

(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2017-528431

(P2017-528431A)

(43) 公表日 平成29年9月28日 (2017.9.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 3 1
A 6 1 K 31/7004 (2006.01)	A 6 1 K 31/7004	4 C 0 3 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 5 0
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 5 4
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 C 0 5 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 147 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-502821 (P2017-502821)	(71) 出願人	513221019
(86) (22) 出願日	平成27年7月17日 (2015.7.17)		シェンターク, ジェローム
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月17日 (2017.3.17)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 4 2 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/040879		6, アマースト, クロスビー プール
(87) 国際公開番号	W02016/011335		バード 1 0 0
(87) 国際公開日	平成28年1月21日 (2016.1.21)	(71) 出願人	513221020
(31) 優先権主張番号	62/025,714		フェイヤッド, ジョセフ, エム.
(32) 優先日	平成26年7月17日 (2014.7.17)		アメリカ合衆国 ネバダ 8 9 1 2 0,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ラス ベガス, トビアス レーン 3 5
		(74) 代理人	100158920
			弁理士 上野 英樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 器官再生のための内因性回腸ブレーキホルモン経路の活性化、並びに関連する組成物、治療方法、診断、及び制御システム

(57) 【要約】

一実施形態において、本発明は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において器官及び組織を再生する方法を提供する。その方法は、(a) 対象がグルコース供給側関連メタボリックシンドロームに関連する器官及び／又は組織損傷に罹患している、又は罹患する恐れがあることを確認するステップと、(b) 第1及び任意で第2の活性組成物を含む有効量の医薬組成物を対象に同時投与するステップとを含み、第1の活性組成物は、腸溶性コーティング内にカプセル化された回腸ブレーキホルモン放出物質を含み、腸溶性コーティングは、上記物質を対象の回腸及び上行結腸内で放出して、対象のL細胞からの少なくとも1つの回腸ブレーキホルモンの放出を引き起こし、また任意の第2の活性組成物は、腸溶性コーティングへのオーバーコート内に即時及び／又は早期放出形態で処方され、第2の活性組成物は、対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも1つの態様に対して有益なものである。第2の医薬組成物との同時投与方法もまた開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームによって引き起こされた 1 つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織を再生する、又は器官及び組織に対する損傷を阻害する方法であって、該方法は、

(a) 対象がグルコース供給側関連メタボリックシンドロームに関連する器官及び／又は組織損傷に罹患している又は罹患する恐れがあることを確認するステップと、

(b) 第 1 及び任意で第 2 の活性組成物を含む有効量の医薬組成物を前記対象に同時投与するステップと

を含み、前記第 1 の活性組成物は、腸溶性コーティング内にカプセル化された回腸ブレーキホルモン放出物質を含み、前記腸溶性コーティングは、前記物質を前記対象の回腸及び上行結腸内で放出して、前記対象の L 細胞からの少なくとも 1 つの回腸ブレーキホルモンの放出を引き起こし、任意の前記第 2 の活性組成物は、前記腸溶性コーティングへのオーバーコート内に即時及び／又は早期放出形態で処方され、前記第 2 の活性組成物は、前記対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも 1 つの態様に対して有益なものである、方法。

10

【請求項 2】

前記医薬組成物が、前記第 2 の活性組成物の存在又は不在で第 1 の活性組成物を含み、前記医薬組成物が、前記対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも 1 つの態様に対して有益である少なくとも 1 つの追加の活性剤と同時投与され、前記追加の活性剤が、前記第 1 の活性組成物と同時に又は異なる時に、第 2 の医薬組成物で前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

前記確認するステップは、前記対象の F S 指数を明らかにすること又は算出することによって行われる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記確認するステップは、前記患者での F S 指数が少なくとも 60 であることを確かめる、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

前記確認するステップは、前記対象の回腸の pH が約 7.2 ～ 約 7.5 であることを明らかにすることによって行われる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記確認するステップは、前記患者での F S 指数が少なくとも 60 であること、G L P-1 濃度が 20 未満であること、及び前記対象の回腸での pH が約 7.2 ～ 約 7.5 であることを確かめる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記確認するステップは、前記対象の食物刺激 G L P-1 血漿濃度を明らかにすることによって行われる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記確認するステップは、食物刺激 G L P-1 濃度が 20 未満であること、又は G L P-1 の血漿濃度曲線の下側の 10 時間領域が 60 未満であることを確かめる、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記確認するステップは、前記対象において、メタボリックシンドローム、及び H O M A-I R 測定値の上昇によって明らかにされるようなインスリン抵抗性、並びに任意で前糖尿病、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の診断によって確かめられる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記腸溶性コーティングが、セルロースアセテートトリメリテート (C A T) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P) ; ヒドロキシプロピルメチルセ

50

ルロース；エチルセルロース；それぞれサブコーティングを含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースとエチルセルロースとの混合物；ポリビニルアセテートフタレート（P V A P）；セルロースアセテートフタレート（C A P）；シェラック；メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー；重合中にメタクリル酸のモノマーが添加された、メタクリル酸とエチルアクリレートのコポリマー；及びこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の組成物を含む、請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

前記腸溶性コーティングが、シェラック、Eudragit（登録商標）L、Eudragit（登録商標）S、Eudragit（登録商標）RL、Eudragit（登録商標）RS、及びこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の組成物を含む、請求項1～10のいずれかに記載の方法。

10

【請求項12】

前記対象に前記医薬組成物を投与するステップの後、前記対象のFS指数が50未満に低下し、及び／又は前記対象のGLP-1発現レベルが、治療前レベルに比べて50%～90%上昇する、請求項1～11のいずれかに記載の方法。

【請求項13】

前記回腸ブレイキホルモンが、GLP-1、グリセンチン、C末端グリシン拡張型GLP-1（7-37）、介在ペプチド-2、GLP-2、GRPP、オキシントモジュリン又はそのペプチド断片、PYY1-36、PYY3-36、エンテログルカゴン、及びニューロテンシンからなる群から選択される少なくとも1つのホルモンである、請求項1～11のいずれかに記載の方法。

20

【請求項14】

前記対象が、1型若しくは2型糖尿病；心筋梗塞；脳卒中；狭心症；うっ血性心不全（CHF）；ASCVD；リウマチ性関節炎；クローン病；潰瘍性大腸炎；セリアック病；食道炎；炎症に関連する、免疫媒介性若しくは遺伝関連性吸収不良症候群；COPD；アルツハイマー病；又はNAFLDに罹患している、請求項1～11のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

前記患者のFS指数の上昇によって測定される、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、膵臓及び／若しくは膵臓β細胞の損傷、心筋梗塞、脳卒中、狭心症、うっ血性心不全、高血圧症、腎不全、アルツハイマー病、又はアテローム性動脈硬化症である、請求項1～14のいずれかに記載の方法。

30

【請求項16】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、膵臓及び／又は膵臓β細胞の損傷；肝臓脂肪症；NAFLD；高脂血症；高トリグリセリド；腹部肥満；アテローム性動脈硬化症；心筋梗塞、脳卒中、狭心症、うっ血性心不全、高血圧症、ASCVD等の心血管疾患；肺容量減少（COPD）；関節リウマチ；腎不全につながる糖尿病性腎症；胃腸管障害；胃腸ディスバイオシス；炎症性腸疾患；脳損傷；神経変性障害；糖尿病性神経障害；肥満及び初期アルツハイマー病に関連する認知障害の1つ以上であり、これらが前記患者の死亡につながり得る、請求項1～12のいずれかに記載の方法。

40

【請求項17】

前記第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のメトホルミンを含む、請求項1～15のいずれかに記載の方法。

【請求項18】

前記第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、チアゾリジンジオン、PPARモジュレータ、PPAR補助薬剤、αグルコシダーゼ阻害剤、コレセバラム模倣剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシンII阻害剤、PDE-5阻害剤、可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDA制御因子アンタゴニスト、βアミロイド蛋白質

50

形成阻害剤、ACE阻害剤、抗ウイルス剤、GLP-1経路模倣物、短時間作用性コルチコステロイド、及びこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの作用剤の有効量を含む、請求項1～16のいずれかに記載の方法。

【請求項19】

前記第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、メトホルミン、シタグリブチン、サキサグリブチン、メトトレキセート、オランザピン、ドネペジル、メマンチン、リスペリドン、ジプラシドン、コレセベラム又はこれらの混合物を含む、請求項1～16のいずれかに記載の方法。

【請求項20】

前記第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、メトトレキセート、ロカルセリン、トピラメート、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン又はこれらの混合物を含む、請求項1～16のいずれかに記載の方法。

10

【請求項21】

前記第2の活性組成物が、約70～約150mgのメトホルミンを含む、請求項1～16のいずれかに記載の方法。

【請求項22】

前記第1の活性組成物が、有効量のデキストロース、及び任意で植物由来脂質を含む、請求項1～21のいずれかに記載の方法。

【請求項23】

前記第2の活性組成物が、有効量の1つ以上のスタチンを更に含む、請求項1～22のいずれかに記載の方法。

20

【請求項24】

前記1つ以上のスタチンが、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン及びピタバスタチンからなる群から選択される、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記第1の活性組成物が、およそ60～90重量%の精製糖及び0～40重量%の植物由来脂質を含む、請求項1～24のいずれかに記載の方法。

【請求項26】

前記第1の活性組成物が、およそ60～90重量%の精製糖、0～40重量%の植物由来脂質、及び0～40重量%の1つ以上の種のプロバイオティック細菌性生物を含む、請求項1～23のいずれかに記載の方法。

30

【請求項27】

前記第1の活性組成物が、およそ60～90重量%の精製糖、0～40重量%の植物由来脂質、0～40重量%のプロバイオティック細菌性生物、及び0～40重量%の香味料を含む、請求項1～23のいずれかに記載の方法。

【請求項28】

前記第2の活性組成物が、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、抗炎症コルチコステロイド、止瀉剤、テデュグルチド、ホスホジエステラーゼIV阻害剤、ACE阻害剤、アンジオテンシンII阻害剤、βブロッカー、抗炎症剤、又はこれらの混合物からなる群から選択される、請求項1～16、22～27のいずれかに記載の方法。

40

【請求項29】

前記対象において再生される前記器官又は組織が、膵臓、胃腸管、心臓、肺、脳、肝臓又は腎臓のいずれか1つ又は複数である、請求項1～28のいずれかに記載の方法。

【請求項30】

前記確認するステップは、FS指数が少なくとも約100であることを確かめる、請求項1～29のいずれかに記載の方法。

【請求項31】

前記第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、前記第1の活性組成物と協働して、損

50

傷した器官及び組織の再生又は前記対象の器官及び組織に対する損傷の阻害を促進する、請求項 1～30 のいずれかに記載の方法。

【請求項 32】

前記医薬組成物の 1 日用量が、約 5 g～約 10 g のグルコースを含む第 1 の活性組成物を含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量の DPP-I V 阻害剤及び任意で有効量のプロトンポンプ阻害剤を含む、請求項 1～31 のいずれかに記載の方法。

【請求項 33】

前記 DPP-I V 阻害剤が、前記組成物中に約 50～200 mg の 1 日用量で含まれ、前記プロトンポンプ阻害剤が、前記組成物中に約 10～50 mg の 1 日用量で含まれる、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、膵臓及び／又は膵臓β細胞の損傷である、請求項 1～16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 35】

前記確認するステップは、前記対象において、メタボリックシンドローム、及び HOMA-I R 測定値の上昇によって明らかにされるようなインスリン抵抗性、並びに任意で前糖尿病、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の診断によって確かめられる、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

第 1 の活性組成物が、約 80～96 重量%の D-グルコース、約 0.1～1 重量%のクロレラ、約 0.1～1 重量%のアルファルファ葉、約 0.1～1 重量%の大麦芽汁濃縮物、約 0.1～1 重量%のクロロフィリンと、任意で、潤滑剤、崩壊剤及び賦形剤からなる群から選択される有効量の少なくとも 1 つの更なる構成成分とを含み、前記第 1 の活性組成物が、約 6～約 8 重量%のシェラックを用いて腸溶性コーティングされる、請求項 1～24、28～35 のいずれかに記載の方法。

【請求項 37】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 20 g の 1 日用量の D-グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が前記医薬組成物中に含まれると共に有効量のビグアニド化合物を含み、前記方法が更に、前記患者のメタボリックシンドロームを解消する、請求項 34～36 のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

前記ビグアニドが、前記医薬組成物中に 1 日用量約 250～500 mg で含まれるメトホルミンである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 20 g の 1 日用量の D-グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量の DPP-I V 阻害剤及び任意で有効量のプロトンポンプ阻害剤を含み、前記方法が更に、前記患者のメタボリックシンドロームを解消する、請求項 34～36 のいずれかに記載の方法。

【請求項 40】

前記 DPP-I V 阻害剤が、前記医薬組成物中に 1 日用量約 100～200 mg で含まれるシタグリプチンであり、任意の前記プロトンポンプ阻害剤が、前記医薬組成物中に 1 日用量約 10 mg～約 50 mg で含まれるオメプラゾールである、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記対象のメタボリックシンドロームの解消、並びに前記対象の膵臓及び／又は膵島細胞の再生が、前記対象の FS 指数が 50 未満まで低下すること、投与 3.5 時間後の血漿 GLP-1 濃度が 60 を超えるレベルまで上昇すること、及び／又は 6 ヶ月の治療後の HbA1c レベルが 6.5 未満まで低下することによって確認される、請求項 34～40 の

10

20

30

40

50

いずれかに記載の方法。

【請求項 4 2】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、肝臓脂肪症である、請求項 1～1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 3】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 2 0 g の 1 日用量の D－グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のスタチン又はベルベリンを含む、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、C 型肝炎による肝臓脂肪症及び N A L F D である、請求項 1～1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 5】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 2 0 g の 1 日用量の D－グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、抗 C 型肝炎剤と組み合わせられた有効量のスタチン又はベルベリンを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記対象が、肝細胞癌のリスクも有する、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記抗 C 型肝炎剤が、前記医薬組成物中に 1 日用量約 6 0 0～1 2 0 0 m g で含まれるリバビリンである、請求項 4 5 又は 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候の確認が、メタボリックシンドロームに関しては H O M A－I R 測定値の上昇によって確認され、肝臓脂肪症、任意で肝線維症又は肝硬変及び任意で肝臓ウイルス感染の炎症並びに医療診断に関しては A S T 及び任意で α フェトプロテインの上昇によって確認される、請求項 4 1～4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 9】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、アテローム性動脈硬化症（血管内損傷）である、請求項 1～1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 0】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 2 0 g の 1 日用量の D－グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量の β ブロッカーを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記 β ブロッカーがプロプラノロールである、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、高血圧症である、請求項 1～1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 3】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 2 0 g の 1 日用量の D－グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量の A C E 阻害剤、好ましくはリシノプリルを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、糖尿病性腎症である、請求項 1～1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 5】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 2 0 g の 1 日用量の D－グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のアンジオテンシン I I 阻害剤を含む、

10

20

30

40

50

請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、糖尿病性神経障害、アルツハイマー病又は初期認知障害である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 7】

前記第 1 の活性組成物が、約 5 ～約 2 0 g の 1 日用量の D - グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量の N M D A 受容体アンタゴニスト（例えばメマンチン）又はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えばドネペジル）を含む、請求項 5 6 に記載の方法。

10

【請求項 5 8】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、肝臓損傷、膵臓及び／又は膵島細胞損傷、並びに消化管損傷である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 9】

前記第 1 の活性組成物が、約 5 ～約 2 0 g の 1 日用量の D - グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のベルベリンを含む、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記ベルベリンが、前記医薬組成物中に 1 日用量約 1 0 0 0 m g で含まれる、請求項 5 9 に記載の方法。

20

【請求項 6 1】

前記肝臓損傷、膵臓及び／又は膵島細胞損傷、並びに消化管損傷の再生又は治療が、肝細胞構造の再生、膵島細胞量の増加、及び G I 腸細胞の機能の改善をもたらす、請求項 5 8 ～ 6 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 2】

前記対象のメタボリックシンドロームもまた解消される、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記対象のメタボリックシンドロームの解消、並びに肝細胞構造の再生、膵島細胞量の増加、及び G I 腸細胞の機能の改善が、前記対象の F S 指数が 5 0 未満まで低下すること、投与 3 . 5 時間後の血漿 G L P - 1 濃度が 6 0 超まで上昇すること、及び前記患者が最初に治療を開始した 6 ヶ月後において、A S T が 4 0 以下まで低下し、αフェトプロテインが 4 . 0 以下まで低下することによって確認される、請求項 6 2 に記載の方法。

30

【請求項 6 4】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、炎症、アテローム性動脈硬化症、A S C V D、高脂血症、高血圧症、並びに任意で、脳卒中のリスク、心筋梗塞のリスク、又は心血管に起因する死亡のリスクを上昇させるうっ血性心不全及び／又は C O P D である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 5】

前記第 1 の活性組成物が、約 5 ～約 2 0 g の 1 日用量の D - グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のスタチンを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

40

【請求項 6 6】

前記対象の血管内皮構造、心臓細胞及び脂質輸送の改善又は良好な治療が、F S 指数が 5 0 未満まで低下すること、投与 3 . 5 時間後の血漿 G L P - 1 濃度が 6 0 超まで上昇すること、h s C R P が 2 . 0 以下まで低下すること、トリグリセリドが 1 5 0 以下まで低下すること、及び 6 ヶ月の治療後に拡張期血圧が 9 0 未満まで低下することによって確認される、請求項 6 4 又は 6 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 7】

50

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、血管の損傷、心臓細胞の損傷、又は脂質輸送の損傷である、請求項 1～13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 68】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 20 g の 1 日用量の D-グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量の ACE 阻害剤を含む、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 69】

前記 ACE 阻害剤が、前記医薬組成物中に 1 日用量約 10 mg で含まれるリシノプリルである、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

前記第 1 の活性組成物が、約 10～約 20 g の 1 日用量の D-グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のスタチン及び任意で ACE 阻害剤を含む、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 71】

前記スタチンが、前記医薬組成物中に 1 日用量約 10 mg で含まれ、任意の前記 ACE 阻害剤が、前記医薬組成物中に 1 日用量約 10 mg で含まれる、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、hsCRP の上昇によって確認される炎症；認知障害；アルツハイマー病に関連する糖尿病；糖尿病性神経障害；任意の一過性虚血性発作；及び脳卒中のリスク又は心血管に起因する死亡のリスクの上昇である、請求項 1～13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 73】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 20 g の 1 日用量の D-グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、NMDA 受容体アンタゴニスト及び／又はアセチルクロリンエステラーゼ阻害剤である、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

前記 NMDA 受容体アンタゴニストが、前記医薬組成物中に 1 日用量 10 mg で含まれるメマンチンであり、前記アセチルクロリンエステラーゼ阻害剤が、前記医薬組成物中に 1 日用量 5～10 mg で含まれるドネベジルである、請求項 73 に記載の方法。

【請求項 75】

前記第 2 の活性組成物が、NMDA 受容体アンタゴニストとアセチルクロリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせである、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

前記対象の改善又は良好な治療が、FS 指数が 50 未満まで低下すること、投与 3.5 時間後の血漿 GLP-1 濃度が 60 超まで上昇すること、hsCRP が 2.0 以下まで低下すること、トリグリセリドが 50 以下まで低下すること、及び 6 ヶ月の治療後に拡張期血圧が 90 未満まで低下することによって確認される、請求項 72～75 のいずれかに記載の方法。

【請求項 77】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、リウマチ性関節炎に関連する炎症；アテローム性動脈硬化症；中枢性肥満症；脳卒中のリスク、心筋梗塞のリスク、又は心臓血管性の原因による死亡のリスクを上昇させる ASCVD である、請求項 1～13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 78】

前記第 1 の活性組成物が、約 5～約 20 g の 1 日用量の D-グルコースを含み、前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のメトトレキセートを含む、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

10

20

30

40

50

前記メトトレキセートが、前記医薬組成物中に1日用量約0.5mgで含まれる、請求項78に記載の方法。

【請求項80】

前記患者の炎症を起こした関節、血管内皮構造、滑膜細胞及び関連する免疫調節プロセスの改善又は良好な治療が、FS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、hsCRPが2.0以下まで低下すること、正常なASTレベル、及び治療の3ヶ月後に関節の炎症が解消することによって確認される、請求項77～79のいずれかに記載の方法。

【請求項81】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、hsCRPの上昇によって、並びに糖尿病性神経障害、高血圧症及び任意で中枢性肥満症の医療診断によって確認される炎症；脳卒中のリスク、心筋梗塞のリスク、又は心血管及び腎不全に起因する死亡のリスクを上昇させるASCVDである、請求項1～13のいずれかに記載の方法。

【請求項82】

前記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、前記第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量のアンジオテンシンII阻害剤を含む、請求項81に記載の方法。

【請求項83】

前記アンジオテンシンII阻害剤が、ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項82に記載の方法。

【請求項84】

前記対象の腎臓ネフロン量の改善又は良好な治療が、FS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、hsCRPが2.0以下まで低下すること、拡張期血圧が90未満まで低下すること、及び治療3ヶ月後に血清クレアチニンが治療前ベースラインから0.5mg/dl低下することによって確認される、請求項81～83のいずれかに記載の方法。

【請求項85】

前記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの前記器官又は組織の兆候が、hsCRPの上昇によって、並びに炎症性腸疾患及び／又は胃腸マイクロビームディスバイオシス及び任意で中枢肥満の診断によって確認される炎症である、請求項1～13のいずれかに記載の方法。

【請求項86】

前記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、前記第1若しくは第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、有効量の短時間作用性コルチコステロイドを含む、請求項85に記載の方法。

【請求項87】

前記コルチコステロイドが、1日用量約3mgのブデソニドである、請求項86に記載の方法。

【請求項88】

前記第2の活性組成物又は前記追加の活性剤が、少なくとも1つのプロバイオティック生物を含む、請求項84～86のいずれかに記載の方法。

【請求項89】

前記プロバイオティック生物が、コロニー形成単位約 10^6 ～ 10^8 の範囲の用量の*Faecalibacterium prausnitzii*である、請求項88に記載の方法。

【請求項90】

前記プロバイオティック生物が、少なくとも約7.0のpHで、前記第2の活性組成物から放出される、請求項89に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 9 1】

前記対象の胃腸細胞の再生、及び関連する免疫調節プロセスのリバランスが、F S 指数が 5 0 未満まで低下すること、投与 3 . 5 時間後の血漿 G L P - 1 濃度が 6 0 超まで上昇すること、h s C R P が 2 . 0 以下まで低下すること、クローン病活性スコアが 6 0 未満まで低下すること、及び治療 3 ヶ月後に胃腸の増悪の数又は頻度が治療前ベースラインから低下することによって確認される、請求項 8 5 ~ 9 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 2】

第 1 の組成物及び第 2 の組成物を含む単位剤形の医薬組成物であって、前記第 1 の組成物は、腸溶性コーティング内にカプセル化された 1 日用量約 5 g ~ 約 2 0 g の回腸ブレーキホルモン放出剤を含み、前記腸溶性コーティングは、p H 約 7 . 2 ~ 約 7 . 5 においてインビボで溶解して、前記物質を前記対象の回腸及び上行結腸内で放出し、前記対象の L 細胞からの少なくとも 1 つの回腸ブレーキホルモンの放出を引き起こし、前記第 2 の活性組成物は、前記腸溶性コーティングへのオーバーコート内に即時及び／又は早期放出形態で処方され、前記第 2 の組成物は、前記第 1 の組成物と協働して、対象のメタボリックシンドローム兆候を治療する、医薬組成物。

【請求項 9 3】

前記第 2 の活性組成物が、メトホルミン、D P P I V 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、チアゾリジンジオン、P P A R モジュレータ、P P A R 補助薬、 α グルコシダーゼ阻害剤、コレセバラム模倣剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン I I 阻害剤、P D E - 5 阻害剤、可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、N M D A 受容体アンタゴニスト、 β アミロイド蛋白質形成阻害剤、A C E 阻害剤、抗ウイルス剤、G L P - 1 経路模倣物、短時間作用性ステロイド、及びこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの作用剤の有効量を含む、請求項 9 2 に記載の組成物。

【請求項 9 4】

前記第 2 の活性組成物が、メトホルミン、シタグリブチン、サキサグリブチン、メトトレキセート、オランザピン、ドネペジル、メマンチン、リスペリドン、ジプラシドン、コレセバラム又はこれらの混合物を含む、請求項 9 2 又は 9 3 に記載の組成物。

【請求項 9 5】

前記第 2 の活性組成物が、メトトレキセート、ロカルセリン、トピラメート、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン又はこれらの混合物を含む、請求項 9 2 又は 9 3 に記載の組成物。

【請求項 9 6】

前記腸溶性コーティングが、セルロースアセテートトリメリテート (C A T) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース; エチルセルロース; 及びそれぞれサブコーティングを含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースとエチルセルロースとの混合物; ポリビニルアセテートフタレート (P V A P) ; セルロースアセテートフタレート (C A P) ; シェラック; メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー; 重合中にメタクリル酸のモノマーが添加された、メタクリル酸とエチルアクリレートのコポリマー; 並びにこれらの混合物からなる群から選択される 1 つ以上の組成物を含む、請求項 9 2 ~ 9 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9 7】

前記腸溶性コーティングが、シェラック、E u d r a g i t (登録商標) L、E u d r a g i t (登録商標) S、E u d r a g i t (登録商標) R L、E u d r a g i t (登録商標) R S、及びこれらの混合物からなる群から選択される 1 つ以上の組成物を含む、請求項 9 2 ~ 9 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9 8】

前記医薬組成物が、回腸ブレーキホルモン放出物質として精製糖を含む第 1 の組成物と、メトホルミンを含む第 2 の組成物とを含み、前記メトホルミン及び前記精製糖が、メトホルミンおよそ 0 . 0 2 5 ~ 0 . 0 5 : 精製糖 1 . 0 の重量比で前記医薬組成物中に含ま

れる、請求項 92～97 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 99】

前記第 1 の活性組成物が、およそ 60～90 % のデキストロース及び約 20～40 % の植物由来脂質を含む、請求項 92～98 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 100】

前記医薬組成物が、回腸ブレーキホルモン放出物質として精製糖を含む第 1 の組成物と、スタチンを含む第 2 の組成物とを含み、前記スタチン及び前記糖が、スタチンおよそ 0.001～0.005：精製糖 1.0 の重量比で前記医薬組成物中に含まれる、請求項 92～97 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 101】

1 つ以上の前記スタチンが、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン及びピタバスタチンからなる群から選択される、請求項 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 102】

前記第 1 の活性組成物が、およそ 60～90 % の精製糖、0～40 % の植物由来脂質及び 0～40 % の植物由来脂質を含む、請求項 92～101 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 103】

前記第 1 の活性組成物が、およそ 60～90 % の精製糖、0～40 % の植物由来脂質、0～40 % の植物由来脂質、及び 0～40 % のプロバイオティック生物を含む、請求項 92～102 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 104】

前記第 1 の活性組成物が、およそ 60～90 % の精製糖、0～40 % の植物由来脂質、0～40 % の植物由来脂質、0～40 % のプロバイオティック生物、及び任意で有効量の香味料を含む、請求項 92～103 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 105】

前記第 2 の活性組成物が、前記医薬組成物の 0～40 重量%を構成し、メトホルミン、DPP-IV 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、抗炎症コルチコステロイド、止瀉剤、テデュグルチド、ホスホジエステラーゼ I V 阻害剤、ACE 阻害剤、β ブロッカー、及び抗炎症剤からなる群から選択される、請求項 92 に記載の医薬組成物。

【請求項 106】

前記第 2 の活性組成物が、前記医薬組成物の 0～40 重量%を構成し、メトホルミン、DPP-IV 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、チアゾリジンジオン、PPAR モジュレータ、PPAR 補助薬剤、α グルコシダーゼ阻害剤、コレセバラム模倣剤、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン II 阻害剤、PDE-5 阻害剤、可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDA 受容体アンタゴニスト、β アミロイド蛋白質形成阻害剤、ACE 阻害剤、抗ウイルス剤、GLP-1 経路模倣物、短時間作用性コルチコステロイド、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 92 に記載の医薬組成物。

【請求項 107】

前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、メトホルミン、シタグリブチン、サキサグリブチン、メトトレキセート、オランザピン、ドネペジル、メマンチン、リスベリドン、ジプラシドン、コレセバラム又はこれらの混合物を含む、請求項 92～99 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 108】

前記第 2 の活性組成物又は前記追加の活性剤が、メトトレキセート、ロカルセリン、トピラメート、オランザピン、リスベリドン、ジプラシドン又はこれらの混合物を含む、請求項 92～99 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 109】

前記第 2 の活性組成物が、約 70～約 150 mg のメトホルミンを含む、請求項 92～

10

20

30

40

50

99のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項110】

膵臓β細胞の再生の必要がある対象に、薬学的有効量のジペプチジルペプチダーゼー4阻害剤（DPP-4i）及びプロトンポンプ阻害剤（PPI）を、7.2～7.5の範囲のpHで前記対象の回腸内で放出を行う有効量の腸溶性コーティンググルコースと組み合わせて同時投与することによって、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームを患う対象において膵臓β細胞を増加させることを含む、治療方法。

【請求項111】

（a）前記ジペプチジルペプチダーゼー4阻害剤は、アログリプチン、カルメグリプチン、デナグリプチン、ドトグリプチン、リナグリプチン、メログリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン及びビルダグリプチンからなる群から選択され、

（b）前記プロトンポンプ阻害剤は、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール及びエソメプラゾールからなる群から選択される、請求項110に記載の方法。

【請求項112】

1型糖尿病に罹患した対象において膵臓β細胞を再生する方法であって、

（a）前記対象のFS指標を明らかにすることによって、及び／又は前記対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにするために測定することによって、前記対象が1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップと、

（b）インビボでpH約7.2～約7.5において溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された約10g～約20gの精製糖を含む有効量の医薬組成物、並びに任意で有効量のプロトンポンプ阻害剤及び／又はDPP-IV阻害剤を、前記対象に投与するステップと、

（c）その後インスリン、プロインスリン、c-ペプチド並びにKi67、MCM-7及びPCNAからなる群から選択される1つ以上のマーカーの発現レベルの上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップとを含む、方法。

【請求項113】

データ出力の分析によってその位置を明らかにできるpH感受性の無線送信カプセルを用いて、対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにする、請求項112に記載の方法。

【請求項114】

1型糖尿病に罹患した対象において膵臓β細胞を再生する方法であって、該本方法は、

（a）前記対象のFS指標の上昇、インスリン、プロインスリン及びc-ペプチドの濃度の低下を明らかにすることによって、前記対象が、1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップと、

（b）インビボでpH約7.2～約7.5において溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された約10g～約20gの精製糖を含む有効量の医薬組成物を前記対象に投与するステップと、

（c）その後、FS指数の値が経時的に低下したこと、並びにc-ペプチド濃度の上昇、インスリン出力の上昇、及び高血糖をコントロールするために必要なインスリンの用量の低下を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップとを含む、方法。

【請求項115】

1型糖尿病に罹患した対象において、膵臓β細胞を再生させると共に膵臓βセル量を増加させる方法であって、該方法は、

（a）前記対象のc-ペプチド、インスリン、プロインスリン及びFS指数の実験室試験を明らかにすることによって、前記対象が、1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップと、

（b）（1）pH約7.2～約7.5においてインビボで溶解する腸溶性コーティング

10

20

30

40

50

内にマイクロカプセル化された、約10g～約20gの精製糖を含む有効量医薬組成物と、(2)薬学的有効量の、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤(DPP-4i)及びプロトンポンプ阻害剤(PPI)とを対象に投与するステップと、

(c)その後、インスリン、プロインスリン、c-ペプチド、Ki67、MCM-7及びPCNAからなる群から選択される1つ若しくは複数のマーカーの発現レベルの上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップ、並びに／又はこれらのレベル及び対象のFS指数の経時的上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップを含む、方法。

【請求項116】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織を再生する方法であって、該方法は、

(a)前記対象が、メタボリックシンドロームSDに関連する器官及び／若しくは組織損傷に罹患している、又は前記器官及び／若しくは組織損傷に罹患するリスクがあることを確認するステップと、

(b)pH約7.2～約7.5において前記対象の回腸内でインビボで溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された、約10g～約20gの精製糖を含む有効量の医薬組成物を前記対象に投与するステップであって、再生されることになる前記器官は、前記対象の肝臓、消化管、心血管系、腎臓、肺及び脳であるステップとを含む。

【請求項117】

再生されることになる前記器官が、前記対象の脳であり、前記再生が前記患者の認知を改善する、請求項116に記載の方法。

【請求項118】

前記対象がアルツハイマー病に罹患している、請求項116又は117に記載の方法。

【請求項119】

前記確認するステップは、前記対象のFS指数を明らかにすること又は算出することによって行われる、請求項116～118のいずれかに記載の方法。

【請求項120】

前記確認するステップは、前記患者でのFS指数が少なくとも60であることを確かめる、請求項116～119のいずれかに記載の方法。

【請求項121】

前記確認するステップは、前記対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにする、請求項116～120のいずれかに記載の方法。

【請求項122】

前記確認するステップは、前記患者でのFS指数が少なくとも60であること、及び前記対象の回腸におけるpHが約7.2～約7.5であることを確かめる、請求項116～120のいずれかに記載の方法。

【請求項123】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象における器官及び組織の再生において使用するための薬剤であって、該薬剤は、内側制御放出構成成分と、前記内側制御放出構成成分をオーバーコートする任意の外側放出構成成分とを含む医薬剤形を含み、前記内側制御放出構成成分は、腸溶性コーティング内にカプセル化された約10g～約20gの精製糖を含む回腸ブレーキホルモン放出物質を含み、前記腸溶性コーティングは、前記対象の回腸及び上行結腸内で前記回腸ブレーキホルモン放出物質の少なくとも約50重量%を放出し、前記外側放出構成成分のオーバーコートは、第2の活性薬剤の即時又は早期放出層を含み、前記第2の活性薬剤は、前記患者のメタボリックシンドロームの1つ以上の兆候に対して、内側コアの前記回腸ブレーキホルモン放出物質と相乗的に作用する、薬剤。

【請求項124】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームによって引き起こされた1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織を再生する又は器官及び組織に対する損傷を阻害する方法であって、該方法は、

(a) 前記対象が、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームに関連する器官及び／若しくは組織損傷に罹患していること、又は前記器官及び／若しくは組織損傷に罹患するリスクがあることを確認するステップと、

(b) 腸溶性コーティング内にカプセル化された約5～10gから約20gの精製糖を含む有効量の医薬組成物を前記対象に投与するステップと
を含み、前記腸溶性コーティングは、pH約7.2～約7.5においてインビボで溶解して、前記対象の回腸内で前記糖の少なくとも約50重量%を放出し、前記組成物は任意で、前記腸溶性コーティングのオーバーコート内に即時又は早期放出形態で処方された追加の生物活性剤を含む、方法。

【請求項125】

対象において確認されるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームによって引き起こされた1つ以上の器官又は組織の兆候を患う前記対象において、器官及び組織を再生する、又は器官及び組織に対する損傷を阻害するための薬剤の製造における、回腸ブレーキホルモン放出物質の、任意で第2の活性組成物と組み合わせての使用であって、前記物質は腸溶性コーティング内にカプセル化され、前記腸溶性コーティングは、前記物質を前記対象の回腸及び上行結腸内で放出して、前記対象のL細胞からの少なくとも1つの回腸ブレーキホルモンの放出を引き起こし、任意の前記第2の活性組成物は、前記腸溶性コーティングへのオーバーコート内に即時及び／又は早期放出形態で処方され、前記第2の活性組成物は、前記対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも1つの態様に対して有益なものである、方法。

【請求項126】

前記薬剤が、前記第2の活性組成物の存在又は不在で前記回腸ブレーキホルモン放出物質を含み、前記薬剤が、前記対象に前記対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも1つの態様に対して有益である少なくとも1つの追加の活性剤と同時に投与され、前記追加の活性剤が、前記第1の活性組成物と同時に又は異なる時に、第2の医薬組成物で前記対象に投与される、請求項125に記載の使用。

【請求項127】

前記グルコース供給側関連メタボリックシンドロームは、前記対象のFS指数を明らかにすること又は算出することによって確認される、請求項125に記載の使用。

【請求項128】

前記対象でのFS指数が少なくとも60である、請求項127に記載の使用。

【請求項129】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームによって引き起こされた1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織への損傷を阻害する、又は器官及び組織を再生する若しくは／及び再形成する方法であって、該方法は、

(a) 対象がグルコース供給側関連メタボリックシンドロームに関連する器官及び／又は組織損傷に罹患している又は罹患する恐れがあることを確認するステップと、

(b) 第1及び任意で第2の活性組成物を含む有効量の経口剤形の医薬組成物を前記対象に同時投与するステップと

を含み、前記第1の活性組成物は回腸ブレーキホルモン放出物質を含み、投与後に該回腸ブレーキホルモン放出物質の少なくとも50重量%が前記対象の回腸及び上行結腸内で放出されて、前記対象のL細胞からの回腸ブレーキホルモンの放出を引き起こし、任意の前記第2の活性組成物は、前記腸溶性コーティングへのオーバーコート内に即時及び／又は早期放出形態で処方され、前記第2の活性組成物は、前記対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも1つの態様に対して有益なものである、方法。

【請求項130】

メタボリックシンドロームに関連する疾患の前記器官又は組織の兆候が、膵臓β細胞の

損傷；心筋梗塞、脳卒中、狭心症、うっ血性心不全、高血圧症、A S C V D等の心血管疾患；腎不全につながる糖尿病性腎症；アテローム性動脈硬化症；肥満；肝臓脂肪症；N A S H；N A F L D；高脂血症；高トリグリセリド；腹部肥満；肺容量減少（C O P D）；関節リウマチ；胃腸管障害；胃腸ディスバイオシス；炎症性腸疾患；神経変性障害；糖尿病性神経障害；アルツハイマー病；肥満及び初期アルツハイマー病に関連する認知障害の1つ以上を含む、請求項129に記載の方法。

【請求項131】

前記第1の活性組成物が、有効量のデキストロース、及び任意で植物由来脂質を含む、請求項129に記載の方法。

【請求項132】

前記第2の活性組成物は、前記回腸ブレーキホルモン放出物質を含まない、請求項129に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書において、本発明は、器官及び組織再生のための新規の経路及びシステムコントローラ、並びに上記プロセスを制御及びコントロールするための医薬組成物を開示する。従って本発明は、特に高脂血症、インスリン抵抗性、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、脂肪肝疾患及び特定の慢性炎症状態を含む、多様なメタボリックシンドロームによって損傷した器官の再生に関連する、医薬組成物、治療方法、診断、及びコンピュータ実装型システムを提供する。

【0002】

一実施形態では、本発明は、2型糖尿病（T2D）に罹患した対象の膵臓β細胞を再生する方法を提供する。本方法は、少なくとも1つの腸溶性コーティング若しくは遅延放出マイクロカプセル化糖、脂質又はアミノ酸を含む回腸ブレーキホルモン放出物質を含む医薬剤形を、必要とする対象に有効量で投与するステップを含み、これにより、上記医薬投薬形態からの上記物質の放出は、対象の回腸ブレーキを、R Y G B手術と同様の様式で活性化する。好ましい実施形態では、1日投薬量500mg～約1000mgのメトホルミン（低用量のメトホルミン）を、腸溶性コーティング医薬剤形の外側表面上に理想的にコーティングする。ある代替実施形態では、メトホルミンのマイクロカプセルを、回腸ブレーキホルモン放出物質のマイクロカプセルと、T2D患者に理想的に1日1回投与される投薬形態において混合する。回腸ブレーキホルモンの放出は、T2D患者の膵臓β細胞量を増加させ、典型的には、また珍しいことに、対象のインスリン分泌、インスリン抵抗性及びH B A 1 cを正常化する。従来期待されなかった膵再生の更なる実証として、6ヶ月にわたる上記剤形の毎日の使用の効果は、薬剤を摂取しなくても長期間持続する。

【0003】

別の実施形態では、本発明は、肝臓脂肪症又は非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）に罹患した対象の肝細胞を再生する方法を提供する。この再生方法は、少なくとも1つの腸溶性コーティング若しくはマイクロカプセル化糖、脂質又はアミノ酸を含む有効量の回腸ブレーキホルモン放出物質を含む医薬剤形を、必要とする対象に投与することを含み、これにより、上記医薬投薬形態からの上記物質の放出は、対象の回腸ブレーキを、R Y G B手術と同様の様式で活性化する。1日投薬量5.0mg～約20mgのアトルバスタチンを、腸溶性コーティング医薬剤形上に理想的にコーティングするか、又はアトルバスタチンのマイクロカプセルを、回腸ブレーキホルモン放出物質のマイクロカプセルと、回腸脂肪症若しくはN A F L D患者に理想的には1日1回投与される投薬形態において組み合わせる。回腸ブレーキホルモン放出物質の更なる組み合わせでは、上記剤形のアトルバスタチンを、選択された投薬量のアトルバスタチンと同等の有効性を有する、低投薬量の他のいずれの利用可能なスタチンによって、置き換えることができる。本発明の更なる実施において、処方中のスタチンをベルベリンに置き換えることができる。回腸ブレーキホルモンの放出は、肝臓脂肪症患者の肝細胞の量を増加させ、炎症を起こした肝細胞の数

10

20

30

40

50

を減少させ、典型的には、また珍しいことに、トリグリセリド、肝臓酵素、 α フェトプロテイン及びコレステロールを正常化する。従来期待されなかった肝細胞再生の更なる実証として、6ヶ月にわたる上記剤形の毎日の使用の効果は、薬物治療を行わなくても長期間持続する。

【0004】

別の実施形態では、本発明は、細胞炎症を減少させて神経細胞を再生する方法を提供し、上記神経細胞は、T2D又はメタボリックシンドロームに関連する神経障害、神経変性疾患又はアルツハイマー病に罹患した、必要とする対象の神経細胞を含む。この再生方法は、少なくとも1つの腸溶性コーティング若しくはマイクロカプセル化糖、脂質又はアミノ酸を含む有効量の回腸ブレーキホルモン放出物質を含む医薬剤形を、対象に投与することを含み、これにより、上記医薬投薬形態からの上記物質の放出は、対象の回腸ブレーキを、RYGB手術と同様の様式で活性化する。1日投薬量5.0mg〜約20mgのメマンチンを、腸溶性コーティング医薬剤形上に理想的にコーティングするか、又はアトルバスタチンのマイクロカプセルを、回腸ブレーキホルモン放出物質のマイクロカプセルと、アルツハイマー病に罹患した患者に理想的には1日1回投与される投薬形態において組み合わせる。回腸ブレーキホルモン放出物質の更なる組み合わせでは、ドネペジル、又は脳機能の改善に関して活性を有することが公知であるいずれの薬剤を、有効用量の処方中で代わりに使用してよい。本発明者らは、回腸ブレーキホルモンの放出がニューロン機能を改善し、患者の炎症性ニューロン細胞の数を減少させ、典型的には、また珍しいことに、特にAPP、 τ 及び β アミロイド前駆体蛋白質といった、アルツハイマー病の脳バイオマーカーを正常化することを示した(1)。従来期待されなかった神経保護効果及び神経再生の更なる実証として、6ヶ月にわたる上記剤形の毎日の使用の効果は、薬物治療を行わなくても長期間持続する。

【0005】

別の実施形態では、本発明は、細胞の炎症を減少させ、血管内皮細胞及び心筋細胞を再生する方法を提供し、上記細胞は、アテローム性動脈硬化症、アテローム硬化性心血管疾患(ASCVD)、高血圧性心血管疾患、限定するものではないが特にT2D又はメタボリックシンドロームに関連するASCVDに罹患した、必要とする対象の血管内皮細胞を含む。この再生方法は、少なくとも1つの腸溶性コーティング若しくはマイクロカプセル化糖、脂質及び／又はアミノ酸を含む有効量の回腸ブレーキホルモン放出物質を含む医薬剤形を、必要とする対象に投与することを含み、これにより、上記医薬投薬形態からの上記物質の放出は、対象の回腸ブレーキを、RYGB手術と同様の様式で活性化する。1日投薬量5.0mg〜約20mgのリシノプリルを、腸溶性コーティング医薬剤形上に理想的にコーティングするか、又はリシノプリルのマイクロカプセルを、回腸ブレーキホルモン放出物質のマイクロカプセルと、ASCVDに罹患した患者に理想的には1日1回投与される投薬形態において組み合わせる。回腸ブレーキホルモン放出物質の更なる組み合わせでは、いずれの利用可能なACE阻害剤若しくはAII阻害剤、又は心血管機能の改善に関して活性を有することが公知であるいずれの薬剤を、有効用量の処方中で代わりに使用してよい。回腸ブレーキホルモンの放出は、全身性炎症を低下させ、心血管機能を改善し、患者の炎症を起こした血管内皮細胞の数を減少させ、典型的には、また珍しいことに、特にhsCRP、インスリン抵抗性、トリグリセリド、コレステロール、HbA1cといった、心血管のバイオマーカーを正常化する。従来期待されなかった心臓保護効果及び血管内皮再生の更なる実証として、6ヶ月にわたる上記剤形の毎日の使用の効果は、薬物治療を行わなくても長期間持続する。

【0006】

本発明の別の実施形態では、メタボリックシンドローム若しくはその関連疾患の1つ若しくは複数の構成要素の治療に用いられるいずれの薬剤、又は特定のプロバイオティック生物を、腸溶性コーティング又はマイクロカプセル化回腸ブレーキホルモン放出物質、上記組成物及び方法と組み合わせよく、これらは、回腸ブレーキを活性化する物質を併用する、メタボリックシンドロームの構成要素の治療の際に作用し、上記回腸ブレーキは、

哺乳類の膵臓、胃腸管及び肝臓に作用してメタボリックシンドローム兆候をコントロールすることにより、メタボリックシンドローム及び関連炎症の進行を原因とする損傷（膵臓β細胞死又はアポトーシス、アテローム性動脈硬化症、肝臓脂肪症、高血圧症、脂質蓄積等）を反転又は改善する。対象の治療のために、第2の生物活性剤を回腸ブレーキホルモン放出物質と組み合わせる場合、治療的に使用される上記作用剤の量は、低用量であることが多く、即ち本発明による薬学的組成物中で効果的に使用できる上記第2の作用剤の量は、一般に、上記作用剤が単独で投与される場合に使用される用量よりも大幅に少ない（即ち回腸ホルモン放出物質の不在下で患者に投与される通常用量の約5%～80%若しくは10%～約50%、又は約20%～約35%でしかないことが多い）ことに留意されたい。また、代替実施形態では、2つ以上の医薬組成物に依存して、器官及び組織に対する損傷の阻害を含む器官／組織再生及び治療に対して意図した効果をもたらす、共投与実施形態において、上記第2の生物活性剤（追加の生物活性剤）を、別個の医薬処方／組成物中で使用及び投与してよいことに留意されたい。

10

【背景技術】

【0007】

本出願は、2013年1月8日出願の特許文献1、発明の名称「器官再生のための内因性回腸ブレーキホルモン経路の活性化、並びに関連する組成物、治療方法、診断、及びシステム（Activation of the Endogenous Ileal Brake Pathway for Organ Regeneration and Related Compositions, Methods of Treatment, Diagnostics, and Systems）」の開示全体及び上記特許文献1に援用された引用文献を、参照により援用する。

20

【0008】

ルーワイ胃バイパス（RYGB）と回腸ブレーキとの性質及び相互関係に関する背景情報は、上述の関連出願及び特許文献2において提供される。

【0009】

メタボリックシンドローム及びT2D等の特定の終末器官症状の、重要ではあるものの認識が困難な問題は、ホルモン媒介性膵臓、肝臓、腎臓、GI、心血管、脳及び他の器官の修復及び再生能力の、漸進的喪失である。メタボリックシンドロームの損傷のペースは、内因性修復及び再生経路及びプロセスが遮断されると上昇する。その一方で、直ちに利用可能な炭水化物の継続的供給は、膵臓β細胞の過剰産出を駆動する。回腸ホルモンがシグナリングする膵臓修復の不在下での、膵臓のストレスによって駆動されたグルコース供給は、膵臓の疲労、インスリン抵抗性の亢進、T2D、及び非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）につながり、これらは全て、グルコース供給側によって駆動されたメタボリックシンドロームの中心的な終末器官症状である。

30

【0010】

腸内の栄養の細菌代謝は、（短鎖脂肪酸又は脂質代謝物を含む）生物活性化合物の放出を駆動でき、上記化合物は、宿主細胞標的（例えばL細胞と呼ばれる腸細胞）と相互作用して、エネルギー代謝及び免疫をコントロールする。動物及びヒトの両方のデータは、肥満個体及び痩せた個体における微生物相組成に系統発生的変化が発生することを実証しており；上記データは、特定の細菌の個数が、脂肪量の増加、T2D、及び／又は心血管リスクに関連する低レベルの炎症に対して反比例の関係となることを示唆している。特に、メタボリックシンドロームの亢進中に消滅する特定の微生物種としては、特にFaecalibacterium prausnitzii、Bacteroides thetaiotaomicron及びLactobacillus johnsoniiが挙げられる。本発明の具体例では、回腸ブレーキホルモン放出物質を、これらのプロバイオティック細菌種と有益に組み合わせることにより、メタボリックシンドローム及びヒト患者におけるその兆候の強度を低下させる。ディスバイオシス株をこれらの有益な株に置き換える限り、メタボリックシンドロームに関連する全身性炎症は減少する。

40

【0011】

50

膵臓β細胞のインスリン産生不足は、真性糖尿病の病態生理学的構成要素であり、膵島機能不全の主要な結果である。インスリン抵抗性を有する個体は、β細胞のインスリン代償性産生にも失敗しない限り、高血糖を発現しないため、膵島細胞機能不全は、T2Dの発現のための前提条件である。T2Dに対する現在の治療アプローチは、外因性インスリンの投与、又はより多くの産生のための、弱化した膵臓の刺激を含む。現在のアプローチは過剰なグルコース供給に対処していない。従って、現在の治療においては、反転又は再生効果は存在しない。T2Dにおいて、主要な欠陥は、β細胞アポトーシスの増加である。β細胞の複製はアポトーシスに対して脆弱であるため、アポトーシス促進性糖尿病環境は、膵島細胞塊の再生能力を制限し、膵島細胞の喪失の亢進を直接的に引き起こす。インスリン、DPP-IV阻害剤、TZDのいずれも、この問題に対処しない。膵臓の衰弱は漸進的に継続される。

10

【0012】

明らかなことであるが、メタボリックシンドロームによって引き起こされるT2Dのための治療アプローチは、グルコース供給を低下させ、組織中のインスリン抵抗性を低下させることによって、膵臓に対する要求を低減する必要がある。第2に、治療アプローチは、成功するために、膵島代謝回転（再生及び細胞喪失）の動態に対処する必要がある。このような介入はまた、糖尿病の経過の初期又は糖尿病前の状態において最も効果的であることが予期され得る。経口活性ルーワイ（RYGB）模倣物である本発明は、グルコース供給を同時に減少させ、インスリン抵抗性の低下を引き起こし、膵臓β細胞を再生することによってインスリンのβ細胞産出を増加させるという予期せぬ結果が得られる医薬品を初めて実証する。第1の制御放出型活性剤と、第2の（胃内における）即時又は（十二指腸若しくは空腸等における）早期放出型活性剤との、本開示の薬学的組み合わせは、正常なパターンのホメオスタシス、及び再生経路に対する好都合な改善を生じ、これはアポトーシスによる細胞塊の喪失を伴う。治療ではなく緩和を行う治療環境において更に斬新なことに、本発明はまた、肝臓、消化管、神経組織といった他の器官及び組織に関する再生特性も実証する。

20

【0013】

本明細書の図9～14は、より具体的には図面の簡単な説明を含む本明細書中でこれ以降に説明され概説されるような、様々なメタボリックシンドロームによって損傷した器官の再生に関与する、様々な栄養及びホルモン媒介型代謝関係を示す。

30

【0014】

図9は、遠位腸（空腸、回腸、右結腸）に基づく代謝制御プロセスである、回腸ブレーキと呼ばれるマスターコントローラを含むシステムを示す。このシステムは、膵臓、肝臓、GI、CV及びCNSを含む、再生される、ドライバ、メタセンサ、エフェクタ及び受益器官及び組織を含む。この栄養及び代謝コントロールの軸を制御するホルモンは、プロバイオティク生物及び腸細胞両方の制御下で放出され、これらは一体としてメタセンサ（制御バランスを提供するために相互作用する複数の成分）を形成する。メタセンサは、停止シグナル（食欲抑制、満腹）及び修復／再生シグナル（免疫調節、抗アポトーシス、有糸分裂）の両方の放出を介して、代謝の変化をもたらす。システム効率は、過剰な栄養が脂肪として貯蔵され、修復を補助するため又はエネルギー供給を提供するために必要に応じて放出されるように、最適化される。

40

【0015】

図10は、ホメオスタシスにおける正常な栄養及び代謝システムを示しており、メタセンサシステムの全ての構成要素は均衡が取られている。食事の摂取は正常であり、ある程度の過剰な栄養は十二指腸及び早期空腸において近位で吸収されないため、遠位腸に到達する。しかしながら、患者がIR（即時放出）-CHO（炭水化物）のみを摂取する場合、回腸中の細菌は栄養を獲得していない（栄養は全て近位で吸収され、遠位の栄養が残らない）。上記細菌は、回腸L細胞産出の抑制をシグナリングすることによって反応し、その結果として空腹が発生する。一方、患者がバランスの取れた食事をしており、その一部分が細菌に到達する場合、L細胞産出を抑制する理由がなく、通常の摂食により満腹感が

50

生じる。

【0016】

図11は、即時放出特性を有するCHOの「供給側」媒介型の過度摂取の影響を実証しており、上記影響の結果は、バランスの取れていない食事によるメタセンサ媒介型の空腹(2、3)；IR-CHOの迅速な十二指腸吸収が、これと密接に関連した膵臓刺激において存在すること；内臓脂肪としての短期間のCHO貯蔵；インスリン抵抗性；回腸ブレーキシグナリングの不在下では再生が最低限しか、又は全く起こらないことである。過剰なIR炭水化物負荷の結果は、不均衡状態のメタセンサシステム；栄養の不均衡が発生し、遠位細菌フローラの不均衡が生じること；例えばIR(即時放出)CHO(炭水化物)例えば糖甘味飲料の豊富な供給である。細菌が飢餓状態となり、哺乳類宿主が空腹になる。過剰なインスリン産生が中心性肥満を促進し(これらの部位での貯蔵を促進し)、そして、このディスバイオシスパターンへの供給のための、宿主が更に空腹となった際のIR栄養の漸進的な激しい流入に応答して、インスリン抵抗性が亢進する。

10

【0017】

図12では、RYGB手術後の患者が摂取した栄養の作用機序を実証する。RYGBは、吸収性(ただし非シグナリング)領域を通して、摂取物の方向を機械的に変更し、後部空腸及び回腸中の更に下流のシグナリング領域に摂取物を送る。具体的には、遠位回腸への糖の配向があり、この場合L細胞が刺激され、遠位腸内細菌フローラは過剰な栄養を受け取っている。これらが合わさって、空腹シグナルを消滅させる。カロリーの取り込みが劇的に低下するため、この設定では、肝臓及び脂肪貯蔵の両方から脂肪が動員され、膵臓ストレスがかなり低下する。インスリン抵抗性は、RYGB手術によって解消される。このような大量の栄養が回腸に到達すると、「吸収不良の緊急事態(malabsorptive emergency)」が生成され、L細胞からのホルモンの放出の遮断によって満腹信号が開始され、これにより、シグナリングが、必要な食物の量が同一量以下で、一定の程度まで再生され、従って維持及び再生が回復される。また、RYGB手術は個別化されていないため、手術後2~4年の時点までにシグナリングよりも多くの再生をトリガすることになり、空腸セグメントは近位吸収をベースラインレベルまで回復することになる。

20

【0018】

メタボリックシンドロームの理解及び治療においてなされた進歩にもかかわらず、T2D等の終末器官症状に対処するだけでなく、NAFLD、高血圧症、ニューロン損傷及び腸内細菌フローラ破壊を含む胃腸の根本的变化といった関連性疾患を改善する、包括的な治療戦略に対する必要が存在し続けている。理想的には、本明細書が開示する本発明におけるように、T2D及び他のメタボリックシンドローム兆候を有する患者に提供される主要な治療利益は、重要な栄養吸収器官の再生及び全身性炎症の低減である。本発明の教示に従った場合、回腸ブレーキの部位である回腸及び右結腸への処方によって適用される、およそ10gの、典型的にはデキストロスであるがこの分子に限定されない精製糖によって、膵臓再生が生じることを考慮すると、本開示のRYGB手術の経口模倣物の主な利点は、RYGB手術自体と同等の再生シグナルであり、これは極めて斬新な観察である。この効果的な処方、Brake(商標)と呼ばれる。

30

40

【0019】

膵臓に対する効果的な再生戦略は現在存在せず、そのため、最終ステージの1型糖尿病(T1D)は、膵臓β細胞の移植によって治療される。問題は、細胞を移植すると、炎症及びアポトーシスに向かう喪失が亢進され、すぐに更なる移植細胞が必要となることである。薬物両方に対する現行のアプローチは、インスリン等の失われた構成要素を置換するものではない。一方、RYGB手術は、糖尿病を解消することが広く知られており、その効果として最も合意されているものは、膵臓、肝臓及び消化管の再生、並びに心血管傷害及びメタボリックシンドローム自体の略完全な反転である。しかしながら全体として、この極めて有効な治療は、病的肥満を有する患者において使用するよう制限されており、

50

手術を受けたこれらの患者においてもメタボリックシンドロームが改善する理由は十分に理解されていない。それにもかかわらず本発明者らは、メタボリックシンドローム及びT2Dに対する器官及び組織再生アプローチを発明することを目的として、Brake（商標）と呼ばれる本開示の経口模倣物処方に対してRYGBのホルモン効果を校正した。

【0020】

図13に示すように、Brake（商標）と呼ばれる、本明細書において開示される処方方は、空腸及び回腸の遠位において、RYGB手術と同一の様式で作用する。「吸収不良の緊急事態」という同一の感覚、L細胞の同一の活性化が存在し、L細胞の産出は、GI、肝臓及び膵臓における再生を促進する。空腹が強い満腹感のシグナルに向かって消滅するにつれて、同一の後続の応答が認められる。本発明者らは、RYGB手術と同一のホルモン産出を生成するように、Brake（商標）の用量を校正した。Brake（商標）からの回腸ホルモンシグナルは、RYGBのシグナルよりも後に発生し、GLP-1産出のピークは、RYGBによって生成されるほどには高くない。しかしながら、上記GLP-1シグナルは、遅延放出处方により、より延長できる。従ってBrake（商標）により、刺激の強度がより穏やかなものとなり、生理的なものに近づき、従って再生は、肝臓、膵臓、GI腸細胞において、手術に比べてはるかに自然で生理的な方法で進行する。膵臓へのストレスが後退し、遠位回腸は栄養を受け取り、細菌を沈静化し、L細胞の産出を増加させる。肝臓及び脂肪組織の両方から脂肪が動員される。予想されるように、RYGB手術はまた、胃のサイズを物理的に削減して、回腸ブレーキ経路のみにわたって摂取を第2の深甚な様式で制限するため、体重の減少はBrake（商標）治療よりもRYGBのほうが迅速である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0021】

【特許文献1】米国仮特許出願第61／750042号明細書

【特許文献2】米国特許出願第12／911497号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明は、回腸ブレーキホルモン放出物質の制御放出コアと、第2の活性剤の即時（胃）又は早期（十二指腸若しくは空腸）放出層とで構成された、医薬組成物を提供する。これらの薬剤は、グルコース供給、インスリン抵抗性に有益な影響を及ぼし、また罹患患者に使用すると、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの1つ以上の器官又は組織の兆候に苦しめられている患者において、上記シンドロームが再生プロセスの抑制及び器官の漸進的衰弱を伴う場合の、器官及び組織の再生の効果的な方法である。有効な用量の医薬組成物は、上記メタボリックシンドローム患者に供給され、休眠回腸ブレーキセンサを活性化し、膵臓、肝臓、消化管の腸細胞を含む胃腸管、腎臓、肺、心血管系、中枢神経系（脳）及び関連するシグナル伝達ニューロンを含むがこれらに限定されない候補器官及び組織を再生させるための、新たなホルモンシグナルを開始する。

【0023】

例えば、膵臓、肝臓及び胃腸管機能の直接的な再生が本明細書に具体的に記載されており、これは、回腸のL細胞に対してその主要な作用を有する特定の医薬組成物を用いた治療によるものであり、上記作用は、ホルモン及びシグナリング分子の放出である。これらの作用は、本発明の実施において、回腸ホルモンプロセスと、メタボリックシンドローム及び器官修復との、測定されたバイオマーカーによって保証される。特に本発明は一般に、本発明の実施の複数のステップが、異常なバイオマーカーパターンの試験；遠位腸内の特定の受容体細胞を標的とする医薬組成物の投与；空腹の停止によって開始される、規則正しくホルモンによって生成される複数のイベントの正確な配列を示すバイオマーカーの測定；変化した腸内細菌の作用又はメタボリックシンドロームの結果によって沈静化された遠位腸管L細胞の覚醒刺激；上記L細胞からのホルモン及びシグナルの放出；上記放出

されたホルモンが、門脈血中において膵臓、肝臓及び消化管へと移動すること；これらの器官が、上記回腸ブレーキホルモン及びホルモンシグナルの、薬学的剤形によって制御される作用によって挙動が明らかにされる、利用可能な成長因子から再生されること；FS指標の測定されたバイオマーカーが、良好な再生を実証し、続いて上記再生された器官が、好ましくはヒトである患者に、空腹の正常化されたシグナルによって指示されるような、十分な栄養を求める行動を再開するよう、シグナリングすること、を含む場合に進行する。器官再生に対する具体的作用は、測定されたバイオマーカー及び結果の分析によって確認される。バイオマーカーが測定される特定の場合において、結果を用いて、投薬量又は投薬頻度又は投薬時間を変更することにより、上記患者の器官及び組織の再生を最適化できる。

