

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第6930919号  
(P6930919)

(45) 発行日 令和3年9月1日 (2021. 9. 1)

(24) 登録日 令和3年8月16日 (2021. 8. 16)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 K 14/00 (2006. 01)	C O 7 K 14/00 Z N A
A 6 1 K 38/10 (2006. 01)	A 6 1 K 38/10
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 1/00 (2006. 01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04 (2006. 01)	A 6 1 P 1/04

請求項の数 25 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-557067 (P2017-557067)	(73) 特許権者	511039371
(86) (22) 出願日	平成28年4月29日 (2016. 4. 29)		アイアンウッド ファーマシューティカル
(65) 公表番号	特表2018-519254 (P2018-519254A)		ズ インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成30年7月19日 (2018. 7. 19)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/030061		1 4 2, ケンブリッジ, ビニー スト
(87) 国際公開番号	W02016/178979		リート 3 O 1
(87) 国際公開日	平成28年11月10日 (2016. 11. 10)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成31年4月22日 (2019. 4. 22)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/156, 077	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成27年5月1日 (2015. 5. 1)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	キュリー, マーク ジー.
前置審査			アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1
			5 6 4, スターリング, ホール アベ
			ニュー 1 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸洗浄及び胃腸障害の治療のための組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩であって、前記ペプチドは、アミノ酸配列  
【化 4 3】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub>  
Ala<sub>15</sub> Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

を含み；式中、

X a a<sub>1</sub> は、欠如しており；  
X a a<sub>2</sub> は、欠如しており；  
X a a<sub>3</sub> は、欠如しており；  
X a a<sub>4</sub> は、欠如しており；  
X a a<sub>5</sub> は、欠如しており；  
X a a<sub>6</sub> は、欠如しており；  
X a a<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン (C t h)、またはアリルグリシン (A g) であり；  
；  
X a a<sub>8</sub> は、C y s、またはシスタチオニン (C t h) であり；

X a a <sub>9</sub> は、G l uであり；  
 X a a <sub>10</sub> は、L e uであり；  
 X a a <sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン（P e n）であり；  
 X a a <sub>12</sub> は、C y s、またはアシルグリシン（A g）であり；  
 X a a <sub>13</sub> は、A s nまたはL e uであり；  
 X a a <sub>14</sub> は、P r o、またはV a lであり；  
 X a a <sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、またはC t hであり；  
 X a a <sub>17</sub> は、T y r、またはT h rであり；  
 X a a <sub>19</sub> は、C y s、A g、またはP e nであり；  
 X a a <sub>20</sub> は、T y rでありまたは欠如しており；  
 X a a <sub>21</sub> は、欠如しておりまたはA s nであり；  
 前記ペプチドは、X a a <sub>7</sub> 及びX a a <sub>12</sub>、X a a <sub>8</sub> 及びX a a <sub>16</sub>、ならびにX a a <sub>11</sub> 及びX a a <sub>19</sub> の間に共有結合を含有し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：  
 【化44】

10

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

20

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH.

を含む、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項2】

N末は、酢酸、ペンテン酸、ピオチン、4-M e p i p、C 1 2アルキルカルボン酸、C 1 4アルキルカルボン酸、C 1 6アルキルカルボン酸、またはC 1 8アルキルカルボン酸でカップリングされている、請求項1に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

C末はアミド化されている、請求項1または2のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

X a a <sub>7</sub> 及びX a a <sub>12</sub> は両方ともA gであり、かつジカルバ結合がA g <sub>7</sub> 及びA g <sub>1</sub>

50

<sub>2</sub> の間に存在している；

X a a<sub>7</sub> 及び X a a<sub>12</sub> は両方とも C y s であり、かつジスルフィド結合が C y s<sub>7</sub> 及び C y s<sub>12</sub> の間に存在している；

X a a<sub>8</sub> 及び X a a<sub>16</sub> は両方とも C y s であり、かつジスルフィド結合が C y s<sub>8</sub> 及び C y s<sub>16</sub> の間に存在している；

X a a<sub>7</sub> は C t h であり、かつ X a a<sub>12</sub> は C y s であり、かつ結合が C t h<sub>7</sub> 及び C y s<sub>12</sub> の間に存在している；

X a a<sub>8</sub> は C t h であり、かつ X a a<sub>16</sub> は C y s であり、かつ結合が C t h<sub>8</sub> 及び C y s<sub>16</sub> の間に存在している；

X a a<sub>11</sub> 及び X a a<sub>19</sub> は C y s であり、かつジスルフィド結合が C y s<sub>11</sub> 及び C y s<sub>19</sub> の間に存在している；または

それらの任意の組み合わせである

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

前記ペプチドは、アミノ酸配列：

【化 4 5】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 20

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または 30

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

を含む、請求項 1 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩であって、前記ペプチドは、アミノ酸配列

【化 4 9】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub> 40

Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

、または薬学的に許容されるその塩からなり；式中、

X a a<sub>1</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>2</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>3</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>4</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>5</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>6</sub> は、欠如しており；  
 X a a<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、またはアリルグリシン（A g）であり；  
 ；  
 X a a<sub>8</sub> は、C y s、またはシスタチオニン（C t h）であり；  
 X a a<sub>9</sub> は、G l uであり；  
 X a a<sub>10</sub> は、L e uであり；  
 X a a<sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン（P e n）であり；  
 X a a<sub>12</sub> は、C y s、またはアリルグリシン（A g）であり；  
 X a a<sub>13</sub> は、A s nまたはL e uであり；  
 X a a<sub>14</sub> は、P r o、またはV a lであり；  
 X a a<sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、またはC t hであり；  
 X a a<sub>17</sub> は、T y r、またはT h rであり；  
 X a a<sub>19</sub> は、C y s、A g、またはP e nであり；  
 X a a<sub>20</sub> は、T y rでありまたは欠如しており；  
 X a a<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはA s nであり；  
 式中、少なくとも1つのX a aは、C t h、A g、またはP e nであり；かつ  
 前記ペプチドは、X a a<sub>7</sub> 及びX a a<sub>12</sub>、X a a<sub>8</sub> 及びX a a<sub>16</sub>、ならびにX a a<sub>11</sub> 及びX a a<sub>19</sub> の間に共有結合を含有し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：  
 【化50】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH.

を含む、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

N末は、酢酸、ペンテン酸、ピオチン、4-M e p i p、C 1 2アルキルカルボン酸、  
 C 1 4アルキルカルボン酸、C 1 6アルキルカルボン酸、またはC 1 8アルキルカルボン  
 酸でカップリングされている、請求項6に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその  
 塩。

## 【請求項 8】

C 末はアミド化されている、請求項 6 または 7 のいずれか 1 項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 9】

X a a<sub>7</sub> 及び X a a<sub>12</sub> は両方とも A g であり、かつジカルバ結合が A g<sub>7</sub> 及び A g<sub>12</sub> の間に存在している；  
 X a a<sub>7</sub> 及び X a a<sub>12</sub> は両方とも C y s であり、かつジスルフィド結合が C y s<sub>7</sub> 及び C y s<sub>12</sub> の間に存在している；  
 X a a<sub>8</sub> 及び X a a<sub>16</sub> は両方とも C y s であり、かつジスルフィド結合が C y s<sub>8</sub> 及び C y s<sub>16</sub> の間に存在している；  
 X a a<sub>7</sub> は C t h であり、かつ X a a<sub>12</sub> は C y s であり、かつ結合が C t h<sub>7</sub> 及び C y s<sub>12</sub> の間に存在している；  
 X a a<sub>8</sub> は C t h であり、かつ X a a<sub>16</sub> は C y s であり、かつ結合が C t h<sub>8</sub> 及び C y s<sub>16</sub> の間に存在している；  
 X a a<sub>11</sub> 及び X a a<sub>19</sub> は C y s であり、かつジスルフィド結合が C y s<sub>11</sub> 及び C y s<sub>19</sub> の間に存在している；または  
 それらの任意の組み合わせである

請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 10】

前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 5 1】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

からなる、請求項 6 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 11】

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリアを含む薬学的組成物であって、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 5 6】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>

Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

10

20

30

40

50

を含み；式中、

X a a<sub>1</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>2</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>3</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>4</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>5</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>6</sub> は、欠如しており；

X a a<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h )、またはアシルグリシン ( A g ) であり；

X a a<sub>8</sub> は、C y s、またはシスタチオニン ( C t h ) であり；

X a a<sub>10</sub> は、L e u であり；

X a a<sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン ( P e n ) であり；

X a a<sub>12</sub> は、C y s、またはアシルグリシン ( A g ) であり；

X a a<sub>13</sub> は、A s n または L e u であり；

X a a<sub>14</sub> は、P r o、または V a l であり；

X a a<sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、または C t h であり；

X a a<sub>17</sub> は、T y r、または T h r であり；

X a a<sub>19</sub> は、C y s、A g、または P e n であり；

X a a<sub>20</sub> は、T y r でありまたは欠如しており；

X a a<sub>21</sub> は、欠如しておりまたは A s n であり；

前記ペプチドは、X a a<sub>7</sub> 及び X a a<sub>12</sub>、X a a<sub>8</sub> 及び X a a<sub>16</sub>、ならびに X a a<sub>11</sub> 及び X a a<sub>19</sub> の間に共有結合を含有し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

【化52】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH.

を含む、前記薬学的組成物。

## 【請求項 12】

前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 57】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

10

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

20

からなる、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

前記ペプチドのN末は、酢酸、ペンテン酸、4-Mepip、C12アルキルカルボン酸、C14アルキルカルボン酸、C16アルキルカルボン酸、もしくはC18アルキルカルボン酸でキャッピングされている；前記ペプチドのC末はアミド化されている；またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 11～12のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 14】

前記薬学的組成物は固形剤形である、請求項 11～12のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

30

## 【請求項 15】

前記薬学的組成物は経口用固形剤形として製剤化されている、請求項 14 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 16】

結腸内視鏡処置のための準備において対象の結腸を洗浄するための結腸洗浄組成物であって、前記結腸洗浄組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリア、及びペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 62】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>

Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

40

を含み；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>5</sub> は、欠如しており；

50

X a a<sub>6</sub> は、欠如しており；  
 X a a<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、またはアリルグリシン（A g）であり；  
 ；  
 X a a<sub>8</sub> は、C y s、またはシスタチオニン（C t h）であり；  
 X a a<sub>10</sub> は、L e uであり；  
 X a a<sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン（P e n）であり；  
 X a a<sub>12</sub> は、C y s、またはアリルグリシン（A g）であり；  
 X a a<sub>13</sub> は、A s nまたはL e uであり；  
 X a a<sub>14</sub> は、P r o、またはV a lであり；  
 X a a<sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、またはC t hであり；  
 X a a<sub>17</sub> は、T y r、またはT h rであり；  
 X a a<sub>19</sub> は、C y s、A g、またはP e nであり；  
 X a a<sub>20</sub> は、T y rでありまたは欠如しており；  
 X a a<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはA s nであり；  
 前記ペプチドは、X a a<sub>7</sub> 及びX a a<sub>12</sub>、X a a<sub>8</sub> 及びX a a<sub>16</sub>、ならびにX a a<sub>1</sub>  
 及びX a a<sub>19</sub> の間に共有結合を含有し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：  
 【化53】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH.

を含む、前記組成物。

#### 【請求項17】

前記対象の前記結腸を実質的に洗浄するために、前記対象に有効な第一の用量の前記結腸洗浄組成物が経口でまたは直腸に投与され、前記対象に有効な第二の用量の前記結腸洗浄組成物が投与されることを特徴とする、請求項16に記載の結腸洗浄組成物。

#### 【請求項18】

有効な第一の用量を投与した次の朝に有効な第二の用量が投与されることを特徴とする、請求項17に記載の結腸洗浄組成物。



## 【請求項 19】

前記結腸洗浄組成物は、アミノ酸配列：

## 【化 63】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

10

20

を含むペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 16 に記載の結腸洗浄組成物。

## 【請求項 20】

前記ポリペプチドをコードする核酸分子を持する細胞を提供すること、前記ペプチドが発現される条件下で前記細胞を培養すること、及び前記発現したペプチドを単離することを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチドを産生する方法。

## 【請求項 21】

前記ペプチドを化学的に合成すること、及び前記合成されたペプチドを精製することを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチドを産生する方法。

30

## 【請求項 22】

対象における胃腸または内臓の障害を治療するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチドを含む組成物。

## 【請求項 23】

対象における結腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌 (HNPCC)、リンチ症候群、胃不全麻痺 (GP)、ポリープ、痛み、広汎性腹痛、術後イレウス、オピオイド誘導性便秘、機能性ディスぺプシア、S U D D (症候性単純性憩室疾患) 及び S C A D (憩室症に伴う分節性結腸炎)、憩室症を含むがそれらに限定されない憩室疾患、下痢優位型過敏性腸症候群、過敏性腸症候群 (s y n d r o m) (I B S) に伴う痛み、潰瘍性結腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、炎症性腸疾患 (I B D)、慢性または急性の放射線直腸障害、直腸痛、慢性直腸神経痛、一過性直腸神経痛、肛門痛、慢性裂肛、術後肛門痛、過活動膀胱症候群、腹圧性尿失禁、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、結腸直腸癌、癌に伴う痛み、広汎性骨盤痛、子宮内膜症、睾丸痛、慢性前立腺炎、前立腺痛、ヴルヴォディニア、尿道症候群、陰茎痛、肛門周囲痛、ならびに他の胃腸及び内臓の障害より選択される障害を治療するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のペプチドを含む組成物であって、前記組成物が前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

40

## 【請求項 24】

前記対象に、オピオイド、トラマドール、 $\alpha$ -3 アドレナリン受容体アゴニスト、抗コリン剤、及び三環系抗うつ薬より選択される活性成分を含む薬学的組成物がさらに投与されることを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

50

## 【請求項 25】

結腸内視鏡処置のための準備において対象における結腸を洗浄することにおける使用のための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリア、及びペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 68】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>  
Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

10

を含み；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>5</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>6</sub> は、欠如しており；

Xaa<sub>7</sub> は、Cys、シスタチオニン（Cth）、またはアリルグリシン（Ag）であり 20

；

Xaa<sub>8</sub> は、Cys、またはシスタチオニン（Cth）であり；

Xaa<sub>10</sub> は、Leuであり；

Xaa<sub>11</sub> は、Cys、Ag、またはペニシラミン（Pen）であり；

Xaa<sub>12</sub> は、Cys、またはアリルグリシン（Ag）であり；

Xaa<sub>13</sub> は、AsnまたはLeuであり；

Xaa<sub>14</sub> は、Pro、またはValであり；

Xaa<sub>16</sub> は、Cys、Ag、Pen、またはCthであり；

Xaa<sub>17</sub> は、Tyr、またはThrであり；

Xaa<sub>19</sub> は、Cys、Ag、またはPenであり； 30

Xaa<sub>20</sub> は、Tyrでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはAsnであり；

前記ペプチドは、Xaa<sub>7</sub> 及びXaa<sub>12</sub>、Xaa<sub>8</sub> 及びXaa<sub>16</sub>、ならびにXaa<sub>11</sub> 及びXaa<sub>19</sub> の間に共有結合を含有し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 6 9】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;または  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH.

10

20

を含む、前記薬学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

30

## 発明の分野

本発明は、結腸洗浄、ならびに胃腸管及び他の内臓器官の障害の治療のためのペプチド、組成物、及び方法に関する。

## 【0002】

## 優先権の主張

本出願は、米国特許法第119条(e)の下で、2015年5月1日に提出された米国仮特許出願第62/156,077号に対する優先権を主張するものであり、その全内容は参照により本明細書によって組み入れられる。

## 【0003】

## 配列表

40

本出願は、2016年4月28日に作成されかつ本明細書とともに電子的に提出された「IW154PCT1Sequence\_ST25.txt」(45.1キロバイト)と題された配列表を参照によりその全体として組み入れる。

## 【背景技術】

## 【0004】

## 背景

米国では、およそ1500万件の結腸内視鏡が毎年実施され、そのすべては適正な結腸の準備を要する。約20%の結腸内視鏡において、不適正な腸の準備が報告されている。不適正な腸の準備は、より低い腺腫検出、より長い処置時間、及び検査間のより短い間隔をもたらす。結果として、患者の幅広い集団が、結腸内視鏡を確実にかつ有効に受け

50

て、結腸癌のリスクを低下させることを可能にする、安全で、有効で、かつ十分に耐容性を示す結腸の準備の必要性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

概要

本発明は、結腸洗浄治療、ならびに本明細書において記載される他の病状及び障害のためのペプチド、組成物、及び関連方法を特色とする。一実施形態において、ペプチドを用いて、結腸内視鏡治療のための対象物を調製し得る。一部の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容される塩を用いて、腸の外科手術などの外科手術のための対象物を調製し得る。他の実施形態において、ペプチドを用いて、結腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌（HNPCC）、すなわちリンチ症候群、胃不全麻痺（GP）、ポリープ、痛み、広汎性腹痛、術後イレウス、オピオイド誘導性便秘、機能性ディスぺプシア、SIDD（症候性単純性憩室疾患）及びSCAD（憩室症に伴う分節性結腸炎）、憩室症を含むがそれらに限定されない憩室疾患、下痢優位型過敏性腸症候群、過敏性腸症候群（syndrom）（IBS）に伴う痛み、潰瘍性結腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、慢性または急性の放射線直腸障害、直腸痛、慢性直腸神経痛、一過性直腸神経痛、肛門痛、慢性裂肛、術後肛門痛、過活動膀胱症候群、腹圧性尿失禁、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、結腸直腸癌、癌に伴う痛み、広汎性骨盤痛、子宮内膜症、睾丸痛、慢性前立腺炎、前立腺痛、ウルヴォディニア、尿道症候群、陰茎痛、肛門周囲痛、ならびに他の胃腸及び内臓の障害を治療し得る。

【0006】

本発明の一態様は、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を提供し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

【化1】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>

Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

、または薬学的に許容されるその塩を含み；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、BEでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、BK、Asnでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、Asn、Serでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、Serでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>5</sub> は、Ser、Asn、Ile、BEでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>6</sub> は、Tyr、Asp、4-フルオロフェニルアラニン（（4-F）Phe）、BKでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>7</sub> は、Cys、シスタチオニン（Cth）、アリルグリシン（Ag）、Hag、またはAspであり；

Xaa<sub>8</sub> は、Cys、シスタチオニン（Cth）、ペニシラミン（Pen）、またはアリルグリシン（Ag）であり；

Xaa<sub>9</sub> は、Glu、Asp、Ser、Thr、またはGlnであり；

Xaa<sub>10</sub> は、Leu、シクロヘキシルアラニン（Cha）、Phe、または4-フルオロフェニルアラニン（（4-F）Phe）であり；

Xaa<sub>11</sub> は、Cys、Ag、またはペニシラミン（Pen）であり；

Xaa<sub>12</sub> は、Cys、アリルグリシン（Ag）、Hag、Cth、Dpr、またはValであり；

Xaa<sub>13</sub> は、AsnまたはLeuであり；

Xaa<sub>14</sub> は、Pro、Val、サルコシン（Sar）、Leu、またはヒドロキシプロリン（OH-Pro）であり；

Xaa<sub>16</sub> は、Cys、Ag、Pen、またはCthであり；

10

20

30

40

50

Xaa<sub>17</sub>は、Tyr、Thr、シクロヘキシルアラニン(Cha)、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、Phe、Ser、またはAlaであり；

Xaa<sub>19</sub>は、Cys、Ag、またはPenであり；

Xaa<sub>20</sub>は、Tyr、Leu、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、D-Tyr、N-メチルTyr(Nme-Tyr)でありまたは欠如しており；

Xaa<sub>21</sub>は、欠如しておりまたはAsnであり；

式中、少なくとも1つのXaaは、BE、BK、(4-F)Phe、Cth、Ag、Hag、Pen、Cha、Sar、Dpr、またはOH-Proであり；かつ

前記ペプチドは、Xaa<sub>7</sub>及びXaa<sub>12</sub>、Xaa<sub>8</sub>及びXaa<sub>16</sub>、ならびにXaa<sub>11</sub>及びXaa<sub>19</sub>の間に共有結合を含有する。 10

【0007】

本発明の第二の態様は、本発明のペプチドを含む薬学的組成物を提供する。

【0008】

本発明の第三の態様は、本発明に従った薬学的組成物を投与することを含む、胃腸障害を治療するための方法を提供する。本発明に従った薬学的組成物は、結腸内視鏡、または胃腸障害及び痛みの治療のための調製物として用いられ得る。一部の実施形態において、組成物は固体の経口組成物である。

【0009】

本発明の1つまたは複数の実施形態についての詳細は、付随する説明に明記されている。 20

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】代表的なペプチドに関する活性及び安定性の結果を解説する。

【図2】SEQ ID NO: 3~7に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図3】SEQ ID NO: 8~10に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図4】SEQ ID NO: 12~13及び23~27に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を提示する。 30

【図5】SEQ ID NO: 28~34に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図6】SEQ ID NO: 35~37、39、及び44に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図7】SEQ ID NO: 2及び40~42に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図8】SEQ ID NO: 43に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図9】SEQ ID NO: 44~47に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。 40

【図10】SEQ ID NO: 45、48、及び51~52に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図11】SEQ ID NO: 12、13、27、47、及び53に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図12】オリジナルの試験、オリジナルの試験の反復、及び2回目の計量とともに、SEQ ID NO: 47に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図13】SEQ ID NO: 54~59に関するGC-C活性の解析のための、T84細胞アッセイにおけるcGMP蓄積の結果を解説する。

【図14】SEQ ID NO: 60~64に関するGC-C活性の解析のための、T8 50

4 細胞アッセイにおける c G M P 蓄積の結果を解説する。

【図 15】S E Q I D N O : 6 2 及び 4 7 に関するインビボラット十二指腸ループアッセイの結果を解説する。

【図 16】S E Q I D N O : 6 2 及び 4 7 に関するラット十二指腸ループ容量試験の結果を解説する。

【図 17】S T コアと比較した、S E Q I D N O : 2 及び 4 7 に関するマウス消化管輸送 ( m G I T ) アッセイの結果を解説する。

【図 18】S E Q I D N O : 6 7 及び 6 9 に関するインビボ結紮ラットループアッセイの結果を解説する。

【図 19】S E Q I D N O : 6 7 及び 6 9 に関するインビボ結紮ラットループ容量試験の結果を解説する。

【図 20】S E Q I D N O : 2、2 6、4 3、4 7、及び 5 3 に関するインビトロラット腸液 ( R I F ) アッセイの結果を提示する。

【図 21】S E Q I D N O : 6 0 ~ 6 6 に関するインビトロ R I F アッセイの結果を提示する。

【図 22】S E Q I D N O : 4 7、6 2、6 7、及び 6 9 に関するインビボ R I F アッセイの結果を提示する。

【図 23】代表的なペプチドに対して実施された種々のアッセイの結果を提示する。

【図 24】S E Q I D N O : 1 4 ~ 2 2 に関する、T 8 4 細胞アッセイにおける c G M P 蓄積の結果を提示する。

【図 25】S E Q I D N O : 2、7、及び 1 1 に関する、マウス消化管輸送アッセイの結果を解説する。

【図 26】S E Q I D N O : 4 7 に関する、マウス消化管輸送アッセイの結果を解説する。

【図 27】S E Q I D N O : 6 2、6 7、及び 6 9 に関する、マウス消化管輸送アッセイの結果を解説する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

