

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5852005号
(P5852005)

(45) 発行日 平成28年2月3日 (2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日 (2015.12.11)

(51) Int. Cl.

F I

| | | | | | |
|---------|-------|-----------|---------|-------|-------|
| A 6 1 K | 38/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 37/02 | Z N A |
| A 6 1 P | 3/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 3/06 | |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| C O 7 K | 7/00 | (2006.01) | C O 7 K | 7/00 | |

請求項の数 12 (全 109 頁)

(21) 出願番号 特願2012-542215 (P2012-542215)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月3日 (2010.12.3)
 (65) 公表番号 特表2013-512923 (P2013-512923A)
 (43) 公表日 平成25年4月18日 (2013.4.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/058848
 (87) 国際公開番号 W02011/069038
 (87) 国際公開日 平成23年6月9日 (2011.6.9)
 審査請求日 平成25年12月3日 (2013.12.3)
 (31) 優先権主張番号 12/630, 654
 (32) 優先日 平成21年12月3日 (2009.12.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509333575
 シナジー ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
 70 ニューヨーク レキシントン アベ
 ニュー 420 スイート 2012
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、胆石、肥満症、および他の心血管疾患の処置のために有用なグアニル酸シクラーゼのアゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高コレステロール血症を予防または処置するための組成物であって、有効投与量の、配列番号 1 の配列を有するグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストを含み、該配列が、 [4 , 1 2 ; 7 , 1 5] 二環体である、組成物。

【請求項 2】

有効用量の c G M P 依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

c G M P 依存性ホスホジエステラーゼの前記阻害剤が、前記組成物と同時または順次に投与されることを特徴とする、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

有効用量のフィブレート、脂質改変剤、または H M G - C o A レダクターゼ阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記フィブレート、脂質改変剤、または H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が、前記組成物と同時または順次に投与されることを特徴とする、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

有効用量の抗糖尿病剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

10

20

【請求項 7】

前記抗糖尿病剤が、前記組成物と同時または順次に投与されることを特徴とする、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

有効用量の抗肥満剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗肥満剤が、前記組成物と同時または順次に投与されることを特徴とする、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

フィブレート、脂質改変剤、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、抗糖尿病剤、または抗肥満剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記フィブレート、脂質改変剤、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、抗糖尿病剤、または抗肥満剤が、cGMP 依存性ホスホジエステラーゼの前記阻害剤と同時または順次に投与されることを特徴とする、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記フィブレート、脂質改変剤、またはHMG-CoA レダクターゼ阻害剤が、前記高コレステロール血症を処置するための標準用量未満で投与されることを特徴とする、請求項 4 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2008年6月4日出願された米国特許出願第12/133,344号(この米国特許出願は、2007年6月4日出願された米国仮特許出願60/933,194の優先権を主張する)の一部継続出願であり；本願は、2009年6月4日出願された米国特許出願第12/478,505号(この米国特許出願は、2008年6月4日出願された米国仮特許出願61/058,888の優先権を主張する)の一部継続出願であり；本願は、2009年6月4日出願された米国特許出願第12/478,511号(この米国特許出願は、2008年6月4日出願された米国仮特許出願61/058,892の優先権を主張する)の一部継続出願であり；そして、本願は、2009年7月16日出願された米国特許出願第12/504,288号(この米国特許出願は、2008年7月16日出願された米国仮特許出願61/081,289の優先権を主張する)の一部継続出願であり、これらの出願の各々の内容は、それらの全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、脂肪、トリグリセリド、胆汁酸、およびコレステロールの吸収を低減することに関するグアニル酸シクラーゼC(GC-C)アゴニストの治療用途に関する。このアゴニストは、心発作、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、冠動脈性心疾患(CHD)、胆石、高血圧症、肥満症、および他の心血管疾患を予防または処置するために、単独で、またはヒトの体内でのコレステロール生合成の阻害剤と組み合わせて使用することができる。さらに、GC-Cアゴニストは、腸からのコレステロール吸収および胆汁酸吸収の阻害剤と組み合わせても使用することができる。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

ウログアニリン、グアニリン、および細菌性STペプチドは、グアニル酸シクラーゼ受容体に結合し、環状グアノシンーリン酸(cGMP)の細胞内産生を刺激する、構造的に

10

20

30

40

50

関連したペプチドである(1~6)。これは、腸管に沿って並ぶ腸細胞から塩化物を流出させるための頂端膜チャネルである囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)の活性化をもたらす(1~6)。CFTRが活性化され、引き続いて塩化物の経上皮分泌が増強されると、腸管腔中へのナトリウムおよび水の分泌が刺激される(3)。したがって、CFTR活性のパラクリン制御因子として機能を果たすことによって、cGMP受容体アゴニストは、GI管における流体および電解質輸送を調節する(1~6;特許文献1)。したがって、CFTRのcGMPによって媒介される活性化、および下流のシグナル伝達は、消化管生理機能の通常の機能において重要な役割を果たす。したがって、このプロセスにおけるいずれの異常性も、胃腸障害、例えば、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、過剰酸性度、および癌に潜在的に導く場合がある(25、26)。

10

【0004】

上皮再生プロセスは、管腔のGI細胞の増殖、遊走、分化、老化、および最終的な喪失を伴う(7、8)。GI粘膜は、上皮細胞の増殖指数に基づいて3つの異なるゾーンに分けることができる。これらのゾーンの1つである増殖ゾーンは、新しい細胞の一定の供給源を提供することに関与する未分化幹細胞からなる。幹細胞は、管腔に向かって上方に遊走し排出される。これらが遊走するに従い、該細胞は、その分裂する能力を失い、GI粘膜の特殊な機能を実施するために分化した状態になる(9)。GI粘膜の再生は非常に急速であり、24~48時間の期間内に完全な代謝回転が起こる(9)。このプロセスの間に、突然変異した望まれない細胞が、新しい細胞で埋め合わされる。したがって、GI粘膜の恒常性は、増殖速度とアポトーシス速度の平衡を絶え間なく維持することによって調節される(8)。

20

【0005】

消化管上皮における細胞増殖およびアポトーシスの速度は、多種多様な異なる状況において、例えば、生理的刺激、例えば、加齢、炎症シグナル、ホルモン、ペプチド、成長因子、化学物質、および食習慣にตอบสนองして、増加することも減少することもある。さらに、増殖速度の上昇には、代謝回転時間の低減および増殖ゾーンの拡大がしばしば伴う(10)。増殖指数は、潰瘍性大腸炎および他のGI障害の病理学的な場合においてはるかに高いことが観察されている(11)。したがって、腸の過形成は、胃腸炎症および発癌の主要な促進因子である。

【0006】

30

腸液およびイオン分泌のモジュレーターとしてのウログアニリンおよびグアニリンの役割に加えて、これらのペプチドは、GI粘膜に沿って並ぶ細胞における増殖とアポトーシスの平衡を維持することによって、GI粘膜の連続的な再生に関与することもできる。したがって、ウログアニリンおよび/またはグアニリンの産生の低減によるこの再生プロセスのいかなる崩壊も、GI炎症および癌に導き得る(25、26)。このことは、WO01/25266において以前に公開されたデータと一致し、これは、ウログアニリンの活性ドメインを有するペプチドは、結腸におけるポリープ発生の阻害剤として機能することができ、結腸癌を治療せしめることができることを示している。しかし、最近のデータは、ウログアニリンは、GC-C受容体と異なる、現在公知でない受容体にも結合することも示している(3、4)。このグアニル酸シクラーゼ受容体を欠いているノックアウトマウスは、腸においてSTペプチドに対する耐性を示すが、ウログアニリンおよびSTペプチドの効果は、インビボで腎臓において妨害されない(3)。これらの結果は、グアニリンによって誘導される膜脱分極は、チロシンキナーゼ阻害剤であるゲニステインによって遮断される一方で、ウログアニリンによって誘導される過分極は起こらないという事実によってさらに支持された(12、13)。したがって、ウログアニリンおよびその類似体の抗結腸癌および抗炎症活性は、これらの受容体の1つまたは両方に結合することによって媒介されるかどうかは明らかでない。

40

【0007】

過敏性腸症候群(IBS)および慢性特発性便秘症は、かなりの腸の不快感および苦痛を引き起こし得る病理学的状態であるが、潰瘍性大腸炎およびクローン病などのIBD疾

50

患と異なり、IBSは、腸組織において深刻な炎症または変化を引き起こさないもので、結腸直腸がんのリスクを増大させるとは考えられていない。過去において、炎症性腸疾患（IBD）、セリアック病、および過敏性腸症候群（IBS）は、完全に別個の障害とみなされていた。現在では、たとえ低いグレードであってもIBSにおける炎症の記述、およびIBSとセリアック病の間の症状の重なり記述によって、この主張は疑問となっている。急性細菌性胃腸炎は、感染後過敏性腸症候群（PI-IBS）を引き続いて発症することに対する、これまで同定された最も強いリスク要因である。臨床的なリスク要因には、急性疾病が長引くこと、および嘔吐がないことが含まれる。炎症刺激に対する遺伝的に決定される感受性も、過敏性腸症候群のリスク要因となり得る。基本的な病態生理は、腸透過性の増大およびグレードが低い炎症、ならびに運動性の変化および内臓の感受性を示す（27）。したがって、IBSは、現在ではグレードが低いIBDとして考えられている。

10

【0008】

セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン〔5-HT〕）は、消化管機能の重要なモジュレーターであり、IBSの病態生理において主要な役割を果たすことが公知である。5-HTの活性は、cGMPによって調節されることが示されている（28）。最近の研究では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤およびセロトニン作動剤（アロセトロン、テガセロド）を用いて処置されたIBSを有する患者における適度の改善が示されている（29、30）。体内のセロトニン含量の大部分は、消化管において見出され、中枢神経系において見出されない。この事実は、消化管内のセロトニン作用のモジュレーションが、IBSまたは他の機能的な腸の症状に影響し得るかどうかに関して疑問を起こさせる。最近、粘膜炎症が、IBSの病態生理において想定される役割を果たすことが示唆された（31）。したがって、本発明者らは、GC-Cアゴニストは、IBSの処置においても有用となり得ると考える。

20

【0009】

糖尿病（DM）は、インスリン分泌、インスリン作用、または両方の欠陥から生じる高血糖を特徴とする一群の代謝疾患である。糖尿病の慢性高血糖は、様々な臓器、特に眼、腎臓、神経、心臓、および血管の長期間の損傷、機能不全、および不全に関連する。2型DMの周知のリスク要因は、家族歴、肥満症、年齢、人種、前糖尿病〔空腹時グルコース減損（IFG）および/またはグルコース寛容減損（IGT）〕、妊娠性DM、および多

30

【0010】

さらに、2型DMの病因における慢性炎症の役割を支持する多数の調査が存在する（35～37）。これらの研究において、慢性炎症は、C反応性タンパク質および炎症性サイトカインのレベルの増大を伴う場合のあることが注目された。データはまた、前糖尿病は、IBSを有する患者において一般的であるという相関を示し、これは、慢性炎症プロセスが、DMの進行に関与し得ることを示唆した。前糖尿病状態は、対照群よりIBS群においてより一般に起こることが最近報告されている（35）。HDLおよびLDLレベルも、対照群と比較してIBS群においてより高いことが判明した（35）。前糖尿病は2型DMの前触れとなるものであるため、IBSを有する患者は、2型DMの高リスク群とみなすことができる。したがって、IBSを処置することにより、前糖尿病状態の2型DMへの進行を予防および制御することもできる。

40

【0011】

高コレステロール血症は、冠動脈性心疾患（CHD）の主要なリスク要因として認識さ

50

れている。臨床試験において、血清LDLコレステロールを低減することは、CHDの発生率を減少させ、アテローム硬化性病変部を逆転させることを実証した。2つの主要なクラスの臨床的に有用なコレステロール低下剤は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A(HMG-CoA)レダクターゼ阻害剤(例えば、スタチン)および胆汁酸捕捉剤(sequesterant)である。ともに、肝臓のコレステロール要求を増大させることによって、肝臓のLDL受容体活性を誘導する。血清コレステロールレベルの主要な決定要因は、肝臓のLDL受容体活性であるので(38)、これらの薬剤は共通の機構を共有し、血清コレステロールを低減する。

【0012】

コレステラミンおよびコレステポールなどの胆汁酸捕捉剤の場合では、作用機序は、腸肝循環、すなわち、肝臓と腸の間の胆汁酸の輸送の阻害によるものであるように見える。胆汁酸は、肝臓中でコレステロールから合成され、胆汁の流れの中に分泌されて脂質の消化および吸収を促進し、その後、腸からほぼ定量的に(約95%)再吸収される。残りの約5%の胆汁酸は、結腸に入り、排出される。回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体(IBAT)は、腸からの胆汁酸の再吸収を維持し、したがってその阻害剤は、胆汁酸捕捉剤の薬理学的効果と同様の薬理学的効果を示すことが予測される。胆汁酸は、コレステロール、代謝の副生成物および生体異物の胆汁中排泄、ならびに脂肪および脂肪可溶性栄養分の腸吸収を促進する界面活性剤分子である。食物が摂取されると、胆嚢が刺激されて収縮し、小腸(十二指腸)の管腔中に胆汁が分泌され、ここでこれは、界面活性剤として作用することによって脂肪可溶性栄養分、食事性コレステロール、および脂質(lipids)のミセルを形成する。ミセルは、主に食事性トリグリセリドおよびコレステロールからなる脂肪の消化および吸収において重要な機能を果たす。

【0013】

消化器系は、大部分は、体内のコレステロールバランスの維持に關与する。胆汁塩は、コレステロールの酵素修飾によって生成され、腸内に分泌される。腸からの胆汁塩の再吸収は非常に効率的であり、胆汁塩の95~98%が肝臓に戻って再利用される。したがって、胆汁塩のわずか2~5%が再利用を逃れ、糞便中に排出される。この量の胆汁塩の損失は、コレステロールから酵素変換によって肝臓内で迅速に補充される。したがって、腸からの胆汁塩の阻害は、血清コレステロールを低減するための手法として使用されている。さらに、コレステロール吸収阻害剤はまた、食事性コレステロールの吸収を低減する。公知のコレステロール吸収阻害剤は、植物ステロールおよびスタノールである。さらに、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体(IBAT)の阻害剤も、血漿コレステロールを低減するために使用される。血漿コレステロールレベルは、コレステロール合成の阻害、ならびに食事性コレステロールの回腸吸収および胆汁塩の再吸収の阻害を通じて低減することができる。したがって腸肝循環は、血漿コレステロールおよび体脂肪に対して大きなインパクトを有する。

【0014】

慢性便秘、IBS-c、および胆嚢排出障害(impaired gallbladder emptying)を有する患者におけるような、小腸通過の延長は、腸肝循環を妨げるはずであり、これは、血漿コレステロール、トリグリセリド、および脂質のレベルの増大と関連する場合がある。さらに、遠位腸(回腸、盲腸、および結腸)を通じた通過の遅延は、胆汁酸のデオキシコレートへの変換を増大させる場合があり、これはそれ自体、小腸通過を遅らせることができる。結腸からのデオキシコール酸の吸収は、受動拡散によってのみ起こる。放射性コール酸が開腹術において結腸中に注射される場合、そのほとんどは、最初の24時間の間に、大部分はデオキシコレート(depoxycholate)として胆汁中に吸収および再分泌される(resecreted)が、結腸からの放射性コール酸の吸収は、数日間継続した(39)。さらに、結腸中により高いレベルでデオキシコレートが長く存在することはまた、炎症疾患およびがんの原因となり得る。

【0015】

高コレステロール血症、肥満症、および炎症状態に関連した疾患の蔓延を考慮すると、

10

20

30

40

50

コレステロール (cholesterol) の回腸吸収 (absorption) の阻害、腸からの胆汁塩の再吸収の低減は、肥満症、心血管疾患、2 型糖尿病、胆石、および肝疾患の処置選択肢を改善するのに非常に有用となり得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】米国特許第5,489,670号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、グアニル酸シクラーゼ受容体のアゴニスト (配列番号1~249) の開発に基づく。このアゴニストは、ウログアニリン、グアニリン、リンホグアニリン (lymphoguanilin) およびSTペプチドの類似体であり、優れた特性、例えば、カルボキシペプチダーゼによるN末端およびC末端での分解、および/または刺激された (stimulated) ヒト腸液およびヒト胃液中に存在する他のタンパク質分解酵素による分解に対する高い耐性などを有する。本発明は、部分的には、消化管からの胆汁酸吸収を阻害するためのGC-Cアゴニストの使用に関する。したがって、GC-Cアゴニストは、ヒトにおいてコレステロールを低下させるために、単独で、またはスタチン (すなわち、Lipitor、Zocor、およびCrestor) と組み合わせて使用することができる。

【0018】

本発明のペプチドは、cGMPの細胞内濃度の増強に応答する任意の状態を処置するために使用することができる。cGMPの細胞内濃度は、cGMPの細胞内産生を増強することによって、かつ/またはcGMP特異的ホスホジエステラーゼによるcGMPの分解を阻害することによって増大させることができる。処置または予防することができる特定の状態の中では、脂質代謝障害、胆道障害 (biliary disorder)、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、がん、心血管障害を含めた心臓障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症である。脂質代謝障害は、それだけに限らないが、異脂肪血症 (dyslipidemia)、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症 (sitosterolemia)、家族性高コレステロール血症、黄色腫、複合型高脂血症、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、タンジール病、無リポタンパク質血症、勃起不全、脂肪肝疾患、および肝炎を含む。胆道障害 (Biliary disorder) として、胆嚢障害 (gallbladder disorder)、例えば、胆石、胆嚢がん、胆管炎、もしくは原発性硬化性胆管炎など；または胆管障害、例えば、胆嚢炎、胆管がん、もしくは肝蛭症などが挙げられる。胃腸 (Gastrointestinal) 障害として、例えば、過敏性腸症候群 (IBS)、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞、機能的消化不良、結腸偽性閉塞、十二指腸胃逆流、胃食道逆流症 (GERD)、イレウス炎症 (例えば、術後イレウス)、胃不全麻痺、胸やけ (GI管中の高い酸性度)、便秘 (例えば、薬物療法、例えば、オピオイド、変形性関節症薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の (post surgical) 便秘、神経病性障害に関連する便秘) が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症 (例えば、腎炎)、胃腸系の炎症 (例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)；壊死性腸炎 (NEC)；膵臓の炎症 (例えば、膵炎 (pancreatitis))、肺の炎症 (例えば、気管支炎もしくは喘息)、または皮膚の炎症 (例えば、乾癬、湿疹) が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、および線維症が含まれる。がんとして、転移 (metastases) を含めた組織および臓器の発がん、例えば、消化器がん、(例えば、胃がん、食道がん、膵がん、結腸直腸がん、腸がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、もしくは結腸がん)；肺がん；甲状腺がん；皮膚がん (例えば、黒色腫)；口腔がん；尿路がん (例えば、膀胱がんもしくは腎がん)；血液がん (例えば

10

20

30

40

50

、骨髄腫もしくは白血病)、または前立腺がんなどが挙げられる。心臓障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症 (trachea cardia hypertension)、高コレステロール、または高トリグリセリド (tryglyceride) が含まれる。心血管障害には、例えば、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳血管障害 (脳卒中)、脳血管疾患 (cerebrovascular disease)、うっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞 (心発作)、または末梢血管疾患が含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変および線維症が含まれる。さらに、GC-Cアゴニストは、肝移植患者において肝臓再生を促進するのにも有用となり得る。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症 (口内乾燥症)、シェーグレン症候群、歯肉疾患 (gum disease) (例えば、歯周病)、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大 (BPH) が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

10

【0019】

ペプチドは、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア、賦形剤、または希釈剤と一緒に、単位剤形での薬学的組成物中であってもよい。用語「単位剤形」は、単一の薬物送達実体、例えば、錠剤、カプセル剤、液剤、または吸入製剤を指す。存在するペプチドの量は、患者に投与されたとき、正の治療効果を有するのに十分であるべきである (一般に、100 μg と 3 g の間)。「正の治療効果」を構成するものは、処置されている特定の状態に依存し、当業者によって容易に認識される、状態の任意の顕著な改善を含む。例えば、正の治療効果は、炎症の低減、ポリープまたは腫瘍の縮小、転移性病変部の低減などを構成することができる。

20

【0020】

さらに別の態様では、本発明は、前記グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストと同時にまたは順次に、有効用量の cGMP 特異的ホスホジエステラーゼ (cGMP-PDE) の阻害剤、フィブレート、脂質改変剤 (lipid altering agent)、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗肥満剤を前記患者に投与するステップを提供する。cGMP-PDE 阻害剤として、例えば、スリダクスルホン (sildenafil)、ザブリナスト、およびモタピゾン、バルデナフィル (vardenafil)、およびシルデナフィルが挙げられる。さらに、GC-Cアゴニストペプチドは、環状ヌクレオチドトランスポーターの阻害剤と組み合わせて使用することができる。

30

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

脂質代謝障害、胆道障害、心血管疾患、肥満症、または内分泌障害からなる群から選択される状態を予防または処置するための方法であって、その必要のある患者に、有効投与量の、番号1~249のいずれか1つの配列を有するグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストを投与するステップを含む方法。

(項目2)

有効用量の cGMP 特異的ホスホジエステラーゼの阻害剤を投与するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

40

(項目3)

cGMP 依存性ホスホジエステラーゼの前記阻害剤が、前記グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストと同時にまたは順次に投与されるステップをさらに含む、項目2に記載の方法。

(項目4)

有効用量のフィブレート、脂質改変剤、またはHMG-CoA レダクターゼ阻害剤を投与するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

50

前記フィブレート、脂質改変剤、またはHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤が、前記グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストと同時または順次に投与される、項目2に記載の方法。

(項目6)

有効用量の抗糖尿病剤を投与するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記抗糖尿病剤が、前記グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストと同時または順次に投与されるステップをさらに含む、項目2に記載の方法。

(項目8)

有効用量の抗肥満剤を投与するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

10

(項目9)

前記抗肥満剤が、前記グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストと同時または順次に投与される、項目8に記載の方法。

(項目10)

フィブレート、脂質改変剤、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤、抗糖尿病剤、または抗肥満剤を投与するステップをさらに含む、項目2のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記フィブレート、脂質改変剤、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤、抗糖尿病剤、または抗肥満剤が、c G M P 特異的ホスホジエステラーゼの前記阻害剤と同時または順次に投与される、項目10に記載の方法。

20

(項目12)

前記フィブレート、脂質改変剤、またはHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤が、前記脂質代謝障害、胆道障害、心血管疾患、肥満症、または内分泌障害を処置するための標準用量未満で投与される、項目4に記載の方法。

【0021】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な記載および特許請求の範囲から明らかとなり、これらによって包含される。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、胆汁酸の腸肝循環を示す図である。

30

【図2】図2は、SP-304によるCaCo-2細胞内での環状GMP合成の刺激を示す図である。

【図3】図3は、CaCo-2細胞による³H-タウロコレート吸収に対するブレインキュベーション時間の効果を示す図である。

【図4】図4は、CaCo-2単層による³H-タウロコレート吸収の動態を示す図である。

【図5】図5は、CaCo-2単層による³H-タウロコレート吸収の棒グラフの結果を示す図である。

【図6】図6は、CaCo-2細胞内の³H-タウロコレート吸収を示す図である。

【発明を実施するための形態】

40

【0023】

本発明は、グアニル酸シクラーゼ-C(GC-C)のアゴニストの開発に基づく。このアゴニストは、ウログアニリン、グアニリン、リンホグアニリン、およびSTペプチド(peptided)の類似体であり、優れた特性、例えば、カルボキシペプチダーゼによるN末端およびC末端での分解、および/または刺激されたヒト腸液(SIF)および模倣ヒト胃液(SGF)中に存在するものなどの他のタンパク質分解酵素による分解に対する高い耐性などを有する。

【0024】

GC-Cは、胃腸の上皮細胞を含めた様々な細胞上で発現され、かつ腎臓、肺、脾臓、下垂体、副腎、成長中の肝臓、心臓、ならびにオスおよびメスの生殖組織を含めた腸外組

50

織上で発現される (Vaandrager 2002年 Mol Cell Biochem 230巻: 73~83頁に概説されている)。GC-Cは、腸および腎臓における体液と電解質の平衡の重要な調節因子である。腸では、刺激されると、GC-Cは、腸上皮のcGMPの増加を引き起こす。cGMPのこの増加は、水およびナトリウム吸収の減少ならびにクロライドおよびカリウムイオン分泌の増大を引き起こし、腸液および電解質輸送の変化、ならびに腸の運動性の増大に至る。

【0025】

本発明は、部分的には、消化管からの胆汁酸吸収を阻害するためのGC-Cアゴニストの使用に関する。したがって、GC-Cアゴニストは、ヒトにおいてコレステロールを低下させるために、単独で、またはスタチン (Lipitor、Zocor、および Crestor) と組み合わせて使用することができる。

10

【0026】

本発明によるグアニル酸シクラーゼ (guanylate cyclase) - Cアゴニストは、式I~XXによって表されるアミノ酸配列、ならびに表I、II、III、IV、V、VI、およびVIIで以下に要約されたアミノ酸配列を含む。本発明によるグアニル酸シクラーゼ - Cアゴニストは、「GCRAペプチド」と本明細書で一括して呼ばれる。

【0027】

表1. GCRAペプチド(SP-304および誘導体)

| 名称 | ジスルフィド結合 の位置 | 構造 | 配列番号 |
|--------|-----------------|---|------|
| SP-304 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 1 |
| SP-326 | C3:C11、C6:C14 | Asp ¹ -Glu ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴ -Leu ¹⁵ | 2 |
| SP-327 | C2:C10、C5:C13 | Asp ¹ -Glu ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴ | 3 |
| SP-328 | C2:C10、C5:C13 | Glu ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Leu ¹⁴ | 4 |
| SP-329 | C2:C10、C5:C13 | Glu ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ | 5 |
| SP-330 | C1:C9、C4:C12 | Cys ¹ -Glu ² -Leu ³ -Cys ⁴ -Val ⁵ -Asn ⁶ -Val ⁷ -Ala ⁸ -Cys ⁹ -Thr ¹⁰ -Gly ¹¹ -Cys ¹² -Leu ¹³ | 6 |
| SP-331 | C1:C9、C4:C12 | Cys ¹ -Glu ² -Leu ³ -Cys ⁴ -Val ⁵ -Asn ⁶ -Val ⁷ -Ala ⁸ -Cys ⁹ -Thr ¹⁰ -Gly ¹¹ -Cys ¹² | 7 |
| SP332 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 8 |
| SP-333 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 9 |
| SP-334 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 10 |
| SP-335 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 11 |
| SP-336 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 12 |
| SP-337 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -dLeu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 13 |
| SP-338 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 14 |

【 表 1 - 2 】

| | | | |
|--------|---------------|--|----|
| SP-342 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 15 |
| SP-343 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 16 |
| SP-344 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 17 |
| SP-347 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 18 |
| SP-348 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 19 |
| SP-350 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 20 |
| SP-352 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 21 |
| SP-358 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 22 |
| SP-359 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 23 |
| SP-360 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 24 |

【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

50

【 表 1 - 3 】

| | | | |
|--------|---------------|---|----|
| SP-361 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ - PEG3 | 25 |
| SP-362 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - dLeu ¹⁶ | 26 |
| SP-368 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dNaI ¹⁶ | 27 |
| SP-369 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -AIB ⁸ -Asn ⁹ -AIB ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 28 |
| SP-370 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Asp[ラクタム] ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Orn ¹⁵ - dLeu ¹ | 29 |
| SP-371 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 30 |
| SP-372 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 31 |
| N1 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 32 |
| N2 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 33 |
| N3 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ PEG3 | 34 |
| N4 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3 | 35 |
| N5 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ | 36 |

【 0 0 3 0 】

10

20

30

40

50

【 表 1 - 4 】

| | | | |
|------|---------------|--|----|
| N6 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ - PEG3 | 37 |
| N7 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 38 |
| N8 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ - PEG3 | 39 |
| N9 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 40 |
| N10 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ -PEG3 | 41 |
| N11 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3 | 42 |
| N12 | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ | 43 |
| N13 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3 | 44 |
| 式I | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶ | 45 |
| 式II | C4:C12、C7:C15 | Xaa _{n1} -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶ | 46 |
| 式III | 4:12、7:15 | Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Glu ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Maa ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Maa ¹⁵ - Xaa _{n2} | 47 |
| 式IV | 4:12、7:15 | Xaa _{n1} - Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ - Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ - Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ - Maa ¹⁵ -Xaa _{n2} | 48 |
| 式V | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶ | 49 |
| 式VI | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -X3 ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶ | 50 |

【 表 1 - 5 】

| | | | |
|-------|---------------|--|----|
| 式VII | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dGlu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶ | 51 |
| 式VII | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶ | 52 |
| 式VIII | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶ | 53 |
| 式IX | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -dGlu ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶ | 54 |

【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表II. リナクロチドおよび誘導体

| 名称 | ジスルフィド結合の位置 | 構造 | 配列番号 |
|-----------------|------------------------|---|------|
| SP-339 (リナクロチド) | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ | 55 |
| SP-340 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ | 56 |
| SP-349 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ - PEG3 | 57 |
| SP-353 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ | 58 |
| SP-354 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ | 59 |
| SP-355 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -dTyr ¹⁴ | 60 |
| SP-357 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ | 61 |
| SP-374 | C3:C8、C4:C12、 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - | 62 |

【表 2 - 2】

| | C7:15 | Tyr ¹⁶ | |
|--------|------------------------|---|----|
| SP-375 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - dTyr ¹⁶ | 63 |
| SP-376 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ | 64 |
| SP-377 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - dTyr ¹⁶ | 65 |
| SP-378 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - dTyr ¹⁶ | 66 |
| SP-379 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ | 67 |
| SP-380 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - dTyr ¹⁶ | 68 |
| SP-381 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - dTyr ¹⁶ | 69 |
| SP-382 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ | 70 |

【表 2 - 3】

| | | | |
|--------|------------------------|---|----|
| SP-383 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - dTyr ¹⁶ | 71 |
| SP384 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ -PEG3 | 72 |
| N14 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -PEG3 | 73 |
| N15 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ | 74 |
| N16 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -PEG3 | 75 |
| N17 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3 | 76 |
| N18 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ | 77 |
| N19 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ -PEG3 | 78 |
| N20 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3 | 79 |

【 0 0 3 5】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

| | | | | | |
|-----|------------------------|---|----|--|--|
| | | | | | |
| N21 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ | 80 | | |
| N22 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ -PEG3 | 81 | | |
| N23 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3 | 82 | | |
| N24 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ | 83 | | |
| N25 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Tyr ¹⁶ -PEG3 | 84 | | |
| N26 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ | 85 | | |
| N27 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ | 86 | | |
| N28 | C1:C6、C2:C10、 C5:13 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ - | 87 | | |
| N29 | C1:C6、C2:C10、 | Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ | 88 | | |

【表 2 - 5】

| | C5:13 | | |
|-------|---------------------------|---|----|
| N30 | 1:6、2:10、5:13 | Pen ¹ -Pen ² -Glu3-Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³ -Tyr ¹⁴ | 89 |
| N31 | 1:6、2:10、5:13 | Pen ¹ -Pen ² -Glu3-Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³ | 90 |
| 式X | C9:C14、C10:C18、 C13:21 | Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Tyr ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Xaa ¹⁵ - Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²² | 91 |
| 式XI | C9:C14、C10:C18、 C13:21 | Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Phe ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Phe ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ - Xaa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²² | 92 |
| 式XII | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶ | 93 |
| 式XIII | 3:8、4:12、C:15 | Asn ¹ -Phe ² -Pen ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Pen ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ - Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶ | 94 |
| 式XIV | 3:8、4:12、7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Maa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Maa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ - Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ | 95 |
| 式XV | 1:6、2:10、5:13 | Maa ¹ -Maa ² -Glu3-Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³ -Tyr ¹⁴ | 96 |
| 式XVI | 1:6、2:10、5:13 | Maa ¹ -Maa ² -Glu3-Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³ - | 97 |
| 式XVII | 1:6、2:10、5:13 | Xaa _{n3} -Maa ¹ -Maa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Xaa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Maa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Xaa ¹² -Maa ¹³ -Xaa _{n2} | 98 |

【表 3】

表Ⅲ. GCRA ペプチド

| 名称 | ジスルフィド結合 の位置 | 構造 | 配列番号 |
|-----------------|-----------------|--|------|
| SP-363 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu- AMIDE ¹⁶ | 99 |
| SP-364 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ | 100 |
| SP-365 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer- AMIDE ¹⁶ | 101 |
| SP-366 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶ | 102 |
| SP-367 | C4:C12、C7:C15 | dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr- AMIDE ¹⁶ | 103 |
| SP-373 | C4:C12、C7:C15 | Pyglu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu- AMIDE ¹⁶ | 104 |
| SP-304 ジPEG | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Leu ¹⁶ -PEG3 | 105 |
| SP-304 N-PEG | C4:C12、C7:C15 | PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ - Leu ¹⁶ | 106 |
| SP-304 C-PEG | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ - PEG3 | 107 |

【表 4 - 1】

表 IV. SP-304 類似体、ウログアニン、およびウログアニリン類似体

| 名称 | ジスルフィド結合 の位置 | 構造 | 配列番号 |
|-------------|-------------------|---|------|
| 式XVIII | C4:C12、 C7:C15 | Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ - Xaa ¹⁶ | 108 |
| ウログアニ リン | C4:C12、 C7:C15 | Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 109 |
| N32 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 110 |
| N33 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 111 |
| N34 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 112 |
| N35 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 113 |
| N36 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 114 |
| N37 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 115 |
| N38 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 116 |
| N39 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 117 |
| N40 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 118 |
| N41 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 119 |

【 表 4 - 2 】

| | | | |
|-----|---------------|---|-----|
| N42 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 120 |
| N43 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 121 |
| N44 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 122 |
| N45 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 123 |
| N46 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 124 |
| N47 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 125 |
| N48 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 126 |
| N49 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 127 |
| N50 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 128 |
| N51 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 129 |
| N52 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 130 |
| N53 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 131 |
| N54 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 132 |
| N55 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 133 |
| N56 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 134 |
| N57 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 135 |

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

| | | | |
|-----|---------------|---|-----|
| N58 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 136 |
| N59 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 137 |
| N60 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 138 |
| N61 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 139 |
| N62 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 140 |
| N63 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 141 |
| N65 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 142 |
| N66 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 143 |
| N67 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 144 |
| N68 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 145 |
| N69 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 146 |
| N70 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 147 |
| N71 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 148 |
| N72 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 149 |
| N73 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 150 |
| N74 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 151 |

【 表 4 - 4 】

| | | | |
|-----|---------------|---|-----|
| N75 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 152 |
| N76 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 153 |
| N77 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 154 |
| N78 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 155 |
| N79 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 156 |
| N80 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ | 157 |
| N81 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 158 |
| N82 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 159 |
| N83 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 160 |
| N84 | C4:C12、C7:C15 | Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 161 |
| N85 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 162 |
| N86 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 163 |
| N87 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 164 |
| N88 | C4:C12、C7:C15 | Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 165 |
| N89 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 166 |
| N90 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 167 |

【 0 0 4 2 】

10

20

30

40

【 表 4 - 5 】

| | | | |
|-----|---------------|---|-----|
| N91 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 168 |
| N92 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 169 |
| N93 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 170 |
| N94 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 171 |
| N95 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 172 |
| N96 | C4:C12、C7:C15 | Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 173 |

【 0 0 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 V. グアニリンおよび類似体

| 名称 | ジスルフィド結合 の位置 | 構造 | 配列番号 |
|-------|-----------------|--|------|
| 式XIX | 4:12、7:15 | Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ | 174 |
| グアニリン | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Phe ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 175 |
| N97 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 176 |
| N98 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 177 |
| N99 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 178 |
| N100 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 179 |
| N101 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 180 |
| N102 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 181 |
| N103 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 182 |
| N104 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 183 |
| N105 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 184 |
| N106 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 185 |
| N107 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 186 |

【 表 5 - 2 】

| | | | |
|------|---------------|---|-----|
| N108 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ - His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 187 |
| N109 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ - His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 188 |
| N110 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ - His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 189 |
| N111 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ - His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 190 |
| N112 | C4:C12、C7:C15 | Ser ¹ - His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 191 |
| N113 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 192 |
| N114 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 193 |
| N115 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 194 |
| N116 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 195 |
| N117 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 196 |
| N118 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 197 |
| N119 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 198 |
| N120 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 199 |
| N121 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 200 |
| N122 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 201 |
| N123 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 202 |

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

【 表 5 - 3 】

| | | | |
|------|---------------|---|-----|
| N124 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 203 |
| N125 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 204 |
| N126 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 205 |
| N127 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 206 |
| N128 | C4:C12、C7:C15 | Asn ¹ - Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ | 207 |

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

【表 6 - 1】

表VI. リンホグアニリンおよび類似体

| 名称 | ジスルフィド結合 の位置 | 構造 | 配列番 号 |
|----------|-----------------|--|----------|
| 式XX | 4:12、7:15 | Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Xaa ¹⁵ | 208 |
| リンホグアニリン | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 209 |
| N129 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 210 |
| N130 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 211 |
| N131 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 212 |
| N132 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 213 |
| N133 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 214 |
| N134 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 215 |
| N135 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 216 |
| N136 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 217 |
| N137 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 218 |
| N138 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 219 |
| N139 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 220 |

| | | | |
|------|---------------|--|-----|
| N140 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 221 |
| N141 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 222 |
| N142 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 223 |
| N143 | C4:C12 | Gln ¹ -Asp ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 224 |
| N144 | C4:C12 | Gln ¹ -Glu ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵ | 225 |
| N145 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 226 |
| N146 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 227 |
| N147 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 228 |
| N148 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 229 |
| N149 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 230 |
| N150 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser | 231 |
| N151 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 232 |
| N152 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 233 |
| N153 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 234 |
| N154 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 235 |
| N155 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 236 |

【表 6 - 3】

| | | | |
|------|---------------|--|-----|
| N156 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 237 |
| N157 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 238 |
| N158 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 239 |
| N159 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Asp ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 240 |
| N160 | C4:C12、C7:C15 | Gln ¹ -Glu ² - Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ | 241 |

【表 7】

表VII. STペプチドおよび類似体

| 名称 | ジスルフィド結合 の位置 | 構造 | 配列番号 |
|--------|------------------------|---|------|
| STペプチド | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Ser ² -Ser ³ -Asn ⁴ -Ser ⁵ -Ser ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Glu ¹¹ -Lys ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Asn ¹⁵ -Pro ¹⁶ -Ala ¹⁷ - Cys ¹⁸ -Thr ¹⁹ -Gly ²⁰ -Cys ²¹ -Tyr ²² | 242 |
| N161 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ - PEG3 | 243 |
| N162 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ | 244 |
| N163 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3 | 245 |
| N164 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ | 246 |
| N165 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶ | 247 |
| N166 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶ | 248 |
| N167 | C3:C8、C4:C12、 C7:15 | dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ | 249 |

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、グアニル酸シクラーゼ C (G C - C) に結合し、環状グアノシンーリン酸 (c G M P) の細胞内産生を刺激する。必要に応じて、G C

10

20

30

40

50

R A ペプチドは、アポトーシスを誘導する。いくつかの態様では、G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニスト（例えば、ウログアニリン、グアニリン、リンホグアニリン、および S T ペプチド）ならびに / または S P - 3 0 4 より高いレベルで細胞内 c G M P 産生を刺激する。

【 0 0 5 0 】

例えば、本発明の G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニスト (a n g o n i s t) および / または S P - 3 0 4 と比較して、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、7 5 %、9 0 %、またはそれを超えて、細胞内 c G M P を刺激する。用語の誘導される、および刺激されるは、本明細書全体にわたって互換的に使用される。本明細書に記載される G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニストおよび / または S P - 3 0 4 より安定である。より安定とは、ペプチドが、天然に存在する G C - C アゴニストおよび / または S P - 3 0 4 と比較して、模倣胃腸液および / または模倣腸液中で、より少なく、かつ / またはよりゆっくりと分解することを意味する。例えば、本発明の G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニストおよび / または S P - 3 0 4 と比較して、2 %、3 %、5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、7 5 %、9 0 % またはそれより少なく分解する。

【 0 0 5 1 】

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、例えば、脂質代謝障害、胆道障害、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、がん、心血管障害を含めた心臓障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症を含めた多種多様な障害および状態の処置において治療的価値を有する。脂質代謝障害は、それだけに限らないが、異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、家族性高コレステロール血症、黄色腫、複合型高脂血症、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、タンジール病、無リボタンパク質血症、勃起不全、脂肪肝疾患、および肝炎を含む。胆道障害として、胆嚢障害、例えば、胆石、胆嚢がん、胆管炎、もしくは原発性硬化性胆管炎など；または胆管障害、例えば、胆嚢炎、胆管がん、もしくは肝蛭症などが挙げられる。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群 (I B S)、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞、機能性消化不良、結腸偽性閉塞、十二指腸胃逆流、胃食道逆流症 (G E R D)、イレウス炎症 (例えば、術後イレウス)、胃不全麻痺、胸やけ (G I 管中の高い酸性度)、便秘 (例えば、薬物療法、例えば、オピオイド、変形性関節症薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の便秘、神経病性障害に関連する便秘) が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症 (例えば、腎炎)、胃腸系の炎症 (例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)；壊死性腸炎 (N E C)；膵臓の炎症 (例えば、膵炎)、肺の炎症 (例えば、気管支炎もしくは喘息)、または皮膚の炎症 (例えば、乾癬、湿疹) が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、および線維症が含まれる。がんとして、転移を含めた組織および臓器の発がん、例えば、消化器がん、(例えば、胃がん、食道がん、膵がん、結腸直腸がん、腸がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、もしくは結腸がん)；肺がん；甲状腺がん；皮膚がん (例えば、黒色腫)；口腔がん；尿路がん (例えば、膀胱がんもしくは腎がん)；血液がん (例えば、骨髄腫もしくは白血病)、または前立腺がんなどが挙げられる。心臓障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。心血管障害には、例えば、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳血管障害 (脳卒中)、脳血管疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞 (心発作)、または末梢血管疾患が含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変、および線維症が含まれる。さらに、G C - C アゴニストは、肝移植患者において肝臓再生を促進するのにも有用となり得る。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症 (口内乾燥症)、シェーグレン症候群、歯肉疾患 (例えば、歯周病)、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大 (B P H) が含まれ

