

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-123729

(P2019-123729A)

(43) 公開日 令和1年7月25日 (2019.7.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/12 (2006.01)	A 6 1 K 38/12 Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	4 H 0 4 5

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-47939 (P2019-47939)	(71) 出願人	509333575
(22) 出願日	平成31年3月15日 (2019.3.15)		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
(62) 分割の表示	特願2015-559276 (P2015-559276) の分割		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10170 ニューヨーク レキシントン アベニュー 420 スイート 2012
原出願日	平成26年2月25日 (2014.2.25)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	61/768, 902		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成25年2月25日 (2013.2.25)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸洗浄において用いるためのグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】従来の結腸洗浄方法が有する様々な欠点が改善された、新規な結腸洗浄方法の提供。

【解決手段】結腸洗浄を必要とする対象に特定配列のいずれか1つの配列から本質的になるグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト (GCRA) ペプチドの有効量を投与する工程を含む、結腸洗浄方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結腸洗浄を必要とする対象にSEQ ID NO:1~346のいずれか1つの配列から本質的になるグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト (GCRA) ペプチドの有効量を投与する工程を含む、結腸洗浄方法。

【請求項 2】

前記ペプチドが、SEQ ID NO:1、9、55、または56である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記ペプチドが、二環性であって、SEQ ID NO:1~54、99~241、および253~346のいずれか1つの配列から本質的になる、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 4】

浸透圧性結腸下剤の有効量を前記対象に投与する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記浸透圧性結腸下剤がクエン酸マグネシウムである、請求項3に記載の方法。

【請求項 6】

前記浸透圧性結腸下剤がリン酸塩緩下薬である、請求項3に記載の方法。

【請求項 7】

L-グルコース、ルビプロストン (Amitiza)、プルカロプリド、慢性便秘治療剤、またはそれらの任意の組み合わせの有効量を前記対象に投与する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記L-グルコースの有効量が20g~200gの単位用量である、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

cGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤の有効量を前記対象に投与する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記cGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤が、スルホン化スリンダク、ザプリナスト、モタピゾン、バルデナフィル、およびシルデナフィルからなる群より選択される、請求項9に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記GCRAペプチドの有効量が、0.01mg~60mgの単位用量である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

以下の混合物を含む、製剤：

a. SEQ ID NO:1~346のいずれか1つの配列から本質的になるGCRAペプチドでコーティングされた不活性担体を含む組成物であって、該ペプチドをpH5.0で放出する腸溶コーティングを含む、組成物；ならびに

b. SEQ ID NO:1~346のいずれか1つの配列から本質的になるGCRAペプチドでコーティングされた不活性担体を含む組成物であって、該ペプチドをpH6.0またはpH7.0で放出する腸溶コーティングを含む、組成物。

40

【請求項 13】

前記不活性担体が、マンニトール、ラクトース、微結晶セルロース、またはデンプンより選択される、請求項12に記載の製剤。

【請求項 14】

前記GCRAペプチドがSP-304 (SEQ ID NO:1) もしくはSP-333 (SEQ ID NO:9) またはそれらの誘導体もしくは類似体である場合、単位用量あたりのGCRAペプチドの量が1mg~60mgである、請求項12に記載の製剤。

【請求項 15】

前記GCRAペプチドが大腸菌 (E. coli) STペプチド、リナクロチド、またはそれらの誘

50

導体もしくは類似体である場合、単位用量あたりのGCRAペプチドの量が0.3mg～3.0mgである、請求項12に記載の製剤。

【請求項16】

結腸洗浄を必要とする対象に請求項12～15のいずれか一項に記載の製剤を投与する工程を含む、結腸洗浄方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2013年2月25日に提出された米国特許仮出願第61/768,902号の優先権および
恩典を主張し、その内容はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。 10

【0002】

配列表の参照による組み入れ

2014年2月21日に作成されたサイズ150KBでファイル名「40737-513001W0_ST25.txt」の
テキストファイルの内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0003】

発明の分野

本発明は、結腸洗浄組成物およびそのような組成物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

結腸洗浄は、多くの診断手技および外科手技の前、例えば結腸鏡検査、バリウム浣腸検査、または結腸手術の前に重要である。結腸洗浄は、下部腸管への手術後の感染を予防するためにも有用である。結腸洗浄は結腸清浄化としても公知である。

【0005】

多様な結腸洗浄方法が公知である。食餌操作、緩下薬、瀉下薬、および浣腸が伝統的に使用された(Thomas, G. et al., Gastroenterology, 1982, 82, 435 437 (非特許文献1))。リン酸ナトリウム溶液(Clarkston, W. K. et al., Gastrointestinal Endoscopy, 1996, 43, 43 48 (非特許文献2))およびクエン酸マグネシウム／ピコスルファートナトリウム溶液(Regev, A. et al., Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, 1478 1482 (非特許文献3))も使用されている。 30

【0006】

それらの方法は、様々な欠点を有する。食餌操作および緩下薬は時間がかかり；浣腸は患者にとって不快であり；危険な塩分喪失および水分喪失が瀉下薬、浣腸、およびリン酸ナトリウム溶液で起こり得る。

【0007】

したがって、これらの欠点を有さない新規な結腸洗浄組成物および方法の同定に大きなニーズがある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】 Thomas, G. et al., Gastroenterology, 1982, 82, 435 437

【非特許文献2】 Clarkston, W. K. et al., Gastrointestinal Endoscopy, 1996, 43, 4
3 48

【非特許文献3】 Regev, A. et al., Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, 1478 1482

【発明の概要】

【0009】

本発明は、結腸洗浄を必要とする対象にグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト(GCRA)ペプチドまたはその誘導体もしくは類似体の有効量を投与することによる結腸洗浄方法を提供する。 50

【0010】

いくつかの態様では、ペプチドは二環性GCRAペプチドである。

【0011】

いくつかの態様では、本方法は、対象に浸透圧性結腸下剤の有効量を投与する工程をさらに含む。好ましくは、浸透圧性結腸下剤は、クエン酸マグネシウムまたはリン酸塩緩下薬である。

【0012】

いくつかの態様では、本方法は、L-グルコース、ルビプロストン (Amitiza)、プルカロプリド、慢性便秘治療剤、またはそれらの任意の組み合わせの有効量を対象に投与する工程をさらに含む。L-グルコースの有効量は、20g~200gの単位用量である。好ましくは、本発明のGCRAペプチドまたはその誘導体もしくは類似体は、SUPREP (登録商標) Bowel Prep Kit (硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム) などの浸透圧性液体製剤と組み合わせて使用される。

10

【0013】

いくつかの態様では、本方法は、cGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤の有効量を対象に投与する工程をさらに含む。cGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤は、スルホン化スリダク、ザプリナスト、モタピゾン、バルデナフィル、およびシルデナフィルからなる群より選択される。

【0014】

GCRAペプチドの有効量は、0.01mg~60mgの単位用量である。好ましくは、GCRAペプチドの有効量は、6.0mgの単位用量である。

20

【0015】

本発明は、(1) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH5.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物、および、(2) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH6.0またはpH7.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物の混合物を含む、製剤を提供する。

【0016】

いくつかの態様では、不活性担体は、マンニトール、ラクトース、微結晶セルロース、またはデンプンより選択される。

【0017】

いくつかの態様では、GCRAペプチドがSP-304 (SEQ ID NO:1) もしくはSP-333 (SEQ ID NO:9) またはそれらの誘導体もしくは類似体である場合、単位用量あたりのGCRAペプチドの量は、1mg~60mgである。

30

【0018】

いくつかの態様では、GCRAペプチドが大腸菌 (E. coli) STペプチド、リナクロチドの誘導体または類似体である場合、単位用量あたりのGCRAペプチドの量は0.3mg~3.0mgである。

【0019】

本発明は、さらに、結腸洗浄を必要とする対象に本明細書に記載されている任意の製剤を投与することによる結腸洗浄方法を提供する。

40

【0020】

本明細書に記載されている任意の方法または任意の製剤において、GCRAペプチドは、SEQ ID NO:1~346のいずれか1つの配列から本質的になる。例えば当該ペプチドは、SEQ ID NO:1~54、99~241、および253~346のいずれか1つの配列から本質的になる二環性ペプチドである。好ましくは、GCRAペプチドは、SEQ ID NO:1、9、55、または56である。

【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であり、それらに包含される。

【発明を実施するための形態】

【0022】

50

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。アゴニストは、ウログアニリン、グアニリン、リンホグアニリン、およびSTペプチドの類似体である。

【0023】

医師および外科医は、所望のレベルの結腸洗浄を達成するための多様な手段を開発している。食餌制限、緩下薬、浣腸、および全腸洗浄溶液を単独でまたは組み合わせて使用することが採用されている。

【0024】

しかし、これらの製剤はいくつかの欠点を有する。例えば、大部分の市販の溶液は等張であるので、患者は、効果的な浄化を達成するために、これらの溶液のかなりの量（合計1ガロンの液体について10分毎に8オンスグラス1杯まで）を摂取することを要求される。硫酸ナトリウムおよびリン酸塩が緩下薬として使用されている。しかし、それらが少量のため、このやり方で使用されると、診断または外科処置に足るほどには結腸をきれいにしない。これらの製剤の別の欠点は、それらが嫌な苦い塩味であることである。このことは敏感な患者の悪心および嘔吐を促進する可能性があり、そのため摂取を妨げる可能性がある。

【0025】

本発明のグアニル酸シクラーゼCアゴニストは、従前の結腸洗浄手段よりも予想外で優れた効果を提供する。これらのアゴニストは非常に特異的でありかつ胃腸（GI）管における安定性が相対的に高い。なぜなら、当該アゴニストは、カルボキシペプチダーゼからの、および／または他のタンパク質分解酵素（例えば、人工ヒト腸液（SIF）中に存在するもの）による、N末端およびC末端での分解に対して比較的高い耐性を有するからである。加えて、これらのアゴニストは、腸運動を顕著に増加させ、水分吸収を減少させることができる。したがって、それらは、高い特異性、高効率、低容量／低投与量を有し、嫌な味を有さず、したがって患者のコンプライアンス改善をもたらす優れた結腸洗浄組成物である。これは、本発明のGCRAペプチドまたはその誘導体もしくは類似体、あるいは本明細書に記載されている任意の組成物／製剤が結腸洗浄剤と組み合わせて使用される場合に特にあてはまる。

【0026】

好ましくは、本発明のGCRAペプチドまたはその誘導体もしくは類似体、あるいは本明細書に記載されている任意の組成物／製剤は、L-グルコース、コレラ毒素、浸透圧性結腸下剤、瀉下薬、緩下薬、慢性便秘治療剤、および／または浸透圧性液体製剤と組み合わせて使用される。例えば、浸透圧性液体製剤は、SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kit（硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム）である。

【0027】

したがって、本発明は、少なくとも1種のGCRAペプチド（すなわち、GCCアゴニストペプチド）、当該ペプチドを特異的pH（例えば、pH4.0、pH5.0、pH6.0、またはpH7）で放出する少なくとも1種の腸溶コーティング、および不活性担体を含む、組成物を提供する。

【0028】

本発明は、（1）GCRAでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH5.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物、および（2）GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH6.0またはpH7.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物の混合物を含む、製剤も提供する。

【0029】

いくつかの態様では、GCRAペプチドは、SEQ ID NO:1~346のうちの任意の1種である。いくつかの態様では、GCRAペプチドは、SEQ ID NO:1、9、55、または56である。いくつかの態様では、不活性担体は、ソルビトール、マンニトール、EMDEX、およびデンプンからなる群より選択される。いくつかの態様では、担体は、マンニトール（例えば、MANNOGEM）または微結晶セルロース（例えば、PROSOLV、CELPHERE（登録商標）、CELPHERE（登録

10

20

30

40

50

商標) ビーズ) である。好ましい一態様では、担体は、微結晶セルロース球または球状微結晶セルロース (例えば、Cephare (登録商標) SCP-100) である。

【0030】

組成物は、pH5で薬物を放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体とを含み得る。

【0031】

組成物は、pH6で薬物を放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体とを含み得る。

【0032】

組成物は、pH7で薬物を放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体とを含み得る。

10

【0033】

組成物は、十二指腸または空腸で4.5~5.5のpH範囲または5.5~6.5のpH範囲で薬物を放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体とを含み得る。

【0034】

組成物は、回腸、回腸終末部、または上行結腸で5.5~6.5のpH範囲または6.5~7.5のpH範囲で薬物を放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体とを含み得る。

【0035】

当該組成物は、pH5およびpH6またはpH7で薬物を放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体との混合物を含み得る。

20

【0036】

本発明は、さらに、異なるペプチドを含有しかつ/または当該ペプチドを異なるpHレベルで放出する組成物の混合物を含み、それにより、特定の組成物がGI管 (例えば、十二指腸、空腸、回腸、回腸終末部、または上行結腸) の特定領域で特定の量および時間で放出されて洗浄効果を最大化できる、組成物を提供する。十二指腸または空腸での放出のために好ましいpHは、pH4.5~5.5またはpH5.5~6.5である。回腸、回腸終末部、または上行結腸での放出のために好ましいpHは、pH5.5~6.5またはpH6.5~7.5である。

【0037】

当該混合物は、異なるpHレベル (例えば、pH5、pH6、またはpH7) でペプチドを放出する、少なくとも2、3、4種またはそれより多くの組成物を含み得る。当該混合物は、異なるGCRAペプチドを含有する、少なくとも2、3、4種またはそれより多くの組成物を含み得る。当業者は、例えば各ペプチドの活性、各ペプチドの溶解性、および/またはGI管のターゲティング領域に応じて、混合物におけるこれらの組成物の比を決定することができる。

30

【0038】

本発明は、また、結腸洗浄を必要とする対象にGCRAペプチドの有効量を投与することによる結腸洗浄のための方法を提供する。

【0039】

本発明のGCRAペプチド (すなわち、グアニル酸シクラーゼCアゴニスト) には、式I~XXIによって表されるアミノ酸配列、それらに対応する α -アミノアジピン酸 (Aad) 誘導体 (例えば、式I-Aad、II-Aad、III-Aad、IV-Aad、V-Aad、VI-Aad、VII-a-Aad、VII-b-Aad、VIII-Aad、IX-Aad、XVIII-Aad、またはXXI-Aad)、および下の表1~8に要約されたアミノ酸配列が含まれる。本発明のグアニル酸シクラーゼCアゴニストは、本明細書において「GCRAペプチド」と総称される。

40

【0040】

(表1) GCRAペプチド (SP-304および誘導体)

名称	ジスルフィド結合の位置	構造	SEQ ID NO
SP-304	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	1
SP-326	C3:C11, C6:C14	Asp ¹ -Glu ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴ -Leu ¹⁵	2
SP-327	C3:C11, C6:C14	Asp ¹ -Glu ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴	3
SP-328	C2:C10, C5:C13	Glu ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Leu ¹⁴	4
SP-329	C2:C10, C5:C13	Glu ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	5
SP-330	C1:C9, C4:C12	Cys ¹ -Glu ² -Leu ³ -Cys ⁴ -Val ⁵ -Asn ⁶ -Val ⁷ -Ala ⁸ -Cys ⁹ -Thr ¹⁰ -Gly ¹¹ -Cys ¹² -Leu ¹³	6
SP-331	C1:C9, C4:C12	Cys ¹ -Glu ² -Leu ³ -Cys ⁴ -Val ⁵ -Asn ⁶ -Val ⁷ -Ala ⁸ -Cys ⁹ -Thr ¹⁰ -Gly ¹¹ -Cys ¹²	7
SP-332	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	8
SP-333	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	9
SP-334	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	10
SP-335	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	11
SP-336	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	12
SP-337	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -dLeu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	13
SP-338	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	14
SP-342	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	15
SP-343	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	16
SP-344	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	17
SP-347	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	18
SP-348	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	19
SP-350	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	20

SP-352	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	21
SP-358	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	22
SP-359	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	23
SP-360	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	24
SP-361	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	25
SP-362	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	26
SP-368	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dNal ¹⁶	27
SP-369	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -AIB ⁸ -Asn ⁹ -AIB ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	28
SP-370	C4:C12, 7:15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Asp[Lactam] ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Orn ¹⁵ -dLeu ¹⁶	29
SP-371	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	30
SP-372	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	31
N1	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	32
N2	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	33
N3	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	34
N4	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	35
N5	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	36
N6	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	37
N7	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	38
N8	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ -PEG3	39
N9	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	40
N10	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ -PEG3	41
N11	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3	42
N12	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	43
N13	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3	44

式 I	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	45
式 II	C4:C12,C7:C15	Xaa _{n1} -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	46
式 III	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Glu ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Maa ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	47
式 IV	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	48
式 V	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	49
式 VI	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -X3 ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	50
式 VII-a	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	51
式 VII-b	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	52
式 VIII	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	53
式 IX	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	54
式 XXI	C4:C12,C7:C15	Xaa _{n1} -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Xaa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	250

10

20

30

40

【 0 0 4 1 】

(表 2) リナクロチドおよび誘導体

名称	ジスルフィド結合の位置	構造	SEQIDNO:
SP-339(リナクロチド)	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	55
SP-340	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	56
SP-349	C1:C6, C2:C10, C5:C13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ -PEG3	57
SP-353	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	58
SP-354	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	59
SP-355	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -dTyr ¹⁴	60
SP-357	C1:C6, C2:C10, C5:C13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	61
SP-374	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	62
SP-375	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	63
SP-376	C3:C8, C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	64
SP-377	C3:C8, C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	65
SP-378	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	66
SP-379	C3:C8, C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	67
SP-380	C3:C8, C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	68
SP-381	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	69

		dTyr ¹⁶		
SP-382	C3:C8, C4:C12, C7:I5	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	70	
SP-383	C3:C8, C4:C12, C7:I5	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	71	
SP384	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ -PEG3	72	
N14	C1:C6, C2:C10, C5:C13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -PEG3	73	
N15	C1:C6, C2:C10, C5:C13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	74	
N16	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -PEG3	75	
N17	C3:C8, C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	76	
N18	C3:C8, C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	77	
N19	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	78	
N20	C3:C8, C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	79	
N21	C3:C8, C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	80	
N22	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	81	
N23	C3:C8, C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	82	

N24	C3:C8, C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	83
N25	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	84
N26	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	85
N27	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	86
N28	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -	87
N29	C1:C6, C2:C10, C5:C13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	88
N30	1:6, 2:10, 5:13	Pen ¹ -Pen ² -Glu3-Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³ -Tyr ¹⁴	89
N31	1:6, 2:10, 5:13	Pen ¹ -Pen ² -Glu3-Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³	90
式 X	C9:C14, C10:C18, C13:C21	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Tyr ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²²	91
式 XI	C9:C14, C10:C18, C13:C21	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Phe ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Phe ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²²	92
式 XII	C3:C8, C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	93
式 XIII	3:8, 4:12, 7:15	Asn ¹ -Phe ² -Pen ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Pen ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	94
式 XIV	3:8, 4:12, 7:15	Asn ¹ -Phe ² -Maa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Maa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶	95
式 XV	1:6, 2:10, 5:13	Maa ¹ -Maa ² -Glu3-Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³ -Tyr ¹⁴	96
式 XVI	1:6, 2:10, 5:13	Maa ¹ -Maa ² -Glu3-Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³	97
式 XVII	1:6, 2:10, 5:13	Xaa ₁₃ -Maa ¹ -Maa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Xaa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Maa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Xaa ¹² -Maa ¹³ -Xaa ₁₂	98

【 0 0 4 2 】

(表 3) GCRAペプチド

10

20

30

40

名称	ジスルフィド結合の位置	構造	SEQIDNO:
SP-363	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-AMIDE ¹⁶	99
SP-364	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	100
SP-365	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer-AMIDE ¹⁶	101
SP-366	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	102
SP-367	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr-AMIDE ¹⁶	103
SP-373	C4:C12,C7:C15	Pyglu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-AMIDE ¹⁶	104
/	C4:C12,C7:C15	Pyglu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	251
SP-304diPEG	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -PEG3	105
SP-304N-PEG	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	106
SP-304C-PEG	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -PEG3	107

【 0 0 4 3 】

(表4) SP-304類似体、ウログアニリン、およびウログアニリン類似体

10

20

30

40

名称	ジスルフィド結合の位置	構造	SEQID NO
式 XVIII	C4:C12, C7:C15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶	108
ウログアニリン	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	109
N32	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	110
N33	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	111
N34	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	112
N35	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	113
N36	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	114
N37	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	115
N38	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	116
N39	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	117
N40	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	118
N41	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	119
N42	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	120
N43	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	121
N44	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	122
N45	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	123
N46	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	124
N47	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	125
N48	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	126
N49	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	127

