(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-539006
(P2010-539006A)
(43)公表日　平成22年12月16日(2010.12.16)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 14/00	(2006.01)	C07K	14/00	ZNA	4C076
A61K 9/19	(2006.01)	A61K	9/19		4C084
A61K 9/72	(2006.01)	A61K	9/72		4H045
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02		
A61K 38/26	(2006.01)	A61K	37/28		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 88 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-523379 (P2010-523379)
(86)(22)出願日　平成20年9月9日 (2008.9.9)
(85)翻訳文提出日　平成22年3月8日 (2010.3.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2008/007573
(87)国際公開番号　WO2009/033711
(87)国際公開日　平成21年3月19日 (2009.3.19)
(31)優先権主張番号　07017766.2
(32)優先日　平成19年9月11日 (2007.9.11)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　310003186
モンドバイオテック　ラボラトリーズ　アクチエンゲゼルシャフト
リヒテンシュタイン，エフエル－９４９０　ファドゥーツ，ヘレンガッセ　２１
(74)代理人　110000338
特許業務法人原謙三国際特許事務所
(72)発明者　ベヴェック，ドリアン
ドイツ連邦共和国，８２１１０　ゲルメリング，クリーガーシュトラーセ　６２
(72)発明者　カヴァリ，ファビオ
スイス，シーエイチ－６９２５　ジェンティリーノ，ヴィア　パスケ　２３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】治療剤としてのＧＬＰ－１の使用

(57)【要約】
本発明は、癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患ならびに代謝性疾患を予防および／または治療するための治療剤としての、His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHのペプチド化合物の使用に関する。さらに、本発明は、His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHのペプチドと、必要に応じて少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリア、少なくとも１つの凍結保護剤、少なくとも１つの分散保護剤、少なくとも１つの賦形剤および／または少なくとも１つの希釈剤とを含んでいる、好ましくは凍結乾燥物、緩衝液、人工母乳製剤、または母乳代替物の形態である薬学的組成物に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬に使用するための、式His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHを有する、ペプチド。
【請求項２】
癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患ならびに代謝性疾患を予防および／または治療するための薬学的組成物を製造するための、His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHのペプチドの、使用。
【請求項３】
上記癌、上記自己免疫疾患、上記線維性疾患、上記炎症性疾患、上記神経変性疾患、上記感染症、上記肺疾患、上記心臓および脈管の疾患あるいは上記代謝性疾患が、Ｂ型肝炎ウイルス感染、Ｂ型肝炎ウイルス感染によって引き起こされた疾患、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝不全、肝硬変、およびＢ型肝炎ウイルス感染によって引き起こされた癌から選択される、請求項２に記載の使用。
【請求項４】
新生児、幼児および／または乳児へ経口投与するための製剤を調製するための、請求項１に記載のペプチドの、使用。
【請求項５】
凍結乾燥された製剤または緩衝化された液剤を調製するための、請求項１に記載のペプチドの、使用。
【請求項６】
His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHのペプチド、ならびに少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリア、少なくとも１つの凍結保護剤、少なくとも１つの分散保護剤、少なくとも１つの賦形剤および／または少なくとも１つの希釈剤を含んでいる、薬学的組成物。
【請求項７】
凍結乾燥物または緩衝液の形態である、請求項６に記載の薬学的組成物。
【請求項８】
静脈内投与、経口投与または吸入による投与に適している、請求項６または７に記載の薬学的組成物。
【請求項９】
新生児、幼児および乳児に対する経口送達に適した人工母乳製剤の形態または母乳代替物の形態である、請求項６、７または８に記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患あるいは代謝性疾患の予防および／または治療に適している、請求項６、７、８または９に記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
ヒトを包含する哺乳動物の癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患あるいは代謝性疾患を治療するための方法であって、
該癌、該自己免疫疾患、該線維性疾患、該炎症性疾患、該神経変性疾患、該感染症、該肺疾患、該心臓および脈管の疾患あるいは該代謝性疾患を治療するために効果的なHis-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHのペプチドまたはその塩もしくは水和物を、薬学的に効果的な量で該哺乳動物に投与する工程を含んでいる

、方法。
【請求項１２】
上記癌、上記自己免疫疾患、上記線維性疾患、上記炎症性疾患、上記神経変性疾患、上記感染症、上記肺疾患、上記心臓および脈管の疾患あるいは上記代謝性疾患が、Ｂ型肝炎ウイルス感染、Ｂ型肝炎ウイルス感染によって引き起こされた疾患、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝不全、肝硬変、およびＢ型肝炎ウイルス感染によって引き起こされた癌から選択される、請求項１１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患、ならびに代謝性疾患を、予防および／または治療するための治療剤としての、His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH（グルカゴン様ペプチド１（１－３７）；ＧＬＰ－１）のペプチド化合物の使用に関する。
【０００２】
〔背景技術〕
疾患の予防および／または治療に効果的な治療化合物は、生物学的アッセイでの化合物の活性に基づいて同定され得る。疾患の原因となるメカニズムを模倣する生物学的アッセイを用いることによって、候補となるペプチドの治療活性を試験することができる。
【０００３】
多くの疾患の原因となるメカニズムは、生物学的な経路の過剰な活性である。生物学的な経路の活性を減少し得るペプチドは、生物学的な経路の過剰な活性によって引き起こされる疾患の予防および／または治療に効果的であり得る。同様に、多くの疾患の原因となるメカニズムは、生物学的な分子の過剰な産生である。生物学的な分子の産生を減少し得るか、または過剰に産生された生物学的な分子の活性をブロックし得るペプチドは、生物学的な分子の過剰な産生によって引き起こされる疾患の予防および／または治療に効果的である。
【０００４】
逆にいえば、多くの疾患の原因となるメカニズムは、生物学的な経路の活性の低下である。生物学的な経路の活性を増加し得るペプチドは、生物学的な経路の活性が低下することによって引き起こされる疾患の予防および／または治療に効果的である。また同様に、多くの疾患の原因となるメカニズムとして、生物学的な分子の産生が減少していることが挙げられる。生物学的な分子の産生を増加し得るか、または産生が減少した生物学的な分子の生物学的な活性を模倣し得るペプチドは、生物学的な分子の産生の減少によって引き起こされる疾患の予防および／または治療に効果的である。
【０００５】
本発明の目的は、癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患、あるいは代謝性疾患を、予防および／または治療するための化合物を提供することである。
【０００６】
本発明の目的は、独立請求項の教示によって解決される。本発明のさらなる有利な特徴、態様および詳細は、従属請求項、ならびに本明細書および実施例の記載から明らかである。
【０００７】
〔発明の説明〕
本発明は、His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH（グルカゴン様ペプチド１（１－３７）；ＧＬＰ－１）のペプチドの使用に関し、医薬

における治療剤としてのこのペプチドの使用に関する。また本発明は、癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患、ならびに代謝性疾患を、治療および／または予防するためのこのペプチドの使用に関する。また、本発明のペプチドを含んでいる薬学的製剤が開示される。この薬学的製剤は、凍結乾燥された形態、緩衝化された液剤の形態、または人工母乳製剤の形態であることが好ましい。本発明のペプチドは、Ｂ型肝炎ウイルス感染、Ｂ型肝炎ウイルス感染によって引き起こされた疾患、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝不全、肝硬変、Ｂ型肝炎ウイルス感染によって引き起こされた癌を予防および／または治療するために特に有用である。

【０００８】

〔癌、腫瘍、増殖性の疾患、悪性腫瘍、およびこれらの転移〕

本明細書において使用される場合、用語「癌」は、腫瘍、増殖性の疾患、悪性腫瘍、およびこれらの転移をいう。癌としては、腺癌、脈絡膜の黒色腫、急性白血病、聴神経鞘腫、膨大部癌、肛門癌、アストロサイトーマ、基底細胞癌、膵癌、類腱腫（desmoid tumor）、膀胱癌、気管支癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、乳癌、バーキットリンパ腫、子宮体癌（corpus cancer）、ＣＵＰ症候群（未知の原発性癌）、大腸癌、小腸癌、小腸腫瘍、卵巣癌、子宮内膜癌、脳室上衣腫、各種の上皮癌、ユーイング腫瘍、胃腸の腫瘍、胃癌（gastric cancer）、胆嚢癌、胆嚢の癌腫、子宮癌、子宮頸癌、頚癌（cervix）、膠芽腫、婦人科腫瘍（gynecologic tumor）、耳鼻咽喉科腫瘍（ear, nose and throat tumor）、血液学的な新形成、ヘアリー細胞白血病、尿道癌、皮膚癌、皮膚精巣癌（skin testis cancer）、脳腫瘍（神経膠腫）、脳転移、睾丸の癌、脳下垂体の腫瘍、カルチノイド、カポジ肉腫、喉頭癌、胚細胞腫瘍、骨の癌、大腸の癌腫、頭部および頸部の腫瘍（耳、鼻および咽の領域の腫瘍）、結腸癌、頭蓋咽頭腫、口腔癌（口の領域の癌および唇の癌）、中枢神経系の癌、肝癌、肝転移、白血病、眼瞼腫瘍、肺癌、リンパ節癌（ホジキン病／非ホジキンリンパ腫）、リンパ腫、胃癌（stomach cancer）、悪性黒色腫、悪性の新形成、胃腸管の悪性腫瘍、胸部の癌腫、直腸癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、ホジキン病、菌状息肉腫、鼻腔癌、神経鞘腫、神経芽腫、腎臓癌、腎細胞癌、非ホジキンリンパ腫、乏突起膠腫、食道の癌腫、溶骨性の癌、骨形成性の癌、骨肉腫、卵巣の癌腫、膵臓の癌腫、陰茎癌、形質細胞腫、頭部および頸部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）、前立腺癌、咽頭癌、直腸の癌腫、網膜芽腫、膣癌、甲状腺癌、シュネーベルガー疾患、食道癌、棘細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫（菌状息肉腫）、胸腺腫、管の癌、眼腫瘍、尿道癌、泌尿器学的な腫瘍、尿路上皮癌、外陰部の癌、いぼ様の物体、軟部組織腫瘍、軟部組織の肉腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸部癌および舌癌が挙げられる。

【０００９】

本発明のペプチドは、癌、増殖性の疾患、腫瘍、およびこれらの転移の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１～７、９～１７に記載のアッセイを用いて試験された。

【００１０】

〔感染症〕

高等脊椎動物の免疫系は、各種疾患の原因物質である微生物（細菌、菌類およびウイルスなど）といった、脊椎動物の体内に侵入し得る種々の抗原に対する防御の最前線となっている。

【００１１】

予防接種プログラムが大規模に実施されているにもかかわらず、ウイルス感染症は依然として、世界中の病的不全および死亡の深刻な元凶となっており、老化または種々の臨床症状に付随する免疫不全を有する人々に疾患および死を引き起こす重大な原因となっている。このようなウイルス感染症としては、インフルエンザウイルスの感染症、ヒト免疫不全ウイルス（「ＨＩＶ」）の感染症、単純ヘルペスウイルス（「ＨＳＶ」、１型または２型）の感染症、ヒトパピローマウイルス（「ＨＰＶ」、１６型または１８型）の感染症、ヒトサイトメガロウイルス（「ＨＣＭＶ」）の感染症、またはＢ型肝炎ウイルス（「ＨＢＶ」、Ｂ型）の感染症もしくはＣ型肝炎ウイルス（「ＨＣＶ」、Ｃ型）の感染症などが挙

げられる。アマンタジンおよびリマンタジンなどの化合物を用いた抗ウイルス化学療法は、臨床的な感染症（即ち、インフルエンザウイルス）の症状の持続を低減させることが示されているが、重大な副作用が生じたり、薬剤に耐性のある変異体が出現したりすることが知られている。インフルエンザのノイラミニダーゼといった特定のウイルスタンパク質を標的化するように設計された、新しい種類の抗ウイルス剤が開発されている。しかし、ウイルスはこの標的となるタンパク質を突然変異させることができるため、特定のウイルスポリペプチドの機能を選択的に阻害する分子を用いて効果的に治療することは困難である。このため、ウイルス感染症を予防および治療するための新しい治療戦略が必要とされている。

【００１２】

さらに、細菌感染症（特に多剤耐性細菌によって引き起こされる細菌感染症）を予防および治療するための新しい治療法が必要とされている。目下のところ、細菌感染症は種々の抗生物質を用いて治療されている。抗生物質は、種々の細菌感染症の治療に効果的であり得るが、抗生物質の有効性および安全性には多くの制限が存在する。例えば、ある種の抗生物質に対してアレルギー反応を示す個体もいれば、重篤な副作用を被る個体もいる。その上、細菌感染症を治療するために抗生物質を連続的に使用することは、細菌の抗生物質耐性株を生じさせる一因となる。

【００１３】

本発明の別の態様は、感染症（日和見感染症も包含する。）を予防および／または治療するためのペプチドの使用に関する。

【００１４】

感染症としては、例えば、ＡＩＤＳ、多包虫症（ＡＨＤ、エキノコックス症）、アメーバ症（エントアメーバヒストリティカの感染）、住血線虫属の感染、アニサキス症、炭疽病、バベシア症（バベシア属の感染）、バランチジウムの感染（バランチジウム症）、バイリスアスカリス属の感染（アライグマの回虫）、ビルハルツ住血吸虫症（住血吸虫病）、ブラストシスティスホミニス（Blastocystis hominis）の感染（分芽菌症）、ボレリア症、ボツリヌス中毒、ブレーナード下痢症（Brainerd diarrhea）、ブルセラ症、牛海綿状脳症（ＢＳＥ）、カンジダ症、毛頭虫症（毛頭虫の感染）、慢性疲労症候群（ＣＦＳ）、シャガス病（アメリカトリパノソーマ症）、水痘（水痘帯状疱疹ウイルス）、肺炎クラミジアの感染、コレラ、クロイツフェルトヤコブ病（ＣＪＤ）、肝ジストマ症（肝ジストマの感染）、皮膚幼虫移行症（ＣＬＭ）（鉤虫の感染）、コクシジオイデス症、結膜炎、コクサッキーウイルスＡ１６（手足口病）、クリプトコッカス症、クリプトスポリジウムの感染（クリプトスポリジウム症）、イエカ（西ナイルウイルスのベクター）、シクロスポラ症（cyclosporiasis）（シクロスポラの感染）、嚢虫症（神経嚢虫症）、サイトメガロウイルスの感染、デング熱/デング出血性熱、ディピリジウムの感染（イヌおよびネコのノミのサナダムシ）、エボラウイルス出血熱、脳炎、エントアメーバコリの感染、エントアメーバディスパーの感染、ハルトマンアメーバの感染、エントアメーバヒストリティカの感染（アメーバ症）、エントアメーバポレッキの感染、蟯虫症(蟯虫の感染)、エンテロウイルスの感染（急性灰白髄炎ではない。）、エプスタイン－バーウイルスの感染、Escherichia coliの感染、食品媒介感染（foodborne infection）、口蹄病、菌による皮膚炎、胃腸炎、Ａ群連鎖球菌感染症、Ｂ群連鎖球菌感染症、ハンセン病（らい病）、ハンタウイルス肺症候群、アタマジラミの外寄生（シラミ寄生症）、ヘリコバクターピロリの感染、血液病、ヘンドラウイルスの感染、肝炎（ＨＣＶ、ＨＢＶ）、帯状疱疹（帯状ヘルペス）、ＨＩＶの感染、ヒトのエールリヒ病、ヒトのパラインフルエンザウイルスの感染、インフルエンザ、イソスポラ症（イソスポラ属の感染）、ラッサ熱、リーシュマニア症、カラアザール（カラアザール、リーシュマニア属の感染）、シラミ（ヒトモジラミ、アタマジラミ、ケジラミ）、ライム病、マラリア、マールブルグ出血熱、麻疹、髄膜炎、蚊が媒介する疾患、Mycobacterium avium complex（ＭＡＣ）の感染、ネグレリア属の感染、院内感染、非病原性の腸アメーバの感染、オンコケルカ症(河川盲目症)、オピストルキス症（オピシトルキスの感染）、パルボウイルスの感染、ペスト、ニューモシスティスカリ

ニ肺炎（ＰＣＰ）、急性灰白髄炎、Q熱、狂犬病、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）の感染、リウマチ熱、リフトバレー熱、河川盲目症（オンコケルカ症）、ロタウイルスの感染、回虫の感染、サルモネラ症、腸炎菌、疥癬、細菌性赤痢、帯状ヘルペス、睡眠病、疱瘡、連鎖球菌の感染、条虫の感染（テニア属の感染）、破傷風、トキシックショック症候群、結核、潰瘍(消化性潰瘍疾患)、渓谷熱、腸炎ビブリオの感染、ビブリオバルニフィカスの感染、ウイルス性出血熱、いぼ、水により伝染する感染症、西ナイルウイルスの感染（西ナイル脳炎）、百日咳、黄熱病が挙げられる。

【００１５】

本発明のさらに別の態様は、プリオン病を予防および／または治療するためのペプチドの使用に関する。

【００１６】

プリオンは、核酸のゲノムを有していない感染物質である。プリオンは、タンパク質のみが感染物質であると考えられている。プリオンは、「核酸を改変する手段による不活性化に抵抗する、タンパク質性の小さな感染粒子」として規定される。タンパク質単独で感染症を媒介し得るという発見は科学界に相当な驚きをもたらした。プリオン病は、死亡後の脳の皮質および小脳に巨大な空胞が存在しているので、しばしば「感染性海綿状脳症」と呼ばれる。大部分の哺乳動物種がこの疾患を発症すると考えられる。プリオン病は、ヒトおよび動物の、一群の神経変性疾患であり、プリオン病は、散発性疾患、遺伝病または感染症として発症し得る。外因性の感染によってもたらされるプリオン病は、例えば、動物のスクレイピー、ならびに畜牛の牛海綿状脳症（ＢＳＥ）、およびＢＳＥによって引き起こされる新変異型クロイツフェルトヤコブ病（ｖＣＪＤ）である。ヒトプリオン病としては、例えば、クールー、散発性のクロイツフェルト－ヤコブ病（ｓＣＪＤ）、家族性のＣＪＤ（ｆＣＪＤ）、医原性のＣＪＤ（ｉＣＪＤ）、ゲルストマン－シュトロイスラー－シャインカー（Gerstmann-Straussler-Scheinker（ＧＳＳ））病、致死性家族性不眠症（ＦＦＩ）、および特に新変異型ＣＪＤ（ｎｖＣＪＤまたはｖＣＪＤ）が挙げられる。

【００１７】

名称「プリオン」は、感染性海綿状脳症の原因物質を記述するために用いられる。プリオンは、ウイルスともウイロイドとも異なる新規の感染粒子であると提唱されている。プリオンは、熱、放射線およびプロテアーゼなどのほとんどの不活性化手段に抵抗する、独特な１つのタンパク質から構成されている。プロテアーゼを用いた不活性化手段に抵抗するという特徴から、プリオンタンパク質の用語「プロテアーゼ耐性アイソフォーム」が導かれる。プロテアーゼ耐性アイソフォームは正常なプリオンタンパク質を異常な形態へ転換することを徐々に触媒する、ということが提唱されている。

【００１８】

プリオンの観点にて用いられる用語「アイソフォーム」は、正確に同一のアミノ酸配列を有する２つのタンパク質を意味し、これらは、劇的に異なる３次構造を有する分子にフォールディングされ得る。プリオンタンパク質の正常な細胞性アイソフォーム（PrP^{C}）は、αヘリックスの含有量が高く、βシートの含有量が低く、プロテアーゼ消化に感受性である。疾患を引き起こす異常なアイソフォーム（PrP^{Sc}）は、αヘリックスの含有量が低く、βシートの含有量が非常に高く、プロテアーゼ消化に対する耐性が非常に高い。

【００１９】

本明細書において使用される場合、用語「プリオン病」は感染性海綿状脳症のことをいう。プリオン病としては、例えばスクレイピー（ヒツジ、ヤギ）、伝染性ミンク脳症（ＴＭＥ；ミンク）、慢性消耗病（ＣＷＤ；ミュールジカ、シカ、ヘラジカ）、牛海綿状脳症（ＢＳＥ；乳牛、ウシ）、クロイツフェルトヤコブ病（ＣＪＤ）、変異型ＣＪＤ（ｖＣＪＤ）、散発性のクロイツフェルト－ヤコブ病（ｓＣＪＤ）、家族性のＣＪＤ（ｆＣＪＤ）、医原性のＣＪＤ（ｉＣＪＤ、ゲルストマン－ストロイスラー－シャインカー症候群（ＧＳＳ）、致死性家族性不眠症（ＦＦＩ）、およびクールーが挙げられる。ＢＳＥ、ｖＣＪＤおよびＣＪＤが好ましい。

【００２０】
本発明のペプチドは、感染性の疾患および障害の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１～７に記載のアッセイを用いて試験された。
【００２１】
〔Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染〕
肝炎は、肝臓の炎症であり、ほとんどの場合、Ａ型、Ｂ型、Ｃ型、Ｄ型またはＥ型の５つの肝炎ウイルスのうちの１つに感染することによって引き起こされる。Ｂ型肝炎ウイルス感染は、急性（自己制限型）または慢性（長期保持型）のどちらかであり得る。自己制限型の感染を受けた者は、数週間から数ヶ月の間に自然に感染が取り除かれる。特にＢ型肝炎およびＣ型肝炎に関連するものの場合には、「慢性肝炎」が起こり得る。慢性肝炎は、症状が残存していないのにもかかわらず、ウイルスが身体から完全に取り除かれない場合に起こる。
【００２２】
小児が感染を取り除く可能性は、大人ほど高くないようだ。大人または青少年の時に感染を受けた者のうちの９５％よりも多くは、完全回復し、そしてウイルスに対する防御免疫が発生する。しかしながら、出生時に母親から感染を受けた新生児のうちで感染が取り除かれるのはわずか５％に過ぎない。１歳から６歳の間に感染した者のうちの７０％が感染を取り除くことができる。
【００２３】
Ｂ型肝炎ウイルスによる急性の感染は、ウイルス性の急性肝炎と関連する－一般的な不健康、食欲不振、吐き気、嘔吐、身体の痛み、軽い発熱、暗色尿に始まり、次いで、黄疸の発生が進行する病気である。肌の痒みは、全ての型の肝炎ウイルスによって起こり得る症状としての兆候であることが注目されている。この病気は、冒された人々の多くにおいて、数週間続いた後に次第に改善する。少数の患者は、より深刻な肝疾患（劇症肝炎）を患う可能性があり、その結果として死亡する可能性がある。この感染は、完全に無症候である可能性があるとともに、認識されずに進行する可能性がある。
【００２４】
長年にわたってウイルスが継続して存在すると、肝硬変（肝臓の瘢痕化）が引き起こされ得る。このタイプの感染は、肝細胞癌（肝癌）の発生率を劇的に増加させる。慢性的なキャリアは、肝硬変および肝癌のリスクを増大させるといわれるアルコールの摂取を避けるべきである。世界中で約３億５０００万人の人々が、慢性Ｂ型肝炎に感染していると見積もられる。ＨＢＶは、性的接触を介して、または垂直感染（出生時に母親から子供へ）によって、または汚染血液との接触が成立することによって、伝播する。世界中で２０億人以上の人々がＢ型肝炎ウイルスに感染していると見積もられる。これら２０億人のうち、約３億５０００万人の人々は、慢性のＨＢＶ感染が進行しており、肝硬変および肝癌が発生するリスクが高い状況下に置かれている。
【００２５】
発生率：米国において１４０，０００～３２０，０００人の感染者／年
罹患率：慢性的に感染したアメリカ人は推定１００万人～１２５万人
費用：推定７億ドル（１９９１ドル）／年（医学上および労働上の損失）
Ｄ型肝炎ウイルスは、Ｂ型肝炎ウイルスの表面抗原を用いてキャプシドを形成するため、Ｄ型肝炎感染は、Ｂ型肝炎ウイルスによる感染に付随してのみ起こり得る。Ｄ型肝炎との同時感染は、肝硬変および肝癌のリスクを増大させる。Ｂ型肝炎に感染した人々においては、結節性多発動脈炎が起こることが多い。
【００２６】
ＨＢＶの慢性的なキャリアは、６ヶ月よりも長い期間にわたってＨＢＶ表面抗原に陽性である者として定義付けられている。このウイルスに感染した者のうち約５～１０％がキャリアとなり得る。毎年、感染する者のうちおよそ５～１０％が、慢性的な肝疾患、肝硬変、そして場合によっては肝癌に進行し得る。米国において毎年約５，０００人がＨＢＶによって死亡し、１，０００人がＨＢＶに関連した肝癌によって死亡する。ＨＢＶの潜伏

期間は、通常２～４ヶ月続くが、非常に短い（１０日）または極めて長い（９ヶ月）場合もある。

【００２７】

Ｂ型肝炎ウイルスの感染を検出するためのアッセイとよばれる試験は、ウイルス抗原（ウイルスによって産生されたタンパク質）または宿主によって産生された抗体のどちらかを検出する、血清試験または血液検査を含む。

【００２８】

Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）は、この感染の存在を選別するために最も頻繁に用いられる。これは、感染中に現れて最初に検出可能になるウイルス抗原である。しかしながら、感染初期においては、この抗原が存在しないことがあるとともに、宿主によって取り除かれるために感染後期においては検出不可能となることがある。感染性のビリオンは、ウイルスゲノムを含んだ内部の「コア粒子」を内包している。正二十面体のコア粒子は、１８０コピーまたは２４０コピーのコアタンパク質、言い換えればＢ型肝炎コア抗原、すなわちＨＢｃＡｇとして知られるものから構成される。宿主が感染した状態であるがウイルスを首尾よく取り除いている、「ウインドー（window）」の期間において、Ｂ型肝炎コア抗原に対するＩｇＭ抗体（抗ＨＢｃ　ＩｇＭ）は、疾患についての唯一の血清学的な証拠となり得る。

【００２９】

ＨＢｓＡｇが出現したすぐ後に、Ｂ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）と称される別の抗原が現れる。もともと、宿主の血清中におけるＨＢｅＡｇの存在は、非常に高いウイルス複製率、および増強された感染力と関連している；しかしながら、Ｂ型肝炎ウイルスの変異体は「ｅ」抗原を産生しないため、この法則が常に当てはまるとはいえない。感染における自然の流れの間に、ＨＢｅＡｇは取り除かれ、その後すぐに「ｅ」抗原に対する抗体（抗ＨＢｅ）が惹起される。この変換は、通常、ウイルス複製の劇的な減衰と関連している。

【００３０】

少なくとも６ヶ月間にわたってＨＢｓＡｇ陽性であり続ける個体は、Ｂ型肝炎のキャリアであるとみなされる。このウイルスのキャリアは慢性Ｂ型肝炎を有し得る。慢性Ｂ型肝炎は、上昇したレベルの血清中アラニンアミノトランスフェラーゼと、肝臓の炎症とによって示され得る。この肝臓の炎症は組織診によって明かされる。ＨＢｅＡｇ陰性の状態にセロコンバージョンしたキャリアであって、特に大人になってから感染したキャリアは、ウイルス増殖が非常に少なく、それ故に、長期的な合併症または他の人への感染の伝播についてのリスクが少なくなり得る。従って、Ｂ型肝炎の慢性的な経過を示す最も重要な事象は、ＨＢｓＡｇ／抗ＨＢｓセロコンバージョンが起こらないことである。この現象が疾患の発症後６ヶ月以内に起こらなかった場合には、ＨＢＶ感染の持続性および関連する臨床像（無症候のＨＢｓＡｇキャリア、慢性肝炎、肝硬変または肝癌）を考慮すべきである。

【００３１】

近年、臨床的な標本におけるウイルス核酸の量を検出および測定するために、ＰＣＲ試験が発達している。これらの試験は、ウイルス・ロード（viral loads）とよばれ、人の感染の状態を見極めるため、および治療をモニタリングするために使用される。

【００３２】

慢性の感染症の治療は、肝硬変および肝癌のリスクを低減させるために必要である。慢性的に感染した個人は、肝臓の損傷のマーカーである血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ、およびＨＢＶのＤＮＡレベルが持続的に上昇しており、治療の候補者である。

【００３３】

Epivir-HBV（ラミブジン、３ＴＣ）またはIntron A（インターフェロン－α）のどちらかを用いる単剤治療は、慢性のＢ型肝炎にいくらか効果を示すが、市販の薬は、感染を取り除くことができず、ウイルスの複製を停止させることを補助し、そして肝硬変および肝癌のような肝損傷を防止することができる。治療は、ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、テルビブジンのような抗ウイルス剤、ならびにインターフェロン－αのような免

疫系の修飾因子を含む。しかしながら、一部の個体は、他の人よりも反応するようであり、これは感染したウイルスの遺伝子型または患者の遺伝に起因する可能性があり、それ故に、さらなる治療が必要である。ウイルスは、そのエンベロープタンパク質上に存在する抗原性のエピトープに基づいて主要な４つの抗原型（ａｄｒ、ａｄｗ、ａｙｒ、ａｙｗ）に分類され、ゲノムの全体的な核酸配列のバリエーションに従って８つの遺伝子型（Ａ～Ｈ）に分類される。遺伝子型は、明確な地理的分布を有しており、ウイルスの進化および遺伝を追跡する際に用いられる。遺伝子型の差異は、疾患の重篤度、経過および合併症の可能性、ならびに治療に対する反応に影響する。治療は、ウイルス負荷（血液中において測定されるウイルス粒子の量）を減少させることによって行い、これにより、肝臓におけるウイルス複製もまた減少させる。

【００３４】

Ｂ型肝炎を保有することが知られている母親から産まれた乳児は、Ｂ型肝炎ウイルスに対する抗体（Ｂ型肝炎免疫グロブリン、すなわちＨＢＩｇ）を用いて治療されることができる。生後１２時間以内にワクチンが与えられれば、Ｂ型肝炎を患うリスクは９５％減少する。この治療によって、母親は彼女の子供に安全に授乳することができる。

【００３５】

本発明のペプチドは、感染性の疾患および障害の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１～７に記載のアッセイを用いて試験された。

【００３６】

〔自己免疫疾患〕

自己免疫疾患は、組織の損傷が身体の構成要素に対する体液性免疫応答および／または細胞性免疫応答と関連するか、より広義には、自己に対する免疫応答と関連する、一群の疾患または障害の何れかのことをいう。病理学的な免疫応答は、全身性のものであってもよく、臓器に特異的なものであってもよい。すなわち、例えば、自己に指向する免疫応答は、関節、皮膚、ニューロンを保護するミエリン鞘、腎臓、肝臓、膵臓、甲状腺、副腎および卵巣に影響を与え得る。

【００３７】

実際のところ、自己免疫疾患のリストは８０を超える障害で構成されている。皮膚の色素が消失し斑点が生じるという白斑などの少数の自己免疫疾患は、単に気に障る程度のものである。しかし、他の大部分の自己免疫疾患は、衰弱性であり、多くの場合、時間とともに進行し、最終的に死に至らしめる。例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）は、診断から１０年以内に１０～１５％の患者が死亡する慢性疾患である。少数の自己免疫疾患を除く全ての自己免疫疾患において、性比は女性に偏っている。例えば、ＳＬＥでは、女性患者：男性患者の比は９：１である。特定の場合（免疫系が甲状腺を攻撃するという橋本病の場合）では、女性患者：男性患者の比は５０：１である。

【００３８】

免疫複合体の形成が自己免疫疾患の病因および進行において役割を担うことは、長い間知られていた。例えば、関節炎に罹患している患者の炎症は、抗原、抗体および補体から構成された免疫複合体という複合体の、白血球による食作用と関与していると長い間考えられていた。しかし、今日では、関節、腎臓および血管において免疫複合体によって引き起こされる炎症（それぞれ関節炎、糸球体腎炎および血管炎である。）が、自己免疫疾患における病的状態の主な原因であると認識されている。免疫複合体の形成の増加は、自己に指向する抗体、すなわち、所謂、自己抗体の存在と相関しており、自己抗体が免疫複合体の一部として存在することまたは抗原に結合することなく遊離抗体として存在することも、組織の炎症の一因となり得る。いくつかの自己免疫疾患において、遊離した自己抗体の存在が疾患の病理学に顕著に寄与している。このことは、例えばＳＬＥ（抗ＤＮＡ抗体）および免疫性血小板減少症（血小板に対する抗体反応）において明確に実証されており、それらよりは少ないが関節リウマチ（ＩｇＧに反応性のリウマチ因子）においても実証されている。特定の免疫吸着法を用いて免疫複合体および遊離の自己抗体を除去することによってある種の自己免疫疾患の首尾よい治療が達成されたという事実によって、免疫複

合体および遊離の自己抗体の重要な役割はさらに実証される。例えば、イムノアフィニティカラムに患者の血液を通すことによって免疫複合体および抗体が除去されるアフェレーシス法を免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）および関節リウマチに対して使用することを、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）はそれぞれ１９８７年および１９９９年に承認した。しかし、現在のところ、薬剤の投与によって免疫複合体および自己抗体の除去を容易にするという、自己免疫疾患を治療するための方法は承認されていない。

【００３９】

自己免疫疾患の病因および進行のさらに別の態様は、プロ炎症性のサイトカインの役割である。正常な環境下では、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）およびインターロイキン－１（ＩＬ－１）などのプロ炎症性のサイトカインは、感染および細胞性ストレスへの反応に対する防御の役割を果たしている。しかし、ＴＮＦαおよびＩＬ－１が慢性的におよび／または過剰に産生されて生じた病理学的な状態が、関節リウマチ、クローン病、炎症性腸疾患および乾癬などの多くの自己免疫疾患が進行する原因であると確信される。他のプロ炎症性のサイトカインとしては、インターロイキン－６、インターロイキン－８、インターロイキン－１７および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子が挙げられる。

【００４０】

天然に存在するＣＤ４＋ＣＤ２５＋の調節Ｔ細胞（Ｔｒｅｇｓ）は、自己抗原に対する、末梢における寛容を制御するに重要な役割を担っている。興味深いことに、この調節Ｔ細胞は、アレルゲンおよび移植された抗原に対する免疫応答も制御している。動物モデルでの近年の研究によって、ＣＤ４＋ＣＤ２５＋Ｔｒｅｇｓの養子移入は、アレルギー性疾患および自己免疫疾患を予防し得るか、または治癒さえもし得ることが示され、移植への寛容を誘導するようである。これにより、患者に特異的なＣＤ４＋ＣＤ２５＋Ｔｒｅｇｓを用いる養子細胞療法は、炎症性疾患（アレルギー、自己免疫疾患および移植による拒絶反応が挙げられる。）を治療するための、患者ごとに合わせられる薬物療法を実現化した。さらに、薬理学的な因子を用いて抗原特異的なＣＤ４＋ＣＤ２５＋Ｔｒｅｇｓをインビボで活性化しかつ広げる戦略は、薬剤を開発するための新しい手段となり得る。

【００４１】

白血球と血管内皮との相互作用は、白血球が組織へ向かう血管外への浸潤を促進する、身体の防御メカニズムの重要な過程である。自己免疫疾患のような慢性疾患において、炎症組織への白血球の過剰な集積は、白血球の血管外への浸潤のメカニズムを干渉することによって妨げられ得た。血流から血管外の組織へ白血球が移動する分子基盤を解明することにおいて顕著な進展があり、このことは治療用のアプローチのための新しい戦略が可能にする。白血球の転動（ｒｏｌｌｉｎｇ）、強力な接着、および内皮の壁を通過する遊出という複数のステップの過程は、白血球上の接着レセプターと内皮細胞上の接着レセプターとの活発な相互作用、およびケモカインによって促進される。種々の動物モデルを用いた前臨床の研究において、セレクチンファミリーおよびインテグリンファミリーの接着レセプターをブロックすることによって、潰瘍性大腸炎、自己免疫性脳脊髄炎または接触過敏症のモデルにおける炎症の過程が改善されたことを実証するという前途有望な結果が得られた。抗体によって接着レセプターを標的化することに加えて、接着レセプターリガンドのエピトープを模倣する低分子が開発され、動物モデルに首尾よく適用された。臨床研究は、セレクチンまたは白血球機能関連抗原１（ＬＦＡ－１）のインテグリンに対する抗体を用いて、動物モデルと比べて制限された応答を示した。しかし、α４－インテグリンサブユニットに対するヒト化抗体を用いて、乾癬、多発性硬化症および炎症性腸疾患などの自己免疫疾患において顕著な有効性が実証された。

【００４２】

目の自己免疫疾患は、例えば、特発性の眼の神経炎、交感性眼炎、前部ブドウ膜炎および他の形態のブドウ膜炎、網膜の縮退、ならびにモーレン潰瘍である。

【００４３】

皮膚の自己免疫疾患は、例えば、水疱性類天疱瘡、慢性蕁麻疹（自己免疫のサブタイプ）、疱疹状皮膚炎（morbus Duhring）、後天性表皮（ＥＢＡ）、後天性血管性浮腫、妊娠

性疱疹、低補体血症性蕁麻疹血管炎症候群（hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome（ＨＵＶＳ））、線状ＩｇＡ皮膚炎および天疱瘡である。

【００４４】

血液学的な自己免疫疾患は、例えば、自己免疫性溶血性貧血、自己免液性好中球減少症、エバンス症候群、阻害物質による血友病（inhibitor hemophilia）、特発性の血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）および悪性貧血である。

【００４５】

婦人科学的な自己免疫疾患は、例えば、習慣流産および不妊症である。

【００４６】

心臓の自己免疫疾患は、例えば、先天性の心臓ブロック、突発性拡張型心筋症、周産期心筋症（peripartum-cardiomyopathy）、心術後症候群および心筋梗塞後症候群（postinfarct syndrome、ドレスラー症候群）である。

【００４７】

耳、鼻および咽喉の自己免疫疾患は、例えば、慢性の無音性聴力損失およびメニエール病である。

【００４８】

結腸の自己免疫疾患は、例えば、自己免疫性の腸疾患、潰瘍性大腸炎、非定型大腸炎、クローン病およびグルテン過敏性腸腸疾患である。

【００４９】

自己免疫性の内分泌学的な自己免疫疾患は、例えば、多腺性自己免疫症候群１型、多腺性自己免疫症候群２型、１型糖尿病（ＩＤＤＭ）、橋本甲状腺炎、インシュリン自己免疫症候群（ＩＡＳ）、突発性尿崩症、突発性甲状腺機能低下症、突発性アジソン病およびグレーブス－バゼドー病である。

【００５０】

肝臓の自己免疫疾患は、例えば、自己免疫性肝炎（１型ＡＩＨ、２型ＡＩＨおよび３型ＡＩＨ）、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）および原発性硬化性胆管炎である。

【００５１】

肺の自己免疫疾患は、例えば、グッドパスチャー症候群である。

【００５２】

胃の自己免疫疾患は、例えば、慢性萎縮性胃炎（Ａ型）である。

【００５３】

神経学的な自己免疫疾患は、例えば、ギランバレー症候群、ＩｇＭの免疫グロブリン血症と関連したニューロパシー、ランバート－イートン症候群、ミラーフィッシャー症候群、多発性硬化症、多巣性運動ニューロパシー、重症筋無力症、傍腫瘍性神経症候群、ラスムッセン脳炎およびスティッフマン症候群である。

【００５４】

腎臓の自己免疫疾患は、例えば、抗ＴＢＭ腎炎、グッドパスチャー症候群／抗ＧＢＭ腎炎、ＩｇＡ腎症、間質性腎炎および膜性増殖性糸球体腎炎である。

【００５５】

自己免疫応答によって引き起こされ得るさらなる疾患は、ベーチェット病、慢性疲労性免疫機能障害症候群（chronic fatigue immune dysfunction syndrome（ＣＦＩＤＳ））、コーガン症候群Ｉ、子宮内膜症、ＨＥＬＬＰ症候群、ベヒテレフ病、リウマチ性多発筋痛、乾癬、サルコイドーシスおよび白斑である。

【００５６】

この十年間、全身性の自己免疫疾患を治療するための新しい生物学的療法が開発されている。これらの新しい治療は、免疫応答の全てのステップを標的としている。これらの新しい療法としては、以下が挙げられる：Ｂリンパ球（ＢＬ）の阻害剤（抗ＣＤ２０モノクローナル抗体など）、Ｂリンパ球の刺激剤（ＢＬｙＳ）のアンタゴニストおよび病原性の抗体を分泌するＬＢの寛容原；抗原提示細胞とＴリンパ球（ＴＬ）様の抗ＣＤ４０リガンドモノクローナル抗体またはＣＴＬＡ４－Ｉｇとの同時刺激の阻害剤（アバタセプト）；

自己反応性のＴ細胞の増殖を阻害し得るＴＬアンタゴニスト；サイトカインのアンタゴニスト；免疫担当細胞が標的の臓器へ移動することを阻害する、ケモカインおよびアドヘシンのアンタゴニスト。これらの新しいアプローチは、自己免疫応答のさらなる理解に基づいている。

【００５７】

本発明のペプチドは、自己免疫疾患および自己免疫性の障害の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１２～１３に記載のアッセイを用いて試験された。

【００５８】

〔線維性疾患〕

線維症または線維症と関連する疾患は、肝臓、表皮、内皮、筋肉、腱、軟骨、心臓、膵臓、肺、子宮、神経系、精巣、卵巣、副腎、動脈、静脈、結腸、小腸、胆管または胃に影響を与える。さらなる実施形態において、線維症または線維症と関連する疾患は、間質性肺線維症である。さらに別の実施形態において、線維症または線維症と関連する疾患は、住血吸虫の感染に起因して発症するものである。さらに別の実施形態において、線維症または線維症と関連する疾患は、創傷治癒に起因して発症するものである。

【００５９】

線維症は一般に、膠質性結合組織が病的にまたは過剰に蓄積することによって特徴付けられる。線維性疾患および線維性の疾患としては、限定されないが、膠原病、間質性肺疾患、ヒトの線維性の肺病（例えば、閉塞性細気管支炎、特発性の肺線維症、既知の病因からの肺線維症、肺疾患の腫瘍間質、肺に影響をおよぼす全身性硬化症、ヘルマンスキープドゥラック症候群、炭坑夫塵肺、アスベスト肺、珪肺、慢性の肺高血圧症、ＡＩＤＳ関連肺高血圧症およびサルコイドーシスなど）、線維性の血管系の疾患、尿細管間質性、および糸球体の線維症、心筋線維症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化症、静脈瘤、冠状動脈梗塞、脳梗塞、心筋線維症、筋骨格の線維症、手術後の癒着、ヒトの腎臓病（例えば腎炎症候群、アルポート症候群、ＨＩＶと関連するネフロパシー、多発性嚢胞腎、ファブリー病、糖尿病ネフロパシー、慢性糸球体腎炎、および全身性の狼瘡と関連する腎炎など）、皮膚のケロイドの形成、進行性全身性硬化症（ＰＳＳ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、肝臓の線維症、肝硬変、腎臓の線維症、肺線維症、嚢胞性線維症、慢性の移植片対宿主病、強皮症（局所性および全身性）、グレイブオプタルモパシー（Grave’s opthalmopathy）、糖尿性病網膜症、緑内障、ペイロニー病、陰茎線維症、膀胱鏡を用いたテスト後の尿道狭窄、手術後の内側の癒着、瘢痕化、骨髄線維症、特発性後腹膜線維症、既知の病因からの腹膜の線維症、薬剤誘発性の麦角中毒、良性の癌または悪性の癌に起因する線維症、微生物（例えばウイルス、細菌、寄生虫、菌類など）の感染に付随する線維症、アルツハイマー病、炎症性腸疾患に付随する線維症（クローン病および微視的な結腸炎の狭窄形成を含む。）、化学的なまたは環境的な損傷（例えば癌化学療法、殺虫剤、放射線／癌放射線療法）によって引き起こされた線維症などが挙げられる。

