(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2009-538824
(P2009-538824A)
(43)公表日　平成21年11月12日(2009.11.12)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02	ZNA	4C084
A61P 25/22	(2006.01)	A61P	25/22		4H045
A61P 25/24	(2006.01)	A61P	25/24		
A61P 25/18	(2006.01)	A61P	25/18		
A61P 25/28	(2006.01)	A61P	25/28		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 46 頁）　最終頁に続く

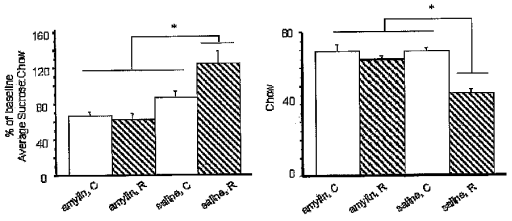
(21)出願番号　特願2009-502755 (P2009-502755)
(86)(22)出願日　平成18年10月4日 (2006.10.4)
(85)翻訳文提出日　平成20年10月9日 (2008.10.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/038919
(87)国際公開番号　WO2007/114838
(87)国際公開日　平成19年10月11日 (2007.10.11)
(31)優先権主張番号　PCT/US2006/012601
(32)優先日　平成18年3月31日 (2006.3.31)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　598133654
アミリン・ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　92121，サンディエゴ，タウン　センター　ドライブ　9360
9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 USA
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏

最終頁に続く

(54)【発明の名称】精神疾患及び障害治療用アミリン及びアミリンアゴニスト

(57)【要約】
精神疾患及び障害を治療する方法及び組成物を開示する。提供する方法は広義には、精神疾患及び障害、並びに精神疾患及び障害に付随する症状を治療するための患者へのアミリン又はアミリンアゴニストの投与を含んでなる。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者の精神疾患及び障害を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、前記疾患又は障害の治療にとり有効量のアミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体を投与することを含んでなり、前記疾患又は障害が気分障害、不安障害又は統合失調症であり、前記アミリンアゴニストがカルシトニンではない、前記方法。
【請求項２】
前記アミリンアゴニストがカルシトニン遺伝子関連ペプチド（ＣＧＲＰ）ではない、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記疾患又は障害が不安障害である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記不安障害が強迫性障害である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記疾患又は障害がうつ病である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記疾患又は障害が統合失調症である、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記疾患又は障害に付随する認知障害が改善される、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
さらに少なくとも１つの他の精神医薬を患者に投与することを含んでなる、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
患者における精神医薬由来の副作用を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、前記副作用の症候の改善にとり有効量のアミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体を投与することを含んでなる、前記方法。
【請求項１０】
前記副作用が体重増加、糖尿病又は異脂肪血症である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記精神医薬は第２世代抗精神病薬である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
患者における精神障害を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、前記障害の治療にとり有効量のアミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体を投与することを含んでなり、前記障害が化学物質関連障害であり、前記アミリンアゴニストがカルシトニンではない、前記方法。
【請求項１３】
前記化学物質関連障害が、化学物質の添加又は化学物質による誘導に起因する障害である、請求項１２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願への相互参照）
本出願は２００６年３月３１日付け国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００６／０１２６０１号の優先権を主張し、その全ての開示内容を本願明細書に援用する。
【０００２】
（技術分野）
本開示は医療分野に関し、特に心理学及び精神医学、並びに健康、ダイエット及び栄養学に関する。
【背景技術】
【０００３】

精神疾患及び障害（精神病又は障害も指す）はアメリカ精神医学会「精神疾患の分類と診断の手引」、別称ＤＳＭ－ＩＶ等の資料に記載されている。精神障害の広範なカテゴリーには、気分障害、不安障害、統合失調症及び他の精神病性障害、化学物質関連障害、睡眠障害、身体表現性障害、及び摂食障害を含んでなるが、これらに限定しない。気分障害の例としては、双極性障害及び抑うつが挙げられる。上述の障害のより広範なカテゴリーに入る他の症状はＤＳＭ－ＩＶに見られ、参照によりその全開示内容を援用する。これらは数百万人の人々に影響を及ぼし、人を衰弱させる病気であり、また治療の名の下に膨大な費用、生産性の喪失、感情の犠牲を伴うものである。

【０００４】

２００１年に、アメリカ国立衛生研究所はアメリカ国内の精神障害の有病率を記載した統計便覧を出版している。報告によれば、特定の年の１８歳以上のアメリカ人の２２．１％は診断可能な精神障害を被ると見積もられた（非特許文献１）。１９９８年の国勢調査にあてはめると、影響を受ける人数は４４３０万人であった。

【０００５】

抑うつ障害には、特に大うつ病障害、情緒異常障害及び双極性障害が包含される。１８歳以上のアメリカ人口の約９～９．５パーセントは抑うつ症状を有する。抑うつの直接的な費用は約８００億ドルで、その３分の２は仕事により生じることが報告された。生産性喪失等、抑うつ障害に付随する間接的な費用の計算は、就業状態ではあるが生産能力も参加能力も低下した人々という「ｐｒｅｓｅｎｔｅｅｉｓｍ（常習的出席）」等の存在により、困難である。

【０００６】

もう１つの精神病症状は、不安障害である。この障害には、パニック障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害、及び恐怖症等が包含される。１８～５４歳の約１９１０万人の成人アメリカ人（特定の年における当該年齢群の約１３．３％）が不安障害を有する。

【０００７】

他の一般的な精神病症状は、摂食障害である。これには、神経性無食欲症、神経性過食症、及び過食症の３つの主なタイプがある。これらは精神病症状であり、しばしば身体イメージの認識概念と結びつけられ、通常は実際の体重又はボディマスインデックスにはよらない。無食欲症による人々の死亡率は１０年間において年約０．５６％と概算されてきたが、これは通常の人口における１５～２４歳の女性のあらゆる死亡原因による年間死亡率の約１２倍の高率である（非特許文献２）。通常、精神病が他の精神障害の要素と共に現れることは、注記すべきである。

【０００８】

もう１つの精神病症状は、統合失調症である。特定の年において、２百万人以上が統合失調症の臨床診断を受け、この疾患の生涯有病率はアメリカ人口の約１％である。統合失調症は、治療患者の７５％が完全回復に至ることがないと見積もられる慢性的な衰弱疾患である。新規（非定型的）な抗精神医薬による統合失調症治療は、体重増加及び糖尿病の可能性という副作用をもたらすことが頻繁にある。

【０００９】

統合失調症の例示的なタイプには妄想性統合失調症がある。この患者は他人に対して非常に懐疑的であり、その行動の基盤には全般的に迫害の図式がしばしば見られる。幻覚とより頻繁な妄想がこの病気の目立つ普遍的な部分である。解体型統合失調症（破瓜型統合失調症）患者は言葉が支離滅裂であり、状況に適さない気分及び感情を有する場合がある。解体型統合失調症には、幻覚は通常は存在しない。緊張性統合失調症においては、患者は過度に引っ込み思案で、否定的で孤立し、著しい精神運動障害を有する。他の統合失調症においては、患者には当面は妄想、幻覚、又はまとまりのない話や行動が見られないが、日々の生活への動機や関心を欠いている。統合失調性の障害においては、患者は統合失調症の症候、並びに大うつ病、双極性障害、又は混合躁状態等の気分障害を有する。未分化の統合失調症においては、統合失調症に対する一般的な診断基準に見合う症状であって

も、上述のいずれのサブタイプにも一致せず、１以上のサブタイプの特徴が存在し、特定セットの診断の特徴が明確に優性とはならない。

【００１０】

精神疾患及び障害はいかなる年齢群にも見られうる。従って、この障害は若年及び成人（本願明細書においては６５歳以下を指す）並びに幼児、子供、青年、及び高齢者（本願明細書においては６５歳よりも高齢を指す）に見られうる。事実、人口のある部分は、青年及び若年の摂食障害等の症状を特に有する傾向にある。高齢者は特に抑うつ等の症状が疑われる場合がある。

【非特許文献１】Ｒｅｉｇｅｒら、Ａｒｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｇｅｎｅｒａｌ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第５０巻、ｐ．８５－９、１９９３年

【非特許文献２】Ｓｕｌｌｉｖａｎ、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第１５２巻、ｐ．１０７３－１０７４、１９９５年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

現状の治療法は、精神医学及び行動療法、電撃治療法、及び／又は薬物療法を含んでなる。精神病に対する一般的治療形態又は少なくとも治療の構成要素は、薬物の投与である。当技術分野に必要なものは、（１）現状の抗うつ剤（三環系、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤等）に抵抗性の患者を効果的に治療し、（２）現状の医薬品の好ましくない副作用を伴わずに抑うつ、不安、統合失調症、又は他の精神疾患又は障害を効果的に治療し、（３）治療作用の開始がより早く、及び／又は（４）しばしば共存して、抑うつ、不安、統合失調症等の精神病治療をより困難にする身体合併症（例えば糖尿病、苦痛、体重増加）を改善することである。

【００１２】

本願明細書に引用の全ての参考文献は、その全体が参照により援用される。

【課題を解決するための手段】

【００１３】

１つの一般的態様において、提供する方法は、精神障害の治療のためにアミリン及びそのアゴニスト、アナログ、又は誘導体を薬理学的有効量において使用することを含んでなる。ある実施形態において、精神障害は気分障害、不安障害、統合失調症又は他の精神障害、化学物質関連障害、睡眠障害、身体表現性障害、及び／又は摂食障害である。ある実施形態において、精神障害は抑うつ又は双極性障害である。ある実施形態において、精神障害は強迫性障害である。ある実施形態において、提供する方法は摂食障害の治療を含まない場合がある。他の実施形態において、提供する方法は無食欲症の治療を含まない場合がある。ある実施形態において、提供する方法は身体表現性障害を含まない場合がある。ある実施形態において、アミリン及びそのアゴニスト、アナログ、又は誘導体は摂食障害に潜在する精神病症状を治療するために用いられる。ある実施形態において、アミリン及びそのアゴニスト、アナログ、又は誘導体は身体表現性障害に潜在する精神病症状を治療するために用いられる。ある実施形態において、アミリンアゴニストはカルシトニン及び／又はカルシトニン遺伝子関連ペプチド（ＣＧＲＰ）を含まない場合がある。また他の実施形態において、アミリンアゴニストはカルシトニン及び／又はＣＧＲＰのアナログを含まない場合がある。

【００１４】

また別の実施形態において、提供する方法は、患者に対してアミリン又はそのアゴニスト、アナログ、又は誘導体の薬理学的有効量を投与することを含んでなる、治療を願う又は必要とする患者において精神障害を治療することを含んでなる。ある実施形態において、患者は体重超過である。他の実施形態において、患者は肥満である。また他の実施形態において、患者はやせており、体重超過でも肥満でもない。また他の実施形態において、患者は代謝性の症状を有する。さらに他の実施形態において、患者は糖尿病、代謝性症候群、耐糖濃異常、又はインスリン抵抗性である。他の実施形態において、アミリン及びそ

のアゴニスト、アナログ、又は誘導体は、患者が食物の嗜好又は食欲を調節する能力を補助する点において有益である。

【００１５】

別の一般的態様において、本願明細書に提供する方法は、治療学的有効量のアミリン、又はそのアゴニスト、アナログ、及び誘導体を、精神障害に対する通常の治療薬と組み合わせて投与することを含んでなる。ある実施形態において、組み合わせは電撃治療法（ＥＣＴ）の実施を含んでなる。他の実施形態において、組み合わせは別の精神医薬の投与を含んでなる。さらに他の実施形態において、精神医薬は１以上の三環系抗うつ剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（ＭＡＯＩｓ）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩｓ）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩｓ）、植物性抗うつ剤（セイヨウオトギリソウ又はヒペリカム（Ｈｙｐｅｒｉｃｕｍ））、又は第２世代抗精神医薬（ＳＧＡｓ）である。

【００１６】

別の一般的態様において、本願明細書に提供する方法は、別の精神医薬の好ましくない副作用の治療であって、それを必要とする患者に、治療学的有効量のアミリン、又はそのアゴニスト、アナログ及び誘導体を投与することを含んでなる治療を含んでなる。ある実施形態において、他の精神医薬は第２世代抗精神医薬である。ある実施形態において、他の精神医薬の好ましくない副作用は体重増加である。他の実施形態において、他の精神医薬の好ましくない副作用は糖尿病である。

【００１７】

別の一般的態様において、提供する方法は、ブドウ糖代謝、脂質代謝、タンパク代謝、及び全エネルギー代謝を含むがこれらに限定されない代謝経路又は機能の調節作用を通じて行動経路を調節する化合物の治療学的有効量を投与することを含んでなる、精神障害の治療を含んでなる。ある実施形態において、行動経路は、視床下部－下垂体－副腎皮質系の少なくとも１つの部分を調節するコルチコトロピン放出因子（ＣＲＦ）経路である。一実施形態において、行動経路はドーパミン経路である。他の実施形態において、行動経路は$5HT_{1A}$経路又はセロトニン作動系を含んでなる任意の経路である。ある実施形態において、代謝又は行動経路は糖調節性、糖質コルチコイド反応性、又はストレス反応性である。ある実施形態において、化合物はアミリン又はそのアゴニスト、アナログ又は誘導体である。

【００１８】

また別の実施形態において、提供する方法は、食物摂取への調節作用を通じて行動経路を調節する化合物の治療学的有効量を投与することにより、精神障害を治療することを含んでなる。ある実施形態において、化合物はアミリン又はそのアゴニスト、アナログ又は誘導体である。

【００１９】

別の態様において、本開示は、本願明細書に記載の精神疾患又は障害の治療に有用な医薬品製造のための、アミリン又はそのアゴニスト、アナログ又は誘導体の使用を提供する。別の態様において、本開示は、例えば第２世代抗精神医薬糖の別の精神医薬の好ましくない副作用の治療に有用な医薬品製造のための、アミリン又はそのアゴニスト、アナログ又は誘導体の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２０】

アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ、アミリンアゴニストアナログ、アミリン誘導体、又はこれらの組み合わせはストレス系及び／又はＣＲＦの作用及び／又は糖質コルチコイド（ＧＣ）を調節し、これにより新規な薬理治療学的な選択肢をもたらしうることが今までに発見されてきた。本願明細書に説明のように、アミリン投与はストレスを低減又は防止するように見え、効果がある（例えば、不安、強迫性行動、抑うつ、精神病、摂食行動における変化等）。発明者らは、本願明細書において、特定の動物の行動テストにおいてアミリン投与は抗ストレス、抗不安、抗うつ及び抗精神病作用を含む行動

上の効果を生じることを説明する。

【００２１】

新規な医薬治療の探索において、多くの代謝病態（糖尿病、肥満等）には行動機能障害（大うつ病、統合失調症）が伴うことが記録された。これらの疾患は一般的に合併性であると思われているが、最近では多くの場合において行動及び代謝の変化は生理学的に連結していることを示唆する証拠がある（Ｌａｕｇｅｒｏら、２００１年、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、第１４２巻、ｐ．２７９６－２８０４；Ｌａｕｇｅｒｏら、２００２年、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、第１４３巻、ｐ．４５５２－４５６２；Ｄａｌｌｍａｎら、２００３年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第１００巻、ｐ．１１６９６－１１７０１；Ｌａｕｇｅｒｏ、２００４年、Ｖｉｔａｍｉｎｓ ａｎｄ Ｈｏｒｍｏｎｅｓ、第６８巻、Ｌｉｔｗａｃｋ編集）。一般的にこれらの外見的に異質な疾患状態を連結するものは、慢性的ストレス、及び脳ＣＲＦ及び副腎皮質性ステロイドホルモンＧＣに付随する変化でありうる。

【００２２】

ＣＲＦ及びＧＣ分子は、通常及びストレス性の条件下において、行動性、神経内分泌性、自律神経性、及び代謝機能の調節に決定的な役割を果たす。慢性ストレス及びこれらの分子の発現及び活性の誘導は、不安及び抑うつのような行動性疾患に高率で付随し、いくらかの肥満及び糖尿病も伴う。ＣＲＦ及び副腎皮質性異常を、代謝症候群、自己免疫炎症性障害、急性及び慢性の神経変性、睡眠障害、慢性痛、摂食障害、慢性不安障害、及び大うつ病に連結する証拠がある（Ｗｏｎｇら、２０００年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第９７巻、ｐ．３２５－３３０；Ｓａｒｎｙａｉら、２００１年、Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｖ．、第５３巻、ｐ．２０９－２４３；Ｈｅｉｎｒｉｃｈｓら、１９９９年、Ｂａｉｌｌｉｅｒｅｓ Ｂｅｓｔ Ｐｒａｃｔ．Ｒｅｓ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．、第１３巻、ｐ．５４１－５５４；Ｃｈｒｏｕｓｏｓ、２０００年、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｂｅｓ．Ｒｅｌａｔ．Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｏｒｄ．、第２４巻、ｐ．Ｓ５０－Ｓ５５；Ｐｅｅｋら、１９９５年、Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．、第７７１巻、ｐ．６６５－６７６；Ｇｒａｍｍａｔｏｐｏｕｌｏｓら、１９９９年、Ｌａｎｃｅｔ、第３５４巻、ｐ．１５４６－１５４９；Ｄａｌｌｍａｎら、２００３年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第１００巻、ｐ．１１６９６－１１７０１）。

【００２３】

本願明細書にて説明のように、アミリンは行動テストにおいて抗不安剤、抗うつ剤、及び抗精神医薬の特性を持ち合わせるように見える。従って、アミリン及びアミリンアゴニストに精神障害を治療する驚異的な能力があることがこれまでに発見された。治療しうる精神障害は、気分障害、不安障害、統合失調症及び他の精神障害、化学物質関連障害、睡眠障害、身体表現性障害、摂食障害、及びパーソナリティ障害を含んでなる。これらの化合物は、特に、摂食障害等の代謝の乱れの要素をもつ精神疾患の治療、又は精神障害を有する患者又は精神障害を有して代謝の乱れも被る患者の治療に有効でありうる。

【００２４】

ＤＳＭ－ＩＶには上に名前を挙げた障害のさらに特定のタイプが見られる。以下は、本願明細書に開示の方法により治療しうる障害の例にすぎない。例えば、抑うつ障害及び双極性障害を含む気分障害が含まれる。これらはさらに大うつ病、情緒異常障害、Ｉ型双極性障害、ＩＩ型双極性障害、気分循環性障害、他に分類されない双極性障害、医療状態による気分障害、化学物質関連障害、又は他に分類されない気分障害として特徴づけられる。不安障害は、パニック障害、特定の恐怖症、社会恐怖、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、医療状態による不安障害、化学物質関連不安障害、及び他に分類されない不安障害を含みうる。

【００２５】

統合失調症及び他の精神障害は、陽性及び陰性のいずれにおいても一般的に特徴的な兆候及び症候の混合という特徴がある。統合失調症及び他の精神障害の陽性症状は、通常機

能の過剰又は歪みを反映するように見え、陰性症状は通常機能の減少又は低下を反映するように見える。陽性症状は、妄想、幻覚、混乱した思考又は思考障害、ひどく混乱した行動、及び緊張性歩行運動を含んでなるがこれらに限定しない。陽性症状は２つの明確な次元、すなわち妄想及び幻覚を含む「心理学的次元」と、混乱した発声及び行動を含む「混乱次元」を含みうる。陰性症状には、感情平板化、思考貧困、及び意欲欠如を含んでなるがこれらに限定しない。感情平板化は一般的に感情表現の範囲及び強度の制限として表される。思考貧困は一般的に思考及び発声の頻度及び出力量の制限として表される。意欲欠如は一般的に目標指向行動の開始の制限として表される。

