

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-522828

(P2011-522828A)

(43) 公表日 平成23年8月4日(2011.8.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 7/08 (2006.01)	C07K 7/08 ZNA	4C076
A61K 38/00 (2006.01)	A61K 37/02	4C084
A61K 9/20 (2006.01)	A61K 9/20	4H045
A61K 9/48 (2006.01)	A61K 9/48	
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-512658 (P2011-512658)	(71) 出願人	509333575
(86) (22) 出願日	平成21年6月4日 (2009.6.4)		シナジー ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年2月2日 (2011.2.2)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 10170, ニューヨーク, レキシントン アベニュー 420, スイート 1609
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/046288	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02009/149279		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成21年12月10日 (2009.12.10)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	61/058,892		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成20年6月4日 (2008.6.4)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃腸障害、炎症、癌、およびその他の障害の治療のために有用なグアニル酸シクラーゼのアゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、新規のグアニル酸シクラーゼ - C アゴニストペプチドと、胃腸障害、炎症、または癌（例えば、消化器癌）を含めたヒト疾患の治療における、その使用とを提供する。このペプチドは、単独で、または c G M P 依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤と併用して投与することができる。胃腸障害は、過敏性腸症候群、便秘、または過剰酸性度などとして分類することができる。胃腸疾患は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患または他の G I 状態、ならびに癌として分類することができる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

配列番号 2 ~ 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列から本質的になるペプチド。

【請求項 2】

治療有効量で存在する配列番号 2 ~ 4 のいずれか 1 つの配列を有するグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストペプチド、および医薬担体、賦形剤、または希釈剤を含む、単位用量での医薬組成物。

【請求項 3】

前記単位用量形態が、錠剤、カプセル、溶液、または吸入製剤からなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群 (I B S)、壊死性腸炎 (N E C)、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞症、機能性消化不良、結腸偽性閉塞症、十二指腸胃逆流、オピエート鎮痛剤の使用に関連する便秘、胃食道逆流性疾患 (G E R D)、術後の便秘、胃不全麻痺、神経障害に関連する便秘、胸やけ、低い胃腸の運動性、うっ血性心不全、高血圧症、良性前立腺肥大 (B P H)、結腸癌、肺癌、膀胱癌、肝癌、唾液腺癌または皮膚癌、気管支炎、組織炎症、臓器炎症、呼吸器炎症、喘息、C O P D からなる群から選択される状態を予防または治療する方法であって、その必要のある患者に、有効投与量の、配列番号 2 ~ 8 のいずれか 1 つの配列を有するグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストを投与する工程を含む方法。

20

【請求項 5】

有効用量の c G M P 特異的ホスホジエステラーゼの阻害剤を投与する工程をさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストと同時にまたは順次に、有効用量の c G M P 依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤を前記患者に投与する工程をさらに含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 c G M P 依存性ホスホジエステラーゼ阻害剤が、スリンダクスルホン、ザブリナスト、およびモタピゾン、バルデナフィル、およびスルデニフィルからなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 8】

有効用量の少なくとも 1 つの抗炎症剤を投与する工程をさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

抗炎症剤がステロイド性抗炎症薬または非ステロイド性抗炎症薬 (N I S A I D S) である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ヒト疾患の治療用医薬の製造における、配列番号 2 ~ 8 のいずれか 1 つの配列を有するペプチドのいずれか 1 つの使用。

40

【請求項 11】

細胞中の c G M P 産生を増大させる方法であって、前記細胞を、配列番号 2 ~ 4 のアミノ酸配列からなる群から選択されるペプチドと接触させる工程を含む方法。

【請求項 12】

前記細胞をホスホジエステラーゼ阻害剤と接触させる工程をさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 c G M P 依存性ホスホジエステラーゼ阻害剤が、スリンダクスルホン、ザブリナスト、およびモタピゾン、バルデナフィル、およびスルデニフィルからなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2008年6月4日に出願された米国仮特許出願第61/058,892号の利益を主張し、この米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、cGMPの細胞内産生を増強するための手段としてのグアニル酸シクラーゼC (GC-C) アゴニストの治療用途に関する。このアゴニストは、特に胃腸管および肺の炎症、癌、および他の障害を予防または治療するために、単独で、またはcGMP特異的ホスホジエステラーゼの阻害剤と組み合わせて使用することができる。

10

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

ウログアニリン、グアニリン、および細菌性STペプチドは、グアニル酸シクラーゼ受容体に結合し、環状グアノシン酸(cGMP)の細胞内産生を刺激する、構造的に関連したペプチドである(1~6)。これは、腸管に沿って並ぶ腸細胞から塩化物を流出させるための頂端膜チャネルである囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)の活性化をもたらす(1~6)。CFTRが活性化され、引き続いて塩化物の経上皮分泌が増強されると、腸管腔中へのナトリウムおよび水の分泌が刺激される。したがって、CFTR活性のパラクリン制御因子として機能を果たすことによって、cGMP受容体アゴニストは、GI管における流体および電解質輸送を調節する(1~6; 米国特許第5,489,670号)。したがって、CFTRのcGMPによって媒介される活性化、および下流のシグナル伝達は、消化管生理機能の通常の機能において重要な役割を果たす。したがって、このプロセスにおけるいずれの異常性も、胃腸障害、例えば、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、過剰酸性度、および癌に潜在的に導く場合がある(25、26)。

20

【0004】

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

30

【0005】

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

40

【0006】

腸液およびイオン分泌のモジュレーターとしてのウログアニリンおよびグアニリンの役割に加えて、これらのペプチドは、GI粘膜に沿って並ぶ細胞における増殖とアポトーシ

50

スの平衡を維持することによって、G I 粘膜の連続的な再生に関与することもできる。したがって、ウログアニリンおよび / またはグアニリンの産生の低減によるこの再生プロセスのいかなる崩壊も、G I 炎症および癌に導き得る (2 5 、 2 6)。このことは、W O O 1 / 2 5 2 6 6 において以前に公開されたデータと一致し、これは、ウログアニリンの活性ドメインを有するペプチドは、結腸におけるポリープ発生の阻害剤として機能することができ、結腸癌を治療せしめることができることを示している。しかし、最近のデータは、ウログアニリンは、G C - C 受容体と異なる、現在公知でない受容体にも結合することも示している (3 , 4)。このグアニル酸シクラーゼ受容体を欠いているノックアウトマウスは、腸において S T ペプチドに対する耐性を示すが、ウログアニリンおよび S T ペプチドの効果は、インビボで腎臓において妨害されない (3)。これらの結果は、グアニリンによって誘導される膜脱分極は、チロシンキナーゼ阻害剤であるゲニステインによって遮断される一方で、ウログアニリンによって誘導される過分極は起こらないという事実によってさらに支持された (1 2 、 1 3)。したがって、ウログアニリンおよびその類似体の抗結腸癌および抗炎症活性は、これらの受容体の 1 つまたは両方に結合することによって媒介されるかどうかは明らかでない。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

炎症性腸疾患は、腸が、赤く腫れた組織を特徴とする炎症した状態になる障害の群に与えられる一般的な名称である。胃腸 (G I) 炎症は、慢性状態となる場合があり、G I 癌に至ることが多い (1 4)。そのような炎症性腸疾患 (I B D) の例には、クローン病および潰瘍性大腸炎 (U C) が含まれる。1 , 0 0 0 , 0 0 0 人もの多くのアメリカ人が I B D に苦しんでおり、男性および女性の患者は等しく冒されているとみられることが推定されている。ほとんどの場合は、3 0 歳になる前に診断されるが、この疾患は、生涯のうちで 6 0 代の 1 0 年間、7 0 代の 1 0 年間、およびそれより後の 1 0 年間ににおいても起こり得る。

【 0 0 0 8 】

クローン病は、回腸および結腸に主に作用するが、G I 管の他のセクションでも起こり得る深刻な炎症疾患である一方で、U C はもっぱら、大腸である結腸の炎症疾患である (1 5)。腸のすべての層が関わり、患部の腸の部分同士の間には通常健康な腸が存在し得るクローン病と異なり、U C は、結腸の最内側のライニング (粘膜) のみに連続的な様式で影響する (1 6)。G I 管のどの部分が関わっているかに応じて、クローン病は、回腸炎、限局性腸炎、大腸炎などと呼ばれる場合がある。クローン病および U C は、G I 管の運動性障害である痙攣性結腸または過敏性腸症候群と異なる。

【 0 0 0 9 】

I B D の正確な原因は公知でないが、G I 粘膜の連続的な再生プロセスの崩壊が疾患に関与し得ると考えられている (1 7 、 1 8)。G I ライニングの再生プロセスは、連続的な増殖および望まれない損傷細胞の埋め合わせを伴う効率的で動的なプロセスである。G I 粘膜に沿って並ぶ細胞の増殖速度は非常に速く、造血系に次いで 2 番目である。したがって、増殖とアポトーシスの平衡は、G I 粘膜の恒常性維持にとって重要である (1 9 、 2 0)。

【 0 0 1 0 】

壊死性腸炎 (N E C) は、1 5 0 0 グラム未満の体重で生まれた未熟児の 1 0 % を苦しめる、胃腸管の破壊的な炎症状態である。現代の医学の進歩にもかかわらず、病因ははっきりしておらず、罹患率および死亡率は容認しがたいほど高く、罹患した乳児の 1 0 ~ 3 0 % もの多くが、この疾患で死亡している。病態生理の理解は不完全であるが、未熟、処方栄養、腸虚血、および細菌集落形成が、重要なリスク要因であることが公知である。これらのリスク要因は、炎症性応答の活性化を開始し、これは、腸ネクロシス、いくつかの場合では、多臓器機能不全症候群、および死亡に最終的に導くことが示されている。この最終的な共通の経路の一因となり得る複数の炎症性メディエーターが同定されている。I L - 6 、 I L - 8 、および I L - 1 0 、ならびに一酸化窒素、酸素フリーラジカル、および多数の他のものを含めたいくつかの炎症性分子および抗炎症性分子が、動物モデルに

において、ヒトにおいて、およびインビトロで詳細に研究されている。以前に本発明者らは、S P - 3 0 4 は、炎症性サイトカイン、例えば、I L - 4、I L - 5、I L - 1 7、I L - 2 3、およびT N F - α のダウンレギュレーションをおそらく介して、マウス大腸炎の実験モデルにおいてG I炎症を回復させることを報告した（S h a i l u b h a iら、2 0 0 7年および2 0 0 8年）。したがって、G C - Cアゴニスト、例えば、ウログアニリン、グアニリン、E . c o l iエンテロトキシンS Tペプチド、およびこれらの類似体を、N E Cを予防、制御、および治療するのに使用することができる。G C - Cアゴニストを飲料水または母乳中で投与することによって、新生児（n e w b o r n e b a b i e s）におけるN E Cを治療することができる。

【0011】

10

G I恒常性は、腸粘膜に沿って並ぶ上皮細胞の増殖およびプログラム細胞死（アポトーシス）の両方に依存する。したがって、細胞は、消化管の絨毛から管腔へと連続して失われ、陰窩中の細胞の増殖、その後の絨毛への上方移動によって実質的に等しい速度で補充される。細胞死の制御は、少なくとも同様に、細胞数および増殖指数の重要な制御因子であることがますます明らかになっている（19、20）。アポトーシス速度の低減は、異常成長、炎症、および腫瘍性形質転換と関連することが多い。したがって、増殖の減少および/または細胞死の増加はともに、細胞数を低減することができ、一方、増殖の増大および/または細胞死の低減は、腸組織の増殖指数を増大させる場合があり（20）、これにより、G I炎症疾患および癌に至る場合がある。

【0012】

20

ウログアニリンおよびグアニリンペプチドも、細胞のイオンフラックスを制御することによってアポトーシスを促進するようにみえる。アポトーシスの変化は、転移性表現型への腫瘍進行に関連している。原発性の胃腸（G I）癌は、小腸、結腸、および直腸に限られているが、これは、骨、リンパ節、肝臓、肺、腹膜、卵巣、および脳などの部位に転移および蔓延する場合がある。K⁺の流出およびC a⁺⁺の流入を増強することによって、ウログアニリンおよび関連ペプチドは、形質転換細胞の死を促進し、転移を阻害することができる。

【0013】

過敏性腸症候群（I B S）および慢性特発性便秘症は、かなりの腸の不快感および困難を引き起こす場合のある病理学的状態であるが、潰瘍性大腸炎およびクローン病などのI B D疾患と異なり、I B Sは、腸組織において深刻な炎症または変化を引き起こさないで、結腸直腸癌のリスクを増大させるとは考えられていない。過去において、炎症性腸疾患（I B D）、セリアック病、および過敏性腸症候群（I B S）は、完全に別個の障害とみなされていた。現在では、たとえ低い程度であってもI B Sにおける炎症の記述、およびI B Sとセリアック病の間の症状の重なり記述によって、この主張は疑問となっている。急性細菌性胃腸炎は、感染後過敏性腸症候群を引き続いて発症することに対する、これまで同定された最も強いリスク要因である。臨床的なリスク要因には、急性疾病が長引くこと、および嘔吐がないことが含まれる。炎症刺激に対する遺伝的に決定される感受性も、過敏性腸症候群のリスク要因となり得る。基本的な病態生理は、腸透過性の増大および低い程度の炎症、ならびに運動性の変化および内臓の感受性を示す（27）。セロトニン（5 - ヒドロキシトリプタミン [5 - H T]）は、消化管機能の重要なモジュレーターであり、I B Sの病態生理において主要な役割を果たすことが公知である。5 - H Tの活性は、c G M Pによって調節されることが示されている（28）。したがって、この知見ならびにc G M Pの他の作用に基づいて、本発明者らは、G C - Cアゴニストは、I B Sの治療において有用となると考えている。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

西洋社会における炎症状態の有病率、および炎症性組織、特に腸組織から癌病変部を発生させる付随的なリスクを考慮すると、特に胃腸管の炎症状態についての治療選択肢を改

50

善する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0015】

(発明の要旨)

本発明は、グアニル酸シクラーゼ受容体のアゴニストの開発に基づく。このアゴニストは、ウログアニリンおよび細菌性STペプチドの類似体であり、優れた特性、例えば、カルボキシペプチダーゼによる、および/または刺激された(stimulated)ヒト腸液およびヒト胃液中に存在する他のタンパク質分解酵素によるN末端およびC末端での分解に対する高い耐性を有する。

【0016】

本発明のペプチドは、cGMPの細胞内濃度の増強に応答する任意の状態を治療するのに使用することができる。cGMPの細胞内濃度は、cGMPの細胞内産生を増強することによって、かつ/またはcGMP特異的ホスホジエステラーゼによるその分解を阻害することによって増大させることができる。治療または予防することができる特定の状態の中では、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、癌、心障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症である。胃腸(Gastrointestinal)障害として、例えば、過敏性腸症候群(IBS)、壊死性腸炎(NEC)、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞症、機能性消化不良、結腸偽性閉塞症、十二指腸胃逆流、胃食道逆流性疾患(GERD)、イレウス炎症(例えば、術後イレウス)、胃不全麻痺、胸やけ(GI管中の高い酸性度)、便秘(例えば、薬剤、例えば、オピオイド、骨関節炎薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の(post-surgical)便秘、神経障害に関連する便秘)が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症(例えば、腎炎)、胃腸系の炎症(例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)、膵臓の炎症(例えば、膵炎(pancreatitis))、肺の炎症(例えば、気管支炎もしくは喘息)、または皮膚の炎症(例えば、乾癬、湿疹)が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および線維症が含まれる。癌として、転移(metastases)を含めた組織および臓器の発癌、例えば、消化器癌、(例えば、胃癌、食道癌、膵癌、結腸直腸癌、腸癌、肛門癌、肝癌、胆嚢癌、もしくは結腸癌)；肺癌；甲状腺癌；皮膚癌(例えば、黒色腫)；口腔癌；尿路癌(例えば、膀胱癌もしくは腎癌)；血液癌(例えば、骨髄腫もしくは白血病)、または前立腺癌などが挙げられる。心障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症(trachea cardia hypertension)、高コレステロール、または高トリグリセリド(triglyceride)が含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変および線維症が含まれる。さらに、GC-Cアゴニストは、肝移植患者において肝臓再生を促進するのに有用となり得る。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性症、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症(口内乾燥症)、シェーグレン症候群、歯肉疾患(例えば、歯周病)、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大(BPH)が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【0017】

一態様では、本発明は、配列番号2~4のアミノ酸配列から本質的になるペプチド、およびこれらのペプチドを含有する治療組成物を対象とする。用語「から本質的になる」は、列挙した配列識別番号と同一であり、構造または機能の観点から実質的に異なる他の配列と同一であるペプチドを含む。本願の目的に関して、ペプチドの構造が、配列番号2~4のペプチドから3個超のアミノ酸によって変化する場合、または細胞のcGMP産生の活性化が、配列番号1などの対照ペプチドと比較して50%超低減される場合、ペプチドは実質的に異なる。好ましくは、実質的に類似のペプチドは、2個以下のアミノ酸によって異なるべきであり、cGMP産生の活性化に関して約25%超異なるべきでない。

10

20

30

40

50

本ペプチド配列は、長さで少なくとも 12 個のアミノ酸残基、好ましくは 12 個と 26 個の間のアミノ酸を含む。

【0018】

ペプチドは、1つまたは複数の医薬として許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤と一緒に、単位用量形態での医薬組成物中であってもよい。用語「単位用量形態」は、単一の薬物送達実体、例えば、錠剤、カプセル、溶液、または吸入製剤を指す。存在するペプチドの量は、患者に投与されたとき、正の治療効果を有するのに十分であるべきである（一般に、100 μ g と 3 g の間）。「正の治療効果」を構成するものは、治療されている特定の状態に依存し、当業者によって容易に認識される、状態の任意の有意な改善を含む。例えば、正の治療効果は、炎症の低減、ポリープまたは腫瘍の縮小、転移性病変部の低減などを構成することができる。

10

【0019】

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

20

【0020】

場合により、抗炎症剤も投与される。抗炎症剤には、例えば、ステロイド性抗炎症薬および非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が含まれる。

【0021】

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

【発明を実施するための形態】

【0022】

(詳細な説明)

本発明は、グアニル酸シクラーゼ - C (GC - C) のアゴニストの開発に基づく。このアゴニストは、ウログアニリンの類似体であり、優れた特性、例えば、カルボキシペプチダーゼから、および / または刺激されたヒト腸液 (SIF) および模擬ヒト胃液 (SGF) 中に存在するものなどの他のタンパク質分解酵素による N 末端および C 末端での分解に対する高い耐性を有する。具体的には、これらのペプチドは、アミノ末端、カルボキシル末端、またはその両方でポリエチレングリコールまたはそのポリマーを含有する。したがって、このペプチドは、SIF および SGF 中に存在するプロテアーゼによる分解から保護される。そのようなペプチドの例には、表 I に示した配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 が含まれる。

30

【0023】

GC - C は、胃腸の上皮細胞を含めた様々な細胞上で発現され、かつ腎臓、肺、膵臓、下垂体、副腎、成長中の肝臓、心臓、ならびにオスおよびメスの生殖組織を含めた腸外組織で発現される (Vaandrager 2002 年 Mol Cell Biochem 230 巻 : 73 ~ 83 頁に概説されている)。GC - C は、腸および腎臓における体液と電解質の平衡の重要な制御因子である。腸では、刺激されると、GC - C は、腸上皮の cGMP の増加を引き起こす。cGMP のこの増加は、水およびナトリウム吸収の減少ならびに塩化物およびカリウムイオン分泌の増大を引き起こし、腸液および電解質輸送の変化、ならびに腸の運動性の増大に至る。

40

【0024】

本発明によるグアニル酸シクラーゼ (guanylate cyclase) - C アゴニストは、配列番号 2 ~ 4 を含み、表 I で以下に要約されている。本発明によるグアニル酸シクラーゼ - C アゴニストは、「GCRA ペプチド」と本明細書で一括して呼ばれる。

50

【 0 0 2 5 】

【 表 1 】

表I GCRAペプチド

名称	構造	配列番号
SP304	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	1
SP-304 ジ-PEG	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -PEG3	2
SP-304 N-PEG	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	3
SP-304 C-PEG	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -PEG3	4

10

20

30

40

50

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、グアニル酸シクラーゼC（GC-C）に結合し、環状グアノシンーリン酸（cGMP）の細胞内産生を刺激する。場合により、GCRAペプチドは、アポトーシスを誘導する。いくつかの態様では、GCRAペプチドは、天然に存在するGC-Cアゴニスト（例えば、ウログアニリン、グアニリン、およびSTペプチド）ならびに／またはSP-304より高いレベルで細胞内cGMP産生を刺激する。例えば、本発明のGCRAペプチドは、天然に存在するGC-Cアゴニスト（agonists）および／またはSP-304と比較して、5、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%、またはそれを超えて、細胞内cGMPを刺激する。用語の誘導される、および刺激されるは、本明細書全体にわたって互換的に使用される。本明細書に記載されるGCRAペプチドは、天然に存在するGC-Cアゴニストおよび／またはSP-304より安定である。より安定とは、ペプチドが、天然に存在するGC-Cアゴニストおよび／またはSP-304と比較して、模擬胃腸液および／または模擬腸液中で、より少なく、かつ／またはよりゆっくりと分解することを意味する。例えば、本発

明の G C R A ペプチドは、天然に存在する G C - C アゴニストおよび / または S P - 3 0 4 と比較して、2 %、3 %、5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、7 5 %、9 0 % またはそれ未満で分解する。

【 0 0 2 6 】

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、例えば、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、癌、心障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症を含めた多種多様な障害および状態の治療において治療的価値を有する。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群 (I B S)、壊死性腸炎 (N E C)、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞症、機能性消化不良、結腸偽性閉塞症、十二指腸胃逆流、胃食道逆流性疾患 (G E R D)、イレウス (例えば、術後イレウス)、胃不全麻痺、胸やけ (G I 管中の高い酸性度)、便秘 (例えば、薬剤、例えば、オピオイド、骨関節炎薬、骨粗鬆症薬などの使用に関連する便秘、術後の便秘、神経障害に関連する便秘) が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症 (例えば、腎炎)、胃腸系の炎症 (例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)、膵臓の炎症 (例えば、膵炎)、肺の炎症 (例えば、気管支炎もしくは喘息)、または皮膚の炎症 (例えば、乾癬、湿疹) が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、および線維症が含まれる。癌として、転移を含めた組織および臓器の発癌、例えば、消化器癌、(例えば、胃癌、食道癌、膵癌、結腸直腸癌、腸癌、肛門癌、肝癌、胆嚢癌、もしくは結腸癌)；肺癌；甲状腺癌；皮膚癌 (例えば、黒色腫)；口腔癌；尿路癌 (例えば、膀胱癌もしくは腎癌)；血液癌 (例えば、骨髄腫もしくは白血病)、または前立腺癌などが挙げられる。心障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変および線維症が含まれる。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性症、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症 (口内乾燥症)、シェーグレン症候群、歯肉疾患 (例えば、歯周病)、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大 (B P H) が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

10

20

【 0 0 2 7 】

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

30

【 0 0 2 8 】

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

40

【 0 0 2 9 】

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

【 0 0 3 0 】

担体 (例えば、リン酸緩衝生理的食塩水または P B S) および他の成分を、本発明の組成物に添加することは、十分に当技術分野の技術レベルの範囲内である。化合物に加えて

50

、そのような組成物は、投与を促進し、かつ／または取込みを増強することが公知である医薬として許容可能な担体および他の成分を含有することができる。他の製剤、例えば、ミクロスフィア、ナノ粒子、リポソーム、および免疫学に基づくシステムも、本発明に従って使用することができる。他の例として、ポリマー（例えば、20% w/v のポリエチレングリコール）もしくはセルロースを含む製剤、または腸内製剤が挙げられる。

【0031】

本発明は、いくつかの概念に基づく。第1の概念は、細胞増殖とアポトーシスの間の平衡を調節するcGMPに依存する機構が存在し、ウログアニリン/グアニリンの欠乏による、かつ／またはcGMP特異的ホスホジエステラーゼの活性化によるcGMPレベルの低減は、腫瘍性形質転換における初期の極めて重要なステップであるということである。第2の概念は、膜リン脂質からのアラキドン酸の放出は、炎症プロセスの間に細胞質ホスホリパーゼA2(cPLA2)、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)、およびおそらく5-リポキシゲナーゼ(5-LO)を活性化するが、cGMPに依存する機構によってダウンレギュレートされ、プロスタグランジンおよびロイコトリエンのレベルを低減すること、およびしたがって、cGMPの細胞内濃度を増加させることは、抗炎症性応答を生じさせ得るということである。さらに、cGMPに依存する機構は、炎症性プロセスの制御に関与すると考えられている。したがって、cGMPの細胞内濃度を上昇させることは、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、癌、心障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症を治療および制御する手段として使用することができる。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群（壊死性腸炎(NEC)）、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞症、機能性消化不良、結腸偽性閉塞症、十二指腸胃逆流、胃食道逆流性疾患(GERD)、イレウス（例えば、術後イレウス）、胃不全麻痺、胸やけ(GI管中の高い酸性度)、便秘（例えば、薬剤、例えば、オピオイド、骨関節炎薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の便秘、神経障害に関連する便秘）が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症（例えば、腎炎）、胃腸系の炎症（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、膵臓の炎症（例えば、膵炎）、肺の炎症（例えば、気管支炎もしくは喘息）、または皮膚の炎症（例えば、乾癬、湿疹）が挙げられる。肺障害には、例えば、COPDおよび線維症が含まれる。癌として、転移を含めた組織および臓器の発癌、例えば、消化器癌、（例えば、胃癌、食道癌、膵癌、結腸直腸癌、腸癌、肛門癌、肝癌、胆嚢癌、もしくは結腸癌）；肺癌；甲状腺癌；皮膚癌（例えば、黒色腫）；口腔癌；尿路癌（例えば、膀胱癌もしくは腎癌）；血液癌（例えば、骨髄腫もしくは白血病）、または前立腺癌などが挙げられる。心障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変および線維症が含まれる。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性症、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症（口内乾燥症）、シェーグレン症候群、歯肉疾患（例えば、歯周病）、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大(BPH)が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【0032】

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

【0033】

10

20

30

40

50

本アゴニストがグアニル酸シクラーゼ受容体に結合することにより、c G M P の産生が刺激される。c G M P に依存するプロテインキナーゼおよびC F T R のカスケード活性化を介したこのリガンド - 受容体相互作用は、標的細胞においてアポトーシスを誘導する。したがって、表 I に示したような、配列番号 2 ~ 4 によって定義される新規ペプチドの投与は、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、癌、心障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症の発症を排除し、または少なくとも遅延させることにおいて有用である。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群 (I B S)、壊死性腸炎 (N E C)、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞症、機能性消化不良、結腸偽性閉塞症、十二指腸胃逆流、胃食道逆流性疾患 (G E R D)、イレウス炎症 (例えば、術後イレウス)、胃不全麻痺、胸やけ (G I 管中の高い酸性度)、便秘 (例えば、薬剤、例えば、オピオイド、骨関節炎薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の便秘、神経障害に関連する便秘) が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症 (例えば、腎炎)、胃腸系の炎症 (例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)、膵臓の炎症 (例えば、膵炎)、肺の炎症 (例えば、気管支炎もしくは喘息)、または皮膚の炎症 (例えば、乾癬、湿疹) が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、および線維症が含まれる。癌として、転移を含めた組織および臓器の発癌、例えば、消化器癌、(例えば、胃癌、食道癌、膵癌、結腸直腸癌、腸癌、肛門癌、肝癌、胆嚢癌、もしくは結腸癌)；肺癌；甲状腺癌；皮膚癌 (例えば、黒色腫)；口腔癌；尿路癌 (例えば、膀胱癌もしくは腎癌)；血液癌 (例えば、骨髄腫もしくは白血病)、または前立腺癌などが挙げられる。心障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変および線維症が含まれる。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性症、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症 (口内乾燥症)、シェーグレン症候群、歯肉疾患 (例えば、歯周病)、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大 (B P H) が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【 0 0 3 4 】

