

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年7月5日 (2012.7.5)

【公表番号】特表2011-520847(P2011-520847A)

【公表日】平成23年7月21日 (2011.7.21)

【年通号数】公開・登録公報2011-029

【出願番号】特願2011-508945(P2011-508945)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/00 Z N A

C 0 7 K 7/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年5月17日 (2012.5.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

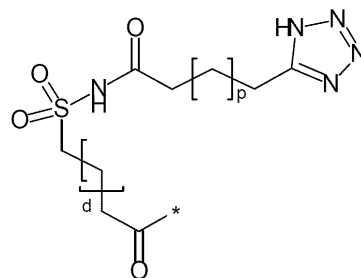
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一のアミノ酸残基及び / 又はペプチド骨格の N 末端及び / 又は C 末端が、A - B - C - D - 、 A - C - D - 、 A - B - C - 、又は A - C - によって定まる血清アルブミン結合側鎖で誘導体化され、ここで、

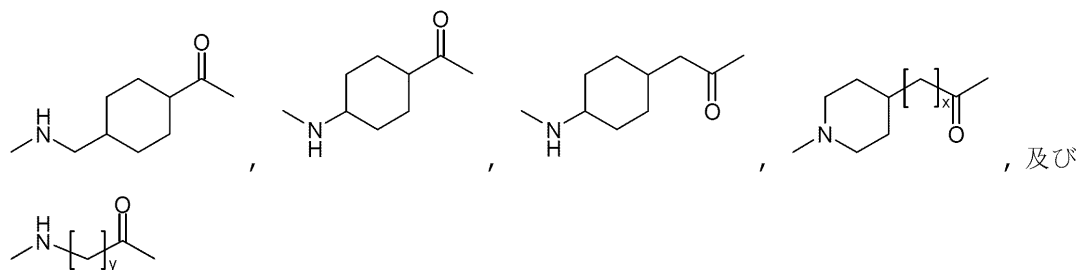
A - は



であり、

ここで、p は 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5 及び 1 6 からなる群から選択され、d は 0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され、

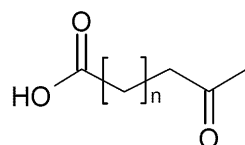
- B - は



からなる群から選択され、

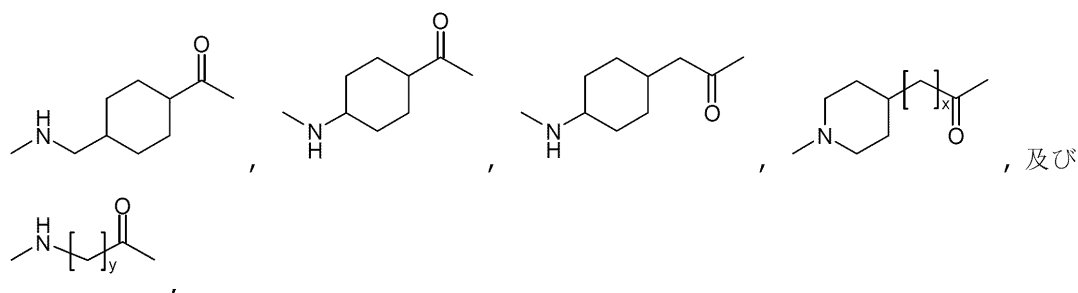
ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、 y は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 及び 12 からなる群から選択され；

あるいは A - は



であり、ここで、 n は 12、13、14、15、16、17、18 及び 19 からなる群から選択され、

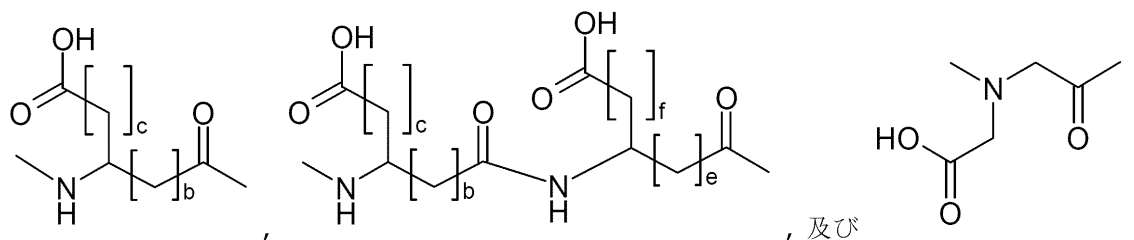
- B - は、



からなる群から選択され、

ここで、 x は 0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され；

- C - は



からなる群から選択され、

ここで、 b 及び e はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され、 c 及び f はそれぞれ独立して 0、1、及び 2 からなる群から選択され；

但し、

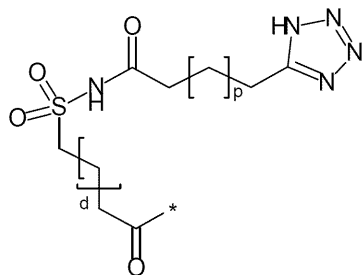
c が 0 であれば、 b は 1 又は 2 であり、

c が 1 又は 2 であれば、 b は 0 であり、

f が 0 であれば、 e は 1 又は 2 であり、

f が 1 又は 2 であれば、 e は 0 であり、

但し、A - が



であれば、- C - は欠失されてもよく、

- D - は前記アミノ酸残基に結合し、スペーサーである、P Y Y又はP Pペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項2】

ペプチドが、

式Iに記載のP Pアナログ

Z - A l a - P r o - L e u - G l u - P r o - V a l - T y r - P r o - G l y - X a
a₁₀ - X a a₁₁ - X a a₁₂ - X a a₁₃ - X a a₁₄ - X a a₁₅ - X a a₁₆ -
X a a₁₇ - X a a₁₈ - X a a₁₉ - X a a₂₀ - X a a₂₁ - X a a₂₂ - X a a₂₃ - X a a₂₄ - X a a₂₅ - X a a₂₆ - X a a₂₇ - X a a₂₈ - X a a₂₉ - X a
a₃₀ - X a a₃₁ - T h r - A r g - X a a₃₄ - A r g - X a a₃₆

(I)

(上式中、

ZはN末端アミノ基に結合した側鎖A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、又はA - C -、又はA - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、A - C - がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1位のA l aは欠失されていてもよく、

X a a₁₀はA s p、A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₁₁はA s p、A s n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₁₂はA l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₁₃はT h r、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₁₄はP r o又はヒドロキシプロリンであり、

X a a₁₅はG l u、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₁₆はG l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₁₇はL e u、V a l、I l e、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル) カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル) カルボン酸、又は1 - アミノ酪酸であり、

X a a₁₈はA l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₁₉はG l n、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり、

X a a₂₀はT y r、P h e、又は3 - ピリジルアラニンであり、

X a a₂₁はA l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はL y sであり

X a a₂₂はA l a、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン

ン、又はLysであり、

Xaa₂₃はAsp、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₄はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1 - アミノ酪酸であり、

Xaa₂₅はArg、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₆はArg、His、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₇はTyr、Phe、ホモPhe、又は3 - ピリジルアラニンであり、

Xaa₂₈はIle、Val、Leu、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1 - アミノ酪酸であり、

Xaa₂₉はAsn、Gln、又はLysであり、

Xaa₃₀はMet、Leu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1 - アミノ酪酸であり、

Xaa₃₁はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1 - アミノ酪酸であり、

33位のArgはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₄はGln、Asn、又はHisであり、

35位のArgはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₆はTyr、3 - ピリジルアラニン；である)；

式IIに記載のPYYアナログ

Z - Tyr - Pro - Xaa₃ - Xaa₄ - Pro - Glu - Ala - Pro - Gly -
Xaa₁₀ - Xaa₁₁ - Xaa₁₂ - Xaa₁₃ - Xaa₁₄ - Xaa₁₅ - Xaa₁₆ - Xaa₁₇ - Xaa₁₈ - Xaa₁₉ - Xaa₂₀ - Xaa₂₁ - Xaa₂₂ - Xaa₂₃ - Xaa₂₄ - Xaa₂₅ - Xaa₂₆ - Xaa₂₇ - Xaa₂₈ - Xaa₂₉ -
Xaa₃₀ - Xaa₃₁ - Thr - Arg - Xaa₃₄ - Arg - Xaa₃₆

(II)

(上式中、

ZはN末端アミノ基に結合した側鎖A - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、又はA - C - であるか又はA - B - C - D -、A - C - D -、A - B - C -、A - C - がアミノ酸の側鎖に結合しているときには存在せず、

1及び2位のTyr - Proは欠失されていてもよく、

1位のTyrはAlaで置換されていてもよく、又は欠失されていてもよく、

Xaa₃はIle、Val、Leu、(1 - アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1 - アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1 - アミノ酪酸であり、

Xaa₄はGlu、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

6位のGluはValで置換されていてもよく、

7位のAlaはTyrで置換されていてもよく、

Xaa₁₀はGlu、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₁はAsp、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₂はAla、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₃はSer、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₄はPro、ヒドロキシプロリン、又はLysであり、

Xaa₁₅はGlu、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₆はGlu、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₇はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、又は1-アミノ酪酸であり、

Xaa₁₈はAsn、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₁₉はArg、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₀はTyr、Phe、3-ピリジルアラニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₁はTyr、Phe、3-ピリジルアラニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₂はAsp、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₃はAla、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₄はLeu、Ile、Val、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

Xaa₂₅はArg、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₆はHis、Arg、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、又はLysであり、

Xaa₂₇はTyr、Phe、ホモPhe、又は3-ピリジルアラニンであり、

Xaa₂₈はIle、Val、Leu、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

Xaa₂₉はAsn、Gln、又はLysであり、

Xaa₃₀はMet、Leu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

Xaa₃₁はLeu、Val、Ile、ホモロイシン、ノルロイシン、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、1-アミノ酪酸、又はLysであり、

32位のTyrはLysで置換されていてもよく、

Xaa₃₄はGln、Asn、又はHisであり、

Xaa₃₆はTyr、3-ピリジルアラニン、又はLysである)；

からなる群から選択され、

ここで、該化合物が、遠位カルボン酸又はテトラゾール基を含む血清アルブミン結合側鎖で修飾されている、請求項1に記載のYYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項3】

血清アルブミン結合側鎖が、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチン、及びLysからなる群から選択されるペプチド骨格のアミノ酸の側鎖のアミノ基に結合している請求項1又は2に記載のYYY又はPPペプチド誘導体又はそのアナ

ログ。

【請求項 4】

スパーサー - D - が一又は複数の 8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸 (O e g) 分子を含む請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 5】

前記誘導体が Y 1 レセプターに対してよりも Y 2 及び / 又は Y 4 レセプターに対して選択性である請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 6】

前記誘導体が Y 5 レセプターに対してよりも Y 2 及び / 又は Y 4 レセプターに対して選択性である請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 7】

前記誘導体が、ヒト P Y Y 、 P Y Y (3 - 3 6) 、又は P P と比較して改善した P K プロファイルを示す請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 8】