【００２６】

統合失調症及び他の精神障害は、統合失調症、統合失調症様障害、分裂情動性障害、妄想障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、一般的医療状態による精神障害、化学物質関連精神障害、及び他に分類されない精神障害を含んでなる。分裂情動性障害は統合失調症及び大うつ病の特徴的な症候、躁病、又は混合したうつ病及び躁病エピソードを含む。

【００２７】

化学物質関連障害は、化学物質依存、化学物質中毒、化学物質誘導不安障害、及び化学物質誘導気分障害を含む。化学物質依存及び中毒は、アルコール、ニコチン、コカイン、オピオイド、麻薬、幻覚剤、アンフェタミン、フェンシクリジン、フェンシクリジン様化学物質、吸入薬、及び鎮静薬を含んでなる種々の化学物質で発生しうるが、これらに限定しない。化学物質誘導不安障害は、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚剤、アンフェタミン、フェンシクリジン、フェンシクリジン様化学物質、及び吸引薬を含んでなる化学物質に応答して発生しうるが、これらに限定しない。化学物質誘導気分障害は、コカイン、幻覚剤、オピオイド、アンフェタミン、フェンシクリジン、フェンシクリジン様化学物質、及び吸引薬を含んでなる化学物質に応答して発生しうるが、これらに限定しない。化学物質関連障害は１つの化学物質又は複数化学物質関連障害のように化学物質の組み合わせに応答して発生しうる。

【００２８】

いくつかの実施形態において、医薬品誘導精神障害又は疾病治療から生じる精神障害の治療を含む方法を提供する。例えば、快楽主義的恒常性失調は、ドーパミン補充療法下にあるパーキンソン病患者に認められる神経心理学的な行動障害である。これらの患者におけるドーパミン補充療法は、中枢ドーパミン経路を刺激し、刺激中毒に伴うものといくぶん類似した行動障害を発生するように見える。Ｇｉｏｖａｎｎｏｎｉら、２０００年、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第６８巻、ｐ．４２３－４２８。

【００２９】

摂食障害は、神経性無食欲症、神経性過食症、及び他に分類されない摂食障害を含みうる。これらの摂食障害には過食症を含んでもよい。ある実施形態において、提供する方法は摂食障害に伴う精神病の治療に向けられる。他の実施形態において、提供する方法は摂食障害の治療を含まない。ある実施形態において、提供する方法は無食欲症の治療を含まない。他の実施形態において、提供する方法は無食欲症患者に伴う精神病治療のために用いてもよい。ある実施形態において、提供する方法は過食症の治療を含まない。

【００３０】

いくつかの実施形態において、提供する方法は断続的過剰行動（ＩＥＢ）を経験する患者の知慮に用いうる。ＩＥＢは、過食、化学物質乱用、アルコール依存、異常性行動、及び脅迫的ギャンブル行為を含んでなる種々の障害を特徴とする。ＩＥＢは、偶発的な通常行動過剰が、反復性で断続的な不適応的行動過剰に変換されるときに発生する。Ｃｏｒｗｉｎ、２００６年、Ａｐｐｅｔｉｔｅ、第４６巻、ｐ．１１－１５。いくつかの実施形態において、提供する方法は、統合失調質性格障害、及び統合失調型人格障害を含んでなる人格障害を有する患者の治療に用いうるが、これらに限定しない。統合失調質人格障害を有する個人は、特にストレス応答の際に抑うつ及び／又は一過性の精神エピソードの症候

を経験する場合もある。統合失調型人格障害を有する個人は、不安、抑うつ、及び／又は一過性の精神エピソードの症候を経験する場合もある。

【００３１】

ある実施形態において、提供する方法は身体表現性障害の治療を含まない場合がある。ある実施形態において、提供する方法は身体表現性障害の治療を含む場合があるが身体的苦痛の治療を含まない。また他の実施形態において、提供する方法は苦痛に伴う精神病治療を含む場合がある。

【００３２】

精神疾患及び障害に認知症が伴うことがしばしばありうる。例えば、認知症は統合失調症及び双極性障害の外見をしている場合があり、認知欠損は逆にこれらの障害の機能的な結果に影響しうる。Ｇｒｅｅｎ、２００６年、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第６７巻、補巻９、ｐ．３－８。精神障害に伴う認知症は、注意及び／又は覚醒状態の問題、ワーキングメモリ、推理及び／又は問題解決、処理速度、視覚学習、言語学習及び社会認知を含んでなるが、これらに限定しない。従って、いくつかの実施形態において、患者の精神障害に伴う認知症又は認知欠損を治療するための方法を提供し、当該方法は、認知症又は認知欠損を改善するためのアミリン又はアミリンアゴニスト、アナログ、又は誘導体の有効量を、これを必要とする患者に投与することを含んでなる。認知症又は認知欠損の測定及び認知機能の改善の測定方法は当技術分野において周知である。アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ、又はアミリン誘導体は、主要な精神障害に伴う認知症の症候を改善する場合があるため、他の抗うつ剤、抗不安剤、及び／又は抗精神薬剤よりも優れている。アミリンのこうした寄与は、精神疾患治療を受ける患者の服薬コンプライアンスをより良好にする場合がある。

【００３３】

１つの一般的態様において、ストレスを低減又は緩和する、あるいはストレス経路を調節する化合物は、薬理治療剤として有用であることを想定する。別の一般的態様において、代謝の乱れ、並びに精神医学的又は行動過程に影響するか調節する化合物は、薬理治療剤として有用であることを想定する。別の一般的態様において、代謝の乱れを弱めるか又は逆転する化合物は、精神疾患又は障害の薬理治療剤として有用であることを想定する。提供する方法において有用な化合物は、アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ、及びアミリン誘導体でありうることを想定する。ある実施形態において、アミリンアゴニストはカルシトニン及び／又はＣＧＲＰを含まない場合がある。

【００３４】

理論的には、精神病治療のみならず病気の身体合併症も治療する医薬品は、精神病を有する患者において治療レスポンス率を上昇させ成功を収めることが期待される。糖尿病等の身体合併症は精神病に付随する病的状態を悪化させ、治療レスポンスの低下を導く。アミリン及びそのアゴニストは、抗糖尿、抗肥満、及び食欲抑制効果ゆえに本願明細書に記載の方法において特に有用である。さらにアミリン及びそのアゴニストは、２００５年３月３１日付け米国特許出願明細第６０／６６６６８１号、及び２００６年３月３１日付けＰＣＴ出願代理ドケット第０１１３－ＰＣＴ－０号に記載の食物嗜好を調節する能力により患者を補助する点で有益となる場合があり、それぞれの内容は参照により全体を取り入れるものとする。これらの効果は、精神病を被り糖尿病、糖尿病関連疾患又は摂食障害（例えば、糖尿病、代謝シンドローム、肥満、クッシング症候群、クッシング病、非定型的大うつ病、統合失調症、季節性感情障害、多嚢胞性卵巣症候群、心的外傷後ストレス障害、夜食症候群、神経性大食症、無茶食い障害、及び慢性疲労症候群）を示す患者のある人口において治療レスポンス率を上昇して成功を収めうる。ある実施形態において、方法は摂食障害の治療を含まない。他の実施形態において、方法は摂食障害に付随する精神病治療を含む。

【００３５】

また別の一般的態様は、精神障害治療のために、天然に発生する周辺分泌アミリンペプチド又はアミリンアゴニスト、アナログ、又は誘導体の使用を含む。いくつかの実施形態

において、患者における精神障害のための方法を提供し、当該方法は必要とする患者に精神障害治療のための必要量のアミリン又はアミリンアゴニスト、アナログ、又は誘導体を投与することを含んでなる。いくつかの例において、精神障害は天然又は未確認の病因を有する。いくつかの実施形態において、精神障害は種々の疾患のための医薬又は治療から発生する。従って、いくつかの実施形態において、医薬品誘導精神障害又は患者の疾患治療から発生する精神障害を治療するための方法が提供され、当該方法は必要とする患者に精神障害治療のための必要量のアミリン又はアミリンアゴニスト、アナログ、又は誘導体を投与することを含んでなる。アミリンペプチドは天然に分泌されるホルモンであるため、精神障害のために現状処方された治療及び医薬品を受容している患者に、一般に存在する副作用特性を低減する場合がある。別の一般的態様は、患者に存在する精神疾患及び代謝の乱れの両者を治療しうる化合物の使用を含む。

【００３６】

アミリン又はアミリンアゴニスト、アナログ、又は誘導体はまた、体重増加を促進せず実際に体重減少を伴う場合もあるため、他の抗うつ剤、抗不安剤、及び／又は抗精神薬剤よりも優れている。アミリンのこうした特質は精神疾患治療患者における服用コンプライアンスを大いに良好にする可能性がある。

【００３７】

さらに、アミリン又はアミリンアゴニスト、アナログ、又は誘導体は、精神疾患治療に通常用いられるもの等、三環系抗うつ剤及びモノアミンオキシダーゼ阻害剤（ＭＡＯＩｓ）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩｓ）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩｓ）、植物性抗うつ剤（セイヨウオトギリソウ又はヒペリカム（Ｈｙｐｅｒｉｃｕｍ））、第２世代抗精神医薬（ＳＧＡｓ）、精神分析、認知行動療法、及び対人療法等の、他の精神医薬品又は治療と組み合わせて用いてもよいことを想定する。他の精神医薬品又は治療と組み合わせて用いるときに、アミリン又はアミリンアゴニスト、アナログ、又は誘導体の投与は、他の精神医薬品又は治療と同時に行ってもよく順次行ってもよい。例えば、アミリン又はアミリンアゴニストは、他の精神医薬品と同じ期間、他の精神医薬品と時間的に重なる期間、又は他の精神医薬品の投与と時間的に重ならない時間の範囲において投与されてもよい。組み合わせ又はアドオン型の治療法として、アミリン又はアミリンアゴニストの有益な特質により、体重増加、糖尿病等の、現状で利用可能な医薬品の１以上の好ましくない副作用が相殺又は緩和する場合がある。

【００３８】

例えば、ＳＧＡは統合失調症及び関連する精神病性の症状に付随する症候の治療に有効な治療薬である。精神病症状の治療がこのように進歩しているにも拘わらず、蓄積する臨床データにより、ＳＧＡの使用に体重増加、糖尿病、及び異脂肪血症が伴うことが明らかになってきた（アメリカ糖尿病協会ら、２００４年、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ、第２７巻、ｐ．５９６－６０１）。体重増加は、患者が自己の薬物療法に関して服用コンプライアンスを失う１つの要因として寄与している場合がある。従って、いかなる優れた薬物療法であっても、服用しないか正しく服用しない患者にとっては何の利益も提供しない。クロザピン及びオランザピン等のＳＧＡを例に挙げると、これらは体重増加をもたらすらしいことが確認され、さらにこれら２つのＳＧＡには糖尿病及び異脂肪血症の両者のリスク増加も伴っている。クロザピン治療に誘発される体重増加をアミリンが効果的に低下する能力については、実施例３において本願明細書に記載する。加えて、アミリン及びアミリンアゴニストは糖尿病及び異脂肪血症の治療において、治療又は補助も可能である。アミリンアゴニストであるｐｒａｍｌｉｎｔｉｄｅは糖尿病（１型及び２型）治療におけるインスリン補助剤としてＦＤＡに認可された。従って、他の精神医薬品と併用するときに、アミリン及びアミリンアゴニストは精神病症状に追加の治療を提供するのみならず、少なくともこれらの他の精神医薬品の陰性副作用を相殺することができる。

【００３９】

本願明細書に用いる「患者」はヒトを含む任意の哺乳類を含んでもよい。「患者」は、ペット（犬、猫、馬等）並びに他の動物も含んでよい。患者は、本願明細書に記載の精神

障害を少なくとも１つ有していてもよい。本願明細書に開示の方法から利益を受けうる患者は体重超過又は肥満でもよいが、やせていてもよい。患者は、精神障害に加えて代謝性の障害又は症状を有してもよい。例示的な代謝障害には糖尿病、代謝症候群、インスリン抵抗、及び異脂肪血症が挙げられる。患者はいかなる年齢でもありうる。従って、これらの障害は若年成人及び成人（本願明細書においては６５歳以下）並びに幼児、子供、青年、及び高齢者（本願明細書では６５歳よりも高齢）に見られうる。事実、人口のうちのある部分では、青年及び若年成人における摂食障害等の特定の症状を有する傾向が見られる場合がある。高齢者は特に抑うつ等の症状が疑われる場合がある。

【００４０】

本願明細書に用い、当業に周知のように、「治療」は臨床結果を含む利益的又は所望の結果を得るためのアプローチである。疾患、障害、又は症状を「治療する」又は「和らげる」ことは、当該障害を治療しない場合に比較して、障害又は疾患状態の程度、ある症状の好ましくない臨床的現象、又はその両者を軽減し、及び／又は経時的進行を遅くするか又は引き延ばすことを意味する。本願明細書に開示の方法の目的に対して、利益的又は望ましい臨床的結果には、１以上の症候の軽減又は回復、障害の程度の低減、障害場外の安定化（すなわち悪化しないこと）、障害進行の遅延又は低下、障害の回復又は緩和、及び寛解（部分的でも全体的でも）を含んでなるがこれらに限定せず、これらは検出できるものでもよく、検出されないものでもよい。「治療」は、治療を受けない場合に予想される生存と比較して、生存を長期化することも意味する。さらに、治療は必ずしも１つの服用の投与により発生するものに限らず、一連の服用の投与から生じることが多くある。従って、治療上有効量、すなわち疾患、障害、又は症状の緩和に十分な量又は治療に十分な量は１以上の投与形態で投与される場合がある。

【００４１】

本願明細書に用いるように、単数形の「１の」「１つの」「当該」は特に明記又は文脈から明白でない場合には複数の参照も含む。例えば、文脈から明らかであるように「１つの」アミリンアゴニストには１以上のアミリンアゴニストを含みうる。

【００４２】

理論の拘束を所望することなく、アミリンは、ＣＧ応答サイト（例えば脳）を調節することによる精神医学的／行動学的効果を発揮し、通常はＧＣ（例えばＣＦＲ）により調節される機能である、発現及び活性化、行動、自律神経系活性化、神経内分泌機能、及び代謝を刺激する場合がある。理論の拘束を所望することなく、アミリン、そのアゴニスト、アナログ、又は誘導体は、ＧＣ、脳ＣＲＦ、又は慢性ストレスの行動学的（例えば不安、抑うつ）又は代謝的（例えば、摂食、家系的肥満）効果を阻止又は低減する場合がある。加えて、アミリンは、その抗糖尿病又は抗肥満活性に直接的に関連するものではない何らかの抗うつ、抗不安、及び／又は抗精神活性を有する場合がある。さらに、理論の拘束を所望することなく、アミリンは、ストレス媒介行動、自律神経性、神経内分泌及び代謝応答におけるストレス経路及び／又はＣＲＦ及び／又はＧＣ調節活動を部分的には調節するか、あるいは影響することにより作動している場合がある。

【００４３】

ストレス、ＧＣ、及びＣＲＦは、心理及び代謝機能において入り組んだ複雑な関係を有するように見える。ストレスは、ヒト及び動物の神経内分泌（例えば、視床下部下垂体副腎系（ＨＰＡ））、自律神経性、行動（例えば、不安、抑うつ、化学物質乱用、摂食）、及び代謝（例えば、脂肪沈着、エネルギー利用）の機能に重大な影響をもつ（Ｄａｌｌｍａｎら、２００２年、”Ｈｏｒｍｏｎｅｓ，　Ｂｒａｉｎ，　ａｎｄ　Ｂｅｈａｖｉｏｒ”、ｐ．５７１－６３１、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、米国カリフォルニア州、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ）。これらの影響は全てＧＣにより調節される。神経ペプチドＣＲＦは、急性拒食障害及び不安（Ｋｒａｈｎら、１９８６年、”Ｂｒａｉｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｂｕｌｌｅｔｉｎ”、第１７巻、ｐ．２８５－２８９；Ｄｕｎｎら、１９９０年、”Ｂｒａｉｎ　Ｒｅｓ．Ｂｒａｉｎ　Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．”、第１５巻、ｐ．７１－１００；Ｓｍａｇｉｎら、１９９９年、Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．、第２７６巻、ｐ．Ｒ１４６１－

１４６８；Ｋｏｏｂ、１９９９年、Ｂｉｏｌ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第４６巻、ｐ．１１６７－１１８０）を含む多くのストレス誘導応答を調節する。ＧＣ及びＣＲＦの作用性は緊密に相互依存しており、行動、自律神経、神経内分泌及び代謝機能を制御する、機能的かつ周知の生理系を協動して作り上げている。

【００４４】

例えばストレス等によりＧＣ及びＣＲＦの関係が破壊されると健康に重大な影響がありうる。糖質コルチコイドホルモン（ヒトではコルチゾール、げっ歯類ではコルチコステロン）が慢性的に上昇した中枢活動を通じて、慢性的ストレスは口当たりのよい摂食（例えば、単純な糖、脂質）を促進する。現代社会に充満しているように、口当たりのよい食物があると、慢性ストレスは口当たりのよいカロリー消費を増加させる（Ｐｅｃｏｒａｒｏら、２００４年、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、第１４５巻、ｐ．３７５４－３７６２；Ｌａｕｇｅｒｏ、２００４年、Ｖｉｔａｍｉｎｓ ａｎｄ Ｈｏｒｍｏｎｅｓ、第６８巻、Ｇｅｒａｌｄ Ｌｉｔｗａｃｋ編集；Ｌａｕｇｅｒｏら、２００２年、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、第１４３巻、ｐ．４５５２－４５６２）。ＧＣ上昇を背景として、この応答は腹部又は躯幹領域の脂肪沈着を顕著に増加させ（Ｄａｌｌｍａｎら、２００３年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第１００巻、ｐ．１１６９６－１１７０１）、これは循環器系疾患発生の顕著で独立したリスク因子である（Ｂｊｏｒｎｔｏｒｐ、１９９３年、Ｏｂｅｓｉｔｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、第１巻、ｐ．２０６；Ｃａｒｒら、２００４年、Ｄｉａｂｅｔｅｓ、第５３巻、ｐ．２０８７－２０９４）。事実、クッシング病患者のような内因性のＧＣ上昇は、又は狼瘡患者においては外来投与を通じて、代謝症候群（躯幹肥満、インスリン抵抗、高血圧、高トリグリセリド血症）を発生する（Ｓｔｅｗａｒｔ、２００３年、Ｔｈｅ Ａｄｒｅｎａｌ Ｃｏｒｔｅｘ、Ｗｉｌｌｉａｍｓ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，１０ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、Ｕ．Ｓ．Ａ．）。さらに、躯幹肥満には糖質コルチコイド活性の上昇という特徴があり、副腎皮質性の合成及びＧＣ分泌を通じ、慢性ストレスは躯幹肥満及び代謝症候群において顕著な役割を演じることが仮定されている（Ｂｊｏｒｎｔｏｒｐ、２００１年、Ｏｂｅｓ．Ｒｅｖ．、第２巻、ｐ．７３－８６；Ｒｏｓｍｏｎｄら、２０００年、Ｏｂｅｓ．Ｒｅｓ．、第８巻、ｐ．４４５－４５０；Ｂｊｏｒｎｔｏｒｐ、１９９７年、Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ、第１３巻、ｐ．７９５－８０３；（Ｄａｌｌｍａｎ Ｍ．Ｆ．、２００２年）。

