

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-523629

(P2013-523629A)

(43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 38/00 (2006.01)	A 61 K 37/02	4 C 076
A61K 38/22 (2006.01)	A 61 K 37/24	4 C 084
A61K 38/27 (2006.01)	A 61 K 37/36	
A61K 38/26 (2006.01)	A 61 K 37/28	
A61K 38/04 (2006.01)	A 61 K 37/43	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-500647 (P2013-500647)	(71) 出願人	512249272 イプセン・マニュファクチャリング・アイ ルランド・リミテッド I P S E N M A N U F A C T U R I N G I R E L A N D L I M I T E D アイルランド国15ダブリン、ブランチャ ーズタウン、ブランチャーズタウン・イン ダストリアル・パーク Blanchardstown Industrial Park, Blancha rdstown, Dublin 15 I reland
(86) (22) 出願日	平成23年3月23日 (2011.3.23)		
(85) 翻訳文提出日	平成24年11月26日 (2012.11.26)		
(86) 國際出願番号	PCT/IE2011/000019		
(87) 國際公開番号	W02011/117851		
(87) 國際公開日	平成23年9月29日 (2011.9.29)		
(31) 優先権主張番号	2010/0174		
(32) 優先日	平成22年3月25日 (2010.3.25)		
(33) 優先権主張国	アイルランド (IE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ペプチドの経皮投与方法

(57) 【要約】

【課題】

生理活性ペプチド薬製剤の安全、有効、簡便な経皮投与への要望が存在している。

【解決手段】

ペプチドの生物学的利用能を変化させる方法であって、該ペプチドの親油性を増大させることを含み、該増大は該ペプチドの脂肪酸塩の調製を含む方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ペプチドの生物学的利用能を変化させる方法であって、
該ペプチドの親油性を増大させることを含み、
該増大は該ペプチドの脂肪酸塩の調製を含む、方法。

【請求項 2】

前記脂肪酸は、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、*cis*-9-オクタデカン酸およびシス、*cis*-9,12-オクタデカン酸からなる群より選ばれる、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

上記脂肪酸は*cis*-9-オクタデカン酸である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記親油性の増大により前記ペプチドの脂肪酸塩の経皮透過性が増大する、請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5】

前記ペプチドの脂肪酸塩を構成する前記ペプチドは、ボンベシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン、グルカゴン様ペプチド-1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、メラノコルチン類、メラノサイト刺激ホルモン、ファルネシル転移酵素阻害薬類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子/ホルモン、成長ホルモン分泌促進物質類、副甲状腺ホルモン、副甲状腺関連ホルモン、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、ウロテンシンII、グレリン、ペプチドYY、ミュラー管抑制物質、アドロピン、副甲状腺関連ペプチド、神経ペプチドY、ドパスタチン(dopastatin)、エキセンジン、インスリン様成長因子-1、副腎皮質刺激ホルモン、アポトーシスに影響するペプチド類、造血細胞の増殖抑制効果のある薬剤、コレシストキニン類、ケモカイン類、オピオイド・ペプチド類または細胞傷害性ペプチド複合体類の、アナログ、作動薬または拮抗薬を構成するペプチドである、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、ソマトスタチン・タイプ1、タイプ2、タイプ3、タイプ4またはタイプ5受容体アナログ、またはこれらの任意の組合せの脂肪酸塩である、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂；およびCaeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ1受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬の脂肪酸塩である、請求項6に記載の方法。

【請求項 9】

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬の脂肪酸塩はジ-*cis*-9-オクタデカノイン酸の塩である、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、
D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂；
D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol；
[4-(2-ヒドロキシエチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe)；
4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジン-2-エタンスルホニル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；
[4-(2-ヒドロキシエチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；

10 50

rp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ; D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル - D - Lys(D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル) - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 D - Cpa - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;
 D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH₂ ;
 D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ ; および
 Ac - c(Cys - Lys - Asn - Cpa - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser - D - Cys) - NH₂ からなる群より選ばれるソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項6に記載の方法。

【請求項11】

10

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬は、

D - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;
 D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol ; または
 [4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ のジオレイン酸塩である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

20

前記ソマトスタチニアログの脂肪酸塩は、

Cpa - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Cpa - NH₂ ;
 4FPhe - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Tle - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ;
 Cpa - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ; および
 Cpa - c(D - Cys - 4 - Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂ からなる群から選択されるソマトスタチン・タイプ2受容体拮抗薬の脂肪酸塩である、請求項6に記載の方法。

【請求項13】

前記ソマトスタチニアログの脂肪酸塩は、D - Phe - Phe - Trp - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ および
 c(Cys - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Cys) - NH₂ からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ5受容体拮抗薬の脂肪酸塩である、請求項6に記載の方法。

【請求項14】

前記ペプチドアログの脂肪酸塩は、

CH₃ - CO - Ser - Asp - Lys - Pro - OH ; (SEQ ID NO:1)
 H - pGlu - Gln - Ser - Leu - Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:2)
 Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:3)
 H - D - F5 - Phe - Gln - Trp - Ala - Val - D - Ala - His - Leu - O - CH₃ ;
 Ac - c(Cys - Leu - Asp - Pro - Lys - Gln - Lys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:4)
 c(Cys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:5)
 c(Gly - Lys - Trp - Ile - Gln - Glu) - NH₂ ; (SEQ ID NO:6)
 (Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7)
 H - Inp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;
 (Aib^{8,35})hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8)
 (Ser⁸, Aib³⁵)hGLP - 1 (7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:9)
 [Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:10)
 pGlu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Trp - Leu - Arg - Pro - Gly - NH₂ ;
 ヒダントイン(Arg - Gly) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ ;
 [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHRP(1-34) - NH₂ ; (SEQ ID NO:11)
 [カンプトテシン - rvGly - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:12)
 [カンプトテシン - rvD/LAsp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;
 [カンプトテシン - rvD/L - Asp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;
 c(Cys - His - Ser - Arg - Ser - Ala - Asp - Val - Asp - Ser - Leu - Ser - Glu - Ser - Ser - Pro - Asn - Ser - Ser - Pro - Gly - Pro - Cys) - Pro - Glu - Lys - Ala - Pro - Pro - Pro - Gln - Ly

40

50

s - Pro - Ser - His - Glu - Gly - Ser - Tyr - Leu - Leu - Gln - Pro ; (SEQ ID NO:13)
 Asp - c[Cys - Phe - Trp - Lys - Tyr - Cys] - Val - OH ; (SEQ ID NO:14)
 Cpa - c[D - Cys - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys] - Cpa - NH₂ ;
 Cpa - c[D - Cys - Phe - Trp - Lys - Thr - Cys] - Val - NH₂ ;
 (D - Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;
 (D - Ala², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ;
 (Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:15)
 (D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;
 (A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:16)
 (A5c¹¹, ⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:17) 10
 (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:18)
 (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:19)
 (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:20)
 (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:21)
 (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:22)
 (A5c¹¹, ¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:23)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:24)
 (3MeO - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:25)
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:26) 20
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₄ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:27)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:28) 20
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - (CH₂)₂ - C(O)NH - (CH₂)₃
 - O - CH₂ - CH(20K PEG) - CH₂ - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:29)
 (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30) - NH₂ ; (SEQ ID NO:30)
 (Aib², ¹³, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:31)
 (D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴)hGIP(1-30) - NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:32) 30
 (A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:33)
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:34)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド)]hGIP(1-43) - OH ;
 (Ac - A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43) - OH ; (SEQ ID NO:35)
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42) - OH ; (SEQ ID NO:36)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:37)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:38) 40
 [A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:41)
 Ac - Leu - Ser - Glu - Cys - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:39)
 Ac - Leu - Ser - Glu - Ser - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:40)
 カンプトテシン - Gly - グルタリル - AEPA - Lys - D - Tyr - D - Tyr - c(Cys - Tyr - D - Trp -
 Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - Gly - グルタリル - Lys - D - Tyr - DTyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu
 - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - 20 - グリシニル - スクシノイル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - A
 bu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 ドキソルビシン - Gly - Suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cy 50

s) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - Gly - Glut - (Doc)₄ - Lys - D - Tyr - DTyr - cyclo(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - CONH - (CH₂)₂ - S - S - (CH₂) - CO - (Doc)₄ - Lys - D - Tyr - DTyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys)Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvD - Asp - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvCha - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvAbu - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvVal - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - C(O) - N((CH₂)₂NHCH₃) - - Ala - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシンSN38 - rvGly - Suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvD - Asp - Suc - (Peg₃)₃ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ; および

パクリタキセル - グルタリル - D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol
から選択されるペプチドアナログの脂肪酸塩である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、

(Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7)

H - Inp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;

(Aib^{8, 35})hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8) ; および

Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34) - NH₂ ; (SEQ ID NO:11)からなる群より選択されるペプチドアナログの脂肪酸塩である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記親油性の増大により前記ペプチドの脂肪酸塩の経粘膜透過性が増大する、請求項 1 乃至請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

ペプチドの脂肪酸塩を含む経皮送達用組成物。

【請求項 1 8】

前記脂肪酸は、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、cis - 9 - オクタデカン酸およびcis, cis - 9,12 - オクタデカン酸からなる群より選択される、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記脂肪酸はcis - 9 - オクタデカン酸である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記親油性の増大により前記ペプチドの脂肪酸塩の経皮透過性が増大する、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記ペプチドの脂肪酸塩を構成する前記ペプチドは、ボンベシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン、グルカゴン様ペプチド - 1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、メラノコルチン類、メラノサイト 刺激ホルモン、ファルネシル転移酵素阻害薬類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子 / ホルモン、成長ホルモン分泌促進物質類、副甲状腺ホルモン、副甲状腺関連ホルモン、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、ウロテンシンII、グレリン、ペプチドYY、ミュラー管抑制物質、アドロピン、副甲状腺関連ペプチド、神経ペプチドY、ドパスタチン(dopastatin)、エキ

10

20

30

40

50

センジン、インスリン様成長因子-1、副腎皮質刺激ホルモン、アボトーシスに影響するペプチド類、造血細胞の増殖抑制効果のある薬剤、コレシストキニン類、ケモカイン類、オピオイド・ペプチド類または細胞傷害性ペプチド複合体類のアナログ、作動薬または拮抗薬を構成するペプチドである、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、ソマトスタチン・タイプ1、タイプ2、タイプ3、タイプ4またはタイプ5受容体アナログ、またはこれらの任意の組合せの脂肪酸塩である、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂；およびCaeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ1受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬の脂肪酸塩である、請求項22に記載の組成物。

【請求項25】

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬の脂肪酸塩は、ジ-cis-9-オクタデカノイン酸塩である、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、
D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂；
D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol；
[4-(2-ヒドロキシエチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；
c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe)；
4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジン-2-エタンスルホニル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；
[4-(2-ヒドロキシエチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；
D-6-プロピル-8-エルゴリニルメチル-チオアセチル-D-Lys(D-6-プロピル-8-エルゴリニルメチル-チオアセチル)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；
D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂；
D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂；
D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂；および
Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項22に記載の組成物。

【請求項27】

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬は、
D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂；
D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol；または
[4-(2-ヒドロキシエチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂
のジオレイン酸塩である、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、
Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂；
4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂；

10

20

30

40

50

Cpa - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ; および

Cpa - c(D - Cys - 4 - Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ2受容体拮抗薬の脂肪酸塩である、請求項22に記載の組成物。

【請求項29】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、

D - Phe - Phe - Trp - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ ; および

c(Cys - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Cys) - NH₂

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ5受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項22に記載の組成物。

10

【請求項30】

前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、

CH₃ - CO - Ser - Asp - Lys - Pro - OH ; (SEQ ID NO:1)

H - pGlu - Gln - Ser - Leu - Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:2)

Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:3)

H - D - F5 - Phe - Gln - Trp - Ala - Val - D - Ala - His - Leu - O - CH₃ ;

Ac - c(Cys - Leu - Asp - Pro - Lys - Gln - Lys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:4)

c(Cys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:5)

c(Gly - Lys - Trp - Ile - Gln - Glu) - NH₂ ; (SEQ ID NO:6)

(Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7)

H - Itp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;

(Aib^{8,35})hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8)

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP - 1 (7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:9)

[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP - 1(7-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:10)

pGlu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Trp - Leu - Arg - Pro - Gly - NH₂ ;

ヒダントイソ(Arg - Gly) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ ;

[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPThrP(1-34) - NH₂ ; (SEQ ID NO:11)

[カンプトテシン - rvGly - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:12)

[カンプトテシン - rvD/LAsp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;

[カンプトテシン - rvD/L - Asp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;

c(Cys - His - Ser - Arg - Ser - Ala - Asp - Val - Asp - Ser - Leu - Ser - Glu - Ser - Ser - Pro - Asn - Ser - Ser - Pro - Gly - Pro - Cys) - Pro - Glu - Lys - Ala - Pro - Pro - Pro - Gln - Lys - Pro - Ser - His - Glu - Gly - Ser - Tyr - Leu - Leu - Gln - Pro ; (SEQ ID NO:13)

Asp - c[Cys - Phe - Trp - Lys - Tyr - Cys] - Val - OH ; (SEQ ID NO:14)

Cpa - c[D - Cys - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys] - Cpa - NH₂ ;

Cpa - c[D - Cys - Phe - Trp - Lys - Thr - Cys] - Val - NH₂ ;

(D - Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;

(D - Ala², A5c^{11, 41})hGIP(1-42) - OH ;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:15)

(D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;

(A5c^{11, 41})hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:16)

(A5c^{11, 40})hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:17)

(A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:18)

(A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:19)

(Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:20)

(Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:21)

(Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:22)

(A5c^{11, 14}, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:23)

(3CI - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:24)

20

30

40

50

(3MeO - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:25)
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:26)
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₄ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:27)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:28)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - (CH₂)₂ - C(O)NH - (CH₂)₃ - O - CH₂ - CH(20K PEG) - CH₂ - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:29)
 (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30) - NH₂ ; (SEQ ID NO:30)
 (Aib², ¹³, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:31) 10
 (D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴)hGIP(1-30) - NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:32)
 (A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:33)
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:34)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド)]hGIP(1-43) - OH ;
 (Ac - A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43) - OH ; (SEQ ID NO:35)
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42) - OH ; (SEQ ID NO:36)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:37) 20
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:38)
 [A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:41)
 Ac - Leu - Ser - Glu - Cys - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:39) および
 Ac - Leu - Ser - Glu - Ser - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:40)
 からなる群より選択されるペプチドアナログの脂肪酸塩である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、
 (Aib², Glu³(NH - ヘキシリル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7) 30
 H - Inp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;
 (Aib⁸, ³⁵)hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8) and
 Glu²², ²⁵, Leu²³, ²⁸, ³¹, Aib²⁹, Lys²⁶, ³⁰]hPTHrP(1-34) - NH₂ ; (SEQ ID NO:11)
 からなる群より選択されるペプチドアナログの脂肪酸塩である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記親油性の増大により前記ペプチドの脂肪酸塩の経粘膜透過性が増大する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

ペプチドの脂肪酸塩。

【請求項 3 4】

前記脂肪酸は、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、cis - 9 - オクタデカン酸およびcis, cis - 9,12 - オクタデカン酸からなる群より選択される、請求項 3 3 に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項 3 5】

前記脂肪酸がcis - 9 - オクタデカン酸である、請求項 3 4 に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項 3 6】

前記ペプチドは、ボンベシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン、グル

カゴン様ペプチド - 1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、メラノコルチニン類、メラノサイト刺激ホルモン、ファルネシル転移酵素阻害薬類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子 / ホルモン、成長ホルモン分泌促進物質、副甲状腺ホルモン、副甲状腺関連ホルモン、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ 活性化ポリペプチド、ウロテンシンII、グレリン、ペプチドYY、ミュラー管抑制物質、アドロビン、副甲状腺関連ペプチド、神経ペプチドY、ドパスタチン(dopastatin)、エキセンジン、インスリン様成長因子-1、副腎皮質刺激ホルモン、アポトーシスに影響するペプチド類、造血細胞の増殖抑制効果のある薬剤、コレシストキニン類、ケモカイン類、オピオイド・ペプチド類または細胞傷害性ペプチド複合体のアナログ、作動薬または拮抗薬である、請求項33に記載のペプチドの脂肪酸塩。

10

【請求項37】

前記ペプチドの脂肪酸塩は、ソマトスタチン・タイプ1、タイプ2、タイプ3、タイプ4またはタイプ5受容体アナログ、またはこれらの任意の組合せの脂肪酸塩である、請求項36に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項38】

前記ソマトスタチニアナログは、

Taeg - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(Bzl) - Tyr - NH₂ ; および

Caeg - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(Bzl) - Tyr - NH₂

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ1受容体作動薬である、請求項37に記載のペプチドの脂肪酸塩。

20

【請求項39】

前記ソマトスタチニアナログは、ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬である、請求項37に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項40】

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬脂肪酸塩は、ジ-cis-9-オクタデカノイン酸塩である、請求項39に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項41】

前記ソマトスタチニアナログは、

D - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol ;

[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

c(Tic - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Phe) ;

4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジン - 2 - エタンスルホニル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル - D - Lys(D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル) - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Cpa - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH₂ ;

D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ ; および

Ac - c(Cys - Lys - Asn - Cpa - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser - D - Cys) - NH₂

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬である、請求項37に記載のペプチドの脂肪酸塩。

40

【請求項42】

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬は、

D - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol ; または

50

[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

のジオレイン酸塩である、請求項 4 1 に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項 4 3】

前記ソマトスタチニアログは、

Cpa - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Cpa - NH₂ ;

4FPhe - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Tle - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ;

Cpa - c(D - Cys - 3Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ; および

Cpa - c(D - Cys - 4 - Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ;

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ 2 受容体拮抗薬である、請求項 3 7 に記載のペプチドの脂肪酸塩。 10

【請求項 4 4】

前記ソマトスタチニアログは、

D - Phe - Phe - Trp - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ および

c(Cys - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Cys) - NH₂

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ 5 受容体作動薬である、請求項 3 7 に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項 4 5】

前記ペプチドは、

CH₃ - CO - Ser - Asp - Lys - Pro - OH ; (SEQ ID NO:1)

H - pGlu - Gln - Ser - Leu - Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:2)

Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:3)

H - D - F5 - Phe - Gln - Trp - Ala - Val - D - Ala - His - Leu - O - CH₃ ;

Ac - c(Cys - Leu - Asp - Pro - Lys - Gln - Lys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:4)

c(Cys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:5)

c(Gly - Lys - Trp - Ile - Gln - Glu) - NH₂ ; (SEQ ID NO:6)

(Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7)

H - Inp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;

(Aib⁸,³⁵)hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8)

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP - 1 (7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:9)

[Aib⁸,³⁵, Arg³⁴]hGLP1(7-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:10)

pGlu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Trp - Leu - Arg - Pro - Gly - NH₂ ;

ヒダントイン(Arg - Gly) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ ;

[Glu²²,²⁵, Leu²³,²⁸,³¹, Aib²⁹, Lys²⁶,³⁰]hPTHRP(1-34) - NH₂ ; (SEQ ID NO:11)

[カンプトテシン - rvGly - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:12)

[カンプトテシン - rvD/LAsp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;

[カンプトテシン - rvD/L - Asp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;

c(Cys - His - Ser - Arg - Ser - Ala - Asp - Val - Asp - Ser - Leu - Ser - Glu - Ser - Ser - Pro - Asn - Ser - Ser - Pro - Gly - Pro - Cys) - Pro - Glu - Lys - Ala - Pro - Pro - Pro - Gln - Lys - Pro - Ser - His - Glu - Gly - Ser - Tyr - Leu - Leu - Gln - Pro ; (SEQ ID NO:13)

Asp - c[Cys - Phe - Trp - Lys - Tyr - Cys] - Val - OH ; (SEQ ID NO:14)

Cpa - c[D - Cys - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys] - Cpa - NH₂ ;

Cpa - c[D - Cys - Phe - Trp - Lys - Thr - Cys] - Val - NH₂ ;

(D - Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;

(D - Ala², A5c¹¹,⁴¹)hGIP(1-42) - OH ;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:15)

(D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;

(A5c¹¹,⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:16)

(A5c¹¹,⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:17)

10

20

30

40

50

(A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:18)
 (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:19)
 (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:20)
 (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:21)
 (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:22)
 (A5c¹¹, ¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:23)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:24)
 (3MeO - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, ¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:25)
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:26)
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₄ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:27) 10
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:28)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - (CH₂)₂ - C(O)NH - (CH₂)₃ - O - CH₂ - CH(20K PEG) - CH₂ - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:29)
 (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30) - NH₂ ; (SEQ ID NO:30)
 (Aib², ¹³, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:31)
 (D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴)hGIP(1-30) - NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:32) 20
 (A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:33)
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:34)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド)]hGIP(1-43) - OH ;
 (Ac - A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43) - OH ; (SEQ ID NO:35)
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42) - OH ; (SEQ ID NO:36)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:37)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:38) 30
 [A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:41)
 Ac - Leu - Ser - Glu - Cys - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:39) および
 Ac - Leu - Ser - Glu - Ser - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:40)
 からなる群より選択される、請求項3 6に記載のペプチドの脂肪酸塩。
 【請求項4 6】
 前記ペプチドは、
 (Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7)
 H - Inp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;
 (Aib⁸, ³⁵)hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8) および
 [Glu²², ²⁵, Leu²³, ²⁸, ³¹, Aib²⁹, Lys²⁶, ³⁰]hPThrP(1-34) - NH₂ ; (SEQ ID NO:11) 40
 からなる群より選択される、請求項4 5に記載のペプチドの脂肪酸塩。
 【請求項4 7】
 ペプチドの脂肪酸塩の経皮送達に用いる経皮送達デバイス。
 【請求項4 8】
 前記脂肪酸は、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、cis - 9 - オクタデカン酸およびcis, cis - 9,12 - オクタデカン酸からなる群より選択される、請求項4 7に記載の経皮送達デバイス。
 【請求項4 9】
 前記脂肪酸は、cis cis - 9 - オクタデカノイン酸である、請求項4 7または4 8に記載の経皮送達デバイス。

10

20

30

40

50

【請求項 5 0】

前記ペプチドの脂肪酸塩の前記ペプチドは、
ポンベシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン、グルカゴン様ペプチド-1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、メラノコルチン類、メラノサイト刺激ホルモン、ファルネシル転移酵素阻害薬類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子/ホルモン、成長ホルモン分泌促進物質、副甲状腺ホルモン、副甲状腺関連ホルモン、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、ウロテンシンII、グレリン、ペプチドYY、ミュラー管抑制物質、アドロピン、副甲状腺関連ペプチド、神経ペプチドY、ドパスタチン(dopastatin)、エキセンジン、インスリン様成長因子-1、副腎皮質刺激ホルモン、アポトーシスに影響するペプチド類、造血細胞の増殖抑制効果のある薬剤、コレシストキニン類、ケモカイン類、オピオイド・ペプチド類または細胞傷害性ペプチド複合体のアナログ、作動薬または拮抗薬を構成するペプチドである、請求項47に記載の経皮送達デバイス。
10

【請求項 5 1】

前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、ソマトスタチン・タイプ1、タイプ2、タイプ3、タイプ4またはタイプ5受容体アナログ、またはこれらの任意の組合せの脂肪酸塩である、
請求項50に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 5 2】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、
Taeg - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(Bzl) - Tyr - NH₂ ; および
Caeg - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(Bzl) - Tyr - NH₂
からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ1受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項51に記載の経皮送達デバイス。
20

【請求項 5 3】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬である、請求項51に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 5 4】

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体選択性作動薬の脂肪酸塩は、ジ-cis-9-オクタデカノイン酸塩である、請求項53に記載の経皮送達デバイス。
30

【請求項 5 5】

前記ソマトスタチンアナログの脂肪酸塩は、
D - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;
D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol ;
[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
c(Tic - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Phe) ;
4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジン - 2 - エタンスルホニル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル - D - Lys(D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル) - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
D - Cpa - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;
D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH₂ ;
D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ ; および
Ac - c(Cys - Lys - Asn - Cpa - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser - D - Cys) - NH₂
からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項51に記載の経皮送達デバイス。
40
50

【請求項 5 6】

前記ソマトスタチン・タイプ2受容体作動薬は、

D - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol ; または

[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂

のジオレイン酸塩である、請求項5 5に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 5 7】

前記ソマトスタチニアログの脂肪酸塩は、

Cpa - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Cpa - NH₂ ;

4FPhe - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Tle - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ;

Cpa - c(D - Cys - 3Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂ ; および

Cpa - c(D - Cys - 4 - Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - Nal - NH₂

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ2受容体拮抗薬の脂肪酸塩である、請求項5 1に記載の経皮送達デバイス。

10

【請求項 5 8】

前記ソマトスタチニアログの脂肪酸塩は、

D - Phe - Phe - Trp - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ および

c(Cys - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Cys) - NH₂

からなる群より選択されるソマトスタチン・タイプ5受容体作動薬の脂肪酸塩である、請求項5 1に記載の経皮送達デバイス。

20

【請求項 5 9】

前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、

CH₃ - CO - Ser - Asp - Lys - Pro - OH ; (SEQ ID NO:1)

H - pGlu - Gln - Ser - Leu - Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:2)

Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ ; (SEQ ID NO:3)

H - D - F5 - Phe - Gln - Trp - Ala - Val - D - Ala - His - Leu - O - CH₃ ;

Ac - c(Cys - Leu - Asp - Pro - Lys - Gln - Lys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:4)

c(Cys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:5)

30

c(Gly - Lys - Trp - Ile - Gln - Glu) - NH₂ ; (SEQ ID NO:6)

(Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7)

H - Inp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;

(Aib^{8, 35})hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8)

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP - 1 (7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:9)

[Aib^{8, 35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:10)

pGlu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Trp - Leu - Arg - Pro - Gly - NH₂ ;

ヒダントイイン(Arg - Gly) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ ;

[Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHP(1-34) - NH₂ ; (SEQ ID NO:11)

[カンプトテシン - rvGly - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ; (SEQ ID NO:12)

[カンプトテシン - rvD/LAsp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;

[カンプトテシン - rvD/L - Asp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ ;

c(Cys - His - Ser - Arg - Ser - Ala - Asp - Val - Asp - Ser - Leu - Ser - Glu - Ser - Ser - Pro - Asn - Ser - Ser - Pro - Gly - Pro - Cys) - Pro - Glu - Lys - Ala - Pro - Pro - Pro - Gln - Lys - Pro - Ser - His - Glu - Gly - Ser - Tyr - Leu - Leu - Gln - Pro ; (SEQ ID NO:13)

Asp - c[Cys - Phe - Trp - Lys - Tyr - Cys] - Val - OH ; (SEQ ID NO:14)

Cpa - c[D - Cys - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys] - Cpa - NH₂ ;

Cpa - c[D - Cys - Phe - Trp - Lys - Thr - Cys] - Val - NH₂ ;

(D - Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;

(D - Ala², A5c^{11, 41})hGIP(1-42) - OH ;

40

50

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:15)
 (D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;
 (A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:16)
 (A5c¹¹, ⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:17)
 (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:18)
 (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:19)
 (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:20)
 (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:21)
 (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:22)
 (A5c¹¹, ¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:23) 10
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:24)
 (3MeO - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:25)
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:26)
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₄ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:27)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:28)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - (CH₂)₂ - C(O)NH - (CH₂)₃
 - O - CH₂ - CH(20K PEG) - CH₂ - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:29) 20
 (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30) - NH₂ ; (SEQ ID NO:30)
 (Aib², ¹³, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:31)
 (D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴)hGIP(1-30) - NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:32)
 (A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:33)
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:34)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド)]hGIP(1-43) - OH ;
 (Ac - A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43) - OH ; (SEQ ID NO:35)
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42) - OH ; (SEQ ID NO:36) 30
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:37)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:38)
 [A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:41)
 Ac - Leu - Ser - Glu - Cys - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:39) および
 Ac - Leu - Ser - Glu - Ser - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ ; (SEQ ID NO:40)
 からなる群より選択されるペプチドアナログの脂肪酸塩である、請求項 5 0 に記載の経皮送達デバイス。
 【請求項 6 0】 40
 前記ペプチドアナログの脂肪酸塩は、

(Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ ; (SEQ ID NO:7)
 H - Itp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ ;
 (Aib⁸, ³⁵)hGLP - 1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO:8) および
 [Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPThrP(1-34) - NH₂ . (SEQ ID NO:11)
 からなる群より選択されるペプチドアナログの脂肪酸塩である、請求項 5 9 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 1】

前記デバイスは前記ペプチドの脂肪酸塩の経粘膜送達に用いられる、請求項 4 7 乃至 6 0 のいずれか 1 項に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 2】

化学的透過促進剤をさらに含む、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記化学的透過促進剤は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、デカノール、ドデカノール、オレイン酸、1,8-シネオール、プロピレングリコールおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群より選択される、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

実質的に上述且つ例示した、ペプチドの生物学的利用能を変化させる、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 6 5】

実質的に上述且つ例示した、請求項 1 7 に記載の経皮送達用組成物。

【請求項 6 6】

実質的に上述且つ例示した、請求項 3 3 に記載のペプチドの脂肪酸塩。

【請求項 6 7】

実質的に上述且つ例示した、請求項 4 7 に記載の経皮送達デバイス。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、表皮バリアの透過のためにペプチドの透過性を高める方法に関する。

20

【背景技術】**【0 0 0 2】**

経口投与は、比較的容易で、薬物治療期間中の患者コンプライアンスを維持し易いことから、薬物送達の一手法として普通に用いられている。しかし、経口投与された薬物の多くは肝臓を通過する間に分解されてしまうことはよく知られている。薬物が晒される代謝プロセスは、特にペプチド薬またはタンパク薬にとって破壊的である。

【0 0 0 3】

経皮薬物送達は、急性・慢性のいずれの病状に対しても簡便で信頼性の高い全身治療方法として、従前の薬物送達経路に代わり注目を集めている方法である。従前の方法と比べると、経皮送達には下記のような利点がある(Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593 - 608, 2000)。

30

- ・肝臓初回通過代謝と不活性化の回避 :
- ・薬物の除去が容易なので、投与をすぐに中断することができる。
- ・経皮ルートなら用量を調節しながら連続投与が可能なので、従前の経口投与の様な薬物血漿中濃度の変動を避けることができ、副作用を減ずることができる。
- ・経皮吸収促進剤を用いることにより、薬物吸収に対する生物学的皮膚バリアを緩和することができる。
- ・投与に伴う苦痛が少ないので患者コンプライアンスが向上する。
- ・胃腸のpHまたは腸管内微生物相の関与を変化させるといった様な、薬物吸収に影響を与える生理的環境の変化や、化学的または代謝的分解の可能性を排除することができる。
- ・口腔または鼻腔にくらべて投与範囲を比較的大きく確保できる。
- ・狭い治療指数で大きな安全余裕度を確保した薬物投与が可能。

40

【0 0 0 4】

経皮送達の成功には多数の変数が関与し、これまでに薬物、担体ビヒクルおよびバリアに影響を与える、および/または変調させる様々なパラメータが検討されてきた(例えば、Malik et al, Curr. Drug Del., 4:141-151, 2007; Benson et al, J. Pharm. Science., 97:3591 - 3610, 2008を参照)。電流を皮膚に流しながら行う経皮薬物送達(例えばイオン導入法または電気穿孔法)は、薬物を皮膚に浸入・通過させて体内に導入する一手法である(Hirvonen, J., et al, Nat. Biotech., 14:1710-1713, 1996を参照。また、下記の各論文も参照。Nair et al, Pharm. Res., 47:563-569, 2003; Schuetz et al, Europe