10

【0024】

対象となっている患者の器官の貯蔵能力に応じて、また医薬組成物の組成及び投与される投薬量に応じて、本発明は、特に、T2D；高脂血症；アテローム性動脈硬化症；インスリン抵抗性；高血圧症；並びに肝臓脂肪症；膵臓及び／又は膵臓β細胞の損傷；肝臓脂肪症；NAFLD；高脂血症；高トリグリセリド；腹部肥満；アテローム性動脈硬化症；心筋梗塞、脳卒中、狭心症、うっ血性心不全、高血圧症、ASCVD等の心血管疾患；肺容量減少（COPD）；関節リウマチ；腎不全につながる糖尿病性腎症；胃腸管障害；胃腸ディスバイオシス；炎症性腸疾患；脳損傷；神経変性障害；糖尿病性神経障害；肥満及び初期アルツハイマー病に関連する認知障害を含むがこれらに限定されないメタボリックシンドローム兆候の、劇的な改善又は潜在的な治療に関する。

20

【0025】

驚くべきことに、本発明者らは、比較的少量（例えば約10～20g）の精製糖処方を、必要とする対象に投与することによって、T2Dを含むメタボリックシンドロームを治療する、新規の方法を発見した。上記処方、これらの精製糖が、食欲によるグルコース供給を制御し、かつ膵臓、肝臓及び消化管自体における細胞再生を制御する、遠位腸管L細胞の腸内標的において確実に放出されるよう、特にコーティングされる。いずれの理論によって束縛されることを望むものではないが、本発明者らは、本発明者らによるRYGB手術の経口模倣物が、3つの連鎖する機序によって作用することを前提とする。第1には、回腸ブレーキからの食欲抑制シグナリングによって、甘味及び脂質の摂取を低下させ、従って精製糖のグルコース供給を低下させる。第2には、即時放出グルコースの供給の低減により、インスリン抵抗性を迅速かつ恒常的に低下させる。第3には、遠位に送達された少量の精製糖が、回腸ブレーキホルモン放出により、β細胞応答をインスリンのために必要なレベルまで増強し、これにより、穏やかなレベルの膵臓β細胞再生、脂肪肝の解消、及び消化管の腸細胞の再生を直接引き起こす。

30

【0026】

より具体的には、本発明者らは、本発明の処方の放出のための標的pHを、約7.2～7.5の範囲に最適化しなければならないことを発見した。いずれの理論によって束縛されることを望むものではないが、本発明者らは、このpH範囲が、T2D患者における「休眠回腸ブレーキ」のpH範囲と同一であることを観察した。本発明者らは、T2D患者の回腸ブレーキの主要な欠陥が、L細胞の萎縮ではなく、むしろ3つの原因によるシグナリングの欠如であることを観察した。第1には、精製糖の食物摂取は、十二指腸から吸収されたグルコースの巨大なボーナスをもたらし、この糖負荷のうちのいずれも、回腸に到達して、満腹感、又は膵臓、肝臓及び消化管細胞及び機能の修復及び再生といった回腸ブレーキの他のいずれの有益な応答をトリガしない。回腸ブレーキ制御シグナリングの欠如は、代償性膵臓β細胞応答の減衰における膵臓疲労の主な理由である。第2に、β細胞量を再生するための回腸ブレーキシグナルの不在は、迅速に吸収された十二指腸高糖負荷の結果である。肥満及びT2Dへのこの精製糖高速順経路は、T2Dへのグルコース供給経路と呼ばれる場合があり（2、3）、ここでは回腸ブレーキと対立せずに進行するように見える。第3に、L細胞に信号を送り、回腸ブレーキを迅速に適用するために回腸に到達するグルコースが存在しない場合、回腸ブレーキは静止している。静止した回腸ブレーキ

40

50

経路の結果は、急速な体重増加及び膵臓疲労、並びに他の器官損傷である。これらの経路については既に図 9～14 において更に説明されている。

【0027】

本発明の治療方法及び医薬組成物は、遠位腸及び肝臓において作用することにより脂肪を除去し、インスリン要求を低下させることによって、メタボリックシンドロームの心血管合併症のリスクも低下させる。インスリン抵抗性は、処方又は手術によるいずれの大幅な体重減少が存在する前であっても、迅速に（投与後の最初の 24 時間～最初の 7 日間に）低下する。

【0028】

本発明の治療方法及び医薬組成物は、T2D においてインスリンの欠乏、又はインスリンに対する抵抗性、及び膵臓疲労が存在するという有力な観点とは著しく対照的なものである。本発明者らによる新規のメタボリックシンドローム治療アプローチは、メタボリックシンドロームの影響を受けた他の器官にプラスの影響を与え、処方される少量の糖の投与によって肝臓、腎臓、胃腸管が改善され、アテローム性動脈硬化症につながる脂質異常を低減する。更に、この第 1 の観察を超える新規の態様は、これらの栄養吸収器官及び代謝器官の長期持続性の再生である。

【0029】

本発明の新規の治療方法及び医薬組成物の便益としては；回腸ブレーキ誘導性膵臓β細胞再生；回腸ブレーキ誘導性肝細胞再生及び過剰脂肪肝（NAFLD 又は肝臓脂肪症）の除去；並びに回腸ブレーキ誘導性の、胃腸上皮表層細胞の成熟及び置換の促進が挙げられるが、これらに限定されない。別の便益は体重減少であってよいが、体重減少は上記他の便益に追従するものであり、上記他の便益は患者が体重を落とさなくても発生する。

【0030】

従って一実施形態では、本発明は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの 1 つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織を再生する方法を提供し、該方法は、

（a）上記対象が、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームに関連する器官及び／又は組織損傷に罹患していることを、対象の FS 指標を算出することによって、並びに任意で、上記対象の回腸の pH が約 7.2～約 7.5 であるかどうかを明らかにすることによって、確認するステップ；並びに

（b）インビボで pH 約 7.2～約 7.5 において溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された約 5 g～約 20（又は約 10～約 20）g の精製糖と、任意で、有効量の本明細書に記載の追加の生物活性剤とを含む医薬組成物を、上記対象に投与するステップを含む。

【0031】

上記対象が、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームに関連する器官及び／又は組織損傷に罹患していることを、対象の回腸の pH が約 7.2～約 7.5 であるかどうかを明らかにすることによって確認する上記ステップは、Smart Pill（登録商標）GI 監視システム（Given Imaging、イスラエル、ヨクネアム）によって、又は当業者に公知の他の診断技法の使用によって達成してよい。X 線によってその位置を明らかにすることができる pH 感受性の無線送信カプセルが、対象の回腸の pH が約 7.2～約 7.5 であるかどうかを明らかにする好ましい手段である。

【0032】

本明細書に記載の方法において使用される医薬組成物の腸溶性コーティングは、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；エチルセルロース；それぞれサブコーティングを含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースとエチルセルロースとの混合物；ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）；セルロースアセテートフタレート（CAP）；シェラック；メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー；重合

中にメタクリル酸のモノマーが添加された、メタクリル酸とエチルアクリレートのコポリマー；及びこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の組成物を含んでよい。好ましくは、上記腸溶性コーティングは、シェラック、Eudragit（登録商標）L、Eudragit（登録商標）S、Eudragit（登録商標）RL、Eudragit（登録商標）RS、及びこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の組成物を含む。

【0033】

好ましくは、本明細書に記載の方法において、医薬組成物を投与するステップの後、対象のGLP-1発現レベルは、治療前レベルに比べて最低でも約2倍上昇する。

【0034】

本明細書に記載の方法は、1型糖尿病又は2型糖尿病に罹患した対象を治療するために使用できる。このような対象は、膵臓β細胞損傷又は死といった、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの器官又は組織の兆候を示す場合がある。

【0035】

特定の態様では、本明細書に記載の方法において投与される医薬組成物は、ベルベリン；又はコルテオリン、アピゲニン、トリシンといったフラボノイド、並びにこれらの薬学的に許容可能な類似体及び誘導体；又はOreocnide Integrifoliaの葉の富フラボノイド画分（flavonoid rich fraction：FRF）由来のフラボノイドも含む。

【0036】

本明細書に記載の方法において投与される医薬組成物は、理想的には、メタボリックシンドロームのいずれの個々の兆候の治療のために使用される通常の薬剤のいずれも含んでよい。各場合において、これらの薬剤の即時又は早期放出形態を、回腸ブレーキホルモン放出物質の腸溶性放出剤形を覆うようにコーティングしてよく、又は回腸ブレーキホルモン放出物質の微小顆粒処方、を上記薬剤の即時放出性微小顆粒と混合してよい。

【0037】

メトホルミンは、Brake（商標）と組み合わせて使用するための最適な薬剤の一例である。肝臓糖新生を低下させるメトホルミンは、回腸ブレーキの栄養経路のグルコース供給側に作用する。メトホルミンは理想的には、メトホルミン単独での投薬量未満の投薬量で、Brake（商標）と組み合わせて投与される。この組み合わせ製品において、Brake（商標）は、RYGB手術と同一の方法で遠位に作用する。「吸収不良の緊急事態」という同一の感覚、L細胞の同一の活性化が存在し、L細胞の産出は、再生を生成し、空腹を満腹感に向かって消滅させる。この場合、メトホルミンによる追加の便益は、L細胞経路の多少の更なる活性化、及び肝臓が合成するグルコースの量の低減である。その他の点では、上記応答モデルの座標は、RYGB手術又はBrake（商標）単独の場合と同一である。

【0038】

具体例及び好ましい実施形態として、1日用量のメトホルミンを、腸溶性コーティング錠剤形態の、1日用量の回腸ブレーキホルモン放出物質に割り当てる場合、1.0g錠剤を、各精製糖1.0に対してメトホルミンおよそ0.025～0.10の重量比の即時放出型メトホルミンでオーバーコートし；並びに／又は上記医薬組成物の腸溶性コーティングコアはまた、およそ60～90%のデキストロース及び20～40%の植物由来脂質を含んでよく；並びに／又は上記医薬組成物はまた、1つ若しくは複数のスタチンを、各精製糖1.0に対しておよそ0.001のアトルバスタチン若しくは同等の効力のもの、若しくはスタチンおよそ0.005：精製糖1.0（例えばアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン及びピタバスタチンからなる群から選択されるスタチン）の重量比で含んでよく；並びに／又は上記医薬組成物の腸溶性コーティングコアはまた、およそ60～80%の精製糖、0～40%の植物由来脂質及び0～40%の植物由来脂質も含んでよく；並びに／又は1日用量のリシノプリルを、腸溶性コーティング錠剤形態の、1日用量の回腸ブレーキホルモン放出物質に

10

20

30

40

50

割り当てする場合、1.0 g錠剤を、各精製糖1.0に対してリシノプリルおよそ0.0005～0.002（全てリシノプリルと同等の投薬量の、例えばリシノプリル、エナラプリル、ラミプリル、ペリンドプリル、キナプリルからなる群から選択されるACE阻害剤、及び例えばロサルタン、オルメサルタン、バルサルタンからなる群から選択されるAII阻害剤）の重量比の即時放出型リシノプリルでオーバーコートし；並びに／又は上記医薬組成物の腸溶性コーティングコアはまた、およそ60～80%のデキストロース及び20～40%の植物由来脂質も含んでよく；並びに／又は上記医薬組成物の腸溶性コーティングコアはまた、およそ60～80%の精製糖、0～40%の植物由来脂質及び0～40%の、メタボリックシンドロームの患者の腸管中に不足していることが知られている、例えばF. prausnitzii、B. thetaiotaomicron、L. johnsonii及びその他を含むプロバイオティック生物も含んでよく；並びに／又は上記医薬組成物は、およそ60～80%の精製糖、0～40%の植物由来脂質及び任意で0～40%のF. prausnitzii、B. thetaiotaomicron、L. johnsonii及びその他を含むプロバイオティック生物、及び0～40%の香料、好ましくは天然香料を含んでよい。

10

【0039】

特定の実施形態では、上記医薬組成物は更に、およそ0～40%の、プロトンポンプ阻害剤、抗炎症コルチコステロイド、止瀉剤、テデュグルチド、ホスホジエステラーゼI/V阻害剤、メトトレキセート又は別の抗TNF剤、βブロッカー及び抗炎症剤からなる群から選択された、1つ以上の薬学的活性成分を含む。

20

【0040】

本発明の方法は、1型糖尿病；2型糖尿病；心臓血管疾患；ASCVD；うっ血性心不全（CHF）；リウマチ性関節炎；クローン病；潰瘍性大腸炎；セリアック病；食道炎；炎症に関連する、免疫媒介性又は遺伝関連性吸収不良症候群；COPD；アルツハイマー病；及びNAFLDからなる群から選択される1つ以上のグルコース供給側関連メタボリックシンドロームを患う患者を治療するために使用できる。

【0041】

他の実施形態では、本発明は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームを患う対象において、必要とする対象に、回腸ブレーキホルモン放出物質の制御放出コアと、薬学的有効量のジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤（DPP-IV）及びプロトンポンプ阻害剤（PPI）からなるオーバーコートとを同時投与することによって、膵臓β細胞を増加させるステップを含む、治療方法を提供する。好ましくは、これらの治療方法において、

30

（a）DPP-IVは、アログリプチン、カルメグリプチン、デナグリプチン、ドトグリプチン、リナグリプチン、メログリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン及びビルダグリプチンからなる群から選択され；

（b）プロトンポンプ阻害剤は、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール及びエソメプラゾールからなる群から選択される。

【0042】

他の実施形態では、本発明は、1型糖尿病に罹患した対象において膵臓β細胞を再生する方法を提供し、本方法は、

40

（a）対象のFS指標を算出することによって、及び／又はSmart Pillを用いて上記対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにすることによって、上記対象が、1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認し、上記対象がメタボリックシンドローム兆候に罹患していることを明らかにするステップ；

（b）インビボでpH約7.2～約7.5において溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された約10g～約20gの精製糖を含む医薬組成物を、上記対象に投与するステップ；並びに

（c）その後、インスリン、プロインスリン分泌、並びに任意で、Ki67、MCM-7及びPCNAからなる群から選択される1つ以上のマーカーの発現レベルの上昇を明ら

50

かにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップを含む。

【0043】

X線によってその位置を明らかにすることができるpH感受性の無線送信カプセルを用いて、対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにしてもよい。

【0044】

他の実施形態では、本発明は、1型糖尿病に罹患した対象において膵臓β細胞を再生する方法を提供し、本方法は、

(a) インスリン及び／又はプロインスリンの測定、対象のFS指標の算出、並びに／又は上記対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにすることによって、上記対象が、1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップ；

(b) インビボでpH約7.2～約7.5において溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された約10g～約20gの精製糖を含む医薬組成物を、上記対象に投与するステップ；並びに

(c) その後、手術生検によって対象から得られた膵臓組織試料中の膵臓β細胞のレベルの経時的上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップを含む。

【0045】

他の実施形態では、本発明は、1型糖尿病に罹患した対象において膵臓β細胞を再生する方法を提供し、本方法は、

(a) X線によってその位置を明らかにすることができるpH感受性の無線送信カプセルの使用によって、対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにすることにより、上記対象が、1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップ；

(b) 対象に、(1) pH約7.2～約7.5においてインビボで溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された、約10g～約20gの精製糖を含む、医薬組成物と、(2) 薬学的有効量の、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤(DPP-IV)及びプロトンポンプ阻害剤(PPi)とを、対象に投与するステップ；並びに

(c) その後、Ki67、MCM-7及びPCNAからなる群から選択される1つ若しくは複数のマーカーの発現レベルの上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップ、並びに／又は手術生検によって対象から得られた膵臓組織試料中の膵臓β細胞のレベルの経時的上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップを含む。

【0046】

上述の医薬組成物もまた、本発明の範囲内である。

【0047】

従って本発明は、T2D等の病気に対処するだけでなく、脂肪肝、ASCVD、副次的器官損傷、及び腸内細菌フローラ破壊を含む胃腸の根本的な変化といった付随する障害を効果的に改善する、包括的な治療戦略を提供する。

【0048】

ある代替実施形態では、本発明は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームによって引き起こされた1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織を再生する、又は器官及び組織に対する損傷を阻害する方法を対象とし、該方法は、

(a) 対象がグルコース供給側関連メタボリックシンドロームSDに関連する器官及び／又は組織損傷に罹患している、又は罹患する恐れがあることを確認するステップと、

(b) 第1及び任意で第2の活性組成物を含む有効量の医薬組成物を対象に同時投与するステップと

を含み、第1の活性組成物は、腸溶性コーティング内にカプセル化された回腸ブレイキホ

10

20

30

40

50

ルモン放出物質を含み、上記腸溶性コーティングは、上記物質を上記対象の回腸及び上行結腸内で放出して、上記対象のL細胞からの少なくとも1つの回腸ブレーキホルモンの放出を引き起こし、また任意の上記第2の活性組成物は、上記腸溶性コーティングへのオーバーコート内に即時及び／又は早期放出形態で処方され、上記第2の活性組成物は、上記対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも1つの態様に対して有益なものである。従って本方法は、少なくとも1つの回腸ブレーキホルモン放出物質の、単独での、又は少なくとも1つの追加の活性剤と組み合わせての同時投与を考慮しており、上記追加の活性剤は、同一の組成物中に、回腸ブレーキホルモン放出物質と共に処方してよく、又は第2の医薬組成物で、治療される対象に対して同時投与してよい。

【0049】

10

上記医薬組成物が、上記第2の活性組成物の存在又は不在で第1の活性組成物を含み、上記医薬組成物が、上記対象のメタボリックシンドローム兆候の少なくとも1つの態様に対して有益である少なくとも1つの追加の活性剤と同時投与され、上記追加の活性剤が、第1の活性組成物と同時に又は異なる時に、第2の医薬組成物で上記対象に投与される、方法。

【0050】

上記確認するステップが、上記対象のFS指数を明らかにすること又は算出することによって行われる、方法。

【0051】

上記確認するステップが、上記患者でのFS指数が少なくとも60であることを確かめる、方法。

20

【0052】

上記確認するステップが、上記対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにすることによって行われる、方法。

【0053】

上記確認するステップが、上記患者でのFS指数が少なくとも60であること、GLP-1濃度が20未満であること、及び上記対象の回腸でのpHが約7.2～約7.5であることを確かめる、方法。

【0054】

上記確認するステップが、上記対象の食物刺激GLP-1血漿濃度を明らかにすることによって行われる、方法。

30

【0055】

上記確認するステップが、食物刺激GLP-1濃度が20未満であること、又はGLP-1の血漿濃度曲線の下側の10時間領域が50未満であることを確かめる、方法。

【0056】

上記確認するステップが、上記対象において、メタボリックシンドローム、及びHOMA-IR測定値の上昇によって明らかにされるようなインスリン抵抗性、並びに任意で前糖尿病、1型糖尿病又は2型糖尿病の診断によって確かめられる、方法。

【0057】

上記腸溶性コーティングが、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；エチルセルロース；及びそれぞれサブコーティングを含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースとエチルセルロースとの混合物；ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)；セルロースアセテートフタレート(CAP)；シェラック；メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー；重合中にメタクリル酸のモノマーが添加された、メタクリル酸とエチルアクリレートのコポリマー；並びにこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の組成物を含む、方法。

40

【0058】

上記腸溶性コーティングが、シェラック；Eudragit（登録商標）L；Eudragit（登録商標）S；Eudragit（登録商標）RL；Eudragit（登録

50

商標) R S ; 及びこれらの混合物からなる群から選択される 1 つ以上の組成物を含む、方法。

【0059】

上記対象に上記医薬組成物を投与するステップの後、上記対象の F S 指数が 50 未満に低下し、及び／又は上記対象の G L P - 1 発現レベルが、治療前レベルに比べて 50 % ~ 90 % 上昇する、方法。

【0060】

上記回腸ブレーキホルモンが、G L P - 1、グリセンチン、C 末端グリシン拡張型 G L P - 1 (7 3 7)、介在ペプチド - 2、G L P - 2、G R P P、オキシントモジュリン又はそのペプチド断片、P Y Y 1 - 3 6、P Y Y 3 - 3 6、エンテログルカゴン、及びニューロテンシンからなる群から選択される少なくとも 1 つのホルモンである、方法。

10

【0061】

上記対象が、1 型若しくは 2 型糖尿病；心筋梗塞；脳卒中；狭心症；うっ血性心不全 (C H F)；A S C V D；リウマチ性関節炎；クローン病；潰瘍性大腸炎；セリアック病；食道炎；炎症に関連する、免疫媒介性若しくは遺伝関連性吸収不良症候群；C O P D；アルツハイマー病；又は N A F L D に罹患している、方法。

【0062】

上記患者の F S 指数の上昇によって測定される、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、膵臓及び／若しくは膵臓 β 細胞の損傷、心筋梗塞、脳卒中、狭心症、うっ血性心不全、高血圧症、腎不全、アルツハイマー病、又はアテローム性動脈硬化症である、方法。

20

【0063】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、膵臓及び／又は膵臓 β 細胞の損傷；肝臓脂肪症；N A F L D；高脂血症；高トリグリセリド；腹部肥満；アテローム性動脈硬化症；心筋梗塞、脳卒中、狭心症、うっ血性心不全、高血圧症、A S C V D 等の心血管疾患；肺容量減少 (C O P D)；関節リウマチ；腎不全につながる糖尿病性腎症；胃腸管障害；胃腸ディスバイオシス；炎症性腸疾患；脳損傷；神経変性障害；糖尿病性神経障害；肥満及び初期アルツハイマー病に関連する認知障害の 1 つ以上であり、これらが上記患者の死亡につながり得る、方法。

【0064】

上記第 2 の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のメトホルミンを含む、方法。

30

【0065】

上記第 2 の活性組成物又は上記追加の活性剤が、メトホルミン、D P P - I V 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、チアゾリジンジオン、P P A R モジュレータ、P P A R 補助薬剤、 α グルコシダーゼ阻害剤、コレセバラム模倣剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン I I 阻害剤、P D E - 5 阻害剤、可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、N M D A 受容体アンタゴニスト、 β アミロイド蛋白質形成阻害剤、A C E 阻害剤、抗ウイルス剤、G L P - 1 経路模倣物、短時間作用性コルチコステロイド、及びこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの作用剤の有効量を含む、方法。

40

【0066】

上記第 2 の活性組成物又は上記追加の活性剤が、メトホルミン、シタグリブチン、サキサグリブチン、メトトレキセート、オランザピン、ドネペジル、メマンチン、リスベリドン、ジプラシドン、コレセバラム又はこれらの混合物を含む、方法。

【0067】

上記第 2 の活性組成物又は上記追加の活性剤が、メトトレキセート、ロカルセリン、トピラメート、オランザピン、リスベリドン、ジプラシドン又はこれらの混合物を含む、方法。

【0068】

上記第 2 の活性組成物が、約 70 ~ 約 150 m g のメトホルミンを含む、方法。

50

【0069】

上記第1の活性組成物が、有効量のデキストロース、及び任意で植物由来脂質を含む、方法。

【0070】

上記第2の活性組成物が、有効量の1つ以上のスタチンを更に含む、方法。

【0071】

上記1つ以上のスタチンが、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン及びピタバスタチンからなる群から選択される、方法。

【0072】

上記第1の活性組成物が、およそ60～90重量%の精製糖及び0～40重量%の植物由来脂質を含む、方法。

【0073】

上記第1の活性組成物が、およそ60～90重量%の精製糖、0～40重量%の植物由来脂質、及び0～40重量%の1つ以上の種のプロバイオティック細菌性生物を含む、方法。

【0074】

上記第1の活性組成物が、およそ60～90重量%の精製糖、0～40重量%の植物由来脂質、0～40重量%のプロバイオティック細菌性生物、及び0～40重量%の香料料を含む、方法。

【0075】

上記第2の活性組成物が、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、抗炎症コルチコステロイド、止瀉剤、テデュグルチド、ホスホジエステラーゼ-IV阻害剤、ACE阻害剤、アンジオテンシンII阻害剤、βブロッカー、抗炎症剤、又はこれらの混合物からなる群から選択される、方法。

【0076】

上記対象において再生される上記器官又は組織が、膵臓、胃腸管、心臓、肺、脳、肝臓又は腎臓のいずれか1つ又は複数である、方法。

【0077】

上記確認するステップが、FS指数が少なくとも約100であることを確かめる、方法。

【0078】

上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、上記第1の活性組成物と協働して、損傷した器官及び組織の再生又は上記対象の器官及び組織に対する損傷の阻害を促進する、方法。

【0079】

上記医薬組成物の1日用量が、約5g～約10gのグルコースを含む第1の活性組成物を含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のDPP-IV阻害剤及び任意で有効量のプロトンポンプ阻害剤を含む、方法。

【0080】

上記DPP-IV阻害剤が、上記組成物中に約50～200mgの1日用量で含まれ、上記プロトンポンプ阻害剤が、上記組成物中に約10～50mgの1日用量で含まれる、方法。

【0081】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、膵臓及び／又は膵臓β細胞の損傷である、方法。

【0082】

上記確認するステップが、メタボリックシンドローム、及びHOMA-IR測定値の上昇によって明らかにされるようなインスリン抵抗性、並びに任意で前糖尿病、1型糖尿病又は2型糖尿病の診断によって確かめられる、方法。

10

20

30

40

50

【0083】

第1の活性組成物が、約80～96重量%のD-グルコース、約0.1～1重量%のクロレラ、約0.1～1重量%のアルファルファ葉、約0.1～1重量%の大麦草汁濃縮物、約0.1～1重量%のクロロフィリンと、任意で、潤滑剤、崩壊剤及び賦形剤からなる群から選択される有効量の少なくとも1つの更なる構成成分とを含み、上記第1の活性組成物が、約6～約8重量%のシェラックを用いて腸溶性コーティングされる、方法。

【0084】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が上記医薬組成物中に含まれると共に有効量のビグアニド化合物を含み、上記方法が更に、上記患者のメタボリックシンドロームを解消する、方法。

10

【0085】

上記ビグアニドが、上記医薬組成物中に1日用量約250～500mgで含まれるメトホルミンである、方法。

【0086】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のDPP-IV阻害剤及び任意で有効量のプロトンポンプ阻害剤を含み、上記方法が更に、上記患者のメタボリックシンドロームを解消する、方法。

【0087】

上記DPP-IV阻害剤が、上記医薬組成物中に1日用量約100～200mgで含まれるシタグリプチンであり、上記任意のプロトンポンプ阻害剤が、上記医薬組成物中に1日用量約10mg～約50mgで含まれるオメプラゾールである、方法。

20

【0088】

上記対象のメタボリックシンドロームの解消、並びに上記対象の膵臓及び／又は膵島細胞の再生が、上記対象のFS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60を超えるレベルまで上昇すること、及び／又は6ヶ月の治療後のHbA1cレベルが6.5未満まで低下することによって確認される、方法。

【0089】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、肝臓脂肪症である、方法。

30

【0090】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のスタチン又はベルベリンを含む、方法。

【0091】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、C型肝炎による肝臓脂肪症及びNALFDである、方法。

【0092】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、抗C型肝炎剤と組み合わせられた有効量のスタチン又はベルベリンを含む、方法。

40

【0093】

上記対象が、肝細胞癌のリスクも有する、方法。

【0094】

上記抗C型肝炎剤が、上記医薬組成物中に1日用量約600～1200mgで含まれるリバビリンである、方法。

【0095】

グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候の確認が、メタボリックシンドロームに関してはHOMA-IR測定値の上昇によって確認され、肝

50

臓脂肪症、任意で肝線維症又は肝硬変及び任意で肝臓ウイルス感染の炎症並びに医療診断に関してはAST及び任意でαフェトプロテインの上昇によって確認される、方法。

【0096】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、アテローム性動脈硬化症（血管内損傷）である、方法。

【0097】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のβブロッカーを含む、方法。

【0098】

上記βブロッカーがプロプラノロールである、方法。

10

【0099】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、高血圧症である、方法。

【0100】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のACE阻害剤、好ましくはリシノプリルを含む、方法。

【0101】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、糖尿病性腎症である、方法。

20

【0102】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のアンジオテンシンII阻害剤を含む、方法。

【0103】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、糖尿病性神経障害、アルツハイマー病又は初期認知障害である、方法。

【0104】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のNMDA受容体アンタゴニスト（例えばメマンチン）又はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えばドネペジル）を含む、方法。

30

【0105】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、肝臓損傷、膵臓及び／又は膵島細胞損傷、並びに消化管損傷である、方法。

【0106】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のベルベリンを含む、方法。

【0107】

上記ベルベリンが、上記医薬組成物中に1日用量約1000mgで含まれる、方法。

40

【0108】

肝臓損傷、膵臓及び／又は膵島細胞損傷、並びに消化管損傷の再生又は治療が、肝細胞構造の再生、膵島細胞量の増加、及びGI腸細胞の機能の改善をもたらす、方法。

【0109】

上記対象のメタボリックシンドロームもまた解消される、方法。

【0110】

上記対象のメタボリックシンドロームの解消、並びに肝細胞構造の再生、膵島細胞量の増加、及びGI腸細胞の機能の改善が、上記対象のFS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、及び上記患者が最初に治療を開始した6ヶ月後において、ASTが40以下まで低下し、αフェトプロテ

50

ンが4.0以下まで低下することによって確認される、方法。

【0111】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、炎症、アテローム性動脈硬化症、ASCVD、高脂血症、高血圧症、並びに任意で、脳卒中のリスク、心筋梗塞のリスク、又は心血管に起因する死亡のリスクを上昇させるうっ血性心不全及び／又はCOPDである、方法。

【0112】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のスタチンを含む、方法。

【0113】

上記対象の血管内皮構造、心臓細胞及び脂質輸送の改善又は良好な治療が、FS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、hsCRPが2.0以下まで低下すること、トリグリセリドが150以下まで低下すること、及び6ヶ月の治療後に拡張期血圧が90未満まで低下することによって確認される、方法。

【0114】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、血管の損傷、心臓細胞の損傷、又は脂質輸送の損傷である、方法。

【0115】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のACE阻害剤を含む、方法。

【0116】

上記ACE阻害剤が、上記医薬組成物中に1日用量約10mgで含まれるリシノプリルである、方法。

【0117】

上記第1の活性組成物が、約10～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のスタチン及び任意でACE阻害剤を含む、方法。

【0118】

上記スタチンが、上記医薬組成物中に1日用量約10mgで含まれ、上記任意のACE阻害剤が、上記医薬組成物中に1日用量約10mgで含まれる、方法。

【0119】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、hsCRPの上昇によって確認される炎症；認知障害；アルツハイマー病に関連する糖尿病；糖尿病性神経障害；任意の一過性虚血性発作；及び脳卒中のリスク又は心血管に起因する死亡のリスクの上昇である、方法。

【0120】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、NMDA受容体アンタゴニスト及び／又はアセチルクロリンエステラーゼ阻害剤である、方法。

【0121】

上記NMDA受容体アンタゴニストが、上記医薬組成物中に1日用量10mgで含まれるメマンチンであり、上記アセチルクロリンエステラーゼ阻害剤が、上記医薬組成物中に1日用量5～10mgで含まれるドネペジルである、方法。

【0122】

上記第2の活性組成物が、NMDA受容体アンタゴニストとアセチルクロリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせである、方法。

【0123】

上記対象の改善又は良好な治療が、FS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、hsCRPが2.0以下まで低

10

20

30

40

50

下すること、トリグリセリドが50以下まで低下すること、及び6ヶ月の治療後に拡張期血圧が90未満まで低下することによって確認される、方法。

【0124】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、リウマチ性関節炎に関連する炎症；アテローム性動脈硬化症；中枢性肥満症；脳卒中のリスク、心筋梗塞のリスク、又は心臓血管性の原因による死亡のリスクを上昇させるASCVDである、方法。

【0125】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のメトトレキセートを含む、方法。

10

【0126】

上記メトトレキセートが、上記医薬組成物中に1日用量約0.5mgで含まれる、方法。

【0127】

上記患者の炎症を起こした関節、血管内皮構造、滑膜細胞及び関連する免疫調節プロセスの改善又は良好な治療が、FS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、hsCRPが2.0以下まで低下すること、正常なASTレベル、及び治療の3ヶ月後に関節の炎症が解消することによって確認される、方法。

【0128】

20

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、hsCRPの上昇によって、並びに糖尿病性神経障害、高血圧症及び任意で中枢性肥満症の医療診断によって確認される炎症；脳卒中のリスク、心筋梗塞のリスク又は心血管及び腎不全に起因する死亡のリスクを上昇させるASCVDである、方法。

【0129】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量のアンジオテンシンII阻害剤を含む、方法。

【0130】

上記アンジオテンシンII阻害剤が、ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン及びこれらの混合物からなる群から選択される、方法。

30

【0131】

上記対象の腎臓ネフロン量の改善又は良好な治療が、FS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、hsCRPが2.0以下まで低下すること、拡張期血圧が90未満まで低下すること、及び治療3ヶ月後に血清クレアチニンが治療前ベースラインから0.5mg/dl低下することによって確認される、方法。

【0132】

上記対象におけるグルコース供給側関連メタボリックシンドロームの上記器官又は組織の兆候が、hsCRPの上昇によって、並びに炎症性腸疾患及び／又は胃腸マイクロビオームディスバイオシス及び任意で中枢肥満の診断によって確認される炎症である、方法。

40

【0133】

上記第1の活性組成物が、約5～約20gの1日用量のD-グルコースを含み、上記第1若しくは第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、有効量の短時間作用性コルチコステロイドを含む、方法。

【0134】

上記コルチコステロイドが、1日用量約3mgのブデソニドである、方法。

【0135】

上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、少なくとも1つのプロバイオティック

50

生物を含む、方法。

【0136】

上記プロバイオティック生物が、コロニー形成単位約 $10^6 \sim 10^8$ の範囲の用量の *Faecalibacterium prausnitzii* である、方法。

【0137】

上記プロバイオティック生物が、少なくとも約7.0のpHで、上記第2の活性組成物から放出される、方法。

【0138】

上記対象の胃腸細胞の再生、及び関連する免疫調節プロセスのリバランスが、FS指数が50未満まで低下すること、投与3.5時間後の血漿GLP-1濃度が60超まで上昇すること、hsCRPが2.0以下まで低下すること、クローン病活性スコアが60未満まで低下すること、及び治療3ヶ月後に胃腸の増悪の数又は頻度が治療前ベースラインから低下することによって確認される、方法。

【0139】

他の代替実施形態では、本発明は、第1の組成物及び第2の組成物を含む単位剤形の医薬組成物を対象とし、上記第1の組成物は、腸溶性コーティング内にカプセル化された1日用量約5g～約20gの回腸ブレイキホルモン放出剤を含み、上記腸溶性コーティングは、pH約7.2～約7.5においてインビボで溶解して、上記物質を上記対象の回腸及び上行結腸内で放出し、上記対象のL細胞からの少なくとも1つの回腸ブレイキホルモンの放出を引き起こし、上記第2の活性組成物は、上記腸溶性コーティングへのオーバーコート内に即時及び／又は早期放出形態で処方され、上記第2の組成物は、上記第1の組成物と協働して、対象のメタボリックシンドローム兆候を治療する。

【0140】

上記第2の活性組成物が、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、チアゾリジンジオン、PPARモジュレータ、PPAR補助薬、 α グルコシダーゼ阻害剤、コレセベラム模倣剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシンII阻害剤、PDE-5阻害剤、可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDA受容体アンタゴニスト、 β アミロイド蛋白質形成阻害剤、ACE阻害剤、抗ウイルス剤、GLP-1経路模倣物、短時間作用性ステロイド、及びこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの作用剤の有効量を含む、医薬組成物。

【0141】

上記第2の活性組成物が、メトホルミン、シタグリブチン、サキサグリブチン、メトトレキセート、オランザピン、ドネペジル、メマンチン、リスベリドン、ジブラシドン、コレセベラム又はこれらの混合物を含む、医薬組成物。

【0142】

上記第2の活性組成物が、メトトレキセート、ロカルセリン、トピラメート、オランザピン、リスベリドン、ジブラシドン又はこれらの混合物を含む、医薬組成物。

【0143】

上記腸溶性コーティングが、セルロースアセテートトリメリテート (CAT)；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；エチルセルロース；及びそれぞれサブコーティングを含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースとエチルセルロースとの混合物；ポリビニルアセテートフタレート (PVAP)；セルロースアセテートフタレート (CAP)；シェラック；メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー；重合中にメタクリル酸のモノマーが添加された、メタクリル酸とエチルアクリレートのコポリマー；並びにこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の組成物を含む、医薬組成物。

【0144】

上記腸溶性コーティングが、シェラック、Eudragit (登録商標) L、Eudragit (登録商標) S、Eudragit (登録商標) RL、Eudragit (登録商標) RS、及びこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の組成物を含む、医

10

20

30

40

50

薬組成物。

【0145】

上記組成物が、回腸ブレーキホルモン放出物質として精製糖を含む第1の組成物と、メトホルミンを含む第2の組成物とを含み、上記メトホルミン及び上記精製糖が、メトホルミンおよそ0.025～0.05：精製糖1.0の重量比で上記医薬組成物中に含まれる、医薬組成物。

【0146】

上記第1の活性組成物が、およそ60～90%のデキストロース及び約20～40%の植物由来脂質を含む、医薬組成物。

【0147】

上記組成物が、回腸ブレーキホルモン放出物質として精製糖を含む第1の組成物と、スタチンを含む第2の組成物とを含み、上記スタチン及び上記糖が、スタチンおよそ0.001～0.005：精製糖1.0の重量比で上記医薬組成物中に含まれる、医薬組成物。

【0148】

上記1つ以上のスタチンが、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン及びピタバスタチンからなる群から選択される、医薬組成物。

【0149】

上記第1の活性組成物が、およそ60～90%の精製糖、0～40%の植物由来脂質及び0～40%の植物由来脂質を含む、医薬組成物。

【0150】

上記第1の活性組成物が、およそ60～90%の精製糖、0～40%の植物由来脂質、0～40%の植物由来脂質、及び0～40%のプロバイオティック生物を含む、医薬組成物。

【0151】

上記第1の活性組成物が、およそ60～90%の精製糖、0～40%の植物由来脂質、0～40%の植物由来脂質、0～40%のプロバイオティック生物、及び任意で有効量の香味料を含む、医薬組成物。

【0152】

上記第2の活性組成物が、上記医薬組成物の0～40重量%を構成し、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、抗炎症コルチコステロイド、止瀉剤、テデグルチド、ホスホジエステラーゼ-IV阻害剤、ACE阻害剤、βブロッカー、及び抗炎症剤からなる群から選択される、医薬組成物。

【0153】

上記第2の活性組成物が、上記医薬組成物の0～40重量%を構成し、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、チアゾリジンジオン、PPARモジュレーター、PPAR補助薬剤、αグルコシダーゼ阻害剤、コレセベラム模倣剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシンII阻害剤、PDE-5阻害剤、可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDA受容体アンタゴニスト、βアミロイド蛋白質形成阻害剤、ACE阻害剤、抗ウイルス剤、GLP-1経路模倣物、短時間作用性コルチコステロイド、及びこれらの混合物からなる群から選択される、医薬組成物。

【0154】

上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、メトホルミン、シタグリブチン、サキサグリブチン、メトトレキセート、オランザピン、ドネペジル、メマンチン、リスペリドン、ジプラシドン、コレセベラム又はこれらの混合物を含む、医薬組成物。

【0155】

上記第2の活性組成物又は上記追加の活性剤が、メトトレキセート、ロカルセリン、トピラメート、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン又はこれらの混合物を含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0156】

上記第2の活性組成物が、約70～約150mgのメトホルミンを含む、医薬組成物。

【0157】

別の代替実施形態では、本発明は、膵臓β細胞の再生の必要がある対象に、薬学的有効量のジベプチジルペプチダーゼ-4阻害剤（DPP-4i）及びプロトンポンプ阻害剤（PPI）を、7.2～7.5の範囲のpHで上記対象の回腸内で放出を行う有効量の腸溶性コーティンググルコースと組み合わせて同時投与することによって、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームを患う対象において膵臓β細胞を増加させることを含む治療方法を対象とする。

【0158】

別の代替的な方法では、

（a）上記ジベプチジルペプチダーゼ-4阻害剤は、アログリプチン、カルメグリプチン、デナグリプチン、ドトグリプチン、リナグリプチン、メログリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン及びビルダグリプチンからなる群から選択され、

（b）上記プロトンポンプ阻害剤は、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール及びエソメプラゾールからなる群から選択される。

【0159】

代替実施形態では、方法は、1型糖尿病に罹患した対象において膵臓β細胞を再生することを対象とし、本方法は、

（a）上記対象のFS指標を明らかにすることによって、及び／又は上記対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにするために測定することによって、上記対象が1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップと、

（b）インビボでpH約7.2～約7.5において溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された約10g～約20gの精製糖を含む有効量の医薬組成物、並びに任意で有効量のプロトンポンプ阻害剤及び／又はDPP-IV阻害剤を、上記対象に投与するステップと、

（c）その後インスリン、プロインスリン、c-ペプチド並びにKi67、MCM-7及びPCNAからなる群から選択される1つ以上のマーカーの発現レベルの上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップとを含む。

【0160】

データ出力の分析によってその位置を明らかにすることができるpH感受性の無線送信カプセルを用いて、対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにする、方法。

【0161】

代替実施形態では、方法は、1型糖尿病に罹患した対象において膵臓β細胞を再生することを対象とし、本方法は、

（a）上記対象のFS指標の上昇、インスリン、プロインスリン及びc-ペプチドの濃度の低下を明らかにすることによって、上記対象が、1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップ；

（b）インビボでpH約7.2～約7.5において溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された約5～10gから約20gの精製糖を含む、有効量の医薬組成物を、上記対象に投与するステップ；並びに

（c）その後、FS指数の値が経時的に低下したこと、並びにc-ペプチド濃度の上昇、インスリン出力の上昇、及び高血糖をコントロールするために必要なインスリンの用量の低下を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップを含む。

【0162】

代替実施形態では、方法は、1型糖尿病に罹患した対象において、膵臓β細胞を再生させ、膵臓βセル量を増加させることを対象とし、本方法は、

10

20

30

40

50

(a) 上記対象のc-ペプチド、インスリン、プロインスリン及びFS指数の実験室試験を明らかにすることによって、上記対象が、1型糖尿病に関連する膵臓β細胞損傷に罹患していることを確認するステップ；

(b) 対象に、(1) pH約7.2～約7.5においてインビボで溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された、約5～10gから約20gの精製糖を含む、有効量医薬組成物と、(2) 薬学的有効量の、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤(DPP-4i)及びプロトンポンプ阻害剤(PPI)とを、対象に投与するステップ；並びに

(c) その後、インスリン、プロインスリン、c-ペプチド、Ki67、MCM-7及びPCNAからなる群から選択される1つ若しくは複数のマーカーの発現レベルの上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップ、並びに／又はこれらのレベル及び対象のFS指数の経時的上昇を明らかにすることによって、膵臓β細胞の再生を確認するステップを含む。

【0163】

代替実施形態では、方法は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織を再生することを対象とし、本方法は、

(a) 上記対象が、メタボリックシンドロームSDに関連する器官及び／若しくは組織損傷に罹患している、又は上記器官及び／若しくは組織損傷に罹患するリスクがあることを確認するステップ；並びに

(b) pH約7.2～約7.5において上記対象の回腸内でインビボで溶解する腸溶性コーティング内にマイクロカプセル化された、約5～10gから約20gの精製糖を含む、有効量の医薬組成物を、上記対象に投与するステップであって、再生されることになる上記器官は、上記対象の肝臓、消化管、心血管系、腎臓、肺及び脳である、ステップを含む。

【0164】

再生されることになる上記器官が、上記対象の脳であり、上記再生が上記患者の認知を改善する、方法。

【0165】

上記対象がアルツハイマー病に罹患している、方法。

【0166】

上記確認するステップが、上記対象のFS指数を明らかにすること又は算出することによって行われる、方法。

【0167】

上記確認するステップが、上記患者でのFS指数が少なくとも60であることを確かめる、方法。

【0168】

上記確認するステップが、上記対象の回腸のpHが約7.2～約7.5であることを明らかにする、方法。

【0169】

上記確認するステップが、上記患者のFS指数が少なくとも60であること、及び上記対象の回腸におけるpHが約7.2～約7.5であることを確かめる、方法。

【0170】

別の実施形態では、本発明は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象における器官及び組織の再生において使用するための薬剤を対象とし、上記薬剤は、内側制御放出構成成分と、上記内側制御放出構成成分をオーバーコートする任意の外側放出構成成分を含む医薬剤形を含み、上記内側制御放出構成成分は、腸溶性コーティング内にカプセル化された約5～10gから約20gの精製糖を含む回腸ブレイキホルモン放出物質を含み、上記腸溶性コーティングは、上記対象の回腸及び上行結腸内で上記回腸ブレイキホルモン放出物質の少なくとも約50重量%を放

10

20

30

40

50

出し、上記外側放出構成成分のオーバーコートは、第2の活性薬剤の即時又は早期放出層を含み、上記第2の活性薬剤は、上記患者のメタボリックシンドロームの1つ以上の兆候に対して、内側コアの上記回腸ブレイキホルモン放出物質と相乗的に作用する。

【0171】

更に別の実施形態では、本発明は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームによって引き起こされた1つ以上の器官又は組織の兆候を患う対象において、器官及び組織を再生する、又は器官及び組織に対する損傷を阻害する方法を対象とし、本方法は、

(a) 上記対象が、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームに関連する器官及び／若しくは組織損傷に罹患していること、又は上記器官及び／若しくは組織損傷に罹患するリスクがあることを確認するステップと、

(b) 腸溶性コーティング内にカプセル化された約5～10gから約20gの精製糖を含む有効量の医薬組成物を上記対象に投与するステップと

を含み、上記腸溶性コーティングは、pH約7.2～約7.5においてインビボで溶解して、上記対象の回腸内で上記糖の少なくとも約50重量%を放出し、上記組成物は任意で、上記腸溶性コーティングのオーバーコート内に即時又は早期放出形態で処方された追加の生物活性剤を含む。

【0172】

本発明の様々な実施形態及び他の態様を、「発明を実施するための形態」において更に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0173】

【図1】400～500kcalの食事負荷試験後を含む、ヒトにおける異なる条件下でのGLP-1濃度。手術による胃の除去及び腸の短縮による、遠位腸における栄養の迅速な到達によって引き起こされる、RYGB手術後のGLP-1の早期ピークに留意されたい。対照的に、本発明のBrake（商標）処方は、同一部位に約3時間後に到達し、その投薬量は、RYGB手術において見られるものと同一のGLP-1 AUCに較正される。食事負荷試験は、この場所が痩身、肥満又は肥満T2D患者において食物に応答していないことを示している。従って、痩身個体と比べても、肥満個体、特に肥満T2D個体において食欲抑制シグナルが少ない。痩身個体と比べて、肥満及び肥満T2Dにおいて、回腸ブレイキは、細菌ディスバイオシスによって、精製IR炭水化物の迅速な吸収によって、又はその両方によって、沈静化される。この問題は、DPP-IV薬物を適切に作用させるためにGLP-1を刺激しなければならないため、DPP-IV薬物によって解消されない。エキセナチド（Byetta）等の外因性GLP-1薬物は、Brake（商標）又はRYGBと概ね同一の、GLP-1のピークAUCを生成する。全体としてこのグラフは、この器官及び組織再生の新規の手段、回腸ブレイキホルモンの刺激を示す。RYGB及びBrake（商標）は、ホルモン放出特性について同様の有効性を有する。

【図2】T2D、肥満又はこれら両方の、腸のpHに対する影響。データは数年にわたって、SmartPill実験において収集した。局所的ディスバイオシス及びグラム陰性菌の過剰成長を反映したものであると考えられる、肥満T2D患者の回腸における個々の比較的低いpH値に留意されたい。これらのデータは、本開示の処方を用いて、回腸ブレイキホルモンの放出に関して回腸をターゲティングする際に有用である。

【図3】回腸ブレイキに到達してGLP-1を放出するための最適なコーティングに関してそれぞれ試験されたヒト対象からのGLP-1の放出に対する、7つの異なるコーティング処方の影響。言明されている較正条件下において、選択された処方は、RYGB手術を行った患者において観察されるものと同一の、GLP-1の0～10hr AUCを有する。この様式において、回腸ブレイキホルモン放出処方の目的は、メタボリックシンドロームの解消並びにGI、膵臓及び肝臓の再生を含む、遠位腸メタセンサに対するRYGB手術処置の作用を模倣することである。これらの試験処置から、処方#2を、患者のメタボリックシンドロームの治療のために選択した。

【図4】β細胞量の保存。この図は、T2Dの患者に対する、異なる介在点の影響を示す

10

20

30

40

50

。この図はまた、メトホルミン及び／又はスルホニルウレア（この例ではグリベンクラミド）の効果のゆっくりとした喪失が存在する、従来の方法で治療されたT2D患者のHBA1cパターンも示す。HBA1cは着実に上昇し、これは1～3年にわたって、ほとんどの患者において療法の変化を必要とする。従来のT2Dレジメンは、弱まることのないIR炭水化物負荷の存在下において膵臓β細胞機能を保存又は増大させることができないため、その効果をゆっくりと喪失する。従来のデータは、UK Prospective Diabetes Studyのデータからプロットされている。一方RYGB手術は、膵臓再生を引き起こし、その結果としてHBA1cを正常値まで低下させる。従ってBrake（商標）は、メトホルミンに添加した場合、又はRYGB手術の模倣物として単独で使用的場合、HBA1cを正常に戻し、これは膵臓の再生に対するRYGB手術と同様の効果を示す。

10

【図5】メトホルミンを用いて治療された61人の患者の複合グループにおける、5～10年にわたるメトホルミンの効果の喪失の平均パターン。このグループでは、FS指数を、メタボリックシンドロームの構成要素パラメータから、3～6ヶ月間隔で算出する。時間に対して（降順で）示されているのは、グルコースSD比、HBA1c、拡張期血圧、BMI、血管拡張薬の影響、薬物メトホルミン、算出されたFS指数、トリグリセリド濃度、肝酵素AST及びALT、並びにMAACEイベントに関する総合CVリスクスコアである。FS指数の構成要素である全ての実験室パラメータ、及びMAACEイベントに関するリスクは経時的に上昇し、これはT2Dが進行してCVリスクが上昇していることを示す。本発明者らはこれを、糖尿病及びメタボリックシンドロームのコントロールのゆっくりとした喪失として説明する。

20

【図6】RYGB手術を施され、何人かはメトホルミンも投与された36人の患者の複合グループにおける、T2D及び全てのメタボリックシンドロームの迅速な解消。このグループでは、FS指数を、メタボリックシンドロームの構成要素パラメータから、3～6ヶ月間隔で算出し、これは、メタボリックシンドロームのパラメータがどれだけ迅速に正常化されるかのみを表すことができる。時間に対して（降順で）示されているのは、グルコースSD比、HBA1c、拡張期血圧、BMI、血管拡張薬の影響、薬物メトホルミン、算出されたFS指数、トリグリセリド濃度、肝酵素AST及びALT、並びにMAACEイベントに関する総合CVリスクスコアである。FS指数の構成要素である全ての実験室パラメータ、及びMAACEイベントに関するリスクは、いずれの体重減少より前に迅速に正常値まで低下しており、これは、食物で刺激された回腸ブレーキからのRYGB媒介型ホルモン作用後のメタボリックシンドロームの迅速な解消を示している。本発明者らは、これを、RYGB手術後の明確な膵臓、GI及び肝臓再生として提示し、回腸ブレーキ媒介型の、メタボリックシンドロームのコントロールを新規に与える。

30

【図7】図7は、Brake（商標）の処方2を用いて治療され、何人かはメトホルミンも投与された18人の患者の複合グループにおける、T2D及び全てのメタボリックシンドロームの迅速な解消。このグループでは、FS指数を、メタボリックシンドロームの構成要素パラメータから、3～6ヶ月間隔で算出し、これは、メタボリックシンドロームのパラメータがどれだけ迅速に正常化されるかのみを表すことができ、実際には、患者の体重の減少が小さいものの、RYGB患者とおおよそ同一の速度であった。時間に対して（降順で）示されているのは、グルコースSD比、HBA1c、拡張期血圧、BMI、血管拡張薬の影響、薬物メトホルミン、算出されたFS指数、トリグリセリド濃度、肝酵素AST及びALT、並びにMAACEイベントに関する総合CVリスクスコアである。FS指数の構成要素である全ての実験室パラメータ、及びMAACEイベントに関するリスクは、いずれの体重減少より前に迅速に正常値まで低下しており、これは、回腸ブレーキのホルモンを放出させるBrake（商標）の作用後のメタボリックシンドロームの迅速な解消を示している。本発明者らは、これを、Brake（商標）療法後の明確な膵臓、GI及び肝臓再生として提示し、回腸ブレーキ媒介型の、メタボリックシンドロームのコントロールを新規に与える。

40

【図8】80日にわたる55歳の女性対象の体重変化であり、これは、対象の正常な代謝

50

及び栄養バランスの喪失の典型的なパターンを示し、主要な変化は食物摂取の減少である。このデータは、1週間あたりおよそ1～2ポンドの一定の体重での、継続的な体重減少の毎日の監視を示す。このパターンは、貯蔵した脂肪の一定の利用をもたらす1日あたりおよそ150カロリーの食事削減によるメタセンサバランスにある対象に関連するものであった。運動パターンはこの期間中に変化せず、体重減少は、腹部及び内臓、臀部、頸部並びに胸部を含む複数の貯蔵部位にわたって均等であった。

【図9】遠位腸（空腸、回腸、右結腸）に基づく代謝制御プロセスである、回腸ブレーキ。このシステムは、膵臓、肝臓、GI、CV及びCNSを含む、再生される、ドライバ、メタセンサ、エフェクタ及び受益器官及び組織を含む。この栄養及び代謝コントロールの軸を制御するホルモンは、プロバイオティック生物及び腸細胞両方の制御下で放出され、これらは一体としてメタセンサ（制御バランスを提供するために相互作用する複数の構成成分）を形成する。メタセンサは、停止シグナル（食欲抑制、満腹）及び修復／再生シグナル（免疫調節、抗アポトーシス、有糸分裂）の両方の放出を介して、代謝の変化をもたらす。システム効率、過剰な栄養が脂肪として貯蔵され、修復を補助するため又はエネルギー供給を提供するために必要に応じて放出されるように、最適化される。

【図10】ホメオスタシスにおける正常な栄養及び代謝システムであり、メタセンサシステムの全ての構成要素は均衡が取られている。食事の摂取は正常であり、ある程度の過剰分は、遠位腸に到達する。しかしながら、患者がIR（即時放出）-CHO（炭水化物）のみを摂取する場合、回腸中の細菌は栄養を獲得していない（栄養は全て近位で吸収され、遠位の栄養が残らない）。上記遠位腸の生物は、L細胞産出の抑制によって反応し、その結果として空腹が発生する。一方、患者がバランスの取れた食事をしており、その一部分が細菌に到達する場合、L細胞産出を抑制する理由がなく、通常の摂食により満腹感が生じる。

【図11】即時放出特性を有するCHOの供給側媒介型の過度摂取：バランスの取れていない食事によるメタセンサ媒介型の空腹；この例では糖を含むソフトドリンクである膵臓刺激によるオーバードライブ時の、IR-CHOの吸収；内臓脂肪としての短期間のCHO貯蔵；インスリン抵抗性；最低限の再生。不均衡状態のメタセンサシステム；栄養の不均衡が発生し、遠位細菌フローラの不均衡が生じること；例えばIR（即時放出）CHO、（炭水化物）例えば糖甘味飲料の豊富な供給である。遠位腸の細菌が飢餓状態となり、ホルモンシグナリング経路に対する上記細菌の影響により、哺乳類宿主が空腹になる。過剰なインスリン産生が中心性肥満を促進し（これらの部位での貯蔵を促進し）、そして、このディスバイオシスパターンへの供給のための、宿主が更に空腹となった際のIR栄養の漸進的な激しい流入に応答して、インスリン抵抗性が亢進する。

【図12】RYGB手術は、吸収性（ただし非シグナリング）領域を通して、摂取物の方向を機械的に変更し、後部空腸及び回腸中の更に下流のシグナリング領域に摂取物を送る。具体的には、遠位回腸への糖の配向があり、この場合L細胞が刺激され、遠位腸内細菌フローラは栄養を受け取っている。これらが合わさって、空腹シグナルを消滅させる。この設定では、肝臓及び脂肪貯蔵の両方から脂肪が動員され、膵臓ストレスがかなり低下する。インスリン抵抗性は、RYGB手術によって解消される。このような大量の栄養が回腸に到達すると、「吸収不良の緊急事態（malabsorptive emergency）」が生成され、L細胞からのホルモンの放出の遮断によって満腹信号が開始され、これにより、シグナリングが、必要な食物の量が同一量以下で、一定の程度まで再生され、従って維持及び再生が回復される。また、RYGB手術は個別化されていないため、手術後2～4年の時点までにシグナリングよりも多くの再生をトリガすることになり、空腸セグメントは近位吸収をベースラインレベルまで回復することになる。

【図13】Brake（商標）は、空腸及び回腸の遠位において、RYGB手術と同一の様式で作用する。「吸収不良の緊急事態」という同一の感覚、L細胞の同一の活性化が存在し、L細胞の産出は、GI、肝臓及び膵臓における再生を促進し、空腹が強い満腹感のシグナルに向かって消滅する。本発明者らは、RYGB手術と同一のホルモン産出を生成するように、Brake（商標）の用量を較正している。回腸シグナルの強度は、RYG

Bほど強力ではないが、上記回腸シグナルは、遅延放出処方により、より延長できる。従ってB r a k e（商標）により、刺激の強度がより穏やかなものとなり、生理的なものに近づき、従って再生は、肝臓、膵臓、G I 腸細胞において、手術に比べてはるかに自然で生理的な方法で進行する。膵臓へのストレスが後退し、遠位回腸は栄養を受け取り、細菌を沈静化し、L細胞の産出を増加させる。肝臓及び脂肪組織の両方から脂肪が動員される。驚くべきことではないが、R Y G B手術はまた、胃のサイズを物理的に削減して、回腸ブレーキ経路のみにわたって摂取を第2の深甚な様式で制限するため、体重の減少はR Y G Bのほうが迅速である。

【図14】肝臓糖新生を低下させるメトホルミンは、回腸ブレーキの栄養経路のグルコース供給側に作用する。メトホルミンは理想的には、メトホルミン単独での投薬量未満の投薬量で、B r a k e（商標）と組み合わせて投与される。この組み合わせ製品において、B r a k e（商標）は、R Y G B手術と同一の方法で遠位に作用する。「吸収不良の緊急事態」という同一の感覚、L細胞の同一の活性化が存在し、L細胞の産出は、空腹を満腹感に向かって消滅させる。この場合、メトホルミンによる追加の便益は、肝臓が合成するグルコースの量の低減である。その他の点では、上記応答モデルの座標は、R Y G B手術又はB r a k e（商標）単独の場合と同一である。回腸シグナルの強度はR Y G Bほど強力ではないが、上記回腸シグナルは、遅延放出処方により更に延長できる。

【図15】本発明による対象のF S指数を明らかにするための等式を示す。

【図16】それぞれ7人の志願者に投与された、7つの処方に対するG L P-1 応答の表（グループ平均として示された人数統計）。処方2は、これらのデータに基づいて、臨床開発のために選択された。

【図17】R Y G B患者（N = 16）とB r a k e治療患者（N = 16）との間の比較の表。表5Aは、R Y G B手術及び本発明によるB r a k e（商標）療法の後のC V疾患のリスクの際立った反転が、トリグリセリドの上昇の解消、H D Lの上昇、L D Lの低下及び膵炎の低下（これらは、治療されている患者におけるこれらのパラメータの推移を監視するためにF S指数を用いて観察される）に関連していた。最後の列では、B r a k eの応答がR Y G Bの応答に対する比として与えられる。

【図18】B r a k e単独、B r a k eとメトホルミン、及びB r a k eとアトルバスタチンを用いた治療と比較した、R Y G Bを行った患者の体重変化。アトルバスタチン単独及びメトホルミン単独を投与された対照患者も示されている。後者の場合、患者はB r a k e又はR Y G B手術を受けなかった。問題は、パラメータの正常化にかかる時間であるため、初期異常値を有する患者のみがここに示されている。R Y G B患者は、B r a k e患者よりも多くの体重を失い、概して、メトホルミン患者は同一の体重に留まるか、又はB r a k e若しくはR Y G B患者よりもほとんどの場合小さい数ポンドだけ体重が減少した。対照患者における追加の薬剤は、表の下部に示されている。

【図19】B r a k e単独、B r a k eとメトホルミン、及びB r a k eとアトルバスタチンを用いた治療と比較した、R Y G Bを行った患者のH B A l c変化。アトルバスタチン単独及びメトホルミン単独を投与された対照患者も示されている。後者の場合、患者はB r a k e又はR Y G B手術を受けなかった。問題は、パラメータの正常化にかかる時間であるため、初期異常値を有する患者のみがここに示されている。R Y G B患者は、そのH B A l c値を最も速い速度で正常化させたが、B r a k eとR Y G Bとの間の差はわずかであった。概して、メトホルミン患者は同一のH B A l cに留まるか、又はB r a k e若しくはR Y G B患者よりもほとんどの場合小さい、H B A l cのわずかな低下を示した。対照患者における追加の薬剤は、表の下部に示されている。