【００４５】

副腎皮質ホルモン過剰症及び高副腎皮質ホルモン症もまた精神疾患の特徴として周知であり、代謝症候群の患者は異常なコルチゾール分泌の徴候を示し、大うつ病糖の精神疾患を表す傾向がより大きいようである。慢性ストレス及びこれに伴う中枢ＣＲＦ活性の増加は臨床的抑うつ、不安障害、化学物質乱用、摂食障害、及び代謝症候群の発生に決定的な役割をもつと考えられている（Ｃｈｒｏｕｓｏｓら、２０００年、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｂｅｓ．Ｒｅｌａｔ．Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｏｒｄ．、第２４巻、ｐ．Ｓ５０－Ｓ５５；Ｋｏｏｂ、１９９９年、Ｂｉｏｌ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第４６巻、ｐ．１１６７－１１８０）。事実、低分子ＣＲＦアンタゴニストは、現在、大うつ病、全般性不安障害、摂食障害、及び他のストレス関連病理を有する患者における治療作用が検討されている。

【００４６】

アミリンは、膵臓β細胞からインスリンと共に分泌され、糖調節作用を含む多くの代謝効果を有するホルモンである。アミリンの糖調節作用は、胃排出能、食後グルカゴン分泌の異常上昇の抑制、及び食物取り込みの禁止における効果に関連しうる（Ｙｏｕｎｇ、１９９７年、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．ｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｄｉａｂｅｔｅｓ、第４巻、ｐ．２８２－２９０）。アミリンアゴニストアナログであるプラムリンタイド（ｐｒａｍｌｉｎｔｉｄｅ）は１型及び２型糖尿病治療のために開発され（Ｂａｒｏｎら、２００２年、Ｃｕｒｒ．Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ Ｉｍｍｕｎｅ Ｅｎｄｏｃｒ．Ｍｅｔａｂｏｌ．Ｄｉｓｏｒｄ．、第２巻、ｐ．６３－８２）、最近では使用がＦＤＡにより認可された。アミリンはその抗糖尿病効果により、代謝症候群の治療のための

良好な候補でもある。さらに、アミリンは動物体重におけるその効果ゆえに、ヒトに対する抗肥満薬の候補である（Ｍａｃｋら、２００３年、Ｄｉａｂｅｔｅｓ、第５２巻、補巻１、ｐ．Ａ３８９）。

【００４７】

アミリンアゴニストアナログを含むアミリンアゴニストは、例えば米国特許第５６８６４１１号、米国特許第６６１０８２４号、米国特許第５９９８３６７号、米国特許第６０８７３３４号、２００４年１０月８日付け米国特許仮出願第６０／６１７４６８号、及びＰＣＴ国際出願明細第ＰＣＴ／ＵＳ２００５／００４６３１号に記載があり、参照により本願明細書に全て取り入れるものとする。ある実施形態において、提供する方法はカルシトニンの使用を含まない場合がある。ある実施形態において、カルシトニンはＣＧＲＰの使用を含まない場合がある。他の実施形態において、提供する方法はＣＧＲＰの使用を含まない場合がある。また他の実施形態において、提供する方法はＣＧＲＰ又はカルシトニンのアナログの使用を含まない場合がある。従って、提供する方法は、ＣＧＲＰ、カルシトニン、又はそれらのアナログを排除する但し書きを含む場合があることを想定する。

【００４８】

「アミリン」は、アミリンとして参照され、膵臓のβ細胞から分泌されるヒトペプチドホルモンを意味し、その変形を特定するもので、例としては米国特許第５２３４９０６号に記載されており、参照により本願明細書に内容を取り入れるものとする。より具体的には、アミリンは、栄養取り込みに応答して膵臓β細胞からインスリンと共に分泌される３７アミノ酸のポリペプチドホルモンである（Ｋｏｄａら、１９９２年、Ｌａｎｃｅｔ、第３３９巻、ｐ．１１７９－１１８０を参照されたい）。この意味で、「アミリン」「野生型アミリン」及び「未変性アミリン」すなわち無修飾アミリンを、交換可能に用いる。アミリンはまた「ＩＡＰＰ」として参照することもある。

【００４９】

「アゴニスト」は、例えば本願明細書に記載のような受容体結合／競合試験等の当業に公知の測定により評価するときに、例えばアミリン以上の効力、又は例えば４、３、２、又は１桁等、アミリンと比較して５桁以内（正又は負）の効力を有する、アミリンの生物活性を誘発する化合物を意味する。

【００５０】

一実施形態において、用語アゴニストは、未変性アミリンと類似の生物学的効果を誘発する化合物を指し、例えば、（１）食物取り込み、胃排出能、膵臓分泌、又は体重減少アッセイ（２００５年２月１１日付け国際特許明細書第ＰＣＴ／ＵＳ２００５／００４６３１号、参照により取り入れるものとする）において未変性のヒト対照ペプチドと類似の活性を有し、及び／又は、（２）対照受容体アッセイ又はアミリンとの競合結合アッセイにおいて特異的に結合する化合物である。一実施形態において、アゴニストはこのようなアッセイ中で１μＭを超えるアフィニティを有して結合し、別の実施形態においては１～５ｎＭを超えるアフィニティを有している。このようなアゴニストはアミリン又は小さい化合物分子の活性断片を含むポリペプチドを含む場合がある。いくつかの実施形態において、アゴニストはペプチドであり、小さい化合物分子ではない。しかしながら、ある実施形態において、サケカルシトニン、カルシトニン、ＣＧＲＰ、及び／又はその関連アナログがアミリンアゴニストの範囲から但し書きを付けて排除される場合があることを想定する。ある実施形態において、アミリンアゴニストは小さい化合物分子ではなく、小さい化合物分子は但し書きを付けてアミリンアゴニストの範囲から排除する場合がある。

【００５１】

アゴニストはアミリンアナログ及びアミリン誘導体を含んでなる。「アナログ」は、挿入、置換、伸長、及び／又は欠失を含み、アミリン又はアミリンペプチドの領域との少なくともいくつかのアミノ酸同一性を有する、アミリン由来配列を有するペプチドを意味する。アナログは、少なくとも未変性アミリンと５０又は５５％のアミノ酸配列同一性を有してもよく、少なくとも未変性アミリンと７０％、８０％、９０％、又は９５％のアミノ酸配列同一性を有してもよい。一実施形態において、このようなアミリンは、保存性又は

非保存性のアミノ酸置換（非天然アミノ酸並びにＬ及びＤ体を含む）を含みうる。アミリンアゴニストアナログは、本願明細書に記載のアナログであり、アミリンアゴニストとして機能する。

【００５２】

「誘導体」は未変性アミリン又はアナログのアミノ酸配列を有するが、加えてそのアミノ酸側鎖、α－炭素原子、末端アミノ基、又は末端カルボン酸基の１以上に化学修飾を有する分子として定義する。化学修飾は、新規な結合を生成する化学部分の追加、及び化学部分の除去を含むが、これらに限定しない。アミノ酸側鎖の修飾は、非限定的に、リジンε－アミノ基のアシル化、アルギニン、ヒスチジン又はリジンのＮ－アルキル化、グルタミン又はアスパラギンカルボン酸基のアルキル化、及びグルタミン又はアスパラギンの脱アミドを含む。末端アミノ修飾は、非限定的に、脱アミノ、Ｎ－低級アルキル、Ｎ－ジ低級アルキル、束縛されたアルキル（例えば、分枝、環状、縮合、アダマンチル）及びＮ－アシル修飾を含む。末端カルボキシ基の修飾は、非限定的に、アミド、低級アルキルアミド、束縛されたアルキル（例えば、分枝、環状、縮合、アダマンチル）アルキル、ジアルキルアミド、及び低級アルキルエステル修飾を含む。低級アルキルはＣ１－Ｃ４アルキルである。さらに、１以上の側鎖又は末端基を、通常の技能を有する合成化学者に公知の保護基により保護してもよい。アミノ酸のα－炭素をモノ－又はジメチル化してもよい。

【００５３】

ヒトアミリン（ｈアミリン又はｈ－アミリン）は次のアミノ酸配列を有する。Ｌｙｓ－Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｔｈｒ－Ａｌａ－Ｔｈｒ－Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｔｈｒ－Ｇｌｎ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｖａｌ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｔｈｒ－Ａｓｎ－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ａｓｎ－Ｔｈｒ－Ｔｙｒ（配列番号：１）。ラットアミリン（ｒアミリン）は次の配列を有する。ＫＣＮＴＡＴＣＡＴＱＲＬＡＮＦＬＶＲＳＳＮＮＬＧＰＶＬＰＰＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：２）。任意の種に由来するアミリンの使用を想定する。

【００５４】

本願明細書に記載の方法に使用を想定するアミリンアゴニストは、米国特許第５６８６４１１号、第６１１４３０４号、及び第６４１０５１１号、及び国際特許出願明細書第ＷＯ９３／１０１４６号に記載のものを含み、参照によりこれらの内容を本願明細書に取り入れるものとする。このような化合物は式Ｉを有するものを含む。$^{1}A_{1}$－Ｘ－Ａｓｎ－Ｔｈｒ－^{5}Ａｌａ－Ｔｈｒ－Ｙ－Ａｌａ－Ｔｈｒ－^{10}Ｇｌｎ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－B_{1}－Ａｓｎ－^{15}Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－C_{1}－D_{1}－E_{1}－^{20}F_{1}－G_{1}－Ａｓｎ－H_{1}－Ｇｌｙ－^{25}I_{1}－J_{1}－Ｌｅｕ－K_{1}－L_{1}－^{30}Ｔｈｒ－M_{1}－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－^{35}Ａｓｎ－Ｔｈｒ－Ｔｙｒ（配列番号：３）

式中、A_{1}はＬｙｓ、Ａｌａ、Ｓｅｒ又はｈｙｄｒｏｇｅｎであり、

B_{1}はＡｌａ、Ｓｅｒ又はＴｈｒであり、

C_{1}はＶａｌ、Ｌｅｕ又はＩｌｅであり、

D_{1}はＨｉｓ又はＡｒｇであり、

E_{1}はＳｅｒ又はＴｈｒであり、

F_{1}はＳｅｒ、Ｔｈｒ、Ｇｌｎ又はＡｓｎであり、

G_{1}はＡｓｎ、Ｇｌｎ又はＨｉｓであり、

H_{1}はＰｈｅ、Ｌｅｕ又はＴｙｒであり、

I_{1}はＡｌａ又はＰｒｏであり、

J_{1}はＩｌｅ、Ｖａｌ、Ａｌａ又はＬｅｕであり、

K_{1}はＳｅｒ、Ｐｒｏ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ又はＴｈｒであり、

L_{1}はＳｅｒ、Ｐｒｏ又はＴｈｒであり、

M_{1}はＡｓｎ、Ａｓｐ、又はＧｌｎであり、

Ｘ及びＹは独立して選択される、互いに化学結合して分子内結合を形成する側鎖を有するアミノ酸残基である。

【００５５】
Ｃ末部分はアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アルキルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ又はカルボキシでありうる。Ｘ及びＹの適切な側鎖には、ジスルフィド結合を生成しうるアルキルスルフヒドリル、環状ラクタムを生成しうるアルキル酸及びアルキルアミン、縮合し還元されてアルキルアミン架橋を生成するアルキルアルデヒド又はハロゲン化アルキル及びアルキルアミン、又は結合してアルキル、アルケニル、アルキニル、エーテル又はチオエーテル結合を生成する側鎖が挙げられる。好適なアルキル鎖には、約１から約６個の炭素原子を有する低級アルキル基が挙げられる。

【００５６】
本願明細書に提供するさらなる態様、組成物及び使用方法は、架橋しない配列番号：３のアゴニストアナログに向けられ、Ｘ及びＹは独立してＡｌａ、Ｓｅｒ、Ｃｙｓ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ及びＩｌｅ又はアルキル、アリール、又はアラルキルエステル及びＳｅｒ又はＣｙｓのエステルから選ばれる。

【００５７】
例示的化合物には、ｄｅｓ－^{1}Ｌｙｓ－ｈ－アミリン（配列番号：４）、^{28}Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：５）、$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：６）、^{18}Ａｒｇ$^{25、28}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：７）、及びｄｅｓ－^{1}Ｌｙｓ^{18}Ａｒｇ$^{25、28}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：８）が挙げられるが、これらに限定せず、これらは全て治療した動物においてインビボでアミリン活性を示した（例えば、著しい高乳糖の後に高血糖を発症した）。アミリンに特徴的な活性を有することに加えて、本願明細書にて提供するある種の化合物は、ヒトアミリンと比較してより望ましい溶解度及び安定性の特徴をもつことも見出された。これらの化合物の例としては、^{25}Ｐｒｏ^{26}Ｖａｌ$^{28，29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：９）、$^{25，28，29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン、及び^{18}Ａｒｇ$^{25，28}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリンが挙げられる。

【００５８】
他の化合物は、^{18}Ａｒｇ$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１０）、ｄｅｓ－^{1}Ｌｙｓ^{18}Ａｒｇ$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１１）、ｄｅｓ－^{1}Ｌｙｓ$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１２）、^{25}Ｐｒｏ^{26}Ｖａｌ$^{28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１３）、^{23}Ｌｅｕ^{25}Ｐｒｏ^{26}Ｖａｌ$^{28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１４）、^{23}Ｌｅｕ^{25}Ｐｒｏ^{26}Ｖａｌ^{28}Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１５）、ｄｅｓ－^{1}Ｌｙｓ^{23}Ｌｅｕ^{25}Ｐｒｏ^{26}Ｖａｌ^{28}Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１６）、^{18}Ａｒｇ^{23}Ｌｅｕ^{25}Ｐｒｏ^{26}Ｖａｌ^{28}Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１７）、^{18}Ａｒｇ^{23}Ｌｅｕ$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１８）、^{18}Ａｒｇ^{23}Ｌｅｕ$^{25、28}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：１９）、^{17}Ｉｌｅ^{23}Ｌｅｕ$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：２０）、^{17}Ｉｌｅ$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：２１）、ｄｅｓ－^{1}Ｌｙｓ^{17}Ｉｌｅ^{23}Ｌｅｕ$^{25、28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：２２）、^{17}Ｉｌｅ^{18}Ａｒｇ^{23}Ｌｅｕ－ｈ－アミリン（配列番号：２３）、^{17}Ｉｌｅ^{18}Ａｒｇ^{23}Ｌｅｕ^{26}Ｖａｌ^{29}Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：２４）、^{17}Ｉｌｅ^{18}Ａｒｇ^{23}Ｌｅｕ^{25}Ｐｒｏ^{26}Ｖａｌ$^{28、29}$Ｐｒｏ－ｈ－アミリン（配列番号：２５）、^{13}Ｔｈｒ^{21}Ｈｉｓ２３Ｌｅｕ^{26}Ａｌａ^{28}Ｌｅｕ^{29}Ｐｒｏ^{31}Ａｓｐ－ｈ－アミリン（配列番号：２６）、^{13}Ｔｈｒ^{21}Ｈｉｓ^{23}Ｌｅｕ^{26}Ａｌａ^{29}Ｐｒｏ^{31}Ａｓｐ－ｈ－アミリン（配列番号：２７）、ｄｅｓ－^{1}Ｌｙｓ^{13}Ｔｈｒ^{21}Ｈｉｓ^{23}Ｌｅｕ^{26}Ａｌａ^{28}Ｐｒｏ^{31}Ａｓｐ－ｈ－アミリン（配列番号：２８）、^{13}Ｔｈｒ^{18}Ａｒｇ^{21}Ｈｉｓ^{23}Ｌｅｕ^{26}Ａｌａ^{29}Ｐｒｏ^{31}Ａｓｐ－ｈ－アミリン（配列番号：２９）、^{13}Ｔｈｒ^{18}Ａｒｇ^{21}Ｈｉｓ^{23}Ｌｅｕ$^{28、29}$Ｐｒｏ^{31}Ａｓｐ－ｈ－アミリン（配列番号：３０）、ａｎｄ^{13}Ｔｈｒ^{18}Ａｒｇ^{21}Ｈｉｓ^{23}Ｌｅｕ^{25}Ｐｒｏ^{26}Ａｌａ$^{28、29}$Ｐｒｏ^{31}Ａｓｐ－ｈ－アミリン（配列番号：３１）を含んでなる。

【００５９】
本願明細書に開示の方法に使用を想定するアミリンアゴニストには、米国特許仮出願明細書第６０／６１７４６８号及び国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ０５／０３６４５６号に記載のアミリンファミリーポリペプチド－６（ＡＦＰ－６）が挙げられ、参照により全体を本願明細書に取り入れるものとする。成熟型ＡＦＰ－６ペプチドはインターメジンとしても知られ、次のアミノ酸配列を有する：ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：３２）。ＡＦＰ－６又はＡＦＰ－６アナログは、Ｃ末端をアミド化されてもよく、されなくてもよい。このようなＡＦＰ－６アナログは、式ＩＩを有するものである：X_1－X_2－X_3－X_4－X_5－X_6－X_7－X_8－ＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬ－X_{21}－X_{22}－X_{23}－X_{24}－X_{25}－X_{26}－X_{27}－X_{28}－ＳＡＰＶ－X_{33}－ＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：３３）、式中、
X_1は存在しないか、ＴＱＡＱＬＬＲＶＧ（配列番号：３４）、配列番号：３４の１以上の連続するアミノ酸の任意のもの、Ｎ－アリール、Ｃ１－Ｃ１８アルキルから選ばれる置換基を有するＮ－アシル、置換アルキル又はヘテロアリール部分であり；
X_2はＭ、Ｓ、Ｃ、置換されたＬ、Ｋ、Ｄ、又はＥであり、側鎖はアミド結合を介して連結可能であり、あるいはX_8とジスルフィド又はアミド結合等の結合を形成可能な任意のアミノ酸であり；
X_3はＶ、Ｄ、Ｌ、Ｇ、Ｎ、Ａ、又はＳであり；
X_4はＶ、Ｄ、Ｌ、Ｇ、Ｎ、Ａ、Ｓ又はＴであり；
X_5はＶ、Ｄ、Ｌ、Ｇ、Ｎ、Ａ、又はＳであり；
X_6はＶ、Ｄ、Ｌ、Ｇ、Ｎ、Ａ、Ｓ、又は存在せず；
X_7はＴ、Ｓ、Ｈｓｅ（ホモＳｅｒ）、Ａｈｂ（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸）又は（Ａｈｐ）（２Ｒ，３Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－４－メチルペンタン酸であり；
X_8はＭ、Ｓ、Ｃ、置換されたＬ、Ｋ、Ｄ、又はＥ、又はX_2とジスルフィド又はアミド結合等の結合を形成可能な任意のアミノ酸であり；
X_{21}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{22}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{23}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{24}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{25}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{26}はＲ又は存在せず、X_{26}が存在しないときにはX_{27}が存在せず；
X_{27}はＱ又は存在せず、X_{27}が存在しないときにはX_{26}が存在せず；
X_{28}はＤ又はＥであり；
X_{33}はＤ又はＥであるもの；及び、
これらの生物学的に活性な断片。
【００６０】
他の実施形態において、ＡＦＰ－６アナログは次を含んでなるか、又は活性領域は次の式（ＩＩＩ）のアミノ酸配列を有する化合物からなる：X_1－X_2－ＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬ－X_{13}－X_{14}－X_{15}－X_{16}－X_{17}－X_{18}－X_{19}－X_{20}－ＳＡＰＶ－X_{25}－ＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：３５）、式中、
X_1はＱ又は存在せず；
X_2はＶ又は存在せず；
X_{13}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{14}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{15}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{16}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{17}はＭ、Ｇ、Ｐ、Ａ、又は存在せず；
X_{18}はＲ又は存在せず、X_{18}が存在しないときにはX_{19}が存在せず；

X_{19}はＱ又は存在せず、X_{19}が存在しないときにはX_{18}が存在せず；
X_{20}はＤ又はＥであり；
X_{25}はＤ又はＥであるもの；及び、
これらの生物学的に活性な断片。

