

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-535845

(P2024-535845A)

(43)公表日 令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	Z N A 4 C 0 7 6
A 6 1 K	38/08 (2019.01)	A 6 1 K 38/08	4 C 0 8 4
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全106頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-516797(P2024-516797)	(71)出願人	519317011 ペプチロジックス, インク . アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベ ニア州 ピッツバーグ シドニー・ストリ ート 2 6 8 1 2 6 8 1 Sidney Street , Pittsburgh , Pennsy lvania 1 5 2 0 3 , U . S . A .
(86)(22)出願日	令和4年9月14日(2022.9.14)	(74)代理人	110003797 弁理士法人清原国際特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和6年5月15日(2024.5.15)	(72)発明者	ステックベック, ジョナサン, ディー . アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベ ニア州 ピッツバーグ シドニー・ストリ ート 2 6 8 1
(86)国際出願番号	PCT/US2022/076421	(72)発明者	ビコーン, ブラッド, エヌ .
(87)国際公開番号	WO2023/044339		
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)		
(31)優先権主張番号	63/245,770		
(32)優先日	令和3年9月17日(2021.9.17)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	17/730,042		
(32)優先日	令和4年4月26日(2022.4.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 操作された抗微生物ペプチドおよびその使用方法

(57)【要約】

増強した安定性を有する抗微生物性ペプチドを含む医薬製剤が、本開示で提供される。対象に投与する場合、抗微生物性ペプチドを含む医薬製剤を投与することを含む、感染症を処置または予防する方法が本明細書にさらに提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号 1)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 15)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号 16)、
 Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 17)、
 Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 18)、
 Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 19)、
 Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 20)、
 Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 21)、
 Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 22)、
 Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 23)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 24)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val (配列番号 25)、
 またはそれらのあらゆる組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約 70% の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、
 (b) 少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、約 3.5 ~ 約 5.5 の pH を有している、医薬製剤。

【請求項 2】

- 20 で少なくとも 3 か月間保存される場合、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 50

C)により測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項3】

- 20 で少なくとも6か月間安定である、請求項2に記載の医薬製剤。

【請求項4】

- 20 で少なくとも9か月間安定である、請求項2または3に記載の医薬製剤。

【請求項5】

- 20 で少なくとも12か月間安定である、請求項2～4のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項6】

- 20 で少なくとも2年間安定である、請求項2～5のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項7】

- 20 で少なくとも3年間安定である、請求項2～6のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項8】

- 5 で少なくとも3か月間保存される場合、HPLCにより測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項9】

- 5 で少なくとも6か月間安定である、請求項8に記載の医薬製剤。

【請求項10】

- 5 で少なくとも9か月間安定である、請求項8または9に記載の医薬製剤。

【請求項11】

- 5 で少なくとも12か月間安定である、請求項8～10のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項12】

- 5 で少なくとも2年間安定である、請求項8～11のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項13】

- 5 で少なくとも3年間安定である、請求項8～12のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項14】

室温で少なくとも3か月間保存される場合、HPLCにより測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項15】

室温で少なくとも6か月間安定である、請求項14に記載の医薬製剤。

【請求項16】

室温で少なくとも9か月間安定である、請求項14または15に記載の医薬製剤。

【請求項17】

室温で少なくとも12か月間安定である、請求項14～16のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項18】

室温で少なくとも2年間安定である、請求項14～16のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項19】

室温で少なくとも3年間安定である、請求項14～16のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項20】

40 で少なくとも1か月間保存される場合、HPLCにより測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む、請求項1に記載の医薬製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

40 で少なくとも50日間安定である、請求項 2 0に記載の医薬製剤。

【請求項 2 2】

(a) Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号 1)

Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 15)、

Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号 16)、

Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 17)、

Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 18)

Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 19)、

Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 20)、

Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 21)、

Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 22)、

Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 23)、

Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 24)

Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 25)

、またはそれらのあらゆる組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、

(b) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬製剤であって、

40 で少なくとも50日間保存される場合、高速液体クロマトグラフィー (HPLC

10

20

30

40

50

)により測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む、医薬製剤。

【請求項23】

約3.5～約5.5のpHを有している、請求項22に記載の医薬製剤。

【請求項24】

(a) Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号1)
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号15)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号16)、
 Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号17)、
 Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号18)
 、
 Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号19)、
 Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号20)、
 Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号21)、
 Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val (配列番号22)、
 Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号23)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号24)
 、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号25)
 、またはそれらのあらゆる組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、
 (b) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬製剤であって、

約 3.5 ~ 約 5.5 の pH を有し、かつ

40 で少なくとも 50 日間保存される場合、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定して最大で 5 重量%の少なくとも 1 つの不純物を含む、医薬製剤。

【請求項 25】

約 40 の温度で少なくとも約 3 か月間安定である、請求項 21 または 24 に記載の医薬製剤。

【請求項 26】

約 40 の温度で少なくとも約 6 か月間安定である、請求項 21 ~ 25 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 27】

約 40 の温度で少なくとも約 9 か月間安定である、請求項 21 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

10

【請求項 28】

約 40 の温度で少なくとも約 12 か月間安定である、請求項 21 ~ 27 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 29】

約 5.0 の pH を含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 30】

約 4.5 の pH を含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 31】

約 4.9 の pH を含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

20

【請求項 32】

約 4.0 の pH を含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 33】

HPLC により測定して最大で 3.5 重量%の前記少なくとも 1 つの不純物を含む、請求項 2 ~ 32 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 34】

HPLC により測定して最大で 2 重量%の前記少なくとも 1 つの不純物を含む、請求項 2 ~ 33 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 35】

HPLC により測定して最大で 1.5 重量%の前記少なくとも 1 つの不純物を含む、請求項 2 ~ 34 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

30

【請求項 36】

紫外可視分光法により測定して最大で 3 重量%の前記少なくとも 1 つの不純物を含む、請求項 2 ~ 32 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 37】

前記ペプチドが約 10 mg/mL ~ 約 100 mg/mL の濃度で存在する、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 38】

前記ペプチドが、約 15 mg/mL、約 30 mg/mL、約 40 mg/mL、約 70 mg/mL、または約 80 mg/mL の濃度で存在する、請求項 37 に記載の医薬製剤。

40

【請求項 39】

前記ペプチドが、Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号 1) のポリペプチド配列に対して少なくとも約 90% の配列同一性を含む、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 40】

前記ペプチドが、Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val

50

- A r g - A r g - T r p - V a l - A r g - A r g (配列番号 1) を含む、請求項 3 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 1】

前記賦形剤が等張剤を含む、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 2】

前記等張剤が塩化ナトリウムである、請求項 4 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 3】

p H 調整剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 4】

前記 p H 調整剤が、塩酸、水酸化ナトリウム、クエン酸、酢酸、またはそれらのあらゆる組合せを含む、請求項 4 3 に記載の医薬製剤。 10

【請求項 4 5】

p H 緩衝剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 6】

前記 p H 緩衝剤が、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素カリウム、グリシン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、およびそれらのあらゆる組合せからなる群から選択される、請求項 4 5 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 7】

緩衝剤を含まない、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 8】

少なくとも約 3 0 ミリオスモル / キログラム (m O s m / k g) ~ 少なくとも約 8 0 0 m O s m / k g のオスモル濃度を含む、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の医薬製剤。 20

【請求項 4 9】

約 1 0 0 m O s m / k g ~ 約 5 0 0 m O s m / k g のオスモル濃度を含む、請求項 4 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 5 0】

(i) 請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬製剤と、(i i) 注射用滅菌水である水性担体と、(i i i) 混合容器と、(i v) 使用説明書とを備える、キット。

【請求項 5 1】

(v) 重炭酸ナトリウム水溶液である第 2 の水性担体をさらに備える、請求項 5 0 に記載のキット。 30

【請求項 5 2】

(i) 前記医薬製剤、(i i) 前記水性担体、(v) 前記第 2 の水性担体が、使用前に(i i i) 前記混合容器中で組み合わせられる、請求項 5 1 に記載のキット。

【請求項 5 3】

感染症の予防または処置を必要とする対象の感染症を予防または処置する方法であって、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬製剤を感染部位に局所投与する工程を含み、投与は、前記感染部位の洗浄、灌流、デブリードマン、またはそれらの組合せを含み、それにより前記感染症を予防または処置する、方法。 40

【請求項 5 4】

前記感染症が人工関節周囲感染症である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記感染症は細菌感染症であり、細菌種は、黄色ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s)、表皮ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s e p i d e r m i d i s)、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス (S t a p h y l o c o c c u s l u g d e n e n s i s)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (S t a p h y l o c o c c u s h a e m o l y t i c u s)、スタフィロコッカス・ホミニス (S t a p h y l o c o c c u s h o m i n i s)、スタフィロコッカス・サブロフィティクス (S t a p h y l o c o c c u s s a p r o p h y t i c u s)、スタフィロコッカス・ 50

シミュランス (*Staphylococcus simulans*)、スタフィロコッカス・ワーネリー (*Staphylococcus warnerii*)、スタフィロコッカス・カピティス (*Staphylococcus capitis*)、スタフィロコッカス・カブラエ (*Staphylococcus caprae*)、スタフィロコッカス・ペテンコフェリ (*Staphylococcus pettenkoferi*)、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、C群連鎖球菌 (*Group C streptococci*)、ストレプトコッカス・コンステラータス (*Streptococcus constellatus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、コリネバクテリウム・ジェイケイウム (*Corynebacterium jeikeium*)、ラクトバチルス・アシドフィルス (*Lactobacillus acidophilus*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・ノソコムialis (*Acinetobacter nosocomialis*)、アシネトバクター・ピッティ (*Acinetobacter pittii*)、アシネトバクター・ヘモリチカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、アシネトバクター・レイディオレジステン (*Acinetobacter radioresistens*)、アシネトバクター・ウルシンギ (*Acinetobacter ursingii*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、シトロバクター・コセリ (*Citrobacter koseri*)、シトロバクター・セドラキイ (*Citrobacter sedlakii*)、シトロバクター・ブラキイ (*Citrobacter braakii*)、モルガネラ・モルガニー (*Morganella morganii*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアルティ (*Providencia stuartii*)、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、プロピオニバクテリウム・アクネス (*Propionibacterium acnes*)、クロストリディオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*)、クロストリディオイデス・パーFRINGENS (*Clostridioides perfringens*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、プレボテラ・ビビア (*Prevotella bivia*)、エガセラ・レンタ (*Eggerthella lenta*)、ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス (*Peptostreptococcus anaerobius*)、およびそれらのあらゆる組合せからなる群から選択される、請求項53または54に記載の方法。

【請求項56】

前記感染症はバイオフィルムをさらに含む、請求項53～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記医薬製剤の投与が、少なくとも部分的に前記バイオフィルムに浸透するか、前記バ

10

20

30

40

50

Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg -
 Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号24)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val -
 Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val -
 Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg -
 Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Trp - Arg - Val - Val (配列番号25)、
 またはそれらのあらゆる組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同
 一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも1つの薬学的に許容
 可能な賦形剤とを含み、かつ約3.5~約5.5のpHを有している、医薬製剤が本明細
 書に開示される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-20で少なくとも3か月間
 保存される場合、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定して最大で5重量
 %の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-20で
 少なくとも6か月間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-20で少な
 くとも9か月間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-20で少なく
 とも12か月間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-20で少なく
 とも2年間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-20で少なくとも3年間
 安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-5で少なくとも3か月間保存さ
 れる場合、HPLCにより測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む。い
 くつかの実施形態では、医薬製剤は、-5で少なくとも6か月間安定である。いくつか
 の実施形態では、医薬製剤は、-5で少なくとも9か月間安定である。いくつかの実施
 形態では、医薬製剤は、-5で少なくとも12か月間安定である。いくつかの実施形態
 では、医薬製剤は、-5で少なくとも2年間安定である。いくつかの実施形態では、医
 薬製剤は、-5で少なくとも3年間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は
 、室温で少なくとも3か月間保存される場合、HPLCにより測定して最大で5重量%の
 少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、室温で少なく
 とも6か月間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、室温で少なくとも9か
 月間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、室温で少なくとも12か月間安定
 である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、室温で少なくとも2年間安定である。い
 くつかの実施形態では、医薬製剤は、室温で少なくとも3年間安定である。いくつかの実
 施形態では、医薬製剤は、40で少なくとも1か月間保存される場合、HPLCにより
 測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医
 薬製剤は、40で少なくとも50日間保存される場合、HPLCにより測定して最大で
 5重量%の少なくとも1つの不純物を含む。

【0004】

Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val
 - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg
 - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号1)、Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号15)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val -
 Arg - Arg (配列番号16)、Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp -
 Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号17)、Trp - Arg -
 Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp -
 Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号18)、Arg - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val -
 Arg - Arg (配列番号19)、Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg -
 Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg -
 Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号20)、

10

20

30

40

50

Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg -
 Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val -
 Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 21)、Val - Arg -
 Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val -
 Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val -
 Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg -
 Trp - Val - Arg - Arg (配列番号 22)、Arg - Arg - Val - Val -
 Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val -
 Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - 10
 Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 23)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val -
 Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val -
 Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg -
 Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 24)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val -
 Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val -
 Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - 20
 Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Trp - Arg - Val - Val (配列番号 25)、
 またはそれらのあらゆる組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約 70% の配列同
 一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容
 可能な賦形剤とを含む医薬製剤が本明細書に開示され、医薬製剤は、40 で少なくとも
 50 日間保存される場合、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定して最大
 で 5 重量% の少なくとも 1 つの不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は約 3
 . 5 ~ 約 5 . 5 の pH を有している。

【0005】

Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val 30
 - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg
 - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号 1)、Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 15)、
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val -
 Arg - Arg (配列番号 16)、Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp -
 Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 17)、Trp - Arg -
 Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Trp - Trp -
 Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 18)、Arg - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - 40
 Arg - Arg (配列番号 19)、Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg -
 Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg -
 Trp - Trp - Arg - Arg - Trp - Trp - Arg - Arg (配列番号 20)、
 Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg -
 Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg -
 Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val -
 Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号 21)、Val - Arg -
 Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val -
 Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val -
 Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - 50

Trp - Val - Arg - Arg (配列番号22)、Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号23)、Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg (配列番号24)、Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Arg - Val - Val (配列番号25)、またはそれらのあらゆる組合せのポリペプチド配列に対して少なくとも約70%の配列同一性を含むペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬製剤が本明細書に開示され、医薬製剤は、約3.5~約5.5のpHを有し、かつ40で少なくとも50日間保存される場合、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定して最大で5重量%の少なくとも1つの不純物を含む。

【0006】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約40の温度で少なくとも約3か月間安定であり得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約40の温度で少なくとも約6か月間安定であり得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約40の温度で少なくとも約9か月間安定であり得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約40の温度で少なくとも約12か月間安定であり得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は約5.0のpHを含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は約4.5のpHを含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は約4.9のpHを含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は約4.0のpHを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、HPLCにより測定して最大で3.5重量%の上記少なくとも1つの不純物を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、HPLCにより測定して最大で2重量%の上記少なくとも1つの不純物を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、HPLCにより測定して最大で1.5重量%の上記少なくとも1つの不純物を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、紫外可視分光法により測定して最大で3重量%の上記少なくとも1つの不純物を含み得る。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約10mg/mL~約100mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約15mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約70mg/mL、または約80mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Trp - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号1)のポリペプチド配列に対して少なくとも約90%の配列同一性を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg - Val - Arg - Arg - Val - Val - Arg - Arg - Trp - Val - Arg - Arg (配列番号1)を含む。いくつかの実施形態では、賦形剤は等張剤を含む。いくつかの実施形態では、等張剤は塩化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、医薬製剤はpH調整剤をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、pH調整剤は、塩酸、水酸化ナトリウム、またはそれらのあらゆる組合せを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤はpH緩衝剤をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、pH緩衝剤は、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素カリウム、グリシン、トリス(ヒドロキシ

10

20

30

40

50

メチル)アミノメタン、およびそれらのあらゆる組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、製剤は緩衝剤を含まない。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも約30ミリオスモル/キログラム(mOsm/kg)~少なくとも約800mOsm/kgの重量オスモル濃度を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約100mOsm/kg~約500mOsm/kgの重量オスモル濃度を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は溶解度が増加している場合がある。いくつかの実施形態では、溶解度の増加はpHの関数である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、錠剤、液体、シロップ、経口製剤、静脈内製剤、鼻腔内製剤、眼用製剤、耳用製剤、皮下製剤、坐剤、およびそれらのあらゆる組合せの形態であり得る。

【0007】

10

(i)本明細書に開示される医薬製剤と、(ii)注射用滅菌水である水性担体と、(iii)混合容器と、(iv)使用説明書とを備えるキットが本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、キットは、(v)第2の水性担体をさらに含み得、第2の水性担体は重炭酸ナトリウム水溶液である。いくつかの実施形態では、(i)医薬製剤、(ii)水性担体、(v)第2の水性担体が、使用前に(iii)混合容器中で組み合わせられる。

【0008】

感染症の予防または処置を必要とする対象の感染症を予防または処置する方法であって、本明細書に記載される医薬製剤を感染部位に局所投与する工程を含む、方法が本明細書に開示され、投与は、感染部位の洗浄、灌流、デブリードマン、またはそれらの組合せを含み、それにより感染症を予防または処置する。いくつかの実施形態では、感染症は人工関節周囲感染症である。いくつかの実施形態では、感染症は細菌感染症であり、細菌種は、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス(*Staphylococcus lugdenensis*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス(*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス(*Staphylococcus hominis*)、スタフィロコッカス・サプロフィティクス(*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・シミュランス(*Staphylococcus simulans*)、スタフィロコッカス・ワーネリー(*Staphylococcus warnerii*)、スタフィロコッカス・カピティス(*Staphylococcus capitis*)、スタフィロコッカス・カブラエ(*Staphylococcus caprae*)、スタフィロコッカス・ペテンコフェリ(*Staphylococcus pettenkoferi*)、化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ(*Streptococcus agalactiae*)、肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、C群連鎖球菌(*Group C streptococci*)、ストレプトコッカス・コンステラータス(*Streptococcus constellatus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)、コリネバクテリウム・ジェイケイウム(*Corynebacterium jeikeium*)、ラクトバチルス・アシドフィルス(*Lactobacillus acidophilus*)、リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ(*Klebsiella oxytoca*)、アシネトバクター・パウマニ(*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・ノソコムイリス(*Acinetobacter nosocomialis*)、アシネトバクター・ピッティ(*Acinetobacter pittii*)、アシネトバクター・ヘモリチカス(*Acinetobacter haemolyticus*)、アシネトバクター・レイディオレジステンス(*Acinetobacter radioresistens*)

20

30

40

50

ter radioresistens)、アシネトバクター・ウルシングイ (Acinetobacter ursingii)、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、エンテロバクター・クロアカ (Enterobacter cloacae)、エンテロバクター・アエロゲネス (Enterobacter aerogenes)、ステノトロホモナス・マルトフィリア (Stenotrophomonas maltophilia)、シトロバクター・フロインディ (Citrobacter freundii)、シトロバクター・コセリ (Citrobacter koseri)、シトロバクター・セドラキイ (Citrobacter sedlakii)、シトロバクター・ブラキイ (Citrobacter braakii)、モルガネラ・モルガニー (Morganella morganii)、プロビデンシア・レットゲリ (Providencia rettgeri)、プロビデンシア・スチュアルティ (Providencia stuartii)、サルモネラ・ティフィムリウム (Salmonella typhimurium)、志賀赤痢菌 (Shigella dysenteriae)、モラクセラ・カタラーリス (Moraxella catarrhalis)、淋菌 (Neisseria gonorrhoeae)、プロピオニバクテリウム・アクネス (Propionibacterium acnes)、クロストリディオイデス・ディフィシル (Clostridioides difficile)、クロストリディオイデス・パーフリンジェンス (Clostridioides perfringens)、バクテロイデス・フラジリス (Bacteroides fragilis)、プレボテラ・ビビア (Prevotella bivia)、エガセラ・レンタ (Eggerthella lenta)、ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス (Peptostreptococcus anaerobius)、およびそれらのあらゆる組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、感染症はバイオフィルムをさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬剤の投与は、少なくとも部分的にバイオフィルムに浸透するか、バイオフィルムの形成を阻害するか、またはバイオフィルムを破壊する。感染症の予防または処置を必要とする対象の感染症を予防または処置する方法であって、本明細書に記載されるキットを感染部位に局所投与する工程を含む、方法が本明細書に開示され、投与は、感染部位の洗浄、灌流、デブリードマン、またはそれらの組合せを含み、それにより感染症を予防または処置する。

【0009】

参照による援用

本明細書で言及される刊行物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の刊行物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により援用されるように具体的かつ個々に示されるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に援用される。参照により援用される刊行物および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示に矛盾する程度まで、本明細書は、そのような矛盾のある題材に取って代わること、および/または上記題材よりも優先することが意図されている。

【図面の簡単な説明】

【0010】

本開示の新規な特徴は、とりわけ添付の特許請求の範囲とともに説明される。本開示の特徴と利点についてのよりよい理解は、本開示の原則が用いられている例証的な実施形態と添付の図面を説明する以下の詳細な記載とを参照することによって得られる。

【0011】

【図1】固体形態での保存前の配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図2】 - 20 で3年間保存した後の配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図3】固体の配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図4】 40 で7日後、および 40 で54日後の配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

10

20

30

40

50

【図5】pH 7.4のPBS緩衝液中、0日目（下部）および3か月間保存した後（上部）の配列番号1および不純物の例示的な重ね合わせたHPLCクロマトグラフを説明する。不純物ピークは3か月のグラフ上で円で囲まれている。

【図6】pH 5.0の生理食塩水中、0日目（下部）および3か月間保存した後（上部）の配列番号1および不純物の例示的な重ね合わせたHPLCクロマトグラフを説明する。不純物ピークは3か月のグラフ上で円で囲まれている。

【図7】pH 5.0の生理食塩水中、5 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図8】pH 5.0の生理食塩水中、室温で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

10

【図9】pH 5.0の生理食塩水中、-20 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図10】pH 7.4のPBS溶液中、5 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図11】pH 7.4のPBS溶液中、室温で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図12】pH 7.4のPBS溶液中、-20 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図13】pH 7.4のトロメタミン緩衝液中、5 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

20

【図14】pH 7.4のトロメタミン緩衝液中、室温で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図15】pH 7.4のトロメタミン緩衝液中、-20 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図16】pH 7.4のグリシン緩衝液中、5 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図17】pH 7.4のグリシン緩衝液中、室温で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

【図18】pH 7.4のグリシン緩衝液中、-20 で3か月間保存した後の1.0 mg/mLの配列番号1の例示的なHPLCクロマトグラフを説明する。

30

【図19】ある期間にわたって40 で保存された異なるpHの例示的な配列番号1溶液の面積%を描く。

【発明を実施するための形態】

【0012】

医薬製剤

ペプチド

従来の抗微生物化合物に耐性を有する病原体の出現により、抗微生物剤の開発が最も重要になっている。対象に対して投与されると抗微生物活性、抗ウイルス活性、抗真菌活性、または抗腫瘍活性を含むペプチドが本明細書に開示される。本明細書に記載されるペプチドを使用して、(a)細胞膜の負に帯電した表面に結合することおよび/または(b)細胞膜と一体化することによって、細胞膜の完全性を破壊してもよい。本明細書に開示されるペプチドは、細胞膜の負に帯電した表面に結合する能力および/または細胞膜と一体化する能力により細胞膜の完全性を破壊することによって、負に帯電した表面を有する細胞に対する毒性薬剤として機能することができる。他の実施形態では、本明細書に開示されるペプチドは、抗菌性、抗真菌性、抗カビ性、抗寄生虫性、抗原生動物性、抗ウイルス性、抗感染性(anti-infectious)、抗感染性(anti-infective)、ならびに/または殺菌性、殺藻性、殺アメーバ性、殺微生物性、殺菌性、殺真菌性、殺寄生虫性、殺原生動物性(protozoocidal)、および/もしくは殺原虫性(protozoicidal)の特性を有し得る。

40

【0013】

50

本明細書に記載される疾患または症状を処置する方法は、その中に開示されるように、ペプチドまたはペプチドを含有する製剤を対象に投与することにより可能となる。例えば、本明細書に記載されるペプチドまたはペプチドを含む製剤は、細菌細胞膜の構造的完全性の破壊によって、細菌などの病原体の増殖を少なくとも部分的に阻害するために抗微生物剤として投与することができる。対象に投与される場合、本明細書に記載されるペプチドは、広い有用性のために様々な病原体に対する広域スペクトル活性についてスクリーニングすることができる。

【0014】

本明細書に記載される抗微生物ペプチドはさらに、機器をコーティングするための抗微生物フィルムを生成する手段として使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるペプチドは、医療機器、例えば、埋込可能な医療機器の内部および/または外部をコーティングするために使用することができる。本明細書に開示されるペプチドを用いた機器のコーティングは、ペプチドでコーティングされた表面の細胞、細菌、真菌、またはウイルスの成長および増殖を低減することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるペプチドで埋込可能な医療機器をコーティングすることで、対象に医療機器を埋め込む際の対象への感染のリスクを低減することができる。

10

【0015】

本明細書に記載されるペプチドまたは本明細書に記載されるペプチドを含む製剤は、キットに含まれ得ることがさらに意図される。キットは、例えば、デバイスをコーティングするか、または本明細書に記載される疾病もしくは疾患を処置するために、対象または医療従事者によって利用可能である。

20

【0016】

抗微生物ペプチドは、HIV-1ウイルス分離HXB2R Envのアミノ酸828~856に対応するLLP-1ペプチド親配列に由来してもよく、かつLLP-1ペプチド親配列のアナログである(下記の表1を参照)。他のLLP-1ペプチドアナログの抗微生物活性は、以前に記載されている(Tencza et al., 1999, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 44:33-41, Montelaro et al. の米国特許第5,714,577号公報およびMontelaro et al. 米国特許第5,945,507号公報を参照されたく、これらの開示が参照により本明細書に援用される)。抗微生物ペプチドは、(i)両親媒性を最適化すること、(ii)帯電した面のアルギニン(Arg)および/または疎水性の面のバリン(Val)もしくはトリプトファン(Trp)を他のアミノ酸に置換すること、(iii)ペプチド長を増大させることといった原理に基づく修飾を有するLLP-1アナログであってもよい(表1を参照)。アミノ酸配列は、左から右に、そのN末端からそのC末端へと1文字表記および3文字表記で示される。

30

【0017】

40

50

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される少なくとも 1 つのペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 1 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 2 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 3 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 4 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 5 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 6 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 7 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 8 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 9 つ以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 10 個以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 11 個以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 12 個以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 13 個以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 14 個以上のペプチドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、表 1 に列挙されるような本明細書に記載される 15 個以上のペプチドを含む。

【 0 0 2 2 】

本明細書に開示されるペプチドは、その塩であり得る。いくつかの実施形態では、「ペプチド」または「ポリペプチド」という語句の記載は、明示的に記載されなくともその塩を含むように解釈されるべきである。いくつかの実施形態では、塩としては、カルボン酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ステアリン酸塩、アクリル酸塩、カブロン酸塩、プロピオール酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、*o*-アセトキシ安息香酸塩、サリチル酸塩、パモ酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、馬尿酸塩、フタル酸塩、またはテレフタル酸塩）、ハロゲン化物塩（例えば、塩化物、臭化物、またはヨウ化物の塩）、スルホン酸塩（例えば、ベンゼンスルホン酸塩、メチル -、プロモ -、もしくはクロロ - ベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、1 - もしくは 2 - ナフタレン - スルホン酸塩、または 1, 5 - ナフタレンジスルホン酸塩）、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素酸塩 (*monohydrogen phosphate salt*)、リン酸二水素酸塩 (*dihydrogen phosphate salt*)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、硝酸塩、クロム塩（例えば、オクタン酸）などが挙げられ得る。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるペプチドのアミノ酸は、L - アミノ酸であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるペプチドのアミノ酸は、D - アミノ酸であり得る。いくつかの実施形態では、ペプチドは、1、2、3、4、5、6

、 7、 8、 9、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、 23、 24、 25、 26、 27、 28、 29、 30、 31、 32、 33、 34、 35、 36、 37、 38、 39、 または 40 の D - アミノ酸を有してもよく、ペプチド配列内の残りは L - アミノ酸である。いくつかの実施形態では、ペプチドは、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、 23、 24、 25、 26、 27、 28、 29、 30、 31、 32、 33、 34、 35、 36、 37、 38、 39、 または 40 の L - アミノ酸を有してもよく、ペプチド配列内の残りは D - アミノ酸である。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、 1 つ以上の薬学的に許容可能な塩と共に製剤化されてもよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、 *Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977* に記載の塩であってもよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩には、ペプチドと鉱物、有機酸、または無機塩基との反応によって調製される塩が含まれてもよく、このような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、酸性酒石酸塩、臭化物塩、酪酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、 fumaric acid salt, グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン - 1, 6 - 二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、 - ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、 2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素酸塩、 1 - ナフタレンスルホン酸塩、 2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、 3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、およびキシレンスルホン酸塩が挙げられる。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、切断可能なプロドラッグとして製剤化されてもよい。「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用されるとき、対象に投与されて、その後吸収された後に、代謝経路による変換などのいくつかのプロセスを介して、活性な種またはより活性な種に変換され得る薬物前駆体を指してもよい。故に、この用語は、レシピエントに投与されるとペプチド、その薬学的に許容可能な塩、または代謝産物もしくは残基を直接または間接的に提供可能な誘導体を包含してもよい。一部のプロドラッグは、活性を和らげたり、および/または、薬物に溶解度もしくは何らかの他の特性を与えたりする、プロドラッグに存在する化学基を有し得る。一旦、化学基がプロドラッグから切断および/または修飾されると、活性薬物が生成され得る。プロドラッグは、対象に投与されると（例えば、投与されたペプチドをより容易に吸収させることにより）ペプチドの生物学的利用能を増加させたり、生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）へのペプチドの送達を増強したりすることができるプロドラッグであり得る。

【 0 0 2 6 】

pH

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬製剤は、約 3.5 ~ 約 5.5 の pH 値をさらにも含む。医薬製剤は、 3.5 ~ 5.5 の pH 値を含んでもよく、これには、それらの間の増分、例えば、 3.5、 3.6、 3.7、 3.8、 3.9、 4.0、 4.1、 4.2、 4.3、 4.4、 4.5、 4.6、 4.7、 4.8、 4.9、 5.0、

5.1、5.2、5.3、5.4、または5.5、それらの間の増分を含んだものが含まれる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約3.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約3.6のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約3.7のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約3.8のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約3.9のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.0のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.1のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.2のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.3のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.4のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.6のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.7のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.8のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.9のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5.0のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5.1のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5.2のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5.3のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5.4のpHを有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5.5のpHを有する。

10

【0027】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、pH値が少なくとも3.5～少なくとも5.5、少なくとも3.6～少なくとも5.5、少なくとも3.7～少なくとも5.5、少なくとも3.8～少なくとも5.5、少なくとも3.9～少なくとも5.5、少なくとも4.0～少なくとも5.5、少なくとも4.1～少なくとも5.5、少なくとも4.2～少なくとも5.5、少なくとも4.3～少なくとも5.5、少なくとも4.4～少なくとも5.5、少なくとも4.5～少なくとも5.5、少なくとも4.6～少なくとも5.5、少なくとも4.7～少なくとも5.5、少なくとも4.8～少なくとも5.5、少なくとも4.9～少なくとも5.5、少なくとも5.0～少なくとも5.5、少なくとも5.1～少なくとも5.5、少なくとも5.2～少なくとも5.5、少なくとも5.3～少なくとも5.5、または少なくとも5.4～少なくとも5.5である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、pH値が少なくとも3.5～少なくとも5.5、少なくとも3.5～少なくとも5.4、少なくとも3.5～少なくとも5.3、少なくとも3.5～少なくとも5.2、少なくとも3.5～少なくとも5.1、少なくとも3.5～少なくとも5.0、少なくとも3.5～少なくとも4.9、少なくとも3.5～少なくとも4.8、少なくとも3.5～少なくとも4.7、少なくとも3.5～少なくとも4.6、少なくとも3.5～少なくとも4.5、少なくとも3.5～少なくとも4.4、少なくとも3.5～少なくとも4.3、少なくとも3.5～少なくとも4.2、少なくとも3.5～少なくとも4.1、少なくとも3.5～少なくとも4.0、少なくとも3.5～少なくとも3.9、少なくとも3.5～少なくとも3.8、少なくとも3.5～少なくとも3.7、または少なくとも3.5～少なくとも3.6である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、pH値が少なくとも3.5～少なくとも5.5、少なくとも3.6～少なくとも5.4、少なくとも3.7～少なくとも5.3、少なくとも3.8～少なくとも5.2、少なくとも3.9～少なくとも5.1、少なくとも4.0～少なくとも5.0、少なくとも4.1～少なくとも4.9、少なくとも4.2～少なくとも4.8、少なくとも4.3～少なくとも4.7、少なくとも4.4～少なくとも4.6、少なくとも4.0～約5.5、少なくとも4.5～約5.5、少なくとも5.0である。

20

30

40

【0028】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、pH値が最大で3.5～最大で5.5、最大で3.6～最大で5.5、最大で3.7～最大で5.5、最大で3.8～最大で5.5、最大で3.9～最大で5.5、最大で4.0～最大で5.5、最大で4.1～最大で5.5、最大で4.2～最大で5.5、最大で4.