N50	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	128
N51	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	129
N52	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	130
N53	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	131
N54	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	132
N55	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	133
N56	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	134
N57	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	135
N58	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	136
N59	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	137
N60	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	138
N61	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	139
N62	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	140
N63	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	141
N65	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	142
N66	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	143
N67	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	144
N68	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	145
N69	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	146
N70	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	147
N71	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	148
N72	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	149
N73	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	150
N74	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	151

N75	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	152
N76	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	153
N77	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	154
N78	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	155
N79	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	156
N80	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	157
N81	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	158
N82	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	159
N83	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	160
N84	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	161
N85	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	162
N86	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	163
N87	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	164
N88	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	165
N89	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	166
N90	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	167
N91	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	168
N92	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	169
N93	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	170
N94	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	171
N95	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	172
N96	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	173

【 0 0 4 4 】

(表5) グアニリンおよび類似体

10

20

30

40

名称	ジスルフィド結合の位置	構造	SEQIDNO
式	4:12,7:15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵	174
XIX			
グアニリン	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Phe ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	175
グアニリン	C4:C12,C7:C15	Pro ¹ -Gly ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Tyr ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	252
ヒトグアニリン	C4:C12, C7:C15	Pro ¹ -Gly ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Tyr ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	
N97	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	176
N98	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	177
N99	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	178
N100	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	179
N101	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	180
N102	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	181
N103	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	182
N104	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	183
N105	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	184
N106	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	185
N107	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	186
N108	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	187
N109	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	188
N110	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	189
N111	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	190
N112	C4:C12,C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	191
N113	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	192
N114	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	193
N115	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	194
N116	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	195
N117	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	196
N118	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	197
N119	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	198
N120	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	199
N121	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	200
N122	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	201

N123	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	202
N124	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	203
N125	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	204
N126	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	205
N127	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	206
N128	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	207

10

20

30

40

【 0 0 4 5 】

(表6) リンホグアニリンおよび類似体

名称	ジスルフィド 結合の位置	構造	SEQID NO
式 XX	4:12	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Xaa ¹⁵	208
リンホグアニリン	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	209
N129	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	210
N130	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	211
N131	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	212
N132	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	213
N133	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	214
N134	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	215
N135	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	216
N136	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	217
N137	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	218
N138	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	219
N139	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	220
N140	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	221
N141	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	222
N142	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	223
N143	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	224
N144	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	225
N145	C4:C12,C7	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	226

10

20

30

40

N146	:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	227
N147	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	228
N148	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	229
N149	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	230
N150	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	231
N151	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	232
N152	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	233
N153	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	234
N154	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	235
N155	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	236
N156	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	237
N157	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	238
N158	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	239
N159	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	240
N160	C4:C12,C7 :C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	241

【 0 0 4 6 】

(表7) STペプチドおよび類似体

10

20

30

40

名称	ジスルフィド結合の位置	構造	SEQIDNO
STペプチド	C9:C14,C10:C18,C13:C21	Asn ¹ -Ser ² -Ser ³ -Asn ⁴ -Ser ⁵ -Ser ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Glu ¹¹ -Lys ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Asn ¹⁵ -Pro ¹⁶ -Ala ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Thr ¹⁹ -Gly ²⁰ -Cys ²¹ -Tyr ²²	242
N161	C3:C8,C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	243
N162	C3:C8,C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	244
N163	C3:C8,C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	245
N164	C3:C8,C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	246
N165	C3:C8,C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	247
N166	C3:C8,C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	248
N167	C3:C8,C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	249

【 0 0 4 7 】

(表8) GCRAペプチドのα-アミノアジピン酸誘導体

10

20

30

40

対応 ペプチド	ジスルフィド 結合の位置	構造	SEQ ID NO
SP-304	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad 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	253
SP-326	C3:C11, C6:C14	Asp ¹ -Aad ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴ -Leu ¹⁵	254
SP-327	C3:C11, C6:C14	Asp ¹ -Aad ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴	255
SP-328	C2:C10, C5:C13	Aad ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Leu ¹⁴	256

10

20

30

40

SP-329	C2:C10, C5:C13	Aad ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	257
SP332	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	258
SP-333	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	259
SP-334	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	260
SP-336	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad 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	261
SP-337	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -dLeu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	262
SP-338	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad 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	263
SP-342	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	264
SP-343	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	265
SP-344	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	266
SP-347	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	267
SP-348	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	268
SP-350	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	269
SP-352	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	270
SP-359	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	271
SP-360	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	272
SP-368	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad 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 -dVal ¹⁶	273
SP-369	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -AIB ⁸ -Asn ⁹ -AIB ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	274
SP-370	C4:C12, 7:15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Asp[Lactam] ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	275
SP-371	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	276
SP-372	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	277
N1	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	278
N2	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	279
N3	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	280

N4	C4:C12,C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	281
N5	C4:C12,C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	282
N6	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	283
N7	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	284
N8	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ -PEG3	285
N9	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	286
N10	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ -PEG3	287
N11	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3	288
N12	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	289
N13	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3	290
式 I (I-Aad)	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	291
式 II (II-Aad)	C4:C12,C7:C15	Xaa _{n1} -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	292
式 III (III-Aad)	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Glu ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Maa ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2}	293
式 IV (IV-Aad)	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2}	294
式 V (V-Aad)	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	295
式 VI (VI-Aad)	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	296
式 VII-a (VI-a-Aad)	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	297

式 VII-b (VI-b- Aad)	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	298
式 VIII (VIII-Aad)	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	299
式 IX (IX-Aad)	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	300
式 XXI (XXI- Aad)	C4:C12,C7:C15	Xaa _{n1} -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Xaa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	
SP-363	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-AMIDE ¹⁶	301
SP-364	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	302
SP-365	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer-AMIDE ¹⁶	303
SP-366	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer-AMIDE ¹⁶	304
SP-367	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	305
SP-373	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr-AMIDE ¹⁶	306
/	C4:C12,C7:C15	Pyglu ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-AMIDE ¹⁶	307
SP- 304diPEG	C4:C12,C7:C15	Pyglu ¹ -Asp ² -Aad 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	308
SP-304N- PEG	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad 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	309
SP-304C- PEG	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Aad 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	310
式 XVIII (XVIII- Aad)	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Aad ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -PEG3	311
N32	C4:C12,C7:C15	Xaa ¹ -Xaa ² -Aad ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶	312
	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Aad 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	313

N34	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Aad 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	314
N36	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Aad 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	315
N38	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Aad 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	316
N40	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Aad 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	317
N42	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Aad 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	318
N44	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Aad 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	319
N46	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Aad 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	320
N48	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	321
N50	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	322
N52	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	323
N54	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	324
N56	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	325
N58	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	326
N60	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	327
N62	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	328
N65	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	329
N67	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	330
N69	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	331
N71	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	332
N73	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	333
N75	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	334
N77	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	335
N79	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	336
N81	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	337

N83	C4:C12,C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	338
N85	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	339
N87	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	340
N88	C4:C12,C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	341
N89	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	342
N91	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	343
N92	C4:C12,C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	344
N93	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	345
N95	C4:C12,C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Aad ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	346

【 0 0 4 8 】

本明細書に記載されているGCRAペプチドおよびその誘導体または類似体は、グアニル酸

10

20

30

40

50

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。いくつかの局面では、GCRAペプチドは、天然型GC-Cアゴニスト (例えば、ウログアニリン、グアニリン、リンホグアニリン、およびSTペプチド) よりも高いレベルで細胞内cGMP産生を刺激する。

【0049】

例えば、本発明のGCRAペプチドは、天然型GC-Cアゴニストと比較して、5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%、またはそれより強く、細胞内cGMPを刺激する。「誘導する」および「刺激する」という用語は、本明細書に亘って互換的に使用される。本明細書に記載されているGCRAペプチドは、天然型GC-Cアゴニストよりも安定である。「よりも安定である」は、人工胃腸液および／または人工腸液中での当該ペプチドの分解が、天然型GC-Cアゴニストの場合よりも少なくかつ／または緩徐であることを意味する。例えば、本発明のGCRAペプチドの分解は、天然型GC-Cアゴニストと比較して、2%、3%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、75%、90%、またはそれ未満である。

【0050】

本明細書で使用される場合、「グアニル酸シクラーゼ受容体 (GCR)」という用語は、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ている天然型アゴニストが結合する、任意の細胞型の表面のグアニル酸シクラーゼC受容体のクラスを表す。本明細書で使用される場合、「腸グアニル酸シクラーゼ受容体」は、GI粘膜の内側を覆う上皮細胞上にもっばら見られる。ウログアニリン、グアニリン、およびSTペプチドは、これらの受容体に結合すると予想され、アポトーシスを誘導し得る。各アゴニストペプチドに対して異なる受容体があり得る可能性は排除されない。したがって、この用語は、上皮細胞上のグアニル酸シクラーゼ受容体のクラスを表す。

【0051】

本明細書で使用される場合、用語「GCCアゴニスト」は、腸グアニル酸シクラーゼ受容体に結合して液体および電解質の輸送を刺激する、ペプチドおよび／または他の化合物を表すことを意図する。この用語は、GCRに結合して液体および水分の分泌を刺激する、フラグメントおよびプロペプチドにも及ぶ。

【0052】

本明細書で使用される場合、用語「実質的に等価」は、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であって、当該ペプチドが腸グアニル酸シクラーゼ受容体に結合して液体および電解質の輸送を刺激する能力を損なわずに、特定の残基が欠失しても他のアミノ酸と置換されていてもよい、ペプチドを表すことを意図する。

【0053】

本発明の組成物への担体 (例えば、リン酸緩衝食塩水またはPBS) および他の構成成分の添加は、十分に当技術分野の技能水準の範囲内である。化合物に加えて、そのような組成物は、薬学的に許容される担体、および、投与を容易にしかつ／または取り込みを高めることが知られている他の成分を含有してもよい。ミクロスフェア、ナノパーティクル、リポソーム、および免疫学ベースのシステムなどの他の製剤も、本発明により使用することができる。他の例には、ポリマー (例えば、20%w/v ポリエチレングリコール) もしくはセルロースを有する製剤、または腸溶性製剤が含まれる。

【0054】

GCRAペプチド

一局面では、本発明はGCRAペプチドを提供する。GCRAペプチドは、ウログアニリン、グアニリン、リンホグアニリン、およびSTペプチドの類似体である。「ペプチド」という用語は特定の長さを意味しない。いくつかの態様では、GCRAペプチドは、25アミノ酸長未満、例えば、20、15、14、13、12、11、10、または5アミノ酸長以下である。

【0055】

GCRAペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、または両方の組み合わせのポリマーであることができる。例えば様々な態様では、当該ペプチドは、D-レトロ-インベルソペプチドである。「レトロ-インベルソ異性体」という用語は、配列の向きが逆で、各アミノ酸残

基のキラリティーが逆転している線状ペプチドの異性体を表す。例えばJameson et al., Nature, 368, 744-746 (1994); Brady et al., Nature, 368, 692-693 (1994)を参照されたい。D-鏡像異性体と逆合成との組み合わせの最終結果は、各アミド結合におけるカルボニル基の位置とアミノ基の位置が入れ替わっており、一方で各 α 炭素における側鎖基の位置は維持されていることである。特に具体的に述べない限り、本発明の任意の所与のL-アミノ酸配列は、対応するネイティブな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を生成し得ることが推定される。例えば、GCRAペプチドには、式I~XXIによって定義される配列、それらの対応する α -アミノアジピン酸(Aad)誘導体(例えば、式I-Aad、II-Aad、III-Aad、IV-Aad、V-Aad、VI-Aad、VII-a-Aad、VII-b-Aad、VIII-Aad、IX-Aad、XVIII-Aad、またはXXI-Aad)、および下の表1~8に要約されたアミノ酸配列が含まれる。

【0056】

cGMP産生の誘導は、GCRAペプチドが細胞内cGMPの産生を誘導することを意味する。細胞内cGMPは、当技術分野において公知の方法によって測定される。例えば、本発明のGCRAペプチドは、天然型GC-Cアゴニストと比較して、5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%、またはそれより強く、細胞内cGMPを刺激する。いくつかの態様では、本明細書に記載されているGCRAペプチドは、天然型GC-Cアゴニストよりも安定である。「よりも安定である」は、人工胃液および/または人工腸液中での当該ペプチドの分解が、天然型GC-Cアゴニストの場合よりも少なくかつ/または緩徐であることを意味する。例えば、本発明のGCRAペプチドの分解は、天然型GC-Cアゴニストと比較して、2%、3%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、75%、90%、またはそれ未満である。

【0057】

本明細書で使用される場合、PEG3、3PEGは、アミノエチルオキシ-エチルオキシ-酢酸(AeeA)などのポリエチレングリコールを示すことを意図している。

【0058】

本明細書で使用される場合、「アミド」という用語は、末端カルボン酸がアミド基によって置換されている、すなわち末端COOHがCONH₂で置換されていることを示すことを意図している。

【0059】

本明細書で(例えば、式I~XXI、それらに対応する、式I-Aad、II-Aad、III-Aad、IV-Aad、V-Aad、VI-Aad、VII-a-Aad、VII-b-Aad、VIII-Aad、IX-Aad、XVIII-Aad、またはXXI-Aadによって表される α -アミノアジピン酸(Aad)誘導体において)使用される場合、X_{aa}は、任意の天然、非天然のアミノ酸またはアミノ酸類似体であり; M_{aa}は、システイン(Cys)、ペニシラミン(Pen)、ホモシステイン、または3-メルカプトプロリンである。Xaa_{n1}は、1、2、または3残基長の任意の天然、非天然のアミノ酸またはアミノ酸類似体のアミノ酸配列を意味することを意図しており; Xaa_{n2}は、0または1残基長の任意の天然、非天然のアミノ酸またはアミノ酸類似体のアミノ酸配列を意味することを意図しており; Xaa_{n3}は、0、1、2、3、4、5、または6残基長の任意の天然、非天然のアミノ酸またはアミノ酸類似体のアミノ酸配列を意味することを意図している。さらに、Xaaによって表される任意のアミノ酸は、L-アミノ酸、D-アミノ酸、メチル化アミノ酸、フッ化アミノ酸、またはそれらの任意の組み合わせであってもよい。好ましくは、N末端、C末端、または両末端のアミノ酸はD-アミノ酸である。任意で、式I~XXIによって表される任意のGCRAペプチドおよびそれらに対応する、式I-Aad、II-Aad、III-Aad、IV-Aad、V-Aad、VI-Aad、VII-a-Aad、VII-b-Aad、VIII-Aad、IX-Aad、XVIII-Aad、またはXXI-Aadによって表される α -アミノアジピン酸(Aad)誘導体は、N末端、C末端、または両末端に1つまたは複数のポリエチレングリコール残基を含有してもよい。例示的なポリエチレングリコールには、アミノエチルオキシ-エチルオキシ-酢酸およびそのポリマーが含まれる。いくつかの態様では、式I~XXIによって表される任意のGCRAペプチド、およびそれらに対応する、式I-Aad、II-Aad、III-Aad、IV-Aad、V-Aad、VI-Aad、VII-a-Aad、VII-b-Aad、VIII-Aad、IX-Aad、XVIII-Aad、またはXXI-Aadによって表される α -アミノアジピン酸(Aad)誘導体は、C末端にア

ミドを含有してもよい。

【0060】

本発明の方法および製剤に使用できるGCRAペプチドの具体例には、SEQ ID NO:1~346によって示される群より選択されるペプチドが含まれる。

【0061】

いくつかの態様では、GCRAペプチドには、式Iのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。いくつかの態様では、式Iの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸であり、かつ／または位置16のアミノ酸はセリンである。好ましくは、式Iの位置16のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。例えば、式Iの位置16のアミノ酸は、d-ロイシンまたはd-セリンである。任意で、式Iの位置1~3のアミノ酸の1つまたは複数は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸、またはD-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸の組み合わせである。例えば、式IのAsn¹、Asp²、またはGlu³（またはそれらの組み合わせ）は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式Iの位置Xaa⁶のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンである。

【0062】

代替態様では、GCRAペプチドには、式IIのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。いくつかの態様では、式IIの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式IIのXaa_{n2}で示されるアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。いくつかの態様では、式IIのXaa_{n2}で示されるアミノ酸は、ロイシン、d-ロイシン、セリン、またはd-セリンである。好ましくは、式IIのXaa_{n1}で示される1つまたは複数のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式IIの位置Xaa⁶のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンである。いくつかの態様では、Xaa¹はピログルタミン酸である。いくつかの態様では、Xaa²はグルタミン酸またはd-グルタミン酸である。いくつかの態様では、Xaa³はアスパラギン酸またはd-アスパラギン酸である。いくつかの態様では、Xaa⁸およびXaa¹⁰はAIBである。いくつかの態様では、Xaa⁹はチロシンである。いくつかの態様では、Xaa¹⁶はdNalである。

【0063】

いくつかの態様では、GCRAペプチドには、式IIIのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。いくつかの態様では、式IIIの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸であり、かつ／またはMaaはシステインではない。好ましくは、式IIIのXaa_{n2}で示されるアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。いくつかの態様では、式IIIのXaa_{n2}で示されるアミノ酸は、ロイシン、d-ロイシン、セリン、またはd-セリンである。好ましくは、式IIIのXaa_{n1}で示される1つまたは複数のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式IIIの位置Xaa⁶のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンである。いくつかの態様では、Xaa¹はピログルタミン酸である。いくつかの態様では、Xaa²はグルタミン酸またはd-グルタミン酸である。いくつかの態様では、Xaa³はアスパラギン酸またはd-アスパラギン酸である。いくつかの態様では、Xaa¹⁶はdNalである。

【0064】

他の態様では、GCRAペプチドには、式IVのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。いくつかの態様では、式IVの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸であり、かつ／またはMaaはシステインではない。好ましくは、式IVのXaa_{n2}は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。いくつかの態様では、式IVのXaa_{n2}で示されるアミノ酸は、ロイシン、d-ロイシン、セリン、またはd-セリンである。好ましくは、式IVのXaa_{n1}で示されるアミノ酸の1つまたは複数は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式IVのXaa⁶で示されるアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンである。いくつかの態様では、Xaa¹はピログルタミン酸である。いくつかの態様では、Xaa²はグルタミン酸またはd-グルタミン酸である。いくつかの態様では、Xaa³はアスパラギン酸またはd-アスパラギン酸である。いくつかの態様では、Xaa⁸およびXaa¹⁰はAIBである。いくつかの態様では、Xaa⁹はチロシンである。いくつかの態様では、Xaa¹⁶はdNalで

ある。

【0065】

さらなる態様では、GCRAペプチドには、式Vのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。いくつかの態様では、式Vの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式Vの位置16のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。例えば、式Vの位置16のアミノ酸（すなわちXaa¹⁶）は、d-ロイシンまたはd-セリンである。任意で、式Vの位置1～3のアミノ酸の1つまたは複数は、D-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸、またはD-アミノ酸もしくはメチル化アミノ酸の組み合わせである。例えば、式VのAsn¹、Asp²、またはGlu³（またはその組み合わせ）は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式VのXaa⁶に示されたアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンである。

10

【0066】

追加的な態様では、GCRAペプチドには、式VI、VII、VIII、またはIXのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。好ましくは、式VI、VII、VIII、またはIXの位置6のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンである。いくつかの局面では、式VI、VII、VIII、またはIXの位置16のアミノ酸は、ロイシンまたはセリンである。好ましくは、式Vの位置16のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。

【0067】

追加的な態様では、GCRAペプチドには、式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、またはXVIIのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。任意で、式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、またはXVIIの1つまたは複数のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、またはXVIIによるペプチドのカルボキシル末端のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。例えば、式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、またはXVIIによるペプチドのカルボキシル末端のアミノ酸はD-チロシンである。

20

【0068】

好ましくは、式XIVのXaa⁶で示されるアミノ酸は、チロシン、フェニルアラニン、またはセリンである。最も好ましくは、式XIVのXaa⁶によって示されるアミノ酸は、フェニルアラニンまたはセリンである。好ましくは、式XV、XVI、またはXVIIのXaa⁴で示されるアミノ酸は、チロシン、フェニルアラニン、またはセリンである。最も好ましくは、式V、XVI、またはXVIIの位置Xaa⁴のアミノ酸は、フェニルアラニンまたはセリンである。