【００６１】

開示の保方法に使用するための例示的なＡＦＰ－６アナログのアミノ酸配列には：
ＲＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：３６）、
ＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：３７）、
ＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：３８）、
ＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：３９）、
ＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４０）、
ＶＱＮＬＳＨＲＬ－ＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４１）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４２）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４３）、
ＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４４）、
ＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＥＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４５）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＳＮＬＳＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４６）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＮＴＡＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４７）、
ＲＶＧＣＧＮＬＳＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４８）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＤＴＡＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：４９）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＧＮＬＳＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５０）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＭＶＬＧＴＭＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５１）、
ＧＭＶＬＧＴＭＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５２）、
ＶＧＭＶＬＧＴＭＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５３）、
ＲＶＧＣＧＮＬＳＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５４）、
ＶＧＣＧＮＬＳＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５５）、
Ｖ－ＣＮＴＡ－ＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５６）、
ＧＣＮＴＡＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＤＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５７）、

ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＥＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５８）、
ＴＱＡＱＬＬＲＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：５９）、
ＧＴＭＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：６０）、
ＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＭＧＰＡＧＲＱＤＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：６１）、
ＶＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：６２）、
ＧＣＮＴＡＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：６３）、
ＧＣＳＮＬＳＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：６４）、
ＧＣＧＮＬＳＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＤＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：６５）、
ＧＣＶＬＧＴＣＱＶＱＮＬＳＨＲＬＷＱＬＲＱＥＳＡＰＶＥＰＳＳＰＨＳＹ（配列番号：６６）が挙げられる。

【００６２】

本願明細書に開示の方法にて使用を想定するアミリンアゴニストには、米国特許第６０８７３３４号に同定されるアナログが挙げられ、この内容は参照により本願明細書に取り入れるものとする。このような有用アミリンアゴニストは式ＩＶのアナログを含んでなる：X_1－Xaa_1－X_2－Xaa_2－X_3－Xaa_3－X_4－Xaa_4－X_5－Xaa_5－X_6（配列番号：６７）、式中、

X_1はＬｙｓ、Ａｒｇ又は存在せず；

X_2は、X_2がＺ－Xaa_{10}ＳｅｒＴｈｒであるならばX_1及びXaa_1は共に存在しないという仮定の下で、$Xaa_6$$Xaa_7$$Xaa_8$$Xaa_9$（配列番号：６８）又はＺ－$Xaa_{10}$ＳｅｒＴｈｒであり；

X_3はＡｌａＴｈｒ、ＡｌａＳｅｒ、ＳｅｒＭｅｔ、ＧｌｕＴｈｒ又はＶａｌＴｈｒであり；

X_4はＡｒｇＬｅｕＡｌａ、ＨｉｓＬｅｕＡｌａ、ＡｒｇＩｌｅＡｌａ、ＬｙｓＩｌｅＡｌａ、ＡｒｇＭｅｔＡｌａ、ＨｉｓＭｅｔＡｌａ、ＬｙｓＭｅｔＡｌａ又はＡｒｇＬｅｕＴｈｒであり；

X_5はＰｈｅＬｅｕ、ＰｈｅＩｌｅ、ＰｈｅＭｅｔ、ＴｙｒＬｅｕ、ＴｙｒＩｌｅ、ＴｙｒＭｅｔ、ＴｒｐＩｌｅ又はＴｒｐＭｅｔであり；

X_6はＡｒｇＳｅｒＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：６９）、ＬｙｓＳｅｒＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７０）、ＨｉｓＳｅｒＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７１）、ＰｒｏＳｅｒＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７２）、ＡｒｇＳｅｒＡｒｇＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７３）、ＡｒｇＴｈｒＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７４）、ＡｒｇＡｌａＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７５）、ＡｌａＳｅｒＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７６）、ＡｒｇＳｅｒＡｌａＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７７）、ＨｉｓＳｅｒＡｌａＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７８）、ＡｒｇＳｅｒＧｌｙＴｙｒ（配列番号：７９）、ＡｒｇＳｅｒ、ＬｙｓＳｅｒ、ＨｉｓＳｅｒ、ＡｒｇＴｈｒ、ＰｒｏＳｅｒ又はＡｒｇであり；

Xaa_1はＣｙｓ又は存在せず；

Xaa_2はＣｙｓ又はＡｌａであり；

Xaa_3はＧｌｎ、Ａｌａ又はＡｓｎであり；

Xaa_4はＡｓｎ、Ａｌａ又はＧｌｎであり；

Xaa_5はＶａｌ、Ａｌａ、Ｉｌｅ、Ｍｅｔ、Ｌｅｕ、ＰｅｎｔｙｌＧｌｙ、又はｔ－ｂｕｔｙｌＧｌｙであり；

Xaa_6はＡｓｎ、Ｇｌｎ又はＡｓｐであり；

Xaa_7はＴｈｒ、Ｓｅｒ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ又はＩｌｅであり；

Ｘａａ$_{8}$はＡｌａ又はＶａｌであり；
Ｘａａ$_{9}$はＴｈｒ又はＳｅｒであり；
Ｘａａ$_{10}$はＬｅｕ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ又はＩｌｅであり；
Ｚは約１から約８個の炭素原子のアルカノイル基であるか又は存在せず；
及び、これらの生物学的に活性な断片。

【００６３】

明細書を通じ、例えば１以上の可能なアミノ酸を含有する各アミノ酸位置等のマーカッシュ群には変更が記されることに注意すべきである。各マーカッシュ群のメンバは分離して考慮されるべきであり、これにより別の実施形態を含み、マーカッシュ群は単一ユニットとして読み取るべきものではないことを特に想定する。

【００６４】

本願明細書に開示の方法に使用を想定するアミリンアゴニストには、国際特許出願明細書第ＰＣＴ／ＵＳ２００５／００４６３１号に記載のアミリンファミリーペプチド及びアナログが挙げられ、参照によりその全体を本願明細書に取り入れるものとする。このような有用アミリンアゴニストには、式Ｖのアミノ酸配列を含んでなるアナログが挙げられる：Ｘａａ$_{1}$－Ｘ－Ｘａａ$_{3}$－Ｘａａ$_{4}$－Ｘａａ$_{5}$－Ｘａａ$_{6}$－Ｙ－Ｘａａ$_{8}$－Ｘａａ$_{9}$－Ｘａａ$_{10}$－Ｘａａ$_{11}$－Ｘａａ$_{12}$－Ｘａａ$_{13}$－Ｘａａ$_{14}$－Ｘａａ$_{15}$－Ｘａａ$_{16}$－Ｘａａ$_{17}$－Ｘａａ$_{18}$－Ｘａａ$_{19}$－Ｘａａ$_{20}$－Ｘａａ$_{21}$－Ｘａａ$_{22}$－Ｘａａ$_{23}$－Ｘａａ$_{24}$－Ｘａａ$_{25}$－Ｘａａ$_{26}$－Ｘａａ$_{27}$－Ｘａａ$_{28}$－Ｘａａ$_{29}$－Ｘａａ$_{30}$－Ｘａａ$_{31}$－Ｘａａ$_{32}$（配列番号：８０）、式中、
Ｘａａ$_{1}$はＡ、Ｃ、ｈＣ（ホモＣｙｓ）、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｉ、Ｌ、Ｋ、ｈＫ（ホモＬｙｓ）、Ｒ、ｈＲ（ホモＡｒｇ）、Ｓ、Ｈｓｅ（ホモＳｅｒ）、Ｔ、Ｇ、Ｑ、Ｎ、Ｍ、Ｙ、Ｗ、Ｐ、Ｈｙｐ（ヒドロキシＰｒｏ）、Ｈ、Ｖ又は存在せず；
Ｘａａ$_{3}$はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｎ、Ｑ、Ｇ、Ｖ、Ｒ、Ｋ、ｈＫ、ｈＲ、Ｈ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{4}$はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｔ、Ｖ、Ｍ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{5}$はＡ、Ｓ、Ｔ、Ｈｓｅ、Ｙ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、又はＭであり；
Ｘａａ$_{6}$はＴ、Ａ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｙ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、又はＭであり；
Ｘａａ$_{8}$はＡ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、又はＭであり；
Ｘａａ$_{9}$はＬ、Ｔ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｖ、Ｉ、又はＭであり；
Ｘａａ$_{10}$はＧ、Ｈ、Ｑ、Ｋ、Ｒ、Ｎ、ｈＫ、又はｈＲであり；
Ｘａａ$_{11}$はＫ、Ｒ、Ｑ、Ｎ、ｈＫ、ｈＲ、又はＨであり；
Ｘａａ$_{12}$はＬ、Ｉ、Ｖ、Ｆ、Ｍ、Ｗ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{13}$はＡ、Ｆ、Ｙ、Ｎ、Ｑ、Ｓ、Ｈｓｅ、又はＴであり；
Ｘａａ$_{14}$はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｎ、Ｋ、Ｑ、Ｒ、Ｈ、ｈＲ、又はｈＫであり；
Ｘａａ$_{15}$はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｌ、Ｓ、Ｙ、Ｉ、Ｖ、又はＭであり；
Ｘａａ$_{16}$はＬ、Ｆ、Ｍ、Ｖ、Ｙ、又はＩであり；
Ｘａａ$_{17}$はＨ、Ｑ、Ｎ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｔ、又はＶであり；
Ｘａａ$_{18}$はＫ、ｈＫ、Ｒ、ｈＲ、Ｈ、ｕ（Ｃｉｔ）、又はｎ（Ｏｒｎ）であり；
Ｘａａ$_{19}$はＦ、Ｌ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｖ、Ｉ、Ｔ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{20}$はＨ、Ｒ、Ｋ、ｈＲ、ｈＫ、Ｎ、Ｑ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{21}$はＴ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｑ、Ｎ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{22}$はＦ、Ｌ、Ｍ、Ｖ、Ｙ、又はＩであり；
Ｘａａ$_{23}$はＰ又はＨｙｐであり；
Ｘａａ$_{24}$はＰ、Ｈｙｐ、Ｒ、Ｋ、ｈＲ、ｈＫ、又はＨであり；
Ｘａａ$_{25}$はＴ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{26}$はＮ、Ｑ、Ｄ、又はＥであり；
Ｘａａ$_{27}$はＴ、Ｖ、Ｓ、Ｆ、Ｉ、又はＬであり；
Ｘａａ$_{28}$はＧ又はＡであり；
Ｘａａ$_{29}$はＳ、Ｈｓｅ、Ｔ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、又はＹであり；

Ｘａａ$_{30}$はＥ、Ｇ、Ｋ、Ｎ、Ｄ、Ｒ、ｈＲ、ｈＫ、Ｈ、又はＱであり；
Ｘａａ$_{31}$はＡ、Ｔ、Ｓ、Ｈｓｅ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｆ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{32}$はＦ、Ｐ、Ｙ、Ｈｓｅ、Ｓ、Ｔ、又はＨｙｐであり；
Ｘ及びＹは結合を形成可能であり、互いに化学結合して、ジスルフィド結合、アミド結合、環状ラクタムを形成しうるアルキル酸及びアルキルアミン、縮合還元されてアルキルアミン又はイミン架橋を形成するアルキルアルデヒド又はハロゲン化アルキル及びアルキルアミン等の分子間連結を形成する側鎖、又は結合してアルキル、アルケニル、アルキニル、エーテル又はチオエーテル結合を形成しうる側鎖を有する残基から独立して選ばれる。

【００６５】

アルキル鎖には、約１から約６個の炭素原子を有する低級アルキル基が挙げられる。ある実施形態において、分子間連結はジスルフィド、アミド、イミン、アミン、アルキル又はアルケン結合でもよい。ある実施形態において、Ｘ及びＹは独立してＳｅｒ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｌｙｓ、Ｏｒｎ、又はＣｙｓから選ばれる。ある実施形態において、Ｘ及びＹはＣｙｓ及びＣｙｓである。他の実施形態において、Ｘ及びＹはＳｅｒ及びＳｅｒである。また他の実施形態において、Ｘ及びＹはＡｓｐ及びＬｙｓ、及びＡｓｐ及びＬｙｓである。

【００６６】

有用アミリンアゴニストには、式ＶＩのアミノ酸配列を含んでなるアナログも挙げられる：Ｘａａ$_{1}$－Ｘａａ$_{2}$－Ｘａａ$_{3}$－Ｘａａ$_{4}$－Ｘａａ$_{5}$－Ｘａａ$_{6}$－Ｘａａ$_{7}$－Ｘａａ$_{8}$－Ｘａａ$_{9}$－Ｘａａ$_{10}$－Ｘａａ$_{11}$－Ｘａａ$_{12}$－Ｘａａ$_{13}$－Ｘａａ$_{14}$－Ｘａａ$_{15}$－Ｘａａ$_{16}$－Ｘａａ$_{17}$－Ｘａａ$_{18}$－Ｘａａ$_{19}$－Ｘａａ$_{20}$－Ｘａａ$_{21}$－Ｘａａ$_{22}$－Ｐ－Ｘａａ$_{24}$－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ$_{27}$－Ｇ－Ｓ－Ｘａａ$_{30}$－Ｘａａ$_{31}$－Ｘａａ$_{32}$（配列番号：８１）、式中、
Ｘａａ$_{1}$はＡ、Ｃ、Ｄ、Ｆ、Ｉ、Ｋ、Ｓ、Ｔ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{2}$はＣ、Ｄ、Ｓ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{3}$はＡ、Ｄ、Ｎ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{4}$はＡ、Ｌ、Ｔ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{5}$はＡ又はＳであり；
Ｘａａ$_{6}$はＴ、Ａ、Ｓ、又はＶであり；
Ｘａａ$_{7}$はＣ、Ｋ、又はＡであり；
Ｘａａ$_{8}$はＡ、Ｖ、Ｌ、又はＭであり；
Ｘａａ$_{9}$はＬ又はＴであり；
Ｘａａ$_{10}$はＧ、Ｈ、又はＱであり；
Ｘａａ$_{11}$はＫ、Ｒ、Ｑ、又はｈＡｒｇであり；
Ｘａａ$_{12}$はＬ、Ｗ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{13}$はＡ、Ｆ、Ｎ、Ｑ、Ｓ、又はＴであり；
Ｘａａ$_{14}$はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｎ、Ｋ、Ｑ、又はＲであり；
Ｘａａ$_{15}$はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｌ、Ｓ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{16}$はＬ、又はＦであり；
Ｘａａ$_{17}$はＨ、Ｑ、Ｓ、又はＶであり；
Ｘａａ$_{18}$はＫ、Ｒ、ｈＡｒｇ、ｕ（Ｃｉｔ）、又はｎ（Ｏｒｎ）であり；
Ｘａａ$_{19}$はＦ、Ｌ、Ｓ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{20}$はＨ、Ｑ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{21}$はＴ、Ｎ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{22}$はＦ、Ｌ、Ｍ、Ｖ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{24}$はＰ又はＲであり；
Ｘａａ$_{27}$はＴ又はＶであり；
Ｘａａ$_{30}$はＥ、Ｇ、Ｋ、又はＮであり；
Ｘａａ$_{31}$はＡ又はＴであり；
Ｘａａ$_{32}$はＦ、Ｐ、又はＹである。

【００６７】
有用アミリンアゴニストには、式ＶＩＩのアミノ酸配列を含んでなるアナログも挙げられる：－Ｘａａ$_{1}$－Ｘａａ$_{2}$－Ｘａａ$_{3}$－Ｘａａ$_{4}$－Ｘａａ$_{5}$－Ｔ－Ｘａａ$_{7}$－Ｘａａ$_{8}$－Ｘａａ$_{9}$－Ｘａａ$_{10}$－Ｘａａ$_{11}$－Ｌ－Ｘａａ$_{13}$－Ｘａａ$_{14}$－Ｘａａ$_{15}$－Ｌ－Ｘａａ$_{17}$－Ｘａａ$_{18}$－Ｘａａ$_{19}$－Ｘａａ$_{20}$－Ｘａａ$_{21}$－Ｘａａ$_{22}$－Ｐ－Ｘａａ$_{24}$－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ$_{27}$－Ｇ－Ｓ－Ｘａａ$_{30}$－Ｘａａ$_{31}$－Ｘａａ$_{32}$、（配列番号：８２）、式中、
Ｘａａ$_{1}$はＡ、Ｃ、Ｆ、Ｉ、Ｋ、Ｓ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{2}$はＣ、Ｄ、又はＳであり；
Ｘａａ$_{3}$はＡ、Ｄ又はＮであり；
Ｘａａ$_{4}$はＡ、Ｌ又はＴであり；
Ｘａａ$_{5}$はＡ又はＳであり；
Ｘａａ$_{7}$はＣ又はＫであり；
Ｘａａ$_{8}$はＡ又はＶであり；
Ｘａａ$_{9}$はＬ又はＴであり；
Ｘａａ$_{10}$はＧ、Ｈ、又はＱであり；
Ｘａａ$_{11}$はＫ、Ｒ、又はｈＡｒｇであり；
Ｘａａ$_{13}$はＡ、Ｆ、Ｎ、Ｓ、又はＴであり；
Ｘａａ$_{14}$はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｎ、Ｑ、又はＲであり；
Ｘａａ$_{15}$はＡ、Ｅ、Ｆ、Ｌ、Ｓ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{17}$はＨ、Ｓ、又はＶであり；
Ｘａａ$_{18}$はＫ、Ｒ、ｈＡｒｇ、ｕ（Ｃｉｔ）、又はｎ（Ｏｒｎ）であり；
Ｘａａ$_{19}$はＦ、Ｌ、又はＳであり；
Ｘａａ$_{20}$はＨ又はＱであり；
Ｘａａ$_{21}$はＴ又はＮであり；
Ｘａａ$_{22}$はＦ、Ｌ、Ｍ、Ｖ、又はＹであり；
Ｘａａ$_{24}$はＰ又はＲであり；
Ｘａａ$_{27}$はＴ、又はＶであり；
Ｘａａ$_{30}$はＥ、Ｇ、Ｋ、又はＮであり；
Ｘａａ$_{31}$はＡ、又はＴであり；
Ｘａａ$_{32}$はＦ、Ｐ、又はＹである。

【００６８】
有用アミリンアゴニストには、式ＶＩＩＩのアミノ酸配列を含んでなるアナログも挙げられる：Ｘａａ$_{1}$－Ｘａａ$_{2}$－Ｘａａ$_{3}$－Ｘａａ$_{4}$－Ｘａａ$_{5}$－Ｘａａ$_{6}$－Ｘａａ$_{7}$－Ｘａａ$_{8}$－Ｘａａ$_{9}$－Ｘａａ$_{10}$－Ｘａａ$_{11}$－Ｘａａ$_{12}$－Ｘａａ$_{13}$－Ｘａａ$_{14}$－Ｘａａ$_{15}$－Ｘａａ$_{16}$－Ｘａａ$_{17}$－Ｘａａ$_{18}$－Ｘａａ$_{19}$－Ｘａａ$_{20}$－Ｘａａ$_{21}$－Ｘａａ$_{22}$－Ｐ－Ｘａａ$_{24}$－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ$_{27}$－Ｇ－Ｓ－Ｘａａ$_{30}$－Ｘａａ$_{31}$－Ｘａａ$_{32}$（配列番号：８３）、式中、
Ｘａａ$_{1}$はＡ、Ｃ、Ｄ、Ｆ、Ｋ、Ｔ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{2}$はＡ、Ｃ、Ｄ、Ｓ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{3}$はＡ、Ｄ、Ｎ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{4}$はＡ、Ｌ、Ｔ、又は存在せず；
Ｘａａ$_{5}$はＡｏｒＳであり；
Ｘａａ$_{6}$はＡ、Ｓ、Ｔ、又はＶであり；
Ｘａａ$_{7}$はＡ、Ｃ、又はＫであり；
Ｘａａ$_{8}$はＡ、Ｌ、Ｍ、又はＶであり；
Ｘａａ$_{9}$はＬ又はＴであり；
Ｘａａ$_{10}$はＧ、Ｈ、又はＱであり；
Ｘａａ$_{11}$はＫ、Ｑ、又はＲであり；
Ｘａａ$_{12}$はＬ、Ｗ、又はＹであり；