これらの図は例として提供されるものであり、本発明の範囲を限定することを意図されるものではない。

【0012】

詳細な説明

グアニル酸シクラーゼ C ( G C - C ) は、胃及び腸における上皮細胞の先端面に位置する膜貫通受容体である。前記受容体は、細胞外リガンド結合ドメイン、1 回膜貫通領域、及び C 末グアニリルシクラーゼドメインを有する。リガンドが、G C - C の細胞外ドメインに結合した場合、細胞内触媒ドメインは、G T P から c G M P の産生を触媒する。インビボにおいて、細胞内 c G M P のこの増加は、腸管腔内への塩化物及び重炭酸塩の分泌の増加、内腔 p H の増加、内腔ナトリウム吸収の減少、体液分泌の増加、ならびに腸管輸送の加速につながる事象のカスケードを開始させる。上皮から粘膜及び内腔へ双方向で分泌される c G M P は、求心性 C 線維の発火を弱めることも示されており、内臓痛に対する G C - C アゴニストの観察される鎮痛効果の潜在的機構を示唆する。

【0013】

便秘を伴う過敏性腸症候群 ( I B S - c ) 及び慢性突発性便秘 ( C I C ) の治療のために経口投与されかつ現在米国で認可されているペプチド G C - C アゴニストであるリナクロチド ( L i n a c l o t i d e ) は、排便回数の増加及び便の硬さの改善につながり得る、( 1 ) 内臓痛の低下、( 2 ) 膨張の低下、及び ( 3 ) G I 輸送の増加を含めた、下部 G I 生理機能に対して数々の効果を有する。経口投与されたリナクロチドは、内腔表面で G C - C 受容体を活性化することによって局所的に作用する。ゆえに、リナクロチドの臨床試験、ならびにリナクロチド及び関連ペプチドを用いて行われている前臨床調査からの結果は、G C - C ペプチドアゴニストが治療的に用いられ得ることを示唆する。本明細書

10

20

30

40

50

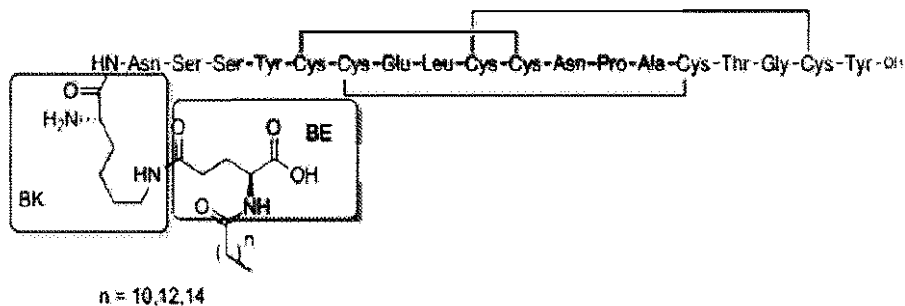
において記載されかつ主張されるペプチドは、G C - C 受容体に結合しかつ活性化し得る、またはG C - C ペプチドアゴニストとして特徴付けされ得る。

【 0 0 1 4 】

定義

本明細書において使用するとき、C 1 2 はC 1 2 アルキルカルボン酸であり、C 1 4 はC 1 4 アルキルカルボン酸であり、C 1 6 はC 1 6 アルキルカルボン酸であり、C 1 8 はC 1 8 アルキルカルボン酸であり、( 4 - F ) P h e は4 - フルオロフェニルアラニンであり、C t h はシスタチオンであり、A g はアリルグリシンであり、H a g は還元ジカルバ結合を有するアリルグリシンであり、P e n t はペンテン酸であり、P e n はペニラミンであり、C h a はシクロヘキシルアラニンであり、S a r はサルコシンであり、O H - P r o はヒドロキシプロリンであり、N m e - T y r はN - メチルチロシンであり、4 - M e p i p は1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸であり、D p r はジ - アミノプロピオン酸であり、B E は、側鎖カルボン酸がペプチド連結を形成するグルタミン酸であり、そしてB K は、側鎖アミンがペプチド連結を形成するリジンである。B E B K 結合パターンの一例は、

【 化 2 】



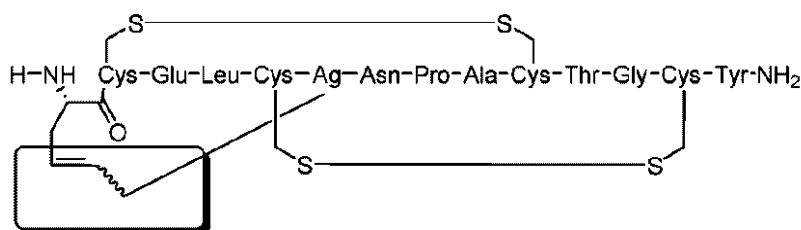
であろう。

【 0 0 1 5 】

ペプチド結合のさらなる例には、限定することなく、

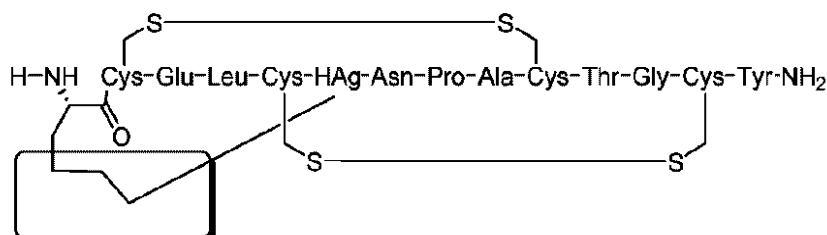
I . ジカルバ

【 化 3 】



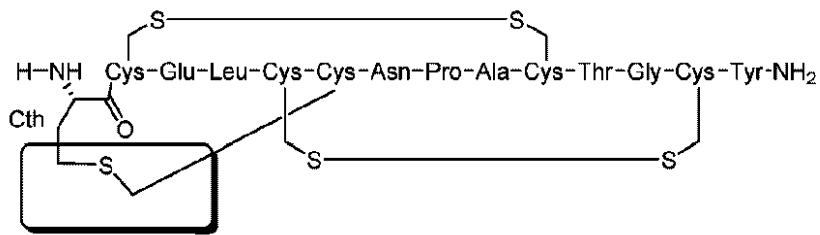
I I . H a g - H a g

【 化 4 】



I I I . C t h - C

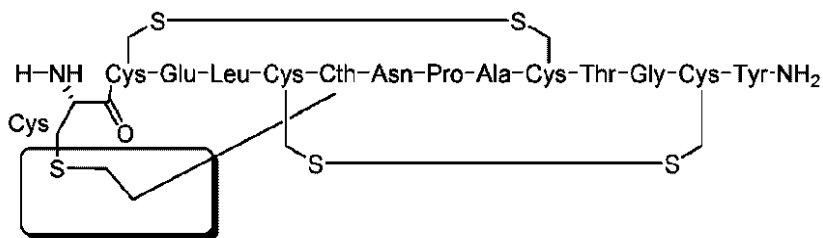
## 【化 5】



I V . C - C t h

10

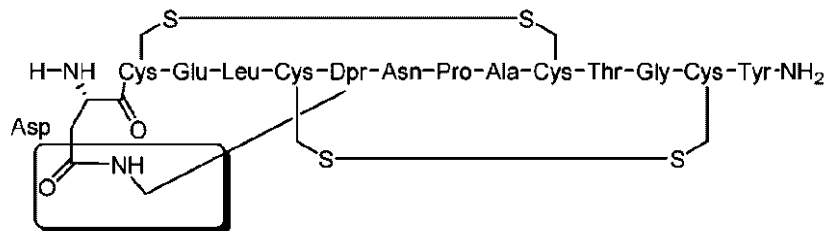
## 【化 6】



V . D - D p r ( ラク タ ム 結 合 )

20

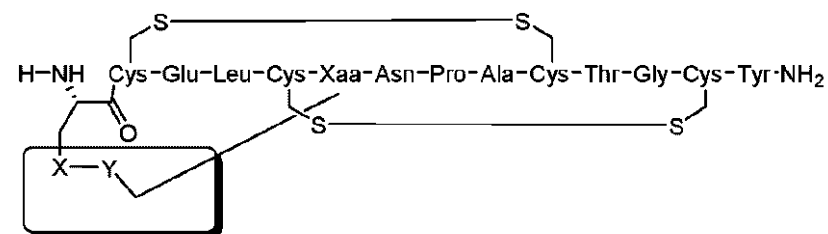
## 【化 7】



30

V I .

## 【化 8】



40

## 【化 9】

X = CH, Y = CH  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = S  
 X = S, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CO, Y = NH

その他



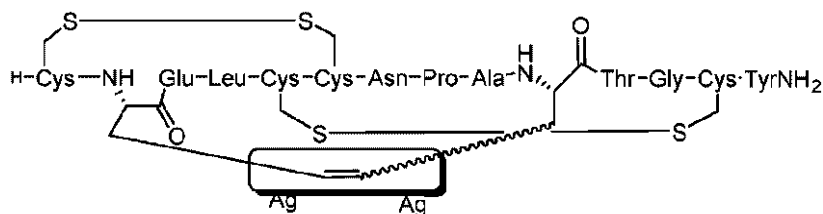
## 【化 1 0】

$X = \text{Se}, Y = \text{Se}$   
 $X = \text{CH}_2, Y = \text{Se}$   
 $X = \text{Se}, Y = \text{CH}_2$   
 $X = \text{CH}_2, Y = \text{O}$   
 $X = \text{O}, Y = \text{CH}_2$   
 $X = \text{NH}, Y = \text{CO}$

V I I . A g - A g ( 2、 - 1 0 )

## 【化 1 1】

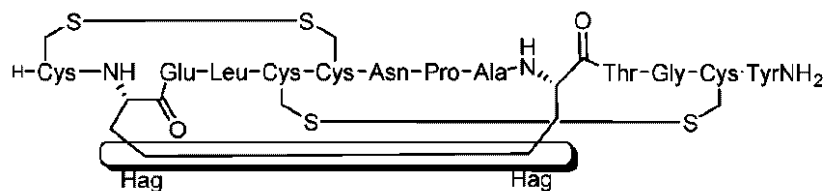
10



V I I I . H a g - H a g ( 2、 - 1 0 )

## 【化 1 2】

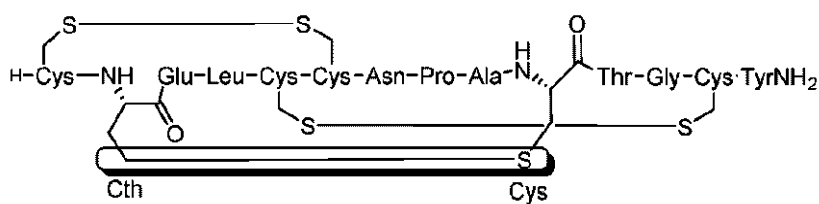
20



I X . C t h - C ( 2、 - 1 0 )

## 【化 1 3】

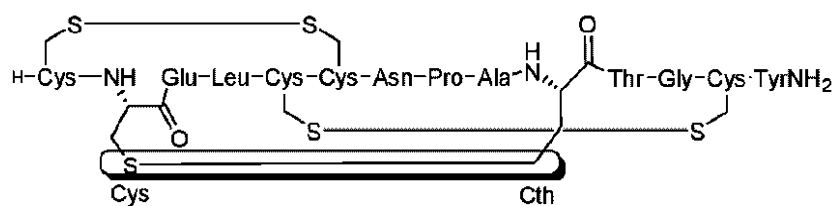
30



X . C - C t h ( 2、 - 1 0 )

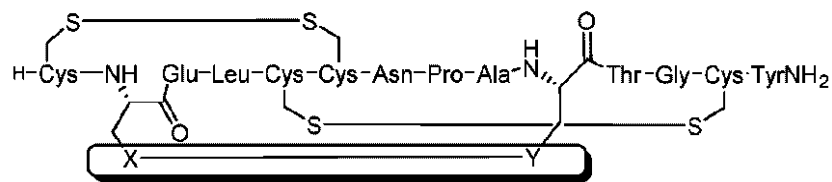
## 【化 1 4】

40



X I . ( 2、 - 1 0 )

## 【化 1 5】



## 【化 1 6】

X = CH, Y = CH  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = S  
 X = S, Y = CH<sub>2</sub>

10

その他

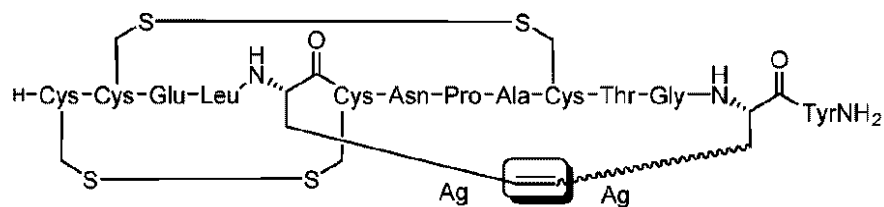
## 【化 1 7】

X = Se, Y = Se  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = Se  
 X = Se, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = O  
 X = O, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CO, Y = NH  
 X = NH, Y = CO

20

X I I . A g - A g ( 5、 - 1 3 )

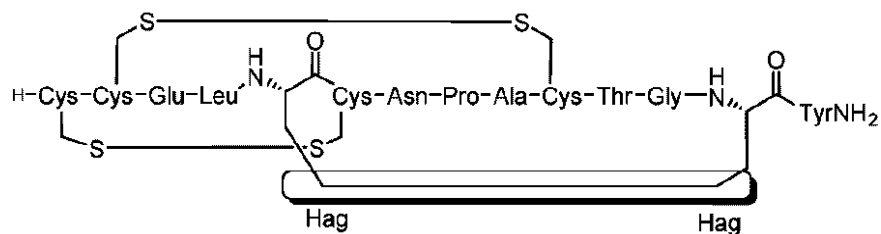
## 【化 1 8】



30

X I I I . H a g - H a g ( 5、 - 1 3 )

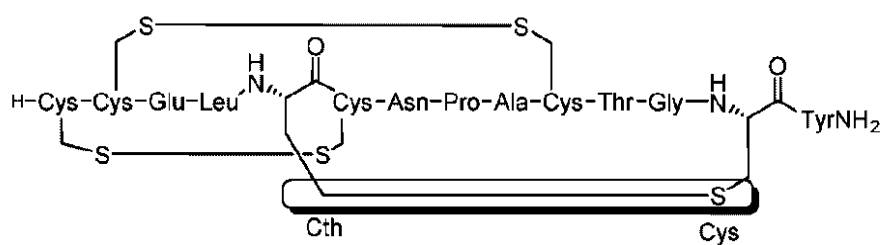
## 【化 1 9】



40

X I V . C t h - C ( 5、 - 1 3 )

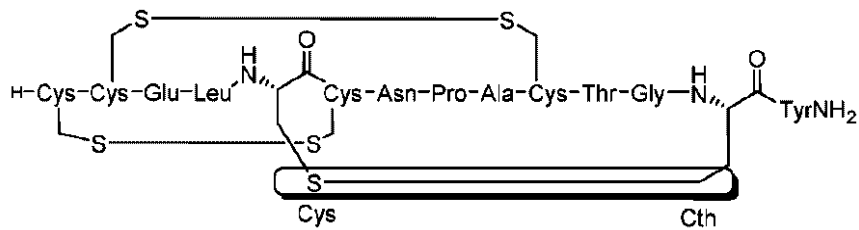
## 【化 2 0】



50

X V . C - C t h ( 5 、 - 1 3 )

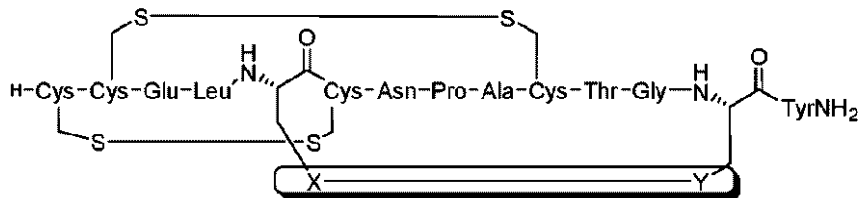
【化 2 1】



10

X V I . ( 5 、 - 1 3 )

【化 2 2】



【化 2 3】

20

X = CH, Y = CH  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = S  
 X = S, Y = CH<sub>2</sub>

その他

【化 2 4】

X = Se, Y = Se  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = Se  
 X = Se, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CH<sub>2</sub>, Y = O  
 X = O, Y = CH<sub>2</sub>  
 X = CO, Y = NH  
 X = NH, Y = CO

30

が含まれる。

【 0 0 1 6 】

ペプチド

一態様において、本発明は、本明細書において記載される方法に有用なペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を提供し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

【化 2 5】

40

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>

Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

、または薬学的に許容されるその塩を含み；式中、

X a a <sub>1</sub> は、B Eでありまたは欠如しており；X a a <sub>2</sub> は、B K、A s nでありまたは欠如しており；X a a <sub>3</sub> は、A s n、S e rでありまたは欠如しており；X a a <sub>4</sub> は、S e rでありまたは欠如しており；X a a <sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l e、B Eでありまたは欠如しており；X a a <sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、B

50

Kでありまたは欠如しており；

X a a<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h )、アリルグリシン ( A g )、H a g、または A s p であり；

X a a<sub>8</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h )、ペニシラミン ( P e n )、またはアリルグリシン ( A g ) であり；

X a a<sub>9</sub> は、G l u、A s p、S e r、T h r、または G l n であり；

X a a<sub>10</sub> は、L e u、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、P h e、または 4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e ) であり；

X a a<sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン ( P e n ) であり；

X a a<sub>12</sub> は、C y s、アリルグリシン ( A g )、H a g、C t h、D p r、または V a l であり； 10

X a a<sub>13</sub> は、A s n または L e u であり；

X a a<sub>14</sub> は、P r o、V a l、サルコシン ( S a r )、L e u、またはヒドロキシプロリン ( O H - P r o ) であり；

X a a<sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、または C t h であり；

X a a<sub>17</sub> は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、P h e、S e r、または A l a であり；

X a a<sub>19</sub> は、C y s、A g、または P e n であり；

X a a<sub>20</sub> は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、D - T y r、N - メチル T y r ( N m e - T y r ) でありまたは欠如しており； 20

X a a<sub>21</sub> は、欠如しておりまたは A s n であり；

式中、少なくとも 1 つの X a a は、B E、B K、( 4 - F ) P h e、C t h、A g、H a g、P e n、C h a、S a r、D p r、または O H - P r o であり；かつ

前記ペプチドは、X a a<sub>7</sub> 及び X a a<sub>12</sub>、X a a<sub>8</sub> 及び X a a<sub>16</sub>、ならびに X a a<sub>11</sub> 及び X a a<sub>19</sub> の間に共有結合を含有する。

#### 【 0 0 1 7 】

一部の実施形態において、ペプチドの N 末を N 末でアセチル化してまたは修飾して、ペプチドに付加的安定性を提供する。他の実施形態において、N 末を、ペンテン酸、ピオチン、4 - M e p i p ( 1 - メチル - 4 - カルボン酸 )、C 1 2 アルキルカルボン酸、C 1 4 アルキルカルボン酸、C 1 6 アルキルカルボン酸、または C 1 8 アルキルカルボン酸で 30 キャッピングする。一部の実施形態において、ペンテン酸の C = C 二重結合を別の C = C 二重結合と環化して、ジカルバ結合を形成し得る。

#### 【 0 0 1 8 】

一部の実施形態において、ペプチドの C 末を C 末でアミド化してまたは修飾して、ペプチドに付加的安定性を提供する。

#### 【 0 0 1 9 】

さらに別の実施形態において、ペプチドの N 末をアセチル化しまたはキャッピングし、かつ C 末をアミド化する。

#### 【 0 0 2 0 】

一部の実施形態において、ペプチド残基間のジカルバ結合 ( C H<sub>2</sub> - C H = C H - C H<sub>2</sub> ) または本明細書において記載される他の共有結合は、ペプチドを安定化することにおいて有用であり得る。ジカルバ結合及び本明細書において記載される他の共有結合は、ある場合には、ジスルフィド結合よりもペプチドの大きな安定性を提供し得る。一部の 40 実施形態において、ジカルバ結合は還元され得る ( C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ) 。

#### 【 0 0 2 1 】

一部の実施形態において、ペプチドの安定性の増強は、長期間の室温での保管を可能にする。

#### 【 0 0 2 2 】

一部の実施形態において、X a a<sub>7</sub> 及び X a a<sub>12</sub> は両方とも A g であり、かつジカル 50

バ結合が  $A g_7$  及び  $A g_{12}$  の間に存在している； $X a a_7$  及び  $X a a_{12}$  は両方とも  $C y s$  であり、かつジスルフィド結合が  $C y s_7$  及び  $C y s_{12}$  の間に存在している； $X a a_8$  及び  $X a a_{16}$  は両方とも  $C y s$  であり、かつジスルフィド結合が  $C y s_8$  及び  $C y s_{16}$  の間に存在している； $X a a_{11}$  及び  $X a a_{19}$  は両方とも  $C y s$  であり、かつジスルフィド結合が  $C y s_{11}$  及び  $C y s_{19}$  の間に存在している；またはそれらの任意の組み合わせ。

【0023】

他の実施形態において、 $X a a_7$  は  $C t h$  であり、 $X a a_{12}$  は  $C y s$  であり、かつ結合が  $C t h_7$  及び  $C y s_{12}$  の間に存在している； $X a a_8$  は  $C t h$  であり、 $X a a_{16}$  は  $C y s$  であり、かつ結合が  $C t h_8$  及び  $C y s_{16}$  の間に存在している；またはそれらの任意の組み合わせ。

10

【0024】

一部の実施形態において、 $X a a_7$  はアリルグリシンまたは  $C y s$  である。

【0025】

一部の実施形態において、 $X a a_8$  は  $C y s$  またはシスタチオニンである。

【0026】

一部の実施形態において、 $X a a_9$  は  $G l u$  である。

【0027】

一部の実施形態において、 $X a a_{10}$  は  $L e u$  である。

【0028】

一部の実施形態において、 $X a a_{12}$  は  $C y s$  またはアリルグリシンである。

20

【0029】

一部の実施形態において、 $X a a_{14}$  は  $V a l$  または  $P r o$  である。

【0030】

一部の実施形態において、 $X a a_{17}$  は  $T y r$  または  $T h r$  である。

【0031】

一部の実施形態において、 $X a a_{20}$  は  $T y r$  であるまたは欠如している。

【0032】

一部の実施形態において、 $X a a_{21}$  は欠如している。

【0033】

一部の実施形態において、 $X a a_1$  は欠如しており； $X a a_2$  は欠如しており； $X a a_3$  は欠如しており； $X a a_4$  は欠如しており； $X a a_5$  は欠如しており； $X a a_6$  は欠如しており； $X a a_7$  は  $A g$ 、 $C y s$ 、または  $C t h$  であり； $X a a_8$  は  $C y s$  または  $C t h$  であり； $X a a_9$  は  $G l u$  であり； $X a a_{10}$  は  $L e u$  であり； $X a a_{12}$  は  $A g$  または  $C y s$  であり； $X a a_{14}$  は  $V a l$  または  $P r o$  であり； $X a a_{17}$  は  $T y r$  または  $T h r$  であり；かつ  $X a a_{20}$  は  $T y r$  であるまたは欠如している。

30

【0034】

一部の実施形態において、 $X a a_{14}$  は  $P r o$  ではない。

【0035】

一部の実施形態において、 $X a a_{17}$  は  $P h e$  ではない。

40

【0036】

一部の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩が提供され、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 2 6】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

## 【化 2 7】

(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-  
NH<sub>2</sub>;

10

(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

20

(SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-  
NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-  
F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;

40

(SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

## 【化 28】

(SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;  
 (SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