30

【0069】

いくつかの態様では、GCRAペプチドには、式XVIIIのアミノ酸配列を含有するペプチドが含まれる。好ましくは、式XVIIIの位置1のアミノ酸は、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミンまたはリジンである。好ましくは、式XVIIIの位置2および3のアミノ酸は、グルタミン酸またはアスパラギン酸である。好ましくは、位置5のアミノ酸はグルタミン酸である。好ましくは、式XVIIIの位置6のアミノ酸は、イソロイシン、バリン、セリン、トレオニン、またはチロシンである。好ましくは、式XVIIIの位置8のアミノ酸は、バリンまたはイソロイシンである。好ましくは、式XVIIIの位置9のアミノ酸はアスパラギンである。好ましくは、式XVIIIの位置10のアミノ酸は、バリンまたはメチオニンである。好ましくは、式XVIIIの位置11のアミノ酸はアラニンである。好ましくは、式XVIIIの位置13のアミノ酸はトレオニンである。好ましくは、式XVIIIの位置14のアミノ酸はグリシンである。好ましくは、式XVIIIの位置16のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはトレオニンである。

40

【0070】

代替態様では、GCRAペプチドには、式XIXのアミノ酸配列を含有するペプチドが含まれる。好ましくは、式XIXの位置1のアミノ酸は、セリンまたはアスパラギンである。好ましくは、式XIXの位置2のアミノ酸は、ヒスチジンまたはアスパラギン酸である。好ましくは、式XIXの位置3のアミノ酸は、トレオニンまたはグルタミン酸である。好ましくは、式XIXの位置5のアミノ酸はグルタミン酸である。好ましくは、式XIXの位置6のアミノ酸は、イ

50

ソロイシン、ロイシン、バリン、またはチロシンである。好ましくは、式XIXの位置8、10、11、または13のアミノ酸はアラニンである。好ましくは、式XIXの位置9のアミノ酸はアスパラギンまたはフェニルアラニンである。好ましくは、式XIXの位置14のアミノ酸はグリシンである。

【0071】

さらなる態様では、GCRAペプチドには、式XXのアミノ酸配列を含有するペプチドが含まれる。好ましくは、式XXの位置1のアミノ酸はグルタミンである。好ましくは、式XXの位置2または3のアミノ酸はグルタミン酸またはアスパラギン酸である。好ましくは、式XXの位置5のアミノ酸はグルタミン酸である。好ましくは、式XXの位置6のアミノ酸は、トレオニン、グルタミン、チロシン、イソロイシン、またはロイシンである。好ましくは、式XXの位置8のアミノ酸はイソロイシンまたはバリンである。好ましくは、式XXの位置9のアミノ酸はアスパラギンである。好ましくは、式XXの位置10のアミノ酸はメチオニンまたはバリンである。好ましくは、式XXの位置11のアミノ酸はアラニンである。好ましくは、式XXの位置13のアミノ酸はトレオニンである。好ましくは、式XXの位置1のアミノ酸はグリシンである。好ましくは、式XXの位置15のアミノ酸はチロシンである。任意で、式XXの位置15のアミノ酸は、2アミノ酸長であり、システイン (Cys)、ペニシラミン (Pen)、ホモシステイン、または3-メルカプトプロリンと、セリン、ロイシン、またはトレオニンとである。

【0072】

いくつかの態様では、GCRAペプチドには、式XXIのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる。いくつかの態様では、式XXIの少なくとも1つのアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式XXIの Xaa_{n2} で示されるアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。いくつかの態様では、式XXIの Xaa_{n2} で示されるアミノ酸は、ロイシン、d-ロイシン、セリン、またはd-セリンである。好ましくは、式XXIの Xaa_{n1} で示される1つまたは複数のアミノ酸は、D-アミノ酸またはメチル化アミノ酸である。好ましくは、式XXIの位置 Xaa^6 のアミノ酸は、ロイシン、セリン、またはチロシンである。いくつかの態様では、 Xaa^1 はピログルタミン酸である。いくつかの態様では、 Xaa^2 はグルタミン酸またはd-グルタミン酸である。いくつかの態様では、 Xaa^3 はアスパラギン酸またはd-アスパラギン酸である。いくつかの態様では、 Xaa^7 は、アスパラギン酸であり、 Xaa^{15} とラクタム架橋を形成する。いくつかの態様では、 Xaa^8 および Xaa^{10} はAIBである。いくつかの態様では、 Xaa^9 はチロシンである。いくつかの態様では、 Xaa^{15} はOrnである。いくつかの態様では、 Xaa^{16} はdNalである。

【0073】

本発明のGCRAペプチドには、好ましくは各ペプチドのN末端から3番目の位置に、または最初のシステイン (「Cys」) 残基に隣接するN末端側の位置に α -アミノアジピン酸 (Aad) を含有する、類似体も含まれる。いくつかの態様では、GCRAペプチドAad誘導体には、式I-Aad、II-Aad、III-Aad、IV-Aad、V-Aad、VI-Aad、VII-a-Aad、VII-b-Aad、VIII-Aad、IX-Aad、XVIII-Aad、またはXXI-Aadのアミノ酸配列を有するペプチドが含まれる (表8)。本明細書に記載されているAad置換以外は、各式の各位置におけるアミノ酸変異は、Aadを有さない対応する式の配列における上記の変異と同じである。いくつかの態様では、 Xaa_{n1} が1つのアミノ酸を表す場合、 Xaa_{n1} は α -アミノアジピン酸 (Aad) である。いくつかの態様では、 Xaa_{n1} が2つのアミノ酸を表す場合、N末端から2番目の残基は α -アミノアジピン酸 (Aad) である。いくつかの態様では、 Xaa_{n1} が3つのアミノ酸を表す場合、N末端から3番目の残基は α -アミノアジピン酸 (Aad) である。例示的なAd類似体を表8に列挙している。

【0074】

特定の態様では、GCRAペプチドの1つまたは複数のアミノ酸は、非天然アミノ酸または天然もしくは非天然アミノ酸類似体に置き換えられることができる。標準的な20種 (Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、およびVal) 以外に多くのアミノ酸がある。天然型もあれば、天然型でない

ものもある。(例えば、Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Barrett, Chapman and Hall, 1985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、トリヨードチロシン、L-チロキシ、フェニルグリシン (Phg)、またはノル-チロシン (norTyr) に置き換えられることができる。PhgおよびnorTyrならびにPheおよびTyrを含む他のアミノ酸は、例えば、ハロゲン、-CH₃、-OH、-CH₂NH₃、-C(O)H、-CH₂CH₃、-CN、-CH₂CH₂CH₃、-SH、または別の基に置換され得る。任意のアミノ酸は、D型アミノ酸に置換され得る。

【0075】

非天然アミノ酸または天然および非天然アミノ酸類似体に関して、本明細書に記載されているポリペプチドおよびアゴニストに、単独または組み合わせでいくつかの置換がある可能性がある。

10

【0076】

例えば、グルタミン残基は、 γ -ヒドロキシ-Gluまたは γ -カルボキシ-Gluで置換され得る。チロシン残基は、L- α -メチルフェニルアラニンなどの α 置換アミノ酸で置換され得、または3-アミノ-Tyr; Tyr (CH₃); Tyr (PO₃(CH₃)₂); Tyr (SO₃H); β -シクロヘキシル-Ala; β -(1-シクロペンテニル)-Ala; β -シクロペンチル-Ala; β -シクロプロピル-Ala; β -キノリル-Ala; β -(2-チアゾリル)-Ala; β -(トリアゾール-1-イル)-Ala; β -(2-ピリジル)-Ala; β -(3-ピリジル)-Ala; アミノ-Phe; フルオロ-Phe; シクロヘキシル-Gly; tBu-Gly; β -(3-ベンゾチエニル)-Ala; β -(2-チエニル)-Ala; 5-メチル-Trp; および α -メチル-Trpなどの類似体に置換され得る。プロリン残基は、ホモプロ(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; もしくは α -メチル-Pro; または構造: n=0, 1, 2, 3を有するN(α)-C(α)環化アミノ酸類似体で置換され得る。アラニン残基は、 α -アミノイソ酪酸(aib)、L/D- α -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- α -メチルロイシンなどの α -置換アミノ酸もしくはN-メチル化アミノ酸、または β -フルオロ-Alaなどの非天然アミノ酸で置換され得る。アラニンは、また、n=0, 1, 2, 3で置換され得る。グリシン残基は、 α -アミノイソ酪酸(aib)またはL/D- α -エチルアラニン(L/D-イソバリン)で置換され得る。

20

【0077】

非天然アミノ酸のさらなる例には、チロシンの非天然型類似体; グルタミンの非天然型類似体; フェニルアラニンの非天然型類似体; セリンの非天然型類似体; トレオニンの非天然型類似体; アルキル、アリール、アシル、アジド、シアノ、ハロ、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドロキシル、アルケニル、アルキニル、エーテル、チオール、スルホニル、セレノ、エステル、チオ酸、ボラート、ボロナート、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、またはそれらの任意の組み合わせ; 光で活性化され得る架橋剤を有するアミノ酸; スピンラベルされたアミノ酸; 蛍光アミノ酸; 新規な官能基を有するアミノ酸; 別の分子と共有結合的または非共有結合的に相互作用するアミノ酸; 金属結合性アミノ酸; 自然にはアミド化されていない部位でアミド化されているアミノ酸、金属含有アミノ酸; 放射性アミノ酸; 光ケージ化(photocaged)および/または光異性化アミノ酸; ビオチンまたはビオチン類似体含有アミノ酸; グリコシル化されたまたは糖質で改変されたアミノ酸; 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; 重原子置換アミノ酸(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; 伸長し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; 酸化還元活性のあるアミノ酸; α -ヒドロキシ含有酸; アミノチオ酸含有アミノ酸; α 、 α -二置換アミノ酸; β -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; p-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-GlcNAc β -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

30

40

50

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(dNal)；アミノ-、イソプロピル-、または0-アリル含有フェニルアラニン類似体；ドーパ、0-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-リジン；ヒドロキシ-プロリン；メルカプトプロピオン酸；メチル-リジン；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)；ε-アセチル-リジン；β-アラニン；アミノベンゾイル誘導体；アミノ酪酸(Abu)；シトルリン；アミノヘキサン酸；アミノイソ酪酸(AIB)；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ラート；オルニチン(Orn)；ペニシラミン(PEN)；テトラヒドロイソキノリン；アセトアミドメチル保護アミノ酸、およびPEG化アミノ酸が含まれる。非天然アミノ酸およびアミノ酸類似体のさらなる例は、US20030108885、US20030082575、US20060019347(段落410~418)、およびその中で引用された参考文献から見出すことができる。本発明のポリペプチドは、US20060019347、段落589に記載されている改変を含むさらなる改変を含むことができる。

【0078】

いくつかの態様では、アミノ酸は、天然の非必須アミノ酸、例えばタウリンに置換され得る。

【0079】

あるいは、GCRAペプチドは環状ペプチドである。GCRA環状ペプチドは、当技術分野において公知の方法によって調製される。例えば大環状化は、多くの場合に、ペプチドのN末端とC末端との間、側鎖とN末端もしくはC末端との間[例えば、pH8.5で $K_3Fe(CN)_6$ を用いる](Samson et al., Endocrinology, 137: 5182-5185 (1996))、または2個のアミノ酸側鎖(例えば、システイン)の間でアミド結合を形成させることによって達成される。例えば、DeGrado, Adv Protein Chem, 39: 51-124 (1988)を参照されたい。様々な局面で、GCRAペプチドは[4,12;7,15]二環である。

【0080】

いくつかのGCRAペプチドにおいて、通常はジスルフィド結合を形成するCys残基の1対または両方の対の1方または両方のメンバーは、ホモシステイン、ペニシラミン、3-メルカプトプロリン(Kolodziej et al. 1996 Int J Pept Protein Res 48:274)；β,β-ジメチルシステイン(Hunt et al. 1993 Int J Pept Protein Res 42:249)またはジアミノプロピオン酸(Smith et al. 1978 J Med Chem 21:117)に置換されて、通常ジスルフィド結合の位置に代替的な内部架橋を形成させることができる。

【0081】

加えて、1つまたは複数のジスルフィド結合は、代替的な共有架橋結合、例えばアミド結合(-CH₂CH(O)NHCH₂-もしくは-CH₂NHCH(O)CH₂-)、エステル結合、チオエステル結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、ホスホン酸エステル結合、アルキル結合(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、アルケニル結合(-CH₂CH=CHCH₂-)、エーテル結合(-CH₂CH₂OCH₂-もしくは-CH₂OCH₂CH₂-)、チオエーテル結合(-CH₂CH₂SCH₂-もしくは-CH₂SCH₂CH₂-)、アミン結合(-CH₂CH₂NHCH₂-もしくは-CH₂NHCH₂CH₂-)、またはチオアミド結合(-CH₂CH(S)HNHCH₂-もしくは-CH₂NHCH(S)CH₂-)に置換され得る。例えば、Leduら(Proc Nat'l Acad. Sci. 100:11263-78, 2003)は、ラクタム架橋およびアミド架橋を調製するための方法を記載している。ラクタム架橋を含む例示的なGCRAペプチドには、例えばSP-370が含まれる。

【0082】

GCRAペプチドは、1つまたは複数の従来型のポリペプチド結合が代替結合に置換されていてもよい。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、アミノ末端残基と芳香族残基(例えば、Tyr、Phe、Trp)との間のポリペプチド結合

を代替結合に置換することで、カルボキシペプチダーゼによる切断を減少させることができ、かつ消化管内での半減期を延長し得る。ポリペプチド結合と置換され得る結合には、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) ; trans-オレフィン結合 (CH=CH) ; フルオロ置換trans-オレフィン結合 (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]) が含まれる。

【0083】

GCRAペプチドは、標準的な改変を用いて改変することができる。改変は、アミノ (N-) 10
末端、カルボキシル (C-) 末端、内部、または前記のいずれかの組み合わせで起こり得る。
。本明細書に記載されている一局面では、ポリペプチド上に1種を超える改変があり得る。
。改変には、非限定的に、アセチル化、アミド化、ビオチニル化、シンナモイル化、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、スルフルイル化、および環化 (ジスルフィド架
橋またはアミド環化を介する)、ならびにCys3またはCys5による改変が含まれる。本明細
書に記載されているGCRAペプチドは、2,4-ジニトロフェニル (DNP)、DNP-リジン、7-ア
ミノ-4-メチル-クマリン (AMC) による改変、フルオレセイン、NBD (7-ニトロベンゾ-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) 20
、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) によっ
ても改変され得る。本明細書に記載されているGCRAペプチドは、また、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 直鎖または分岐アルキル基) ; 脂肪酸
基 ; PEG、アルキル基、および脂肪酸基の組み合わせ (米国特許第6,309,633号 ; Soltero
et al., 2001 Innovations in Pharmaceutical Technology 106-110を参照) ; BSAおよび
KLH (キーホールリンペットヘモシアニン) にコンジュゲーションされ得る。本発明のポ
リペプチドを改変するために使用できるPEGおよび他のポリマーの付加は、US2006019347
の第IX節に記載されている。

【0084】

本明細書に記載されているペプチドと生物学的または機能的に等価のペプチドも、本発 30
明に含まれる。「生物学的に等価」または「機能的に等価」という用語は、本発明の組成
物がcGMP産生調節効果の一部または全てを呈し得ることを示すことを意図している。

【0085】

GCRAペプチドには、特定のアミノ酸が欠失または置換されているGCRAペプチドのハイブ
リッド形態および改変形態、ならびに1つまたは複数のアミノ酸が改変アミノ酸または異
常アミノ酸に変更された改変、ならびにグリコシル化などの改変を含む (当該改変形態が
GCRAペプチドの生物学的活性を保持する限り) ことを意図している、GCRAペプチド誘導体
も含まれ得る。生物学的活性を保持するとは、必ずしも天然型GCRAペプチドの場合と同じ
レベルでは特定されないものの、GCRAペプチドによってcGMPおよび/またはアポトーシス
が誘導されることを意味する。 40

【0086】

好ましい変異体は、1つまたは複数の予測される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変異体である。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似の
側鎖を有するアミノ酸残基と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、当技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側
鎖を有するアミノ酸 (例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するア
ミノ酸 (例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸 (50
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)、非極性側鎖を有するアミノ酸 (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)、β-分岐側鎖を有

するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖を有するアミノ酸（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）が含まれる。したがって、GCRAポリペプチド中の予測される非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸残基で置換される。あるいは、別の態様では、変異は、GCRAコード配列の全部または一部に沿ってランダムに、例えば、飽和変異誘発によって導入することができ、結果として生じた変異体をスクリーニングして活性を保持する変異体を特定することができる。

【0087】

GCRAペプチドに対する抗体との交叉反応性のおかげで単離され得る任意のGCRAペプチドも、「実質的に相同な」の意味の中に含まれる。

【0088】

GCRAペプチドの調製

GCRAペプチドは、最新のクローニング技術を用いて容易に調製されるか、または固相法もしくは部位特異的変異誘発によって合成し得る。GCRAペプチドには、ドミナントネガティブ型ポリペプチドが含まれ得る。

【0089】

化学合成は、一般に、水分子の脱離を伴う、1個のアミノ酸のアミノ基と別のアミノ酸のカルボキシル基との直接縮合によりペプチド結合が生じる、標準的な液相または固相ペプチド合成技術を用いて実施し得る。上記のように説明された直接縮合によるペプチド結合の合成は、第1アミノ酸のアミノ基および第2アミノ酸のカルボキシル基の反応性を抑制することを必要とする。マスキング置換基は、不安定なペプチド分子の分解を誘導することなく、即座に除去可能でなければならない。

【0090】

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し得る（Gross and Meienhofer, eds., "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology," Vol. 1-4 (Academic Press, 1979); Bodansky and Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis," 2d ed. (Springer Verlag, 1994)を参照）。加えて、中間精製および線形のスケールアップが可能である。当業者は、溶液合成には、主鎖保護基および側鎖保護基の配慮ならびに活性化法が必要であることを理解するであろう。加えて、セグメント縮合中のラセミ化を最小限にするために、慎重なセグメント選択が必要である。溶解性の考慮も一要因である。固相ペプチド合成は、有機合成中の支持体用に不溶性ポリマーを使用する。ポリマーに支持されたペプチド鎖は、中間段階での手の掛かる精製の代わりに、簡単な洗浄段階および濾過段階を用いることを可能とする。固相ペプチド合成は、概して、保護されたアミノ酸を使用して樹脂支持体上での線状ペプチド鎖の構築を含む、Merrifield et al., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85:2149の方法により実施し得る。固相ペプチド合成は、典型的には、当技術分野において周知のBoc法またはFmoc法のいずれかを利用する。

【0091】

当業者は、固相合成において脱保護反応およびカップリング反応が完結しなければならず、側鎖ブロッキング基が合成を通して安定でなければならないと認識している。加えて、ペプチドを小規模に作ろうとする場合、固相合成が一般に最も適切である。

【0092】

N末端のアセチル化は、最終的なペプチドを無水酢酸と反応させ、その後樹脂から切断することによって果たすことができる。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法を用いて達成される。

【0093】

あるいは、GCRAペプチドは、最新のクローニング技術によって産生される。例えばGCRAペプチドは、非限定的に大腸菌を含む細菌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、枯草菌（*Bacillus subtilis*）、ショウジョウバエ（*Drosophila*）Sf9細胞を使用するバキュロウイルス発現システム、酵母もしくは糸状菌発現システム、哺乳動物細胞発現システム）のいずれかで産生され、またはそれらのペプ

10

20

30

40

50

チドは、化学合成することができる。GCRAペプチドまたは変異型ペプチドを細菌、例えば大腸菌において産生させようとするならば、ポリペプチドをコードする核酸分子は、細胞からの成熟ポリペプチドの分泌を可能にするリーダー配列もコードし得る。したがって、ポリペプチドをコードする配列は、例えば、天然型細菌STポリペプチドのプレ配列およびプロ配列を含み得る。分泌された成熟ポリペプチドは、培地から精製することができる。

【0094】

本明細書に記載されているGCRAペプチドをコードする配列は、細菌細胞中に核酸分子を送達および維持することができるベクター内に挿入することができる。DNA分子は、自律複製ベクター内に挿入され得る（適切なベクターには、例えば、pGEM3ZおよびpcDNA3、ならびにそれらの誘導体が含まれる）。ベクター核酸は、細菌性DNA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λもしくはM13、およびそれらの誘導体）であってもよい。本明細書に記載されている核酸を含有するベクターの構築に続いて、細菌などの宿主細胞の形質転換を行うことができる。適切な細菌宿主には、非限定的に、大腸菌、枯草菌、シュドモナス（*Pseudomonas*）、サルモネラ（*Salmonella*）が含まれる。遺伝子構築物は、コード核酸分子に加えて、プロモーターおよび調節配列などの発現を可能にするエレメントも含む。発現ベクターは、転写開始を制御する、プロモーター、エンハンサー、オペレーター、およびリプレッサー配列などの転写制御配列を含有してもよい。