10

20

30

40

50

る。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する場合、用語「グアニル酸シクラーゼ受容体 (G C R)」は、任意の細胞型上のグアニル酸シクラーゼ C 受容体のクラスを指し、これに本発明のアゴニストペプチドまたは本明細書に記載される天然のアゴニストが結合する。本明細書で使用する場合、「腸のグアニル酸シクラーゼ受容体」は、G I 粘膜に沿って並ぶ上皮細胞上にもっぱら見出される。ウログアニリン、グアニリン、および S T ペプチドは、これらの受容体に結合することが予測され、アポトーシスを誘導することができる。各アゴニストペプチドについての異なる受容体が存在し得る可能性は除外されない。したがって、この用語は、

10

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する場合、用語「G C R アゴニスト」は、腸のグアニル酸シクラーゼ受容体に結合し、体液および電解質輸送を刺激するペプチドおよび / または他の化合物を指すことを意味する。この用語は、G C R に結合し、体液および水分分泌を刺激する断片およびプロペプチドも網羅する。

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用する場合、用語「実質的に等価な」は、腸のグアニル酸シクラーゼ受容体に結合し、体液および電解質輸送を刺激するペプチドの能力を損なうことなく、ある特定の残基が欠失し、または他のアミノ酸と置換される場合がある結合ドメインのアミノ酸

20

【 0 0 5 5 】

キャリア (例えば、リン酸緩衝食塩水または P B S) および他の成分を、本発明の組成物に添加することは、十分に当技術分野の技術レベルの範囲内である。化合物に加えて、そのような組成物は、投与を促進し、かつ / または取込みを増強することが公知である薬学的に許容されるキャリアおよび他の成分を含有することができる。他の製剤、例えば、微小球、ナノ粒子、リポソーム、および免疫学に基づくシステムも、本発明に従って使用することができる。他の例として、ポリマー (例えば、20 % w / v のポリエチレングリコール) もしくはセルロースを含む製剤、または腸内製剤 (e n t e r i c f o r m u l a t i o n) が挙げられる。

30

【 0 0 5 6 】

本発明は、いくつかの概念に基づく。第 1 の概念は、細胞増殖とアポトーシスの間の平衡を調節する c G M P に依存する機構が存在するということ、および、ウログアニリン / グアニリンの欠乏による、かつ / または c G M P 特異的ホスホジエステラーゼの活性化による c G M P レベルの低減は、腫瘍性形質転換における初期の極めて重要なステップであるということである。第 2 の概念は、膜リン脂質からのアラキドン酸の放出は、炎症プロセスの間に細胞質ホスホリパーゼ A 2 (c P L A 2)、シクロオキシゲナーゼ - 2 (C O X - 2)、およびおそらく 5 - リボキシゲナーゼ (5 - L O) を活性化するが、c G M P に依存する機構によってダウンレギュレートされ、プロスタグランジンおよびロイコトリエンのレベルを低減するということ、およびしたがって、c G M P の細胞内濃度を増加させることは、抗炎症性応答を生じさせ得るということである。さらに、c G M P に依存する機構は、炎症促進性プロセスの制御に関与すると考えられる。したがって、c G M P の細胞内濃度を上昇させることは、脂質代謝障害、胆道障害、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、がん、心血管障害を含めた心臓障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症を処置および制御する手段として使用することができる。脂質代謝障害は、それだけに限らないが、異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、家族性高コレステロール血症、黄色腫、複合型高脂血症、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、タンジール病、無 リポタンパク質血症、勃起不全、脂肪肝疾患、および肝炎を含む。胆道障害として、胆嚢障害、例えば、胆石、胆嚢がん、胆管炎、

40

50

もしくは原発性硬化性胆管炎など；または胆管障害、例えば、胆嚢炎、胆管がん、もしくは肝蛭症などが挙げられる。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群（IBS）、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞、機能性消化不良、結腸偽性閉塞、十二指腸胃逆流、胃食道逆流症（GERD）、イレウス炎症（例えば、術後イレウス）、胃不全麻痺、胸やけ（GI管中の高い酸性度）、便秘（例えば、薬物療法、例えば、オピオイド、変形性関節症薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の便秘、神経病性障害に関連する便秘）が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症（例えば、腎炎）、胃腸系の炎症（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）；壊死性腸炎（NEC）；膵臓の炎症（例えば、膵炎）、肺の炎症（例えば、気管支炎もしくは喘息）、または皮膚の炎症（例えば、乾癬、湿疹）が挙げられる。肺障害として、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および線維症が含まれる。がんとして、転移を含めた組織および臓器の発がん、例えば、消化器がん、（例えば、胃がん、食道がん、膵がん、結腸直腸がん、腸がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、もしくは結腸がん）；肺がん；甲状腺がん；皮膚がん（例えば、黒色腫）；口腔がん；尿路がん（例えば、膀胱がんもしくは腎がん）；血液がん（例えば、骨髄腫もしくは白血病）、または前立腺がんなどが挙げられる。心臓障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。心血管障害には、例えば、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳血管障害（脳卒中）、脳血管疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞（心発作）、または末梢血管疾患が含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変、および線維症が含まれる。さらに、GC-Cアゴニストは、肝移植患者において肝臓再生を促進するのにも有用となり得る。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症（口内乾燥症）、シェーグレン症候群、歯肉疾患（例えば、歯周病）、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大（BPH）が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【0057】

いずれの理論によっても束縛されることを意図することなく、原形質膜を横断するイオン輸送は、cGMP濃度を变化させる薬剤によって影響される、細胞増殖とアポトーシスの間の平衡の重要な調節因子であることを証明することができることが想定される。ウログアニリンは、胃腸管においてK⁺流出、Ca⁺⁺流入、および水輸送を刺激することが示されている（3）。さらに、特定のグアニル酸シクラーゼ受容体にやはり結合するペプチドである心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）も、cGMP機構によって、ラットメサングウム細胞においてアポトーシスを誘導し、心筋細胞においてアポトーシスを誘導することが示されている（21～24）。

【0058】

本アゴニストがグアニル酸シクラーゼ受容体に結合することにより、cGMPの産生が刺激される。cGMPに依存するプロテインキナーゼおよびCFTRのカスケード活性化を介したこのリガンド-受容体相互作用は、標的細胞においてアポトーシスを誘導する。したがって、式I～XXによって定義される新規ペプチド、および表I～VIIに列挙された新規ペプチドの投与は、脂質代謝障害、胆道障害、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、がん、心血管障害を含めた心臓障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症の発症を排除し、または少なくとも遅延させることにおいて有用である。脂質代謝障害は、それだけに限らないが、異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、家族性高コレステロール血症、黄色腫、複合型高脂血症、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、タンジール病、無リポタンパク質血症、勃起不全、脂肪肝疾患、および肝炎を含む。胆道障害として、胆嚢障害、例えば、胆石、胆嚢がん、胆管炎、もしくは原発性硬化性胆管炎など；または胆管障害、例えば、胆嚢炎、胆管がん、もしくは肝蛭症などが挙げられる。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群（IB

10

20

30

40

50

S)、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞、機能性消化不良、結腸偽性閉塞、十二指腸胃逆流、胃食道逆流症(GERD)、イレウス炎症(例えば、術後イレウス)、胃不全麻痺、胸やけ(GI管中の高い酸性度)、便秘(例えば、薬物療法、例えば、オピオイド、変形性関節症薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の便秘、神経病性障害に関連する便秘)が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症(例えば、腎炎)、胃腸系の炎症(例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎);壊死性腸炎(NEC);膵臓の炎症(例えば、膵炎)、肺の炎症(例えば、気管支炎もしくは喘息)、または皮膚の炎症(例えば、乾癬、湿疹)が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および線維症が含まれる。がんとして、転移を含めた組織および臓器の発がん、例えば、消化器がん、(例えば、胃がん、食道がん、膵がん、結腸直腸がん、腸がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、もしくは結腸がん);肺がん;甲状腺がん;皮膚がん(例えば、黒色腫);口腔がん;尿路がん(例えば、膀胱がんもしくは腎がん);血液がん(例えば、骨髄腫もしくは白血病)、または前立腺がんなどが挙げられる。心臓障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。心血管障害には、例えば、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳血管障害(脳卒中)、脳血管疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞(心発作)、または末梢血管疾患が含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変、および線維症が含まれる。さらに、GC-Cアゴニストは、肝移植患者において肝臓再生を促進するのに有用となり得る。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症(口内乾燥症)、シェーグレン症候群、歯肉疾患(例えば、歯周病)、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大(BPH)が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【0059】

ウログアニリンは、ナトリウム利尿活性を有する循環ペプチドホルモンであり、グアニル酸シクラーゼ受容体を活性化し、分泌性下痢を引き起こすE. coliおよび他の腸内細菌の病原性菌株によって分泌される熱安定性エンテロトキシン(STペプチド)の別のファミリーに類似した様式で、体液および電解質輸送を刺激することが見出された。細菌性STペプチドと異なり、ウログアニリンのグアニル酸シクラーゼ受容体への結合は、消化管の生理的pHに依存する。したがって、ウログアニリンは、pH依存様式で、重度の下痢を引き起こすことなく、体液および電解質輸送を調節することが予測される。

【0060】

GCRAペプチド

一態様では、本発明は、GCRAペプチドを提供する。GCRAペプチドは、ウログアニリン類似体、グアニリン類似体、リンホグアニリン類似体、およびSTペプチド類似体である。用語「ペプチド」によって、特定の長さはまったく意味しない。いくつかの実施形態では、GCRAペプチドは、長さが25アミノ酸未満、例えば、長さが20、15、14、13、12、11、10、または5アミノ酸以下である。

【0061】

GCRAペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、または両方の組合せのポリマーとすることができる。例えば、様々な実施形態では、ペプチドは、Dレトロ-インベルソ(retro-inverso)ペプチドである。用語「レトロ-インベルソ異性体」は、配列の方向が逆転し、各アミノ酸残基のキラリティが逆である線形ペプチドの異性体を指す。例えば、Jamesonら、Nature、368巻、744~746頁(1994年);Bradyら、Nature、368巻、692~693頁(1994年)を参照。D-鏡像異性体および逆合成を組み合わせたことの正味の結果は、各アミド結合におけるカルボニル基およびアミノ基の位置が交換される一方で、各炭素での側鎖基の位置は保存されることである。別段の言明のない限り、本発明の任意の所与のL-アミノ酸配列は、対応する天然L-アミノ酸配列についての配列の逆を合成することによって、Dレト

10

20

30

40

50

ロ - インベルソペプチドにすることができることが推定される。例えば、G C R A ペプチドは、式 I ~ X X によって定義される配列、および表 I ~ V I I に列挙された配列を含む。

【 0 0 6 2 】

c G M P 産生を誘導することは、G C R A ペプチドが細胞内 c G M P の産生を誘導することを意味する。細胞内 c G M P は、当技術分野で公知の方法によって測定される。例えば、本発明の G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニストと比較して、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、75 %、90 %、またはそれを超えて細胞内 c G M P を刺激する。自然には、必要に応じて、本発明の G C R A ペプチドは、S P - 304 と比較して、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、75 %、90 %、またはそれを超えて細胞内 c G M P を刺激する。さらなる実施形態では、G C R A ペプチドは、アポトーシス、例えば、プログラム細胞死を刺激し、または嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (C F T R) を活性化する。いくつかの実施形態 (e m b o d i m e n s t) では、本明細書に記載される G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニストおよび / または S P - 304 より安定である。より安定とは、ペプチドが、天然に存在する G C - C アゴニストおよび / または S P - 304 と比較して、模倣胃液および / または模倣腸液中で、より少なく、かつ / またはよりゆっくりと分解することを意味する。例えば、本発明の G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニストおよび / または S P - 304 と比較して、2 %、3 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、75 %、90 % またはそれより少なく分解する。

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用する場合、P E G 3、3 P E G は、アミノエチルオキシ - エチルオキシ - 酢酸 (A e e A) を含むものなどのポリエチレングリコールを表すことを意味する。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用する場合、用語「A M I D E」は、末端カルボン酸がアミド基で置換されている、すなわち、末端 C O O H が C O N H₂ で置換されていることを表すことを意味する。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用する場合 (例えば、式 I ~ X X において)、X_{a a} は、任意の天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはアミノ酸類似体であり ; M_{a a} は、システイン (C y s)、ペニシラミン (P e n) ホモシステイン、または 3 - メルカプトプロリンである。X a a_{n 1} は、長さが 1、2、または 3 残基である任意の天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはアミノ酸類似体のアミノ酸配列を表すことを意味し ; X a a_{n 2} は、長さが 0 または 1 残基である任意の天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはアミノ酸類似体のアミノ酸配列を表すことを意味し ; X a a_{n 3} は、長さが 0、1、2、3、4、5、または 6 残基である任意の天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはアミノ酸類似体のアミノ酸配列を表すことを意味する。さらに、X a a によって表される任意のアミノ酸は、L - アミノ酸、D - アミノ酸、メチル化アミノ酸、フッ化 (f l o r i n a t e d) アミノ酸、またはこれらの任意の組合せとすることができる。N - 末端、C - 末端、または両方におけるアミノ酸は、D - アミノ酸であることが好ましい。必要に応じて、式 I ~ X X によって表される任意の G C R A ペプチドは、N - 末端、C - 末端、または両方において、1 つ以上の (o n o r m o r e) ポリエチレングリコール残基を含有することができる。例示的なポリエチレングリコールには、アミノエチルオキシ - エチルオキシ - 酢酸、およびそのポリマーが含まれる。

【 0 0 6 6 】

本発明の方法および製剤において使用することができる G C C アゴニストペプチドの具体例は、配列番号 1 ~ 249 によって指定される群から選択されるペプチドを含む。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、G C C アゴニストペプチドは、式 I のアミノ酸配列を有するペプチドを含み、ここで、式 I の少なくとも 1 つのアミノ酸は D - アミノ酸もしくはメチ

ル化アミノ酸であり、かつ／または16位のアミノ酸はセリンである。式Iの16位のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。例えば、式Iの16位のアミノ酸は、d-ロイシンまたはd-セリンである。必要に応じて、式Iの1～3位のアミノ酸のうちの1つ以上は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸、またはD-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸の組合せである。例えば、式Iの Asn^1 、 Asp^2 、もしくは Glu^3 （またはこれらの組合せ）は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。式Iの Xaa^6 位のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンであることが好ましい。

【0068】

代替の実施形態では、GCCアゴニストペプチドは、式IIのアミノ酸配列を有するペプチドを含み、ここで、式IIの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。式IIの $Xa a_{n_2}$ によって表されるアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。いくつかの実施形態では、式IIの $Xa a_{n_2}$ によって表されるアミノ酸は、ロイシン、d-ロイシン、セリン、またはd-セリンである。式IIの $Xa a_{n_1}$ によって表される1つ以上のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。式IIの $Xa a^6$ 位のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンであることが好ましい。

【0069】

いくつかの実施形態では、GCCアゴニストペプチドは、式IIIのアミノ酸配列を有するペプチドを含み、ここで、式IIIの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸であり、かつ／または $Ma a$ はシステインでない。式IIIの $Xa a_{n_2}$ によって表されるアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。いくつかの実施形態では、式IIIの $Xa a_{n_2}$ によって表されるアミノ酸は、ロイシン、d-ロイシン、セリン、またはd-セリンである。式IIIの $Xa a_{n_1}$ によって表される1つ以上のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。式IIIの $Xa a^6$ 位のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンであることが好ましい。

【0070】

他の実施形態では、GCCアゴニストペプチドは、式IVのアミノ酸配列を有するペプチドを含み、ここで、式IVの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸であり、かつ／または $Ma a$ はシステインでない。式IVの $Xa a_{n_2}$ は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。いくつかの実施形態では、式IVの $Xa a_{n_2}$ によって表されるアミノ酸は、ロイシン、d-ロイシン、セリン、またはd-セリンである。式IVの $Xa a_{n_1}$ によって表されるアミノ酸のうちの1つ以上は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。式IVの $Xa a^6$ によって表されるアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンであることが好ましい。

【0071】

さらなる実施形態では、GCCアゴニストペプチドは、式Vのアミノ酸配列を有するペプチドを含み、ここで、式Vの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。式Vの16位のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。例えば、式Vの16位のアミノ酸（すなわち $Xa a^{16}$ ）は、d-ロイシンまたはd-セリンである。必要に応じて、式Vの1～3位のアミノ酸のうちの1つ以上は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸、またはD-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸の組合せである。例えば、式Vの Asn^1 、 Asp^2 もしくは Glu^3 （またはこれらの組合せ）は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。式Vの $Xa a^6$ において表されるアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンであることが好ましい。

【0072】

追加の実施形態では、GCCアゴニストペプチドは、式VI、VII、VIII、またはIXのアミノ酸配列を有するペプチドを含む。式VI、VII、VIII、またはIX

10

20

30

40

50

の6位のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンであることが好ましい。いくつかの態様では、式V I、V I I、V I I I、またはI Xの16位のアミノ酸は、ロイシンまたはセリンである。式Vの16位のアミノ酸は、D - アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。

【0073】

追加の実施形態では、GCCアゴニストペプチドは、式X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I、またはX V I Iのアミノ酸配列を有するペプチドを含む。必要に応じて、式X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I、またはX V I Iの1つ以上のアミノ酸は、D - アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。式X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I、またはX V I Iによるペプチドのカルボキシ末端のアミノ酸は、D - アミノ酸またはメチル化アミノ酸であることが好ましい。例えば、式X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I、またはX V I Iによるペプチドのカルボキシ末端のアミノ酸は、D - チロシンである。

10

【0074】

式X I VのX a a⁶によって表されるアミノ酸は、チロシン、フェニルアラニン (phenylalanine)、またはセリンであることが好ましい。最も好ましくは、式X I VのX a a⁶によって表されるアミノ酸は、フェニルアラニンまたはセリンである。式X V、X V I、またはX V I IのX a a⁴によって表されるアミノ酸は、チロシン、フェニルアラニン、またはセリンであることが好ましい。最も好ましくは、式V、X V I、またはX V I Iのアミノ酸位置X a a⁴は、フェニルアラニンまたはセリンである。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、GCRAペプチドは、式X V I I Iのアミノ酸配列を含有するペプチドを含む。X V I I Iの1位のアミノ酸は、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、またはリシンであることが好ましい。式X V I I Iの2位および3位のアミノ酸は、グルタミン酸またはアスパラギン酸であることが好ましい。5位のアミノ酸は、グルタミン酸であることが好ましい。式X V I I Iの6位のアミノ酸は、イソロイシン、バリン、セリン、トレオニン、またはチロシンであることが好ましい。式X V I I Iの8位のアミノ酸は、バリンまたはイソロイシンであることが好ましい。式X V I I Iの9位のアミノ酸は、アスパラギンであることが好ましい。式X V I I Iの10位のアミノ酸は、バリンまたはメチオニンであることが好ましい。式X V I I Iの11位のアミノ酸は、アラニンであることが好ましい。式X V I I Iの13位のアミノ酸は、トレオニンであることが好ましい。式X V I I Iの14位のアミノ酸は、グリシンであることが好ましい。式X V I I Iの16位のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはトレオニンであることが好ましい。

30

【0076】

代替の実施形態では、GCRAペプチドは、式X I Xのアミノ酸配列を含有するペプチドを含む。式X I Xの1位のアミノ酸は、セリンまたはアスパラギンであることが好ましい。式X I Xの2位のアミノ酸は、ヒスチジンまたはアスパラギン酸であることが好ましい。式X I Xの3位のアミノ酸は、トレオニンまたはグルタミン酸であることが好ましい。式X I Xの5位のアミノ酸は、グルタミン酸であることが好ましい。式X I Xの6位のアミノ酸は、イソロイシン、ロイシン、バリン、またはチロシンであることが好ましい。式X I Xの8位、10位、11位、または13位のアミノ酸は、アラニンであることが好ましい。式X I Xの9位のアミノ酸は、アスパラギンまたはフェニルアラニンであることが好ましい。式X I Xの14位のアミノ酸は、グリシンであることが好ましい。

40

【0077】

さらなる実施形態では、GCRAペプチドは、式X Xのアミノ酸配列を含有するペプチドを含む。式X Xの1位のアミノ酸は、グルタミンであることが好ましい。式X Xの2位または3位のアミノ酸は、グルタミン酸またはアスパラギン酸であることが好ましい。式X Xの5位のアミノ酸は、グルタミン酸であることが好ましい。式X Xの6位のアミノ酸は、トレオニン、グルタミン、チロシン、イソロイシン、またはロイシンであることが好

50

ましい。式XXの8位のアミノ酸は、イソロイシンまたはバリンであることが好ましい。式XXの9位のアミノ酸は、アスパラギンであることが好ましい。式XXの10位のアミノ酸は、メチオニンまたはバリンであることが好ましい。式XXの11位のアミノ酸は、アラニンであることが好ましい。式XXの13位のアミノ酸は、トレオニン(threonine)であることが好ましい。式XXの14位のアミノ酸は、グリシンであることが好ましい。式XXの15位のアミノ酸は、チロシンであることが好ましい。必要に応じて、式XXの15位のアミノ酸は、長さが2アミノ酸であり、システイン(Cys)、ペニシラミン(Pen)ホモシステイン、または3-メルカプトプロリン、およびセリン、ロイシン、またはトレオニンである。

【0078】

ある特定の実施形態では、GCRAペプチドの1つまたは複数のアミノ酸は、天然に存在しないアミノ酸、または天然に存在する、もしくは天然に存在しないアミノ酸類似体によって置換することができる。標準的な20種(Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、およびVal)を超えて多くのアミノ酸が存在する。一部は天然に存在し、他のものは天然に存在しない。(例えば、Hunt、The Non-Protein Amino Acids: Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids、Barrett、ChapmanおよびHall、1985年を参照)。例えば、芳香族アミノ酸は、3,4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニン、3-ヨード-L-チロシン、トリヨードチロニン、L-チロキシン、フェニルグリシン(Phg)、またはnor-チロシン(norTyr)によって置換することができる。PhgおよびnorTyr、ならびにPheおよびTyrを含めた他のアミノ酸は、例えば、ハロゲン、-CH₃、-OH、-CH₂NH₃、-C(O)H、-CH₂CH₃、-CN、-CH₂CH₂CH₃、-SH、または別の基によって置換することができる。任意のアミノ酸を、D型のアミノ酸によって置換することができる。

【0079】

天然に存在しないアミノ酸、または天然に存在するアミノ酸類似体および天然に存在しないアミノ酸類似体に関しては、本明細書に記載されるポリペプチドおよびアゴニストにおけるいくつかの置換は、単独で、または組合せで可能である。

【0080】

例えば、グルタミン残基は、-ヒドロキシ-Gluまたは-カルボキシ-Gluで置換することができる。チロシン残基は、L-メチルフェニルアラニンなどの置換アミノ酸で、または類似体、例えば、3-アミノ-Tyr; Tyr(CH₃); Tyr(PO₃(CH₃)₂); Tyr(SO₃H); -シクロヘキシル-Ala; -(1-シクロペンテニル)-Ala; -シクロペンチル-Ala; -シクロプロピル-Ala; -キノリル-Ala; -(2-チアゾリル)-Ala; -(トリアゾール-1-イル)-Ala; -(2-ピリジル)-Ala; -(3-ピリジル)-Ala; アミノ-Phe; フルオロ-Phe; シクロヘキシル-Gly; tBu-Gly; -(3-ベンゾチエニル)-Ala; -(2-チエニル)-Ala; 5-メチル-Trp; およびA-メチル-Trpによって置換することができる。プロリン残基は、homopro(L-ピペコリン酸); ヒドロキシ-Pro; 3,4-デヒドロ-Pro; 4-フルオロ-Pro; または-メチル-Proもしくはその構造: (n=0、1、2、3)を有するN()-C()環化アミノ酸類似体で置換することができる。アラニン残基は、-置換もしくはN-メチル化アミノ酸、例えば、-アミノイソ酪酸(aib)、L/D-エチルアラニン(L/D-イソバリン)、L/D-メチルバリン、もしくはL/D-メチルロイシン、または-フルオロ-Alaなどの非天然アミノ酸で置換することができる。アラニンも、n=0、1、2、3で置換することができる。グリシン残基は、-アミノイソ酪酸(aib)またはL/D-エチルアラニン(L/D-イソバリン)で置換することができる。

【 0 0 8 1 】

非天然アミノ酸のさらなる例として、チロシンの非天然類似体；グルタミンの非天然類似体；フェニルアラニンの非天然類似体；セリンの非天然類似体；トレオニンの非天然類似体；アルキル、アリール、アシル、アジド、シアノ、ハロ、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドロキシル、アルケニル、アルキニル (a l k y n i l)、エーテル、チオール、スルホニル、セレノ、エステル、チオ酸、ボレート、ボロネート、ホスホ、ホスホノ、ホスフィン、複素環式、エノン、イミン、アルデヒド、ヒドロキシルアミン、ケト、もしくはアミノ置換アミノ酸、またはこれらの任意の組合せ；光活性化可能な架橋剤を有するアミノ酸；スピン標識されたアミノ酸；蛍光性アミノ酸；新規の官能基を有するアミノ酸；別の分子と共有結合でまたは非共有結合で相互作用するアミノ酸；金属結合アミノ酸；天然にアミド化されていない部位でアミド化されたアミノ酸、金属含有アミノ酸；放射性アミノ酸；光ケージド (p h o t o c a g e d) アミノ酸および/または光異性化可能なアミノ酸；ピオチンまたはピオチン - 類似体含有アミノ酸；グリコシル化された、または炭水化物で修飾されたアミノ酸；ケト含有アミノ酸；ポリエチレングリコールまたはポリエーテルを含むアミノ酸；重原子で置換されたアミノ酸 (例えば、重水素、トリチウム、 ^{13}C 、 ^{15}N 、または ^{18}O を含有するアミノ酸)；化学切断可能または光切断可能なアミノ酸；伸長された側鎖を有するアミノ酸；毒性基を含有するアミノ酸；糖置換アミノ酸、例えば、糖置換セリンなど；炭素結合糖含有アミノ酸；酸化還元活性アミノ酸； α -ヒドロキシ含有酸；アミノチオ酸含有アミノ酸； β -置換アミノ酸； γ -アミノ酸；プロリン以外の環状アミノ酸；O - メチル - L - チロシン；L - 3 - (2 - ナフチル) アラニン；3 - メチル - フェニルアラニン； γ -アセチル - L - フェニルアラニン；O - 4 - アリル - L - チロシン；4 - プロピル - L - チロシン；トリ - O - アセチル - G l c N A c - セリン；L - ドーパ；フッ化フェニルアラニン；イソプロピル - L - フェニルアラニン；p - アジド - L - フェニルアラニン；p - アシル - L - フェニルアラニン；p - ベンゾイル - L - フェニルアラニン；L - ホスホセリン；ホスホノセリン；ホスホノチロシン；p - ヨード - フェニルアラニン；4 - フルオロフェニルグリシン；p - ブロモフェニルアラニン；p - アミノ - L - フェニルアラニン；イソプロピル - L - フェニルアラニン；L - 3 - (2 - ナフチル) アラニン；D - 3 - (2 - ナフチル) アラニン (d N a l)；アミノ - 、イソプロピル - 、またはO - アリル含有フェニルアラニン類似体；ドーパ、O - メチル - L - チロシン；グリコシル化アミノ酸；p - (プロパルギルオキシ) フェニルアラニン；ジメチル - リシン；ヒドロキシ - プロリン；メルカプトプロピオン酸；メチル - リシン；3 - ニトロ - チロシン；ノルロイシン；ピログルタミン酸；Z (カルボベンゾキシル)； γ -アセチル - リシン； γ -アラニン；アミノベンゾイル誘導体；アミノ酪酸 (A b u)；シトルリン；アミノヘキサン酸；アミノイソ酪酸 (A I B)；シクロヘキシルアラニン；d - シクロヘキシルアラニン；ヒドロキシプロリン；ニトロ - アルギニン；ニトロ - フェニルアラニン；ニトロ - チロシン；ノルバリン；オクタヒドロインドールカルボキシレート；オルニチン (O r n)；ペニシラミン (P E N)；テトラヒドロイソキノリン；アセトアミドメチルで保護されたアミノ酸、およびペグ化アミノ酸が挙げられる。非天然アミノ酸およびアミノ酸類似体のさらなる例は、U . S . 2 0 0 3 0 1 0 8 8 8 5、U . S . 2 0 0 3 0 0 8 2 5 7 5、U S 2 0 0 6 0 0 1 9 3 4 7 (段落 4 1 0 ~ 4 1 8)、およびこれらに引用された参考文献に見出すことができる。本発明のポリペプチドは、U S 2 0 0 6 0 0 1 9 3 4 7、段落 5 8 9 に記載されたものを含めたさらなる修飾を含むことができる。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は、天然に存在する非必須アミノ酸、例えば、タウリンによって置換することができる。

【 0 0 8 3 】

あるいは、G C R A ペプチドは環状ペプチドである。G C R A 環状ペプチドは、当技術分野で公知の方法によって調製される。例えば、大環状化は、ペプチドのN末端とC末端の間、側鎖とN末端もしくはC末端との間 [例えば、p H 8 . 5 で $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ を

用いて] (Samsonら、Endocrinology、137巻: 5182~5185頁(1996年))、またはシステインなどの2つのアミノ酸側鎖の間にアミド結合を形成することによって実現されることが多い。例えば、DeGrado、Adv Protein Chem、39巻: 51~124頁(1988年)を参照。様々な態様では、GCRAペプチドは、[4, 12; 7, 15]二環体(bicycle)である。

【0084】

いくつかのGCRAペプチドでは、通常ジスルフィド結合を形成するCys残基の1つまたは両方の対の1つまたは両方のメンバーは、ホモシステイン、ペニシラミン、3-メルカプトプロリン(Kolodziejら 1996年Int J Pept Protein Res 48巻: 274頁); , ジメチルシステイン(Huntら 1993年Int J Pept Protein Res 42巻: 249頁)、またはジアミノプロピオン酸(Smithら 1978年J Med Chem 21巻: 117頁)で置換されることによって、通常のジスルフィド結合の位置で代替の内部架橋結合を形成することができる。

【0085】

さらに、1つまたは複数のジスルフィド結合は、代替の共有結合性架橋結合、例えば、アミド結合(-CH₂CH(O)NHCH₂-もしくは-CH₂NHCH(O)CH₂-)、エステル結合、チオエステル結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、ホスホネートエステル結合、アルキル結合(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、アルケニル結合(-CH₂CH=CHCH₂-)、エーテル結合(-CH₂CH₂OCH₂-もしくは-CH₂OCH₂CH₂-)、チオエーテル結合(-CH₂CH₂SCCH₂-もしくは-CH₂SCCH₂CH₂-)、アミン結合(-CH₂CH₂NHCH₂-もしくは-CH₂NHCH₂CH₂-)、またはチオアミド結合(-CH₂CH(S)HNHCH₂-もしくは-CH₂NHCH(S)CH₂-)によって置換することができる。例えば、Leduら(Proc Nat'l Acad. Sci. 100巻: 11263~78頁、2003年)は、ラクタムおよびアミド架橋を調製するための方法を記載している。ラクタム架橋を含む例示的なGCRAペプチドには、例えば、SP-370が含まれる。

【0086】

GCRAペプチドは、代替の結合によって置換された1つまたは複数の従来のポリペプチド結合を有することができる。そのような置換は、ポリペプチドの安定性を増大させることができる。例えば、残基のアミノ末端から芳香族残基(例えば、Tyr、Phe、Trp)までの間のポリペプチド結合を代替の結合で置換することにより、カルボキシペプチダーゼによる切断を低減することができ、消化管内での半減期を増加させることができる。ポリペプチド結合を置換することができる結合として、レトロ-インベルソ結合(NH-C(O)の代わりにC(O)-NH); 還元アミド結合(NH-CH₂); チオメチレン結合(S-CH₂またはCH₂-S); オキシメチレン結合(O-CH₂またはCH₂-O); エチレン結合(CH₂-CH₂); チオアミド結合(C(S)-NH); トランス-オレフィン(olefine)結合(CH=CH); フルオロ(fluoro)置換トランス-オレフィン(olefme)結合(CF=CH); ケトメチレン結合(C(O)-CHRまたはCHR-C(O)(式中RはHまたはCH₃である)); およびフルオロ-ケトメチレン結合(C(O)-CFRまたはCFR-C(O)(式中RはHまたはFまたはCH₃である))が挙げられる。

【0087】

GCRAペプチドは、標準的な修飾を使用して修飾することができる。修飾は、アミノ(N-)、カルボキシ(C-)末端で、内部で、または前述のいずれかを組み合わせて行うことができる。本明細書に記載される一態様では、ポリペプチド上に2つ以上の型の修飾が存在し得る。修飾として、それだけに限らないが、アセチル化、アミド化、ビオチン化、シンナモイル化(cinnamoylation)、ファルネシル化、ホルミル化、ミリストイル化、パルミトイル化、リン酸化(Ser、Tyr、またはThr)、ステア

ロイル化、スクシニル化、スルフィリル化および環化（ジスルフィド架橋またはアミド環化を介して）、ならびにCys 3またはCys 5による修飾が挙げられる。本明細書に記載されるGCRAペプチドは、2, 4 - ジニトロフェニル（DNP）、DNP - リシンによって、7 - アミノ - 4 - メチル - クマリン（AMC）、フルオレセイン（fluorescein）、NBD（7 - ニトロベンズ - 2 - オキサ - 1, 3 - ジアゾール）、p - ニトロ - アニリド、ローダミンB、EDANS（5 - （（2 - アミノエチル）アミノ）ナフタレン - 1 - スルホン酸）、ダブシル（dabcyl）、ダブシル（dabsyl）、ダンシル、テキサスレッド、FMOC、およびTamra（テトラメチルローダミン）による修飾によって修飾することもできる。本明細書に記載されるGCRAペプチドは、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）；アルキル基（例えば、C1 ~ C20の直鎖または分岐アルキル基）；脂肪酸ラジカル；PEG、アルキル基、および脂肪酸ラジカルの組合せ（米国特許第6, 309, 633号；Solteroら、2001年Innovations in Pharmaceutical Technology 106 ~ 110頁を参照）；BSAおよびKLH（キーホールリンペットヘモシアニン）に結合することもできる。本発明のポリペプチドを修飾するのに使用することができるPEGおよび他のポリマーの付加は、US 2006019347のセクションIXに記載されている。

10

【0088】

本明細書に記載されるペプチドと生物学的または機能的に等価なペプチドも本発明に含まれる。用語「生物学的に等価な」または「機能的に等価な」は、本発明の組成物が、cGMP産生調節性作用の一部またはすべてを実証することができることを意味するように意図されている。

20

【0089】

GCRAペプチドは、改変形態がGCRAペプチドの生物活性を保持する限り、ある特定のアミノ酸が欠失し、または置換されたGCRAペプチドのハイブリッドおよび改変形態、ならびに1つまたは複数のアミノ酸が、修飾アミノ酸または非通常アミノ酸に変更された場合などの改変、およびグリコシル化などの修飾を含むように意図されたGCRAペプチドの誘導体も含むことができる。生物活性を保持するとは、cGMPおよびまたはアポトーシスは、GCRAペプチドによって誘導されるが、同定された天然に存在するGCRAペプチドの効力のレベルと必ずしも同じ効力のレベルではないことを意味する。

【0090】

30

好適な変異体は、1つまたは複数の予測された非必須アミノ酸残基で行われた保存的アミノ酸置換を有するものである。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換された置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無電荷の極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。したがって、GCRAポリペプチド中の予測された非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーに由来する別のアミノ酸残基で置換される。あるいは、別の実施形態では、飽和突然変異誘発などによって、GCRAコード配列のすべてまたは一部に沿ってランダムに突然変異を導入することができ、得られる突然変異体をスクリーニングすることによって、活性を保持する突然変異体を同定することができる。

40

【0091】

GCRAペプチドに対する抗体との交差反応性によって単離することができる任意のGCRAペプチドも、実質的に相同という意味の範囲内で含まれる。

【0092】

GCRAペプチドの調製

50

G C R A ペプチドは、現代のクローニング技法を使用して容易に調製され、または固体状態法もしくは部位特異的突然変異誘発によって合成することができる。G C R A ペプチドは、ポリペプチドのドミナントネガティブ形態を含むことができる。

【 0 0 9 3 】

化学合成は一般に、標準的な液相または固相ペプチド合成技法を使用して実施することができ、この技法において、水分子を脱離させて、一方のアミノ酸のアミノ基を、他方のアミノ酸のカルボキシ基と直接縮合することによってペプチド結合が起こる。上記に示した直接縮合によるペプチド結合合成は、第1のアミノ酸のアミノ基および第2のアミノ酸のカルボキシル基の反応特性を抑制する必要がある。マスキング置換基 (masking substituent) は、不安定なペプチド分子の分解を誘導することなく、速やかに除去されることを可能にしなければならない。

10

【 0 0 9 4 】

液相合成では、多種多様なカップリング法および保護基を使用することができる (Gross および Meienhofer 編、「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology」、1~4 巻 (Academic Press、1979 年); Bodansky および Bodansky、「The Practice of Peptide Synthesis」、2 版 (Springer Verlag、1994 年) を参照)。さらに、中程度の精製およびリニアスケールアップが可能である。当業者は、溶液合成には、主鎖および側鎖の保護基ならびに活性化方法の考慮が必要であることを理解するであろう。さらに、セグメント (segment) を縮合する間のラセミ化を最小限にするために、セグメントを慎重に選択する必要がある。溶解度の考慮も要因である。固相ペプチド合成は、有機合成の間の支持体用に不溶性ポリマーを使用する。ポリマーで支持されたペプチド鎖により、中間工程で、労力を要する精製の代わりに単純な洗浄および濾過工程を使用することが可能になる。固相ペプチド合成は一般に、Merrifield ら、J. Am. Chem. Soc.、1963 年、85 巻: 2149 頁の方法に従って実施することができ、これは、保護されたアミノ酸を使用して、樹脂支持体上で線形ペプチド鎖をアセンブルすることを含む。固相ペプチド合成は一般に、Boc または Fmoc ストラテジーを利用し、これらは当技術分野で周知である。

20

【 0 0 9 5 】

当業者は、固相合成において、脱保護およびカップリング反応は完了しなければならず、側鎖ブロッキング基は、合成の間にわたって安定でなければならないことを認識するであろう。さらに、固相合成は、ペプチドが小スケールで作製される場合、一般に最も適している。

30

【 0 0 9 6 】

N 末端のアセチル化は、樹脂から切断する前に、最終的なペプチドを無水酢酸と反応させることによって実現することができる。C - アミド化は、メチルベンズヒドリルアミン樹脂などの適切な樹脂を使用して、Boc 技術を使用して実現される。

【 0 0 9 7 】

あるいは G C R A ペプチドは、現代のクローニング技法によって生成される。例えば、G C R A ペプチドは、限定することなく、E. coli を含めた細菌中で、またはポリペプチドもしくはタンパク質産生のための他の既存のシステム (例えば、Bacillus subtilis、Drosophila Sf9 細胞を使用するバキュロウイルス発現系、酵母もしくは糸状菌発現系、哺乳動物細胞発現系) において生成され、あるいはこれらは、化学的に合成することができる。G C R A ペプチドまたは変異体ペプチドが、細菌、例えば、E. coli 中で産生される場合、ポリペプチドをコードする核酸分子は、細胞から成熟したポリペプチドを分泌することを可能にするリーダー配列もコードすることができる。したがって、ポリペプチドをコードする配列は、例えば、天然に存在する細菌性 S T ポリペプチドのプレ配列およびプロ配列を含むことができる。分泌された、成熟したポリペプチドは、培地から精製することができる。

40

50

【0098】

本明細書に記載されるG C R Aペプチドをコードする配列は、細菌性細胞中の核酸分子を送達および維持することができるベクター中に挿入することができる。DNA分子は、自律複製ベクター中に挿入することができる（適当なベクターには、例えば、p G E M 3 Zおよびp c D N A 3、ならびにこれらの誘導体が含まれる）。ベクター核酸は、細菌性またはバクテリオファージDNA、例えば、バクテリオファージ またはM 1 3、およびこれらの誘導体とすることができる。本明細書に記載される核酸を含有するベクターを構築した後、細菌などの宿主細胞の形質転換をすることができる。適当な細菌性宿主には、それだけに限らないが、E . coli、B . subtilis、Pseudomonas、Salmonellaが含まれる。遺伝子コンストラクトは、コード核酸分子に加えて、発現を可能にする要素、例えば、プロモーターおよび制御配列も含む。発現ベクターは、転写開始を制御する転写制御配列、例えば、プロモーター、エンハンサー、オペレーター、および抑制因子配列を含有することができる。

10

【0099】

様々な転写制御配列が当業者に周知である。発現ベクターは、翻訳制御配列も含むことができる（例えば、非翻訳5'配列、非翻訳3'配列、または内部リボソーム侵入部位）。ベクターは、自律複製をすることができ、またはこれは、宿主DNA中に組み込むことによって、ポリペプチド産生の間の安定性を保証することができる。

【0100】

本明細書に記載されるG C R Aペプチドを含む、タンパク質をコードする配列は、精製を促進するために、ポリペプチド親和性タグ、例えば、グルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）、マルトースE結合タンパク質、プロテインA、FLAGタグ、hexa-ヒスチジン、mycタグ、またはインフルエンザHAタグ、をコードする核酸と融合することもできる。親和性タグまたはレポーター融合物は、対象とするポリペプチド読み枠を、親和性タグをコードする遺伝子の読み枠に結合し、その結果翻訳融合が生じる。融合遺伝子の発現は、対象とするポリペプチド、および親和性タグの両方を含む1つのポリペプチドの翻訳をもたらす。場合によっては、親和性タグが利用される場合、プロテアーゼ認識部位をコードするDNA配列は、親和性タグについての読み枠と対象とするポリペプチドについての読み枠との間で融合される。

20

【0101】

細菌以外のタンパク質発現系において、本明細書に記載される未成熟および成熟形態のG C R Aペプチドおよび変異体を産生させるのに適しており、当業者に周知である遺伝子コンストラクトおよび方法も、生物系においてポリペプチドを産生させるのに使用することができる。