【００６０】

線維症と関連する疾患としては、狼瘡、移植片対宿主病、強皮症、全身性硬化症、強皮症様の疾患、皮膚硬化のない強皮症（sine scleoderma）、石灰症、レイノーの食道蠕動運動低下、強指症、毛細血管拡張症、過敏性肺炎、膠原血管病、喘息、肺動脈高血圧、腎炎、慢性閉塞性肺疾患、心筋梗塞後の線維症、脳卒中後または神経変性疾患（例えばアルツハイマー病）後の中枢神経系の線維症、増殖性硝子体網膜症（ＰＶＲ）、増殖性関節炎、珪肺、アスベストによって引き起こされた肺線維症、急性の肺の損傷および急性呼吸窮迫症候群が挙げられる。急性呼吸窮迫症候群としては、細菌性肺炎によって引き起こされた急性呼吸窮迫症候群、外傷によって引き起こされた急性呼吸窮迫症候群、ウイルス性肺炎によって引き起こされた急性呼吸窮迫症候群、結核、人工呼吸器によって引き起こされた急性呼吸窮迫症候群、非肺性の敗血症によって引き起こされた急性呼吸窮迫症候群、および誤嚥によって引き起こされた急性呼吸窮迫症候群が挙げられる。

【００６１】

－線維性疾患における活性化された筋線維芽細胞数の増加－

筋線維芽細胞の出現および消失は、それぞれ進行性の線維症の発症およびその消散と相関していると考えられる。さらに、筋線維芽細胞は、線維性組織（肺組織など）における病理学的変化の多くを具現化する、多くの表現型の特徴を有している。これらの特徴は、肺線維症などの線維症が発病する際の、筋線維芽細胞にとっての重要な役割を示しているようである。さらに、筋線維芽細胞の残留は、進行性の疾患であることを示し得、反対に、筋線維芽細胞の消失は、消散の指標となり得る。このことは、今後、筋線維芽細胞を標的とした治療的戦略が生み出され得ることを示唆している。

【００６２】

患者は通常、活性化した線維芽細胞の数の増加を伴う進行性の線維症の形跡を示し、これらの線維芽細胞の多くは筋線維芽細胞の表現型の特徴を有している。これらの部位において、細胞外マトリックスの沈着の量が増加していることは、正常な肺胞の構造が消失していることとともに明らかである。動物モデルでの研究は、線維化が進行している部位に、Ｉ型コラーゲン遺伝子の発現の主要な供給源である筋線維芽細胞が存在することを示す。インビトロでの研究は、特定のサイトカインの影響下でこれらの細胞が線維芽細胞から分化したことを示し、これらの細胞が、一酸化窒素によって媒介されるアポトーシスに感受性であることを示している。トランスフォーミング増殖因子β１（ＴＧＦ－β１）は、筋線維芽細胞の分化を促進することに加えて、アポトーシスに対する防御を提供する。このため、このよく知られた線維形成サイトカインは、筋線維芽細胞の出現、およびアポトーシス刺激に対するその生存の両方に重要である。このことは、種々の組織の多様な線維症モデルにおいて、このサイトカインが極めて重要であることと一致している。これらの特性の観点から、筋線維芽細胞の残留または延長された生存は、特定の形態の肺損傷が進行性の疾患になり、末期段階の疾患にて終結し得るのかを理解するための鍵となり得る。

【００６３】

肺線維症の病因は多様であるが、肺線維症の過程には共通する特徴、即ち正常な肺組織の構造を破壊する細胞外マトリックスの異常な沈着がある。このマトリックスの主要な細胞内の供給源は間葉細胞の集団であり、これは、線維症が進行する期間に線維性の病変の多くを占有する。この集団は、多くの主要な表現型に関して不均質である。これらの表現型の１つが筋線維芽細胞であり、この筋線維芽細胞は、α平滑筋アクチンにおけるその発現、および本物の平滑筋細胞と線維芽細胞との間の中間であるという特徴によって一般的に同定される。創傷治癒および組織の修復／線維形成の部位における筋線維芽細胞の新たな出現は、進行中の線維症の期間と関連しており、傷の縮小と関係していると考えられる。さらに、細胞外マトリックスの沈着が進行している部位での筋線維芽細胞の局在は、線維性の病変の発生にこれらの細胞が重要な役割を果たしていることを示唆している。

【００６４】

－線維性疾患におけるＴＧＦ－β_1ファミリーのレベルの増加－

これまでに試験されたあらゆるサイトカインの細胞外マトリックス沈着に対して、トランスフォーミング増殖因子β_1（ＴＧＦ－β_1）ファミリータンパク質は、最も強力な刺激効果を有している。肺線維症の動物モデルにおいて、ＴＧＦ－β_1遺伝子の発現の増加は、コラーゲン遺伝子の発現およびコラーゲンタンパク質の沈着の増加に時間的かつ空間的に関連している。ＴＧＦ－β_1抗体は、ブレオマイシンによって誘導されるマウス肺線維症におけるコラーゲンの沈着を減少させる。ヒトの線維性の肺組織において、ＴＧＦ－β_1の遺伝子およびタンパク質の発現が増強されていることが示されている。いくつかの一連の証拠は、ＴＧＦ－βが肺線維症の中心的な調節因子であることを示唆している。ＴＧＦ－βを過剰発現する数種の動物モデルは大規模な進行性の線維症を示したが、炎症は限定的であった。このことは、ＴＧＦ－βが肺線維症の進行において役割を担い得ることを示している。それ故、治療のための取組みは、例えば、抗ＴＧＦ－β１抗体またはＴＧＦ－β１のモジュレーター（ピルフェニドンなど）によって、ＴＧＦ－βの活性を阻害することに焦点が絞られている。ピルフェニドンは、ＴＧＦ－β１遺伝子の発現をインビボにおいて阻害し、その結果、ＴＧＦ－β１によって媒介されるコラーゲンの合成を阻害し

、患者のＩＰＦの進行を遅延させるようである。新たな他の有望な抗線維症剤としては、リラキシン（ＴＧＦ－βによって媒介されるコラーゲンの過剰発現を阻害し、コラゲナーゼを増加させる。）、スラミン（増殖因子を阻害する。）、プロスタグランジンＥ２（コラーゲンの生成を阻害する。）およびロバスタチン（線維芽細胞のアポトーシスを誘導することによって肉芽組織の形成を妨害する。）が挙げられる。

【００６５】

ＴＧＦ－βのレベルの増加と関連する肺に関連する疾患としては、早熟の慢性肺疾患、特発性の肺線維症、急速に進行する肺線維症、巨細胞間質性肺炎、肺移植後の急性拒絶、肺移植後のサイトメガロウイルス肺炎、閉塞性細気管支炎、アスベスト肺、炭坑夫塵肺、珪肺、組織球増殖、サルコイドーシス、好酸性肉芽腫、強皮症、全身性エリテマトーデス、リンパ管平滑筋腫、肺腺癌の中央線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患および喘息が挙げられる。

【００６６】

－線維性疾患におけるＴＮＦαの増加－

間質性線維症における腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）の重要な役割は、このサイトカインを過剰発現するか、またはこのサイトカインを欠損しているトランスジェニックマウスを用いて、確立された。ＴＮＦ－αを過剰発現するように改変されたトランスジェニックマウスは、肺線維症を発症する。対照的に、ＴＮＦ－αがないマウスは、ブレオマイシンによって誘導される線維症に対して顕著な耐性を示す。ＴＮＦ－αは、インビトロにおいて線維芽細胞の複製およびコラーゲンの合成を刺激し得る。肺のＴＮＦ－αの遺伝子発現は、マウスにおいてブレオマイシンを投与した後に上昇する。マウスモデルでは、可溶性のＴＮＦ－αレセプターは肺線維症を減少させる。ＴＮＦ－αを過剰発現するトランスジェニックマウスの肺は、肺線維症によって特徴付けられる。ＣＦＡまたはアスベスト肺に罹患している患者において、気管支肺胞洗浄液に由来するマクロファージは、コントロールと比べて、漸増量のＴＮＦ－αを放出する。

【００６７】

増加したＴＮＦ－αは、線維症、または任意の組織に影響を及ぼす線維症関連疾患を誘導する場合がある。このような線維症関連疾患としては、例えば内臓の線維症、皮膚または真皮の線維形成疾患、および目の線維性の疾患が挙げられる。内臓（例えば肝臓、肺、腎臓、心臓、血管、胃腸管）の線維症としては、肺線維症、突発性線維症、自己免疫疾患の線維症、骨髄線維症、肝硬変、静脈閉塞症、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、半月形糸球体腎炎、糖尿病ネフロパシー、腎臓の間質性線維症、シクロスポリンを受容している被験体中の腎臓の線維症、同種移植片拒絶、ＨＴＶと関連するネフロパシーが挙げられる。他の線維症と関連する疾患としては、全身性硬化症、好酸球増加筋痛症候群および線維症と関連するＣＮＳ疾患（眼内の線維症など）が挙げられる。皮膚の線維形成疾患としては、例えば強皮症、限局性強皮症、ケロイド、肥厚性瘢痕、家族性皮膚膠原腫およびコラーゲン型の結合組織性母斑が挙げられる。目の線維性の疾患としては、糖尿病網膜症、手術後の瘢痕化（例えば緑内障フィルタリング手術後の瘢痕化およびやぶにらみ（斜視）手術の後の瘢痕化）および増殖性硝子体網膜症が挙げられる。本発明の方法によって治療され得るさらなる繊維性の疾患としては、例えば、関節リウマチ；長期間に亘る関節痛および悪化した関節と関連する疾患；進行性全身性硬化症；多発性筋炎；皮膚筋炎；好酸球性筋膜炎；斑状強皮症；レイノー症候群および鼻のポリープ症、が挙げられる。

【００６８】

－線維性疾患におけるマトリクスメタロプロテアーゼのレベルの増加－

間質性肺線維症（ＩＰＦ）の患者の肺において観察される異常な細胞外マトリックス（ＥＣＭ）のリモデリングは、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）とメタロプロテアーゼの組織阻害因子（ＴＩＭＰ）との間の不均衡に、少なくとも部分的に起因するものである。正常な肺の線維芽細胞は、インビトロにおいてＭＭＰ－９を生成しないが、ＩＰＦの肺からの線維芽細胞は、ＭＭＰ－９を強く発現する。さらに、ＩＰＦに罹患している患者からの線維芽細胞は、全てのＴＩＭＰを高レベルにて発現している。このような条件

において、ＴＩＭＰは、いくつかの細胞集団におけるアポトーシスにおいて役割を担い得る。特発性の肺線維症に罹患している未治療の患者から得られた肺胞マクロファージのインビトロの研究は、健康な個体から収集されたマクロファージと比べて、ＭＭＰ－９の分泌が顕著に増加していることを示した。ブレオマイシンによって誘導された肺線維症の動物モデルにおいて、ＭＭＰが気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）液中において増加されていることが示された。確かに、ＭＭＰの合成阻害剤であるバチマスタットは、ブレオマイシンによって誘導された肺線維症を顕著に減少させる。このことは、この肺におけるこの線維性疾患の発症にＭＭＰが重要であることを示している。多くの研究は、ＭＭＰの作用によって増殖因子およびサイトカインが放出され得ることを示している。これらの線維形成を促進する因子は、活性化のためにタンパク質分解によるプロセシングを受ける必要があるか、またはこの因子がその活性を発揮することができる前に、細胞外マトリクスまたはキャリアタンパク質から放出される必要がある。事実、肺線維症の発病に関連する数種の主要な因子（例えばインシュリン様増殖因子（ＩＧＦ）、ＴＧＦ－β_1およびＴＮＦ－α）のタンパク質分解プロセシングは、ＭＭＰの作用を介して起こり、これによって、これらの因子は、活性化されるか、または阻害性のタンパク質－タンパク質の相互作用から解放される。例えば、ＩＧＦは、インビボにおいて、ＩＧＦレセプターよりも６倍高い親和性を有するＩＧＦ結合タンパク質（ＩＧＦＢＰ１～６）によってマスキングされている。そのため、ＩＧＦはＩＧＦレセプターと相互作用することを抑制されている。成人および子供のＩＰＦおよび間質性の肺病を調べた研究は、ＩＰＦに加えて、ＩＧＦＢＰ－３およびＩＦＰＢ－２のレベルがＩＰＦのＢＡＬ液中にて増加していることを示している。近年、ＭＭＰはＩＧＦ結合タンパク質の切断を調節することによって、この複合化したリガンドを開放して標的細胞におけるＩＧＦの作用に影響を及ぼすことが示された。また、ゼラチナーゼ、ＭＭＰ－９およびＭＭＰ－２が、潜在的なＴＧＦ－β複合体のタンパク質分解的な活性化に関与している可能性があることを示した観察もある。さらに、ＭＭＰの阻害剤であるバチマスタットは、ＢＡＬ液中のＭＭＰ－９活性を減少させる。このＭＭＰ－９活性の減少は、ＴＧＦ－βおよびＴＮＦ－αの量の減少と関連していた。

【００６９】

肺線維症は、宿主における刺激イベントに対する肺の急性の炎症反応の一般的な帰結であり得る。線維へ変化したことに起因する慢性の肺損傷は、特定可能な炎症性のイベントまたは潜行性で未知のイベントに由来し得る。炎症の過程は、種々の型の炎症性細胞（好中球およびマクロファージなど）の浸潤、炎症性のサイトカインおよびケモカインの分泌、ならびにマトリクスを再構築するプロテイナーゼの分泌を包含し得る。

【００７０】

－線維性疾患におけるＣＣＬ１８のレベルの増加－

他の活性化のマーカーである、システイン－システイン（ＣＣ）ケモカインリガンド１８（ＣＣＬ１８）の、ヒトの肺胞マクロファージ（ＡＭ）による発現および調節は、肺線維症に罹患している患者において増加しており、肺機能のテストパラメータと負に相関している。このため、ＣＣＬ１８は肺線維症についての理想的な診断マーカーである。

【００７１】

本発明のペプチドは、線維性疾患および線維性の障害の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１２～１３に記載のアッセイを用いて試験された。

【００７２】

〔炎症性疾患〕

炎症は、感染症、外傷およびアレルギーなどの、ヒトの身体への種々の傷害に共通する最終的な経路である。炎症は、炎症性細胞の集積、プロ炎症性細胞の産生、およびプロ炎症性サイトカインの産生を伴う、免疫系の活性化によって特徴付けられる。ほとんどの炎症性疾患および炎症性障害は、単球／マクロファージ、顆粒球、形質細胞、リンパ球および血小板などの炎症性細胞の異常な蓄積によって特徴付けられる。組織の内皮細胞および線維芽細胞と同様に、これらの炎症性細胞は、多種多様な脂質、増殖因子、サイトカイン

、および局部組織にダメージを与える有害な酵素を放出する。

【００７３】

炎症性反応の１形態は好中球性炎症である。好中球性炎症は、宿主防御の主要素である好中性の多形核白血球（ＰＭＮ）による炎症を起こした組織の浸潤によって特徴付けられる。細胞外の細菌による組織の感染はこの炎症性反応の原型を示す。一方、種々の非感染性の疾患は、好中球の血管外への集積によって特徴付けられる。この群の炎症性疾患としては、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、免疫複合体の肺胞炎の数種類、嚢胞性線維症、気管支炎、気管支拡張、気腫、糸球体腎炎、関節リウマチ、痛風性関節炎、潰瘍性大腸炎、特定の皮膚病（乾癬など）および血管炎が挙げられる。これらの疾患において、好中球は組織の損傷が進む際に重大な役割を担うと考えられている。このような組織の損傷が持続すると、正常な組織の構造の不可逆的な破壊、および引き続く臓器の機能不全が引き起こされ得る。組織の損傷は、本来、好中球の活性化、この活性化された好中球によるプロテイナーゼの放出、および酸素種の生成の増加によって引き起こされ得る。

【００７４】

慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）は、呼吸気の流れの制限が、完全に可逆的ではなく次第に進行することによって説明される。ＣＯＰＤに罹患しているほとんどの患者は、３種の病理学的状態（気管支炎、気腫、および粘液の詰まり）を有している。この疾患は、努力肺活量（ＦＶＣ）が相対的に維持されながらも、一秒間の最大努力呼気肺活量（ＦＥＶｉ）が徐々に不可逆的に減少することによって特徴付けられる。喘息およびＣＯＰＤの両方において、気道の再構築が顕著である。しかし、気道の再構築は喘息およびＣＯＰＤにおいて異なっている。ほとんどの気流障害は、主に２つの要素（肺胞の破壊（気腫）および小さな気道閉塞（慢性の閉塞性気管支炎））によるものである。ＣＯＰＤは、粘液細胞の深刻な過形成によって特徴付けられる。患者の肺での好中球の浸潤は、ＣＯＰＤの主な特徴である。プロ炎症性のサイトカイン（ＴＮＦ－αなど）および特にケモカイン（インターロイキン－８（ＩＬ－８）および増殖調節性癌遺伝子α（ＧＲＯ－α）など）のレベルの上昇は、この疾患の病因において非常に重要な役割を担っている。血小板トロンボキサンの合成も、ＣＯＰＤに罹患している患者において増強されている。組織損傷のほとんどが、好中球の活性化、この活性化された好中球によるメタロプロテイナーゼの放出、および酸素種の生成の増加によって引き起こされる。

【００７５】

ＴＮＦ－αは、恒常性および病態生理学的な状態において重要である、いくつもの生物学的な活性を有している。ＴＮＦ－αの主な供給源は、単球－マクロファージ、Ｔリンパ球および肥満細胞である。抗ＴＮＦ－α抗体（ｃＡ２）が関節リウマチ（ＲＡ）に罹患している患者の治療に効果的であるという知見は、ＲＡのための強力な薬物の候補として新しいＴＮＦ－α阻害剤を見出すことへの関心を強めた。関節リウマチは、関節の不可逆的な病理学的変化によって特徴付けられる、自己免疫性の慢性の炎症性疾患である。また、ＴＮＦ－αのアンタゴニストは、ＲＡに加えて、他の数種の病的状態および疾患に適用可能である。このような他の病的状態および疾患としては、例えば、脊椎炎、変形性関節症、痛風および他の関節炎の疾患、敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬、糸球体腎炎、エリテマトーデス、強皮症、喘息、カヘキシー、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、インスリン抵抗性、肺線維症、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、ウイルス感染、ならびにＡＩＤＳが挙げられる。

【００７６】

用語「免疫炎症性障害」は、自己免疫疾患、増殖性の皮膚病、および炎症性の皮膚病などの種々の状態を包含する。免疫炎症性障害は、炎症の過程、免疫系の調節不全、および所望されない細胞増殖による健康な組織の破壊をもたらす。免疫炎症性疾患は、例えば、尋常性座瘡；急性呼吸窮迫症候群；アジソン病；アレルギー鼻炎；アレルギー性の眼内炎症性疾患、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）と関連する小血管の血管炎；強直性脊椎炎；関節炎、喘息；アテローム性動脈硬化症；アトピー性皮膚炎；自己免疫性肝炎；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性肝炎；ベーチェット病；ベル麻痺；水疱性類天疱瘡；脳虚血；

慢性閉塞性肺疾患；肝硬変；コーガン症候群；接触皮膚炎；ＣＯＰＤ；クローン病；クッシング症候群；皮膚筋炎；糖尿病；円板状エリテマトーデス；好酸球性筋膜炎；結節性紅斑；剥脱性皮膚炎；線維筋痛；巣状糸球体硬化症；巣状分節性糸球体硬化症；巨細胞性動脈炎；痛風；痛風性関節炎；移植片対宿主病；手湿疹；ヘノッホ－シェーンライン紫斑病；妊娠疱疹；多毛；特発性の角膜の強膜炎；特発性の肺線維症；特発性の血小板減少性紫斑病；免疫性血小板減少性紫斑病；炎症性腸疾患または炎症性胃腸疾患、炎症性の皮膚病；扁平苔癬；ループス腎炎；リンパ腫性の気管気管支炎；黄斑浮腫；多発性硬化症；重症筋無力症；筋炎；非特異的な線維化性肺疾患；変形性関節症；膵炎；妊娠性類天疱瘡；尋常天疱瘡；歯周炎；結節性多発動脈炎；リウマチ性多発筋痛；陰嚢の掻痒（pruritus scroti）；心因掻痒（pruritis）／炎症、乾癬；乾癬性関節炎；肺ヒストプラスマ症；関節リウマチ；再発性多発性軟骨炎；サルコイドーシスによって引き起こされた酒さ；強皮症によって引き起こされた酒さ；スイート症候群によって引き起こされた酒さ；全身性エリテマトーデスによって引き起こされた酒さ；蕁麻疹によって引き起こされた酒さ；帯状疱疹と関連する疼痛によって引き起こされた酒さ；サルコイドーシス；強皮症；分節性糸球体硬化症；敗血症性ショック症候群；肩の腱炎または滑液包炎；シェーグレン症候群；スティル病；脳卒中によって引き起こされた脳細胞死；スウィート病；全身性エリテマトーデス；全身性硬化症；高安動脈炎；側頭動脈炎；中毒性表皮壊死症；移植拒絶および移植拒絶と関連する症候群；結核；１型糖尿病；潰瘍性大腸炎；ブドウ膜炎；血管炎；ならびにヴェグナー肉芽腫症である。

【００７７】

本明細書において使用される「非皮膚性の炎症性障害」としては、例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息および慢性閉塞性肺疾患が挙げられる。「皮膚性の炎症性障害」または「炎症性の皮膚病」は、乾癬、滴状乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、紅皮症の乾癬、急性熱性好中球皮膚病、湿疹、乾皮性湿疹、汗疱状湿疹、水泡性の掌蹠湿疹、尋常性座瘡、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、皮膚筋炎、剥脱性皮膚炎、手湿疹、汗疱、酒さ、サルコイドーシスによって引き起こされた酒さ、強皮症によって引き起こされた酒さ、スイート症候群によって引き起こされた酒さ、全身性エリテマトーデスによって引き起こされた酒さ、蕁麻疹によって引き起こされた酒さ、帯状疱疹と関連する疼痛によって引き起こされた酒さ、スウィート病、好中性の汗腺炎、無菌の膿疱症、薬疹、脂漏性皮膚炎、バラ色粃糖疹、皮膚のキクチ病、掻痒性蕁麻疹性丘疹形成および斑妊娠、スティーヴェンズ－ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死症、入れ墨の反応、ウェルズ症候群（好酸球性蜂巣炎）、反応性関節炎（ライター症候群）、腸と関連する皮膚病関節炎症候群、リューマチ性の好中性皮膚病（rheumatoid neutrophilic dermatosis）、好中性のエクリン汗腺炎（neutrophilic eccrine hidradenitis）、背部の手の好中性皮膚病、形質細胞限局性亀頭炎、亀頭包皮炎、ベーチェット病、遠心性環状紅斑、色素異常性固定性紅斑、多形紅斑、環状肉芽腫、手の皮膚炎、光沢苔癬、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、ビダール苔癬、棘状苔癬、貨幣状皮膚炎、壊疽性膿皮症、サルコイドーシス、角層下膿疱症、蕁麻疹および一過性棘融解性皮膚症から選択される炎症性障害を意味する。

【００７８】

「増殖性の皮膚病」は、表皮または真皮において細胞分裂が促進されていることによって特徴付けられる、良性または悪性の疾患を意味する。増殖性の皮膚病は、例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、非特異的な皮膚炎、１次刺激性の接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、皮膚の基底細胞癌および皮膚の扁平上皮細胞癌、葉状魚鱗癬、表皮剥離性角化症、前癌性の角化症、尋常性座瘡および脂漏性皮膚炎である。当業者に明らかなように、特定の疾患、障害または状態は、増殖性の皮膚病および炎症性の皮膚病の両方として特徴付けられてもよい。このような疾病は、例えば乾癬である。

【００７９】

特定の状態と関連する炎症の症状および兆候としては、以下が挙げられる：

・関節リウマチ：関連している関節の疼痛、腫脹、暖かみおよび圧痛；一般的なこわばり

および朝のこわばり；
・インスリン依存性の糖尿病－膵島炎：この状態は、炎症の要素を伴う種々の合併症を引き起こし得る。合併症としては、網膜症、ニューロパシー、ネフロパシー；冠動脈疾患、末梢血管疾患および脳血管疾患が挙げられる；
・自己免疫性甲状腺炎：衰弱、便秘、息切れ、顔、手および足の腫脹、末梢性浮腫、徐脈；
・多発性硬化症：痙性、かすみ目、眩暈、四肢の衰弱、感覚異常；
・ブドウ膜網膜炎：夜間視力の低下、周辺視力の損失；
・エリテマトーデス：関節痛、発疹、光過敏症、発熱、筋肉痛、手および足の腫脹、尿検査の異常（血尿、円柱尿、タンパク尿）、糸球体腎炎、認知機能障害、血管血栓症、心嚢炎；
・強皮症：レイノー病；手、腕、足、および顔の膨化；皮膚の肥厚；指および膝の疼痛、腫脹ならびにこわばり、胃腸の機能障害、拘束性肺疾患；心嚢炎；腎不全；
・リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、敗血症性の関節炎および多発性関節炎などの炎症の要素を有する他の関節炎の状態：発熱、疼痛、腫脹、圧痛；
・髄膜炎、アルツハイマー病、ＡＩＤＳ認知症の脳炎などの他の炎症性の脳障害：－光恐怖症、認知機能障害、物忘れ；
・網膜炎などの他の眼の炎症：視力の低下；
・湿疹、他の皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎）、乾癬、（太陽光線および同様のＵＶの供給源からの）ＵＶ照射によって引き起こされた火傷などの炎症性の皮膚障害：紅斑、疼痛、鱗屑、腫脹、圧痛；
・クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患：疼痛、下痢、便秘、直腸出血、発熱、関節炎；
・喘息：息切れ、喘鳴音；
・アレルギー性鼻炎などの他のアレルギー性障害：くしゃみ、掻痒、鼻水；
・脳卒中後の脳損傷などの急性外傷と関連する状態：感覚の喪失、運動の喪失、認識の喪失；
・心筋虚血による心組織の損傷：疼痛、息切れ；
・成人呼吸窮迫症候群において生じているような肺の損傷：息切れ、過換気、酸素付加の減少、肺の浸潤；
・敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群などの感染症に付随する炎症：発熱、呼吸不全、頻脈、低血圧、白血球の増加；
・特定の臓器または組織と関連する他の炎症性の状態：例えば以下の（ｉ）～（ｉｘ）
（ｉ）腎炎（例えば糸球体腎炎）：乏尿、尿検査の異常；
（ｉｉ）炎症を起こした虫垂：発熱、疼痛、圧痛、白血球の増加；
（ｉｉｉ）通風：関係している関節の疼痛、圧痛、腫脹および紅斑、血清および／または尿の尿酸の増加；
（ｉｖ）炎症を起こした胆嚢：腹痛および圧痛、発熱、吐き気、白血球の増加；
（ｖ）うっ血性心不全：息切れ、ラ音、末梢性浮腫；
（ｖｉ）ＩＩ型糖尿病：終末器の合併症（循環器疾患、眼疾患、腎臓疾患および末梢血管疾患；
（ｖｉｉ）肺線維症：過換気、息切れ、酸素添加の減少；
（ｖｉｉｉ）アテローム性動脈硬化症および再狭窄などの血管疾患：疼痛、感覚の喪失、脈拍の低下、機能の喪失；
（ｉｘ）移植の拒絶を引き起こす同種免疫：疼痛、圧通、発熱。

【００８０】

ヒトペプチドは、以下に記載のアッセイの１つにおいて阻害が＞５０％である場合に、炎症性疾患において「活性」である。（百分率としての）阻害は以下の式を用いて計算した：阻害（％）＝（１－サンプル中のサイトカインの濃度／ポジティブコントロール中のサイトカインの濃度）×１００。ポジティブコントロールは、物質を用いて処理されてい

ない、刺激されたサンプルをいう。

【００８１】

本発明のペプチドは、炎症性疾患および炎症性障害の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１～７、９～１５に記載のアッセイを用いて試験された。

【００８２】

〔神経変性疾患〕

本発明はまた、一般的に、神経病学および精神病学の分野に関し、哺乳動物の中枢神経系の細胞を損傷または傷害から保護する方法に関する。

【００８３】

中枢神経系（ＣＮＳ）または末梢神経系（ＰＮＳ）に対する種々の傷害または外傷は、重篤かつ持続性の、神経病的および／または精神病的な、症状および疾患をもたらし得る。種々の傷害または外傷が取り得る形態の１つは、中枢神経系（ＣＮＳ）のニューロンまたは他の細胞の進行性の死、すなわち神経変性または神経細胞の変性である。

【００８４】

神経変性は、発症率が高くかつ長期にわたって後遺症が頻発するという観点から、医療上および公衆衛生上非常に問題視されている。神経変性は、例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳血管障害（ＣＶＡｓ）／脳卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷、視神経変性（例えば、虚血性の視神経症または網膜変性）および他の中枢神経系障害の結果として生じる。動物実験および臨床試験によって、アミノ酸伝達物質（特にグルタミン酸塩）、酸化ストレスおよび炎症反応が、これらの状態における細胞死を強く助長することが示されている。傷害または虚血性の外傷が与えられると、損傷されたニューロンは、周囲のニューロンにとって毒性の神経伝達物質であるグルタミン酸塩を大量に放出する。グルタミン酸塩は、哺乳動物の神経系において興奮性シナプス伝達物質である、負に荷電したアミノ酸である。グルタミン酸塩の濃度は、神経末端においてミリモーラーの範囲に達し得るが、グルタミン酸塩の細胞外濃度は、神経毒性を回避するような低レベルに維持される。なお、グルタミン酸塩が高濃度に存在する場合、グルタミン酸塩が神経細胞にとって毒性であることに留意すべきである。用語「興奮毒性」は、グルタミン酸塩（およびそのような他の興奮性アミノ酸）が大量に加えられた場合に神経細胞に対して有し得る、細胞毒性効果を説明するために使用されている。

【００８５】

中枢神経系（ＣＮＳ）または末梢神経系（ＰＮＳ）（例えば、網膜）に任意の種類の傷害または損傷を有する患者は、神経を保護する方法による恩恵を受け得る。この神経系の傷害は、例えば急性の神経変性障害に見られるような、神経系に対する突発的な外傷または急性の傷害の形態を取り得る。急性の神経変性障害としては、限定されないが、急性の損傷、低酸素性虚血またはこれらの組合せが挙げられ、これらは神経細胞の死または障害を生じる。急性の傷害としては、限定されないが、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）が挙げられる。外傷性脳損傷（ＴＢＩ）としては、閉鎖性脳損傷、鈍的脳損傷もしくは穿通性脳損傷、局所性脳損傷、びまん性脳損傷、脊髄損傷、脳内もしくは脳室内の損傷（脊髄の挫傷、穿通、せん断、圧迫もしくは裂傷または乳児むち打ち揺さぶり症候群が挙げられる。）が挙げられる。

【００８６】

さらに、酸素または血液の供給の欠乏が、低酸素および／または虚血に見られるような急性の傷害を一般的に引き起こし得る。この急性の傷害としては、限定されないが、脳血管の不全、脳虚血もしくは脳梗塞（塞栓性の閉塞および血栓症に由来する脳虚血または脳梗塞が挙げられる。）、網膜虚血（糖尿病またはそれ以外）、緑内障、網膜変性、多発性硬化症、毒性もしくは虚血性の視神経症、急性虚血に続く再潅流、周産期の低酸素性虚血性の損傷、心停止またはあらゆる種類の頭蓋内出血（限定されないが、硬膜外出血、硬膜下出血、クモ膜下出血または脳内出血が挙げられる。）が挙げられる。

【００８７】

また、神経系の組織に対する外傷または傷害は、より慢性でありかつ進行性である神経変性障害（例えば、長期にわたる進行性の神経細胞の死または障害と関連する神経変性障害）の形態を取り得る。この神経変性障害としては、限定されないが、アルツハイマー病、ピック病、びまん性のレビ小体病、進行性核上性麻痺（スティールーリチャードソン症候群）、多系統の変性（シャイードレーガー症候群）、神経変性と関連する慢性の癲癇性の状態、運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症）、多発性硬化症、変性運動失調症、大脳皮質基底核変性、グアムの筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）－パーキンソン認知症複合、亜急性の硬化性全脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイノパシー（多系統萎縮症が挙げられる。）、原発性の進行性失語症、線条体黒質変性症、マーチャードージョセフ病もしくは３型の脊髄小脳失調およびオリーブ橋小脳変性、球麻痺または偽球麻痺、脊髄筋萎縮症および脊髄延髄筋萎縮症（ケネディ病）、原発性の側索硬化症、家族性の痙性対麻痺、ウェルドニッヒーホフマン病、クーゲルベルクーヴェランダー病、テイザックス病、サンドホフ病、家族性の痙攣性疾患、ウォルファルトークーゲルベルクーヴェランダー病、痙攣性麻痺、進行性の多発性白質脳症、家族性の遺伝性自律神経症（ライリーデイ症候群）またはプリオン病（限定されないが、クロイツフェルトーヤコブ病、ゲルストマンーシュトルスラーシャインカー病、クールー病、または致死性家族性不眠症が挙げられる。）が挙げられる。

【００８８】

さらに、神経系に対する外傷および進行性の傷害は種々の精神障害において生じ得る。精神障害としては、限定されないが、進行性で悪化型の双極性障害もしくは分裂感情障害もしくは精神分裂症、衝動調節障害、強迫性障害（ＯＣＤ）、側頭葉の癲癇での行動変化、および人格障害が挙げられる。

【００８９】

１つの好ましい実施形態において、本発明の化合物は、種々の精神障害における神経系に対する外傷および進行性の傷害を含む障害において、神経を保護するために使用される。これらの疾患は、分裂感情障害、精神分裂病、衝動調節障害、強迫性障害（ＯＣＤ）および人格障害からなる群から選択される。

【００９０】

さらに、外傷および傷害は、顕性で大規模な記憶喪失と関連する障害の形態を取り得る。この疾患としては、限定されないが、加齢に伴う痴呆、血管性痴呆、びまん性白質病（ビンスワンゲル病）、内分泌由来または代謝由来の痴呆、頭部外傷の痴呆およびびまん性の脳損傷、ボクサー痴呆もしくは前頭葉痴呆（限定されないがピック病が挙げられる）と関連する神経変性疾患が挙げられる。

【００９１】

神経傷害と関連する他の障害としては、限定されないが、神経系（網膜が挙げられる。）の化学的な傷害、毒による傷害、感染による傷害および放射線による傷害と関連する障害；胎児の発育期における傷害と関連する障害；出生時における未熟と関連する障害；無酸素性虚血と関連する障害；肝臓、糖血症、尿毒症、電解質および内分泌に由来する傷害と関連する障害；精神医学的なもの（限定されないが、精神病、うつ病または不安症が挙げられる。）に由来する傷害と関連する障害；末梢疾患および神経叢障害（神経叢麻痺が挙げられる。）に由来する傷害と関連する障害；またはニューロパシーに由来する傷害と関連する障害が挙げられる。ニューロパシーとしては、多発性ニューロパシー、知覚性ニューロパシー、運動性ニューロパシー、知覚性－運動性ニューロパシー、自律性ニューロパシー、知覚性－自律性ニューロパシーまたは脱髄性ニューロパシー（限定されないが、ギラン－バレー症候群または慢性炎症性脱髄性多発神経根筋障害が挙げられる。）、あるいは感染、炎症、免疫疾患、薬剤の濫用、薬理的な処理、毒素、外傷（限定されないが、圧迫外傷、破砕外傷、裂傷または分断外傷が挙げられる。）、代謝障害（限定されないが、内分泌性または腫瘍随伴性が挙げられる。）、シャルコーマリーツース病（限定されないが、タイプ１ａ、タイプ１ｂ、タイプ２、タイプ４ａまたはタイプ１－Ｘ連鎖性のもの挙げられる。）、フリードライヒ失調症、異染性白質萎縮症、レフサム症候群、副腎

脊髄ニューロパシー、毛細血管拡張性運動失調症、デジュリーヌ－ソッタス病（限定されないが、Ａ型またはＢ型が挙げられる。）、ランベルト－イートン（Lambert-Eaton）症候群または脳神経の障害に由来するニューロパシー、から選択されるニューロパシーが挙げられる。

【００９２】

さらに、認知障害も適応症である。用語「認知障害」は、不安障害、せん妄、痴呆、健忘症、解離障害、摂食障害、気分障害、統合失調症、精神病、性同一性障害、睡眠障害、身体表現性障害、急性のストレス病、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、対人恐怖、物質の離脱によるせん妄、アルツハイマー病、クロイツフェルト－ヤコブ病、頭部外傷、ハンチントン病、ＨＩＶ疾病、パーキンソン病、ピック病、学習障害、運動技能障害、発達性協調運動障害、意思疎通障害、音韻障害、広汎性発達障害、アスペルガー症候群、自閉性障害、小児期崩壊性障害、レット障害、広汎性発達障害、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、行動障害、反抗的行為障害、異食症、反芻性障害、チック障害、慢性の運動性チック障害または音声チック障害、トゥレット障害、排泄障害、尿失禁、夜尿症、場面かん黙症、分離不安障害、解離性健忘症、離人症、解離性遁走症、解離性同一性障害、神経性拒食症、神経性過食症、双極性障害、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、精神異常、共有精神病性障害、妄想、幻覚、物質誘導性精神異常、オルガスム障害、性交疼痛障害、性交疼痛症、膣痙、性的不能、性的倒錯、睡眠異常、呼吸関連睡眠障害、慨日リズム睡眠障害、過眠症、不眠症、ナルコレプシー、睡眠異常、睡眠時異常行動、悪夢症、夜驚症、夢遊病、睡眠時異常行動、身体醜形障害、転換性障害、心気症、疼痛性障害、身体化障害、アルコールと関連する障害、アンフェタミンと関連する障害、カフェインと関連する障害、大麻と関連する障害、コカインと関連する障害、幻覚剤と関連する障害、吸入薬と関連する障害、ニコチンと関連する障害、オピオイドと関連する障害、フェンサイクリジンと関連する障害、薬剤の濫用、持続的な健忘症、中毒、離脱症状をいう。

【００９３】

用語「双極性の臨床的障害」は、適応障害、不安症、せん妄、痴呆、健忘症および他の認知障害、通常は乳児期（例えば）、幼年期もしくは青年期に初めて診断される障害、解離性障害（例えば、解離性健忘症、離人症、解離性遁走症および解離性同一性障害）、摂食障害、虚偽性精神障害、衝動調節障害、一般的な病状に起因する精神障害、気分障害、臨床的配慮の的になり得る他の状態、人格障害、統合失調症および他の精神異常、性同一性障害、睡眠障害、身体表現性障害、物質と関連する障害、全般性不安障害（例えば、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害）、パニック障害、恐怖症、広場恐怖症、強迫性障害、ストレス、急性ストレス障害、不安神経症、神経過敏症、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、薬剤の濫用、強迫性障害（ＯＣＤ）、躁うつ病、特定の恐怖症、対人恐怖、不安性の特徴を有する適応障害をいう。

【００９４】

通常は乳児期、幼年期もしくは青年期において初めて診断される障害は、例えば、精神遅延、学習障害、算数障害、読字障害、書字表出障害、運動能力障害、発達性協調運動障害、意思疎通障害、表出性言語障害、音韻障害、受容－表出混合性言語障害、連発性吃音、広汎性発達障害、アスペルガー症候群、自閉症、小児期崩壊性障害、レット症候群、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、行動障害、反抗的行為障害、乳児期または幼児期の摂食障害、異食症、反芻性障害、チック障害、慢性の運動チック障害または音声チック障害、トゥレット障害、排泄障害、尿失禁、夜尿症、場面かん黙症、分離不安障害、乳児期または幼児期の反応性愛着障害、常同性運動障害である。

【００９５】

物質と関連する障害は、例えば、アルコールと関連する障害、アンフェタミンと関連する障害、カフェインと関連する障害、大麻と関連する障害、コカインと関連する障害、幻覚剤と関連する障害、吸入薬と関連する障害、ニコチンと関連する障害、オピオイドと関連する障害、精神異常、精神異常、フェンサイクリジンと関連する障害、薬剤の濫用、持

続的な健忘症、不安症、持続性痴呆、依存症、中毒、中毒性せん妄、気分症、精神異常、離脱症状、禁断症状のせん妄、性的不能、睡眠障害である。

【００９６】

本明細書において使用される場合、用語「神経保護」は、哺乳動物（ヒトを包含する。）の中枢神経系もしくは末梢神経系における神経細胞、軸策もしくはそれらの支持細胞の、機能障害、変性または死の重症度を、抑制すること、予防すること、回復させることまたは低減させることを意味する。神経保護は、神経変性疾患の治療または予防；興奮毒性に対する保護またはそれらを必要とする患者における化合物の細胞毒性作用を改善することを包含する。このような化合物としては、例えば、グルタミン酸塩といった興奮性アミノ酸；または即効性もしくは遅効性の細胞に対して有毒な副作用（限定されないが、即効性または遅効性のアポトーシスの誘導が挙げられる。）をもたらす毒素、予防用化合物もしくは治療用化合物が挙げられる。

【００９７】

本明細書において使用される場合、用語「神経保護薬を用いた治療を必要とする患者」は、上述した症候群もしくは障害の何れかを現在有しているか、または発症し得るあらゆる患者、あるいは、以下のような障害を現在有しているか、または発症し得るあらゆる患者をいう：神経保護がもたらされることによって、任意の神経障害もしくは精神障害の、発症、拡大、悪化、または治療に対する耐性の増大を回避するという恩恵が、現在の臨床症状または予後にもたらされるあらゆる障害。

【００９８】

本明細書において使用される場合、用語「治療すること」または「治療」は、傷害、病状または状態の予防または回復に成功した任意の兆し（任意の客観的または主観的なパラメーターを包含する。）が得られることをいう。任意の客観的または主観的なパラメーターは、例えば、寛解；回復；症状の改善、または損傷、病状もしくは疾患を患者にとってより耐えられるようにすること；変性または衰弱の速度を緩めること；変性の最終的な程度をより小さくさせること：あるいは被験体の肉体的または精神的な健康状態を向上させることである。症状の治療または回復は、客観的または主観的なパラメーター（物理的な試験、神経学的な試験および／または精神医学的な評価の結果が挙げられる。）に基づき得る。

【００９９】

いくつかの実施形態において、本発明は、神経保護の方法を提供する。特定の実施形態において、これらの方法は、治療的に有効な量の本発明のペプチドを患者に対して投与する工程を包含する。この患者は、神経系の細胞に対する傷害または損傷の臨床的な顕性の徴候または症状をまだ生じていないが、神経系に対する傷害もしくは損傷があることに起因して、あるいはいくつかの公知の生化学的な素因もしくは遺伝学的な素因があることに起因して、または１つ以上のこれらの障害の検証されたバイオマーカーが発見されたことに起因して、神経の損傷が進展する危険度の高い群に含まれ得る。