【0095】

多様な転写制御配列が当業者に周知である。発現ベクターは、翻訳調節配列も含むことができる（例えば、非翻訳5'配列、非翻訳3'配列、または配列内リボソーム進入部位）。ベクターは、自律複製能力をもつことができ、またはベクターは、ポリペプチド産生中の安定性を確保するために宿主DNA内に組み込むことができる。

【0096】

本明細書に記載されている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、ポリペプチドアフィニティータグ、例えばグルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）、マルトースE結合タンパク質、プロテインA、FLAGタグ、ヘキサヒスチジン、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させることもできる。アフィニティータグまたはレポーター融合体は、関心対象のポリペプチドのリーディングフレームを、アフィニティータグをコードする遺伝子のリーディングフレームに連結することにより、翻訳融合体が生成される。融合遺伝子の発現は、関心対象のポリペプチドおよびアフィニティータグの両方を含む単一のポリペプチドの翻訳を招く。アフィニティータグが利用されるいくつかの場合で、プロテアーゼ認識部位をコードするDNA配列が、アフィニティータグについてのリーディングフレームと関心対象のポリペプチドについてのリーディングフレームとの間に融合される。

【0097】

細菌以外のタンパク質発現システムにおける本明細書に記載されている未熟および成熟型のGCRAペプチドおよび変異体の産生に適切で当業者に周知の遺伝子構築物および方法も、生物学的システムでポリペプチドを産生させるために使用することができる。

【0098】

本明細書開示のペプチドは、体内での半減期の延長などの、ペプチドに所望の特性を付与する第2の分子を結合させることによって、例えばPEG化によって、改変し得る。そのような改変も、本明細書で使用される場合、「変異体」という用語の範囲内に入る。

【0099】

組成物

本発明は、本明細書に記載されている少なくとも1種のGCRAペプチド（すなわちGCCアゴニストペプチド）と、当該ペプチドを特異的pH（例えば、約pH4.0、pH5.0、pH6.0、またはpH7.0）で放出する少なくとも1種の腸溶コーティングと、不活性担体とを含む組成物も提供する。

【0100】

組成物は、pH5でペプチドを放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティン

10

20

30

40

50

グされた不活性担体とを含み得る。

【0101】

組成物は、pH6でペプチドを放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体とを含み得る。

【0102】

組成物は、pH7でペプチドを放出する腸溶コーティングと、GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体とを含み得る。

【0103】

本発明は、さらに、異なるペプチドを含有しかつ／または当該ペプチドを異なるpHレベルで放出する組成物の混合物を含む製剤を提供する。この混合物は、当該ペプチドを異なるpHレベルで放出する、少なくとも2、3、4種、またはそれより多くの組成物を含み得る。この混合物は、異なるGCRAペプチドを含有する、少なくとも2、3、4種、またはそれより多くの組成物を含み得る。当業者は、例えば、各ペプチドの活性、各ペプチドの溶解性、および／またはGI管のターゲティング領域に応じて、当該混合物におけるこれらの組成物の比を決定することができる。

10

【0104】

いくつかの態様では、製剤は、(1) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH5.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH5.0組成物」）、および(2) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH6.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH6.0組成物」）の混合物を含む。

20

【0105】

pH5.0組成物とpH6.0組成物との比は、100：1（v/v）～1：100（v/v）の間の任意の値であることができ、例えば、各ペプチドの活性、各ペプチドの溶解性、および／またはGI管のターゲティング領域によって決定することができる。いくつかの態様では、pH5.0組成物とpH6.0組成物との比は、10：1、9：1、8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1、2：1、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、または1：10である。

【0106】

いくつかの態様では、製剤は、(1) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH5.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH5.0組成物」）、および(2) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH7.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH7.0組成物」）の混合物を含む。

30

【0107】

pH5.0組成物とpH7.0組成物との比は、100：1（v/v）～1：100（v/v）の間の任意の値であることができ、例えば、各ペプチドの活性、各ペプチドの溶解性、および／またはGI管のターゲティング領域によって決定することができる。いくつかの態様では、pH5.0組成物とpH7.0組成物との比は、10：1、9：1、8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1、2：1、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、または1：10である。

【0108】

いくつかの態様では、製剤は、(1) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH6.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH6.0組成物」）、および(2) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH7.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH7.0組成物」）の混合物を含む。

40

【0109】

pH6.0組成物とpH7.0組成物との比は、100：1（v/v）～1：100（v/v）の間の任意の値であることができ、例えば、各ペプチドの活性、各ペプチドの溶解性、および／またはGI管のターゲティング領域によって決定することができる。いくつかの態様では、pH6.0組成物とpH7.0組成物との比は、10：1、9：1、8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1、2：1、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、または1：10である。

【0110】

いくつかの態様では、製剤は、(1) GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と

50

、当該ペプチドをpH5.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH5.0組成物」）、（2）GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH6.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH6.0組成物」）、および（3）GCRAでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドをpH7.0で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「pH7.0組成物」）の混合物を含む。

【0111】

pH5.0組成物とpH6.0組成物とpH7.0組成物との比は、例えば、各ペプチドの活性、各ペプチドの溶解性、および／またはGI管のターゲティング領域によって決定することができる。

【0112】

いくつかの態様では、製剤は、（1）GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドを十二指腸または空腸で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「十二指腸性組成物」）、および（2）GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドを回腸、回腸終末部、または上行結腸で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「回腸性組成物」）の混合物を含む。

【0113】

いくつかの態様では、製剤は、（1）GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドを4.5～5.5のpH範囲または5.5～6.5のpH範囲で十二指腸または空腸で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「十二指腸性組成物」）、および（2）GCRAペプチドでコーティングされた不活性担体と、当該ペプチドを5.5～6.5のpH範囲または6.5～7.5のpH範囲で回腸、回腸終末部、または上行結腸で放出する腸溶コーティングとを有する組成物（「回腸性組成物」）の混合物を含む。

【0114】

十二指腸性組成物と回腸性組成物との比は、100：1（v/v）～1：100（v/v）の間の任意の値の可能性がある、例えば、各ペプチドの活性、各ペプチドの溶解性、および／またはGI管のターゲティング領域によって決定することができる。いくつかの態様では、十二指腸性組成物と回腸性組成物との比は、10：1、9：1、8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1、2：1、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、または1：10である。

【0115】

GI管のターゲティング領域には、非限定的に、十二指腸、空腸、回腸、回腸終末部、および上行結腸が含まれる。

【0116】

本発明の方法および製剤に使用されることができるGCRAペプチドには、SEQ ID NO:1～346によって示される群より選択されるペプチドが含まれる。好ましくは、GCRAペプチドは、SEQ ID NO:1、9、55、または56である。いくつかの態様では、不活性担体は、ソルビトール、マンニトール、EMDEX、およびデンプンからなる群より選択される。いくつかの態様では、担体は、マンニトール（例えば、MANNOGEM）または微結晶セルロース（例えば、PROSOLV、CELPHERE（登録商標）、CELPHERE（登録商標）ビーズ）である。好ましい一態様では、担体は、微結晶セルロース球または球状微結晶セルロース（例えば、Celphere（登録商標）SCP-100）である。

【0117】

腸溶コーティング材料は、本発明の組成物の放出を胃腸管の特定領域にターゲティングするように選択される。腸溶コーティング材料は、好ましくは、以下のうちの1つを含む：（1）pH依存性ポリマー；（2）膨潤性ポリマー；または（3）分解性組成物。

【0118】

いくつかの態様では、腸溶コーティング材料は、ペプチドをpH5で放出する腸溶コーティングである。

【0119】

いくつかの態様では、腸溶コーティング材料は、ペプチドをpH6で放出する腸溶コーテ

10

20

30

40

50

ィングである。

【0120】

いくつかの態様では、腸溶コーティング材料は、ペプチドをpH7で放出する腸溶コーティングである。

【0121】

本発明によると、この製剤のために選択される腸溶コーティングは、製剤のターゲティング目的を達成する任意のコーティングである。適切な腸溶コーティングの例には、非限定的に以下が含まれる：(1) アクリルポリマー（メタクリル酸の陰イオン性ポリマーおよび官能基としてメタクリル酸を有するメタクリル酸エステルポリマー）、例えばEUDRAGIT（登録商標）（Degussa）ポリマー、例えば、十二指腸内での放出（pH5.5超で溶解）用のEUDRAGIT（登録商標）L100-55およびEUDRAGIT（登録商標）L30 D-55；空腸内での放出（pH6.0超で溶解）用のEUDRAGIT（登録商標）L100；回腸内で放出（pH7超で溶解）用のEUDRAGIT（登録商標）S100およびEUDRAGIT（登録商標）FS30、およびCOLORCON ACRYL-EZE（登録商標）；(2) ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、COLORCON SURETERIC（登録商標）水性腸溶コーティングシステムおよびCOLORCON OPADRY（登録商標）腸溶コーティングシステムを含む；(3) ヒプロメロースフタレート、NF（ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；HPMCP；HP-55 Shin-Etsu）；(4) セルロースアセテートフタレート（CAP）、例えば、AQUACOAT（登録商標）CPD；ならびに(5) セルロースアセテートトリメリテート（CAT）。適切な腸溶コーティングのさらなる例には、非限定的に、EUDRACOL、EUDRAPULSE、およびEUDRAMODEなどの徐放性ブレンド、ならびにEUDRAGIT（登録商標）RL、RS、およびNEポリマーなどの徐放性ポリマーが含まれる。

【0122】

特定の態様では、本発明の製剤は、薬理学的に不活性（吸収も代謝もされずに排泄されることを意味する）なpH依存性ターゲティング材料を含む。いくつかの態様では、GCRAペプチドをロードされた組成物は、pH依存性材料でコーティングされる。いくつかの態様では、GCRAペプチドをロードされた組成物は、pH依存性材料と共にマトリックスとして形成される。好ましくは、pH依存性材料はpH依存性ポリマーを含む。

【0123】

好ましくは、pH依存性ポリマーは、胃の低pH環境（すなわちpH1～2）で安定であり、小腸（pH6～7）または遠位回腸（pH7～8）のより高いpHで崩壊し始める。特定の態様では、このポリマーは、pH4.5～4.8、pH4.8～5.0、pH5.0～5.2、pH5.2～5.4、pH5.4～5.8、pH5.8～6.0、pH6.0～6.2、pH6.2～6.4、pH6.4～6.6、pH6.6～6.8、pH6.8～7.0、pH7.0～7.2、またはpH7.2～7.4で崩壊し始める。特定の態様では、ポリマーは、pH4.5～5.5、pH5.5～6.5、またはpH6.5～7.5で崩壊し始める。pH感受性ポリマーが崩壊し始めるpHは、本明細書においてポリマーの「閾値pH」とも呼ばれる。

【0124】

特定の態様では、pH依存性ポリマーは、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートフタレート、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートである。

【0125】

好ましい一態様では、pH依存性ポリマーは、EUDRAGIT（登録商標）ポリマーの中から選択されるメタクリル酸コポリマーである。EUDRAGIT（登録商標）ポリマーは、水溶液、水性分散液、有機溶液、および固体物質を含む広範囲の異なる濃度および物理形態で入手可能である。ポリマーの薬学的特性は、それらの官能基の化学的特性によって決定される。例えば、EUDRAGIT（登録商標）L、S、FS、およびEポリマーは、pH依存性の酸性基またはアルカリ基を有する。腸溶EUDRAGIT（登録商標）コーティングは、胃内でのGCRAペプチドの放出からの保護を提供し、かつ腸内での制御放出を可能にする。特定の態様では、カルボキシル基を含有する陰イオン性EUDRAGIT（登録商標）グレードは、相互に混合されてGCRAペプチドのpH依存性放出を提供する。特定の態様では、EUDRAGIT（登録商標）LおよびS

グレードが、腸溶コーティングのために使用される。一態様では、EUDRAGIT（登録商標）FS30Dが、結腸内での制御放出のために使用される。さらに、多様なEUDRAGIT（登録商標）ポリマーが、欧州薬局方、USP/NF、DMF、およびJPEなどの国際的な薬局方に記載されている。

【0126】

特定の態様では、pH依存性ポリマーは、6.0の閾値pHを有するEUDRAGIT（登録商標）L100；7.0の閾値pHを有するEUDRAGIT（登録商標）S100；5.6の閾値pHを有するEUDRAGIT（登録商標）L-30D；6.8の閾値pHを有するEUDRAGIT（登録商標）FS30D；もしくは5.5の閾値pHを有するEUDRAGIT（登録商標）L100-55、またはそれらの組み合わせより選択される、メタクリル酸コポリマーである。

【0127】

一態様では、GCRAペプチド製剤は、GCRAペプチドの制御（時間依存性）放出を提供するターゲティング材料を含む。これに関連する制御放出には、遅延徐放、遅延制御放出、遅延低速放出、遅延持続放出、遅延長時間放出、および突発的放出すなわち「バースト」が含まれる。

【0128】

好ましくは、制御放出製剤は、ターゲティング材料に囲まれたGCRAペプチドを含む、低速崩壊性組成物を含む。ターゲティング材料は、好ましくは、少なくとも1種の膨潤性ポリマーを含む。本発明の制御放出製剤中に使用するための膨潤性ポリマーの非限定的な例には、アクリルコポリマー、例えば、EUDRAGIT（登録商標）RL、EUDRAGIT（登録商標）RS、またはEUDRAGIT（登録商標）NE；ポリ酢酸ビニル、例えばKOLLICOAT（登録商標）SR 30D；ならびにセルロース誘導体、例えばエチルセルロースまたは酢酸セルロース、例えばSURELEASE（登録商標）およびAQUACOAT（登録商標）ECDが含まれる。好ましい一態様では、ターゲティング材料は、pH非依存性膨潤によるGCRAペプチドの制御時間放出を提供するために、EUDRAGIT（登録商標）RL、EUDRAGIT（登録商標）RS、またはEUDRAGIT（登録商標）NEのうちの1種または複数種を含む。特定の一態様では、ターゲティング材料は、EUDRAGIT（登録商標）RL：RS（2：8）を含み、外側コーティングは、EUDRAGIT（登録商標）FSを含む。

【0129】

本発明の徐放製剤中に使用することができる膨潤性ポリマーのさらなる非限定的な例には、分子量30,000～5,000,000を有するポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）；κ-カラギーナン；分子量10,000～360,000を有するポリビニルピロリドン；陰イオン性および陽イオン性ヒドロゲル；高分子電解質複合体；少量のアセテートを有し、グリオキサール、ホルムアルデヒド、またはグルタルアルデヒドで架橋され、かつ200～30,000の重合度を有するポリビニルアルコール；メチルセルロース、架橋寒天およびカルボキシメチルセルロースを含む混合物；スチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、またはイソブチレンと共に微粉化無水マレイン酸の分散物を形成することによって産生される水不溶性水膨潤性コポリマー；N-ビニルラクタムの水膨潤性ポリマー；多糖、水膨潤性ガム、高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および／またはそれらの混合物が含まれる。特定の態様では、膨潤性ポリマーは、ペクチン酸カルシウム、架橋多糖、水不溶性デンプン、微結晶セルロース、水不溶性架橋ペプチド、水不溶性架橋タンパク質、水不溶性架橋ゼラチン、水不溶性架橋加水分解ゼラチン、水不溶性架橋コラーゲン、変性セルロース、および架橋ポリアクリル酸からなる群より選択される。架橋多糖の非限定的な例には、アルギネート、ペクチン、キサントガム、グアーガム、トラガカントガム、およびローカストビーンガムの不溶性金属塩または架橋誘導体、カラギーナン、その金属塩、およびその共有結合性架橋誘導体が含まれる。変性セルロースの非限定的な例には、ヒドロキシプロピルセルロースの架橋誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースの金属塩が含まれる。

【0130】

特定の態様では、膨潤性組成物は、また、二酸化ケイ素などのウィックキング剤を含む。ウィックキング剤は、水取り込み速度を高めるために微結晶セルロースなどの崩壊剤より選択されることもできる。他の適切なウィックキング剤には、非限定的に、カオリン、二酸化チタン、ヒュームド二酸化ケイ素、アルミナ、ナイアシンアミド、ラウリル硫酸ナトリウム、低分子量ポリビニルピロリドン、m-ピロール、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエステル、ポリエチレン、およびそれらの混合物が含まれる。

【0131】

特定の態様では、組成物の一部を構成しかつ／または組成物をコーティングしている1つまたは複数の層を形成し得るターゲティング材料は、任意でさらに、滑沢剤、流動促進剤、可塑剤、固着防止剤、界面活性剤、湿潤剤、懸濁化剤、および分散剤のうちの少なくとも1つを含む。

10

【0132】

特定の態様では、ターゲティング材料は、水不溶性ポリマーおよび細孔形成剤を含む。細孔形成剤の非限定的な例には、サッカロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリエチレングリコール、水溶性有機酸、糖、および糖アルコールが含まれる。特定の態様では、細孔形成剤は、外層またはコーティングの一部を形成する。他の態様では、細孔形成剤は、水不溶性ポリマー全体に亘り均一に分布する。

【0133】

一態様では、ターゲティング材料は、圧縮コーティングを含む。圧縮コーティングとして使用されることができる材料の非限定的な例には、キサンタンガム、ローカストビーンガム、ガラクトタン、マンナン、アルギネート、カラヤガム、ペクチン、寒天、トラガカント、アカシア (acacia)、カラギーナン、トラガカント、キトサン、寒天、アルギン酸、親水コロイド性アセンヤクノキ (acacia catechu)、サライグッガル (salai guggal)、インディアンボデラム (indian bodellum)、コパイバガム (copaiba gum)、アギ (asafetida)、カンビガム (cambi gum)、グアナカステ (Enterolobium cyclocarpum)、マスチックガム、ベンゾインガム、サンダラック、ガンビールガム、ハナモツヤクノキ (butea frondosa) (フレイムオブフォレスト (Flame of Forest) ガム)、ミルラ、コンニャクマンナン、グアーガム、ウェランガム、ジェランガム、タラガム、ローカストビーンガム、カラギーナンガム、グルコマンナン、ガラクトタンガム、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、キトサン、キサンタンガム、脱アセチル化キサンタンガム、ペクチン、ポリペクチン酸ナトリウム、グルテン、カラヤガム、タマリンドガム、ガティガム、アッカロイド/ヤッカ/レッド (Accaroid/Yacca/Red) ガム、ダンマルガム、ジュニパーガム、エステルガム、ギンネム種子ガム、タルハガム (gum talha) (アカシアセヤル (acacia seyal))、ならびに以下の属：アカシア属、マタタビ属 (actinidia)、アプテニア属 (aptenia)、カルボプロツス属 (carbobrotus)、チコリウム属 (chickorium)、キュウリ属 (cucumis)、ダイズ属 (glycine)、フヨウ属 (hibiscus)、オオムギ属 (hordeum)、アキノノゲシ属 (letuca)、トマト属 (lycopersicon)、リンゴ属 (malus)、ウマゴヤシ属 (medicago)、メセンブリアンテマム属 (mesembryanthemum)、イネ属 (oryza)、キビ属 (panicum)、クサヨシ属 (phalaris)、アワガエリ属 (phleum)、ゲッカコウ属 (poliathus)、ポリカルボフィル属 (polycarbophil)、シダ属 (sida)、ナス属 (solanum)、シャジクソウ属 (trifolium)、トリゴネラ属 (trigonella) の植物のガムを含む培養植物細胞ガム、アフゼリア・アフリカナ (Afzelia africana) 種子ガム、トレクリア・アフリカナ (Treculia africana) ガム、デタリウム属 (detarium) ガム、カワラケツメイ属 (cassia) ガム、カロブガム、プロソピス・アフリカナ (Prosopis africana) ガム、コロカシア・エスレンタ (Colocassia esulenta) ガム、ハケア・ギボサ (Hakea gibbosa) ガム、カヤ (khaya) ガム、スクレログルカン、およびトウモロコシ属、ならびに前述の任意の混合物からなる群より選択されるガムが含まれる。

20

30

40

【0134】

いくつかの態様では、ターゲティング材料は、さらに、可塑剤、硬化剤、湿潤剤、懸濁

50

化剤、もしくは分散剤、またはそれらの組み合わせを含む。可塑剤の非限定的な例には、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール、フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、クエン酸トリブチルアセチル、トリアセチン、フタル酸ジメチル、安息香酸ベンジル、脂肪酸のブチルエステル、および／もしくはグリコールエステル、精製鉱油、オレイン酸、ヒマシ油、トウモロコシ油、樟脳、グリセロール、ならびにソルビトール、またはそれらの組み合わせが含まれる。一態様では、硬化剤にはセチルアルコールが含まれる。湿潤剤の非限定的な例には、ポロキサマー、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシメチレン、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、ベンザルコニウム塩化物、ポリエトキシ化ヒマシ油、およびドクサートナトリウムが含まれる。懸濁化剤の非限定的な例には、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、デキストリン、ゼラチン、グアーガム、キサンタンガム、カオリン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルチトール、中鎖トリグリセリド、メチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルピロリジノン、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、およびトラガカントが含まれる。分散剤の非限定的な例には、ポロキサマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびソルビタン脂肪酸エステルが含まれる。