50

an J. Pharm. Sci., 26:429-437, 2005 ; Schuetz et al, Expert Opin. Drug Deliv., 2: 533 - 548, 2005)。しかし、これら電流を併用する手法には、刺激、軽度の火傷、薬物流量の限界、コスト、患者コンプライアンス等に種々問題がある(Guy, J. Pharm. Pharmacol., 50:371-374, 1998)。ペプチド薬の一種である黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)アナログは、イオン導入送達の有力な候補物質として検証されてきた。未変性ペプチドは、 0.2mA/cm^2 の定電流密度下で免疫学的・生物学的活性を維持しており(Heit, M.C., et al, J. Pharm. Sci., 82:240-243, 1993)、電極直下の皮膚への有意な薬剤デポが確認されている。しかし、LHRHアナログが効いているかは不明確である。ペプチド配列や構造とイオン導入効率との関係性は公式には確立されていないが、親油性LHRHアナログであるナファレリンおよびロイプロリドの経皮輸送効率がイオン導入中に低下することが明らかにされている(Hirvonen, J., et al, Nat. Biotech., 14:1710-1713, 1996)。これら親油性の陽イオン性ペプチドはおそらく輸送路に固定され、皮膚本来の電荷を中和し、透過選択性を大きく変化させているものと考えられる。したがって、ペプチド配列中に嵩高い親油性残基と陽イオン性残基を同時に導入すると、イオン導入挙動が変則的となる。

10

【0005】

Lauらは、ソマトスタチナナログであるオクトレオチドのイオン導入をウサギを用いて検討している(Pharm. Res., 11:1742-1746, 1994)。見かけ上約8%の生物学的利用能と、 1ng/ml より高い治療血漿中濃度がイオン導入期間中を通じて達成された。治療血漿中濃度は、副甲状腺ホルモン(PTH)のイオン導入でも観測された(Boericke, K., et al, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mat., 23:200-201, 1996.)。

20

【0006】

Houら(Exp. Dermatol., 16:999-1006, 2007)、およびLopesら(Eur. J. Pharm. Biopharm., 68:441-445, 2008)は、ペプチドを動物細胞内に、また皮膚組織を通過して到達させるための手段としてタンパク質形質導入ドメインを用いる研究を行っている。また、患者へ薬物を送達させるための別の非侵襲的方法として、低周波数の超音波を用いる方法も知られている(例えば、Smith, N. B., Int. J. Nanomedicin, 2:585-594, 2007を参照)。また、マウスに免疫性を付与するため皮膚に形成した微細な孔を通じてウィルス・タンパクを送達させる方法(Garg et al, Clin. Vaccine Immunol., 14:926-928, 2007)；皮膚を通じてフルオレセインを送達するために細菌由来の孔形成タンパクであるマガイニンを用いる方法(Kim, et al, J. Control Release, 122:375-383, 2007)も報告されている。さらに、トランスファーソームの様な、ベシクルを利用した経皮送達系も開発されている(Benson, H.A., Expert Opin. Drug Deliv., 3:727-737, 2006)。また、薬物送達の経皮バリアを突破する手段として、マイクロニードルや皮膚剥削術も提案されている(Brown et al, Drug Delivery, 13:175-187, 2006)。

30

【0007】

また、多くの研究者が経皮吸収促進剤としてジメチルスルホキシド、また関連する非プロトン性溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、脂肪族アルコール、脂肪酸、テルペン、プロピレンギリコールおよびラウリル硫酸ナトリウムを、皮膚バリアの突破を助ける目的で使用している。

40

【0008】

皮膚の高いバリア性と、経皮吸収促進剤の効率と適合性とはかなり大きく変動するとの知見から、治療に用いるに十分な量で皮膚を透過できるほど首尾良く処方された薬剤は非常に少ない。

【0009】

スコポラミンはムスカリ受容体拮抗薬であり、動作に伴う吐き気や嘔吐の予防、化学療法、手術、およびオピオイド禁断症状の治療に用いられる。しかし、この薬物を経口または非経口的に投与すると、口腔乾燥症、眠気、錯乱、視力障害を起こすおそれがある。一方、経皮スコポラミン・パッチが開発されており、有効治療期間の延長と副作用の最小化に効果を上げている(Lin, Y.C., Paediatr. Anaesth., 11:626-627, 2001)。

【0010】

50

ニトログリセリンの通称で知られる 1, 2, 3 - プロパントリオールトリニトラートは、狭心症の予防や心不全の治療に用いられている。ニトログリセリンの経皮送達は、通常の硝酸塩系拮抗薬の性質として知られる、広範な初回通過代謝に起因する治療効果期間の短さを解決する手段となる。経皮ニトログリセリン製剤としては、デポニット(Deponit)（登録商標：シュワルツ・ファーマ社）、ニトロデューア（登録商標：キー・ファルマシューティカルズ社）、およびトランスターム - ニトロ（登録商標：ノバルティス社）など、数種類が市販されている。

【0011】

ホルモン置換療法に用いられる経皮エストラジオールには、従前の経口投与に比べて多くの利点がある。経口投与されたエストラジオールは消化管内で広範に代謝され、活性の低いエストロンに変化してしまう。エストラジオールもまた、初回通過代謝を経て生物学的利用能が低下してしまう。したがって、治療血漿中濃度を達成するためには経口投与を高い初期用量で行う必要がある。経皮投与であれば、肝臓における初回通過効果による生物学的分解を避けることができるので、経口投与に比べて用量を実質的に減らすことができる(Munoz, A., Maturitas, 33:S39 - S47, 1999)。経皮投与型のエストラジオールとしては、エストラダーム（登録商標：ノバルティス社）、クリマラ（登録商標：シェーリング社）、エスクリム(Oesclim)（登録商標：グループ・フルニエ社）等、数種類が市販されている。

【0012】

ニコチン置換療法は禁煙の離脱症状と闘う上で有効な方法であることが判っており、経皮パッチはニコチン代替物質として広く用いられている。ニコチン・パッチの市販品にはハビトール（登録商標：ノバルティス社）、ニコダーム（登録商標：グラクソ・スミスクライン社）などがある。

【0013】

クロニジンは、イミダゾリン誘導体型の - アドレナリン受容体作動薬で、高血圧の治療に用いられる。クロニジンの経皮送達によれば、口腔乾燥症や眠気等の副作用を緩和することができ、また、1週間もの期間にわたって血中濃度を一定に保つことができる。現在、カタプレス - TTS（登録商標：ベーリンガー・インゲルハイム社）が膜透過制御型のデバイスとして市販されている。

デュラゲシック（登録商標：ヤンセン・ファルマシューティカルズ社）は、強力なオピオイド鎮痛薬であるフェンタニルの継続的全身送達を可能とする膜透過制御型の経皮送達パッチである。モルヒネの経口投与と比較した経皮フェンタニルの利点が、小児緩和ケアにおいて(Hunt, A., et al, Palliat. Med., 15:405 - 412, 2001)、また、慢性非ガン性疼痛の治療において(Delleijn, P.L., Eur. J. Pain, 5:333 - 339, 2001)、それぞれ論じられている。

テストステロンは、男性生殖器の正常な成長と発達、および第二次性徴の維持に寄与する主要な内因性男性ホルモンである。テストステロン置換療法は現在、性機能不全（例えば、テストステロン欠損）の治療に用いられているが、将来的には低テストステロン症患者の治療用サブリメントとしても用いられる可能性がある(Fortunato, L., et al, 3M Deivery, 15:6-7, 2000)。テストダーム（登録商標：アルザ・コーポレーション社）は、経皮テストステロン治療薬の一例である。

【0014】

上記の各文献で示されているとおり、経皮送達法はペプチド薬ではなく、小さな分子の輸送に最も有効であることが判っている。Weberらは初期の研究(Surgery, 102:974-981, 1987)において、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの経皮送達を検討している。オクトレオチドを、経皮吸収促進剤であるN - デシルメチルスルホキシド1%と共にマウスに局所投与することにより、投与後2時間以内に臨床上有意な血漿中ペプチド濃度(>8ng/ml)が達成された。移動したペプチドの活性は、付随する劇的な血糖低下によって確認され、ソマトスタチンの作用であることが示唆された。補足的なin vitro 分析から、N - デシルメチルスルホキシドと一緒に局所投与することにより、上記ペプチドが臨

10

20

30

40

50

床上有意な流れを生じてヒト、マウス双方の皮膚を透過したものと結論された。しかし、N-デシルメチルスルホキシドの様な化学的経皮吸収促進剤は非常に効き目が強い場合があり、しばしば皮膚二重層内のペプチドやタンパクを変性させたり、角質層を破断したりする。

【0015】

治療効果を得るに必要な用量が少なくても比較的高い薬効があることから、ペプチド薬は経皮治療薬の有力な候補になるものとみられている。しかし、ペプチドは一般に大きな親水性の分子であり、安定性にも限界があることから、その経皮的な生物学的利用能は小さく、これまでに市販品は開発されていない。親水性と安定性の問題はまた、胃腸、口腔、直腸、鼻、肺等の他の経路で生体膜を通過してペプチドを送達させることも非常に困難にしている。ペプチド投与に残された主経路は非経口投与であるが、これは患者コンプライアンスが達成されにくい。ペプチド薬やタンパク薬には、経皮送達の利点（初回通過代謝の回避、有意な薬物分解の回避、患者コンプライアンスの向上等）が大いに活かされると考えられる。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593 - 608, 2000

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

当該技術分野には、生理活性ペプチド薬製剤の安全、有効、簡便な経皮投与への要望が存在している。

【課題を解決するための手段】

【0018】

第1の実施態様において、本発明はペプチドの生物学的利用能を変化させる方法を提供する。本発明の一側面において、上記ペプチドの生物学的利用能を、該ペプチドの親油性を増大させることによって変化させる。本発明のさらに他の一側面において、上記ペプチドの親油性は、該ペプチドの脂肪酸塩を調製することにより増大される。本発明のさらに他の側面において、上記ペプチドの脂肪酸塩は増強された経皮透過性を示す。本発明のさらに他の側面において、上記ペプチドの脂肪酸塩は増強された経粘膜透過性を示す。

30

【0019】

第2の実施態様において、本発明はペプチドの脂肪酸塩を含む経皮送達用組成物を提供する。

【0020】

第3の実施態様において、本発明はペプチドの脂肪酸塩を含む経皮投与デバイスを提供する。

【0021】

第1の実施態様において、本発明の実施に有用な上記脂肪酸塩は特に限定されず、飽和脂肪酸を含むものであっても不飽和脂肪酸を含むものであってもよい。脂肪酸の具体例としてはオクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、cis-9-オクタデカン酸、cis, cis-9,12-オクタデカン酸等が例示されるが、これらに限定されない。本発明の一側面において、上記脂肪酸はオクタン酸である。

40

【0022】

本発明のあらゆる実施の態様において有用なペプチドのアミノ酸残基数およびタイプは多岐にわたり、ペプチド、ペプチドアナログ、タンパク、タンパクアナログ、ペプチドホルモン、ペプチドホルモンアナログ、酵素等が挙げられるが、これらに限定されない。上記ペプチドアナログの具体例としては、ボンベシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン、グルカゴン様ペプチド-1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、メラノコルチン類、メラノサイト刺激ホルモン、ファルネシル転移酵素阻害薬類

50

、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子／ホルモン、成長ホルモン分泌促進物質類、副甲状腺ホルモン、副甲状腺関連ホルモン、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、ウロテンシンII、グレリン、ペプチドYY、ミュラー管抑制物質、アドロピン、副甲状腺関連ペプチド、神経ペプチドY、ドパスタチン(dopastatin)、エキセンジン、インスリン様成長因子-1、副腎皮質刺激ホルモン、アポトーシスに影響するペプチド類、造血細胞の増殖抑制効果のある薬剤、コレシストキニン類、ケモカイン類、オピオイド・ペプチド類、および細胞傷害性ペプチド複合体類のアナログ、作動薬または拮抗薬を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0023】

別の実施態様において、上記ペプチド、ペプチドアナログ、タンパク、タンパクアナログ、ペプチドホルモン、ペプチドホルモンアナログ、酵素等は、カンプトテシンその他の毒性剤を細胞傷害性部位として含む形で調製されてもよい。上記ペプチドアナログの具体例としては、ボンベシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン、グルカゴン様ペプチド-1、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、メラノコルチン類、メラノサイト刺激ホルモン、ファルネシル転移酵素阻害薬類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子／ホルモン、成長ホルモン分泌促進物質類、副甲状腺ホルモン、副甲状腺関連ホルモン、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、ウロテンシンII、グレリン、ペプチドYY、ミュラー管抑制物質、アドロピン、副甲状腺関連ペプチド、神経ペプチドY、ドパスタチン(dopastatin)、エキセンジン、インスリン様成長因子-1、副腎皮質刺激ホルモン、アポトーシスに影響するペプチド類、造血細胞の増殖抑制効果のある薬剤、コレシストキニン類、ケモカイン類、オピオイド・ペプチド類等を挙げることができるが、これらに限定されない。

10

20

30

【0024】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、ソマトスタチン作動薬類または拮抗薬類の脂肪酸塩を用いて実施される。他の側面において、上記ソマトスタチン作動薬類または拮抗薬類は、ソマトスタチン・タイプ1受容体に対する選択性を有する。SSTR-1受容体作動薬類の具体例としては、

Taeg - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(Bzl) - Tyr - NH₂ ; および

Caeg - c(Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(Bzl) - Tyr - NH₂

の各脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0025】

さらに他の側面において、上記ソマトスタチン作動薬類または拮抗薬類は、ソマトスタチン・タイプ2受容体に対する選択性を有する。タイプ2ソマトスタチン作動薬類の具体例としては、

ランレオチドD - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;

オクトレオチドD - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol ;

[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

c(Tic - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Phe) ;

4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジン - 2 - エタンスルホニル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

[4 - (2 - ヒドロキシエチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル - D - Lys(D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル) - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Cpa - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH₂ ;

D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ ; および

Ac - c(Cys - Lys - Asn - Cpa - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser - D - Cys) - NH₂ ;

40

50

の各脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

タイプ2ソマトスタチン作動薬類の脂肪酸塩の具体例としては、D-2-Nal-c(Cys-Ty-r-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂, D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-olおよび[4-(2-ヒドロキシエチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂の各ジオレイン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

タイプ2ソマトスタチン拮抗薬類の具体例としては、

Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂ ;
4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂ ;
Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂ ; および
Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂

の各脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

さらに他の側面において、上記ソマトスタチン作動薬類または拮抗薬類は、ソマトスタチン・タイプ3受容体に対する選択性を有する。さらに他の側面において、上記ソマトスタチン作動薬類または拮抗薬類は、ソマトスタチン・タイプ4受容体に対する選択性を有する。

さらに他の側面において、上記ソマトスタチン作動薬類または拮抗薬類は、ソマトスタチン・タイプ5受容体に対する選択性を有する。タイプ5ソマトスタチン作動薬類の具体例としては、

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ および
c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂

の各脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

さらに他の側面において、上記ソマトスタチン作動薬類または拮抗薬類は、ソマトスタチン・タイプ1, タイプ2, タイプ3, タイプ4またはタイプ5受容体のうち少なくとも2つの組合せ、またはこれらの任意の組合せに対する選択性を有する。

【0030】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、AcSDKP (CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH) (SEQ ID NO:1)等(ただし、これに限定されない)の化学療法中または放射線治療中の造血細胞の増殖を抑えるのに有用な薬剤、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作動薬類の投与に有用な薬剤、および造血成長因子の投与に有用な薬剤等の脂肪酸塩を用いて実施される。

【0031】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、ボンベシン作動薬類または拮抗薬類の脂肪酸塩を用いて実施される。ボンベシンアナログの具体例としては、

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ; (SEQ ID NO:2)

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ; (SEQ ID NO:3) および

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃
が挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、コレシストキニン拮抗薬類の脂肪酸塩を用いて実施される。

【0033】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、ケモカインアナログの脂肪酸塩を用いて実施される。ケモカインアナログとしては、

Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ ; (SEQ ID NO:4)

10

20

30

40

50

c(Cys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ ; (SEQ ID NO:5) または
c(Gly - Lys - Trp - Ile - Gln - Glu) - NH₂ ; (SEQ ID NO:6)
が挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、オピオイド・ペプチド類の脂肪酸塩を用いて実施される。

【0035】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、グレリン／成長ホルモン放出ホルモン作動薬または拮抗薬ペプチド類の脂肪酸塩を用いて実施される。グレリン／成長ホルモン放出ホルモンアナログの具体例としては(Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(I-28) - NH₂ (SEQ ID NO:7) およびH - Inp - D - Bal - D - Trp - Phe - Apc - NH₂ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1) 作動薬または拮抗薬ペプチド類の脂肪酸塩を用いて実施される。GLP - 1作動薬類の具体例としては、(Aib^{8,35})hGLP - 1(7-36)NH₂ (SEQ ID NO:8)、(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP - 1 (7-36)NH₂ (SEQ ID NO:9)、および[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP - 1(7-36) - NH₂ (SEQ ID NO:10) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH) 作動薬または拮抗薬ペプチド類の脂肪酸塩を用いて実施される。LHRH作動薬類の具体例としては、pGlu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Trp - Leu - Arg - Pro - Gly - NH₂ が挙げられるが、これに限定されない。

【0038】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、メラノコルチン受容体作動薬または拮抗薬ペプチド類の脂肪酸塩を用いて実施される。メラノコルチン受容体 - 4作動薬ペプチド類の具体例としては、ヒダントイン(Arg - Gly) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ が挙げられるが、これに限定されない。

【0039】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)アナログの脂肪酸塩を用いて実施される。

【0040】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、副甲状腺ホルモンまたは副甲状腺ホルモン放出ホルモンペプチド作動薬類の脂肪酸塩を用いて実施される。副甲状腺ホルモン放出ホルモンペプチド作動薬類の具体例としては、Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTThP(1-34) - NH₂ (SEQ ID NO:11) が挙げられるが、これに限定されない。

【0041】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、ペプチドYまたは神経ペプチドY作動薬類の脂肪酸塩を用いて実施される。ペプチドYまたは神経ペプチドY作動薬類の具体例としては、[カンプトテシン - rvGly - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ (SEQ ID NO:12)、[カンプトテシン - rvD/LAsp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂、および[カンプトテシン - rvD/L - Asp - Suc - Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36) - NH₂ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、アドロビンc(Cys - His - Ser - Arg - Ser - Ala - Asp - Val - Asp - Ser - Leu - Ser - Glu - Ser - Ser - Pro - Asn - Ser - Ser - Pro - Gly - Pro - Cys) - Pro - Glu - Lys - Ala - Pro - Pro - Pro - Gln - Lys - Pro - Ser - His - Glu - Gly - Ser - Tyr - Leu - Leu - Gln - Pro (SEQ ID NO:13) またはそのアナログの脂肪酸塩を用いて実施される。

【0043】

10

20

30

40

50

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、ウロテンシンII作動薬類または拮抗薬類の脂肪酸塩を用いて実施される。ウロテンシンII作動薬の具体例としては、Asp - c[Cys - Phe - Trp - Lys - Tyr - Cys] - Val - OH (SEQ ID NO:14)が挙げられるが、これに限定されない。ウロテンシンII拮抗薬類の具体例としては、Cpa - c[D - Cys - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys] - Cpa - NH₂、およびCpa - c[D - Cys - Phe - Trp - Lys - Thr - Cys] - Val - NH₂が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 4 】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)アナログの脂肪酸塩を用いて実施される。グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチドアナログの具体例としては、

(D - Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;
 (D - Ala², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ;
 (Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:15)
 (D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;
 (A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:16)
 (A5c¹¹, ⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:17)
 (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:18)
 (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:19)
 (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:20)
 (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:21)
 (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:22)
 (A5c¹¹, ¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:23)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:24)
 (3MeO - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:25)
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:26)
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₄ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:27)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:28)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - (CH₂)₂ - C(O)NH - (CH₂)₃ - O - CH₂ - CH(20K PEG) - CH₂ - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:29)
 (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30) - NH₂ ; (SEQ ID NO:30)
 (Aib², ¹³, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:31)
 (D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴)hGIP(1-30) - NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:32)
 (A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:33)
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:34)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド)]hGIP(1-43) - OH ;
 (Ac - A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43) - OH ; (SEQ ID NO:35)
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42) - OH ; (SEQ ID NO:36)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:37)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:38)
 [A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ (SEQ ID NO:41)
 が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 5 】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、インスリン様成長因子 - 1 (IGF - 1)アナログの脂肪酸塩を用いて実施される。インスリン様成長因子 - 1 (IGF - 1)アナログの具体例としては、59番目のMetが天然または非天然アミノ酸で置換された物質群が挙げら

10

20

30

40

50

れるが、これらに限定されない。

【0046】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、アポトーシスを促進および/または制御するペプチド類の脂肪酸塩を用いて実施される。アポトーシス制御ペプチド類の具体例としては、Ac - Leu - Ser - Glu - Cys - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ (SEQ ID NO:39) および Ac - Leu - Ser - Glu - Ser - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ (SEQ ID NO:40) 等の、BH - 3ドメインを含むペプチド類が挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、細胞傷害性部位と結合した生物学的受容体リガンドとして機能するペプチド類の脂肪酸塩を用いて実施される。ペプチド - 細胞傷害性部位複合体としては、アントラシクリン系細胞毒性薬と、LHRH、ボンベシン、ソマトスタチン等のペプチドホルモンの脂肪酸塩との複合体が挙げられ、具体的には
 カンプトテシン - Gly - グルタリル - Aepa - Lys - D - Tyr - D - Tyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - Gly - グルタリル - Lys - D - Tyr - DTyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - 20 - グリシニル - スクシノイル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 ドキソルビシン - Gly - Suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - Gly - Glut - (Doc)₄ - Lys - D - Tyr - DTyr - cyclo(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - CONH - (CH₂)₂ - S - S - (CH₂) - CO - (Doc)₄ - Lys - D - Tyr - DTyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - rvD - Asp - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - rvCha - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - rvAbu - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - rvVal - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - C(O) - N((CH₂)₂NHCH₃) - - - Ala - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシンSN38 - rvGly - Suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;
 カンプトテシン - rvD - Asp - Suc - (Peg₃)₃ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ; および
 パクリタキセル - グルタリル - D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol
 が挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

一側面において、本発明のあらゆる実施態様は、ペプチド類の脂肪酸塩を、ジメチルスルホキシド (DMSO)、同じく非プロトン性溶媒であるジメチルホルムアミドやジメチルアセトアミド、デカノールやドデカノール等の脂肪族アルコール類、オレイン酸等の脂肪酸類、1,8-シネオール等のテルペン類、プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の経皮吸収促進剤と組み合わせて用い、実施することができる。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】図1は、経皮透過測定用の拡散セルを示す模式図であり、符号1は経皮透過シス

10

20

30

40

50

テム、2は拡張ポート、3はドナー室、4はレシーバー室、5はサンプリング・ポート、6は攪拌棒、7はウォーター・ジャケットである。

【図2】パネル1は、化合物A (D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂)と化合物B ([4-(2-ヒドロキシエチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂)のオレイン酸塩とを含むDMSO溶液を用いたin vitro 無毛マウス皮膚 (n = 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。パネル2は、種々の化合物Aの塩類と化合物Bの酢酸塩とを含むDMSO溶液を用いたin vitro 無毛マウス皮膚 (n = 3 ~ 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。

【図3】図3は、種々の濃度で化合物Aのオレイン酸塩を含むDMSO溶液を用いたin vitro 無毛マウス皮膚 (n = 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。

【図4】パネル1は、種々の溶媒に溶解した化合物Aのオレイン酸塩を用いたin vitro 無毛マウス皮膚 (n = 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。パネル2は、種々の溶媒に溶解した化合物Bのオレイン酸塩を用いた in vitro 無毛マウス皮膚 (n = 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。

【図5】図5は、1% (v/v)オレイン酸を含む化合物Aの酢酸塩のDMSO溶液を用いたin vitro 無毛マウス皮膚 (n = 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。

【図6】図6は、化合物Bのオレイン酸塩を55/45 (v/v) EtOH / 水に溶解した溶液に0.5% (v/v) SLSを加えた場合と加えない場合について、in vitro 無毛マウス皮膚 (n = 4) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。

【図7】図7は、化合物Aと化合物Bのオレイン酸塩とを55/45 (v/v) EtOH / 水に溶解した溶液に5%の1,8-シネオールを加えた場合と加えない場合について、in vitro 無毛マウス皮膚透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフ(パネル1)、および、比較として5%の1,8-シネオールを加えた溶液を用い、in vitro 無毛マウスおよびブタ皮膚 (n = 4 ~ 5) 透過実験で得られた流れプロファイルを示すグラフ(パネル2)である。

【図8】図8は、種々のドナー・ビヒクルに溶解した化合物Bのオレイン酸塩を用いたin vitro ブタ表皮 (n = 3 ~ 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。

【図9】図9は、5% (w/v) HPCを含む55/40/5 (v/v/v) EtOH / 水 / シネオールに化合物Bのオレイン酸塩を5mg/mlの濃度で溶解した溶液を用い、in vitro ミクロ多孔性ポリプロピレンおよびブタ表皮 (n = 5) 透過実験で得られた経皮流れプロファイルを示すグラフである。

【図10】図10はin vivo 実験に用いるパッチの模式図であり、符号1はメタライズド・ポリエステル積層体、2はフォーム・リング、3は粘着リム、4は薬剤含浸層である。

【図11】パネル1は、5mg/mlの濃度で化合物Bまたは化合物Aのオレイン酸塩を95/5 (v/v) エタノール / シネオールに溶解し、2.5% (w/v) HPCでゲル化した標品1mlを含浸させたパッチを貼付した実験において、ブタ血漿中の化合物B濃度の個別値と平均値 (n = 4) を示すグラフであり、X軸は検出限界値(21 pg/ml)にてY軸と交差している。パネル2は、5mg/mlの濃度で化合物Bまたは化合物Aのオレイン酸塩を95/5 (v/v) エタノール / シネオールに溶解し、2.5% (w/v) HPCでゲル化した標品を含浸させたパッチを貼付した実験において、ブタ血漿中の化合物B (n=3) および化合物A (n = 2) 濃度の平均値を示すグラフであり、X軸は検出限界値(21 pg/ml)にてY軸と交差している。

【図12-1】図12は、種々の軟膏を塗布した実験におけるブタ血漿中の化合物A濃度の平均値を示すグラフであり、X軸は検出限界値(21 pg/ml; n=2)にてY軸と交差している。パネル1(図12-1)は化合物B / 羊毛アルコール軟膏 / エタノール / シネオールを使用した場合に対応する。

【図12-2】図12は、種々の軟膏を塗布した実験におけるブタ血漿中の化合物A濃度

10

20

30

40

50

の平均値を示すグラフであり、X軸は検出限界値(21 pg/ml ; n=2)にてY軸と交差している。パネル2(図12-2)は化合物B/プラスチベース/エタノール/シネオール軟膏を使用した場合に対応する。

【図12-3】図12は、種々の軟膏を塗布した実験におけるブタ血漿中の化合物A濃度の平均値を示すグラフであり、X軸は検出限界値(21 pg/ml ; n=2)にてY軸と交差している。パネル3(図12-3)は化合物B/乳化軟膏/エタノール/シネオールを使用した場合に対応する。

【図12-4】図12は、種々の軟膏を塗布した実験におけるブタ血漿中の化合物A濃度の平均値を示すグラフであり、X軸は検出限界値(21 pg/ml ; n=2)にてY軸と交差している。パネル4(図12-4)は化合物B/マクロゴール軟膏/エタノール/シネオールを使用した場合に対応する。

【発明を実施するための形態】

【0050】

ヒト皮膚は、血管細胞表皮とその下の結合組織の真皮との層状構造を有する。表皮細胞は基底細胞の増殖層から発生し、代謝活性を持つ細胞から密度の高い死細胞へと変化する。表皮の下には、纖維タンパクが絡み合った結合組織マトリクスからなる真皮がある。このネットワーク中には、血管、神経、リンパ管が含まれている。また、真皮から皮膚表面へとダイレクトにつながる開口部があり、これらは皮脂腺、汗腺(エクリン腺)、毛穴を形成している。真皮は血液の循環量が多いので、これらの開口部を直接通じて局所的に投与された物質を全身の循環系に投入することができる。真皮の下には皮下脂肪層があり、断熱材や機械的なクッションとして機能する他、生合成の場を提供したり、すぐに利用できる高エネルギー物質の貯蔵場としての役割も果たしている(Barry, B.W., *Dermatological formulations: percutaneous absorption in Drugs and the Pharmaceutical Sciences* 18, Marcel Dekker Inc., New York, 1983)。

【0051】

しかしながら、薬物分子の経皮吸収については、皮膚の最外部にある角質層が、皮膚に投与された薬剤の透過を左右する主要因である。一般に、角質層は10~15層の扁平な、角質化した、代謝不活性な細胞が、縦長のカラム単位で規則正しく積み重なった構造を有する(Christophers, E., *J. Invest. Dermatol.*, 56:165-169, 1971)。角質層(SC)は実質的にリン脂質を欠いているが、セラミド、遊離ステロールおよび遊離脂肪酸に富み、また少量の糖脂質、ステロール・エステル、トリグリセリド、コレステロール硫酸および炭化水素を含んでいる(Elias, P.M., *The importance of epidermal lipids for the stratum corneum, in Topical Drug Delivery Formulations*, Osborne, D.W. and Amann, A.H. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1990)。

【0052】

皮膚には、組織の被覆、有害と思われる外部刺激からの生体の保護、環境条件の検知、体温や血圧の維持、その他多くの機能を担っている。皮膚の保護機能は、微生物、化学物質、放射線、電流に対するバリヤとして機能し得るSCの性質にもとづいている。ヒト皮膚は二方向のバリヤとして働く。即ち、水分その他の身体の構成成分が体内から体外環境へと失われることを抑制する一方で、好ましくない分子が体外環境から体内へと浸入することを防ぐ。しかし、化学物質が付属器のシャント経路を経由して全身に循環することは可能である。インタクトな皮膚全体は、気体を除くほぼ全ての分子種に対するSCの拡散抵抗が大きいことに起因して、化学物質の浸透に対して有効なバリヤとなる。

【0053】

薬物分子が皮膚に到達すると、分子はまず、皮膚表面を覆う皮脂、細菌その他の外来性物質に遭遇する。この薬物が皮膚を通過するための可能な経路は、1)インタクトなSCの透過、2)汗腺の通過、および3)毛包の通過、の3通りである。

【0054】

通常の条件下では、汗腺または毛包を経由した薬物輸送は少ないと考えられている。その主な理由は、これらの付属器が皮膚表面に占める面積の割合が少ないのである。皮膚

10

20

30

40

50

の全表面積に対し、毛穴が占める割合は0.1%、汗腺はわずかに0.001%である(Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001)。

【0055】

インタクトSCの透過による輸送は、細胞内経路および/または細胞間経路で行われる。Boddeらは、蒸気固定法を用いた研究により、細胞間経路が経皮浸透の主要経路であり、細胞内経路は二次的な経路であることを支持する証拠を示した(J. Control. Rel., 15:227-236, 1991)。薬物の経皮吸収における細胞間または細胞内経路の寄与は、その薬物の脂質とタンパク内への分散性、これらの部位間における薬物の分配、およびSCの形状に依存する(Moghimi, H.R., et al., *Stratum corneum and barrier performance in Percutaneous Absorption*, Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1999)。細胞間経路を主要経路と考えれば、皮膚の透過性が概して低いことを説明する明快な理由が2つある。一つ目は、種々の皮膚層を透過する曲がりくねった経路であり、二つ目は、分子二重層構造を隔てて繰り返される分配と分散の問題である。この透過性の低さは、皮膚への、および皮膚を透過する形での薬物の送達、特にペプチド薬の送達において大きな問題である。