【０１００】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明の方法および組成物は、臨床的な徴候をまだ生じていないが、神経の障害が進展する危険性がある被験体において、神経保護を誘導する。この患者は、被験体またはその家族の、病歴、健康診断、または神経の損傷が進展する危険性が平均よりも高いことを示す試験における任意の因子を認識して判定される場合に、単に「危険性がより高い」ものであるかもしれないといえる。したがって、利用可能な任意の方法によって患者が「危険性のより高い」ものであるかもしれないとするこの判定は、患者が本発明の方法を用いて治療されるべきか否かを判定するために使用され得る。

【０１０１】

したがって、例示的な実施形態において、本発明の方法およびペプチドによる治療から恩恵を受け得る被験体は、神経の損傷についての危険因子を判定する公認のスクリーニング方法を用いて識別され得る。このようなスクリーニング方法としては、例えば、危険因

子を判定するための慣用的な精密検査が挙げられる。危険因子としては、限定されないが、例えば、閉鎖性もしくは穿通性の頭部外傷、細菌もしくはウイルスのＣＮＳ感染、脳血管疾患（限定されないが、脳卒中が挙げられる。）、脳腫瘍、脳水腫、嚢虫症、ポルフィリン症、代謝性脳症、薬剤の離脱症状（限定されないが、鎮静剤－催眠剤またはアルコールの離脱症状が挙げられる。）、異常な周生期歴（出生時の無酸素症またはあらゆる種類の出生時損傷が挙げられる。）、脳性小児麻痺、学習不能症、機能亢進、小児期における熱性痙攣歴、てんかん重積状態歴、痙攣もしくはあらゆる発作と関連する疾患の家族歴、脳の炎症性疾患（ループスが挙げられる。）、直接的にもしくは胎盤を介して伝達された薬剤による中毒（限定されないが、コカイン中毒が挙げられる。）、親の血縁関係、および神経系に対して毒性の医薬品（向精神薬が挙げられる）を用いた治療が挙げられる。

【０１０２】

臨床的な徴候または症状が表れていない患者に対して神経保護薬を用いて治療したことによって患者が恩恵を受け得るか否かの判定は、種々の「代理マーカー」または「バイオマーカー」に基づき得る。

【０１０３】

本明細書において使用される場合、用語「代理マーカー」および「バイオマーカー」は、交換可能に使用される。「代理マーカー」および「バイオマーカー」は、神経の損傷が現在存在することまたは将来的に神経の損傷が進展することと正確に相関し得る、解剖学的、生化学的、構造的、電気的、遺伝的もしくは化学的な任意のあらゆる指標またはマーカーのことをいう。いくつかの場合では、脳画像化技術を使用して、被験体が神経の損傷についての危険性を有しているか否かを判定してもよい。脳画像化技術は、例えば、コンピューター断層撮影法（ＣＴ）、磁気共鳴影像法（ＭＲＩ）または陽電子放出断層撮影法（ＰＥＴ）である。本発明の方法にとって好適なバイオマーカーとしては、限定されないが、海馬の硬化、萎縮もしくは体積低下、または明確な内側側頭様硬化症（ＭＴＳ）あるいは関連する類似の解剖学的病状のＭＲＩ、ＣＴまたは他の画像化技術による判定；患者の血液、血清または組織中におけるタンパク質もしくは他の生化学的なバイオマーカーといった分子種の検出（例えば、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）の濃度の上昇または神経変性産物の血清中濃度の上昇）；あるいは神経保護薬を用いた治療が患者に必要であるという、代理マーカーまたはバイオマーカーからの他の証拠が挙げられる。

【０１０４】

広範な種々の検出技術を利用するこのようなバイオマーカーが、将来的にさらに数多く開発されると予想される。神経の損傷が存在するか、または将来的に神経の損傷が進展する可能性があることを示す任意のマーカーまたは指標は（指標という用語が本明細書において使用される通りに）、本発明の化合物および方法を用いた治療の必要性を判定するために、本発明の方法に使用され得ることが意図される。

【０１０５】

また、被験体が神経の損傷を有していること、または被験体の神経の損傷が進展する危険性があり得ることの判定としては、例えば、医学的評価が挙げられる。医学的評価としては、詳細な病歴、健康診断および一連の関連する血液検査が挙げられる。また、医学的評価としては、脳波図（ＥＥＧ）、ＣＴスキャン、ＭＲＩスキャンまたはＰＥＴスキャンが挙げられ得る。また、神経の損傷または傷害が進展する危険性が高いか否かは、遺伝的試験によって判定されてもよい。遺伝的試験としては、遺伝子発現のプロファイリング技術または遺伝子発現のプロテオーム技術が挙げられる。神経保護薬によって安定化または改善され得る精神障害（例えば、双極性障害、統合失調性感情障害、統合失調症、衝動制御障害など）に関し、上述した試験は、現在の状態の試験および患者の症状の詳細な経歴が挙げられる。この詳細な経歴は、患者の症状（例えば、気分症の症状および精神病の症状）の長期にわたる経歴であり、かつ患者が長期にわたって受けたかもしれない他の治療に関する経歴（例えば、人生の病歴）である。これらの方法、他の特殊な方法および通常の方法によって、臨床医は、本発明の方法および製剤を用いた治療法を必要とする患者を選択することができる。本発明のいくつかの実施形態において、本発明の実施に好適なペ

プチドは、単独であるいは少なくとも１つ以上の他の化合物または治療剤と同時に投与される。他の化合物または治療剤は、例えば、他の神経保護薬または抗てんかん薬、抗痙攣薬である。これらの実施形態において、本発明は、患者における神経の傷害を治療または予防する方法を提供する。本方法は、本明細書に開示されているペプチドの１つを有効量で、１つ以上の、有効量の他の化合物または治療剤と組み合わせて、治療を必要とする患者に投与する工程を包含する。他の化合物または治療剤は、神経保護をもたらすか、または発作もしくはてんかんの発生を治療または予防する能力、あるいは本発明の化合物の神経保護効果を増強する能力を有するものである。

【０１０６】

本明細書において使用される場合、化合物、治療剤または公知の薬剤と本発明のペプチドとの「併用投与」という用語は、公知の薬剤およびペプチドの両方が治療効果を有する場合に、その薬剤および１つ以上の化合物を投与することを意味している。いくつかの場合において、この治療効果は相乗効果である。このような同時投与は、本発明のペプチドの投与と同時に（すなわち、一緒に）、投与の前に、または投与に続けて、薬剤を投与することを包含し得る。当業者は、特定の薬剤および本発明のペプチドの投与についての、適切なタイミング、手順および投与量を容易に決定するであろう。

【０１０７】

上述した１つ以上の他の化合物または治療剤は、以下の特性の１つ以上を有する化合物から選択され得る。この特性は、抗酸化活性；ＮＭＤＡ受容体に対するアンタゴニスト活性；内在性のＧＡＢＡ阻害の増強；ＮＯ合成酵素を阻害する活性；鉄に結合する能力（例えば、鉄キレート剤）；カルシウムに結合する能力（例えば、Ｃａ（ＩＩ）キレート剤）；亜鉛に結合する能力（例えば、Ｚｎ（ＩＩ）キレート剤）；患者のＣＮＳにおけるナトリウムイオンチャネルもしくはカルシウムイオンチャネルを効率的にブロックする能力、またはカリウムイオンチャネルもしくは塩素イオンチャネルを開く能力である。

【０１０８】

本発明のペプチドは、神経変性疾患および神経変性障害の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１～７、９～１５に記載のアッセイを用いて試験された。

【０１０９】

〔心臓および脈管の疾患〕

心臓疾患は、多くの異なる心臓の疾患を説明するために使用される総称である。例えば、最も一般的な心臓疾患である冠状動脈疾患は、酸素を豊富に含む血液を心臓に供給する動脈の絞窄または狭窄によって特徴付けられ、心筋の一部の死である心筋梗塞を引き起こし得る。心不全は、全身に十分な血量を送り出す心臓のポンプ機能の不全から生じる状態である。心不全は、心臓の活動が突然不意に停止することではなく、むしろ心臓が効率的に血液を送り出す能力を徐々に失いながら、典型的に長年かけて緩やかに進行する。心不全に関する危険因子としては、冠状動脈疾患、高血圧、心臓弁膜症、心筋症、心筋の疾患、肥満、糖尿病および／または心不全の家族歴が挙げられる。

【０１１０】

心臓脈管疾患および心臓脈管障害の例としては、動脈瘤、安定狭心症、不安定狭心症、狭心症、血管神経浮腫、大動脈弁狭窄、大動脈瘤、不整脈、不整脈源性右室異形成、動脈硬化症、動静脈奇形、心房細動、ベーチェット症候群、徐脈、心タンポナーデ、心肥大、うっ血性心筋症、肥大性心筋症、拘束型心筋症、頚動脈狭窄症、脳溢血、チャーグ－ストラウス症候群、糖尿病、エブスタイン奇形、アイゼンメンゲル複合、コレステロール塞栓症、細菌性心内膜炎、線維筋形成異常、先天性の心臓の欠陥、心臓疾患、うっ血性心不全、心臓弁膜症、心臓発作、硬膜外血腫、血種、硬膜下血腫、ヒッペル－リンダウ病、充血、高血圧、肺高血圧症、心臓肥大、左心室肥大、右心室肥大、左心低形成症候群、低血圧、間欠性跛行、虚血性心臓疾患、クリッペル－トレノーネイ－ウェーバー症候群、延髄外側症候群、ＱＴ延長症候群、僧帽弁逸脱、モヤモヤ病、粘膜皮膚リンパ節症候群、心筋梗塞、心筋虚血、心筋炎、心外膜炎、末梢血管疾患、静脈炎、結節性多発動脈炎、肺動脈閉

鎖症、レイノー病、スネドン症候群、上大静脈症候群、症候群Ｘ、頻脈、高安動脈炎、遺伝性出血性毛細管拡張症、毛細管拡張症、側頭動脈炎、ファロー四徴症、閉塞性血栓血管炎、血栓症、血栓塞栓症、三尖弁閉鎖症、静脈瘤、血管疾患、血管炎、血管痙攣、心室細動、ウィリアムズ症候群、末梢血管疾患、静脈瘤および下腿潰瘍、深部静脈血栓、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が挙げられる。

【０１１１】

血管疾患は、多くの場合に、血管系の灌流が減少した結果、または血管の物理的な傷害もしくは生化学的な傷害の結果として生じる。

【０１１２】

末梢血管疾患（ＰＶＤ）は、四肢の血管が狭窄された場合に頻繁に引き起こされる血管の疾患と規定される。これらの抹消血管障害は主に２種類あり、血管における欠陥と関連せず、むしろ冷気、ストレスまたは喫煙といった刺激から生じる、機能的な疾患、ならびにアテローム硬化症の病変、局所的な炎症または外傷といった脈管構造の構造上の欠陥から生じる、器官的な疾患である。ＰＶＤは、血管の閉塞および異常な血流を引き起こし得、最終的に組織の虚血を引き起こし得る。

【０１１３】

臨床的により重要なＰＶＤの形態の１つは、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）である。ＰＡＤは、多くの場合、血管形成術およびステントの移植によって、または動脈バイパス術によって治療される。ＰＡＤの臨床症状は、閉塞した血管の位置に依存する。例えば、腸に血液を供給する動脈が狭窄された場合には、血管が閉塞したために、消化吸収の作用に要求される酸素の増加を満たせないため、食後に下腹部において激しい痛みが生じることがある。重篤な場合には、虚血によって腸の壊死が引き起こされ得る。同様に、脚部（通常はふくらはぎ）におけるＰＡＤは、活動にともなって現れては消える間欠的な痛みを引き起こし得る。この疾患は、間欠性跛行（ＩＣ）として知られ、安静時における持続性の痛み、虚血性潰瘍形成、および切断にまで進行し得る。

【０１１４】

また、末梢血管疾患は、腎虚血および腎臓の機能不全を引き起こし得る、腎動脈のアテローム性動脈硬化症にも現れる。

【０１１５】

血管疾患およびこれらの合併症のうち、非常に一般的な疾患の１つは、真性糖尿病である。真性糖尿病は、種々の生理学的な異常、および解剖学的な異常を引き起こす。最も重大な異常は、身体が正常にグルコースを利用できないことであり、高血糖を引き起こす。慢性の糖尿病は血管系の合併症を引き起こし得る。血管系の合併症としては、アテローム性動脈硬化症、大型の血管および中型の血管が関係する異常（動脈硬化症病変（macroangiopathy））、ならびに微小血管（例えば、細動脈および毛細血管）が関係する異常（細小血管症）が挙げられる。

【０１１６】

真性糖尿病に罹患している患者では、真性糖尿病の合併症（神経機能障害（ニューロパシー）および／または虚血）が長期間定着した結果として、足部潰瘍を１つ以上発症する危険性が高い。局所的な組織の虚血は、糖尿病患者の脚部における潰瘍化を助長する重要な因子である。

【０１１７】

大型の血管の疾患に加えて、糖尿病に罹患している患者は、少なくとも２つのさらなる様式において、皮膚灌流に対する脅威をさらに受ける。第一の様式は、アテローム性動脈硬化症の進行によって悪影響を受けた非導管動脈の関与によるものであり、第一の様式よりも重要であると考えられる第二の様式は、微小循環を制御する機構の損傷（小型の血管の疾患）によるものである。正常には、身体の一部がいくつかの形態の外傷を受けている場合に、その身体の一部は、身体の治癒機構の一部として、血流の増加を経験する。多くの糖尿病患者に見られるように、小型の血管の疾患と虚血との両方が存在する場合に、自然に血流を増やすというこの応答は、相当に低減される。この事実は、血流が低レベルで

ある間に微小循環系に凝血（血栓）を形成するという糖尿病患者の傾向とともに、潰瘍が発症する際の重要な因子であると考えられている。

【０１１８】

ニューロパシーは、神経系の機能障害を引き起こす疾患の過程を説明する総称であり、真性糖尿病の主な合併症の１つである。ニューロパシーは、対症療法または神経機能の進行性の低下の予防について、十分に確立された治療法のない疾患である。

【０１１９】

糖尿病によって引き起こされる毛細血管の肥厚および漏出は、目（網膜症）および腎臓（ネフロパシー）に対して主に影響を及ぼす。また、糖尿病によって引き起こされる毛細血管の肥厚および漏出は、皮膚疾患および神経系の疾患（ニューロパシー）と関連する。

【０１２０】

糖尿病と関連する眼疾患は、糖尿病の非増殖網膜症、糖尿病の増殖網膜症、糖尿病黄斑症、緑内障および白内障などである。

【０１２１】

糖尿病との関連性は知られていないが、末梢血管系に対する生理学的な効果が糖尿病のものと類似している他の疾患もある。そのような疾患としては、レイノー症候群、クレスト症候群、エリテマトーデスといった自己免疫疾患、およびリューマチ様疾患などが挙げられる。

【０１２２】

本明細書において使用される場合、用語「末梢血管疾患」は、末梢性ニューロパシーおよび自律神経性ニューロパシーを含むあらゆる末梢血管疾患を包含する。「末梢血管疾患」の例としては、慢性の動脈閉塞（動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症および閉塞性血栓血管炎（バーガー病）が挙げられる。）といった末梢動脈疾患、動脈硬化症病変、細小血管症、真性糖尿病、血栓性静脈炎、静脈塞栓症、レイノー病、レイノー症候群、クレスト症候群、振動に起因する健康被害、ズデック症候群、間欠性跛行、四肢における冷感、四肢における知覚異常、冷覚過敏、メニエール病、メニエール症候群、しびれ、感覚消失、無感覚症、安静時痛、カウザルギー（灼熱痛）、末梢循環機能の障害、神経機能の障害、運動機能の障害、運動麻痺、糖尿病性の末梢循環障害、腰椎管狭窄症、糖尿病性ニューロパシー、ショック、自己免疫疾患（エリテマトーデス、リューマチ様疾患および関節リューマチなど）、自律神経性ニューロパシー、糖尿病性の自律神経性ニューロパシー、自律神経失調症、起立性低血圧、勃起不全、女性性的機能不全、逆行性射精、膀胱症、神経因性膀胱、膣分泌液異常、運動不耐性、心臓除神経、熱不耐性、味覚性発汗、糖尿病合併症、高血糖症、無自覚性低血糖症、無反応性低血糖症；緑内障、血管新生緑内障、白内障、網膜症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、網膜動脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫、老年性黄斑変性症、老年性円盤黄斑変性症、類嚢胞黄斑変性、眼瞼浮腫、網膜浮腫、網脈絡膜症、新生血管黄斑症、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後視神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン表層性点状角膜炎、進行性のモーレン潰瘍、皮膚の損傷、脚部潰瘍を含む皮膚潰瘍、糖尿病潰瘍、熱傷潰瘍、下肢潰瘍、術後潰瘍、外傷性潰瘍、帯状疱疹ヘルペス感染後の潰瘍、放射線潰瘍、薬剤によって誘導された潰瘍、凍瘡（凍傷）、霜焼け、壊疽および急性の壊疽、扁桃炎／異形扁桃炎、冠状動脈硬化症（慢性の虚血性心疾患、無症候性の虚血性心疾患、動脈硬化性心血管疾患）、心筋梗塞、心不全、うっ血性心不全および無痛性の虚血性心疾患、肺水腫、高血圧、肺高血圧症；門脈圧亢進症、糖尿病性ネフロパシー、褥瘡、腎不全が挙げられる。

【０１２３】

本発明のペプチドは、心臓および脈管の疾患および障害の予防および／または治療における活性な治療剤としての効果について、実施例１～７、９～１５に記載のアッセイを用いて試験された。

【０１２４】

〔奇病〕

本発明の他の態様は、以下の奇病の１つ以上に罹患している患者における、自己免疫疾患、線維症、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、あるいは心臓および脈管の疾患を予防および／または治療するための治療剤として、上記ペプチドを用いることに関する：ＡＢＣＤ症候群、ＡＡＥ、ＡＢＳＤ、ＡＣＰＳ　ＩＩＩ、ＡＣＲＰ症候群、ＡＣＳ、ＡＣＴＨ欠損症、分離性ＡＣＴＨ抵抗性、ＡＤＡＮＥ、ＡＤＣＡ、ＡＤＣＭＥ、ＡＤＥＭ、ＡＤＬＴＥ、ＡＤＵＬＴ症候群、ＡＥＣ症候群、ＡＧＭ２、ＡＨＤＳ、ＡＩＤＳ消耗性症候群、ＡＬＳ、ＡＬＳＧ、ＡＭＭＥ症候群、ＡＮＯＴＨＥＲ症候群、ＡＯＡ１、ＡＯＳ、ＡＰＣ、自己免疫多発性内分泌腺症－カンジダ症－外胚葉ジストロフィ症候群、アプドーマ（ＡＰＵＤｏｍａ）、ＡＲ－ＣＭＴ、ＡＲＣ症候群、ＡＲＣＡ、ＡＲＥＤＹＬＤ症候群、ＡＳＤ、ＡＳＰＥＤ、ＡＳＰＷＳＣＲ重複、ＡＴＬＤ、ＡＴＲ１６、ＡＴＲＵＳ症候群、ＡＴＳ－ＭＲ、ＡＶＥＤアーゲナエス症候群、アールスコグ様症候群（Aarskog like syndrome）、アールスコグ－オセ－パンデ症候群（Aarskog-Ose-Pande syndrome）、アールスコグ‐スコット症候群、オーセ症候群（Aase syndrome）、オーセ－スミス症候群（Aase-Smith syndrome）、腹部大動脈瘤、異常左肺動脈、無β－リポ蛋白血症、無眼瞼大口症候群、アブラゾ－エリクソン症候群（Abruzzo-Erickson syndrome）、無頭頂骨（Acalvaria）、無屈曲肢性屈曲肢異形成症（Acampomelic campomelic dysplasia）、アカントアメーバ角膜炎、有棘赤血球増加病、有棘赤血球増加症、黒色表皮腫、無カタラーゼ血症、無セルロプラスミン血症、無弛緩症、アシャール・ティエール症候群、近似欠手欠足症（Ad Acheiropodia）、軟骨無形成症、全色盲、アシトレチン胎児障害（Acitretin embryofetopathy）、アカーマン症候群（Ackerman syndrome）、前庭神経鞘腫（Acoustic neurinoma）、後天性全身性リポジストロフィ、後天性低プロトロンビン血症、後天性魚鱗癬、後天性特発鉄芽球性貧血、後天性脂肪萎縮性糖尿病、後天性プロトロンビン欠損症、亜鉛欠乏型腸性先端皮膚炎、先端異骨症、末端異形成症、四肢顔面骨形成不全症、先端角皮症（Acrokeratoderma）、尖端角化類弾力線維症、先端黒色症（Acromelanosis）、遠位中間肢短縮性小人症、先端短肢異形成症（Acromicric dysplasia）、優性型先端骨溶解症、遠位腎欠陥－外胚葉異形成症－糖尿病（Acrorenal defect - ectodermal dysplasia - diabetes）、遠位腎症候群（Acrorenal syndrome）、皮相散在性光線性汗孔角化症、光線性汗孔角化症、急性呼吸窮迫症候群、急性好塩基球性白血病、急性赤芽球性白血病、急性熱性好中球性皮膚症、急性炎症性脱髄性多発根ニューロパシー（ａｉｄｐ）、急性間質性肺炎、不明瞭な系統の急性白血病（Acute leukaemia of ambiguous lineage）、不確定系統の急性白血病（Acute leukaemia of indeterminate lineage）、急性肝不全、急性リンパ芽球性白血病、急性延髄病変、急性巨核芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性運動軸索および感覚軸索ニューロパシー（ＡＭＳＡＮ）、急性運動軸索ニューロパシー（ＡＭＡＮ）、急性骨髄芽球性白血病、骨髄線維症を伴う脊髄形成異常症、急性骨髄線維症、ダウン症における急性骨髄性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性骨髄硬化症、急性非リンパ芽球性白血病、骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症、急性末梢動脈閉塞、急性前骨髄球性白血病、急性尿細管間質性腎炎およびブドウ膜炎症候群、片側性無指症、アダマンチノーム、アダムス・ナンス症候群（Adams nance syndrome）、アダムス－オリバー症候群（Adams-Oliver syndrome）、アジソン病、アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症、アデノシンデアミナーゼ欠損症、アデノシルコバラミン欠損症、免疫無防備状態の患者におけるアデノウイルス感染症、アデニロスクシナーゼ欠乏性癒着性クモ膜炎、アーディー症候群、腎傍腺腫、副腎過形成、副腎偶発腫、副腎不全、副腎皮質癌、副腎脳白質ジストロフィ、副腎ミエロニューロパシー、副腎筋ジストロフィ、成人発症スティル病、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、成人特発性好中球減少症、成人ニューロンセロイド脂褐素症（クッフス病、ＣＬＮ４）、成人脊髄性筋萎縮症、無フィブリノゲン血症、アフリカチックチフス、アフリカトリパノソーマ症、無ガンマグロブリン血症、加齢性黄斑変性症、アーン－レルマン－サギエ症候群（Ahn-Lerman-Sagie syndrome）、アウマダ－デル・カスティーヨ症候群（Ahumada-Del Castillo syndrome）、エカルディ症候群、エカルディ－ゴーティアー症候群（Aicardi-Goutieres syndrome）、ＡＩＤＳ、アカバ・ハヤサカ症候群（Akaba ha

yasaka syndrome）、アケッソン症候群（Akesson syndrome）、アラジル症候群、アラニン－グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ欠損症（１型高シュウ酸尿症）、アルベルス－シェーンベルク病、オールブライト遺伝性骨形成異常症、アルコック症候群（Alcock syndrome）、アルドースＡ欠損症、アルドステロンシンターゼ欠損症、オールドレッド症候群（Aldred syndrome）、アレキサンダー病（Alexander disease）、有痛性骨萎縮症、アルカプトン尿症、アルキルグリセロンリン酸塩シンターゼ欠損症（Alkylglycerone phosphate synthase deficiency）、アラン－ハーンダン－ダッドリ症候群（Allan-Herndon-Dudley syndrome）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、オールグローブ症候群、脱毛症、アルパーズ症候群（Alpers syndrome）、アルパーズ－フッテンロッハー症候群（Alpers-Huttenlocher syndrome）、アルファ－サラセミア、アルポート症候群、アルストレーム症候群、交代性片麻痺、肺胞エキノコックス症（Alveolar echinococcosis）、アルベス・ドス・サントス・カステロ症候群（Alves dos santos castello syndrome）、アルツハイマー病、黒内障－多毛症、アンブラス症候群（Ambras syndrome）、無巨核球細胞増加症（Amegacaryocytosis）、無肢症、アミノ酸尿症、赤痢アメーバによるアメーバ症、アンポラ症候群（Ampola syndrome）、アミロイド心臓障害、アミロイド腎症、アミロイド多発性ニューロパシー、アミロイド症、アミロペクチン症、先天性筋形成不全症、筋萎縮性側索硬化症、筋萎縮性脂肪細胞異常、貧血、
無肥大異形成症（Anauxetic dysplasia）、鉤虫症、アンデルナーハ症候群（Andermann syndrome）、アンダーソン病、動脈瘤性クモ膜下出血、アンジェルマン症候群、血管－骨肥厚症候群、血管異発生壊死性ミエロパシー（Angiodysgenetic necrotizing myelopathy）、血管性水腫、血管濾胞状神経節過形成（Angiofollicular ganglionic hyperplasia）、被角血管腫、血管腫および血管奇形、血管腫症全身性嚢胞性セイプ症候群（Angiomatosis systemic cystic seip syndrome）、血管神経性浮腫、住血線虫症、アングイルローシス（Anguillulosis）、無虹彩、アニサキス症、強直性脊椎炎、鉤虫症（Ankylostomiasis）、大動脈弁輪部拡張症、無歯症、無爪症、無眼球症－心臓および肺異常、無精巣症、神経性食欲不振、無耳症、出生前エプスタイン－バーウイルス感染症、前角細胞疾患、抗リン脂質症候群、アンチノロ・ニエト・ボレゴ症候群（Antinolo nieto borrego syndrome）、抗プラスミン欠損症、抗トロンビン欠損症、アントレー－ビクスラー症候群（Antley-Bixler syndrome）、アンヤン－イェボア症候群（Anyane-Yeboa syndrome）、大動脈縮窄症、大動脈形成不全、大動脈－肺動脈フィステル、ＴＧＦベータ受容体異常による大動脈瘤症候群、大動脈奇形、大動脈弁閉鎖症、大動脈弁異形成症、大動脈弁狭窄症、ＡＰＥＣＥＤ症候群、アペール症候群、失語症、たこつぼ心筋症（Apical ballooning syndrome）、皮膚形成不全症、再生不良性貧血、新生児無呼吸発作（ＡＯＩ）、未熟児無呼吸発作（ＡＯＰ）、Ａｐｏ　Ａ－Ｉ欠損症、アポリポ蛋白ＡＩアミロイド症、りんごの皮症候群（Apple peel syndrome）、失行症、アルボウイルス熱、アリーナ症候群（Arena syndrome）、斑の輪紋状異縮（Areolar atrophy of the macula）、銀皮症、好銀性穀物病、無鼻後鼻孔閉鎖小眼球症（Arhinia choanal atresia microphthalmia）、アークレス－グラハム症候群（Arkless-Graham syndrome）、アームフィールド症候群（Armfield syndrome）、アルント－ゴットロン病（Arndt-Gottron disease）、アルノルト－キアーリ奇形、アロマターゼ欠損症、無鼻症、不整脈惹起性右心室異形成症、動脈の石灰化、動脈管異常、動脈閉塞性疾患、動脈蛇行（Arterial tortuosity）、動脈肝異形成症（Arteriohepatic dysplasia）、若年性関節炎、関節拘縮症、関節眼症、関節症、アーツ症候群（Arts syndrome）、石綿肺症、アッシャー症候群、無菌性膿瘍症候群（Aseptic abscesses syndrome）、無菌性骨炎（Aseptic osteitis）、アッシャーマン症候群、アスパルチルグルコサミニダーゼ欠損症、アスペルガー症候群、アスペルギルス症、新生児の窒息性胸郭形成異常、アストレー－ケンダル異形成症（Astley-Kendall dysplasia）、星状細胞腫、運動失調、無終脳症（Atelencephaly）、骨発生不全症（Atelosteogenesis）、アテローム性動脈硬化症、アトキン－フライツ症候群（Atkin-Flaitz syndrome）、無トランスフェリン血症（Atransferrinemia）、閉鎖症、心房心筋症、心房粘液腫、心房中隔欠損症、無毛症、房室管完全型－ファロー四徴症（Atrioventricular canal complete - fallot tetralogy

）、アトロフィア　アエラータ（Atrophia aerata）、虫食い皮膚萎縮症（Atrophoderma vermiculata）、異型モーレ症候群（Atypical Mole syndrome）、異型ワーナー症候群（Atypical Werner syndrome）、オーグトン・スローン・ミラド症候群（Aughton sloan milad syndrome）、オーグトン－ヒュンゲル症候群（Aughton-Hufnagle syndrome）、オーセムス・ビッテボル・ポスト・ヘネカム症候群（Ausems wittebol post hennekam syndrome）、自閉症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性リンパ球増殖症候群、自己免疫性膵臓炎（Autoimmune pancreatitits）、アキセンフィールド－リーゲル症候群（Axenfeld-Rieger syndrome）、アヤジ症候群（Ayazi syndrome）、Ｂ－細胞慢性リンパ球性白血病、ＢＡＦＭＥ、Ｘ－連鎖ＢＢＢ症候群、ＢＣＤ、ＢＥＥＣ、ＢＥＳ、ＢＩＤＳ症候群、ＢＯＤ症候群、ＢＯＦＳ、ＢＯＲ症候群、ＢＯＳ症候群、ＢＰＤ、ＢＲＥＳＥＫ症候群、ＢＲＥＳＨＥＣＫ症候群、ＢＲＩＣ、ＢＳ、ＢＳＣＬ、ＢＴＨＳ、ＢＴＫ－欠損症、ババシア症、細菌性毒素性ショック症候群、バヘムカ・ブラウン症候群（Bahemuka brownsyndrome）、ベアード症候群（Baird syndrome）、バランチジウム症、バラード症候群（Ballard syndrome）、ボーラー－ゲーロルド症候（Baller-Gerold syndrome）、肥大化心筋症（Ballooning cardiomyopathy）、バロー病、バンフォース症候群（Bamforth syndrome）、バングスタッド症候群（Bangstad syndrome）、バンティ症候群、バナヤン－ライリー－ルバルカバ症候群（Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome）、Ａ４型短指症（Barachydactyly type A4）、バライスター・バーン・フィクセン症候群（Baraitser burn fixen syndrome）、バライスター－ブレット－ピエソヴィッツ症候群（Baraitser-Brett-Piesowicz syndrome）、バラカット症候群（Barakat syndrome）、バーバー－セイ症候群（Barber-Say syndrome）、バルデー‐ビードル症候群、不全リンパ球症候群、バーニコート・バライスター症候群（Barnicoat baraitser syndrome）、バラケル-サイモンズ症候群（Barraquer-Simons syndrome）、バレット食道、バース症候群、バルトネラ症、バートソカス－パパス症候群（Bartsocas-Papas syndrome）、バーター症候群（Bartter syndrome）、バサン症候群（Basan syndrome）、バッセン－コルンツヴァイク病、
バソエ症候群（Bassoe syndrome）、バッタリア・ネリー症候群（Battaglia neri syndrome）、バッテン病、ボーマン症候群（Baughman syndrome）、バゼックス症候群、バゼックス－デュプレー－クリストール症候群（Bazex-Dupre-Christol syndrome）、バゾポウロウ・キルカニドウ症候群（Bazopoulou kyrkanidou syndrome）、Ｂｄ症候群、ビールス症候群（Beals syndrome）、ビールス－ヘヒト症候群（Beals-Hecht syndrome）、ビーン症候群（Bean syndrome）、ベアー・スティーブンスン症候群（Beare stevenson syndrome）、ベヒテレフ症候群、ベックウィズ－ヴィーデマン症候群、ビーマー－エルトブルゲン症候群（Beemer-Ertbruggen syndrome）、ベーチェット病、ベール症候群、ベーレンス－ボーマン－フォーゲル症候群（Behrens-Baumann-Vogel syndrome）、ベル麻痺、ベリーニ－キュメロ－リモルディ症候群（Bellini-Chiumello-Rimoldi syndrome）、ベナリーグ・ラセテ症候群（Benallegue Lacete syndrome）、ベジェル、ベンゼ症候群（Bencze syndrome）、ベニオン－パタスン症候群（Bennion-Patterson syndrome）、ベニオン症候群（Benson's syndrome）、ブラジネリ－セイプ症候群（Beradinelli-Seip syndrome）、ベルドン症候群（Berdon syndrome）、ベルガー病（Berger disease）、バーク・タバズニク症候群（Berk tabatznik syndrome）、ベルリン破損症候群（Berlin breakage syndrome）、ベルナール‐スーリエ症候群、ベリリウム症、ベスニエ－ベック－シャウマン病、ベッセル－ハーゲン病（Bessel-Hagen disease）、ベスト病、ベータ・サラセミア、ベスレンミオパシー（Bethlem myopathy）、ベッケル－ファンコニ糖原病（Bickel-Fanconi glycogenosis）、ビッカーズ－アダムス症候群（Bickers-Adams syndrome）、ビッカースタフ脳幹脳炎（Bickerstaff's brainstem encephalitis）、二尖大動脈弁、ビエモン症候群、ビールマー病、ベティー結晶性ジストロフィ（Bietti's crystalline dystrophy）、胆汁酸合成異常、胆管癌、胆管閉鎖症、胆管炎症性疾患、ビルニール急性白血病（Bilineal acute leukaemia）、ビラード－ツートン－マヒュート症候群（Billard-Toutain-Maheut syndrome）、バインダー症候群（Binder syndrome）、バインドワルド－ウルマー－ミュラー症候群（Bindewald-Ulmer-Muller syndrome）、ビンスヴァンガー病、バート－ホ

グーデュベ症候群（Birt-Hogg-Dube syndrome）、ビクスラー・クリスチャン・ゴーリン症候群（Bixler christian gorlin syndrome）、ブヨルンスタッド症候群、ブラックファン－ダイアモンド貧血、ブライヒマン症候群（Blaichman syndrome）、ブレーク嚢胞（Blake's pouch cyst）、ブラウ症候群（Blau syndrome）、眼裂縮小、眼瞼下垂、眼瞼けいれん、ブレテン・ウェニック・ホーキンス症候群（Blethen wenick hawkins syndrome）、ブロッホ－サルズバーガー症候群、ブルーム症候群、ブラウント病、ブルーダイアパー症候群、ボーリング症候群（Bohring syndrome）、ボーリング－オピッツ症候群（Bohring-Opitz syndrome）、ボイチス症候群（Boichis syndrome）、不完全な骨石灰化を伴う骨疾患、骨密度の増加を伴う骨疾患、骨髄欠損、ボンニュー－ボーモント症候群（Bonneau-Beaumont syndrome）、ボンマン－マイニッケ－ライシュ症候群（Bonnemann-Meinecke-Reich syndrome）、ボンネット－デシューム－ブラン症候群（Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome）、ボエーク症候群（Book syndrome）、ブーメラン異形成症（Boomerang dysplasia）、ブース・ハワース・ディリング症候群（Booth haworth dilling syndrome）、ベルエソン－フォルスマン－レーマン症候群、ボーク症候群（Bork syndrome）、ボーンホルム眼疾患（Bornholm eye disease）、ボスレイ－サリフ－アロレイニー症候群（Bosley-Salih-Alorainy syndrome）、ボスマ・ヘンキン・クリスティアンセン症候群（Bosma henkin christiansen syndrome）、ボスニア網膜ジストロフィ（Bothnia retinal dystrophy）、バウチャー－ノイハウザー症候群（Boucher-Neuhauser syndrome）、ブルヌヴィーユ症候群、ブートン熱、ボウウェス・バヴィンク症候群（Bouwes Bavinck syndrome）、ボーエン症候群（Bowen syndrome）、ボヤジーブ－ジャブス症候群（Boyadjiev-Jabs syndrome）、ボイラン・デュー症候群（Boylan dew syndrome）、バークマン－ド・ランゲ症候群（Brachman-de Lange syndrome）、短指症－動脈性高血圧、短中節症ＩＩおよびＶ（Brachymesophalangy II and V）、短体幹症（Brachyolmia）、ブラドック・キャリー症候群（Braddock carey syndrome）、遅視症（Bradyopsia）、脳の炎症性疾患、脳損傷、脳硬化、ブラウアー症候群（Brauer syndrome）、ブラウン・バイヤー症候群（Braun bayer syndrome）、ブラウン－ティンスケルト（Braun-Tinschert）、乳癌、ブリル－ジンサー病、骨粗しょう症、ブロディーミオパシー（Brody myopathy）、気管支カルチノイド腫、気管支拡張症、閉塞性細気管支炎器質化肺炎（Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia）、閉塞性肺疾患を伴う閉塞性細気管支炎、気管支性嚢胞、気管支肺異形成症、ブロンスピーグル－チェルニック症候群（Bronspiegel-Zelnick syndrome）、ブルック－シュピーグレル症候群（Brooke-Spiegler syndrome）、ブラウン－ビアレット－ヴァン・ラール症候群（Brown-Vialetto-van Laere syndrome）、ブルース・ウィンシップ症候群（Bruce winship syndrome）、ブルセラ症、ブルック症候群、ブルガダ症候群（Brugada syndrome）、

ブルンナー－ウインター症候群（Brunner-Winter syndrome）、ブランゼル症候群（Brunzell syndrome）、ブリュイン・スケルテンス症候群（Bruyn scheltens syndrome）、バックリー症候群（Buckley syndrome）、バッド‐キアーリ症候群、バーガー病、ブル－ニクソン症候群（Bull-Nixon syndrome）、ブルドッグ症候群（Bulldog syndrome）、過食症、水疱性全身性エリテマトーデス、バンティンクス・ローマンス・マーティン症候群（Buntinx lormans martin syndrome）、バーキットリンパ腫、バーン－マッキューン症候群（Burn-McKeown syndrome）、口内焼灼感症候群、ブシュケ－フィッシャー－ブラウアー症候群（Buschke-Fischer-Brauer syndrome）、ブシュケ‐オレンドルフ症候群、ビュッティエンス－フラインス症候群（Buttiens-Fryns syndrome）、Ｃ症候群、ＣＡＣＤ、ＣＡＣＨ症候群、ＣＡＤＡＳＩＬ、ＣＡＭＡＫ症候群、ＣＡＭＦＡＫ症候群、ＣＡＭＯＳ症候群、ＣＡＮＯＭＡＤ症候群、ＣＡＰ症候群、ＣＡＰＯＳ症候群、ＣＡＰＳ（クリオピリン関連周期性症候群）、ＣＡＲ症候群、ＣＡＴＣＨ２２、ＣＡＴＳＨＬ症候群、ＣＡＶＣ、ＣＣＦＤＮ、ＣＣＧＥ症候群、１型ＣＤＡ、ＣＤＧ症候群、ＣＤＧＩＩｃ、ＣＤＰ、ＣＤＰＤ、ＣＥＤＮＩＫ症候群、ＣＦＣ症候群、ＣＨＡＮＤ症候群、ＣＲＥＳＴ症候群、ＣＲＭＯ、ＣＲＶ、ＣＳＤ、ＣＳＩＤ、ＣＳＷＳＳ症候群、ＣＶＩＤ、カッチ－リッチ病（Cacchi-Ricci disease）、カフェ・オ・レ斑症候群、カフィー病、カマー症候群（Cahmr

syndrome）、石灰症、カルデロン・ゴンサレス・カントゥ症候群（Calderon gonzalez cantu syndrome）、カルパイン不全疾患（Calpainopathy）、カメラ・リツアニア・コーエン症候群（Camera lituania cohen syndrome）、カミング型屈曲肢異形成症（Campomelia Cumming type）、屈指症、カムラチ・エンゲルマン病（Camurati engelmann disease）、カナルースミス症候群（Canale-Smith syndrome）、キャナヴァン病、カンジダ症、カンタラメッサ・バルディーニ・アンブロシ症候群（Cantalamessa baldini ambrosi syndrome）、眼角、炭水化物代謝障害、心臓症候群（Cardiogenital syndrome）、心筋症、心骨格ミオパシー（Cardioskeletal myopathy）、キャリー・フィンマン・ジター症候群（Carey fineman ziter syndrome）、カーネベル・カニュ・メンドーサ症候群（Carnevale canun mendoza syndrome）、カーネベルーエルナンデスーデル・カスティーリョ症候群（Carnevale-Hernandez-del Castillo syndrome）、カーネベルーカラヤウスカーフィシェット症候群（Carnevale-Krajewska-Fischetto syndrome）、カーニー複合疾患、カーニーーストラタキス症候群（Carney-Stratakis syndrome）、カルノシナーゼ欠損症、高カルノシン血症、カロリ病、手根管症候群、カーペンター症候群、カーペンターーワジリ症候群（Carpenter-Waziri syndrome）、キャリントン病、カリオン病、カルバハル症候群（Carvajal syndrome）、カサマッシマーモートンーナンス症候群（Casamassima-Morton-Nance syndrome）、カッシア・ストッコ・ドス・サントス症候群（Cassia Stocco dos Santos syndrome）、キャッスルマン病、カストロ・ガゴ・ポンボ・ノボ症候群（Castro gago pombo novo syndrome）、カタラーゼ欠損症、白内障、カテルーマンズケ症候群（Catel-Manzke syndrome）、ケーリー症候群（Cayler syndrome）、セリアック病、先天性胸腹臓器ヘルニア、チェナリ・レンズ合指症（Cenani lenz syndactylism）、中枢神経細胞腫、頭蓋早期癒合・合指症、セラミダーゼ欠損症、小脳異形成症、大脳動静脈シャント、アミロイド症を伴う脳出血、大脳網膜血管症（Cerebroretinal vasculopathy）、Ｃｆｃ症候群、シャガス病、キャナリン病（Chanarin disease）、チャンドラー症候群、チャンーデーヴィッドソンーカールスン症候群（Chang-Davidson-Carlson syndrome）、無秩序心房性頻脈、シャール・ダグラス・ダンガン症候群（Char douglas dungan syndrome）、シャール症候群（Char syndrome）、チャージ症候群、シャルルボア病（Charlevoix disease）、チャーリー・m症候群（Charlie m syndrome）、チェディアックー東様症候群、腺性口唇炎、ケムケ・オリバー・マレック症候群（Chemke oliver mallek syndrome）、非クロム親和性傍神経節腫、サクランボ赤色斑ミオクローヌス症候群、ケルビム症、キアーリ・フロンメル症候群（Chiari Frommel syndrome）、チタヤト・ハジ・チャヒン症候群（Chitayat haj chahine syndrome）、チタヤト・ムーア・デル・ビジオ症候群（Chitayat moore del bigio syndrome）、チタヤトームニエーホジキンソン症候群（Chitayat-Meunier-Hodgkinson syndrome）、チキ・ホール・ウェブ症候群（Chitty hall webb syndrome）、チキーホールーバライスター症候群（Chitty-Hall-Baraitser syndrome）、コレラ、胆汁うっ滞、コレステロールエステル貯蔵病、コリンアセチルトランスフェラーゼ（ＣｈＡＴ）欠損症、軟骨石灰化症、軟骨異形成症、軟骨形成異常症、脊索腫、有棘赤血球舞踏病、網脈絡膜萎縮、分離腫、脈絡膜ジストロフィ、脈絡膜硬化症、コロイデレミア、クリストージーメンスートゥレーヌ症候群（Christ-Siemens-Touraine syndrome）、クリスチャン症候群、クリスチャンーローゼンバーグ症候群（Christian-Rosenberg syndrome）、クリスチャンソン症候群（Christianson syndrome）、クリスチャンソンーフーリエ症候群（Christianson-Fourie syndrome）、クリスマスツリー症候群（Christmas tree syndrome）、

