

【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】平成28年8月4日(2016.8.4)

【公表番号】特表2015-521622(P2015-521622A)

【公表日】平成27年7月30日(2015.7.30)

【年通号数】公開・登録公報2015-048

【出願番号】特願2015-518505(P2015-518505)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/605	(2006.01)
A 6 1 K	38/26	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/00	Z N A
C 0 7 K	14/605	
A 6 1 K	37/28	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月17日(2016.6.17)

【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】

配列番号：18に対比して3つまでのアミノ酸改変を有する配列番号：18の配列を含むペプチドであって、該ペプチドが、ヒトGIP受容体及びヒトGLP-1受容体でアゴニスト活性を示す、前記ペプチド。

【請求項2】

配列番号：18の配列を含むペプチド。

【請求項3】

配列番号：18の配列から成るペプチド。

【請求項4】

Val、ノルバリン、ホモセリン、Met、メチオニンスルホキシド、メチオニンスルホン、アセチル-Orn、アセチル-ジアミノブタン酸、及びアセチル-Lysから成る群から選択されるアミノ酸を3位に含む、請求項1に記載のペプチド。

【請求項5】

X₂₈がAspであるときは、X₂₉はGlyではない、請求項1又は4に記載のペプチド。

【請求項6】

(i) 1位のアミノ酸が側鎖イミダゾールを含むアミノ酸であり、(ii) 2位のアミノ酸がDPP-IV防御アミノ酸であり、(iii) 該ペプチドのC-末端アミノ酸がアミド化され、さ

らに(iv) 10位のアミノ酸がTyrであるときは、該ペプチドが、C12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を40位に含む、請求項1、4及び5のいずれか1項に記載のペプチド。

【請求項7】

- a . 1位のアミノ酸がHisであり、
- b . 2位のアミノ酸がAIBであり、
- c . 16位のアミノ酸がGluであり、
- d . 17位のアミノ酸がArgであり、
- e . 18位のアミノ酸がAlaであり、
- f . 19位のアミノ酸がAlaであり、
- g . 20位のアミノ酸がGlnであり、
- h . 27位のアミノ酸がLeuであり、
- i . 29位のアミノ酸がGlyであり、
- j . 30位のアミノ酸がGlyであり、
- k . 35位のアミノ酸がAlaであるか、又は
- l . 前記の組合せである、請求項1、4、5及び6のいずれか1項に記載のペプチド。

【請求項8】

請求項1から7のいずれか1項に記載のペプチドの2つ以上を含む、ダイマー又はマルチマー。

【請求項9】

請求項1から7のいずれか1項に記載のペプチド又は請求項8に記載のダイマー若しくはマルチマー、並びに、複合物の部分を含む複合物。

【請求項10】

請求項1から7のいずれか1項に記載のペプチド、請求項8に記載のダイマー又はマルチマー、請求項9に記載の複合物、又は前記の組合せ、及び医薬的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項11】

体重増加を軽減するか又は体重減少を誘発する必要がある対象で体重増加を軽減するか又は体重減少を誘発するための医薬組成物であって、請求項1から7のいずれか1項に記載のペプチド、請求項8に記載のダイマー若しくはマルチマー、又は、請求項9に記載の複合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項12】

糖尿病を治療するための医薬組成物であって、請求項1から7のいずれか1項に記載のペプチド、請求項8に記載のダイマー若しくはマルチマー、又は、請求項9に記載の複合物を含む、前記医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0358

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0358】

本明細書に引用した全ての参考文献（刊行物、特許出願、特許を含む）は、参照することによりあたかも各参考文献が個々にかつ具体的に取り込まれ、かつその全体が本明細書に含まれるかのように、参照により本明細書に含まれる。

“a”及び“an”及び“the”という用語並びに同様な指示対象の、本発明を記載する文脈における（特に下記特許請求の範囲の文脈における）使用は、本明細書で特段の指示がなければ、又は文脈が明らかに矛盾しなければ、単数形及び複数形の両方を包含すると解されるべきである。“comprising”、“having”、“including”及び“containing”という用語は、特段の規定がなければ無制限用語と解されるべきである（すなわち“～が含まれるが、ただし～に限定されない”ということを意味する）。

本明細書における数値範囲の記載は、本明細書で特段の指示がなければ、当該範囲に含まれる各々ばらばらの値及び各々の最終点を個々に示す便法として提供しようとするものであり、各々ばらばらの値及び最終点は、あたかも本明細書に個々に列挙されたかのように本明細書に含まれる。

