

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年5月23日(2019.5.23)

【公表番号】特表2018-518485(P2018-518485A)

【公表日】平成30年7月12日(2018.7.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-026

【出願番号】特願2017-563292(P2017-563292)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/605	(2006.01)
C 1 2 N	15/16	(2006.01)
C 1 2 N	15/70	(2006.01)
C 1 2 N	15/79	(2006.01)
C 1 2 N	15/74	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/08	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	5/50	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/26	(2006.01)
A 6 1 K	38/28	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 K	31/155	(2006.01)
A 6 1 K	31/64	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)

【F I】

C 0 7 K	14/605	Z N A
C 1 2 N	15/16	
C 1 2 N	15/70	Z
C 1 2 N	15/79	Z
C 1 2 N	15/74	Z
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	38/26	
A 6 1 K	38/28	
A 6 1 K	38/22	
A 6 1 K	31/155	
A 6 1 K	31/64	
A 6 1 K	47/54	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月11日(2019.4.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アミノ酸配列：

H A i b E G S - (M e F) T S D V - (M e S) S X 1 3 L E - G E A A (M e K) - E (M e F) I A X 2 5 - V V E G G,

ここで、X 1 3 は脂質修飾Kであり、かつ

X 2 5 は脂質修飾Kである、

を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項2】

C末端アミドを含む、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項3】

前記2個の脂質修飾K残基が同じであるかまたは異なり、K (- (P E G)₂ - (P E G)₂ - E - ラウロイル)、K (- (P E G)₂ - (P E G)₂ - E - ミリストイル)、K (- (P E G)₂ - (P E G)₂ - E - パルミトイール)、K (- (P E G)₂ - (P E G)₂ - E - ステアロイル)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項4】

配列番号405、配列番号408、配列番号409または配列番号410のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項5】

請求項1～4の何れか1項に記載のポリペプチドと、担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項6】

対象における低血糖またはインスリン放出不全により引き起こされるかまたはこれを特徴とする疾患または症状を処置または予防するための請求項1～4の何れか1項に記載のポリペプチドまたは請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記疾患または症状が糖尿病である、請求項6に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【請求項8】

前記疾患または症状が2型糖尿病である、請求項7に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【請求項9】

さらに、血糖コントロールを改善するか、体重管理を提供するか、細胞機能および質量を向上させるか、胃酸分泌および胃内容排出の速度を低下させるか、またはこれらの組み合わせのためのものである、請求項6～8の何れか1項に記載のポリペプチド又は医

薬組成物。

【請求項 1 0】

前記ポリペプチドまたは前記医薬組成物が経口で、または注射により投与される、請求項 6 に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記注射が、皮下投与または静脈内で行われる、請求項 1 0 に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記ペプチドまたは前記医薬組成物が 1 日 1 回投与される、請求項 6 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【請求項 1 3】

1 つ以上の追加的な治療を行うためのものである、請求項 6 ~ 1 2 の何れか 1 項に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記追加的な治療が、血糖監視、食生活改善、運動、インスリン、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、インクレチン、メトホルミン、グリブリド、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤、胆汁酸捕捉剤またはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 3 に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記対象がヒトである、請求項 6 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載のポリペプチド又は医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 4 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 4 1】

本開示は、添付の図面への参照を含め、多数の実施形態を提供するが、様々な変更および改変が当業者にとって明らかであり得ることを理解されたい。このような変更および改変は、それらがそこから逸脱しない限り、添付の特許請求の範囲により定められるように本開示の範囲内に含まれるものと理解されたい。

本発明は以下の実施形態を包含する。

[1] アミノ酸配列 :

H	X 2	E	G	S	X 6	T	S	D	V	X 1 1	X 1 2	X 1 3	L	E	G
E	A	A	X 2 0	E	X 2 2	I	X 2 4	X 2 5	V	V	X 2 8	G	G	(配 列番号 2) ;	

(式中、X 2 は A または A i b であり、

X 6 は、F またはアルファ - メチル官能性アミノ酸であり、

X 1 1 は、S またはアルファ - メチル官能性アミノ酸であり、

X 1 2 は、S または脂質修飾 K であり、

X 1 3 は、Y またはアルファ - メチル官能性アミノ酸であり、

X 2 0 は、脂質修飾 K 、K またはアルファ - メチル官能性アミノ酸であり、

X 2 2 は、F またはアルファ - メチル官能性アミノ酸であり、

X 2 4 は、A または脂質修飾 K であり、

X 2 5 は、W またはアルファ - メチル官能性アミノ酸であり、

X 2 8 は、K 、E またはアルファ - メチル官能性アミノ酸である。)

