

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 3 部門第 2 区分
 【発行日】平成 28 年 5 月 12 日 (2016.5.12)

【公表番号】特表 2015-520759 (P2015-520759A)
 【公表日】平成 27 年 7 月 23 日 (2015.7.23)
 【年通号数】公開・登録公報 2015-046
 【出願番号】特願 2015-512967 (P2015-512967)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/155 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/433
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/155

【手続補正書】
 【提出日】平成 28 年 3 月 15 日 (2016.3.15)
 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において
体重を減少させるための医薬の製造でのメタゾラミドの使用。

【請求項 2】

メタゾラミドが、抗糖尿病剤により患者の血糖値が安定化されてからの投与のために製剤化される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

メタゾラミドが 1 日あたり 1 0 0 m g 未満の量で投与される、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

抗糖尿病剤がメトホルミンである、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5】

メタゾラミド及び抗糖尿病剤が、同時又は個別のいずれかで経口投与のために製剤化される、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

患者が少なくとも 2 5 のボディマス指数 (B M I) を有する、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7】

患者が成人男性であり 9 4 c m を超えるウエスト周囲径を有する、又は患者が成人女性であり 8 0 c m を超えるウエスト周囲径を有する、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8】

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において体重を減少させるための組成物であって、メタゾラミドを、1つ又は複数の薬学的に許容できる添加剤と共に含む上記組成物。

【請求項 9】

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において体重を減少させる際に使用するための組合せであって、メタゾラミド及び抗糖尿病剤を含む上記組合せ。

【請求項 10】

メタゾラミド、
メトホルミン、及び
1つ又は複数の薬学的に許容できる添加剤、
を含む組成物であって、
上記組成物中のメタゾラミド対メトホルミンの重量比は $1 : 6.25 \sim 1 : 56.25$
である、
上記組成物。

【請求項 11】

メタゾラミド、及び
メトホルミン、
を含む組合せであって、
上記組合せ中のメタゾラミド対メトホルミンの重量比は $1 : 6.25 \sim 1 : 56.25$
である、
上記組合せ。

【請求項 12】

メタゾラミドの量は 80 mg である、請求項 10 に記載の組成物又は請求項 11 に記載の組合せ。

【請求項 13】

メトホルミンの量は $500 \text{ mg} \sim 4500 \text{ mg}$ である、請求項 10 若しくは請求項 12 に記載の組成物又は請求項 11 若しくは請求項 12 に記載の組合せ。

【請求項 14】

メトホルミンの量は 1250 mg 及び 1545 mg から選択される、請求項 10 及び 12 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 15】

メトホルミンの量は 500 、 750 、 850 及び 1000 mg から選択される、請求項 10 及び 12 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 16】

上記メトホルミンはメトホルミンの薬学的に許容できる塩である、請求項 10 及び 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 17】

上記メトホルミンはメトホルミン塩酸塩である、請求項 10 及び 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 11 ~ 16 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 18】

上記メタゾラミド及びメトホルミンは一緒に混和組成物として製剤化される、請求項 10 及び 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

$1 \text{ mg} \sim 90 \text{ mg}$ の量のメタゾラミド、及び
 $50 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ の量のメトホルミン、

を含む組成物。

【請求項 20】

上記メタゾラミド及びメトホルミンは一緒に混和組成物として製剤化される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

1 つ又は複数の薬学的に許容できる添加剤をさらに含む、請求項 19 又は請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

メタゾラミドの量は 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、75 mg、80 mg 及び 90 mg から選択される、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

メトホルミンの量は 50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、500 mg、750 mg、850 mg 及び 1000 mg から選択される、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

プラセボを投与したメトホルミン処置患者は、概ね安定な体重を試験を通じて維持した。驚くべきことに、更にメタゾラミドで処置したメトホルミン処置患者では、24 週の期間のうちに平均 2.2 kg 減少した。これは開始時の体重の 2 % である。メタゾラミドによるこのような相加効果は、ナীব患者では観察されなかった。ナীব患者においてはメタゾラミド群及びプラセボ群の双方が、新たに診断される糖尿病患者に典型的なことに、食事の変化によって体重を減少させた。このように、メトホルミン処置患者へのメタゾラミドの予想外且つ選択的な効果が観察された。