10

【0056】

局所投与された製剤から治療用ペプチド薬が放出され、体循環系に入るには、下記のような多段階プロセスを経る。(a) 製剤内での溶解、および製剤からの放出、(b) SC内への薬物の分配、(c) 主に細胞間脂質を経由する、SCを通過する形での拡散、(d) SCから水分を含む生きた表皮への分配、(e) 生きた表皮の通過と、上部真皮への拡散、および(f) 末梢毛細血管ネットワークへの取込みと、その後の体循環(Kalia, Y.N., et al., *Adv. Drug. Del. Rev.*, 48:159-172, 2001)。このように、分子がビヒクルから出て皮膚を通過し体循環に至る透過のプロセスは、皮膚、薬剤、ビヒクルの3つの個々の構成要素に、またこれら構成要素間の相互作用により、影響される。

20

【0057】

経皮薬物送達に影響を与える生物学的因子のうち、年齢、皮膚の状態、部位、生物種、個人差(differences)、代謝および循環の効果は特に大きいと考えられている。例えば、Behlらは、ヒトおよび無毛マウスの高齢な個体の皮膚は、若い個体の皮膚に比べて透過性が数倍低いことを示している(*Influence of age on percutaneous absorption of drug substances, in Percutaneous Absorption: Mechanisms-Methodology-Drug Delivery*, Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1985)。

30

【0058】

皮膚の状態も透過性に影響を与える。薬剤の中にはバリヤ細胞を効率よく傷つけて透過性を高めるものもあるが(例えば、酸やアルカリ)、疾病は皮膚の状態を変化させる遙かに大きな理由である。WertzとDowning (*Stratum corneum: Biological and biochemical considerations in Transdermal Drug Delivery*, Hadgraft, J. and Guy, R.H. (Eds.), New York and Basel, 1988)は、SCの性質を変化させる疾病の中で最も顕著なものは、魚鱗癬と乾癬であると述べている。SCの状態はまた、必須脂肪酸の欠乏によっても影響を受ける可能性があり、例えば、食事にリノール酸塩が不足していると皮膚が鱗のようにかさつき、経皮的な水分ロスが急激に進む。もう一つのよくある症例は乾性肌である。この状態は、65歳以上の人にはほぼ共通にみられる。

40

【0059】

FeldmannとMaibach (J. Invest. Dermatol., 48:181-183, 1967)は、ヒドロコルチゾンの局所的な塗布を利用して、体の部位による吸収性の潜在的な差異を検討している。これによると、最も吸収力の大きい皮膚の部位は陰嚢で、頭部と顔面がこれに続き、一方、脚部は最も吸収力が小さかった。したがって、塗布部位は人の経皮吸収を考える場合に重要なことは明かである。

【0060】

皮膚は、薬物が血流に入る前に、これを代謝することができる。SC中に存在する酵素、おそらく皮脂中に存在する酵素が、ある種の化学物質(例えば、エステル)を加水分解す

50

ことができる。リバーゼ、プロテアーゼ、ホスファターゼ、スルファターゼ、グリコシダーゼの各活性がSC中で同定されている(Howes, D., et al., ATLA, 24:81-106, 1996)。この様に、皮膚は正常なバリア機能が損傷を受けるとこれを認識し、失われた分の脂質を合成して補充することで、速やかに自身を修復する。

【0061】

皮膚表面の代謝活性に関する知見は、リスク評価を行う目的に照らし、また経皮吸収薬とその送達方法の組合せを設計する上で重要である。もし、着目している薬物がSCを通過する間の生体内変化によって、親物質よりも透過性の高い代謝物に変化するならば、その代謝は明らかに経皮吸収の重要な決定因子である。一方、もし薬物の代謝がSCを透過して毛嚢脂腺系あるいは表皮へ至るという正常な律速段階の後に起こるならば、その物質は通常、皮膚を既に透過しており、全身的に利用可能な状態になっているとみなされる。

10

【0062】

循環も経皮吸収に影響を及ぼす。血流が増大すると、透過物が真皮中にとどまる時間が短くなり、皮膚を挟む両側での濃度勾配が増大する。皮膚への補水も薬物透過の重要な因子である。SCへの補水により多くの分子の皮膚透過性が増大したことが示されている(Barry, B.W., *Dermatological formulations: percutaneous absorption in Drugs and the Pharmaceutical Sciences* 18, Marcel Dekker Inc., New York, 1983)。補水によりほとんどの物質の皮膚透過性が増大するのは、明らかに拡散性の増大に依るもので、これには主として水孔ルートの変化が寄与している(Lambert, W.J., et al., *J. Pharm. Sci.*, 78:925-928, 1989)。

20

【0063】

皮膚の研究、特に様々な化合物、製剤、溶液の皮膚透過性の研究には、広範な種類の代用動物モデルが利用できる(Howes, D., et al., ATLA, 24:81-106, 1996)。最も一般的なモデルは無毛マウス、無毛ラット、および飼育ブタの皮膚である。表1にヒト、無毛マウス、および飼育ブタ皮膚の各皮膚層の厚さの違いを示す。

【0064】

【表1】

生物種	皮膚の厚さ(μm)		
	全厚	表皮	角質
ヒト	3,300	49.5	18.4
無毛マウス	1,230	15.0	3.8
飼育ブタ	1,600	50.0	10.0

30

【0065】

無毛マウスの皮膚はヒト皮膚に比べて薬物による外乱に敏感であり、化学的透過促進剤を用いると無毛マウス皮膚はヒト皮膚に比べて流れの増加量が遙かに大きいことが、数例のin vitro研究で示されている(Simon, G.A., et al., *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 11:80-86, 1998)。また、Lauerらは、無毛ネズミの皮膚には開いた囊胞や、肥大化と血管化の進んだ皮脂腺があり、これらが水孔ルートによる経皮吸収を増大させているとの仮説を立てている(*J. Pharm. Sci.*, 86:13-18, 1997)。

40

【0066】

第三のモデル系である飼育ブタ皮膚は、ヒト皮膚と同様、SCの厚さと表皮層の厚さとがほぼ等しい。Qvistらは、飼育ブタ皮膚がニコチン、サリチル酸およびテストステロンについて示す皮膚透過性と、ヒト皮膚の透過性との間に相関があることを報告している(*Eur. J. Pharm. Sci.*, 11:59-68, 2000)。このように、ブタ表皮は皮膚としても動物モデルとしても経皮吸収の研究には好都合で、特に親油性薬剤の皮膚透過の研究には有用である(Dick, I.P., et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 44:640-645, 1992)。

【0067】

溶液中に存在する分子については、薬物濃度の高い(ソース)環境から膜を通過して薬

50

物の含まれていない（シンク）環境へ至るその透過のプロセスが、フィック(Fick)の拡散の法則に支配される。Naikらは、アジドプロフェンのドナー濃度を6 $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$ から15 $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$ へ増大させると、無毛マウス皮膚を通過する流量が0.236 から0.649 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ へと増大することを示した(Int. J. Pharm., 90:129-140, 1993)。

【0068】

溶質の流量はバリア相を挟んで存在する濃度勾配に比例する。流量を最大にするためには、ドナー溶液を飽和させて常に飽和ドナー溶液の状態に保つことが必要であり、この時の溶解速度が律速段階となってはならない。経皮システムから放出されて皮膚を透過する分子はいずれも、親水領域と疎水領域の双方に接触する。したがって、皮膚を最も容易に通過する分子は、オイルと水の両方に溶解する分子である(Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001)。親油性の高い物質の水溶性は一般に非常に低いので、角質から生きた組織への分配が律速段階になると考えられる。この点で、ある化学物質が互いに混じり合わない2つの相（例えば、n-オクタノール相と水相）に分配される傾向の目安となる分配係数は、測定ツールとして有用である。

10

【0069】

皮膚透過に何らかの能動プロセスが関与していることを示唆する証拠はほとんど得られておらず、したがって経皮輸送が受動拡散により制御されているとの仮説が支持される。Hadgraft (Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001)は、分配係数とin vivo 経皮吸収との間にはある程度の相関があり、経皮輸送が行われるには薬剤が脂質と水の双方に適度に溶解が必要、との仮説を立てている。

20

【0070】

フィックの拡散の法則は、透過データの解析に適用することができる。第1の法則は定常状態の拡散を記述するのに用いることができ、下記の様に単純化できる。

$$J = D K \cdot c / h \quad \text{式1.1}$$

ここで、Jは単位面積当たりの流量、Dは皮膚中の拡散係数、Kは皮膚-ビヒクル間の分配係数、cは皮膚を隔てた濃度差、hは拡散路長である。通常、投与濃度(c_{app})は皮膚内濃度に比べて非常に大きいので、式1.1は次の様に単純化できる。

$$J = k_p \cdot c_{app} \quad \text{式1.2}$$

ここで、 k_p は透過係数($=KD/h$)であり、たとえば cm/hr の単位を持つ不均一速度定数である。KとDとを分離することは多くの場合困難で、これらの計算値はh、即ち皮膚中の細胞間チャネルの蛇行の度合に依存する。

30

【0071】

低分子薬剤の電離定数pKaは、経皮送達を考える上で重要なパラメータである。ビヒクルのpHと共に、pKaは皮膚の至近範囲内で電離した薬物種と電離していない薬物種の比率を決定する。電離した薬物の水中への溶解度は電離していない薬物よりも大きいので、電離が大きくなるpHにおいて経皮流れが最大になる。

【0072】

これとは対照的に、ペプチド薬の場合は、等電点(pi)が経皮送達薬を設計する上で考慮すべき重要なパラメータとなる。piは通常、ペプチドまたはタンパク分子内の遊離官能基の個々のpKa値の平均をとることで算出することができる (Chiang, C.-H., et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 24:431-438, 1998)。ペプチド薬は、ビヒクルのpHを薬物分子の等電点より下または上に変動させることでプラスまたはマイナスに帯電させることができる。ペプチド分子の溶解度と電荷密度は、その分子内の様々な残基のプロトン化や解離により溶液のpHが等電点を挟んで上下すると増大する (Chien, Y.W., et al., J. Pharm. Sci., 78:376-383, 1989)。

40

【0073】

プロドラッグは治療活性型薬剤の治療不活性な誘導体であり、典型的には生体環境内における化学的または酵素的な変換を経て治療活性型薬剤に変化する (Chien, Y.W., Development and preclinical assessments of transdermal therapeutic systems, in Transdermal Controlled Systemic Medications, Chien, Y.W. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New

50

York, 1987)。プロドラッグは、皮膚に吸収されこれを透過する過程で代謝され、治療活性型の薬剤に変化する。

【0074】

ペプチド・プロドラッグについては、その活性と代謝安定性を向上させるための研究が長年続けられてきた(Borchardt, R.T., *J. Control. Rel.*, 62:231-238, 1999, Dasgupta, P., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 129:101-109, 2000, Al-Obeidi, F., et al., *J. Med. Chem.*, 35:118-123, 1992, Bundgaard, H., et al., *Pharm. Res.*, 7:885-892, 1990を参照)。Borchardtは、オピオイド・ペプチドの環状プロドラッグがその親ペプチドよりも細胞透過性に優れており、将来的に経口薬としての実用化が期待できることを示している(*J. Control. Rel.*, 62:231-238, 1999)。ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドのアマドリ転移誘導体であるD(+) - マルトースは、親化合物に比べて約10倍高い経口生物学的利用能を示し、しかも選択性、代謝安定性および有効期間は不变であった(Albert, R., et al., *Life Sci.*, 53:517-525, 1993)。インスリンをパルミチン酸で化学修飾すると、分解が抑えられ、大腸粘膜の透過性が増大した(Hashizume, M., et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 44:555-559, 1992)。血管作用性腸ペプチド(VIP)の疎水性と経皮透過性は、ステアリン酸を用いたN - アセチル化により向上した(Gozes, I., et al., *J. Clin. Invest.*, 90:810-814, 1992)。逆に、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)のリジン残基を各種の脂肪酸を用いてアシル化し、その疎水性を増大させると、経皮透過性が低下した(Yahalom, D., et al., *Life Sci.*, 64:1543-1552, 1999)。

10

20

30

40

50

【0075】

酸性または塩基性を呈する化合物は塩の形成に寄与し、生成したその化合物の塩の親油性や安定性が親化合物のそれらとは変化している。実在するイオン対であるペプチド酢酸塩は、通常は親水性が高く、分配係数は小さい(Adjei, A., et al., *Int. J. Pharm.*, 90:141-149, 1993)。しかし、その親油性標品またはタンパク塩型の標品は、経皮・経粘膜送達を変化させる可能性がある。

【0076】

有機相中のタンパク溶解度を増大させ、これによって分配係数を増大させる手段としては、イオン性界面活性剤を用いた親水性イオン・ペア(HIP)の形成がMeyerとManning (*Pharm. Res.*, 15:188-193, 1998)により提案されている。このHIPプロセスは、タンパク混合物を生成し、非水環境下で酵素反応を行うことにより構造的安定性を向上させ、生物学的利用能を増強し、新しい投与形態を創出するために開発された方法である。LHRHアナログであるロイプロリドをオレイン酸塩に変化させ、高分子ミクロスフィアに封入する研究では、ロイプロリドのオレイン酸塩からなる高分子ミクロスフィアは、ロイプロリドの酢酸塩からなるミクロスフィアと同等の放出特性と安定性を示したが、突発的な放出は抑えられた(Choi, S.H., et al., *Int. J. Pharm.*, 203:193-202, 2000)。イオン形成についてはジクロフェナック(Fini, A., et al., *Int. J. Pharm.*, 187:163-173, 1999)とプロプロノロール(Crowley, K.J., et al., *J. Pharm. Sci.*, 88:586-591, 1999)を対象とした研究例があり、後者はラウリル酸塩とされた場合に経口生物学的利用能が向上した。Valentaらは種々のリグノカイン塩について検討し、対イオンの親油性と大筋で一致する分配係数を見出したが、定常的な経皮流れとの相關を見出すには至らなかった(*Int. J. Pharm.*, 197:77-85, 2000)。

【0077】

薬剤が首尾良く経皮送達されるためには、薬剤が適当な速度で皮膚表面に到達し、適切にSC内へ分配されることが必要である。膜 - ビヒクル間の分配係数は、ビヒクルからの薬剤の「脱出傾向」に影響を受け、脱出傾向が大きいほど膜を隔てた濃度勾配が大きくなり、膜を透過する定常流が増大する。ビヒクル内の薬剤の溶解度を高める様にビヒクルを変化させると、経皮吸収速度が低下する。逆に、低濃度域のビヒクル内で薬物が過飽和になりやすい様にビヒクル組成を変化させることもできる。過飽和製剤では、ビヒクル内での薬剤の熱力学的活性が1より大きくなり、薬物送達の推進力が増し、皮膚透過性が増す。Moserらは、各々異なる方法で調整された親水性の含水ビヒクル、親油性オイル組成物お

よりクリーム等を含む広範な過飽和製剤が、親油性モデル物質であるラベンダスチン誘導体の皮膚透過を促進することを示している(J. Control. Rel., 73:245-253, 2001)。

【0078】

弱酸性または弱塩基性の薬剤の透過に影響するもう一つの因子は、水性ビヒクルのpHである。弱酸性薬剤は、低pH域では未解離型が多数を占め、脂質膜を隔てた受動拡散(例えば、角質の細胞間ルートを経由)では未解離型分子の透過が優勢となるため、透過速度が最大となる(Jack, L., et al., In vitro percutaneous absorption of salicylic acid: effect of pH, in Prediction of Percutaneous Penetration: Methods, Measurements, Modeling Vol. 2, Scott, R.C., Guy, R.H., Hadgraft, J. and Bodde, H.E. (Eds.), IBC Technical Services Ltd., London, 1991)。しかし、解離型も角質を透過することができるので、膜を通過する流れを最大化するためには、未解離型と未解離型の双方の濃度が最大値に近くなる様に、ビヒクルのpHを調節する必要がある。

10

【0079】

ここで選択されるビヒクルは、薬剤の安定性に悪影響を与えるものであってはならない。近年開発されたニコチン経皮送達システム(Umprayn, K., Pharm. Tech. Eur., 12:54-59, 2000)によれば、ニコチンは加速加齢条件下で鉛物油中において最も安定であった。

【0080】

最後に、ビヒクル自身も皮膚の補水に影響を与えるという意味で経皮透過性に影響を与え、経皮透過の促進剤として働く。親油性基剤、親油性基剤および乳化基剤を用いた場合に皮膚への補水が行われ、水分のロスが防止され、透過性が増大する。

20

【0081】

水性混合物は、治療上有効な経皮送達系の一例である。エタノールは、脂質の抽出の過程でSCのバリア機能を破壊することが古くから知られているが(Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001)、他のアルコール類に比べれば穏やかな溶媒と考えられている。エタノールは、近年ではフェンタニル、エストラジオールおよびニトログリセリンの少なくとも3種類の薬物の経皮薬物透過システムに採用されている。ドナー溶液中のエタノール濃度が高いと、メラトニンの経皮送達において有利であることがわかっている(Oh, H.-J., et al., Int. J. Pharm. 212, 63-71, 2001; Kandimalla, K.K., et al., J. Control. Rel., 61:71-82, 1999)。エタノールは無害と考えられているが、それでも継続的に皮膚に塗布すると湿疹を引き起こす可能性がある(Xu, P. et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys., 8:211-236, 1991)。

30

【0082】

経皮薬物送達製剤の調製に有用なビヒクルのもう一つの例として、プロピレングリコールがある。プロピレングリコールは、製剤から徐々に放出されてSCの細胞間空隙に至る形で透過すると考えられている(Kandimalla, K.K., et al., J. Control. Rel., 61:71-82, 1999)。DMSOもまた、薬剤の皮膚透過を助けるビヒクルとして用いられている。DMSOを高濃度でジクロフェナックの局所塗布用ローションに用いた例が、Huiらにより報告されている(Pharm. Res., 15:1589-1595, 1998)。

【0083】

SCのバリア機能を改変することによりそれ自身が透過促進剤として働くビヒクルの他、皮膚バリア内へ浸透し、またはこれを通過する薬剤の流れを増強するために、さらに別の化合物を添加することができる。化学的透過促進剤(CPE)は、角質の生理化学的性質を可逆的に変化させてその拡散抵抗を低下させることにより、薬物の透過を増進する。CPEはまた、薬物の皮膚内への分配係数を高め、またビヒクル内の薬物の熱力学的活性を高めることにより、流れを増強する。

40

【0084】

CPEを選択するには、多数のパラメータを考慮する必要がある(Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000)。好ましいCPEは、薬学的に不活性で、身体のいかなる部位の受容体サイトにも影響を及ぼさない。流れ促進剤については、無害、無刺激、非アレルギー性であることに加え、安価で、また適量を塗布した時に比較的匂いが少な

50

く、無味、無色であることが求められる。CPEによる皮膚バリア機能の変更は一方向にのみ生ずるべきであり、内在する物質が皮膚を透過して外部環境へ失われてはならない。流れ促進剤はSCの透過性を変化させ、この外部皮膚層とその下の生きた組織との間の分配を変化させるものでなければならない。CPEはその作用を速やかに発現させる必要があり、また作用の持続時間が予測可能で、使用する薬剤に適している必要がある。促進剤を除去すると、SCはその本来のバリア機能を速やかに完全に回復する必要がある。促進剤は、局所製剤や局所投与デバイス用に処方されるあらゆる薬剤や助剤に対して化学的にも物理的にも親和的であることが必要であり、また皮膚科用薬剤、経皮デバイスおよび皮膚パッチに容易に処方できる必要がある。促進剤が液体であり、使用時の液量が多い場合には、促進剤が薬剤に対する良溶媒である必要がある。

10

【0085】

CPEの中で最も広く研究されているのは長鎖脂肪酸類（最も一般的にはオレイン酸）、脂肪族アルコール類（主にエタノール）、テルペン類（例えば、シネオール）、ジメチルスルホキシド（および関連する非プロトン性溶媒である、ジメチルホルムアミドやジメチルアセトアミド）、尿素、アゾン、プロピレングリコールおよびラウリル硫酸ナトリウムである。これら種々の促進剤のSCとの相互作用は、鎖長、極性、不飽和度、およびケトン等の特別な基の存在等、それらの化学構造に依存して大きく変化する可能性があり、これによって種々の薬剤の透過促進能に大きな差異が生ずる。

【0086】

不飽和脂肪酸であるオレイン酸は、CPEの一例である。オレイン酸は、SCの細胞外間隙を埋める様に高密度に充填された脂質を破壊することで皮膚透過性を高めると考えられている(Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000)。Ongpipattanakulらは、オレイン酸が生理的温度下でSC脂質内に液状で存在する可能性があるという証拠を示している(Pharm. Res., 8; 350-354, 1991)。オレイン酸に支援された経皮輸送は、SCの脂質二重層に透過可能な界面欠陥が形成され、これによって拡散路長が短縮されるか、または流れの抵抗が減少することによって進行すると考えられている。オレイン酸による流れ促進効果の最近の例としては、ピロキシカム(Santoyo, S. et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 50:245-250, 2000)、トラニラスト(Murakami, T., et al., J. Pharm. Pharmacol., 50:49-54, 1998)、およびメラトニン(Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000)が挙げられる。

20

【0087】

一方、テルペン系の透過促進剤である1,8-シネオール（別名、オイカリプトール）は、その香気、反対刺激効果、およびかゆみ止め効果ゆえに種々の製品に用いられている。テルペン類は一般に、SCに脂質構造を破壊する様に作用し、これによって膜中の薬剤の拡散係数を減少させる(Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000)。Calらは、透過促進剤としてのテルペン類全てに共通する特徴として、比較的ラグタイムが短いことを報告している(Int. J. Pharm., 224:81-88, 2001)。タモキシフェン(Gao, S., et al., J. Control. Rel., 51:193-199, 1998)、LHRH(Bhatia, K.S., et al., Pharm. Res., 15:1857-1862, 1998)、ピロキシカム(Doliwa, A., et al., Int. J. Pharm., 229:37-44, 2001)、およびジクロフェナック(Obata, Y., et al., Drug Des. Disc., 8:137-144, 1991)はいずれも、エタノールを溶媒とするドナー溶液にシネオールを添加することで、その経皮流れが改善された。

30

【0088】

長鎖脂肪族アルコールもまた、CPEとして機能する。長鎖飽和脂肪族アルコールについては、アルコールの炭素鎖の長さとメラトニンの透過促進効果との間に放物線型の関係があることが報告されており、最大の透過促進効果はデカノール(C10)およびドデカノール(C12)を用いた時に得られた(Andega, S., et al., J. Control. Rel., 77:17-25, 2001)。Kanikkannanらの推論によれば、この現象は、これらの鎖長がコレステロールのステロイド核の鎖長に対応していることに起因しており、これら脂肪族アルコールは皮膚中のセラミド-コレステロール相互作用またはコレステロール-コレステロール相互作用を破壊す

40

50

ることによりその作用を及ぼしていると推論している(Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000)。

【0089】

SC自身は非常に効果的な速度調節膜として働くが、経皮パッチの使用やビヒクルの選択を通じてさらに透過性を制御することにより、薬剤の全身濃度を望ましい治療濃度の範囲内に収めることができる。もし薬剤がその飽和濃度を超えて存在すると、過剰の薬剤は一定の濃度勾配を形成する様に働き、薬剤のゼロ次放出が達成される。

【0090】

経皮パッチ(TDP)(ここでは「経皮治療システム(TTS)」と称する場合もある)は一般に、薬剤保持、これに隣接する放出速度調節膜、およびこの送達システムを皮膚に貼付するための適当な形態の粘着層からなる。パッチの面積は、患者の使用感や美観を考慮して最大50cm²とし、1日当たり約5~20mgの薬物を送達する。用法は1日1回、1週間に2回、7日間連続等とするのがヒトの習慣に最も馴染みやすい。受動的経皮パッチは通常、膜透過制御型システム、粘着剤中分散型システム、およびマトリクス拡散制御型システムの3種類の送達システムのいずれかに該当する(Chien, Y.W., Development and preclinical assessments of transdermal therapeutic systems, in Transdermal Controlled Systemic Medications, Chien, Y.W. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 1987)。

10

【0091】

膜透過制御型TDPは、薬剤を含浸させたマトリクスまたは薬剤保持を速度調節膜で全体的に覆う如く構成される。薬剤放出面は粘着層で覆われ、粘着層は剥離フィルムで保護されている。粘着層が薬物の準備用量を兼ねる場合もある。粘着層はデバイスの薬物放出面を貫通して設けられるので、薬剤は粘着力に悪影響を及ぼすことなく該粘着層中を拡散できる必要がある。膜透過制御型TDPの性格上、ここで用いる粘着ポリマーには、選択された薬剤に対して生理化学的な適合性があり、デバイス外への薬剤の送達速度に全く若しくは僅かしか影響を与えないことが要求される。

20

【0092】

薬液保持では、薬剤はCPEと併用、あるいはCPEを併用しない形で、個体ポリマー・マトリクス内に均一に分散させるか、粘稠な液状媒体中その他の適当なビヒクル中に懸濁させることができる。速度調節膜は、ポリマーその他の適当な材料からなるミクロ多孔性膜である。システムから薬物の放出速度は、ポリマー組成、透過係数、および/または速度調節膜と粘着層の厚さを調節することにより、変化させることができる。

30

【0093】

粘着層分散型TDPは、薬剤が粘着ポリマー層に直接含浸または分散されている点で膜透過制御型TDPとは異なる。粘着剤、薬剤および製剤用に導入される何らかの賦形剤の相互間に長期にわたる適合性が求められる。上記粘着層分散型TDPは、速度調節膜は持たないが、皮膚に直接触れる場所に、特定の透過性があり薬物を含まない速度調節粘着剤の薄い層を持つ製品も多い。粘着剤分散型TDPには、複数の粘着層を貫通する如く薬剤保持を設け、薬剤の含浸量を段階的に変化させた改良型もある。

【0094】

TDPシステムの第三のタイプは、マトリクス分散制御型デバイスである。粘着剤はTDPの辺縁部にフィルム状に設けられており、薬剤には直接接触していない。薬剤は親水性、親油性、または他の適当なポリマー・マトリクスに均一に分散され、決められた表面積と所定の厚みを持つ薬用ディスクに成形されている。

40

【0095】

感圧接着剤(PSA)は、経皮薬物送達システムの重要な構成要素である。この接着剤は、皮膚に対して優れた付着力を示すのみならず、極めて安定で、製造ロット間で一貫性があり、TDPに含まれる薬剤と適合性があることが必要である。粘着、付着、剥離力、付着力といった基本性能が、多様な状態の皮膚上で広い温度範囲、相対湿度範囲、含浸時間、貼付時間、機械的な動きに対して発揮されることが必要である。薬物の存在下、非存在下の両方で、接着剤による皮膚刺激や感作を把握し、管理することが必要である(Robertson,

50

M., Pharm. Tech. Eur., 13:20-24, 2001)。

【0096】

有用なPSAとしてポリイソブチレン(PIB)とシリコン系接着剤が挙げられるが、これらに限定されない。アクリル系PSAは速やかに架橋するので、薬剤、促進剤、溶剤による劣化に対しても共接着剤としての性質を改善することができる。PIBの密着性は、溶解度や極性が低い薬剤と併用する上に好都合である。シリコンは概して薬剤拡散速度が最も速く、シリコン含有量の低い製剤は特にアミンとの適合性に優れている(Robertson, M., Pharm. Tech. Eur., 13:20-24, 2001)。粘着剤は、パッチの構造、薬物の処方、接着性、皮膚への適合性、薬剤が該粘着剤を通過して移動する速度にもとづいて選択する。

【0097】

経皮パッチの例を以下に挙げるが、これらに限定されるものではない。米国特許第4,668,232号には、粘着性材料からなるポリマー・マトリクスと部分的または全体的に該粘着性材料に溶解する薬剤とを含む薬剤保持層を有する経皮パッチ用の、マトリクスが記載されている。記載によれば、水膨潤型ポリマーを採り入れたことにより、マトリクスからの薬剤の放出速度が増大する。米国特許第5,230,898号には、水溶性かつ水膨潤型のポリマー中に薬物の固体微粒子を島状に分散させてなる非水溶性材料からなるマトリクスと、皮膚側からマトリクスを通過する水蒸気の量を調節する下地層とからなる経皮パッチが記載されている。記載によれば、このマトリクスは皮膚から発生する水蒸気によって活性化される。米国特許第4,559,222号には、鉱物油、ポリイソブチレン粘着剤、およびコロイド状二酸化珪素からなるマトリクスを有する経皮マトリクス型パッチが記載されている。記載によれば、二酸化シリコンの添加が、鉱物油とポリイソブチレンの混合物の流動特性に影響を与えている。

【0098】

経皮吸収速度論を記述するために、これまでに数多くの数理モデルが開発してきた。一般に、これらモデルの大部分は拡散ベースの方程式、または区画モデルの方程式のいずれかを利用している。近年の経皮送達モデルの多くは、SC内の薬剤の拡散性は輸送中一定に保たれると仮定し、より一般的にはこの膜が製剤に影響されないと仮定している。しかし、経皮製剤の主要な目的の一つは、皮膚を塞ぐか、補水により膜の性質を変化させるか、薬物透過を促進するビヒクル成分を放出するなどして送達を最大化することである。したがって、バリア機能や膜そのものが製剤の作用により変化する。

【0099】

経皮送達の律速段階は、脂質で構成される細胞間流路を通じて薬物がSC中を拡散する段階であると一般に考えられている。経皮送達速度はSC、または使用される送達デバイス、またはこれらの組合せにより調節することができる。このデバイスによる分配速度制御は次式で記述される。

$$FD = M_{total} / M_{device} \quad \text{式1.3}$$

ここで、 M_{total}/M_{device} は、デバイスが皮膚に接触している時の薬物の放出量を、或る与えられた時間内にそのデバイスから水槽内へ放出される薬物の量で割った値である(即ち、SCの非存在下; Kalia, Y.N., et al., Adv. Drug. Del. Rev., 48:159-172, 2001)。このパラメータは無次元数であり、もし $FD = 1$ なら、その薬物送達はデバイスに完全に制御されており、 FD が 1 より小さければ皮膚が制御に幾分寄与していることを示す。さらに、皮膚による分配速度制御は次式で定義される。

$$FS = 1 - FD = 1 - M_{total} / M_{device} \quad \text{式1.4}$$

【0100】

軟膏の多くは微細に分散された薬剤の懸濁物を含んでおり、ここで該薬剤は熱力学的に活性が最大の状態にある。上記薬剤の懸濁物を含むビヒクル内の輸送が律速段階であるとのシナリオは、樋口が最初に提唱した(J. Soc. Cosmet. Chem., 11:85-97, 1960)。擬似的定常状態の下では、ある時間 t における皮膚の単位面積あたりの薬物輸送量 Q は、次式で与えられる。

10

20

30

40

$$Q = \sqrt{DtC_s(2C_0 - C_s)} \quad \text{式 1.5}$$

ここで、 C_0 と C_s はそれぞれ、ビヒクル内の薬物の初期濃度と、ビヒクル内の薬物の溶解度限界であり、 D はビヒクル内の薬物の拡散性である。上式を微分すると、時間 t における瞬間放出速度が得られる。

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{DC_s(2C_0 - C_s)}{t}} \quad \text{式 1.6}$$

10

【 0 1 0 1 】

樋口モデルは $C_0 \gg C_s$ を仮定しており、式 1.5 と式 1.6 はそれぞれ下記の様に単純化できる。

$$Q = \sqrt{2C_0DtC_s} \quad \text{式 1.7}$$

および

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{C_0DC_s}{2t}} \quad \text{式 1.8}$$

20

【 0 1 0 2 】

Bunge は、溶解領域における直線的な濃度プロファイルを仮定し（これは、樋口の式でも同じ）、時間 t における薬物の全質量の分配を算出できるよう、樋口の式を下記の様に改良した（J. Control. Rel., 52:141-148, 1998）。

$$\frac{M_t}{M_0} = \sqrt{\frac{2DtR(1 - R/2)}{L^2}} \quad \text{式 1.9}$$

30

ここで、 $R = C_s/C_0$ であり、 L はビヒクルの厚さである。薬剤と膜の界面付近の直線的な濃度勾配を仮定せずに上式の正確な解を求める手順は、これより遙かに複雑である。この解は、Paul と McSpadden により導かれた（J. Membr. Sci. 1:33-48, 1976）。

$$\frac{M_t}{M_0} = 2 \left(1 - R \beta e^{\beta^2} \sqrt{\frac{Dt}{L^2}} \right) \quad \text{式 1.10}$$

