32、33位のうち10個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

98. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、9、15、21、23、25、27、30、31、32、33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

前記1位のEが欠損している、

4位がG又はQに改変されうる、

9位がV又はTに改変されうる、

15位がQに改変されうる、

21位がQに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

25位がH又はPに改変されうる、

27位がGに改変されうる、

30位がSに改変されうる、

31位がG、Q又はAに改変されうる、

32位がTに改変されうる、

33位がYに改変されうる

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

99. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、15、21、23、30、32、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

100. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、15、21、23、30、32、32又は33位のうち最大9個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

10

20

30

40

50

101. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、15、21、23、30、32、32又は33位のうち9個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

102. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、15、21、23、30、32、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

前記1位のEが欠損している、

4位がGに改変されうる、

9位がVに改変されうる、

15位がQ、T又はEに改変されうる、

21位がQ又はEに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

30位がSに改変されうる、

31位がG、Q又はKに改変されうる、

32位がTに改変されうる、

33位がYに改変されうる

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

103. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、6、9、14、15、21、23、30、31、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

104. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、6、9、14、15、21、23、30、31、32及び33位のうち最大8個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

105. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、6、9、14、15、21、23、30、31、32及び33位のうち8個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

106. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、6、9、14、15、21、23、30、31、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

前記1位のEが欠損している、

4位がGに改変されうる、

6位がTに改変されうる、

9位がVに改変されうる、

14位がT又はSに改変されうる、

15位がQに改変されうる、

21位がQ、T又はE改変されうる、

23位がYに改変されうる、

30位がS又はTに改変されうる、

31位がGに改変されうる、

32位がTに改変されうる、

33位がYに改変されうる

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

107. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、6、9、10、12、20、21、23、25、30、31、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

108. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、6、9、10、12、20、21、23、25、30、31、32及び33位のうち最大7個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

109. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、6、9、10、12、20、21、23、25、30、31、32及び33位のうち7個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に

10

20

30

40

50

応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

110. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、6、9、10、12、20、21、23、25、30、31、21又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

前記1位のEが欠損している、

4位がGに改変されうる、

5位がVに改変されうる、

6位がTに改変されうる、

9位がV、T又はSに改変されうる、

10位がVに改変されうる、

12位がKに改変されうる、

20位がVに改変されうる、

21位がSに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

25位がKに改変されうる、

30位がSに改変されうる、

31位がGに改変されうる、

32位がSに改変されうる、

33位がYに改変されうる

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

111. Kを含まない、態様107によるミミリンペプチド。

112. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、5、6、9、10、21、23、30、31、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

113. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、5、6、9、10、21、23、30、31、32及び33位のうち最大6個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

114. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、5、6、9、10、21、23、30、31、32及び33位のうち6個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

115. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、5、6、9、10、21、23、30、31、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

前記1位のEが欠損している、

5位がVに改変されうる、

6位がTに改変されうる、

9位がV、T又はSに改変されうる、

10位がVに改変されうる、

21位がSに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

30位がS又はTに改変されうる、

31位がGに改変されうる、

32位がTに改変されうる、及び

33位がYに改変されうる

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

116. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の-1、1、4、5、6、9、12、16、21、23、25、30、31、32、33又は34位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

117. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の-1、1、4、5、6、9、12、16、21、23、25、30、31、32、33及び34位のうち最大5個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番

10

20

30

40

50

号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

118. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の-1、1、4、5、6、9、12、16、21、23、25、30、31、32、33及び34位のうち5個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

119. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の-1、1、4、5、6、9、12、16、21、23、25、30、31、32、33又は34位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

-1位がEに改変されうるか欠損している

1位がAに改変されうるか欠失している、

4位がGに改変されうる、

5位がVに改変されうる、

6位がTに改変されうる、

9位がVに改変されうる、

12位がHに改変されうる、

21位がSに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

25位がHに改変されうる、

30位がSに改変されうる、

31位がGに改変されうる、

32位がAに改変されうる、

33位がYに改変されうる、及び

34位がKに改変されうる

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

120. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、9、12、15、16、19、20、23、25、27、30、31、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

121. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、9、12、15、16、19、20、23、25、27、30、31、32及び33位のうち最大4個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

122. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、9、12、15、16、19、20、23、25、27、30、31、32及び33位のうち4個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

123. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、4、5、9、10、12、15、16、19、20、23、25、27、30、31、32又は33位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

1位がAに改変されうるか欠失している、

4位がK又はQに改変されうる、

5位がIに改変されうる、

9位がV又はIに改変されうる、

10位がIに改変されうる、

12位がHに改変されうる、

15位がE又はeに改変されうる、

20位がIに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

25位がHに改変されうる、

27位がKに改変されうる、

30位がSに改変されうる、

31位がGに改変されうる、

32位がT又はPに改変されうる、及び

33位がY、H、F、L、S、A又はG、好ましくはYに改変されうる

10

20

30

40

50

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

124. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、3、4、5、9、10、12、20、23、25、30又は31位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

125. 前記ミミリンペプチドが、1、3、4、5、9、10、12、20、23、25、30及び31位のうち最大3個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

126. 前記ミミリンペプチドが、1、3、4、5、9、10、12、20、23、25、30及び31位のうち3個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

10

127. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、3、4、5、9、10、12、20、23、25、30及び31位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

1位が欠失しうる、

3位がPに改変されうる、

4位がPに改変されうる、

5位がIに改変されうる、

9位がV又はIに改変されうる、

10位がIに改変されうる、

12位がKに改変されうる、

20

20位がVに改変されうる、

23位がYに改変されうる、

25位がKに改変されうる、

30位がSに改変されうる、及び

31位がGに改変されうる、

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

128. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、3、4、5、9、10、18、25、28、30又は31位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

129. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、3、4、5、9、10、18、25、28、30及び31位のうち最大2個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

30

130. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、3、4、5、9、10、18、25、28、30及び31位のうち2個において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

131. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、2、3、4、5、9、10、18、25、28、30及び31位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

1位が欠失しうる、

2位がPに改変されうる、

40

3位がPに改変されうる、

4位がPに改変されうる、

5位がI又はVに改変されうる、

9位がV又はIに改変されうる、

10位がIに改変されうる、

18位がAに改変されうる、

25位がPに改変されうる、

28位がPで改変されうる、

30位がSに改変されうる、及び

31位がGに改変されうる

50

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

132. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、5、6、8、9、17、20、23又は32位のうち1つにおいて改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

133. 前記ミミリンペプチドが、配列番号1の1、5、6、8、9、17、20、23及び32位のうち1つ以上において改変されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応しており、前記1つ以上の改変が：

1位が欠失しうる、
5位がHに改変されうる、
6位がHに改変されうる、
8位がLに改変されうる、
9位がL、V又はIに改変されうる、
17位がIに改変されうる、
20位がIに改変されうる、
23位がYに改変されうる、
28位がPで改変されうる、及び
32位がHに改変されうる

10

からなるリストから選択される、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

134. 前記ミミリンペプチドが1位にEを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

20

135. 10、13、17及び20位がLであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

136. 23位がLであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

137. 9位がVであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

138. 30位がSであり且つ/又は31位がGであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

139. Gが34位に付加されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

30

140. Gが34位に付加されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

141. 配列EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGPESP(配列番号1)を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

142. 配列EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP(配列番号19)を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

143. Table 2(表2)に列挙される化合物からなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

144. Table 4(表4)に列挙される化合物からなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

40

145. 配列EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGPESP(配列番号1)を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

146. 配列EASELSTAALGRLSAELHELATLPRRTETGSGSP(配列番号19)を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

147. Table 4(表4)に列挙される化合物からなる群から選択される配列を有する、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

148. EX.#1bb~EX.#7bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

149. EX.#8bb~EX.#20bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。

50

150. EX.#21bb～EX.#33bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
151. EX.#34bb～EX.#51bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
152. EX.#52bb～EX.#55bb及びEX.#68bb～EX.#72bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
153. EX.#56bb～EX.#67bb及びEX.#72bb～EX.#78bb及びEX.#107bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
154. EX.#79bb～EX.#90bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
155. EX.#91bb～EX.#97bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
156. EX.#98bb～EX.#102bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
157. EX.#103bb～EX.#106bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
158. EX.#8bb～EX.#20bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
159. EX.#107bb～EX.#114bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
160. EX.#115bb～EX.#124bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
161. EX.#125bb～EX.#127bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
162. EX.#128bb～EX.#133bbからなる群から選択される配列を含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
163. 配列:ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
164. 配列:[9V]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
165. 配列:[5I]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
166. 配列:[9I]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
167. 配列:[17I]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
168. 配列:[20I]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
169. 配列:[18A]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
170. 配列:[9L]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
171. 配列:[8L]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
172. 配列:[6H]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
173. 配列:[5H]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
174. 配列:[32H]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。

10

20

30

40

50

175. 配列:[des1]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペ
プチド。
176. 配列:[23Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペ
プチド。
177. 配列:[30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリン
ペプチド。
178. 配列:[30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリン
ペプチド。
179. 配列:[des1,30S]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミ
リンペプチド。 10
180. 配列:[5V,9V]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペ
プチド。
181. 配列:[5I,9I]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペ
プチド。
182. 配列:[9V,10I]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリン
ペプチド。
183. 配列:[9L,10A]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリン
ペプチド。
184. 配列:[2P,9V]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペ
プチド。 20
185. 配列:[3P,9V]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペ
プチド。
186. 配列:[4P,9V]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド
。
187. 配列:[9V,25P]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリン
ペプチド。
188. 配列:[9V,28P]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリン
ペプチド。
189. 配列:[9V,18A]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリン
ペプチド。 30
190. 配列:[23Y,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミ
リンペプチド。
191. 配列:[des1,30S,31P]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミ
ミリンペプチド。
192. 配列:[5V,9V,20V]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミ
リンペプチド。
193. 配列:[5I,9I,10I]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミ
リンペプチド。
194. 配列:[3P,4P,9V]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミ
リンペプチド。 40
195. 配列:[9V,12K,25K]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミ
リンペプチド。
196. 配列:[des1,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミ
ミリンペプチド。
197. 配列:[des1,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミ
ミリンペプチド。
198. 配列:[des1,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミ
ミリンペプチド。
199. 配列:[des1,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミ
ミリンペプチド。 50

200. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
201. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
202. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
203. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
204. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
205. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
206. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
207. 配列:[des1,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
208. 配列:[des1,4K,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
209. 配列:[des1,16K,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
210. 配列:[des1,19K,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
211. 配列:[des1,27K,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
212. 配列:[des1,23Y,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
213. 配列:[1A,23Y,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
214. 配列:[des1,23Y,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
215. 配列:[des1,30S,31G,33Y] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
216. 配列:[des1,30S,31G,33H] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
217. 配列:[des1,30S,31G,33F] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
218. 配列:[des1,30S,31G,33L] ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
219. 配列:[des1,30S,31G,33S] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
220. 配列:[des1,30S,31G,33G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
221. 配列:[des1,30S,31G,33A] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
222. 配列:[des1,15E,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
223. 配列:[des1,15e,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
224. 配列:[des1,4K,30S,31G] ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。

10

20

30

40

50

225. 配列:[des1,16K,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
226. 配列:[des1,19K,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
227. 配列:[des1,27K,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
228. 配列:[des1,12H,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
229. 配列:[des1,25H,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
230. 配列:[des1,30T,30S,32T]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
231. 配列:[des1,30S,31G,32P]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
232. 配列:[des1,9V,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
233. 配列:[5I,9I,10I,20I]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
234. 配列:[des1,4Q,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
235. 配列:[des1,4G,23Y,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
236. 配列:[des1,23Y,30S,31G,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
237. 配列:[des1,23Y,30S,31G,32A]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
238. 配列:[des1,21S,23Y,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
239. 配列:[-1E,1A,23Y,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
240. 配列:[des1,12H,25H,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
241. 配列:[des1,6T,9V,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
242. 配列:[des1,5V,9V,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
243. 配列:[des1,4Q,16Q,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
244. 配列:[des1,23Y,30S,31G,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
245. 配列:[des1,23Y,30S,31G,34G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
246. 配列:[des1,23Y,30S,31G,34K]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
247. 配列:[des1,9S,23Y,30S,31G,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
248. 配列:[des1,9T,21S,23Y,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
249. 配列:[des1,12H,25H,30T,31G,32T]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。

10

20

30

40

50

250. 配列:[des1,6T,9V,30S,31G,32T]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
251. 配列:[des1,6T,9V,30T,31G,32T]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
252. 配列:[des1,5V,9V,10V,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
253. 配列:[des1,21S,23Y,30S,31G,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
254. 配列:[des1,4G,9V,23Y,30S,31G,32T]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
255. 配列:[des1,9T,21S,23Y,30S,31G,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
256. 配列:[des1,9S,21S,23Y,30S,31G,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
257. 配列:[des1,12K,23Y,25K,30S,31G,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
258. 配列:[des1,5V,9V,10V,20V,30S,31G]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
259. 配列:[4G,15Q,21Q,23Y,30S,31G,23T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
260. 配列:[des1,4G,9V,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
261. 配列:[des1,6T,9V,14T,21E,30T,31G,32T]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
262. 配列:[des1,6T,9V,14E,21T,30T,31G,32T]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
263. 配列:[des1,4G,15Q,21Q,23Y,30S,31K,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
264. 配列:[des1,4G,15Q,21E,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
265. 配列:[des1,4G,15Q,21Q,23Y,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
266. 配列:[des1,4G,15Q,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
267. 配列:[des1,4G,15Q,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
268. 配列:[des1,4G,15T,21E,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
269. 配列:[des1,4G,15E,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
270. 配列:[des1,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
271. 配列:[4Q,9V,15Q,21Q,23Y,27G,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
272. 配列:[des1,4Q,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
273. 配列:[des1,4G,15Q,21Q,23Y,25H,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
274. 配列:[des1,4G,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1~162のいずれか1つによるミミリンペプチド。

10

20

30

40

50

275. 配列:[des1,4G,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
276. 配列:[des1,4G,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
277. 配列:[des1,4G,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
278. 配列:[des1,4G,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31A,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
279. 配列:[des1,2L,4G,9V,21S,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド。
280. 配列:[des1,4G,9T,15Q,21Q,23Y,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
281. 配列:[des1,4G,9V,15Q,21Q,23Y,25P,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
282. 配列:[des1,4G,8L,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
283. 配列:[des1,2L,4G,9V,15Q,21Q,23Y,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
284. 配列:[des1,4G,9T,15Q,21Q,23Y,25P,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
285. 配列:[2L,4G,8L,9V,15Q,21Q,23Y,27G,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
286. 配列:[des1,4G,9V,15Q,21Q,23aQ,23bT,23cY,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
287. 配列:[des1,4G,9V,12K,15Q,21Q,23Y,25P,30S,31G,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
288. 配列:[des1,4Q,9V,15Q,16R,19R,21Q,23Y,27Q,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
289. 配列:[des1,2L,4Q,8L,9V,15Q,16R,19R,21Q,23Y,27Q,30S,31Q,32T,33Y]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
290. 配列:[N末端(C18二酸),C末端(-)]ミミリンを含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド。
291. 先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチドが側鎖で誘導体化されている、ミミリン誘導体。
292. 態様1～162のいずれか1つによる前記ミミリンペプチドが、側鎖が前記ミミリンペプチドに結合、具体的には共有結合することにより誘導体化されている、態様280によるミミリン誘導体。
293. 前記誘導体化がアシル化化学反応により行われる、先行する態様163～292のいずれか1つによるミミリン誘導体。
294. ミミリンペプチドがN末端において誘導体化されている、先行する態様163～293のいずれか1つによるミミリン誘導体。
295. ミミリンペプチドがN末端アミノ酸のアルファ-アミノ基において誘導体化されている、先行する態様163～295のいずれか1つによるミミリン誘導体。
296. 前記脂肪酸又は二酸がN末端に直接結合しており、N末端アミノ酸が1位においてEであり、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様163～296のいずれか1つによるミミリン誘導体。
297. 前記ミミリンペプチドが1位のEで誘導体化されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様163～297のいずれか1つによるミミリン誘導体。
298. 態様1～163によるミミリンペプチドのいずれか1つのミミリンペプチド配列における任意のKで誘導体化されている、先行する態様163～298のいずれか1つによるミミリン誘導

10

20

30

40

50

体。

299. このようなKが4、12、16、23、18、27又は34位にあってよく、アミノ酸の付番が配列番号1と関連している、態様298によるミミリン誘導体。

300. 前記脂肪酸又は二酸がN末端アミノ残基のアルファ-アミノ基に共有結合しており、N末端アミノ酸が1位においてEであり、アミノ酸の付番が配列番号1と関連している、先行する態様163～299のいずれか1つによるミミリン誘導体。

301. 前記脂肪酸又は二酸がN末端アミノ残基のアルファ-アミノ基に共有結合しており、1位の任意のアミノ酸がEではなく、アミノ酸の付番が配列番号1と関連している、先行する態様163～300のいずれか1つによるミミリン誘導体。

302. 前記脂肪酸又は二酸がN末端アミノ残基のアルファ-アミノ基に共有結合しており、1位の任意のアミノ酸がE以外のその他の任意のアミノ酸であり、アミノ酸の付番が配列番号1と関連している、先行する態様163～301のいずれか1つによるミミリン誘導体。

303. 前記脂肪酸又は二酸がN末端アミノ残基のアルファ-アミノ基に共有結合しており、1位の任意のアミノ酸がE、Q及び/又はN以外のその他の任意のアミノ酸であり、アミノ酸の付番が配列番号1と関連している、先行する態様163～302のいずれか1つによるミミリン誘導体。

304. 側鎖を含み、前記側鎖が延長部分を含む、態様163～303のいずれか1つによるミミリン誘導体。

305. 側鎖を含み、前記側鎖が脂肪酸又は二酸である延長部分を含む、態様163～304のいずれか1つによるミミリン誘導体。

306. 脂肪二酸である延長部分を含む、態様163～305のいずれか1つによるミミリン誘導体。

307. 前記脂肪二酸が14～20個の炭素原子を含む、態様163～306のいずれか1つによるミミリン誘導体。

308. 前記脂肪二酸が14、16、18又は20個の炭素原子を含む、態様163～307のいずれか1つによるミミリン誘導体。

309. 前記脂肪二酸が18個の炭素原子を含む、態様163～308のいずれか1つによるミミリン誘導体。

310. 前記脂肪二酸が20個の炭素原子を含む、態様163～309のいずれか1つによるミミリン誘導体。

311. 前記脂肪酸又は二酸がN末端に直接結合している、態様163～310のいずれか1つによるミミリン誘導体。

312. 前記脂肪酸又は二酸がN末端アミノ残基のアルファ-アミノ基に共有結合している、態様163～311のいずれか1つによるミミリン誘導体。

313. 前記脂肪酸又は二酸がN末端に直接結合しており、1位の任意のアミノ酸がEではなく、前記二酸が炭素20個の酸を含む、態様163～312のいずれか1つによるミミリン誘導体。

314. 前記脂肪酸又は二酸がN末端に直接結合しており、1位の任意のアミノ酸がQ、N及び/又はEとは異なるアミノ酸であり、前記二酸が炭素20個の酸を含む、態様163～313のいずれか1つによるミミリン誘導体。

315. ミミリンペプチドが1位のEで誘導体化されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、態様163～314のいずれか1つによるミミリン誘導体。

316. ミミリンペプチドが前記ミミリンペプチドの-1位におけるEで誘導体化されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、態様163～315のいずれか1つによるミミリン誘導体。

317. ミミリンペプチドが2位のEで誘導体化されており、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、態様163～316のいずれか1つによるミミリン誘導体。

318. ミミリンペプチドが延長部分及びリンカーを含む側鎖で誘導体化されている、先行する態様163～317のいずれか1つによるミミリン誘導体。

319. ミミリンペプチドがN末端において誘導体化されており、前記ミミリンペプチドが延長部分及びリンカーを含む側鎖で誘導体化されている、先行する態様163～318のいずれか

10

20

30

40

50

1つによるミミリン誘導体。

320. ミミリンペプチドがN末端において誘導体化されており、前記ミミリンペプチドが、延長部分を含みリンカーを含まない側鎖で誘導体化されている、先行する態様163～319のいずれか1つによるミミリン誘導体。

321. ミミリンペプチドがN末端において誘導体化されており、前記ミミリンペプチドがリンカーを有しない側鎖で誘導体化されている、先行する態様163～320のいずれか1つによるミミリン誘導体。

322. 前記脂肪酸又は二酸が、リンカーを介してN末端又は1位のEに結合しており、アミノ酸の付番が配列番号1と関連している、先行する態様163～321のいずれか1つによるミミリン誘導体。

10

323. ミミリンペプチドが、配列中に存在する任意のKで、好ましくは4K、16K、19K及び27K位から選択される位置のいずれか1つにおいて誘導体化されている、先行する態様163～322のいずれか1つによるミミリン誘導体。

324. 前記ミミリン誘導体が、脂肪酸又は二酸、及びリンカーを含む側鎖で誘導体化された、態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチドである、態様163～323のいずれか1つによるミミリン誘導体。

325. 前記リンカーがgGlu、gGlu-OEG、gGlu-OEG-OEG、gGlu-OEG-OEG-OEG、gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG、gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-OEGである、態様163～324のいずれか1つによるミミリン誘導体。

326. 前記リンカーがgGluである、態様325によるミミリン誘導体。

20

327. 前記リンカーがgGlu-OEGである、態様325によるミミリン誘導体。

328. 前記リンカーがgGlu-OEG-OEGである、態様325によるミミリン誘導体。

329. 前記リンカーがgGlu-OEG-OEG-OEGである、態様325によるミミリン誘導体。

330. 前記リンカーがgGlu-OEG-OEG-OEG-OEGである、態様325によるミミリン誘導体。

331. 前記リンカーがgGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-OEGである、態様325によるミミリン誘導体。

332. 側鎖がTable 6(表6)から選択される、態様331によるミミリン誘導体。

333. アッセイ(X)により測定すると、ラットでの静脈内処理後、半減期を3時間超、好ましくは6時間超、最も好ましくは12時間超に増大させる、先行する態様163～332のいずれか1つによるミミリン誘導体。

334. アッセイ(X)により測定すると、ラットでの皮下処理後、半減期を3時間超、好ましくは13時間超に増大させる、先行する態様163～333のいずれか1つによるミミリン誘導体。

30

335. アッセイ(IX)に従って測定すると、態様1～162のいずれか1つによる、側鎖を有しない対応するミミリンペプチドと比較して、ミニプタでのミミリンペプチド半減期を増大させる、先行する態様163～334のいずれか1つによるミミリン誘導体。

336. アッセイ(IX)に従って測定すると、化合物Ex.#1又はサケカルシトニンのT_{1/2}より長い約1～200時間のT_{1/2}を有する、先行する態様163～335のいずれか1つによるミミリン誘導体。

337. アッセイ(IX)に従って測定すると、約1～200時間、好ましくは約1時間以上、約2時間以上、約17以上、約32以上、約86以上、約87以上、約88以上、約90以上、約108以上、約118以上、約171時間以上のT_{1/2}を有する、先行する態様163～336のいずれか1つによるミミリン誘導体。

40

338. アッセイ(IX)に従って測定すると約85時間のT_{1/2}を有する、先行する態様163～337のいずれか1つによるミミリン誘導体。

339. アッセイ(XVI)に従って測定すると、LYD-プタにおいて、静脈内で約50～70、好ましくは約64時間のT_{1/2}、及び約80～100%、好ましくは約99%の皮下バイオアベイラビリティを有する、先行する態様163～338のいずれか1つによるミミリン誘導体。

340. アッセイ(XVII)に従って測定すると、ビーグル犬において、静脈内で約80～110、好ましくは約95時間のT_{1/2}、及び約80～100%、好ましくは約99%の皮下バイオアベイラビリティを有する、先行する態様163～339のいずれか1つによるミミリン誘導体。

50

341. 態様1~162のいずれか1つによる、側鎖を有しない対応するミミリンペプチドと比較して、ヒトでのミミリンペプチド半減期を増大させる、先行する態様163~340のいずれか1つによるミミリン誘導体。

342. 34位にGを含み、生じるミミリンペプチドが、C末端アミドを有する33位のアミノ酸を含むように、前記34位のGが変換され、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様163~341のいずれか1つによるミミリン誘導体。

343. 34位にGを含み、生じるミミリンペプチドが、C末端アミドを有する33位のアミノ酸を含むように、前記34位のGがPAM酵素により変換され、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様163~342のいずれか1つによるミミリン誘導体。

344. 9位にVを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様163~343のいずれか1つによるミミリン誘導体。

10

345. 30位にSを含み且つ/又は31位にGを含み、アミノ酸の付番が配列番号1に対応している、先行する態様163~344のいずれか1つによるミミリン誘導体。

346. 前記ミミリン誘導体が算出pI値約3.5~約5.5を有する、先行する態様163~345のいずれか1つによるミミリン誘導体。

347. 前記ミミリンペプチドがpI値約3.5~約5.5を有し、算出pIが方程式 $Q(pI)=0$ を解くことにより推定され、Qは分子中の全てのイオン化可能部位のプロトン化の割合を合計することで判明する正味荷電を示し、天然アミノ酸残基を集計したpKa値を側鎖の遊離末端及びイオン化可能部位に使用し、非天然アミノ酸残基のpKa値はACD/Labsソフトウェアver.12パッケージにより推定し、原子255個超を有し擬原子を含む残基を含む化合物は、そのpIがこの方法に従って推定されるべきではない、先行する態様163~346のいずれか1つによるミミリン誘導体。