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

G C R A ペプチド

一態様では、本発明は、G C R A ペプチドを提供する。G C R A ペプチドは、ウログアニリンおよび細菌性 S T ペプチドの類似体である。用語「ペプチド」によって、特定の長さをまったく意味しれない。いくつかの実施形態では、G C R A ペプチドは、長さが 2 5 アミノ酸未満、例えば、長さが 2 0、1 5、1 4、1 3、1 2、1 1、1 0、または 5 アミノ酸以下である。

【 0 0 3 5 】

G C R A ペプチドは、L - アミノ酸、D - アミノ酸、または両方の組合せのポリマーとすることができる。例えば、様々な実施形態では、ペプチドは、D レトロ - インベルソペプチドである。用語「レトロ - インベルソ異性体」は、配列の方向が逆転し、各アミノ酸残基のキラリティが逆である線形ペプチドの異性体を指す。例えば、J a m e s o n ら、N a t u r e、3 6 8 巻、7 4 4 ~ 7 4 6 頁 (1 9 9 4 年)；B r a d y ら、N a t u r e、3 6 8 巻、6 9 2 ~ 6 9 3 頁 (1 9 9 4 年) を参照。D - 鏡像異性体および逆合成を組み合わせることの正味の結果は、各アミド結合におけるカルボニル基およびアミノ基の

位置が交換される一方で、各炭素での側鎖基の位置は保存されることである。別段の言明のない限り、本発明の任意の所与のL-アミノ酸配列は、対応する天然L-アミノ酸配列についての配列の逆を合成することによって、Dレトロ-インベルソペプチドにすることができることが推定される。例えば、G C R Aペプチドは、配列番号：配列番号2～4の配列を含む。

【0036】

c G M P 産生を誘導することとは、G C R Aペプチドが細胞内c G M Pの産生を誘導することを意味する。細胞内c G M Pは、当技術分野で公知の方法によって測定される。例えば、本発明のG C R Aペプチドは、天然に存在するG C - Cアゴニストと比較して、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、75 %、90 %、またはそれを超えて細胞内c G M Pを刺激する。場合により、本発明の本発明のG C R Aペプチドは、S P - 304（配列番号1）と比較して、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、75 %、90 %、またはそれを超えて細胞内c G M Pを刺激する。さらなる実施形態では、G C R Aペプチドは、アポトーシス、例えば、プログラム細胞死を刺激し、または囊胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子（C F T R）を活性化する。いくつかの実施形態（embodiment）では、本明細書に記載されるG C R Aペプチドは、天然に存在するG C - Cアゴニストおよび/またはS P - 304（配列番号1）より安定である。より安定とは、ペプチドが、天然に存在するG C - Cアゴニストおよび/またはS P - 304と比較して、模擬胃液および/または模擬腸液（simulated intestinal fluid）中で、より少なく、かつ/またはよりゆっくりと分解することを意味する。例えば、本発明のG C R Aペプチドは、天然に存在するG C - Cアゴニストおよび/またはS P - 304と比較して、2 %、3 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、75 %、90 %またはそれ未満で分解する。

【0037】

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

【0038】

ある特定の実施形態では、G C R Aペプチドの1つまたは複数のアミノ酸は、天然に存在しないアミノ酸、または天然に存在する、もしくは天然に存在しないアミノ酸類似体によって置換することができる。標準的な20種（A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、およびV a l）を超えて多くのアミノ酸が存在する。一部は天然に存在し、他のものは天然に存在しない。（例えば、Hunt、The Non-Protein Amino Acids：Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids、Barrett、ChapmanおよびHall、1985年を参照）。例えば、芳香族アミノ酸は、3，4 - ジヒドロキシ - L - フェニルアラニン、3 - ヨード - L - チロシン、トリヨードチロニン、L - チロキシン、フェニルグリシン（P h g）、またはnor - チロシン（nor T y r）によって置換することができる。P h gおよびnor T y r、ならびにP h eおよびT y rを含めた他のアミノ酸は、例えば、ハロゲン、- C H 3、- O H、- C H 2 N H 3、- C（O）H、- C H 2 C H 3、- C N、- C H 2 C H 2 C H 3、- S H、または別の基によって置換することができる。任意のアミノ酸を、D型のアミノ酸によって置換することができる。

【0039】

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

【0040】

例えば、グルタミン残基は、- ヒドロキシ - G l uまたは - カルボキシ - G l uで置換することができる。チロシン残基は、L - - メチルフェニルアラニンなどの置換

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

10

【 0 0 4 1 】

非天然アミノ酸のさらなる例として、チロシンの非天然類似体 ; グルタミンの非天然類似体 ; フェニルアラニンの非天然類似体 ; セリンの非天然類似体 ; トレオニンの非天然類似体 ; アルキル、アリアル、アシル、アジド、シアノ、ハロ、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドロキシル、アルケニル、アルキニル (a l k y n i l) 、エーテル、チオール、スルホニル、セレノ、エステル、チオ酸、ボレート、ボロネート、ホスホ、ホスホノ、ホスフィン、複素環式、エノン、イミン、アルデヒド、ヒドロキシルアミン、ケト、もしくはアミノ置換アミノ酸、またはこれらの任意の組合せ ; 光活性化可能な架橋剤を有するアミノ酸 ; スピン標識されたアミノ酸 ; 蛍光性アミノ酸 ; 新規の官能基を有するアミノ酸 ; 別の分子と共有結合でまたは非共有結合で相互作用するアミノ酸 ; 金属結合アミノ酸 ; 天然にアミド化されていない部位でアミド化されたアミノ酸、金属含有アミノ酸 ; 放射性アミノ酸 ; 光ケージド (p h o t o c a g e d) アミノ酸および / または光異性化可能なアミノ酸 ; ピオチンまたはピオチン - 類似体含有アミノ酸 ; グリコシル化された、または炭水化物で修飾されたアミノ酸 ; ケト含有アミノ酸 ; ポリエチレングリコールまたはポリエーテルを含むアミノ酸 ; 重原子で置換されたアミノ酸 (例えば、重水素、トリチウム、¹³C、¹⁵N、または¹⁸O を含有するアミノ酸) ; 化学切断可能または光切断可能なアミノ酸 ; 伸長された側鎖を有するアミノ酸 ; 毒性基を含有するアミノ酸 ; 糖置換アミノ酸、例えば、糖置換セリンなど ; 炭素結合糖含有アミノ酸 ; 酸化還元活性アミノ酸 ; - ヒドロキシ含有酸 ; アミノチオ酸含有アミノ酸 ; , 二置換アミノ酸 ; - アミノ酸 ; プロリン以外の環状アミノ酸 ; O - メチル - L - チロシン ; L - 3 - (2 - ナフチル) アラニン ; 3 - メチル - フェニルアラニン ; - アセチル - L - フェニルアラニン ; O - 4 - アリル - L - チロシン ; 4 - プロピル - L - チロシン ; トリ - O - アセチル - G l c N A c - セリン ; L - ドーパ ; フッ化フェニルアラニン ; イソプロピル - L - フェニルアラニン ; p - アジド - L - フェニルアラニン ; p - アシル - L - フェニルアラニン ; p - ベンゾイル - L - フェニルアラニン ; L - ホスホセリン ; ホスホノセリン ; ホスホノチロシン ; p - ヨード - フェニルアラニン ; 4 - フルオロフェニルグリシン ; p - プロモフェニルアラニン ; p - アミノ - L - フェニルアラニン ; イソプロピル - L - フェニルアラニン ; L - 3 - (2 - ナフチル) アラニン ; D - 3 - (2 - ナフチル) アラニン (d N a l) ; アミノ - 、イソプロピル - 、または O - アリル含有フェニルアラニン類似体 ; ドーパ、O - メチル - L - チロシン ; グリコシル化アミノ酸 ; p - (プロパルギルオキシ) フェニルアラニン ; ジメチル - リシン ; ヒドロキシ - プロリン ; メルカプトプロピオン酸 ; メチル - リシン ; 3 - ニトロ - チロシン ; ノルロイシン ; ピログルタミン酸 ; Z (カルボベンゾキシル) ; - アセチル - リシン ; - アラニン ; アミノベンゾイル誘導体 ; アミノ酪酸 (A

20

30

40

50

b u) ; シトルリン ; アミノヘキサン酸 ; アミノイソ酪酸 (A I B) ; シクロヘキシルアラニン ; d - シクロヘキシルアラニン ; ヒドロキシプロリン ; ニトロ - アルギニン ; ニトロ - フェニルアラニン ; ニトロ - チロシン ; ノルバリン ; オクタヒドロインドールカルボキシレート ; オルニチン (O r n) ; ペニシラミン (P E N) ; テトラヒドロイソキノリン ; アセトアミドメチルで保護されたアミノ酸、およびペグ化アミノ酸が挙げられる。非天然アミノ酸およびアミノ酸類似体のさらなる例は、U . S . 2 0 0 3 0 1 0 8 8 8 5 、 U . S . 2 0 0 3 0 0 8 2 5 7 5 、 U S 2 0 0 6 0 0 1 9 3 4 7 (段落 4 1 0 ~ 4 1 8) 、およびこれらに引用された参考文献に見出すことができる。本発明のポリペプチドは、U S 2 0 0 6 0 0 1 9 3 4 7 、段落 5 8 9 に記載されたものを含めたさらなる修飾を含むことができる。天然に存在しないアミノ酸を含む例示的な G C R A ペプチドには、例えば、S P - 3 6 8 および S P - 3 6 9 が含まれる。

【 0 0 4 2 】

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

【 0 0 4 3 】

あるいは、G C R A ペプチドは環状ペプチドである。G C R A 環状ペプチドは、当技術分野で公知の方法によって調製される。例えば、大環状化は、ペプチドの N 末端と C 末端の間、側鎖と N 末端もしくは C 末端との間 [例えば、p H 8 . 5 で $K_3Fe(CN)_6$ を用いて] (S a m s o n ら、E n d o c r i n o l o g y 、1 3 7 巻 : 5 1 8 2 ~ 5 1 8 5 頁 (1 9 9 6 年)) 、またはシステインなどの 2 つのアミノ酸側鎖の間にアミド結合を形成することによって実現されることが多い。例えば、D e G r a d o 、A d v P r o t e i n C h e m 、3 9 巻 : 5 1 ~ 1 2 4 頁 (1 9 8 8 年) を参照。様々な態様では、G C R A ペプチドは、[4 , 1 2 ; 7 , 1 5] 二環体 (b i c y c l e) である。

【 0 0 4 4 】

いくつかの G C R A ペプチドでは、通常ジスルフィド結合を形成する C y s 残基の 1 つまたは両方の対の 1 つまたは両方のメンバーは、ホモシステイン、ペニシラミン、3 - メルカプトプロリン (K o l o d z i e j ら 1 9 9 6 年 I n t J P e p t P r o t e i n R e s 4 8 巻 : 2 7 4 頁) ; , ジメチルシステイン (H u n t ら 1 9 9 3 年 I n t J P e p t P r o t e i n R e s 4 2 巻 : 2 4 9 頁) 、またはジアミノプロピオン酸 (S m i t h ら 1 9 7 8 年 J M e d C h e m 2 1 巻 : 1 1 7 頁) で置換されることによって、通常のジスルフィド結合の位置で代替の内部架橋結合を形成することができる。

【 0 0 4 5 】

さらに、1 つまたは複数のジスルフィド結合は、代替の共有結合性架橋結合、例えば、アミド結合 (- C H 2 C H (O) N H C H 2 - もしくは - C H 2 N H C H (O) C H 2 -) 、エステル結合、チオエステル結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、ホスホネートエステル結合、アルキル結合 (- C H 2 C H 2 C H 2 C H 2 -) 、アルケニル結合 (- C H 2 C H = C H C H 2 -) 、エーテル結合 (- C H 2 C H 2 O C H 2 - もしくは - C H 2 O C H 2 C H 2 -) 、チオエーテル結合 (- C H 2 C H 2 S C H 2 - もしくは - C H 2 S C H 2 C H 2 -) 、アミン結合 (- C H 2 C H 2 N H C H 2 - もしくは - C H 2 N H C H 2 C H 2 -) 、またはチオアミド結合 (- C H 2 C H (S) H N H C H 2 - もしくは - C H 2 N H C H (S) C H 2 -) によって置換することができる。例えば、L e d u ら (P r o c N a t ' l A c a d . S c i . 1 0 0 巻 : 1 1 2 6 3 ~ 7 8 頁、2 0 0 3 年) は、ラクタムおよびアミド架橋を調製するための方法を記載している。ラクタム架橋を含む例示的な G C R A ペプチドには、例えば、S P - 3 7 0 が含まれる。

【 0 0 4 6 】

G C R A ペプチドは、代替の結合によって置換された 1 つまたは複数の従来のポリペプチド結合を有することができる。そのような置換は、ポリペプチドの安定性を増大させることができる。例えば、残基のアミノ末端から芳香族残基 (例えば、T y r 、P h e 、T

10

20

30

40

50

r p)までの間のポリペプチド結合を代替の結合で置換することにより、カルボキシペプチダーゼによる切断を低減することができ、消化管内での半減期を増加させることができる。ポリペプチド結合を置換することができる結合として、レトロ-インベルソ結合(NH-C(O)の代わりにC(O)-NH);還元アミド結合(NH-CH₂);チオメチレン結合(S-CH₂またはCH₂-S);オキシメチレン結合(O-CH₂またはCH₂-O);エチレン結合(CH₂-CH₂);チオアミド結合(C(S)-NH);トランス-オレフィン(olefine)結合(CH=CH);フルオロ(fluoro)置換トランス-オレフィン(olefme)結合(CF=CH);ケトメチレン結合(C(O)-CHRまたはCHR-C(O)(式中RはHまたはCH₃である));およびフルオロ-ケトメチレン結合(C(O)-CFRまたはCFR-C(O)(式中RはHまたはFまたはCH₃である))が挙げられる。

10

【0047】

G C R A ペプチドは、標準的な修飾を使用して修飾することができる。修飾は、アミノ(N-)、カルボキシ(C-)末端で、内部で、または前述のいずれかを組み合わせて行うことができる。本明細書に記載される一態様では、ポリペプチド上に2つ以上の型の修飾が存在し得る。修飾として、それだけに限らないが、アセチル化、アミド化、ピオチン化、シンナモイル化(cinnamoylation)、ファルネシル化、ホルミル化、ミリストイル化、パルミトイル化、リン酸化(Ser、Tyr、またはThr)、ステアロイル化、スクシニル化、スルフィリル化および環化(ジスルフィド架橋またはアミド環化を介して)、ならびにCys₃またはCys₅による修飾が挙げられる。本明細書に記載されるG C R A ペプチドは、2, 4-ジニトロフェニル(DNP)、DNP-リシンによって、7-アミノ-4-メチル-クマリン(AMC)、フルオレセイン(fluorescein)、NBD(7-ニトロベンズ-2-オキサ-1, 3-ジアゾール)、p-ニトロ-アニリド、ローダミンB、EDANS(5-((2-アミノエチル)アミノ)ナフタレン-1-スルホン酸)、ダブシル(dabcyl)、ダブシル(dabsyl)、ダンシル、テキサスレッド、FMOC、およびTamra(テトラメチルローダミン)による修飾によって修飾することもできる。本明細書に記載されるG C R A ペプチドは、例えば、ポリエチレングリコール(PEG);アルキル基(例えば、C₁~C₂₀の直鎖または分岐アルキル基);脂肪酸ラジカル;PEG、アルキル基、および脂肪酸ラジカルの組合せ(米国特許第6, 309, 633号;Solter oら、2001年Innovations in Pharmaceutical Technology 106~110頁を参照);BSAおよびKLH(キーホールリンペットヘモシアニン)に結合することもできる。本発明のポリペプチドを修飾するのに使用することができるPEGおよび他のポリマーの付加は、US 2006019347のセクションIXに記載されている。

20

30

【0048】

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

【0049】

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

40

【0050】

好適な変異体は、1つまたは複数の予測された非必須アミノ酸残基で行われた保存的アミノ酸置換を有するものである。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の側

50

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

【0051】

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

【0052】

G C R A ペプチドの調製

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

【0053】

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

【0054】

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

【0055】

当業者は、固相合成において、脱保護およびカップリング反応は完了しなければならず、側鎖ブロッキング基は、合成の間にわたって安定でなければならないことを認識するで

10

20

30

40

50

あろう。さらに、固相合成は、ペプチドが小スケールで作製される場合、一般に最も適している。

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

本明細書に記載されるGCRAペプチドをコードする配列は、細菌性細胞中の核酸分子を送達および維持することができるベクター中に挿入することができる。DNA分子は、自律複製ベクター中に挿入することができる（適当なベクターには、例えば、pGEM3ZおよびpcDNA3、ならびにこれらの誘導体が含まれる）。ベクター核酸は、細菌性またはバクテリオファージDNA、例えば、バクテリオファージまたはM13、およびこれらの誘導体とすることができる。本明細書に記載される核酸を含有するベクターを構築した後、細菌などの宿主細胞の形質転換をすることができる。適当な細菌性宿主には、それだけに限らないが、E. coli、B. subtilis、Pseudomonas、Salmonellaが含まれる。遺伝子コンストラクトは、コード核酸分子に加えて、発現を可能にする要素、例えば、プロモーターおよび制御配列も含む。発現ベクターは、転写開始を制御する転写制御配列、例えば、プロモーター、エンハンサー、オペレーター、および抑制因子配列を含有することができる。

【0059】

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

【0060】

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

【0061】

細菌以外のタンパク質発現系において、本明細書に記載される未成熟および成熟形態のGCRAペプチドおよび変異体を産生させるのに適しており、当業者に周知である遺伝子

10

20

30

40

50

コンストラクトおよび方法も、生物系においてポリペプチドを産生させるのに使用することができる。

【0062】

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

【0063】

治療法

本発明は、グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストによって媒介される、関連する障害のリスクのある（もしくはこの障害に罹患しやすい）、またはこの障害を有する被験体を処置する予防法および治療法の両方を提供する。グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストによって媒介される障害には、胃腸障害、炎症性障害、肺障害、癌、心障害、眼障害、口腔障害、血液障害、肝臓障害、皮膚障害、前立腺障害、内分泌障害、胃腸の運動性の増大、および肥満症が挙げられる。胃腸障害として、例えば、過敏性腸症候群（IBS）、壊死性腸炎（NEC）、非潰瘍性消化不良、慢性腸偽性閉塞症、機能性消化不良、結腸偽性閉塞症、十二指腸胃逆流、胃食道逆流性疾患（GERD）、イレウス（例えば、術後イレウス）、胃不全麻痺、胸やけ（GI管中の高い酸性度）、便秘（例えば、薬剤、例えば、オピオイド、骨関節炎薬、骨粗鬆症薬の使用に関連する便秘、術後の便秘、神経障害に関連する便秘）が挙げられる。炎症性障害として、組織および臓器の炎症、例えば、腎臓の炎症（例えば、腎炎）、胃腸系の炎症（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、脾臓の炎症（例えば、脾炎）、肺の炎症（例えば、気管支炎もしくは喘息）、または皮膚の炎症（例えば、乾癬、湿疹）が挙げられる。肺障害には、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および線維症が含まれる。癌として、転移を含めた組織および臓器の発癌、例えば、消化器癌、（例えば、胃癌、食道癌、脾癌、結腸直腸癌、腸癌、肛門癌、肝癌、胆嚢癌、もしくは結腸癌）；肺癌；甲状腺癌；皮膚癌（例えば、黒色腫）；口腔癌；尿路癌（例えば、膀胱癌もしくは腎癌）；血液癌（例えば、骨髄腫もしくは白血病）、または前立腺癌などが挙げられる。心障害には、例えば、うっ血性心不全、気管噴門高血圧症、高コレステロール、または高トリグリセリドが含まれる。肝臓障害には、例えば、肝硬変および線維症が含まれる。眼障害として、例えば、眼内圧の増加、緑内障、ドライアイ、網膜変性症、涙腺の障害、または眼の炎症が挙げられる。皮膚障害には、例えば、乾燥症が含まれる。口腔障害として、例えば、口腔乾燥症（口内乾燥症）、シェーグレン症候群、歯肉疾患（例えば、歯周病）、または唾液腺管の閉塞もしくは機能不全が挙げられる。前立腺障害には、例えば、良性前立腺肥大（BPH）が含まれる。内分泌障害には、例えば、糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、および嚢胞性線維症が含まれる。

【0064】

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

【0065】

組織（例えば、胃腸組織）または細胞を、GCRAアゴニストに曝す、例えば接触させることによって誘導される細胞内cGMP。GC-C受容体は、食道から始まって、十二指腸、空腸、回腸（ileum）、盲腸、および結腸の胃腸管全体にわたって発現される。ヒト結腸癌細胞株（T81、CaCo-2、およびHT-29）もGC-C受容体を発現する。誘導するとは、GCRAペプチドまたは変異体と接触していなかった組織または

10

20

30

40

50

細胞と比較して、c G M P 産生が増大することを意味する。組織または細胞は、G C R A ペプチドまたは変異体と直接接触される。あるいは、G C R A ペプチドまたは変異体は、全身的に投与される。G C R A ペプチドまたは変異体は、細胞内 c G M P 濃度を増加させるのに十分な量で投与される。c G M P 産生は、当技術分野で公知の細胞に基づくアッセイによって測定される (2 5)。

【 0 0 6 6 】

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

10

【 0 0 6 7 】

G C R A ペプチドは、単独で、または他の薬剤と併用して投与することができる。例えば、G C R A ペプチドは、c G M P 依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤、例えば、スリダクスルホン (s u l d i n a c s u l f o n e)、ザブリナスト、モタピゾン、バルデナフィルもしくはシルデナフィル (s i l d e n i f i l) など ; 1つまたは複数の他の化学療法剤 ; または抗炎症薬、例えば、ステロイド性抗炎症薬もしくはアスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D S) などと併用して投与することができる。

20

【 0 0 6 8 】

併用療法は、それぞれが別々に処方および投与される、2つ以上の薬剤、例えば、本明細書に記載される G C R A ペプチドおよび別の化合物を投与することによって、または2つ以上の薬剤を単一の製剤で投与することによって実現することができる。他の組合せも併用療法に包含される。例えば、2つの薬剤と一緒に処方し、第3の薬剤を含有する別個の製剤とともに投与することができる。併用療法における2つ以上の薬剤は、同時に投与することができるが、これらは必ずしも同時に投与される必要はない。例えば、第1の薬剤 (または薬剤の組合せ) の投与は、数分、数時間、数日、または数週間、第2の薬剤 (または薬剤の組合せ) の投与に先行することができる。したがって、2つ以上の薬剤は、互いに数分以内、または互いに1、2、3、6、9、12、15、18、もしくは24時間以内、または互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14日以内、または互いに、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10週間以内に投与することができる。いくつかの場合では、より長い間隔でさえ可能である。多くの場合において、併用療法において使用される2つ以上の薬剤は、同時に患者の体内に存在することが望ましいが、これは必ずしもそのようである必要はない。

30

【 0 0 6 9 】

本明細書に記載される G C R A ペプチドは、ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えば、スリダクスルホン (s u l i n d a e s u l f o n e)、ザブリナスト、シルデナフィル、バルデナフィル、またはタダラフィルと合わせることによって、標的組織または臓器内の c G M P のレベルをさらに増強することができる。

40

【 0 0 7 0 】

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

【 0 0 7 1 】

併用療法は、アザチオプリン (a z o t h i o p r i n e) および / または他の免疫調節剤とともに G C - C アゴニストの1つを投与することも含むことができる。免疫調節剤として、小分子薬および生物製剤、例えば、レミケード、フマイラ (H u m a i r a)、

50

シムジアなどを挙げることができる。

【0072】

併用療法は、異なる経路または位置を介して2つ以上の薬剤を投与することも含むことができる。例えば、(a)1つの薬剤は経口投与され、別の薬剤は静脈内投与され、または(b)1つの薬剤は経口投与され、別の薬剤は局所投与される。各場合において、薬剤は、同時または順次とすることができる。本明細書に記載される併用療法薬剤のいくつかについてのおおよその投与量は、WO 01/76632の11~17頁にある表の「BNF Recommended Dose」の列(表中のデータは、2000年3月のBritish National Formularyに属されている)に見出され、他の標準的な処方集および他の薬物処方指導書にも見出すことができる。いくつかの薬物については、適応に対する慣例的な処方用量は、国によっていくらか変化する。

10

【0073】

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

20

【0074】

本発明の医薬組成物は、意図された投与経路に適合性であるように製剤化される。投与経路の例には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口(例えば、吸入)、経皮(局所)、経粘膜、および直腸投与が含まれる。非経口、皮内、または皮下の用途に使用される溶液または懸濁液として、以下の成分を挙げることができる:滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒;抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン;抗酸化剤、例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム;エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤;緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩、および張性を調整するための作用剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基を用いて調整することができる。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数回用量用バイアル中に封入することができる。

30

【0075】

注射用途に適した医薬組成物は、滅菌した水溶液(水溶性である場合)または分散物、および滅菌注射用溶液または分散物の即時製剤(extemporaneous preparation)用滅菌粉末を含む。静脈内投与については、適当な担体として、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL(商標)(BASF、Parsippany、N.J.)、またはリン酸緩衝生理的食塩水(PBS)が挙げられる。すべての場合において、組成物は滅菌しなければならず、容易な注入性(syringeability)が存在する程度に流動性であるべきである。これは、製造および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、ならびにこれらの適当な混合物を含有する溶媒または分散媒とすることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤を使用することによって、分散物の場合、要求される粒径を維持することによって、界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって実現することができる。多くの場合

40

50

において、組成物中に、等張剤、例えば、糖、マンニトール (m a n i t o l)、ソルビトールなどの多価アルコール、塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の延長は、組成物中に、吸収を遅延させる作用剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含めることによってもたすことができる。

【 0 0 7 6 】

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

10

【 0 0 7 7 】

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

20

【 0 0 7 8 】

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

30

【 0 0 7 9 】

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

40

【 0 0 8 0 】

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

【 0 0 8 1 】

一実施形態では、活性化化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達システムを含めた制御放出製剤など、化合物が体から急速に排除されることから保護する担体とともに調製される。エチレンビニルアセテート、ポリアンヒドリド、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製する方法は、当業者に明らかとなる。材料は、A l z a C o r p o r a t i o n および N o v a P h a r m a c e u t i c a l

50

s, Inc. から商業的に入手することもできる。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する、感染細胞を標的にしたりリボソームを含む）も、医薬として許容可能な担体として使用することができる。これらは、例えば、参照により本明細書に完全に組み込まれている米国特許第 4, 522, 811 号に記載されているような、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【0082】

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

10

【0083】

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

【0084】

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

20

【0085】

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、パラチナイト（palatinite）、デンプン、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトールなどおよびその水和物、ならびにアミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、およびベタイン、ならびにポリペプチドおよびタンパク質、例えば、卵白アルブミンを含めて、必要に応じて他の添加剤を含有することができる。

【0086】

医薬として許容可能な担体、および医薬として許容可能な不活性担体、および上述の追加の成分として使用するための賦形剤の例として、それだけに限らないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗微生物剤、ならびにコーティング剤、例えば：結合剤：コーンスターチ、ジャガイモデンプン、他のデンプン、ゼラチン、天然および合成ゴム、例えば、アカシア、キサントラン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート、粉末トラガカント、ガーゴム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン（例えば、ポビドン、クロスボビドン、コポビドンなど）、メチルセルロース、メトセル、プレゼラチン化デンプン（例えば、Colorcon, Ltd. によって販売されている STARCH 1500（登録商標）および STARCH 1500 LM（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース（FMC Corporation、Marcus Hook、PA、USA）、またはこれらの混合物、充填剤：タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム（例えば、顆粒もしくは粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、プレゼラチン化デンプン、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、ラクトース無水物、ラクトース一水和物、ラクトースとアスパルテーム、ラクトースとセルロース、ラクトースと微結晶性セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶性セルロース & ガーゴム、糖蜜、スクロース、またはこれらの混合物、崩壊剤：寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セル