【表 1】

表1:メタゾラミド(MTZ)臨床;試験参加者のベースライン(第0日)人口統計データ

パラメータ	プラセボ単独	MTZ単独	プラセボ+Met	MTZ+Met
人数	20	15	19	22
男性(女性)	9 (11)	10 (5)	13 (6)	18 (4)
年齢(歳)				
平均±標準誤差	64 ± 8	63 ± 10	61 ± 10	63 ± 9
中央値(範囲)	65 (51-76)	65 (32-75)	62 (35-76)	64 (45-76)
体重(kg)				
平均±標準誤差	90.2 ± 17.6	93.0 ± 13.7	90.5 ± 14.9	92.3 ± 15.1
中央値(範囲)	95.1 (57.2-123.0)	95.3 (65.6-107.4)	89.9 (69.0-130.0)	89.6 (67.4-124.0)
身長(cm)				
平均±標準誤差	168 ± 10	170 ± 8	174 ± 9	172 ± 7
中央値(範囲)	169 (145-185)	170 (158-182)	173 (158-195)	171 (155-184)
BMI (kg/m ²)				
平均±標準誤差	31.8 ± 3.9	32.3 ± 4.9	30.0 ± 4.4	31.4 ± 5.1
中央値(範囲)	32.0 (23.8-38.1)	32.3 (25.3-39.5)	29.4 (23.3-38.4)	29.9 (24.1-39.7)
ウエスト(cm)				
平均±標準誤差	105 ± 13	107 ± 11	102 ± 10	107 ± 12
中央値(範囲)	105 (79-125)	109 (90-127)	101 (81-122)	102 (90-131)
メトホルミン(mg/日)				
平均±標準誤差	--	--	1387 ± 642	1545 ± 999
中央値(範囲)	--	--	1000 (500-3000)	1250 (500-4500)
HbA _{1c} (%)				
平均±標準誤差	7.2 ± 0.6	7.1 ± 1.0	7.6 ± 0.5 ^b	7.2 ± 0.4
中央値(範囲)	7.15 (6.4 ^c -8.3)	6.7 (6.2 ^c -10.1 ^d)	7.7 (6.7-8.4)	7.1 (6.6-8.0)

^an=38。 ^bn=18。 ^c無作為化前のスクリーニング来院時に、HbA_{1c}=6.5%。^d無作為化前のスクリーニング来院時に、HbA_{1c} 8.4%。 MTZ=メタゾラミド; Met=メトホルミン

【表 2】

表2:HbA_{1c}、体重(BW:body weight)及びボディマス指数(BMI)、並びにこれらのパラメータのベースライン(第0日)から第24週までの変化(ΔHbA_{1c}、ΔBW、ΔBMI)