【図20】B r a k e単独、B r a k eとアトルバスタチンを用いた治療と比較した、R Y G Bを行った患者のH D L変化。アトルバスタチン又は他のスタチン単独を投与された対照患者も示されている。特に、対照患者のうちの1人を除く全員は、10mgの用量のアトルバスタチンを摂取しており、この低用量の結果としてH D Lが本質的に変化しない理由は明らかである。対照の場合、患者はB r a k e又はR Y G B手術を受けなかった。問題は、パラメータの正常化にかかる時間であるため、初期異常値を有する患者のみがこ

10

20

30

40

50

こに示されている。R Y G B患者は、そのH D L値を最も速い速度で正常化させ、B r a k eとR Y G Bとの間の差はわずかであった。概して、1 0 m g用量のアトルバスタチン患者は同一のH D Lに留まるか、又はB r a k e若しくはR Y G B患者よりもほとんどの場合小さい、H D Lのわずかな低下を示した。対照患者における追加の薬剤は、表の下部に示されているが、数名が魚油製品を摂取していることに留意されたい。

【図 2 1】B r a k e単独、B r a k eとアトルバスタチンを用いた治療と比較した、R Y G Bを行った患者のトリグリセリド（T G）変化。アトルバスタチン（通常1 0 m g用量）又は他のスタチンを投与された対照患者も示されている。後者の場合、患者はB r a k e又はR Y G B手術を受けなかった。問題は、パラメータの正常化にかかる時間であるため、初期異常値を有する患者のみがここに示されている。R Y G B患者は、そのT G値を最も速い速度で正常化させたが、B r a k eとR Y G Bとの間の差はわずかであった。概して、アトルバスタチン患者は同一のT Gに留まるか、又は彼らが魚油製品も摂取していた場合（この場合、対照患者はB r a k e及びR Y G B患者と同様であった）を除いて、B r a k e若しくはR Y G B患者よりもほとんどの場合小さい、T Gのわずかな低下を示した。対照患者における追加の薬剤は、表の下部に示されている。

【図 2 2】B r a k e単独、B r a k eとアトルバスタチンを用いた治療と比較した、R Y G Bを行った患者の、アスパラギン酸トランスアミナーゼ酵素濃度（A S T、以前はS G O T）及び変化の速度。アトルバスタチン又は他のスタチン単独を投与された対照患者も示されている。後者の場合、患者はB r a k e又はR Y G B手術を受けなかった。問題は、パラメータの正常化にかかる時間であるため、初期異常値を有する患者のみがここに示されている。R Y G B患者は、そのT G値を最も速い速度で正常化させたが、B r a k eとR Y G Bとの間の差はわずかであった。概してアトルバスタチン患者は同一のT Gに留まるか、又は彼らが魚油製品も摂取していた場合（この場合、対照患者はB r a k e及びR Y G B患者と同様であった）を除いて、B r a k e若しくはR Y G B患者よりもほとんどの場合小さい、T Gのわずかな低下を示した。対照患者における追加の薬剤は、表の下部に示されている。

【図 2 3】B r a k e及びJ a n u v i a（シタグリブチン）の両方を摂取している患者M Fにおける、経時的なH B A 1 cの変化。

【図 2 4】C型肝炎を有し、肝臓脂肪症及び線維症のためにインターフェロン（I F N）、リバビリン及びB r a k e（商標）を摂取している患者E 1における、経時的な α フェトプロテインの変化。 α フェトプロテインの正常値は2. 0である。

【発明を実施するための形態】

【0 1 7 4】

用語「患者」又は「対象」は、本明細書において文脈により、本発明の組成物及び／又は方法を用いた予防的治療を含む治療が提供される動物、通常は哺乳動物、好ましくはヒトを表すために用いられる。ヒト患者などの特定の動物に特異的な特定の状態又は病態の治療については、用語「患者」はその特定の動物を指す。好ましい対象は、ヒト、及び特に犬、猫、馬、牛、豚などの飼われた動物を含む。

【0 1 7 5】

用語「有効」は、別に指示されない限り、本明細書において文脈により、所期の結果を生ずるか又は実現するために用いられる、あるいは別の化合物、薬剤、又は組成物を生ずるために用いられる化合物、組成物又は成分のそれぞれの量、及び適切な期間を表すために用いられ、その結果が本発明に関連する障害又は状態の治療に関係するかどうかを問わない。この用語は、本願において別に記載される全ての他の有効量又は有効な濃度の用語を包括する。多くの場合、本発明の組成物及方法における回腸ブレーキホルモン放出物質としてD-グルコース（デキストロース）を投与する場合、D-グルコースの有効量は、1日当たり約5 0 0 m g～約1 2. 5グラム又はそれ以上で、約2 0グラムまでの範囲である。好ましくは、少なくとも約5グラム～約1 0グラムであり、約2 0グラムまでが1日に使用される。

【0 1 7 6】

用語「栄養物質」は、「医薬組成物」及び「回腸ブレイキホルモン放出物質」と同意で用いられ、本明細書において特定の文脈により、本発明に従って患者又は対象の回腸において所期の効果を生ずる物質を指す。「栄養物質」は、蛋白質及び関連するアミノ酸、飽和脂質、モノ飽和脂質、ポリ不飽和脂質、必須脂肪酸、 ω -3 及び ω -6 脂肪酸、トランス脂肪酸、コレステロール、脂質代替品などの脂肪、炭水化物、例えば食物繊維（可溶性及び不溶性繊維の両方）、澱粉、糖（例えば、単糖、フルクトース、ガラクトース、グルコース、二糖、乳糖、マルトース、ショ糖、及びアルコール）、イヌリン及びポリデキストロースなどのポリマー性グルコース、天然糖代替品（例えばブラゼイン、クルクリン、エリスリトール、フルクトース、グリシリジン、グリシリジン、グリセロール、加水分解水添澱粉、イソマルト、ラクチトール、マビニン、マルチトール、マンニトール、ミラクリン、モネリン、ペンタジン、ソルビトール、ステビア、タガトース、タウマチン、及びキシリトール）、サーレップ、入手可能な形態のベルベリン、及びハルバの根の抽出物などを含むが、これらに限定されない。D-グルコース（デキストロース）は、好ましい回腸ブレイキホルモン放出物質である。回腸ブレイキホルモン放出物質は、消化によって上述の栄養素を生ずる全ての組成物、又はそのような栄養素のポリマー形態などのそのような栄養素を含有する全ての組成物を含む。

10

【0177】

本発明の組成物に含まれ得る更なる回腸ブレイキホルモン放出成分は、ビタミンA、B1、B2、B6、B12、及びC、カリウム、マグネシウム、及び亜鉛などの高度に代謝可能なビタミン及びミネラルの豊富な原料として公知である大麦を含む。さらに大麦は、高レベルの抗酸化活性を有することが示されている高濃度の酵素のスーパーオキシドディスムターゼ（SOD）も有する。大麦に含まれる微量栄養素、酵素（例えばSOD）、及び繊維は腸機能を改善すると考えられるので、大麦は、消化プロセスの調節に重要な栄養素であると考えられる。

20

【0178】

アルファルファの新鮮葉又は乾燥葉も、食欲を促進するために、さらに葉緑素及び繊維の良好な原料として本発明に利用可能である。アルファルファは、ビオチン、カルシウム、コリン、イノシトール、鉄、マグネシウム、PABA、リン、カリウム、蛋白質、ナトリウム、硫黄、トリプトファン（アミノ酸）、並びにビタミンA、B複合体、C、D、E、K、P、及びUを含む。アルファルファ補助剤は、弱い消化を治療するために推奨され、動物研究ではコレステロールレベルを下げることを示されている。アルファルファは、FDAによってGRAS（一般に安全と認められる）に分類されている。用量は、25～1500mg、好ましくは500～1000mgの乾燥葉／日の範囲であり得る。

30

【0179】

クロレラは、回腸ブレイキホルモン放出物質（好ましくはD-グルコース又はデキストロース）と組み合わせて本発明に使用可能な更に別の物質である。単細胞緑藻の一属であり、槽内で培養されて収穫され、精製され、処理され、乾燥されて粉体にされる。クロレラは葉緑素、カロテンに富み、十分なビタミンB複合体、ビタミンE及びCを含み、マグネシウム、カリウム、鉄、及びカルシウムなどの様々なミネラルを有する。クロレラは、食物繊維、核酸、アミノ酸、酵素、CGF（クロレラ成長因子）、及び他の物質も提供する。用量は300～1500mg／日の範囲にすることができる。

40

【0180】

クロロフィリンは更に別の回腸ブレイキホルモン放出物質であり、公知の食品添加剤であり、代替医療として用いられている。クロロフィリンは、葉緑素の水溶性である半合成のナトリウム／銅誘導体であって、尿失禁や人工肛門形成及び類似の手術に関連する臭気、さらに体臭全般を減少させることを意図された多数の内服製剤中の活性成分である。外用薬としても利用可能であり、創傷及び損傷、並びに放射線熱傷などの他の皮膚状態の治療及び臭気抑制に有用であるとされている。

【0181】

アルギン酸ナトリウムもまた、栄養物質として、好ましくはD-グルコース又はデキス

50

トローと組み合わせる用いられることができる。

【0182】

用語「回腸」は、消化管内において小腸が大腸になる直前の小腸の（3つのうち）3番目の部分を表すのに用いられる。回腸は、哺乳動物などの高等脊椎動物の小腸の最終部分である。回腸は十二指腸及び小腸での空腸に続いており、回盲弁（ICV）によって「盲腸」又は「結腸」から隔てられている。ヒトにおいては、回腸は約2～4メートルの長さであり、pHは通常は7～8の範囲である（中性又は僅かにアルカリ性）。回腸の機能は主に感覚及び規制であり、それに関して吸収不良の上流の検知を容易にする。回腸の更なる機能は、特定のビタミン、胆汁酸塩、及び空腸によって吸収されなかったあらゆる消化生成物を吸収することを含む。その壁自体はひだからできており、それぞれのひだは表面に「柔毛」として知られる多くの微小な指状突起を有する。更に、それらの柔毛を裏打ちする上皮細胞は、もっと多数の微柔毛を有する。従って、回腸は、酵素分子の吸着及び消化生成物の吸収の両方のための極めて大きい表面積を有する。回腸を裏打ちするDNES（拡散した神経内分泌系）細胞は、より少ない量の、蛋白質及び炭水化物の消化の最終段階を行うプロテアーゼ及び炭水化物分解酵素（ガストリン、セクレチン、及びコレシストキニン）を含む。これらの酵素は、上皮細胞の細胞質中に存在する。

10

【0183】

用語「製剤が対象の回腸に到達するまで回腸ブレーキホルモン放出物質の大部分のインビボにおける放出を遅らせる」は、次を意味する。（1）回腸ブレーキホルモン放出物質の約50重量%以上、約70重量%以上、より好ましくは約80重量%以上、より好ましくは約90%以上、場合によっては実質的に全てが、対象の回腸への製剤の到達前にはインビボで放出されないままであり、かつ（2）回腸ブレーキホルモン放出物質の約50%以上、約70重量%以上、より好ましくは約80重量%以上、より好ましくは約90%以上が製剤が、対象の回腸に進入する時までにインビボで放出されないままである。本発明の好ましい態様においては、この量は、回腸ブレーキホルモン放出物質、特にグルコースの少なくとも約1グラム、少なくとも約2.5グラム、少なくとも約3グラム、少なくとも約5グラム、少なくとも約7.5グラム、好ましくは約10グラム～約12～12.5グラム又はそれ以上（特にポリデキストロース又はより高分子量の化合物などのポリマー材料の約12.5～約20グラム）であり、回腸ホルモン及び関連するホルモンを刺激して、メタボリックシンドロームの症状を低下させること、及び／又はインスリン抵抗性（抵抗性低下）、血中グルコース（グルコースレベル低下／安定化）、グルカゴン分泌（低下）、インスリン放出（放出及び／又はレベルの低下及び／又は安定化）、回腸ホルモン放出（増大）、又は他のホルモン放出の1つ以上に影響を与えることに関連する所期の結果を実現するために、小腸内で回腸において放出される。他のホルモンは、特に、GLP-1、グリセンチン、C末端がグリシンにより伸長したGLP-1（7-37）、（PG（78-108））、C-ペプチド、介在ペプチド-2（PG（111-122）アミド）、GLP-2（PG（126-158））、GRPP（PG（1-30））、オキシントモジュリン（PG（33-69））、及び単離される他のペプチド画分であるYYY（1-36）、YYY（3-36）、コレシストキニン（CKK）、エンテログルカゴン、ニューロテンシン、並びにレプティン、IGF-1及びIGF-2の1つ以上、好ましくはGLP-1、GLP-2、C-ペプチド、YYY（1-36及び／又は3-36）、グルカゴン、レプティン、IGF-1、及びIGF-2の1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、又は全てである。

20

30

40

【0184】

用語「回腸ホルモン」は、上記のホルモンの放出を刺激する管腔内の食物に関連する全ホルモンを含み、回腸ブレーキの作用及び回腸からの関連するフィードバック又は回腸に關係するインスリン分泌の刺激若しくはグルカゴン分泌の抑制に関連し得る。「回腸ホルモン」はしたがって、限定ではないが、GLP-1、グリセンチン、C末端がグリシンにより伸長したGLP-1（7-37）、（PG（78-108））、介在ペプチド-2（PG（111-122）アミド）、GLP-2（PG（126-158））、GRPP（P

50

G (1-30))、オキシントモジュリン (PG (33-69))、及び単離される他のペプチド画分である PYY (1-36)、PYY (3-36)、エンテログルカゴン及びニューロテンシンを含む。

【0185】

用語「回腸ホルモンを刺激する量の栄養物質」は、回腸において適度なホルモン放出を誘発して、回腸の若しくは回腸に関連するインスリン分泌刺激若しくはグルカゴン分泌抑制からのフィードバック又は他の効果 (インスリン抵抗性の遮断又は低減及びグルコース耐性の増大など) を誘発するのに有効な栄養物質のいずれかの量を意味する。したがって、「回腸ホルモンを刺激する量の栄養物質」は、問題になっている特定の栄養素、所望の投与効果、所望のカロリー摂取最少化の目標、及び回腸ブレーキホルモン放出物質を投与される対象の特性などの因子によって、用量が大きく異なり得る。例えば、少なくとも約 500 mg の D-グルコースが用いられ、特に好ましい回腸ホルモンを刺激する量の D-グルコースは、約 5~20 グラム、多くは約 7.5~8 g から 12~12.5 g の間 (好ましくはおよそ 10 g) を含む。

【0186】

以下の用語及び／又は概念もまた、本発明の定義を補助する。

【0187】

T2DにおけるSD比偏差、CVリスク定義

SD (供給／需要) 指数は、T2Dに対する食物グルコース負荷の影響を定量化するために、及びグルコース供給を中断することによってT2D応答性を変化させる効果的な治療の影響に序列を付けるランクの手段を開発するために、本発明者らが開発した (参照によりその全体が本出願に援用される、Monteによる米国特許第8367418号を参照)。炭水化物曝露 (CE)、肝臓のグルコース取り込み (HGU)、肝臓糖新生 (GNG)、インスリン抵抗性 (IR)、末梢血糖摂取 (PGU) 及び末梢インスリン曝露 (PIE) における、複数の抗糖尿病剤の間の定量的差異を識別することによって、本発明者らは、グルコース供給及びインスリン需要力学に対する作用剤の効果を特性明らかにするための、薬物動態学／薬物力学モデルを生成した。グルコース供給は、CEの累積パーセンテージ低下、HGUの増加、GNGの低下及びIRの低下として定義され、その一方でインスリン要求は、PIE及びPGUの累積パーセンテージ増加として定義された (SD比の記載については図15参照)。供給側の教示に従い、また高いSD比 (2.0を超える値) での治療に関連して、本発明者らは、T2Dに対して使用される薬物が、グルコース供給の低下と有益な相互作用を有し、ここで即時放出グルコース負荷からのインスリン抵抗性及びインスリン要求の低下に必須の構成要素であると考えられることを示す (図9~14参照) (3)。グルコース供給側に関する新たな観察は、高いSD比 (Metformin、Brake (商標) 及びこれらの組み合わせ) を有する本発明の組成物が、相乗的な様式で作用して、膵臓β細胞の再生を改善することである。

【0188】

T2D心血管転帰試験は、インスリン需要に主に焦点を当てた従来のアルゴリズムを使用した場合に、より強力な血糖低下を伴う大血管に関する有益性は実証されないため、大血管転帰を考慮する際に、HBA1cとしての血糖低下の程度 (SD比) と、血糖を低下させる手段との両方を組み込んだモデルを考慮することが論理的であると思われる。

【0189】

本発明者らの目的は、HBA1cと併せて、モデルのグルコース供給側で管理されている患者が、インスリン需要側で管理されている患者より少ないCVイベントを有するという仮説を試験することであった。対症例対照研究において、本発明者らは、より高いグルコース値において、モデルのインスリン需要側で管理されている患者の心血管リスクが上昇することを発見した (2)。

【0190】

グルコース、空腹及びメタボリックシンドローム

継続的な空腹は、グルコース供給側駆動メタボリックシンドロームの駆動因子であり、

回腸中の細菌フローラ及び実際にはL細胞自体の要求を満たすために、遠位において利用可能な炭水化物の十分な供給の不在下において、回腸のL細胞から放出される空腹シグナルが加速される（図10～11参照）。腸内マイクロフローラの数及び種、並びにマイクロフローラの栄養に対する要求の変化は、満腹シグナルをオフにするために、L細胞シグナリング手順を使用して空腹を宿主にシグナリングし続け、ここで空腹の中核となる駆動因子は、生物による栄養の要求である。回腸のレベルにおける炭水化物の不在下では、宿主及び宿主細菌シグナルは、継続的な空腹のためのものであり、生物はL細胞からの回腸ホルモン産出を抑制する。最終的に、結果として得られる宿主の過剰栄養が回腸に流出し、回腸ホルモンの細菌抑制を除去し、回腸センサにおける栄養の不在がサイクルを再開させるまで、満腹信号を与える。吸収不良やR Y G B手術等の特定の条件では、過剰な炭水化物が回腸に到達し、この場合、シグナルは空腹を完全に乗り越える。回腸ブレーキ関連ホルモン産出は、長期間にわたる満腹を生成するだけでなく、膵臓、肝臓及び消化管細胞の内因性修復の迅速な（即ち1日～数日以内の）トリガを開始する。これらは合わせて、摂取と栄養の必要との間のバランスを最適化するために人体にプログラムされている「停止及び修復」プロセスである。これらのシステムは主に、栄養に対する基本的な要求を満たすためにプログラムされているため、これらのシステムは、栄養としてのグルコースの相対的な欠乏において最も効率的である。我々の現在の過剰な栄養摂取パターン、特に、迅速に吸収される即時放出、及び遠位腸細菌への栄養を遮断する十二指腸で吸収される糖に対する優先性の増大は、トリガされた修復の恩恵なしに器官の疲労及び肥満に直接つながる、空腹経路の過剰駆動を生成する。迅速に吸収された糖による過剰栄養の簡単な修正は、R Y G B手術を行うことである（図12参照）。メタボリックシンドロームの加速から我々を保護する停止及び修復プロセスをトリガするために十分な用量でL細胞において直接放出される、本発明による炭水化物の経口処方を提供するための、好ましいことが多くかつ侵襲性が低いアプローチ。

【0191】

本発明は、グルコース供給側関連メタボリックシンドロームの1つ以上の器官又は組織の兆候を患う患者において、上記シンドロームが再生プロセスの抑制及び器官の漸進的故障を伴う場合に、器官及び組織を再生する医薬組成物及び方法を提供する。有効投薬量の医薬組成物を、上記メタボリックシンドローム患者に提供し、これは、休眠回腸ブレーキセンサを起動させ、膵臓、肝臓、消化管の腸細胞及び関連するシグナル伝達ニューロン、並びに心臓血管系、肺、腎臓及び脳を含むがこれに限定されない候補器官及び組織を再生する（場合によっては、アルツハイマー病及び他の神経変性疾患状態の衰弱を解消若しくは制限し、並びに／又は認知を増強する）ための新規のホルモンシグナルを開始する。これらの作用は、回腸ホルモンプロセス並びにメタボリックシンドロームの解消及び器官修復の両方の測定されたバイオマーカーによって保証される。

【0192】

本明細書において、有効投薬量の医薬組成物を開示する。上記メタボリックシンドローム患者に提供した場合、有益な効果は、休眠回腸ブレーキメタセンサの活性化（図9参照）であり、この新規に活性化されたメタセンサは、特に膵臓、肝臓、消化管の腸細胞及び関連するシグナル伝達ニューロン（図13参照）を含むがこれらに限定されない候補器官及び組織を再生するための、新規のホルモンシグナルを開始する。例えば、膵臓、肝臓及び胃腸管機能の直接的な再生を本明細書において説明し、これは、特定の医薬組成物による治療によるものである。これらの作用は、回腸ホルモンプロセス並びにメタボリックシンドロームの解消及び器官修復の両方の測定されたバイオマーカーによって保証される。

【0193】

メタボリックシンドロームの進行又は後退の、順次測定されるバイオマーカー、この場合は本発明による組成物（B r a k e（商標））を投与された、又はR Y G B手術を受けた患者におけるF S指数の構成要素は、良好な再生を実証する。B r a k e（商標）又はR Y G B手術によって再生が達成されると、再生された器官は患者にシグナル伝達し、回復した空腹信号によって支持されるような、十分な栄養を求める行動を再開させる。器官

再生に対する具体的作用は、測定されたバイオマーカー及び（以下に十分に開示されるようなF S指数の低下した値を含む）結果の分析によって確認される。対象となっている患者の貯蔵能力に応じて、また医薬組成物の組成及び投与される投薬量に応じて、本発明は、T 2 D、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性、高血圧症及びA S C V Dを含むがこれらに限定されないメタボリックシンドローム兆候の、劇的な改善又は潜在的な治癒に関する。

【0194】

器官再生に対する具体的作用は、測定されるバイオマーカー及びF S指数算出、並びに結果の分析、並びに医薬組成物による治療の投薬量及び持続期間の調整のための上記指数の使用によって、各治療ステージにおいて確認される。対象となっている患者の器官の貯蔵能力に応じて、また医薬組成物の組成及び投与される投薬量に応じて、本発明は、特に、T 2 D；高脂血症；アテローム性動脈硬化症；インスリン抵抗性；高血圧症；及び肝臓脂肪症を含むがこれらに限定されないメタボリックシンドローム兆候の、劇的な改善又は潜在的な治癒、並びに脾臓、肝臓、腎臓、心臓及び心血管系（アテローム性動脈硬化症及び心臓疾患の関連する兆候）、消化管及び脳（脳の機能の改善によるアルツハイマー病及び他の認知障害の反転、解消及び阻害を含む）の器官損傷の反転に関する。F S指数は、上記組成物のこれらの効果を、治療を行う医師に示すことによって、器官及び組織の再生並びにこれに関連する心血管リスクの低下のためのロードマップを提供する。

【0195】

S Dモデルは確実に、T 2 Dの原因及び治療に関する新たな展望を提示する。グルコース駆動型心血管傷害の問題について更に調査すると、治療と見做す必要があるT 2 D単独よりも広範な展望が、R Y G B機序に基づいて発見されることが、本発明者らにとって明らかとなった。これは、メタボリックシンドローム及び他の疾患の兆候の結果としての器官への損傷を示すために、並びに器官再生の程度を示すためにも使用される、F S指数の生成に基づくものである。

【0196】

F S指数を有するT 2 Dの範囲を超えたメタボリックシンドローム

本明細書において開示される組成物は、患者のメタボリックシンドロームの治療に効果的である。メタボリックシンドロームを定義する、以下の5つの重要な構成要素が存在する：腹部肥満（男性においてウエスト>40インチ、女性においてウエスト>35インチ）、高トリグリセリド(>150)、低HDLコレステロール（男性において<40、女性において<50）、高血圧(>35/85)、及び高血糖（FBS>120又はHBA1c>7）（4~17）。メタボリックシンドロームの総体的な定義には高血糖が内包されており、これはS D比によってカバーされることに留意されたい。メタボリックシンドロームの他の要素は、本発明者らがF S指数を開発するまではカバーされていなかった。総体的な定義内には、これら全てが共通の原因又は共通の治療方法を有するとは考えない研究団体が期待し得るような、複数の他の要素も存在する。

【0197】

医薬の分野において、治療を行う医師は、メタボリックシンドロームの様々な態様それぞれを単一の疾患と見做し、治療の進行を診断又は監視するために単一の実験室試験を使用する。例としては、体重増加を診断若しくは監視するためのBMI、糖尿病を監視するためのHBA1c若しくはグルコース、又は高脂血症を診断若しくは監視するためのコレステロールの使用がある。これらのアプローチはいずれも、薬学的治療の直接的な効果を考慮するものではないが、上記効果こそが、各疾患及び全体における器官損傷リスクを変化させるものである。

【0198】

MSのF S（Fayad/Schentag）指数（添付の図15に見られる関連する等式）は、以下を考慮する：絶食時血糖、絶食時インスリン、HBA1c、BMI、AST、トリグリセリド、グルコース供給-需要（SD）指数、及びプロインスリン。各パラメータは、MSが悪化するにつれて上昇するように数学的に構成され、MSの進行及び器

官損傷のリスクの予測において概ね等しく重み付けされる。

【0199】

メタボリックシンドロームのF S指数は、メタボリックシンドローム及び／又は患者の関連する状態による患者の器官に対する損傷、並びに本発明によって損傷を受けたこれらの器官を再生するために本発明の療法を投与する必要性の予測測定を提供又は記述する。従ってF S指数は、メタボリックシンドローム、並びに患者に対する器官及び／又は組織損傷の程度を定量化するために発明された。発見されたように、メタボリックシンドロームを有する患者は多くの異なる兆候を有するものの、各個人は、様々な重篤度のT 2 D、高脂血症、高血圧症又はN A F L Dから構成される指数を有し得る。F S指数が発明される以前は、これらの状態のいずれ又は全てを様々な程度で有し得る患者集団において、メタボリックシンドロームの進行を追跡する手段は存在しなかった。

10

【0200】

F S指数の発明者らの目標は、患者がメタボリックシンドロームからの器官及び／又は組織損傷を示す見込みを識別する手段を提供することであった。メタボリックシンドロームの各構成要素からリスクを定量化できれば、上記リスクを軽減し、それにより、患者に投与した場合に利益を示す、有効な治療を開示できる。従ってF S指数は、患者のメタボリックシンドローム兆候をスコアリングするために使用でき、これにより、上記F S指数が器官損傷の予測因子となり、本発明による方法及び組成物を用いてこれらの損傷した器官を修復／再生するために、調整的な治療ステップを取ることができる。

20

【0201】

F S指数方法

【数1】

$$0.11((\text{FBG} + \text{TG}) + \text{HBA1c} \times \frac{\text{HBA1c} \times 20}{5} + \text{BMI} \times \frac{\text{FBG} + \text{TG}}{150} + \text{AST} \times \frac{\text{TG} \times 4}{100} + \text{FBインスリン} \times (\text{BMI} - 22))$$

S/D比

F B Gは絶食時血糖 (m g / d l) であり、正常値は1 0 0 m g / d lである。

T Gはトリグリセリド (m g / d l) であり、正常値は< 1 5 0である。

H B A 1 cは、ヘモグロビンに対する比として算出されたグリコシル化ヘモグロビンであり、正常値は< 6 %である。

30

B M Iは肥満度指数 (k g / m²) であり、正常値は2 0であり、肥満は2 5 超において始まる。

A S Tはアスパラギン酸トランスフェラーゼ (以前はS G O T) (I U / リットル) であり、正常値は5 ~ 5 0である。

F B インスリンは、絶食時血中インスリン濃度 (n m o l / リットル) であり、正常値は4 . 0である。

ここでS / D比は、

【数2】

$$\text{グルコース供給(S) / インスリン需要(D)} = \frac{1 + ((\text{CE}) + (\text{HGU}) + (\text{GNG}) + (\text{IR}))}{1 + (\text{PIE} + \text{PGU})}$$

40

である。

C E = 炭水化物曝露 (m g / d l)

H G U = 肝臓グルコース取り込み (m g / d l)

G N G = 肝臓糖生成 (m g / d l)

I R = インスリン抵抗性 (m d / d l)

P G U = 末梢血糖摂取量 (m g / d l)

P I E = 末梢インスリン曝露 (m g / d l)

【0202】

次に図15に記載の(また上述の)ニューラルネットモデル及び等式を用いて、F S指

50

数を、既にデータベース中にある、十分に研究された患者集団に適用した。上記データベースは、主に心筋梗塞であるC Vイベントを有するT 2 Dを有する、既に公開された50人の患者と、これらのイベントを有しないT 2 D患者の正確に一致したグループの対照とが含まれていた(2、3)。上記データベースは、A M Iを有するT 2 Dを有する、既に公開された45人の患者と、A M Iを有しないT 2 D患者の正確に一致した45人のT 2 D対照と、R Y G B手術及びM Sの反転を経た41人の患者と、C O P D及びT 2 Dを有する300人の患者と、C型肝炎、N A F L D又は前糖尿病のためのB r a k e (商標)療法を受けた18人の患者とが含まれていた。各研究対象の患者に関して、本発明者らは、全ての生データ、測定されたバイタルサイン、培養結果及び臨床医の評価に対する完全なアクセスを有していた。これらの測定の多くは、ニューラルネットモデルへの入力として組み込まれ、また、上記パラメータの定義された平常平均よりも上の標準偏差としてY軸上に示されている。ニューラルネットモデル形成のための努力の目的は、C Vイベント及びC V死亡率を入力パラメータの時間経過に対してモデリングすることであり、第2の主要な努力は、上述の実験室バイオマーカーにおけるもののような入力因子に関する尺度として、肝臓の故障の時間経過をモデリングすることである。

10

【0203】

F S指数値は、2~10年の範囲の時間枠にわたる経時的な研究室及び臨床データから計算された。これらの患者集団では、正常なF S指数値は20~50であった。M Sの2つ以上の兆候及び有機的損傷リスクプロファイルの上昇を伴う患者は、約60超、時には約100超、かなり頻繁に200超となるF S指数値を有する。最大F S指数値は500超であり、これは、ほとんど全てのM S構成要素が極めて異常である場合に典型的である。

20

【0204】

本発明者らが観察した、F S指数が最も高い患者の多くが、後にR Y G B手術を受ける病的肥満患者からの患者であることは注目に値した。驚くべきことに、この外科手術はメタボリックシンドロームのあらゆる態様を治療する。回腸ブレイキホルモン放出及び関連する器官再生によるこの曲線の機序の発見及び研究は、本発明者らを、メタボリックシンドロームを治療するためのR Y G Bの最初の経口模倣物であるB r a k e (商標)に直接導いた。

【0205】

M a t L a bのニューラルネットモデルを使用して、最も有益な入力バイオマーカーを識別するためのサブセット分析を実施することによって、バイオマーカー死亡率応答面の初期の関連を確認し、拡張した。開発及び適用した本方法の説明全体を通して、各患者からの生データは、ハイパーリンクによって時間に対して表示され、累積グラフィックスが表示される。そうでないことが明記されていない限り、標準偏差(zスコア)対時間は、個々の、及び平均集団グラフィックスにおいて提示される(図5~7はこのような出力の例である)。

30

【0206】

具体的に注記されている場合を除いて、各パラメータに関する標準偏差はY軸上に表示される。というのは、この因子は、共通のY軸上におけるグループ内の挙動パターンの視覚的図示のために、異なる範囲の複数のパラメータを正規化する。そうでないことが明記されていない限り、X軸はこの報告全体を通して時間を表示する。

40

【0207】

分析を目的として、臨床及び実験室パラメータを、以下のようにして、修正されたzスコアに変換した。

【0208】

平均正常値(これ以降「平均」として記載する)は、文献の報告及び様々な公開された研究室の概説に基づいて選択される。各パラメータの標準偏差(S D)は、正常範囲の半分に設定した。修正されたzスコアは、以下のように計算する。

$$z = (\text{患者の値} - \text{「平均」}) / S D$$

50

グラフ上では、この z スコアを S D の数として報告する。

【0209】

ニューラルネットモデルを通したデータベースの多数の出力は、グラフフォーマットと表との両方において提示できる。一般に本発明者らは、個々の患者及び同様の患者のグループに関してグラフ表示を用い、また個々の患者に対して実施された集計分析の結果を提示するために表を使用する。上記結果のいくつかの強調すべき項目を提示する一般的主題は、以下のように概説される。

－患者のグループに関する入力／出力関係

－共通の特徴を有するメタボリックシンドローム患者のサブセット

－経時的に表示される有益なパラメータの上位 10 個を有する、個々の患者（図 5～7 の例）

10

【0210】

各入力／出力グラフにおいて、x 軸は時間であり、y 軸は、ゼロに設定された正常値を上回る S D の倍数である。これにより全てのパラメータを、表示で略均等に重み付けでき、非線形の挙動を示すパラメータが、大きな変化に関して常により重要なものとして現れることになること、及び表示バイアスが表示から完全に除去できないことが認識される。

【0211】

－メタボリックシンドローム構成要素及び関連イベント

－C V イベント

－薬理経済学的分析

－メタボリックシンドロームのエンドポイントに対する薬物の影響に関する、ランク付けされた相関関係のリスト。

20

【0212】

本明細書において提供されるランク順の相関関係パラメータの表は全て、入力（通常はメタボリックシンドローム診断のベースラインパラメータ値）と、累積的又は A U C 変数として算出された出力との間の、ある程度時間とは独立した関連に基づくものであり、本明細書において言及された倍数は、入力を出力の大きさに関連してランク付けして、入力と出力とを時間に関係なく関連付けるために使用される。出力誤差は、全ての患者に関する各入力パラメータに基づく、入力パラメータ（この場合はベースラインバイオマーカー）に基づく濃縮モデルと、所望の出力（例えば累積 C V リスクスコア）との間の平均二乗誤差（R M S）である。より小さい出力エラーは、それ自体のパラメータがより良好な予測因子であることを意味し、上記モデルは、R M S ランク付けの全ての場合において最良の単一パラメータを探索する。

30

【0213】

これらの表示は一般に、ランク付けされた相関関係に関して上位 2 つのパラメータを使用し、これらを、累積 C V、他の器官損傷イベント、例えば累積器官故障といった定義された重要度の Z 軸パラメータに対して、3 D で表示する。設定によっては、本発明者らは、関心対象のパラメータを、それがランク付けされた相関関係中で「上位 2 つの地位」に達していない場合であっても使用する。というのは単に、これにより当該パラメータの研究を、集団全体にわたってより具体的実施できるためである。

40

【0214】

これらの 2 次元グラフ表示は、x 軸を、ゼロが最も低いリスクを有する患者、最後の値が最も高いリスクを有する患者となるように定める。y 軸はリスクスコア自体である。そして本発明者らは、問題となるイベントを有する患者を定義するために色を用いる。例えば、これらのグラフ上において C V イベントに関するリスクの上昇、及び識別が容易な表示における、実際のイベント対これらのイベントのリスクによる患者のマーキングを示すことができる。ゼロを超えるリスク（半分を上回る点と下限を下回る点）を計算することにより、より広範に適用されるオッズ比にほぼ従う確率の増加又は減少の全体的な推定が可能となる。ニューラルネットを用いてこの分析を実施する利点は、非線形挙動が、線形挙動を超えて過剰に重み付けされない点である。

50

【0215】

集団の挙動のパターンを集約した最後の表は、各個体の分析から導出され、出力に対して入力を再びランク付けする。このニューラルネットの実行において行われる質問は、特定の挙動パターンに関する上位2～4位の入力があるか、というものである。これらのデータの集計は、濃縮研究の焦点となり得るサブセットを定義するために使用される。

【0216】

F S 指数研究結果

要約すると、高いF S 指数値が一般に先行し、従って、メタボリックシンドロームの異常な特定の構成要素にかかわらず、メタボリックシンドローム患者における器官損傷イベントを予測する。異常な上昇したF S 指数値は、器官損傷を予測するものの、イベントの時間を予測しない。3～6ヶ月にわたるF S 指数の迅速な上昇は、切迫した器官損傷イベントの良好な予測因子である。メタボリックシンドロームを、その複数の構成要素が均等な重みを有するものとして、F S 値を用いて研究する場合、メタボリックシンドロームの1つの構成要素のみを治療する臨床戦略では器官損傷イベントの全てのリスクが予測又は除去されない理由は明らかである。

【0217】

異常なF S 値は、後に正常化されると、メタボリックシンドロームの各構成要素の解消を示し、これは、メタボリックシンドロームの特定の治療が、メタボリックシンドローム及びそれによって発生する器官損傷全体の進行を停止させる、又は反転させることができる可能性を上昇させる。場合によっては治癒が発生する。

【0218】

高いF S 指数値（少なくとも約60、場合によっては100、又は200、少なくとも約300、少なくとも約400、少なくとも約500以上）は、メタボリックシンドロームの異常な特定の構成要素にかかわらず、これらの患者における器官の損傷及び器官再生の必要性を予測する。異常な上昇したF S 指数値は、器官損傷の可能性がより高いことを予測し、より緊急の器官再生の必要を識別する。MSを、その複数の構成要素が均等な重みを有するものとして、F S 指数を用いて研究する場合、MSの1つの構成要素のみに対して有効な薬物治療では後続のCVイベントの全てのリスクが除去されない理由は明らかである。上記指数はまた、MSの1つの態様を改善するものの他の態様を悪化させる薬物療法が、器官損傷を緩和できない、又は器官再生を提供できない理由も説明する。

【0219】

一例は、単独で使用した場合（図5参照）のメトホルミンであってよく、この場合、T2Dのみにおける改善が、糖尿病対照が改善された場合であっても、経時的に上昇するリスクに依然として関連することは明らかである。メタボリックシンドロームを有する患者においてT2Dのみを治療することとの間の関係を示す更なる例として、図4の例を考慮する。ここでは本発明者らは、メトホルミンのみを摂取している間の膵島細胞機能のゆっくりとした喪失を開示している。RYGB手術又はBrake（商標）療法を、好ましくはメトホルミンと併用して適用すると、これらの場合においてHBA1cを完全に正常化できるが、上記適用は、患者のメタボリックシンドロームの残りの構成要素（T2Dはそのうちの単なる1つである）を修復することにより、これを達成することに留意されたい。従って、F S 指数の教示及び患者における使用、並びに治療介入に対する本発明の影響は、目覚ましいものである。

【0220】

異常なF S 指数値は、本発明による組成物（即ちBrake（商標））の投与によって後に正常化されて、MSの各構成要素の解消を示し、MSの特定の治療が、メタボリックシンドロームの個別の構成要素それぞれに関して効果的であると考えられる、適用された通常の薬物と、相乗的に作用して、MS全体の進行を停止させる、又は反転させることができる可能性を上昇させた。例えば、RYGB手術を受けた患者における（図6）、又は患者が本発明による組成物を投与された後の（図7）、F S 指数の変化は劇的なものであり、これらの患者のうちの数人において、多くの場合、約250超から20未満へのスコ

アが得られる。正常な範囲へのF S指数の低下が発生し、器官損傷を反転させるために十分な期間にわたってそのまま維持されれば、器官損傷の反転も効果として得られる。これが、メタボリックシンドローム全体を治療することの重要性であり、そのための鍵となるのは、メタボリックシンドローム全体からの患者に対するリスクの尺度である本開示のF S指数である。

【0221】

上記指数はまた、メタボリックシンドロームの1つの態様を改善するものの他の態様を悪化させる薬物療法が、複合メタボリックシンドロームの患者において器官損傷を緩和できない、又は器官損傷イベントを除去できないと思われる理由も、少なくとも部分的に説明する。上記指数は、それぞれがメタボリックシンドロームの1つの構成要素に対して使用される複数の別個の薬物からなる併用療法が、各構成要素を変化させることによってF S指数を低下させることができることも示している。F S指数を使用する1つの利点は、併用療法の重要性に対するF S指数の展望であり、これらの具体例においてF S指数に従うことは本発明による組成物による療法（Brake（商標）療法）等の、グルコース供給側にとって有益な特定の併用療法の重要性を示す。

【0222】

メタボリックシンドロームー複合的状态vs.一連の緩やかな関連を有する部分

HBA1c又は絶食時血糖によって予測されるT2D等の別個の疾患の存在に関する、多数の別個の実験室予測因子が存在する。これらのパラメータは疾患を予測し、またこれらを使用して、インスリンが血糖を低下させた場合等のパラメータのコントロールを監視できる。疾患の実験室予測因子は、極めて幅広い不均一な患者の集団にわたる疾患検出に適用されるよう設計される。これらの患者は、疾患及び治療の複雑な組み合わせを有してよく、従って、「高LDLコレステロール」等の、広範に適用可能であるものの単一のパラメータ指数が、潜在的な脂質異常を有する比較的明らかな高リスクアテローム性動脈硬化症患者の一部を区別できるものの、上記指数を導出するために使用されるコアメタボリックシンドロームモデルから逸脱し得る個体に対しては良好に作用しない。メタボリックシンドロームの器官損傷のリスクを予測する包括的な指数は現在存在せず、実際のところ、これらの疾患の全てが、基盤となるメタボリックシンドロームパターンの表現型の発現であるというアイデアは、本発明者ら以外には文献中に見られない。これらの患者の多くが2つ以上のメタボリックシンドロームパラメータを有するため、本発明者らはそれ以来、うっ血性心不全、脂肪肝疾患、C型肝炎、COPD、アルツハイマー病、敗血症等の、糖尿病に付随する他のメタボリックシンドローム関連疾患を有する患者に、SDの概念を拡張している。

【0223】

この概念の拡張により、新規に開発されたF S指数（本出願において開示された医薬組成物を用いた効果的治療を定義する方法）は、以前はそれぞれがCVエンドポイントに様々に関連すると考えられていた、メタボリックシンドロームの共通の兆候全てに対処する。従ってこの極めて新しいF S指数は、メタボリックシンドロームの全ての重要な態様（体重、トリグリセリド、肝炎、インスリン産生及びSD比）を幅広くモデル化して、そこから（一般には）器官損傷のリスクを導出するよう設計される。SD比は、F S指数の6つの主要な構成要素の1つとしてF S指数に組み込まれることに、重要なこととして留意されたい。

【0224】

用語「メタボリックシンドローム兆候（metabolic syndrome manifestation）」は、メタボリックシンドロームを患う対象に発生する副作用を含む生理学的影響を指す。具体的なメタボリックシンドローム兆候としては、本明細書の他の箇所に記載されているように、特に、T2D；高脂血症；アテローム性動脈硬化症；インスリン抵抗性；高血圧症；並びに肝臓脂肪症；膵臓及び／又は膵臓β細胞の損傷；肝臓脂肪症；NAFLD；高脂血症；高トリグリセリド；腹部肥満；アテローム性動脈硬化症；心筋梗塞、脳卒中、狭心症、うっ血性心不全、高血圧症、ASCVD等の心血管疾

患；肺容量減少（COPD）；関節リウマチ；腎不全につながる糖尿病性腎症；胃腸管障害；胃腸ディスバイオシス；炎症性腸疾患；脳損傷；神経変性障害；糖尿病性神経障害；肥満及び初期アルツハイマー病に関連する認知障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0225】

用語「消化管障害」は、下痢状態、上部消化管の吸収不良（即ち慢性膵炎、セリアック病）、脂肪肝、萎縮性胃炎、短腸症候群、放射線腸炎、過敏性腸症候群、クローン病、感染後症候群、軽度の逆流症、一部の消化管運動不全、化学療法後障害、栄養不良、吸収不良、及び自発的又は非自発的な長期断食を含む。本発明は、これらの状態のそれぞれを治療するために、単独で又はT2D、プレ糖尿病症状、メタボリックシンドローム、及びインスリン抵抗性に関連する症状の治療又は解消に付随して用いられることができる。1型糖尿病（T1D）の患者がこれらのメタボリックシンドロームの特性を明白に示す範囲内で、本発明はまた、それらの結末及び心血管傷害のゆっくりとした進行に有益な影響を与え得る。

【0226】

処方、剤形及び組み合わせ

特に、本発明は一般に、本発明の実施における複数のステップが、実験室バイオマーカーパターンに関する患者の試験；試験の結果を用いたFS指数の算出；（FS指数が少なくとも約60、100、150、200、300、400又は500以上と測定される場合の）FS指数算出からの、器官損傷イベントのリスクの決定；それに続く、最も好ましくは遠位腸内の（L細胞上の）特定の受容体を標的とする医薬組成物の、患者のFS指数を低下させるための投薬量及び治療持続期間での投与による、FS指数を低下させるための個人向け治療の適用を含む場合に進行する。

【0227】

測定されたバイオマーカーに対する薬剤の効果は、FS指数を含む実験室試験において、回腸ブレーキホルモン放出物質の有益な特性を実証している。ホルモンによって生成される複数のイベントの正確なシーケンスの通常の評価において、患者は空腹の中断を経験する。患者は、典型的には膵臓、肝臓及び胃腸管である器官及び組織の再生により、回腸ブレーキホルモン放出から利益を得る。

【0228】

回腸からのシグナリング分子のシーケンスに関して、薬剤に対する応答は、腸内細菌の作用又はメタボリックシンドロームによって沈静化された遠位腸管L細胞の覚醒刺激；上記L細胞からのホルモン及びシグナルの放出の存在；上記放出されたホルモンが、門脈血中において膵臓、肝臓及び消化管へと移動すること；上記器官が、利用可能な成長因子及びホルモンシグナルによって再生されること；FS指標の測定されたバイオマーカーが、良好な再生を実証し、続いて上記再生された器官が、好ましくはヒトである患者に、再開された空腹のシグナルによって指示されるような、十分な栄養を求める行動を再開するよう、シグナリングすることを伴う。

【0229】

本発明の方法に用いられる製剤は、経口使用に適した形態、例えば錠剤、トローチ、ロセンジ剤、懸濁液、マイクロ懸濁液、分散性の粉末若しくは顆粒、エマルジョン、マイクロエマルジョン、又はハード若しくはソフトカプセルにすることができる。有用な剤形は、米国特許第4,256,108号、第5,650,170号、及び第5,681,584号に記載されたような浸透圧の送達方式、米国特許第4,193,985号に開示されたようなマルチ粒子方式、米国特許第6,638,534号に記載されたような疎水性有機化合物-腸溶ポリマーの混合フィルムで栄養物質がコーティングされる方式、米国特許第7,081,239号、第5,900,252号、第5,603,953号、及び第5,573,779号に記載されたような方式、腸溶コーティングされた乾燥エマルジョン製剤（例えばJournal of Controlled Release, 107 (1), 2005, 91-96）、並びにオリブラ（Olibra、登録商標）のエマルジョン方式及び米国特許第5,885,590号に開示

されたものなどのエマルジョンを含む。当業者は、本明細書において別に記載されるように対象の回腸においてそれらの栄養物質の大部分を放出するようにして（好ましくは、約 7.0～約 8.0、多くは約 7.2～約 7.5 の pH 範囲内）、それらの種々の剤形を製剤する方法を知っている。

【0230】

回腸に到達した際に回腸ブレイキホルモン放出物質の大部分（すなわち、投与されたその物質の少なくとも 50%）をインビボで放出する典型的な剤形は、回腸ブレイキホルモン放出物質を腸溶コーティング（例えば、腸溶セルロース誘導体、腸溶アクリル共重合体、腸溶マレイン酸共重合体、腸溶ポリビニル誘導体、又はシェラック）でコーティングすることによって作られた、錠剤、トローチ、ロセンジ剤、分散性の粉末若しくは顆粒、又はハード若しくはソフトカプセルなどの経口製剤を含む。好ましい腸溶コーティングは、製剤が回腸に到達するまで回腸ブレイキホルモン放出物質の大部分のインビボでの放出を遅らせる pH 溶解性を有する。腸溶コーティングは単一の組成物からなることができ、又は 2 つ以上の組成物、例えば 2 つ以上のポリマー若しくは米国特許第 6,638,534 号に記載されたような疎水性有機化合物－腸溶ポリマー組成物からなることができる。

【0231】

「製剤が回腸に到達するまで回腸ブレイキホルモン放出物質の大部分のインビボ放出を遅延させる pH 溶解性の特徴を有する材料」は、限定ではないが、トリメリト酸酢酸セルロース（CAT）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、シェラック、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、重合中にアクリル酸メチルの単量体を添加したメタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、アミロースブタン－1－オール複合体（ガラス状アミロース）とエトセル（登録商標）水性分散液との混合物（Milojevic 他、Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 20, 288, 1993）、ガラス状アミロースの内側コーティングとセルロース又はアクリルのポリマー材料の外側コーティングとを含むコーティング製剤（Allwood 他、英国特許出願公開第 9025373.3 号明細書）、ペクチン酸カルシウム（Rubenstein 他、Pharm. Res., 10, 258, 1993）、ペクチン、コンドロイチン硫酸（Rubenstein 他、Pharm. Res. 9, 276, 1992）、難消化性澱粉（国際公開第 89/11269 号明細書）、デキストランハイドロゲル（Hovgaard 他、3rd Eur. Symp. Control. Drug Del., Abstract Book, 1994, 87）、ボラックス修飾したグアーガムなどの修飾グアーガム（Rubenstein 及び Gliko-Kabir, S. T. P. Pharma Sciences 5, 41-46, 1995）、 β -シクロデキストリン（Sidke 他、Eu. J. Pharm. Biopharm. 40 (suppl), 335, 1994）、糖類含有ポリマー（例えば、セロビオース、ラクツロース、ラフィノース及びスタキオースなどの多糖類に共有結合したメタクリル酸ポリマーなどの、合成多糖類含有バイオポリマーを含むポリマー構造物）又は糖類含有天然ポリマー（架橋ペクチン酸などの修飾ムコ多糖類を含む）（Sintov 及び Rubenstein、PCT/US91/03014 号明細書）、メタクリル酸－ガラクトマンナン（Lehmann 及び Dreher, Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 18, 331, 1991）及び pH 応答性ハイドロゲル（Kopecek 他、J. Control. Rel. 19, 121, 1992）、並びに難消化性澱粉（例えばガラス状アミロース）を含む。

【0232】

メタクリル酸メチル又はメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体が、製剤が回腸に到達するまで回腸ブレイキホルモン放出物質の大部分のインビボ放出を遅延させる pH 溶解性の特徴を有する好ましい材料である。そのような材料は、Eudragit（登録商標）ポリマー（ロームファーマ社、ドイツ ダルムシュタット）として入手可能である。例えば、Eudragit（登録商標）L100 及び Eudragit（登録商標）S100 を、単独又は組み合わせのいずれかで用いることができる。Eudragit（登録商標）L100 は、pH 6 以上で溶解し、乾燥物質 1 g 当たり 48.3% のメタクリル酸単位を含む。Eudragit（登録商標）S100 は、pH 7 以上で溶解し、乾燥物質 1 g 当たり 29.2% のメタクリル酸単位を含む。通常、カプセル化ポリマーは、ポ

リマー主鎖と酸又は他の可溶性官能基とを有する。本発明の目的に適することが見い出されているポリマーは、ポリアクリレート、環式アクリレートポリマー、ポリアクリル酸、及びポリアクリルアミドを含む。カプセル化ポリマーの別の好ましい群は、ポリアクリル酸の E u d r a g i t (登録商標) L 及び E u d r a g i t (登録商標) S であり、任意で E u d r a g i t (登録商標) R L 又は R S と組み合わせることができる。これらの修飾アクリル酸は、選択される個々の E u d r a g i t 並びに製剤に使用される E u d r a g i t (登録商標) S の E u d r a g i t (登録商標) L、R S 及び R L に対する割合によって、p H 6 又は 7. 5 で溶けるようにできるため有用である。E u d r a g i t (登録商標) L 及び E u d r a g i t (登録商標) S の一方又は両方を、E u d r a g i t (登録商標) R L 及び R S (5 ~ 2 5 %) と組み合わせることによって、より強いカプセル壁を得ながらもカプセルの p H に依存した可溶性を保持することが可能である。本発明の更なる好ましい態様においては、患者又は対象の回腸における錠剤などの製剤の内容物の放出のために適当な p H に依存する溶解性を有するように選択されるシェラック (これ自体もヒプロメロース及び／又はトリアセチンなどの 1 つ以上の乳化剤を含む) のコーティングが用いられることができる。この種のコーティングは、天然素材である非合成成分を用いて、ニュートラテリックの手段を徐放及び／又は制御放出に提供する。

10

【 0 2 3 3 】

本発明で用いる遅延放出性及び／又は制御放出性の経口製剤は、腸溶コーティングでコーティングされた、回腸ホルモンを刺激する量の回腸ブレーキホルモン放出物質を含有するコアを含むことができる。一部の実施形態においては、このコーティングは、E u d r a g i t (登録商標) L 1 0 0 及びシェラック又は食品用グレーズである E u d r a g i t (登録商標) S 1 0 0 を、1 0 0 % の L 1 0 0 : 0 % の S 1 0 0 ~ 2 0 % の L 1 0 0 : 8 0 % の S 1 0 0、より好ましくは 7 0 % の L 1 0 0 : 3 0 % の S 1 0 0 ~ 8 0 % の L 1 0 0 : 2 0 % の S 1 0 0 の範囲で含む。コーティングが溶解し始める p H が上昇するにつれて、回腸特異的な送達を達成するのに必要な厚さが減少する。E u d r a g i t (登録商標) L 1 0 0 : S 1 0 0 の比が高い製剤では、1 5 0 ~ 2 0 0 μ m 程度のコーティング厚さを用いることができる。E u d r a g i t (登録商標) L 1 0 0 : S 1 0 0 の比が低いコーティングでは、8 0 ~ 1 2 0 μ m 低度のコーティング厚さを用いることができる。本発明の方法で用いられる製剤は、1 つ以上の医薬的に許容される担体、添加剤又は賦形剤を含んでもよい。用語「医薬的に許容される」は、投与される対象に非許容の毒性でない担体、添加剤又は賦形剤を指す。医薬的に許容される賦形剤は、当分野で周知の「レミン

トンの薬学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」で E. W. マーチン (Martin) によって特に詳細に説明されている。医薬的に許容される担体は、例えばクエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム及び／又は次のいずれかのものである。(1) 充填剤又は増量剤、例えば澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸 (2) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／又はアカシアゴ (3) 湿潤剤、例えばグリセロール (4) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ澱粉又はタピオカ澱粉、アルギン酸、一部のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム (5) 溶解遅延剤、例えばパラフィン (6) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物 (7) 展着剤、例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール (8) 吸着剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土 (9) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物、並びに (1 0) 着色剤。カプセル、錠剤及び丸薬の場合には、本発明の医薬組成物は緩衝剤を含んでもよい。類似の種類固形組成物も、ラクトース又は牛乳グルコース並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた軟ゼラチンカプセル及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として、使用されてもよい。

20

30

40

【 0 2 3 4 】

一般に、コアの周りの膜又は持続放出コーティングは、シェラックで形成された場合、コア及びコーティングの合計重量をベースとして、約 5 % ~ 約 1 0 %、及び好ましくは約

50

6%～約8%を構成する。

【0235】

コア回腸ブレイキホルモン放出物質とは独立しているのは、第2の活性薬物、好ましい実施形態ではメトホルミン誘導体（例えばビグアニド）である。

【0236】

本発明の追加の好ましい実施形態である第2の活性薬物は、10mgのアトルバスタチン（Lipitor）、又は以下の代替的なリストから選択される等量のいずれのスタチンを含む：可能性のある他のスタチンの中でも特に、フルバスタチン（Lescol）、ロバスタチン（Mevacor）、ピタバスタチン（Livalo）、プラバスタチン（Pravachol）、ロスバスタチン（Crestor）、シンバスタチン（Zocor）。

10

【0237】

1日用量10mgのリジノプリル（Prinivil、Zestril）、又は以下の市販のACE阻害剤から選択される等量の好適な代替物：可能性のある他の代替ACE阻害剤の中でも特に、ベナゼプリル（Lotensin）、カプトプリル（Capoten）、エナラプリル（Vasotec）、ホシノプリル（Monopril）、モエキシプリル（Univase）、ペリンドプリル（Aceon）、キナプリル（Accupril）、ラミプリル（Altace）、トランドラプリル（Mavik）を好ましい例とする、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤。

20

【0238】

用量80mgのロサルタン、又は可能性のある他のアンジオテンシンII阻害剤の中でも特にカンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタンを含むがこれらに限定されない、等量の代替的アンジオテンシンII阻害剤を好ましい例とする、アンジオテンシンII阻害剤。

【0239】

用量20mgのプロプラノロール（Inderal）、又は以下のβブロッカーのリストから選択される等量の好適な代替物：アセプトロール（Sectral）；アテノロール（Tenormin）；ベタキシロール（Kerlone）；ビソプロロール（Zebeta）；カルテオロール（Cartrol）；エスモロール（Brevibloc）；メトプロロール（Lopressor）；ペンブトロール（Levator）；ナドロール（Corgard）；ネビビロール（Bystolic）；ピンドロール（Visken）；チモロール（Blocadren）；ソタロール（Betapace）；カルベジロール（Coreg）；ラベタロール（Trandate）を好ましい例とする、βブロッカー。

30

【0240】

リバビリン又はいずれの抗ウイルス剤；メトトレキセート又はいずれの抗炎症剤；メマンチン又はいずれの抗アルツハイマー病剤；シタグリプチン又はいずれのDPP-IV抗高血糖剤；フェンテルミン又はいずれの抗肥満剤；ベルベリン；ビタミンB12；オメプラゾール又はいずれのプロトンポンプ阻害剤；シルденаフィル又はいずれのPDE-5阻害剤；オランザピン、リスベリドン又は主要な精神安定剤。

40

【0241】

例えば好ましい実施形態では、上述の第2の活性薬物それぞれに関して、オーバーコートとして適用する場合、1日用量を、7錠のコア回腸ブレイキホルモン放出物質の錠剤に割り当てることになり、従って各制御放出錠剤は、有効な1日用量の合計の1/7の第2の活性剤でオーバーコートされる。オーバーコートされた第2の活性薬剤それぞれに関する、有効な1日用量の範囲は、以下の通りである：アトルバスタチン（10mg）又はいずれのスタチン（5～25mg）；リジノプリル（10mg）又はいずれのACE阻害剤（5～100mg）；オルメサルタン（5～20mg）又はいずれのアンジオテンシンII阻害剤（10～100mg）；プロプラノロール（10～40mg）又はいずれのβブロッカー（5～100mg）；リバビリン（600～1200mg）又はいずれの抗ウイ

50

ルス剤；メトトレキセート（1～5 mg）又はいずれの抗炎症剤；メマンチン（5～20 mg）又はいずれの抗アルツハイマー病剤；シタグリブチン（50～100 mg）又はいずれのDPP-IV抗高血糖剤（5～100 mg）；フェンテルミン（18～37 mg）又はいずれの抗肥満剤；利用可能な形態のベルベリン（500～1500 mg）；ビタミンB12（5～25 mcg）；オメプラゾール（10～20 mg）又はいずれのプロトンポンプ阻害剤（5～100 mg）；シルデナフィル（10～50 mg）又はいずれのPDE-5阻害剤（5～50 mg）；オランザピン（5～20 mg）、リスペリドン（1～5 mg）又は主要な精神安定剤。

【0242】

第2の活性薬物は、上記第2の薬物の即時又は早期放出を提供するために、多くの場合、回腸ブレーキホルモン放出物質の錠剤上のオーバーコートとして処方してよい。任意で、第2の薬物の層を、上記層の塗布後に密封コートを用いてオーバーコートしてよい。本発明の一実施形態では、メトホルミン誘導体は、層として回腸ブレーキホルモン放出物質を含む制御放出コアに対して、バインダ、並びに吸収増強剤、界面活性剤、可塑化剤、消泡剤及びこれらの組み合わせといった他の慣用の薬学的賦形剤を用いて、層の形態で塗布される。吸収増強剤は、メトホルミン誘導体層中に、メトホルミン誘導体の重量に対して最高約30重量%の量で存在してよい。結合剤は、メトホルミン誘導体層中に、メトホルミン誘導体の最高約150重量%の量で存在してよい。第2の活性薬物の即時放出处方は、膜上にコーティングすること、又は慣用の方法による上記剤形の持続放出コーティングによって、単一の剤形に組み込むことができる。第2の活性薬物の組み込みは、薬物層形成、積層、乾式圧縮、蒸着、印刷等からなる群から選択されるプロセスを含むがこれに限定されないプロセスによって、実施してよい。

【0243】

メトホルミン誘導体を、浸透圧錠剤コアの膜又は制御放出コーティング上にコーティングする際、メトホルミンコーティングは、水性溶媒、有機溶媒又は水性溶媒と有機溶媒との混合物を使用したコーティング溶液又は懸濁液から塗布されることになる。典型的な有機溶媒としては、アセトン、イソプロピルアルコール、メタノール及びエタノールが挙げられる。水性溶媒と有機溶媒との混合物を使用する場合、水と有機溶媒との比は、約98：2～2：98、好ましくは約50：50～2：98、最も好ましくは約30：70～20：80、理想的には約25：75～20：80としなければならない。混合溶媒系を使用する場合、メトホルミン誘導体を上記膜又は持続放出コーティング上にコーティングするために必要なバインダの量を削減できる。例えば、バインダとメトホルミン誘導体との比が1：9～1：11の混合溶媒系から、良好なコーティングが得られた。メトホルミンコート膜又は持続放出コーティングに直接塗布すれば、許容可能なコーティングを得ることができるが、好ましいアプローチは、膜又は持続放出コーティングを密封コートでまずコーティングした後にメトホルミンコーティングを塗布するものである。本明細書に記載されるように、密封コート（seal coat）は、活性医薬成分を含有しない、水中に迅速に分散又は溶解するコーティングである。

【0244】

メトホルミンコーティング溶液又は懸濁液はまた、界面活性剤及び細孔形成剤も含有してよい。細孔形成剤は好ましくは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、蔗糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール（PEG）、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー、ポロキサマー（例えばBASFから市販されているLUTROL F68、LUTROL F127、LUTROL F108）及びこれらの混合物である。