Xaa_{13}はＡ、Ｎ、Ｑ、Ｓ、又はＴであり；
Xaa_{14}はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｇ、Ｋ、Ｎ、Ｑ、又はＲであり；
Xaa_{15}はＡ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｌ、Ｓ、又はＹであり；
Xaa_{16}はＦ又はＬであり；
Xaa_{17}はＨ、Ｑ、Ｓ又はＶであり；
Xaa_{18}はＫ、又はＲであり；
Xaa_{19}はＦ、Ｌ、Ｓ、又は存在せず；
Xaa_{20}はＨ、Ｋ、Ｑ、又は存在せず；
Xaa_{21}はＱ、Ｔ、又は存在せず；
Xaa_{22}はＦ、Ｌ、又はＹであり；
Xaa_{24}はＰ又はＲであり；
Xaa_{27}はＴ又はＶであり；
Xaa_{30}はＥ、Ｋ又はＮであり；
Xaa_{31}はＡ又はＴであり；
Xaa_{32}はＦ、Ｙ、又は存在しない。

【００６９】

一般的な態様において、式Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、又はＶＩＩＩの配列はさらに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、又はこれ以上の置換、挿入、欠失、伸長及び／又は誘導体化の修飾を含んでなる。ある実施形態において、式Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、又はＶＩＩＩの配列は位置２４の欠失を含んでなる。ある実施形態において、式Ｖ、ＶＩ、又はＶＩＩの配列は、位置２２と２３のアミノ酸の間へのＶａｌの挿入を含んでなる。他の実施形態において、式Ｖ、ＶＩ、又はＶＩＩの配列は、位置２２と２３のアミノ酸の間へのＧｌｎの挿入を含んでなる。また他の実施形態において、式Ｖ、ＶＩ、又はＶＩＩの配列は、位置２２と２３のアミノ酸の間へのＧｌｎ－Ｔｈｒ－Ｔｙｒの挿入を含んでなる。さらに他の実施形態において、式Ｖ、ＶＩ、又はＶＩＩの配列は、位置２２と２３のアミノ酸の間へのＬｅｕ－Ｇｌｎ－Ｔｈｒ－Ｔｙｒ（配列番号：８４）の挿入を含んでなる。別の一般的態様において、式Ｖ、ＶＩ、又はＶＩＩの修飾はＮ末端でもよい。ある実施形態において、式Ｖ、ＶＩ、又はＶＩＩのＮ末部分にはオクチルグリシンの追加を有する。他の実施形態において、式Ｖ、ＶＩ、又はＶＩＩのＮ末部分にはｉｓｏｃａｐの追加を有する。他の実施形態は、国際特許出願明細書第ＰＣＴ／ＵＳ２００５／００４６３１号に記載され、参照により取り入れるものとする。

【００７０】

表示箇所に修飾を有するヒトアミリン（配列番号：１、ｈ－アミリン）、ラットアミリン（配列番号：２、ｒ－アミリン）及びサケカルシトニン（ｓＣＴ）ＣＳＮＬＳＴＣＶＬＧＫＬＳＱＥＬＨＫＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＧＴＰ（配列番号：８５）を参照して記載する化合物の例には、以下が挙げられる。

（１－７　ｈ－アミリン）（^{18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：８６）；

（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ^{22}Ｌｅｕ　８－２７ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：８７）；

（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ^{24}Ｐｒｏ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：８８）；

（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２４　ｓＣＴ）（３０－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：８９）；

（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２１　ｓＣＴ）（２７－３７　ｒアミリン）（配列番号：９０）；

（^{8}Ｖａｌ^{9}Ｌｅｕ^{10}Ｇｌｙ　１－１５　ｈ－アミリン）（^{18}Ａｒｇ　１６－２７　ｓＣＴ）（３１－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９１）；

（^{1}Ａｌａ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９２）；

（^{3}Ａｌａ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９３）；
（^{4}Ａｌａ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９４）；
（^{6}Ａｌａ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９５）；
（^{2}Ａｌａ^{11,18}Ａｒｇ　１－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９６）；
（Ｉｓｏｃａｐ－^{7}Ａｌａ^{11,18}Ａｒｇ　５－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９７）；
（^{4}Ａｌａ^{11,18}Ａｒｇ　１－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９８）；
（^{5}Ａｌａ^{11,18}Ａｒｇ　１－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：９９）；
（^{6}Ａｌａ^{11,18}Ａｒｇ　１－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１００）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０１）；
（^{13}Ｓｅｒ^{14}Ｇｌｎ^{15}Ｇｌｕ　１－１６　ｈ－アミリン）（^{17}Ａｒｇ^{30}Ａｓｎ^{32}Ｔｙｒ　１７－３２　ｓＣＴ）（配列番号：１０２）；
（^{3}Ａｌａ^{11,18}Ａｒｇ　１－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０３）；
（アセチル－^{2,7}Ａｇｙ^{11,18}Ａｒｇ　１－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０４）；
（アセチル－^{2,7}Ａｇｙ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０５）；
（Ｉｓｏｃａｐ－^{7}Ａｌａ^{10}Ａｉｂ^{11}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）^{17}Ａｉｂ^{18}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）　５－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０６）；
（Ｉｓｏｃａｐ－^{7}Ａｌａ^{10}Ａｉｂ^{11}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）^{17}Ａｉｂ^{18}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）　５－２４ｓＣＴ）（３０－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０７）；
（Ｉｓｏｃａｐ－^{7}Ａｌａ^{10}Ａｉｂ^{11}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）^{17}Ａｉｂ^{18}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）　５－２２　ｓＣＴ）（^{28,29}Ｐｒｏ　２８－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０８）；
（Ｉｓｏｃａｐ－^{7}Ａｌａ^{10}Ａｉｂ^{11}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）^{17}Ａｉｂ^{18}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）　５－２１　ｓＣＴ）（^{28,29}Ｐｒｏ　２７－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１０９）；
（１－７　ｈ－アミリン）（ＬＬＱＱＷＱＫＬＬＱＫＬＫＱ　（配列番号：１１０））（^{28}Ｐｒｏ^{29}Ａｒｇ^{32}Ｔｈｒ　２７－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１１）；
（１－７　ｈ－アミリン）（ＬＬＱＱＬＱＫＬＬＱＫＬＫＱＹ　（配列番号：１１２））（^{28}Ｐｒｏ^{29}Ａｒｇ^{32}Ｔｈｒ　２８－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１３）；
（^{6}Ｓｅｒ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１４）；
（^{6}Ｖａｌ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１５）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－１８　ｓＣＴ）（^{28}Ｐｒｏ^{29}Ａｒｇ^{32}Ｔｈｒ　２７－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１６）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11}Ａｒｇ　８－１７　ｓＣＴ）（^{28}Ｐｒｏ^{29}Ａｒｇ^{32}Ｔｈｒ　２７－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１７）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11}Ａｒｇ　８－１６　ｓＣＴ）（^{27}Ｔｙｒ^{28}Ｐｒｏ^{2}

^{9}Ａｒｇ^{32}Ｔｈｒ　２７－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１８）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11}Ａｒｇ　８－１５ｓＣＴ）（^{27}Ｔｙｒ^{28}Ｐｒｏ^{29}Ａｒｇ^{32}Ｔｈｒ　２７－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１１９）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11}Ａｒｇ　８－１４　ｓＣＴ）（^{27}Ｔｙｒ^{28}Ｐｒｏ^{29}Ａｒｇ^{32}Ｔｈｒ　２７－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２０）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ｌｙｓ（Ｆｏｒ）　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２１）；
（^{6}Ｄ－Ｔｈｒ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２２）；
（アセチル－１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ｌｙｓ（ＰＥＧ５０００）　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２３）；
（アセチル－^{1}Ａｌａ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11}Ｌｙｓ（ＰＥＧ５０００）^{18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２４）；
（アセチル－^{1}Ａｌａ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11}Ａｒｇ^{18}Ｌｙｓ（ＰＥＧ５０００）　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２５）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２１　ｓＣＴ）（１９－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２６）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２１　ｓＣＴ）（^{18}Ｌｅｕ　１８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２７）；
（１－７　ｈ－アミリン）（８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２８）；
（^{5}Ｓｅｒ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１２９）；
（１－１２　ｈ－アミリン）（^{18}Ａｒｇ　１３－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３０）；
（１－１２　ｈ－アミリン）（^{18}Ａｒｇ　１３－２４　ｓＣＴ）（３０－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３１）；
（^{5}Ｓｅｒ^{15}Ｇｌｕ^{18}Ａｒｇ　１－１８ｈ－アミリン）（１９－２４　ｓＣＴ）（３０－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３２；
（^{6}Ｈｓｅ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３３）；
（^{6}Ａｈｂ　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３４）；
（^{6}Ａｈｐ　１－７ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３５）；
^{6}Ｔｈｒ（OPO_3H_2）　１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３６）；
（^{7}Ａｌａ^{11,18}Ａｒｇ　５－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３７）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ｏｒｎ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３８）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}Ｃｉｔ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１３９）；
（１－７　ｈ－アミリン）（^{11,18}ホモＬｙｓ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４０）；
（Ｌ－オクチルグリシン－１－７ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４１）；
（Ｎ－３，６－ジオキサオクタノイル－１－７－ｈ－アミリン）（^{11,18}Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４２）；
（シクロ（１－７）－^{1}Ａｓｐ^{7}Ｌｙｓ^{11,18}Ａｒｇ　１－２７　ｓＣＴ）（３３－

３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４３）；
（シクロ（２－７）－[2]Ａｓｐ[7]Ｌｙｓ　１－７　ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４４）；
（シクロ　（２－７）　ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４５）；
（１－７　ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン－９Ａｎｃ）（配列番号：１４６）；
（１－７　ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン－Ｌ－オクチルグリシン）（配列番号：１４７）；
（Ｎ－イソカプロイル－１－７－ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２７ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４８）；
（１－７　ｈ－アミリン）（[11,18]ホモＡｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１４９）；
（[1]Ｐｈｅ　１－７　ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２７　ｓＣＴ）（３３－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１５０）；
（１－７　ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２４　ｓＣＴ）（[32]Ｔｈｒ　３０－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１５１）；
（１－７　ｈ－アミリン）（[11,18]Ａｒｇ　８－２７　ｓＣｔ）（３３－３７　ｈ－アミリンｌｉｎ）（配列番号：１５２）；
（[15]Ｇｌｕ[18]Ａｒｇ　１－１８　ｈ－アミリン）（１９－２４　ｓＣＴ）（３０－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１５３）；
（[13]Ａｌａ[14]Ａｓｐ[15]Ｐｈｅ　１－１８　ｈ－アミリン）（１９－２３　ｓＣＴ）（３０－３７　ｈ－アミリン）（配列番号：１５４）；及び
（２－１８　ｈ－アミリン）（１９－２３　ｓＣＴ）（３０－３６　ｈ－アミリン）（配列番号：１５５）。本願明細書に提供する化合物及び方法に有用な上述のようなペプチドは、酸又はアミド形態でありうる。

【００７１】

本願明細書に提供する化合物及び方法に有用なペプチドの例には、以下が挙げられる。
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＫＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１５６）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＬＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１５７）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＰＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１５８）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：１５９）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＬＰＰＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：１６０）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＮＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６１）
ＡＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６２）
ＫＣＮＡＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６３）
ＫＣＮＴＡＡＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６４）
ＣＡＮＬＳＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６５）
イソカプロイル－ＳＴＡＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６６）

ＣＳＮＡＳＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６７）
ＣＳＮＬＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６８）
ＣＳＮＬＳＡＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１６９）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＫＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１７０）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＧＴＰ（配列番号：１７１）
ＣＳＡＬＳＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１７２）
Ａｃ－（Ａｇｙ）ＳＮＬＳＴ（Ａｇｙ）ＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１７３）
Ａｃ－Ｋ（Ａｇｙ）ＮＴＡＴ（Ａｇｙ）ＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１７４）
イソカプロイル－ＳＴＡＶＬ（Ａｉｂ）ＲＬＳＱＥＬＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＧＴＰ（配列番号：１７５）
イソカプロイル－ＳＴＡＶＬＧ［Ｋ（Ｆｏｒ）］ＬＳＱＥＬＨ［Ｋ（Ｆｏｒ）］ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＧＴＰ（配列番号：１７６）
イソカプロイル－ＳＴＡＶＬ（Ａｉｂ）［Ｋ（Ｆｏｒ）］ＬＳＱＥＬ（Ａｉｂ）［Ｋ（Ｆｏｒ）］ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１７７）
イソカプロイル－ＳＴＡＶＬ（Ａｉｂ）［Ｋ（Ｆｏｒ）］ＬＳＱＥＬ（Ａｉｂ）［Ｋ（Ｆｏｒ）］ＬＱＴＹＰＲＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：１７８）
ＫＣＮＴＡＴＣＬＬＱＱＬＱＫＬＬＱＫＬＫＱＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１７９）
ＫＣＮＴＡＳＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８０）
ＫＣＮＴＡＶＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８１）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８２）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧ［Ｋ（Ｆｏｒ）］ＬＳＱＥＬＨ［Ｋ（Ｆｏｒ）Ｌ］ＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８３）
ＫＣＮＴＡ（ｄ－Ｔｈｒ）ＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８４）
ＫＣＮＴＡ（ｄＡｈ）ＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８５）
Ａｃ－ＡＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＫ（ＰＥＧ５０００）ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８６）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８７）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＬＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８８）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＫＬＳＱＥＬＨＫＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１８９）
ＫＣＮＴＳＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９０）
ＫＣＮＴＡＴＣＡＴＱＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９１）
ＫＣＮＴＡＴＣＡＴＱＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：１９

２）
ＫＣＮＴＳＴＣＡＴＱＲＬＡＮＥＬＶＲＬＱＴＹＰＲＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：１９３）
ＫＣＮＴＡ（Ｈｓｅ）ＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９４）
ＫＣＮＴＡ（Ａｈｂ）ＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９５）
ＫＣＮＴＡ（Ａｈｐ）ＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９６）
ＫＣＮＴＡＴ（ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）ＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９７）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧ（Ｏｒｎ）ＬＳＱＥＬＨ（Ｏｒｎ）ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９８）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧ（Ｃｉｔ）ＬＳＱＥＬＨ（Ｃｉｔ）ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：１９９）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧ（ｈＫ）ＬＳＱＥＬＨ（ｈＫ）ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２００）
Ｌ－オクチルグリシンＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２０１）
Ｎ－３，６－ジオキサオクタノイル－ＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＶＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２０２）
ＫＣＮＴＡＴＣＭＬＧＲＹＴＱＤＦＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２０３）
ＤＳＮＬＳＴＫＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２０４）
ＫＤＮＴＡＴＫＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２０５）
ＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２０６）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（９Ａｎｃ）（配列番号：２０７）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（Ｌ－オクチルグリシン）（配列番号：２０８）
Ｎ－イソカプロイル－ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２０９）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧ（ｈＲ）ＬＳＱＥＬＨ（ｈＲ）ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２１０）
ＦＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２１１）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨ（Ｃｉｔ）ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２１２）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨ（Ｏｒｎ）ＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２１３）
ＩＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２１４）
１－オクチルグリシン－ＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２１５）
イソカプロイル－ＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２１６）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧ（Ｃｉｔ）ＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番

号：２１７）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（４ＡＢＵ）（配列番号：２１８）
イソカプロイル－ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（４ＡＢＵ）（配列番号：２１９）
ＫＣＮＴＳＴＣＡＴＱＲＬＡＮＥＬＶＲＬＱＴＹＰＲＴＮＶＧＳＥＡＦ（配列番号：２２０）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＴＮＶＧＳＥＡＦ（配列番号：２２１）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＲＳＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２２２）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＴＨＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２２３）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＤＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２２４）
ＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴ（配列番号：２２５）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＮＦＶＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２２６）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＥＴＦ（配列番号：２２７）
ＡＣＤＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２２８）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＫＡＦ（配列番号：２２９）
ＫＣＤＴＡＴＣＶＴＨＲＬＡＧＬＬＳＲＳＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３０）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＤＡＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３１）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＡＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３２）
ＳＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＤＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３３）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＭＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３４）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＶＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３５）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＮＥＹＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３６）
ＳＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３７）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＴＥＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３８）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＥＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２３９）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＴＤＹＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４０）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＱＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４１）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＤＦＬＨＲＦＱＴＦＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４２）

ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＤＦＬＨＲＦＨＴＦＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４３）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＤＦＬＨＲＦＱＴＦＰＲＴＮＴＧＳＧＴＰ（配列番号：２４４）
ＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＤＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４５）
ＫＣＤＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４６）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＦＤＦＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４７）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＡＡＡＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４８）
ＴＣＤＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２４９）
ＣＳＮＬＳＴＣＡＴＱＲＬＡＮＥＬＶＲＬＱＴＹＰＲＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：２５０）
ＫＣＮＴＡＴＣＡＴＱＲＬＡＮＥＬＶＲＬＱＴＹＰＲＴＮＶＧＳＮＴＹ（配列番号：２５１）
ＣＳＮＬＳＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２５２）
ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２５３）

【００７２】

いくつかの実施形態において、アミノ酸配列ＫＣＮＴＡＴＣＶＬＧＲＬＳＱＥＬＨＲＬＱＴＹＰＲＴＮＴＧＳＮＴＹ（配列番号：２５３）を含む化合物は、開示の方法において特に有用である。

【００７３】

このアゴニスト及びアナログの誘導体もまた、１以上の特定のサイトにおいて個々のアミノ酸の立体化学が（Ｌ）／Ｓから（Ｄ）／Ｒに変換される場合である点において、提供する方法に含まれる。Ａｓｎ、Ｓｅｒ及び／又はＴｈｒ残基の糖修飾により修飾されたアゴニスト又はアナログもまた、提供する方法に含まれる。提供する方法に有用な化合物は、本願明細書に記載のペプチド（未変性、アゴニスト、アナログ、及び誘導体）の生物学的に活性な断片であってもよい。

【００７４】

提供する方法には、特性ペプチドがより少ないアミリンのアゴニスト及びアナログが含まれる。このような擬ペプチドには、例えば次のような、－－ＣＯ－－ＮＨ－－アミド結合を置換したデプシペプチド（－－ＣＯ－－Ｏ－－）、イミノメチレン（－－ＣＨ２－－ＮＨ－－）、トランスアルケン（－－ＣＨ＝ＣＨ－－）、β－エナミノニトリル（－－Ｃ（＝ＣＨ－－ＣＮ）－－ＮＨ－－）、チオアミド（－－ＣＳ－－ＮＨ－－）、チオメチレン（－－Ｓ－－ＣＨ２－－又は－－ＣＨ２－－Ｓ－－）、メチレン（－－ＣＨ２－－Ｃ２－－）及びレトロアミド（－－ＮＨ－－ＣＯ－－）が挙げられる。

【００７５】

提供する方法に用いるための化合物は種々の無機及び有機酸及び塩基と塩を形成する。このような塩には、例えば、ＨＣｌ、ＨＢｒ、H_2SO_4、H_3PO_4、トルフロロ酢酸、酢酸、ギ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸及びカンファースルホン酸等、有機酸及び無機酸で調製される塩が挙げられる。塩基で調製される塩には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム及びカリウム塩等）及びアルカリ土類金属塩（カルシウム及びマグネシウム塩等）が挙げられる。ある実施形態において、化合物は酢酸塩、塩酸塩及びトリフロロ酢酸塩を形成する。