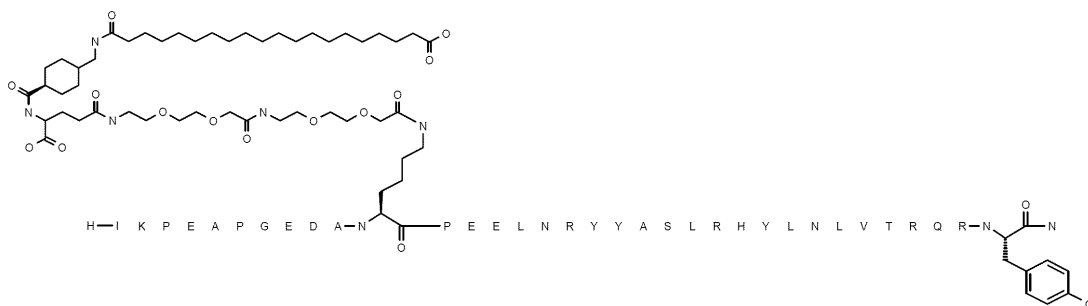
前記誘導体が、ヒト P Y Y 、 P Y Y (3 - 3 6) 、又は P P と比較して遅効型特性を示す請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 9】

誘導体がヒト P Y Y 、 P Y Y (3 - 3 6) 、又は P P と比較して改善されたインビボ半減期を示す、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 10】

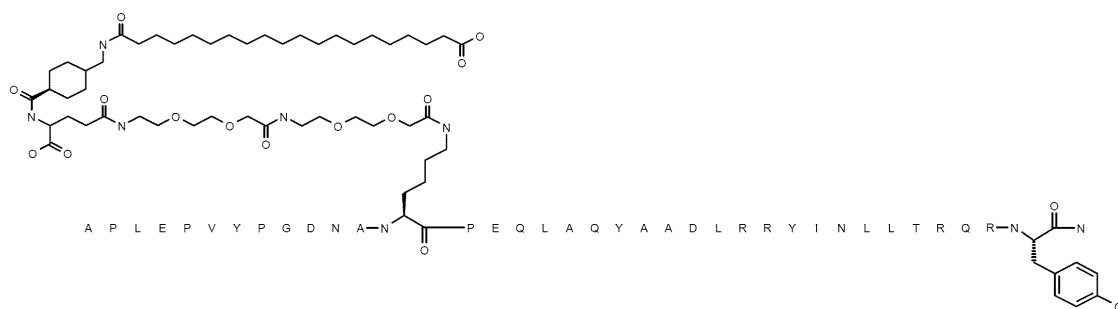
N - イブシロン 1 3 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 1 3] h P Y Y (3 - 3 6)



(配列番号 3) ;

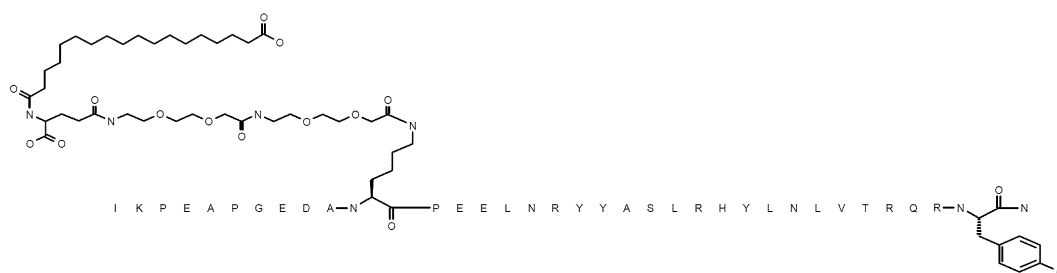
N - イブシロン 1 3 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル]

[L y s 1 3 , L e u 1 7 , L e u 3 0 , G l n 3 4] h P P (1 - 3 6)



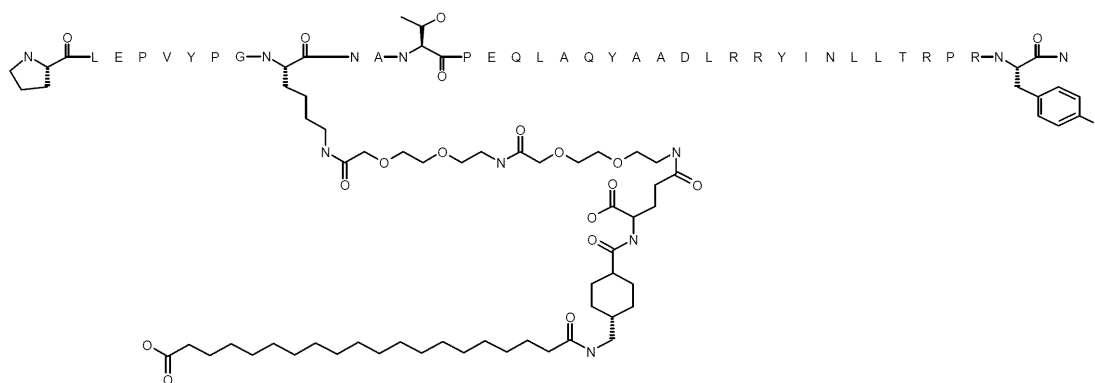
(配列番号 4) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) - アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] h P Y Y (3 - 36)



(配列番号 5) ;

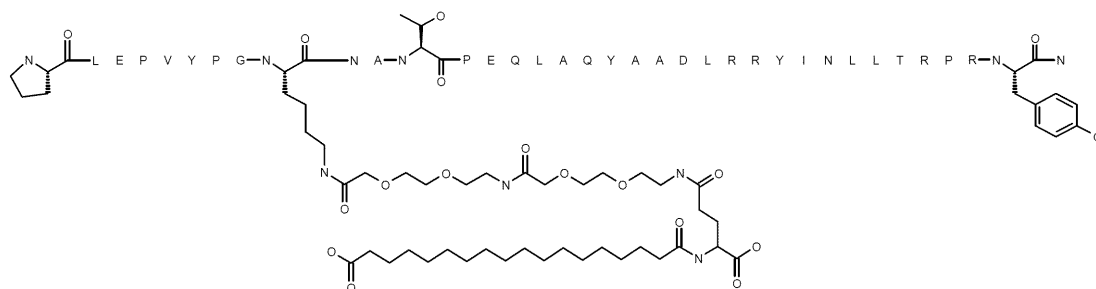
N - イブシロン 10 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 10 , L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36



(配列番号 6) ;

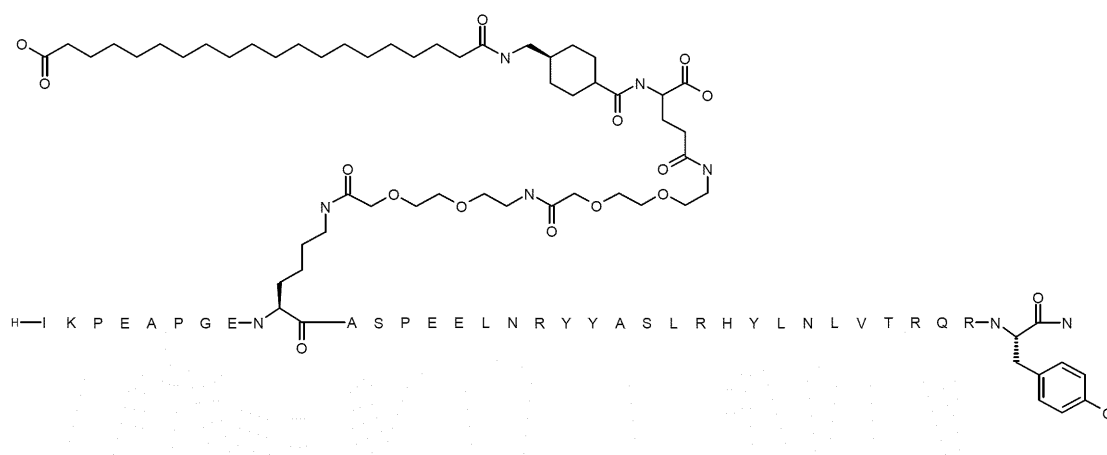
N - イブシロン 10 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 10 , L e u 17 ,

L e u 3 0] h P P 2 - 3 6



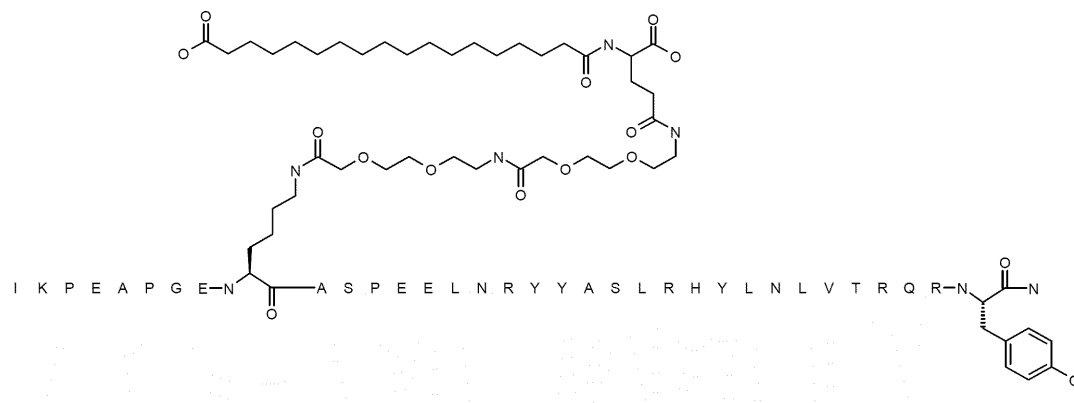
(配 列 番 号 7) ;

N - イブシロン 1 1 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シク
ロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミ
ノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 1 1] h P Y Y (3 - 3 6)



(配 列 番 号 8) ;

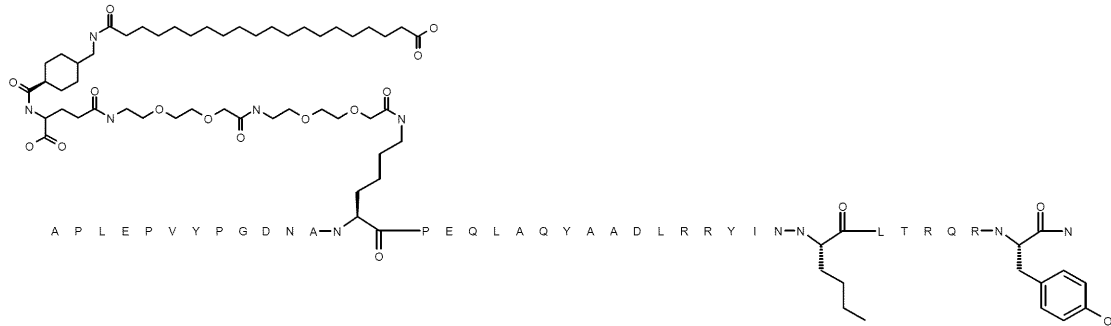
N - イブシロン 1 1 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 1 1] h P Y Y (3
- 3 6)



(配 列 番 号 9) ;

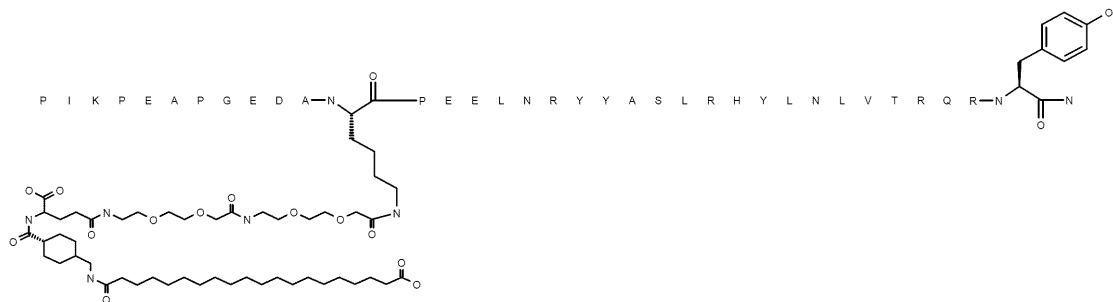
N - イブシロン 1 3 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シク
ロヘキサンカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミ
ノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 1 3 , L e u 1 7 , N l e 3 0 , G l n 3