20

348. 前記ミミリンペプチドが算出pI値約4~約5を有する、先行する態様163~347のいずれか1つによるミミリン誘導体。

349. 前記ミミリンペプチドが算出pI値4.5プラス又はマイナスpI値1を有する、先行する態様163~348のいずれか1つによるミミリン誘導体。

350. 前記ミミリンペプチドが算出pI値4.5プラス又はマイナスpH値1を有する、先行する態様163~349のいずれか1つによるミミリン誘導体。

351. 前記ミミリンペプチドが全pH範囲、好ましくはpH範囲約6.0~約8.0で可溶である、先行する態様163~350のいずれか1つによるミミリン誘導体。

30

352. 前記ミミリンペプチドが全pH範囲、好ましくはpH範囲約6.0~約8.0で完全に可溶であり、完全に可溶であるとは、アッセイIVで試験すると溶解性スコアが $\mu 200 \mu M$ 以上となることを意味する、先行する態様163~351のいずれか1つによるミミリン誘導体。

353. 前記ミミリンペプチドが全pH範囲、好ましくはpH範囲約6.0~約8.0で高度に可溶であり、高度に可溶であるとは、アッセイIVで試験すると溶解性スコアが $100 \mu M$ 以上となることを意味する、先行する態様163~352のいずれか1つによるミミリン誘導体。

354. アッセイIVにおいて濃度 $200 \mu M$ で試験すると、前記ミミリン誘導体がpH範囲約pH3未満及び約5超で可溶である、先行する態様163~353のいずれか1つによるミミリン誘導体。

355. 前記ミミリンペプチドがpH範囲約3未満及び約6超で可溶である、先行する態様163~354のいずれか1つによるミミリン誘導体。

40

356. 前記ミミリンペプチドがpH範囲約3未満及び約6.5超で可溶である、先行する態様163~355のいずれか1つによるミミリン誘導体。

357. 前記ミミリンペプチドがpH約4超で可溶である、先行する態様163~356のいずれか1つによるミミリン誘導体。

358. 前記ミミリンペプチドがpH約5超で可溶である、先行する態様163~357のいずれか1つによるミミリン誘導体。

359. 前記ミミリンペプチドがpH約3、4、5、6、7、8及び9で可溶である、先行する態様163~358のいずれか1つによるミミリン誘導体。

360. 前記ミミリンペプチドがpH約3、4、7、8及び9で可溶である、先行する態様163~359のいずれか1つによるミミリン誘導体。

50

361. 前記ミミリンペプチドがpH約3、6、7、8及び9で可溶である、先行する態様163～360のいずれか1つによるミミリン誘導体。

362. 前記ミミリン誘導体が全pH範囲で可溶であるか、全pH範囲で、好ましくは約6.0～約8.0で可溶であり、前記ミミリンペプチドのpI付近のpH範囲では溶解性が減少する、態様163～361のいずれか1つによるミミリン誘導体。

363. 前記ミミリン誘導体が全pH範囲で可溶であるか、全pH範囲で、好ましくはpH範囲約6.0～約8.0で可溶であり、前記ミミリンペプチドのpIプラス又はマイナスpH値1のpH範囲では溶解性が減少する、態様163～362のいずれか1つによるミミリン誘導体。

364. 前記ミミリン誘導体が、全pH範囲で可溶であるか全pH範囲で可溶であり、前記ミミリンペプチドのpI付近のpH範囲では可溶でない、態様163～363のいずれか1つによるミミリン誘導体。

10

365. 前記ミミリン誘導体が、全pH範囲で可溶であるか全pH範囲で可溶であり、前記ミミリンペプチドのpIプラス又はマイナスpH値1のpH範囲では可溶でない、態様163～364のいずれか1つによるミミリン誘導体。

366. table 16(表16)に列挙する化合物から選択される、先行する態様163～365のいずれか1つによるミミリン誘導体。

367. アッセイIVで試験すると、試験される全pH範囲で、好ましくはpH6.0～約8.0の範囲で前記誘導体が200 μ M以上の溶解性を有し、Table 16(表16)に列挙する化合物、好ましくはEx#2～19、21～85、87～88、91～99、101～106、108～110、112～114、116～117、119～125、126～128、130～131、最も好ましくはEx#2～19、21～85、87～88、91～99、101～106、108～110、112～114、116～117、119～125、126～127から選択される、先行する態様163～366のいずれか1つによるミミリン誘導体。

20

368. 例示化合物Ex#2～Ex#7のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～367のいずれか1つによるミミリン誘導体。

369. 例示化合物Ex#8～Ex#19のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～368のいずれか1つによるミミリン誘導体。

370. 例示化合物Ex#21～Ex#33のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～369のいずれか1つによるミミリン誘導体。

371. 例示化合物Ex#34～Ex#1のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～370のいずれか1つによるミミリン誘導体。

30

372. 例示化合物Ex#52～Ex#55及びEx#68～Ex#72のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～371のいずれか1つによるミミリン誘導体。

373. 例示化合物Ex#56～Ex#67及びEx#72～Ex#78及びEx#107のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～372のいずれか1つによるミミリン誘導体。

374. 例示化合物Ex#79～Ex#90のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～373のいずれか1つによるミミリン誘導体。

例示化合物Ex#91～Ex#97のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～374のいずれか1つによるミミリン誘導体。

375. 例示化合物Ex#103～Ex#106のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～374のいずれか1つによるミミリン誘導体。

40

376. 例示化合物Ex#108～Ex#114のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～375のいずれか1つによるミミリン誘導体。

377. 例示化合物Ex#115～Ex#124のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～376のいずれか1つによるミミリン誘導体。

378. 例示化合物Ex#125～Ex#127のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～376のいずれか1つによる誘導体化されたミミリンペプチド又はミミリン誘導体。

379. 例示化合物Ex#2～Ex#33のいずれか1つからなる群から選択される、先行する態様163～378のいずれか1つによる誘導体化されたミミリンペプチド又はミミリン誘導体。

380. 例示化合物Ex#2～Ex#131のいずれか1つからなる群から選択される誘導体化されたミミリンペプチドである、先行する態様163～379のいずれか1つによるミミリン誘導体。

50

381. 例示化合物Ex#2～Ex#127のいずれか1つからなる群から選択される誘導体化されたミミリンペプチドである、先行する態様163～380のいずれか1つによるミミリン誘導体。
382. Table 1(表1)に列挙する化合物からなる群から選択される配列を含む、先行する態様163～381のいずれか1つによる誘導体。
383. Table 3(表3)に列挙する化合物からなる群から選択される配列を含む、先行する態様163～382のいずれか1つによるミミリン誘導体。
384. Table 5(表5)に列挙する化合物からなる群から選択される配列を含む、先行する態様163～384のいずれか1つによるミミリン誘導体。
385. 化合物名[N末端(C18二酸)]ミミリンを有する、先行する態様163～384のいずれか1つによるミミリン誘導体。 10
386. 化合物名[N末端(C16二酸)]ミミリンを有する、先行する態様163～385のいずれか1つによるミミリン誘導体。
387. 化合物名[N末端(C14二酸)]ミミリンを有する、先行する態様163～386のいずれか1つによるミミリン誘導体。
388. 化合物名[N末端(C14二酸-2xGlu-4xOEG)]ミミリンを有する、先行する態様163～387のいずれか1つによるミミリン誘導体。
389. 化合物名[N末端(C12二酸)]ミミリンを有する、先行する態様163～388のいずれか1つによるミミリン誘導体。
390. 化合物名[N末端(C16)]ミミリンを有する、先行する態様163～389のいずれか1つによるミミリン誘導体。 20
391. 化合物名[N末端(C18二酸)、5I]ミミリンを有する、先行する態様163～390のいずれか1つによるミミリン誘導体。
392. 化合物名[N末端(C18二酸)、9V]ミミリンを有する、先行する態様163～391のいずれか1つによるミミリン誘導体。
393. 化合物名[N末端(C18二酸)、9I]ミミリンを有する、先行する態様163～392のいずれか1つによるミミリン誘導体。
394. 化合物名[N末端(C18二酸)、17I]ミミリンを有する、先行する態様163～393のいずれか1つによるミミリン誘導体。
395. 化合物名[N末端(C18二酸)、20I]ミミリンを有する、先行する態様163～394のいずれか1つによるミミリン誘導体。 30
396. 化合物名[N末端(C18二酸)、18A]ミミリンを有する、先行する態様163～395のいずれか1つによるミミリン誘導体。
397. 化合物名[N末端(C18二酸)、9L]ミミリンを有する、先行する態様163～396のいずれか1つによるミミリン誘導体。
398. 化合物名[N末端(C18二酸)、8L]ミミリンを有する、先行する態様163～397のいずれか1つによるミミリン誘導体。
399. 化合物名[N末端(C18二酸)、6H]ミミリンを有する、先行する態様163～398のいずれか1つによるミミリン誘導体。
400. 化合物名[N末端(C18二酸)、5H]ミミリンを有する、先行する態様163～399のいずれか1つによるミミリン誘導体。 40
401. 化合物名[N末端(C18二酸)、32H]ミミリンを有する、先行する態様163～400のいずれか1つによるミミリン誘導体。
402. 化合物名[N末端(C14二酸-gGlu)、des1]ミミリンを有する、先行する態様163～401のいずれか1つによるミミリン誘導体。
403. 化合物名[N末端(C18二酸)、23Y]ミミリンを有する、先行する態様163～402のいずれか1つによるミミリン誘導体。
404. 化合物名[N末端(C18二酸)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～403のいずれか1つによるミミリン誘導体。
405. 化合物名[N末端(C20二酸)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～404のいずれか1つによるミミリン誘導体。 50

406. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、30S]ミミリンを有する、先行する態様163～405のいずれか1つによるミミリン誘導体。
407. 化合物名[N末端(C18二酸)、5V、9V]ミミリンを有する、先行する態様163～406のいずれか1つによるミミリン誘導体。
408. 化合物名[N末端(C18二酸)、5I、9I]ミミリンを有する、先行する態様163～407のいずれか1つによるミミリン誘導体。
409. 化合物名[N末端(C18二酸)、9V、10I]ミミリンを有する、先行する態様163～408のいずれか1つによるミミリン誘導体。
410. 化合物名[N末端(C18二酸)、9L、10A]ミミリンを有する、先行する態様163～409のいずれか1つによるミミリン誘導体。
411. 化合物名[N末端(C18二酸)、2P、9V]ミミリンを有する、先行する態様163～410のいずれか1つによるミミリン誘導体。
412. 化合物名[N末端(C18二酸)、3P、9V]ミミリンを有する、先行する態様163～411のいずれか1つによるミミリン誘導体。
413. 化合物名[N末端(C18二酸)、4P、9V]ミミリンを有する、先行する態様163～412のいずれか1つによるミミリン誘導体。
414. 化合物名[N末端(C18二酸)、9V、25P]ミミリンを有する、先行する態様163～413のいずれか1つによるミミリン誘導体。
415. 化合物名[N末端(C18二酸)、9V、28P]ミミリンを有する、先行する態様163～414のいずれか1つによるミミリン誘導体。
416. 化合物名[N末端(C18二酸)、9V、18A]ミミリンを有する、先行する態様163～415のいずれか1つによるミミリン誘導体。
417. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～416のいずれか1つによるミミリン誘導体。
418. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、30S、31P]ミミリンを有する、先行する態様163～417のいずれか1つによるミミリン誘導体。
419. 化合物名[N末端(C18二酸)、5V、9V、20V]ミミリンを有する、先行する態様163～418のいずれか1つによるミミリン誘導体。
420. 化合物名[N末端(C18二酸)、5I、9I、10I]ミミリンを有する、先行する態様163～419のいずれか1つによるミミリン誘導体。
421. 化合物名[N末端(C18二酸)、3P、4P、9V]ミミリンを有する、先行する態様163～420のいずれか1つによるミミリン誘導体。
422. 化合物名[N末端(C18二酸)、9V、12K、25K]ミミリンを有する、先行する態様163～421のいずれか1つによるミミリン誘導体。
423. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～422のいずれか1つによるミミリン誘導体。
424. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu-OEG)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～423のいずれか1つによるミミリン誘導体。
425. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu-2xOEG)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～424のいずれか1つによるミミリン誘導体。
426. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu-3xOEG)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～425のいずれか1つによるミミリン誘導体。
427. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu-4xOEG)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～426のいずれか1つによるミミリン誘導体。
428. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu-5xOEG)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～427のいずれか1つによるミミリン誘導体。
429. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～428のいずれか1つによるミミリン誘導体。
430. 化合物名[N末端(C16二酸-gGlu)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～429のいずれか1つによるミミリン誘導体。

10

20

30

40

50

431. 化合物名[N末端(C18二酸)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～430のいずれか1つによるミミリン誘導体。
432. 化合物名[N末端(C16二酸)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～431のいずれか1つによるミミリン誘導体。
433. 化合物名[N末端(C14二酸-gGlu)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～432のいずれか1つによるミミリン誘導体。
434. 化合物名[N末端(C14二酸)、des1、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～433のいずれか1つによるミミリン誘導体。
435. 化合物名[des1、4K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～434のいずれか1つによるミミリン誘導体。
436. 化合物名[des1、16K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～435のいずれか1つによるミミリン誘導体。
437. 化合物名[des1、19K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～436のいずれか1つによるミミリン誘導体。
438. 化合物名[des1、27K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～437のいずれか1つによるミミリン誘導体。
439. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～438のいずれか1つによるミミリン誘導体。
440. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、1A、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～439のいずれか1つによるミミリン誘導体。
441. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～440のいずれか1つによるミミリン誘導体。
442. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～441のいずれか1つによるミミリン誘導体。
443. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G、33H]ミミリンを有する、先行する態様163～442のいずれか1つによるミミリン誘導体。
444. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G、33F]ミミリンを有する、先行する態様163～443のいずれか1つによるミミリン誘導体。
445. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G、33L]ミミリンを有する、先行する態様163～444のいずれか1つによるミミリン誘導体。
446. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G、33S]ミミリンを有する、先行する態様163～445のいずれか1つによるミミリン誘導体。
447. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G、33G]ミミリンを有する、先行する態様163～446のいずれか1つによるミミリン誘導体。
448. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30S、31G、33A]ミミリンを有する、先行する態様163～447のいずれか1つによるミミリン誘導体。
449. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、15E、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～448のいずれか1つによるミミリン誘導体。
450. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、15e、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～449のいずれか1つによるミミリン誘導体。
451. 化合物名[N末端(アセチル)、des1、4K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～450のいずれか1つによるミミリン誘導体。
452. 化合物名[N末端(アセチル)、des1、16K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～451のいずれか1つによるミミリン誘導体。
453. 化合物名[N末端(アセチル)、des1、19K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～452のいずれか1つによるミミリン誘導体。
454. 化合物名[N末端(アセチル)、des1、27K(C20二酸-gGlu)、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～553のいずれか1つによるミミリン誘導体。
455. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、12H、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～454のいずれか1つによるミミリン誘導体。

10

20

30

40

50

456. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、25H、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～455のいずれか1つによるミミリン誘導体。
457. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、30T、31G、32T]ミミリンを有する、先行する態様163～456のいずれか1つによるミミリン誘導体。
458. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、30S、31G、32P]ミミリンを有する、先行する態様163～457のいずれか1つによるミミリン誘導体。
459. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、9V、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～458のいずれか1つによるミミリン誘導体。
460. 化合物名[N末端(C18二酸)、5I、9I、10I、20I]ミミリンを有する、先行する態様163～459のいずれか1つによるミミリン誘導体。 10
461. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、4Q、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～460のいずれか1つによるミミリン誘導体。
462. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～461のいずれか1つによるミミリン誘導体。
463. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、23Y、30S、31G、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～462のいずれか1つによるミミリン誘導体。
464. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、23Y、30S、31G、32A]ミミリンを有する、先行する態様163～463のいずれか1つによるミミリン誘導体。
465. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、21S、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～464のいずれか1つによるミミリン誘導体。 20
466. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、-1E、1A、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～465のいずれか1つによるミミリン誘導体。
467. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、12H、25H、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～466のいずれか1つによるミミリン誘導体。
468. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、6T、9V、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～467のいずれか1つによるミミリン誘導体。
469. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、5V、9V、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～468のいずれか1つによるミミリン誘導体。
470. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、4Q、16Q、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～469のいずれか1つによるミミリン誘導体。 30
471. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、23Y、30S、31G、33Y、C末端(-)]ミミリンを有する、先行する態様163～470のいずれか1つによるミミリン誘導体。
472. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、23Y、30S、31G、34G、C末端(-)]ミミリンを有する、先行する態様163～471のいずれか1つによるミミリン誘導体。
473. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、23Y、30S、31G、34K、C末端(-)]ミミリンを有する、先行する態様163～472のいずれか1つによるミミリン誘導体。
474. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、9S、23Y、30S、31G、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～473のいずれか1つによるミミリン誘導体。
475. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、9T、21S、23Y、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～474のいずれか1つによるミミリン誘導体。 40
476. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、12H、25H、30T、31G、32T]ミミリンを有する、先行する態様163～475のいずれか1つによるミミリン誘導体。
477. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、6T、9V、30S、31G、32T]ミミリンを有する、先行する態様163～476のいずれか1つによるミミリン誘導体。
478. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、6T、9V、30T、31G、32T]ミミリンを有する、先行する態様163～477のいずれか1つによるミミリン誘導体。
479. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、5V、9V、10V、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～478のいずれか1つによるミミリン誘導体。
480. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、21S、23Y、30S、31G、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～479のいずれか1つによるミミリン誘導体。 50

481. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、23Y、30S、31G、32T]ミミリンを有する、先行する態様163～480のいずれか1つによるミミリン誘導体。
482. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、9T、21S、23Y、30S、31G、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～481のいずれか1つによるミミリン誘導体。
483. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、9S、21S、23Y、30S、31G、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～482のいずれか1つによるミミリン誘導体。
484. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、12K、23Y、25K、30S、31G、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～483のいずれか1つによるミミリン誘導体。
485. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、5V、9V、10V、20V、30S、31G]ミミリンを有する、先行する態様163～484のいずれか1つによるミミリン誘導体。 10
486. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、4G、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～485のいずれか1つによるミミリン誘導体。
487. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～486のいずれか1つによるミミリン誘導体。
488. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、6T、9V、14T、21E、30T、31G、32T]ミミリンを有する、先行する態様163～487のいずれか1つによるミミリン誘導体。
489. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、6T、9V、14E、21T、30T、31G、32T]ミミリンを有する、先行する態様163～488のいずれか1つによるミミリン誘導体。
490. 化合物名[des1、4G、15Q、21Q、23Y、30S、31K(C20二酸-gGlu)、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～489のいずれか1つによるミミリン誘導体。 20
491. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、15Q、21E、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～490のいずれか1つによるミミリン誘導体。
492. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、15Q、21Q、23Y、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～491のいずれか1つによるミミリン誘導体。
493. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu)、des1、4G、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～492のいずれか1つによるミミリン誘導体。
494. 化合物名[N末端(C20二酸)、des1、4G、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～493のいずれか1つによるミミリン誘導体。
495. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、15T、21E、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～494のいずれか1つによるミミリン誘導体。 30
496. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、15E、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～495のいずれか1つによるミミリン誘導体。
497. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～496のいずれか1つによるミミリン誘導体。
498. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、4Q、9V、15Q、21Q、23Y、27G、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～497のいずれか1つによるミミリン誘導体。
499. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4Q、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～498のいずれか1つによるミミリン誘導体。
500. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、15Q、21Q、23Y、25H、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～499のいずれか1つによるミミリン誘導体。 40
501. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～500のいずれか1つによるミミリン誘導体。
502. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～501のいずれか1つによるミミリン誘導体。
503. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu-2xOEG)、des1、4G、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～502のいずれか1つによるミミリン誘導体。
504. 化合物名[N末端(C18二酸-gGlu-2xOEG)、des1、4G、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～503のいずれか1つによるミミリン誘導体。

505. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31A、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～504のいずれか1つによるミミリン誘導体。
506. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、2L、4G、9V、21S、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～505のいずれか1つによるミミリン誘導体。
507. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9T、15Q、21Q、23Y、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～506のいずれか1つによるミミリン誘導体。
508. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、15Q、21Q、23Y、25P、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～507のいずれか1つによるミミリン誘導体。
509. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、8L、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～508のいずれか1つによるミミリン誘導体。 10
510. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、2L、4G、9V、15Q、21Q、23Y、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～509のいずれか1つによるミミリン誘導体。
511. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9T、15Q、21Q、23Y、25P、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～510のいずれか1つによるミミリン誘導体。
512. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、2L、4G、8L、9V、15Q、21Q、23Y、27G、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～511のいずれか1つによるミミリン誘導体。
513. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、15Q、21Q、23aQ、23bT、23cY、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～512のいずれか1つによるミミリン誘導体。 20
514. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4G、9V、12K、15Q、21Q、23Y、25P、30S、31G、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～513のいずれか1つによるミミリン誘導体。
515. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、4Q、9V、15Q、16R、19R、21Q、23Y、27Q、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～514のいずれか1つによるミミリン誘導体。
516. 化合物名[N末端(C20二酸-gGlu)、des1、2L、4Q、8L、9V、15Q、16R、19R、21Q、23Y、27Q、30S、31Q、32T、33Y]ミミリンを有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。 30
517. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約1200pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
518. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約1000pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
519. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約900pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
520. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約800pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
521. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約700pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。 40
522. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約600pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
523. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約500pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
524. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約400pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
525. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約300pM以下の IC_{50} を有する、先行する態様vのいずれか1つによるミミリン誘導体。
526. ヒトアミリン受容体結合アッセイ(アッセイV)で約200pM以下の IC_{50} を有する、先行 50

551. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約600pM以下のEC₅₀を有する、先行する態様1

50

63～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

552. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約500pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

553. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約90pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様151～542のいずれか1つによるミミリン誘導体。

554. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約80pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

555. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約70pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

556. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約60pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。 10

557. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約50pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

558. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約40pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

559. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約30pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

560. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約20pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

561. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約19pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。 20

562. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約18pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

563. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約17pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

564. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約16pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

565. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約15pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

566. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約14pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。 30

567. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約13pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

568. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約12pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

569. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約10pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

570. ヒトアミリン受容体機能アッセイIIbで約5pM以下の EC_{50} を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

571. table 13(表13)から選択される、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。 40

572. table 14(表14)から選択される、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

573. 物理的に安定である、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

574. 本明細書で開示されるアッセイIIIで試験すると物理的に安定である、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

575. 本明細書で開示されるアッセイIIIaで試験すると物理的に安定である、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。

576. 本明細書で開示されるアッセイIIIで試験すると、可能な限り大きい遅延時間及び回収率を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。 50

577. 本明細書で開示されるアッセイIIlaで試験すると、可能な限り大きい遅延時間及び回収率を有する、先行する態様163～515のいずれか1つによるミミリン誘導体。
578. 前記ミミリンペプチド又はミミリン誘導体が食欲を減少させる、先行する態様163～577のいずれか1つによるミミリン誘導体。
579. 前記ミミリンペプチド又はミミリン誘導体が食欲を増加させる、先行する態様163～578のいずれか1つによるミミリン誘導体。
580. 前記ミミリンペプチド又はミミリン誘導体が食物摂取量を減少させる、先行する態様163～580のいずれか1つによるミミリン誘導体。
581. 前記ミミリンペプチド又はミミリン誘導体が食物摂取量を増加させる、先行する態様163～581のいずれか1つによるミミリン誘導体。
582. 前記ミミリンペプチド又はミミリン誘導体が体重を減少させる、先行する態様163～582のいずれか1つによるミミリン誘導体。
583. 前記ミミリンペプチド又はミミリン誘導体が体重を増加させる、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
584. 3nmol/kg又は30nmol/kgを投与した後、アッセイIに従って試験されたラットで食物摂取量減少を示す、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
585. 3nmol/kg又は30nmol/kgを投与した後、アッセイIに従って試験されたラットで食物摂取量減少を示す、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
586. 3nmol/kg又は30nmol/kgを投与した後0～24時間以内で見られる、アッセイIに従って試験されたラットでの食物摂取量減少を示す、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
587. 3nmol/kg又は30nmol/kgを投与した後0～24時間及び/又は24～48時間以内で見られる、アッセイIに従って試験されたラットでの食物摂取量減少を示す、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
588. 3nmol/kg又は30nmol/kgを投与した後0～24時間以内で見られる、アッセイIに従って試験されたラットでの少なくとも10%の食物摂取量減少を示す、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
589. 3nmol/kg又は30nmol/kgを投与した後24～48時間以内で見られる、アッセイIに従って試験されたラットでの少なくとも10%の食物摂取量減少を示す、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
590. Table 8(表8)に列挙する化合物から選択される、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
591. Table 9(表9)に列挙する化合物から選択される、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
592. Table 10(表10)に列挙する化合物から選択される、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
593. Table 11(表11)に列挙する化合物から選択される、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
594. Table 12(表12)に列挙する化合物から選択される、先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
595. 低い免疫原性を有する、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド又は先行する態様163～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
596. アッセイXIで開示される免疫原性予測により決定される、低い免疫原性を有する、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド又は先行する態様162～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
597. アミリン及び/又はカルシトニン受容体のアゴニストである、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド又は先行する態様162～583のいずれか1つによるミミリン誘導体。
598. 態様1～587のいずれか1つによるミミリンペプチド又はミミリン誘導体を含む医薬製剤。

10

20

30

40

50

599. 注射に好適であり、医薬的に許容される成分を含む、先行する態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド又は先行する態様162～583のいずれか1つによるミミリン誘導体を含む水性医薬製剤。

600. 前記医薬的に許容される成分がpH緩衝液、等張化剤及び抗菌剤から選択される、態様599による医薬製剤。

601. 前記医薬的に許容される成分のうち1つ以上が、グリセロール、リン酸塩、プロピレングリコール、フェノール、m-クレゾール、又はフェノール及びm-クレゾールの組み合わせ、又は列挙した前記成分の同等物からなるリストから選択される、態様599～600による医薬製剤。