【００７６】

本願明細書が提供する化合物及び方法において有用なアミリンアゴニストには、上述並びにＥＰ２８９２８７に記載のアミリン及びそのアナログも挙げられ、この内容は参照により本願明細書に取り入れるものとする。アミリンアゴニストアナログは、配列番号：１に対して少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５，又は９９％のアミノ酸配列同一性を有する化合物でもよく、アミリン活性を有する本願明細書に明記の任意のアミリンアナログでもよい。アミリンアゴニストは小さな化学分子及び、例えば小さな化学分子に基づく非ペプチド分子を含んでもよい。いくつかの実施形態において、アミリンアゴニストは小さな化学分子ではない。

【００７７】

本願明細書に用いる「アミリン活性」は、後述の当業公知の活性の少なくとも１つを含んでもよい。アミリン活性には、ストレス応答を調節し、ＧＣに影響し、及び／又は体内のＣＦＲ活性に影響するアミリンの能力を含めてもよい。好ましいアミリンアゴニスト又はアミリンアナログは、本願明細書の実施例２及び３に記載の抗精神、抗うつ、及び抗不安剤が共有する特性の少なくとも１つを有してもよい。アミリンアゴニストアナログは、また、配列番号：１又は本願明細書に特に記載のアミリンアナログのいずれかの少なくとも１以上のアミノ酸位置において挿入、欠失、伸長、切断、及び／又は置換を含む。アミノ酸の挿入、欠失、又は置換数は、少なくとも５、１０、１５、２０、又は２５個のアミノ酸の挿入、欠失、又は置換でもよい。アミノ酸の挿入、欠失、又は置換数は、５、１０、１５、２０、又は２５個以下のアミノ酸の挿入、欠失、又は置換でもよい。挿入、伸長、又は置換は、他の天然アミノ酸、合成アミノ酸、模倣ペプチド、又は他の化合物を伴ってもよい。ある実施形態において、アミリンアゴニストは、ある実施形態において有用であって、カルシトニン及び／又はＣＧＲＰを含まなくてもよいことを想定する。例えば、ある実施形態において、カルシトニン及び／又はＣＧＲＰは気分障害、不安障害又は化学物質関連障害の治療においてアミリンアゴニストの範囲から除いてもよい。しかしながら、カルシトニン及び／又はＣＧＲＰは、睡眠又は摂食障害のような他の症状に対してアミリンアゴニストの範囲に含めてもよい。同様に、ある実施形態において、アミリンアゴニストは、提供する方法に有用であって、カルシトニン及び／又はＣＧＲＰアナログを含まなくてもよい。

【００７８】

一般的に、アミリンアゴニスト又はアミリンアゴニストアナログは、１以上の受容体と直接的又は間接的に相互作用又は結合し、アミリンの作用を模倣する化合物を指すものと考えられている。これらは模倣アミリンとして参照してもよい。

【００７９】

アミリンアゴニスト及び／又はアナログとしての活性は、側座核受容体結合アッセイ、ヒラメ筋アッセイ、胃排出アッセイを含む種々のスクリーニングアッセイを実施することにより、又は哺乳類において低カルシウム血症を誘導し又は食後高血糖を減少する能力により、確認及び定量されうる。アミリン活性に対する化合物の試験方法は当業に公知である。アミリンアゴニストを試験するためのスクリーニング法及びアッセイの例は、米国特許第５２６４３７２号及び第５６８６４１１号に記載があり、参照により本願明細書に取り入れるものとする。

【００８０】

受容体結合アッセイは、膜結合アミリン受容体に特異的に結合する化合物の能力を測定する競合アッセイである。このアッセイに用いる膜調製の好適な原料は、側座核及び周辺領域由来の膜を含む前脳基底核である。アッセイされる化合物は、^{125}Ｉ Ｂｏｌｔｏｎ－Ｈｕｎｔｅｒラットアミリンを用いてこれらの受容体調製との結合を競合する。競合カーブは、結合量（Ｂ）をリガンド濃度の対数の関数としてプロットし、４変数対数方程式に対する非直線回帰法（ＩＮＰＬＯＴ ｐｒｏｇｒａｍ、ＧｒａｐｈＰＡＤ Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、米国カリフォルニア州）又はＤｅＬｅａｎらのＡＬＬＦＩＴプログラム（ＡＬＬＦＩＴ、Ｖｅｒｓｉｏｎ ２．７（ＮＩＨ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、米国ミズリー州２０８９２）（Ｍｕｎｓｏｎら、１９８０年、Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ

．、第１０７巻、ｐ．２２０－２３９）を用いてコンピュータ解析する。

【００８１】

ヒラメ筋におけるアミリンアゴニスト／アナログの生物活性用アッセイは前述の方法（Ｌｅｉｇｈｔｏｎら、１９８８、Ｎａｔｕｒｅ、第３３５号、ｐ．６３２－６３５；Ｃｏｏｐｅｒら、１９８８年、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、第８５巻、ｐ．７７６３－７７６６）を用いて実施してもよく、アミリンアゴニスト活性はインスリン反応性グリコーゲン合成の阻害を測定することにより評価してもよい。手短に言えば、例示の方法は、１２時間断食したオスのＷｉｓｔｅｒラットから調製したヒラメ筋小片を含む。ステンレス鋼クリップへの取付前に、この筋肉の腱を連結する。筋小片は、３．５ｍｌクレブス・リンガー重炭酸塩バッファ、７ｍＭ　Ｎ－２－ヒドロキシエチル－ピペラジン－Ｎ’－２－エテン－スルホン酸、ｐＨ７．４、及び５．５ｍＭピルビン酸を含むエルレンマイヤーフラスコ中で前インキュベートするフラスコを密封し、O_2及びCO_2を１９：１の比率（ｖ／ｖ）で連続的に通気する。振動水浴中、３７℃で３０分間、この培養液中で筋肉を前インキュベートした後に、筋肉小片を同一培養液（ピルビン酸を除く）を含み［Ｕ－^{14}Ｃ］グルコース（０．５μＣｉ／ｍｌ）及びインスリン（１００μＵ／ｍｌ）を追加した同様のバイアルに移す。フラスコを密封し、１時間のインキュベートの最初の１５分間に通気する。インキュベート期間の最後に、筋肉をブロットし、液体窒素で休息凍結する。インキュベート培養液中の乳酸濃度を分光学的に計測可能であり、グリコーゲンへの［Ｕ－^{14}Ｃ］グルコース取込が測定される。

【００８２】

胃排出能の速度計測法は、例えば、Ｙｏｕｎｇら、１９９５年、Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ、第３８巻、ｐ．６４２－６４８に開示されている。フェノールレッド法では、意識のあるラットはメチルセルロース及びフェノールレッド指示薬を含む無色のゲル（ａｃｏｌｏｒｉｃ　ｇｅｌ）を胃管栄養法で受け取る。胃管栄養法の２０分後に、動物をハロタンで麻酔し、胃を露出して幽門及び下部食道括約筋をクランプし、取り出してアルカリ溶液中に開放する。胃内容物は、波長５６０ｎｍの吸光度により測定される、アルカリ溶液中フェノールレッド強度から求められる。トリチウムグルコース法においては、意識のあるラットに水溶液中トリチウム化グルコースを胃管栄養法で与える。ラットの尾を穏やかに拘束し、その一端をリドカインで麻酔する。尾の血液から分離した血漿中のトリチウムを様々な時点で回収し、β線カウンタで検出する。試験化合物は通常は胃管栄養の約１分前に投与する。

【００８３】

アミリンアゴニスト化合物は、約１～５ｎＭ未満、いくつかの実施形態においては約１ｎＭ未満、いくつかの実施形態においては約５０ｐＭ未満のオーダーで、受容体結合アッセイ中で活性を表す場合がある。ヒラメ筋アッセイにおいては、アミリンアゴニスト化合物は約１～１０マイクロモル未満のオーダーでEC_{50}値を示す場合がある。胃排出能アッセイにおいては、アミリンアゴニスト化合物は１００μｇ／ラット未満のオーダーでED_{50}値を示す場合がある。

【００８４】

化合物を作製する例示的な一実施形態において、本願明細書に提供する化合物は、例えば自動又は半自動ペプチド合成機等、標準的な固相ペプチド合成法を用いて調製されてもよい。典型的には、このような方法を用い、α－Ｎ－カルバモイル保護されたアミノ酸及び樹脂上で成長するアミノ酸は、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在中、ジシクロヘキシルカルボジイミド及び１－ヒドロシベンゾトリアゾール等の結合剤の存在下で、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリジノン、又は塩化メチレン等の無反応溶媒中、室温で結合する。α－Ｎ－カルバモイル保護基は、トリフロロ酢酸又はピペリジン等の試薬を用いて生成ペプチド－樹脂から外され、ペプチド鎖に追加するための次の所望のＮ－保護アミノ酸で結合反応が繰り返される。適切なＮ－保護基は当業に周知であり、ｔ－ブチルオキシカルボニル（ｔＢｏｃ）及びフルオレニルメトキシカルバモイル（Ｆｍｏｃ）は本願明細書に好適である。アミリン及びアミリンアゴニストを合成又は発現しこれらを精

製する他の方法は、当業に公知である。

【００８５】

（処方／投与／服用）

アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ、及びアミリン誘導体（本願明細書の本節において「化合物」として参照）は、単独、又は薬理学的に許容できる担体又は賦形剤と組み合わせて、単一又は複数の服用において投与してもよい。これらの薬理学的化合物は、薬理学的に許容できる担体又は希釈剤並びにＥ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ著Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ等に開示の通常の技法に係る任意の他の公知のアジュバント及び賦形剤と共に処方してもよい。Ｗａｎｇら、１９８８年、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｒｅｐｏｒｔ Ｎｏ．１０、Ｓｕｐｐ．４２：２Ｓも参照されたい。一般的に、化合物は、患者への投与のための安定で安全な薬理学的化合物内に処方されてもよい。本願明細書に記載の方法において仕様を想定する医薬品処方は、約０．０１～６．０％（ｗ／ｖ）又は０．０５～．０％の化合物；最終濃度のｐＨを約３．０～約７．０にしうる約０．０２～０．５％（ｗ／ｖ）の酢酸、リン酸、クエン酸又はグルタミン酸バッファ；約１．０～１０％（ｗ／ｖ）の炭水化物又は多価アルコール等張化剤及び、適宜、約０．００５～１．０％（ｗ／ｖ）のｍ－クレゾール、ベンジルアルコール、メチル－、エチル－、プロピル－及びブチル－パラベン及びフェノールからなる群から選ばれる保存料を含んでもよい。このような保存料は一般的に、処方されたペプチドが複数用途製品に含まれる場合に含まれる。

【００８６】

特定の実施形態において、医薬品処方は、例えばこの実施形態において０．０１％～９８％（ｗ／ｖ）、又は１～９８％（ｗ／ｖ）、又は８０％～９０％（ｗ／ｖ）、又は０．０１％～５０％（ｗ／ｖ）、又は１０％～２５％（ｗ／ｖ）等、ある範囲の濃度の化合物を含有してもよい。所望の溶液濃度を得るために注射用に十分な量の水を用いてもよい。

【００８７】

塩化ナトリウム等の等張化剤の追加、並びに他の公知の賦形剤も、所望であれば存在させてよい。いくつかの場合において、このような賦形剤は処方全体の等張性維持に有用である。賦形剤は種々の濃度で本発明に記載の処方中に含めてもよい。例えば、賦形剤は約０．０２％～約２０％（ｗ／ｗ）、約０．０２％～０．５％（ｗ／ｗ）、約０．０２％～約１０％（ｗ／ｗ）、又は約１％～約２０％（ｗ／ｗ）の濃度範囲で含めてよい。さらに、本発明の処方それ自身と同様に、賦形剤は固体（粉末化を含む）、液体、半固体又はゲルの形態で含めてもよい。

【００８８】

本願明細書に記載のように、例えば、水又は水溶液／優樹溶液混合又はサスペンジョン等、種々の液体ビヒクルは本発明のペプチド処方における使用に適切である。医薬品処方は、例えば固体、半固体又は液体等の種々の形態からなってもよい。本願明細書に使用の用語「固体」は、例えば、粉末及び凍結乾燥処方を含み、この用語の通常使用の全てを包含することを意味する。本発明に記載の処方は凍結乾燥でもよい。

【００８９】

用語バッファ、バッファ溶液及びバッファされた溶液は、水素イオン濃度又はｐＨと共に用いるときに、酸又はアルカリを加える際のｐＨ変化又は溶媒での希釈の際に、特に水溶液である系が抵抗する能力を指す。バッファされた溶液の特徴は、酸又は塩基を加えた際のｐＨ変化が小さく起こることであり、これは弱酸及び弱酸の塩、又は弱塩基及び弱塩基の塩の存在にある。前者の系の例は酢酸及び酢酸ナトリウムである。添加されるヒドロニウム又はヒドロキシルイオンがこれを中和するバッファ系の能力を超過しない限り、ｐＨ変化はわずかである。

【００９０】

ペプチド処方の安定性は、液体形態のときに処方のｐＨ範囲を約３．０～約７．０に維持することにより強化される。一実施形態において、処方のｐＨは約３．５～５．０、又

は約３．５～６．５、又は約３．７～４．３、又は約３．８～４．２の範囲に維持される。具体的なｐＨは約４．０でもよい。この理論の拘束を求めない場合、本発明ではいくつかの実施形態において。医薬品処方のｐＨが５．５を超える場合にペプチドの化学分解が加速され、未使用有効起案は約２年未満となると考えられる。

【００９１】

いくつかの実施形態において、本発明の方法の実行に用いるバッファは酢酸バッファ（通常、最終処方濃度は約１－５ｍＭ、例えば１．５ｍＭから約６０ｍＭまで）、リン酸バッファ（通常、最終処方濃度は約１－５ｍＭ、例えば、１．５ｍＭから約３０ｍＭまで）又はグルタミン酸バッファ（通常、最終処方濃度は約１－５ｍＭ、例えば、１．５ｍＭから約６０ｍＭまで）である。一実施形態において、バッファは通常、最終処方濃度が約５～約３０ｍＭの酢酸バッファである。

【００９２】

本発明の処方に安定剤を含めてもよいが、これは必ずしも必要ではないことに留意すべきである。しかしながら、含めるならば、本発明の処方の実施に有用な安定剤は炭水化物又は多価アルコールである。本発明の処方の実施に有用で適切な安定剤は約１．０～１０％（ｗ／ｖ）の炭水化物又は多価アルコールである。多価アルコール又は炭水化物は、これらの骨格に共通の特徴、すなわち－ＣＨＯＨ－ＣＨＯＨ－を有し、これがタンパク安定化の原因となる。多価アルコールには、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、及びポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等の化合物が挙げられる。これらの化合物は直鎖分子である。マンノース、リボース、ショ糖、果糖、トレハロース、マルトース、イノシトール、及び乳糖等の炭水化物はケト又はアルデヒド基を含む環状分子である。これらの２種の化合物が、昇温及び凍結融解又は凍結乾燥により生じる変成に対する蛋白安定化に有効であることを説明してきた。患者が糖尿病を有する実施形態において、適切な炭水化物には、ガラクトース、アラビノース、乳糖又は糖尿病患者に逆効果を与えない任意の他の炭水化物、すなわち代謝して血中ブドウ糖濃度を不適切に上昇させることのない炭水化物が挙げられる。このような炭水化物は糖尿病に適切なものとして当業に周知である。ショ糖及び果糖は、糖尿病ではない患者において化合物との使用に適切である。

【００９３】

ある実施形態において、安定剤を含む場合、化合物はソルビトール、マンニトール、イノシトール、グリセロール、キシリトール、及びポリプロピレン／エチレングリコール共重合体、並びに分子量２００、４００、１４５０、３３５０、４０００、６０００及び８０００の種々のＰＥＧ等の多価アルコールで安定化される。マンニトールは具体的な多価アルコールの例である。本願明細書に記載の凍結乾燥処方の別の有用な特徴は、安定性の維持に役立つ同一処方成分と共に、凍結乾燥処方の等張性を維持することである。マンニトールは、この目的に用いる具体的な多価アルコールである。

【００９４】

米国薬局方（ＵＳＰ）は、複数服用担体に含有される調製には静菌性又は静真菌性濃度での抗菌剤を添加しなければならないと述べている。これらは、内容物の一部を皮下注射針及び注射器で引き出すか、又はペン型注射器等の他の侵襲輸送手段を用いる間に、処方中に不適切に持ち込まれた微生物の増殖を防止するため、使用時に適切な濃度で存在しなければならない。抗菌剤は処方の全ての他成分との適合性確認を評価しなければならず、その活性は、１つの処方中に有効である特定の薬剤がべつのものでは無効でないことを確認するために、処方全体中で評価しなければならない。１つの処方中で有効であるが別の処方中で有効ではない特定の抗菌剤が見られることは珍しくない。

【００９５】

保存料は、通常の薬理学的意味において、微生物の成長を防止又は阻害し、この目的のために医薬品処方に添加してもよい、結果的に微生物による処方の損傷を防止する物質である。保存料の量は多くないが、それにもかかわらずこれはペプチドの全体的な安定性に影響する場合がある。

【００９６】

薬理学的組成物に用いるための保存料は０．００５～１．０％（ｗ／ｖ）の範囲でありうるが、各保存料の典型的な範囲は、単独又は他のものとの組み合わせにおいて：ベンジルアルコール（０．１～１．０％）、又はｍ－クレゾール（０．１～０．６％）、又はフェノール（０．１～０．８％）又はメチル（０．０５～０．２５％）及びエチル－、プロピル－、又はブチル－（０．００５％～０．０３％）パラベンである。パラベンはパラ－ヒドロキシ安息香酸の低級アルキルエステルである。各保存料の詳細な記載は「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」並びにＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ、Ｖｏｌ．１、第２版、Ａｖｉｓら編集、Ｍｅｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、米国ニューヨーク州、１９９２年に説明がある。

【００９７】

Ｐｒａｍｌｉｎｔｉｄｅ、すなわち^{25,28,29}Ｐｒｏ－ｈ－アミリンは液体形態ではガラスコンテナ中のガラス上に吸着しない傾向を有するので、医薬品処方をさらに安定化するための界面活性剤を必要としない。しかしながら、液体形態でこの傾向が実際にある化合物に関しては、処方中に界面活性剤を用いるべきである。次いで、処方を凍結乾燥してもよい。界面活性剤はしばしば、疎水性の破壊及び塩架橋の分離の両者で、タンパクの変成を生じる。界面活性剤部分とタンパク上の反応性部位との間の強い相互作用のために、比較的低濃度の界面活性剤が強力な変成活性を発揮する場合がある。しかしながら、この相互作用を上手く用いれば、界面又は表面の変成に対抗してタンパクを安定化しうる。ペプチドをさらに安定化しうる界面活性剤は、処方全体の約０．００１～０．３％（ｗ／ｖ）の範囲で適宜存在してよく、ポリソルベート８０（すなわち、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノオレアート）、ＣＨＡＰＳ（登録商標）（すなわち、３－［（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］１－プロパンスルホン酸塩）、ＢＲＩＪ（登録商標）（例えば、Ｂｒｉｊ３５であり、これはポリオキシエチレン（２３）ラウロイルエーテル）、ポロキサマー、又は他の非イオン性界面活性剤を含んでなる。

【００９８】

選択する等張剤によっては、医薬品処方の等張性を調節するために、塩化ナトリウム又は他の塩を添加することも好適な場合がある。しかしながら、これは任意であり、選択する特定の処方に依存する。経口処方は通常は等張的でもよく、実質的に等張的でもよい。