10

20

【0135】

特定の態様では、標的放出製剤は、標的放出放出材料を覆う外側腸溶コーティングをさらに含む。好ましくは、外側腸溶コーティングは、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、EUDRAGIT（登録商標）L100、およびEUDRAGIT（登録商標）L30D-55からなる群より選択される。

【0136】

一態様では、GCRAペプチド製剤は、結腸または小腸内において高速バーストでGCRAペプチドを放出するように設計された時間遅延製剤（「バースト製剤」）である。この製剤は、コアおよび外層を含む。組成物は、少なくとも1種のGCRAペプチドおよび少なくとも1種のバースト制御剤を含む。特定の態様では、組成物は、さらに、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（架橋PVP）、カルボキシメチルスターチナトリウム（ナトリウムスターチグリコレート）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、アルファ化デンプン（starch 1500）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、およびケイ酸マグネシウムアルミニウム、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種の崩壊剤を含む。他の態様では、組成物は、さらに、吸収促進剤、結合剤、硬度増強剤、緩衝剤、充填剤、流動調節剤、滑沢剤、相乗作用剤、キレート剤、抗酸化剤、安定剤、および保存剤のうちの少なくとも1種を含む。任意で、組成物は、1種または複数種の他の賦形剤も含む。

30

【0137】

組成物中のバースト制御剤は、好ましくは、組成物中への水の浸透速度を制御し、かつ組成物内部の内圧（浸透圧）を上昇させるための水不溶性ポリマーを含む。そのようなバースト制御剤は、好ましくは、液体と接触すると膨潤することができる。適切な水不溶性ポリマーの非限定的な例には、架橋多糖、水不溶性デンプン、微結晶セルロース、水不溶性架橋ペプチド、水不溶性架橋タンパク質、水不溶性架橋ゼラチン、水不溶性架橋加水分解ゼラチン、水不溶性架橋コラーゲン、変性セルロース、および架橋ポリアクリル酸が含まれる。一態様では、水不溶性ポリマーは、アルギネート、ペクチン、キサンタンガム、グアーガム、トラガカントガム、およびローカストビーンガムの不溶性金属塩または架橋誘導体、カラギーナン、その金属塩、およびその共有結合性架橋誘導体からなる群より選択される、架橋多糖である。一態様では、水不溶性ポリマーは、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセ

40

50

ルロース、カルボキシメチルセルロースの架橋誘導体、およびカルボキシメチルセルロースの金属塩からなる群より選択される変性セルロースである。別の態様では、水不溶性ポリマーは、ペクチン酸カルシウム、微結晶セルロース、またはそれらの組み合わせより選択される。

【0138】

外層は、水不溶性疎水性担体と、水不溶性親水性特定物質からなる細孔形成剤とを含む。細孔形成剤は、コア内への液体の進入を可能にする透水性物質である。任意で、外層は、湿潤剤、懸濁化剤、分散剤、硬化剤、および可塑剤のうちの少なくとも1種をさらに含む。

【0139】

特定の態様では、水不溶性疎水性担体は、以下からなる群より選択される：ジメチルアミノエチルアクリレート／エチルメタクリレートのコポリマーであって、低含量の4級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルをベースとし、アンモニウム基と残りの中性アクリル酸（メタクリル酸）エステルとのモル比が約1：20であり、USP/NF「アンモニオメタクリレートコポリマータイプA」に対応する、コポリマー；エチルメタクリレート／クロロトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートのコポリマーであって、低含量の4級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルをベースとし、アンモニウム基と残りの中性アクリル酸（メタクリル酸）エステルとのモル比が1：40であり、USP/NF「アンモニオメタクリレートコポリマータイプB」に対応する、コポリマー；ジメチルアミノエチルメタクリレート／メチルメタクリレートおよびブチルメタクリレートのコポリマーであって、中性メタクリル酸エステルおよびジメチルアミノエチルメタクリレートエステルをベースとし、酸の存在下で陽イオン性である、コポリマー；エチルアクリレートおよびメチルアクリレート／エチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートのコポリマーであって、中性メタクリル酸エステルおよびアクリル酸エステル、エチルセルロース、シェラック、ゼイン、ならびにワックスをベースとする中性コポリマーである、コポリマー。

【0140】

特定の態様では、水不溶性粒子状物質は、好ましくは、水不溶性架橋多糖、水不溶性架橋タンパク質、水不溶性架橋ペプチド、水不溶性架橋ゼラチン、水不溶性架橋加水分解ゼラチン、水不溶性架橋コラーゲン、水不溶性架橋ポリアクリル酸、水不溶性架橋セルロース誘導体、水不溶性架橋ポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、不溶性デンプン、微結晶デンプン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、親水性であるが水不溶性のポリマーである。最も好ましくは、水不溶性粒子状物質は微結晶性セルロースである。

【0141】

別の態様では、GCRAペプチド含有組成物は、GCRAペプチドと担体との間の共有結合が胃および小腸中では安定であるが、下部胃腸管、特に結腸中では不安定であるように、担体分子に共有結合されたGCRAペプチドを含む。担体に共有結合されたGCRAペプチドは、「GCCプロドラッグ」と呼ばれる。特定の態様では、GCCプロドラッグは、アゾ結合またはグリコシド結合を介して担体分子に共有結合されたGCRAペプチドを含む。他の態様では、GCCプロドラッグは、グルクロニド、シクロデキストリン、デキストランエステル、または極性アミノ酸を含む。特定の態様では、GCCプロドラッグは、ポリマー性プロドラッグである。一態様では、ポリマー性プロドラッグは、アゾ基を含有するポリアミドを含む。

【0142】

製剤

本発明の製剤は、本明細書に記載されている1種または複数種のGCRAペプチドを、1種または複数種の薬学的に許容される担体（希釈剤とも呼ばれる）および／または賦形剤との組み合わせで含有する。好ましい一態様では、本発明の製剤は、不活性担体を含む。不活性担体は、好ましくは非吸湿性である。一態様では、製剤中の担体は、還元糖をほんの少しの種類だけ含有するか、またはまったく含有せず、非限定的に、鉄、ペルオキシド、お

よびホルムアルデヒドを含む混入物が実質的に含まれていない。一態様では、担体は、ソルビトール、マンニトール、EMDEX、およびデンプンからなる群より選択される。一態様では、担体は、マンニトール（例えば、MANNOGEM）または微結晶セルロース（例えば、PROSOLV、CELPHERE（登録商標）、CELPHERE（登録商標）ビーズ）である。

【0143】

本発明の製剤は、本明細書に記載されている組成物と、1種または複数種の薬学的に許容される担体（希釈剤とも呼ばれる）および／または賦形剤との混合物を含む。

【0144】

製剤の残りは、担体および1種または複数種の任意の賦形剤からなる。一態様では、担体の量は、製剤の総重量の少なくとも90%である。別の態様では、担体の量は、製剤の総重量の少なくとも95%または少なくとも98%である。一態様では、担体の量は、製剤の総重量の90~99.9%の間である。一態様では、1種または複数種の任意の賦形剤は、製剤の総重量の1~5%存在する崩壊剤を含む。一態様では、1種または複数種の任意の賦形剤は、製剤の総重量の0.02~5%存在する滑沢剤を含む。一態様では、1種または複数種の任意の賦形剤は、製剤の総重量の0.1~4%（例えば、0.1~1%）存在するロイシン、イソロイシン、バリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、メチオニン、アスパラギン、チロシン、トレオニン、トリプトファン、またはグリシンなどのアミノ酸を含む。一態様では、アミノ酸とGCRAペプチドとの間のモル比は、約2:1~約20:1（例えば、5:1）である。一態様では、1種または複数種の任意の賦形剤は、製剤の総重量の0.1~12%（例えば、0.1~4%）存在する二価陽イオン塩、より具体的には水溶性二価陽イオン塩（例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化亜鉛、塩化マンガン）などの安定剤を含む。一態様では、塩とGCRAペプチドとのモル比は、約5:1~約20:1（例えば、10:1）である。

【0145】

製剤は、必要に応じて、例えばラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラフィノース、マルチトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、デンプン、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトールなど、およびそれらの水和物、ならびにアミノ酸（例えばアラニン、グリシン、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（例えばアルブミン）を含む、他の添加物を含有してもよい。

【0146】

薬学的に許容される担体および賦形剤のさらなる例には、非限定的に、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗菌剤、およびコーティング剤が含まれ、例えば、以下が含まれる：結合剤：トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、他のデンプン、ゼラチン、天然および合成ガム、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、グアーガム、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、Methocel、アルファ化デンプン（例えば、Colorcon, Ltd販売のSTARCH 1500（登録商標）およびSTARCH 1500LM（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース（FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA）、またはそれらの混合物；充填剤：タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、リン酸水素カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、無水ラクトース、ラクトース一水和物、ラクトースおよびアスパルテーム、ラクトースおよびセルロース、ラクトースおよび微結晶セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶セルロースおよびグアーガム、糖蜜、スクロース、またはそれらの混合物；崩壊剤：寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリリンカリ

ウム、デンプングリコール酸ナトリウム、バレイショもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム（ジェランのような）、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、またはそれらの混合物；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、フマル酸ステアリルナトリウム、植物系脂肪酸滑沢剤、タルク、水素添加植物油（例えば、ラッカセイ油、綿実油、サンフラワー油、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、Syloidシリカゲル（AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA）、合成シリカの凝固性エアロゾル（Deaussa Co., Piano, TX USA）、発熱性二酸化ケイ素（CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA）、またはそれらの混合物；固結防止剤：ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、またはそれらの混合物；抗菌剤：ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジニウム、クレゾール、クロロブタノール、デヒドロ酢酸、エチルパラベン、メチルパラベン、フェノール、フェニルエチルアルコール、フェノキシエタノール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロサル、チモ（thymo）、またはそれらの混合物；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、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ゼラチン、医薬用グレーズ、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、シェラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバロウ、マイクロクリスタリンワックス、ジェランガム、マルトデキストリン、メタクリレート、微結晶セルロースおよびカラギーナン、またはそれらの混合物。

【0147】

製剤には、また、非限定的に、Pluronic（登録商標）、ポロキサマー（例えば、Lutrol（登録商標）およびポロキサマー188）、アスコルビン酸、グルタチオン、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）、pH低下剤、クリームおよびローション（マルトデキストリンおよびカラギーナンのような）；咀嚼錠用の材料（デキストロース、フルクトース、ラクトース一水和物、ラクトースおよびアスパルテーム、ラクトースおよびセルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶セルロースおよびグアーガム、ソルビトール結晶のような）；非経口剤（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）；粉末滑沢剤（ベヘン酸グリセリンのような）；ゼラチン軟カプセル（ソルビトール特殊溶液のような）；コーティング用球状物（白糖球状顆粒のような）；球形化剤（ベヘン酸グリセリンおよび微結晶セルロースのような）；懸濁化/ゲル化剤（カラギーナン、ジェランガム、マンニトール、微結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサントガムのような）；甘味剤（アスパルテーム、アスパルテームおよびラクトース、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、糖蜜、ソルビトール結晶、ソルビトール特殊溶液、スクロースのような）；湿式造粒剤（炭酸カルシウム、無水ラクトース、ラクトース一水和物、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶セルロース、ポビドン、デンプンのような）、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、無水クエン酸、クエン酸、製菓用砂糖、D&CレッドNo.33、D&CイエローNo.10アルミニウムレーキ、エデト酸二ナトリウム、エチルアルコール15%、FD&CイエローNo.6アルミニウムレーキ、FD&CブルーNo.1アルミニウムレーキ、FD&CブルーNo.1、FD&Cブルーno.2アルミニウムレーキ、FD&CグリーンNo.3、FD&CレッドNo.40、FD&CイエローNo.6アルミニウムレーキ、FD&CイエローNo.6、FD&CイエローNo.10、パルミトステアリン酸グリセロール、モノステアリン酸グリセリン、インジゴカルミン、レシチン、マンニトール

10

20

30

40

50

ル、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、グリチルリチン酸モノアンモニウム、天然および人工オレンジ香料、医薬用グレーズ、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、アルファ化トウモロコシデンブン、アルファ化デンブン、赤色酸化鉄、サッカリンナトリウム、カルボキシメチルエーテルナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、イチゴ香料、合成黒色酸化鉄、合成赤色酸化鉄、二酸化チタン、および白ロウを含む他の賦形剤およびその部類を含むことができる。

【0148】

固形経口剤形は、任意で、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）、および黒色インキ（S-1-8106））で処理してもよい。

【0149】

これらの薬剤は、遊離形態または塩としてのいずれかで、ポリ乳酸-グリコール酸（PLGA）、ポリ-（I）-乳酸-グリコール酸-酒石酸（P(I)LGT）（W001/12233）、ポリグリコール酸（US3,773,919）、ポリ乳酸（US4,767,628）、ポリ-ε-カプロラクトン、およびポリアルキレンオキシド（US20030068384）などのポリマーと組み合わせて徐放製剤を作ることができる。本発明の組成物および方法に使用するための他の徐放製剤およびポリマーは、EP0467389A2、W093/24150、US5,612,052、W097/40085、W003/075887、W001/01964A2、US5,922,356、W094/155587、W002/074247A2、W098/25642、US5,968,895、US6,180,608、US20030171296、US20020176841、US5,672,659、US5,893,985、US5,134,122、US5,192,741、US5,192,741、US4,668,506、US4,713,244、US5,445,832 US4,931,279、US5,980,945、W002/058672、W097/26015、W097/04744、およびUS20020019446に記載されている。そのような徐放製剤では、ポリペプチドのマイクロパーティクル（Delie and Blanco-Prieto 2005 Molecule 10:65-80）が、ポリマーのマイクロパーティクルと組み合わされる。US6,011,010およびW094/06452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のいずれかを提供する徐放製剤を記載している。W003/053401は、バイオアベイラビリティを高めるのみならず、GI管内での薬剤の制御放出を提供し得る製剤を記載している。追加的な制御放出製剤は、W002/38129、EP326151、US5,236,704、W002/30398、W098/13029；US20030064105、US20030138488A1、US20030216307A1、US6,667,060、W001/49249、W001/49311、W001/49249、W001/49311、およびUS5,877,224に記載されている。W004041195に記載されたものを含み得る材料（本明細書に記載されてい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W09001329に記載されたものを含む、結腸中への送達を達成するpH感受性コーティング。US4910021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を記載している。W09001329は、酸含有ビーズ上にpH感受性コーティングを用いることを記載しており、その際、ビーズコア中の酸がpH感受性コーティングの溶解を延長する。米国特許第5,175,003号は、薬物送達システムで使用するためのpH感受性腸溶材料および腸溶材料に透過性を付与できるフィルム形成性可塑剤から構成された二重メカニズムポリマー混合物；薬物透過性で、時には薬学的に中性の核を覆う二重メカニズムポリマー混合物から構成されるマトリックスペレット；同じまたは異なる組成の二重メカニズムポリマー混合物のエンベロープ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；ならびにマトリックスペレットを含有する薬学的剤形を開示している。マトリックスペレットは、酸性pHでの拡散により、および名目上は約5.0以上のpHレベルでの崩壊により、酸可溶性薬物を放出する。

【0150】

本明細書に記載されているGCCペプチドは、W004052339に記載された、pHによってトリガーされるターゲット制御放出システムに製剤化され得る。本明細書に記載されている薬剤は、W003105812（水和可能押出ポリマー）；W00243767（酵素切断可能な膜トランスロケーター）；W003007913およびW003086297（粘膜付着性システム）；W002072075（pH低下

10

20

30

40

50

剤および吸収促進剤を含む二層積層製剤) ; W004064769 (アミド化ポリペプチド) ; W005063156 (融解時にシュードトロピー (pseudotropic) および/またはチキソトロピー (thixotropic) 特性を有する固形脂質懸濁物) ; W003035029およびW003035041 (侵食性の胃内滞留性剤形) ; US5007790およびUS5972389 (徐放剤形) ; W004112711 (経口延長放出組成物) ; W005027878、W002072033、およびW002072034 (天然または合成ガムを有する遅延放出組成物) ; W005030182 (放出速度が漸増する制御放出製剤) ; W005048998 (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の送達) ; US5,840,860 (加工デンプンベースの送達) ; JP10324642 (キッ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 (糖類含有ポリマー) ; US6,531,152 (水溶性コア (ペクチン酸Ca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、疎水性ポリマーであるオイドラギット) を含有する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有するポリマーを用いたコーティング ; W00174175 (メイラード反応生成物) ; W005063206 (溶解性増強製剤) ; W004019872 (トランスフェリン融合タンパク質) のいずれかに記載された方法論により製剤化され得る。

10

【0151】

本明細書に記載されているGCCペプチドは、胃腸滞留システム技術 (GIRES ; Merrion Pharmaceuticals) を用いて製剤化され得る。GIRESは、経口投与用の薬物カプセル内に配置された可膨張性ポーチ内部に制御放出剤形を含み、カプセルが溶解すると、ガス発生システムにより胃内でポーチが膨張し、そこでこれは16~24時間滞留し、その間中、本明細書に記載されている薬剤を放出する。

20

【0152】

本明細書に記載されているGCCペプチドは、マルチマトリックスシステム技術 (MMX) を用いて製剤化することもできる。

【0153】

本明細書に記載されているGCCペプチドは、US4,503,030、US5,609,590、およびUS5,358,502に開示されたものを含む浸透圧性デバイスに製剤化することができる。US4,503,030は、胃腸管のあるpH領域に薬物を分配するための浸透圧性デバイスを記載している。より詳細には、本発明は、薬物を含有する区画を取り囲む、半透過性pH感受性組成物から形成された壁を備える浸透圧性デバイスであって、該壁を通る通路が該デバイスの外部を該区画と接続している、浸透圧性デバイスに関する。このデバイスは、pH3.5未満の胃腸管の領域内で制御された速度で薬物を送達し、このデバイスは、pHが3.5より大きい胃腸管の領域内で自己破壊してその薬物全てを放出することによって、薬物吸収への完全な利用性を提供する。米国特許第5,609,590号および同第5,358,502号は、水性環境に有益な薬剤を分配するための浸透破裂デバイスを開示している。このデバイスは、半透膜によって少なくとも部分的に囲まれた有益な薬剤およびオスマジェント (osmagent) を含む。有益な薬剤は、オスマジェントとしても機能し得る。半透膜は、水に対して透過性であり、有益な薬剤およびオスマジェントに対して実質的に非透過性である。トリガー手段は、半透膜に取り付けられる (例えば、半カプセル2個をつなぎ合わせる)。トリガー手段は、pH3~9によって活性化され、有益な薬剤の最終的であるが突然の送達をトリガーする。これらのデバイスは、浸透圧で破裂することによってポーラスとして、pHによってトリガーされる有益な薬剤コアの放出を可能にする。

30

40

【0154】

本発明の組成物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ペレット、または結晶の形態で製剤化することができる。特定の態様では、組成物は、マイクロパーティクルまたはミクロスフェアを含む。一態様では、当該組成物は、酢酸酪酸セルロースミクロスフェアを含む。いくつかの態様では、組成物は、ターゲティング材料の1つまたは複数の層を含む。他の態様では、組成物は、ターゲティング材料と共にマトリックスに製剤化される。特定の態様では、マトリックスは、少なくとも1種の追加的なターゲティング材料でコーティングされ

50

る。

【0155】

本製剤のGCCアゴニスト含有組成物は、当技術分野において認知されている方法により形成される。一態様では、組成物は、微結晶セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、キチン、キトサン、またはそれらの任意の組み合わせもしくは混合物などのペレット形成剤を用いて形成される。一般に、20重量%未満であるペレット形成剤の量は、低い球形度および広い粒径分布をもたらす。したがって、本製剤のペレット形成剤は、好ましくは少なくとも20重量%である。特定の態様では、ペレット形成剤は、20重量%～95重量%、または50重量%～90重量%存在する。