602. a. 前記リン酸塩が約4mM～約12mMの範囲で存在し、

10

b. 前記プロピレングリコールが約1mg/mL～約30mg/mLの範囲で存在し、

c. m-クレゾールが約5mM～約40mMの範囲で存在し、

d. フェノールが約5mM～約90mMの範囲で存在し、

e. 前記ミミリンペプチド濃度が濃度約0.001mM～約15mMにおいて選択され、

f. 前記グリセロールが約1mg/mL～約30mg/mLの範囲で存在する、

態様599～600による医薬製剤。

603. a. 前記リン酸塩が、約4mM～約12mM、好ましくは約6mM～約10mM、より好ましくは約7mM～約9mM、更により好ましくは約8mMの範囲で存在し、

b. 前記プロピレングリコールが、約1mg/mL～約30mg/mL、好ましくは約5mg/mL～約25mg/mL、より好ましくは約10mg/mL～約20mg/mL、更により好ましくは約14mg/mLの範囲で存在し

20

、

c. m-クレゾールが、約5mM～約40mM、好ましくは約10mM～約35mM、より好ましくは約20mM～約35mM、更により好ましくは約30mMの範囲で存在し、

d. フェノールが、約5mM～約90mM、好ましくは約10mM～約70mM、より好ましくは約30mM～約65mM、更により好ましくは約58mMの範囲で存在し、

e. 前記ミミリンペプチド濃度が、濃度約0.001mg/mL～約15mg/mL、好ましくは約0.01～約10mg/mL、より好ましくは約0.1mg/mL～約1mg/mLにおいて選択され、

f. 前記グリセロールが、約1mg/mL～約30mg/mL、好ましくは約5mg/mL～約25mg/mL、より好ましくは約10mg/mL～約20mg/mL、更により好ましくは約16mg/mLの範囲で存在する、

態様599～600による医薬製剤。

30

604. 抗菌剤濃度、すなわちフェノール、m-クレゾール、又はフェノール及びm-クレゾールの組み合わせのいずれかの前記濃度が、アメリカ食品医薬品局(USA)又は欧州医薬品庁(EU)の、選択された濃度のペプチドの抗菌的保存に必要な条件に対応するように選択される、態様599～600のいずれか1つによる医薬製剤。

605. フェノール濃度が、アメリカ食品医薬品局(USA)又は欧州医薬品庁(EU)の、選択された濃度のペプチドの抗菌的保存に必要な条件に対応するように選択される、態様586～589のいずれか1つによる医薬製剤。

606. a. 前記リン酸塩が約8mMであり、

b. 前記プロピレングリコールが約14mg/mLであり、

c. フェノールが約58mMであり、

40

d. 前記ミミリンペプチド濃度が、濃度約0.001mg/mL～約15mg/mL、好ましくは約0.01～約10mg/mL、より好ましくは約0.1mg/mL～約1mg/mLにおいて選択される、

態様599～600による医薬製剤。

607. a. 前記リン酸塩が約8mMであり、

b. 前記プロピレングリコールが約14mg/mLであり、

c. フェノールが約58mMであり、場合により、先行する態様599～606のいずれか1つに従って、前記フェノールがm-クレゾールと交換されるか、m-クレゾールと組み合わせられてよく、

d. 前記ミミリンペプチド濃度が、濃度約0.001mg/mL～約15mg/mL、好ましくは約0.01～約10mg/mL、より好ましくは約0.1mg/mL～約1mg/mLにおいて選択される、

50

態様599～600による医薬製剤。

608. pHが約6.6～約8.6、好ましくは約7.0～約8.4、より好ましくは約7.4～約8.2である、態様599～607のいずれか1つによる医薬製剤。

609. pHが約7.4である、態様599～608のいずれか1つによる医薬製剤。

610. pHが約8.2である、態様599～609による医薬製剤。

611. 化合物Ex#40又は46、及びリン酸塩を好ましくは約8～10mMで、及び

a. 場合によりフェノール又はm-クレゾールを、約19～60mM、好ましくは約19mM、約30mM、約50mM又は約58mMで、及び

b. 更に場合により、プロピレングリコールを約10～20mg/mL、好ましくは約14mg/mLで、

c. 更に場合により、グリセロールを約10～100mg/mL、好ましくは約10、約16mg/mLで、

d. 更に場合により、NaClを最大50mMで、

e. 更に場合により、HEPESを5～15mMの範囲で、好ましくは10mMで、

f. pH7.4又は8.2で

含む、態様599～610のいずれか1つによる医薬製剤。

612. 化合物Ex.#40又は46を含み、製剤F1～F38、好ましくは製剤F3、F4、F7、F8、F13、F14、F15、F16、F21、F22、F23、F24、F25、F26、F27、F28からなる群から選択される製剤のいずれか1つから選択される、実施形態599～611のいずれか1つによる医薬製剤。

613. 化合物Ex.#2を含み、製剤:F39～120からなるリストから選択される、態様599～612のいずれか1つによる医薬製剤。

614. 範囲pH4～pH9に任意のpHを有する、態様599～613のいずれか1つによる医薬製剤。

615. 中性のpHを有する、態様599～614のいずれか1つによる医薬製剤。

616. 約pH6.5～pH8のpHを有する、態様599～615のいずれか1つによる医薬製剤。

617. 約pH6.5～pH7のpHを有する、態様599～616のいずれか1つによる医薬製剤。

618. 約pH7～pH7.5のpHを有する、態様599～617のいずれか1つによる医薬製剤。

619. 別のミミリンペプチド又はミミリン誘導体を更に含む、態様599～618のいずれか1つによる医薬製剤。

620. 態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド、又は態様162～583のいずれか1つによる誘導体を含み、その他のペプチドを更に含む、医薬製剤、合剤又は併用治療。

621. 態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド、又は態様162～583のいずれか1つによる誘導体を含み、その他のペプチドを更に含む、前記更なるペプチドが肥満治療用である、医薬製剤、合剤又は併用治療。

622. 態様1～162のいずれか1つによるミミリンペプチド、又は態様162～583のいずれか1つによる誘導体、又は態様619～622のいずれか1つによる製剤を含み、肥満治療用のその他のペプチドを更に含む、医薬製剤、合剤又は併用治療。

623. 肥満治療用の前記更なるペプチドが任意のGLP-1ペプチドである、態様622又は623のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

624. 前記GLP-1ペプチドがGLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体である、態様623による医薬製剤。

625. 前記GLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体がセマグルチド又はリラグルチドである、態様623又は624のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

626. a. 前記ミミリンペプチド濃度が、濃度約0.001mg/mL～約15mg/mL、好ましくは約0.01～約10mg/mL、より好ましくは約0.1mg/mL～約1mg/mLにおいて選択され、

b. GLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体が、濃度約0.5mg/mL～約6mg/mL、好ましくは約0.5mg/mL、約1mg/mL、約1.6mg/mL、約2mg/mL、約3mg/mL、約4.1mg/mL又は約6mg/mLのセマグルチド又はリラグルチドである、

先行する態様620～625のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

627. a. 前記ミミリンペプチド濃度が、濃度約0.001mg/mL～約15mg/mL、好ましくは約0.01～約10mg/mL、より好ましくは約0.1mg/mL～約1mg/mLにおいて選択され、

b. GLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体が、濃度約0.5mg/mL～約6mg/mLで、好ましくは約1mg/mL、約3mg/mL、約6mg/mLからなるリストから選択されるセマグルチド又はリ

10

20

30

40

50

ラグルチドであり、

前記GLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体がリラグルチドであるように選択される、

先行する態様620～625のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

628. a. 前記ミミリンペプチド濃度が濃度約0.001mg/mL～約15mg/mL、好ましくは約0.01～約10mg/mL、より好ましくは約0.1mg/mL～約1mg/mLにおいて選択され、

b. GLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体が、濃度約0.5mg/mL～約6mg/mL、好ましくは約0.5mg/mL、約2mg/mL、約4.1mg/mLのセマグルチド又はリラグルチドであり、前記GLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体がセマグルチドであるように選択される、

10

先行する態様620～625のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

629. a. 前記リン酸塩が、約4mM～約12mM、好ましくは約6mM～約10mM、より好ましくは約7mM～約9mM、更により好ましくは約8mMの範囲で存在し、

b. 前記プロピレングリコールが、約1mg/mL～約30mg/mL、好ましくは約5mg/mL～約25mg/mL、より好ましくは約10mg/mL～約20mg/mL、更により好ましくは約14mg/mLの範囲で存在し、

c. m-クレゾールが、約5mM～約40mM、好ましくは約10mM～約35mM、より好ましくは約20mM～約35mM、更により好ましくは約30mMの範囲で存在し、

d. フェノールが、約5mM～約90mM、好ましくは約10mM～約70mM、より好ましくは約30mM～約65mM、更により好ましくは約58mMの範囲で存在し、

20

e. 前記ミミリンペプチド濃度が、濃度約0.001mg/mL～約15mg/mL、好ましくは約0.01～約10mg/mL、より好ましくは約0.1mg/mL～約1mg/mLにおいて選択され、

f. GLP-1化合物、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体が、濃度約0.5mg/mL～約6mg/mL、好ましくは約0.5mg/mL、約2mg/mL、約4.1mg/mLのセマグルチド又はリラグルチドであり、

g. 前記グリセロールが、約1mg/mL～約30mg/mL、好ましくは約5mg/mL～約25mg/mL、より好ましくは約10mg/mL～約20mg/mL、更により好ましくは約16mg/mLの範囲で存在する、

先行する態様620～625のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

630. 抗菌剤濃度、すなわちフェノール、m-クレゾール、又はフェノール及びm-クレゾールの組み合わせのいずれかの前記濃度が、アメリカ食品医薬品局(USA)又は欧州医薬品庁(EU)の、選択された、ペプチドの総抗菌的保存の保持に必要な条件に対応するように選択される、態様620～625のいずれか1つによる医薬製剤。

30

631. フェノール濃度が、アメリカ食品医薬品局(USA)又は欧州医薬品庁(EU)の、選択された総濃度のペプチドの抗菌的保存に必要な条件に対応するように選択される、態様615～618のいずれか1つによる医薬製剤。

632. pHが約7.2～約8.6である、先行する態様620～631のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

633. pHが約7.2～約8.6であり、前記pHが、GLP-1誘導体がセマグルチドである場合には約7.4となるように、GLP-1誘導体がリラグルチドであるように選択される場合には約8.2となるように選択される、態様620～632による医薬製剤、合剤又は併用治療。

634. 前記製剤、合剤又は併用治療がF121～150からなるリストから選択される、態様620～633のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

40

635. アッセイ(XV)に従って測定すると、前記GLP-1化合物及び前記ミミリンペプチドが(Table 20(表20)に化合物の選択について記載する通り)互いのpKプロファイルに影響しない、態様620～634のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

636. アッセイ(XV)に従って測定すると、前記GLP-1化合物及び前記ミミリンペプチドが互いのpKプロファイルに影響せず、前記ミミリンペプチドが化合物Ex.#2又はEx.#46であり、前記GLP-1化合物がリラグルチドである、態様620～635のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療。

637. 2型糖尿病又はその他のメタボリックシンドロームの治療用のその他のペプチド/ポリペプチドを更に含む、態様620～636のいずれか1つによる医薬製剤、合剤又は併用治療

50

。

638. 医薬として使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

639. 体重過多又は肥満を患う対象を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

640. 体重過少を患う対象を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

641. 食欲減少を患う対象を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

642. アッセイ(XIV)に記載される通りに測定すると、本発明によるミミリン化合物を含む前記製剤が、DIOラットで約4～約12%、最も好ましくは約10%の体重減少を誘導する、態様639によるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

10

643. アッセイ(XIV)に記載される通りに測定すると、本発明によるミミリン化合物を含む前記製剤が、DIOラットで約4～約12%、最も好ましくは約10%の体重減少を誘導し、前記化合物がTable 36(表36)で与えられる濃度のEx化合物#2である、態様639によるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

644. アッセイ(XIV)に記載される通りに測定すると、ミミリンペプチドのGLP-1ペプチドとの前記合剤又は併用治療が、DIOラットで約5～約20%、好ましくは約8～約12%、最も好ましくは約10%の体重減少を誘導する、態様639によるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

20

645. アッセイ(XIV)に記載される通りに測定すると、ミミリンペプチドのGLP-1ペプチドとの前記合剤又は併用治療が、DIOラットで約5～約20%、好ましくは約8～約12%、最も好ましくは約10%の体重減少を誘導し、前記化合物が、Table 36(表36)で与えられる濃度の例示化合物#2及びビリラグルチドである、態様639によるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

646. 肥満を患うヒト対象がBMI30以上を有する可能性があり;この対象が肥満とも称されうる、肥満を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

647. 肥満を患うヒト対象がBMI35以上又は30以上～40未満の範囲のBMIを有しうる、肥満を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

30

648. 肥満が重度の肥満又は病的肥満であり、ヒト対象がBMI40以上を有しうる、前記肥満を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

649. 対象がBMI25以上、例えばBMI27以上等を有しうる、体重過多の前記対象を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

650. 先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体、医薬製剤又は合剤。

651. 骨粗しょう症を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体、医薬製剤又は合剤。

40

652. I型又はII型糖尿病を治療するのに使用するための、先行する態様のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤。

653. 神経障害性疼痛を治療するのに使用するための、先行する態様1～625のいずれか1つによるミミリンペプチド、誘導体又は医薬製剤、合剤又は併用治療。

654. 前記神経障害性疼痛が、脊柱管狭窄症、片頭痛、糖尿病性神経障害及び複合性局所疼痛症候群のリストから選択される、態様653による使用。

【0083】

定義

受容体アゴニストは、受容体に結合し、天然リガンドに特有の応答を引き出すペプチド又はアナログとして定義されうる。完全アゴニストは、天然リガンドと同じ大きさの応答

50

を引き出すものとして定義されうる(例えば、「Principles of Biochemistry」、AL Lehninger、DL Nelson、MM Cox、第2版、Worth Publishers、1993、763頁を参照のこと)。

【0084】

したがって、例えば「アミリン受容体アゴニスト」は、アミリン受容体に結合することができ、これを活性化することができる化合物として定義されうる。また「完全」アミリン受容体アゴニストは、天然のアミリンと同等の大きさのアミリン受容体応答を引き出すことができるアミリン受容体アゴニストとして定義されうる。アミリン受容体アゴニストはしばしば、カルシトニン受容体アゴニストでもある。アミリン受容体アゴニストの例はヒトアミリン、プラムリンチド及びカルシトニンである。

【0085】

本明細書で使用される「ヒトアミリン」という語は、構造が

【0086】

【化1】



【0087】

として示されうる、配列

KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGAILSTNVGSNTY(配列番号2)

を有するポリペプチドヒトアミリンに関する。

【0088】

本明細書で使用される「プラムリンチド」という語は、構造が

【0089】

【化2】



【0090】

として示されうる、配列

KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY(配列番号3)

を有するペプチドに関する。

【0091】

プラムリンチドは、2つのCys残基の間のジスルフィド架橋、及びC末端アミド基を有する。

【0092】

「カルシトニン」という語は、サケカルシトニン又はヒトカルシトニンを意味する。

【0093】

「サケカルシトニン」又は「sCT」という語は、Niallら(1969)、Biochemistry vol 64、図2に開示される、サケカルシトニンの天然のタンパク質配列を意味する。サケカルシトニンは、アミノ酸32個、及び、構造が

【0094】

10

20

30

40

【化3】



【0095】

として示されうる、配列

CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRNTGSGTP(配列番号4)

10

からなるポリペプチドである。

【0096】

これは、ポリペプチド鎖のアミノ末端の第1及び第7アミノ酸の間にジスルフィド架橋、並びにカルボキシル末端アミノ酸に、その生物活性に不可欠なプロリンアミド基を有する。

【0097】

「ヒトカルシトニン」という語は、Niallら(1969)、Biochemistry vol 64、図2に開示される、ヒトカルシトニンの天然のタンパク質配列を意味する。ヒトカルシトニンは、アミノ酸32個、及び、構造が

【0098】

20

【化4】



【0099】

として示されうる、配列

CGNLSTCMLGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP(配列番号5)

30

からなるポリペプチドである。

【0100】

これは、ポリペプチド鎖のアミノ末端の第1及び第7アミノ酸の間にジスルフィド架橋、並びにカルボキシル末端アミノ酸にプロリンアミド基を有し、ジスルフィド架橋はその生物活性に不可欠である。

【0101】

本明細書で使用される「ミミリン」という語は、配列

EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTEGPESP(配列番号1)

を有するタンパク質を指す。

【0102】

40

ミミリンは、サケカルシトニンに対し60%未満の配列同一性を有する新規のアミリン及びカルシトニン受容体アゴニストであり、ジスルフィド架橋を有しない。

【0103】

本明細書で使用される「アナログ」という語は、1つ以上のアミノ酸改変、例えば、これに限定されないが、任意の天然若しくは非天然アミノ酸、合成アミノ酸又はペプチド模倣物における、アミノ酸残基のいずれか1つの置換、及び/又は1つ若しくは複数の欠失、及び/又は1つ若しくは複数の付加、並びに/又は、天然若しくは非天然アミノ酸、合成アミノ酸又はペプチド模倣物のいずれか1つへの、任意の利用可能な位置における側鎖の結合等を含むペプチドを表している。アミノ酸残基の付加又は欠失は、ペプチドのN末端及び/又はペプチドのC末端で起こりうる。

50

【0104】

したがって、本明細書で使用される「ミミリンアナログ」又は「ミミリンのアナログ」という語は、配列番号1と比較して、1つ以上のアミノ酸が改変されたペプチドを指す。本明細書で使用される「ミミリンペプチド」という語は、ミミリン又はそのアナログを含む化合物群を指す。したがって「ミミリンペプチド」という語は、「骨格」及び「ポリペプチド」という語も包含する。

【0105】

本明細書で使用される場合、「天然アミノ酸」という語は、グリシン(Gly及びG)、プロリン(Pro及びP)、アラニン(Ala及びA)、バリン(Val及びV)、ロイシン(Leu及びL)、イソロイシン(Ile及びI)、メチオニン(Met及びM)、システイン(Cys及びC)、フェニルアラニン(Phe及びF)、チロシン(Tyr及びY)、トリプトファン(Trp及びW)、ヒスチジン(His及びH)、リジン(Lys及びK)、アルギニン(Arg及びR)、グルタミン(Gln及びQ)、アスパラギン(Asn及びN)、グルタミン酸(Glu及びE)、アスパラギン酸(Asp及びD)、セリン(Ser及びS)及びトレオニン(Thr及びT)からなる群から選択されるアミノ酸(丸括弧内は通常の3文字記号及び1文字記号)である。本発明のどこかで、更に明示することなく、G、P、A、V、L、I、M、C、F、Y、H、K、R、Q、N、E、D、S又はTを含む又は含まない、ミミリンペプチド、アナログ又は誘導体又は本発明によるペプチドに言及がなされる場合、アミノ酸を意味する。別途示されない限り、大文字の1文字記号で示されるアミノ酸はL-アイソフォームを示すが、アミノ酸が小文字で示される場合、このアミノ酸はそのD-形態として使用/適用される。

【0106】

タイピングミスにより、一般的に使用される記号とのずれがあった場合、一般的に使用される記号が適用される。本発明のミミリンペプチドに存在するアミノ酸は、好ましくは核酸でコードされうるアミノ酸である。

【0107】

アナログが33個超のアミノ酸残基又は33個未満のアミノ酸残基を含む場合、当業者はその配列をミミリン配列(配列番号1)と更に整列させ、対応する各アミノ酸残基の配置番号を決定することができる。2つのアナログ間の「配列同一性」の決定方法では、2つのペプチド、ミミリン及び[23Y, 30S, 31G]ミミリン(すなわちEX.#34bb)が整列される。ミミリンと比較したミミリンアナログの配列同一性は、整列された同一残基数マイナス異なる残基数を、ミミリン(すなわち配列番号1)の残基総数で割って得られる。したがって前記の例では、配列同一性は(33-3)/33である。好適なアラインメントプログラムは、Needleman-Wunschアラインメントである好適なアラインメントプログラム「needle」により試験されうる。このアラインメントプログラム用のアルゴリズムが、Needleman, S.B. 及び Wunsch, C.D., (1970)、Journal of Molecular Biology、48:443~453頁に記載されている。

【0108】

配列番号1の配列に付番する際、当技術分野で確立された慣行に従って、N末端のアミノ酸残基グルタミン酸(E)が1番に割り当てられ、続くアミノ酸残基が連続して付番され、33番を割り当てられるプロリン(P)を有するC末端で終わる。したがって、概して、本明細書でのアミノ酸残基の位置番号への言及は、アミノ酸33個の配列中でのその位置が与えられる;前記アミノ酸33個の配列はミミリンのアナログである。例えば、14位で改変されたアナログへの言及は、アナログのアミノ酸33個のうち14番目のアミノ残基が改変されたアナログを指すことができる。

【0109】

言い換えれば、アナログのアミノ酸配列付番により、アミノ酸33個の配列に関して各アナログの位置が与えられ、そこでは、N末端からC末端の方向へ付番が連続的に上昇する。

【0110】

アナログは、ミミリン(配列番号1)中の改変されたアミノ酸残基の番号、すなわちその位置、及び改変の性質に言及することで記載されてよい。以下は、適切なアナログ命名の非限定的な例である。

【0111】

例えば:

[19]-ミミリンは、ミミリンからの変化が9位のAのIによる置換である、例示化合物10等のミミリンアナログ(ミミリン)を示す。

【0112】

一例は、ミミリンのアナログに対する記号des1であってもよく、これは、N末端アミノ酸、グルタミン酸が欠失したアナログを指す。N末端アミノ酸が欠失したミミリンのアナログはdes1ミミリンとも呼ばれうる。

【0113】

[des1, 4K, 30S, 31G]ミミリンは、1位のEが欠失し、4位のEがKで、30位のPがSで、31位のEがGで置換されたミミリンアナログ(ミミリン)を示す。

10

【0114】

グルタミン酸(E)等の更なるアミノ酸がN末端の1位より前の位置に付加される場合、0位は存在しないため、アミノ酸変化は-1Eとして示される。態様において、これは、アミノ酸が-1位に存在しないという語で表すことができ、したがって、本明細書で使用される「アミノ酸なし」という語は「欠損」という語と同等であり、言及がなされる位置がアミノ酸残基を全く含まないことを意味する。

【0115】

したがって、化合物83(EX.#83)の誘導体のアナログは以下の通り:[-1E, 1A, 23Y, 30S, 31G]ミミリンと命名され、そのため、N末端アミノ酸にEが付加され、N末端アミノ酸がEからAに改変され、配列番号1の30位のPがSで置換され、配列番号1の31位のEがGで置換された配列を開示している。

20

【0116】

ミミリンペプチド、例えばEX.#130bbでは、23aQ、23bT、23cYの表示は、配列番号1の付番と比較して、QTYがアミノ酸23位と24位の間に挿入され、23位のアミノ酸は元のアミノ酸;Lであることを意味する。したがって、ミミリンペプチド1300bbの配列は;ASGLSTAVLGRLSQELHELQTLQTYPRTEGTSQTY(配列番号130)である。

【0117】

上記の例から明らかである通り、アミノ酸残基はそのフルネーム、1文字記号、及び/又は3文字記号で特定されうる。これら3つの方法は完全に同等である。

30

【0118】

本明細書で使用される「に適合する」、「に対応する」、「に同等の位置」又は「対応する位置」という表現は、配列番号1を参照することにより、ミミリンのアナログ中の改変部位の特性を示すために使用可能である。同等の、同一の又は対応する位置は、例えば単純に手書きすること及び目測することで容易に推測される;且つ/又は、標準タンパク質若しくはミミリンペプチドアラインメントプログラム、例えばNeedleman-Wunschアラインメントである「needle」等を使用することができる。このアルゴリズムはNeedleman, S.B.及びWunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48:443~453頁、及び「Optimal Alignments in Linear Space」CABIOS(computer applications in the biosciences)(1988)4:11~17頁の、Myers及びW. Millerによるアラインプログラムに記載されている。アラインメントのため、デフォルトのスコアリングマトリックスBLOSUM62及びデフォルトのアイデンティティマトリックスを使用してよく、ギャップにおける最初の残基についてのペナルティは-10に、ギャップにおける更なる残基についてのペナルティは-0.5に設定してよい。

40

【0119】

本明細書では誘導体の命名を以下の通りに行った:

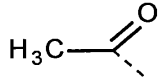
[Y(C)aa₁X(S)aa₂]P(式1)、式中、Pはペプチド(例えばミミリン等)であり、aa₁及びaa₂は、前記ペプチドのうち1つ若しくは複数のアミノ酸改変、又はアミノ酸改変なしを表し、(S)はペプチドに結合した側鎖を表し、Xは結合部位を表す。したがって、式1のXは、側鎖(S)がN末端に結合している場合はN末端を、又はK4等の特定の位置を示してよく、これ

50

はミミリン誘導体を例示し、側鎖(S)が結合する、配列番号1に対応する4位においてアミノ酸EがKで置換されていることを指す。式1のY(C)は、適切であればどこでも、配列全体に配置されてよく、アミノ酸配列に対する、化学的性質の更なる改変が存在するかどうかを示す;Yは配置を示し、そのため「C末端(-)」は、化学的変化がC末端に存在することを示す。「C末端(-)」の(-)は「酸」を意味し、したがって「C末端(-)」はC末端酸を意味する。命名において「N末端(アセチル)」に言及する場合、これは、アセチル

【0120】

【化5】



10

【0121】

が通常のアルファアミノ基の代わりにN末端に存在することを意味する。Cが「C末端(-)」である場合、ペプチドのC末端はC末端アミドの代わりにC末端酸となっている。誘導体名において「C末端(-)」の表示がなされていない場合、本発明による誘導体のC末端はC末端アミドである。