ここで、 β は次式で与えられる。

$$\sqrt{\pi} \beta e^{\beta^2} \operatorname{erf}(\beta) = \frac{R}{1 - R} \quad \text{式 1.11}$$

40

$\operatorname{erf}(\beta)$ は、の誤差関数である。樋口の近似とその正確な解のいずれも、放出薬剤の正規化質量分率 $(M_t/M_0/(2RDt/L^2)^{1/2})$ が R にほぼ直線的に依存していることを前提としている。しかし、樋口の近似では溶解領域の濃度プロファイルを直線的と仮定しているため、 R 値の変化域 ($0 < R < 1$) に対する全放出質量を過小評価してしまう。Bunge は、樋口方程式にもとづいて、徹底的な分析的解法に頼らなくともこの近似を補うことができる簡単な変形式を提案している。

$$\frac{M_t}{M_0} = \sqrt{\frac{2DtR \left(1 - \frac{R(\pi - 2)}{\pi} \right)}{L^2}}$$

式 1.12

【 0 1 0 3 】

この式と変形前の樋口方程式とを用いて M_t を予測したところ、 $R=1$ (即ち、 $C_s=C_0$) の時は、変形前の樋口方程式による薬剤の放出量の予測値は、厳密解に対して 12% の誤差にとどまることがわかった。 $C_0 \gg C_s$ を前提とする樋口方程式は $C_s=C_0$ では破綻するはずだと思われていたので、この結果は予想外であった。しかし、樋口方程式の変形式はより良い結果を与え、厳密解からの偏差はわずか 0.5% であった。Bunge は、変形前の方程式が拡散性を 27% 余分に見積もる傾向があるのに対し、自身の変形式は偏差が最大でも 2% であると述べている。

10

【 0 1 0 4 】

この結果を得て Bunge は、樋口方程式が導かれる過程での仮定にもかかわらず、 $R < 0.5$ (即ち、ビヒクル内の薬剤の初期濃度が少なくとも飽和限界の 2 倍である) の範囲であれば、樋口方程式は製剤から放出される薬剤の量を十分に正確に予測することが可能であると結論付けた。一方、さらに大きな R 値 (初期濃度が飽和限界に近づく方向) については、樋口方程式の変形式の方が薬剤放出の予測精度に優れており、拡散性を計算する上でより良い方法である。

20

【 0 1 0 5 】

軟膏やゲルを用いる場合は、薬剤層が様々な厚さで塗布されることになる。Guy と Hadgraft は、塗布厚さの変化が薬剤の放出と皮膚による摂り込みとに与える影響を検討する数理モデルを開発した (Int. J. Pharm., 6:321-332, 1980)。各媒体中の値 D/L^2 で示されるように、速度調節層は製剤内および SC 中の相対輸送速度にもとづいて決定できると考えられる。したがって、期間 t 中に厚さ L_s の SC を透過する薬物の総量 (M_t) (下添字「0」と「s」はそれぞれ軟膏と SC とを示す) は、次式で与えられる。

$$M_t = -D_s A \int_0^t \left(\frac{dC_s}{dx} \right)_{x=L_s} dt$$

式 1.13

30

上記の系を記述する様々な拡散方程式を、下記の無次元変数を用いて解いた。

$$\mu = \frac{C}{C_\infty} \quad \lambda = \frac{D_s/L_s}{D_0/L_0} \quad \rho = \frac{D_0/L_0^2}{D_s/L_s^2} \quad \tau = \frac{D_s t}{L_s^2}$$

40

【 0 1 0 6 】

ここで製剤と SC との間の速い界面反応速度論を適用すると、ビヒクル内と SC 内での質量輸送は、正規化パラメータを用いた下記の拡散方程式で個別に記述される。

$$\frac{\delta \mu_0}{\delta \tau} = \rho \left(\frac{\delta^2 \mu_0}{\delta \chi'^2} \right)$$

式 1.14

$$\frac{\delta \mu_s}{\delta \tau} = \lambda \left(\frac{\delta^2 \mu_s}{\delta \chi^2} \right)$$

式 1.15

ここで、 χ' ($=x/L_0$) と χ ($=x/L_s$) はそれぞれ、軟膏中と皮膚中の正規化拡散路長である。軟膏と SC との間の境界条件は次式で与えられる。

$$\left(\frac{\delta \mu_0}{\delta \chi'} \right)_0 = -\lambda \left(\frac{\delta \mu_s}{\delta \chi} \right)_0 \quad \text{式 1.16}$$

M_t を表す式は、無次元パラメータを用いて次式のように書き直すこともできる。

$$M_t = AL_s C_0 \int_0^t \left(\frac{\delta \mu_s}{\delta \chi} \right) \delta \tau \quad \text{式 1.17}$$

10

【 0 1 0 7 】

上記の各拡散方程式に複雑なラプラス変換を施すと、 \cosh 、 \tanh および \coth 関数（各々、双曲線余弦関数、双曲線正接関数、双曲線余接関数を表す）を用いて M_t を表現することができる。ここで短時間および長時間暴露について極限近似を行い、一般式を簡略化して解析解を得た。この結果、短時間側の極限値では、変形式の逆数をとり、絶対パラメータを代入して単純化すると、次式が得られた。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{8 \left(\frac{L_s}{L_0} \right)}{K + \sqrt{\frac{D_s}{D_0}}} \sqrt{\frac{1}{\pi} \left(\frac{D_s t}{L_s^2} \right)^3} \exp \left(-\frac{L_s^2}{4 D_s t} \right) \quad \text{式 1.18}$$

20

ここで、 $K = \mu_0 / \mu_s$ は製剤と膜との間の分配係数を表す。

【 0 1 0 8 】

このように、短時間内では、重要なパラメータは製剤 / 膜間の分配係数、製剤内とSC内の各拡散係数、および製剤内とSC内の各拡散路長の比である。Guy と Hadgraft は、 $D_s \ll D_0$ であって、かつほとんどの製剤がSC内への浸透性の良さを念頭に置いて設計されていて K も小さいことから、どの因子が優勢であるかは判断できないと述べている。一方、長時間暴露では、定常状態の流れを仮定して次式 1.19 が成り立つ。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left(1 - \exp \left(-\frac{D_s t}{K L_0 L_s} \right) \right) \quad \text{式 1.19}$$

30

換言すれば、製剤内での拡散路長 L_0 が薬物放出に寄与している。塗布厚さが大きくなるにつれて、層内の薬物の総量に占める、所定時間経過後に放出される薬物の割合は減少する。

【 0 1 0 9 】

溶液からの薬物放出を記述する数理モデルは、より複雑である。なぜなら、製剤内での薬物の枯渇に伴う活性の変化を考慮しなければならないからである。ビヒクル内の特性拡散時間 (L_{veh}^2 / D_{veh}) と皮膚内の特性拡散時間 (L_{SC}^2 / D_{SC}) との間の隔たりが大きいほど、SC内における制御の余地が大きくなる。分配係数が大きいと、SC内制御の割合が小さくなり、多層送達系における界面輸送速度論の寄与が目立つようになる。SC内の速度制御の割合が大きい系（即ち、 $L_{SC}^2 / D_{SC} \gg 10 L_{veh}^2 / D_{veh}$ ）では、厚さ L_{veh} の有限のスラブから放出される薬剤の画分 (M_t / M_∞) は次式で表される。

40

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2K}{L_{veh}} \frac{\left(1 - \exp\left(-D_{SC}\alpha_n^2 t\right)\right)}{\left[L_{SC} \left\{ \alpha_n^2 + \left(\frac{K}{L_{veh}}\right)^2 \right\} + \left(\frac{K}{L_{veh}}\right)\right] \cos(\alpha_n L_{SC})} \quad \text{式 1.20}$$

ここで、 α_n は $nISCtan(nISC) = KI_{SC}/L_{veh}$ から求められる。

【0110】

10

この送達シナリオによると、相当量の薬剤がSCを透過してその下にある組織に到達する前にビヒクル内の薬剤が枯渇する場合もあり得ることになり、解りにくい。したがって、薬物送達の熱力学的推進力が送達プロセス全体を通じて減少している。局所投与される製剤の平均塗布厚さは20 μm 程度と考えられる(Kalia, Y.N., et al., *Adv. Drug. Del. Rev.*, 48:159-172, 2001)、わずかな量の薬物がSCに向けて透過するだけで、ビヒクル内に急峻な濃度勾配が形成される。

【0111】

20

薬物放出メカニズムによる治療用経皮システムの分類は、まず第一に、その薬剤が製剤中で完全に溶解しているか、或いは固体状態で存在しているかによる。懸濁物の形で飽和濃度を超えて薬物を含有する製剤は、先に示した樋口モデルにしたがった薬物放出プロファイルを示すであろう。

【0112】

20

一方、薬剤がその飽和濃度よりも低い濃度で存在する系では、送達デバイスの多層構造的な性格と、考え得るあらゆる界面輸送速度論的な影響を考慮すると、その薬物放出プロファイルは、Hadgraftがスラブからの拡散について提案した膜モデルに従うであろう(Int. J. Pharm., 2:177-194, 1979)。パッチに導入された速度調節膜の存在により、確実に薬物の供給速度が薬物送達デバイスにより決定されるようになり、あるいはSCが或る程度まで速度調節膜として機能するようになる。

【0113】

30

本発明で好ましく用いられるペプチド類

A) ソマトスタチン。Brazeauら(Science, 179:77-79, 1973)により発見されたテトラデカペプチドであるソマトスタチンは、様々な分泌過程や、ヒトの脳下垂体、膵臓、消化管等の正常組織および腫瘍組織における細胞分化を強く阻害することが知られている。ソマトスタチンはまた、中枢神経系の神経調節物質としても作用する。いずれも抑制的なこれらソマトスタチンの生物学的效果は、一連のGタンパク質共役受容体に由来している。この受容体には異なる5種類のサブタイプがあり、以下、個別に「SSTR-1」、「SSTR-2」、「SSTR-3」、「SSTR-4」および「SSTR-5」と称するか、または「SSTR」と総称することにする(Patel, Y. C., *Front. Neuroendocrinol.*, 20:157-98, 1999; およびZatelli, M. C. et al., *J. Endocrinol. Invest.*, 27 Suppl(6):168-70, 2004)。これら5種類のサブタイプは内在性ソマトスタチン・リガンドに対しては同様の親和性を有するが、様々な組織内で異なる分布を示す。ソマトスタチンはこれら5種類の異なる受容体サブタイプの個々に対し、比較的高く、かつ等しい親和性をもって結合する。

40

【0114】

当業者にはよく知られている様に、SRIFとそのアナログは広範な疾病および/または状態の治療に有用である。単に列挙的であって包括的ではないが、上記の疾病および/または状態としては、クッシング病(Clark, R.V. et al., *Clin. Res.*, 38:943A, 1990)、ゴナドトロピノーマ(Ambrosi, B., et al., *Acta Endocr. (Copenh.)*, 122:569-576, 1990)、副甲状腺機能亢進症(Miller, D., et al., *Canad. Med. Ass. J.*, 145:227-228, 1991)、ページエット病(Palmieri, G.M.A., et al., *J. of Bone and Mineral Research*, 7(Suppl. 1):S240 (Abs. 591), 1992)、VIPオーマ(Koberstein, B., et al., *Z. Gastroenterol*

50

ogy, 28:295-301, 1990 ; Christensen, C., *Acta Chir. Scand.* 155:541-543, 1989)、膵島細胞症および高インスリン症(Laron, Z., *Israel J. Med. Sci.*, 26:1-2, 1990 ; Wilson, D.C., *Irish J. Med. Sci.*, 158:31-32, 1989 ; Micic, D., et al., *Digestion*, 16,(Suppl. 1.70)Abs. 193, 1990)、ガストリノーマ(Bauer, F.E., et al., *Europ. J. Pharmacol.*, 183:55, 1990)、ゾリンジャー・エリソン症候群(Mozell, E., et al., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 170:476-484, 1990)、AIDSその他の状態に関連した過分泌性下痢(AIDSに起因する症例はCello, J.P., et al., *Gastroenterology*, 98(No. 5, Part 2)Suppl.:A163, 1990を参照、ガストリン放出ペプチド過多に起因する症例はAlhindawi, R., et al., *Can. J. Surg.*, 33:139-142, 1990を参照、二次ないし腸の移植片体宿主病についてはBianco J.A., et al., *Transplantation*, 49:1194-1195, 1990を参照、化学療法に伴う下痢についてはPetrelli, N., et al., *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 10:138, Abstr. No. 417, 1991を参照)、過敏性腸症候群(O'Donnell, L.J.D., et al., *Aliment. Pharmacol. Therap.*, 4:177-181, 1990)、膵炎(Tulassay, Z., et al., *Gastroenterology*, 98(No. 5, Part 2)Suppl., A238, 1990)、クローン病(Fedorak, R.N., et al., *Can. J. Gastroenterology*, 3:53-57, 1989)、全身性硬化症(Soudah, H., et al., *Gastroenterology*, 98(No. 5, Part 2)Suppl., A129, 1990)、甲状腺癌(Modigliani, E., et al., *Ann. Endocr. (Paris)*, 50:483-488, 1989)、乾癬(Camisa, C., et al., *Cleveland Clinic J. Med.*, 57:71-76, 1990)、高血圧(Hoeldtke, R.D., et al., *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 69:895-898, 1988 ; Kooner, J.S., et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 28:735P-736P, 1989)、パニック発作(Abelson, J.L., et al., *Clin. Psychopharmacol.*, 10:128-132, 1990)、強皮症(Soudah, H., et al., *Clin. Res.*, 39:303A, 1991)、小腸閉塞(Nott, D.M., et al., *Brit. J. Surg.*, 77:A691, 1990)、胃食道逆流(Branch, M.S., et al., *Gastroenterology*, 100(No. 5, Part 2 Suppl.):A425, 1991)、十二指腸胃逆流(Hasler, W., et al., *Gastroenterology*, 100(No. 5, Part 2, Suppl.):A448, 1991)、バセドー病(Chang, T.C., et al., *Brit. Med. J.*, 304:158, 1992)、多囊胞性卵巣症(Prelevic, G.M., et al., *Metabolism Clinical and Experimental*, 41(Suppl. 2):76-79, 1992)、上部消化管出血(Jenkins, S.A., et al., *Gut*, 33:404-407, 1992 ; Arrigoni, A., et al., *American Journal of Gastroenterology*, 87:1311, (Abs. 275), 1992)、膵臓偽嚢胞および腹水症(Hartley, J.E., et al., *J. Roy. Soc. Med.*, 85:107-108, 1992)、白血病(Santini, et al., 78(Suppl. 1):429A (Abs. 1708), 1991)、髓膜腫(Koper, J.W., et al., *J. Clin. Endocr. Metab.*, 74:543-547, 1992)、および癌悪液質(Bartlett, D.L., et al., *Surg. Forum.*, 42:14-16, 1991)が挙げられる。

【0115】

ソマトスタチン受容体の特定のサブタイプへの結合は、種々の状態および/または疾病的治療に伴うものであることが知られている。例えば、成長ホルモンの阻害はSSTR-2に起因するが(Raynor, et al., *Molecular Pharmacol.*, 43:838, 1993 ; Lloyd, et al., *Am. J. Physiol.*, 268:G102, 1995)、インスリンの阻害はSSTR-5に起因するとされている。SSTR-2とSSTR-5の活性化は、成長ホルモンの抑制の他、特にGH分泌腺腫(先端巨大症)とTSH分泌腺腫に起因するとされる。しかし、SSTR-2の活性化がプロラクチン分泌腺腫の治療に付随するとされるのに対し、SSTR-5はそうではない。

【0116】

ソマトスタチンは、SSTR-1、-2、-4および-5の各サブタイプを介して細胞成長を停止させることにより(Buscaill, L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:1580-4, 1995 ; Buscaill, L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:2315-9, 1994 ; Florio, T. et al., *Mol. Endocrinol.*, 13:24-37, 1999 ; Sharma, K. et al., *Mol. Endocrinol.*, 13:82-90, 1999)、またはSSTR-3サブタイプを介してアポトーシスを誘発させることにより(Sharma, K. et al., *Mol. Endocrinol.*, 10:1688-96, 1996)、細胞分化を調節しているとの証拠が得られている。ソマトスタチンおよび様々なアナログが正常および新生細胞の分化を *in vitro* および *in vivo* に阻害すること(Lamberts, S. W. et al., *Endocrin. Rev.*, 12:450-82, 1991)、これらが特異的なソマトスタチン受容体を介して行われること(Pate

10

20

30

40

50

I, Y. C., *Front Neuroendocrin.*, 20:157-98, 1999)、またこれらが異なる受容体後作用によって行われている可能性があること(Weckbecker, G. et al., *Pharmacol. Ther.*, 60:245-64, 1993; Bell, G. I. and Reisine, T., *Trends Neurosci.*, 16:34-8, 1993; Patel, Y. C. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 198:605-12, 1994; Law, S. F. et al., *Cell Signal.*, 7:1-8, 1995)がそれぞれ報告されている。さらに、別々のSSTRサブタイプがヒト正常および新生組織に発現している証拠が示されており(Virgolini, I. et al., *Eur. J Clin. Invest.*, 27:645-7, 1997)、種々のソマトスタチンアナログに対する種々の組織の親和性、その治療効果に対する臨床応答の変化について論じられている。

【0117】

これまでにSSTR-1、SSTR-2、SSTR-3、SSTR-4およびSSTR-5の各種ソマトスタチン受容体が単離されていることから、ソマトスタチン作動薬も1種または2種以上のSSTR-1作動薬、SSTR-2作動薬、SSTR-3作動薬、SSTR-4作動薬またはSSTR-5作動薬である。

【0118】

ここで、SSTR-1受容体作動薬（即ち、SSTR-1作動薬）とは、SSTR-1に対して高い結合親和性（例えば、 K_i が100 nM未満、好ましくは10nM未満、さらに好ましくは1nM未満）を示す化合物である（例えば、その全文が参照形式にて本明細書に取り込まれる米国特許第7,084,117号に記載された受容体結合試験で定義される）。ここで、SSTR-1受容体選択性作動薬とは、他の受容体、即ちSSTR-2、SSTR-3、SSTR-4またはSSTR-5に対するよりも、SSTR-1に対して高い結合親和性（即ち、低い K_i ）を有するSSTR-1受容体作動薬である。

【0119】

SSTR-2受容体作動薬とは、SSTR-2に対して高い結合親和性（例えば、 K_i が100 nM未満、好ましくは10nM未満、さらに好ましくは1nM未満）を示すソマトスタチン作動薬である（例えば、その全文が参照形式にて本明細書に取り込まれる米国特許第7,084,117号に記載された受容体結合試験で定義される）。ここで、SSTR-2受容体選択性作動薬とは、他のソマトスタチン受容体、即ちSSTR-1、SSTR-3、SSTR-4またはSSTR-5に対するよりも、SSTR-2に対して高い結合親和性（即ち、低い K_i ）を有するSSTR-2受容体作動薬である。

【0120】

SSTR-3受容体作動薬とは、SSTR-3に対して高い結合親和性（例えば、 K_i が100 nM未満、好ましくは10nM未満、さらに好ましくは1nM未満）を示すソマトスタチン作動薬である（例えば、その全文が参照形式にて本明細書に取り込まれる米国特許第7,084,117号に記載された受容体結合試験で定義される）。ここで、SSTR-3受容体選択性作動薬とは、他のソマトスタチン受容体、即ちSSTR-1、SSTR-2、SSTR-4またはSSTR-5に対するよりも、SSTR-3に対して高い結合親和性（即ち、低い K_i ）を有するSSTR-3受容体作動薬である。

【0121】

SSTR-4受容体作動薬とは、SSTR-4に対して高い結合親和性（例えば、 K_i が100 nM未満、好ましくは10nM未満、さらに好ましくは1nM未満）を示すソマトスタチン作動薬である（例えば、その全文が参照形式にて本明細書に取り込まれる米国特許第7,084,117号に記載された受容体結合試験で定義される）。ここで、SSTR-4受容体選択性作動薬とは、他のソマトスタチン受容体、即ちSSTR-1、SSTR-2、SSTR-3またはSSTR-5に対するよりも、SSTR-4に対して高い結合親和性（即ち、低い K_i ）を有するSSTR-4受容体作動薬である。

【0122】

SSTR-5受容体作動薬とは、SSTR-5に対して高い結合親和性（例えば、 K_i が100 nM未満、好ましくは10nM未満、さらに好ましくは1nM未満）を示すソマトスタチン作動薬である（例えば、その全文が参照形式にて本明細書に取り込まれる米国特許第7,084,117号に記載された受容体結合試験で定義される）。ここで、SSTR-5受容体選択性作動薬とは、他のソマトスタチン受容体、即ちSSTR-1、SSTR-2、SSTR-3またはSSTR-4に対するよりも、SSTR-5に対して高い結合親和性（即ち、低い K_i ）を有するSSTR-5受容体作動薬である。

【0123】

ソマトスタチン作動薬の中には、2種類、時には3種類のソマトスタチン受容体に対し、他のソマトスタチン受容体に対する場合と比べて高い結合親和性を示す化合物がある。

10

20

30

40

50

この様な化合物もソマトスタチン作動薬に分類され、これら化合物は2種類（または3種類）の異なるソマトスタチン受容体に対して高い結合親和性（例えば、 K_i が100 nM未満、好ましくは10nM未満、さらに好ましくは1nM未満）を示す（例えば、その全文が参照形式にて本明細書に取り込まれる米国特許第7,084,117号に記載された受容体結合試験で定義される）。したがって、SSTR-5およびSSTR-2受容体作動薬とは、SSTR-5およびSSTR-2に対し、他のソマトスタチン受容体、即ち、SSTR-1、SSTR-3またはSSTR-4に対するよりも高い結合親和性（即ち、低い K_i ）を示す受容体作動薬である。

【0124】

市販されているオクトレオチド（登録商標）およびランレオチド（登録商標）の他にも、多数の第2世代ソマトスタチニアナログが、癌その他のソマトスタチン応答性疾病または状態の検出および/または治療するための治療薬として提案されている。これら第2世代ソマトスタチニアナログは、下記の文献に記載されている。

米国特許第3,997,517号(1976)、米国特許第4,000,259号(1976)、米国特許第4,011,182号(1977)、米国特許第4,077,952号(1978)、米国特許第4,098,782号(1978)、米国特許第4,100,153号(1978)、米国特許第4,104,267号(1978)、米国特許第4,105,603号(1978)、米国特許第4,115,554号(1978)、米国特許第4,122,077号(1978)、米国特許第4,123,425号(1978)、米国特許第4,130,554号(1978)、米国特許第4,133,782号(1979)、米国特許第4,139,526号(1979)、米国特許第4,140,767号(1979)、米国特許第4,145,337号(1979)、米国特許第4,146,612号(1979)、米国特許第4,159,263号(1979)、米国特許第4,161,521号(1979)、米国特許第4,162,248号(1979)、米国特許第4,185,010号(1980)、米国特許第4,190,575号(1980)、米国特許第4,190,648号(1980)、米国特許第4,191,754号(1980)、米国特許第4,204,990号(1980)、米国特許第4,209,426号(1980)、米国特許第4,211,693(1980)、米国特許第4,215,039号(1980)、米国特許第4,224,190号(1980)、米国特許第4,235,886号(1980)、米国特許第4,238,481号(1980)、米国特許第RE30,548号(1981)、米国特許第4,261,885号(1981)、米国特許第4,280,953号(1981)、米国特許第4,282,143号(1981)、米国特許第4,291,022号(1981)、米国特許第4,310,518号(1982)、米国特許第4,316,890号(1982)、米国特許第4,316,891号(1982)、米国特許第4,328,214号(1982)、米国特許第4,358,439号(1982)、米国特許第4,360,516号(1982)、米国特許第4,369,179号(1983)、米国特許第4,395,403号(1983)、米国特許第4,427,661号(1984)、米国特許第4,428,942号(1984)、米国特許第4,435,385号(1984)、米国特許第4,853,731号(1984)、米国特許第4,485,101号(1984)、米国特許第4,486,415号(1984)、米国特許第4,505,897号(1985)、米国特許第4,508,711号(1985)、米国特許第4,522,813号(1985)、米国特許第4,585,755号(1986)、米国特許第4,603,120号(1986)、米国特許第4,611,054号(1986)、米国特許第4,612,366号(1986)、米国特許第4,650,787号(1987)、米国特許第4,663,435号(1987)、米国特許第4,684,620号(1987)、米国特許第4,703,034号(1987)、米国特許第4,725,577号(1988)、米国特許第4,728,638号(1988)、米国特許第4,803,261号(1989)、米国特許第4,816,438号(1989)、米国特許第4,837,303号(1989)、米国特許第4,853,371号(1989)、米国特許第4,871,717号(1989)、米国特許第4,897,445号(1990)、米国特許第4,904,642号(1990)、米国特許第5,059,653号(1991)、米国特許第5,506,339号(1996)、米国特許第5,552,520号(1996)、米国特許第5,595,760号(1997)、米国特許第5,597,894号(1997)、米国特許第5,620,675号(1997)、米国特許第5,633,263号(1997)、米国特許第5,650,006号(1997)、米国特許第5,693,679号(1997)、米国特許第5,700,905号(1997)、米国特許第5,708,135号(1998)、米国特許第5,716,596号(1998)、米国特許第5,770,687号(1998)、米国特許第5,776,894号(1998)、米国特許第5,783,170号(1998)、米国特許第5,804,157号(1998)、米国特許第5,811,392号(1998)、米国特許第5,814,298号(1998)、米国特許第5,820,845号(1998)、米国特許第5,830,431号(1998)、米国特許第5,833,942号(1998)、米国特許第5,843,401号(1998)、米国特許第5,843,903号(1998)、米国特許第5,846,934号(1998)、米国特許第5,871,711号(1999)、米国特許第5,874,529号(1999)、米国特許第5,883,293号(1999)、米国特許第5,925,618号(1999)、米国特許第5,929,209号(1999)、米国特許第5,932,189号(1999)、米国特許第5,955,426号(1999)、米国特許第5,965,108号(1999)、米国特許第5,965,694号(1999)、米国特許第5,972,308号(1999)、米国特許第5,

10

20

30

40

50

981,477号(1999)、米国特許第5,985,241号(1999)、米国特許第6,001,801号(1999)、米国特許第6,001,960号(1999)、米国特許第6,017,509号(2000)、米国特許第6,017,512号(2000)、米国特許第6,020,349号(2000)、米国特許第6,025,372号(2000)、米国特許第6,051,206号(2000)、米国特許第6,051,554号(2000)、米国特許第6,057,338号(2000)、米国特許第6,063,796号(2000)、米国特許第6,083,960号(2000)、米国特許第6,117,880号(2000)、米国特許第6,127,343号(2000)、米国特許第6,183,722号(2001)、米国特許第6,214,316号(2001)、米国特許第6,225,284号(2001)、米国特許第6,241,965号(1999)、米国特許第6,262,229号(2001)、米国特許第6,265,375号(2001)、米国特許第6,316,004号(2001)、米国特許第6,316,414号(2001)、米国特許第6,329,389号(2001)、米国特許第6,352,982号(2002)、米国特許第6,355,613号(2002)、米国特許第6,358,491号(2002)、米国特許第6,387,932号(2002)、米国特許第6,407,059号(2002)、米国特許第6,440,933号(2002)、米国特許第6,465,613号(2002)、米国特許第6,468,974号(2002)、米国特許第6,586,445号(2003)、米国特許第6,602,849号(2003)、米国特許第6,635,647号(2003)、米国特許第6,703,481号(2004)、米国特許第6,727,269号(2004)、米国特許第6,759,415号(2004)、米国特許第6,777,408号(2004)、米国特許第6,818,739号(2004)、米国特許第6,852,725号(2005)、米国特許第6,864,234号(2005)、米国特許第6,872,827号(2005)、米国特許第6,903,074号(2005)、米国特許第6,930,088号(2005)、米国特許第6,943,145号(2005)、米国特許第7,019,004号(2006)、米国特許第7,074,775号(2006)、米国特許第7,084,244号(2006)、米国特許第7,094,753号(2006)、米国特許第7,109,166号(2006)、米国特許第7,115,566号(2006)、米国特許第7,115,634号(2006)、米国特許第7,122,622号(2006)、米国特許第7,144,859号(2006)、米国特許第7,189,856号(2007)、米国特許第7,202,330号(2007)、米国特許第7,220,765号(2007)、米国特許第7,238,695号(2007)、米国特許第7,312,304号(2007)、米国特許公開第20020052315号、米国特許公開第20020089576号、米国特許公開第20020151501号、米国特許公開第20030114362号、米国特許公開第20030120072号、米国特許公開第20030144186号、米国特許公開第20030153494号、米国特許公開第20030191134号、米国特許公開第20030211981号、米国特許公開第20040006089号、米国特許公開第20040019069号、米国特許公開第20040019092号、米国特許公開第20040023315号、米国特許公開第20040038970号、米国特許公開第200404177号、米国特許公開第20040082501号、米国特許公開第20040097418号、米国特許公開第20040102364号、米国特許公開第20040110779号、米国特許公開第20040171530号、米国特許公開第20040176379号、米国特許公開第20040181032号、米国特許公開第2004020979号、米国特許公開第20040209908号、米国特許公開第20040242842号、米国特許公開第2005008573号、米国特許公開第20050070470号、米国特許公開第20050090429号、米国特許公開第20050154039号、米国特許公開第20050164922号、米国特許公開第20050226813号、米国特許公開第20050239796号、米国特許公開第20050245571号、米国特許公開第20060063704号、米国特許公開第20060069017号、米国特許公開第20060211607号、米国特許公開第20060223826号、米国特許公開第20060258572号、米国特許公開第20060258838号、米国特許公開第20070032653号、米国特許公開第20070041902号、米国特許公開第20070043095号、米国特許公開第20070129313号、米国特許公開第20070129422号、米国特許公開第20070161045号、米国特許公開第20070259811号、欧洲特許第0 143 307号(1989)、欧洲特許第0 389 180号(1990)、欧洲特許第0 714 911号(2001)、欧洲出願第0 030 920 A2 (1980)、欧洲出願第0 505 680 A2 (1982)、欧洲出願第0 083 305 A2 (1982)、欧洲出願第0 203 031 A2号(1986)、欧洲出願第0 222 578 A2号(1987)、欧洲出願第0 363 589 A2号(1990)、PCT公開第W0 97.01579号(1997)、PCT公開第WO 91/18016号(1991)、PCT公開第WO 91/09056号(1991)、PCT公開第WO 91/12811号(1990)、PCT公開第WO 88/05052号(1988)、イギリス公開第GB 2,095,261号(1983)、フランス公開第FR 2,522,655号 (1983)。

【 0 1 2 5 】

SSTR-1受容体作動薬の具体例としては、Taeg - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(Bzl) - Tyr - NH₂およびCaeg - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - D - Cys) - Thr(BzI) - Tyr - NH₂が挙げられるが、これらに限定されない。タイプ2ソマトスタチン作動薬の具体例としては、ランレオチドD - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr -

10

20

30

40

50

NH₂ ;

オクトレオチドD - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol ;

[4 - (2 - ヒドロキシメチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

c(Tic - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Phe) ;

4 - (2 - ヒドロキシメチル) - 1 - ピペラジン - 2 - エタンスルホニル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

[4 - (2 - ヒドロキシメチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニルメチル - チオアセチル - D - Lys(D - 6 - プロピル - 8 - エルゴリニル - メチルチオアセチル) - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ; D - Cpa - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ ;