黒色真菌症、慢性好酸球性肺炎、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、脊髄内無痛覚要求性慢性疼痛（Chronic pain requiring intraspinal analgesia）、新生児の慢性肺炎、慢性骨髄炎、慢性脊髄筋萎縮症、チャドレイ・ロジルスキー症候群（Chudley rozdilsky syndrome）、チャドレイーローリーーホア症候群（Chudley-Lowry-Hoar syndrome）、チャーグ‐ストラウス症候群、カイロミクロン蓄積症、線毛赤痢、線毛ジスキネジーー気管支拡張症、チリアスーベイグトン症候群（Cilliers-Beighton syndrome）、肝硬変関連心機能障害（Cirrhosis asso

ciated cardiac dysfunction）、硬変心筋症、クラークソン病（Clarkson disease）、古典的ホジキン病、古典的ホモシスチン尿症、クロード－ベルナール－ヘルナー症候群（Claude-Bernard-Horner syndrome）、クレイトン・スミス・ドナイ症候群（ClaytonSmith-Donnai syndrome）、鎖骨四肢根部症候群（Cleido rhizomelic syndrome）、鎖骨頭蓋骨形成不全症、鎖骨頭蓋骨異形成症、クラウストン症候群（Clouston syndrome）、凝固障害（Coagulation disorder）、大動脈縮窄症、コーツ病（Coats disease）、コッブ症候群、コカイン中毒、コケーン症候群、コダス症候群（Codas syndrome）、セリアック病、コエンザイムＱシトクロムｃ還元酵素欠損症、コフィン症候群（Coffin syndrome）、コフィン－ローリー症候群、コフィン－サイリズ症候群、コーガン症候群、コーガン－リース症候群、コーエン・ハイデン症候群（Cohen hayden syndrome）、コーエン・ロックード・ウェイボーニー症候群（Cohen lockood wyborney syndrome）、コーエン症候群（Cohen syndrome）、コール・カーペンター症候群（Cole carpenter syndrome）、大腸炎、コラーゲン異常、コリンズ・ポープ症候群（Collins pope syndrome）、コリンズ・サカチ症候群（Collins sakati syndrome）、コロボーム、結腸癌、結腸閉鎖症、コロラドダニ脳炎、混合型下垂体ホルモン欠乏症（Combined pituitary hormone deficiencies）、補体成分欠損症、先天性ランバート－イートン様症候群、先天性レプチン欠損症、先天性大葉性気腫、結膜疾患、結膜血管異常、コン症候群、結合組織病、コンラーディ－ヒューナーマン－ハップル症候群（Conradi-Hunermann-Happle syndrome）、狭窄性細気管支炎、クックス症候群（Cooks syndrome）、クーリー貧血症（Cooley anaemia）、クーパー－ジャブス症候群（Cooper-Jabs syndrome）、コーミア・ラスティン・ミュニヒ症候群（Cormier rustin munnich syndrome）、角膜ジストロフィ、コルネリア・ド・ランゲ症候群、角膜上皮異形成症候群（Corneodermatoosseous syndrome）、角膜隅角発生不全（Corneogoniodysgenesis）、冠状動脈－心フィステル、冠状動脈奇形、冠状動脈瘤、ＡＳＤ型冠状静脈洞、コートアダ・クーセフ・マツモト症候群（Cortada koussef matsumoto syndrome）、コステフ眼萎縮症候群（Costeff optic atrophy syndrome）、コステフ症候群（Costeff syndrome）、コステロ症候群（Costello syndrome）、コーテ・カツサントニ症候群（Cote katsantoni syndrome）、クーザン－ウォールブラウム－セガラ症候群（Cousin-Walbraum-Cegarra syndrome）、カウチョック症候群（Cowchock syndrome）、カウチョック－ワップナー－カーツ症候群（Cowchock-Wapner-Kurtz syndrome）、コーデン症候群、コクソオーリクラー症候群（Coxoauricular syndrome）、クラマー－ニーダーデルマン症候群（Cramer-Niederdellmann syndrome）、クランダル症候群、クレイン・ハイゼ症候群（Crane heise syndrome）、頭蓋奇形、頭蓋咽頭腫、頭蓋脊椎披裂、狭頭症、頭蓋骨癒合症、頭蓋終脳異形成症（Craniotelencephalic dysplasia）、頭蓋管症候群（Craniotubular syndrome）、クレアチン欠損症、クリーピング病（Creeping disease）、クロイツフェルト－ヤコブ病、ネコ鳴き症候群、クリグラー－ナジャー症候群、クリミアーコンゴ出血熱（ＣＣＨＦ）、クリスポニ症候群（Crisponi syndrome）、交差心（Criss-cross heart）、クリスウィック－シェペンス症候群（Criswick-Schepens syndrome）、クローン病、クローム症候群（Crome syndrome）、クロンカイト・カナダ症候群、クロス症候群（Cross syndrome）、クルゾン病、クロー－深瀬症候群、混合型クリオグロブリン血症（Cryoglobulinaemia mixed）、クリプトコッカス症、特発性器質化肺炎、潜在眼球症、クリプトスポリジウム症、カラー－ジョーンズ症候群（Culler-Jones syndrome）、クラリーノ三徴症（Currarino triad）、カリー－ホール症候群（Curry-Hall syndrome）、カリー－ジョーンズ症候群（Curry-Jones syndrome）、クッシング病、皮膚髄膜脊髄血管腫症（Cutaneomeningospinal angiomatosis）、皮膚エリテマトーデス、皮膚肥満細胞腫、皮膚肥満細胞症、皮膚羞明大腸炎、皮膚血管炎、皮膚ハエウジ病、弛緩性皮膚、カトラー・バス・ロムシェ症候群（Cutler bass romshe syndrome）、シクロスポラ症（Cyclosporosis）、シスタチオニン尿症（Cystathioninuria）、嚢胞性線維症、肺および腎臓の嚢胞性過誤腫、嚢胞性リンパ管腫、嚢胞性腎疾患、シスチン症、シスチン尿症、シトクロムｃ酸化酵素欠損症、危険性があるとみなされた細胞性免疫障害を有する患者におけるサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）病、血球減少症、チェイゼル・ブローサー症候群（Czeizel brooser synd

rome）、チェイゼル・ロソンシー症候群（Czeizel losonci syndrome）、Ｄエルコレ症候群（D ercole syndrome）、Ｄ－２－ヒドロキシグルタル酸尿症（D-2-hydroxyglutaricaciduria）、Ｄ－グリセリン酸デヒドロゲナーゼ欠損症（２型高シュウ酸尿症）、Ｄ－グリセリン酸キナーゼ欠損症、Ｄ－グリセリン酸血症（D-glycericacidemia）、ＤＣＭＡ症候群、ＤＣＭＤ、ＤＥＮＤ症候群、ＤＩ－ＣＭＴ、ＤＩＤＭＯＡＤ症候群（尿崩症－真性糖尿病－視神経萎縮－難聴）、ＤＩＳ、ＤＫアザラシ肢症症候群、ＤＫＣ、ＤＯＯＲ症候群、ＤＯＲＶ、ＤＴＤＰ１、ＤＹＴ６、ダ・シルバ症候群（Da silva syndrome）、涙嚢炎オステオポイキリー、ダエンタル－タウンゼント－シーゲル症候群（Daentl-Townsend-Siegel syndrome）、ダールバーグ－ボーラー－ニューカマー症候群（Dahlberg-Borer-Newcomer syndrome）、デイシュ・ハードマン・ラモント症候群（Daish hardman lamont syndrome）、ダンシング・アイ症候群（Dancing Eye syndrome）、ダンディ－ウォーカー奇形、ダネマン・デイヴィー・マンサー症候群（Daneman davy mancer syndrome）、ダノン病（Danon disease）、ダリエ病、ダリエ－ゴットロン病（Darier-Gottron disease）、ダブンポート・ドンラン症候群（Davenport donlan syndrome）、デーヴィッド症候群（David syndrome）、デーヴーズ病（Davies disease）、デービス・ラファー症候群（Davis lafer syndrome）、ド・ブラシー症候群（De Barsy syndrome）、ド・ハウワー－ルロワ－アドリアエンセン症候群（De Hauwere-Leroy-Adriaenssens syndrome）、ド・ザンクティス－カッキオーネ症候群、ド・スメト－ファブリ－フリンス症候群（De Smet-Fabry-Fryns syndrome）、ド・バール病（De Vaal disease）、ド・ラ・シャペレ異形成症（De la Chapelle dysplasia）、ド・モルシェ症候群、難聴－小腸憩室症－ニューロパシー、ディール・バラット・ディロン症候群（Deal barratt dillon syndrome）、ドゴー病、ドゥジュリーヌ－ソッタ症候群（Dejerine-Sottas syndrome）、デカバン－アリマ症候群（Dekaban-Arima syndrome）、臓器移植後の遅発性移植片機能、デレマン－オーチス症候群（Delleman-Oorthuys syndrome）、代謝性疾患に関連する認知症、神経変性病に関連する認知症、感染症に関連する認知症、肝不全および腎不全に関連する認知症、毛嚢虫症（Demodicidosis）、樹上細胞肉腫、樹上細胞腫瘍、デング熱、デニス・コーエン症候群（Dennis cohen syndrome）、デニス・フェアハースト・ムーア症候群（Dennis fairhurst moore syndrome）、デンス（デルタ）顆粒病（Dense (delta) granule disease）、デント病（Dent disease）、象牙質異形成症、デニス－ドラッシュ症候群、デア・カロウスチアン－ジャルディー－ホウリー症候群（Der カロウスチアン-Jarudi-Khoury syndrome）、デア・カロウスチアン・マッキントッシュ・シルヴァー症候群（Der kaloustian mcintosh silver syndrome）、ダーカム病、隆起性皮膚線維肉腫、皮膚アレルギー性疾患、スティーブンス・ジョンソン型皮膚口内炎、デスブクオイス症候群（Desbuquois syndrome）、デスミノパシー（Desminopathy）、デスモイド病、デスモステロイローシス（Desmosterolosis）、ドヴィック病、ドゥブリアンド・レギウス・フリンス症候群（Devriendt legius fryns syndrome）、ドゥブリアンド・バンデンバーグ・フリンス症候群（Devriendt vandenberghe fryns syndrome）、ディジョージ症候群（DiGeorge syndrome）、糖尿病、透析関連関節症（Dialysis-related arthropathy）、透明脊椎骨形成不全（Diaphanospondylodysostosis）、横隔膜形成不全、横隔膜脊髄筋萎縮症、びまん性肺胞出血、びまん性大Ｂ細胞型リンパ腫、びまん性平滑筋腫症－Ｘ－連鎖アルポート症候群、びまん性新生児血管腫症、ジヒドロピリミジン尿症（Dihydropyrimidinuria）、運動失調を伴う拡張型心筋症、ディンスコイ－サリフ－パーテル症候群（Dincsoy-Salih-Patel syndrome）、ディーノ・シアラー・ワイスコフ症候群（Dinno shearer weisskopf syndrome）、ディオメディ・ベルナルディ・プラシディ症候群（Diomedi bernardi placidi syndrome）、ディオニシ－ビチ－セベッタ－ガンベラーラ症候群（Dionisi-Vici-Sabetta-Gambarara syndrome）、ジフテリア、二顔体症（Diprosopia）、円板状エリテマトーデス、分離性線維性筋性大動脈弁下部狭窄症、睫毛重生－先天性心欠陥－末梢血管異常、ジストマ症、ドブロウ症候群（Dobrow syndrome）、ドーナト－ラントシュタイナー症候群、ドナイ－バロー症候群（Donnai-Barrow syndrome）、ドーノヒュー症候群、ドゥーズ症候群、ドーフマン－チャナリン病、ダウリング－ドゴー病（Dowling-Degos disease）、ダウリング

－ドゴー－キタムラ病（Dowling-Degos-Kitamura disease）、ダウン症候群、ドイン蜂の巣状網膜ジストロフィ（ＤＨＲＤ）（Doyne honeycomb retinal dystrophy）、ドラヒトマン・ウェインブラット・シターズ症候群（Drachtman weinblatt sitarz syndrome）、ドラッシュ症候群（Drash syndrome）、ドラベト症候群（Dravet syndrome）、ドラマンド症候群（Drummond syndrome）、デュ・パン症候群（Du Pan syndrome）、デュエーン症候群、デュービン－ジョンソン症候群、デュボヴィッツ症候群（Dubowitz syndrome）、デューリング・ブローク病（Duhring brocq disease）、デューカー－ウェイス－シバー症候群（Duker-Weiss-Siber syndrome）、ダニガン症候群（Dunnigan syndrome）、デュポント・セリアー・チョチロン症候群（Dupont sellier chochillon syndrome）、ディグヴ－メルキオー－クローセン症候群、ダイクス－マークス－ハーパー症候群（Dykes-Markes-Harper syndrome）、異軟骨骨症、汎発性色素異常症（Dyschromatosis universalis）、ジスフェリン異常症（Dysferlinopathy）、異常フィブリノゲン血症、異常角化症、結合組織障害を伴う異形症症候群（Dysmorphic syndrome with connective tissue involvement）、異常骨硬化症、骨形成不全症、奇形性嚥下困難、異形成症、プロトロンビン異常症、分節異常骨異形成緑内障症（Dyssegmental dysplasia glaucoma）、異常脊椎内軟骨腫症（Dysspondyloenchondromatosis）、発作性疾患を伴うジストニー様症候群（Dystoni-like syndrome with paroxysmal disease）、ジストニー、ＥＢＤ、ＥＢＪ、ＥＢＳ、ＥＣＰ症候群、ＥＤＳＩＩＩ、ＥＥＣ症候群、ＥＥＭ症候群、ＥＧＥ、ＥＮＴ、ＥＲＡ、ＥＳＳ１、イーグル－バレット症候群（Eagle-Barret syndrome）、イールズ病、エボラウイルス病、棘状赤血球疾患（Echinocytic disorder）、外胚葉異形成症、欠肢症、外反症、湿疹－血小板減少症－免疫不全症候群、エディンバラ奇形症候群（Edinburgh malformation syndrome）、エドワード症候群（Edward syndrome）、エドワーズ－パットン－ディリー症候群（Edwards-Patton-Dilly syndrome）、エーレルス－ダンロー症候群、エールリヒア症、アイケン症候群（Eiken syndrome）、アイゼンメンガー症候群、蛇行状穿孔性弾力線維症、エレジャルデ症候群（Elejalde syndrome）、エリオット・ルドマン・ティービ症候群（Elliott ludman teebi syndrome）、楕円赤血球症、エリス・バン・クレベルト症候群（Ellis Van Creveld syndrome）、エリス・エール・ウインター症候群（Ellis yale winter syndrome）、エルシュニッヒ症候群（Elsching syndrome）、エマニュエル症候群（Emanuel syndrome）、エメリー－ドライフス筋ジストロフィ、エメリー－ネルソン症候群（Emery-Nelson syndrome）、トルコ鞍空虚症候群、脳炎、脳脊髄炎、脳障害、内軟骨腫症、子宮内膜症、エンドセリン症（Endotheliitis）、エング・ストローム症候群（Eng strom syndrome）、エンゲル先天性筋無力症（Engel congenital myasthenia）、エンゲルハルト・ヤトジブ症候群（Engelhard yatziv syndrome）、エノラーゼ欠損症、腸の非内分泌病（Enteric anendocrinosis）、腸疾患、エンテロウイルス胎内感染、眼瞼内反、エンベノミゼーション、好酸球性心内膜炎、好酸球性肺炎、上衣腫、表皮剥離、てんかん、骨端異形成症、一過性運動失調、尿道上裂、上皮性卵巣癌、上皮腫、エプスタイン－バーウイルス感染症、エルドハイム病、エルドハイム－チェスター病（Erdheim-Chester disease）、エロネン－ゾマー－グスタファソン症候群（Eronen-Somer-Gustafsson syndrome）、紅斑、肢端紅痛症、赤芽球減少症、赤血球増加症、紅皮症、紅斑角皮症、先端紅痛症、エッシャー・ヒルト症候群（Escher hirt syndrome）、エスコバール症候群（Escobar syndrome）、食道腺癌、食道閉鎖症、本態性クリオグロブリン血症、本態性虹彩萎縮、本態性骨溶解、感覚神経芽腫、エストロゲン受容体欠損症、エストロゲン抵抗性症候群、エバンス症候群（Evans syndrome）、ユーイング肉腫、エクスナー症候群（Exner syndrome）、外骨症、滲出性網膜症（Exsudative retinopathy）、真皮外の肥満細胞腫、外因性アレルギー性肺胞炎、眼疾患、Ｆ症候群、ＦＡＰ、ＦＡＳ欠損症、ＦＣＳ症候群、ＦＣＵ、ＦＥＮＩＢ、ＦＥＯＭ、Ｉ型ＦＦＤＤ、ＦＧ症候群、ＦＬＯＴＣＨ症候群、ＦＯＰ、ＦＯＳＭＮ症候群、ＦＰＳ／ＡＭＬ症候群、ＦＲＡＸＡ症候群、ＦＲＡＸＥ症候群、ＦＲＡＸＦ症候群、ＦＳＨ抵抗性、ファブリー病、第ＶＩＩ因子欠損症、第ＶＩＩＩ因子欠損症、第Ｘ因子欠損症、第ＸＩ因子欠損症、第ＸＩＩ因子欠損症、第ＸＩＩＩ因子欠損症、第ＩＩ，ＶＩＩ，ＩＸおよびＸ因子混合型欠損症、ファール症候群、ファロ

ー複合体（Fallot complex）、家族性ＬＣＡＴ欠損症、ファンコーニ貧血、ファンコーニ魚鱗癬異形症（Fanconi ichthyosis dysmorphism）、ファンコーニ症候群、ファンコーニービッケル病（Fanconi-Bickel disease）、ファラークルパコバ症候群（Fara-Chlupackova syndrome）、ファーバー脂肪肉芽腫症（Farber lipogranulomatosis）、農夫肺病、致死性新生児ＣＯＸ欠損症、フォークーエプスタインージョーンズ症候群（Faulk-Epstein-Jones syndrome）、ソラマメ中毒症、ファチオーロンデ病、フェクトナー症候群（Fechtner syndrome）、ファイゲンバウムーベルシェロンーリチャードソン症候群（Feigenbaum-Bergeron-Richardson syndrome）、フェインゴールド症候群（Feingold syndrome）、フェルティ症候群、ファントン・ウィルキンソン・トセラノ症候群（Fenton wilkinson toselano syndrome）、ファーリニーラグノーカルゾラリ症候群（Ferlini-Ragno-Calzolari syndrome）、ファーンホフーブラックストンーオークリー症候群（Fernhoff-Blackston-Oakley syndrome）、胎児サイトメガロウイルス症候群、胎児水腫、胎児左心室瘤、フィブリノゲン疾患、線維軟骨発生症（Fibrochondrogenesis）、進行性骨化性線維形成異常症、線維腫症、動脈の線維筋性形成異常、線維筋痛症、フィブリネクチン糸球体症、線維肉腫、線維形成性縦隔炎、外眼筋の線維症、フェイサンジェールロワーライター症候群、フィゲラ症候群（Figuera syndrome）、フィラミン異常、フィラリア症、フィリッピ症候群（Filippi syndrome）、ファインールビンスキー症候群（Fine-Lubinsky syndrome）、フィンリーーマークス症候群（Finlay-Markes syndrome）、フィヌケイン・カーツ・スコット症候群（Finucane kurtz scott syndrome）、フィッツ・ヒュー・カーチス症候群（Fitz Hugh Curtis syndrome）、フィッツシモンズーギルベール症候群（Fitzsimmons-Guilbert syndrome）、フィッツシモンズーマクラクランーギルバート症候群（Fitzsimmons-McLachlan-Gilbert syndrome）、フィッツシモンズーウォルソンーメラー症候群（Fitzsimmons-Walson-Mellor syndrome）、固定大動脈弁下部狭窄症（Fixed subaortic stenosis）、フレーゲル病、フローティングーハーバー症候群（Floating-Harbor syndrome）、鮮紅色セメントー骨異形成症（Florid cemento-osseous dysplasia）、フリン・エアード症候群、フォワ・キャヴァニー・マリー症候群、フォワーアラジュワニーヌ症候群、濾胞皮膚萎縮症ー基底細胞癌、濾胞樹上細胞肉腫、濾胞ジスケラトーマ、濾胞魚鱗癬、濾胞性リンパ腫、ファンティーヌーファリアウクスーブランケアート症候群（Fontaine-Farriaux-Blanckaert syndrome）、フォーブス病、フォーニーーロビンソンーパスコー症候群（Forney-Robinson-Pascoe syndrome）、フォルンクロイド・ハエウジ病（Forunculoid myiasis）、ファウンテン症候群（Fountain syndrome）、フォウラーークリスマスーチャペル症候群（Fowler-Christmas-Chapple syndrome）、フォックスーフォーダイス病、フラーＸ症候群、脆弱Ｘ症候群、フラゴーソ・シド・ガルシア・ヘルナンデス症候群（Fragoso cid garcia hernandez syndrome）、フランスシェッテークレーン症候群（Franceschetti-Klein syndrome）、フランソア頭蓋顔面奇形症候群（Francois dyscephalic syndrome）、フランソア症候群（Francois syndrome）、フラネク・ボッカー・カーレン症候群（Franek bocker kahlen syndrome）、フランクーター・ハー症候群（Frank-Ter Haar syndrome）、フランクリン病、フレーザー様症候群、フレーザー症候群、フラシアー症候群（Frasier syndrome）、フリーマンーシェルドン症候群、フライベルク病、フレーレ・マイア・ピニェイロ・オピッツ症候群（Freire maia pinheiro opitz syndrome）、フライ症候群（Frey’s syndrome）、フリアス症候群（Frias syndrome）、フリード症候群（Fried syndrome）、フリードーゴールドバークーマンデル症候群（Fried-Goldberg-Mundel syndrome）、フリードマン・グッドマン症候群（Friedman goodman syndrome）、フリードライヒ失調症、フローリッヒ症候群（Froelich’s syndrome）、フロスターーフーフ症候群（Froster-Huch syndrome）、フロスターーイスケニアスーウォーターソン症候群（Froster-Iskenius-Waterson syndrome）、フルクトース尿症、フライドマンーコーエンーカルモン症候群（Frydman-Cohen-Karmon syndrome）、フリンス大頭症（Fryns macrocephaly）、フリンスーアフティモス症候群（Fryns-Aftimos syndrome）、フリンスーホフケンスーファブリ症候群（Fryns-Hofkens-Fabry syndrome）、フールマンーリーガーーデ・スーザ症候群（Fuhrmann-Rieger-de Sousa syndrome）、フクダ・ミヤノマエ・ナカタ症候群（F

ukuda miyanomae nakata syndrome）、フクハラ症候群（Fukuhara syndrome）、フーカーバーコビッツ症候群（Fuqua-Berkovitz syndrome）、ファーロン症候群（Furlong syndrome）、フルカワ・タカギ・ナカノ症候群（Furukawa takagi nakao syndrome）、Ｇ症候群、Ｇ６ＰＤ欠損症、ＧＡＢＡ代謝病、ＧＡＭＴ欠損症、ＧＡＰＯ症候群、ＧＩＳＴ、ＧＭ１ガングリオシドーシス、ＧＯＳＨＳ、ＧＲＡＣＩＬＥ症候群、ＧＲＦ腫瘍、ＧＳＤ、ＧＴＮ、ＧＶＨ、ガイスベック症候群、ガラクトキナーゼ欠損症、ガラクトース血症、ガラクトシアリドーシス（Galactosialidosis）、ギャロウェー症候群（Galloway syndrome）、ギャロウェー－モワット症候群（Galloway-Mowat syndrome）、ギャンボーグ・ニールセン症候群（Gamborg nielsen syndrome）、ゲーム－フリードマン－パラダイス症候群（Game-Friedman-Paradice syndrome）、ガムストープ突発性アジナミー（Gamstorp episodic adynamy）、神経節膠腫、ガルシア・トーレス・ガーナー症候群（Garcia torres guarner syndrome）、ガルシア－ルリー症候群（Garcia-Lurie syndrome）、ガードナー・シレンゴ・ワシュテル症候群（Gardner silengo wachtel syndrome）、ガードナー－モリスン－アボット症候群（Gardner-Morrison-Abbott syndrome）、ギャレット・トリップ症候群（Garret tripp syndrome）、胃癌、胃壁破裂症、ゴーシェ病、ゴーシェ様病、ジーン・スタンフォード・デービソン症候群（Geen sandford davison syndrome）、ジェリノー病、グマイグナニ症候群（Gemignani syndrome）、ゲムス症候群（Gemss syndrome）、ジェーヌ症候群（Genes syndrome）、遺伝性軟骨腫症（Genochondromatosis）、ジャーボード欠損、ゲールハルト症候群（Gerhardt syndrome）、ジャーマン症候群（German syndrome）、ガーショニバルヒ－リーボ症候群（Gershonibaruch-Leibo syndrome）、ゲルストマン－シュトロイスラー－シャインカー症候群、ゴーサル症候群（Ghosal syndrome）、ジャノッティ－クロスティ症候群、巨細胞性動脈炎、巨大血小板症候群、ジルベール症候群、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、ギレスピー症候群、ギルテマン症候群、グランツマン血小板無力症、グラス・ボーン病（Glass bone disease）、グラス－チャップマン－ホックリー症候群（Glass-Chapman-Hockley syndrome）、緑内障、グリア芽腫、
糸球体疾患、糸球体腎炎、フィブロネクチン沈着を伴う糸球体症（ＧＦＮＤ）、グルーミー症候群（Gloomy syndrome）、グルカゴノーマ、糖質コルチコイド抵抗性、グリコーゲン貯蔵症、Ｇｍｓ症候群、甲状腺腫－難聴症候群、ゴラビ－ローゼン症候群（Golabi-Rosen syndrome）、ゴールドバーク症候群（Goldberg syndrome）、ゴールドバーク－マクスウェル症候群（Goldberg-Maxwell syndrome）、ゴールドバーク－シュプリンゼン巨大結腸症候群（Goldberg-Shprintzen megacolon syndrome）、ゴールドブラット・フィリューン症候群（Goldblatt viljoen syndrome）、ゴールドブラット・ウォーリス症候群（Goldblatt wallis syndrome）、ゴルドナール症候群、ゴルトマン－ファーヴル症候群（Goldmann-Favre syndrome）、ゴールドスタイン・ハット症候群（Goldstein hutt syndrome）、ゴールドストーン症候群（Goldston syndrome）、ゴロープ症候群（Gollop syndrome）、ゴロープ・ウルフガング複合体（Gollop wolfgang complex）、ゴルツ症候群、ゴルツ－ゴーリン症候群（Goltz-Gorlin syndrome）、ゴンボ症候群（Gombo syndrome）、ゴンザレス・デル・エンジェル症候群（Gonzales del angel syndrome）、グッドマン症候群（Goodman syndrome）、グッドパスチャー症候群、グーセンス－ドゥブリアンド症候群（Goossens-Devriendt syndrome）、ゴードン症候群、ゴーラム症候群、ゴーラム－スタウト病（Gorham-Stout disease）、ゴーリン症候群（Gorlin syndrome）、ゴーリン－チョードリー－モス症候群（Gorlin-Chaudhry-Moss syndrome）、肺移植後の組織不適合性、対宿主性移植片病、グラハム・ボイル・トラックセル症候群（Graham boyle troxell syndrome）、グラハム－コックス症候群（Graham-Cox syndrome）、グランド－ケイン－フーリン症候群（Grand-Kaine-Fulling syndrome）、グレーンジ閉塞性動脈症候群（Grange occlusive arterial syndrome）、グラント症候群（Grant syndrome）、顆粒球性肉腫、肉芽腫性アレルギー性血管炎、肉芽腫性炎症性関節炎、皮膚炎、およびブドウ膜炎、肉芽腫性乳腺炎、グレーブス病、グレイ血小板症候群（Gray platelet syndrome）、グリーンバーグ異形成症（Greenberg dysplasia）、グレーグ症候群、グライター病（Greither's disease）、グリスセリ病（Griscelli disease）、グリックス・ブランケンシップ・ピータ

ソン症候群（Grix blankenship peterson syndrome）、グロル・ヒルコビッツ症候群（Groll hirschowitz syndrome）、グレンブラッド－ストランドベリー－トゥレーヌ症候群（Gronblad-Strandberg-Touraine syndrome）、グレッセ症候群（Grosse syndrome）、グロヴァー病、成長ホルモン欠損症、グラッベン・ド・コック・ボーググレーフ症候群（Grubben de cock borghgraef syndrome）、グラスベック－イマースランド病（Grasbeck-Imerslund disease）、グアム病（Guam disease）、グアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ欠損症、ギバウド－ベインセル症候群（Guibaud-Vainsel syndrome）、ギヤン－バレー症候群、ギザー－バスケス－ルーンガス症候群（Guizar-Vasquez-Luengas syndrome）、ギザーバスケス－サンチェス－マンザノ症候群（GuizarVazquez-Sanchez-Manzano syndrome）、ギュナル・セバー・バサラン症候群（Gunal seber basaran syndrome）、ギュリエリ－サミト－ベルシ症候群（Gurrieri-Sammito-Bellussi syndrome）、ガッシャー症候群（Gusher syndrome）、半陰陽性卵巣腫瘍、ガンザー病（Gunther disease）、ＨＡＤ欠損症、ＨＡＥ、ＨＡＩＲＡＮ症候群、ＨＡＮＡＣ症候群、ＨＡＲＤ症候群（水頭症－脳回欠損－網膜異形成）、ＨＣＤＤ、ＨＣＬ、ＨＤＬ代謝異常、ＨＥＭ、ＨＥＰ、ＨＥＲＮＳ症候群、ＨＨＥ症候群、ＨＨＴ、ＨＨＶ－８、ＨＩＤ症候群、ＨＩＧＭ１、ＨＩＴ、ＨＭＳＮ５、ＨＭＳＮＰ、ＨＮＰＣＣ、ＨＮＳＣＣ、ＨＰＡ－１欠損症、ＨＰＥ、ＨＳＡＮ１、ＨＳＤ欠損症、ＨＳＶ脳炎、ＨＳＶ角膜炎、ＨＵＳ、ＨＶＲ、アース－ロビンソン症候群（Haas-Robinson syndrome）、ハダド症候群（Haddad syndrome）、血液癌、血色素症、ヘモグロビン異常、血球破壊、溶血性貧血、溶血性尿毒症性症候群、出血熱、出血誘発性血小板ジストロフィ（Haemorrhagiparous thrombocytic dystrophy）、ハーゲマン因子欠損症、ハーゲモサー・ウェインステイン・ブレスニック症候群（Hagemoser weinstein bresnick syndrome）、ヘーリー－ヘーリー病、ハイム－ムンク症候群（Haim-Munk syndrome）、毛様細胞白血病、アイドゥー－ケニー症候群（Hajdu-Cheney syndrome）、ハル－バーグ－ルドルフ症候群（Hal-Berg-Rudolph syndrome）、ハラール症候群（Halal syndrome）、ハラール－セットン－ワン症候群（Halal-Setton-Wang syndrome）、ハレルマン－ストレフ様症候群、ハレルマン－ストレフ－フランソア症候群、ハレルフォルデン－シュパッツ病、ハマニシ・ウエバ・ツジイ症候群（Hamanishi ueba tsuji syndrome）、ハマノ・ツカモト症候群（Hamano tsukamoto syndrome）、ハマン－リッチ症候群、ハンハルト症候群、手足口病、ハンド－シュラー－クリスチャン病、ハノット症候群（Hanot syndrome）、ハンタウイルス肺症候群、ハプンス・ボーマン・シェイエ症候群（Hapnes boman skeie syndrome）、幸福な人形症候群（Happy puppet syndrome）、ハーボヤン症候群（Harboyan syndrome）、ハードキャッスル症候群（Hardcastle syndrome）、ハーディング運動失調（Harding ataxia）、ハロッド症候群（Harrod syndrome）、
ハロッド－キール症候群（Harrod-Keele syndrome）、ハートナップ病、ハーツフィールド・ビクスラー・デミヤー症候群（Hartsfield bixler demyer syndrome）、橋本甲状腺腫、ハシモト－プリツカー症候群（Hashimoto-Pritzker syndrome）、ハスペスラフ－フリンス－ミュレネアー症候群（Haspeslagh-Fryns-Muelenaere syndrome）、ホーキンシヌリア（Hawkinsinuria）、ヘイ・ウェルズ症候群（Hay wells syndrome）、進行性心ブロック、ハート－ハンド症候群（Heart-hand syndrome）、重鎖沈着病、Ｈｅｃ症候群、ヘヒト・スコット症候群（Hecht scott syndrome）、ハッケンリベリー症候群（Heckenlively syndrome）、ハイデ症候群（Heide syndrome）、ハイムラー症候群（Heimler syndrome）、ハイナー症候群（牛乳過敏症）（Heiner syndrome (cow's milk hypersensitivity)）、ヘルマーホースト・ヒートン・クロッセン症候群（Helmerhorst heaton crossen syndrome）、血管腫－血小板減少症候群、血管周囲細胞腫、造血形成不全、昼盲、ヘミ３症候群、片側痙攣－片麻痺－てんかん症候群、片側顔面過形成斜視（Hemifacial hyperplasia strabismus）、片側肥大腸網膜角膜混濁（Hemihypertrophy intestinal web corneal opacity）、半肢症、半総動脈幹症、ヘモクロマトーシス、ヘモグロビンＣ病、ヘモグロビンＥ病、ヘモグロビンＨ病、溶血性貧血、血友病、出血誘発性血小板ジストロフィ（Hemorrhagiparous thrombocytic dystrophy）、ヘネカム・コス・ド・グリースト症候群（Hennekam koss de geest syndrome）、ヘネカム症候群（Hennekam syndrome）、ヘネカム

－ビーマー症候群（Hennekam-Beemer syndrome）、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、肝嚢胞過誤腫、肝線維症、肝癌、肝内性肝静脈閉塞症、肝移植後のＢ型肝炎再感染、肝炎、肝芽腫、肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝造血性ポルフィリン症、肝門脈硬化症、遺伝性コプロポルフィリン症、遺伝性エンドセリオパシー－網膜症－腎症－脳卒中（Hereditary endotheliopathy - retinopathy - nephropathy - stroke）、Ｉ型遺伝性リンパ浮腫（Hereditary lymphoedema type I）、遺伝性運動および感覚ニューロパシー、遺伝性血管網膜症－レイノー現象－片頭痛、ヘルマンスキー－パドラック症候群、ヘルナンデス・フラゴーソ症候群（Hernandez fragoso syndrome）、ヘルナンデス－アギーレ・ネグレテ症候群（Hernandez-Aguirre Negrete syndrome）、ヘルペスウイルス感染症、ヘルマン・オピッツ関節拘縮症候群（Herrmann opitz arthrogryposis syndrome）、エール病、ハーシュ－ボドラシュ－ワイスコフ症候群（Hersh-Podruch-Weisskopf syndrome）、エルバ病（Herva disease）、内臓逆位症、ヘテロ接合体性ＯＳＭＥＤ、ヒリング症候群（Hillig syndrome）、ヒンマン症候群、ヒンソン－ピープス病（Hinson-Pepys disease）、ヒポ症候群（Hipo syndrome）、平山病、ヒルシュスプルング病、多毛、ヒス束頻脈、ヒスチジン代謝異常、ヒスチジン尿腎管欠損（Histidinuria renal tubular defect）、組織球腫瘍および樹上細胞腫瘍、組織球肉腫、組織球細胞様心筋症（Histiocytoid cardiomyopathy）、ヒスチオサイトーシスＸ、ヒストプラスマ症、ヒットナー・ハーシュ・クレン・症候群（Hittner hirsch kreh syndrome）、Ｈｍｃ症候群、ホジキンリンパ腫、ホフナー・ドライアー・リーマー症候群（Hoepffner dreyer reimers syndrome）、ホフマン症候群（Hoffman's syndrome）、ホームズ・ベナセラフ症候群（Holmes benacerraf syndrome）、ホームズ・コリンズ症候群（Holmes collins syndrome）、ホームズ－ゲング症候群（Holmes-Gang syndrome）、無形体、全前脳症、ホールト－オーラム症候群（Holt-Oram syndrome）、ホルツグリーブ・ヴァーグナー・リヒア症候群（Holzgreve wagner rehder syndrome）、ホモカルノシン症、ホモシスチン尿症、ホモゲンチジン酸酸化酵素欠損症、ホーン・ホール症候群（Hoon hall syndrome）、ヘルナー症候群（Horner syndrome）、ホートン病（Horton disease）、ホールストン・アイアントン・テンプル症候群（Houlston ironton temple syndrome）、ハウスアレルギー肺胞炎、ハワード・ヤング症候群（Howard young syndrome）、ハウエル－エバンス症候群（Howell-Evans syndrome）、ホイエラール－レイダーソン症候群（Hoyeraal-Hreidarsson syndrome）、腕橈骨癒合症、上腕橈骨尺骨骨癒合症（Humeroradioulnar synostosis）、腕尺骨異形成症、ハンター・カーペンター・マク・ドナルド症候群（Hunter carpenter mc donald syndrome）、ハンター・ジュレンカ・トンプスン症候群（Hunter jurenka thompson syndrome）、ハンター症候群（Hunter syndrome）、ハンター－ラッド－ホフマン症候群（Hunter-Rudd-Hoffmann syndrome）、ハンター－トンプスン－リード症候群（Hunter-Thompson-Reed syndrome）、ハンチントン病、フリーズ症候群（Huriez syndrome）、ハーラー症候群、ハーラー－シャイエ症候群、ハッチンソン－ギルフォード症候群、ハッテロス・シュプランガー症候群（Hutteroth spranger syndrome）、ヒアリン膜症、ヒアルロニダーゼ欠損症、包虫症、ハイド－フォレスター－マッカーシー－ベリー症候群（Hyde-Forster-Mccarthy-Berry syndrome）、嚢胞性ヒグローマ（Hygroma cysticum）、高アルドステロン症、高アルギニン血症、高ビリルビン血症、特発性高カルシウム尿症、高コレステロール血症、高乳糜血症、副腎皮質機能亢進症、びっくり病（Hyperexplexia）、高グリシン血症、高イミドジペプチド尿症、インスリン過剰症、過角化症、高脂血症、高リポタンパク血症、高リジン血症、高メチオニン血症、高オルニチン血症、骨化過剰症、高シュウ酸尿症、副甲状腺機能亢進症、指節骨過剰症異常気管支軟化症（Hyperphalangism dysmorphy bronchomalacia）、高フェニルアラニン血胎児障害、高ピペコール酸血症、過敏性肺炎、隔離症、高体温、甲状腺機能亢進症、多毛症、肥大性ニューロパシー、肥大性またはいぼ状紅斑性狼瘡、肥大性大動脈弁下狭窄、低ベータリポ蛋白血症、低ベータリポ蛋白血症、低軟骨形成症、低補体白血球破砕性血管炎、歯数不足症、低フィブリノゲン血症、低カリウム性アルカローシス、低角化症、低髄鞘形成、副甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、発育不全左心症候群、発育不全右心症候群、尿道下裂、視床下部性過誤芽腫症候群、甲状腺機能低下症、貧毛症、ヒポ

キサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＰＲＴ）完全欠損症、Ｉ－細胞病、ＩＢＩＤＳ症候群、ＩＣＣＡ症候群、ＩＣＥ症候群、ＩＣＦ症候群、ＩＣＯＳ欠損症、ＩＤＩ、ＩＥＤ、ＩＦＡＰ症候群、ＩＧＤＡ、ＩＧＦ－１欠損症、ＩＧＨＤ、ＩＭＡＧｅ症候群、ＩＮＡＤ、ＩＮＣＬ、ＩＯＭＩＤ症候群、ＩＯＳＣＡ、ＩＰＥＸ、ＩＰＳＩＤ、ＩＲＡＫ４欠損症、ＩＳＯＤ、ＩＴＰ、ＩＶＣ狭窄、魚鱗癬、アイダホ症候群、特発性ジストニアＤＹＴ１、特発性肉芽腫性乳腺炎、特発性好酸球増加症候群、特発性小児動脈石灰化、ＢＣＧまたは異型マイコバクテリウムに起因する特発性感染症、特発性間質性肺炎、特発性若年性骨粗しょう症、特発性骨髄線維症、特発性閉塞性動脈症、特発性起立性低血圧症、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、イエシマ－コエダ－イナガキ症候群（Ieshima-Koeda-Inagaki syndrome）、イルム症候群（Illum syndrome）、イリーナ・アモアシー・グリーゴリー症候群（Ilyina amoashy grygory syndrome）、イマイズミ・クロキ症候群（Imaizumi kuroki syndrome）、免疫血小板減少症、免疫不全、免疫増殖性小腸疾患、新生児呼吸窮迫症候群、インスリン－抵抗性症候群、膵島細胞腫、指状嵌入樹状細胞肉腫、中間ＤＥＮＤ症候群、中間脊髄性筋萎縮症、内頸動脈異形成症、間質性膀胱炎、関節炎を伴う間質性肉芽腫性皮膚炎、間質性肺炎、心室中隔動脈瘤、多重腸閉鎖、腸管上皮異形成、二次低カルシウム血症を伴う腸低マグネシウム血症、腸性脂肪異栄養症、腸脂肪貪食肉芽腫症、腸リンパ管拡張症、腸の偽性閉塞、脳内出血、頭蓋内動脈瘤、脳動静脈奇形、逆マーカスガン現象、虹彩角膜内皮症候群、虹彩角発育不全、アイアンズ－バン症候群（Irons-Bhan syndrome）、刺激反応性腸症候群、アイザック症候群（Isaac's syndrome）、アイザックス・マーテンス症候群（Isaacs mertens syndrome）、虚血脳障害、固形臓器移植術に関連する虚血／かん流障害、坐骨－椎骨異形成症、イソ－キクチ症候群（Iso-Kikuchi syndrome）、イソスポラ症、イソトレチノイン症候群、イソトレチノイン様症候群、イソ吉草酸血症、イチン症候群（Itin syndrome）、イトウ・メラニン減少症（Ito hypomelanosis）、イヴェマルク症候群、ＪＡＥ、ＪＷＳ、ジャクソン－バー症候群（Jackson-Barr syndrome）、ジャクソン－ウェイス症候群（Jackson-Weiss syndrome）、ジェーコブス症候群（Jacobs syndrome）、ヤコブソン症候群（Jacobsen syndrome）、ヤッフェ・カムパナシ症候群（Jaffe campanacci syndrome）、ヤッフェ－リヒテンシュタイン病、ヤーゲル・ホルムグレン・ホーファー症候群（Jagell holmgren hofer syndrome）、ジャリリ症候群（Jalili syndrome）、ヤンカー症候群、日本脳炎、ヤーコ－レヴィン症候群（Jarcho-Levin syndrome）、ジョーウインキング症候群、イェンセン症候群（Jensen syndrome）、ジェキア－コズロウスキー症候群（Jequier-Kozlowski syndrome）、ジェルヴェル－ランゲ・ニールセン症候群、ジュヌ症候群、ヨブ症候群、ジョハンソン－ブリザード症候群、ジョンソン症候群（Johnson syndrome）、ジョンソン－マックミリン症候群（Johnson-McMillin syndrome）、ジョンソン－マンソン症候群（Johnson-Munson syndrome）、ジョンストン－アーロンズ－シェリー症候群（Johnston-Aarons-Schelley syndrome）、ジョーンズ症候群（Jones syndrome）、ジョーゲンソン・レンズ症候群（Jorgenson lenz syndrome）、ジュベール症候群、ジュベール－ブロトシャウザー症候群（Joubert-Boltshauser syndrome）、ジュバーグ・ヘイワード症候群（Juberg hayward syndrome）、ジュバーグ－マルシディ症候群（Juberg-Marsidi syndrome）、ジャッジ・ミッシュ・ライト症候群（Judge misch wright syndrome）、びっくり病（Jumping Frenchman of Maine）、ユング・ヴォルフ・バック・シュタール症候群（Jung wolff back stahl syndrome）、若年性慢性骨髄単球性白血病、若年性胃腸ポリープ症、若年性緑内障、若年性ヘモクロマトーシス、若年性硝子質線維腫症、若年性特発性関節炎、若年性黄斑変性症、若年性骨髄単球性白血病、若年性ポリープ症症候群（ＪＰＳ）、若年性側頭動脈炎、ＫＢＧ症候群、ＫＢＧ様症候群、ＫＩＤ症候群、カブキ症候群（Kabuki syndrome）、カイサー症候群（Kaeser syndrome）、ケーラー病（Kahler's disease）、ケーラー・ガリティー・スターン症候群（Kaler garrity stern syndrome）、カリン症候群（Kallin syndrome）、カルマン症候群、カリヤナラマン症候群（Kalyanaraman syndrome）、カンザキ病（Kanzaki disease）、
カプラン－プラウチュ－フィッチ症候群（Kaplan-Plauchu-Fitch syndrome）、カプロヴ