30

【0102】

本明細書に開示されるペプチドは、体内での半減期の増大などの、ペプチドに所望の特性を付与する第2の分子を結合することによって修飾、例えば、ペグ化することができる。そのような修飾も、本明細書で使用する場合、用語「変異体」の範囲内に入る。

【0103】

治療法

本発明は、グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストによって媒介される、関連する障害のリスクのある（もしくはこの障害に罹患しやすい）、またはこの障害を有する被験体を処置する予防法および治療法の両方を提供する。グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストによって媒介される障害には、具体的には、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症（atherosclerosis）、肥満症、2型糖尿病、および肝臓疾患が含まれる。グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストによって媒介される障害として、脂質代謝障害、胆道障害、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、がん、心血管障害を含めた心臓障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症が挙げられる。脂質代謝障害は、それだけに限らないが、異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、家

40

50

族性高コレステロール血症、黄色腫、複合型高脂血症、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、タンジール病、無リポタンパク質血症、勃起不全、脂肪肝疾患、および肝炎を含む。胆道障害として、胆嚢障害、例えば、胆石、胆嚢がん、胆管炎、もしくは原発性硬化性胆管炎など；または胆管障害、例えば、胆嚢炎、胆管がん、もしくは肝蛭症などが挙げられる。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群（IBS）、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞、機能性消化不良、結腸偽性閉塞、十二指腸胃逆流、胃食道逆流症（GERD）、イレウス炎症（例えば、術後イレウス）、胃不全麻痺、胸やけ（GI管中の高い酸性度）、便秘（例えば、薬物療法、例えば、オピオイド、変形性関節症薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の便秘、神経病性障害に関連する便秘）が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症（例えば、腎炎）、胃腸系の炎症（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）；壊死性腸炎（NEC）；脾臓の炎症（例えば、脾炎）、肺の炎症（例えば、気管支炎もしくは喘息）、または皮膚の炎症（例えば、乾癬、湿疹）が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および線維症が含まれる。がんとして、転移を含めた組織および臓器の発がん、例えば、消化器がん、（例えば、胃がん、食道がん、脾がん、結腸直腸がん、腸がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、もしくは結腸がん）；肺がん；甲状腺がん；皮膚がん（例えば、黒色腫）；口腔がん；尿路がん（例えば、膀胱がんもしくは腎がん）；血液がん（例えば、骨髄腫もしくは白血病）、または前立腺がんなどが挙げられる。心臓障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。心血管障害には、例えば、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳血管障害（脳卒中）、脳血管疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞（心発作）、または末梢血管疾患が含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変および線維症が含まれる。さらに、GC-Cアゴニストは、肝移植患者において肝臓再生を促進するのに有用となり得る。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症（口内乾燥症）、シェーグレン症候群、歯肉疾患（例えば、歯周病）、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大（BPH）が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【0104】

通常の健康な成人は、約1g/日の割合でコレステロールを合成し、約0.3g/日を消費する。比較的一定のレベルの体内のコレステロール（150～200mg/dL）が、肝臓内でのデノボ合成、消化管内での吸収によって、および血液からのコレステロールの除去によって維持される。肝臓は、これが小腸によって吸収されるコレステロールのほとんどを受け入れる臓器であるだけでなく、これは、胆汁を通じてコレステロールを分解および排泄するための部位でもあるため、全身にわたるステロール平衡の維持において中心的役割を果たす。

【0105】

コレステロールまたは胆汁酸いずれかの腸肝循環の食事操作または薬理学的操作により、肝臓がコレステロールを合成し、コレステロールを胆汁酸に変換し、コレステロールを超低密度リポタンパク質中に組み込み、コレステロールをエステル化および貯蔵し、またはエステル化されていないコレステロールを胆汁中に直接分泌する速度の顕著な変化が生じ得ることは、十分に実証されている。コレステロールの腸肝の処理のそのような変化は、低密度リポタンパク質-コレステロール（LDL-C）濃度の循環、および胆汁コレステロールの飽和の程度の臨床的に有意なシフトを引き起こし得る。腸は、コレステロール恒常性の調節に主要な役割を果たし、血漿コレステロールの約36%の低減が、消化管からのコレステロールの全阻害によって達成され得る。健康なヒトおよびげっ歯類において、胆汁酸の90%超が小腸によって再吸収され、肝臓に戻されて胆汁中に再び分泌される。この効率的な胆汁酸再利用は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（apical sodium dependent bile acid transporter）（

A S B T)、または回腸胆汁酸輸送体 (I B A T) と呼ばれる、48 k D a の内在性 (i n t e g r a l) 刷子縁膜糖タンパク質を伴う能動的プロセスを通じて回腸内で主に行われる。

【0106】

コレステロールの吸収は多段階プロセスであり、そこでは、コレステロールは、腸管腔内の胆汁酸によって最初にミセル化され (m i c e l l i z e d)、次いでこれは、腸細胞によって吸収される。したがって、胆汁酸は、食事性コレステロールの吸収において重要な役割を果たす。エゼチミベ (Z e t i a (登録商標)) は、胆汁酸輸送体の周知の阻害剤であり、高コレステロール血症を有する患者を処置するための効果的なコレステロール低下薬として広く使用されている。

10

【0107】

用語「治療」は、被験体における症状の低減もしくは軽減、症状の悪化もしくは進行の予防、および／または疾患を有していない被験体における疾患の予防を指す。所与の被験体について、症状の改善、その悪化、後退、または進行は、任意の客観的または主観的尺度によって求めることができる。治療の効力は、罹患率または死亡率の改善 (例えば、選択された集団についての生存曲線の延長) として測定することができる。したがって、有効な治療には、既存の疾患の療法、疾患の進行を減速もしくは停止させることによる疾患の制御、疾患発生の予防、症状の数もしくは重症度の低減、またはこれらの組合せが含まれると考えられる。効果は、1つまたは複数の統計的に有意な判定基準を使用して、対照群をおいた試験 (c o n t r o l l e d s t u d y) において示すことができる。

20

【0108】

組織 (例えば、胃腸組織) または細胞を、G C R A アゴニストに曝す、例えば接触させることによって産生される細胞内 c G M P。誘導するとは、G C R A ペプチドまたは変異体と接触していなかった組織または細胞と比較して、c G M P 産生が増大することを意味する。組織または細胞は、G C R A ペプチドまたは変異体と直接接触される。あるいは、G C R A ペプチドまたは変異体は、全身的に投与される。G C R A ペプチドまたは変異体は、細胞内 c G M P 濃度を増加させるのに十分な量で投与される。c G M P 産生は、当技術分野で公知の細胞に基づくアッセイによって測定される (25)。

【0109】

障害は、治療有効用量の G C R A ペプチドを、被験体、例えば、治療、予防、または軽減を必要とするヒトなどの哺乳動物に投与することによって治療、予防、または軽減される。G C R A ペプチドは、1つまたは複数の医薬として許容可能な賦形剤と一緒に、単位用量形態での医薬組成物中であってもよい。用語「単位用量形態」は、単一の薬物送達実体、例えば、錠剤、カプセル、溶液、または吸入製剤を指す。存在するペプチドの量は、患者に投与されたとき、正の治療効果を有するのに十分であるべきである (一般に、10 μ g と 3 g の間)。「正の治療効果」を構成するものは、治療されている特定の状態に依存し、当業者によって容易に認識される、状態の任意の重要な改善を含む。

30

【0110】

G C R A ペプチドは、単独で、または他の薬剤と併用して投与することができる。例えば、G C R A ペプチドは、c G M P 依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤、例えば、スリ

ンダクスルホン (s u l d i n a c s u l f o n e)、ザプリナスト、モタピゾン、バルデナフィルもしくはシルデナフィル (s i l d e n i f i l) など; 1つまたは複数の他の化学療法剤; または抗炎症薬、例えば、ステロイド性抗炎症薬もしくはアスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D S) などと併用して投与することができる。

40

【0111】

併用療法は、それぞれが別々に処方および投与される、2つ以上の薬剤、例えば、本明細書に記載される G C R A ペプチドおよび別の化合物を投与することによって、または2つ以上の薬剤を単一の製剤で投与することによって実現することができる。他の組合せも併用療法に包含される。例えば、2つの薬剤と一緒に処方し、第3の薬剤を含有する別個の製剤とともに投与することができる。併用療法における2つ以上の薬剤は、同時に投与

50

することができるが、これらは必ずしも同時に投与される必要はない。例えば、第1の薬剤（または薬剤の組合せ）の投与は、数分、数時間、数日、または数週間、第2の薬剤（または薬剤の組合せ）の投与に先行することができる。したがって、2つ以上の薬剤は、互いに数分以内、または互いに1、2、3、6、9、12、15、18、もしくは24時間以内、または互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14日以内、または互いに、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10週間以内に投与することができる。いくつかの場合では、より長い間隔でさえ可能である。多くの場合において、併用療法において使用される2つ以上の薬剤は、同時に患者の体内に存在することが望ましいが、これは必ずしもそのようである必要はない。

【0112】

10

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えば、スリンダクスルホン(sulindae sulfone)、ザブリナスト、シルデナフィル、バルデナフィル、またはタダラフィルと合わせることによって、標的組織または臓器内のcGMPのレベルをさらに増強することができる。

【0113】

併用療法は、組合せにおいて使用される薬剤のうちの1つまたは複数の2回以上の投与も含むことができる。例えば、薬剤Xおよび薬剤Yは、組合せで使用される場合、1回または複数回、任意の組合せで順次、例えば、X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Yなどの順序でこれらを投与することができる。

【0114】

20

併用療法は、アザチオプリン(azathioprine)および/または他の免疫調節剤とともにGC-Cアゴニストの1つを投与することも含むことができる。免疫調節剤として、小分子薬および生物製剤、例えば、レミケード、フマイラ(Humaira)、シムジアなどを挙げることができる。

【0115】

併用療法は、異なる経路または位置を介して2つ以上の薬剤を投与することも含むことができる。例えば、(a)1つの薬剤は経口投与され、別の薬剤は静脈内投与され、または(b)1つの薬剤は経口投与され、別の薬剤は局所投与される。各場合において、薬剤は、同時または順次とすることができる。本明細書に記載される併用療法薬剤のいくつかについてのおおよその投与量は、WO01/76632の11~17頁にある表の「BNF Recommended Dose」の列(表中のデータは、2000年3月のBritish National Formularyに属されている)に見出され、他の標準的な処方集および他の薬物処方指導書にも見出すことができる。いくつかの薬物については、適応に対する慣例的な処方用量は、国によっていくらか変化する。

30

【0116】

単独または組合せでのGCRAペプチドは、任意の医薬として許容可能な担体または媒体と合わせることができる。したがってこれらは、患者に投与されたとき、有害な、アレルギー性の、またはさもなければ望まれない反応を生じない物質と合わせることができる。使用される担体または媒体として、溶媒、分散剤、コーティング剤、吸収促進剤、制御放出剤、および1つまたは複数の不活性な賦形剤(これらには、デンプン、ポリオール、顆粒化剤、微結晶性セルロース(例えば、セルフィア、Celphere beads(登録商標))、希釈剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる)などを挙げるすることができる。必要に応じて、開示される組成物の錠剤の調剤も、標準的な水性または非水技法によってコーティングすることができる。

40

【0117】

本発明の医薬組成物は、意図された投与経路に適合性であるように製剤化される。投与経路の例には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口(例えば、吸入)、経皮(局所)、経粘膜、および直腸投与が含まれる。非経口、皮内、または皮下の用途に使用される溶液または懸濁液として、以下の成分を挙げるができる:滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール

50

、または他の合成溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；酸化剤、例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩、および張性を調整するための作用剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基を用いて調整することができる。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数回用量用バイアル中に封入することができる。

【0118】

注射用途に適した医薬組成物は、滅菌した水溶液（水溶性である場合）または分散物、および滅菌注射用溶液または分散物の即時製剤（*extemporaneous preparation*）用滅菌粉末を含む。静脈内投与については、適当な担体として、生理食塩水、静菌水、*Cremophor EL*（商標）（*BASF, Parsippany, N. J.*）、またはリン酸緩衝生理食塩水（*PBS*）が挙げられる。すべての場合において、組成物は滅菌しなければならない、容易な注入性（*syringeability*）が存在する程度に流動性であるべきである。これは、製造および貯蔵条件下で安定でなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、ならびにこれらの適当な混合物を含有する溶媒または分散媒とすることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤を使用することによって、分散物の場合、要求される粒径を維持することによって、界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって実現することができる。多くの場合において、組成物中に、等張剤、例えば、糖、マンニトール（*mannitol*）、ソルビトールなどの多価アルコール、塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の延長は、組成物中に、吸収を遅延させる作用剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含めることによってもたすことができる。

【0119】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて上記に列挙した成分の1つまたは組合せとともに、適切な溶媒中に必要量の活性化化合物（例えば、*GCR A*アゴニスト）を混合し、その後濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散物は、基本分散媒および上記に列挙したもののからの必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に、活性化化合物を混合することによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合では、調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これにより、活性成分と予め滅菌濾過したその溶液からの追加の所望の成分の粉末が得られる。

【0120】

経口組成物は一般に、不活性な希釈剤または食用担体を含む。マンニトール、フルクトオリゴ糖、ポリエチレングリコール、および他の賦形剤（*excipient*）など。これらは、ゼラチンカプセル中に封入するか、または圧縮して錠剤にすることができる。経口治療投与の目的のために、活性化化合物は、賦形剤と混合し、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用することができる。経口組成物は、うがい薬として使用するために流体担体を使用して調製することもでき、この場合、流体担体中の化合物は、経口で適用され、グチュグチュされて吐き出すかまたは飲み込まれる。医薬として適合性の結合剤および/または補助剤物質を、本組成物の一部として含めることができる。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似の性質の化合物のいずれも含有することができる：結合剤、例えば、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、もしくはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプンもしくはラクトース、崩壊剤、例えば、アルギン酸、プリモゲル、もしくはコーンスターチ；滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはステロテス；コロイド二酸化ケイ素などの流動促進剤；甘味剤、例えば、スクロースもしくはサッカリン；または香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレン

ジ香料。

【0121】

吸入による投与については、化合物は、適当な噴霧剤、例えば、二酸化炭素などの気体を含む加圧容器もしくはディスペンサー、または噴霧器から、エアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0122】

全身投与は、経粘膜または経皮手段によるものとすることもできる。経粘膜または経皮投与については、浸透されるバリアに適切な浸透剤が製剤中に使用される。そのような浸透剤は、一般に当技術分野で公知であり、例えば、経粘膜投与については、界面活性剤、胆汁塩、およびフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤を使用することによって実現することができる。経皮投与については、活性化合物は、製剤化されて、当技術分野で一般に公知である軟膏 (o i n t m e n t)、軟膏 (s a l v e)、ゲル、またはクリームにされる。

10

【0123】

化合物は、直腸送達用に、坐剤 (例えば、従来の坐剤基剤、例えば、カカオバターおよび他のグリセリドを用いて)、または貯留浣腸の形態で調製することもできる。

【0124】

一実施形態では、活性化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達システムを含めた制御放出製剤など、化合物が体から急速に排除されることから保護する担体とともに調製される。エチレンビニルアセテート、ポリアンヒドリド、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製する方法は、当業者に明らかとなる。材料は、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に入手することもできる。リポソーム懸濁液 (ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する、感染細胞を標的にしたりリポソームを含む) も、医薬として許容可能な担体として使用することができる。これらは、例えば、参照により本明細書に完全に組み込まれている米国特許第4,522,811号に記載されているような、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

20

【0125】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、経口または非経口組成物を単位剤形 (d o s a g e u n i t f o r m) で製剤化することは特に有利である。単位剤形は、本明細書で使用する場合、治療される被験体にとって単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体とともに、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含む。本発明の単位剤形の基準 (s p e c i f i c a t i o n) は、活性化合物の独特の特徴および実現される特定の治療効果によって、かつこれらに直接依存して指示される。

30

【0126】

医薬組成物は、投与のための指示書と一緒に、容器、パック、またはディスペンサー中に含めることができる。

【0127】

本発明の組成物は、他の治療成分、アンチケーキング剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香料、乾燥剤、可塑剤、染料、流動促進剤、抗結合剤 (a n t i - a d h e r e n t)、帯電防止剤、界面活性剤 (湿潤剤)、抗酸化剤、膜コーティング剤なども場合により含むことができる。いずれのそのような随意の成分も、製剤の安定性を保証するために、本明細書に記載される化合物と適合性でなければならない。

40

【0128】

組成物は、例えば、ラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラフィノース、マルチトール、メレジットース、スタキオース、ラクチトール、パラチナイト (p a l a t i n i t e)、デンプン、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトールなどおよびその水和物、ならびにアミノ酸、例えば、

50

アラニン、グリシン、およびベタイン、ならびにポリペプチドおよびタンパク質、例えば、卵白アルブミンを含めて、必要に応じて他の添加剤を含有することができる。

【 0 1 2 9 】

医薬として許容可能な担体、および医薬として許容可能な不活性担体、および上述の追加の成分として使用するための賦形剤の例として、それだけに限らないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗微生物剤、ならびにコーティング剤、例えば：結合剤：コーンスターチ、ジャガイモデンプン、他のデンプン、ゼラチン、天然および合成ゴム、例えば、アカシア、キサンタン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート、粉末トラガカント、ガーゴム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン（例えば、ポビドン、クロスポビドン、コポビドンなど）、メチルセルロース、メトセル、プレゼラチン化デンプン（例えば、Colorcon, Ltd. によって販売されている STARCH 1500（登録商標）および STARCH 1500 LM（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース（FMC Corporation、Marcus Hook、PA、USA）、またはこれらの混合物、充填剤：タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム（例えば、顆粒もしくは粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、プレゼラチン化デンプン、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、ラクトース無水物、ラクトース一水和物、ラクトースとアスパルテーム、ラクトースとセルロース、ラクトースと微結晶性セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶性セルロース & ガーゴム、糖蜜、スクロース、またはこれらの混合物、崩壊剤：寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、プレゼラチン化デンプン、クレー、他のアルギン、他のセルロース、ゴム（ゲランのような）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、またはこれらの混合物、滑沢剤：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、植物由来脂肪酸滑剤、タルク、硬化植物油（例えば、ラッカセイ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、シロイド（syloid）シリカゲル（AEROSIL 200、W. R. Grace Co.、Baltimore、MD USA）、合成シリカの凝集エアロゾル（Deaussa Co.、Piano、TX USA）、発熱性二酸化ケイ素（CAB-O-SIL、Cabot Co.、Boston、MA USA）、またはこれらの混合物、アンチケーキング剤：ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、コロイド二酸化ケイ素、タルク、またはこれらの混合物、抗微生物剤：塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジニウム、クレゾール、クロロブタノール、デヒドロ酢酸、エチルパラベン、メチルパラベン、フェノール、フェニルエチルアルコール、フェノキシエタノール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメルソール（thimerol）、チモ（thymo）、またはこれらの混合物、ならびにコーティング剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、薬剤のグレーズ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアセテートフタレート、セラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバワックス、微結晶性ワックス、ゲランゴム、マルトデキストリン、メタクリレート、微結晶性セルロース、およびカラギーナン、またはこれらの

10

20

30

40

50

混合物が挙げられる。

【 0 1 3 0 】

製剤は、他の賦形剤およびそのカテゴリー含むことができ、それだけに限らないが、L-ヒスチジン、Pluronic（登録商標）、ポロキサマー（Lutrol（登録商標）およびポロキサマー 188 など）、アスコルビン酸、グルタチオン、浸透性エンハンサー（例えば、脂質、コール酸ナトリウム、アシルカルニチン、サリチル酸塩、混合胆汁塩、脂肪酸ミセル、キレーター、脂肪酸、界面活性剤、中鎖グリセリド）、プロテアーゼ阻害剤（例えば、ダイズトリプシン阻害剤、有機酸）、バイオアベイラビリティを促進するのに有効な pH 降下剤および吸収エンハンサー（それだけに限らないが、US 6086918 および US 5912014 に記載されたものを含む）、クリームおよびローション剤（マルトデキストリンおよびカラギーナンのような）；咀嚼錠用材料（デキストロース、フルクトース、ラクトース水和物、ラクトースとアスパルテーム、ラクトースとセルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶性セルロース、およびガーゴム、ソルビトール結晶のような）；非経口用剤（parenteral）（マンニトールおよびポビドンのような）；可塑剤（セバシン酸ジブチル、コーティング用可塑剤、ポリビニルアセテートフタレートのような）；粉末滑剤（ベヘン酸グリセリンのような）；ソフトゼラチンカプセル（ソルビトール特殊溶液のような）；コーティング用スフェア（糖スフェアのような）；球状化剤（ベヘン酸グリセリンおよび微結晶性セルロースのような）；懸濁剤／ゲル化剤（カラギーナン、ゲランゴム、マンニトール、微結晶性セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンゴム）；甘味料（アスパルテーム、アスパルテームとラクトース、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、糖蜜、ソルビトール結晶、ソルビトール特殊溶液、スクロースのような）；湿式顆粒化剤（炭酸カルシウム、ラクトース無水物、ラクトース水和物、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポビドン、デンプンのような）、カラメル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、チェリークリーム香料、およびチェリー香料、クエン酸無水物、クエン酸、糖剤の砂糖、D & C 赤色 33 号、D & C 黄色 10 号アルミニウムレーキ、エデト酸二ナトリウム、エチルアルコール 15 %、FD & C 黄色 6 号アルミニウムレーキ、FD & C 青色 1 号アルミニウムレーキ、FD & C 青色 1 号、FD & C 青色 2 号アルミニウムレーキ、FD & C 緑色 3 号、FD & C 赤色 40 号、FD & C 黄色 6 号アルミニウムレーキ、FD & C 黄色 6 号、FD & C 黄色 10 号、パルミトステアリン酸グリセロール、モノステアリン酸グリセリン、インジゴカルミン、レシチン、マンニトール、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、グリチルレチン酸モノアンモニウム、天然および人工オレンジ香料、薬剤のグレーズ、ポロキサマー 188、ポリデキストロース、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、ポリビドン、化（pregelatinized）コーンスターチ、化デンプン、赤色酸化鉄、サッカリンナトリウム、カルボキシメチルエーテルナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ストロベリー香料、合成黒色酸化鉄、合成赤色酸化鉄、二酸化チタン、および白ろうを含む。

【 0 1 3 1 】

固体経口剤形は、コーティングシステム（例えば、Opadry（登録商標）fx フィルムコーティングシステム、例えば、Opadry（登録商標）青色（OY-L5-20921）、Opadry（登録商標）白色（YS-2-7063）、Opadry（登録商標）白色（YS-1-7040）、および黒色インク（S-1-8106））で場合により処理することができる。

【 0 1 3 2 】

遊離形態での、または塩としての薬剤は、徐放製剤を作り出すために、ポリマー、例えば、ポリ乳酸-グリコール酸（glycolic acid）（PLGA）、ポリ（I）-乳酸-グリコール酸-酒石酸（P（I）LGT）（WO 01/12233）、ポリグリコール酸（U.S. 3,773,919）、ポリ乳酸（U.S. 4,767,628）、ポリ（-カプロラクトン）、およびポリ（アルキレンオキシド）（U.S. 200

30068384)と合わせることができる。そのような製剤は、インプラントに使用することができ、これは、ポリマー、ポリマーの粒径、およびインプラントのサイズに応じて、数日、数週間、または数カ月の期間にわたってポリペプチドまたは別の薬剤を放出する(例えば、U.S. 6,620,422を参照)。使用するための他の徐放製剤およびポリマーは、EP0467389A2、WO93/24150、U.S. 5,612,052、WO97/40085、WO03/075887、WO01/01964A2、U.S. 5,922,356、WO94/155587、WO02/074247A2、WO98/25642、U.S. 5,968,895、U.S. 6,180,608、U.S. 20030171296、U.S. 20020176841、U.S. 5,672,659、U.S. 5,893,985、U.S. 5,134,122、U.S. 5,192,741、U.S. 5,192,741、U.S. 4,668,506、U.S. 4,713,244、U.S. 5,445,832、U.S. 4,931,279、U.S. 5,980,945、WO02/058672、WO97/26015、WO97/04744、およびUS20020019446に記載されている。そのような徐放製剤では、ポリペプチドの微粒子(DelieおよびBlanco-Prieto 2005年Molecule 10巻:65~80頁)は、ポリマーの微粒子と合わされる。1つまたは複数の徐放インプラントを、結腸、小腸、または両方に配置することができる。U.S. 6,011,01およびWO94/06452には、ポリエチレングリコール(すなわち、PEG300およびPEG400)またはトリアセチンを供給する徐放製剤が記載されている。WO03/053401には、GI管内でバイオアベイラビリティを増強し、かつ薬剤の制御放出をもたらすことができる製剤が記載されている。追加の制御放出製剤は、WO02/38129、EP326151、U.S. 5,236,704、WO02/30398、WO98/13029、U.S. 20030064105、U.S. 20030138488A1、U.S. 20030216307A1、U.S. 6,667,060、WO01/49249、WO01/49311、WO01/49249、WO01/49311、およびU.S. 5,877,224に記載されている。材料には、WO04041195に記載されているもの(そこに記載されるシールおよび腸溶コーティングを含む)、ならびにUS4,910,021およびWO9001329に記載されているものを含めた、結腸における送達を実現するpH感受性コーティングを含めることができる。US4910021には、カプセルをコーティングするためにpH感受性材料を使用することが記載されている。WO9001329には、酸を含有するビーズ上にpH感受性コーティングを使用することが記載されており、ビーズコア中の酸は、pH感受性コーティングの溶解を延長させる。米国特許第5,175,003号は、薬物送達システムにおいて使用するための、pH感受性腸溶物質および腸溶物質に浸透性を付与することができる膜形成可塑剤からなる二重機構ポリマー混合物;薬物が浸透し、時に医薬として中性の核(pharmaceutically neutral nucleus)を覆う二重機構ポリマー混合物からなるマトリックスペレット;同じまたは異なる組成物の二重機構ポリマー混合物外被でコーティングされたマトリックスペレットを含む、膜でコーティングされたペレット;およびマトリックスペレットを含有する医薬剤形を開示している。マトリックスペレットは、酸性pHで拡散により、そして名目上約5.0以上のpHレベルで崩壊することによって酸可溶性薬物を放出する。

【0133】

本明細書に記載されるGCRAペプチド(peptides)は、WO04052339に記載された、pHにより引き起こされる標的制御放出システムにおいて製剤化することができる。本明細書に記載される薬剤は、WO03105812(押出し成形した(extruded)水和性(hydratable)ポリマー);WO0243767(酵素切断可能な膜トランスロケーター);WO03007913およびWO03086297(粘膜付着性システム);WO02072075(pH降下剤および吸収エンハンサーを含む二重層層状製剤);WO04064769(アミド化されたポリペプチド);WO05063156(融解するとシュードトロピー(pseudotropi)およ

10

20

30

40

50

び／またはチキソトロピー特性を有する固体脂質懸濁液)；WO 03 03 50 29 および WO 03 03 50 41 (侵食性胃滞留型剤形)；US 50 07 79 0 および US 59 72 38 9 (徐放剤形)；WO 04 11 27 11 (経口持続放出組成物)；WO 05 02 78 78、WO 02 07 20 33、および WO 02 07 20 34 (天然または合成ゴムを含む遅延放出組成物)；WO 05 03 01 82 (放出速度が上昇する制御放出製剤)；WO 05 04 89 98 (マイクロカプセル化システム)；米国特許第5,952,314号(バイオポリマー)；US 5,108,758 (ガラス状アミロースマトリックス送達)；US 5,840,860 (加工デンプン(modified starch)に基づく送達)；JP 10324642 (キトサン、およびコムギグリアジンまたはゼインなどの胃耐性材料を含む送達システム)；US 5,866,619 および US 6,368,629 (サッカリド含有ポリマー)；US 6,531,152 (水溶性コア(Caペクチン酸塩または他の水不溶性ポリマー)および破裂する外側コート(例えば、疎水性ポリマー-オイドラグリット(Eudragit))を含む薬物送達システムを記載している)；US 6,234,464；US 6,403,130 (カゼインおよび高メトキシペクチンを含むポリマーを用いたコーティング)；WO 01 74 17 5 (メイラード反応生成物)；WO 05 06 32 06 (溶解度漸増製剤)；WO 04 01 98 72 (トランスフェリン(transferrin)融合タンパク質)のいずれかに記載された方法に従って製剤化することができる。

【0134】

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、胃腸滞留システム技術(GIRES；Merriion Pharmaceuticals)を使用して製剤化することができる。GIRESは、インフレータブルポーチ内部に制御放出剤形を含み、これは、経口投与用の薬物カプセル内に配置される。カプセルが溶解すると、ガス発生システムにより胃内でポーチが膨張し、そこでこれは16～24時間滞留し、その間中、本明細書に記載される薬剤を放出する。

【0135】

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、US 4,503,030、US 5,609,590、およびUS 5,358,502に開示されたものを含めた、浸透圧デバイスで製剤化することができる。US 4,503,030は、胃腸管のある特定のpH領域に薬物を供給するための浸透圧デバイスを開示している。より具体的には、この発明は、薬物の入ったコンパートメントを囲む半透性pH感受性組成物で形成された壁を備え、デバイスの外側をコンパートメントと接続している、壁を通る通路を有する、浸透圧デバイスに関する。このデバイスは、3.5未満のpHを有する胃腸管領域内で、制御された速度で薬物を送達し、3.5超のpHを有する胃腸管領域内で、デバイスは自己崩壊し、すべてのその薬物を放出し、それによって薬物吸収について全体の利用可能性を提供する。米国特許第5,609,590号および同第5,358,502号は、水性環境に有益な薬剤を供給するための、浸透圧で破裂するデバイスを開示している。このデバイスは、半透膜によって少なくとも部分的に囲まれた有益な薬剤およびオスマジェント(osmagent)を含む。有益な薬剤もオスマジェントとして機能することができる。半透膜は、水に対して浸透性であり、有益な薬剤およびオスマジェントに対して実質的に不浸透性である。トリガー手段は、半透膜(例えば、カプセルの2つの半分部分を結合する)に取り付けられている。トリガー手段は3～9のpHによって活性化され、有益な薬剤の最終的な、しかし急激な送達を引き起こす。これらのデバイスは、浸透圧で破裂することによるボーナスとして、有益な薬剤コアのpHで引き起こされる放出を可能にする。

【0136】

併用療法のための例示的薬剤

鎮痛剤

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、鎮痛剤、例えば、鎮痛性化合物または鎮痛性ポリペプチドとともに併用療法で 사용할 ことができる。これらのポリペプチドおよび化合物は、本明細書に記載されるGCRAペプチドとともに(同時または順次)投与する

ことができる。これらは場合により、本明細書に記載される薬剤に共有結合的に結合または付加することによって、治療コンジュゲートを作り出すこともできる。有用な鎮痛剤の中では、カルシウムチャネル遮断薬、5HT受容体アンタゴニスト（例えば、5HT₃、5HT₄、および5HT₁受容体アンタゴニスト）、オピオイド受容体アゴニスト（ロペラミド、フェドジン、およびフェンタニル）、NK₁受容体アンタゴニスト、CCK受容体アゴニスト（例えば、ロキシグルミド）、NK₁受容体アンタゴニスト、NK₃受容体アンタゴニスト、ノルエピネフリン-セロトニン再取り込み阻害剤（NSRI）、バニロイドおよびカンナビノイド（cannabanoïd）受容体アゴニスト、ならびにシアロルフィンである。様々なクラスの鎮痛剤が文献に記載されている。

【0137】

有用な鎮痛性ポリペプチドの中では、VQHNP（配列番号251）；VRQHNP（配列番号252）；VRGQHNP（配列番号253）；VRGPQHNP（配列番号254）；VRGPRQHNP（配列番号255）；VRGPRRQHNP（配列番号256）；およびRQHNP（配列番号257）を含めた、アミノ酸配列QHNP（配列番号：250）を含むものを含めたシアロルフィン関連ポリペプチドである。シアロルフィン関連ポリペプチドは、ネプリライシンに結合し、サブスタンスPおよびMet-エンケファリンのネプリライシン媒介分解を阻害する。したがって、ネプリライシンの阻害剤である化合物またはポリペプチドは、有用な鎮痛剤であり、これらは、共療法において、本明細書に記載されるポリペプチドとともに投与することができ、または例えば、共有結合によって本明細書に記載されるポリペプチドに結合することができる。シアロルフィン（sialophin）および関連ポリペプチドは、米国特許第6,589,750号；U.S. 20030078200A1；およびWO02/051435A2に記載されている。

【0138】

オピオイド受容体アンタゴニストおよびアゴニストは、共療法において、本明細書に記載されるGCRAペプチドとともに投与することができ、または例えば共有結合によって本明細書に記載される薬剤に結合することができる。例えば、オピオイド受容体アンタゴニスト、例えば、ナロキソン、ナルトレキソン、メチルナロゾン（methylnalozone）、ナルメフェン、シブリジム、フナルトレキサミン、ナロキソナジン、ナルトリンドール、およびノルビナルトルフィミンは、IBSの治療において有用であると考えられている。遅延および徐放製剤であるこの型のオピオイドアンタゴニストを、アンタゴニストの初期放出が、中央から遠位の小腸および/または上行結腸においてあるように製剤化することは有用となり得る。そのようなアンタゴニストは、WO01/32180A2に記載されている。エンケファリンペプチド（HOE825；Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-ホモセリン（配列番号259））は、μおよびオピオイド受容体のアゴニストであり、腸の運動性を増大させるのに有用であると考えられており（Eur. J. Pharm. 219巻：445頁、1992年）、このポリペプチドは、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができる。やはり有用であるのはトリメプチンであり、これは、μ / オピオイド受容体に結合し、モチリンの放出を活性化し、ガストリン、血管作用性腸ポリペプチド、ガストリンとグルカゴンの放出を調節すると考えられている。オピオイド受容体アゴニスト、例えば、フェドジン、アシマドリン、およびケトシクラゾシン、ならびにWO03/097051およびWO05/007626に記載された化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。さらに、μオピオイド受容体アゴニスト、例えば、モルヒネ、ジフェニルオキシレート（diphenyloxy late）、フラケファミド（H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂（配列番号259）；WO01/019849A1）、およびロペラミドを使用することができる。

【0139】

Tyr-Arg（キョートルフィン）は、met-エンケファリンの放出を刺激するこ

10

20

30

40

50

とによって、鎮痛作用を誘発するように作用するジペプチドである（J. Biol. Chem 262巻：8165頁、1987年）。キョートルフィン、本明細書に記載されるG C R Aペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0140】

クロモグラニン由来ポリペプチド（C g A 4 7 - 6 6；例えば、G h i a ら 2 0 0 4 年Regulatory polypeptides 119巻：199頁を参照）は、本明細書に記載されるG C R Aペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0141】

両生類および他の種に由来するカエルレインなどのC C K受容体アゴニストは、本明細書に記載されるG C R Aペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる有用な鎮痛剤である。

【0142】

コノトキシニンポリペプチドは、電位型カルシウムチャネル、N M D A受容体、またはニコチン性受容体で作用する鎮痛性ポリペプチドの大きなクラスを代表する。これらのポリペプチドは、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0143】

チムリンのペプチド類似体（仏国出願第2830451号）は、鎮痛活性を有することができ、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0144】

ロキシグルミドおよびデキスロキシグルミド（ロキシグルミドのR異性体）（W O 8 8 / 0 5 7 7 4）を含めたC C K（C C K aまたはC C K b）受容体アンタゴニストは、鎮痛活性を有することができ、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0145】

他の有用な鎮痛剤には、5 - H T 4アゴニスト、例えば、テガセロド（Z e l n o r m（登録商標））、モサプリド、メトクロプラミド、ザコプリド、シサプリド、レンザプリド、B I M U 1およびB I M U 8などのベンズイミダゾロン誘導体、ならびにリレキサプリドが含まれる。そのようなアゴニストは、E P 1 3 2 1 1 4 2 A 1、W O 0 3 / 0 5 3 4 3 2 A 1、E P 5 0 5 3 2 2 A 1、E P 5 0 5 3 2 2 B 1、U S 5, 5 1 0, 3 5 3、E P 5 0 7 6 7 2 A 1、E P 5 0 7 6 7 2 B 1、およびU S 5, 2 7 3, 9 8 3に記載されている。

【0146】

ジコノチドなどのカルシウムチャネル遮断薬、および例えば、E P 6 2 5 1 6 2 B 1、U S 5, 3 6 4, 8 4 2、U S 5, 5 8 7, 4 5 4、U S 5, 8 2 4, 6 4 5、U S 5, 8 5 9, 1 8 6、U S 5, 9 9 4, 3 0 5、U S 6 0 8 7, 0 9 1、U S 6, 1 3 6, 7 8 6、W O 9 3 / 1 3 1 2 8 A 1、E P 1 3 3 6 4 0 9 A 1、E P 8 3 5 1 2 6 A 1、E P 8 3 5 1 2 6 B 1、U S 5, 7 9 5, 8 6 4、U S 5, 8 9 1, 8 4 9、U S 6, 0 5 4, 4 2 9、W O 9 7 / 0 1 3 5 1 A 1に記載された関連化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0147】

N K - I、N K - 2、およびN K - 3受容体の様々なアンタゴニスト（概説については、G i a r d i n a ら 2 0 0 3 年Drugs 6巻：758頁を参照）は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0148】

N K 1受容体アンタゴニスト、例えば、アプレピタント（M e r c k & C o I n

10

20

30

40

50

c)、ボホピタント、エズロピタント(Pfizer、Inc.)、R-673(Hoffmann-La Roche Ltd)、SR-48968(Sanofi Synthelabo)、CP-122,721(Pfizer、Inc.)、GW679769(Glaxo Smith Kline)、TAK-637(Takeda/Abbott)、SR-14033、および例えば、EP873753A1、US20010006972A1、US20030109417A1、WO01/52844A1に記載された関連化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0149】

NK-2受容体アンタゴニスト、例えば、ネバズタント(Menarini Recherche SpA)、サレズタント(Sanofi-Synthelabo)、GW597599(Glaxo Smith Kline)、SR-144190(Sanofi-Synthelabo)、およびUK-290795(Pfizer Inc)は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

10

【0150】

NK3受容体アンタゴニスト、例えば、オサネタント(SR-142801; Sanofi-Synthelabo)、SSR-241586、タルネタント、ならびに例えば、WO02/094187A2、EP876347A1、WO97/21680A1、US6,277,862、WO98/11090、WO95/28418、WO97/19927、およびBodenら(J Med Chem. 39巻:1664~75頁、1996年)に記載された関連化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

20

【0151】

ノルエピネフリン-セロトニン再取り込み阻害剤(NSRI)、例えば、ミルナシبرانおよびWO03/077897A1に記載された、関連化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0152】

バニロイド受容体アンタゴニスト、例えば、アルバニルおよびWO01/64212A1に記載された関連化合物(compounds)は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

30

【0153】

鎮痛性ポリペプチドおよび化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドおよびアゴニストとともに(同時または順次)投与することができる。鎮痛剤は、本明細書に記載されるポリペプチドおよびアゴニストに共有結合することによって、治療コンジュゲートを作り出すこともできる。鎮痛薬がポリペプチドであり、本明細書に記載される薬剤に共有結合している場合、得られるポリペプチドは、少なくとも1つのトリプシン切断部位を含むこともできる。ポリペプチド内に存在するとき、鎮痛性ポリペプチドは、鎮痛性ポリペプチドの放出を可能にするトリプシン切断部位の前(鎮痛性ポリペプチドがカルボキシ末端にある場合)にあっても、後(鎮痛性ポリペプチドがアミノ末端にある場合)にあってもよい。

40

【0154】

シアロルフィン関連ポリペプチドに加えて、鎮痛性ポリペプチドには、AspPhe、エンドモルフィン-1、エンドモルフィン-2、ノシスタチン、ダラルギン、ルプロン、ジコノチド、およびサブスタンスPが含まれる。

【0155】

胃腸障害を治療するための薬剤

胃腸障害および他の障害を治療するための追加の治療剤の例として、便秘を治療するための薬剤(例えば、二環式(bicyclic)脂肪酸などのクロライドチャネルアクチベーター、ルビプロストン(以前はSPI-0211として公知; Sucampo Pha