本明細書で特段の指示がなければ、或いは文脈が明らかに矛盾しなければ、本明細書に記載の全ての方法は任意の適切な順序で実施できる。特段の請求がなければ、本明細書で提供される任意のかつ全ての例示、又は例示的言葉（例えば“such as”）の使用は、単に本発明をより良好に説明することを意図し、本発明の範囲を限定しようとするものではない。本明細書のいずれの言葉も、主張されていない成分はいずれも本発明の実施に必須ではないと示唆していると解されるべきではない。

本明細書では本発明の好ましい実施態様が記載され、それらには、本発明の実施のために本発明者らが知る最良の態様が含まれる。そのような好ましい実施態様の変型は、前述の記述を読めば当業者には明瞭となろう。本発明者らは、当業者がそのような変型を適宜利用すると予想し、さらに本発明者らは、本発明が本明細書に具体的に記載された態様以外の態様で実施されることを意図する。したがって、本発明には、適用法律によって許容された本明細書に添付の特許請求の範囲に記載された対象物の全ての変型及び等価物が含まれる。さらにまた、本明細書で特段の指示がないか、或いは文脈が明らかに矛盾しなければ、上記記載の成分の、その全ての可能な変型における全組合せが本発明に包含される。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

[1] (a) HX₂X₃GTFTSDX₁₀SKYLN₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FVQWLX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀PSSGX₃₅PPPS (配列番号：66) の配列又は (b) 配列番号：66に対比して3つまでのアミノ酸改変を有する配列番号：66の配列を含むペプチドであって、

該ペプチドが、ヒトGIP受容体、ヒトGLP-1受容体及び／又はヒトグルカゴン受容体でアゴニスト活性を示し、

式中、

X₂₈がAspであるときは、X₂₉はGlyではなく、

X₂がAIBであり；

X₃が、Gln又は構造I、II若しくはIIIのアミノ酸であり；

X₁₀が、Tyr又はC12からC18のアシル若しくはアルキル基に共有結合されるアミノ酸であり；

X₁₅が酸性アミノ酸、場合によってGlu又はAspであり；

X₁₆が任意のアミノ酸、場合によってGly、Pro及びSer以外の任意のアミノ酸、例えばGlu、Ala、アルファ、アルファ-二置換アミノ酸（例えばAIB）、His、Lys、Gluであり；

X₁₇がArg、His、Glnであり；

X₁₈がArg又はAlaであり；

X₁₉がAla又はアルファ、アルファ-二置換アミノ酸であり；

X₂₀が、アルファ、アルファ-二置換アミノ酸（例えばAIB）又はGln又はHis、Lys、又はAlaから成る群から選択され；

X₂₁が酸性アミノ酸、場合によってAsp又はGluであり；

X₂₇がLeu、Ala、Nle又はMetであり；

X₂₈がAla又は酸性アミノ酸（場合によってAsp又はGlu）であり；

X₂₉が脂肪族、例えばAla又はGly又はAIB又はValであり；

X₃₀が小さな脂肪族アミノ酸、例えばAla又はGlyであり；

X₃₅がAla又は塩基性アミノ酸（場合によってArg又はLys）であり；

ここで、

X₂₈が酸性アミノ酸であるときは、X₃₅は塩基性アミノ酸であり；

X₁₀がTyrであるときは、該ペプチドは、C12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を40位に含み、さらに、場合によって該ペプチドはGlyを41位に含み、

該ペプチドのC-末端アミノ酸がアミド化される、前記ペプチド。

[2] X_{10} がC12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸である、前記[1]に記載のペプチド。

[3] X_{28} がGluである、前記[1]又は[2]に記載のペプチド。

[4] X_{15} がGluであり、及び/又は X_{21} がGluである、前記[3]に記載のペプチド。

[5] 15、21及び28位の各々にGluを含む、前記[4]に記載のペプチド。

[6] X_{18} がAlaであり、さらに X_{19} がAlaである、前記[1]から[5]のいずれか1項に記載のペプチド。

[7] X_{20} がアルファ、アルファ-二置換アミノ酸である、前記[1]から[6]のいずれか1項に記載のペプチド。

[8] 該アルファ、アルファ-二置換アミノ酸がAIBである、前記[7]に記載のペプチド。

[9] X_{16} がGlu、Ala、AIB、His又はLysであり、 X_{17} がArg、His又はGlnであり、さらに X_{21} がGluである、前記[1]から[8]のいずれか1項に記載のペプチド。

[10] X_{20} がLys又はHisである、前記[1]から[6]及び[9]のいずれか1項に記載のペプチド。

[11] X_{16} がGluであり、 X_{17} がArgであり、さらに X_{21} がAspである、前記[1]から[4]、[6]から[8]及び10のいずれか1項に記載のペプチド。