ィッツ－ボデュラタ症候群（Kaplowitz-Bodurtha syndrome）、カポジ肉腫、カポジ型血管内皮腫（Kaposiform hemangioendothelioma）、カプール－トリエロ症候群（Kapur-Toriello syndrome）、カランディカー－マリアー－カンブル症候群（Karandikar-Maria-Kamble syndrome）、カルシュ・ノイゲバウア症候群（Karsch neugebauer syndrome）、カルタゲナー症候群、カサバッハ－メリット症候群、カーシャーニー－ストローム－アトリー症候群（Kashani-Strom-Utley syndrome）、カスズニカ・カールスン・コッペッジ症候群（Kasznica carlson coppedge syndrome）、カツサントニ・パパダコウ・ラゴヤニ症候群（Katsantoni papadakou lagoyanni syndrome）、カウフマン－マキュージック症候群（Kaufman-Mckusick syndrome）、川崎病、カワシマ症候群（Kawashima syndrome）、カワシマ－ツジイ症候群（Kawashima-Tsuji syndrome）、キーンズ・セイアー症候群、ケリー－シーグミラー症候群（Kelley-Seegmiller syndrome）、ケリー－キルソン－ワイアット症候群（Kelly-Kirson-Wyatt syndrome）、ケネディ病（Kennedy disease）、ケネディ－ティービ症候群（Kennedy-Teebi syndrome）、ケナークネヒト症候群、ケニー症候群、ケニー－キャフィー症候群（Kenny-Caffey syndrome）、ケニアダニ熱、遺伝的眼疾患を伴う角質化障害、角膜炎、ケラトアカントーマ、円錐角膜、角皮症、角化症、ケルスス禿瘡、カージー症候群（Kersey syndrome）、ケトアシドーシス、ケト酸尿症、ケトン分解障害、ケウテル症候群（Keutel syndrome）、ＫＧＢ症候群、ハーリファ－グラハム症候群（Khalifa-Graham syndrome）、キーンベック病、菊池病、キクチ－フジモト病、木村病、キング－デンバーロウ症候群（King-Denborough syndrome）、キンスボーン症候群（Kinsbourne syndrome）、クラッキン腫瘍、クレーン－ワーデンバーグ症候群（Klein-Waardenburg syndrome）、クライネ‐レヴィン症候群、クライナー・ホームズ症候群（Kleiner holmes syndrome）、クラインフェルター症候群、クリペル－フェーユ奇形、クリペル－トルノネー症候群、クリューヴァー－ビューシー症候群、クニースト異形成症（Kniest dysplasia）、クノブロッフ・レイヤー症候群（Knobloch layer syndrome）、コッヘル－デブレー－セミレーニュ症候群（Kocher-Debre-Semelaigne syndrome）、ケーラー病、コールシャッター－タンズ症候群（Kohlschutter-Tonz syndrome）、コック病（Kok disease）、コーマー症候群（Komar syndrome）、ケーニヒスマルク・ノックス・フッセルス症候群（Konigsmark knox hussels syndrome）、コピスク・ブラックザイク・クロール症候群（Kopysc barczyk krol syndrome）、ケーセナウ症候群（Kosenow syndrome）、コストマン症候群、コストラニー症候群（Kosztolanyi syndrome）、ケーセフ・ニコルス症候群（Kousseff nichols syndrome）、クーセフ症候群（Kousseff syndrome）、コワルスキ症候群（Kowarski syndrome）、コズロウスキー・ブラウン・ハードウィック症候群（Kozlowski brown hardwick syndrome）、コズロウスキー・マッセン症候群（Kozlowski massen syndrome）、コズロウスキー・オウブリアー症候群（Kozlowski ouvrier syndrome）、コズロウスキー・ツルタ症候群（Kozlowski tsuruta syndrome）、コズロウスキー－カラジェウスカ症候群（Kozlowski-Krajewska syndrome）、クラッベ病（Krabbe disease）、クラスノウ－カジ症候群（Krasnow-Qazi syndrome）、クラウス・ハーマン・ホームズ症候群（Krauss herman holmes syndrome）、クドウ・タムラ・フセ症候群（Kudo tamura fuse syndrome）、クーゲルベルク－ヴェランデル病、クマー－レビック症候群（Kumar-Levick syndrome）、クンツェ・リーム症候群（Kunze riehm syndrome）、クルクジンスキー－カスパーソン症候群（Kurczynski-Casperson syndrome）、クスコクウィム病（Kuskokwim disease）、クズニエッキー症候群（Kuzniecky syndrome）、キヌレニナーゼ欠損症、後弯肢異形成症、後弯指短縮眼萎縮症（Kyphosis brachyphalangy optic atrophy）、クスマウル－マイアー病（Kussmaul-Maier disease）、Ｌ１症候群、Ｌ－２－ヒドロキシグルタル酸尿症、ＬＡＤＤ症候群、ＬＢＳＬ、ＬＢＷＣ症候群、ＬＣＡＤ、ＬＣＡＴ欠損症、ＬＣＣＳ、ＬＣＤＤ、ＬＣＨ、ＬＣＨＡＤ欠損症、ＬＤＤ、ＬＥＯＰＡＲＤ症候群、ＬＧＭＤ、ＬＨＣＤＤ、ＬＩＧ４症候群、ＬＭＳ、ＬＯＲＤ、ＬＰＩ、ラーバント症候群（Laband syndrome）、ラキエビクス・シブレイ症候群（Lachiewicz sibley syndrome）、乳酸脱水素酵素欠損症、乳酸アシドーシス、プロラクチン産生細胞腺腫、ラダ・ゾナナ・ラマー症候群（Ladda zonana ramer syndrome）、ラフォラ病、レイン末梢性ミオパシー（Laing d

istal myopathy）、ラムドイド骨癒合症、ランバート症候群（Lambert syndrome）、ランバート－イートン筋無力症症候群、葉状魚鱗癬、ラミノパシー、ランドー－クレッフナー症候群（ＬＫＳ）、ランディング病（Landing disease）、ランドジー－デジェリーヌミオパシー、ランガー－ギーディオン症候群（Langer-Giedion syndrome）、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、ランゲルハンス細胞組織球増加症、ランゲルハンス細胞肉腫、ラパロスキシス（Laparoschisis）、ラプラン・ファンティーヌ・ラガーダー症候群（Laplane fontaine lagardere syndrome）、ラロン症候群（Laron syndrome）、
ラーセン症候群、ラーセン様症候群、喉頭声帯外転筋麻痺、咽頭指爪皮膚症候群、咽頭－気管－食道裂肺形成不全、ラッサ熱、ラッシャー－グラハム－リトル症候群（Lassueur-Graham-Little syndrome）、新生児期後期神経セロイドリポフスチン症、早産児における後期発症敗血症、ラソステロール症、ローブリー－ピエッジ症候群（Laubry-pezzi syndrome）、ローノア－ベンソード腺脂肪腫症（Launois-Bensaude adenolipomatosis）、ローレンス－ムーン症候群、ラウリン－サンドロウ症候群（Laurin-Sandrow syndrome）、ローレンス症候群（Lawrence syndrome）、ローレンス－セイプ症候群、ラゾーバー－オピッツ症候群（Laxova-Opitz syndrome）、レ・メラー症候群（Le Merrer syndrome）、レ・マレック・ブラック・ピカウド症候群（Le marec bracq picaud syndrome）、リーオーダ・シルバ症候群（Leao-da Silva syndrome）、Learman症候群、レーバー‘プラス’病（Leber 'plus' disease）、レーバー先天性黒内障、レーバー粟粒動脈瘤、左腎静脈絞扼性神経障害（Left renal vein entrapment syndrome）、左心室過剰肉柱形成（Left ventricular hypertrabeculation）、左心室非圧縮（Left ventricular noncompaction）、レッグ‐カルヴェ－ペルテス病、レジオネラ症（Legionellosis）、レジオネラ症（ Legionnaires' disease）、リヒトマン－ウッド－レーン症候群（Leichtman-Wood-Rohn syndrome）、ライファー・レイ・バイス症候群（Leifer lai buyse syndrome）、リー病、ライナー病、食道白内障血尿の平滑筋腫症（Leiomyomatosis of esophagus cataract hematuria）、平滑筋腫症、平滑筋肉腫、ライパラ・カイティラ症候群（Leipala kaitila syndrome）、リーシュマニア症、ライスー－ホリスター－リモイン症候群（Leisti-Hollister-Rimoin syndrome）、レミエラー症候群（Lemierre syndrome）、ルネーグル病、レノックス－ガストー症候群、妖精症、ハンセン病、レプトスピラ症、ルリー過剰骨化症、ルリー－ヴェル症候群、レッシュ－ナイハン症候群、前角細胞疾患を伴う致死性関節拘縮症（ＬＡＡＨＤ）、モアマン型致死性軟骨異形成、致死性先天性拘縮症候群、致死性骨硬化性骨異形成症、レテラー－ジーヴェ病、ロイシン増加症、白血病、白血球接着欠損（ＬＡＤ）（Leukocyte adhesion deficiency）、大脳白質萎縮症、白質脳症、完全爪白斑症（Leukonychia totalis）、ロイコトリエンＣ４（ＬＴＣ４）シンターゼ欠損症、レヴィック・ステファノヴィック・ニコリック症候群（Levic stefanovic nikolic syndrome）、レヴァイン－クリッチュリー症候群（Levine-Critchley syndrome）、左胸心、レビー－ホリスター症候群（Levy-Hollister syndrome）、レビー－イェボア症候群（Levy-Yeboa syndrome）、ルイス－パシャヤン症候群（Lewis-Pashayan syndrome）、ルイス－サムナー症候群（Lewis-Sumner syndrome）、レヴィー小体認知症、ライディッヒ細胞形成不全、レルミット－デュクロ病（Lhermitte-Duclos disease）、リー－フラウメニ症候群、苔癬、リヒテンシュタイン症候群（Lichstenstein syndrome）、リドル症候群、リンジー－バーン症候群（Lindsay-Burn syndrome）、線状過誤腫症候群、形成性胃組織炎、リップ－ピット症候群（Lip-pit syndrome）、脂質蓄積症、リポジストロフィ、ＨＩＶ関連リポジストロフィ、脂肪性浮腫、脂肪蛋白症、脂肪腫症、リポタンパク質代謝病、脂肪肉腫、リスカー－ガルシアーラモス症候群（Lisker-Garcia-Ramos syndrome）、脳回欠損、リステリア症、リトル症候群（Little syndrome）、脳の葉性異縮症、ロブスタイン病、エビはさみ奇形、限局性キャッスルマン病、限局性強皮症、ロックドーイン症候群（Locked-in syndrome）、レフラー心内膜炎、ルーイスーディーツ症候群（Loeys-Dietz syndrome）、ロフレド・セナモ・セシオ症候群（Loffredo cennamo cecio syndrome）、ロジック症候群（Logic syndrome）、ロア糸状虫症、ＱＴ延長症候群（Long QT syndrome）、ロングマン－トルミー症候群（Longman-Tolmie syndrome）、ローゼ成長期症候群（Loose anagen syndrome）

、ロペス・ゴーリン症候群（Lopes gorlin syndrome）、ロペス・マルケス・デ・ファリア症候群（Lopes marques de faria syndrome）、ロペズ－ヘルナンデス症候群（Lopez-Hernandez syndrome）、ルー－ゲーリッグ病（Lou-Gehrig disease）、ルイス－バール症候群（Louis-Bar syndrome）、ロウ・コーン・コーエン症候群（Lowe kohn cohen syndrome）、ロウ眼脳腎症候群、ロウ症候群、下部中胚葉欠損症（Lower mesodermal defects）、ローン－ギャノング－レヴァイン症候群、ローリー症候群（Lowry syndrome）、ローリー－マクリーン症候群（Lowry-MacLean syndrome）、ローリー－ヤング症候群（Lowry-Yong syndrome）、ルバニ－アル・サレフ－ティービ症候群（Lubani-Al Saleh-Teebi syndrome）、ルビンスキー症候群（Lubinsky syndrome）、リューブス－アリーナ症候群（Lubs-Arena Syndrome）、ルーシー・ドリスコル症候群（Lucey driscoll syndrome）、ラッキー・ゲレーター症候群（Lucky gelehrter syndrome）、ルハン－フリンス症候群（Lujan-Fryns syndrome）、月状骨軟化症、ランドバーク症候群（Lundberg syndrome）、肺無発育心臓欠陥母指異常、小細胞肺癌、肺線維症、紅斑性狼瘡、ルリー・クレットスキー症候群（Lurie kletsky syndrome）、運動失調を伴う黄体形成ホルモン放出ホルモン欠損症、ラッツ－リヒター－ランドルト症候群（Lutz-Richner-Landolt syndrome）、
ライエル症候群、ライムボレリア症、ライム病（Lyme borreliosis）、リンパ管平滑筋腫症、リンパ管腫、リンパ管フィラリア症、リンパ管の形成異常、リンパ水腫、リンパ球アポトーシス異常、リンパ球消耗性古典的ホジキンリンパ腫、リンパ球リッチ古典的ホジキンリンパ腫、リンパ球性結腸炎、リンパ球様間質性肺炎、リンパ腫様肉芽腫症、一次免疫病に関連したリンパ増殖性疾患、リンチ・リー・マーデイ症候群（Lynch lee murday syndrome）、リンチ症候群、リングスタダス症候群（Lyngstadaas syndrome）、リソソーム病、リティコ－ボディング病（Lytico-bodig disease）、Ｍ－ＣＭＴＣ、Ｍ／ＳＣＨＡＤ、ＭＡＤ、ＭＡＤＳＡＭ、ＭＡＥ、ＭＡＬＴリンパ腫、ＭＡＳＡ症候群、ＭＣＡ、ＭＣＡＤ欠損症、ＭＣＯＰＳ１、ＭＤＣ１Ａ、ＭＥＢ（筋肉－目－脳）症候群、ＭＥＨＭＯ症候群、ＭＥＬＡＳ、ＭＥＮ１、ＭＥＮ２、ＭＥＲＲＦ症候群、Ｉ型ＭＧＡ、ＭＨＢＤ欠損症、ＭＩＤＤ、ＭＩＲＡＳ、ＭＭＥＰ症候群、ＭＭＮＤ、ＭＮＧＩＥ症候群、ＭＯＢＡ症候群、ＭＯＣＯＤ、ＭＯＤＹ症候群、ＭＯＲＭ症候群、ＭＰＰＨ症候群、ＭＰＳ、ＭＲＧＨ、ＭＲＫＨ症候群、ＭＲＸＳ７、ＭＳＡ、ＭＴＨＦＲ欠損症、ＭＶＡ症候群、ＭＹＨ９、マック・ダッフィー症候群（Mac Duffie's syndrome）、マック・ダーモット・ウインター症候群（Mac dermot winter syndrome）、マカリオ・メナ症候群（Maccario mena syndrome）、マクダーモット－パットン－ウィリアムズ症候群（Macdermot-Patton-Williams syndrome）、マチャド‐ジョセフ病、マシアス・フローレス・ガルシア・クルース・リベラ症候群（Macias flores garcia cruz rivera syndrome）、マッケー・シェク・カール症候群（Mackay shek carr syndrome）、巨舌症、マクロファージまたは組織球腫瘍、マクロファージ活性化症候群、マクロファージ性筋膜炎、白血球封入体を伴う大血小板減少症（Macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions）、斑状アミロイド症、黄斑変性、黄斑浮腫、マーデルング病、マドラス運動ニューロン疾患、マフッチ症候群、マジード症候群（Majeed syndrome）、マジェウスキ・オズテュルク症候群（Majewxki ozturk syndrome）、主要気道虚脱、メレダ病（Meleda disease）、マラコプラキア、マラコプラシア、マラリア、悪性線維性組織球腫、悪性胚細胞性腫瘍、悪性高熱症、悪性高体温症、悪性間葉腫瘍、悪性発作性心室頻拍症、マロリー・ウェイス症候群（Mallory Weiss syndrome）、マルーフ症候群（Malouf syndrome）、マルターゼ－グルコアミラーゼ欠損症、躁うつ病（Maniac－depressive disorders）、マヌブリエ症候群（Manouvrier syndrome）、マンソネラ症、マントル細胞リンパ腫、メープルシロップ尿症、マラシ・ゴーリン症候群（Marashi gorlin syndrome）、マーブル・ブレイン病（Marble brain disease）、マーバーグ病（Marburg disease）、マルキアファーヴァ－ミケーリ病、マーカス－ガン症候群（Marcus-Gunn syndrome）、マーデン・ウォーカー様症候群（Marden walker like syndrome）、マルファン症候群、マルガリータ島状外胚葉異形成症（Margarita island ectodermal dysplasia）、マリン－アマト症候群（Marin-Amat syndrome）、マリネスコ－シェーグレン症候群、マリオン・メイヤーズ症候群（Marion mayers syndrome）、マー

ケルーヴィックラーマリケン症候群（Markel-Vikkula-Mulliken syndrome）、マーレス・グリーンバーグ・パーサウド症候群（Marles greenberg persaud syndrome）、マロトー・コーエン・ソラル・バナベンチャー症候群（Maroteaux cohen solal bonaventure syndrome）、マロトー・レ・メラー・ベンサヘル症候群（Maroteaux le merrer bensahel syndrome）、マロトー・スタネスク・クーザン症候群（Maroteaux stanescu cousin syndrome）、マロトーーラミー症候群、マロトーーマラムート症候群（Maroteaux-Malamut syndrome）、マースデン・ナイハン・サカチ症候群（Marsden nyhan sakati syndrome）、マーシャル症候群、マーシャルースミス症候群（Marshall-Smith syndrome）、マルティネス・モナステリオ・ピニェイロ症候群（Martinez monasterio pinheiro syndrome）、マルティネスーフリアス症候群（Martinez-Frias syndrome）、マートソルフ症候群（Martsolf syndrome）、マッサ・カサー・セウレマンス症候群（Massa casaer ceulemans syndrome）、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、肥満細胞症、マストロヤコボ・デ・ローザ・サッタ症候群（Mastroiacovo de rosa satta syndrome）、マシュー・デ・ブロカ・ボニー症候群（Mathieu de broca bony syndrome）、マトスークス・リアリコス・ギアニカ症候群（Matsoukas liarikos giannika syndrome）、マシューーウッド症候群（Matthew-Wood syndrome）、成熟Ｂー細胞腫瘍、成熟Ｔー細胞およびＮＫー細胞腫瘍、メイ‐ヘグリン血小板減少症、マイヤーーロキタンスキーーキュスターーハウザー症候群、マザブラウド症候群（Mazabraud syndrome）、マッカードル病、マッケーブ病（McCabe's disease）、マックキューンーオールブライト症候群、マクドナー症候群（McDonough syndrome）、マクドール症候群（McDowall syndrome）、マクグラス症候群（McGrath syndrome）、マキュージックーカウフマン症候群（McKusick-Kaufman syndrome）、マクラウド症候（McLeod syndrome）群、マクファーソンーホール症候群（McPherson-Hall syndrome）、マカリスター・クレイン症候群（Mcalister crane syndrome）、
マカルム・マカダム・ジョンストン症候群（Mccallum macadam johnston syndrome）、マクギリブレイ症候群（Mcgillivray syndrome）、マクレインーデカバン症候群（Mclain-Dekaban syndrome）、マクファーソン・クレメンス症候群（Mcpherson clemens syndrome）、ミーチャム・ウィン・カラー症候群（Meacham winn culler syndrome）、メドーズ症候群、メッケル様症候群（Meckel like syndrome）、メッケル症候群（Meckel syndrome）、メッケルーグリューバー症候群（Meckel-Gruber syndrome）、胎便吸引症候群、メデイラ・デニス・ドナイ症候群（Medeira dennis donnai syndrome）、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、硬化症を伴う隔壁びまん性大細胞型リンパ、縦隔線維症、メドラノ・ロルダン症候群（Medrano roldan syndrome）、骨髄疾患、髄質嚢胞腎病、髄芽腫、巨大字症（Megacalycosis）、巨大十二指腸および／または巨大膀胱、巨赤芽球性貧血、メガーバンーロイスレット症候群（Megarbane-Loiselet syndrome）、メヘス症候群（Mehes syndrome）、メーターールイスーパットン症候群（Mehta-Lewis-Patton syndrome）、マイヤー・ブルンベルク・イマホーン症候群（Meier blumberg imahorn syndrome）、マイヤーーゴーリン症候群（Meier-Gorlin syndrome）、メージ病、マイニッケ・ペッパー症候群（Meinecke pepper syndrome）、マイニッケ症候群（Meinecke syndrome）、メラノーマ、メレダ病（Meleda disease）、メルヘン・ファール症候群（Melhem fahl syndrome）、類鼻疽症、メルカーソンーローゼンタール症候群、メルニックーニードルズ症候群、メロレオストーシス、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性糸球体症、メネトリエ病、メンゲル・ケーニヒスマルク症候群（Mengel konigsmark syndrome）、メニエール病、髄膜腫、髄膜炎、メンケズ症候群、知的障害、メレトーヤ症候群、メルケル細胞癌（ＭＣＣ）、メルロブ・グリューネバウム・ライスナー症候群（Merlob grunebaum reisner syndrome）、メサンギウム硬化症、中胚葉形成異常症、中皮腫、メスラム症候群（Mesulam syndrome）、代謝中毒病、代謝肝疾患、骨幹端異形成症、Michels症候群、ミックレーソン症候群（Mickleson syndrome）、ミクロ症候群（Micro syndrome）、小頭症、小瞳孔症、微嚢胞浸潤性リンパ奇形、小球性貧血、小眼球症、顕微鏡的大腸炎小耳症（Microscopic colitis Microtia）、微絨毛封入体病、中央大動脈形成異常症候群、ミダス症候群（Midas syndrome）、中央大動脈症候群、正中心臓（Midline heart）、ミエテンス症候群（Mietens syndrome

）、ミエビス・ヴァレーレン・デュムラン症候群（Mievis verellen dumoulin syndrome）、ミカチ・ナジャー・ザーリ症候群（Mikati najjar sahli syndrome）、ミクリッチ病、軽度屈曲肢異形成症、ミラー症候群（Miller syndrome）、ミラー－ディーカー症候群（Miller-Dieker syndrome）、ミラー－フィッシャー症候群（ＭＦＳ）（Miller-Fisher syndrome）、ミルス症候群（Mills syndrome）、ミルロイ病、微少変化ネフローゼ症候群（ＭＣＮＳ）、ミンコフスキー－ショファール病（Minkowski-Chauffard disease）、ミリホセイニ－ホームズ－ウォルトン症候群（Mirhosseini-Holmes-Walton syndrome）、僧帽弁逸脱病、ミウラ症候群（Miura syndrome）、混合結合組織病、混合表現型急性白血病、混合硬化性骨ジストロフィ、ミヨシミオパシー（Miyoshi myopathy）、Ｍｌｓ症候群、中程度および重度外傷性脳損傷、メビウス症候群（Moebius syndrome）、モアマン・バンデンバーグ・フリンス症候群（Moerman vandenberghe fryns syndrome）、メルシュ－ウォルトマン症候群（Moersch-Woltman syndrome）、モエシェラー・クラーレン症候群（Moeschler clarren syndrome）、モーア症候群（Mohr syndrome）、モーア－トラネジャーグ症候群（Mohr-Tranebjaerg syndrome）、モーリカ・パヴォーネ・アンテナ症候群（Mollica pavone antener syndrome）、モロニー症候群（Moloney syndrome）、モモ症候群（Momo syndrome）、連珠毛、モノメン－カルネス－セナック症候群（Mononen-Karnes-Senac syndrome）、単骨性線維異形成症、モンテフィオーリ症候群（Montefiore syndrome）、ムーア－フェーダーマン症候群（Moore-Federman syndrome）、モラバ－メヘス症候群（Morava-Mehes syndrome）、モルガーニ－スチュアート－モレル症候群（Morgagni-Stewart-Morel syndrome）、モリロ・カッシ・パッサルゲ症候群（Morillo cucci passarge syndrome）、アサガオ症候群、モルキオ病、モリス症候群、モールス・ラウンスレイ・サージェント症候群（Morse rawnsley sargent syndrome）、モルヴァン症候群、モスコウィッツ病（Moschcowitz disease）、ムニエ－キューン症候群（Mounier-Kuhn syndrome）、ムーサ－アル・ディン－アル・ネッサー症候群（Mousa-Al Din-Al Nassar syndrome）、運動性疾患、モワット－ウィルソン症候群（Mowat-Wilson syndrome）、モヤモヤ病、モイナハン症候群（Moynahan syndrome）、Ｍｐｏ欠損症、Ｍｓｂｄ症候群、ムセルニ・ジョイント病（ＭＪＤ）（Mseleni joint disease）、ムッハ－ハーベルマン病、マックル－ウェルズ症候群、粘膜上皮異形成、ムコリピドーシス、ムコ多糖症、ムコール菌症、粘膜類天疱瘡、粘液スルファチドーシス、ミュエンク症候群（Muenke syndrome）、ミュアートール症候群、ミュラー形成不全症、多中心性キャッスルマン病（ＭＣＤ）、多中心性巨大リンパ節増殖、多中心性骨溶解、多発性後天性脱髄性感覚および運動ニューロパシー、

多病巣性パターンジストロフィ刺激性黄色斑眼底（Multifocal pattern dystrophy simulating fundus flavimaculatus, Multiglandular hyperplasia）、多腺性過形成、マルチミニコア病（ＭｍＤ）（Multiminicore disease）、多結節性甲状腺腫嚢胞腎多指症、多発性カルボキシラーゼ欠損症、多発性拘縮症候群、多発性皮膚および子宮平滑筋腫、多発性内分泌新生組織形成、多発性骨端異形成症、多発性線維毛包腫、多発性過誤腫症候群、多発性ケラトアカントーマ、多発性翼状片症候群、多発性硬化症、多発性スルファターゼ欠損症、多発性システム萎縮症、多発性心室中隔欠損症、マルビヒル－スミス症候群（Mulvihill-Smith syndrome）、ＭＵＲＣＳ連合、マリー－プレティック－ドレッシヤー症候群（Murray-Puretic-Drescher syndrome）、筋チャネロパシー、筋ジストロフィ、筋繊維症多病巣性閉塞血管、ミュヒニック症候群（Mutchinick syndrome）、トリプトファンに関連する筋痛好酸球増加症（Myalgia eosinophilia associated with tryptophan）、重症筋無力症、筋無力症候群、足菌腫、マイコプラズマ脳炎、菌状息肉腫、ミエリン分解性びまん性硬化症、中心びまん性ミエリン症（Myelinosis centralis diffusa）、骨髄小脳疾患、骨髄異形成または骨髄増殖性疾患、骨髄様化生（myeloid metaplasia）を伴う骨髄線維症、骨髄肉腫、骨髄腫、ミアレ症候群（Myhre syndrome）、ハエ蛆症、ミオクローヌスジストニア、ミオクローヌス癲癇、筋異形成症、筋原線維ミオパシー、ミオグロビン尿症、ミオパシーおよび真性糖尿病、ミオパシー、近視、進行性骨化性筋炎、ミオチリノパシー（Myotilinopathy）、先天性ミオトニー、筋緊張症、筋管ミオパシー、粘液線維肉腫

、粘液性脂肪肉腫、粘液性悪性線維性組織球腫、線維性骨異形成を伴う粘液腫、メビウス症候群（Mobius syndrome）、Ｎ症候群、ＮＡＣＧ、ＮＡＧＳ欠損症、ＮＡＭＥ症候群、ＮＡＯ症候群、ＮＡＲＰ症候群、ＮＡＳＨ症候群、ＮＢＳ、ＮＣＬ、ＮＣＭＤ、ＮＦ１、ＮＦＪ症候群、ＮＨＬ、ＮＨＰＰ、ＮＩＳＣＨ症候群、ＮＯＭＩＤ症候群、ＮＰＬＣＡ、ＮＳＩＰ、ＮＴＤ、ネーゲリ症候群（Naegeli syndrome）、ネーゲリ－フランスシェッテ－ヤーダスゾーン症候群（Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome）、ナガー症候群（Nager syndrome）、ナギーブ症候群（Naguib syndrome）、爪奇形、爪異形成症、ナイトウ－オヤナギ病（Naito-Oyanagi disease）、ナカガワ血管芽腫（Nakagawa's angioblastoma）、ナカジョウ・ニシムラ症候群（Nakajo nishimura syndrome）、ナカジョウ症候群（Nakajo syndrome）、ナカムラ・オサメ症候群（Nakamura osame syndrome）、ナンス－ホラン症候群（Nance-Horan syndrome）、脱力発作を伴わないナルコレプシー、ナルコレプシー－脱力発作、ナソディジトアコースティック症候群（Nasodigitoacoustic syndrome）、鼻咽腔癌、ナス－ハコラ病（Nasu-Hakola disease）、ナタリー症候群（Nathalie syndrome）、ナバホ脳幹症候群（Navajo brainstem syndrome）、ナクソス病（Naxos disease）、壊死性下垂体炎、壊死性脊髄炎、ネマリンミオパシー、新生児発症多重システム炎症性疾患、新生児死亡免疫不全、新生児ヘモクロマトーシス、新生児好中球減少症、新生児呼吸窮迫症候群、腎芽腫、腎性線維化性皮膚症、腎性全身性線維症、腎結石症、ネフロン癆－肝線維症、ネフロパシー、ネフローゼ、びまん性メサンギウム硬化症を伴うネフローゼ症候群、ネフローゼ症候群、神経系腫瘍、ネザートン病、ノイ－ラゾーバ症候群（Neu-Laxova syndrome）、ノイハウザー・ダリー・マニェリ症候群（Neuhauser daly magnelli syndrome）、ノイハウザー・アイクナー・オピッツ症候群（Neuhauser eichner opitz syndrome）、ノイハウザー奇形（Neuhauser's anomaly）、神経堤腫瘍（Neural crest tumour）、神経有棘赤血球増加症、神経軸索ジストロフィ、神経芽腫、神経皮膚黒色症、３－ヒドロキシイソブチリル－ＣｏＡ加水分解酵素欠損症による神経変性、脳内鉄蓄積を伴う神経変性（ＮＢＩＡ）、神経変性病、神経外胚葉性症候群、神経上皮腫、神経線維腫症、神経脂肪腫症、神経筋接合部疾患、視神経脊髄炎、ニューロミオトニー、ニューロパシー、神経脂質蓄積症、好中球減少症、Ｎｅｖｏ症候群、母斑様過剰黒色症、ネゼロフ症候群、ニコライデス・バライスター症候群（Nicolaides baraitser syndrome）、ニーマン－ピック病、ニーバージェルト症候群（Nievergelt syndrome）、ニイカワ－クロキ症候群（Niikawa-Kuroki syndrome）、ナイメーヘン破壊症候群（Nijmegen breakage syndrome）、ニーベロン－ニーベロン－マビヨン症候群（Nivelon-Nivelon-Mabille syndrome）、ノアク症候群（Noack syndrome）、ノーブル・バス・シャーマン症候群（Noble bass sherman syndrome）、ノカルジア症、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、小節症－関節症－骨溶解症候群、水癌、非２４時間型睡眠覚醒症候群（Non-24-Hour Sleep-Wake syndrome）、非－ＤＹＴ１特発性捻転ジストニア、非－ホジキン悪性リンパ腫、非－アルコール性脂肪性肝炎、非－アミロイドモノクローナル免疫グロブリン沈着病、好酸球増加症を伴う非－巨細胞肉芽腫性側頭動脈炎、目の後部に影響を及ぼす非－感染性ブドウ膜炎、ノナカミオパシー（Nonaka myopathy）、非異常胚細胞腫瘍（Nondysgerminomatous germ cell tumor）、ヌーナン様拘縮ミオパシー異常高熱症、ヌーナン様症候群、ヌーナン症候群、正常型シアリドーシス、ノリエ病、ノルム病（Norum disease）、ノヴァ症候群（Nova syndrome）、ノバーク症候群（Novak syndrome）、核細胞エンベロパシー（Nuclear cell envelopathy）、オー・ドネル・パパス症候群（O donnell pappas syndrome）、オードハーティ症候群（O'Doherty syndrome）、オーサリバン－マクラウド症候群（O'Sullivan-McLeod syndrome）、ＯＡ－１、ＯＣＡ、ＯＣＲＬ１、ＯＦＣ症候群、ＯＦＣＤ症候群、ＯＨＳＳ、ＯＬＥＤＡＩＤ、ＯＮＭＲ症候群、ＯＰＰＧ、ＯＲＷ２、ＯＳＬＡＭ症候群、ＯＳＭＥＤ、ＯＴＵＤＰ症候群、閉塞性門脈静脈障害（Obliterative portal venopathy）、閉塞性小児動脈症、職業性アレルギー性肺胞炎、オチョア症候群、組織褐変症、眼骨格腎症候群、眼－骨－皮膚症候群、眼外胚葉症候群、眼胃腸筋ジストロフィ、動眼神経麻痺（Oculomotor palsy）、動眼神経麻痺（Oculomotor paralysis）、眼咽頭遠位ミオパシー、歯の疾患、歯牙腫症、オーター－フリードマン－アンダーソン

症候群（Oerter-Friedman-Anderson syndrome）、食道閉鎖症、小口病、オハラ症候群（Ohaha syndrome）、オード・マドコロ・ソノダ症候群（Ohdo madokoro sonoda syndrome）、オオタハラ症候群（Ohtahara syndrome）、オカモト症候群（Okamoto syndrome）、オキヒロ症候群（Okihiro syndrome）、オリゴコーン症候群（Oligocone syndrome）、オリゴメガネフロニア（Oligomeganephronia）、オリバー・マクファーレン症候群（Oliver mcfarlane syndrome）、オリバー症候群（Oliver syndrome）、オリール病（Ollier disease）、オルムステッド症候群、オーメン症候群、肩異形成症、オナート症候群（Onat syndrome）、オンコセルカ症、オンディーヌ症候群（Ondine syndrome）、オンディーヌ－ヒルシュスプルング病（Ondine-Hirschsprung disease）、指爪ジストロジーdystrophy、オークス症候群（Oochs syndrome）、オプタルミック魚鱗癬（Ophtalmic ichthyosis）、成熟遅延骨異形成症（Ophtalmoplegia）、オピッツＢＢＢ／Ｇ症候群、オピッツ・レイノルズ・フィッツジェラルド症候群（Opitz reynolds fitzgerald syndrome）、オピッツ－カルタビアーノ症候群（Opitz-Caltabiano syndrome）、オピッツ－フリアス症候群、オッペンハイムジストニー、眼節麻痺（Opsismodysplasia）、眼球クローヌス－ミオクローヌス症候群（Opsoclonus-myoclonus syndrome）、視神経萎縮、視神経形成不全、視神経症、眼経路神経膠腫（Optic pathway glioma）、眼窩平滑筋腫、オーモンド病、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症、口顔面指症候群（Orofaciodigital syndrome）、顎口腔ジストニア、オロチン酸尿症、オロヤ熱、オセボールド－レモンジニ症候群（Osebold-Remondini syndrome）、オズグッド－シュラッター病、オースラー－バケー病（Osler-Vaquez disease）、骨関節症、骨芽腫、骨軟骨炎、骨軟骨腫、骨軟骨症、骨狭頭症、骨異形成症、骨肥大症、骨原性肉腫、骨溶解、骨中間濃化症、骨壊死、骨減少症、線状オステオパシー－頭蓋硬化症、大理石骨病、骨斑紋症、骨粗しょう症、骨肉腫、骨硬化症、オストラビク・リンデマン・ソルバーグ症候群（Ostravik lindemann solberg syndrome）、耳硬化症、オウブリアー・ビルソン症候群（Ouvrier billson syndrome）、卵巣セルトリ－ライディッヒ細胞腫瘍、卵巣癌、卵巣肺細胞悪性腫瘍、卵巣白血球ジストロフィ、シュウ酸症、ＰＡＦ、ＰＡＧＯＤ症候群、ＰＡＮ、ＰＡＮＤＡＳ、ＰＡＰ、ＰＡＰＡ症候群、ＰＡＲＣ症候群、ＰＣＡ、ＰＣＡＲＰ、視神経萎縮を伴うＰＣＨ、ＰＣＴ、ＰＤＡＬＳ、ＰＥＨＯ症候群、ＰＥＬ、ＰＥＬＶＩＳ症候群、ＰＦＡＰＡ症候群、ＰＦＩＣ、ＰＨＡＣＥ症候群、ＰＩＢＩＤＳ症候群、ＰＪＳ、ＰＬＯＳＬ、ＰＭＤ、ＰＮＤＭ、ＰＯＡＤＳ、ＰＯＥＭＳ症候群、ＰＯＦ、ＰＯＭＣ欠損症、ＰＰＡ、ＰＰＨＳ、ＰＰＭ－Ｘ、ＰＰｏｍａ、ＰＳＥＫ、ＰＳＰ、ＰＴＣ－ＲＣＣ、ＰＴＬＡＨ、ＰＴＬＤ、脳回肥厚症、爪肥厚症、パックマン異形成症（Pacman dysplasia）、連鎖球菌感染に関連した小児自己免疫疾患、連鎖球菌感染に関連した小児自己免疫精神神経疾患、小児肉芽腫性関節炎、パジェット病、パゴン・ステファン症候群（Pagon stephan syndrome）、パイ症候群（Pai syndrome）、パリスター・Ｗ症候群（Pallister Ｗ syndrome）、パリスター－ホール症候群（Pallister-Hall syndrome）、パリスター－キリアン症候群（Pallister-Killian syndrome）、パーマー・パゴン症候群（Palmer pagon syndrome）、眼瞼疾患、パニヤトポーラス症候群（Panayiotopoulos syndrome）、膵癌、膵炎、パナー病（Panner disease）、脂肪織炎、パノストティック線維異形成症（Panostotic fibrous dysplasia）、乳頭－腎臓症候群（Papillo-renal syndrome）、乳頭腫症、反復呼吸、パピヨン－リーグ－シューム症候群（Papillon-Leage-Psaume syndrome）、パピヨン－ルフェーブル症候群（Papillon-Lefevre syndrome）、丘疹状および硬化性粘液水腫性苔癬、丘疹性無毛症、新生児の丘疹性ムチン沈着症、パラミオトニア、腫瘍随伴性天疱瘡、腫瘍随伴性網膜症、対麻痺、副甲状腺癌、実質性肝疾患、パリス－トルソー血小板減少症（Paris-Trousseau thrombocytopenia）、パークス－ウェーバー症候群（Parkes-Weber syndrome）、パーキンソン病、パーキンソン－認知症－筋萎縮性側索硬化症複合（Parkinsonism-dementia-ALS complex）、発作性寒冷血色素尿症、発作性労作－誘導ジスキネジー、発作性心室細動、パリー－ロンベルク症候群（Parry-Romberg syndrome）、パーソニッジ－ターナー症候群、
部分真皮および全層やけど、パーティングトンアミロイド症（Partington amyloidosis）、パーティングトン病、パーティングトン－アンダーソン症候群（Partington-Anderson

syndrome）、パーティングトン－ミューレイ症候群（Partington-Mulley syndrome）、パルボウイルス胎内感染、パスキュエル・カストロビエジョ症候群（Pascuel castroviejo syndrome）、パシヤン症候群（Pashayan syndrome）、パスウェル－グッドマン－シプロコウスキー症候群（Passwell-Goodman-Siprkowski syndrome）、パトー症候群、網膜色素上皮のパターン化ジストロフィ、パターソン偽妖精病症候群（Patterson pseudoleprechaunism syndrome）、パターソン・スティーブンソン症候群（Patterson stevenson syndrome）、パターソン－ローリー四肢根部異形成症（Patterson-Lowry rhizomelic dysplasia）、少関節性慢性関節炎、パヴォーネ・フィウマラ・リゾー症候群（Pavone fiumara rizzo syndrome）、ピアーソン症候群（Pearson syndrome）、ピーリングスキン症候群（Peeling skin syndrome）、ペルゲット－フュアー異常（Pelget-Huer anomaly）、ペリツェーウス‐メルツバッヒャー脳硬化、ペラグラ、天疱瘡、パナ－ショーキール症候群（Pena-Shokeir syndrome）、ペンドレッド症候群、ペンタX症候群（Penta X syndrome）、五炭糖尿症、ペプチド代謝病、ペプチド性増殖因子欠損症、ペルヒーンテューパ症候群（Perheentupa syndrome）、結節性動脈周囲炎、心膜欠損横隔膜ヘルニア、心膜炎、神経周膜腫、周産期心筋症、末梢Ｔ－細胞リンパ腫、末梢ニューロパシーおよび視神経萎縮、腹膜平滑筋腫症、脳腫瘍に由来する腫瘍周辺浮腫、脳室内結節性異所形成、パールマン症候群（Perlman syndrome）、悪性貧血、パーニオラ・カラジェウスカ・カーネベル症候群（Perniola krajewska carnevale syndrome）、ペルオキシソームベータ－酸化病、ペロー症候群（Perrault syndrome）、持続性ミュラー管症候群、ペーテルス奇形、ピータース－プラス症候群（Peters-plus syndrome）、ペトゲス－クレジャト症候群（Petges-Clejat syndrome）、プティ－フリンス症候群（Petit-Fryns syndrome）、ペティー・ラゾーバ・ヴィーデマン症候群（Petty laxova wiedemann syndrome）、ポイツ－ジェガーズ症候群、ペイロニー症候群、プファイファー・マイヤー症候群（Pfeiffer mayer syndrome）、プファイファー・パーム・テラー症候群（Pfeiffer palm teller syndrome）、プファイファー・ロックリン症候群（Pfeiffer rockelein syndrome）、プファイファー症候群、プファイファー－カプフェレ症候群（Pfeiffer-Kapferer syndrome）、プファイファー－シンガー－チェスク症候群（Pfeiffer-Singer-Zschiesche syndrome）、プファイファー－ウェーバー－クリスチャン症候群（Pfeiffer-Weber-Christian syndrome）、母斑症、褐色細胞腫、食細胞機能異常、ファバー症候群（Phaver syndrome）、フェラン－マクダーモット症候群（Phelan-McDermid syndrome）、表現型下痢、フェニルケトン尿症、フォコメリー、アザラシ肢症、フィトステロール血症、ピカーディー－ラッシャー－リトル症候群（Picardi-Lassueur-Little syndrome）、脳のピック病、まだら症、鰓弓異常に関連するピエール・ロバン連鎖、コラーゲン病に関連するピエール・ロバン連鎖、鳩飼肺疾患、ピレイ症候群（Pillay syndrome）、毛質性上皮腫、ピロット症候群（Pilotto syndrome）、ピニェイロ・フレーレ・マイア・ミランダ症候群（Pinheiro freire maia miranda syndrome）、ピンスキー－ディ・ジョージ－ハーリー症候群（Pinsky-Di George-Harley syndrome）、ピット－ホプキンス症候群（Pitt-Hopkins syndrome）、ピット－ウィリアムズ短指症（Pitt-Williams brachydactyly）、ピット－ロジャズ－ダンクス症候群（Pitt-rogers-danks syndrome）、下垂体腺腫、下垂体発育不全、下垂体ホルモン欠損症、脳下垂体プロラクチン産生細胞腺腫、毛孔性紅色ひこう疹、ピユッサン－レナーツ－マシュー症候群（Piussan-Lenaerts-Mathieu syndrome）、形質細胞腫瘍、血小板機能疾患、扁平椎異形成症、プレクチン欠損症、多形性脂肪肉腫、肋骨－肺芽腫、肋骨－肺子宮内膜症、プロット症候群（Plott syndrome）、プラム症候群（Plum syndrome）、プラマー－ヴィンソン症候群、肺芽腫、ニューモシスティス症、緑膿菌に起因する肺炎、不規則－皮膚筋炎、ポリット症候群（Pollitt syndrome）、結節性多発動脈炎、多発性関節炎、腎多嚢胞病、肝多嚢胞病、卵巣多嚢胞病、赤血球増加症、多指症、多骨端異形成症、多小脳回（Polymicrogyria）、多型性カテコール放出神経心室性頻拍（Polymorphic catecholergic ventricular tachycardia）、多発性筋炎、多発性線維性骨形成異常、ポリープ症、多合指症－心奇形、ポーンプ病、膝窩網症候群、汗孔角化症、ポルフィリン症、門脈圧亢進症、門脈血栓症、ポリオ後症候群、移植後移植片機能障害、灰白髄炎後症候群、移植後リン