30

40

50

ロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ボラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、プレゼラチン化デンプン、クレー、他のアルギン、他のセルロース、ゴム（ゲランのような）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、またはこれらの混合物、滑沢剤：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアシルフマル酸ナトリウム、植物由来脂肪酸滑剤、タルク、硬化植物油（例えば、ラッカセイ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、シロイド（syloid）シリカゲル（AEROSIL 200、W. R. Grace Co.、Baltimore、MD USA）、合成シリカの凝集エアロゾル（Deaussa Co.、Piano、TX USA）、発熱性二酸化ケイ素（CAB-O-SIL、Cabot Co.、Boston、MA USA）、またはこれらの混合物、アンチケーキング剤：ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、コロイド二酸化ケイ素、タルク、またはこれらの混合物、抗微生物剤：塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジニウム、クレゾール、クロロブタノール、デヒドロ酢酸、エチルパラベン、メチルパラベン、フェノール、フェニルエチルアルコール、フェノキシエタノール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメルソール（thimerol）、チモ（thymo）、またはこれらの混合物、ならびにコーティング剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、薬剤のグレーズ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアセテートフタレート、セラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバワックス、微結晶性ワックス、ゲランゴム、マルトデキストリン、メタクリレート、微結晶性セルロース、およびカラギーナン、またはこれらの混合物が挙げられる。

【0087】

製剤は、他の賦形剤およびそのカテゴリー含むことができ、それだけに限らないが、L-ヒスチジン、Pluronic（登録商標）、ボロキサマー（Lutrol（登録商標）およびボロキサマー 188 など）、アスコルビン酸、グルタチオン、浸透性エンハンサー（例えば、脂質、コール酸ナトリウム、アシルカルニチン、サリチル酸塩、混合胆汁塩、脂肪酸ミセル、キレーター、脂肪酸、界面活性剤、中鎖グリセリド）、プロテアーゼ阻害剤（例えば、ダイズトリプシン阻害剤、有機酸）、バイオアベイラビリティを促進するのに有効な pH 降下剤および吸収エンハンサー（それだけに限らないが、US 6086918 および US 5912014 に記載されたものを含む）、クリームおよびローション剤（マルトデキストリンおよびカラギーナンのような）；咀嚼錠用材料（デキストロース、フルクトース、ラクトースー水和物、ラクトースとアスパルテーム、ラクトースとセルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶性セルロース、およびガーゴム、ソルビトール結晶のような）；非経口用剤（parenteral）（マンニトールおよびポビドンのような）；可塑剤（セバシン酸ジブチル、コーティング用可塑剤、ポリビニルアセテートフタレートのような）；粉末滑剤（ベヘン酸グリセリンのような）；ソフトゼラチンカプセル（ソルビトール特殊溶液のような）；コーティング用スフェア（糖スフェアのような）；球状化剤（ベヘン酸グリセリンおよび微結晶性セルロースのような）；懸濁剤／ゲル化剤（カラギーナン、ゲランゴム、マンニトール、微結晶性セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンゴム）；甘味料（アスパルテーム、アスパルテームとラクトース、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、糖蜜、ソルビトール結晶、ソルビトール特殊溶液、スクロースのような）；湿式顆粒化剤（炭酸カルシウム、ラクトース無

水物、ラクトースー水和物、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポビドン、デンプンのような)、カラメル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、チェリークリーム香料、およびチェリー香料、クエン酸無水物、クエン酸、糖剤の砂糖、D & C 赤色 33 号、D & C 黄色 10 号アルミニウムレーキ、エデト酸二ナトリウム、エチルアルコール 15 %、FD & C 黄色 6 号アルミニウムレーキ、FD & C 青色 1 号アルミニウムレーキ、FD & C 青色 1 号、FD & C 青色 2 号アルミニウムレーキ、FD & C 緑色 3 号、FD & C 赤色 40 号、FD & C 黄色 6 号アルミニウムレーキ、FD & C 黄色 6 号、FD & C 黄色 10 号、パルミトステアリン酸グリセロール、モノステアリン酸グリセリン、インジゴカルミン、レシチン、マンニトール、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、グリチルレチン酸モノアンモニウム、天然および人工オレンジ香料、薬剤のグレーズ、ポロキサマー 188、ポリデキストロース、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、ポリビドン、化 (pre gelatinized) コーンスターチ、化デンプン、赤色酸化鉄、サッカリンナトリウム、カルボキシメチルエーテルナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ストロベリー香料、合成黒色酸化鉄、合成赤色酸化鉄、二酸化チタン、および白ろうを含む。

10

【0088】

固体経口剤は、コーティングシステム (例えば、Opadry (登録商標) fx フィルムコーティングシステム、例えば、Opadry (登録商標) 青色 (OY - LS - 20921)、Opadry (登録商標) 白色 (YS - 2 - 7063)、Opadry (登録商標) 白色 (YS - 1 - 7040)、および黒色インク (S - 1 - 8106)) で場合

20

【0089】

遊離形態での、または塩としての薬剤は、徐放剤を作り出すために、ポリマー、例えば、ポリ乳酸 - グリコール酸 (glycolic acid) (PLGA)、ポリ - (I) - 乳酸 - グリコール酸 - 酒石酸 (P (I) LGT) (WO01/12233)、ポリグリコール酸 (U.S. 3,773,919)、ポリ乳酸 (U.S. 4,767,628)、ポリ (- カプロラクトン)、およびポリ (アルキレンオキシド) (U.S. 20030068384) と合わせることができる。そのような製剤は、インプラントに使用することができる、これは、ポリマー、ポリマーの粒径、およびインプラントのサイズに応じて、数日、数週間、または数カ月の期間にわたってポリペプチドまたは別の薬剤を放出する (例えば、U.S. 6,620,422 を参照)。使用するための他の徐放剤およびポリマーは、EP0467389A2、WO93/24150、U.S. 5,612,052、WO97/40085、WO03/075887、WO01/01964A2、U.S. 5,922,356、WO94/155587、WO02/074247A2、WO98/25642、U.S. 5,968,895、U.S. 6,180,608、U.S. 20030171296、U.S. 20020176841、U.S. 5,672,659、U.S. 5,893,985、U.S. 5,134,122、U.S. 5,192,741、U.S. 5,192,741、U.S. 4,668,506、U.S. 4,713,244、U.S. 5,445,832、U.S. 4,931,279、U.S. 5,980,945、WO02/058672、WO9726015、WO97/04744、および US20020019446 に記載されている。そのような徐放剤では、ポリペプチドの微粒子 (Delie および Blanco - Prieto 2005 年 Molecule 10 巻: 65 ~ 80 頁) は、ポリマーの微粒子と合わされる。1 つまたは複数の徐放インプラントを、結腸、小腸、または両方に配置することができる。U.S. 6,011,01 および WO94/06452 には、ポリエチレングリコール (すなわち、PEG300 および PEG400) またはトリアセチンを供給する徐放剤が記載されている。WO03/053401 には、GI 管内でバイオアベイラビリティを増強し、かつ薬剤の制御放出をもたらすことができる製剤が記載されている。追加の制御放出製剤は、WO02/38129、EP326151、U.S. 5,236,704、WO02/30398、WO98/13029、U.S. 20030064105、U.S. 20

30

40

50

030138488A1、U.S.20030216307A1、U.S.6,667,060、WO01/49249、WO01/49311、WO01/49249、WO01/49311、およびU.S.5,877,224に記載されている。材料には、WO04041195に記載されているもの（そこに記載されるシールおよび腸溶コーティングを含む）、ならびにUS4,910,021およびWO9001329に記載されているものを含めた、結腸における送達を実現するpH感受性コーティングを含めることができる。US4910021には、カプセルをコーティングするためにpH感受性材料を使用することが記載されている。WO9001329には、酸を含有するビーズ上にpH感受性コーティングを使用することが記載されており、ビーズコア中の酸は、pH感受性コーティングの溶解を延長させる。米国特許第5,175,003号は、薬物送達システムにおいて使用するための、pH感受性腸溶物質および腸溶物質に浸透性を付与することができる膜形成可塑剤からなる二重機構ポリマー混合物；薬物が浸透し、時に医薬として中性の核（*pharmaceutically neutral nucleus*）を覆う二重機構ポリマー混合物からなるマトリックスペレット；同じまたは異なる組成物の二重機構ポリマー混合物外被でコーティングされたマトリックスペレットを含む、膜でコーティングされたペレット；およびマトリックスペレットを含有する医薬剤形を開示している。マトリックスペレットは、酸性pHで拡散により、そして名目上約5.0以上のpHレベルで崩壊することによって酸可溶性薬物を放出する。

10

【0090】

本明細書に記載されるGCRAペプチド（*peptides*）は、WO04052339に記載された、pHにより引き起こされる標的制御放出システムにおいて製剤化することができる。本明細書に記載される薬剤は、WO03105812（押し出し成形した（*extruded*）水和性（*hydratable*）ポリマー）；WO0243767（酵素切断可能な膜トランスロケーター）；WO03007913およびWO03086297（粘膜附着性システム）；WO02072075（pH降下剤および吸収エンハンサーを含む二重層層状製剤）；WO04064769（アミド化されたポリペプチド）；WO05063156（融解するとシュードトロピー（*pseudotropic*）および/またはチキソトロピー特性を有する固体脂質懸濁液）；WO03035029およびWO03035041（侵食性胃滞留型剤形）；US5007790およびUS5972389（徐放剤形）；WO04112711（経口持続放出組成物）；WO05027878、WO02072033、およびWO02072034（天然または合成ゴムを含む遅延放出組成物）；WO05030182（放出速度が上昇する制御放出製剤）；WO05048998（マイクロカプセル化システム）；米国特許第5,952,314号（バイオポリマー）；US5,108,758（ガラス状アミロースマトリックス送達）；US5,840,860（加工デンプン（*modified starch*）に基づく送達）；JP10324642（キトサン、およびコムギグリアジンまたはゼインなどの胃耐性材料を含む送達システム）；US5,866,619およびUS6,368,629（サッカリド含有ポリマー）；US6,531,152（水溶性コア（*Ca*ペクチン酸塩または他の水不溶性ポリマー）および破裂する外側コート（例えば、疎水性ポリマー-オイドラグリット（*Eudragit*））を含む薬物送達システムを記載している）；US6,234,464；US6,403,130（カゼインおよび高メトキシペクチンを含むポリマーを用いたコーティング）；WO0174175（メイラード反応生成物）；WO05063206（溶解度漸増製剤）；WO04019872（トランスフェリン（*transferrin*）融合タンパク質）のいずれかに記載された方法に従って製剤化することができる。

20

30

40

【0091】

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、胃腸滞留システム技術（*GIRESS*；*Merrion Pharmaceuticals*）を使用して製剤化することができる。GIRESSは、インフレータブルポーチ内部に制御放出剤形を含み、これは、経口投与用の薬物カプセル内に配置される。カプセルが溶解すると、ガス発生システムにより胃内でポ

50

ーチが膨張し、そこでこれは16～24時間滞留し、その間中、本明細書に記載される薬剤を放出する。

【0092】

本明細書に記載されるG C R Aペプチドは、U S 4, 5 0 3, 0 3 0、U S 5, 6 0 9, 5 9 0、およびU S 5, 3 5 8, 5 0 2に開示されたものを含めた、浸透圧デバイスで製剤化することができる。U S 4, 5 0 3, 0 3 0は、胃腸管のある特定のp H領域に薬物を供給するための浸透圧デバイスを開示している。より具体的には、この発明は、薬物の入ったコンパートメントを囲む半透性p H感受性組成物で形成された壁を備え、デバイスの外側をコンパートメントと接続している、壁を通る通路を有する、浸透圧デバイスに関する。このデバイスは、3.5未満のp Hを有する胃腸管領域内で、制御された速度で薬物を送達し、3.5超のp Hを有する胃腸管領域内で、デバイスは自己崩壊し、すべてのその薬物を放出し、それによって薬物吸収について全体の利用可能性を提供する。米国特許第5, 6 0 9, 5 9 0号および同第5, 3 5 8, 5 0 2号は、水性環境に有益な薬剤を供給するための、浸透圧で破裂するデバイスを開示している。このデバイスは、半透膜によって少なくとも部分的に囲まれた有益な薬剤およびオスマジェント(o s m a g e n t)を含む。有益な薬剤もオスマジェントとして機能することができる。半透膜は、水に対して浸透性であり、有益な薬剤およびオスマジェントに対して実質的に不浸透性である。トリガー手段は、半透膜(例えば、カプセルの2つの半分部分を結合する)に取り付けられている。トリガー手段は3～9のp Hによって活性化され、有益な薬剤の最終的な、しかし急激な送達を引き起こす。これらのデバイスは、浸透圧で破裂することによるボーナスとして、有益な薬剤コアのp Hで引き起こされる放出を可能にする。

10

20

【0093】

併用療法のための例示的薬剤
鎮痛剤

本明細書に記載されるG C R Aペプチドは、鎮痛剤、例えば、鎮痛性化合物または鎮痛性ポリペプチドとともに併用療法で使うことができる。これらのポリペプチドおよび化合物は、本明細書に記載されるG C R Aペプチドとともに(同時または順次)投与することができる。これらは場合により、本明細書に記載される薬剤に共有結合的に結合または付加することによって、治療コンジュゲートを作り出すこともできる。有用な鎮痛剤の中では、C aチャネル遮断薬、5 H T受容体アンタゴニスト(例えば、5 H T 3、5 H T 4、および5 H T 1受容体アンタゴニスト)、オピオイド受容体アゴニスト(ロペラミド、フェルトジン、およびフェンタニル)、N K 1受容体アンタゴニスト、C C K受容体アゴニスト(例えば、ロキシグルミド)、N K 1受容体アンタゴニスト、N K 3受容体アンタゴニスト、ノルエピネフリン-セロトニン再取り込み阻害剤(N S R I)、バニロイドおよびカンナビノイド(c a n n a b a n o i d)受容体アゴニスト、ならびにシアロルフィンである。様々なクラスの鎮痛剤が文献に記載されている。

30

【0094】

有用な鎮痛性ポリペプチドの中では、V Q H N P R(配列番号); V R Q H N P R(配列番号); V R G Q H N P R(配列番号); V R G P Q H N P R(配列番号); V R G P R Q H N P R(配列番号); V R G P R R Q H N P R(配列番号); およびR Q H N P R(配列番号)を含めた、アミノ酸配列Q H N P R(配列番号:)を含むものを含めたシアロルフィン関連ポリペプチドである。シアロルフィン関連ポリペプチドは、ネプリライシンに結合し、サブスタンスPおよびM e t - エンケファリンのネプリライシン媒介分解を阻害する。したがって、ネプリライシンの阻害剤である化合物またはポリペプチドは、有用な鎮痛剤であり、これらは、共療法において、本明細書に記載されるポリペプチドとともに投与することができる、または例えば、共有結合によって本明細書に記載されるポリペプチドに結合することができる。シアロルフィン(s i a l o p h i n)および関連ポリペプチドは、米国特許第6, 5 8 9, 7 5 0号; U . S . 2 0 0 3 0 0 7 8 2 0 0 A 1; およびW O 0 2 / 0 5 1 4 3 5 A 2に記載されている。

40

【0095】

50

オピオイド受容体アンタゴニストおよびアゴニストは、共療法において、本明細書に記載される G C R A ペプチドとともに投与することができ、または例えば共有結合によって本明細書に記載される薬剤に結合することができる。例えば、オピオイド受容体アンタゴニスト、例えば、ナロキソン、ナルトレキソン、メチルナロゾン (*methyl naloxone*)、ナルメフェン、シブリジム、 フナルトレキサミン、ナロキソナジン、ナルトリンドール、およびノルビナルトルフィミンは、 I B S の治療において有用であると考えられている。遅延および徐放製剤であるこの型のオピオイドアンタゴニストを、アンタゴニストの初期放出が、中央から遠位の小腸および / または上行結腸においてであるように製剤化することは有用となり得る。そのようなアンタゴニストは、 W O 0 1 / 3 2 1 8 0 A 2 に記載されている。エンケファリンペプチド (H O E 8 2 5 ; T y r - D - L y s - G l y - P h e - L - ホモセリン) は、 μ および オピオイド受容体のアゴニストであり、腸の運動性を増大させるのに有用であると考えられており (*Eur. J. Pharm.* 2 1 9 巻 : 4 4 5 頁、 1 9 9 2 年)、このポリペプチドは、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができる。やはり有用であるのはトリメプチンであり、これは、 μ / μ オピオイド受容体に結合し、モチリンの放出を活性化し、ガストリン、血管作用性腸ポリペプチド、ガストリンとグルカゴンの放出を調節すると考えられている。 オピオイド受容体アゴニスト、例えば、フェドトジン、アシマドリン、およびケトシクラゾシン、ならびに W O 0 3 / 0 9 7 0 5 1 および W O 0 5 / 0 0 7 6 2 6 に記載された化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。さらに、 μ オピオイド受容体アゴニスト、例えば、モルヒネ、ジフェニルオキシレート (*diphenyl oxylate*)、フラケファミド (H - T y r - D - A l a - P h e (F) - P h e - N H 2 ; W O 0 1 / 0 1 9 8 4 9 A 1)、およびロペラミドを使用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 6 】

T y r - A r g (キョートルフィン) は、 *met* - エンケファリンの放出を刺激することによって、鎮痛作用を誘発するように作用するジペプチドである (*J. Biol. Chem.* 2 6 2 巻 : 8 1 6 5 頁、 1 9 8 7 年)。キョートルフィンは、本明細書に記載される G C R A ペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【 0 0 9 7 】

クロモグラニン由来ポリペプチド (C g A 4 7 - 6 6 ; 例えば、 *Ghia* ら 2 0 0 4 年 *Regulatory polypeptides* 1 1 9 巻 : 1 9 9 頁を参照) は、本明細書に記載される G C R A ペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【 0 0 9 8 】

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

【 0 0 9 9 】

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

【 0 1 0 0 】

チムリンのペプチド類似体 (仏国出願第 2 8 3 0 4 5 1 号) は、鎮痛活性を有することができ、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【 0 1 0 1 】

ロキシグルミドおよびデキシロキシグルミド (ロキシグルミドの R 異性体) (W O 8 8 / 0 5 7 7 4) を含めた C C K (C C K a または C C K b) 受容体アンタゴニストは、鎮

痛活性を有することができ、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0102】

他の有用な鎮痛剤には、5-HT₄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、ザコブリド、シサブリド、レンザブリド、BIMU1およびBIMU8などのベンズイミダゾロン誘導体、ならびにリレキサブリドが含まれる。そのようなアゴニストは、EP1321142A1、WO03/053432A1、EP505322A1、EP505322B1、US5,510,353、EP507672A1、EP507672B1、およびUS5,273,983に記載されている。

10

【0103】

ジコノチドなどのカルシウムチャネル遮断薬、および例えば、EP625162B1、US5,364,842、US5,587,454、US5,824,645、US5,859,186、US5,994,305、US6087,091、US6,136,786、WO93/13128A1、EP1336409A1、EP835126A1、EP835126B1、US5,795,864、US5,891,849、US6,054,429、WO97/01351A1に記載された関連化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0104】

NK-I、NK-2、およびNK-3受容体の様々なアンタゴニスト(概説については、Giardinaら 2003年Drugs 6巻:758頁を参照)は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

20

【0105】

NK1受容体アンタゴニスト、例えば、アプレピタント(Merck & Co Inc)、ボホピタント、エズロピタント(Pfizer, Inc.)、R-673(Hoffmann-La Roche Ltd)、SR-48968(Sanofi Synthelabo)、CP-122,721(Pfizer, Inc.)、GW679769(Glaxo Smith Kline)、TAK-637(Takeda/Abbott)、SR-14033、および例えば、EP873753A1、US20010006972A1、US20030109417A1、WO01/52844A1に記載された関連化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

30

【0106】

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

40

【0107】

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

【0108】

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、ミルナシブラ

50

ンおよびWO03/077897A1に記載された、関連化合物は、本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる。

【0109】

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

【0110】

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

10

【0111】

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

20

【0112】

胃腸障害を治療するための薬剤

胃腸障害および他の障害を治療するための追加の治療剤の例として、便秘を治療するための薬剤 (例えば、二環式 (bicyclic) 脂肪酸などのクロライドチャネルアクチベーター、ルビプロストン (以前はSPI-0211として公知; Sucampo Pharmaceuticals, Inc.; Bethesda, MD)、緩下剤 (例えば、バルクフォーミング緩下剤 (例えば、非デンプン性多糖、コロネル錠 (ポリカルボフィルカルシウム)、Plantago Ovata (登録商標)、Equalactin (登録商標) (ポリカルボフィルカルシウム)、線維 (例えば、FIBERCON (登録商標) (ポリカルボフィルカルシウム)、浸透圧性緩下剤、刺激性緩下剤 (ジフェニルメタン (例えば、ピサコジル)、アントラキノン (例えば、カスカラ、センナ)、およびサーファクタント緩下剤 (surfactant laxative) (例えば、ヒマシ油、ドクセート)、緩和剤/潤滑剤 (鉱油、グリセリン、およびドクセートなど)、Miralax (Bainbridge Laboratories, Bainbridge MA)、デキスロキシゲルミド (Forest Laboratories, CR2017 ロッタファルム (Rottapharm) (Rotta Research Laboratory SpA) としても公知)、食塩水緩下剤、浣腸剤、坐剤、ならびにCR3700 (ロッタファルム (Rotta Research Laboratory SpA)) ; 制酸剤、例えば、プロトンポンプ阻害剤 (例えば、オメプラゾール (Prilosec (登録商標))、エソメプラゾール (Nexium (登録商標))、ランソプラゾール (Prevacid (登録商標))、パントプラゾール (Protonix (登録商標))、およびラベプラゾール (Aciphex (登録商標))、ならびにヒスタミンH₂-受容体アンタゴニスト (シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンを含めて、H₂受容体遮断薬としても公知) ; イトブリド、オクトレオチド、ベタネコール、メトクロプラミド (Reglan (登録商標))、ドンペリドン (Motilium (登録商標))、エリスロマイシン (およびその誘導体) またはシサブリド (propulsid (登録商標)) を含めた運動促進剤 ; 本明細書に記載されるポリペプチドとともに使用することができ、またはこれらに結合することができる、US7,052,674に記載されたものを含めた、プロキネチシンポリペプチド、これらの相同体、変異体、およびキメラ ; 運動性促進剤 (pro-motility agent)、例えば

30

40

50

、バソスタチン由来ポリペプチド、クロモグラニンA(4~16)(例えば、Ghiaら
 2004年Regulatory polypeptides 121巻:31頁を参
 照)、またはモチリンアゴニスト(例えば、GM-611もしくはミテムシナルフマレ
 ート)、またはノシセプチン/オルファニンFQ受容体モジュレーター(US20050
 169917);US20050287067に記載されたものを含む、GC-Cに結合
 し、かつ/またはGC-Cを活性化する他のペプチド;完全または部分5HT(例えば、
 5HT1、5HT2、5HT3、5HT4)受容体アゴニストまたはアンタゴニスト(5
 HT1Aアンタゴニスト(例えば、AGI-OOL(AGI therapeutics
)),5HT2Bアンタゴニスト(例えば、PGN1091およびPGN1164(Ph
 armagene Laboratories Limited)),および5HT4受
 容体アゴニスト(テガセロド(ZELNORM(登録商標))、ブルカロプリド、モサプ
 リド、メトクロプラミド、ザコプリド、シサプリド、レンザプリド、BIMU1およびB
 IMU8などのベンズイミダゾロン誘導体、およびリレキサプリド)を含む;そのような
 アゴニスト/モジュレーターは、EP1321142A1、WO03/053432A1
 、EP505322A1、EP505322B1、US5,510,353、EP507
 672A1、EP507672B1、US5,273,983、およびUS6,951,
 867に記載されている);MKC-733などの5HT3受容体アゴニスト;ならびに
 5HT3受容体アンタゴニスト、例えば、DDP-225(MCI-225;Dynog
 en Pharmaceuticals, Inc.)、シランセトロン(Calmac
 tin(登録商標))、アロセトロン(Lotrone(登録商標))、オندانセト
 ロンHCl(Zofran(登録商標))、ドラセトロン(ANZEMET(登録商標))
)、パロノセトロン(Aloxi(登録商標))、グラニセトロン(Kytril(登録
 商標))、YM060(ラモセトロン;Astellas Pharma Inc.;ラ
 モセトロンは、EP01588707に記載されたように、0.002~0.02mgの
 一日量として投与することができる)、およびATI-7000(Aryx Thera
 peutics, Santa Clara CA);ムスカリン様受容体アゴニスト;抗
 炎症剤;それだけに限らないが、抗コリン作用薬(ジサイクロミン(例えば、Colim
 ex(登録商標))、Formulex(登録商標)、Lomine(登録商標)、Pro
 tyllol(登録商標)、Visceral(登録商標)、Spasmoban(登録商
 標)、Bentyll(登録商標)、Bentyllol(登録商標))、ヒヨスチアミン(
 例えば、IB-Stat(登録商標)、Nulev(登録商標)、Levsin(登録商
 標)、Levbid(登録商標)、Levsinex Timecaps(登録商標)、
 Levsin/SL(登録商標)、Anaspaz(登録商標)、A-Spas S/L
 (登録商標)、Cystospaz(登録商標)、Cystospaz-M(登録商標)
 、Donnamar(登録商標)、Colidrops Liquid Pediatric
 (登録商標)、Gastrosed(登録商標)、Hyco Elixir(登録商
 標)、Hyosol(登録商標)、Hyospaz(登録商標)、Hyosyne(登録
 商標)、Losamine(登録商標)、Medispaz(登録商標)、Neosol
 (登録商標)、Spacol(登録商標)、Spasdel(登録商標)、Symax(
 登録商標)、Symax SL(登録商標))、ドンナタール(例えば、Donnat
 al Extentabs(登録商標))、クリジニウム(例えば、リブリウム=リブラッ
 クスと併用してクアルザン(Quarzan))、メタンテリン(例えば、バンチン(B
 anthine))、メペンゾレート(例えば、カンチル(Cantil))、ホマトロ
 ピン(例えば、ヒコダン(hycodan)、ホマピン(Homapin))、臭化プロ
 パンテリン(例えば、プロ-バンチン(Pro-Banthine))、グリコピロー
 ト(例えば、Robinul(登録商標)、Robinul Forte(登録商標))
 、スコポラミン(例えば、Transderm-Scop(登録商標)、Transde
 rm-V(登録商標))、ヒヨスチン(hyosine)-N-ブチルプロミド(例えば
 、Buscopan(登録商標))、ピレンゼピン(例えば、Gastrozepin(
 登録商標))、臭化プロパンテリン(例えば、Propanthel(登録商標))、ジ

シクロベリン（例えば、Merbentyl（登録商標））、臭化グリコピロニウム（例えば、Glycopyrrolate（登録商標））、臭化水素酸ヒヨスチン、ヒヨスチンメトブロミド、メタンテリニウム、およびオクタトロピンのような）を含めた鎮痙剤；ペパーミント油；ならびに臭化シメトロピウム、メベリン（DUSPATAL（登録商標））、DUSPATALIN（登録商標）、COLOFAC MR（登録商標）、COLOTAL（登録商標）、臭化オチロニウム（オクチロニウム（octilonium））、ピナベリウム（例えば、Dicetel（登録商標）（臭化ピナベリウム；Solvay S. A.））、Spasfon（登録商標）（水和フロログルシノール、およびトリメチルフロログルシノール）、およびトリメブチン（トリメブチンマレイン酸塩（Modulon（登録商標）を含む）のような直接平滑筋弛緩薬；それだけに限らないが、

10 本明細書に列挙したもの、ならびにアミトリプチリン（Elavil（登録商標））、デシプラミン（Norpramin（登録商標））、イミプラミン（Tofranil（登録商標））、アモキサピン（Asendin（登録商標））、ノルトリプチリンのような三環系抗うつ剤；パロキセチン（Paxil（登録商標））、フルオキセチン（Prozac（登録商標））、セルトラリン（Zoloft（登録商標））、およびシタロプラム（citalopram）（Celexa（登録商標））のような選択的セロトニン再