[12] X_{18} がAlaであり； X_{19} がアルファ、アルファ-二置換アミノ酸である、前記[1]から[5]及び[7]から[11]のいずれか1項に記載のペプチド。

[13] 該アルファ、アルファ-二置換アミノ酸がAIBである、前記[12]に記載のペプチド。

[14] X_{16} がGluであり、 X_{17} がArgであり、さらに X_{21} がGluである、前記[12]又は[13]に記載のペプチド。

[15] X_{20} がAla又はLysである、前記[14]に記載のペプチド。

[16] X_{29} がAla、Gly、Val又はアルファ、アルファ-二置換アミノ酸、場合によってAIBである、前記[1]から[15]のいずれかに記載のペプチド。

[17] Tyrを10位に、さらにC12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を40位に含む、前記[1]に記載のペプチド。

[18] Glyを41位に含む、前記[17]に記載のペプチド。

[19] X_9 又は X_{15} がGluである、前記[17]又は[18]に記載のペプチド。

[20] 該アシル又はアルキル基が式I、式II又は式IIIの構造を含むアミノ酸に結合される、前記[1]から[19]のいずれか1項に記載のペプチド。

[21] 式Iのアミノ酸がLysである、前記[20]に記載のペプチド。

[22] 該アシル又はアルキル基がスペーサーを介して該ペプチドのアミノ酸に結合される、前記[1]から[21]のいずれか1項に記載のペプチド。

[23] 該スペーサーがジペプチドのアミノ酸である、前記[22]に記載のペプチド。

[24] 該スペーサーが1つ又は2つの酸性アミノ酸残基である、前記[23]に記載のペプチド。

[25] X_3 がGln又はアセチルジアミノブタン酸又はアセチルLys又はアセチルオルニチン又はメチオニンスルホキシドである、前記[1]から[24]のいずれか1項に記載のペプチド。

[26] Leuを27位に、Glyを29位に、さらに29位のGlyのC-末端にGPSSGAPPPSを含む、前記[1]から[25]のいずれか1項に記載のペプチド。

[27] 配列番号：15 - 28、34、36、39、42、43、44、52、53、63 - 65、283 - 296、302、304、307、310、311、312、320、321、330 - 332、516 - 529、535、537、540、543、544、545、553、554及び563 - 565のいずれか1つの配列を含む、前記[1]から[26]のいずれか1項に記載のペプチド。

[28] 配列番号：66に対比して3つまでのアミノ酸改変を有する配列番号：66の配列を含み、ここで X_{28} がAspであるときは、 X_{29} がGlyではない、前記[1]から[27]のいずれ

か1項に記載のペプチド。

[29] 配列番号：66に対比して3つまでのアミノ酸改変を有する配列番号：66の配列を含み、ここで(i)X₁が側鎖イミダゾールを含むアミノ酸であり；(ii)X₂がDPP-IV防御アミノ酸、場合によってアルファ、アルファ-ニ置換アミノ酸であり；(iii)該ペプチドのC-末端アミノ酸がアミド化され；さらに(iv)X₁₀がTyrであるときは、該ペプチドが、C12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を40位に含み、さらに場合によって該ペプチドがGlyを41位に含む、前記[1]から[28]のいずれか1項に記載のペプチド。

[30] (a) X₁X₂X₃GTFTSDX₁₀SKYLN₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FVQWLX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀PSSGX₃₅PPP
S(配列番号：67)の配列又は(b)配列番号：67に対比して3つまでのアミノ酸改変を有する配列番号：67の配列を含むペプチドであって、

該ペプチドが、ヒトGIP受容体、並びにヒトGLP-1受容体及び/又はヒトグルカゴン受容体でアゴニスト活性を示し、

式中、

X₁が、側鎖イミダゾールを含むアミノ酸、場合によってHis又はHis誘導体であり；
X₂が、DPP-IV防御アミノ酸、場合によってアルファ、アルファ-ニ置換アミノ酸(例えばAIB)であり；

X₃が、Glu、Ala、Leu、Ile、Nle、Val、NorVal、ホモセリン、Met、メチオニンスルホキシド、メチオニンスルホン、アセチル-Orn、アセチル-ジアミノブタン酸、アセチル-Lysから成る群から選択され；

X₁₀が、C12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸であり；

X₁₅が酸性アミノ酸、場合によってGlu又はAspであり；

X₁₆が任意のアミノ酸、場合によってGly、Pro及びSer以外の任意のアミノ酸(例えばGlu、Ala、アルファ、アルファ-ニ置換アミノ酸(例えばAIB)、His、Lys)であり；