を含む単離ポリペプチドであって、

X 1 2 、X 2 0 または X 2 4 のうち 1 個のみにおいて脂質付加される、

単離ポリペプチド。

[2] 実施形態 1 に記載のポリペプチドであって、C 末端アミドを含む、ポリペプチド。

[3] 実施形態1または2に記載のポリペプチドであって、X2がAibである、ポリペプチド。

[4] 実施形態1～3の何れかに記載のポリペプチドであって、前記脂質修飾Kが、K(-PEG)2-(PEG)2-E-ステアレート)、K(-E-パルミトイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-E-ステアレート)、K(E-パルミトイ尔)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-(PEG)2-ステアロイル)、K(-E-ラウロイル)、K(-E-ラウロイル)、K(-E-E-ラウロイル)、K(-E-ラウロイル)、K(-Ahx-ラウロイル)、K(-Ahx-Ahx-ラウロイル)、K(-Ahx-Ahx-Ahx-ラウロイル)、K(-(-PEG)2-ラウロイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-ラウロイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-ラウロイル)、K(-E-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-E-E-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-(-PEG)2-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-Ahx-Ahx-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-(-PEG)2-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイル)、K(-E-ステアロイル)、K(-E-E-ステアロイル)、K(-E-E-ステアロイル)、K(-Ahx-ステアロイル)、K(-Ahx-Ahx-Ahx-ステアロイル)、K(-(-PEG)2-ステアロイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-ステアロイル)、K(-(-PEG)2-12-ステアロイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-12-ステアロイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-2-ステアロイル)、K(-(-PEG)2-(PEG)2-2-ステアロイル)および何らかのそれらの組み合わせからなる群から選択される、ポリペプチド。

[5] 実施形態 4 に記載のポリペプチドであって、前記脂質修飾 K が K (- (P E G)
2 - (P E G) 2 - E - ステアレート) である、ポリペプチド。

[6] 実施形態 1 ~ 5 の何れかに記載のポリペプチドであって、X 6 が - M e F であるか、X 1 1 が - M e S であるか、X 1 3 が - M e F であるか、X 2 2 が - M e F であるか、X 2 5 が - M e F であるか、X 2 8 が - M e K であるか、または何らかのそれらの組み合わせである、ポリペプチド。

[7] 実施形態 6 に記載のポリペプチドであって、 X 2 が A i b であり、 X 6 が - M e F であり、 X 1 1 が - M e S であり、 X 1 3 が - M e F であり、 X 2 0 が K (- (P E G) 2 - (P E G) 2 - E - ステアレート) であり、 X 2 2 が - M e F であり、 X 2 5 が - M e F であり、 X 2 8 が - M e K である (配列番号 3) 、ポリペプチド。

[8] 実施形態1～7の何れかに記載のポリペプチドであって、タンパク質分解性分解に対する実質的に耐性がある、ポリペプチド。

[9] 実施形態 8 に記載のポリペプチドであって、DPP-IV、ネブリライシン、キモトリプシン、プラスミン、トロンビン、カリクレイン、トリプシン、エラスターーゼおよび / またはペプシン分解に対して塞質的に耐性がある、ポリペプチド。