4] h P P (1 - 3 6)



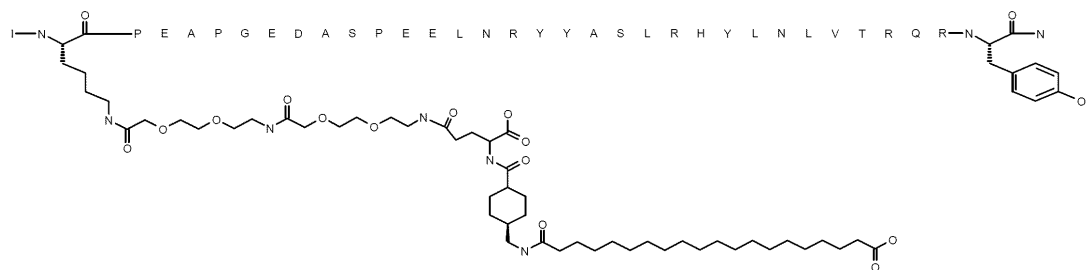
(配列番号 1 0) ;

N - イブシロン 1 3 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 1 3] h P Y Y 2 - 3 6



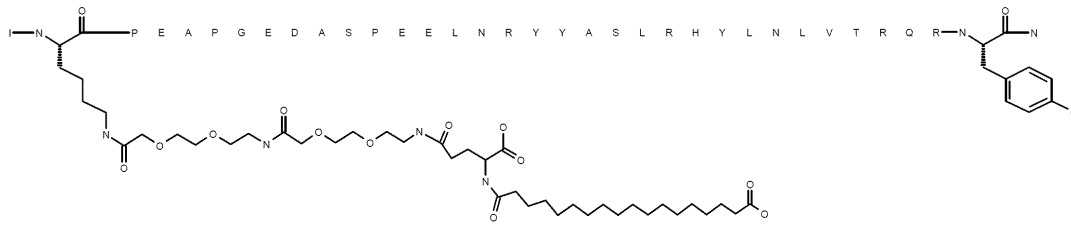
(配列番号 1 1) ;

N - イブシロン 4 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] h P Y Y (3 - 3 6)



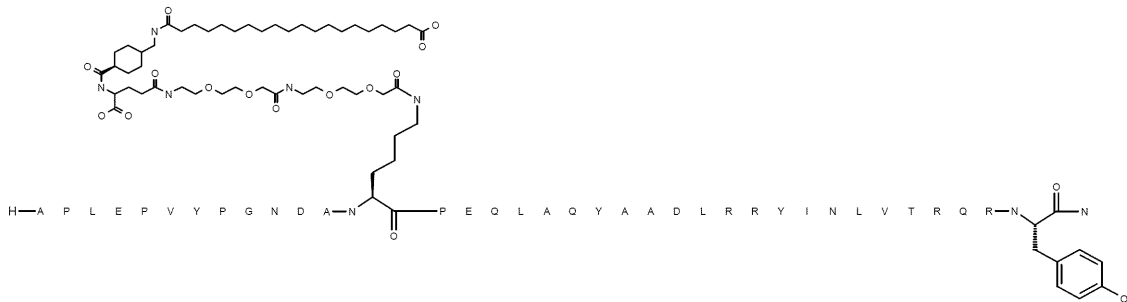
(配列番号 1 2) ;

N - イブシロン 4 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] h P Y Y (3 - 3 6)



(配列番号 13) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A s n 10 , A s p 11 , L y s 13 , L e u 17 , L e u 30 , V a l 31] h P P (1 - 36)



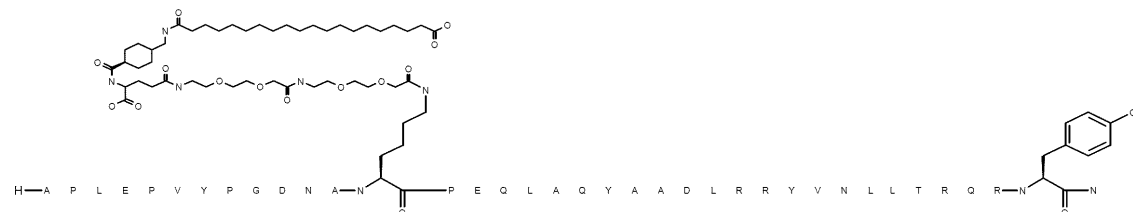
(配列番号 14) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , L e u 28 , V a l 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)



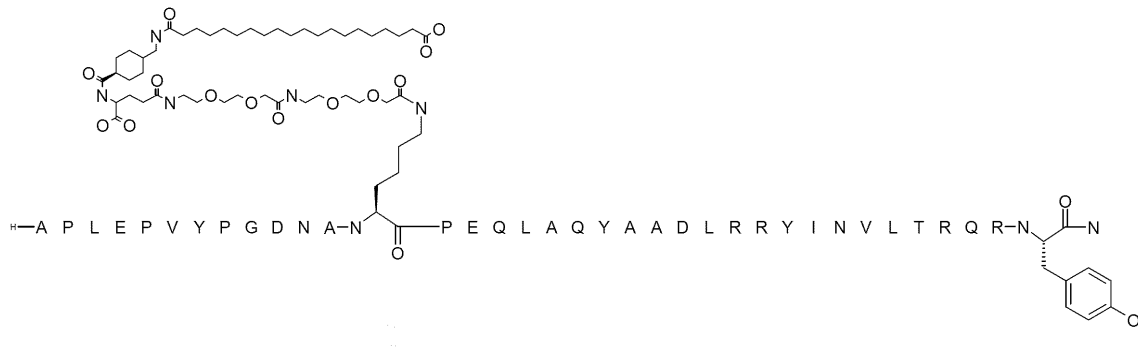
(配列番号 15) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , V a l 28 , L e u 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)



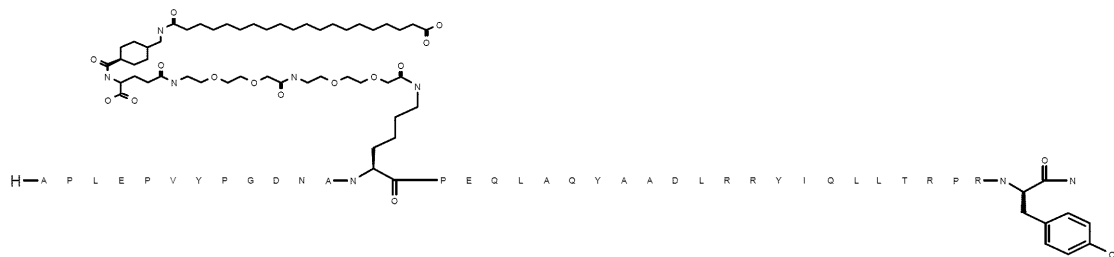
(配列番号 16) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , V a l 30 , G l n 34] h P P (1 - 36)



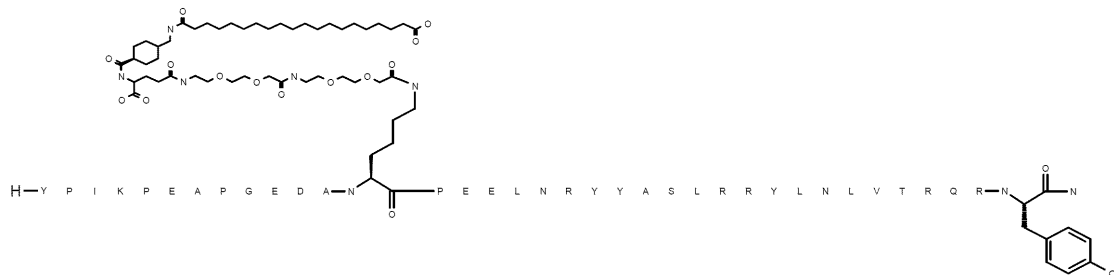
(配列番号 17) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , G l n 29 , L e u 30] h P P (1 - 36)



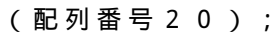
(配列番号 18) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , A r g 26] h P Y Y (3 - 36)



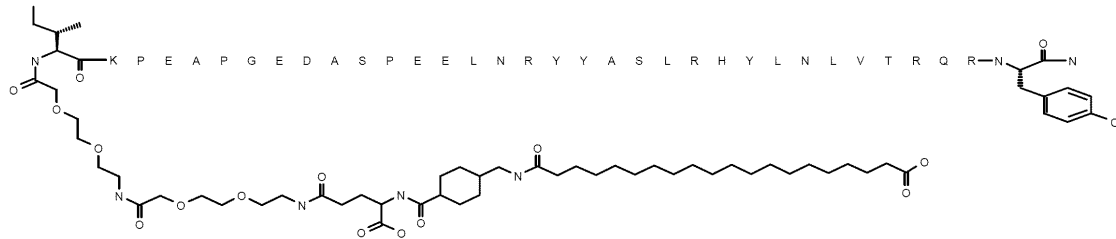
(配列番号 19) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [A l a 1 , L e u 3 , G l u 4 , V a l 6 , T y r 7 , L y s 13 , A r g 26] h P Y Y (1 - 36)



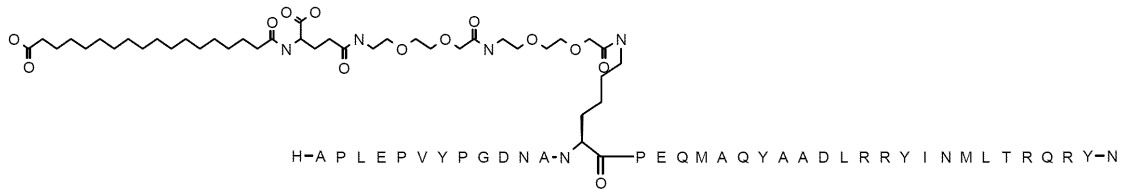
The image displays the chemical structure of a protein sequence, specifically the N-terminal region. The sequence is shown as a linear chain of amino acids: H-A-P-I-E-P-V-A-P-G-E-D-A-N. The N-terminus is modified with a long, branched alkyl chain. This chain starts with a long straight segment, followed by a branch that leads to a cyclic structure. The cyclic structure appears to be a complex of a long alkyl chain and a cyclic structure, possibly a macrocycle or a complex of a long alkyl chain and a cyclic structure. The structure is highly detailed, showing the backbone and side chains of the amino acids, as well as the complex modification on the N-terminus.