X₁₇がArg、His、Glnであり；

X₁₈がArg又はAlaであり；

X₁₉がAla又はアルファ、アルファニ置換アミノ酸であり；

X₂₀が、アルファ、アルファ-ニ置換アミノ酸(例えばAIB)又はGln又はHis、Lys、又はAlaから成る群から選択され；

X₂₁が酸性アミノ酸、場合によってAsp又はGluであり；

X₂₇がLeu、Ala、Nle又はMetであり；

X₂₈がAla又は酸性アミノ酸(場合によってAsp又はGlu)であり；

X₂₉が脂肪族、例えばAla又はGly又はAIB又はValであり；

X₃₀が小さな脂肪族アミノ酸、例えばAla又はGlyであり；

X₃₅がAla又は塩基性アミノ酸(場合によってArg又はLys)であり；

ここで、

X₂₈が酸性アミノ酸であるときは、X₃₅は塩基性アミノ酸であり；

場合によって、X₂₈がAspであるときは、X₂₉はGlyではなく；

X₁₀がTyrであるときは、該ペプチドが、C12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を40位に含み、さらに場合によって該ペプチドがGlyを41位に含み、該ペプチドのC-末端アミノ酸がアミド化される、前記ペプチド。

[31] a . X₁がHisであり、

b . X₂がAIBであり、

c . X₁₆がGluであり、

d . X₁₇がArgであり、

e . X₁₈がAlaであり、

f . X₁₉がAlaであり、

g . X₂₀がGlnであり、

h . X₂₇がLeuであり、

i . X₂₉がGlyであり、

j . X_{30} が Gly であり、

k . X_{35} が Ala であるか、又は

l . 前記の組合せである、前記 [30] に記載のペプチド。

[32] 配列番号 : 29 - 42、297 - 310 及び 530 - 543 のいずれか 1 つの配列を含む、前記 [30] 又は [31] に記載のペプチド。

[33] 配列番号 : 67 に対比して 3 つまでのアミノ酸改変を有する配列番号 : 67 の配列を含み、Val、ノルバリン、ホモセリン、Met、メチオニンスルホキシド、メチオニンスルホン、アセチル-Orn、アセチル-ジアミノブタン酸、及びアセチル-Lys から成る群から選択されるアミノ酸を 3 位に含む、前記 [30] から [32] のいずれか 1 項に記載のペプチド。

[34] 配列番号 : 67 に対比して 3 つまでのアミノ酸改変を有する配列番号 : 67 の配列を含み、ここで X_{28} が Asp であるときは、 X_{29} は Gly ではない、前記 [30] から [33] のいずれか 1 項に記載のペプチド。

[35] 配列番号 : 67 に対比して 3 つまでのアミノ酸改変を有する配列番号 : 66 の配列を含み、ここで (i) X_1 が側鎖イミダゾールを含むアミノ酸であり、(ii) X_2 が DPP-IV 防御アミノ酸、場合によってアルファ、アルファ-二置換アミノ酸であり、(iii) 該ペプチドの C-末端アミノ酸がアミド化され、さらに (iv) X_{10} が Tyr であるときは、該ペプチドが、C12 から C18 のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を 40 位に含み、さらに場合によって該ペプチドが Gly を 41 位に含む、前記 [30] から [34] のいずれか 1 項に記載のペプチド。

[36] a . X_1 が His であり、

b . X_2 が AIB であり、

c . X_{16} が Glu であり、

d . X_{17} が Arg であり、

e . X_{18} が Ala であり、

f . X_{19} が Ala であり、

g . X_{20} が Gln であり、

h . X_{27} が Leu であり、

i . X_{29} が Gly であり、

j . X_{30} が Gly であり、

k . X_{35} が Ala であるか、又は

l . 前記の組合せである、前記 [30] から [35] のいずれか 1 項に記載のペプチド。

[37] 配列番号 : 18 の配列を含むペプチド。

[38] 本質的に配列番号 : 18 の配列から成るか、又は前記配列から成るペプチド。

[39] 配列番号 : 43 の配列を含むペプチド。

[40] 本質的に配列番号 : 43 の配列から成るか、又は前記配列から成るペプチド。

[41] 配列番号 : 18 に対比して 3 つまでのアミノ酸改変を有する配列番号 : 18 の配列又は配列番号 : 43 に対比して 3 つまでのアミノ酸改変を有する配列番号 : 43 の配列を含むペプチドであって、該ペプチドが、ヒト GIP 受容体及びヒト GLP-1 受容体でアゴニスト活性を示す、前記ペプチド。