50

3 ~ 最大で 5.5、最大で 4.4 ~ 最大で 5.5、最大で 4.5 ~ 最大で 5.5、最大で 4.6 ~ 最大で 5.5、最大で 4.7 ~ 最大で 5.5、最大で 4.8 ~ 最大で 5.5、最大で 4.9 ~ 最大で 5.5、最大で 5.0 ~ 最大で 5.5、最大で 5.1 ~ 最大で 5.5、最大で 5.2 ~ 最大で 5.5、最大で 5.3 ~ 最大で 5.5、または最大で 5.4 ~ 最大で 5.5 である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、pH 値が最大で 3.5 ~ 最大で 5.5、最大で 3.5 ~ 最大で 5.4、最大で 3.5 ~ 最大で 5.3、最大で 3.5 ~ 最大で 5.2、最大で 3.5 ~ 最大で 5.1、最大で 3.5 ~ 最大で 5.0、最大で 3.5 ~ 最大で 4.9、最大で 3.5 ~ 最大で 4.8、最大で 3.5 ~ 最大で 4.7、最大で 3.5 ~ 最大で 4.6、最大で 3.5 ~ 最大で 4.5、最大で 3.5 ~ 最大で 4.4、最大で 3.5 ~ 最大で 4.3、最大で 3.5 ~ 最大で 4.2、最大で 3.5 ~ 最大で 4.1、最大で 3.5 ~ 最大で 4.0、最大で 3.5 ~ 最大で 3.9、最大で 3.5 ~ 最大で 3.8、最大で 3.5 ~ 最大で 3.7、または最大で 3.5 ~ 最大で 3.6 である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、pH 値が最大で 3.5 ~ 最大で 5.5、最大で 3.6 ~ 最大で 5.4、最大で 3.7 ~ 最大で 5.3、最大で 3.8 ~ 最大で 5.2、最大で 3.9 ~ 最大で 5.1、最大で 4.0 ~ 最大で 5.0、最大で 4.1 ~ 最大で 4.9、最大で 4.2 ~ 最大で 4.8、最大で 4.3 ~ 最大で 4.7、最大で 4.4 ~ 最大で 4.6、最大で 4.0 ~ 約 5.5、最大で 4.5 ~ 約 5.5、最大で 5.0 である。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、水性担体に、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、酢酸、クエン酸などの pH 調整剤もしくは当業者に公知である他の pH 調整剤、またはそれらの組合せをさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、pH 調整剤は塩酸である。いくつかの実施形態では、pH 調整剤は水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、pH 調整剤は水酸化アンモニウムである。いくつかの実施形態では、pH 調整剤は酢酸である。いくつかの実施形態では、pH 調整剤はクエン酸である。いくつかの実施形態では、pH 調整剤は、塩酸、水酸化ナトリウム、またはそれらのあらゆる組合せである。

20

【0030】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、pH 緩衝液または pH 緩衝剤をさらに含む。好適な pH 緩衝液または pH 緩衝剤の非限定的な例としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、酢酸、リン酸、リン酸三ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、酒石酸、酒石酸一ナトリウム、二塩基性酒石酸ナトリウム (sodium tartrate dibasic)、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)、ピペラジン-N,N'-ビス(2-エタンスルホン酸) (PIPES)、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES)、当業者に公知である他の pH 緩衝液、またはそれらの組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、クエン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、クエン酸を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、酢酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、酢酸を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、リン酸を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、リン酸三ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、乳酸を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、乳酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、酒石酸を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、酒石酸一ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、二塩基性酒石酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、ピペラジン-N,N'-ビス(2-エタンスルホン酸) (PIPES) を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、2-(N-モルホリノ)エタンス

30

40

50

ルホン酸 (MES) を含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素カリウム、グリシン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、およびそれらのあらゆる組合せを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、リン酸水素ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、リン酸二水素ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、リン酸二水素カリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、リン酸水素カリウムを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、グリシンを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液または pH 緩衝剤は、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む。いくつかの実施形態では、pH 緩衝液はリン酸緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、リン酸塩緩衝液はダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (dPBS) を含む。

【0031】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、pH 緩衝剤または pH 緩衝液を含まなくてもよい。

【0032】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、溶解度が増加し得る。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の溶解度は、医薬製剤の pH の関数である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の溶解度は、医薬製剤の pH 値が低下するにつれて増加する。いくつかの実施形態では、医薬製剤の pH が約 7、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9、約 8、約 8.1、約 8.2、約 8.3、約 8.4、または約 8.5 を下回る場合に、医薬製剤中のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の溶解度が増加する。いくつかの実施形態では、医薬製剤の pH が約 3.5 ~ 約 6.9、約 3.5 ~ 約 5.5、約 3.5 ~ 約 5.0、約 3.5 ~ 約 6.0、約 3.5 ~ 約 6.5 である場合に、医薬製剤中のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の溶解度が増加する。いくつかの実施形態では、医薬製剤中約 3.5、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、約 4、約 4.1、約 4.2、約 4.3、約 4.4、約 4.5、約 4.6、約 4.7、約 4.8、約 4.9、約 5、約 5.1、約 5.2、約 5.3、約 5.4、約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.6、約 6.7、または約 6.9 の pH で、医薬製剤中のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の溶解度が増加する。いくつかの実施形態では、医薬製剤中のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の溶解度は、約 5 の医薬製剤の pH で増加する。いくつかの実施形態では、医薬製剤中のペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩の溶解度は、本明細書に開示されるような医薬製剤中 5 を上回る pH と比較して、約 5 の pH で増加する。

【0033】

安定性

本明細書に記載される安定性とは、一定時間の後に医薬製剤中の不純物 (分解産物など) の量を指すことができる。いくつかの例示的な実施形態では、医薬製剤は、密閉容器中 0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または 95% の相対湿度で、約 - 80 ~ 約 70、約 - 80 ~ 約 60、約 - 70 ~ 約 60、約 - 50 ~ 約 60、約 - 40 ~ 約 60、約 - 30 ~ 約 60、約 - 20 ~ 約 60、約 - 10 ~ 約 60、約 0 ~ 約 60、約 5 ~ 約 60、約 10 ~ 約 60、約 20 ~ 約 60、約 25 ~ 約 60、約 30 ~ 約 60、約 - 80 ~ 約 50、約 - 80 ~ 約 40、約 - 80 ~ 約 30、約 - 80 ~ 約 20、約 - 80 ~ 約 10、約 - 80 ~ 約 5、約 - 80 ~ 約 0、約 - 80 ~ 約 - 10、約 - 80 ~ 約 - 20、約 - 80 ~ 約 - 30、約 - 20 ~ 約 40、約 - 20、約 5、約 40、または室温の温度で保存された場合、少なくとも約 1 か月、2 か月、

3 か月、4 か月、5 か月、6 か月、7 か月、8 か月、9 か月、10 か月、11 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、または5 年間安定であり得、医薬製剤の pH は、約 3.5 ~ 約 5.5、約 4.0 ~ 約 5.5、約 4.1 ~ 約 5.5、約 4.2 ~ 約 5.5、約 4.3 ~ 約 5.5、約 4.4 ~ 約 5.5、約 4.5 ~ 約 5.5、約 4.6 ~ 約 5.5、約 4.7 ~ 約 5.5、約 4.8 ~ 約 5.5、約 4.9 ~ 約 5.5、約 5.0 ~ 約 5.5、約 5.1 ~ 約 5.5、約 5.2 ~ 約 5.5、約 5.3 ~ 約 5.5、約 5.4 ~ 約 5.5、約 4.5 ~ 約 5.4、約 4.6 ~ 約 5.3、約 4.7 ~ 約 5.3、約 4.8 ~ 約 5.2、約 4.9 ~ 約 5.1、または約 5.0 である。いくつかの実施形態では、室温は約 20 ~ 約 22 と定義されてもよい。

【0034】

10

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-20 で保存された場合、約 1 か月、約 50 日、約 2 か月、約 3 か月、約 6 か月、約 9 か月、約 12 か月、約 2 年、約 3 年、約 5 年、または約 10 年間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、-5 で保存された場合、約 1 か月、約 50 日、約 2 か月、約 3 か月、約 6 か月、約 9 か月、約 12 か月、約 2 年、約 3 年、約 5 年、または約 10 年間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、室温で保存された場合、約 1 か月、約 50 日、約 2 か月、約 3 か月、約 6 か月、約 9 か月、約 12 か月、約 2 年、約 3 年、約 5 年、または約 10 年間安定である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、40 で保存された場合、約 1 か月、約 50 日、約 2 か月、約 3 か月、約 6 か月、約 9 か月、約 12 か月、約 2 年、約 3 年、約 5 年、または約 10 年間安定である。

20

【0035】

安定性は、ある期間の後に残ったペプチドの量を測定することによって判定できる。いくつかの実施形態では、ある期間の後に、少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.1%、95.2%、95.3%、95.4%、95.5%、95.6%、95.7%、95.8%、95.9%、96%、96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、または 100% 残っている。

30

【0036】

安定性は、ある期間の後にペプチドおよび特定の不純物（分解産物など）の量を測定することによってさらに判定できる。いくつかの実施形態では、ある期間の後の不純物の量は、最大で 6%、最大で 5.9%、最大で 5.8%、最大で 5.7%、最大で 5.6%、最大で 5.5%、最大で 5.4%、最大で 5.3%、最大で 5.2%、最大で 5.1%、最大で 5%、最大で 4.9%、最大で 4.8%、最大で 4.7%、最大で 4.6%、最大で 4.5%、最大で 4.4%、最大で 4.3%、最大で 4.2%、最大で 4.1%、最大で 4.0%、最大で 3.9%、最大で 3.8%、最大で 3.7%、最大で 3.6%、最大で 3.5%、最大で 3.4%、最大で 3.3%、最大で 3.2%、最大で 3.1%、最大で 3%、最大で 2.9%、最大で 2.8%、最大で 2.7%、最大で 2.6%、最大で 2.5%、最大で 2.4%、最大で 2.3%、最大で 2.2%、最大で 2.1%、最大で 2%、最大で 1.9%、最大で 1.8%、最大で 1.7%、最大で 1.6%、最大で 1.5%、最大で 1.4%、最大で 1.3%、最大で 1.2%、最大で 1.1%、最大で 1%、最大で 0.9%、最大で 0.8%、最大で 0.7%、最大で 0.6%、最大で 0.5%、最大で 0.4%、最大で 0.4%、最大で 0.3%、最大で 0.2%、最大で 0.1% であってもよい。

40

【0037】

いくつかの実施形態では、ある期間の後の不純物（分解産物など）の量は、約 6%、約

50

5.9%、約5.8%、約5.7%、約5.6%、約5.5%、約5.4%、約5.3%、約5.2%、約5.1%、約5%、約4.9%、約4.8%、約4.7%、約4.6%、約4.5%、約4.4%、約4.3%、約4.2%、約4.1%、約4.0%、約3.9%、約3.8%、約3.7%、約3.6%、約3.6%、約3.5%、約3.4%、約3.3%、約3.2%、約3.1%、約3%、約2.9%、約2.8%、約2.7%、約2.6%、約2.5%、約2.4%、約2.3%、約2.2%、約2.1%、約2%、約1.9%、約1.8%、約1.7%、約1.6%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、ほぼ0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.4%、約0.3%、約0.2%、または約0.1%であってもよい。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物(分解産物など)の量は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、3週間、1か月、54日、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、1年、2年、3年、4年、または5年の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、7日の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、14日の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、1か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、2か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、54日の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、3か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、4か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、5か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、6か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、7か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、8か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、9か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、10か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、11か月の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、1年の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、2年の保存期間の後に測定される。いくつかの実施形態では、ペプチドおよび/または不純物の量は、3年の保存期間の後に測定される。

20

30

【0039】

いくつかの実施形態では、ある期間の後に残ったペプチドおよび/または不純物(分解産物など)の量は、質量スペクトルの曲線下面積の分析を実行することによって判定できる。いくつかの実施形態では、ある期間の後に残ったペプチドおよび/または不純物の量は、タンデム質量分析法(MS/MS)で得た質量スペクトルの曲線下面積の分析を実行することによって判定できる。いくつかの実施形態では、ある期間の後に残ったペプチドおよび/または不純物の量は、紫外可視アッセイを使用することによって判定できる。いくつかの実施形態では、ある期間の後に残ったペプチドおよび/または不純物の量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の曲線下面積の分析を実行することによって判定できる。いくつかの実施形態では、ある期間の後に残ったペプチドおよび/または不純物の量は、超高速液体クロマトグラフィー(UPLC)の曲線下面積の分析を実行することによって判定できる。いくつかの実施形態では、ある期間の後に残ったペプチドの量は、%による純度または曲線下面積%による純度として測定することができる。いくつかの実施形態では、ある期間の後に残った不純物の量は、総不純物%または総不純物曲線下面積%として測定することができる。

40

50

複数の不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ある期間の後に紫外可視分光法により測定して最大で0.5重量%の複数の不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ある期間の後に紫外可視分光法により測定して最大で0.1重量%の複数の不純物を含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約0.001 μg/mL ~ 約10 g/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約0.001 μg/mL、約0.01 μg/mL、約0.1 μg/mL、約1 μg/mL、約10 μg/mL、約100 μg/mL、約1 mg/mL、約5 mg/mL、約10 mg/mL、約15 mg/mL、約20 mg/mL、約25 mg/mL、約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL、約50 mg/mL、約55 mg/mL、約60 mg/mL、約65 mg/mL、約70 mg/mL、約75 mg/mL、約80 mg/mL、約85 mg/mL、約90 mg/mL、約95 mg/mL、約100 mg/mL、約110 mg/mL、約120 mg/mL、約130 mg/mL、約140 mg/mL、約150 mg/mL、約160 mg/mL、約170 mg/mL、約180 mg/mL、約190 mg/mL、約200 mg/mL、約200 mg/mL、約220 mg/mL、約240 mg/mL、約260 mg/mL、約280 mg/mL、約300 mg/mL、約320 mg/mL、約340 mg/mL、約360 mg/mL、約380 mg/mL、約400 mg/mL、約440 mg/mL、約460 mg/mL、約480 mg/mL、500 mg/mL、約1 g/mL、または約10 g/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約15 mg/mL、約30 mg/mL、約40 mg/mL、約50 mg/mL、約60 mg/mL、約70 mg/mL、約80 mg/mL、約90 mg/mL、または約40 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約40 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約80 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約90 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約100 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約200 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約300 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約400 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約500 mg/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約1 g/mLで保存され得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、約10 g/mLで保存され得る。

【0044】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、高張、等張、または低張であってもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は高張でもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は等張でもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は低張でもよい。

【0045】

いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、液体または固体として保存することができる。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、液体として保存することができる。いくつかの実施形態では、医薬製剤、ペプチド、またはその薬学的に許容可能な塩は、固体として保存することができる。

【0046】

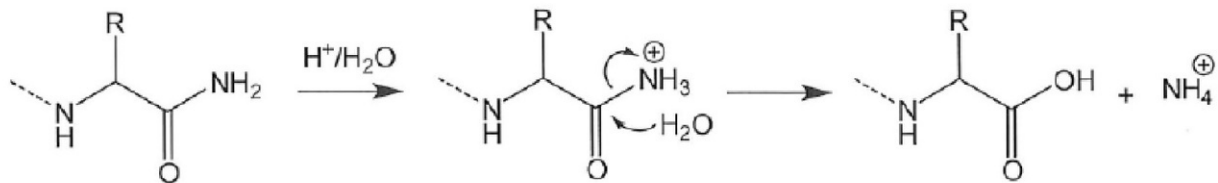
特定の理論によって束縛されるものではないが、不純物または複数の不純物は、C末端

- CONH₂ (アミド) を - CO₂H (カルボン酸) に変換する、酸触媒の C 末端脱アミド化から生じる場合がある。特定の理論によって束縛されるものではないが、ペプチド配列またはアミノ酸の高い塩基度は、長期安定性に寄与する場合がある。特定の理論によって束縛されるものではないが、ペプチド製剤中に存在する高レベルの酸は、長期安定性に寄与する場合がある。特定の理論によって束縛されるものではないが、酸性ペプチド製剤は、長期安定性をもたらす場合がある。特定の理論によって束縛されるものではないが、pH が少なくとも 7 未満のペプチド製剤は、長期安定性をもたらす場合がある。特定の理論によって束縛されるものではないが、pH が約 5 のペプチド製剤は、長期安定性をもたらす場合がある。特定の理論によって束縛されるものではないが、不純物または複数の不純物は、少なくとも 1 つの Arg の脱アミノ化、少なくとも 1 つの Arg のシトルリンへの変換、少なくとも 1 つのアミノ酸の損失、少なくとも 1 つの側鎖の損失、または少なくとも 1 つの Arg 側鎖の損失もしくは切断から生じる場合がある。

10

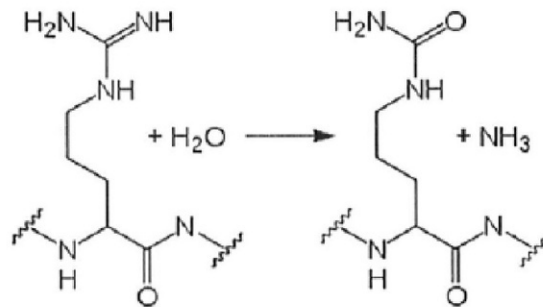
【 0 0 4 7 】

【 化 1 】



20

脱アミド化の化学的変換



30

脱イミノ化の化学的変換

【 0 0 4 8 】

薬学的に許容可能な賦形剤

本明細書に開示される少なくとも 1 つのペプチドは、医薬製剤として製剤化することができる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、本明細書に記載されるペプチドと少なくとも 1 つの賦形剤とを含み得る。「薬学的に許容可能な」とは、担体、希釈剤、または賦形剤が製剤の他の成分と適合性がなければならず、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。「適合性のある」という用語は、本明細書で使用されるとき、製剤の成分が、通常の使用状況下で製剤の薬学的効力を実質的に低下させるような相互作用がないように、対象化合物と互いに混和できることを意味する。

40

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は賦形剤を含み得る。賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986) に記載の賦形剤であり

50

得る。

【0050】

好適な賦形剤の非限定的な例としては、緩衝剤、防腐剤、安定剤、結合剤、圧縮剤 (compactation agent)、潤滑剤、キレート剤、分散向上剤、崩壊剤、香味剤、甘味剤、および/または着色剤が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、1つ以上の追加の薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。薬学的に許容可能な添加剤のリストについては、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) を参照されたい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、好ましくは、処置の対象となる動物への投与、好ましくは、哺乳動物への投与に好適であるように十分に高い純度かつ十分に低い毒性のものである。

10

【0051】

いくつかの実施形態では、賦形剤は防腐剤を含み得る。好適な防腐剤の非限定的な例としては、トコフェロールおよびアスコルビン酸などの抗酸化剤、ならびに、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールなどの抗微生物剤が挙げられ得る。さらに、抗酸化剤としては、EDTA、クエン酸、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、亜硫酸ナトリウム、p-アミノ安息香酸、グルタチオン、没食子酸プロピル、システイン、メチオニン、エタノール、およびN-アセチルシステインが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、防腐剤としては、バリダマイシンA、TL-3、オルトバナジン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム、N-a-トシル-Phe-クロロメチルケトン、N-a-トシル-Lys-クロロメチルケトン、アプロチニン、フェニルメチルスルホニルフッ化物、ジソプロピルフルオロホスフェート、キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、グランザイム阻害剤、細胞接着阻害剤、細胞分裂阻害剤、細胞周期阻害剤、脂質シグナル伝達阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、還元剤、アルキル化剤、抗微生物剤、オキシダーゼ阻害剤、または他の阻害剤が挙げられ得る。

20

【0052】

いくつかの実施形態では、賦形剤は結合剤を含み得る。好適な結合剤の非限定的な例としては、デンプン、化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキサゾリドン (polyvinyl oxoazolidone)、ポリビニルアルコール、C₁₂-C₁₈ 脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、単糖類、オリゴ糖類、およびそれらの組合せが挙げられ得る。医薬製剤に使用可能な結合剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、コムギデンプンなどのデンプン、スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトース、マルトデキストリンなどの糖類、天然ゴムおよび合成ゴム、ゼラチン、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン (ポビドン)、ポリエチレングリコール (PEG)、ワックス、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、ソルビトール、キシリトール、マンニトールなどのアルコール、ならびに水、またはそれらの組合せから選択され得る。

30

40

【0053】

いくつかの実施形態では、賦形剤は潤滑剤を含み得る。好適な潤滑剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、水添植物油、sterotex、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、および軽油が挙げられ得る。医薬製剤に使用可能な潤滑剤は、金属ステアリン酸塩 (ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムなど)、脂肪酸エステル (フマル酸ステアリルナトリウムなど)、脂肪酸 (ステアリン酸など)

50

、脂肪族アルコール、ベヘン酸グリセリル、鉱油、パラフィン、水添植物油、ロイシン、ポリエチレングリコール（PEG）、金属ラウリル硫酸塩類（ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムなど）、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、およびタルク、またはそれらの組合せから選択され得る。

【0054】

いくつかの実施形態では、賦形剤は分散向上剤を含み得る。好適な分散剤の非制限的な例としては、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、ベントナイト、精製された木材セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、同形のケイ酸塩、および高HLB乳化界面活性剤としての微結晶性セルロースが挙げられ得る。

【0055】

いくつかの実施形態では、賦形剤は崩壊剤を含み得る。いくつかの実施形態では、崩壊剤は非発泡性の崩壊剤であり得る。好適な非発泡性の崩壊剤の非限定的な例としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、ならびにその 化および加工されたデンプンなどのデンプン、甘味剤、ベントナイトなどの粘土、微結晶性セルロース、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン（pectin）、およびトラガントなどのゴムが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、崩壊剤は発泡性の崩壊剤であり得る。好適な発泡性の崩壊剤の非限定的な例としては、クエン酸と組み合わせた重炭酸ナトリウム、および酒石酸と組み合わせた重炭酸ナトリウムが挙げられ得る。

【0056】

いくつかの実施形態では、賦形剤は香味剤を含み得る。外層へ組み込まれる香味剤は、合成香味油および香味芳香族化合物、天然油、植物、葉、花、および果物からの抽出物、ならびにこれらの組合せから選択され得る。いくつかの実施形態では、香味剤は、シナモン油、冬緑油、ハッカ油、クローバー油、干草油、アニス油、ユーカリ、バニラ、レモン油、オレンジ油などの柑橘類の油、ブドウ、およびグレープフルーツ油、ならびにリンゴ、モモ、西洋ナシ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、およびアブリコットを含むフルーツエッセンスからなる群から選択され得る。

【0057】

いくつかの実施形態では、賦形剤は甘味剤を含み得る。適切な甘味剤の非限定的な例としては、グルコース（コーンシロップ）、デキストロース、転化糖、フルクトース、およびそれらの混合物（担体として使用されない場合）、サッカリン、およびナトリウム塩などのその様々な塩類、アスパルテームなどのジペプチド甘味剤、ジヒドロカルコン化合物、グリチルリチン、ステビア・レバウディアナ（*Stevia Rebaudiana*）（ステビオシド）、スクラロースなどのスクロースのクロロ誘導体、ならびにソルビトール、マンニトール、シリトール（sorbitol）などの糖アルコールが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、賦形剤は糖であってもよい。好適な糖類の非限定的な例としては、グルコース、スクロース、デキストロース、ラクトース、マルトデキストリン、フルクトース、およびそれらの混合物が挙げられ得る。

【0058】

いくつかの実施形態では、賦形剤は着色剤を含み得る。好適な着色剤の非限定的な例としては、食品、医薬品、および化粧品用の着色剤（FD&C）、医薬品および化粧品用の着色剤（D&C）、ならびに、外用医薬品および外用化粧品用の着色剤（Ext. D&C）が挙げられ得る。着色剤は染料として使用され得る。

【0059】

いくつかの実施形態では、賦形剤は等張剤を含み得る。例としては、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、乳酸ナトリウム、塩化銅、硫酸銅、リン酸一カリウム、スクロース、デキストロース、またはグルコースが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、等張剤は塩化ナトリウムである。

【0060】

いくつかの実施形態では、賦形剤はキレート剤を含み得る。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

キレート剤は殺真菌性キレート剤であり得る。例としては、エチレンジアミン - N, N, N', N' - 四酢酸 (EDTA)、EDTA の二ナトリウム、三ナトリウム、四ナトリウム、二カリウム、三カリウム、二リチウム、およびニアンモニウム塩、EDTA のバリウム、カルシウム、コバルト、銅、ジスプロシウム、ユウロピウム、鉄、インジウム、ランタン、マグネシウム、マンガン、ニッケル、サマリウム、ストロンチウム、または亜鉛キレート、トランス - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン - N, N, N', N' - 四酢酸 - 水和物、N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) グリシン、1, 3 - ジアミノ - 2 - ヒドロキシプロパン - N, N, N', N' - 四酢酸、1, 3 - ジアミノプロパン - N, N, N', N' - 四酢酸、エチレンジアミン - N, N' - 二酢酸、エチレンジアミン - N, N' - ジプロピオン酸ジヒドロクロリド、エチレンジアミン - N, N' - ビス (メチレンホスホン酸) 半水 10 和物、N - (2 - ヒドロキシエチル) エチレンジアミン - N, N', N' - 三酢酸、エチレンジアミン - N, N, N', N' - テトラキス (メチレンホスホン酸)、O, O' - ビス (2 - アミノエチル) エチレングリコール - N, N, N', N' - 四酢酸、N, N - ビス (2 - ヒドロキシベンジル) エチレンジアミン - N, N - 二酢酸、1, 6 - ヘキサメチレンジアミン - N, N, N', N' - 四酢酸、N - (2 - ヒドロキシエチル) イミノ二酢酸、イミノ二酢酸、1, 2 - ジアミノプロパン - N, N, N', N' - 四酢酸、ニトリロ三酢酸、ニトリロ三プロピオン酸、ニトリロトリス (メチレンホスホン酸) の三ナトリウム塩、7, 19, 30 - トリオキサ - 1, 4, 10, 13, 16, 22, 27, 33 - オクタアザビシクロ [11, 11, 11] ペンタトリアコンタンヘキサヒドロプロミド、またはトリエチレントトラミン - N, N, N', N'', N'', N'' - 六酢酸が挙げられ得るが、これらに 20 限定されない。