【0122】

以下は、適切な誘導体の命名についての非限定的な例である。

【0123】

[N末端(C18二酸-gGlu)]ミミリンは、ミミリンが、延長部分としてC18二酸を、リンカーとしてgGluを含む側鎖でN末端において誘導体化されている、ミミリン誘導体を示す。

20

【0124】

[N末端(C18二酸-gGlu)2P, 9V]ミミリンは、配列番号1の付番と比較して改変2P及び9Vを含むミミリンアナログが、延長部分としてC18二酸を、リンカーとしてgGluを含む側鎖でN末端において誘導体化されている、ミミリン誘導体を示す。

【0125】

ミミリンペプチドは、1つ以上のアミノ酸残基に1つ以上の側鎖を含みうる。このようなミミリンペプチドは、ミミリン誘導体又はサケカルシトニン誘導体とも呼ばれる。

【0126】

本明細書で使用される「誘導体」という語は、1つ以上の側鎖がペプチドに共有結合した化学的改変ペプチドを意味する。「側鎖」という語は「置換基」とも称されうる。したがって、このような側鎖を含む誘導体は、「誘導体化された」ペプチド又は「誘導体化された」アナログとなる。

30

【0127】

本明細書で使用される「ミミリン化合物」という語は、ミミリン骨格に言及する骨格を含む、本発明によるアナログ及び誘導体、例えばTable 1(表1)及びTable 4(表4)の化合物等を指すが、これに限定されない。

【0128】

特定の実施形態において、側鎖はアルブミンとともに非共有結合性の凝集物を形成することができ、このため「アルブミン結合部分」と称されることもあるのだが、それにより誘導体が血流とともに循環することを促進し、また、ミミリン誘導体とアルブミンとの凝集物はゆっくりとしか崩壊して医薬品有効成分を放出しないという事実により、誘導体の作用時間を延長する効果も有する。したがって、「置換基」又は「側鎖」は概して、好ましくは「アルブミン結合部分」と称される。

40

【0129】

本明細書で使用される「アルブミン結合部分」という語は、アルブミンと非共有結合することができる、すなわちアルブミン結合親和性を有する、任意の化学基を指す。一部の実施形態において、アルブミン結合部分はアシル基を含む。

【0130】

50

別の特定の実施形態において、側鎖はアルブミン結合及びそれによる延長に特に関連する部分を含み、したがってこの部分は「延長部分」又は「延長体(protractor)」と称されうる。延長部分は、そのペプチドへの結合点と比較して、アルブミン結合部分の末端(又は遠位末端、又は遊離末端)近く、好ましくはアルブミン結合部分の末端(又は遠位末端、又は遊離末端)にあってよい。

【0131】

更なる特定の実施形態において、側鎖は延長部分とペプチドへの結合点との間の部分を含み、この部分は「リンカー」、「リンカー部分」、「スペーサー」等と称されうる。リンカーは任意であってよく、したがってその場合、側鎖は延長部分と同一であってよい。

【0132】

アルブミン結合部分、延長部分又はリンカーは、アシル化により、すなわちその(アルブミン結合部分、延長部分又はリンカーの)カルボン酸基と、リジン残基のアミノ基又はN末端のアミノ酸残基との間に形成されるアミド結合を介して、ミミリンペプチドのリジン残基に共有結合することができる。追加の又は代替の結合化学反応には、アルキル化、エステル形成又はアミド形成、又はマレイミド若しくはハロアセトアミド(ブロモ-/クロロ-/ヨード-等)カップリング等によるシステイン残基とのカップリングが含まれる。

【0133】

好ましい実施形態において、好ましくは延長部分及びリンカーを含むアルブミン結合部分の活性エステルは、上記で説明される通り、アミド結合の形成により、リジン残基のアミノ基、好ましくはそのイプシロンアミノ基に共有結合する。

【0134】

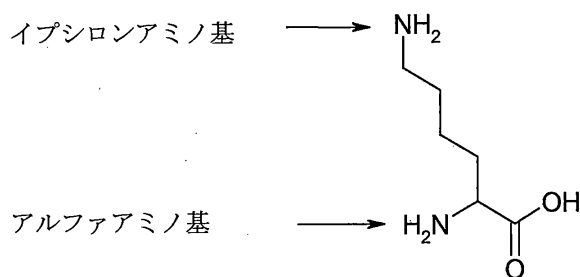
別途明記されない限り、リジン残基又はN末端アミノ酸のアシル化に言及がなされる場合、アシル化は前記リジン残基のイプシロン-アミノ基又はN末端アミノ酸のアルファ-アミノ基に対してなされることが理解される。

【0135】

リジンに関して本明細書で使用される、「イプシロンアミノ基」又は「 ϵ -アミノ基」という語は、IUPACの標準的な付番規約を使用して、6位のアミノ基を指す。「アルファアミノ基」又は「 α -アミノ基」という語は、IUPACの標準的な付番規約を使用して、2位のアミノ基を指す。本発明者等は以下の構造を指す。

【0136】

【化6】



【0137】

本明細書で使用される「リンカー」という語は、化学的部分等の部分を、ミミリンペプチド骨格等のミミリンペプチドに結合させることができる好適な側鎖を含む。したがって、リンカー及び化学的部分は合わせて側鎖となる。リンカーに結合する部分は、任意の好適な部分であってよい。例にはアルブミン結合部分が含まれる。

【0138】

本明細書で使用されるリンカーは、ミミリンペプチド骨格のアミノ基と、アルブミン結合部分等の部分のアシル基との間に架橋又は連結を与える。リンカーは、N末端アミノ酸残基か、その近くに結合することができる。好ましくは、リンカーはミミリンアナログの1位のアミノ酸に結合する。

【0139】

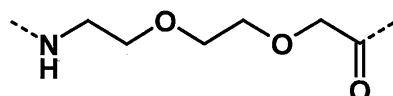
リンカーの別の例は、少なくとも1つのアミノ酸及びアミンの組み合わせである。

【0140】

本発明による別のリンカーの式;OEGを以下に示す:

【0141】

【化7】



10

【0142】

リンカーは、部分(例えばアルブミン結合部分)の結合効果に寄与し、且つ/又はこれを増強することができる、例えば Gluを含むリンカーは、ミミリンペプチドのアルブミン結合効果を増強することができる。

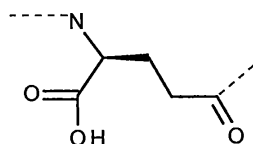
【0143】

「Glu」又は「gGlu」又は「ガンマGlu」又は「ガンマ-L-Glu」という語は、以下の構造を有するアミノ酸を意味し、本明細書で互換可能に使用される(図2にも示す):

【0144】

【化8】

20



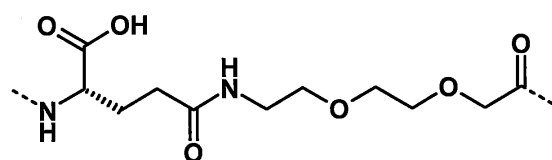
【0145】

「Glu-OEG」という語は、以下の構造を有する部分を意味する:

【0146】

【化9】

30



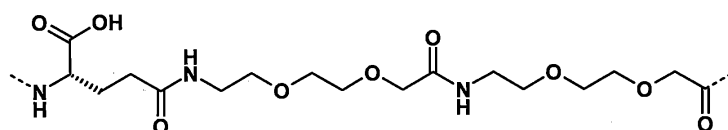
【0147】

「Glu-OEG-OEG」という語は、以下の構造を有する部分を意味する:

【0148】

【化10】

40



【0149】

「脂肪酸」という語は、炭素原子4~28個を有する脂肪族モノカルボン酸を指し、これ

50

は好ましくは分岐しておらず、飽和していても不飽和でもよい。本発明において、アミノ酸10～16個を含む脂肪酸が好ましい。

【0150】

「脂肪二酸」という語は、上記で定義される、ただしオメガ位に更なるカルボン酸基を有する脂肪酸を指す。したがって、脂肪二酸はジカルボン酸である。本発明においては、アミノ酸14～20個を含む脂肪酸が好ましい。

【0151】

本明細書で使用される「置換基」又は「側鎖」という語は、アミノ酸残基、具体的にはアミノ酸残基の任意の利用可能な位置に結合する、具体的には共有結合する、任意の好適な部分を意味する。典型的には、好適な部分は化学的部分である。

10

【0152】

「アルブミン結合親和性」は、当技術分野の範囲内で公知のいくつかの方法により決定可能である。一方法においては、試験されるべき化合物が、例えば¹²⁵I又は³Hで放射性標識され、固定化アルブミンとともにインキュベートされる(Kurtzhaltsら、Biochem.J.、312、725～731頁(1995))。標準物質と比較した、化合物の結合が算出される。別の方法においては、関連化合物が放射性標識され、例えばSPAビーズに固定化されたアルブミンへのその結合が、試験されるべき化合物の希釈系列により競合される。競合におけるEC₅₀値が化合物の親和性の尺度となる。第3の方法においては、化合物の受容体親和性又は効力が、異なる濃度のアルブミンで試験され、アルブミン濃度に応じた、化合物の相対的な親和性又は効力の変化が、アルブミンに対する親和性を反映する。

20

【0153】

「ジスルフィド架橋」という語は、「ジスルフィド結合」という語と互換可能に使用可能である。

【0154】

本発明のミミリンペプチドは良好な効力を示す。「効力」という語は、ログ濃度と化合物の効果との間にS字形相関が確立される、アッセイにおける所与の化合物の効果について記載するために使用される。更に、応答は0～100%で可変であるべきである。EC(有効濃度)₅₀は、機能アッセイ等のアッセイにおいて50%の応答をもたらす所与の化合物濃度について記載するために使用可能である。

【0155】

30

本発明のミミリンペプチドは良好な活性を示す。「活性」という語は、食欲を減少させる且つ/又は満腹を増加させる能力を指す。活性は、例えば本明細書でアッセイ(1)に記載される通りに、食欲を減少させる能力により試験されうる。

【0156】

本発明のミミリンペプチドは良好な物理的安定性を示す。本発明によるミミリンペプチド又はその製剤の「物理的安定性」という語は、熱-機械的ストレスへの曝露、並びに/又は疎水性表面及び界面等の、不安定化させる界面及び表面との相互作用の結果として、ミミリンペプチドが、生物的に不活性且つ/又は不溶な凝集物を形成しない傾向を指す。水性ミミリンペプチド製剤の物理的安定性は、本明細書の別の箇所に記載される通り、目視検査、ThT原線維化アッセイ(ThT原線維形成アッセイと称されることもある)及び/又は濁度測定により評価可能である。製剤の目視検査は、濃いバックグラウンドで鋭く集束された光のもとで行われる。製剤の濁度は、例えば0～3の段階(濁りを示さない製剤は視覚的スコア0に相当し、日光のもとで視覚的濁りを示す製剤は視覚的スコア3に相当する)等で、濁度を等級付けする視覚的スコアにより特徴付けられる。製剤は、日光のもとで視覚的濁りを示す場合、タンパク質凝集に関する物理的不安定性によって分類される。或いは、製剤の濁度は、当業者に周知の単純な濁度測定によっても評価可能である。

40

【0157】

本発明のミミリンペプチドは良好な化学的安定性を示す。本発明によるミミリンペプチド又はその製剤の「化学的安定性」という語は、ミミリンペプチド構造における化学的な共有結合の変化がないこと、したがって親(天然の)ミミリンペプチド構造と比較して、潜

50

在的に効力が小さく且つ/又は潜在的に免疫原性特性が増大した化学的分解産物の形成が回避されることを指す。各種化学的分解産物は、親ミミリンペプチドの種類及び性質、並びにミミリンペプチドが曝露される環境に応じて形成されうる。化学的分解は完全に回避することがほぼ確実に不可能であり、当業者に周知の通り、ペプチド製剤の保存及び使用中に次第に多くの量の化学的分解産物がしばしば見られる。大部分のペプチドが、グルタミンイル又はアスパラギンイル残基の側鎖アミド基が加水分解されて遊離カルボン酸を形成するプロセスである脱アミドを起こす傾向にある。その他の分解経路は、2つ以上のペプチド分子がアミノ基転移及び/又はジスルフィド相互作用により互いに共有結合し、共有結合した二量体、オリゴマー及びポリマー分解産物の形成がもたらされる、高分子量転換産物の形成を伴う(Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahern, T.J.及びManning M.C.、Plenum Press, New York 1992)。(例えばメチオニン残基の)酸化は、化学的分解の別の変異体として言及されうる。ミミリンペプチド製剤の化学的安定性は、様々な環境条件に曝露した後、各種時点で化学的分解産物量を測定することにより評価可能である(分解産物の形成は、例えば温度を上昇させることによりしばしば促進されうる)。個々の分解産物量は、各種クロマトグラフィー技術(例えばSEC-HPLC及び/又はRP-HPLC)を使用し、分子サイズ及び/又は電荷に応じて分解産物を分離することにより、しばしば決定される。

10

【0158】

本明細書には本発明の特定の特徴が例示及び記載されているが、このとき多くの改変、置換、変化及び同等物を当業者は思いつくものである。したがって、添付の態様は、本発明の本来の趣旨の範囲内に入るように、このような改変及び変化を全て包含することを意図されると理解されるべきである。

20

【0159】

GLP-1化合物の非限定的な例は、天然GLP-1、GLP-1アナログ又はGLP-1誘導体を含む。最も広い意味では、「天然GLP-1」という語は、ペプチドのグルカゴンファミリー又はエキセシンファミリーの天然に存在する分子を指す。ペプチドのグルカゴンファミリーはプレプログルカゴン遺伝子によりコードされており、高度の相同性を有する3つの低分子ペプチド、すなわちグルカゴン(1-29)、GLP-1(1-37)及びGLP-2(1-33)を包含する。「天然GLP-1」という語は、その配列がWO 2006097537で配列番号1として開示され参照により本明細書に含まれる、ヒトGLP-1(7-37)、及びヒトGLP-1(7-36)NH₂も指す。エキセシンはトカゲで発現されるペプチドであり、GLP-1と同様にインスリン分泌性である。天然に存在するエキセシンの例は、エキセシン-3及びエキセシン-4である。

30

【0160】

特定の実施形態において、「天然GLP-1」という語は、グルカゴン(1-29)、GLP-1(1-37)及びGLP-2(1-33)、ヒトGLP-1(7-37)、ヒトGLP-1(7-36)NH₂、エキセシン-3及びエキセシン-4を指す。

【0161】

特定の実施形態において、「GLP-1化合物」という語は、ヒトGLP-1(7-36)NH₂を含まない。特定の実施形態において、「GLP-1化合物」という語は、ヒトGLP-1(7-37)を含まない。

【0162】

特定の実施形態において、「GLP-1化合物」という語は、グルカゴンを含まない。

40

【0163】

特定の実施形態において、「GLP-1化合物」という語は、ヒトGLP-1(7-36)NH₂及びグルカゴンを含まないか、ヒトGLP-1(7-36)NH₂、ヒトGLP-1(7-37)及びグルカゴンを含まない。

【0164】

更に特定の実施形態において、「天然GLP-1」という語は、ヒトGLP-1(7-37)のみを指す。

【0165】

最も広い意味で、本明細書で使用される「GLP-1アナログ」又は「GLP-1のアナログ」と

50

いう語は、天然GLP-1のアナログを指す。これは、本明細書で定義される天然GLP-1を含まない。具体的には「GLP-1アナログ」という語は、グルカゴン(1-29)、GLP-1(1-37)及びGLP-2(1-33)、ヒトGLP-1(7-37)、ヒトGLP-1(7-36)NH₂、エキセンジン-3及びエキセンジン-4を含まない。

【0166】

特定の実施形態において、本明細書で使用される「GLP-1アナログ」又は「GLP-1のアナログ」という語は、ヒトGLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)NH₂のアナログを指す。

【0167】

GLP-1アナログの非限定的な例はエキセナチド及びタスポグルチドを含む。

【0168】

特定の実施形態において、「GLP-1アナログ」は、基準の天然GLP-1と比較して、又は具体的にはヒトGLP-1-(7-36)NH₂若しくはGLP-1(7-37)と比較して、アミノ酸改変を最大17個(すなわち、全体で最大17個のアミノ酸が改変され、変化はアミノ酸置換、付加及び/又は欠失であってよい)有するアナログを含む。

【0169】

光学異性体が明記されないアミノ酸は全て、L-異性体を意味すると理解されるべきである。

【0170】

本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、基準の天然GLP-1と比較して、又は具体的にはヒトGLP-1-(7-36)NH₂若しくはGLP-1(7-37)と比較して、改変(置換、欠失、付加、又はこれらの任意の組み合わせ)されたアミノ酸を最大17個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大15個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大10個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大8個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大7個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大6個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大5個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大4個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大3個含む。本発明の実施形態において、GLP-1化合物又はGLP-1アナログは、改変されたアミノ酸を最大2個含む。本発明の実施形態において、基準の天然GLP-1と比較して、又は具体的には、ヒトGLP-1-(7-36)NH₂若しくはGLP-1(7-37)と比較して、アミノ酸1個が改変されている。特定の実施形態において、本段落のアミノ酸改変はヒトGLP-1(7-37)と比較したものである。

【0171】

特定の実施形態において、GLP-1アナログは、GLP-1(7-37)又はGLP-1-(7-36)NH₂と比較して、34位のアミノ酸残基のLysからArgへの置換、すなわちArg³⁴を含む。特定の実施形態において、GLP-1アナログは、8位のアミノ酸残基のAlaからAib(アルファ-アミノ-イソ酪酸)への置換、すなわちAib⁸を有する。特定の実施形態において、GLP-1アナログは、Arg³⁴置換、Aib⁸置換、又はArg³⁴及びAib⁸置換の両方、並びに場合により、GLP-1(7-37)又はGLP-1-(7-36)NH₂と比較して、もう1つのアミノ酸改変を有する。特定の実施形態において、本段落のアミノ酸改変はヒトGLP-1(7-37)と比較したものである。

【0172】

最も広い意味で、本明細書で使用される「GLP-1誘導体」又は「GLP-1の誘導体」という語は、天然GLP-1又はそのアナログから選択される親ペプチドの誘導体を指す。これは、本明細書で定義される天然GLP-1を含まない。具体的には、「GLP-1誘導体」という語は、グルカゴン(1-29)、GLP-1(1-37)及びGLP-2(1-33)、ヒトGLP-1(7-37)、ヒトGLP-1(7-36)NH₂、エキセンジン-3及びエキセンジン-4を含まない。

【0173】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、「GLP-1誘導体」又は「GLP-1の誘導体」という語は、ヒトGLP-1(7-37)又はGLP-1(7-36)NH₂又はそれらのアナログから選択される親ペプチドの誘導体を指す。

【0174】

特定の実施形態において、本明細書で使用される「GLP-1誘導体」又は「GLP-1の誘導体」という語は、GLP-1アナログから選択される親ペプチドの誘導体を指し、前記アナログは、基準の天然GLP-1と比較して、又は具体的にはヒトGLP-1-(7-36)NH₂若しくはGLP-1(7-37)と比較して、又は具体的にはヒトGLP-1(7-37)と比較して、アミノ酸改変を最大17個を含む。一実施形態において、「GLP-1誘導体」は具体的には、GLP-1(7-37)と比較して定義される場合、GLP-1(7-36)NH₂を含まない。

10

【0175】

典型的な改変は、親ペプチドのアミド、炭水化物、アルキル基、アシル基、エステル、ポリエチレングリコール(PEG)基、シアリル化基、グリコシル化基等である。一実施形態において、親ペプチドは上記で定義されるGLP-1アナログである。

【0176】

特定の実施形態において、側鎖は炭素原子を少なくとも10個、又は炭素原子を少なくとも15、20、25、30、35又は少なくとも40個有する。更なる特定の実施形態において、側鎖はヘテロ原子、具体的にはO及びNを少なくとも5個、例えば、ヘテロ原子を少なくとも7、9、10、12、15、17又は少なくとも20個、例えばN原子を少なくとも1、2又は3個、及び/又はO原子を少なくとも3、6、9、12又は15個更に含む。

20

【0177】

一実施形態において、「GLP-1誘導体」という語は、アシル化されたGLP-1親ペプチドを指す。特定の実施形態において、「GLP-1誘導体」という語は、親ペプチドが、基準の天然GLP-1と比較して、又は具体的には、ヒトGLP-1-(7-36)NH₂若しくはGLP-1(7-37)と比較してアミノ酸改変を最大17個含むGLP-1アナログから選択される、アシル化されたGLP-1親ペプチドを指す。

【0178】

側鎖は、アシル化によりGLP-1親ペプチドのリジン残基に共有結合することができる。更なる又は別の結合化学反応には、アルキル化、エステル形成又はアミド形成、又はマレイミド若しくはハロアセトアミド(プロモ-/フルオロ-/ヨード-)カップリング等によるシステイン残基とのカップリングが含まれる。

30

【0179】

調製において、側鎖の活性エステルは、アミド結合の形成により、リジン残基のアミノ基、好ましくはそのイプシロンアミノ基に共有結合する(このプロセスはアシル化と称される)。

【0180】

好ましい側鎖は、例えば、脂肪酸及び脂肪二酸を含む。脂肪酸という語は、炭素原子4~28個を有する脂肪族モノカルボン酸を指す。脂肪酸は分岐していても分岐していなくてもよい。脂肪酸は好ましくは付番されてもいる。脂肪酸は飽和していても不飽和でもよい。脂肪二酸という語は、上記で定義される、ただしオメガ位に更なるカルボン酸基を有する脂肪酸を指す。したがって、脂肪二酸はジカルボン酸である。

40

【0181】

特定の実施形態において、側鎖は、場合によりスペーサーを有する、炭素原子10~20個、好ましくは炭素原子14~20個又は16~18個を有する脂肪酸である。

【0182】

特定の実施形態において、側鎖は、場合によりリンカーを有する、式Chem.1:HOOC(CH₂)_mCOの脂肪酸であり、mは8~18の整数である。特定の実施形態において、mは12~18又は14~16の整数である。

【0183】

特定の実施形態において、側鎖は、HOOC(CH₂)₁₄CO-、HOOC(CH₂)₁₆CO-、HOOC(CH₂)₂₂CO-

50

、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ 及び $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ からなる群から選択される。

【0184】

一実施形態において、「GLP-1誘導体」という語は、モノアシル化されたGLP-1親ペプチド、すなわち上記で定義されるアシル化を1つだけ含むGLP-1親ペプチドを含むかこれを指す。

【0185】

特定の実施形態において、側鎖は、その酸基が好ましくはスパーサーを介して、GLP-1化合物のリジン残基のイプシロンアミノ基とアミド結合を形成する脂肪酸又は脂肪二酸である。一実施形態において、特に親ペプチドがヒトGLP-1(7-37)、GLP-1(7-36) NH_2 又はGLP-1アナログである場合、前記リジン残基は Lys^{26} である。

10

【0186】

特定の実施形態において、側鎖はリンカーにより親ペプチドに結合する。特定の実施形態において、リンカーは -グルタミン酸(-Glu)及び/又は1、2又は3個のOEG分子を含む。Gluにおいて、アミノ酸グルタミン酸のガンマカルボキシ基は、別のリンカーエレメント又はリジンのイプシロン-アミノ基への結合に使用される。OEG分子は8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸のジラジカルとも命名され、且つ/又は式Chem.2: $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ で表すことができる。

【0187】

リンカーは1つ若しくは複数の Glu、及び/又は1つ若しくは複数のOEGを含みうる。より具体的には、Glu及びOEGリンカーエレメントは独立にp倍で使用されてよく、ここでpはゼロ又は1~3の範囲の整数である。好ましいリンカーの例は Glu、Glu-2xOEG及びGlu-3xOEGであり、全ての場合で、Gluのアルファ-アミノ基は延長部分のカルボキシ基とアミド結合を形成する。

20

【0188】

特定の実施形態において、GLP-1誘導体は、ヒトGLP-1(7-37)、GLP-1(7-36) NH_2 と比較して Arg^{34} 置換、又は Arg^{34} 及び Aib^8 置換を含み、 Lys^{26} に結合した側鎖を含む、GLP-1アナログの誘導体である。特定の実施形態において、前記側鎖は上記で定義される脂肪酸、特にmが8~18の整数である式Chem.1の脂肪酸であり、場合によりリンカーが Gluである。

【0189】

一実施形態において、GLP-1誘導体は、参照により本明細書に完全に含まれる、特許出願WO 98/08871及びWO 06/097537で定義される通りである。モノアシル化GLP-1誘導体の非限定的な例は、それらの適用において見られる。

30

【0190】

GLP-1誘導体の非限定的な例には:

- $\text{N}^{37}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4\text{S})-4\text{-カルボキシ-4-}[[4-[(19\text{-カルボキシノナデカノイルアミノ})\text{メチル}]シクロヘキサノールアミノ}]ブタノイルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[\text{Imp}^7, \text{Glu}^{22}, \text{Arg}^{26}, \text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{37}]]-\text{GLP-1-(7-37)-ペプチド};$
- $\text{N}^{26}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4\text{S})-4\text{-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)]ブタノイルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[\text{Aib}^8, \text{Arg}^{34}]]-\text{GLP-1-(7-37)-ペプチド、セマグルチドとも呼ばれる};$
- $\text{N}^{26}-[(4\text{S})-4\text{-カルボキシ-4-(ヘキサデカノイルアミノ)]ブタノイル]-[\text{Arg}^{34}]]-\text{GLP-1-(7-37)-ペプチド、リラグルチドとも呼ばれる};$
- $\text{N}^{26}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4\text{S})-4\text{-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]]ブタノイルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[\text{N}^{37}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4\text{S})-4\text{-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]]ブタノイルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[\text{Aib}^8, \text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{37}]]-\text{GLP-1-(7-37)-ペプチド};$
- $\text{N}^{26}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4\text{S})-4\text{-カルボキシ-4-[12-(3-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]]ブタノイルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチルアミノ]エトキシ]エ$