[10] 実施形態1～9の何れかに記載のポリペプチドであって、少なくとも、対応する非脂質付加ポリペプチドと実質的に同じ受容体効力を維持するポリペプチド

[1-1] 實施形態1.0に記載のポリブチドであつて、少なくとも表1に示すとおり、対応する非脂質付加基を有する。

ポリペプチドと実質的に同じ受容体選択性を維持する、ポリペプチド。

[12] 実施形態10または11に記載のポリペプチドであって、対応する非脂質付加ポリペプチドを超える受容体効力向上を示す、ポリペプチド。

[13] アミノ酸配列：

H	X 2	E	G	X 5	X 6	T	S	D	X 10	X 11	X 12	X 13	X 14
E	G	X 17	A	A	X 20	E	X 22	I	X 24	X 25	X 26	V	X

28 G X 30 (配列番号4)；

(式中、X2はAまたはAibであり、

X5は、TまたはSであり、

X6は、Fまたはアルファ-メチル官能性アミノ酸であり、

X10は、Vまたは脂質修飾Kであり、

X11は、Sまたはアルファ-メチル官能性アミノ酸であり、

X12は、Sまたは脂質修飾Kであり、

X13は、Y、Fまたは脂質修飾Kであり、

X14は、Lまたは脂質修飾Kであり、

X17は、QまたはEであり、

X20は、K、Eまたはアルファ-メチル官能性アミノ酸であり、

X22は、F、ノルロイシン、チロシンメチルエステルまたはアルファ-メチル官能性アミノ酸であり、

X24は、Aまたは脂質修飾Kであり、

X25は、W、Fまたは脂質修飾Kであり、

X26は、L、Vまたは脂質修飾Kであり、

X28は、KまたはEであり、

X30は、RまたはGである。)

を含む単離ポリペプチドであって、

2個の脂質修飾K残基を含み、X10、X12、X13またはX14のうち1個が脂質修飾K残基であり、X24、X25またはX26のうち1個が脂質修飾K残基である、単離(された)ポリペプチド。

[14] 実施形態13に記載のポリペプチドであって、X6が、F、-MeF、-MeSまたは-MeKであり、X11が、S、-MeF、-MeSまたは-MeKであり、X20が、K、E、-MeF、-MeSまたは-MeKであり、X22が、Fまたは-MeFである、ポリペプチド。

[15] 実施形態13または14に記載のポリペプチドであって、C末端アミドを含む、ポリペプチド。

[16] 実施形態13～15の何れかに記載のポリペプチドであって、X2がAibである、ポリペプチド。

[17] 実施形態13～16の何れかに記載のポリペプチドであって、前記2個の脂質修飾K残基が同じであるかまたは異なり、K(--(PEG)2-(PEG)2-E-ラウロイル)、K(--(PEG)2-(PEG)2-E-パルミテート)、K(--(PEG)2-(PEG)2-E-パルミトイyl)、K(--(PEG)2-(PEG)2-E-ミリストイル)、K(--(PEG)2-(PEG)2-E-パルミトイル)、K(--(PEG)2-(PEG)2-E-ステアロイル)、K(--(PEG)2-(PEG)2-E-ステアレート)および何らかのこれらの組み合わせからなる群から選択される、ポリペプチド。

[18] 実施形態17に記載のポリペプチドであって、前記2個の脂質修飾K残基が両方ともK(--(PEG)2-(PEG)2-E-ラウロイル)、両方ともK(--(PEG)2-(PEG)2-E-パルミテート)、両方ともK(--(PEG)2-(PEG)2-E-ミリストイル)、両方ともK(--(PEG)2-(PEG)2-E-パルミトイyl)、両方ともK(--(PEG)2-(PEG)2-E-パルミトイル)、両方ともK(--(PEG)2-(PEG)2-E-ステアロイル)または両方ともK(--(PEG)2-(PEG)2-E-ステアレート)である、ポリペプチド。

[19] 実施形態13～18の何れかに記載のポリペプチドであって、X10が脂質修飾Kであり、X24、X25またはX26のうち何れか1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[20] 実施形態13～18の何れかに記載のポリペプチドであって、X12が脂質修飾Kであり、X24、X25またはX26のうち何れか1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[21] 実施形態13～18の何れかに記載のポリペプチドであって、X13が脂質修飾Kであり、X24、X25またはX26のうち何れか1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[22] 実施形態13～18の何れかに記載のポリペプチドであって、X14が脂質修飾Kであり、X24、X25またはX26のうち何れか1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[23] 実施形態13～18の何れかに記載のポリペプチドであって、X24が脂質修飾Kであり、X10、X12、X13またはX14のうち何れか1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[24] 実施形態13～18の何れかに記載のポリペプチドであって、X25が脂質修飾Kであり、X10、X12、X13またはX14のうち何れか1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[25] 実施形態13～18の何れかに記載のポリペプチドであって、X26が脂質修飾Kであり、X10、X12、X13またはX14のうち何れか1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[26] 実施形態13～25の何れかに記載のポリペプチドであって、