50

rmaceuticals, Inc.; Bethesda, MD)、緩下剤(例えば、バルクフォーミング緩下剤(例えば、非デンプン性多糖、コロネル錠(ポリカルボフィルカルシウム)、Plantago Ovata(登録商標)、Equalactin(登録商標)(ポリカルボフィルカルシウム))、線維(例えば、FIBERCON(登録商標)(ポリカルボフィルカルシウム))、浸透圧性緩下剤、刺激性緩下剤(ジフェニルメタン(例えば、ビスコジル)、アントラキノン(例えば、カスカラ、センナ))、およびサーファクタント緩下剤(surfactant laxative)(例えば、ヒマシ油、ドクセート)、緩和剤/潤滑剤(鉱油、グリセリン、およびドクセートなど)、Miralax(Braintree Laboratories, Braintree MA)、デキスロキシグルミド(Forest Laboratories, CR2017
 10 ロッタファルム(Rottapharm)(Rotta Research Laboratorium SpA)としても公知)、食塩水緩下剤、浣腸剤、坐剤、ならびにCR3700(ロッタファルム(Rotta Research Laboratorium SpA))；制酸剤、例えば、プロトンポンプ阻害剤(例えば、オメプラゾール(Prilosec(登録商標))、エソメプラゾール(Nexium(登録商標))、ランソプラゾール(Prevacid(登録商標))、パントプラゾール(Protonix(登録商標))、およびラベプラゾール(Aciphex(登録商標)))、ならびにヒスタミンH₂-受容体アンタゴニスト(シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンを含めて、H₂受容体遮断薬としても公知)；イトブリド、オクトレオチド、ベ
 20 タネコール、メトクロプラミド(Reglan(登録商標))、ドンペリドン(Motilium(登録商標))、エリスロマイシン(およびその誘導体)またはシサブリド(propulsid(登録商標))を含めた運動促進剤；本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる、US7,052,674に記載されたものを含めた、プロキネチシンポリペプチド、これらの相同体、変異体、およびキメラ；運動性促進剤(promotility agent)、例えば、バソスタチン由来ポリペプチド、クロモグラニンA(4~16)(例えば、Ghiaら
 2004年Regulatory polypeptides 121巻：31頁を参照)、またはモチリンアゴニスト(例えば、GM-611もしくはミテムシナルフマレート)、またはノシセプチン/オルファニンFQ受容体モジュレーター(US20050169917)；US20050287067に記載されたものを含む、GC-Cに結合
 30 し、かつ/またはGC-Cを活性化する他のペプチド；完全または部分5HT(例えば、5HT₁、5HT₂、5HT₃、5HT₄)受容体アゴニストまたはアンタゴニスト(5HT_{1A}アンタゴニスト(例えば、AGI-OOL(AGI therapeutics))、5HT_{2B}アンタゴニスト(例えば、PGN1091およびPGN1164(Pharmagene Laboratories Limited))、および5HT₄受容体アゴニスト(テガセロド(ZELNORM(登録商標))、ブルカロプリド、モサブリド、メトクロプラミド、ザコプリド、シサブリド、レンザブリド、BIMU1およびBIMU8などのベンズイミダゾロン誘導体、およびリレキサブリド)を含む；そのようなアゴニスト/モジュレーターは、EP1321142A1、WO03/053432A1、EP505322A1、EP505322B1、US5,510,353、EP507
 40 672A1、EP507672B1、US5,273,983、およびUS6,951,867に記載されている)；MKC-733などの5HT₃受容体アゴニスト；ならびに5HT₃受容体アンタゴニスト、例えば、DDP-225(MCI-225；Dynogen Pharmaceuticals, Inc.)、シランセトロン(Calmactin(登録商標))、アロセトロン(Lotronex(登録商標))、オندانセトロンHCl(Zofran(登録商標))、ドラセトロン(ANZEMET(登録商標))、パロノセトロン(Aloxix(登録商標))、グラニセトロン(Kytril(登録商標))、YM060(ラモセトロン；Astellas Pharma Inc.；ラモセトロンは、EP01588707に記載されたように、0.002~0.02mgの
 50 一日量として投与することができる)、およびATI-7000(Aryx Thera

10

20

30

40

50

peutics、Santa Clara CA)；ムスカリン様受容体アゴニスト；抗炎症剤；それだけに限らないが、抗コリン作用薬（ジサイクロミン（例えば、Colimex（登録商標）、Formulex（登録商標）、Lomine（登録商標）、Protylol（登録商標）、Visceral（登録商標）、Spasmoban（登録商標）、Bentyll（登録商標）、Bentyllol（登録商標））、ヒヨスチアミン（例えば、IB-Stat（登録商標）、Nulev（登録商標）、Levsin（登録商標）、Levbid（登録商標）、Levsinex Timecaps（登録商標）、Levsin/SL（登録商標）、Anaspaz（登録商標）、A-Spas S/L（登録商標）、Cystospaz（登録商標）、Cystospaz-M（登録商標）、Donnamar（登録商標）、Colidrops Liquid Pediatric（登録商標）、Gastrosed（登録商標）、Hycosol Elixir（登録商標）、Hyosol（登録商標）、Hyospaz（登録商標）、Hyosyne（登録商標）、Losamine（登録商標）、Medispaz（登録商標）、Neosol（登録商標）、Spacol（登録商標）、Spasdel（登録商標）、Symax（登録商標）、Symax SL（登録商標））、ドンナタール（例えば、Donnatal Extentabs（登録商標））、クリジニウム（例えば、リブリウム＝リブラックスと併用してクアルザン（Quarzan））、メタンテリン（例えば、バンチン（Banthine））、メペンゾレート（例えば、カンチル（Cantil））、ホマトロピン（例えば、ヒコダン（hycodan）、ホマピン（Homapin））、臭化プロパンテリン（例えば、プロ・バンチン（Pro-Banthine））、グリコピロレート（例えば、Robinul（登録商標）、Robinul Forte（登録商標））、スコポラミン（例えば、Transderm-Scop（登録商標）、Transderm-V（登録商標））、ヒヨスチン（hyosine）-N-ブチルプロミド（例えば、Buscopan（登録商標））、ピレンゼピン（例えば、Gastrozepin（登録商標））、臭化プロパンテリン（例えば、Propanthel（登録商標））、ジシクロベリン（例えば、Merbentyll（登録商標））、臭化グリコピロニウム（例えば、Glycopyrrolate（登録商標））、臭化水素酸ヒヨスチン、ヒヨスチンメトプロミド、メタンテリニウム、およびオクタトロピンのような）を含めた鎮痙剤；ペパーミント油；ならびに臭化シメトロピウム、メベリン（DUSPATAL（登録商標）、DUSPATALIN（登録商標）、COLOFAC MR（登録商標）、COLOTAL（登録商標））、臭化オチロニウム（オクチロニウム（octilonium））、ピナベリウム（例えば、Dicetel（登録商標）（臭化ピナベリウム；Solvay S. A.））、Spasfon（登録商標）（水和フロログルシノール、およびトリメチルフロログルシノール）、およびトリメブチン（トリメブチンマレイン酸塩（Modulon（登録商標）を含む）のような直接平滑筋弛緩薬；それだけに限らないが、本明細書に列挙したもの、ならびにアミトリプチリン（Elavil（登録商標））、デシプラミン（Norpramin（登録商標））、イミプラミン（Tofranil（登録商標））、アモキサピン（Asendin（登録商標））、ノルトリプチリンのような三環系抗うつ剤；パロキセチン（Paxil（登録商標））、フルオキセチン（Prozac（登録商標））、セルトラリン（Zoloft（登録商標））、およびシタロプラム（citalopram）（Celexa（登録商標））のような選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRT）；ならびにドキセピン（Sinequan（登録商標））およびトラゾドン（Desyrel（登録商標））のような他のものを含めた抗うつ剤；中枢性鎮痛剤、例えば、オピオイド受容体アゴニスト、オピオイド受容体アンタゴニスト（例えば、ナルトレキソン）；炎症性腸疾患を治療するための薬剤；クローン病および／または潰瘍性大腸炎を治療するための薬剤（例えば、アレクエル（alequel）（Enzo Biochem, Inc.；Farmingsale, NY）、抗炎症性ポリペプチドRDP58（Genzyme, Inc.；Cambridge, MA）、およびTRAFICET-EN（商標）（ChemoCentryx, Inc.；San Carlos, CA）；胃腸または内臓の疼痛を治療する薬剤；アドレナリン作用受容体ア

10

20

30

40

50

ンタゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、およびそれだけに限らないが、本明細書に開示されるものを含むPDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤のようなcGMPレベルを増大させる薬剤（US20040121994に記載されているような）；腸に体液を出す下剤（例えば、VISICOL（登録商標）、第一リン酸ナトリウム水和物と無水第二リン酸ナトリウムの組合せ）；コルチコトロピン放出因子（CRF）受容体アンタゴニスト（NBI-34041（Neurocrine Biosciences, San Diego, CA）、CRH9-41、アストレシン、R121919（Janssen Pharmaceutica）、CP154,526、NBI-27914、アンタルミン、DMP696（Bristol-Myers Squibb）、CP-316,311（Pfizer, Inc.）、SB723620（GSK）、GW876008（Neurocrine/Glaxo Smith Kline）、ONO-2333Ms（Ono Pharmaceuticals）、TS-041（Janssen）、AG561（Novartis）、ならびにUS5,063,245、US5,861,398、US20040224964、US20040198726、US20040176400、US20040171607、US20040110815、US20040006066、およびUS20050209253に開示されたものを含む）；グルカゴン様ポリペプチド（glp-1）およびその類似体（エキセンジン-4およびGTP-010（Gastrotech Pharma A）を含む）、およびDPP-IVの阻害剤（DPP-IVは、glp-1の不活性化を媒介する）；トフィソパム、鏡像異性的に純粋なR-トフィソパム、および医薬として許容されるこれらの塩（US20040229867）；それだけに限らないが、Dextofisopam（登録商標）（Vela Pharmaceuticals）、チアネブチン（Stablon（登録商標））、およびUS6,683,072に記載された他の薬剤を含めた、ジベンゾチアゼピン型の三環系抗うつ薬；（E）-4（1,3ビス（シクロヘキシルメチル）-1,2,34,-テトラヒドロ-2,6-ジオノ（diono）-9H-プリン-8-イル）桂皮酸ノナエチレングリコールメチルエーテルエステル、およびWO02/067942に記載された関連化合物；胃腸障害の治療に有用な微生物を含有するプロバイオティクPROBACTERIX（登録商標）（The BioBalance Corporation; New York, NY）；それだけに限らないが、ロペラミド（イモジウム、Pepto Diarrhea）、アトロピンを有するジフェノキシレート（ロモチル（Lomotil）、ロモコット（Lomocot））、コレスチラミン（クエストラン、コリバー（Cholybar））、アトロピン（コフェノトロプ（Co-Phenotropene）、ジアルсед（Diarsed）、ジフェノキシレート、ローフェン（Lofene）、ローゲン（Logen）、ロノクス（Lonox）、ビ-アトロ（Vi-Atro）、硫酸アトロピン注射剤）、およびXifaxan（登録商標）（リファキシミン；Salix Pharmaceuticals Ltd）、TZP-201（Tranzyme Pharma Inc.）、神経アセチルコリン受容体（nAChR）遮断薬AGI-004（AGI therapeutics）、およびビスマスサブサリチレート（ベプト-ビスモル）を含めた止痢薬；それだけに限らないが、アチバン（ロラゼパム）、アルプラゾラム（Xanax（登録商標））、クロルジアゼポキシド/クリジニウム（Librium（登録商標）、Librax（登録商標））、クロナゼパム（Klonopin（登録商標））、クロラゼパート（Tranxene（登録商標））、ジアゼパム（Valium（登録商標））、エスタゾラム（ProSom（登録商標））、フルラゼパム（Dalmane（登録商標））、オキサゼパム（Serax（登録商標））、プラゼパム（Centrax（登録商標））、テマゼパム（Restoril（登録商標））、トリアゾラム（Halcion（登録商標））、Bedelix（登録商標）（モンモリロナイトバイデライト（beidellic）；Ipsen Ltd）、Solway SLV332（ArQuie Inc）、YKP（SK Pharma）、アシマドリン（Tioga Pharmaceuticals/Merck）、AGI-003（AGI Therapeutics）を含めた抗不安薬；US20060040950に記載され

10

20

30

40

50

たものを含めたニューロキニンアンタゴニスト；US 7,002,015に記載されたものを含めたカリウムチャネルモジュレーター；セロトニンモジュレーターAZD7371 (AstraZeneca Plc)；M3ムスカリン様受容体アンタゴニスト、例えば、ダリフェナシン(エナブレックス(Enablex)；Novartis AG)、およびザミフェナシン(Pfizer)など；それだけに限らないが、乳酸菌、カモミールティー、月見草油、茴香の種子、ヨモギ、ヒレハリソウ、およびUS 6,923,992におけるようなBao-Ji-Wan(マグノロール、ホノキオール、インペラトリン、およびイソインペラトリン)の化合物を含めたハーブ療法および自然療法；ならびにEPO 1550443に記載されたような過敏性腸症候群を治療するための、リシンを含む組成物および抗ストレス剤が挙げられる。

10

【0156】

インスリンおよびインスリン調節剤

本明細書に記載されるGCR Aペプチドは、対立遺伝子変異体を含めたその生物学的に活性な変異体を含む霊長類、げっ歯類、またはウサギインスリンを含めたインスリンおよび関連化合物、より好ましくは、組換え体形態で入手可能なヒトインスリンとともに併用療法で使用する事ができる。ヒトインスリンの供給源には、Humulin(商標)(ヒトインスリンrDNA起源)としてEli Lilly(Indianapolis, Ind. 46285)から入手可能なものなどの医薬として許容可能であり、かつ滅菌した製剤が含まれる。THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE、増補55版(2001年)Medical Economics、Thomson Health care(他の適当なヒトインスリンを開示している)を参照。

20

【0157】

本明細書に記載されるGCR Aペプチドは、投与すると被験体のインスリン作用またはレベルをブーストすることができる薬剤、例えば、グリピジドおよび/またはロシグリタゾンとともに併用療法で使用する事もできる。本明細書に記載されるポリペプチドおよびアゴニストは、SYMLIN(登録商標)(酢酸プラムリンチド)およびExenatide(登録商標)(合成エキセンジン-4；39アミノ酸のポリペプチド)とともに併用療法(combitherapy)で使用する事ができる。

【0158】

術後イレウスを治療するための薬剤

本明細書に記載されるGCR Aペプチドは、術後イレウスおよび他の障害を治療するのに使用される薬剤(例えば、Entereg(商標)(アルピモパン；以前はアドロー(adolor)/ADL8-2698と呼ばれていた)、コニバプタン、およびUS 6,645,959に記載された関連薬剤)とともに併用療法で使用する事もできる。

30

【0159】

降圧剤

本明細書に記載されるGCR Aペプチドは、それだけに限らないが：(1)クロルタリドン、クロルチアジド(chlorthiazide)、ジクロロフェナミド(dichlorophenamide)、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、ポリチアジド、およびヒドロクロルチアジドを含めたチアジドなどの利尿薬；ループ利尿薬、例えば、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、およびトルセミド；カリウム保持性剤(potassium sparing agent)、例えば、アミロリド、およびトリウムテレノ；炭酸脱水酵素阻害剤、浸透圧剤(osmotic)(グリセリンなど)、およびアルドステロンアンタゴニスト、例えば、スピロノラクトン、エピレノン(epirenone)；(2) - アドレナリン作用遮断薬、例えば、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、エスモロール、インデノロール、メトプロロール(metaprolol)、ナドロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロール、およびチモロールなど；(3) カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、

40

50

バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、
 エホニジピン、フェロジピン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、
 レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモデピン (nimod
 epine)、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、およびベラ
 パミルなど；(4) アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、例えば、ベナゼプリル
 ；カプトプリル；セラナプリル；シラザプリル；デラプリル；エナラプリル；エナロプリ
 ル；ホシノプリル；イミダプリル；リシノプリル；ロシノプリル；モエキシプリル；キナ
 プリル；キナプリラト；ラミプリル；ペリンドプリル；ペリンドロプリル；クアニプリル
 (quanipril)；スピラプリル；テノカプリル (tenocapril)；トラ
 ンドラプリル、およびゾフェノプリルなど；(5) 中性エンドペプチダーゼ阻害剤、例え
 ば、オマパトリラト、カドキサトリル、およびエカドトリル、フォシドトリル、サムパト
 リラト、AVE7688、ER4030など；(6) エンドセリンアンタゴニスト、例え
 ば、テゾセンタン、A308165、およびYM62899など；(7) 血管拡張剤、例え
 ば、ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、およびニコチルアルコールなど；(8)
 アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、例えば、アプロサルタン (apros
 artan)、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメ
 サルタン、プラトサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、およびEX
 P-3137、FI6828K、およびRNH6270など；(9) / アドレナリン
 作用遮断薬、例えば、ニブラジロール、アロチノロール、およびアモスラロールなど；
 (10) 1遮断薬、例えば、テラゾシン、ウラビジル、ブラゾシン、タムスロシン、ブナ
 ゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトビジル、インドラミン、WHP164、お
 よびXENO10など；(11) 2アゴニスト、例えば、ロフェキシジン、チアメニジ
 ン、モキシニジン、リルメニジン、およびグアナベンズ (guanobenz) など；(12)
 アルドステロン阻害剤など；ならびに(13) WO03/030833に開示され
 ているものなどのアンギオポエチン-2-結合剤を含めた降圧剤とともに併用療法で使用
 することができる。本明細書に記載されるポリペプチドおよびアゴニストと併用して使用
 することができる特定の降圧剤として、それだけに限らないが：利尿薬、例えば、チアジ
 ド (例えば、クロルタリドン、シクロチアジド (CAS RN 2259-96-3)、
 クロロチアジド (CAS RN 72956-09-3、これは、US2809194に開
 示されたように調製することができる)、ジクロロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、
 インダパミド、ポリチアジド、ベンドロフルメチアジド (bendroflumetha
 zide)、メチクロチアジド (methyclothazide)、ポリチアジド、トリ
 クロルメチアジド (trichlormethazide)、クロルタリドン、インダ
 パミド、メトラゾン、キネタゾン、アルチアジド (CAS RN 5588-16-9、こ
 れは、英国特許第902,658号に開示されたように調製することができる)、ベンズ
 チアジド (CAS RN 91-33-8、これは、US3108097に開示されたよう
 に調製することができる)、ブチアジド (これは、英国特許第861,367号に開示さ
 れたように調製することができる)、およびヒドロクロチアジド)、ループ利尿薬 (例
 えば、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、およびトラセミド)、カリウム保持性剤
 (例えば、アミロリド、およびトリウムテレン (CAS 番号 396-01-0))、なら
 びにアルドステロンアンタゴニスト (例えば、スピロノラクトン (CAS 番号 52-01
 -7)、エプレレノンなど) など；- アドレナリン作用遮断薬、例えば、アミオダロン
 (コルダロン、パセロン (Pacellone))、塩酸ブノロール (CAS RN 319
 69-05-8、Parkes-Davis)、アセプトロール (±N-[3-アセチル-
 4-[2-ヒドロキシ-3-[(1メチルエチル)アミノ]プロポキシ]フェニル]-ブ
 タンアミド、または(±)-3'-アセチル-4'-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロ
 ピルアミノ)プロポキシ]ブチルアニリド)、塩酸アセプトロール (例えば、Sectra
 l (登録商標)、Wyeth-Ayerst)、塩酸アルプレノロール (CAS RN
 13707-88-5 オランダ特許出願第6,605,692号を参照)、アテノロー
 ル (例えば、Tenormin (登録商標)、AstraZeneca)、塩酸カルテオ

10

20

30

40

50

ロール（例えば、Cartrol（登録商標）、Filmtab（登録商標）、Abbot
 tt）、塩酸セリプロロール（CAS RN 57470-78-7、US 4034009
 中のものも参照）、塩酸セタモロール（CAS RN 77590-95-5、US 405
 9622も参照）、塩酸ラベタロール（例えば、Normodyne（登録商標）、Sc
 hering）、塩酸エスモロール（例えば、Brevibloc（登録商標）、Bax
 ter）、塩酸レボベタキソロール（例えば、Betaxon（商標）懸濁点眼剤、Al
 con）、塩酸レボブノロール（例えば、CCAP（登録商標）Compliance
 Cap, AllerganとともにBetagan（登録商標）、Liquifil
 m（登録商標））、ナドロール（例えば、Nadolol、Mylan）、プラクトロー
 ル（CAS RN 6673-35-4、US 3408387も参照）、塩酸プロプラノロー
 ル（CAS RN 318-98-9）、塩酸ソタロール（例えば、Betapace
 AF（商標）、Berlex）、チモロール（2-プロパノール、1-[(1,1-ジメ
 チルエチル)アミノ]-3-[[4-(4-モルホリニル)-1,2,5-チアジアゾ
 ール-3-イル]オキシ]-、半水化物、(S)-、CAS RN 91524-16-
 2）、チモロールマレエート(S)-1-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-3-
 [[4-(4-モルホリニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]オキシ]-2-
 -プロパノール(Z)-2-ブテンジオエート(1:1)塩、CAS RN 26921
 -17-5）、ピソプロロール（2-プロパノール、1-[4-[2-(1-メチルエ
 トキシ)エトキシ]-メチル]フェノキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-
 、(±)、CAS RN 66722-44-9）、ピソプロロールフマレート((±)
 -1-[4-[2-(1-メチルエトキシ)エトキシ]メチル]フェノキシ]-3-[(1-
 メチルエチル)アミノ]-2-プロパノール(E)-2-ブテンジオエート(2:
 1)(塩)、例えば、Zebeta（商標）、Lederle Consumerなど）、
 ネビパロール（2H-1-ベンゾピラン-2-メタノール、'-[イミノビス(メ
 チレン)]ビス[6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-、CAS RN 99200-09
 -6米国特許第4,654,362号も参照）、シクロプロロールヒドロクロリド（2-
 プロパノール、1-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)エトキシ]フェノキシ]-
 3-[(1-メチルエチル)アミノ]-、ヒドロクロリド、A.A.S. RN 63686
 -79-3のような）、デキスプロプラノロールヒドロクロリド（2-プロパノール、1-
 -[1-メチルエチル(ethy))-アミノ]-3-(1-ナフタレニルオキシ)-ヒ
 ドロクロリド(CAS RN 13071-11-9)、ジアセトロールヒドロクロリド
 (アセトアミド、N-[3-アセチル-4-[2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-エ
 チル)アミノ]プロボキシ][フェニル]-、一塩酸塩 CAS RN 69796-0
 4-9)、ジレバロールヒドロクロリド(ベンズアミド、2-ヒドロキシ-5-[1-ヒ
 ドロキシ-2-[1-メチル-3-フェニルプロピル)アミノ]エチル]-、一塩酸塩、
 CAS RN 75659-08-4)、エキサプロロールヒドロクロリド（2-プロパ
 ノール、1-(2-シクロヘキシルフェノキシ)-3-[(1-メチルエチル)アミノ]
 -、ヒドロクロリド CAS RN 59333-90-3)、フレストロールスルフェ
 ート(安息香酸、2-フルオロ(fluro)-、3-[[2-[アミノカルボニル)ア
 ミノ]-ジメチルエチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルエステル、(+)-スル
 フェート(1:1)(塩)、CAS RN 88844-73-9；メタロールヒドロク
 ロリド(メタンスルホンアミド、N-[4-[1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)プ
 ロピル]フェニル]-、一塩酸塩 CAS RN 7701-65-7)、メトプロロー
 ル2-プロパノール、1-[4-(2-メトキシエチル)フェノキシ]-3-[(1-メチ
 ルエチル)アミノ]-；CAS RN 37350-58-6)、メトプロロールタルト
 レート（2-プロパノール、1-[4-(2-メトキシエチル)フェノキシ]-3-[(1-
 メチルエチル)アミノ]-、例えば、Lopressor（登録商標）、Novar
 tisなど）、パマトロールスルフェート(カルバミン酸、[2-[4-[2-ヒドロキ
 シ-3-[(1-メチルエチル)アミノ]プロボキシ]フェニル]-エチル]-、メチ
 ルエステル、(±)スルフェート(塩)(2:1)、CAS RN 59954-01-

10

20

30

40

50

7)、ペンブトロールスルフェート(2-プロパノール, 1-(2-シクロペンチルフェノキシ)-3-[1, 1-ジメチルエチル)アミノ]1, (S)-, スルフェート(2:1)(塩)、CAS RN 38363-32-5)、プラクトロール(アセトアミド, N-[4-[2-ヒドロキシ-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-プロポキシ]フェニル]-、CAS RN 6673-35-4;)チブレノロールヒドロクロリド(プロパノール, 1-[(1-メチルエチル)アミノ]-3-[2-(メチルチオ)-フェノキシ]-, ヒドロクロリド, (±)、CAS RN 39832-43-4)、トラモロール(ベンズアミド, 4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェノキシ)-プロピル]アミノ]エトキシル)-、CAS RN 38103-61-6)、ポピンドロール、インデノロール、ピンドロール、プロパノール、テルタトロール、およびチリソロールなど; カルシウムチャンネル遮断薬、例えば、アムロジピン(3-エチル-5-メチル-2-(2-アミノエトキシメチル)-4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-3, 5-ピリジンジカルボキシレートベンゼンスルホネート、例えば、Norvasc(登録商標)、Pfizerなど)、クレンチアゼムマレエート(1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン, 3-(アセチルオキシ)-8-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-(2S-cis)-, (Z)-2-ブテンジオエート(1:1)、US4567195も参照)、イスラジピン(3, 5-ピリジンジカルボン酸, 4-(4-ベンゾフラザニル)-1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-, メチル1-メチルエチルエステル, (±)-4(4-ベンゾフラザニル)-1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-3, 5-ピリジンジカルボキシレート、US4466972も参照); ニモジピン(イソプロピル(2-メトキシエチル)1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ピリジン-ジカルボキシレート、例えばNimotop(登録商標)、Bayerなど)、フェロジピン(エチルメチル4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-3, 5-ピリジンジカルボキシレート-, 例えばPlendil(登録商標)持続放出、AstraZeneca LPなど)、ニルバジピン(3, 5-ピリジンジカルボン酸, 2-シアノ-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-, 3-メチル5-(1-メチルエチル)エステル、US3799934も参照)、ニフェジピン(3, 5-ピリジンジカルボン酸, 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-, ジメチルエステル、例えば、Procardi

a XL(登録商標)持続放出錠剤、Pfizerなど)、ジルチアゼムヒドロクロリド(1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン, 3-(アセチルオキシ)-5[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, -3-ジヒドロ-2(4-メトキシフェニル)-, 一塩酸塩, (+)-cis-, 例えば、Tiazac(登録商標)、Forestなど)、ベラパミルヒドロクロリド(ベンゼンアセトクロニトリル, ()-[3-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル]-3, 4-ジメトキシ-()-(1-メチルエチル)ヒドロクロリド、例えば、Isoptin(登録商標)SR、Knoll Labsなど)、テルジピンヒドロクロリド(3, 5-ピリジンジカルボン酸, 2-[(ジメチルアミノ)メチル]4-[2-[(1E)-3-(1, 1-ジメチルエトキシ)-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル]-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-, ジエチルエステル, 一塩酸塩) CAS RN 108700-03-4)、ベルホスジル(ホスホン酸, [2-(2-フェノキシエチル)-1, 3-プロパン-ジイル]ビス-, テトラブチルエステル CAS RN 103486-79-9)、ホステジル(ホスホン酸, [[4-(2-ベンゾチアゾリル)フェニル]メチル]-, ジエチルエステル CAS RN 75889-62-2)、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ペプリジル、シナルジピン、クレビジピン、エホニジピン、ガロパミル、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、モナテピルマレエート(1-ピペラジンブタンアミド, N-(6, 11-ジヒドロジベンゾ(b, e)チエピン-11-イル)₄-(4-フルオロフェニル)-, (+)-, (Z)-2-ブテンジオエート(1:1)(±)-N-(6, 11-ジヒドロジベンゾ(b, e)チエピン-11-イル)-4

10

20

30

40

50

- (p-フルオロフェニル) - 1 - ピペラジンプチルアミドマレエート (1 : 1) CAS RN 132046-06-1)、ニカルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピンなどのベシル酸塩；ミベフラジルなどのT-チャネルカルシウムアンタゴニスト；アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、例えば、ベナゼプリル、ベナゼプリルヒドロクロリド (3 - [[1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニル - (1S) - プロピル] アミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1H - 1 - (3S) - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸一塩酸塩、例えば、Lotrel (登録商標)、Novartis など)、カプトプリル (1 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプロピオニル] - 1 - プロリン、例えば、カプトプリル、Mylan、CAS RN 62571-86-2 など、およびその他US4046889に開示されたもの)、セラナプリル (およびその他US4452790に開示されたもの)、セタプリル (アラセプリル、Dainippon、Eur. Therap. Res. 39巻：671頁 (1986年)；40巻：543頁 (1986年)に開示)、J. Cardiovasc. Pharmacol. 9巻：39頁 (1987年)に開示のシラザプリル (Hoffman-La Roche)、インダラプリル (デラプリルヒドロクロリド (2H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - スルホンアミド, 3 - ビシクロ [2.2.1]ヘプト - 5 - エン - 2 - イル - 6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ -, 1, 1 - ジオキシド CAS RN 2259-96-3)；US4385051に開示)、エナラプリル (およびその他US4374829に開示されたもの)、エナロプリル、エナロプリラト、ホシノプリル、((L - プロリン, 4 - シクロヘキシル - 1 - [[[2 - メチル - 1 - (1 - オキソプロボキシ) プロボキシ] (4 - フェニルブチル) ホスフィニル] アセチル] - , ナトリウム塩、例えば、モノプリル、Bristol-Myers Squibb など、およびその他US4168267に開示されたもの)、ホシノプリルナトリウム (L - プロリン、4 - シクロヘキシル - 1 - [(R) - [(1S) - 2 - メチル - 1 - (1 - オキソプロボキシ) プロボキシ (propox))、イミダプリル、インドラプリル (Schering、J. Cardiovasc. Pharmacol. 5巻：643、655頁 (1983年)に開示)、リシノプリル (Merck)、ロシノプリル、モエキシプリル、モエキシプリルヒドロクロリド (3 - イソキノリンカルボン酸, 2 - [(2S) - 2 - [[(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 1, - 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ -, 一塩酸塩, (3S) - CAS RN 82586-52-5)、キナプリル、キナプリラト、EP 79022およびCurr. Ther. Res. 40巻：74頁 (1986年)に開示のラミプリル (Hoechst)、ペリンドプリルエルブミン (2S, 3aS, 7aS - 1 - [(S) - N - [(S) - 1 - カルボキシブチル] アラニル] ヘキサヒドロ Δ - インドリンカルボン酸, 1 - エチルエステル、tert - ブチルアミン

10

20

30

(1 : 1)を有する化合物、例えば、Aceon (登録商標)、Solvay など)、ペリンドプリル (Servier、Eur. J. clin. Pharmacol. 31巻：519頁 (1987年)に開示)、クアニプリル (US4344949に開示)、スピラプリル (Schering、Acta. Pharmacol. Toxicol. 59巻 (補遺5)：173頁 (1986年)に開示)、テノカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリル (およびその他US4316906に開示されたもの)、レンチアプリル (フェンチアプリル、Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10巻：131頁 (1983年)に開示)、ピボプリル、YS980、テプロチド (Bradykinin増強剤BPP9a CAS RN 35115-60-7)、BRL 36,378 (Smith Kline Beecham、EP80822およびEP60668を参照)、MC-838 (Chugai、CA. 102：72588vおよびJap. J. Pharmacol. 40巻：373頁 (1986年)を参照、CGS 14824 (Ciba-Geigy、3 - ([1 - エトキシカルボニル -

40

50

3 - フェニル - (1 S) - プロピル] アミノ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 - (3 S) - ベンゾアゼピン - 1 酢酸 HCl、英国特許第 2 1 0 3 6 1 4 号を参照)、CGS 16, 617 (Ciba-Geigy、3 (S) - [[(1S) - 5 - アミノ - 1 - カルボキシベンチル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , - 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - エタン酸、US 4 4 7 3 5 7 5 を参照)、Ru 4 4 5 7 0 (Hoechst、Arzneimittelforschung 34 巻: 1 2 5 4 頁 (1985 年) を参照)、R 31 - 2 2 0 1 (Hoffman-La Roche FEBS Lett. 165 巻: 201 頁 (1984 年) を参照)、CI 9 2 5 (Pharmacologist 26 巻: 243、266 頁 (1984 年))、WY - 4 4 2 2 1 (Wyeth、J. Med. Chem. 26 巻: 394 頁 (1983 年) を参照)、およびその他 US 2 0 0 3 0 0 6 9 2 2 (段落 28)、US 4 3 3 7 2 0 1、US 4 4 3 2 9 7 1 (ホスホンアミデート) に開示されたもの; 中性エンドペプチダーゼ阻害剤 (オマパトリラト (Vanlev (登録商標)) など)、CGS 30440、カドキサトリルおよびエカドトリル、ファシドトリル (アラドトリルまたはアラトリオプリルとしても公知)、サムパトリラト、ミキサンプリル、およびゲモパトリラト、AVE 7 6 8 8、ER 4030、ならびに US 5 3 6 2 7 2 7、US 5 3 6 6 9 7 3、US 5 2 2 5 4 0 1、US 4 7 2 2 8 1 0、US 5 2 2 3 5 1 6、US 4 7 4 9 6 8 8、US 5 5 5 2 3 9 7、US 5 5 0 4 0 8 0、US 5 6 1 2 3 5 9、US 5 5 2 5 7 2 3、EP 0 5 9 9 4 4 4、EP 0 4 8 1 5 2 2、EP 0 5 9 9 4 4 4、EP 0 5 9 5 6 1 0、EP 0 5 3 4 3 6 3、EP 5 3 4 3 9 6、EP 5 3 4 4 9 2、EP 0 6 2 9 6 2 7 に開示されたもの; エンドセリンアンタゴニスト、例えば、テゾセンタン、A 3 0 8 1 6 5、および YM 6 2 8 9 9 など; 血管拡張剤、例えば、ヒドララジン (アプレソリン)、クロニジン (クロニジンヒドロクロリド (1 H - イミダゾール - 2 - アミン、N - (2, 6 - ジクロロフェニル) 4, 5 - ジヒドロ - , 一塩酸塩 CAS RN 4205 - 91 - 8)、カタプレス、ミノキシジル (ロニテン)、ニコチルアルコール (ロニアコール)、ジルチアゼムヒドロクロリド (1, 5 - ベンゾチアゼピン - 4 (5 H) - オン, 3 - (アセチルオキシ) - 5 [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2, - 3 - ジヒドロ - 2 (4 - メトキシフェニル) - , 一塩酸塩, (+) - cis、例えば、Tiazac (登録商標)、Forest など)、イソソルビドジニトレート (1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - D - グルシトール 2, 5 - ジニトレート例えば、Isordil (登録商標) Titrados (登録商標)、Wyeth-Ayerst など)、ソソルビドモノニトレート (1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - D - グルシトール (glucito) - 1, 5 - ニトレート、有機ニトレート、例えば、Ismo (登録商標)、Wyeth-Ayerst など)、ニトログリセリン (2, 3 プロパントリオールトリニトレート、例えば、Nitrostat (登録商標) Parke-Davis など)、ベラパミルヒドロクロリド (ベンゼンアセトニトリル, (±) - () [3 - [[2 - (3, 4 ジメトキシフェニル) エチル] メチルアミノ] プロピル] - 3, 4 - ジメトキシ - () - (1 - メチルエチル) ヒドロクロリド、例えば、Covera HS (登録商標) 持続放出、Searle など)、クロモナル (US 3 2 8 2 9 3 8 に開示の通りに調製することができる)、クロニテート (Annalen 1870 155)、ドロブレニルアミン (DE 2 5 2 1 1 1 3 に開示の通りに調製することができる)、リドフラジン (US 3 2 6 7 1 0 4 に開示の通りに調製することができる); プレニラミン (US 3 1 5 2 1 7 3 に開示の通りに調製することができる)、プロパチルニトレート (仏国特許第 1, 103, 113 号に開示の通りに調製することができる)、ミオフラジンヒドロクロリド (1 - ピペラジンアセトアミド, 3 - (アミノカルボニル) ₄ - [4, 4 - ビス (4 - フルオロフェニル) ブチル] - N - (2, 6 - ジクロロフェニル) - , 二塩酸塩 CAS RN 83898 - 67 - 3)、ミキシジン (ベンゼンエタンアミン, 3, 4 - ジメトキシ - N - (1 - メチル - 2 - ピロリジニリデン) - ピロリジン, 2 - [(3, 4 - ジメトキシフェネチル) イミノ] - 1 - メチル - 1 - メチル - 2 - [(3, 4 - ジメトキシフェネチル) イミノ] ピロリジン CAS RN 2 7 7 3 7 - 38 - 8)、モルシドミン (1, 2, 3 - オキサジアゾリウム, 5 - [(エ

10

20

30

40

50

トキシカルボニル)アミノ]-3-(4-モルホリニル)-, 分子内塩 CAS RN 25717-80-0)、イソソルビドモノニトレート(D-グルシトール, 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-, 5-ニトレート CAS RN 16051-77-7)、エリトリチルテトラニトレート(1, 2, 3, 4-ブタンテトラオール, テトラニトレート, (2R, 3S)-rel- CAS RN 7297-25-8)、クロニトレート(1, 2-プロパンジオール, 3-クロロ-, ジニトレート(7CI、8CI、9CI) CAS RN 2612-33-1)、ジピリダモールエタノール, 2, 2', 2'', 2'''-[(4, 8-ジ-1-ピペリジニルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-2, 6-ジイル)ジニトリロ]テトラキス- CAS RN 58-32-2)、ニコランジル(CAS RN 65141-46-03-), ピリジンカルボキサミド(N-[2-(ニトロオキシ)エチル]-ニソルジピン3, 5-ピリジンジカルボン酸, 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-, メチル2-メチルプロピルエステル CAS RN 63675-72-9)、ニフェジピン 3, 5-ピリジンジカルボン酸, 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-, ジメチルエステル CAS RN 21829-25-4)、ペルヘキシリンマレエート(ピペリジン, 2-(2, 2-ジシクロヘキシルエチル)-, (2Z)-2-ブテンジオエート(1:1) CAS RN 6724-53-4)、オクスプレノロールヒドロクロリド(2-プロパノール, 1-[(1-メチルエチル)アミノ]-3-[2-(2-プロペニルオキシ)フェノキシ]-, ヒドロクロリド CAS RN 6452-73-9)、ベントリニトロール(1, 3-プロパンジオール, 2, 2-ビス[(ニトロオキシ)メチル]-、モノニトレート(エステル) CAS RN 1607-17-6)、ベラパミル(ベンゼンアセトニトリル, -[3-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-メチルアミノ]プロピル]-3, 4-ジメトキシ- (1-メチルエチル)- CAS RN 52-53-9)など; アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、例えば、アプロサルタン、ゾラサルタン、オルメサルタン、プラトサルタン、FI6828K、RN H6270、カンデサルタン(1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸, 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]4-イル]メチル]- CAS RN 139481-59-7)、カンデサルタンシレキセチル((+/)-)-1-(シクロヘキシルカルボニルオキシ)エチル-2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾールカルボキシレート、CAS RN 145040-37-5、US5703110およびUS5196444)、エプロサルタン(3-[1-4-カルボキシフェニルメチル]-2-n-ブチル-イミダゾール-5-イル)-(2-チエニルメチル)プロペン酸、US5185351およびUS5650650)、イルベサルタン(2-n-ブチル-3-[[2'-(1h-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]1, 3-ジアザスピロ(diazaspiro)[4, 4]ノン-1-エン-4-オン、US5270317およびUS5352788)、ロサルタン(2-N-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-メチル]イミダゾール, カリウム塩、US5138069、US5153197およびUS5128355)、タソサルタン(5, 8-ジヒドロ-2, 4-ジメチル-8-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1, r-ビフェニル]4-イル)メチル]-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン、US5149699)、テルミサルタン(4'-[(1, 4-ジメチル-2'-プロピル-(2, 6'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール)-r-イル)]-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボン酸、CAS RN 144701-48-4、US5591762)、ミルファサルタン、アピテサルタン、バルサルタン(Diovane(登録商標)(Novartis)、(S)-N-パレリル-N-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]バリン、US5399578)、EXP-3137(2-N-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-メチル]イミダゾール-5-カルボン酸、US5138069、US51531

10

20

30

40

50

97およびUS5128355)、3-(2'-(テトラゾール-5-イル)-1, r-
 ビフェン-4-イル)メチル-5, 7-ジメチル-2-エチル-3H-イミダゾ[4, 5
 -b]ピリジン、4'[2-エチル-4-メチル-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-ベンゾイミダゾール-1-イル]-メチ
 ル]-1, r-ビフェニル]-2-カルボン酸、2-ブチル-6-(1-メトキシ-1-
 メチルエチル)-2-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル
 メチル]キナゾリン(guinazolin)-4(3H)-オン、3-[2'-カルボ
 キシビフェニル-4-イル)メチル]-2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダ
 ゾ[4, 5-b]ピリジン、2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-テトラゾール-5
 -イル)ビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール-カルボン酸、2-ブチル-4-
 クロロ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-
 4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸-1-(エトキシカルボニル
 -オキシ)エチルエステルカリウム塩、ニカリウム2-ブチル-4-(メチルチオ)-1
 -[[2-[[[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ]-スルホニル](1, 1'-
 ビフェニル)-4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシレ

10

ート、メチル-2-[[4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-5-[[2'-(1H-
 テトラゾール-5-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-1-(6
 H)-ピリミジニル]メチル]-3-チオフエンカルボキシレート、5-[(3, 5-ジ
 ブチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-[2-(1H-テ
 トラゾール-5-イルフェニル)]ピリジン、6-ブチル-2-(2-フェニルエチル)
 -5[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-メチ
 ル]ピリミジン-4-(3H)-オンD, Lリシン塩、5-メチル-7-n-プロピル-
 8-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-[
 1, 2, 4]-トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2(3H)-オン、2, 7-ジエ
 チル-5-[[2'-(5-テトラゾリル(tetrazoly))ビフェニル-4-イ
 ル]メチル]-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾールカリウム塩、
 2-[2-ブチル-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3-[2'-(1H-テトラゾール
 -5-イル)-4-ビフェニルメチル]-3H-イミダゾール[4, 5-c]ピリジン-
 5-イルメチル]安息香酸、エチルエステル、カリウム塩、3-メトキシ-2, 6-ジメ
 チル-4-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イ
 ル]メトキシ]ピリジン、2-エトキシ-1-[[2'-(5-オキソ-2, 5-ジヒド
 ロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H
 -ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸、1-[N-(2'-(1H-テトラゾール-5
 -イル)ビフェニル-4-イル-メチル)-N-バレロリルアミノメチル]シクロペンタ
 ン-1-カルボン酸、7-メチル-2n-プロピル-3-[[2'1H-テトラゾール-
 5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-3H-イミダゾ[4, 5-6]ピリジン、
 2-[5-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン
 -3-イル)メチル]-2-キノリニル]ナトリウムベンゾエート、2-ブチル-6-ク
 ロロ-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-3-[[2'-(1H-テトラゾール-5-
 イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピリジン、2-[[[2-ブチル-1-[(4-
 カルボキシフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]アミノ]安息
 香酸テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピリミジン-6-オン、
 4(S)-[4-(カルボキシメチル)フェノキシ]-N-[2(R)-[4-(2-ス
 ルホベンズアミド)イミダゾール-1-イル]オクタノイル]-L-プロリン、1-(2
 , 6-ジメチルフェニル)-4-ブチル-1, 3-ジヒドロ-3-[[6-[2-(1H
 -テトラゾール-5-イル)フェニル]-3-ピリジニル]メチル]-2H-イミダゾ
 ール-2-オン、5, 8-エタノ-5, 8-ジメチル-2-n-プロピル-5, 6, 7, 8
 -テトラヒドロ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル

20

30

40

50

]メチル]-1H, 4H-1, 3, 4a, 8a-テトラザシクロペンタナフタレン-9-
 オン、4-[1-[2'-(1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)ピフェン-4-
 イル)メチルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-トリフィルキナゾリン、2-
 -(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-
 5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン、2-[5-エ
 チル-3-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-1
 , 3, 4-チアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル-1-シクロペンテンカルボン
 酸二カリウム塩、および2-ブチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルククロトノイル
)アミノ]-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]
 メチル]-1H-イミダゾール(imidazole)-5-カルボン酸1-エトキシカル
 ボニルオキシエチルエステルなど、特許刊行物EP475206、EP497150、E
 P539086、EP539713、EP535463、EP535465、EP542
 059、EP497121、EP535420、EP407342、EP415886、
 EP424317、EP435827、EP433983、EP475898、EP49
 0820、EP528762、EP324377、EP323841、EP420237
 、EP500297、EP426021、EP480204、EP429257、EP4
 30709、EP434249、EP446062、EP505954、EP52421
 7、EP514197、EP514198、EP514193、EP514192、EP
 450566、EP468372、EP485929、EP503162、EP5330
 58、EP467207、EP399731、EP399732、EP412848、E
 P453210、EP456442、EP470794、EP470795、EP495
 626、EP495627、EP499414、EP499416、EP499415、
 EP511791、EP516392、EP520723、EP520724、EP53
 9066、EP438869、EP505893、EP530702、EP400835
 、EP400974、EP401030、EP407102、EP411766、EP4
 09332、EP412594、EP419048、EP480659、EP48161
 4、EP490587、EP467715、EP479479、EP502725、EP
 503838、EP505098、EP505111、EP513, 979、EP507
 594、EP510812、EP511767、EP512675、EP512676、
 EP512870、EP517357、EP537937、EP534706、EP52
 7534、EP540356、EP461040、EP540039、EP465368
 、EP498723、EP498722、EP498721、EP515265、EP5
 03785、EP501892、EP519831、EP532410、EP49836
 1、EP432737、EP504888、EP508393、EP508445、EP
 403159、EP403158、EP425211、EP427463、EP4371
 03、EP481448、EP488532、EP501269、EP500409、E
 P540400、EP005528、EP028834、EP028833、EP411
 507、EP425921、EP430300、EP434038、EP442473、
 EP443568、EP445811、EP459136、EP483683、EP51
 8033、EP520423、EP531876、EP531874、EP392317
 、EP468470、EP470543、EP502314、EP529253、EP5
 43263、EP540209、EP449699、EP465323、EP52176
 8、EP415594、WO92/14468、WO93/08171、WO93/08
 169、WO91/00277、WO91/00281、WO91/14367、WO9
 2/00067、WO92/00977、WO92/20342、WO93/04045
 、WO93/04046、WO91/15206、WO92/14714、WO92/0
 9600、WO92/16552、WO93/05025、WO93/03018、WO
 91/07404、WO92/02508、WO92/13853、WO91/1969
 7、WO91/11909、WO91/12001、WO91/11999、WO91/
 15209、WO91/15479、WO92/20687、WO92/20662、W

10

20

30

40

50

O 9 2 / 2 0 6 6 1、WO 9 3 / 0 1 1 7 7、WO 9 1 / 1 4 6 7 9、WO 9 1 / 1 3 0
 6 3、WO 9 2 / 1 3 5 6 4、WO 9 1 / 1 7 1 4 8、WO 9 1 / 1 8 8 8 8、WO 9 1
 / 1 9 7 1 5、WO 9 2 / 0 2 2 5 7、WO 9 2 / 0 4 3 3 5、WO 9 2 / 0 5 1 6 1、
 WO 9 2 / 0 7 8 5 2、WO 9 2 / 1 5 5 7 7、WO 9 3 / 0 3 0 3 3、WO 9 1 / 1 6
 3 1 3、WO 9 2 / 0 0 0 6 8、WO 9 2 / 0 2 5 1 0、WO 9 2 / 0 9 2 7 8、WO 9
 2 1 0 1 7 9、WO 9 2 / 1 0 1 8 0、WO 9 2 / 1 0 1 8 6、WO 9 2 / 1 0 1 8 1、
 WO 9 2 / 1 0 0 9 7、WO 9 2 / 1 0 1 8 3、WO 9 2 / 1 0 1 8 2、WO 9 2 / 1 0
 1 8 7、WO 9 2 / 1 0 1 8 4、WO 9 2 / 1 0 1 8 8、WO 9 2 / 1 0 1 8 0、WO 9
 2 / 1 0 1 8 5、WO 9 2 / 2 0 6 5 1、WO 9 3 / 0 3 7 2 2、WO 9 3 / 0 6 8 2 8
 、WO 9 3 / 0 3 0 4 0、WO 9 2 / 1 9 2 1 1、WO 9 2 / 2 2 5 3 3、WO 9 2 / 0
 6 0 8 1、WO 9 2 / 0 5 7 8 4、WO 9 3 / 0 0 3 4 1、WO 9 2 / 0 4 3 4 3、WO
 9 2 / 0 4 0 5 9、US 5 1 0 4 8 7 7、US 5 1 8 7 1 6 8、US 5 1 4 9 6 9 9、U
 S 5 1 8 5 3 4 0、US 4 8 8 0 8 0 4、US 5 1 3 8 0 6 9、US 4 9 1 6 1 2 9、U
 S 5 1 5 3 1 9 7、US 5 1 7 3 4 9 4、US 5 1 3 7 9 0 6、US 5 1 5 5 1 2 6、U
 S 5 1 4 0 0 3 7、US 5 1 3 7 9 0 2、US 5 1 5 7 0 2 6、US 5 0 5 3 3 2 9、U
 S 5 1 3 2 2 1 6、US 5 0 5 7 5 2 2、US 5 0 6 6 5 8 6、US 5 0 8 9 6 2 6、U
 S 5 0 4 9 5 6 5、US 5 0 8 7 7 0 2、US 5 1 2 4 3 3 5、US 5 1 0 2 8 8 0、U
 S 5 1 2 8 3 2 7、US 5 1 5 1 4 3 5、US 5 2 0 2 3 2 2、US 5 1 8 7 1 5 9、U
 S 5 1 9 8 4 3 8、US 5 1 8 2 2 8 8、US 5 0 3 6 0 4 8、US 5 1 4 0 0 3 6、U
 S 5 0 8 7 6 3 4、US 5 1 9 6 5 3 7、US 5 1 5 3 3 4 7、US 5 1 9 1 0 8 6、U
 S 5 1 9 0 9 4 2、US 5 1 7 7 0 9 7、US 5 2 1 2 1 7 7、US 5 2 0 8 2 3 4、U
 S 5 2 0 8 2 3 5、US 5 2 1 2 1 9 5、US 5 1 3 0 4 3 9、US 5 0 4 5 5 4 0、U
 S 5 0 4 1 1 5 2、およびUS 5 2 1 0 2 0 4に開示されたもの、ならびにこれらの医薬
 として許容可能な塩およびエステル； / アドレナリン作用遮断薬、例えば、ニブラジ
 ロール、アロチノロール、アモスラロール、トシル酸ブレチリウム (CAS RN: 61
 - 75 - 6)、メシル酸ジヒドロエルゴタミン (dihydroergtamine m
 esylate) (エルゴタミン (ergotaman) - 3', 6', 18 - トリオン
 , 9, - 10 - ジヒドロ - 12' - ヒドロキシ - 2' - メチル - 5' - (フェニルメチル
) - , (5' ()) - , モノメタンスルホネート、例えば、DHE 45 (登録商標) 注
 射剤、Novartisなど)、カルベジロール (±) - 1 - (カルバゾール - 4 - イ
 ルオキシ) - 3 - [[2 - (o - メトキシフェノキシ) エチル] アミノ] - 2 - プロパノ
 ール、例えば、Coreg (登録商標)、SmithKline Beechamなど)
 、ラベタロール (5 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [(1 - メチル - 3 - フェニルプロピル)
 アミノ] エチル] サリチルアミド (ethyljsalicylamide) モノヒドロ
 クロリド、例えば、Normodyne (登録商標)、Scheringなど)、トシル
 酸ブレチリウム (ベンゼンメタンアミニウム, 2 - プロモ - N - エチル - N, N - ジメチ
 ル - の 4 - メチルベンゼンスルホン酸との塩 (1:1) CAS RN 61 - 75 - 6)
 、メシル酸フェントラミン (フェノール, 3 - [[(4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ
 ール - 2 - イル) メチル] (4 - メチルフェニル) アミノ] - , モノメタンスルホネート
 (塩) CAS RN 65 - 28 - 1)、ソリベルチン酒石酸塩 (5H - 1, 3 - ジオキ
 ソロ [4, 5 - f] インドール, 7 - [2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペ
 ラジニル] エチル] - , (2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシブタンジオエート (1:
 1) CAS RN 5591 - 43 - 5)、ゾレルチン塩酸塩 (ピペラジン, 1 - フェニ
 ル 4 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) エチル] - , 一塩酸塩 (8Cl, 9Cl
) CAS RN 7241 - 94 - 3) など； アドレナリン作用受容体遮断薬、例えば
 、

アルフゾシン (CAS RN: 81403 - 68 - 1)、テラゾシン、ウラピジル、ブラ
 ゴシン (Minipress (登録商標))、タムスロシン、ブナゾシン、トリマゾシン

、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHP 164、XENOLO、塩酸フェ
 ンスピリド（これは、US 3399192に開示されたように調製することができる）、
 プロロキサン（CAS RN 33743-96-3）、および塩酸ラベタロール、ならび
 にこれらの組合せ； 2アゴニスト、例えば、メチルドパ、メチルドパHCL、ロフェキ
 シジン、チアメニジン、モキシニジン、リルメニジン、グアナベンズ（guanoben
 z）など；アルドステロン阻害剤など；アリスキレン（SPP100；Novartis
 /Speedel）を含めたレニン阻害剤；WO 03/030833に開示されたものな
 どのアンギオテンシン-2-結合剤；抗狭心症薬、例えば、ラノラジン（ヒドロクロリド
 1-ピペラジンアセトアミド，N-（2，6-ジメチルフェニル）-4-[2-ヒドロキシ-3-（2-メトキシフェノキシ）プロピル]-，二塩酸塩 CAS RN 95635
 -56-6）、塩酸ベタキソロール（2-プロパノール，1-[4-[2（シクロプロピ
 ルメトキシ）エチル]フェノキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-，塩酸塩
 CAS RN 63659-19-8）、塩酸ブトプロロジン（メタノン，[4-[3（ジブ
 チルアミノ）プロボキシ]フェニル]（2-エチル-3-インドリジニル）-，一塩酸塩
 CAS RN 62134-34-3）、マレイン酸シネパゼト（cinapazet
 maleate）1-ピペラジン酢酸，4-[1-オキソ-3-（3，4，5-トリメト
 キシフェニル）-2-プロペニル]-，エチルエステル，（2Z）-2-ブテンジオエー
 ト（1：1）CAS RN 50679-07-7）、トシフェン（ベンゼンスルホンア
 ミド，4-メチル-N-[[[(1S)-1-メチル-2-フェニルエチル]アミノ]カル
 ボニル]-CAS RN 32295-184）、ベラパミルヒドロクロリド（ベンゼ
 ンアセトニトリル，-[3-[[2-（3，4-ジメトキシフェニル）エチル]メチル
 アミノ]プロピル]-3，4-ジメトキシ-（1-メチルエチル）-，一塩酸塩 C
 AS RN 152-114）、モルシドミン（1，2，3-オキサジアゾリウム，5-[
 （エトキシカルボニル）アミノ]-3-（4-モルホリニル）-，分子内塩 CAS R
 N 25717-80-0）、および塩酸ラノラジン（1-ピペラジンアセトアミド，N-
 （2，6-ジメチルフェニル）₄-[2-ヒドロキシ-3-（2-メト-オキシフェノキシ）
 プロピル]-，ジヒドロクロリド CAS RN 95635-56-6）；トシフェ
 ン（ベンゼンスルホンアミド，4-メチル-N-[[[(1S)-1-メチル-2-フェ
 ニルエチル]アミノ]カルボニル]-CAS RN 32295-184）；アドレナ
 リン作用刺激剤、例えば、塩酸グアンファシン（N-アミジノ-2-（2，6-ジクロロ
 フェニル）アセトアミド塩酸塩、例えば、Robinsから入手可能なTenex（登録
 商標）錠）；ヒドロクロロチアジド（6-クロロ-3，4-ジヒドロ-2H-1，2，4
 -ベンゾチアジアジン-7-スルホンアミド1，1-ジオキシドなど、例えば、Merck
 から入手可能なAldoril（登録商標）錠のような組合せ）と合わせたメチルドパ
 -ヒドロクロロチアジド（レボ-3-（3，4-ジヒドロキシフェニル）-2-メチルアラ
 ニンなど）、メチルドパ-クロロチアジド（6-クロロ-2H-1，2，4-ベンゾチ
 アジアジン-7-スルホンアミド1，1-ジオキシド、および上述したようなメチルドパ
 、例えば、Aldoclor（登録商標）、Merckなど）、塩酸クロニジン（2-（
 2，6-ジクロロフェニルアミノ）-2-イミダゾリンヒドロクロリド、およびクロルタ
 リドン（2-クロロ-5-（1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-イソインドリニル）ベン
 ゼンスルホンアミドなど）、例えば、Combipres（登録商標）、Boehringer
 Ingelheimなど）、塩酸クロニジン（2-（2，6-ジクロロフェニル
 アミノ）-2-イミダゾリンヒドロクロリド、例えば、Catapres（登録商標）、
 Boehringer Ingelheimなど）、クロニジン（1H-イミダゾール-
 2-アミン，N-（2，6-ジクロロフェニル）₄，5-ジヒドロ-、CAS RN 42
 05-90-7）、ハイザール（Hyzaar）（Merck；ロサルタンとヒドロクロ
 ロチアジドの組合せ）、コディオバン（Co-Diovan）（Novartis；バル
 サルタンとヒドロクロロチアジドの組合せ）、ロトレル（Novartis；ベナゼプリ
 ルとアムロジピンの組合せ）、およびカデュエット（Pfizer；アムロジピンとアト
 ルバスタチンの組合せ）、ならびにUS 20030069221に開示された薬剤が挙げ

10

20

30

40

50

られる。

【 0 1 6 0 】

呼吸器障害を治療するための薬剤

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、それだけに限らないが、以下のものを含めた、呼吸器および他の障害の治療において有用な薬剤の 1 つまたは複数とともに併用療法で使用する事ができる：(1) それだけに限らないが：アルブテロール (P R O V E N T I L (登録商標))、S A L B U T A M O L (登録商標)、V E N T O L I N (登録商標))、バンブテロール、ビットテロール (b i t o t e r o l)、クレンブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、イソエタリン (B R O N K O S O L (登録商標)、B R O N K O M E T E R (登録商標))、メタプロテレノール (A L U P E N T (登録商標))、M E T A P R E L (登録商標))、ピルブテロール (M A X A I R (登録商標))、レプロテロール、リミテロール、サルメテロール、テルブタリン (B R E T H A I R E (登録商標)、B R E T H I N E (登録商標)、B R I C A N Y L (登録商標))、アドレナリン (a d r e n a l i n)、イソプロテレノール (I S U P R E L (登録商標))、エピネフリン酒石酸水素塩 (P R I M A T E N E (登録商標))、エフェドリン、オルシプレナリン (o r c i p r e n l i n e)、フェノテロール、およびイソエタリンを含めた アゴニスト；(2) それだけに限らないが、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンニプロピオン酸塩、ベタメタゾン、ブデソニド、ブネドシド (b u n e d o s i d e)、ブチキソコルト、デキサメタゾン、フルニソリド、フルオコルチン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、モメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン (p r e d o n i s o n e)、チプレダン、チキソコルタル (t i x o c o r t a l)、トリアムシノロン、およびトリアムシノロンアセトニドを含めたステロイド；(3) 2 - アゴニスト - コルチコステロイドの組合せ [例えば、サルメテロール - フルチカゾン (A D V A I R (登録商標))、フォルモテロール - ブデソニド (S Y M B I C O R T (登録商標))]；(4) それだけに限らないが：ザフィルルカスト (z a f h i u k a s t)、モンテルカスト、モンテルカストナトリウム (S I N G U L A I R (登録商標))、プランルカスト、イラルカスト、ポビルカスト、S K B - 1 0 6 , 2 0 3、および米国特許第 5 , 5 6 5 , 4 7 3 号に記載された L T D 4 アンタゴニスト活性を有すると記載された化合物を含めた、ロイコトリエン D 4 受容体アンタゴニスト / ロイコトリエンアンタゴニスト / L T D 4 アンタゴニスト (すなわち、ロイコトリエンと C y s L T I 受容体の相互作用を遮断、阻害、低減、またはさもなければ妨害することができる任意の化合物)；(5) 5 - リポキシゲナーゼ阻害剤および / またはロイコトリエン生合成阻害剤 [例えば、ジロートン、および B A Y 1 0 0 5 (C A 登録 1 2 8 2 5 3 - 3 1 - 6)]；(6) それだけに限らないが：アステミゾール、アクリバスチン、アンタゾリン、アザタジン、アゼラスチン、アスタミゾール (a s t a m i z o l e)、プロモフェニラミン、マレイン酸プロモフェニラミン、カルピノキサミン、カレバスチン、セチリジン、クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、シメチジン、クレマスチン、シクリジン、シプロヘプタジン、デスカルボエトキシロラタジン、デキスクロルフェニラミン、ジメチンデン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、コハク酸ドキシラミン、ドキシラルニン (d o x y l a r n i n e)、エバスチン、エフレチリジン、エピナスチン、ファモチジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバスチン、レボセチリジン、レボセチリジン、ロラタジン、メクリジン、メピラミン、メキタジン、メトジラジン、ミアンセリン、ミゾラスチン、ノベラスチン、ノルアステルニゾール (n o r a s t e r n i z o l e)、ノルアズテムゾール (n o r a z t e m i z o l e)、フェニндаミン、フェニラミン、ピクマスト、プロメタジン、ピンラミン (p y n l a m i n e)、ピリラミン、ラニチジン、テメラスチン、テルフェナジン、トリメプラジン、トリベレナミン、およびトリプロリジンを含めた、ヒスタミン H 1 受容体アンタゴニスト / 抗ヒスタミン剤 (すなわち、ヒスタミンとその受容体の相互作用を遮断、阻害、低減、またはさもなければ妨害することができる任意の化合物)；(7) それだけに限らないが：アトロピン、ベンズトロピン、ピペリデン、フルトロピウム、ヒヨスチアミン (例えば、

10

20

30

40

50

Levsin (登録商標); Levbid (登録商標); Levsin/SL (登録商標)、Anaspaz (登録商標)、Levsinex timecaps (登録商標)、NuLev (登録商標)、イルトロピウム (ilutropium)、イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、メトスコポラミン、オキシブチニン、リスペンゼピン、スコポラミン、およびチオトロピウムを含めた抗コリン作用薬; (8) それだけに限らないが: デキストロメトルファン、コデイン、およびヒドロモルフォンを含めた鎮咳薬; (9) それだけに限らないが: プソイドエフェドリンおよびフェニルプロパノールアミンを含めたうっ血除去薬; (10) それだけに限らないが: グアイフェネシン (guaifenesin)、グアイコールスルフェート (guaicol sulfate)、テルピン、塩化アンモニウム、グリセロールグアイコレート (glycerol guaicolate)、およびヨウ素化グリセロールを含めた去痰薬; (11) それだけに限らないが: テオフィリンおよびアミノフィリンを含めた気管支拡張剤; (12) それだけに限らないが: フルビプロフェン (fluribipirofen)、ジクロフェナク、インドメタシン、ケトプロフェン、S-ケトプロプロフェン (ketopropirophen)、テノキシカムを含めた抗炎症薬; (13) それだけに限らないが、本明細書に記載されるものを含めたPDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤; (14) 組換えヒト化モノクローナル抗体 [例えば、ゾレア (オマリズマブとも呼ばれる)、rhumaB、およびタリズマブ]; (15) サーフアクタントタンパク質SP-B、SP-C、またはSP-Dの組換え形態を含めたヒト化肺表面活性剤 [例えば、SURFAXIN (登録商標)、以前はdsc-104 (Discovery Laboratories) として公知] (16) 上皮ナトリウムチャンネル (ENaC) を阻害する薬剤、例えば、アミロリドおよび関連化合物; (17) 肺の感染症を治療するのに使用される抗微生物剤、例えば、アシクロビル、アミカシン、アモキシシリン、ドキシサイクリン、トリメトプリムスルファメトキサゾール (trimethoprim sulfamethoxazole)、アンホテリシンB、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、セファロsporin (セフォキシチン (cefoxitin)、セフメタゾールなど)、シプロフロキサシン、エタンブトール、ゲンチマイシン (gentimycin)、ガンシクロビル、イミペネム、イソニアジド、イトラコナゾール、ペニシリン、リバピリン、リファンピン、リファブチン、アマンタジン、リマンタジン (rimantidine)、ストレプトマイシン、トブラマイシン、およびバンコマイシン; (18) Ca++ 依存性クロライドチャンネルを通じてクロライド分泌を活性化する薬剤 (プリン作動性受容体 (P2Y (2) アゴニスト) など); (19) ヒト組換えDNase 1、(Pulmozyme (登録商標)) などの痰粘度を減少させる薬剤; (20) 非ステロイド性抗炎症剤 (アセメタシン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アバゾン、アスピリン、ベノキサプロフェン、ベズピペリロン、ブクロキシム酸、カルプロフェン、クリダナク、ジクロフェナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジフルシナル (diflusal)、エトドラク、フェンブフェン、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロズ酸、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェブラゾン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルフェニサル、フルプロフェン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェン、フロフェナク、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドメタシン、インドプロフェン、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトプロフェン、ケトラク、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メフェナム酸、ミロプロフェン、モフェブタゾン、ナブメトン、オキサプロジン、ナプロキセン、ナプロキセン、ニフルム酸、オキサプロジン、オキシピナク、オキシフェンブタゾン、フェナセチン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピロキシカム、ビルプロフェン、プラノプロフェン、スドキシカム、テノキシカン (tenoxican)、スルファサラジン、スリンダク、スリンダク、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオピナク、チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、トルメチン、ジドメタシン、ゾメピラク、およびゾメピラク); ならびに (21) S-ニトロソグルタチオンなどのエアロゾル化抗酸化剤治療剤。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 1 】

抗肥満剤

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、抗肥満剤とともに併用療法で使用する
ことができる。適当なそのような薬剤として、それだけに限らないが：11 H S D - I (1
1 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素 1 型) 阻害剤、例えば、B V T 3 4 9 8、B V T
2 7 3 3、3 - (1 - アダマンチル) - 4 - エチル - 5 - (エチルチオ) - 4 H - 1、2
、4 - トリアゾール、3 - (1 - アダマンチル) - 5 - (3、4、5 - トリメトキシフェ
ニル) - 4 - メチル - 4 H - 1、2、4 - トリアゾール、3 - アダマンタニル - 4、5、
6、7、8、9、10、11、12、3 a - デカヒドロ - 1、2、4 - トリアゾロ [4、
3 - a] [11] アヌレン、および W O 0 1 / 9 0 0 9 1、W O 0 1 / 9 0 0 9 0、W O 10
0 1 / 9 0 0 9 2、および W O 0 2 / 0 7 2 0 8 4 に開示された化合物など；W O 0 3 /
0 3 7 8 7 1、W O 0 3 / 0 3 7 8 8 7 などにおけるものなどのような 5 H T アンタゴニ
スト；5 H T 1 a モジュレーター、例えば、カルビドパ、ベンセラジド、および U S 6 2
0 7 6 9 9、W O 0 3 / 0 3 1 4 3 9 などにおけるもの；5 H T 2 c (セロトニン受
容体 2 c) アゴニスト、例えば、B V T 9 3 3、D P C A 3 7 2 1 5、I K 2 6 4、P N
U 2 2 3 9 4、W A Y 1 6 1 5 0 3、R - 1 0 6 5、S B 2 4 3 2 1 3 (G l a x o S
m i t h K l i n e)、および Y M 3 4 8、ならびに U S 3 9 1 4 2 5 0、W O 0 0 /
7 7 0 1 0、W O 0 2 / 3 6 5 9 6、W O 0 2 / 4 8 1 2 4、W O 0 2 / 1 0 1 6 9、W
O 0 1 / 6 6 5 4 8、W O 0 2 / 4 4 1 5 2、W O 0 2 / 5 1 8 4 4、W O 0 2 / 4 0 4
5 6、および W O 0 2 / 4 0 4 5 7 に開示されたもの；W O 0 3 / 0 3 0 9 0 1、W O 20
0 3 / 0 3 5 0 6 1、W O 0 3 / 0 3 9 5 4 7 などにおけるものなどの 5 H T 6 受容体モジ
ュレーター；アシル - エストロゲン、例えば、d e l M a r - G r a s a、M. r.、
O b e s i t y R e s e a r c h、9 巻：2 0 2 ~ 9 頁 (2 0 0 1 年) および日本国特
許出願第 J P 2 0 0 0 2 5 6 1 9 0 号に開示されたオレオイル - エストロン；食欲低下薬
の二環式化合物、例えば、1 4 2 6 (A v e n t i s) および 1 9 5 4 (A v e n t i s)
、ならびに W O 0 0 / 1 8 7 4 9、W O 0 1 / 3 2 6 3 8、W O 0 1 / 6 2 7 4 6、W
O 0 1 / 6 2 7 4 7、および W O 0 3 / 0 1 5 7 6 9 に開示された化合物；C B 1 (カン
ナビノイド - 1 受容体) アンタゴニスト / 逆アゴニスト、例えば、リモナバント (アコン
プリア；S a n o f i)、S R - 1 4 7 7 7 8 (S a n o f i)、S R - 1 4 1 7 1 6 (S a n o f i)、
B A Y 6 5 - 2 5 2 0 (B a y e r)、および S L V 3 1 9 (S o l v 30
a y)、ならびに特許刊行物 U S 4 9 7 3 5 8 7、U S 5 0 1 3 8 3 7、U S 5 0 8 1 1
2 2、U S 5 1 1 2 8 2 0、U S 5 2 9 2 7 3 6、U S 5 5 3 2 2 3 7、U S 5 6 2 4 9
4 1、U S 6 0 2 8 0 8 4、U S 6 5 0 9 3 6 7、U S 6 5 0 9 3 6 7、W O 9 6 / 3 3
1 5 9、W O 9 7 / 2 9 0 7 9、W O 9 8 / 3 1 2 2 7、W O 9 8 / 3 3 7 6 5、W O 9
8 / 3 7 0 6 1、W O 9 8 / 4 1 5 1 9、W O 9 8 / 4 3 6 3 5、W O 9 8 / 4 3 6 3 6
、W O 9 9 / 0 2 4 9 9、W O 0 0 / 1 0 9 6 7、W O 0 0 / 1 0 9 6 8、W O 0 1 / 0
9 1 2 0、W O 0 1 / 5 8 8 6 9、W O 0 1 / 6 4 6 3 2、W O 0 1 / 6 4 6 3 3、W O
0 1 / 6 4 6 3 4、W O 0 1 / 7 0 7 0 0、W O 0 1 / 9 6 3 3 0、W O 0 2 / 0 7 6 9
4 9、W O 0 3 / 0 0 6 0 0 7、W O 0 3 / 0 0 7 8 8 7、W O 0 3 / 0 2 0 2 1 7、W
O 0 3 / 0 2 6 6 4 7、W O 0 3 / 0 2 6 6 4 8、W O 0 3 / 0 2 7 0 6 9、W O 0 3 / 40
0 2 7 0 7 6、W O 0 3 / 0 2 7 1 1 4、W O 0 3 / 0 3 7 3 3 2、W O 0 3 / 0 4 0 1
0 7、W O 0 3 / 0 8 6 9 4 0、W O 0 3 / 0 8 4 9 4 3、および E P 6 5 8 5 4 6 に開
示されたもの；C C K - A (コレシストキニン - A) アゴニスト、例えば、A R - R 1 5
8 4 9、G I 1 8 1 7 7 1 (G S K)、J M V - 1 8 0、A - 7 1 3 7 8、A - 7 1 6 2
3、および S R 1 4 6 1 3 1 (S a n o f i)、ならびに U S 5 7 3 9 1 0 6 に開示され
たもの；C N T F (繊維毛様神経栄養因子)、例えば、G I - 1 8 1 7 7 1 (G l a x o -
S m i t h K l i n e)、S R 1 4 6 1 3 1 (S a n o f i S y n t h e l a b o)、
ブタピンジド (b u t a b i n d i d e)、P D 1 7 0、2 9 2、および P D 1 4 9 1 6
4 (P f i z e r)；C N T F 誘導体、例えば、A x o k i n e (登録商標) (R e g e
n e r o n)、ならびに W O 9 4 / 0 9 1 3 4、W O 9 8 / 2 2 1 2 8、および W O 9 50

/ 4 3 8 1 3 に開示されたもの ; ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P - I V) 阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド、バリンピロリジド、NVP - DPP 7 2 8、LAF 2 3 7、P 9 3 / 0 1、P 3 2 9 8、T S L 2 2 5 (トリプトフィル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ; Yamada ら、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 巻 (1 9 9 8 年) 1 5 3 7 ~ 1 5 4 0 頁によって開示された)、TMC - 2 A / 2 B / 2 C、CD 2 6 阻害剤 (inhibitors)、FE 9 9 9 0 1 1、P 9 3 1 0 / K 3 6 4、VIP 0 1 7 7、SDZ 2 7 4 - 4 4 4、Ashworth ら、Bioorg. & Med. Chem. Lett.、6 巻、2 2 号、1 1 6 3 ~ 1 1 6 6 頁および 2 7 4 5 ~ 2 7 4 8 頁 (1 9 9 6 年) によって開示されたような、2 - シアノピロリジド、および 4 - シアノピロリジド、ならびに特許刊行物、WO 9 9 / 3 8 5 0 1、WO 9 9 / 4 6 2 7 2、WO 9 9 / 6 7 2 7 9 (Probiodrugs)、WO 9 9 / 6 7 2 7 8 (Probiodrugs)、WO 9 9 / 6 1 4 3 1 (Probiodrugs)、WO 0 2 / 0 8 3 1 2 8、WO 0 2 / 0 6 2 7 6 4、WO 0 3 / 0 0 0 1 8 0、WO 0 3 / 0 0 0 1 8 1、WO 0 3 / 0 0 0 2 5 0、WO 0 3 / 0 0 2 5 3 0、WO 0 3 / 0 0 2 5 3 1、WO 0 3 / 0 0 2 5 5 3、WO 0 3 / 0 0 2 5 9 3、WO 0 3 / 0 0 4 4 9 8、WO 0 3 / 0 0 4 4 9 6、WO 0 3 / 0 1 7 9 3 6、WO 0 3 / 0 2 4 9 4 2、WO 0 3 / 0 2 4 9 6 5、WO 0 3 / 0 3 3 5 2 4、WO 0 3 / 0 3 7 3 2 7、および EP 1 2 5 8 4 7 6 に開示された化合物 ; 成長ホルモン分泌促進物質受容体アゴニスト / アンタゴニスト、例えば、NN 7 0 3、ヘキサレリン、MK - 0 6 7 7 (Merck)、SM - 1 3 0 6 8 6、CP - 4 2 4 3 9 1 (Pfizer)、LY 4 4 4 , 7 1 1 (Eli Lilly)、L - 6 9 2 , 4 2 9、および L - 1 6 3 , 2 5 5、ならびに米国特許出願第 0 9 / 6 6 2 4 4 8 号、米国特許仮出願第 6 0 / 2 0 3 3 3 5 号、US 6 3 5 8 9 5 1、US 2 0 0 2 0 4 9 1 9 6、US 2 0 0 2 / 0 2 2 6 3 7、WO 0 1 / 5 6 5 9 2、および WO 0 2 / 3 2 8 8 8 に開示されたものなど ; H 3 (ヒスタミン H 3) アンタゴニスト / 逆アゴニスト、例えば、チオペラミド、3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル N - (4 - ペンテニル) カルバメート)、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、GT 2 3 9 4 (Gliatech)、および A 3 3 1 4 4 0、O - [3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノール] カルバメート (Kiec - Kononowicz , K. ら、Pharmazie、5 5 巻 : 3 4 9 ~ 5 5 頁 (2 0 0 0 年))、ピペリジン含有ヒスタミン H 3 - 受容体アンタゴニスト (Lazewska , D. ら、Pharmazie、5 6 巻 : 9 2 7 ~ 3 2 (2 0 0 1 年))、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物 (Sasse , A. ら、Arch. Pharm. (Weinheim) 3 3 4 巻 : 4 5 ~ 5 2 頁 (2 0 0 1 年))、置換 N - フェニルカルバメート (Reidemeister , S. ら、Pharmazie、5 5 巻 : 8 3 ~ 6 頁 (2 0 0 0 年))、およびプロキシファン (proxifan) 誘導体 (Sasse , A. ら、J. Med. Chem.、4 3 巻 : 3 3 3 5 ~ 4 3 頁 (2 0 0 0 年))、ならびに WO 0 2 / 1 5 9 0 5、WO 0 3 / 0 2 4 9 2 8、および WO 0 3 / 0 2 4 9 2 9 に開示されたものなどのヒスタミン H 3 受容体モジュレーター ; レプチン誘導体、例えば、US 5 5 5 2 5 2 4、US 5 5 5 2 5 2 3、US 5 5 5 2 5 2 2、US 5 5 2 1 2 8 3、WO 9 6 / 2 3 5 1 3、WO 9 6 / 2 3 5 1 4、WO 9 6 / 2 3 5 1 5、WO 9 6 / 2 3 5 1 6、WO 9 6 / 2 3 5 1 7、WO 9 6 / 2 3 5 1 8、WO 9 6 / 2 3 5 1 9、および WO 9 6 / 2 3 5 2 0 に開示されたもの ; 組換え型ヒトレプチン (PEG - OB、Hoffman La Roche) および組換え型メチオニルヒトレプチン (Amgen) を含めたレプチン ; リパーゼ阻害剤、例えば、テトラヒドロリプスタチン (オーリスタット / Xenical (登録商標))、Triton WR 1 3 3 9、RHC 8 0 2 6 7、リプスタチン、テアサポニン、リン酸ジエチルウンベリフェリル、FL - 3 8 6、WAY - 1 2 1 8 9 8、Bay - N - 3 1 7 6、バリラクトン、エステラシン、エベラクトン A、エベラクトン B、および RHC 8 0 2 6 7、ならびに特許刊行物 WO 0 1 / 7 7 0 9 4、US 4 5 9 8 0 8 9、US 4 4 5 2 8 1 3、US 5 5 1 2 5 6 5、US 5 3 9 1 5 7 1、US 5 6 0 2 1 5 1、US 4 4 0 5 6 4 4、US 4 1 8 9 4 3 8、

10

20

30

40

50

およびUS 4 2 4 2 4 5 3に開示されたもの；脂質代謝モジュレーター、例えば、マスリン酸、エリトロジオール、ウルソール酸、ウバオール、ベツリン酸、ベツリンなど、ならびにWO 0 3 / 0 1 1 2 6 7に開示された化合物；Mc 4 r（メラノコルチン4受容体）アゴニスト、例えば、CHIR 8 6 0 3 6（Chiron）、ME - 1 0 1 4 2、ME - 1 0 1 4 5、およびHS - 1 3 1（Melacure）、ならびにPCT公開第WO 9 9 / 6 4 0 0 2号、同第WO 0 0 / 7 4 6 7 9号、同第WO 0 1 / 9 9 1 7 5 2号、同第WO 0 1 / 2 5 1 9 2号、同第WO 0 1 / 5 2 8 8 0号、同第WO 0 1 / 7 4 8 4 4号、同第WO 0 1 / 7 0 7 0 8号、同第WO 0 1 / 7 0 3 3 7号、同第WO 0 1 / 9 1 7 5 2号、同第WO 0 2 / 0 5 9 0 9 5号、同第WO 0 2 / 0 5 9 1 0 7号、同第WO 0 2 / 0 5 9 1 0 8号、同第WO 0 2 / 0 5 9 1 1 7号、同第WO 0 2 / 0 6 2 7 6号、同第WO 0 2 / 1 2 1 6 6号、同第WO 0 2 / 1 1 7 1 5号、同第WO 0 2 / 1 2 1 7 8号、同第WO 0 2 / 1 5 9 0 9号、同第WO 0 2 / 3 8 5 4 4号、同第WO 0 2 / 0 6 8 3 8 7号、同第WO 0 2 / 0 6 8 3 8 8号、同第WO 0 2 / 0 6 7 8 6 9号、同第WO 0 2 / 0 8 1 4 3 0号、同第WO 0 3 / 0 6 6 0 4号、同第WO 0 3 / 0 0 7 9 4 9号、同第WO 0 3 / 0 0 9 8 4 7号、同第WO 0 3 / 0 0 9 8 5 0号、同第WO 0 3 / 0 1 3 5 0 9号、および同第WO 0 3 / 0 3 1 4 1 0号に開示されたもの；Mc 5 r（メラノコルチン5受容体）モジュレーター、例えば、WO 9 7 / 1 9 9 5 2、WO 0 0 / 1 5 8 2 6、WO 0 0 / 1 5 7 9 0、US 2 0 0 3 0 0 9 2 0 4 1に開示されたもの；メラニン凝集ホルモン1受容体（MCHR）アンタゴニスト、例えば、T - 2 2 6 2 9 6（Takeda）、SB 5 6 8 8 4 9、SNP - 7 9 4 1（Synaptic）、ならびに特許刊行物WO 0 1 / 2 1 1 6 9、WO 0 1 / 8 2 9 2 5、WO 0 1 / 8 7 8 3 4、WO 0 2 / 0 5 1 8 0 9、WO 0 2 / 0 6 2 4 5、WO 0 2 / 0 7 6 9 2 9、WO 0 2 / 0 7 6 9 4 7、WO 0 2 / 0 4 4 3 3、WO 0 2 / 5 1 8 0 9、WO 0 2 / 0 8 3 1 3 4、WO 0 2 / 0 9 4 7 9 9、WO 0 3 / 0 0 4 0 2 7、WO 0 3 / 1 3 5 7 4、WO 0 3 / 1 5 7 6 9、WO 0 3 / 0 2 8 6 4 1、WO 0 3 / 0 3 5 6 2 4、WO 0 3 / 0 3 3 4 7 6、WO 0 3 / 0 3 3 4 8 0、JP 1 3 2 2 6 2 6 9、およびJP 1 4 3 7 0 5 9に開示されたもの；mGluR 5モジュレーター、例えば、WO 0 3 / 0 2 9 2 1 0、WO 0 3 / 0 4 7 5 8 1、WO 0 3 / 0 4 8 1 3 7、WO 0 3 / 0 5 1 3 1 5、WO 0 3 / 0 5 1 8 3 3、WO 0 3 / 0 5 3 9 2 2、WO 0 3 / 0 5 9 9 0 4などに開示されたもの；セロトニン作動剤、例えば、フェンフルラミン（Pondimin（登録商標）（ベンゼンエタンアミン，N - エチル

10

20

30

- メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - ，塩酸塩）、Robbinsなど）、デクスフェンフルラミン（Redux（登録商標）（ベンゼンエタンアミン，N - エチル - - メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - ，塩酸塩）、Interneuronなど）、ならびに光学的に純粋な異性体（+）および（-）としてのラセミ混合物を含めた、シブトラミン（Meridia（登録商標）、Knoll/Reductil（商標））、およびそのシブトラミンヒドロクロリド水和物塩を含めた、その医薬として許容可能な塩、溶媒和物（solvents）、水和物、クラスレート、およびプロドラッグ、ならび

にUS 4 7 4 6 6 8 0、US 4 8 0 6 5 7 0、およびUS 5 4 3 6 2 7 2、US 2 0 0 2 0 0 0 6 9 6 4、WO 0 1 / 2 7 0 6 8、およびWO 0 1 / 6 2 3 4 1に開示された化合物；NE（ノルエピネフリン）輸送阻害剤、例えば、GW 3 2 0 6 5 9、デシプラミン（despiramine）、タルスプラム、およびノミフェンシン；NPY1アンタゴニスト、例えば、BIBP 3 2 2 6、J - 1 1 5 8 1 4、BIBO 3 3 0 4、LY - 3 5 7 8 9 7、CP - 6 7 1 9 0 6、GI - 2 6 4 8 7 9 A、ならびにUS 6 0 0 1 8 3 6、WO 9 6 / 1 4 3 0 7、WO 0 1 / 2 3 3 8 7、WO 9 9 / 5 1 6 0 0、WO 0 1 / 8 5 6 9 0、WO 0 1 / 8 5 0 9 8、WO 0 1 / 8 5 1 7 3、およびWO 0 1 / 8 9 5 2 8に開示されたもの；NPY5（神経ペプチドY Y5）アンタゴニスト、例えば、1 5 2，8 0 4、GW - 5 6 9 1 8 0 A、GW - 5 9 4 8 8 4 A、GW - 5 8 7 0 8 1 X、GW - 5