D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH₂ ;

D - Phe - Cpa - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ ; および

Ac - c(Cys - Lys - Asn - Cpa - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser - D - Cys) - NH₂ の脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 6 】

タイプ2ソマトスタチン作動薬の脂肪酸塩の具体例としては、D - 2 - NaI - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂ , D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol および[4 - (2 - ヒドロキシメチル)] - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ の各ジオレイン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 7 】

タイプ2ソマトスタチン拮抗薬の具体例としては、Cpa - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Cpa - NH₂ ; 4Fphe - c(D - Cys - 3 - Pal - D - Trp - Lys - Tle - Cys) - 2 - NaI - NH₂ ; Cpa - c(D - Cys - 3Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - NaI - NH₂ ; およびCpa - c(D - Cys - 4 - Pal - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - 2 - NaI - NH₂ の各脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

タイプ5ソマトスタチン作動薬の具体例としては、D - Phe - Phe - Trp - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH₂ およびc(Cys - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Cys) - NH₂ の各脂肪酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 8 】

B) アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、化学治療中または放射線治療中の被験者において造血細胞の再生を促進する上で有用なペプチド群である。

【 0 1 2 9 】

ACE阻害薬の一使用例は、(i) 化学治療中または放射線治療中の造血細胞の増殖を抑えるに十分な量のAcSDKP (CH₃ - CO - Ser - Asp - Lys - Pro - OH) (SEQ ID NO:1) の脂肪酸塩またはその作動薬を、投与を必要としている被験者に投与する段階、(ii) アンジオテンシン変換酵素による上記AcSDKPまたはその作動薬の分解を減少させるに十分な量のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を上記被験者に投与する段階、(iii) 化学治療後または放射線治療後に、造血細胞の分化を刺激するに十分な量の造血成長因子を上記該被験者に投与する段階、からなる(PCT公開第W097/34627号および米国特許第5739110号を参照。いずれも、その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。上記AcSDKP (CH₃ - CO - Ser - Asp - Lys - Pro - OH) (SEQ ID NO:1) またはその作動薬の各脂肪酸塩、上記ACE阻害薬および上記造血成長因子は、投与を必要としている被験者に単独に、または任意の組合せにより経皮投与することができる。

【 0 1 3 0 】

C) ボンベシン。ボンベシンは、ヨーロッパスズガエル(Bombina bombina)の皮膚から最初に単離されたテトラデカペプチド・アミドである。マウスSwiss 3T3線維芽細胞の強

10

20

30

40

50

力な有糸分裂促進因子であり、またモルモット膵腺房の分泌も刺激する。ポンベシン様ペプチド類はヒト肺小細胞癌 (SCLC) 細胞で産生・分泌され、外部から添加されたポンベシン様ペプチド類はヒトSCLC細胞の成長を *in vitro* に刺激することができる。ポンベシン様ペプチド類の具体例としては、ガストリン放出ペプチド(GRP)およびニューロメジンB (NM B) (米国特許第5410018号。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる) が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 3 1 】

ポンベシンアナログは、良性または悪性の組織分化の治療に有効である。多くの癌が GRP またはポンベシンに関連するペプチド・ホルモンを分泌することが知られている。ポンベシンはSCLC細胞系統の成長因子である他、ヒト乳癌および前立腺癌中にも検出されている (Haveman, et al., eds. *Recent Results in Cancer Research - Peptide Hormones in Lung Cancer*, Springer-Verlag, New York, 1986)。したがって、ポンベシンに対する拮抗薬はこれまで、結腸、前立腺、乳房、膵臓、肝臓、肺その他の癌の治療薬として提案されている。ポンベシン拮抗薬はまた、平滑筋の分化の抑制、食欲の抑制、膵臓分泌の刺激、およびアルコール依存の抑制にも有効である (欧州特許第0 737 691号、米国特許第5767 236号を参照。いずれも、その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる。)

10

【 0 1 3 2 】

ポンベシン拮抗薬類はまた、肺血圧の最高値と最低値の双方またはいずれかを下げる目的で、これを必要とする患者 (ヒト等の哺乳動物) に投与することができる (米国特許第5650395号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

20

【 0 1 3 3 】

ポンベシンアナログの具体例としては、

H - pGlu - Gln - Ser - Leu - Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ (SEQ ID NO:2) ;

Gly - Asn - Gln - Trp - Ala - Arg - Gly - His - Phe - Met - NH₂ (SEQ ID NO:3) ; および

H - D - F5 - Phe - Gln - Trp - Ala - Val - D - Ala - His - Leu - O - CH₃

が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 3 4 】

D) コレシストキニン (CCK)。コレシストキニンは、膵臓分泌および胃分泌、胆囊収縮、および腸の運動性を調節するホルモンである。CCKには脳内にも存在し、中枢神経系の伝達物質としての役割も果たしている可能性がある (Chang et al., 230 *Science* 177 (1985))。CCK拮抗薬類はCCKが関与する障害の治療および予防に有用である。上記障害としては、胃腸障害、例えば胃食道逆流、胃炎、胃不全麻痺、胆道ジスキネジア、過敏性腸症候群、急性閉塞性胆囊炎、大腸炎等の胃腸運動性の障害；結腸運動に関連する障害；急性または慢性膵炎、高インスリン血症、ゾリンジャー・エリソン症候群等の膵臓および/または胃分泌に関連する障害；幽門洞G細胞過形成；神経遮断薬障害、遅発性ジスキネジア、パーキンソン病、精神病、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群等、CCKとドーパミンとの相互作用に起因する中枢神経系障害；食欲制御系の障害；痛み (オピオイド鎮痛の増強) が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は、胃腸管平滑筋に対する鎮痙効果を有し、胃分泌を調節し、胃腸粘膜を保護することが記載されている (米国特許第5 010089号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

30

【 0 1 3 5 】

CCK拮抗薬類は、単独で、あるいは他の化学治療薬と組み合わせる形で、膵臓癌または過形成等の自己増殖的な障害の治療に有用である。この活性は、ニトロソアミン等の公知の発ガン物質の存在下で膵臓過形成が誘導される過程での、コレシストキニンの作用に対する拮抗であると言われている (米国特許第5010089号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。作用薬の具体例は米国特許第4902708号、米国特許第4814463号、欧州特許第0 489 767号に記載されており、いずれもその全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる。

40

【 0 1 3 6 】

50

E) ケモカイン類。単球走化性タンパク質 - 1 (MCP-1) 等のケモカイン類は、単球その他の炎症性細胞を外傷部位または発作部位へ動員する際に重要な役割を果たす。マクロファージおよび / または単球の動員は、自己免疫疾患、肉芽腫性疾患、感染症、骨粗鬆症および冠動脈疾患等の疾病的広域スペクトルの罹患率および死亡率に影響を及ぼす。ケモカインアナログを用いて治療可能な炎症性疾患の他の例としては、乾癬、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、痛風性関節炎、脳炎、敗血症、敗血症性ショック、急性呼吸促迫症候群、出血性ショック、心原性ショック、血液減少性ショック、虚血および再灌流障害、多発性硬化症、肺線維症、臓器移植拒絶反応、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患、喘息および子宮内膜症が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、ケモカイン類の活性を変化させる薬剤は、広範な疾病的予防や治療に有用であると考えられる（例えば、米国特許第5,459,128号、PCT公開第WO 09/017620を参照。いずれもその全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

10

【0137】

リンパ球、好中球または好酸球等の細胞型も、ケモカイン誘導活性を阻害または増強するペプチド化合物のターゲットとなる細胞型である。

ケモカインアナログの具体例としては、Ac - c(Cys - Leu - Asp - Pro - Lys - Gln - Lys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ (SEQ ID NO:4)、c(Cys - Trp - Ile - Gln - Cys) - NH₂ (SEQ ID NO:5) または c(Gly - Lys - Trp - Ile - Gln - Glu) - NH₂ (SEQ ID NO:6) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0138】

F) オピオイド・ペプチド類。近年の研究によると、癌を含む病理学的状態へのオピオイド・ペプチド類の関与が示唆されている。米国特許第5663295号（この全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる。）には、種々の癌細胞系に複数のオピオイド受容体が存在していることが示されている。オピオイド類は細胞の機能と成長を変化させ（Slotkin et al. Life Sci. 26:861 (1980) ; Wilson et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 199:368 (1976)）、培養神経芽細胞腫の成長を阻害することが見出されており（Zagon et al. Brain Res. Bull. 7:25 (1981)）、また、神経芽細胞腫、B-16メラノーマ細胞、MCF-7乳癌細胞、ヒト肺癌細胞その他を移植したマウスにおいて、オピオイド拮抗薬に敏感な様式で神経芽細胞腫の成長が抑制され、生存時間が延長することが見出されている（Zagon et al. Life Sci. 28:1095 (1981) ; Zagon et al. Science 221:671 (1983) ; Von Hoff et al. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., Abstract 932, p. 236 (1982) ; Srisuchark et al. Int. J. Immunopharmac. 11(5):487(1989) ; Minna et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 87:3294(1990) ; ibid. 89:1169(1992)）。

30

【0139】

G) グレリン。グレリンは近年発見された食欲増進ホルモンで、プレプロホルモンとして产生され、タンパク分解により、配列 H - Gly - Ser - Ser - Phe - Leu - Ser - Pro - Glu - His - Gln - Arg - Val - Gln - Gln - Arg - Lys - Glu - Ser - Lys - Lys - Pro - Pro - Ala - Lys - Leu - Gln - Pro - Arg - NH₂ を持つペプチドとなる（Kojima, M. et al, Nature, (1999), 402(6762):656-60）。グレリンは、胃底を覆う上皮細胞で产生され、食欲を刺激する。その濃度は食事前に上昇し、食後には低下する（PCT公開第WO 08/039415号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

40

【0140】

グレリンの作動薬および拮抗薬は、数多くの疾病や状態の治療に有用である。例えば、(Aib², Glu³(NH-ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ (SEQ ID NO:7) 等のグレリン作動薬は、成長ホルモン分泌に及ぼす糖質コルチコイドの効果の阻害、デキサメタゾンその他の天然糖質コルチコイドによる異化作用の中和；要治療患者における過剰な糖質コルチコイドによる異化作用の改善に有用である。また、グレリン作動薬には治療量の糖質コルチコイドの長期間投与の異化作用を緩和する働きがあるので、喘息治療のための治療量の糖質コルチコイドの長期間投与を可能とする。(Aib², Glu³(NH - ヘキシル))hグレリン(1-28) - NH₂ (SEQ ID NO:7) 等のグレリン作動薬はまた、成長の減退、成長速度の鈍化、体重減少、

50

除脂肪体重の減少、IGF濃度の低下および／または骨量の減少の改善に有用である（例えば、PCT公開第WO 07/106385号、米国出願公開第US20050272648A1号、PCT公開第WO 07/038678号、PCT公開第WO 08/039415号を参照。いずれもこれらの全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

【0141】

グレリン／成長ホルモン放出ホルモン作動薬の別の一例であるH-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂は、患者（例えば、ヒト等の哺乳類）の胃および胃腸の運動性を増進させる上で有用であり、これを用いた治療により改善した状態としては、胃食道逆流症(GERD)、IBS、便秘、腸閉塞、嘔吐、胃不全麻痺、結腸偽性閉塞症等がある（PCT公開第WO 07/041278号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

10

【0142】

H) 成長ホルモン(GHまたはソマトトロピン)。成長ホルモンは191個のアミノ酸残基からなるペプチドで、脳下垂体前葉により分泌される。成長ホルモン自体は直接に成長を促進することはないが、多くの実効性のある成長因子の一つ、例えば肝臓で產生されるソマトメジンを刺激することによりその作用を表す。しかし、成長ホルモンの最終的な効果は多岐に渡る。形態的には、このホルモンは骨格、結合組織、筋肉および内臓に影響を与える。一方、分子レベルでは、成長ホルモンおよびソマトメジンが及ぼす代謝効果として、核酸およびタンパク合成の刺激、正の窒素バランスの誘導、脂肪分解の刺激、および尿素排出の減少が挙げられる。小児において成長ホルモンの濃度が不足すると、発育、骨端の発達および骨年齢が遅延したり、第二次性徴の発現が遅延する。成長ホルモン不足の他の効果としては、喉頭の発達障害、性腺成熟の遅延、および低血糖が挙げられる。これらの効果は、成長ホルモンの濃度が正常値に戻れば逆転する。

20

【0143】

成長ホルモンの產生は、視床下部における放出効果と阻害効果の両方によって調節されている。主な放出効果は、成長ホルモン放出因子であり(GRF、別名GHRH)、これはまず視床下部の弓状核で產生され、門脈循環により脳下垂体へ輸送される。しかし、膵臓腫瘍細胞等の他の細胞もこのホルモンを產生している可能性がある。ヒトの成長ホルモン放出因子(GRF)は44個のアミノ酸残基からなるペプチドで、このうち最初の29残基が全生物学的活性を担っている。GRFのアミノ酸配列の解明により、成長ホルモン欠乏患者の治療法として生理学的に自然な手段が実現されている。GRFの合成アナログについても、より効率的に成長ホルモンを放出させることを目指し、これまでに多くの開発努力が注がれている。

30

【0144】

新規なGRFホルモンアナログの或る一群は、元の分子の8番目に位置するAsn残基を、らせんの形成を助けるアミノ酸残基に置き換えたものである。これら合成ペプチド類は、成長ホルモン欠乏に関連した障害、例えば脳下垂体性小人症の治療の様な、成長ホルモンの直接投与が望まれるあらゆる状況下で有用である。また、その他様々な代謝過程または発達過程、例えば傷の治癒なども成長ホルモンの影響を受け、既存のGRFアナログの投与の効果がある（PCT公開第WO91/16923号、米国特許第7456253号を参照。これらの全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

40

【0145】

GRF拮抗薬類も、成長ホルモンの過剰に起因する状態の治療に有用であり、該GRF拮抗薬類は、例えば配列の2番目にArg残基を有すると共に、他の部位の改変、特に8番目と9番目、および／または15番目のアミノ酸残基に改変が加えられたGRFペプチド類である。上記の状態の一例として先端巨大症が挙げられ、顔骨の異常な拡張がみられる（PCT公開第WO91/16923号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

【0146】

I) グルカゴン様ペプチド-1(7-36)アミド(GLP-1)。グルカゴン様ペプチド-1(7-36)アミド(GLP-1)は消化管内分泌L細胞内で、グルカゴン前駆体であるプレプログルカゴンの組織特異的な翻訳後プロセシングにより合成され(Varndelli, J. M., et al., J. Histo

50

chem Cytochem, 1985; 33: 1080-6)、食事に応答して血液循環内へ放出される。GLP-1の血漿中濃度は、空腹時濃度の約15 pmol/Lから食後ピーク濃度の約40 pmol/Lまで上昇する(PCT公開第W005/058955号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

【0147】

グルコースの経口投与により血漿中グルコース濃度が或る分量上昇すると、血漿中インスリン濃度はその約3倍上昇し、これは静脈内投与を行った場合でもほぼ同様であることが示されている(Kreymann, B. , et al., Lancet 1987; 2,1300-4)。この様なインスリン放出の消化管による増進はインクレチン効果として知られており、基本的に体液性である。現在では、GLP-1はヒト体内における最強の生理学的インクレチンと考えられている。この様なインスリン分泌性の効果に加え、GLP-1はグルカゴン分泌を抑制し、胃内容排出を遅らせ(Wettergren A. , et al., Dig Dig. Sci 1993; 38: 665-73)、また末梢グルコース処理を増進させる可能性がある(D'Alessio, D. A. et al., J. Clin Invest 1994; 93: 2293-6)。

【0148】

1994年、GLP-1の単回皮下(s/c)投与によりインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者の食後グルコース濃度が完全に正常化したことから、GLP-1の治療能が示唆された(Gutniak, M. K. , et al., Diabetes Care 1994; 17: 1039-44)。この効果には、インスリン放出の増大とグルカゴン分泌の低下の双方が関与しているものと考えられた。さらに、NIDDM患者にGLP-1を静脈内注入すると食後の胃内容排出が遅延することが示された(Williams, B. , et al., J. Clin Endo Metab 1996; 81: 327-32)。

【0149】

GLP-1を健康な被験者に投与すると、グリセミック指数ならびにインスリン濃度とグルカゴン濃度とに強い影響が及ぼされることが、多くの研究で示されており(Orskov, C, Diabetologia 35: 701-711, 1992 ; Holst, J. J. , et al., Potential of GLP-1 in diabetes management in Glucagon iii, Handbook of Experimental Pharmacology, Lefevre P J, Ed. Berlin, Springer Verlag, 1996, p. 311-326)、これらの効果はグルコース依存的である(Kreymann, B. , et al., Lancet ii: 1300-1304, 1987 ; Weir, G. C. , et al., Diabetes 38 : 338-342, 1989)。

【0150】

さらに、GLP-1は糖尿病患者にも有効で(Gutniak, M. , N. Engl J Med 226: 1316-1322, 1992 ; Nathan, D. M. , et al., Diabetes Care 15: 270-276, 1992)、I型糖尿病患者の血中グルコース濃度が正常化され(Nauck, M. A. , et al., Diabetologia 36: 741-744, 1993)、I型糖尿病患者におけるグリセミックの制御が改善され(Creutzfeldt, W. O. , et al., Diabetes Care 19: 580-586, 1996)、その治療薬としての可能性が高まった。GLP-1作動薬類の更なる用途としてはI型糖尿病、I型糖尿病、肥満、グルカゴノーマ、気道分泌の異常、代謝異常、関節炎、骨粗鬆症、中枢神経系疾患、再狭窄および神経変性疾患の治療(PCT公開第W005/058955号、米国特許第7368427号、米国特許第7235628号、米国特許第6903186号、PCT公開第W004/074315号を参照。これらの全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)が挙げられるが、これらに限定されない。治療対象の状態としては、I型およびI型糖尿病が好ましい。

【0151】

GLP-1作動薬類の具体例としては、(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID NO:8)、(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID NO:9)および[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ (SEQ ID NO:10)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

J) 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)。黄体形成ホルモン放出ホルモンは視床下部で産生される神経伝達物質であり、脳下垂体からの黄体形成ホルモン(LHRH)と卵胞刺激ホルモン(FSH)との分泌を安定化させる一方、性腺からのステロイド・ホルモン、例えばテストステロンの合成を刺激する。現在、多くのLHRHペプチドアナログ(例えば、作動薬および拮抗薬)が子宮内膜症、前立腺癌、早発思春期その他のホルモンを介した障害の治

10

20

30

40

50

療用に市販されている（例えば、米国特許第7122628号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

LHRH作動薬の具体例としてはpGlu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Trp - Leu - Arg - Pro - Gly - NH₂が挙げられるが、これに限定されない。

【0153】

K) メラノコルチン類。メラノコルチン類は、プロホルモンであるプロピオメラノコルチン (POMC) の翻訳後プロセスにより形成される調節ペプチド・ファミリーの一員である。POMCはプロセスにより、メラノコルチン類、アドレノコルチコトロピン、および各種のエンドルフィン類（例えば、リポトロピン）という3つのカテゴリーのホルモンに変化する (Cone, et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-317, (1996) ; Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 31:342-363, (1993))。メラノコルチン類は、脳、副腎、皮膚、精巣、脾臓、腎臓、卵巣、肺、甲状腺、肝臓、大腸、小腸および胰臓等の広範囲な正常ヒト組織中に見出されている (Tatro, J. B. et al., Endocrinol. 121:1900-1907 (1987) ; Mountjoy, K. G. et al., Science 257:1248-1251 (1992) ; Chhajlani, V. et al., FEBS Lett. 309:417-420 (1992) ; Gantz, I. et al., J. Biol. Chem. 268:8246-8250 (1993) and Gantz, I. et al., J. Biol. Chem. 268:15174-15179 (1993))。

【0154】

メラノコルチン・ペプチド類は行動や記憶の制御を含む多様な生理活性を示すことが見出されており、神経栄養的・解熱的性質に影響を与え、また免疫系の変調にも影響を与える。良く知られている副腎皮質機能に対する影響（副腎皮質刺激ホルモン、ACTH）およびメラノサイトに対する影響（メラノサイト刺激ホルモン、MSH）以外にも、メラノコルチン類は心臓血管系、鎮痛、体温調節、およびプロラクチン、黄体形成ホルモン、生体アミン等の他の神経ホルモン剤の放出を調節することが示されている (De Wied, D. et al., Methods Achiev. Exp. Pathol. 15:167-199 (1991) ; De Wied, D. et al., Physiol. Rev. 62:977-1059 (1982) ; Guber, K. A. et al., Am. J. Physiol. 257:R681-R694 (1989) ; Walker, J. M. et al., Science 210:1247-1249 (1980) ; Murphy, M. T. et al., Science 221:192-193 (1983) ; EUerkmann, E. et al., Endocrinol. 130:133-138 (1992) ; Versteeg, D. H. G. et al., Life Sci. 38:835-840 (1986))。

【0155】

これまでに5種類のメラノコルチン受容体(MC-R)が同定されている。即ち、メラノサイト特異的受容体(MC1-R)、副腎皮質特異的ACTH受容体(MC2-R)、メラノコルチン-3受容体(MC3-R)、メラノコルチン-4受容体(MC4-R)およびメラノコルチン-5受容体(MC5-R)である。

【0156】

メラノコルチン(MC-R)受容体は、肥満や悪液質等の体重異常に対する新しい治療薬デザインのターゲットとして大きな関心を集めている。遺伝学的・薬学的双方の研究から、中枢MC4-R受容体が主なターゲットであるとの証拠が示されている (Giraudo, S. Q. et al., Brain Res., 809:302-306 (1998) ; Farooqi, I. S. et al., NE J Med., 348:1085-1095 (2003) ; MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 44:141-157 (2002) ; MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 450:93-109 (2002) ; Kask, A. et al., NeuroReport, 10:707-711 (1999))。受容体選択性作動薬類および拮抗薬類の最新の研究成果によると、メラノコルチン受容体、特にMC4-Rの活性化が治療能に大きく関与している。

【0157】

メラノコルチン4受容体アナログは、一般的な炎症、炎症性腸疾患、脳炎、敗血症、敗血症性ショック、リウマチ性関節炎、痛風性関節炎、多発性硬化症、体重増加に伴う代謝性疾患または医学的状態、肥満、栄養補給障害、プラダーワイリー症候群、体重減少に伴う代謝性疾患または医学的状態、食欲不振、過食症、AIDS消耗症候群、悪液質、癌悪液質、寝たきり高齢者の消耗症候群、皮膚癌、子宮内膜症、子宮出血、性機能障害、勃起不全、女性の性反応減退、臓器移植拒絶反応、虚血および再灌流障害、負傷および脊椎損傷、化学治療、放射線治療、一時的または永続的な運動抑制および透析からなる群より選択

される医学的手順に伴う体重減少、出血性ショック、心原性ショック、血液量減少性ショック、心血管疾患、心臓悪液質、急性呼吸促迫症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、閉塞性肺疾患、喘息、免疫寛容の亢進、アレルギー、乾癬、皮膚色素欠乏、アクネ、ケロイド形成、不安、抑鬱、記憶障害、神経障害性疼痛、腎臓悪液質およびナトリウム利尿からなる群より選択される疾病または状態の治療にも有用である。メラノコルチニン-4受容体作動薬または拮抗薬で影響を受けるその他の状態としては、卵巣重量の変調、胎盤発生、プロラクチン分泌、FSH分泌、子宮内胎児発育、分娩、精子形成、チロキシン放出、アルドステロンの合成と放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血中グルコース濃度、皮脂分泌、フェロモン分泌、意欲、学習行動、痛み知覚、神経保護、神経成長、骨代謝、骨形成および骨発生が挙げられる (PCT公開第WO 07/008684号、PCT公開第WO 07/008704号、PCT公開第WO 08/051421号を参照。これらの全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

メラノコルチニン受容体-4作動薬ペプチド類の具体例としては、ヒダントイン(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂が挙げられるが、これに限定されない。

【0158】

L) 脳下垂体アデニレート・シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)。脳下垂体アデニレート・シクラーゼ活性化ポリペプチドは、既に数種類の調節ペプチド類が知られているスーパーファミリーの一員であり、VIP、PHI、PHV、セクレチン、ヘロデルミン、ヘロスペクチンIおよびII、グルカゴン、GIPおよびGRFが例示される(Christophe, J., Biochimica et Biophysica Acta, 1154, 183-199(1993))。この生物活性神経ペプチドは、PACAP(1-38)-NH₂ (PACAP-38)とPACAP(1-27)-NH₂ (PACAP-27)という、2種類のアミド化型で存在する。ヒトPACAP-38 (Kimura, C., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, 81-89, (1990))、およびラットPACAP-38(Ogi, K., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 173, 1271-1279, (1990))の推定アミノ酸配列は、すでに単離されているヒツジPACAP-38のアミノ酸配列と同じである。

【0159】

PACAP受容体作動薬類は、脳血管虚血、男性インポテンツ、運動ニューロン疾患、神経障害、疼痛、抑鬱、不安障害、脳障害、記憶障害、認知症、認知障害、中枢神経障害(パーキンソン病、アルツハイマー病等)、偏頭痛、神経変性疾患、虚血性心臓疾患、心筋梗塞、線維症、再狭窄、糖尿病、筋疾患、胃潰瘍、脳卒中、アテローム性動脈硬化、高血圧、敗血症性ショック、血栓症、網膜疾患、心血管疾患、腎不全および心不全の治療、ならびに哺乳類における神経細胞死の予防に有用である(例えば、米国特許第6242563号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

【0160】

M) 副甲状腺ホルモン(PTH)。副甲状腺ホルモンは、血中カルシウム濃度の主要な生理的調節因子である(Chorev, M., Rosenblatt, M., 1994, Bilezikian, J. P., Marcus, R., Levine, M., (eds)The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts. Raven Press, New York, pp 139-156; Juppner, H., et al., 1991, Science, 254:1024-1026; Martin, T. J., et al., 1991, Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 26:377-395)。PTH関連タンパク(PTHrP)は、腫瘍随伴体液性高カルシウム血症のパラネオプラスチック症候群の原因物質として最初に同定された(Suva, L. J., et al., 1987, Science, 237:893-896; Orloff, J. J., et al., 1994, Endocrinol. Rev. 15:40-60)。

【0161】

PTHおよびPTHrPは、互いに異なるが進化的には関連性のある遺伝子の産物であり、N末端の13個のアミノ酸残基に類似性があり、そのうちの8個は共通である(Abou-Samra A B, et al., 1992, Proc. Natl. Sci. Acad. USA, 89:2732-2736)。しかし、これら2種類の分子の表現と生理学的役割は大きく異なっている。

【0162】

PTHとPTHrPの双方共、Gタンパク結合受容体を共有しており、これはPTH/PTHrP受容体

10

20

30

40

50

と呼ばれている。上記PTH2受容体は脳と臍臓に主に局在しているが、これとは対照的に、PTH/PTHrP受容体はPTHの主要なターゲット組織である骨と腎臍に主に局在している。PTH/PTHrP受容体はGタンパク結合受容体スーパーファミリーのサブファミリーの一員であり、このサブファミリーにはグルカゴン、成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)、血管作用性腸管ペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、胃抑制ポリペプチド(GIP)、セクレチン、脳下垂体アデニレート・シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)、カルシトニン、およびコルチコトロピン放出因子(CRF)の各受容体が含まれる(Juppner, H., et al., 1988, *J. Biol. Chem.*, 263:1071-1078; Shigeno, C., et al., 1988, *J. Biol. Chem.*, 263:18369-18377; Behar, V., et al., 1996, *Endocrinology*, 137:2748-2757; Gardella, T. J., et al., 1996, *The J. Biol. Chem.*, 271:19888-19893; Behar, V., et al., 1996, *Endocrinology*, 137:4217-4224; Usdin, T. B., et al., 1997, *Endocrinology*, 138:831-834; Segre, G., et al., 1993, *Trends Endocrinol.*.)。

10

【0163】

7種類の膜貫通型Gタンパク結合受容体中、PTH2受容体はそのアミノ酸配列がPTH/PTHrP受容体に最も類似している(アミノ酸配列の51%が類似)。興味深いことに、PTH2受容体のmRNAは骨や骨肉腫の細胞株では検出されていないが、外分泌臍臓、肺、心臓、脈管系および副睾丸などの数多くの組織で検出されており、特に脳に豊富に見出されている(Usdin, T. B., et al., 1996, *Endocrinology*, 137:4285-4297)。PTH-(1-34)とPTHrP-(1-34)の双方に結合し、且つこれらに活性化されるPTH/PTHrP受容体とは異なり、PTH2受容体はPTH-(1-34)のみに結合し活性化される。PTHrP(7-34)はPTH2受容体を認識し、これにより弱く活性化されることが見出されている。

20

【0164】

PTH2受容体に選択的に結合するPTHとPTHrPアナログは、CNS機能異常、臍機能異常、正常なミネラル代謝およびホメオスタシスからの逸脱、男性不妊症、血圧異常、および視床下部疾患の治療に有用である。PTHrPとそのある種のアナログはまた、骨量、骨粗鬆症および関連疾患の治療の質を改善することが知られている(米国特許第7531621号、米国特許第6,921,750号、米国特許第5,955,574号、米国特許第6,544,949号、米国特許第5,723,577号、米国特許第5,696,095号、PCT公開第WO 08/063279号、国際特許出願第PCT/US09/002868号、米国特許出願第12/311418号、米国特許出願第12/151975号も参照。これらの全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

30

副甲状腺ホルモン放出ホルモンペプチド作動薬の具体例としては、Glu^{22,25}·Leu^{23,28,31}·Aib²⁹·Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂(SEQ ID NO:11)が挙げられるが、これに限定されない。

30

【0165】

N) ペプチドYY(PYY)。ペプチドYYは、ブタ腸から最初に単離された36残基のアミノ酸からなるペプチド・アミドであり、消化管や臍臓の内分泌細胞に局在している(Tatemoto et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 79: 2514, 1982)。PYYは、多くの中枢および末梢調節機能を、その同一源ペプチドであってブタ脳から最初に単離された神経ペプチドY(NPY)と共有している(Tatemoto, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 79: 5485, 1982)。

40

【0166】

PYYは腸細胞に局在しているが、NPYはこれとは対照的に、粘膜層および平滑筋層をそれぞれ刺激する粘膜下神経および筋層間神経に存在している(Ekblad et al. *Neuroscience* 20: 169, 1987)。PYYおよびNPYの双方共、腸の運動性および血流を阻害すると考えられており(Laburthe, *Trends Endocrinol. Metab.* 1: 168, 1990)、基底(basal)を抑制し(Cox et al. *Br. J. Pharmacol.* 101: 247, 1990; Cox et al. *J. Physiol.* 398: 65, 1988; Cox et al. *Peptides* 12: 323, 1991; Friel et al. *Br. J. Pharmacol.* 88: 425, 1986)、分泌促進物質誘発型の腸内分泌をラットにおいて抑制し(Lundberg et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 4471, 1982; Playford et al. *Lancet* 335: 1555, 1990)、同じくヒトにおいて抑止し(Playford et al., 同上)、また総吸収(net absorption)を刺激する(Mac Fadyen et al. *Neuropeptides* 7: 219, 1986)と考えられている。下痢を伴う幾つかの状