10

20

30

40



## 【化 2 9】

(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr—COOH;  
 (SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; または  
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;

10

20

30

を含み、式中、A c - はアセチル化されたN末を示し、P e n t - はペンテン酸でキャッピングされたN末を示し、b i o t i n - はビオチンでキャッピングされたN末を示し、4 - M e p i p は4 - M e p i p ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ) でキャッピングされたN末を示し、C 1 2 - はC 1 2 アルキルカルボン酸でキャッピングされたN末を示し、C 1 4 - はC 1 4 アルキルカルボン酸でキャッピングされたN末を示し、C 1 6 - はC 1 6 アルキルカルボン酸でキャッピングされたN末を示し、C 1 8 - はC 1 8 アルキルカルボン酸でキャッピングされたN末を示し、H - は修飾されていないN末を示し、- N H <sub>2</sub> はアミド化されたC末を示し、そして - C O O H は修飾されていないC末を示す。

40

## 【0037】

さらなる実施形態において、2つのA g 残基間のジカルバ結合は、ジカルバ結合でのシスまたはトランス異性体のいずれかであり得る。本明細書において使用するとき、ジカルバ結合のシス異性体は、C = C 二重結合の同じ側に両水素原子を有し、そしてジカルバ結合のトランス異性体は、C = C 二重結合の反対側に水素原子を有する。

## 【0038】

50

一部の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩が提供され、前記ペプチドは、わずか (no more than) 50、40、30、または20個のアミノ酸を含む。さらなる実施形態において、前記ペプチドは、わずか (no more than) 19、18、17、16、15、または14個のアミノ酸を含む。

【0039】

別の態様において、本発明は、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を提供し、前記ペプチドは、アミノ酸配列

【化30】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>  
Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

10

、または薬学的に許容されるその塩からなり；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、BEでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、BK、Asnでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、Asn、Serでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、Serでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>5</sub> は、Ser、Asn、Ile、BEでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>6</sub> は、Tyr、Asp、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、BKでありまたは欠如しており；

20

Xaa<sub>7</sub> は、Cys、シスタチオニン(Cth)、アリルグリシン(Ag)、Hag、またはAspであり；

Xaa<sub>8</sub> は、Cys、シスタチオニン(Cth)、ペニシラミン(Pen)、またはアリルグリシン(Ag)であり；

Xaa<sub>9</sub> は、Glu、Asp、Ser、Thr、またはGlnであり；

Xaa<sub>10</sub> は、Leu、シクロヘキシルアラニン(Cha)、Phe、または4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)であり；

Xaa<sub>11</sub> は、Cys、Ag、またはペニシラミン(Pen)であり；

Xaa<sub>12</sub> は、Cys、アリルグリシン(Ag)、Hag、Cth、Dpr、またはValであり；

30

Xaa<sub>13</sub> は、AsnまたはLeuであり；

Xaa<sub>14</sub> は、Pro、Val、サルコシン(Sar)、Leu、またはヒドロキシプロリン(OH-Pro)であり；

Xaa<sub>16</sub> は、Cys、Ag、Pen、またはCthであり；

Xaa<sub>17</sub> は、Tyr、Thr、シクロヘキシルアラニン(Cha)、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、Phe、Ser、またはAlaであり；

Xaa<sub>19</sub> は、Cys、Ag、またはPenであり；

Xaa<sub>20</sub> は、Tyr、Leu、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、D-Tyr、N-メチルTyr(Nme-Tyr)でありまたは欠如しており；

40

Xaa<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはAsnであり；

式中、少なくとも1つのXaaは、BE、BK、(4-F)Phe、Cth、Ag、Hag、Pen、Cha、Sar、Dpr、またはOH-Proであり、かつ

前記ペプチドは、Xaa<sub>7</sub> 及びXaa<sub>12</sub>、Xaa<sub>8</sub> 及びXaa<sub>16</sub>、ならびにXaa<sub>1</sub> 及びXaa<sub>19</sub> の間に共有結合を含有する。

【0040】

一部の実施形態において、ペプチドのN末をアセチル化して、ペプチドに付加的安定性を提供する。他の実施形態において、N末を、ペンテン酸、ピオチン、4-Mepip(1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸)、C12アルキルカルボン酸、C14アルキルカルボン酸、C16アルキルカルボン酸、またはC18アルキルカルボン酸でキャピ

50

ングする。一部の実施形態において、ペンテン酸の  $C = C$  二重結合を別の  $C = C$  二重結合と環化して、ジカルバ結合を形成し得る。

【0041】

一部の実施形態において、ペプチドのC末をアミド化して、ペプチドに付加的安定性を提供する。

【0042】

一部の実施形態において、 $Xaa_7$  及び  $Xaa_{12}$  は両方とも  $Ag$  であり、かつジカルバ結合が  $Ag_7$  及び  $Ag_{12}$  の間に存在している； $Xaa_7$  及び  $Xaa_{12}$  は両方とも  $Cys$  であり、かつジスルフィド結合が  $Cys_7$  及び  $Cys_{12}$  の間に存在している； $Xaa_8$  及び  $Xaa_{16}$  は両方とも  $Cys$  であり、かつジスルフィド結合が  $Cys_8$  及び  $Cys_{16}$  の間に存在している； $Xaa_{11}$  及び  $Xaa_{19}$  は両方とも  $Cys$  であり、かつジスルフィド結合が  $Cys_{11}$  及び  $Cys_{19}$  の間に存在している；またはそれらの任意の組み合わせ。

10

【0043】

一部の実施形態において、 $Xaa_7$  はアリルグリシンまたは  $Cys$  である。

【0044】

一部の実施形態において、 $Xaa_8$  は  $Cys$  またはシスタチオンである。

【0045】

一部の実施形態において、 $Xaa_9$  は  $Glu$  である。

【0046】

一部の実施形態において、 $Xaa_{10}$  は  $Leu$  である。

20

【0047】

一部の実施形態において、 $Xaa_{12}$  は  $Cys$  またはアリルグリシンである。

【0048】

一部の実施形態において、 $Xaa_{14}$  は  $Val$  または  $Pro$  である。

【0049】

一部の実施形態において、 $Xaa_{17}$  は  $Tyr$  または  $Thr$  である。

【0050】

一部の実施形態において、 $Xaa_{20}$  は  $Tyr$  であるまたは欠如している。

【0051】

一部の実施形態において、 $Xaa_{21}$  は欠如している。

30

【0052】

一部の実施形態において、 $Xaa_1$  は欠如しており； $Xaa_2$  は欠如しており； $Xaa_3$  は欠如しており； $Xaa_4$  は欠如しており； $Xaa_5$  は欠如しており； $Xaa_6$  は欠如しており； $Xaa_7$  は  $Ag$ 、 $Cys$ 、または  $Cth$  であり； $Xaa_8$  は  $Cys$  または  $Cth$  であり； $Xaa_9$  は  $Glu$  であり； $Xaa_{10}$  は  $Leu$  であり； $Xaa_{12}$  は  $Ag$  または  $Cys$  であり； $Xaa_{14}$  は  $Val$  または  $Pro$  であり； $Xaa_{17}$  は  $Tyr$  または  $Thr$  であり；かつ  $Xaa_{20}$  は  $Tyr$  であるまたは欠如している。

【0053】

一部の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩が提供され、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

40

## 【化 3 1】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

10

(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-NH<sub>2</sub>;

20

(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

40

## 【化 3 2】

(SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;

10

(SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

20

(SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

40

(SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

## 【化 3 3】

- (SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;  
 (SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; 10  
 (SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 20  
 (SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH; 30  
 (SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;  
 (SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; 40  
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; または  
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH.

からなる。

## 【 0 0 5 4】

別の実施形態において、本発明は、本明細書において記載される方法に有用なペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を提供し、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 3 4】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Cys<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Asn<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>

Cys<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Cys<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 93)

、または薬学的に許容されるその塩を含みまたはからなり；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、B Eでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、B Kでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、A s nでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、S e rでありまたは欠如しており；

10

Xaa<sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l eでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）でありまたは欠如しており；

Xaa<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、アリルグリシン（A g）、H a g、またはA s pであり；

Xaa<sub>8</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、ペニシラミン（P e n）、またはアリルグリシン（A g）であり；

Xaa<sub>9</sub> は、G l u、A s p、S e r、T h r、またはG l nであり；

Xaa<sub>10</sub> は、L e u、シクロヘキシルアラニン（C h a）、P h e、または4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）であり；

20

Xaa<sub>12</sub> は、C y s、アリルグリシン（A g）、H a g、またはV a lであり；

Xaa<sub>14</sub> は、P r o、V a l、サルコシン（S a r）、L e u、またはヒドロキシプロリン（O H - P r o）であり；

Xaa<sub>17</sub> は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン（C h a）、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、P h e、またはA l aであり；

Xaa<sub>20</sub> は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、シクロヘキシルアラニン（C h a）、D - T y r、N - メチルT y r（N m e - T y r）でありまたは欠如しており；

Xaa<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはA s nであり；

式中、少なくとも1つのXaaは、B E、B K、（4 - F）P h e、C t h、A g、H a g、P e n、C h a、S a r、またはO H - P r oであり；かつ

30

前記ペプチドは、Xaa<sub>7</sub> 及びXaa<sub>12</sub>、Xaa<sub>8</sub> 及びCys<sub>16</sub>、ならびにCys<sub>11</sub> 及びCys<sub>19</sub> の間に共有結合を含有する。

## 【0055】

さらなる実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 3 5】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Cys<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Asn<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>

Cys<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Cys<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO:93)

40

、または薬学的に許容されるその塩を含みまたはからなり；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、B Eでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、B Kでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、A s nでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、S e rでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l eでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）でありまたは欠如しており；

Xaa<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、アリルグリシン（A g）、H a g、ま

50

たはA s pであり；

X a a<sub>8</sub>は、C y s、シスタチオン(C t h)、ペニシラミン(P e n)、またはアリルグリシン(A g)であり；

X a a<sub>9</sub>は、G l u、A s p、S e r、T h r、またはG l nであり；

X a a<sub>10</sub>は、L e u、シクロヘキシルアラニン(C h a)、P h e、または4 - フルオロフェニルアラニン(( 4 - F ) P h e)であり；

X a a<sub>12</sub>は、C y s、アリルグリシン(A g)、H a g、またはV a lであり；

X a a<sub>14</sub>は、P r o、V a l、サルコシン(S a r)、L e u、またはヒドロキシプロリン(O H - P r o)であり；

X a a<sub>17</sub>は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン(C h a)、4 - フルオロフェニルアラニン(( 4 - F ) P h e)、P h e、またはA l aであり；

X a a<sub>20</sub>は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン(( 4 - F ) P h e)、シクロヘキシルアラニン(C h a)、D - T y r、N - メチルT y r(N m e - T y r)でありまたは欠如しており；

X a a<sub>21</sub>は、欠如しておりまたはA s nであり；

式中、少なくとも1つのX a aは、B E、B K、( 4 - F ) P h e、C t h、A g、H a g、P e n、C h a、S a r、またはO H - P r oであり；かつ式中、

X a a<sub>7</sub>及びX a a<sub>12</sub>は両方ともA gであり、かつジカルバ結合がA g<sub>7</sub>及びA g<sub>12</sub>の間に存在している；

X a a<sub>7</sub>及びX a a<sub>12</sub>は両方ともC y sであり、かつジスルフィド結合がC y s<sub>7</sub>及びC y s<sub>12</sub>の間に存在している；

X a a<sub>8</sub>はC y sであり、かつジスルフィド結合がC y s<sub>8</sub>及びC y s<sub>16</sub>の間に存在している；

X a a<sub>7</sub>はC t hであり、かつ結合がC t h<sub>7</sub>及びC y s<sub>12</sub>の間に存在している；

X a a<sub>8</sub>はC t hであり、かつ結合がC t h<sub>8</sub>及びC y s<sub>16</sub>の間に存在している；

ジスルフィド結合がC y s<sub>11</sub>及びC y s<sub>19</sub>の間に存在している；またはそれらの任意の組み合わせ。

#### 【 0 0 5 6 】

一部の実施形態において、ペプチドを単離する。他の実施形態において、ペプチドを精製する。

#### 【 0 0 5 7 】

一部の実施形態において、ペプチドの薬学的に許容される塩が提供される。ある場合には、薬学的に許容される塩は、塩化物塩、酢酸塩、リン酸塩、または硫酸塩である。

#### 【 0 0 5 8 】

一部の実施形態において、本明細書において記載されるペプチドのN末をアセチル化するまたはキャッピングする。この修飾は、ペプチドに安定性の増強を提供し得る。他の実施形態において、N末のペプチドは、イミダゾリジノン誘導体に改変されているシステイン残基である。

#### 【 0 0 5 9 】

本明細書において開示されるペプチドは、検出機会または結腸癌治療のためにも用いられ得る。検出の状況において前記ペプチドを用いる場合、リンカーをN末に抱合する。次いで、リンカーを色素に抱合し得る、またはペプチドとの結合の前に色素に抱合し得る。当業者であれば、ペプチドに抱合した色素は、ペプチド結合相互作用の検出において有用であろうことを認識するであろう。

#### 【 0 0 6 0 】

別の実施形態は、本明細書において開示されるペプチドをリンカーにより毒素に抱合することを含む。本明細書において記載されるペプチドまたは薬学的に許容される塩と抱合されかつコーティングされた毒素は、結腸癌治療として有用であろう。そのような製剤は、長期間作用する治療のための体循環をもたらすであろう。当業者であれば、結腸癌の治療における、本明細書において記載される長期間作用するペプチドまたは薬学的に許容さ

10

20

30

40

50



れるその塩の使用を認識するであろう。

【0061】

ペプチドの産生

一実施形態において、本発明のペプチドまたは前駆体ペプチドは、細菌（例えば、*E. coli* または *Bacillus subtilis*）、昆虫細胞系（例えば、*Drosophila Sf9* 細胞系）、酵母細胞系（例えば、*S. cerevisiae*、*S. saccharomyces*）、または糸状菌発現系、または動物細胞発現系（例えば、哺乳類細胞発現系）を含むがそれらに限定されない、任意の公知のタンパク質発現系で組換えにより産生され得る。ペプチドまたは変種ペプチドを組換えにより、例えば *E. coli* で産生すべき場合、ペプチドをコードする核酸分子は、細胞からの成熟ペプチドの分泌を可能にするリーダー配列もコードし得る。ゆえに、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耐熱性エンテロトキシン（ST）ペプチドのブレ配列及びプロ配列を含み得る。分泌された成熟ペプチドは、培養培地から精製され得る。

10

【0062】

本明細書において記載されるペプチドをコードする配列は、細菌細胞に核酸分子を送達しかつ維持し得るベクター内に挿入され得る。DNA 分子は、自律複製ベクター（適切なベクターには、例えば pGEM3Z 及び pCDNA3、ならびにそれらの誘導体が含まれる）に挿入され得る。ベクター核酸は、バクテリオファージ または M13 及びそれらの誘導体など、細菌またはバクテリオファージ DNA であり得る。本明細書において記載される核酸を含有するベクターの構築の後に、細菌などの宿主細胞の形質転換が続き得る。適切な細菌宿主には、*E. coli*、*B. subtilis*、*Pseudomonas*、及び *Salmonella* が含まれるが、それらに限定されるわけではない。遺伝子構築物は、コード核酸分子に加えて、プロモーター及び調節配列など、発現を可能にするエレメントも含む。発現ベクターは、プロモーター、エンハンサー、オペレーター、及びリプレッサー配列など、転写開始を制御する転写制御配列を含有し得る。多様な転写制御配列が当業者に周知である。発現ベクターは、翻訳調節配列（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進入部位）も含み得る。ベクターは自律複製ができ得る、またはそれは宿主 DNA 内に組み込まれて、ペプチド産生の間の安定性を確保し得る。

20

【0063】

本明細書において記載されるペプチドを含むタンパク質コード配列は、また、精製を容易にするためのペプチドアフィニティータグ、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、6-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に融合され得る。アフィニティータグまたはレポーターの融合により、関心対象のペプチドのリーディングフレームと、アフィニティータグをコードする遺伝子のリーディングフレームとがつながり、それにより翻訳融合体が生成される。融合遺伝子の発現は、関心対象のペプチド及びアフィニティータグの両方を含む単一ペプチドの翻訳をもたらす。アフィニティータグが利用される一部の場合には、プロテアーゼ認識部位をコードする DNA 配列を、アフィニティータグ及び関心対象のペプチドに対するリーディングフレームの間に融合させる。

30

40

【0064】

細菌以外のタンパク質発現系における、本明細書において記載されるペプチド及び変種の未成熟及び成熟形態の産生に適し、かつ当業者に周知の遺伝子構築物及び方法を用いても、生物学的な系においてペプチドを産生し得る。

【0065】

一の実施形態において、ペプチドは化学的に産生され得る。ペプチドは、伝統的な BOC または FMOC 保護を用いた液相及び固相合成を含めた、いくつかの異なる方法によって合成され得る。例えば、ペプチドは、連続アミノ酸カップリングを用いて、2-クロロトリチルクロリドまたはワング樹脂上に合成され得る。限定することなく、以下の保護基：フルオレニルメチルオキシカルボニルまたは tert-ブチルオキシカルボニル（

50

- アミノ基、N末)；トリチルまたはtert-ブチル(Cysのチオール基)；tert-ブチル(存在する場合には、グルタミン酸の-カルボキシル及びスレオニンのヒドロキシル基)；トリチル(存在する場合には、アスパラギン側鎖の-アミド(amide)官能基及びチロシンのフェノール基)；トリチルまたはtert-ブチルジメチルシリル(存在する場合には、セリンのヒドロキシ基)、ならびにtert-ブチルオキシカルボニル(後続の側鎖修飾前のN末)を含めた、様々な保護基が用いられ得る。カップリング、脱保護、及び切断は、様々な方法により達成され得る。一部の実施形態において、カップリングは、第三級アミンの存在下でDIC及びHOBtを用いて達成され、そしてペプチドは、カクテルK(トリフルオロ酢酸81%、フェノール5%、チオアニソール5%、1,2-エタンジオール2.5%、水3%、硫化ジメチル2%、ヨウ化アンモニウム1.5% w/w)を用いる際に脱保護され得かつ固体担体から切断され得る。ペプチドは、様々な方法により単離され得る。一実施形態において、トリフルオロ酢酸及び他の揮発性物質の除去後、ペプチドは、有機溶媒を用いて沈降され得る。Cys残基間のジスルフィド結合は、様々な方法を用いて形成され得る。一実施形態において、Cys残基間のジスルフィド結合は、ジメチルスルホキシド(Tam et al. (1991) J. Am. Chem. Soc. 113: 6657-62)を用いてまたは空気酸化ストラテジーを用いて形成され得る。結果として生じたペプチドは、限定することなく、逆相クロマトグラフィーによるものを含めた様々な方法により精製され得、かつ凍結乾燥され得る。

10

#### 【0066】

ペプチドは、遊離塩基の形態でまたは薬学的に許容されるその塩として、作製され得る、単離され得る、または用いられ得る。塩の例には、限定することなく、ペプチドの酢酸塩、塩化物塩、硫酸塩、及びリン酸塩が含まれる。

20

#### 【0067】

ペプチド及びGC-C受容体アゴニストの組成物

別の態様において、ペプチドが、単独でまたは組み合わせで、任意の薬学的に許容されるキャリアまたは媒体と組み合わせられ得る組成物が提供される。一部の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、薬学的に許容される組成物に製剤化され得る。他の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、非薬学的に許容される組成物に製剤化され得る。ペプチドは、患者に投与された場合に、有害な、アレルギー性の、または別様に望ましくない反応を生み出さない材料と組み合わせられ得る。用いられるキャリアまたは媒体には、溶媒、分散剤、コーティング、吸収促進剤、制御放出剤、及び1種または複数種の不活性な賦形剤(それには、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶セルロース(例えば、celphere、Celphereビーズ(登録商標))、希釈剤、潤滑油、結合剤、崩壊剤などが含まれる)が含まれ得る。所望の場合には、開示される組成物のタブレット剤は、標準的な水性または非水性技法によってコーティングされ得る。

30

#### 【0068】

薬学的に許容されるキャリア及び薬学的に許容される不活性キャリア及び前述の付加的成分としての使用のための賦形剤の例には、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑油、抗微生物剤、及びコーティング剤が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

40

#### 【0069】

本明細書において使用するとき、「結合剤」という用語は、本発明の実践において用いられ得る任意の薬学的に許容される結合剤を指す。薬学的に許容される結合剤の例には、限定することなく、デンプン(例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及びアルファ化デンプン(例えば、Colorcon, Ltd.によって販売されるSTARCH 1500(登録商標)及びSTARCH 1500 LM(登録商標)、ならびに他のデンプン)、マルトデキストリン、ゼラチン；アカシア、粉末トラガカント、グアーガムなどの天然及び合成ガム、セルロース及びその誘導体(例えば、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)、エチル

50

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、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、粉末セルロース、超微粒セルロース、微結晶セルロース（例えば、FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USAによって販売されるAVICEL-PH-101（商標）、-103（商標）、及び-105（商標）などのAVICEL（商標））、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドンK30）、ならびにそれらの混合物が含まれる。

#### 【0070】

薬学的組成物において特に用いられ得る結合剤の例には、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、デンプン、マルトデキストリン、またはセルロースエーテル（例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）が含まれる。

10

#### 【0071】

本明細書において使用するとき、「充填剤」という用語は、本発明の実践において用いられ得る任意の薬学的に許容される充填剤を指す。薬学的に許容される充填剤の例には、限定することなく、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、顆粒または粉末）、微結晶セルロース（例えば、Avicel PH101またはCelphere CP-305）、超微粒セルロース、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（例えば、Starch 1500）、アルファー化デンプン、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、イソマルト、ラフィノース、マルチトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、キシリトール、ミオイノシトール、及びそれらの混合物が含まれる。

20

#### 【0072】

ペプチドをコーティングするために特に用いられ得る薬学的に許容される充填剤の例には、限定することなく、タルク、微結晶セルロース（例えば、Avicel PH101またはCelphere CP-305）、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、アルファー化デンプン、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、イソマルト、第二リン酸カルシウム、ラフィノース、マルチトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトール、及びそれらの混合物が含まれる。

30

#### 【0073】

本明細書において使用するとき、「添加物」という用語は、任意の薬学的に許容される添加物を指す。薬学的に許容される添加物には、限定することなく、崩壊剤、分散添加物、潤滑油、滑剤、酸化防止剤、コーティング添加物、希釈剤、界面活性剤、香味添加物、保湿剤、吸収促進添加物、制御放出添加物、固化防止添加物、抗微生物剤（例えば、防腐剤）、着色料、乾燥剤、可塑剤、及び色素が含まれる。本明細書において使用するとき、「賦形剤」とは、任意の薬学的に許容される添加物、充填剤、結合剤、または作用物質である。

40

#### 【0074】

本発明の組成物は、他の治療用成分、固化防止剤、防腐剤、甘味剤、着色料、香味料、乾燥剤、可塑剤、色素、滑剤、接着防止剤、静電気防止剤、界面活性剤（湿潤剤）、酸化防止剤、フィルムコーティング剤なども随意に含み得る。任意のそのような随意の成分は、製剤の安定性を保証するために、本明細書において記載される化合物と適合性でなければならない。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、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、デンプン、キシリトール、マンニトール、

50

ミオイノシトールなど、及びそれらの水和物、ならびにアミノ酸、例えばアラニン、グリシン、ならびにペタイン、ならびにペプチド及びタンパク質、例えば卵白を含めた、必要とされる他の添加物を含有し得る。