40

50

4 8 1 1 8 X、F R 2 3 5 2 0 8、F R 2 2 6 9 2 8、F R 2 4 0 6 6 2、F R 2 5 2 3
8 4、1 2 2 9 U 9 1、G I - 2 6 4 8 7 9 A、C G P 7 1 6 8 3 A、L Y - 3 7 7 8 9
7、L Y - 3 6 6 3 7 7、P D - 1 6 0 1 7 0、S R - 1 2 0 5 6 2 A、S R - 1 2 0 8
1 9 A、J C F - 1 0 4、および H 4 0 9 / 2 2、ならびに特許刊行物 U S 6 1 4 0 3 5
4、U S 6 1 9 1 1 6 0、U S 6 2 1 8 4 0 8、U S 6 2 5 8 8 3 7、U S 6 3 1 3 2 9
8、U S 6 3 2 6 3 7 5、U S 6 3 2 9 3 9 5、U S 6 3 3 5 3 4 5、U S 6 3 3 7 3 3
2、U S 6 3 2 9 3 9 5、U S 6 3 4 0 6 8 3、E P 0 1 0 1 0 6 9 1、E P - 0 1 0 4
4 9 7 0、W O 9 7 / 1 9 6 8 2、W O 9 7 / 2 0 8 2 0、W O 9 7 / 2 0 8 2 1、W O
9 7 / 2 0 8 2 2、W O 9 7 / 2 0 8 2 3、W O 9 8 / 2 7 0 6 3、W O 0 0 / 1 0 7 4
0 9、W O 0 0 / 1 8 5 7 1 4、W O 0 0 / 1 8 5 7 3 0、W O 0 0 / 6 4 8 8 0、W O 10
0 0 / 6 8 1 9 7、W O 0 0 / 6 9 8 4 9、W O / 0 1 1 3 9 1 7、W O 0 1 / 0 9 1 2
0、W O 0 1 / 1 4 3 7 6、W O 0 1 / 8 5 7 1 4、W O 0 1 / 8 5 7 3 0、W O 0 1 /
0 7 4 0 9、W O 0 1 / 0 2 3 7 9、W O 0 1 / 2 3 3 8 8、W O 0 1 / 2 3 3 8 9、W
O 0 1 / 4 4 2 0 1、W O 0 1 / 6 2 7 3 7、W O 0 1 / 6 2 7 3 8、W O 0 1 / 0 9 1
2 0、W O 0 2 / 2 0 4 8 8、W O 0 2 / 2 2 5 9 2、W O 0 2 / 4 8 1 5 2、W O 0 2
/ 4 9 6 4 8、W O 0 2 / 0 5 1 8 0 6、W O 0 2 / 0 9 4 7 8 9、W O 0 3 / 0 0 9 8
4 5、W O 0 3 / 0 1 4 0 8 3、W O 0 3 / 0 2 2 8 4 9、W O 0 3 / 0 2 8 7 2 6、お
よび N o r m a n ら、J . M e d . C h e m . 4 3 巻：4 2 8 8 ~ 4 3 1 2 頁 (2
0 0 0 年) に開示された化合物；オピオイドアンタゴニスト、例えば、ナルメフェン (R
E V E X (登録商標))、3 - メトキシナルトレキソン、メチルナルトレキソン、ナロキ
ソン、およびナルトレキソン (例えば、P T 9 0 1 ; P a i n T h e r a p e u t i c s ,
I n c .)、ならびに U S 2 0 0 5 0 0 0 4 1 5 5、および W O 0 0 / 2 1 5 0 9
に開示されたもの；オレキシアンタゴニスト、例えば、S B - 3 3 4 8 6 7 - A、なら
びに特許刊行物 W O 0 1 / 9 6 3 0 2、W O 0 1 / 6 8 6 0 9、W O 0 2 / 4 4 1 7 2、
W O 0 2 / 5 1 2 3 2、W O 0 2 / 5 1 8 3 8、W O 0 2 / 0 8 9 8 0 0、W O 0 2 / 0
9 0 3 5 5、W O 0 3 / 0 2 3 5 6 1、W O 0 3 / 0 3 2 9 9 1、および W O 0 3 / 0 3
7 8 4 7 に開示されたもの；P D E 阻害剤 (例えば、ホスホジエステラーゼを阻害するこ
とによって、環状 A M P (c A M P) および / または環状 G M P (c G M P) の分解を遅
らせ、これにより c A M P および c G M P の細胞内濃度を相対的に増大させ得る化合物；
可能な P D E 阻害剤は主に、P D E 3 阻害剤からなるクラス、P D E 4 阻害剤からなるク
ラスおよび / または P D E 5 阻害剤からなるクラスの中で番号付けされる物質、特に、P
D E 3 / 4 阻害剤の混合型、または P D E 3 / 4 / 5 阻害剤の混合型と呼ぶことができる
物質である)、例えば、特許刊行物 D E 1 4 7 0 3 4 1、D E 2 1 0 8 4 3 8、D E 2 1
2 3 3 2 8、D E 2 3 0 5 3 3 9、D E 2 3 0 5 5 7 5、D E 2 3 1 5 8 0 1、D E 2 4
0 2 9 0 8、D E 2 4 1 3 9 3 5、D E 2 4 5 1 4 1 7、D E 2 4 5 9 0 9 0、D E 2 6
4 6 4 6 9、D E 2 7 2 7 4 8 1、D E 2 8 2 5 0 4 8、D E 2 8 3 7 1 6 1、D E 2 8
4 5 2 2 0、D E 2 8 4 7 6 2 1、D E 2 9 3 4 7 4 7、D E 3 0 2 1 7 9 2、D E 3 0
3 8 1 6 6、D E 3 0 4 4 5 6 8、E P 0 0 0 7 1 8、E P 0 0 0 8 4 0 8、E P 0 0 1
0 7 5 9、E P 0 0 5 9 9 4 8、E P 0 0 7 5 4 3 6、E P 0 0 9 6 5 1 7、E P O 1 1
2 9 8 7、E P O 1 1 6 9 4 8、E P 0 1 5 0 9 3 7、E P 0 1 5 8 3 8 0、E P 0 1 6
1 6 3 2、E P 0 1 6 1 9 1 8、E P 0 1 6 7 1 2 1、E P 0 1 9 9 1 2 7、E P 0 2 2
0 0 4 4、E P 0 2 4 7 7 2 5、E P 0 2 5 8 1 9 1、E P 0 2 7 2 9 1 0、E P 0 2 7
2 9 1 4、E P 0 2 9 4 6 4 7、E P 0 3 0 0 7 2 6、E P 0 3 3 5 3 8 6、E P 0 3 5
7 7 8 8、E P 0 3 8 9 2 8 2、E P 0 4 0 6 9 5 8、E P 0 4 2 6 1 8 0、E P 0 4 2
8 3 0 2、E P 0 4 3 5 8 1 1、E P 0 4 7 0 8 0 5、E P 0 4 8 2 2 0 8、E P 0 4 9
0 8 2 3、E P 0 5 0 6 1 9 4、E P 0 5 1 1 8 6 5、E P 0 5 2 7 1 1 7、E P 0 6 2
6 9 3 9、E P 0 6 6 4 2 8 9、E P 0 6 7 1 3 8 9、E P 0 6 8 5 4 7 4、E P 0 6 8
5 4 7 5、E P 0 6 8 5 4 7 9、J P 9 2 2 3 4 3 8 9、J P 9 4 3 2 9 6 5 2、J P 9
5 0 1 0 8 7 5、U S 4 9 6 3 5 6 1、U S 5 1 4 1 9 3 1、W O 9 1 1 7 9 9 1、W O
9 2 0 0 9 6 8、W O 9 2 1 2 9 6 1、W O 9 3 0 7 1 4 6、W O 9 3 1 5 0 4 4、W O 50

9 3 1 5 0 4 5、WO 9 3 1 8 0 2 4、WO 9 3 1 9 0 6 8、WO 9 3 1 9 7 2 0、WO
 9 3 1 9 7 4 7、WO 9 3 1 9 7 4 9、WO 9 3 1 9 7 5 1、WO 9 3 2 5 5 1 7、WO
 9 4 0 2 4 6 5、WO 9 4 0 6 4 2 3、WO 9 4 1 2 4 6 1、WO 9 4 2 0 4 5 5、WO
 9 4 2 2 8 5 2、WO 9 4 2 5 4 3 7、WO 9 4 2 7 9 4 7、WO 9 5 0 0 5 1 6、WO
 9 5 0 1 9 8 0、WO 9 5 0 3 7 9 4、WO 9 5 0 4 0 4 5、WO 9 5 0 4 0 4 6、WO
 9 5 0 5 3 8 6、WO 9 5 0 8 5 3 4、WO 9 5 0 9 6 2 3、WO 9 5 0 9 6 2 4、WO
 9 5 0 9 6 2 7、WO 9 5 0 9 8 3 6、WO 9 5 1 4 6 6 7、WO 9 5 1 4 6 8 0、WO
 9 5 1 4 6 8 1、WO 9 5 1 7 3 9 2、WO 9 5 1 7 3 9 9、WO 9 5 1 9 3 6 2、WO
 9 5 2 2 5 2 0、WO 9 5 2 4 3 8 1、WO 9 5 2 7 6 9 2、WO 9 5 2 8 9 2 6、WO
 9 5 3 5 2 8 1、WO 9 5 3 5 2 8 2、WO 9 6 0 0 2 1 8、WO 9 6 0 1 8 2 5、WO
 9 6 0 2 5 4 1、WO 9 6 1 1 9 1 7、DE 3 1 4 2 9 8 2、DE 1 1 6 6 7 6、D
 E 2 1 6 2 0 9 6、EP 0 2 9 3 0 6 3、EP 0 4 6 3 7 5 6、EP 0 4 8 2 2 0 8、E
 P 0 5 7 9 4 9 6、EP 0 6 6 7 3 4 5、US 6 3 3 1 5 4 3、US 2 0 0 5 0 0 0 4 2
 2 2 (式 I ~ X I I I、ならびに段落 3 7 ~ 3 9、8 5 ~ 0 5 4 5、および 5 5 7 ~ 5 7
 7 に開示されたものを含む)、WO 9 3 0 7 1 2 4、EP 0 1 6 3 9 6 5、EP 0 3 9 3
 5 0 0、EP 0 5 1 0 5 6 2、EP 0 5 5 3 1 7 4、WO 9 5 0 1 3 3 8、および WO 9
 6 0 3 3 9 9、ならびに PDE 5 阻害剤 (RX - RA - 6 9、SCH - 5 1 8 6 6、KT
 - 7 3 4、ベスナリノン、ザブリナスト、SKF - 9 6 2 3 1、ER - 2 1 3 5 5、BF
 / GP - 3 8 5、NM - 7 0 2、およびシルデナフィル (Viagra (商標)) など)
 、PDE 4 阻害剤 (エタゾレート、ICI 6 3 1 9 7、RP 7 3 4 0 1、イマゾリジノン
 (imazolidinone) (RO - 2 0 - 1 7 2 4)、MEM 1 4 1 4 (R 1 5 3
 3 / R 1 5 0 0 ; Pharmacia Roche)、デンプフィリン、ロリプラム、オ
 キサグレレート、ニトラクアゾン、Y - 5 9 0、DH - 6 4 7 1、SKF - 9 4 1 2 0、
 モタピゾン、リキサジノン、インドリダン、オルブリノン、アチゾラム、KS - 5 0 6 -
 G、ジパムフィリン (dipamfylline)、BMY - 4 3 3 5 1、アチゾラム、
 アロフィリン、フィルアミナスト (filaminast)、PDB - 0 9 3、UCB -
 2 9 6 4 6、CDP - 8 4 0、SKF - 1 0 7 8 0 6、ピクラミラスト、RS - 1 7 5 9
 7、RS - 2 5 3 4 4 - 0 0 0、SB - 2 0 7 4 9 9、TIBENE LAST、SB - 2
 1 0 6 6 7、SB - 2 1 1 5 7 2、SB - 2 1 1 6 0 0、SB - 2 1 2 0 6 6、SB - 2
 1 2 1 7 9、GW - 3 6 0 0、CDP - 8 4 0、モピダモール、アナグレリド、イブジラ
 スト、アムリノン、ピモベンダン、シロスタゾール、クアジノン、および N - (3, 5 -
 ジクロロピリド - 4 - イル) - 3 - シクロプロピルメトキシ 4 - ジフルオロメトキシベン
 ズアミドなど)、PDE 3 阻害剤 (ICI 1 5 3、1 0 0、ベモランダン (bemoran
 dane) (RWJ 2 2 8 6 7)、MCI - 1 5 4、UD - CG 2 1 2、スルマゾール
 、アンピゾン、シロスタミド、カルバゼラン、ピロキシモン、イマゾダン、CI - 9 3 0
 、シグアゾダン、アジベンダン、サテリノン、SKF - 9 5 6 5 4、SDZ - MKS - 4
 9 2、3 4 9 - U - 8 5、エモラダン、EMD - 5 3 9 9 8、EMD - 5 7 0 3 3、NS
 P - 3 0 6、NSP - 3 0 7、レビジノン、NM - 7 0 2、WIN - 6 2 5 8 2 および W
 IN - 6 3 2 9 1、エノキシモンおよびミルリノンなど)、PDE 3 / 4 阻害剤 (ベナフ
 エントリン、トレキンシン、ORG - 3 0 0 2 9、ザルダベリン、L - 6 8 6 3 9 8、S
 DZ - ISQ - 8 4 4、ORG - 2 0 2 4 1、EMD - 5 4 6 2 2、およびトラフェント
 リンなど)、ならびに他の PDE 阻害剤 (ビンポセチン (vinpocetin)、パバ
 ベリン、エンプロフィリン、シロミラスト、フェノキシモン、ベントキシフィリン、ロフ
 ルミラスト、タダラフィル (Cialis (登録商標))、テオフィリン、およびバルデ
 ナフィル (Levitra (登録商標)) など); 神経ペプチド Y2 (NPY2) アゴニ
 ストには、それだけに限らないが: ポリペプチド YY、ならびにその断片および変異体 (例
 えば、YY3 - 3 6 (PYY3 - 3 6) (N. Engl. J. Med. 3 4 9
 巻: 9 4 1 頁、2 0 0 3 年; IKPEAPGE DASPEELNRY YASLRHY
 LNLVTRQRY (配列番号: 2 5 8)) ならびに PYY アゴニスト、例えば、WO 0
 2 / 4 7 7 1 2、WO 0 3 / 0 2 6 5 9 1、WO 0 3 / 0 5 7 2 3 5、および WO 0 3 /

10

20

30

40

50

027637に開示されたものが含まれる；セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、パロキセチン、フルオキセチン（Prozac（商標））、フルボキサミン、セルトラリン、シタロプラム、およびイミプラミン、ならびにUS6162805、US6365633、WO03/00663、WO01/27060、およびWO01/162341に開示されたもの；甲状腺ホルモン アゴニスト、例えば、KB-2611（KarobioBMS）、ならびにWO02/15845、WO97/21993、WO99/00353、GB98/284425、米国特許仮出願第60/183,223号、および日本国特許出願JP2000256190号に開示されたもの；UCP-I（脱共役タンパク質-1）、2、または3アクチベーター、例えば、フィタン酸、4-[（E）-2-（5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル）-1-プロペニル]安息香酸（TTNPB）、レチノイン酸、およびWO99/00123に開示さ

10

れたもの；3（アドレナリン作用受容体3）アゴニスト、例えば、AJ9677/TAK677（Dainippon/Takeda）、L750355（Merck）、CP331648（Pfizer）、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW427353、トレカドリン、Zeneca D7114、N-5984（Nissihin Kyorin）、LY-377604（Lilly）、SR59119A、ならびにUS5541204、US5770615、US5491134、US5776983、US488064、US5705515、US5451677、WO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526、およびWO98/32753、WO01/74782、WO02/32897、WO03/014113、WO03/016276、WO03/016307、WO03/024948、WO03/024953、およびWO03/037881に開示されたもの；それだけに限らないが、ジエチルプロピオン（Tenuate（登録商標）（1-プロパノン、2-（ジエチルアミノ）-1-フェニル-、塩酸塩）、Merrellなど）、デキストロアンフェタミン（硫酸デキストロアンフェタミン、デキサンフェタミン、デキセドリン、デキサムペクス（DexampeX）、フェルンデクス（Fern dex）、オキシデス（Oxydes）II、ロベセ（Robese）、スパンキャップ#1としても公知）、マジンドール（（または5-（p-クロロフェニル）-2,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[2,1-a]イソインドール-5-オール）、例えば、Sanorex（登録商標）、Novartis、またはMazanor（登録商標）、Wyeth Ayerst）、フェニルプロパノールアミン（またはベンゼンメタノール、（1-アミノエチル）-、塩酸塩）、フェンテルミン（（またはフェノール、3-[[4,5-デュヒドロ（duhydro）-1H-イミダゾール-2-イル）エチル]（4-メチルフェニル（methylphenyl））アミノ）、一塩酸塩）、例えば、Adipex-P（登録商標）、レモン（Lemmon）、FASTIN（登録商標）、Smith-Kline Beecham、およびIonamin（登録商標）、Medeva）、フェンジメトラジン（（または（2S,3S）-3,4-ジメチル-2フェニルモルホリンL-（+）-酒石酸塩（1:1））、例えば、Metra（登録商標）（Forest）、Plegine（登録商標）（Wyeth-Ayerst）、Prelu-2（登録商標）（Boehringer Ingelheim）、およびStatobex（登録商標）（Lemmon）、酒石酸フェンダミン（phendamine tartrate）（Thephorin（登録商標）（2,3,4,9-テトラヒドロ-2-メチル-9-フェニル-1H-インデノール[2,1-c]ピリジンL-（+）-酒石酸塩（1:1））、Hoffmann-La Rocheなど）、メタンフェタミン（Desoxyyn（登録商標）、Abbott（（S）-N,（）-ジメチルベンゼンエタンアミン塩酸塩）など）、ならびに酒石酸フェンジメトラジン（Bontiril（登

20

30

40

50

録商標) 緩徐放出カプセルなど)、アマリン(-3, 4-ジメチル-2-フェニルモルホリン酒石酸塩)などを含めたノルアドレナリン作動薬; Famoxin(登録商標)(Gensei)などの脂肪酸酸化アップレギュレーター/インデューサー; それだけに限らないが、ベフロキサトン、モクロベミド、プロファロミン、フェノキサチン(phenoxathine)、エスブロン、ベフォール(befol)、トロキサトン、ピルリンドール(pirlindol)、アミフラミン、セルクロレミン、バジナプリン、ラザベミド、ミラセミド、カロキサゾン、およびWO 01/12176によって開示されたような他のある特定の化合物を含めたモノアミン(monamine)酸化酵素阻害剤; ならびに他の抗肥満剤、例えば、5HT-2アゴニスト、WO 03/072197に開示されたものなどのACC(アセチル-CoAカルボキシラーゼ)阻害剤、-リポ酸(-LA)、AOD9604、WO 03/40107におけるものなどの食欲抑制剤、ATL-962(Alizyme PLC)、ベンゾカイン、塩酸ベンズフェタミン(ジドレックス(Didrex))、ブラダーラック(focus vesiculosus)、BRS3(ポンベシン受容体サブタイプ3)アゴニスト、ブプロピオン、カフェイン、CCKアゴニスト、キトサン、クロム、共役リノール酸、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロン、DGAT1(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1)阻害剤、DGAT2(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2)阻害剤、ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤、麻黄、エキセンジン-4(glp-1の阻害剤)FAS(脂肪酸合成酵素)阻害剤(セルレニンおよびC75など)、脂肪再吸収阻害剤(WO 03/053451におけるものなど)、脂肪酸トランスポーター阻害剤、天然水溶性線維(サイリウム、オオバコ、ガー、カラスムギ、ペクチンなど)、ガラニンアンタゴニスト、ガレガ(ゴーツルー、French Lilac)、garcinia cambogia、ゲルマンダー(teucrium chamaedrys)、グレリン抗体およびグレリンアンタゴニスト(WO 01/87335、およびWO 02/08250に開示されたものなど)、島細胞分泌に影響を及ぼすポリペプチドホルモンおよびその変異体、例えば、セクレチン/胃抑制ポリペプチド(GIP)/血管作用性腸ポリペプチド(VIP)/脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)/グルカゴン様ポリペプチドII(GLP-II)/グリセンチン/グルカゴン遺伝子ファミリーおよび/またはGLP-1(グルカゴン様ポリペプチド1)アゴニストを含めたアドレノメデュリン/アミリン/カルシトニン遺伝子関連ポリペプチド(CGRP)遺伝子ファミリーのもの(例えば、(1)エキセンジン-4、(2)US 20050130891に記載されたGLP-1分子で、これらにはそのC-末端でカルボキシ化もしくはアミド化された形態での、またはUS 20050130891の段落17~44に記載されたものを含めた修飾GLP-1ポリペプチドおよびその修飾物としてのGLP-1(7-34)、GLP-1(7-35)、GLP-1(7-36)、またはGLP-1(7-37)、ならびにGLP-1-(7-34)COOHに由来し、以下の一般式: R-NH-HAEGTF TSDVSYLEGQA AKEFI AWLVK-CONH₂(式中、R=Hもしくは1~10個の炭素原子を有する有機化合物である。Rは、カルボン酸の残基であることが好ましい。特に好適なのは以下のカルボン酸残基である: ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル。)ならびにglp-1(グルカゴン様ポリペプチド-1)、糖質コルチコイドアンタゴニスト、グルコーストランスポーター阻害剤、成長ホルモン分泌促進物質(US 5536716に開示され、具体的に記載されたものなど)、インターロイキン-6(IL-6)およびそのモジュレーター(WO 03/057237におけるようなものなど)、L-カルニチン、Mc3r(メラノコルチン3受容体)アゴニスト、MCH2R(メラニン凝集ホルモン2R)アゴニスト/アンタゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、メラノコルチンアゴニスト(メラノタンI IまたはWO 99/64002およびWO 00/74679に記載されたものなど)、nomame herba、リン酸トランスポーター阻害剤、フィトファルム(phytopharm)化合物57(CP644, 673)、ピルベート、SCD-1(ステアロイ

10

20

30

40

50

ル - CoA デサチュラーゼ - 1) 阻害剤、T71 (Tularik, Inc., Boulder CO)、トピラメート (Topimax (登録商標)、体重減少を増大させることを示した抗痙攣薬として適応された)、転写因子モジュレーター (WO03/026576 に開示されたものなど)、 α -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 - 1 阻害剤 (α -HSD - I)、 α -ヒドロキシ - α -メチルブチレート、p57 (Pfizer)、ゾニサミド (Zonégren (商標)、体重減少に導くと示された抗てんかん薬として適応された)、ならびに US20030119428 の段落 20 ~ 26 に開示された薬剤が挙げられる。

【0162】

抗糖尿病剤

本明細書に記載される GCRA ペプチドは、それだけに限らないが：PPAR アゴニスト、例えば、グリタゾン (例えば、WAY - 120,744、AD5075、パラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン (CP - 86325、Pfizer)、エングリタゾン (CP - 68722、Pfizer)、イサグリタゾン (MIT/J&J)、MCC - 555 (Mitsubishi、US5594016 に開示された)、ピオグリタゾン (例えば Actos (商標) ピオグリタゾン; Takeda など)、ロシグリタゾン (Avandia (商標); Smith Kline Beecham)、マレイン酸ロシグリタゾン、トログリタゾン (US4572912 に開示された Rezulin (登録商標))、リボグリタゾン (CS - Ol1、Sankyo)、GL - 262570 (Glaxo Wellcome)、BRL49653 (WO98/05331 に開示された)、CLX - 0921、5 - BTZD、GW - 0207、LG - 100641、JJT - 501 (JPNT/P&U)、L - 895645 (Merck)、R - 119702 (Sankyo/Pfizer)、NN - 2344 (Dr. Reddy/NN)、YM - 440 (Yamanouchi)、LY - 300512、LY - 519818、R483 (Roché)、T131 (Tularik) など、および US4687777、US5002953、US5741803、US5965584、US6150383、US6150384、US6166042、US6166043、US6172090、US6211205、US6271243、US6288095、US6303640、US6329404、US5994554、WO97/10813、WO97/27857、WO97/28115、WO97/28137、WO97/27847、WO00/76488、WO03/000685、WO03/027112、WO03/035602、WO03/048130、WO03/055867 に開示された化合物、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩; 塩酸メトホルミン (Glucophage (商標)、Bristol - Myers Squibb などの N,N - ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド塩酸塩 (N,N - dimethylimidodidicarbonyimidic diamide hydrochloride)) などのビグアナイド; グリブライドを有する塩酸メトホルミン、例えば、Glucovance (商標) (Bristol - Myers Squibb); ブホルミン (イミドジカルボンイミド酸ジアミド, N - ブチル -); エトホルミン (etofornine) (1 - ブチル - 2 - エチルビグアニド、Schering A. G.); 他のメトホルミン塩形態 (塩が、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フチマル酸塩 (ftimarate)、エンボン酸塩、クロロフェノキシ酢酸塩、グリコール酸塩、パルモ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、パラクロロフェノキシイソ酪酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、シクロヘキサンカルボン酸塩、ヘキサン酸塩、オクタン酸塩、デカン酸塩、ヘキサデカン酸塩、オクトデカン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリメトキシ安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、アダマンタンカルボン酸塩、グリコキシル酸塩、グルタルネート (glutarnate)、ピロリドンカルボン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、1 - グルコースリン酸塩、硝酸塩、亜硫酸塩、ジチオン酸塩、およびリン酸塩の群から選択される場合を含む)、ならびにフェンホルミン; タンパク質チロシンホスファターゼ - IB (PTP - IB) 阻害剤、例えば、A - 401,674、KR61639、OC - 060062、OC -

10

20

30

40

50

83839、OC-297962、MC52445、MC52453、ISIS1137
 15、およびWO99/585521、WO99/58518、WO99/58522、
 WO99/61435、WO03/032916、WO03/032982、WO03/
 041729、WO03/055883、WO02/26707、WO02/26743
 、JP2002114768に開示されたもの、ならびにこれらの医薬として許容可能な
 塩およびエステル；スルホニル尿素、例えば、アセトヘキサミド（例えば、ジメロール（
 Dymelor）、Eli Lilly）、カルブタミド、クロルプロパミド（例えば、
 Diabinese（登録商標）、Pfizer）、グリアミリド（Pfizer）、グ
 リクラジド（例えば、ジラムクロン（Diamcron）、Servier Canad
 a Inc）、グリメピリド（例えば、US4379785に開示されている、アマリー
 ル、Aventisなど）、グリペンチド、グリピジド（例えば、グルコトロールまたは
 グルコトロールXL持続放出、Pfizer）、グリキドン、グリソラミド、グリブリド
 /グリベンクラミド（例えば、ミクロナーゼまたはグリナーゼプレスタブ（Glynase
 Prestab）、Pharmacia & Upjohn and Diabet
 a、Aventis）、トラザミド（例えば、トリナーゼ）、およびトルブタミド（例え
 ば、オリナーゼ）、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；メグリチ
 ニド、例えば、レパグリニド（例えば、Pranidin（登録商標）、Novo No
 rdisk）、KAD1229（PF/Kissei）、およびナテグリニド（例えば、
 Starlix（登録商標）、Novartis）、ならびにこれらの医薬として許容可
 可能な塩およびエステル；グルコシド加水分解酵素阻害剤（またはグルコシド阻害剤）、
 例えば、アカルボース（例えば、US4904769に開示されたPrecose（商標
 ）、Bayer）、ミグリトール（US4639436に開示されたGLYSET（商標
 ）、Pharmacia & Upjohnなど）、カミグリボース（メチル6-デオキシ
 シ-6-[（2R,3R,4R,5S）-3,4,5-トリヒドロキシ-2-（ヒドロキ
 シメチル）ピペリジノ]-D-グルコピラノシド、Marion Merrell
 Dow）、ボグリボース（Takeda）、アジボシン、エミグリテート、プラディマイ
 シン-Q、サルボスタチン、CKD-711、MDL-25,637、MDL-73,9
 45、およびMOR14、ならびにUS4062950、US4174439、US42
 54256、US4701559、US4639436、US5192772、US46
 34765、US5157116、US5504078、US5091418、US52
 17877、US51091、およびWOO1/47528（ポリアミン）に開示された
 化合物；アミラーゼ阻害剤、例えば、テンダミスタット、トレストアチン、およびA1-
 3688、ならびにUS4451455、US4623714、およびUS427376
 5に開示された化合物；US6414126およびUS6515117に開示されたもの
 を含めたSGLT2阻害剤；US6548529に開示されたものなどのaP2阻害剤；
 インスリン分泌剤（insulin secretagogues）、例えば、リノグ
 リリド、A-4166、フォルスコリン（forskolin）、ジブチリル（dibu
 tyryl）cAMP、イソブチルメチルキサンチン（IBMX）、ならびにこれらの医薬
 として許容可能な塩およびエステル；脂肪酸酸化阻害剤、例えば、クロモキシルおよびエ
 トモキシル、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；A2アンタゴニ
 スト、例えば、ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エア
 ロキサン（earoxan）、およびフルパロキサン、ならびにこれらの医薬として許容
 可能な塩およびエステル；インスリンおよび関連化合物（例えば、インスリン模倣剤）、
 例えば、ピオタ、LP-100、ノボラピッド（novarapid）、インスリンデテ
 ミル、インスリンリスプロ、インスリングルラルギン、インスリン亜鉛懸濁液（レンテおよ
 びウルトラレンテ）、Lys-Proインスリン、GLP-I（1-36）アミド、GL
 P-I（73-7）（US5614492に開示されたインスリントロピン）、LY-3
 15902（Lilly）、GLP-I（7-36）-NH₂）、AL-401（Aut
 oimmune）、US4579730、US4849405、US4963526、U
 S5642868、US5763396、US5824638、US5843866、U

10

20

30

40

50

S 6 1 5 3 6 3 2、U S 6 1 9 1 1 0 5、およびW O 8 5 / 0 5 0 2 9に開示されたようなある特定の組成物、ならびに対立遺伝子変異体を含むこれらの生物学的に活性な変異体を含めた霊長類、げっ歯類、またはウサギインスリン、より好ましくは、組換え形態で入手可能なヒトインスリン（ヒトインスリンの供給源には、Humulin（商標）（ヒトインスリンrDNA起源）として、Eli Lilly（Indianapolis、Ind. 46285）から入手可能なものなどの医薬として許容可能であり、かつ滅菌した製剤が含まれ、THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE、増補55版（2001年）Medical Economics、Thomson Healthcare（他の適当なヒトインスリンを開示している）を参照）；非チアゾリジンジオン、例えば、J T - 5 0 1およびファルグリタザール（GW - 2 5 7 0 / G I - 2 6 2 5 7 9）、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；PPAR / 二重アゴニスト、例えば、AR - H O 3 9 2 4 2（Astrazeneca）、GW - 4 0 9 5 4 4（Glaxo-Wellcome）、B V T - 1 4 2、C L X - 0 9 4 0、G W - 1 5 3 6、G W - 1 9 2 9、G W - 2 4 3 3、K R P - 2 9 7（Kyorin Merck；5 - [（2，4 - ジオキソチアゾリジニル）メチル]メトキシ - N - [[4 - （トリフルオロメチル）フェニル]メチル]ベンズアミド（methyl benzamide））、L - 7 9 6 4 4 9、L R - 9 0、M K - 0 7 6 7（Merck / Kyorin / Banyu）、S B 2 1 9 9 9 4、ムラグリタザール（BMS）、テサグリタザール（tesaglitazar）（Astrazeneca）、レグリタザール（J T T - 5 0 1）、およびW O 9 9 / 1 6 7 5 8、W O 9 9 / 1 9 3 1 3、W O 9 9 / 2 0 6 1 4、W O 9 9 / 3 8 8 5 0、W O 0 0 / 2 3 4 1 5、W O 0 0 / 2 3 4 1 7、W O 0 0 / 2 3 4 4 5、W O 0 0 / 5 0 4 1 4、W O 0 1 / 0 0 5 7 9、W O 0 1 / 7 9 1 5 0、W O 0 2 / 0 6 2 7 9 9、W O 0 3 / 0 0 4 4 5 8、W O 0 3 / 0 1 6 2 6 5、W O 0 3 / 0 1 8 0 1 0、W O 0 3 / 0 3 3 4 8 1、W O 0 3 / 0 3 3 4 5 0、W O 0 3 / 0 3 3 4 5 3、W O 0 3 / 0 4 3 9 8 5、W O 0 3 1 0 5 3 9 7 6、2000年9月18日に出願された米国特許出願第09 / 6 6 4, 5 9 8号、Murakamiら Diabetes 47巻、1 8 4 1 ~ 1 8 4 7（1998年）に開示されたもの、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；他のインスリン増感薬；V P A C 2受容体アゴニスト；W O 0 3 / 0 1 5 7 7 4に開示されたものなどのG L Kモジュレーター；W O 0 3 / 0 0 0 2 4 9に開示されたものなどのレチノイドモジュレーター；G S K 3 / G S K 3阻害剤、例えば、4 - [2 - （2 - プロモフェニル） - 4 - （4 - フルオロフェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル）ピリジン、およびW O 0 3 / 0 2 4 4 4 7、W O 0 3 / 0 3 7 8 6 9、W O 0 3 / 0 3 7 8 7 7、W O 0 3 / 0 3 7 8 9 1、W O 0 3 / 0 6 8 7 7 3、E P 1 2 9 5 8 8 4、E P 1 2 9 5 8 8 5に開示された化合物など；グリコーゲンホスホリラーゼ（HGLPa）阻害剤、例えば、C P - 3 6 8, 2 9 6、C P - 3 1 6, 8 1 9、B A Y R 3 4 0 1、およびW O 0 1 / 9 4 3 0 0、W O 0 2 / 2 0 5 3 0、W O 0 3 / 0 3 7 8 6 4に開示された化合物、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩またはエステル；W O 0 3 / 0 0 7 9 9 0に開示されたものなどのA T P消費プロモーター；T R B 3阻害剤；

10

20

30

40

W O 0 3 / 0 4 9 7 0 2に開示されたものなどのパニロイド受容体リガンド；W O 0 3 / 0 1 5 7 8 1およびW O 0 3 / 0 4 0 1 1 4に開示されたものなどの血糖降下剤（hypoglycemic agent）；W O 0 3 / 0 3 5 6 6 3に開示されたものなどのグリコーゲン合成酵素キナーゼ3阻害剤；W O 9 9 / 5 1 2 2 5、U S 2 0 0 3 0 1 3 4 8 9 0、W O 0 1 / 2 4 7 8 6、およびW O 0 3 / 0 5 9 8 7 0に開示されたものなどの薬剤；W O 0 3 / 0 5 7 8 2 7などに開示されたようなインスリン応答性DNA結合タンパク質 - 1（IRDBP - I）；W O 0 3 / 0 3 5 6 3 9、W O 0 3 / 0 3 5 6 4 0などに開示されたものなどのアデノシンA2アンタゴニスト；PPAR アゴニスト、例えば、G W 5 0 1 5 1 6、G W 5 9 0 7 3 5、ならびにJ P 1 0 2 3 7 0 4 9、およびW O 0 2

50

／ 14291 に開示された化合物；ジペプチジルペプチダーゼ IV (DP-IV) 阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド、NVP-DPP728A (Hughes ら、Biochemistry、38 巻 (36 号)、11597～11603 頁、1999 年によって開示された 1 - [[[2 - [(5 - シアノピリジン - 2 - イル) アミノ] エチル] アミノ] アセチル] - 2 - シアノ - (S) - ピロリジン)、P32/98、NVP-LAF-237、P3298、TSL225 (Yamada ら、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 巻 (1998 年) 1537～1540 頁によって開示されたトリプトフィル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸)、バリンピロリジド、TMC-2A/2B/2C、CD-26 阻害剤、FE999011、P9310/K364、VIP0177、DPP4、SDZ274-444、Ashworth ら、Bioorg. & Med. Chem. Lett.、6 巻、22 号、1163～1166 頁および 2745～2748 頁 (1996 年) によって開示された 2 - シアノピロリジドおよび 4 - シアノピロリジド、ならびに US6395767、US6573287、US6395767 (開示された化合物には、BMS-477118、BMS-471211、および BMS538, 305 が含まれる)、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279、WO99/67278、WO99/61431、WO03/004498、WO03/004496、EP1258476、WO02/083128、WO02/062764、WO03/000250、WO03/002530、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593、WO03/000180、および WO03/000181 に開示された化合物；GLP-1 アゴニスト、例えば、エキセンジン - 3 およびエキセンジン - 4 (Exenatide (登録商標) と呼ばれる 39 アミノ酸のポリペプチド合成エキセンジン - 4 を含む)、ならびに US2003087821 および NZ504256 に開示された化合物、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；アムリンチドおよび Symlin (登録商標) (酢酸プラムリンチド) を含めたペプチド；ならびに US2002103199 (縮合ヘテロ芳香族化合物) および WO02/48106 (イソインドリン - 1 - オン - 置換プロピオンアミド化合物) に開示されたものなどのグリコキナーゼ (glycokinase) アクチベーターを含めた 1 つまたは複数の抗糖尿病剤と組み合わせた治療剤として使用することができる。

【0163】

ホスホジエステラーゼ阻害剤

本明細書に記載される GCRA ペプチドは、ホスホジエステラーゼ阻害剤とともに併用療法で使用することができる。PDE 阻害剤は、ホスホジエステラーゼを阻害することによって、環状 AMP (cAMP) および / または環状 GMP (cGMP) の分解を遅らせ、これにより cAMP および / または cGMP の細胞内濃度を相対的に増大させ得る化合物である。可能な PDE 阻害剤は主に、PDE3 阻害剤からなるクラス、PDE4 阻害剤からなるクラスおよび / または PDE5 阻害剤からなるクラスの中で番号付けされる物質、特に、PDE3/4 阻害剤の混合型、または PDE3/4/5 阻害剤の混合型と呼ぶことができる物質である。例として、以下の特許出願および特許に記載および / または請求されているものなどの PDE 阻害剤に言及することができる：DE1470341、DE2108438、DE2123328、DE2305339、DE2305575、DE2315801、DE2402908、DE2413935、DE2451417、DE2459090、DE2646469、DE2727481、DE2825048、DE2837161、DE2845220、DE2847621、DE2934747、DE3021792、DE3038166、DE3044568、EP000718、EP0008408、EP0010759、EP0059948、EP0075436、EP0096517、EP0112987、EP0116948、EP0150937、EP0158380、EP0161632、EP0161918、EP0167121、EP0199127、EP0220044、EP0247725、EP0258191、EP0272910、EP0272914、EP0294647、EP0300726、EP0

3 3 5 3 8 6、E P 0 3 5 7 7 8 8、E P 0 3 8 9 2 8 2、E P 0 4 0 6 9 5 8、E P 0
4 2 6 1 8 0、E P 0 4 2 8 3 0 2、E P 0 4 3 5 8 1 1、E P 0 4 7 0 8 0 5、E P 0
4 8 2 2 0 8、E P 0 4 9 0 8 2 3、E P 0 5 0 6 1 9 4、E P 0 5 1 1 8 6 5、E P 0
5 2 7 1 1 7、E P 0 6 2 6 9 3 9、E P 0 6 6 4 2 8 9、E P 0 6 7 1 3 8 9、E P 0
6 8 5 4 7 4、E P 0 6 8 5 4 7 5、E P 0 6 8 5 4 7 9、J P 9 2 2 3 4 3 8 9、J P
9 4 3 2 9 6 5 2、J P 9 5 0 1 0 8 7 5、米国特許第4, 963, 561号、第5, 1
41, 931号、W O 9 1 1 7 9 9 1、W O 9 2 0 0 9 6 8、W O 9 2 1 2 9 6 1、W O
9 3 0 7 1 4 6、W O 9 3 1 5 0 4 4、W O 9 3 1 5 0 4 5、W O 9 3 1 8 0 2 4、W O
9 3 1 9 0 6 8、W O 9 3 1 9 7 2 0、W O 9 3 1 9 7 4 7、W O 9 3 1 9 7 4 9、W O
9 3 1 9 7 5 1、W O 9 3 2 5 5 1 7、W O 9 4 0 2 4 6 5、W O 9 4 0 6 4 2 3、W O
9 4 1 2 4 6 1、W O 9 4 2 0 4 5 5、W O 9 4 2 2 8 5 2、W O 9 4 2 5 4 3 7、W O
9 4 2 7 9 4 7、W O 9 5 0 0 5 1 6、W O 9 5 0 1 9 8 0、W O 9 5 0 3 7 9 4、W O
9 5 0 4 0 4 5、W O 9 5 0 4 0 4 6、W O 9 5 0 5 3 8 6、W O 9 5 0 8 5 3 4、W O
9 5 0 9 6 2 3、W O 9 5 0 9 6 2 4、W O 9 5 0 9 6 2 7、W O 9 5 0 9 8 3 6、W O
9 5 1 4 6 6 7、W O 9 5 1 4 6 8 0、W O 9 5 1 4 6 8 1、W O 9 5 1 7 3 9 2、W O
9 5 1 7 3 9 9、W O 9 5 1 9 3 6 2、W O 9 5 2 2 5 2 0、W O 9 5 2 4 3 8 1、W O
9 5 2 7 6 9 2、W O 9 5 2 8 9 2 6、W O 9 5 3 5 2 8 1、W O 9 5 3 5 2 8 2、W O
9 6 0 0 2 1 8、W O 9 6 0 1 8 2 5、W O 9 6 0 2 5 4 1、W O 9 6 1 1 9 1 7、D E
3 1 4 2 9 8 2、D E 1 1 1 6 6 7 6、D E 2 1 6 2 0 9 6、E P 0 2 9 3 0 6 3、E
P 0 4 6 3 7 5 6、E P 0 4 8 2 2 0 8、E P 0 5 7 9 4 9 6、E P 0 6 6 7 3 4 5、U
S 6, 331, 543、U S 2 0 0 5 0 0 0 4 2 2 2 (式 I ~ X I I I ならびに段落 3 7
~ 3 9、8 5 ~ 0 5 4 5、および 5 5 7 ~ 5 7 7 に開示されたものを含む)、および W O
9 3 0 7 1 2 4、E P 0 1 6 3 9 6 5、E P 0 3 9 3 5 0 0、E P 0 5 1 0 5 6 2、E P
0 5 5 3 1 7 4、W O 9 5 0 1 3 3 8、および W O 9 6 0 3 3 9 9。例として述べるこ
とができる P D E 5 阻害剤は、R X - R A - 6 9、S C H - 5 1 8 6 6、K T - 7 3 4、ベ
スナリノン、ザブリナスト、S K F - 9 6 2 3 1、E R - 2 1 3 5 5、B F / G P - 3 8
5、N M - 7 0 2、およびシルデナフィル (V i a g r a (登録商標)) である。例とし
て述べることのできる P D E 4 阻害剤は、R O - 2 0 - 1 7 2 4、M E M 1 4 1 4 (R 1
5 3 3 / R 1 5 0 0 ; P h a r m a c i a R o c h e)、デンプフィリン、ロリプラム
、オキサグレレート、ニトラクアゾン、Y - 5 9 0、D H - 6 4 7 1、S K F - 9 4 1 2
0、モタピゾン、リキサジノン、インドリダン、オルブリノン、アチゾラム、K S - 5 0
6 - G、ジパムフィリン、B M Y - 4 3 3 5 1、アチゾラム、アロフィリン、フィルアミ
ナスト (f i l a m i n a s t)、P D B - 0 9 3、U C B - 2 9 6 4 6、C D P - 8 4
0、S K F - 1 0 7 8 0 6、ピクラミラスト、R S - 1 7 5 9 7、R S - 2 5 3 4 4 - 0
0 0、S B - 2 0 7 4 9 9、チベネラスト、S B - 2 1 0 6 6 7、S B - 2 1 1 5 7 2、
S B - 2 1 1 6 0 0、S B - 2 1 2 0 6 6、S B - 2 1 2 1 7 9、G W - 3 6 0 0、C D
P - 8 4 0、モピダモール、アナグレリド、イブジラスト、アムリノン、ピモベンダン、
シロスタゾール、クアジノン、および N - (3, 5 - ジクロロピリド - 4 - イル) - 3 -
シクロプロピルメトキシ 4 - ジフルオロメトキシベンズアミドである。例として述べるこ
とができる P D E 3 阻害剤は、スルマゾール、アンピゾン、シロスタミド、カルバゼラン
、ピロキシモン、イマゾダン、C I - 9 3 0、シグアゾダン、アジベンダン、サテリノン
、S K F - 9 5 6 5 4、S D Z - M K S - 4 9 2、3 4 9 - U - 8 5、エモラダン、E M
D - 5 3 9 9 8、E M D - 5 7 0 3 3、N S P - 3 0 6、N S P - 3 0 7、レビジノン、
N M - 7 0 2、W I N - 6 2 5 8 2、および W I N - 6 3 2 9 1、エノキシモン、および
ミルリノンである。例として述べることのできる P D E 3 / 4 阻害剤は、ベナフェントリ
ン、トレキンシン、O R G - 3 0 0 2 9、ザルダベリン、L - 6 8 6 3 9 8、S D Z - I
S Q - 8 4 4、O R G - 2 0 2 4 1、E M D - 5 4 6 2 2、およびトラフェントリンであ
る。他の P D E 阻害剤として、シロミラスト、ペントキシフィリン、ロフルミラスト、タ
ダラフィル (C i a l i s (登録商標))、テオフィリン、およびバルデナフィル (L e
v i t r a (登録商標))、ザブリナスト (P D E 5 特異的) が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 4 】