50

態において、血漿中PYY濃度の上昇が報告されている(Adrian et al. *Gastroenterology* 89: 1070, 1985)。

【0167】

これら研究結果を総合すると、PYYとNPYは食後に循環系へ放出され(Adrian et al. *Gastroenterology* 89: 1070, 1985 ; Balasubramaniam et al. *Neuropeptides* 14: 209, 1989)、腸内分泌および吸収において生理学的役割を果たし、天然の下痢阻害薬として働いているものと考えられる。したがって、PYYおよびNPY作動薬類は、栄養素の利用性に影響を与える代謝異常の要治療患者の栄養素利用性を変調させるものと考えられ、かかる代謝異常の例としては、肥満、糖尿病(ⅠⅠ型糖尿病、またはインスリン非依存型糖尿病を含むが、これらに限定されない)、摂食障害、インスリン抵抗性症候群および心血管疾患を挙げられるが、これらに限定されない。PYYまたはNPY作動薬類で治療可能な状態または疾病としてはこの他に、高血圧、脂質異常症、胆石症、骨関節炎および癌、食欲不振や過食症等、体重減少に伴う状態、癌悪液質、AIDS、消耗症候群、寝たきり高齢者の悪液質および消耗症候群、化学治療、放射線治療、一時的または永続的な運動抑制または透析に起因する体重減少が挙げられるが、これらに限定されない(PCT公開第W004/066966号を参照。、その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

10

【0168】

ペプチドYまたは神経ペプチドY作動薬の具体例としては、[カンプトテシン-rvGly-Su-c-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:12)、[カンプトテシン-rvD/LAsp-Su-c-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂、および[カンプトテシン-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0169】

0) アドロビン

c(Cys - His - Ser - Arg - Ser - Ala - Asp - Val - Asp - Ser - Leu - Ser - Glu - Ser - Pro - Asn - Ser - Ser - Pro - Gly - Pro - Cys) - Pro - Glu - Lys - Ala - Pro - Pro - Pro - Gln - Lys - Pro - Ser - His - Glu - Gly - Ser - Tyr - Leu - Leu - Gln - Pro (SEQ ID NO:13)は、食事で摂取される栄養組成に応答して、肝臓、およびエネルギー恒常性および脂質代謝の調節に関する中枢神経系に高度に発現する遺伝子によってエンコードされる分泌型ペプチドである。アドロビン(ラテン語の「aduro(火を付ける)」と「pinquis(油脂)」に由来)は、「エネルギー恒常性関連遺伝子」(遺伝子記号:Enho(以前はSwir1と表記))によりコードされている(PCT公開第WO 2007/019426号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。アドロビンは、エネルギー恒常性および脂質代謝に関するペプチドである(Kumar KG, et al., *Cell Metabolism*, Dec;8(6): 468-81 (2008)を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

30

【0170】

肥満およびインスリン抵抗性の二者は、よくみられるエネルギー恒常性の障害であり、生物がエネルギー・ホメオスタシスのバランスを取り順応することに失敗することによって生じ、特にカロリーの高い食物が豊富で且つ運動によるエネルギー消費が少ない状況下で生じやすい(Hill, J.A., *Endocrine Reviews*, 2006, 27:750-761)。

40

肥満およびインスリン抵抗性に加え、エネルギー恒常性の不均衡もまた、脂質代謝、糖尿病、特にⅠⅠ型糖尿病、非アルコール性脂肪肝およびシンドロームXおよび高血圧、血糖値およびトリグリセリド値の上昇等の合併症を招く。

【0171】

P) ウロテンシン-II(U-II)。ウロテンシン-IIは、強力な心臓血管作用を持つ環状神経ペプチドである。異なる生物種に由来する種々のU-IIペプチド類の配列解析より、U-IIのN末端側は変化に富んでいるが、C末端側の環状部位は不变性が高いことが明らかになっている。実際、U-IIの生物活性に寄与しているこの環状部位は、魚類からヒトに至るまで全く同じである(Coulouran, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA (physiology)*, 95:15803-15808(1998))。このU-IIの環状部位は、6個のアミノ酸残基Cys - Phe - Trp - Lys - Tyr - Cysからなる。

50

【0172】

魚類のU-IIペプチド類は、一般的な平滑筋収縮活性を示すことが明かになっている (Davenport, A., and Maquire, J., *Trends in Pharmacological Sciences*, 21:80-82(2000) ; Bern, H.A., et al., *Recent Prog. Horm. Res.*, 45:533-552(1995))。ヒトU-IIは、脈管組織と心組織（冠血管アテロームを含む）の双方に見出されており、ヒト以外の靈長類より単離された動脈を効果的に収縮させた (Ames, H., et al., *Nature*, 401:282-286, 1999)。U-IIの血管収縮強度は、エンドセリンのそれよりも実質的に大きく、ヒトU-IIは現在知られている最も強い哺乳類起源の血管収縮剤の一つである。

【0173】

ヒトU-II様の免疫活性が心組織および脈管組織（冠血管アテロームを含む）に見出されていることから、U-IIは心臓血管ホメオスタシスおよび病変（例えば、虚血性心臓疾患および鬱血性心不全）に影響を与えると考えられている。また、U-IIの免疫活性が脊髄や内分泌組織でも検出されていることから、U-IIはさらに別の活性、例えばヒトの中枢神経系および内分泌機能の変調にも関与している可能性がある (Ames, H., et al., *supra*)。U-II活性の過不足は、多くの状態に関与していることが見出されている。その状態としては、虚血性心疾患、鬱血性心不全、門脈高血圧症、静脈瘤出血、低血圧、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、不安、統合失調症、躁鬱病、譫妄、認知症、精神遅滞およびジスキネジアが挙げられるが、これらに限定されない（米国特許第7241737号も参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）。

10

【0174】

ウロテンシンII作動薬の具体例としてはAsp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH (SEQ ID NO:14) が挙げられ、また拮抗薬の具体例としてはCpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ およびCpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂ が挙げられるが、いずれもこれらの例に限定されない。

20

【0175】

Q) グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP。別名、胃抑制ポリペプチド)。グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチドは42個のアミノ酸残基からなるペプチドであり、栄養物質の経口摂取に応答して小腸の内分泌細胞であるK細胞から分泌され、血中に放出される。GIPは胃酸の分泌を阻害し、グルコースの経口摂取後に膵臓の細胞によるインスリンの分泌を強く刺激することが示されている（インクレチニン効果；Creutzfeldt, W., et al., 1979, *Diabetologia*, 16:75-85）。

30

【0176】

グルコースその他の栄養物質の摂取により誘導されるインスリン放出は、ホルモン因子と神経細胞因子の双方に起因する (Creutzfeldt, W., et al., 1985, *Diabetologia*, 28:565-573)。幾つかの胃腸調節ペプチド類がインクレチニン類として提案されており、これらの候補中、GIPとグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) のみが食後のインスリン放出の生理学的刺激剤としての要件を満たしていることが明かとなった (Nauck, et al., 1989, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 69:654-662)。GIPとGLP-1との複合効果は、腸管膵島軸の強力なインクレチニン効果をよく説明することが示されている (Fehmann, H. C., et al., 1989, *FEB S Lett.*, 252:109-112)。

40

【0177】

公知の、および将来的なGIPの用途は極めて多岐に渡り、下記に示す群から選択される疾病的治療が挙げられる。その群は、I型糖尿病、II型糖尿病 (Visboll, T., 2004, *Dan. Med. Bull.*, 51:364-70)、インスリン抵抗性 (PCT公開第WO2005/082928号)、肥満 (Green, B. D., et al., 2004, *Current Pharmaceutical Design*, 10:3651-3662)、代謝異常 (Gault, V. A., et al., 2003, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 308:207-213)、中枢神経疾患、神経変性疾患、鬱血性心不全、低血糖、および食物摂取量の低減と体重の減少が望まれる疾患有を含む。膵臓内では、GIPは急激にインスリン分泌を増進させるだけでなく、プロインスリンの転写と翻訳の促進を通じてインスリン産生を刺激し (Wang, et al., 1996, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 116:81-87)、膵臓細胞の成長と生存を促進する (Trumpe

50

r, et al., 2003, *Diabetes*, 52:741-750)。GIPはまた、膵臓に働きかけてインスリン分泌を増進させる効果の他、インスリンの標的組織に直接働きかけて血漿中グルコース濃度を下げ、脂肪内へのグルコースの取り込みを増進させ(Eckel, et al., 1979, *Diabetes*, 28:1141-1142)、筋肉内へのグルコースの取り込みを増進させ(O'Harte, et al., 1998, *J. Endocrinol.*, 156:237-243)、肝臓におけるグルコース産生を阻害する(Elahi, D., et al., 1986, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65:A18)。

【0178】

GIP受容体拮抗薬類は、動物の腸からのグルコース吸収を阻害、遮断または減少させる。したがって、GIP拮抗薬類を含有する治療組成物は、インスリン非依存型糖尿病の患者に投与することにより、ヒト等の哺乳類の経口摂取グルコースに対する耐性を改善し、哺乳類の腸からのグルコース吸収の阻害、遮断または減少を通じて、肥満を予防、阻害または減少させることが期待される。

10

【0179】

本発明の実施に有用なGIPアナログは、下記の文献に記載されている。インスリン放出を刺激するGIPのペプチジルアナログを開示しているPCT公開第WO 00/58360号(その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)；インスリン非依存型糖尿病の治療、およびインスリン非依存型糖尿病患者におけるグルコース耐性の改善に用いられるGIP拮抗薬を開示しているPCT公開第WO 98/24464号(その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)；GIP受容体を介した状態、例えはインスリン非依存型糖尿病や肥満の治療に有用とされるGIPのC末端切断フラグメントおよびN末端修飾アナログを開示しているPCT公開第WO 03/082898号(その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。また、国際出願第PCT/US09/04552号、国際出願第PCT/US09/04543号、国際出願第PCT/US09/04550号、国際出願第PCT/US09/04559号、および国際出願第PCT/US09/04545号も参照でき、これらの全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる。

20

【0180】

GIPアナログの具体例としては、

(D - Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;

(D - Ala², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:15)

(D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ;

(A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:16)

(A5c¹¹, ⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:17)

(A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:18)

(A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:19)

(Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:20)

(Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:21)

(Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:22)

(A5c¹¹, ¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:23)

(3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:24)

(3MeO - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, ⁴¹)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:25)

(Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:26)

[A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₄ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:27)

[3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;

[3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:28)

[3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - (CH₂)₂ - C(O)NH - (CH₂)₃ - O - CH₂ - CH(20K PEG) - CH₂ - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:29)

(Aib², A6c⁷)hGIP(1-30) - NH₂ ; (SEQ ID NO:30)

(Aib², ¹³, Nle¹⁴)hGIP(1-42) - OH ; (SEQ ID NO:31)

(D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴)hGIP(1-30) - NH₂ ;

30

40

50

[A5c¹¹, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:32)
 (A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³)hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:33)
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:34)
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, ¹⁴, Lys⁴³(N - C(O) - (CH₂)₁₀ - CH₃)]hGIP(1-43) - OH ;
 [3Cl - Tyr¹, D - Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド)]hGIP(1-43) - OH ;
 (Ac - A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43) - OH ; (SEQ ID NO:35)
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42) - OH ; (SEQ ID NO:36)
 (3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43) - OH ; (SEQ ID NO:37)
 [3Cl - Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 20K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ ; (SEQ ID NO:38)
 [A5c¹¹, ⁴¹, Cys⁴³(スクシンイミド - N - 30K PEG)]hGIP(1-43) - NH₂ (SEQ ID NO:41)

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0181】

R) インスリン様成長因子 - 1 (IGF-1)。インスリン様成長因子 - 1 は70個のアミノ酸からなるポリペプチド・ホルモンで、インスリン様活性、および分裂成長に関連する生物活性を有する。このホルモンは、肝臓、腎臓、腸、神経系組織、心臓、肺等、様々な組織の細胞の成長を増進する。

【0182】

IGF-1は広範な体組織に存在するが、通常はIGF結合タンパク(IGFBP)と結合した非活性型で存在する。IGF-1の作用が途絶すると、運動ニューロン疾患(即ち、筋萎縮性側索硬化症(ALS))等の神経変性障害、筋ジストロフィーおよび多発性硬化症、骨関節炎等の軟骨障害、骨粗鬆症等の骨疾患、リウマチ性関節炎等の炎症性疾患、心臓、脳または肝等の臓器の虚血障害等、数多くの生理障害を引き起こす可能性がある。

【0183】

当業者にはよく知られている様に、公知および将来的なIGF-1の用途は極めて多岐に渡る。神経変性状態に対する強力な治療薬としてのIGF-1の利用について、多くの研究報告例があり、参考文献としてはKanje et al., Brain Res., 486:396-398(1989) ; Hantai et al., J. Neurol. Sci., 129:122-126(1995) ; Contreras et al., Pharmac. Exp. Therap., 274:1443-1499(1995) ; Di Giulio et al., Society for Neuroscience, 22:1960(1996) ; Di Giulio et al., Society for Neuroscience, 23:894(1997) ; Hsu et al., Biochem. Mol. Med., 60(2):142-148(1997) ; Gorio et al., Neuroscience, 82:1029-1037(1998) が挙げられる。IGF-1はまた、ALS、脳卒中、てんかん、パーキンソン病、アルツハイマー病、急性外傷性損傷、その他の外傷、加齢、疾病、損傷に伴う障害等、様々な神経学的状態の治療に用いられている。参考文献としては、米国特許第5,093,137号、同第5,652,214号、同第5,703,045号、PCT公開第WO 90/1483号および同第WO 93/02695号が例示される。

【0184】

IGF-1他の様々な状態への適用例も多くの文献に記載されている。これらの文献として、Schalch et al., "Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors", ed. Spence (Elsevier, New York), pp. 705-714(1991) ; Clemons and Underwood, J. Clin. Endocrinol. Metab., 79(1):4-6(1994) ; Langford et al., Eur. J. Clin. Invest., 23(9):503-516(1993) (例えば、インスリン抵抗性状態および糖尿病を参照) ; O'Shea et al., Am. J. Physiol., 264:F917-F922(1993) (例えば、腎機能低下を参照) が例示される。また、他の文献として米国特許第7,258,864 (例えば、低身長を参照) ; 米国特許第5,110,604号および同第5,427,778号 (例えば、傷の治癒を参照) ; 米国特許第5,126,324号 (例えば、心障害および発育遅延を参照) ; 米国特許第5,368,858号 (例えば、軟骨の欠損または障害を参照) ; 米国特許第5,543,441号および同第5,550,188号 (例えば、組織増大を参照) ; 米国特許第5,686,425号 (例えば、瘢痕組織、局所性筋不全および尿失禁) ; および米国特許第5,656,598号 (例えば、骨成長を参照) も例示される。さらに他の文献として国際公開第WO 91/12018号 (例えば、腸疾患を参照) ; PCT公開第WO 92/09301号およびPCT公開第92/14480 (例えば、傷の治癒を参照) ; PCT公開第93/08828号 (例えば、虚血

10

20

30

40

50

、低酸素または神経変性に伴う神経障害を参照) ; PCT公開第94/16722号(例えば、インスリン抵抗性を参照) ; PCT公開第96/02565A1号(例えば、骨形成を促進し骨再形成を調節するIGF/IGFBP複合体を参照) ; 米国特許公開第2003/0100505号(例えば、骨粗鬆症を参照) ; および米国特許出願公開第2005/0043240号(肥満を参照)も例示される。さらに他の文献として、米国特許出願第61/271549号、米国特許出願第61/271513号、および米国特許出願第61/271551号も例示され、これらの全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる。

【0185】

S)アポトーシスまたはプログラム細胞死を促進するペプチド類。このペプチド類もまた、本発明の実施に好ましく用いられる。或る細胞集団の成長速度は、細胞分裂、細胞周期停止、分化、プログラム細胞死またはアポトーシスの相互間のバランスを反映している(Rudin, C. M. and Thompson, Annu. Rev. Med., 48: 267-81, 1997)。これら各プロセスの調節は主として発達と組織ホメオスタシスに対して行われており、この調節が異常であると明白な病状が表れる原因となり、最も顕著には癌や神経変性が表れる(Spengler, D. et al., EMBO J., 16: 2814-2825, 1997)。

10

【0186】

アポトーシスは腫瘍形成に対する内在的な細胞防御機構であり、これが抑制されると腫瘍の形成につながる場合がある(Reed, J. C., Cancer J. Sci. Am., 4 Suppl 1: S8-14, 1998)。Bcl-2発癌遺伝子産物は、様々な条件下でアポトーシスの強力な抑制因子として働く(Kroemer, G. (訂正文はNat Med 1997 Aug; 3 (8): 934に掲載), Nat. Med., 3: 614-620, 1997)。Bcl-2は様々な刺激物質に誘発されるアポトーシスを抑制し、ヒト腫瘍の多くのタイプに過剰発現することが見出されている。Bcl-2ファミリーに属するタンパク間でのタンパク-タンパク相互作用(Antonawich, F. J., et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., 18: 882886, 1998)、およびBad, Bak, Bax, Bip1, Bik, Bcl-xS等の他の細胞死促進タンパク間での相互作用(Boyd, J. M., et al., Oncogene, 11: 1921-1928, 1995; Jurgensmeier, J. M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 95: 4997-5002, 1998; Chittenden, T., et al., Nature, 374: 733-736, 1995)が、アポトーシスの調節の鍵を握るものと考えられている。

20

【0187】

Bakのドメインのひとつ、BH-3は、細胞毒性活性の発現およびBcl-xLへの結合に必要十分であることが明らかにされている(Chittenden, T., et al., EMBO J., 14: 5589-5596, 1995)。このドメインと類似する複数の配列がBaxおよびBip1(この2種類のタンパクはアポトーシスを促進し、Bcl-xLと相互作用する)の中に見出されており、これらは細胞死を起こす強さとBcl-xLとの結合力が同様に大きかった。したがって、アポトーシス促進性タンパクのBH3ドメインは、ミトコンドリアからのチトクロームCの放出とカスパーゼの活性化を伴うアポトーシスを誘発するに十分である。アポトーシス促進性のBH3ドメインの効果を再現する複数の合成ペプチドを用いた研究から、かかるペプチドは増殖性疾患の診断と治療に有用となる可能性があり、またアポトーシスの開始を調節する試薬を開発するための基礎的な知見を与える可能性がある(PCT公開第W001/00670号を参照。その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる)。

30

アポトーシス調節遺伝子は、例えば下記の様なBH-3ドメインを含むペプチドを含むが、これらに限定されない。

Ac - Leu - Ser - Glu - Cys - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ (SEQ ID NO: 39)およびAc - Leu - Ser - Glu - Ser - Leu - Lys - Arg - Ile - Gly - Asp - Glu - Leu - Asp - Ser - Asn - NH₂ (SEQ ID NO: 40)。

40

【0188】

T)細胞毒性部位と共に生物学的受容体リガンドとして働くペプチド類。かかるペプチド類も、本発明の実施において好適である。細胞毒性薬の多くは、その治療効果を求める組織や細胞に対する選択性の不足により、有害な副作用を及ぼす。標的とする細胞型に選択性に細胞毒性薬を送達させるための試みが種々行われている。生物学的受容体リガンド

50

を薬物の担体として用い、該薬物を目的の細胞に送達させることにより、有害な副作用を抑え、薬物送達の効率を大幅に改善することができる。

【0189】

例えば、国際特許公開第WO97/19954号には、ドキソルビシン等のアントラシクリン系細胞毒性薬とLHRH, ボンベシンまたはソマトスタチン等のペプチドホルモンとの複合体が開示されている。この細胞毒性薬は、一般式 - C(O) - (CH₂)_n - C(O) - (n = 0~7) で表される連結鎖を介してペプチドに共有結合している。

【0190】

同様に、欧州特許出願第EP1118336号には、オクトレオチド、ランレオチドおよびバブレオチド等のソマトスタチニアログと、パクリタキセル、ドキソルビシンまたはカンプトテシン等の細胞毒性薬とがスペーサーを介して結合した複合体が開示されており、該スペーサーは同じく一般式 - C(O) - (CH₂)_n - C(O) - (n = 0~7) で表される。

10

【0191】

米国特許出願公開第2002/0115596号には、細胞毒性薬とオリゴペプチドとの複数の複合体が開示されている。ここで、上記ペプチドのアミノ酸配列は特に遊離の前立腺特異抗原により優先的に切断されていることが示されている。これらの複合体は、前立腺癌および良性前立腺肥大症の治療に有用であるとされている。

【0192】

米国特許出願公開第2003/0064984号には、CC-1065の細胞毒性アナログと、切断可能な連結鎖を持つデュオカマイシンと、抗体またはペプチド等の標的薬との複合体が開示されている。これら細胞毒性アナログは、上記連結鎖の切断により放出されると記されている。

20

国際特許公開第WO 04/093807号（その全文は参照形式にて本明細書に取り込まれる）には、本発明に用いられる好ましい細胞毒性ペプチド複合体が多数開示されている。

【0193】

ペプチド - 細胞毒性薬複合体の具体例としては、以下に挙げる、アントラシクリン系細胞毒性薬と、LHRH, ボンベシンまたはソマトスタチン等のペプチドホルモン類の脂肪酸塩との複合体が挙げられるが、これらに限定されない。

カンプトテシン - Gly - グルタリル - AEPA - Lys - D - Tyr - D - Tyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - Gly - グルタリル - Lys - D - Tyr - DTyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - 20 - グリシニル - スクシノイル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

ドキソルビシン - Gly - Suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - Gly - Glut - (Doc)₄ - Lys - D - Tyr - DTyr - cyclo(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - CONH - (CH₂)₂ - S - S - (CH₂) - CO - (Doc)₄ - Lys - D - Tyr - DTyr - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys)Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvD - Asp - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvCha - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvAbu - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvVal - suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - C(O) - N((CH₂)₂NHCH₃) - - - Ala - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

40

50

カンプトテシンSN38 - rvGly - Suc - (Doc)₄ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ;

カンプトテシン - rvD - Asp - Suc - (Peg₃)₃ - Aepa - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ ; および

パクリタキセル - グルタリル - D - Phe - c(Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys) - Thr - ol .

【 0 1 9 4 】

ここで述べる全てのペプチド類において、各アミノ酸残基は - NH - C(R)H - CO - の構造を有し、Rは側鎖である（例えば、Alaの場合はCH₃）。隣接するアミノ酸の間の線は、これらを連結するペプチド結合を表す。アミノ酸の光学活性については、特にD体と表記していない残基は全てL体である。また、簡単のため、隣接するCys残基の2個の遊離チオール基の間に形成されるジスルフィド結合（例えば、ジスルフィド架橋）は表示していない。一般的なアミノ酸の略号は、IUPAC-IUB勧告に従っている。

10

【 0 1 9 5 】

本発明の化合物の中には、少なくとも1つの不斉中心を持つ化合物がある。分子に結合する置換基の性質によっては、その分子により多くの不斉中心が存在する場合もある。かかる不斉中心の各々により2種類の光学異性体が発生するが、これら光学異性体は光学分割品、光学異性体の精製品または一部精製品、ラセミ混合物またはジアステレオマー混合物のいずれであっても本発明の範囲に包含される。

20

【 0 1 9 6 】

本発明の化合物は一般に、薬学的に許容される酸付加塩の形で単離することができ、該塩は無機酸や有機酸を用いて得ることができる。かかる酸の具体例としては、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、D-酒石酸、L-酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、カルボキシ基等の酸性官能基を含む化合物については、その無機酸塩の形で単離することができ、その場合の対イオンは、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等、および有機塩基から選択される。

20

【 0 1 9 7 】

上記の薬学的に許容される塩は、約1当量のSSTR-2作動薬、例えばc[Tic - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Phe]を、約1当量若しくはそれ以上の、目的とする塩に対応する適当な酸と反応させることにより得られる。その手順と生成した塩の単離は、当業者の知る所である。目的の脂肪酸塩は、当業者にとって公知の手法により製剤化される。

30

【 0 1 9 8 】

本発明の範囲内には、活性成分として上述したペプチド作動薬または拮抗薬の脂肪酸塩のいずれかを含み、また薬学的に許容できる経皮投与に好適な担体送達システムを含む医薬組成物が含まれる。本発明の範囲内にはまた、活性成分として上述したペプチド作動薬または拮抗薬の脂肪酸塩の少なくとも1種類を含み、また第2のペプチド作動薬または拮抗薬の脂肪酸塩の少なくとも1種類含み、さらに薬学的に許容できる経皮投与に好適な担体送達システムを含む医薬組成物が含まれる。例えば、本発明の範囲内には、活性成分としてSSTR-2作動薬または拮抗薬の脂肪酸塩の少なくとも1種類と、第2のSSTR作動薬または拮抗薬の脂肪酸塩を少なくとも1種類と、薬学的に許容できる経皮投与に好適な担体送達システムとを含む医薬組成物が含まれる。ここで、上記第2のSSTR作動薬はSSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4および/またはSSTR-5作動薬または拮抗薬の脂肪酸塩から選択することができる。

40

【 0 1 9 9 】

一般に、本発明の組成物に含まれる活性成分の有効薬量は変更できるが、適切な剤形が得られる量であることが必要である。薬量の選択は、所望の治療効果、TDPから放出される薬物の流量、SCその他の皮膚層へ流入し、またはこれらを通過する薬物の流量、および治療期間に依存し、これらは全て当業者の知識の範囲内である。一般に、ヒトその他の動物、例えば哺乳類に対し、投与量は1日、体重1kg当たり0.0001~100mg/kgである。

投与量は好ましくは1日、体重1kg当たり0.01~10.0mg/kgであり、単回投与であつ

50

ても複数回投与であってもよい。

【実施例】

【0200】

1. ソマトスタチン作動薬の合成

ペプチド性ソマトスタチン作動薬の合成方法には多くの報告があり、当業者には実施可能である。例えば、ランレオチドの別名で知られる化合物A(D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂)は、米国特許第4,853,371号に開示される手法、または米国特許第5,411,943号に開示される手法により容易に調製することができ、これらの開示内容は参考によって本発明に組み込まれる。ランレオチドは現在、酢酸塩の30 mg 長時間作用薬がイプセン・ファルマシュー・ティカルズ社(パリ・フランス)からソマチュリン(登録商標)オートゲルの商品名で市販されている。

10

【0201】

H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂等の他のソマトスタチン作動薬は、欧州特許出願第0 395 417 A1号の実施例1に記載される方法により合成することができる。また、N末端を置換したソマトスタチン作動薬は、例えば、PCT公開第WO 88/02756号、PCT公開第WO 94/04752号、および/または欧州特許出願第0 329 295号に記載される方法により合成することができる。

20

【0202】

ペプチドは、ヨウ素をMeOH/水に溶解した溶液を用いて環化することができ、アセトニトリル-0.1%TFA/水-0.1%TFA緩衝液を用いた調製用C18逆相HPLCにより精製した。純度は分析用HPLCと質量分析で検討し、各ペプチドについて95%より高いことを確認した。

20

【0203】

2. ソマトスタチン作動薬の二脂肪酸塩の合成

2.1 化合物A(D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂)脂肪酸塩

約1.65gの遊離塩基D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂酢酸塩(1.51nmol (M.W.= 1096 g/mol))を160mlの脱イオン水と16mlのエタノールの混合溶媒に溶解した。モル比で2倍過剰量の脂肪酸対イオン(ナトリウム塩型)溶液を調製し、氷浴上で冷却した。本実施例では、0.92 g (3.02 mmol)のオレイン酸ナトリウム(M.W. = 304.45 g/mol)を80 mlの脱イオン水と8 mlエタノールとの混合溶媒に溶解した。

30

【0204】

上記ペプチド溶液と上記脂肪酸ナトリウム溶液とを混合・攪拌した。上記脂肪酸塩の生成量と単離量とを最大化するため、pHを7~8に調節した。氷浴上に10分間保った後、得られた分散物を真空濾過により濾紙上に集め、得られた濾過ケーキを100 mlの10/1 (v/v)脱イオン水/エタノール混合液で洗浄して未反応のペプチドと脂肪酸対イオンを除去した。ケーキを2日間、凍結乾燥し、流動性の高い白色粉末を得た。

【0205】

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂塩の合成には、下記の各脂肪酸のナトリウム塩を用いた。

オクタン酸(カブリル酸) ; C8飽和脂肪酸、M.W. = 144.21 g/mol、Tm = 16

40

ノナン酸(ペラゴニン酸) ; C9飽和脂肪酸、M.W. = 158.24 g/mol、Tm = 12

デカン酸(カブリリン酸) ; C10飽和脂肪酸、M.W. = 172.27 g/mol、Tm = 32

ドデカン酸(ラウリン酸) ; C12飽和脂肪酸、M.W. = 200.32 g/mol、Tm = 43

テトラデカン酸(ミリスチン酸) ; C14飽和脂肪酸、M.W. = 228.38 g/mol、Tm = 54

cis-9-オクタデカン酸(オレイン酸) ; C18モノ不飽和脂肪酸、M.W. = 282.47 g/mol、Tm = 13

cis,cis-9,12-オクタデカジエン酸(リノール酸) ; C18ジ不飽和脂肪酸、M.W. = 280.45 g/mol、Tm = -9

【0206】

2.2 化合物B([4-(2-ヒドロキシメチル)]-1-ピペラジニルアセチル-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂)脂肪酸塩

50

約2 g の遊離塩基[4 - (2 - ヒドロキシメチル) - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c (Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - Thr - NH₂ 酢酸塩(1.66 nmol (M.W.= 1202 g/mol))を、10 mlの脱イオン水と16 mlのエタノールとの混合溶媒に溶解した。モル比で2倍過剰量の脂肪酸対イオン(ナトリウム塩型)溶液を調製し、氷浴上で冷却した。本実施例では、1.01 g (3.32 mmol) のオレイン酸ナトリウム(M.W. = 304.45 g/mol)を60mlの脱イオン水に溶解した。

【0207】

上記ペプチド溶液と上記脂肪酸ナトリウム溶液とを混合・攪拌した。上記脂肪酸塩の生成量と単離量とを最大化するため、0.1M NaOHを用いてpHを7~8に調節した。10分間保った後、得られた分散物を真空濾過により濾紙上に集め、得られたフィルター・ケーキを100 mlの脱イオン水で洗浄して未反応のペプチドと脂肪酸対イオンを除去した。ケーキを2日間、凍結乾燥し、流動性の高い白色粉末を得た。

10

【0208】

【表2】

ソマトスタチンの脂肪酸塩	理論収率 (%)
化合物Aのジオクタン酸塩	77.56
化合物Aのジノナン酸塩	89.08
化合物Aのジデカン酸塩	79.94
化合物Aのジラウリン酸塩	71.05
化合物Aのジミリスチン酸塩	68.86
化合物Aのジオレイン酸塩	83.69 + 3.90*
化合物Aのジリノール酸塩	53.19
化合物Bのジオレイン酸塩	64.32 + 4.63*

20

*n = 4

【0209】

3. ソマトスタチン脂肪酸塩の同定

標準的なHPLC法により、化合物A、化合物Bおよび上記オレイン酸塩の脂肪酸部分の定性分析と定量分析を行った。ある分析では、POROS(登録商標)パーフュージョン・クロマトグラフィー(登録商標)カラム(パーセプティブ・バイオシステムズ社、マサチューセッツ州フラミンガム、米国)を用い、下記の2種類の移動相による勾配溶出を行った。

30

【0210】

【表3】

時間 (min)	流速 (ml/min)	溶離液A (0.1% (v/v) TFA を 含むアセトニトリル 溶液) (%)	溶離液B (0.1% (v/v) TFA を 含む脱イオン水) (%)
0.0	8	15	85
3.5	8	60	40
3.7	8	15	85

40

【0211】

理論強度を、ジ脂肪酸塩の生成量にもとづいて算出した。例えば、化合物Aについては、無水ジオレイン酸塩の理論強度は65.99% (w/w)となる(即ち、1096 / [1096 + (2 x 282.47)])。表4に、HPLC法によって測定された各塩の実際の強度と、各場合のジ脂肪酸塩の理論強度とを比較して示す。