【0245】

更に、Remington's Pharmaceutical Sciences（1995）において開示されているような様々な希釈剤、賦形剤、潤滑剤、染料、顔料、

分散剤等を用いて、本発明の上述の処方最適化してよい。

【0246】

メトホルミン等のビグアニドは通常、500mg、750mg、850mg及び1000mgを含有する剤形として投与される。Brake（商標）等の回腸ブレーキホルモン放出物質は通常、独立した制御放出錠剤として投与され、複数の錠剤を、約5.0～20.0、場合によっては7.5～15、場合によっては10～約12.5gである活性回腸ブレーキホルモン放出物質の1日用量に組み合わせる。メトホルミンと回腸ブレーキホルモン放出物質との組み合わせの好ましい実施形態は、回腸ブレーキホルモン放出コアの7個の錠剤に500mgのメトホルミンをオーバーコートする。理想的には、7個のBrake（商標）錠剤それぞれに、約70mgのメトホルミンオーバーコートが存在することになる。本発明は、上に列挙した療法の組み合わせを、可能性のある化合物の各組み合わせ及び上記化合物それぞれの投薬量の具体例を提供することなく、包含することを意図している。ビグアニド以外の作用剤、又はビグアニドに追加される作用剤を、Brake（商標）と組み合わせる場合、制御放出性回腸ブレーキホルモン放出コアと、即時又は急速放出のために処方された1つ以上の追加の生物活性剤のオーバーコートとを有する、同様の処方を提供してよいことに留意されたい。

10

【0247】

エマルジョン及びマイクロエマルジョンは、水又は他の溶剤などの当分野で通常用いられる不活性な希釈剤、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に綿実油、落花生油、コーンオイル、胚芽油、オリーブオイル、ひまし油、及び胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物などを含むことができる。不活性な希釈剤以外に、経口組成物は、展着剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味料、香料、着色剤、芳香剤、及び防腐剤などの添加剤も含むことができる。

20

【0248】

懸濁液は、回腸ブレーキホルモン放出物質に加えて、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ソルビタンエステル、結晶セルロース、アルミニウム金属水酸化物、ベントナイト、寒天、トラガカント、及びそれらの混合物などの懸濁化剤を含むことができる。

30

【0249】

前述の有用な製剤を形成するための技術は、上記の参照中に開示されているか、又は当業者に周知である。

【0250】

「対象の血中のグルコース及びインスリンのレベルを安定化」は、対象の血中のグルコース及びインスリンのレベルを、正常範囲内又は正常範囲近く健康レベルまで低下させることを意味する。

【0251】

用語「肥満」及び「過体重」は、通常は、総体脂肪と相関するとともに疾患の相対的リスクを判断するボディマス指数（BMI）によって定義される。BMIは、二乗された身長（メートル）で除算された体重（キログラム）（ kg/m^2 ）によって計算される。正常なBMIは、BMIが約18.5～24.9 kg/m^2 として定義される。過体重は通常はBMIが25～29.9 kg/m^2 として定義され、肥満は通常はBMIが少なくとも30 kg/m^2 として定義される。例えば「Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report（成人の過体重及び肥満の識別、評価、及び治療の臨床ガイドライン：エビデンスの報告）」（米国国立心臓・肺・血液研究所、米国保健福祉省（ワシントンD.C.）、NIH公報98～4083、1998年）を参照されたい。肥満及びそれに関連する障害は、米国及び全世界で一般的かつ非常に深刻な公衆衛生の問題である。中心性及び腹部肥満（18）は、T2Dについて知られた最も強力なリスク因子であって、心血管疾患につ

40

50

いては強力なリスク因子である。中心性肥満は、高血圧、アテローム性動脈硬化、鬱血性心不全、脳卒中、胆嚢疾患、骨関節炎、睡眠時無呼吸、多嚢胞性卵巣症候群などの生殖系障害、乳、前立腺、及び結腸の癌、並びに全身麻酔の合併症の増大した発生率の認知されたリスク因子である。肥満は寿命を短くし、上記のものの共存症、さらには感染、静脈瘤、黒色表皮腫、湿疹、低運動能、インスリン抵抗性、高血圧、高コレステロール血症、胆石症、整形外科的傷害、及び血栓塞栓症などの障害の重篤なリスクを有する（18）。

【0252】

本発明の組成物は、R Y G B手術の効果を特に模倣することにより、メタボリックシンドロームを効果的に治療、修復、又は場合によっては治癒するため、本発明の組成物は、中枢性肥満症の治療にも有用であり、メタボリックシンドロームについて発生することが多い状態に良好な影響を及ぼす。

10

【0253】

「徐放及び／又は制御放出製剤の対象への1日1回投与」は、対象による製剤の自己投与を含む。

【0254】

用語「同時投与（coadministration）」は、本発明による多数の実施形態において、第1の活性組成物、及び任意で同一の医薬組成物中に処方された、そうではないことが記載されていない場合は異なる放出特性を有するものであることが多い少なくとも1つの第2の活性組成物中に、少なくとも1つの回腸ブレイキホルモン放出物質を含む医薬組成物中における、2つ以上の活性化化合物の投与を説明するために使用される。本発明による多数の実施形態では、第1の医薬組成物（これは上記少なくとも1つの回腸ブレイキホルモン放出物質以外の活性剤を含有してもしなくてもよい）は、本発明に従って対象を治療するための追加の活性剤を含む第2の別個の医薬組成物と共に投与してよい。用語「同時投与」は好ましくは、2つ以上の活性化化合物を、同時に、また異なる放出特性を有することが多い医薬組成物中で、患者に投与することを含むが、上記化合物は実際には、正確に同時に投与する必要はなく、有効濃度の上記複数の活性化化合物が、血液、血清又は血漿、回腸又は治療される組織中に同時に見られるように、ある量の異なる活性化化合物を患者又は対象に投与することのみが必要とされる。

20

【0255】

「栄養物質は、グルコース、脂質及び食物成分の腸溶性コーティング錠剤又はマイクロカプセル化を含む」の表現における「食物成分」は、それ自体が回腸ブレイキに対する効果を示すかあるいはグルコース及び／又は脂質が回腸ブレイキに対して有する効果を増強するいずれかの天然物質を意味する。そのような成分は、本明細書において別に記載される他の複合炭水化物及び栄養成分などであり、例えば、多数の薬剤のうち、特にアルファルファ葉、クロレラ、クロロフィリン、及び大麦草汁濃縮物などである。

30

【0256】

併用療法は元来、メタボリックシンドロームの本開示の構成要素の治療として行われており、ほとんどの患者は、その高脂血症に関してスタチン及び魚油で、その糖尿病に関してメトホルミン又はD P P - I V阻害剤で、その高血圧症に関してA C E又はA I I阻害剤で、体重減少に関してフェンテルミン含有又はフェンテルミントピラマート製品で、及び栄養補助食品、ビタミン等で、治療される。本発明は、回腸ブレイキの代謝制御ホルモンを放出させるよう作用することによって、基盤となるメタボリックシンドローム及びその様々な兆候の総体的でより良好なコントロールによる併用治療を患者に提供するように設計される。これにより、本発明の複数の態様は、腸溶性コーティング錠剤又は微小顆粒とこれらの薬剤のうちのいずれとの組み合わせを含むことができる。薬剤は、例えば非限定的な例として10gの錠剤上にコーティングされたアトルバスタチン10mg等のように、本発明の完成品のコアにオーバーコートしてよく、各腸溶性コーティング錠剤は、即時又は早期放出形態のアトルバスタチン2.0mgでコーティングされる。代替例として、同一の構成要素、10mgのアトルバスタチンを、即時又は早期放出性微小顆粒へと処方してよく、これらを、腸溶性コーティングされた本発明の微小顆粒処方10gと混合し

40

50

てよい。この薬剤の組み合わせ形態を、1日に1回以上、患者に投与してよい。

【0257】

好ましい実施形態及び方法の説明

上に要約したように、システム、診断及び薬学に関する本開示の発明は、高脂血症、体重増加、インスリン抵抗性、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、脂肪肝疾患、及び特定の慢性炎症状態を含むメタボリックシンドロームを有する患者のための治療方法及び器官再生方法を提供する。これらの治療方法は、メタボリックシンドロームの重篤度を評価するために使用される指数、例えばF S指数の計算を伴うことができる。本方法は更に、バイオマーカーの試験；呼吸、血液又は体液バイオマーカーの試験；高脂血症、体重増加、肝臓脂肪症、インスリン抵抗性、高血圧症、及びアテローム性動脈硬化症、脂肪肝及び慢性炎症状態を含むがこれらに限定されないメタボリックシンドローム状態の1つ以上を解消するための医薬組成物の選択を伴うことができる。

10

【0258】

したがって、本発明はメタボリックシンドロームの治療方法を提供し、ここで個別化治療及び医薬組成物は、限定ではないがHbA1c、グルコース、GLP-1、PYY、GLP-2、インスリン、プロインスリン、CRP、hsCRP、エンドトキシン、IL-6及び同類のものなどの試験を含む生体指標試験の結果を用いて選択される。個別化治療及び医薬組成物は、グルコース供給側のコンピュータ化されたアルゴリズム及びシステムを用いて選択されることができ、糖尿病についての前記グルコース供給側の治療方法は、細胞内の過剰なグルコースを最少化し、かつメタボリックシンドロームを患う患者の標的細胞に到達するグルコース量を最小化することによって作用する医薬組成物の好ましい特性を順位付けするアルゴリズム（その全体は本明細書に援用される）からなる。

20

【0259】

また、本発明はメタボリックシンドロームの治療方法を提供し、ここで個別化治療及び医薬組成物は、ルーワイ胃バイパス手術に対する患者の反応と、RYGB手術と同様に回腸の回腸ブレーキ反応を活性化する糖質、脂質、又はアミノ酸からなる医薬製剤の経口投与に対する患者自身の反応との間における、生体指標の挙動パターンの比較によって選択される。その方法は、回腸ブレーキに及ぼすRYGB手術の作用を模倣する経口投与される医薬組成物を特に含む。更により具体的には、メタボリックシンドロームの治療のためのその製剤は、グルコース、脂質、及び食事成分のマикроカプセル化を、これらの活性組成物を好ましくは7.2～7.5のpHで放出するようにして含む。これは、腸遠位部の回腸ブレーキでのこの薬剤の作用を標的とする。開示されるカプセル化された組成物は、グルコースへの食欲を低下させるための好ましい薬剤であり、そしてそれによって炎症を低下させ、標的とされた生体指標の試験結果によればメタボリックシンドロームの患者の治療に有益である。

30

【0260】

本発明のメタボリックシンドロームの治療方法の好ましい実施形態においては、マイクロカプセル化された糖、脂質、及び／又はアミノ酸の医薬製剤の約2,000～12,500であって約20,000まで、約2,500から3,000～10,000、約7,500～10,000mgの経口投与が、量を増やしていく用量で回腸ブレーキを活性化し、メタボリックシンドロームの次の構成要素のうちの1つ以上を治療する：高脂血症、体重増加、肝臓脂肪症、肥満、インスリン抵抗性、高血圧、アテローム性動脈硬化、脂肪肝疾患、及び慢性炎症状態。この薬剤の名前は、ブレーキ（商標）である。

40

【0261】

別の実施形態においては、本発明は、メタボリックシンドローム治療用の医薬製剤を提供し、マイクロカプセル化による回腸ブレーキの活性化がpH約6.5～約7.5において生じ、その活性化は、上記のように哺乳動物の回腸ブレーキに対して用量約2,000～約10,000から約12,500ミリグラムで活性であるグルコース、フルクトース、デキストロース、ショ糖、又は他のグルコース組成物の約2,000～約12,500であって約20,000まで、約2,500から3,000～10,000、約7,500

50

0～10, 000ミリグラムの放出を含む。

【0262】

別の実施形態においては、本発明は、マイクロカプセル化による回腸ブレーキの活性化が、約2, 000～約6, 000、約2, 500から3, 000～約10, 000から約12, 500ミリグラムのデキストロース、及び約2, 000～4, 000ミリグラムの哺乳動物の回腸ブレーキに対して活性なオリーブオイル、コーンオイル、パーム油、ω-3脂肪酸、又は他の適当な脂質物質などの脂質の約pH 6.5～7.5における放出によってもたらされる医薬製剤を提供する。

【0263】

一実施形態においては、本発明のメタボリックシンドロームの治療用の医薬製剤は、約pH 6.5～7.5での1日1回、2回又は3回投与される約2, 000～約10, 000から12, 500であって約20, 000まで、約2, 500から3, 000～約10, 000、約7, 500～10, 000ミリグラムの放出によって、マイクロカプセル化による回腸ブレーキの活性化を達成できる。

【0264】

別の実施形態においては、本発明のメタボリックシンドロームの治療方法は経口治療を要件とし、回腸ブレーキを活性化し、回腸ブレーキが哺乳動物の消化管及び肝臓において作用してメタボリックシンドローム症状をコントロールし、組織及び器官を再生し、それによってメタボリックシンドロームの進行に起因する心血管損傷（アテローム性動脈硬化、高血圧、脂質蓄積など）を回復又は改善する上記の医薬製剤の使用を含む。

【0265】

別の好ましい実施形態においては、本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法は、R Y G Bを模倣する経口製剤を要件とし、T 2 D、高脂血症、アテローム性動脈硬化、高血圧、肝臓脂肪症、インスリン抵抗性、又は慢性炎症を含むが必ずしもそれらに限定されないメタボリックシンドロームの個々の症状の治療に通常用いられる薬剤から選ばれた第2の活性剤でオーバーコートされたこの経口製剤の使用を含む。第2の活性医薬品は、例えば、メトホルミン、シタグリブチン、サキサグリブチン、メトトレキサート、オランザピン、ドネペジル、メマンチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、オルメサルタン、エナラプリル、リシノプリル、カンデサルタン、イルベサルタン、ロフルミラストなどにすることができる。このような組成物は、主要なメタボリックシンドローム症状の全ての治療を、メタボリックシンドローム症状の全て又は多くの症状を有する患者に1日1回又は2回投与される単一製品に統合した最初のものであり、新たに開発された器官再生能力は、これらの薬剤を組み合わせた医薬の長続きする効果、そして場合によっては、患者の実際の治癒を担う。

【0266】

好ましい一例においては、本発明の開示された組成物は、メトホルミンと同様にして肝臓の糖新生を抑えるように作用することができ、さらに膵臓再生及びメタボリックシンドロームの治療に有益な多くの他の作用を加えることができる。メトホルミンに係る化合物及びメトホルミンを含む化合物の種類は、ビッグアニド抗高血糖薬剤と呼ばれる。メトホルミンは例示であり、その合剤はメタブレーキ（MetaBrake、商標）と呼ばれるが、ビッグアニドのリストではメトホルミン以外を排除しない。回腸ブレーキに対するR Y G B手術の効果の経口模倣薬をメトホルミンによって代表される種類の従来の抗糖尿病薬と組み合わせるメタボリックシンドローム治療の実施から逸脱すること無く、更なるメトホルミン模倣薬又はビッグアニド薬が本発明の製剤に加えられることができる。メトホルミンが特に強調されるビッグアニド薬と一緒に用いられる場合、グルコース、脂質、肝臓脂肪症、及び炎症を低下させるのに必要とされる用量は減り得る。組み合わせられてブレーキ（商標）とメトホルミンなどのビッグアニドとの経口製剤とする場合、7つの錠剤のそれぞれが約1000mgの回腸ホルモン放出物質と75mgのメトホルミンとを含むと考えられる。このようにすると、メトホルミン／日の総量は約500mgであり、回腸ホルモン放出物質は約10, 000mg未満であるが、組み合わせた製品はグルコースを調節し、体重を減

少させ、トリグリセリドを調節し、全身性炎症を低下させ、器官及び組織の再生をもたらすと考えられる。これは、メトホルミン単独を大きく超える有益な作用である。

【0267】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療の方法の一態様においては、第2の活性医薬品はDPP-IV阻害剤の種類から追加され、限定ではないが、組成物はDPP-IV阻害剤などと同様に作用する製剤を含む。DPP-IVを阻害することによって作用すると考えられる類似の経口投与される薬剤の例は、アログリプチン、ビルダグリプチン、シタグリプチン、デュトグリプチン、リナグリプチン、及びサキサグリプチンを含む。この列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。回腸ブレーキに対するRYGB手術の効果の経口模倣薬をDPP-IV阻害剤によって代表される種類の従来の抗糖尿病薬と組み合わせるメタボリックシンドロームの経口治療薬を調製する実施から逸脱すること無く、更なるDPP-IV阻害剤が本発明の製剤に追加され得ることは、T2D治療の当業者には直ちに明らかである。所謂DPP-IV阻害剤と一緒に用いられる場合、グルコース、脂質、トリグリセリド、及び炎症を低下させるのに必要な用量は、治療のために選択されるDPP-IV阻害剤の用量に関係すると考えられるDPP-IV阻害剤の副作用、特に膵炎の低減のために減らされることができる。組み合わせられてブレーキとシタグリプチンなどのDPP-IV阻害剤との1つの経口製剤とする場合、例えば、各錠剤は約1000mgの回腸ホルモン放出物質及び10mgのシタグリプチンを含む。このようにするとシタグリプチン／日の総量は100mg未満であるが、組み合わせた製品は、全く新しい方法でRYGB手術と同様にグルコースを調節し、体重を減少させ、トリグリセリドを調節し、全身性炎症を低下させ、器官及び組織を再生すると考えられる。ブレーキ及びシタグリプチンの合剤はジャヌブレーキ（JanuBrake、商標）と呼ばれ、1日1回又は2回投与され、シタグリプチン単独よりも増大した安全性の特徴を有しており消費者のシタグリプチンの使用に適している。低用量での効力の同様の効果、メタボリックシンドロームに関する幅広い治療反応、及びスタチン単独に優る安全性の利点は、実施のために減らされたDPP-IV阻害剤のそれぞれについて見られると考えられる。相乗的な組み合わせの本発明の開示は、これらの目的のためにこの手法で調製される、全てのDPP-IV阻害剤のブレーキ（商標）との組み合わせを包含する。

【0268】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の別の態様においては、第2の活性医薬品は、TZD又はチアゾリジンジオンとしても知られるインスリン増感剤の種類から追加される。チアゾリジンジオンは、PPARに対して活性であることも知られている。既知のインスリン増感剤経路に作用すると考えられる類似の薬剤の例は、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、アレグリタザールアレグリタザール、及びPPAR代替薬であるMSDC-0160、MSDC-0602を含む。この列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。回腸ブレーキに対するRYGB手術の効果の経口模倣薬とインスリン増感剤によって代表される種類の従来の抗糖尿病薬とを組み合わせるメタボリックシンドロームの経口治療の実施から逸脱すること無く、更なるインスリン増感剤、チアゾリジンジオン又はPPAR若しくはPPAR代替薬が本発明の製剤に加えられることは、当業者には直ちに明らかである。

【0269】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の別の態様においては、第2の活性医薬品は、アカルボースを含むがこれに限定されない α -グルコシダーゼ阻害剤である。医薬は、それによって消化管において作用し、回腸ブレーキホルモン放出に対する効果をアカルボースと同様のグルコース吸収の妨害と組み合わせ、より副作用が少なく、そして特にアカルボース、ミグリトール、ボグリボースなどの徐放製剤を含む。

【0270】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法は、コレセバラムの追加使用を含むこともでき、又は消化管内で回腸ブレーキに作用してグルコース供給を制限し、コレセバラムと同様にして血液の脂質内容物を低下させる組成物の使用を含むことができる

。コレセバラムを含む組み合わせの選択は例示であり、網羅であることを意図しない。回腸ブレーキに対するR Y G B手術の効果の経口模倣薬とコレセバラムによって代表される種類の従来の抗糖尿病薬とを組み合わせるメタボリックシンドロームのための経口治療の実施から逸脱すること無く、追加のコレセバラム模倣薬が本発明の医薬組成物に加えられることは直ちに明らかである。

【0271】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の別の態様においては、第2の活性医薬品は、コレステロール合成阻害剤又はHMG-C o Aリダクターゼ阻害剤としても知られるスタチンの種類から追加される。既知のスタチン経路に対して作用する又はHMG-C o Aリダクターゼ阻害によって作用すると考えられる類似の薬剤の例は、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチン、プラバスタチンを含む。利用可能なスタチン薬の列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。回腸ブレーキに対するR Y G B手術の効果の経口模倣薬とスタチンによって代表される種類の従来の抗高脂血症薬とを組み合わせるメタボリックシンドロームの経口治療の実施から逸脱すること無く、更なるスタチンが本発明の製剤に加えられることは、当業者には直ちに明らかである。所謂スタチンと一緒に用いられる場合には、脂質及びトリグリセリドを低下させるために必要な容量は、スタチンの副作用、特に80mgのシンバスタチンなどのより高い用量に関係することが当分野で公知であるミオパシーの副作用の低減のために、減らされ得る。組み合わせられてブレーキ（商標）とアトルバスタチンなどのスタチンとの経口製剤とする場合、例えば、各錠剤は回腸で回腸ホルモン放出物質を放出するためにコーティングされ、2mgのアトルバスタチン又は十二指腸での標的放出のための従来の放出特性を備えた有効量の関連薬剤でオーバーコートされた1000mgの回腸ホルモン放出物質を含む。このようにすると、アトルバスタチン／日の総量は20mg未満であるが、組み合わせた製品はグルコースを調節し、体重を減少させ、トリグリセリドを調節し、全身性炎症を低下させ、器官及び組織を再生すると考えられる。リポドブレーキ（LipidoBrake）と呼ばれるこの製品は、1日1回又は2回投与され、アトルバスタチン単独よりも増大した安全性の特徴を有しており消費者のアトルバスタチンの使用に適している。低用量での効力の同様の効果、メタボリックシンドロームに関する幅広い治療反応、及びスタチン単独に優る安全性の利点は、実施のために減らされたスタチンのそれぞれについて見られると考えられる。この開示は、これらの目的のために調製される全てのスタチンのブレーキ（商標）との組み合わせを包含する。

【0272】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の別の態様においては、第2の活性医薬品は、A I I阻害剤としても知られるアンジオテンシンI I阻害剤の種類から追加される。既知の高血圧経路に作用すると考えられる類似のA I I阻害剤の例は、バルサルタン、オルメサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンなどを含む。この列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。両者の効果が器官及び組織の再生によってもたらされる、回腸ブレーキに対するR Y G B手術の効果の経口模倣薬とA I I阻害剤によって代表される種類の従来の抗高血圧薬とを組み合わせるメタボリックシンドロームの経口治療の実施から逸脱すること無く、更なるA I I阻害剤が製剤に加えられることは、当業者には直ちに明らかである。

【0273】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の別の態様は、シルデナフィル（バイアグラ）、バルデナフィル（レビトラ）及びタダラフィル（シアリス）5型ホスホジエステラーゼ阻害剤などのP D E 5阻害剤を含む第2の活性医薬品を用いることができる。5型ホスホジエステラーゼ阻害剤はしばしばP D E 5阻害剤と省略され、ペニスの海綿体に血液を供給する血管を裏打ちする平滑筋細胞中のサイクリックGMPに対して、5型ホスホジエステラーゼの分解作用を遮断するのに用いられる薬物である。これらの薬物は勃起不全の治療に用いられる。この列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。回腸ブレーキに対するR Y G B手術の効果の経口模倣薬と勃起不全の治療に用い

られる従来の P D E 5 阻害剤とを組み合わせるメタボリックシンドロームの経口治療の実施から逸脱すること無く、勃起不全の治療において活性な更なる薬剤が本発明の製剤に加えられることは、当業者には直ちに明らかである。

【0274】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法は、メトトレキサート、ロルカセリン、トピラマート、オランザピン（ジプレキサ）、リスペリドン、又はジブラシドンなどの第2の活性医薬品、アルツハイマー病の発病に至る二次的な体重増加及びメタボリックシンドロームの治療において活性な第2の活性医薬品、例えば限定ではないがドネペジル（アリセプト）、中枢作用性の可逆的なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン（ナメンダ）、グルタミン酸の作用に関係する N M D A 受容体アンタゴニスト、又はβアミロイド蛋白質生成の公知の阻害剤なども用いることができる。

10

【0275】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法は、A C E 阻害剤などの第2の活性医薬品も用いることができる。A C E 阻害剤は、カプトプリル、リシノプリル、エナラプリル、キナプリル、ペリンドプリル、トランドラプリル、G P R 1 1 9 アゴニストを含むが、それらによって例示されるこの種類のものに限定されず、また前期臨床試験にある次の候補、アレイバイオフィーマ（Array Biopharma）の 0 9 8 1；アリーナ（Arena）／オーソマクニール（Ortho McNeil）の A P D 5 9 7、メタボレックスの M B X - 2 9 8 2、プロシジオン（Prosidion）の O S I - P S N 8 2 1 など、H I V 関連疾患を治療するのに用いられる活性組成物の1つ以上、B型、C型肝炎、若しくは他の種類の慢性肝炎を治療するのに用いられる活性組成物の1つ以上、最も好ましくはソホスブビル又はリバビリンを含むがこれらに限定されない。あるいは、方法又は組成物は、約6.5～約7.5のpHで放出するように製剤された、回腸の位置における腸の細菌叢と入れ替わる細菌の腸内プロバイオティクス混合物の使用も含むことができる。

20

【0276】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の一実施形態においては、第2の活性医薬品は、エキセナチドなどの経口投与及び非経口投与される徐放製剤を含み、インクレチン経路の模倣薬として作用してエキセナチドと同じ又は類似の方法でグルコースを低下させる。既知の G L P - 1 経路に特異的に作用すると考えられる類似の薬剤の例は、リラグルチド、リキシセナチド、及びタスポグルチドを含む。この列举は例示であり、網羅であることを意図しない。回腸ブレイキに対する R Y G B 手術の効果の経口模倣薬とインクレチン経路模倣薬によって代表される種類の従来の抗糖尿病薬とを組み合わせるメタボリックシンドロームの経口治療の実施から逸脱すること無く、D P P - I V 阻害剤ではない更なる G L P - 1 経路模倣薬がこの列举に加えられることは、T 2 D 治療の当業者には直ちに明らかである。

30

【0277】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の別の実施形態においては、経口活性の回腸ブレイキホルモン放出物質は、経口投与用に製剤されたインスリンと組み合わせられることもでき、これはインスリンなどの経口投与される徐放製剤を含む。ポリマー又はインスリンなどの蛋白質からなるマイクロスフェア又はナノスフェアは当業者に既知であって、消化管から血流へ直接的に通過するために適応されることができる。あるいは、インスリン又は治療用ペプチド若しくは蛋白質の化合物は、コレストソーム（cholesterolosome、米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 2 5 2 6 4 号明細書参照）、生体受食性ポリマー、及び／若しくはマイクロスフェア／ナノスフェア、又はそれらの送達ビヒクルの複合物に組み込まれることができる。例えば米国特許第 4, 9 0 6, 4 7 4 号、第 4, 9 2 5, 6 7 3 号、及び第 3, 6 2 5, 2 1 4 号、並びにジェイン（Jain, TIPS 19:155-157, 1998）を参照されたい。それらの内容は、参照によってここに援用される。インスリンのそれらの経口製剤の例は、エミスフィア、バイオコン、及びオラメッド（Oramed）による H D V - 1 インスリン及び経口インスリン製剤を含む。この列举は例示であり、網羅であることを意図しない。回腸ブレイキに対する R Y G B 手術の効果の経口模倣薬と経口の

40

50

インスリン経路模倣薬によって代表される種類の従来の抗糖尿病薬を組み合わせるメタボリックシンドロームの経口治療の実施から逸脱すること無く、経口投与によるインスリンの更なる製剤がこの列挙に追加されうることが、糖尿病治療の当業者には直ちに明らかである。

【0278】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物が、T2D、肝臓脂肪症、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症、脂肪肝疾患、及び慢性炎症を含むがこれらに限定されないメタボリックシンドローム症状の治療のために選択されることができる。

【0279】

10

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、抗糖尿病薬と糖、脂質、及びアミノ酸との医薬合剤であるブレイキ（商標）は、メタボリックシンドロームの構成要素の何れか又は全てを有する患者において回腸ブレイキを活性化し、それによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、肥満での体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0280】

20

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、脂質降下薬と糖、脂質、及びアミノ酸との医薬合剤であるブレイキは、メタボリックシンドロームの構成要素の何れか又は全てを有する患者において回腸ブレイキを活性化し、それによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、中心性肥満での体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0281】

30

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、抗肥満薬と開示された糖及び／又は脂質の医薬合剤であるブレイキは、メタボリックシンドロームの構成要素の何れか又は全てを有する患者において回腸ブレイキを活性化し、それによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0282】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、メトトレキサートなどの抗炎症薬と糖及び／又は脂質の医薬合剤であるブレイキは、メタボリックシンドロームの構成要素の何れか又は全てを有する患者において回腸ブレイキを活性化して有益な免疫調節作用をもたらす、それによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、肥満での体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0283】

40

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、抗高血圧薬と糖及び／又は脂質の医薬合剤であるブレイキは、メタボリックシンドロームの構成要素の何れか又は全てを有する患者において回腸ブレイキを活性化し、それによって血圧を低下させ、インスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、肥満での体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0284】

50

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の更なる実施形態においては、抗アテローム性動脈硬化薬と糖及び／又は脂質の医薬合剤であるブレイキは、メタボリックシンドロームの構成要素の何れか又は全てを有する患者において回腸ブレイキを活性化し、それによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂

質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0285】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、勃起不全のメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレイキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0286】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、慢性閉塞性肺疾患、つまりCOPDのメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレイキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

10

【0287】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、関節リウマチ、すなわちRAのメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレイキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、肥満での体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。RAの治療については、オーバーコート製剤用の好ましい薬剤はメトトレキサートである。

20

【0288】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、アルツハイマー病、好ましくはT2Dに関連するアルツハイマー病の変異型のメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレイキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、肥満での体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。アルツハイマー病の治療については、オーバーコート製剤用の好ましい薬剤はメマンチン又はドネペジルである。

30

【0289】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、多発性硬化症のメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレイキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0290】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、クローン病のメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレイキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

40

【0291】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）のメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレイキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。NAFLDの治療については、回腸ブレイキホルモン放出物質のオーバーコートの好ましい薬剤は、約500～1000mgの1日用量の形態で入手可能なよ

50

うなベルベリンである。

【0292】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの治療方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、肝炎のメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレーキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0293】

本発明の組成物又はメタボリックシンドロームの併用治療の方法の更なる実施形態においては、個別化治療及び医薬組成物は、H I V疾患のメタボリックシンドローム症状の治療のために選択され、回腸ブレーキに作用することによってインスリン抵抗性を低減し、血中グルコースを低下させ、体重を減少させ、全身性炎症を低下させ、脂肪肝疾患を低下させ、トリグリセリド及び他の脂質を低下させ、器官及び組織を再生する。

【0294】

本発明は、T 2 Dに関連する状態を含むがそれらに限定されないメタボリックシンドロームの経口投与による併用治療のためのプロセスも提供し、このプロセスは、患者についてのF S指標及びS D比の算出によって上記の病態及び／又は病状を診断することと、S m a r t P i l l装置を用いての回腸p H値の試験と、酸素、グルコース、アセト酢酸、 β -ヒドロキシ酪酸、並びに当分野で公知の他の適当な遊離脂肪酸及びケトン体を含む呼気の生体指標の試験と、イソプロスタン及びプロスタグランジンの他の代謝産物、又は酸化ストレスの指標と考えられる任意の他の被分析物である亜酸化窒素、メチル亜酸化窒素代謝産物、サイトカイン、蛋白質、G L P-1、G L P-2、P Y Y、プロインスリン、インスリン、インクレチン、ペプチド、アディポネクチン、C反応性蛋白質、h s C R P、エンドトキシン、プロカルシトニン、トロポニン、 α フェトプロテイン、電解質、及び炎症経路の他の指標又は心血管障害の他の指標の試験を含む。プロセスは、特にそれら及び他の生体指標の試験と、回腸ブレーキに作用する医薬組成物を選択するためにその結果を用いることとを組み入れ、メタボリックシンドローム症状についての他の現在利用可能な経路に特異的な生体指標を組み入れる。経口併用治療用の薬剤のこの列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。生体指標の試験及びメタボリックシンドローム患者のための個別化治療を選択するためのそれらの結果の使用の実施から逸脱すること無く、更なる生体指標及び薬剤の組み合わせがこの列挙に追加され得ることは、糖尿病治療の当業者には直ちに明らかである。

【0295】

例えば、活性薬剤と回腸ブレーキホルモンを放出する薬剤として作用する開示された製剤とを含む、メタボリックシンドローム症状の併用治療の本発明のそのような実施においては、治療されるべき状態は、T 2 D、T 1 D、関節リウマチ、アルツハイマー病、クローン病、多発性硬化症、過敏性腸症候群（I B S）、C O P D、乾癬、H I V又はA I D S、非アルコール性脂肪性肝疾患、C型肝炎、鬱血性心不全、心筋梗塞、脳卒中、狭心症、アテローム性動脈硬化、慢性炎症、高血圧、高脂血症、及び勃起不全である。

【0296】

本明細書に開示される本発明の実施によれば、メタボリックシンドロームの治療に用いられる本発明の医薬組成物の一部の実施形態では、回腸ブレーキホルモン放出物質は、ビタミンA、D、E、若しくはB 1 2の必要量、約8 1～約3 2 5 m gの範囲のアスピリンの1日に必要な量、魚油由来の ω -3の必要量、又はダークチョコレート、ミルクチョコレート、若しくはホワイトチョコレートのいずれかのようなマイクロカプセル化された食用チョコレートの必要量でオーバーコートされる。別の実施形態においては、本発明の医薬組成物は本明細書に開示される物質を含み、製剤の残部は食品成分の糖、脂質、及びアミノ酸の混合物を含み、p Hカプセル化されたグルコースと同様に作用し、p H約6 . 8～約7 . 5で放出し、メタボリックシンドローム及び関連する状態において食欲を低下させ、味覚を選択的に変更し、それによって食物及び栄養素に対する食嗜好を変化させ、免

疫系を制御し、全身性炎症を低下させ、細菌の正常な構成を回復し、器官及び組織を再生する。活性組成物の例は、即時又は早期放出性のDPP-IV阻害剤、TZD化合物、ACE阻害剤、AII阻害剤、インクレチン経路模倣薬、PDE5阻害剤、pHカプセル化されたプロバイオティクス生物、スタチン、抗生物質、及びGLP-1模倣薬でオーバーコートされたグルコースについての種々のpH放出のpHカプセル化された微粒子の組み合わせを含む。組み合わせ及びpH放出性のカプセル化された化合物のこの列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。生体指標の試験及びメタボリックシンドローム患者のための個別化治療を選択するためのそれらの結果の使用の実施から逸脱すること無く、更なるpHカプセル化された化合物及び更なる種類の供給側の有益な物質がこの列挙に加えられ得ることは、メタボリックシンドローム治療の当業者には直ちに明らかである。

10

【0297】

別の態様においては、本発明は、T2Dの治療のためのグルコース供給側の方法及びT2Dを超えるメタボリックシンドロームの構成要素の状態の治療のためのFS指標算出方法を提供する。グルコース供給側の方法は、生体指標試験の結果に従って、何れかの組み合わせ及びそれぞれが何れかの用量である上記医薬組成物の何れかを、必要としているヒト又は非ヒト哺乳動物に投与することを含む。組み合わせのこの列挙は例示であり、網羅であることを意図しない。生体指標の試験及びメタボリックシンドローム患者のための個別化治療を選択するためのそれらの結果の使用の実施から逸脱すること無く、更なる組み合わせ及び薬剤がこの列挙に追加され得ることは、メタボリックシンドローム治療の当業者には直ちに明らかである。

20

【0298】

T2Dの治療方法の一実施形態では、グルコース供給側アルゴリズムのシステム及び本発明の方法を用いて、治療方法は、グルコース供給側の選択された医薬組成物に対する反応のゲノム指標に関して各患者を試験すること、次にゲノム試験及び／又はエピジェネティック試験及び／又はメタボロミクス試験の結果を用いて、グルコース供給側のゲノム指標及び上記医薬組成物の患者自身の代謝のゲノム指標を単独で又はグルコース供給側の試験指標の結果と組み合わせ用いて、上記化合物の用量を個別化することを含む。

【0299】

本発明による、参照によって援用されるグルコース供給側及びFS指標アルゴリズムを用いてのヒト患者の糖尿病及び糖尿病に関連する状態の治療の方法の別の実施形態においては、この方法の実施は、治療の医療記録及び検査結果の点検によって患者を明らかにすることを含む。グルコースSD値及びFS指標値は、期間に亘る一連の実験及び臨床データから算出される。これらの患者集団では、通常のFS指標値は約20～50である。200を上回るメタボリックシンドロームの2つ以上の症状を有する患者は異常であり、本発明で治療される。

30

【0300】

別の態様では、上記のグルコース供給側の方法及び関連するFS指標計算プロセスは、プロセッサに連結された入力／出力(I/O)装置、プロセッサに連結された通信システム、並びにプロセッサに連結された医療用コンピュータプログラム及びシステムを使用する。この医療用システムは、ユーザの医学的データを処理して、処理された医学的情報を生成するように構成され、医学的データは解剖学的データ、糖尿病に関連する生体指標、試験サンプルデータ、生物学的パラメータ、使用者の健康情報の1つ以上を含み、プロセッサは通信システムと医療システムとの間の作動を動的に制御するように構成される。

40

【0301】

通信システムの作動には、モバイル装置、ワイヤレス通信装置、携帯電話、インターネットプロトコル(IP)電話、Wi-Fi電話、サーバ、携帯情報端末(PDA)、及びポータブルコンピュータ(PC)の1つ以上を含み得る。さらに、生物学的パラメータは、体重、身長、年齢、体温、BMI、医学的分析結果、体液分析、血液分析結果、呼吸試験結果、ユーザの身体の電気活動、心機能、心拍数、及び血圧の1つ以上を含むユーザの現在及び過去の生物学的情報の1つ以上を含み得る。プロセスにおいて用いられる健康

50

情報は、ユーザの現在及び過去の健康情報の1つ以上を含み得る。健康情報は、食事データ、摂取される食品の種類、摂取される食品の量、服用される薬、摂食時間、身体活動・運動療法、労働時間表、活動時間表、及び睡眠時間表の1つ以上を含む。

【0302】

さらに、通信システムは、医学的データ及び処理された医学的情報の1つ以上を、ユーザ、自宅、職場、及び医療施設の1つ以上にある遠隔装置に伝達するように構成されることができる。上記の遠隔装置は、プロセッサを用いた装置、モバイル装置、無線装置、サーバ、携帯情報端末(PDA)、携帯電話、ウェアラブル装置、及びポータブルコンピュータ(PC)の1つ以上を含む。さらに、処理された医学的情報は、観察、調査研究、リアルタイム監視、周期監視、相関、診断、治療、データベース検索、通信、コマンド、及び制御の1つ以上に用いられることができる。

10

【0303】

通信プロセスは、処理された医学的情報に対応してアラート情報を伝達するように構成されることができる。アラート情報は、ユーザに対して伝達されるメッセージ、視覚的アラート、音声アラート、及び振動アラートの1つ以上を含む。アラート情報は、音声データ、テキスト、画像データ、及びマルチメディア情報の1つ以上を含む。さらに、通信プロセスは、医学的データを処理するように構成されることができ、これは医学的データ及び処理された医学的情報の1つ以上とユーザのカテゴリデータとを関連づけることを含み、カテゴリデータはユーザの年齢カテゴリのデータ、ユーザの体型データ、及びユーザのパラメトリックデータの1つ以上を含む。プロセッサは、医学的データ及び処理された医学的情報の1つ以上を第1の形式から第2の形式に変換するように構成されることができる。

20

【0304】

上記のプロセスの実行に有用な本発明のシステムは、プロセッサに連結されたメモリ装置を含むことができ、メモリ装置は医学的データ及び処理された医学的情報の1つ以上を保存するように構成される。このシステムは、プロセッサに連結された測位装置を含むことができ、測位装置はユーザの位置を自動測定して位置情報を出力する。測位装置はグローバル・ポジショニング・システム(GPS)受信機であって、位置は緯度、経度、高度、地上基準点に対する地理的位置の1つ以上を含む。r/o装置は、有線ネットワーク及び無線ネットワークを含むネットワークを介した通信を提供するように構成されることができる。システムは、ユーザの身体からのサンプルを受け取るように構成されたポート及びサンプルを収容する土台の1つ以上を含み得る。さらにシステムは、濃度に依存した被分析物検出用のキセロゲル系の基材に連結された分析装置も含むことができる。この分析装置はキセロゲルを用いたセンサを含み、このセンサはサンプルを分析して処理された医学的情報を生成するプロセッサに連結され、サンプルの分析は、サンプルのパラメータを医学的データと関連づけることを含む。

30

【0305】

本発明のプロセス及びシステムに用いられるサンプルは、生物学的サンプルとすることができ、患者の呼気、唾液、又は任意の液体若しくは組織を含むことができ、処理された医学的情報はサンプルの化学分析の1つ以上を含む。

40

【0306】

本発明の装置は、上記のような本発明のシステムの構成要素を含み、少なくとも1つの他の装置に連結するための少なくとも1つの予備ポートを含み得る。装置は、プロセッサに連結された薬剤送達システムを含むことができ、送達システムは少なくとも1つの組成物を含む少なくとも1つのリザーバを含む。この送達システムは、ユーザを治療する際に使用する少なくとも1つの組成物を投与するように構成され、組成物はプロセッサ及び処理された医学的情報の制御下において投与される。送達システムは、組成物又は薬剤を自動投与するように構成され得る。さらに、送達システムは、ユーザのマニュアル制御によって組成物を投与するように構成されることができる。

【0307】

50

本発明のプロセス、システム、及び装置に用いられる処理された医学的情報は、複数の用量の中から薬剤を選択するための数式を含むことができ、メタボリックシンドロームの1つ以上の症状を有する患者の治療用に個別化される場合には、複数の用量の少なくとも1つで組成物が投与される。処理された医学的情報は少なくとも1つの組成物の情報を含み、少なくとも1つの組成物の情報は、組成物の識別情報、放出量、及び放出時間の1つ以上を含む。プロセッサは、制御信号を生成及び受信するように構成されることができる。

【0308】

本発明の一部の実施形態においては、サンプル中の監視される被分析物濃度に関連して1つ以上のメタボリックシンドローム治療の特性を個別化することは、最新の被分析物の薬物動態学的な変化率情報を取得すること、監視される被分析物濃度に関連する受け取られた被分析物データに基づいて修正された被分析物の変化率情報を計算すること、それに基づいて行われた薬物動態学的な計算から医薬組成物の1つ以上の修正を引き起こすことを含む。

10

【0309】

本発明の装置の一部の実施形態においては、プロセッサは、自動及びユーザからの入力への応答の1つ以上によって、制御信号を生成する。制御信号は、ユーザに連結された装置、ユーザに埋め込まれた装置、及びプロセッサに連結された装置の1つ以上を制御するように構成される。そのような制御シグナルは、少なくとも1つの医薬組成物又はそれらの組み合わせの投与を制御し得る。

20

【0310】

本発明の更なる実施形態においては、本発明は、被分析物の濃度を測定するセンサ装置、インターフェース装置、インターフェース装置に連結された1つ以上のプロセッサによる計算、データ及び指示を保存するためのメモリを備える、メタボリックシンドロームの構成要素管理のためのシステムを提供する。指示は、1つ以上のプロセッサによって実行される場合に、その1つ以上のプロセッサが、実質的にリアルタイムで所定の期間に渡って監視された被分析物濃度に関連したデータを受け取り、監視された被分析物濃度に関連した1つ以上の治療特性を取得し、監視された被分析物濃度に関連したデータに基づいて取得された1つ以上の治療特性に対する1つ以上の修正を生成するようにさせる。

【0311】

本発明の更なる実施形態においては、本発明は、メタボリックシンドローム治療の好ましい実施形態を提供し、これは、患者の被分析物に係るレベルを実質的にリアルタイムで監視するように構成された被分析物監視システム、被分析物監視システムから実質的にリアルタイムで患者の監視される被分析物レベルに関連するデータを無線で取得するための作動が可能な薬送達装置、及び被分析物監視システム又は薬送達装置の1つ以上に動作可能に連結されたデータ処理装置を含む。データ処理装置は、監視される被分析物に係るレベルに関連して1つ以上の治療プロファイルを取得し、監視された被分析物の測定値に関連する個別化治療プロセスに基づいて、取得された1つ以上の治療プロファイルについて1つ以上の修正を生成するように構成される。

30

【0312】

本発明のシステムの一実施形態においては、心血管障害及び糖尿病による合併症の「最高のリスク」は、グルコース供給量及びインスリン必要量の合成のSDスコアでの通常約1.0未満に相当する。過剰なインスリン(SD0.62~0.79)及び分泌促進薬(SD0.69~0.81)などの薬剤は、最低のスコアを有し、最高のCVリスク特性を与え、最低の潜在的効果を提供する。 α -グルコシダーゼ阻害剤(SD1.25)、TZD(SD1.27~1.35)、及びメトホルミン(SD2.20)、Brake(商標)(SD3.5)などの薬剤、及びRYGB手術(SD4.0)は、1.0超のSDスコアを有し、グルコース供給側のコンピュータ化されたアルゴリズムの最大の潜在的効果を示す。

40

【0313】

50

本発明のシステムの一実施形態においては、グルコース供給側システムの判定基準は、治療法を評価及び確立のための「低リスク」及び「高リスク」を含む少なくとも1つのカテゴリーに分割される。

【0314】

本発明のシステムの一実施形態においては、疾患進行の速度に影響する他の薬剤から構成される心血管リスクのスコアが取り入れられる。そのようなリスクは、それらの薬剤の一部によって量において加速され得る。加速は供給側システムの教示に従い、生体指標によって測定されることができる。

【0315】

本発明のシステムの別の実施形態においては、疾患進行の速度に影響する他の薬剤から構成される心血管リスクのスコアが取り入れられる。そのようなリスクは、それらの薬剤の一部によって量において低減される。低減は、供給側システムの教示に従い、生体指標によって測定されることができる。心血管リスクのスコアはFS指標に基づくことができ、この実施形態では、モデル及びシステムにおいて心血管進行のアルゴリズム及び1つ以上の生体指標を用いて、メタボリックシンドロームにおける心血管障害の進行速度を量的に表す他の医学的事象からなり得る。そのようなリスクは、開示される治療の何れかによって量的に低減又は加速される。加速及び低減は生体指標を用いて測定されることができ、個々の患者に対して用量を調節又は治療を個別化するために用いられることができる。

【実施例】

【0316】

実施例1 T2Dを改善するための膵臓再生のための処方

T2Dの治療のための本発明は、回腸ブレイキホルモン放出物質を含む第1の活性薬物を含む薬学的処方又は剤形であって、上記第1の活性薬物は、好ましくは抗高血糖症薬物であるメトホルミン又はその薬学的に許容可能な塩、あるいはシタグリプチン又は本明細書において定義されているような利用可能なDPP-IV阻害剤のリストからの代替物を含む第2の活性薬物の即時又は遅延放出層でオーバーコートされている、薬学的処方又は剤形に関する。上記回腸ブレイキホルモン放出物質は、好ましくはゲル化又は膨張ポリマーを有しない浸透圧錠剤コアである錠剤コアから、制御放出様式で送達される。

【0317】

上記錠剤コアの組成は、上記回腸ブレイキホルモン放出物質と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含まなければならない。本発明の一実施形態では、上記錠剤コアは、上記回腸ブレイキホルモン放出物質、結合剤及び吸収増強剤を含み、また上記錠剤コアは好ましくは、上記錠剤の周りに膜を形成するためのポリマーコーティングでコーティングされる。本明細書に記載の試験される処方は、以下のコア組成を有している。

10

20

30

【表 1】

コア構成成分	量 (mg)	可能な範囲 (mg)
アルファアルファ葉	3.00	1-10
クロレラ藻	3.00	1-10
クロロフィリン	3.00	1-10
大麦草汁濃縮物	3.00	1-10
D-グルコース (デキストロース)	1429.00	500-3000
コーンスターチNF	80.00	25-160
ステアリン酸NF	19.50	6.5-35
ステアリン酸マグネシウム NF	7.00	2.5-15
二酸化ケイ素FCC	2.50	0.75-5.0

【0318】

全ての内部コア組成は、単一用量研究のために同様に調製された。簡単に言うと、活性剤をコーンスターチ、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム及び二酸化ケイ素と混合し、加圧して錠剤とした。

【0319】

7つの異なるコーティングを調製し、錠剤に塗布した。これらを以下の表に開示する。

【表 2】

処方 1	10% シェラック
処方 2	8% シェラック
処方 3	10% Eudragit S
処方 4	10% ニュートラテリック-カラコン
処方 5	10% 食品用グレーズ
処方 6	8% 食品用グレーズ
処方 7	6% 食品用グレーズ

10

【0320】

R Y G B の模倣物として患者に使用するための B r a k e (商標) の具体的な処方を定義するために 45 人の志願対象において実施されたこの実験では、各患者は、調製された試験処方 (ここでは 1 ~ 7 のコードを付されている) を受け、これに続く 10 時間は、G L P - 1、P Y Y、G L P - 2、H O M A - I R、プロインスリン、C ペプチド、グルコース、レプチン、I G F 1 及び I G F - 2 の血中濃度を監視するために使用した。

20

【0321】

図 3 は、腸から放出された G L P - 1 ホルモンに関する、10 時間にわたる G L P - 1 の平均グループ濃度-時間経過を示す。これらのホルモンは、対象のグループに B r a k e (商標) 錠剤の 7 つの処方それぞれを投与した後に、L 細胞から放出され、一部がメタボリックシンドローム及び/又は T 2 D を有する合計 45 人の対象を採用してこれらのデータを生成した。4 つの処方に関して良好でない G L P - 1 応答 (A U C ~ 100) が記録され、3 つは応答が良好であった (A U C ~ 250)。従って、効果的な製品は、200 超の A U C を生成しなければならない。良好な応答は、60 超の 3.5 時間 G L P - 1 濃度に関連しており、これは、G L P - 1 濃度が通常、監視期間全体にわたって 20 未満である、B r a k e の投与に応答しない患者の値とは対照的であったことは、注目に値することであった。

30

【0322】

この薬理学的研究の目的は、回腸ブレイキに到達して P Y Y 及び G L P - 1 を放出するための最適なコーティングに関してそれぞれ試験されたヒト対象からの G L P - 1 の放出に対する、7 つの異なるコーティング処方の影響を定義することであった。これらのデータから、G L P - 1 及び P Y Y の最も良好なパターンを提供した処方を、B r a k e (商標) の経口使用と R Y G B 手術患者とを比較するための、後続の、患者における臨床使用研究のために選択することとなった。

40

【0323】

ここで言明される較正条件下において、選択された処方理想的には、図 1 の一部として図示されている R Y G B 手術を受けた患者において観察されるものと同一の、G L P - 1 の 0 ~ 10 時間 A U C を生成する。このように、回腸ブレイキホルモン放出処方の目的は、メタボリックシンドロームの解消並びに G I、膵臓及び肝臓の再生を含む、遠位腸メタセンサに対する R Y G B 手術処置の作用を模倣することである。

【0324】

P Y Y 及び G L P - 1 に関する平均グループ A U C 値を図 16 において提供する。これらの試験手順から、処方 # 2 を、試験対象の回腸からの G L P - 1 放出及び P Y Y 放出両方における全体的な成績が最良のものとして、患者におけるメタボリックシンドロームの

50

治療のために選択した。

【0325】

臨床研究での使用のために処方#2を選択した後、本発明者らは供給物を製作し、臨床試験を編成及び管理した。本明細書において提示される全ての臨床データは、この実験から、処方#2を用いて生成されたものである。

【0326】

経口Brake（商標）投与の第1の臨床試験

・研究の設計：患者におけるBrake（商標）の使用を予定、RYGB患者との適及的比較

・Brake（商標）を用いて治療された、肥満及び／又は肝酵素上昇を示す16人の対象

・ベースライン及び6ヶ月観察、現在まで継続的に追跡

・対照患者はFS指数を順次測定され、Brake（商標）と組み合わせるために好適な医薬組成物を摂取している

【0327】

方法：別個のプロトコルにおいて、RYGB及びBrake（商標）治療を受けた対象を識別し、6ヶ月の期間にわたって追跡して、過剰体重（EBW）、収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、低密度リポ蛋白質（LDL）、高密度リポ蛋白質（HDL）、トリグリセリド（TG）、インスリン、絶食時血漿グルコース（FPG）、インスリン抵抗性（HOMA-IR）、ヘモグロビンA_{1c}（HBA1c）、肝機能（AST、ALT）及び腎機能（SCr）における変化を識別した。代謝回復、投薬中止及び安全性を評価する比較分析には、 ≥ 1 の代謝バイオマーカーのベースライン評価及び6ヶ月の追跡サンプリングデータを有する対象を含めた。

【0328】

RYGB及びBrake（商標）に関する、6ヶ月比較転帰

・含まれるもの： ≥ 1 のバイオマーカーのベースライン評価並びに事前及び事後サンプリング

(a) 過剰体重 (> 0 ポンド)

(b) 収縮期血圧 (> 130 mmHg)

(c) 拡張期血圧 (> 80 mmHg)

(d) LDL コレステロール (> 100 mg/dl)

(e) HDL コレステロール (< 50 mg/dl)

(f) トリグリセリド (> 150 mg/dl)

(g) インスリン (> 10 μ U/ml)

(h) 絶食時血漿グルコース (> 100 mg/dl)

(i) ヘモグロビンA_{1c} ($> 6.5\%$)

(j) HOMA-IR (> 2)

(k) AST/ALT (> 25 U/I)

(l) 臨床転帰

(1) 体重及び他の代謝バイオマーカーの改善

(2) 代謝標的に対する%回復

(3) 薬物療法要件

・統計的分析：データは平均 $\pm$ SDとして表される。ベースラインからの変化を計算し、統計的分析を、対応t検定によって実施した。

【0329】

結果：予想どおり、RYGBを受けた患者は、全ての代謝パラメータにおいて相当な回復を呈した：EBW (38%)、SBP (100%)、DBP (100%)、LDL (94%)、HDL (69%)、TG (96%)、インスリン (77%)、FPG (100%)、HOMA-IR (83%)、HBA1c (100%)、並びに肝酵素AST (100%) 及びALT (100%)。特に、これらの効果は、抗高血圧、抗高脂血症及び抗糖尿病

薬剤の使用の削減と共に発生する。一方、B r a k e（商標）で治療された患者は、大幅な体重減少を経験しなかった。従って、B r a k e（商標）で治療された対象が、R Y G Bの効果と略同一の、F S 指数パラメータに対する影響：E B W（40%）、S B P（59%）、D B P（100%）、L D L（72%）、H D L（140%）、T G（92%）、インスリン（68%）、F P G（64%）、H O M A－I R（46%）、A S T（73%）及びA L T（68%）を実証したことは、予想外であった。これらのデータは図17に見られる。

【0330】

B r a k e（商標）で治療された対象において、併用薬物療法は中止されなかったが、数名をT2Dのための薬物療法に供した。血清クレアチニンの変化は、R Y G B又はB r a k e（商標）で治療された対象のいずれにおいても検出されなかった。

10

【0331】

結論：

（1）R Y G Bは、本研究の180日の監視期間にわたり、過剰体重の統計的に有意な減少、及び評価された全ての代謝バイオマーカーに対する強い回復効果を誘発した。F S 指数パラメータ全ての正常化は、これらの患者の膵臓、肝臓及び消化管の再生という驚くべき結論をもたらす。

（2）処方2の7個の丸薬という1日用量中のB r a k e（商標）は、本研究の180日の監視期間にわたり、過剰体重、血圧、高トリグリセリド血症、絶食時血漿グルコース、及び肝酵素の統計的に有意な減少を誘発した。

20

（3）R Y G Bと比較して、B r a k e（商標）の、7個の丸薬という1日用量、約10mgのデキストロース処方は、血圧、脂質及び肝酵素に対して、R Y G B手術によるものと同様の驚くべき代謝的效果を誘発した。というのは、体重はR Y G B手術によるものと同程度までは減少しなかったためである。過剰体重（41%）、インスリン抵抗性（45%）及び血糖（64%）に対する比較効果は、R Y G Bよりも低いパーセンテージであった。R Y G Bにおいてのみ、薬物療法を中断した。R Y G BもB r a k e（商標）も、血清クレアチニンを増加させなかった。

R Y G Bほど強くはないものの、B r a k e（商標）は、統計的に有意な体重減少、並びに血圧、脂質、グルコース及びインスリン抵抗性の改善を誘発する。N A F L Dの指標である肝酵素は、両方のグループにおいて大幅に改善される。これらの相対的变化は、R Y G BのS D比を4.0として、及びB r a k e（商標）のS D比を3.5として確立する。

30

【0332】

全体として、R Y G Bほどには体重減少に強く関連しないものの、B r a k e（商標）は、高血圧症、高脂血症、高血糖、肝炎及びインスリン抵抗性の統計的に有意な改善を引き起こすことが明らかである。メタボリックシンドロームのある構成要素がC V リスクの上昇を確立するこれらの場合それぞれにおいて、B r a k e（商標）はR Y G B手術と同様に効果的であったが、これは、これらの転帰が、メタボリックシンドロームによるC V リスクの上昇を有する患者に対して有益となるために、体重減少に依存しなかったことを意味する。この分野におけるこれまでの研究者は一般に、このような強力なエビデンスに直面してさえ、C V リスクが肥満を直接の原因とするものではないことを認識しようとしなかった。

40

【0333】

G L P－1等の回腸ブレーキホルモン由来バイオマーカーに関する研究により、肥満、T2D及び当然のことながらR Y G Bの効果に関連する、回腸ブレーキの差異を実証できる。要約すると、体重増加は、回腸ブレーキが休眠状態となるに従って進行し、また、患者がより強い中枢性肥満症を発現し、メタボリックシンドロームを患う患者におけるT2D、N A F L D、高血圧症及びA S C V Dへとシンドロームが進行するに従って、反応性が低下する。この漸進的な回腸ブレーキコントロールの喪失に対する膵臓の応答は、インスリン産出の低下であり、最終的には、食物から来るグルコース供給に着いて行けなくな

50

る（Monteによる米国特許出願2011/0097807号（米国特許8367418号））。回腸ブレーキの正確な解剖学的位置においてRYGB及び本発明者らのBrake（商標）製品が覚醒及び回復させるのはこのプロセスであり、これは、器官及び組織の再生の初期イベントである。

【0334】

本発明者らは、様々な条件におけるGLP-1応答を図1にまとめた。図1では、本発明者らは、インスリン分泌能力が食事グルコース負荷の要求に着いて行けないために体重が増加し、T2Dを発現している患者において、回腸ブレーキ応答の累積的欠如が存在することを示している。更に、DPP-IV阻害剤の使用は、GLP-1濃度を有意な程度まで上昇させず、これは、回腸ブレーキの反応性が低下しており、肥満患者においては膵臓機能を維持するために十分なGLP-1産出を提供できないことを更に示している。これらの患者のうちの1人におけるRYGB手術は、回腸ブレーキのGLP-1産出を、この領域及びこの領域の高応答性L細胞を、食物摂取からの炭水化物及び脂質で特異的に刺激することによって、明らかに回復させる。

【0335】

Smart Pillを用いて本発明者らがここで実施したいいくつかの作業まで、肥満及び肥満T2D患者の回腸ブレーキ産出が低い理由は、（RYGBによって示されるように）刺激に対する正常な応答が可能であるものの応答しないことを選択できる状態によって引き起こされるものとして説明されなかった。

【0336】

本発明者らはSmart Pill（Smart Pill Corporation（米国））を用いて、正常な対象、肥満対象及びT2Dを有する肥満患者における回腸ブレーキ部位の部分的差異を分析したが、これらの異なる集団の回腸におけるpH値の差異は大きく、予想外のものであった。基本的には図2に示すように、回腸セグメントは、肥満のケースにおいて正常なものより酸性であり、これらの患者がT2Dを発現するに従って漸進的に酸性化した。

【0337】

異なる患者集団において見られるこれらの腸セグメントのpHの変化は、開始材料として便試料を使用した本作業によって示されるように、糖尿病及び肥満患者の間でのプロバイオティック細菌集団の変化と一致している（19、20）。

【0338】

これらの研究において、Brake（商標）製品の開発中の重要な改良につながる、新規かつ重要な発見があった。具体的には、本発明者らは、処方含有物の放出のための標的pHを、T2D患者の休眠した回腸の値である約7.2～7.5に最適化しなければならないことを学習した。本発明者らが、肥満していないヒトにおける正常なpH値である7.7～8.0を標的とした場合、製品は、これらの患者の回腸において放出を行わず、従って本発明者らがまさに治療しようとしている患者集団に対して効果を有さず、放出は全く発生する見込みがなかった。第2に、本発明者らは、T2D患者の回腸の主要な欠陥が、L細胞自体の萎縮ではなく、問題はシグナリングの欠如であることを学習した。シグナルの不在には、3つの新規の原因がある。第1には、精製糖の食事摂取は、十二指腸からのグルコースの巨大なボーラスをもたらすが、これは驚くべきことに全て十二指腸によって吸収され、その結果、この糖負荷は回腸に一切到達せず、満腹感、並びに／又は膵臓、肝臓及び消化管の修復及び再生といった、回腸ブレーキの活性化に対する他の有益な応答のいずれをトリガしない。高度に精製された即時利用可能な糖を含む食事による、このインスリン産出の過剰刺激は、進行するメタボリックシンドロームにおける膵臓疲労及び膵臓β細胞インスリン産生の最終的な減衰の主な理由である。β細胞量を再生させるための回腸ブレーキシグナルの不在は、迅速に吸収される、糖の高い十二指腸負荷の結果である。中枢性肥満症及び最終的なT2Dへの、この精製糖の迅速な経路は、T2Dへのグルコース供給経路と呼ばれる場合もあり、これはここでは回腸ブレーキによって対立せずに進行しているように思われる。回腸ブレーキにシグナリングするために回腸に到達するグ