【0156】

10

この製剤は、さらに、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。好ましくは、賦形剤は、2～70重量%または5～50重量%の量で存在する。賦形剤という用語は、製剤の活性剤と組み合わせて使用される生物学的に不活性な物質を広く表す。賦形剤は、例えば、可溶化剤、安定化剤、希釈剤、不活性担体、保存剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、着香剤、または着色剤として使用することができる。好ましくは、少なくとも1種の賦形剤は、製剤に、活性剤の安定性および／または溶解性の増大などの1つまたは複数の有益な物理的特性を与えるように選択される。

【0157】

「薬学的に許容される」賦形剤は、動物での使用、好ましくはヒトでの使用について州もしくは連邦の規制機関によって認可されたもの、または動物での使用、好ましくはヒトでの使用について米国薬局方（U.S. Pharmacopia）、欧州薬局方（European Pharmacopia）、もしくは別の一般に認知された薬局方に収載されている。賦形剤の例には、アルブミンなどのある種の不活性タンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；アミノ酸、例えば、アスパラギン酸（代わりにアスパルテートと呼ばれる場合がある）、グルタミン酸（代わりにグルタメートと呼ばれる場合がある）、リジン、アルギニン、グリシン、およびヒスチジンなど；脂肪酸およびリン脂質、例えば、スルホン酸アルキルおよびカプリレート；界面活性剤、例えば、ドデシル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート；非イオン性界面活性剤、例えば、TWEEN（登録商標）、PLURONICS（登録商標）、またはポリエチレングリコール（PEG）；糖質、例えば、グルコース、スクロース、マンノース、マルトース、トレハロース、およびシクロデキストリンを含むデキストリン；ソルビトールなどのポリオール；EDTAなどのキレート剤；ならびにナトリウムなどの塩形成対イオンが含まれる。GCRAペプチドのタンパク質結合活性および凝集を低下させる親水性賦形剤が特に好ましい。

20

30

【0158】

いくつかの態様では、GCRAペプチド製剤は、さらに、吸収促進剤、結合剤、崩壊剤、および硬度増強剤より選択される1種または複数種の賦形剤を含む。他の態様では、製剤は、さらに、ウィックリング剤、安定剤、流動調節剤、滑沢剤、抗酸化剤、キレート剤、または隔離剤より選択される1種または複数種の賦形剤を含む。

【0159】

適切な結合剤の非限定的な例には、デンプン、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、低分子量ヒドロキシプロピルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ポリエチレンオキシド、アカシア、デキストリン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、およびポリメタクリレートが含まれる。崩壊剤の非限定的な例には、クロスカルメロースナトリウムクロスポビドン（架橋PVP）、カルボキシメチルスターチナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、アルファ化デンプン（starch 1500）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、およびケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum）が含まれる。特定の態様では、結合剤は、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムより選択される。

40

【0160】

50

ウィックキング剤の非限定的な例には、コロイド状二酸化ケイ素、カオリン、酸化チタン、ヒュームド二酸化ケイ素、アルミナ、ナイアシンアミド、ラウリル硫酸ナトリウム、低分子量ポリビニルピロリドン、m-ピロール、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエステル、ポリエチレン、およびそれらの混合物が含まれる。特定の態様では、ウィックキング剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、および低分子量ポリビニルピロリドンより選択される。

【0161】

安定剤の非限定的な例には、ブチルヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、クエン酸、およびそれらの混合物が含まれる。好ましくは、安定剤は、製剤の水溶液または分散物のpHを少なくともpH約6.8に上昇させることができる塩基性物質である。そのような塩基性物質の例には、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、および炭酸水素ナトリウムなどの制酸剤が含まれる。他の例には、L-アルギニン、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、クエン酸二ナトリウム、コハク酸ナトリウム、塩化アンモニウム、および安息香酸ナトリウムなどのpH調節剤が含まれる。特定の態様では、安定剤は、アスコルビン酸およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムより選択される。

【0162】

安定剤が塩基性物質である一態様では、塩基性物質は、水溶性無機化合物または水不溶性無機化合物であることができる。安定剤として使用するための水溶性無機化合物の非限定的な例には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、または炭酸水素カリウムなどの炭酸塩；無水リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸一水素カルシウム、またはリン酸三ナトリウムなどのリン酸塩；および水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物が含まれる。安定剤として使用するための水不溶性無機化合物の非限定的な例には、制酸剤組成物中に通例採用されるもの、例えば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、または炭酸カルシウム；水酸化マグネシウムアルミニウムなどの複合アルミニウム-マグネシウム化合物；ケイ酸アルミニウムマグネシウム (Veegum F)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (Nesulin FH2)、ケイ酸アルミン酸マグネシウム (Nisulin A) などのケイ酸塩化合物；および第三リン酸カルシウムなどの薬学的に許容されるリン酸塩などの、必要な塩基度を付与することができる適切なアルカリ化合物が含まれる。

【0163】

流動調節剤の非限定的な例には、コロイド状二酸化ケイ素およびケイ酸アルミニウムが含まれる。

【0164】

滑沢剤の非限定的な例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびステアリン酸ナトリウムなどのステアリン酸塩、ステアリン酸、タルク、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ベヘン酸グリセリルコンプリトール (compritol) (ベヘン酸グリセリル)、カローラ油、パルミトステアリン酸グリセリル、水素添加植物油、酸化マグネシウム、鈹油、ポロキサマー、ならびにそれらの組み合わせが含まれる。特定の態様では、滑沢剤は、タルクおよびステアリン酸マグネシウムより選択される。

【0165】

抗酸化剤の非限定的な例には、4,4-(2,3-ジメチルテトラメチレンジピロカテコール)、トコフェロールに富む抽出物 (天然ビタミンE)、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、ブチルヒドロキシノン、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、没食子酸プロピル、没食子酸

オクチル、没食子酸ドデシル、tert-ブチルヒドロキノン (TBHQ)、フマル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸 (ビタミンC)、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸カリウム、パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸アスコルビル、クエン酸、乳酸ナトリウム、乳酸カリウム、乳酸カルシウム、乳酸マグネシウム、アノキソマー、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸、エリソルビンナトリウム、エトキシキン、グリシン、グアヤク脂、クエン酸ナトリウム (クエン酸一ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム)、クエン酸カリウム (クエン酸一カリウム、クエン酸三カリウム)、レシチン、ポリリン酸塩、酒石酸、酒石酸ナトリウム (酒石酸一ナトリウム、酒石酸二ナトリウム)、酒石酸カリウム (酒石酸一カリウム、酒石酸二カリウム)、酒石酸ナトリウムカリウム、リン酸、リン酸ナトリウム (リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム)、リン酸カリウム (リン酸一カリウム、リン酸二カリウム、リン酸三カリウム)、エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム (EDTAカルシウム二ナトリウム)、乳酸、トリヒドロキシブチロフェノン、およびチオジプロピオン酸が含まれる。

10

【0166】

特定の態様では、製剤の組成物は、抗酸化剤と、キレート剤および隔離剤の両方とを含む。キレート剤は、痕跡量の金属を除去するように作用し、この金属は、さもなければGCアゴニストに結合し、例えば、酸化を通じて活性の喪失を引き起こすおそれがある。隔離剤は、好ましくは、いくつかのヒドロキシル基および／またはカルボン酸基を有し、それらは、不活化された抗酸化フリーラジカルを再生するために水素を供給する。キレート剤の非限定的な例には、抗酸化剤、エデト酸二カリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、マルトール、エデト酸ナトリウム、およびエデト酸三ナトリウムが含まれる。隔離剤の非限定的な例には、クエン酸およびアスコルビン酸が含まれる。

20

【0167】

いくつかの態様では、製剤は、さらに充填剤を含む。好ましくは、充填剤は、10重量%~85重量%の量で存在する。充填剤として使用するための適切な材料の非限定的な例には、デンプン、ラクチトール、ラクトース、無機カルシウム塩、微結晶セルロース、スクロース、およびそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの態様では、充填剤は、微結晶セルロースを含む。好ましくは、微結晶セルロースは、粒径約100ミクロン未満を有し、最も好ましくは、微結晶セルロースは粒径約50ミクロンを有する。

30

【0168】

いくつかの態様では、組成物は、任意で、無機塩化合物および有機アルカリ塩化合物などの緩衝剤を含む。緩衝剤の非限定的な例には、炭酸水素カリウム、クエン酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸一水素ナトリウム、グルタミン酸一ナトリウム、第三リン酸カルシウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、クエン酸一水和物、乳酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、リンゴ酸、およびリン酸二水素ナトリウムが含まれる。

【0169】

いくつかの態様では、本明細書に記載されている組成物は、さらに保存剤を含む。保存剤の非限定的な例には、抗酸化剤、エデト酸二カリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、マルトール、エデト酸ナトリウム、およびエデト酸三ナトリウムが含まれる。

40

【0170】

本発明の製剤は、好ましくは、経口送達のために最適化される。しかし、いくつかの態様では、製剤は、直腸送達のために坐剤 (例えば、カカオ脂および他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を用いる) または停留浣腸の形態で調製され得る。固形経口剤形は、任意で、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 (0Y-LS-20921)、Opadry (登録商標) 白色 (YS-2-70

50

63)、Opadry (登録商標) 白色 (YS-1-7040)、および黒色インク (S-1-8106)) で処理することができる。

【0171】

使用

本発明は、結腸洗浄を必要とする対象に本発明の任意の組成物、例えばGCRAペプチドの有効量を投与することによる結腸洗浄方法を提供する。

【0172】

本発明は、結腸洗浄を必要とする対象に本発明の任意の製剤の有効量を投与することによる結腸洗浄方法も提供する。

【0173】

本発明の方法および製剤に使用することができるGCRAペプチドには、SEQ ID NO:1~346に示される群より選択されるペプチドが含まれる。好ましくは、GCRAペプチドは、SEQ ID NO:1、9、55、または56である。

【0174】

本方法は、結腸、直腸もしくは肛門、または腹部の他の場所に診断手技、治療手技、または外科手技を行う前に、腸または結腸を洗浄または浄化するのに使用することができる。診断手技または外科手技は、例えば、S状結腸鏡検査、結腸鏡検査、X線検査、腸手術を受ける患者のための準備、および他の医学または診断手技であってもよい。結腸の十分な洗浄をもたらすために、大量の制御できない下痢が必要と考えられてきた。本発明は、大量の洗浄溶液を摂取せずに、不快で嫌な味の危険な高張塩溶液なしに腸および結腸のための安全で有効な洗浄方法を提供し、したがって患者のコンプライアンス改善を提供する。

【0175】

本明細書で使用される場合、「対象」は個体を意味する。一局面では、対象は、霊長類などの哺乳類であり、別の局面では、対象はヒトである。「対象」という用語には、ペット (例えば、ネコ、イヌなど) および家畜 (例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど) も含まれる。対象は、50歳を超えるヒトであってもよい。いくつかの態様では、対象は、日常的なスクリーニング、ポリープまたは腫瘍の病歴、直腸出血、他の胃腸管出血、腹痛、原因不明の下痢または便秘、原因不明の貧血、炎症性腸疾患、内視鏡的超音波検査の異常またはバリウム浣腸結果の評価を非限定的に含む、日常的に受け入れられている適応のための結腸鏡検査を受けている者である。

【0176】

本明細書に記載されている組成物 (例えば、GCRAペプチド) または製剤は、1種または複数種の他の薬剤、例えば、L-グルコース、コレラ毒素、浸透圧性結腸下剤、瀉下薬、緩下薬、および慢性便秘治療剤と共に投与することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載されている組成物 (例えば、GCRAペプチド) または製剤は、L-グルコースと共に投与することができる。本明細書に記載されている組成物または製剤は、1種または複数種のそのような薬剤の投与の前、同時、または後に投与することができる。

【0177】

好ましくは、本発明のGCRAペプチドまたはその誘導体もしくは類似体、または本明細書に記載されている任意の組成物/製剤は、L-グルコース、コレラ毒素、浸透圧性結腸下剤、瀉下薬、緩下薬、慢性便秘治療剤、および/または浸透圧性液体製剤と組み合わせて使用される。例えば、浸透圧性液体製剤は、SUPREP (登録商標) Bowel Prep Kit (硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム) である。

【0178】

本明細書で使用される場合、「瀉下薬」という用語は、S状結腸鏡検査、結腸鏡検査、X線検査、腸手術を受ける患者のための準備、および他の医学手技または診断手技の前に腸または結腸を洗浄または浄化するための結腸下剤として作用する任意の組成物を表す。

【0179】

本明細書で使用される場合、「浸透圧性結腸下剤」という語句は、組成物が対象に投与されたときに腸管内腔への水分の浸出および貯留を誘導する任意の組成物を表す。浸透圧

10

20

30

40

50

性結腸下剤の組成物には、固形物、粉末、ゲル、または液体が含まれる。浸透圧性結腸下剤の液体組成物は、生理学的に許容される担体（例えば、水）を使用して、固形、粉末、またはゲル組成物から構成することができる。投与に適した浸透圧性結腸下剤の液体組成物も、希釈剤として生理学的に許容される担体（例えば、水）を使用して、濃縮液から構成され得る。

【0180】

浸透圧性結腸下剤は、リン酸塩ベースの瀉下薬、例えば、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸一ナトリウム（sodium biphosphate）、酸性ピロリン酸ナトリウム、もしくはそれらの混合物；または硫酸塩ベースの瀉下薬、例えば、ピコスルファートナトリウムおよび硫酸ナトリウム、もしくはそれらの混合物；またはマグネシウムベースの瀉下薬、例えばクエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム、もしくはそれらの混合物；または硫酸マグネシウム（エプソム塩）であってもよい。

10

【0181】

刺激性緩下薬は、大腸に律動的筋収縮を引き起こすことができる。例示的な刺激性緩下薬およびそれらの有効用量には、アロエ、250～1000mg；ピサコジル、約5～80mg；カサンスラノール、30～360mg；カスカラ芳香性流エキス、2～24ml；カスカラサグラダ樹皮、300～4000mg；カスカラサグラダエキス、300～2000mg；カスカラサグラダ流エキス、0.5～5ml；ヒマシ油、15～240ml；ダンスロン、75～300mg；デヒドロコール酸、250～2000mg；フェノールフタレイン、30～1000mg；センノシドAおよびB、12～200mg；ならびにピコスルファート塩、1～100mgが含まれる。

20

【0182】

他の緩下薬には、グリセリン坐剤、ソルビトール、ラクツロース、およびポリエチレングリコール（PEG）が含まれ得る。

【0183】

例示的な慢性便秘治療剤には、非限定的に、ルビプロストン（Amitiza）、プルカロプリド、センナ、ミララックス（MIRALAX）、ラクツロース、PEG、またはポリカルボフィルカルシウム）、便軟化剤（例えば、鉱油またはCOLACE）、膨張性薬剤（例えば、METAMUCILまたは糠）、ゼルノーム（ZELNORM）（テガセロドとも呼ばれる）などの薬剤、ならびにベンチル（BENTYL）およびレブシン（LEVSIN）などの抗コリン作動薬が含まれる。

30

【0184】

本明細書に記載されている組成物（例えば、GCRAペプチド）または製剤は、ホスホジエステラーゼ阻害剤と組み合わせて使用することができる。PDE阻害剤は、ホスホジエステラーゼの阻害によって環状AMP（cAMP）および／または環状GMP（cGMP）の分解を減速し、それがcAMPおよび／またはcGMPの細胞内濃度の相対的増加に繋がることのできる化合物である。可能性のあるPDE阻害剤は、主として、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に番号付けされるそれらの物質、特に、混合型PDE3/4阻害剤または混合型PDE3/4/5阻害剤として称することのできる物質である。例として、以下の特許出願および特許に記載および／または主張されたPDE阻害剤を挙げることができる：DE1470341、DE2108438、DE2123328、DE2305339、DE2305575、DE2315801、DE2402908、DE2413935、DE2451417、DE2459090、DE2646469、DE2727481、DE2825048、DE2837161、DE2845220、DE2847621、DE2934747、DE3021792、DE3038166、DE3044568、EP000718、EP0008408、EP0010759、EP0059948、EP0075436、EP0096517、EP0112987、EP0116948、EP0150937、EP0158380、EP0161632、EP0161918、EP0167121、EP0199127、EP0220044、EP0247725、EP0258191、EP0272910、EP0272914、EP0294647、EP0300726、EP0335386、EP0357788、EP0389282、EP0406958、EP0426180、EP0428302、EP0435811、EP0470805、EP0482208、EP0490823、EP0506194、EP0511865、EP0527117、EP0626939、EP0664289、EP0671389、EP0685474、EP0685475、EP0685479、JP92234389、JP94329652、JP95010875、米国特許第4,963,561号、同第5,141,931号、WO9117991、WO9200968、WO9212961、WO9307146、WO9315044、WO9315045、WO9318024、WO9319068、WO9319720、WO9319747、WO9319

40

50

749、W09319751、W09325517、W09402465、W09406423、W09412461、W09420455、W09422852、W09425437、W09427947、W09500516、W09501980、W09503794、W09504045、W09504046、W09505386、W09508534、W09509623、W09509624、W09509627、W09509836、W09514667、W09514680、W09514681、W09517392、W09517399、W09519362、W09522520、W09524381、W09527692、W09528926、W09535281、W09535282、W09600218、W09601825、W09602541、W09611917、DE3142982、DE1 116676、DE2162096、EP0293063、EP0463756、EP0482208、EP0579496、EP0667345、US6,331,543、US20050004222（式I～XIIIならびに段落37～39、85～0545、および557～577に開示されたものを含む）およびW09307124、EP0163965、EP0393500、EP0510562、EP0553174、W09501338、ならびにW09603399。例として挙げることができるPDE5阻害剤は、RX-RA-69、SCH-51866、KT-734、ベスナリノン、ザプリナスト、SKF-96231、ER-21355、BF/GP-385、NM-702、およびシルデナフィル（Viagra（登録商標））である。例として挙げることができるPDE4阻害剤は、RO-20-1724、MEM1414（R1533/R1500；Pharmacia Roche）、デンプフィリン、ロリプラム、オキサグレラート、ニトラクアゾン、Y-590、DH-6471、SKF-94120、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-506-G、ジパムフィリン（DIPAMFYLLINE）、BMV-43351、アチゾラム、アロフィリン、フィラミラスト、PDB-093、UCB-29646、CDP-840、SKF-107806、ピクラミラスト、RS-17597、RS-25344-000、SB-207499、チベネラスト、SB-210667、SB-211572、SB-211600、SB-212066、SB-212179、GW-3600、CDP-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-フルオロメトキシベンズアミドである。例として挙げることができるPDE3阻害剤は、スルマゾール、AMPIZONE、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（EMORADAN）、EMD-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、ならびにミルリノンである。例として挙げることができるPDE3/4阻害剤は、ベナフェントリン、トレキンシン、ORG-30029、ザルダベリン、L-686398、SDZ-ISQ-844、ORG-20241、EMD-54622、およびトラフェントリンである。他のPDE阻害剤には、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（Levitra（登録商標））、ザプリナスト（PDE5特異的）が含まれる。好ましくは、cGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤は、スルホン化スリンダク、ザプリナスト、モタピゾン、バルデナフィル、およびシルデナフィルからなる群より選択される。

【0185】

摂取前に、香味剤および／または甘味剤を本発明の組成物に添加してその食味を高めることができる。任意で、香味剤は、本組成物を含有する混合物または溶液中に存在することができる。あるいは、香味剤および甘味剤は、本組成物と別個に個別にパッケージングすることができる。香味剤は、クエン酸塩ベースの構成成分を含み得る。クエン酸ベースの構成成分には、クエン酸、クエン酸ナトリウム、またはクエン酸カリウムなどの塩、エステル官能基で誘導体化されたクエン酸エステルなどのクエン酸エステル誘導体などが含まれ得る。香味剤は、また、瀉下薬の食味をさらに高めるために天然および／または人工フルーツフレーバーなどの天然および／または人工香料を含み得る。好ましい甘味剤には、幾つかある成分の中でとりわけアスパルテム、スクラロース、およびアセスルファムカリウムが含まれる。好ましくは、香味剤および甘味剤は、粉末混合物として組み合わせられ得る。そのような組み合わせの例には、Kraft Foods（Northfield, Ill., USA）から入手可能なCRYSTALLIGHT（登録商標）（商標）粉末またはWILD Flavors, Inc.（Erlanger, Ky., USA）から入手可能なN&A Pink Lemonade FL System Sugar FAFT523などの市販のアスパルテムベースの飲料混合物が含まれる。これらの粉末の両方は、アスパルテム、クエン酸、およびフルーツ香料を含み、その結果、粉末が水と組み合わせられると、フレーバー飲料が生じる。組成物の例ならびにリン酸塩ベースの瀉下薬中への香味剤および甘味剤の使用は、例えば、Ayalaらの「ASPARTAME AND CITRATE FLAVORED PHOSPHATE SALT CAT