【0212】

【表4】

ソマトスタチンの脂肪酸塩	HPLC強度 (w/w)	理論強度 (w/w)
化合物Aのジオクタン酸塩	69.29%	79.17%
化合物Aのジノナン酸塩	68.70%	77.59%
化合物Aのジデカン酸塩	63.53%	76.08%
化合物Aのジラウリン酸塩	60.29%	73.23%
化合物Aのジミリスチン酸塩	65.98%	70.58%
化合物Aのジオレイン酸塩	59.47% + 5.89*	65.99%
化合物Aのジリノール酸塩	53.19%	66.15%
化合物Bのジオレイン酸塩	55.96% + 1.30*	68.03%

10

* n = 4

【0213】

別の分析では、約2 mgのソマトスタチンの脂肪酸塩を秤量し、2 mlのアセトニトリル中に分散させた。この分散は、2 mlの0.1Mトリフルオロ酢酸を添加して行った。得られた混合物の一部は、Zorbax SB-C18カラム（ハイクロム社、レディング、英国）を用い、脂肪酸対イオンからペプチド遊離塩基を解離させた。

【0214】

【表5】

時間 (min)	流速 (ml/min)	% 溶離液A (79/21/0.1 (v/v/v) H ₂ O/アセトニトリル/TFA)	% 溶離液B (39/61/0.1 (v/v/v) H ₂ O/アセトニトリル/TFA)
0.0	1	100	0
20.0	1	100	0
35.0	1	0	100
40.0	1	100	0

20

【0215】

ペプチドの脂肪酸塩中のオレイン酸成分の含量と純度も決定した。約5mgの各サンプルを秤量し、2mlのアセトニトリルと2mlの0.1Mトリフルオロ酢酸との混合溶媒に溶解した。Inertsil ODS2 カラム（ハイクロム社、レディング、英国）と、UV検出器（204 nm）を使用した。アセトニトリル / 脱イオン水の90/10 (v/v) 混合溶媒を用いて流速1.5 ml/minでアイソクラティック溶出を行い、オレイン酸純度はオレイン酸ピークの合計ピーク面積に対する割合（%）として算出した。表6に、ペプチド含量、オレイン酸塩含量、およびこれらの方で算出された純度の各平均値（n = 4）を示す。

30

【0216】

【表6】

ジオレイン酸塩	ペプチド純度	ペプチド含量	ペプチド含量(T*)	オレイン酸塩純度	オレイン酸塩含量	オレイン酸塩含量(T*)
化合物A	99.33% (+ 0.11)	56.04% (+ 0.74)	65.99%	98.86% (+ 0.15)	43.79% (+ 1.86)	34.01%
化合物B	99.40% (+ 0.21)	53.71% (+ 5.21)	68.03%	98.88% (+ 0.10)	49.22% (+ 3.11)	31.97%

40

(T*) = 理論値

【0217】

化合物Aと化合物Bの各酢酸塩および各オレイン酸塩の¹H核磁気共鳴プロファイルは、各塩10mgを重水素化ジメチルスルホキシド0.5mlに溶解し、400MHz NMR装置を用いた分析によって得た（ブルカー社、チューリヒ、スイス）。

50

化合物Aと化合物Bの各酢酸塩および各オレイン酸塩の¹³C核磁気共鳴プロファイルは、各塩10mgを重水素化ジメチルスルホキシド0.5mlに溶解し、400MHz NMR装置を用いた分析によって得た（ブルカー社、チューリヒ、スイス）。

【0218】

化合物Aと化合物Bの各酢酸塩および各オレイン酸塩の各粉末状サンプルをそれぞれ臭化カリウムと混合し、拡散反射型赤外線スペクトル法により分析した（サーモニコレー社、英国）。

【0219】

4. ソマトスタチン脂肪酸塩の溶解度

化合物Aと化合物Bのオレイン酸塩の溶解度を、脱イオン水中、リン酸緩衝化生理食塩水(PBS; pH 7.4)中、およびn-オクタノール中でそれぞれ測定した。測定に際しては、過剰量の各塩を各溶媒1mlと共に4本の4ml容の蓋付きHPLCバイアルにそれぞれ入れ、これらサンプルを振とうしながら37℃で24時間保ち、平衡に到達させた。4種類の分散液の各々を0.2μmのナイロン膜で濾過した（ポール・ゲルマン社製、ミシガン州アナーバー、米国）。HPLC分析に先立ち、n-オクタノールを用いたサンプルはメタノールで100倍に希釈し、PBSと脱イオン水をそれぞれ用いた各サンプルは脱イオン水で10倍に希釈した。表7に、化合物Aと化合物Bの各オレイン酸塩の、脱イオン水、PBSおよびn-オクタノール中に対する溶解度を示す。

【0220】

【表7】

塩	溶解度(mg/ml)		
	脱イオン水	PBS	n-オクタノール
化合物A ジオレイン酸塩	0.035	0.040	122.80
化合物B ジオレイン酸塩	0.050	1.302	136.90

【0221】

5. ソマトスタチン脂肪酸塩の分配的性質

全てのソマトスタチン脂肪酸塩類について、n-オクタノール/脱イオン水中、およびn-オクタノール/PBS(pH 7.4)中における各分配係数を測定した。ここで、分配係数とは、n-オクタノール相中の化合物Aまたは化合物Bの濃度を、それらの水相中またはPBS相中の濃度で割った値である。

【0222】

各塩を精密に秤量し、ニードル穿刺対応、シリコン製セプタム付きの4ml容のHPLC用バイアルに入れn-オクタノール2mlに溶解した。脱イオン水またはPBSいずれか2mlを各サンプルに加え、ボルテックス・ミキサーで十分に攪拌し、振とう培養器内において回転数400rpmで振とうしながら37℃で24時間インキュベートした。

【0223】

インキュベーション終了後、各バイアルから2種類のサンプルを採取した。即ち、液が完全に2相に分離した後、シリングを用いて水相とn-オクタノール相からそれぞれサンプルを採取した。各相から採取されたサンプルを脱イオン水またはメタノールで適当に希釈し、HPLC分析に供した。表8および表9に、オクタノール/水系、およびオクタノール/PBS系の分配係数をそれぞれ示す。

【0224】

10

20

30

40

【表8】

ソマトスタチン塩	オクタノール／水系における分配係数(KOW)	Log KOW
化合物A 二酢酸塩	0.50	-0.301
化合物A ジオクタン酸塩	622.86	2.794
化合物A ジノナン酸塩	528.50	2.723
化合物A ジデカン酸塩	211.53	2.325
化合物A ジラウリン酸塩	876.40	2.943
化合物A ジミリスチン酸塩	407.50	2.610
化合物A ジオレイン酸塩	598.14	2.777
化合物A ジリノール酸塩	82.52	1.917
化合物B 二酢酸塩	0.01	-2.000
化合物B ジオレイン酸塩	340.43	2.532

10

【0225】

【表9】

ソマトスタチン塩	オクタノール／PBS系における分配係数 (KOPBS)	Log KOPBS
化合物A 二酢酸塩	2.25	0.352
化合物A ジオクタン酸塩	6.71	0.827
化合物A ジノナン酸塩	6.47	0.811
化合物A ジデカン酸塩	6.99	0.844
化合物A ジラウリン酸塩	7.15	0.854
化合物A ジミリスチン酸塩	6.40	0.806
化合物A ジオレイン酸塩	5.29	0.723
化合物A ジリノール酸塩	7.35	0.866
化合物B 二酢酸塩	0.01	-2.000
化合物B ジオレイン酸塩	0.04	-1.398

20

30

【0226】

6. In vitro 皮膚透過実験

6.1 皮膚標本の調製

6～8週齢の雄無毛マウス（突然変異Hr遺伝子（hr⁻/hr⁻）を持つHRSマウス）の腹部の皮膚から、生きた表皮とSCの原形は保ちつつ、皮下脂肪と付随する血管を除去した。この切除した皮膚は、使用前に保存することなく、調製後直ちに使用した。

【0227】

一方、屠殺後間もない4ヶ月齢の雌ブタの脇腹から生きた表皮層を切除した。即ち、各個体の体毛を丁寧に剃り、電動式デルマトーム（ロビンス・インスツルメンツ社、ニュージャージー州チャタム、米国）を用いて表面から200μmの皮膚（Meyer, W., et al., Cur. Prob. Dermatol., 7: 39-52, 1978; de Jalon, et al., J. Control. Rel., 75:191-197, 2001）を採取した。ブタ皮膚の上皮標本はPBSを含浸させたティッシュ・ペーパーで挟み、さらにアルミホイルに包んで-18℃で冷凍し、2週間以内にin vitro 透過実験に使用した。

【0228】

6.2 皮膚透過実験

ケシャリー-チン（Keshary-Chien）型拡散セルを元に改良を施した特注の有限投与型拡散セル（AGBサイエンティフィック社、ダブリン、アイルランド、図1）をin vitro 皮膚透過実験に用いた。このタイプのセルは、レシーバー溶液中に測定対象の皮膚表面を体温

40

50

と同じ温度に維持できる点と、混合効率の点で、フランツ型拡散セルよりも優れると言われている(Keshary, P.R., et al., Drug Develop. Ind. Pharm., 10:883-913, 1984)。

【0229】

各透過実験につき3～5個の拡散セルを使用し、48時間にわたってこれらをモニタした。これらのセルは、ヒト皮膚表面の温度を模して35℃に設定した恒温循環浴に直列につないだ。各セルは、攪拌速度を1,000 rpmにセットした攪拌プレート上に置いた。各セルの透過表面積は3.14 cm²とした。

各透過実験で収集したデータは、下記の通りである。

1) 48時間内の平均最大流量(J_{max})；
2) 48時間内に経皮的にレシーバー室へ送達されたペプチドの総重量で表される総吸収量；

3) 流れが検出されるまでのラグタイム(レシーバー溶液のHPLC分析でペプチドが検出されなかった直近のサンプリング時間に等しい)；および

4) 等価48時間定常状態流れ。単位時間当たりの累積流れを時間に対してプロットした場合の最適合線の傾きから算出(McDaid, D.M. et al., Int. J. Pharm., 133:71-83, 1996を参照)。

【0230】

新鮮な無毛マウスの皮膚サンプル、若しくは、新鮮または新しく解凍したブタ皮膚サンプルを、SCを上側に向けて拡散セルに装着し、ドナー系と接触させた。ゴム製またはプラスチック製のリングを皮膚サンプルの上に被せ、動かない様に固定した。拡散セルの上端と皮膚とゴム製リングとをねじ溝付きのキャップでまとめて固定した。所定量のレシーバー溶液をレシーバー室に注入し、35℃に保った。このレシーバー溶液は、60/40 (v/v) PBS/プロピレン glycole (pH 7.1)とした。プロピレン glycole を少しずつ加えながら、ソマトスタチン脂肪酸塩を完全に溶解度させた。Morganらによる以前の研究によれば、水/プロピレン glycole (50/50)系レシーバー溶液は、無毛マウス皮膚およびブタ皮膚のいずれについても、その本来のバリア機能に悪影響を与えないことが示されている(J. Pharm. Sci., 87:1213-1218, 1998)。

【0231】

上記レシーバー溶液を35℃に30分間保ち、平衡化させた。約5mgの遊離塩基型ペプチドを含むDMSO溶液1mlをドナー溶液として皮膚表面に投与することで実験を開始し、ドナー室をパラフィルム(登録商標)で密栓した。小口径皮下注射針を用い、サンプリング・ポートを通じてレシーバー室からサンプルを1 ml採取した。サンプリングを行う毎に、薬物を含まない同量のレシーバー溶液を直ちにレシーバー室に補充した。サンプルはHPLCで分析した。

【0232】

HPLCで求められたレシーバー溶液中のペプチド含量と、用いた皮膚の既知の面積(3.14 cm²)から、各時点における経皮流れ(単位はμg/cm²/hr)を求めた。図2のパネル1およびパネル2は、化合物Aと化合物Bのオレイン酸塩のDMSO溶液の経皮流れプロファイルが、化合物Aのミリスチン酸塩、オクタン酸塩、デカン酸塩、リノール酸塩、ノナン酸塩、酢酸塩、ラウリン酸塩、および化合物Bの酢酸塩を用いた場合の経皮流れプロファイルよりも遙かに大きいことを示している。

【0233】

7. 製剤の効果

7.1 薬剤濃度

無毛マウス皮膚を透過するドナー薬剤の濃度の効果を、1ml当たり4.9mgまたは8.9mgの遊離塩基型ペプチドを含む化合物Aのオレイン酸塩のDMSO溶液を用いて検討した。図3に得られた流れプロファイルを重ねて示す。表10には、化合物Aのオレイン酸塩の各DMSO溶液について得られたin vitro無毛マウス皮膚透過実験データを比較して示す。

【0234】

【表10】

DMSO溶液中の遊離塩基型の化合物Aの濃度	ラグタイム(hr)	Jmax(μg/cm ² /hr)	Jss(μg/cm ² /hr)	総吸収量(μg/48hr)
4.9 mg/ml	1.0	19.887	2.858 (r ² =0.861)	448.52
8.9 mg/ml	0.5	24.942	3.342 (r ² =0.818)	522.82

【0235】

無毛マウス皮膚サンプルの上側のSC中、およびその下側の真皮中に存在するペプチドの量を、アナログの各濃度について求めた。SC中のアナログ濃度を求めるには、皮膚サンプルからドナー溶液を拭き取り、セロテープ(登録商標)の小片を貼っては剥がす操作を、毎回新しい小片に変えながら20回繰り返した。集めた20枚の小片を50ml容の遠心分離用チューブに入れ、アセトニトリル/0.1M TFAの50/50(v/v)混合溶液10mlを加えた。サンプルを回転数20,000 rpmで5分間ホモジナイズし、濾過した。ペプチド含量をHPLCで測定した。皮膚層内のペプチド含量は、残りの皮膚サンプルを細かく切り刻み、ホモジナイズして、上記と同様に分析して求めた。

【0236】

表11に、2種類の濃度の実験において、上側および下側の各皮膚層中に見出されたペプチド含量を、全投与量に対する割合(%)で表した結果を示す。投与量の多い場合の方が、上側のSC層中で検出されるペプチドの量が多かった。この結果から、以下の実験ではドナー濃度を約5 mg/mlに設定することにした。

【0237】

【表11】

DMSO溶液中の遊離塩基型化合物Aの重量	上側の皮膚層中のペプチド含量(重量%)	下側の皮膚層中のペプチド含量(重量%)	送達された薬物量(重量%)
4.9 mg	20.22%	7.63%	9.23%
8.9 mg	49.93%	1.09%	5.84%

【0238】

7.2 溶媒および透過促進剤

DMSO溶液内でのin vitro透過実験によりソマトスタチン脂肪酸塩の有力候補が見つかったので、別の溶媒と透過促進剤が透過に与える影響を検討した。ドナー溶液の濃度は全ての実験で遊離塩基型のペプチドが5 mg/mlとなる様に調節し、全てのドナー溶液は使用前に37℃で1時間、平衡化させた。これらの実験は、無毛マウス皮膚およびブタ皮膚をバリアとして行った。

分析した溶媒は、プロピレングリコールとエタノールで、いずれも単独か、または脱イオン水と混合して用いた。検討した化学的透過促進剤は、脂肪酸オレイン酸、テルペン類である1,8-シネオール、界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム、および脂肪族アルコールであるデカノールとドデカノールである。

【0239】

7.2.1 ドナー溶媒

ドナー溶液としてDMSO、プロピレングリコールおよびエタノール/水を用いることの効果を、双方のペプチド類について、上述の様な無毛マウス・モデルを用いたin vitro実験により検討した。

図4のパネル1は、遊離塩基型ペプチドの濃度を約5 mg/mlとした化合物Aのオレイン酸塩のDMSO溶液、またはエタノール/水(55/45(v/v))溶液の流れプロファイルを示す

10

20

30

40

50

グラフである。また、図4のパネル2は、遊離塩基型ペプチドの濃度を約5 mg/mlとした化合物Bのオレイン酸塩のDMSO溶液、プロピレングリコール溶液、またはエタノール／水(55/45 (v/v))溶液の流れプロファイルを示すグラフである。これらのプロファイルから導かれるパラメータを表12にまとめる。 r^2 値は、Jss線形回帰分析の適合度を表す。

【0240】

【表12】

	化合物A オレイン酸塩			化合物B オレイン酸塩	
ドナー溶液	DMSO	55/45 EtO H/H ₂ O	プロピレン グリコール	DMSO	55/45 EtO H/H ₂ O
ラグタイム (hr)	1	2	24	1	1
J _{max} (μ g/cm ² /hr)	19.887	11.343	0.366	21.407	32.902
J _{ss} (μ g/cm ² /hr)	2.858 (r^2 = 0.861)	5.871 (r^2 = 0.905)	0.318 (r^2 = 0.760)	5.158 (r^2 = 0.954)	20.264 (r^2 = 0.948)
総吸収量 (μ g/4 8hr)	448.52	770.02	55.17	814.86	2,750.01

10

20

30

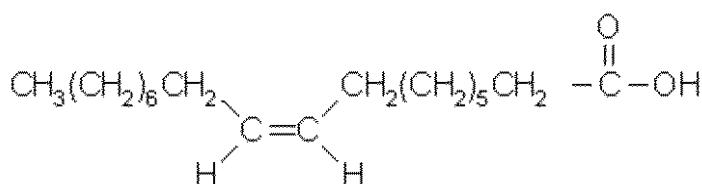
40

【0241】

7.2.2 透過促進剤

透過促進剤であるオレイン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、1,8-シネオール、デカノール(C_{10})またはドデカノール(C_{12})の経皮透過に及ぼす効果を、双方のペプチド類について、上述の様な無毛マウス・モデルを用いた *in vitro* 実験により検討した。

オレイン酸



【0242】

図5に、化合物Aの酢酸塩をDMSO中に含むドナー溶液に対し、経皮吸収促進剤として1% (v/v)遊離オレイン酸を用いた場合の効果を示す。また、表13に、オレイン酸を含まない化合物Aの酢酸塩のDMSO溶液、化合物Aのオレイン酸塩のDMSO溶液について得られたパラメータも併せて示す。 r^2 値は、Jss線形回帰分析の適合度を表す。オレイン酸を用いることにより、D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂の酢酸塩の経皮流れが明らかに増大する。

【0243】

【表13】

ドナー溶液	ラグタイム(hr)	Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	総吸収量($\mu\text{g}/48\text{hr}$)
5.2mg/ml 化合物A 酢酸塩のDMSO溶液	29.5	0.320	0.240 ($r^2=0.561$)	48.08
4.3mg/ml 化合物A 酢酸塩のDMSO溶液 +1% (v/v) オレイン酸	0.0	53.576	1.873 ($r^2=0.698$)	387.78
4.9 mg/ml 化合物A オレイン酸塩のDMSO溶液	1.0	19.887	2.858 ($r^2=0.861$)	448.52

10

20

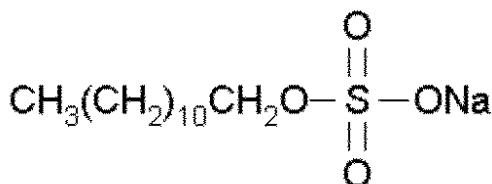
30

40

50

【0244】

ラウリル硫酸ナトリウム

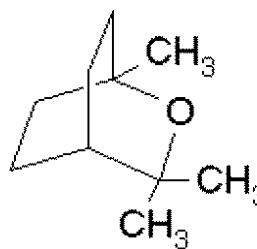


【0245】

もう一つの良く知られたCPEであるラウリル硫酸ナトリウム(SLS)が[4 - (2 - ヒドロキシメチル) - 1 - ピペラジニルアセチル - D - Phe - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys) - T hr - NH₂ オレイン酸塩の経皮流れに及ぼす効果について、無毛マウス皮膚を用いたin vitro実験により検討した。用いたドナー溶液はエタノール / 水 (55/45 (v/v)) である。SLSは、皮膚に有意な損傷を与えない最大濃度に近いと考えられる0.5% (v/v)の濃度で使用した(Patil, S., et al., J. Pharm. Sci., 84:1240-1244, 1995)。図6に、SLS促進剤を使用した場合と使用しない場合の経皮流れプロファイルを比較して示す。

【0246】

1, 8 - シネオール



【0247】

化合物Aおよび化合物Bの各オレイン酸塩を含むドナー溶液(エタノール / 水 / シネオール55/40/5 (v/v/v))を用い、無毛マウス皮膚とデルマトーム処理を行ったブタ表皮の双方に対するin vitro 経皮流れを検討した。図7のパネル1は、ドナー溶液中にシネオールを含む場合と含まない場合について、無毛マウス皮膚に対する双方の塩の経皮流れプロファイルを示すグラフであり、一方、図7のパネル2は、シネオールを含むドナー溶液について、無毛マウス皮膚とブタ皮膚の双方に対する経皮流れを比較したグラフである。

【0248】

これらのプロファイルから導かれたパラメータを表14と表15にまとめた。r²値は、Jss線形回帰分析の適合度を表す。これより、シネオールを透過促進剤として用いても流

れプロファイルの形は変わらず、またラグタイムが短縮することもなかった。しかし、化合物Aと化合物Bの各オレイン酸塩は共に、この促進剤に起因して明らかにその流れが増大した。化合物Aのオレイン酸塩については、48時間にわたり無毛マウス皮膚を透過した総ペプチド流量が7.19%増大し、化合物Bのオレイン酸塩については19.26%増大した。

【0249】

【表14】

	無毛マウス皮膚		ブタ表皮
ドナー溶液	55% EtOH 45% 水	55% EtOH 40% Water 5% シネオール	55% EtOH 40% 水 5% シネオール
ラグタイム (hr)	2	2	1
J _{max} (μ g/cm ² /hr)	11.343	14.100	9.019
J _{ss} (μ g/cm ² /hr)	5.871 ($r^2 = 0.905$)	6.359 ($r^2 = 0.880$)	1.407 ($r^2 = 0.945$)
総吸収量 (μ g/48hr)	770.02	825.35	231.09

10

20

【0250】

【表15】

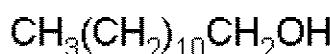
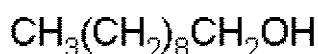
	無毛マウス皮膚		ブタ表皮
ドナー溶液	55% EtOH 45% 水	55% EtOH 40% 水 5% シネオール	55% EtOH 40% 水 5% シネオール
ラグタイム (hr)	1	1	1
J _{max} (μ g/cm ² /hr)	32.902	39.838	9.224
J _{ss} (μ g/cm ² /hr)	20.264 ($r^2 = 0.948$)	24.075 ($r^2 = 0.951$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)
総吸収量 (μ g/48hr)	2,750.01	3,279.62	814.44

30

【0251】

脂肪族アルコール

40



デカノール (n-デシルアルコール)

ドデカノール (ラウリルアルコール)

【0252】

脂肪族アルコールが化合物Bのオレイン酸塩のブタ表皮に対するin vitro 経皮流れに及ぼす影響について検討した。プロピレングリコール80%とシネオール5%からなるドナー・ビヒクルに、デカノールまたはドデカノールを15%添加した。図8は、これら両プロピレングリコール/脂肪族アルコール系ビヒクルと、比較用のエタノール/水/シネオール

50

(55/40/5 (v/v/v))を用いた場合の流れプロファイルを示すグラフである。これらのプロファイルから導かれるパラメータを表16にまとめる。

【0253】

【表16】

ドナー・ビヒクル	55% EtOH 40% 水 5% シネオール	80% プロピレンギリコール 15% デカノール 5% シネオール	80% プロピレンギリコール 15% ドデカノール 5% シネオール
ラグタイム (hr)	1	3.5	5
J _{max} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	9.224	6.085	3.983
J _{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)	4.539 ($r^2 = 0.671$)	3.335 ($r^2 = 0.780$)
総吸収量 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	814.44	917.18	600.35

【0254】

ここに示す通り、また当業者には周知の通り、経皮送達には種々の溶媒と促進剤を用いることができ、経皮送達システムの開発には様々な組合せがテストされる。また、溶媒と促進剤の組合せが異なっていても似た様な経皮流れプロファイルが得られる場合があることも、当業者には周知である。上記の研究にもとづき、以下の実験にはエタノール／水／シネオール系ビヒクル (55/40/5 (v/v/v))を選択したが、ビヒクル、促進剤、製剤、送達方法の上記以外の組合せを何ら制限するものではない。ブタ表皮を透過する化合物Aと化合物Bの各オレイン酸塩の定常流れの値は、それぞれ1.407および5.552 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ である。パッチ面積を20 cm^2 とすると、この値は1日当たりヒト皮膚を透過して全身に送達される化合物Aの約0.675mg、化合物Bの約2.665mgにそれぞれ相当する。

【0255】

7.3 その他の製剤効果

経皮送達様製剤の調製には、その他のパラメータの考慮が必要であることもまた、当業者には周知である。例えば、ビヒクルのpH、製剤の粘度、およびパッチの設計が経皮透過に影響を与える可能性があり、また実際に与える。

【0256】

7.3.1 ドナー・ビヒクルのpH

ここで述べるドナー・ビヒクルは、中性pHまたはその近傍で調製した。このpH値は、脂肪酸塩が合成され、単離されるpHに近い。今回の研究は脂肪酸ペプチド塩に焦点を当てているので、分子対の形成を維持するには中性域のpHが好ましい。Finilらが述べているように(Int. J. Pharm., 187:163-173, 1999)、pH条件が不適切であると塩／イオン対が解離し、例えば親油性等、経皮流れの増強に有利な性質が失われてしまう可能性がある。表17に、選択した幾つかのビヒクルのpHを挙げる。pHは、化合物Bのオレイン酸塩を約5mg/ml (遊離塩基型ペプチドとして)の割合で各ビヒクルに溶解した後、測定した。これらの値から、ペプチドは種々のドナー・ビヒクルに溶解した後も脂肪酸塩の形態を保っていることが示唆される。有意な解離が生じていれば、遊離オレイン酸(これ自体が強力な透過促進剤である)の生成に伴って経皮流れプロファイルが変化していた筈である。

【0257】

【表17】

ドナー・ビヒクル	pH
55% EtOH	
40% H ₂ O	6.89
5% 1, 8-シネオール	
80% プロピレングリコール	
15% デカノール	7.08
5% 1, 8-シネオール	
80% プロピレングリコール	
15% ドデカノール	7.56
5% 1, 8-シネオール	

10

20

30

【0258】

7.3.2 ドナー・ビヒクルの粘度

ビヒクルの粘度もまた、ビヒクルの揮発性成分、例えばエタノールの蒸発をできるだけ抑え、且つ経皮透過を増強する様に調節することができる。粘稠なビヒクルはパッチの作製に好都合であり、またドナー溶液のロスや漏れの低減にもつながる。ヒドロキシプロピルセルロース等の増粘剤の選択および試験については、当業者に良く知られるところである。その他の増粘剤としては、アクリレート/C₁₀₋₃₀アルキル・アクリレート・クロスポリマー類 (Pemulen TR-1、Pemulen TR-2、Carbopol 1342、Carbopol 1382およびCarbopol ETD 2020)、およびセルロース誘導体ポリマー類 (例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ニトロセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、セルロース粉末およびこれらの混合物) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0259】

8. パッチの設計

パッチの設計や材料のバリエーションが経皮透過に影響し得ることは、当業者に周知であろう。ここで述べる *in vivo* 実験用のパッチには、膜制御型デバイスまたはマトリクス拡散制御型デバイスを採用した。

膜制御型デバイスにおいては、製剤がミクロ多孔性膜と粘着剤層の双方を通過する必要がある。 *in vitro* な方法により、化合物 B のオレイン酸塩 5mg/ml を含むエタノール / 水 / シネオール (55/40/5 (v/v/v)) ビヒクルの透過性を、ブタ表皮とポリプロピレン製ミクロ多孔性膜との積層体を用いて検討した。ビヒクルの粘度は、5% (w/v) のヒドロキシプロピルセルロース (HPC: 分子量 370,000 g/mol) を用いて増大させた。図 9 に、得られた流れプロファイルを示す。また表 18 には、増粘しないビヒクルを用い、且つポリプロピレン製ミクロ多孔性膜を併用しなかった比較例のパラメータを併せて示す。

【0260】

【表18】

ドナー・ビヒクル	55/45/5 EtOH/水/シネオール	55/45/5 EtOH/水/シネオール+ 5% (w/v)HPC
ミクロ多孔性ポリプロピレン	無し	有り
ラグタイム (hr)	1	1
Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	9.224	4.200
Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)	0.309 ($r^2 = 0.512$)
総吸収量 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	814.44	56.89

10

【0261】

9. In vivo透過実験

各 *in vivo* 実験には、4～6週齢、体重約10kgの離乳した雌飼育ブタを使用した。各個体は個別に収容し、動物実験実施基準にしたがった取扱いを行った。

【0262】

9.1 経皮パッチまたは軟膏の調製

マトリクス拡散制御型パッチは、ソマトスタチン脂肪酸塩を用いて調製し、経皮送達実験に使用した。裏打ち用の膜には熱融着型のポリエステル・フィルムを用い、リザーバーの深さは1cmとし、スポンジテープ（いずれも3Mヘルスケア社、ミネソタ州セントポール、米国）を用いて固定した。中央の円形のデポ部は直径4cmで、その周囲を1cm幅（タイプA）または1.5cm幅（タイプB）のスポンジ製ボーダー・リングで取り囲んだ。ポリイソブチレン系粘着剤のリング（25 μm 厚、アドヒーシブズ・リサーチ社、リマリック、アイルランド）を上記ボーダー・リング上に接着した。

20

【0263】

化合物Aと化合物Bの各オレイン酸塩を含む軟膏についても、*in vivo* 解析を行った。検討した軟膏基剤は、マクロゴール軟膏BP、羊毛アルコール軟膏BP、プラスチベース軟膏および乳化軟膏（ダブリン大学トリニティ・カレッジ薬学部、薬剤・製薬技術科、アイルランド）の4種類である。

30

【0264】

上記の各塩を遊離塩基換算で20mg/mlの濃度となる様にエタノール0.2mlと1,8-シネオール0.05mlの混合液に溶解し、得られたソマトスタチン脂肪酸塩溶液0.25mlを1ml容のシリング内に吸い上げた。軟膏基剤を約40℃に加温し、その0.75mlを既に0.25mlのソマトスタチン脂肪酸塩溶液が入った上記各シリングに吸い上げた。これらシリングに直ちにキヤップを嵌め、ボルテックス・ミキサーで混合した。この様にして各シリングには、軟膏基剤75%、エタノール20%、1,8-シネオール5%中に5mgの化合物Aまたは化合物B（オレイン酸塩として）を含む軟膏1mlが調製されることになる。調製した製剤はいずれも、シリングに入れた状態で4℃で使用直前まで保管した。

40

【0265】

9.2 パッチまたは軟膏の適用

すべての実験において、経皮パッチまたは軟膏は、離乳仔ブタの脇腹の体毛を剃って適用した。

マトリクス型パッチ・タイプAの適用時は、化合物Aまたは化合物Bをオレイン酸塩として5mg/mlの濃度でエタノール/シネオール混合液（95/5 (v/v)、2.5% (w/v)HPCでゲル化）中に含むドナー溶液1mlを、パッチ中央のデポ部に置いた脱脂綿に染みこませた。粘着剤の剥離ライナーを剥がし、パッチを剃毛部に押し当て、脱落しない様にパッチ全体を絆創膏（ローマン社、ノイヴィード、ドイツ）で覆った。一方、マトリクス型パッチ・タイプBの適用時は、ドナー溶液1mlを直接、パッチ中央のデポ部の不浸透性の裏当て膜上に適用し、粘着剤の剥離ライナーを剥がし、パッチを剃毛部に押し当て、脱落しない様に

50

パッチ全体を絆創膏（ローマン社、ノイヴィード、ドイツ）で覆った。ドナー溶液と皮膚とが直接接触する面積は12.56 cm²である。

【0266】

ソマトスタチナナログの脂肪酸塩を軟膏の形で直接適用する場合には、剃毛した脇腹部に直径4cmの円をマーキングし、各軟膏1mlをマーキングした領域に吐出し、手袋をはめた指で円形領域の全体に伸ばした。この領域をポリエステル製の裏当て膜（3M ヘルスケア社、ミネソタ州セントポール、米国）で覆い、さらに絆創膏（ローマン社、ノイヴィード、ドイツ）で固定した。