【0061】

いくつかの実施形態では、賦形剤は希釈剤を含み得る。希釈剤の非限定的な例としては、水、グリセロール、メタノール、エタノール、および他の類似した生体適合性の希釈剤が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、希釈剤は、酢酸、クエン酸、マレイン酸、塩酸、リン酸、硝酸、硫酸、または類似したものなどの酸性水溶液であり得る。他の場合では、希釈剤は、炭酸カルシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、リン酸カルシウムなどのアルカリ金属リン酸塩、硫酸カルシウムなどのアルカリ金属硫酸塩、セルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロースなどのセルロース誘導体、酸化マグネシウム、デキストリン、フルクトース、デキストロース、パルミトステアリン酸グリセリル、ラクチトール、カオリン (caoline)、ラクトース、マルトース、マンニトール、シメチコン、ソルビトール、デンプン、化デンプン、タルク、キシリトール、および/または無水物、水和物、および/またはその薬学的に許容可能な誘導体、あるいはそれらの組合せを含む群から選択され得る。

【0062】

他の実施形態では、賦形剤は界面活性剤を含み得る。界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (ポリソルベート)、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ドクサートナトリウム、第四級アンモニウム化合物、L - ロイシンなどのアミノ酸、脂肪酸の糖エステル、脂肪酸のグリセリド、またはそれらの組合せから選択され得るが、これらに限定されない。

【0063】

いくつかの実施形態では、賦形剤は水性担体を含み得る。いくつかの実施形態では、水性担体は、乳酸加リンゲル液、生理食塩水 (0.9 w/v%)、注射用滅菌水、または炭酸ナトリウム水溶液である。いくつかの実施形態では、水性担体は乳酸加リンゲル液である。いくつかの実施形態では、水性担体は生理食塩水 (0.9 w/v%) である。いくつかの実施形態では、水性担体は注射用滅菌水である。いくつかの実施形態では、水性担体は重炭酸ナトリウム水溶液である。いくつかの実施形態では、重炭酸ナトリウム水溶液は 8.4% 重炭酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理学的に等 50

張であるか、生理学的に低張であるか、または生理学的に高張である。いくつかの実施形態では、水性担体は生理学的に等張である。いくつかの実施形態では、水性担体は生理学的に低張である。いくつかの実施形態では、水性担体は、生理学的に低張であり（亜生理学的容量オスモル濃度または重量オスモル濃度）、例えば、水で希釈した乳酸加リンゲル液、生理食塩水（0.9 w/v%）、または重炭酸ナトリウム水溶液の変性である。いくつかの実施形態では、水性担体は生理学的に高張である。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1ミリオスモル/リットル（mOsm/L）～約5,000 mOsm/Lの範囲の総容量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1 mOsm/L、約50 mOsm/L、約100 mOsm/L、約150 mOsm/L、約200 mOsm/L、約250 mOsm/L、約300 mOsm/L、約350 mOsm/L、約400 mOsm/L、約450 mOsm/L、約500 mOsm/L、約1000 mOsm/L、約1500 mOsm/L、約2000 mOsm/L、約2500 mOsm/L、約3000 mOsm/L、約3500 mOsm/L、約4000 mOsm/L、約4500 mOsm/L、または約5000 mOsm/Lの総容量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1ミリオスモル/キログラム（mOsm/kg）～5000 mOsm/kgの範囲の総重量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1 mOsm/kg、約50 mOsm/kg、約100 mOsm/kg、約150 mOsm/kg、約200 mOsm/kg、約250 mOsm/kg、約300 mOsm/kg、約350 mOsm/kg、約400 mOsm/kg、約450 mOsm/kg、約500 mOsm/kg、約1000 mOsm/kg、約1500 mOsm/kg、約2000 mOsm/kg、約2500 mOsm/kg、約3000 mOsm/kg、約3500 mOsm/kg、約4000 mOsm/kg、約4500 mOsm/kg、または約5000 mOsm/kgの総容量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.001モル（M）～1.0 Mの範囲の総イオン強度を有してもよい。いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.001 M、約0.01 M、約0.015 M、約0.02 M、約0.025 M、約0.03 M、約0.035 M、約0.04 M、約0.05 M、約0.055 M、約0.06 M、約0.065 M、約0.07 M、約0.075 M、約0.08 M、約0.085 M、約0.09 M、約0.1 M、約0.12 M、約0.14 M、約0.15 M、約0.16 M、約0.18 M、約0.2 M、約0.22 M、約0.24 M、約0.25 M、約0.26 M、約0.28 M、約0.3 M、約0.35 M、約0.4 M、約0.45 M、約0.5 M、約0.55 M、約0.6 M、約0.65 M、約0.7 M、約0.75 M、約0.8 M、約0.85 M、約0.9 M、約0.95 M、または約1.0 Mの総イオン強度を有してもよい。いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.1ミリ当量/mL（mEq/L）～約1000 mEq/Lの範囲の電解質濃度を有してもよい。いくつかの実施形態では、水性担体は、約0.1 mEq/mL、約1 mEq/mL、約25 mEq/mL、約50 mEq/mL、約100 mEq/mL、約150 mEq/mL、約200 mEq/mL、約250 mEq/mL、約300 mEq/mL、約350 mEq/mL、約400 mEq/mL、約450 mEq/mL、約500 mEq/mL、約550 mEq/mL、約600 mEq/mL、約650 mEq/mL、約700 mEq/mL、約750 mEq/mL、約800 mEq/mL、約850 mEq/mL、約900 mEq/mL、約950 mEq/mL、または約1000 mEq/mLの電解質濃度を有してもよい。いくつかの実施形態では、水性担体は、約1 mEq/mL～約500 mEq/mL、約50 mEq/mL～約500 mEq/mL、約100 mEq/mL～約300 mEq/mL、約125 mEq/mL～約250 mEq/mL、約100 mEq/mL～約500 mEq/mL、または約100 mEq/mL～約1000 mEq/mLの電解質濃度を有してもよい。

【0064】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、錠剤、液体、シロップ、経口製剤、静脈内製剤、鼻腔内製剤、眼用製剤、耳用製剤、皮下製剤、吸入可能な呼吸器製剤、坐剤、およびそれらのあらゆる組合せの形態にある。医薬製剤の総重量と比較して、医薬製剤中の賦形剤

または賦形剤の組合せの重量分率は、約 80%、70%、60%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、または 1% 未満である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) を参照されたい。

【0065】

処置方法

投与

本明細書に開示される医薬製剤は、様々な形態に製剤化され、多数の異なる手段によって投与され得る。医薬製剤は、望まれるように従来より許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含む製剤において、経口、直腸、または非経口で投与され得る。「非経口」という用語は、本明細書で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射、および注入の技術を含み得る。投与は注射または注入を含み、これには、動脈内、心臓内、脳室内、皮膚内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下、経皮、経粘膜、舌下、口腔、および局所（皮膚上、皮膚、浣腸、目薬、点耳液、鼻腔内、膈を含む）の投与が含まれる。いくつかの例示的な実施形態では、投与経路は、筋肉内、静脈内、皮下、または腹腔内の注射などの注射を介してでもよい。

10

【0066】

いくつかの実施形態では、投与方法は、ペプチドまたは製剤の局所投与であり得る。いくつかの実施形態では、局所投与は、感染部位の洗浄、灌流、デブリードマン、またはそれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、感染部位は、開放創、インプラント (in vivo または ex vivo)、関節、または局所である。いくつかの実施形態では、感染部位は、インプラントまたは関節である。

20

【0067】

いくつかの実施形態では、感染部位の洗浄または灌流は、約 0.5 分 (min) ~ 約 600 分の期間にわたって生じてもよい。いくつかの実施形態では、感染部位の洗浄または灌流は、少なくとも約 1 分、2 分、5 分、10 分、15 分、20 分、30 分、45 分、1 時間、2 時間、3 時間、およびそれらの間の任意の増分の期間にわたって生じてもよい。いくつかの実施形態では、感染部位の洗浄または灌流は、15 分間にわたって生じてもよい。いくつかの実施形態では、感染部位の洗浄または灌流は、30 分間にわたって生じてもよい。

30

【0068】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤の投与は、外科手術の後、あるいは外科手術のケアレジメン（例えば、インプラント温存に向けてのデブリードマンと洗浄 (debridement, antibiotics, and impoⁿent retention; DAIR)）の前、その間、またはその後であってもよい。

【0069】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル、錠剤、カプレット、丸剤、トローチ、ロゼンジ剤、粉末剤、および果粒剤が挙げられ得る。カプセルは、栄養性タンパク質または製剤と、コア材料をカプセル化するシェル壁とを含むコア材料を含み得る。いくつかの実施形態では、コア材料は、固体、液体、およびエマルジョンの少なくとも 1 つを含み得る。いくつかの実施形態では、シェル壁は、軟ゼラチン、硬ゼラチン、およびポリマーの少なくとも 1 つを含み得る。好適なポリマーとしては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、トリメリット酸酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルフタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルコハク酸セルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロースのポリマー、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、メチルアクリル酸アンモニオ (ammonio methacrylate)、アクリル酸エチル、メ

40

50

タクリル酸メチル、および/またはメタクリル酸エチルから形成されたものなどのアクリル酸ポリマーおよびコポリマー（例えば、「Eudragit」という商標名で市販されているそれらのコポリマー）、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアセテートフタレート、酢酸ビニルクロトン酸コポリマー、およびエチレン酢酸ビニルコポリマーなどのビニルポリマーならびにコポリマー、およびシェラック（精製ラック）が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのポリマーは味覚マスキング剤として機能することができる。錠剤、丸剤などは、圧縮、複合圧縮、複合積層、および/またはコーティングされ得る。コーティングは、単一または複数であり得る。いくつかの実施形態では、コーティング材料は、単糖類、多糖類、ならびに植物、真菌、および微生物の少なくとも1つから抽出された糖タンパク質の少なくとも1つを含み得る。非限定的な例としては、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、セルロース、ヘミセルロース、デキストラン、マルトデキストリン、シクロデキストリン、イヌリン、ペクチン、マンナン、アラビアゴム、ローカストビーンゴム、メスキート・ガム、グアーゴム、カラヤゴム、ガティゴム、トラガカントゴム、フノリ、カラゲーニン、寒天、アルギン酸塩、キトサン、またはゲランガムが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、コーティング材料はタンパク質を含み得る。いくつかの実施形態では、コーティング材料は、脂肪および/または油の少なくとも1つを含み得る。いくつかの実施形態では、脂肪および/または油の少なくとも1つは、高温溶解であり得る。いくつかの実施形態では、脂肪および/または油の少なくとも1つは、水素化または部分的に水素化され得る。いくつかの実施形態では、脂肪および/または油の少なくとも1つは、植物由来であり得る。いくつかの実施形態では、脂肪および/または油の少なくとも1つは、グリセリド、遊離脂肪酸、および脂肪酸エステル of the 少なくとも1つを含み得る。いくつかの実施形態では、コーティング材料は少なくとも1つの食用ワックスを含み得る。食用ワックスは、動物、昆虫、または植物由来であり得る。非限定的な例としては、ミツロウ、ラノリン、ベイベリーワックス、カルナウバワックス、および米糠ワックスを含み得る。錠剤および丸剤は、さらに腸溶コーティングで調製され得る。いくつかの実施形態では、錠剤、丸剤などは放出プロファイルの拡張のために製剤化され得る。

【0070】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、局所投与のために製剤で投与され得る。局所投与については、標的領域への直接塗布のために当技術分野で公知のように、活性剤が製剤化される。局所適用のために主として条件付けられた形態は、例えば、クリーム剤、ミルク、ゲル、粉末剤、分散もしくはマイクロエマルジョン、多かれ少なかれ増粘されたローション剤、含浸パッド、軟膏もしくはスティック、石鹸、洗浄剤、ローション剤、または石鹸ケーキの形態をとることができる。この目的のための他の従来形態としては、創傷包帯、コーティングされた包帯または他のポリマー被覆（polymer coverings）、軟膏、クリーム剤、ローション剤、ペースト、ゼリー剤が挙げられる。したがって、本明細書に開示される治療用ペプチドは、皮膚投与のためにパッチまたは包帯を介して送達され得る。代わりに、ペプチドは、ポリアクリル酸塩またはアクリル酸塩/酢酸ビニルコポリマーなどの粘着ポリマーの一部であるように製剤化することができる。長期的な適用については、微孔性および/または通気性の裏当て積層体（backing laminates）を使用することが望ましい場合があり、そのため、皮膚の水和または浸軟を最小限に抑えることができる。裏当て層は、所望の保護機能および支持機能を提供する任意の適切な厚さであり得る。好適な厚さは一般に、約1～約1000ミクロンである。例えば、約10～約300ミクロンである。局所投与は、爪被覆剤またはラッカーの形態であってもよい。例えば、抗真菌ペプチドは、酢酸エチル（NF）、イソプロピルアルコール（USP）、およびイソプロピルアルコール中のポリ[メチルビニルエーテル/マレイン酸]のブチルモノエステルを含む局所投与のための溶液で製剤化することができる。軟膏およびクリーム剤は、例えば、好適な増粘剤および/またはゲル化剤を添加した水性または油性の基剤で製剤化さ

れてもよい。ローション剤は水性または油性の基剤で製剤化されてもよく、概して1つ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、または着色剤も含む。

【0071】

液体製剤としては、シロップ（例えば、経口製剤）、静脈内製剤、鼻腔内製剤、（例えば、眼感染症の処置のための）眼用製剤、（例えば、耳感染の処置のための）耳用製剤、軟膏、クリーム、エアロゾルなどが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、様々な製剤の組合せが投与され得る。

【0072】

点眼剤または点鼻剤などの点滴剤は、1つ以上の分散剤、可溶化剤、または懸濁化剤も含む水性または非水性の基剤中の1つ以上のペプチドと共に製剤化されてもよい。点滴剤は、単純な点眼器キャップ付きボトルを介して、液体内容物を滴下送達するように適合されたプラスチックボトルを介して、または特別な形状の閉塞具を介して送達することができる。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、投与方法は、少なくとも約1時間、5時間、12時間、24時間、48時間、72時間、4日間、5日間、1週間、2週間、3週間、4週間、2か月間、3か月間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、2年間、3年間、4年間、5年間、6年間、7年間、8年間、9年間、10年間、20年間、25年間、30年間、35年間、40年間、45年間、50年間、55年間、60年間、65年間、70年間、75年間、または80年間のコースにわたって継続してもよい。

20

【0074】

対象へのペプチド、その薬学的に許容可能な塩、またはペプチドもしくはその塩を含む製剤の投与は、対象の細菌感染症を少なくとも部分的に改善するために使用され得る。ペプチド、薬学的に許容可能な、または製剤の投与は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、または100日間の連続的もしくは非連続的な処置期間にわたって実施され得る。いくつかの実施形態では、処置期間は、約1～約30日間、約2～約30日間、約3～約30日間、約4～約30日間、約5～約30日間、約6～約30日間、約7～約30日間、約8～約30日間、約9～約30日間、約10～約30日間、約11～約30日間、約12～約30日間、約13～約30日間、約14～約30日間、約15～約30日間、約16～約30日間、約17～約30日間、約18～約30日間、約19～約30日間、約20～約30日間、約21～約30日間、約22～約30日間、約23～約30日間、約24～約30日間、約25～約30日間、約26～約30日間、約27～約30日間、約28～約30日間、または約29～約30日間であり得る。

30

40

【0075】

ペプチド、薬学的に許容可能な、または製剤の投与は、少なくとも1日に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24回実施することができる。いくつかの実施形態では、ペプチド、薬学的に許容可能な、または製剤の投与は、少なくとも週に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21回実施することができる。いくつかの実施形態では、ペプチド、薬学的に許容可能な、または製剤の投与は、少なくとも月に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21

50

、 22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、または90回実施することができる。

【0076】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤の投与は、少なくとも約0.5分～少なくとも約1分、少なくとも約1分～少なくとも約2分、少なくとも約2分～少なくとも約3分、少なくとも約3分～少なくとも約4分、少なくとも約4分～少なくとも約5分、少なくとも約5分～少なくとも約6分、少なくとも約6分～少なくとも約7分、少なくとも約7分～少なくとも約8分、少なくとも約8分～少なくとも約9分、少なくとも約9分～少なくとも約10分、少なくとも約10分～少なくとも約11分、少なくとも約11分～少なくとも約12分、少なくとも約12分～少なくとも約13分、少なくとも約13分～少なくとも約14分、少なくとも約14分～少なくとも約15分、少なくとも約15分～少なくとも約16分、少なくとも約16分～少なくとも約17分、少なくとも約17分～少なくとも約18分、少なくとも約18分～少なくとも約19分、少なくとも約19分～少なくとも約20分、少なくとも約20分～少なくとも約21分、少なくとも約21分～少なくとも約22分、少なくとも約22分～少なくとも約23分、少なくとも約23分～少なくとも約24分、少なくとも約24分～少なくとも約25分、少なくとも約25分～少なくとも約26分、少なくとも約26分～少なくとも約27分、少なくとも約27分～少なくとも約28分、少なくとも約28分～少なくとも約29分、または少なくとも約29分～少なくとも約30分の期間にわたって行われる。

10

20

【0077】

本明細書に開示されるペプチド、その塩、またはペプチドもしくはその塩を含有する製剤は、疾患または疾病を少なくとも部分的に改善するために対象に投与され得る。対象は、疾患または疾病の処置を必要とし得る。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載の疾患もしくは疾病と以前に診断されている場合があり、かつ/または本明細書に記載されるような疾患もしくは疾病を発症するリスクがある場合がある。

【0078】

コーティング

また、本明細書に開示されるペプチド、その塩、またはペプチドもしくはその塩を含有する製剤を含むコーティングを生成する方法が本明細書に開示される。コーティングは、表面から汚染物質を除去するために、または第1の実例では汚染を防ぐために、表面に適用され得る抗微生物性コーティングであり得る。コーティングは、本明細書に開示される抗微生物ペプチドを含み得る。コーティングは、概して、コーティング材料と、本明細書に開示されるペプチド、その塩、またはペプチドもしくはその塩を含有する製剤とを接触させることによって調製することができる。

30

【0079】

いくつかの実施形態では、コーティングは、生物学的または非生物学的表面をコーティングするために使用されるフィルム、シート、または液体の形態であり得る。フィルムは、本明細書に開示されるペプチド、その塩、またはペプチドもしくはその塩を含有する製剤でフィルムを生成することができるコーティング材料によって調製することができる。フィルムを生成することができるコーティング材料は、化合物を生物学的表面に結合させるために使用される粘膜炎接着剤などの接着化合物であり得る。例示的な粘膜炎接着剤は、ポリカルボフィルなどの高度に負に帯電したポリマーであり得る。生物学的表面上の感染を処置または予防するために、フィルムを生成することができるコーティング材料は、生物学的表面に付着され得る。例えば、本明細書に記載されるペプチドは、開放創への付着のためのコーティングとして製剤化することができ、それによって、抗微生物性化合物を作用部位に直接付着させることによって包帯の必要性を排除する。さらなる適用は、移植プ

40

50

ロセス中の病原体による感染を防ぐために、移植される臓器にコーティングを付着させることを含み得る。

【0080】

いくつかの実施形態では、コーティングは、表面を滅菌するために使用され得る、本明細書に開示されるペプチド、その塩、またはペプチドもしくはその塩を含有する製剤を含むことができる。例えば、コーティングは、手術前に、手術器具および手術器具と接触する任意の表面に適用することができる。そのような実施により、輸送中の手術器具の汚染リスクを軽減することができる。科学機器もまた、該機器を用いて行われる測定に干渉し得る特定の微生物の交差汚染を予防するために、そのようなコーティングでコーティングされ得る。

10

【0081】

本明細書に記載されるペプチドを含有するコーティングのさらなる使用例は、医療機器などの物品をコーティングすることを含み得る。いくつかの実施形態では、医療機器は、埋込可能な医療機器であり得る。例えば、カテーテルまたは人工肢等の医療機器は、包装、保存中、または移植手術中の汚染を予防するために、上述のコーティングでコーティングされ得る。いくつかの実施形態では、ペプチドは、コーティング中の唯一の抗微生物性化合物であり得る。他の実例では、コーティングは、本明細書に記載されるものなどの他の抗微生物性化合物を含み得る。硝酸銀などの金属抗微生物性化合物も、本明細書に記載されるペプチドと組み合わせて使用することができる。

20

【0082】

ペプチド、その薬学的に許容可能な塩、または医薬製剤を含有するコーティングと接触する埋込用物品は、物品およびコーティングを含有する製剤として組み立てることができる。

【0083】

投与量

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬製剤は、単位用量の形態にある。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、その中に含まれるペプチドまたはその塩の薬物動態/薬力学を最適化するように製剤化することができる。

【0084】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるペプチド、その薬学的に許容可能な塩、またはペプチドもしくはその塩を含む医薬製剤は、約1mg～約1000mg、約5mg～約1000mg、約10mg～約1000mg、約15mg～約1000mg、約20mg～約1000mg、約25mg～約1000mg、約30mg～約1000mg、約35mg～約1000mg、約40mg～約1000mg、約45mg～約1000mg、約50mg～約1000mg、約55mg～約1000mg、約60mg～約1000mg、約65mg～約1000mg、約70mg～約1000mg、約75mg～約1000mg、約80mg～約1000mg、約85mg～約1000mg、約90mg～約1000mg、約95mg～約1000mg、約100mg～約1000mg、約150mg～約1000mg、約200mg～約1000mg、約250mg～約1000mg、約300mg～約1000mg、約350mg～約1000mg、約400mg～約1000mg、約450mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約550mg～約1000mg、約600mg～約1000mg、約650mg～約1000mg、約700mg～約1000mg、約750mg～約1000mg、約800mg～約1000mg、約850mg～約1000mg、約900mg～約1000mg、または約950mg～約1000mgの用量で投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるペプチド、その薬学的に許容可能な塩、またはペプチドもしくはその塩を含む医薬製剤は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、

30

40

50

53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、184、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、または1000mgの用量で投与することができる。

【0085】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、少なくとも約0.01μg/mL～少なくとも約100mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、少なくとも約0.1mg/mL～少なくとも約5mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、少なくとも約0.5mg/mL～少なくとも約1mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約1mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約2mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約3mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約4mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約5mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約6mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約7mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約8mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約9mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約10mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約20mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約30mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約40mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約40.7mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約50mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約60mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約70mg/mLの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは

薬学的に許容可能な塩は、約 80 mg / mL の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約 81.4 mg / mL の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約 90 mg / mL の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩は、約 100 mg / mL の濃度で存在する。

【0086】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたは薬学的に許容可能な塩を含む医薬製剤は、少なくとも約 0.01 μg / mL ~ 少なくとも約 0.02 μg / mL、少なくとも約 0.02 μg / mL ~ 少なくとも約 0.03 μg / mL、少なくとも約 0.03 μg / mL ~ 少なくとも約 0.04 μg / mL、少なくとも約 0.04 μg / mL ~ 少なくとも約 0.05 μg / mL、少なくとも約 0.05 μg / mL ~ 少なくとも約 0.06 μg / mL、少なくとも約 0.06 μg / mL ~ 少なくとも約 0.07 μg / mL、少なくとも約 0.07 μg / mL ~ 少なくとも約 0.08 μg / mL、少なくとも約 0.08 μg / mL ~ 少なくとも約 0.09 μg / mL、少なくとも約 0.09 μg / mL ~ 少なくとも約 0.1 μg / mL、少なくとも約 0.1 μg / mL ~ 少なくとも約 0.2 μg / mL、少なくとも約 0.2 μg / mL ~ 少なくとも約 0.3 μg / mL、少なくとも約 0.3 μg / mL ~ 少なくとも約 0.4 μg / mL、少なくとも約 0.4 μg / mL ~ 少なくとも約 0.5 μg / mL、少なくとも約 0.5 μg / mL ~ 少なくとも約 0.6 μg / mL、少なくとも約 0.6 μg / mL ~ 少なくとも約 0.7 μg / mL、少なくとも約 0.7 μg / mL ~ 少なくとも約 0.8 μg / mL、少なくとも約 0.8 μg / mL ~ 少なくとも約 0.9 μg / mL、少なくとも約 0.9 μg / mL ~ 少なくとも約 1 μg / mL、少なくとも約 1 μg / mL ~ 少なくとも約 2 μg / mL、少なくとも約 2 μg / mL ~ 少なくとも約 3 μg / mL、少なくとも約 3 μg / mL ~ 少なくとも約 4 μg / mL、少なくとも約 4 μg / mL ~ 少なくとも約 5 μg / mL、少なくとも約 5 μg / mL ~ 少なくとも約 6 μg / mL、少なくとも約 6 μg / mL ~ 少なくとも約 7 μg / mL、少なくとも約 7 μg / mL ~ 少なくとも約 8 μg / mL、少なくとも約 8 μg / mL ~ 少なくとも約 9 μg / mL、少なくとも約 9 μg / mL ~ 少なくとも約 10 μg / mL、少なくとも約 10 μg / mL ~ 少なくとも約 20 μg / mL、少なくとも約 20 μg / mL ~ 少なくとも約 30 μg / mL、少なくとも約 30 μg / mL ~ 少なくとも約 40 μg / mL、少なくとも約 40 μg / mL ~ 少なくとも約 50 μg / mL、少なくとも約 50 μg / mL ~ 少なくとも約 60 μg / mL、少なくとも約 60 μg / mL ~ 少なくとも約 70 μg / mL、少なくとも約 70 μg / mL ~ 少なくとも約 80 μg / mL、少なくとも約 80 μg / mL ~ 少なくとも約 90 μg / mL、少なくとも約 90 μg / mL ~ 少なくとも約 0.1 mg / mL、少なくとも約 0.1 mg / mL ~ 少なくとも約 0.2 mg / mL、少なくとも約 0.2 mg / mL ~ 少なくとも約 0.3 mg / mL、少なくとも約 0.3 mg / mL ~ 少なくとも約 0.4 mg / mL、少なくとも約 0.4 mg / mL ~ 少なくとも約 0.5 mg / mL、少なくとも約 0.5 mg / mL ~ 少なくとも約 0.6 mg / mL、少なくとも約 0.6 mg / mL ~ 少なくとも約 0.7 mg / mL、少なくとも約 0.7 mg / mL ~ 少なくとも約 0.8 mg / mL、少なくとも約 0.8 mg / mL ~ 少なくとも約 0.9 mg / mL、少なくとも約 0.9 mg / mL ~ 少なくとも約 1 mg / mL、少なくとも約 1 mg / mL ~ 少なくとも約 2 mg / mL、少なくとも約 2 mg / mL ~ 少なくとも約 3 mg / mL、少なくとも約 3 mg / mL ~ 少なくとも約 4 mg / mL、少なくとも約 4 mg / mL ~ 少なくとも約 5 mg / mL、少なくとも約 5 mg / mL ~ 少なくとも約 6 mg / mL、少なくとも約 6 mg / mL ~ 少なくとも約 7 mg / mL、少なくとも約 7 mg / mL ~ 少なくとも約 8 mg / mL、少なくとも約 8 mg / mL ~ 少なくとも約 9 mg / mL、少なくとも約 9 mg / mL ~ 少なくとも約 10 mg / mL、少なくとも約 10 mg / mL ~ 少なくとも約 20 mg / mL、少なくとも約 20 mg / mL ~ 少なくとも約 30 mg / mL、少なくとも約 30 mg / mL ~ 少なくとも約 40 mg / mL、少なくとも約 40 mg / mL ~ 少なくとも約 50 mg / mL、少なくとも約 50 mg / mL ~ 少なくとも約 60 mg / mL、少なくとも約 60 mg / mL ~ 少なくとも約 70 mg / mL、少なくとも約 7

10

20

30

40

50

0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少
 なくとも約0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約0.4 μg
 $/\text{mL}$ ～少なくとも約0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約
 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少
 なくとも約0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約0.8 μg
 $/\text{mL}$ ～少なくとも約0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約
 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約2
 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約4 μ
 g/mL 、少なくとも約4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約5 μg
 $/\text{mL}$ ～少なくとも約6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約7 $\mu\text{g}/$
 mL 、少なくとも約7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約8 $\mu\text{g}/\text{m}$
 L ～少なくとも約9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約10 $\mu\text{g}/\text{m}$
 L 、少なくとも約10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約20 μg
 $/\text{mL}$ ～少なくとも約30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約40
 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約
 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくと
 も約70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少な
 なくとも約80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～少なくとも約90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、少なくとも約90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～
 少なくとも約0.1 mg/mL 、少なくとも約0.1 mg/mL ～少なくとも約0.2 m
 g/mL 、少なくとも約0.2 mg/mL ～少なくとも約0.3 mg/mL 、少なくとも
 約0.3 mg/mL ～少なくとも約0.4 mg/mL 、少なくとも約0.4 mg/mL ～
 少なくとも約0.5 mg/mL 、少なくとも約0.5 mg/mL ～少なくとも約0.6 m
 g/mL 、少なくとも約0.6 mg/mL ～少なくとも約0.7 mg/mL 、少なくとも
 約0.7 mg/mL ～少なくとも約0.8 mg/mL 、少なくとも約0.8 mg/mL ～
 少なくとも約0.9 mg/mL 、少なくとも約0.9 mg/mL ～少なくとも約1 $\text{mg}/$
 mL 、少なくとも約1 mg/mL ～少なくとも約2 mg/mL 、少なくとも約2 mg/m
 L ～少なくとも約3 mg/mL 、少なくとも約3 mg/mL ～少なくとも約4 mg/mL
 、少なくとも約4 mg/mL ～少なくとも約5 mg/mL 、少なくとも約5 mg/mL ～
 少なくとも約6 mg/mL 、少なくとも約6 mg/mL ～少なくとも約7 mg/mL 、少
 なくとも約7 mg/mL ～少なくとも約8 mg/mL 、少なくとも約8 mg/mL ～少な
 なくとも約9 mg/mL 、少なくとも約9 mg/mL ～少なくとも約10 mg/mL 、少な
 なくとも約10 mg/mL ～少なくとも約20 mg/mL 、少なくとも約20 mg/mL ～
 少なくとも約30 mg/mL 、少なくとも約30 mg/mL ～少なくとも約40 mg/m
 L 、少なくとも約40 mg/mL ～少なくとも約50 mg/mL 、少なくとも約50 mg
 $/\text{mL}$ ～少なくとも約60 mg/mL 、少なくとも約60 mg/mL ～少なくとも約70
 mg/mL 、少なくとも約70 mg/mL ～少なくとも約80 mg/mL 、少なくとも約
 80 mg/mL ～少なくとも約90 mg/mL 、または少なくとも約90 mg/mL ～少
 なくとも約100 mg/mL の濃度であってもよい。