50

トキシ]アセチル],N³⁷-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(3-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]-GLP-1-(7-37)-ペプチド;

- リキシセナチド;
- アルビグルチド;
- デュラグルチド

も含まれる。

【0191】

特定の実施形態において、GLP-1誘導体はリラグルチド又はセマグルチドである。

【0192】

天然GLP-1の化学的改変誘導体は、例えば米国特許6,451,762号又はKnudsenら(2000)J Med Chem 43、1664～1669頁に記載される通りに調製可能である。

【0193】

数値に対し「約(about)」及び「約(approximately)」等の語を使用する場合、所与の値に伴いうる任意の効果又は結果が、その特定の値から特定の許容範囲内においても得られることを当業者は即時に認識すべきである。したがって、本明細書で使用される「約」という語は、プラス又はマイナス10%等、明記される数値の妥当な付近にあることを意味する。

【0194】

材料及び方法

略号

実施例で使用される略号の一部は以下の通りである：

Acm: アセトアミドメチル

BHK: ベビーハムスター腎臓

CHO: チャイニーズハムスター卵巣

HATU: (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)

HBTU: 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

Fmoc: 9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル

Boc: tertブチルオキシカルボニル

Mtt: 4-メチルトリチル

DCM: ジクロロメタン

TIPS: トリイソプロピルシラン

TFA: トリフルオロ酢酸

NMP: 1-メチル-ピロリジン-2-オン

HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

DIC: ジイソプロピルカルボジイミド

Trt: トリフェニルメチル

BHK tk' ts13細胞: この細胞株は、BHK21の温度感受性突然変異体であるts13の、チミジンキナーゼ欠損突然変異体である。

【0195】

一般的な調製方法

ミミリン等のペプチドの生成については当技術分野で周知である。

【0196】

本発明のミミリンペプチド/ミミリンアナログは、例えば、t-Boc若しくはFmoc化学反応を使用する固相ペプチド合成等の伝統的なペプチド合成、又はその他の十分に確立された技術により生成可能であり、例えば、Greene及びWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、1999、Florencio Zaragoza Dorwald、「Organic Synthesis on solid Phase」、Wiley-VCH Verlag GmbH、2000、並びに「Fmoc Solid Phase P

10

20

30

40

50

peptide Synthesis」、W.C. Chan及びP.D. White編、Oxford University Press、2000を参照のこと。

【0197】

更に、又は或いは、本発明のミミリンペプチド/ミミリンアナログは、組換え法、すなわち、アナログをコードするDNA配列を含み、ペプチドの発現を可能にする条件下で好適な栄養培地において、ペプチドを発現することができる宿主細胞を培養することにより生成可能である。これらのペプチドの発現に好適な宿主細胞の非限定的な例は：大腸菌(*Escherichia coli*)、サッカロマイセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)、及び哺乳動物BHK又はCHO細胞株である。

【0198】

非天然アミノ酸及び/又は共有結合したN末端モノ若しくはジペプチド模倣物を含む、本発明のこれらのペプチド、アナログ又は誘導体は、例えば実験部分で記載される通りに生成可能である。又は例えば、Hodgsonら：「The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids」、Chemical Society Reviews、vol.33、no.7(2004)、422～430頁；及びタイトル「Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues」のWO 2009/083549 A1を参照のこと。

【0199】

ペプチド及び誘導体の調製

ミミリンペプチド配列を、以下に言及するミミリンペプチド合成に従って調製し、表(例えばTable 1(表1)又はTable 2(表2))に提示する化合物を、以下に言及する合成に従って調製した。

【0200】

ミミリンペプチド合成の一方法は、マイクロ波ベースのLibertyペプチド合成機(CEM Corp.社、North Carolina)でのFmoc化学反応によるものであった。樹脂はTentagel S RAMでローディング量約0.25mmol/g、又はPAL-ChemMatrixでローディング量約0.43mmol/g、又はPAL AMマトリックスでローディング量0.5～0.75mmol/gであった。カップリング化学反応は、0.3Mで6～8倍モル過剰のアミノ酸溶液を使用する、NMP又はDMF中でのDIC/HOAt又はDIC/Oxymaであった。カップリング条件は最大70℃で5分間であった。脱保護を最大70℃でNMP中10%ピペリジンにより行った。使用した保護済みアミノ酸は標準的なFmoc-アミノ酸(例えばAnaspec社又はNovabiochem社又はProtein Technologies社より供給)であった。

【0201】

ミミリンペプチド合成の別の方法は、Preludeペプチド合成機(Protein Technologies社、Arizona)でのFmoc化学反応によるものであった。樹脂はTentagel S RAMでローディング量約0.25mmol/g、又はPAL-ChemMatrixでローディング量約0.43mmol/g、又はPAL AMでローディング量0.5～0.75mmol/gであった。カップリング化学反応は、0.3Mで6～8倍モル過剰のアミノ酸溶液を使用する、NMP又はDMF中でのDIC/HOAt又はDIC/Oxymaであった。カップリング条件は、室温で1又は2時間の、シングル又はダブルカップリングであった。脱保護をNMP中20%ピペリジンにより行った。使用した保護済みアミノ酸は標準的なFmoc-アミノ酸(例えばAnaspec社又はNovabiochem社又はProtein Technologies社より供給)であった。

【0202】

脂肪酸、リンカー等のN末端結合を、通常、標準的なペプチド合成における適切なビルディングブロックを含めることにより行った。

【0203】

リジン側鎖の化学修飾が望ましい場合は、リジンをLys(Mtt)として組み込み、N末端アミノ酸をBoc-アミノ酸として配列に組み込んだか、又はN末端アミノ酸をFmoc-アミノ酸として組み込んだなら、Fmoc基を除去し、NMP中の6当量のBoc-カーボネート及び6当量のDIP EAで30分間処理することによりN末端を保護したかのいずれかであった。樹脂をNMP及びDCMで洗浄し、純度の高い(neat)ヘキサフルオロイソプロパノール又はHFIP/DCM 3:1中に樹脂を20分間懸濁させることによりMtt基を除去し、その後DCM及びNMPで洗浄した。ミミリンペプチド合成に使用されるものと同じ方法により、すなわちLibertyでの1つ若しくは複

数の自動ステップにより、又は室温での1つ若しくは複数の手動のカップリングステップにより、以下に列挙するビルディングブロックのうち1つ以上を添加することで、リジンの化学修飾を行った。合成後、樹脂をDCMで洗浄して乾燥させ、2時間のTFA/TIPS/水(92.5/5/2.5又は95/2.5/2.5)処理によりミミリンペプチドを樹脂から切断し、その後4倍量のジエチルエーテルで沈殿させ、ジエチルエーテルで更に洗浄し、乾燥させた。

【0204】

精製:5 μ m又は7 μ mのC-18シリカで充填された20mm \times 250mmカラムでの半分取HPLCにより、粗ミミリンペプチドを精製した。ミミリンペプチド溶液をポンプでHPLCカラムまで上げ、沈殿したミミリンペプチドを50%酢酸H₂O 5mlに溶解させ、H₂Oで20mlに希釈してカラムに注入し、次いで40 \sim 50分間、0.1%TFA 10ml中40 \sim 60%CH₃CN/分のグラジエントで溶出させた。ミミリンペプチドを含む画分を収集した。溶出液を水で希釈後、精製されたミミリンペプチドを凍結乾燥させた。

10

【0205】

HPLC画分及び最終産物の解析のため、214nmでのUV検出、及び例えばVydac218TP54 4.6mm \times 250mm 5 μ m C-18シリカカラム(The Separations Group社、Hesperia、USA)等を使用してRP-HPLC解析を行い、例えば42 \sim 50分間で1ml/分で溶出させた。ほとんどの場合、以下の4つの異なる溶出条件のうち1つを使用した:

A1:濃H₂SO₄でpH2.5に調節した、0.1M(NH₄)₂SO₄からなる緩衝液でのカラム平衡化、及び同じ緩衝液中0% \sim 60%CH₃CNのグラジエントによる50分間の溶出。

B1:0.1%TFA/H₂Oでのカラム平衡化、及び0%CH₃CN/0.1%TFA/H₂O \sim 60%CH₃CN/0.1%TFA/H₂Oのグラジエントによる50分間の溶出。

20

B6:0.1%TFA/H₂Oでのカラム平衡化、及び0%CH₃CN/0.1%TFA/H₂O \sim 90%CH₃CN/0.1%TFA/H₂Oのグラジエントによる50分間の溶出。

或いは、RP-HPLC解析を、214nmでのUV検出、及び42 \sim 50分間で1ml/分で溶出させたSymmetry300、3.6mm \times 150mm、3.5 μ m C-18シリカカラム(Waters)を使用して行った。

B4:0.05%TFA/H₂Oでのカラム平衡化、及び5%CH₃CN/0.05%TFA/H₂O \sim 95%CH₃CN/0.05%TFA/H₂Oのグラジエントによる15分間の溶出。

【0206】

Bruker MicroflexでのMALDI-MSによりミミリンペプチドの同一性を確認した。

【0207】

30

例示の合成:

ミミリン、すなわちミミリンペプチドの一例である配列番号1(例#1)の合成

PAL AM樹脂(0.61mmol/g)400mgをDCM/NMP中で膨潤させ、上記の通りDMF中での1時間のカップリングを使用して、Preludeペプチド合成機で合成を行った。TFA切断カクテルでの切断後、ペプチドをエーテルで沈殿させて乾燥させ、純度約50%の粗ミミリン800mgを得た。HPLC精製(上記の通り)により、純度90%超のミミリン約200mgを得た。

【0208】

ミミリン誘導体の一例である化合物[N末端(C18二酸)]ミミリン(例#2)の合成

PAL ChemMatrix樹脂(0.43mmol/g)600mgをDCM/NMP中で膨潤させ、上記の通り70 \sim 80分間の、NMP中での5分間のカップリングを使用して、Libertyペプチド合成機で合成を行った。合成の最終ステップとして、C18-二酸-モノ-t-ブチルエステルを同じ条件下でカップリングさせた。切断後、ペプチドをエーテルで沈殿させて乾燥させ、純度約55%の粗[N末端(C18二酸)]ミミリン700mgを得た。HPLC精製により、純度90%超の[N末端(C18二酸)]ミミリン約150mgを得た。

40

【0209】

化合物[N末端(C18二酸)]ミミリン(例#2)の代替の合成

ミミリンを上記の通り合成及び精製し、水、又は水及び有機溶媒、例えばNMP、DMF、DM SO若しくはアセトニトリル等の、好適な混合物中に溶解させる。活性C18-二酸、例えばC18-二酸-スクシンイミジルエステルの溶液を添加し、生じた例2の溶液を精製する。

【0210】

50

観察結果

本明細書で引用される、公報、特許出願及び特許を含む全ての参考文献が、その全内容にわたって、且つ各参考文献が参照により組み込まれることが個別に且つ具体的に示され、本明細書にその全内容にわたって示されるのと同程度に(法律によって許される最大の限度で)、参照により本明細書に組み込まれる。

【0211】

全ての見出し及び小見出しは利便性のためだけに本明細書で使用されるものであり、決して本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【0212】

本明細書で与えられる、任意の及び全ての例又は例示的な言い回し(例えば「等」)の使用は、本発明をより良好に明らかにすることのみ意図され、別途主張されない限り、本発明の範囲に制限を課すものではない。明細書における言い回しは、本発明の実施に不可欠な任意の主張されない要素を示すものと解釈されるべきではない。

10

【0213】

本明細書での特許文書の引用及び組み込みは、利便性のためだけになされるものであり、このような特許文書の有効性、特許性、及び/又は権利行使可能性についての何らかの見解を反映するものではない。

【0214】

本発明は、適用法によって許される、本明細書に添付の態様に列挙される主題についての全ての改変及び同等物を含む。

20

【0215】

以下の実施例においては、以下のアッセイに言及する：

【0216】

【表 7】

Table 7-アッセイのリスト

アッセイ#	アッセイ名
I	不断給餌ラットモデルを使用する、食欲に対する有効性試験の実験プロトコル
IIa	機能アッセイ-アルブミンを用いたヒトカルシトニン及びアミリン受容体アッセイ
IIb	機能アッセイ-アルブミンを用いないヒトカルシトニン及びアミリン受容体アッセイ
IIc	機能アッセイ-ラットカルシトニン及びラットアミリン受容体アッセイ
III	ThT 原線維化-タンパク質製剤の物理的安定性の決定
IIIa	ThT 原線維化-タンパク質製剤の物理的安定性の決定
IV	溶解性の決定
V	ヒトアミリン受容体(膜)への結合の決定
V a	ヒトアミリン受容体(全細胞)への結合の決定
VI	ラットアミリン受容体への結合の決定
VII	ヒトカルシトニン受容体(膜)への結合の決定
VIIa	ヒトカルシトニン受容体(全細胞)への結合の決定
VIII	ラットカルシトニン受容体への結合の決定
IX	pK- ミニブタにおける T1/2 の決定
X	pK- ラットにおける T1/2 の決定
XI	潜在的な MHC クラス II 結合部位の決定
XII	SEC-HPLC
XIII	製剤の静止保存安定性
XIV	DIO ラットモデルを使用する、体重に対する効果を試験する実験プロトコル
XV	リラグルチドと合剤化した場合の、LYD-ブタにおける皮下ミミリン誘導体の PK の決定
XVI	LYD-ブタにおける T1/2 及び皮下バイオアベイラビリティの決定
XVII	ビーグル犬における T1/2 及び皮下バイオアベイラビリティの決定

【 0 2 1 7 】

アッセイ(I)- 不断給餌ラットモデルを使用する、食欲に対する有効性試験の実験プロトコル

デンマーク、Taconic Europe社のSprague Dawley(SD)ラットを実験に使用する。実験開始時にラットは体重200~250gを有する。実験環境に順化させるため、ラットは実験開始の少なくとも10~14日前に到着する。この期間中、動物を少なくとも2回取り扱う。到着後、ラットを2週間、反転した明/暗期(日中は消灯し、夜間は点灯することを意味する)下で1週間個別に収容する。ラットは通常、暗期の間に活発となり毎日の食物摂取量の大部分を摂取するため、ラットには朝、消灯する直前に投薬する。この手順により、データのばらつきが最小になり、試験感度が最大になる。実験はラットのホームケージで実施し、ラットは順化期間及び実験期間を通して食料及び水を自由に入手できる。誘導体の各用量について、ラット5~8匹の群で試験する。ラット6~8匹の溶媒群を各一連の試験に含める。ラットには、体重に応じて、腹腔内に(ip)、経口的に(po)又は皮下に(sc)投与される0.01~3mg/kgの溶液を1回投薬する。各群について投薬時間を記録する。

【 0 2 1 8 】

投薬後、ラットをホームケージに戻し、次いでそこで、ラットは食料及び水を入手できる。7時間は1時間ごとに、次いで24時間後及び場合により48時間後に、オンライン登録又は手作業で、食料消費を継続して個別に記録する。実験セッション終了時に動物を安楽死させる。個体データをMicrosoftエクセルシートに記録する。外れ値についてのGrubbs統

計評価検定を適用した後に外れ値を除外し、GraphPad Prismプログラムを使用してグラフにより結果を提示する。

【0219】

アッセイ(II)a- ヒトカルシトニン及びアミリン受容体アッセイ

1. ルシフェラーゼアッセイ概要

カルシトニン及びアミリン受容体(カルシトニン受容体及び受容体活性改変タンパク質(RAMP)の共発現)の活性化により、cAMPの細胞内濃度の増加がもたらされる。結果として、cAMP応答配列(CRE)の多重コピーを含むプロモーターにより転写が活性化される。したがって、カルシトニン又はアミリン受容体も発現しているBHK細胞に導入されたCREルシフェラーゼレポーター遺伝子の使用により、アミリン活性を測定することができる。

10

【0220】

2. カルシトニン(a)-及びアミリン3(a)-受容体/CRE-luc細胞株の構築

ヒトカルシトニン受容体及びCRE応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を、BHK570細胞株に安定にトランスフェクトした。標準的な方法を使用して、RAMP-3を細胞株に更にトランスフェクトした。これによりカルシトニン受容体がアミリン3(a)受容体になる。メトトレキサート、ネオマイシン及びハイグロマイシンが、それぞれルシフェラーゼ、カルシトニン受容体及びRAMP-3についての選択マーカーである。

【0221】

3. ルシフェラーゼアッセイ

活性アッセイを行うため、BHKカルシトニン(a)受容体-又はアミリン3(a)-受容体/CRE-luc細胞を、白色96ウェル培養プレートに密度約20,000細胞/ウェルで播種した。細胞は増殖培地(10%FBS、1%Pen/Strep、1mMピルビン酸Na、250nMメトトレキサート、500 µg/mlネオマイシン、及び400 µg/mlハイグロマイシン含有DMEM)100 µl中にあった。37 °C、5%CO₂で一晩インキュベートした後、増殖培地をアッセイ培地(DMEM(フェノールレッド不含)、Glutamax(商標)、10%FBS及び10mM Hepes、pH7.4)50 µl/ウェルに交換した。更に、アッセイ緩衝液中の標準物質又は試料50 µl/ウェルを添加した。

20

【0222】

37 °C、5%CO₂で3時間インキュベートした後、標準物質又は試料を含有するアッセイ培地を除去し、PBS100 µl/ウェルに交換した。更に、LucLite(商標)100 µl/ウェルを添加した。プレートを封止し、室温で30分間インキュベートした。最終的に、TopCounter(Packard社)でSPC(単一光子計数)様式により発光を試験した。

30

【0223】

アッセイ(II)b- アルブミンを用いないヒトカルシトニン及びアミリン受容体アッセイ

1. ルシフェラーゼアッセイ概要

カルシトニン及びアミリン受容体(カルシトニン受容体及び受容体活性改変タンパク質(RAMP)の共発現)の活性化により、cAMPの細胞内濃度の増加がもたらされる。結果として、cAMP応答配列(CRE)の多重コピーを含むプロモーターにより転写が活性化される。したがって、カルシトニン又はアミリン受容体も発現しているBHK細胞に導入されたCREルシフェラーゼレポーター遺伝子の使用により、アミリン活性を測定することができる。

【0224】

40

2. カルシトニン(a)-及びアミリン3(a)-受容体/CRE-luc細胞株の構築

ヒトカルシトニン受容体及びCRE応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を、BHK570細胞株に安定にトランスフェクトした(Hollex-1細胞株、ZymoGenetics社より入手、米国特許第5622839号に記載)。標準的な方法を使用して、RAMP-3を細胞株に更にトランスフェクトした。これによりカルシトニン受容体がアミリン3(a)受容体になる。メトトレキサート、ネオマイシン及びハイグロマイシンが、それぞれルシフェラーゼ、カルシトニン受容体及びRAMP-3についての選択マーカーである。以下のセクションに記載されるルシフェラーゼアッセイに使用する凍結細胞のバッチを調製するため、増殖培地(10%FBS、1%Pen/Strep及び1mMピルビン酸Na含有DMEM)中で細胞を培養した。メトトレキサート(250nM)及びネオマイシン(500 µg/ml)を、それぞれルシフェラーゼレポーター及びカルシトニン受容体

50

の発現についての選択マーカーとして使用した。約80～90%コンフルエントの細胞をPBSで洗浄し、Verseneによりプレートから外した。遠心処理(2分間、1300rpm、BRK5510ローターヘッドを有するCentrion Scientific遠心機Cシリーズ)後、細胞ペレットを10%DMSO、30%FBS及び60%増殖培地中に溶解させ、利用するまで凍結させた(-80℃)。

【0225】

3. ルシフェラーゼアッセイ

実験前日、BHKカルシトニン(a)受容体-又はアミリン3(a)-受容体/CRE-luc細胞を解凍し、2回洗浄し、白色384ウェル培養プレートの増殖培地40μl中に播種した(4,000細胞/ウェル)。アッセイ当日、アッセイ培地(Dulbecco培地W/oフェノールレッド、500ml(Gibco社、11880-028);0,1%オボアルブミン;10mM Hepes pH7,4;1xグルタミン;1%Pen/Strep)で細胞を3回洗浄した。次いで、アッセイ緩衝液で希釈した試料30μl/ウェルを添加した。37℃、5%CO₂で3時間インキュベートした後、SteadyLite plus(商標)30μl/ウェルを添加することにより反応を終結させた。プレートを室温で5分間、300rpmで振とうした。次いで、プレートを封止し、室温で30分間インキュベートした。最終的に、TopCounter(Packard社)でSPC(単一光子計数)様式により発光を試験した。

【0226】

ヒルスロープ(hill slope)=1で非線形回帰を使用して、GraphPad PrismでEC50値を算出した。

【0227】

この方法により得られるデータの使用に関する更なる解説

このアッセイにより生物活性が確認され、本明細書に記載される全てのミミリンペプチド又は誘導体がアミリン及びカルシトニン受容体アゴニストであることが確認される。HSAの存在により、様々な側鎖が様々な親和性でHSAに結合し、それによりEC₅₀に影響を与え、それにより、延長部分がより効率的にHSAに結合するとEC₅₀をより高い値に変化させるため、様々な延長部分を有するミミリン誘導体は、そのEC₅₀値に関して相対的に比較されるべきではないことに注目すべきである。同じ理由で、アッセイIIaで得られた測定値をアッセイIIbと比較すべきではない。

【0228】

アッセイ(II)c- ラットカルシトニン及びラットアミリン受容体アッセイ
cAMPアッセイ概要

カルシトニン及びアミリン受容体(カルシトニン受容体及び受容体活性改変タンパク質(RAMP)の共発現)の活性化により、cAMPの細胞内濃度の増加がもたらされる。一過性にトランスフェクトされた細胞におけるcAMPレベルを定量するため、Perkin Elmer社のAdenylyl Cyclase Activation FlashPlate(登録商標)Assayを使用した。FlashPlate(登録商標)Assayの基本原理は、一定数の結合部位に対する、細胞により作り出される放射性及び非放射性cAMPの間の競合である。

【0229】

ラットカルシトニン(a)-及びラットアミリン3(a)-受容体細胞の構築

製造業者の推奨に従い、FuGENE(登録商標)6(Roche社)を使用して、BHK tk⁻ts13細胞にラットカルシトニン(a)受容体又はアミリン3(a)受容体(ラットカルシトニン(a)受容体+ラットRAMP3)のいずれかを一過性にトランスフェクトした。

【0230】

cAMPアッセイ

一過性トランスフェクションから24時間後、細胞(ラットカルシトニン(a)-又はラットアミリン3(a)-受容体細胞)を、IBMX含有FlashPlate刺激緩衝液中の試料又は標準物質とともに96ウェルFlashPlates(登録商標)に添加し(100,000細胞/ウェル)、30分間インキュベートした。製造業者のプロトコルに従って検出混合物を作り出し、TopCounter(商標)(Packard社)での3時間のインキュベーション後にシンチレーションにより試験した。

【0231】

アッセイ(III)- ThT原線維化- タンパク質製剤の物理的安定性の決定

ミミリンペプチドの物理的安定性が低いために、十分に秩序立った糸状高分子構造として試料中に観察され最終的にゲル形成をもたらす、アミロイド原線維形成につながる場合がある。これは伝統的に、試料の目視検査により試験されてきた。しかし、この種の測定は非常に主観的であり、観察者に依存する。したがって、低分子インジケータプローブの適用がはるかに有利である。チオフラビンT(ThT)はそのようなプローブであり、原線維に結合すると明確な蛍光サインを有する[Naikiら(1989)Anal. Biochem.177、244～249頁; LeVine(1999)Methods. Enzymol.09、274～284頁]。

【0232】

原線維形成の経時変化を、以下の式を用いたS字形曲線により示すことができる[Nielsenら(2001)Biochemistry 40、6036～6046頁]:

【0233】

【数1】

$$F = f_i + m_i t + \frac{f_f + m_f t}{1 + e^{-[(t-t_0)/\tau]}} \quad \text{Eq. (1)}$$

【0234】

ここで、Fは時間tでのThT蛍光である。定数 t_0 は最大蛍光の50%に到達するのに必要な時間である。原線維形成について示す2つの重要なパラメータが、 t_0 -2 により算出される遅延時間、及び見かけの速度定数 $k_{app}=1/$ である。

【0235】

部分的に折り畳まれたミミリンペプチドの中間体の形成が、原線維化の一般的な開始機構として示唆される。これらの中間体の一部が核となって鑄型を形成し、そこへ更なる中間体が集合し、原線維化が進行しうる。遅延時間は必要最小量の核が作り上げられる間隔に相当し、見かけの速度定数は原線維そのものが形成される速度である。

【0236】

試料調製

各アッセイ前に試料を新たに調製した。各試料組成は各実施例に記載されている。適切な量の濃NaOH及びHClO₄又はHClを使用して、試料のpHを所望の値に調節した。チオフラビンTを、H₂Oの保存溶液から試料に、最終濃度1μMとなるまで添加した。試料を200μlずつ分取し、96ウェルマイクロタイタープレート(Packard OptiPlate(商標)-96、白色ポリスチレン)に配置した。通常、各試料の複製4つ又は8つ(1つの試験条件に対応)を1列のウェルに配置した。プレートをScotch Pad(Qiagen社)で封止した。

【0237】

インキュベーション及び蛍光測定

所与の温度でのインキュベーション、振とう及びThT蛍光発光の測定を、Fluoroskan Ascent FL蛍光プレートリーダー又はVarioskanプレートリーダー(Thermo Labsystems社)で行った。温度を37 に調節した。提示するデータ全てにおいて、振幅1mmで960rpmに軌道振とうを調節した。444nmフィルターによる励起、及び485nmフィルターによる発光測定を使用して、蛍光測定を行った。

【0238】

アッセイ温度で10分間プレートをインキュベートすることにより、各操作を開始させた。所望の期間中、20分ごとにプレートを試験した。各測定の間、記載の通りにプレートを振とう及び加熱した。