[42] Val、ノルバリン、ホモセリン、Met、メチオニンスルホキシド、メチオニンスルホン、アセチル-Orn、アセチル-ジアミノブタン酸、及びアセチル-Lys から成る群から選択されるアミノ酸を 3 位に含む、前記 [41] に記載のペプチド。

[43] X_{28} が Asp であるときは、 X_{29} は Gly ではない、前記 [41] 又は [42] に記載のペプチド。

[44] (i) 1 位のアミノ酸が側鎖イミダゾールを含むアミノ酸であり、(ii) 2 位のアミノ酸が DPP-IV 防御アミノ酸、場合によってアルファ、アルファ-二置換アミノ酸であり、(iii) 該ペプチドの C-末端アミノ酸がアミド化され、さらに (iv) 10 位のアミノ酸が Tyr であるときは、該ペプチドが、C12 から C18 のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を 40 位に含み、さらに場合によって該ペプチドが Gly を 41 位に含む、前記 [41] から [43] のいずれか 1 項に記載のペプチド。

[45] a . 1位のアミノ酸がHisであり、

b . 2位のアミノ酸がAIBであり、

c . 16位のアミノ酸がGluであり、

d . 17位のアミノ酸がArgであり、

e . 18位のアミノ酸がAlaであり、

f . 19位のアミノ酸がAlaであり、

g . 20位のアミノ酸がGlnであり、

h . 27位のアミノ酸がLeuであり、

i . 29位のアミノ酸がGlyであり、

j . 30位のアミノ酸がGlyであり、

k . 35位のアミノ酸がAlaであるか、又は

l . 前記の組合せである、前記〔41〕から〔44〕のいずれか1項に記載のペプチド。

[46] 配列番号：100 - 282及び333 - 515のいずれか1つの配列を含むペプチド。

[47] 1つ、2つ又は3つのアミノ酸改変を有する配列番号：100 - 282及び333 - 515のいずれか1つの配列を含むペプチドであって、該ペプチドが、ヒトGIP受容体、ヒトGLP-1受容体及び／又はヒトグルカゴン受容体でアゴニスト活性を示す、前記ペプチド。

[48] Val、ノルバリン、ホモセリン、Met、メチオニンスルホキシド、メチオニンスルホン、アセチル-Orn、アセチル-ジアミノブタン酸、及びアセチル-Lysから成る群から選択されるアミノ酸を3位に含む、前記〔47〕に記載のペプチド。

[49] X₂₈がAspであるときは、X₂₉はGlyではない、前記〔47〕又は〔48〕に記載のペプチド。

[50] (i) 1位のアミノ酸が側鎖イミダゾールを含むアミノ酸であり、(ii) 2位のアミノ酸がDPP-IV防御アミノ酸、場合によってアルファ、アルファ-二置換アミノ酸であり、(iii) 該ペプチドのC-末端アミノ酸がアミド化され、さらに(iv) 10位のアミノ酸がTyrosineであるときは、該ペプチドが、C12からC18のアシル又はアルキル基に共有結合されるアミノ酸を40位に含み、さらに場合によって該ペプチドがGlyを41位に含む、前記〔47〕から〔49〕のいずれか1項に記載のペプチド。

[51] a . 1位のアミノ酸がHisであり、

b . 2位のアミノ酸がAIBであり、

c . 16位のアミノ酸がGluであり、

d . 17位のアミノ酸がArgであり、

e . 18位のアミノ酸がAlaであり、

f . 19位のアミノ酸がAlaであり、

g . 20位のアミノ酸がGlnであり、

h . 27位のアミノ酸がLeuであり、

i . 29位のアミノ酸がGlyであり、

j . 30位のアミノ酸がGlyであり、

k . 35位のアミノ酸がAlaであるか、又は

l . 前記の組合せである、前記〔47〕から〔50〕のいずれか1項に記載のペプチド。

[52] グルカゴン（配列番号：1）のアナローグであって、前記アナローグが、

a . イミダゾール側鎖を含むアミノ酸、場合によってHisを1位に、

b . DPP-IV防御アミノ酸、場合によってAIBを2位に、

c . アシル化アミノ酸又はアルキル化アミノ酸であって、場合によって該アシル又はアルキル基がスペーサーを介して該アミノ酸に連結される、前記アミノ酸を9、10、12、20又は37 - 43位のいずれかに、

d . (i) - 二置換アミノ酸及び(ii) イミダゾール側鎖を含むアミノ酸から成る群から選択されるアミノ酸を20位に、さらに

e . 配列番号：1に対比して10までの追加のアミノ酸改変を含み、

該グルカゴンアナローグが親水性部分を欠くときは、該グルカゴンアナローグが少なくとも0.1%のGIPパーセンテージポテンシーを示し、該グルカゴンアナローグが、GIP受容