20 取り込み阻害剤（SSRT）；ならびにドキセピン（Sinequan（登録商標））およびトラゾドン（Desyre1（登録商標））のような他のものを含めた抗うつ剤；中枢性鎮痛剤、例えば、オピオイド受容体アゴニスト、オピオイド受容体アンタゴニスト（例えば、ナルトレキソン）；炎症性腸疾患を治療するための薬剤；クローン病および／または潰瘍性大腸炎を治療するための薬剤（例えば、アレクエル（alequel）（Enzo Biochem, Inc.；Farmingsale, NY）、抗炎症性ポリペプチドRDP58（Genzyme, Inc.；Cambridge, MA）、および

30 TRAFICET-EN（商標）（ChemoCentryx, Inc.；San Carlos, CA）；胃腸または内臓の疼痛を治療する薬剤；アドレナリン作用受容体アンタゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、およびそれだけに限らないが、本明細書に開示されるものを含むPDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤のようなcGMPレベルを増大させる薬剤（US20040121994に記載されているような）；腸に体液を出す下剤（例えば、VISICOL（登録商標）、第一リン酸ナトリウム一水和物と無水第二リン酸ナトリウムの組合せ）；コルチコトロピン放出因子（CRF）受容体アンタゴニ

40 スト（NBI-34041（Neurocrine Biosciences, San Diego, CA）、CRH9-41、アストレシン、R121919（Janssen Pharmaceutica）、CP154, 526、NBI-27914、アンタラルミン、DMP696（Bristol-Myers Squibb）、CP-316, 311（Pfizer, Inc.）、SB723620（GSK）、GW876008（Neurocrine/Glaxo Smith Kline）、ONO-2333Ms（Ono Pharmaceuticals）、TS-041（Janssen）、AG561（Novartis）、ならびにUS5,063,245、US5,861,398、US20040224964、US20040198726、US20040176400、US20040171607、US20040110815、US20040006066、およびUS20050209253に開示されたものを含む）；グルカゴン様ポリペプチド（glp-1）およびその類似体（エキセンジン-4およびGTP-010（Gastrotech Pharma A）を含む）、およびDPP-IVの阻

害剤（DPP-IVは、glp-1の不活性化を媒介する）；トフィソパム、鏡像異性的に純粋なR-トフィソパム、および医薬として許容されるこれらの塩（US20040229867）；それだけに限らないが、Dextofisopam（登録商標）（Vela Pharmaceutica）、チアネブチン（Stablon（登録商標））、およびUS6,683,072に記載された他の薬剤を含めた、ジベンゾチアゼピン型の三環系抗うつ薬；（E）-4（1,3ビス（シクロヘキシルメチル）-1,2,34,-テトラヒドロ-2,6-ジオノ（diono）-9H-プリン-8-イル）桂皮酸ノナ

50

エ

チレングリコールメチルエーテルエステル、およびWO02/067942に記載された関連化合物；胃腸障害の治療に有用な微生物を含有するプロバイオティクPROBACTRIX（登録商標）（The BioBalance Corporation；New York、NY）；それだけに限らないが、ロペラミド（イモジウム、Pepto Diarrhea）、アトロピンを有するジフェノキシレート（ロモチル（Lomotil）、ロモコット（Lomocot）、コレスチラミン（クエストラン、コリバー（Cholybar）、アトロピン（コフェノトロプ（Co-Phenotrop）、ジアルсед（Diarsed）、ジフェノキシレート、ローフェン（Lofene）、ローゲン（Logen）、ロノクス（Lonox）、ビ-アトロ（Vi-Atro）、硫酸アトロピン注射剤）、およびXifaxan（登録商標）（リファキシミン；Salix Pharmaceuticals Ltd）、TZP-201（Tranzyme Pharma Inc.）、神経アセチルコリン受容体（nAChR）遮断薬AGI-004（AGI therapeutics）、およびビスマスサブサリチレート（ペプト-ビスモル）を含めた止痢薬；それだけに限らないが、アチバン（ロラゼパム）、アルブラゾラム（Xanax（登録商標）、クロルジアゼポキシド/クリジニウム（Librium（登録商標）、Librax（登録商標）、クロナゼパム（Klonopin（登録商標）、クロラゼパート（Tranxene（登録商標）、ジアゼパム（Valium（登録商標）、エスタゾラム（ProSom（登録商標）、フルラゼパム（Dalmane（登録商標）、オキサゼパム（Serax（登録商標）、プラゼパム（Centrax（登録商標）、テマゼパム（Restoril（登録商標）、トリアゾラム（Halcion（登録商標）、Bedelix（登録商標）（モンモリロナイトバイデライト（beidellitic）；Ipsen Ltd）、Solvay SLV332（ArQuie Inc）、YKP（SK Pharma）、アシマドリン（Tioga Pharmaceuticals/Merck）、AGI-003（AGI Therapeutics）を含めた抗不安薬；US20060040950に記載されたものを含めたニューロキニンアンタゴニスト；US7,002,015に記載されたものを含めたカリウムチャンネルモジュレーター；セロトニンモジュレーターAZD7371（AstraZeneca Pic）；M3ムスカリン様受容体アンタゴニスト、例えば、ダリフェナシン（エナブレックス（Enablex）；Novartis AG）、およびザミフェナシン（Pfizer）など；それだけに限らないが、乳酸菌、カモミールティー、月見草油、茴香の種子、ヨモギ、ヒレハリソウ、およびUS6923992におけるようなBa-o-Ji-Wan（マグノロール、ホノキオール、インペラトリン、およびイソインペラトリン）の化合物を含めたハーブ療法および自然療法；ならびにEPO1550443に記載されたような過敏性腸症候群を治療するための、リシンを含む組成物および抗ストレス剤が挙げられる。

【0113】

インスリンおよびインスリン調節剤

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

【0114】

本明細書に記載されるG C R Aペプチドは、投与すると被験体のインスリン作用またはレベルをブーストすることができる薬剤、例えば、グリピジドおよび/またはロシグリタゾンとともに併用療法で使用することもできる。本明細書に記載されるポリペプチドおよびアゴニストは、S Y M L I N（登録商標）（酢酸プラムリンチド）およびE x e n a t i d e（登録商標）（合成エキセンジン - 4；39アミノ酸のポリペプチド）とともに併用療法（c o m b i t h e r a p y）で使用する事ができる。

【0115】

術後イレウスを治療するための薬剤

本明細書に記載されるG C R Aペプチドは、術後イレウスおよび他の障害を治療するのに使用される薬剤（例えば、E n t e r e g（商標）（アルビモバン；以前はアドロー（a d o l o r）/ A D L 8 - 2 6 9 8と呼ばれていた）、コニバブタン、およびU S 6 , 6 4 5 , 9 5 9に記載された関連薬剤）とともに併用療法で使用する事もできる。

10

【0116】

降圧剤

本明細書に記載されるG C R Aペプチドは、それだけに限らないが：（1）クロルタリドン、クロルチアジド（c h l o r t h i a z i d e）、ジクロロフェナミド（d i c h l o r o p h e n a m i d e）、ヒドロフルメチアジド、インダバミド、ポリチアジド、およびヒドロクロロチアジドを含めたチアジドなどの利尿薬；ループ利尿薬、例えば、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、およびトルセミド；カリウム保持性剤（p o t a s s i u m s p a r i n g a g e n t）、例えば、アミロリド、およびトリウムテレ
 ン；炭酸脱水酵素阻害剤、浸透圧剤（o s m o t i c）（グリセリンなど）、およびアルドステロンアンタゴニスト、例えば、スピロノラクトン、エピレノン（e p i r e n o n e）；（2） - アドレナリン作用遮断薬、例えば、アセプトロール、アテノロール、ベ
 タキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、エスモロール、インデノロール、メトプロロール（m e t a p r o l o l）、ナドロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロ
 パノロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロール、およびチモロールなど；（3）カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、
 バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、
 エホニジピン、フェロジピン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、
 レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモデピン（n i m o d e p i n e）、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、およびベラ
 パミルなど；（4）アンギオテンシン変換酵素（A C E）阻害剤、例えば、ベナゼプリル
 ；カプトプリル；セラナプリル；シラザプリル；デラプリル；エナラプリル；エナロプリル
 ；ホシノプリル；イミダプリル；リシノプリル；ロシノプリル；モエキシプリル；キナ
 プリル；キナプリラト；ラミプリル；ペリンドプリル；ペリンドロプリル；クアニプリル
 （q u a n i p r i l）；スピラプリル；テノカプリル（t e n o c a p r i l）；トラ
 ンドラプリル、およびゾフェノプリルなど；（5）中性エンドペプチダーゼ阻害剤、例
 えば、オマパトリラト、カドキサトリル、およびエカドトリル、フォシドトリル、サムパト
 リラト、A V E 7 6 8 8、E R 4 0 3 0など；（6）エンドセリンアンタゴニスト、例
 えば、テゾセンタン、A 3 0 8 1 6 5、およびY M 6 2 8 9 9など；（7）血管拡張剤、例
 えば、ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、およびニコチニルアルコールなど；（8）アンギオテンシンI I受容体アンタゴニスト、例えば、アプロサルタン（a p r o s a r t a n）、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、プラトサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、およびE X P - 3 1 3 7、F I 6 8 2 8 K、およびR N H 6 2 7 0など；（9） / アドレナリン作用遮断薬、例えば、ニブラジロール、アロチノロール、およびアモスラロールなど；（10） 1遮断薬、例えば、テラゾシン、ウラビジル、ブラゾシン、タムスロシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、W H P 1 6 4、およびX E N O 1 0など；（11） 2アゴニスト、例えば、ロフェキシジン、チアメニジ

20

30

40

50

ン、モキシニジン、リルメニジン、およびグアナベンズ (guanobenz) など； (12) アルドステロン阻害剤など；ならびに (13) WO 03 / 030833 に開示されているものなどのアンギオテンシン - 2 - 結合剤を含めた降圧剤とともに併用療法で使用する事ができる。本明細書に記載されるポリペプチドおよびアゴニストと併用して使用する事ができる特定の降圧剤として、それだけに限らないが：利尿薬、例えば、チアジド (例えば、クロルタリドン、シクロチアジド (CAS RN 2259-96-3)、クロロチアジド (CAS RN 72956-09-3、これは、US 2809194 に開示されたように調製することができる)、ジクロロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、ポリチアジド、ベンドロフルメチアジド (bendroflumethazide)、メチクロチアジド (methychlothazide)、ポリチアジド、トリクロルメチアジド (trichlormethazide)、クロルタリドン、インダパミド、メトラゾン、キネタゾン、アルチアジド (CAS RN 5588-16-9、これは、英国特許第 902,658 号に開示されたように調製することができる)、ベンズチアジド (CAS RN 91-33-8、これは、US 3108097 に開示されたように調製することができる)、ブチアジド (これは、英国特許第 861,367 号に開示されたように調製することができる)、およびヒドロクロロチアジド)、ループ利尿薬 (例えば、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、およびトラセミド)、カリウム保持性剤 (例えば、アミロリド、およびトリウムテレン (CAS 番号 396-01-0))、ならびにアルドステロンアンタゴニスト (例えば、スピロノラクトン (CAS 番号 52-01-7)、エプレレノンなど) など； - アドレナリン作用遮断薬、例えば、アミオダロン (コルダロン、パセロン (Paceron))、塩酸ブノロール (CAS RN 31969-05-8、Parke-Davis)、アセプトロール (±N-[3-アセチル-4-[2-ヒドロキシ-3-[(1-メチルエチル)アミノ]プロポキシ]フェニル]-ブタンアミド、または (±)-3'-アセチル-4'-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]ブチルアニリド)、塩酸アセプトロール (例えば、Sectral (登録商標)、Wyeth-Ayerst)、塩酸アルブレノロール (CAS RN 13707-88-5 オランダ特許出願第 6,605,692 号を参照)、アテノロール (例えば、Tenormin (登録商標)、AstraZeneca)、塩酸カルテオロール (例えば、Cartrol (登録商標)、Filmstab (登録商標)、Abbott)、塩酸セリプロロール (CAS RN 57470-78-7、US 4034009 中のものも参照)、塩酸セタモロール (CAS RN 77590-95-5、US 4059622 も参照)、塩酸ラベタロール (例えば、Normodyne (登録商標)、Schering)、塩酸エスモロール (例えば、Brevibloc (登録商標)、Baxter)、塩酸レボベタキソロール (例えば、Betaxon (商標) 懸濁点眼剤、Alcon)、塩酸レボブノロール (例えば、CCAP (登録商標) Compliance Cap, Allergan とともに Betagan (登録商標)、Liquifilm (登録商標))、ナドロール (例えば、Nadolol、Mylan)、プラクトロール (CAS RN 6673-35-4、US 3408387 も参照)、塩酸プロプラノロール (CAS RN 318-98-9)、塩酸ソタロール (例えば、Betapace AF (商標)、Berlex)、チモロール (2-プロパノール、1-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-3-[[4-(4-モルホリニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]オキシ]-、半水化物、(S)-、CAS RN 91524-16-2)、チモロールマレエート (S)-1-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-3-[[4-(4-モルホリニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]オキシ]-2-プロパノール (Z)-2-ブテンジオエート (1:1) 塩、CAS RN 26921-17-5)、ピソプロロール (2-プロパノール、1-[4-[[2-(1-メチルエトキシ)エトキシ]-メチル]フェノキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-、(±)、CAS RN 66722-44-9)、ピソプロロールフマレート ((±)-1-[4-[[2-(1-メチルエトキシ)エトキシ]メチル]フェノキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-2-プロパノール (E)-2-ブテンジオエート (2:

1) (塩)、例えば、Zebeta (商標)、Lederle Consumer など)、ネビパロール (2H - 1 - ベンゾピラン - 2 - メタノール、' - [イミノビス (メチレン)] ビス [6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ -、CAS RN 99200 - 09 - 6 米国特許第 4, 654, 362 号も参照)、シクロプロロールヒドロクロリド (2 - プロパノール, 1 - [4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) エトキシ] フェノキシ] - 3 - [1 - メチルエチル) アミノ] -、ヒドロクロリド、A. A. S. RN 63686 - 79 - 3 のような)、デキスプロブラノールヒドロクロリド (2 - プロパノール, 1 - [1 - メチルエチル (ethy)) - アミノ] - 3 - (1 - ナフタレニルオキシ) - ヒドロクロリド (CAS RN 13071 - 11 - 9)、ジアセトロールヒドロクロリド (アセトアミド, N - [3 - アセチル - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチル - エチル) アミノ] プロボキシ] [フェニル] -、一塩酸塩 CAS RN 69796 - 04 - 9)、ジレパロールヒドロクロリド (ベンズアミド, 2 - ヒドロキシ - 5 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [1 - メチル - 3 - フェニルプロピル) アミノ] エチル] -、一塩酸塩、CAS RN 75659 - 08 - 4)、エキサプロロールヒドロクロリド (2 - プロパノール, 1 - (2 - シクロヘキシルフェノキシ) - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] -、ヒドロクロリド CAS RN 59333 - 90 - 3)、フレストロールスルフェート (安息香酸, 2 - フルオロ (fluoro) -、3 - [[2 - [アミノカルボニル) アミノ] - ジメチルエチル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピルエステル、(+) - スルフェート (1:1) (塩)、CAS RN 88844 - 73 - 9; メタロールヒドロクロリド (メタンスルホンアミド, N - [4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) プロピル] フェニル] -、一塩酸塩 CAS RN 7701 - 65 - 7)、メトプロロール 2 - プロパノール, 1 - [4 - (2 - メトキシエチル) フェノキシ] - 3 - [1 - メチルエチル) アミノ] -; CAS RN 37350 - 58 - 6)、メトプロロールタルトレート (2 - プロパノール, 1 - [4 - (2 - メトキシエチル) フェノキシ] - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] -、例えば、Lopressor (登録商標)、Novartis など)、パマトロールスルフェート (カルバミン酸, [2 - [4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] プロボキシ] フェニル] - エチル] -、メチルエステル、(±) スルフェート (塩) (2:1)、CAS RN 59954 - 01 - 7)、ペンブトロールスルフェート (2 - プロパノール, 1 - (2 - シクロペンチルフェノキシ) - 3 - [1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] 1, (S) -、スルフェート (2:1) (塩)、CAS RN 38363 - 32 - 5)、プラクトロール (アセトアミド, N - [4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - プロボキシ] フェニル] -、CAS RN 6673 - 35 - 4;) チプレノロールヒドロクロリド (プロパノール, 1 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 3 - [2 - (メチルチオ) - フェノキシ] -、ヒドロクロリド, (±)、CAS RN 39832 - 43 - 4)、トラモロール (ベンズアミド, 4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルフェノキシ) - プロピル] アミノ] エトキシ] -、CAS RN 38103 - 61 - 6)、ボピンドロール、インデノロール、ピンドロール、プロパノロール、テルタトロール、およびチリソロールなど; カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピン (3 - エチル - 5 - メチル - 2 - (2 - アミノエトキシメチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 3, 5 - ピリジンジカルボキシレートベンゼンスルホネート、例えば、Norvasc (登録商標)、Pfizer など)、クレンチアゼムマレエート (1, 5

ベンゾチアゼピン - 4 (5H) - オン, 3 - (アセチルオキシ) - 8 - クロロ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - (2S - cis) -、(Z) - 2 - プテンジオエート (1:1)、US 4567195 も参照)、イスラジピン (3, 5 - ピリジンジカルボン酸, 4 - (4 - ベンゾフラザニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル -、メチル 1 - メチルエチルエステル, (±) - 4

(4 - ベンゾフラザニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 3, 5 - ピリジンジカルボキシレート、US 4 4 6 6 9 7 2 も参照) ; ニモジピン (イソプロピル (2 - メトキシエチル) 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 3, 5 - ピリジン - ジカルボキシレート、例えば Nimotop (登録商標)、Bayer など)、フェロジピン (エチルメチル 4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 3, 5 - ピリジンジカルボキシレート - 、例えば Plendil (登録商標) 持続放出、AstraZeneca LP など)、ニルバジピン (3, 5 - ピリジンジカルボン酸, 2 - シアノ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 4 - (3 - ニトロフェニル) - , 3 - メチル 5 - (1 - メチルエチル) エステル、US 3 7 9 9 9 3 4 も参照)、ニフェジピン (3, 5 - ピリジンジカルボン酸, 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - ニトロフェニル) - , ジメチル エステル、例えば、Procordia XL (登録商標) 持続放出錠剤、Pfizer など)、ジルチアゼムヒドロクロリド (1, 5 - ベンゾチアゼピン - 4 (5H) - オン, 3 - (アセチルオキシ) - 5 [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2, - 3 - ジヒドロ - 2 (4 - メトキシフェニル) - , 一塩酸塩, (+) - cis - 、例えば、Tiazac (登録商標)、Forest など)、ベラパミルヒドロクロリド (ベンゼンアセトロニトリル, () - [[3 - [[2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] メチルアミノ] プロピル] - 3, 4 - ジメトキシ - () - (1 - メチルエチル) ヒドロクロリド、例えば、Isoptin (登録商標) SR、Knoll Labs など)、テルジピンヒドロクロリド (3, 5 - ピリジンジカルボン酸, 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] 4 - [2 - [(1E) - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 3 - オキソ - 1 - プロペニル] フェニル] - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - , ジエチル エステル, 一塩酸塩) CAS RN 108700 - 03 - 4)、ベルホスジル (ホスホン酸, [2 - (2 - フェノキシエチル) - 1, 3 - プロパン - ジイル] ビス - , テトラブチル エステル CAS RN 103486 - 79 - 9)、ホステジル (ホスホン酸, [[4 - (2 - ベンゾチアゾリル) フェニル] メチル] - , ジエチル エステル CAS RN 75889 - 62 - 2)、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン、クレビジピン、エホニジピン、ガロパミル、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、モナテピルマレエート (1 - ピペラジンプタンアミド, N - (6, 11 - ジヒドロジベンゾ (b, e) チエピン - 11 - イル) ₄ - (4 - フルオロフェニル) - , (+) - , (Z) - 2 - プテンジオエート (1 : 1) (±) - N - (6, 11 - ジヒドロジベンゾ (b, e) チエピン - 11 - イル) - 4 - (p - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジンプチルアミドマレエート (1 : 1) CAS RN 132046 - 06 - 1)、ニカルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピンなど ;

のベシル酸塩 ; ミベフラジルなどの T - チャネルカルシウムアンタゴニスト ; アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、例えば、ベナゼプリル、ベナゼプリルヒドロクロリド (3 - [[1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニル - (1S) - プロピル] アミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1H - 1 - (3S) - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸一塩酸塩、例えば、Lotrel (登録商標)、Novartis など)、カプトプリル (1 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプロピオニル] - 1 - プロリン、例えば、カプトプリル、Mylan、CAS RN 62571 - 86 - 2 など、およびその他 US 4 0 4 6 8 8 9 に開示されたもの)、セラナプリル (およびその他 US 4 4 5 2 7 9 0 に開示されたもの)、セタプリル (アラセプリル、Dainippon、Eur. Therap. Res. 39 巻 : 671 頁 (1986 年) ; 40 巻 : 543 頁 (1986 年) に開示)、J. Cardiovasc. Pharmacol. 9 巻 : 39 頁 (1987 年) に開示のシラザプリル (Hoffman - La Roche)、インダラプリル (デラプリルヒドロクロリド (2H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 7 - スルホンアミド, 3 - ビシクロ [2.2.1] ヘプト - 5 - エン - 2 - イル - 6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - , 1, 1 - ジオキシド CAS RN 2259 - 96 - 3) ; US 4 3 8 5 0 5 1 に開示)、エナラプリル (およびその他 US 4 3 7 4 8 2 9 に開示さ

れたもの)、エナロプリル、エナロプリラト、ホシノプリル、((L-プロリン, 4-シクロヘキシル-1-[[[2-メチル-1-(1-オキソプロボキシ)プロボキシ](4-フェニルブチル)ホスフィニル]アセチル]-, ナトリウム塩、例えば、モノプリル、Bristol-Myers Squibbなど、およびその他US 4 168 267に開示されたもの)、ホシノプリルナトリウム(L-プロリン, 4-シクロヘキシル-1-[[(R)-[(1S)-2-メチル-1-(1-オキソプロボキシ)プロボキシ(propox))、イミダプリル、インドラプリル(Schering, J. Cardiovasc. Pharmacol. 5巻: 643、655頁(1983年)に開示)、リシノプリル(Merck)、ロシノプリル、モエキシプリル、モエキシプリルヒドロクロリド(3-イソキノリンカルボン酸, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]-1, -2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-, 一塩酸塩, (3S)- CAS RN 82586-52-5)、キナプリル、キナプリラト、EP 79022およびCurr. Ther. Res. 40巻: 74頁(1986年)に開示のラミプリル(Hoechst)、ペリンドプリルエルブミン(2S, 3aS, 7aS-1-[(S)-N-[(S)-1-カルボキシブチル]アラニル]ヘキサヒドロ^Δ-インドリンカルボン酸, 1-エチルエステル、tert-ブチルアミン(1:1)を有する化合物、例えば、Aceton(登録商標)、Solvayなど)、ペリンドプリル(Servier, Eur. J. clin. Pharmacol. 31巻: 519頁(1987年)に開示)、クアニプリル(US 4344949に開示)、スピラプリル(Schering, Acta. Pharmacol. Toxicol. 59巻(補遺5): 173頁(1986年)に開示)、テノカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリル(およびその他US 4316906に開示されたもの)、レンチアプリル(フェンチアプリル、Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10巻: 131頁(1983年)に開示)、ピボプリル、YS980、テプロチド(Bradynkinin増強剤BPP9a CAS RN 35115-60-7)、BRL 36,378(Smith Kline Beecham、EP80822およびEP60668を参照)、MC-838(Chugai, CA. 102: 72588vおよびJap. J. Pharmacol. 40巻: 373頁(1986年)を参照)、CGS 14824(Ciba-Geigy、3-([1-エトキシカルボニル-3-フェニル-(1S)-プロピル]アミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-(3S)-ベンゾアゼピン-1酢酸HCl、英国特許第2103614号を参照)、CGS 16,617(Ciba-Geigy、3(S)-[[[(1S)-5-アミノ-1-カルボキシペンチル]アミノ]-2, 3, 4, -5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-エタン酸、US 4473575を参照)、Ru 44570(Hoechst, Arzneimittelforschung 34巻: 1254頁(1985年)を参照)、R 31-2201(Hoffman-La Roche FEBS Lett. 165巻: 201頁(1984年)を参照)、CI925(Pharmacologist 26巻: 243、266頁(1984年))、WY-44221(Wyeth, J. Med. Chem. 26巻: 394頁(1983年)を参照)、およびその他US 2003006922(段落28)、US 4337201、US 4432971(ホスホンアミデート)に開示されたもの; 中性エンドペプチダーゼ阻害剤(オマパトリラト(Vanlev(登録商標))など)、CGS 30440、カドキサトリルおよびエカドトリル、ファシドトリル(アラドトリルまたはアラトリオプリルとしても公知)、サムパトリラト、ミキサンプリル、およびゲモパトリラト、AVE7688、ER4030、ならびにUS 5362727、US 5366973、US 5225401、US 4722810、US 5223516、US 4749688、US 5552397、US 5504080、US 5612359、US 5525723、EP0599444、EP0481522、EP0599444、EP0595610、EP0534363、EP534396、EP534492、EP0629627に開示されたもの; エンドセリンアンタゴニスト、例えば、

テゾセンタン、A 3 0 8 1 6 5、および Y M 6 2 8 9 9 など；血管拡張剤、例えば、ヒド
 ララジン（アプレソリン）、クロニジン（クロニジンヒドロクロリド（1 H - イミダゾー
 ル - 2 - アミン，N - （2，6 - ジクロロフェニル）4，5 - ジヒドロ - ，一塩酸塩 C
 A S R N 4 2 0 5 - 9 1 - 8）、カタプレス、ミノキシジル（ロニテン）、ニコチニ
 ルアルコール（ロニアコール）、ジルチアゼムヒドロクロリド（1，5 - ベンゾチアゼピ
 ン - 4（5 H） - オン，3 - （アセチルオキシ） - 5 [2 - （ジメチルアミノ）エチル]
 - 2， - 3 - ジヒドロ - 2（4 - メトキシフェニル） - ，一塩酸塩，（+） - c i s、例
 えば、T i a z a c（登録商標）、F o r e s t など）、イソソルビドジニトレート（1
 ，4：3，6 - ジアンヒドロ - D - グルシトール 2，5 - ジニトレート例えば、I s o r
 d i l（登録商標）T i t r a d o s e（登録商標）、W y e t h - A y e r s t など） 10
 、ソソルビドモノニトレート（1，4：3，6 - ジアンヒドロ - D - グルシトール（g l
 u c i t o） - 1，5 - ニトレート、有機ニトレート、例えば、I s m o（登録商標）、
 W y e t h - A y e r s t など）、ニトログリセリン（2，3プロパントリオールトリニ
 トレート、例えば、N i t r o s t a t（登録商標）P a r k e - D a v i s など）、ベ
 ラパミルヒドロクロリド（ベンゼンアセトニトリル，（±） - （ ） [3 - [[2 - （3
 ，4ジメトキシフェニル）エチル] メチルアミノ] プロピル] - 3，4 - ジメトキシ - （
 ） - （1 - メチルエチル）ヒドロクロリド、例えば、C o v e r a H S（登録商標）
 持続放出、S e a r l e など）、クロモナル（U S 3 2 8 2 9 3 8 に開示の通りに調製す
 ることができる）、クロニテート（A n n a l e n 1 8 7 0 1 5 5）、ドロブレニル
 アミン（D E 2 5 2 1 1 1 3 に開示の通りに調製することができる）、リドフラジン（U
 S 3 2 6 7 1 0 4 に開示の通りに調製することができる）；プレニラミン（U S 3 1 5 2
 1 7 3 に開示の通りに調製することができる）、プロパチルニトレート（仏国特許第 1，
 1 0 3，1 1 3 号に開示の通りに調製することができる）、ミオフラジンヒドロクロリド
 （1 - ピペラジンアセトアミド，3 - （アミノカルボニル）₄ - [4，4 - ビス（4 - フ
 ルオロフェニル）ブチル] - N - （2，6 - ジクロロフェニル） - ，二塩酸塩 C A S
 R N 8 3 8 9 8 - 6 7 - 3）、ミキシジン（ベンゼンエタンアミン，3，4 - ジメトキシ
 シ - N - （1 - メチル - 2 - ピロリジニリデン） - ピロリジン，2 - [（3，4 - ジメト
 キシフェネチル）イミノ] - 1 - メチル - 1 - メチル - 2 - [（3，4 - ジメトキシフェ
 ネチル）イミノ]ピロリジン C A S R N 2 7 7 3 7 - 3 8 - 8）、モルシドミン（
 1，2，3 - オキサジアゾリウム，5 - [（エトキシカルボニル）アミノ] - 3 - （4 -
 モルホリニル） - ，分子内塩 C A S R N 2 5 7 1 7 - 8 0 - 0）、イソソルビドモ
 ノニトレート（D - グルシトール，1，4：3，6 - ジアンヒドロ - ，5 - ニトレート
 C A S R N 1 6 0 5 1 - 7 7 - 7）、エリトリチルテトラニトレート（1，2，3，
 4 - ブタンテトラール，テトラニトレート，（2 R，3 S） - r e l - C A S R N
 7 2 9 7 - 2 5 - 8）、クロニトレート（1，2 - プロパンジオール，3 - クロロ - ，ジ
 ニトレート（7 C I、8 C I、9 C I） C A S R N 2 6 1 2 - 3 3 - 1）、ジピリ
 ダモールエタノール，2，2'，2''，2''' - [（4，8 - ジ - 1 - ピペリジニルピリ
 ミド [5，4 - d] ピリミジン - 2，6 - ジイル）ジニトリロ]テトラキス - C A S
 R N 5 8 - 3 2 - 2）、ニコランジル（C A S R N 6 5 1 4 1 - 4 6 - 0 3 - ）、
 ピリジンカルボキサミド（N - [2 - （ニトロオキシ）エチル] - ニソルジピン 3，5 -
 ピリジンジカルボン酸，1，4 - ジヒドロ - 2，6 - ジメチル - 4 - （2 - ニトロフェニ
 ル） - ，メチル 2 - メチルプロピルエステル C A S R N 6 3 6 7 5 - 7 2 - 9）、
 ニフェジピン 3，5 - ピリジンジカルボン酸，1，4 - ジヒドロ - 2，6 - ジメチル -
 4 - （2 - ニトロフェニル） - ，ジメチルエステル C A S R N 2 1 8 2 9 - 2 5 -
 4）、ベルヘキシリンマレエート（ピペリジン，2 - （2，2 - ジシクロヘキシルエチル
 ） - ，（2 Z） - 2 - プテンジオエート（1：1） C A S R N 6 7 2 4 - 5 3 - 4
 ）、オクスプレノロールヒドロクロリド（2 - プロパノール，1 - [（1 - メチルエチル
 ）アミノ] - 3 - [2 - （2 - プロペニルオキシ）フェノキシ] - ，ヒドロクロリド C
 A S R N 6 4 5 2 - 7 3 - 9）、ペントリニトロール（1，3 - プロパンジオール，
 2，2 - ビス [（ニトロオキシ）メチル] - ，モノニトレート（エステル） C A S R 40
 50