【００９９】

経口製品のための適切なビヒクルは水である。経口投与に適切な品質の水は、蒸留又は逆浸透により調製しうる。注射用の水は、薬理学的注射可能処方における使用に適する好適な水溶性ビヒクルである。

【０１００】

医薬品処方には他成分が存在する場合もありうる。このような追加成分には、例えば、湿潤剤、乳化剤、オイル、抗酸化剤、バルク剤、張性調節剤、キレート剤、金属イオン、油脂性基材、タンパク（例えば、ヒト血清アルブミン、ゼラチン又はタンパク）及び両性イオン（例えば、ベタイン、タウリン、アルギニン、グリシン、リジン及びヒスチジン等のアミノ酸）が挙げられる。加えて、ポリマー溶液又はポリマーとの混合物はペプチドの制御放出を提供する。勿論、このような追加成分は、本願明細書に記載の医薬品処方の全体的な安定性に逆の影響を与えてはならない。

【０１０１】

担体もまた注射処方の統合的部分であり、１つの構成成分と見なしうるのは、全く無反応で含有する液体に何らかの影響をもたない担体というものは、特に当該液体が水溶性であれば、無いからである。そのため、特定の注射用担体の選択は、担体並びに溶液及び供する治療の比較を考慮することに基づかなければならない。バイアルのガラス表面へのペプチド吸着もまた、必要であれば、例えばＷｈｅａｔｏｎ社製１型ホウケイ酸ガラス＃３３（Ｗｈｅａｔｏｎ Ｔｙｐｅ Ｉ－３３）又はこの等価品（Ｗｈｅａｔｏｎ Ｇｌａｓｓ Ｃｏ．）等のホウケイ酸ガラスを用いることにより最小化しうる。同様のホウケイ酸ガラスバイアル及び製造に許容できるカートリッジの他の提供元には、Ｋｉｍｂｅｌ Ｇ

ｌａｓｓ Ｃｏ．社、Ｗｅｓｔ Ｃｏ．社、Ｂｕｅｎｄｅｒ Ｇｌａｓ ＧＭＢＨ社、及びＦｏｒｍａ Ｖｉｔｒｕｍ社が挙げられる。化合物の生物学的及び化学的性質は、Ｗｈｅａｔｏｎ Ｔｙｐｅ Ｉ－３３ホウケイ酸血清バイアル中、５％マンニトール及び０．０２％Ｔｗｅｅｎ８０存在下において化合物最終濃度０．１ｍｇ／ｍｌ及び１０ｍｇ／ｍｌの処方及び凍結乾燥により安定化されてもよい。

【０１０２】

複数服用バイアル中に皮下注射器からの針の導入を許容し、針の引き抜きと共に再密封を提供するために、通常はバイアル開放端はアルミニウムバンドにより定位置に保持されるゴムストッパ閉栓で密封される。Ｗｅｓｔ社製４４１６／５０、４４１６／５０（Ｔｅｆｌｏｎ表面）及び４４０６／４０、Ａｂｂｏｔｔ社製５１３９又は任意の等価なストッパ等のガラスバイアル用ストッパは、注射のための医薬用閉栓として用いうる。これらのストッパはペプチド並びに処方の他成分と適合性がある。これらのストッパは、例えば少なくとも約１００回の注射に耐える等の、患者使用パターンを用いて試験され、ストッパ完全性試験を通過する。あるいは、後続の再構成のためにペプチドをバイアル、注射器又はカートリッジ中で凍結乾燥する。本願明細書に提供の液体処方は１又は２室のカートリッジ、又は１又は２室の注射器に充填可能である。

【０１０３】

上述の医薬品処方の各構成成分は当業に公知であり、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ、Ｖｏｌ．１、第２版。Ａｖｉｓら編集、Ｍｅｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、米国ニューヨーク州、１９９２年に記載があり、参照により全体を本願明細書に取り入れるものとする。

【０１０４】

上述の液体処方の製造過程は、一般的に調合、滅菌ろ過及び充填ステップを含む。調合手順は、特定の順番での成分の溶解（例えば、保存料の後に安定剤／等張剤、バッファ及びペプチド）又は同時に溶解することを含む。

【０１０５】

例えば非経口等の代替処方は滅菌を必用としない場合がある。しかしながら、滅菌が望ましい、又は必用であるならば、本願明細書に提供のペプチド医薬品処方の開発における任意の適切な滅菌過程を用いうる。典型的な滅菌過程には、ろ過、蒸気（蒸気加熱）、乾燥加熱、ガス（例えばエチレンオキシド、ホルムアルデヒド、二酸化塩素、プロピレンオキシド、ベータ・プロピオラクトン、オゾン、クロロピクリン、過酢酸臭化メチル等）、放射線源への曝露、及び無菌操作が挙げられる。ろ過は、本願明細書に記載の液体処方のための例示的な滅菌方法である。滅菌ろ過は、直列接続してもよい０．４５μｍ及び０．２２μｍ（１又は２）を通じるろ過を含む。ろ過後に、溶液を適切なバイアル又はコンテナに充填する。

【０１０６】

一実施形態において、溶液の医薬品処方は経口投与を意図する。投与のための適切な経路には、筋肉内、静脈内、皮下、皮内、関節内、くも膜下腔内等が挙げられる。皮下投与経路は、１つの具体的な経路である。粘膜輸送もまた具体的に適切である。粘膜経路には、溶液、半固体又は固体形態のペプチド投与を含む口腔内、鼻腔内、舌下、肺及び頬の経路が挙げられるが、これらに限定しない。これらの経路を介する投与には、経口輸送と比較して生物活性が低下するために、所望の生物学的効果を得るために実質的により多くのペプチドが必用である。加えて、経口制御放出輸送はポリマーのマイクロカプセル、マトリクス、溶液、インプラント及び器具を形成し、これらを経口投与するか又は外科的手段により達成可能である。制御放出処方の例は、米国特許第６３６８３６０号、第６３７９７０４号、及び第５７６６６２７号に記載があり、参照により本願明細書に取り入れるものとする。これらの服用形態は、ポリマーマトリクス又は器具においていくらかのペプチドが捕捉されるために生物活性が低下する場合がある。米国特許第６３７９７０４号、第６３７９７０３号、及び第６２９６８４２号を参照されたい。

【０１０７】
化合物は、精神疾患及び／又は精神治療／医療の好ましくない副作用の治療又は治療を助ける１又は複数の服用において有効な化合物の量を含有する服用ユニット形態で提供されてもよい。当業者に認識されるように、治療薬剤の有効量は患者の年齢及び体重、患者の身体的状態、治療する症状、及び他の要因を含んでなる多くの要因により変化する。
【０１０８】
しかしながら、典型的な用量は、１日あたりの医薬品化合物の約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、５０μｇ～１００μｇの下限から、約１００μｇ、５００μｇ、１ｍｇ、５ｍｇ、１ｍｇ、５０ｍｇ又は１００ｍｇの上限までを含みうる。服用あたり０．１μｇ～１ｍｇ等の、他の用量範囲もまた想定する。従って、例示的な用量は、服用あたり３０、６０、１２０、２４０、又は３６０μｇの化合物でありうる。１日あたりの用量は別個のユニット服用量で輸送されてもよく、２４時間の期間において又は当該２４時間の期間の任意の部分において連続的に供給されてもよい。１日あたりの用量の数は１日１から約４服用でもよいが、これ以上もありうる。連続供給は、連続的な点滴の形態でありうる。例示的な用量及び点滴速度には、別個の服用あたり０．００５ｎｍｏｌ／ｋｇ～約２０ｎｍｏｌ／ｋｇ又は連続点滴中に約０．０１／ｐｍｏｌ／ｋｇ／分～約１０ｐｍｏｌ／ｋｇ／分が挙げられる。これらの用量及び点滴は静脈内投与（ｉ．ｖ．）又は皮下投与（ｓ．ｃ．）により輸送されうる。例えば、ｉ．ｖ．による医薬品組成物の全体の用量／輸送は１日あたり約２μｇ～約８ｍｇでありうるのに対し、ｓ．ｃ．による医薬品組成物の全体の用量／輸送は１日あたり約６μｇ～約１６又は２４ｍｇでありうる。
【０１０９】
以下の実施例は例示のために提供するものであり、本発明を制限するものではない。
【実施例】
【０１１０】
（実施例１）
雄性スプラグ・ドウリー（Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ（登録商標））ラットを糖分禁断範例（ｓｕｇａｒ　ｗｉｔｈｄｒａｗａｌ　ｐａｒａｄｉｇｍ）におき、糖分取り込みにおけるストレスの効果を観察した。短時間、ラットにはビヒクル又はラットアミリン（３００μｇ／ｋｇ／日）を含有するＡＬＺＥＴ（登録商標）浸透流ポンプをインプラントした。全てのラットには自由に標準固形飼料、水、及び３０％ブドウ糖飲料へのアクセスが提供された。後にブドウ糖飲料を撤去し、ラットの半数に連続３日間、１日３時間の軽度の拘束ストレスを受けさせた。３日後にブドウ糖を提供し、４日にわたって１日あたりの平均ブドウ糖消費を測定した。固形飼料の取り込みも３日にわたる禁断及びストレス、並びにブドウ糖を再導入した後続の４日間において測定した。ブドウ糖再導入の４日間は拘束を適用しなかった。図１に、このアッセイの結果を示し、図中の＊はＡＮＯＶＡ及びＦｉｓｈｅｒのＬＳＤ　ｐｏｓｔ－ｈｏｃ検定によるｐ＜０．０５である。
【０１１１】
このモデルでは、慢性ストレスは糖として取り込まれる全カロリーの比率を刺激する。図１Ａに示すように、拘束により誘導されるストレスは、ストレス誘導のない対照消費（食塩水，Ｃ）に対して、平均のブドウ糖と固形飼料の比率（ベースライン％として）（食塩水，Ｒ）を顕著に増加する。図１Ａに、拘束により誘導されるストレスの結果として期待されるブドウ糖対固形飼料の平均消費比率の増加を、アミリン投与が妨害することも示す。アミリン投与ストレス誘導ラット（アミリン，Ｒ）とアミリン投与無ストレス対照ラット（アミリン，Ｃ）の間でブドウ糖対固形飼料比率（ベースライン百分率として表記）を比較されたい。アミリン投与ストレス誘導ラット（アミリン，Ｒ）と対照ビヒクル（食塩水）投与ストレス誘導ラット（食塩水，Ｒ）の間のブドウ糖対固形飼料比率もまた比較されたい。図示のように、アミリン投与によりこのストレス誘導応答は減少する。従って、アミリン投与によりストレス及びその効果には減少又はこれに対する防御が表れる。
【０１１２】
図１Ｂに、異なる観点である固形飼料消費における拘束ストレスアッセイの同じ結果を

示す。ストレスは快い食事（例えば単純糖分）を増加する一方で、快さの少ない食事（例えば標準固形飼料）を減少することが、典型的なストレス応答であると考えられている。この考えに一致して、アミリン投与のないストレスにより、拘束ストレスを受けている動物では固形飼料消費は顕著に減少した。例えば、食塩水処理の拘束動物と、食塩水処理の対照動物の間で固形飼料消費を比較されたい。図１Ｂの摂食データに示されたように、アミリン投与はこうしたストレス応答行動に対する防御も示す。

【０１１３】

前述のように、摂食におけるストレスの急性効果は中枢ＣＦＲ経路に媒介される（Ｓｍａｇｉｎら、１９９９年、Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．、第２７６巻、ｐ．Ｒ１４６１－１４６８）。動物脳内に投与されたＣＦＲは不安を発生させる（Ｄｕｎｎら、１９９０年、Ｂｒａｉｎ　Ｒｅｓ．Ｂｒａｉｎ　Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．、第１５巻、ｐ．７１－１００）ため、この結果は行動への暗示を有する場合があり、慢性的なストレス及びこれに付随する中枢ＣＦＲ活性の増加は、臨床的抑うつ及び不安障害の発生に決定的な役割を演じる（Ｃｈｒｏｕｓｏｓら、２０００年、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｂｅｓ．Ｒｅｌａｔ．Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｏｒｄ．第２４巻、ｐ．Ｓ５０－Ｓ５５；Ｋｏｏｂ、１９９９年、Ｂｉｏｌ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第４６巻、ｐ．１１６７－１１８０）と考えられる。そのため、アミリンは、抑うつ及び不安のような行動状態を媒介することが公知である中枢ストレス経路に影響すると考えられ、これらを治療するための治療薬として有用な場合がある。

【０１１４】

（実施例２）

実施例１に概説した知見の解釈を確認するために、種々の動物の行動アッセイを実施し、抗不安剤、抗うつ剤及び抗精神医薬へのアミリン投与の効果を試験した。実施した行動アッセイには、それぞれの臨床症状（例えば不安、抑うつ、統合失調症、強迫性障害）に特徴的な特性を示すことで見かけの妥当性を示す、当技術分野で承認された動物モデルを用いた。これらの特異的行動テストは、抗不安剤、抗うつ剤及び抗精神医薬に反応することが知られている。これらのアッセイにおいて、ラットアミリンをマウスに、０．１～１０ｍｇ／ｋｇの範囲の服用量で、腹腔内又は皮下インプラントしたビヒクル又はラットアミリンを含有する浸透流ポンプ（ＡＬＺＥＴ（登録商標））を介して投与し、アッセイにおける性能を評価した。

【０１１５】

（ストレス誘導高熱症）

ヒトにおいては体温と感情の状態は密接に関連しており、マウスにおけるストレス誘導高熱症（ＳＩＨ）は、ヒトのある種の不安／ストレス障害を有効に予見すると解釈されている。ＳＩＨアッセイは、ストレス誘導高熱症における抗不安剤又は試験薬剤の効果を評価し、動物の深部体温におけるこれらの薬剤の固有の効果を測定する。例えば、Ｚｅｔｈｏｆら、１９９４年、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｂｅｈａｖ．、第５５巻、ｐ．１０９－１１５を参照されたい。抗不安剤は、ストレス曝露後の体温上昇又は高熱症応答を鈍化する。動物はアッセイの６０分前にラットアミリン（０．１、１．０又は１０ｍｇ／ｋｇ）又は対照薬剤（ビヒクル又は１０ｍｇ／ｋｇクロルジアゼポキシド）で処理した。マウスは１０分間空けて２回の直腸温測定を受けさせた。第１の測定からのストレスは高熱症を誘導し、これを第２の温度測定により測定した。２つの温度差（ΔＴ）はストレス誘導高熱症であった。図２に、このアッセイの結果を示し、図中の＊はＰ＜０．０５である。図２に示すように、アミリン投与は、抗不安剤のポジティブコントロールであるクロルジアゼポキシド（ＣＤＰ）と同様に、ＳＩＨ応答を鈍化した。ＳＩＨテスト結果は、アミリン投与の抗不安効果を示している。アミリンは皮下インプラントポンプを介して３００μｇ／ｋｇ／日で慢性的にも投与され、動物をＳＩＨテストに供した。投与１週及び４週において、慢性的アミリン注入はＳＩＨ応答を顕著に鈍化し、これは１０ｍｇ／ｋｇ／日での慢性的ＣＤＰ注入と同様であった。

【０１１６】

（ガラス玉覆い隠し行動）

ガラス玉覆い隠し行動は不安及び強迫性障害の両者のモデルとして用いられる。例えば、Ｃｈａｋｉら、２００３年、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．、第３０４巻、ｐ．８１８－８２６を参照されたい。抗不安剤はガラス玉覆い隠し行動活性を抑制する。テストの１５～３０分前に、マウスにテスト薬剤（０．１、１．０又は１０ｍｇ／ｋｇラットアミリン、２０／ｋｇブスピロン、又はビヒクル）を注射した。次いでマウスは個別に、５ｃｍのハードウッド土台及び各５行に等間隔配置した２０個のガラス玉を含む清浄なケージに入れた。３０分以内に覆い隠し行動のあったガラス玉の数を記録した。図３に、このアッセイの結果を示し、図中の＊はＰ＜０．０５である。図３に示すように、アミリン投与は抗不安剤ポジティブコントロールであるブスピロンと同様に、覆い隠し行動のガラス玉の数を減少させた。アミリン１０ｍｇ／ｋｇ及びブスピロン２０ｍｇ／ｋｇによるガラス玉覆い隠し行動の減少は統計的に顕著であった。ブスピロンは部分的５－ＨＴ１Ａアゴニストであり、公知の抗不安剤である。ガラス玉覆い隠しアッセイの結果は、アミリン投与の抗不安剤活性及び抗強迫性活性を示している。

【０１１７】

（強制水泳テスト）

強制水泳テスト（ＦＳＴ）は、薬剤の抗うつ活性を評価するために一般的に用いられる範例である。このテストは、水を満たしたタンク中で動物が浮遊する時間の測定に基づく。ラット又はマウスは、生ぬるい水のある深い筒の中で水泳を強制されるとほとんど無動となり脱出の試行を停止する。この特徴的な無動姿勢は抑うつ様状態を反映し、広範な種類の抗うつ剤により直接影響されると考えられている。例えば、Ｈｅｄｏｕら、２００１年、Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｅｈａｖ．、第７０巻、ｐ．６５－７６；Ｃｈａｋｉら、２００３年、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．、第３０４巻、ｐ．８１８－８２６；及び、Ｐｏｒｓｏｌｔら、１９７７年、Ｎａｔｕｒｅ、第２６６巻、ｐ．７３０－７３２を参照されたい。抗うつ剤はＦＳＴにおける無動時間を減少する。ＦＳＴ前に、皮下インプラント浸透流ポンプにより２週間継続してマウスにラットアミリン又はビヒクルを輸送した。１日目、マウスを水タンク内に置き、１５分の水泳前期間とした。２日目、マウスを再び見ずタンクに戻し、５分の試行期間にわたる登坂、水泳及び無動を評価した。図４にＦＳＴの結果を示し、図中の＊はＰ＜０．０５である。図４に示すように、ラットアミリン投与は無動状態に費やす時間を顕著に減少した。従って、ＦＳＴの結果はアミリン投与の抗うつ剤活性を示している。

【０１１８】

（前パルス抑制）

前パルス抑制（ＰＰＩ）テストは、外部から加えられた音響刺激への反射応答（音響驚愕応答）を測定するもので、統合失調症に見られる感覚運動ゲート能力の欠如に関する。音響驚愕反射は、強い外受容刺激への非常に基本的な応答であり、動物及びヒトにおける感覚運動反応性を評価するために広く用いられる。強い音響刺激（１２０ｄＢ）の前に弱い音響刺激（前パルス、７４～８２ｄＢ）を与えると驚愕応答は鈍化する。この驚愕応答の鈍化を前パルス抑制と呼ぶ。例えば、Ｃｏｎｔｉら、２００５年、Ｂｅｈａｖｉｏｒａｌ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ、第１１９巻、ｐ．１０５２－１０６０を参照されたい。抗精神医薬は、強い刺激への驚愕応答を前パルス刺激が鈍化させる能力を増大する。フェンシクリジン（ＰＣＰ）及びケタミン等のいくつかの向精神薬剤は実際に動物において前パルス抑制百分率を低下させて精神病様の状態を刺激し、これらは抗精神薬剤によりアンタゴナイズされうる。

【０１１９】

テスト１５分前に試験薬剤（ラットアミリン０．１、１．０、１０ｍｇ／ｋｇ、又はビヒクル）を、又はテスト３０分前にハロペリドール１ｍ／ｋｇを、マウスに注射した。マウスを動物ホルダに置き、ホルダは音響チャンバ内の変換器プラットフォーム上に置いた。７４、７８及び８２ｄＢの弱い音響刺激（前パルス）を、強い音響刺激（１２０ｄＢ）の前に与えた。強い刺激に対する動物の「反応」の量を記録した。図５に、ＰＰＩアッセイの結果を示し、図中の＊はＰ＜０．０５である。図５に示すように、１０ｍｇ／ｋｇの