体と対比して100倍未満のヒトGLP-1受容体選択性を有する、前記アナローグ。

[53] それらの各々がアルファ炭素と結合するR1及びR2を含む、-二置換アミノ酸を20位に含み、ここでR1及びR2の各々が、場合によってヒドロキシル、アミド、チオール、ハロゲン置換されるC1-C4アルキルから成る群から別個に選択されるか、又はR1及びR2は、それらが結合されるアルファ炭素と一緒にになって環を形成する、前記[52]に記載のグルカゴンアナローグ。

[54] 20位の該、-二置換アミノ酸がAIBである、前記[53]に記載のグルカゴンアナローグ。

[55] 荷電アミノ酸を16位に含む、前記[54]に記載のグルカゴンアナローグ。

[56] 該荷電アミノ酸が負に荷電したアミノ酸、場合によってGluである、前記[55]に記載のグルカゴンアナローグ。

[57] 該荷電アミノ酸が正に荷電したアミノ酸、場合によってLysである、前記[55]に記載のグルカゴンアナローグ。

[58] 小さな脂肪族アミノ酸(場合によってAla)、-二置換アミノ酸(場合によってAIB)、又はイミダゾール側鎖を含むアミノ酸(場合によってHis)を16位に含む、前記[54]に記載のグルカゴンアナローグ。

[59] イミダゾール側鎖を含むアミノ酸、場合によってHisを20位に含む、前記[52]に記載のグルカゴンアナローグ。

[60] 負に荷電したアミノ酸、場合によってGluを16位に含む、前記[59]に記載のグルカゴンアナローグ。

[61] Arg、Gln、又はイミダゾール側鎖を含むアミノ酸、場合によってHisを該グルカゴンアナローグの17位に含む、前記[52]から[60]のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[62] 荷電アミノ酸を16位に、His又はGluを17位に、さらにAIBを20位に含む、前記[61]に記載のグルカゴンアナローグ。

[63] グルカゴン(配列番号:1)のアナローグであって、該アナローグが、

a. Ala、Leu、Ile、Val、ノルバリン、ホモセリン、Met及びメチオニンスルホンから成る群から選択されるアミノ酸を3位に、

b. アシル化アミノ酸又はアルキル化アミノ酸であって、場合によって該アシル又はアルキル基がスペーサーを介して該アミノ酸に連結される、前記アミノ酸を9、10、12、16、20又は37-43位のいずれかに、

c. アルファヘリックス安定化アミノ酸を16-21位の1つ以上に、さらに

d. 配列番号:1に対比して10までの追加のアミノ酸改変を含み、

該グルカゴンアナローグが親水性部分を欠くときは、該グルカゴンアナローグが少なくとも0.1%のGIPパーセンテージポテンシーを示し、該グルカゴンアナローグが、GIP受容体に対比して100倍未満のヒトGLP-1受容体選択性を有する、前記アナローグ。

[64] イミダゾール側鎖を含むアミノ酸を1位に含む、前記[63]に記載のグルカゴンアナローグ。

[65] DPP-IV防御アミノ酸、場合によって、-二置換アミノ酸を2位に含む、前記[63]又は[64]に記載のグルカゴンアナローグ。

[66] アルファヘリックス安定化アミノ酸を16位に含み、場合によって、該アルファヘリックス安定化アミノ酸が負に荷電したアミノ酸又はアルファ、アルファ二置換アミノ酸である、前記[63]から[65]のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[67] 該負に荷電したアミノ酸がGluである、前記[66]に記載のグルカゴンアナローグ。

[68] Argを17位に、さらに、小さな脂肪族アミノ酸、場合によってAlaを18位に含む、前記[63]から[67]のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[69] 該アナローグが、配列番号:1と比較して20位で改変されない、前記[63]から[68]のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[70] Gluを16位に、Argを17位に、Alaを18位に、Alaを19位に、さらにGlnを20位に含

む、前記〔63〕から〔69〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

〔71〕Gluを15位、21位若しくは28位又は前記の組合せに含む、前記〔52〕から〔70〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

〔72〕His又はHis誘導体を1位に含む、前記〔52〕から〔62〕及び〔64〕から〔71〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