N 1607 - 17 - 6)、ベラパミル(ベンゼンアセトニトリル, - [3 - [[2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)エチル] - メチルアミノ]プロピル] - 3, 4 - ジメトキシ - (1 - メチルエチル) - CAS RN 52 - 53 - 9)など; アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、例えば、アプロサルタン、ゾラサルタン、オルメサルタン、プラトサルタン、FI6828K、RNH6270、カンデサルタン(1H - ベンゾイミダゾール - 7 - カルボン酸, 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) [1, 1' - ビフェニル] 4 - イル]メチル] - CAS RN 139481 - 59 - 7)、カンデサルタンシレキセチル((+/-) - 1 - (シクロヘキシルカルボニルオキシ)エチル - 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] - 1H - ベンゾイミダゾールカルボキシレート、CAS RN 145040 - 37 - 5、US5703110およびUS5196444)、エプロサルタン(3 - [1 - 4 - カルボキシフェニルメチル) - 2 - n - ブチル - イ

ミダゾール - 5 - イル] - (2 - チエニルメチル)プロペン酸、US5185351およびUS5650650)、イルベサルタン(2 - n - ブチル - 3 - [[2' - (1h - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル]メチル]1, 3 - ジアザスピロ(diazaspiro) [4, 4]ノン - 1 - エン - 4 - オン、US5270317およびUS5352788)、ロサルタン(2 - N - ブチル - 4 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチル - 1 - [(2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - メチル]イミダゾール, カリウム塩、US5138069、US5153197およびUS5128355)、タソサルタン(5, 8 - ジヒドロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) [1, r - ビフェニル] 4 - イル)メチル] - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 7 (6H) - オン、US5149699)、テルミサルタン(4' - [(1, 4 - ジメチル - 2' - プロピル - (2, 6' - ビ - 1H - ベンゾイミダゾール) - r - イル)] - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボン酸、CAS RN 144701 - 48 - 4、US5591762)、ミルファサルタン、アビテサルタン、バルサルタン(Diovane(登録商標)(Novartis)、(S) - N - バレリル - N - [[2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル]メチル]バリン、US5399578)、EXP - 3137(2 - N - ブチル - 4 - クロロ - 1 - [(2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - メチル]イミダゾール - 5 - カルボン酸、US5138069、US5153197およびUS5128355)、3 - (2' - (テトラゾール - 5 - イル) - 1, r - ビフェン - 4 - イル)メチル - 5, 7 - ジメチル - 2 - エチル - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン、4' [2 - エチル - 4 - メチル - 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル] - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - メチル] - 1, r - ビフェニル] - 2 - カルボン酸、2 - ブチル - 6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 2 - [2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イルメチル]キナゾリン(guinazolin) - 4 (3H) - オン、3 - [2' - カルボキシビフェニル - 4 - イル)メチル] - 2 - シクロプロピル - 7 - メチル - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン、2 - ブチル - 4 - クロロ - 1 - [(2' - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル)メチル]イミダゾール - カルボン酸、2 - ブチル - 4 - クロロ - 1 - [[2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル]メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 - 1 - (エトキシカルボニル - オキシ)エチルエステルカリウム塩、二カリウム2 - ブチル - 4 - (メチルチオ) - 1 - [[2 - [[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ] - スルホニル] (1, 1' - ビフェニル) - 4 - イル]メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート、メチル - 2 - [[4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - オキソ - 5 - [[2' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル]メチル] - 1 - (6H) - ピリミジニル]メチル] - 3 - チオフェンカルボキシレート、5 - [(3, 5 - ジブチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

- 1 - イル)メチル] - 2 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルフェニル)] ピリジン、6 - ブチル - 2 - (2 - フェニルエチル) - 5 [[2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - メチル] ピリミジン - 4 - (3 H) - オン D , L リシン塩、5 - メチル - 7 - n - プロピル - 8 - [[2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - [1 , 2 , 4] - トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 (3 H) - オン、2 , 7 - ジエチル - 5 - [[2 ' - (5 - テトラゾリル (t e t r a z o l y)) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 5 H - ピラゾロ [1 , 5 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾールカリウム塩、2 - [2 - ブチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - [2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 - ビフェニルメチル] - 3 H - イミダゾール [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - イルメチル] 安息香酸 , エチルエステル , カリウム塩、3 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [[2 ' (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ] ピリジン、2 - エトキシ - 1 - [[2 ' - (5 - オキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 7 - カルボン酸、1 - [N - (2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル - メチル) - N - パレロリルアミノメチル) シクロペンタン - 1 - カルボン酸、7 - メチル - 2 n - プロピル - 3 - [[2 ' 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - 6] ピリジン、2 - [5 - [(2 - エチル - 5 , 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - キノリニル] ナトリウムベンゾエート、2 - ブチル - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - 3 - [[2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ピリジン、2 - [[[2 - ブチル - 1 - [(4 - カルボキシフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] メチル] アミノ] 安息香酸テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ピリミジン - 6 - オン、4 (S) - [4 - (カルボキシメチル) フェノキシ] - N - [2 (R) - [4 - (2 - スルホベンズアミド) イミダゾール - 1 - イル] オクタノイル] - L - プロリン、1 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - ブチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 3 - [[6 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 3 - ピリジニル] メチル] - 2 H - イミダゾール - 2 - オン、5 , 8 - エタノ - 5 , 8 - ジメチル - 2 - n - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - [[2 ' (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 1 H , 4 H - 1 , 3 , 4 a , 8 a - テトラザシクロペンタナフタレン - 9 - オン、4 - [1 - [2 ' - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチルアミノ] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - トリフィルキナゾリン、2 - (2 - クロロベンゾイル) イミノ - 5 - エチル - 3 - [2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾリン、2 - [5 - エチル - 3 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル - 1 , 3 , 4 - チアゾリン - 2 - イリデン] アミノカルボニル - 1 - シクロペンテンカルボン酸ニカリウム塩、および 2 - ブチル - 4 - [N - メチル - N - (3 - メチルククロトノイル) アミノ] - 1 - [[2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 1 H - イミダゾール (i m i d z o l e) - 5 - カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシエチルエステルなど、特許刊行物 E P 4 7 5 2 0 6、E P 4 9 7 1 5 0、E P 5 3 9 0 8 6、E P 5 3 9 7 1 3、E P 5 3 5 4 6 3、E P 5 3 5 4 6 5、E P 5 4 2 0 5 9、E P 4 9 7 1 2 1、E P 5 3 5 4 2 0、E P 4 0 7 3 4 2、E P 4 1 5 8 8 6、E P 4 2 4 3 1 7、E P 4 3 5 8 2 7、E P 4 3 3 9 8 3、E P 4 7 5 8 9 8、E P 4 9 0 8 2 0、E P 5 2 8 7 6 2、E P 3 2 4 3 7 7、E P 3 2 3 8 4 1、E P 4 2 0 2 3 7、E P 5 0 0 2 9 7、E P 4 2 6 0 2 1、E P 4 8 0 2 0 4、E P 4 2 9 2 5 7、E P 4 3 0 7 0 9、E P 4 3 4 2 4 9、E P 4 4 6 0 6 2、E P 5 0 5 9 5 4、E P 5 2 4 2 1 7、E P 5 1 4 1 9 7、E P 5 1 4 1 9 8、E P 5 1 4 1 9 3、E P 5 1 4 1 9 2、E P 4 5 0 5 6 6、E P 4 6 8 3 7 2、E P 4 8 5 9 2 9、E P 5 0 3 1 6 2、E P 5 3 3 0 5 8、E P 4 6 7 2 0 7、E P 3 9 9 7 3 1、E P 3 9 9 7 3 2、E P 4 1 2 8 4 8、E P 4 5 3 2 1 0、E P 4 5 6 4 4 2、E P

4 7 0 7 9 4、EP 4 7 0 7 9 5、EP 4 9 5 6 2 6、EP 4 9 5 6 2 7、EP 4 9 9 4
1 4、EP 4 9 9 4 1 6、EP 4 9 9 4 1 5、EP 5 1 1 7 9 1、EP 5 1 6 3 9 2、E
P 5 2 0 7 2 3、EP 5 2 0 7 2 4、EP 5 3 9 0 6 6、EP 4 3 8 8 6 9、EP 5 0 5
8 9 3、EP 5 3 0 7 0 2、EP 4 0 0 8 3 5、EP 4 0 0 9 7 4、EP 4 0 1 0 3 0、
EP 4 0 7 1 0 2、EP 4 1 1 7 6 6、EP 4 0 9 3 3 2、EP 4 1 2 5 9 4、EP 4 1
9 0 4 8、EP 4 8 0 6 5 9、EP 4 8 1 6 1 4、EP 4 9 0 5 8 7、EP 4 6 7 7 1 5
、EP 4 7 9 4 7 9、EP 5 0 2 7 2 5、EP 5 0 3 8 3 8、EP 5 0 5 0 9 8、EP 5
0 5 1 1 1、EP 5 1 3、9 7 9、EP 5 0 7 5 9 4、EP 5 1 0 8 1 2、EP 5 1 1 7
6 7、EP 5 1 2 6 7 5、EP 5 1 2 6 7 6、EP 5 1 2 8 7 0、EP 5 1 7 3 5 7、E
P 5 3 7 9 3 7、EP 5 3 4 7 0 6、EP 5 2 7 5 3 4、EP 5 4 0 3 5 6、EP 4 6 1 10
0 4 0、EP 5 4 0 0 3 9、EP 4 6 5 3 6 8、EP 4 9 8 7 2 3、EP 4 9 8 7 2 2、
EP 4 9 8 7 2 1、EP 5 1 5 2 6 5、EP 5 0 3 7 8 5、EP 5 0 1 8 9 2、EP 5 1
9 8 3 1、EP 5 3 2 4 1 0、EP 4 9 8 3 6 1、EP 4 3 2 7 3 7、EP 5 0 4 8 8 8
、EP 5 0 8 3 9 3、EP 5 0 8 4 4 5、EP 4 0 3 1 5 9、EP 4 0 3 1 5 8、EP 4
2 5 2 1 1、EP 4 2 7 4 6 3、EP 4 3 7 1 0 3、EP 4 8 1 4 4 8、EP 4 8 8 5 3
2、EP 5 0 1 2 6 9、EP 5 0 0 4 0 9、EP 5 4 0 4 0 0、EP 0 0 5 5 2 8、EP
0 2 8 8 3 4、EP 0 2 8 8 3 3、EP 4 1 1 5 0 7、EP 4 2 5 9 2 1、EP 4 3 0 3
0 0、EP 4 3 4 0 3 8、EP 4 4 2 4 7 3、EP 4 4 3 5 6 8、EP 4 4 5 8 1 1、E
P 4 5 9 1 3 6、EP 4 8 3 6 8 3、EP 5 1 8 0 3 3、EP 5 2 0 4 2 3、EP 5 3 1
8 7 6、EP 5 3 1 8 7 4、EP 3 9 2 3 1 7、EP 4 6 8 4 7 0、EP 4 7 0 5 4 3、20
EP 5 0 2 3 1 4、EP 5 2 9 2 5 3、EP 5 4 3 2 6 3、EP 5 4 0 2 0 9、EP 4 4
9 6 9 9、EP 4 6 5 3 2 3、EP 5 2 1 7 6 8、EP 4 1 5 5 9 4、WO 9 2 / 1 4 4
6 8、WO 9 3 / 0 8 1 7 1、WO 9 3 / 0 8 1 6 9、WO 9 1 / 0 0 2 7 7、WO 9 1
/ 0 0 2 8 1、WO 9 1 / 1 4 3 6 7、WO 9 2 / 0 0 0 6 7、WO 9 2 / 0 0 9 7 7、
WO 9 2 / 2 0 3 4 2、WO 9 3 / 0 4 0 4 5、WO 9 3 / 0 4 0 4 6、WO 9 1 / 1 5
2 0 6、WO 9 2 / 1 4 7 1 4、WO 9 2 / 0 9 6 0 0、WO 9 2 / 1 6 5 5 2、WO 9
3 / 0 5 0 2 5、WO 9 3 / 0 3 0 1 8、WO 9 1 / 0 7 4 0 4、WO 9 2 / 0 2 5 0 8
、WO 9 2 / 1 3 8 5 3、WO 9 1 / 1 9 6 9 7、WO 9 1 / 1 1 9 0 9、WO 9 1 / 1
2 0 0 1、WO 9 1 / 1 1 9 9 9、WO 9 1 / 1 5 2 0 9、WO 9 1 / 1 5 4 7 9、WO
9 2 / 2 0 6 8 7、WO 9 2 / 2 0 6 6 2、WO 9 2 / 2 0 6 6 1、WO 9 3 / 0 1 1 730
7、WO 9 1 / 1 4 6 7 9、WO 9 1 / 1 3 0 6 3、WO 9 2 / 1 3 5 6 4、WO 9 1 /
1 7 1 4 8、WO 9 1 / 1 8 8 8 8、WO 9 1 / 1 9 7 1 5、WO 9 2 / 0 2 2 5 7、W
O 9 2 / 0 4 3 3 5、WO 9 2 / 0 5 1 6 1、WO 9 2 / 0 7 8 5 2、WO 9 2 / 1 5 5
7 7、WO 9 3 / 0 3 0 3 3、WO 9 1 / 1 6 3 1 3、WO 9 2 / 0 0 0 6 8、WO 9 2
/ 0 2 5 1 0、WO 9 2 / 0 9 2 7 8、WO 9 2 1 0 1 7 9、WO 9 2 / 1 0 1 8 0、W
O 9 2 / 1 0 1 8 6、WO 9 2 / 1 0 1 8 1、WO 9 2 / 1 0 0 9 7、WO 9 2 / 1 0 1
8 3、WO 9 2 / 1 0 1 8 2、WO 9 2 / 1 0 1 8 7、WO 9 2 / 1 0 1 8 4、WO 9 2
/ 1 0 1 8 8、WO 9 2 / 1 0 1 8 0、WO 9 2 / 1 0 1 8 5、WO 9 2 / 2 0 6 5 1、
WO 9 3 / 0 3 7 2 2、WO 9 3 / 0 6 8 2 8、WO 9 3 / 0 3 0 4 0、WO 9 2 / 1 940
2 1 1、WO 9 2 / 2 2 5 3 3、WO 9 2 / 0 6 0 8 1、WO 9 2 / 0 5 7 8 4、WO 9
3 / 0 0 3 4 1、WO 9 2 / 0 4 3 4 3、WO 9 2 / 0 4 0 5 9、US 5 1 0 4 8 7 7、
US 5 1 8 7 1 6 8、US 5 1 4 9 6 9 9、US 5 1 8 5 3 4 0、US 4 8 8 0 8 0 4、
U

S 5 1 3 8 0 6 9、US 4 9 1 6 1 2 9、US 5 1 5 3 1 9 7、US 5 1 7 3 4 9 4、U
S 5 1 3 7 9 0 6、US 5 1 5 5 1 2 6、US 5 1 4 0 0 3 7、US 5 1 3 7 9 0 2、U
S 5 1 5 7 0 2 6、US 5 0 5 3 3 2 9、US 5 1 3 2 2 1 6、US 5 0 5 7 5 2 2、U
S 5 0 6 6 5 8 6、US 5 0 8 9 6 2 6、US 5 0 4 9 5 6 5、US 5 0 8 7 7 0 2、U
S 5 1 2 4 3 3 5、US 5 1 0 2 8 8 0、US 5 1 2 8 3 2 7、US 5 1 5 1 4 3 5、U 50

S 5 2 0 2 3 2 2、U S 5 1 8 7 1 5 9、U S 5 1 9 8 4 3 8、U S 5 1 8 2 2 8 8、U
 S 5 0 3 6 0 4 8、U S 5 1 4 0 0 3 6、U S 5 0 8 7 6 3 4、U S 5 1 9 6 5 3 7、U
 S 5 1 5 3 3 4 7、U S 5 1 9 1 0 8 6、U S 5 1 9 0 9 4 2、U S 5 1 7 7 0 9 7、U
 S 5 2 1 2 1 7 7、U S 5 2 0 8 2 3 4、U S 5 2 0 8 2 3 5、U S 5 2 1 2 1 9 5、U
 S 5 1 3 0 4 3 9、U S 5 0 4 5 5 4 0、U S 5 0 4 1 1 5 2、および U S 5 2 1 0 2 0
 4 に開示されたもの、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル； /
 アドレナリン作用遮断薬、例えば、ニブラジロール、アロチノロール、アモスラロール、
 トシル酸ブレチリウム (CAS RN: 61-75-6)、メシル酸ジヒドロエルゴタミ
 ン (dihydroergtamine mesylate) (エルゴタミン (ergo
 tamin) - 3', 6', 18 - トリオン, 9, - 10 - ジヒドロ - 12' - ヒドロキシ - 2' - メチル - 5' - (フェニルメチル) - , (5' ()) - , モノメタンスルホ
 ネート、例えば、DHE 45 (登録商標) 注射剤、Novartis など)、カルベジロ
 ール ((±) - 1 - (カルバゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - [[2 - (o - メトキシフ
 エノキシ) エチル] アミノ] - 2 - プロパノール、例えば、Coreg (登録商標)、S
 mithKline Beecham など)、ラベタロール (5 - [1 - ヒドロキシ - 2
 - [(1 - メチル - 3 - フェニルプロピル) アミノ] エチル] サリチルアミド (ethy
 llysalicylamide) モノヒドロクロリド、例えば、Normodyne (登
 録商標)、Schering など)、トシル酸ブレチリウム (ベンゼンメタンアミニウム
 , 2 - プロモ - N - エチル - N, N - ジメチル - の 4 - メチルベンゼンスルホン酸との塩
 (1:1) CAS RN 61-75-6)、メシル酸フェントラミン (フェノール, 3
 - [[(4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] (4 - メチルフェ
 ニル) アミノ] - , モノメタンスルホネート (塩) CAS RN 65-28-1)、ソ
 リベルチン酒石酸塩 (5H - 1, 3 - ジオキソロ [4, 5 - f] インドール, 7 - [2 -
 [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] エチル] - , (2R, 3R) - 2
 , 3 - ジヒドロキシブタンジオエート (1:1) CAS RN 5591-43-5)、
 ゴレルチン塩酸塩 (ピペラジン, 1 - フェニル 4 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イ
 ル) エチル] - , 一塩酸塩 (8Cl, 9Cl) CAS RN 7241-94-3) など
 ; アドレナリン作用受容体遮断薬、例えば、アルフゾシン (CAS RN: 81403
 - 68-1)、テラゾシン、ウラピジル、ブラゾシン (Minipress (登録商標)
)、タムスロシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラ
 ミン、WHP 164、XENOLO、塩酸フェンスピリド (これは、US 3399192
 に開示されたように調製することができる)、プロロキササン (CAS RN 33743 -
 96 - 3)、および塩酸ラベタロール、ならびにこれらの組合せ； 2 アゴニスト、例え
 ば、メチルドパ、メチルドパHCL、ロフェキシジン、チアメニジン、モキシニジン、リ
 ルメニジン、グアナベンズ (guanobenz) など；アルドステロン阻害剤など；ア
 リスキレン (SPPL00; Novartis / Speedel) を含めたレニン阻害剤
 ; WO 03 / 030833 に開示されたものなどのアンギオテンシン - 2 - 結合剤；抗狭
 心症薬、例えば、ラノラジン (ヒドロクロリド 1 - ピペラジンアセトアミド, N - (2,
 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) プロ
 ピル] - , 二塩酸塩 CAS RN 95635 - 56 - 6)、塩酸ベタキソロール (2 -
 プロパノール, 1 - [4 - [2 (シクロプロピルメトキシ) エチル] フェノキシ] - 3 -
 [(1 - メチルエチル) アミノ] - , 塩酸塩 CAS RN 63659 - 19 - 8)、塩
 酸ブトプロジン (メタノン, [4 - [3 (ジブチルアミノ) プロボキシ] フェニル] (2
 - エチル - 3 - インドリジニル) - , 一塩酸塩 CAS RN 62134 - 34 - 3)、
 マレイン酸シネパゼト (cinepazet maleate) 1 - ピペラジン酢酸, 4
 - [1 - オキソ - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペニル] - , エ
 チルエステル, (2Z) - 2 - プテンジオエート (1:1) CAS RN 50679 -
 07 - 7)、トシフェン (ベンゼンスルホンアミド, 4 - メチル - N - [[[(1S) -
 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] アミノ] カルボニル] - CAS RN 32295 -
 184)、ベラパミルヒドロクロリド (ベンゼンアセトニトリル, - [3 - [[2 - (

3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] メチルアミノ] プロピル] - 3, 4 - ジメトキシ - (1 - メチルエチル) - , 一塩酸塩 CAS RN 152 - 114)、モルシドミン(1, 2, 3 - オキサジアゾリウム, 5 - [(エトキシカルボニル) アミノ] - 3 - (4 - モルホリル) - , 分子内塩 CAS RN 25717 - 80 - 0)、および塩酸ラノラジン(1 - ピペラジンアセトアミド, N - (2, 6 - ジメチルフェニル)₄ - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メト - オキシフェノキシ) プロピル] - , ジヒドロクロリド CAS RN 95635 - 56 - 6); トシフェン(ベンゼンスルホンアミド, 4 - メチル - N - [[[(1S) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] アミノ] カルボニル] - CAS RN 32295 - 184); アドレナリン作用刺激剤、例えば、塩酸グアンファシン(N - アミジノ - 2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) アセトアミド塩酸塩、例えば、Robins から入手可能な Tenex (登録商標) 錠); ヒドロクロロチアジド(6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - スルホンアミド1, 1 - ジオキシドなど、例えば、Merck から入手可能な Aldoril (登録商標) 錠のような組合せ) と合わせたメチルドパ - ヒドロクロロチアジド(レボ - 3 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - メチルアラニンなど)、メチルドパ - クロロチアジド(6 - クロロ - 2H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - スルホンアミド1, 1 - ジオキシド、および上述したようなメチルドパ、例えば、Aldoclor (登録商標)、Merck など)、塩酸クロニジン(2 - (2, 6 - ジクロロフェニルアミノ) - 2 - イミダゾリンヒドロクロリド、およびクロルタリドン(2 - クロロ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - イソインドリル) ベンゼンスルホンアミドなど)、例えば、Combipres (登録商標)、Boehringer Ingelheim など)、塩酸クロニジン(2 - (2, 6 - ジクロロフェニルアミノ) - 2 - イミダゾリンヒドロクロリド、例えば、Catapres (登録商標)、Boehringer Ingelheim など)、クロニジン(1H - イミダゾール - 2 - アミン, N - (2, 6 - ジクロロフェニル)₄, 5 - ジヒドロ - , CAS RN 4205 - 90 - 7)、ハイザール(Hyzar) (Merck; ロサルタンとヒドロクロロチアジドの組合せ)、コディオバン(Co-Diovan) (Novartis; バルサルタンとヒドロクロロチアジドの組合せ)、ロトレル(Novartis; ベナゼプリルとアムロジピンの組合せ)、およびカデュエット(Pfizer; アムロジピンとアトルバスタチンの組合せ)、ならびにUS 20030069221 に開示された薬剤が挙げられる。

10

20

30

【0117】

呼吸器障害を治療するための薬剤

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、それだけに限らないが、以下のものを含めた、呼吸器および他の障害の治療において有用な薬剤の1つまたは複数とともに併用療法で使うことができる：(1) それだけに限らないが：アルブテロール(PROVENTIL (登録商標)、SALBUTAMOL (登録商標)、VENTOLIN (登録商標))、バンブテロール、ピトテロール(bitolol)、クレンブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、イソエタリン(BRONKOSOL (登録商標)、BRONKOMETER (登録商標))、メタプロテレノール(ALUPENT (登録商標)、METAPREL (登録商標))、ビルブテロール(MAXAIR (登録商標))、レプロテロール、リミテロール、サルメテロール、テルブタリン(BRETHAIRE (登録商標)、BRETHINE (登録商標)、BRICANYL (登録商標))、アドレナリン(adrenalin)、イソプロテレノール(ISUPREL (登録商標))、エピネフリン酒石酸水素塩(PRIMATENE (登録商標))、エフェドリン、オルシブレナリン(orciiprenline)、フェノテロール、およびイソエタリンを含めたアゴニスト；(2) それだけに限らないが、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンニプロピオン酸塩、ベタメタゾン、ブデソニド、ブネドシド(bunedoside)、ブチキソコルト、デキサメタゾン、フルニソリド、フルオコルチン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、モメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン(predonisone)、チブレダン、チキソコルトール(tixocortol)、トリアムシ