#### 【 0 0 7 5 】

組成物は、例えば様々な付加的溶媒、分散剤、コーティング、吸収促進添加物、制御放出添加物、及び1種または複数種の不活性添加物（それには、例えばデンプン、ポリオール、造粒添加物、微結晶セルロース、希釈剤、潤滑油、結合剤、崩壊添加物などが含まれる）などを含み得る。所望の場合には、所望の場合には、開示される組成物のタブレット剤は、標準的な水性または非水性技法によってコーティングされ得る。組成物は、例えば固化防止添加物、防腐剤、甘味添加物、着色料、香味料、乾燥剤、可塑剤、色素なども含

10

#### 【 0 0 7 6 】

適切な崩壊剤には、例えば寒天（a g a r - a g a r）、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、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、ジャガイモまたはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファー化デンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、及びそれらの混合物が含まれる。

#### 【 0 0 7 7 】

適切な潤滑油には、例えば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、タルク、水添植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、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（a g a r）、s y l o i dシリカゲル（A E R O S I L 2 0 0、W . R . G r a c e C o . , B a l t i m o r e , M D U S A）、合成シリカの凝固エアロゾル（E v o n i k D e g u s s a C o . , P l a n o , T X U S A）、焼成二酸化ケイ素（C A B - O - S I L , C a b o t C o . , B o s t o n , M A U S A）、及びそれらの混合物が含まれる。

20

#### 【 0 0 7 8 】

適切な滑剤には、例えばロイシン、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、タルク、及び第三リン酸カルシウムが含まれる。

30

#### 【 0 0 7 9 】

適切な固化防止添加物には、例えばケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、及びそれらの混合物が含まれる。

#### 【 0 0 8 0 】

例えばペプチド組成物のための防腐剤として用いられ得る適切な抗微生物添加物には、例えば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、チメロゾル（t h i m e r s o l）、チモ（t h y m o）、及びそれらの混合物が含まれる。

40

#### 【 0 0 8 1 】

適切な酸化防止剤には、例えばB H A（ブチル化ヒドロキシアニソール）、B H T（ブチル化ヒドロキシトルエン）、ビタミンE、没食子酸プロピル、アスコルビン酸及びその塩またはエステル、トコフェロール及びそのエステル、- リポ酸、ならびに- カロテンが含まれる。

#### 【 0 0 8 2 】

適切なコーティング添加物には、例えば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、薬学的糊薬、ヒドロキシプロピルセ

50

ルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアセタートフタレート、セラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバロウ、微結晶ロウ、及びそれらの混合物が含まれる。適切な保護コーティングには、Aqua coat（例えば、Aqua coatエチルセルロース水性分散体、15% w/w、FMC Biopolymer、ECD-30）、Eudragit（例えば、Eudragit E PO PE-E L、Roehm Pharma Polymers）、及びOpadry（例えば、Opadry AMB分散体、20% w/w、Colorcon）が含まれる。

#### 【0083】

ある特定の実施形態において、ペプチド組成物のための適切な添加物には、スクロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、クロスボドン、またはBHAのうちの1つまたは複数が含まれる。

#### 【0084】

本発明の組成物は、L-ヒスチジン、Pluronic（登録商標）、ポロキサマー（Lutrol（登録商標）及びポロキサマー188など）、アスコルビン酸、グルタチオン、透過性増強剤（例えば、脂質、コール酸ナトリウム、アシルカルニチン、サリチレート、混合胆汁塩、脂肪酸ミセル、キレート剤、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、大豆トリプシン阻害剤、有機酸）、生物学的利用能を促進するのに有効なpH降下剤及び吸収増強剤（US 6086918及びUS 5912014に記載されているものを含むが、それらに限定されるわけではない）、チュアブル錠のための材料（デキストロース、フルクトース、ラクトースー水和物、ラクトース及びアスパルテーム、ラクトース及びセルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶セルロース及びグアーガム、ソルビトール結晶のようなもの）；非経口物（マンニトール及びポビドンのようなもの）；可塑剤（セバシン酸ジブチル、コーティングのための可塑剤、ポリビニルアセタートフタレートのようなもの）；粉末潤滑油（ベヘン酸グリセリルのようなもの）；軟ゼラチンカプセル（ソルビトール特殊溶液のようなもの）；コーティングのための球体（糖類球体のようなもの）；球形化剤（ベヘン酸グリセリル及び微結晶セルロースのようなもの）；懸濁化/ゲル化剤（カラギーナン、ゲランガム、マンニトール、微結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムのようなもの）；甘味料（アスパルテーム、アスパルテーム及びラクトース、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もの）；湿式造粒剤（炭酸カルシウム、無水ラクトース、ラクトースー水和物、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶セルロース、ポビドン、デンプンのようなもの）、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味料及びチェリー香味料、無水クエン酸、クエン酸、粉砂糖、D & C 赤色 No. 33、D & C 黄色 # 10 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 No. 6 アルミニウムレーキ、FD & C 青色 # 1 アルミニウムレーキ、FD & C 青色 No. 1、FD & C 青色 no. 2 アルミニウムレーキ、FD & C 緑色 No. 3、FD & C 赤色 No. 40、FD & C 黄色 No. 6 アルミニウムレーキ、FD & C 黄色 No. 6、FD & C 黄色 No. 10、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ル、インジゴカルミン、レシチン、マンニトール、メチル及びプロピルパラベン、グリチルリチン酸モノアンモニウム、天然及び人工のオレンジ香味料、薬学的粘薬、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、アルファー化トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、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、イチゴ香味料、合成黒色酸化鉄、合成赤色酸化鉄、二酸化チタン、ならびに白ロウを含むがそれらに限定されない、他の賦形剤、作用物質、及びそれらの部類も含み得る。

#### 【0085】

一部の実施形態において、本明細書において記載されるペプチド、及びMg<sup>2+</sup>、Ca

10

20

30

40

50

$^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ 、 $K^{+}$ 、 $Na^{+}$ 、もしくは $Al^{3+}$ より選択される1種もしくは複数種の安定剤、それらの組み合わせ、及び/または立体障害第一級アミンを含む薬学的組成物が提供される。さらなる実施形態において、作用物質は、 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、もしくは $Zn^{2+}$ 、またはそれらの組み合わせである。一部の実施形態において、陽イオンは、限定することなく、酢酸マグネシウム、塩化マグネシウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化亜鉛、リン酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸マンガン、塩化マンガン、リン酸マンガン、硫酸マンガン、酢酸カリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、リン酸アルミニウム、または硫酸アルミニウムとして提供される。さらなる実施形態において、陽イオンは、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸亜鉛、塩化マンガン、塩化カリウム、塩化ナトリウム、または塩化アルミニウムとして提供される。他の実施形態において、陽イオンは、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、または酢酸亜鉛として提供される。

10

#### 【0086】

別の実施形態において、安定剤は立体障害第一級アミンである。さらなる実施形態において、立体障害第一級アミンはアミノ酸である。なおさらなる実施形態において、アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸である。さらにさらなる実施形態において、天然に存在するアミノ酸は、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、スレオニン、イソロイシン、トリプトファン、グリシン、及びバリンからなる群より選択され；なおさらに、天然に存在するアミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、アラニン、またはメチオニンである。別の実施形態において、立体障害第一級アミンは、天然に存在しないアミノ酸（例えば、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸）である。さらなる実施形態において、立体障害第一級アミンは、シクロヘキシルアミン、2-メチルブチルアミン、またはキトサンなどの高分子アミンである。別の実施形態において、1つまたは複数の立体障害第一級アミンが、組成物において用いられ得る。

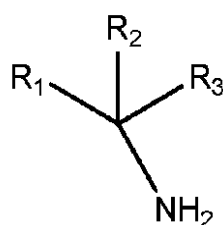
20

#### 【0087】

ある場合には、立体障害第一級アミンは、式：

#### 【化36】

30



を有し、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_3$ は、独立して、 $H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルキルチオエーテル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボン酸、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボキシルアミド、及びアルキルアリアルより選択され、式中、任意の基は、ハロゲンまたはアミノで単独にまたは多重に置換され得、かつ、ただし、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_3$ のうちのわずか(n o m o r e t h a n) 2個は $H$ である。別の実施形態において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_3$ のうちのわずか(n o m o r e t h a n) 1個は $H$ である。

40

#### 【0088】

他の実施形態において、薬学的に許容されるキャリア、ペプチド、 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ 、 $K^{+}$ 、 $Na^{+}$ 、もしくは $Al^{3+}$ より選択される陽イオン、またはそれらの混合物、及び立体障害第一級アミンを含む薬学的組成物が提供される。一実施形態において、陽イオンは、 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、もしくは $Zn^{2+}$ 、またはそれらの混

50

合物である。さらなる実施形態において、薬学的組成物は、薬学的に許容される結合剤及び／または薬学的に許容される滑剤、潤滑油、もしくは滑剤及び潤滑油の両方として作用する添加物、及び／または酸化防止剤をさらに含む。一部の実施形態において、薬学的組成物はキャリアに適用される。一部の実施形態において、キャリアは充填剤である。

#### 【0089】

ある場合には、キャリアに適用される、水溶液中の陽イオン：立体障害第一級アミン：ペプチドのモル比は、5～100：5～50：1である。ある場合には、陽イオン：立体障害第一級アミンのモル比は、2：1と同等であり得るまたはそれよりも大きくあり得る（例えば、5：1～2：1）。ゆえに、ある場合には、キャリアに適用される、陽イオン：立体障害第一級アミン：ペプチドのモル比は、100：50：1、100：30：1、80：40：1、80：30：1、80：20：1、60：30：1、60：20：1、50：30：1、50：20：1、40：20：1、20：20：1、10：10：1、10：5：1、または5：10：1である。キャリアに適用されるGC-Cアゴニストペプチド溶液中に結合剤、例えばメチルセルロースが存在する場合、それは、重量で0.5%～2.5%（例えば、0.7%～1.7%または0.7%～1%または1.5%または0.7%）で存在し得る。

#### 【0090】

Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、及びAl<sup>3+</sup>より選択される陽イオンは、保管中に、GC-C受容体アゴニストポリペプチドの酸化産物の形成を抑制するのに有用であることが見出されている。立体障害第一級アミンは、保管中に、GC-C受容体アゴニストポリペプチドのホルムアルデヒドイミン付加物（「ホルムアルデヒドイミン産物」）の形成を抑制するのに有用であることも見出されている。ゆえに、Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、またはAl<sup>3+</sup>より選択される陽イオン、例えばZn<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、及びCa<sup>2+</sup>より選択される二価陽イオン、及び／またはアミノ酸などの立体障害第一級アミンを含むGC-C受容体アゴニストポリペプチド製剤は、薬物を製造し、保管し、かつ分配するのに十分な貯蔵寿命（クロマトグラフィー純度によって及び／または重量／重量アッセイによって測定される）を有する。さらに、立体障害アミンのみの存在は、保管中に、GC-C受容体アゴニストポリペプチドの加水分解産物の形成を増加させ得るものの、例えばロイシンとCa<sup>2+</sup>との組み合わせ、しかしながらそれに限定されない、立体障害第一級アミンと陽イオンとの組み合わせは、保管中に、GC-C受容体アゴニストポリペプチドの加水分解産物、ならびにGC-C受容体アゴニストポリペプチドの酸化産物の形成を抑制し、重量／重量アッセイによって及び／またはクロマトグラフィー純度によって判定される、さらにより大きな全体的安定性につながる。

#### 【0091】

さらなる実施形態において、薬学的組成物は、薬学的に許容される結合剤もしくは添加物、及び／または薬学的に許容される滑剤、潤滑油、もしくは滑剤及び潤滑油の両方として作用する添加物、及び／または酸化防止剤をさらに含む。

#### 【0092】

本発明に従った適切な薬学的組成物は、概して、意図される用途に応じて、ある値域の最終濃度を与える、滅菌水溶液などの許容される薬学的な希釈剤または賦形剤とともに、ある量の活性化化合物を含む。調製の技法は、Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Company, 1995)によって例示されるように、当技術分野において一般的に周知である。

#### 【0093】

胃腸障害の治療のために、本明細書において記載されるペプチドは、例えばタブレット、カプセル、既定量の活性成分ペレットを含有する小袋、ゲル、ペースト、シロップ、ポーラス、舐剤、スラリー、粉末、凍結乾燥粉末、顆粒として、水性液体もしくは非水性液体状の溶液もしくは懸濁液として；水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマ

10

20

30

40

50

ルションとして、リポソーム製剤（例えば、EP 736299を参照されたい）により、または何らかの他の形態で、経口でまたは直腸に投与される。経口投与される組成物は、結合剤、潤滑油、不活性希釈剤、潤滑剤、表面活性剤、または分散剤、香味剤、及び保湿剤を含み得る。タブレットなどの経口投与製剤を、随意にコーティングしまたは切れ目を入れ、かつ製剤化して、その中の活性成分の持続性、遅延性、または制御性の放出を提供し得る。ペプチドは、本明細書において記載される作用物質を含むがそれらに限定されない、胃腸障害を治療するために用いられる他の作用物質とともに共投与され得る。

#### 【0094】

別の態様において、適切な薬学的組成物は、1種または複数種の他の治療用作用物質を含み得る。そのような治療用作用物質には、限定することなく、鎮痛剤；プロトンポンプ阻害剤、アシッドポンプアンタゴニスト、H<sub>2</sub>受容体アンタゴニストを含めた抗分泌剤；PDE5阻害剤；ODC阻害剤；GABA-Bアンタゴニスト；胆汁酸封鎖剤；運動促進剤及び機能調整剤；抗うつ薬；抗生物質；制吐薬；オピオイド；ならびに粘膜保護剤が含まれる。

#### 【0095】

##### 治療の方法

様々な実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、結腸洗浄治療または胃腸障害の治療のための方法において有用であり得る。一部の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、結腸内視鏡または外科的処置の前に結腸を洗浄するための方法において有用であり得る。さらなる実施形態において、ペプチドを用いて、結腸内視鏡治療のための対象物を調製し得る。一部の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容される塩を用いて、腸の外科手術などの外科手術のための対象物を調製し得る。他の実施形態において、ペプチドを用いて、胃腸障害、内臓障害、結腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌（HNPCC）、すなわちリンチ症候群、胃不全麻痺（GP）、ポリープ、痛み、広汎性腹痛、術後イレウス、オピオイド誘導性便秘、機能性ディスぺプシア、SIDD（症候性単純性憩室疾患）及びSCAD（憩室症に伴う分節性結腸炎）、憩室症を含むがそれらに限定されない憩室疾患、下痢優位型過敏性腸症候群、過敏性腸症候群（syndrom）（IBS）に伴う痛み、潰瘍性結腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、慢性または急性の放射線直腸障害、直腸痛、慢性直腸神経痛、一過性直腸神経痛、肛門痛、慢性裂肛、術後肛門痛、過活動膀胱症候群、腹圧性尿失禁、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、結腸直腸癌、癌に伴う痛み、広汎性骨盤痛、子宮内膜症、睾丸痛、慢性前立腺炎、前立腺痛、バルゴディニア、尿道症候群、陰茎痛、肛門周囲痛、ならびに他の胃腸及び内臓の障害を治療し得る。本発明の一部の実施形態において、胃腸障害のために、治療の方法が提供される。一実施形態において、胃腸障害は結腸癌またはポリープである。別の実施形態において、胃腸障害は遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌（HNPCC）、すなわちリンチ症候群である。別の実施形態において、胃腸障害は胃腸痛である。さらなる実施形態において、胃腸障害は、内臓もしくは腹部の痛み、または癌に伴う痛みである。別の実施形態において、胃腸障害は直腸癌である。別の実施形態において、胃腸障害は機能性ディスぺプシアである。

#### 【0096】

一実施形態において、対象に有効用量の結腸洗浄組成物を投与することを含む、結腸内視鏡処置のための準備において対象の結腸を洗浄するための方法が提供され、前記結腸洗浄組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリア、及びペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、アミノ酸配列：

#### 【化37】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>  
Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

10

20

30

40

50



、または薬学的に許容されるその塩を含み；式中、

X a a<sub>1</sub> は、B Eでありまたは欠如しており；

X a a<sub>2</sub> は、B K、A s nでありまたは欠如しており；

X a a<sub>3</sub> は、A s n、S e rでありまたは欠如しており；

X a a<sub>4</sub> は、S e rでありまたは欠如しており；

X a a<sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l e、B Eでありまたは欠如しており；

X a a<sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、B Kでありまたは欠如しており；

X a a<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、アリルグリシン（A g）、H a g、またはA s pであり；

10

X a a<sub>8</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、ペニシラミン（P e n）、またはアリルグリシン（A g）であり；

X a a<sub>9</sub> は、G l u、A s p、S e r、T h r、またはG l nであり；

X a a<sub>10</sub> は、L e u、シクロヘキシルアラニン（C h a）、P h e、または4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）であり；

X a a<sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン（P e n）であり；

X a a<sub>12</sub> は、C y s、アリルグリシン（A g）、H a g、C t h、D p r、またはV a lであり；

X a a<sub>13</sub> は、A s nまたはL e uであり；

X a a<sub>14</sub> は、P r o、V a l、サルコシン（S a r）、L e u、またはヒドロキシプロリン（O H - P r o）であり；

20

X a a<sub>15</sub> は、C y s、A g、P e n、またはC t hであり；

X a a<sub>16</sub> は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン（C h a）、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、P h e、S e r、またはA l aであり；

X a a<sub>17</sub> は、C y s、A g、またはP e nであり；

X a a<sub>18</sub> は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、シクロヘキシルアラニン（C h a）、D - T y r、N - メチルT y r（N m e - T y r）でありまたは欠如しており；

X a a<sub>19</sub> は、欠如しておりまたはA s nであり；

式中、少なくとも1つのX a aは、B E、B K、（4 - F）P h e、C t h、A g、H a g、P e n、C h a、S a r、D p r、またはO H - P r oであり、かつ前記ペプチドは、X a a<sub>7</sub> 及びX a a<sub>12</sub>、X a a<sub>8</sub> 及びX a a<sub>16</sub>、ならびにX a a<sub>11</sub> 及びX a a<sub>19</sub> の間に共有結合を含有する。

30

# 【0097】

別の実施形態において、対象に有効用量の結腸洗浄組成物を投与することを含む、結腸内視鏡処置のための準備において対象の結腸を洗浄するための方法が提供され、前記結腸洗浄組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリア、及びペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、アミノ酸配列：

## 【化 3 8】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

10

(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-  
NH<sub>2</sub>;

20

(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

## 【化 3 9】

- (SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

## 【化 4 0】

- (SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>; 10
- (SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH; 20
- (SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; 30
- (SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;
- (SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; 40
- (SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

## 【化 4 1】

(SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;  
 (SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; または  
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH

10

20

を含む。

## 【0098】

一実施形態において、本明細書において記載されるペプチド及び組成物は、結腸内視鏡の前に患者を準備するための治療を提供する。

## 【0099】

一の実施形態において、本明細書において記載されるペプチド及び薬学的に許容される塩は、結腸内視鏡処置のための準備における結腸洗浄のための方法として用いられ得る。一の実施形態において、結腸洗浄のための方法は、5 μg ~ 100 mg のペプチドまたは薬学的に許容される塩など、有効な第一の用量を投与することを含む。翌朝、5 μg ~ 100 mg のペプチドまたは薬学的に許容される塩など、有効な第二の用量を投与して、結腸を実質的に洗浄する。他の実施形態において、ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、5 μg ~ 200 mg の単回用量で投与される。

30

## 【0100】

本明細書において記載されるペプチド及び薬学的に許容される塩は、胃腸障害、癌、広汎性骨盤痛、膀胱痛、過活動膀胱、子宮内膜症、睾丸痛、慢性前立腺炎、前立腺痛、 Vulvodynia、尿道症候群、陰茎痛、及び肛門周囲痛に伴う内臓痛、または本明細書において記載される別の障害に伴う痛みの治療、阻止、または低下のために、単独でまたは併用療法で用いられ得る。

40

## 【0101】

本明細書において記載されるペプチド及び薬学的に許容される塩は、他の作用物質と組み合わせで投与され得る。例えば、ペプチドは、鎮痛性ペプチド、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激因子または化合物とともに投与され得る。鎮痛性ペプチドもしくは化合物は、本明細書において記載されるペプチドに共有結合で接着され得る、またはそれは、併用療法において本明細書において記載されるペプチドと一緒にもしくは逐次的に投与される別個の作用物質であり得る。本明細書において記載されるペプチド及び薬学的に許容される塩は、抗うつ薬、機能調整剤または運動促進剤、制吐薬、抗生物質、プロトンポンプ阻害剤、アシッド遮断薬 (例えば、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体アンタゴニスト)、アシッドポンプアンタゴニスト、PDE 5 阻害剤、ODC 阻害剤、GABA-B アゴニスト、

50

胆汁酸封鎖剤、COX-2阻害剤、NSAIDs、コルチコステロイド、オピオイド、  
- 3 アドレナリン受容体アゴニスト；ムスカリン受容体アンタゴニスト、三環系抗うつ薬、及び粘膜保護剤を含むがそれらに限定されない抗コリン剤を含めた、GI障害を治療するために用いられる他の作用物質と組み合わせても投与され得る。

#### 【0102】

他の実施形態において、ペプチドの治療的組み合わせには、特発性及びリンチ症候群という結腸ポリープのための、セレコキシブ、スリダク (Sulidac) 及び異性体を含めた他の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、ならびにホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤及びオルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) 阻害剤 (例えば、d, l - ジフルオロメチルオルニチン DFMO)；炎症性腸疾患 (例えば、クローン病及び潰瘍性結腸炎) のための、メサラミンもしくは 5 - アミノサリチル酸 (5 - asa)、またはステロイド、ブデソニド；癌の痛みを含めた慢性痛のための、オピオイド、トラマドールならびにトラマドールの異性体及び類似体；あるいはエルクサロジン (Eluxalodine) が含まれる。

#### 【0103】

一部の実施形態において、本明細書において記載されるペプチドとともに用いられ得る有用な鎮痛剤には、Caチャンネル遮断薬 (例えば、ジコノチド)、5HT受容体アンタゴニスト (例えば、5HT<sub>3</sub>、5HT<sub>4</sub>、及び5HT<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト)、5HT<sub>4</sub>アゴニスト (例えば、テガセロド (Zelnorm (登録商標))、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及びBIMU8などのベンゾイミダゾロン誘導体、ならびにリレキサブリド)、5HT<sub>1</sub>アゴニスト (例えば、スマトリプタン及びブスピロン)、オピオイド受容体アゴニスト (例えば、ロペラミド、フェドジン、エンケファリンペンタペプチド、モルヒネ、ジフェニルオキシレート (diphenyloxylate)、フラケファミド、トリメブチン、及びフェンタニル)、CK受容体アゴニスト (例えば、ロキシグルミド及びデクスロキシグルミド)、NK<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト (例えば、アプレピタント、ヴォフォピタント、エズロピタント、R-673 (Hoffmann - La Roche Ltd)、SR-48968及びSR-14033、(Sanofi Synthelabo)、CP-122,721 (Pfizer, Inc.)、GW679769 (Glaxo Smith Kline)、ならびにTAK-637 (Takeda/Abbot))、NK<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト (例えば、ネパデュタント、サレデュタント、GW597599 (Glaxo Smith Kline)、SR-144190 (Sanofi - Synthelabo)、及びUK-290795 (Pfizer Inc))、NK<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト (例えば、オサネタント (SR-142801；Sanofi - Synthelabo)、SR-241586、及びタルネタント)、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、ミルナシプラン)、バニロイド及びカンナバノイド (cannabanoïd) 受容体アゴニスト、シアロルフイン及びシアロルフイン関連ペプチドが含まれる。様々なクラスの鎮痛剤が文献に記載されている。