ラットアミリン投与は抗精神医薬ポジティブコントロールであるハロペリドールと同様に、テストした全ての前パルスレベル（７４、７８及び８２ｄＢ）において前パルス抑制の百分率を増大した。ハロペリドールはドーパミン受容体アンタゴニストであり、第１世代向精神薬剤である。ＰＰＩテストの結果はアミリン投与の抗精神医薬効果を示す。

【０１２０】

（フェンシクリジン（ＰＣＰ）誘導性歩行運動）

ＰＣＰ誘導性歩行運動テストはオープンフィールド行動チャンバで用いられ、アンフェタミン／ＰＣＰ誘導性条件下での歩行運動、立ち上がり、及びステレオタイプの行動を測定する。このテストは、アンフェタミン及びＰＣＰによる見られるハイパーアクティブ及びステレオタイプ行動を正常化するいくつかの抗精神医薬に対して予見的な有効性を有する。例えば、Ｗｉｌｌｉａｍｓら、２００６年、Ｐｒｏｇ．Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、第３０巻、ｐ．２３９－２４３を参照されたい。マウスに、試験薬剤（ラットアミリン０．１、１．０、１０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇクロザピン（ＣＺＰ）、又はビヒクル）を注射し、１５～３０分後に５ｍｇ／ｋｇのＰＣＰを注射した次いで動物をオープンフィールドの中心に置き、活動を６０分間記録した。図６に、このアッセイの結果を示し、図中の＊はＰ＜０．０５である。図６に示すように、アミリン投与は抗精神医薬ポジティブコントロールであるＣＺＰと同様に、ＰＣＰ誘導性歩行運動テストにおいて評価した全ての種類（全体、中心、及び周辺）にわたって全移動距離を減少させた。アミリンはＣＺＰと同様に、立ち上がり行動及びＰＣＰ誘導性立ち上がり行動を減少させた。アミリン単独の投与はベースライン活性に影響しなかったが、ＣＰＺ単独ではベースライン活性に影響した。ＣＺＰは非定型的な、第２世代向精神薬剤であり、ドーパミン受容体を含む混合した受容体特性を有する。ＣＰＺは優れた抗精神医薬活性を有し、運動性副作用はより低い。ＰＣＰ誘導性歩行運動テストの結果はアミリン投与の抗精神医薬活性を示す。

【０１２１】

（実施例３）

第２世代抗精神医薬であるクロザピンにより誘導される体重増加において、アミリン投与の効果を試験した。成熟雄性スプラグ・ドウリー（登録商標）ラット（脂肪食事制限＝５８％ｋｃａｌ）に、褐色脂肪組織領域にビヒクル又は薬剤を４週間継続的に輸送する浸透流ポンプを皮下インプラントした。一実施形態において、ラットをビヒクル又はクロザピン（０．０２５及び０．２５ｍｇ／ｋｇ／日）で処理した。第２の実施形態において、ラットをクロザピン（０．２５ｍｇ／ｋｇ／日）又はラットアミリン（１０μｇ／ｋｇ／日）と組み合わせたクロザピン（０．２５ｍｇ／ｋｇ／日）で処理した。図７Ａに、クロザピン処理ラットの体重増加を、ビヒクル処理ラットと比較して示す。図７Ｂに、アミリンをクロザピンと共に投与したときの、クロザピン単独処理ラットに観測された体重増加をアミリンが妨害したことを示す。

【０１２２】

（実施例４）

認知症は精神病に付随するため、新奇物体認知におけるアミリン投与の効果を試験した。新奇物体認知タスクは、ワーキングメモリの測定に用いられる。例えば、Ｍｉｙａｍｏｔｏら、２００５年、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ、第２５巻、ｐ．１８２６－１８３５を参照されたい。一般的に、動物が以前に提示された物体の探求に費やす時間はより短く、新奇物に費やす時間は両者が共に提示されるとより長い。マウスに試験薬剤（ラットアミリン０．１、１．０、１０ｍｇ／ｋｇ、ロリプラム０．１ｍｇ／ｋｇ、又はビヒクル）を腹腔内注射し、３０分後にトレーニング期間とした。トレーニングにおいて、マウスにはオープンフィールドの中心に置いた２つの新奇物の探求を許容した。それぞれの物体に費やした時間を記録した。物体は色、形状、及び手触りが異なった。トレーニング期間の２４時間後にマウスを同一のオープンフィールドに戻し、トレーニング期間においてすでに見慣れた物体の１つを新奇物に置き換えた。それぞれの物体に費やした時間を再び記録した。メモリ指標（又は識別指標）は、新奇及び見慣れた物体の両者の探求に費やした

全時間（時間１００）に対する新奇物探求に費やした時間である。図８に、このアッセイの結果を示し、図中の＊はビヒクルに対してＰ＜０．０５である。図８に示すように、アミリン投与はポジティブコントロールであるロリプラムと同様に、新奇物探求の相対的な時間を増大した（ビヒクルの２８％増）。これらの結果はアミリン投与が記憶及び認知性能を増強することを示す。

【０１２３】

例示を目的として記載した実施例と共に、以上で本発明を開示したが、本発明の実施には、特許請求の範囲に含まれる全ての通常の変形、最適化又は修飾が包含されるものと理解すべきである。そのため、以上の記載及び実施例に本発明の範囲が限定されるものと解釈すべきでなく、むしろ本発明は添付の特許請求の範囲により定められる。

【図面の簡単な説明】

【０１２４】

【図１】図１Ａ及び図１Ｂは、ストレス誘導摂食におけるアミリンの効果を表すグラフである。これらのグラフにおいて、Ｒはストレスに拘束された動物を、Ｃはストレスに拘束されない対照動物を表す。

【図２】マウスにおけるストレス誘導性高熱症へのアミリン及び対照薬剤の効果を表すグラフである。

【図３】ガラス玉覆い隠し行動におけるアミリン及び対照薬剤の効果を表すグラフである。

【図４】強制水泳テストを実施する動物におけるアミリン及び対照薬剤の効果を表すグラフである。

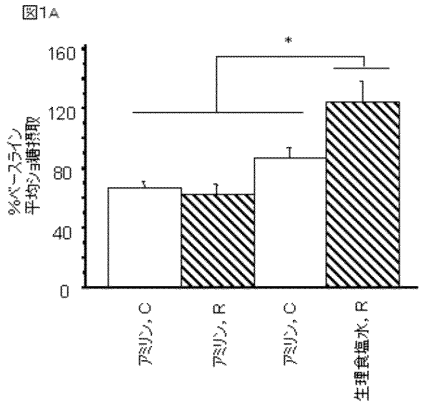
【図５】前パルス抑制（ｐｒｅｐｕｌｓｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）におけるアミリン及び対照薬剤の効果を表すグラフである。

【図６】フェンシクリジン（ＰＣＰ）誘導歩行運動におけるアミリン及び対照薬剤の効果を表すグラフである。

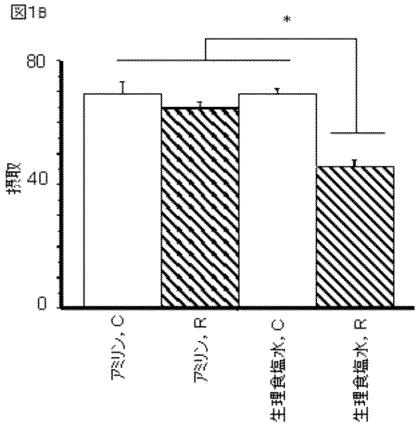
【図７】図７Ａ及び図７Ｂは、体重へのクロザピンの効果を表すグラフである。図７Ａのグラフはクロザピン単独の体重への効果を表し、図７Ｂはクロザピン及びアミリンの組み合わせの体重への効果を表す。

【図８】新奇物体認知におけるアミリン及び対照薬剤の効果を表すグラフである。

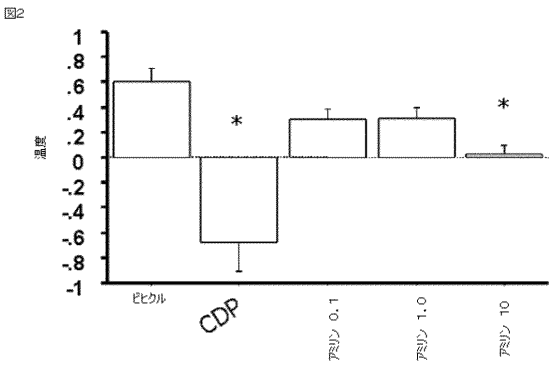
【図１Ａ】



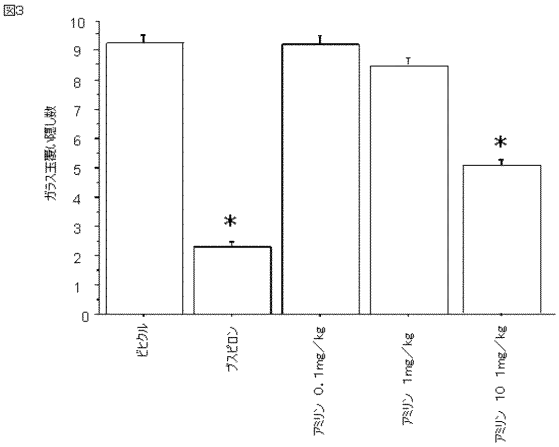
【図１Ｂ】



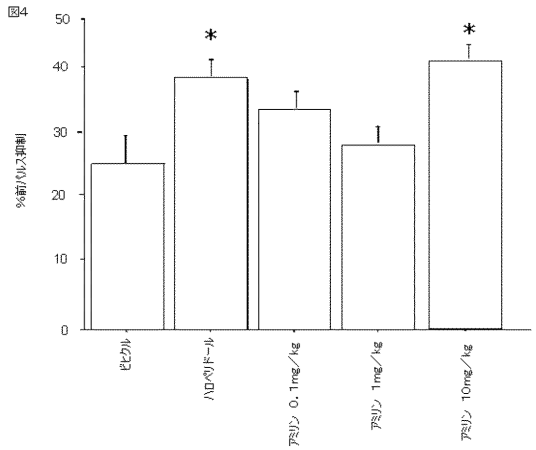
【図２】



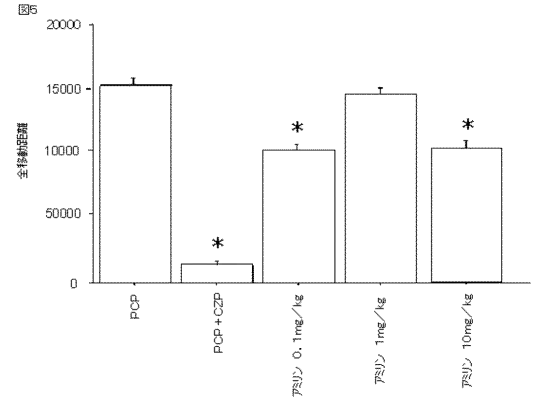
【図３】



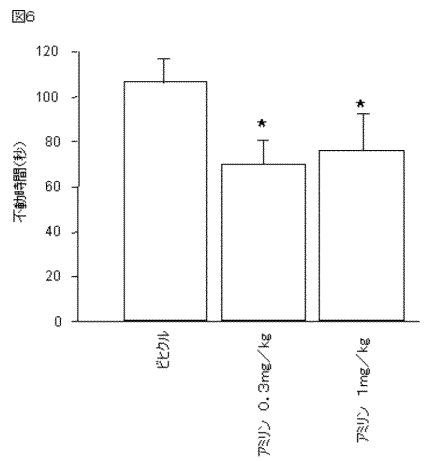
【図４】



【図５】

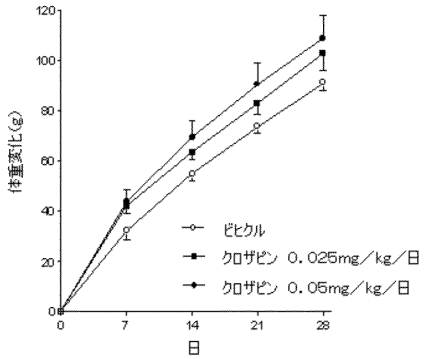


【図６】



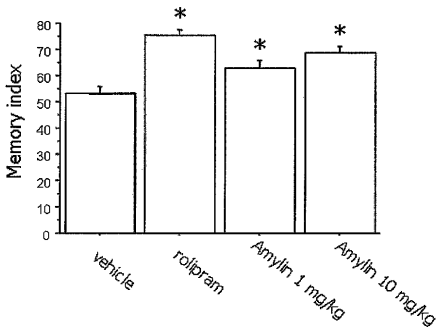
【図７Ａ】

図7A



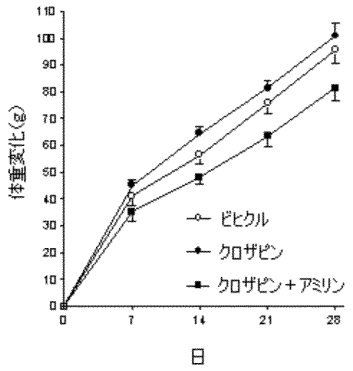
【図８】

Fig. 8



【図７Ｂ】

図7B



【手続補正書】
【提出日】平成20年10月9日(2008.10.9)
【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】変更
【補正の内容】
【配列表】
2009538824000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成21年7月28日(2009.7.28)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号：３、３３、３５、６７、８０または８３のアミノ酸配列を含むアミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体を有効成分として含む認知症または認知欠損の治療のための医薬品組成物。
【請求項２】
認知症または認知欠損が、注意、覚醒状態、ワーキングメモリ、推理、問題解決、処理速度、視覚学習、言語学習又は社会認知におけるものである請求項１記載の医薬品組成物。

【請求項３】
認知症または認知欠損が、ワーキングメモリにおけるものである請求項１又は２記載の医薬品組成物。
【請求項４】
認知症または認知欠損が、精神疾患及び障害に伴う請求項１、２又は３記載の医薬品組成物。
【請求項５】
精神疾患及び障害が、気分障害、不安障害、統合失調症、化学物質中毒、睡眠障害、身体表現性障害、摂食障害又はパーソナリティ障害である請求項４記載の医薬品組成物。
【請求項６】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：４～３１のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項１記載の医薬品組成物。
【請求項７】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：６のアミノ酸配列を含む請求項１又は６記載の医薬品組成物。
【請求項８】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：３６～６６のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項１記載の医薬品組成物。
【請求項９】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：６７、８０又は８３のアミノ酸配列を含む請求項１記載の医薬品組成物。
【請求項１０】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：６８、７９、８４、９１、９３、９５、９７、１０２、１０４、１０８、１０９、１１１、１１６～１２０、１２２、１２３、１２４、１２６、１２７、１３７、１４６、１４７及び１５１～２４８のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項１又は９記載の医薬品組成物。
【請求項１１】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：６８、１５９、２３１、２３３、２４３又は２４７のアミノ酸配列を含む請求項１、９又は１０記載の医薬品組成物。
【請求項１２】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：１５９のアミノ酸配列を含む請求項１、９、１０又は１１記載の医薬品組成物。
【請求項１３】
アミリン、アミリンアゴニスト、アミリンアナログ又はアミリン誘導体が、配列番号：６８のアミノ酸配列を含む請求項１、９、１０又は１１記載の医薬品組成物。
【請求項１４】
少なくとも１つの他の精神医薬が患者に投与されることを特徴とする請求項１、４又は５記載の医薬品組成物。
【請求項１５】
三環系抗うつ剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤、並びに第２世代抗精神医薬からなる群から選ばれる少なくとも１つの他の精神医薬が、患者に投与されることを特徴とする請求項１、４、５又は１４記載の医薬品組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/038919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/22 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/24

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 686 411 A (GAETA LAURA S L [US] ET AL) 11 November 1997 (1997-11-11) claims column 3, line 1 - line 13	9-11
X	US 2005/197287 A1 (MACK CHRISTINE M [US] ET AL) 8 September 2005 (2005-09-08) claims paragraphs [0032], [0033]	9-11
X	WO 2005/081619 A (NEURONOVA AB [SE]; BERTILSSON GORAN [SE]; ERLANDSSON RIKARD [SE]; FRIS) 9 September 2005 (2005-09-09) page 3, line 21 - page 4, line 19 page 15, line 17 - page 16, line 2 claims	1,5,7

-/--

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

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June 2007	04/07/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Böhmerova, Eva

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/038919

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HALFORD JASON C G ET AL: "THE PSYCHOPHARMACOLOGY OF APPETITE: TARGETS FOR POTENTIAL ANTI-OBESITY AGENTS" CENTRAL NERVOUS SYSTEM AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD., BUSSUM, NL, vol. 3, no. 4, December 2003 (2003-12), pages 283-310, XP009073953 ISSN: 1871-5249 page 292, left-hand column, paragraph 2	9-11
X	RATNER ROBERT E ET AL: "Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes" DIABETES TECHNOLOGY AND THERAPEUTICS, MARY ANN LIEBERT, LARCHMONT, NY, US, vol. 4, no. 1, 2002, pages 51-61, XP009074054 ISSN: 1520-9156 the whole document	9-11
X	MORLEY J E ET AL: "EFFECTS OF AMYLIN ON APPETITE REGULATION AND MEMORY" CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, OTTAWA, ONT, CA, vol. 73, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 1042-1046, XP002910219 abstract page 1042, right-hand column, paragraph 2 - page 1043, left-hand column, paragraph 1 page 1044, right-hand column, paragraph 2 - paragraph 6	9-11
A	KOVACS ANNA-MARIA ET AL: "The effects of amylin on motivated behavior in rats" PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, vol. 60, no. 1, 1996, pages 183-186, XP002438529 ISSN: 0031-9384 abstract page 185, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, last paragraph	1-7
E	WO 2006/105527 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]; LAUGERO KEVIN D [US]; HANLEY MICHAEL) 5 October 2006 (2006-10-05) the whole document	1-13
E	WO 2006/105345 A2 (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]; WEYER CHRISTIAN [US]; LAUGERO KEVIN D) 5 October 2006 (2006-10-05) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/038919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5686411 A	11-11-1997	HU 64975 A2	28-03-1994
US 2005197287 A1	08-09-2005	NONE	
WO 2005081619 A	09-09-2005	CA 2546843 A1 EP 1750752 A2	09-09-2005 14-02-2007
WO 2006105527 A	05-10-2006	WO 2006105345 A2	05-10-2006
WO 2006105345 A2	05-10-2006	WO 2006105527 A2	05-10-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*3/06*	*(2006.01)*	A61P	3/06	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P	*39/02*	*(2006.01)*	A61P	39/02	
A61P	*25/30*	*(2006.01)*	A61P	25/30	
C07K	*14/575*	*(2006.01)*	C07K	14/575	

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,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,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＥＦＬＯＮ

(74)代理人 100106231
弁理士 矢野 正樹
(74)代理人 100156122
弁理士 佐藤 剛
(72)発明者 ケビン・ディ・ロージェロ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ９３６０番
(72)発明者 マイケル・ハンリー
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ９３６０番
(72)発明者 クリスティン・マック
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ９３６０番
(72)発明者 デイビッド・ジー・パークス
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ９３６０番
(72)発明者 アンドリュー・エイ・ヤング
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ９３６０番

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA17 BA01 BA08 BA19 BA23 CA18 DB33 DB36 NA06
NA14 ZA032 ZA122 ZA152 ZA182 ZA702 ZC022 ZC032 ZC332 ZC352
ZC392
4H045 AA30 BA18 BA19 CA40 DA30 EA20 EA21 FA10 FA72 FA74