【0267】

9.3 サンプリングと解析

真皮層には血管が通っているので、薬剤は一旦、表皮 - 真皮界面を通過すると「経皮送達された」と一般に考えられている。パッチまたは軟膏の適用から約6時間後、24時間後、48時間後および72時間後に離乳仔ブタの各個体から血液サンプルを採取した。具体的には、各サンプリング時刻において、血液凝固防止用のヘパリン溶液0.1mlを含む滅菌済み2ml容シリソング（ヘパリン（ムコ多糖類）注射BP、レオラボラトリーズ、ダブリン、アイルランド）に、頸動脈から約1 mlの血液を採取した。各血液サンプルを回転数3,000rpm、5分間の遠心分離に供し、血漿を単離し、分析直前まで -18°C で保存した。

【0268】

9.3.1 ラジオイムノアッセイ

ペプチド酢酸塩である化合物Aと化合物B用に、9.8 ~ 62.5pg/mlの濃度範囲で校正曲線を作成した。ここで、標準物質と供試血漿サンプルの双方の希釈に用いたラジオイムノアッセイ(RIA)用緩衝液は、100 mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)であり、0.2%(w/v)BSA、0.9% (w/v)NaCl、0.01%アジ化ナトリウムおよび0.1%Triton X-100を含む。血漿サンプルは放射活性の読み取り値が上記校正曲線の最適範囲内に入る様、RIA用緩衝液で適当に希釈した。

【0269】

各標準物質と各サンプルを50 μlずつ別々のガンマカウンター用測定チューブ（ザルスタット社、ヌムブレヒト、ドイツ）に入れたものを各2セットずつ用意した。各測定チューブにRIA緩衝液100 μlを加え、続いて約10,000cpm / チューブ相当のヨウ素標識ペプチド溶液100 μlを加え、さらに700倍希釈の抗血清100 μlを加えた。非特異的結合(NS)、最大結合(B0)、および全活性(TA)を測定するための対照用チューブは各3セットずつ用意した。ここで、NSとTAの各チューブには抗血清が含まれておらず、またB0チューブにはヨウ素標識ペプチドが含まれていない。チューブは全て、4°C で48時間インキュベートした。

【0270】

インキュベーション終了時に、0 ~ 4°C で1 - プロパノールを1ml添加して沈殿を生じさせることにより、抗体未結合画分（^{[125]I}ペプチド）と抗体結合画分（^{[125]I}ペプチド - 抗体複合体）とを分離した。即ち、回転数3,000rpmで30分間の遠心分離を行って沈殿を集め、上澄をデカンテーションで除去した。抗体結合画分に相当する沈殿の放射活性をガンマカウンター（パッカード・バイオサイエンス社、コネチカット州メリデン、米国）を用いて計測した。

【0271】

RIAの原理は、ヨウ素標識されたペプチドと未標識ペプチドとの間で抗体結合部位の占有を廻る競争反応にもとづいているので、抗体が結合したペプチドの量、即ち沈殿の放射活性は、血漿または標準サンプル中の未標識ペプチドの量に反比例する。各時点における応答を、NS結合分を差し引いた後の最大結合B0に対して正規化した。各2セットずつ用意した標準サンプルと供試サンプルの計数値の平均をとり、非特異的結合(NS)の計数値の平均を差し引き、得られた各補正值を同じく補正したB0 計数値で割ることにより、抗体結合分の割合(%)を算出した。図11のパネル1とパネル2は、パッチによる薬物送達後に得られた化合物Bの血漿中濃度プロファイルを示し、図12A, 12B, 12Cおよび12Dは、軟

10

20

30

40

50

膏による薬物送達後に得られた化合物Bの血漿中濃度プロファイルを示す。また表19は、これらin vivo実験全てで得られた薬物動態データを示す。ここで、AUCとは、台形公式にもとづいて計算した血漿中濃度・時間曲線の下の面積(Area Under Curve)である。

【0272】

【表19】

IVV実験	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC0→72 (ng/ml)/hr
化合物Bパッチ・タイプA	0.185	4.00	10.30
化合物Bパッチ・タイプB	0.671	73.00	11.70
化合物Aパッチ・タイプB	1.191	5.00	65.30
化合物B 羊毛アルコール軟膏	0.618	29.75	30.40
化合物B プラスチベース	1.029	54.00	48.60
化合物B 乳化軟膏	0.437	5.25	16.90
化合物B マクロゴール軟膏	0.837	5.25	26.20

10

20

30

40

50

【0273】

実験終了時にパッチ・タイプAを目視検査したところ、全てのパッチにおいて少なくとも一部がブタ皮膚から浮き上がっていることがわかった。これによって、エタノールを主成分とするドナー・ビヒクルから揮発が生じ、実験開始時の比較的短い期間中だけしか製剤が皮膚に密着していなかった可能性がある。しかし、ソマトスタチニアナログのオレイン酸塩は、皮膚を透過することができ、経皮パッチ・システムを通じてブタの循環系へと送達されることを明かである。

【0274】

10. 統計解析

データ解析には標準的な統計解析ツールを用いた。これら透過性データ、特に一連の実験条件下で得られたデータの解析にどの解析ツールが最適であるかは、当業者にとって周知であろう。脂肪酸ペプチド塩の透過量の経時変化に関する生データを、線形回帰により解析した。各実験毎に最適合線と、適合度を記述するパラメータ r^2 を求めた。

$$r = S_{xy} / \sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}} \quad \text{式 10.1}$$

$$r^2 = r \times r$$

ただし

$$S_{xy} = \sum xy - (\sum x \cdot \sum y / n) \quad \text{式 10.2}$$

$$S_{xx} = \sum x^2 - (\sum x^2 / n) \quad \text{式 10.3}$$

$$S_{yy} = \sum y^2 - (\sum y^2 / n) \quad \text{式 10.4}$$

【0275】

複数のデータ集合間の比較には、有意水準95%の標準二標本t検定を採用した。データは、p値が0.05よりも小さい場合に有意差があると判定した。ここに挙げた平均値と標準偏差(自由度n-1を採用)は、通常の手順で用いられるものである。2つのデータ集合間の比較に際しては、該データが真の平均を中心とした正規分布に従うと仮定した。デー

タの分布が正規分布に従っていない場合には、非線形回帰を適用した。

【0276】

経皮送達で達成されるヒト血漿中の薬物濃度の予測には、数多くの基本方程式がある。これらの方程式を用いるには、注目する薬物のヒト体内における薬物動態パラメータが必要である。Chassardらは、7, 21および42 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ の化合物Aを健康な志願者ら ($n = 12$) に点滴静注した後の薬物動態について、下記の表20に示すデータを報告している (J. Endocrinol. Invest. 20(Supp. to no. 7):30-32, 1997)。

【0277】

【表20】

パラメータ	単位	7 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	21 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	42 $\mu\text{g}/\text{Kg}$
$t_{1/2}$	hr	0.8 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.6 \pm 0.3
AUC	(ng/ml)/hr	21.2 \pm 4.1	74.3 \pm 13.7	180.6 \pm 46.6
MRT (点滴)	hr	0.7 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	0.9 \pm 0.2
CL	(ml/hr)/Kg	341 \pm 62	292 \pm 58	249 \pm 72
V_{ss}	ml/Kg	194 \pm 41	186 \pm 44	187 \pm 49
K_{el}	hr $^{-1}$	0.87 \pm 0.11	0.69 \pm 0.07	0.43 \pm 0.09

10

【0278】

排泄半減期($t_{1/2}$)、曲線下面積(AUC)、平均滞留時間(MRT)、血漿クリアランス(CL)、排泄速度定数(K_{el})および定常状態条件下における分布容積(V_{ss})から、D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂は検討した投与量範囲 (7~42 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) 内では非線形的な挙動を示すことが確認された。中間的な投与量21 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ において得られた値を用いて、必要な投与速度、即ち、Leeらがメラトニンを用いた研究にもとづいて概説したヒト血漿中の治療濃度の達成に必要な定常状態流れ(Res. Comm. Mol. Path. Pharmacol., 85, 337-346, 1994)を求めた。 V_d 値は、被験者の体重について正規化した V_{ss} 値を用い、70Kgを乗ずることにより算出し、13,020mlとの結果を得た。Chatterjeeら(Pharm. Res., 14:1058-1065, 1997)が述べているように、経皮送達が静脈内注入として扱えると仮定し、必要な送達速度は次式で予測することができる。

$$K_0 = C_{pss} \cdot K_{el} \cdot V_d \quad \text{式10.5}$$

ここで、 K_0 は定常状態における血漿中治療濃度(C_{pss})の達成に必要な0次の送達速度である。化合物Aで必要濃度 $C_{pss} = 1\text{ng}/\text{ml}$ を達成しようとすると、必要な投与速度は $0.001\text{ }\mu\text{g}/\text{ml} \times 0.69\text{ hr}^{-1} \times 13,020\text{ml}$ 、即ち $8.98\text{ }\mu\text{g}/\text{hr}$ と算出される。したがって、皮膚面積を 20 cm^2 とすると、定常状態において必要な経皮流れは $0.45\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ となる。化合物Bの血漿中治療濃度を $0.5\text{ng}/\text{ml}$ と仮定し、関連する化合物Aのパラメータを援用すると、皮膚面積 20 cm^2 に対して必要な定常状態流れは $0.23\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ と算出された。

20

【0279】

経皮投与後のヒト血漿中濃度を算出する更なる試みが、Howesらにより概説されている(ATLA, 24:81-106, 1996)。これは物質収支的なアプローチであり、薬物の投与量(input)と排泄量(output)とを等しいと仮定している。「投与量 = 排泄量」を経皮システム向けに書き直すと、次式の様になる。

$$A \times K_p \times C_{app} = CL \times C_p \quad \text{式10.6}$$

40

ここで、Aは投与面積、 K_p は皮膚を透過する薬物の透過係数、 C_{app} は投与濃度、CLは血漿クリアランス、 C_p は定常状態における薬物の血漿中濃度である。上式を C_p を求めるための式に変形すると、次の様になる。

$$C_p = \frac{A \cdot K_p \cdot C_{app}}{CL} \quad \text{式10.7}$$

【0280】

ここで、Aに 20 cm^2 、 C_{app} に $5\text{ mg}/\text{cm}^3$ をそれぞれ代入し、且つ体重70kgのヒトにおける

50

D - 2 - Nal - c(Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys) - Thr - NH₂の既知の値(292 (ml/hr)/Kg x 70 Kg = 20,440 cm³/hr)をCLに代入すると、C_pは下記の様に算出される。

$$C_p = 4.89 \times 10^{-3} (\text{mg/hr/cm}^3) K_p \quad \text{式10.8}$$

【0281】

着目する薬物の親油性と分子量にもとづいてK_pを求める方法も多数提案されている。PottsとGuy (Pharm. Res., 9:663-669, 1992)は、下記の関係を見出した。

$$\log K_p (\text{cm/hr}) = -2.7 + 0.71 \log KOW - 0.0061 \text{MW} \quad \text{式10.9}$$

一方、Morimotoら(1992)は次式で表される関係を見出している。

$$K_p (\text{cm/s}) = 1.17 \times 10^{-7} KOW^{0.751} + 2.73 \times 10^{-8} \quad \text{式10.10}$$

【0282】

K_pを算出するさらに別の方法として、in vitroデータを用いる方法がHewittらにより記載されている(*In vitro cutaneous disposition of a topical diclofenac lotion in human skin: Effect of a multidose regimen*, in *Percutaneous Absorption*, Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1999)。

$$K_p (\text{cm/h}) = \text{吸収量} (\mu\text{g}) / [\text{面積} \times \text{濃度} (\mu\text{g/cm}^3) \times \text{時間}] \quad \text{式10.11}$$

【0283】

式10.9と式10.10とを用い、K_pの値を化合物Bのジオレイン酸塩の分子量(1,767 g/mol)と、以前に求められたそのKOW値(340.43)とを用いて計算した。さらに、最適化されたドナー・ビヒクルを用いたブタ表皮のin vitro経皮吸収実験で得られた値にもとづき、式10.11を用いてK_pの値を予測した。表21にこれら3種類の方程式を用いて得られた異なるK_pの算出値を示す。

【0284】

【表21】

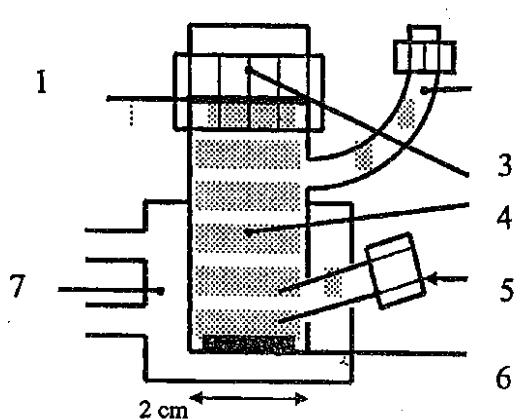
式	K _p の計算値 (cm/hr)
10.9	2.085 × 10 ⁻¹²
10.10	3.348 × 10 ⁻²
10.11	3.476 × 10 ⁻⁴

【0285】

式10.9と式10.10は、主として分子量が比較的小さい水溶性薬物にもとづいて導かれている。したがって、より適切な値は式10.11で与えられると考えられる。ここで式10.8に戻ってみると、C_p = (4.89 × 10⁻³) (3.476 × 10⁻⁴) mg/cm³、即ち、定常状態における血漿中濃度は1.6998 × 10⁻⁶ mg/ml (1.6998ng/ml)と算出される。

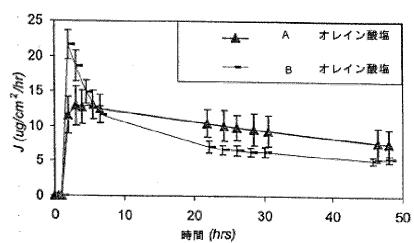
【図1】

FIG:1

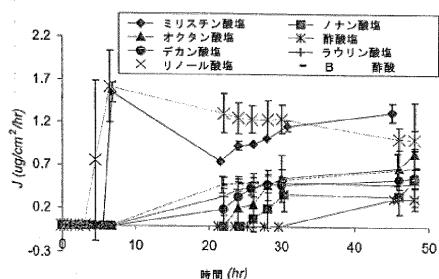


【図2】

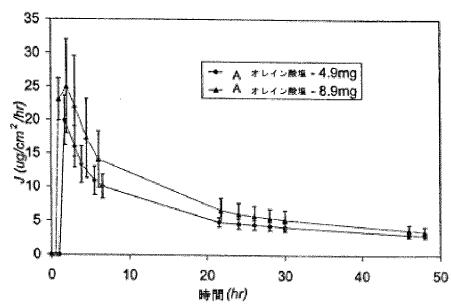
パネル1



パネル2

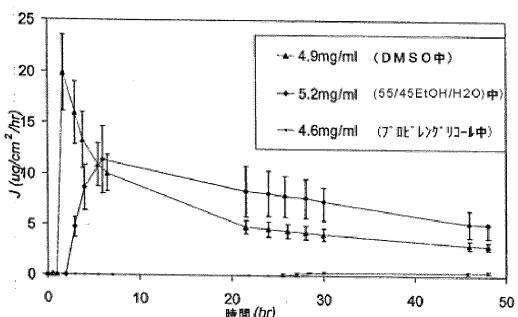


【図3】

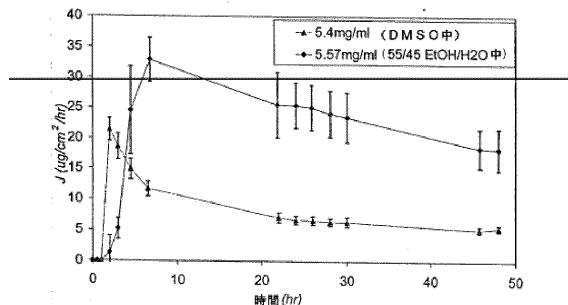


【図4】

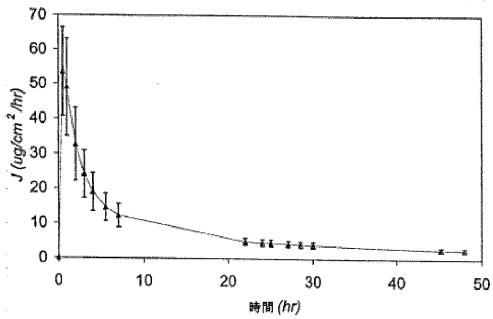
パネル1



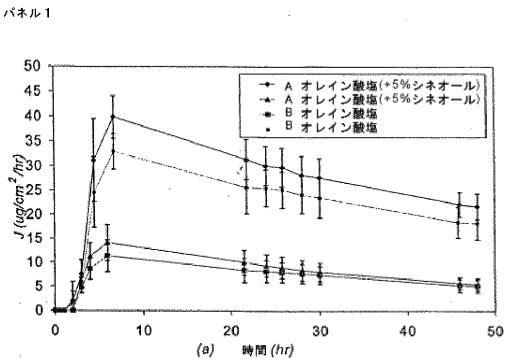
パネル2



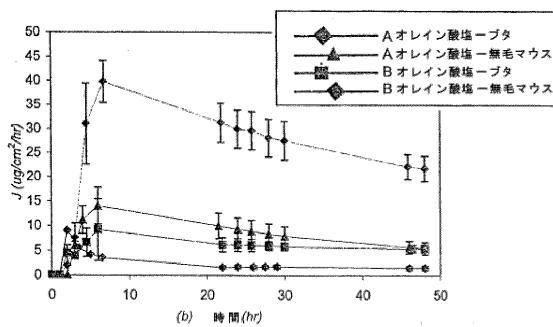
【図5】



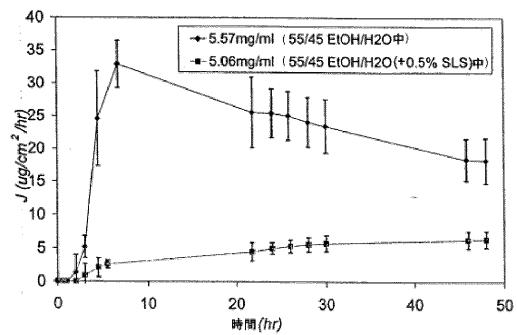
【図7】



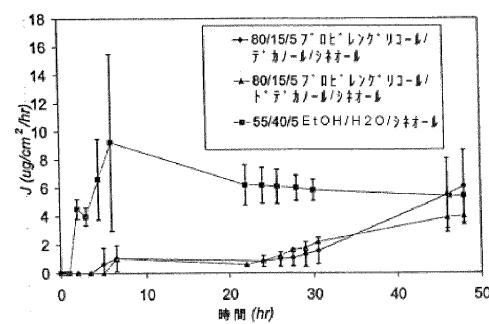
パネル2



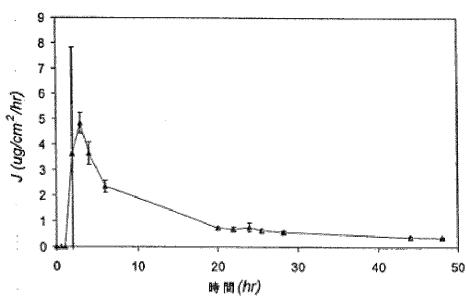
【図6】



【図8】

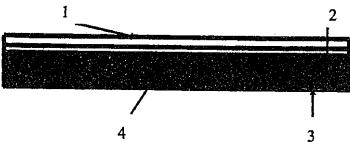


【図9】

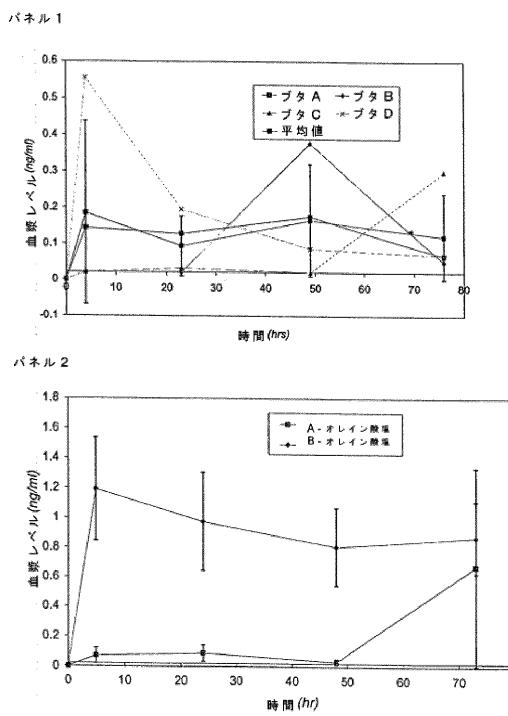


【図10】

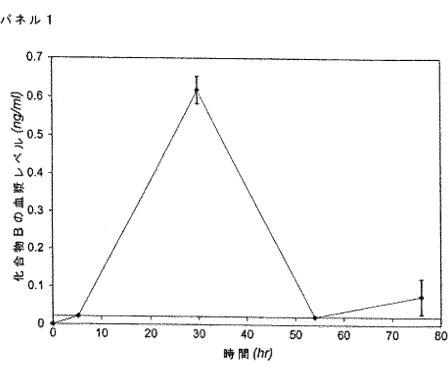
Fig.10



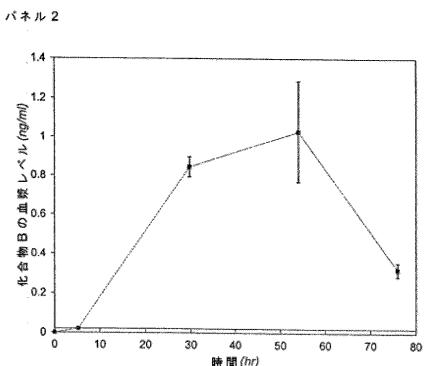
【図 1 1】



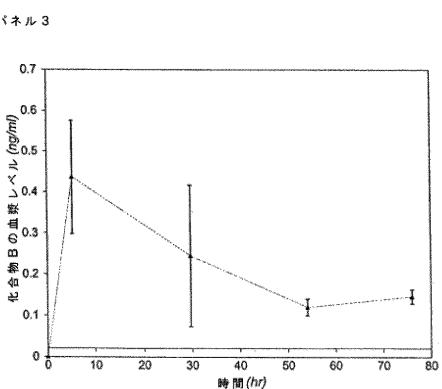
【図 1 2 - 1】



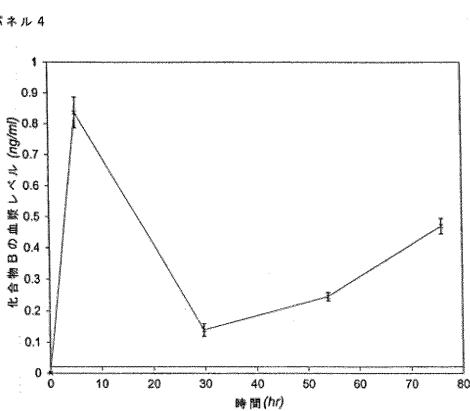
【図 1 2 - 2】



【図 1 2 - 3】



【図 1 2 - 4】



【配列表】

2013523629000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IE2011/000019

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/04 A61K47/12 A61K9/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP 0 211 267 A2 (AMERICAN CYANAMID CO [US]) 25 February 1987 (1987-02-25)</p> <p>abstract page 1, line 10 - page 2, line 16; figure 1 page 6; table 1</p> <p>----- -/-</p>	<p>1-4, 16-18, 20, 32-34, 64-66</p>

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 August 2011

29/08/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Montrone, Marco

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IE2011/000019

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

1-5, 10, 16-21, 32-36, 47-50, 61-67

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IE2011/000019

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 954 975 A (GELLER LEO ET AL) 4 May 1976 (1976-05-04) abstract column 1, lines 25-47 column 3, lines 10-51 column 4, lines 4-31 -----	1-5, 16-20, 32-35, 47-49, 61-67
X	WO 2008/008363 A1 (QUEST PHARMACEUTICAL SERVICES [US]; LI YUHUA [US]; CHIEN BENJAMIN [US]) 17 January 2008 (2008-01-17) abstract page 6, lines 5-10 page 12, line 10 - page 13, line 6 page 15, lines 9-22 page 18, line 28 - page 19, line 7 page 22, lines 10-12 page 24, lines 12-22 page 11, line 4 - page 12, line 10 -----	1,2,4,5, 16-18, 20,21, 32-34, 36,61-66 10
Y	WO 2009/100222 A1 (QPS LLC [US]; LI YUHUA [US]; GUARINO ANDREW [US]; CHIEN BENJAMIN [US]) 13 August 2009 (2009-08-13) abstract page 4, lines 4-15 page 5, lines 1-9 page 6, lines 1-29 page 8, lines 9-30 page 10, line 20 - page 11, line 5 page 12, lines 6-30 page 14, line 3 - page 15, line 20 page 15, line 28 - page 17, line 3 -----	1-5, 16-21, 32-36, 47-50, 61-67 10
X	WO 2006/040447 A1 (OREAL [FR]; THIBAUT SEBASTIEN [FR]; BERNARD BRUNO [FR]; BARBARAT PHILI) 20 April 2006 (2006-04-20) abstract page 1, lines 1-3 page 2, lines 7-20 page 3, lines 7-9 page 7, line 34 - page 8, line 8 page 9, line 28 - page 10, line 8 page 11, line 28 - page 12, line 7 claims 7,13 ----- -/-	1,4,16, 17,20, 32,33, 47,61-67
4		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IE2011/000019

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/083799 A2 (ALZA CORP [US]; ROHLOFF CATHERINE MANYA [US]; BERRY STEPHEN ANDREW [US] 10 August 2006 (2006-08-10)	1-5, 16-21, 32-36, 61-66 10
Y	abstract page 13, paragraphs 60,61 page 3, paragraph 11 - page 4, paragraph 15 page 11, paragraph 53-55 -----	
X	WO 2008/113992 A2 (PLIVA HRVATSKA D O O [HR]; BUCKS TERESA ANNE [GB]; CAPLAR VESNA [HR];) 25 September 2008 (2008-09-25)	1-5, 16-21, 32-36, 47-50, 61-67 10
Y	abstract page 19, line 19 - page 20, line 22 page 16, line 5 - page 17, line 30 -----	
X	US 2003/175329 A1 (AZARNOFF DANIEL L [US] ET AL) 18 September 2003 (2003-09-18)	1-4, 16-20, 32-35, 47-49, 61-67 10
Y	abstract paragraphs [0135] - [0137] paragraphs [0143] - [0146] paragraph [0157] paragraphs [0161], [0166] -----	
Y	WO 94/08610 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; AFFINITY BIOTECH INC [US]; CONSTANTINIDE) 28 April 1994 (1994-04-28) abstract page 4, lines 10-37 page 5, lines 9-38 page 6, line 22 - page 7, line 11 page 12, lines 5-20 -----	10
X	WO 2008/143958 A1 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; DRUM CHESTER [US]) 27 November 2008 (2008-11-27) abstract page 4, lines 12-18 page 15, line 1 - page 16, line 4 -----	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IE2011/000019

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0211267	A2 25-02-1987	AU 587626	B2	24-08-1989
		AU 6061986	A	05-02-1987
		CA 1277596	C	11-12-1990
		DE 3675996	D1	17-01-1991
		DK 350286	A	30-01-1987
		ES 8801878	A1	16-05-1988
		FI 863078	A	30-01-1987
		GR 861984	A1	29-12-1986
		IE 59276	B1	09-02-1994
		IL 79134	A	10-06-1991
		JP 2030709	C	19-03-1996
		JP 7064740	B	12-07-1995
		JP 62029531	A	07-02-1987
		NO 863027	A	30-01-1987
		NZ 216882	A	30-05-1988
		ZA 8605628	A	25-03-1987
US 3954975	A 04-05-1976	NONE		
WO 2008008363	A1 17-01-2008	CA 2657911	A1	17-01-2008
		CN 101511380	A	19-08-2009
		EP 2054073	A1	06-05-2009
		JP 2009543776	A	10-12-2009
		KR 20090043510	A	06-05-2009
		US 2008020016	A1	24-01-2008
WO 2009100222	A1 13-08-2009	AU 2009212373	A1	13-08-2009
		CA 2714514	A1	13-08-2009
		CN 102131483	A	20-07-2011
		EP 2244679	A1	03-11-2010
		JP 2011511088	A	07-04-2011
		US 2010034801	A1	11-02-2010
WO 2006040447	A1 20-04-2006	NONE		
WO 2006083799	A2 10-08-2006	AR 055031	A1	01-08-2007
		US 2006216242	A1	28-09-2006
WO 2008113992	A2 25-09-2008	NONE		
US 2003175329	A1 18-09-2003	NONE		
WO 9408610	A1 28-04-1994	EP 0671937	A1	20-09-1995
		JP 8505367	T	11-06-1996
WO 2008143958	A1 27-11-2008	US 2010196264	A1	05-08-2010

International Application No. PCT/ IE2011/000019

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-5, 16-21, 32-36, 47-50, 61-67(all partially)

A method of altering the bioavailability of a analog of bombesin, said method comprising increasing the lipophilicity of said peptide, wherein said increasing comprises preparing a fatty acid salt of said peptide, compositions, fatty acid salts of said peptides and transdermal delivery devices suitable for said fatty acid salts of said peptides.

2-92. claims: 1-5, 17-21, 32-36, 47-50, 61-67(all partially)

A method of altering the bioavailability of a peptide, said method comprising increasing the lipophilicity of said peptide, wherein said increasing comprises preparing a fatty acid salt of said peptide, wherein the peptide is selected from the list of present claim 5, wherein each analog, agonist or antagonist is considered to be separate invention. Compositions, fatty acid salts of said peptides and transdermal delivery devices suitable for said fatty acid salts of said peptides.

93-97. claims: 1-4, 6-13, 16-20, 22-29, 32-35, 37-44, 47-49, 51-58, 61-67(all partially)

A method of altering the bioavailability of a peptide analog, said method comprising increasing the lipophilicity of said peptide analog, wherein said increasing comprises preparing a fatty acid salt of said peptide analog, wherein said peptide analog salt is either a a somatostatin type-1, type-2, type-3, type-4 or type-5 receptor analog, compositions, fatty acid salts of said peptides and transdermal delivery devices suitable for said fatty acid salts of said peptides.

98-168. claims: 1-4, 14-20, 30-35, 45-49, 59-67(all partially)

A method of altering the bioavailability of a peptide, said method comprising increasing the lipophilicity of said peptide, wherein said increasing comprises preparing a fatty acid salt of said peptide, wherein said peptide is selected from the individual peptides of present claim 14. Compositions, fatty acid salts of said peptides and transdermal delivery devices suitable for said fatty acid salts of said peptides.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 310000288

ザ プロボースト , フエローズ アンド スカラーズ オブ ザ カレッジ オブ ザ ホーリー
アンド アンディバイディッド トリニティ オブ クイーン エリザベス ニア ダブリン
アイルランド、ダブリン 2、カレツジ グリーン

(74)代理人 110000523

アクシス国際特許業務法人

(72)発明者 パトリック・バーナード・ディージー

アイルランド国 1 4 ダブリン、クロンスキー・ロード、リッチビュー・ヴィラズ 1

(72)発明者 トーマス・キーラン・ロフマン

アイルランド国 5 ダブリン、キルスター、ファリー・パーク・ロード、4 5

F ターム(参考) 4C076 BB31 CC30 DD37N DD38N DD41N DD52N DD55N FF34

4C084 AA03 BA01 BA09 BA17 BA19 BA24 DB04 DB09 DB10 DB11
DB22 DB25 DB32 DB35 DB42 DB58 NA11 ZC031 ZC061