#### 【0104】

一部の実施形態において、1種または複数種の他の治療用作用物質が、本明細書において記載されるペプチドと組み合わせ用いられ得る。そのような作用物質には、抗うつ薬、機能調整剤または運動促進剤、制吐薬、抗生物質、プロトンポンプ阻害剤、アシッド遮断薬 (例えば、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト)、アシッドポンプアンタゴニスト、PDE5阻害剤、ODC阻害剤、GABA-Bアゴニスト、胆汁酸封鎖剤、オピオイド、及び粘膜保護剤が含まれる。

#### 【0105】

抗うつ薬の例には、限定することなく、アミトリプチリン (エラビル (登録商標))、デシプラミン (Norpramin (登録商標))、イミプラミン (トフラニル (登録商標))、アモキサピン (Aseandin (登録商標))、ノルトリプチリンなどの三環系抗うつ薬；パロキセチン (パキシル (登録商標))、フルオキセチン (プロザック (登録

10

20

30

40

50

商標))、セルトラリン(ゾロフト(登録商標))、及びシトラロプラム(citralopram)(セレкса(登録商標))などの選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI);ならびにドキセピン(シネクアン(登録商標))及びトラゾドン(デジレル(登録商標))などの他のものが含まれる。

#### 【0106】

機能調整剤及び運動促進剤の例には、限定することなく、イトブリド、オクトレオチド、ベタネコール、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(及びその誘導体)、及びシサプリド(Propulsid(登録商標))が含まれる。制吐薬の例には、限定することなく、プロクロラペラジンが含まれる。

10

#### 【0107】

用いられ得る抗生物質の例には、アモキシシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾール、またはクラリスロマイシンなど、Helicobacter pylori感染を治療するために用いられ得るものが含まれる。エリスロマイシン及びその誘導体などの他の抗生物質も、本明細書において記載されるペプチドと組み合わせて用いられ得る。

#### 【0108】

プロトンポンプ阻害剤の例には、限定することなく、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(プレバシッド(登録商標))、パントプラゾール(Protonix(登録商標))、及びラベプラゾール(Aciphex(登録商標))が含まれる。H<sub>2</sub>受容体遮断薬の例には、限定することなく、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、及びニザチジンが含まれる。アシッドポンプアンタゴニストの例には、限定することなく、レバプラザン、CS-526(J.Pharmacol.Exp.Ther.(2007)323:308-317)、PF-03716556(J.Pharmacol.Exp.Ther.(2009)328(2):671-9)、及びYH1885(Drug Metab.Dispos.(2001)29(1):54-9)が含まれる。

20

#### 【0109】

PDE5阻害剤の例には、限定することなく、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、クエン酸シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、及びウデナフィルが含まれる。GABA-Bアゴニストには、限定することなく、バクロフェン及びXP19986(CAS登録番号847353-30-4)が含まれる。胆汁酸封鎖剤の例には、限定することなく、GT102-279、コレスチラミン、コレセベラム、塩酸コレセベラム、ウルソデオキシコール酸、コレスチポール、コレスチラン、セベラマー、エピクロロヒドリンと架橋したポリジアリルアミン、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、及びN-(シクロアルキル)アルキルアミンが含まれる。粘膜保護剤の例には、限定することなく、スクラルファート(Carafate)、テブレノン、ポラプレジンク、セトラキサート、及び次サリチル酸ピスマスが含まれる。

30

#### 【0110】

併用療法は、そのそれぞれが別個に製剤化されかつ投与される2種もしくはそれを上回る種類の活性剤、例えば本明細書において記載されるペプチドまたは薬学的に許容される塩、及び別の治療用ペプチドもしくは化合物を投与することによって、または単一製剤で2種もしくはそれを上回る種類の活性剤を投与することによって実現され得る。他の組み合わせも併用療法によって包含される。例えば、2種の活性剤と一緒に製剤化し得、かつ第三の活性剤を含有する別個の製剤と併せて投与し得る。併用療法における2種またはそれを上回る種類の活性剤は一斉に投与され得るものの、それらはそうである必要があるわけではない。例えば、第一の活性剤(または活性剤の組み合わせ)の投与は、第二の作用物質(または作用物質の組み合わせ)の投与に数分間、数時間、数日間、または数週間先行し得る。ゆえに、2種またはそれを上回る種類の活性剤は、互いの数分間以内に、または互いの1、2、3、6、9、12、15、18、もしくは24時間以内に、または互いの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14日間以内に、または互いの2

40

50

、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10週間以内に投与され得る。ある場合には、さらにより長い間隔が可能である。多くの場合、併用療法において用いられる2種またはそれを上回る種類の活性剤は、患者の体内に同時に存在することが望ましいものの、これはそうである必要があるわけではない。

#### 【0111】

##### 投薬量

成人に対する用量域は、本明細書において記載されるペプチド及び薬学的に許容される塩に関して、経口でまたは直腸に、概して $5\mu\text{g} \sim 100\text{mg}$ /日であり得る。個別単位で提供されるタブレット、カプセル、または他の提示の形態は、そのような投薬量でまたは複数回のそれとして有効である、ある量の明細書において記載される化合物を好都合に含有し得、例えば単位は、 $25\mu\text{g} \sim 2\text{mg}$ またはおおよそ $100\mu\text{g} \sim 1\text{mg}$ を含有する。患者に処方される化合物の正確な量は、主治医の責任である。しかしながら、採用される用量は、患者の年齢及び性別、治療されている正確な障害、ならびにその重症度を含めたいくつかの因子に依存する。

#### 【0112】

様々な実施形態において、投薬単位は、一日のうちのいつでも食物とともに、一日のうちのいつでも食物なしで、一晚絶食後に食物とともに（例えば、朝食とともに）、低脂肪の軽食後の就寝前に投与される。一つの特定制剤の実施形態において、投薬単位は、食物消費（例えば、食事）の前にまたは後で投与される。さらなる実施形態において、投薬単位は、食物消費のおおよそ15分間～1時間前に投与される。様々な実施形態において、投薬単位は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、または1日6回投与される。ある特定の実施形態において、投薬単位及び一日用量は同等である。

#### 【0113】

一部の実施形態において、本明細書において記載されるペプチドを含有する組成物は、分割用量で提供される。分割用量は、結腸内視鏡の前夜及び当日に投与される。他の実施形態において、投薬量は、結腸内視鏡の前夜もしくは前日、または当日に単回用量で提供される。

#### 【0114】

本発明の併用療法の実施形態において、投薬単位中の2種またはそれを上回る種類の活性成分のそれぞれについての正確な量は、各構成要素の所望の投薬量に依存する。ゆえに、特定の投薬スケジュール（例えば、ある特定の数の単位及び投与の特定のタイミングを指定する投薬スケジュール）に従って投与された場合に、患者が単一の構成要素のみで治療されている場合に投与されるであろう量と同じ投薬量の各構成要素を送達するであろう投薬単位を創出することが有用であり得る。他の状況において、患者が単一の構成要素のみで治療されている場合に投与されるであろうものを下回る投薬量の1種または複数種の構成要素を送達するであろう投薬単位を創出することが望ましくあり得る。最後に、患者が単一の構成要素のみで治療されている場合に投与されるであろうものを上回る投薬量の1種または複数種の構成要素を送達するであろう投薬単位を創出することが望ましくあり得る。

#### 【0115】

薬学的組成物は、本明細書において記載される活性成分及び賦形剤を含むがそれらに限定されない、付加的成分を含み得る。ある特定の実施形態において、投薬単位のうちの1種または複数種の治療作用物質は、長期または制御性の放出製剤に存在し得、かつ付加的な治療作用物質は、長期放出製剤には存在し得ない。例えば、本明細書において記載されるペプチドまたはアゴニストは、制御放出または長期放出製剤のいずれかにあり得るまたはいずれにもあり得ない別の作用物質とともに、同じ投薬単位で制御放出製剤または長期放出製剤に存在し得る。ゆえに、ある特定の実施形態において、本明細書において記載される作用物質のうちの1種または複数種の即時放出、及び1種または複数種の他の作用物質の制御放出を提供することが望ましくあり得る。

#### 【0116】



本発明は、そのある特定の例示的な実施形態に関して記載されている。しかしながら、上記で記載される例示的な実施形態のもの以外の特異的な形態で本発明を採用することが可能であることは当業者に容易に明白であろう。これは、本発明の精神から逸脱することなくなされ得る。例示的な実施形態は、単に例示的であるにすぎず、かつ決して制限的であると見なされるべきではない。本発明の範囲は、先行する記載によってよりもむしろ、添付の特許請求の範囲及びそれらの同等物によって規定される。

#### 【実施例】

#### 【0117】

実施例1：GC-C活性の解析のための、T84細胞におけるcGMP蓄積

cGMPアッセイのために、 $2.0 \times 10^5$  細胞/mLのT84細胞を、96ウェル組織培養プレートで一晩成長させた。翌日、T84細胞を、200  $\mu$ LのDMEM + 20 mM MES (pH 5) またはDMEM + 50 mM 重炭酸ナトリウム (pH 8) またはpH 7のための添加物なしのDMEMで2回洗った。これらのバッファーは、血清を含有しない。2回目の洗いの後、細胞を、pH 5、7、または8のバッファーのいずれか中の180  $\mu$ Lの1 mM イソブチルメチルキサンチン (IBMX) とともに37 で10分間インキュベートして、任意のホスホジエステラーゼ活性を阻害した。次いで、ペプチドをpH 5、7、または8のバッファーのいずれかで10  $\times$  濃度に希釈した。20  $\mu$ Lのペプチド溶液を、T84細胞を有して200  $\mu$ Lの最終容量に希釈し、各ペプチド濃度を1  $\times$  の状態にした。nMで10000、3000、1000、300、100、30、10、3、1、0.3、0.1の、各アッセイにおいて試験される最終ペプチド濃度を用いて、各ペプチドに対して11点曲線解析を行った。

#### 【0118】

内因性レベルのcGMPを判定するために用いられるペプチド対照はなかった。ペプチドを37 で30分間インキュベートした。30分後、上清を除去し、かつ細胞を200  $\mu$ Lの0.1 M HClで溶解した。細胞を氷上で30分間溶解した。30分後、溶解物をピペットで取り出し、かつ96ウェルHPLCプレートに置き、かつ10,000  $\times$  Gで10分間スピニングして、いかなる細胞残屑も除去した。前のスピニングからの上清を取り出し、かつ新鮮な96ウェルHPLCプレートに置いた。サンプルを等量の1 M 酢酸アンモニウム (pH 7) で希釈して、より良好なクロマトグラフィーのためにサンプルを中和した。2  $\times$  cGMP標準曲線を0.1 M HClで準備し、次いで等量の1 M 酢酸アンモニウムで希釈し、ng/mLでの以下の最終濃度：1000、500、250、125、50、25、5、2.5、0.5を有した。STコアペプチド(以下、STコア)は、アミノ酸配列：

#### 【化42】

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:94)

を有する。

#### 【0119】

表4におけるLC/MS条件及び算出された標準曲線を用いて、cGMP濃度を各サンプルから判定した。GraphPad Prismソフトウェアで作成された濃度応答曲線から、EC<sub>50</sub>値を算出した。選択されたペプチドに関する結果は、図1～14、23、及び24に見出され得る。

【表 1】

表 1 : LC / MS 条件 :

MS:	Thermo Quantum または Vantage					
イオンモード:	エレクトロスプレー (Electrospray)、正モード (ESI <sup>+</sup> )					
スキャンタイプ:	多重反応モニタリング (MRM)					
化合物: cGMP	遷移	データ取り込み時間 (ミリ秒)	衝突エネルギー (V)	チューン ブレンズ	保持時間 (分)	LL0Q (ng/mL)
	346 > 152	100	37	139	0.6	0.5
(+3) cGMP	349 > 155	100	37	139	0.6	-
HPLC:	Waters Acquity UPLC					
カラム:	Hypersil Gold C18、2.1×50mm、1.9μm					
ガードカラム:	Hypersil Gold、2.1×10mm、5μm					
流速:	750μL/分					
カラム温度:	室温					
オートサンプラー温度:	6℃					
注入量:	20μL					
移動相:	A = 100% 水中 0.1% ギ酸					
	B = 100% アセトニトリル中 0.1% ギ酸					
勾配:	時間 (分)	% A		% B		
	0	100		0		
	0.2	100		0		
	0.3	50		50		
	0.7	50		50		
	0.8	100		0		

## 【0120】

## 実施例 2 : GC - C 結合アッセイ

すべての GC - C 結合を、pH 5、7、または 8 で 200 μL の媒体の最終容量で行った。DMEM 及び 0.5% BSA 及び 20 mM の 2 - (N - モルフォリノ) エタンスルホン酸 (MES) を用いて、pH 5 の媒体を調製した。DMEM 及び 0.5% BSA を用いて、pH 7 の媒体を調製した。20 mM の重炭酸ナトリウムとともに DMEM 及び 0.5% BSA を用いて、pH 8 の媒体を調製した。

## 【0121】

1 反応あたり 250,000 個細胞の割合で T84 細胞を用いた。DMEM - F12 50 / 50 培地及び 5 mM の L - グルタミン及び 5% FBS を用いて、細胞を T - 150 フラスコでコンフルエンスまで成長させた。細胞を、DMEM 及び 0.5% BSA を用いてこすり取り、かつカウントして、200 μL の最終容量で 1 反応あたり 250,000 個細胞を与えるためにどのくらいの容量を添加するべきかを判定した。次いで、反応を開始するための、1 反応あたり 200,000 CPM の I125 - STp、コールドペプチド競合物、及びその後 T84 細胞。次いで、サンプルを 37 で 1 時間インキュベートした。1 時間後、サンプル全体を、あらかじめブロッキングした GF - C プレートに添加し、かつ吸引した。次いで、各ウェルを 200 μL の冷却 PBS で 2 回洗った。フィルタープレートの底を取り外し、かつ 96 ウェルプレートを 50 度に置いて乾燥させた。乾燥後、100 μL のシンチレーション液を各ウェルに添加し、かつカウント前に穏やかにボルテックスした。選択されたペプチドに関する結果は、図 1 及び 23 に見出され得る。

## 【0122】

実施例3：ラット腸液（RIF）インビトロ代謝インキュベーション

結紮したラット空腸ループにPBSを30分間添加することによって、ラット腸液を獲得した。次いで、体液を回収し、プールし、かつ4での遠心分離前に氷上で保った。上清を取り出し、かつ急速冷凍した。次いで、60  $\mu$ Mのペプチド（100  $\mu$ g/mL）を、PBS及び0.5%BSAとともにラット腸液に添加した。対照インキュベーションをPBS中で実施した。次いで、すべてのサンプルからの50  $\mu$ Lのアリコート、0、10、30、及び60分間の時点で二つ組で採取し、かつ内部標準を含有する12%トリクロロ酢酸で停止させた。

## 【0123】

サンプルをスピンし、かつ各ペプチド（または予測される代謝産物）の算出された精確な質量を用いたLC-MSによる解析のために上清を取り出して、抽出されたイオンクロマトグラムを作り出した。各サンプルに対する相対的応答係数（解析物ピークエリア/内部標準ピークエリア）を用いて、時間=0と比べた残留パーセントを構築した。選択されたペプチドに関する結果は、図1、20、21、及び23に見出され得る。

## 【0124】

実施例4：インビボ結紮ラットループ

まず、60  $\mu$ Mのペプチドを、200  $\mu$ LのPBS中に調製した。この溶液を、長さがおおよそ3~5cmである結紮したラット十二指腸ループに注入した。1種のペプチドあたり、1つの時点あたり、3匹の動物を用いた。30分間及び60分間の時点で、ループを摘出し、測定し、かつ計量した。次いで、体液をエッペンドルフチューブに回収し、かつ急速冷凍し、そしてループを再計量してそれらの空の重量を判定した。次いで、サンプルを解凍し、かつスピンし、そして上清を各サンプルから取り出した。次いで、50  $\mu$ Lのアリコートを取り出し、かつ内部標準を含有する12%トリクロロ酢酸に添加した。

## 【0125】

各ペプチド（または予測される代謝産物）の算出された精確な質量を用いたLC-MSによって解析を行って、抽出されたイオンクロマトグラムを作り出した。各サンプルに対する相対的応答係数（解析物ピークエリア/内部標準ピークエリア）を用いて、時間=0と比べた残留パーセントを構築した。インキュベーションの間の体液分泌の量を、式（体液分泌=（ループ全部-ループ空）/長さ）によって判定した。この式を用いて、どのくらいの体液が各時点でループに入ったかを算出した。選択されたペプチドに関する結果は、図15、16、18、19、22、及び23に見出され得る。

## 【0126】

実施例5：ジカルバペプチドの調製

標準的なFmoc-/Trt/Otbu保護アミノ酸を用いて、ジカルバペプチドを調製した。0.5Mの濃度でジメチルホルムアミド（DMF）に溶解したアミノ酸により、Protein Technologies Symphony X（登録商標）でジカルバペプチドを合成した。Fmoc-Cys(Trt)-OHを、DMF中に0.5Mのoxyma pureを含有する溶液に溶解した。次いで、HCTUをNMPで0.5Mに溶解し、かつNMP中1.0MのDIPEAも用いた。DICをNMPで0.5Mに溶解する。DMF中に20%ピペリジンを含む溶液を用いて、Fmoc脱保護を実施した。

## 【0127】

Fmoc-Cys(Trt)-O-Wang樹脂（0.2mmol、0.29mmol/g）をDMF中20%ピペリジンで処理した（3×6mL、3分間、1×6mL、10分間）。結果として生じた樹脂をDMFで洗った（6×10mL、30秒間）。30秒間あらかじめ混合されている、NMP中にFmoc-Xaa-OH、HCTU、及びDIPEAを含有する溶液を添加し、かつ混合物を30分間撹拌した。樹脂を濾過し、かつDMFで1回洗った。30秒間あらかじめ混合されている、NMP中にFmoc-Xaa-OH、HCTU、及びDIPEAを含有する第二の溶液を添加し、かつ混合物を30分間再

10

20

30

40

50

度撹拌した。Fmoc-Cys(Trt)-OHの場合、アミノ酸/oxyrna溶液をNMP中DICと5分間混合し、樹脂に添加し、かつ45分間撹拌した。樹脂を濾過し、かつDMFで1回洗った。結果として生じた樹脂を濾過し、かつDMF(6×10mL)で洗った。材料を前述のプロトコールに供し、かつペプチドを配列全体に伸長させた。メタセシスの前に樹脂を乾燥させるために、樹脂をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10mL)及びヘキサン(3×10mL)で洗い、かつ減圧下で一晩乾燥させた。材料を前述のプロトコールに供し、かつペプチドを大環状化まで伸長させた。

#### 【0128】

ペプチドに対してメタセシスを実施するために、以下の手順を用いた。500mg(0.1mmol)の保護された樹脂結合ペプチドに、5mLの4:1のDMA中1,2-ジクロロエタン-0.4M LiCl中のHGIの6mg/mL溶液を添加した。結果として生じた懸濁液を、200Wでの電子レンジで160℃に5分間加熱した。懸濁液を冷却し、濾過し、かつジクロロメタン(3×10mL)及びNMP(3×10mL)で洗った。ごく一部を切断して、メタセシスが完全であるかどうかを判定した。樹脂をNMP溶液中10%DMSO(10mL)に一晩浸して、過剰なHGI触媒を掃除した。結果として生じた樹脂をNMP(3×10mL)で洗い、かつDMF中20%ピペリジンで処理した(3×15mL、10分間)。樹脂をDMF(5×10mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10mL)、及びヘキサン(3×10mL)で洗い、かつ減圧下で乾燥させた。

#### 【0129】

ペプチドを樹脂から切断するために、樹脂を、90:5:5のTFA-TIPS-H<sub>2</sub>Oを含有する溶液(20mL)で処理した。2時間後、樹脂を濾過し、かつTFA(3mL)で洗い、かつ50%濃縮した。冷却(-78℃)エーテルを溶液(50mL)に添加し、かつ結果として生じた混合物を3500rpmで10分間遠心分離した。エーテルをデカントで除き、かつ冷却(-78℃)エーテルを用いて、固体を2回のさらなる洗いに供しかつ遠心分離した。結果として生じた固体を減圧下で乾燥させ、1:1のH<sub>2</sub>O-ACNに溶解し、冷凍し、かつ凍結乾燥させた。

#### 【0130】

40mL/分の流速におけるWaters PST C18 RPカラム(250×30mm、10μm、130℃)にて、水中0.1%TFA及びアセトニトリル中0.1%TFAを用いたWaters Autopure(登録商標)システムでペプチドを精製した。40または60分間にわたり、5~45%アセトニトリルによる、線形勾配を用いた。所望の産物を含有する画分をプールし、かつ酸化した。

#### 【0131】

ジスルフィド結合形成のためにシステイン残基を酸化するために、以下の手順を用いた。9:1の水-アセトニトリル中に100mLの0.05N NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>(pH約8)を含有する溶液に、5mLのDMSOを添加した。72時間後、酸化は、HPLCにより完全であるように見え、かつ材料を酢酸で酸性化し、冷凍し、かつ凍結乾燥させた。40mL/分の流速におけるWaters PST C18 RPカラム(250×30mm、10μm、130℃)にて、水中0.1%TFA及びアセトニトリルを用いたWaters Autopureシステムでペプチドを精製した。60分間にわたり、5~40%アセトニトリルから、線形勾配を用いた。所望の産物を含有する画分をプールし、かつ凍結乾燥させた。

#### 【0132】

##### 実施例6:シスタチオン含有ペプチドの調製

0.5MでDMFに溶解したアミノ酸により、Protein Technologies Symphony X(登録商標)で材料を合成した。Fmoc-Cys(Trt)-OHを、DMF中に0.5Mのoxyrna pureを含有する溶液に溶解した。HCTUをNMPで0.5Mに溶解し、かつNMP中1.0MのDIPEAも用いた。DICをNMPで0.5Mに溶解した。DMF中に20%ピペリジンを含有する溶液を用いて、Fmoc脱保護を実施した。

## 【0133】

ペプチドを樹脂にカップリングするために、Rinkアミド樹脂(0.2 mmol、0.24 mmol/g)をDMF中20%ピペリジンで処理した(3×6 mL、3分間、1×6 mL、10分間)。結果として生じた樹脂をDMFで洗った(6×10 mL、30秒間)。30秒間あらかじめ混合されている、NMP中にFmoc-Xaa-OH、HCTU、及びDIPEAを含有する溶液を添加し、かつ混合物を30分間撹拌した。樹脂を濾過し、かつNMPで1回洗った。30秒間あらかじめ混合されている、NMP中にFmoc-Xaa-OH、HCTU、及びDIPEAを含有する第二の溶液を添加し、かつ混合物を30分間再度撹拌した。Fmoc-Cys(Trt)-OHの場合、アミノ酸/oxyma pure溶液をNMP中DICと5分間混合し、樹脂に添加し、かつ45分間撹拌した。樹脂を濾過し、かつDMFで1回洗った。結果として生じた樹脂を濾過し、かつDMF(6×10 mL)で洗った。材料を前述のプロトコールに供し、かつペプチドを大環状化まで伸長させた。