抗子宮収縮剤

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、それだけに限らないが、 - アドレナリン作動薬、硫酸マグネシウム、プロスタグランジン阻害剤、およびカルシウムチャネル遮断薬を含めた早産防止剤とともに併用療法（例えば、子宮収縮を減少させ、または阻害するために）で 사용할 ことができる。

【 0 1 6 5 】

抗腫瘍薬

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、それだけに限らないが、アルキル化剤、エピボドフィロトキシン、ニトロソ尿素、代謝拮抗剤、ピンカアルカロイド、アントラサイクリン抗生物質、ナイトロジェンマスタード剤などを含めた抗腫瘍薬とともに併用療法で使用する ことができる。特定の抗腫瘍薬として、タモキシフェン、タキソール、エトボシド、および 5 - フルオロウラシルを挙げることができる。

【 0 1 6 6 】

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、抗ウイルス療法およびモノクローナル抗体療法とともに併用療法（例えば、化学療法剤組成物におけるような）で使用する ことができる。

【 0 1 6 7 】

うっ血性心不全を治療するための薬剤

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、Doolley ら (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、283 巻 (2 号) : 735 ~ 741 頁、1997 年) によって記載されたノシセプチン受容体 ORL1 の部分アゴニストとともに、併用療法（例えば、うっ血性心不全の予防 / 治療または本明細書に記載された別の方法において）で使用する ことができる。このアゴニストは、アミノ酸配列 Ac - R Y Y (R K) (W I) (R K) - N H 2 を有するヘキサペプチド（「Doolley ポリペプチド」（配列番号 261））であり、ここで括弧は、アミノ酸残基の許容できる変化を示す。したがって、Doolley ポリペプチドとして、それだけに限らないが、K Y Y R W R（配列番号 262）、R Y Y R W R（配列番号 263）、K W R Y Y R（配列番号 264）、R Y Y R W K（配列番号 265）、R Y Y R W K（配列番号 266）（すべて D アミノ酸 (amin acids)）、R Y Y R I K（配列番号 267）、R Y Y R I R（配列番号 268）、R Y Y K I K（配列番号 269）、R Y Y K I R（配列番号 270）、R Y Y K W R（配列番号 271）、R Y Y K W K（配列番号 272）、R Y Y R W R（配列番号 273）、R Y Y R W K（配列番号 274）、R Y Y R I K（配列番号 267）、R Y Y K W R（配列番号 275）、R Y Y K W K（配列番号 276）、R Y Y R W K（配列番号 277）、および K Y Y R W K（配列番号 278）を挙げることができ、アミノ酸残基は、別段の指定のない限り L 型である。本明細書に記載される G C R A ペプチドは、WO 0198324 に記載された Doolley ポリペプチドのポリペプチドコンジュゲート修飾物とともに併用療法で使用する こともできる。

【 0 1 6 8 】

フィブレート

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、フィブレートとともに併用療法で使用する ことができる。用語「フィブレート」はまた、用語「フィブリン酸誘導体」と本明細書および当技術分野において互換的に使用され、本明細書に記載される方法において有用な任意のフィブリン酸誘導体、例えば、フェノフィブレートを意味する。フェノフィブレートは、フィブレート化合物であり、フィブレート化合物の他の例として、例えば、ベザフィブレート、ベクロフィブレート、ベンザフィブレート、ピニフィブレート、シプロフィブレート、クリノフィブレート、クロフィブレート、エトフィブレート、ゲムカベン、ゲムフィブロジル、リフィブロール、ニコフィブレート、ピリフィブレート、ロニフィブレート、シムフィブレート、テオフィブレートなどが挙げられる。

【 0 1 6 9 】

脂質改変剤

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、脂質改変剤とともに併用療法で使うことができる。本明細書で使う場合、用語「脂質改変剤」または「異脂肪血症薬 (d y s l i p i d e m i a a g e n t) 」は、それだけに限らないが、胆汁酸捕捉剤、例えば、コレスチラミン (胆汁酸に結合することができる四級アンモニウム陽イオン基を含むスチレン - ジビニルベンゼンコポリマー、例えば、B r i s t o l - M y e r s S q u i b b から入手可能な、Q U E S T R A N (登録商標)、または Q U E S T R A N L I G H T (登録商標) コレスチラミン)、コレセベラム塩酸塩 (S a n k y o から入手可能な、エピクロロヒドリンで架橋され、1 - ブロモデカンおよび (6 - ブロモヘキシル) - 臭化トリメチルアンモニウムでアルキル化された W E L C H O L (登録商標) 錠剤 (ポリアリルアミン塩酸塩) など)、コレスチボール (P h a r m a c i a から入手可能な C O L E S T I D (登録商標) 錠剤などのジエチレントリアミンと 1 - クロロ - 2 , 3 - エポキシプロパンのコポリマー)、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、L O C H O L E S T (登録商標)、D E A E - S e p h a d e x (S E C H O L E X (登録商標)、P O L I C E X I D E (登録商標))、3 , 3 - イオエン、N - (シクロアルキル) アルキルアミン、およびポリグルサムなどの水溶性誘導体、不溶性四級化ポリスチレン、サポニンおよびその混合物、ならびに W O 9 7 / 1 1 3 4 5、W O 9 8 / 5 7 6 5 2、U S 3 6 9 2 8 9 5、および U S 5 7 0 3 1 8 8 に開示された胆汁酸捕捉剤などを含めた化合物を指す。適当な無機コレステロール捕捉剤には、サリチル酸ビスマスとモンモリロナイト粘土の制酸剤、水酸化アルミニウム制酸剤、および炭酸カルシウム制酸剤が含まれる。

【 0 1 7 0 】

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤とともに併用療法で使うことができる。H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、本明細書に記載される化合物との治療組合せで使うことができる異脂肪血症薬 (d y s l i p i d e m i c a g e n t) である。本明細書に記載される化合物との治療組合せで使うための適当な H M G - C o A レダクターゼ阻害剤として、アトルバスタチン (L I P I T O R (登録商標) ; U S 4 6 8 1 8 9 3、U S 5 3 8 5 9 2 9、および U S 5 6 8 6 1 0 4 に開示された)、アトルバスタチンカルシウム (U S 5 2 7 3 9 9 5 に開示された)、ジヒドロコンバクチン、(U S 4 4 5 0 1 7 1 に開示された)、ベルバスタチン (U S 5 0 8 2 8 5 9 に開示された)、カルバスタチン、セリバスタチン (B A Y C O L (登録商標) ; U S 5 0 0 6 5 3 0、U S 5 5 0 2 1 9 9、および U S 5 1 7 7 0 8 0 に開示された)、クリルバスタチン、ダルバスタチン (E P 7 3 8 5 1 0 A 2 に開示された)、フルバスタチン (L E S C O L (登録商標) ; U S 4 7 3 9 0 7 3 および U S 5 3 4 7 7 2 に開示された)、グレンバスタチン、フルインドスタチン (E P 3 6 3 9 3 4 A 1 に開示された)、ペロスタチン (ビシノリン (v i s i n o l i n) ; U S 4 4 4 8 7 8 4 および U S 4 4 5 0 1 7 1 に開示された)、ロバスタチン (メビノリン ; M E V A C O R (登録商標) (M e r c k a n d C o .)、および U S 4 2 3 1 9 3 8 に開示された関連化合物)、メバスタチン (および U S 3 9 8 3 1 4 0 に開示された関連化合物)、コンバクチン (および U S 4 8 0 4 7 7 0 に開示された関連化合物)、プラバスタチン (N K - 1 0 4、イタバスタチン、ニスバスタチン (n i s v a s t a t i n)、U S 5 1 0 2 8 8 8 に開示されたニスバスタチン (n i s b a s t a t i n) としても公知)、プラバスタチン (P R A V A C H O L (登録商標) (B r i s t o l M y e r s S q u i b b) および U S 4 3 4 6 2 2 7 に開示された関連化合物)、リバスタチン (ナトリウム 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジイソプロピル - 5 - メトキシメチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ヘプタノエート)、ロスバスタチン (C R E S T O R (登録商標) ; U S 5 2 6 0 4 4 0 に開示された Z D - 4 5 2 2 としても公知)、アタバスタチン、ピサスタチン、シムバスタチン (Z O C O R (登録商標) (M e r c k

and Co.) ならびに US 4 4 4 8 7 8 4 および US 4 4 5 0 1 7 1 に開示された関連化合物)、シムバスタチン、CI - 9 8 1、WO 0 3 / 0 3 3 4 8 1、US 4 2 3 1 9 3 8、US 4 4 4 4 7 8 4、US 4 6 4 7 5 7 6、US 4 6 8 6 2 3 7、US 4 4 9 9 2 8 9、US 4 3 4 6 2 2 7、US 5 7 5 3 6 7 5、US 4 6 1 3 6 1 0、EP 0 2 2 1 0 2 5、および EP 4 9 1 2 2 6 に開示された化合物、ならびにこれらの光学異性体または幾何異性体；ならびに無毒性の薬学的に許容されるこれらの塩、N - 酸化物、エステル、四級アンモニウム塩、およびプロドラッグが挙げられる。開環酸 (open - acid) 形態が存在することができる HMG - CoA レダクターゼ阻害剤では、塩およびエステル形態は、好ましくは開環酸から形成することができ、すべてのそのような形態は、本明細書で使用する用語「HMG - CoA レダクターゼ阻害剤」に意味の範囲内に含まれる。HMG - CoA レダクターゼ阻害剤に関する薬学的に許容される塩として、遊離酸を適当な有機または無機の塩基と反応させることによって一般に調製される化合物の無毒性の塩、特に陽イオン、例えば、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛、およびテトラメチルアンモニウムなどから形成されるもの、ならびにアミン、例えば、アンモニア、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、1 - p - クロロベンジル - 2 - ピロリジン - 1' - イル - メチルベンズイミダゾール (methyl benzimidazole)、ジエチルアミン、ピペラジン、およびトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンから形成される塩が挙げられる。HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の塩形態のさらなる例として、それだけに限らないが、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシル酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩 (glucoheptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩 (hexylresorcinate)、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート (hydroxynapthoate)、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、硫酸メチル、粘液酸塩 (mucate)、ナブシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (pamoate)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、サブアセテート (subacetate)、コハク酸、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、および吉草酸塩を挙げることができる。

【0171】

本明細書に記載される化合物との治療組合せで 사용할 ことができる他の異脂肪血症薬として、HMG - CoA 合成酵素阻害剤、例えば、L - 6 5 9, 6 9 9 ((E - E) - I 1 - [3' R - (ヒドロキシ - メチル) - 4' - オキソ - 2' R - オキセタニル] - 3, 5, 7 R - トリメチル - 2, 4 - ウンデカジエン酸)、ならびに US 5 1 2 0 7 2 9、US 5 0 6 4 8 5 6、および US 4 8 4 7 2 7 1 に開示されているもの；コレステロール吸収阻害剤、例えば、植物ステロール、植物スタノールおよび / または BENECOL (登録商標) マーガリンに使用されるシトスタノールエステルなどの植物スタノールの脂肪酸エステル (esters)、スタノールエステル、シトステロール、ならびにチクェシドなどのステロールグリコシドが挙げられる。他のコレステロール吸収阻害剤として、1, 4 - ジフェニルアゼチジン - 2 - オン；4 - ビアリールイル (biaryllyl) - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン；4 - (ヒドロキシフェニル) アゼチジン - 2 - オン；1, 4 - ジフェニル - 3 - ヒドロキシアシル - 2 - アゼチジノン；4 - ビフェニル - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン；4 - ビアリールイル - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン；ならびに 4 - ビフェニルイルアゼチジノン (biphenyllylazetidinone)；アシル補酵素 A - コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT

10

20

30

40

50

) 阻害剤、例えば、アバシミベ (Current Opinion in Investigational Drugs. 3 巻 (9 号) : 291 ~ 297 頁 (2003 年))、エフルシミベ、HL-004、レシミベ (lecimibe)、DuP-128、KY505、SMP797、CL-277,082 (Clin Pharmacol Ther. 48 巻 (2 号) : 189 ~ 94 頁 (1990 年)) など; および、US5510379、WO96/26948、および WO96/10559 に開示されたもの; CETP 阻害剤、例えば、Nature 406 巻、(6792 号) : 203 ~ 7 頁 (2000 年) で同定された JTT705、トルセトラピブ (US20030186952 および WO00/017164 に記載された CP-529,414)、Current Opinion in Investigational Drugs. 4 巻 (3 号) : 291 ~ 297 頁 (2003 年) に記載されたもの、ならびに J. Antibiot. 49 巻 (8 号) : 815 ~ 816 頁 (1996 年)、および Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 巻 : 1951 ~ 1954 頁 (1996 年) に開示されたもの、ならびに特許刊行物 US5512548、US6147090、WO99/20302、WO99/14204、WO99/41237、WO95/04755、WO96/15141、WO96/05227、WO038721、EP796846、EP818197、EP818448、DE19704244、DE19741051、DE19741399、DE197042437、DE19709125、DE19627430、DE19832159、DE19741400、JP11049743、および JP09059155 に開示されたものを含めた CP532,632、BAY63-2149、SC591、SC795 など; スクアレン合成酵素阻害剤、例えば、スクアレスタチン-1、TAK-475、ならびに US4871721、US4924024、US5712396 (- ホスホノ - スルホネート)、Biller ら (1988 年) J. Med. Chem.、31 巻 : 1869 頁 (例えば、イソプレノイド (ホスフィニル - メチル) ホスホネート)、Biller ら (1996 年) Current Pharmaceutical Design、2 巻 : 1 頁、P. Ortiz de Montellano ら (1977 年) J. Med. Chem. 20 巻 : 243 頁 (テルペノイドピロホスフェート)、Corey および Volante (1976 年) J. Am. Chem. Soc.、98 巻 : 1291 頁 (ニリン酸ファルネシル類似体 A および プレスクアレンピロホスフェート (PSQ-PP) 類似体)、McClard ら (1987 年) J. A. C. S.、109 巻 : 5544 頁 (ホスフィニルホスホネート)、Capson、T. L.、PhD 論文、1987 年 6 月、Dept. Med. Chem. U of Utah、要約書、目次、16 頁、17 頁、40 ~ 43 頁、48 ~ 51 頁、概要、(シクロプロパン)、Curr. Op. Ther. Patents (1993 年) 861 頁に開示されたもの、ならびに特許刊行物 EP0567026A1、EP0645378A1、EP0645377A1、EP0611749A1、EP0705607A2、EP0701725A1、および WO96/09827 に開示されたもの; 抗酸化剤、例えば、プロブコール (および US3674836 に開示された関連化合物)、AGI-106 (ならびに US6121319 および US6147250 に開示された他の誘導体) などのプロブコール誘導体、トコフェロール、アスコルピン酸、 - カロテン、セレン、ならびにビタミン B6 または ビタミン B12 などのビタミン、ならびにこれらの薬学的に許容される塩、およびエステル; PPAR アゴニスト、例えば、US6028109 (フルオロフェニル化合物)、WO00/75103 (置換フェニルプロピオン酸化合物 (phenylpropionic compound))、WO98/43081 に開示されたもの、および、ベクロフィブレート、ベンザフィブレート、ベザフィブレート (C. A. S. 登録番号 41859-67-0、US3781328 を参照)、ビニフィブレート (C. A. S. 登録番号 69047-39-8、BE884722 を参照)、シプロフィブレート (C. A. S. 登録番号 52214-84-3、US3948973 を参照)、クリノフィブレート (C. A. S. 登録番号 30299-08-2、US3716583 を参照)、クロフィブレート (エチル 2 - (p - クロロフェノキシ) - 2 - メチル - プロピオネート、例

10

20

30

40

50

えば、A t r o m i d - S (登録商標)カプセル剤(W y e t h - A y e r s t)など)、
 エトフィブレート、フェノフィブレート(T r i c o r (登録商標)微粉化フェノフィ
 ブレート((2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチル-プロパン
 酸,1-メチルエチルエステル;A b b o t t L a b o r a t o r i e s)またはL i
 p a n t h y l (登録商標)微粉化フェノフィブレート(L a b o r t o i r e F o u
 n i e r、フランス)など)、ゲムカベン、ゲムフィプロジル(5-(2,5-ジメチル
 フェノキシ)-2,2-ジメチルペンタン酸、例えば、L o p i d (登録商標)錠剤(P
 a r k e D a v i s)など)、リフィブロール、GW7647、BM170744、L
 Y518674、ならびにWO03/033456、WO03/033481、WO03
 /043997、WO03/048116、WO03/053974、WO03/059
 864、およびWO03/05875に開示されたフィブレートおよびフィブリン酸(f
 i b r a t e a c i d)誘導体などのフィブリン酸誘導体(フィブレート);FXR受
 容体モジュレーター例えば、GW4064、SR103912など;LXR受容体モジュ
 レーター、例えば、GW3965、T9013137、およびXTC0179628、な
 らびにUS20030125357、WO03/045382、WO03/053352
 、WO03/059874に開示されたものなど;HM74およびHM74A(ヒトHM
 74Aは、Genbank受託番号AY148884であり、ラットHM74Aは、EM
 M_p a t A R 0 9 8 6 2 4である)受容体アゴニスト、例えば、それだけに限らないが、
 W i s e ら(2003年)J. B i o l. C h e m. 278巻:9869頁に開
 示されたもの(例えば、5-メチルピラゾール-3-カルボン酸およびアシフラン(4,
 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-5-フェニル-2-フランカルボン酸ピラジン
 -3-酢酸))を含めた、ニコチン酸(ナイアシン)およびその誘導体(例えば、入手可
 能な場合、酸形態、塩、エステル、双性イオン、および互変異性体を含めた、ピリジン-
 3-カルボキシレート構造、またはピラジン-2-カルボキシレート構造を含む化合物)
 、ならびに5-メチルニコチン酸、ニコチヌル酸、ニセリトロール、ニコフラノース、ア
 シピモックス(5-メチルピラジン-2-カルボン酸4-オキシド)、N i a s p a n (登
 録商標)(ナイアシン持続放出錠剤;K o s)、ならびにHM74AまたはHM74受
 容体に結合し、これらをアゴナイズする、当業者によって容易に同定され得るもの(例え
 ば、W i s e ら(2003年)J. B i o l. C h e m. 278巻:9869頁(ニコチン結合および[35S]-GTPγS結合アッセイ)、S o g a ら(2003年)B
 i o c h e m. B i o p h y s. R e s. C o m m. 303巻:364頁(HM
 74A受容体に適応することができるHM74受容体を使用する放射標識結合アッセイ)
 、T u n a r u ら(2003年)N a t u r e M e d i c i n e 9巻:352頁(H
 M74A受容体に適応することができるHM74受容体を使用するカルシウム動員アッセ
 イ)、およびUS6420183(FLIPRアッセイは、一般に記載されており、HM
 74AまたはHM74受容体に適応することができる)に開示されたアッセイを使用して
);レニンアンギオテンシンシステム阻害剤;胆汁酸再吸収阻害剤(胆汁酸再取り込み阻
 害剤)、例えば、B A R I 1 4 5 3、S C 4 3 5、P H A 3 8 4 6 4 0、S 8 9 2 1、A
 Z D 7 7 0 6 など;PPAR アゴニスト(部分アゴニストを含む)、例えば、GW50
 1516、およびGW590735、ならびに、US5859051(アセトフェノール
)、WO03/024395、WO97/28149、WO01/79197、WO02
 /14291、WO02/46154、WO02/46176、WO02/076957
 、WO03/016291、WO03/033493、WO99/20275(キノリン
 フェニル化合物)、WO99/38845(アリール化合物)、WO00/63161(
 1,4-二置換フェニル化合物)、WO01/00579(アリール化合物)、WO01
 /12612&WO01/12187(安息香酸化合物)、およびWO97/31907
 (置換4-ヒドロキシ-フェニルアルコン酸化合物)に開示されたものなど;DMP-5
 65などのステロール生合成阻害剤;トリグリセリド合成阻害剤;ミクロソームトリグリ
 セリド輸送(M T T P)阻害剤、例えば、インプリタピド(i n p l i t a p i d e)、
 L A B 6 8 7、およびC P 3 4 6 0 8 6、A E G R 7 3 3、インプリタピド;HMG-C

10

20

30

40

50

o Aレダクターゼ遺伝子発現阻害剤（例えば、コレステロール生合成カスケード内で1つ以上の酵素によって、上述の特性を有する化合物に生体内変換することができ、または上述の活性を有するイソプレン代謝産物を蓄積することができるタンパク質または化合物へのHMG-CoAレダクターゼの転写または翻訳に影響を与える（例えば、遮断する）ことによって、HMG-CoAレダクターゼ発現を減少させる化合物（そのような調節は、標準的なアッセイに従って当業者によって容易に判定することができる（Methods of Enzymology、110巻：9～19頁 1985年））、例えば、US5041432（ある特定の15-置換ラノステロール誘導体）、およびE. I. Mercer（1993年）Prog. Lip. Res. 32巻：357頁（HMG-CoAレダクターゼの生合成を抑制する、酸素化されたステロール））に開示されたもの；NB-598（（E）-N-エチル-N-（6,6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イ-ニル（y-nyl））-3-[(3,3'-ピチオフェン-5-イル)メトキシ]ベンゼン-メタンアミン塩酸塩）などのスクアレノエポキシダーゼ阻害剤；HOE-402

10

（LDL受容体活性を直接刺激するイミダゾリジニル-ピリミジン誘導体、Huettingerら（1993年）Arterioscler. Thromb. 13巻：1005頁を参照）などの低密度リボタンパク質（LDL）受容体誘導物質；血小板凝集阻害剤；5-LOまたはFLAP阻害剤；PPARモジュレーター（PPAR、PPAR、およびPPARの様々な組合せを活性化するための複数の官能性を有することができる化合物を含む）、例えば、US6008237、US6248781、US6166049、WO00/12491、WO00/218355、WO00/23415、WO00/23416、WO00/23425、WO00/23442、WO00/23445、WO00/23451、WO00/236331、WO00/236332、WO00/238553、WO00/50392、WO00/53563、WO00/63153、WO00/63190、WO00/63196、WO00/63209、WO00/78312、WO00/78313、WO01/04351、WO01/14349、WO01/14350、WO01/16120、WO01/17994、WO01/21181、WO01/21578、WO01/25181、WO01/25225、WO01/25226、WO01/40192、WO01/79150、WO02/081428、WO02/100403、WO02/102780、WO02/79162、WO03/016265、WO03/033453、WO03/042194、WO03/043997、WO03/066581、WO97/25042、WO99/07357、WO99/11255、WO99/12534、WO99/15520、WO99/46232、およびWO98/05331（GW2331または（2-（4-[ジフルオロフェニル]-1ヘプチルウレイド）エチル]フェノキシ）-2-メチル酪酸（methylbutyric）を含む））に開示されたもの；WO03/039535に開示されたようなナイアシン結合クロム；WO03/040114に開示された置換酸誘導体；アポリタンパクB阻害剤、例えば、WO02/090347、WO02/28835、WO03/045921、WO03/047575に開示されたもの；第Xa因子モジュレーター、例えば、WO03/047517、WO03/047520、WO03/048081に開示されたものなど；ベンゾチエピン（1,2-ベンゾチアゼピン；1,4-ベンゾジアゼピン；1,5-ベンゾチアゼピン；1,2,5-ベンゾチアジアゼピンを含む）などの回腸胆汁酸輸送（「IBAT」）阻害剤（または頂端側ナトリウム共依存胆汁酸輸送（「ASBT」）阻害剤）；PPARアクチベーター、例えば、WO01/00603（チアゾールおよびオキサゾール誘導体（例えば、C.A.S.登録番号317318-32-4）、WO97/28149（フルオロ、クロロ、およびチオフェノキシフェニル酢酸）、US5093365（非-1-易酸化性脂肪酸類似体）、およびWO99/04815に開示されたものが挙げられる。療法の効力、および異脂肪血症薬との併用療法について

20

30

40

50

の原理を示す試験は、US 2003 0069221 に提示されている（ここで異脂肪血症薬は「心血管薬」と呼ばれる）。

【0172】

投与量

医薬組成物中の活性成分の投与量レベルは、被験体、特に炎症または疾患範囲の部位中および周辺において、化合物の一過性または持続性の濃度を実現し、所望の応答をもたらすように変更することもできる。所望の作用を実現するのに必要なレベルより低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の作用が実現されるまで、投与量を徐々に増加させることは、十分当技術分野の技術の範囲内である。任意の特定の被験体についての具体的な用量レベルは、体重、全体的な健康、食事、疾患の自然経過、投与の経路およびスケジュール、1つまたは複数の他の薬物との組合せ、および疾患の重症度を含めた様々な要因に依存することが理解されよう。

10

【0173】

組成物の有効投与量は一般に、体重1キログラム当たり約1 μ g と約10 mg の間であり、好ましくは、体重1キログラム当たり約10 μ g ~ 5 mg の間である。投与量の調整は、当技術分野で通常である方法を使用して行われ、使用されている特定の組成物および臨床的な考慮事項に基づくことになる。

【0174】

上記に記載された方法において使用されるグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストは、経口で、全身的、または局所的に投与することができる。剤形には、吸入または注射用製剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、カプセル、局所用軟膏およびローション剤、経皮組成物、他の公知のペプチド製剤、およびペグ化ペプチド類似体が含まれる。アゴニストは、活性剤単独として、または他の薬物、例えば、cGMP依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤および抗炎症剤と併用して投与することができる。すべての場合において、追加の薬物は、指針として既存の技術を使用して、治療的に有効である投与量で投与されるべきである。薬物は、単一の組成物で、または順次投与することができる。

20

【0175】

本発明の方法において使用するためのGCRアゴニストの投与量レベルは、一般に、毎日約0.001 mg ~ 約10,000 mg、好ましくは毎日約0.005 mg ~ 約1,000 mg である。例えば、本発明の方法において使用するためのGCRアゴニストの有効投与量は、1日当たり、または必要に応じて1日2回当たり、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、または10 mg である。GCRアゴニストは食事後（すなわち、30分）に投与されることが好ましい。いくつかの実施形態では、脂質代謝障害、胆道障害、心血管疾患、肥満症、または内分泌障害を処置するのに有用な第2の薬剤が投与される。適当な第2の薬剤は、本明細書に記載されている。いくつかの態様では、GCRアゴニストは、第2の薬剤と相乗的に作用するので、第2の薬剤は、特定の障害を処置するための標準用量未満で投与される。例えば、2.5、5、7.5、または10 mg のLipitorが、1日2回食後（すなわち、30分）に投与される。単一用量または分割用量で投与されるmg/kgの一日量に基づいて、投与量は一般に、約0.001/75 mg/kg ~ 約10,000/75 mg/kg、好ましくは、約0.005/75 mg/kg ~ 約1,000/75 mg/kg の範囲である。

30

40

【0176】

各阻害剤の全一日用量は、単回用量、または複数のサブ用量で患者に投与することができる。一般に、サブ用量は、1日当たり2~6回、好ましくは1日当たり2~4回、さらにより好ましくは1日当たり2~3回投与することができる。用量は、医学的狀態に対して所望の制御を得るのに十分に有効な即時放出形態または徐放形態とすることができる。

【0177】

本発明の組合せおよび組成物を用いて、医薬的狀態または障害を予防、治療、緩和し、

50

もしくは回復させる、またはさもなければ、医学的状态から保護し、もしくはこれを治療する投与量レジメンは、様々な要因に従って選択される。これらの要因には、それだけに限らないが、被験体のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および医学的状态、疾患の重症度、投与経路、薬理学的な考慮事項、例えば、使用される特定の阻害剤の活性、有効性、薬物動態および毒性学プロファイル、薬物送達システムが利用されるかどうか、ならびに阻害剤が他の活性成分とともに投与されるかどうかが含まれる。したがって、実際に使用される投与量レジメンは、広く変化し、したがって上記に示した好適な投与量レジメンから逸脱する場合がある。

【実施例】

【0178】

10

(実施例1)

G C R Aペプチドの合成および精製

G C R Aペプチドは、固相ペプチド合成についての標準的な方法を使用して合成した。B o c / B z lまたはF m o c / t B u保護基ストラテジーを、生成されるペプチドの規模に応じて選択した。より少ない量の場合では、F m o c / t B uプロトコルを使用して所望の生成物を得ることが可能であるが、より大きい量(1 g以上)については、B o c / B z lが優れている。

【0179】

各場合において、G C R Aペプチドは、プレロードされたW a n g (F m o c)またはM e r r i f i e l d (B o c)またはP a m (B o c)樹脂を使用することによって開始した。C - 末端のL e uを有する生成物について、F m o c - L e u - W a n g (D - 1 1 1 5)、またはB o c - L e u - P a m樹脂(D - 1 2 3 0)、またはB o c - L e u - M e r r i f i e l d (D - 1 0 3 0)、したがって、C - 末端のd - L e uを含有するペプチドについて、樹脂は、F m o c - d L e u - W a n g樹脂(D - 2 5 3 5)、およびB o c - d L e u - M e r r i f i e l d、B o c - d L e u - P a m - 樹脂(それぞれ、B a c h e m製品D - 1 2 3 0およびD - 1 5 9 0)(S P - 3 3 2および関連類似体)であった。C末端アミドとして生成されるペプチドについては、第1の合成工程として、R a m a g eリンカー(B a c h e m製品D - 2 2 0 0)(F m o c)またはm B H A (B o c)(B a c h e m製品D - 1 2 1 0)を含む樹脂を使用し、C末端残基をロードした。

20

30

【0180】

F m o c - t B uの概要

各合成サイクルは、D M F中の20%のピペリジンを用いた脱保護で構成した。樹脂の洗浄は、D M FおよびI p O Hを交互にして、それぞれ樹脂を膨潤および収縮させて実現した。ペプチド合成により、鎖をC末端からN末端に伸長した。各アミノ酸についての活性化化学反応は、45分間4倍過剰でH B T U / D I E Aを用いてであった。自動化化学反応では、各アミノ酸を2倍カップリングさせてカップリング効率を最大にした。ジスルフィド結合の正確な位置を保証するために、C y s残基を、位置15および7にC y s (A c m)として導入した。C y s (T r t)は、C y s 4およびC y s 12に配置した。この保護基ストラテジーにより、主要な生成物として適当なトポイソマーが得られる(75:25)。(エンテロトキシン類似体については、第3のジスルフィド結合保護基(M o b)を利用した)。

40

【0181】

C - 末端のA e e a (アミノエチルオキシエチルオキシアセチル)基を含有するペプチドについては、これらを、F m o cで保護されたA e e a誘導体を使用することによって、上記と同じ活性化化学反応を使用してR a m a g eアミドリリンカーにカップリングさせた。これらの場合におけるC y sの番号付けは同じままであり、保護基の位置決めも同様に同じままである。N末端に伸長したA e e aを含有するペプチドについては、C y s残基の番号付けは3増加することになり、C y s 4はC y s 7になり、C y s 12はC y s 15になり; C y s 7はC y s 10になり、C y s 15はC y s 18になる。後者の対は

50

A c mで保護され、前者の対は、T r t基を保持する。

【0182】

Dアミノ酸置換を含有する類似体については、これらは、この文書に記載した同じ活性化化学反応を使用して、所望の位置に適切に保護された誘導体を組み込むことによって直接導入した。Fmocストラテジーについては、Fmoc-dAsn(Trt)-OH、Fmoc-dAsn(Xan)-OH、Fmoc-dAsp(tBu)-OH、Fmoc-dGlu(tBu)-OH、ならびにBocストラテジーについては、Boc-dAsn(Xan)-OH、Boc-dAsn(Trt)-OH、Boc-dAsp(Chx)、Boc-dAsp(Bzl)-OH、Boc-dGlu(Chx)-OH、およびBoc-dGlu(Bzl)-OHが利用される。

10

【0183】

各ペプチドは、樹脂のTFA:H₂O:トリスイソプロピルシラン(tris isopropyl silane)(8.5:0.75:0.75)ml/gの切断カクテルを室温で2時間使用して、固相支持体から切断する。粗製の脱保護されたペプチドを濾過することによって、使用済みの樹脂ビーズを除去し、氷冷のジエチルエーテル中に沈殿させる。

【0184】

各ジスルフィド結合を直交性に導入した。簡単に言えば、粗製の合成生成物をNH₄OHを含有する水中に溶解させ、pHを9に増加させた。生成物が完全に可溶化した後、H₂O₂を用いて滴定することによって、Trtで脱保護したCys残基同士間にジスルフィド結合を形成した。この単環式生成物をRP-HPLCによって精製した。精製した単環式生成物は、引き続いてヨウ素溶液で処理することによって、Acm保護基を除去すると同時に2番目のジスルフィド結合を導入した。

20

【0185】

エンテロトキシン類似体については、10%のDMSOおよび5%のチオアニソールを含有する85%のTFAを用いて、室温で2時間、二環式生成物を処理することによってMob基を除去した。

【0186】

次いで各生成物を、H₂O中のTEAP対MeCN、その後H₂O中のTFA対MeCNの組合せ緩衝剤システムを使用して、RP-HPLCによって精製した。非常に純粋な画分を合わせ、凍結乾燥した。最終生成物を、アセテートをロードしたDow-Ex樹脂を用いたイオン交換を使用して、またはNH₄OAc、その後水中1%のAcOH対MeCNを用いた塩基洗浄工程を使用するRP-HPLCを使用して酢酸塩に変換した。

30

【0187】

Fmoc中にCys(Trt)またはBoc中にCys(MeB)を使用するランダムな酸化方法を使用して、エンテロトキシン類似体を調製することも可能である。切断した後、グルタチオン(red/ox)および/またはシステイン/シスチンなどのジスルフィド交換酸化還元対を使用して、ジスルフィド結合を形成することができる。ジスルフィド対の位置を直接知る方法はまったくないであろうことから、このプロセスにより、ジスルフィド対が確定されるに相違ない折りたたまれた生成物を生じる。

40

【0188】

Boc-Bzlプロセス

ペプチド合成は、C末端アミドとして生成されるペプチドについて、Merrifield樹脂もしくはPamをプレロードした樹脂上、またはmBHAを用いて開始される。各合成サイクルは、MeCl₂中、50%のTFAを用いた脱保護工程からなる。樹脂を、MeCl₂およびMeOHを用いて繰り返し洗浄する。形成したTFA塩は、MeCl₂中、10%のTEAで塩基洗浄して中和する。MeCl₂およびMeOHを用いて、最後にDMFを用いて樹脂を洗浄した後、カップリング工程を行う。脱保護を保証するために、比色試験を行う。各カップリングは、HOBtとともにジイソプロピルカルボジイミドを用いて媒介されることによって、活性なエステルが形成される。各カップリングは、

50

室温で2時間、またはカップリングが困難である場合は一晩継続させる。遊離一級アミンについての比色試験が陰性になるまで、ウロニウムまたはホスホニウム試薬を用いて再カップリングを行う。次いで樹脂を、DMF、MeCl₂、およびMeOHで洗浄し、次の固相工程を準備する。Cys保護は、位置7および15でCys(Acm)を、Cys4およびCys12でCys(MeB)を利用する。

【0189】

切断および同時の脱保護は、スカベンジャーとしてアニソールを使用して、HFを用いて(9:1:1)ml:ml:g(樹脂)、0で60分間処理することによって実現する。引き続いてペプチドを樹脂から抽出し、氷冷エーテル中で沈殿させる。ジスルフィド結合の導入および精製は、Fmocで生成した生成物について上述したまったく同じプロトコールに従う。

10

【0190】

(実施例2)

模擬胃液(SGF)消化を使用する、インビトロでのタンパク質分解安定性

本発明によるGRCAペプチドの安定性を、模擬胃液(SGF)の存在下で求める。GRCAペプチド(8.5mg/mlの最終濃度)は、SGF(プロテオースペプトン(8.3g/リットル; Difco)、D-グルコース(3.5g/リットル; Sigma)、NaCl(2.05g/リットル; Sigma)、KH₂PO₄(0.6g/リットル; Sigma)、CaCl₂(0.11g/リットル)、KCl(0.37g/リットル; Sigma)、PBS中のブタ胆汁(最終的な1×濃度0.05g/リットル; Sigma)、PBS中のリゾチーム(最終的な1×濃度0.10g/リットル; Sigma)、PBS中のペプシン(最終的な1×濃度0.0133g/リットル; Sigma))中でインキュベートする。SGFは実験日に作製し、必要に応じてHClまたはNaOHを使用してpHを2.0±0.1に調整する。pHを調整した後、SGFを、0.22μmの膜フィルターを用いて滅菌濾過する。SP-304(8.5mg/mlの最終濃度)を、3つ組のアリコートで、SGF中、37で0、15、30、45、60、および120分間インキュベートする。インキュベートした後、試料をドライアイスで急速凍結させ、これらを2つ組でアッセイするまで、-80のフリーザー内で貯蔵する。

20

【0191】

(実施例3)

模擬腸液(SIF)消化を使用する、インビトロでのタンパク質分解安定性

GRCAペプチドの安定性を、模擬腸液(SIF)での消化に対しても評価する。SIF溶液は、United States Pharmacopoeia、24版、2236頁に記載された方法によって調製した。SIF溶液を調整するためのレシピは、以下に記載した通りである。SIF溶液は、NaCl(2.05g/リットル; Sigma)、KH₂PO₄(0.6g/リットル; Sigma)、CaCl₂(0.11g/リットル)、KCl(0.37g/リットル; Sigma)、およびパンクレアチン(Pancreatin)10mg/mlを含有する。pHは6に調整し、溶液を濾過滅菌する。SP-304(8.5mg/ml)の溶液を、3つ組のアリコートで、SGF中、37で0、30、60、90、120、150、および300分間インキュベートする。インキュベートした後、試料を取り出し、ドライアイスを用いて急速凍結させ、これらを2つ組でアッセイするまで、-80のフリーザー内で貯蔵する。

30

40

【0192】

GRCAペプチドの完全性を、SGF消化について記載した方法を本質的に使用して、HPLCによって評価する。

【0193】

(実施例4)

環状GMPの刺激アッセイ

GRCAペプチドが腸のGC-C受容体に結合し、これを活性化する能力を、T84ヒト結腸癌細胞株を使用して試験する。ヒトT84結腸癌細胞は、American Ty

50

pe Culture Collectionから入手する。10%のウシ胎仔血清、100Uのペニシリン/ml、および100μg/mlのストレプトマイシンを補充した、ハムF-12培地とダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)の1:1混合物中で細胞を成長させる。細胞に新鮮培地を3日毎に供給し、約80%のコンフルエンスで分割する。
【0194】

GCR Aペプチドの生物活性を、以前に報告したようにアッセイする(15)。簡単に言えば、24ウェルプレート中のコンフルエントな単層のT-84細胞を、50mMのHEPES(pH7.4)を含有するDMEM250μlで2回洗浄し、50mMのHEPES(pH7.4)および1mMのイソブチルメチルキサンチン(IBMx)を含有するDMEM250μlを用いて、37℃で10分間ブレインキュベートし、その後、GCR Aペプチド(0.1nM~10μM)を用いて30分間インキュベートする。培地を吸引し、3%の過塩素酸を添加することによって反応を停止する。遠心分離し、0.1NのNaOHで中和した後、ELISAキット(Cayman Chemical、Ann Arbor、Mich.)を使用してcGMPを測定するために、上澄を直接使用する。

10

【0195】

(実施例5)

ペグ化(Peggylated)ペプチド

ペプチドを、消化プロテアーゼに対する消化に対してより耐性にする他のストラテジーは、N末端およびC末端でペグ化する(pegylate)ことである。ペプチドのGCR Aペプチドを、C末端(またはN末端、もしくは両末端)でアミノエチルオキシ-エチルオキシ-酢酸(Aeea)基を用いてペグ化する。T84細胞中の環状GMP合成を、上述した方法によって測定する。

20

【0196】

(実施例6)

グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストとホスホジエステラーゼ阻害剤の組合せ

環状ヌクレオチド(すなわち、cAMPおよびcGMP)の細胞内濃度の調節、およびしたがって、これらの第2のメッセンジャーを介するシグナル伝達は、細胞内の環状ヌクレオチドの産生速度対その破壊速度によって支配されていると一般に考えられている。したがって、組織および臓器中のcGMPレベルは、一般に癌および炎症疾患において過剰発現されるcGMP特異的ホスホジエステラーゼ(cGMP-PDE)の発現レベルによっても調節することができる。したがって、cGMP-PDEの阻害剤とともに、GC-Cのアゴニストからなる組合せは、標的組織および臓器中のcGMPレベルに対して相乗効果を生じることができる。

30

【0197】

スリダクスルホン(SS)およびザプリナスト(ZAP)は、cGMP-PDEの公知の阻害剤のうちの2つであり、cGMPに依存する機構を介して癌細胞にアポトーシスを誘導することが示されている。GCR Aペプチドと併用したSSおよびZAPを評価することによって、これらのPDE阻害剤が、cGMPの細胞内蓄積に対して何らかの相乗効果を有するかどうかをみる。

【0198】

40

(実施例7)

カニクイザルサルにおける経口用量反応域検出(Range-Finding)毒性試験

この試験の目的は、カニクイザルに単回経口栄養(gavage)投与した後の、本発明によるGRC Aペプチドの毒性を求めること、および最低限7日の観察/洗い出し期間の後のいずれかの変化の可逆性の評価を可能にすることである。本発明による各GRC Aペプチドを、2つの異なる用量レベルで投与する。

【0199】

実験デザイン

試験(例えば、本発明によるGRC Aペプチド)および対照/ビヒクル品を、最低限7日の観察期間によって隔てた3相で投与する。各相は、以下の表に示したように、メスの

50

カニクイザルへの単回経口栄養投与からなる：

第 1 相：

8 頭の新ナীবメスカニクイザルを、I T R 予備サルコロニー (S p a r e M o n k e y c o l o n y) から移し、以下のように 4 つの投薬群に割り当てる：

【 0 2 0 0 】

【 化 1 】

| 群番号 | 群の名称 | 試験日 | 投薬レベル (mg/kg) | 投薬濃度 (mg/mL) | 投薬容量 (mL/kg) | 動物の数(メス) |
|-----|---------|-----|------------------|-----------------|-----------------|----------|
| 1 | 対照／ビヒクル | 1 | 0 | 0 | 10 | 2 |
| | | 4 | | | | |
| 2 | 試験ペプチド | 1 | 1 | 0.1 | 10 | 2 |
| | | 4 | | | | |
| | | 4 | | | | |

10

第 1 相の投薬が完了した後、すべてのサルを 3 3 日間観察する。観察期間が完了したら、すべてのサルを I T R 予備サルコロニーに戻す。

【 0 2 0 1 】

第 2 相：

第 1 相において先に使用した同じ 8 頭の新ナীবメスカニクイザルを、I T R 予備サルコロニーから移し、以下のように 4 つの投薬群に割り当てる：

20

【 0 2 0 2 】

【 化 2 】

| 群番号 | 群の名称 | 試験日 | 投薬レベル (mg/kg) | 投薬濃度 (mg/mL) | 投薬容量 (mL/kg) | 動物の数(メス) |
|-----|---------|-----|------------------|-----------------|-----------------|----------|
| 1 | 対照／ビヒクル | 1 | 10 | 1 | 10 | 2 |
| 2 | 試験ペプチド | 1 | 10 | 1 | 10 | 2 |

30

第 2 相の投薬が完了した後、すべてのサルを最低限 7 日間観察する。

【 0 2 0 3 】

投与経路

経口投与経路を選択したが、その理由は、これが好適なヒトの治療経路であるためである。

【 0 2 0 4 】

試験品および対照／ビヒクル品の調製

試験品および対照／ビヒクル品を、冷蒸留水（氷水浴で維持した）中で投薬日に新たに調製する。十分な量の試験品粉末を、適切な量の蒸留水中に添加することによって、所望の濃度を実現する。投薬製剤を単純な反転によって混合する。

40

【 0 2 0 5 】

投薬製剤中の試験品濃度および安定性の分析

製剤中の試験品の濃度および安定性の確認を可能にするために、以下に示したように、各群の投薬の初日に、対照／ビヒクル品を含めて、各濃度の中間から代表的な試料を採取する。試料は、1 日目に調製した直後、および投薬がその日に完了した後再び収集し、2 0 m L のスクリーキャップバイアル中に凍結して貯蔵する（名目上約 8 0 ）。残りの投薬製剤バイアルは、投薬が完了した後にできるだけ速やかに薬剤部門（ p h a r m a c y d e p a r t m e n t ）に戻す。

群 1：1 日目に中間からの 2 つ組において 1 . 5 m L（投薬前および投薬後）。

群 2：1 日目に中間からの 2 つ組において 1 . 5 m L（投薬前および投薬後）。

50

群 3：1日目に中間からの2つ組において1.5 mL（投薬前および投薬後）。

群 4：1日目に中間からの2つ組において1.5 mL（投薬前および投薬後）。

【0206】

製剤は、すべてのサンプリング手順の間、氷水浴中で冷やして維持する。

【0207】

製剤は、撹拌棒で最低限15分間連続的に撹拌した後、サンプリングする。

【0208】

試料は、分析のためにスポンサーによって指示された実験室に送るようにスポンサーによって要求されるまで、ITRで凍結して保管する（名目上約-80℃）。試料は、分析者および試験責任者によって、これらがもはや必要でないと判定されたら廃棄することができる。これらの試料の処分は、生データ中に記録する。

10

【0209】

分析された場合、投薬製剤の報告書が、実験責任者（製剤分析）によって作成され、ITRに提出されて最終報告書に含められる。

【0210】

【化3】

試験システム

種／系統

カニクイザル(*Cynomolgus Monkey (Macaca Fascicularis)*)

供給元:

orldwide Primates Inc.,

P.O. Box 971279

Miami, Florida, 33187, USA

および

Covance Research Products Inc.