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサノール } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] h P Y Y (3 - 36)



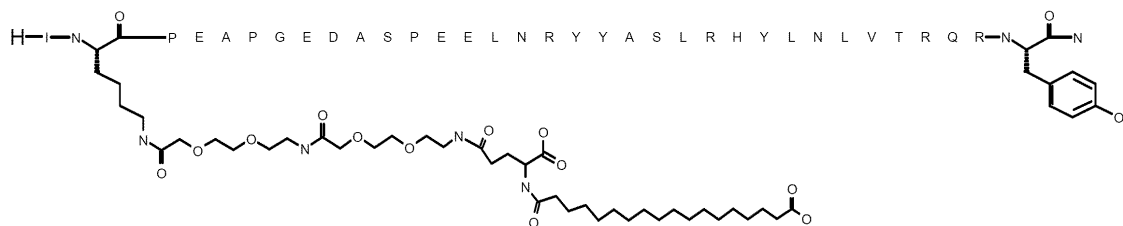
(配列番号 23) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13] h P P (1 - 36)



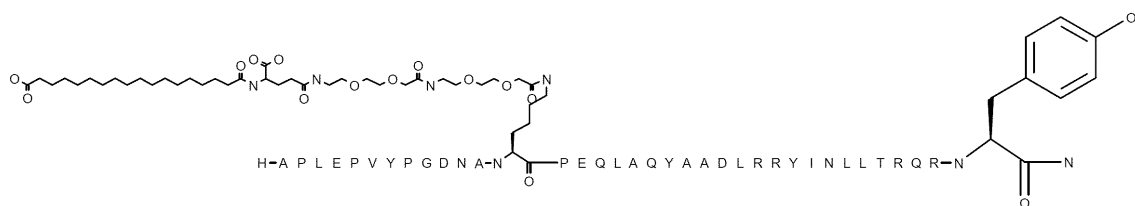
(配列番号 24) ;

N - イブシロン 4 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 4] h P Y Y (3 - 36)



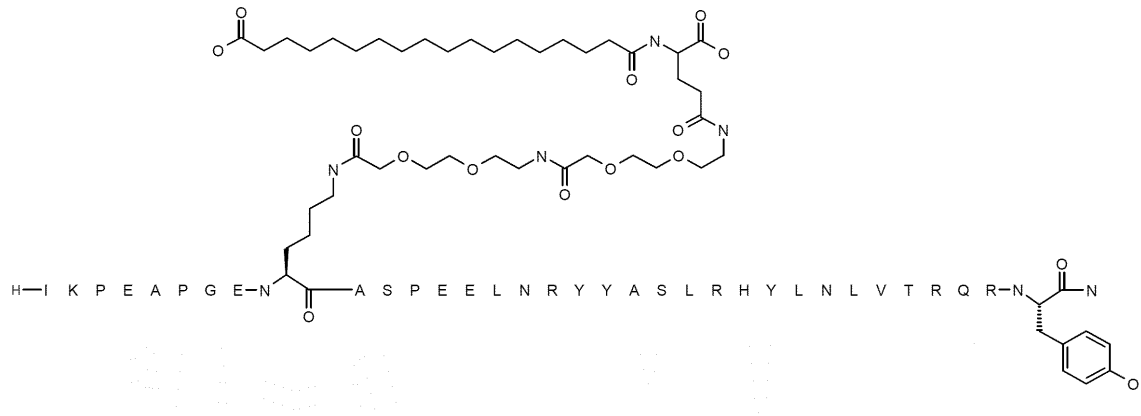
(配列番号 25) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , G l n 34] h P P (1 - 36)



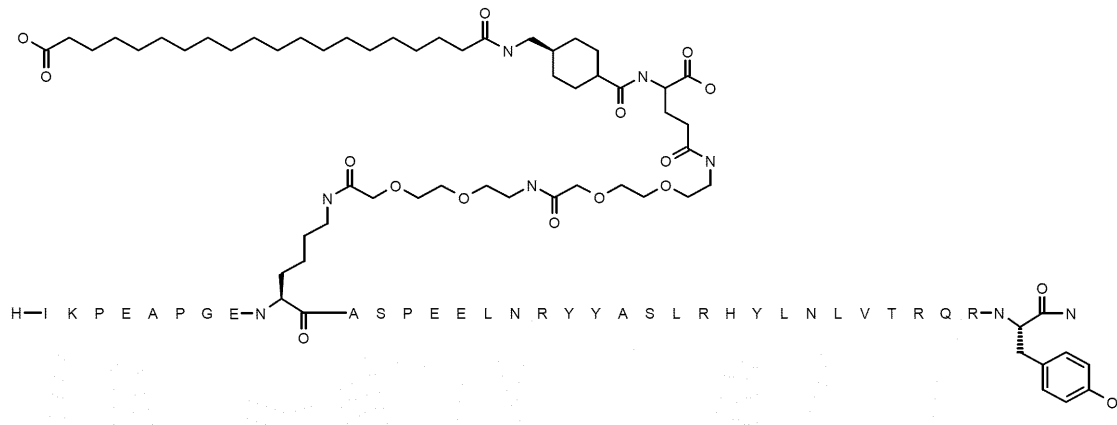
(配列番号 26) ;

N - イブシロン 11 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 11] h P Y Y (3 - 36)



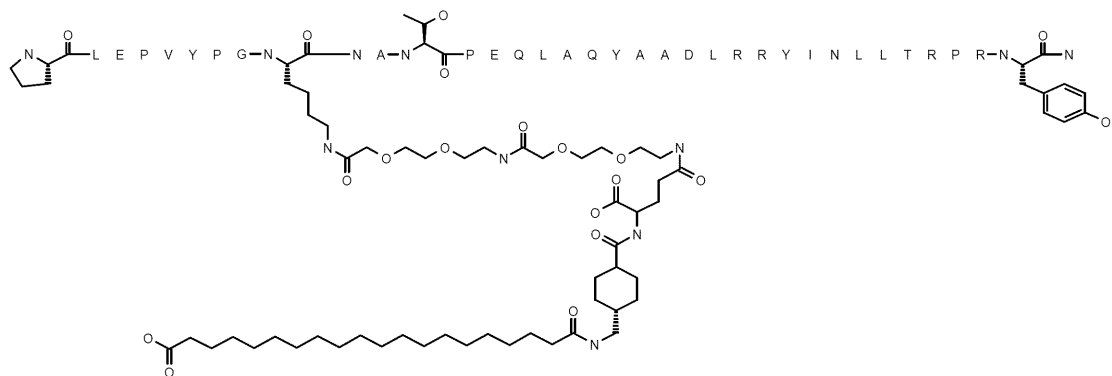
(配列番号 27) ;

N-イプシロン 11 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 11] h P Y Y (3 - 36)



(配列番号 28) ;

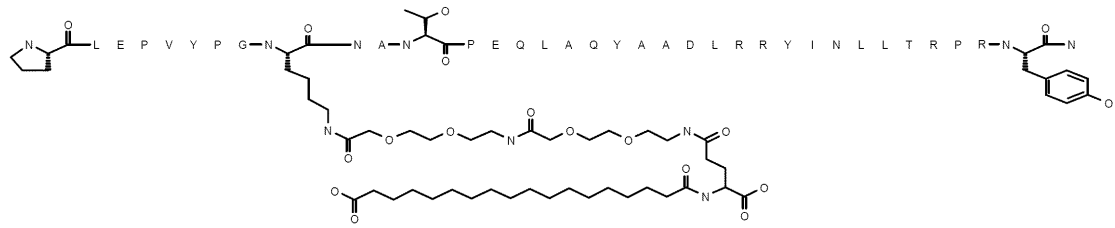
N-イプシロン 11 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 11 , L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36



(配列番号 29) ;

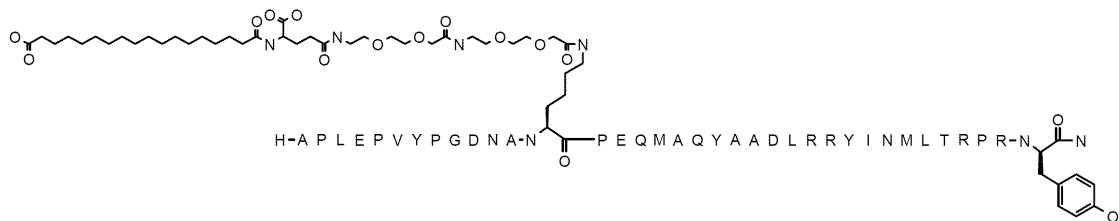
N-イプシロン 11 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エト

キシ) アセチルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチル] [L y s 1 1 , L e u 1 7 ,
L e u 3 0] h P P 2 - 3 6



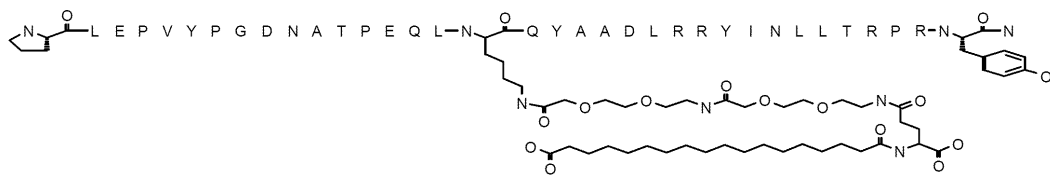
(配列番号 3 0) ;

N - イブシロン 1 3 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ} エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチル] [L y s 1 3] h P P (1 -
3 6)



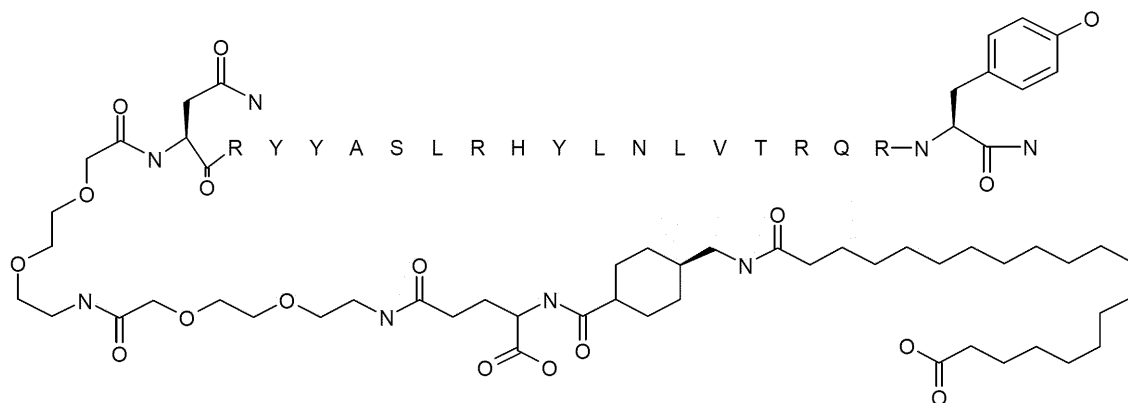
(配列番号 3 1) ;

N - イブシロン 1 8 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキ
シ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ} エト
キシ) アセチルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチル] [L y s 1 8 , L e u 1 7 ,
L e u 3 0] h P P 2 - 3 6



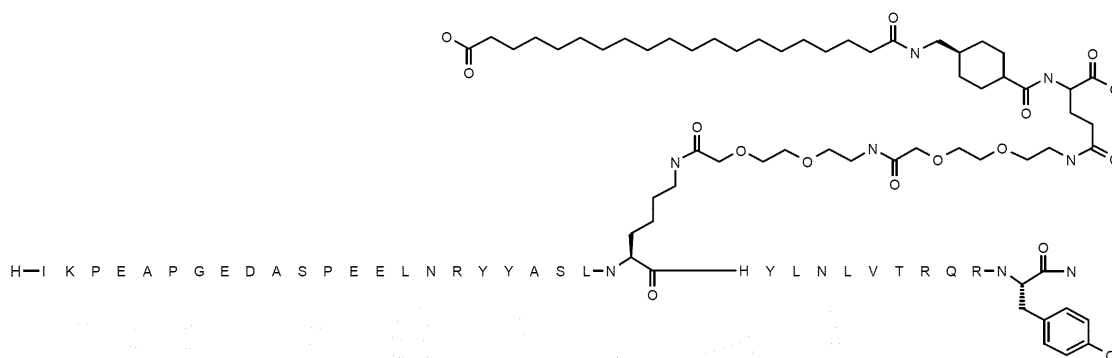
(配列番号 3 2) ;