パラメータ	プラセボ単独	MTZ単独	プラセボ+Met	MTZ+Met
第0日のHbA _{1c} (%)				
n	20	15	18	22
平均±標準誤差	7.16 ± 0.56	7.09 ± 0.99	7.58 ± 0.53	7.16 ± 0.38
中央値(範囲)	7.15 (6.4, 8.3)	6.7 (6.2, 10.1)	7.70 (6.7, 8.4)	7.1 (6.6, 8.0)
第24週のHbA _{1c}				
n	20	13	16	20
平均±標準誤差	7.31 ± 1.61	6.88 ± 0.63	7.50 ± 0.84	6.91 ± 0.61
中央値(範囲)	7.0 (6.2, 13.5)	7.0 (6.1, 8.0)	7.3 (6.6, 9.8)	7.0 (5.6, 8.2)
第24週のΔHbA _{1c}				
n	20	13	16	20
平均±標準誤差	+0.16 ± 1.31	-0.26 ± 0.72	-0.04 ± 0.71	-0.25 ± 0.67
中央値(範囲)	-0.15 (-1.0, +5.2)	-0.3 (-2.1, +0.8)	-0.2 (-0.9, +1.4)	-0.15 (-1.6, +0.8)
MTZ-プラセボ		-0.1		-0.21
ベースラインのBW (kg)				
n	20	15	19	22
平均±標準誤差	90.2 ± 17.6	93.0 ± 13.7	90.5 ± 14.9	92.3 ± 15.1
中央値(範囲)	95.1 (57.2, 123.0)	95.3 (65.6, 107.4)	89.9 (69.0, 130.0)	89.6 (67.4, 124.0)
第24週のBW				
N	20	15	18	21
平均±標準誤差	87.1 ± 16.7	90.7 ± 14.0	90.3 ± 15.9	89.0 ± 14.3
中央値(範囲)	88.7 (57.2, 122.1)	95.3 (63.3, 106.0)	87.6 (68.5, 133.6)	87.2 (64.8, 127.0)
第24週のΔBW				
N	20	15	18	21
平均±標準誤差	-3.1 ± 3.1	-2.3 ± 2.4	-0.3 ± 1.7	-2.2 ± 3.6*
中央値(範囲)	-2.65 (-10.3, +0.4)	-1.8 (-9.8, +1.3)	-0.5 (-2.8, +3.9)	-2.0 (-15.3, +3.0)
MTZ-プラセボ		+0.8		-1.9
第0日のBMI (kg/m ²)				
n	20	15	19	22
平均±標準誤差	31.8 ± 3.9	32.3 ± 4.9	30.0 ± 4.4	31.4 ± 5.1
中央値(範囲)	32.0 (23.8-38.1)	32.3 (25.3-39.5)	29.4 (23.3-38.4)	29.9 (24.1-39.7)
第24週のBMI				
n	20	15	18	21
平均±標準誤差	30.6 ± 3.6	31.5 ± 5.1	29.7 ± 4.7	30.3 ± 4.8
中央値(範囲)	30.85 (23.8-35.7)	32.0 (24.7-39.0)	29.1 (23.6-39.5)	29.8 (23.0-39.7)
第24週のΔBMI				
n	20	15	18	21
平均±標準誤差	-1.17 ± 1.12	-0.77 ± 0.79	-0.06 ± 0.58	-0.78 ± 1.21*
中央値(範囲)	-1.00 (-3.50, 0.00)	-0.6 (-3.1, +0.5)	-0.2 (-0.8, +1.5)	-0.6 (-5.1, -0.9)
MTZ-プラセボ		+0.4		-0.72

*p<0.05対プラセボ+MET(対応のない両側t検定)。MTZ=メタゾラミド;Met=メトホルミン

我々は、以下の特許請求する。

請求項 1

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において体重減少効果をもたらす方法であって、前記患者に有効量のメタゾラミドを更に投与するステップを含む上記方法。

請求項 2

患者において体重減少効果をもたらす方法であって、

(i) 抗糖尿病剤による処置を開始するステップ；

(i i) 抗糖尿病剤による処置を継続するステップ；及び

(i i i) 続いて、有効量のメタゾラミドによる追加処置を開始するステップ

を含む上記方法。

請求項 3

メタゾラミド処置が、抗糖尿病剤により患者の血糖値が安定化されると開始される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

請求項 4

メタゾラミドが 1 日あたり 1 0 0 m g 未満の量で投与される、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の方法。

請求項 5

抗糖尿病剤がメトホルミンである、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の方法。

請求項 6

メタゾラミド及び抗糖尿病剤が、同時又は個別のいずれかで経口的に投与される、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の方法。

請求項 7

患者が少なくとも 2 5 の B M I を有する、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の方法。

請求項 8

患者が、9 4 c m を超える（成人男性）又は 8 0 c m を超える（成人女性）ウエスト周囲径を有する、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の方法。

請求項 9

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において体重減少効果をもたらす際に使用するためのメタゾラミド。

請求項 1 0

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において体重減少効果をもたらすための組成物であって、メタゾラミドを、1 つ又は複数の薬学的に許容できる添加剤と共に含む上記組成物。

請求項 1 1

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において体重減少効果をもたらすための医薬品の製造におけるメタゾラミドの使用。

請求項 1 2

以前に抗糖尿病剤による処置を開始しており、また前記処置を続けている患者において体重減少効果をもたらす際に使用するための組合せであって、メタゾラミド及び抗糖尿病剤を含む上記組合せ。