〔73〕アルファ、アルファニ置換アミノ酸を2位に含む、前記〔52〕から〔62〕及び〔65〕から〔72〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

〔74〕該₁、₂-二置換アミノ酸が、それらの各々がアルファ炭素と結合するR1及びR2を含み、ここでR1及びR2の各々は別個に、場合によってヒドロキシル、アミド、チオール、ハロド置換されるC1-C4アルキルから成る群から選択されるか、又はR1及びR2は、それらが結合するアルファ炭素と一緒にになって環を形成する、前記〔73〕に記載のグルカゴンアナローグ。

〔75〕2位の₁、₂-二置換アミノ酸がAIBである、前記〔74〕に記載のグルカゴンアナローグ。

〔76〕29位のアミノ酸のC-末端に1から21アミノ酸の延長部を含む、前記〔52〕から〔75〕のいずれかに記載のグルカゴンアナローグ。

〔77〕29位のアミノ酸がGlyである、前記〔76〕に記載のグルカゴンアナローグ。

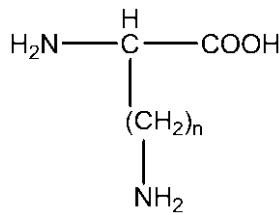
〔78〕該延長部が、GPSSGAPPPS(配列番号:5)のアミノ酸配列又はその保存的置換配列を含む、前記〔76〕又は〔77〕に記載のグルカゴンアナローグ。

〔79〕(i)該アシル化又はアルキル化アミノ酸が10位に位置するか、又は(ii)該グルカゴンアナローグが、29位のアミノ酸のC-末端に1から21アミノ酸の延長部を含み、さらに該アシル化アミノ酸又はアルキル化アミノ酸が37-43位のいずれか、場合によって40位に位置する、前記〔52〕から〔78〕のいずれかに記載のグルカゴンアナローグ。

〔80〕該アシル化アミノ酸のアシル基又は該アルキル化アミノ酸のアルキル基が、式I(場合によってLys)、式II(場合によってCys)又は式III(場合によってSer)の構造を含むアミノ酸に結合され、ここで式I、II及びIIIの各々が下記の構造である、前記〔52〕から〔79〕のいずれかに記載のグルカゴンアナローグ:

[式I]

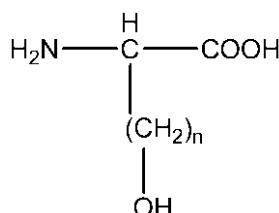
【化1】



式中n=1から4

[式II]

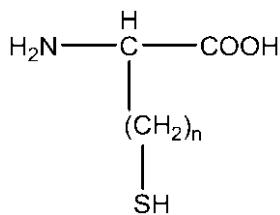
【化2】



式中n=1から4

[式III]

【化3】



式中n = 1から4。

[81] 該アシル基又はアルキル基が該グルカゴンアナローグのアミノ酸にスペーサーを介して連結される、前記〔52〕から〔80〕のいずれかに記載のグルカゴンアナローグ。

[82] 該スペーサーがアミノ酸又はジペプチドである、前記〔81〕に記載のグルカゴンアナローグ。

[83] 該スペーサーが1つ又は2つの酸性アミノ酸残基を含む、前記〔82〕に記載のグルカゴンアナローグ。

[84] 該アシル化アミノ酸又はアルキル化アミノ酸がC12からC18の脂肪アシル基に結合される、前記〔52〕から〔83〕のいずれかに記載のグルカゴンアナローグ。

[85] 該アシル基がC14又はC16脂肪アシル基である、前記〔84〕に記載のグルカゴンアナローグ。

[86] 27位のアミノ酸がLeu、Nle、Val又はLysである、前記〔52〕から〔85〕のいずれかに記載のグルカゴンアナローグ。

[87] 28位にGluを含む、前記〔52〕から〔86〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[88] 28位にAspを含み、場合によって29位のアミノ酸がGly以外のアミノ酸である、前記〔52〕から〔86〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[89] 29位のアミノ酸がVal、Ala又はAIBである、前記〔88〕に記載のグルカゴンアナローグ。