10

## 【0134】

ジアミノ酸をカップリングするために、樹脂をDMF中20%ピペリジンで処理した(3×6 mL、3分間、1×6 mL、10分間)。結果として生じた樹脂をDMFで洗った(6×10 mL、30秒間)。5 mLのNMP中にalloc-HCys((Fmoc-Ala-OH)-3-イル)-all(227 mg、0.4 mmol)、PyAOP(209 mg 0.4 mmol)、及びDIPEA(139 µl、125 mg、0.8 mmol)を含有する溶液を樹脂に添加した。90分後、樹脂を濾過し、かつDMF(6×10 mL)で洗った。次いで、前述のプロトコールを用いて、ペプチドを伸長させた。

20

## 【0135】

アリル-Alloc脱保護を実施するために、樹脂(0.2 mmol)を10 mLのDMFに懸濁し、かつ10 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中にPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(300 mg、0.26 mmol)を含有する溶液、それに続いて0.25 mL(2 mmol)のフェニルシランを添加した。結果として生じた混合物を、光のない下で2時間振とうした。少量のサンプルを切断して、完全な脱保護を確保した。結果として生じた樹脂を濾過し、かつCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10 mL)及びDMF(3×10 mL)で洗った。樹脂を、DMF中に0.5%ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムを含有する溶液で処理し(10 mL、4×15分間)、かつDMF(3×10 mL)で洗った。

30

## 【0136】

大環状化を実施するために、樹脂をDMF溶液中20%ピペリジンで処理し(2×5分間、1×10分間、15 mL)、かつDMF(6×15 mL)で洗った。15 mLのDMF中に521 mg(1 mmol)のPyAOPを含有する溶液を添加し、そして1分後、0.35 mL(2 mmol)のDIPEAを添加しかつ60分間振とうした。少量のサンプルを解析のために採取した。結果として生じた樹脂をDMF(3×15 mL)で洗い、かつSymphony Xに戻して合成を完了させた。

## 【0137】

ペプチドを樹脂から切断するために、樹脂を、90:5:3:2のTFA-TIPS-DODT-H<sub>2</sub>Oを含有する溶液(20 mL)で処理した。2時間後、樹脂を濾過し、かつTFA(3 mL)で洗い、かつ50%濃縮した。冷却(-78)エーテルを溶液(50 mL)に添加し、かつ結果として生じた混合物を3500 rpmで10分間遠心分離した。エーテルをデカントで除き、かつ冷却(-78)エーテルを用いて、固体を2回のさらなる洗いに供しかつ遠心分離した。結果として生じた固体を減圧下で乾燥させ、1:1のH<sub>2</sub>O-ACNに溶解し、冷凍し、かつ凍結乾燥させた。次いで、40 mL/分の流速におけるWaters PST C18 RPLCカラム(250×30 mm、10 µm、130)にて、水中0.1%TFA及びアセトニトリル中0.1%TFAを用いたWaters autopureシステムでペプチドを精製した。40または60分間にわたり、5~45%アセトニトリルの、線形勾配を用いた。所望の産物を含有する画分をプールし、かつ酸化した。

40

50

## 【0138】

酸化は、9：1の水 - アセトニトリル中に100 mLの0.05 N  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH約8)を含有する溶液に、5 mLのDMSOを添加して実施した。72時間後、酸化は、HPLCにより完全であるように見え、かつ材料を酢酸で酸性化し、冷凍し、かつ凍結乾燥させた。40 mL/分の流速におけるWaters PST C18 RPカラム (250×30 mm、10  $\mu$ 、130 )にて、水中0.1% TFA及びアセトニトリル中0.1% TFAを用いたWaters Autopure (登録商標)システムでペプチドを精製した。60分間にわたり、5～40%アセトニトリルから、線形勾配を用いた。所望の産物を含有する画分をプールし、かつ凍結乾燥させた。

## 【0139】

実施例7：ラクタム結合含有ペプチドの産生

標準的なFmoc - /Trt/OtBu保護アミノ酸を用いて、ペプチドを合成した。0.5 MでDMFに溶解したアミノ酸により、Protein Technologies Symphony X (登録商標)で材料を合成した。Fmoc - Cys (Trt) - OHを、DMF中に0.5 Mのoxyma pureを含有する溶液に溶解した。HCTUをNMPで0.5 Mに溶解し、かつNMP中1.0 MのDIPEAも用いた。DICをNMPで0.5 Mに溶解した。DMF中に20%ピペリジンを含有する溶液を用いて、Fmoc脱保護を実施した。珍しいアミノ酸を、下記で記載されるように手作業でカップリングした。

## 【0140】

Fmoc - Dpr (ivDde) - OHを組み入れるために、6 mLのDMF中に533 mg (1.0 mmol)のFmoc - Dpr (ivDde) - OH、521 mg (1.0 mmol)のPyAOP、及び348  $\mu$ L (258 mg、2.0 mmol)のDIPEAを含有する溶液を、脱保護された樹脂 (0.2 mmol)に添加した。90分後、樹脂を濾過し、かつDMF (3×10 mL)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 mL)、及び再度DMF (3×10 mL)で洗った。樹脂を合成器に戻して合成を続けた。

## 【0141】

Fmoc - Asp (ODmab) - OHを組み入れるために、6 mLのDMF中に667 mg (1.0 mmol)のFmoc - Asp (ODmab) - OH、521 mg (1.0 mmol)のPyAOP、及び348  $\mu$ L (258 mg、2.0 mmol)のDIPEAを含有する溶液を、脱保護された樹脂 (0.2 mmol)に添加した。90分後、樹脂を濾過し、かつDMF (3×10 mL)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 mL)、及び再度DMF (3×10 mL)で洗った。最終的な脱保護のために、樹脂を合成器に戻した。

## 【0142】

N末をBoc保護するために、樹脂を5 mLのDMF中218 mg (1.0 mmol)の二炭酸ジ - tert - ブチルで処理した。4時間後、少量のサンプル (約10 mg)を取り出し、かつ10  $\mu$ Lの無水酢酸及び30  $\mu$ LのDMF中DIPEAでアセチル化して完了をチェックした。結果として生じた樹脂をDMF (5×10 mL)で洗い、かつ100  $\mu$ Lの無水酢酸及び300  $\mu$ LのDMF中DIPEAで50分間処理した。結果として生じた樹脂をDMF (6×10 mL)で洗った。

## 【0143】

ivDDE及びDmabを除去するために、保護された樹脂を、DMF中に2%ヒドラジン - 水和物を含有する溶液で処理した (5×5 mL、5分間)。結果として生じた樹脂をDMF (6×10 mL)で洗った。

## 【0144】

ラクタムを形成するために、樹脂を5 mLのDMF中521 mg (1.0 mmol)のPyAOP及び348  $\mu$ L (258 mg、2.0 mmol)のDIPEAで処理した。結果として生じた混合物を、電子レンジによる加熱 (200 W)で100 に10分間加熱した。結果として生じた樹脂を冷却し、濾過し、かつDMF (6×10 mL)及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6×10 mL)で洗い、かつ減圧下で乾燥させた。

## 【0145】

ペプチドを樹脂から切断するために、樹脂を、90:5:3:2のTFA-TIPS-DODT-H<sub>2</sub>Oを含有する溶液(20mL)で処理した。2時間後、樹脂を濾過し、かつTFA(3mL)で洗い、かつ50%濃縮した。冷却(-78)エーテルを溶液(50mL)に添加し、かつ結果として生じた混合物を3500rpmで10分間遠心分離した。エーテルをデカントで除き、かつ冷却(-78)エーテルを用いて、固体を2回のさらなる洗い/遠心分離に供した。結果として生じた固体を減圧下で乾燥させ、1:1のH<sub>2</sub>O-ACNに溶解し、冷凍し、かつ凍結乾燥させた。

## 【0146】

ペプチドを酸化するために、粗ペプチド(280mg)を水に溶解し、かつ混合物を固体NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>で処理して、pHが>7であるように調整した。その後、20mLのアセトニトリル、それに続いて10mLのDMSOを添加した。24時間後、酸化は、HPLCにより完全であるように見え、かつ材料をトリフルオロ酢酸でpH約2に酸性化し、濾過し、冷凍し、かつ凍結乾燥させた。

## 【0147】

40mL/分の流速におけるWaters PST C18 RPカラム(250×30mm、5μ、130)にて、水中0.1%TFA及びアセトニトリル中0.1%TFAを用いたWaters Autopure(登録商標)システムでペプチドを精製した。40分間にわたる、アセトニトリル中5%0.1%TFAからアセトニトリル中25%0.1%TFAへの線形勾配を用いた。所望の産物を含有する画分をプールし、冷凍し、かつ凍結乾燥させた。材料を第二の通過精製に供した。

## 【0148】

20mL/分の流速におけるWaters PST C18 RPカラム(250×19mm、5μ、130A)にて、水中0.1%TFA及びアセトニトリル中0.1%TFAを用いたWaters Autopure(登録商標)システムでペプチドを精製した。60分間にわたる、アセトニトリル中15%0.1%TFAからアセトニトリル中25%0.1%TFAへの線形勾配を用いた。所望の産物を含有する画分をプールし、冷凍し、かつ凍結乾燥させて、無色の固体を与えた。

## 【0149】

実施例8：マウスにおける胃腸管輸送

アッセイの目的は、マウスにおけるインビボ胃腸管輸送に対する、グアニル酸シクラーゼCアゴニストペプチドの効果を試験することであった。経口投薬されたグアニル酸シクラーゼCアゴニストは、マウスにおいて、炭の食事が巡回する距離%を増加させることが実証された。

## 【0150】

アッセイに関しては、25~30gの重量がある雌のCD-1マウス(1群あたりn=10)を一晩絶食させ、かつ水への自由裁量での接近を与えた。活性炭(20g;100メッシュ;Sigmaカタログ#242276)を200mLのアラビアガム(100mg/mL)に懸濁し、かつ少なくとも1時間かき混ぜた。試験ペプチドを、20mM Tris pH6.9ピヒクル中に調製した。

## 【0151】

試験ペプチド及びピヒクルを、経口強制飼養によって200μL用量で投与した。試験ペプチドを投薬した7分後、200μLの炭/アラビアガム懸濁液を経口強制飼養によって投薬した。15分後、マウスをCO<sub>2</sub>過剰摂取によって屠殺した。食道から盲腸まで、胃腸管を取り出した。幽門接合部から回盲接合部まで、小腸の全長を測定した。幽門接合部から炭の最前線まで、炭が巡回する距離を測定した。巡回する距離(%)を(炭が巡回する距離/小腸の全長)×100として判定した。データをGraphPad Prismソフトウェアプログラムに入力し、かつBonferroni多重比較事後検定を用いたANOVAによって解析した。GraphPad Prismソフトウェアパッケージを用いて、データのプロット及びED<sub>50</sub>も判定した。選択されたペプチドに関する結果

10

20

30

40

50

は、図 17、25、26、及び 27 に見出され得る。

【0152】

他の実施形態

本開示において言及されるすべての刊行物及び特許は、あたかもそれぞれ個々の刊行物または特許出願が、参照により組み入れられることを具体的かつ個々に示されているのと同じ程度に、参照により本明細書に組み入れられる。万一、参照により組み入れられる特許または刊行物のいずれかにおける用語の意味が、本開示において用いられる用語の意味と矛盾するならば、本開示における用語の意味が支配的であることが意図される。さらには、先の記述は、本発明の例示的な実施形態を単に開示しかつ記載しているにすぎない。当業者であれば、そのような記述からならびに付随する図面及び特許請求の範囲から、様々な変化、改変、及び変動が、以下の特許請求の範囲において規定される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、その中でなされ得ることを容易に認識するであろう。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩であって、前記ペプチドは、アミノ酸配列

【化 43】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub>

Ala<sub>15</sub> Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

、または薬学的に許容されるその塩を含み；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、BEでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、BK、Asnでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、Asn、Serでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、Serでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>5</sub> は、Ser、Asn、Ile、BEでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>6</sub> は、Tyr、Asp、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、BKでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>7</sub> は、Cys、シスタチオニン(CTH)、アリルグリシン(Ag)、Hag、またはAspであり；

Xaa<sub>8</sub> は、Cys、シスタチオニン(CTH)、ペニシラミン(Pen)、またはアリルグリシン(Ag)であり；

Xaa<sub>9</sub> は、Glu、Asp、Ser、Thr、またはGlnであり；

Xaa<sub>10</sub> は、Leu、シクロヘキシルアラニン(Cha)、Phe、または4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)であり；

Xaa<sub>11</sub> は、Cys、Ag、またはペニシラミン(Pen)であり；

Xaa<sub>12</sub> は、Cys、アリルグリシン(Ag)、Hag、CTH、Dpr、またはValであり；

Xaa<sub>13</sub> は、AsnまたはLeuであり；

Xaa<sub>14</sub> は、Pro、Val、サルコシン(Sar)、Leu、またはヒドロキシプロリン(OH-Pro)であり；

Xaa<sub>16</sub> は、Cys、Ag、Pen、またはCTHであり；

Xaa<sub>17</sub> は、Tyr、Thr、シクロヘキシルアラニン(Cha)、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、Phe、Ser、またはAlaであり；

Xaa<sub>19</sub> は、Cys、Ag、またはPenであり；

Xaa<sub>20</sub> は、Tyr、Leu、4-フルオロフェニルアラニン((4-F)Phe)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、D-Tyr、N-メチルTyr(Nme-Tyr)でありまたは欠如しており；

Xaa<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはAsnであり；

式中、少なくとも1つのXaaは、BE、BK、(4-F)Phe、CTH、Ag、Hag



g、Pen、Cha、Sar、Dpr、またはOH-Proであり；かつ  
前記ペプチドは、Xaa<sub>7</sub>及びXaa<sub>12</sub>、Xaa<sub>8</sub>及びXaa<sub>16</sub>、ならびにXaa<sub>1</sub>  
及びXaa<sub>19</sub>の間に共有結合を含有する、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

N末は、酢酸、ペンテン酸、ピオチン、4-Mepip、C12アルキルカルボン酸、  
C14アルキルカルボン酸、C16アルキルカルボン酸、またはC18アルキルカルボン  
酸でキャッピングされている、項目1に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩  
。

(項目3)

C末はアミド化されている、項目1または2のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬  
学的に許容されるその塩。

(項目4)

Xaa<sub>7</sub>及びXaa<sub>12</sub>は両方ともAgであり、かつジカルバ結合がAg<sub>7</sub>及びAg<sub>1</sub>  
2の間に存在している；

Xaa<sub>7</sub>及びXaa<sub>12</sub>は両方ともCysであり、かつジスルフィド結合がCys<sub>7</sub>及び  
Cys<sub>12</sub>の間に存在している；

Xaa<sub>8</sub>及びXaa<sub>16</sub>は両方ともCysであり、かつジスルフィド結合がCys<sub>8</sub>及び  
Cys<sub>16</sub>の間に存在している；

Xaa<sub>7</sub>はCthであり、かつXaa<sub>12</sub>はCysであり、かつ結合がCth<sub>7</sub>及びCys  
s<sub>12</sub>の間に存在している；

Xaa<sub>8</sub>はCthであり、かつXaa<sub>16</sub>はCysであり、かつ結合がCth<sub>8</sub>及びCys  
s<sub>16</sub>の間に存在している；

Xaa<sub>11</sub>及びXaa<sub>19</sub>はCysであり、かつジスルフィド結合がCys<sub>11</sub>及びCys  
s<sub>19</sub>の間に存在している；または

それらの任意の組み合わせである

項目1～3のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目5)

Xaa<sub>7</sub>はアリルグリシン、Cth、またはCysである、項目1～3のいずれか1項  
に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目6)

Xaa<sub>8</sub>はCysまたはシスタチオニンである、項目1～3のいずれか1項に記載のペ  
プチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目7)

Xaa<sub>9</sub>はGluである、項目1～6のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に  
許容されるその塩。

(項目8)

Xaa<sub>10</sub>はLeuである、項目1～7のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的  
に許容されるその塩。

(項目9)

Xaa<sub>12</sub>はCysまたはアリルグリシンである、項目1～8のいずれか1項に記載の  
ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目10)

Xaa<sub>14</sub>はValまたはProである、項目1～9のいずれか1項に記載のペプチド  
または薬学的に許容されるその塩。

(項目11)

Xaa<sub>17</sub>はTyrまたはThrである、項目1～10のいずれか1項に記載のペプチ  
ドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目12)

Xaa<sub>20</sub>はTyrであるまたは欠如している、項目1～11のいずれか1項に記載の

10

20

30

40

50

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 3)

X a a<sub>21</sub> は欠如している、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 4)

X a a<sub>1</sub> は欠如しており；

X a a<sub>2</sub> は欠如しており；

X a a<sub>3</sub> は欠如しており；

X a a<sub>4</sub> は欠如しており；

X a a<sub>5</sub> は欠如しており；

X a a<sub>6</sub> は欠如しており；

X a a<sub>7</sub> は A g、C y s、または C t h であり；

X a a<sub>8</sub> は C y s または C t h であり；

X a a<sub>9</sub> は G l u であり；

X a a<sub>10</sub> は L e u であり；

X a a<sub>12</sub> は A g または C y s であり；

X a a<sub>14</sub> は V a l または P r o であり；

X a a<sub>17</sub> は T y r または T h r であり；かつ

X a a<sub>20</sub> は T y r であるまたは欠如している

項目 1 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 5)

前記ペプチドは、アミノ酸配列：

【化 4 4】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 62) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH

を含む、項目 1 3 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 6)

前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 4 5】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

10

(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-NH<sub>2</sub>;

20

(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

30

## 【化 4 6】

- (SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;

10

20

30

40

## 【化 4 7】

(SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	10
(SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;	
(SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	20
(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;	30
(SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;	
(SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH <sub>2</sub> ;	
(SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;	40
(SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;	

## 【化 4 8】

(SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; または  
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH

10

を含む、項目 1 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 7)

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩であって、前記ペプチドは、アミノ酸配列

## 【化 4 9】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>  
 Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

20

、または薬学的に許容されるその塩からなり；式中、

X a a<sub>1</sub> は、B E でありまたは欠如しており；

X a a<sub>2</sub> は、B K、A s n でありまたは欠如しており；

X a a<sub>3</sub> は、A s n、S e r でありまたは欠如しており；

X a a<sub>4</sub> は、S e r でありまたは欠如しており；

X a a<sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l e、B E でありまたは欠如しており；

X a a<sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン (( 4 - F ) P h e)、B K でありまたは欠如しており；

30

X a a<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h)、アリルグリシン ( A g)、H a g、または A s p であり；

X a a<sub>8</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h)、ペニシラミン ( P e n)、またはアリルグリシン ( A g) であり；

X a a<sub>9</sub> は、G l u、A s p、S e r、T h r、または G l n であり；

X a a<sub>10</sub> は、L e u、シクロヘキシルアラニン ( C h a)、P h e、または 4 - フルオロフェニルアラニン (( 4 - F ) P h e) であり；

X a a<sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン ( P e n) であり；

X a a<sub>12</sub> は、C y s、アリルグリシン ( A g)、H a g、C t h、D p r、または V a l であり；

40

X a a<sub>13</sub> は、A s n または L e u であり；

X a a<sub>14</sub> は、P r o、V a l、サルコシン ( S a r)、L e u、またはヒドロキシプロリン ( O H - P r o) であり；

X a a<sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、または C t h であり；

X a a<sub>17</sub> は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン ( C h a)、4 - フルオロフェニルアラニン (( 4 - F ) P h e)、P h e、S e r、または A l a であり；

X a a<sub>19</sub> は、C y s、A g、または P e n であり；

X a a<sub>20</sub> は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン (( 4 - F ) P h e)、シクロヘキシルアラニン ( C h a)、D - T y r、N - メチル T y r ( N m e - T y r)

50

でありまたは欠如しており；

$X a a_{21}$  は、欠如しておりまたは  $A s n$  であり；

式中、少なくとも1つの  $X a a$  は、 $B E$ 、 $B K$ 、 $(4 - F) P h e$ 、 $C t h$ 、 $A g$ 、 $H a g$ 、 $P e n$ 、 $C h a$ 、 $S a r$ 、 $D p r$ 、または  $O H - P r o$  であり；かつ

前記ペプチドは、 $X a a_7$  及び  $X a a_{12}$ 、 $X a a_8$  及び  $X a a_{16}$ 、ならびに  $X a a_{11}$  及び  $X a a_{19}$  の間に共有結合を含有する、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目18)

N末は、酢酸、ペンテン酸、ピオチン、 $4 - M e p i p$ 、 $C 12$  アルキルカルボン酸、 $C 14$  アルキルカルボン酸、 $C 16$  アルキルカルボン酸、または  $C 18$  アルキルカルボン酸でキャッピングされている、項目17に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

10

(項目19)

C末はアミド化されている、項目17または18のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目20)

$X a a_7$  及び  $X a a_{12}$  は両方とも  $A g$  であり、かつジカルバ結合が  $A g_7$  及び  $A g_{12}$  の間に存在している；

$X a a_7$  及び  $X a a_{12}$  は両方とも  $C y s$  であり、かつジスルフィド結合が  $C y s_7$  及び  $C y s_{12}$  の間に存在している；

20

$X a a_8$  及び  $X a a_{16}$  は両方とも  $C y s$  であり、かつジスルフィド結合が  $C y s_8$  及び  $C y s_{16}$  の間に存在している；

$X a a_7$  は  $C t h$  であり、かつ  $X a a_{12}$  は  $C y s$  であり、かつ結合が  $C t h_7$  及び  $C y s_{12}$  の間に存在している；

$X a a_8$  は  $C t h$  であり、かつ  $X a a_{16}$  は  $C y s$  であり、かつ結合が  $C t h_8$  及び  $C y s_{16}$  の間に存在している；

$X a a_{11}$  及び  $X a a_{19}$  は  $C y s$  であり、かつジスルフィド結合が  $C y s_{11}$  及び  $C y s_{19}$  の間に存在している；または

それらの任意の組み合わせである

項目17～19のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

30

(項目21)

$X a a_7$  はアリルグリシンまたは  $C y s$  である、項目17～19のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目22)

$X a a_8$  は  $C y s$  またはシスタチオニンである、項目17～19のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目23)

$X a a_9$  は  $G l u$  である、項目17～22のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目24)

40

$X a a_{10}$  は  $L e u$  である、項目17～23のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目25)

$X a a_{12}$  は  $C y s$  またはアリルグリシンである、項目17～24のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目26)

$X a a_{14}$  は  $V a l$  または  $P r o$  である、項目17～25のいずれか1項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目27)

$X a a_{17}$  は  $T y r$  または  $T h r$  である、項目17～26のいずれか1項に記載のペプ

50

チドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 28)

X a a<sub>20</sub> は T y r であるまたは欠如している、項目 17 ~ 27 のいずれか 1 項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 29)

X a a<sub>21</sub> は欠如している、項目 17 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 30)

X a a<sub>1</sub> は欠如しており；

X a a<sub>2</sub> は欠如しており；

X a a<sub>3</sub> は欠如しており；

X a a<sub>4</sub> は欠如しており；

X a a<sub>5</sub> は欠如しており；

X a a<sub>6</sub> は欠如しており；

X a a<sub>7</sub> は A g、C y s、または C t h であり；

X a a<sub>8</sub> は C y s または C t h であり；

X a a<sub>9</sub> は G l u であり；

X a a<sub>10</sub> は L e u であり；

X a a<sub>12</sub> は A g または C y s であり；

X a a<sub>14</sub> は V a l または P r o であり；

X a a<sub>17</sub> は T y r または T h r であり；かつ

X a a<sub>20</sub> は T y r であるまたは欠如している

項目 17 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 31)

前記ペプチドは、アミノ酸配列

【化 50】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 62) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または

(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH

からなる、項目 30 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 32)