X6が-MeFであるか、

X11が-MeSであるか、

X20が-MeKであるか、

X6が-MeFであり、X11が-MeSであるか、

X6が-MeFであり、X20が-MeKであるか、

X11が-MeSであり、X20が-MeKであるか、または、

X6が-MeFであり、X11が-MeSであり、X20が-MeKである、
ポリペプチド。

[27] 実施形態26に記載のポリペプチドであって、X13が脂質修飾Kであり、X24、X25またはX26のうち1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[28] 実施形態26に記載のポリペプチドであって、X14が脂質修飾Kであり、X24、X25またはX26のうち1個が脂質修飾Kである、ポリペプチド。

[29] 実施形態13～28の何れかに記載のポリペプチドであって、X5がSである、
ポリペプチド。

[30] 実施形態13～29の何れかに記載のポリペプチドであって、X17がEであり、
X28がEであり、X30がGである、ポリペプチド。

[31] 実施形態13に記載のポリペプチドであって、配列番号252、配列番号263、
配列番号269、配列番号405、配列番号408、配列番号409または配列番号410のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

[32] 実施形態13～31の何れかに記載のポリペプチドであって、タンパク質分解性
分解に対して実質的に耐性がある、ポリペプチド。

[33] 実施形態32に記載のポリペプチドであって、合成ペプチドが、DPP-I V、
ネブリライシン、-キモトリップシン、プラスミン、トロンビン、カリクレイン、トリプ
シン、エラスターーゼおよび/またはペプシン分解に対して実質的に耐性がある、ポリペ
チド。

[34] 実施形態13～33の何れかに記載のポリペプチドであって、2個の脂質修飾K
残基を含み、少なくとも、対応する非脂質付加ペプチドと実質的に同じ受容体効力を維
持する、ポリペプチド。

[35] 実施形態34に記載のポリペプチドであって、2個の脂質修飾K残基を含み、少なくとも、対応する非脂質付加ペプチドと実質的に同じ受容体選択性を維持する、ポリペプチド。

[36] 実施形態34または35に記載のポリペプチドであって、2個の脂質修飾K残基を含み、対応する非脂質付加ポリペプチドを超える受容体効力上昇を示す、ポリペプチド。

[37] アミノ酸配列：

H (A i b)	E	G	S (- M e F)	T	S	D	X 1 0	X 1 1	X 1 2	X 1 3
X 1 4	E	X 1 6	X 1 7	X 1 8	A (- M e K)	X 2 1	F	I	X 2 4	X 2
5 X 2 6	V	E	G	G (配列番号487)	(式中、					

X 1 0 は、Vまたは脂質修飾Kであり、

X 1 1 は、Sまたはアルファ-メチル官能性アミノ酸であり、

X 1 2 は、Sまたは脂質修飾Kであり、

X 1 3 は、Yまたは脂質修飾Kであり、

X 1 4 は、Lまたは脂質修飾Kであり、

X 1 6 は、Gまたは脂質修飾Kであり、

X 1 7 は、Eまたは脂質修飾Kであり、

X 1 8 は、Aまたは脂質修飾Kであり、

X 2 1 は、Eまたは脂質修飾Kであり、

X 2 4 は、Aまたは脂質修飾Kであり、

X 2 5 は、Fまたは脂質修飾Kであり、

X 2 6 は、Vまたは脂質修飾Kである。)

を含む単離ポリペプチドであって、

3個の脂質修飾K残基を含み、X 1 0、X 1 2、X 1 3またはX 1 4のうち1個が脂質修飾K残基であり、X 1 6、X 1 7、X 1 8またはX 2 1のうち1個が脂質修飾K残基であり、X 2 4、X 2 5またはX 2 6のうち1個が脂質修飾K残基である、

単離ポリペプチド。

[38] 実施形態37に記載のポリペプチドであって、C末端アミドを含む、ポリペプチド。

[39] 実施形態37に記載のポリペプチドであって、前記3個の脂質修飾K残基が同じであるかまたは異なり、K(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ラウロイル)、K(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - パルミテート)、K(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ミリストイル)、K(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - パルミトイ)、K(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ステアロイル)、K(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ステアレート)および何らかのそれらの組み合わせからなる群から選択される、ポリペプチド。