【0239】

データ処理

更なる加工のため、測定点をMicrosoftエクセルフォーマットに保存し、GraphPad Prismを使用して曲線描画及びフィッティングを行った。原線維非存在下でのThTからのバックグラウンド発光はごくわずかであった。データ点は、典型的には4つ又は8つの試料の平均

10

20

30

40

50

値であり、標準偏差エラーバーとともに示される。同じ実験(すなわち同じプレートの試料)で得られたデータのみを同じグラフに提示しており、実験間での原線維化の相対的測定が可能となる。

【0240】

データセットをEq.(1)に当てはめることができる。しかし、この場合、完全なS字形曲線が測定時間中に必ずしも実現するとは限らないため、原線維化の程度は、試料の平均値として集計したThT蛍光として表し、各種時点での標準偏差とともに示す。

【0241】

初濃度及び最終濃度の測定

試験した各製剤中のミミリンペプチド濃度を、ThT原線維化アッセイ適用前(「開始時」)、及びThT原線維化終了後(「ThTアッセイ後」)の両方で試験した。プラムリンチド標準物質を基準として使用し、逆相HPLC法により濃度を決定した。終了後の測定前に、各複製から150 µlを収集し、Eppendorfチューブに移した。これらを30000Gで40分間遠心処理した。HPLC系に適用する前に、上清を0.22 µmフィルターで濾過した。

【0242】

アッセイ(IIIa)- ThT原線維化- タンパク質製剤の物理的安定性の決定

アッセイ(III)に記載する原理に従って、試料調製、インキュベーション及び蛍光測定を行った。

【0243】

データ処理

各マイクロタイタープレートウェルの蛍光測定値を時間に対してプロットし、直線状の初め誘導期とその後の対数増殖期の最初の部分の間の切片に基づいて遅延時間(ThT蛍光の増加が観察されるまでの時間)を推定した。

【0244】

ミミリン製剤のペプチド回収率の測定

アッセイIIIで上記される原理に従って行った;しかし、インキュベーション前後のペプチド濃度定量にはアッセイ(XII)を使用した。

【0245】

ミミリン/GLP-1合剤のペプチド回収率の測定

Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm(2.1 × 30mm)カラム(溶出剤A: 水中0.1v/v%TFA; 溶出剤B: アセトニトリル中0.1v/v%TFA)を使用して、流速0.9ml/分及びカラム温度30 °Cで、グラジエント溶出(0分:95%A;2分:20%A;2.3分:20%A;2.4分:95%A)により、RP-UPLCを実施した。215nmでのUV検出を使用して総ペプチド回収率(分離した場合は個別ベースで)を評価し、280nmでの検出を使用してGLP-1成分の回収率を決定した(ミミリン成分由来のUV-280nm吸光はなかった)。

【0246】

アッセイ(IV)- 溶解性の決定

ミミリンペプチドを約500nmol/mlで水に溶解させ、一連の緩衝液(100mMグリシルグリシンpH3.0、100mMグリシルグリシンpH4.0、100mMグリシルグリシンpH5.0、100mMピストリスプロパンpH6.0、100mMピストリスプロパンpH6.5、100mMピストリスプロパンpH7.0、100mMピストリスプロパンpH7.5、100mMピストリスプロパンpH8.0)と1:1で混合した。室温で18時間後、試料を遠心処理してUPLCによりミミリンペプチド濃度を決定した。

【0247】

アッセイ(V)- ヒトアミリン受容体への結合の決定

PerkinElmer社のシンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズ(RPNQ0001)を使用して結合アッセイを行い、アミリン3(a)/CRE-luc細胞(アッセイ(II)に記載の通り)由来の細胞膜を使用した。以下の方法で膜を調製した;細胞をPBSですすぎ、収集前に約5分間Verseneとともにインキュベートした。細胞をPBSで洗浄し、細胞懸濁液を1000rpmで5分間遠心処理した。20mM Na-HEPES及び10mM EDTAを含む緩衝液(pH7.4)中で細胞をホモジナイズ(ultrathurrax)し、20,000rpmで15分間遠心処理した。生じたペレットを、20mM Na-HEPES及び0.1mM

10

20

30

40

50

EDTAを含む緩衝液(pH7.4、緩衝液2)中で再懸濁させ、ホモジナイズして遠心処理した(20,000rpm、15分間)。生じたペレットを緩衝液2中に再懸濁させ、タンパク質濃度を試験した(BCAタンパク質アッセイ、Pierce社)。全手順の間、ホモジネートを冷却しておいた。使用するまで膜を-80℃に保った。384ウェルOptiplate(PerkinElmer社)において、総体積40μlでアッセイを行った。膜をSPAビーズと混合した。膜の最終濃度は35ng/μl最終であり、SPAビーズは0.05mg/ウェルであった。試験化合物をDMSOに溶解させ、アッセイ緩衝液(50mM Hepes、pH7.4、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂、0.1%OA及び0.02%Tween20)で更に希釈した。放射性リガンド¹²⁵I-ラットアミリン(NEX448 PerkinElmer社)をアッセイ緩衝液に溶解させ、最終濃度50pM/ウェル(約20,000cpm/10μl)でOptiplateに添加した。遠心処理(1500rpm、10分間)の前に、最終混合物を25℃で120分間、400rpmで振とうしながらインキュベートした。TopCounter(商標)(Packard社)で試料を解析した。(一部位結合競合解析)Graph Pad Prism5を使用して、受容体親和性の尺度としてIC₅₀を算出した。

10

【0248】

アッセイ(Va)- ヒトアミリン受容体への結合(全細胞結合)の決定

ヒトカルシトニン受容体、ヒトRAMP3及びCRE-応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定にトランスフェクトしたBHK tk' ts13細胞株を使用して、結合アッセイを行った。

【0249】

アッセイ前日、ポリ-D-リシンコーティングされた384Wの不透明白色BD BioCoatプレート(10000細胞/ウェル)に細胞を播種し、37℃、5%CO₂、湿度95%で一晩インキュベートした。次いで、細胞をHBSS(4℃)で洗浄し、試験化合物、50pM[¹²⁵I]-ラットアミリン、Dulbecco培地w/oフェノールレッド500ml、0.1%オボアルブミン(10%オボアルブミン5ml)、10mM Hepes(5ml 1M)、1xグルタミン(5ml 100x)、1%P/S(5ml 100%)、Complete(1錠/50ml)、0.1%Purificon F68(登録商標)を含む結合緩衝液中で、4℃で一晩インキュベートした。翌朝、プレートをHBSS(4℃)で3回洗浄し、溶解緩衝液(0.1M NaOH(VWR#1.09136.1000)、1%SDS)中に溶解させた。次いでMicroScint40を添加し、プレートを500rpmで短時間振とうした。次いでプレートを室温の暗所で1時間インキュベートし、TopCounterで読み取った。(一部位結合競合解析)GraphPad Prism5を使用して、受容体親和性の尺度としてIC₅₀を算出した。

20

【0250】

アッセイ(VI)- ラットアミリン受容体(膜)への結合の決定

ラットカルシトニン受容体及びラットRAMP3を等モル比(1:2)で一過性にトランスフェクトしたBHK tk' ts13細胞から調製された膜を本発明者等が使用したことを除き、上記の通り(アッセイ(V)- ヒトアミリン受容体への結合の決定)アッセイを行った。製造業者の推奨に従って、FuGENE(登録商標)6(Roche社)を使用して、ラットカルシトニン受容体をBHK tk' ts13細胞に一過性にトランスフェクトした。細胞を10%FBS及び1%Pen/Strep含有DMEM中で増殖させた。トランスフェクションの約48時間後、細胞を収集して膜を調製した。

30

【0251】

アッセイ(VII)- ヒトカルシトニン受容体(膜)への結合の決定

PerkinElmer(登録商標)のシンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズ(RPNQ0001)を使用して結合アッセイを行い、BHK tk' ts13細胞株から調製された細胞膜にヒトカルシトニン受容体及びCRE-応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定にトランスフェクトした。以下の方法で膜を調製した;細胞をPBSですすぎ、収集前に約5分間Verseneとともにインキュベートした。細胞をPBSで洗浄し、細胞懸濁液を1000rpmで5分間遠心処理した。20mM Na-HEPES及び10mM EDTAを含む緩衝液(pH7.4)中で細胞をホモジナイズし、20,000rpmで15分間遠心処理した。生じたペレットを、20mM Na-HEPES及び0.1mM EDTAを含む緩衝液(pH7.4、緩衝液2)中で再懸濁させ、ホモジナイズして遠心処理した(20,000rpm、15分間)。生じたペレットを緩衝液2中に再懸濁させ、タンパク質濃度を試験した(BCAタンパク質アッセイ、Pierce社)。全手順の間、ホモジネートを冷却しておいた。使用するまで膜を-80℃に保った。384ウェルOptiplate(PerkinElmer社(登録商標))において、総体積40μlでアッセイを行った。膜をSPAビーズと混合した。膜の最終濃度は35ng/μl最終であり、SPAビーズの最終濃度は0.05mg/ウェルであった。試験化合物をDMSOに溶解させ、アッセイ緩衝液(50

40

50

mM Hepes、pH7.4、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂、0.1%OA及び0.02%Tween20)で更に希釈した。放射性リガンド¹²⁵I-カルシトニンを実験緩衝液に溶解させ、最終濃度75pM/ウェル(約30,000cpm/10μl)でOptiplateに添加した。遠心処理(1500rpm、10分間)の前に、最終混合物を25、400rpmで振とうしながら120分間インキュベートした。TopCounter(商標)(Packard社)で試料を解析した。(一部位結合競合解析)GraphPad Prism5を使用して、受容体親和性の尺度としてIC₅₀を算出した。

【0252】

アッセイ(VIIa)- ヒトカルシトニン受容体への結合(全細胞結合)の決定

ヒトカルシトニン受容体及びCRE-応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定にトランスフェクトしたBHK tk' ts13細胞株を使用して、結合アッセイを行った。

10

【0253】

アッセイ前日、ポリ-D-リシンコーティングされた384Wの不透明白色BD BioCoatプレート(10000細胞/ウェル)に細胞を播種し、37、5%CO₂、湿度95%で一晩インキュベートした。次いで、細胞をHBSS(4)で洗浄し、試験化合物、50pM[125I]-ヒトカルシトニン、培地w/oフェノールレッド500ml、0.1%オボアルブミン(10%オボアルブミン5ml)、10mM Hepes(5ml 1M)、1xグルタミン(5ml 100x)、1%P/S(5ml 100%)、Complete(1錠/50ml)、0.1%Pluronic F68(登録商標)を含む結合緩衝液中で、4で一晩インキュベートした。翌朝、プレートをHBSS(4)で3回洗浄し、溶解緩衝液(0.1M NaOH)、1%SDSで溶解させた。シンチレーションカクテル(MicroScint40(登録商標))を添加し、プレートを500rpmで短時間振とうした。プレートを室温の暗所で1時間インキュベートし、TopCounter(商標)(Packard社)で読み取った。(一部位結合競合解析)GraphPad Prism5を使用して、受容体親和性の尺度としてIC₅₀を算出した。

20

【0254】

アッセイ(VIII)- ラットカルシトニン受容体への結合の決定

ラットカルシトニン受容体を一過性にトランスフェクトしたBHK tk' ts13細胞から調製された膜を本発明者等が使用したことを除き、上記の通り(アッセイ(VII)- ヒトカルシトニン受容体への結合の決定)アッセイを行った。製造業者の推奨に従って、FuGENE(登録商標)6(Roche社)を使用して、BHK tk' ts13細胞にラットカルシトニン受容体を一過性にトランスフェクトした。細胞を10%FBS及び1%Pen/Strep含有DMEM中で増殖させた。トランスフェクションの約48時間後、細胞を収集して膜を調製した。

30

【0255】

アッセイ(IX)- pK- ミニプタにおけるT_{1/2}の決定

実施例に従って、i.v.投与後に示されるミミリン化合物のT_{1/2}を決定するため、Gottigenミニプタにおける薬物動態(PK)試験を実施した。

【0256】

Ellegaard Gottingen Minipigs ApS社のメスのGottingenミニプタにおける薬物動態試験により本発明のアミリンアナログのT_{1/2}値を決定し、実験動物管理の原則に従う。

【0257】

動物が試験に入る前に、約6~10日間の順化期間を与えた。順化期間開始時、ミニプタは月齢約5~12ヶ月、体重範囲15~35kgであった。ミニプタは、血液サンプル採取に使用する、2つの中心静脈カテーテルを挿入されていた。

40

【0258】

約12時間の明期及び12時間の暗期の周期を与えるように照明した動物室で試験を実施した。動物は個別に収容した。

【0259】

試験中、動物は国内品質の飲料水を自由に入手でき、PK試験では食餌制限を適用されなかった。到着時及び投薬日に動物を計量した。

【0260】

本試験では、試験物質を用量約5nmol/kgで静脈内に投与した。可能であれば、動物は一方の中心静脈カテーテルで単回の静脈内注射を受け、他方のカテーテルから血液サンプル

50

採取を行った。典型的には3頭、一部の 경우에는 2頭又は4頭の動物に各試験物質を与えた。

【0261】

サンプル採取点12~16個を使用して、十分な血漿濃度-時間プロファイルを各動物より得た。一例として、以下のスケジュールに従って血液試料も収集した：

静脈内投与後：

投薬前(0)、注射後0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168及び240時間。一部の 경우에는、注射後288時間まで、更なる血液試料を採取した。

【0262】

各サンプル採取時に、血液0.5~2mlを各動物から抜いた。血液試料は中心静脈カテーテルを介して採取した。

【0263】

血液試料0.8mLをEDTA試験チューブ(8mM EDTA)に収集した。遠心処理前に血液試料を最長20分間氷上に維持した。遠心処理(すなわち4 で10分間、2000G)を使用して血漿を分離し、ドライアイス上のMicronicチューブに速やかに移した。血漿約200 µlを各Micronicチューブに移した。解析まで血漿を-20 で保存した。LCMSを使用して、化合物の含量について血漿試料を分析した。

【0264】

Phoenix WinNonlin 6.3(Pharsight Inc.社、Mountain View、CA、USA)を使用するノンコンパートメント薬物動態解析(NCA)により、血漿濃度-時間プロファイルを解析した。各動物の個別の血漿濃度-時間プロファイルを使用してNCAを行った。T_{1/2}は終末相半減期= $\ln 2 / \lambda_z$ であり、曲線の末端(対数線形)部分に関連する一次速度定数であり時間対ログ濃度の線形回帰により推定される λ_z から決定した。

【0265】

アミリン及びミミリン定量のためのMS法

血漿40 µlを66.67%EtOH+1%HCOOH 120 µlで希釈し混合する。13000rpm、4 で20分間遠心処理する。Sciex API 3000でLC-MS法により上清を解析し、血漿中で作製した標準物質とともに定量する。

【0266】

アッセイ(X)- pK- ラットにおけるT_{1/2}の決定

i.v.及びs.c.投与後のミミリンペプチドのT_{1/2}を決定するため、ラットにおける薬物動態(PK)試験を実施した。

【0267】

Taconic Europe社のオスのSprague Dawleyラットにおける薬物動態試験により本発明のミミリン誘導体のT_{1/2}値を決定し、実験動物管理の原則に従う。

【0268】

動物が試験に入る前に、約7日間の順化期間を与えた。順化期間開始時、ラットは体重範囲250~400gであった。

【0269】

約12時間の明期及び12時間の暗期の周期を与えるように照明した動物室で試験を実施した。動物は群で収容され、食料及び水を自由に摂取した。投薬日に動物を計量した。

【0270】

本試験では、試験物質を用量約20nmol/kgで皮下又は静脈内に投与した。動物は、皮下投与では首に単回の皮下注射を、静脈内投与では尾静脈に直接単回の静脈内注射を受けた。典型的には3匹、一部の 경우에는 2匹又は4匹の動物に各試験物質を与えた。

【0271】

サンプル採取点8~10個を使用して、十分な血漿濃度-時間プロファイルを各動物より得た。一例として、以下のスケジュールに従って血液試料を収集した：

皮下又は静脈内投与後：

投薬前(0)、注射後0.5、1、1.5、2、4、6、12、24、48及び72時間。

10

20

30

40

50

【0272】

各サンプル採取時に、血液0.08～0.10mlを各動物から抜いた。静脈穿刺により舌下静脈から、毛細管チューブの使用により血液試料を採取した。

【0273】

血液試料をEDTAで安定化した。遠心処理前に血液試料を最長20分間氷上に維持した。遠心処理(すなわち4 で10分間、1500G)を使用して血漿を分離し、Micronicチューブ又はPCRプレートに速やかに移した。血漿約40 μ lを移し、分析されるまで-20 で保存した。LCMSにより、ミミリン化合物の含量について血漿試料を分析した。

【0274】

Phoenix WinNonlin 6.3(Pharsight Inc.社、Mountain View、CA、USA)を使用するノンコンパートメント薬物動態解析(NCA)により、血漿濃度-時間プロファイルを解析した。各動物の個別の血漿濃度-時間プロファイルを使用してNCAを行った。T_{1/2}は終末相半減期= $\ln 2 / \lambda_z$ であり、曲線の末端(対数線形)部分に関連する一次速度定数であり時間対ログ濃度の線形回帰により推定される λ_z から決定した。

【0275】

アッセイ(XI)- 潜在的なMHCクラスII結合部位の決定

インシリコ試験により、ミミリンアナログを作り出すためのタンパク質工学により生じる新規のペプチド配列が、ヒトHLA-IIとしても知られる、主要組織適合性複合体クラスII(MHC-II)に結合することができるペプチド配列を生じうるかどうかについて調査した。このような結合が、T細胞エピトープが存在する前提となる。本試験に使用したペプチド/HLA-II結合予測ソフトウェアは2つのアルゴリズム、HLA-DR予測を行うNetMHCIIpan 2.1(Nielsenら2010)、HLA-DP/DQ予測を行うNetMHCII 2.2(Nielsenら2009)に基づくものであった。

【0276】

MHCクラスII結合ペプチド配列を単独で解析する場合に考慮する必要がある一定の注意が存在すること、具体的にはこの方法が、抗原プロセッシング、MHCクラスII/ペプチド複合体によるT細胞受容体認識、又は任意の非生殖細胞系ペプチドに対するT細胞免疫寛容に寄与しないことに注目すべきである。実際、これらの理由のため、MHCクラスII結合予測ツールを使用する配列解析はいずれも、実際のT細胞エピトープ数の過剰な予測をもたらす。

【0277】

この解析で同定されたHLA-II結合ペプチドのいずれもが、活性なCD4+T細胞エピトープである可能性を有しているが、文献より、ヒトT細胞アッセイで試験すると、このようなペプチドのうち少数のみが実際のT細胞エピトープであることが知られている。

【0278】

それにも関わらず、任意の個々の雑多な(promiscuous)非生殖細胞系HLA-II結合ペプチドが、活性なCD4+T細胞エピトープであるリスクを有する。

【0279】

したがって、免疫原性を評価するためのエキスピボT細胞アッセイを使用して、更なる評価を行うことが推奨される。このエキスピボ解析の結果を既存のタンパク質治療薬に関するベンチマークデータと比較して、免疫原性の可能性についてのより正確な前臨床評価を得ることができる。

【0280】

野生型サケカルシトニン及び配列番号1によるミミリンペプチドの両方が、MHCクラスIIペプチドについての結合予測を示さなかった。

【0281】

アッセイ(XII)- SEC-HPLC

Waters Insulin HMWPカラムを使用して、流速0.5ml/分、カラム温度50 、UV-検出215nmで、イソクラティック溶出(0.5M NaCl、10mM NaH₂PO₄及び5mM H₃PO₄、50%(v/v)イソプロパノール)によりSEC-HPLCを実施した。典型的なカラムローディング量は1桁nmol/注射で

10

20

30

40

50

あった。総ペプチドピーク面積を「総ペプチド濃度」の尺度として使用し、個々のペプチドの一次構造に基づいて算出されるUVモル吸光係数を使用して絶対総ペプチド濃度を推定した。モノマーの主ピーク前に溶出した総ペプチドピーク面積をHMWP(高分子量タンパク質)と呼び、総ペプチドピーク面積に対するパーセンテージスケールで与えた。モノマーの主ピーク後に溶出した総ペプチドピーク面積をポストモノマーと呼び、総ペプチドピーク面積に対するパーセンテージスケールで与えた。

【0282】

アッセイ(XIII)- 製剤の静止保存安定性

特定の温度でのインキュベーション前、中及び後、以下の試験の1つ/複数を定期的に行い、静止保存安定性を評価する。

10

【0283】

SEC-HPLC

アッセイ(1)に従って、「総ペプチド濃度」、HMWP(高分子量タンパク質)及びポストモノマーを決定した。

【0284】

RP-UPLC

UV検出215nmで、CSH1.7 μ m、150 \times 2.1mmカラム(60)を使用するUPLCにより、ペプチド純度を測定した。溶出剤A(0.09リン酸二アンモニウムpH3.6、10%MeCN v/v%)及び溶出剤B(80%MeCN v/v%)を、総流量0.3ml/分で使用した(開始時:45%B;2分:45%B;27分:65%B;28分:95%B;31分:95%B;32分:45%B;35分:45%B)。純度は、主ピークと総ペプチド関連ピーク面積との間の相対的な面積比に基づく%で与えた。

20

【0285】

アッセイ(XIV)- DIOラットモデルを使用する、体重に対する効果を試験する実験プロトコル(DIOラットにおける、GLP-1アナログリラグルチド、アミリンアナログ(EX.#2)並びにリラグルチド及びEX.#2の組み合わせの亜慢性効果)

動物及び食事

全ての動物プロトコルが、Novo Nordisk社のInstitutional Animal Care and Use Committee and Ethical Review Committeeにより承認された。高脂肪食(45%kcal脂肪、RD1245 1、Research Diets社、New Brunswick、NJ、USA)で飼育された、食事誘導性肥満(DIO)のオスのSprague DawleyラットをVital River社(Beijing、中国)より入手し、食料及び水を自由に入手できる、温度(23 \pm 2)で、光を制御された(12h:12h明/暗周期、1800hで点灯)環境で収容した。到着するとラットを順化させ、この期間中は隔週で体重を監視した。

30

【0286】

製剤緩衝液

リラグルチドを、8mMリン酸塩、184mMプロピレングリコール、58mMフェノール、pH=8.15中に配合した。EX.#2を10mMリン酸塩、250mMグリセロール、0.025%ポリソルベート20、pH=7.4中に配合した;溶媒処理される動物には後者の製剤緩衝液を投薬した。

【0287】

群割り当て、投薬及び体重測定

試験開始前に、動物を7日間単独で収容し、取扱い及び注射手順に順化させた。脂肪量及び体重の平均値及び標準偏差の統計的ばらつきが群間で最小になるように、DIOラットを群(n=10/群)に分配した。1日1回16:00に、皮下に溶媒(0~28日;群A)、リラグルチド(0.1mg/kg 0~28日、群B)、化合物EX.#2(3.7 μ g/kg 0~28日、群C)、又はリラグルチド及び化合物EX.#2の組み合わせ(0.1mg/kgリラグルチド0~28日、及び3.7 μ g/kg化合物EX.#2 15~28日;群D)のいずれかを動物に投薬した。毎日投薬前に、体重を速やかに測定した。

40

【0288】

終結

28日目に動物を屠殺した。動物をO₂/N₂O/イソフルランで麻酔し、心臓穿刺により血液を採取しEDTAチューブに入れ、氷上に維持し、収集30分間以内に遠心処理した。その後、解析まで全てのEDTA血漿試料を-80 で保存した。肝臓及び脳試料も収集し、後に解析す

50

るために-80 で保存した。

【0289】

アッセイ(XV)- リラグルチドと合剤化した場合の、LYD-ブタにおける皮下ミミリン誘導体のPKの決定

リラグルチドとの合剤が、ミミリン誘導体又はリラグルチドのPK特性を変化させるかどうかを決定するため、Landrace Yorkshire Duroc crossbreed(LYD)ブタで合剤試験を行い、共投与試験と比較した。

【0290】

Lars Jonson、Hillerodvej 70、Lyngeから届いたSPF起源のメスのLYDブタで試験を行った。

10

【0291】

順化期間の開始時、ブタの体重は55~70kgの範囲であり、ブタは月齢約5ヶ月であった。

【0292】

動物が到着する前、動物室及び檻を清掃してVirkon Sで消毒した。試験中、動物室を定期的に清掃及び洗浄した。

【0293】

順化期間中、ブタは群で収容した。寝床としてわらを入れた3.1m²以上の檻の中でカテーテル挿入後、麻酔中及び単独で収容された後は、ブタは中心静脈カテーテルを装着していた。室内温度を20~23 に、相対湿度を30~70%に設定した。12時間の明期及び12時間の暗期の周期を与えるように部屋を照明した。07.00~19.00時間点灯した。

20

【0294】

共投与に使用した皮下製剤は、8mMリン酸塩、58mMフェノール、14mg/mlプロピレングリコール、pH8.2中に1.6mMリラグルチド又は1.6mMミミリン誘導体のいずれかを含んでいた。合剤は、8mMリン酸塩、58mMフェノール、14mg/mlプロピレングリコール、pH8.2中に1.6mMリラグルチド及び1.6mMミミリン誘導体を含んでいた。全ての場合で、製剤を同様に調製し、カートリッジに充填した。

【0295】

以下のように、動物に皮下投薬した。

【0296】

筋肉組織又は重度の血管新生を回避するように、あらかじめ超音波で確定した注射部位の深さ4mmにs.c.投薬を行った。NovoPen(登録商標)4及び針Novofine 28G、及び深さ4mmの注射を確実にするための針ストッパーを使用して投薬を行った。化合物の沈着を確実にするため、針を皮下組織に注射後10秒間維持した。共投与のため、動物は首の異なる側にリラグルチド及び化合物2の、2回の独立した注射を受けた。合剤は1回の注射で投与した。試験は、投薬間の十分な洗浄によりクロスオーバー試験として行った。全ての試験で、動物には2nmol/kgのリラグルチド及び2nmol/kgのミミリン誘導体を投薬した。