40

50

ノロン、およびトリウムシノロンアセトニドを含めたステロイド；(3) 2 - アゴニスト - コルチコステロイドの組合せ [例えば、サルメテロール - フルチカゾン (ADV AIR (登録商標))、フォルモテロール - ブデソニド (SYMBICORT (登録商標))]；(4) それだけに限らないが：ザフィルルカスト (Zafirlukast)、モンテルカスト、モンテルカストナトリウム (SINGULAR (登録商標))、ブランルカスト、イラルカスト、ポビルカスト、SKB - 106, 203、および米国特許第 5, 565, 473 号に記載された LTD 4 アンタゴニズ活性を有すると記載された化合物を含めた、ロイコトリエン D 4 受容体アンタゴニスト / ロイコトリエンアンタゴニスト / LTD 4 アンタゴニスト (すなわち、ロイコトリエンと Cys LT1 受容体の相互作用を遮断、阻害、低減、またはさもなければ妨害することができる任意の化合物)；(5) 5 - リポキシゲナーゼ阻害剤および / またはロイコトリエン生合成阻害剤 [例えば、ジロートン、および BAY 1005 (CA 登録 128253 - 31 - 6)]；(6) それだけに限らないが：アステミゾール、アクリバスチン、アンタゾリン、アザタジン、アゼラスチン、アスタミゾール (astemizole)、プロモフェニラミン、マレイン酸プロモフェニラミン、カルピノキサミン、カレバスチン、セチリジン、クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、シメチジン、クレマスチン、シクリジン、シプロヘプタジン、デスカルボエトキシロラタジン、デスクロルフェニラミン、ジメチンデン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、コハク酸ドキシラミン、ドキシラルニン (doxylamine)、エバスチン、エフレチリジン、エピナスチン、ファモチジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバスチン、レボセチリジン、レボセチリジン、ロラタジン、メクリジン、メピラミン、メキタジン、メトジラジン、ミアンセリン、ミゾラスチン、ノベラスチン、ノルアステルニゾール (norastemizole)、ノルアズテムニゾール (noraztemizole)、フェニндаミン、フェニラミン、ピクマスト、プロメタジン、ピンラミン (pyrilamine)、ピリラミン、ラニチジン、テメラスチン、テルフェナジン、トリメブラジン、トリベレナミン、およびトリプロリジンを含めた、ヒスタミン H1 受容体アンタゴニスト / 抗ヒスタミン剤 (すなわち、ヒスタミンとその受容体の相互作用を遮断、阻害、低減、またはさもなければ妨害することができる任意の化合物)；(7) それだけに限らないが：アトロピン、ベンズトロピン、ペペリデン、フルトロピウム、ヒヨスチアミン (例えば、Levsin (登録商標)；Levbid (登録商標)；Levsin / SL (登録商標)；Anaspaz (登録商標)；Levsinex timecaps (登録商標)；NuLev (登録商標))、イルトロピウム (ilutropium)、イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、メトスコポラミン、オキシブチニン、リスペンゼピン、スコポラミン、およびチオトロピウムを含めた抗コリン作用薬；(8) それだけに限らないが：デキストロメトルファン、コデイン、およびヒドロモルフォンを含めた鎮咳薬；(9) それだけに限らないが：ブソイドエフェドリンおよびフェニルプロパノールアミンを含めたうっ血除去薬；(10) それだけに限らないが：グアイフェネシン (guaifenesin)、グアイコールスルフェート (guaicol sulfate)、テルピン、塩化アンモニウム、グリセロールグアイコレート (glycerol guaicolate)、およびヨウ素化グリセロールを含めた去痰薬；(11) それだけに限らないが：テオフィリンおよびアミノフィリンを含めた気管支拡張剤；(12) それだけに限らないが：フルルビプロフェン (flurbiprofen)、ジクロフェナク、インドメタシン、ケトプロフェン、S - ケトロプロフェン (ketoroprophene)、テノキシカムを含めた抗炎症薬；(13) それだけに限らないが、本明細書に記載されるものを含めた PDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤；(14) 組換えヒト化モノクローナル抗体 [例えば、ゾレア (オマリズマブとも呼ばれる)、rhuma b、およびタリズマブ]；(15) サーファクタントタンパク質 SP - B、SP - C、または SP - D の組換え形態を含めたヒト化肺表面活性剤 [例えば、SURFAXIN (登録商標)、以前は dsc - 104 (Discovery Laboratories) として公知] (16) 上皮ナトリウムチャンネル (ENaC) を阻害する薬剤、例えば、アミロリドおよび関連化合物；(1

10

20

30

40

50

7) 肺の感染症を治療するのに使用される抗微生物剤、例えば、アシクロビル、アミカシン、アモキシシリン、ドキシサイクリン、トリメトプリムスルファメトキサゾール (trimethoprim sulfamethoxazole)、アンホテリシン B、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、セファロスポリン (セフォキシチン (cefoxitin)、セフメタゾールなど)、シプロフロキサシン、エタンブトール、ゲンチマイシン (gentimycin)、ガンシクロビル、イミペネム、イソニアジド、イトラコナゾール、ペニシリン、リバビリン、リファンピン、リファブチン、アマンタジン、リマンタジン (rimantidine)、ストレプトマイシン、トブラマイシン、およびバンコマイシン；(18) Ca++ 依存性クロライドチャネルを通じてクロライド分泌を活性化する薬剤 (プリン作動性受容体 (P2Y (2) アゴニスト) など)；(19) ヒト組換え DNase 1、(Pulmozyme (登録商標)) などの痰粘度を減少させる薬剤；(20) 非ステロイド性抗炎症剤 (アセメタシン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アパゾン、アスピリン、ベノキサプロフェン、ベズピペリロン、ブクロキシム酸、カルプロフェン、クリダナク、ジクロフェナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジフルシナル (diflusal)、エトドラク、フェンブフェン、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロズ酸、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェブラゾン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルフェニサル、フルプロフェン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェン、フロフェナク、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドメタシン、インドプロフェン、イソキセバク、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メフェナム酸、ミロプロフェン、モフェブタゾン、ナブメトン、オキサプロジン、ナプロキセン、ナプロキセン、ニフルム酸、オキサプロジン、オキシピナク、オキシフェンブタゾン、フェナセチン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピロキシカム、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スドキシカム、テノキシカン (tenoxican)、スルファサラジン、スリンダク、スリンダク、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオピナク、チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、トルメチン、ジドメタシン、ゾメピラク、およびゾメピラク)；ならびに(21) S-ニトロソグルタチオンなどのエアロゾル化抗酸化剤治療剤。

【0118】

抗肥満剤

本明細書に記載される GCR A ペプチドは、抗肥満剤とともに併用療法で使用する事ができる。適当なそのような薬剤として、それだけに限らないが：11 HSD-I (11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素 1 型) 阻害剤、例えば、BVT 3498、BVT 2733、3 - (1 - アダマンチル) - 4 - エチル - 5 - (エチルチオ) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール、3 - (1 - アダマンチル) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール、3 - アダマンタニル - 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 3a - デカヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - a] [11] アヌレン、および WO 01 / 90091、WO 01 / 90090、WO 01 / 90092、および WO 02 / 072084 に開示された化合物など；WO 03 / 037871、WO 03 / 037887 などにおけるものなどのような 5HT アンタゴニスト；5HT 1a モジュレーター、例えば、カルビドパ、ベンセラジド、および US 6207699、WO 03 / 031439 などにおけるもの；5HT 2c (セロトニン受容体 2c) アゴニスト、例えば、BVT 933、DPCA 37215、IK 264、PNU 22394、WAY 161503、R - 1065、SB 243213 (Glaxo Smith Kline)、および YM 348、ならびに US 3914250、WO 00 / 77010、WO 02 / 36596、WO 02 / 48124、WO 02 / 10169、WO 01 / 66548、WO 02 / 44152、WO 02 / 51844、WO 02 / 40456、および WO 02 / 40457 に開示されたもの；WO 03 / 030901、WO 03 / 035061、WO 03 / 039547 などにおけるものなどの 5HT 6 受容体モジ

ュレーター；アシル - エストロゲン、例えば、del Mar - Grasa, M.ら、
 Obesity Research、9巻：202～9頁（2001年）および日本国特
 許出願第JP2000256190号に開示されたオレオイル - エストロン；食欲低下薬
 の二環式化合物、例えば、1426 (Aventis) および1954 (Aventis)
)、ならびにWO00/18749、WO01/32638、WO01/62746、W
 O01/62747、およびWO03/015769に開示された化合物；CB1 (カン
 ナビノイド - 1受容体) アンタゴニスト/逆アゴニスト、例えば、リモナバント (アコン
 プリア；Sanofi)、SR - 147778 (Sanofi)、SR - 141716 (S
 anofi)、BAY65 - 2520 (Bayer)、およびSLV319 (Solva
 y)、ならびに特許刊行物US4973587、US5013837、US50811
 22、US5112820、US5292736、US5532237、US56249
 41、US6028084、US6509367、US6509367、WO96/33
 159、WO97/29079、WO98/31227、WO98/33765、WO9
 8/37061、WO98/41519、WO98/43635、WO98/43636
 、WO99/02499、WO00/10967、WO00/10968、WO01/0
 9120、WO01/58869、WO01/64632、WO01/64633、WO
 01/64634、WO01/70700、WO01/96330、WO02/0769
 49、WO03/006007、WO03/007887、WO03/020217、W
 O03/026647、WO03/026648、WO03/027069、WO03/
 027076、WO03/027114、WO03/037332、WO03/0401
 07、WO03/086940、WO03/084943、およびEP658546に開
 示されたもの；CCK - A (コレスistolキニン - A) アゴニスト、例えば、AR - R15
 849、GI181771 (GSK)、JMV - 180、A - 71378、A - 7162
 3、およびSR146131 (Sanofi)、ならびにUS5739106に開示され
 たもの；CNTF (繊維毛様神経栄養因子)、例えば、GI - 181771 (Glaxo -
 SmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、
 ブタピンジド (butabindide)、PD170,292、およびPD14916
 4 (Pfizer)；CNTF誘導体、例えば、Axokine (登録商標) (Rege
 neron)、ならびにWO94/09134、WO98/22128、およびWO99
 /43813に開示されたもの；ジペプチジルペプチダーゼIV (DP - IV) 阻害剤、
 例えば、イソロイシンチアゾリジド、バリンピロリジド、NVP - DPP728、LAF
 237、P93/01、P3298、TSL225 (トリプトフィル - 1, 2, 3, 4 -
 テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸；Yamadaら、Bioorg. & M
 ed. Chem. Lett. 8巻 (1998年) 1537～1540頁によって開
 示された)、TMC - 2A/2B/2C、CD26阻害剤 (inhibitors)、FE
 999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274 - 444、Ash
 worthら、Bioorg. & Med. Chem. Lett.、6巻、22号
 、1163～1166頁および2745～2748頁 (1996年) によって開示された
 ような、2 - シアノピロリジド、および4 - シアノピロリジド、ならびに特許刊行物、W
 O99/38501、WO99/46272、WO99/67279 (Probiodr
 ug)、WO99/67278 (Probiodr ug)、WO99/61431 (Pr
 obiodrug)、WO02/083128、WO02/062764、WO03/0
 00180、WO03/000181、WO03/000250、WO03/00253
 0、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593、WO
 03/004498、WO03/004496、WO03/017936、WO03/0
 24942、WO03/024965、WO03/033524、WO03/03732
 7、およびEP1258476に開示された化合物；成長ホルモン分泌促進物質受容体ア
 ゴニスト/アンタゴニスト、例えば、NN703、ヘキサレリン、MK - 0677 (Me
 rck)、SM - 130686、CP - 424391 (Pfizer)、LY444, 7
 11 (Eli Lilly)、L - 692, 429、およびL - 163, 255、ならび

に米国特許出願第09/662448号、米国特許仮出願第60/203335号、US 6358951、US 2002049196、US 2002/022637、WO 01/56592、およびWO 02/32888に開示されたものなど；H3（ヒスタミンH3）アンタゴニスト/逆アゴニスト、例えば、チオペラミド、3-（1H-イミダゾール-4-イル）プロピルN-（4-ペンテニル）カルバメート）、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、GT 2394（Gliatech）、およびA 331440、O- [3-（1H-イミダゾール-4-イル）プロパノール]カルバメート（Kiec-Kononowicz, K.ら、Pharmazie、55巻：349～55頁（2000年））、ピペリジン含有ヒスタミンH3-受容体アンタゴニスト（Lazewska, D.ら、Pharmazie、56巻：927～32（2001年））、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物（Sasse, A.ら、Arch. Pharm. (Weinheim) 334巻：45～52頁（2001年））、置換N-フェニルカルバメート（Reidemeister, S.ら、Pharmazie、55巻：83～6頁（2000年））、およびプロキシファン（proxifan）誘導体（Sasse, A.ら、J. Med. Chem.、43巻：3335～43頁（2000年））、ならびにWO 02/15905、WO 03/024928、およびWO 03/024929に開示されたものなどのヒスタミンH3受容体モジュレーター；レブチン誘導体、例えば、US 5552524、US 5552523、US 5552522、US 5521283、WO 96/23513、WO 96/23514、WO 96/23515、WO 96/23516、WO 96/23517、WO 96/23518、WO 96/23519、およびWO 96/23520に開示されたもの；組換え型ヒトレブチン（PEG-OB、Hoffman La Roche）および組換え型メチオニルヒトレブチン（Amgen）を含めたレブチン；リパーゼ阻害剤、例えば、テトラヒドロリプスタチン（オーリスタット/Xenical（登録商標））、Triton WR 1339、RHC 80267、リプスタチン、テアサボニン、リン酸ジエチルウンベリフェリル、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン、エステラシン、エベラクトンA、エベラクトンB、およびRHC 80267、ならびに特許刊行物WO 01/77094、US 4598089、US 4452813、US 5512565、US 5391571、US 5602151、US 4405644、US 4189438、およびUS 4242453に開示されたもの；脂質代謝モジュレーター、例えば、マスリン酸、エリトロジオール、ウルソール酸、ウバオール、ベツリン酸、ベツリンなど、ならびにWO 03/011267に開示された化合物；Mc4r（メラノコルチン4受容体）アゴニスト、例えば、CHIR 86036（Chiron）、ME-10142、ME-10145、およびHS-131（Melacure）、ならびにPCT公開第WO 99/64002号、同第WO 00/74679号、同第WO 01/991752号、同第WO 01/25192号、同第WO 01/52880号、同第WO 01/74844号、同第WO 01/70708号、同第WO 01/70337号、同第WO 01/91752号、同第WO 02/059095号、同第WO 02/059107号、同第WO 02/059108号、同第WO 02/059117号、同第WO 02/06276号、同第WO 02/12166号、同第WO 02/11715号、同第WO 02/12178号、同第WO 02/15909号、同第WO 02/38544号、同第WO 02/068387号、同第WO 02/068388号、同第WO 02/067869号、同第WO 02/081430号、同第WO 03/06604号、同第WO 03/007949号、同第WO 03/009847号、同第WO 03/009850号、同第WO 03/013509号、および同第WO 03/031410号に開示されたもの；Mc5r（メラノコルチン5受容体）モジュレーター、例えば、WO 97/19952、WO 00/15826、WO 00/15790、US 20030092041に開示されたもの；メラニン凝集ホルモン1受容体（MCHR）アンタゴニスト、例えば、T-226296（Takeda）、SB 568849、SNP-7941（Synaptic）、ならびに特許刊行物WO 01/21169、WO 01/82925、WO 01/87834、WO 02/051809、

WO 02 / 06245、WO 02 / 076929、WO 02 / 076947、WO 02 / 04433、WO 02 / 51809、WO 02 / 083134、WO 02 / 094799、WO 03 / 004027、WO 03 / 13574、WO 03 / 15769、WO 03 / 028641、WO 03 / 035624、WO 03 / 033476、WO 03 / 033480、JP 13226269、および JP 1437059 に開示されたもの；mGluR5 モジュレーター、例えば、WO 03 / 029210、WO 03 / 047581、WO 03 / 048137、WO 03 / 051315、WO 03 / 051833、WO 03 / 053922、WO 03 / 059904 など に開示されたもの；セロトニン作動剤、例えば、フェンフルラミン (Pondimin (登録商標)) (ベンゼンエタンアミン, N - エチル

10

- メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - , 塩酸塩)、Robbins など)、デクスフェンフルラミン (Redux (登録商標)) (ベンゼンエタンアミン, N - エチル - - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - , 塩酸塩)、Interneuron など)、ならびに光学的に純粋な異性体 (+) および (-) としてのラセミ混合物を含めた、シブトラミン ((Meridia (登録商標)、Knoll / Reductil (商標))、およびそのシブトラミンヒドロクロリド水和物塩を含めた、その医薬として許容可能な塩、溶媒和物 (solvents)、水和物、クラスレート、およびプロドラッグ、ならびに US 4746680、US 4806570、および US 5436272、US 20020006964、WO 01 / 27068、および WO 01 / 62341 に開示された化合物；NE (ノルエピネフリン) 輸送阻害剤、例えば、GW 320659、デスピラミン (despiramine)、タルスプラム、およびノミフェンシン；NPY 1 アンタゴニスト、例えば、BIBP 3226、J - 115814、BIBO 3304、LY - 357897、CP - 671906、GI - 264879A、ならびに US 6001836、WO 96 / 14307、WO 01 / 23387、WO 99 / 51600、WO 01 / 85690、WO 01 / 85098、WO 01 / 85173、および WO 01 / 89528 に開示されたもの；NPY 5 (神経ペプチド Y Y5) アンタゴニスト、例えば、152, 804、GW - 569180A、GW - 594884A、GW - 587081X、GW - 548118X、FR 235208、FR 226928、FR 240662、FR 252384、1229U91、GI - 264879A、CGP 71683A、LY - 377897、LY - 366377、PD - 160170、SR - 120562A、SR - 120819A、JCF - 104、および H 409 / 22、ならびに特許刊行物 US 6140354、US 6191160、US 6218408、US 6258837、US 6313298、US 6326375、US 6329395、US 6335345、US 6337332、US 6329395、US 6340683、EP 01010691、EP - 01044970、WO 97 / 19682、WO 97 / 20820、WO 97 / 20821、WO 97 / 20822、WO 97 / 20823、WO 98 / 27063、WO 00 / 107409、WO 00 / 185714、WO 00 / 185730、WO 00 / 64880、WO 00 / 68197、WO 00 / 69849、WO / 0113917、WO 01 / 09120、WO 01 / 14376、WO 01 / 85714、WO 01 / 85730、WO 01 / 07409、WO 01 / 02379、WO 01 / 23388、WO 01 / 23389、WO 01 / 44201、WO 01 / 62737、WO 01 / 62738、WO 01 / 09120、WO 02 / 20488、WO 02 / 22592、WO 02 / 48152、WO 02 / 49648、WO 02 / 051806、WO 02 / 094789、WO 03 / 009845、WO 03 / 014083、WO 03 / 022849、WO 03 / 028726、および Norman ら、J. Med. Chem. 43 巻：4288 ~ 4312 頁 (2000 年) に開示された化合物；オピオイドアンタゴニスト、例えば、ナルメフェン (REVEX (登録商標))、3 - メトキシナルトレキソン、メチルナルトレキソン、ナロキソン、およびナルトレキソン (例えば、PT 901; Pain Therapeutic

20

30

40

50

s, Inc.), ならびに US 2 0 0 5 0 0 0 4 1 5 5、および WO 0 0 / 2 1 5 0 9
に開示されたもの ; オレキシンアンタゴニスト、例えば、SB - 3 3 4 8 6 7 - A、なら
びに特許刊行物 WO 0 1 / 9 6 3 0 2、WO 0 1 / 6 8 6 0 9、WO 0 2 / 4 4 1 7 2、
WO 0 2 / 5 1 2 3 2、WO 0 2 / 5 1 8 3 8、WO 0 2 / 0 8 9 8 0 0、WO 0 2 / 0
9 0 3 5 5、WO 0 3 / 0 2 3 5 6 1、WO 0 3 / 0 3 2 9 9 1、および WO 0 3 / 0 3
7 8 4 7 に開示されたもの ; PDE 阻害剤 (例えば、ホスホジエステラーゼを阻害するこ
とによって、環状 AMP (cAMP) および / または環状 GMP (cGMP) の分解を遅
らせ、これにより cAMP および cGMP の細胞内濃度を相対的に増大させ得る化合物 ;
可能な PDE 阻害剤は主に、PDE 3 阻害剤からなるクラス、PDE 4 阻害剤からなるク
ラスおよび / または PDE 5 阻害剤からなるクラスの中で番号付けされる物質、特に、P
DE 3 / 4 阻害剤の混合型、または PDE 3 / 4 / 5 阻害剤の混合型と呼ぶことができる
物質である)、例えば、特許刊行物 DE 1 4 7 0 3 4 1、DE 2 1 0 8 4 3 8、DE 2 1
2 3 3 2 8、DE 2 3 0 5 3 3 9、DE 2 3 0 5 5 7 5、DE 2 3 1 5 8 0 1、DE 2 4
0 2 9 0 8、DE 2 4 1 3 9 3 5、DE 2 4 5 1 4 1 7、DE 2 4 5 9 0 9 0、DE 2 6
4 6 4 6 9、DE 2 7 2 7 4 8 1、DE 2 8 2 5 0 4 8、DE 2 8 3 7 1 6 1、DE 2 8
4 5 2 2 0、DE 2 8 4 7 6 2 1、DE 2 9 3 4 7 4 7、DE 3 0 2 1 7 9 2、DE 3 0
3 8 1 6 6、DE 3 0 4 4 5 6 8、EP 0 0 0 7 1 8、EP 0 0 0 8 4 0 8、EP 0 0 1
0 7 5 9、EP 0 0 5 9 9 4 8、EP 0 0 7 5 4 3 6、EP 0 0 9 6 5 1 7、EP 0 1 1
2 9 8 7、EP 0 1 1 6 9 4 8、EP 0 1 5 0 9 3 7、EP 0 1 5 8 3 8 0、EP 0 1 6
1 6 3 2、EP 0 1 6 1 9 1 8、EP 0 1 6 7 1 2 1、EP 0 1 9 9 1 2 7、EP 0 2 2
0 0 4 4、EP 0 2 4 7 7 2 5、EP 0 2 5 8 1 9 1、EP 0 2 7 2 9 1 0、EP 0 2 7
2 9 1 4、EP 0 2 9 4 6 4 7、EP 0 3 0 0 7 2 6、EP 0 3 3 5 3 8 6、EP 0 3 5
7 7 8 8、EP 0 3 8 9 2 8 2、EP 0 4 0 6 9 5 8、EP 0 4 2 6 1 8 0、EP 0 4 2
8 3 0 2、EP 0 4 3 5 8 1 1、EP 0 4 7 0 8 0 5、EP 0 4 8 2 2 0 8、EP 0 4 9
0 8 2 3、EP 0 5 0 6 1 9 4、EP 0 5 1 1 8 6 5、EP 0 5 2 7 1 1 7、EP 0 6 2
6 9 3 9、EP 0 6 6 4 2 8 9、EP 0 6 7 1 3 8 9、EP 0 6 8 5 4 7 4、EP 0 6 8
5 4 7 5、EP 0 6 8 5 4 7 9、JP 9 2 2 3 4 3 8 9、JP 9 4 3 2 9 6 5 2、JP 9
5 0 1 0 8 7 5、US 4 9 6 3 5 6 1、US 5 1 4 1 9 3 1、WO 9 1 1 7 9 9 1、WO
9 2 0 0 9 6 8、WO 9 2 1 2 9 6 1、WO 9 3 0 7 1 4 6、WO 9 3 1 5 0 4 4、WO
9 3 1 5 0 4 5、WO 9 3 1 8 0 2 4、WO 9 3 1 9 0 6 8、WO 9 3 1 9 7 2 0、WO
9 3 1 9 7 4 7、WO 9 3 1 9 7 4 9、WO 9 3 1 9 7 5 1、WO 9 3 2 5 5 1 7、WO
9 4 0 2 4 6 5、WO 9 4 0 6 4 2 3、WO 9 4 1 2 4 6 1、WO 9 4 2 0 4 5 5、WO
9 4 2 2 8 5 2、WO 9 4 2 5 4 3 7、WO 9 4 2 7 9 4 7、WO 9 5 0 0 5 1 6、WO
9 5 0 1 9 8 0、WO 9 5 0 3 7 9 4、WO 9 5 0 4 0 4 5、WO 9 5 0 4 0 4 6、WO
9 5 0 5 3 8 6、WO 9 5 0 8 5 3 4、WO 9 5 0 9 6 2 3、WO 9 5 0 9 6 2 4、WO
9 5 0 9 6 2 7、WO 9 5 0 9 8 3 6、WO 9 5 1 4 6 6 7、WO 9 5 1 4 6 8 0、WO
9 5 1 4 6 8 1、WO 9 5 1 7 3 9 2、WO 9 5 1 7 3 9 9、WO 9 5 1 9 3 6 2、WO
9 5 2 2 5 2 0、WO 9 5 2 4 3 8 1、WO 9 5 2 7 6 9 2、WO 9 5 2 8 9 2 6、WO
9 5 3 5 2 8 1、WO 9 5 3 5 2 8 2、WO 9 6 0 0 2 1 8、WO 9 6 0 1 8 2 5、WO
9 6 0 2 5 4 1、WO 9 6 1 1 9 1 7、DE 3 1 4 2 9 8 2、DE 1 1 1 6 6 7 6、D
E 2 1 6 2 0 9 6、EP 0 2 9 3 0 6 3、EP 0 4 6 3 7 5 6、EP 0 4 8 2 2 0 8、E
P 0 5 7 9 4 9 6、EP 0 6 6 7 3 4 5、US 6 3 3 1 5 4 3、US 2 0 0 5 0 0 0 4 2
2 2 (式 I ~ X I I I、ならびに段落 3 7 ~ 3 9、8 5 ~ 0 5 4 5、および 5 5 7 ~ 5 7
7 に開示されたものを含む)、WO 9 3 0 7 1 2 4、EP 0 1 6 3 9 6 5、EP 0 3 9 3
5 0 0、EP 0 5 1 0 5 6 2、EP 0 5 5 3 1 7 4、WO 9 5 0 1 3 3 8、および WO 9
6 0 3 3 9 9、ならびに PDE 5 阻害剤 (RX - RA - 6 9、SCH - 5 1 8 6 6、KT
- 7 3 4、ベスナリノン、ザプリナスト、SKF - 9 6 2 3 1、ER - 2 1 3 5 5、BF
/ GP - 3 8 5、NM - 7 0 2、およびシルデナフィル (Viagra (商標)) など)
、PDE 4 阻害剤 (エタゾレート、ICI 6 3 1 9 7、RP 7 3 4 0 1、イマゾリジノン
(imazolidinone) (RO - 2 0 - 1 7 2 4)、MEM 1 4 1 4 (R 1 5 3