【0090】

いくつかの実施形態では、感染症を処置または予防するための有効量のペプチドまたは
 薬学的に許容可能な塩は、少なくとも約1 μL ～少なくとも約2 μL 、少なくとも約2 μ
 L ～少なくとも約3 μL 、少なくとも約3 μL ～少なくとも約4 μL 、少なくとも約4 μ
 L ～少なくとも約5 μL 、少なくとも約5 μL ～少なくとも約6 μL 、少なくとも約6 μ
 L ～少なくとも約7 μL 、少なくとも約7 μL ～少なくとも約8 μL 、少なくとも約8 μ
 L ～少なくとも約9 μL 、少なくとも約9 μL ～少なくとも約10 μL 、少なくとも約1
 0 μL ～少なくとも約20 μL 、少なくとも約20 μL ～少なくとも約30 μL 、少なく
 とも約30 μL ～少なくとも約40 μL 、少なくとも約40 μL ～少なくとも約50 μL
 、少なくとも約50 μL ～少なくとも約60 μL 、少なくとも約60 μL ～少なくと
 も約70 μL 、少なくとも約70 μL ～少なくとも約80 μL 、少なくとも約80 μL ～少な
 なくとも約90 μL 、少なくとも約90 μL ～少なくとも約100 μL 、少なくとも約10

0 μ L ~ 少なくとも約 200 μ L、少なくとも約 200 μ L ~ 少なくとも約 300 μ L、
 少なくとも約 300 μ L ~ 少なくとも約 400 μ L、少なくとも約 400 μ L ~ 少なくとも
 約 500 μ L、少なくとも約 500 μ L ~ 少なくとも約 600 μ L、少なくとも約 60
 0 μ L ~ 少なくとも約 700 μ L、少なくとも約 700 μ L ~ 少なくとも約 800 μ L、
 少なくとも約 800 μ L ~ 少なくとも約 900 μ L、少なくとも約 900 μ L ~ 少なく
 と約 1 mL、少なくとも約 1 mL ~ 少なくとも約 2 mL、少なくとも約 2 mL ~ 少なく
 と約 3 mL、少なくとも約 3 mL ~ 少なくとも約 4 mL、少なくとも約 4 mL ~ 少なく
 と約 5 mL、少なくとも約 5 mL ~ 少なくとも約 6 mL、少なくとも約 6 mL ~ 少なく
 と約 7 mL、少なくとも約 7 mL ~ 少なくとも約 8 mL、少なくとも約 8 mL ~ 少なく
 と約 9 mL、少なくとも約 9 mL ~ 少なくとも約 10 mL、少なくとも約 10 mL ~ 少な
 くとも約 20 mL、少なくとも約 20 mL ~ 少なくとも約 30 mL、少なくとも約 30 mL
 ~ 少なくとも約 40 mL、少なくとも約 40 mL ~ 少なくとも約 50 mL、少なくとも
 約 50 mL ~ 少なくとも約 60 mL、少なくとも約 60 mL ~ 少なくとも約 70 mL、少
 なくとも約 70 mL ~ 少なくとも約 80 mL、少なくとも約 80 mL ~ 少なくとも約 90
 mL、少なくとも約 90 mL ~ 少なくとも約 100 mL、少なくとも約 100 mL ~ 少な
 くとも約 200 mL、少なくとも約 200 mL ~ 少なくとも約 300 mL、少なくとも約
 300 mL ~ 少なくとも約 400 mL、少なくとも約 400 mL ~ 少なくとも約 500 mL
 L、少なくとも約 500 mL ~ 少なくとも約 600 mL、少なくとも約 600 mL ~ 少な
 くとも約 700 mL、少なくとも約 700 mL ~ 少なくとも約 800 mL、少なくとも約
 800 mL ~ 少なくとも約 900 mL、少なくとも約 900 mL ~ 少なくとも約 1 L、少
 なくとも約 1 L ~ 少なくとも約 2 L、少なくとも約 2 L ~ 少なくとも約 3 L、少なく
 と約 3 L ~ 少なくとも約 4 L、少なくとも約 4 L ~ 少なくとも約 5 L、少なくとも約 5 L ~
 少なくとも約 6 L、少なくとも約 6 L ~ 少なくとも約 7 L、少なくとも約 7 L ~ 少なく
 と約 8 L、少なくとも約 8 L ~ 少なくとも約 9 L、少なくとも約 9 L ~ 少なくとも約 10
 L、少なくとも約 10 L ~ 少なくとも約 20 L、少なくとも約 20 L ~ 少なくとも約 30
 L、少なくとも約 30 L ~ 少なくとも約 40 L、少なくとも約 40 L ~ 少なくとも約 50
 L、少なくとも約 50 L ~ 少なくとも約 60 L、少なくとも約 60 L ~ 少なくとも約 70
 L、少なくとも約 70 L ~ 少なくとも約 80 L、少なくとも約 80 L ~ 少なくとも約 90
 L、少なくとも約 90 L ~ 少なくとも約 100 L、少なくとも約 100 L ~ 少なくとも約
 200 L、少なくとも約 200 L ~ 少なくとも約 300 L、少なくとも約 300 L ~ 少な
 くとも約 400 L、少なくとも約 400 L ~ 少なくとも約 500 L、少なくとも約 500
 L ~ 少なくとも約 600 L、少なくとも約 600 L ~ 少なくとも約 700 L、少なくとも
 約 700 L ~ 少なくとも約 800 L、少なくとも約 800 L ~ 少なくとも約 900 L、少
 なくとも約 900 L ~ 少なくとも約 1 kL、少なくとも約 1 kL ~ 少なくとも約 2 kL、
 少なくとも約 2 kL ~ 少なくとも約 3 kL、少なくとも約 3 kL ~ 少なくとも約 4 kL、
 少なくとも約 4 kL ~ 少なくとも約 5 kL、少なくとも約 5 kL ~ 少なくとも約 6 kL、
 少なくとも約 6 kL ~ 少なくとも約 7 kL、少なくとも約 7 kL ~ 少なくとも約 8 kL、
 少なくとも約 8 kL ~ 少なくとも約 9 kL、または少なくとも約 9 kL ~ 少なくとも約 1
 0 kL であってもよい。

【0091】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、生理学的に等張であるか、生理学的に低張であ
 るか、または生理学的に高張である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は生理学的に等
 張である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は生理学的に低張である。いくつかの実施
 形態では、医薬製剤は生理学的に高張である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少
 なくとも 1 ミリオスモル / キログラム (mOsm / kg) ~ 少なくとも 10 オスモル / キ
 ログラム (Osm / kg)、少なくとも 1 mOsm / kg ~ 少なくとも 5 Osm / kg、
 少なくとも 1 mOsm / kg ~ 少なくとも 4 Osm / kg、少なくとも 1 mOsm / kg
 ~ 少なくとも 3 Osm / kg、少なくとも 1 mOsm / kg ~ 少なくとも 2 Osm / kg
 、少なくとも 1 mOsm / kg ~ 少なくとも 1 Osm / kg、少なくとも 1 mOsm / k
 g ~ 少なくとも 900 mOsm / kg、少なくとも 1 mOsm / kg ~ 少なくとも 800

$mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $700mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $600mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $500mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $400mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $300mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $200mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $100mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $500mOsm/kg$ 、少なくとも $1mOsm/kg$ ～少なくとも $30mOsm/kg$ 、少なくとも $30mOsm/kg$ ～少なくとも $400mOsm/kg$ 、少なくとも $275mOsm/kg$ ～少なくとも $295mOsm/kg$ 、少なくとも $30mOsm/kg$ ～少なくとも $800mOsm/kg$ 、少なくとも $50mOsm/kg$ ～少なくとも $500mOsm/kg$ 、少なくとも $100mOsm/kg$ ～少なくとも $500mOsm/kg$ 、または少なくとも $100mOsm/kg$ ～少なくとも $200mOsm/kg$ の容量オスモル濃度を有してもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも $30mOsm/kg$ ～少なくとも $400mOsm/kg$ の容量オスモル濃度を有してもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、少なくとも $275mOsm/kg$ ～少なくとも $295mOsm/kg$ の容量オスモル濃度を有してもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 $1mOsm/L$ ～約 $5,000mOsm/L$ の範囲の総容量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 $1mOsm/L$ 、約 $50mOsm/L$ 、約 $100mOsm/L$ 、約 $150mOsm/L$ 、約 $200mOsm/L$ 、約 $250mOsm/L$ 、約 $300mOsm/L$ 、約 $350mOsm/L$ 、約 $400mOsm/L$ 、約 $450mOsm/L$ 、約 $500mOsm/L$ 、約 $1000mOsm/L$ 、約 $1500mOsm/L$ 、約 $2000mOsm/L$ 、約 $2500mOsm/L$ 、約 $3000mOsm/L$ 、約 $3500mOsm/L$ 、約 $4000mOsm/L$ 、約 $4500mOsm/L$ 、または約 $5000mOsm/L$ の総容量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 1 ミリオスモル/キログラム($mOsm/kg$)～ $5000mOsm/kg$ の範囲の総重量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 $1mOsm/kg$ 、約 $50mOsm/kg$ 、約 $100mOsm/kg$ 、約 $150mOsm/kg$ 、約 $200mOsm/kg$ 、約 $250mOsm/kg$ 、約 $300mOsm/kg$ 、約 $350mOsm/kg$ 、約 $400mOsm/kg$ 、約 $450mOsm/kg$ 、約 $500mOsm/kg$ 、約 $1000mOsm/kg$ 、約 $1500mOsm/kg$ 、約 $2000mOsm/kg$ 、約 $2500mOsm/kg$ 、約 $3000mOsm/kg$ 、約 $3500mOsm/kg$ 、約 $4000mOsm/kg$ 、約 $4500mOsm/kg$ 、または約 $5000mOsm/kg$ の総容量オスモル濃度を有する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 0.001 モル(M)～ 1.0 Mの範囲の総イオン強度を有する。水性担体は、約 0.001 M、約 0.01 M、約 0.015 M、約 0.02 M、約 0.025 M、約 0.03 M、約 0.035 M、約 0.04 M、約 0.05 M、約 0.055 M、約 0.06 M、約 0.065 M、約 0.07 M、約 0.075 M、約 0.08 M、約 0.085 M、約 0.09 M、約 0.1 M、約 0.12 M、約 0.14 M、約 0.15 M、約 0.16 M、約 0.18 M、約 0.2 M、約 0.22 M、約 0.24 M、約 0.25 M、約 0.26 M、約 0.28 M、約 0.3 M、約 0.35 M、約 0.4 M、約 0.45 M、約 0.5 M、約 0.55 M、約 0.6 M、約 0.65 M、約 0.7 M、約 0.75 M、約 0.8 M、約 0.85 M、約 0.9 M、約 0.95 M、または約 1.0 Mの総イオン強度を有してもよい。

【0092】

組合せ投与

本明細書に記載されるものを含む、本明細書に開示される1つ以上のペプチドおよび1つ以上の他の抗微生物剤または抗真菌剤、例えば、アンホテリシンB、アンホテリシンB脂質複合体(ABCD)、リポソームアンホテリシンB(L-AMB)、およびリポソームニスタチンなどのポリエーテル系、ポリコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボザコナゾールなどのアゾール系およびトリアゾール系、カスポファンギン、マイカファンギン(FK463)、およびV-エキノキャンディン(LY303

366)などのグルカンシンターゼ阻害剤、グリセオフルピン、テルピナフィンなどのアリルアミン、フルシトシンまたは他の抗真菌剤を含む組合せ製品も企図される。

【0093】

さらに、ペプチドは、シクロピロクスオラミン、ハロプロジン、トルナフテート、ウンデシレン酸塩、局所ナイサチン、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン、および他の局所剤などの局所抗真菌剤と組み合わせることができると考えられる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、追加の薬剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、医薬製剤中に治療有効量で存在することができる。いくつかの実施形態では、追加の医薬品は抗生物質剤であり得る。抗生物質剤は、アミノグリコシド、アンサマイシン、カルバセフェム、カルバベネム、セファロスポリン（第1、第2、第3、第4および第5世代セファロスポリンを含む）、リンコサミド、マクロライド、モノバクタム、ニトロフラン、キノロン、ペニシリン、スルホンアミド、ポリペプチド、およびテトラサイクリンからなる群のものであり得る。あるいは、またはさらに、抗生物質は、マイコバクテリアに対して有効であり得る。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、アミノグリコシド、例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシンまたはパロモマイシンであってもよい。一実施形態によれば、抗生物質剤は、ゲルダナマイシンおよびヘルビマイシンなどのアンサマイシンであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、ロラカルベフなどのカルバセフェムであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、エルタベネム、ドリベネム、イミペネム/シラスタチン、またはメロベネムなどのカルバベネムであり得る。

10

20

【0094】

いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、セファレキシン、セファラジン、セファドロキシム、セファゾリン、B-ラクタム抗生物質C、セファロチン、セファピリン、セフロキシム、セフプロジル、ロラカルベフ、セフロキシム、セフォキシチン、セフォテタン、セファクロル、セファマンドール、セフトリアキソン、セフジニル、セフィキシム、セフポドキシム、セフジトレン、セフチブテン、セフトジジム、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾオキシム、セフェピム、セフィドロコール、セフピローム、セフトロリン、ベンザチン、ベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、プロカインペニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルシクロオキサシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、テモシリン、アモキシリン、アンピシリン、メシリナム、ピペラシリン、カルベニシリン、チカリリン、カルベニシリン、チカルシリン、アゾシリン、メズロシリン、ピペラシリン、ピアベネム、ドリベネム、エルタベネム、ファロベネム、イミペネム、メロベネム、パニベネム、ラズベネム、テビベネム、チエナマイシン、アズトレオナム、チゲルモナム、ノカルジシンA、タブトキシニン - ラクタム、クラブラン酸、タゾバクタム、スルバクタム、またはアピバクタムを含み得るがこれらに限定されないベータラクタム抗生物質またはその薬学的に許容可能な塩であり得る。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、セファロスポリン（第1世代）、例えば、セファドロキシム、セファゾリン、セファレキシン、セファロチンもしくはセファロチン、またはセファロスポリン（第2世代）、例えば、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、またはセフロキシムであってもよい。あるいは、抗生物質剤は、セファロスポリン（第3世代）、例えば、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフチブテン、セフチゾキシム、およびセフトリアキソン、またはセファロスポリン（第4世代）、例えば、セフェピムおよびセフトピブロールであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、クリンダマイシンおよびアジスロマイシンなどのリンコサミド、またはアジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、およびスペクチノマイシンなどのマクロライドであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、アズトレオナムなどのモノバクタム、またはフラゾリドンもしくはニトロフラントインなどのニトロフランであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、アモキシシリン、アンピシリン、アゾシリン、カル

30

40

50

ペニシリン、チオキサシリン、ジクロキサシリン、フルシオキサシリン、メゾシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン G または V、ピペラシリン、テモシリンおよびチカルシリンなどのペニシリンであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、スルホンアミド、例えば、マフェニド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スルファジアジン、銀スルファジアジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、およびトリメトプリム - スルファメトキサゾール (C o - トリモキサゾール) (T M P - S M X) であってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、キノロン、例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン、およびテマフロキサシンであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、パシトラシン、コリスチンおよびポリミキシン B などのポリペプチドであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、およびオキシテトラサイクリンなどのテトラサイクリンであってもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質剤は、マイコバクテリアに対して有効であり得る。抗生物質剤は、クロファジミン、ランブレン、ダブソン、カブレオマイシン、サイクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジンアミド、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、またはストレプトマイシンであってもよい。いくつかの例示的な実施形態では、抗生物質剤としては、セフトピブロール、セフトアロリン、クリンダマイシン、ダルババンシン、ダブトマイシン、リネゾリド、ムピロシン、オリタバンシン、テディゾリド、テラバンシン、チゲサイクリン、バンコマイシン、アミノグリコシド、カルバベネム、セフトジジム、セフェピム、セフトピブロール、フルオロキノロン、ピペラシリン、チカルシリン、メチシリン、リネゾリド、ストレプトグラム、チゲサイクリン、ダブトマイシン、これらのいずれかの塩、またはそれらのあらゆる組合せを挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0095】

いくつかの実施形態では、追加の医薬品は、本明細書に開示される抗微生物剤であり得る。いくつかの実施形態では、抗微生物剤は、システアミンまたはその塩であり得る。システアミンは、典型的には、感染に由来しないシスチン症などの疾病を処置するために使用することができるが、抗微生物性化合物としてのシステアミンの使用は、有望であることが示されている。例えば、W O 2 0 1 0 1 1 2 8 4 8 は、シュードモナス属 (*P s e u d o m o n a s* spp.)、ブドウ球菌属 (*S t a p h y l o c o c c u s* spp.)、ヘモフィルス属 (*H a e m o p h i l u s* spp.)、パークホルデリア属 (*B u r k h o l d e r i a* spp.)、ストレプトコッカス属 (*S t r e p t o c o c c u s* spp.)、プロピオニバクテリウム属 (*P r o p i o n i b a c t e r i u m* spp.) を含む広範囲の細菌株に対する細菌バイオフィームの形成を阻害することができる抗微生物剤としてのシステアミンを含有する製剤の使用について記載している。

【0096】

いくつかの実施形態では、追加の医薬品は、抗ウイルス剤であり得る。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、アシクロビル、プリブジン、シドフォビル、ドコサノール、ファミシクロビル、フォスカルネット、フォミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ラミブジン、リバビリンアマンタジン、リマンタジン、ノイラミニダーゼ阻害剤、オセルタミビル、ザナミビル、これらのいずれかの塩、またはこれらのあらゆる組合せであり得る。

【0097】

いくつかの実施形態では、追加の医薬品は抗腫瘍薬であり得る。いくつかの実施形態では、抗腫瘍薬は、シクロホスファミド、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、ドキシソルピシン、プロカルバジン、プレドニゾロン、ブレオマイシン、ピンブラスチン、ダカルバジン、シスプラチン、エピルピシン、これらのいずれかの塩、およびこれらのあらゆる

る組合せからなる群から選択することができる。

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるペプチド、その塩、またはペプチドもしくはその塩を含有する製剤は、抗ウイルス剤であり得る。

【0099】

いくつかの実施形態では、ペプチド、薬学的に許容可能な、または製剤は、本明細書に開示される抗生物質または追加の抗ウイルス剤と組み合わせて投与することができる。

【0100】

感染

ペプチドを含む医薬製剤、および医薬製剤を投与する工程を含む疾患または疾病を処置または予防する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、疾病または疾患は感染症である。他の実施形態では、感染症は微生物感染症である。いくつかの実施形態では、感染症は、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、またはそれらの組合せである。

【0101】

いくつかの実施形態では、細菌感染は、ブドウ球菌属 (*Staphylococcus* spp.)、例えば、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (例えば、黄色ブドウ球菌 NCTC 10442 および黄色ブドウ球菌 ATCC 25923)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、クラミジア属 (*Chlamydia* spp.)、例えば、クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、クラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*)、オウム病クラミジア (*Chlamydia psittaci*)、エンテロコッカス属 (*Enterococcus* spp.)、例えば、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、リステリア属 (*Listeria* spp.)、シュードモナス属 (*Pseudomonas* spp.)、マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium* spp.)、例えば、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、エンテロバクター属 (*Enterobacter* spp.)、カンピロバクター属 (*Campylobacter* spp.)、サルモネラ属 (*Salmonella* spp.)、連鎖球菌属 (*Streptococcus* spp.)、例えば、A群またはB群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、ヘリコバクター属 (*Helicobacter* spp.)、例えば、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、ヘリコバクター・フェリス (*Helicobacter felis*)、ナイセリア属 (*Neisseria* spp.)、例えば、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、シゲラ属 (*Shigella* spp.)、例えば、フレキシネル赤痢菌 (*Shigella flexneri*)、大腸菌 (*Escherichia coli*) (大腸菌 0157:H7 NCTC 12900)、ヘモフィルス属 (*Haemophilus* spp.)、例えば、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、野兔病菌 (*Francisella tularensis*)、バチルス属 (*Bacillus* spp.)、例えば、バチルス・アンスラセス (*Bacillus anthracis*)、クロストリジウム属 (*Clostridia* spp.)、例えば、ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、エルシニア属 (*Yersinia* spp.)、例えば、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、トレポネーマ属 (*Treponema* spp.)、バークホルデリア属 (*Burkholderia* spp.)、例えば、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)

10

20

30

40

50

) 複合体、鼻疽菌 (*B. mallei*)、類鼻疽菌 (*B. pseudomallei*)、
 プロピオニバクテリウム属 (*Propionibacterium spp.*)、例えば
 プロピオニバクテリウム・アクネス (*P. acnes*)、アシネトバクター種 (*Acinetobacter species*)、
 アクチノマイセス種 (*Actinomyces species*)、カンピロバクター種 (*Campylobacter species*)、
 カンジダ種 (*Candida species*)、コリネバクテリウム・ミヌティシマム (*Corynebacterium minutissimum*)、
 ジフテリア菌 (*Corynebacterium pseudodiphtheriae*)、コリネバクテリウム・ストリアトゥム (*Corynebacterium stratum*)、
 コリネバクテリウム群 G1 (*Corynebacterium Group G1*)、コリネバクテリウム群 G2 (*Corynebacterium Group G2*)、
 エンテロバクテリアセエ (*Enterobacteriaceae*)、エンテロコッカス種 (*Enterococcus species*)、
 クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、モラクセラ種 (*Moraxella species*)、
 非結核性マイコバクテリア種 (*non-tuberculous mycobacteria species*)、ポルフィロモナス種 (*Porphyromonas species*)、
 プレボテラ・メラノジェニカ (*Prevotella melaninogenica*)、サルモネラ・ティフィリウム (*Salmonella typhimurium*)、
 セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、
 スタフィロコッカス・サリバリウス (*Staphylococcus salivarius*)、ストレプトコッカス・ミティ (*Streptococcus mitis*)、
 ストレプトコッカス・サンゲイニス (*Streptococcus sanguis*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、
 コレラ菌 (*Vibrio cholerae*)、コクシジオイデス種 (*Coccioide species*)、またはクリプトコッカス種 (*Cryptococcus species*)
 からなる群から選択されるがこれらに限定されない細菌種に由来し得る。いくつかの実施形態では、
 本明細書に記載されるペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩は、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、
 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、
 カルバペネム耐性エンテロバクテリアセエ (*carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、
 スタフィロコッカス・サリバリウス (*Staphylococcus salivarius*)、コリネバクテリウム・ミヌティシマム (*Corynebacterium minutissimum*)、
 ジフテリア菌 (*Corynebacterium pseudodiphtheriae*)、コリネバクテリウム・ストリアトゥム (*Corynebacterium stratum*)、
 コリネバクテリウム群 G1 (*Corynebacterium group G1*)、コリネバクテリウム群 G2 (*Corynebacterium group G2*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、
 ストレプトコッカス・ミティ (*Streptococcus mitis*)、ストレプトコッカス・サンゲイニス (*Streptococcus sanguis*)、
 大腸菌 (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、
 バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、
 モラクセラ種 (*Moraxella sp.*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、サルモネラ・ティフィリウム (*Salmonella typhi*

10

20

30

40

50

murium)、アクチノマイセス種(Actinomyces species)、ポ
 ルフィロモナス種(Porphyromonas spp.)、プレボテラ・メラニノジ
 エニカ(Prevotella melaninogenicus)、ヘリコバクター・
 ピロリ(Helicobacter pylori)、ヘリコバクター・フェリス(He
 licobacter felis)、またはカンピロバクター・ジェジュニ(Camp
 ylobacter jejuni)のうちの少なくとも1つに対して細菌の感染を低減
 することができる。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、黄色ブドウ球菌(Stap
 hylococcus aureus)、表皮ブドウ球菌(Staphylococcus epidermidis)、スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス(Staphy
 lococcus lugdenensis)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス(Staphylococcus haemolyticus)、スタ
 フィロコッカス・ホミ
 ニス(Staphylococcus hominis)、スタフィロコッカス・サブ
 フィティクス(Staphylococcus saprophyticus)、スタ
 フィロコッカス・シミュランシス(Staphylococcus simulans)、スタ
 フィロコッカス・ワーネリー(Staphylococcus warnerii)、
 スタフィロコッカス・カピティス(Staphylococcus capitis)、
 スタフィロコッカス・カブラエ(Staphylococcus caprae)、スタ
 フィロコッカス・ペテンコフェリ(Staphylococcus pettenkof
 eri)、化膿レンサ球菌(Streptococcus pyogenes)、ストレ
 プトコッカス・アガラクティエ(Streptococcus agalactiae)
 、肺炎レンサ球菌(Streptococcus pneumoniae)、C群レンサ
 球菌(Group C streptococci)、ストレプトコッカス・コンステラ
 ータス(Streptococcus constellatus)、エンテロコッカス
 ・フェカリス(Enterococcus faecalis)、エンテロコッカス・フ
 ェシウム(Enterococcus faecium)、コリネバクテリウム・ジェイ
 ケイウム(Corynebacterium jeikeium)、ラクトバチルス・ア
 シドフィルス(Lactobacillus acidophilus)、リステリア・
 モノサイトゲネス(Listeria monocytogenes)、大腸菌(Esc
 herichia coli)、肺炎桿菌(Klebsiella pneumonia
 e)、クレブシエラ・オキシトカ(Klebsiella oxytoca)、アシネト
 バクター・バウマニ(Acinetobacter baumannii)、アシネトバ
 クター・ノソコミアリス(Acinetobacter nosocomialis)、
 アシネトバクター・ピッティ(Acinetobacter pittii)、アシネト
 バクター・ヘモリチカス(Acinetobacter haemolyticus)、
 アシネトバクター・レイディオレジステンシス(Acinetobacter radio
 resistens)、アシネトバクター・ウルシンギ(Acinetobacter
 ursingii)、緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)、エン
 テロバクター・クロアカ(Enterobacter cloacae)、エンテロバク
 ター・アエロゲネス(Enterobacter aerogenes)、ステノトロホ
 モナス・マルトフィリア(Stenotrophomonas maltophilia)
)、シトロバクター・フロインディ(Citrobacter freundii)、シ
 トロバクター・コセリ(Citrobacter koseri)、シトロバクター・セ
 ドラキイ(Citrobacter sedlakii)、シトロバクター・ブラキイ
 (Citrobacter braakii)、モルガネラ・モルガニー(Morgan
 ella morgani)、プロビデンシア・レットゲリ(Providencia
 rettgeri)、プロビデンシア・スチュアルティ(Providencia st
 uartii)、サルモネラ・ティフィムリウム(Salmonella typhim
 urium)、志賀赤痢菌(Shigella dysenteriae)、モラクセラ
 ・カタラーリス(Moraxella catarrhalis)、淋菌(Neisse
 ria gonorrhoeae)、プロピオニバクテリウム・アクネス(Propio

10

20

30

40

50

nibacterium acnes)、クロストリディオイデス・ディフィシル(Clostridioides difficile)、クロストリディオイデス・パーFRINGENS(Clostridioides perfringens)、バクテロイデス・フラジリス(Bacteroides fragilis)、プレボテラ・ビビア(Prevotella bivia)、エガセラ・レンタ(Eggerthella lenta)、ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス(Peptostreptococcus anaerobius)、およびそれらのあらゆる組合せから選択される細菌種に由来してもよい。いくつかの実施形態では、細菌は、抗生物質耐性(antibiotic-tolerant)または抗生物質耐性(antibiotics-resistant)であり得る。細菌株はまた、本明細書に記載される抗生物質耐性バリエーションまたは細菌株であってもよい。いくつかの実施形態では、細菌株は、本明細書に記載の抗生物質に耐性であり得る。いくつかの実施形態では、細菌株は、セフトピブロール、セフトロリン、クリンダマイシン、ダルバパンシン、ダブトマイシン、リネゾリド、ムピロシン、オリタパンシン、テディゾリド、テラパンシン、チゲサイクリン、バンコマイシン、アミノグリコシド、カルバペネム、セフトジジム、セフェピム、セフトピブロール、フルオロキノロン、ペペラシリン、チカルシリン、リネゾリド、ストレプトグラム、チゲサイクリン、ダブトマイシン、またはこれらのあらゆる組合せなどの抗生物質に耐性であり得る。

10

【0102】

生物学的バイオフィームとも称される微生物バイオフィームは、ポリマー物質の細胞外マトリックスに埋め込まれた微生物細胞のコミュニティーであり、生物学的表面または非生物学的表面に付着し得る。微生物(細菌、真菌、および/または原生動物、ならびに、関連するバクテリオファージおよび他のウイルス)の範囲は、これらのバイオフィームに見出すことができる。バイオフィームは、本質的に遍在しており、一般的に広範囲の環境に見出される。バイオフィームは、多くの感染症に関係し、特に感染症の処置の不適性に寄与するため、科学業界および医学業界によってますます認識されてきている。バイオフィームは、哺乳動物中の多数の疾患状態に対する原因微生物であり、ヒトの感染症の80%に関係している。例としては、皮膚および創傷感染症、中耳感染症、胃腸管感染症、腹膜炎、尿管感染症、口腔軟組織感染症、歯苔の形成、眼感染症(コンタクトレンズ汚染を含む)、心内膜炎、嚢胞性繊維症における感染症、ならびに、人工関節、歯科インプラント、カテーテル、および心臓インプラントなどの内在医療機器の感染症が挙げられ得る。バイオフィーム中の微生物は、それらのプランクトン生物の相当物より著しく多くの抗微生物処置への耐性を有し得る。バイオフィームの形成は、単に微生物が表面に付着する能力に限定されない。バイオフィーム中で増殖する微生物は、バイオフィームが最初に発達した実際の物理的な下層よりも互いの中で相互作用し得る。バイオフィームに関連する微生物が宿主の疾患を引き起こす、示唆された機構は、(i)バイオフィームマトリックスを介する抗微生物剤の浸透の遅延、(ii)内在医療機器のバイオフィームからの細胞または細胞凝集物の分離、(iii)エンドトキシンの産生、(iv)宿主免疫系に対する耐性、(v)抗微生物耐性および/または毒性の決定遺伝子の水平な遺伝子導入を介した耐性のある生物体の生成のためのニッチの提供、ならびに(vi)増殖速度の改善(すなわち、代謝の休眠)を含んでもよい。