パ球増殖病、外傷後脊髄空洞症、中咽頭感染に続発する狭心症後敗血症（Postanginal sepsis secondary to orophyngeal infection）、背部皮質萎縮、分娩後心筋症、ウイルス後疲労症候群、ポトツキ-シェファー症候群（Potocki-Shaffer syndrome）、ポッター連鎖、パウエル・チャンドラ・サール症候群（Powell chandra saal syndrome）、パウエル・ベネンシー・ゴードン症候群（Powell venencie gordon syndrome）、プラーダー‐ヴィリ症候群、プラータ・リベラル・ゴンサルベス症候群（Prata liberal goncalves syndrome）、
耳瘻孔腎疾患、Ｂ－細胞前駆体急性リンパ芽球性白血病、Ｔ－細胞前駆体急性リンパ芽球性白血病、プリーヤソムバット－バラビシア症候群（Preeyasombat-Varavithya syndrome）、妊娠関連胆汁うっ滞、早期老化、圧力誘起限局性脂肪組織萎縮症、プリエト－バディアームーラス症候群（Prieto-Badia-Mulas syndrome）、プリュール-グリスセリ症候群（Prieur-Griscelli syndrome）、原発性胆汁性肝硬変症、原発性毛様態運動障害、原発性皮膚ＣＤ３０－陽性Ｔ－細胞リンパ増殖症候群、原発性浸出リンパ腫（effusion lymphoma）、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染に関連した原発性浸出リンパ腫、原発性腸リンパ管拡張症、原発性外側硬化症、原発性リポジストロフィ、原発性リンパ浮腫、原発性肺リンパ腫、原発性硬化性胆管炎、プリメローズ症候群（Primerose syndrome）、プロジェリア、小児期進行性延髄麻痺、進行性錐体ジストロフィ、進行性骨幹異形成症、進行性大規模骨溶解、高血圧症を伴う進行性腎症、肝疾患を伴う小児期進行性神経変性、プロラクチノーマ、プロッピング・ザーレス症候群（Propping Zerres syndrome）、前立腺癌・プロテウス症候群、プラウド－レヴァイン－カーペンター症候群（Proud-Levine-Carpenter syndrome）、プルーン・ベイー症候群（Prune belly syndrome）、乾癬性関節炎、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、翼状片（Pterygia）、外陰部神経痛、外陰部ニューロパシー、肺動静脈瘤、肺ランゲルハンス細胞組織球増加症、肺胞微石症、肺胞タンパク症、肺大動脈弁狭窄症、肺動脈高血圧症、肺動静脈瘻、肺動脈形成不全、肺動脈閉鎖、肺芽腫、肺気管支狭窄症、肺子宮内膜症、肺ヘモジデリン沈着症、肺動脈弁閉鎖不全症、肺リンパ管拡張、肺リンパ管拡張症、肺結節リンパ過形成、肺弁膜上部狭窄、肺サーファクタント・タンパク質異常、肺動脈弁形成不全（ＰＶＡ）、肺静脈閉塞症、歯髄結石、歯髄異形成症、プレティック症候群（Puretic syndrome）、パーティロ症候群（Purtilo syndrome）、濃化異骨症、濃化軟骨無形成症（Pyknoachondrogenesis）、小児欠神てんかん、パイル病、壊疽性膿皮症、化膿性筋炎、熱変形赤血球症、Ｑ熱、カジ－マルコウイゾフ症候群（Qazi-Markouizos syndrome）、クアトリン・マクファーソン症候群（Quattrin mcpherson syndrome）、ＲＡＥＢ－１、ＲＡＰＡＤＩＬＩＮＯ症候群、ＲＢ－ＩＬＤ、ＲＥＣＱ２、ＲＥＣＱＬ３、ＲＨＳ、ラプテン－メンデンホール症候群（Rabson-Mendenhall syndrome）、放射線症候群、放射線腎症候群、レイン症候群（Raine syndrome）、ラジャブ－シュプランガー症候群（Rajab-Spranger syndrome）、ランバン－ハシャロン症候群（Rambam-Hasharon syndrome）、ランボー・ガリアン症候群（Rambaud galian syndrome）、ラモン症候群（Ramon syndrome）、ラモス・アロヨ・クラーク症候群（Ramos arroyo clark syndrome）、ラムゼイ・ハント症候群、ランダル病、ラップ－ホジキン外胚葉性異形成症候群（Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia syndrome）、ラップ－ホジキン症候群（Rapp-Hodgkin syndrome）、ラスムッセン・ジョンスン・トムスン症候群（Rasmussen johnsen thomsen syndrome）、ラスムッセン症候群、ラスバーン病（Rathburn disease）、ライ・ピータソン・スコット症候群（Ray peterson scott syndrome）、レイノー現象、リアドン－バライスター症候群（Reardon-Baraitser syndrome）、リアドン-ホール－スレニー症候群（Reardon-Hall-Slaney syndrome）、肝移植レシピエントにおける再発性Ｃ型肝炎ウイルス誘起肝疾患、赤血球形成不全症、レファトフ症候群、反射性交感神経性ジストロフィ症候群、レフサム病、レジナト－スキアパチーズ症候群（Reginato-Schiapachasse syndrome）、ライフェンスタイン症候群、ラインハート・プファイファー症候群（Reinhardt pfeiffer syndrome）、ライター症候群、腎性アジスプラシア（Renal adysplasia）、腎細胞癌、腎形成異常、腎性糖尿、腎性高血圧症、腎形成不全、腎くるみ割り症候群、尿細管性アシドーシス、腎尿細管障害、腎－欠損症症候群、ランデュ－オースラー－ウェーバー病

、レニアー－ガブリール－ジャスパー症候群（Renier-Gabreels-Jasper syndrome）、レンペニング症候群、活性型プロテインＣに対する抵抗性、甲状腺刺激ホルモンに対する抵抗性、呼吸細気管支炎、不穏下肢症候群、拘束型心筋症、網様神経周膜腫、網膜細動脈屈曲、網膜変性、網膜ジストロフィ、網膜出血、網膜芽腫、網膜肝臓内分泌症候群（Retino hepatoendocrinologic syndrome）、未熟児網膜症、初期昼盲を伴う網膜分離症、網膜分離症、眼球後退症候群、後腹膜線維化症、レット様症候群、レット症候群、レーベース－ドビュース症候群（Revesz-Debuse syndrome）、ライ症候群、レイノルズ症候群、Ｒｈ欠損症症候群、横紋筋肉腫、リウマチ熱、四肢根部異形成症、Ｒｈ陰性症候群（Rhnull syndrome）、リチャーズ－ランデル症候群、リチャードソン症候群、リヒター・コスター－ギオン・アルメイダ－コーエン症候群（Richieri Costa-Guion Almeida-Cohen syndrome）、リヒター・コスタ・ダ・シルバ症候群（Richieri costa da silva syndrome）、リヒター・コスタ・ゴーリン症候群（Richieri costa gorlin syndrome）、リヒター－コスター－コレット症候群（Richieri-Costa-Colletto syndrome）、リヒテリコスター－ペレイラ症候群（RichieriCosta-Pereira syndrome）、リヒナー－ハンハルト症候群（Richner-Hanhart syndrome）、リッカー症候群（Ricker syndrome）、
リケッチア病（Rickettesiae disease）、リーデル甲状腺炎、リーガー症候群（Rieger syndrome）、右心房家族性疾患、右心室形成不全、硬質脊柱症候群（Rigid spine syndrome）、ライリー－デイ症候群、ライリー－スミス症候群（Riley-Smith syndrome）、リップバーガー・アース症候群（Rippberger aase syndrome）、波打ち筋肉病（Rippling muscle disease）、リッチャー・スキンゼル症候群（Ritscher schinzel syndrome）、リベラ－プレー－サラス症候群（Rivera-Perez-Salas syndrome）、ローベルト症候群（Roberts syndrome）、ロビノー症候群、ロビノー－ソラウフ症候群（Robinow-Sorauf syndrome）、ロビノー－アンガー症候群（Robinow-Unger syndrome）、ロビノー様症候群（Robinow-like syndrome）、ロチ－レリ中身脂肪腫症（Roch-Leri mesosomatous lipomatosis）、ロッキー山紅斑熱、ロディニ・リヒター・コスタ症候群（Rodini richieri costa syndrome）、ロジャー病（Roger disease）、ロイフマン－メラメド症候群（Roifman-Melamed syndrome）、ロキタンスキー症候群、ロマノ－ウォードＱＴ延長症候群、ロンボ症候群（Rombo syndrome）、ロムン・ミューラー・シベート症候群（Rommen mueller sybert syndrome）、ローサイ－ドーフマン病、ローゼンバーグ・レーア症候群（Rosenberg lohr syndrome）、ローゼンバーグ・チュートリアン症候群（Rosenberg Chutorian syndrome）、ロートムント－トムソ症候群、ローター症候群、ロイ・マロトー・クレンプ症候群（Roy maroteaux kremp syndrome）、ロジン－ヘルツ－グッドマン症候群（Rozin-Hertz-Goodman syndrome）、ルービンシュタイン－タイビ症候群（Rubinstein-Taybi syndrome）、ラッド－クリメク症候群（Rudd-Klimek syndrome）、ルディガー症候群（Rudiger syndrome）、ラッセル・シルヴァー症候群（Russell Silver syndrome）、ラッセル・ウィーバー・ブル症候群（Russell weaver bull syndrome）、ルサファード症候群（Rutherfurd syndrome）、ルバルカバ症候群（Ruvalcaba syndrome、ルバルカバ－ミアレ－スミス症候群（Ruvalcaba-Myhre-Smith syndrome）、ＳＡＤＤＡＮ、ＳＡＮＤＯ、ＳＡＰＨＯ症候群、ＳＣアザラシ肢症、ＳＣＡ、ＳＣＡＮ２、ＳＣＡＲ１、ＳＣＡＲＦ症候群、ＳＣＡＳＩ、ＳＣＤ、ＳＣＩＤ、ＳＣＬＣ、ＳＥ（Ｍ）Ｄ、ＳＧＢＳ、ＳＧＳ、ＳＨＯＲＴ症候群、ＳＩＡＤＨ、ＳＩＢＩＤＳ症候群、ＳＪＳ、ＳＬＫ、ＳＭＤ、ＳＭＥＩ、ＳＭＭＣＩ、ＳＯＤ、ＳＯＬＡＭＥＮ症候群、ＳＰＧ、ＳＰＯＮＡＳＴＲＩＭＥ異形成症、ＳＰＳ、ＳＲＰ、ＳＵＮＣＴ症候群、サール－グリーンシュタイン症候群（Saal-Greenstein syndrome）、サッカロピン尿症、サック－バラバス症候群（Sack-Barabas syndrome）、シーザー－ショッツェン症候群、サイトウ・クバ・ツルタ症候群（Saito kuba tsuruta syndrome）、サカチ症候群、サカチ－ナイハン症候群（Sakati-Nyhan syndrome）、サカチ－ナイハン－チズデール症候群（Sakati-Nyhan-Tisdale syndrome）、サルセド症候群（Salcedo syndrome）、サラ病、サルモネラ症、サルティ・サーレム症候群（Salti salem syndrome）、サマーティノ・デクレッシオ症候群（Sammartino decreccio syndrome）、サン・ルイス・バリー症候群（San Luis Valley syndrome）、サンドホフ病、サンディファー症候

群（Sandhoff disease）、サンドロウ症候群、サンフィリポ病、サンジャドーサカチ症候群（Sanjad-Sakati syndrome）、サンタブオリ病（Santavuori disease）、サントスーマテウスーリール症候群（Santos-Mateus-Leal syndrome）、肉胞子虫症、サルコイドーシス、サルコシン血症、肉胞子虫症、サトヨシ症候群（Satoyoshi syndrome）、セイ・バーバー・ホッブス症候群（Say barber hobbs syndrome）、セイ・バーバー・ミラー症候群（Say barber miller syndrome）、セイ・フィールド・コールドウェル症候群（Say field coldwell syndrome）、セイ・マイアー症候群（Say meyer syndrome）、緑内障濾過手術における瘢痕、シャアプ・テイラー・バレイスター症候群（Schaap taylor baraitser syndrome）、シェイ症候群、ショイエルマン病、シルバックーロット症候群（Schilbach-Rott syndrome）、シルダー病、シムケ症候群、シンメルペニング症候群（Schimmelpenning syndrome）、シンドラー病、シンツェル症候群、シシスアソシエーション（Schisis association）、住血吸虫症、シュミット症候群、シュミット・ギレンウォーター・ケリー症候群（Schmitt gillenwater kelly syndrome）、蝸牛様骨盤異形成症、シュニッツラー症候群、シェファー・ビーツ・ボール症候群（Schofer-Beetz-Bohl syndrome）、ショルテ・ビガー・ファン・エッセン症候群（Scholte begeer van essen syndrome）、ショフーシュルツーパサージ症候群（Schopf-Schulz-Passarge syndrome）、神経鞘腫症（Schwannomatosis）、シュワルツ・ヤンペル症候群、シミター症候群、萎縮性線維化症、強皮症、硬化性粘液水腫、硬化性縦隔炎、硬結性骨化症、スコット症候群（Scott syndrome）、スコットーブライアントーグラハム症候群（Scott-Bryant-Graham syndrome）、スコットーテオー症候群（Scott-Taor syndrome）、シーバー・キャシディ症候群（Seaver cassidy syndrome）、セバスチャン症候群（Sebastian syndrome）、セッケル様症候群（Seckel like syndrome）、セッケル症候群、セドラコバ症候群（Sedlackova syndrome）、シーマノバ・レスニー症候群（Seemanova lesny syndrome）、
セガワ症候群（Segawa syndrome）、セーヘルス症候群（Seghers syndrome）、ザイテルベルガー病、セリグーベナセラフーグリーン症候群（Selig-Benacerraf-Greene syndrome）、セラーズーベイトン症候群（Sellars-Beighton syndrome）、センガーズ症候群（Sengers syndrome）、センガーズーハメルーオッテン症候群（Sengers-Hamel-Otten syndrome）、シニア症候群（Senior syndrome）、シニアーボイチス症候群（Senior-Boichis syndrome）、シニアーロケン症候群（Senior-Loken syndrome）、センセンブレナー症候群（Sensenbrenner syndrome）、センター症候群（Senter syndrome）、敗血症、内頚静脈の敗血症性静脈炎、セクエイロス・サック症候群（Sequeiros sack syndrome）、サーベルーマートレル症候群（Servelle-Martorell syndrome）、セトレイス症候群（Setleis syndrome）、重症非開放性外傷性脳損傷、重症複合免疫不全症Ｔ－Ｂ－、過好酸球増加症を伴う重症複合免疫不全症、白血球減少症を伴う重症複合免疫不全症、重症肺炎球菌血症、セザリーリンパ腫（Sezary's lymphoma）、シャピロ症候群（Shapiro syndrome）、シャルマ・カプール・ラムジ症候群（Sharma kapoor ramji syndrome）、シャープ症候群（Sharp syndrome）、シーハン症候群、細菌性赤痢、ショッカー症候群（Shokeir syndrome）、ショーン症候群、ＱＴ短縮症候群（Short QT syndrome）、壊死性腸炎による短腸症候群、血栓症による短腸症候群、短腸症候群、シュプリンツェン臍帯ヘルニア症候群（Shprintzen omphalocele syndrome）、シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群、シャルマン症候群、シュバッハマン・ダイヤモンド症候群、シャイ・ドレーガー症候群、シアリドーシス、鎌状赤血球貧血、鉄芽球性貧血、シドランスキーファインシュタインーグッドマン症候群（Sidransky-Feinstein-Goodman syndrome）、シーグラー・ブリュワー・カレイ症候群（Siegler brewer carey syndrome）、シレンゴ・レロネ・ペリッツォ症候群（Silengo lerone pelizzo syndrome）、シレンス症候群（Sillence syndrome）、シモサ・ペンカスザデ・ブストス症候群（Simosa penchaszadeh bustos syndrome）、シンプソン異形症（Simpson dysmorphia syndrome）（ＳＤＹＳ）、シンプソン・ゴラビ・ベーメル症候群、シンディングラーセン・ヨハンソン病、シン・チャパーワル・ドハンダ症候群（Singh chhaparwal dhanda syndrome）、シンーウィリアムスーマッカリスター症候群（Singh-Williams-McAlister syndrome）、単心室中隔欠損、シングルトンーマーテン形成不

全（Singleton-Merten dysplasia）、シングルトン－マーテン症候群（Singleton-Merten syndrome）、洞房ブロック、洞結節疾患および近視、シップル症候群、人魚体症候群、シトステロール血症、内蔵逆位症－心臓障害、シェーグレン症候群、シェーグレン・ラーソン症候群、骨格異形成症、骨格筋疾患、皮膚コラーゲン疾患、皮膚血管疾患、睡眠障害、睡眠模索（Sleeping seekness）、スライ病、小腸腺癌、小腸平滑筋肉腫、小型非分割細胞リンパ腫、スミス・マーチン・ドッド症候群（Smith martin dodd syndrome）、スミス－ファインマン－マイヤーズ症候群（Smith-Fineman-Myers syndrome）、スミス・レムリ・オピッツ症候群、スミス－マゲニス症候群、スネドン症候群、スネドン－ウィルキンソン病、スナイダー－ロビンソン症候群（Snyder-Robinson syndrome）、軟部組織神経周膜腫、軟部組織肉腫、ソーヴァル・ソファー症候群、孤立性形質細胞腫、ソロモン症候群（Solomon syndrome）、成長ホルモン分泌腺腫、ゾマー・ハインス症候群（Sommer hines syndrome）、ゾマー・ラスブン・バトルス症候群（Sommer rathbun battles syndrome）、ゾマー－ヤング－ウィー－フライ症候群（Sommer-Young-Wee-Frye syndrome）、ソンドハイマー症候群（Sondheimer syndrome）、ソノダ症候群（Sonoda syndrome）、ソーズビー症候群、ソーズビー眼底変性症、ソトス症候群、痙性対麻痺、スペラシー・ギブス・ワッツ症候群（Spellacy gibbs watts syndrome）、球状水晶体短躯症候群、スフィンゴリピドーシス、二分脊椎、脊髄性萎縮症、らせん菌症、脾性辺縁帯リンパ腫、脊椎関節症、脊椎屈指症症候群（Spondylo camptodactyly syndrome）、脊柱肋骨異骨症、脊椎内軟骨異形成症、脊椎骨端異形成症、中枢神経系の海綿状変性、海綿状心筋、自然気胸家族性型、スポロトリコーシス、頭頸部扁平上皮癌、セントルイス脳炎、ストーカー・キタヤット症候群（Stalker chitayat syndrome）、スタンプ・ソレンセン症候群（Stampe sorensen syndrome）、アブミ骨前庭強直（Stapedo-vestibular ankylosis）、ブドウ球菌壊死性肺炎、ブドウ球菌猩紅熱、ブドウ球菌毒素性ショック症候群、シュタルガルト病、スターク－カエザー症候群（Stark-Kaeser syndrome）、びっくり病（Startle disease）、脂腺嚢腫、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群、スタイン・レヴェンタール症候群、スタイナート筋緊張性筋ジストロフィ、スタインフェルド症候群（Steinfeld syndrome）、スターン－ルビンスキー－ドゥリー症候群（Stern-Lubinsky-Durrie syndrome）、スティーブンス・ジョンソン症候群、スティックラー症候群、全身硬直症候群、スティル病、スティムラー症候群（Stimmler syndrome）、ストーリンガ・デ・クーメン・デイビス症候群（Stoelinga de koomen davis syndrome）、ストール・アレンビック・フィンク症候群（Stoll alembik finck syndrome）、
ストール・ジェローデル・ショーバン症候群（Stoll geraudel chauvin syndrome）、ストール・キーニー・ドット症候群（Stoll kieny dott syndrome）、ストール－レヴィ－フランクフォート症候群（Stoll-Levy-Francfort syndrome）、胃癌、ストーモーケン－スジャースタッド－ラングスレット症候群（Stormorken-Sjaastad-Langslet syndrome）、ストラットン・ガルシア・ヤング症候群（Stratton garcia young syndrome）、ストラットン・パーカー症候群（Stratton parker syndrome）、ストレプトバチルス症、連鎖球菌毒素性ショック症候群、ストレス心筋障害、ストランペル－ロレイン病（Strumpell-Lorrain disease）、スタージ・ウェーバー症候群、スチューブ－ウィーデマン異形成症（Stuve-Wiedemann dysplasia）、皮下脂肪組織炎様Ｔ細胞リンパ腫、肺下狭窄、吸引／嚥下障害、乳幼児突然死症候群、スガーマン症候群（Sugarman syndrome）、スジャンスキー－レオナルド症候群（Sujansky-Leonard syndrome）、スルホシステイヌリア（Sulfocysteinuria）、サマースキル－ワルシェ－ティグストラップ症候群（Summerskill-Walshe-Tygstrup syndrome）、サミット症候群（Summitt syndrome）、大動脈弁上狭窄、スザック症候群（Susac syndrome）、サットン病ＩＩ（Sutton disease II）、スウィート症候群、スワイヤー症候群、指節癒合症、失神発作性頻脈、失神性頻脈性不整脈（Syncopal tachyarythmia）、症候群性下痢、滑膜肉腫、滑膜炎、シンスポンジリズム（Synspondylism）、シンテレンセファリー（Syntelencephaly）、乳頭状汗管嚢胞腺腫、脊髄空洞症、全身性毛細管漏出症候群、全身性エリテマトーデス、全身性肥満細胞症、全身性強皮症（全身性硬化症）、全身性血管炎、Ｔ細胞免疫不全、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞慢性リンパ球性白

血病、ＴＡＣ、ＴＡＲ症候群、ＴＣＰ、ＴＤＯ症候群、ＴＥＭＦ、ＴＧＡ、ＴＩＮＵ症候群、ＴＮＦレセプターＩ関連性周期性症候群、ＴＯＳ、ＴＲＡＰＳ症候群、ＴＴＰ、ＴＴＲアミロイド心疾患、ＴＴＲアミロイドニューロパシー、タバツニック症候群（Tabatznik syndrome）、高月症候群、高安動脈炎、たこつぼ心筋症、タン・フシ・リュー症候群（Tang hsi ryu syndrome）、タンジール病、遅発性ジスキネジア、足根管症候群、垂井病、タウオパチー、タウシッグ－ビング症候群、テイ症候群（Tay syndrome）、テイ・サックス病、テイビ症候群、テイビ－リンダー症候群（Taybi-Linder syndrome）、テエビ・アル・サレー・ハッスーン症候群（Teebi al saleh hassoon syndrome）、テエビ・カウラー症候群（Teebi kaurah syndrome）、テエビ・ナギーブ・アラワディ症候群（Teebi naguib alawadi syndrome）、テエビ・シャルタウト症候群（Teebi shaltout syndrome）、毛細血管拡張症、眼角隔離症、テルファー・シュガー・イエガー症候群（Telfer sugar jaeger syndrome）、テムタミー－シャラシュ症候群（Temtamy-Shalash syndrome）、テル・ハー症候群（Ter Haar syndrome）、奇形腫、四肢欠損症（Tetraamelia）、ファロー四徴症、サッカー・ドナイ症候群（Thakker donnai syndrome）、サラセミア症候群（Thalassaemia syndrome）、致死性異形成症、テオドール症候群（Theodore's syndrome）、チール症候群（Thiele syndrome）、チーマン病、チース－ライス症候群（Thies-Reis syndrome）、トーマス・ジェウェット・レイネス症候群（Thomas jewett raines syndrome）、トーマス症候群（Thomas syndrome）、トンプソン・バレイスター症候群（Thompson baraitser syndrome）、トムゼンおよびベッカー病（Thomsen and Becker disease）、トング・ダグラス・フェランテ症候群（Thong douglas ferrante syndrome）、胸部大動脈瘤および／または胸部大動脈解離、胸郭出口症候群、スリーＭ病（Three Ｍ disease）、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病、血小板増加症、血栓塞栓性肺高血圧症、血液学的起因の血栓性疾患、胸腺形成不全症、胸腺癌、甲状腺腫瘍、ダニ媒介脳炎、ティーツェ症候群、チモシー症候群（Timothy syndrome）、トルナー・ホルスト・マンツケ症候群（Tollner horst manzke syndrome）、トロサ・ハント症候群、ソーセージ様ニューロパシー、トム・ブルーネ・ファルデウ症候群（Tome brune fardeau syndrome）、トニ－デブレ－ファンコニ病（Toni-Debre-Fanconi disease）、トノキ－オオウラ－ニイカワ症候群、ＴＯＲＣＨ症候群、トリエロ症候群（Toriello syndrome）、トリエロ－カレイ症候群（Toriello-Carey syndrome）、トリエロ－ヒギンス－ミラー症候群（Toriello-Higgins-Miller syndrome）、トリエロ－ラカシー－ドロステ症候群（Toriello-Lacassie-Droste syndrome）、トーレス・アイバー症候群（Torres ayber syndrome）、トゥレット症候群、タウンズ－ブロックス症候群（Townes-Brocks syndrome）、トキソカラ症、トキソプラズマ胎芽病、トキソプラズマ症、気管骨形成症、トランブイエーグ－スベイガード症候群（Tranebjaerg-Svejgaard syndrome）、伝達性海綿状脳症、肺動脈狭窄症を伴った大血管転位症、トランスサイレチンアミロイド多発ニューロパシー、トリーチャーコリンズ症候群、挿管および機械的換気が必要な誤嚥性肺炎（Aspiration pneumotitis）、心臓性ショック、トレフト－サンボーン－カレイ症候群（Treft-Sanborn-Carey syndrome）、塹壕熱、トレポール病、三房心、旋毛虫病、毛髪・爪異形成症（Tricho onychic dysplasia）、毛髪・歯・骨症候群（Tricho-dento-osseous syndrome）、
毛髪・肝・腸症候群（Tricho-hepato-enteric syndrome）、毛髪鼻指節骨症、結節性裂毛症、裂毛症、三尖弁閉鎖、トリオピア（Triopia）、トリプルＡ症候群、トリプルＨ（ＨＨＨ）症候群、トリプルＸ症候群、トリソミー、第三色盲、滑車神経異形成症（Trochlear dysplasia）、熱帯性石灰性慢性膵炎（Tropical calcific chronic pancreatitis）、熱帯性心内膜心筋線維症、トレブ・バーグ・ボタニ症候群（Trueb burg bottani syndrome）、ツァオ－エリングソン症候群（Tsao-Ellingson syndrome）、ツカハラ－カジイ症候群、ツクハラ症候群、ツツガムシ病、ツツガムシ熱、結核、結節性硬化症、食道の管重複、管形成不全、尿細管疾患－心筋症、尿細管間質性腎炎およびブドウ膜炎症候群、タッカー症候群（Tucker syndrome）、タフリ－ラクソバ症候群（Tuffli-Laxova syndrome）、ツラレミア、スナノミ症、タングランド－ベルマン症候群（Tungland-Bellman syndrome

）、トンネル型大動脈下狭窄、ターコット症候群、ターナー症候群、ターナー－キーサー症候群、双胎間輸血症候群、胼胝、ＵＬＤ、ＵＰＤＭ、ＵＰＤＰ、ＵＳＨ、Ｕｈｌ奇形、ウルブライト・ホーズ症候群（Ulbright hodes syndrome）、潰瘍性大腸炎、眉毛瘢痕性紅斑（Ulerythema ophryogenesis）、ウリック症候群（Ulick syndrome）、ウールリッヒ病（Ullrich disease）、臍帯腫瘍形成、単心室心疾患、ウンフェルリヒト－ルントボルク病、ユーピントン病（Upington disease）、アップショー－シャルマン症候群（Upshaw-Schulman syndrome）、ウルバッハ・ヴィーテ病、アーバン－ロジャー－マイヤー症候群（Urban-Rogers-Meyer syndrome）、アーバン－ショサー－スポーン症候群（Urban-Schosser-Spohn syndrome）、尿毒症性掻痒、ウレッツ－ザバリア症候群（Urrets-Zavalia syndrome）、アッシャー症候群、通常型間質性肺炎（ＵＩＰ）、ブドウ膜炎、ＶＩＰ産生腫瘍、ＶＭＣＭ、ＶＯＤＩ症候群、ＶＳＤ、ＶＷＳ、ヴァグナー・トリオレ・リパート症候群（Vagneur triolle ripert syndrome）、ファン・アレン－ミーレ症候群（Van Allen-Myhre syndrome）、ファン・ベンテム－ドリーセン－ハンベルト症候群（Van Benthem-Driessen-Hanveld syndrome）、ファン・ボゲール病（Van Bogaert disease）、ファン・デル・ウード症候群（Van Der Woude syndrome）、ファン・ビーブリート・ヘンデリクス・ファン・エルトブルゲン症候群（Van biervliet hendrickx van ertbruggen syndrome）、ファン・デ・バージ－デクーカー症候群（Van de berghe-Dequeker syndrome）、ファン・デン・ボッシュ症候群（Van den Bosch syndrome）、ファン・デン・エンデ・ブルーナー症候群（Van den ende brunner syndrome）、ファン・デル・クナップ症候群（Van der Knapp syndrome）、ファン・ゲーテム症候群（Van goethem syndrome）、ファン・マルダーゲム・ウェッツバーガー・ヴァーローズ症候群（Van maldergem wetzburger verloes syndrome）、ファン・レジェモルテル・ピエルクイン・ヴァモス症候群（Van regemorter pierquin vamos syndrome）、バラディ－パップ症候群（Varadi-Papp syndrome）、血管白室脳症、血管炎、バスキューズ－ハースト－ソトス症候群（Vasquez-Hurst-Sotos syndrome）、ベステルボッテンジストロフィ（Vasterbotten dystrophy）、ガレン大静脈瘤、ベネンシー・パウエル・ウィンケルマン症候群（Venencie powell winkelmann syndrome）、心室中隔欠損症、大動脈弁閉鎖不全症を伴う心室中隔欠損症、ヴァーローズ－ギレロット－フリンス症候群（Verloes - Gillerot - Fryns syndrome）、ヴァーローズ・ボールギグノン症候群（Verloes bourguignon syndrome）、ヴァーローズ・デビッド症候群（Verloes david syndrome）、ヴァーローズ・ファン・マルダーゲム・マルネッフェ症候群（Verloes van maldergem marneffe syndrome）、ヴァーローズ－デプレッツ症候群（Verloes-Deprez syndrome）、ヴァールーブ・ファンホリック・ブルバック症候群（Verloove vanhorick brubakk syndrome）、ヴェルネーユ病、フィリューン・ウィンシップ症候群（Viljoen winship syndrome）、フィリューン－カリス－ボーグス症候群（Viljoen-Kallis-Voges syndrome）、フィリューン－スマート症候群（Viljoen-Smart syndrome）、ウイルス性出血熱、ウイルス性肝炎、ウイルス性血管炎、内蔵ニューロパシー、白斑、硝子体網膜変性、フォークト・小柳・原田病、フォーヴィンケル症候群、フォルクーゾーカーマン症候群（Volcke-Soekarman syndrome）、フォン・ギールケ病、フォンヒッペル・リンダウ病、フォンレックリングハウゼン病、フォン・ヴォス－チャーストボイ症候群（Von Voss-Cherstvoy syndrome）、フォンウィルブランド病、フォン・ヒッペル奇形、Ｖｓｒ症候群、ブオパラ病（Vuopala disease）、Ｗ症候群、ＷＡＧＲ症候群、ＷＡＲＢＭ１、ＷＨＩＭ症候群、ＷＬ症候群、ＷＴ肢－血液症候群（WT limb-blood syndrome）、ワーラー－アースコグ症候群（Waaler-Aarskog syndrome）、ワールデンブルグ症候群、ワールデンブルグ－シャー症候群（Waardenburg-Shah syndrome）、ワグナー病、ワイスマン症候群（Waisman syndrome）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルトマン病（Waldmann disease）、ウォーカー－ダイソン症候群（Walker-Dyson syndrome）、ウォーカー・ワールブルグ症候群、ワリス・クレミン・バイトン症候群（Wallis cremin beighton syndrome）、ワリス・ツィーフ・ゴールドブラット症候群（Wallis zieff goldblatt syndrome）、
ワーブルグ・ミクロ症候群（Warburg Micro syndrome）、ワーブルグ・トムゼン症候群（

Warburg thomsen syndrome）、ワーブルトン－エニヤン－イエボア症候群（Warburton-Anyane-Yeboa syndrome）、ワーマン－マリケン－ヘイワード症候群（Warman-Mulliken-Hayward syndrome）、ウォーター－ウェスト症候群（Water-West syndrome）、ウォーターハウス－フリードリクソン症候群（Waterhouse-Friedrickson syndrome）、ワトソン症候群（Watson syndrome）、ウィーバー様症候群（Weaver like syndrome）、ウィーバー症候群（Weaver syndrome）、ウィーバー－ウィリアムス症候群（Weaver-Williams syndrome）、ウェーバー・クリスチャン病（ＷＣＤ）、ウェーバー・クリスチャン脂肪織炎、ウェブスター・デミング症候群（Webster deming syndrome）、ウェゲナー肉芽腫症、ワイル症候群（Weil syndrome）、ワイル・マルケサーニ症候群、ワイスマン・ネッター・シュトゥール症候群（Weismann Netter Stuhl syndrome）、ワイセンバッハー－ツウェイミュラー症候群（Weissenbacher- Zweymuller syndrome）、ウェレスレイ－カルマン－フレンチ症候群（Wellesley-Carman-French syndrome）、ウェルズ症候群（Wells syndrome）、ウェルズ－ヤンコビック症候群（Wells-Jankovic syndrome）、ウェルドニッヒ・ホフマン病、ワーマー症候群、ウェルナー症候群、ウェルニッケ脳症、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、ウエスト症候群、ウエストナイル脳炎、ウェスターホッフ－ビーマー・コーマン症候群（Westerhof-Beemer-Cormane syndrome）、西部ウマ脳脊髄炎、ウェストファール病（Westphall disease）、ウェラン症候群（Whelan syndrome）、ホイップル病、口笛顔貌症候群、百日ぜき、ホワイト－マーフィー症候群（Whyte-Murphy syndrome）、ウィーカー－ウォルフ症候群（Wieacker-Wolff syndrome）、ウィーデマン・グロス・ディバーン症候群（Wiedemann grosse dibbern syndrome）、ウィーデマン・オルディグス・オペルマン症候群（Wiedemann oldigs oppermann syndrome）、ウィーデマン－ベックウィズ症候群、ウィーデマン－ラウテンストラウヒ症候群（Wiedemann-Rautenstrauch syndrome）、ウィルダーバンク症候群、ウィルケス・スティーブンソン症候群（Wilkes stevenson syndrome）、ウィルキー－テイラー－スキャンブラー症候群（Wilkie-Taylor-Scambler syndrome）、ウィルブランド病、ウィリ－プラダー症候群（Willi-Prader syndrome）、ウィリアムズ症候群、ウィリアムズ－ビューレン症候群、ウィルムス腫瘍、ウィルソン病、ウィルソン－ターナー症候群（Wilson-Turner syndrome）、ウィンチェスター病（Winchester disease）、ウィンケルマン・ベスゲ・ファイファー症候群（Winkelman bethge pfeiffer syndrome）、ウィンケルマン細胞食作用性脂肪織炎（Winkelmann's cytophagic panniculitis）、ウィンシップ・フィリューン・リアリー症候群（Winship viljoen leary syndrome）、ウィンター・ハーディング・ハイド症候群（Winter harding hyde syndrome）、ウィンター－ショートランド－テンプル症候群（Winter-Shortland-Temple syndrome）、ウィスコット・アルドリッチ症候群、ウィスラー・ファンコニ症候群、ウィトコップ症候群（Witkop syndrome）、ウィトワー症候群（Wittwer syndrome）、ウォルコット－レリソン症候群（Wolcott-Rallison syndrome）、ウォルフ・ヒルシュホーン症候群、ウォルフ・ツィンマーマン症候群（Wolff zimmermann syndrome）、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、ウォルフラム症候群、ウォルマン病、ウッドハウス・サカチ症候群（Woodhouse sakati syndrome）、ウッズ・ブラック・ノーベリー症候群（Woods black norbury syndrome）、ウッズ・レベルシャ・ロジャース症候群（Woods leversha rogers syndrome）、ウッズ－クロウチマン－フソン症候群（Woods-Crouchman-Huson syndrome）、ウォースター・ドロート症候群（Worster drought syndrome）、ウォース症候群（Worth syndrome）、リンクリー・スキン症候群（Wrinkly skin syndrome）、ワイバーン－メーソン症候群、ＸＨＩＧＭ、ＸＬＡＧ症候群、ＸＭＥＡ、ＸＰ、キサンチン尿路結石症、キサンチン尿症、黄色肉芽腫性下垂体炎、脳腱黄色腫症、ゼロサイトーシス（Xerocytosis）、色素性乾皮症、黄熱病、黄色爪症候群、エルシニア症、ヨリフジ－オクノ症候群、ヨシムラ－タケシタ症候群、ヤング・マダース症候群（Young maders syndrome）、ヤング症候群、ヤング－ヒューグース症候群（Young-Hugues syndrome）、ヤング－シンプソン症候群（Young-Simpson syndrome）、ユニス－ヴァロン症候群（Yunis-Varon syndrome）、ＺＡＳＰ関連筋原線維ミオパシー、ツァディック－バラク－レビン症候群（Zadik-Barak-Levin syndrome）、ツェルウェガー症候群、ツェルウェガー様症候群、ツィマーア