30

【0297】

血液サンプル採取

ミミリン誘導体の十分な血漿濃度-時間プロファイルを十分に包含するように、投薬後15日までの間、所定の時点で血液をサンプル採取した。血液試料は、頸静脈に達する中心静脈カテーテルから、このカテーテルを通して採取し、その後これを0.9%NaCl 10mlで洗浄した。

40

【0298】

各血液サンプル採取時点で、全血の約0.8mLを1.5mL EDTAコーティングチューブに収集し、チューブを穏やかに回転させて試料を抗凝血剤と混合させた。血液試料(例えば0.8mL)をEDTA緩衝液(8mM)に収集し、次いで4 及び2000Gで10分間遠心処理した。血漿をドライアイス上のMicronicチューブにピペティングし、解析まで-20 に維持した。

【0299】

解析

50

LC-MSを使用して各ミミリン誘導体の血漿濃度を、LOCIによってリラグルチドの血漿濃度を解析した。Phoenix WinNonlin version 6.3(Pharsight Inc.社、Mountain View、CA、USA)でのノンコンパートメントモデルにより、個別の血漿濃度-時間プロファイルを解析した。

【0300】

皮下投与後、典型的には投薬後240～288時間までの、又は最後に濃度測定されるまでの、血漿濃度対時間曲線下の面積(AUC、[時間×濃度])を算出した(Pharsight programmeにより)。AUCを算出し、AUCinf-predとして与え、用量で正規化した。しかし、プロファイルの外挿面積が20%を上回った場合、 AUC_{last} を使用してAUCを算出し用量で正規化した。

【0301】

LYD-ブタにおける合剤試験の結果を以下にまとめる。

【0302】

アッセイ(XVI)- LYD-ブタにおけるT1/2及び皮下バイオアベイラビリティの決定

a) i.v.投与後のミミリン誘導体の延長、及びb) s.c.投与後のミミリン誘導体のバイオアベイラビリティを決定するため、Landrace Yorkshire Duroc crossbreed(LYD)ブタにおける薬物動態(PK)試験を実施した。

【0303】

LYDブタは、上記のアッセイXVに記載される通りに届き、処理され、順化された。

【0304】

i.v.及びs.c.試験において、ミミリン誘導体を50mMリン酸塩、70mM塩化ナトリウム及び0.05%ポリソルベート80、pH=8.0に溶解させ、濃度約100nmol/mLにした。2nmol/kg s.c.及び5nmol/kg i.v.で動物に投薬した。

【0305】

以下の通り、動物に皮下又は静脈内投薬した。

【0306】

筋肉組織又は重度の血管新生を回避するように、あらかじめ超音波で確定した注射部位の深さ4mmにs.c.投薬を行った。NovoPen(登録商標)4及び針Novofine 28G、及び深さ4mmの注射を確実にするための針ストッパーを使用して投薬を行った。化合物の沈着を確実にするため、針を皮下組織に注射後10秒間維持した。

【0307】

耳静脈より、又はvenflonを介して静脈内投与を行った。

【0308】

血液サンプル採取

ミミリン誘導体の十分な血漿濃度-時間プロファイルを十分に包含するように、投薬後10～12日までの間、所定の時点で血液をサンプル採取した。残りは、上記のアッセイ(XV)の血液サンプル採取に記載されるプロトコルに従った。

【0309】

解析

LC-MSを使用して各ミミリン誘導体の血漿濃度を解析した。Phoenix WinNonlin version 6.3(Pharsight Inc.社、Mountain View、CA、USA)でのノンコンパートメントモデルにより、個別の血漿濃度-時間プロファイルを解析した。

【0310】

静脈内投与に基づき、得られる終末相半減期を決定した。T1/2は終末相半減期 $=\ln 2 / \lambda_z$ であり、曲線の末端(対数線形)部分に関連する一次速度定数であり時間対ログ濃度の線形回帰により推定される λ_z から決定した。

【0311】

以下の通り絶対バイオアベイラビリティ(F)を算出した：

皮下投与及び静脈内投与両方の後、典型的には投薬後240～288時間までの、又は最後に濃度測定されるまでの、血漿濃度対時間曲線下の面積(AUC、[時間×濃度])を算出した(Pharsight programmeにより)。無限に外挿することによりAUCを算出し、用量で正規化した

10

20

30

40

50

。次いで、用量で補正したAUC値に基づいて、つまり AUC/D_{sc} を AUC/D_{iv} で割り×100したものととして絶対バイオアベイラビリティ(F%)を算出した。ここで、 D_{sc} はkgあたりの皮下用量、 D_{iv} は静脈内に与えられるkgあたりの用量である。

【0312】

アッセイ(XVII)- ビーグル犬におけるT1/2及び皮下バイオアベイラビリティの決定

a) i.v.投与後のミミリン誘導体の延長、及びb) s.c.投与後のミミリン誘導体のバイオアベイラビリティを決定するため、ビーグル犬における薬物動態(PK)試験を実施した。

【0313】

延長は、体内での時間、したがってミミリン誘導体の作用時間の延長を意味する。これを、問題の誘導体の終末相半減期をi.v.投与後に決定するPK試験で行った。終末相半減期は一般的に、最初の分布相の後に測定される一定の血漿濃度が半減するのに要する期間を意味する。

【0314】

下記の通り、ミミリン化合物にPK試験を行った。

【0315】

ミミリン誘導体化合物2を用いた試験において、ビーグル犬は年齢1~5才で、試験開始時の体重約10~12kgであった。イヌを、檻(12時間明期:12時間暗期)の中に群で収容し、Royal Canin Medium Adult dog(Royal Canin Products社、Brogaarden A/S、デンマーク)で個別に、1日1回制限的に給餌した。毎日可能な時に、運動及びグループソーシャル(group social)をさせた。投薬間の適切な洗浄期間により、イヌを繰り返しの薬物動態試験に使用した。最初の薬物動態試験開始前に、適切な順化期間を与えた。動物の取扱い、投薬及び血液サンプル採取は全て、訓練を受け熟練したスタッフが行った。試験前に一晩及び投薬後0~4時間、イヌを絶食させた。更に、投薬1時間前から投薬4時間後までイヌは水を制限され、それ以外の場合は全期間にわたって水を自由に入手できた。

【0316】

静脈内及び皮下投与

i.v.及びs.c.試験において、10mMリン酸塩;250mMグリセロール;0.025%ポリソルベート20、pH=7.4に溶解させ、濃度約10nmol/ml(i.v.)及び50nmol/ml(s.c.)にしたミミリン誘導体を、首の背側部分の橈側皮又は皮下への、静脈内又は皮下注射(1~5nmol/kgに相当する体積、例えば0.1~0.2ml/kg)によりイヌに投与した。

【0317】

血液サンプル採取

ミミリン誘導体の十分な血漿濃度-時間プロファイルを十分に包含するように、投薬後10~12日までの間、所定の時点で血液をサンプル採取した。

【0318】

各血液サンプル採取時点で、全血の約0.8mLを1.5mL EDTAコーティングチューブ(8mM)に収集し、チューブを穏やかに回転させて試料を抗凝血剤と混合させ、次いで4 及び1942Gで4分間遠心処理した。血漿をドライアイス上のMicronicチューブにピPETTINGし、解析まで-20 に維持した。

【0319】

血液試料を、必要に応じて、例えばa)標準的な21G針及びシリンジを使用して頸静脈から、又はb)最初の2時間は前肢の橈側皮静脈中のvenflonから、次いで残りの時点では頸静脈からシリンジで採取した(venflonから試料にヘパリン生理食塩水が入り込むのを回避するため、最初の数滴をvenflonから流出させた)。

【0320】

解析

LC-MSを使用して各ミミリン誘導体の血漿濃度を解析した。Phoenix WinNonlin version 6.3(Pharsight Inc.社、Mountain View、CA、USA)でのノンコンパートメントモデルにより、個別の血漿濃度-時間プロファイルを解析した。

【0321】

静脈内投与に基づき、得られる終末相半減期を決定した。 $T_{1/2}$ は終末相半減期 $=\ln 2 / \lambda_z$ であり、曲線の末端(対数線形)部分に関連する一次速度定数であり時間対ログ濃度の線形回帰により推定される λ_z から決定した。

【 0 3 2 2 】

以下の通り絶対バイオアベイラビリティ(F)を算出した：

皮下投与及び静脈内投与両方の後、典型的には投薬後240～288時間までの、又は最後に濃度測定されるまでの、血漿濃度対時間曲線下の面積(AUC、[時間×濃度])を算出した(Pharsight programmeにより)。無限に外挿することによりAUCを算出し、用量で正規化した。次いで、用量で補正したAUC値に基づいて、つまり AUC/D_{sc} を AUC/D_{iv} で割り×100したものととして絶対バイオアベイラビリティ(F%)を算出した。ここで、 D_{sc} はkgあたりの皮下用量、 D_{iv} は静脈内に与えられるkgあたりの用量である。

10

【 0 3 2 3 】

結果

【 0 3 2 4 】

【表 8 A】

Table 8- 3nmol/kg ミミリン化合物、並びに投与後0～24時間、及び投与後24～48時間の期間における食物摂取量減少に対する効果(アッセイI)

EX. #	PD ラット 3nmol/kg 減少(%) 0～24h	PD ラット 3nmol/kg 減少(%) 24～48h
2	79	60,66667
3	63	9
4	13,5	-4
5	3	-3
6	2	-12
9	58,5	39
13	70	18
21	71	46
22	55,5	63,5
28	84	77
29	52	0
31	62	12
33	73	39
40	49	79
46	82	78
47	66	10
48	52	11
49	28	-2
56	45	67
58	74	63
72	17	11
73	55	62
80	49	56
84	7	3
85	44	24
98	52	57
99	46	68
103	23	10
104	26	28
107	4	-5
108	27	26
109	40	42
110	44	8
113	21	6
117	20	14
118	26	15
119	25	29
120	22	19
121	0	0

10

20

30

40

【表 8 B】

125	9	5
126	34	24
127	36	21
129	32	0
130	25	10
131	8	9

10

【 0 3 2 5 】

【表 9】

Table 9- 3nmol/kg ミミリン化合物、及び投与後0時間～24時間の期間における0超の食物摂取量減少に対する効果(アッセイI)

EX. #						
2	21	46	73	104	118	130
3	22	47	80	107	119	131
4	28	48	84	108	120	-
5	29	49	85	109	125	-
6	31	56	98	110	126	-
9	33	58	99	113	127	-
13	40	72	103	117	129	-

20

【 0 3 2 6 】

【表 10】

Table 10- 3nmol/kg ミミリン化合物、及び投与後0時間～24時間の期間における10以上の食物摂取量減少に対する効果(アッセイI)

EX. #						
2	22	46	72	103	117	128
3	28	47	73	104	118	129
4	29	48	80	108	119	130
9	31	49	85	109	120	
13	33	56	98	110	126	
21	40	58	99	113	127	

30

40

【 0 3 2 7 】

【表 1 1】

Table 11- 3nmol/kg ミミリン化合物、及び投与後24時間～48時間の期間における0超の食物摂取量減少に対する効果(アッセイI)

EX. #						
2	28	48	84	108	119	131
3	31	56	85	109	120	-
9	33	58	98	110	125	-
13	40	72	99	113	126	-
21	46	73	103	117	127	-
22	47	80	104	118	130	-

10

【 0 3 2 8 】

【表 1 2】

Table 12- 3nmol/kg ミミリン化合物、及び投与後24時間～48時間の期間における10以上の食物摂取量減少に対する効果(アッセイI)

EX. #					
2	31	56	98	117	130
9	33	58	99	118	-
13	40	72	103	119	-
21	46	73	104	120	-
22	47	80	108	126	-
28	48	85	109	127	-

20

【 0 3 2 9 】

【表 13 A】

**Table 13- HSAを用いないヒトカルシトニン及びアミリン受容体機能アッセイにおける、ミ
ミリン化合物のEC50(pM)(アッセイIIb)**

EX. #	HSA を用いずに試験		EX. #	HSA を用いずに試験	
	h アミリン-R funct. EC50 (pM)	hCTR funct. EC50 (pM)		h アミリン-R funct. EC50 (pM)	hCTR funct. EC50 (pM)
1	3	1	73	27	18
2	8	5	74	50	45
3	8	4	75	80	19
4	6	2	76	10	14
5	27	7	77	10	6
6	23	8	78	9	11
7	10	13	79	38	42
8	7	7	80	32	29
9	12	9	81	37	41
10	16	5	82	33	27
11	7	5	83	17	15
12	6	5	84	26	12
13	4	3	85	33	28
14	28	13	86	32	13
15	9	7	87	9	13
16	15	9	88	461	127
17	8	6	89	187	64
18	20	17	90	239	88
19	8	3	91	37	41
20	11	7	92	22	23
21	9	6	93	64	24
22	11	9	94	42	30
23	9	4	95	65	32
24	20	14	96	11	8
25	10	7	97	50	34
26	7	6	98	47	28
27	8	4	99	20	23
28	8	7	100	17	16
29	10	7	101	51	37
30	14	7	102	12	6
31	14	6	103	43	23
32	31	12	104	67	70
33	8	7	105	235	45
34	12	14	106	386	66
35	13	8	107	68	36
36	23	54	108	ND	ND
37	10	5	109	37	25

10

20

30

40

【表 1 3 B】

38	12	6	110	ND	ND
39	16	8	111	22	24
40	13	14	112	54	18
41	27	18	113	36	21
42	17	12	114	76	60
43	18	11	115	66	56
44	24	13	116	62	63
45	15	10	117	41	27
46	16	17	118	57	65
47	18	15	119	72	49
48	18	17	120	89	52
49	10	10	121	50	22
50	6	4	122	53	52
51	7	5	123	24	28
52	39	34	124	40	34
53	22	31	125	70	57
54	28	19	126	52	40
55	41	29	127	31	31
56	22	23	128	23	19
57	20	22	129	25	25
58	10	10	130	54	45
59	46	37	131	18	15
60	53	48	132	16	15
61	50	40	133	10	12
62	55	31	134	481	45
63	63	38	72bb	14	3
64	142	66	95bb	46	9
65	67	40	127bb	11	6
66	41	25	22bb	5	2
67	20	14	86bb	7	2
68	36	27	106bb	629	103
69	21	28	135	23628	840
70	32	19	124bb	5	4
71	53	30	118bb, 120bb, 121bb	8	4
72	17	12			

【 0 3 3 0 】

【表 1 4 A】

Table 14- HSAを用いたヒトカルシトニン及びアミリン受容体機能アッセイにおける、ミ
ミリン化合物のEC50(pM)(アッセイIIa)

EX. #	HSA を用いて試験	
	h アミリン-R funct. EC50 (pM)	hCTR funct. EC50 (pM)
21	39	19
22	61	26
23	26	9
34	143	74
35	39	19
40	51	29
41	73	30
42	67	35
43	68	25
44	62	25
45	66	27
46	26	11
47	4	2
48	9	8
49	4	3
50	4	4
51	6	4
52	74	30
53	57	48
54	49	28
55	140	42
56	67	24
57	82	51
58	24	15
59	62	49
60	125	72
61	94	73
62	168	78
63	328	154
64	435	239
65	265	102
66	85	40
67	94	23
68	72	37
69	100	44
70	47	22
71	164	59
72	230	48
73	185	22
74	134	56

10

20

30

40

【表 1 4 B】

75	413	95
76	17	11
79	71	45
80	93	71
81	100	37
82	58	30
83	181	113
84	440	123
85	19	9
86	356	87
88	976	418
89	210	50
90	209	53
91	81	42
92	150	105
93	729	109
94	30	75
95	52	13
96	38	11
97	64	48
98	66	35
99	92	40
100	143	108
101	93	73
102	106	28
103	128	92
104	122	53
105	179	22
106	157	31
107	335	113
108	150	68
109	158	108
110	70	53
111	52	49
112	291	67
113	159	57
114	142	97
115	546	366
116	67	36
117	212	99
118	105	54
119	86	61
120	123	68
121	80	38
122	77	37

10

20

30

40

【表 1 4 C】

123	64	34
124	122	92
125	152	72
126	223	142
127	140	73
128	173	77
129	565	852
130	185	99
131	154	62
132	37	50
133	44	50

【 0 3 3 1 】

【表 15】

Table 15-選択したミミリン化合物の安定性(アッセイIII)

Ex. #	ThT pH 7.5 遅延時間(h)	ThT pH 7.5 回収率(%)
40	>45	100
41	>45	100
42	>45	100
43	>45	100
44	>45	100
45	>45	100
46	>45	100
47	>45	100
50	>45	98
52	>45	100
53	>45	100
54	>45	100
55	>45	94
56	>45	100
58	>45	100
59	>45	100
60	>45	100
61	>45	100
62	>45	100
63	>45	100
64	>45	100
65	>45	100
80	>45	100
98	>45	100
101	0	100
104	>45	100
107	0.3	0
108	>45	100
109	>45	100
110	>45	100
116	1	16
118	0	23
119	1.5	39.5
120	>45	100
121	>45	100
125	>45	100
126	8.4	90
127	>45	100
130	8	2

【 0 3 3 2 】

【表 16 A】

Table 16-ミミリン化合物の溶解性(アッセイIV)

溶解性(μM)								
Ex. #	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 6.0	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
2	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
3	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
4	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
5	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
6	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
7	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
8	≥200	94	35	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
9	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
10	≥200	182	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
11	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
12	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
13	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
14	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
15	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
16	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
17	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
18	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
19	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
21	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
22	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
23	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
24	≥200	150	145	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
25	≥200	218	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
26	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
27	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
28	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
29	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
30	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
31	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
32	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
33	≥200	1	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
34	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
35	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
36	117	9	10	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
37	≥200	18	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
38	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
39	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
40	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
41	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
42	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200

10

20

30

40

40

[illegible]

【表 1 6 C】

88	≥200	1	6	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
89	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
90	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
91	≥200	7	29	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
92	≥200	≥200	169	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
93	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
94	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
95	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
96	≥200	177	45	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
97	≥200	≥200	40	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
98	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
99	≥200	≥200	19	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
100	≥200	0	1	63	180	≥200	≥200	≥200
101	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
102	6	0	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
103	≥200	≥200	156	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
104	≥200	≥200	119	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
105	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
106	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
107	≥200	≥200	≥200	148	129	74	≥200	≥200
108	≥200	≥200	65	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
109	≥200	≥200	7	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
110	≥200	≥200	149	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
111	≥200	1	2	0	1	0	0	0
112	≥200	132	22	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
113	≥200	195	57	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
114	≥200	65	7	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
115	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
116	≥200	≥200	32	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
117	≥200	≥200	38	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
118	≥200	2	8	17	5	26	90	173
119	≥200	170	56	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
120	≥200	≥200	96	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
121	≥200	≥200	110	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
122	≥200	≥200	32	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
123	≥200	≥200	2	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
124	≥200	≥200	61	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
125	≥200	28	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
126	≥200	0	0	161	≥200	≥200	≥200	≥200
127	≥200	31	0	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
128	≥200	25	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
129	≥200	≥200	1	1	1	1	52	185
130	≥200	174	9	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200
131	≥200	10	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200	≥200

10

20

30

40

【表 17】

Table 17-ミミリン化合物でのアミリン及びカルシトニン受容体IC50(pM)(アッセイV及びVII)

Ex. #	h アミリン-R 結合 IC50 (pM)	hCT-R 結合 IC50 (pM)	r アミリン-R 結合 IC50 (pM)	rCT-R 結合 IC50 (pM)
41	141	85	146	44
42	159	50	ND	ND
43	164	50	ND	ND
45	389	112	ND	ND
46	516	84	ND	ND
47	37	24	22	13
48	77	34	63	13
49	15	11	64	11
50	54	23	122	17
51	773	140	ND	123
52	724	136	ND	114
53	114	215	1302	65
54	442	85	455	44
55	202	84	242	27
56	394	70	3986	202
57	124	108	25	44
59	243	113	29	23
60	57	34	46	20
67	29	22	17	17
68	50	10	46	10
69	74	46	115	42
70	206	77	684	71
71	251	70	374	31
72	565	97	1529	85
81	141	102	26	39
99	159	154	45	69
100	171	100	46	62
105	309	222	162	72
109	131	51	78	12
110	122	57	13	13
114	297	85	146	21
117	166	150	26	31
119	152	67	53	16
120	166	91	29	27
121	371	120	357	32
126	225	193	91	31
128	216	53	98	28
131	720	651	385	246
132	390	131	1159	69

【表 18】

Table 18-ミニブタにおけるミミリン化合物のT1/2(アッセイIX)

Ex. #	PK ミニブタ iv T1/2 (h)
サケカルシトニン	0
1	0
2	85
3	17
4	2
6	1
9	90
13	86
21	118
22	108
40	171
46	118
56	88
110	32
116	87

10

20

【 0 3 3 5 】

【表 19】

Table 19-ラットにおけるミミリン化合物のT1/2(アッセイX)

EX. #	PK ラット iv T1/2 (時間)	PK ラット sc T1/2 (時間)
サケカルシトニン	ND	1
2	12	13
3	3	3
4	3	3
5	6	13

30

【 0 3 3 6 】

【表 20】

Table 20-リラグルチドと合剤化又は共投与した場合の、LYD-ブタにおける皮下ミミリン誘導体のPK(アッセイXV)

薬物動態パラメータ	合剤		共投与	
	リラグルチド	Ex #2	リラグルチド	Ex #2
T1/2(時間)	20	67	19	67
Cmax/D (kg/L)	3.9	5.8	3.4	6.9
AUC/D (hr*kg/L)	129	732	114	712
化合物	リラグルチド	Ex #46	リラグルチド	Ex #46
T1/2(時間)	25	133	21	129
Cmax/D (kg/L)	3.7	5.7	3.4	5.2
AUC/D (hr*kg/L)	136	656	111	624

10

【0337】

20

【表 21】

Table 21-LYD-ブタにおける T1/2 及び皮下バイオアベイラビリティ(アッセイ XVI)

Ex. #	LYD-ブタ iv PK, t1/2(時間)*	皮下バイオアベイラビリティ(%)
2	64	99

*終末相半減期(t1/2)は調和平均値、n=3 である

【0338】

30

【表 22】

Table 22-静脈内及び皮下投与後の、ビーグル犬におけるインビボでの薬物動態評価(アッセイ XVII)

Ex. #	ビーグル犬 iv PK, t1/2(時間)*	皮下バイオアベイラビリティ(%)
2	95	98

*終末相半減期(t1/2)は調和平均値、n=2 である

【0339】

40

(実施例A)

製剤の調製

十分に明らかな濃度の賦形剤(抗菌剤、等張化剤、pH緩衝液)を含む水性保存液を、十分に明らかな濃度のミミリンペプチド及び/又はGLP-1化合物を含む水性保存液と混合することにより、水性製剤を調製する。或いは、十分に明らかな濃度の賦形剤及びGLP-1化合物を含む水溶液にミミリンペプチドを直接溶解させる。pH調節後、各製剤を無菌のガラス容器へ無菌濾過する(0.22 µmフィルター)。

【0340】

(実施例B)

化合物EX.#40及びEX.#46を含む製剤の安定性

50

実施例Aに従って、0.8mMの化合物EX.#40又は0.8mMの化合物EX.#46を含む製剤を調製した。全ての製剤が8mMリン酸塩を含み、pH8.2にpH調節された。58mMフェノール及び14mg/mlプロピレングリコールを含む更なる一連の製剤も調製した。アッセイ(IIIa)に従って各製剤を試験した。

【0341】

【表23】

Table 23-化合物 EX.#40 及び EX.#46 を含む製剤の安定性

製剤	EX.#40 (mM)	EX.#46 (mM)	リン酸塩(mM)	フェノール(mM)	プロピレングリコール(mg/ml)	ThT 遅延時間(h)	ペプチド Rec. (%)
F1	0.8	-	8	-	-	>45	102
F2	0.8	-	8	58	14	>45	101
F3	-	0.8	8	-	-	>45	102
F4	-	0.8	8	58	14	>45	102

【0342】

アッセイ(XIII)に従って各製剤を試験し、結果を以下に提示する。

【0343】

【表24】

Table 24-化合物 EX.#40 及び EX.#46 を含む製剤の安定性

製剤	EX.#40 (mM)	EX.#46 (mM)	リン酸塩(mM)	フェノール(mM)	プロピレングリコール(mg/ml)	Pep. Conc.* (%)	HMWP [£] (%)	ポストモノマー [§] (%)	純度損失 [¥]
F5	0.8	-	8	-	-	101	0.75	8.2	5.9
F6	0.8	-	8	58	14	101	1.2	4.2	4.3
F7	-	0.8	8	-	-	98	0.40	4.8	8.9
F8	-	0.8	8	58	14	102	0.81	1.4	4.0

* 開始値と比較した、37°Cでの8週間後のペプチド濃度

£ 37°Cでの8週間後のHMWP

§ 37°Cでの8週間後のポストモノマーマイナス開始値

¥ 37°Cでの純度損失%/月

【0344】

(実施例C)

化合物EX.#40及びEX.#46を含む製剤の溶解性

実施例Aに従って、0.5mMの化合物EX.#40又は0.5mMの化合物EX.#46を含む製剤を調製した。全ての製剤が10mMリン酸塩を含み、pH7.4又はpH8.2にpH調節された。50mM NaCl及び/又は50mMフェノールを含む更なる一連の製剤も調製した。5 又は室温で4~5日保存した後、総ペプチド濃度を測定した。