3 / R 1 5 0 0 ; P h a r m a c i a R o c h e)、デンプフィリン、ロリプラム、オキサグレート、ニトラクアゾン、Y - 5 9 0、DH - 6 4 7 1、SKF - 9 4 1 2 0、モタピゾン、リキサジノン、インドリダン、オルプリノン、アチゾラム、KS - 5 0 6 - G、ジパムフィリン (d i p a m f y l l i n e)、BMY - 4 3 3 5 1、アチゾラム、アロフィリン、フィルアミナスト (f i l a m i n a s t)、PDB - 0 9 3、UCB - 2 9 6 4 6、CDP - 8 4 0、SKF - 1 0 7 8 0 6、ピクラミラスト、RS - 1 7 5 9 7、RS - 2 5 3 4 4 - 0 0 0、SB - 2 0 7 4 9 9、TIBENE LAST、SB - 2 1 0 6 6 7、SB - 2 1 1 5 7 2、SB - 2 1 1 6 0 0、SB - 2 1 2 0 6 6、SB - 2 1 2 1 7 9、GW - 3 6 0 0、CDP - 8 4 0、モピダモール、アナグレリド、イブジラスト、アムリノン、ピモベンダン、シロスタゾール、クアジノン、および N - (3 , 5 - ジクロロピリド - 4 - イル) - 3 - シクロプロピルメトキシ 4 - ジフルオロメトキシベンズアミドなど)、PDE 3 阻害剤 (I C I 1 5 3、1 0 0、ベモランダン (b e m o r a n d a n e) (R W J 2 2 8 6 7)、MCI - 1 5 4、UD - CG 2 1 2、スルマゾール、アンピゾン、シロスタミド、カルバゼラン、ピロキシモン、イマゾダン、CI - 9 3 0、シグアゾダン、アジベンダン、サテリノン、SKF - 9 5 6 5 4、SDZ - MKS - 4 9 2、3 4 9 - U - 8 5、エモラダン、EMD - 5 3 9 9 8、EMD - 5 7 0 3 3、NSP - 3 0 6、NSP - 3 0 7、レビジノン、NM - 7 0 2、WIN - 6 2 5 8 2 および WIN - 6 3 2 9 1、エノキシモンおよびミルリノンなど)、PDE 3 / 4 阻害剤 (ベナフエントリン、トレキンシン、ORG - 3 0 0 2 9、ザルダベリン、L - 6 8 6 3 9 8、SDZ - ISQ - 8 4 4、ORG - 2 0 2 4 1、EMD - 5 4 6 2 2、およびトラフェントリンなど)、ならびに他の PDE 阻害剤 (ビンボセチン (v i n p o c e t i n)、パバベリン、エンプロフィリン、シロミラスト、フェノキシモン、ペントキシフィリン、ロフルミラスト、タダラフィル (C i a l i s (登録商標))、テオフィリン、およびバルデナフィル (L e v i t r a (登録商標)) など) ; 神経ペプチド Y 2 (NPY 2) アゴニストには、それだけに限らないが : ポリペプチド Y Y、ならびにその断片および変異体 (例えば、Y Y 3 - 3 6 (P Y Y 3 - 3 6) (N . E n g l . J . M e d . 3 4 9 巻 : 9 4 1 頁、2 0 0 3 年 ; I K P E A P G E D A S P E E L N R Y Y A S L R H Y L N L V T R Q R Y (配列番号 : X X X)) ならびに P Y Y アゴニスト、例えば、WO 0 2 / 4 7 7 1 2、WO 0 3 / 0 2 6 5 9 1、WO 0 3 / 0 5 7 2 3 5、および WO 0 3 / 0 2 7 6 3 7 に開示されたものが含まれる ; セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、パロキセチン、フルオキセチン (P r o z a c (商標))、フルボキサミン、セルトラリン、シタロプラム、およびイミプラミン、ならびに US 6 1 6 2 8 0 5、US 6 3 6 5 6 3 3、WO 0 3 / 0 0 6 6 3、WO 0 1 / 2 7 0 6 0、および WO 0 1 / 1 6 2 3 4 1 に開示されたもの ; 甲状腺ホルモン アゴニスト、例えば、KB - 2 6 1 1 (K a r o B i o B M S)、ならびに WO 0 2 / 1 5 8 4 5、WO 9 7 / 2 1 9 9 3、WO 9 9 / 0 0 3 5 3、GB 9 8 / 2 8 4 4 2 5、米国特許仮出願第 6 0 / 1 8 3 , 2 2 3 号、および日本国特許出願 JP 2 0 0 0 2 5 6 1 9 0 号に開示されたもの ; UCP - I (脱共役タンパク質 - 1)、2、または 3 アクチベーター、例えば、フィタン酸、4 - [(E) - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) - 1 - プロペニル] 安息香酸 (T T N P B)、レチノイン酸、および WO 9 9 / 0 0 1 2 3 に開示さ

れたもの ; 3 (アドレナリン作用受容体 3) アゴニスト、例えば、AJ 9 6 7 7 / T A K 6 7 7 (D a i n i p p o n / T a k e d a)、L 7 5 0 3 5 5 (M e r c k)、C P 3 3 1 6 4 8 (P f i z e r)、CL - 3 1 6 , 2 4 3、SB 4 1 8 7 9 0、BRL - 3 7 3 4 4、L - 7 9 6 5 6 8、BMS - 1 9 6 0 8 5、BRL - 3 5 1 3 5 A、CGP 1 2 1 7 7 A、BTA - 2 4 3、GW 4 2 7 3 5 3、トレカドリン、Zeneca D 7 1 1 4、N - 5 9 8 4 (N i s s h i n K y o r i n)、LY - 3 7 7 6 0 4 (L i l l y)、SR 5 9 1 1 9 A、ならびに US 5 5 4 1 2 0 4、US 5 7 7 0 6 1 5、US 5

4 9 1 1 3 4、US 5 7 7 6 9 8 3、US 4 8 8 0 6 4、US 5 7 0 5 5 1 5、US 5 4
 5 1 6 7 7、WO 9 4 / 1 8 1 6 1、WO 9 5 / 2 9 1 5 9、WO 9 7 / 4 6 5 5 6、W
 O 9 8 / 0 4 5 2 6、およびWO 9 8 / 3 2 7 5 3、WO 0 1 / 7 4 7 8 2、WO 0 2 /
 3 2 8 9 7、WO 0 3 / 0 1 4 1 1 3、WO 0 3 / 0 1 6 2 7 6、WO 0 3 / 0 1 6 3 0
 7、WO 0 3 / 0 2 4 9 4 8、WO 0 3 / 0 2 4 9 5 3、およびWO 0 3 / 0 3 7 8 8 1
 に開示されたもの；それだけに限らないが、ジエチルプロピオン（Tenuate（登録
 商標）（1 - プロパノン、2 - （ジエチルアミノ） - 1 - フェニル - ，塩酸塩）、Mer
 rellなど）、デキストロアンフェタミン（硫酸デキストロアンフェタミン、デキサン
 フェタミン、デキセドリン、デキサムペクス（Dexampe x）、フェルンデクス（F
 erndex）、オキシデス（Oxydessa）II、ロベセ（Robesse）、スパン 10
 キャップ# 1としても公知）、マジンドール（（または5 - （p - クロロフェニル） - 2
 , 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [2 , 1 - a] イソインドール - 5 - オール）、例えば
 、Sanorex（登録商標）、Novartis、またはMazanor（登録商標）
 、Wyeth Ayerst）、フェニルプロパノールアミン（またはベンゼンメタノー
 ル、 - （1 - アミノエチル） - ，塩酸塩）、フェンテルミン（（またはフェノール、3
 - [[4 , 5 - デュヒドロ（duhydro） - 1 H - イミダゾール - 2 - イル）エチル
]（4 - メチルフェニル（methylphenyl））アミノ]、一塩酸塩）、例え
 ば、Adipex - P（登録商標）、レモン（Lemmon）、FASTIN（登録商標）
 、Smith - Kline Beecham、およびIonamin（登録商標）、M 20
 edeva）、フェンジメトラジン（（または（2 S , 3 S） - 3 , 4 - ジメチル - 2 フ
 エニルモルホリンL - （+） - 酒石酸塩（1 : 1））、例えば、Metra（登録商標）
 （Forest）、Plegine（登録商標）（Wyeth - Ayerst）、Pr
 elu - 2（登録商標）（Boehringer Ingelheim）、およびSta
 tobex（登録商標）（Lemmon）、酒石酸フェンダミン（phendamine
 tartrate）（Thephorin（登録商標）（2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒド
 ロ - 2 - メチル - 9 - フェニル - 1 H - インデノール [2 , 1 - c] ピリジンL - （+）
 - 酒石酸塩（1 : 1））、Hoffmann - LaRocheなど）、メタンフェタミ
 ン（Desoxyn（登録商標）、Abbott（（S） - N , （ ） - ジメチルベンゼン
 エタンアミン塩酸塩）など）、ならびに酒石酸フェンジメトラジン（Bontiril（登
 録商標）緩徐放出カプセルなど）、アマリン（ - 3 , 4 - ジメチル - 2 - フェニルモルホ
 リン酒石酸塩）などを含めたノルアドレナリン作動薬；Famoxin（登録商標）（G 30
 ense t）などの脂肪酸酸化アップレギュレーター/インデューサー；それだけに限ら
 ないが、ベフロキサトン、モクロベミド、プロファロミン、フェノキサチン（pheno
 xathine）、エスプロン、ベフォール（befol）、トロキサトン、ピルリンド
 ール（pirilindol）、アミフラミン、セルクロレミン、バジナブリン、ラザベミ
 ド、ミラセミド、カロキサゾン、およびWO 0 1 / 1 2 1 7 6 によって開示されたような
 他のある特定の化合物を含めたモノアミン（monamine）酸化酵素阻害剤；ならび
 に他の抗肥満剤、例えば、5 HT - 2 アゴニスト、WO 0 3 / 0 7 2 1 9 7 に開示された
 ものなどのACC（アセチル - CoAカルボキシラーゼ）阻害剤、 - リボ酸（ - LA 40
 ）、AOD 9 6 0 4、WO 0 3 / 4 0 1 0 7 におけるものなどの食欲抑制剤、ATL - 9
 6 2（Alizyme PLC）、ベンゾカイン、塩酸ベンズフェタミン（ジドレックス
 （Didrex））、ブラダーラック（focus vesiculosus）、BRS
 3（ボンベシン受容体サブタイプ3）アゴニスト、ブプロピオン、カフェイン、CCKア
 ゴニスト、キトサン、クロム、共役リノール酸、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニス
 ト、デヒドロエピアンドロステロン、DGAT 1（ジアシルグリセロールアシルトランス
 フェラーゼ1）阻害剤、DGAT 2（ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2
 ）阻害剤、ジカルボキシレートトランスポート阻害剤、麻黄、エキセンジン - 4（gl
 p - 1の阻害剤）FAS（脂肪酸合成酵素）阻害剤（セルレニンおよびC 7 5 など）、脂
 肪再吸収阻害剤（WO 0 3 / 0 5 3 4 5 1 におけるものなど）、脂肪酸トランスポート
 阻害剤、天然水溶性線維（サイリウム、オオバコ、ガー、カラスムギ、ペクチンなど）、 50

ガラニンアンタゴニスト、ガレガ（ゴーツルー、French Lilac）、garcinia cambogia、ゲルマンダー（teucrium chamaedrys）、グレリン抗体およびグレリンアンタゴニスト（WO 01/87335、およびWO 02/08250に開示されたものなど）、島細胞分泌に影響を及ぼすポリペプチドホルモンおよびその変異体、例えば、セクレチン/胃抑制ポリペプチド（GIP）/血管作用性腸ポリペプチド（VIP）/脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）/グルカゴン様ポリペプチドII（GLP-II）/グリセンチン/グルカゴン遺伝子ファミリーおよび/またはGLP-1（グルカゴン様ポリペプチド1）アゴニストを含めたアドレノメデュリン/アミリン/カルシトニン遺伝子関連ポリペプチド（CGRP）遺伝子ファミリーのもの（例えば、（1）エキセンジン-4、（2）US 20050130891に記載されたGLP-1分子で、これらにはそのC-末端でカルボキシル化もしくはアミド化された形態での、またはUS 20050130891の段落17~44に記載されたものを含めた修飾GLP-1ポリペプチドおよびその修飾物としてのGLP-1（7-34）、GLP-1（7-35）、GLP-1（7-36）、またはGLP-1（7-37）、ならびにGLP-1-（7-34）COOHに由来し、以下の一般式：R-NH-HAEGTFTSDVSYLEGQAAKEFI AVL VK-CONH₂（式中、R=Hもしくは1~10個の炭素原子を有する有機化合物である。Rは、カルボン酸の残基であることが好ましい。特に好適なのは以下のカルボン酸残基である：ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル。）ならびにglp-1（グルカゴン様ポリペプチド-1）、糖質コルチコイドアンタゴニスト、グルコーストランスポーター阻害剤、成長ホルモン分泌促進物質（US 5536716に開示され、具体的に記載されたものなど）、インターロイキン-6（IL-6）およびそのモジュレーター（WO 03/057237におけるようなものなど）、L-カルニチン、Mc3r（メラノコルチン3受容体）アゴニスト、MCH2R（メラニン凝集ホルモン2R）アゴニスト/アンタゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、メラノコルチンアゴニスト（メラノタンIまたはWO 99/64002およびWO 00/74679に記載されたものなど）、nomame herba、リン酸トランスポーター阻害剤、フィトファルム（phytopharm）化合物57（CP 644, 673）、ビルベート、SCD-1（ステアロイル-CoAデサチュラーゼ-1）阻害剤、T71（Tularik, Inc., Boulder CO）、トピラメート（Topimax（登録商標）、体重減少を増大させることを示した抗痙攣薬として適応された）、転写因子モジュレーター（WO 03/026576に開示されたものなど）、-ヒドロキシステロイド脱水素酵素-1阻害剤（-HSD-I）、-ヒドロキシ- -メチルブチレート、p57（Pfizer）、ゾニサミド（Zonegran（商標）、体重減少に導くと示された抗てんかん薬として適応された）、ならびにUS 20030119428の段落20~26に開示された薬剤が挙げられる。

【0119】

抗糖尿病剤

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、それだけに限らないが：PPAR アゴニスト、例えば、グリタゾン（例えば、WAY-120, 744、AD5075、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン（CP-86325、Pfizer）、エングリタゾン（CP-68722、Pfizer）、イサグリタゾン（MIT/J&J）、MCC-555（Mitsubishi、US 5594016に開示された）、ピオグリタゾン（例えばActos（商標）ピオグリタゾン；Takedaなど）、ロシグリタゾン（Avandia（商標）；Smith Kline Beecham）、マレイン酸ロシグリタゾン、トログリタゾン（US 4572912に開示されたRezulin（登録商標））、リボグリタゾン（CS-O11、Sankyo）、GL-262570（Glaxo Wellcome）、BRL49653（WO 98/05331に開示された）、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、JJT-501

(J P N T / P & U)、 L - 8 9 5 6 4 5 (M e r c k)、 R - 1 1 9 7 0 2 (S a n k y o / P f i z e r)、 N N - 2 3 4 4 (D r . R e d d y / N N)、 Y M - 4 4 0 (Y a m a n o u c h i)、 L Y - 3 0 0 5 1 2、 L Y - 5 1 9 8 1 8、 R 4 8 3 (R o c h e)、 T 1 3 1 (T u l a r i k) など、 および U S 4 6 8 7 7 7 7、 U S 5 0 0 2 9 5 3、 U S 5 7 4 1 8 0 3、 U S 5 9 6 5 5 8 4、 U S 6 1 5 0 3 8 3、 U S 6 1 5 0 3 8 4、 U S 6 1 6 6 0 4 2、 U S 6 1 6 6 0 4 3、 U S 6 1 7 2 0 9 0、 U S 6 2 1 1 2 0 5、 U S 6 2 7 1 2 4 3、 U S 6 2 8 8 0 9 5、 U S 6 3 0 3 6 4 0、 U S 6 3 2 9 4 0 4、 U S 5 9 9 4 5 5 4、 W O 9 7 / 1 0 8 1 3、 W O 9 7 / 2 7 8 5 7、 W O 9 7 / 2 8 1 1 5、 W O 9 7 / 2 8 1 3 7、 W O 9 7 / 2 7 8 4 7、 W O 0 0 / 7 6 4 8 8、 W O 0 3 / 0 0 0 6 8 5、 W O 0 3 / 0 2 7 1 1 2、 W O 0 3 / 0 3 5 6 0 2、 W O 0 3 / 0 4 8 1 3 0、 W O 0 3 / 0 5 5 8 6 7 に開示された化合物、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩；塩酸メトホルミン (G l u c o p h a g e (商 標)、 B r i s t o l - M y e r s S q u i b b などの N , N - ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド塩酸塩 (N , N - d i m e t h y l i m i d o d i c a r b o n i m i d i c d i a m i d e h y d r o c h l o r i d e)) などのピグアナイド；グリブリドを有する塩酸メトホルミン、例えば、 G l u c o v a n c e (商 標) (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b)；ブホルミン (イミドジカルボンイミド酸ジアミド , N - ブチル -)；エトホルミン (e t o f o r m i n e) (1 - ブチル - 2 - エチルピグアナイド、 S c h e r i n g A . G .)；他のメトホルミン塩形態 (塩が、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フチマル酸塩 (f t i m a r a t e)、エンボン酸塩、クロロフェノキシ酢酸塩、グリコール酸塩、パルモ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、パラクロロフェノキシイソ酪酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、シクロヘキサンカルボン酸塩、ヘキサン酸塩、オクタン酸塩、デカン酸塩、ヘキサデカン酸塩、オクトデカン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリメトキシ安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、アダマンタンカルボン酸塩、グリコキシル酸塩、グルタルネート (g l u t a r n a t e)、ピロリドンカルボン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、1 - グルコースリン酸塩、硝酸塩、亜硫酸塩、ジチオン酸塩、およびリン酸塩の群から選択される場合を含む)、ならびにフェンホルミン；タンパク質チロシンホスファターゼ - I B (P T P - I B) 阻害剤、例えば、 A - 4 0 1、 6 7 4、 K R 6 1 6 3 9、 O C - 0 6 0 0 6 2、 O C - 8 3 8 3 9、 O C - 2 9 7 9 6 2、 M C 5 2 4 4 5、 M C 5 2 4 5 3、 I S I S 1 1 3 7 1 5、 および W O 9 9 / 5 8 5 5 2 1、 W O 9 9 / 5 8 5 1 8、 W O 9 9 / 5 8 5 2 2、 W O 9 9 / 6 1 4 3 5、 W O 0 3 / 0 3 2 9 1 6、 W O 0 3 / 0 3 2 9 8 2、 W O 0 3 / 0 4 1 7 2 9、 W O 0 3 / 0 5 5 8 8 3、 W O 0 2 / 2 6 7 0 7、 W O 0 2 / 2 6 7 4 3、 J P 2 0 0 2 1 1 4 7 6 8 に開示されたもの、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；スルホニル尿素、例えば、アセトヘキサミド (例えば、ジメロール (D y m e l o r)、 E l i L i l l y)、カルブタミド、クロルプロパミド (例えば、 D i a b i n e s e (登 録 商 標)、 P f i z e r)、グリアミリド (P f i z e r)、グリクラジド (例えば、ジアムクロン (D i a m c r o n)、 S e r v i e r C a n a d a I n c)、グリメピリド (例えば、 U S 4 3 7 9 7 8 5 に開示されている、アマリール、 A v e n t i s など)、グリベンチド、グリビジド (例えば、グルコトロールまたはグルコトロール X L 持続放出、 P f i z e r)、グリキドン、グリソラミド、グリブリド / グリベンクラミド (例えば、ミクロナーゼまたはグリナーゼプレスタブ (G l y n a s e P r e s t a b)、 P h a r m a c i a & U p j o h n a n d D i a b e t a、 A v e n t i s)、トラザミド (例えば、トリナーゼ)、およびトルブタミド (例えば、オリナーゼ)、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；メグリチニド、例えば、レパグリニド (例えば、 P r a n i d i n (登 録 商 標)、 N o v o N o r d i s k)、 K A D 1 2 2 9 (P F / K i s s e i)、およびナテグリニド (例えば、 S t a r l i x (登 録 商 標)、 N o v a r t i s)、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル； グルコシド加水分解酵素阻害剤 (またはグルコシド阻害剤)、例えば、アカルボース (例えば、 U S 4 9 0 4 7 6 9 に開示された P r e c o s e (商 標

)、Bayer)、ミグリトール(US 4 6 3 9 4 3 6に開示されたGLYSET(商標)、Pharmacia & Upjohnなど)、カミグリボース(メチル6-デオキシ-6-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]-D-グルコピラノシド、Marion Merrell Dow)、ボグリボース(Takeda)、アジボシン、エミグリテート、ブラディマイシン-Q、サルボスタチン、CKD-711、MDL-25, 637、MDL-73, 945、およびMOR14、ならびにUS 4 0 6 2 9 5 0、US 4 1 7 4 4 3 9、US 4 2 5 4 2 5 6、US 4 7 0 1 5 5 9、US 4 6 3 9 4 3 6、US 5 1 9 2 7 7 2、US 4 6 3 4 7 6 5、US 5 1 5 7 1 1 6、US 5 5 0 4 0 7 8、US 5 0 9 1 4 1 8、US 5 2 1 7 8 7 7、US 5 1 0 9 1、およびWO 0 1 / 4 7 5 2 8(ボリアミン)に開示された化合物；アミラーゼ阻害剤、例えば、テンダミスタット、トレストアチン、およびA1-3688、ならびにUS 4 4 5 1 4 5 5、US 4 6 2 3 7 1 4、およびUS 4 2 7 3 7 6 5に開示された化合物；US 6 4 1 4 1 2 6およびUS 6 5 1 5 1 1 7に開示されたものを含めたSGLT2阻害剤；US 6 5 4 8 5 2 9に開示されたものなどのaP2阻害剤；インスリン分泌剤(insulin secretagogues)、例えば、リノグリリド、A-4166、フォルスコリン(forskolin)、ジブチリル(dibutyl) cAMP、イソブチルメチルキサンチン(IBMx)、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；脂肪酸酸化阻害剤、例えば、クロモキシルおよびエトモキシル、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；A2アンタゴニスト、例えば、ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エアロキサン(earoxan)、およびフルパロキサン、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；インスリンおよび関連化合物(例えば、インスリン模倣剤)、例えば、ピオタ、LP-100、ノボラピッド(novarapid)、インスリンデテミル、インスリンリスプロ、インスリングルルギン、インスリン亜鉛懸濁液(レンテおよびウルトラレンテ)、Lys-Proインスリン、GLP-I(1-36)アミド、GLP-I(73-7)(US 5 6 1 4 4 9 2に開示されたインスリントロピン)、LY-315902(Lilly)、GLP-I(7-36)-NH₂、AL-401(Autoimmune)、US 4 5 7 9 7 3 0、US 4 8 4 9 4 0 5、US 4 9 6 3 5 2 6、US 5 6 4 2 8 6 8、US 5 7 6 3 3 9 6、US 5 8 2 4 6 3 8、US 5 8 4 3 8 6 6、US 6 1 5 3 6 3 2、US 6 1 9 1 1 0 5、およびWO 8 5 / 0 5 0 2 9に開示されたようなある特定の組成物、ならびに対立遺伝子変異体を含むこれらの生物学的に活性な変異体を含めた霊長類、げっ歯類、またはウサギインスリン、より好ましくは、組換え形態で入手可能なヒトインスリン(ヒトインスリンの供給源には、Humulin(商標)(ヒトインスリンrDNA起源)として、Eli Lilly(Indianapolis, Ind. 46285)から入手可能なものなどの医薬として許容可能であり、かつ滅菌した製剤が含まれ、THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE、増補55版(2001年)Medical Economics、Thomson Healthcare(他の適当なヒトインスリンを開示している)を参照)；非チアゾリジンジオン、例えば、JT-501およびファルグリタザール(GW-2570/GI-262579)、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；PPAR / 二重アゴニスト、例えば、AR-HO39242(Aztrazeneca)、GW-409544(Glaxo-Wellcome)、BVT-142、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297(Kyorin Merck；5-[(2, 4-ジオキソチアゾリジニル)メチル]メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(methyljbenzamide))、L-796449、LR-90、MK-0767(Merck/Kyorin/Banyu)、SB219994、ムラグリタザール(BMS)、テサグリタザール(tesaglitazar)(Astrazeneca)、レグリタザール(JTT-501)、およびWO 9 9 / 1 6 7 5 8、WO 9 9 / 1 9 3 1 3、WO 9 9 / 2 0 6 1 4、WO 9 9 / 3 8 8 5 0、WO 0 0 / 2 3 4 1 5、WO 0 0 / 2 3 4 1 7、WO 0 0 / 2 3 4 4 5、

WO 00 / 50414、WO 01 / 00579、WO 01 / 79150、WO 02 / 062799、WO 03 / 004458、WO 03 / 016265、WO 03 / 018010、WO 03 / 033481、WO 03 / 033450、WO 03 / 033453、WO 03 / 043985、WO 031053976、2000年9月18日に出版された米国特許出願第09/664,598号、Murakamiら Diabetes 47巻、1841~1847(1998年)に開示されたもの、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル；他のインスリン増感薬；VPAC2受容体アゴニスト；WO 03 / 015774に開示されたものなどのGLKモジュレーター；WO 03 / 000249に開示されたものなどのレチノイドモジュレーター；GSK3 / GSK3阻害剤、例えば、4-[2-(2-プロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル-1H-イミダゾール-5-イル)]ピリジン、およびWO 03 / 024447、WO 03 / 037869、WO 03 / 037877、WO 03 / 037891、WO 03 / 068773、EP 1295884、EP 1295885に開示された化合物など；グリコーゲンホスホリラーゼ(HGLPa)阻害剤、例えば、CP-368,296、CP-316,819、BAYR3401、およびWO 01 / 94300、WO 02 / 20530、WO 03 / 037864に開示された化合物、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩またはエステル；WO 03 / 007990に開示されたものなどのATP消費プロモーター；TRB3阻害剤；

10

20

WO 03 / 049702に開示されたものなどのバニロイド受容体リガンド；WO 03 / 015781およびWO 03 / 040114に開示されたものなどの血糖降下剤(hypoglycemic agent)；WO 03 / 035663に開示されたものなどのグリコーゲン合成酵素キナーゼ3阻害剤；WO 99 / 51225、US 20030134890、WO 01 / 24786、およびWO 03 / 059870に開示されたものなどの薬剤；WO 03 / 057827などに開示されたようなインスリン応答性DNA結合タンパク質-1(IRDBP-I)；WO 03 / 035639、WO 03 / 035640などに開示されたものなどのアデノシンA2アンタゴニスト；PPARアゴニスト、例えば、GW501516、GW590735、ならびにJP 10237049、およびWO 02 / 14291に開示された化合物；ジペプチジルペプチダーゼIV(DP-IV)阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド、NVP-DPP728A(Hughesら、Biochemistry、38巻(36号)、11597~11603頁、1999年によって開示された1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン)、P32/98、NVP-LAF-237、P3298、TSL225(Yamadaら、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8巻(1998年)1537~1540頁によって開示されたトリプトフィル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸)、バリンピロリジド、TMC-2A/2B/2C、CD-26阻害剤、FE999011、P9310/K364、VIP0177、DPP4、SDZ274-444、Ashworthら、Bioorg. & Med. Chem. Lett.、6巻、22号、1163~1166頁および2745~2748頁(1996年)によって開示された2-シアノピロリジドおよび4-シアノピロリジド、ならびにUS 6395767、US 6573287、US 6395767(開示された化合物には、BMS-477118、BMS-471211、およびBMS538,305が含まれる)、WO 99 / 38501、WO 99 / 46272、WO 99 / 67279、WO 99 / 67278、WO 99 / 61431、WO 03 / 004498、WO 03 / 004496、EP 1258476、WO 02 / 083128、WO 02 / 062764、WO 03 / 000250、WO 03 / 002530、WO 03 / 002531、WO 03 / 002553、WO 03 / 002593、WO 03 / 000180、およびWO 03 / 000181に開示された化合物；GLP-1アゴニスト、例えば、エキセンジン-3およびエキセンジン-4(Exenati

30

40

50

d e (登録商標)と呼ばれる39アミノ酸のポリペプチド合成エキセンジン - 4を含む)、ならびにUS 2 0 0 3 0 8 7 8 2 1 およびNZ 5 0 4 2 5 6 に開示された化合物、ならびにこれらの医薬として許容可能な塩およびエステル; アムリンチドおよびSymlin (登録商標) (酢酸プラムリンチド)を含めたペプチド; ならびにUS 2 0 0 2 1 0 3 1 9 9 (縮合ヘテロ芳香族化合物) およびWO 0 2 / 4 8 1 0 6 (イソインドリン - 1 - オン - 置換プロピオンアミド化合物) に開示されたものなどのグリコキナーゼ (glycokinase) アクチベーターを含めた1つまたは複数の抗糖尿病剤と組み合わせた治療剤として使用することができる。