20

30

40

【0103】

いくつかの実施形態では、感染症は人工関節周囲感染症である。いくつかの実施形態では、人工関節周囲感染症は、細菌感染によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、人工関節周囲感染症は、バイオフィームをさらに含む。いくつかの実施形態では、感染症は、外科的処置後に生じる(例えば、人工関節の移植または手術部位の感染)。例示的な外科的処置は、全膝関節形成術、関節置換術、および人工関節の移植を含み得るがこれらに限定されない。

【0104】

いくつかの実施形態では、細菌、真菌、および/または原生動物、ならびに、本明細書

50

に記載される関連するバクテリオファージおよび他のウイルスは、バイオフィルムを分泌し得る。いくつかの実施形態では、細菌、真菌、および/または原生動物、ならびに、本明細書に記載される関連するバクテリオファージおよび他のウイルスは、バイオフィルムを形成し得る。少なくとも部分的に生物学的バイオフィルムに浸透するか、生物学的バイオフィルムの形成を阻害するか、または生物学的バイオフィルムを破壊するために、本明細書に記載されるペプチドまたはその塩または本明細書に記載されるペプチドもしくはその塩を含む製剤が投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも部分的に生物学的バイオフィルムの形成を阻害するか、または生物学的バイオフィルムを破壊するために、追加の薬剤が添加されてもよい。

【0105】

いくつかの実施形態では、感染症はウイルス感染症である。いくつかの実施形態では、ウイルスは、DNAウイルス、RNAウイルス、または逆転写酵素（レトロ）ウイルスであり得る。ウイルスは、dsDNA（二本鎖DNA）ウイルス、ssDNA（一本鎖DNA）ウイルス、dsRNA（二本鎖RNA）ウイルス、+ssRNA（+鎖またはセンス一本鎖RNA）ウイルス、-ssRNA（-鎖またはアンチセンスRNA）ウイルス、ssRNA-RT（一本鎖RNA逆転写酵素）ウイルス、またはdsDNA-RT（二本鎖DNA逆転写酵素）ウイルスであり得る。本明細書に記載されるように、本明細書に記載されるペプチドは、外膜ウイルスのウイルスエンベロープの完全性を破壊するために操作され得る。そのような破壊は、ウイルスの生存能力を少なくとも部分的に減少させ、それにより、ウイルスによって引き起こされた感染症を改善することができる。ウイルスは、限定されないが、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、トガウイルス、コロナウイルス、C型肝炎、D型肝炎、オルソミクソウイルス、パピロウイルス、ポリオマウイルス、パルボウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バーウイルス、小痘ウイルス、牛痘ウイルス、羊痘ウイルス、オルフウイルス、猿痘ウイルス、ワクシニアウイルス、パラミクソウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、ラブドウイルス、ブンヤウイルス、フィロウイルス、アルファウイルス、アレナウイルス、レンチウイルス、およびそれらのあらゆる組合せの群に由来してもよい。いくつかの実施形態では、ウイルスは、外膜ウイルスであり得る。外膜ウイルスの例としては、ポックスウイルス、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、トガウイルス、コロナウイルス、C型肝炎、D型肝炎、オルソミクソウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バーウイルス、小痘ウイルス、牛痘ウイルス、羊痘ウイルス、オルフウイルス、猿痘ウイルス、ワクシニアウイルス、ラブドウイルス、ブンヤウイルス、フィロウイルス、アルファウイルス、アレナウイルス、レンチウイルスなどが挙げられ得る。

【0106】

また、本明細書に記載のペプチド、その塩、またはペプチドもしくはその塩を含む製剤の投与によって、真菌、原生動物、または他の寄生虫感染症の処置も想定される。いくつかの実施形態では、病原体は、薬剤耐性の真菌、原生動物、または他の寄生生物であり得る。

【0107】

寄生性病原体は、トリパノソーマ属 (*Trypanosoma* spp.) (クルーズ・トリパノソーマ (*Trypanosoma cruzi*)、ブルース・トリパノソーマ (*Trypanosoma brucei*))、リーシュマニア属 (*Leishmania* spp.)、ジアルジア属 (*Giardia* spp.)、トリコモナス属 (*Trichomonas* spp.)、エンタメーバ属 (*Entamoeba* spp.)、ネグレリア属 (*Naegleria* spp.)、アカントアメーバ属 (*Acanthamoeba* spp.)、住血吸虫属 (*Schistosoma* spp.)、マラリア原虫属 (*Plasmodium* spp.)、クリプトスポリジウム属 (*Cryptosporidium* spp.)、イソスポラ属 (*Isospora* spp.)、バランチジウム属 (*Balantidium* spp.)、ロア系状虫 (*Loa Loa*)、回虫 (*Ascaris lumbricoides*)、イヌ系状虫 (*Dirofilaria*

10

20

30

40

50

a immitis)、およびトキソプラズマ属 (*Toxoplasma* spp.) (例えば、トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*)) からなる群から選択されるがこれらに限定されない寄生虫に由来してもよい。

【0108】

病原性真菌は、カンジダ属 (*Candida* spp.) (例えば、カンジダ・アルビカンス (*C. albicans*))、エピデルモフィトン属 (*Epidermophyton* spp.)、エキソフィアラ属 (*Exophiala* spp.)、ミクロスポルム属 (*Microsporum* spp.)、トリコフィトン属 (*Trichophyton* spp.) (例えば、トリコフィトン・ルブルム (*T. rubrum*) およびトリコフィトン・インテルジギターレ (*T. interdigitale*))、白癬属 (*Tinea* spp.)、アスペルギルス属 (*Aspergillus* spp.)、ブラストミセス属 (*Blastomyces* spp.)、ブラストシゾミセス属 (*Blastoschizomyces* spp.)、コクシジオイデス属 (*Coccidioides* spp.)、クリプトコッカス属 (*Cryptococcus* spp.) (例えば、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*))、ヒストプラスマ属 (*Histoplasma* spp.)、パラコクシジオイデス属 (*Paracoccidiomyces* spp.)、スポロトリクス属 (*Sporotrix* spp.)、アブシディア属 (*Absidia* spp.)、クラドフィアロフォラ属 (*Cladophialophora* spp.)、フォンセケア属 (*Fonsecaea* spp.)、フィアロフォラ属 (*Phialophora* spp.)、ラカジア属 (*Lacazia* spp.)、アルスログラフィス属 (*Arthrographis* spp.)、アクレモニウム属 (*Acremonium* spp.)、アクチノマジユラ属 (*Actinomadura* spp.)、アポフィソミセス属 (*Apophysomyces* spp.)、エモンシア属 (*Emmonsia* spp.)、バシジオボルス属 (*Basidiobolus* spp.)、ボーベリア属 (*Beauveria* spp.)、クリソスポリウム属 (*Chrysosporium* spp.)、コニディオボラス属 (*Conidiobolus* spp.)、カニングハメラ属 (*Cunninghamella* spp.)、フザリウム属 (*Fusarium* spp.)、ゲオトリクム属 (*Geotrichum* spp.)、グラフィウム属 (*Graphium* spp.)、レプトスファエリア属 (*Leptosphaeria* spp.)、マラセチア属 (*Malassezia* spp.) (例えば、マラセチア・フルフル (*Malassezia Furfur*))、ムーコル属 (*Mucor* spp.)、ネオテスツディナ属 (*Neotestudina* spp.)、ノカルジア属 (*Nocardia* spp.)、ノカルジオプシス属 (*Nocardiosis* spp.)、ペシロマイセス属 (*Paecilomyces* spp.)、フォーマ属 (*Phoma* spp.)、ピエドライヤ属 (*Piedraia* spp.)、ニューモシスチス属 (*Pneumocystis* spp.)、シュードアレシエリア属 (*Pseudallescheria* spp.)、ピレノカエタ属 (*Pyrenochaeta* spp.)、リゾムーコル属 (*Rhizoinocor* spp.)、リゾプス属 (*Rhizopus* spp.)、ロドトルラ属 (*Rhodotorula* spp.)、サッカロマイセス属 (*Saccharomyces* spp.)、スケドスポリウム属 (*Scedosporium* spp.)、スコプラリオプシス属 (*Scopulariopsis* spp.)、スポロボロマイセス属 (*Sporobolomyces* spp.)、シンセファラストラム属 (*Syncephalastrum* spp.)、トリコデルマ属 (*Trichoderma* spp.)、トリコスポロン属 (*Trichosporon* spp.)、ウロクラディウム属 (*Ulocladium* spp.)、ウスチラゴ属 (*Ustilago* spp.)、バーティシリウム属 (*Verticillium* spp.)、およびワンギエラ属 (*Wangiella* spp.) から選択されるがこれらに限定されない真菌 (酵母菌を含む) に由来してもよい。病原性真菌は、カンジダ・パラプシロシス (*Candida parapsilosis*)、コウジカビ (*Aspergillus*

us niger)、またはそれらの組合せから選択されるがこれらに限定されない真菌(酵母菌を含む)由来であってもよい。

【0109】

真菌、細菌、またはウイルスの感染症は、全身、局所、皮下、皮膚、または粘膜の感染症であってもよい。爪および皮膚の局所の真菌感染症は、皮膚糸状菌(detrinates)によって一般的に引き起こされるが、酵母菌などの一部の非皮膚糸状菌も皮膚感染を引き起こし得る。皮膚糸状菌感染症としては、白癬感染症、例えば、白癬性毛瘡(髭)、頭部白癬(頭部)、体部白癬(身体)、股部白癬(鼠径部)、顔面白癬(顔面)、手白癬(手)、足部白癬(足)、爪白癬(爪)、癬風(秕糠疹)、異型白癬、または黒色癬が挙げられてもよい。感染症は、エピデルモフィトン(Epidermophyton)属、ミクロスポルム(Microsporum)属、またはトリコフィトン属(Trichophyton spp.) (例えば、トリコフィトン・ルブルム(T. rubrum)およびトリコフィトン・インテルジギターレ(T. interdigitale))の真菌に由来してもよい。例示的な皮膚糸状菌としては、エピデルモフィトン・フロッコーズム(Epidermophyton floccosum)、ミクロスポルム・カニス(Microsporum canis)、ミクロスポルム・オーズアニー(Microsporum audouinii)、ミクロスポルム・ギブセム(Microsporum gypseum)、ミクロスポルム・ナヌム(Microsporum nanum)、ミクロスポルム・フェルギネウム(Microsporum ferrugineum)、ミクロスポルム・ジストルツム(Microsporum distortum)、ミクロスポルム・フルブム(Microsporum fulvum)、トリコフィトン・ルブルム(Trichophyton rubrum)、トリコフィトン・メンタグロフィテス・インテルディジタル変種(Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale)、トリコフィトン・メンタグロフィテス・ノジュラーレ変種(Trichophyton mentagrophytes var. nodulare)、トリコフィトン・トンズランス(Trichophyton tonsurans)、トリコフィトン・スーダネンセ(Trichophyton soudanese)、トリコフィトン・ビオラセウム(Trichophyton violaceum)、トリコフィトン・メグニニ(Trichophyton megnini)、トリコフィトン・ショーンレニイ(Trichophyton schoenlenii)、トリコフィトン・ガリナエ(Trichophyton gallinae)、トリコフィトン・クラジェニイ(Trichophyton krajdieni)、トリコフィトン・ヤウンデイ(Trichophyton yaoundei)、トリコフィトン・エキナム(Trichophyton equinum)、トリコフィトン・エリナセイ(Trichophyton erinacei)、およびトリコフィトン・ベルコースム(Trichophyton verrucosum)が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、皮膚糸状菌感染症は、爪真菌症であってもよい。「爪真菌症」という用語には、限定されないが、爪真菌症および爪白癬の遠位白色爪甲下、表面白色爪甲下、近位白色爪甲下、2型ジストロフィー性、1型ジストロフィー性、全層性、カンジダ性(例えば、爪甲剥離症および慢性粘膜皮膚疾患)の型が含まれてもよい。爪真菌症に関連付けられる非皮膚糸状菌の真菌としては、アスペルギルス属(Aspergillus spp.)、セファロスポリウム属(Cephalosporium spp.)、フザリウム・オキシスポラム(Fusarium oxysporum)、スコプラリス・ブレビカウリス(Scopularis brevicaulis)、およびスキタリジウム属(Scytalidium spp.)が挙げられ得る。

【0110】

キット

キットが本明細書に開示される。キットは、ペプチド、その薬学的に許容可能な塩、製剤、または本明細書に記載される製剤を含むことができる。いくつかの態様では、ペプチド、製剤、または製剤は、容器に包装され得る。いくつかの態様では、キットは、ペプチ

10

20

30

40

50

ドまたは製剤とは別個の容器中に1つ以上の水性担体をさらに含むことができる。いくつかの態様では、キットは1つの水性担体を含む。いくつかの態様では、キットは、1つ以上の水性担体を含む。いくつかの態様では、キットは2つの水性担体を含む。いくつかの態様では、キットは、1つの水性担体または複数の水性担体とペプチドまたは製剤とを混合するための別個の容器（例えば、静脈内バッグ）をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、使用前に混合するために別個の容器中でキットの1つ以上の水性担体と混合される。いくつかの態様では、キット中の水性担体は、ペプチドまたは製剤の濃度を約0.5 mg/mL、約1 mg/mL、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約5 mg/mL、約10 mg/mL、約15 mg/mL、約20 mg/mL、または約50 mg/mLに希釈する。いくつかの態様では、キットは、対象への単位用量のペプチドまたは製剤の投与を指示する説明書をさらに含むことができる。いくつかの態様では、キットは、本明細書に開示されるペプチドと、その使用説明書とを含み得る。

10

【0111】

キットを作製する方法は、ペプチド、その薬学的に許容可能な塩、製剤、または本明細書に記載される製剤を包装用の容器に入れる工程を含み得る。方法は、使用説明書の包含をさらに含む得る。いくつかの実施形態では、使用説明書は、対象への単位用量のペプチドまたは製剤の投与を指示し得る。

【0112】

用語

本出願において指定される様々な範囲内の数値の使用は、別段の明示がない限り、記載された範囲内の最小値および最大値の両方に「約」という単語が先行するかのようになり、近似値として記載される。このように、記載された範囲を上回るおよび下回るわずかな変動を使用して、範囲内の値と実質的に同じ結果を達成することができる。また、別段の指示がない限り、これらの範囲の開示は、最小値と最大値との間のすべての値を含む連続的な範囲として意図される。本明細書で提供される定義に関して、それらの定義はまた、それらの単語または句の単語形態、同族体、および文法的変形を指す。

20

【0113】

本明細書で使用されるとき、「バイオフィルム」、「微生物フィルム」、「微生物バイオフィルム」、「細菌フィルム」という用語は、微生物およびそれらの排泄物を含む任意のフィルムを指す。

30

【0114】

本明細書で使用されるとき、「含む (comprising)」、「含む (comprise)」、または「含まれた (comprised)」という用語、およびその変化形は、ある製品、製剤、装置、方法、プロセス、システム、請求項などの構成要素に関連する場合、非限定であることが意図されており、その製品、製剤、装置、方法、プロセス、システム、請求項などがそれらの構成要素を含むが、ほかの構成要素も含んでもよく、それでも依然として、記載の製品、製剤、装置、方法、プロセス、システム、請求項などの範囲/定義内に含まれ得る。本明細書で使用されるとき、「1つの (「a」または「an」)」は、1つ以上を意味する。本明細書で使用されるとき、「別の」は、少なくとも1つ以上の他のものを意味してもよい。

40

【0115】

本明細書で使用される場合、「物体」という用語は、表面を有する任意の物体を指す。本開示のいくつかの実施形態は、微生物バイオフィルムを予防または処置するために、物体の表面に適用されてもよい。いくつかの実施形態では、物体は、固形状の物体、液体状の物体、硬質の物体、軟質の物体、金属製の物体、ポリマー製の物体、セラミック製の物体、複合物製の物体、生体、動物界のメンバー、ヒト、生体移植体、関節置換物、または本開示の方法および製剤の一部を適用することができる表面を有する任意の他の物体であり得る。

【0116】

本明細書で使用されるとき、「患者」または「対象」という用語は、概して、疾患状態

50

(例えば、細菌感染症)を有しているか、疾患状態を有し得るか、または疾患状態を有する疑いがあり得る任意の個体を指す。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、外科手術、物理的な創などによって生じ得る。対象は動物であってもよい。動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウスもしくはラットなどのげっ歯類、イヌ、ネコ、ブタ、ヒツジ、またはウサギなどの哺乳類であってもよい。動物は、魚類、爬虫類、またはその他であってもよい。動物は、新生児期、乳児期、青年期、または成体期の動物であってもよい。対象は生体であってもよい。対象はヒトであってもよい。ヒトは、1歳、2歳、5歳、10歳、20歳、30歳、40歳、50歳、60歳、65歳、70歳、75歳、または80歳以上であってもよい。ヒトは約18~約90歳であってもよい。ヒトは約18~約30歳であってもよい。ヒトは、約30~約50歳であってもよい。ヒトは、約50~約90歳であってもよい。対象は、ある疾病の1つ以上の危険因子を有するが、症状がなくてもよい。対象は、疾病の症状がなくてもよい。対象は、ある疾病の1つ以上の危険因子を有してもよい。対象は、疾病の症状があってもよい。対象は、ある疾病の症状があり、その疾病の1つ以上の危険因子を有してもよい。対象は、感染症などの疾患を有し得るか、疾患を有する疑いがあり得る。対象は、感染症などの疾患について処置を受ける患者であってもよい。対象は、細菌感染症などの疾患発症リスクの素因を有し得る。対象は、細菌感染症などの疾患の寛解状態にあってもよい。対象は、細菌感染症を有してなくてもよい。対象は、健常であってもよい。

10

【0117】

本明細書で使用される時、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「水性担体」、または「薬学的に許容可能な水性担体」は、生理的に適合している、当業者に公知の溶媒または分散媒体などを指す。薬学的に許容可能な担体の例としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどの1つ以上ならびにそれらの組合せが挙げられる。さらに、薬学的に許容可能な担体は、活性剤の保存期間または有効性を高める、湿潤剤または乳化剤、保存剤、または緩衝剤などの補助物質を少量含んでもよい。

20

【0118】

本明細書で使用される時、活性剤の「有効量」は、所望の結果を達成するのに有効な量を指し得る。所与の活性剤の有効量は、処置の対象となる障害または疾患の種類および重症度、ならびに、患者の年齢、性別、および体重などの要因に対して変動し得る。

30

【0119】

「相同性」という用語は、基準ポリペプチドのポリペプチドの同一性を指し得る。実際問題として、特定のポリペプチドが、(本明細書に記載された特定の核酸配列に相当し得る)本明細書に記載のポリペプチドの任意の参照アミノ酸配列に対し少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるとならうと、そのような特定のポリペプチド配列は従来、ベストフィットプログラム(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, Wis. 53711)などの既知のコンピュータプログラムを用いて判定可能である。特定の配列が本発明に従って参照配列に対して例えば95%同一であるか否かを判定するためにベストフィットまたは任意の他の配列アライメントプログラムを使用すると、パラメータは、同一性のパーセンテージが参照アミノ酸配列の全長にわたって算出されるように、かつ、参照配列におけるアミノ酸残基の合計数の最大5%の相同性のギャップが許容されるように設定可能である。

40

【0120】

例えば、特定の実施形態では、全体配列アラインメントとも称される、参照配列(クエリ配列、すなわち、本発明の配列)と対象配列との間の同一性は、Brutlagらのアルゴリズムに基づいてFASTDBコンピュータプログラムを使用して判定されてもよい(Comp. App. Biosci. 6:237-245(1990))。いくつかの実

50

施形態では、FASTDBアミノ酸アライメントに使用される、同一性が厳密に解釈される特定の施形態のためのパラメータとしては、スコアリングスキーム = PAM (Percent Accepted Mutation) 0、k-tuple = 2、ミスマッチペナルティ = 1、結合ペナルティ = 20、無作為化群の長さ = 0、カットオフスコア = 1、ウィンドウサイズ = 配列長さ、ギャップペナルティ = 5、ギャップサイズペナルティ = 0.05、ウィンドウサイズ = 500または対象アミノ酸配列の長さ、いずれか短い方が挙げられ得る。この施形態に従い、内部欠失ではなく、N末端またはC末端欠失により対象配列がクエリ配列よりも短い場合、手動補正が、全体のパーセント同一性を算出するときにFASTDBプログラムが対象配列のN末端およびC末端のランケーションを考慮しないという事実を考慮に入れるために、その結果になされ得る。クエリ配列に対して、N末端およびC末端にランケートされた対象配列に関して、同一性パーセントは、クエリ配列の総塩基の1パーセントとして、対応する対象残基に一致しない/該残基と位置合わせされない対象配列のN末端およびC末端の側方にある、クエリ配列の残基の数の算出によって調整することができる。残基が一致する/位置合わせされるかどうかの判定は、FASTDB配列アライメントの結果によって判定可能である。その後、このパーセンテージは、最終的の同一性パーセントスコアに到達するために、特定のパラメータを使用してFASTDBプログラムによって算出される同一性パーセントから控除され得る。この最終的な同一性パーセントスコアは、この施形態のために使用することができる。いくつかの施形態では、クエリ配列に一致しない/クエリ配列と位置合わせされない、対象配列のN末端およびC末端に対する残基のみが、同一性パーセントスコアを手作業で調整するために考慮される。すなわち、対象配列の最も遠くにあるN末端およびC末端の外側のクエリ残基の位置だけが、この手動補正のために考慮される。例えば、対象配列の90のアミノ酸残基は、同一性パーセントを判定するためにクエリ配列の100の残基と位置合わせされる。欠失は対象配列のN末端に生じ、それゆえ、FASTDBアライメントはN末端にて最初の10の残基の一致/アライメントを示さない。10の対になっていない残基は、配列の10% (一致しないN末端およびC末端の残基の数/クエリ配列における残基の総数) を表し、そのため、10%はFASTDBプログラムによって算出されたパーセント同一性スコアから控除される。残りの90の残基が完全に一致した場合、最終的な同一性パーセントは90%になる。別の例では、対象配列の90の残基はクエリ配列の100の残基と比較される。この時、欠失は内部欠失であり、従って、クエリと一致しない/位置合わせされない対象配列のN末端またはC末端に残基は存在しない。この場合、FASTDBによって算出された同一性パーセントは手作業で補正されない。クエリと一致しない/位置合わせされない、FASTDBアライメントに表示されるような対象配列のN末端およびC末端の端部の外側の残基の位置のみが、手作業で補正される。

10

20

30

【0121】

本明細書で使用されるとき、「同時投与」、「~と組み合わせて投与される」という用語、またはその文法上の同等物などは、選択された治療剤を対象に投与することを包含し、かつ、同じまたは異なる投与経路、あるいは同じまたは異なる時間で薬剤が投与される処置レジメンを含み得る。いくつかの施形態では、本明細書に開示されるペプチドは、他の薬剤と同時投与される。これらの用語は、薬剤および/またはその代謝物質の両方が同時に対象の中に存在するように、2つ以上の薬剤を対象に投与することを包含する。これらの用語は、同時に投与すること、異なる時点で投与すること、および/または、両方の薬剤が存在する製剤で投与することを含み得る。それゆえ、いくつかの施形態では、ペプチドおよび追加の薬剤は、単一の製剤で投与されてもよい。いくつかの施形態では、ペプチドおよび追加の薬剤は、製剤で混合されてもよい。いくつかの施形態では、同じペプチドまたは薬剤は、異なる投与経路の組合せを介して投与され得る。いくつかの施形態では、投与される各薬剤は、治療有効量であり得る。

40

【実施例】

【0122】

以下の実施例は本開示のいくつかの施形態をさらに説明するために提供されるが、本

50

開示の範囲を限定するようには意図されず、それらの例示的な性質によって、当業者に公知である他の手順、方法論、または技術が代替的に使用され得ることが理解されるだろう。

【0123】

実施例1：例示的なペプチド製剤

本実施例は、例示的なペプチド製剤について説明する。

【0124】

ペプチド製剤A：282.59mgの配列番号1を、200mLの0.9%生理食塩水に添加した。1N水酸化ナトリウムまたは1N塩酸をペプチド製剤Aに添加して、pHを 5.0 ± 0.2 に調整した。ペプチドの濃度は1.0mg/mLであった。

10

【0125】

ペプチド製剤B：282.44mgの配列番号1を、200mLのグリシン緩衝液（7.5mg/mL、0.1M）に添加した。1N水酸化ナトリウムまたは1N塩酸をペプチド製剤Bに添加して、pHを 7.4 ± 0.2 に調整した。ペプチドの濃度は1.0mg/mLであった。

【0126】

ペプチド製剤C：282.53mgの配列番号1を、200mLのトロメタミン緩衝液（2.422mg/mL、20mM）に添加した。1N水酸化ナトリウムまたは1N塩酸をペプチド製剤Cに添加して、pHを 7.4 ± 0.2 に調整した。ペプチドの濃度は1.0mg/mLであった。

20

【0127】

ペプチド製剤D：282.5mgの配列番号1を、200mLの0.9%生理食塩水に添加する。酢酸をペプチド製剤Dに添加して、pHを 5.0 ± 0.2 に調整する。ペプチドの濃度は1mg/mLである。

【0128】

ペプチド製剤E：847.5mgの配列番号1を、200mLの0.9%生理食塩水に添加する。酢酸をペプチド製剤Eに添加して、pHを 5.0 ± 0.2 に調整する。ペプチドの濃度は3mg/mLである。

【0129】

ペプチド製剤F：2.825gの配列番号1を、200mLの0.9%生理食塩水に添加する。酢酸をペプチド製剤Fに添加して、pHを 5.0 ± 0.2 に調整する。ペプチドの濃度は10mg/mLである。

30

【0130】

ペプチド製剤G：11.3gの配列番号1を、200mLの0.9%生理食塩水に添加する。酢酸をペプチド製剤Gに添加して、pHを 5.0 ± 0.2 に調整する。ペプチドの濃度は40mg/mLである。

【0131】

ペプチド製剤H：18.363gの配列番号1を、200mLの0.9%生理食塩水に添加する。酢酸をペプチド製剤Hに添加して、pHを 5.0 ± 0.2 に調整する。ペプチドの濃度は65mg/mLである。

40

【0132】

ペプチド製剤I：25.425gの配列番号1を、200mLの0.9%生理食塩水に添加する。酢酸をペプチド製剤Iに添加して、pHを 5.0 ± 0.2 に調整する。ペプチドの濃度は90mg/mLである。

【0133】

実施例2：ペプチド製剤の安定性

本実施例は、異なる温度での保存後に試験されたペプチド製剤の安定性を説明する。

【0134】

バッチ2K18005からの配列番号1の固体形態を溶解してアッセイを行った。図1は、1.0mg/mLの配列番号1のクロマトグラフを描く。14.38の保持時間およ

50

び1.00の相対保持時間(RTT)は、配列番号1に対応した。配列番号1の面積パーセントは99.09であった。14.77の保持時間および1.03のRTTは、不純物に対応した。不純物の面積パーセントは0.91であった。図1は、保存前のベースラインの時間(t)=0における配列番号1を描く。配列番号1は、-20での3年間の保存後、ガラスバイアル中乾燥粉末として安定である。図2は、固体形態の配列番号1の-20での3年間の保存後のHPLCクロマトグラフを描く(バッチ2K18005)。18.03の保持時間および1.00の相対保持時間(RTT)は、配列番号1に対応した。配列番号1の面積パーセントは97.87であった。18.83(0.99のRTT)、18.31(1.02のRTT)、18.54(1.03のRTT)、18.74(1.04のRTT)、18.95(1.05のRTT)の保持時間は、0.09、1.28、0.41、0.19、および0.15の面積パーセンテージを有する複数の不純物にそれぞれ対応した。

10

【0135】

バッチAMF110からの配列番号1の固体形態を溶解してアッセイを行った。図3は、保存前のベースラインの時間(t)=0における1.0mg/mLの配列番号1のクロマトグラフを描く。14.39の保持時間および1.00の相対保持時間(RTT)は、配列番号1に対応した。配列番号1の面積パーセントは97.21であった。14.76(1.03のRTT)、15.84(1.10のRTT)、および16.41(1.14のRTT)の保持時間は、1.73、0.55、および0.51の面積パーセンテージを有する複数の不純物にそれぞれ対応した。

20

【0136】

pH5.0で5mg/mLの濃度の配列番号1を有する溶液として40で54日間保存した後のペプチド製剤の安定性の増強を確認した。図4は、40で7日後(下のグラフ)、および40で54日後(上のグラフ)の配列番号1の重ね合わせたクロマトグラフを描く。RRTが0.98の不純物のレベルの0.4%から1.1%への増加を確認した。-20の冷凍試料と比較したデータを、表2に示す。

【0137】

【表2】

表2. 保存した配列番号1の分析結果の概要

30

試料	配列番号1 含有量(mg/mL)	溶液のpH	主要ピーク配列 番号1の面積%	同時(concurrent)分析標準 の面積%
7日間/-20°C	5.11	4.95	97.2	97.1 ± 0.4
14日間/-20°C	5.08	4.97	95.4	95.5 ± 0.5
54日間/-20°C	5.09	4.95	96.9	96.8 ± 0.8
7日間/40°C	5.05, 5.11	4.98, 5.02	97.2, 97.1	97.1 ± 0.4
14日間/40°C	5.05, 5.01	5.01, 5.00	96.2, 94.7	95.5 ± 0.5
54日間/40°C	4.99	4.96	95.6	96.8 ± 0.8