ルコースが存在しない場合、回腸ブレーキは静止しており、その結果、迅速な体重増加及び膵臓疲労が生じる。

【0339】

第2に、シグナリング自体に関して、腸内フローラは明らかに変化し、場合によっては、回腸ブレーキを鎮静化させるようシグナリングするにあたってそれ自体が活性となる。これは当然のことながら、それ自体が利益となる。というのは、鎮静化した回腸ブレーキは、利用可能なカロリーの過剰摂取が継続されていることを意味し、これはより多くの下流の栄養を受け取るためのフローラの増加の確率を高め、フローラの成長を更に加速するためである。細菌が増加すると、回腸pHが低下し、及びこれにより、回腸ブレーキを鎮静化するためのシグナルが増加する。その結果はより多くの空腹シグナル、糖及び脂肪のより多くの摂取、並びにその結果としての高インスリン産出（これは当然のことながらインスリン抵抗性と呼ばれる）による中枢性肥満症である。従って本発明者らはまず、回腸ブレーキとよばれるセンサが、細菌フローラと、迅速な吸収及び高いインスリン放出に全てが最適化されている、精製糖及び脂肪が多い「西洋食」と呼ばれてきたタイプの食事とによるメタボリックシンドローム及びT2Dの病因に対して、どのように必須であるかを学習した。

10

【0340】

この迅速な栄養駆動サイクルでは、高血糖及び高脂血症は略不可避であり、回復可能な唯一の態様は、L細胞刺激による覚醒の主要な手段としてのRYGBと、本発明者らによる発見である、本明細書においてBrake（商標）と呼ばれる経口模倣物とを有する、回腸ブレーキである。

20

【0341】

これらの発見は全て、Brake（商標）治療によっても明らかであり、本発明者らは、Brake（商標）治療を中止した患者のうちの1人について、T2DがBrake（商標）の停止後長期間にわたって回復せず、再び体重が増加し始めてからしか回復しなかったことを観察した。従って、Brake（商標）は、インスリン分泌能力の改善も生み出しており、これが、Brake（商標）がRYGBと同様に、過去に喪失した膵臓機能を回復できる（これは予期せぬ結果である）理由であると結論付けることができる。これは新規の発見であり、特にこれらのBrake（商標）によって治療された患者がRYGB患者よりも体重の減少が大幅に少なく、このT2Dの分野の大半の研究者が、体重減少がT2Dの改善の機序であると仮定しているため、全く予期されていなかったことである。膵臓再生又は修復は、回腸ブレーキのL細胞の正確な刺激の、重要な、かつ過去には発見されていなかった属性であることが本発明により明らかである。

30

【0342】

本出願において請求される処方を用いて本発明者らが実施した研究において、HBA1cが上昇した糖尿病患者は、6ヶ月超にわたって治療した場合、正常なHBA1c値へと略完全に回復した。最も重要なことには、患者はBrake（商標）処方による治療を停止してよいが、T2Dは、相当な体重の再増加、及びT2Dを第一に引き起こすメタボリックシンドロームの再発の後まで、再発しなかった。長期的かつ永続的な効果の実証は、膵臓β細胞再生、又は少なくとも機能性β細胞の量の増大の更なるエビデンスであり、本発明者らはこの新規の経路を、RYGBの経口模倣物の有益な属性として請求する。

40

【0343】

同様のプロファイルのホルモンが遠位腸のL細胞から放出され、これは、この放出がRYGBによって引き起こされるか、又は本明細書においてBrake（商標）として開示される回腸ブレーキ放出物質によって引き起こされるかに関係ない。

【0344】

図3は、何人かがメタボリックシンドローム及び／又はT2Dを有する合計45人の対象に投与した場合に、Brake（商標）錠剤の7つの処方から放出される、GLP-1及びPYYホルモンのパターンの例を示す。この薬理学的研究の目的は、回腸ブレーキに到達してGLP-1を放出するための最適なコーティングに関してそれぞれ試験されたヒ

50

ト対象からのG L P-1の放出に対する、7つの異なるコーティング処方の影響を定義することであった。ここで言明される較正条件下において、選択された処方は、R Y G B手術を受けた患者において観察されるものと同一の、G L P-1の0~10時間A U Cを有する。このように、回腸ブレイキホルモン放出処方の目的は、メタボリックシンドロームの解消並びにG I、膵臓及び肝臓の再生を含む、遠位腸メタセンサに対するR Y G B手術処置の作用を模倣することである。

【0345】

これらの試験手順から、処方#2を、患者におけるメタボリックシンドロームの治療のために選択し、また本明細書に提示される全ての臨床データは、この実験からの処方#2を用いて生成した。

10

【0346】

実施例2 Met a B r a k e (商標)による膵臓β細胞再生

メトホルミンは、世界的にT2Dの治療の主軸であり、また全てのビグアニドは、高血糖の用量関連低下を示す。T2D患者にメトホルミンを用いたいくつかの研究は、心血管リスクプロファイルの低下を示している。これはグルコースの低下によって達成され得るか、又は緩やかな体重減少の結果であり得るか、又はこれら両方であり得る。メトホルミン単独で、T2Dを有する患者の膵臓又は肝臓を再生させることは知られておらず、またメトホルミン単独では心血管系又は血管内皮に直接影響を与えない。本発明者らが、メトホルミンで治療した対照患者を検査した際、本発明者らは、1日用量2.0gにおいてさえ、再生を示すパラメータのいずれにおいても有意な変化が存在しないことを確認した。具体的には、F S指数はメトホルミン単独で上昇し、全てのパラメータにおいて対照患者のT2Dのコントロールが緩やかに喪失する。メトホルミンによるF S指数の上昇及びT2Dコントロールの喪失については図4、5、18及び19を参照されたい。これらは全て、メトホルミンが単独では膵臓又は肝臓の再生特性を有しないことを示唆している。

20

【0347】

一方、R Y G B手術は、膵臓再生に対する主要な効果、コレステロールの緩やかな低下、並びに器官及び組織の再生の目覚ましいエビデンスを有し、十分な量の新規のβ細胞形成を提供することによって、R Y G B患者が手術処置の数日以内にインスリン療法から回復できる。R Y G B手術のより優れた効果の一態様は、糖及び脂肪の食料供給側経路にわたる、即ちT2D及び高脂血症に対する、その影響である。経口活性R Y G B模倣物とメトホルミンとの併用アプローチに好都合なエビデンスが、本出願の図4、6、17及び19において提供される。続いて本発明者らは、即時放出形態の500mgのメトホルミンでオーバーコートされた制御放出型B r a k e (商標)の組み合わせ製品の相乗効果を実証する、本発明者ら独自の発見を開示する。2.0gの投薬量を使用することによるメトホルミンの副作用のリスクに患者を晒す必要が明らかになる。従って、500mgのメトホルミンと10~20gのB r a k eとの相乗効果は、メトホルミンの副作用のリスクなしに、膵臓β細胞の再生を生成する。

30

【0348】

メトホルミンは、B r a k e (商標)と組み合わせて使用するための最適な薬剤の一例である。肝臓糖新生を低下させるメトホルミンは、回腸ブレイキの栄養経路のグルコース供給側に作用する。メトホルミンは理想的には、単独で投与される場合のメトホルミン未満の投薬量で、B r a k e (商標)と組み合わせて投与される。この組み合わせ製品において、B r a k e (商標)は、R Y G B手術と同一の方法で遠位に作用する。「吸収不良の緊急事態」という同一の感覚、L細胞の同一の活性化が存在し、L細胞の産出は、糖及び脂肪に対する空腹を迅速に消滅させる。この場合、メトホルミンによる追加の便益は、L細胞経路の多少の更なる活性化、及び肝臓が合成するグルコースの量の低減である。その他の点では、上記応答モデルの座標は、R Y G B手術又はB r a k e (商標)単独の場合と同一である。

40

【0349】

例えば、1日用量のメトホルミンを、腸溶性コーティング錠剤形態の、1日用量の回腸

50

ブレイキホルモン放出物質に割り当てる場合、1.0 g錠剤を、各精製糖1.0に対してメトホルミンおよそ0.025~0.10、任意で各精製糖1.0に対して0.05のメトホルミンの重量比の即時放出型メトホルミンでオーバーコートし；並びに／又は上記医薬組成物の腸溶性コーティングコアはまた、およそ60~80%のデキストロース及び0~40%の植物由来脂質を含んでよい。

【0350】

膵臓β細胞の再生のための本開示の治療及び方法の使用は、ここで提示されている発見に基づくものである。

【0351】

R Y G B又はその構内模倣物B r a k e（商標）の、T 2 Dに対する再生効果の例として、図4に示す図を考察する。この図は、β細胞量の漸進的T 2 D関連喪失中の、公知の抗糖尿病剤の影響を示す。対照的に、この図は、同一のバイオマーカーに対するR Y G B手術及びB r a k e（商標）の影響を示す。図4は、T 2 Dの患者のH B A 1 c及びβ細胞量に対する、異なる介入点の影響を示す。この図はまた、メトホルミン及び／又はスルホニルウレア（この例ではグリベンクラミド）の効果のゆっくりとした喪失が存在する、従来の方法で治療されたT 2 D患者のH B A 1 cパターンも示す。H B A 1 cは着実に上昇し、これは1~3年にわたって、ほとんどの患者において療法の変化を必要とする。従来のT 2 Dレジメンは、弱まることのない即時放出性炭水化物負荷の存在下において膵臓β細胞機能を保存又は増大させることができないため、その効果をゆっくりと喪失する。従来のT 2 D進行データは、U K P r o s p e c t i v e D i a b e t e s S t u d yのデータからプロットされている。T 2 Dの進行のいずれの時点におけるR Y G B手術の適用（矢印）は明らかに、膵臓再生を引き起こし、その結果としてH B A 1 cを正常値まで低下させる。従ってB r a k e（商標）経口使用は、メトホルミンに添加されたとき、R Y G B手術（矢印）の模倣物はまた、H B A 1 cを正常に戻し、これは膵臓の再生に対するR Y G B手術と同様の効果を示す。

【0352】

1人の女性対象L J G L P-11を、初め、1日2.0 gのメトホルミン及び7個のB r a k e（商標）錠剤によってコントロールした。この組み合わせにおいて、彼女の体重は32ポンド減少した。その後彼女の体重の減少は停止したが、この組み合わせに対する応答に満足した。彼女は1日500 mgのメトホルミンへと切り替え、より少ない用量のメトホルミンの摂取について更に満足を感じた。体重減少が再開し、本発明者らは、メトホルミンの投薬量の減少が全ての患者の組み合わせにとって重要な要素であるべきであると感じた。というのは、2.0 mgの通常の用量と比較して、500 mgの1日用量において、患者が受けるメトホルミンの副作用が小さくなるためである。

【0353】

論理的には、膵臓β細胞量の増加に関与するプロセスを増強するいずれの作用剤は、膵臓に対する影響を更に増強するためにB r a k e（商標）と組み合わせられる。従ってメトホルミンの組み合わせは特に、単一療法として従来使用されていたものよりも低いメトホルミンの用量（低用量メトホルミン）におけるその驚くべき効能に関して重要である。また、D P P-I V化合物が肥満T 2 D患者に対して何の影響も及ぼさないことを示す図1のG L P-1データを特に考慮して、B r a k e（商標）を、典型的な用量より低い用量の、シタグリブチン等のD P P-I V阻害剤と組み合わせることも新規である。B r a k e（商標）は、D P P-I Vのための理想的な組み合わせ製品である。というのは、B r a k e（商標）は内因性G L P-1産生を刺激し、このG L P-1が続いてシタグリブチンのクリアランスを中断するため、シタグリブチンに相乗的便益を与えるためである。

【0354】

例えば、シタグリブチン等のD P P-I V阻害剤によるオーバーコートを7個のB r a k e（商標）錠剤の経口投薬量と組み合わせた場合、各錠剤は、約1000 mgの回腸ブレイキホルモン放出物質及び10 mgのシタグリブチンを含有することになる。これにより、シタグリブチンの1日あたりの合計用量は100 mg未満となる（低用量シタグリブ

チン) が、上記組み合わせ製品は、完全に新規の方法において、R Y G B手術と同様の様式でグルコースをコントロールし、体重を減少させ、トリグリセリドをコントロールし、全身性炎症を低減し、器官及び組織を再生させる。J a n u B r a k e (商標) と呼ばれるこのB r a k e (商標) とシタグリブチンとの組み合わせ製品は、1日1回又は2回投与され、安全性プロファイルがシタグリブチン単独の場合よりも上昇したシタグリブチンの消費者による使用のために好適となる。低用量における同様の強度の増大、メタボリックシンドロームにおける幅広い治療応答、及び安全性に関する利点が、上述のように削減された各D P P - I V阻害剤によって観察され、本発明の相乗的組み合わせの開示は、これらの目的のためにこの様式で調製された、全てのD P P - I V阻害剤とB r a k e (商標) との組み合わせを包含する。

10

【0355】

患者M Fは、B型肝炎の履歴を有する49歳の女性であり、彼女の肝生検は、ステージ1/4の線維症を伴う脂肪症を示していた。彼女のトリグリセリド及び肝酵素はいずれの2~3倍に上昇していた。彼女はベースラインH B A 1 cが7.4のT2Dを有し、メトホルミン及びスルホニルウレアで治療を行っていた。彼女の糖尿病コントロールは、このレジメンでは、彼女がインスリン治療の候補と見做されるところまで低下していた。代替案として、患者は、1日100mgのJ a n u v i a (シタグリブチン) 及びB r a k e (商標) の7個の丸薬での治療を開始した。6ヶ月の治療後、彼女のH B A 1 cは6.0という正常値となり、これは上記組み合わせ製品による膵臓再生を示している。彼女はまた、同一の時間枠において、A S T、トリグリセリド及びαフェトプロテインの略完全な正常化も得た。彼女の体重は35ポンド減少した。彼女の経過を図23に示す。6ヶ月後、彼女はB r a k e (商標) 療法を停止したが、シタグリブチンは継続した。6ヶ月後までに彼女の体重は増加し始め、彼女のH B A 1 cは6.0超まで上昇し、彼女はB r a k e (商標) 錠剤の摂取を再開して、彼女のH B A 1 cは再び正常値に戻った。このケースは本発明者らに、B r a k e (商標) 関連器官再生は、上記組み合わせの長期持続性効果であるものの永続的効果ではないことを教示した。実際のところ、R Y G B患者は手術処置の効果を2年以上後には喪失することは、多くの場合注目値することであり、食事に関して再び注意しなくなると、メタボリックシンドロームの再発につながると思われる。従って、特に体重増加が再開した場合、患者は注意を払うよう忠告される。

20

【0356】

本開示の最初に開示された組み合わせは、低用量メトホルミンであり、即時放出性メトホルミン500mgが、制御放出性回腸ブレイキホルモン放出物質10g上にオーバーコートされ、上記医薬組成物は、膵臓、肝臓及び消化管の最大の再生を達成するために、最低でも3~6ヶ月の治療のために推奨される。メトホルミン及びB r a k e (商標) 両方を別個の丸薬として用いて治療される患者の例を、それぞれの対照と共に図18及び19に示す。これらの図は、1日あたり2.0gの用量のメトホルミン単独(これはあまり効果を有しない)、及び1日あたり10gの用量のB r a k e (商標) 単独、並びにこれら両方を組み合わせで摂取した患者を示す。これらの図はまた、R Y G B患者の体重がより減少するものの、R Y G B患者はB r a k e (商標) と組み合わせたメトホルミンに比べて、H B A 1 c等のメタボリックシンドロームバイオマーカーに対してより高い効果を有しないことも示す。

30

40

【0357】

特に、本発明は一般に、本発明の実施における複数のステップが、実験室バイオマーカーパターンに関する患者の試験; 試験の結果を用いたF S指数の算出; (F S指数が少なくとも約60、100、150、200、300、400又は500以上と測定される場合の) F S指数算出からの、器官損傷イベントのリスクの決定; それに続く、最も好ましくは遠位腸内の(L細胞上の) 特定の受容体を標的とする医薬組成物の、患者のF S指数を低下させるための投薬量及び治療持続期間での投与による、F S指数を低下させるための個人向け治療の適用を含む場合に進行する。

【0358】

50

測定されたバイオマーカーに対する上記薬剤の効果は、F S 指数を含む実験室試験において、回腸ブレイキホルモン放出物質の有益な特性を実証している。ホルモンによって生成される複数のイベントの正確なシーケンスの通常の評価において、患者は空腹の中断を経験する。患者は、典型的には膵臓、肝臓及び胃腸管である器官及び組織の再生により、回腸ブレイキホルモン放出から利益を得る。

【0359】

回腸からのシグナリング分子のシーケンスに関して、薬剤に対する応答は、腸内細菌の作用又はメタボリックシンドロームによって沈静化された遠位腸管L細胞の覚醒刺激；上記L細胞からのホルモン及びシグナルの放出の存在；上記放出されたホルモンが、門脈血中において膵臓、肝臓及び消化管へと移動すること；これらの器官が、利用可能な成長因子及びホルモンシグナルによって再生されること；F S 指標の測定されたバイオマーカーが、良好な再生を実証し、続いて上記再生された器官が、好ましくはヒトである患者に、再開された空腹のシグナルによって指示されるような、十分な栄養を求める行動を再開するよう、シグナリングすることを伴う。

【0360】

メトホルミンをR Y G Bと共に用いた場合とB r a k e（商標）と共に用いた場合とで、器官及び組織再生プロファイルは驚くべきことにほとんど同様であるものの、体重減少はR Y G B手術によるものの方が常に大きいことは、注目に値する。対照ケースとしてのメトホルミン単独もアトルバスタチン単独も、メタボリックシンドローム兆候の解消を実証しない。アトルバスタチンの効果については、実施例5において更に議論する。

【0361】

他の作用剤は、T 2 Dにおける膵臓の再生においてB r a k e（商標）錠剤と組み合わせるために好適であり、これらの作用剤は参考文献によって開示されており、本発明に採用される。いくつかの例は以下の通りである。これらの他の作用剤は好ましくは、これらの作用剤を単独で（B r a k e（商標）の不在下で）対象に投与する場合よりも大幅に低い用量で、回腸ホルモン刺激物質（B r a k e（商標））との組み合わせとして処方され、その結果、毒性の低下と、優れた治療効果とが得られることに留意されたい。

【0362】

本研究者らは、実験的な再生のマウスモデルを用いて、O r e o c n i d e I n t e g r i f o l i aの葉の富フラボノイド画分（F R F）の役割を検査した。B A L B / c マウスを、～70%の膵臓切除（P x）に供し、膵臓切除後7、14及び21日間、F R Fを補充した。P x動物は、血中グルコースレベルの上昇及びインスリン力価の低下を示し、これらはF R F補充によって改善された。F R F処置マウスは、顕著に新しく形成された膵島が膵管から出芽し、B r d U取り込みの増加を示すことを実証した。更に、I n s 1 / 2、R e g - 3 α / γ、N g n - 3及びP d x - 1の転写物レベルが、最初の1週間の間に上方制御された。本研究は、β細胞再生の態様、及び糖尿病兆候の管理における臨床試験のための潜在的治療薬として、栄養補助食品が、膵管細胞からの膵島新生に寄与することのエビデンスを提供する（27）。

【0363】

ジンセノサイドR h 2（G S - R h 2）の抗高血糖機能を、70%部分膵臓切除（P P x）を受けたマウスのβ細胞の再生について研究した。本研究者らは、G S - R h 2誘発型β細胞増殖の機序を調査した。成体C 5 7 B L / 6 JマウスをP P x又は擬似手術に供した。P P x後14日以内に、P P xを受けたマウスは、G S - R h 2（1mg / kg体重）又は生理食塩水注射を受けた。G S - R h 2処置マウスは、糖血症及び耐糖能の改善、血清インスリンレベルの上昇、並びにβ細胞過形成を示した。その一方で、G S - R h 2処置マウスにおいて、β細胞増殖率の上昇及びβ細胞アポトーシス率の低下も観察された。A k t / F o x o 1 / P D X - 1シグナリング経路に対する更なる研究により、G S - R h 2が恐らく、A k t及びP D X - 1の活性化並びにF o x o 1の不活性化によってβ細胞増殖を誘発することが明らかになった。細胞周期蛋白質の量及び活性に関する研究は、G S - R h 2誘発型β細胞増殖が最終的に細胞周期蛋白質の制御によって達成され得

ることを示唆した。これらの発見は、G S - R h 2 投与がアポトーシスの傾向を阻害し、また、A k t / F o x o 1 / P D X - 1 シグナリング経路を変調して細胞周期蛋白質を制御することによって、 β 細胞成長能力の障害を反転させることができることを実証している。G S - R h 2 による膵島 β 細胞増殖の誘発は、T 2 D の治療におけるその治療的潜在能力を示唆している (2 8) 。

【 0 3 6 4 】

表皮成長因子ファミリーのメンバーであるベータセルリン (B T C) は、膵臓 β 細胞の成長及び分化の制御において重要な役割を果たすことが知られている。B T C の成長促進作用は、表皮成長因子受容体 (E r b B) 、即ち E r b B - 1 、 E r b B - 2 、 E r b B - 3 及び E r b B - 4 によって媒介されるが、 β 細胞増殖の正確な機序は解明されていない。従って本発明者らは、どの E r b B が関与しているか、及び B T C が β 細胞増殖を制御するいくつかの分子的機序について調査した。E r b B - 1 、 E r b B - 2 、 E r b B - 3 及び E r b B - 4 m R N A の発現は、 β 細胞株 (M I N - 6 細胞) 及び C 5 7 B L / 6 マウス膵島の両方において、R T - P C R によって検出された。免疫沈降及びウエスタンブロッティング分析は、M I N - 6 細胞の B T C 処置が、4 つの E G F 受容体のうち E r b B - 1 及び E r b B - 2 のリン酸化しか誘導しないことを示した。B T C 処置は、D N A 合成活性、細胞周期進行及びプロモデオキシウリジン (B r d U) 陽性染色をもたらしした。増殖効果は、それぞれ E r b B - 1 及び E r b B - 2 の特異的チロシンキナーゼ阻害剤である A G 1 4 7 8 又は A G 8 2 5 による処置によってブロックされた。B T C 処置は、インスリン受容体基質 - 2 (I R S - 2) の m R N A 及び蛋白質レベルを増加させ、これは E r b B - 1 及び E r b B - 2 阻害剤によってブロックされた。s i R N A による I R S - 2 の阻害は、B T C 処置によって誘発される細胞周期の進行をブロックした。B T C を発現する組み換えアデノウイルスを注射され、A G 1 4 7 8 又は A G 8 2 5 で処置された、ストレプトゾトシン誘発型糖尿病マウスは、膵島サイズの減少、膵島中の B r d U 陽性細胞数の減少を示し、T 2 D の B T C 媒介性寛解を達成しなかった。これらの結果は、B T C が、E r b B - 1 及び E r b B - 2 受容体の活性化によって、 β 細胞に対して増殖活性を発揮することを示唆しており、これは I R S - 2 発現を増加させることができ、 β 細胞の再生に寄与する (2 9) 。

【 0 3 6 5 】

ガストリン及び E G F 受容体リガンドのトランスジェニック発現は成体マウスの膵島新生を刺激し、膵島量を有意に増加させる。本研究は、ガストリン及び E G F による薬理的治療が、慢性かつ重度のインスリン依存性 T 1 D における β 細胞再生を有意に刺激できるかどうかを明らかにすることを目的とした。この実験において、T 1 D は静脈内ストレプトゾトシンによって誘発され、 $> 9 5 \%$ の β 細胞破壊をもたらした。4 週間後、血中グルコースレベルを、外因性インスリン療法によって正常範囲に戻し、ラットを、E G F / ガストリンの組み合わせ、ガストリン単独、又は E G F 単独の皮下投与によって治療した。1 4 日間の治療後、血糖は、未治療の糖尿病対照と比較して、E G F / ガストリングループにおいて有意に低かった。改善された耐糖能と併せて、E G F / ガストリン治療は、糖尿病対照と比較して血漿 C ペプチド及び膵臓インスリン含有量を有意に増加させた。組織学的分析により、ポイントカウント形態測定法によって明らかにされるように、E G F / ガストリン治療が β 細胞質量を有意に増加させることが分かった。E G F / ガストリングループは、 β 細胞複製又は新生の刺激と一致して、B r d U 標識 β 細胞 / 切片の数が有意に多かった。ガストリン受容体陽性細胞の数の増加が、E G F / ガストリン治療グループにおいて観察された。E G F / ガストリンの組み合わせの有効性とは対照的に、ガストリンも E G F も、単独では、重度のストレプトゾトシン - 糖尿病ラットにおいて耐糖能を改善しなかった。これらの研究は、耐糖能の生理学的に有意な改善が、従来の薬理的療法と同様に全身投与されたガストリン E G F によって β 細胞再生を刺激することにより達成できることを示している。 (3 0)

【 0 3 6 6 】

N O D マウスモデルにおける調査は、G L P - 1 アゴニスト単独に応答しての膵臓再生

のエビデンスを示し、実際には、ランソプラゾール等のガストリン放出薬物とDPP-IV阻害剤であるシタグリプチン（これは回腸ブレーキ刺激語にGLP-1を上昇させる）との組み合わせもまた、膵臓β細胞再生を引き起こす。

【0367】

ジベプチジルペプチダーゼ-IV（DPP-IV）阻害剤及びプロトンポンプ阻害剤（PPI）を用いた併用療法は、GLP-1及びガストリンそれぞれの内因性レベルを上昇させ、自己免疫性糖尿病の非肥満糖尿病（non obese diabetic: NOD）マウスにおいて膵臓β細胞量及び正常血糖を回復させる。この研究の目的は、DPP-IV及びPPIの組み合わせが成体ヒト（31）膵臓においてβ細胞量を増加させることができるかどうかを明らかにすることであった。成体ヒト膵臓ドナーからの膵臓細胞を、NOD重症複合免疫不全（NOD-scid）マウスに移植し、上記マウスをDPP-IV及びPPIで16週間治療した。ヒト移植片を、インスリン含有量及びインスリン染色細胞について検査した。ストレプトゾトシン（STZ）で処理することによってマウス膵臓β細胞を除去したヒト細胞生着マウスにおける、静脈内耐糖能試験（IVGTT）及びグルコースコントロールによって、移植片β細胞機能を評価した。血漿GLP-1及びガストリンレベルは、DPP-IV及びPPIで治療したマウスにおいて2～3倍上昇した。ヒト膵臓細胞移植片中のインスリン含有量及びインスリン染色細胞は、DPP-4i及びPPIで治療したマウスにおいて9～13倍増加し、インスリン染色細胞は膵臓外分泌管細胞と共局在していた。移植片を有するビヒクル治療マウスに比べて、DPP-IV及びPPIで治療したマウスでは、IVGTTに対する血漿ヒトCペプチド応答は有意に高く、STZ誘発型高血糖はより完全に防止された。結論として、DPP-IVとPPIとの併用療法は、GLP-1及びガストリンの内因性レベルを上昇させ、免疫不全マウスに移植された、主に膵管細胞からの成体ヒト膵臓細胞において、機能性β細胞量を大幅に拡大する。これは、DPP-IVとPPIとの併用療法が、T1Dにおけるβ細胞欠損を補正するための薬理的療法を提供し得ることを示唆している（31）。

【0368】

IGF-2

インスリン様増殖因子-II（IGF2）は、β細胞増殖及び生存を増加させる成長促進ペプチドである。この研究の目的は、移植された膵島中のβ細胞量に対するIGF2過剰発現の影響を明らかにすることであった。IGF2（Ad-IGF2群）をコードするアデノウイルスを感染させた膵島、ルシフェラーゼ（Ad-Luc対照グループ）をコードするアデノウイルスを感染させた膵島、又は非感染膵島（対照グループ）を、ストレプトゾトシン-糖尿病ルイスラットに同系移植した。正常血糖を回復するための最小量モデルである800個の膵島、又は明らかに不十分な量である500個の膵島を移植した。800個のAd-IGF2膵島を移植したラットは、対照グループよりも良好な代謝進展を示した。予想通り、500個のAd-IGF2又は対照膵島を移植したラットは、研究全体を通して同様の高血糖を維持し、これは、両グループ間で代謝状態が同等であることを保証するものであった。β細胞の複製は、移植後3日目（1.45%（IQR: 0.26）vs. 0.58%（IQR: 0.18）、 $p=0.006$ ）、10日目（1.58%（IQR: 1.40）vs. 0.90%（IQR: 0.61）、 $p=0.035$ ）及び28日目（1.35%（IQR: 0.35）vs. 0.64%（IQR: 0.28）、 $p=0.004$ ）において、Ad-IGF2グループの方が対照グループよりも高かった。β細胞量は、Ad-IGF2及び対照グループにおける移植後3日目に同様に減少し[0.36mg（IQR: 0.26）vs. 0.38mg（IQR: 0.19）]、10日目に増加し、28日目では対照群よりもAd-IGF2において有意に高かった（0.63mg（IQR: 0.38）vs. 0.42mg（IQR: 0.31）、 $p=0.008$ ）。アポトーシスは、移植後にAd-IGF2及び対照膵島において同様に増加した。Ad-IGF2と非感染対照膵島との間で、インスリン分泌に差異は見られなかった。要約すると、移植された膵島におけるIGF2過剰発現は、β細胞複製を増加させ、移植されたβ細胞量の再生を誘発し、代謝転帰に対して有益な効果を有し、正常血糖を達成するため必要

なβ細胞量を減少させた(32)。

【0369】

Meierらは、最近発症したT1Dを有する患者から得られた膵臓において未遂のβ細胞再生のエビデンスが存在するかどうか、及び存在する場合はこれがどのような機序で発生したかを調査した。彼らは、低悪性度の膵臓上皮内新生物を除去するために遠位膵頭切除術を受けた、最近発症したT1Dを有する、痩身の89歳の患者(BMI18.0 kg/m²)からの膵臓組織を検査した。無腫瘍組織では、分画β細胞面積は、膵臓面積の0.54±0.2%(非糖尿病のヒトの約1/3)であった。CD3陽性Tリンパ球及びマクロファージが、膵島の大部分に浸透していた。T細胞集団のサブ分類により、CD4陽性細胞に対するCD8陽性細胞の優性が明らかとなった。β細胞アポトーシス(末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ媒介型dUTP-ビオチンニックエンド標識[TUNEL]染色)は、進行中の免疫媒介性β細胞破壊と一致して、大幅に増加した。試験した全てのブロックにおいて、β細胞複製の頻度(0.69±0.15% Ki67陽性β細胞)における顕著な増加(約100倍以上)も存在していた。本報告では、新たに診断されたT1Dの場合のβ細胞複製の機序による、未遂のβ細胞再生の直接的なエビデンスを提供し、β細胞アポトーシスがT1Dにおけるβ細胞喪失の重要な機序であることを確認している(33)。

【0370】

膵臓β細胞再生における骨髓(BM)由来細胞の役割に関して、論争が存在する。これらの役割をインビボで検査するために、マウスをストレプトゾトシン(STZ)で処置し、続いて緑色蛍光蛋白質トランスジェニックマウスから骨髓移植(BMT;致死照射及びその後のBM細胞注入)を行った。BMTは、STZ誘発性高血糖を改善し、グルコースレベルを略正常化し、膵島の数及び大きさを部分的に回復した一方で、予備照射なしの単なるBM細胞注入は効果を示さなかった。BMT後のマウスでは、大部分の膵島は膵管付近に位置し、かなりの数のプロモデオキシウリジン陽性細胞が膵島及び膵管で検出された。重要なことに、緑色蛍光蛋白質陽性の、即ちBM由来の細胞は、膵島の周囲で検出され、CD45陽性であったが、インスリン陽性ではなかった。次に、BM由来細胞の動員がこのプロセスに寄与するかどうかを検査するために、本発明者らは、Nos3(-/-)マウスを、BM由来細胞動員障害のモデルとして使用した。ストレプトゾトシン処置したNos3(-/-)マウスでは、血糖、膵島数、膵島におけるプロモデオキシウリジン陽性細胞、及び膵島周辺のCD45陽性細胞に対するBMTの効果は、ストレプトゾトシン処置したNos3(+/-)対照におけるものよりもはるかに小さかった。Nos3(+/-)及びNos3(-/-)マウスを用いた一連のBMT実験は、骨髓抑制の重症度及び末梢白血球の回復の遅延と逆相関するような、BMTの高血糖改善効果を示した。従ってBM由来細胞の動員は、傷害後のBMT誘発性β細胞再生にとって重要である。この結果は、BM中のドナーBM由来細胞のホーミング、及びそれに続く、傷害を有する周辺部への動員が、BMT誘導性のレシピエント膵β細胞の再生には必要であることを示唆している(34)。

【0371】

1型糖尿病(T1D)は、遺伝的な素因を有する青少年において臨床発症が最も頻繁に現れる、自己免疫疾患である。内分泌膵臓が再生特性を有すること、造血キメラズムが自己免疫T1Dにおけるβ細胞の破壊を阻止できること、及びこのようにして、生理学的に十分な内因性インスリン産生を、臨床的糖尿病NODマウスにおいて回復できるというエビデンスが蓄積されている。本著者らは、ヒトにおいても散発的に見られるものを再現して、これらの同じ目標を達成できる、信頼でき、かつ臨床的に応用できる代替案の試験に着手する。最近、Tianらは、遺伝子代用により、造血幹細胞上において、「糖尿病感受性」クラスII MHCβ鎖を、「糖尿病耐性」対立遺伝子導入遺伝子で置換することにより、遺伝的に感受性のマウスにおいてT1Dを防止できることを実証した。再注入された造血細胞における、新たに形成された糖尿病耐性分子の発現は、天然の糖尿病誘発性分子の存在下でさえT1Dの発症を防止するのに十分であった。自己免疫障害を防止する

ためのこのアプローチが、糖尿病患者の自己インスリン産生の、起こり得る回復を促進できる場合、自己免疫がない状態の安全な誘発は、T1Dの新たな有望な療法となり得る(35)。

【0372】

T1Dは、インスリンを分泌するβ細胞の不可逆的な喪失の結果であると広く考えられている。しかしながらインスリン分泌は、長期のT1Dを有する一部の人々において検出可能であり、これは、β細胞が少数生存していること、又は進行中の自己免疫破壊を受けるβ細胞が継続的に更新されていることのいずれかを示す。本研究の目的は、これらの可能性を評価することであった。T1D個体42人及び非糖尿病個体14人の膵臓切片を、β細胞、β細胞アポトーシス及び複製、Tリンパ球、並びにマクロファージの存在について評価した。周管線維症の存在及び程度も定量化した。T1Dを有する個体の88%においてβ細胞が同定された。β細胞の数は、疾患の期間(4~67年)又は死亡年齢(14~77歳)とは無関係であったが、平均血糖が低い個体においてより高かった($p < 0.05$)。β細胞アポトーシスは対照対象の2倍の頻度であった($p < 0.001$)が、β細胞の複製は両グループにおいてまれであった。T1Dにおけるβ細胞アポトーシスの増加は、マクロファージ及びTリンパ球の両方の増加、並びに周管線維症の顕著な増加を伴い($p < 0.001$)、これは長年にわたる慢性炎症を暗示しており、β細胞の進行中の供給と一致している。長期のT1Dを有する人々の大半は、破壊され続けているβ細胞を有する。β細胞死の増加の基盤となる機序は、進行中の自己免疫及びグルコース毒性の両方に関わり得る。アポトーシスが進行中であるにもかかわらずβ細胞が存在していることは、定義上、長期のT1Dの後でさえも、同時に新しいβ細胞形成が発生しているはずであることを暗示する。本著者らは、β細胞破壊の標的化された阻害によって、T1Dが反転し得ると結論付けた(36)。RYGB療法及びBrake(商標)療法はいずれも、T1Dにおいてこの課題を少なくとも限定的な程度まで達成すると予測され、これらの便益は、これらの治療法で治療した場合のFS指標値の低下によって観察されることになる。

【0373】

プログラム細胞死(programmed cell death:PCD)は、細胞数を制御する重要な現象である。アポトーシスは、多細胞生物における細胞増殖と細胞死とのバランスの取れたホメオスタシスのために必須である。アポトーシスは、哺乳類の腸粘膜が継続的な上皮細胞の代謝回転を起こすため、胃腸管において特に重要である(37)。

【0374】

アミロイド

T2Dは、膵島アミロイドが特徴的な組織病理学的所見となる、多因子性疾患である。膵島アミロイド線維は、β細胞蛋白質「膵島アミロイドポリペプチド」(IAPP)/「アミリン」からなる。ヒトIAPP(hIAPP)とは異なり、マウスIAPPはアミロイドを形成できない。従って、過去に産出されたトランスジェニックマウスでは、hIAPPの高発現は膵島アミロイド形成を誘発しなかった。アミロイド形成性IAPPの、糖尿病に関する潜在的役割を更に探求するために、本著者らは、hIAPPトランスジェニックマウスに糖尿病誘発形質(「ob」突然変異)を導入した。方法:IAPP、インスリン及びグルコースの血漿濃度を、月齢3.5(t1)、月齢6(t2)及び月齢16~19(t3)において測定した。t3においてマウスを死なせ、膵臓を免疫組織化学的に分析した。結果:非トランスジェニックob/obマウスにおいて、インスリン抵抗性は、インスリン産生の代償的増加を引き起こし、これは初期の高血糖を正常化した。トランスジェニックob/obマウスでは、hIAPP産生の同時増加は、(トランスジェニック非ob/obマウスよりも頻繁かつ広範な)広範な膵島アミロイド形成、インスリンの不足及び持続性高血糖をもたらした:t3において、アミロイドを有するトランスジェニックob/obマウスの血漿インスリンレベルは非トランスジェニックob/obマウスよりも4倍低く($p < 0.05$)、トランスジェニックob/obマウスの血漿グルコー

ス濃度は略2倍高かった ($p < 0.05$)。更に、ob/obマウスにおける膵島アミロイド形成の程度は、グルコース：インスリン比と正の相関を有していた ($r(s) = 0.53$, $p < 0.05$)。膵島アミロイドは、インスリン抵抗性の結果及びインスリン不足の原因の両方であり得る、二次糖尿病誘発因子である (38)。

【0375】

本実施例の初めに要約した糖尿病の動物モデルにおける広範な先行研究から、バイオマーカーアプローチに依拠して、RYGB手術及び／又は本発明による組成物 (Brake (商標)) の、膵臓再生に対する好ましい効果を実証できることは、極めて明らかである。RYGB後の、バイオマーカー及びβ細胞機能の予想外ではあるが極めて有益な改善に基づき、治療アプローチは、糖尿病薬の新しい併用経口療法 (名目上最初の実証例に関してはメトホルミン及びBrake (商標)) を用いて、初期糖尿病を治療することとする。この治療アプローチでは、全ての患者はBrake (商標) 治療を受けることになり、この治療は、本発明者らのRYGB患者において観察されたものと同様の上昇パターンの、糖尿病のバイオマーカーの低下に基づいて、活性であることが実証される。本明細書に開示されるような経口Brake (商標) 治療と組み合わせて、患者はまた、メトホルミン、シタグリブチン又はピオグリタゾンといった、糖尿病に関する承認された最前線治療も受け、これらの治療物質のいずれは、通常用量で投与してよく、又はいくつかの新規のレジメンでは、上記通常用量の半分未満で投与してよい。Brake (商標) が糖尿病の治療におけるメトホルミン又はシタグリブチンの有効性及び安全性の両方を改善するという、2つの試験された理由が存在する。第一には、両薬剤は用量関連性の副作用を有し、どちらの場合も、使用する投薬量が低くても依然として有効性は改善され、その一方で副作用は減少する。第二には、根底にあるメタボリックシンドロームのコントロールは、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖、高血圧及び中枢性肥満症 (これらは全て、メタボリックシンドロームを有する糖尿病患者の併用療法にBrake (商標) を含めることによって改善又は解消されることになる) のBrake (商標) 関連反転に結びついた、糖尿病の病態生理の完全な反転を約束する。

【0376】

糖尿病の病態生理の驚くべき反転のためのメトホルミン又はシタグリブチン (又はその両方) とBrake (商標) との併用療法は、参照により、本明細書において開示されているデータに組み込まれ、Brake (商標) の1日用量10~20gに対してメトホルミンの1日投薬量は500mgであり、両方の活性剤は、糖尿病患者への経口投与のための微小顆粒として提供される。この組み合わせは、膵臓へのメタボリックシンドローム関連損傷の発症を防止する、又は少なくともその発症を長年遅延するために糖尿病の初期リスクを定義するバイオマーカーと組み合わせて使用する場合、驚くべき潜在能力を有している。開示されている組み合わせ製品は、これまで不可逆的であると考えられてきたこの疾患に対する最初の疾患改変治療であろう。

【0377】

Brake (商標) を含むこれらの糖尿病療法の相乗的組み合わせの有用性の臨床的証拠は、RYGB又はBrake (商標) に応答する再生プロセスを指し示すことができる全体的なバイオマーカープロファイルであるFS指数等の、メタボリックシンドローム進行のバイオマーカーの定期的な測定を必要とする。メタボリックシンドロームバイオマーカープロファイルに加えられるのは、CV傷害への糖尿病の進行のバイオマーカープロファイルであろう。この後者の進行プロファイルは、心臓の傷害に焦点を当て、エビジェネティクス、メタボロミクス、及び適用可能な場合はゲノミクス、並びに心臓の構造及び機能の喪失に適用可能な場合はイメージングを含む。これらのバイオマーカーがメトホルミンによって改善される限り、これらの効果はそれ以降も続く。観察された改善がメトホルミン又はシタグリブチンを超える効果に結びついている限り、結論は、膵臓機能のBrake (商標) 関連回復又は再生となる。

【0378】

実施例3 腸内フローラに対する肥満及び連鎖

10

20

30

40

50

メタボリックシンドローム治療に利益をもたらすために、膵臓β細胞、肝細胞の再生及び消化管細胞の再生をトリガする目的で、ヒト胃腸内フローラを改変する、本開示の治療及び方法の使用は、参照により本明細書に援用されている発見に基づくものである。第2の活性成分の処方におけるオーバーコートのために選択されるプロバイオティック生物は、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、及び*Lactobacillus johnsonii*である。上記処方による回腸における放出のためのこれらの株のおおよその用量は、 $10^6 \sim 10^8$ コロニー形成単位である。これらの特定の生物は、乳酸桿菌及びビフィズス菌といった典型的なプロバイオティック生物と共処方されることが予想される。

【0379】

Brake（商標）及びプロバイオティック代替生物を含むこれらの糖尿病療法の相乗的組み合わせの有用性の臨床的証拠は、メタボリックシンドローム進行のバイオマーカーの継続的な監視によって提供され、FS指数は再生に対するこれらの組み合わせの付加利益を容易に実証する。この効果は、RYGB又はBrake（商標）に応答する再生プロセスを指し示すことができる全体的なバイオマーカープロファイルに対する、新たに発見された影響である。メタボリックシンドロームのバイオマーカープロファイルであるFS指数に追加されたのは、CV傷害へのT2D進行のバイオマーカープロファイルである。この後者の進行プロファイルは、心臓の傷害に焦点を当て、エビジェネティクス、メタボロミクス、及び適用可能な場合はゲノミクス、並びに心臓の構造及び機能の喪失に適用可能な場合はイメージングを含む。これらのバイオマーカーがメトホルミンによって改善される限り、これらの効果はそれ以降も続く。観察された改善がメトホルミン又はシタグリプチンを超える効果に結びついている限り、結論は、膵臓機能のBrake（商標）関連回復又は再生、及び上記患者の過去に上昇したFS指数のより大きな低下となる。

【0380】

Grunfeldらは、「Endotoxin in the gut and chylomicrons: translocation or transportation」と題した論説において、腸内フローラ、脂質吸収を、キロミクロンエンドトキシン摂取及び体重増加並びにインスリン抵抗性に関連付けた。これは、免疫系による応答に対する要求を生成するために腸内フローラを変化させるという前提に対する現状のエビデンスの、優れた報告である。吸収された脂肪及びエンドトキシンに対する免疫応答の抑制は、動脈硬化性心血管疾患又はASCVDにつながる（39）。

【0381】

最新のデータは、食物脂肪が、腸内微生物フローラからのリポ多糖類（LPS）の腸内吸収を促進することを示唆しており、これは様々な炎症性疾患に寄与する可能性がある。しかしながら、脂肪誘発型LPS吸収の機序は不明である。腸上皮細胞は、頂端表面からLPSを内在化し、LPSをゴルジに輸送できる。ゴルジ複合体はまた、新たに形成されたキロミクロン、即ち腸間膜リンパ液及び血液を介して食事からの長鎖脂肪を輸送するリポ蛋白質を含有する。LPSはカイロミクロンに対して親和性であるため、本研究者らは、カイロミクロンの形成がLPS吸収を促進するという仮説を立てた。本研究者らは、本研究者らの仮説と一致して、CaCo-2細胞が、カイロミクロン形成を誘発しない短鎖脂肪酸である酪酸（BA）よりも、カイロミクロン形成を誘発する長鎖脂肪酸であるオレイン酸（OA）とのインキュベーション後に、より多くの細胞関連LPSを放出することを見出した。更にOAの効果は、カイロミクロン形成の阻害剤であるブルロニックL-81によってブロックされた。本研究者らはまた、胃内トリオレイン（TO）胃管栄養に続いて血漿LPSが上昇する一方で、トリブチリン（TB）又はTO+ブルロニックL-81による胃管栄養では血漿LPSが上昇しないことも観察した。腸において最もよく吸収されたLPSは、血液中のカイロミクロン残留物（CM-R）上に存在した。カイロミクロン形成はまた、腸間膜リンパ節（MLN）を介したLPSの輸送及びMLNにおけるTNFα mRNAの産生を促進した。以上をまとめると、これらのデータは、腸上皮細胞が細胞関連プールからカイロミクロン上のLPSを放出させ得ることを示唆している。カイ

ロミクロン関連LPSは、カイロミクロン標的組織における食後炎症応答又は慢性食事誘発型炎症に寄与し得る(40)。

【0382】

Erridgeらは、ヒトの腸内に豊富に存在する強力な炎症性抗原である、細菌エンドトキシンを調べた(41)。エンドトキシンは、全ての健康な個体の血液中の低濃度で循環するが、濃度の上昇は、アテローム性動脈硬化症のリスク増加に関連する。Erridgeは、高脂肪食又は喫煙が血漿エンドトキシン濃度を上昇させるかどうか、及びこのような濃度が生理学的関連を有するかどうかを探究した。血漿エンドトキシン及びエンドトキシン中和能を、リムルスアッセイを使用して、食事なし、3本のタバコ、高脂肪食、又は高脂肪食及び3本のタバコの後、12人の健康な男性において4時間測定した。ベースラインエンドトキシン濃度は 8.2 pg/mL (四分位範囲: $3.4 \sim 13.5 \text{ pg/mL}$)であったが、高脂肪食、又はタバコを伴う高脂肪食の後にはおよそ50%有意に上昇し($P < 0.05$)、その一方で食事なし、又はタバコのみ後には上昇しなかった。これらの結果は、タバコを伴う又は伴わない高脂肪食だけでなく、食事又は喫煙を行わなければ、エンドトキシン曝露の間接的な測定である血漿エンドトキシン中和能が有意に($P < 0.05$)低下するという観察によって立証された。大動脈内皮細胞ではなくヒト単球が、エンドトキシンへの一過性(30s)又は低用量(10 pg/mL)曝露に対して応答性であった。しかしながら、全血からの血漿を、少なくとも 10 pg/mL のエンドトキシンで処理すると、腫瘍壊死因子- α 誘発型細胞活性化を少なくとも部分的な原因として、E-セレクチンの内皮細胞発現が増加した。低悪性度の内毒素血症は、食後炎症状態に寄与する場合があります、内皮活性化及びアテローム性動脈硬化症発現の新規の潜在的寄与因子となり得る(41)。

【0383】

T2Dは慢性低悪性度炎症に関連し、脂肪組織(AT)は炎症の重要な部位を提示し得る。3T3-L1研究は、リポ多糖類(LPS)がトル様受容体(TLR)を活性化して炎症を引き起こすことを実証した。この研究のために、本発明者らは、1)ヒト腹部皮下(AdSc)脂肪細胞における、LPSによるTLR及びアディポサイトカインの活性化を検査し；2)ヒトAdSc脂肪細胞におけるNF- κ Bの遮断を検査し；3)痩身、肥満及びT2D対象において、AdSc ATにおける先天性免疫経路を検査し；4)T2D対象における、循環LPSの関連を検査した。これらの知見は、LPSがTLR-2蛋白質発現を2倍増加させる($P < 0.05$)ことを示した。LPSによるAdSc脂肪細胞の処置は、TNF- α 及びIL-6分泌の有意な増加を引き起こした(IL-6、対照: $2.7 \pm 0.5 \text{ vs. LPS: } 4.8 \pm 0.3 \text{ ng/mL}$; $P < 0.001$; TNF- α 、対照: $1.0 \pm 0.83 \text{ vs. LPS: } 32.8 \pm 6.23 \text{ pg/mL}$; $P < 0.001$)。NF- κ B阻害剤は、AdSc脂肪細胞中のIL-6を減少させた(対照: $2.7 \pm 0.5 \text{ vs. NF-}\kappa\text{B阻害剤: } 2.1 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$; $P < 0.001$)。TLR-2、MyD88、TRAF6及びNF- κ Bに対するAdSc AT蛋白質発現は、T2D患者において増加し($P < 0.05$)、LPS処理された脂肪細胞においてはTLR-2、TRAF-6及びNF- κ Bが増加した($P < 0.05$)。循環LPSは、T2D対象において、適合対照と比較して76%高かった。LPSは対照においてインスリンと相関していた($r = 0.678$, $P < 0.0001$)。ロシグリタゾン(RSG)は、過去に治療されていないT2D患者のサブグループにおいて、絶食時血清インスリンレベル(51%低下、 $P = 0.0395$)及び血清LPS(35%低下、 $P = 0.0139$)の両方を有意に減少させた。要約すると、これらの結果は、T2Dが内毒素血症の増加に関連し、ATが自然免疫応答を開始できることを示唆している。従って脂肪細胞の増加は、炎症誘発性サイトカインを増加させる可能性があり、従ってT2Dの病原性リスクに寄与し得る(42)。

【0384】

RYGBは、大幅な体重減少及びT2Dの解消をもたらす。この顕著な推移の機序は、定義が不十分なままとなっている。エンドトキシン(リポ多糖類[LPS])が炎症性傾

10

20

30

40

50

向を発生させ、体重増加を誘発し、T2Dを開始することが提案されている。RYGBは内在性及び外因性の供給源からLPSを減少させることができるため、本発明者らは、LPS並びにそれに関連する酸化ストレス及び炎症ストレスのカスケードがRYGB後に減少すると仮定した。病的な肥満及びT2Dを有し、RYGBを受けている15人の成人について研究を行った。一晚絶食させた後、糖血症；インスリン抵抗性；LPS；CD14、TLR-2、TLR-4の単核細胞核因子（NF）- κ B結合及びmRNA発現；並びに炎症性ストレスのマーカーの変化を評価するために、手術の朝及び180日目に、ベースライン血液試料を採取した。RYGBの180日後、被験体は、肥満度指数（ 52.1 ± 13.0 から 40.4 ± 11.1 へ）、血漿グルコース（ 148 ± 8 から 101 ± 4 mg/dLへ）、インスリン（ 18.5 ± 2.2 mmuU/mLから 8.6 ± 1.0 mmuU/mLへ）及びHOMA-IR（ 7.1 ± 1.1 から 2.1 ± 0.3 へ）が有意に減少した。血漿LPSは、 $20 \pm 5\%$ だけ（ 0.567 ± 0.033 U/mLから 0.443 ± 0.022 EU/mLへ）有意に減少した。NF- κ B DNA結合は $21 \pm 8\%$ だけ有意に減少し、一方TLR-4、TLR-2及びCD-14の発現は、それぞれ $25 \pm 9\%$ 、 $42 \pm 8\%$ 及び $27 \pm 10\%$ だけ有意に減少した。炎症性メディエーターCRP、MMP-9及びMCP-1は、 $47 \pm 7\%$ （ 10.7 ± 1.6 mg/Lから 5.8 ± 1.0 mg/Lへ）、 $15 \pm 6\%$ （ 492 ± 42 ng/mLから 356 ± 26 ng/mLへ）及び $11 \pm 4\%$ （ 522 ± 35 ng/mLから 466 ± 35 ng/mLへ）だけ有意に減少した。結論：RYGB後のLPS；NF- κ B DNA結合；TLR-4、TLR-2及びCD14の発現；CRP；MMP-9；並びにMCP-1は、有意に減少した。RYGB後のインスリン抵抗性及びT2Dの解消の根底にある機序は、内毒素血症及び関連炎症性メディエーターの減少に少なくとも部分的に帰することができる（43）。

【0385】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、メタボリックシンドロームの肝臓徴候であり、西洋における慢性肝疾患の主要な原因である。NAFLD個体の20%は、肝硬変、門脈高血圧及び肝細胞癌に関連する慢性肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎、NASH）を発症するが、NAFLDからNASHへの進行の原因は不明のままである。ここで、本研究者は、NLRP6及びNLRP3インフラマソーム並びにエフェクタ蛋白質IL-18が、腸内微生物叢の調節によって、NAFLD/NASH進行、及びメタボリックシンドロームの複数の態様を下方制御することを示す。異なる複数のマウスモデルにより、腸内微生物叢の構成の、インフラマソーム欠損に関連する変化が、TLR4及びTLR9アゴニストの門脈循環への流入による肝臓脂肪症及び炎症に関連しており、これがNASHの進行を促進する肝腫瘍壊死因子（TNF）- α 発現の増強につながることが示された。更に、インフラマソーム欠損マウスと野生型マウスとのコハウジングは、肝臓脂肪症及び肥満の悪化をもたらす。従って、欠損したNLRP3及びNLRP6インフラマソームの感知によって生成される、腸内微生物叢と宿主との間の相互作用の変化は、複数のメタボリックシンドローム関連異常の進行速度を左右する可能性があり、これは、これまで無関係であると思われてきた全身性自己炎症性及び代謝性傷害の病因における微生物叢の中心的役割を強調するものである。

【0386】

Strowigが指摘するように、インフラマソームは、NLRP3、NLRP4、AIM2及びNLRP6を含むいくつかの蛋白質の周りに構築された蛋白質複合体のグループである。インフラマソームによる、幅広い範囲の微生物、ストレス及び損傷シグナルの認識は、カスパーゼ-1の直接的な活性化をもたらし、これは続いて、強力な炎症促進性サイトカインの分泌、及びピロトーシスと呼ばれる細胞死の一形態を誘発する。インフラマソーム媒介型プロセスは、微生物感染の間、並びに代謝プロセス及び粘膜免疫応答の両方の制御において、重要である。この議論では、Strowigらは、異なる複数のインフラマソーム複合体の機能を検討し、それらの異常がヒト疾患の病因にどのように関係しているかを議論している（45）。

【0387】

約10年前、インフラマソームの概念が導入された。それ以来、インフラマソームの生化学的特性決定は、感染及び無菌炎症の文脈における自然免疫応答の、より深い理解をもたらしている。これは、ある種の遺伝性周期性熱症候群のスペクトルのための、及び潜在的にはいくつかの代謝病理のための、良好な臨床的療法の根拠を提供してきた(46)。

【0388】

中枢性肥満症は、グルコースホメオスタシス及び心血管リスク因子に関連する代謝変化に関連する。これらの代謝変化は、これらの疾患の発症に寄与する低悪性度炎症に関連する。本著者らは、腸内微生物叢が、エネルギーバランス、グルコース代謝、並びに中枢性肥満症及び関連代謝障害に関連する低悪性度炎症に影響を及ぼすことによって、全身代謝に関与するというエビデンスを提供する。最近では、腸内微生物叢由来リポ多糖類(LPS)(及び代謝内毒素血症)が、炎症及び代謝性疾患の発症及び進行に関与する因子として定義されている。この報告では、著者らは、腸管透過性等、代謝性内毒素血症の発現に関与する機序について議論する。本研究者らはまた、これらの最新の発見が、腸内微生物叢、エンドカンナビノイド系統傾向、レプチン抵抗性、腸管ペプチド(グルカゴン様ペプチド-1及び-2)、並びに代謝特性の間の関連性を実証することについて議論する。著者らはまた、特定の食事治療(プレバイオティック及びプロバイオティック)並びに外科的介入(胃バイパス)における腸内微生物叢の役割も紹介している(23)。

【0389】

食物摂取量と体重との間の関係は完全には理解されていない。最近、体重における腸内微生物叢及び細菌性リポ多糖類(LPS)の役割が仮定されている。Amarによる研究の目的は、血漿LPS濃度と食物摂取量との関係を評価することであった。フランスで無作為に募集された1015人の対象において、食物調査を実施した。参加者には、連続3日間の食物の記録を続ける方法に関する、口頭及び書面による指示が与えられた。201人の男性のサブサンプルにおいて、血漿LPSを測定した。ヒトでは、心血管疾患リスク因子、炭水化物及び蛋白質摂取量、並びに血漿LPS濃度の間に、有意な関係は観察されなかった。逆に、脂肪及びエネルギー摂取との正の相関が観察された。多変量解析では、内毒素血症は別個に、エネルギー摂取量と関連していた。人口ベースのサンプルから得られたこの健康な男性のサンプルにおいて、Amarらは食物摂取量と血漿LPSとの関係を見出した。実験データは、脂肪が、腸管腔から血流へ細菌LPSを輸送するにあたって、より有効であったことを示唆している。この研究の結果は、食物摂取量と代謝性疾患との関係を担う機序の知識を増加させるものである(47)。

【0390】

T2D及びNAFLDは、インスリン抵抗性及び低悪性度炎症を特徴とする2つの代謝性疾患である。インスリン抵抗性、肝臓脂肪症及びT2Dの発症を引き起こす炎症性因子を探求することにより、本発明者らは、細菌性リポ多糖類(LPS)トリガ因子として同定した。本研究者らは、正常な内毒素血症が、栄養に基づく摂食又は絶食状態においてそれぞれ増加又は減少すること、及び4週間の高脂肪食が、血漿LPS濃度を慢性的に2〜3倍増加させることを発見し、これは、本発明者らが代謝性内毒素血症として定義している閾値である。重要なことに、高脂肪食は腸内のLPS含有微生物叢の割合を増加させた。代謝性内毒素血症を、LPSの連続的な皮下注入により、マウスにおいて4週間にわたって誘発すると、絶食時糖血症及びインスリン血症、並びに全身、肝臓及び脂肪組織の体重増加は、高脂肪食マウスと同程度まで増加した。更に、炎症の脂肪組織F4/80陽性細胞及びマーカー、並びに肝臓トリグリセリド含有量が増加した。更に、LPSを注射したマウスでは、全身ではなく肝臓において、インスリン抵抗性が検出された。CD14突然変異体マウスは、LPS及び代謝性疾患の高脂肪食誘導型特徴の大部分に抵抗性を有した。この新たな所見は、代謝性内毒素血症が、炎症性傾向を制御不全にし、体重増加及びT2Dを引き起こすことを実証している。著者らは、LPS/CD14系がインスリン感受性傾向とT2D及びNAFLDの発症とを発生させ、また血漿LPS濃度を低下させることが代謝性疾患のコントロールのための強力な戦略となり得ると結論付けた(25)。

【0391】

T2D及び肥満は、その分子起源が未知である低悪性度炎症を特徴とする。Caniらは過去に、まず代謝性内毒素血症が炎症性傾向、体重増加及びT2Dをコントロールすること、並びに第2に、高脂肪摂食が、腸内微生物叢及びリポ多糖類(LPS)の血漿濃度、即ち代謝性内毒素血症を調節することを明らかにした。従って、腸内微生物叢の変化が代謝性疾患の発生をコントロールするかどうかの実証は、残されたままであった。これらの研究者らは、抗生物質処理によって腸内微生物叢を変化させることにより、まず腸内微生物叢の変化が代謝内毒素血症、低悪性度炎症及びT2Dのコントロールを担うことができることを実証し、第2に、このような効果を担ういくつかの機序を提供した。彼らは、抗生物質処理によって誘発された腸内微生物叢の変化が、高脂肪摂食マウス及びob/obマウスの両方において、代謝性内毒素血症及びLPSの盲腸含有量を低下させることを発見した。この効果は、内臓脂肪組織におけるグルコース不耐性の低下、体重増加、脂肪量の発達、炎症の減少、酸化ストレス、及びマクロファージ浸透マーカーmRNA発現と関連していた。重要なことに、高脂肪摂食は、腸管透過性を強力に上昇させ、タイトジャンクションの蛋白質をコードする遺伝子の発現を減少させた。更に、ob/ob CD14(-)(-)突然変異体マウスにおけるCD14の不在は、抗生物質の代謝及び炎症効果を模倣した。この新たな知見は、腸内微生物叢の変化が、代謝内毒素血症、炎症及び関連する障害を、腸管透過性を上昇させることができる機序によってコントロールすることを実証している。従って、腸内微生物叢を変化させることによって、腸管透過性、代謝性内毒素血症及び関連障害をコントロールするための戦略を開発することは有用であろう(21)。