ザラシ肢症（Zimmer phocomelia）、ツィンマーマン・ラーバント症候群（Zimmerman laband syndrome）、ジンサー－コール－エングマン症候群、ツロトゴラ－オグル症候群（Zlotogora-Ogur syndrome）、ツロトグラ－マルチネス症候群（Zlotogura-Martinez syndrome）、ゾリンジャー・エリソン症候群、ゾリ・ストーカー・ウィリアムズ症候群（Zori stalker williams syndrome）、ツニッヒ－ケイ症候群（Zunich-Kaye syndrome）、接合菌症、２，８ジヒドロキシ－アデニン尿路結石症、２－アミノアジピン酸性尿症、２－ヒドロキシグルタル酸性尿症、２－メチルブチル酸性尿症、
３ヒロドキシイソブチル酸性尿症、３－ヒドロキシ－３－メチルグルタル酸性尿症、３－メチルクロトニルグリシン尿症、３－メチルグルタコン酸性尿症、３Ｃ症候群、３Ｍ症候群、４－ヒドロキシブチル酸性尿症、内臓リーシュマニア症、春季カタル、ＵＶ－Ａおよび可視光誘導光過敏性障害（慢性光線性皮膚炎、皮膚ポルフィリン症（cutaneous porphyrias）、化学線痒疹および日光蕁麻疹）、尿毒症性掻痒、三環系抗うつ薬中毒、外傷性脊髄損傷、腎細胞癌、表面膀胱癌、黄色ブドウ球菌血症、脊髄損傷、脊椎披裂、軟部組織肉腫、小細胞肺癌、鎌状赤血球症、幼児における重症ミオクローヌス癲癇、重症複合免疫不全（ＳＣＩＤ）、重症非開放性外傷性脳損傷、未熟児網膜症、網膜色素変性症、満３２週未満の在胎月齢の早産新生児における呼吸窮迫症候群、肝移植者における再発Ｃ型肝炎ウイルス誘導肝疾患、放射性直腸炎、嚢胞性線維症における緑膿菌肺感染症、進行性ミオクローヌス癲癇、原発性悪性骨腫瘍、早産新生児における初期無呼吸、移植後リンパ増殖性疾患、零歳児の脳内出血、移植後グラフト機能障害、真性赤血球増加症、脳腫瘍に由来する腫瘍周囲浮腫、末梢Ｔ細胞リンパ腫（結節性、他の結節外および白血性／播種性）、満３４週未満の在胎月齢の未熟児における動脈管、部分真皮深層熱傷および全層熱傷、発作性夜間血色素尿症、膵臓癌、有痛性ＨＩＶ関連ニューロパシー、卵巣癌、骨肉腫、純粋型自律神経不全症をもつ患者における起立性低血圧症、他系統萎縮症の患者における起立性低血圧症、オルチニン－トランスカルバミラーゼ欠乏、放射線治療を行っている頭頚部癌患者における口腔粘膜炎、食道癌、非外傷性骨壊死、非ケトーシス型高グリシン血症、眼の後部に障害を与えている非感染性ブドウ膜炎、光覚のない盲人における非２４時間睡眠覚醒障害、神経芽細胞腫、血管新生緑内障、腎炎症候群、骨髄異形成症候群、重症筋無力症、中度および重症の外傷性脳損傷、異染性白室異縮症、甲状腺髄様癌、肥満細胞症、マントル細胞リンパ腫、悪性黒色腫、悪性消化管間質腫瘍、膵外分泌酵素機能不全による吸収不良、低流持続勃起症、リポタンパク質リパーゼ欠乏症、木質性結膜炎、レーバー遺伝性視神経症、レーバー先天性黒内障、満３２週以下の在胎月齢の早産児における遅発性敗血症、若年性骨髄単球性白血病、日本脳炎、腸移植片対宿主病、無痛非ホジキンリンパ腫、一次胆汁酸合成酵素における先天異常、高フェニルアラニン血症、好酸球増加症候群、神経膠腫、バレット食道における高度異形成、単純ヘルペスウイルス間質角膜炎、遺伝性因子ＸＩＩＩ欠乏症、肝細胞癌、肝移植後のＢ型肝炎の再感染、肝中心静脈閉塞症、嚢胞性線維症におけるグラム陰性菌肺感染症、胃癌、ガンマサルコグリカノパチー、濾胞性リンパ腫、家族性腺腫性ポリポーシス、先天的アルファ－１抗トリプシン欠乏症に続発する肺気腫、デュシェンヌ型筋ジストロフィ、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、びまん性肺胞出血、腸微胞子中感染症関連下痢、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、紅斑性狼瘡の皮膚形態、異所性ＡＣＴＨ分泌に続発するクッシング症候群、角膜移植片拒絶、先天性静脈奇形、先天性リンパ管形成異常、先天性アルファ－１抗トリプシン欠乏症、先天性副腎過形成、慢性疼痛、コカイン中毒、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、キレート療法を必要とする慢性鉄過剰、慢性特発性骨髄線維症、慢性好酸球性白血病および好酸球増加症候群、胆管癌、シャルコー・マリー・ツース病１Ａ型、心臓性ショック、満３０週未満の在胎月齢の未熟児における気管支肺異形成症、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病、自己免疫性ブドウ膜炎、補体系の遺伝性異常に関連する非典型的溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、挿管および機械的換気が必要な誤嚥性肺炎、動脈瘤性くも膜下出血、未分化甲状腺癌、痔ろう、急性感音難聴(急性音響外傷、突発性難聴、および手術による音響外傷)、急性末梢動脈閉塞、急性間欠性ポルフィリン症、ペイロニー病の活動期、アカントアメーバ角膜炎、Ａ－マンノース症、５ｑ 脊髄筋萎縮症、大静脈肺動脈吻合、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、部

分肺静脈還流異常、持続性共通房室口心内膜床欠損症、一次孔、単心房、動脈管開存症（ＰＤＡ）、全肺静脈還流異常、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、肺動脈弁狭窄、肺動脈狭窄および肺動脈分枝狭窄、心室中隔が無傷の肺動脈閉鎖、先天性僧帽弁膜症、大動脈弁狭窄および先天性大動脈弁逆流、大動脈弁上狭窄、大血管転位症、両大血管右室起始症、修正大血管転位症、総動脈幹、大動脈・肺動脈窓、三尖弁閉鎖症、エブシュタイン奇形、大静脈奇形、大動脈縮窄症、大動脈弁閉鎖症、大動脈弓異常、大動脈縮窄症を伴う右鎖骨下動脈起始異常、特発性肺動脈拡張、右肺動脈から生じている左肺動脈、右心－全内蔵逆位症（Dextrocardia - Situs Inversus Totalis）、無脾症を伴った心臓奇形の関連（Association of Heart Malformations with Asplenia）、大静脈奇形、先天性冠状動静脈瘻、冠状動脈起始異常、バルサルバ洞動脈瘤（大動脈洞動脈瘤）、心内膜線維弾性症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症（ＩＨＳＳ）、僧帽弁逸脱－バーロー症候群、左心低形成。

【０１２５】

〔薬学的組成物〕

本発明のさらに別の態様は、癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患、代謝性疾患または本明細書中に開示された任意の他の疾患を治療および／または予防するための薬学的組成物を製造するために、有効成分としての請求項１に記載のペプチドを、少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリア、少なくとも１つの賦形剤および／または少なくとも１つの希釈剤と共に使用することに関する。

【０１２６】

このような薬学的組成物は、有効成分としてのこのペプチドを、少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリア、少なくとも１つの賦形剤、少なくとも１つの結合剤、少なくとも１つの崩壊剤、少なくとも１つの滑剤（glident）、少なくとも１つの希釈剤、少なくとも１つの潤滑剤、少なくとも１つの着色剤、少なくとも１つの甘味剤、少なくとも１つの香味料、または少なくとも１つの防腐剤など共に含んでいる。本発明の薬学的組成物は、公知の方法によって、慣用的な固体もしくは液体のキャリアまたは希釈剤、および慣用的な薬学的に製造されたアジュバントの中に、適切な用量で調製され得る。

【０１２７】

好ましくは、上記ペプチドは、静脈内投与、経口投与、または吸入による投与に適している。

【０１２８】

投与形態としては、例えば、ピル剤、タブレット、フィルム状のタブレット、コーティングされたタブレット、カプセル、リポソーム状の製剤、マイクロレベルの製剤、ナノレベルの製剤、粉末および沈殿物が挙げられる。さらに、本発明としてはまた、非経口投与のための薬学的調製物が挙げられ、非経口投与としては、真皮投与、皮内（intradermal）投与、胃内投与、皮内（intracutan）投与、血管内投与、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、鼻腔内投与、膣内投与、口腔内投与、経皮投与、直腸内投与、皮下投与、舌下投与、局所投与または経皮投与が挙げられ、このような調製物は、典型的なビヒクルおよび／または希釈剤に加えて、本発明のペプチドを含んでいる。

【０１２９】

本発明としてはまた、薬学的調製物および／または栄養補助食品のいずれかとして、このペプチドを新生児、幼児および乳児へ経口投与するための製剤としての、母乳、人工的な母乳、および母乳の代替物が挙げられる。

【０１３０】

本発明のペプチドはまた、薬学的に活性な塩の形態にて投与され得る。好適な、薬学的に活性な塩としては、酸付加塩、アルカリ塩およびアルカリ土類塩が挙げられる。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩またはカルシウム塩が取得され得る。

【０１３１】

本発明のペプチドは、有機酸および無機酸と共に、薬学的に受容可能な塩を形成する。

このような酸付加塩の形成に好適な酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、スルホン酸、ホスホン酸、過塩素酸、硝酸、ギ酸、プロピオン酸、グルコン酸、乳酸、酒石酸、ヒドロキシマレイン酸、ピルビン酸、フェニル酢酸、安息香酸、ｐ－アミノ安息香酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、亜硝酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、エチレンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフチルスルホン酸、スルファニル酸、カンファースルホン酸、シナ酸、マンデル酸、ｏ－メチルマンデル酸、ハイドロジェン－ベンゼンスルホン酸、ピクリン酸、アジピン酸、Ｄ－ｏ－トリル酒石酸、タルトロン酸、α－トルイル酸、（ｏ，ｍ，ｐ）－トルイル酸、ナフチルアミンスルホン酸、および、当業者に公知の他の無機酸またはカルボン酸である。上記塩は、慣用的な様式にて、遊離塩基の形態と十分量の所望の酸とを接触させて塩を生成することによって調製される。

【０１３２】

本発明の薬学的組成物は、典型的には、意図された形態（すなわち、タブレット、（固体、半固体または液体のいずれかが充填された）カプセル、構成のための粉末、慣用的な薬学的運用にあわせたエアロゾル調製物の形態での経口投与のための形態）の投与に関して選択された適切なキャリア材料とともに投与される。他の適切な製剤は、ゲル、エリキシル、分散可能な顆粒、シロップ、懸濁物、クリーム、ローション、溶液、エマルジョン、懸濁液および分散液などである。徐放性に好適な投薬形態としては、活性成分が含浸されかつタブレットの形態に成形された、異なる崩壊速度または徐放性のポリマーマトリックスの層を複数含む層状タブレット、あるいは、このように活性成分が含浸または封入された多孔性ポリマーマトリックスを含むカプセルが挙げられる。本発明の薬学的組成物は、５～９５重量％のペプチドから構成され得る。

【０１３３】

ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、滑石、マンニトール、エチルアルコール（カプセルに充填された液体）が、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤および／または希釈剤として用いられ得る。

【０１３４】

好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖、コーン甘味料、天然および合成のゴム（例えば、アカシア）、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよびワックスが挙げられる。これらの投薬形態における使用について言及され得る潤滑剤としては、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロースおよびグアールガムなどが挙げられる。甘味剤、香味料および防腐剤もまた、適切に含まれ得る。上述した用語のいくつか（すなわち、崩壊剤、希釈剤、潤滑剤および結合剤など）は、以下にてより詳細に述べる。

【０１３５】

さらに、本発明の薬学的組成物を徐放性の形態に製剤して、この薬学的組成物または活性成分の何れか１つ以上の放出速度を制御することによって、治療効果を最適化してもよい。徐放性に好適な投薬形態としては、活性成分が含浸されかつタブレット形態に成形された、異なる崩壊速度または徐放性のポリマーマトリックスの層を複数含む層状タブレット、あるいは、このように活性成分が含浸または封入された多孔性ポリマーマトリックスを含むカプセルが挙げられる。

【０１３６】

吸入に適したエアロゾル調製物としては、溶液および粉末状の固体を挙げることができ、当該エアロゾル調製物は、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、窒素などの不活性な圧縮ガス）との組合せであり得る。

【０１３７】

坐剤を調製する場合は、低融点のワックス（例えば、カカオバターのような脂肪酸グリ

セリドの混合物）を最初に溶解し、攪拌または同様の混合によって、活性成分を溶解物中に均一に分散させる。次いで、溶解した均一混合物を、好適なサイズの鋳型中に注ぎ込み、冷して、凝固する。

【０１３８】

また、経口投与または非経口投与のために、使用直前に液体形態の調製物に変換されることが意図される固体状の調製物も含まれる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。

【０１３９】

本発明のペプチドはまた、経皮的に投与され得る。経皮用組成物は、クリーム状、ローション状、エアロゾル状および／またはエマルジョン状の形態をとることができ、経皮用組成物は、その目的のためにこの分野において慣用的である、マトリックスの、または貯蔵型の経皮パッチ内に含まれ得る。

【０１４０】

本発明のペプチドの経皮用製剤は、循環血液中への上記ペプチドのバイオアベイラビリティを上昇させることが知られている。ペプチド投与における１つの問題点は、水性環境における不溶性物質の形成に起因する、または分解に起因する、生物活性の消失である。よって、ペプチドを必要とする患者に対して投与するときの、ペプチドの流動性の維持および生物学的活性の維持のために、ペプチドの安定性が必要である。

【０１４１】

医薬品に活性のある因子を提供するための従来の試みとしては、ポリマーマトリックス内に医薬品を取り込ませる方法があり、これによって、活性成分が全身循環内へ放出される。活性な因子の徐放性の送達手段として公知なものは、例えば、米国特許第４２３５９８８号、米国特許第４１８８３７３号、米国特許第４１００２７１号、米国特許第４４７４７５１号、米国特許第４４７４７５２号、米国特許第４４７４７５３号または米国特許第４４７８８２２号内に開示されており、徐放性の送達手段は、薬学的に活性な化学物質を粘膜へ送達するための、ポリマー性の薬学的ビヒクルに関する。薬学的キャリアは、特定のポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレン縮合物の水溶液である。これらのポリマー性の薬学的ビヒクルは、粘膜による薬剤の吸収を増加させるために提供されること、および２つ以上の因子によって薬剤の作用時間を長くするために提供されることが記載されている。置換基は、ポリオキシプロピレンとポリオキシエチレンとのブロックコポリマーであって、薬剤（例えば、インスリン）の安定化に用いられる。

【０１４２】

ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンのブロックコポリマー（ポロキサマー）の水溶液は、ペプチドの安定化剤として有用である。ペプチドの安定化剤として機能するだけでなく、ポロキサマーは、ペプチドの送達のための優れたビヒクルを提供し、生理学的に受容可能でもある。ポロキサマーは、Pluronicsという商標名（例えば、Pluronic F127、Pluronic P85、Pluronic F68）としても知られているが、界面活性剤としての特性を備えており、この特性によって工業的な用途において有用であり得る。他の面では、ポロキサマーは、疎水性物質または油性物質の水溶性を増加させたり、異なる疎水性を有する２つの物質の混和性を増加させたりするために用いられ得る。よって、これらのポリマーは、一般に、工業用途、化粧品、および医薬品に用いられる。これらのポリマーはまた、薬剤の送達に適用するためのモデルシステムとして用いられている。ポロキサマーに基づいた薬学的組成物の、生物学的に引き起こされるインサイチュでのゲル化は、この分野において公知であり（例えば、米国特許第５２５６３９６号）、ポロキサマー４０７および水を特定の濃度にて含む組成物が記載されている。

【０１４３】

用語カプセルは、活性成分を含む組成物を保持または内包するための、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、または変性ゼラチンもしくはデンプンから構成された、特別な容器または囲いをいう。殻の固いカプセルは、典型的には、ゲル強度が相対的に高い骨とブタ皮膚由来のゼラチンとの混合物から構成される。上記カプセルはそれ自体が、少量

の染料、不透明化因子、可塑剤および防腐剤を含み得る。

【０１４４】

タブレットは、活性成分を適切な希釈剤とともに含む、加圧または成形された固体の投薬形態が意図される。タブレットは、当業者に周知の湿潤造粒、乾燥造粒、または圧縮によって得られる混合物もしくは顆粒の加圧によって調製され得る。

【０１４５】

経口ゲルは、親水性の半固体マトリックス中に分散または安定化された活性成分をいう。

【０１４６】

構成のための粉末は、活性成分および適切な希釈剤を含む粉末ブレンドのことをいい、これは、水またはジュースの中に懸濁され得る。新生児、幼児および／または乳児への、このような経口投与形態の一例は、粉末ミルクおよびミルクのホエイ粉末から生成されたヒト母乳の代替物である。ヒト母乳の代替物は、必要に応じて、そして部分的に、ラクトースと置き換えられる。

【０１４７】

ヒト母乳は、流体の複合体であり、栄養素および非栄養性の生物活性成分が豊富である。ヒト母乳は、新生児によって必要とされる栄養素を全て含んでいる。このような栄養素としては、代謝性成分（脂質、タンパク質および炭水化物）、水、ならびに、組織の増殖および発達のための母材（例えば、脂肪酸、アミノ酸、ミネラル、ビタミンおよび微量成分）が挙げられる。

【０１４８】

脂質の９８％よりも多くが、トリグリセリドの形態である。オレイン酸およびパルミチン酸が、母乳トリグリセリド中で最も豊富な脂肪酸であり、必須脂肪酸の割合が比較的高く、リノレン酸、長鎖多価不飽和脂肪酸（例えばアラキドン酸およびドコサヘキサ塩酸）が続く。これら長鎖脂肪酸は、脳組織および神経組織の構成要素であり、精神および視覚の発達のために幼少期に必要とされる。母乳の脂質成分は、脂溶性の微量栄養素（例えばプロスタグランジン、ならびにビタミンＡ、ビタミンＤ、ビタミンＥおよびビタミンＫ）のための、トランスポータービヒクルである。

【０１４９】

母乳中の窒素含有成分の約７５％がタンパク質である。非タンパク質の窒素物質としては、尿素、ヌクレオチド、ペプチド、遊離アミノ酸およびＤＮＡが挙げられる。母乳のタンパク質は、２つのカテゴリーに分けられ得る：ミセルのカゼインタンパク質および水性のホエイタンパク質（これらは約４０：６０の比で存在する。）。カゼインは比較的小さな容量のミセルを形成し、幼児の胃内にて、柔らかな、柔毛性のカードを生成する。ホエイタンパク質の大部分が、ラクトアルブミン、ラクトフェリン、分泌性ＩｇＡ、および血清アルブミンであり、他の多くのタンパク質およびペプチドは少量にて存在する。

【０１５０】

主要な炭水化物はラクトースである。ラクトースは、ラクトアルブミンが関与する反応によって乳腺上皮細胞にてグルコースから産生される二糖である。

【０１５１】

母乳は、栄養成分に加えて、非栄養学的でかつ有益な機能を有する生物活性成分を多く含んでいる。これらの生物活性成分としては、広範な特異的および非特異的な抗菌因子；サイトカインおよび抗炎症性物質；ならびにホルモン、増殖調節因子および消化酵素が挙げられる（表１）。これらの多くは、複数の活性を有している。これらの成分は、特に、幼弱な乳児に重要である。なぜなら、幼少時には、宿主防御系および消化系が未成熟だからである。

【０１５２】

【表１】

表１：母乳の非栄養成分の例

抗菌因子	増殖因子
分泌性 IgA, IgM, IgG ラクトフェリン リゾチーム 補体 C3 白血球 ビフィズス因子 脂質および脂肪酸 抗ウイルス性のムチン， GAGs オリゴ糖	上皮増殖因子(EGF) 神経成長因子(NGF) インスリン様増殖因子 (IGF) トランスフォーミング増殖因子 (TGF) タウリン ポリアミン類
サイトカインおよび抗炎症性因子	**消化酵素**
腫瘍壊死因子 インターロイキン インターフェロン プロスタグランジン 抗キモトリプシン 抗トリプシン 血小板活性化因子	アミラーゼ 胆汁酸刺激エステラーゼ 胆汁酸刺激リパーゼ リポタンパク質リパーゼ
ホルモン	**トランスポーター**
泌乳のフィードバック阻害因子(FIL) インスリン プロラクチン 甲状腺ホルモン コルチコステロイド ACTH オキシトシン カルシトニン 副甲状腺ホルモン エリスロポエチン	ラクトフェリン (Fe) 葉酸結合因子 コバラミン結合因子 IgF 結合因子 チロキシン結合因子 コルチコステロイド結合因子

【０１５３】

母乳以外の乳児用の製剤は、医療団体が栄養学的に１歳以下の乳児に受容可能であると認定している他の乳児用ミルクのみであり、牛乳は推奨されていない。なぜなら、牛乳では、タンパク質および電解質（塩）の含量が高いため、乳児の未成熟な腎臓が害を受けかねないからである。乳児用の製剤には以下の栄養素が含まれるべきである：タンパク質、脂肪、リノレン酸、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、チアミン（ビタミンＢ１）、リボフラビン（ビタミンＢ２）、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ナイアシン、葉酸、パントテン酸、カルシウム、金属（マグネシウム、鉄、亜鉛、マンガン、銅）、リン、ヨウ素、塩化ナトリウム、塩化カリウム。さらに、牛乳を用いずに作製されている製剤は、ビオチン、コリンおよびイノシトールを含まねばならない。低アレルギー性の製剤は、特定の健康問題を有する乳幼児においてある種の合併症が発症する可能性を低減させる。乳幼児用の製剤は、アミノ酸原料から合成され得る。この種の製剤は、その特化した特性に起因して、時折、基本的な乳児用の製剤または医療食品といわれる。

【０１５４】

活性成分および適切な希釈剤を含み、水またはジュースの中にて懸濁され得る粉末ブレンドは、スプレードライによって製造され得る。

【０１５５】

スプレードライは、最後まで残った部分的な水を取り除くために最も好適なプロセスであることが知られている。なぜなら、スプレードライは、ミルクの価値ある特性をなお保持しながら、ミルクの濃縮物を粉末に変換し得るからである。全てのスプレードライ機の原理は、濃縮物を多くの小滴に変換し、次いで速い熱気流にこの小滴を曝露するものである。小滴の非常に大きな表面積のために、水分はほぼ直ちに蒸発し、小滴は粉末粒子に変

換される。

【０１５６】

粉ミルクは、ミルクの乾燥固体から構成される粉末である。粉ミルクは、液体のミルクよりも保存期間がかなり長く、含水量が低いため冷蔵の必要性がない。

【０１５７】

インスタントの粉ミルクは、乾燥した粉ミルクの粒子を部分的に再度水和して、これらの粒子を粘着性かつ塊にすることによって製造される。次いで、乾燥によって水が除去され、その結果、粉末粒子の間に取り込まれる空気の量が増加する。

【０１５８】

粉ミルクの製造は、大規模で行われるプロセスである。このプロセスでは、水は穏やかに除去され、ミルクの所望される天然の特性（例えば、色、香り、水溶性、栄養価）は全て保持される。

【０１５９】

ミルクを粉末化するプロセスとしては、スプレードライ、流体ベッドプロセッシング、抽出、蒸発および凍結乾燥が挙げられる。他のプロセスは、凍結濃縮、濾過およびホモジナイズである。

【０１６０】

本発明の人工母乳製剤または母乳代替物は、好ましくは、母乳製剤（市販の母乳製剤（特に粉末形態のもの）が挙げられる。）に本発明のペプチドを添加することによって調製される。本発明のペプチドは、好ましくは、３～１００μｇのペプチド／１００ｍＬの（市販の）母乳製剤の量で添加され、より好ましくは、５～７０μｇ／１００ｍＬ、最も好ましくは、１０～４０μｇ／１００ｍＬの母乳製剤の量で添加される。

【０１６１】

好適な希釈剤は、組成物または投薬形態の大部分を通常構成する物質である。好適な希釈剤としては、糖（例えばラクトース、スクロース、マンニトールおよびソルビトール）、（コムギ、トウモロコシ、コメおよびジャガイモに由来する）デンプン、およびセルロース（例えば微晶性のセルロース）が挙げられる。組成物中の希釈剤の量は、組成物全量の約５～約９５重量％の範囲であり得、好ましくは約２５～約７５重量％の範囲であり得、より好ましくは約３０～約６０重量％の範囲であり得、最も好ましくは約４０～約５０重量％の範囲であり得る。

【０１６２】

用語「崩壊剤」は、組成物をバラバラにして（崩壊させて）薬物を放出することを補助するために添加される材料をいう。好適な崩壊剤としては、デンプン、「冷水に可溶性の」改変されたデンプン（例えば、カルボキシメチルナトリウムデンプン）、天然および合成のゴム（例えば、イナゴマメ、インドゴム、グアールゴム、トラガカントおよび寒天）、セルロース誘導体（例えば、メチル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）、微晶性のセルロースおよび架橋された微晶性のセルソース（例えばクロスカルメロース（croscarmellose）ナトリウム）、アルギン酸塩（例えば、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウム）、クレー（例えば、ベントナイト）、ならびに発泡性の混合物が挙げられる。組成物中の崩壊剤の量は、組成物の約１～約４０重量％の範囲であり得、好ましくは、組成物の約２～約３０重量％であり、より好ましくは、組成物の約３～約２０重量％であり、最も好ましくは、組成物の約５～約１０重量％である。

【０１６３】

結合剤は、粉末を一緒に結合または「接着」し、顆粒を形成することによって粉末を凝集し、その結果、製剤中にて「接着剤」として機能する物質として特徴付けられる。結合剤は、希釈剤または充填剤においてすでに利用可能である凝集強度を付加する。好適な結合剤としては以下が挙げられる：糖（例えばスクロース、ならびにコムギ、トウモロコシ、コメおよびジャガイモに由来するデンプン）；天然ゴム（例えば、アカシア、ゼラチンおよびトラガカント）；海草に由来する物質（例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸カルシウムアンモニウム）；セルロース材料（例えばメチルセルロース

、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）；ポリビニルピロリドン；および無機物（例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム）。組成物中の結合剤の量は、組成物の約１～約３０重量％の範囲であり得、好ましくは、組成物の約２～約２０重量％であり、より好ましくは、組成物の約３～約１０重量％であり、さらにより好ましくは、組成物の約３～約６重量％である。

【０１６４】

潤滑剤は、摩擦または磨耗を低減させることによって、加圧された後のタブレット、顆粒等を鋳型または金型から開放することを可能にするために投薬形態に添加される物質をいう。好適な潤滑剤としては、以下が挙げられる：ステアリン酸金属塩（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸カリウム）；ステアリン酸；高融点ワックス；および水溶性の潤滑剤（例えば、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコールおよびＤ，Ｌ－ロイシン。潤滑剤は、通常加圧前のまさに最後の段階で添加される。なぜなら、潤滑剤が、顆粒の表面および顆粒間に存在し、タブレットのその部分が加圧されることが必要であるからである。組成物中の潤滑剤の量は、組成物の約０．０５～約１５重量％の範囲であり得、好ましくは、組成物の約０．２～約５重量％であり、より好ましくは、組成物の約０．３～約３重量％であり、さらにより好ましくは、組成物の約０．３～約１．５重量％である。

【０１６５】

滑剤は、固化を防止し、顆粒化の流動特性を改善し、その結果、流動を滑らかにかつ均一にする材料である。好適な滑剤としては、二酸化ケイ素および滑石が挙げられる。組成物中の滑剤の量は、組成物の約０．０１～約１０重量％の範囲であり得、好ましくは、全組成物の約０．１～約７重量％であり、より好ましくは、組成物の約０．２～約５重量％であり、さらにより好ましくは、組成物の約０．５～約２重量％である。

【０１６６】

着色剤は、組成物または投薬形態を着色する賦形剤である。このような賦形剤としては、食品等級の染料、および好適な吸着剤（例えばクレーまたは酸化アルミニウム）上に吸着された食品等級の染料が挙げられる。着色剤の量は、組成物の約０．０１～約１０重量％を変動し得、好ましくは、組成物の約０．０５～約６重量％であり、より好ましくは、組成物の約０．１～約４重量％であり、さらに最も好ましくは、組成物の約０．１～約１重量％である。

【０１６７】

本発明のペプチドは、多粒子、分離した粒子、公知の投薬形態を形成するために使用され得、これらの総量は、薬剤の意図される治療上有用な投与量に相当する。経口にて取り込まれる場合に、多粒子は、概して胃腸管内で自由に分散し、吸収を最大化する。特定の例が米国特許第６０６８８５９号に記載されており、徐放性のアジスロマイシンを提供する多粒子が開示されている。多粒子の別の利点は、薬剤の改善された安定性である。多粒子のポロキサマー成分は非常に不活性であり、これにより薬剤の分解を最小化する。

【０１６８】

しかし、製剤の問題は、多粒子を形成するためにしばしば使用される融解－凝結プロセスにより生じる。多粒子は、好ましくは球状のビーズまたはスフェアに形成される。いくつかのキャリアは、融解され次いで固化された場合に、球状のビーズを形成せずに、棒状、糸状、または他の非球形形状に固化され得る。この結果として、非常に不揃いな形状の多粒子が形成される。このような多粒子を投薬形態に処理することは困難である。この問題は、例えばＷＯ２００７１０４１７３によって解決されており、ここで、粒子は、ポロキサマー、樹脂および／またはトコフェロールからなり、薬物（例えばインスリン）と一緒になってミセルを形成する。ミセル形成は、多くの栄養素の体内への吸収に不可欠である。肝臓にて形成され、胆嚢から分泌される胆汁の塩によって、脂肪酸のミセルが形成されるようになる。これにより、複雑化した脂質およびミセル内にある脂溶性ビタミンが小腸によって吸収されるようになる。ミセルはおおよそ球状の形状をしている。好ましくは

、本発明のペプチドは、薬物を必要とする患者への経口投与に好適なミセルを形成するために、ポロキサマーおよび樹脂とともに製剤される。

【０１６９】

液体形態の調製物としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。例としては、非経口の注射剤用の水もしくは水とプロピレングリコールとの溶液、または経口液剤、経口懸濁液および経口エマルジョン用の甘味料および乳白剤の添加が言及され得る。液体の形態の調製物としてはまた、鼻腔内投与のための溶液が挙げられる。

【０１７０】

他の好ましい薬学的組成物は、緩衝化された溶液である。用語緩衝液、緩衝系、緩衝溶液および緩衝化された溶液は、水素イオン濃度（すなわちｐＨ）を参照して用いられる場合に、酸またはアルカリの添加に対する、あるいは溶媒を用いた希釈に対するｐＨの変化に抵抗することができる系（特に水溶液）のことをいう。好ましい緩衝液の系は、以下からなる群より選択される：ギ酸塩（ｐＫａ＝３．７５）、乳酸塩（ｐＫａ＝３．８６）、安息香酸（ｐＫａ＝４．２）、シュウ酸塩（ｐＫａ＝４．２９）、フマル酸塩（ｐＫａ＝４．３８）、アニリン（ｐＫａ＝４．６３）、酢酸塩緩衝液（ｐＫａ＝４．７６）、クエン酸塩緩衝液（ｐＫａ２＝４．７６，ｐＫａ３＝６．４）、グルタミン酸塩緩衝液（ｐＫａ＝４．３）、リン酸塩緩衝液（ｐＫａ＝７．２０）、コハク酸塩（ｐＫａ１＝４．９３；ｐＫａ２＝５．６２）、ピリジン（ｐＫａ＝５．２３）、フタル酸塩（ｐＫａ＝５．４１）；ヒスチジン（ｐＫａ＝６．０４）、ＭＥＳ（２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸；ｐＫａ＝６．１５）；マレイン酸（ｐＫａ＝６．２６）；カコジル酸塩（ジメチルアルシン酸塩、ｐＫａ＝６．２７）、カルボン酸（ｐＫａ＝６．３５）、ＡＤＡ（Ｎ－（２－アセタミド）イミノ－二酢酸（ｐＫａ＝６．６２）；ＰＩＰＥＳ（４－ピペラジンビス－（エタンスルホン酸；ＢＩＳ－ＴＲＩＳ－プロパン（１，３－ビス［トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミノ］－プロパン）、ｐＫａ＝６．８０）、エチレンジアミン（ｐＫａ＝６．８５）、ＡＣＥＳ　２－［（２－アミノ－２－オキソエチル）アミノ］エタンスルホン酸；ｐＫａ＝６．９）、イミダゾール（ｐＫａ＝６．９５）、ＭＯＰＳ（３－（Ｎ－モルフィン）－プロパンスルホン酸；ｐＫａ＝７．２０）、ジエチルマロン酸（ｐＫａ＝７．２）、ＴＥＳ（２－［トリス（ヒドロキシメチル）メチル］アミノエタンスルホン酸；ｐＫａ＝７．５０）およびＨＥＰＥＳ（Ｎ－２－ヒドロキシエチルピペラジン－Ｎ’－２－エタンスルホン酸；ｐＫａ＝７．５５）の緩衝液、あるいは３．８～７．７の間のｐＫａを有する他の緩衝液。

【０１７１】

カルボン酸緩衝液の群（例えば、酢酸塩緩衝液、二カルボン酸緩衝液（例えば、フマル酸塩、酒石酸塩およびフタル酸塩の緩衝液）、および三カルボン酸緩衝液（例えばクエン酸塩の緩衝液）が好ましい。好ましい緩衝液の別の群は、無機酸の緩衝液（例えば、硫酸塩、ホウ酸塩、炭酸塩、シュウ酸塩、水酸化カルシウムおよびリン酸塩の緩衝液）である。好ましい緩衝液の別の群は、窒素含有緩衝液（例えば、イミダゾール、ジエチレンジアミンおよびピペラジン）である。

【０１７２】

また、スルホン酸緩衝液（例えば、ＴＥＳ、ＨＥＰＥＳ、ＡＣＥＳ、ＰＩＰＥＳ、［（２－ヒドロキシ－１，１－ビス（ヒドロキシメチル）エチル）アミノ］－１－プロパンスルホン酸（ＴＡＰＳ）、４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－プロパンスルホン酸（ＥＰＰＳ）、４－モルホリンプロパンスルホン酸（ＭＯＰＳ）およびＮ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－２－アミノエタンスルホン酸（ＢＥＳ））が好ましい。

【０１７３】

好ましい緩衝液の別の群は、グリシン緩衝液（例えば、グリシン、グリシル－グリシン、グリシル－グリシル－グリシン、Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）グリシン、およびＮ－［２－ヒドロキシ－１，１－ビス（ヒドロキシ－メチル）エチル］グリシン（トリシン））である。

【０１７４】

以下に挙げるアミノ酸の緩衝液もまた好ましい：グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、システイン、メチオニン、プロリン、４－ヒドロキシプロリン、Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルリジン、３－メチルヒスチジン、５－ヒドロキシリジン、Ｏ－ホスホセリン、γ－カルボキシグルタミン酸、ε－Ｎ－アセチルリジン、ω－Ｎ－メチルアルギニン、シトルリン、オルニチン、およびこれらの誘導体。以下の表２に記載の緩衝液もまた、好ましい。

【０１７５】

【表２】

表２：好ましい緩衝液

効果的なｐＨの範囲	pKa 25° C	緩衝液
2.7-4.2	3.40	リンゴ酸塩(pK1)
3.0-4.5	3.75	ギ酸塩
3.0-6.2	4.76	クエン酸塩(pK2)
3.2-5.2	4.21	コハク酸塩(pK1)
3.6-5.6	4.76	酢酸塩
3.8-5.6	4.87	プロピオン酸塩
4.0-6.0	5.13	リンゴ酸塩(pK2)
4.9-5.9	5.23	ピリジン
5.0-6.0	5.33	ピペラジン (pK1)
5.0-7.4	6.27	カコジル酸塩
5.5-6.5	5.64	コハク酸塩(pK2)
5.5-6.7	6.10	MES
5.5-7.2	6.40	クエン酸(pK3)
5.5-7.2	6.24	マレイン酸(pK2)
5.5-7.4	1.70, 6.04, 9.09	ヒスチジン
5.8-7.2	6.46	bis-tris
5.8-8.0	7.20	リン酸塩(pK2)
6.0-12.0	9.50	エタノールアミン
6.0-7.2	6.59	ADA
6.0-8.0	6.35	炭酸塩(pK1)
6.1-7.5	6.78	ACES
6.1-7.5	6.76	PIPES
6.2-7.6	6.87	MOPSO
6.2-7.8	6.95	イミダゾール
6.3-9.5	6.80, 9.00	BIS-TRIS プロパン
6.4-7.8	7.09	BES
6.5-7.9	7.14	MOPS
6.8-8.2	7.48	HEPES
6.8-8.2	7.40	TES
6.9-8.3	7.60	MOBS
7.0-8.2	7.52	DIPSO
7.0-8.2	7.61	TAPSO
7.0-8.3	7.76	トリエタノールアミン (TEA)
7.0-9.0	0.91, 2.10, 6.70, 9.32	ピロリン酸塩
7.1-8.5	7.85	HEPPSO
7.2-8.5	7.78	POPSO

【０１７６】

緩衝液は、２．７～８．５の範囲の効果的なｐＨを有しているものが好ましく、３．８～７．７の範囲の効果的なｐＨを有しているものがより好ましい。各緩衝液についての効果的なｐＨ範囲は、ｐＫａ＝－１～ｐＫａ＝＋１として規定され、ここで、Ｋａは、緩衝液中の弱酸についてのイオン化傾向であり、ｐＫａ＝－ｌｏｇＫである。

【０１７７】

薬学的な使用に好適な緩衝液が最も好ましく、例えば、患者への投与に好適な緩衝液（例えば、酢酸塩緩衝液、炭酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、フマル酸塩緩衝液、グルタミン酸塩緩衝液、乳酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液、フタル酸塩緩衝液、およびスクシン酸塩緩衝液）が好ましい。一般的に使用される薬学的緩衝液の特に好ましい例は、酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、グルタミン酸塩緩衝液およびリン酸塩緩衝液である。また、最も好ましいものは、カルボン酸緩衝液の群である。本明細書中にて使用される場合、用語「カルボン酸緩衝液」は、一カルボン酸緩衝液、二カルボン酸緩衝液および三カルボン酸緩衝液をいう。もちろん、緩衝液の組合せ、特に本明細書中にて言及される緩衝液の組合せは、本発明に有用である。

【０１７８】

好適な薬学的緩衝液のいくつかは、クエン酸塩緩衝液（好ましくは、製剤における最終濃度が約２０～２００ｍＭであり、より好ましくは、最終濃度が約３０～１２０ｍＭである。）、酢酸塩緩衝液（好ましくは、製剤における最終濃度が約２０～２００ｍＭである。）、またはリン酸塩緩衝液（好ましくは、製剤における最終濃度が約２０～２００ｍＭである。）である。

【０１７９】

本発明のペプチドを製剤および投与するための技術は、"Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton PAに見出され得る。本明細書中にて言及されるペプチドを含む好適な組成物は、ペプチドが好適な薬学的液体キャリアに溶解した溶液であっても、任意の他の製剤（例えば、タブレット、ピル、フィルム状タブレット、コーティングされたタブレット、糖衣錠、カプセル、粉末および沈殿物、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁物およびエマルジョンなど）であってもよい。

【０１８０】

特に好ましい薬学的組成物は、吸入による投与または静脈内投与に好適な凍結乾燥された調製物（凍結乾燥物）である。好ましい凍結乾燥された調製物を調製するために、本発明のペプチドは４～５％（ｗ／ｖ）のマンニトール溶液中に溶解され、次いで、この溶液が凍結乾燥される。マンニトール溶液はまた、上述した好適な緩衝液中に調製され得る。

【０１８１】

好適な凍結保護剤／分散保護剤（他で充填剤または安定化剤ともいう。）のさらなる例としては、チオールフリーのアルブミン、免疫グロブリン、ポリアルキレンオキシド（例えば、ＰＥＧ、ポリプロピレングリコール）、トレハロース、グルコース、スクロース、ソルビトール、デキストラン、マルトース、ラフィノース、スタキオース、および他の糖（例えばＷＯ９７／２９７８２参照）が挙げられるが、マンニトールが好ましく用いられる。これらは、慣用的な凍結乾燥技術において慣用的な量で使用され得る。凍結乾燥の方法は、薬学的製剤の調製に関する技術分野において周知である。

【０１８２】

吸入による投与について、凍結乾燥された調製物の粒子直径は、好ましくは２～５μｍの間であり、より好ましくは、３～４μｍの間である。凍結乾燥された調製物は、吸入器（例えば、OPTINEB（登録商標） inhalatorまたはVENTA-NEB（登録商標） inhalator (NEBU-TEC, Elsenfeld, Germany)）を用いる投与に特に好適である。凍結乾燥された生成物は、滅菌水、または吸入投与に好適な他の液体中に再度水和され得る。

【０１８３】

また、静脈内投与のために、凍結乾燥された生成物は、滅菌水、または静脈内投与に好適な任意の他の液体の中に再度水和され得る。

【０１８４】

投与のために、滅菌水、または別の好適な液体の中に再度水和した後、凍結乾燥された調製物は、再度水和されたペプチド調製物について、標的組織（すなわち、静脈内投与についての血液、または吸入投与についての肺組織）のおおよその生理学的浸透圧を有するべきである。よって、再度水和された製剤は実質的に等張性であることが好ましい。

【０１８５】

静脈内投与、経口投与、または吸入投与についての好ましい投薬量濃度は、１００～２０００μモル／ｍＬの間であり、より好ましくは、２００～８００μモル／ｍＬの間である。これらは、母乳代替物、人工母乳製剤、または本明細書中にて開示される薬学的組成物中におけるペプチドの好ましい範囲でもある。

【０１８６】

〔栄養補助食品〕

本発明のさらに別の態様は、開示されたペプチドの栄養補助食品としての使用に関する。この栄養補助食品は、好ましくは経口投与用であり、とりわけ、非限定的に、新生児、幼児および／または乳児に投与するためのものである。栄養補助食品は、食事を補うためのものである。これらの生産品における「食事材料」には、追加で以下のものを含んでいてもよい：ビタミン、ミネラル、ハーブまたは他の植物、アミノ酸、ならびに酵素、器官組織、腺および代謝産物などの物質。栄養補助食品は、タブレット、カプセル、ソフトゲル、ジェルキャップ、液剤または粉末などの形態に製造され得る。

【０１８７】

〔治療方法〕

本発明の別の態様は、癌、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患、または代謝性疾患、あるいは本明細書に開示されているその他の疾患、感染症、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、あるいは心臓および脈管の疾患を予防および／または治療する方法である。この方法は、投与を必要とする患者に対して、本発明によるペプチドHis-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHを含む薬学的組成物を上述した疾患を治療するに効果的である、治療的に有効な量で投与する工程を包含する。

【０１８８】

したがって、用語「予防」または「治療」は、感染症、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患または心臓および脈管の疾患の症状を防止するか、抑制するか、または停止させるために、本発明のペプチドを投与することを含む。いくつかの例において、本発明のペプチドを用いた治療は、感染症、自己免疫疾患、繊維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患または心臓および脈管の疾患の症状を防止するか、抑制するか、または停止させる他の保護化合物と組み合わせて行われる。

【０１８９】

本明細書において用いられる場合、用語「活性剤」または「治療剤」は、感染症、自己免疫疾患、繊維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、心臓および脈管の疾患、または本明細書に開示されている他の疾患の症状および／または進行を防止するか、抑制するか、または停止させることができる因子をいう。

【０１９０】

本明細書において用いられる場合、用語「治療効果」は、感染症、自己免疫疾患、繊維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、または心臓および脈管の疾患の症状および／または進行を防止するか、抑制するか、または停止させるための保護効果が効果的に提供されることをいう。

【０１９１】

本明細書において用いられる場合、用語「治療的に有効な量」は、治療を必要としている被験体または患者に、上記定義による治療効果を生み出すために十分な、本発明のペプチドの量を意味する。

【０１９２】

本明細書において用いられる場合、用語「被験体」または「患者」は、あらゆる哺乳動物を意味しており、非限定的にヒトを含み、本発明の組成物が投与され得るヒトの患者または被験体を含むものである。用語「哺乳動物」は、ヒトの患者および非ヒト霊長類、ならびに、ウサギ、ラットおよびマウスなどの実験動物、ならびに他の動物を含むものである。

【０１９３】

本発明のペプチドは、癌、自己免疫疾患、繊維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、感染症、肺疾患、心臓および脈管の疾患、または代謝性疾患、あるいは本明細書に記述されているその他の疾患の予防および／または治療のために、別の治療用化合物との併用投与によって、使用することができる。本明細書において、化合物、治療剤または公知の薬剤と本発明のペプチドとの「併用投与」という用語は、公知の薬剤およびペプチドの両方が治療効果を有する場合に、公知の薬剤およびペプチドを投与することを意味している。いくつかの場合において、この治療効果は、相乗作用をもたらす。このような同時投与は、本発明のペプチドの投与と同時に（すなわち、一緒に）、投与の前に、または投与に続けて、薬剤を投与することであり得る。当業者は、特定の薬剤および本発明のペプチドの投与についての、適切なタイミング、手順および投与量を容易に決定するであろう。