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4
- ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキ
サンカルボニル} アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ} エトキシ) アセチルアミノ] エ
トキシ} エトキシ) アセチル] h P Y Y 1 8 - 3 6



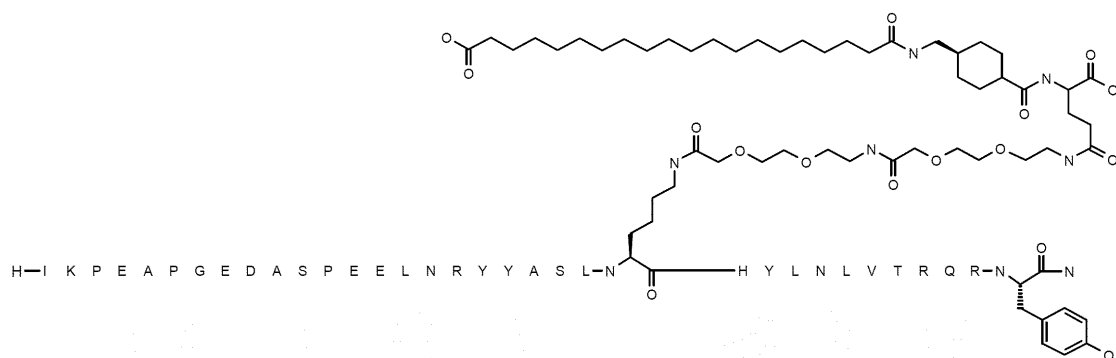
(配列番号 33) ;

N - イプシロン 25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 25] h P Y Y (3 - 36)



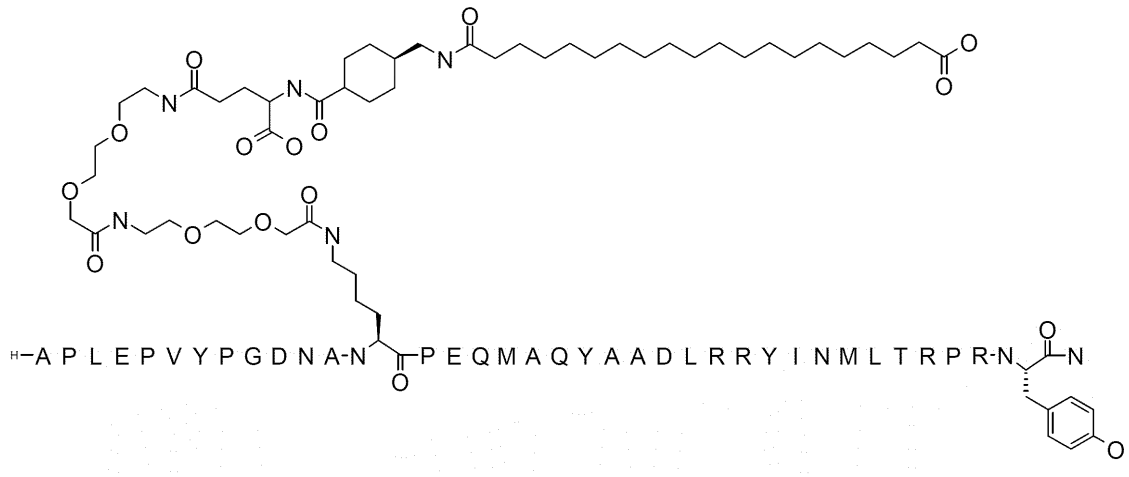
(配列番号 34) ;

N - イプシロン 24 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 24] h P Y Y (3 - 36)



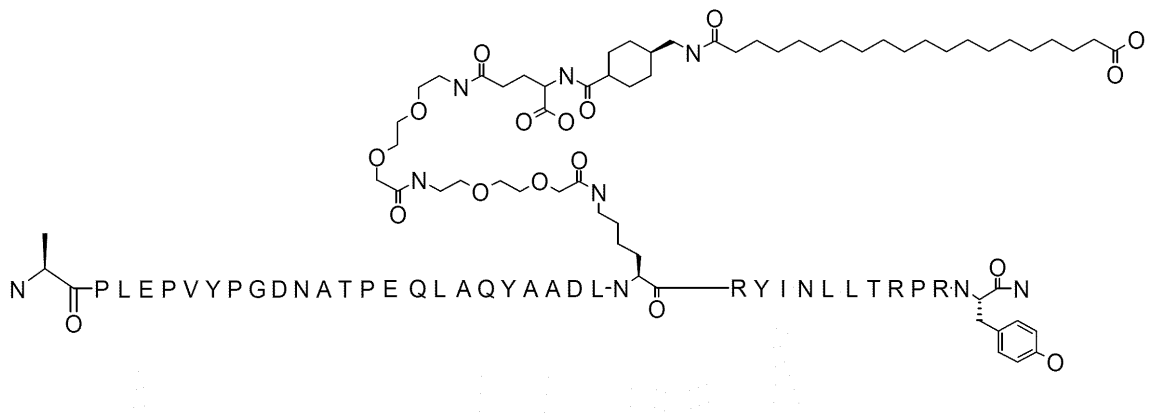
(配列番号 35) ;

N - イプシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 13 , L e u 17 , L e u 30] h P P (1 - 36)



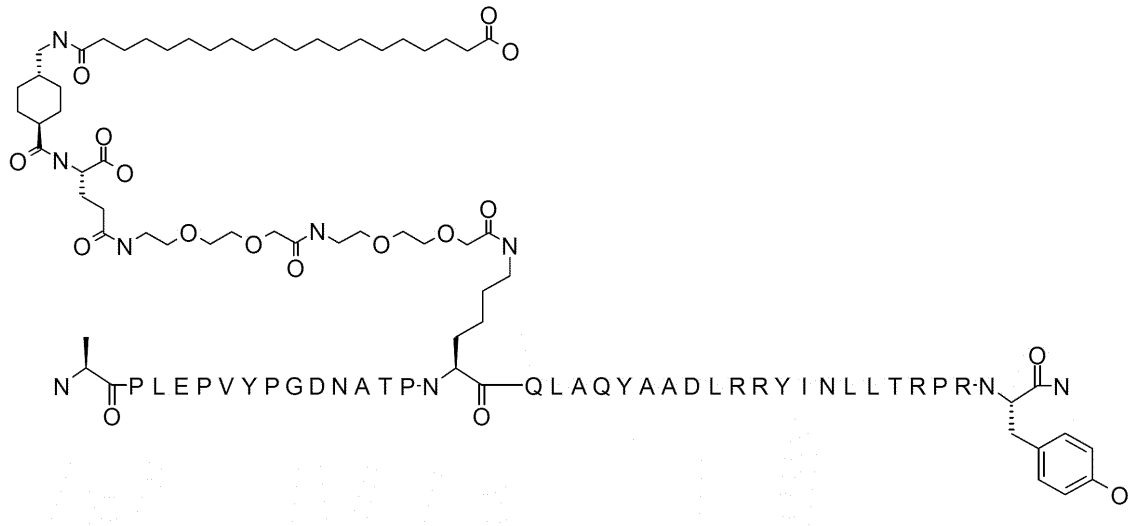
(配列番号 36) ;

N - イブシロン 25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 25 , L e u 30] h P P (1 - 36)



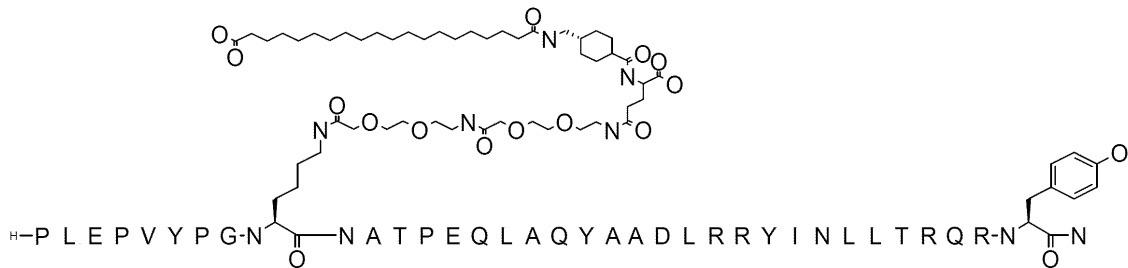
(配列番号 37) ;

N - イブシロン 15 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 15 , L e u 17 , L e u 30] h P P (1 - 36)



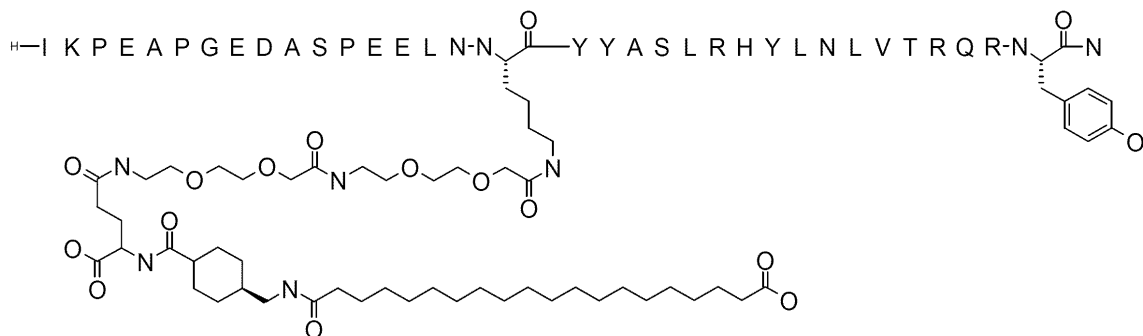
(配列番号 38) ;

N - イブシロン 10 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 10 , L e u 17 , L e u 30 , G l n 34] h P P 2 - 3 6



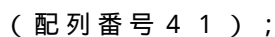
(配列番号 39) ;

N - イブシロン 19 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 19] h P Y Y (3 - 3 6)



(配列番号 40) ;

N - イブシロン 33 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30 , L y s 33] h P P 2 - 3 6

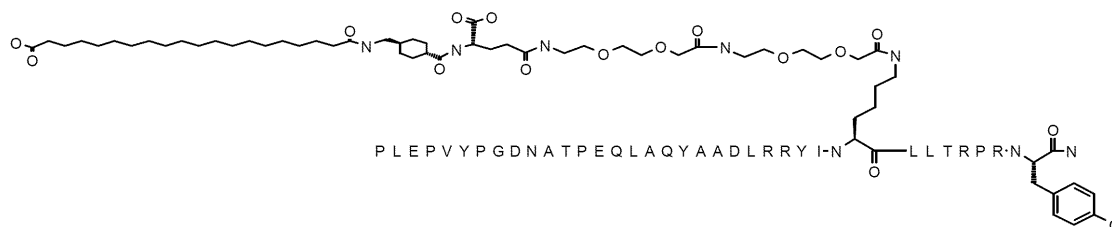
NC(=O)C[C@H](CCCCNC(=O)COCCOCCNC(=O)COCCOCCNC(=O)C[C@H](N)C(=O)P)C(=O)P

(配列番号 4 2) ;

The chemical structure shows a peptide chain with the sequence PLEPVYPGD NATPEQL-N. The N-terminus is modified with a long fatty acid chain (18 carbons) and a benzyl group. The peptide backbone is shown with standard amino acid residues: P, L, E, P, V, Y, P, G, D, N, A, T, P, E, Q, L, and N. The side chains are represented by their respective chemical structures. The fatty acid chain is attached to the N-terminus via an amide bond. The benzyl group is attached to the C-terminus via an amide bond.