10

20

【0392】

ここでは中枢性脂肪症は、いくつかの代謝障害のクラスタによって、及び低悪性度炎症によって、従来のように特性決定される。健康な及び/又は肥満した対象と2型糖尿病患者との間で腸内微生物叢の組成が異なり得るというエビデンスは、代謝性疾患の病態生理と腸内微生物叢との間の重要な関連として、この環境因子の研究につながった。大腸内で起こるイベントと、エネルギー代謝の制御、即ち食事からのエネルギー取得、エネルギーホメオスタシスに参与する腸ペプチド(GLP-1、PYY…)の合成、及び脂肪貯蔵の制御とを関連付ける、いくつかの機序が提案される。更に、高脂肪食後の中枢性肥満症及び代謝障害の発現は、先天性免疫系に関連し得る。実際のところ、高糖分か高脂肪食の摂食は、LPS及び/又はCD14/TLR4受容体複合体の脂肪酸活性化に依存する機序によって、肥満、炎症、インスリン抵抗性、T2D及びアテローム性動脈硬化症の発現をトリガする。重要なことに、脂肪の摂食は、ヒト対象における代謝内毒素血症の発症にも関連し、また低悪性度炎症にも関連し、これは、アテローム発生マーカーの発現に関連する機序である。最後に、実験モデル及びヒト対象で得られたデータは、(プレバイオティック及び/又はプロバイオティックによる)腸内微生物叢の変化が代謝性疾患の発現の制御に参与し得るという事実を支持するものである。本研究者らは、腸内微生物叢を調節することによって代謝性疾患に影響を及ぼすための具体的な戦略を発見することが有用であると主張した(22)。

30

【0393】

現在では、中枢性肥満症、T2D及びインスリン抵抗性が低悪性度炎症を特徴とするというエビデンスが文献から得られている。これらの疾患に参与する環境因子のうち、腸内微生物叢は重要な役割を果たすものとして提示されている。この無視された「器官」は、健康な及び/又は肥満の対象と2型糖尿病患者との間で異なることが分かっている。例えば最近のデータは、腸内微生物叢(門、属、又は種レベル)のディスバイオシスが宿主の代謝及びエネルギー貯蔵に影響することを提示している。その複数の機序のうち、代謝内毒素血症(高血漿LPSレベル)、腸管透過性並びに腸管ペプチド(GLP-1及びGLP-2)の調節が、推定上の標的として提示されている。著者らは、腸内微生物叢が中枢性肥満症及び関連する低悪性度炎症の発現において又はコントロールにおいてどのように参与し得るかを仮定している(26)。

40

【0394】

50

肥満及び糖尿病のマウスは、代謝障害の発生に關与する腸管透過性及び代謝性内毒素血症の増強を示す。最近のデータは、ビフィドバクテリウム菌種の選択的増加により、高脂肪食誘発型の代謝性内毒素血症及び炎症性障害の影響を低下させるというアイデアを支持している。ここで本発明者らは、グルタゴン様ペプチド-2 (GLP-2) が關与する機序により、腸内微生物叢のプレバイオティック調節が腸管透過性を低下させ、それによってNAFLD及びT2D中の炎症及び代謝障害が改善されると仮定した。第1の研究では、ob/obマウス (Ob-CT) を、プレバイオティック炭水化物で処置する (Ob-Pre) か、又は対照として、非プレバイオティック炭水化物で処置した (Ob-Cell)。GLP-2の影響を評価するために、Ob-CTマウス及びOb-PreマウスをGLP-2アンタゴニスト又は生理食塩水で処置した。腸内微生物叢、腸管透過性、腸管ペプチド、腸管上皮タイトジャンクション蛋白質ZO-1及びオクルディン (qPCR及び免疫組織化学)、肝臓及び全身性炎症の変化を全て測定した。プレバイオティック処置マウスは、血漿リポ多糖類 (LPS) 及びサイトカインがより低く、炎症及び酸化ストレスマーカーの肝臓発現が低下した。この低下した炎症性傾向は、対照と比較して、腸管透過性が低く、タイトジャンクションの完全性が改善されたことと関連していた。プレバイオティックは、内生腸栄養性プログルカゴン由来ペプチド (GLP-2) 産生を増加させたが、その一方でGLP-2アンタゴニストが、このプレバイオティック効果の大部分を消失させた。最後に、薬理的GLP-2処置は、腸内微生物叢のプレバイオティック誘発型変化に続いて觀察されるものと同程度まで、メタボリックシンドロームに關連する腸管透過性、全身性及び肝臓炎症性表現型を減少させた。著者らは、選択的な腸内微生物叢の変化が内因性GLP-2産生をコントロールして増加させ、その結果、GLP-2依存性機序によって、腸バリア機能が改善され、これが肥満及びT2D (24) 中の腸バリア機能の改善に寄与することを発見した。この論文は、消化管の回腸ブレーキの再形成がGLP-2経路を使用する理由、及びBrake (商標) である本発明が、指示通りに使用された場合にGLP-2の産生も増加させる理由の、ある程度の背景となるエビデンスを提供する。

【0395】

肝臓脂肪症、T2D及び低悪性度炎症の発現における腸内微生物叢の役割を支持するエビデンスは増加している。脂肪組織の内分泌活性は、グルコースホメオスタシス及び低悪性度炎症の制御に寄与することが分かっている。この組織によって産生される重要なホルモンのうち、アペリンは、グルコースホメオスタシスを制御することが示されている。最近では、腸内微生物叢が、エンドカンナビノイド系 (eCB) 及び腸内微生物叢由来化合物、即ちリポ多糖類 (LPS) を介して、脂肪組織代謝に關与することが提案されている。著者らは、16SリボソームRNA遺伝子配列のピロシーケンスと系統発生的マイクロアレイ分析とを組み合わせることにより、肥満及び糖尿病性レプチン抵抗性マウス (db/db) における腸内微生物叢組成を調査した。彼らは、痩せたマウスと比較して、db/dbマウスにおいてFirmicutes、Proteobacteria及びFibrobacteres門が有意に豊富であることを觀察した。10個の属の豊富さは、遺伝子型によって有意に影響を受けていた。彼らは、遺伝的肥満及び糖尿病マウスにおけるアペリン作動系傾向 (アペリン及びAPJ mRNA発現) の制御における、eCB及びLPSの役割を同定した。インビボ及びインビトロモデルを使用することにより、eCB及び低悪性度炎症の両方が、脂肪組織におけるアペリン及びAPJ mRNA発現を差次的に制御することが実証された。最後に、深部腸内微生物叢のプロファイリングにより、2型糖尿病マウスの腸内微生物群が、これらに対応する痩せたマウスの腸内微生物叢とは有意に異なることが明らかとなった。これは、腸内微生物叢とアペリン作動系の制御との間の特定の關係を示す。しかしながら、db/dbマウスの表現型の形成における特定の細菌の正確な役割は明らかにされていないままである (48)。これらの実験を完了するために必要な科学的な連鎖は、RYGB実験、又はBrake (商標) 治療の使用のいずれかによる、回腸ブレーキ経路であった。

【0396】

中枢性肥満症は、インスリン抵抗性の発達に寄与する白色脂肪組織（WAT）におけるマクロファージの蓄積に関連している。無菌（GF）マウスは脂肪細胞が減少しており、食事誘発型中枢性肥満症に対して保護されている。腸内微生物叢及び特に腸由来リポ多糖類（LPS）がWAT炎症を促進し、グルコース代謝障害に寄与するかどうかを調査するために、マクロファージの組成並びに炎症促進マーカー及び抗炎症マーカーの発現を、GFマウスと、従来の方法で飼育されたマウスと、大腸菌単一クローン化マウスとのWATにおいて比較した。更に、これらのマウスにおけるグルコース及びインスリン耐性を明らかにした。腸内微生物叢の存在は、グルコース代謝障害をもたらし、WATにおけるマクロファージの蓄積及び炎症促進性M1表現型への分極を増加させた。大腸菌W3110又は同種遺伝子株MLK1067（低い免疫原性でLPSを発現する）を用いた、4週間にわたるGFマウスの単一コロニー形成は、グルコース及びインスリン抵抗性の障害を引き起こし、WAT中のCD11b細胞のM1分極を促進した。しかしながら、大腸菌MLK1067ではなくW3110を用いたコロニー形成は、マクロファージの蓄積、並びに炎症促進性及び抗炎症性遺伝子発現の上方制御、並びにJNKリン酸化を促進した。結論：腸内微生物叢は、WATにおけるLPS依存性マクロファージ蓄積を誘発したが、全身性グルコース代謝の障害はLPSに依存しなかった。これらの結果は、WATにおけるマクロファージの蓄積が、グルコース代謝障害と必ずしも相関しないことを示している（49）。

【0397】

これらのフローラにおけるディスバイオシスの変化に続く、ヒト腸内微生物叢と炎症との間の相互作用の広範な研究から、細菌及びL細胞自体がいずれも、健康及び疾患について綿密に研究されていることを条件に、FS指数のようなバイオマーカーアプローチに依拠して、L細胞シグナリングに対するRYGB手術及び／又はBrake（商標）の好ましい効果を実証できることは、明らかであると思われる。RYGB後の、バイオマーカー及びβ細胞機能の予想外ではあるが極めて有益な改善に基づき、本発明のある態様は、糖尿病薬の新しい併用経口療法（名目上最初の実証例に関してはメトホルミン及びBrake（商標））を用いて、初期糖尿病を治療すること、並びにこれに、異常なプロバイオティック種を有益なプロバイオティック種で置換するための戦略を加えることとする。全ての患者はBrake（商標）治療併用レジメンを受けることになり、この治療は、本発明者らのRYGB患者において観察されたものと同様の上昇パターンの、糖尿病のバイオマーカーの低下に基づいて、活性であることが実証される。本明細書に開示されるような経口Brake（商標）治療と組み合わせ、患者はまた、メトホルミン、シタグリブチン又はピオグリタゾンといった、T2Dに関する承認された最前線治療も受け、これらの治療物質のいずれは、通常用量で投与してよく、又は多くの例では、上記典型的な用量よりも有意に低い用量で患者に投与してよい。実際には、いくつかの新規のレジメンでは、これらのうちのいずれを、上記通常用量の半分、又はそれ未満で投与してよい。発生する消化管フローラの改変及び混乱は、正常な消化管処方置換種を用いて処置されることになる。Brake（商標）がT2Dの治療におけるメトホルミン又はシタグリブチンの有効性及び安全性の両方を改善すること、並びにこの患者において膵臓β細胞回復が予測されることについて、2つの試験された理由が存在する。第一には、両薬剤は用量関連性の副作用を有し、どちらの場合も、使用する投薬量が低くても依然として有効性は改善され、その一方で副作用は減少する。第二には、根底にあるメタボリックシンドロームのコントロールは、修正された消化管内のフローラと、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖、高血圧及び中枢性肥満症（これらは全て、メタボリックシンドロームを有するT2D患者の併用療法にBrake（商標）を含めることによって改善又は解消されることになる）のBrake（商標）関連反転とに結びついた、糖尿病の病態生理の完全な反転を約束する。

【0398】

T2Dの病態生理の驚くべき反転のためのメトホルミン又はシタグリブチン（又はその両方）とBrake（商標）との併用療法は、参照により組み込まれ、1日あたり、Br

10

20

30

40

50

a k e（商標）の用量10～20g以下に対してメトホルミンの投薬量は例えば250～500mgであり、両方の活性剤は、T2D患者への経口投与のための微小顆粒として提供される。この組み合わせは、膵臓へのメタボリックシンドローム関連損傷の発症を防止する、又は少なくともその発症を長年遅延若しくは阻害するために糖尿病の初期リスクを定義するバイオマーカーと組み合わせて使用する場合、驚くべき潜在能力を有している。開示されている組み合わせ製品は、これまで不可逆的であると考えられてきたこの疾患に対する最初の疾患修飾治療であろう。

【0399】

実施例4 メタボリックシンドロームのB r a k e（商標）治療に応答た再生の尺度としてのF S指数

本開示の治療、及びF S指数の使用によってメタボリックシンドロームの転帰を調節する方法が、主に発明者の研究である。

【0400】

本発明者らは既に、T2D治療のための、心血管リスクの供給／需要指数を開示しており、（M o n t eによる米国特許出願2011／0097807号（米国特許8367418号）及び文献（2、3）を参照）上記出願は参照により本出願に援用される。本発明者らは、従来の抗糖尿病療法の、メタボリックシンドローム関連T2Dを定義するグルコース供給及びインスリン需要動態に対する効果を特性決定し、またこのS D指数を、T2D患者の治療に特有の心血管リスクに結び付ける、T2D疾患進行モデルを提示した。

【0401】

本発明者らは最近、患者のメタボリックシンドロームの進行を記述する定量的手段である、F S（F a y a d－S c h e n t a g）指数と呼ばれるメタボリックシンドロームの包括的指数を生成するために、上述の概念を、T2D中心H B A 1 c－S Dパラメータ（2、3）から拡張した。F S指数は、メタボリックシンドロームをR Y G Bによって又はB r a k e（商標）によって管理する際のメタボリックシンドロームの有益な変化、そしてこれらの患者の根底にある共通のメタボリックシンドロームによって影響された系における再生の測定への関連を追跡するものとなる。

【0402】

根底にあるメタボリックシンドロームは、T2Dを反映したと考えられるものに加えて多数の異なる兆候を有するため、F S指数は、高脂血症、B M Iとしての体重、トリグリセリド、肝酵素（特にA S T）は、肝臓脂肪症及びその結果としてもたらされるN A F L Dを含み、これにより、これらの状態のうちのいずれか又は全てを様々な程度で有し得る患者集団におけるメタボリックシンドロームの進行の追跡が容易となる。ここで本発明者らは、メタボリックシンドロームの各構成要素に関する試験を使用する。F S指数が有意義なものとなる理由の簡潔な例として、抗糖尿病薬物がグルコースを低下させるものの脂質又はB Pを上昇させ、従って正味の効果は、メタボリックシンドロームを悪化させてC Vリスクを上昇させるものであることが公知である。リスクスコアの改善を、メタボリックシンドローム系の複数の構成要素の複合体を考慮する1つの指数によって達成できるというのが、本発明者らの仮説であった。

【0403】

メタボリックシンドロームのF S指数を図15に示す。F S指数は、ニューラルネットモデルを用いて、既に本発明者らのデータベース中にある、十分に研究された患者集団に対して適用した。このデータベースは、A M Iを有するT2Dを有する、既に公開された45人の患者と、A M Iを有しないT2D患者の正確に一致した45人のT2D対照と、R Y G B手術及びM Sの反転を経た41人の患者と、C O P D及びT2Dを有する300人の患者と、C型肝炎、N A F L D又は前糖尿病のためのB r a k e（商標）療法を受けた18人の患者とが含まれていた。F S指数値は、2～10年の範囲の時間枠にわたる経時的な研究室及び臨床データから計算された。これらの患者集団では、正常なF S指数値は20～50であった。メタボリックシンドロームの2つ以上の兆候を有する患者のF S指数は200超であり、最高値は500超であり、これは、R Y G B手術の前に超過重量

10

20

30

40

50

T2D患者において観察され得るような、ほとんど全てのメタボリックシンドローム構成要素が異常であるのみに見られる値である。

【0404】

特に、本発明は一般に、本発明の実施における複数のステップが、実験室バイオマーカーパターンに関する患者の試験；試験の結果を用いたFS指数の算出；（FS指数が少なくとも約60、100、150、200、300、400又は500以上と測定される場合の）FS指数算出からの、器官損傷イベントのリスクの決定；最も好ましくは遠位腸内の（L細胞上の）特定の受容体を標的とする医薬組成物の、患者のFS指数を低下させるための用量及び治療持続期間での投与による、FS指数を低下させるための個人向け治療の適用を含む場合に進行する。理想的には、本発明は患者のFS指数を正常な範囲（20～50）まで低下させることができる。

10

【0405】

測定されたバイオマーカーに対する薬剤の効果は、FS指数を含む実験室試験において、回腸ブレーキホルモン放出物質の有益な特性を実証している。ホルモンによって生成される複数のイベントの正確なシーケンスの通常の評価において、患者は空腹の中断を経験する。患者は、典型的には膵臓、肝臓及び胃腸管、並びに特定の例では心臓及び欠陥組織である、器官及び組織の再生により、回腸ブレーキホルモン放出から利益を得る。

【0406】

回腸からのシグナリング分子のシーケンスに関して、薬剤に対する応答は、腸内細菌の作用又はメタボリックシンドロームによって沈静化された遠位腸管L細胞の覚醒刺激；上記L細胞からのホルモン及びシグナルの放出の存在；上記放出されたホルモンが、門脈血中において膵臓、肝臓及び消化管へと移動すること；これらの器官が、利用可能な成長因子及びホルモンシグナルによって再生されること；FS指標の測定されたバイオマーカーが、良好な再生を実証し、続いて上記再生された器官が、好ましくはヒトである患者に、再開された空腹のシグナルによって指示されるような、十分な栄養を求める行動を再開するよう、シグナリングすることを伴う。

20

【0407】

高いFS指数値は、異常であるメタボリックシンドロームの特定の構成要素にかかわらず、この患者集団におけるCVリスクを予測した。異常な上昇したFS指数値は、AMIを予測したが、イベントの時点を予測しなかった。FS指数の3～6ヶ月にわたる急速な上昇は、CVイベントが差し迫っていることの良い予測因子であった。メタボリックシンドロームを、その複数の構成要素が均等な重みを有するものとして、FS指数を用いて研究する場合、メタボリックシンドロームの1つの構成要素だけを治療する臨床戦略ではCVイベントの全てのリスクが除去されない理由は明らかである。この指数はまた、メタボリックシンドロームの一態様を改善するもののそれ以外を悪化させる薬物療法が、複合的なメタボリックシンドロームの患者におけるCVリスクを軽減できない、又はCVイベントを除去できない理由も、少なくとも部分的に説明する。後に正常化された異常なFS指数値は、メタボリックシンドロームの各構成要素の解消を示し、これは、メタボリックシンドロームの特定の治療が、メタボリックシンドローム全体の進行を停止させる、又は反転させることができる可能性を上昇させた。例えば、RYGB手術を受けた患者におけるFS指数の変化は劇的なものであり、ほとんどの場合、これらの患者のスコアは、約250超から20未満となる。経口Brake（商標）に対する応答は、Brake（商標）で治療された患者の体重がそれほど減少しない場合であっても、RYGBと同様であった。これらのデータは、本出願中に既に提供した。

30

40

【0408】

図5は、メトホルミンのみを用いて治療された61人の患者のT2D集団に適用される、本発明者らのニューラルネットモデルの使用、並びにFS指数、HBAlc／SD比及び算出された累積CVリスクといったパラメータの算出を示す。CVリスクはメトホルミンを用いると比較的低いが、T2Dはゆっくりと進行する。

【0409】

50

図5に示すように、F S 指数の通常のパターンは、メトホルミンのみを投与された患者において平坦であるか、又はゆっくりと上昇する。これは、メトホルミンが、単独ではメタボリックシンドロームに対する治療にはならないことを示している。一方、R Y G B 手術はF S 指数を大幅に改善し、これはメタボリックシンドロームを迅速に改善する。

【0410】

図6は、36人の患者における上述のような改善を示し、C V リスクが正常値まで略完全に低下している。

【0411】

図7では、F S 指数及びメタボリックシンドロームの他のパラメータの改善が、B r a k e (商標)で治療された18人の患者に関して示されている。このグラフは、B r a k e からのF S 指数の、R Y G B とおおよそ同一の低下が存在することを示し、これは、これらの介入がいずれも患者のC V リスクを低下させることの予測因子となる観察である。これにより、R Y G B、又はB r a k e (商標)と呼ばれるR Y G B の経口模倣物に関して、拡張された便益を定義できる。

【0412】

このメタボリックシンドロームC V 進行モデルを実装するための最後のモデルは、ウェブ通信可能な携帯電話、i P a d (登録商標)又はW i n d o w s 8 タブレットといったコンピュータ上の、個々の患者のためのアプリケーションである。このアプリケーションは、体重、食物摂取、特定のタイプの食物からのカロリー、及び運動を記録する。これらから、各患者のインスリン産出及びC V リスクが毎日算出され、メタボリックシンドローム進行が食物及びライフスタイルと関連付けられる。各患者に関してこの関連が確立されると、上記アプリケーションは当該患者を、疾患を最小化して平均余命を最大化するはずの最適化計画に供する。1人の患者に関して上記アプリケーション上で追跡された体重減少の例が、図8である。

【0413】

体重は、上記i P a d (登録商標)アプリケーションを使用して監視する場合は80日間にわたってベースラインから減少したポンド数として、図8に示すようにプロットされる。この対象は55歳の老齢女性であり、体重減少プログラムのみを受けており、食事関連メタボリックシンドロームの穏やかな形態を凌ぐ異常は有していなかった。

【0414】

全体として、ほとんどの場合容易に利用可能な複数の研究室及び臨床測定値で構成されるF S (F a y a d / S c h e n t a g) 指数は、R Y G B 手術又はB r a k e (商標)による治療後の器官又は系の再生の結果として発生する変化を含む、慣用の実施におけるメタボリックシンドロームの終末器官兆候の進行又は緩和を記述する有望な手段であると思われる。これにより、F S 指数の集合としての使用、又はその根本となる構成要素の個々の使用は、メタボリックシンドローム兆候の方向(改善又は悪化)、並びに作用の停止及び修復機序によってメタボリックシンドロームを改善するよう設計された治療的介入の影響を実証する、主要な手段として指定される。不確実さを回避するために、上記治療的介入は、R Y G B と、複数の医薬の組み合わせとの両方を含み、上記複数の医薬の組み合わせは、B r a k e (商標)又はその特定の構成要素を、2500mg~20000mg、多くの場合約5000~12500mg、より多くの場合約7500~10000mgの投薬量範囲で含む。

【0415】

実施例5 アテローム性動脈硬化症及び心臓疾患の反転

スタチンは、アテローム性動脈硬化症のための治療の主軸であり、全てのスタチンは、高脂血症の用量関連低下を示す。いくつかのスタチンは、心血管リスクプロファイルの低下を示した。これは、脂質の低下によって達成され得、又は炎症の減少の結果であり得、又はこれら両方であり得る。スタチン単独では、心血管系又は血管内皮を再生させないことが公知である。一方R Y G B 手術は、コレステロールを穏やかに低下させるが、心臓及び血管を含む器官及び組織再生の目覚ましいエビデンスである。R Y G B 手術の比較的高

い効果の一態様は、糖及び脂肪の食事供給側経路、T2D及び高脂血症に対するその影響である。経口活性R Y G B模倣物とスタチンとの併用アプローチに好都合なエビデンスを以下に提供する。続いて本発明者らは、10mgのスタチンでオーバーコートされた制御放出性Brake（商標）の組み合わせ製品の相乗効果を実証する、本発明者ら独自の知見を開示する。オーバーコートのための代替的な医薬品は、10mgのリシノプリル又は好適なACE阻害剤若しくはAII阻害剤である。

【0416】

本明細書において開示される、回腸ブレーキに対して経口投与で活性の医薬組成物は、1つ若しくは複数のスタチンを、各精製糖1.0に対しておよそ0.001のアトルバスタチン若しくは同等の効力のもの、若しくはスタチンおよそ0.005：精製糖1.0（例えばアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン及びピタバスタチンからなる群から選択されるスタチン）の重量比で含んでよく；並びに／又は上記医薬組成物の腸溶性コーティングコアはまた、およそ60～80%の精製糖、0～40%の植物由来脂質及び0～40%の植物由来脂質も含んでよく；並びに／又は1日用量のリシノプリルを、腸溶性コーティング錠剤形態の、1日用量の回腸ブレーキホルモン放出物質に割り当てる場合、1.0g錠剤を、各精製糖1.0に対してリシノプリルおよそ0.0005～0.002（全てリシノプリルと同等の投薬量の、例えばリシノプリル、エナラプリル、ラミプリル、ペリンドプリル、キナプリルからなる群から選択されるACE阻害剤、及び例えばロサルタン、オルメサルタン、バルサルタンからなる群から選択されるAII阻害剤）の重量比の即時放出型リシノプリルでオーバーコートしてよい。

【0417】

アトルバスタチン及びBrake（商標）両方を別個の丸薬として用いて治療される患者のいくつかの例を、それぞれの対照と共に図20及び21に示す。これらの図は、アトルバスタチン単独（これはあまり効果を有しない）、及び1日あたり10gの用量のBrake（商標）単独、並びにこれら両方を組み合わせて摂取した患者を示す。これらの図はまた、参照として、R Y G B患者の体重がより減少するものの、R Y G B患者はBrake（商標）と組み合わせたアトルバスタチンに比べて、HDL又はTG等のメタボリックシンドロームバイオマーカーに対してより高い効果を有しないことも示す。

【0418】

Yuらは、Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty（OLETF）ラットである、自発発症T2Dのモデルにおける、プラバスタチンによる早期治療の、グルコース不耐性の進行及び心臓血管再形成に対する効果を検査した。OLETFラットを5週齢からプラバスタチン（100mg/kg/日）で処置し、週齢が適合する未処置OLETFラット及び正常なLong-Evans Tokushima Otsuka（LETO）ラットと、連続経口耐糖能試験（OGTT）及びドップラー心エコー検査に対して、並びに30週の時点での心臓の組織病理学的／生化学的分析に対して、比較した。OGTTは、未処置のOLETFラットの40%及び89%がそれぞれ20週及び30週の時点において糖尿病であるが、処置されたOLETFにおいてはそれぞれ0%及びわずか30%が糖尿病であることを明らかにした。左心室拡張機能は、未処置のOLETFでは20週の時点で障害が見られたが、処置されたOLETFでは正常なままであった。冠状動脈の壁－管腔比及び脈管周囲線維症は、30週の時点において未処置のOLETFでは増加したが、処置されたOLETFにおいては限定されていた。更に未処置のOLETFでは、線維形成成長因子、トランスフォーミング成長因子-β1（TGFB-β1）、及び炎症促進性ケモカインである単球走化性蛋白質-1（MCP-1）の、心臓での発現が増加した。しかしながら、処置されたOLETFでは、TGFB-β1及びMCP-1の過剰発現が減弱し、これは、内皮酸化窒素シンターゼ（eNOS）の過剰発現と関連していた（対照LETOの2.5倍）。早期のプラバスタチン治療は、グルコース不耐性の進行を遅らせ、心臓のeNOSを過剰発現させ、線維形成／炎症促進性サイトカインの過剰発現を阻害することにより、自発的DMモデルにおける心血管再形成を

防止した（50）。明らかに、これらの効果のいずれが、膵臓及び肝臓の B r a k e（商標）関連再生と相乗的である。

【0419】

感染及び炎症は、急性期応答を誘発し、脂質及びリポ蛋白質代謝の複数の変化を導く。血漿トリグリセリドレベルは、脂肪組織脂肪分解の結果としての V L D V 分泌の増加、新規肝臓脂肪酸合成の増加、及び脂肪酸酸化の抑制によって上昇する。より重度の感染では、V L D L クリアランスは、V L D L 中のリポ蛋白質リパーゼ及びアポリポ蛋白質 E の減少に続いて減少する。齧歯類では、高コレステロール血症は、肝コレステロール合成の増加及び L D L クリアランスの減少、コレステロールの胆汁酸への変換、並びにコレステロールの胆汁への分泌に起因して発生する。H D L 代謝において重要な、蛋白質の顕著な変化は、逆コレステロール輸送の減少及び免疫細胞へのコレステロール送達を増加をもたらす。L D L 及び V L D L の酸化は増加するが、H D L は炎症促進性分子となる。リポ蛋白質は、セラミド、グルコシルセラミド及びスフィンゴミエリンで富化され、マクロファージによる取り込みを増強する。従って、リポ蛋白質の変化の多くは、アテローム生成促進性である。急性期応答中の蛋白質の多くにおける減少の根底にある分子機序は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体、肝臓 X 受容体、ファルネソイド X 受容体、及びレチノイド X 受容体を含むいくつかの核ホルモン受容体の協調的減少を伴う。急性期反応誘発型の変化はまず、細菌、ウイルス及び寄生生物の有害な影響から宿主を保護する。しかしながら、リポ蛋白質の構造及び機能のこれらの変化は、長期化すると、アテローム生成に寄与する（51）。これらの経路は、心筋梗塞及び脳卒中のような心血管イベントに関する、T 2 D におけるリスクの上昇につながると考えられ、最近では、肥満の小児は、小児期であっても、初期アテローム性動脈硬化症のリスクを予測するこれらの知見を既に有していることが示されている（52）。

【0420】

食事関連 A S C V D の具体例として、S h a i らは、アテローム性動脈硬化症の反転における食事介入の役割を研究した。2年間の食事介入無作為対照試験—頸動脈（D I R E C T - C a r o t i d）試験では、参加者を低脂肪の食事、地中海風の食事又は低炭水化物の食事に無作為に割り振り、標準的な B モード超音波で測定した頸動脈内膜中膜厚と、頸動脈 3 次元超音波で測定した頸動脈血管壁体積（V W V）との変化に関して追跡した。彼らは、2年間の減量食が、測定可能な頸動脈 V W V の有意な退行を誘発し得ることを発見した。この効果は、低脂肪、地中海風又は低炭水化物の戦略において同様であり、主に体重減少誘発型の血圧低下によって媒介されるようであった（53）。明らかに、B r a k e（商標）の食事効果は、身体のアテローム生成経路における糖及び脂肪の負荷を軽減するために重要である。

【0421】

これらの経路は、糖及び脂肪の漸進的蓄積に関連している。実際のところ糖尿病の累積的な記録であるいわゆる「高血糖メモリ」が、後続の血中グルコースの比較歴良好なコントロールによってさえ容易に反転しない糖尿病性血管の慢性的な異常のエビデンスを示すことができることを強く示唆する、複数の臨床研究が存在する。糖尿病性血管合併症に関与する様々な生化学的経路のうち、高度糖化最終生成物（A G E）の形成及び蓄積のプロセス、並びにその作用様式は、「高血糖メモリ」理論と最も適合する。Y a m a g i s h i らの報告は、内皮細胞機能、血小板活性化及び凝集、凝固及び繊維素溶解系（54）に対するこれらのマクロ蛋白質の有害な作用に特に焦点を当てて、T 2 D の血栓形成異常における A G E の役割について議論している。

【0422】

アテローム性動脈硬化症の再生の中心領域は血管内壁であり、ここでは、炎症と、脂質蓄積と、高血圧による裂傷及び修復と、微小凝固塊との、組み合わせた有害な力によって、損傷が加速される。従って、論理的にはこれらのプロセスのそれぞれを低下させることによって血管の改善を行うことができるものの、これは必ずしも、これらのうちのいずれの 1 つを低下させることによって損傷を反転させ、血管内層を再生させる結果にはなら

ない。何人かの著者によって詳述され、以下に要約されるように、R Y G B手術によってこれらのプロセスの全てが同時に改善されることは確実であると思われる。

【0423】

血管内壁の再生のためにB r a k e（商標）と組み合わせて使用される薬物は、作用剤の次の4つの分類からのものであり、上記分類はそれぞれ、それを必要とする患者の包括的な血管内再形成及び再生プログラムのために、B r a k e（商標）と組み合わせることができる。第2の活性薬剤と呼ばれ、B r a k e（商標）錠剤にオーバーコートされたこれらの組み合わせ薬物は、以下の通りである。

【0424】

スタチンとも呼ばれるH M G－C o Aリダクターゼ阻害剤。その好ましい実施形態は、10mgの低用量のアトルバスタチン（L i p i t o r）、又は以下の代替的なリストから選択される等量のいずれのスタチンである：可能性のある他のスタチンの中でも特に、フルバスタチン（L e s c o l）、ロバスタチン（M e v a c o r）、ピタバスタチン（L i v a l o）、プラバスタチン（P r a v a c h o l）、ロスバスタチン（C r e s t o r）、シンバスタチン（Z o c o r）。

10

【0425】

1日用量10mgのリジノプリル（P r i n i v i l、Z e s t r i l）、又は以下の市販のA C E阻害剤から選択される等量の好適な代替物：可能性のある他の代替A C E阻害剤の中でも特に、ベナゼプリル（L o t e n s i n）、カプトプリル（C a p o t e n）、エナラプリル（V a s o t e c）、ホシノプリル（M o n o p r i l）、モエキシプリル（U n i v a s e）、ペリンドプリル（A c e o n）、キナプリル（A c c u p r i l）、ラミプリル（A l t a c e）、トランドラプリル（M a v i k）を好ましい例とする、アンジオテンシン変換酵素（A C E）阻害剤。

20

【0426】

用量80mgのロサルタン、又は可能性のある他のアンジオテンシンI I阻害剤の中でも特にカンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタンを含むがこれらに限定されない、等量の代替的アンジオテンシンI I阻害剤を好ましい例とする、アンジオテンシンI I阻害剤。

【0427】

用量20mgのプロプラノロール（I n d e r a l）、又は以下のβブロッカーのリストから選択される等量の好適な代替物：アセブトロール（S e c t r a l）；アテノロール（T e n o r m i n）；ベタキシロール（K e r l o n e）；ビソプロロール（Z e b e t a）；カルテオロール（C a r t r o l）；エスモロール（B r e v i b l o c）；メトプロロール（L o p r e s s o r）；ペンブトロール（L e v a t o l）；ナドロール（C o r g a r d）；ネビビロール（B y s t o l i c）；ピンドロール（V i s k e n）；チモロール（B l o c a d r e n）；ソタロール（B e t a p a c e）；カルベジロール（C o r e g）；ラベタロール（T r a n d a t e）を好ましい例とする、βブロッカー。

30

【0428】

B r a k e（商標）を含むこれらの組み合わせ製品について説明したが、血管内細胞及び心臓自体を再生するために共に使用した場合に、何が期待できるだろうか。この情報の最も重要な点は、以下に記載されているような、R Y G B手術によって引き起こされる反転である。

40

【0429】

いくつかの研究は、R Y G Bによるアテローム性動脈硬化症の反転を指摘している。機序に関する注記としては、i l l a n－G o m e zは、肥満手術に続く体重減少後の病的肥満患者の炎症促進プロファイルの変化に関して患者を検査することによって、炎症とアテローム性動脈硬化症との関係性を評価した（55）。彼らは、60人の病的肥満女性において、アディポネクチン、高感受性C反応性蛋白質（h s C R P）、腫瘍壊死因子-α（T N F－α）及びインターロイキン-6（I L－6）のレベル、並びにこれらの、インス

50

リン抵抗性及び脂質パラメータに対する関係を、ベースライン時並びに胃バイパス後3、6、及び12カ月目に測定した。RYGB手術の12ヶ月後、アディポネクチン ($p < 0.001$) 及び高密度リポ蛋白コレステロール ($p < 0.01$) の血漿レベルが有意に上昇し、IL-6 ($p < 0.001$)、hsCRP ($p < 0.001$)、コレステロール ($p < 0.001$)、トリグリセリド ($p < 0.001$) 低密度リポ蛋白質コレステロール ($p < 0.001$)、グルコース ($p < 0.001$)、インスリン ($p < 0.001$) 及びホメオスタシスモデル評価 (HOMA; $p < 0.001$) のレベルが有意に低下した。12ヶ月目において、IL-6レベルと、肥満度指数 (BMI) ($r = 0.53$, $p < 0.001$)、インスリン ($r = 0.51$, $p < 0.001$) 及びHOMA ($r = 0.55$, $p = 0.001$) との間に相関が見られた。また、hsCRPレベルは、BMI ($r = 0.40$, $p = 0.004$)、トリグリセリド ($r = 0.34$, $p = 0.017$)、インスリン ($r = 0.50$, $p = 0.001$) 及びHOMA ($r = 0.46$, $p = 0.002$) と相関していた。病的肥満の患者では、有意な体重減少の後に、炎症状態、インスリン感受性及び脂質プロファイルが有意に改善する。改善された炎症プロファイルと低下したインスリン抵抗性との間には関係性が存在する (55)。

【0430】

炎症及び脂質パラメータの同様の变化を有するRYGB患者の長期的な転帰は、いくつかのグループによって研究されており、それを以下に要約する。

【0431】

Owanらの目的は、RYGBが心臓の再形成及び機能に好影響を及ぼし、これがアテローム性動脈硬化症のみの反転を凌ぐ有益な作用を実証するという仮説を試験することであった。Owanらは、RYGBを受けている423人の重度肥満患者と、手術を受けていない重度肥満患者の基準グループ ($n = 733$) とを、前向きに研究した。2年追跡すると、RYGB対象は、基準グループと比較してBMIが大幅に減少し、胸囲、収縮期血圧、心拍数、トリグリセリド、低密度リポ蛋白質コレステロール及びインスリン抵抗性が有意に低下した。高密度リポ蛋白質コレステロールは増加した。RYGBグループは、左心室 (LV) の質量指数及び右心室 (RV) の体腔領域が減少していた。左心房容積はRYGBでは変化しなかったが、基準対象では増加した。RYGB対象では、室のサイズの減少と併せて、LV中壁の部分的縮小及びRVの部分領域の変化も増加した。多変量解析では、年齢、肥満度指数の変化、夜間低酸素血症の重症度、E/E' 及び性別は、別個にLV質量指数と関連し、一方で外科的状态、胸囲の変化及びインスリン抵抗性の変化は関連しなかった。彼らは、RYGB患者が心臓再形成並びに改善されたLV及びRV機能のエビデンスを有すると結論付けた。これらのデータは、重度の肥満における心血管合併症を防止するためのRYGBの使用を支持した (56)。上記データはまた、これらの患者をBrake (商標) で治療する場合と同様の転帰を予測する。

【0432】

メタボリックシンドローム (MS) のこの診断は、このエビデンスの根底にある病態生理が依然として不完全にしか理解されていないにもかかわらず、個々のリスク因子を超える相当な追加の心血管リスクを同定するように思われる。脂肪蓄積に関連する炎症性応答は、体重ホメオスタシスのみならず、凝固、線維素溶解、内皮機能不全、インスリン抵抗性及びアテローム性動脈硬化症にも関与することによって、心血管リスクに影響を及ぼし得る。更に、酸化ストレスが炎症におけるその役割及びインスリンシグナリングを妨害するその能力によって、MS及びCVDのいくつかの構成要素の間を結び付ける機序となり得るというエビデンスが存在する。インスリンシグナリング障害と炎症経路との間のクロストークは、代謝IR及び内皮機能不全の両方を増強し、これは相乗的に作用して、CVDの素因となる。持続性の血小板過剰反応性／活性化が、インスリン抵抗性、アディポカイン放出、炎症、異脂肪血症及び酸化ストレスの間の相互に絡み合った相互作用によって駆動される最終的な経路として出現し、この設定でのアテローム血栓症の過剰リスクについての病態生理学的説明を提供する。適切な食事、規則的な運動、抗肥満薬物及び肥満手術を含む、これらの代謝変化に対抗するための複数の介入が利用可能であるにもかかわらず

ず、メタボリックシンドローム及びその合併症の発生のコントロールに相対的に失敗するのは、これらの疾患の多機能特性、及び確立された戦略に対する患者のコンプライアンスの乏しさの両方を反映している。この報告において議論されているように、アテローム血栓症の病態生理に対するこれらの治療戦略の影響の評価は、心血管に関連する防止のための最適化されたアプローチに変換される（57）。利用可能な最前線治療と組み合わせてBrake（商標）を使用することにより、回腸ブレイキ経路の活性化によるメタボリックシンドロームの多様な兆候の全てが管理されるため、著者らは、本発明を明確に立証している。

【0433】

メタボリックシンドロームは一般に、高血圧症、異常脂質血症、インスリン抵抗性及びT2Dを含む有害な心血管リスクを付与する、複数の状態に関連する。更に、睡眠呼吸障害、炎症、左心室異常発達、左心房肥大、並びに無症候性左心室収縮及び拡張機能不全は、心血管罹患率及び死亡率の上昇に一体として寄与し得る。この報告は、肥満手術後の心血管リスク因子の改善について説明する。上に列挙した心血管リスク因子は全て、RYGB手術後に改善されるか、又は解消されさえする。心臓の構造及び機能も、手術によって誘発された体重減少の後、一貫した改善を示している。心臓リスク因子の改善の量は一般に、体重減少量に比例する。体重減少の程度は、異なる肥満処置によって様々となる。リスクプロファイルの改善に基づいて、体重減少手術を受けた患者において、アテローム性動脈硬化症の進行を遅くすることができ、心臓イベントの10年リスクは～50%減少すると予測されている。これらの予測と一致して、2件の研究により、肥満手術を受けた患者の、10年間の総死亡率及び心臓血管死亡率の、およそ50%の低下が実証されている。これらの前向きなデータは、重度の肥満患者における体重減少を誘発するための手術処置の継続的な、そして恐らく拡張された使用を支持する（58）。明らかに、RYGB患者において示されるCV及びメタボリックシンドロームバイオマーカーの反転は、これらの患者において放出される回腸ブレイキホルモンによって活性化される再生経路によってのみ可能である（図1はGLP-1プロファイルを示す）。

【0434】

Bestらは、エクセチアイドのようなインクレチン療法に関連する従来のT2D薬物療法のCVリスクプロファイルを考察した。2005年6月から2009年3月までの医療及び医薬品保険請求のライフリンクデータベースについて、遡及的データベース分析を実施した。患者の転帰を、臨床的及び人口統計的特徴の差異に合わせて調整し、エキセナチドに対する時間可変型曝露による傾向スコア加重離散時間生存分析を用いて比較した。合計39275人のT2Dの患者をエキセナチドで1日2回治療し、381218人の患者を他のグルコース低下療法で治療した。エキセナチドを投与した患者は、ベースライン時に、以前の虚血性心疾患、高脂血症、高血圧及び／又は他の併存疾患を有する可能性がより高かった。エキセナチド治療患者は、非エキセナチド治療患者よりもCVDイベントを有する可能性が低く（ハザード比0.81；95%CI 0.68-0.95；P=0.01）、CVD関連入院率（0.88；0.79-0.98；P=0.02）及び全原因入院率（0.94；0.91-0.97；P<0.001）がより低い。エキセナチドの1日2回の治療は、他のグルコース低下療法による治療よりもCVDイベント及び入院のリスクが低いことと関連しており、これは、回腸ブレイキの有益なホルモンに関連するより低いリスクプロファイルを支持している（59）。ここに示されている、FS指数のより大きな低下により、この結論が支持され、また上記低下は、メタボリックシンドロームをその様々な兆候において有する患者のためのBrake（商標）治療の使用に好都合である。

【0435】

明らかに、回腸ブレイキによって媒介されるRYGB効果は、アテローム性動脈硬化症及び心機能マーカーの両方に対して有益である。メタボリックシンドロームの標的である他の罹患臓器と同様に、RYGBが、遠位腸のL細胞及び回腸ブレイキから誘引されたホルモンによって媒介される終末器官への傷害の少なくとも一部を反転させるという、数多

くのエビデンスが存在する。回腸ブレイキ（商標）に対する R Y G B の効果の経口模倣物としての B r a k e（商標）での治療は、ホルモン応答が R Y G B 患者と B r a k e（商標）治療患者との間で同様である限り、アテローム性動脈硬化症及び心筋傷害の同様の時間枠にわたる同様の程度までの反転も実証できると予想される。本明細書に提示されているデータは、これが真であることを示す。

【0436】

R Y G B 手術に続く C V 疾患リスクの顕著な反転は、トリグリセリドの上昇の解消、H D L の上昇、L D L の低下及び肝炎の低下に関連しており、これは、F S 指数を使用して、R Y G B を受けた患者におけるこれらのパラメータの経過を観察することによって分かり（43）、また R Y G B ケースと B r a k e（商標）治療ケースとに関する図 17 に示されている。B r a k e（商標）療法は、その再生特性をアトルバスタチン又は好適なスタチンと組み合わせる場合、A S C V D の後退において相乗作用する可能性が最も高い。この実施例において上で要約した、高脂血症及びアテローム性動脈硬化症の動物モデルにおける広範な先行研究から、バイオマーカーアプローチに依拠して、アテローム性動脈硬化症及び関連する心臓血管疾患の反転に対する B r a k e（商標）の好ましい効果を実証できることが明らかである。R Y G B 後のバイオマーカーの予想外ではあるが極めて有益な改善、及び β 細胞機能の改善に基づき、本発明のある態様は、スタチン又は他の高脂血症薬物の新規の併用経口療法（名目上最初の実証例に関してはアトルバスタチン又はシンバスタチン及び B r a k e（商標））を用いて、高脂血症を治療することである。

【0437】

アテローム性動脈硬化症の驚くべき反転のためのスタチンと B r a k e（商標）との併用療法は、参照により、本明細書に組み込まれ、B r a k e（商標）の 1 日用量 10 ~ 20 g に対してシンバスタチン、アトルバスタチンの 1 日投薬量は 10 ~ 20 mg であり、両方の活性剤は、アテローム性動脈硬化症患者への経口投与のための微小顆粒として、あるいは B r a k e（商標）の錠剤にオーバーコートされたアトルバスタチンの即時放出形態として、提供される。この組み合わせは、心臓及び C V 系へのメタボリックシンドローム関連損傷の発症を防止する、又は少なくともその発症を長年遅延するために高脂血症の初期リスクを定義するバイオマーカーと組み合わせる場合、驚くべき潜在能力を有している。開示されている組み合わせ製品は、これまで漸進的かつ不可逆的であると考えられてきたこの疾患に対する最初の疾患修飾治療であろう。

【0438】

B r a k e（商標）を含むこれらのアテローム性動脈硬化症反転療法の相乗的組み合わせの有用性の臨床的証拠は、R Y G B 又は B r a k e（商標）に応答する再生プロセスを指し示すことができる全体的なバイオマーカープロファイルである F S 指数等の、メタボリックシンドローム進行のバイオマーカーの採用を必要とする。F S 指数のメタボリックシンドロームバイオマーカープロファイルに加えられるのは、C V 傷害への T 2 D の進行のバイオマーカープロファイルであろう。この後者の進行プロファイルは、心臓の傷害に焦点を当て、エピジェネティクス、メタボロミクス、及び適用可能な場合はゲノミクス、並びに心臓の構造及び機能の喪失に適用可能な場合はイメージングを含む。これらのバイオマーカーがスタチンによって改善される限り、これらの効果は、コレステロール経路自体を裏付けるエビデンスとして、それ以降も続く。観察された改善がアトルバスタチン又はシンバスタチンを超える効果に結びついている限り、結論は、心臓機能の B r a k e（商標）関連回復又は再生となる。

【0439】

全ての患者は B r a k e（商標）治療を受けることになり、この治療は、本発明者らの R Y G B 患者において観察されたものと同様の上昇パターンの、A S C V D のバイオマーカーの低下に基づいて、活性であることが実証される。本明細書に開示されるような経口 B r a k e（商標）治療と組み合わせ、患者はまた、シンバスタチン又はアトルバスタチン又は他のスタチンといった、高脂血症に関する承認された最前線治療、例えば回腸ブレイキホルモン放出組成物である B r a k e（商標）にオーバーコートされたこれらの医

薬品のいずれかの即時放出形態も受け取ることになる。この様式で投与される場合、アトルバスタチンは組成物中で極めて活性であるため、アトルバスタチンの用量は24時間あたり10mgの低用量であり、これは使用される最低用量に近く、筋障害等のスタチンの副作用のリスクが全くない。Brake（商標）がT2Dの治療におけるスタチンの有効性及び安全性の両方を改善するという、2つの試験された理由が存在する。第一には、両薬剤は用量関連性の副作用を有し、どちらの場合も、使用する投薬量が低くても依然として有効性は改善され、その一方で副作用は減少する。第二には、根底にあるメタボリックシンドロームのコントロールは、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖、高血圧及び中枢性肥満症（これらは全て、メタボリックシンドロームを有する糖尿病患者の併用療法にBrake（商標）を含めることによって改善又は解消されることになる）のBrake（商標）関連反転に結びついた、アテローム性動脈硬化症の病態生理の、以前は予測されなかった反転を提供する。

10

【0440】

Brake（商標）療法は、アシル補酵素A：コレステロールO-アシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤と相乗作用する可能性が高く、これは脂質充填単球マクロファージの生成において重要である。この仮説の試験において、ACAT阻害剤CI-976（2, 2-ジメチル-N-（2, 4, 6-トリメトキシフェニル）ドデカンアミド）を、選択された脂質低下剤と比較して、アテローム性動脈硬化症の病変の退行及び進行に対するこれらの効果に関して評価した。介入前の高コレステロール血症のニュージーランドシロウサギの腸骨-大腿動脈の慢性内皮脱落により、ヒト脂肪線条と組成が類似したアテローム性動脈硬化病変が誘発されたが、その一方で胸大動脈には脂肪線条が自然発生した。血漿コレステロールを低下させない用量で高コレステロール血症用食中に投与されたCI-976は、予め確立された腸骨-大腿部病変内の単球マクロファージの蓄積を防止し、介入の開始時に比べて泡沫細胞面積を27～29%減少させた。CI-976はまた、胸部大動脈脂肪線条様病変の発現を鈍らせ、コレステリルエステル富化を46%低下させた。CI-976は血漿トリグリセリドに影響を及ぼさず、また更に重要なことに、肝臓、腸骨-大腿及び胸部大動脈遊離コレステロール含有量に影響を及ぼさなかった。食事による介入単独では、血漿、肝臓及び胸部大動脈コレステロール含有量の減少にもかかわらず、腸骨-大腿部病変における単球マクロファージの関与が増加した。コレステラミン又はコレステラミン/ナイアシンのような従来の脂質低下療法は、同等の血管変化を達成するために、血漿コレステロールレベルの大幅な低下を必要とした。著者らは、血漿コレステロールが低下しない場合でさえ、強力かつ特異的なACAT阻害剤CI-976による動脈壁内のACATの障害が、アテローム性動脈硬化症病変の進行を障害でき、退行を促進できると結論付けている（60）。

20

30

【0441】

本発明者らは、これらのデータが、Shai（53）の命題を裏付けるものであり、アテローム性動脈硬化症関連損傷の反転のエビデンスを実証すると考えている。

【0442】

作用の主要な機序として回腸ブレーキホルモンを放出する、RYGBの経口模倣物と組み合わせて使用可能な、いくつかの追加の化合物が存在する。以下の作用剤は、Brake（商標）と相乗的に組み合わせて、血管内表面を再生させ、これによってアテローム性動脈硬化症を軽減し、ASCVDへと進行している患者の数を減少させる。

40

【0443】

一例は、ETC-216である。最近、ETC-216を繰り返し注射することによって、冠動脈患者においてアテローム性動脈硬化症の退行が達成された。36体のウサギに、両方の頸動脈において血管周囲傷害を与え、続いて1.5%コレステロール食を与えた。90日後、ウサギを無作為に6つのグループに分け、5、10、20、40又は150mg/kgの用量のビヒクル又はETC-216で、4日毎に5回処置した。頸動脈プラークの変化を、処置前及び後に実施した血管内超音波（IVUS）及び磁気共鳴イメージング（MRI）によって、インビボで評価した。ビヒクル40又は150mg/kgを注

50

射したウサギに対する、2回目の用量の投与後にも、磁気共鳴イメージングスキャンを記録した。ビヒクル処置ウサギにおけるアテローム体積は、1回目のIVUS分析と2回目のIVUS分析との間に劇的に増加した(+26.53%)が、その一方でETC-216処置動物では、低用量における進行の減少、及び高用量における最大-6.83%の有意な退行が検出された。MRI分析によって得られた結果は、IVUSにおける結果と有意に相関した($r=0.706$; $p<0.0001$)。2回目の注射後のMRI評価は、最大用量のわずか2回の投与で有意な退行が達成されたことを立証した。これらの結果は、アテローム性動脈硬化症治療に対するETC-216の有効性を確認し、プラーク体積の有意な減少を得るための用量選択及び頻度の指針を提供する(61)。

【0444】

RVX-208は、BETプロモドメインを阻害するファースト・イン・クラスの分子である。RVX-208は、アテローム性動脈硬化性プラークを逆コレステロール輸送(RCT)によって除去することにより機能し、これは、アテローム性動脈硬化性プラークを動脈から外へと輸送し、肝臓によって身体から除去する、自然のプロセスである。RVX-208は、アポリポ蛋白質A-I(ApoA-I)の産生を増加させ、これは、機能性高密度リポ蛋白質(HDL)粒子の重要な構築ブロックであり、またRCTのために必要なタイプのものである。これらの新たに産生された機能性HDL粒子は、平坦かつ中空であり、プラークを効率的に除去して、アテローム性動脈硬化疾患を安定化又は反転させることができる。RVX-208の便益を評価するために高リスク心血管疾患(CVD)患者を研究するための、血管内超音波(IVUS)を使用したASSURE第2b相臨床試験の継続的な分析結果は、高($>2.0\text{ mg/dL}$)血清高感受性C反応性蛋白質(hsCRP)を有する患者において、冠動脈IVUSアテローム測定、及び主要な有害心臓イベント(MACE)の統計的に有意な改善を示す。このバイオマーカーの血清レベルは、 2.0 mg/dL を超えると、CVDリスクの公知の主要な構成要素である炎症が高まった状態を反映する。ASSURE試験開始時点で $\text{hsCRP}>2.0\text{ mg/dL}$ を有する患者の合計は $n=184$ であり、そのうち $n=54$ はプラセボを投与され、 $n=130$ はRVX-208を投与された。RVX-208処置患者では、MACEの発生率はプラセボに対して63%($p=0.023$)低下していた。以上の観察は、 $>2.0\text{ mg/dL}$ のhsCRPがCVDリスクを予測する上で臨床的に重要であることが公知となるという点で、有益である。

【0445】

VH-IVUSデータを分析することによって、アテローム性動脈硬化性プラークの破裂に対する脆弱性、及びこれと将来の心血管リスクとの関係に関する洞察を提供した。ASSUREにおいて、全ての($n=323$)患者はIVUSを用いて研究され、そのうち87人は、Volcano Revolutionカテーテルを用いて検査して、VH-IVUS情報を収集した。この情報を用いて、Misselら(Am J Cardio 2008; NC/DC比)によって確立された、壊死性コアと緻密なカルシウムとの比(NC/DC)を計算することによって、プラークの脆弱性を反映した。RVX-208処置患者($n=61$)のNC/DC比は、-7.5%だけ有意に低下した。ASSURE患者の、低HDL-CI投与ロスバスタチンを用いた処置は、大きな高リスク集団を画定し、ここでRVX-208は、アテローム体積及びプラークの脆弱性を低減する強い効果を示している。これらの発見を合わせると、MACEイベントの減少が観察されたことの説明に役立つ。

【0446】

RVX-208は、1日1回100mgの用量で投与され、また、スタチンを受けた患者のアテローム性動脈硬化症を反転させてMACEイベントに対する心臓保護となる完全な脂質コントロールレジメンのために、7個のBrake(商標)丸薬を容易にオーバーコートできる。

【0447】

本発明の別の態様では、本発明の回腸ブレーキホルモン放出物質と組み合わせるために

10

20

30

40

50

好適な複数の化合物が存在し、うっ血性心不全（CHF）の患者は、心血管系再生から大きな利益を得ることができる。一例は、 α - β ブロッカー作用剤であるカルベジロールであり、これ自体がCHFの患者にとって有益である。組み合わせ製品のこの好ましい実施形態では、カルベジロールの望ましい用量は、24時間毎に12.5mgまで低下させてよく、これはCHFにおいて依然として有効となり得る。

【0448】

実施例6 肝臓再生

アトルバスタチン及びBrake（商標）を共に、ただし別個の丸薬として用いて処置された患者の何人かの例を、それぞれの対照と共に図22に示す。この図は、肝炎に対してはあまり効果を有しないアトルバスタチン単独での、及び1日あたり10gの用量のBrake（商標）単独での、及びこれら療法を組み合わせる患者における、肝酵素（AST（FS指数の主要な構成要素））の低下を示す。この図はまた、参照として、RYGB患者の体重がより減少するものの、RYGB患者はBrake（商標）と組み合わせたアトルバスタチンに比べて、ASTのような肝臓脂肪症のメタボリックシンドロームバイオマーカーに対してより高い効果を有しないことも示す。従って、新規の観察は、肝臓再生における、脂肪経路薬物とBrake（商標）との相乗作用である。最低臨床用量10mgのアトルバスタチン又はこれと同等のスタチンの使用により、スタチンの副作用のリスクなしに、肝臓脂肪症の治療が可能となる。

【0449】

別の好ましい実施形態では、B型肝炎及びC型肝炎に関連する肝臓脂肪症の治療のための、抗ウイルス化合物と組み合わせたBrake（商標）の使用が開示される。この用途では、本開示の組み合わせ薬剤は、損傷した肝臓自体を再生させ、これによって炎症を解消し、肝酵素の低下を回復させる。一般に、ASTが正常値まで低下すると、損傷した肝臓は少なくとも部分的に再生されている。1つの追加の便益は、肝細胞癌のリスクのマーカーである α フェトプロテインの低下である。C型肝炎の36歳男性、患者E2における、肝臓脂肪症解消の例を示す。彼の体重は初め185lbであり、算出されたBMIは29であった。彼のC型肝炎は遺伝子型1aTCであり、彼が自身の肝臓を提供したときには、生検によって肝臓脂肪症及び1/4線維症が示されていた。彼はインターフェロン及びリバビリンで治療を開始したが、これらの作用剤はウイルス負荷をコントロールしなかった。従って彼のレジメンにBrake（商標）を追加し、24ヶ月継続した。ウイルス負荷は検出できなくなり、肝酵素及びトリグリセリドが正常化された。図24では、彼の α フェトプロテインは正常化されており、これは彼の肝臓の再生、及び肝細胞癌のリスクの除去を示している。肝臓脂肪症におけるBrake（商標）の使用の更なる実施形態は、図24において、彼の α フェトプロテインは正常化し、肝臓の再生及び肝細胞癌のリスクの除去を示した。肝臓脂肪症におけるBrake（商標）の使用の更なる実施形態は、米国公開特許第2013/0337055A1号に開示されており、上記特許全体が本明細書に援用される。Brake（商標）錠剤は、600~1200mgのリバビリンでオーバーコートされ、この製品はRibabake（商標）と呼ばれる。

【0450】

本発明の更なる実施において、1日量500~1000mgの利用可能な形態のベルベリンでスタチンを置換してよく、また同様に組み合わせ処方オーバーコートしてよい。

【0451】

ベルベリンは、伝統的な中医学において使用される様々な抗糖尿病植物から単離されたアルカロイドである。ベルベリンは様々な作用機序を有するが、AMPKアクティベータとして知られる傾向があり、AMPK活性化に加えて、ベルベリンは抗炎症効果、腸の健康及び完全性に対する便益、抗うつ薬との可能な相乗作用、脂質及びコレステロール低下効果、並びに強力な抗糖尿病作用も発揮する。ベルベリンの抗糖尿病効果は最もよく研究されており、これは部分的にはAMPK活性化によるものであり、肝臓におけるグルコース産生を低下させるPTB1B阻害も寄与し得、これはベルベリンの抗炎症効果にも寄与し得る。動物及びヒトにおける相当な研究（並びにヒトに対するメタ解析）は、500m

g の用量 3 回で摂取される 1 5 0 0 m g のベルベリンの抗糖尿病効果が、2 型糖尿病のバイオマーカーの低下に関して、1 5 0 0 m g のメトホルミン又は 4 m g のグリベンクラミドと同等であると思われることを実証している。

【0 4 5 2】

更に、作用機序が A M P K 活性化であることにより、ベルベリンはかなり強い脂質低下効果を提示、また他の無関係な機序によっても、循環コレステロールレベルを低下させる。これらの副作用により、ベルベリンは、糖尿病に関連する心臓合併症のリスクの低減のために望ましいものとなる。また、糖尿病性心筋症及び糖尿病性腎症に対する保護を提供できる、ベルベリン補給に関連する、明らかではないものの有望ないくつかの効果が存在する。

10

【0 4 5 3】

回腸ブレイキホルモンの放出は、肝臓脂肪症患者において肝細胞量を増加させ、炎症を起こした肝細胞の数を減少させ、典型的にはまた珍しいことに、トリグリセリド、肝酵素、 α フェトプロテイン及びコレステロールを正常化する。従来期待されなかった肝細胞再生の更なる実証として、6 ヶ月にわたる上記剤形の毎日の使用の効果は、薬剤を摂取しなくても長期間持続する。

【0 4 5 4】

本開示の治療、並びに膵臓 β 細胞、幹細胞及び消化管細胞の再生をトリガするために制御ホルモンの L 細胞産出を修正する方法の使用は、メタボリックシンドロームを有する、器官機能の改善が必要な患者に、利益をもたらすために推奨されるものであり、上記治療による変化は長期間持続し、例外なく有益である。

20

【0 4 5 5】

インスリン抵抗性は、メタボリックシンドローム (M S) の重要な構成要素であり、肝臓脂肪症と強い関連を有する。メタボリックシンドロームの現行の治療はいずれもインスリン抵抗性を解消しないが、インスリン抵抗性の解消は、神経組織等の末梢系又は実際に心臓及び脳の再生を達成するために必要である。1 つの明らかな便益は、例えば小児期の肥満において、再生を早期に開始する点である。

【0 4 5 6】

D ' A d a m o らの目的は、肥満した思春期前の小児においてメタボリックシンドロームを既に診断するべきかどうか、及びその罹患率が、診断基準として肝臓脂肪症を含めることに影響を受けるかどうかを評価することであった。8 9 人の肥満の小児 (4 3 人の男児、年齢中央値 [範囲] 8 . 5 [6 ~ 1 0] 歳) を登録した。以下の基準: 2 標準偏差スコアを超える肥満度指数、9 5 百分位数超のトリグリセリド、5 百分位数未満の高密度リポ蛋白質コレステロール、9 5 百分位数超の血圧、及び耐糖能障害のうちの 3 つ以上の存在という古典的な定義に従って、メタボリックシンドロームを診断した。その後、肝臓脂肪症を、この定義の追加の基準として含めた。メタボリックシンドロームは、第 1 の定義に従って 1 2 人の小児 (1 3 . 5 %) において診断され、また肝臓脂肪症を含めた場合は 1 8 人の小児 (2 0 . 2 %) において診断された。メタボリックシンドロームの罹患率は、インスリン抵抗性の三分位の家内オスチシスモデル評価にわたって増加した (P トレンド = 0 . 0 1)。メタボリックシンドロームの単一構成要素の罹患率は以下の通りであった: 中枢性肥満症 1 0 0 % ; 高トリグリセリド血症 2 7 % ; 低い高密度リポ蛋白質コレステロール 2 . 2 % ; 高血圧症 3 4 . 8 % ; 耐糖能障害 4 . 5 % ; 非アルコール性脂肪性肝疾患 2 1 . 3 %。結論として、メタボリックシンドロームは、特に肝臓脂肪症を診断基準に含める場合、思春期前の肥満児の間で既に一般的である。従って、メタボリックシンドロームのスクリーニングは、この年齢グループにおいて実施するべきであり、また追加の診断基準として肝臓脂肪症を考慮するべきである (6 2)。