[90] 以下の1つ以上を含む、前記〔52〕から〔89〕のいずれかに記載のグルカゴンアナローグ：

i . 7位にIle、

ii . 12位にIle又はArg、

vi . 18位に脂肪族アミノ酸、場合によってAla、

vii . 21位に酸性アミノ酸、場合によってGlu、

viii . 24位にAsn、Ala又はAIB、

ix . 27位に脂肪族アミノ酸、場合によってAla又はLeu又はNle、

x . 28位に酸性アミノ酸、場合によってGlu、又は脂肪族アミノ酸、場合によってAla、

xi . 29位に脂肪族アミノ酸、場合によってAla、

xii . C-末端のアミド化。

[91] 配列番号：19、21 - 26、28、287、289 - 294、296、520、522 - 527及び529のいずれかのアミノ酸配列を含む、前記〔52〕から〔62〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[92] 配列番号：30、31、32、33、35、37、38、41、298、299、300、301、303、305、306、309、531、532、533、534、536、538、539及び542のいずれのアミノ酸配列を含む、前記〔63〕から〔71〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ。

[93] 該グルカゴンアナローグが、GIP受容体と対比して100倍未満のヒトGLP-1受容体選択性を有する、前記〔1〕から〔92〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

[94] GIP受容体における該グルカゴンアナローグのEC50がGLP-1受容体におけるそのEC50の約50倍以内である、前記〔1〕から〔93〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

[95] GIP受容体における該グルカゴンアナローグのEC50がGLP-1受容体におけるそのEC

50の約40倍以内である、前記〔1〕から〔94〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔96〕GIP受容体における該グルカゴンアナローグのEC50がGLP-1受容体におけるそのEC50の約30倍以内である、前記〔1〕から〔95〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔97〕GIP受容体における該グルカゴンアナローグのEC50がGLP-1受容体におけるそのEC50の約20倍以内である、前記〔1〕から〔96〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔98〕GIP受容体における該グルカゴンアナローグのEC50がGLP-1受容体におけるそのEC50の約10倍以内である、前記〔1〕から〔97〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔99〕GIP受容体における該グルカゴンアナローグのEC50がGLP-1受容体におけるそのEC50の約5倍以内である、前記〔1〕から〔98〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔100〕該グルカゴンアナローグが少なくとも1%のGIPパーセンテージポテンシーを示す、前記〔1〕から〔99〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔101〕該GIPパーセンテージポテンシーが少なくとも10%である、前記〔100〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔102〕該GIPパーセンテージポテンシーが15%より高いか又は20%より高い、前記〔101〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔103〕該GIPパーセンテージポテンシーが少なくとも50%である、前記〔102〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔104〕該GIPパーセンテージポテンシーが100%より高いか又は約100%である、前記〔103〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔105〕該グルカゴンアナローグが、少なくとも1%のGLP-1パーセンテージポテンシーを示す、前記〔1〕から〔104〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔106〕該GLP-1パーセンテージポтенシーが少なくとも10%である、前記〔105〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔107〕該GLP-1パーセンテージポтенシーが少なくとも50%である、前記〔106〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔108〕該GLP-1パーセンテージポтенシーが100%より高いか又は約100%である、前記〔107〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔109〕該GIPパーセンテージポтенシーが、GLP-1パーセンテージポтенシーより10倍以内高いか又は低い、前記〔1〕から〔108〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔110〕該グルカゴンパーセンテージポテンシーが少なくとも1%である、前記〔1〕から〔109〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔111〕該グルカゴンパーセンテージポтенシーが少なくとも10%である、前記〔110〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔112〕該グルカゴンパーセンテージポтенシーが少なくとも50%である、前記〔111〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔113〕該グルカゴンパーセンテージポтенシーが100%より高いか又は約100%である、前記〔112〕に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔114〕該GIPパーセンテージポтенシーが、グルカゴンパーセンテージポтенシーより10倍以内高いか又は低い、前記〔1〕から〔113〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド。

〔115〕前記〔1〕から〔114〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチドの2つ以上を含む、ダイマー又はマルチマー。

〔116〕前記〔1〕から〔115〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプ

チド及び複合物の部分を含む複合物。

[117] 該グルカゴンアナローグが異種ペプチドアナローグと融合される、前記〔116〕に記載の複合物。

[118] 前記〔1〕から〔117〕のいずれか1項に記載のグルカゴンアナローグ又はペプチド、前記〔115〕に記載のダイマー又はマルチマー、前記〔116〕又は〔117〕に記載の複合物、又は前記の組合せ、及び医薬的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

[119] その必要がある対象で体重増加を軽減するか、又は体重減少を誘発する方法であって、前記方法が、前記〔118〕に記載の医薬組成物を体重増加の軽減又は体重減少の誘発に有効な量でその必要がある患者に投与する工程を含む、前記方法。

[120] 当該量がその必要がある対象で肥満の治療に有効である、前記〔119〕に記載の方法。

[121] 糖尿病を治療する方法であって、前記方法が前記〔118〕に記載の医薬組成物をその必要がある患者に投与する工程を含む、前記方法。