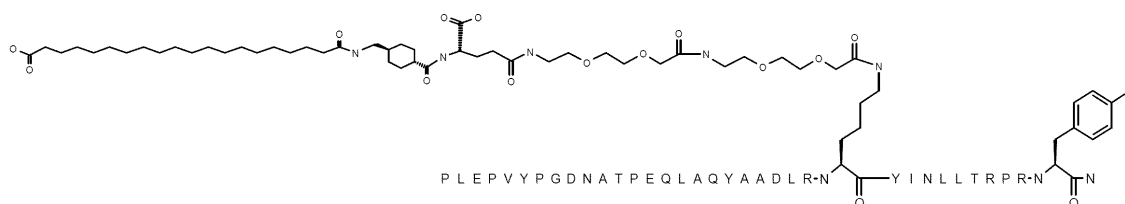
(配列番号 4 3) ;

N - イブシロ 2 9 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(1 9 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサノール } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 1 7 , L y s 2 9 , L e u 3 0] h P P 2 - 3 6



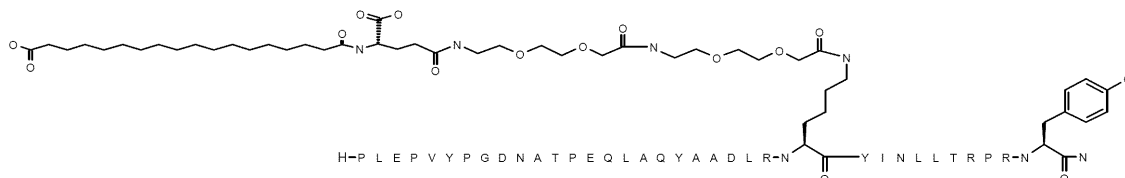
(配列番号 44) ;

N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 26 , L e u 30] h P P 2 - 36



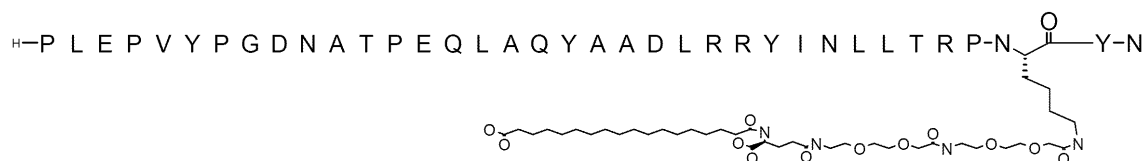
(配列番号 45) ;

N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 26 , L e u 30] h P P 2 - 36



(配列番号 46) ;


N - イブシロン 35 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30 , L y s 35] h P P 2 - 36



(配列番号 47) ;

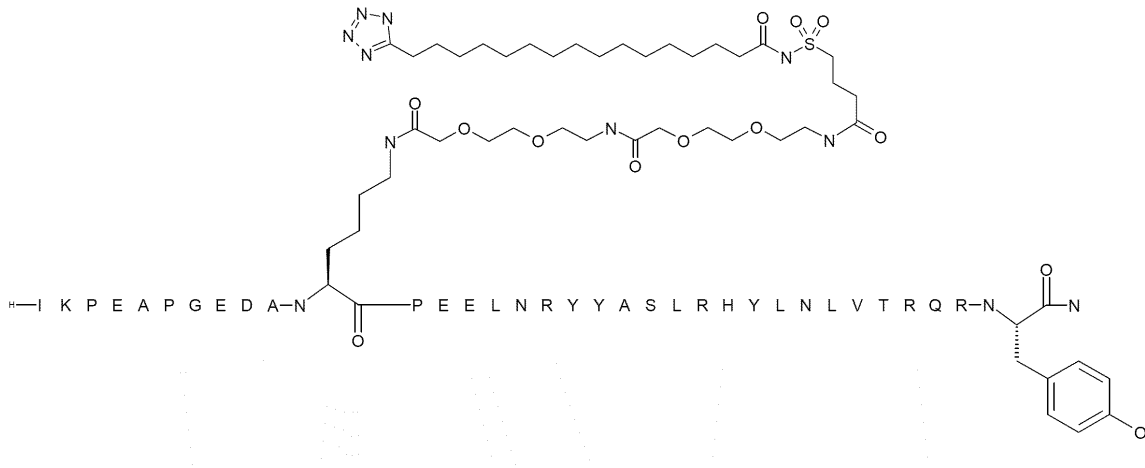
N - イブシロン 35 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30 , L y s 35] h P P 2

[illegible]

P L E P V Y P G D N A T P E Q L A Q Y A A D L-N-

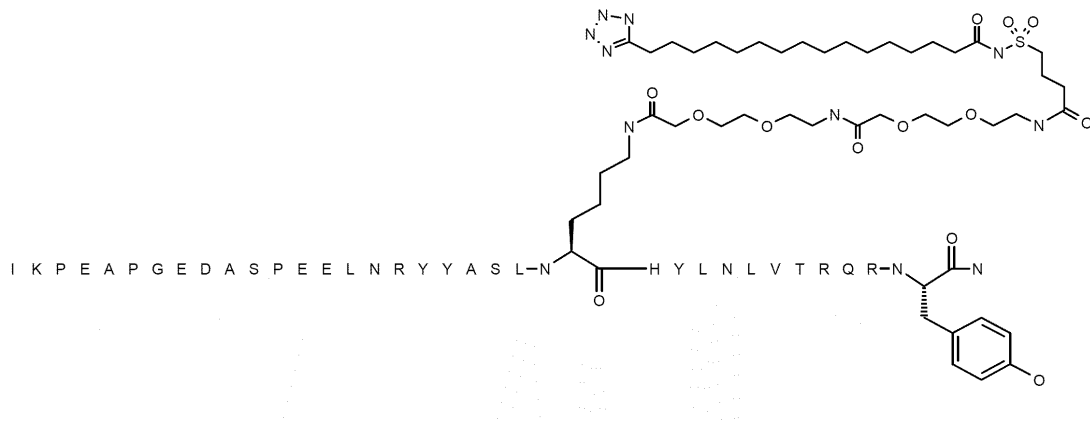
[illegible]

N - イブシロン 13 - [4 - (16 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノ
イルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エト
キシ) アセチル] [L y s 13] P Y Y (3 - 36)



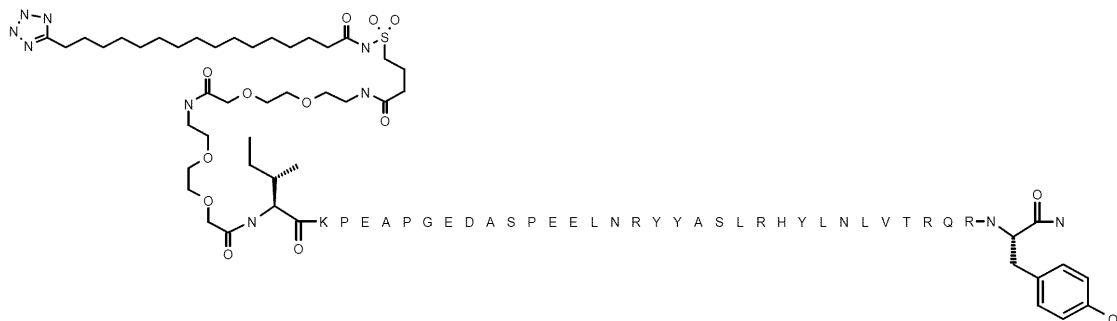
(配列番号 5 1) ;

N - イブシロン 2 5 - [4 - (1 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 2 5] P Y Y (3 - 3 6)



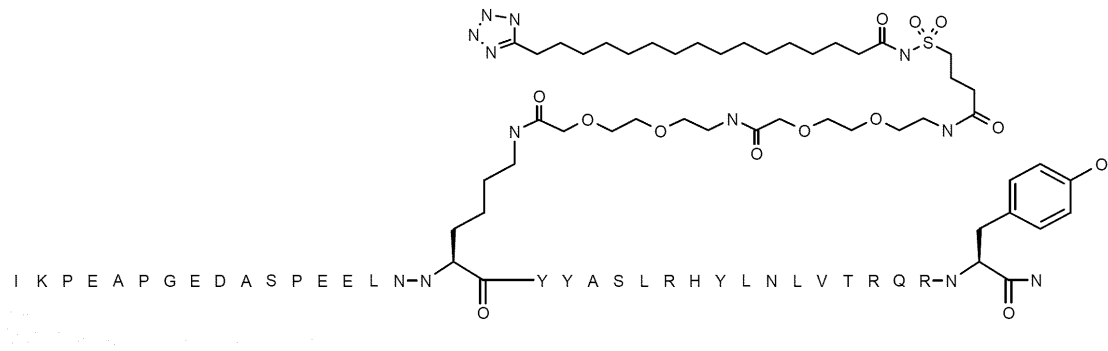
(配列番号 5 2) ;

N - アルファ - [4 - (1 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] P Y Y (3 - 3 6)



(配列番号 5 3) ;

N - アルファ - [4 - (1 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキサデカノイルスルファモイル) ブチリル] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] P Y Y (3 - 3 6)



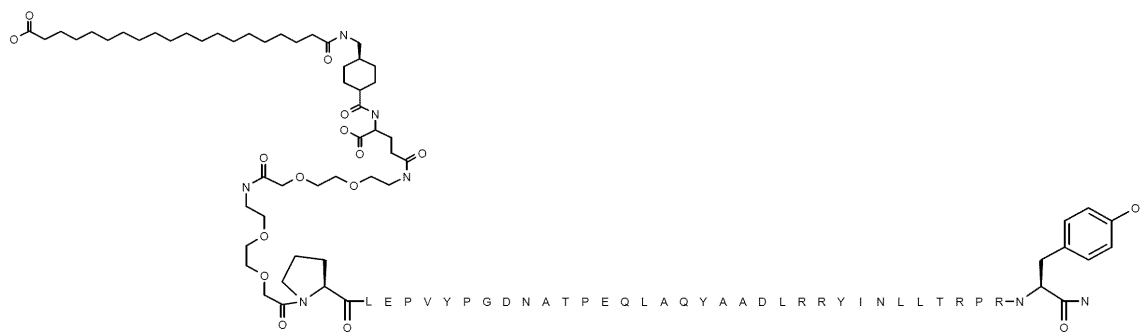
(配列番号 54) ;

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36



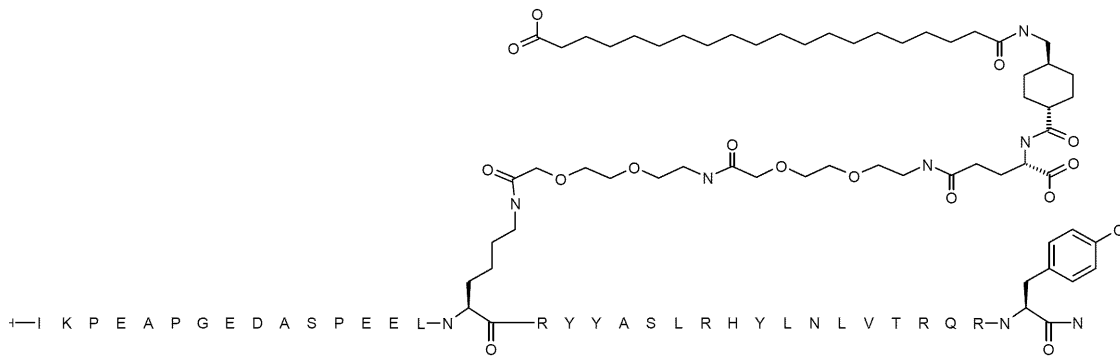
(配列番号 55) ;