30

40

【0 4 5 7】

この実施例において上で要約した、C 型肝炎及び N A F L D の動物モデルにおける広範な先行バイオマーカー研究から、バイオマーカーアプローチに依拠して、N A F L D 及び関連する心臓血管疾患の反転に対する B r a k e (商標) の好ましい効果を実証できるこ

50

とが明らかであると思われる。R Y G B後のバイオマーカーの予想外ではあるが極めて有益な改善、及び肝機能の改善に基づき、本発明の方法は、スタチンの新規の経口投与併用療法（名目上最初の実証例に関してはアトルバスタチン又はシンバスタチン及びB r a k e（商標））を用いて、N A F L Dを治療するものである。全ての患者はB r a k e（商標）治療を受けることになり、この治療は、本発明者らのR Y G B患者において観察されたものと同様の上昇パターンの、N A F L Dのバイオマーカーの低下に基づいて、活性であることが実証される。本明細書に開示されるような経口B r a k e（商標）治療と組み合わせて、患者はまた、シンバスタチン又はアトルバスタチンといった、高脂血症に関する承認された最前線治療も受け、これらのスタチンはいずれも通常の用量で投与され、又はいくつかの新規のレジメンでは、上記通常の用量の半分未満で投与される。B r a k e（商標）がN A F L Dの治療におけるスタチンの有効性及び安全性の両方を改善することについて、2つの試験された理由が存在する。第一には、両薬剤は用量関連性の副作用を有し、どちらの場合も、使用する投薬量が低くても依然として有効性は改善され、その一方で副作用は減少する。第二には、根底にあるメタボリックシンドロームのコントロールは、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖、高血圧及び中枢性肥満症（これらは全て、メタボリックシンドロームを有するN A F L D患者の併用療法にB r a k e（商標）を含めることによって改善又は解消されることになる）のB r a k e（商標）関連反転に結びついた、N A F L Dの病態生理の完全な反転を約束する。

【0458】

N A F L Dの驚くべき反転のためのスタチンとB r a k e（商標）との併用療法は、参照により、本明細書に組み込まれ、B r a k e（商標）の1日用量10～20gに対して、1日投薬量5～10mgのシンバスタチン、アトルバスタチンをオーバーコートし、両方の活性剤は、N A F L D患者への経口投与のための微小顆粒として提供される。この組み合わせは、心臓及びC V系へのメタボリックシンドローム関連損傷の発症を防止する、又は少なくともその発症を長年遅延するために高脂血症の初期リスクを定義するバイオマーカーと組み合わせて使用する場合、驚くべき潜在能力を有している。開示されている組み合わせ製品は、これまで不可逆的であると考えられてきたこの疾患に対する最初の疾患修飾治療であろう。

【0459】

B r a k e（商標）を含むこれらのN A F L D及び関連する肝臓再生療法の相乗的組み合わせの有用性の臨床的証拠は、R Y G B又はB r a k e（商標）に応答する再生プロセスを指し示すことができる全体的なバイオマーカープロファイルであるF S指数等の、メタボリックシンドローム進行のバイオマーカーの採用を必要とする。F S指数のメタボリックシンドロームバイオマーカープロファイルに加えられるのは、肝細胞癌又は肝硬変へのN A F L Dの進行のバイオマーカープロファイルであろう。この後者の進行プロファイルは、心臓の傷害に焦点を当て、エピジェネティクス、メタボロミクス、及び適用可能な場合はゲノミクス、並びに心臓の構造及び機能の喪失に適用可能な場合はイメージングを含む。これらのバイオマーカーがスタチンによって改善される限り、これらの効果はそれ以降も続く。観察された改善がアトルバスタチン又はシンバスタチンを超える効果に結びついている限り、結論は、肝機能のB r a k e（商標）関連回復又は再生となる。

【0460】

実施例7 消化管の再生

本開示の治療、並びに消化管細胞の再生をトリガしてメタボリックシンドロームの治療に便益をもたらすために、ヒト胃腸内フローラ及び細菌と回腸のL細胞との間の相互作用を改変する方法の使用は、参照によって本明細書に援用される知見に基づくものである。

【0461】

K o e h l e rの教示によると、G L P-2は、正常な及び傷害を負った腸上皮において、吸収促進、再生及び細胞保護作用を発揮する。従って、継続的なG L P-2受容体（G L P-2 R）活性化は、化学療法誘発型粘膜炎症の防止及び治療のための研究においてある戦略を提示する。G L P-2 R活性化は、正常な腸上皮における細胞増殖及び細胞保護

を促進するシグナリング経路に關与することが分かっているが、G L P-2 Rシグナリングの継続的な直接又は間接的改変は、腸腫瘍細胞の成長又は生存を変化させないことも分かっている（63）。

【0462】

D r u c k e r は、G L P-2 が、栄養吸収を増強して粘膜傷害を減弱させることによってエネルギー摂取をコントロールするために近位に作用し、また現在これは短腸症候群の治療のためにT a k e d aによってテデュグルチドとして市販されていることを指摘している（64）。更にG L P-2 受容体アゴニストは、腸障害の治療のための有望な療法であると思われる（65）。G L P-2 はまた、腸細胞増殖を促進し、様々な細胞タイプにおける細胞傷害に対する耐性付与する。実験的腸傷害を有する動物に対するG L P-2 の投与は、胃腸上皮粘膜の再生を促進し、未だ同定されていない間接的な様式でアポトーシスに対する耐性を付与する。粘膜成長及び細胞生存の、G L P-2 受容体依存性制御因子。このようなG L P-2 の増殖及び抗アポトーシス作用は、T 2 D及び腸傷害を有するヒト対象におけるこれらのペプチドの保護及び再生作用に寄与し得る（66）。

【0463】

ペプチドホルモンは、細胞増殖の刺激及び細胞死の阻害を含む多様な機序によるG 蛋白質共役型受容体の活性化によって、細胞の生存能力及び組織の完全性を直接又は間接的に制御する。グルカゴン様ペプチド-2（G L P-2）は、栄養摂取後に腸内分泌細胞から放出される、33アミノ酸ペプチドホルモンである。G L P-2 は、腸管陰窩細胞増殖を刺激し、これは胃腸粘膜上皮の膨張をもたらす。外因性G L P-2 投与は、胃腸疾患の実験モデルにおいて腸傷害を減弱し、短腸症候群に続く腸管の故障を有するヒト患者において、腸吸収及び栄養状態を改善する。G L P-2 はまた、腸粘膜における傷害関連アポトーシスの低減によって粘膜の完全性を促進し、またインビトロでG L P-2 受容体を発現する細胞のアポトーシスを直接的に低減する。従って、G L P-2 の再生及び細胞保護特性は、腸疾患の患者の治療のためのG L P-2 の治療的潜在能力に寄与する（67）。

【0464】

内因性G L P-2 は、陰窩細胞増殖及び絨毛アポトーシスの改変によって、摂食を再開したマウスの腸内栄養性応答を制御する。従ってG L P-2 は、管腔内栄養に応答する腸粘膜上皮の動的適応の生理学的制御因子である（68）。

【0465】

おそらく、G I 内皮細胞の略完全な再生を含むG L P-2 作用の最も強力な例は、R Y G B手術に続くものであり、上記手術の一態様は、食道を中部空腸に接続し、十二指腸を完全に迂回することである。その結果、栄養の大幅な吸収不良が起こり、これは手術後数ヶ月間にわたり、十二指腸の切片と略同等に効率的な切片への、空腸のG L P-2 再形成によって、緩和される。これは、回腸ブレーキ関連G I 再形成の最良の定義であり、これは、回腸ブレーキのホルモンによって媒介される全ての態様である、膵臓β細胞の再生及び肝臓脂肪症の完全な解消と直接呼応して発生する。

【0466】

L e R o u x は、R Y G B後の齧歯類及びヒトにおいて、陰窩細胞増殖とG L P-2 の変化との間の機序の関連を研究した。栄養摂取後に腸L細胞から放出されたG L P-2 は、腸管陰窩細胞増殖を刺激し、腸の傷害の影響を緩和する。W i s t a r ラットをR Y G B（n=6）又は偽処置（n=6）に供し、血漿G L P-2、G L P-1 及びP Y Yを23日後に測定した。これらの変化のシグナリング及び時間経過を研究するために、K i 67に対する抗体を用いて回腸末端からの生検を染色した。これはサイクリンを検出し、従って細胞周期のS期の細胞を示す。陰窩1つあたりの細胞の総数、有糸分裂の数、及び標識された細胞の数を計数した。R Y G Bを受けた肥満患者（n=6）を、G L P-2、G L P-1、全P Y Y及びP Y Y 3-36等のL細胞産物における応答に関して、420 k c a l の食事について、手術前に、並びに1、3、6、12及び24カ月後に評価した。R Y G B後のラットG L P-2 レベルは、シャム動物よりも91%高かった（P=0.02）。剖検では、有糸分裂速度（P<0.001）及び抗体K i 67に対して陽性の細

胞 ($P < 0.001$) が増大し、これは陰窩細胞増殖を示す。R Y G B 後のヒト G L P-2 は、6 ヶ月目において、手術前の値より 168% 高い ($P < 0.01$) ピークに達した。G L P-1 ($P < 0.0001$)、合計 P Y Y ($P < 0.01$) 及び P Y Y 3-36 ($P < 0.05$) 応答に関する曲線の下側の面積は、24 ヶ月にわたって漸進的に増大した。齧歯類及び患者の両方において、R Y G B は、G L P-2 及び粘膜陰窩細胞増殖の増大をもたらす。L 細胞由来の他の腸ホルモンは、ヒトにおいて少なくとも 2 年にわたって上昇し続ける。これらの知見は、吸収不良を制限し、栄養摂取と脂肪貯蔵との間の相互作用を調節し、R Y G B 後の長期的な体重減少に寄与する、腸の吸収表面積の回復を説明し得る (69)。

【0467】

最終結果が小腸の完全性の回復である、B r a k e との 1 つの可能性のある組み合わせ製品は、1 日量 3.0 mg のブデソニドといった、少量の局所的に作用するコルチコステロイドとの B r a k e の使用であり、組み合わせ製品中のステロイドの目標は、クローン病及び潰瘍性大腸炎のような疾患における内腔の炎症を低下させることである。これらの製品は、回腸又は上行結腸における放出も標的するため、共処方の実用的態様は、回腸ブレーキホルモン放出物質コア内にコルチコステロイドを組み合わせることである。この場合、処方の全ての構成成分は、腸内の同一部位で放出される必要があるため、回腸ブレーキホルモン放出物質の放出のために使用されるコーティングは、構成成分全体に対して十分なものであり、即ち第 2 の活性薬物も同様に組み込むために十分なものである。例えばモメタゾン、シクレソニド、ベクロメタゾン、フルチカゾン、フルニソリド、並びに局所的に活性であり、局所的に代謝され、全身性ステロイド活性及び副作用がない他の同様の化合物といった、ブデソニドの代替物として利用可能な他の短時間作用性局所ステロイドが存在する。上記ステロイドは典型的には、喘息のような状態を治療するために吸入によって使用され、これによっても、これらのステロイドの局所的作用が十分に利用される。

【0468】

炎症性腸疾患の B r a k e 併用治療の別の好ましい実施形態では、組み合わせは任意で、 $10^6 \sim 10^8$ コロニー形成単位の投薬量で、プロバイオティック細菌生物又はプロバイオティック生物の組成物を含んでよく、この場合も、回腸又は上行結腸における放出のために処方される。この追加の好ましい活性成分の目的は、様々な形態の炎症性腸疾患が併発することが多い腸内ディスバイオシスを修復することである。

【0469】

W e i r らは、これもまた、T 1 D の治療、アポトーシスの遮断、及び β 細胞再生の刺激のための理想的なアプローチとなると意見している (70)。

【0470】

B a s t i e n-D i o n e らは、エピジェネティックなシグナリング経路を研究し、フォークヘッド転写因子 F o x O 1 が、 β 細胞における G L P-1 シグナリングの顕著な転写エフェクタであることを以前に示した。F o x O 1 活性は、A k t 依存性リン酸化及び S i r T 1 媒介型脱アセチル化による複雑な制御を受ける。この研究では、彼らは、G L P-1 作用における S i r T 1 の潜在的役割を調査することを目的としていた。F o x O 1 アセチル化レベル及び S i r T 1 への結合を、I N S 832/13 細胞におけるウエスタンイムノブロット分析によって研究した。S i r T 1 活性は、インビトロ脱アセチル化アッセイを用いて評価され、これは N A D (+) 対 N A D H 比と相関していた。G L P-1 誘発型増殖における S i r T 1 の関係を、B r d U 取り込みアッセイによって調査した。彼らは、1 週間にわたってエキセンディン-4 を毎日投与した後、野生型マウス、及び機能を S i r T 1 で増強したトランスジェニックマウスにおいて、 β 細胞複製及び量を明らかにした。研究データは、G L P-1 が F o x O 1 アセチル化を増加させ、S i r T 1 の F o x O 1 への結合を減少させ、 β -I N S 832/13 細胞における S i r T 1 活性の発現を阻止することを示した。G L P-1 は、I N S 細胞及び単離された膵島における N A D (+) 対 N A D H 比及び S i r T 1 発現の両方を低下させ、それによって G L P-1 が S i r T 1 活性を変化させ得る可能な機序を提供する。最後に、 β 細胞量の拡大に

対する G L P - 1 の作用は、トランスジェニックマウス及び S i r T 1 の用量を増加させた培養 β 細胞の両方で消失する。この研究は、G L P - 1 が β 細胞において S i r T 1 活性及び F o x O 1 アセチル化を変化させることを初めて示す。彼らはまた、β 細胞増殖の下方制御因子として S i r T 1 を同定する (7 1) 。

【 0 4 7 1 】

パネート細胞は、腸幹細胞の位置にある。Y i l m a z らはカロリー制限を研究し、カロリー制限が、パネート細胞におけるラパマイシン複合体 1 (m T O R C 1) の哺乳類標的の阻害によって、腸幹細胞の自己再生を促進することを発見した。パネート細胞は、腸陰窩の基部において、L G R 5 (ロイシンリッチリピート含有 G 蛋白質共役型受容体 5) 陽性腸幹細胞と共に配置される。カロリー制限は、マウスのパネート細胞及び I S C の数を増加させることが発見された。この観察は、カロリー制限後に分化腸細胞の数が減少したという事実と併せて、カロリー摂取の減少が自己再生を促進するものの I S C の分化を促進しないことを示した。更に、カロリー制限マウス由来の I S C は、インビトロでオルガノイド体を形成する単離陰窩の能力によってアッセイされるように、再生能力の増加を示した。

【 0 4 7 2 】

要約すると、消化管再生プロセスは、回腸ブレイキの活性化に続くものであり、G L P - 2 が管腔腸細胞の再生に対してある程度特異的であるという事実は利点である。局所状態を治療でき、この局所治療に回腸ブレイキホルモンの全体的な刺激因子を添加できる場合、炎症性腸疾患等の消化管の局所的疾患の治療に、新規の、高い相乗作用を示す組み合わせレジメンを提供できる。これらの構成成分の特定の組み合わせは、炎症性腸疾患の治療における使用のために提供されるが、このアプローチによって利益を得る可能性がある多数の他の局在 G I 疾患も存在することが認識される。

【 0 4 7 3 】

実施例 8 R A 患者における腎臓再生及び関節再生

小規模な研究によると、体重減少手術は、T 2 D を有する肥満したヒトにおける腎臓疾患進行のリスクを低下させることができる。この研究は、肥満しており T 2 D を有する、大半が女性である 5 2 人の患者を含んでいた。上記患者の 4 0 パーセント近くが糖尿病性腎症を有し、これは、透析が必要となる可能性があり、腎臓の故障につながる可能性がある腎臓損傷の一形態である。全ての患者が R Y G B 手術を受けた。手術の 5 年後、糖尿病性腎症を有していた患者の 6 0 パーセント近くが、上記状態をもはや有していなかった。彼らはまた、手術の時点で糖尿病性腎症を有していなかった患者の 2 5 パーセントしか、最終的にこの状態を発現しなかったことも発見した。これは、肥満手術を行っていない T 2 D を有する人々における発生率より約 5 0 パーセント低い。この研究の患者に関する 5 年 T 2 D 退行及び改善率は、それぞれ 4 4 パーセント及び 3 3 パーセントであった。肥満手術を受ける前に糖尿病性腎症を有していた患者の半数超が、退行を経験した。これは、この患者集団における肥満手術のより大きな対価を保証する顕著な発見である。世界保健機関によると、世界中で T 2 D を有する人々の約 9 0 % が過体重又は肥満である。この研究では、患者の平均肥満度指数 (身長及び体重に基づく体脂肪の尺度) は、手術時には 4 9 であった。肥満度指数 3 0 以上が肥満と見做される。この研究は、医学会議で発表されたため、データ及び結論は論文審査のある専門誌に掲載されるまでは、予備的なものと考えなければならない。専門家は、この研究が体重減少手術と腎臓損傷の低下との関連を発見したものの、研究者は手術が腎臓疾患の減少に関与していることを証明しなかったことも指摘している。

【 0 4 7 4 】

アンジオテンシン I I 阻害剤は、糖尿病性腎臓疾患の治療の主軸であり、全ての A I I 阻害剤は、蛋白尿の用量関連低下を示す。いくつかの A I I 阻害剤は、心血管リスクのプロファイルの低下及び透析への進行のリスクの低下を示している。これは、蛋白尿の減少によって達成され得、又は炎症の減少の結果であり得、又はその両方であり得る。一方 R Y G B 手術は、患者の血清クレアチニンを穏やかに低下させるが、心臓及び欠陥を含む器

官及び組織再生の目覚ましいエビデンスである。R Y G B手術の比較的高い効果の一態様は、糖及び脂肪の食事供給側経路、T 2 D及び高血糖、糖尿病性腎症の全ての重大なリスク因子に対するその影響である。経口活性R Y G B模倣物とスタチンとの併用アプローチに好都合なエビデンスを以下に提供する。続いて本発明者らは、10mgのリシノプリル、又は好適なACE阻害剤、又はロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、バルサルタン若しくは他のいずれのA I I阻害剤といった好適なアンジオテンシンI I阻害剤でオーバーコートされた制御放出性B r a k e（商標）の組み合わせ製品の相乗効果を実証する、本発明者ら独自の知見を開示する

【0475】

本明細書において開示される、糖尿病性腎症の治療に使用される、回腸ブレーキに対して経口投与で活性の医薬組成物は、7個のB r a k e（商標）丸薬と共に通常投与する場合と1日用量が同一となるように、各精製糖1.0に対しておよそ0.008のA I I阻害剤、又はA I I阻害剤0.005：精製糖1.0（例えばオルメサルタン、ロサルタン、バルサルタン及び他のいずれの好適なサルタン化合物から選択されたA I I阻害剤）の重量比でA I I阻害剤でオーバーコートしてよく；上記医薬組成物の腸溶性コーティングコアはまた、およそ60～80%の精製糖、0～40%の植物由来脂質も含んでよく；並びに／又は1日用量のロサルタンを、腸溶性コーティング錠剤形態の、1日用量の回腸ブレーキホルモン放出物質に割り当てる場合、1.0g錠剤を、即時放出型ロサルタンでオーバーコートしてよい。

【0476】

回腸ブレーキホルモン処方of B r a k e（商標）制御放出の更なる実施形態は、関節リウマチの治療のための、典型的にはメトトレキサートと組み合わせての本製品の使用である。メトトレキサートは、関節炎及び疼痛の緩和、疾患進行の遅延、並びに関節の破壊を遅延させることによる傷害の防止に有効である。関節リウマチの患者は、その好ましい結果及び許容できる副作用のため、他のDMARDよりもメトトレキサートによる治療を続行する人が多い。研究により、関節リウマチのためにメトトレキサートを摂取する人々の50%超が、3年を超えてこの薬剤の摂取を継続しており、これは他のいずれのDMARDよりも長いことが示されている。

【0477】

メトトレキサートは、関節リウマチに対して最初に処方されるDMARDであることが多く、通常は、少なくともいくつかの症状の比較的高速な緩和を提供する。メトトレキサートを許容できるものの十分に有効ではない患者は、メトトレキサートと共に第2のDMARDを投与されることになる（併用療法）。複数の最近の研究により、メトトレキサートを別のDMARDと共に投与すると治療結果が改善されることが報告されている。例えばある研究は、新規のDMARDであるエタネルセプトと組み合わせてメトトレキサートを使用すると、メトトレキサート単独の場合よりも疾患の活性の低下に有効であることを発見した。インフリキシマブ及びアダリムマブを用いた研究も同様の結果を示している。

【0478】

併用療法は、使用される個々の薬物の用量を低下させることができる場合があり、これは、より高い用量によって発生し得る悪影響のリスクを低減できる。複数の研究を大規模に査読すると、DMARDとメトトレキサートとの様々な組み合わせは、メトトレキサート又は別のDMARD単独よりも有効であった。

【0479】

従って、1日用量1.0mgのメトトレキサートを、単回1日用量を構成する7個のB r a k e（商標）丸薬にオーバーコートする。このような関節リウマチの新規の治療の名称は、T r e x a B r a k e（商標）である。

【0480】

W e s t l a k eらが指摘しているように、RAの患者は、心血管疾患（CVD）の罹患率が上昇する。これは、従来の複数のリスク因子、及び慢性炎症の影響によるものである。メトトレキサート（MTX）は、RAにおいて最初に選択されるDMARDである。

彼らは、系統的な文献の再検討を実施し、MTXがRAの患者におけるCVDのリスクに影響を及ぼすかどうかを明らかにした。彼らは、1980年から2008年までの、Medline、Embase、Cochraneデータベース、abstracts of reviews of effectsのデータベース、health technology assessment及びScience Citation Indexを検索した。議事録(British Society of Rheumatology、ACR及びEULAR)は、2005年から2008年まで検索した。MTXの使用とRAの患者におけるCVDとの関係の評価していれば、論文も含めた。2人の査読者が独立して、関連性及び品質に関して各タイトル及び要約を評価した。合計2420件の要約が識別され、そのうち18件が算入基準を満たした。2件の研究が、MTXの使用とCVD死亡率との関係の評価しており、1件は、CVD死亡率の有意な低下を実証しており、2件目は低下への傾向を実証していた。5件の研究は、あらゆる原因によるCVD死亡率を考察していた。4件は、CVD死亡率の有意な低下を実証しており、5件目は低下への傾向を実証していた。RA発現前の1年におけるMTXの使用により、CVDのリスクは3~4年にわたって低下した。4件の研究は、心筋梗塞について考察し、1件が、MTXの使用によるリスクの低下を実証しており、3件が、MTXの使用によるリスクの低下への傾向を実証していた。Westlakeによると、MTXの使用は、RAの患者におけるCVDイベントのリスクの低下と関連している。これは、MTXを用いたRAの炎症の減少により、疾患特異的転帰が改善されるだけでなく、アテローム性動脈硬化症等の付随的損傷も減少させることができることを示唆している(72)。Trexabakeは、関節リウマチの治療に使用される場合、CV系を良好に保護することが期待される。

【0481】

実施例9 COPDの治療並びに肺機能及び肺の完全性の再生

COPDの病態生理には、肺血管系及び肺実質を漸進的に破壊する、複雑な一連の慢性炎症プロセスが関与している。COPDでは、2つの主要な病態生理学のプロセス、即ち炎症及び過剰な酸化が発生する。

【0482】

上記炎症プロセスは、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-8 (IL-8) 及びロイコトリエンB₄といった、化学因子によって媒介されると考えられている。有害なガス又は粒子が肺に導入され、炎症が発生すると、上記化学「メッセンジャー」は、炎症プロセスを伝播し、好中球、マクロファージ及びリンパ球を傷害部位に動員する。

【0483】

上記第2の病態生理学のプロセスは、過剰な酸化をもたらす、正常な防御機序のバランスの変移を伴う。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) によるガイドラインは、肺実質への損傷の主要な決定要因として、酸化体/抗酸化体又はトリプシン/抗トリプシンバランスの破壊を同定している。タバコは、(1) 酸化を増加させることによって抗酸化体保護因子を制圧すること；並びに(2) マクロファージ及び好中球からプロテアーゼを誘発することによって、両方のバランスの破壊に関与する。従ってタバコの煙は、細胞損傷のプロセスのために、及び世界中のタバコ使用率が高いために、COPDの単一の最大のリスク因子であると同定されている。

【0484】

肺機能に対する中枢性肥満症の影響は、特に中枢性肥満により与えられる呼吸に対する明らかな機械的困難以外は、不明のままである高い体脂肪率及び局所的脂肪分布による、胸壁の伸展性及び呼吸筋力の低下は、肺機能の障害及び有害な呼吸器症状の発生に寄与する。肥満手術後の効果的な体重減少は、T2D、高血圧、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、炎症、慢性腎臓疾患、閉塞性睡眠時無呼吸症候群及び低換気症候群を含む心血管疾患のリスク因子を改善し得る。肥満手術はまた、呼吸器症状及び肺機能の有意な改善にも関連しており、著者らは、肥満手術後の呼吸器症状及び肺機能の障害の反転に対応する

重要な研究の概要を提示している（73）。胸壁の制約が存在する場合に期待される、体重減少に顕著に関連する改善の要素が存在することが明らかである。しかしながらこのデータは、肺機能そのもののある程度の改善に有利である。成人の肺が再生するかどうかについてはいくつかの議論があるが（74）、論理的には、再生するよりも再生しない方が驚くべきことである。恐らく、肺再生の最良のエビデンスは、通常は切除可能な肺癌のために、肺切除術を受けた患者から得られる。例えばButlerらによる最近の論文は、肺腺癌の治療のために1995年に右肺全摘術を受けた33歳の女性について報告した。予想通り、彼女の生存能力は正常のおよそ半分に急激に低下したが、予想外に、彼女の生存能力はその後の15年の間に上昇し、年齢に対して正常な値と同等の値に到達した。この患者に対する連続したコンピュータ断層撮影（CT）スキャンは、残った左肺の漸進的な拡大、及び組織密度の上昇を示した。過分極ヘリウム-3ガスを用いた磁気共鳴イメージング（MRI）は、既存の肺胞の拡大ではなく肺胞数の増加と一致する、全体的な腺房-気道の寸法を示したが、成長中の肺の肺胞は、正常な肺の肺胞よりも薄かった。この研究は、成体のヒトにおいて新たな肺の成長が発生し得ることのエビデンスを提供する（75）。この実証可能な成長及びRYGB手術後の改善に基づいて、Brake（商標）で治療された患者はRYGBで治療された患者ほどには体重が減少しないため、Brake（商標）治療は、RYGBと同様の再生エビデンスをもたらすものの、RYGBほどの体重減少に関連する改善は必ずしももたらさないと判断される。

【0485】

喫煙の中止以外に、肺機能の低下を遅らせる治療は存在しない。ロフルミラスト及びシロミラストは、COPDにおいて見られる気道炎症及び気管支収縮を低減するために提案される、経口ホスホジエステラーゼ4（PDE-IV）阻害剤である。

【0486】

細胞レベルでは、PDE₄は、cAMPをアデノシンリン酸（AMP）に変換し、cAMPによって開始される細胞のメッセージングを終了させる。ロフルミラストは、PDE-IVの効果をブロックし、これは、標的細胞内でのcAMPの蓄積及びこれに対応するcAMPメッセージングの増加をもたらす。PDE-IVをブロックすることの臨床的関連性は不明である。しかしながら、局所的な免疫細胞及び肺組織内におけるcAMPの蓄積は、COPD、特に炎症の病因を防止する上で重要であると考えられている。

【0487】

最近、Chongらは、永続的なCOPDを有する人々の管理におけるPDE-IV阻害剤の有効性及び安全性について吟味した。PDE-IV阻害剤をプラセボと比較した全てのケースにおいて、転帰は、肺機能、QOL、症状、増悪及び悪影響を含んでいた。ロフルミラスト（9件の試験、9211人の患者）又はシロミラスト（14件の試験、6457人の患者）を研究している23の別個のRCTが、算入基準を満たした。いずれの試験の期間も1年を超えなかった。PDE-IV阻害剤による治療は、COPDの重症度又は付随するCOPD治療にもかかわらず、プラセボと比較して（MD45.59mL；95%信頼区間（CI）39.15～52.03）、試験期間にわたってFEV（1）の有意な改善に関連していた。QOL（St George's Respiratory Questionnaire MD-1.04；95%CI-1.66～-0.41）及びCOPD関連症状の若干の改善はあったが、運動耐容能の変化はなかった。PDE-IV阻害剤による治療は、COPD増悪の可能性の低下と関連していた（OR0.78；95%CI0.72～0.85）。治療グループの参加者は、対照に比べてより多く、重篤でない有害なイベント、特に特に胃腸症状及び頭痛を経験した。ロフルミラストは試験期間中の体重減少に関連していた。著者らの結論では、PDE-IV阻害剤は、肺機能の改善及び増悪の可能性の低減においてプラセボを超える便益を提供したが、QOL又は症状にはほとんど影響を与えなかった。胃腸の悪影響及び体重減少は共通であった。PDE-IV阻害剤が、COPDにおけるFEV（1）低下、健康管理における利用又は死亡率を変化させるか否かを明らかにするには、より長期の試験が必要である（76）。

【0488】

P D E - I V 経路に対してメタボリックシンドロームの更なるコントロールを加えること、例えば B r a k e (商標) をロフルミラストのオーバーコートと組み合わせることは、肺機能の再生の最も有望な手段であることは明らかである。この場合のロフルミラストの 1 日用量は、典型的に使用される量と同一の、1 日あたり 5 0 0 m c g である。

【0489】

しかしながら、B u t l e r らの研究は、再生の速度が、これまでに実施された短期間研究よりも遅いように思われるため、肺機能を明らかに改善するためには、上記組み合わせを比較的長期間にわたって投与する必要があることを示している。B r a k e (商標) 組み合わせ製品の大半は、6 ヶ月で最大の再生をもたらすが、6 ヶ月の上記組み合わせ製品が、肺の再生を実証するために十分であるかどうかは、この時点では不明である。

10

【0490】

実施例 1 0 アルツハイマー病バイオマーカー及び治療

近年、認知症と、T 2 D、中枢性肥満症、高血圧症及び異脂肪血症等の代謝障害との間の関係を検査する研究が急速に増加している。病因的異質性及び併存疾患は、複数の代謝障害間の関係を明らかにするための課題を提起する。脳血管傷害及び β アミロイドのような従来の病理学的因子の独立した効果及び相互作用効果は、ヒト患者において区別が困難であることも証明されており、これにより、アルツハイマー病と血管性認知症との間の境界は曖昧になる。C r a f t らは、併存する代謝障害の根底にあり、これによって認知症リスクを上昇させる可能性がある、インスリン抵抗性等の収束機構の同定を目的とした、最近の研究を強調している (77)。

20

【0491】

最近の研究は、中枢性肥満症を含む複数のメタボリックシンドローム兆候が、認知障害、認知症のリスクの上昇、及び脳構造の局所的变化を含む、良好でない認知神経科学的転帰と、別個に関連していることを実証している (78~89)。R Y G B 手術は、肥満の有効な治療であり、S t a n e k らによる最初の発見は、R Y G B 手術が認知の改善をもたらし得ることを示唆している (90)。本発明者ら独自の発見 (1) は、R Y G B 手術後のアルツハイマー病のバイオマーカーの顕著な改善や、この状態の公知の治療、例えばメマンチンと同時に使用するための、本発明の B r a k e (商標) の有効な位置決めを示す。

【0492】

アルツハイマー病のバイオマーカーを用いた R Y G B 患者に関する本発明者らの最近の研究は、メタボリックシンドロームの寛解としての認知の改善に関する臨床的事例の裏付けとなっている。R Y G B は、アルツハイマー病の緩和のための新規の経路を実証しており、本発明者らは、R Y G B が、根底にあるメタボリックシンドロームに影響を及ぼすことにより、認知に影響を及ぼしていると提案する。R Y G B は、神経組織中の β アミロイド蓄積の低減等、他の有益な効果も有し得る。従って本発明者らは、アルツハイマー病の進行をメタボリックシンドロームの進行と結び付けるエビデンスを提示する。G h a n i m らは、R Y G B 手術を受けた患者におけるアルツハイマー病のバイオマーカーに関して報告した (1)。肥満及び T 2 D は、アルツハイマー病 (A D) 及び認知機能障害の発生率及び罹患率の上昇に関連することが知られている。末梢血単核細胞 (M N C) はアミロイド前駆体蛋白質 (A P P)、即ち脳内の疾病特徴的プラークを形成する β アミロイド前駆体を発現するため、彼らは、R Y G B 手術に関連する顕著なカロリー制限及び全身性炎症の低下後に A P P 発現が減少すると仮定した。病的な肥満 (B M I、 52.1 ± 1.3) を有する T 2 D 患者 15 人が R Y G B を受け、炎症性及び A D 関連遺伝子の発現を、血漿及び M N C において 6 ヶ月前及び後に調べた。B M I は R Y G B 後 6 ヶ月で 40.4 ± 1.1 まで低下した。グルコース及びインスリンの血漿濃度並びに H O M A - I R が、有意に低下した。A P P m R N A の発現は $31 \pm 9\%$ だけ低下し、蛋白質の発現は $36 \pm 14\%$ だけ低下した。更に、プレシニリン-2、A D A M - 9、G S K - 3 β 、P I C A L M、S O R L - 1 及びクラステリンを含む他の A D 関連遺伝子の発現が減少した (全てに関して $P < 0.05$)。更に、炎症性転写因子 A P - 1 のサブユニットである c - F o

30

40

50

sの発現もR Y G B後に抑制された。これらの変化は、C 応答性蛋白質及び単球走化性蛋白質-1を含む他の炎症促進性メディエーターの減少と並行して発生した。従って、メタボリックシンドロームの炎症促進状態の反転は、M N CにおけるA P P及び他のA D関連遺伝子の発現の、付随する低下に関連する。この効果が実際に脳内においても発生するならば、A Dの病因及び治療に対して大きな関係がある。認知機能がR Y G B手術後の体重減少によって改善されることが分かっていることは、妥当である(90)。

【0493】

R Y G B後のバイオマーカー及び認知の予想外ではあるが極めて有益な改善に基づき、本発明の更なる態様は、アルツハイマー病薬物及びB r a k e (商標)の新規の併用経口療法を用いて、初期アルツハイマー病を治療するものである。全ての患者はB r a k e (商標)治療を受けることになり、この治療は、本発明者らのR Y G B患者において観察されたものと同様の上昇パターンの、アルツハイマー病のバイオマーカーの低下に基づいて、活性であることが実証される。本明細書に開示されるような経口B r a k e (商標)治療と組み合わせて、患者はまた、ドネベジル又はメマンチンといった、高脂血症に関する承認された最前線治療も受け、これらの医薬品はいずれも通常の用量で7個のB r a k e (商標)錠剤にオーバーコートされて投与され、又はいくつかの新規のレジメンでは、上記通常の用量の半分で投与される。

【0494】

B r a k e (商標)がアルツハイマー病の治療におけるドネベジル又はメマンチンの有効性及び安全性の両方を改善することについて、2つの試験された理由が存在する。第一には、両薬剤は用量関連性の副作用を有し、どちらの場合も、使用する投薬量が低くても依然として有効性は改善され、その一方で副作用は減少する。第二には、根底にあるメタボリックシンドロームのコントロールは、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖、高血圧及び中枢性肥満症(これらは全て、メタボリックシンドロームを有するアルツハイマー病患者の併用療法にB r a k e (商標)を含めることによって改善又は解消されることになる)のB r a k e (商標)関連反転に結びついた、アルツハイマー病の病態生理の完全な反転を約束する。

【0495】

アルツハイマー病の病態生理の驚くべき反転のためのドネベジルとB r a k e (商標)との併用療法は、参照により、本明細書に組み込まれ、1日あたりの投薬量5~10mgのドネベジルと、1日あたりの用量10~20gのB r a k e (商標)とを用い、両方の活性剤は、アルツハイマー病患者への経口投与のための微小顆粒として提供される。この組み合わせは、アルツハイマー病につながるメタボリックシンドローム関連損傷の発症を防止する、又は少なくともその発症を阻害又は長年遅延するためにアルツハイマー病の初期リスクを定義するバイオマーカーと組み合わせて使用する場合、驚くべき潜在能力を有している。開示されている組み合わせ製品は、これまで不可逆的であると考えられてきたこの疾患に対する最初の疾患修飾治療であろう。

【0496】

B r a k e (商標)を含むこれらのアルツハイマー病の療法の相乗的組み合わせの有用性の臨床的証拠は、R Y G B又はB r a k e (商標)に応答する再生プロセスを指し示すことができる全体的なバイオマーカープロファイルであるF S指数等の、メタボリックシンドローム進行のバイオマーカーの採用を必要とする。F S指数のメタボリックシンドロームバイオマーカープロファイルに加えられるのは、アルツハイマー病の進行のバイオマーカープロファイルであろう。この後者の進行プロファイルは、認知、適用可能な場合はゲノミクス、並びに脳組織及びニューロン量の喪失に適用可能な場合はイメージングに焦点を当てる。これらのバイオマーカーがドネベジルによって改善される限り、これらの効果はそれ以降も続く。観察された改善がドネベジルを超える効果に結びついている限り、結論は、機能性ニューロンのB r a k e (商標)関連回復又は再生となる。

【0497】

O k e r e k eらは、食事因子と認知低下との関係を研究してきた。彼らの研究は、健

10

20

30

40

50

康な同地域内の高齢者における認知変化に関連して、食物脂肪のタイプを調査した。女性の健康に関する研究の、6183人の高齢の参加者において、彼らは、主要脂肪酸（飽和〔SFA〕、一価不飽和〔MUFA〕、全ポリ不飽和〔PUFA〕、トランス不飽和）の摂取を、晩年の認知の経過に関連付けた。4年間にわたって実施した継続的な認知試験は、最初の食事評価の5年後に開始された。主な転帰は、全体認知及び言語記憶であった。彼らは、応答プロファイルとロジスティック回帰の分析を使用して、認知経過における多変量調整された差異、及び脂肪摂取による最悪の認知変化（最悪10%）のリスクを推定した。SFAの摂取の増加は、全体認知（ p 線形トレンド=0.008）及び言語記憶（ p 線形トレンド=0.01）の経過の悪化と関連していた。最低のSFA五分位点と最高のSFA五分位点を比較すると、最悪の認知変化のリスクは高まった。95%信頼区間（CI）を有する多変量調整されたオッズ比（OR）は、全体認知に関して1.64（1.04~2.58）、言語記憶に関して1.65（1.04~2.61）であった。対照的に、より高いMUFA摂取量は、より良好な全体認知（ p 線形トレンド<0.001）及び言語記憶（ p 線形トレンド=0.009）経過、並びに全体認知（0.52〔0.31~0.88〕）及び言語記憶（0.56〔0.34~0.94〕）における最悪の認知変化のより低いOR（95%CI）と関連していた。全脂肪、PUFA及びトランス脂肪摂取は、認知経過と関連していなかった。従って、より高いSFA摂取は、より悪い全体認知及び言語記憶経過と関連し、その一方でより高いMUFA摂取は、より良好なに関連していた（91）。

10

【0498】

20

Bayer-Carterらもまた、同様の方法を用いて、アルツハイマー病に対する食事の関連を検査した。彼らは、4週間の高飽和脂肪／高血糖指数（HIGH）食事と、低飽和脂肪／低血糖指数（LOW）食事との、インスリン及び脂質代謝、アルツハイマー病の脳脊髄液（CSF）マーカー、並びに健康な成人及び健忘型軽度認知障害（amnesitic mild cognitive impairment: aMCI）を有する成人の認知に対する影響を、比較した。この研究は、臨床研究ユニットにおいて実施された。49人の高齢の成人（平均〔SD〕年齢69.3〔7.4〕歳の20人の健康な成人、及び平均〔SD〕年齢67.6〔6.8〕歳の29人の成人）が、HIGH食事（脂肪45%〔飽和脂肪>25%〕；炭水化物35%~40%〔血糖指数>70〕；及び蛋白質15%~20%）又はLOW食事（脂肪25%〔飽和脂肪<7%〕；炭水化物55%~60%〔血糖指数<55〕；及び蛋白質15%~20%）を4週間摂取した。認知試験、経口耐糖能試験及び腰椎穿刺を、ベースラインにおいて、及び食事の第4週の間に実施した。 β アミロイド（A β 42及びA β 40）、 τ 蛋白質、インスリン、F2イソプロスタン及びアポリポ蛋白質EのCSF濃度の測定、並びに血漿脂質及びインスリンの測定、並びに認知の測定の全てを実施した。aMCIグループに関して、LOW食事はCSF A β 42濃度を上昇させ、これは、アルツハイマー病において典型的に観察されるCSF A β 42の低下の病理学的パターンとは対照的であった。LOW食事は健康な成人に対しては反対の効果を有し、即ちCSF A β 42が低下したが、HIGH食事はCSF A β 42を上昇させた。CSFアポリポ蛋白質E濃度は、両方のグループに関して、LOW食事によって上昇し、HIGH食事によって低下した。aMCIグループに関して、CSFインスリン濃度はLOW食事によって上昇したが、HIGH食事は健康な成人に関してCSFインスリンを低下させた。血漿脂質、インスリン及びCSF F2イソプロスタン濃度は、HIGH食事によって上昇し、LOW食事によって低下した。視覚記憶の遅延は、4週間のLOW食事の終了後、両方のグループに関して改善された。これらの結果は、食事が、A β 42、リポ蛋白質、酸化ストレス及びインスリンの中央神経系濃度に対するその影響によって、アルツハイマー病のリスクを変化させる強力な環境因子であり得ることを示唆している（92）。

30

40

【0499】

アルツハイマー病（AD）の患者は、脳インスリン代謝の破壊と関連していると仮定されている絶食時血漿インスリンが上昇している。Crafftらは、25人のAD患者及び

50

14人の健康な、年齢が適合した成人における、絶食時血漿レベルとCSFインスリンレベルとのペアを検査し、インスリンレベルが、認知症の重症度、及びADの公知の遺伝的リスク因子であるアポリポ蛋白質E-ε-4ホモ接合性に関連しているかどうかを明らかにした。AD患者は、健康な成人と比較した場合に、低いCSFインスリン、高い血漿インスリン、及び低下したCSF対血漿インスリン比を有していた。この差異は、ADがより進行した患者に関して、より大きかった。アポリポ蛋白質E-ε-4ホモ接合性ではない患者は、低い血漿インスリンレベル及び低下したCSF対血漿インスリン比を有していたが、一方でε-4ホモ接合性である患者は正常値を有していた。血漿インスリンレベル及びCSFインスリンレベルの両方は、ADにおいて異常であり、またアポリポ蛋白質E遺伝子型の間に代謝的差異が存在する(93)。

10

【0500】

中年後期のヒトにおけるインスリン及び可溶性アミロイドβペプチド(Aβeta)濃度等の因子に関しては、ほとんど知られていないため、Townsendらは、59歳〜69歳(中央値63歳)のT2Dを有しない468人の女性において、血漿Aβeta42、Aβeta40、絶食時インスリン及びcペプチドを測定した。採血前に、参加者は、BMI、胴囲、身体活動、アルコール摂取、高血圧症及びT2Dの家族病歴を報告した。線形回帰を使用して、インスリン及びインスリン関連因子により、Aβeta42対Aβeta40比及びAβeta42レベルの、年齢によって調整した平均差を算出した。Aβeta42対Aβeta40の比は、T2Dの家族病歴を有する女性において統計的に有意に低く、Aβeta42は、身体活動の低下、胴囲の拡大、高血圧、及びT2Dの家族病歴(全て $P < 0.05$)の場合に有意に低かった。Aβeta42対Aβeta40比、及びAβeta42レベルは、より高いcペプチドレベルによってより低くなる(それぞれ P トレンド=0.07及び0.06)ようであったが、これらは統計的に有意ではなかった。要約すると、インスリン関連因子は、中年後期における低いAβeta42対Aβeta40比、及びAβeta42レベルに関連しているようであり、これは、(Aβeta40に対する)Aβeta42の脳隔離の増加と一致しており、認知症を防止するための戦略においてインスリンに焦点を当てる価値があることを示唆している(94)。

20

【0501】

スキャンは、アルツハイマー病の進行を評価するための認識された技術である。Novakらは、T2Dにおける灌血流制御及び脳容積に対する炎症の影響を調査した。合計147人の対象(糖尿病患者71人及び非糖尿病患者76人、 65.2 ± 8 歳)を、3T解剖学的連続動脈スピニングMRIを使用して研究した。分析は、血清可溶性血管及び細胞間接着分子(それぞれsVCAM及びsICAM、いずれも内皮完全性のマーカー)と、局所的血管応答性と、組織体積との間の関係に焦点を当てた。T2D対象は、より大きな血管収縮応答性、より多くの萎縮、うつ病、及びより遅い歩行を示した。接着分子は、糖尿病及び対照グループにおいて、灰白質萎縮($P = 0.04$)及び血管応答性の変化($P = 0.03$)に特異的に関連していた。局所的に、sVCAM及びsICAMは、前側、側頭側及び頭頂葉における、不自然な血管収縮、鈍化した血管拡張及び増大した皮質萎縮に関連していた($P = 0.04 \sim 0.003$)。sICAMは、より悪化した機能と相関していた。MRIによると、T2Dは、皮質萎縮、血管収縮及びより悪化したパフォーマンスと関連していた。接着分子は、血管の健康状態のマーカーとしての、血管制御及び萎縮の変化に寄与した(95)。

30

40

【0502】

Sellbomによる報告記事は、肥満関連認知機能障害及び脳の変化のパターンに関する最近の文献を統合したものであり、これらの神経病理学的変化の潜在的機序も示している。Sellbomの報告の最も重要な点は、肥満関連認知機能不全の予備的モデル、及び体重減少によるこれらの変化の潜在的な可逆性を含む将来の研究のための提案である(80)。肥満及びT2Dを含むメタボリックシンドローム兆候の発生率の増加は、既にアルツハイマー病の進行に強く結びつけられており、入手可能な文献から以下に要約され

50

る多数の一連のバイオマーカー及びメディエーターが存在し、以下の要約に加えて、これらは参照により本出願に援用される。

【0503】

アルツハイマー病に対する第3のアプローチは、Brake（商標）と上述の比較的過去の最前線の薬物との組み合わせによる結果によって可能となり、これは、Brake（商標）と、脳自体においてアルツハイマー病の作用を反転させる作用を有するより新規の分子との間の組み合わせの可能性である。この一例はバピネウズマブであり（96～106）、これは、ApoE4をコードする遺伝子の作用をブロックすることによって脳組織からアミロイドを除去すると考えられている。アルツハイマー病の病態生理の驚くべき反転のためのバピネウズマブとBrake（商標）との併用療法は参照により本明細書に組み込まれ、アルツハイマー病の患者に対する、バピネウズマブの有効注射投薬量及びBrake（商標）の1日経口用量は、1日あたり10～20gである。この組み合わせは、アルツハイマー病の初期リスクを定義するバイオマーカーと併せて使用した場合に、アルツハイマー病の脳における進行を防止するため、及びメタボリックシンドローム関連アルツハイマー病の発病若しくは進行を防止するため、又は少なくとも上記発病若しくは進行を何年も遅延するための、驚くべき潜在能力を有する。本開示の組み合わせ製品は、これまで不可逆的であると考えられてきたこの疾患のための、新規の疾患改変治療となる。

【0504】

アルツハイマー病のための別の疾患改変分子も発見している当業者であれば、上記作用剤をBrake（商標）と組み合わせることができ、アルツハイマー病の極めて効果的で極めて広範な治療をもたらす、またこれらの組み合わせが参照によって本明細書に組み込まれることは、明らかである。

【0505】

近年、認知症と、T2D、肝臓脂肪症、高血圧症及び異脂肪血症等の代謝障害との間の関係を検査する研究が急速に増加している。病因的異質性及び併存疾患は、複数の代謝障害間の関係を明らかにするための課題を提起する。脳血管傷害及びβアミロイドのような従来の病理学的因子の独立した効果及び相互作用効果は、ヒト患者において区別が困難であることも証明されており、これにより、アルツハイマー病と血管性認知症との間の境界は曖昧になる。Craftらは、併存する代謝障害の根底にあり、これによって認知症リスクを上昇させる可能性がある、インスリン抵抗性等の収束機構の同定を目的とした、最近の研究を強調している（77）。

【0506】

Bayer-Carterらもまた、同様の方法を用いて、アルツハイマー病に対する食事の関連を検査した。彼らは、4週間の高飽和脂肪／高血糖指数（HIGH）食事と、低飽和脂肪／低血糖指数（LOW）食事との、インスリン及び脂質代謝、アルツハイマー病の脳脊髄液（CSF）マーカー、並びに健康な成人及び健忘型軽度認知障害（amnesitic mild cognitive impairment：aMCI）を有する成人の認知に対する影響を、比較した。この研究は、臨床研究ユニットにおいて実施された。49人の高齢の成人（平均〔SD〕年齢69.3〔7.4〕歳の20人の健康な成人、及び平均〔SD〕年齢67.6〔6.8〕歳の29人の成人）が、HIGH食事（脂肪45%〔飽和脂肪>25%〕；炭水化物35%～40%〔血糖指数>70〕；及び蛋白質15%～20%）又はLOW食事（脂肪25%〔飽和脂肪<7%〕；炭水化物55%～60%〔血糖指数<55〕；及び蛋白質15%～20%）を4週間摂取した。認知試験、経口耐糖能試験及び腰椎穿刺を、ベースラインにおいて、及び食事の第4週の間に実施した。βアミロイド（Aβ42及びAβ40）、τ蛋白質、インスリン、F2イソプロスタニン及びアポリポ蛋白質EのCSF濃度の測定、並びに血漿脂質及びインスリンの測定、並びに認知の測定の全てを実施した。aMCIグループに関して、LOW食事はCSF Aβ42濃度を上昇させ、これは、アルツハイマー病において典型的に観察されるCSF Aβ42の低下の病理学的パターンとは対照的であった。LOW食事は健康な成人に対しては反対の効果を有し、即ちCSF Aβ42が低下した

が、HIGH食事はCSF Aβ₄₂を上昇させた。CSFアポリポ蛋白質E濃度は、両方のグループに関して、LOW食事によって上昇し、HIGH食事によって低下した。aMCIグループに関して、CSFインスリン濃度はLOW食事によって上昇したが、HIGH食事は健康な成人に関してCSFインスリンを低下させた。血漿脂質、インスリン及びCSF F2イソプロスタン濃度は、HIGH食事によって上昇し、LOW食事によって低下した。視覚記憶の遅延は、4週間のLOW食事の終了後、両方のグループに関して改善された。これらの結果は、食事が、Aβ₄₂、リポ蛋白質、酸化ストレス及びインスリンの中央神経系濃度に対するその影響によって、アルツハイマー病のリスクを変化させる強力な環境因子であり得ることを示唆している(92)。

【0507】

アルツハイマー病(AD)の患者は、脳インスリン代謝の破壊と関連していると仮定されている絶食時血漿インスリンが上昇している。Craftらは、25人のAD患者及び14人の健康な、年齢が適合した成人における、絶食時血漿レベルとCSFインスリンレベルとのペアを検査し、インスリンレベルが、認知症の重症度、及びADの公知の遺伝的リスク因子であるアポリポ蛋白質E-ε-4ホモ接合性に関連しているかどうかを明らかにした。AD患者は、健康な成人と比較した場合に、低いCSFインスリン、高い血漿インスリン、及び低下したCSF対血漿インスリン比を有していた。この差異は、ADがより進行した患者に関して、より大きかった。アポリポ蛋白質E-ε-4ホモ接合性ではない患者は、低い血漿インスリンレベル及び低下したCSF対血漿インスリン比を有していたが、一方でε-4ホモ接合性である患者は正常値を有していた。血漿インスリンレベル及びCSFインスリンレベルの両方は、ADにおいて異常であり、またアポリポ蛋白質E遺伝子型の間に代謝的差異が存在する(93)。

【0508】

中年後期のヒトにおけるインスリン及び可溶性アミロイドβペプチド(Aβ₄₂)濃度等の因子に関しては、ほとんど知られていないため、Townsendらは、59歳〜69歳(中央値63歳)のT2Dを有しない468人の女性において、血漿Aβ₄₂、Aβ₄₀、絶食時インスリン及びcペプチドを測定した。採血前に、参加者は、BMI、胴囲、身体活動、アルコール摂取、高血圧症及びT2Dの家族病歴を報告した。線形回帰を使用して、インスリン及びインスリン関連因子により、Aβ₄₂対Aβ₄₀比及びAβ₄₂レベルの、年齢によって調整した平均差を算出した。Aβ₄₂対Aβ₄₀の比は、T2Dの家族病歴を有する女性において統計的に有意に低く、Aβ₄₂は、身体活動の低下、胴囲の拡大、高血圧、及びT2Dの家族病歴(全てP<0.05)の場合に有意に低かった。Aβ₄₂対Aβ₄₀比、及びAβ₄₂レベルは、より高いcペプチドレベルによってより低くなる(それぞれPトレンド=0.07及び0.06)ようであったが、これらは統計的に有意ではなかった。要約すると、インスリン関連因子は、中年後期における低いAβ₄₂対Aβ₄₀比、及びAβ₄₂レベルに関連しているようであり、これは、(Aβ₄₀に対する)Aβ₄₂の脳隔離の増加と一致しており、認知症を防止するための戦略においてインスリンに焦点を当てる価値があることを示唆している(94)。

【0509】

スキャンは、アルツハイマー病の進行を評価するための認識された技術である。Novakらは、T2Dにおける灌血流制御及び脳容積に対する炎症の影響を調査した。合計147人の対象(糖尿病患者71人及び非糖尿病患者76人、65.2±8歳)を、3T解剖学的連続動脈スピラベリングMRIを使用して研究した。分析は、血清可溶性血管及び細胞間接着分子(それぞれsVCAM及びsICAM、いずれも内皮完全性のマーカー)と、局所的血管応答性と、組織体積との間の関係に焦点を当てた。T2D対象は、より大きな血管収縮応答性、より多くの萎縮、うつ病、及びより遅い歩行を示した。接着分子は、糖尿病及び対照グループにおいて、灰白質萎縮(P=0.04)及び血管応答性の変化(P=0.03)に特異的に関連していた。局所的に、sVCAM及びsICAMは、

10

20

30

40

50

前側、側頭側及び頭頂葉における、不自然な血管収縮、鈍化した血管拡張及び増大した皮質萎縮に関連していた ($P = 0.04 \sim 0.003$)。s I C A Mは、より悪化した機能と相関していた。M R Iによると、T 2 Dは、皮質萎縮、血管収縮及びより悪化したパフォーマンスと関連していた。接着分子は、血管の健康状態のマーカーとしての、血管制御及び萎縮の変化に寄与した (95)。

【0510】

S e l l b o mの報告の最も重要な点は、肥満関連認知機能不全の予備的モデル、及び体重減少によるこれらの変化の潜在的な可逆性を含む将来の研究のための提案である (80)。肥満及びT 2 Dの増加は、既にアルツハイマー病の進行に強く結びつけられており、入手可能な文献から以下に要約される多数の一連のバイオマーカー及びメディエーターが存在し、以下の要約に加えて、これらは参照により本出願に援用される。

10

【0511】

最近の研究は、メタボリックシンドロームが、認知障害、認知症のリスクの上昇、及び脳構造の局所的変化を含む、良好でない認知神経科学的転帰と、別個に関連していることを実証している (78~89)。R Y G B手術は、メタボリックシンドロームの有効な治療であり、S t a n e kらによる最初の発見は、R Y G B手術が認知の改善をもたらし得ることを示唆している (90)。

【0512】

R Y G B後のバイオマーカー及び認知の予想外ではあるが極めて有益な改善に基づき、本発明の更なる態様は、アルツハイマー病薬物及びB r a k e (商標)の新規の併用経口療法を用いて、初期アルツハイマー病を治療するものである。全ての患者はB r a k e (商標)治療を受けることになり、この治療は、本発明者らのR Y G B患者において観察されたものと同様の上昇パターンの、アルツハイマー病のバイオマーカーの低下に基づいて、活性であることが実証される。本明細書に開示されるような経口B r a k e (商標)治療と組み合わせ、患者はまた、ドネベジル又はメマンチンといった、高脂血症に関する承認された最前線治療も受け、これらの医薬品はいずれも通常の用量で、又はいくつかの新規のレジメンでは、上記通常の用量の50%~80%若しくはそれ未満(例えば20%~35%)で投与される。B r a k e (商標)がアルツハイマー病の治療におけるドネベジル又はメマンチンの有効性及び安全性の両方を改善することについて、2つの試験された理由が存在する。第一には、両薬剤は用量関連性の副作用を有し、どちらの場合も、使用する投薬量が低くても依然として有効性は改善され、その一方で副作用は減少する。第二には、根底にあるメタボリックシンドロームのコントロールは、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖、高血圧及び中枢性肥満症(これらは全て、メタボリックシンドロームを有するアルツハイマー病患者の併用療法にB r a k e (商標)を含めることによって改善又は解消されることになる)のB r a k e (商標)関連反転に結びついた、アルツハイマー病の病態生理の完全な反転を約束する。

20

30

【0513】

アルツハイマー病の病態生理の驚くべき反転のためのドネベジルとB r a k e (商標)との併用療法は、参照により、本明細書に組み込まれ、1日あたりの投薬量5~10mgのドネベジルと、1日あたりの用量10~20gのB r a k e (商標)とを用い、両方の活性剤は、アルツハイマー病患者への経口投与のための微小顆粒として提供される。この組み合わせは、アルツハイマー病につながるメタボリックシンドローム関連損傷の発症を防止する、又は少なくともその発症を長年遅延するためにアルツハイマー病の初期リスクを定義するバイオマーカーと組み合わせる場合、驚くべき潜在能力を有している。開示されている組み合わせ製品は、これまで不可逆的であると考えられてきたこの疾患に対する最初の疾患修飾治療であろう。

40

【0514】

B r a k e (商標)を含むこれらのアルツハイマー病の療法の相乗的組み合わせの有用性の臨床的証拠は、R Y G B又はB r a k e (商標)に応答する再生プロセスを指し示すことができる全体的なバイオマーカープロファイルであるF S指数等の、メタボリックシ

50

ンドローム進行のバイオマーカーの採用を必要とする。F S 指数のメタボリックシンドロームバイオマーカープロファイルに加えられるのは、アルツハイマー病の進行のバイオマーカープロファイルであろう。この後者の進行プロファイルは、認知、適用可能な場合はゲノミクス、並びに脳組織及びニューロン量の喪失（アポトーシス）に適用可能な場合はイメージングに焦点を当てる。これらのバイオマーカーがドネペジルによって改善される限り、これらの効果はそれ以降も続く。観察された改善がドネペジルを超える効果に結びついている限り、結論は、機能性ニューロンの B r a k e（商標）関連回復又は再生となる。

【0515】

アルツハイマー病の治療のための別の疾患改変分子（抗アルツハイマー剤）も発見している当業者であれば、上記作用剤を B r a k e（商標）と組み合わせることができ、アルツハイマー病の極めて効果的で極めて広範な治療をもたらし、またこれらの組み合わせが本発明の別の態様であることは、明らかである。

【0516】

参考文献

1. Ghanim H, Monte SV, Sia CL, Abuaysheh S, Green K, Caruana JA他 Reduction in Inflammation and the Expression of Amyloid Precursor Protein and Other Proteins Related to Alzheimer's Disease following Gastric Bypass Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1197-201.
2. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Characterization of cardiovascular outcomes in a type 2 diabetes glucose supply and insulin demand model. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):382-90.
3. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Glucose supply and insulin demand dynamics of antidiabetic agents. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):365-81.
4. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C他 Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care.* 2005;28(11):2777-9.
5. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A他 Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1635.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
7. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D他 Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):541-8.
8. Chen HJ, Pan WH. Probable blind spot in the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(5):1096-100.
9. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM他 Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1851-6.
10. Demacker PN. The metabolic syndrome: definition, pathogenesis and therapy. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(2):85-9.
11. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433-8.