[40] 実施形態37に記載のポリペプチドであって、前記3個の脂質修飾K残基が、両方ともK(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ラウロイル)、両方ともK(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - パルミテート)、両方ともK(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ミリストイル)、両方ともK(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - パルミトイ)、両方ともK(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ステアロイル)または両方ともK(- (PEG) 2 - (PEG) 2 - E - ステアレート)である、ポリペプチド。

[41] 実施形態37～40の何れかに記載のポリペプチドであって、タンパク質分解性分解に対して実質的に耐性がある、ポリペプチド。

[42] 実施形態41に記載のポリペプチドであって、合成ペプチドが、DPP-IV、ネブリライシン、-キモトリプシン、プラスミン、トロンビン、カリクレイン、トリプシン、エラスターーゼおよび/またはペプシン分解に対して実質的に耐性がある、ポリペプチド。

[43] 実施形態37～42の何れかに記載のポリペプチドであって、3個の脂質修飾K

残基を含み、少なくとも、対応する非脂質付加ペプチドと実質的に同じ受容体効力を維持する、ポリペプチド。

[44] 実施形態43に記載のポリペプチドであって、3個の脂質修飾K残基を含み、少なくとも、対応する非脂質付加ペプチドと実質的に同じ受容体選択性を維持する、ポリペプチド。

[45] 実施形態43または44に記載のポリペプチドであって、3個の脂質修飾K残基を含み、対応する非脂質付加ポリペプチドを超える受容体効力上昇を示す、ポリペプチド。

[46] 実施形態1～45の何れかに記載のポリペプチドであって、cAMPアッセイにおける5000pM未満、2500pM未満、1000pM未満、900pM未満、800pM未満、700pM未満、600pM未満、500pM未満、400pM未満、300pM未満、200pM未満、100pM未満、50pM未満、25pM未満、20pM未満、15pM未満、10pM未満、5pM未満、4pM未満、3pM未満または2pM未満のEC50でヒトGLP-1受容体に結合する、ポリペプチド。

[47] 実施形態1～46の何れかに記載のポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチド。

[48] 実施形態47に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

[49] 実施形態47に記載のポリヌクレオチドまたは実施形態48に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[50] 実施形態1～46の何れかに記載のポリペプチドを作製する方法であって、前記ペプチドの発現を可能にする条件下で実施形態49に記載の宿主細胞を培養することおよび前記ペプチドを回収することを含む、方法。

[51] 実施形態1～46の何れかに記載のポリペプチドと、担体と、を含む、医薬組成物。

[52] 実施形態46に記載の組成物を含む、キット。

[53] 低血糖またはインスリン放出不全により引き起こされるかまたはこれを特徴とする疾患または状態（症状）を処置または予防する方法であって、処置を必要とする対象に有効量の実施形態1～46の何れかに記載のポリペプチドまたは実施形態51に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

[54] 実施形態53に記載の方法であって、前記疾患または状態（症状）が糖尿病である、方法。

[55] 実施形態54に記載の方法であって、前記疾患または状態（症状）が2型糖尿病である、方法。

[56] 実施形態53～55の何れかに記載の方法であって、前記投与が、さらに、血糖コントロールを改善するか、体重管理を提供するか、-細胞機能および質量を向上させるか、胃酸分泌および胃内容排出の速度を低下させるか、または何らかのそれらの組み合わせである、方法。

[57] 実施形態53～56の何れかに記載の方法であって、前記ポリペプチドまたは前記医薬組成物が経口で、または注射により投与される、方法。

[58] 実施形態57に記載の方法であって、前記ポリペプチドまたは前記医薬組成物が経口投与される、方法。

[59] 実施形態58に記載の方法であって、前記注射が、皮下投与または静脈内で行われる、方法。

[60] 実施形態53～59の何れかに記載の方法であって、前記ペプチドまたは前記医薬組成物が1日1回投与される、方法。

[61] 実施形態53～60の何れかに記載の方法であって、1つ以上の追加的な治療を行うことをさらに含む、方法。

[62] 実施形態61に記載の方法であって、前記追加的な治療が、血糖監視、食生活改善、運動、インスリン、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、インクレチン、メトホルミン、グリブリド、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤、胆汁酸捕捉剤または何らかの

それらの組み合わせを含む、方法。

[6 3] 実施形態 5 3 ~ 6 2 の何れかに記載の方法であつて、前記対象がヒトである、方
法。