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30] h P P 2 - 36



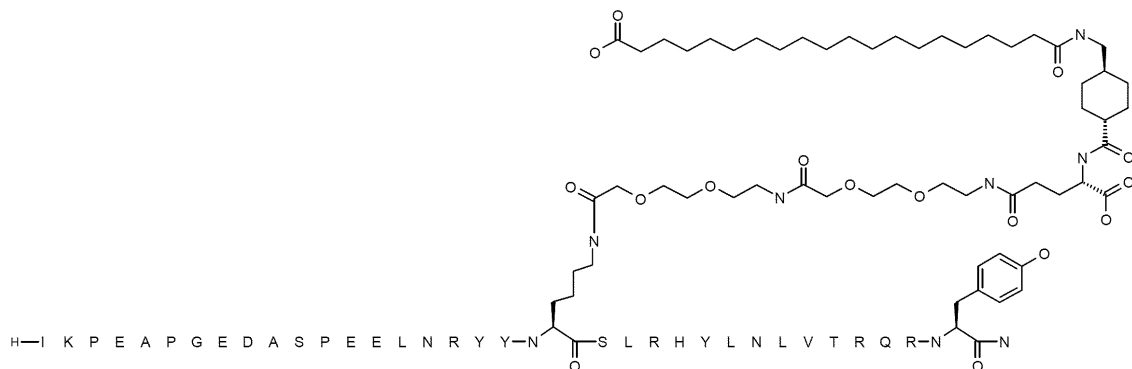
(配列番号 56) ;

N - イプシロン 18 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 18] P Y Y 3 - 36



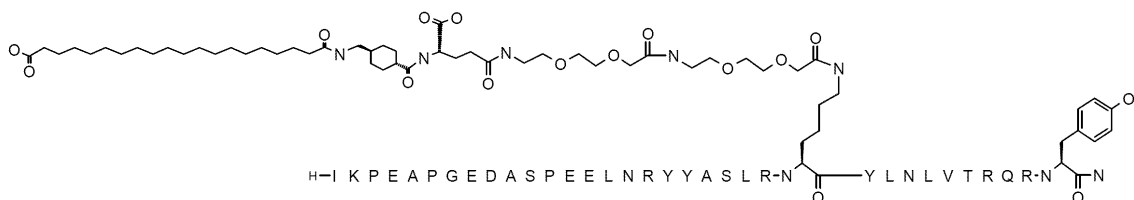
(配列番号 57) ;

N - イブシロン 22 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 22] P Y Y 3 - 3 6



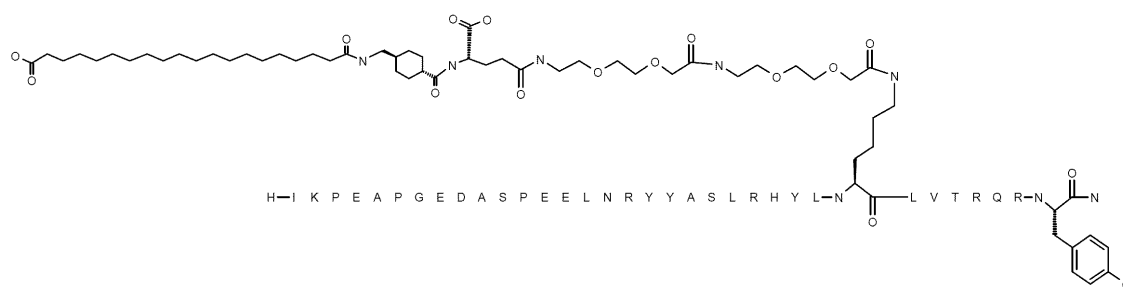
(配列番号 58) ;

N - イブシロン 26 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 26] P Y Y 3 - 3 6



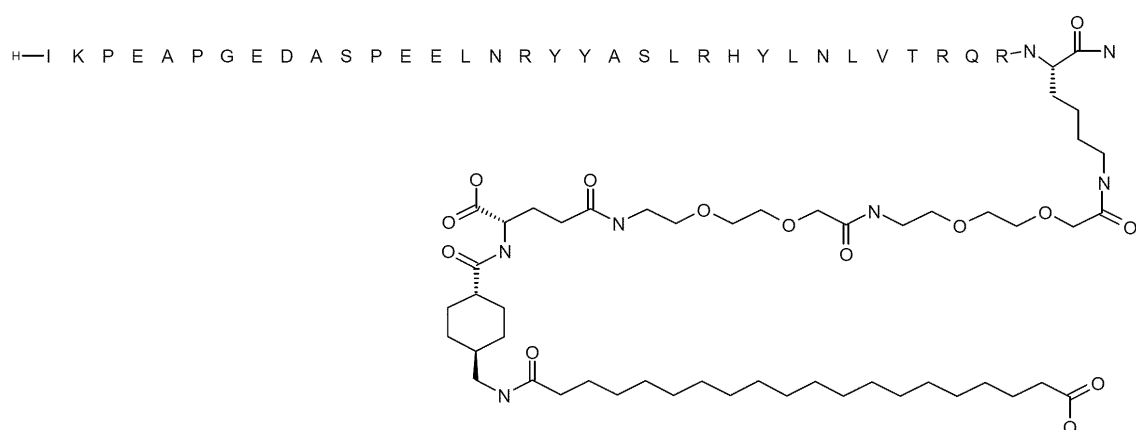
(配列番号 59) ;

N - イブシロン 29 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 29] P Y Y 3 - 3 6



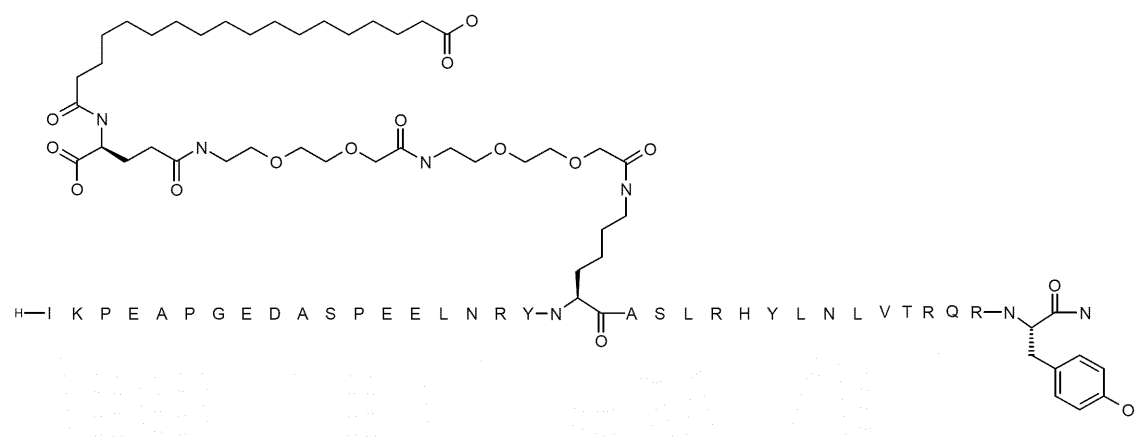
(配列番号 60) ;

N - イプシロン 36 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 36] P Y Y 3 - 36



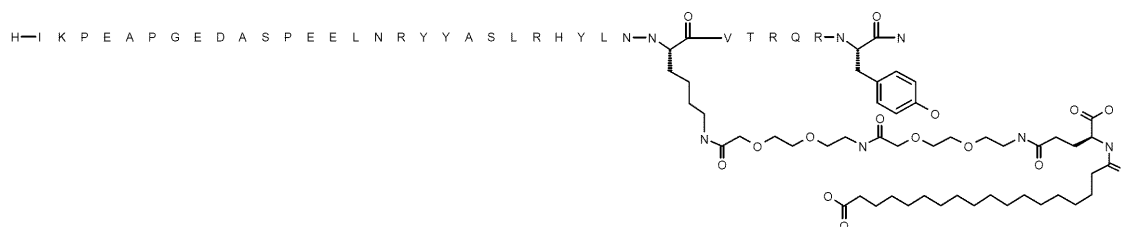
(配列番号 61) ;

N - イプシロン 21 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 21] P Y Y 3 - 36



(配列番号 62) ;

N - イプシロン 30 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 30] P Y Y 3 - 36



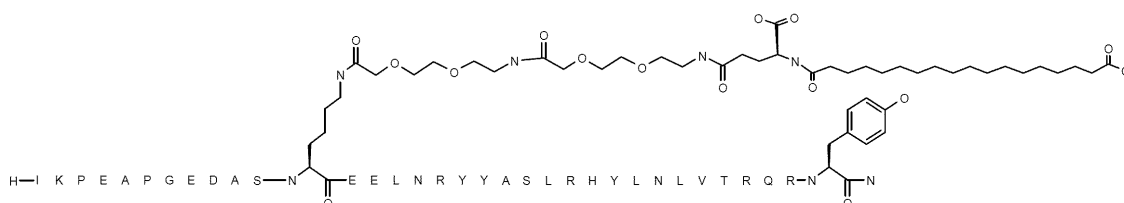
(配列番号 63) ;

N - イプシロン 31 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 31] P Y Y 3 - 36



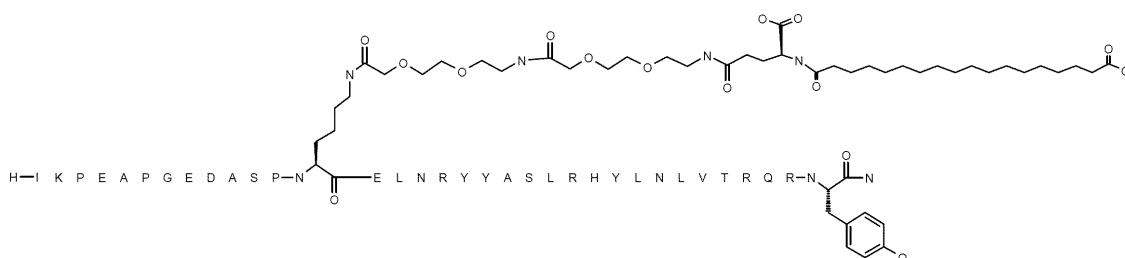
(配列番号 64) ;

N - イプシロン 14 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 14] P Y Y 3 - 36



(配列番号 65) ;

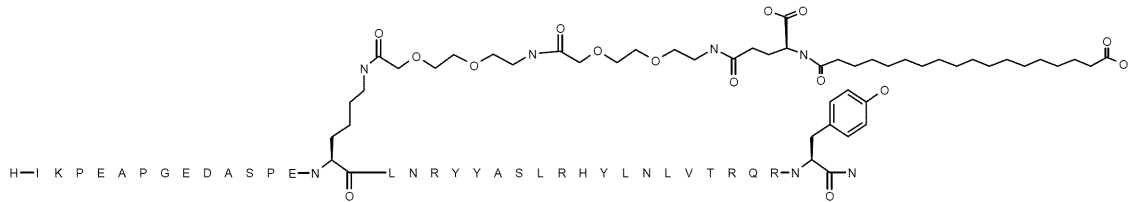
N - イプシロン 15 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 15] P Y Y 3 - 36