40

【0138】

実施例3: ペプチド製剤の安定性

本実施例は、異なるpHおよび緩衝液での保存後に試験したペプチド製剤の安定性を説明する。

【0139】

実験の詳細

固体形態の配列番号1は、室温で水中100mg/mLを超える溶解度を有する白色～オフホワイトの粉末であった。照光下で保護したとき、配列番号1は凍結温度で安定であ

50

った。pKaは配列番号1についておよそ12.48であり、およそ3.4kDa(約3399.19g/mol)であった。

【0140】

配列番号1のペプチド製剤開発に焦点を当てた研究では、pH5.0で0.9%生理食塩水に溶解し、pH7.4でリン酸緩衝食塩水、トリス緩衝液、およびグリシン緩衝液に溶解した。ペプチド製剤を、反転させた状態で、-20、5、および室温で安定させて置いた。ペプチド製剤の濃度を1mg/mLで維持した。

【0141】

プロトコル

生理食塩水または緩衝液を滅菌水で調製した。緩衝液のpHを記録した。緩衝液または溶液のpHを、1N HClまたは1N NaOHのいずれかを用いて標的pHへと調整した。ペプチドを緩衝液または生理食塩水に溶解した。生理食塩水または緩衝液に溶解したペプチドのpHを、1N HClまたは1N NaOHのいずれかを用いて標的pHへと調整した。容積を200mLに調整し、追加の緩衝液をペプチド/緩衝液製剤に添加し、追加の生理食塩水をペプチド/生理食塩水に添加した。溶液を0.22μmのメンブレンフィルターに通して濾過した。ペプチド製剤の2mLのアリコートをして13mm、2mLの琥珀色のガラスバイアル中に配置した。栓を使用してガラスバイアルを封止し、アルミニウムシールで圧着した。バイアルを、反転させた状態で、-20、5、および室温で保存した。実験の詳細を表3～表8に示す。

【0142】

【表3】

表3. ペプチド製剤(1mg/mL)の製剤化の詳細

	0.9%生理食塩水, pH 5.0	リン酸緩衝生理食 塩水 (PBS), pH 7.4	トロメタミン, pH 7.4	グリシン, pH 7.4
プロトコル 番号	FDL2151.00	FDL2150.00	FDL2152.00	FDL2153.00
ネットワーク 番号	09620-002-001	09620-003-001	09620-004-001	09620-005-001
バッチ番号	9620-2-2	9620-3-2	9020-4-2	920-5-2
バッチサイズ:	200 mL			
充填用量	2 mL			
APIロット	AM F19			
製造日	2020年10月30日			

【0143】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. 0.1 M グリシン緩衝液中の配列番号 1 の定量的製剤化 (1 mg/mL)

材料	機能	Qty/mL (1 mg/mL 製剤)	200 mL に必要とされる量 (mg)	秤量される量 (mg)
配列番号 1	活性	1 mg	282.1 mg	282.44 mg*
グリシン	緩衝液	7.5 mg	1500.0 mg	1503.57 mg
水酸化ナトリウム, 1N	pH 調整	pH 調整(7.4 ± 0.2)		
塩酸, 1N	pH 調整			
注射用水	溶媒	Q.S. ~ 1 mL	Q.S. ~ 200 mL	

10

【0144】

【表 5】

表 5. 20 mM トロメタミン緩衝液中の配列番号 1 の定量的製剤化 (1 mg/mL)

材料	機能	Qty/mL (1 mg/mL 製剤)	200 mL に必要とされる量 (mg)	秤量される量 (mg)
配列番号 1	活性	1 mg	282.1 mg	282.53 mg*
トロメタミン	緩衝液	2.422 mg	484.4 mg	485.35 mg
水酸化ナトリウム, 1N	pH 調整	pH 調整(7.4 ± 0.2)		
塩酸, 1N	pH 調整			
注射用水	溶媒	Q.S. ~ 1 mL	Q.S. ~ 200 mL	

20

【0145】

【表 6】

表 6. リン酸緩衝生理食塩水中の配列番号 1 の定量的製剤化 (1 mg/mL)

材料	機能	Qty/mL (1 mg/mL 製剤)	200 mL に必要とされる量(mg)	秤量される量(mg)
配列番号 1	活性	1 mg	282.1 mg	282.59 mg*
リン酸緩衝生理食塩水	緩衝液	調製 ¹ については表 4、以下を参照	該当なし	該当なし
水酸化ナトリウム, 1N	pH 調整	pH 調整(7.4 ± 0.2)		
塩酸, 1N	pH 調整			
注射用水	溶媒	Q.S. ~ 1 mL	Q.S. ~ 200 mL	

30

40

【0146】

50

【表 7】

表 7. ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、pH 7.4 ± 0.2 中の配列番号 1 の定量的製剤化 (1 mg/mL)

成分	濃度(mg/mL)
塩化カリウム (KCl)	0.20
一塩基性リン酸カリウム (KH ₂ PO ₄)	0.20
塩化ナトリウム (NaCl)	8.00
二塩基性リン酸ナトリウム, 七水和物(Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O)	2.16
水酸化ナトリウム	pH 調整
塩酸	(7.4 ± 0.2)
注射用水	Q.S. ~ 1 mL

10

【0147】

【表 8】

表 8. 0.9%生理食塩水中の配列番号 1 の定量的製剤化 (1 mg/mL)

材料	機能	Qty/mL (1 mg/mL 製剤)	200 mL に必要 とされる量 (mg)	秤量される量 (mg)
配列番号 1	活性	1 mg	282.1 mg	282.47 mg*
塩化ナトリウム	等張化剤	9 mg	1800.0 mg	1801.31 mg
水酸化ナトリウム, 1N	pH 調整	pH 調整(5.0 ± 0.2)		
塩酸, 1N	pH 調整			
注射用水	溶媒	Q.S. ~ 1 mL	Q.S. ~ 200 mL	

20

【0148】

30

40

50

【表 9】

表 9. 配列番号 1 パッチについての面積%による純度および面積%による総不純物の初期結果ならびに安定性結果

試料ロット	製剤	保存条件 (°C)	初期結果			1か月の結果			2か月の結果			3か月の結果		
			面積%による純度	総不純物%	面積%による純度	RRTでの個別の不純物%	面積%による総不純物%	面積%による純度	RRTでの個別の不純物%	面積%による総不純物%	面積%による純度	RRTでの個別の不純物%	面積%による総不純物%	
9620-2-2	0.9%生理食塩水, pH 5.0	5	100.0	0.0	98.9	1.1	98.1	RRT-0.771: 0.79% RRT-1.015: 1.2%	1.9	98.7	RRT-1.016: 1.3%	1.3		
		周囲			98.8	1.2	98.8	RRT-1.014: 1.2%	1.2	98.6	RRT-1.016: 1.4%	1.4		
		-20			98.9	1.1	98.3	RRT-1.014: 1.2%	1.7	98.7	RRT-1.016: 1.3%	1.3		
9620-3-2	PBS, pH 7.4	5	100.0	0.0	98.8	1.2	98.2	RRT-1.014: 1.3% RRT-1.084: 0.5%	1.8	97.3	RRT-1.014: 1.5% RRT-1.090: 0.8% RRT-1.260: 0.5%	2.7		
		周囲			98.7	1.3	97.6	RRT-1.014: 1.4% RRT-1.060: 0.5% RRT-1.085: 0.5%	2.4	96.5	RRT-1.016: 1.7% RRT-1.062: 0.7% RRT-1.076: 0.5% RRT-1.088: 0.7%	3.5		
		-20			98.8	1.2	97.7	RRT-0.776: 0.5% RRT-1.014: 1.3% RRT-1.085: 0.5%	2.3	97.9	RRT-1.016: 1.3% RRT-1.088: 0.8%	2.1		
9620-4-2	トロメタミ ン, pH 7.4	5	100.0	0.0	98.9	1.1	98.7	RRT-1.014: 1.3%	1.3	98.7	RRT-1.016: 1.3%	1.3		
		周囲			98.8	1.2	98.6	RRT-1.014: 1.4%	1.4	96.8	RRT-0.981: 0.6% RRT-1.016: 1.6% RRT-1.077: 0.5% RRT-1.088: 0.5%	3.2		
		-20			98.9	1.1	98.2	RRT-0.771: 0.6% RRT-1.014: 1.2%	1.8	98.7	RRT-1.016: 1.3%	1.3		
9620-5-2	グリシン, pH 7.4	5	100.0	0.0	98.9	1.1	98.8	RRT-1.014: 1.2%	1.2	97.6	RRT-1.017: 1.4% RRT-1.088: 0.5% RRT-1.261: 0.5%	2.4		
		周囲			98.8	1.2	97.7	RRT-0.979: 0.5% RRT-1.014: 1.3% RRT-1.257: 0.5%	2.3	96.5	RRT-1.017: 1.5% RRT-1.247: 0.6% RRT-1.262: 0.8%	3.5		
		-20			98.9	1.1	98.4	RRT-0.774: 0.5% RRT-1.014: 1.1%	1.6	98.2	RRT-1.017: 1.3% RRT-1.262: 0.5%	1.8		

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

50

【表 1 0】

表 1 0. 配列番号 1 バッチについての初期ならびに安定性の UV アッセイおよび HPLC による総不純物のデータ

試料ロット	製剤	保存条件 (°C)	初期結果		1 か月の結果		2 か月の結果		3 か月の結果	
			UV によるアッセイ	HPLC による面積%による総不純物	UV によるアッセイ	HPLC による面積%による総不純物	UV によるアッセイ	HPLC による面積%による総不純物	UV によるアッセイ	HPLC による面積%による総不純物
9620-2-2	0.9%生理食塩水, pH 5.0	周囲	0.0	94.1	1.2	99.9	1.2	89.7	1.4	
		5	91.0	92.4	1.1	98.4	1.9	91.3	1.3	
		-20	0.0	94.3	1.1	98.0	1.7	53.7**	1.3	
9620-3-2	PBS, pH 7.4	周囲	0.0	90.9	1.3	92.4*	2.4	90.4	3.5	
		5	92.5	93.3	1.2	92.8*	1.8	89.3	2.7	
		-20	0.0	92.4	1.2	94.3*	2.3	89.5	2.1	
9620-4-2	トロメタミン, pH 7.4	周囲	0.0	95.0	1.2	101.7	1.4	92.1	3.2	
		5	91.4	95.6	1.1	104.3	1.3	96.7	1.3	
		-20	0.0	91.9	1.1	97.7	1.8	90.8	1.3	
9620-5-2	グリシン, pH 7.4	周囲	0.0	100.1	1.2	102.3	2.3	97.0	3.5	
		5	96.2	100.6	1.1	100.9	1.2	97.2	2.4	
		-20	0.0	99.4	1.1	102.6	1.6	95.3	1.8	

*結果は 3 つの測定の平均である、

**試料を代表しない結果; 試料が限られているため、 pH 試験からの 2nd 試料バイアルを元の限られた試料と組み合わせた

【 0 1 5 0】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1. 配列番号 1 パッチについての初期ならびに安定性のオスモル濃度、pH、および粒子状態のデータ

試験	保存条件 (°C)	9620-2-2 (0.9%生理食塩水, pH 5.0)			9620-3-2 (PBS, pH 7.4)			9620-4-2 (トロメタミン, pH 7.4)			9620-5-2 (グリシン, pH 7.4)		
		T0	1M	2M	3M	T0	1M	2M	3M	T0	1M	2M	3M
¹ オスモル濃度(mOsm/kg)	周囲	290											
	5	290											
pH	-20	287											
	周囲	5.0			7.4			7.4			7.3		
² 粒子状態物質	周囲	5.0	5.0	5.0	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.3	7.3
	5	4.9	4.9	4.9	7.4	7.4	7.4	7.3	7.4	7.4	7.4	7.4	7.3
	-20	5.0	4.9	4.9	7.4	7.4	7.4	7.4	7.3	7.4	7.4	7.3	7.3
	≥10 μm	3			19			1			1		
	≥25 μm	1			1			0			0		
	≥10 μm	6			33			2			1		
≥25 μm	0			1			0			0			
≥10 μm	3			21			1			1			
≥25 μm	1			0			0			0			

¹オスモル濃度は初期時点のみで試験した。

²微小粒子状態物質は初期および3か月時点のみで試験した。

【 0 1 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1 2. 配列番号 1 パッチについての初期ならびに安定性のオスモル濃度、pH、ならびに粒子状態物質のデータ

試験	保存条件 (°C)	9620-2-2 (0.9%生理食塩水, pH 5.0)				9620-3-2 (PBS, pH 7.4)				9620-4-2 (トロメタタミン, pH 7.4)				9620-5-2 (グリシン, pH 7.4)			
		T0	1M	2M	3M	T0	1M	2M	3M	T0	1M	2M	3M	T0	1M	2M	3M
外観	周囲	透明、無色の液体。動いているとき、試料中何も観察されなかった。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに収容した。															
	5	透明、無色の液体。動いているとき、試料中何も観察されなかった。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに収容した。															
	-20	透明、無色の液体。動いているとき、試料中何も観察されなかった。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに収容した。															

10

20

30

40

【 0 1 5 2】

50

【表 1 3】

表 1 3. 0. 9%生理食塩水, pH5. 0 についての 6 か月の安定性データ

安定性条件	外観	pH	UV によるアッセイ%	RRT=1.03 による不純物	HPLC による面積%による総不純物	HPLC による面積%による純度
周囲	透明、無色の液体。動いているとき、試料中何も観察されなかった。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに収容した。	4.9	100.9	0.9	0.9	99
5°C		4.9	93.8	0.7	0.7	99
-20°C		4.9	97.8	0.8	0.8	99

10

20

30

40

【 0 1 5 3 】

結果

生理食塩水中の pH 5 . 0 のペプチド製剤の安定性の増強を確認した。図 5 は、初期時点（0 日）（下側のグラフ）および 3 か月後（上側のグラフ）における配列番号 1 および不純物の重ね合わせた H L C クロマトグラフを示す。ペプチド製剤を pH 7 . 4 の P B S 緩衝液中で保存した。不純物ピークは、3 か月のグラフ上に円で囲まれる。図 6 は、初期時点（0 日）（下側）および 3 か月後（上側）における pH 5 . 0 の生理食塩水中で保存された配列番号 1 の重ね合わせた H L C クロマトグラフを示す。ペプチド製剤を pH 5 . 0 の生理食塩水中で保存した。単一の不純物ピークは、3 か月のグラフ上に円で囲ま

50

れる。

【 0 1 5 4 】

図 7 は、pH 5.0 の生理食塩水中、5 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.639 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 8 は、pH 5.0 の生理食塩水中、室温で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.637 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 9 は、pH 5.0 の生理食塩水中、-20 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.611 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 10 は、pH 7.4 の P B S 溶液中、5 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.585 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 11 は、pH 7.4 の P B S 溶液中、室温で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.593 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 12 は、pH 7.4 の P B S 溶液中、-20 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.596 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 13 は、pH 7.4 の トロメタミン緩衝液中、5 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.689 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 14 は、pH 7.4 の トロメタミン緩衝液中、室温で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.529 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 15 は、pH 7.4 の トロメタミン緩衝液中、-20 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.555 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 16 は、pH 7.4 の グリシン緩衝液中、5 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.564 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 17 は、pH 7.4 の グリシン緩衝液中、室温で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.559 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。図 18 は、pH 7.4 の グリシン緩衝液中、-20 で 3 か月間保存した後の 1.0 mg / mL の配列番号 1 の H L C クロマトグラフを描く。15.549 分の保持時間は、配列番号 1 に対応する。

10

20

30

【 0 1 5 5 】

pH が低いペプチド製剤ほど高い安定性を示したため、pH 5.0 の生理食塩水の方が、試験した pH 7.4 の緩衝剤のうちのいずれと比較しても良好であった。1 か月の時点で開始する配列番号 1 のピークの後部で観測された不純物の増殖は、温度依存性であり得る。周囲室温での不純物の値は、5 および -20 と比較して高かった。生理食塩水ベースの製剤は、製剤のより低い pH に起因して、3 か月の周囲温度条件においては総不純物が約 1.4 % と最も少なかった。3 か月での不純物データにより、トロメタミン中、-20 および 5 で製剤化された配列番号 1 について記録された総不純物は、3 か月の時点で P B S および グリシン製剤の両方で観察された数のおよそ半分であり、生理食塩水製剤で観測された不純物レベルと一致することが明らかになる。3 か月の周囲室温条件では、P B S、トロメタミン、およびグリシンをベースとする製剤の不純物値（およそ 3.5 %）に有意差はなかった。製剤を -20 で 3 か月間保存することにより、0.9 % 生理食塩水（pH 5.0）、トロメタミン（pH 7.4）、グリシン（pH 7.4）、およびリン酸緩衝食塩水（pH 7.4）についてそれぞれ 1.3 %、1.3 %、1.8 %、および 2.1 % の総不純物が得られた。冷蔵条件（5）での保存では、生理食塩水、トロメタミン、グリシン、およびリン酸緩衝食塩水の製剤についてそれぞれ 1.3 %、1.3 %、2.4 %、および 2.7 % の総不純物が得られた。このデータより、周囲条件または冷蔵条件での保存と比較して、これらの製剤の安定性は冷凍保存で改善したことが認められる。グリシン製剤のみが、3 つすべての保存温度での保存において、初期、1 か月、2 か月、および 3 か月で 95 % 超のアッセイを示した。

40

【 0 1 5 6 】

50

安定中の pH 結果は変化せず、標的 pH 内に留まった。トロメタミンおよびグリシン中で製剤化された配列番号 1 では、低いモル浸透圧値 (36 mOsm/kg および 105 mOsm/kg) を有する医薬品が得られたが、これに対して生理食塩水および PBS をベースとする製剤では、それぞれ 290 mOsm/kg および 287 mOsm/kg であった。これは、グリシンおよびトロメタミンの製剤における浸透物質 (塩化ナトリウム) の不足に起因する場合がある。全ての配列番号 1 溶液が、全ての保存条件で、視覚的外観および粒子状物質試験の許容基準を満たした。

【 0157 】

生理食塩水ベースの製剤 (pH 5.0) での安定性は、トロメタミン、PBS、およびグリシンと共に製剤化された配列番号 1 と比較して、総不純物が最小であることに起因して、6 か月まで継続した。6 M について記録した総不純物は、周囲、5、および -20、それぞれ 0.9%、0.7%、および 0.8% であった。全体として、6 か月は全ての保存条件において 3 か月と比較して低いため、純度の増殖に増加はなかった。また、pH 結果は標的限界内であり、3 つの全ての条件において 6 か月時点で変化はなかった。6 か月での US 結果によるアッセイ % は、周囲温度、5、および -20 でそれぞれ 100.9%、97.8%、および 93.8% であった。5 の試料についての低いアッセイ結果は、本方法におけるロバスト性の欠如または試料調製におけるエラーが生じた結果であり得る。

10

【 0158 】

結論

1 mg/mL の配列番号 1 製剤に使用される高 pH 緩衝液は、配列番号 1 ピークの後部で観測された不純物増殖 (主な不純物) に対して影響を及ぼすと考えられた。総不純物は、緩衝化されていない 0.9% 塩化ナトリウム溶液 (生理食塩水) 中で製剤化された配列番号 1 では、この製剤の pH が低いことにより有意に少なかった。不純物増殖の影響は、低温で見られる量よりも高い (周囲) 温度でより強かった。

20

【 0159 】

3 つの異なる条件 (周囲温度、5、および -20) すべてにおいて、0.9% 生理食塩水中の配列番号 1 製剤についての H₂LC による不純物の結果に 6 か月まで有意差は観測されなかった。したがって、0.9% 生理食塩水製剤が好ましく、データは、少なくとも不純物の観点から、配列番号 1 がより高い温度の影響を受けにくいことを示唆する。

30

【 0160 】

実施例 4 : ペプチド製剤の安定性

本実施例は、異なる温度での 0 ~ 3 か月の保存後に試験したペプチド製剤の安定性を説明する。

【 0161 】

pH 5.0 ± 0.1 で生理食塩水溶液に溶解した配列番号 1 のペプチド製剤を、-20 または 40 のいずれかで 75% 相対湿度 (RH) で安定性について試験した。ペプチド製剤は、濃度を変化させ (15.3 mg/mL、36.7 mg/mL、72.4 mg/mL、81.4 mg/mL)、2 mL 琥珀色のガラスバイアル中に 2 mL を入れて反転させて保存した。さらに、-20 で琥珀色のガラスバイアル中で保存した 40.7 mg/mL のペプチド製剤を、数か月にわたって安定性について試験した。

40

【 0162 】

【表 1 4 - 1】

表 1 4. - 2 0 °C で保存した 1 5. 3 m g / m L の配列番号 1 溶液の安定性の概要

		0 か月	1 か月	2 か月
時点		10275-005	10275-008	10275-009
計画				
有効期限 (Pull Date)		該当なし	2021 年 5 月 12 日	2021 年 6 月 14 日
バッチ		該当なし	TB362821	TB365254
試験	方法	受け入れ基準	結果	結果
視覚的外観	25481	結果報告	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。
pH	05627	結果報告	2021 年 4 月 13 日 平均読み取り値: 4.9	2021 年 6 月 17 日 平均読み取り値: 4.9
HPLC-UV アッセイ /RS	78917	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質結果報告	2021 年 4 月 13 日 濃度 (mg/mL) 15.3 %アッセイ 99.8 %純度 99.0 %不純物 1.0 %面積 (Int-1) 98.95 %面積 (Int-2) 98.97 ID 配列番号 1 RRT 1.02 2021 年 4 月 15 日	2021 年 6 月 17 日 濃度 (mg/mL) 15.3 %アッセイ 103.4 %純度 99 %不純物 0.9 %面積 (Int-1) 99.12 %面積 (Int-2) 99.13 ID 配列番号 1 RRT 1.02 2021 年 5 月 17 日
紫外可視アッセイ	78933	アッセイ: 90.0 - 110.0%	2021 年 4 月 15 日 102.0	2021 年 6 月 22 日 104.0
オスモル濃度	69153	結果報告(mOsmol/kg)	2021 年 4 月 13 日 平均読み取り値: 82	2021 年 6 月 25 日 平均読み取り値: 82

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

50

【表 1 4 - 2】

表 1 4 . - 2 0 ° C で保存した 1 5 . 3 m g / m L の配列番号 1 溶液の安定性の概要

		3 か月	6 か月	9 か月
	時点	10275-010	10275-011	10275-012
	計画	2021 年 7 月 12 日	2021 年 10 月 12 日	2022 年 1 月 12 日
	有効期限 (Pull Date)			
	バッチ	TB367241	TB376264	TB382911
	受け入れ基準	結果	結果	結果
試験	方法	25481		
視覚的外観	結果報告	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	試験せず
pH	結果報告	試験実施 2021 年 7 月 15 日 平均読み取り値: 5.0	試験実施 2021 年 10 月 22 日 5.0	試験せず
HPLC-UV アッセイ RS	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	試験実施 2021 年 7 月 15 日 % アッセイ 99.7 % 不純物 RRT% 1.02/0.9 % 総不純物 0.9 % 純度 99	試験実施 2021 年 10 月 22 日 % アッセイ 102.1 % 不純物 RRT% 1.02/0.9 % 総不純物 0.9 % 純度 99	試験実施 2022 年 1 月 30 日 % アッセイ 101.0 % 不純物 RRT% 1.01/0.3 % 総不純物 0.3 % 純度 100
紫外可視アッセイ	アッセイ: 90.0 - 110.0%	試験実施 2021 年 7 月 15 日 105.1	試験実施 2021 年 10 月 22 日 103.9	試験実施 2022 年 1 月 19 日 103.1
オスモル濃度	結果報告(mOsmol/kg)	試験実施 2021 年 7 月 15 日 平均読み取り値: 82	試験実施 2021 年 10 月 28 日 84	試験実施 2022 年 1 月 17 日 83

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

表 1 4. - 2 0 °C で保存した 1 5. 3 m g / m L の配列番号 1 溶液の安定性の概要

時点	12 か月	
計画	10275-013	
有効期限 (Pull Date)	2022 年 4 月 12 日	
バッチ	TB390836	
試験	受け入れ基準	結果
視覚的外観	結果報告	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。
pH	結果報告	試験実施 2022 年 5 月 4 日 平均読み取り値: 5.2 試験実施 2022 年 5 月 4 日
HPLC-UV アッセイ /RS	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	試験実施 2022 年 5 月 3 日 平均読み取り値: 108.1
紫外可視アッセイ	アッセイ: 90.0 - 110.0%	試験実施 2022 年 5 月 10 日 平均読み取り値: 84
オスモル濃度	結果報告(mOsmol/kg)	試験実施 2022 年 5 月 4 日
		% 不純物 アッセイ RRT% 102.0 1.01/0.9 % 総不純物 0.9 % 純度 99

【 0 1 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表 15. 40℃および75%RHで保存した15.3mg/mLの配列番号1溶液の安定性の概要

		1か月	2か月	3か月
時点		10275-008	10275-009	10275-010
計画		2021年5月12日	2021年6月14日	2021年7月12日
有効期限 (Pull Date)				
パッケージ		TB362822	TB365255	TB367242
試験	受け入れ基準	結果	結果	結果
視覚的外観	結果報告	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のコム粒を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。 試験実施 2021年5月14日	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のコム粒を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。 試験実施 2021年6月17日	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のコム粒を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。 試験実施 2021年7月15日
pH	結果報告	平均読み取り値: 4.9 試験実施 2021年5月14日	平均読み取り値: 5.0 試験実施 2021年6月17日	平均読み取り値: 5.0 試験実施 2021年7月15日
HPIC-UV アッセイ /RS	アッセイ: 90.0-110.0% 関連物質: 結果報告	濃度 (mg/mL) 15.3 アッセイ 96.0 % 総不純物 1.0 %面積 (m-1) 99.03 %面積 (m-2) 99.05 平均 %面積 99.0 ID 配列番号1 RRT 1.02 0.97 試験実施 2021年5月17日	アッセイ 103.8 % 総不純物 1.4 %面積 (m-1) 1.02/1.0 %面積 (m-2) 1.08/0.2 平均 %面積 1.10/0.2 RRT % 純度 99	アッセイ 96.8 % 総不純物 1.3 %面積 (m-1) 1.02/1.1 %面積 (m-2) 1.25/0.2 平均 %面積 1.1 RRT % 純度 99
紫外可視アッセイ	アッセイ: 90.0-110.0%	102.0 試験実施 2021年5月14日	102.2 試験実施 2021年6月22日	103.9 試験実施 2021年7月15日
オスモル濃度	結果報告(mOsmol/kg)	平均読み取り値: 82 試験実施 2021年5月17日	平均読み取り値: 83 試験実施 2021年6月17日	平均読み取り値: 80 試験実施 2021年7月15日

【 0 1 6 6 】

10

20

30

40

50

【 表 1 5 - 2 】

表 1 5 . 4 0 ° C および 7 5 % R H で 保 存 し た 1 5 . 3 m g / m L の 配 列 番 号 1 溶 液 の 安 定 性 の 概 要

時点		6 月
計画		10275-011
有効期限 (Pull Date)		2021 年 10 月 12 日
バッチ		TB376265
試験		
受け入れ基準		
視覚的外観	方法 25481	結果 透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴミ栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。
pH	05627	試験実施 2021 年 10 月 22 日 5.0
HPLC-UV アッセイ /RS	78917	試験実施 2021 年 10 月 22 日 アッセイ % 97.5 不純物 RR1% 0.94/0.2 0.95/0.2 0.97/0.3 1.02/1.4 1.10/0.3 1.32/0.2 % 総不純物 2.5 % 純度 98
紫外可視ア ッセイ	78933	試験実施 2021 年 10 月 13 日 アッセイ: 90.0 - 110.0% 102.5
オスモル濃 度	69153	試験実施 2021 年 10 月 26 日 結果報告(mOsmol/kg) 85 試験実施 2021 年 10 月 28 日

【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 1】

表 1 6 . - 2 0 ℃ で保存した 3 6 . 7 m g / m L の配列番号 1 溶液の安定性の概要

		0 か月	1 か月	2 か月
		時点 計画	10275-005	10275-009
		有効期限 (Pull Date)	該当なし	2021 年 6 月 14 日
		パッチ	IB362823	IB366257
試験	受け入れ基準	結果	結果	結果
視覚的外観	25481	結果報告	透明、無色の液体、目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	透明、無色の液体、目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。
pH	05027	試験実施	2021 年 4 月 13 日	2021 年 6 月 17 日
		結果報告	平均読み取り値: 4.9	平均読み取り値: 4.9
HPLC-UV アッセイ /RS	78917	試験実施	2021 年 4 月 13 日	2021 年 6 月 17 日
		アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	濃度 (mg/mL) 36.7 アッセイ 98.6 % 面積 (Int-1) 99.13 % 面積 (Int-2) 99.12 ID 配列番号 1 RRT 1.02	濃度 (mg/mL) 36.7 アッセイ 98.6 % 面積 (Int-1) 99.13 % 面積 (Int-2) 99.12 ID 配列番号 1 RRT 1.02
			純度 99.0 平均 % 面積 99.0	純度 99 平均 % 面積 99.1
			% 不純物 1.0 総不純物 (Int-1) 98.97	% 不純物 0.9 総不純物 (Int-1) 99.12
紫外可視 アッセイ	78933	試験実施	2021 年 4 月 15 日	2021 年 6 月 22 日
		アッセイ: 90.0 - 110.0%	RRT 1.02 1.03 1.0	RRT 1.02 0.87 0.88 0.9
オスモナル濃度	69153	試験実施	2021 年 4 月 13 日	2021 年 6 月 17 日
		結果報告 (mOsmol/kg)	98.1 平均読み取り値: 190	100.6 平均読み取り値: 190