前記ペプチドは、アミノ酸配列：

10

20

30

40



## 【化 5 1】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

10

(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-  
NH<sub>2</sub>;

20

## 【化 5 2】

(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

10

20

30

40

## 【化 5 3】

- (SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; 10  
 (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 20  
 (SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;  
 (SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; 30  
 (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH; 40  
 (SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

## 【化 5 4】

(SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;  
 (SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; または  
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH

10

20

からなる、項目 1 7 に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

( 項目 3 3 )

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩であって、前記ペプチドは、アミノ酸配列：

## 【化 5 5】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Cys<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Asn<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>  
 Cys<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Cys<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 93)

30

、または薬学的に許容されるその塩を含み；式中、

X a a <sub>1</sub> は、B E でありまたは欠如しており；

X a a <sub>2</sub> は、B K でありまたは欠如しており；

X a a <sub>3</sub> は、A s n でありまたは欠如しており；

X a a <sub>4</sub> は、S e r でありまたは欠如しており；

X a a <sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l e でありまたは欠如しており；

X a a <sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e ) でありまたは欠如しており；

40

X a a <sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h )、アリルグリシン ( A g )、H a g、または A s p であり；

X a a <sub>8</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h )、ペニシラミン ( P e n )、またはアリルグリシン ( A g ) であり；

X a a <sub>9</sub> は、G l u、A s p、S e r、T h r、または G l n であり；

X a a <sub>10</sub> は、L e u、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、P h e、または 4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e ) であり；

X a a <sub>12</sub> は、C y s、アリルグリシン ( A g )、H a g、または V a l であり；

X a a <sub>14</sub> は、P r o、V a l、サルコシン ( S a r )、L e u、またはヒドロキシプロ

50

リン (OH - Pro) であり ;

Xaa<sub>17</sub> は、Tyr、Thr、シクロヘキシルアラニン (Cha)、4 - フルオロフェニルアラニン ((4 - F) Phe)、Phe、またはAlaであり ;

Xaa<sub>20</sub> は、Tyr、Leu、4 - フルオロフェニルアラニン ((4 - F) Phe)、シクロヘキシルアラニン (Cha)、D - Tyr、N - メチルTyr (Nme - Tyr) でありまたは欠如しており ;

Xaa<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはAsnであり ;

式中、少なくとも1つのXaaは、BE、BK、(4 - F) Phe、Cth、Ag、Hag、Pen、Cha、Sar、またはOH - Proであり ; かつ

前記ペプチドは、Xaa<sub>7</sub> 及びXaa<sub>12</sub>、Xaa<sub>8</sub> 及びCys<sub>16</sub>、ならびにCys<sub>11</sub> 及びCys<sub>19</sub> の間に共有結合を含有する、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目34)

N末は、酢酸、ペンテン酸、4 - Mepip、C12アルキルカルボン酸、C14アルキルカルボン酸、C16アルキルカルボン酸、またはC18アルキルカルボン酸でキャッピングされている、項目33に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目35)

C末はアミド化されている、項目33に記載のペプチドまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目36)

ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリアを含む薬学的組成物であって、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、アミノ酸配列 :

【化56】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>

Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

、または薬学的に許容されるその塩を含み ; 式中、

Xaa<sub>1</sub> は、BEでありまたは欠如しており ;

Xaa<sub>2</sub> は、BK、Asnでありまたは欠如しており ;

Xaa<sub>3</sub> は、Asn、Serでありまたは欠如しており ;

Xaa<sub>4</sub> は、Serでありまたは欠如しており ;

Xaa<sub>5</sub> は、Ser、Asn、Ile、BEでありまたは欠如しており ;

Xaa<sub>6</sub> は、Tyr、Asp、4 - フルオロフェニルアラニン ((4 - F) Phe)、BKでありまたは欠如しており ;

Xaa<sub>7</sub> は、Cys、シスタチオニン (Cth)、アリルグリシン (Ag)、4 - ペンテン酸 (Pent)、Hag、またはAspであり ;

Xaa<sub>8</sub> は、Cys、シスタチオニン (Cth)、ペニシラミン (Pen)、またはアリルグリシン (Ag) であり ;

Xaa<sub>9</sub> は、Glu、Asp、Ser、Thr、またはGlnであり ;

Xaa<sub>10</sub> は、Leu、シクロヘキシルアラニン (Cha)、Phe、または4 - フルオロフェニルアラニン ((4 - F) Phe) であり ;

Xaa<sub>11</sub> は、Cys、Ag、またはペニシラミン (Pen) であり ;

Xaa<sub>12</sub> は、Cys、アリルグリシン (Ag)、Hag、Cth、Dpr、またはValであり ;

Xaa<sub>13</sub> は、AsnまたはLeuであり ;

Xaa<sub>14</sub> は、Pro、Val、サルコシン (Sar)、Leu、またはヒドロキシプロリン (OH - Pro) であり ;

Xaa<sub>16</sub> は、Cys、Ag、Pen、またはCthであり ;

10

20

30

40

50

X a a<sub>17</sub> は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、P h e、S e r、または A l a であり ;

X a a<sub>19</sub> は、C y s、A g、または P e n であり ;

X a a<sub>20</sub> は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、D - T y r、N - メチル T y r ( N m e - T y r ) でありまたは欠如しており ;

X a a<sub>21</sub> は、欠如しておりまたは A s n であり ;

式中、少なくとも1つの X a a は、B E、B K、( 4 - F ) P h e、C t h、A g、H a g、P e n、C h a、S a r、D p r、または O H - P r o であり ; かつ

前記ペプチドは、X a a<sub>7</sub> 及び X a a<sub>12</sub>、X a a<sub>8</sub> 及び X a a<sub>16</sub>、ならびに X a a<sub>11</sub> 及び X a a<sub>19</sub> の間に共有結合を含有する、前記薬学的組成物。

10

( 項 目 3 7 )

前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、アミノ酸配列 :

【 化 5 7 】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

20

(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

30

## 【化 5 8】

(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;

10

20

30

40

## 【化 5 9】

(SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;

(SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

10

20

30

40



## 【化 6 0】

(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;  
 (SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; または  
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH

10

20

30

からなる、項目 3 6 に記載の薬学的組成物。

## (項目 3 8)

前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、アミノ酸配列：

## 【化 6 1】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 62) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH

40

からなる、項目 3 6 に記載の薬学的組成物。

## (項目 3 9)

50

前記ペプチドのN末は、酢酸、ペンテン酸、4-Me p i p、C 1 2 アルキルカルボン酸、C 1 4 アルキルカルボン酸、C 1 6 アルキルカルボン酸、もしくはC 1 8 アルキルカルボン酸でキャッピングされている；前記ペプチドのC末はアミド化されている；またはそれらの任意の組み合わせである、項目36～38のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目40)

前記薬学的組成物は固形剤形である、項目36～39のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目41)

前記薬学的組成物は経口用固形剤形として製剤化されている、項目40に記載の薬学的組成物。

(項目42)

対象に有効用量の結腸洗浄組成物を投与することを含む、結腸内視鏡処置のための準備において対象の結腸を洗浄する方法であって、前記結腸洗浄組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリア、及びペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、アミノ酸配列：

【化62】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>  
Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

、または薬学的に許容されるその塩を含み；式中、

X a a <sub>1</sub> は、B E でありまたは欠如しており；

X a a <sub>2</sub> は、B K、A s n でありまたは欠如しており；

X a a <sub>3</sub> は、A s n、S e r でありまたは欠如しており；

X a a <sub>4</sub> は、S e r でありまたは欠如しており；

X a a <sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l e、B E でありまたは欠如しており；

X a a <sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、B K でありまたは欠如しており；

X a a <sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h )、アリルグリシン ( A g )、4 - ペンテン酸 ( P e n t )、H a g、またはA s p であり；

X a a <sub>8</sub> は、C y s、シスタチオニン ( C t h )、ペニシラミン ( P e n )、またはアリルグリシン ( A g ) であり；

X a a <sub>9</sub> は、G l u、A s p、S e r、T h r、またはG l n であり；

X a a <sub>10</sub> は、L e u、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、P h e、または4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e ) であり；

X a a <sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン ( P e n ) であり；

X a a <sub>12</sub> は、C y s、アリルグリシン ( A g )、H a g、C t h、D p r、またはV a l であり；

X a a <sub>13</sub> は、A s n またはL e u であり；

X a a <sub>14</sub> は、P r o、V a l、サルコシン ( S a r )、L e u、またはヒドロキシプロリン ( O H - P r o ) であり；

X a a <sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、またはC t h であり；

X a a <sub>17</sub> は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、P h e、S e r、またはA l a であり；

X a a <sub>19</sub> は、C y s、A g、またはP e n であり；

X a a <sub>20</sub> は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン ( ( 4 - F ) P h e )、シクロヘキシルアラニン ( C h a )、D - T y r、N - メチルT y r ( N m e - T y r ) でありまたは欠如しており；

X a a <sub>21</sub> は、欠如しておりまたはA s n であり；

式中、少なくとも1つのX a aは、B E、B K、( 4 - F ) P h e、C t h、A g、H a g、P e n、C h a、S a r、D p r、またはO H - P r oであり；かつ  
前記ペプチドは、X a a<sub>7</sub>及びX a a<sub>12</sub>、X a a<sub>8</sub>及びX a a<sub>16</sub>、ならびにX a a<sub>1</sub>  
 及びX a a<sub>19</sub>の間に共有結合を含有する、前記方法。

( 項 目 4 3 )

前記方法は、

a . 対象に有効な第一の用量の結腸洗浄組成物を経口でまたは直腸に投与すること；及び  
 b . 対象に有効な第二の用量の結腸洗浄組成物を投与して、対象の結腸を実質的に洗浄すること

をさらに含む、項目42に記載の方法。

10

( 項 目 4 4 )

有効な第一の用量を投与した次の朝に有効な第二の用量を投与する、項目43に記載の方法。

( 項 目 4 5 )

前記結腸洗浄組成物は、アミノ酸配列：

**【化63】**

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
 Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

20

## 【化 6 4】

(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

10

(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys  
Thr Gly Cys Tyr-COOH;

20

(SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH<sub>2</sub>;

30

(SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-  
NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-  
F)Phe-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

40

(SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

(SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

## 【化 6 5】

- (SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;  
 (SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;

10

20

30

40

## 【化 6 6】

(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;  
 (SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>; または  
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH

10

20

30

40

を含むペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含む、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 6 )

前記結腸洗浄組成物は、アミノ酸配列：

## 【化 6 7】

(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 62) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 (SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;  
 (SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; または  
 (SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH

10

を含むペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含む、項目 4 2 に記載の方法。

## (項目 4 7)

前記ポリペプチドをコードする核酸分子を持する細胞を提供すること、前記ペプチドが発現される条件下で前記細胞を培養すること、及び前記発現したペプチドを単離することを含む、項目 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のペプチドを産生する方法。

20

## (項目 4 8)

前記ペプチドを化学的に合成すること、及び前記合成されたペプチドを精製することを含む、項目 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のペプチドを産生する方法。

## (項目 4 9)

対象に項目 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のペプチドを投与することを含む、胃腸または内臓の障害を治療する方法。

## (項目 5 0)

対象に項目 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のペプチドを投与することを含む、結腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌 (HNPCC)、リンチ症候群、胃不全麻痺 (GP)、ポリープ、痛み、広汎性腹痛、術後イレウス、オピオイド誘導性便秘、機能性ディスペプシア、SUDD (症候性単純性憩室疾患) 及びSCAD (憩室症に伴う分節性結腸炎)、憩室症を含むがそれらに限定されない憩室疾患、下痢優位型過敏性腸症候群、過敏性腸症候群 (syndrom) (IBS) に伴う痛み、潰瘍性結腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、炎症性腸疾患 (IBD)、慢性または急性の放射線直腸障害、直腸痛、慢性直腸神経痛、一過性直腸神経痛、肛門痛、慢性裂肛、術後肛門痛、過活動膀胱症候群、腹圧性尿失禁、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、結腸直腸癌、癌に伴う痛み、広汎性骨盤痛、子宮内膜症、睾丸痛、慢性前立腺炎、前立腺痛、ウルヴォディニア、尿道症候群、陰茎痛、肛門周囲痛、ならびに他の胃腸及び内臓の障害より選択される障害を治療する方法。

30

## (項目 5 1)

対象に、オピオイド、トラマドール、 $\alpha$ -3 アドレナリン受容体アゴニスト、抗コリン剤、及び三環系抗うつ薬より選択される活性成分を含む薬学的組成物を投与することをさらに含む、項目 5 1 に記載の方法。

40

## (項目 5 2)

結腸内視鏡処置のための準備において対象における結腸を洗浄することにおける使用のための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、またはキャリア、及びペプチドまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記ペプチドまたは薬学的に許容されるその塩は、アミノ酸配列：

## 【化 6 8】

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> Xaa<sub>9</sub> Xaa<sub>10</sub> Xaa<sub>11</sub> Xaa<sub>12</sub> Xaa<sub>13</sub> Xaa<sub>14</sub> Ala<sub>15</sub>  
 Xaa<sub>16</sub> Xaa<sub>17</sub> Gly<sub>18</sub> Xaa<sub>19</sub> Xaa<sub>20</sub> Xaa<sub>21</sub> (SEQ ID NO: 1)

、または薬学的に許容されるその塩を含み；式中、

Xaa<sub>1</sub> は、B Eでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>2</sub> は、B K、A s nでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>3</sub> は、A s n、S e rでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>4</sub> は、S e rでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>5</sub> は、S e r、A s n、I l e、B Eでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>6</sub> は、T y r、A s p、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、B Kでありまたは欠如しており；

Xaa<sub>7</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、アリルグリシン（A g）、4 - ペンテン酸（P e n t）、H a g、またはA s pであり；

Xaa<sub>8</sub> は、C y s、シスタチオニン（C t h）、ペニシラミン（P e n）、またはアリルグリシン（A g）であり；

Xaa<sub>9</sub> は、G l u、A s p、S e r、T h r、またはG l nであり；

Xaa<sub>10</sub> は、L e u、シクロヘキシルアラニン（C h a）、P h e、または4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）であり；

Xaa<sub>11</sub> は、C y s、A g、またはペニシラミン（P e n）であり；

Xaa<sub>12</sub> は、C y s、アリルグリシン（A g）、H a g、C t h、D p r、またはV a lであり；

Xaa<sub>13</sub> は、A s nまたはL e uであり；

Xaa<sub>14</sub> は、P r o、V a l、サルコシン（S a r）、L e u、またはヒドロキシプロリン（O H - P r o）であり；

Xaa<sub>16</sub> は、C y s、A g、P e n、またはC t hであり；

Xaa<sub>17</sub> は、T y r、T h r、シクロヘキシルアラニン（C h a）、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、P h e、S e r、またはA l aであり；

Xaa<sub>19</sub> は、C y s、A g、またはP e nであり；

Xaa<sub>20</sub> は、T y r、L e u、4 - フルオロフェニルアラニン（（4 - F）P h e）、シクロヘキシルアラニン（C h a）、D - T y r、N - メチルT y r（N m e - T y r）でありまたは欠如しており；

Xaa<sub>21</sub> は、欠如しておりまたはA s nであり；

式中、少なくとも1つのXaaは、B E、B K、（4 - F）P h e、C t h、A g、H a g、P e n、C h a、S a r、D p r、またはO H - P r oであり；かつ

前記ペプチドは、Xaa<sub>7</sub>及びXaa<sub>12</sub>、Xaa<sub>8</sub>及びXaa<sub>16</sub>、ならびにXaa<sub>11</sub>及びXaa<sub>19</sub>の間に共有結合を含有する、前記薬学的組成物。

（項目53）

結腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌（H N P C C）、リンチ症候群、胃不全麻痺（G P）、ポリープ、痛み、広汎性腹痛、術後イレウス、オピオイド誘導性便秘、機能性ディスぺプシア、S U D D（症候性単純性憩室疾患）及びS C A D（憩室症に伴う分節性結腸炎）、憩室症を含むがそれらに限定されない憩室疾患、下痢優位型過敏性腸症候群、過敏性腸症候群（s y n d r o m）（I B S）に伴う痛み、潰瘍性結腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、炎症性腸疾患（I B D）、慢性または急性の放射線直腸障害、直腸痛、慢性直腸神経痛、一過性直腸神経痛、肛門痛、慢性裂肛、術後肛門痛、過活動膀胱症候群、腹圧性尿失禁、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、結腸直腸癌、癌に伴う痛み、広汎性骨盤痛、子宮内膜症、睾丸痛、慢性前立腺炎、前立腺痛、ヴルヴォディニア、尿道症候群、陰茎痛、肛門周囲痛、ならびに他の胃腸及び内臓の障害より選択される障害を治療することにおける使用のための薬学的組成物であって、かつ前記薬学的組成物は項目1～35のいず

10

20

30

40

50



れか 1 項に記載のペプチドを含む、前記薬学的組成物。

【図 1】

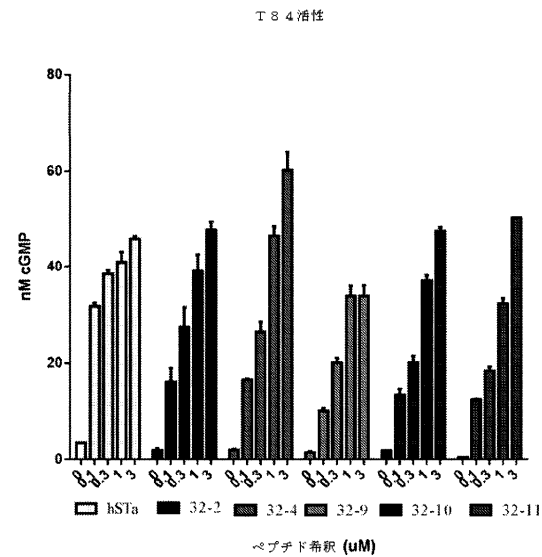
代表的なペプチドに関する活性及び安定性のデータ

	活性/効力		代謝安定性	
	T84におけるcGMP	GCCA 結合	RIFに希釈	
SEQ ID NO:43	++	++	++	
SEQ ID NO:47	+++	++	+	
SEQ ID NO:62	++	++	+++	
SEQ ID NO:64	++	++	++	

凡例 (ST=STコア)

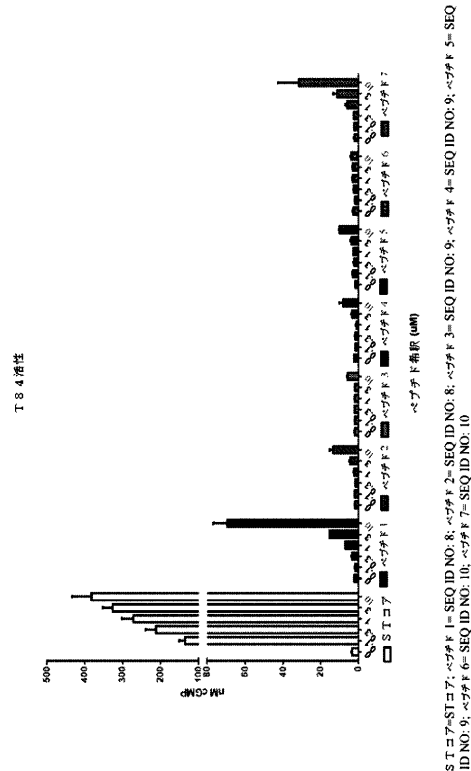
カテゴリー	パラメーター	見込みあり(+)	良好 (++)	優良 (+++)
活性/効力	T84におけるcGMP (EC <sub>50</sub> pH 7)	> 150nM	50-150nM	<50nM
	GCCA 結合 (平均 IC <sub>50</sub> pH 5-8)	STより悪い	STと同程度	STより良い
	インビオアミド	STより悪い	STと同程度	STより良い
安定性	代謝：希釈したラット腸液 (1時間の時点での残留%)	< 50%	50-75%	75-100%

【図 2】



hSTa=NSSNY-STコア  
32-2=SEQ ID NO: 3  
32-4=SEQ ID NO: 4  
32-9=SEQ ID NO: 5  
32-10=SEQ ID NO: 6  
32-11=SEQ ID NO: 7

【図3】



【図4】

T84活性

ペプチド濃度 (uM)	nM cGMP					
	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 24	SEQ ID NO: 24	SEQ ID NO: 24
0	1.4	1.4	4.8	0.5	3.2	
0.1	65.7	53.3	18.4	21.9	2.0	1.7
0.3	80.4	88.5	75.6	80.1	11.2	24.9
1	121.3	104.0	97.9	98.0	55.1	58.7
3	116.8	102.7	143.1	118.5	99.3	108.2
10	133.2	112.0	133.6	139.9	135.7	134.5

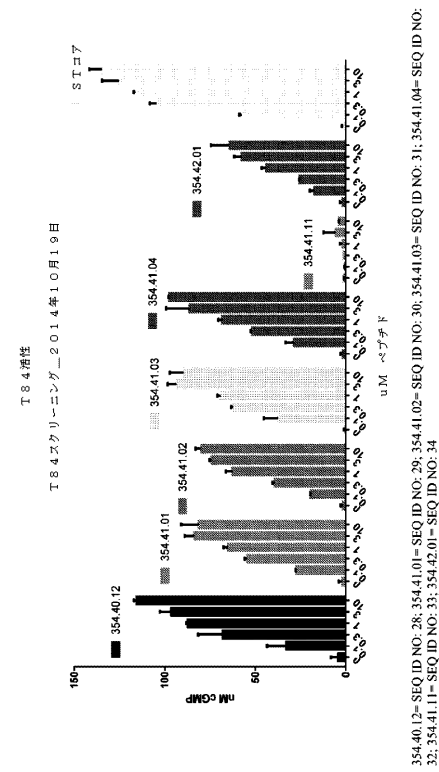
  

ペプチド濃度 (uM)	nM cGMP							
	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 26	SEQ ID NO: 26	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 27
0	1.1	2.0	1.1	1.0	1.7	1.2	0.7	0.8
0.1	90.5	80.5	76.8	76.3	1.7	1.3	80.5	95.3
0.3	126.5	128.5	120.4	120.0	4.7	1.0	109.5	134.1
1	153.2	143.2	144.3	137.1	7.5	1.6	114.6	122.4
3	168.6	184.3	182.7	167.6	9.8	1.1	149.4	147.3
10	191.3	181.3	164.2	141.9	6.9	0.2	164.0	134.2

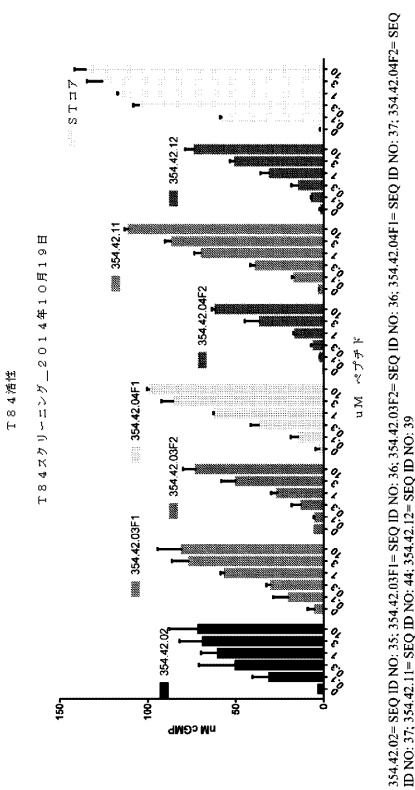
  

ペプチド濃度 (uM)	nM cGMP			
	SEQ ID NO: 12	SEQ ID NO: 12	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 13
0.1	3.2	2.3	2.0	0.3
0.3	8.9	6.4	4.8	2.3
1	18.8	13.5	8.5	4.5
3	32.5	26.8	19.0	17.6
10	87.0	67.0	28.0	24.3