【０１９４】

〔ペプチド活性の定義〕

以下のａ）～ｇ）に挙げた活性のいずれか１つを示した場合に、ペプチドは治療活性を有すると判断される。

【０１９５】

ａ）ペプチドが、過剰に活性化されている生物学的な経路の活性を阻害し得る。

【０１９６】

ｂ）ペプチドが、過剰に産生された生物学的分子の産生を阻害し得る。

【０１９７】

ｃ）ペプチドが、過剰に産生された生物学的分子の活性を阻害し得る。

【０１９８】

ｄ）ペプチドが、活性が低下している生物学的な経路の活性を増加し得る。

【０１９９】

ｅ）ペプチドが、産生が減少している生物学的分子の産生を増加し得る。

【０２００】

ｆ）ペプチドが、産生が減少している生物学的分子の活性を模倣し得る。

【０２０１】

ｇ）ペプチドが、癌、感染症、自己免疫疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、または心臓および脈管の疾患、あるいは本明細書に開示されているその他の疾患の症状および／または進行を防止するか、抑制するか、または停止することができる。

【０２０２】

本明細書において用いられる場合、「阻害」は、生物学的な経路の活性もしくは産生または分子の活性が１０～１００％低下することとして規定される。より好ましくは、生物学的な経路の活性もしくは産生または分子の活性が２５～１００％低下することである。さらにより好ましくは、生物学的な経路の活性もしくは産生または分子の活性が５０～１００％低下することである。

【０２０３】

本明細書において用いられる場合、「増加」は、生物学的な経路もしくは分子の、活性または産生が１０～１００％増加することとして規定される。より好ましくは、生物学的な経路の活性もしくは産生または分子の活性が２５～１００％増加することである。さらにより好ましくは、生物学的な経路の活性もしくは産生または分子の活性が５０～１００％増加することである。

【０２０４】

本明細書において用いられる場合、「模倣」は、産生が減少している生物学的分子に依

存している生物学的な経路の活性が１０～１００％増加することとして規定される。より好ましくは、生物学的な経路の活性が２５～１００％増加することである。さらに好ましくは、生物学的な経路の活性が５０～１００％増加することである。

【０２０５】

〔ペプチド〕

以下の本発明のペプチドは、癌、感染症、自己免疫疾患、繊維性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患あるいは心臓および脈管の疾患を予防および／または治療するための治療剤としての活性について試験された。このペプチドは、以下のアミノ酸配列を有している：His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH（グルカゴン様ペプチド１（１－３７）；ＧＬＰ－１）。

【０２０６】

ペプチド配列His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OHの後の括弧に記載した用語「グルカゴン様ペプチド１（１－３７）；ＧＬＰ－１」は、上記ペプチドの略語または同義語である。

【０２０７】

さらに本発明は、医薬中の薬学的に活性な因子として（すなわち薬物として）、上述したペプチドを使用することに関する。本発明のペプチドの利点としては、本ペプチドは、本明細書中において言及された特定の症状のために一般的に使用される薬剤と比べて毒性が低いこと、本ペプチドは副作用がより少ないこと、特定の疾患を長期間治療するために使用することが可能であること、および容易に投与できることが挙げられる。さらに本ペプチドは、特定の標的に対して選択的であり、生理的条件下において有毒なまたは有害な分解産物が形成されない。

【０２０８】

本明細書において使用される場合、用語「ペプチド」または「本発明のペプチド」は、上述したペプチドの塩、脱保護された形態、アセチル化された形態、脱アセチル化された形態、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、プロドラッグおよび水和物をもいうものとする。ペプチドのジアステレオマーは、１つ以上のアミノ酸の立体化学中心またはキラル中心が変化するときに得られる。エナンチオマーは、全てのキラル中心において正反対の空間的配置を有している。

【０２０９】

用語「プロドラッグ」は、生理条件下において上述したペプチドを生成し得るか、または放出し得る任意の前駆体化合物のことをいう。このようなプロドラッグ、即ち前躯体分子は、例えば、選択的に切断されて本発明のペプチドを形成する巨大ペプチドである。またプロドラッグは、カルボン酸基および／またはアミノ基において特別な保護基を有する保護されたアミノ酸である。

【０２１０】

アミノ基に適した保護基は、ベンジルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ）、ホルミルおよびアセチル基またはアシル基である。カルボン酸基に適した保護基は、ベンジルエステルまたはｔ－ブチルエステルなどのエステルである。

【０２１１】

本発明は、上述したペプチドにアミノ酸の置換、欠失、付加がなされているペプチドであって、上記にて示した基本的なペプチド配列の治療活性を維持しているペプチドもまた包含している。アミノ酸の置換および付加には、標準的なＤアミノ酸およびＬアミノ酸や、例えばアミド化したアミノ酸およびアセチル化したアミノ酸などの修飾アミノ酸の置換および付加が包含される。

【０２１２】

列挙したペプチド配列において、「Ａｃ」はアセチル化された残基を示しており、「NH_2」はアミド化された残基を示しており、「ｃｙｃｌｏ」は環状ペプチドを示しており

、「Ｄ」は、Ｄ体の光学異性体を示している。脱アセチル化されたアミノ基、すなわちNH基は、遊離アミノ（－HH_2）基をいう。

【０２１３】

【表３】

表３：本明細書において言及された一般的なアミノ酸のために使用する略記は以下である。

略記	アミノ酸
Ala	アラニン
Arg	アルギニン
Asn	アスパラギン
Asp	アスパラギン酸
Cys	システイン
Gln	グルタミン
Glu	グルタミン酸
Gly	グリシン
His	ヒスチジン
Ile	イソロイシン
Leu	ロイシン
Lys	リジン
Met	メチオニン
Phe	フェニルアラニン
Pro	プロリン
Pyl	ピロリジン
Ser	セリン
Sec	セレノシステイン
Thr	トレオニン
Trp	トリプトファン
Tyr	チロシン
Val	バリン
Asx	アスパラギン酸またはアスパラギン
Glx	グルタミンまたはグルタミン酸
Xaa	任意のアミノ酸
Xle	ロイシンまたはイソロイシン

【０２１４】

いくつかの修飾アミノ酸は、以下に示す通りである：

「Ｄ－２－Ｎａｌ」は、２－ナフチル－Ｄ－アラニンであり、

「ＳｅｒＢｕ」は、ｔ－ブチルセリンであり、

「Ａｚａｇｌｙ」は、アザグリシンであり、

「Ｍｅ」は、メチルであり、

Ｍｅｔ（Ｏ）は、メチオニンスルホキシドであり、

「Ｐｙｒ」および「ｐＧｌｕ」は、ピログルタミン酸であり、

「Ｔｙｒ（ＳＯ３Ｈ）」は、硫酸化チロシンであり、

「Ｔｙｒ（Ｍｅ）」は、メチルチロシンであり、

「ＮＨＥｔ」は、エチルアミドである。

【０２１５】

〔実施例〕

上述したペプチドの活性を実施例１～１５に記載したアッセイを用いて試験した。試験

したペプチドは全て市販されている。

【０２１６】

〔実施例１〕

（HIV-1の実験）

ＣＥＭ－ＳＳ細胞を、抗ウイルスアッセイに用いる前にＴ－７５フラスコ内において継代した。アッセイの前日に、感染時に確実に対数増殖期となるように細胞を１：２に分けた。血球計およびトリパンブルー除外によって、全細胞の生存率の定量を行った。アッセイに用いる細胞の細胞生存率は９５％以上であった。細胞を組織培養液中に5×10^4細胞／ｍＬにて再懸濁し、ペプチドが含まれたマイクロタイタープレートに５０μＬになるように加えた。

【０２１７】

ウイルスとして、リンパ球向性の株ＨＩＶ－1_{IIIB}を用いた。ウイルスは、NIH AIDS Research and Reference Reagent Programから取得し、ウイルスの貯蔵ストックを作製するためにＣＥＭ－ＳＳ細胞中にて増殖させた。それぞれのアッセイのために、予め力価が測定されたウイルスのアリコートをフリーザー（－８０℃）から取り出し、生物学的に安全なキャビネット内で室温までゆっくりと解凍させた。各ウェルの５０μＬの容量中に加えられたウイルスの量が、感染から６日後に、８５～９５％の細胞の死滅を生じさせるものと算出される量となるように、ウイルスを組織培養液中に再懸濁および希釈した。ＣＥＭ－ＳＳ細胞に対するエンドポイントタイトレーション（endpoint titration）に基づいて$TCID_{50}$を計算することによって、感染多重度（ＭＯＩ）がほぼ０．０１であることが示された。抗ウイルス化合物のポジティブコントロールとして、ＡＺＴ（ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；ＮＲＴＩ）およびインジナビル（プロテアーゼ阻害剤；ＰＩ）を用いた。

【０２１８】

（プレートの構成）

それぞれのプレートには、細胞のコントロールとなるウェル（細胞のみ）、ウイルスのコントロールとなるウェル（細胞およびウイルス）、薬剤の細胞毒性のウェル（細胞およびペプチドのみ）、ペプチド比色分析のコントロールとなるウェル（ペプチドのみ）、および実験用のウェル（ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）、細胞およびウイルス）が含まれている。測定を３回行い、試料の抗ウイルス効果を評価した。検出可能であった場合に、測定を２回行い、細胞毒性を決定した。

【０２１９】

アッセイの終了時に、水溶性のテトラゾリウムを主成分とする色素ＭＴＳ（CellTiter 96 Reagent、Promega）を用いてプレートを染色し、細胞の生存率およびペプチドの毒性量を測定した。ＭＴＳは、代謝活性のある細胞のミトコンドリアの酵素により代謝されて水溶性のホルマザンを生成するため、このＭＴＳを用いることによって、細胞の生存率およびペプチドの細胞毒性について定量分析を迅速に実施することができる。この試薬は安定な単一の溶液であるため、使用前の調製を必要としない。アッセイの終了時、ウェルにつき２０～２５μＬのＭＴＳ試薬を加え、その後マイクロタイタープレートを３７℃、５％CO_2下で５時間インキュベートし、細胞の生存率を評価した。接着性のプレートシーラーをプレートの蓋に用い、シールしたプレートを数回転倒して水溶性のホルマザン生成物を混合した。そしてMolecular Devices Vmaxプレートリーダーを用いて、分光光度法により４９０／５６０ｎｍでプレートを読んだ。

【０２２０】

期待される抗ウイルス活性レベルを示すポジティブコントロール用の化合物ＡＺＴおよびインジナビルにおける評価に基づけば、全体的にアッセイは有効に実施された。マイクロタイタープレートの各ウェル内の細胞を肉眼で観察することにより、代謝性色素ＭＴＳを用いた細胞の染色後に得られる細胞毒性の結果を確認した。

【０２２１】

ＨＩＶ実験の結果：

【０２２２】
【化１】

化合物	HIV-1を感染させた CEM-SS細胞中における ＣＰＥの減少（％）	細胞生存率（％）
GLP−1	0.0	100
ＡＺＴ （ポジティブコントロール）	99	97
インジナビル （ポジティブコントロール）	100	93

【０２２３】
〔実施例２〕
（ＨＢＶ実験用アッセイシステム）
ＨｅｐＧ２－２．２．１５は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ａｙｗ株のゲノムを含む安定な細胞株（ATCC Cat.No.CRL-11997）である。この細胞株を用いて、転写、翻訳、プレゲノムのキャプシド形成、逆転写、ならびに粒子の組立ておよび放出といった、ウイルス複製の後期のステップを阻害する抗ウイルス化合物を、同定および特徴付けすることができる。このアッセイにおいては、活性のある化合物は、細胞から分泌されるＨＢＶの産生を減少させ得る。ＨＢＶの産生は、直接的かつ正確にＨＢＶのＤＮＡコピーを測定するリアルタイム定量ＰＣＲ（ＴａｑＭａｎ）アッセイの利用によって測定される。このデータの分析により、抗ウイルス活性、および化合物の細胞毒性を算出し得る：
ＨｅｐＧ２－２．２．１５細胞を９６－ウェルマイクロタイタープレート内に播種した。１６～２４時間後、ＨｅｐＧ２－２．２．１５細胞のコンフルエントな単層を洗浄した後に、培地を試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）が含まれる完全培地と交換し、これを繰り返した。ポジティブコントロールとしてラミブジン（３ＴＣ）を用い、一方、ネガティブコントロールとして培地のみを細胞に添加した（ウイルスコントロール）。３日後に、培養液をペプチドが含まれる新鮮な培地と交換した。最初のペプチド投与から６日間経過後、細胞培養上清を回収し、プロナーゼおよびＤＮＡｓｅによって処理した後に、リアルタイム定量ＴａｑＭａｎ　ＰＣＲアッセイに用いた。蛍光シグナルの増加を観察することにより、ＰＣＲ増幅されたＨＢＶのＤＮＡをリアルタイムで検出した。蛍光シグナルの増加は、増幅されたＨＢＶのＤＮＡとハイブリッド形成する、消光された蛍光性プローブ分子が、エキソヌクレアーゼにより分解されて生じるものである。それぞれのＰＣＲ増幅について、精製したＨＢＶのＤＮＡの希釈液を用いて標準曲線を同時に作成した。ＨＢＶのＤＮＡレベル（ウイルスコントロールに対する割合）の減少から、抗ウイルス活性を算出した。その後、新しい色素を取り込むアッセイを行い、細胞の生存率を測定し、さらにこの生存率を用いて、細胞毒性（細胞コントロールに対する割合）を算出した。
【０２２４】
ＨＢＶ実験の結果：
【０２２５】

【化２】

化合物	HEP G2 細胞中における HBV 複製の阻害（%）	細胞生存率（%）
GLP−1	62.3	95.8
３ＴＣ (ポジティブコントロール)	92.0	95.8

【０２２６】

〔実施例３〕

（ＨＣＭＶ実験用アッセイシステム）

ＭＲＣ－５細胞（ヒトの胚性肺繊維芽細胞）を、American Type Culture Collection（ATCC CCL-171;Rockville、Maryland）から取得し、１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、０．１ｍＭの非必須アミノ酸、１．０ｍＭのピルビン酸ナトリウム、２．０ｍＭのＬ－グルタミン、１００ユニット／ｍＬのペニシリンおよび１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを補充した、Earle’s BSS入りのEagle’s Minimum Essential Medium（ＥＭＥＭ）中にて増殖させた。細胞を週に２回、１：２に分けた。

【０２２７】

ＨＣＭＶ株ＡＤ１６９をＡＴＣＣ（ATCC VR-538）から取得した。２％のＦＢＳを含むＭＲＣ－５増殖培地中にて、８０％コンフルエントＭＲＣ－５細胞に感染多重度を最小にして感染させることにより、ウイルスのストックを調製した。３７℃、５％CO_2の下において、９０～９５％のウイルスの細胞変性効果（ＣＰＥ）が観察されるまで（１０～１３日間）、単層をインキュベートした。その後に培養液を細胞から回収し、低速にて遠心して細胞の壊死組織片を除去し、１ｍＬ容量ずつに分取してウイルスストックとして－８０℃で保存した。

【０２２８】

ＭＲＣ－５増殖培地を用いて、２４ウェルプレート内に７５，０００細胞／ウェルにてＭＲＣ－５細胞を播種した。プレートを３７℃、５％CO_2下で一晩インキュベートした。次の日に培地を除去し、１００プラーク形成単位（ｐｆｕ）のＨＣＭＶをウェルに添加した。ウイルスを、３７℃、５％CO_2下で１時間、細胞の上に吸着させた。０．５％メチルセルロースを含むアッセイ培地中に、ペプチドを希釈した（１０μｇ／ｍＬ）。インキュベーション期間の後、ウイルスを吸い出さずに、それぞれのペプチド溶液を１ｍＬずつウェルに添加した。プレートを７～１０日インキュベートし、プラークを形成させた。ポジティブコントロールとしてガンシクロビルを用いた。顕微鏡を用いて培養液を調べ、毒性を記録した。培地をウェルから吸い出し、細胞を固定し、クリスタル・バイオレットを含む２０％メタノールを用いて染色し、その後顕微鏡観察によってプラークを計数した。

【０２２９】

細胞毒性の試験のため、９６ウェルプレートに増殖培地を用いてＭＲＣ－５細胞を２，５００細胞／ウェルにて播種した。３７℃、５％CO_2にてプレートを一晩インキュベートした。次の日、ペプチドを添加して２回試験した。インキュベーション期間の６日後、CellTiter 96 Solution（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて細胞生存率を測定した。さらに、プレートを３７℃で４時間インキュベートした。接着性のプレートシーラーをプレートの蓋に用い、シールしたプレートを数回転倒して水溶性のホルマザン生成物を混合した。そしてMolecular Devices Vmaxプレートリーダーを用いて分光光度法により４９０／５６０ｎ

ｍでプレートを読んだ。

【０２３０】

期待される抗ウイルス活性レベルを示すポジティブコントロール用化合物であるガンシクロビルの評価に基づけば、全体的なアッセイは有効に実施された。マイクロタイタープレートのそれぞれのウェル中の細胞を肉眼で観察することにより、代謝性色素ＭＴＳを用いた細胞の染色後に得られる細胞毒性の結果を確認した。

【０２３１】

ＨＣＭＶアッセイの結果：

【０２３２】

【化３】

化合物	プラークの減少（％）	細胞生存率（％）
GLP−1	8.4	100
ガンシクロビル (ポジティブコントロール)	100	100

【０２３３】

〔実施例４〕

（メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌（Staphylococcus Aureus）（ＭＲＳＡ）のアッセイ）

透明な、Ｕ底の９６－ウェルマイクロタイタープレートを用いて、抗菌アッセイを行った。ＭＲＳＡの試験には、陽イオンで調整されたMueller-Hinton Broth（ＭＨＢ）を用いた。本発明のペプチド（１０μｇ／ｍＬ、それぞれ０．１ｍＬ）を二連のウェル中に分配した。その後、０．１ｍＬのＭＲＳＡ（５×１０^{5}ＣＦＵ／ｍＬ）をウェルに接種した。コントロールとして、細菌を有さない培地を含む４つのウェルと、細菌を含むがペプチドを含まない４つのウェルとを、それぞれのプレートは含んでいる。３７℃で１２時間プレートをインキュベートし、インキュベーション１８～２４時間後に可視的に読んだ。始めに、培地調製および増殖条件の妥当性を判断するために、ＭＲＳＡの増殖制御を試験した。受容可能な増殖を、各サンプルウェルの底部での細胞の粒の幅が２ｍｍ以上、または培養上清における明らかな混濁として規定した。試験用ウェルを調べ、活性について陽性／陰性として記録した。肉眼にて確認し得る試験用ＭＲＳＡの増殖が完全に阻害されている場合、活性が陽性であると記録した。

【０２３４】

ＭＲＳＡアッセイの結果：

【０２３５】

【化４】

化合物	阻害（％）
GLP−1	0.0

【０２３６】
〔実施例５〕
（緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）のアッセイ）
透明な、Ｕ底の９６－ウェルマイクロタイタープレートを用いて、抗菌アッセイを行った。緑膿菌の試験には、陽イオンで調整されたMueller-Hinton Broth（ＭＨＢ）を用いた。本発明のペプチド（１０μｇ／ｍＬ、それぞれ０．１ｍＬ）を二連のウェル中に分配した。その後、０．１ｍＬの緑膿菌（５×１０^{5}ＣＦＵ／ｍＬ）をウェルに接種した。コントロールとして、細菌を有さない培地を含む４つのウェルと、細菌を含むがペプチドを含まない４つのウェルとを、それぞれのプレートは含んでいる。３７℃で１２時間プレートをインキュベートし、インキュベーション１８～２４時間後に可視的に読んだ。始めに、培地調製および増殖条件の妥当性を判断するために、緑膿菌の増殖制御を試験した。受容可能な増殖を、各サンプルウェルの底部での細胞の粒の幅が２ｍｍ以上、または培養上清における明らかな混濁として規定した。試験用ウェルを調べ、活性について陽性／陰性として記録した。肉眼で確認し得る試験用緑膿菌の増殖が完全に阻害されている場合、活性が陽性であると記録した。
【０２３７】
緑膿菌のアッセイの結果：
【０２３８】
【化５】

化合物	阻害（%）
GLP−1	0.0

【０２３９】
〔実施例６〕
（肺炎連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae）のアッセイ）
透明な、Ｕ底の９６－ウェルマイクロタイタープレートを用いて、抗菌アッセイを行った。肺炎連鎖球菌の試験には、陽イオンで調整されたMueller-Hinton Broth（ＭＨＢ）を用いた。本発明のペプチド（１０μｇ／ｍＬ、それぞれ０．１ｍＬ）を二連のウェル中に分配した。その後、０．１ｍＬの肺炎連鎖球菌（５×１０^{5}ＣＦＵ／ｍＬ）をウェルに接種した。コントロールとして、細菌を有さない培地を含む４つのウェルと、細菌を含むがペプチドを含まない４つのウェルとを、それぞれのプレートは含んでいる。３７℃で１２時間プレートをインキュベートし、インキュベーション１８～２４時間後に可視的に読んだ。始めに、培地調製および増殖条件の妥当性を判断するために、肺炎連鎖球菌の増殖制御を試験した。受容可能な増殖を、各サンプルウェルの底部での細胞の粒の幅が２ｍｍ以上、または培養上清における明らかな混濁として規定した。試験用ウェルを調べ、活性について陽性／陰性として記録した。肉眼で確認し得る試験用肺炎連鎖球菌の増殖が完全に阻害されている場合、活性が陽性であると記録した。
【０２４０】
肺炎連鎖球菌のアッセイの結果：
【０２４１】

【化６】

化合物	阻害（％）
GLP−1	0.0

【０２４２】

〔実施例７〕

（結核菌（Mycobacterium tuberculosis）のアッセイ）

透明な、Ｕ底の９６−ウェルマイクロタイタープレートを用いて、抗菌アッセイを行った。薬剤耐性の結核菌の試験には、Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ　７Ｈ１２アッセイ培地を用いた。本発明のペプチド（１０μｇ／ｍＬを、それぞれ０．１ｍＬ）を二連のウェル中に分配した。その後、０．１ｍＬの結核菌（５×１０^{5}ＣＦＵ／ｍＬ）をウェルに接種した。コントロールとして、細菌を有さない培地を含む４つのウェルと、細菌を含むがペプチドを含まない４つのウェルとを、それぞれのプレートは含んでいる。３７℃で７日間プレートをインキュベートし、その後可視的に読んだ。始めに、培地調製および増殖条件の妥当性を判断するために、結核菌の増殖制御を試験した。受容可能な増殖を、各サンプルウェルの底部での細胞の粒の幅が２ｍｍ以上、または培養上清における明らかな混濁として規定した。試験用ウェルを調べ、活性について陽性／陰性として記録した。肉眼で確認し得る試験用結核菌の増殖が完全に阻害されている場合、活性が陽性であると記録した。本アッセイに用いた薬剤耐性の結核菌は、以下の薬物に対して耐性である：パラアミノサリチル酸（ＰＡＳ）、ストレプトマイシンおよびイソニアジド（ＩＮＨ）。

【０２４３】

結核菌のアッセイの結果：

【０２４４】

【化７】

化合物	阻害（％）
GLP−1	0.0

【０２４５】

〔実施例８〕

（細胞周期のアッセイ）

ヨウ化プロピジウムを用いた細胞周期のアッセイを行う実験に、ヒトＡ５４９細胞（癌であるヒト肺胞の基底上皮細胞）を利用した。真核生物の細胞周期は、細胞内において起こり、細胞を複製に導く一連の事象である。

【０２４６】

細胞周期の制御には、遺伝子の損傷を検出しかつ修復するという、細胞にとって重大なステップと、制御されていない細胞分裂を防ぐ種々のチェックを行うための対策とが包含される。細胞周期を制御する分子的な事象は、秩序立てられており、かつ方向付けられている；すなわち、各プロセスが連続的な様式にて起こる。

【０２４７】

細胞周期は、Ｇ$_{1}$期、Ｓ期、Ｇ$_{2}$期（集合的に間期として知られる。）およびＭ期とい

う４つの異なる時期からなる。Ｍ期は、それ自体が２つの密接に関連するプロセス、すなわち、細胞のクロモソームが２つの娘細胞の間で分かれる有糸分裂、および細胞の細胞質が分離して異なる細胞を形作る細胞質分裂で構成されている。それぞれの時期は、その前の時期が適切に進行して完了することに依存して活性化される。一時的にまたは可逆的に分裂を停止している細胞は、G_0期とよばれる静止状態に入っているともいわれる。比較的短いＭ期は核分裂および細胞分裂からなる。間期のうちの始めの時期であり、その前のＭ期の終わりからＤＮＡ合成が始まるまでをG_1とよぶ（Ｇはギャップ（ｇａｐ）または増殖（ｇｒｏｗｔｈ）を示す。）。この期間に細胞の生合成のための活動が高速で再開する。この時期は、Ｓ期に必要とされ、主としてＤＮＡ複製のために必要な種々の酵素の合成により特徴付けられる。次のＳ期は、ＤＮＡ合成が開始するときに始まる；ＤＮＡ合成が完了した場合、クロモソームの全てが複製されている。その後、細胞は、有糸分裂に入るまで続くG_2期に入る。この時期には、主として有糸分裂のプロセスの間に必要とされる微小管の合成を含むタンパク質合成が著しく起こる。G_2期におけるタンパク質合成の阻害は、細胞の有糸分裂への進行を妨げる。

【０２４８】

細胞周期の構成要素の調節不能は、腫瘍形成に導き得る。

【０２４９】

ヨウ化プロピジウムは、インターカレート剤であり、ＤＮＡを染色するために使用され得る蛍光分子である。細胞を、試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）とともに２４時間インキュベートするか、または未処理のままで置いた。その後、細胞をトリプシン処理し、１０％ＦＣＳを加えた培地に懸濁し、遠心分離（１０００ｒｐｍ、５分間）した後に、細胞のペレットをＰＢＳ（１ｍＬ）に再懸濁した。細胞を２．５ｍＬの無水エタノール（最終濃度約７０％）中にピペットで移し、氷中にて１５分間インキュベートした。その後、１５００ｒｐｍ、５分間により細胞をペレット化し、ヨウ化プロピジウムを含むＰＢＳ溶液に再懸濁した。３７℃で４０分間インキュベートした後、細胞をＦＡＣＳによって分析した。

【０２５０】

細胞周期アッセイによる結果：

【０２５１】

【化８】

化合物	細胞周期の分析		
	G0/G1	S	G2/M
GLP−1	53.3	33.2	13.5

【０２５２】

〔実施例９〕

（Ｔ細胞の増殖アッセイ）

ヒト抹消血単核球（ＰＢＭＣ）を、正常なヒトのドナーから採取した。試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）の非存在下（増殖のポジティブコントロール）または存在下のいずれかにて、Ｔ細胞の有糸分裂促進剤であるフィトヘムアグルチニン（ＰＨＡ）を用いて細胞を刺激することによってＴ細胞の増殖を誘導し、Ｔ細胞の増殖応答に対する影響を調べた。10^5／ウェルのＰＢＭＣを９６－ウェルマイクロタイタープレートに播種し、ペプチドを用いて二連にてアッセイした。細胞培養液を５％CO_2インキュベーター内にて３７℃で３日間インキュベートした後、１μＣｉ／ウェルの^{3}Ｈ－チミジンを加えて、さらに１２時間培養した。インキュベート期間の終了後、プレートを回収し、液体シンチレーションによって^{3}Ｈ－チミジンを取り込んだ細胞を計測して、Ｔ細胞の増殖を測定した。

【０２５３】
Ｔ細胞増殖アッセイの結果：
【０２５４】
【化９】

化合物	ＰＨＡによって誘導された Ｔ細胞の割合 （コントロールに対する％）
GLP−1	96.0

【０２５５】
〔実施例１０〕
（Ｂ細胞増殖アッセイ）
ヒト末梢血単核球（ＰＢＭＣ）を、正常なヒトのドナーから採取した。試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）の非存在下（増殖のポジティブコントロール）または存在下のいずれかにて、Ｂ細胞の有糸分裂促進剤である黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）Ｃｏｗａｎｓ　Ｉ（ＳＡＣ）およびインターロイキン－２を用いて細胞を刺激することによってＢ細胞の増殖を誘導し、Ｂ細胞の応答に対する影響を調べた。10^5／ウェルのＰＢＭＣを９６－ウェルマイクロタイタープレートに播種し、ペプチドを用いて二連にてアッセイした。細胞培養液を５％CO_2インキュベーター内にて３７℃で３日間インキュベートした後、１μＣｉ／ウェルの^{3}Ｈ－チミジンを加えて、さらに１２時間培養した。インキュベート時間の終了後、プレートを回収し、液体シンチレーションによって^{3}Ｈ－チミジンを取り込んだ細胞を計測して、Ｂ細胞の増殖を測定した。
【０２５６】
Ｂ細胞増殖アッセイの結果：
【０２５７】
【化１０】

化合物	SAC/IL2 によって誘導された Ｂ細胞の割合 （コントロールに対する％）
GLP−1	110.8

【０２５８】
〔実施例１１〕
（食作用のアッセイ）
ＲＡＷ２６４．７細胞（マウスの白血病の単球マクロファージ細胞株）をＡＴＣＣから取得し、１０％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培地中にて増殖させた。１２×７５ｍｍチューブ内において、試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）とともに３７℃で３０分間細胞をインキュベートした後、フルオレセイン標識した大腸菌を取り込まれるべき病原体として加えた。さらに３７℃で６０分間、細胞をインキュベートして、フルオレセイン標識した大腸菌を取り込ませた後、１％パラホルムアルデヒドを用いて固定した。その後、フローサイトメトリーによってサンプルを分析し、食作用の量を輝度の関数として評価した（食作

用の活性が高いほど、マクロファージの集団内の蛍光がより強い。）。陽性の割合、および陽性に染色された細胞の平均の蛍光強度（ＭＦＩ）として、データを示した。

【０２５９】

食作用アッセイの結果：

【０２６０】

【化１１】

化合物	食作用の割合 （コントロールに対する％）
GLP−1	100.0

【０２６１】

〔実施例１２〕

（Ｔｈ１／Ｔｈ２サイトカインプロファイリングアッセイ）

Ｂａｌｂ／ｃマウス（１９２３年に作製された。よく知られた株であり、多くの種々の研究分野で用いられている。また、２０以上の一連の同胞交配の生産物から同系交配として分類される。Ｂａｌｂ／ｃマウスはアルビノであり、サイズが小さい。）を、卵白アルブミン（卵白アルブミンは、卵白から得られる主要なタンパク質であり、試験用動物の免疫応答を刺激するために一般的に用いられる。）のＰＢＳ溶液（５μｇ／注入）を用いて、１日目、１５日目、および２９日目に免疫した。５０日目に、このマウスの脾臓を回収した（卵白アルブミンを用いた最後の追加免疫の３週間後）。細胞を培養し（2×10^5／ウェルを三連にて）、培養液または試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）とともに３０分間インキュベートした。その後、インビトロで細胞を再刺激するため、追加の卵白アルブミンを１０μｇ／ｍＬにて細胞に添加した。７２時間後、細胞の上清を回収し、ベクトン・ディキンソン・マウスＴｈ１／Ｔｈ２サイトカインＣＢＡキットを用いてアッセイした。このキットは、単一のサンプル中のインターロイキン−２（ＩＬ−２）、インターロイキン−４（ＩＬ−４）、インターロイキン−５（ＩＬ−５）、インターフェロン−γ（ＩＦＮ−γ）および腫瘍壊死因子−α（ＴＮＦ−α）のタンパク質レベルの測定に用いることができる。このキットの性能は、組織培養上清および血清サンプル中における生理学的に適切な濃度（ｐｇ／ｍＬのレベル）の特異的なサイトカインタンパク質を分析するために最適化されている。

【０２６２】

Ｔｈ１／Ｔｈ２サイトカインアッセイの結果：

【０２６３】

【化１２】

化合物	TNF-a 脾細胞；TH1 の応答（ｺﾝﾄﾛｰﾙに対する％）	IFNγ 脾細胞；TH1 の応答（ｺﾝﾄﾛｰﾙに対する％）	IL-2 脾細胞（ｺﾝﾄﾛｰﾙに対する％）	IL-4 脾細胞；TH2 の応答（ｺﾝﾄﾛｰﾙに対する％）	IL-5 脾細胞；TH2 の応答（ｺﾝﾄﾛｰﾙに対する％）
GLP−1	145.1	78.0	163.4	135.2	121.7

【０２６４】

〔実施例１３〕

（ＴＮＦα産生アッセイ）

ヒト末梢血単核球（ＰＢＭＣ）を、正常なヒトのドナーから採取した。プレートのプラスチックウェルへのＰＢＭＣの付着により、マクロファージを調製した。２ｎｇ／ｍＬの組換えヒトマクロファージ−コロニー刺激因子の存在下において８日間培養した後に、分

化したマクロファージを、試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）とともに３０分間プレインキュベートしてから、リポ多糖を終濃度２００ｎｇ／ｍＬになるように添加してウェル中にて刺激した。刺激されないマクロファージを、バックグラウンドのネガティブコントロールとして利用した。

【０２６５】

一晩インキュベートした後で、コントロールの培養物の上清およびＬＰＳ刺激された培養物の上清を回収し、ＴＮＦαに特異的なＥＬＩＳＡを用いてＴＮＦαの産生についてアッセイした。

【０２６６】

ＴＮＦαアッセイの結果：

【０２６７】

【化１３】

化合物	LPSによる誘導（%）
GLP−1	109.9

【０２６８】

〔実施例１４〕

（内皮細胞の移動アッセイ）

内皮細胞の移動は、血管が形成される場に内皮細胞を集積させるために重要な、新血管新生または血管新生の過程に不可欠な要素である。初代のヒト内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）を、０．１％のウシ血清アルブミンを加えた内皮細胞基本培地（ＥＢＭ）中にて３７℃で６時間、マルチ－トランスウェルプレートのインサートチャンバー（ポアサイズは３μｍである。）に播種した。その後、指定の濃度の試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）を二連のウェルに添加した。内皮を３７℃で２２時間移動させた後に、移動した細胞を固定し、Ｈｏｅｃｈｓｔ３３３４２色素を用いて染色した。１つのインサートあたり３つの領域の画像を取得し、１領域あたりの移動した細胞の数を、ＩｍａｇｅＰｒｏＰｌｕｓソフトウェアを用いて定量した。データから、移動した細胞数の平均値、およびそれぞれの処理条件における６つのデータポイントの標準偏差を解析した。コントロールと比較して細胞の移動を５０％阻害した場合には、ＨＵＶＥＣの移動に対して活性のある試験ペプチドであると判定した。スチューデントｔ検定を用いて統計的なｐ値を算出した。

【０２６９】

内皮細胞の移動アッセイの結果：

【０２７０】

【化１４】

化合物	移動の阻害（%）
GLP−1	65

【０２７１】

〔実施例１５〕

（内皮チューブ形成アッセイ）

内皮チューブ形成アッセイは、基底膜抽出物のゲル上にて培養したときに、内皮細胞が立体的な毛細管様の管状構造を形成するという能力に基づいている。内皮チューブ形成アッセイは、血管形成の阻害および誘導を研究する際の強力なモデルとなる。Ｃａｌｃｅｉｎ　ＡＭで予め標識したＨＵＶＥＣを、細胞外マトリックス（Ｃｈｅｍｉｃｏｎ　ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｔ．ＥＣＭ６２５）によってコートされた９６ウェル培養プレートに播種し、試験ペプチド（１０μｇ／ｍＬ）を含む完全な増殖培地で処理した。溶媒のみの場合をポジティブコントロールとした。内皮細胞を２０時間かけてチューブ形成させた後、倒立蛍光顕微鏡下で調べた。それぞれの処理において二連のウェルを撮影し、画像解析ソフトウェアＩｍａｇｅＰｒｏＰｌｕｓを用いてチューブの平均の長さについて定量的に解析した。生データは、ピクセルにおいてチューブの平均の長さ±標準偏差として表されている。スチューデントｔ検定を用いて統計的なｐ値を算出した。

【０２７２】

内皮チューブ形成アッセイによる結果：

【０２７３】

【化１５】

化合物	チューブ形成の阻害（％）
GLP−1	25

【０２７４】

〔実施例１６〕

（母乳製剤）

母乳、人工母乳製剤または母乳代替物を調製する方法は、WO03043429、US5962062、WO00030461、EP0527283、EP0832565に記載されている。人工母乳製剤または母乳代替製剤の一例を以下に示すが、上述した引用文献に開示された他の製剤も使用することができ、参考として本明細書中に援用される。

【０２７５】

母乳代替物は、重量で、約１５％のスキムミルクの固形物、約７５％の脱塩水、約９％の大豆油、約０．０２％のカラゲニン酸、０．２％のレシチンおよび約０．２％のリン酸水素二ナトリウムを含んでいる。

【０２７６】

最初のステップでは、重量で、約７５％の水、約０．０２％のカラゲニン酸および約０．２％のリン酸水素二ナトリウムにより構成される、水溶性の可溶化溶剤を作製する。

【０２７７】

その後、スキムミルクの粉末を６０℃で１０分間この溶液に添加して、液体中に溶解させる。

【０２７８】

大豆油およびレシチンを、６０℃にてこの母乳代替物の組成物に添加する。この母乳組成物を、５５℃で３０分間静置させる。低温殺菌後、得られた母乳組成物に含まれる本発明のペプチドの量が、母乳組成物１００ｍＬにつき５～５０μｇ、好ましくは１０～４０μｇの量となるように、本発明のペプチドを液体または粉末の形態で添加する。必要に応じて、この得られた組成物に、同様の量またはこれより少ない量のペプチド２を加えてもよい。

【０２７９】

〔実施例１７〕

（ゲル製剤）

０．５ｇのペプチド
１．６ｇのイソプロパノール
１．０ｇのグリセロール
１．６ｇのポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマー１２５００（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ１２７）
５．３ｇの水
を１０分間混合し、次いで、１５分間にわたって撹拌し続けながら８５℃に加熱する。この溶液を撹拌しながら室温まで冷却する。冷却の間に、この溶液は、約４５℃においてゲル化し始め、透明なゲルを形成する。このゲルは、医学的使用のために本発明のペプチド１を５％含んでいる。必要に応じて、０．０１～０．５ｇの量のペプチド２を加えてもよい。

【０２８０】
〔実施例１８〕
（ローション製剤）
０．５ｇのペプチド
１．９ｇのイソプロパノール
１．０ｇのジメチルイソソルビド
１．０ｇのポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマー１２５００（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ１２７）
５．６ｇの水
を、透明な溶液が生成されるまで、撹拌しかつ５０℃にて加熱する。その後、この組成物を撹拌しながら室温まで冷却する。このローションは、医学的使用ためにペプチド１を５％含んでいる。必要に応じて、０．０１～０．５ｇの量のペプチド２を加えてもよい。

【配列表】
2010539006000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/007573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/26 A61P31/20 A61P37/00 A61P35/00 A61P11/00
A61P9/00 A61P3/00 A61P25/28

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZANDER M ET AL: "Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 359, no. 9309, 9 March 2002 (2002-03-09), pages 824-830, XP004794651 ISSN: 0140-6736 the whole document	1,2,4-11
X	WO 2006/085100 A (UNIV CAMBRIDGE TECH [GB]; UNIV LEUVEN KATH [BE]; DUNGER DAVID [GB]; DE) 17 August 2006 (2006-08-17) the whole document	1,2,4-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 August 2009	08/09/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Greif, Gabriela

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/007573

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/098348 A (LILLY CO ELI [US]; DEFELIPPIS MICHAEL ROSARIO [US]; HAVEL HENRY ACKEN) 12 December 2002 (2002-12-12) the whole document	1,2,4-11
X	ANDERSEN O ET AL: "Enhanced glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response to oral glucose in glucose-intolerant HIV-infected patients on antiretroviral therapy" HIV MEDICINE, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 6, no. 2, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 91-98, XP002509082 ISSN: 1464-2662 the whole document	1,2,4-11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/007573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006085100 A	17-08-2006	NONE	
WO 02098348 A	12-12-2002	AU 2002308706 A1	16-12-2002
		EP 1542712 A2	22-06-2005
		JP 2005506956 T	10-03-2005
		US 2005043228 A1	24-02-2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P	1/18	
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P	3/00	
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P	3/06	
A61P 3/08	*(2006.01)*	A61P	3/08	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P 3/14	*(2006.01)*	A61P	3/14	
A61P 5/00	*(2006.01)*	A61P	5/00	
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P	7/04	
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	7/06	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 9/02	*(2006.01)*	A61P	9/02	
A61P 9/04	*(2006.01)*	A61P	9/04	
A61P 9/06	*(2006.01)*	A61P	9/06	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０１
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０３
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 11/04	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 13/02	*(2006.01)*	A61P	11/04	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 15/02	*(2006.01)*	A61P	13/02	
A61P 15/06	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	15/02	
A61P 15/10	*(2006.01)*	A61P	15/06	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	15/08	
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	15/10	
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/00	１０１
A61P 17/08	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	17/04	
A61P 19/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P	17/08	
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	19/06	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 25/08	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P	25/08	

Ａ６１Ｐ 25/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/14	
Ａ６１Ｐ 25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/16	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/18	
Ａ６１Ｐ 25/32	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/22	
Ａ６１Ｐ 25/34	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/24	
Ａ６１Ｐ 25/36	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/28	
Ａ６１Ｐ 27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/32	
Ａ６１Ｐ 27/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/34	
Ａ６１Ｐ 27/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/36	
Ａ６１Ｐ 27/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 27/02	
Ａ６１Ｐ 29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 27/06	
Ａ６１Ｐ 31/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 27/12	
Ａ６１Ｐ 31/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 27/16	
Ａ６１Ｐ 31/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 29/00	
Ａ６１Ｐ 31/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 29/00	１０１
Ａ６１Ｐ 31/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/04	
Ａ６１Ｐ 31/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/06	
Ａ６１Ｐ 31/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/08	
Ａ６１Ｐ 31/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/10	
Ａ６１Ｐ 31/20	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/12	
Ａ６１Ｐ 31/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/14	
Ａ６１Ｐ 33/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/16	
Ａ６１Ｐ 33/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/18	
Ａ６１Ｐ 33/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/20	
Ａ６１Ｐ 33/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 31/22	
Ａ６１Ｐ 33/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 33/02	
Ａ６１Ｐ 33/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 33/04	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 33/06	
Ａ６１Ｐ 35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 33/08	
Ａ６１Ｐ 37/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 33/10	
Ａ６１Ｐ 37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 33/14	
Ａ６１Ｐ 37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 35/00	
		Ａ６１Ｐ 35/02	
		Ａ６１Ｐ 37/02	
		Ａ６１Ｐ 37/06	
		Ａ６１Ｐ 37/08	

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

(72)発明者 カヴァリ，ヴェラ
スイス，シーエイチ－６９２５ ジェンティリーノ，ヴィア パスケ ２３
(72)発明者 バッヒャー，ゲラルド
ドイツ連邦共和国，８２１１０ ゲルメリング，マズーレンヴェーク ５

Ｆターム(参考) 4C076 AA01 AA09 AA11 AA16 AA17 AA19 AA22 AA24 AA29 AA31
AA36 AA53 AA72 AA93 BB01 BB13 BB15 BB16 BB21 BB22

BB25 BB29 BB30 BB31 CC01 CC03 CC09 CC21 CC26 CC30
CC31 DD26 DD37 DD38 DD63 EE23 EE30 EE53 EE57 FF70
4C084 AA02 AA03 BA01 BA19 BA23 CA18 CA59 DB35 MA13 MA17
MA22 MA23 MA24 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43
MA44 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA01
ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA21 ZA33 ZA34 ZA36 ZA37
ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA53 ZA54 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67
ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA90 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZB37 ZB38 ZB39
ZC06 ZC21 ZC33 ZC35 ZC39
4H045 AA10 AA30 BA19 EA20