【 0 1 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

表 1 6 . - 2 0 ° C で保存した 3 6 . 7 m g / m L の配列番号 1 溶液の安定性の概要

		時点	3 か月	6 か月	9 か月
		計画	10275-010	10275-011	10275-012
		有効期限 (Pull Date)	2021 年 7 月 12 日	2021 年 10 月 12 日	2022 年 1 月 12 日
		バッチ	TB367246	TB376266	TB382912
試験	方法	受け入れ基準	結果	結果	結果
視覚的外観	25481	結果報告	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	試験せず
pH	05627	結果報告	2021 年 7 月 15 日 平均読み取り値: 5.0	2021 年 10 月 22 日 4.9	試験せず
HPLC-UV アッセイ /RS	78917	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	2021 年 7 月 15 日 % アッセイ: 101.7 % 不純物: 1.02/0.9 % RRT%: 0.9 % 総不純物: 99	2021 年 10 月 22 日 % アッセイ: 99.8 % 不純物: 1.02/0.9 % RRT%: 0.9 % 総不純物: 99	2022 年 1 月 30 日 % アッセイ: 96.9 % 不純物: 1.01/0.3 % RRT%: 0.3 % 総不純物: 100
紫外可視 アッセイ	78933	アッセイ: 90.0 - 110.0%	2021 年 7 月 15 日 101.7	2021 年 10 月 13 日 99.5	2022 年 1 月 19 日 100.3
オスモル濃度	69153	結果報告(mOsmol/kg)	2021 年 7 月 22 日 平均読み取り値: 193	2021 年 10 月 26 日 190	2022 年 1 月 17 日 190
		試験実施	2021 年 7 月 15 日	2021 年 10 月 28 日	2022 年 1 月 17 日

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 3】

表 1 6. - 2 0℃で保存した 3 6. 7 m g / m L の配列番号 1 溶液の安定性の概要

		時点	12 か月
		計画	10275-013
		有効期限 (Pull Date)	2022 年 4 月 12 日
		バッチ	TB390837
試験	方法	受け入れ基準	結果
視覚的外観	25481	結果報告	透明、無色の液体で目に見える粒子を含まない
pH	05627	結果報告	試験実施 2022 年 5 月 4 日 平均読み取り値: 5.0
HPLC-UV アッセイ /RS	78917	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	試験実施 2022 年 5 月 4 日 % 不純物 アッセイ RRT% 総不純物 % 101.3 1.02/0.9 1.0 1.24/0.2 99
紫外可視 アッセイ	78933	アッセイ: 90.0 - 110.0%	試験実施 2022 年 5 月 3 日 109.0
オスモル濃 度	69153	結果報告(mOsmol/kg)	試験実施 2022 年 5 月 10 日 平均読み取り値: 190 試験実施 2022 年 5 月 4 日

【 0 1 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 17 - 1】

表 17. 40℃および75%RHで保存した36.7 mg/mLの配列番号 1 溶液の安定性の概要

		1か月	2か月	3か月
		時点	10275-008	10275-010
		計画	10275-009	
		有効期限 (Pull Date)	2021年5月12日	2021年7月12日
		バッチ	TB362824	TB367247
試験	方法	受け入れ基準	結果	結果
視覚的外観	25481	結果報告	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム粒を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム粒を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。
pH	05627	結果報告	平均読み取り値: 4.8 2021年5月14日	平均読み取り値: 5.0 2021年7月15日
HPIC-UV アッセイ /RS	78917	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	濃度 (mg/mL) 36.7 アッセイ 77.5 % 97.5 % 面積 (0m-1) 99.06 % 面積 (0m-2) 99.09 % 面積 (0m-3) 0.91 RRT 1.02 2021年5月17日	不純物 アッセイ 97.3 % 97.3 % 不純物 RRT/% 0.98/0.2 1.02/1.0 1.20/0.3 % 純度 99
紫外可視 アッセイ	78933	アッセイ: 90.0 - 110.0%	100.3 2021年5月14日	2021年7月15日 99.2
オスモル濃度	69153	結果報告(mOsmol/kg)	平均読み取り値: 188 2021年5月17日	平均読み取り値: 191 2021年7月15日

【 0 1 7 1 】

10

20

30

40

50

【 表 1 7 - 2 】

表 1 7 . 4 0 ° C および 7 5 % R H で 保 存 し た 3 6 . 7 m g / m L の 配 列 番 号 1 溶 液 の 安 定 性 の 概 要

		時点	6 月
		計画	10275-011
		有効期限 (Pull Date)	2021 年 10 月 12 日
		バッチ	TB376267
試験	受け入れ基準	結果	
視覚的外観	25481 結果報告	透明で無色の液体、目に見える粒子を含まず、識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	
pH	05627 結果報告	試験実施 2021 年 10 月 22 日	4.8
HPLC-UV アッセイ /RS	78917 アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	試験実施 2021 年 10 月 22 日	2021 年 10 月 22 日
			% アッセイ 94.8
			不純物 RR1% 0.64/0.2
			% 総不純物 3.0
			% 純度 97
紫外可視 アッセイ	78933 アッセイ: 90.0 - 110.0%	試験実施 2021 年 10 月 13 日	100.1
オスモル濃 度	69153 結果報告(mOsmol/kg)	試験実施 2021 年 10 月 26 日	193
		試験実施 2021 年 10 月 28 日	2021 年 10 月 28 日

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 18 - 2】

表 18. - 20℃で保存した7.2, 4 mg/mLの配列番号1溶液の安定性の概要

		3 か月	6 か月	9 か月
		時点 計画 10275-010	10275-011	10275-012
		有効期限 (Pull Date)	2021年10月12日	2022年1月12日
		バッチ TB367248	TB376268	TB382913
試験	方法	受け入れ基準	結果	結果
視覚的外観	25481	結果報告	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。	透明、無色の液体。目に見える粒子を含まない。識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。
		試験実施	2021年7月15日	2021年10月22日
pH	05627	結果報告	平均読み取り値: 5.0	4.8
		試験実施	2021年7月15日	2021年10月22日
HPLC-UV	78917	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	% アッセイ 97.4	% アッセイ 95.1
/RS			不純物 RR1% 1.02/0.8	不純物 RR1% 1.02/0.9
			1.21/0.2	0.9
			総不純物 1.0	総不純物 0.9
			% 純度 99	% 純度 99
紫外可視	78933	アッセイ: 90.0 - 110.0%	試験実施	2021年7月15日
アッセイ			94.5	97.0
オスモル濃度	69153	結果報告(mOsmol/kg)	平均読み取り値: 374	195
			試験実施	2021年7月15日
			2021年10月13日	2022年1月30日
			2021年10月26日	2022年1月19日
			2021年10月28日	2022年1月17日
			% アッセイ 95.9	% アッセイ 99.0
			不純物 RR1% 1.01/0.3	不純物 RR1% 1.06/0.2
			1.06/0.2	0.5
			総不純物 0.5	総不純物 0.5
			% 純度 100	% 純度 100

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

50

【 表 1 8 - 3 】

表 1 8 . - 2 0 ℃ で 保 存 し た 7 2 . 4 m g / m L の 配 列 番 号 1 溶 液 の 安 定 性 の 概 要

試験	方法	受け入れ基準	結果
視覚的外観	25481	結果報告	透明、無色の液体で、目に見える粒子を含まない
pH	05627	結果報告	試験実施 2022年5月4日 平均読み取り値: 5.0
HPLC-UV アッセイ /RS	78917	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	試験実施 2022年5月4日 % 不純物 アッセイ RRT% 総不純物 % 純度 98.6 1.02/0.9 1.0 99 1.24/0.2
紫外可視 アッセイ	78933	アッセイ: 90.0 - 110.0%	試験実施 2022年5月3日 106.2
オスモル濃度	69153	結果報告(mOsmol/kg)	試験実施 2022年5月10日 平均読み取り値: 374 試験実施 2022年5月4日

【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

50

【 表 1 9 - 2 】

表 1 9 . 4 0 ° C お よ び 7 5 % R H で 保 存 し た 7 2 . 4 m g / m L の 配 列 番 号 1 溶 液 の 安 定 性 の 概 要

時点		6 か月								
計画		10275-011								
有効期限 (Pull Date)		2021 年 10 月 12 日								
バッチ		TB376269								
試験	受け入れ基準	結果								
視覚的外観	結果報告	透明で僅かに黄色がかかった液体、目に見える粒子を含まない、識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアルに包装した。								
pH	結果報告	試験実施 2021 年 10 月 22 日 4.8 試験実施 2021 年 10 月 22 日								
HPLC-UV アッセイ /RS	アッセイ: 90.0 - 110.0% 関連物質: 結果報告	<table border="1"> <tr> <td>% アッセイ</td> <td>不純物 RRT/%</td> <td>% 総不純物</td> <td>% 純度</td> </tr> <tr> <td>87.0*</td> <td>0.70/0.2 0.83/0.2 0.88/0.2 0.95/0.4 0.97/0.5 1.02/1.4 1.32/0.7</td> <td>3.6</td> <td>96</td> </tr> </table>	% アッセイ	不純物 RRT/%	% 総不純物	% 純度	87.0*	0.70/0.2 0.83/0.2 0.88/0.2 0.95/0.4 0.97/0.5 1.02/1.4 1.32/0.7	3.6	96
% アッセイ	不純物 RRT/%	% 総不純物	% 純度							
87.0*	0.70/0.2 0.83/0.2 0.88/0.2 0.95/0.4 0.97/0.5 1.02/1.4 1.32/0.7	3.6	96							
紫外可視 アッセイ	アッセイ: 90.0 - 110.0%	試験実施 2021 年 10 月 13 日 95.4 試験実施 2021 年 10 月 26 日								
オスモル濃 度	結果報告(mOsmol/kg)	試験実施 2021 年 10 月 28 日 194								

【 0 1 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 20 - 1】

表 20. - 20℃で保存した 81. 4 mg/mL の配列番号 1 溶液の安定性の概要

		0 か月	1 か月	2 か月
時点		10275-018	10275-021	10275-022
計画				
有効期限 (Pull Date)		該当なし	2021 年 11 月 5 日	2021 年 12 月 6 日
バッチ		該当なし	FB378317	FB380496
受け入れ基準		結果	結果	結果
試験	方法	結果	結果	結果
視覚的外観	25481	識別可能なラベル、金属圧着シール、および灰色のゴム栓を備えた紫色のガラスバイアル中の、目に見える粒子を含まない透明で無色の液体。 試験実施 2021 年 10 月 4 日	透明で無色の液体 試験実施 2021 年 11 月 17 日	目に見える粒子状物質を含まない透明で無色の液体が入った、アルミニウムシール、識別可能なラベル、および灰色のゴムの栓を覆う青色のフリップトップキャップを備えた琥珀色のガラスバイアル。 試験実施 2022 年 1 月 3 日
pH	05627	結果報告 4.6	4.8	4.9
HPLC-UV アッセイ	78917	試験実施 2021 年 10 月 4 日 108.6	試験実施 2021 年 11 月 19 日 103.8	試験実施 2022 年 1 月 3 日 107.8
関連物質	78917	試験実施 2021 年 10 月 4 日 1.02/0.9 0.9 99	試験実施 2021 年 12 月 1 日 1.02/1.0 1.0 99	試験実施 2021 年 12 月 14 日 1.02/0.9 0.9 99
紫外可視 アッセイ	78933	試験実施 2021 年 10 月 4 日 105.0	試験実施 2021 年 12 月 1 日 予定なし	試験実施 2021 年 12 月 14 日 予定なし
オスセル濃度	69153	試験実施 2021 年 10 月 28 日 485	試験実施 2021 年 11 月 17 日 489	試験実施 2022 年 1 月 3 日 488

【 0 1 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 2】

表 2 0 . - 2 0 ° C で 保 存 し た 8 1 . 4 m g / m L の 配 列 番 号 1 溶 液 の 安 定 性 の 概 要

		3 か月	6 か月
		時点 10275-023	10275-024
		計画 2022 年 1 月 5 日	2022 年 4 月 5 日
		有効期限 (Pull Date)	
		バッチ TB382444	TB390068
試験	方法	受け入れ基準	結果
視覚的外観	25481	結果報告 包装：識別可能なラベル、金属圧着シール、青色のフリップオフキャップ、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアル。溶液：透明、無色の液体で目に見える粒子を含まない。	結果 透明、無色の液体で目に見える粒子を含まない
pH	05627	結果報告 試験実施 2022 年 1 月 28 日(包装); 2022 年 1 月 30 日(溶液)	2022 年 5 月 4 日
HIPLC-UV アッセイ	78917	結果報告 試験実施 2022 年 1 月 30 日	5.0 2022 年 5 月 4 日
関連物質	78917	90.0 - 110.0% (%LC) 試験実施 2022 年 1 月 30 日	108.6 2022 年 5 月 3 日
		個別の不純物: 結果報告 (RR7%) 総不純物: 結果報告 (%) 純度: 結果報告 (%)	1.01/1.0 1.24/0.2 1.1 99
紫外可視アッセイ	78933	90.0 - 110.0% (%LC) 試験実施 2022 年 1 月 30 日	2022 年 5 月 3 日 予定なし
オスモル濃度	69153	結果報告(mOsm/kg) 試験実施 2022 年 1 月 17 日	491 2022 年 5 月 4 日

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

50

【表 2 1 - 1】

表 2.1. 4.0℃および75%RHで保存した81.4mg/mLの配列番号1溶液の安定性の概要

		1か月	2か月	3か月
		時点 計画	10275-021 10275-022	10275-023
		有効期限 (Pull Date)	2021年11月5日	2022年1月5日
		バッチ	TR378318	TR382448
試験	方法	受け入れ基準	結果	結果
視覚的外観	25481 結果報告	結果報告	透明、黄色の液体	包装：識別可能なラベル、金属圧着シール、青色のフリップオフキャップ、および灰色のゴム栓を備えた褐色のガラスバイアル。溶液：透明、黄色の液体で目に見える粒子を含まない 2022年1月28日(包装); 2022年1月30日(溶液)
pH	05627 結果報告	結果報告	4.9	4.9
HPLC-UV アッセイ	78917 90.0-110.0% (LC)	試験美観	2021年11月19日	2022年1月30日
関連物質	78917 個別の不純物: 結果報告 (RR1)%	試験美観	2021年12月1日	2022年1月30日
			1.02/1.4	0.88/0.4
			1.31/0.3	0.90/0.2
				0.99/0.5
				0.99/0.4
				1.01/0.4
				1.02/0.2
				1.06/0.5
				2.6
紫外可視アッセイ	78933 98 総不純物: 結果報告 (%) 純度: 結果報告 (%)	試験美観	2021年12月1日	2022年1月30日
			1.7	97
			98	97
			2.4	97
			98	97
			2021年12月14日	2022年1月30日
			予定なし	予定なし
オスモル濃度	69153 結果報告(mOsm/kg)	試験美観	489	492
			2021年11月17日	2022年1月17日

10

20

30

40

【 0 1 8 0 】

50

【 表 2 1 - 2 】

表 2 1 . 4 0 ° C お よ び 7 5 % R H で 保 存 し た 8 1 . 4 m g / m L の 配 列 番 号 1 溶 液 の 安 定 性 の 概 要

		時点	6 月
		計画	10275-024
		有効期限 (Pull Date)	2022 年 4 月 5 日
		バッチ	TB390070
試験	受け入れ基準	結果	
視覚的外観	結果報告 25481	目に見える粒子を含まない透明で無色の液体 試験実施 2022 年 5 月 4 日	
pH	結果報告 05627	5.0 試験実施 2022 年 5 月 4 日	
HPLC-UV アッセイ	90.0 - 110.0% (% LC) 78917	102.5 試験実施 2021 年 12 月 1 日	
関連物質	78917	個別の不純物: 結果報告 (RRT%) 0.57/0.3 0.67/0.3 0.68/0.5 0.71/0.4 0.83/0.3 0.88/0.3 0.93/0.2 0.95/0.5 1.01/2.8 1.24/1.0 7.2 93 試験実施 2022 年 5 月 3 日	
紫外可視ア ッセイ	78933	総不純物: 結果報告 (%) 純度: 結果報告 (%) 90.0 - 110.0% (% LC) 試験実施 2022 年 5 月 3 日	
オスモル濃 度	69153	結果報告 (mOsm/kg) 494 試験実施 2022 年 5 月 3 日	

【 0 1 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 2. - 2 0 °C で保存した 4 0. 7 m g / m L の配列番号 1 溶液の安定性の概要

試験	方法	仕様	試験間隔(月数)				
			T=0	1	3	6	9
外観	SOP-000336	目に見える粒子を基本的に含まない、透明で無色の溶液	目に見える粒子を基本的に含まない、透明で無色の溶液	目に見える粒子を基本的に含まない、透明で無色の溶液	目に見える粒子を基本的に含まない、透明で無色の溶液	目に見える粒子を基本的に含まない、透明で無色の溶液	目に見える粒子を基本的に含まない、透明で無色の溶液
			104.0%	104.8%	102.3%	102.9%	105.0%
HPLC(純度 & 関連物質)	SOP-001361	ラベルクレームの 90.0%-110.0% NLT 95%	RRT %面積	RRT %面積	RRT %面積	RRT %面積	RRT %面積
			0.49 0.2% 0.96 0.2% 0.98 0.3% 1.02 1.4% 1.04 0.2% 1.05 0.2% 1.06 0.3% 1.07 N/D 1.08 0.3% 1.16 0.2%	N/D N/D N/D 0.8% N/D N/D N/D 0.2% N/D N/D	0.96 0.2% 0.98 0.3% 1.02 1.3% 1.04 0.2% 1.05 0.2% 1.06 0.3% 1.08 0.3% 1.15 0.2%	0.96 0.2% 0.98 0.3% 1.02 1.1% 1.03 0.2% 1.05 ND 1.06 0.3% 1.08 0.2% 1.16 0.2%	0.96 0.2% 0.98 0.3% 1.02 1.1% 1.03 ND 1.05 ND 1.06 0.3% 1.08 0.2% 1.16 0.2%
pH	SOP-000371	NMT 5.0%	3.0%	0.9%	2.9%	2.4%	2.3%
粒子状物質	SOP-000342 USP <788>	結果報告 NMT 6,000 粒子 ≥ 10 um NMT 600 粒子 ≥ 25 um	≥ 10 um 166 カウント	≥ 10 um 76 カウント	該当なし	該当なし	該当なし
			≥ 25 um 5 カウント	≥ 25 um 2 カウント	202 mOsm/kg	204 mOsm/kg	198 mOsm/kg
オスモル濃度	SOP-000323	結果報告	200 mOsm/kg	202 mOsm/kg	204 mOsm/kg	204 mOsm/kg	198 mOsm/kg
滅菌性	USP <71>	滅菌	増殖なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
エンドトキシン	USP <85>	NMT 0.070 EU/mg ²	<0.024 EU/mg	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
設定(T=0)または試験間隔の有効期限 (pull date):			8/20/2021	9/27/2021	11/29/2021	2/28/2022	5/27/2022

10

20

30

40

【 0 1 8 2】

実施例 5 : 塩基性緩衝剤の安定性および不純物

本実施例は、純度 H L P C からの R R T 1 . 0 2 での右シヨルダ-の不純物を示す。

【 0 1 8 3】

表 2 3 ~ 2 8 は、p H 7 . 4 ± 0 . 2 で 1 9 7 日間保存した 6 つのペプチド製剤を示す。R R T 1 . 0 2 における不純物は、A r g 官能基の喪失または切断 (D e s - A r g) として最初に仮定した。さらなる不純物ピークは、D e s - A r g 、脱アミド化 (C 末端 - C O N H 2 の - C O 2 H への変換) 、もしくは脱アミノ化 (少なくとも 1 つの A r g 基のシトルリンへの変換) 、または 2 つ以上のプロセスの組合せから生じ得る。

50

【 0 1 8 4 】
【 表 2 3 】

表 2 3 . 2 5℃で保存した 2 0 m M トロメタロメタミン緩衝液中の配列番号 1 製剤 (1 . 0 m g / m L)

PPL1954		MW 平均	相対存在度 > 50% のマススペクトル (Mass Table)			
			3399.2			
右シヨルダールピーク番号		観測 m/z	デコンボリューション質量 (Da)	イオン/荷電状態	コメント	質量差
1	811.7	3242.8	[M+4H] ⁴⁺	des-Arg	-156.4	
2	1119.4	3242.2	[M+2H+TFA] ³⁺	des-Arg	-157.0	
3	850.6	3398.4	[M+4H] ⁴⁺	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量 (Mass as parent)	
4	1133.9	3398.7	[M+3H] ³⁺	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量	
5	1082.3	3243.9	[M+3H] ³⁺	des-Arg	-155.3	
6	1171.4	3397.2	[M+3H+TFA] ³⁺	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量	
7	839.8	3241.2	[M+4H+TFA] ⁴⁺	des-Arg	-158.00	

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4. - 2 0 °C で保存した 0. 1 M グリシン緩衝液中の 配列番号 1 製剤 (1. 0 m g / m L)

PPL1954		MW 平均	3399.2		相対存在度 > 50% の マス テー ブ ル (Mass Table)	
0.1M グリシン緩衝液中 QCID# 6917, PPL1954/9620-5-2, -20°C, 1.0 mg/mL						
右シヨルダ ー ビーク 番号	観測 m/z	デコ ン ボ リ ュ シ ョ ン 質 量 (Da)	イ オ ン / 荷 電 状 態	コ メ ン ト	質 量 差	
1	811.7	3242.8	[M+4H]4+	des-Arg	-156.4	
2	839.9	3241.6	[M+4H+TFA]4+	des-Arg	-157.6	
3	878.6	3396.4	[M+4H+TFA]4+	脱アミノ化/脱イミノ化	親同様の質量	
4	1081.8	3242.4	[M+3H]3+	des-Arg	-156.8	
5	1119.3	3241.9	[M+2H+TFA]3+	des-Arg	-157.30	
6	1157.2	3243.6	[M+3H+2TFA]3+	des-Arg	-155.6	
7	1171.5	3397.5	[M+3H+TFA]3+	脱アミノ化/脱イミノ化	親同様の質量	

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2 5. 2 5℃で保存した 0. 1 M グリシン緩衝液中の配列番号 1 製剤 (1. 0 mg/mL)

相対存在度 > 50% のマスマステーブル (Mass Table)					
PPL1954	MW 平均	3399.2			
0.1M グリシン緩衝液中 QCID# 6918, PPL1954/9620-5-2, 25°C, 1.0 mg/mL					
右シヨルダピーク 番号	観測 m/z	デコボンリユーション質 量 (Da)	イオン/荷電状態	コメント	質量差
1	811.7	3242.8	[M+4H]4+	des-Arg	-156.4
2	839.8	3241.2	[M+4H+TFA]4+	des-Arg	-158.0
3	1081.8	3242.4	[M+3H]3+	des-Arg	-156.8
4	1119.3	3241.9	[M+2H+TFA]3+	des-Arg	-157.30
5	1134	3399	[M+3H]3+	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量
6	1171.5	3397.5	[M+3H+TFA]3+	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量

【 0 1 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 2 6. -20℃で保存した20 mM トロメタミン緩衝液中の配列番号1 製剤 (1.0 mg/mL)

PPL1954		MW 平均	3399.2		相対存在度> 50%のマステープル(Mass Table)	
右シヨルダダーピーク番号		20mM トロメタミン緩衝液中 QCID# 6915, PPL1954/9620-4-2, -20°C, 1.0 mg/mL				
観測 m/z	デコンボリューション量 (Da)	イオン/荷電状態	コメント	質量差		
811.6	3242.4	[M+4H]4+	des-Arg	-156.8		
839.8	3241.2	[M+4H+TFA]4+	des-Arg	-158.00		
850.9	3399.6	[M+4H]4+	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量		
878.9	3397.6	[M+4H+TFA]4+	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量		
1081.7	3242.1	[M+3H]3+	des-Arg	-157.1		
1119.3	3241.9	[M+2H+TFA]3+	des-Arg	-157.3		
1133.9	3398.7	[M+3H]3+	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量		
1157.4	3241.2	[M+3H+2TFA]3+	des-Arg	-158.0		

【 0 1 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

表 2 7. -20℃で保存したPBS溶液中の配列番号1製剤 (1.0 mg/mL)

PPL1954		MW 平均	相対存在度> 50%のマスマステーブル(Mass Table)		
		3399.2	PBS 溶液中 QCID# 6914, PPL1954/9620-3-2, -20°C, 1.0 mg/mL		
右シヨルダダーピーク 番号	観測 m/z	デコンボリ 量 (Da)	イオン/荷電状態	コメント	質量差
1	811.5	3242	[M+4H]4+	des-Arg	-157.2
2	839.6	3240.4	[M+4H+TFA]4+	des-Arg	-158.8
3	850.7	3398.8	[M+4H]4+	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量
4	868.3	3241.2	[M+4H+2TFA]4+	脱アミド化/脱イミノ化	-158.00
5	879.0	3398	[M+4H+TFA]4+	脱アミド化/脱イミノ化	親同様の質量
6	1081.8	3242.4	[M+3H]3+	des-Arg	-156.7
8	1119.5	3242.5	[M+2H+TFA]3+	des-Arg	-156.70
9	1157.7	3245.1	[M+3H+2TFA]3+	des-Arg	-154.1

【 0 1 8 9】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 2 8. 25℃で保存したPBS溶液中の配列番号1製剤 (1.0 mg/mL)

PPL1954		MW 平均		3399.2		相対存在度> 50%のマステープル(Mass Table)	
右シヨルダダーピーク番号		観測 m/z	デコロンボリユーション質量 (Da)	イオン/荷電状態	コメント	質量差	
PBS 溶液中 QCID# 6913, PPL1954/9620-3-2, 25°C, 1.0 mg/mL							
1	811.7	3242.8	[M+4H]4+	des-Arg	-156.4		
2	839.8	3241.2	[M+4H+TFA]4+	des-Arg	-158.0		
3	868.3	3241.2	[M+4H+2TFA]4+	des-Arg	-158.0		
4	1081.7	3242.1	[M+3H]3+	des-Arg	-157.1		
5	1119.3	3241.9	[M+2H+TFA]3+	des-Arg	-157.30		
6	1157.4	3241.2	[M+3H+2TFA]3+	des-Arg	-158.00		
7	1171.3	3396.9	[M+3H+TFA]3+	脱アミノド化/脱イミノ化	親同様の質量		

10

20

30

40

【 0 1 9 0 】

実施例 6 : ペプチド製剤の pH 溶解度

本実施例は、本明細書に記載される例示的なペプチドの近飽和能力を説明する。

【 0 1 9 1 】

配列番号 1 を異なる pH 値の近飽和まで溶解した。製剤は、5.0 ± 0.1、7.4 ± 0.1、または 8.0 ± 0.1 の pH 値を有していた。

【 0 1 9 2 】

実験手順

396.69 mg の配列番号 1 を秤量し、およそ 3 mL の H₂O グレードの水に溶解

50

し、透明かつ無色の溶液を得た。pHは、4.80であり、濃度はおよそ132 mg/mLであった。pHを0.08 MのNaOHでpH = 4.99に調整した。1.1 mLを抜き取り、血清バイアルに移し、凍結し、凍結乾燥した。残りの溶液を0.08 Mおよび1 MのNaOHでpH = 7.40に調整した。1.45 mLを抜き取り、血清バイアルに移し、凍結し、凍結乾燥した。残りの溶液を0.08 MのNaOHでpH = 8.00に調整した。この残りの溶液(約1.9 mL)を血清バイアルに移し、凍結し、凍結乾燥した。凍結乾燥後、200 μ LのH₂Oグレードの水を血清バイアル中の固体に添加し、無色のスラリーを得た。さらに200 μ LのH₂Oグレードの水を添加して、透明かつ無色の溶液を得た。pH = 5.0において、固体は発泡することなく溶液になり、pH = 7.4およびpH = 8の固体は溶解するのにより時間がかかった。これらの溶液(0.4 mL)を円錐エッペンドルフチューブに移した。バイアルを0.2 mLのH₂Oグレードの水で洗浄し、洗浄液を3つの異なるpH条件でそれぞれの溶液と合わせた。試料を凍結し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキに、50 μ L増分のH₂Oグレードの水を添加した。懸濁液またはスラリーから粘性溶液への移行は、捕捉が困難であった。150 μ L ~ 350 μ LのH₂Oグレードの水を添加し、断続的に混合し、周囲温度で保存した後、粘性かつ透明な溶液を得て、これを2 ~ 8 で冷蔵保存するとゲルになった。すべての粘性溶液を12 krpmで10分間遠心分離した。目に見えるペレットは、遠心分離後に検出されなかった。試料の上清を、H₂O分析によってペプチド濃度および純度について分析した。

10

【0193】

20

【表29】

表29. HPLC法の情報

カラム	YMC Pack ODS-A, 250 x 4.6 mm, S-5 μ m, 12 nm
移動相	A: 水中の0.1%トリフルオロ酢酸, B: アセトニトリル中の0.1%トリフルオロ酢酸
勾配	27分で20%から50%のB
カラム温度	40°C
流量	0.5 mL/分
注入量	10 μ L

30

【0194】

【表30】

表30. pH 5.0、7.4、および8.1での配列番号1の近飽和の溶解度

pH	濃度 (mg/mL)	純度 (%)
5.0	328	95.6
7.4	228	97.2
8.1	250	96.7

40

【0195】

表29に見られるように、pH = 5.0での水中の配列番号1の近飽和濃度の溶解度は、328 mg/mLであることが見出され、pH = 7.4では、228 mg/mLであり、pH = 8.1では、250 mg/mLであった。3つの溶液は全て粘性であり、2 ~ 8 で冷蔵してゲルを形成する。