HARTIC」、米国特許出願公開第20060051428号に記載されている。

【0186】

GCRAペプチドは、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤と一緒に薬学的組成物の単位投与剤形に入れることができる。「単位投与剤形」という用語は、単一の薬物送達実体、例えば、錠剤、カプセル剤、液剤、または吸入製剤を表す。存在するペプチドの量は、患者に投与されたとき、プラスの効果を有するのに十分であるべきである（典型的には10 µg～3gの間）。「プラスの効果」は、結腸、直腸もしくは肛門、または腹部の他の場所に診断手技、治療手技、または外科手技を行う前に、腸または結腸を効果的に洗浄または浄化することを表す。

【0187】

GCRAペプチドは、単独で、または他の薬剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせ方法は、2種以上の薬剤、例えば本明細書に記載されているGCRAペプチドおよび別の化合物を投与し、その際、各薬剤を別々に製剤化および投与することによって、または2種以上の薬剤を単一の製剤に入れて投与することによって達成することができる。他の組み合わせも、併用療法に包含される。例えば、2種の薬剤と一緒に製剤化し、第3の薬剤を含有する別の製剤と共に投与することができる。組み合わせ方法で2種以上の薬剤を同時に投与することができるものの、必ずしもそうである必要はない。例えば、第1の薬剤（または薬剤の組み合わせ）の投与は、第2の薬剤（または薬剤の組み合わせ）の投与に数分、数時間、または数日だけ先行することができる。したがって、2種以上の薬剤は、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もしくは2日以内に投与することができる。場合によっては、より長い間隔でさえ可能である。多くの場合に、併用療法に使用される2種以上の薬剤が、同時に患者の体内に存在することが望ましいものの、これは必ずしもその必要はない。

【0188】

いくつかの態様では、本発明のGCRAペプチドまたはその誘導体もしくは類似体は、追加の結腸洗浄剤（例えば、L-グルコース、コレラ毒素、浸透圧性結腸下剤、瀉下薬、緩下薬、慢性便秘治療剤、および／または浸透圧性液体製剤）を投与する30分前に投与される。

【0189】

いくつかの態様では、本発明のGCRAペプチドまたはその誘導体もしくは類似体は、結腸鏡検査前の晩に（例えば、結腸鏡検査の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18時間前、またはそれより長い時間前に）投与される。

【0190】

併用療法は、組み合わせて使用される1種または複数種の薬剤の2回以上の投与を含むこともできる。例えば、薬剤Xおよび薬剤Yが組み合わせて使用される場合、それらを任意の組み合わせで順次に1回または複数回、例えば、X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Yなどの順序で投与することもできる。

【0191】

併用療法は、異なる経路または部位を介して2種以上の薬剤を投与することを含むこともできる。例えば、(a) 1種の薬剤が経口投与され、別の薬剤は静脈内投与され、または(b) 1種の薬剤が経口投与され、別の薬剤は局所投与される。それぞれの場合に、薬剤は、同時または順次のいずれかであることができる。本明細書に記載されてい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、W001/76632の11～17頁にある表の「BNF推奨用量（BNF Recommended Dose）」の列に見出され（表中のデータは、2000年3月のイギリス国民医薬品集（British National Formulary）に属する）、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、ある適応に対する慣例的な処方用量は、国によっていくらか異なる。

【0192】

いくつかの態様では、本発明のGCRAペプチドまたはその誘導体もしくは類似体、あるいは本明細書に記載されている任意の組成物／製剤および追加の薬剤（例えば、L-グルコース、コレラ毒素、浸透圧性結腸下剤、瀉下薬、緩下薬、慢性便秘治療剤、および／または

浸透圧性液体製剤)は、経口投与される。

【0193】

GCRAペプチドは、単独または組み合わせで任意の薬学的に許容される担体または媒体と組み合わせることができる。したがって、それらは、患者に投与されたときに、有害反応、アレルギー反応、または別の望まれない反応を生じない物質と組み合わせることができる。使用される担体または媒体は、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種または複数種の不活性な賦形剤（これらには、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶セルロース（例えば、Celphere（登録商標）、Celphere（登録商標）ビーズ）、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる）などを含むことができる。所望であれば、開示された組成物の錠剤の投与量は、標準的な水性技術または非水技術によってコーティングすることができる。

10

【0194】

本発明の薬学的組成物は、目的の投与経路と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）、経皮的（局所的）、経粘膜的、および直腸投与が含まれる。非経口、皮内、または皮下適用のために使用される溶液または懸濁液は、以下の構成成分を含むことができる：滅菌された希釈剤（例えば、注射用水、食塩水溶液、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）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム）；キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）；緩衝剤（例えば、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩）；および張度調整剤（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で作られたアンプル、使い捨てシリンジ、または複数回用バイアルの中に封入することができる。

20

【0195】

注射可能な用途に適した薬学的組成物には、無菌水溶液（水溶性の場合）または無菌注射用溶液または分散液を即時調製するための分散液および無菌粉末が含まれる。静脈内投与に適した担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N.J.）、またはリン酸緩衝食塩水（PBS）が含まれる。全ての場合において、本組成物は無菌でなければならないし、シリンジ通過が容易な程度に流動性であるべきである。本組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならないし、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。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）、およびそれらの適当な混合物を含有する溶媒または分散媒であることができる。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散液の場合は必要な粒径を維持することによって、および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。微生物の作用を防止することは、様々な抗細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達成することができる。多くの場合において、本組成物中に、等張剤、例えば、糖、多価アルコール（例えば、マンニトール、ソルビトール）、塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射用組成物の吸収延長は、本組成物中に、吸収を遅らせる薬剤、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。

30

40

【0196】

無菌注射液は、必要な量の活性化合物（例えば、GCRAアゴニスト）を、必要に応じて、上に列挙した成分の1種または組み合わせと共に適切な溶媒中で混合した後、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に列挙した成分のうちの必要な他の成分を含有する無菌ビヒクル中に活性化合物を混合することによって調製される。無菌注射液調製用の無菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥および凍結乾燥であり、それによって、活性成分および任意の追加の所望の成分の粉末が、それらの

50

予め濾過滅菌された溶液から得られる。

【0197】

経口組成物は、一般に、マンニトール、フラクトオリゴ糖、ポリエチレングリコール、および他の賦形剤などの不活性希釈剤または食用担体を含む。それらは、ゼラチンカプセル内に封入することができ、または錠剤に圧縮することができる。経口治療投与のために、活性化合物を、賦形剤と混合し、錠剤、トローチ剤、またはカプセルの形態で 사용할ことができる。経口組成物は、うがい薬として使用するために液体担体を用いて調製することもでき、該液体担体中の化合物を経口適用し、口をすすぎ、喀出または嚥下する。薬学的に適合性の結合剤および／または佐剤材料は、組成物の一部として含まれることができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分のいずれかまたは類似の性質の化合物を含有することができる：結合剤（例えば、微結晶セルロース、トラガカン

10

【0198】

全身投与もまた、経粘膜的または経皮的な手段によることができる。経粘膜的投与または経皮的投与の場合、透過されるべき障壁に適した浸透剤を製剤中に用いる。そのような浸透剤は、通常、当該分野で公知であり、それらには、例えば、経粘膜投与のために、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は、スプレー式点鼻薬または坐剤を使用することによって達成され得る。経皮投与の場合、活性化合物は、一般に当該技術分野で公知のような軟膏、膏薬、ゲル、またはクリームに製剤化される。

20

【0199】

本明細書に記載されている組成物は、直腸送達のために坐剤（例えば、カカオ脂および他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を用いて）または停留浣腸の形態でも調製することができる。

【0200】

一態様では、活性化合物は、身体の急速な排出から化合物を保護する、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系を含む放出制御製剤などの担体を用いて調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、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、生分解性で生体適合性の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ための方法は、当業者に明らかであろう。これらの材料は、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc.からも商業的に入手することもできる。リポソーム懸濁物（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞にターゲティングされたりリポソームを含む）もまた、薬学的に許容される担体として使用することができる。これらは、例えば、参照により完全に本明細書に組み入れられる米国特許第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より調製することができる。

30

【0201】

投与を簡便にするため、および投与量を均一にするために、経口組成物または非経口組成物を単位剤形で製剤化することが、特に有利である。本明細書で使用される場合、単位剤形は、処置されるべき対象に対する単位投与量として適した、物理的に別個の単位を表し、各単位は、必要な薬学的担体と関連して所望の治療効果をもたらすと計算された所定量の活性化合物を含有する。本発明の単位剤形に関する詳細は、活性化合物の固有の特徴および達成されるべき特定の治療効果によって決定づけられ、それらに直接依存する。

40

【0202】

薬学的組成物は、投与のための説明書と共に、容器、バック、またはディスペンサー内に包含されることができる。

【0203】

本発明の組成物は、任意で、他の治療成分、固結防止剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香

50

料、乾燥剤、可塑剤、色素、流動促進剤、付着防止剤、帯電防止剤、界面活性剤（湿潤剤）、酸化防止剤、フィルムコーティング剤なども含み得る。いかなるそのような任意の成分も、製剤の安定性を保証するために本明細書に記載されている化合物と適合性でなければならない。

【0204】

投与量

対象において化合物の一過的または持続的な濃度を達成するため、および所望の応答をもたらすために、薬学的組成物中の活性成分の投与量レベルも変動させることができる。化合物の用量を、所望の効果を達成するのに必要な用量よりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまでその投与量を徐々に増大させることは、十分に当技術分野の技術の範囲内である。任意の特定の対象に特異的な用量レベルが、体重、全身の健康状態、食餌、疾患の自然歴、投与の経路およびスケジューリング、1種または複数種の他の薬物との組み合わせ、ならびに疾患の重症度を含む多様な要因に依存することが理解されている。

10

【0205】

組成物の有効投与量は、典型的には、約1 μ g～約10mg/kg体重の間、好ましくは化合物約10 μ g～5mg/kg体重の間である。投与量の調整は、当技術分野において通例の方法を用いて行われ、使用される特定の組成物および臨床上の配慮に基づくであろう。

【0206】

上記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、経口的、全身的、または局所的に投与され得る。剤形には、吸入用または注射用の製剤、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、カプセル剤、局所膏薬およびローション剤、経皮的組成物、他の公知のペプチド製剤、ならびにPEG化ペプチド類似体が含まれる。アゴニストは、唯一の活性薬剤として、または他の薬物、例えば、L-グルコース、ルビプロストン（Amitiza）、ブルカロプリド、緩下薬、浸透圧性結腸下剤、および／またはcGMP依存性ホスホジエステラーゼ阻害剤との組み合わせでのいずれかで投与することができる。全ての場合において、追加の薬物は、既存の技術を規準として使用して、治療的に有効な投与量で投与されるべきである。薬物は、単一の組成物に入れて投与することも、順次投与することもできる。

20

【0207】

本発明の方法に使用するためのGCRAペプチドの投与量レベルは、典型的には、1日約0.01mg～約10,000mg、好ましくは1日約0.005mg～約1,000mgである。例えば、本発明の方法に使用するためのGCRAペプチドの有効量は、単位用量あたり0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、または60mgである。いくつかの好ましい態様では、本発明の方法に使用するためのGCRAペプチドの有効量は、単位用量あたり6.0mgである。いくつかの態様では、GCRAペプチドがSP-304（SEQ ID NO:1）、SP-333（SEQ ID NO:9）、またはそれらの誘導体もしくは類似体である場合、本発明の方法に使用するためのGCRAペプチドの有効量は、単位用量あたり1.0～60mg（例えば、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、または60mg）である。いくつかの態様では、GCRAペプチドが大腸菌STペプチド、リナクロチド（SEQ ID NO:55）またはその誘導体もしくは類似体である場合、本発明の方法に使用するためのGCRAペプチドの有効量は、単位用量あたり0.3～3.0mg（例えば、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、または3.0mg）である。単に例示的な一態様では、GCRAペプチドは、手技（例えば、結腸鏡検査、手術など）の前日に1または2回、手技の当日であるが手技の前に1または2回与えられる。いくつかの態様では、結腸、直腸もしくは肛門、または腹部の他の場所に診断手技、治療手技、または外科手技を行う前に、腸または結腸を洗浄または浄化するために有用な第2の薬剤が、GCRAペプチドの投与の前、同時、または後に投与される。適切な第2の薬剤は、本明細書に記載されている（例えば、浸透圧性結腸下剤；L-

30

40

50

グルコース、ルビプロストン（Amitiza）、プルカロプリド；またはcGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤）。いくつかの局面では、GCRアゴニストが第2の薬剤と相乗的に作用するので、第2の薬剤は、腸および結腸を洗浄または浄化するための標準用量未満で投与される。第2の薬剤の投与量は、医師によって決定されることができる。例えば、L-グルコースの量は、単位用量20g～200g、好ましくは単位用量24g～48gである。単回または分割用量のいずれかで与えられる1日用量mg/kgに基づき、投与量は、典型的には約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。

【0208】

いくつかの態様では、分割用量は、手技前に合計2～6回、好ましくは手技前に2～4回、なおもより好ましくは、手技前に2～3回投与されることができる。用量は、その医学的狀態に対して所望の制御を得るために十分に有効な即時放出形態または徐放形態であることができる。

10

【0209】

本発明の組み合わせおよび組成物を用いて腸または結腸を手技前に洗浄または浄化するための投与計画は、多様な要因に応じて選択される。これらの要因には、非限定的に、対象のタイプ、年齢、体重、性別、食餌、および医学的狀態、投与経路、採用された特定の第2の薬剤の活性、有効性、薬物動態、および毒性学的プロファイルなどの薬理学的配慮、薬物送達系が利用されるかどうかが含まれる。したがって、実際に採用される投与計画は、広く変動する場合があります、したがって上に示された好ましい投与計画から逸脱することがある。

20

【実施例】

【0210】

実施例1. 成人における結腸鏡検査前に結腸を洗浄するためのSUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitに対する補助剤としての経口SP-333の安全性、忍容性、および有効性を評価するための第I相単回投与パイロット臨床試験

【0211】

（表9）プロトコルの概要

試験の標題	成人における結腸鏡検査前に結腸を洗浄するためのSUPREP（登録商標）腸プレップキットに対する補助剤としての経口SP-333の安全性、忍容性および有効性を評価するための第I相単回投与パイロット臨床試験
目的	主目的： 本試験の主要評価項目は、試験責任者によって決定された腸前処置の成功である（腸前処置は、治験責任者によって「優」、「良」、「可」または「不可」と等級付けされる）。 副次的目的： 結腸鏡検査前に結腸を洗浄するためのSUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitに対する補助剤として与えられた場合のSP-333の安全性および忍容性。
方法	非盲検探索的単回投与試験
患者数および母集団	結腸鏡検査を受けることが予定された成人男女患者約10人
試験薬	経口投与用SP-333 6.0mg錠。
処置	患者は予定された結腸鏡検査前の晩にSP-333 6mg錠1個を服用する。
試験デザイン	これは、第I相探索的非盲検単回投与単一施設試験である。
評価基準： 有効性および安全性	主要有効性評価項目：有効性は、試験母集団（試験薬を服用し、結腸鏡検査が開始され、かつ結腸鏡検査手技の開始を阻止する有害事象を有さなかった患者として定義される）についての全体としての腸前処置の成功または失敗の二択のアウトカムに基づき評価される。腸前処置の成功率を記載し、正式な仮説検定は行わない。 探索的評価項目 本試験についての探索的評価項目は： ・ 治験責任者によって決定された、手技中の可視化を改善するために必要な手技中の水の体積、および ・ 治験責任者によって決定されたような、盲腸に達し、右結腸および盲腸の完全な可視化が可能な手技の比率 安全性は、処置下で発現した有害事象（TEAE）、中止に至る有害事象、および重篤な有害事象（SAE）の記述的要約によって評価される。
データ解析	有効性の解析 被験母集団について腸前処置の成功率を記載し、正式な仮説検定は行わない。 安全性データ 安全性解析データセットは、試験薬を少なくとも1回服用する全ての無作為化対象を含む。処置下で発現した有害事象、有害事象による中止、重篤な有害事象の発生率および併用薬を各患者について列挙し、処置群毎に要約する。

10

20

30

40

50

【0212】

試験の全体デザイン

上に概説した本臨床試験は、標準的な結腸鏡検査前の腸前処置であるSUPREP（登録商標）Bowel Prep Kit（Braintree Laboratories, Braintree, MA 02185, USA）と同時に与えられた場合のSP-333単回経口用量6mgの効果の評価するために計画された。試験責任者は、非常に経験豊かな胃腸科医であり、全ての試験活動を監督し、自分のいつもの日課で全ての結腸鏡検査を行った。

【0213】

SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kit（FDA承認済み分割用量方式）

SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitは、承認済みで、かつ成人における結腸鏡検査用前処置としての結腸の洗浄に適応される浸透圧性緩下薬である。（標準的な臨床診療に従っ

てSUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitに付属の投薬解説書を患者に配布したことに留意されたい）。

【0214】

SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitおよび試験薬の投与のための患者向け説明：

結腸鏡検査前の晩、およそ午後6時

1. 腸前処置キットの最初のボトルの服用を開始する約30分前に試験薬を服用する。
2. 試験製剤の6オンスボトルを取り出し、提供されたミキシングカップに中身を全て注ぐ。カップの表示線（16オンス）まで冷水を満たし、カップの溶液全てを飲む。
3. その後1時間かけて16オンスグラス2杯分の水を飲む。ミキシングカップの表示線（16オンス）まで水を満たし、グラスの中身全てを飲む。

10

【0215】

結腸鏡検査の朝

結腸鏡検査の少なくとも3時間前：

1. 試験製剤の2個目の6オンスボトルを取り出し、提供されたミキシングカップに中身を全て注ぐ。カップの表示線（16オンス）まで冷水を満たし、カップの溶液全てを飲む。
2. その後1時間かけて16オンスグラス2杯分の水を飲む。ミキシングカップの表示線（16オンス）まで水を満たし、グラスの中身全てを飲む。

患者は、結腸鏡検査の少なくとも2時間前にこの溶液および追加の水を飲み干さなければならない。

【0216】

20

緒言

背景

結腸鏡医は、現在利用可能な手技前の結腸洗浄前処置を、患者の50%でしか「優」（すなわち、残留している固形物および液体の体積が小さく、改善された可視化が可能）と等級付けしていない。特に右結腸「従来よりポリープおよび平坦病変の見逃し率が高い区域」の最適な可視化をもたらす前処置の比率が増加することは、結腸鏡検査の臨床アウトカムの向上に役立つであろう。

【0217】

経口投与されたGC-Cアゴニストは、慢性特発性便秘の患者および便秘を伴う過敏性腸症候群の患者において便通頻度を増加させ、便の硬さを改善することが示されている。経口的に送達されたGC-C受容体アゴニストに対する正常な生理学的応答は、近位小腸内腔への水輸送の増加であり、水分含量の増加は、これらの患者において正常化された硬さを有する便通の頻度を高める。

30

【0218】

SP-333の作用機序

SP-333は、いくつかのインビトロおよびインビボ薬理学試験で腸GC-C受容体の強力なアゴニストであると実証された新規な治験医薬品であり、現在第II相臨床開発中である。SP-333は、ナトリウム利尿ペプチドであるウログアニリン（グアニリンファミリーの腸管ペプチドのメンバーである）の作用を模倣するように設計された合成ヘキサデカペプチドである。ウログアニリンおよびグアニリンは、GI粘膜の内側を覆っている上皮細胞の内腔表面に発現されるヒトGC-C受容体に対する内因性アゴニストであり；この天然型GIホルモンは、環状グアノシンーリン酸（cGMP）の細胞内産生を刺激し、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）の活性化を招き、それによって腸内腔への水輸送をもたらす。

40

【0219】

臨床経験

SP-333を用いた2つの第I相臨床試験がこれまでに完了し、OICでの第II相試験が進行中である。健康な対象64人で行われた第I相漸増単回経口投与試験では、以下のSP-333用量が検査された：0.1、0.3、1、3、10、20、30、および60mg。全体的に、SP-333は安全で忍容性良好であった。下痢は最もよく見られる有害事象であり、概して用量依存性であり、閾値用量は1mgであった。下痢の開始までの時間は不定であったが、用量が増加するほど4

50

時間から2時間以下に減少する傾向にあった。水様の便通を有する対象の人数は、6人中0人（＜3mg）から2人（3、10、および20mg）を経て、6人中4人（30mg）まで増加した。これらの発症の大部分は軽度であり、1回の発生であり、緊急性および場合により軽度の痙攣と関連した。SAEはなかった。臨床検査の結果、ECGまたはバイタルサインに臨床的に意味のある変化は観測されず、重篤な有害事象は報告されなかった。

【0220】

第I相漸増反復投与試験では、対象89人がSP-333を1日用量0.3、1、3、10、および30mgで14日間、またはSP-333 60mgを7日間投与された。最大耐用量は30mgであり、SP-333 60mgを投与された患者7人中2例の大便秘結または漏便があったため、60mgは不耐性用量と見なした。SP-333は、本試験期間では概して安全で忍容性良好であり、SP-333が任意の用量レベルで投与されたときに、血液学的、臨床化学的、または尿検査のパラメーターに臨床的に意味のある変化はなく、バイタルサインまたはECGパラメーターに臨床的に意味のある変化はなかった。軽度または中等度の強度の胃腸管障害（主に下痢および便秘切迫）がTEAE（処置により発現した有害事象）として最もよく報告された。臨床検査の結果、ECGまたはバイタルサインに臨床的に意味のある変化は観測されず、重篤な有害事象（SAE）を経験した対象はおらず、TEAEのせいで試験を中止した対象はいなかった。

【0221】

第I相薬物動態サンプリングにより、経口用量＜10mg後にSP-333の検出可能な（定量限界＝1ng/mL）全身吸収は示されなかった。したがって、SP-333 6mgの単回経口投与が何らかの全身曝露を招く見込みは非常に低い。

【0222】

SP-333の利用可能な薬理学的性質、毒性学的性質、薬物代謝、臨床試験データ、および有害事象プロファイルに関する詳細な情報は、試験責任者のパンフレットに見出すことができる。

【0223】

総合すると、SP-333は、腸内の水分含量を生理的に増加させることによって結腸鏡検査前に腸内容物のより良好な排泄を促進することにより、現在の腸洗浄方式の有効性を高めるために理想的な薬剤である。

【0224】

理論的根拠および目的

結腸直腸ガン（CRC）は、ガン死の主な原因である。米国においてCRCを発生する生涯リスクは6%に迫っており、罹患者のほぼ半分がこの疾患のせいで死亡する。その検出のためのスクリーニング手技の有用性にかかわらず、CRCは、罹患および死亡の主な原因である。S状結腸鏡検査、結腸鏡検査、およびX線検査などの、CRCについてのスクリーニング手技では、結腸が完全に浄化および洗浄されることが重要である。特に、可能な限り多量の糞便物質および液体が結腸から除去されて腸粘膜の十分な可視化が可能になることが不可欠である。さらに、もしも計画された診断手技が、予想外の病理学的所見（例えば、除去を要する腺腫性ポリープ）によって治療手技になるならば、残留する糞便物質および液体の存在が最小限であるときに治療的介入の実施の容易さおよび全体的な成功は高まる。

【0225】

主目的：

本試験の主目的は、SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitを単独で用いた試験責任者の以前の腸前処置の成功経験に比べて、SP-333 6mgとSUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitの併用による腸前処置の成功を評価することであった。

【0226】

副次的目的：

本試験の副次的目的は、結腸鏡検査前の腸洗浄のためのSUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitの補助剤として使用した場合のSP-333 6mgの全体的な安全性および忍容性を評価することであった。

【0227】

10

20

30

40

50

探索的目的：

本試験の探索的目的は、SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitを単独で用いた試験責任者の以前の経験に比べて、SP-333 6mgとSUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitを併用した場合の、可視化を向上するために必要な手技中の水の体積、ならびに盲腸に到達して右結腸および盲腸の完全な可視化が可能な手技の比率を評価することであった。

【0228】

選択された用量に関する理論的根拠

この試験のための用量選択は、SP-333の経口1日用量6mgが、健康な志願者において軽度の緊急性で自己限定性の下痢（水様便）を生じさせることが見出された第I相試験の結果に基づいた。注目すべきさらなるAEは観測されなかった。

10

【0229】

有効性評価項目

主要評価項目

本試験の主要評価項目は、試験責任者によって決定された腸前処置の成功であった（腸前処置は、治験責任者によって「優」、「良」、「可」、または「不可」と等級付けされる）。腸前処置の成功は、試験責任者によって「優」または「良」のいずれかに等級付けされた腸洗浄として定義される（表10参照）。

【0230】

（表10）腸前処置の評価

スコア	等級	説明
1	不可	大量の便残留、 追加の洗浄が必要
2	可	完全に信頼できる検査を妨げるのに 十分な便または液体
3	良	検査を妨害しない 少量の便または液体
4	優	わずかに付着した便/液体のみ

20

30

【0231】

副次的評価項目

本試験に関する副次的評価項目は、

- ・ 処置により発現した有害事象の頻度
- ・ 重篤な有害事象（SAE）の頻度

であった。

【0232】

探索的評価項目

本試験に関する探索的評価項目は、

- ・ 試験責任者によって決定された、手技中の可視化の向上に必要な、手技中の水の体積；ならびに
- ・ 試験責任者によって決定された、盲腸に到達して右結腸および盲腸の完全な可視化を可能にする手技の比率

であった。

【0233】

安全性評価項目

- ・ 処置により発現した有害事象の頻度

50

- ・ SAEの頻度
- ・ 有害事象により結腸鏡検査を開始できなかった患者の数。

【0234】

計画された標本サイズおよび試験施設数

日常的な診断用結腸鏡検査を必要とする患者約10人を、試験責任者がその診療から採用した。

【0235】

試験期間

結腸鏡検査手技のためのインフォームドコンセントを得たのと同時に、患者は試験に同意した。同意に成功し、採用された各患者は、結腸鏡検査の前の晩に、SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitの最初のボトルを摂取する約30分前にSP-333 6mgの単回投与を受けた（上記「SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitのための患者向け説明」という標題の節を参照されたい）。

【0236】

試験集団

試験集団は、日常的に受け入れられている適応のための結腸鏡検査を受ける男女外来患者から構成された。

【0237】

適格基準

患者が以下の基準の全てに適合する場合にのみ、試験に組み入れられた：

1. 日常的なスクリーニング、ポリープまたは腫瘍の病歴、直腸出血、他の胃腸管出血、腹痛、原因不明の下痢または便秘、原因不明の貧血、炎症性腸疾患、内視鏡的超音波検査の異常またはバリウム浣腸結果の評価を非限定的に含む、日常的に受け入れられている適応のための結腸鏡検査を受ける男女外来患者。

2. 少なくとも年齢18歳。

3. 妊娠の可能性がある女性、および妊娠の可能性がある女性をパートナーとする男性は、許容できる形態の受胎調節（ホルモン受胎調節、IUD、ダブルバリア法、デポー避妊薬、禁欲、または配偶者の精管切除）を用いていること。禁欲を実行している対象は、もしも試験期間中に性的に活発になったならば、許容できる形態の受胎調節を用いることに同意しなければならない。

薬理学的避妊方法は、来診1回目の前の少なくとも1ヶ月間不変でなければならない。

4. 妊娠の可能性がある女性、結腸鏡検査の48時間以内に尿妊娠検査が陰性でなければならない。

5. 試験責任者の判断において、対象は、試験に参加するというインフォームドコンセントを与えるのに精神的に適格である。

【0238】

排除基準

以下の基準のいずれかに適合する対象は、試験から排除された：

1. イレウス、重症潰瘍性大腸炎、消化管閉塞、胃内容停滞、腸穿孔、中毒性大腸炎、または巨大結腸症が分かっているか、または疑われる対象。

2. 以前に胃腸管手術を受けた対象（例えば、人工肛門造設術、結腸切除術、胃バイパス、胃ステープリング）。以前の胃腸管手術の意義に関するいかなる質問もSynergy Pharmaceuticals Inc.に対して行われるべきである。

3. 主任試験責任者の意見において、結腸鏡検査に関して過度の医学的リスクにさらされるおそれのある、制御されていない臨床的に重大な既存の病状を有する対象；例えば、非限定的に以下が含まれる：

a. チャイルド・ピュー（Child-Pugh）分類グレードBまたはCの慢性肝不全

b. 腎不全

c. 予定された結腸鏡検査前3ヶ月以内の異常で臨床的に有意なECG所見

d. 現在のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類グレードIIIまたはIVのうっ血性

10

20

30

40

50

心不全の病歴。

4. 誤嚥の素因になる意識障害を有する対象。
5. 異物除去および減圧のために結腸鏡検査を受ける対象。
6. 妊娠または泌乳している対象。
7. 妊娠検査を拒絶する、妊娠の可能性がある対象。
8. 試験責任者の意見では、試験手技に従えないことを含む、任意の理由から試験に含めるべきではない対象。
9. 過去30日以内に、外科、薬物、またはデバイスの治験に参加した対象。
10. SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitの完了前に同意を中止した対象。

【0239】

食餌制限

対象は、結腸鏡検査前日に軽い朝食を食べてもよく、続いて翌日に結腸鏡検査が完了するまで清澄液を摂取してもよい。許容される清澄液の例は、

- ・ 水
- ・ リンゴ、オレンジ、白ぶどう、またはホワイトクランベリーを含む、濾過した果汁（果肉なし）
- ・ ライムエードまたはレモネード
- ・ ゲータレード／パワーエイド
- ・ ジンジャエール
- ・ コーヒーまたは茶（乳製品または非乳製品のいかなるクリームも使ってはならない）
- ・ チキンブロス
- ・ フルーツもトッピングも加えていないゼラチンデザート

注：紫／赤色液体、乳飲料およびアルコール飲料は禁止。

【0240】

評価変数および評価方法

人口統計

人口統計は、スクリーニングで評価した。

【0241】

患者の人口統計

患者の人口統計は、

- ・ スクリーニング時の年齢（誕生日）
- ・ 民族
- ・ 性別（性）

から構成される。人口統計学的特徴の記述的要約を提供した。

【0242】

有効性変数

試験母集団（試験薬を服用し、結腸鏡検査が開始され、結腸鏡検査手技の開始を阻止する有害事象を有さなかった患者と定義される）についての腸前処置全体の成功または失敗の二択のアウトカムに基づいて有効性を評価した。腸前処置の成功率を記載し、正式な仮説検定は行わなかった。

【0243】

可視化改善のために必要な手技中の水の体積、結腸鏡の基部の挿入深さ、ならびに右結腸および盲腸が完全に可視化されたか否かを結腸鏡検査手技記録に記録した。

【0244】

安全性変数

インフォームドコンセントの時点から試験終了まで、全ての有害事象を収集した；SAEの報告期間は、結腸鏡検査の完了の約30日後に終了した。

【0245】

処置により発現した有害事象を、基本語、重症度、および処置との関係によって記述的

10

20

30

40

50

に提示した。

【0246】

来院による手順

来院1：スクリーニング

1. 全ての結腸鏡検査前手技は、試験責任者によって重要および必要と決定された結腸鏡検査前評価基準に従って行った。
2. SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitの適正な使用を、試験責任者の日常作業に従って説明した。
3. 結腸鏡検査についてのインフォームドコンセントを得た。
4. 結腸鏡検査についてのインフォームドコンセントを得た後に、
 - a. SP-333試験およびその目的を説明し、対象が有し得る任意の質問をさせた。
 - b. 試験についてのインフォームドコンセントを得た。
5. 結腸鏡検査の前の晩に、SUPREP（登録商標）Bowel Prep Kitの最初のボトルの服用を開始する約30分前に試験医薬を服用するよう患者に指示した。

10

【0247】

来院2（結腸鏡検査の日）

来院2（結腸鏡検査の日）

1. 患者が手技を受けるために到着したとき、試験薬が適正なタイミングで服用されたことを確認し、標準的な日常作業に従って結腸鏡検査を実施する妥当性の継続について患者を評価した。
2. 結腸鏡検査記録が下に概説された全ての情報を含むことを確実にした。

20

【0248】

結腸鏡検査手技記録に記録された試験データ

以下のデータを収集し、結腸鏡検査手技記録に記録した：

- 1) 結腸鏡検査の開始時間
- 2) 結腸鏡検査の完了時間
- 3) 可視化を向上するために使用された水の体積
- 4) アフタ性潰瘍の存在/不在および特徴付け
- 5) 虚血性大腸炎の存在/不在および特徴付け
- 6) 確認されたポリープの数および生検後の特徴付け
- 7) 確認された平坦病変の数および生検後の特徴付け。

30

【0249】

薬剤使用記録

試験責任者または適格な被指名人は、治験依頼者（または被指名人）によって発送された試験医薬の受領および受領日の正確な記録を保管した。加えて、各患者に分配された量および分配された日付を含む、患者に分配された試験薬の正確な記録は、試験責任者または適格な被指名人によって保存された。

【0250】

有害事象の評価、報告、記録、および追跡調査

有害事象の定義および報告

40

試験の来院の度にTEAEについて被験患者のモニタリング及び質問を行った。有害事象（AE）は、検討された薬物が関係するか否かにかかわらず、ヒトにおける薬物の使用に関連する好ましくない任意の医療上の出来事である。したがって、AEは、（治験）医薬品の使用に時間的に関連する、任意の不都合で意図されない徴候（臨床的に意義のある異常な検査所見を含む）、症状、または疾患である可能性がある。全ての来院で現場スタッフは、前処置中およびその後に経験したいかなる問題も対象に質問した。結腸鏡検査および生検の所見は、試験責任者によって前処置または結腸鏡検査手技に関係すると見なされない限り、有害事象と見なされない。有害事象の収集は、患者が試験に参加するインフォームドコンセントを与えたときに開始し、結腸鏡検査の完了と共に終了した。有害事象を試験責任者に直ちに報告するよう対象に指示した。試験責任者は、報告日/時間、開始日/時間、

50

有害事象の説明、有害事象の重症度、事象の処置に関してとった行動、試験参加に関してとった行動、有害事象の持続時間、および試験責任者による有害事象と被験処置との関係の評価を記録した。試験責任者は、以下の分類を用いて各有害事象の重症度を評価した。

【0251】

グレード	重症度	説明
1	軽度	ほとんど目立たない、機能に影響なし 通常の活動に制限を及ぼさない
2	中等度	参加者を不快にする、機能に影響する 通常の活動にいくらか制限を及ぼす
3	重度	強い不快感、処置が必要、重症および望ましくない、 通常の活動を実施不能にする
4	生命を脅かす	差し迫った死亡リスク、生命を脅かすまたは身体障害 (重篤な有害事象として報告しなければならない)
5	致命的	参加者の死亡を引き起こす (重篤な有害事象として報告しなければならない)

10

20

【0252】

試験責任者は、以下の分類を用いて各有害事象の試験薬との関係性を評価した。

因果関係の分類:	説明
関係なし (UNRELATED)	因果関係の証拠は全くない。
可能性小 (POSSIBLE)	因果関係を示唆するいくらかの証拠がある (例えば、事象が被験医薬の投与後の合理的な時間内に起こった)。 しかし、他の要因の影響が事象の原因となった可能性がある (例えば、対象の臨床状態、他の付随する事象)。
可能性大 (PROBABLE)	因果関係を示唆する証拠があり、 他の要因の影響がありそうにない。
明確に関係あり (DEFINITE)	因果関係を示唆する明白な証拠があり、 他の可能性のある要因は除外することができる。

30

【0253】

有害事象の評価

重篤な有害事象 (SAE) は、以下のアウトカムの少なくとも1つをもたらす、好ましくない任意の医療上の出来事である：

- ・ 死亡に至る
- ・ 生命を脅かす
- ・ 患者の入院または既に入院している場合は入院の延長が必要
- ・ 通常の生活機能を行う能力の永続的もしくは重大な不能または実質的な崩壊
- ・ 先天異常／出生時欠損である
- ・ 永久的障害または損傷を防止するために医学的または外科的介入が必要。

40

【0254】

統計的方法

50

本試験の主、副次的、安全性、および探索的評価項目の記述的要約以外に解析は実施しなかった。

【0255】

結果

合計9人の患者が、試験プロトコールに従ってSP-333を服用し、試験を完了した。全ての患者は、SP-333と標準的な結腸鏡検査前処置との組み合わせに非常に良好な耐容性を示した。

【0256】

患者9人に対して同じ胃腸科医が全ての結腸鏡検査を行った。当該胃腸科医は、標準的結腸鏡検査洗浄前処置にSP-333を追加することが、結腸全体のより良好な可視化を可能にしたことを観察し、手技が安全で、成功したことを確認した。以前に結腸鏡検査を受けたことのある対象は、結腸洗浄前処置と一緒にSP-333を服用することが、SP-333なしの以前の結腸洗浄前処置よりも前処置をずっと容易にしたと結論付けた。

【配列表】

2019123729000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月12日(2019.4.12)

【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】

本明細書に記載の発明。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

[本発明1001]

結腸洗浄を必要とする対象にSEQ ID NO:1~346のいずれか1つの配列から本質的になるグアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト (GCRA) ペプチドの有効量を投与する工程を含む、結腸洗浄方法。

[本発明1002]

前記ペプチドが、SEQ ID NO:1、9、55、または56である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記ペプチドが、二環性であって、SEQ ID NO:1~54、99~241、および253~346のいずれか1つの配列から本質的になる、本発明1001の方法。

[本発明1004]

浸透圧性結腸下剤の有効量を前記対象に投与する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記浸透圧性結腸下剤がクエン酸マグネシウムである、本発明1003の方法。

[本発明1006]

前記浸透圧性結腸下剤がリン酸塩緩下薬である、本発明1003の方法。

[本発明1007]

L-グルコース、ルビプロストン (Amitiza)、プルカロプリド、慢性便秘治療剤、またはそれらの任意の組み合わせの有効量を前記対象に投与する工程をさらに含む、本発明10

01の方法。

[本発明1008]

前記L-グルコースの有効量が20g～200gの単位用量である、本発明1007の方法。

[本発明1009]

cGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤の有効量を前記対象に投与する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1010]

前記cGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤が、スルホン化スリンダク、ザプリナスト、モタピゾン、バルデナフィル、およびシルデナフィルからなる群より選択される、本発明1009の方法。

[本発明1011]

前記GCRAペプチドの有効量が、0.01mg～60mgの単位用量である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1012]

以下の混合物を含む、製剤：

a. SEQ ID NO:1～346のいずれか1つの配列から本質的になるGCRAペプチドでコーティングされた不活性担体を含む組成物であって、該ペプチドをpH5.0で放出する腸溶コーティングを含む、組成物；ならびに

b. SEQ ID NO:1～346のいずれか1つの配列から本質的になるGCRAペプチドでコーティングされた不活性担体を含む組成物であって、該ペプチドをpH6.0またはpH7.0で放出する腸溶コーティングを含む、組成物。

[本発明1013]

前記不活性担体が、マンニトール、ラクトース、微結晶セルロース、またはデンプンより選択される、本発明1012の製剤。

[本発明1014]

前記GCRAペプチドがSP-304 (SEQ ID NO:1) もしくはSP-333 (SEQ ID NO:9) またはそれらの誘導体もしくは類似体である場合、単位用量あたりのGCRAペプチドの量が1mg～60mgである、本発明1012の製剤。

[本発明1015]

前記GCRAペプチドが大腸菌 (E. coli) STペプチド、リナクロチド、またはそれらの誘導体もしくは類似体である場合、単位用量あたりのGCRAペプチドの量が0.3mg～3.0mgである、本発明1012の製剤。

[本発明1016]

結腸洗浄を必要とする対象に本発明1012～1015のいずれかの製剤を投与する工程を含む、結腸洗浄方法。

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であり、それらに包含される。

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 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 33/42 (2006.01)	A 6 1 K 33/42	
A 6 1 K 31/70 (2006.01)	A 6 1 K 31/70	
A 6 1 K 31/5585 (2006.01)	A 6 1 K 31/5585	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 K 7/08 (2006.01)	C 0 7 K 7/08	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 リフ デニス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ラグナ ビーチ ラグニパ 2
- (72)発明者 ジェイコブ ゲイリー エス.
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト エイティフォース ストリート 1
7 1 # 1 6 ジェイ
- (72)発明者 シャイルバーイ クンワー
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 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 グリフィン パトリック エイチ.
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニューヨーク ベネット アベニュー 1 4 3 アパートメン
ト 5 ジェイ

F ターム (参考) 4C076 AA45 DD38 DD67 EE31 EE38 FF25
4C084 AA02 AA03 BA01 BA09 BA18 BA26 CA59 NA14 ZA661 ZA662
ZA722 ZC202 ZC411 ZC412
4C086 AA01 AA02 BC21 BC41 CB05 CB06 CB08 DA06 EA01 GA02
GA04 GA07 HA19 MA02 MA04 NA14 ZA66 ZA72
4C206 AA01 AA02 DA34 JA19 MA02 MA04 NA14 ZA66 ZA72
4H045 AA10 AA30 BA16 BA17 BA32 DA50 EA20 EA34 FA10