【 0 3 4 5 】

【 表 2 5 】

Table 25-化合物 EX.#40 及び EX.#46 を含む製剤の溶解性

製剤	EX.#40 (mM)	EX.#46 (mM)	リン酸塩(mM)	NaCl (mM)	フェノール(mM)	pH	Pep. Conc. 5°C (mM)	Pep. Conc. 25°C (mM)
F9	0.5		10			7.4	0.47	0.47
F10	0.5		10	50		7.4	0.48	0.48
F11	0.5		10		50	7.4	0.48	0.48
F12	0.5		10	50	50	7.4	0.48	0.48
F13		0.5	10			7.4	0.48	0.48
F14		0.5	10	50		7.4	0.50	0.49
F15		0.5	10		50	7.4	0.50	0.50
F16		0.5	10	50	50	7.4	0.50	0.50
F17	0.5		10			8.2	0.4.	0.48
F18	0.5		10	50		8.2	0.48	0.48
F19	0.5		10		50	8.2	0.48	0.49
F20	0.5		10	50	50	8.2	0.49	0.49
F21		0.5	10			8.2	0.49	0.50
F22		0.5	10	50		8.2	0.50	0.50
F23		0.5	10		50	8.2	0.50	0.50
F24		0.5	10	50	50	8.2	0.50	0.50

【 0 3 4 6 】

(実施例D)

化合物EX.#46を含む製剤の安定性

実施例Aに従って、0.3mM又は0.03mMの化合物EX.#46を含む4種の製剤を調製した。全ての製剤が16mg/mlグリセロールを含み、pHがpH7.4に調節された。それに加えて、製剤のうち2種は19mMフェノール、19mM m-クレゾール、5mMリン酸塩、20mM NaClを含み、その他の2種の製剤は28mM m-クレゾールを含んでいた。アッセイ(IIIa)に従って全ての製剤を試験した。

【 0 3 4 7 】

【表 26】

Table 26-化合物 EX.#46 を含む製剤の安定性

製剤	EX.#46 (mM)	グリセロール(mg/ml)	フェノール(mM)	m-クレゾール(mM)	リン酸塩(mM)	NaCl (mM)	pH	ThT 遅延時間(h)	ペプチド Rec. (%)
F25	0.3	16	19	19	5	20	7.4	>45	98
F26	0.03	16	19	19	5	20	7.4	>45	105
F27	0.3	16	-	28	-	-	7.4	>45	104
F28	0.03	16	-	28	-	-	7.4	>45	84

【0348】

(実施例E)

化合物EX.#40を含む製剤の安定性

実施例Aに従って、0.2mMの化合物EX.#40を含む製剤を調製した。全ての製剤が8mMリン酸塩を含み、pHがpH8.2に調節された。それに加えて、製剤のうち4種は、濃度を増加させたプロピレングリコール(10~20~50~100mg/ml)を含み、その他の4種の製剤は濃度を増加させたグリセロール(10~20~50~100mg/ml)を含んでいた。5 及び37 で4週間保存する前後で、アッセイ(XII)に従って全ての製剤を試験した。

【0349】

【表 27】

Table 27-アナログ EX.#40 の安定性

製剤	EX.#40 (mM)	リン酸塩(mM)	プロピレングリコール(mg/ml)	グリセロール(mg/ml)	pH	総 Pep.開始時(開始時に対する%)	総 Pep. 4w5°C (開始時に対する%)	総 Pep. 4w25°C (開始時に対する%)	HMWP.開始時(%)	HMWP 4w5°C(%)	HMWP 4w37°C(%)	ポスト mon. 開始時(%)	ポスト mon. 4w5°C(%)	ポスト mon. 4w37°C(%)
F29	0.2	8	-	-	8.2	100	113	104	0.9	0.8	0.5	1.1	3.4	4.2
F30	0.2	8	10	-	8.2	100	103	102	0.8	0.8	0.5	1.1	1.5	3.4
F31	0.2	8	20	-	8.2	100	102	103	0.8	0.8	0.5	1.0	1.6	3.1
F33	0.2	8	50	-	8.2	100	101	101	0.8	0.9	0.4	1.0	1.6	3.2
F34	0.2	8	100	-	8.2	100	101	101	0.8	0.8	0.4	1.1	1.4	2.8
F35	0.2	8	-	10	8.2	100	101	102	0.8	0.8	0.9	1.0	1.5	3.0
F36	0.2	8	-	20	8.2	100	101	103	0.8	0.8	2.2	1.0	1.4	3.3
F37	0.2	8	-	50	8.2	100	101	100	0.8	0.8	0.9	1.1	1.8	13
F38	0.2	8	-	100	8.2	100	100	101	0.8	0.8	0.6	1.0	2.1	16

10

20

30

40

50

【 0 3 5 0 】

(実施例F)

化合物EX.#2を含む製剤の安定性

実施例Aに従って化合物EX.#2を含む製剤を調製し、アッセイ(IIIa)に従って試験した。

【 0 3 5 1 】

【表 2 8 】

Table 28-化合物 EX.#2 を含む製剤の安定性

	EX.# 2 (mM)	プロピレングリコール (mg/ml)	フェノール(mM)	リン酸塩(mM)	HEPES (mM)	m-クレゾール(mM)	NaCl (mM)	pH	ThT 遅延時間(h)	ペプチド Rec. (%)
F39	0.4	14	58	8	-	-	-	8.2	>45	103
F40	0.4	14	58	8	-	-	-	7.8	>45	102
F41	0.4	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	103
F42	0.4	14	58	8	-	-	-	7.0	>45	106
F43	0.4	14	58	8	-	-	-	6.6	>45	103
F44	0.3	14	58	8	-	-	-	6.6	>45	99
F45	0.3	14	58	8	-	-	-	7.0	>45	101
F46	0.3	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	101
F47	0.3	14	58	8	-	-	-	7.8	>45	105
F48	0.3	14	58	8	-	-	-	8.2	>45	100
F49	0.3	14	58	8	-	-	-	8.6	>45	100
F50	0.003	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	72
F51	0.013	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	99
F52	0.027	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	101
F53	0.134	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	102
F54	0.268	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	104
F55	1.34	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	103
F56	2.68	14	58	8	-	-	-	7.4	>45	103
F57	0.4	14	58	8	-	-	-	8.2	>45	101
F58	0.4	14	58	-	10	-	-	8.2	>45	101
F59	0.4	14	-	-	10	30	-	8.2	>45	101
F60	0.4	14	58	8	-	-	-	8.2	>45	102
F61	0.4	14	58	8	-	-	5	8.2	>45	101
F62	0.4	14	58	8	-	-	10	8.2	>45	102
F63	0.4	14	58	8	-	-	30	8.2	>45	102
F64	0.4	14	58	8	-	-	50	8.2	>45	103
F65	0.4	14	58	8	-	-	100	8.2	>45	101
F66	0.4	14	58	8	-	-	150	8.2	>45	100
F67	0.4	14	58	8	-	-	-	8.2	>45	98
F68	0.4	14	58	-	-	-	-	8.2	>45	101
F69	0.4	14	58	-	8	-	-	8.2	>45	100
F70	0.4	14	-	8	-	-	-	8.2	>45	101
F71	0.4	14	-	-	8	-	-	8.2	>45	101
F72	0.4	-	58	8	-	-	-	8.2	>45	103
F73	0.4	-	-	-	8	-	-	8.2	>45	100

10

20

30

40

50

【 0 3 5 2 】

(実施例G)

化合物EX.#2を含む製剤の安定性

実施例Aに従って、可変濃度の化合物EX.#2を含む製剤を調製した。全ての製剤が14mg/mlプロピレングリコール、58mMフェノール及び8mMリン酸塩を含んでいた。pHをpH6.6～pH8.6間の特定のレベルに調節した。アッセイ(XIII)に従って、全ての製剤を試験した。

【 0 3 5 3 】

【表 2 9】

Table 29-化合物 EX.#2 を含む製剤の安定性

製剤	EX.# 2 (mM)	プロピレングリコール (mg/ml)	フェノール(mM)	リン酸塩(mM)	pH	Pep. Conc.* (%)	HMWP [£] (%)	ポストモノマー ^{\$} (%)	純度損失 [¥]
F74	0.268	14	58	8	7.4	98	0.27	3.2	1.0
F75	1.34	14	58	8	7.4	98	0.25	3.4	0.77
F76	2.68	14	58	8	7.4	97	0.24	3.6	0.75
F77	0.268	14	58	8	8.2	98	0.15	4.0	2.8
F78	1.34	14	58	8	8.2	94	0.26	4.7	2.2
F79	2.68	14	58	8	8.2	94	0.26	4.6	2.0
F80	0.3	14	58	8	6.6	-	0.102	-	0.22
F81	0.3	14	58	8	7.0	-	0.075	-	0.39
F82	0.3	14	58	8	7.4	-	0.064	-	0.58
F83	0.3	14	58	8	7.8	-	0.053	-	0.88
F84	0.3	14	58	8	8.2	-	0.047	-	2.26
F85	0.3	14	58	8	8.6	-	0.021	-	4.39

* 開始値と比較した、37°Cでの 11 週間後のペプチド濃度

£ 37°Cでの 11 週間後の%HMWP(製剤 F74～F79)又は 37°Cでの HMWP 形成率(%/月)(製剤 F80～F85)

\$ 37°Cでの 11 週間後のポストモノマーマイナス開始値

¥ 37°Cでの純度損失%/月

【 0 3 5 4 】

(実施例H)

化合物EX.#2を含む製剤の安定性

実施例Aに従って、0.05～2mMの化合物EX.#2を含む製剤を調製した。全ての製剤が14mg/mlプロピレングリコール、58mMフェノール及び8mMリン酸塩、pH8.2を含んでいた。アッセイ(XIII)に従って、全ての製剤を試験した。

【 0 3 5 5 】

【表 3 0】

Table 30-化合物 EX.#2 を含む製剤の安定性

製剤	EX.# 2 (mM)	プロピレングリコール (mg/ml)	フェノール (mM)	リン酸塩 (mM)	pH	Pep. Conc. * (%)	HMWP [£] (%)	ポストモノマー [§] (%)	純度損失 [※]
F86	2	14	58	8	8.2	100	0.22	0.24	1.8
F87	1	14	58	8	8.2	100	0.20	2.1	2.1
F88	0.5	14	58	8	8.2	100	0.27	2.2	2.6
F89	0.2	14	58	8	8.2	99	0.17	1.2	2.4
F90	0.05	14	58	8	8.2	97	0.06	nd	3.0

* 開始値と比較した、37℃での8週間後のペプチド濃度

£ 37℃での8週間後の HMWP

§ 37℃での8週間後のポストモノマーマイナス開始値(nd=検出不可)

※ 37℃での純度損失%/月

【 0 3 5 6 】

(実施例I)

化合物Ex.#2を含む製剤の安定性

実施例Aに従って、0.01~0.5mMの化合物EX.#2を含む製剤を調製した。全ての製剤が14mg/mlプロピレングリコール、58mMフェノール及び8mMリン酸塩、pH8.2を含んでいた。アッセイ(XIII)に従って、全ての製剤を試験した。

【 0 3 5 7 】

【表 3 1】

Table 31-化合物 EX.#2 を含む製剤の安定性

製剤	EX.# 2 (mM)	プロピレングリコール (mg/ml)	フェノール (mM)	リン酸塩 (mM)	pH	Pep. Conc. * (%)	純度損失 [※]
F91	0.01	14	58	8	8.2	84	2.8
F92	0.02	14	58	8	8.2	94	2.7
F93	0.05	14	58	8	8.2	98	2.7
F94	0.1	14	58	8	8.2	98	2.7
F95	0.2	14	58	8	8.2	99	2.9
F96	0.5	14	58	8	8.2	99	2.5

* 開始値と比較した、37℃での8週間後のペプチド濃度

※ 37℃での純度損失%/月

【 0 3 5 8 】

(実施例J)

化合物EX.#2を含む製剤の安定性

実施例Aに従って、2.7 μM~2.7mMの化合物EX.#2を含む製剤を調製した。全ての製剤が1

10

20

30

40

50

4mg/ml プロピレングリコール、58mM フェノール及び8mM リン酸塩、pH7.4を含んでいた。アッセイ(XIII)に従って全ての製剤を試験した。

【 0 3 5 9 】

【 表 3 2 】

Table 32-化合物 EX.#2 を含む製剤の安定性

製剤	EX.# 2 (mM)	プロピレングリコール (mg/ml)	フェノール(mM)	リン酸塩(mM)	pH	Pep. Conc.* (%)	HMWP [£] (%)	純度損失 [¥]
F97	0.00268	14	58	8	7.4	77	0.09	6.1
F98	0.0134	14	58	8	7.4	89	0.05	2.1
F99	0.0268	14	58	8	7.4	92	0.04	1.2
F100	0.134	14	58	8	7.4	94	0.24	1.1
F101	0.268	14	58	8	7.4	94	0.28	0.9
F102	1.34	14	58	8	7.4	99	0.41	1.0
F103	2.68	14	58	8	7.4	99	0.42	0.7

* 開始値と比較した、37°Cでの 11 週間後のペプチド濃度

£ 37°Cでの 11 週間後の HMWP

¥ 37°Cでの純度損失%/月

【 0 3 6 0 】

(実施例K)

化合物EX.#2を含む製剤の安定性

実施例Aに従って化合物EX.#2を含む製剤を調製し、アッセイ(XIII)に従って試験した。

【 0 3 6 1 】

10

20

【表 3 3】

Table 33-化合物 EX.#2 を含む製剤の安定性

製剤	Ex. # 2 (mM)	プロピレングリコール(mg/ml)	フェノール(mM)	リン酸塩(mM)	HEPES (mM)	m-クレゾール(mM)	NaCl (mM)	pH	Pep. Conc.* (%)	HMWP [£] (%)	ポストモノマー ^{\$} (%)
F104	0.4	14	58	8	-	-	-	8.2	107	0.30	3.4
F105	0.4	14	58	-	10	-	-	8.2	105	0.25	3.2
F106	0.4	14	-	-	10	30	-	8.2	105	0.23	3.0
F107	0.4	14	58	8	-	-	-	8.2	99	0.31	0.77
F108	0.4	14	58	8	-	-	5	8.2	99	0.38	0.99
F109	0.4	14	58	8	-	-	10	8.2	99	0.36	0.85
F110	0.4	14	58	8	-	-	30	8.2	97	0.41	0.71
F111	0.4	14	58	8	-	-	50	8.2	98	0.53	0.43
F112	0.4	14	58	8	-	-	100	8.2	99	0.67	0.94
F113	0.4	14	58	8	-	-	150	8.2	99	0.69	0.66
F114	0.4	14	58	8	-	-	-	8.2	104	0.27	0.51
F115	0.4	14	58	-	-	-	-	8.2	99	0.14	0.72
F116	0.4	14	58	-	8	-	-	8.2	101	0.20	0.66
F117	0.4	14	-	8	-	-	-	8.2	101	0.18	1.02
F118	0.4	14	-	-	8	-	-	8.2	101	0.17	0.68
F119	0.4	-	58	8	-	-	-	8.2	101	0.37	0.70
F120	0.4	-	-	-	8	-	-	8.2	102	0.20	0.73

* 開始値と比較した、37℃での1ヶ月後のペプチド濃度

£ 37℃での1ヶ月後の HMWP

\$ 37℃での1ヶ月後のポストモノマーマイナス開始値

【0362】

(実施例L)

リラグルチドと組み合わせた化合物EX.#2を含む合剤の安定性

実施例Aに従って、化合物EX.#2及びリラグルチドを含む合剤を、同じ量のペプチド成分2種を含む単一の製剤とともに調製した。アッセイ(IIIa)及びアッセイ(XIII)に従って、全ての製剤(単一の製剤及び合剤)を試験した。

【0363】

10

20

30

40

【表 3 4】

Table 34-リラグルチドと組み合わせた化合物 EX.#2 を含む合剤の安定性

製剤	EX.# 2 (mg/ml) ^a	リラグルチド(mg/ml) ^a	プロピレングリコール (mg/ml)	フェノール(mM)	リン酸塩(mM)	pH	Pep. Conc.* (%)	HMWP [£] (%)	ThT 遅延時間(h)	EX.# 2 回収率(%) [#]	リラグルチド回収率(%) [¥]
F121	0.6	-	14	58	8	8.2	97	0.02	>45	107	-
F122	1	-	14	58	8	8.2	98	0.03	>45	96	-
F123	2	-	14	58	8	8.2	98	0.03	>45	106	-
F124	-	1	14	58	8	8.2	99	2.54	>45	-	104
F125	-	3	14	58	8	8.2	101	1.17	>45	-	105
F126	-	6	14	58	8	8.2	100	0.62	>45	-	100
F127	0.6	1	14	58	8	8.2	98	1.78	>45	105	97
F128	0.6	3	14	58	8	8.2	99	1.06	>45	98	106
F129	0.6	6	14	58	8	8.2	99	0.67	>45	107	103
F130	1	1	14	58	8	8.2	98	1.55	>45	110	98
F131	1	3	14	58	8	8.2	99	0.85	>45	99	95
F132	1	6	14	58	8	8.2	100	0.75	>45	102	104
F133	2	1	14	58	8	8.2	99	1.14	>45	97	95
F134	2	3	14	58	8	8.2	99	0.79	>45	99	98
F135	2	6	14	58	8	8.2	100	0.66	>45	110	98

a 1 mg/ml EX.#2 約 0.27 mM; 1 mg/ml リラグルチド約 0.27 mM

* 開始値と比較した、37°Cでの 12 週間後のペプチド濃度

£ 37°Cでの HMWP 形成率(%/月)

UV-215 nm 検出;リラグルチドからベースライン分離していない

¥ UV-280 nm 検出

【 0 3 6 4 】

(実施例M)

セマグルチドと組み合わせた化合物EX.#2を含む合剤の安定性

実施例Aに従って、化合物EX.#2及びセマグルチドを含む合剤を、同じ量のペプチド成分2種を含む単一の製剤とともに調製した。アッセイ(IIIa)及びアッセイ(XIII)に従って、全ての製剤(単一の製剤及び合剤)を試験した。

【 0 3 6 5 】

【表 3 5】

Table 35-セマグルチドと組み合わせた化合物EX.#2を含む合剤の安定性

試料	EX.# 2 (mg/ml) ^a	セマグルチド(mg/ml) ^a	プロピレングリコール (mg/ml)	フェノール(mM)	リン酸塩(mM)	pH	Pep. Conc.* (%)	HMWP [£] (%)	ThT 遅延時間(h)	総ペプチド回収率(%) ^{\$}	セマグルチド回収率(%) [¥]
F136	0.6	-	14	58	8	7.4	95	0.00	>45	101	-
F137	6	-	14	58	8	7.4	96	0.08	>45	102	-
F138	12	-	14	58	8	7.4	90	0.09	>45	103	-
F139	-	0.5	14	58	8	7.4	98	1.36	>45	96	107
F140	-	2	14	58	8	7.4	97	0.68	>45	117	97
F141	-	4.1	14	58	8	7.4	99	0.47	>45	100	106
F142	0.6	0.5	14	58	8	7.4	97	0.74	>45	100	101
F143	0.6	2	14	58	8	7.4	95	0.37	>45	102	102
F144	0.6	4.1	14	58	8	7.4	96	0.34	>45	95	97
F145	6	0.5	14	58	8	7.4	95	0.14	>45	104	96
F146	6	2	14	58	8	7.4	96	0.20	>45	103	91
F147	6	4.1	14	58	8	7.4	97	0.26	>45	98	98
F148	12	0.5	14	58	8	7.4	96	0.13	>45	100	96
F159	12	2	14	58	8	7.4	96	0.17	>45	107	92
F150	12	4.1	14	58	8	7.4	95	0.19	>45	98	99

a 1 mg/ml EX.# 2 約 0.27 mM; 1 mg/ml セマグルチド約 0.24 mM

* 開始値と比較した、37°Cでの 12 週間後のペプチド濃度

£ 37°Cでの HMWP 形成率(%/月)

\$ 総ペプチド回収率は EX.#2 及びセマグルチド全体の回収率を反映している(EX.#2 はセマグルチドとともに溶出する)

¥ セマグルチドの UV-280 nm 検出

【 0 3 6 6 】

(実施例N)

リラグルチドとともに合剤化した場合の化合物EX.#2:DIOラットモデルアッセイ(XIV)を使用する、体重に対する効果

リラグルチド及び化合物EX.#2による単剤療法により、所与の用量でそれぞれ5.9%及び10.9%の体重減少が誘導された。15日目に、リラグルチドによる治療レジメンに化合物EX.#2を追加すると、リラグルチドによる単剤療法と比較して、28日目までに更に9.7%の体重減少が引き起こされた。図1及びTable 36(表36)を参照のこと。

【 0 3 6 7 】

【表 3 6】

Table 36-所与の用量アッセイ(XIV)のリラグルチド及び化合物 Ex.#2 による、体重減少に対する効果

群	絶対 BW (g)			相対 BW (開始時 BW に対する%)	
	0 日目	15 日目	28 日目	15 日目	28 日目
溶媒	834.7 ± 40 ^a	824.4 ± 39.6 ^a	833.2 ± 41 ^a	98.8 ± 0.8 ^a	99.8 ± 1.1 ^a
リラグルチド、 0.1mg/kg	824.6 ± 44.7 ^a	774.2 ± 42.9 ^a	773.9 ± 41.2 ^a	93.9 ± 0.5 ^b	93.9 ± 0.7 ^b
EX. #2, 3.7 μg/kg	815.5 ± 33.3 ^a	740.3 ± 34.3 ^a	726.5 ± 33.9 ^a	90.6 ± 0.6 ^c	88.9 ± 0.7 ^c
リラグルチド、 0.1mg/kg +EX.#2, 3.7 μg/kg	819.3 ± 27.7 ^a	765.1 ± 27.1 ^a	681.5 ± 26 ^b	93.4 ± 0.5 ^b	83.2 ± 1.3 ^d

^{a-d} p<0.05、各日ごとの一元配置 ANOVA 及び Tukey の多重比較検定;(各列で)同じ文字でまとめられていない群は互いに有意差がある。結果は平均値±SEM、n=10 で表す。

【 0 3 6 8 】

10

20

【表 37】

Table 37-ミミリン化合物でのアミリン及びカルシトニン受容体 IC50(pM)(アッセイ Va 及び VIIa)

Ex. #	h アミリン -R 結合 IC50 (pM)	hCT-R 結 合 IC50 (pM)	Ex. #	h アミリン -R 結合 IC50 (pM)	hCT-R 結合 IC50 (pM)	Ex. #	h アミリン -R 結合 IC50 (pM)	hCT-R 結合 IC50 (pM)
1	511	431	34	1592	2266	97	186	307
2	902	798	43	432	352	100	3167	2824
3	498	413	56	2609	2935	101	588	628
4	1189	1050	57	1231	2536	102	1649	1242
5	8377	6506	60	1067	1527	105	22900	17318
6	8972	5684	61	1360	1760	106	19721	9146
7	435	834	62	3053	2332	107	5445	1267
8	429	368	63	4066	2597	111	222	747
9	796	736	64	4360	3632	112	431	547
10	417	523	65	1888	1246	114	278	326
11	1475	1369	72	697	438	115	338	796
12	511	419	73	608	442	117	142	450
13	329	279	74	606	1085	121	801	300
15	275	473	75	21984	20475	122	244	318
16	1312	981	76	764	855	123	11784	5624
17	832	577	77	998	1100	124	79	312
18	1265	1172	78	587	605	126	1481	1833
19	1144	515	79	111	385	128	116	200
21	187	315	81	2015	4929	129	2560	3624
22	240	188	83	1916	1567	132	3701	1549
23	830	541	85	653	821	133	10698	9664
24	824	749	86	812	943	134	297898	42425
25	400	413	87	428	590	135	294388	630425
26	891	570	88	92023	24195	106 bb	71390	62870
27	374	219	89	7260	3600	127 bb	1183	959
28	375	351	90	21010	6843	22b b	469	481
29	352	309	92	2609	2935	72b b	5100	4529
30	323	478	93	1507	1028	86b b	982	520
31	383	506	94	652	651	95b b	20158	15330
32	9000	3348	95	2147	1696	-	-	-
33	745	752	96	1170	767	-	-	-

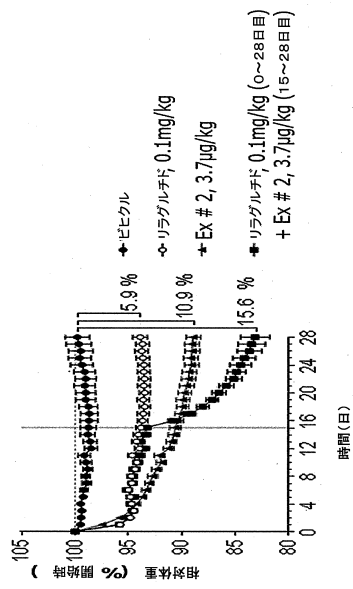
10

20

30

40

【図 1】



【配列表】

0006728141000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1

- (72)発明者 ラウゲ・シェーファー
デンマーク・DK - 2 8 8 0・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)
- (72)発明者 キルステン・ダール
デンマーク・DK - 2 8 8 0・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)
- (72)発明者 クリスティアン・ポールセン
デンマーク・DK - 2 8 8 0・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)
- (72)発明者 キルステン・ラウン
デンマーク・DK - 2 8 8 0・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

審査官 林 康子

- (56)参考文献 米国特許第0 4 6 2 2 3 8 6 (US, A)
特表2 0 0 2 - 5 2 3 4 2 4 (JP, A)
特表2 0 1 2 - 5 1 5 7 9 4 (JP, A)
特表2 0 1 2 - 5 2 0 2 6 2 (JP, A)
特表2 0 1 4 - 5 1 9 5 1 1 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 K 1 4 / 5 7 5
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
UniProt/GeneSeq