【0120】

ホスホジエステラーゼ阻害剤

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、ホスホジエステラーゼ阻害剤とともに併用療法で使用するすることができる。PDE阻害剤は、ホスホジエステラーゼを阻害することによって、環状AMP (cAMP) および/または環状GMP (cGMP) の分解を遅らせ、これによりcAMPおよび/またはcGMPの細胞内濃度を相対的に増大させ得る化合物である。可能なPDE阻害剤は主に、PDE3阻害剤からなるクラス、PDE4阻害剤からなるクラスおよび/またはPDE5阻害剤からなるクラスの中で番号付けされる物質、特に、PDE3/4阻害剤の混合型、またはPDE3/4/5阻害剤の混合型と呼ぶことができる物質である。例として、以下の特許出願および特許に記載および/または請求されているものなどのPDE阻害剤に言及することができる: DE 1 4 7 0 3 4 1、DE 2 1 0 8 4 3 8、DE 2 1 2 3 3 2 8、DE 2 3 0 5 3 3 9、DE 2 3 0 5 5 7 5、DE 2 3 1 5 8 0 1、DE 2 4 0 2 9 0 8、DE 2 4 1 3 9 3 5、DE 2 4 5 1 4 1 7、DE 2 4 5 9 0 9 0、DE 2 6 4 6 4 6 9、DE 2 7 2 7 4 8 1、DE 2 8 2 5 0 4 8、DE 2 8 3 7 1 6 1、DE 2 8 4 5 2 2 0、DE 2 8 4 7 6 2 1、DE 2 9 3 4 7 4 7、DE 3 0 2 1 7 9 2、DE 3 0 3 8 1 6 6、DE 3 0 4 4 5 6 8、EP 0 0 0 7 1 8、EP 0 0 0 8 4 0 8、EP 0 0 1 0 7 5 9、EP 0 0 5 9 9 4 8、EP 0 0 7 5 4 3 6、EP 0 0 9 6 5 1 7、EP 0 1 1 2 9 8 7、EP 0 1 1 6 9 4 8、EP 0 1 5 0 9 3 7、EP 0 1 5 8 3 8 0、EP 0 1 6 1 6 3 2、EP 0 1 6 1 9 1 8、EP 0 1 6 7 1 2 1、EP 0 1 9 9 1 2 7、EP 0 2 2 0 0 4 4、EP 0 2 4 7 7 2 5、EP 0 2 5 8 1 9 1、EP 0 2 7 2 9 1 0、EP 0 2 7 2 9 1 4、EP 0 2 9 4 6 4 7、EP 0 3 0 0 7 2 6、EP 0 3 3 5 3 8 6、EP 0 3 5 7 7 8 8、EP 0 3 8 9 2 8 2、EP 0 4 0 6 9 5 8、EP 0 4 2 6 1 8 0、EP 0 4 2 8 3 0 2、EP 0 4 3 5 8 1 1、EP 0 4 7 0 8 0 5、EP 0 4 8 2 2 0 8、EP 0 4 9 0 8 2 3、EP 0 5 0 6 1 9 4、EP 0 5 1 1 8 6 5、EP 0 5 2 7 1 1 7、EP 0 6 2 6 9 3 9、EP 0 6 6 4 2 8 9、EP 0 6 7 1 3 8 9、EP 0 6 8 5 4 7 4、EP 0 6 8 5 4 7 5、EP 0 6 8 5 4 7 9、JP 9 2 2 3 4 3 8 9、JP 9 4 3 2 9 6 5 2、JP 9 5 0 1 0 8 7 5、米国特許第4, 963, 561号、第5, 141, 931号、WO 9 1 1 7 9 9 1、WO 9 2 0 0 9 6 8、WO 9 2 1 2 9 6 1、WO 9 3 0 7 1 4 6、WO 9 3 1 5 0 4 4、WO 9 3 1 5 0 4 5、WO 9 3 1 8 0 2 4、WO 9 3 1 9 0 6 8、WO 9 3 1 9 7 2 0、WO 9 3 1 9 7 4 7、WO 9 3 1 9 7 4 9、WO 9 3 1 9 7 5 1、WO 9 3 2 5 5 1 7、WO 9 4 0 2 4 6 5、WO 9 4 0 6 4 2 3、WO 9 4 1 2 4 6 1、WO 9 4 2 0 4 5 5、WO 9 4 2 2 8 5 2、WO 9 4 2 5 4 3 7、WO 9 4 2 7 9 4 7、WO 9 5 0 0 5 1 6、WO 9 5 0 1 9 8 0、WO 9 5 0 3 7 9 4、WO 9 5 0 4 0 4 5、WO 9 5 0 4 0 4 6、WO 9 5 0 5 3 8 6、WO 9 5 0 8 5 3 4、WO 9 5 0 9 6 2 3、WO 9 5 0 9 6 2 4、WO 9 5 0 9 6 2 7、WO 9 5 0 9 8 3 6、WO 9 5 1 4 6 6 7、WO 9 5 1 4 6 8 0、WO 9 5 1 4 6 8 1、WO 9 5 1 7 3 9 2、WO 9 5 1 7 3 9 9、WO 9 5 1 9 3 6 2、WO 9 5 2 2 5 2 0、WO 9 5 2 4 3 8 1、WO 9 5 2 7 6 9 2、WO 9 5 2 8 9 2 6、WO 9 5 3 5 2 8 1、WO 9 5 3 5 2 8 2、WO 9 6 0 0 2 1 8、WO 9 6 0 1 8 2 5、WO 9 6 0 2 5 4 1、WO 9 6 1 1 9 1 7、DE 3 1 4 2 9 8 2、DE 1 1 1 6 6 7 6、DE 2 1 6 2 0 9 6、EP 0 2 9 3 0 6 3、EP 0 4 6 3 7 5 6、EP 0 4 8 2 2 0 8、EP 0 5 7 9 4 9 6、EP 0 6 6 7 3 4 5、US 6, 331, 543、US 2 0 0 5 0 0 0 4 2 2 2 (式I ~ XII I I I ならびに段落37

10

20

30

40

50

～ 39、85～0545、および557～577に開示されたものを含む)、およびWO 9307124、EP0163965、EP0393500、EP0510562、EP 0553174、WO9501338、およびWO9603399。例として述べるこ
 ができるPDE5阻害剤は、RX-RA-69、SCH-51866、KT-734、ベ
 スナリノン、ザブリナスト、SKF-96231、ER-21355、BF/GP-38
 5、NM-702、およびシルデナフィル(Viagra(登録商標))である。例とし
 て述べるこ
 ができるPDE4阻害剤は、RO-20-1724、MEM1414(R1
 533/R1500; Pharmacia Roche)、デンプフィリン、ロリプラム
 、オキサグレレート、ニトラクアゾン、Y-590、DH-6471、SKF-9412
 0、モタピゾン、リキサジノン、インドリダン、オルプリノン、アチゾラム、KS-50
 6-G、ジパムフィリン、BMY-43351、アチゾラム、アロフィリン、フィルアミ
 ナスト(filaminast)、PDB-093、UCB-29646、CDP-84
 0、SKF-107806、ピクラミラスト、RS-17597、RS-25344-0
 00、SB-207499、チベネラスト、SB-210667、SB-211572、
 SB-211600、SB-212066、SB-212179、GW-3600、CD
 P-840、モピダモール、アナグレリド、イブジラスト、アムリノン、ピモベンダン、
 シロスタゾール、クアジノン、およびN-(3,5-ジクロロピリド-4-イル)-3-
 シクロプロピルメトキシ4-ジフルオロメトキシベンズアミドである。例として述べるこ
 とができるPDE3阻害剤は、スルマゾール、アンピゾン、シロスタミド、カルバゼラン
 、ピロキシモン、イマゾダン、CI-930、シグアゾダン、アジベンダン、サテリノン
 、SKF-95654、SDZ-MKS-492、349-U-85、エモラダン、EM
 D-53998、EMD-57033、NSP-306、NSP-307、レビジノン、
 NM-702、WIN-62582、およびWIN-63291、エノキシモン、および
 ミルリノンである。例として述べるこ
 とができるPDE3/4阻害剤は、ペナフェントリ
 ン、トレキンシン、ORG-30029、ザルダベリン、L-686398、SDZ-I
 SQ-844、ORG-20241、EMD-54622、およびトラフェントリンであ
 る。他のPDE阻害剤として、シロミラスト、ペントキシフィリン、ロフルミラスト、タ
 ダラフィル(Cialis(登録商標))、テオフィリン、およびバルデナフィル(Le
 vitra(登録商標))、ザブリナスト(PDE5特異的)が挙げられる。

【0121】

抗子宮収縮剤

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

【0122】

抗腫瘍薬

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

【0123】

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

【0124】

うっ血性心不全を治療するための薬剤

本明細書に記載されるGCRAペプチドは、Doolleyら(The Journal
 of Pharmacology and Experimental Therap

10

20

30

40

50

e u t i c s、283巻(2号):735~741頁、1997年)によって記載されたノシセプチン受容体ORL1の部分アゴニストとともに、併用療法(例えば、うっ血性心不全の予防/治療または本明細書に記載された別の方法において)で使用することができる。このアゴニストは、アミノ酸配列Ac-RYY(RK)(WI)(RK)-NH₂を有するヘキサペプチド(「Doolleyポリペプチド」)であり、ここで括弧は、アミノ酸残基の許容できる変化を示す。したがって、Doolleyポリペプチドとして、それだけに限らないが、KY Y RWR、RYYRWR、KWRYYR、RYYRWK、RYYRWK(すべてDアミノ酸(amin acids))、RYYRIK、RYYRI R、RYYKIK、RYYKIR、RYYKWR、RYYKWK、RYYRWR、RYYRWK、RYYRIK、RYYKWR、RYYKWK、RYYRWK、およびKY Y RWRKを挙げることができ、アミノ酸残基は、別段の指定のない限りL型である。本明細書に記載されるGCRAペプチドは、WO0198324に記載されたDoolleyポリペプチドのポリペプチドコンジュゲート修飾物とともに併用療法で使用することもできる。

10

20

30

40

50

【0125】

投与量

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

【0126】

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

【0127】

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

【0128】

本発明の方法において使用するためのGCRAゴニストの投与量レベルは、一般に、毎日約0.001mg~約10,000mg、好ましくは毎日約0.005mg~約1,000mgである。単回用量または分割用量で投与されるmg/kgの一日用量に基づくところ、投与量は一般に、約0.001/75mg/kg~約10,000/75mg/kg、好ましくは、約0.005/75mg/kg~約1,000/75mg/kgの範囲である。

【0129】

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

【0130】

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

【実施例】

【0131】

(実施例1)

G C R A ペプチドの合成および精製

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

【0132】

各場合において、G C R A ペプチドは、プレロードされた W a n g (F m o c) または M e r r i f i e l d (B o c) または P a m (B o c) 樹脂を使用することによって開始した。C - 末端の L e u を有する生成物について、F m o c - L e u - W a n g (D - 1115)、または B o c - L e u - P a m 樹脂 (D - 1230)、または B o c - L e u - M e r r i f i e l d (D - 1030)、したがって、C - 末端の d - L e u を含有するペプチドについて、樹脂は、F m o c - d L e u - W a n g 樹脂 (D - 2535)、および B o c - d L e u - M e r r i f i e l d、B o c - d L e u - P a m - 樹脂 (それぞれ、B a c h e m 製品 D - 1230 および D - 1590) (S P - 332 および関連類似体) であった。C 末端アミドとして生成されるペプチドについては、第1の合成工程として、R a m a g e リンカー (B a c h e m 製品 D - 2200) (F m o c) または m B H A (B o c) (B a c h e m 製品 D - 1210) を含む樹脂を使用し、C 末端残基を

【0133】

F m o c - t B u の概要

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

【0134】

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

10

20

30

40

50

15 になり; Cys 7 は Cys 10 になり、Cys 15 は Cys 18 になる。後者の対は Ac m で保護され、前者の対は、Trt 基を保持する。

【0135】

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

10

【0136】

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

【0137】

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

20

【0138】

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

【0139】

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

30

【0140】

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

40

Boc - Bzl プロセス

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

50

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

【0141】

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

10

【0142】

(実施例2)

模擬胃液(SGF)消化を使用する、インビトロでのタンパク質分解安定性

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

20

【0143】

(実施例3)

模擬腸液(SIF)消化を使用する、インビトロでのタンパク質分解安定性

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

30

40

【0144】

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

【0145】

(実施例4)

環状GMPの刺激アッセイ

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

50

pe Culture Collectionから入手する。10%のウシ胎仔血清、100Uのペニシリン/ml、および100μg/mlのストレプトマイシンを補充した、ハムF-12培地とダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)の1:1混合物中で細胞を成長させる。細胞に新鮮培地を3日毎に供給し、約80%のコンフルエンスで分割する。
【0146】

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

【0147】

(実施例5)

ペグ化(Peggylated)ペプチド

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

【0148】

(実施例6)

グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストとホスホジエステラーゼ阻害剤の組合せ

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

【0149】

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

【0150】

(実施例7)

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

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

【0151】

実験デザイン

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

10

20

30

40

50

カニクイザルへの単回経口栄養投与からなる：

第 1 相：

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

【 0 1 5 2 】

【 化 1 】

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

10

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

【 0 1 5 3 】

第 2 相：

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

20

【 0 1 5 4 】

【 化 2 】

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

30

第 2 相の投薬が完了した後、すべてのサルを最低限 7 日間観察する。

【 0 1 5 5 】

投与経路

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

【 0 1 5 6 】

試験品および対照ノビヒクル品の調製

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

40

【 0 1 5 7 】

投薬製剤中の試験品濃度および安定性の分析

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

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

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

50

群 3 : 1 日目に中間からの 2 つ組において 1 . 5 m L (投薬前および投薬後) 。

群 4 : 1 日目に中間からの 2 つ組において 1 . 5 m L (投薬前および投薬後) 。

【 0 1 5 8 】

製剤は、すべてのサンプリング手順の間、氷水浴中で冷やして維持する。

【 0 1 5 9 】

製剤は、撹拌棒で最低限 1 5 分間連続的に撹拌した後、サンプリングする。

【 0 1 6 0 】

試料は、分析のためにスポンサーによって指示された実験室に送るようにスポンサーによって要求されるまで、I T R で凍結して保管する (名目上約 - 8 0) 。試料は、分析者および試験責任者によって、これらがもはや必要でないと判定されたら廃棄することができる。これらの試料の処分は、生データ中に記録する。

10

【 0 1 6 1 】

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

【 0 1 6 2 】

【 化 3 】

試験システム

種／系統 カニクイザル(*Cynomolgus Monkey (Macaca Fascicularis)*)
供給元: orldwide Primates Inc.,
P.O. Box 971279
Miami, Florida, 33187, USA
および

20

Covance Research Products Inc.
P.O. Box 549
Alice, Texas, 78333, USA

試験におけるサル的全数:

体重範囲:

開始時の年齢範囲:

順化期間:

8頭の非ナイーブのメス
処置開始時で2~4kg
処置開始時で若い成体
動物は、ITRの予備サルコロニーから移されることになる。したがって、これらの動物は、実験室環境に完全に順化していると考えられる。

30

実際の年齢および体重範囲は、最終報告書に記録する。

【 0 1 6 3 】

試験品および対照 / ビヒクル品の投与

試験品および対照 / ビヒクル品を、最低限 7 日の観察 / 洗い出し期間によって隔てられた第 3 相において、シリンジに取り付けられた栄養管を使用して、経口栄養投与によって投与する。各投薬セッションは、単回経口栄養投与からなる。投薬製剤を投与した直後に逆浸透水 3 m L を栄養管に流すことによって、全投薬容量が動物に送達されたことを保証する。投薬容量は、対照を含めて、すべての動物について 1 0 m L / k g とする。各相の 1 日目に各サルに投与された実際の容量は、各相の 1 日目の体重を使用して計算する。

40

【 0 1 6 4 】

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

【 0 1 6 5 】

投薬製剤は、最低限投薬開始 1 5 分前に撹拌プレートに置き、投薬手順の間中撹拌プレート上に維持しなければならない。

【 0 1 6 6 】

投薬製剤は、調製して 2 時間以内に使用しなければならない。

臨床的な観察

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

50

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

【0167】

ケージサイド臨床徴候は以下のように実施する：

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

第1相の投薬日について：投薬前、投薬後2、4、6、8、および24時間

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

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

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

【0168】

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

【0169】

体重は、移動日から試験の最後まで、1日1回すべての動物について記録する。

【0170】

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

【0171】

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

【0172】

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

【0173】

（実施例8）

腸分泌の乳獣マウスモデル（SUMIアッセイ）

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

フェニルベンゾキノンで誘発される苦悶モデル

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

10

20

30

40

50

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

【0174】

(実施例 9)

G C R A ペプチドの薬物動態学的特性の判定

曝露された (本明細書に記載される G C R A ペプチド (複数可) を経口投薬または静脈内投薬されたマウス)、および対照マウスの全血から血清試料を抽出し、次いでさらに処理することなく、インライン固相抽出 (S P E) カラム (W a t e r s O a s i s H L B 2 5 μ m カラム、2 . 0 × 1 5 m m 直接接続) に直接注入する (1 0 m l)。S P E カラムにおける試料を、5 % のメタノール、9 5 % の d H₂ O 溶液で洗浄し (2 . 1 m l / m i n、1 . 0 分)、次いで分析カラム (W a t e r s X t e r r a M S C 8 5 μ m I S カラム、2 . 1 × 2 0 m m) 上への逆方向流路内に S P E カラムを据えるバルブスイッチを使用して、0 分析カラム上に装填する。試料は、逆相勾配 (移動相 A : d H₂ O 中の 1 0 m M の水酸化アンモニウム、移動相 B : 8 0 % のアセトニトリルおよび 2 0 % のメタノール中 1 0 m M の水酸化アンモニウム ; すべて 0 . 4 m l / 分の流速で、最初の 3 分間について 2 0 % の B、次いで 4 分かけて 9 5 % の B に増やし、2 5 分間保持する) を用いて分析カラムから溶出する。9 . 1 分で、勾配を、2 0 % の B の初期条件に 1 分間戻す。ポリペプチドを分析カラムから溶出し、三連四重極 (t r i p l e - q u a d r a p o l e) 質量分析法 (M R M、7 6 4 (+ 2 の荷電状態) > 1 8 2 (+ 1 の荷電状態) D a ; コーン電圧 = 3 0 V ; 衝突 = 2 0 e V ; 親分解能 = 基準ピークで 2 D a ; 娘分解能 = 基準ピークで 2 D a) によって検出する。同じ手順を使用して調製し、マウス血漿中に注入した、公知量の化学合成したポリペプチド (複数可) を使用して、検量線を用いた比較によって、計測器の応答を濃度単位に変換する。

【0175】

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

【0176】

(実施例 10)

利尿に関連する実験、利尿およびナトリウム排泄増加に対する効果

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

10

【 0 1 7 7 】

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

20

【 0 1 7 8 】

【 化 4 】

参考文献

1. Currie, *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 89:947-951 (1992).
2. Hamra, *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:10464-10468 (1993).
3. Forte, L., *Reg. Pept.* 81:25-39 (1999).
4. Schulz, *et al.*, *Cell* 63:941-948 (1990).
5. Guba, *et al.*, *Gastroenterology* 111:1558-1568 (1996).
6. Joo, *et al.*, *Am. J. Physiol.* 274:G633-G644 (1998).
7. Evan, *et al.*, *Nature (London)* 411:342-348 (2001).
8. Eastwood, G., *J. Clin. Gastroenterol.* 14:S29-33 (1992).
9. Lipkin, M. *Arch. Fr. Mal. Appl Dig.* 61:691-693 (1972).
10. Wong, *et al.*, *Gut* 50:212-217 (2002).
11. Potten, *et al.*, *Stem Cells* 15:82-93.
12. Basoglu, *et al.*, in: *Proceedings of the Second FEPS Congress, June 29-July 4, 1999, Prague, Czech Republic.*, f2.cuni.cz/physiolres/feps/basoglu
13. Sindic, *et al.*, *J. Biol. Chem.* March 11, 2002, manuscript M110627200 (in press).

30

40

【 0 1 7 9 】

50

【化 5】

14. Askling, J., Dickman, P.W., Karlen, P., Brostrom, O., Lapidus, A., Lofberg, R., and Ekblom, A. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet*, 357: 262-266,
15. Provenzale, D. and Onken, J. Surveillance issues in inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*, 32:99-105, 2001.
16. Ettorre, G.M., Pescatori, M., Panis, Y., Nemeth, J., Crescenzi, A., and Valleur, P. Mucosal changes in ileal pouches after restorative proctocolectomy for ulcerative and Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum*, 43:1743-1748, 2000. 10
17. Shinozaki M, Watanabe T, Kubota Y, Sawada T, Nagawa H, Muto T. High proliferative activity is associated with dysplasia in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*, 43:S34-S39, 2000.
18. Deschner, E. E., Winawer, S.J., Katz, S., Katzka, I., and Kahn, E. Proliferative defects in ulcerative colitis patients. *Cancer Invest*, 1:41-47, 1983.
19. Wong, W.M., and Wright, N. A. Cell proliferation and gastrointestinal mucosa. *J Clin Pathol*, 52:321-333.
20. Potten, C.S., Wilson, J.W., and Booth, C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells. *Stem Cells*, 15:82-93. 20
21. Bhakdi, *et al.*, *Infect. Immun.* 57:3512-3519 (1989).
22. Hughes, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 272:30567-30576 (1997).
23. Cermak, *et al.*, *Pflugers Arch.* 43:571-577 (1996).
24. Wu, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 272:14860-14866 (1997).
25. Shailubhai *et al.*, *Cancer Research* 60, 5151-5157 (2000)
26. Shailubhai *et al.*, *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* 5(2): 261-268, 2002. 30
27. Collins, SM. *J Clin Gastroenterol*, 41 Suppl 1:S30-32 (2007)
28. Ramamoorthy S *et al.*, *J Biol Chem*, 282(16):11639-11647 (2007)
29. Shailubhai *et al.*, Guanilib, an agonist of Guanylate C, is a newclass of oral drug candidate that ameliorates inflammation in models of experimental colitis. [abstract]: In Crohn's and Colitis Foundation of America, 2007.
30. Shailubhai *et al.*, Guanilib, an agonist of Guanylate C, is a newclass of oral drug candidate for GI disorders and colon cancer. [abstract]: In GTCbio, 2008. 40

【 0 1 8 0 】

【化 6】

31. Shailubhai *et al.*, SP-304 to Treat GI Disorders- Effects of a Single, Oral Dose of SP-304 In Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Volunteers. [abstract]; In Digestive Disease Week, 2009.
32. Shailubhai *et al.*, Guanylin Peptides: New Class of Oral Drug Candidates. [abstract] In World Congress, 2007.

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月31日(2011.3.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2011522828000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/046288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K7/08 A61K38/04 A61P1/04 A61P29/00 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/073628 A1 (SHAILUBHAI KUNWAR [US] ET AL) 17 April 2003 (2003-04-17) abstract sequence 20 paragraphs [0011] - [0017] paragraph [0018]	1-7, 10-13
X	WO 2005/016244 A (MICROBIA INC [US]; CURRIE MARK G [US]; MAHAJAN-MIKLOS SHALINA [US]; LI) 24 February 2005 (2005-02-24) abstract page 2, lines 12-21 sequence 17 page 3, lines 7-25 page 27, line 17 page 34, lines 24-27 page 35, lines 21-26 page 60, lines 1-6	1-7, 10, 11
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 August 2009		Date of mailing of the international search report 09/12/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Montrone, Marco

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/046288

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2008/151257 A (SYNERGY PHARMACEUTICALS INC [US]; SHAILUBHAI KUNWAR [US]; JACOB GARY S) 11 December 2008 (2008-12-11) abstract; sequences 10-13, 15-19 page 1, lines 11-16 page 5, line 1 - page 6, line 34 -----	1-7, 10-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/046288**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **see annex**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 4 to 7 and 11 to 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009 /046288

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1 claims 1-7,10(all partially),11-13(complete)

A method for preventing or treating a condition selected from the group consisting of Ulcerative Colitis comprising administering to a patient in need thereof, an effective dosage of a guanylate cyclase receptor agonist having the sequence of any one of SEQIDNO:2-4 or

A method for preventing or treating a condition selected from the group consisting of Ulcerative Colitis comprising administering to a patient in need thereof, an effective dosage of a guanylate cyclase receptor agonist having the sequence of any one of SEQIDNO:2-4 further comprising administering an effective dose of inhibitor of a cGMP-specific phosphodiesterase or

A method of increasing cGMP production in a cell comprising contacting said cell with a peptide selected from the group consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO:2-4.

Invention 2 claims 1-4,8-10(all partially)

A method for preventing or treating a condition selected from the group consisting of Ulcerative Colitis comprising administering to a patient in need thereof, an effective dosage of a guanylate cyclase receptor agonist having the sequence of any one of SEQIDNO:2-4 further comprising administering an effective dose of at least one anti-inflammatory agent.

Invention 3-30 claims 1-7,10(all partially)

International Application No. PCT/US2009 /046288

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method for preventing or treating a condition selected from the group consisting of Irritable bowel syndrome (IBS), necrotizing enterocolitis (NEC), non-ulcer dyspepsia chronic intestinal pseudo-obstruction, functional dyspepsia, colonic pseudo-obstruction, duodenogastric reflux, constipation associated with use of opiate pain killers, gastroesophageal reflux disease (GERD), post surgical constipation, gastroparesis, constipation associated with neuropathic disorders, heartburn, poor gastrointestinal motility, congestive heart failure, hypertension, benign prostatic hyperplasia (BPH), colon cancer, lung cancer, bladder cancer, liver cancer, salivary gland cancer or skin cancer, bronchitis, tissue inflammation, organ inflammation, respiratory inflammation, asthma, COPD comprising administering to a patient in need thereof, an effective dosage of a guanylate cyclase receptor agonist having the sequence of any one of SEQIDNO:2-4 or

A method for preventing or treating a condition selected from the group consisting of Irritable bowel syndrome (IBS), necrotizing enterocolitis (NEC), non-ulcer dyspepsia chronic intestinal pseudo-obstruction, functional dyspepsia, colonic pseudo-obstruction, duodenogastric reflux, constipation associated with use of opiate pain killers, gastroesophageal reflux disease (GERD), post surgical constipation, gastroparesis, constipation associated with neuropathic disorders, heartburn, poor gastrointestinal motility, congestive heart failure, hypertension, benign prostatic hyperplasia (BPH), colon cancer, lung cancer, bladder cancer, liver cancer, salivary gland cancer or skin cancer, bronchitis, tissue inflammation, organ inflammation, respiratory inflammation, asthma, COPD comprising administering to a patient in need thereof, an effective dosage of a guanylate cyclase receptor agonist having the sequence of any one of SEQIDNO:2-4 further comprising administering an effective dose of inhibitor of a cGMP-specific phosphodiesterase.

Invention 31-59 claims 1-4,8-10(all partially)

International Application No. PCT/US2009 /046288

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method for preventing or treating a condition selected from the group consisting of Irritable bowel syndrome (IBS), necrotizing enterocolitis (NEC), non-ulcer dyspepsia chronic intestinal pseudo-obstruction, functional dyspepsia, colonic pseudo-obstruction, duodenogastric reflux, constipation associated with use of opiate pain killers, gastroesophageal reflux disease (GERD), post surgical constipation, gastroparesis, constipation associated with neuropathic disorders, heartburn, poor gastrointestinal motility, congestive heart failure, hypertension, benign prostatic hyperplasia (BPH), colon cancer, lung cancer, bladder cancer, liver cancer, salivary gland cancer or skin cancer, bronchitis, tissue inflammation, organ inflammation, respiratory inflammation, asthma, COPD comprising administering to a patient in need thereof, an effective dosage of a guanylate cyclase receptor agonist having the sequence of any one of SEQIDNO:2-4 further comprising administering an effective dose of at least one anti-inflammatory agent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/046288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003073628 A1	17-04-2003	US 2006154868 A1	13-07-2006
WO 2005016244 A	24-02-2005	CA 2529307 A1	24-02-2005
		EP 1644021 A2	12-04-2006
		JP 2007501866 T	01-02-2007
		US 2006094658 A1	04-05-2006
WO 2008151257 A	11-12-2008	US 2009048175 A1	19-02-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)	A 6 1 K	9/72		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00		
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14		
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10		
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		

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

(72)発明者 シャイルバイ, クンワー
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 9 4 0 3, オーデュボン, ボールド イーグル サークル 2 7 0 7

(72)発明者 ジェイコブ, ゲイリー エス.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 8, ニューヨーク, イースト 8 4 ティーエイチ ストリート 1 7 1, ナンバー 1 6 ジェイ

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA36 AA53 AA93 CC11 CC15 CC16 CC17
4C084 AA02 AA06 AA19 BA01 BA18 BA23 MA02 MA16 MA35 MA37
MA56 NA14 ZA392 ZA422 ZA592 ZA662 ZA682 ZA722 ZA812 ZB112
ZB262 ZC412
4H045 AA10 AA30 BA17 BA50 BA57 DA50 EA20 FA10