50

【 0 1 9 6 】

実施例 7：ペプチド製剤の安定性

本実施例は、本明細書に記載される例示的なペプチド製剤のある期間にわたる 40 以下の安定性を説明する。

【 0 1 9 7 】

配列番号 1 を注射用滅菌水に溶解し、1 mg/mL の濃度の溶液を得て、pH 調整剤を添加して 4 ~ 7 の範囲の pH 値を達成した。選択した pH 調整剤は、酢酸塩および水酸化ナトリウムおよびクエン酸 (pH 4 用) であった。各溶液を 0.45 μm フィルターで濾過し、試料を 1 mL アリコートで 40、室温 (約 20)、冷蔵条件 (5) で保存し、-20 で凍結した。試料を規則的な間隔で取り出し (t = 0、ならびに 2、7、14、および 28 日目)、HPLC によって分析して、ペプチドの化学的分解が任意の試料において検出され得るかどうかを決定した。各 pH の試料間の分解速度も解析した。

10

【 0 1 9 8 】

【表 3 1】

表 3.1. 様々な pH での 1 mg/mL の配列番号 1 試料

試料	pH	溶液調製
1	4	18.3 mM 酢酸
2 (クエン酸塩)	4	2.6 mM クエン酸
3	5	17.4 mM 酢酸
4	6	425 μM NaOH
5	7	800 μM NaOH
6 (分析標準)	なし	移動相 A 溶液中

20

【 0 1 9 9 】

保存期間にわたる時間の関数としての配列番号 1 の面積 % を測定した。図 19 は、40 の保存期間にわたる面積 % を示す。40 °C での 7 日間の保存後、試料間の差は無視できるものであり、いずれの試料においても不純物増加の有意な証拠はなかった。27 日間の保存後、クエン酸塩を用いて pH 7 および pH 4 で調製した試料は、新たなピーク、または不純物の増加を示す既存のピークおよび / もしくはショルダーの増加を示した。全体として、酢酸で作られた pH 4 および pH 5 で、最大の安定性が観察された。

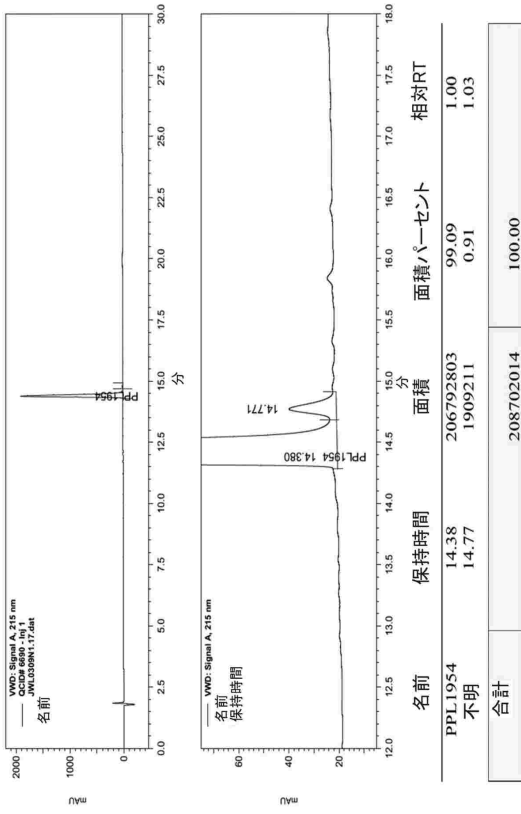
30

【 0 2 0 0 】

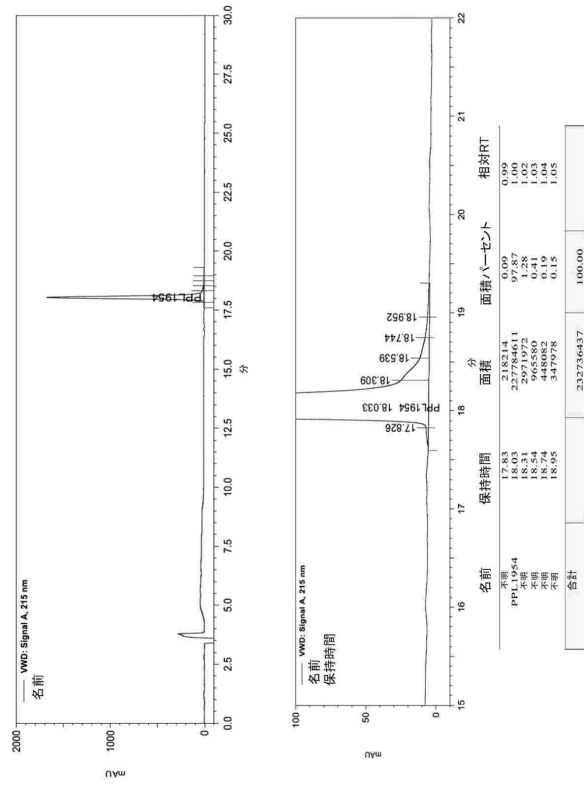
本開示の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されてきたが、そのような実施形態は例としてのみ提供されることが当業者には明らかであろう。多数の変形、変更、および置換が、本開示から逸脱することなく、当業者によって想到される。本開示の実施形態の様々な代案が、本開示の実施において利用されるかもしれないことを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本開示の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲およびそれらの同等物の範囲内の方法および構成は、それによって包含されることが、意図される。

40

【 図 面 】
【 図 1 】



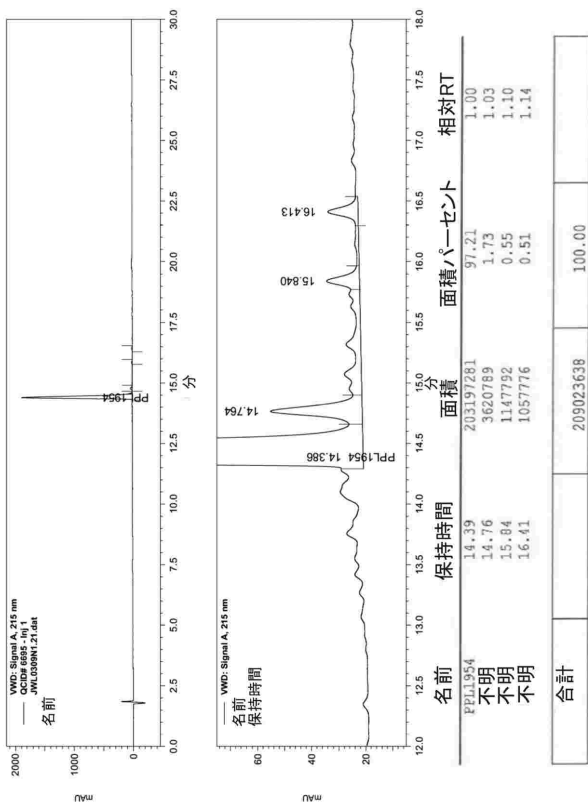
【 図 2 】



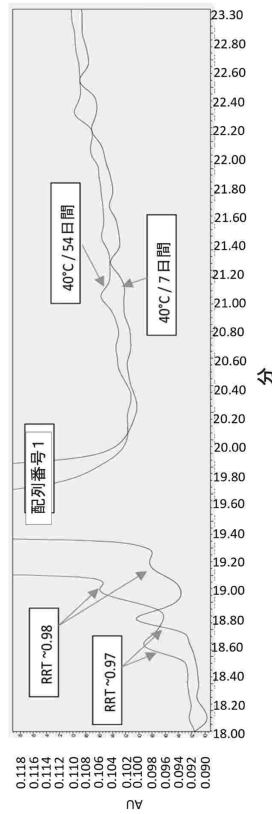
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

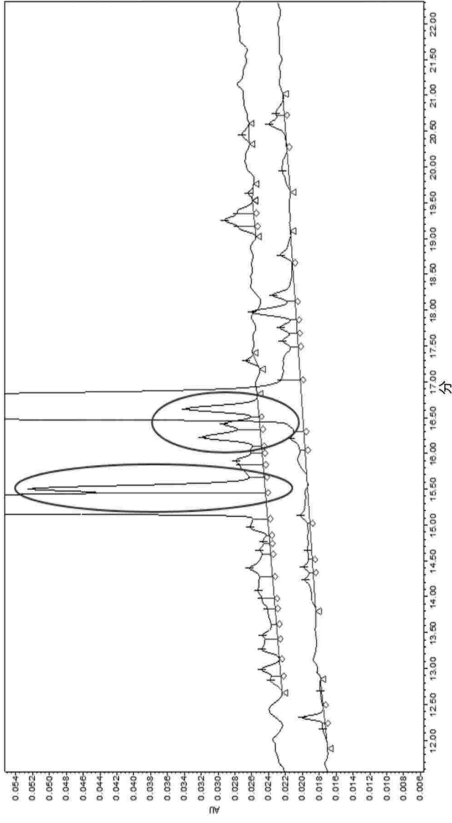


30

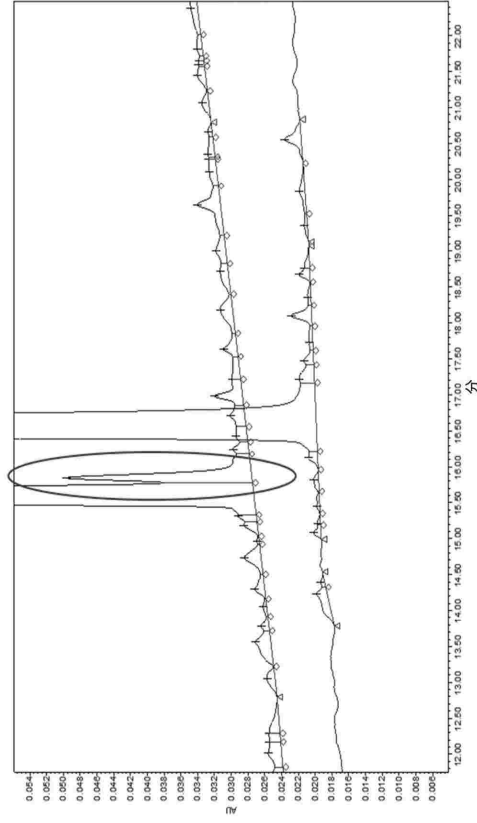
40

50

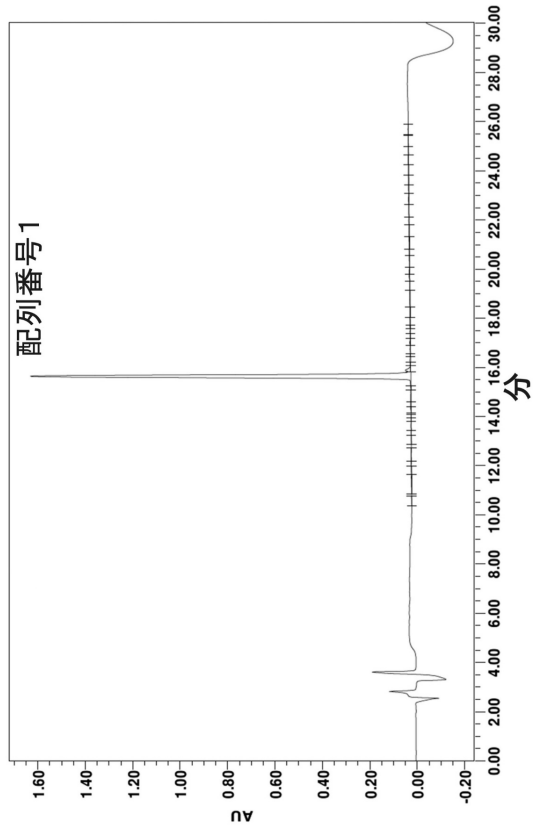
【 図 5 】



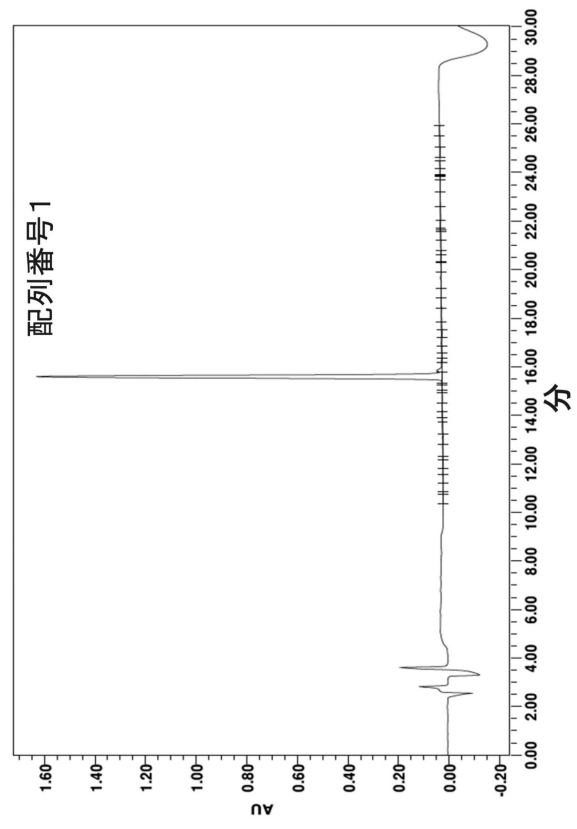
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



10

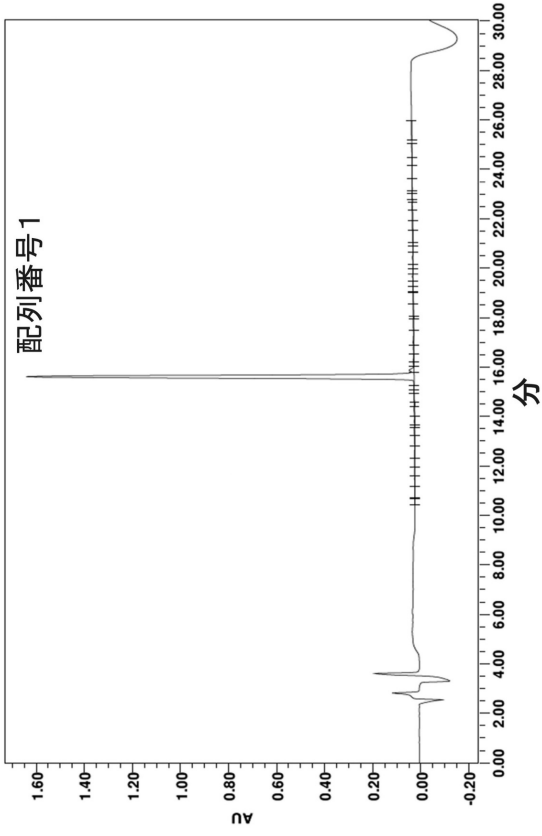
20

30

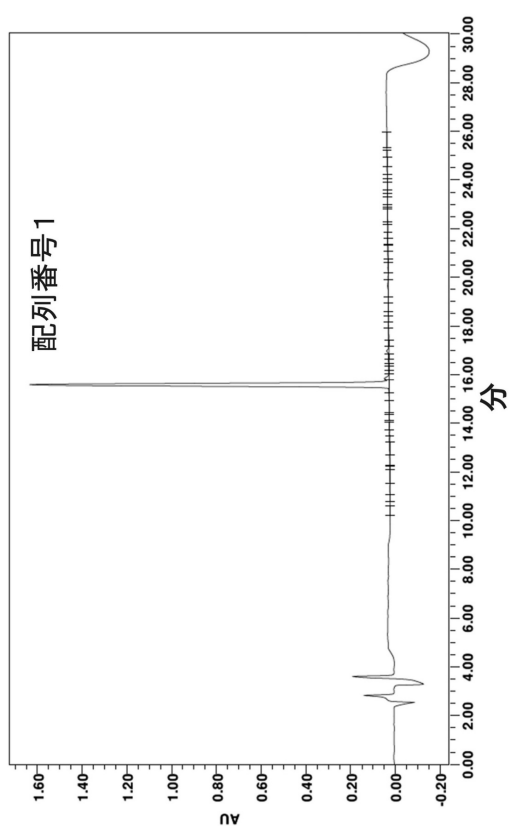
40

50

【 图 9 】



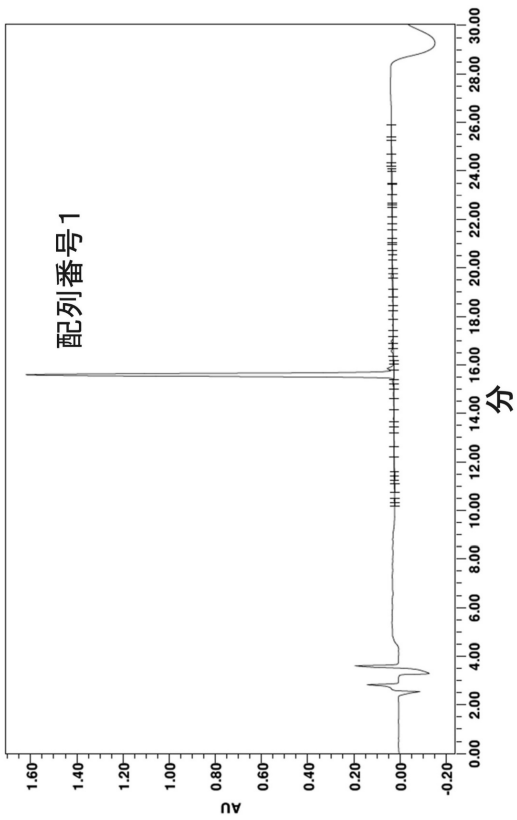
【 图 10 】



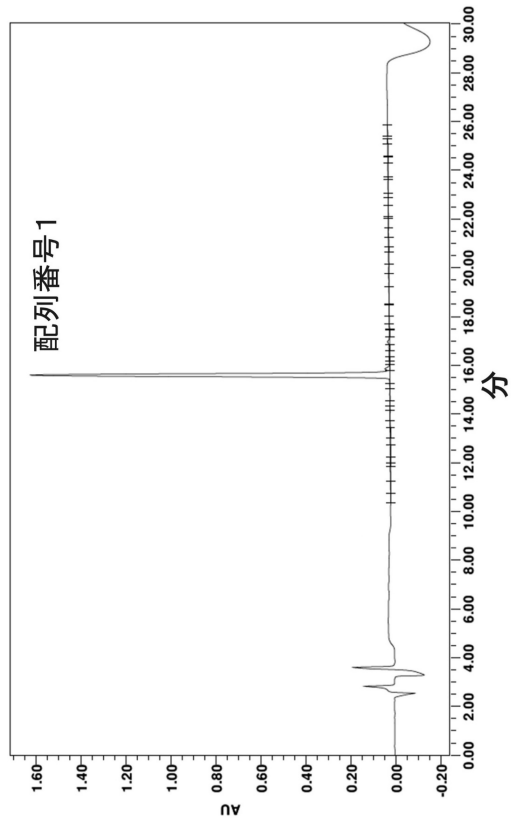
10

20

【 图 11 】



【 图 12 】

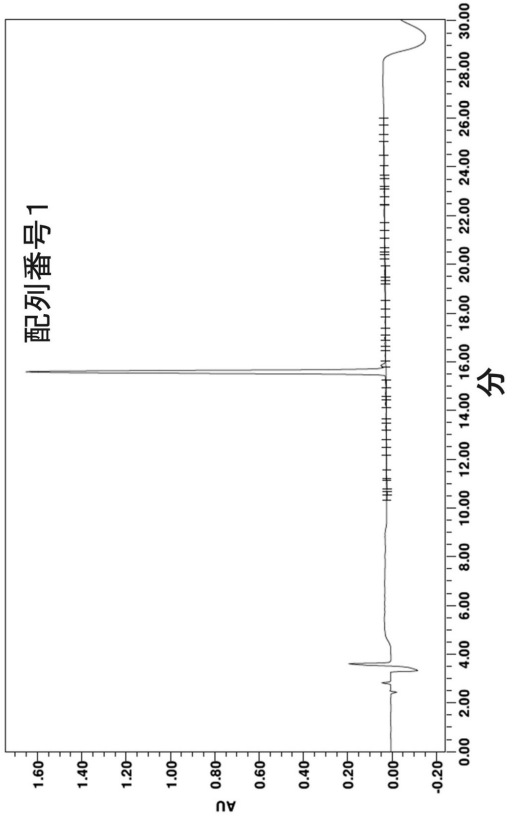


30

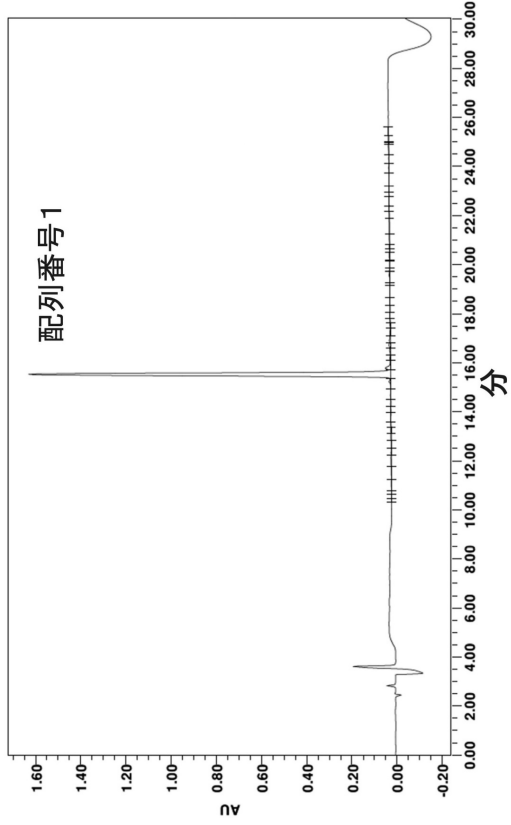
40

50

【 图 1 3 】



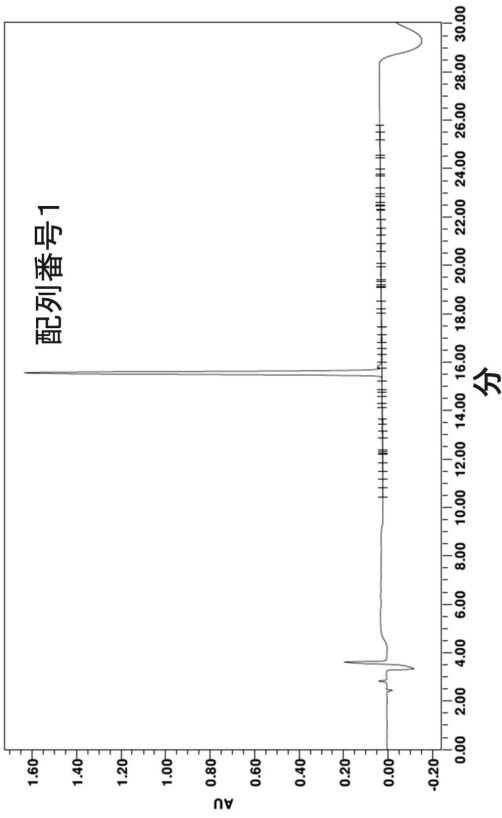
【 图 1 4 】



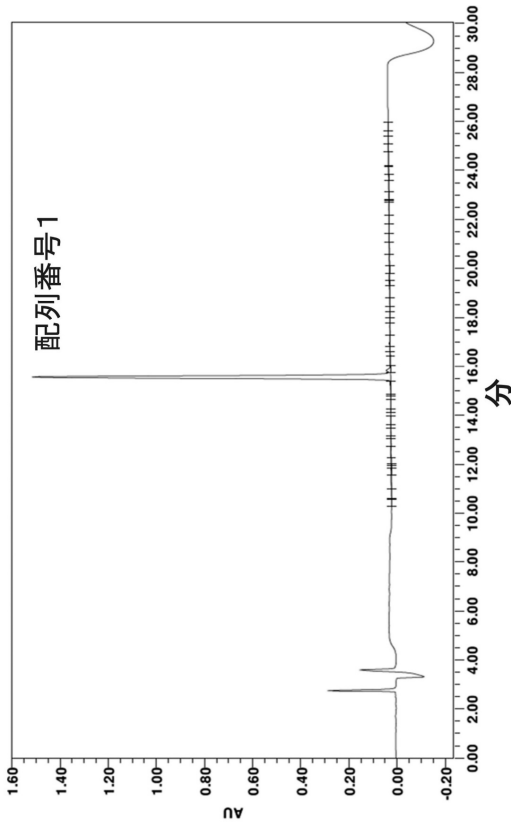
10

20

【 图 1 5 】



【 图 1 6 】

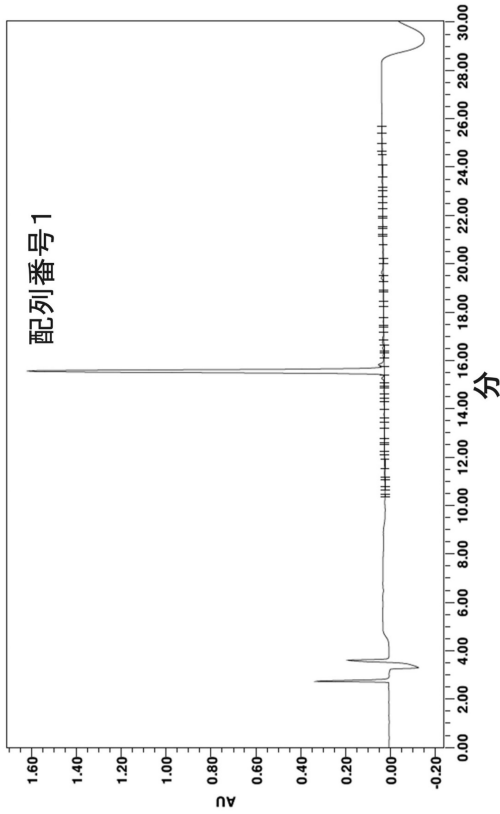


30

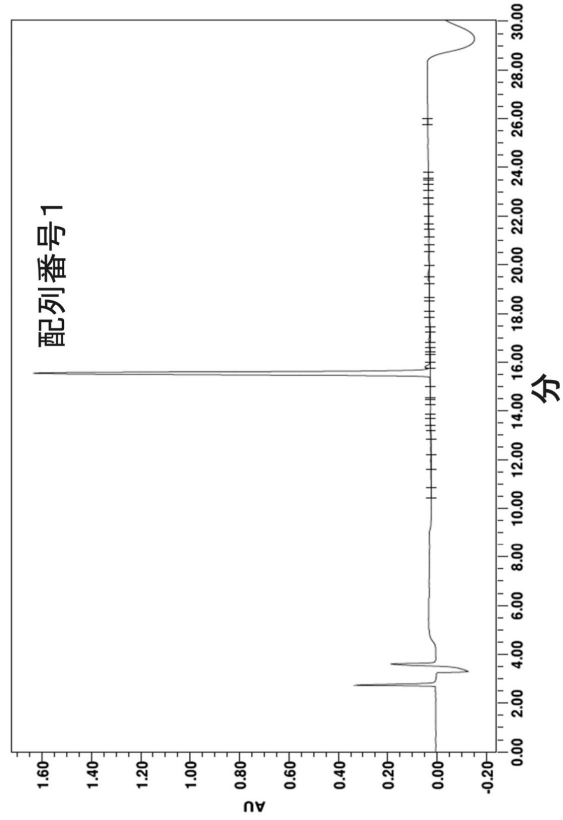
40

50

【 図 1 7 】



【 図 1 8 】

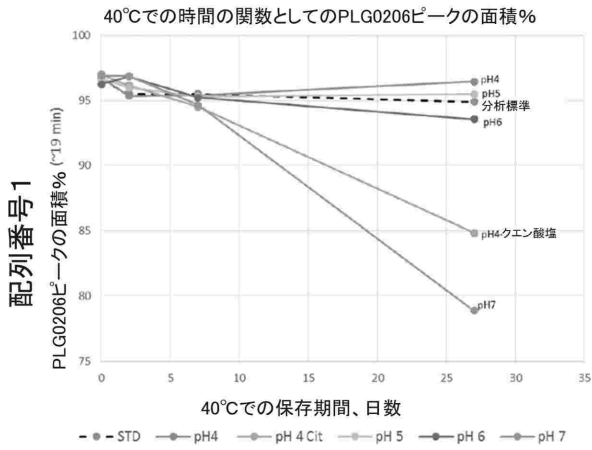


10

20

【 図 1 9 】

配列番号1



30

40

【 配列表 】

202453584500001.xml

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076421

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - A61K 38/17; A61P 31/04; C07K 14/47 (2023.01) ADD. CPC - INV. - A61K 38/1729; A61P 31/04; C07K 14/4723 (2023.01) 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) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/092382 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 14 May 2021 (14.05.2021) entire document	1-4, 8-10, 14-16, 20-25
A	US 2010/0048489 A1 (FRETZEN et al) 25 February 2010 (25.02.2010) entire document	1-4, 8-10, 14-16, 20-25
A	US 2003/0038627 A1 (MONTELARO et al) 20 February 2003 (20.02.2003) entire document	1-4, 8-10, 14-16, 20-25
P, X	US 2022/0054589 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 24 February 2022 (24.02.2022) entire document	1-4, 8-10, 14-16, 20-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 December 2022		Date of mailing of the international search report FEB 02 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/076421

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076421

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.: 5-7, 11-13, 17-18, 26-58
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

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

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 8-10, 14-16, 20-25

30

40

- 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.

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 31/04 (2006.01)
C 0 7 K 14/16 (2006.01)

F I

A 6 1 P 31/04
C 0 7 K 14/16

テーマコード (参考)

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

アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベニア州 ピッツバーグ シドニー・ストリート 2 6 8 1

(72)発明者 ドビズ , デスピナ , エックス .

アメリカ合衆国 1 5 2 0 3 ペンシルベニア州 ピッツバーグ シドニー・ストリート 2 6 8 1

F ターム (参考)

4C076 AA12 CC32 DD22D DD25 DD26Z DD50Z DD51Z FF14 FF61 FF63
4C084 AA02 BA01 BA02 BA08 BA18 BA19 MA17 MA55 NA03 NA14
ZB321 ZB351
4H045 AA10 AA30 BA16 BA17 BA18 CA05 EA29 FA20