(配列番号 66) ;

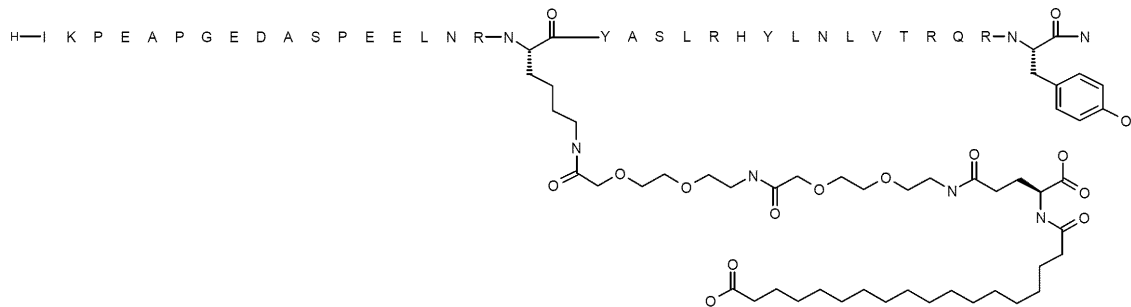
N - イプシロン 16 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 16] P Y Y 3 - 36

6



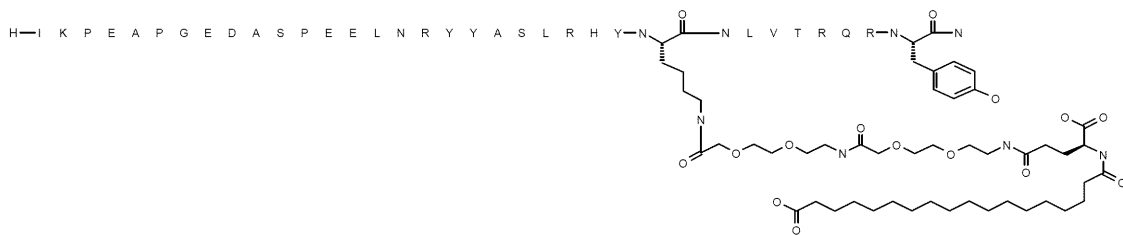
(配列番号 67) ;

N - イブシロン 20 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 20] P Y Y 3 - 36



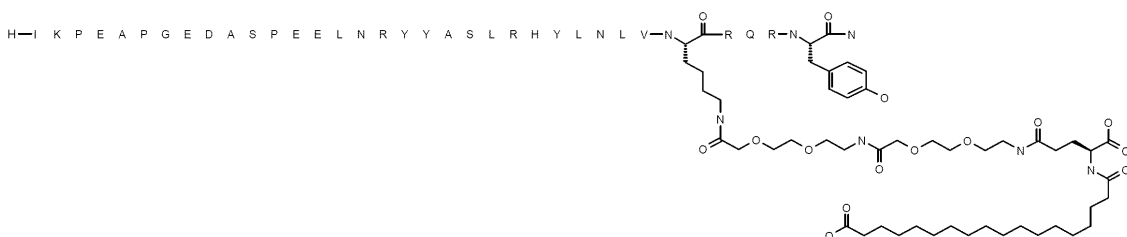
(配列番号 68) ;

N - イブシロン 28 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 28] P Y Y 3 - 36



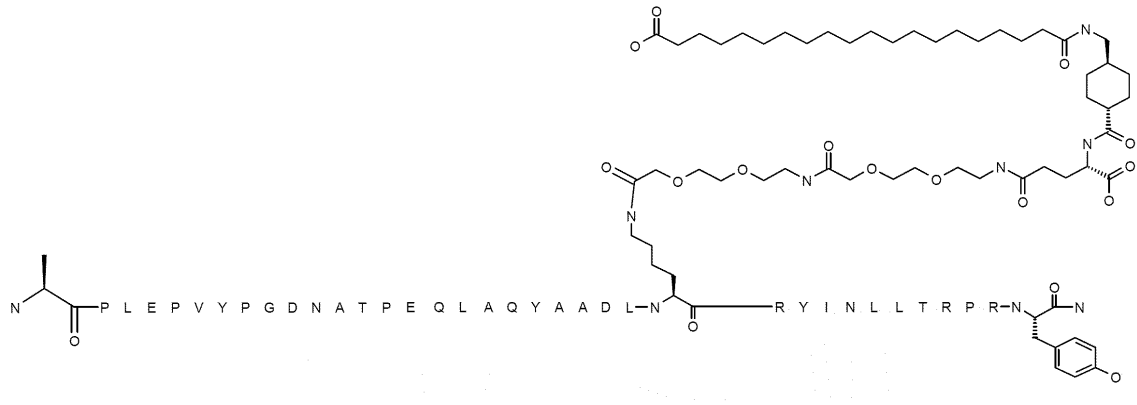
(配列番号 69) ;

N - イブシロン 32 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチル] [L y s 32] P Y Y 3 - 36



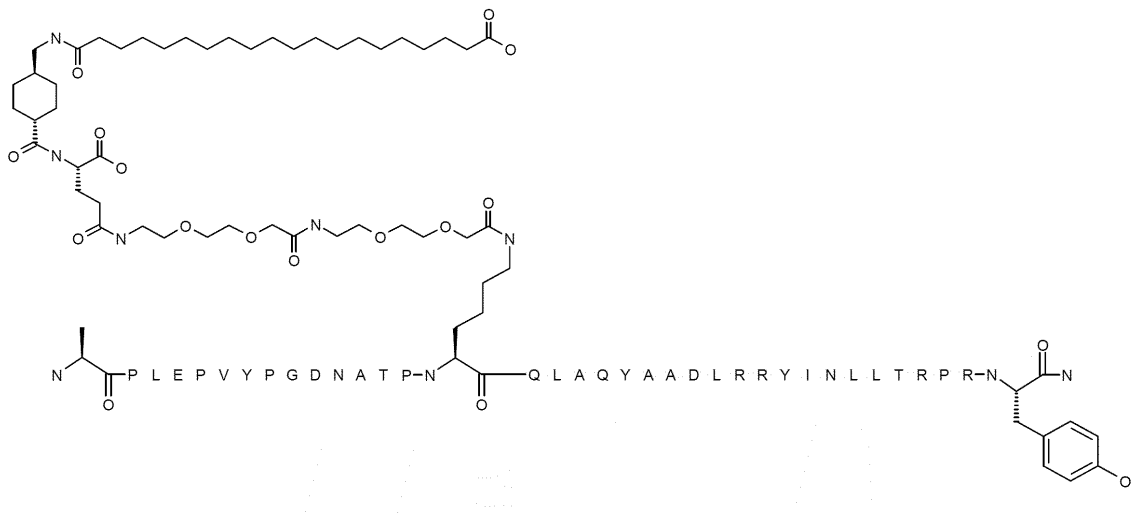
(配列番号 70) ;

N - イブシロン 25 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 25 , L e u 30] P P 1 - 36



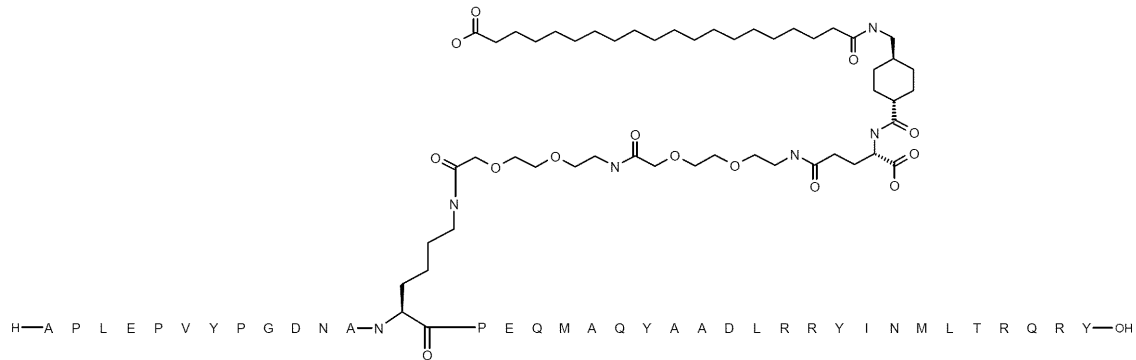
(配列番号 71) ;

N - イブシロン 15 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 15 , L e u 30] P P 1 - 36



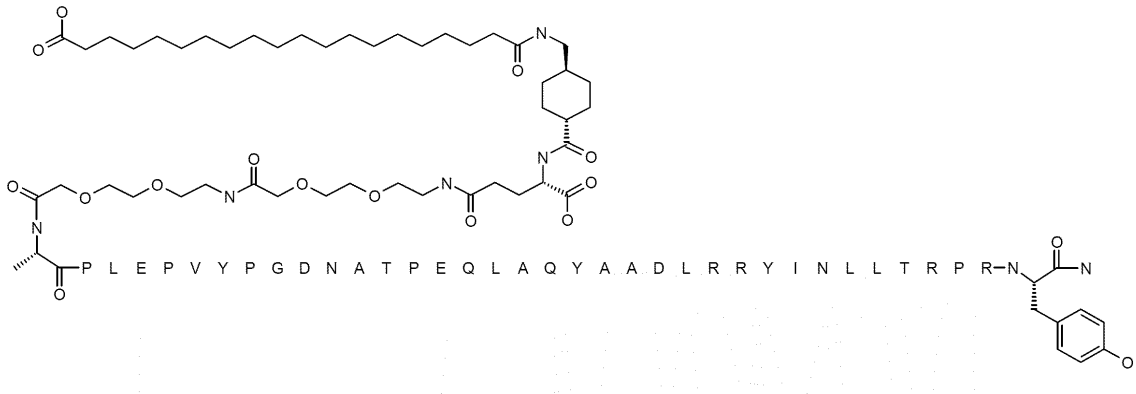
(配列番号 72) ;

N - イブシロン 13 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサンカルボニル } アミノ) ブチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L y s 13 , L e u 30 , G l n 34] P P 1 - 36 酸



(配列番号 74) ; 及び

N - アルファ - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ({ トランス - 4 - [(19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) メチル] シクロヘキサノカルボニル } アミノ) プチリルアミノ] - エトキシ } エトキシ) アセチルアミノ] エトキシ } エトキシ) アセチル] [L e u 17 , L e u 30] P P 1 - 36



(配列番号 75)

からなる群から選択される請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログ。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 の何れか一項に記載された P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログと一又は複数の薬学的賦形剤を含有する組成物。

【請求項 12】

2 型糖尿病、肥満症又は肥満関連疾患、例えば食物摂取の減少のような Y レセプター調節に応答性である症状の治療のための医薬の調製における請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログの使用。

【請求項 13】

投与計画が、一日一回、週一回、月二回、又は月一回からなる群から選択される請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の P Y Y 又は P P ペプチド誘導体又はそのアナログを含有する、2 型糖尿病、肥満症又は肥満関連疾患、例えば食物摂取の減少のような Y レセプター調節に応答性である症状の治療のための医薬。

【請求項 15】

投与計画が、一日一回、週一回、月二回、又は月一回からなる群から選択される請求項 14 に記載の医薬。