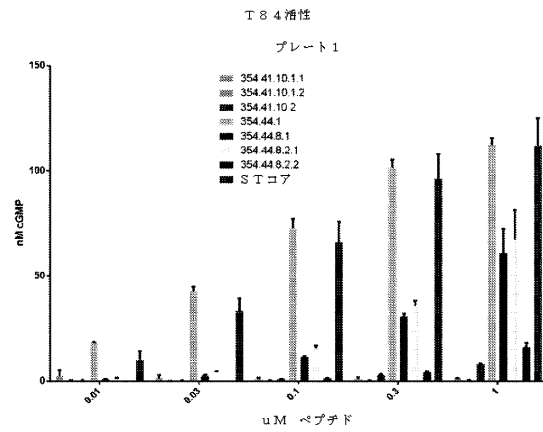
【図5】



【図6】

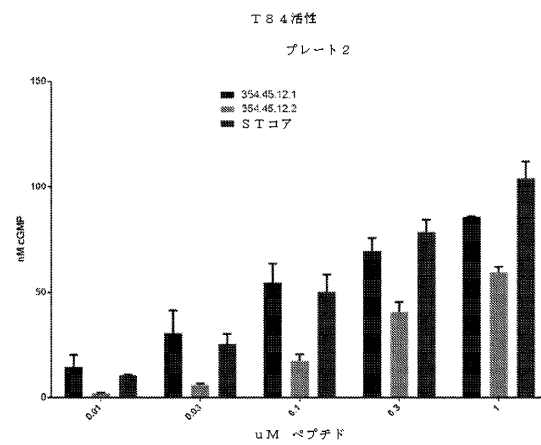


【図 7】



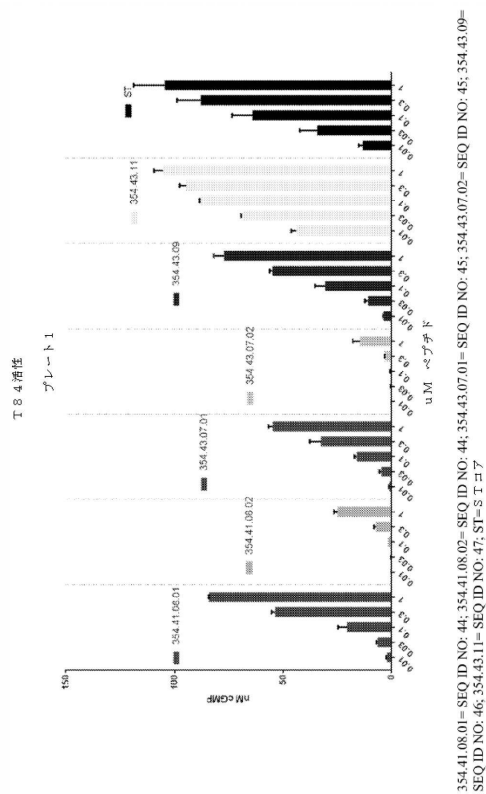
354.41.10.1.1= SEQ ID NO: 40  
 354.41.10.1.2= SEQ ID NO: 40  
 354.41.10.2= SEQ ID NO: 41  
 354.44.1= SEQ ID NO: 2  
 354.44.8.1= SEQ ID NO: 42  
 354.44.8.2.1= SEQ ID NO: 42  
 354.44.8.2.2= SEQ ID NO: 42

【図 8】

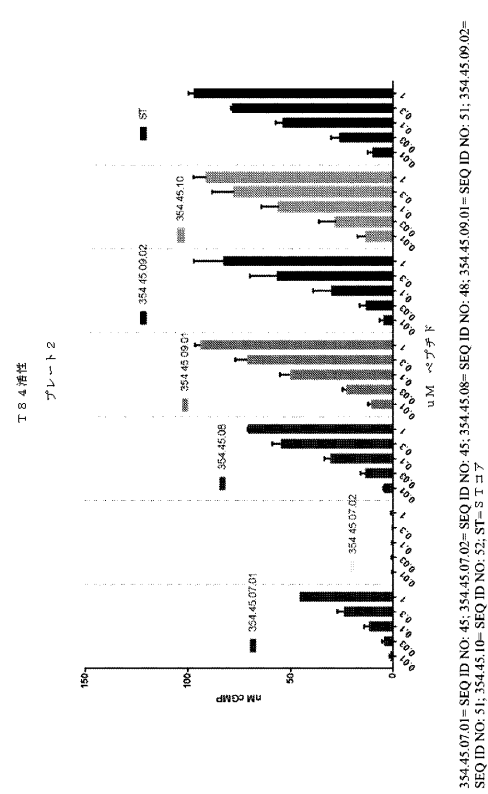


354.45.12.1= SEQ ID NO: 43  
 354.45.12.2= SEQ ID NO: 43

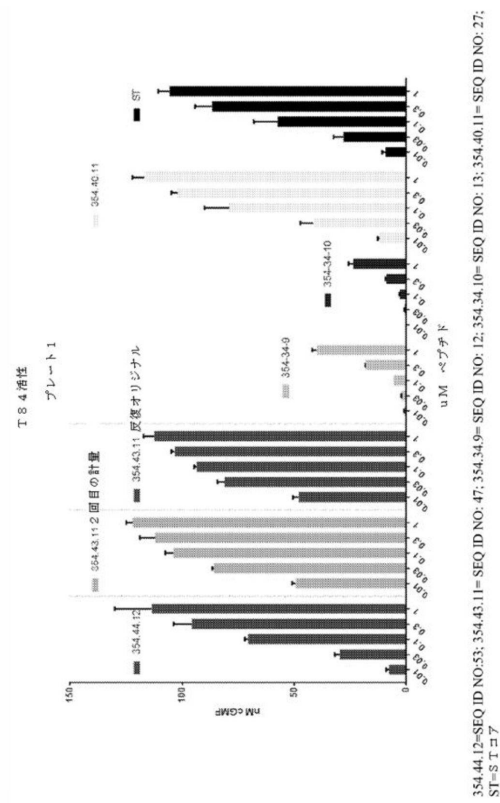
【図 9】



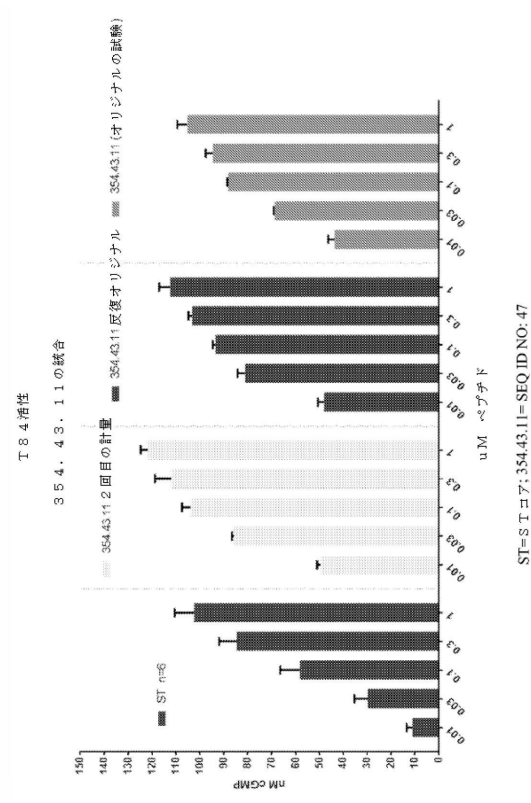
【図 10】



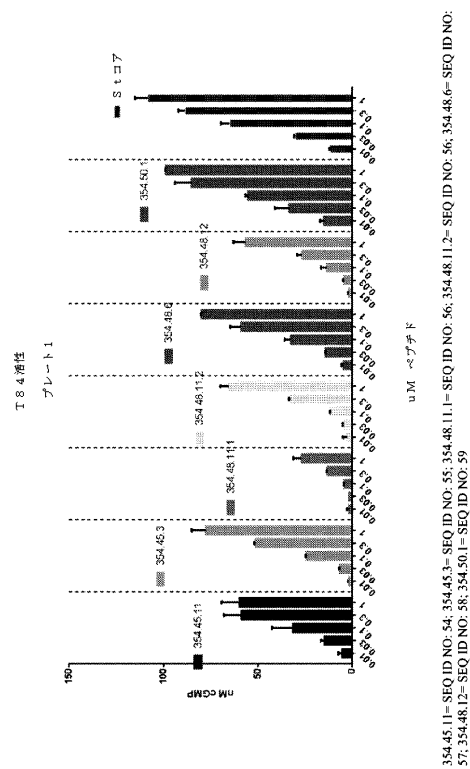
【図 1 1】



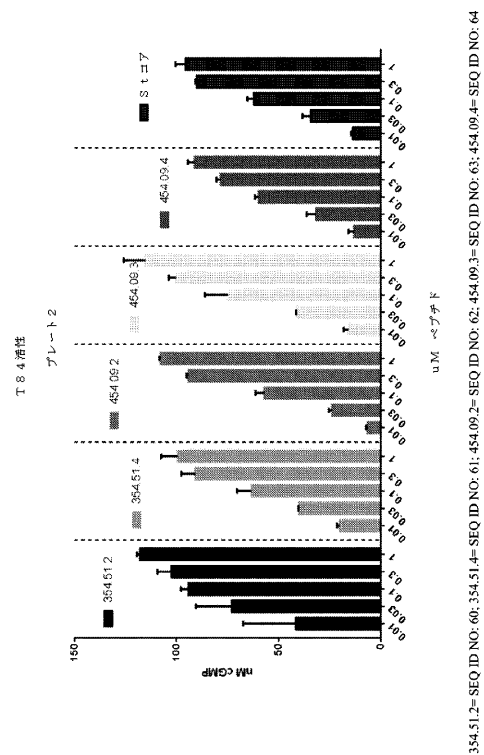
【図 1 2】



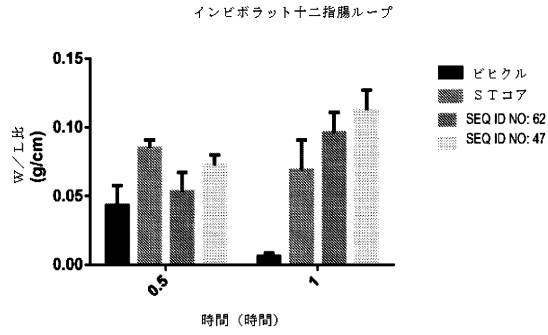
【図 1 3】



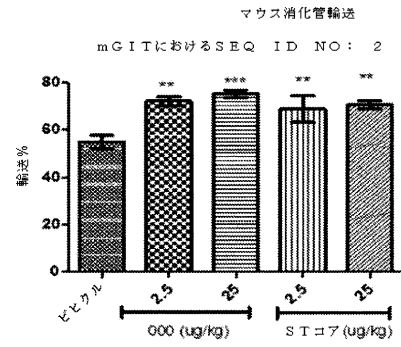
【図 1 4】



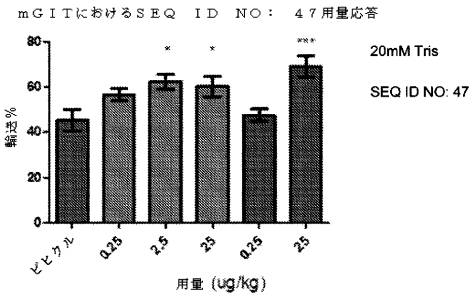
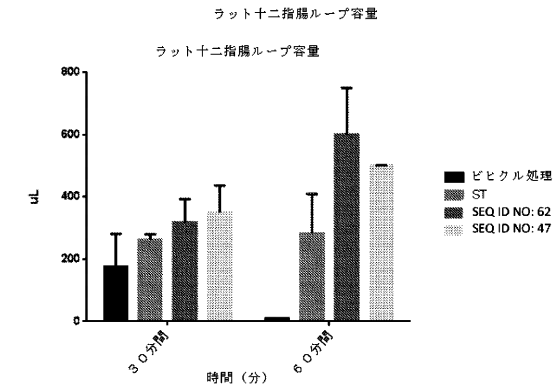
【図 15】



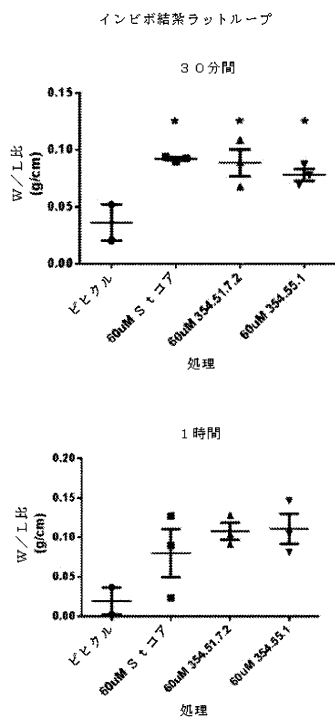
【図 17】



【図 16】

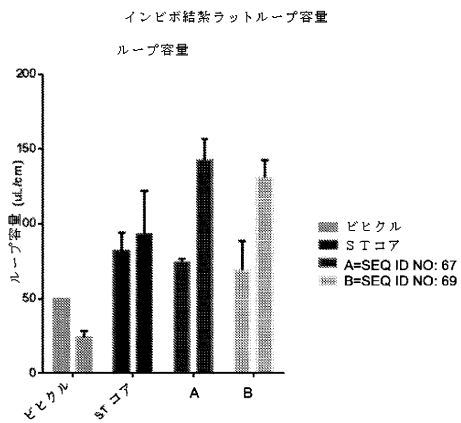


【図 18】



354.51.7.2=SEQ ID NO: 69  
351.55.1=SEQ ID NO: 67

【図 19】



【図 20】

インビトロラット腸液代謝  
1 時間の時点での残留 %

SEQ ID NO:	[M+2H] <sup>2+</sup>	[M+2H] <sup>2+</sup> 代謝産物	親の残留 %
ST コア	738.7135	657.1815	2%
SEQ ID NO: 26	750.2642	669.2245	21%
SEQ ID NO: 43	669.2245	--	74%
SEQ ID NO: 53	720.2642	669.2245	3.5%
SEQ ID NO: 47	720.2642	669.2245	17%
SEQ ID NO: 2	719.2563	638.2167	30%

【図 21】

インビトロラット腸液代謝  
1 時間の時点での残留 %

SEQ ID NO:	[M+H] <sup>2+</sup>	[M+2H] <sup>2+</sup> 代謝産物	60 分間の 時点での親の 残留 %
ST コア	738.7135	657.1815	3.5%
SEQ ID NO: 60	751.2725	670.2329	21%
SEQ ID NO: 61	670.2329		33%
SEQ ID NO: 62	760.7547	679.7150	93%
SEQ ID NO: 63	760.2508	679.2111	26%
SEQ ID NO: 64	679.2111	--	70%

SEQ ID NO:	[M+H] <sup>2+</sup>	60 分間の 時点での親の 残留 %
ST コア	738.7135	3.0%
SEQ ID NO: 65	761.2580	110%
SEQ ID NO: 66	730.2502	86%
SEQ ID NO: 62	760.2504	97%

【図 22】

インビボラット十二指腸ループ代謝

SEQ ID NO:	[M+H] <sup>2+</sup>	[M+2H] <sup>2+</sup> 代謝産物	60 分間の 時点での 親の残留 %	60 分間の 時点での 代謝産物の 残留 %
ST コア	738.7135	657.1815	0%	0%
SEQ ID NO: 47	750.2642	669.2245	0%	0%
SEQ ID NO: 62	760.2504	679.2106	8.4%	16.2%

SEQ ID NO:	[M+H] <sup>2+</sup>	60 分間の 時点での 親の残留 %	60 分間の 時点での 代謝産物の 残留 %
ST コア	738.7135	0%	0%
SEQ ID NO: 67	751.2555	1.8%	0.7%
SEQ ID NO: 69	701.2237	16.8%	--

【図 23】

シート 23 / 27

SEQ ID NO:	T84 活性 (nM) EC50 ± SEM pH7 (別様に記述されていない限り)	T84 結合 (pH5,7,8) Ki ± SEM	1 時間の時点での代謝 (R1F)	代謝 (ループ)
2	101 ± 14	pH 5: 3.7 ± 2.0 pH 8: 4.2 ± 2.2	30%	
11	709 ± 143			
23			63%	
26	62 ± 5		21%	
43	52 ± 7	pH 5: 2.9 ± 1.6, pH 7: 3.1 ± 0.27 pH 8: 1.1 ± 0.5	74%	
47	10 ± 1.1	pH 5: 3.4 ± 1.2 pH 7: 2.1 ± 0.2 pH 8: 1.9 ± 0.7	17%	0%
53	110 ± 31		3.50%	
60	46 ± 5	pH 5: 8.6 ± 1.3 pH 8: 1.0 ± 0.8	21%	
61			33%	
62	147 ± 11, 87 ± 8	pH 5: 26.1 ± 15.5 pH 8: 4.5 ± 3.7	93%, 97.1%	25%
63			26%	
64	87.5 ± 11	pH 5: 19.2 ± 6.2 pH 8: 2.1 ± 0.9	70%	
65	141 ± 17		111%	
66	30 ± 4		86%	
67	pH 5: 26 ± 8 pH 7: 89 ± 13 pH 8: 101 ± 17	pH 5: 1.6 ± 0.1 pH 8: 1.6 ± 0.5	88%	2.50%
68	439 ± 37		85%	
69	pH 5: 126 ± 32 pH 7: 440 ± 146 pH 8: 896 ± 99	pH 5: 4.1 ± 0.4 pH 8: 6.4 ± 1.7	101%	16.8%
70	137 ± 33		100%	
71	342 ± 27			
75	90			
76	26			
77	27			
78	2400, 6400			
79	64.4			
80	360			
81	55			
82	NA			
83	574			
84	540			
85	107			
86	766			

【図 24】

T84 活性

ペプチド ( $\mu$ M)	nM cGMP							
	SEQ ID NO: 14		SEQ ID NO: 14		SEQ ID NO: 15		SEQ ID NO: 16	
0	3.52		3.02		2.45		2.85	
0.1	13.37	12.43	4.40	3.61	5.81	7.41	9.03	12.99
0.3	28.87	24.09	7.71	6.59	10.74	8.60	22.59	22.42
1	40.13	39.44	15.49	10.24	21.67	20.30	35.49	37.21
3	47.53	49.01	25.45	23.83	31.87	30.48	44.99	42.44
10	55.38	50.56	37.33	38.77	40.63	39.99	49.03	48.85

ペプチド ( $\mu$ M)	nM cGMP							
	SEQ ID NO: 17		SEQ ID NO: 17		SEQ ID NO: 18		SEQ ID NO: 18	
0	2.64		2.71		3.78		3.17	
0.1	9.48	5.98	2.91	1.97	15.37	18.81	6.46	5.99
0.3	20.12	12.87	3.88	3.10	20.56	27.13	13.01	9.81
1	21.98	26.53	6.03	7.16	26.61	35.53	21.09	21.52
3	34.72	32.38	12.07	10.07	34.46	35.25	32.35	29.64
10	39.75	41.77	19.17	22.82	34.04	43.14	36.78	27.50

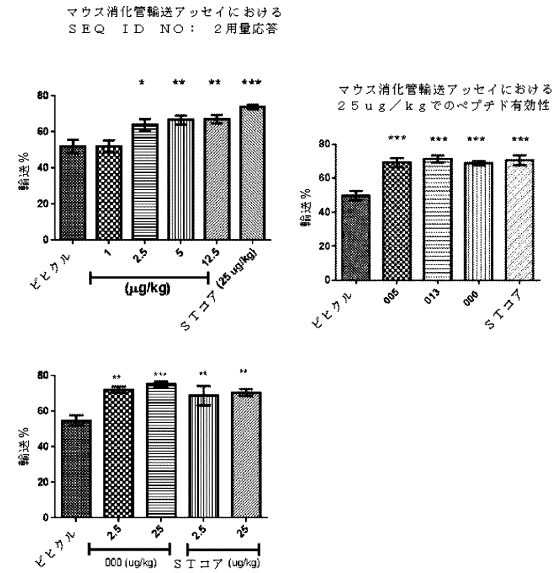
  

ペプチド ( $\mu$ M)	nM cGMP							
	SEQ ID NO: 19		SEQ ID NO: 19		SEQ ID NO: 20		SEQ ID NO: 20	
0	2.44		0.36		1.39		1.70	
0.1	6.49	5.78	1.41	1.44	4.49	4.45	2.26	3.26
0.3	14.41	13.44	1.72	1.97	12.81	12.63	4.63	4.84
1	20.46	26.43	4.02	3.83	24.47	24.71	9.63	11.92
3	26.52	36.77	11.32	8.76	32.01	32.42	21.21	14.73
10	41.07	46.15	23.18	19.98	42.60	46.61	35.77	32.19

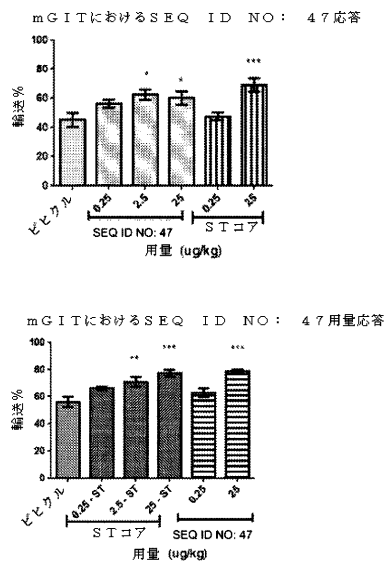
  

ペプチド ( $\mu$ M)	nM cGMP							
	SEQ ID NO: 20		SEQ ID NO: 21		SEQ ID NO: 22		SEQ ID NO: 22	
0	1.76		2.14		5.06			
0.1	1.66	3.26	6.82	8.03	8.04		12.81	
0.3	2.43	3.37	11.73	16.26	12.90		19.38	
1	3.54	5.96	18.91	24.68	19.03		27.11	
3	7.85	10.86	23.26	31.74	23.19		36.75	
10	16.59	20.28	27.10	40.11	29.16		47.18	

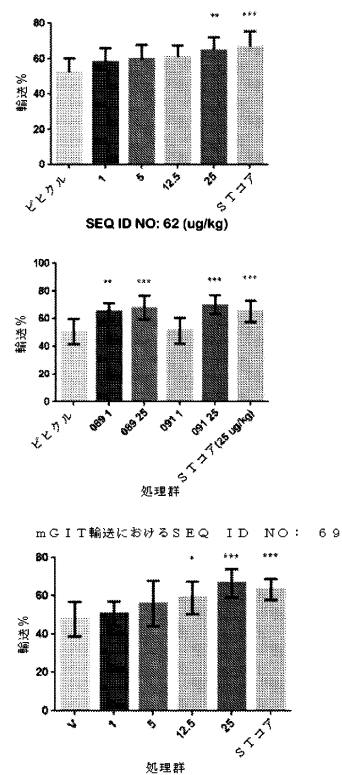
【図 25】



【図 26】



【図 27】



【配列表】

0006930919000001.app



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/137	(2006.01)	A 6 1 K	31/137	
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

- (72)発明者 ソリンガ, ロバート  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 5, ブルックライン, ウィンスロップ ロード  
 1 3 9, アパートメント 1
- (72)発明者 レーザイサー, クリストファー  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, アルトン ストリート 5  
 1

審査官 林 康子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 1 0 2 4 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 K 1 4 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )