(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-512399
(P2010-512399A)
(43)公表日　平成22年4月22日(2010.4.22)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02	ZNA	4C076
A61K 38/22	(2006.01)	A61K 37/24		4C084
A61K 9/19	(2006.01)	A61K 9/19		4H045
A61K 47/40	(2006.01)	A61K 47/40		
A61K 47/24	(2006.01)	A61K 47/24		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 59 頁）　最終頁に続く

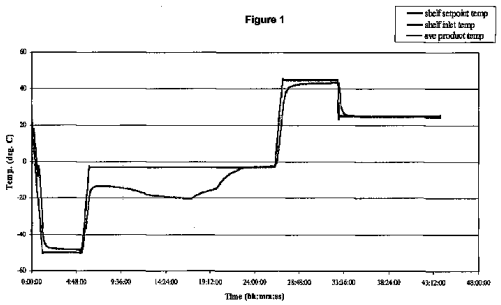
(21)出願番号　特願2009-541354 (P2009-541354)
(86)(22)出願日　平成19年12月11日 (2007.12.11)
(85)翻訳文提出日　平成21年6月11日 (2009.6.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/025382
(87)国際公開番号　WO2008/073448
(87)国際公開日　平成20年6月19日 (2008.6.19)
(31)優先権主張番号　60/874,647
(32)優先日　平成18年12月12日 (2006.12.12)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　598133654
アミリン・ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　92121，サンディエゴ，タウン　センター　ドライブ　9360
9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 USA
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬

最終頁に続く

(54)【発明の名称】医薬製剤及びその調製方法

(57)【要約】
具体的な実施形態では、本発明は、前凍結乾燥製剤、凍結乾燥組成物、再構成された製剤、それらを含有するキット、並びにそれらを調製、保存及び使用する方法に関する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ペプチド及び環状オリゴ糖、を含んでなる前凍結乾燥溶液であって、溶液中の固体成分の含量が少なくとも２０重量％であり、前記環状オリゴ糖が前記固体成分の少なくとも８０％を占める溶液。
【請求項２】
ペプチド、リン脂質、並びに、親水性部分及び親油性若しくは疎水性部分を有する分子、を含んでなる前凍結乾燥溶液であって、溶液中の固体成分の含量が少なくとも２０重量％であり、前記親水性部分及び親油性若しくは疎水部分を有する分子が、リン脂質を可溶化する量で存在する溶液。
【請求項３】
前記親水性部分及び親油性若しくは疎水部分を有する分子が、環状オリゴ糖を含んでなる、請求項２記載の溶液。
【請求項４】
前記ペプチドが生理活性ペプチドである、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項５】
前記ペプチドが血糖調節ペプチドである、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項６】
前記ペプチドが体重制御及び／又は食事制御ペプチドである、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項７】
前記ペプチドが、インクレチン、インクレチンアゴニスト、アミリン、アミリンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニンアゴニスト、レプチン、レプチンアゴニスト、ＰＹＹアンタゴニスト、グレリンアンタゴニスト、及びそれらの類縁体からなる群から選択される、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項８】
前記インクレチンが、エキセンディン、エキセンディン類縁体、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１類縁体、ＧＩＰ又はＧＩＰ類縁体である、請求項７記載の溶液。
【請求項９】
前記ペプチドが、他の生理活性ペプチドと融合又はコンジュゲートしている、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項１０】
塩化ベンザルコニウムでない防腐剤を含んでなり、前記ペプチドがエキセンディン又はエキセンディンの類縁体である、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項１１】
前記防腐剤がパラベンを含んでなる、請求項１０記載の溶液。
【請求項１２】
更にポリアミノ酸を含んでなる、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項１３】
前記環状オリゴ糖がシクロデキストリンである、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項１４】
凍結保護剤又は溶解保護剤を含まない、請求項１又は２記載の溶液。
【請求項１５】
前凍結乾燥溶液を含有する容器であって、前記溶液がペプチドを含んでなり、前記溶液中の固体成分の含量が少なくとも２０重量％であり、前記容器の内径に対する充填高さの比率が０．５０超である、容器。
【請求項１６】
被験者にペプチドを送達するための送達システム用途に適合している、請求項１５記載の容器。
【請求項１７】

スプレーキャップで封止されることができ、凍結乾燥の後に再構成された溶液の鼻腔内投与に用いられる、請求項１６記載の容器。

【請求項１８】

ペプチド製剤の調製方法であって、少なくとも２０重量％の含量の固体成分を含んで成る、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を準備するステップと、前記ペプチドを含有する前記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を準備するステップと、前記凍結乾燥されたペプチド組成物に最終的な量の水溶液を添加するステップと、を有してなり、前記前凍結乾燥溶液の充填体積が最終体積の４０％である方法。

【請求項１９】

凍結乾燥が、凍結サイクルと、第１の乾燥サイクルと、第２の乾燥サイクルとを有してなる、請求項１８記載の方法。

【請求項２０】

凍結乾燥が、アニーリング工程を有さない、請求項１８記載の方法。

【請求項２１】

前記第１の乾燥サイクルが、溶液中の固体成分中に最も多く含まれる成分のガラス転移温度以下の温度で実施される、請求項１８記載の方法。

【請求項２２】

前記溶液中の固体成分中に最も多く含まれる成分が、環状オリゴ糖を含んでなる、請求項２１記載の方法。

【請求項２３】

前記第２の乾燥サイクルが、２５℃超の温度で実施される、請求項１９記載の方法。

【請求項２４】

前記ペプチドが生理活性ペプチドであり、前記凍結乾燥されたペプチド組成物が、４℃超の温度で保存されたとき、６ヵ月超の期間にわたり、その生物学的活性が維持されている、請求項１８記載の方法。

【請求項２５】

凍結乾燥が、４８時間未満で実施される、請求項１８記載の方法。

【請求項２６】

凍結乾燥されたペプチド組成物の調製方法であって、少なくとも２０重量％の含量の固体成分を含んで成る、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を含有する容器を準備するステップと、前記ペプチドを含有する前記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を準備するステップと、を有してなり、前記容器の内径に対する前記前凍結乾燥溶液の充填高さの比率が０．５超である方法。

【請求項２７】

前記容器の内径に対する前記前凍結乾燥溶液の充填高さの比率が０．７５以上である、請求項２６記載の方法。

【請求項２８】

凍結乾燥されたペプチド組成物の調製方法であって、少なくとも２０重量％の含量の固体成分を含んで成り、更に前記固体成分に対して少なくとも８０％の環状オリゴ糖を含んでなる、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を準備するステップと、前記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を得るステップと、を有してなる方法。

【請求項２９】

凍結乾燥されたペプチド組成物の調製方法であって、少なくとも２０重量％の含量の固体成分を含んで成る、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を準備するステップと、前記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を得るステップと、を有してなり、凍結乾燥が４８時間未満で実施される方法。

【請求項３０】

生理活性ペプチドを保存する方法であって、請求項２６、２７、２８又は２９記載の方法に従い凍結乾燥されたペプチド組成物を調製するステップと、前記凍結乾燥されたペプチド組成物を少なくとも４８時間保存するステップとを有してなる方法。

【請求項３１】
前記凍結乾燥されたペプチド組成物が、少なくとも１ヶ月間保存される、請求項３０記載の方法。
【請求項３２】
前記凍結乾燥されたペプチド組成物が、少なくとも６ヵ月間保存される、請求項３０記載の方法。
【請求項３３】
前記凍結乾燥されたペプチド組成物が、１８℃超の温度で保存される、請求項３０から３２のいずれかの方法。
【請求項３４】
請求項１８記載の方法に従い調製されるペプチド製剤中のペプチドを投与するステップを有してなる、生理活性ペプチドにより治療可能な患者の治療方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、医薬製剤及びその調製方法の提供に関する。
【背景技術】
【０００２】
大多数のペプチド及びタンパク質は、水溶液中において長期間保存されたとき、活性を失う。冷蔵条件に置かれたときであっても、タンパク質及びペプチドの長期安定性は課題となりうる。ペプチド又はタンパク質を含有する医薬組成物を安定化させるため、凍結乾燥（製剤から９５％以上の水分を除去する凍結乾燥方法）が使用されている。
【０００３】
凍結乾燥は一般に、製剤を固体状にする凍結工程と、氷を真空下又は減圧により昇華させて除去する第１の乾燥工程と、残存する水を除去する第２の乾燥工程とを有してなる。上記プロセスにおける望ましい生成物は、長期間保存でき、また再構成により生物学的活性ペプチド又はタンパク質を容易に調製できる固体組成物である。
【０００４】
凍結工程の間、氷が核形成し、製剤溶液内で成長する。凍結により、タンパク質／ペプチドに損傷が生じ、かつ／または、タンパク質／ペプチド及び緩衝塩の濃度増加による凝集が生じうる。更に、緩衝塩の濃縮により、それら自身の沈殿が生じる。Ｅｃｋｈａｒｄｔ　ＢＭ，ら、Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．１９９１、８：１３６０－１３６４、並びにＶａｎ　ｄｅｎ　Ｂｅｒｇ　Ｌ及びＲｏｓｅ，Ｄ　Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．１９５９、８１：３１９－３２９を参照のこと。凍結工程の間に生じる事象は、上記第１及び第２の乾燥工程に影響を与える。例えば、氷晶形態は、第１の乾燥工程中に氷が昇華して形成された固体又は「ケーキ」の多孔性、並びに第２の乾燥工程後のケーキの最終的なコンシステンシー（均一性）に影響を及ぼしうる。
【０００５】
凍結保護剤及び溶解保護剤（ｌｙｏｐｒｏｔｅｃｔａｎｔ）は通常、凍結乾燥の前に製剤中に添加される。凍結保護剤は、凍結工程の間、タンパク質を安定化させるために添加され、また第１及び第２の乾燥工程の間、並びに長期保存の間において保護する機能を果たす。凍結保護剤の例としては、デキストラン、ポリエチレングリコール、糖類（例えばスクロース、グルコース、トレハロース及びラクトースなど）、界面活性成分（例えばポリソルベート）、並びに遊離アミノ酸（例えばグリシン、アルギニン及びセリン）が挙げられる。溶解保護剤は、第１及び第２の乾燥工程の間、安定化させるために添加される。溶解保護剤の例としては、ポリオール及び糖類（例えばスクロース及びトレハロース）が挙げられる。Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　ＪＦ，ら、Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．１９８６、２５０：５０５－５１２、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　ＪＦ及びＣｒｏｗｅ　ＪＨ　Ｃｒｙｏｂｉｏｌｏｇｙ　１９８８、２５：４５９－４７０、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　ＪＦ及びＣｒｏｗｅ　ＪＨ　Ｃｒｙｏｂｉｏｌｏｇｙ　１９８８、２５：２４４－２５５

、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ Ｊ Ｆ及びＣｒｏｗｅ ＪＨ Ｂｉｏｃｈｅｍ １９８９、２８：３９１６－３９２２、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ ＪＦら、Ｊ．Ｄｉａｒｙ Ｓｃｉ．１９９０、７３：３６２７－３６３６、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ ＪＦ，ら、Ａｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃｓ．１９９３、３０３：４５６－４６４、並びに、Ｐｒｅｓｔｒｅｌｓｋｉ ＳＪ，ら、Ａｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃｓ．１９９３、３０３，４６５－４７３を参照のこと。

【０００６】

特定の医薬組成物の場合、高い固体濃度が必要とされることもある。米国特許出願公開第２００４／０１８００５９号では、凍結乾燥生成物は通常５～１０％の固体含量であることを報告しているが、この限度を１２％の固体含量にまで増加させたことを開示している。より高い固体濃度（１０～２５％）に適合させるためには、より長い乾燥時間、凍結工程プロトコルの複雑化、及び／又は凍結乾燥溶液の表面積を増加させる必要性、並びにブドウ糖、マンニトール及びデキストランなどの物質の添加などが必要となりうる。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｃｈａｐｔｅｒ ８４，ｐ１４８３－１４８４，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄｉｔｏｒ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．１９９０を参照のこと。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

特定の実施形態では、本発明は、前凍結乾燥製剤、凍結乾燥製剤、及びそれを調製、保存、使用する方法の提供に関する。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

一実施形態では、本発明は、ペプチドと、環状オリゴ糖（例えばシクロデキストリン）とを含んでなる、前凍結乾燥溶液の提供に関し、上記の溶液は、少なくとも２０重量％の固体成分含量であり、かつ、上記の環状オリゴ糖は、上記の固体成分含量に対して少なくとも８０％である。

【０００９】

他の実施形態では、本発明は、ペプチドと、リン脂質と、親水性部分と親油性若しくは疎水性部分（例えば環状オリゴ糖（例えばシクロデキストリン））とを含んでなる分子と、を含んでなる前凍結乾燥溶液の提供に関する。１つの態様では、上記溶液は、少なくとも２０重量％の固体成分を含む。上記リン脂質は、固体成分の少なくとも２％（例えば重量０．４％）であり、親水性部分及び親油性若しくは疎水性部分を含んでなる上記分子は、リン脂質を可溶化させる量で存在する。

【００１０】

具体的な態様では、上記ペプチドは生理活性ペプチドである。例えば、上記ペプチドは血糖調節ペプチド又は体重制御及び／又は食事制御ペプチドであってもよい。１つの態様では、上記ペプチドは、インクレチン、アミリン、アミリン類縁体、カルシトニン、カルシトニン類縁体、レプチン、レプチン類縁体、ＰＹＹ、ＰＹＹ類縁体、グレリン及びグレリン類縁体からなる群から選択され、並びにそれらの組み合わせ、キメラ又はハイブリッドである。適切なインクレチンとしては、例えばエキセンディン（エキセンディン－３又はエキセンディン－４）、エキセンディン類縁体、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１類縁体、ＧＩＰ若しくはＧＩＰ類縁体、又はインクレチン若しくは非インクレチンの生物学的活性を提供するアミノ酸配列を含むそのキメラ若しくはハイブリッドなどが挙げられる。所望の治療的若しくは生物学的効果に応じて、上記類縁体には、対象となるペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストが包含されうる。

【００１１】

具体的な態様では、上記ペプチドは、別の生理活性ペプチドに融合又はコンジュゲート

し、及び／又は１つ以上の生物活性ペプチドに由来する領域を含む。例えば、上記ペプチドは、カルシトニンペプチド（又はカルシトニン類縁体）に融合又はコンジュゲートしたアミリンペプチド（又はアミリン類縁体）であってもよい。

【００１２】

１つの態様では、上記溶液は塩化ベンザルコニウムでない防腐剤を含んでなり、上記ペプチドはエキセンディン又はエキセンディン類縁体である。例えば、上記溶液は１つ以上のパラベンを含んでなってもよい。

【００１３】

別の態様では、上記溶液はポリアミノ酸を含んでなる。

【００１４】

更なる態様では、上記溶液は、凍結保護剤又は溶解保護剤を含まない。

【００１５】

更に他の実施形態では、本発明は前凍結乾燥溶液を含有する容器の提供に関する。上記溶液はペプチドを含んでなり、上記溶液は少なくとも２０重量％の固体成分含量であり、容器内径に対する充填高さの比率は０．５０超（例えば０．７５以上）である。

【００１６】

具体的な態様では、上記容器は、被験者にペプチドを送達するための送達システム用に適合される。例えば、１つの態様では、凍結乾燥の後、再構成された溶液を鼻腔内投与可能とするために、上記容器をスプレーキャップで封止することができる。

【００１７】

更なる実施形態では、本発明は、ペプチド製剤の調製方法の提供に関し、当該方法は、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を準備するステップであって、前凍結乾燥溶液が少なくとも２０重量％の固体成分含量であるステップと、ペプチドを含有する上記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を得るステップと、上記凍結乾燥されたペプチド組成物に、最終的な量の水溶液を添加するステップと、を有してなり、前凍結乾燥溶液の充填体積が、最終体積の４０％である。

【００１８】

１つの態様では、凍結乾燥プロセスは、凍結工程、第１の乾燥工程及び第２の乾燥工程とを有してなる。具体的な態様では、凍結乾燥工程は、アニーリングのステップを含まない。

【００１９】

１つの態様では、第１の乾燥サイクルは、上記溶液中の、固体成分中に最も多く含まれる成分のガラス転移温度以下の温度で実施される。例えば、第１の乾燥サイクルは、環状オリゴ糖のガラス転移温度以下の温度で実施することができる。

【００２０】

具体的な態様では、第２の乾燥サイクルは、２５℃超で実施される。

【００２１】

他の実施態様として、上記ペプチドは生理活性ペプチドであり、上記凍結乾燥されたペプチド組成物は４℃超（例えば２０℃超、例えば２５℃超）の温度で保存され、１ヵ月より長い期間（例えば６ヵ月以上、具体的な態様では少なくとも１年、少なくとも２年、あるいは少なくとも５年）生物学的活性が維持される。

【００２２】

１つの態様では、凍結乾燥は４８時間未満で実施される。

【００２３】

他の実施形態では、本発明は、凍結乾燥されたペプチド組成物の調製方法の提供に関し、当該方法は、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を含有する容器を準備するステップであって、前凍結乾燥溶液が少なくとも２０重量％の固体成分含量であるステップと、上記ペプチドを含有する上記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を得るステップと、を有してなり、容器内径に対する前凍結乾燥溶液の充填高さの比率が、０．５超（例えば０．７５以上）である。

【００２４】
更に他の実施形態では、本発明は、凍結乾燥されたペプチド組成物の調製方法の提供に関し、当該方法は、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を準備するステップであって、上記前凍結乾燥溶液が少なくとも２０重量％の固体成分を含んでなり、更に、上記固体成分の少なくとも８０％を占める環状オリゴ糖を含んでなるステップと、上記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を得るステップと、を有してなる。
【００２５】
更なる実施形態では、本発明は、凍結乾燥されたペプチド組成物の調製方法の提供に関し、当該方法は、ペプチドを含有する前凍結乾燥溶液を提供するステップであって、上記前凍結乾燥溶液が少なくとも２０重量％の固体成分を含んでなるステップと、上記前凍結乾燥溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥されたペプチド組成物を得るステップであって、凍結乾燥が４８時間未満で実施されるステップと、を有してなる。
【００２６】
特定の実施形態では、本発明はまた、生理活性ペプチドを保存する方法の提供に関する。１つの態様では、上記方法は、本願明細書に記載のいずれかの方法に従って凍結乾燥されたペプチド組成物を調製するステップと、当該凍結乾燥されたペプチド組成物を少なくとも４８時間（例えば少なくとも１ヵ月、少なくとも３ヵ月も又は少なくとも６ヵ月、少なくとも１年、少なくとも２年又は少なくとも５年）保存するステップを有してなる。具体的な態様では、上記凍結乾燥されたペプチド組成物は、１８℃超（例えば２０℃超、例えば約２５℃）温度で保存される。
【００２７】
本発明の幾つかの実施形態は、生理活性ペプチドによって治療されうる患者を治療する方法であって、本願明細書に記載されているいずれかの方法に従って調製されるペプチド製剤中のペプチドを投与することを有してなる方法の提供に関する。
【図面の簡単な説明】
【００２８】
【図１】本発明の一態様に係る凍結乾燥法を示す、凍結乾燥サイクルの図である。
【図２Ａ】図２Ａは、エクセナチド標準液と、エクセナチドを含有する再構成された製剤とを、含有量及び純度に関して比較した分析を示す。
【図２Ｂ】図２Ｂは、エクセナチド標準液と、エクセナチドを含有する再構成された製剤とを、含有量及び純度に関して比較した分析を示す。
【図３Ａ】図３Ａ及び３Ｂは、５℃及び２０℃の条件下、６ヵ月間にわたる、製剤中の含有量及び純度を示す。
【図３Ｂ】３Ｂは、５℃及び２０℃の条件下、６ヵ月間にわたる、製剤中の含有量及び純度を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２９】
以下に本発明をより詳細に記載するが、本発明は、記載されている具体的態様に限定されるものではなく、したがって、当然様々に変更させることができることを理解すべきである。また、本願明細書に用いられる用語は、具体的態様のみを記載するものに過ぎず、それらに限定されるものではないことを理解すべきである。むしろ、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲にのみ限定されるものである。
【００３０】
数値範囲が明記された場合、その範囲の上限値と下限値との間の、各々の値（特に明記しない限り小さい方の単位の小数第一位まで）、並びに明記された範囲内の他のあらゆる明記された若しくはそうでない値は、本発明の範囲内に含まれるものと解される。
【００３１】
これらの小さい範囲の上下の限度値は独立に、当該小さい範囲に含まれ、明記された範囲内で特に除外されない限り、本発明の範囲内に含まれる。明記された範囲が一方又は両方の限度値を含む場合、それらの含まれた限度の一方又は両方を除外する範囲もまた、本

発明に含まれる。

【００３２】

別段定義されない限り、本願明細書において用いられる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により理解されているものと同じ意味で用いられる。本願明細書に記載されているのと類似又は均等ないかなる方法及び材料も、本発明の実施又は試験において使用できるが、好適な方法及び材料を、本願明細書で記載する。

【００３３】

本願明細書に引用される全ての刊行物及び特許文献は、あたかも個々の刊行物又は特許文献が引用されたことが、具体的かつ個別的に示されているかのように、参照により本願明細書に援用され、また、それらを参照により本願明細書に援用することにより、当該刊行物における記載に関連する方法及び／又は組成物及び／又はペプチド配列が開示され、記載されるものとする。いかなる刊行の引用も、出願日の前における開示の事実を示すものであり、本発明が、従来の発明によってに対して先行することを承認するものであると解釈すべきでない。更に、記載されている公表日は、実際に公表された日付と異なることも考えられ、個別に確認することを要すると考えられる。

【００３４】

本願明細書及び添付の特許請求の範囲に用いられるように、単数形や「前記」などは、前後関係から明確に示されない限り、その指す物の複数形を包含するものとする。

【００３５】

更に、本発明は、あらゆる任意の要素を包含する形態及び除外する形態を包含し、また、ある特定の要素は任意であるというときには、当該要素が、特定の実施態様においては除外されうるというネガティブな限定をサポートすると解釈されうることに留意すべきである。

【００３６】

本発明の開示を読んだ当業者にとり自明であるように、本願明細書に記載され例示された個々の実施態様は、別々の特徴を有する場合もあり、それらは、本発明の範囲又は技術思想から逸脱することなく、容易に分離してもよく、又は他のいずれかの１つ以上の実施態様の特徴と組み合わせてもよい。同様に、記載されたいかなる方法も、記載されたイベントの順序において、又は理論的に可能な他のいかなる順序においても実施できる。

【００３７】

別段明確に定義されない限り、本願明細書において用いられる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されているのと同じ意味で用いられる。しかしながら、ある特定の要素については、明確性及び容易性のため、以下のとおり定義する。

【００３８】

定義：

「医薬製剤」という用語は、少なくとも１つの活性成分（例えばペプチドなど）を、当該活性成分が治療的に効果的である形態及び量で含有されている組成物のことを指す。医薬製剤は、１つ以上の薬理学的に許容できる賦形剤を含有してもよい。本明細書で使用する場合、「成分(ingredient)」は、「化合物」又は「成分(component)」と同義的に用いられる。

【００３９】

本明細書で使用する場合、「前凍結乾燥溶液」とは、少なくとも１つの活性成分（例えばペプチドなど）を含有する溶液であって、凍結乾燥でき、当該活性成分が治療的に効果的である形態及び量において再構成できる溶液のことを指す。具体的な態様では、前凍結乾燥溶液中の活性成分の濃度は、治療的に有効な濃度ではない。

【００４０】

「薬理学的に許容できる」賦形剤又は担体（ビヒクル、添加剤）とは、被験者の哺乳類に合理的に投与することにより、使用される活性成分を有効量で提供できる、それらの物質のことを指す。医薬用の「賦形剤」及び「担体」という用語は、本願明細書において同

義的に用いられる。

【００４１】

本明細書で使用する場合、「治療上有効量」とは、上記組成物中の、細胞、組織、系及び／又は被験者（ヒトを含む）において見られる生物反応を誘引する（限定されないが、治療及び／又は予防しようとする障害又は症状の１つ以上の徴候を、緩和及び／又は防止することを含む）活性化合物の量を意味する。本発明で使用する「（１つ以上の）徴候」という用語は、症状、疾患又は障害（前後関係から特に限定されない限り、以下総合して「症状」として本願明細書に記載する）のいかなる１つ以上の標識のことを指す。それらは、直接又は間接的に観察されることができ、限定されないが、障害若しくは症状、及び／又は障害若しくは症状の進行に関連した、１つ以上の生理学的反応及び／又は特定の生物学的指標の発現（例えば１つ以上のタンパク質、ペプチド、核酸、代謝産物、分子など）が挙げられる。

【００４２】

本発明で使用する「治療」とは全般的に、有益若しくは所望の結果（臨床結果など）を得る方法のことを指す。症状を「治療する」又は「和らげる」とは、当該症状の程度及び／又は望ましくない発症が低減され、及び／又は、当該症状を治療しない場合と比較して、進行のタイムコースが遅延され、又は長期化することを意味する。有益若しくは所望の結果とは、限定されないが、検出可能か否かにかかわらず、１つ以上の症状の緩和又は改善、症状の程度の低減、症状の安定化（すなわち悪化させないこと）、症状の進行の遅延又は緩徐化、症状の改善又は緩和、並びに緩解（部分的又は全体的）が挙げられる。「治療」とはまた、治療を受けなかった場合に予想される生存期間と比較し、生存期間を延長させることを意味することもある。更に、治療は必ずしも投与形態の１度の投与によって生じなくともよく、投与形態の一連の投与により生じるものであってもよい。すなわち、治療上有効量、緩和するのに十分な量、又は症状を治療するのに十分な量を、１回以上の投与形態において投与してもよい。

【００４３】

本発明の「経粘膜投与」、「経粘膜輸送」又はそれと同等な用語は、限定されないが、口腔粘膜、直腸粘膜、尿道粘膜、膣粘膜及び鼻粘膜、腸管粘膜及び気管支肺粘膜などの粘膜表面を透過させるあらゆる投与のことを指す。口腔粘膜投与には、バッカル、舌下及び歯茎経路での投与が含まれる。本発明では、ペプチドの経粘膜投与又は送達は、ペプチドを含有する製剤と粘膜表面とを接触させることによって実施されるが、それは、（例えば摂取などによる経口非経粘膜投与及び代謝の後に）血漿中にペプチドを循環させることを経て、粘膜組織に製剤を提供することを含まない。

【００４４】

用語「固体」とは全般的に、非液体状の、非ガス状の構造のことを指し、結晶質若しくは非結晶質の組成物、又は結晶質と非結晶質の材料の組合せが包含される。

【００４５】

「再構成時間」とは、凍結乾燥製剤を再水和させ、清澄な、粒子が存在しない溶液を調製するのに必要となる時間のことを指す。

【００４６】

組成物又は組成物中の成分の「ガラス転移温度」（T_g）とは、組成物／成分がガラス状態（例えば、分子の振動が行われるが、非常に遅い回転及び並進を示す）から液体状態に変化する際の温度のことを指す。上記組成物又は当該組成物の成分のT_gは、例えば示差走査熱量測定などの、当該技術分野で公知の方法を使用して測定できる。Ａｎｇｅｌｌ，ＣＡ．Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９９５、２６７：１９２４－１９３５、及びＷｏｌａｎｃｚｙ　ＪＰ．Ｃｒｙｏ－Ｌｅｔｔｅｒｓ　１９８９、１０：７３－７６を参照のこと。

【００４７】

本発明では、「安定な凍結乾燥製剤」とは、活性成分（例えば生理活性ペプチドなど）の物理的安定性、化学安定性及び／又は生物学的活性が、貯蔵後においても保持される製剤のことを指す。

【００４８】
「アミノ酸」又は「アミノ酸残基」という用語は、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸及び修飾されたアミノ酸残基のことを意味する。いかなるアミノ酸の構造も、立体異性形の形態をとることが可能である場合には、特段明記されない限り、一般的に又は具体的な表記により、Ｄ型及びＬ型立体異性体が包含される。天然のアミノ酸としては、アラニン（Ａｌａ）、アルギニン（Ａｒｇ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、システイン（Ｃｙｓ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、グリシン（Ｇｌｙ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、リシン（Ｌｙｓ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、プロリン（Ｐｒｏ）、セリン（Ｓｅｒ）、スレオニン（Ｔｈｒ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、チロシン（Ｔｙｒ）及びバリン（Ｖａｌ）が挙げられる。非天然のアミノ酸としては、限定されないが、ホモリシン、ホモアルギニン、ホモセリン、アゼチジンカルボン酸、２－アミノアジピン酸、３－アミノアジピン酸、β－アラニン、アミノプロピオン酸、２－アミノブタン酸、４－アミノブタン酸、６－アミノカプロン酸、２－アミノヘプタン酸、２－アミノイソブタン酸、３－アミノイソブタン酸、２－アミノピメリン酸、ｔｅｒｔ－ブチルグリシン、２、４－ジアミノイソブタン酸、デスモシン、２，２’－ジアミノピメリン酸、２，３－ジアミノプロピオン酸、Ｎ－エチルグリシン、Ｎ－エチルアスパラギン、ホモプロリン、ヒドロキシリシン、アロ－ヒドロキシリシン、３－ヒドロキシプロリン、４－ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アロ－イソロイシン、Ｎ－メチルアラニン、Ｎ－メチルグリシン、Ｎ－メチルイソロイシン、Ｎ－メチルペンチルグリシン、Ｎ－メチルバリン、ナフトアラニン、ノルバリン、ノルロイシン、オミチン、ペンチルグリシン、ピペコリン酸及びチオプロリンなどが挙げられる。修飾されたアミノ酸残基としては、それらのＮ末端アミノ基又はそれらの側鎖基が、化学的ブロックされたか、可逆的若しくは不可逆的に、又は化学的に修飾されたそれらが挙げられ、限定されないが、例えばＮメチル化されたＤ型及びＬ型のアミノ酸又は残基であり、側鎖の官能基は、化学的に修飾されることにより他の官能基となる。修飾されたアミノ酸としては、限定されないが例えば、メチオニンスルホキシド、メチオニンスルホン、アスパラギン酸－（β－メチルエステル）（アスパラギン酸が修飾されたアミノ酸）、Ｎ－エチルグリシン（グリシンが修飾されたアミノ酸）、又はアラニンカルボキサミド（アラニンが修飾されたアミノ酸）が挙げられる。組み込むことができる更なる残基は、Ｓａｎｄｂｅｒｇら、，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９８、４１：２４８１－９１に記載されている。具体的な態様では、非天然のアミノ酸を、プロテアーゼ切断部位（例えばＤＰＰ－Ｉｖの切断部位など）に含ませ、それにより切断に対してする抵抗性を付与することができる。

【００４９】
本明細書で使用する場合、「タンパク質」、「ポリペプチド」又は「ペプチド」には、５つ以上のアミノ酸を含んでなるあらゆる分子が包含される。タンパク質が、翻訳後修飾（例えばジスルフィド結合形成、糖鎖形成、リン酸エステル化又はオリゴマー形成）などの修飾を受けうることは公知である。すなわち、本願明細書の用語「タンパク質」又は「ペプチド」には、あらゆる生物学的若しくは非生物学的方法によって修飾されたあらゆるタンパク質又はペプチドが包含される。特定の態様では、本明細書で用いられる「ペプチド」は、約２００未満のアミノ酸残基、約１００未満のアミノ酸残基、又は約５０未満のアミノ酸残基を含んでなるポリマーのことを指す。全般的に、本明細書で用いられる「ペプチド」には、明確に定義されない限り、ポリアミノ酸は含まれない。また、全般的に、前後関係から特定されない限り、本願明細書の用語「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」は、本願明細書において同義的に用いられる。

【００５０】
「ポリアミノ酸」という用語は、特定のアミノ酸のあらゆるホモポリマー又はホモポリマーの混合物のことを指す。

【００５１】
本明細書で使用する「類縁体」とは、例えば、ベースとなる参照ペプチド（アミリン、

カルシトニン、ＰＰ、ＰＹＹ、ＧＬＰ－１、エキセンディンなど）にその配列が由来し、参照アミノ酸配列中に挿入、置換、伸長及び／又は欠失を有するペプチドを指し、例えばベースペプチドと少なくとも５０％又は５５％のアミノ酸配列同一性を有し、他のケースでは、例えばベースペプチドと少なくとも７０％、８０％、９０％又は９５％のアミノ酸配列同一性を有する。かかる類縁体は、保守的若しくは非保守的なアミノ酸置換（非天然のアミノ酸、並びにＬ型及びＤ型形態を含む）を含んでなってもよい。類縁体には、アゴニスト活性を有する化合物、及びアンタゴニスト活性を有する化合物が含まれる。本発明の「類縁体」とは、アミノ酸配列によって、親ペプチドと構造的に関連するが、目的の特性（生理活性、溶解性、タンパク質分解に対する抵抗性など）が親ペプチドと異なる生理活性ペプチド又はタンパク質のことを指す。特定の実施形態では、類縁体は、親のペプチドの生理活性の約１％～約１０，０００％、約１０％～約１０００％、約５０％～約５００％の活性を示す。

【００５２】

具体的なタイプの類縁体は、アミノ酸変異（例えばアミノ酸性の欠失、置換、付加及び修飾、並びに誘導体化）を有する。「欠失」とは、関連するペプチドにおける、１つ以上のアミノ酸残基の欠如のことを指す。

【００５３】

「付加」とは、関連するペプチドにおける、１つ以上のアミノ酸残基の追加のことを指す。ペプチドへの付加及び欠失は、アミノ末端、カルボキシ末端及び／又は内部で生じてもよい。

【００５４】

類縁体ペプチドでは、参照ペプチド中の、「必須ではない」アミノ酸残基が１つ以上変異していてもよい。本発明において、「必須ではない」アミノ酸残基とは、新規なアミノ酸配列中の、例えば、欠失又は置換により変更することができる残基であって、類縁体ペプチドの活性（例えばアゴニスト又はアンタゴニスト活性）を消失させるか又は実質的に低下させることがない残基のことを指す。特定の実施形態では、かかる類縁体は、ポリペプチドの活性を消失又は実質的に減少させることのない、１～１０又はそれ以上の非必須のアミノ酸残基の欠失、付加又は置換を有してもよい。１つの態様では、類縁体は、参照ペプチドに対する５０％超、５５％超又は６０％超のアミノ酸同一性を有する。１つの態様では、類縁体は、その参照ペプチドのアゴニストである。他の態様では、類縁体は、その参照ペプチドのアンタゴニストである。

【００５５】

「置換」とは、ペプチド中における、他の１つ以上のアミノ酸残基による、１つ以上のアミノ酸残基の置換のことを指す。類縁体は、複数の変更及び異なるタイプの変更などの、様々な変更の組合せを有してもよい。置換には、保存的アミノ酸置換が含まれる。「保守的なアミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が同様の側鎖又は同様の物理化学的性質（例えば静電的性質、水素結合、立体的性質、疎水的性質）を有するアミノ酸残基による置換のことを指す。上記アミノ酸は、天然でもよく、非天然でもよい。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、従来技術において公知である。これらのファミリーには、以下の側鎖を有するアミノ酸が包含される：塩基性側鎖（例えばリシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電の極性側鎖（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、メチオニン、システイン）、無極性側鎖（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン）、分岐側鎖（例えばスレオニン、バリン、イソロイシン）、芳香族側鎖（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）。

【００５６】

「誘導体」とは、そのアミノ酸側鎖、α－炭素原子、末端アミノ基又は末端カルボキシル酸基の１つ以上において、化学的修飾を有する、上記の参照ペプチド又は類縁体のことを指す。

【００５７】
「修飾」には、化学的部分を付加し、新規な結合を確立させ、並びに化学部分を除去することが含まれるが、これらに限定されない。アミノ酸側鎖の修飾としては、限定されないが、リシンの８－アミノ基のアシル化、アルギニン、ヒスチジン若しくはリシンのＮアルキル化、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸のカルボキシル酸基のアルキル化、並びにグルタミン又はアスパラギンの脱アミド化が挙げられる。末端アミノの修飾としては、デスアミノ基、Ｎ－低級アルキル基、Ｎ－ジ低級アルキル基及びＮ－アシル基による修飾が挙げられるが、これらに限定されない。末端アミノの修飾としては、デスアミノ基、Ｎ－低級アルキル基、Ｎ－ジ低級アルキル基及びＮ－アシル基（例えばアルキルアシル基、分岐アルキルアシル基、アルキルアリール－アシル基）による修飾が挙げられるが、これらに限定されない。末端カルボキシ基の修飾としては、アミド基、低級アルキルアミド基、ジアルキルアミド基、アリルアミド基、アルキルアリルアミド基及び低級アルキルエステルによる修飾が挙げられるが、これらに限定されない。低級アルキル基は、C_1－C_4アルキル基である。更に、１つ以上の側鎖又は末端基は、合成化学の当業者に公知の保護基により保護することができる。アミノ酸のα－炭素は、モノ－又はジメチル化されてもよい。具体的な態様では、修飾には、ジカルボン酸部分の付加、脂肪酸分子の付加、質量を増加させる分子（例えばポリエチレングリコール、アルブミン、ゼラチンなど）の付加、炭水化物（例えばデキストラン、サッカライド、シアル化サッカライド（例えばモノシアル化五糖）など）の付加、タンパク質分解（例えばＤＰＰ－ＩＶ酵素による）に対する感受性を改変するための部分の付加、免疫原性を改変するための部分の付加、抗体分子又はその断片の付加、ポリマーの付加、などが挙げられる。Ｆｅｒｇｕｓｏｎら、，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ－５７：２８５－３２０，１９８８）を参照のこと。

【００５８】
「同一性（％）」とは、公知の方法により決定できる。「同一性」は、特定の数理モデル又はコンピュータプログラム（すなわち「アルゴリズム」）により割り当てられるギャップ配列（存在する場合）を有する、２つ以上の小さい配列間の、マッチする部分のパーセンテージを表すものである。具体的な態様では、同一性は、２つの分子の間に配列情報を用いて直接比較することにより決定でき、その際当該配列を整列させ、整列させた２つの配列間でマッチする正確な数を計数し、短い配列長で除算し、得られる数値に１００を乗算することによって当該比較がなされる。容易に利用できるコンピュータプログラムを用いて、相同性及び同一性の解析の一助とすることができる。かかる技術は、Ｓｃｈｗａｒｔｚ、Ｒ．Ｍ．及びＤａｙｈｏｆｆ（Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，（Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ，ｅｄ．），１９７９，５（３）：３５３－３５８、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．，ＵＳＡ．において、Ｍ．Ｏ．）に記載されており、例えば、それはペプチド分析の場合、Ｓｍｉｔｈ及びＷａｔｅｒｍａｎの局所的相同アルゴリズム（Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．１９８１、２：４８２－４８９）に適合するＢｅｓｔｆｉｔプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｖｅｒｓｉｏｎ ８ ｆｏｒ Ｕｎｉｘ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐａｒｋ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．５３７１１）はまた、Ｓｍｉｔｈ及びＷａｔｅｒｍａｎ（上記）の局所的相同アルゴリズムを用いて、２つの配列の最高の類似性部分を探索するものである。これらのプログラムは、これらのプログラムの提供者により推奨されるデフォルトパラメータを用いて簡便に利用できる。他のプログラムも公知で、使用可能である（限定されないが、ＢＬＡＳＴＰなど。例えば以下のデフォルトパラメータを使用する：

ｇｅｎｅｔｉｃ ｃｏｄｅ（遺伝子コード）＝ｓｔａｎｄａｒｄ（標準）；
ｆｉｌｔｅｒ（フィルター）＝ｎｏｎｅ（なし）；
ｓｔｒａｎｄ（鎖）＝ｂｏｔｈ（両方）；
ｃｕｔｏｆｆ（カットオフ値）＝６０；

ｅｘｐｅｃｔ（期待値）＝１０；
Ｍａｔｒｉｘ（マトリックス）＝ＢＬＯＳＵＭ６２；
Ｄｅｓｃｒｉｐｔｉｏｎｓ（記載）＝５０　ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ（配列）；
ｓｏｒｔ　ｂｙ（並び順）＝ＨＩＧＨ　ＳＣＯＲＥ（ハイスコア）；
Ｄａｔａｂａｓｅｓ（データベース）＝ｎｏｎ－ｒｅｄｕｎｄａｎｔ（重複なし），ＧｅｎＢａｎｋ＋ＥＭＢＬ＋ＤＤＢＪ＋ＰＤＢ＋ＧｅｎＢａｎｋ　ＣＤＳ　ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎｓ＋Ｓｗｉｓｓ　ｐｒｏｔｅｉｎ＋Ｓｐｕｐｄａｔｅ＋ＰＩＲ）。
Ｋａｒｌｉｎ　Ｓ及びＡｌｔｓｃｈｕｌ　ＳＦ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ｏｆ　Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８７：２２６４－２２６８，１９９０、並びにＡｌｔｓｃｈｕｌ　ＳＦ，ら、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１９９７、２５：３３８９－３４０２を参照のこと。使用できる更なるパラメータとしては、以下のものが挙げられる：
Ａｌｇｏｒｉｔｈｍ（アルゴリズム）：Ｎｅｅｄｌｅｍａｎら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ，１９７０；４８：４４３－４５３　１９７０、
Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ　ｍａｔｒｉｘ（比較マトリックス）：ＢＬＯＳＵＭ　６２（Ｈｅｎｉｋｏｆｆら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１９９２；８９：１０９１５－１０９１９より）、
Ｇａｐ　Ｐｅｎａｌｔｙ（ギャップペナルティ）：１２，
Ｇａｐ　Ｌｅｎｇｔｈ　Ｐｅｎａｌｔｙ（ギャップ長ペナルティ）：４，
Ｔｈｒｅｓｈｏｌｄ　ｏｆ　Ｓｉｍｉｌａｒｉｔｙ（類似性の閾値）：０。
他の典型的なアルゴリズム、ｇａｐ　ｏｐｅｎｉｎｇ　ｐｅｎａｌｔｉｅｓ（ギャップ開きペナルティ）、ｇａｐ　ｅｘｔｅｎｓｉｏｎ　ｐｅｎａｌｔｉｅｓ（ギャップ伸長ペナルティ）、ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ　ｍａｔｒｉｃｅｓ（比較マトリックス）、ｔｈｒｅｓｈｏｌｄｓ　ｏｆ　ｓｉｍｉｌａｒｉｔｙ（類似性の閾値）などを使用してもよい（Ｐｒｏｇｒａｍ　Ｍａｎｕａｌ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｐａｃｋａｇｅ，Ｖｅｒｓｉｏｎ　９，Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ，１９９７に記載のものを含む）。それらの具体的な選択は、当業者にとり自明であり、例えば、当該比較が、所与の配列ペア間でのものであるか（その場合、ＧＡＰ又はＢｅｓｔＦｉｔが一般的に好適である）、又は、１つの配列と及び膨大なデータベースの配列との間のものであるか（その場合、ＦＡＳＴＡ又はＢＬＡＳＴＡが好適である）などの、具体的な比較の方法に依存する。

【００５９】

「アゴニスト」とは、参照ペプチドの生物学的活性を誘引する化合物のことを意味する。具体的な態様では、アゴニストは、当業者に公知の測定方法（例えば受容体結合／競合試験）により評価したとき、参照ペプチドより効果が大きいか、又は、参照ペプチドと比較し５桁以内の範囲で（正の又は負の）効果を発揮しうる。１つの態様では、アゴニストは、かかるアッセイにおいて、約１μＭ超の親和性、具体的な態様では約１～５ｎＭ超の親和性で結合する。アゴニストは、参照ペプチドと比較して強化された効力を保持するか若しくは示す参照ペプチドの断片であってもよく、及び／又は、参照ペプチドの類縁体であってもよい。

【００６０】

本発明では、「生理活性」の用語は、細胞、組織、系及び／又は被験者（ヒトを含む）において見られる生物反応を誘引する能力のことを指し、例えば、生理活性ペプチドがその一例であり、それは治療上有効量で投与できるものである。１つの態様では、生理活性ペプチドは、少なくとも１つのｉｎ　ｖｉｖｏのホルモン経路及び／又はシグナル伝達経路において、生物学的活性を示す。他の態様においては、アゴニストは、治療効果、範囲、活性期間、生理化学的性質及び／又はかかる生物学的活性に関する他の薬物動態特性を調節しうる。生物学的活性は、公知の標的受容体結合アッセイによって、又は生理学的指標をモニターする代謝的試験によって、及び／又は関連するバイオマーカーの測定により評価できる。

【００６１】

本発明では、「被験者」又は「患者」は、家畜（例えば食用の家畜及びコンパニオンア

ニマル）を含むあらゆる動物のことを指す。上記の用語にはまた、ヒトが含まれる。
【００６２】
本発明の「環状オリゴ糖」とは、（例えば（α－１，４）－結合を介して、）環状に結合した糖類のポリマーのことを指す（例えばシクロデキストリンなど）。
【００６３】
上記のように、特定の実施態様では、本発明は前凍結乾燥製剤、凍結乾燥製剤、並びにそれらの調製、保存及び使用方法の提供に関する。
【００６４】
１つの態様では、本発明に係る前凍結乾燥製剤は、少なくとも１つのペプチドを含有する。ペプチドとしては、限定されないが、以下のうちの１つ以上の生理活性ペプチドが挙げられる：アミリン、アドレノメデュリン（「ＡＤＭ」）、カルシトニン（「ＣＴ」）、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（「ＣＧＲＰ」）、インテルメジン（例えばＡＦＰ－６）、コレシストキニン（「ＣＣＫペプチド」（例えばＣＣＫ－４、ＣＣＫ－５、ＣＣＫ－８、ＣＣＫ－３３など）、レプチン、膵臓ペプチド（「ＰＰ」）、ペプチドＹＹ（「ＰＹＹ」）更に一般的にはインクレチン（例えばグルカゴン様ペプチド－１（「ＧＬＰ－１」）、グルカゴン様ペプチド２（「ＧＬＰ－２」）、エキセンディン（例えばエキセンディン－３又はエキセンディン－４））、胃抑制ペプチド（ＧＩＰ）、オキシントモジュリン（ＯＸＭ）、ナトリウム利尿ペプチド（例えばＡＮＰ、ＢＮＰ、ＣＮＰ又はウロジラチン）、ウロコルチンファミリーペプチド（例えばウロコルチンＩ、ＩＩ及びＩＩＩ、又はＵｃｎ－２及び－３）、ニューロメディンファミリーペプチド（例えばニューロメディンＵ又はそのスプライス型変異体）、セクレチン、ガストリン放出ペプチド／ボンベシン、グレリン、ソマトトロピン、インシュリン、並びにそれらの組み合わせ。上記ペプチドの配列組成は、ヒト型として発現させてもよく、又はその種変異体、類縁体（アゴニスト又はアンタゴニスト）、誘導体、修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型であってもよい。具体的な態様では、上記ペプチドのアンタゴニストは生物活性成分として有用であり、参照ペプチドのアンタゴニストであるペプチド類縁体もまた本発明の範囲内に包含される。例えば、上記ペプチドとしては、ＰＹＹアンタゴニスト又はグレリンなどが挙げられる。上記のように、特定の態様では、ペプチドは複数の参照ペプチドに由来する機能的ドメインを含むことができる。例えば、上記ペプチドは、単一の分子中にアミリン（又はアミリン類縁体）部分と、カルシトニン（又はカルシトニン類縁体）部分とを含んでもよく、上記アミリン部分とカルシトニン部分とを、アミド結合、又は非アミド結合を介して共有結合させることができる。１つの態様では、異なるペプチドに由来する複数の生物学的ドメインが組み合わされた上記ペプチドは、アミリンアゴニストである。
【００６５】
１つの態様では、製剤中に含まれる生理活性ペプチドは、アドレノメデュリン（ＡＤＭ）である。例えば、上記ペプチドは、Ｈｉｎｓｏｎら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ ２０００、２１（２）：１３ ８－１６７、及び国際公開第２００６０４２２４２号パンフレットにおいて開示されたものであってもよい。上記のように、製剤中に、ＡＤＭペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。
【００６６】
１つの態様では、上記生理活性ペプチドはカルシトニン（ＣＴ）である。例えば、上記ペプチドはヒトペプチドホルモンカルシトニン及びその種変異体（サケ カルシトニン（「ｓＣＴ」））を含んでなってもよい。Ｂｅｃｋｅｒ ＪＣＥＭ ２００４、８９（４）：１５１２－１５２５、Ｓｅｘｔｏｎ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １９９９、６：１０６７－１０９３、及び国際公開第２００６０４２２４２号パンフレットを参照のこと。製剤中に、カルシトニンペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。
【００６７】
他の態様においては、上記生理活性ペプチドはカルシトニン遺伝子関連ペプチド又は「

ＣＧＲＰ」（例えばヒトＣＧＲＰ又はその種変異体）である。Ｗｉｍａｌａｗａｎｓａ（Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．１９９７、１１（２－３）：１６７－２３９、及び国際公開第２００６０４２２４２号パンフレットを参照のこと。製剤中に、ＣＧＲＰペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。

【００６８】

更に他の態様においては、上記生理活性ペプチドはインテルメジン（例えばＡＦＰ－６又はその種変異体）である。例えば国際公開第２００６０４２２４２号パンフレットを参照のこと。製剤中に、インテルメジンペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。

【００６９】

更なる実施形態では、上記生理活性ペプチドはコレシストキニン又は「ＣＣＫ」（例えばヒトＣＣＫ（例えばＣＣＫ１－３３）又はその種変異体）であり、それは硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよい。１つの態様では、上記ＣＣＫペプチドはペンタガストリン（ＣＣＫ－５又はＣＣＫ（２９－３３））である。他の態様においては、ＣＣＫペプチドはＣＣＫ－４（ＣＣＫ（３０－３３））である。製剤は、ＣＣＫペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。例えば、ＣＣＫペプチドはＬｉｅｖｅｒｓｅら、，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１９９４、７１３：２６８－２７２、Ｃｒａｗｌｅｙ及びＣｏｒｗｉｎ，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ　１９９４、１５：７３１－７５５、Ｗａｌｓｈ，”Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　Ｈｏｒｍｏｎｅｓ，”　Ｉｎ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　Ｔｒａｃｔ　（３ｄ　ｅｄ．１９９４、Ｒａｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ）及び国際公開第２００５０７７０７２号に記載されている。

【００７０】

生理活性ペプチドは、レプチンを含有してもよい。「レプチン」とは、ヒトレプチン又はその種変異体を意味する。レプチンは、国際特許公開番号国際公開第９６／０５３０９号、Ｐｅｌｌｅｙｍｏｕｎｔｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９９５、２６９：５４０－５４３、Ｈａｌａａｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９９５、２６９：５４３－５４６、及びＣａｍｐｆｅｌｄら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９９５、２６９：５４６－５４９に記載のような、ｏｂ遺伝子のポリペプチド生成物である。製剤中に、レプチンペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。レプチンの類縁体及び断片は以下の文献に開示されている：米国特許第５５２１２８３号、米国特許第５５３２３３６号ｋＰＣＴ／ＵＳ９６／２２３０８号及びＰＣＴ／ＵＳ９６／０１４７１号、国際公開第２００４０３９８３２号、国際公開第２００３０３４９９６号、国際公開第９６／０５３０９号、国際公開第９６／４０９１２号、国際公開第９７／０６８１６号、国際公開第００／２０８７２号、国際公開第９７／１８８３３号、国際公開第９７／３８０１４号、国際公開第９８／０８５１２号及び国際公開第９８／２８４２７号、米国特許第５５２１２８３号、米国特許第５５２５７０５号、米国特許第５５３２３３６号、米国特許第５５５２５２２号、米国特許第５５５２５２３号、米国特許第５５５２５２４号、米国特許第５５５４７２７号、米国特許第５５５９２０８号、米国特許第５５６３２４３号、米国特許第５５６３２４４号、米国特許第５５６３２４５号、米国特許第５５６７６７８号。

【００７１】

更に他の態様において、上記生理活性ペプチドは、ヒトオキシントモジュリン又はその種変異体である。１つの態様では、ＯＸＭペプチドは、２９アミノ酸の配列のグルカゴンと、そのカルボキシ末端に８アミノ酸の延長部とを有する、３７アミノ酸のペプチドである。製剤中に、ＯＸＭペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。国際公開第２００５０３５７６１号、国際公開第２００４０６２６８５号、米国特許出願公開第２００６０１８９５２２号及び欧州特許出願公開第７９５５６２号を参照のこと。

【００７２】
更なる実施形態では、生理活性ペプチドは、グレリンペプチド（例えばヒトグレリン又はその種変異体）である。Ｋｏｊｉｍａら、Ｎａｔｕｒｅ １９９９；４０２（６７６２）：６５６－６０、Ａｒｖａｔ，ら、Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｒｏｌ Ｄｉｖｅｓｔ ２０００、２３（８）：４９３－５、Ｈｏｒｖａｔｈら、Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ．２００３；９（１７）：１３８３－９５、Ｗｒｅｎら、Ｊ Ｃｌｉｆｆ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｌ Ｍｅｔａｂ ２００１；８６（１２）：５９９２、Ｗｒｅｎら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２００１；５０（１１）：２５４０－７、Ｋａｍｅｇａｉら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２００１；５０（１１）：２４３８－４３、Ｓｈｉｎｔａｎｉら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２００１；５０：２２７－２３２及びＡｓａｋａｗａら、Ｇｕｔ ２００３；５２（７）：９４７－５２を参照のこと。製剤中に、グレリンペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含有させてもよい。具体的な態様では、上記生理活性ペプチドは、グレリンペプチドの少なくとも１つの活性に関するアンタゴニストである、グレリンの類縁体である。国際公開第２００４００９６１６号を参照のこと。

【００７３】
具体的な態様では、上記生理活性ペプチドは、成長ホルモンを含有する。例えば、１つの態様では、生理活性ペプチドは、ソマトトロピン、種変異体、類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型又はハイブリッド型形態のそれを含んでなる。国際公開第２００５０６６２０８号、国際公開第１９９６０３０４０５号及び米国特許第６９１６９１４号を参照のこと。

【００７４】
上記生理活性ペプチドは、ナトリウム利尿ペプチドを含有してもよい。ナトリウム利尿ペプチドは、生体内において、レニン－アンギオテンシン系の活性に対抗する作用を示す。心房型のナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）は心房において合成され、脳型のナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）は心室において合成され、Ｃ型のナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）は脳において合成される。国際公開第２００４０９４４５９号、国際公開第２００４０９４４６０号、国際公開第２００５０１９８１９号を参照のこと。これらのペプチドの変異型は、例えば国際公開第２００５０７２０５５号に記載されている。ウロディラチン（ＣＣＤ ９５－１２６）は人尿から単離できるナトリウム利尿ペプチドであり（Ｆｏｒｓｂｅｒｇ Ｇ．，ら、Ｊ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．１９９１、１０：５１７－５２６）、Ｎ末端に４つの付加的なアミノ酸を有する点で、ＡＮＰ（９９－１２６）ペプチドとは異なる。アミノ酸配列及びウロディラチンの構造は、Ｄｒｕｍｍｅｒ Ｃ．ら、Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１９９２、２６２：７４４－７５４に記載されている。具体的な態様では、上記生理活性ペプチドは、その種変異体、類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型又はハイブリッド型形態のそれを含有する。

【００７５】
更に他の態様において、上記生理活性ペプチドは、ウロコルチンファミリーペプチド（例えばウロコルチンＩ、ＩＩ又はＩＩＩ、その種変異体、類縁体、誘導体、並びに並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含んでなる。欧州特許出願公開第８４５０３５号、米国特許出願公開第２００３００３２５８７号及び米国特許第６８３８２７４号を参照のこと。

【００７６】
上記生理活性ペプチドはボンベシン様ペプチド若しくはニューロメディンファミリーペプチド、それらの種変異体、類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれらを含有してもよい。１つの態様では、上記生理活性ペプチドはニューロメディン又はニューロメディンのスプライス変異体である。国際公開第２００２０３２９３７号、国際公開第２００２０３２９３７号及び国際公開第２００６０８６７６９号を参照のこと。

【００７７】
具体的な態様では、上記生理活性ペプチドは、ヒトインスリンペプチド、その種変異体

、類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含んでなる。インシュリンペプチドは、従来技術において公知である。例えば、米国特許出願公開第２００３０１４４１８１号、米国特許出願公開第２００３０１０４９８号、米国特許出願公開第２００３００４０６０１号、米国特許出願公開第２００３０００４０９６Ａ１号、米国特許第６５５１９９２号、米国特許第６５３４，２８８、米国特許第６５３１４４８号、米国特許第ＲＥ３７９７１号、米国特許出願公開第２００２０１９８１４０号、米国特許第６４６５４２６号、米国特許第６４４４６４１号、米国特許出願公開第２００２０１３７１４４号、米国特許出願公開第２００２０１３２７６０号、米国特許出願公開第２００２００８２１９９号、米国特許第６３３５３１６号、米国特許第６２６８３３５号、米国特許出願公開第２００１００４１７８７号、米国特許出願公開第２００１００４１７８６号、米国特許出願公開第２００１００３９２６０号、米国特許出願公開第２００１００３６９１６号、米国特許出願公開第２００１０００７８５３Ａ１号、米国特許第６０５１５５１Ａ号、米国特許第６０３４０５４号、米国特許第５９７０９７３号、米国特許第５９５２２９７号、米国特許第５９２２６７５号、米国特許第５８８８４７７号、米国特許第５８７３３５８Ａ号、米国特許第５７４７６４２号、米国特許第５６９３６０９号、米国特許第５６５０４８６号、米国特許第５６４６２４２号、米国特許第５５９７８９３号、米国特許第５５４７９２９号、米国特許第５５０４１８８号、米国特許第５４７４９７８号、米国特許第５４６１０３１号、米国特許第４４２１６８５号、米国特許第６２２１８３７号及び米国特許第５１７７０５８号を参照のこと。

【００７８】

ある特定の実施形態では、上記生理活性ペプチドは、ヒトインクレチン又は種変異体、類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含んでなる。

【００７９】

１つの態様では、上記生理活性ペプチドは、胃抑制ペプチド（ＧＩＰ）又は種変異体、類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含んでなる。例えば、国際公開第２００６０８６７６９号の説明を参照のこと。

【００８０】

更なる実施形態では、上記生理活性ペプチドは、エキセンディン、エキセンディン類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含んでなる。適切なエキセンディンの例としては、エキセンディン－３、エキセンディン－４、エキセンディン－４の酸、エキセンディン－４（１－３０）、エキセンディン－４（１－３０）のアミド、エキセンディン－４（１－２８）、エキセンディン－４（１－２８）のアミド、^{14}Ｌｅｕ^{25}Ｐｈｅエキセンディン－４のアミド、及び^{14}Ｌｅｕ^{25}Ｐｈｅエキセンディン－４（１－２８）のアミド、並びに当該技術分野で公知の他の生理活性エキセンディンなどが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、国際公開第９９／０７４０４号、国際公開第９９／２５７２７号、国際公開第９９／２５７２８号及び国際公開第０１／０４１５６号パンフレット、米国特許出願公開第２００３００８７８２０号、米国特許出願公開第２００２１３７６６６号、米国特許出願公開第２００３０８７８２１号及び米国特許第６５２８４８６に記載のものが挙げられる。

【００８１】

本願明細書で開示される組成物に使用可能なエキセンディンとしては、式Ｉ（配列番号３）に記載のそれらが挙げられ、詳細には以下の通りである。

【化１】

$Xaa_1\ Xaa_2\ Xaa_3\ Gly\ Thr\ Xaa_6\ Xaa_7\ Xaa_8\ Xaa_9\ Xaa_{10}\ Ser\ Lys\ Gln\ Xaa_{14}\ Glu\ Glu\ Glu\ Ala\ Val\ Arg\ Leu\ Xaa_{22}\ Xaa_{23}\ Xaa_{24}\ Xaa_{25}\ Leu\ Lys\ Asn\ Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser\ Gly\ Ala\ Xaa_{36}\ Xaa_{37}\ Xaa_{38}\ Xaa_{39}\text{-}Z;$

式中、Xaa_1はＨｉｓ、Ａｒｇ又はＴｙｒであり、
Xaa_2はＳｅｒ、Ｇｌｙ、Ａｌａ又はＴｈｒであり、
Xaa_3はＡｓｐ又はＧｌｕであり、
Xaa_6はＰｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_7はＴｈｒ又はＳｅｒであり、
Xaa_8はＳｅｒ又はＴｈｒであり、
Xaa_9はＡｓｐ又はＧｌｕであり、
Xaa_{10}はＬｅｕ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、ペンチルグリシン又はＭｅｔであり、
Xaa_{14}はＬｅｕ、Ｉｌｅ、ペンチルグリシン、Ｖａｌ又はＭｅｔであり、
Xaa_{22}はＰｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_{23}はＩｌｅ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、ペンチルグリシン、ｔｅｒｔ－ブチルグリシン又はＭｅｔであり、
Xaa_{24}はＧｌｕ又はＡｓｐであり、
Xaa_{25}はＴｒｐ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_{31}、Xaa_{36}、Xaa_{37}及びXaa_{38}は独立にＰｒｏ、ホモプロリン、３Ｈｙｐ、４Ｈｙｐ、チオプロリン、Ｎ－アルキルグリシン、Ｎ－アルキルペンチルグリシン又はＮ－アルキルアラニンであり、
Xaa_{39}はＳｅｒ、Ｔｈｒ又はＴｙｒであり、
Ｚは－ＯＨ又は－NH_2である。

【００８２】

本願明細書で開示される組成物に使用可能な、更なるエキセンディンの例としては、式ＩＩ（配列番号４）に記載のそれらが挙げられ、詳細には以下の通りである。

【化２】

$Xaa_1\ Xaa_2\ Xaa_3\ Gly\ Xaa_5\ Xaa_6\ Xaa_7\ Xaa_8\ Xaa_9\ Xaa_{10}\ Xaa_{11}\ Xaa_{12}\ Xaa_{13}\ Xaa_{14}\ Xaa_{15}\ Xaa_{16}\ Xaa_{17}\ Ala\ Xaa_{19}\ Xaa_{20}\ Xaa_{21}\ Xaa_{22}\ Xaa_{23}\ Xaa_{24}\ Xaa_{25}\ Xaa_{26}\ Xaa_{27}\ Xaa_{28}\text{-}Z_1;$

式中、Xaa_1はＨｉｓ、Ａｒｇ又はＴｙｒであり、
Xaa_2はＳｅｒ、Ｇｌｙ、Ａｌａ又はＴｈｒであり、
Xaa_3はＡｌａ、Ａｓｐ又はＧｌｕであり、
Xaa_5はＡｌａ又はＴｈｒであり、
Xaa_6はＡｌａ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_7はＴｈｒ又はＳｅｒであり、
Xaa_8はＡｌａ、Ｓｅｒ又はＴｈｒであり、
Xaa_9はＡｓｐ又はＧｌｕであり、
Xaa_{10}はＡｌａ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、ペンチルグリシン又はＭｅｔであり、
Xaa_{11}はＡｌａ又はＳｅｒであり、
Xaa_{12}はＡｌａ又はＬｙｓであり、
Xaa_{13}はＡｌａ又はＧｌｎであり、
Xaa_{14}はＡｌａ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、ペンチルグリシン、Ｖａｌ又はＭｅｔであり、

Xaa_{15}はＡｌａ又はＧｌｕであり、
Xaa_{16}はＡｌａ又はＧｌｕであり、
Xaa_{17}はＡｌａ又はＧｌｕであり、
Xaa_{19}はＡｌａ又はＶａｌであり、
Xaa_{20}はＡｌａ又はＡｒｇであり、
Xaa_{21}はＡｌａ又はＬｅｕであり、
Xaa_{22}はＡｌａ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_{23}はＩｌｅ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、ペンチルグリシン、ｔｅｒｔ－ブチルグリシン又はＭｅｔであり、
Xaa_{24}はＡｌａ、Ｇｌｕ又はＡｓｐであり、
Xaa_{25}はＡｌａ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_{26}はＡｌａ又はＬｅｕであり、
Xaa_{27}はＡｌａ又はＬｙｓであり、
Xaa_{28}はＡｌａ又はＡｓｎであり、
Z_1は－ＯＨ、
$-NH_2$、
Ｇｌｙ－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}　Ｓｅｒ－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｇｌｙ－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｇｌｙ　Ａｌａ－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｇｌｙ　Ａｌａ　Xaa_{36}－Z_2、
Ｇｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｇｌｙ　Ａｌａ　Xaa_{36}　Xaa_{37}－Z_2
又はＧｌｙ　Ｇｌｙ　Xaa_{31}　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｇｌｙ　Ａｌａ　Xaa_{36}　Xaa_{37}　Xaa_{38}－Z_2であり、
$Xaa_{31}$$Xaa_{36}$、$Xaa_{37}$及び$Xaa_{38}$は独立にＰｒｏ、ホモプロリン、３Ｈｙｐ、４Ｈｙｐ、チオプロリン、Ｎ－アルキルグリシン、Ｎ－アルキルペンチルグリシン又はＮ－アルキルアラニンであり、
Z_2は－ＯＨ又は$-NH_2$であり、
但し、Xaa_3、Xaa_5、Xaa_6、Xaa_8、Xaa_{10}、Xaa_{11}、Xaa_{12}、Xaa_{13}、Xaa_{14}、Xaa_{15}、Xaa_{16}、Xaa_{17}、Xaa_{19}、Xaa_{20}、Xaa_{21}、Xaa_{24}、Xaa_{25}、Xaa_{26}、Xaa_{27}及びXaa_{28}のうちの３つのみがＡｌａである。

【００８３】

本願明細書で開示される組成物への使用に適するエキセンディンの更なる例としては、式ＩＩＩ（配列番号５）に記載のそれらが挙げられ、詳細には以下の通りである。

【化３】

$$Xaa_1\ Xaa_2\ Xaa_3\ Xaa_4\ Xaa_5\ Xaa_6\ Xaa_7\ Xaa_8\ Xaa_9\ Xaa_{10}\ Xaa_{11}\ Xaa_{12}\ Xaa_{13}\ Xaa_{14}\ Xaa_{15}$$
$$Xaa_{16}\ Xaa_{17}\ Ala\ Xaa_{19}\ Xaa_{20}\ Xaa_{21}\ Xaa_{22}\ Xaa_{23}\ Xaa_{24}\ Xaa_{25}\ Xaa_{26}\ Xaa_{27}\ Xaa_{28}\text{-}Z_1;$$

Xaa_1はＨｉｓ、Ａｒｇ、Ｔｙｒ、Ａｌａ、ノルバリン、Ｖａｌ又はノルロイシンであり、
Xaa_2はＳｅｒ、Ｇｌｙ、Ａｌａ又はＴｈｒであり、
Xaa_3はＡｌａ、Ａｓｐ又はＧｌｕであり、
Xaa_4はＡｌａ、ノルバリン、Ｖａｌ、ノルロイシン又はＧｌｙであり、

Xaa_5はＡｌａ又はＴｈｒであり、
Xaa_6はＡｌａ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_7はＴｈｒ又はＳｅｒであり、
Xaa_8はＡｌａ、Ｓｅｒ又はＴｈｒであり、
Xaa_9はＡｌａ、ノルバリン、Ｖａｌ、ノルロイシン、Ａｓｐ又はＧｌｕであり、
Xaa_{10}はＡｌａ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、ペンチルグリシン又はＭｅｔであり、
Xaa_{11}はＡｌａ又はＳｅｒであり、
Xaa_{12}はＡｌａ又はＬｙｓであり、
Xaa_{13}はＡｌａ又はＧｌｎであり、
Xaa_{14}はＡｌａ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、ペンチルグリシン、Ｖａｌ又はＭｅｔであり、
Xaa_{15}はＡｌａ又はＧｌｕであり、
Xaa_{16}はＡｌａ又はＧｌｕであり、
Xaa_{17}はＡｌａ又はＧｌｕであり、
Xaa_{19}はＡｌａ又はＶａｌであり、
Xaa_{20}はＡｌａ又はＡｒｇであり、
Xaa_{21}はＡｌａ又はＬｅｕであり、
Xaa_{22}はＰｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_{23}はＩｌｅ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、ペンチルグリシン、ｔｅｒｔ－ブチルグリシン又はＭｅｔであり、
Xaa_{24}はＡｌａ、Ｇｌｕ又はＡｓｐであり、
Xaa_{25}はＡｌａ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ又はナフチルアラニンであり、
Xaa_{26}はＡｌａ又はＬｅｕであり、
Xaa_{27}はＡｌａ又はＬｙｓであり、
Xaa_{28}はＡｌａ又はＡｓｎであり、
Z_1は－ＯＨ、
$-NH_2$、
$Gly-Z_2$、
$Gly\ Gly-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser\ Gly-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser\ Gly\ Ala-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser\ Gly\ Ala\ Xaa_{36}-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser\ Gly\ Ala\ Xaa_{36}\ Xaa_{37}-Z_2$、
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser\ Gly\ Ala\ Xaa_{36}\ Xaa_{37}\ Xaa_{38}-Z_2$又は
$Gly\ Gly\ Xaa_{31}\ Ser\ Ser\ Gly\ Ala\ Xaa_{36}\ Xaa_{37}\ Xaa_{38}\ Xaa_{39}-Z_2$であり、
式中、Xaa_{31}、Xaa_{36}、Xaa_{37}及びXaa_{38}は独立にＰｒｏ、ホモプロリン、３Ｈｙｐ、４Ｈｙｐ、チオプロリン、Ｎ－アルキルグリシン、Ｎ－アルキルペンチルグリシン又はＮ－アルキルアラニンであり、
Xaa_{39}はＳｅｒ、Ｔｈｒ又はＴｙｒであり、
Z_2は－ＯＨ又は$-NH_2$であり、
但し、Xaa_3、Xaa_4、Xaa_5、Xaa_6、Xaa_8、Xaa_9、Xaa_{10}、Xaa_{11}、Xaa_{12}、Xaa_{13}、Xaa_{14}、Xaa_{15}、Xaa_{16}、Xaa_{17}、Xaa_{19}、Xaa_{20}、Xaa_{21}、Xaa_{24}、Xaa_{25}、Xaa_{26}、Xaa_{27}及びXaa_{28}のうちの３つのみがＡｌａであり、かつ、Xaa_1がＨｉｓ、Ａｒｇ又はＴｙｒである場合、Xaa_3、Xaa_4及びXaa_9のうちの少なくとも１つがＡｌａである。

【００８４】
本願明細書に記載の組成物に使用できる、具体的なエキセンディン、エキセンディン類縁体及びエキセンディン誘導体としては、限定されないが、表１に記載のものが挙げられる。一実施形態では、上記生理活性ペプチド又はタンパク質はエキセンディン－４である。
【００８５】

【表１】

表１
エキセンディン、エキセンディン類縁体及びエキセンディン誘導体

配列番号	表１配列
1	His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
2	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
6	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
7	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH_2
8	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
9	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH_2
10	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
11	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
12	Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
13	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Tyr NH_2
14	His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
15	His Gly Glu Gly Thr ナフチル Ala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
16	His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
17	His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2

【００８６】

【表２】

配列番号	表１配列
18	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
19	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
20	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp ペンチル Gly Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH
21	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp ペンチル Gly Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
22	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln ペンチル Gly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
23	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln ペンチル Gly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
24	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu ナフチルAla Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
25	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
26	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
27	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tブチル Gly Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
28	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tブチル Gly Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
29	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
30	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser NH_2
31	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly チオPro Ser Ser Gly Ala チオPro チオPro チオPro Ser NH_2
32	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val

【００８７】

【表３】

配列番号	表１配列
	Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala チオPro チオPro チオPro Ser NH_2
33	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly ホモPro Ser Ser Gly Ala ホモPro ホモPro ホモPro Ser NH_2
34	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala ホモPro ホモPro ホモPro Ser NH_2
35	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly チオPro Ser Ser Gly Ala チオPro チオPro チオPro Ser NH_2
36	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly ホモPro Ser Ser Gly Ala ホモPro ホモPro ホモPro Ser NH_2
37	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Nメチル Ala Ser Ser Gly Ala Nメチル Ala Nメチル Ala Nメチル Ala Ser NH_2
38	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Nメチル Ala Nメチル Ala Nメチル Ala Ser NH_2
39	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Nメチル Ala Ser Ser Gly Ala Nメチル Ala Nメチル Ala Nメチル Ala Ser NH_2
40	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
41	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
42	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
43	His Gly Glu Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
44	His Gly Glu Gly Thr Ala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
45	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
46	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
47	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
48	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2

【００８８】

【表４】

配列番号	表１配列
49	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
50	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
51	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
52	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Ala Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
53	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
54	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
55	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
56	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
57	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Ala Phe Leu Lys Asn-NH_2
58	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Ala Leu Lys Asn-NH_2
59	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Ala Lys Asn-NH_2
60	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Ala Asn-NH_2
61	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Ala-NH_2
62	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro-NH_2
63	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro-NH_2
64	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH_2
65	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH_2
66	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH_2
67	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH_2
68	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH_2

【００８９】

【表５】

配列番号	表１配列
69	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH_2
70	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly-NH_2
71	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly-NH_2
72	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH_2
73	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH_2
74	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH_2
75	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH_2
76	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro-NH_2
77	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro-NH_2
78	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly-NH_2
79	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly-NH_2
80	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly-NH_2
81	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly チオPro Ser Ser Gly Ala チオPro チオPro チオPro チオPro-NH_2
82	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala チオPro チオPro チオPro チオPro-NH_2
83	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly NMeala Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH_2
84	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly NMeala Ser Ser Gly Ala NMeAla NmeAla-NH_2
85	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly ホモPro Ser Ser Gly Ala ホモPro ホモPro-NH_2
86	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly ホモPro Ser Ser Gly Ala ホモPro-NH_2

【００９０】

【表６】

配列番号	表１配列
87	Arg Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH_2
88	His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH_2
89	His Gly Glu Gly Thr ナフチル Ala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
90	His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
91	His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
92	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
93	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp ペンチル Gly Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
94	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu ナフチル Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
95	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tブチル Gly Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
96	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Phe Leu Lys Asn-NH_2
97	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH_2
98	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly-NH_2
99	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly ホモ Pro Ser Ser Gly Ala ホモ Pro ホモ Pro-NH_2
100	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
101	His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
102	His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
103	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
104	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
105	His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
106	His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
107	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2

【００９１】

【表７】

配列番号	表１配列
108	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
109	Ala Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
110	Ala Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
111	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
112	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
113	Ala Gly Asp Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
114	Ala Gly Asp Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
115	Ala Gly Asp Gly Thrナフチル Ala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
116	Ala Gly Asp Gly Thr ナフチルAla Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
117	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
118	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
119	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
120	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
121	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
122	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
123	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
124	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
125	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
126	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
127	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp ペンチルGly Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
128	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp ペンチルGly Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
129	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val

【００９２】

【表８】

配列番号	表１配列
	Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
130	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
131	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
132	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
133	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
134	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
135	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
136	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
137	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln ペンチル Gly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
138	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln ペンチル Gly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
139	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
140	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
141	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Ala Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
142	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Ala Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
143	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
144	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
145	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
146	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
147	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
148	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
149	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
150	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val

【００９３】

【表９】

配列番号	表１配列
	Arg Ala Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
151	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu　ナフチルala Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
152	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu　ナフチルala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
153	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
154	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
155	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tブチルgly Glu Trp Leu Lys Asn-NH_2
156	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tブチルgly Glu Phe Leu Lys Asn-NH_2
157	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Trp Leu Lys Asn-NH_2
158	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Phe Leu Lys Asn-NH_2
159	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Ala Leu Lys Asn-NH_2
160	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Ala Leu Lys Asn-NH_2
161	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Ala Lys Asn-NH_2
162	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Ala Lys Asn-NH_2
163	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Ala Asn-NH_2
164	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Ala Asn-NH_2
165	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala-NH_2
166	Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Ala-NH_2
167	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro-NH_2
168	His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro-NH_2
169	His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH_2
170	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH_2

【００９４】

【表１０】

配列番号	表１配列
171	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH_2
172	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH_2
173	His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH_2
174	His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly-NH_2
175	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH_2
176	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH_2
177	His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH_2
178	His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro-NH_2
179	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly-NH_2
180	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly-NH_2
181	His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly チオPro Ser Ser Gly Ala チオPro チオPro チオPro-NH_2
182	His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala チオPro チオPro チオPro-NH_2
183	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly NMeala Ser Ser Gly Ala NMeala NMeala-NH_2
184	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly ホモ Pro Ser Ser Gly Ala ホモ Pro-NH_2
185	His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH_2
186	His Gly Asp Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH_2
187	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH_2
188	Ala Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH_2

【００９５】

１つの態様では、製剤中に含有させる生理活性ペプチドは、膵臓ポリペプチドファミリー（ＰＰＦペプチド）のペプチドである。他の態様においては、ペプチドは、ヒト膵臓ペプチドポリペプチド（ヒトＰＰ）又はその種変異体である。他の態様においては、ペプチドは、ヒトＮＰＹペプチド又はその種変異体である。国際公開第２００５０７７０９４号

及びＧｅｈｌｅｒｔ，Ｐｒｏｃ．Ｓｏｃ．Ｅｘｐ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．１９９８、２１８：７－２２を参照のこと。製剤中に、ＰＰ及び／又はＮＰＹペプチドの類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ及び／又はハイブリッド型形態のそれらを含有してもよい。

【００９６】

更に他の態様において、上記生理活性ペプチドは、ＰＹＹの最初の２アミノ酸を欠失するペプチド（例えばＰＹＹ（３－３６）、Ｅｂｅｒｌｅｉｎら、Ｐｅｐｔｉｄｅｓ １９８９、１０：７９７－８０３、Ｇｒａｎｄｔら、Ｒｅｇｕｌ．Ｐｅｐｔ．１９９４、５１：１５１－９を参照のこと）であるか、又は、全長ＰＹＹ（３－３６）に対して少なくとも５０％のＰＹＹ（３－３６）との配列同一性を有する類縁体であり、また、少なくともＮ末端ポリプロリンＰＰＦモチーフと、Ｃ末端尾部ＰＰＦモチーフとを含む、少なくとも２つのＰＰＦのモチーフを含んでなる。更なるＰＰＦのモチーフは、ＰＰファミリーのポリペプチド（ＰＰ、ＰＹＹ及びＮＰＹを含む）のいずれかの、いかなるモチーフに対応してもよい。国際公開第２００５０７７０９４号を参照のこと。

【００９７】

本願明細書に開示される組成物に使用できる更なるＰＹＹペプチドとしては、当該技術分野で公知のあらゆる生理活性ＰＹＹペプチド、ＰＹＹ類縁体又はＰＹＹ誘導体が挙げられ、例えば国際特許出願公開第０２／４７７１２号及び国際公開第０３／２６５９１号、並びに米国特許出願公開第２００２１４１９８５号に説明されるものが挙げられる。本願明細書に開示される組成物に使用できるＰＹＹペプチド、ＰＹＹ類縁体及びＰＹＹ誘導体の具体的な例としては、表２に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。また、他のＹ受容体ファミリーペプチドアゴニスト（特にＹ２、Ｙ５及び推定のＹ７受容体アゴニスト及びその誘導体）もそれに含まれる。一実施形態では、上記生理活性ペプチドはPYY_{3-36}である。

【００９８】

【表１１】

表２
PYYペプチド、類縁体及び誘導体

配列番号	表２配列
189	Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro Arg Tyr

【００９９】

【表１２】

配列番号	表２配列
190	Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
191	Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
192	Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
193	Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
194	Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr

【０１００】

他の態様においては、上記生理活性ペプチドは、ヒトグルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）又はその種変異体、類縁体、誘導体、修飾型、キメラ型及び／又はハイブリッド型形態のそれを含んでなる。例えば国際公開第２００５０００８９２号、国際公開第２００４０２２００４号、国際公開第２００５０９７１７５号、国際公開第０１／９８３３１号、国際公開第０２／４８１９２号、米国特許出願公開第２００３２２０２４３号、米国特許出願公開第２００４０５３８１９号、米国特許第５９８１４８８号、米国特許第５５７４００８号、米国特許第５５１２５４９号、及び米国特許第５７０５４８３号を参照のこと。

【０１０１】

更なる実施態様において、上記生理活性ペプチドは、ＧＬＰ－１類縁体又はＧＬＰ－１誘導体（例えばＧＬＰ－１（７－３７）、ＧＬＰ－１（７－３６）NH_2、Gly^8ＧＬＰ－１（７－３７）、Ser^{34}ＧＬＰ－１（７－３７）、Val^8ＧＬＰ－１（７－３７）及びVal^8Glu^{22}ＧＬＰ－１（７－３７）など）を含んでなる。当該技術分野で公知のいかなる生理活性ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１類縁体又はＧＬＰ－１誘導体も、本発明の製剤に使用でき、例えば限定されないが、国際公開第０１／９８３３１号、国際公開第０２／４８１９２号、米国特許出願公開第２００３２２０２４３号、米国特許出願公開第２００４０５３８１９、米国特許第５９８１４８８号、米国特許第５５７４００８号、米国特許第５５１２５４９号及び米国特許第５７０５４８３号に記載のものが挙げられる。本願明細書に開示される製剤への使用に適するＧＬＰ－１ペプチドの例としては、米国特許出願公開第２００３２２０２４３号に記載のものが挙げられる。それらを以下に示す。

【０１０２】

式ＩＶ（配列番号２４４）。

【化４】

$$His\text{-}Xaa_8\text{-}Glu\text{-}Gly\text{-}Xaa_{11}\text{-}Xaa_{12}\text{-}Thr\text{-}Ser\text{-}Asp\text{-}Xaa_{16}\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Tyr\text{-}Leu\text{-}Glu\text{-}Xaa_{22}\text{-}Xaa_{23}\text{-}Xaa_{24}\text{-}Ala\text{-}Xaa_{26}\text{-}Xaa_{27}\text{-}Phe\text{-}Ile\text{-}Ala\text{-}Xaa_{31}\text{-}Leu\text{-}Xaa_{33}\text{-}Xaa_{34}\text{-}Xaa_{35}\text{-}Xaa_{36}\text{-}R$$

式中、Xaa_8はＧｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｓｅｒ又はＴｈｒであり、
Xaa_{11}はＡｓｐ、Ｇｌｕ、Ａｒｇ、Ｔｈｒ、Ａｌａ、Ｌｙｓ又はＨｉｓであり、
Xaa_{12}はＨｉｓ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ又はＴｙｒであり、
Xaa_{16}はＬｅｕ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｔｒｐ、Ｈｉｓ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｖａｌ、Ｇｌｕ又はＡｌａであり、
Xaa_{22}はＧｌｙ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｃｙｓ又はシステイン酸であり、
Xaa_{23}はＨｉｓ、Ａｓｐ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ又はＧｌｎであり、
Xaa_{24}はＧｌｕ、Ｈｉｓ、Ａｌａ又はＬｙｓであり、
Xaa_{26}はＡｓｐ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ又はＨｉｓであり、
Xaa_{27}はＡｌａ、Ｇｌｕ、Ｈｉｓ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ａｒｇ又はＬｙｓであり、
Xaa_{31}はＡｌａ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｓｅｒ又はＨｉｓであり、
Xaa_{33}はＡｓｐ、Ａｒｇ、Ｖａｌ、Ｌｙｓ、Ａｌａ、Ｇｌｙ又はＧｌｕであり、
Xaa_{34}はＧｌｕ、Ｌｙｓ又はＡｓｐであり、
Xaa_{35}はＴｈｒ、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｇｌｙ、Ｐｒｏ、Ｈｉｓ又はＧｌｕであり、
Xaa_{36}はＡｒｇ、Ｇｌｕ又はＨｉｓであり、
ＲはＬｙｓ、Ａｒｇ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ、Ｈｉｓ、$-NH_2$、Ｇｌｙ、Ｇｌｙ－Ｐｒｏ又はＧｌｙ－Ｐｒｏ$-NH_2$であるか、又は欠失している。

【０１０３】

式Ｖ（配列番号２４５）。

【化５】

$$His\text{-}Xaa_8\text{-}Glu\text{-}Gly\text{-}Thr\text{-}Xaa_{12}\text{-}Thr\text{-}Ser\text{-}Asp\text{-}Xaa_{16}\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Tyr\text{-}Leu\text{-}Glu\text{-}Xaa_{22}\text{-}Xaa_{23}\text{-}Ala\text{-}Ala\text{-}Xaa_{26}\text{-}Glu\text{-}Phe\text{-}Ile\text{-}Xaa_{30}\text{-}Trp\text{-}Leu\text{-}Val\text{-}Lys\text{-}Xaa_{35}\text{-}Arg\text{-}R$$

式中、Xaa_8はＧｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｓｅｒ又はＴｈｒであり、
Xaa_{12}はＨｉｓ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ又はＴｙｒであり、
Xaa_{16}はＬｅｕ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｔｒｐ、Ｈｉｓ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｖａｌ、Ｇｌｕ又はＡｌａであり、
Xaa_{22}はＧｌｙ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｃｙｓ又はシステイン酸（３－スルホアラニン）であり、
Xaa_{23}はＨｉｓ、Ａｓｐ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ又はＧｌｎであり、
Xaa_{26}はＡｓｐ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ又はＨｉｓであり、
Xaa_{30}はＡｌａ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｓｅｒ又はＨｉｓであり、
Xaa_{35}はＴｈｒ、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ、Ａｓｐ、Ｇｌｙ、Ｐｒｏ、Ｈｉｓ又はＧｌｕであり、

ＲはＬｙｓ、Ａｒｇ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ、Ｈｉｓ、－NH_2、Ｇｌｙ、Ｇｌｙ－Ｐｒｏ又はＧｌｙ－Ｐｒｏ－NH_2であるか、又は欠失している。

【０１０４】

式ＶＩ（配列番号２４６）。

【化６】

$His\text{-}Xaa_8\text{-}Glu\text{-}Gly\text{-}Thr\text{-}Phe\text{-}Thr\text{-}Ser\text{-}Asp\text{-}Val\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Tyr\text{-}Leu\text{-}Glu\text{-}Xaa_{22}\text{-}Xaa_{23}\text{-}Ala\text{-}Ala\text{-}Lys\text{-}Xaa_{27}\text{-}Phe\text{-}Ile\text{-}Xaa_{30}\text{-}Trp\text{-}Leu\text{-}Val\text{-}Lys\text{-}Gly\text{-}Arg\text{-}R$

式中、Xaa_8はＧｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｓｅｒ又はＴｈｒであり、

Xaa_{22}はＧｌｙ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｃｙｓ又はシステイン酸（３－スルホアラニン）であり、

Xaa_{23}はＨｉｓ、Ａｓｐ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ又はＧｌｎであり、

Xaa_{27}はＡｌａ、Ｇｌｕ、Ｈｉｓ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ａｒｇ又はＬｙｓであり、

Xaa_{30}はＡｌａ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｓｅｒ又はＨｉｓであり、

ＲはＬｙｓ、Ａｒｇ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ、Ｈｉｓ、－NH_2、Ｇｌｙ、Ｇｌｙ－Ｐｒｏ又はＧｌｙ－Ｐｒｏ－NH_2であるか、又は欠失している。

【０１０５】

式ＶＩＩ（配列番号２４７）。

【化７】

$Xaa_7\text{-}Xaa_8\text{-}Glu\text{-}Gly\text{-}Thr\text{-}Phe\text{-}Thr\text{-}Ser\text{-}Asp\text{-}Val\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Tyr\text{-}Leu\text{-}Glu\text{-}Xaa_{22}\text{-}Gln\text{-}Ala\text{-}Ala\text{-}Lys\text{-}Glu\text{-}Phe\text{-}Ile\text{-}Ala\text{-}Trp\text{-}Leu\text{-}Val\text{-}Lys\text{-}Gly\text{-}Arg\text{-}R$

式中、Xaa_7はＬ－ヒスチジン、Ｄ－ヒスチジン、デスアミノ－ヒスチジン、２－アミノ－ヒスチジン、β－ハイドロキシ－ヒスチジン、ホモヒスチジン、α－フルオロメチルヒスチジン又はα－メチルヒスチジンであり、

Xaa_8はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン又はスレオニンであり、

Xaa_{22}はアスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、リシン、アルギニン、システイン又はシステイン酸であり、

Ｒは－NH_2又はＧｌｙ（ＯＨ）である。

【０１０６】

本発明の組成物へ使用できるＧＬＰ１ペプチドの、具体的かつ非限定的な例を、表３に示す。

【０１０７】

【表１３】

表３
GLP-1ペプチド、類縁体及び誘導体

配列番号	表３配列
195	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
196	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
197	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
198	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
199	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
200	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
201	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
202	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
203	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
204	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
205	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
206	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
207	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Ala Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
208	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
209	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
210	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
211	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
212	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
213	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
214	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu 3-sulfoAla Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

【０１０８】

【表１４】

配列番号	表３配列
215	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu 3-sulfoAla Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
216	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu 3-sulfoAla Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
217	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
218	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
219	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
220	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
221	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu 3-sulfoAla Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
222	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
223	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
224	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
225	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
226	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu 3-sulfoAla Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
227	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
228	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
229	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
230	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
231	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu 3-sulfoAla Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
232	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
233	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Ala Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
234	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
235	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
236	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala

【０１０９】

【表１５】

配列番号	表３配列
	Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys His Arg Gly
237	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
238	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
239	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
240	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Ala Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
241	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Gly Lys Arg Gly
242	His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
243	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His

【０１１０】

更なる実施形態では、本願明細書に開示される組成物の生理活性ペプチド又はタンパク質は、アミリン、アミリン類縁体及びアミリン誘導体を含んでなる。当該技術分野で公知のいかなるアミリン、アミリン類縁体又はアミリン誘導体も本発明の組成物に使用でき、例えば米国特許第６６１０８２４号、第５６８６４１１号、第５５８０９５３号、第５３６７０５２号及び第５１２４３１４に開示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。使用できるアミリンペプチドの例を、以下の式で記載する。

【０１１１】

式ＶＩＩＩ（配列番号２４８）。

【化８】

$$A_1\text{-X-Asn-Thr-Ala-Thr-Y-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-}B_1\text{-Asn-Phe-Leu-}C_1\text{-}D_1\text{-}E_1\text{-}F_1\text{-}G_1\text{-Asn-}H_1\text{-Gly-}I_1\text{-}J_1\text{-Leu-}K_1\text{-}L_1\text{-Thr-}M_1\text{-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr-Z,}$$

式中、A_1はＬｙｓ、Ａｌａ、Ｓｅｒ又は水素であり、
B_1はＡｌａ、Ｓｅｒ又はＴｈｒであり、
C_1はＶａｌ、Ｌｅｕ又はＩｌｅであり、
D_1はＨｉｓ又はＡｒｇであり、
E_1はＳｅｒ又はＴｈｒであり、
F_1はＳｅｒ、Ｔｈｒ、Ｇｌｎ又はＡｓｎであり、
G_1はＡｓｎ、Ｇｌｎ又はＨｉｓであり、
H_1はＰｈｅ、Ｌｅｕ又はＴｙｒであり、
I_1はＡｌａ又はＰｒｏであり、
J_1はＩｌｅ、Ｖａｌ、Ａｌａ又はＬｅｕであり、
K_1はＳｅｒ、Ｐｒｏ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ又はＴｈｒであり、
L_1はＳｅｒ、Ｐｒｏ又はＴｈｒであり、
M_1はＡｓｎ、Ａｓｐ又はＧｌｎであり、

Ｘ及びＹは各々独立に、側鎖を有するアミノ酸残基から選択され、それらが化学結合して分子内結合を形成し、

Ｚはアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アラルキルアミノ基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基又はアラルキルオキシ基である。使用可能な、アミリン類縁体及び誘導体の具体的かつ非限定的な例を、表４に示す。

【０１１２】

【表１６】

表４
アミリン類縁体及び誘導体

配列番号	表４配列
249	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
250	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
251	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Thr Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
252	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
253	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Asn Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Ser Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
254	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Leu Pro Thr Asp Val Gly Ser Asn Thr Tyr
255	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
256	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
257	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
258	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
259	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Arg Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
260	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
261	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
262	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
263	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
264	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
265	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
266	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
267	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
268	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser

【０１１３】

【表１７】

配列番号	表４配列
	Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
269	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
270	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
271	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Ile Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
272	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
273	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
274	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Val Leu Ser Pro Thr Asn ValGly Ser Asn Thr Tyr
275	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
276	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Leu Pro Thr Asp Val Gly Ser Asn Thr Tyr
277	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val Gly Ser Asn Thr Tyr
278	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Val Leu Pro Ser Thr Asp Val Gly Ser Asn Thr Tyr
279	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val Gly Ser Asn Thr Tyr
280	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ile Leu Pro Pro Thr Asp Val Gly Ser Asn Thr Tyr
281	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Pro Ala Leu Pro Pro Thr Asp Val Gly Ser Asn Thr Tyr
282	Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
283	Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
284	Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
285	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
286	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
287	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
288	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
289	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser

【０１１４】

【表１８】

配列番号	表４配列
	Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
290	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
291	Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr NH_2
292	Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Ans Thr Tyr NH_2

【０１１５】
上記のように、１つ以上のアミノ酸置換、付加又は欠失を有する、生理活性ペプチド又はタンパク質の類縁体及び誘導体が、本願明細書に開示される組成物及び方法に用いられる。一実施形態では、上記類縁体又は誘導体は、１０個以下のアミノ酸置換、欠失及び／又は付加を有する。他の実施形態では、上記類縁体又は誘導体は、５個以下のアミノ酸置換、欠失及び／又は付加を有する。

【０１１６】
当該技術分野の当業者に自明のように、ペプチド、ポリペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列の修飾により、元のアミノ酸配列と比較して同等若しくは優れた機能的特徴を示す、同等の又はおそらく改良された、第二世代ペプチドなどが得られる。改変には、アミノ酸の挿入、欠失、置換、切断、融合、サブユニット配列のシャッフリングなどが包含される。

【０１１７】
かかる変化をもたらす際に考慮されうる１つの要因として、アミノ酸の疎水性インデックスがある。タンパク質への相互作用的な生物学的機能の付与に対する、アミノ酸の疎水性インデックスの重要性は、Ｋｙｔｅ及びＤｏｏｌｉｔｔｌｅ（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１５７：１０５－１３２，１９８２）により報告されている。アミノ酸の相対的な疎水性特性が、得られるタンパク質の二次構造に影響を与えることが知られている。

【０１１８】
各アミノ酸は、その疎水性及び電荷特性に基づいて、以下の通り疎水性インデックスが割り当てられている。イソロイシン（＋４．５）、バリン（＋４．２）、ロイシン（＋３．８）、フェニルアラニン（＋２．８）、システイン／シスチン（＋２．５）、メチオニン（＋１．９）、アラニン（＋１．８）、グリシン（－０．４）、スレオニン（－０．７）、セリン（－０．８）、トリプトファン（－０．９）、チロシン（－１．３）、プロリン（－１．６）、ヒスチジン（－３．２）、グルタミン酸／グルタミン／アスパラギン酸／アスパラギン（－３．５）、リシン（－３．９）及びアルギニン（－４．５）。

【０１１９】
公知のように、ペプチド又はタンパク質中の特定のアミノ酸を、同程度の疎水性インデックス若しくはスコアを有する他のアミノ酸と置換して、同様の生物学的活性を有する（すなわち生物学的官能性を保持する）ペプチド又はタンパク質を得ることができる。かかる変異を導入するにあたり、＋２の範囲内の疎水性インデックスを有するアミノ酸が互いに置換されるのが好ましい。より好適な置換は、＋１の範囲内の疎水性インデックスを有するアミノ酸による置換である。最も好適な置換は、＋０．５の範囲内の疎水性インデックスを有するアミノ酸による置換である。

【０１２０】
同様に、親水性に基づいてアミノ酸を置換することもできる。米国特許第４５５４１０

１号には、タンパク質の最大の局所的平均親水性（その隣接するアミノ酸の親水性により支配される）が、タンパク質の生物的特性と相関することが開示されている。以下の親水性値が、アミノ酸に割り当てられている。アルギニン／リシン（＋３．０）、アスパラギン酸／グルタミン酸（＋３．０＋１）、セリン（＋０．３）、アスパラギン／グルタミン（＋０．２）、グリシン（０）、スレオニン（－０．４）、プロリン（－０．５＋１）、アラニン／ヒスチジン（－０．５）、システイン（－１．０）、メチオニン（－１．３）、バリン（－１．５）、ロイシン／イソロイシン（－１．８）、チロシン（－２．３）、フェニルアラニン（－２．５）及びトリプトファン（－３．４）。すなわち、ペプチド、ポリペプチド又はタンパク質中のある１つのアミノ酸を、同様の親水性スコアを有する他のアミノ酸で置換して、同様の生物学的活性を有する（すなわち、正しい生物学的機能が保持されている）タンパク質を産生することができる。かかる変異を導入するにあたり、＋２の範囲内の親水性値を有するアミノ酸を互いに置換するのが好ましく、より好ましくは＋１の範囲内であり、最も好ましくは＋０．５の範囲内である。

【０１２１】

既に概説したように、本願明細書において開示される組成物及び方法に用いられる、生理活性ペプチド及びタンパク質のアミノ酸置換は、アミノ酸側鎖の置換基（例えばそれらの疎水性、親水性、充電、サイズなど）の相対的な類似性に基づいてもよい。上記の様々な特徴を考慮に入れながら、保守的なアミノ酸変異を導入し、サイレント変異を生じさせる例示的な置換は、天然型のアミノ酸が属する他のクラスのメンバーから選択することができる。アミノ酸は、以下の４つの群に分けることができる：

（１）酸性アミノ酸、

（２）塩基性アミノ酸、

（３）中性の極性アミノ酸、

（４）中性の無極性アミノ酸。これらの様々な群の代表的なアミノ酸を例示するが、これらに限定されない。

（１）酸性（負荷電）アミノ酸（例えばアスパラギン酸及びグルタミン酸）、

（２）塩基性（正荷電）アミノ酸（例えばアルギニン、ヒスチジン及びリシン）、

（３）中性の極性アミノ酸（例えばグリシン、セリン、スレオニン、システイン、シスチン、チロシン、アスパラギン及びグルタミン）、

（４）中性の無極性アミノ酸（例えばアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン及びメチオニン）。なお、結果的に機能的な配列が得られる場合には、有利であると思えない変異であっても有用でありえる点に留意する必要がある。

【０１２２】

また、本発明の組成物に使用でき、本発明の範囲内に含まれる生理活性ペプチド及びタンパク質は、上記のタンパク質、ペプチド及びペプチド類縁体のコンジュゲート（例えば、当該技術分野で公知の、少なくとも１つの、分子量を増加させる化合物（例えばポリエチレングリコール）で化学的に修飾されるか又は結合される）、並びに、化学修飾されたかかるタンパク質、ペプチド、類縁体又はコンジュゲートの同等物である。ポリエチレングリコールポリマーは、約５００Ｄａ～２０，０００Ｄａの間の分子量を有してもよい。好適なコンジュゲートとしては、国際公開第００／６６６２９号（全開示内容を参照により本願明細書に援用する）に記載されているものが挙げられる。一実施形態では、本発明の生理活性ペプチド及びタンパク質は約１００，０００Ｄａまでの分子量を有し、他の実施形態では約２５，０００Ｄａまでの分子量を有し、更に別の実施形態では約５，０００Ｄａまでの分子量を有する。

【０１２３】

本発明の特定の態様において、生理活性ペプチドは、組み合わされて用いられる。したがって、１つの態様では、前凍結乾燥製剤は、複数の生理活性ペプチド（例えば２つ以上の生理活性ペプチド）を含有するか、又は生理活性ペプチドと生理活性特性を有する１つ以上の有機分子とを含有する。具体的な態様では、上記１つ以上の有機物分子の生理活性

特性は、上記生理活性分子の活性を増強することである。例えば、上記有機物分子としてはＤＰＰ－ＩＶ阻害剤が挙げられ、それは当該ペプチドが被験者に投与されたとき、ＤＰＰ－ＩＶによる分解に対する生理活性ペプチドの抵抗性を増強する。

【０１２４】

ペプチドは、標準的な固相ペプチド合成技術（米国特許第６６１０８２４号、米国特許第５６８６４１１号及び米国特許第６６１０８２４号参照）を使用して、当該技術分野で公知のリコンビナント技術、化学的ライゲーション又は他の方法により調製できる。

【０１２５】

具体的な態様では、ペプチドは塩として調製される。かかる塩としては、有機酸及び無機酸（例えばＨＣｌ、ＨＢｒ、H_2SO_4、H_3PO_4、トリフルオロ酢酸、酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸及びショウノウスルホン酸）により調製される塩が挙げられる。塩基により調製される塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム及びカリウム塩）、並びにアルカリ土類塩（例えばカルシウム及びマグネシウム塩）が挙げられる。酢酸塩、塩酸塩及びトリフルオロ酢酸塩が好適である。遊離酸又は遊離塩基の形態のペプチドを、１当量以上の適当な塩基又は酸と、溶媒又は媒体中（塩が不溶性である場合）で、又は水などの溶媒中で反応させる、従来公知の方法を行うことにより、塩を形成することができる。更に真空下若しくは凍結乾燥によって、又は既存の塩のイオンを適切なイオン交換樹脂上で他のイオンと交換することによって取り出すことができる。

【０１２６】

しかしながら、特定の態様では、上記生理活性ペプチドは塩として調製されない。更なる態様においては、前凍結乾燥製剤から塩が除外される。

【０１２７】

一実施形態では、本発明に係る前凍結乾燥製剤は、生理活性ペプチドと、少なくとも約２０重量％の固体成分を含んでなる。生理活性ペプチドにより占められる固体分のパーセンテージは、生理活性ペプチドや、それが凍結乾燥され、再構成された後の製剤の使用目的に応じて変化しうる。１つの態様では、上記ペプチドは製剤の約０．０５～５重量％を占める。他の態様においては、上記ペプチドは製剤の約０．７５～１．５重量％を占める。例えば、上記ペプチドは、製剤の固体成分の約０．５～１０重量％、又は約０．５～６重量％、又は約０．５～３重量％を占める。１つの態様では、上記生理活性ペプチドは製剤の１．５重量％を占める。更なる実施形態では、上記ペプチドは製剤の３．０重量％を占める。更に他の態様において、上記ペプチドは製剤の５．０重量％を占める。具体的な態様では、上記ペプチドは約１ｍｇ／ｍｌ～約１０ｍｇ／ｍｌの濃度範囲で調製できる。例えば、上記ペプチドは３ｍｇ／ｍｌ、６ｍｇ／ｍｌ又は１０ｍｇ／ｍｌの濃度で調製できる。

【０１２８】

特定の実施形態では、固体成分の少なくとも約８０％が、親水性部分と疎水性部分とを含む分子によって占められる。１つの態様では、上記分子は水溶液などの親水性環境から、疎水性若しくは親油性分子を保護する封入複合体を形成する。他の態様においては、上記分子は、疎水性分子を水溶液に溶解させるために用いられる。１つの態様では、親水性部分と疎水性部分とを含む分子としては、例えばシクロデキストリンなどの環状オリゴ糖が挙げられる。

【０１２９】

シクロデキストリンは中性であってもよく、又は電荷を有してもよく、天然型（シクロデキストリンα、β、γ、δ、ε）、分岐型又は重合型であってもよく、特定の態様では、例えばアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、グリコシド基などによる、１つ以上のヒドロキシプロピルの置換によって、又は、アルコール若しくは脂肪酸によるエーテル化、エステル化などにより、化学的に修飾されてもよい。具体的には、上記の基の中から、ヒドロキシプロピル基、メチルｍ基、スルホブチルエーテル基が選択される。具体的な態様では、シクロデキストリンは、６、７又は８個のグルコピラノース単位を含んで

なる。

【０１３０】

本発明の好適な態様では、シクロデキストリンとしては、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン及びγ－シクロデキストリンが挙げられる。例えば適切なα－シクロデキストリンとしては、限定されないがヒドロキシプロピル－α－シクロデキストリン及びヒドロキシエチル－α－シクロデキストリンが挙げられる。適切なβ－シクロデキストリンとしては、限定されないが、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（例えば２－ヒドロキシプロピルシクロデキストリン）、カルボキシメメチル－β－シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－β－シクロデキストリン、２，６－ジ－Ｏ－メチル－β－シクロデキストリン、メチル－β－シクロデキストリン、ランダムにメチル化されたシクロデキストリン及びスルホン化－β－シクロデキストリンが挙げられる。使用できる適切なγ－シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－γ－シクロデキストリン及びスルホン化－γ－シクロデキストリンである。

【０１３１】

他の特定の実施態様において、上記前凍結乾燥製剤は、生理活性ペプチド、脂質成分及び当該脂質成分を可溶化するための所定量の環状オリゴ糖を含んでなる。例えば、上記脂質成分は、粘膜の層又は更に一般的には細胞膜を、生理活性ペプチドが透過する際の移動を促進するものであってもよい。

【０１３２】

適切な脂質成分としては、限定されないが、リポソーム（荷電されていてもよく、されていなくてもよい）、長鎖脂肪酸（オレイン酸、リノール酸、モノオレインなどの不飽和脂肪酸を含むがこれに限定されない）、中鎖脂肪酸（Ｃ６～Ｃ１２）、モノグリセリド、糖脂質（短鎖スフィンゴ脂質（例えば短鎖スフィンゴ糖脂質又は短鎖スフィンゴミエリン）が挙げられるが、これらに限定されない）。脂質成分としてはまた、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロライド（ＤＯＴＭＡ）、［Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－２，３－ジ（オレオイルオキシ）－１，４－ブタンジアンモニウムイオジド］（Ｐｒｏｍｅｇａ社、Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ，ＵＳＡ）、ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン（Ｐｒｏｍｅｇａ社、Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ，ＵＳＡ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレオイルオキシ）］Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムプロパンメチルスルフェート（ＤＯＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロライド、１，２－ジミリスチルオキシプロピル－３－ジメチル－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、ジミリストレオイルホスホノメチルトリメチルアンモニウム（ＤＭＰＴＡ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－Ｎ－（７－ニトロ－２－１，３－ベンゾキサジアゾール－４－イル）、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパンクロライド、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン及び１，３－ジオレオイルオキシ－２－（６－カルボキシスペルミル）プロピルアミド（ＤＯＳＰＥＲ）などが挙げられる。脂質成分は、任意に塩として調製することもできる。

【０１３３】

１つの態様では、上記脂質成分はリン脂質を含んでなる。他の態様においては、上記脂質成分は１，２－ジミリストイルアミド－１，２－デオキシホスファチジルコリン（ＤＤＰＣ）を含んでなる。

【０１３４】

更なる実施形態では、上記リン脂質は、１つ以上の生理活性ペプチドと脂質複合体又はリポソームを形成する。

【０１３５】

具体的な態様では、生理活性ペプチド：脂質成分の質量比は１：１未満であるが、他の

態様では、生理活性ペプチド：脂質成分の比率は１：１以上である。更なる実施形態では、上記脂質成分は、前凍結乾燥製剤中に約０．５％、１％若しくは２％又はそれ以上で含まれる。他の特定の態様において、生理活性ペプチド：親水性部分と、疎水性若しくは親油性部分とを含む分子（例えばシクロデキストリン）のモル比は、１：１未満である。

【０１３６】

一実施形態では、前凍結乾燥製剤は１つ以上の緩衝成分を含んでなり、それにより、凍結乾燥の後、凍結乾燥製剤を、水（例えば無菌のパイロジェンフリーの水など）の添加により、即使用可能（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ｕｓｅ）（例えば即処理可能（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ｔｒｅａｔ））な形態に再構成することが可能となる。１つ以上の緩衝成分は異なる物質であってもよく、生理活性ペプチドの安定性及び活性（例えば治療効果）を最大にする適切なｐＨ（例えば約３～７）が提供されるように、選択することができる。１つの態様では、上記緩衝成分は酒石酸塩を含んでなる。特定の実施形態では、上記緩衝剤は酢酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、グルタミン酸塩、コハク酸塩（ナトリウム又はカリウム塩）、ヒスチジン、リン酸塩（ナトリウム又はカリウム塩）、トリス（トリ（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、ジエタノールアミンなどであってもよい。

【０１３７】

特定の濃度及びｐＨにおける、緩衝剤の緩衝容量（緩衝値）を算出する方法は公知であり、過度の実験を要することなく当業者が測定できる。例えば、上記製剤がポリアミノ酸を含有する具体的な態様では、中性及びモノアニオン性の実効電荷を有する緩衝成分が選択される。適切な緩衝剤の例としては、例えば酢酸、ε－アミノカプロン酸及びグルタミン酸が挙げられる。

【０１３８】

他の実施形態では、上記前凍結乾燥製剤はキレート成分（例えばＥＤＴＡ又はＥＧＴＡ）を含んでなる。

【０１３９】

更なる実施形態では、上記前凍結乾燥製剤は防腐剤成分を含んでなる。適切な防腐剤としては、限定されないが、ｍ－クレゾール、パラベン（例えば０．１８％のメチルパラベン及び０．０２％のプロピルパラベン）、塩化ベンザルコニウム（ＢＡＫ）、ソルビン酸カリウム、クロルヘキシジンアセテート、クロロスクレゾール及びポリヘキサミングルコン酸が挙げられる。しかしながら、１つの態様では、上記前凍結乾燥製剤はＢＡＫを含有せず、パラベン（例えばメチルパラベン及びプロピルパラベンの混合物）を含有する。１つの具体的な態様では、上記生理活性ペプチドがエキセンディン、エキセンディン類縁体、誘導体、並びに修飾型、キメラ型若しくはハイブリッド型形態のそれらを含有するとき、上記防腐剤はＢＡＫを含有せず、パラベンを含有する。更なる態様において、上記前凍結乾燥製剤は防腐剤を含有しない。

【０１４０】

使用できる等張剤としては、塩化ナトリウム、マンニトール、スクロース及びグルコースが挙げられるが、これらに限定されない。しかしながら、あらゆる公知の等張剤（例えば粘膜刺激を防止するために使用できるもの）も使用できる。具体的な態様では、上記等張剤は、塩化ナトリウム及び／又は糖類、二糖類及びポリオールを含有しない。

【０１４１】

本願明細書に開示される組成物に使用できる典型的な増粘剤及び生体接着性物質としては、セルロース誘導体（例えば１０～１，５００ｋＤａの平均分子量の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又はメチルセルロース）、澱粉、ガム、カルボマー及びポリカルボフィルが挙げられるが、これらに限定されない。しかしながら、当該技術分野で公知のあらゆる増粘剤又は生体接着性物質を使用でき、それにより、吸収部位における粘性が高まり、又は医薬組成物の滞留時間が長時間化する。

【０１４２】

含有させることができる更なる成分としては、イオン性及び非イオン性（両性）界面活性成分（例えばポリソルベート、クレモフォアなど）、充填剤（例えばシクロデキストリ

ン、ポリエチレングリコールなど）が挙げられ、任意に、サッカライド、二糖類及びポリオールを含有しない。

【０１４３】

使用できる適切な界面活性成分としては、限定されないが、アニオン性界面活性成分（脂肪酸の塩（例えばドデシル硫酸ナトリウム及び他の脂肪酸の硫酸化塩）など）、カチオン性界面活性成分（例えばアルキルアミン）、非イオン性界面活性成分（例えばポリソルベート及びポロキサマー）、５～２５の炭素原子数の脂肪族一価アルコール（例えばデカノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール、リノレニルアルコール及びオレイルアルコール）、５～３０の炭素原子数の他のタイプの脂肪酸（オレイン酸、ステアリン酸、リノール酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸及びカプリン酸など、並びにそれらのエステル）が挙げられる。更なる界面活性成分としては、ポリソルベート２０（Ｔｗｅｅｎ２０）、ポリソルベート８０（Ｔｗｅｅｎ８０）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、セチルアルコール、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ラノリンアルコール、ソルビタンモノオレエート、クレモフォア及びジデカノイルホスファチジルコリン（ＤＤＰＣ）、コール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコレート、デオキシコール酸ナトリウム、ナトリウムリトコレートケノコレート、ケノデオキシコレート、ウルソコレート、ウルソデオキシコレート、ヒオデオキシコレート（ｈｙｏｄｅｏｘｙｃｈｏｌａｔｅ）、デヒドロコレート、グリコケノキシコレート、タウロケノコレート及びタウロケノデオキシコレート及びドデシル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。更なる界面活性成分として、ソルビタントリオレエート、大豆レシチン及びオレイン酸が挙げられる。

【０１４４】

製剤は、ポリアミノ酸を追加的に、あるいは代替的に含有してもよい。１つの態様では、浸透促進剤は、カチオン性ポリアミノ酸を含んでなる。適切なカチオン性ポリアミノ酸としては、塩基性アミノ酸（例えばヒスチジン、アルギニン及びリシン）のポリマーが挙げられ、それは中性若しくは酸性のｐＨ環境においてプロトン化され、カチオンとなる。かかるポリマー（例えばポリ－Ｌ－ヒスチジン、ポリ－Ｌ－アルギニン、ポリ－Ｌ－リジン又はそのコポリマー）の分子量は、通常約１０～約３００ｋＤａの範囲である。他の実施形態では、上記ポリマーは約１００ｋＤａ～約２００ｋＤａの平均分子量を有する。更なる実施態様において、上記ポリマーは約１４０ｋＤａ～１０００ｋＤａの平均分子量を有し、更に他の実施態様において、上記ポリマーは約１４０ｋＤａ～約５００ｋＤａの平均分子量を有する。ある特定の実施形態では、上記組成物中のカチオン性ポリアミノ酸は、約１４１ｋＤａの平均分子量を有するポリ－Ｌ－アルギニンハイドロクロライドである。例えば、カチオン性ポリアミノ酸を含有する生理活性ペプチドを製剤化する方法は、国際公開第２００５１１７５８４号に記載されている。

【０１４５】

具体的な態様では、生理活性ペプチドを含有する製剤は、キトサンを含有してもよい。本明細書で使用する場合、「キトサン」には、キチン又はポリ－Ｎ－アセチル－Ｄ－グルコサミンのあらゆる誘導体（様々な分子量の全てのポリグルコサミン及びグルコサミン材料のオリゴマーを含む）が包含され、Ｎ－アセチル基の大部分が加水分解（脱アセチル化）により除去されている。１つの態様では、脱アセチル化の程度は（脱アセチル化で除去されたＮ－アセチル基の比率を表す）４０～９７％の範囲であり、より好ましくは６０～９６％の範囲であり、最も好ましくは７０～９５％の範囲である。具体的な態様では、製剤中のキトサン成分は、約１５，０００～７５０，０００Ｄａの範囲、又は約１０，０００～１，０００，０００Ｄａの範囲、又は約２０，０００～５００，０００Ｄａの範囲の分子量を有する。キトサン及びキトサン誘導体の塩も本発明の範囲に包含され、限定されないが、キトサンのヒドロキシル基（アミノ基ではない）と、アシル基及び／又はアルキル基との結合により形成されるエステル、エーテル又は他の誘導体が挙げられる。例としては、キトサンのＯ－アルキルエーテル及びキトサンのＯ－アシルエステルが挙げられる

。修飾されたキトサン（ポリエチレングリコールとのコンジュゲート）を使用してもよい。例えば、国際公開第２００５０５６００８号を参照のこと。

【０１４６】

例えば、米国特許第４７４６５０８号に記載のように、製剤中に胆汁酸塩及びその誘導体を含有させてもよい。

【０１４７】

更に他の実施態様において、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を使用してもよい。

【０１４８】

他の更なる成分としては、連邦食品医薬品局（ＦＤＡ）が“Ｇｅｎｅｒａｌｌｙ Ｒｅｇａｒｄｅｄ ａｓ Ｓａｆｅ（ＧＲＡＳ）”と称する賦形剤が挙げられる。

【０１４９】

しかしながら、特定の態様では、上記前凍結乾燥製剤は、ペプチド又は環状オリゴ糖による製剤化に用いられるもの以外のいかなるポリマー（例えばペプチドにコンジュゲート又は融合するポリマー）も含有しない。

【０１５０】

一実施形態では、上記前凍結乾燥製剤は、生理活性ペプチド、親水性部分と疎水性若しくは親油性部分とを含む分子（環状オリゴ糖（例えばシクロデキストリン）など）、緩衝成分、リン脂質成分（例えばＤＤＰＣ）、キレート剤（例えばＥＤＴＡ）、防腐剤（例えばパラベン）、及び任意にゼラチンを含んでなる。１つの態様では、上記前凍結乾燥製剤は基本的に、生理活性ペプチド、親水性部分と疎水性若しくは親油性部分とを含む分子（環状オリゴ糖（例えばシクロデキストリン）など）、緩衝成分、リン脂質成分（例えばＤＤＰＣ）、キレート剤（例えばＥＤＴＡ）、防腐剤（例えばパラベン）、及び任意にゼラチンを含んでなる。１つの態様では、本明細書で用いられる、「基本的に～からなる」というときは、ペプチド又は親水性部分と疎水性若しくは親油性部分とを有する分子による製剤化に用いられるもの以外のサッカライド、二糖類、ポリオール、溶媒及びいかなるポリマー（例えばペプチドにコンジュゲート又は融合するポリマー）以外のものを含有せず、任意に、界面活性成分（リン脂質成分を除いて）及び遊離アミノ酸を含有しない。他の態様において、「基本的に～からなる」というときは、ポリエチレングリコール（ペプチドにコンジュゲートした分子を除く）、ＰＶＰ又は澱粉、単糖、二糖類、ポリヒドロキシアルコール及び／又は遊離アミノ酸を含有しない。更に他の態様において、上記前凍結乾燥製剤は非環状の多糖を含有しない（当該多糖が生理活性ペプチドにコンジュゲートしない限り）。

【０１５１】

更に特定の態様では、前凍結乾燥製剤を凍結乾燥して形成させた凍結乾燥組成物を再構成するときに、前凍結乾燥製剤から除外された成分を添加することができる。

【０１５２】

一実施形態では、本発明は更に、前凍結乾燥製剤と、前凍結乾燥製剤を凍結乾燥することにより形成される凍結乾燥組成物の再構成に適する成分とを含んでなるキットの提供に関する。１つの態様では、上記成分としては、水（例えば滅菌された、パイロジェンフリーの水）が挙げられる。具体的な態様では、上記成分は、前凍結乾燥製剤に含まれない成分である。しかしながら、他の態様では、前凍結乾燥製剤に含まれない上記成分は、再構成された製剤にも含まれない。

【０１５３】

凍結乾燥された前凍結乾燥製剤は凍結乾燥組成物として保存できることから、本発明の他の実施形態は、安定な凍結乾燥製剤の提供に関する。上記のように、「安定な凍結乾燥組成物」とは、活性成分（例えば生理活性ペプチドなど）が、貯蔵後においても実質的にその物理的安定性、化学的安定性及び／又は生物学的活性を保持するもののことを指す。１つの態様では、安定な凍結乾燥組成物とは、生物学的活性（例えば治療的活性）が、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約４ヶ月、少なくとも約５ヶ月、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約１年、少なくとも約２年又は少な

くとも約５年維持されるもののことを指す。具体的な態様では、上記の安定な凍結乾燥組成物は、生物学的活性及び／又は少なくとも１つの治療の活性が、少なくとも約２０℃（例えば２１℃、２２℃、２３℃、２４℃）又は約２５℃の温度で、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約４ヶ月、少なくとも約５ヶ月、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約１年、少なくとも約２年又は少なくとも約５年の間維持される。

【０１５４】

タンパク質の安定性を測定するための様々な解析手法は当該技術分野で公知であり、Ｐｅｐｔｉｄｅ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，２４７－３０１，Ｖｉｎｃｅｎｔ Ｌｅｅ Ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ｐｕｂｓ．（１９９１）、及び、Ｊｏｎｅｓ，Ａ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖ．１９９３、１０：２９－９０に概説されている。安定性は、所定の時間にわたる、所定の温度において測定できる。具体的な態様では、ペプチドの純度は、例えばＳＣＸ－ＨＰＬＣによってもモニターされ、凍結乾燥組成物を再構成することにより、生理活性ペプチドの理論的な含量が少なくとも約９５％、少なくとも約９９％及び最高１００％となる態様で再構成できる。

【０１５５】

物理安定性は、ペプチドの凝集、沈殿及び／又は変性を、例えば発色及び／又は透明度の目視検査、あるいは、紫外光散乱、サイズ排除クロマトグラフィ（ＳＥＣ）及び動的光散乱などの、様々な方法で評価することによってモニターできる。コンホメーション変化は、当該技術分野で公知の方法、例えば蛍光分光法又はＦＴＩＲ分光法により評価することができる。

【０１５６】

化学的安定性は、タンパク質の化学的な変形を検出し、定量化することにより評価することができる。通常タンパク質の化学構造を変化させる分解プロセスには、加水分解又はクリッピング（例えばサイズ排除クロマトグラフィ及びＳＤＳ－ＰＡＧＥなどにより評価される）、酸化（例えば質量分析又はＭＡＬＤＩ／ＴＯＦ／ＭＳと組み合わせたペプチドマッピングなどにより評価される）、アミド分解（例えばイオン交換クロマトグラフィ、キャピラリー等電点電気泳動、ペプチドマッピング、イソアスパラギン酸の測定などにより評価される）、異性化（イソアスパラギン酸含量、ペプチドマッピングなどにより測定される）などが挙げられる。

【０１５７】

それに加えて、又はその代わりに、ペプチドの生物学的活性を、例えば受容体結合アッセイ、競合試験、バイオマーカー試験、又はペプチドを動物に投与したとき典型的に観察される生理学的反応を試験することによりアッセイしてもよく、又は、その他の、生理活性ペプチドをその活性に関して評価する際に用いる方法によりアッセイしてもよい。１つの態様では、上記ペプチドでは、その生物学的活性が、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約４ヶ月、少なくとも約５ヶ月、少なくとも約６ヶ月又は少なくとも約１年後において、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％又はそれ以上で維持される。具体的な態様では、上記安定な凍結乾燥組成物では、少なくとも約２０℃の温度で、少なくとも約１ヶ月、少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約４ヶ月、少なくとも約５ヶ月、少なくとも約６ヶ月又は少なくとも約１年間、生物学的活性及び／又は治療活性が維持される。

【０１５８】

上記前凍結乾燥製剤を、様々な容器中に、凍結乾燥用に処方又は準備することができる。１つの態様では、適切な容器を用いることにより、熱伝導が可能となり、凍結乾燥サイクルの終わりにしっかりと密封することが可能となり、及び／又はその壁及び封止物を透過する水分の量を最小化することが可能となる。１つの態様では、上記容器は、良好な熱伝導度を提供し、凍結乾燥（例えば凍結乾燥器棚）の間、熱源との良好な熱的接触を提供する材料で製造されている。好適な材料としては、プラスチック、ガラス及びそれらの組

み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。他の適切な容器は、米国特許第４８７８５９７号に記載されており、従来技術において公知である。

【０１５９】

具体的な態様では、材料の内部表面は、前凍結乾燥製剤を凍結乾燥することによって得られる凍結乾燥組成物の粘着を防止するため、コーティングがされている。例えば、ガラス材料をシリコーンでコーティングすることができる。

【０１６０】

一実施形態では、上記容器は、被験者へ治療上有効量のペプチドを送達するための送達システムへの用途に適合させたものである。例えば、上記容器は、鼻腔内へ製剤を提供するためのスプレーキャップへの連結に適するものであってもよく、又はポンプ装置（シリンジ）への装着に適するものであってもよく、又はペン装置用の注射可能カートリッジとして作製してもよい。１つの態様では、上記容器は、水分が凍結乾燥組成物の貯蔵の間に容器に侵入するのを防止するための着脱可能なカバー又はシールを有してもよく、上記容器から当該カバー又はシールを除去した後、送達システムに供することができる。他の態様においては、上記シール又はカバーは、容器の開口部全体にわたり無菌バリアを形成する。凍結乾燥容器用のカバー及びシールは、従来技術において公知である。

【０１６１】

具体的な態様では、上記カバー又はシールは、送達システムの構成要素（例えばスプレーキャップの一部）により穿刺されてもよく、それにより、凍結乾燥組成物の再構成の際に成分（例えば水）が提供され、再構成された製剤の滅菌状態が維持される。

【０１６２】

上記容器中に、１つ以上の投与用製剤を含めてもよい。具体的な態様では、上記容器は、１週間、２週間又は１ヵ月間にわたる投与に適する製剤のユニットドーズ（当該製剤は１日１回、２回又は３回投与される）を含んでなってもよい。

【０１６３】

具体的な態様では、上記容器は、容器中に充填する際の適正なレベルを示すフィルライン（ｆｉｌｌ－ｌｉｎｅ）をその外表面に有し、それを用いて、前凍結乾燥製剤を凍結乾燥した後に得られた凍結乾燥組成物を再構成して、即投与可能（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）又は即処置可能（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ｔｒｅａｔ）な製剤を得る。

【０１６４】

一実施形態では、上記前凍結乾燥製剤の充填体積は、最終体積の少なくとも約４０％である。例えば、１つの態様では、上記前凍結乾燥製剤の充填体積は４ｍｌであり、再構成された製剤の体積は１０ｍｌである。具体的な態様では、容器の内径に対する充填高さの比率は、約０．５超、約０．７５超又は約１．０である。１つの態様では、容器の全高に対する前凍結乾燥製剤の充填高さの比率は、少なくとも約２５％である。他の態様においては、再構成された製剤（例えば１つの態様では、上記前凍結乾燥製剤の凍結乾燥の後に得られた凍結乾燥組成物に水を添加して形成される）の充填高さに対する、前凍結乾燥製剤の充填高さの比率は、少なくとも約４０％、又は少なくとも約４５％である。更なる実施形態では、凍結乾燥された組成物は、前凍結乾燥製剤量より大きい液量（例えば水又はバッファ）中に再構成することによって、即投与可能（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）な形態に再構成される。更に他の態様において、即処置可能（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ｔｒｅａｔ）な形態とは、例えばスプレー又はエアゾールによる送達システムで患者に提供できる、粉末の形態である。ゆえに、特定の態様では、上記組成物は再構成せずに被験者に投与することができる。

【０１６５】

再構成された製剤は、様々な方法による投与に適しており、例えば経粘膜送達、又は非経口投与（例えば静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下への注射）に適している。一実施形態では、再構成された製剤を鼻腔内に投与する。上記製剤は、点眼、点鼻剤、うがい薬、吸入、局所投与、スプレー又は他の方法（例えば点滴、メーターで測定された量の投与、噴霧、エアロゾール投与又は適合性を有するビヒクル中の懸濁液としての点滴）によって投

与してもよい。本発明の範囲内には、眼内、鼻内、肺内、バッカル、舌下、直腸内又は膣内への投与も包含される。

【０１６６】

一実施形態では、本発明はまた、凍結乾燥組成物の調製方法の提供に関する。従来技術において公知の凍結乾燥システムが使用できる。典型的には、これらは乾燥チャンバ、１つ以上のコンデンサ、冷却システム及び減圧機構（例えば真空チャンバ）を含んでなる。

【０１６７】

１つの態様では、上記前凍結乾燥製剤の成分を、例えば上記したように容器中において混合する。

【０１６８】

１つの態様では、上記の凍結乾燥方法は、凍結工程、第１の乾燥工程及び第２の乾燥工程を有してなる。

【０１６９】

開始温度から凍結温度まで温度を低下させることによって、凍結を一段階で生じさせることができる。１つの態様では、上記開始温度は約０℃～２５℃の範囲であるか、又は０℃超（例えば約１０℃～２５℃）である。上記凍結温度は、前凍結乾燥製剤の結晶形成が最適となるように選択される。過度に急速に凍結させることにより小さい結晶の形成が誘導され、それより、高い水蒸気耐性が生じ、乾燥時間が長時間化する事態が生じうる。１つの態様では、開始温度と凍結温度の差は、少なくとも約３０℃、少なくとも約４０℃、少なくとも約５０℃、又は少なくとも約６０℃、又は少なくとも約８０℃である。例えば、一態様において、凍結温度は約－４０℃～約－８０℃であり、例えば、凍結温度は約－６０℃であってもよい。温度を、一定の速度で徐々に低下させることができる。１つの態様では、１分あたり約１℃で温度を低下させる。

【０１７０】

具体的な態様では、凍結工程を一段階で実施する。１つの態様では、上記凍結工程では、アニーリング工程（例えば、製剤成分の結晶化温度以上、かつ０℃以下の温度で維持する）を実施しない。上記凍結工程に続いて、第１の乾燥工程を実施する。具体的な態様では、上記第１の乾燥工程は、凍結温度で一定の時間行われ、例えば、凍結した組成物を凍結温度で約０分～１０時間、又は０分～約４時間維持する。

【０１７１】

上記第１の乾燥工程の間、冷凍された製剤を、例えば真空下に冷凍された製剤を配置することによって、低圧力条件に供する。１つの態様では、圧力を６００ｍＴｏｒｒに低下させる。更に、冷凍された製剤を徐々に加熱（例えば１℃超／分）し、凍結した水を昇華させる。１つの態様では、製剤を、上記前凍結乾燥製剤の大部分の固体成分を占める成分のT_gよりも低い温度にまで加熱する。例えば、１つの態様では、製剤を、親水性部分と疎水性若しくは親油性部分とを有する成分（例えば環状オリゴ糖（例えばシクロデキストリン））（のT_g）より低い温度まで加熱する。１つの態様では、上記第１の乾燥温度は－１３℃未満であり、例えば約－２０℃～約－１６℃である。１つの態様では、第１の乾燥温度に達する前に圧力を減少させる。具体的な態様では、第１の乾燥温度が一定時間（例えば約０分～約１時間、又は約３０分）維持される。

【０１７２】

再び温度を徐々に上昇させ（例えば１℃／分）、第２の乾燥工程の間、残留する結合水を脱着する。具体的な態様では、約５％未満の残留水分、約２％未満又は約１％未満の残留水分となるまで、第２の乾燥工程を実施する。１つの態様では、第２の乾燥工程の温度は、凍結乾燥組成物の最終的な貯蔵温度より高い温度であり、例えば０℃超、３℃超、５℃超、１５℃超、２０℃超、２１℃超、２２℃超、２３℃超、２４℃超（例えば約２５℃）、４０℃超（例えば約４５℃）である。１つの態様では、この工程の間、真空状態が維持される。

【０１７３】

具体的な態様では、第２の乾燥工程を２フェーズで実施し、例えば、温度を最初の第２

の乾燥温度に上昇させ、次に、温度を最終的な第２の乾燥温度に再度上昇させる。例えば、１つの態様では、最初の第２の乾燥温度は、前凍結乾燥製剤の主な成分のT_gより高く、かつ第２の乾燥温度より低い温度であり、具体的な例としては０℃未満であり、例えば約－５℃又は約－３℃である。得られる生成物を、例えば約０分～約２０時間にわたり、最初の第２の乾燥温度に維持し、その後、生成物の温度を最終的な第２の乾燥温度、（例えば０℃超、２０℃超、４０℃超、例えば約４５℃）に徐々に上昇させる。上記生成物を一定の時間（例えば約０分～約１０時間、又は約６時間）、最終的な第２の乾燥温度に維持することができる。あるいは、第２の乾燥工程を、単一の温度で実施してもよく、例えば、上記生成物を、第１の温度から徐々に最終的な第２の第１の温度に上昇させ、次に一定時間（例えば約５～約２５時間又は約２０時間）、最終的な第２の乾燥温度に維持する。

【０１７４】

第２の乾燥工程の後、上記生成物（固体状（例えば粉体又はケーキ状）の凍結乾燥組成物）を所定の時間（例えば約０分～約５年）貯蔵温度で保存することができる。使用（例えば被験者に対する投与）の際、上記凍結乾燥組成物は、上記のように水若しくは緩衝液、及び／又は更なる成分を添加することによって、再構成することができる。１つの態様では、生成物を、３０分未満（例えば約０～１５分）以内に、粒子を含まない溶液に再構成することができる。１つの態様では、再構成された生成物は、０～４℃で、少なくとも約４８時間安定である。他の態様においては、再構成された生成物は、再構成の後、少なくとも約１週間、又は少なくとも約１ヵ月間安定である。更に他の態様において、再構成された生成物は、再構成の後、１８℃超の温度で、少なくとも約１週間、又は少なくとも約１ヵ月間安定である。具体的な態様では、再構成された生成物は、冷凍操作又は特別な貯蔵操作を必要とせずに、提供される全ての投与単位を被験者が使用できる期間の間、安定である。例えば、上記製剤が、生理活性ペプチド１ヵ月分として供給された場合、再構成された上記生成物は、冷凍させることなく、例えば１８℃超の温度（例えば約２５℃）で、少なくともその期間（すなわち１ヵ月間）安定である。

【０１７５】

凍結乾燥工程を行う時間は、充填体積及び固体成分に応じて変化しうるが、１つの態様においては、少なくとも約２０重量％の固体成分であり、かつ最終的な再構成された製剤の体積に対する前凍結乾燥溶液の充填体積が４０％である場合には、当該工程は約４８時間未満、約４０時間未満、及び約３５時間未満の時間を要する。

【０１７６】

本願明細書に記載のようなペプチド製剤は、様々な方法に使用することができ、一般的にペプチドが使用できるいかなる治療方法において使用することができる。

【０１７７】

具体的な態様では、ペプチド製剤は、限定されないが、以下のような様々な治療効果のうちの１つ以上を生じさせるために使用できる：グルコース濃度を低下させる効果、食後のグルコース濃度の減少、絶食時のグルコース濃度の減少、血糖の可変性の減少、グルカゴン濃度を低下させる効果、インシュリンを分泌させる効果、摂食の調節、食欲の調節、満腹感の増加、食物選好を変更させること、過食症の低減、体重又は体重変化速度の改善、ＢＭＩの減少、筋肉質量の減少を伴わない脂肪の減少、脂肪沈着の減少、養分吸収の調節、膵臓β－細胞機能の改善、膵臓β細胞の数又はサイズの増加、膵臓β－細胞の新生、Ｃペプチドの濃度の調節、アポトーシスの調節（例えば例えば膵臓β－細胞アポトーシスの減少、サイトカインの媒介によるアポトーシスの減少、糖質コルチコイドにより誘発されるアポトーシスの減少、心筋細胞のアポトーシスの減少など）、胃の緩徐化の調節、胃の運動の調節、酸化ストレスマーカーの減少、腎機能の調節（例えば糖尿の減少など）、１つ以上の生物的活性成分（例えば生理活性ペプチド又は小分子）との相互作用の増強、及び／又は、ペプチド（例えば例えばエキセンディン、アミリン、プラムリンチド、レプチン、ＰＹＹ、カルシトニン）又はそれらの修飾型形態、誘導体、変異体、キメラ型形態及び／又はハイブリッド型形態の投与に関連する所望のエンドポイント。

【０１７８】
具体的な態様では、ペプチド製剤は、限定されないが以下の治療方法に使用できる：脂質プロファイルの改善（ＬＤＬコレステロール及びトリグリセリドレベルの減少、及び／又はＨＤＬコレステロールレベルの変化を含む）、高血圧、異脂肪血症、循環器疾患、インスリン耐性の治療、Ｉ型、ＩＩ型及び妊娠糖尿病を含むあらゆる種類の糖尿病の治療、糖尿病合併症（神経病変）の治療、神経障害性疼痛、網膜症、腎症、不十分な膵臓β細胞塊による症状、ストレス性高血糖の治療、中毒性循環血液量過多症に関連する症状又は障害（例えば腎機能不全、うっ血性心不全、ネフローゼ症候群、肝硬変、肺水腫及び高血圧）の治療、心収縮性の増加により軽減されうる症状又は障害（例えばうっ血性心不全）の治療、重量増加（例えば肥満、例えば３０以上のＢＭＩ）、又は空腹感（例えばプラダーウィリ症候群）、体脂肪の喪失（例えばリポジストロフィー）に関連する症状の治療、摂食障害の治療、耐糖能異常（ＩＧＴ）、絶食時の血漿中グルコース濃度の異常、代謝性アシドーシス、ケトーシス、関節炎、肥満及び骨粗鬆症の治療。

【０１７９】
治療方法は、製剤中に添加された生理活性ペプチドに必然的に依存すると考えられ、また本願明細書における開示を読んだ当業者にとって自明であるべきである。

【実施例１】

【０１８０】
以下の実施例は、本発明の実施態様を例示するものであり、本発明を限定することを目的とするものではない。

【０１８１】
実施例１：
表５に示される以下の材料から、以下の濃度で溶液を調製し、エクセナチド（合成エキセンディン－４）の前凍結乾燥製剤を形成させた。

【０１８２】
【表１９】

表５.

成分	前凍結乾燥製剤(ml)		再構成後の製剤(ml)	
	濃度(mg/ml)	量(mg)	濃度(mg/ml)	量(mg)
エクセナチド(合成エキセンディン-4)	7.5	30	3	30
酒石酸緩衝液pH4.5	75mM	45	30mM(4.5mg/ml)	45
メチル-β-シクロデキストリン	200	800	80	800
DDPC	5	20	2	20
EDTA	12.5	50	5	50
BAK	0.05%(約0.5mg/ml)	2	0.02%(0.2mg/ml)	2
ゼラチン	6.25	25	2.5	25
	固形分(%):24.3%			

【０１８３】
前凍結乾燥製剤を含むバイアルの全高は、５０．６２ｍｍ（バイアル底の厚は２．７１ｍｍ）であった。バイアルの外径（ＯＤ）は２３．９０ｍｍであり、一方内径は１９．２

２ｍｍであった。４ｍｌの場合、バイアル中の前凍結乾燥式の充填高さは、メニスカスの最上部に対して１７．２１であった。１０ｍｌの場合、再構成された製剤の充填高さは、メニスカスの最上部に対して３４．６９であった。測定値は概算である。

【０１８４】

ＦＴＳ　ＬｙｏＳｔａｒ　ＩＩ凍結乾燥器（ＦＴＳ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｓｔｏｎｅ　Ｒｉｄｇｅ、ＮＹ）の凍結乾燥チャンバ内に前凍結乾燥製剤を置き、２３℃から１℃／分の速度で－５０℃温度を下げることによって、凍結症状に供した。凍結した製剤を、－５０℃で約４時間維持した。次に第１の乾燥工程において生成物温度を１℃／分の速度で－１６℃（シェルフ温度－３℃）に上昇させ、圧力を６００ｍＴｏｒｒに減少させ、次に、製剤を約２０時間、第１の乾燥温度に曝露し、その時間において、生成物温度を、シクロデキストリンのＴｇより上の温度から、第１の乾燥温度に上昇させた。１℃／分の速度で温度を４５℃まで上昇させ、約６時間のこの温度を維持することによって、製剤を第２の乾燥工程に供した。これ以後、凍結乾燥組成物の貯蔵温度まで、すなわち２５℃にまで温度を低下させた。典型的な凍結乾燥サイクルを図１に示す。生成物を、１５～２５分間かけて再構成し、透明にした。カール－フィッシャー滴定で測定した結果、完全に凍結乾燥された生成物の平均含水量は、２．２５％～０．９０％のＨ２０であった（Ｓｃｈｏｌｚ　Ｅ．ら、Ｋａｒｌ　Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｔｉｔｒａｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ　Ｖｅｒｌａｇ，Ｂｅｒｌｉｎ，Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，Ｔｏｋｙｏ，１９８３を参照のこと）。

【０１８５】

図２に示すように、ＳＣＸ－ＨＰＬＣで測定し、ＨＰＬＣフォトダイオードアレイ（ＰＤＡ）検出器で測定したときの、再構成された製剤の２１４ｎｍの吸光度と、エクセナチドを含む標準物質の吸光度とを比較した結果、エクセナチドの理論上の含量がこのプロセスにより１００％回収できることが示された。

【０１８６】

凍結乾燥製剤の含量及び純度を、図３Ａ及び３Ｂに示すように、５℃及び２０℃で最高６ヵ月間の保存期間にわたり測定した。各時点において、凍結乾燥された固体を、水で再構成し、エクセナチドの含量をＳＣＸ　ＨＰＬＣで測定した。「含量」とは、サンプル中に存在する純粋なエクセナチドの量のことを指し、凍結乾燥製剤中のエクセナチドピーク面積を、エクセナチド標準物質のピーク面積、並びに前凍結乾燥製剤中のエクセナチド含量と比較することにより得られる。図において、エクセナチド含量（％）とは、「１００％」とされた前凍結乾燥製剤中のエクセナチド含量との比較値である。更に、更なる比較のため、凍結乾燥されたサンプルを再構成（ｔ＝０）して、５℃、２５℃及び４０℃の溶液として維持し、様々な時間における含量及び純度をアッセイし、溶液（「ｓｏｌ」）中のエクセナチドの安定性を、凍結乾燥製剤（「ｌｙｏ」）中のエクセナチドの安定性と比較した。例えば、「５Ｃ　ｌｙｏ」とは、５℃で保存したエクセナチドの凍結乾燥製剤を指し、一方、「５Ｃ　ｓｏｌ」とは、同じ時間、５℃で保存したエクセナチドの再構成された製剤のことを指す。

【０１８７】

図で示されるように、凍結乾燥製剤は、凍結乾燥されずに５℃で保存されたエクセナチドの溶液製剤と比較し、６ヵ月の貯蔵期間において９５％以上の純度が維持されていた。全てのケースにおいて、凍結乾燥製剤は溶液製剤より安定であった。更に、凍結乾燥製剤は２５℃における良好な安定性を示した。

【０１８８】

結論：

上記した発明の詳細な説明及び実施例から、幾つかの本発明の態様を実施できることは自明である。

【０１８９】

本発明を図と実施例とを挙げて説明したが、それらは、他の当業者に対して本発明、その原理及びその実際の用途を教示するためのものと理解すべきである本発明の具体的な製

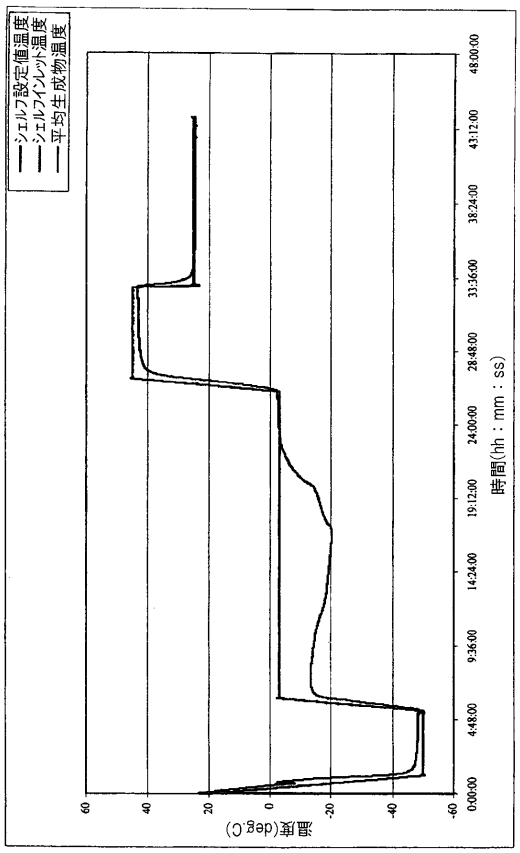
剤及び方法は、開示された具体的な実施形態の説明に限定されるものではなく、むしろそれらの説明及び実施例は、以下の特許請求の範囲及びそれらと均等な内容の見地から見るべきである。上記の実施例及び説明には、本発明が機能しうる方法に関する幾つかの結論が含まれるが、発明者らは、それらの結論及び機能に拘束されることを意図しておらず、単に考えられる説明を述べたに過ぎない。

【０１９０】

更に、上記の本発明の具体的実施形態は、本発明を完全に包含し若しくは制限することを目的とするものではないと理解すべきであり、当業者であれば、上記の実施例及び詳細な説明を考慮することにより、その多くの変形例、修飾及びバリエーションを実施できる。したがって、本発明には、以下の特許請求の範囲内の、全てのかかる変形例、修飾及びバリエーションが含まれるものと解釈すべきである。

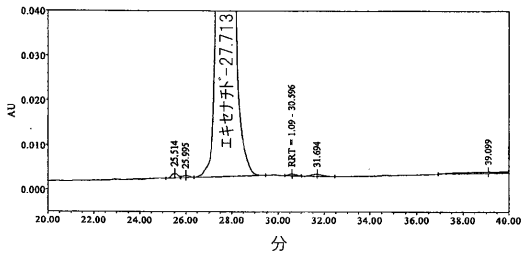
【図１】

FIGURE 1



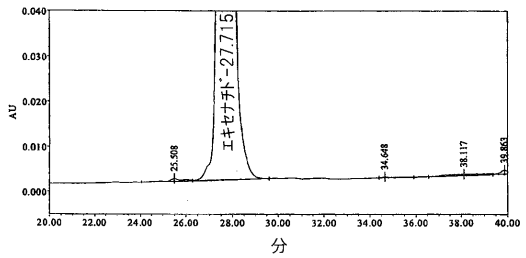
【図２Ａ】

FIGURE 2A



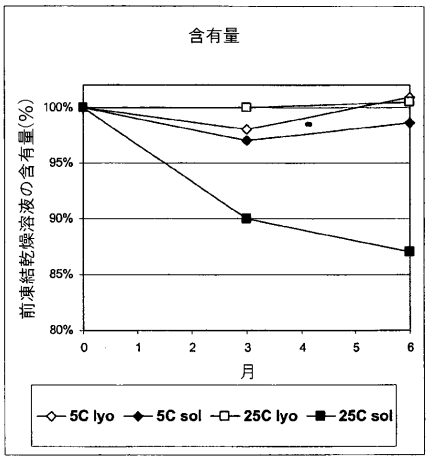
【図２Ｂ】

FIGURE 2B



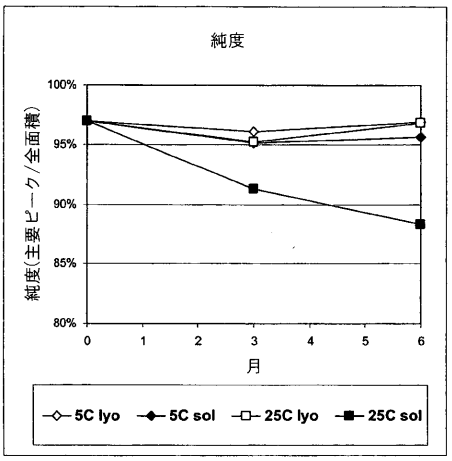
【図３Ａ】

FIGURE 3A



【図３Ｂ】

FIGURE 3B



【配列表】

2010512399000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/025382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K9/19 A61K47/12 A61K47/18
A61K47/24 A61K47/40 A61K47/42 A61K38/26 A61K47/48

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

B. FIELDS SEARCHED

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VERMEHREN C ET AL: "Time dependent effects of two absorption enhancers on the nasal absorption of growth hormone in rabbits" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (AMSTERDAM), vol. 128, no. 1-2, 1996, pages 239-250, XP002532612 ISSN: 0378-5173 abstract page 240, left-hand column, lines 21-25 page 240, right-hand column, lines 7-23	1-34
X	US 5 730 969 A (HORA MANINDER SINGH [US] ET AL) 24 March 1998 (1998-03-24) column 1, lines 15-17 column 10, lines 1-8,21-24 column 14, lines 3-5 claims 21,24; example 1	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 June 2009	01/07/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schwald, Claudia

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/025382

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5730969 A	24-03-1998	AU 620926 B2	27-02-1992
		AU 4338289 A	01-05-1990
		CA 1328634 C	19-04-1994
		DK 60691 A	04-06-1991
		EP 0437478 A1	24-07-1991
		ES 2020357 A6	01-08-1991
		IE 63649 B1	31-05-1995
		JP 3120987 B2	25-12-2000
		JP 11500404 T	12-01-1999
		WO 9003784 A1	19-04-1990

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
A61K	*47/14*	*(2006.01)*	A61K	47/14	
A61K	*47/34*	*(2006.01)*	A61K	47/34	
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61K	*9/08*	*(2006.01)*	A61K	9/08	
C07K	*14/00*	*(2006.01)*	C07K	14/00	

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

(74)代理人 100087871
弁理士 福本 積
(74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(72)発明者 ジェニングス，ロバート エヌ．，ジュニア
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，タウン センター ドライブ ９３６０
(72)発明者 コールマン，スコット エイチ．
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，タウン センター ドライブ ９３６０

Ｆターム(参考) 4C076 AA11 AA16 AA24 AA29 BB25 CC21 CC29 DD45 DD63 EE26
EE39 FF63 GG06
4C084 AA03 BA01 BA19 BA23 DB37 MA05 MA13 MA16 MA44 MA57
MA58 MA59 MA66 NA03 ZA70 ZC35
4H045 BA19 EA20 GA45