P.O. Box 549

Alice, Texas, 78333, USA

試験におけるサルの全数:

8頭の非ナীবのメス

体重範囲:

処置開始時で2~4kg

開始時の年齢範囲:

処置開始時で若い成体

順化期間:

動物は、ITRの予備サルコロニーから移されることになる。したがって、これらの動物は、実験室環境に完全に順化していると考えられる。

20

30

実際の年齢および体重範囲は、最終報告書に記録する。

【0211】

試験品および対照／ビヒクル品の投与

試験品および対照／ビヒクル品を、最低限7日の観察／洗い出し期間によって隔てられた第3相において、シリンジに取り付けられた栄養管を使用して、経口栄養投与によって投与する。各投薬セッションは、単回経口栄養投与からなる。投薬製剤を投与した直後に逆浸透水3 mLを栄養管に流すことによって、全投薬容量が動物に送達されたことを保証する。投薬容量は、対照を含めて、すべての動物について10 mL/kgとする。各相の1日目に各サルに投与された実際の容量は、各相の1日目の体重を使用して計算する。

40

【0212】

投薬製剤は、氷水浴内にこれらを置くことによって、投薬を施す間冷やして維持する。

【0213】

投薬製剤は、最低限投薬開始15分前に撹拌プレートに置き、投薬手順の間中撹拌プレート上に維持しなければならない。

【0214】

投薬製剤は、調製して2時間以内に使用しなければならない。

臨床的な観察

ケージサイド(cage-side)臨床徴候(不健康、行動変化など)を、詳細な臨床検査の日を除いて、以下に示したように記録し、午前のケージサイド臨床徴候を詳細な

50

臨床検査（DCE）に差し替える。定期的なケージサイド臨床徴候および詳細な検査の間、出された糞便の量、糞便の記述などに関して、糞便に対して特別の注意を払う。

【0215】

ケージサイド臨床徴候は以下のように実施する：

前処置期間の間および7日の（最低限）観察期間の間：各時期の間が最低限3時間で、1日当たり3回

第1相の投薬日について：投薬前、投薬後2、4、6、8、および24時間

第2相の投薬日について：投薬前、投薬後最初の4時間について連続的に、および投薬後6、8、および24時間

第3相の投薬日について：投薬前、投薬後最初の4時間について連続的に、および投薬後6、8、および24時間

各サルの詳細な臨床検査は、動物の移動のときに1回、およびその後、毎週1回実施する。

【0216】

健康状態に追加の評価をすることが正当であると判定される動物は、臨床獣医、または臨床獣医の監督下で働く技術者によって検査される。試験責任者から同意が得られたら、獣医が推奨する任意の処置のみを実施する。可能な場合、治療薬の投与前に、スポンサーに相談する。

【0217】

体重は、移動日から試験の最後まで、1日1回すべての動物について記録する。

【0218】

食物摂取量は、移動日から試験の最後まで、1日1回すべての動物について記録する。

【0219】

毎日の食物摂取の開始前にケージを掃除することによって、ケージ内に食物のクッキーが確実に残っていないようにする。午後12時の前に7枚のクッキー、および午後12時の後に7枚のクッキーをサルに給餌する。その日に与えたクッキーの全数の合計を記録する。

【0220】

翌朝、視覚的なチェックを行うことによって、何枚のクッキーがケージ内に残っているかを確かめる。食物ホッパーまたはトレイに残っている全クッキーの数を記録する。残された全クッキーの数を、与えたクッキーの全数から減じることによって、食べられたクッキーの数を計算する。

【0221】

（実施例8）

腸分泌の乳獣マウスモデル（SUMIAッセイ）

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、腸分泌の乳獣マウスモデルを使用して、腸分泌を増大させるその能力について試験することができる。このモデルでは、GCRAペプチドを、生後7日と9日の間の乳獣マウスに投与する。マウスを屠殺した後、胃から盲腸までの胃腸管を解剖する（「消化管」）。死骸（「屠殺体」）ならびに腸を秤量し、消化管と屠殺体の重量の比を計算する。比が0.09を超える場合、試験化合物は、腸分泌を増大させると結論づけることができる。このアッセイの対照として、野生型SP-304、STポリペプチド、およびZelnorm（登録商標）を挙げることができる。

【0222】

フェニルベンゾキノンで誘発される苦悶モデル

PBQで誘発される苦悶モデル（writhing model）を使用することによって、本明細書に記載されるGCRAペプチドの疼痛制御活性を評価することができる。このモデルは、Siegmundら（1957年Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 95巻：729～731頁）によって記載されている。簡単に言えば、試験化合物、例えば、GCRAペプチド、モルヒネ、またはビヒクルを経口投薬して1時間後に、0.02%のフェニルベンゾキノン（PBQ）溶液（12.5 mL/kg）を、

10

20

30

40

50

マウスに腹腔内経路によって注射する。動態学的評価を得るために、ストレッチとねじれ (w r i t h i n g) の数を P B Q を注射して 5 分後 ~ 1 0 分後に記録し、また、3 5 分と 4 0 分の間、および 6 0 分と 6 5 分の間もカウントしてもよい。結果は、ストレッチおよびねじれの数 (平均 ± 標準誤差)、ならびにビヒクル処置群の平均値から計算した侵害受容閾値の変化のパーセンテージとして表す。処置群と対照群の間の任意の差の統計的有意性は、S i g m a S t a t ソフトウェアを使用して分散を一方向分析した後 (P < 0 . 0 5)、残差分散を使用してダネット検定によって求める。

【 0 2 2 3 】

(実施例 9)

G C R A ペプチドの薬物動態学的特性の判定

10

曝露された (本明細書に記載される G C R A ペプチド (複数可) を経口投薬または静脈内投薬されたマウス)、および対照マウスの全血から血清試料を抽出し、次いでさらに処理することなく、インライン固相抽出 (S P E) カラム (W a t e r s O a s i s H L B 2 5 μ m カラム、2 . 0 × 1 5 m m 直接接続) に直接注入する (1 0 m l)。S P E カラムにおける試料を、5 % のメタノール、9 5 % の d H ₂ O 溶液で洗浄し (2 . 1 m l / m i n、1 . 0 分)、次いで分析カラム (W a t e r s X t e r r a M S C 8 5 μ m I S カラム、2 . 1 × 2 0 m m) 上への逆方向流路内に S P E カラムを据えるバルブスイッチを使用して、0 分析カラム上に装填する。試料は、逆相勾配 (移動相 A : d H ₂ O 中の 1 0 m M の水酸化アンモニウム、移動相 B : 8 0 % のアセトニトリルおよび 2 0 % のメタノール中 1 0 m M の水酸化アンモニウム ; すべて 0 . 4 m l / 分の流速で、最初の 3 分間について 2 0 % の B、次いで 4 分かけて 9 5 % の B に増やし、2 5 分間保持する) を用いて分析カラムから溶出する。9 . 1 分で、勾配を、2 0 % の B の初期条件に 1 分間戻す。ポリペプチドを分析カラムから溶出し、三連四重極 (t r i p l e - q u a d r a p o l e) 質量分析法 (M R M、7 6 4 (+ 2 の荷電状態) > 1 8 2 (+ 1 の荷電状態) D a ; コーン電圧 = 3 0 V ; 衝突 = 2 0 e V ; 親分解能 = 基準ピークで 2 D a ; 娘分解能 = 基準ピークで 2 D a) によって検出する。同じ手順を使用して調製し、マウス血漿中に注入した、公知量の化学合成したポリペプチド (複数可) を使用して、検量線を用いた比較によって、計測器の応答を濃度単位に変換する。

20

【 0 2 2 4 】

同様に、薬物動態学的性質を、L C M S 法を使用してラットにおいて決定する。G C R A ペプチドを含有するラット血漿試料は、W a t e r s O a s i s M A X 9 6 ウェル固相抽出 (S P E) プレートを使用して抽出する。体積 2 0 0 μ L のラット血漿を、¹³ C g、¹⁵ N - 標識したポリペプチド 2 0 0 μ L と、準備した S P E プレートのウェル中で混合する。1 5 m m H g の真空で固定相を通じて試料を引き出す。水中 2 % の水酸化アンモニウム 2 0 0 μ L、その後、水中 2 0 % のメタノール 2 0 0 μ L ですべての試料をすすぐ。体積 1 0 0 μ L の 5 / 2 0 / 7 5 のギ酸 / 水 / メタノール、および 5 / 1 5 / 8 0 のギ酸 / 水 / メタノール 1 0 0 μ L を連続して用いて試料を溶出する。試料を窒素下で乾燥させ、水中 2 0 % のメタノール 1 0 0 μ L 中で再懸濁する。試料は、W a t e r s 2 7 7 7 オートサンプラーを有する W a t e r s 1 5 2 5 バイナリーポンプに結合した W a t e r s Q u a t t r o M i c r o 質量分析計によって分析する。体積 4 0 μ L の各試料を、T h e r m o H y p e r s i l G O L D C 1 8 カラム (2 . 1 × 5 0 m m、5 μ m) に注入する。ポリペプチドは、アセトニトリル、および 0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含有する水を用いて、3 分かけて勾配によって溶出する。Q u a t t r o M i c r o 質量分析計は、例えば、7 6 4 > 1 8 2 または 6 8 2 > 1 3 6 の質量遷移を使用して、多重反応モニタリング (M R M) モードで動作させる。この方法を使用して、ポリペプチドを、1 0 m g / k g でラットに経口投与および I V 投薬する。曲線下面積およびバイオアベイラビリティ (b i o a v a i l a b i l i t y) を含む薬物動態学的性質を決定する。

30

40

【 0 2 2 5 】

(実施例 1 0)

50

利尿に関連する実験、利尿およびナトリウム排泄増加に対する効果

利尿およびナトリウム排泄増加に対する、本明細書に記載される G C R A ペプチドの効果は、W O O 6 / 0 0 1 9 3 1 (実施例 6 (4 2 頁) および 8 (4 5 頁)) に記載された方法と類似した方法を使用して求めることができる。簡単に言えば、本明細書に記載されるポリペプチド / アゴニスト (1 8 0 p m o l) を、5 匹の麻酔したマウスまたは霊長類の群中に 6 0 分間注入する。1 0 m L の推定ラット血漿体積を考慮すると、注入速度は、約 3 p m o l / m L / m i n である。血圧、尿産生、およびナトリウム排泄を、注入前の約 4 0 分間、注入の間、および注入後約 5 0 分間モニターすることによって、利尿およびナトリウム排泄増加に対する G C R A ペプチドの効果を測定する。比較のために、5 匹のラットの対照群に、食塩水を定期的に注入する。尿およびナトリウム排泄を評価することができる。用量応答も決定することができる。本明細書に記載されるポリペプチド / G C - C アゴニストを、6 0 分かけてマウスまたは霊長類中に静脈内注入する。ポリペプチド / G C - C アゴニスト注入の終了後最大 1 8 0 分、3 0 分間隔で尿を収集し、尿の容量、ナトリウム排泄、およびカリウム排泄を、各収集間隔について求める。血圧は、連続的にモニターする。各用量について、尿の容量、ナトリウムおよびカリウム排泄についての用量 - 応答関係を決定することができる。ポリペプチド / G C - アゴニストの血漿濃度も、i v 注入前後に決定する。

【 0 2 2 6 】

マウスまたは霊長類利尿実験：適切なレベルの麻酔を実現した後、滅菌したポリウレタンカテーテルを尿道中に挿入し、尿道 / カテーテル接合部に塗布される 1 ~ 2 滴の獣医学用接着剤を使用して固定する。次いで動物に、静脈内または腹腔内経路を介してビヒクルまたは試験品を投与する。動物の意識を回復させ、1 ~ 5 時間の期間にわたって排泄される尿の容量を、各ラットについて定期的に記録する。

【 0 2 2 7 】

(実施例 1 1)

異脂肪血症マウスにおけるコレステロール低下

高コレステロール血症、高トリグリセリド血症 (h y p e r t r i g l y c e r d e m i a) 、またはこれらの組合せを含めた異脂肪血症は、アテローム性動脈硬化症の主要な過程と考えられている (D a v i d s o n a ら 2 0 0 3 年) 。心血管イベントの発症は、肝実質細胞中にトリグリセリドが過剰に蓄積されることによる脂肪肝などの異脂肪血症および他の異脂肪血症関連状態を常に直接起こさせる血清コレステロールレベルを低減することによって十分に制御することができることが報告されている (W a l d および L a w 1 9 9 5 年 ; K r a u s s 1 9 9 9 年) 。

【 0 2 2 8 】

動物プロトコール

4 週齢のマウスを、制御された状態 (温度 24 ± 0.5 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、および 0 8 : 0 0 ~ 2 0 : 0 0 の 1 2 時間の光) 下で、木くずを含むプラスチックケージ内に収容し、the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals に従って維持する。1 週間順応させた後、マウスを 5 つの群 (n = 1 2) 、すなわち 2 つの対照群および 3 つの処置群に無作為に割り当てる。1 2 週間の期間の間、2 つの対照群に、通常の食餌 (R D) 、またはコレステロール富化食餌 (c h o l e s t e r o l - e n r i c h e d d i e t) (C E D) を給餌し、3 つの処置群に、3 つの用量の G C - C アゴニスト (1 、5 、1 0 m g / k g / 体重) とともに C E D を与える。C E D は、通常の食餌に 1 % のコレステロール、1 0 % のラード油、および 0 . 1 % のコレートを補充することによって作製する。体重を 3 日ごとに測定する。毎日の食物摂取量を記録した。

血清および肝臓脂質プロファイル

3 、6 、9 、および 1 2 週目に、血液試料を、1 6 時間の絶食後、麻酔をすることなくキャピラリー管を使用して眼窩静脈叢 (o r b i t a l v e n o u s p l e x u s)

10

20

30

40

50

から採取する。実験期間の最後に、マウスを頸部脱臼によって犠牲にする。血液試料をプラスチック管に入れ、37 で15分間インキュベートし、次いで4000rpmで8分間遠心分離する。血清試料を、さらに分析するまで-20 で貯蔵する。肝臓組織を切除し、計量し、分析するまで-80 で貯蔵する。TC、TG、HDL-C、およびLDL-Cを含めた脂質パラメータを、Alcyon 300自動分析器(Abbott Laboratories Ltd.、Ill.、米国)で酵素法を使用して個々にアッセイする。肝臓脂質を抽出し、アッセイする。

【0229】

糞便の中性コレステロールおよび胆汁酸の測定

糞便を実験の最後に収集し、凍結乾燥し、粉碎して0.5mmの篩に通過させる。中性ステロールおよび胆汁酸を抽出し、アッセイする。

10

【0230】

(実施例12)

高コレステロール食餌を給餌したウサギにおけるコレステロール低下
動物プロトコール

NZWウサギ(11週齢)に、0.5%のコレステロールを含有する食餌(高コレステロール食餌;HCD)を1週間給餌する。次いでこのウサギを5つの群に分ける。各群は、同様の血清コレステロール濃度を有した。対照群にHCDを継続する。陽性対照群に、濃度700mg/kgのコレステラミンを補充したHCDを与える。3つの処置群の動物に、0.1、1.0、および10mg/kg/体重の最終用量に計算された量のSP-304またはSP-333を補充したHCDを与える。血液試料を、絶食を伴うことなく1週間おきに耳辺縁静脈から収集する。試験の最後に、肝臓、心臓、およびGI組織を、さらなる分析のために取り出す。4羽のNZWウサギに、実験期間全体にわたって通常の食餌(RC-4)を給餌し、犠牲にし、次いで上述したように処理する。

20

脂質および胆汁酸血清脂質の分析

血清総コレステロール、トリグリセリド(TG)、およびリン脂質を、それぞれ商業的なキットであるSterozyme Auto-545(Fujirebio, Inc)、L-type Wako TGzH、およびL-type Wako PLzH(Wako Pure Chemical Industries)を使用して決定する。血清リポタンパク質画分を、超遠心分離法によって分離する。VLDL、HDL、およびLDLを、市販のキットを使用してアッセイする。

30

【0231】

肝臓中の脂質

肝臓をエタノールでホモジナイズし、次いで脂質抽出を20分間還流することによって実施する。抽出物をN₂ガス下で蒸発させ、イソプロパノールを用いて溶解させる。総コレステロールおよび遊離コレステロール、TG、およびリン脂質の含量を、それぞれ商業的なキットであるDeterminar TC555、およびDeterminar FC555(Kyowa Medex Co, Ltd)、トリグリセリドE-テスト(Wako)、およびリン脂質B-テスト(Wako)を使用することによって決定する。脂質測定を、Cobas-Fara遠心分析器(Roche Diagnostics)を用いて実施する。エステル化されたコレステロールを、総コレステロールから遊離コレステロールを減じることによって計算する。

40

【0232】

糞便の胆汁酸

胆汁酸を、3回のエタノール抽出後に凍結乾燥した糞便から得、ピペリジノヒドロキシプロピルデキストラン(piperidino hydroxypropyl dextran)ゲル(Shimadzu Corp)を用いて精製する。これらの試料を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分析する。3つの主要な胆汁酸(12-オキシリトコール酸、デオキシコール酸、およびリトコール酸)の量を決定する。

【0233】

50

(実施例13)

SP-304は、CaCo-2単層によってタウロコレート(胆汁酸)吸収を阻害する手順

CaCo-2細胞培養: CaCo-2、ヒト結腸癌腫細胞を、American Type Culture Collection(ATCC)から入手し、10%のウシ胎仔血清、1%のペニシリン-ストレプトマイシン、2mMのL-グルタミン、1%の非必須アミノ酸を含有するDMEM培地中で培養した。細胞に、新鮮培地を3日おきに供給し、16~21日間成長させ、完全に分化した単層を形成させた。完全に分化したCaCo-2細胞は、高密度のGC-C受容体を発現することが公知である。

【0234】

³H-タウロコレートカクテルの調製: ホスファチジルコリンをエタノール中に溶解させることによって50mMの原液を作製した。計算された体積のホスファチジルコリンの原液を、プラスチック管中で³H-タウロコレートと混合し、80℃で、アルゴンガス下で乾燥させた。乾燥した物質を輸送緩衝液中に溶解させることによって、最終濃度のホスファチジルコリン(0.5mM)および³H-タウロコレート10μCi/mLを得た。

【0235】

環状GMP刺激アッセイ: GCRAペプチドの生物活性を、以前に報告されたようにアッセイした(5)。簡単に言えば、24ウェルプレート中の16日間成長させた単層のCaCo-2細胞を、50mMのHEPES(pH7.4)を含有するDMEM250μLで2回洗浄し、50mMのHEPES(pH7.4)および1mMのイソブチルメチルキサンチン(IBMx)を含有するDMEM250μLを用いて、37℃で10分間プレインキュベートし、その後、GCRAペプチド(0.1nM~10μM)を用いて30分間インキュベートした。培地を吸引し、3%の過塩素酸を添加することによって反応を停止させた。遠心分離し、0.1NのNaOHで中和した後、ELISAキット(Cayman Chemical, Ann Arbor, Mich.)を使用してcGMPを測定するために、上澄を直接使用した。

【0236】

SP-304による環状GMP合成の刺激

単層を、単独の、またはホスホジエステラーゼ阻害剤、例えば、3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMx)、スリダクスルホン(SS)、およびザプリナスト(ZAP)と組み合わせたSP-304とともに、30分間無血清DMEM500μLで処理した。インキュベートした後、単層を3%の過塩素酸250μLで溶解させた。溶解産物を0.1NのNaOHで中和し、ELISAに使用することによってcGMPの濃度を決定した。アッセイ手順は、記載されたものと本質的に同じであった(5)。図1に示したように、CaCo-2細胞は、SP-304での刺激に応答してcGMPを産生し、このことは、これらの細胞がGC-C受容体を発現することを実証した。CaCo-2細胞はホスホジエステラーゼ(PDE)を過剰発現するので、GC-Cアゴニストの実際の刺激作用を測定するために、GC-CアゴニストをPDE阻害剤と組み合わせて使用する。予測されたように、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤(IBMx、SS、およびZAP)は、SP-304によるcGMP産生の刺激に対して相乗効果を生じた。PDE阻害剤の中で、ZAPがcGMPの最大の産生を示した。したがって、ZAPを実験のすべてにおいて使用した。

【0237】

CaCo-2細胞による³H-タウロコレート吸収に対するプレインキュベーション時間の効果

CaCo-2細胞を24ウェルプレート中で16日間成長させることによって、完全な単層を形成させ、細胞分化させた。次いで完全に分化した単層を、単独の、またはPDE阻害剤、例えば、IBMx、SS、およびZAPと組み合わせたSP-304を含有する輸送緩衝液(HEPES 25mM、NaCl 120mM、KCl 5.4mM、CaCl₂ 1.8mM、およびMgSO₄、pH7.5)250μLを用いてプレインキュ

10

20

30

40

50

ベートした。単層を、以下のうちのいずれかを含有する輸送緩衝液を用いてプレインキュベートした：ビヒクル（対照）、1 mMの8 - ブロモ - c G M P、5 0 0 μ MのS S、5 0 0 μ MのZ A P、1 μ MのS P - 3 0 4、0 . 1 μ MのS P - 3 0 4 + 5 0 0 μ MのS S、および1 μ MのS P - 3 0 4 + 5 0 0 μ MのZ A P。指示されたプレインキュベーション時間の後、³ H - タウロコレート (1 μ C i) カクテル5 0 μ Lを添加し、細胞をさらに6 0 分間インキュベートし、氷冷P B Sで3回洗浄した。細胞を0 . 5 NのN a O Hで4時間溶解させ、溶解産物中の放射能をシンチレーションカウンターでカウントした。図3に示したように、約3 0分のプレインキュベーションは、C a C o - 2細胞による³ H - タウロコレート吸収を阻害するのに十分であった。プレインキュベーションの延長は、細胞のリフティング (l i f t i n g) をもたらしたので、本発明者らは、すべての実験について3 0分のプレインキュベーション期間を使用した。

10

C a C o - 2 単層による³ H - タウロコレート吸収の動態

2 4 ウェルプレート中の1 6 日成長させた単層のC a C o - 2 細胞を、図中に示したような化合物を含有する輸送緩衝液を用いて3 0 分間プレインキュベートした。プレインキュベートした後、1 μ C i の³ H - タウロコレートカクテルを各ウェル中に添加し、細胞を6 0 分間さらにインキュベートした。細胞を氷冷P B Sで3回洗浄し、0 . 5 NのN a O Hで溶解させ、溶解産物の放射能をシンチレーションカウンターでカウントした。結果は3回の定量の平均として示した。X軸における結果は、対数スケールでプロットした。図4に示したように、³ H - タウロコレートの吸収は、インキュベーションの時間とともに最大6 0 分間まで増大した。³ H - タウロコレートの吸収は、8 - B r - c G M PならびにS P - 3 0 4によって阻害され、このことは、³ H - タウロコレートの吸収がc G M P媒介機構により阻害されることを示した。

20

【 0 2 3 8 】

C a C o - 2 単層による³ H - タウロコレート吸収

C a C o - 2 細胞を2 4 ウェルプレート中で2 0 日間成長させ、図中に示したような化合物を含有する輸送緩衝液中で3 0 分間プレインキュベートした。プレインキュベートした後、1 μ C i の³ H - タウロコレートカクテルを各ウェル中に添加し、細胞を6 0 分間さらにインキュベートした。細胞を氷冷P B Sで3回洗浄し、0 . 5 NのN a O Hで溶解させ、溶解産物の放射能をシンチレーションカウンターでカウントした。この実験を、四つ組で行った。結果を平均値 \pm 標準偏差として表す。図5に示したように、³ H - タウロコレートの吸収は、8 - B r - c G M PならびにS P - 3 0 4によって阻害された。

30

C a C o - 2 細胞内の³ H - タウロコレート (T a u r o c h o l a t) 吸収

この実験に使用した手順は、S P - 3 0 4との組合せ実験におけるより低い濃度のZ A P (2 5 0 μ M) を除いて、本質的に同じであった。図6に示したように、S P - 3 0 4 (0 . 1 μ M) は、³ H - タウロコレートの吸収の阻害をそれほど生じなかった。しかし、Z A Pと組み合わせた同じ濃度のS P - 3 0 4は、³ H - タウロコレート吸収の阻害に対してより大きい効果を生じた。

【 0 2 3 9 】

参考文献：

【 0 2 4 0 】

40

【 数 1 】

1. Currie, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 89:947-951 (1992).
2. Hamra, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 90:10464-10468 (1993).
3. Forte, L., Reg. Pept. 81:25-39 (1999).
4. Schulz, et al., Cell 63:941-948 (1990).
5. Guba, et al., Gastroenterology 111:1558-1568 (1996). 10
6. Joo, et al., Am. J. Physiol. 274:G633-G644 (1998).
7. Evan, et al., Nature (London) 411:342-348 (2001).
8. Eastwood, G., J. Clin. Gastroenterol. 14:S29-33 (1992).
9. Lipkin, M. Arch. Fr. Mal. Appl Dig. 61:691-693 (1972).
10. Wong, et al., Gut 50:212-217 (2002).
11. Potten, et al., Stem Cells 15:82-93. 20
12. Basoglu, et al., in: Proceedings of the Second FEPS Congress, June 29-July 4, 1999, Prague, Czech Republic., lf2.cuni.cz/physiolres/feps/basoglu
13. Sindic, et al., J. Biol. Chem. March 11, 2002, manuscript M110627200 (in press).
14. Askling, J., Dickman, P.W., Karlen, P., Brostrom, O., Lapidus, A., Lofberg, R., and Ekblom, A. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Lancet, 357: 262-266,
15. Provenzale, D. and Onken, J. Surveillance issues in inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol, 32:99-105 (2001). 30
16. Ettorre, G.M, Pescatori, M., Panis, Y., Nemeth, J., Crescenzi, A., and Valleur, P. Mucosal changes in ileal pouches after restorative proctocolectomy for ulcerative and Crohn's colitis. Dis Colon Rectum, 43:1743-1748 (2000).
17. Shinozaki M, Watanabe T, Kubota Y, Sawada T, Nagawa H, Muto T. High proliferative activity is associated with dysplasia in ulcerative colitis. Dis Colon Rectum, 43:S34-S39 (2000).
18. Deschner, E. E., Winawer, S.J., Katz, S., Katzka, I., and Kahn, E. Proliferative defects in ulcerative colitis patients. Cancer Invest, 1:41-47 (1983). 40

【 0 2 4 1 】

【数 2】

19. Wong, W.M., and Wright, N. A. Cell proliferation and gastrointestinal mucosa. *J Clin Pathol*, 52:321-333.
20. Potten, C.S., Wilson, J.W., and Booth, C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells. *Stem Cells*, 15:82-93.
21. Bhakdi, et al., *Infect. Immun.* 57:3512-3519 (1989).
22. Hughes, et al., *J. Biol. Chem.* 272:30567-30576 (1997). 10
23. Cermak, et al., *Pflugers Arch.* 43:571-577 (1996).
24. Wu, et al., *J. Biol. Chem.* 272:14860-14866 (1997).
25. Shailubhai et al., *Cancer Research* 60, 5151-5157 (2000)
26. Shailubhai et al., *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* 5(2): 261-268 (2002).
27. Collins, SM. *J Clin Gastroenterol.* 41 Suppl 1:S30-32 (2007)
28. Ramamoorthy S et al., *J Biol Chem.* 282(16):11639-11647 (2007) 20
29. Delvaux M, et al., (1998) *Aliment Pharmacol Ther.* 12:849-55 (1998).
30. Muller-Lissner S, et al., *Am J Gastroenterol.* 101: 2558-69 (2006).
31. Barbara G, et al., *Gut* ;51(suppl 1):141-144 (2002).
32. Lam DD, et al., *Expert Rev Mol Med*;9:1-24 (2007).
33. de Luca C, Olefsky JM. *FEBS Lett.* 582:97-105 (2008).
34. Tilg H, Moschen AR. *Mol Med.* 14:222-31 (2008). 30
35. Gulcan E,, et. al., *Am J Med Sci.* 338:116-9 (2009).
36. Spranger J, et al., *Diabetes.* 52:812-17 (2003).
37. Gülcan E, *Am J Med Sci.* 334: 444-51 (2007).
38. Brown MS, Goldstein JL., *Science.* 232: 34-47 (1986).
39. Samuel, P., et al., *J. Clin. Invest.* 47: 2070-2078 (1968).
40. Turley SD and Dietschy JM., *The Liver: Biology and Pathobiology*, 617-641 (1988). 40

【 0 2 4 2 】

【数 3】

41. Gylling H, Miettinen TA, *Atherosclerosis.* 117: 305-308 (1995).
42. Meier PJ, Stieger B., *Annu Rev Physiol.* 64: 635-61 (2002).
43. Clader JW., *J Med Chem.* 47: 1-9 (2004).
44. Shailubhai, K., et al., *Cancer Research* 60: 5151-5157 (2000). 50

【図 1】

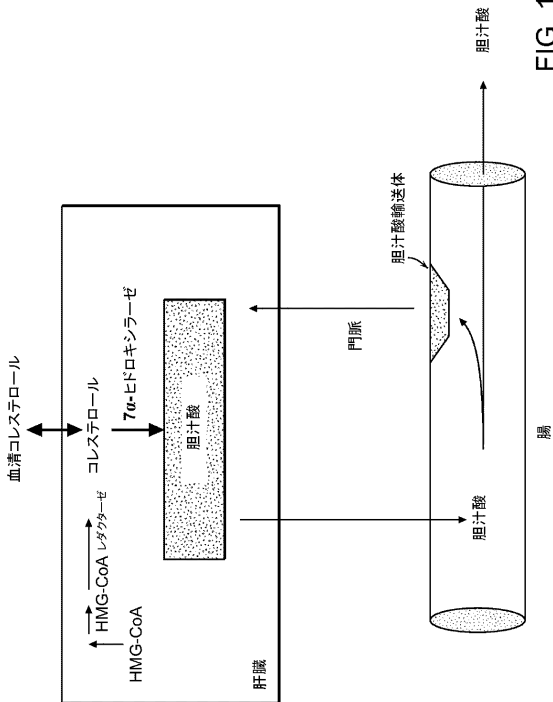


FIG. 1

【図 2】

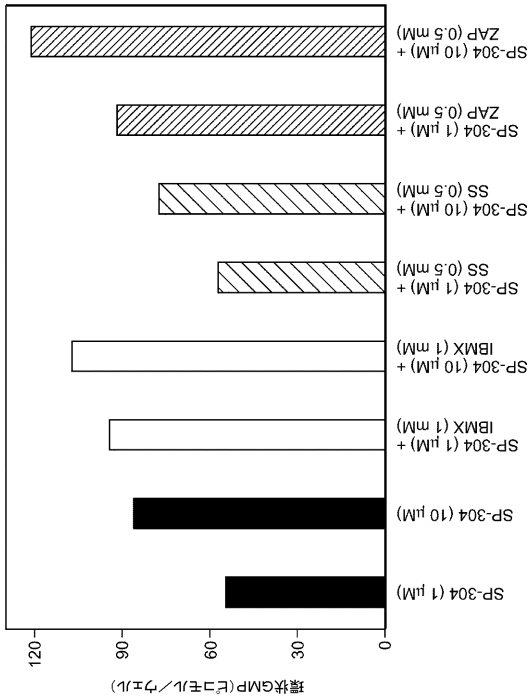


FIG. 2

【図 3】

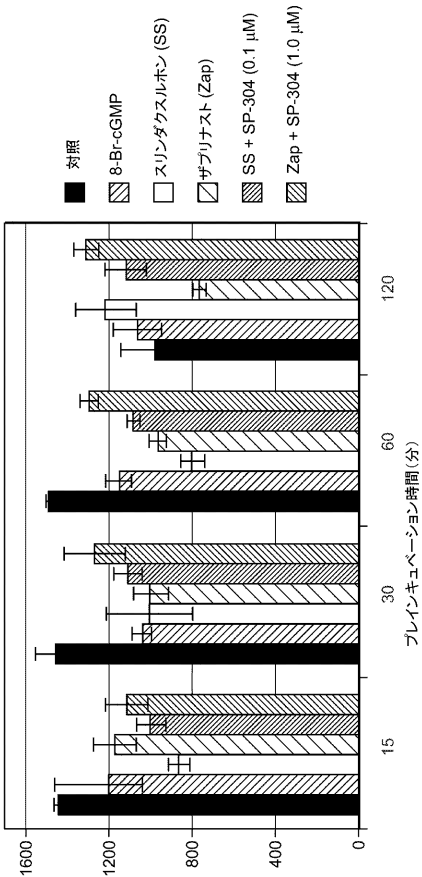


FIG. 3

【図 4】

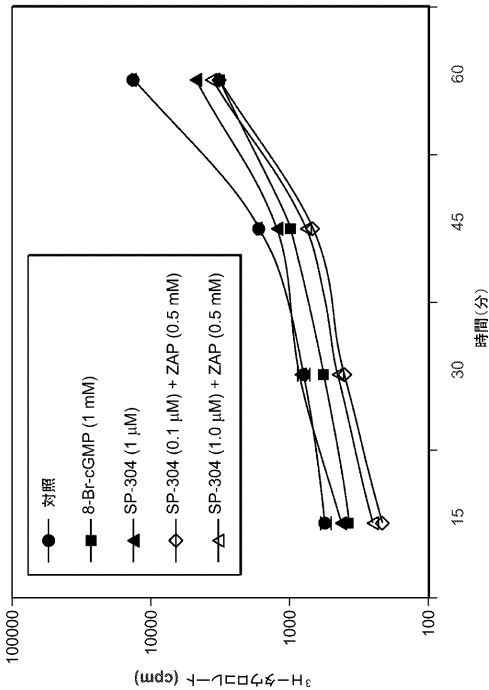


FIG. 4

【 図 5 】

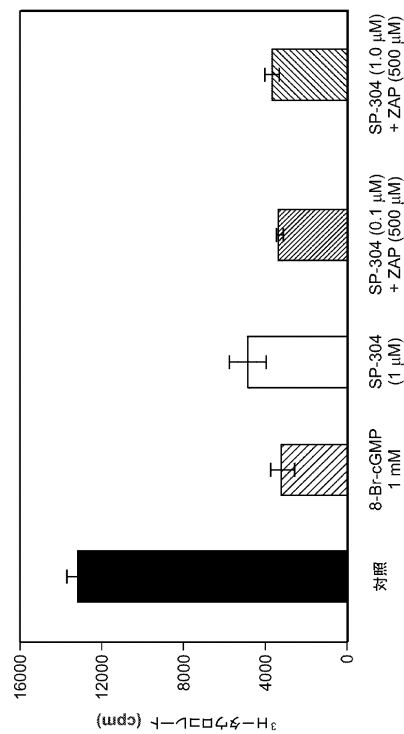


FIG. 5

【 図 6 】

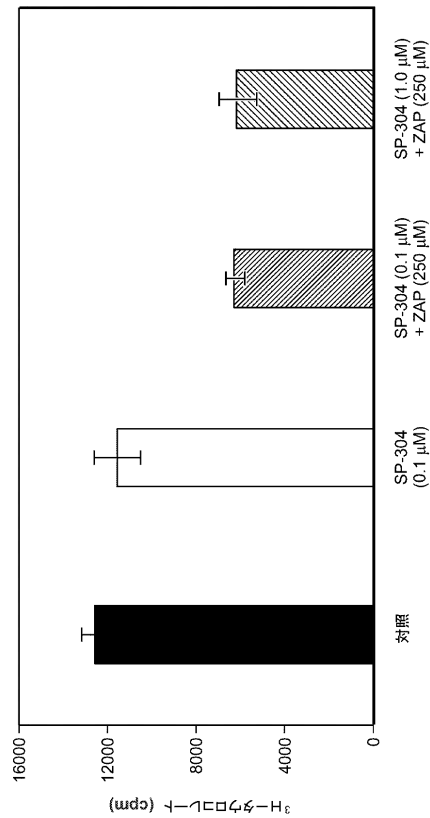


FIG. 6

【 配列表 】

0005852005000001.app

フロントページの続き

(72)発明者 シャイルバイ, クンパール
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19403, オーデュボン, ボールド イーグル サーク
ル 2707

審査官 山村 祥子

(56)参考文献 国際公開第2008/151257(WO, A1)
特表2004-532208(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 38/00
A61K 45/00
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)