12. Heng D, Ma S, Lee JJ, Tai BC, Mak KH, Hughes K他 Modification of the NCEP AT P III definitions of the metabolic syndrome for use in Asians identifies individuals at risk of ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2006;186(2):367-73.
13. Jorgensen ME, Borch-Johnsen K. The metabolic syndrome__is one global definition possible? *Diabet Med*. 2004;21(10):1064-5.
14. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):8-13.
15. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):182-90. 10
16. Sandhofer A, Iglseider B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(2):109-16.
17. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome : a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300.
18. Rissanen A, Heliovaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, Maatela J. Risk of disability and mortality due to overweight in a Finnish population. *Bmj*. 1990;301(6756):835-7. 20
19. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouilliot JL他 Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57.
20. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y他 Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365-70.
21. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM他 Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81. 30
22. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1546-58.
23. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity . *Gut Microbes*. 2012;3(4).
24. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O他 Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009;58(8):1091-103. 40
25. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D他 Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
26. Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010;73(2):267-9.
27. Ansarullah, Bharucha B, Umarani M, Dwivedi M, Laddha NC, Begum R他 Oreocnide integrifolia Flavonoids Augment Reprogramming for Islet Neogenesis and beta-Cell Regeneration in Pancreatectomized BALB/c Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:260467.
28. Wang Y, Wang H, Liu Y, Li C, Qi P, Bao J. Antihyperglycemic effect of ginseng 50

- oside Rh2 by inducing islet beta-cell regeneration in mice. *Horm Metab Res.* 2012;44(1):33-40.
29. Oh YS, Shin S, Lee YJ, Kim EH, Jun HS. Betacellulin-induced beta cell proliferation and regeneration is mediated by activation of ErbB-1 and ErbB-2 receptors. *PLoS One.* 2011;6(8):e23894.
30. Brand SJ, Tagerud S, Lambert P, Magil SG, Tatarkiewicz K, Doiron K他 Pharmacological treatment of chronic diabetes by stimulating pancreatic beta-cell regeneration with systemic co-administration of EGF and gastrin. *Pharmacol Toxicol.* 2002;91(6):414-20.
31. Suarez-Pinzon WL, Rabinovitch A. Combination therapy with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and a proton pump inhibitor induces beta-cell neogenesis from a adult human pancreatic duct cells implanted in immunodeficient mice. *Cell Transplant.* 2011;20(9):1343-9. 10
32. Estil Les E, Tellez N, Escoriza J, Montanya E. Increased beta cell replication, and beta cell mass regeneration in syngeneically transplanted rat islets overexpressing insulin-like growth factor-II. *Cell Transplant.* 2012.
33. Meier JJ, Lin JC, Butler AE, Galasso R, Martinez DS, Butler PC. Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(8):1838-44.
34. Hasegawa Y, Ogiwara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K他 Bone marrow (BM) transplantation promotes beta-cell regeneration after acute injury through BM cell mobilization. *Endocrinology.* 2007;148(5):2006-15. 20
35. Trucco M. Is facilitating pancreatic beta cell regeneration a valid option for clinical therapy? *Cell Transplant.* 2006;15 Suppl 1:S75-84.
36. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia.* 2005;48(11):2221-8.
37. Dunker N. Transforming growth factor beta mediated programmed cell death in tissue regeneration of the murine intestinal mucosa. *Ann Anat.* 2003;185(4):299-300. 30
38. Hoppener JW, Oosterwijk C, Nieuwenhuis MG, Posthuma G, Thijssen JH, Vroom TM他 Extensive islet amyloid formation is induced by development of Type II diabetes mellitus and contributes to its progression: pathogenesis of diabetes in a mouse model. *Diabetologia.* 1999;42(4):427-34.
39. Grunfeld C, Feingold KR. Endotoxin in the gut and chylomicrons: translocation or transportation? *J Lipid Res.* 2009;50(1):1-2.
40. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009;50(1):90-7.
41. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1286-92. 40
42. Greely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher M, Da Silva NF, Khanolkar M他 Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(3):E740-7.
43. Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, Sia CL, orzeniewski K, Schentag JJ他 Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery.* 2011.
44. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T他 Inflammasome-me 50

- diated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482(7384):179-85.
45. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012;481(7381):278-86.
46. Henao-Mejia J, Elinav E, Strowig T, Flavell RA. Inflammasomes: far beyond inflammation. *Nat Immunol*. 2012;13(4):321-4.
47. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC 他 Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1219-23.
48. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, Everard A, Van Roye M, Knauf C 他 Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol*. 2011;2:149.
49. Caesar R, Reigstad CS, Backhed HK, Reinhardt C, Ketonen M, Ostergren Lunden G 他 Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut*. 2012.
50. Yu Y, Ohmori K, Chen Y, Sato C, Kiyomoto H, Shinomiya K 他 Effects of pravastatin on progression of glucose intolerance and cardiovascular remodeling in a type II diabetes model. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):904-13.
- K51. hovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR 他 Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45(7):1169-96.
52. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio ML, Chiarelli F 他 Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):73-80.
53. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A 他 Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2010;121(10):1200-8.
54. Yamagishi S, Matsui T, Ueda S, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular disease (CVD) in diabetes. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2007;5(3):236-40.
55. Illan-Gomez F, Gonzalez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragon-Alonso A, Pascual-Diaz M 他 Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):950-5.
56. Owan T, Avelar E, Morley K, Jiji R, Hall N, Krezowski J 他 Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):732-9.
57. Vazzana N, Santilli F, Sestili S, Cuccurullo C, Davi G. Determinants of increased cardiovascular disease in obesity and metabolic syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(34):5267-80.
58. Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):555-61.
59. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M 他 Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*. 2011;34(1):90-5.

60. Bocan TM, Mueller SB, Uhlendorf PD, Newton RS, Krause BR. Comparison of CI-976, an ACAT inhibitor, and selected lipid-lowering agents for antiatherosclerotic activity in iliac-femoral and thoracic aortic lesions. A biochemical, morphological, and morphometric evaluation. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(6):1830-43.
61. Parolini C, Marchesi M, Lorenzon P, Castano M, Balconi E, Miragoli L他 Dose-related effects of repeated ETC-216 (recombinant apolipoprotein A-I Milano/1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine complexes) administrations on rabbit lipid-rich soft plaques: in vivo assessment by intravascular ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(11):1098-103.
62. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, Capanna R, Impicciatore M, Chiarelli F他 The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. *Metabolism*. 2010;59(5):671-6. 10
63. Koehler JA, Harper W, Barnard M, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-2 does not modify the growth or survival of murine or human intestinal tumor cells. *Cancer Res*. 2008;68(19):7897-904.
64. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(1):22-31.
65. Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:357-65.
66. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology*. 2004;145(6):2653-9. 20
67. Estall JL, Drucker DJ. Dual regulation of cell proliferation and survival via activation of glucagon-like peptide-2 receptor signaling. *J Nutr*. 2003;133(11):3708-11.
68. Shin ED, Estall JL, Izzo A, Drucker DJ, Brubaker PL. Mucosal adaptation to enteral nutrients is dependent on the physiologic actions of glucagon-like peptide-2 in mice. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1340-53.
69. le Roux CW, Borg C, Wallis K, Vincent RP, Bueter M, Goodlad R他 Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Ann Surg*. 2010;252(1):50-6. 30
70. Weir GC, Bonner-Weir S. Dreams for type 1 diabetes: shutting off autoimmunity and stimulating beta-cell regeneration. *Endocrinology*. 2010;151(7):2971-3.
71. Bastien-Dionne PO, Valenti L, Kon N, Gu W, Buteau J. Glucagon-like peptide 1 inhibits the sirtuin deacetylase SirT1 to stimulate pancreatic beta-cell mass expansion. *Diabetes*. 2011;60(12):3217-22.
72. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E他 The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295-307.
73. Wei YF, Wu HD. Candidates for bariatric surgery: morbidly obese patients with pulmonary dysfunction. *J Obes*. 2012;2012:878371. 40
74. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(3):319-43.
75. Butler JP, Loring SH, Patz S, Tsuda A, Yablonskiy DA, Mentzer SJ. Evidence for adult lung growth in humans. *N Engl J Med*. 2012;367(3):244-7.
76. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(5):CD002309.
77. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol*. 2009;66(3):300-5.
78. Alosco ML, Spitznagel MB, van Dulmen M, Raz N, Cohen R, Sweet LH他 The addit 50

- ive effects of type-2 diabetes on cognitive function in older adults with heart failure. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:348054.
79. Miller LA, Spitznagel MB, Alosco ML, Cohen RA, Raz N, Sweet LH他 Cognitive profiles in heart failure: a cluster analytic approach. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(5):509-20.
80. Sellbom KS, Gunstad J. Cognitive function and decline in obesity. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(0):S89-95.
81. Spitznagel MB, Garcia S, Miller LA, Strain G, Devlin M, Wing R他 Cognitive function predicts weight loss after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011.
82. Galioto R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R他 Cognitive function in morbidly obese individuals with and without binge eating disorder. *Compr Psychiatry.* 2012;53(5):490-5. 10
83. Bellar D, Glickman EL, Juvancic-Heltzel J, Gunstad J. Serum insulin like growth factor-1 is associated with working memory, executive function and selective attention in a sample of healthy, fit older adults. *Neuroscience.* 2011;178:133-7.
84. Miller LA, Spitznagel MB, Busko S, Potter V, Juvancic-Heltzel J, Istenes N他 Structured exercise does not stabilize cognitive function in individuals with mild cognitive impairment residing in a structured living facility. *Int J Neurosci.* 2011;121(4):218-23. 20
85. Stanek KM, Grieve SM, Brickman AM, Korgaonkar MS, Paul RH, Cohen RA他 Obesity is associated with reduced white matter integrity in otherwise healthy adults. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(3):500-4.
86. Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L, Zonderman AB. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology.* 2010;34(4):222-9.
87. Gunstad J, Keary TA, Spitznagel MB, Poppas A, Paul RH, Sweet LH他 Blood pressure and cognitive function in older adults with cardiovascular disease. *Int J Neurosci.* 2009;119(12):2228-42.
88. Lokken KL, Boeka AG, Austin HM, Gunstad J, Harmon CM. Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(5):547-52. 30
89. Luyster FS, Hughes JW, Gunstad J. Depression and anxiety symptoms are associated with reduced dietary adherence in heart failure patients treated with an implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Nurs.* 2009;24(1):10-7.
90. Stanek KM, Gunstad J. Can bariatric surgery reduce risk of Alzheimer's disease? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012.
91. Okereke OI, Rosner BA, Kim DH, Kang JH, Cook NR, Manson JE他 Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol.* 2012;72(1):124-34. 40
92. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS他 Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2011;68(6):743-52.
93. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology.* 1998;50(1):164-8.
94. Townsend MK, Okereke OI, Xia W, Yang T, Selkoe DJ, Grodstein F. Relation between insulin, insulin-related factors, and plasma amyloid beta peptide levels at midlife in a population-based study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012;26(1):50- 50

4.

95. Novak V, Zhao P, Manor B, Sejdic E, Alsop D, Abduljalil A他 Adhesion molecules, altered vasoreactivity, and brain atrophy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2438-41.

96. Blennow K, Zetterberg H, Rinne JO, Salloway S, Wei J, Black R他 Effect of Immunotherapy With Bapineuzumab on Cerebrospinal Fluid Biomarker Levels in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2012.

97. Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC他 Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):241-9.

98. Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, Seripa D, Paris F, Santamato A他 Anti-beta-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease: focus on bapineuzumab. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(8):808-17.

99. Roher AE, Maarouf CL, Daugs ID, Kokjohn TA, Hunter JM, Sabbagh MN他 Neuropathology and amyloid-beta spectrum in a bapineuzumab immunotherapy recipient. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):315-25.

100. Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, D'Onofrio G, Pietrarossa G, Seripa D他 Bapineuzumab: anti-beta-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *Immunotherapy*. 2010;2(6):767-82.

101. Laskowitz DT, Kolls BJ. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;74(24):2026;author reply -7.

102. Black RS, Sperling RA, Safirstein B, Motter RN, Pallay A, Nichols A他 A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(2):198-203.

103. Kerchner GA, Boxer AL. Bapineuzumab. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(7):1121-30.

104. Wilcock GK. Bapineuzumab in Alzheimer's disease: where now? *Lancet Neurol*. 2010;9(2):134-6.

105. Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M他 A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(24):2061-70.

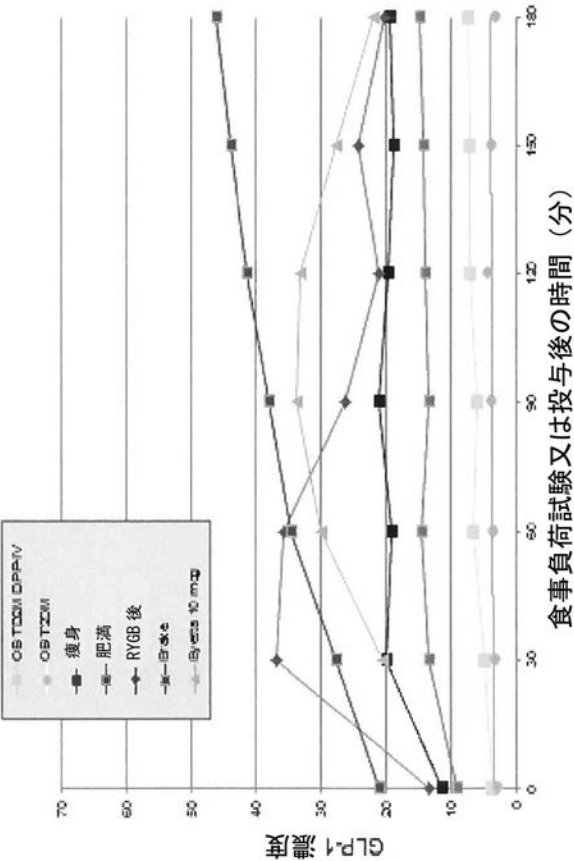
106. Kaufer D, Gandy S. APOE {epsilon}4 and bapineuzumab: Infusing pharmacogenomics into Alzheimer disease therapeutics. *Neurology*. 2009;73(24):2052-3.

10

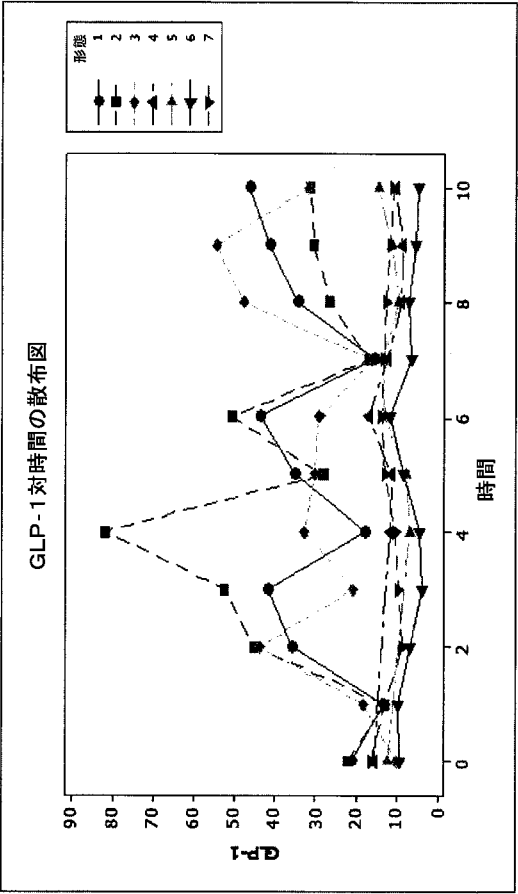
20

30

【図 1】



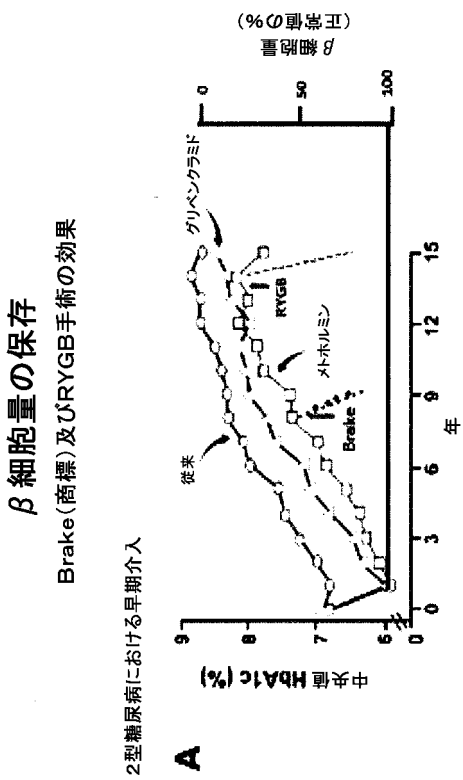
【図 3】



【図 2】

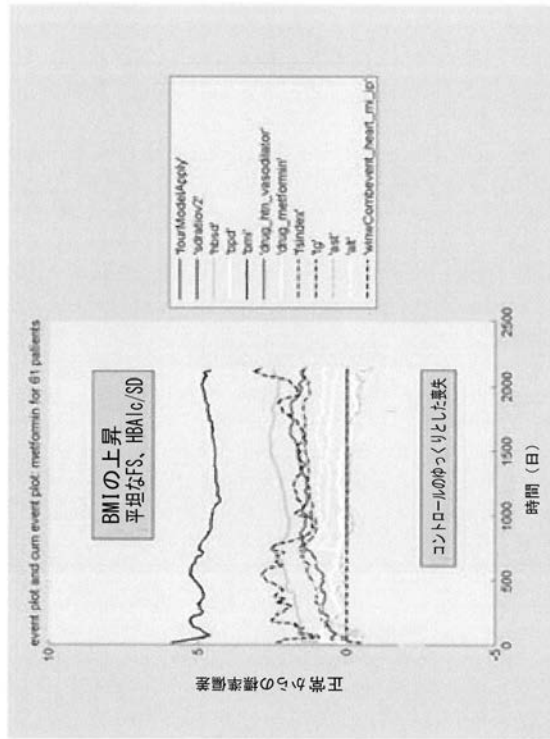
	前方十二指腸 の pH 値	十二指腸～ 空腸の pH 値	ICV における 回腸の pH 値	ICV～右側 結腸の pH 値
肥満 T2D 対非肥満 T2D				
肥満 T2D (n=3)	6.49 ± 0.35	6.48 ± 0.26	7.39 ± 0.20	6.06 ± 0.12
非肥満 T2D (n=7)	6.37 ± 0.52	7.66 ± 0.22	8.06 ± 0.22	6.24 ± 0.53
P 値 pH	0.8385	0.1864	0.0023	0.6030
P 値 [H+]	0.5542	0.2620	0.0013	0.8477
肥満対非肥満				
肥満 T2D (n=17)	6.22 ± 0.40	7.26 ± 0.39	7.57 ± 0.37	6.10 ± 0.63
非肥満 T2D (n=62)	6.29 ± 0.29	7.50 ± 0.39	7.84 ± 0.39	6.09 ± 0.54
P 値 pH	0.5828	0.0522	0.0131	0.9742
P 値 [H+]	0.6684	0.4301	0.4622	0.8033

【図 4】



【図 5】

61人のメトホルミン2D患者



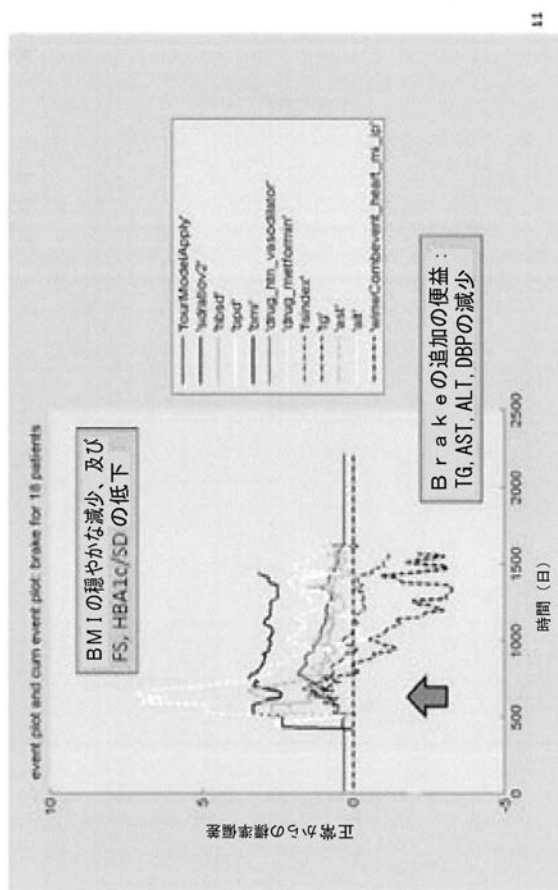
【図 6】

36人のRYGB患者一適用セット (MACEなし)



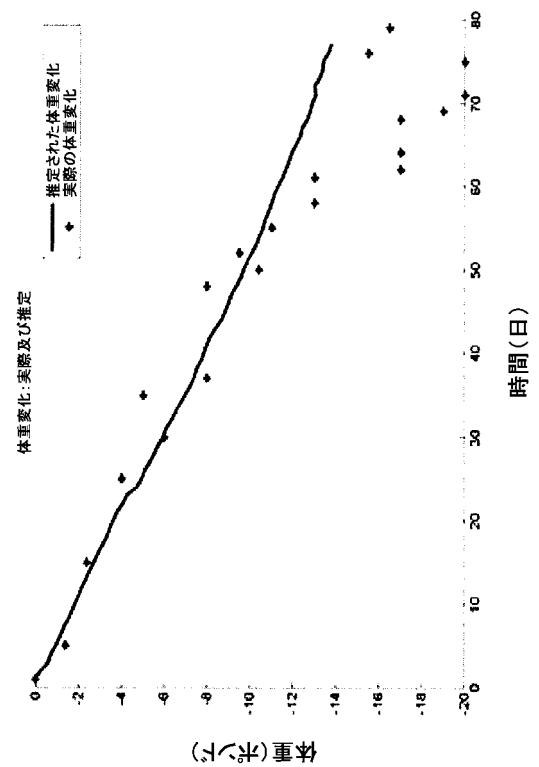
【図 7】

Brake: 最長で3年治療した18人の患者

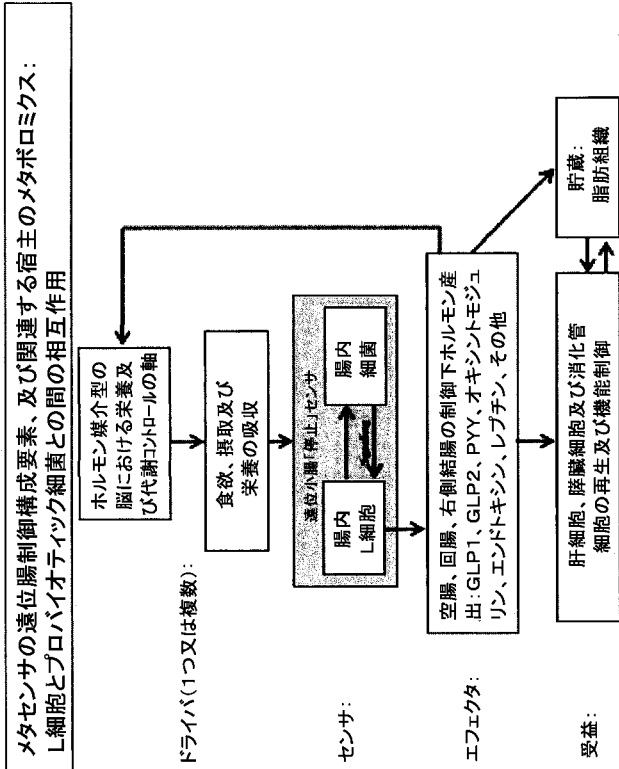


【図 8】

80日間にわたる体重変化

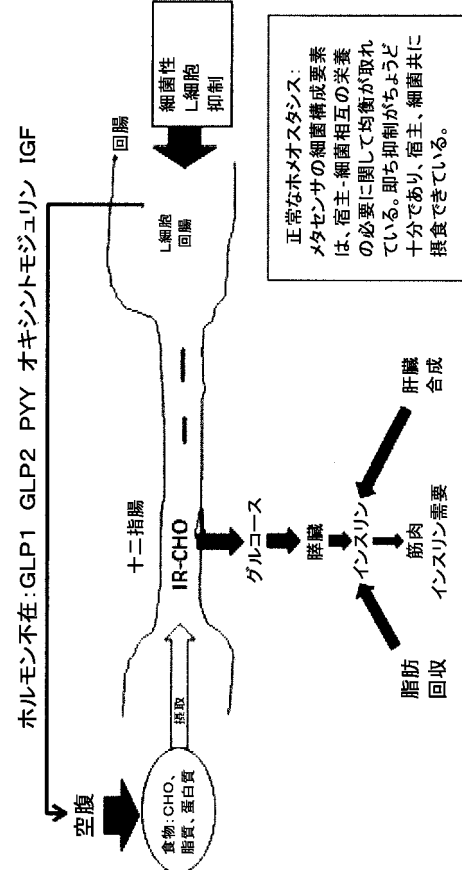


【図 9】



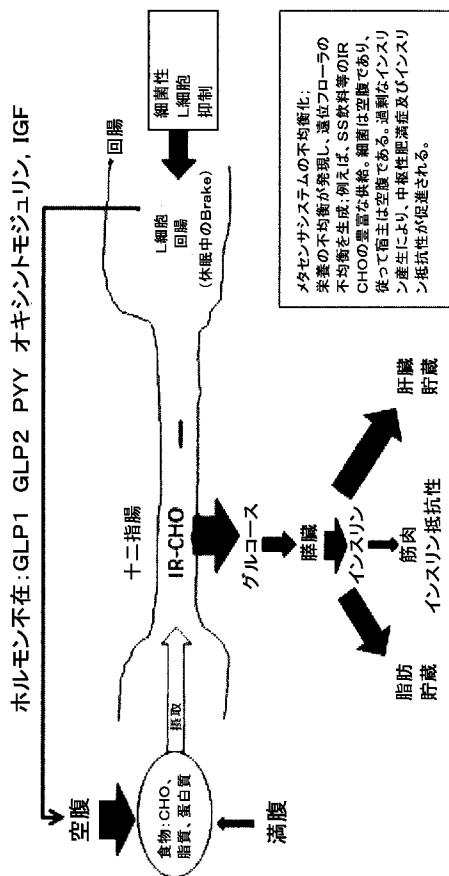
【図 10】

正常な状態：IR-CHOに対する空腹；回腸細菌の空腹；摂取及び栄
養に対するGI、肝臓及び膵臓機能、食物がない時間にわたって
身体を維持するための十分な貯蔵



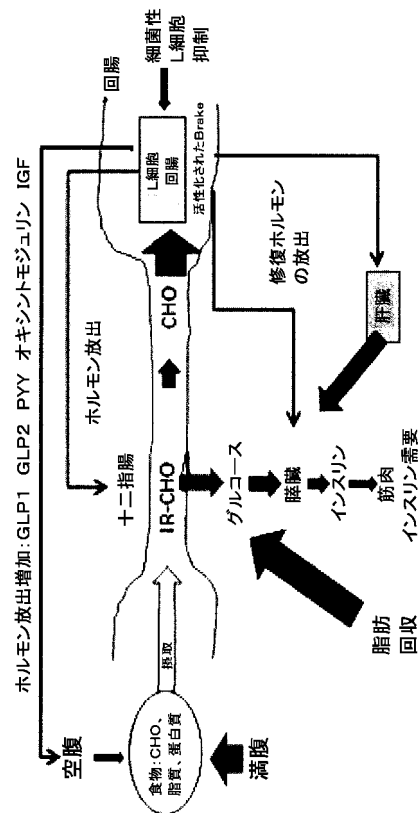
【図 11】

即時放出特性を有するCHOの供給側媒介過度摂取：バランスの取れていない
食事によるメタセンサ媒介型の空腹；膵臓刺激によるオーバードライブ時のIR-CHOの
吸収；内臓脂肪としての短期間のCHO貯蔵；インスリン抵抗性；最小の再生



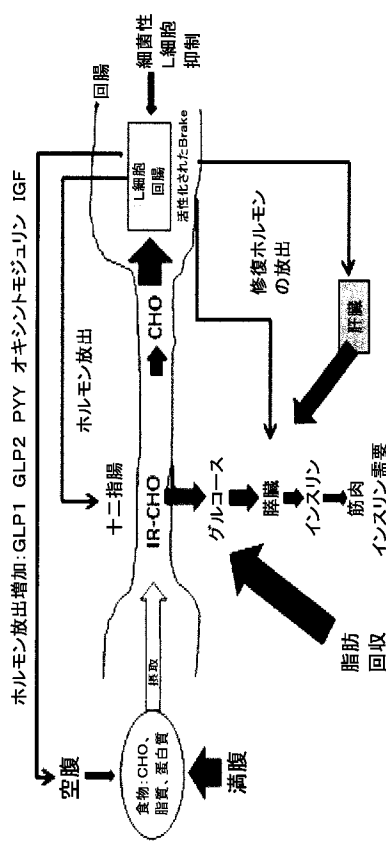
【図 12】

RYGB手術：回腸における吸収不全シグナルの誘発；ホルモンの放出
によって空腹が停止する；脂肪貯蔵の動員；器官再生プロセス開始
GI：肝臓：膵臓



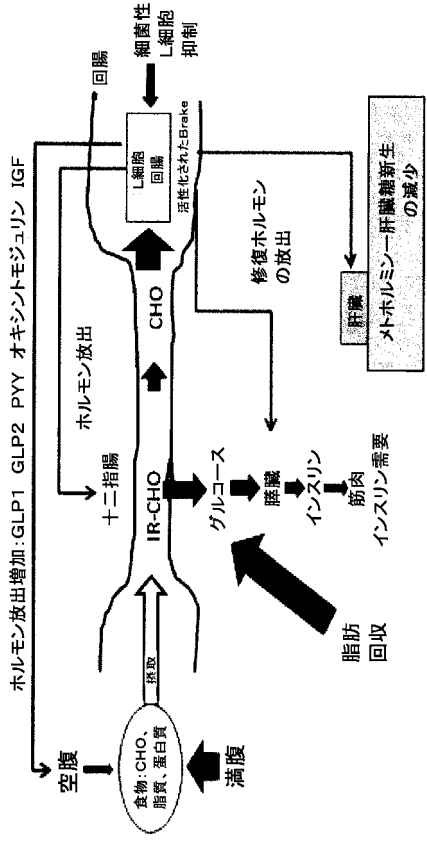
【図13】

Brake(商標)治療;遅延放出性処方からの吸収不全シグナル;
回腸ホルモン放出によって空腹が停止する;脂肪貯蔵の動員;
器官再生



【図14】

T2D、高血糖の相乗的治療:
メトホルミン及びBrake(商標)の併用



【図15】

FS指数

$$0.11((FBG+TG) + HBA1c \times \frac{20}{5} + BMI \times \frac{150}{100} + AST \times \frac{100}{150} + FB\text{-インスリン} \times (BMI-22))$$

S/D比

FBGは絶食時血糖 (mg/dl) であり、正常値は100mg/dlである。
TGはトリグリセリド (mg/dl) であり、正常値は150である。
HBA1cは、ヘモグロビンに対する比として産出されたグリコシル化ヘモグロビンであり、正常値は<6%である。
BMIは肥満度指数 (kg/m²) であり、正常値は20であり、肥満は25超において検出される。
ASTはアスパラギン酸トランスフェラーゼ (以前はSGOT) (IU/リットル) であり、正常値は5~50である。
FBインスリンは、絶食時血中インスリン濃度 (nmol/リットル) であり、正常値は4.0である。

$$S/D比 = \frac{1 + ((CE) + (HGL) + (GNG) + (IR))}{1 + (PIE + PGL)}$$

【図16】

Brake試験処方に対するGLP-1応答							
処方	N	年齢	体重	BMI	GLP-1 * AUC _{0-10h}	PYY* AUC _{0-10h}	
1	7	39 ± 11	200 ± 46	30.8 ± 6.2	348 ± 45	213 ± 24	
2	7	46 ± 18	190 ± 45	29.4 ± 4.9	389 ± 121	241 ± 25	
3	7	44 ± 13	205 ± 62	31 ± 9.1	321 ± 62	215 ± 20	
4	7	45 ± 6	179 ± 32	27.5 ± 3.0	127 ± 60	292 ± 60	
5	7	41 ± 17	183 ± 35	27.7 ± 4.5	107 ± 48	263 ± 42	
6	5	40 ± 8	190 ± 25	27.6 ± 2.3	70 ± 34	258 ± 113	
7	5	40 ± 11	192 ± 46	29 ± 5.9	120 ± 44	398 ± 151	

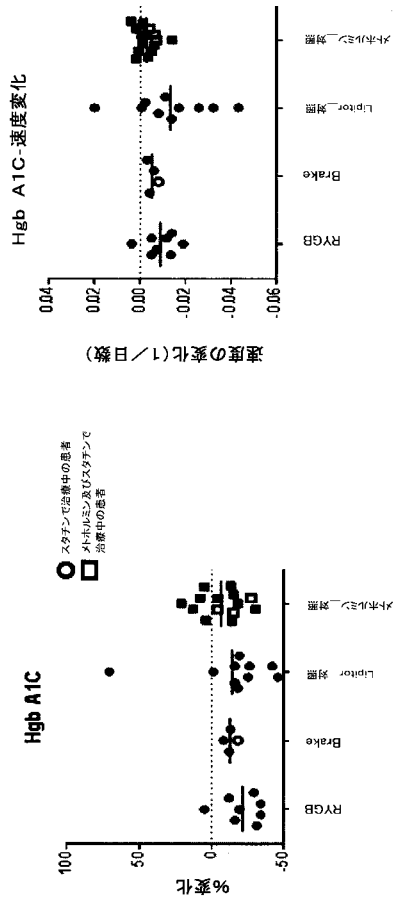
*処方間に有意な差; p < 0.001

【図 17】

表5A

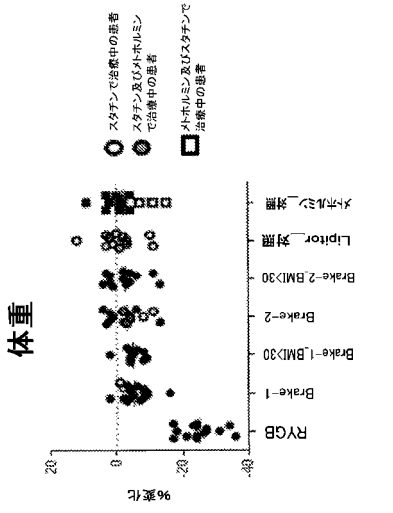
バイオマーカー	試験的	ルーロイ(RYGB)胃バイパス手術 (N=16)					Brake (N=16)					RYGBの合併症 に対する ROR
		試験的のペア	ベースライン	180日	パーセント 回復	p値	試験的のペア	ベースライン	180日	パーセント 回復	p値	
体重	-	16	335 ± 74	260 ± 64	-	<0.001	16	211 ± 42	207 ± 40	-	<0.001	-
EBW	0 kg	16	196 ± 74	122 ± 66	38%	<0.001	16	67 ± 33	57 ± 32	15%	<0.001	41%
BMI	25 kg/m ²	16	52 ± 13	40 ± 11	43%	<0.001	9	36 ± 5	34 ± 5	17%	0.002	40%
SBP	130 mmHg	10	146 ± 11	120 ± 11	100%	<0.001	12	149 ± 23	138 ± 13	59%	0.119	59%
DBP	80 mmHg	5	88 ± 6	75 ± 9	100%	0.004	14	90 ± 7	80 ± 7	100%	<0.001	100%
LDL	100 mg/dl	7	126 ± 16	101 ± 21	94%	0.018	2	262 ± 195	152 ± 64	68%	0.444	72%
HDL	50 mg/dl	9	36 ± 7	46 ± 9	69%	0.002	2	44 ± 1	51 ± 14	100%	0.639	145%
TG	150 mg/dl	6	359 ± 149	159 ± 70	96%	0.024	8	261 ± 83	163 ± 56	88%	0.024	92%
インスリン	10 uU/ml	9	16 ± 5	11 ± 3	77%	0.007	11	30 ± 31	23 ± 30	34%	0.065	45%
FPG	100 mg/dl	14	151 ± 66	99 ± 22	100%	0.004	6	130 ± 23	111 ± 19	64%	0.005	64%
HbA1c	7%	8	8.3 ± 1.3	6.5 ± 0.8	100%	0.005	2	7.3 ± 0.4	6.5 ± 0.1	100%	0.126	100%
HOMA-IR	2	9	6.4 ± 3.4	2.7 ± 0.9	83%	0.009	5	7.1 ± 2.6	4.0 ± 3.0	60%	0.085	73%
AST	25 U/l	9	38 ± 15	23 ± 10	100%	0.001	12	66 ± 47	36 ± 25	73%	0.006	73%
ALT	25 U/l	10	36 ± 10	23 ± 16	100%	0.001	11	97 ± 51	48 ± 26	68%	0.001	68%
SCr	-	13	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.1	-	0.696	12	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	-	0.575	-

【図 19】

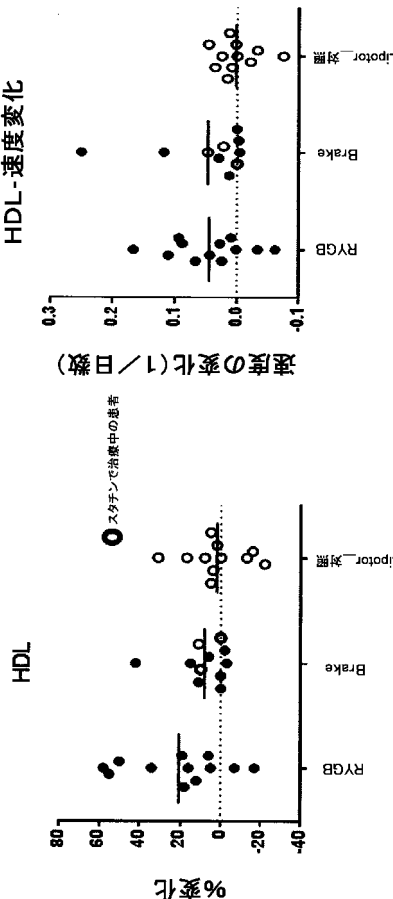


研究ID	薬物	用量	頻度	追加の薬剤	%変化	速度変化(日数 ⁻¹)
研究1	アトルバスタチン	10 mg	毎日	N/A	-1.8%	-0.008

【図 18】



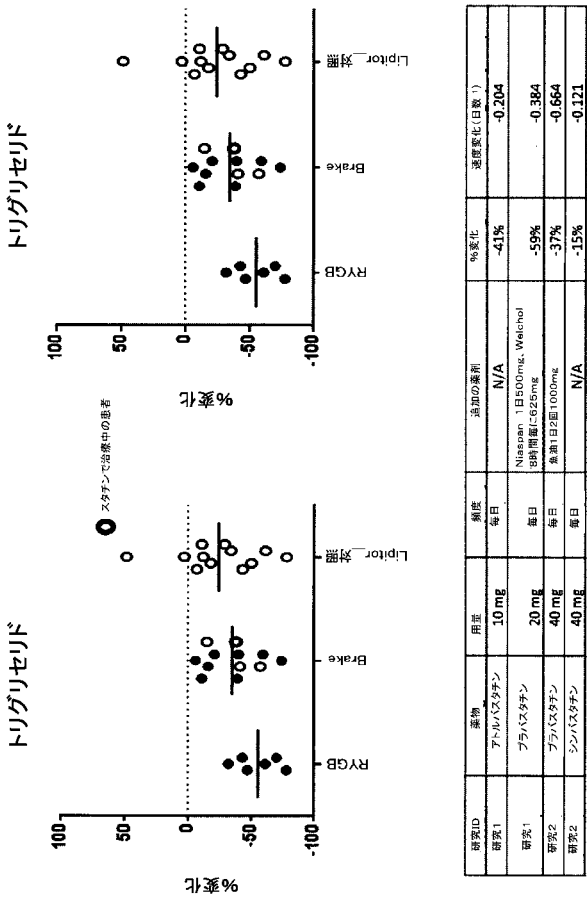
【図 20】



研究ID	薬物	用量	頻度	追加の薬剤	%変化	速度変化(日数 ⁻¹)
研究1	アトルバスタチン	10 mg	毎日	N/A	0%	0
研究2	アトルバスタチン	20 mg	毎日	魚油1日2回1000mg	11%	0.0476
研究2	シンバスタチン	40 mg	毎日	N/A	10%	0.0222

研究ID	薬物	用量	頻度	追加の薬剤	%変化	速度変化(日数 ⁻¹)
研究1	アトルバスタチン	10 mg	毎日	N/A	-2%	-0.009
研究2	アトルバスタチン	20 mg	毎日	Niaspan 1日500mg, Welchol 8時間隔に625mg	-1%	0.004
研究2	アトルバスタチン	20 mg	毎日	アトルバスタチン 1日500mg, 魚油1日2回1000mg	-4%	-0.086
研究2	アトルバスタチン	10 mg	毎日	オメガ3 魚油1日2回300mg	-11%	-0.267
研究2	アトルバスタチン	40 mg	毎日	魚油1日2回1000mg	-8%	-0.082
研究2	シンバスタチン	40 mg	毎日	Loxan 1日473mg	-2%	-0.075
研究2	シンバスタチン	40 mg	毎日	アトルバスタチン1日2回1000mg	-3%	-0.057
研究2	ロスバスタチン	20 mg	毎日	アトルバスタチン1日2回1000mg, 魚油1日2回	-2%	-0.075

【図 2 1】



【手続補正書】

【提出日】平成29年5月2日(2017.5.2)

【手続補正 1】

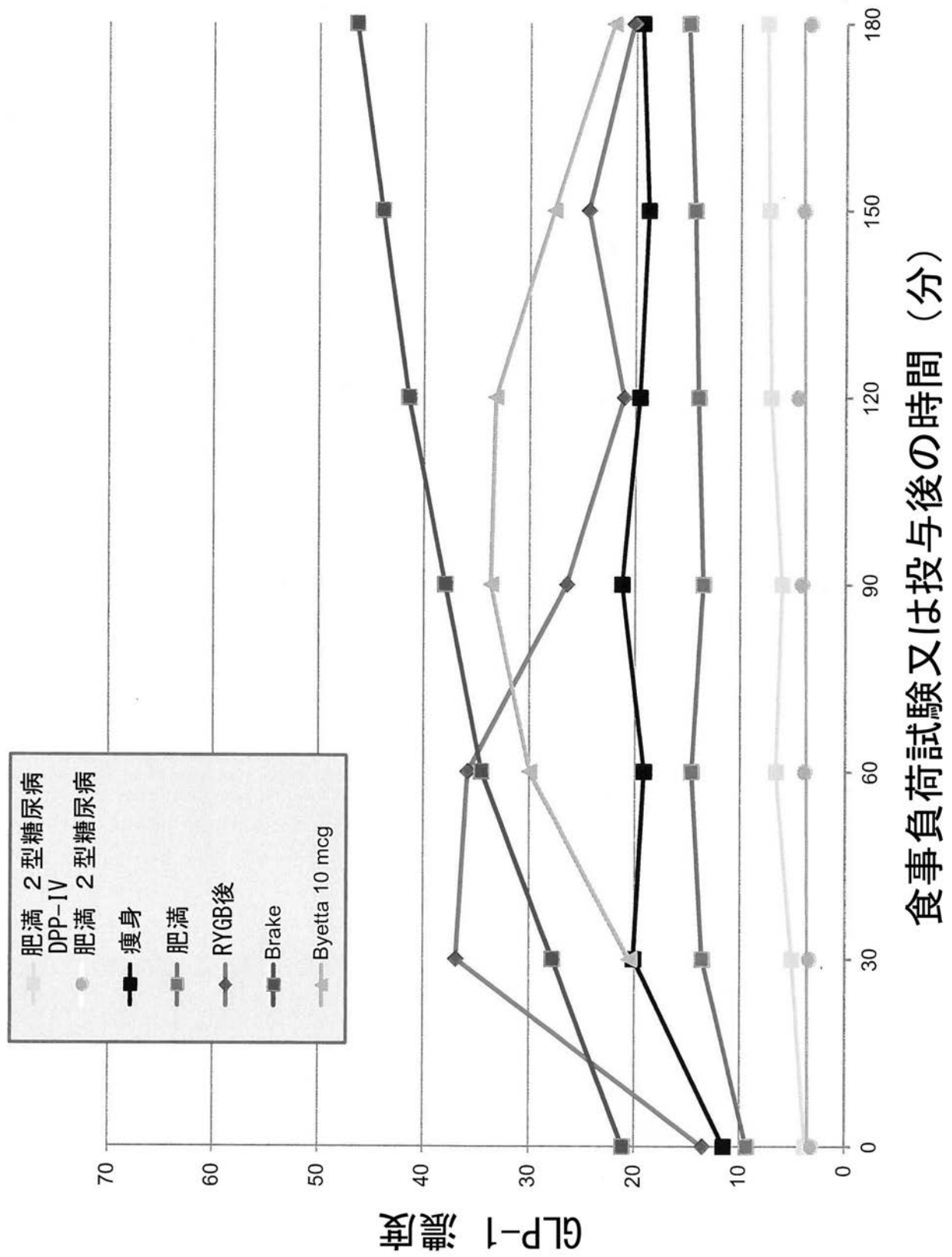
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】



【手続補正 2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 5

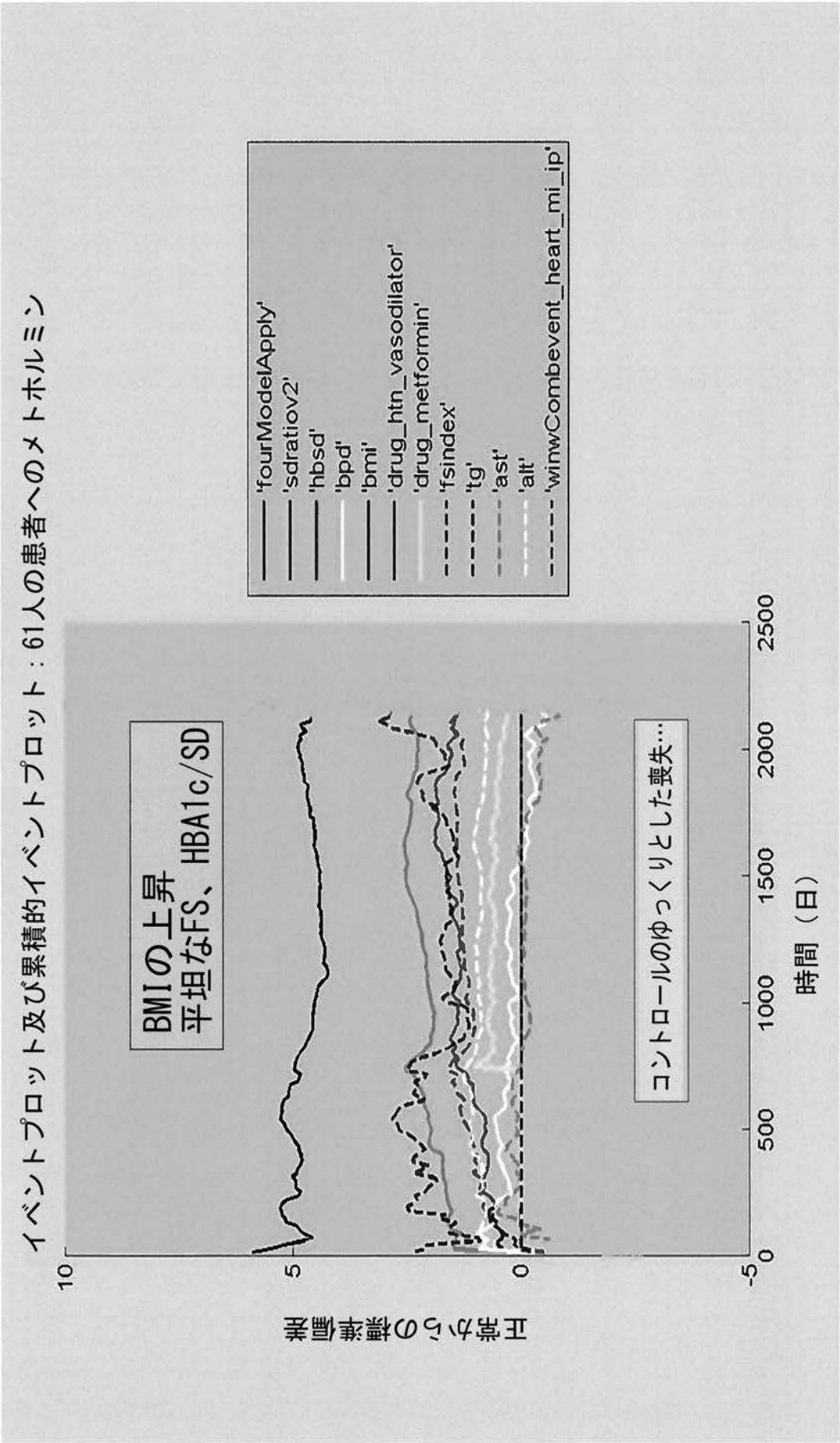
【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 5】

61人のメトホルミンT2D患者

イベントプロット及び累積的イベントプロット：61人の患者へのメトホルミン



【手続補正 3】

【補正対象書類名】図面

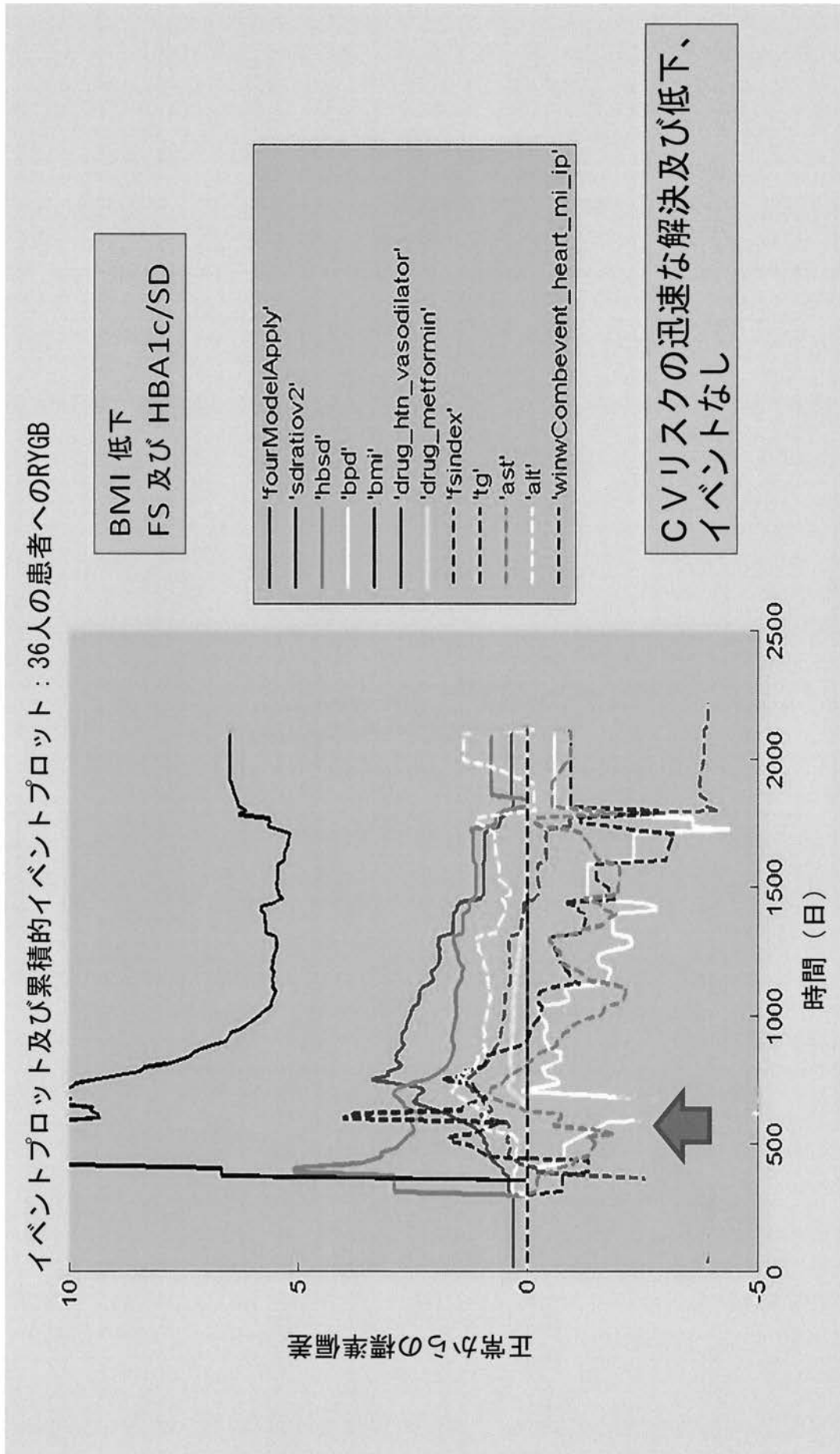
【補正対象項目名】図 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 6】

36人のR Y G B患者一適用セット (MACEなし)



【手続補正４】

【補正対象書類名】図面

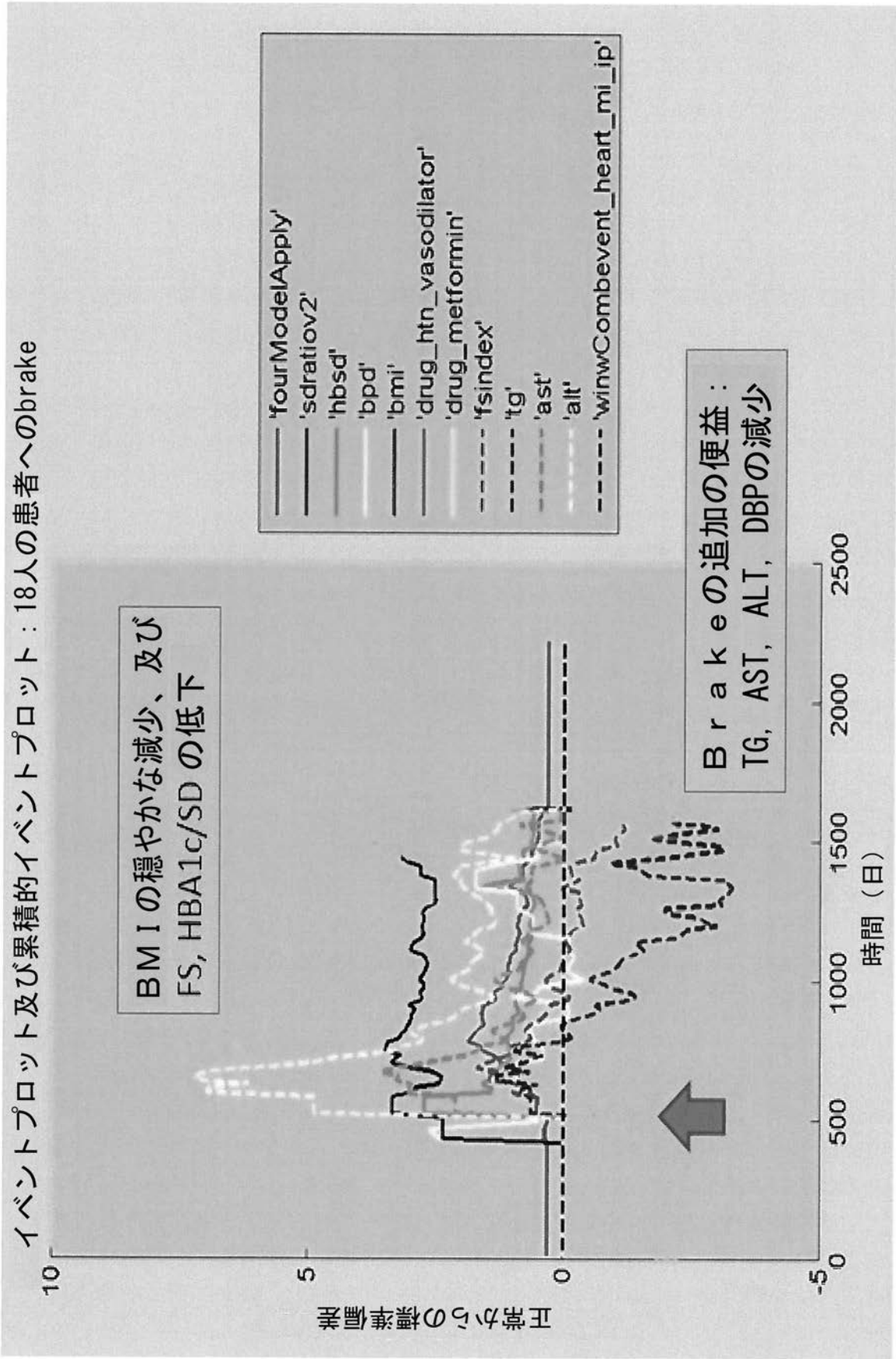
【補正対象項目名】図７

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 7 】

Brake : 最長で3年治療した18人の患者



【 手続補正 5 】

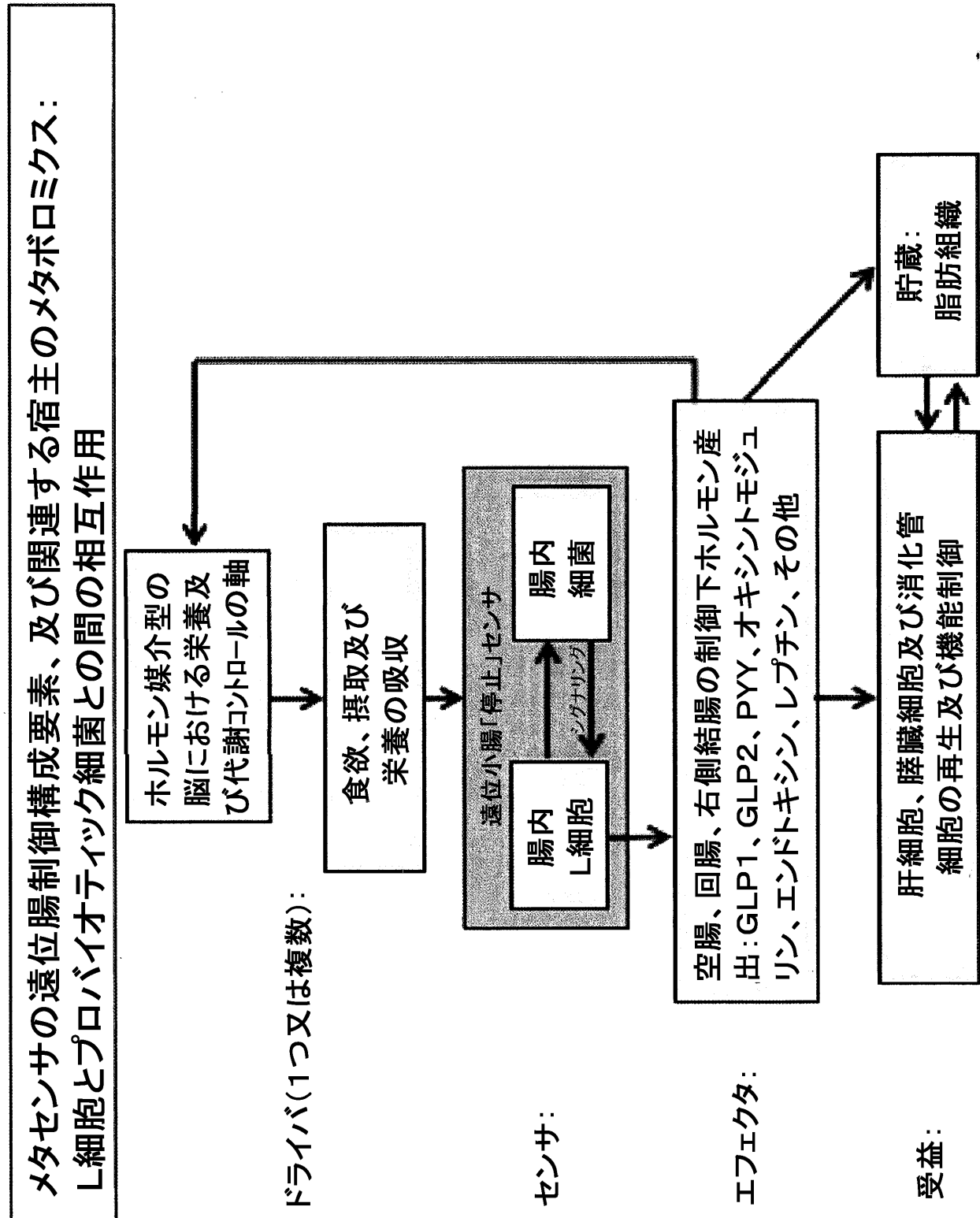
【 補正対象書類名 】 図面

【 補正対象項目名 】 図 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 9】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2015/040879
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/7004 (2006.01) A61K 38/55 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01) 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 31/7004, 38/55, A61P 3/10		
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 practicable, search terms used)		
Espacenet, USPTO, PubMed, Eapatis, PatSearch (RUPTO internal), PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0273154 A1 (FAYAD JOSEPH M et al) 17.10.2013, abstract, paragraphs [0051], [0052], [0319], [0445], claims 50, 58, 122, 199	1, 2, 5, 7-9, 110, 116-118, 123-132
Y		3, 6, 92-95, 111-115
Y	WO 2008/027993 A2 (EURAND INC et al) 06.03.2008, claims 1, 14, 19	92-95
Y	US 2014/037739 A1 (THERASYN SENSORS INC) 06.02.2014, abstract, claims 1-11	3, 6, 112-115
Y	Yuval DOR " Otkryt kluchevoi signal, stimuliruuschii proliferatsiu beta-kletok podzheludochnoi zhelezy pri diabete 1 tipa", Cell Metabolism, 21.10.2011, pp.1-2. Retrieved from the Internet: http://www.lifesciencetoday.ru/	112-115
☒ 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 16 September 2015 (16.09.2015)		Date of mailing of the international search report 29 October 2015 (29.10.2015)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer N.Litvinenko Telephone No. 495 531 65 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2015/040879

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Proton -pump inhibitors, Harvard health letter, 1 April 2011, pp.1-5. Retrieved from the Internet: http://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/proton-pump-inhibitors	111

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2015/040879

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4, 10-91, 96-109, 119-122
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/44 (2017.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5513 (2006.01)
 A 6 1 K 31/13 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7048 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/366 (2006.01)
 A 6 1 K 31/22 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 K 35/742 (2015.01)
 A 6 1 K 36/05 (2006.01)
 A 6 1 K 36/48 (2006.01)
 A 6 1 K 36/8998 (2006.01)
 A 6 1 K 31/409 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7056 (2006.01)
 A 6 1 K 38/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7016 (2006.01)
 A 6 1 K 31/202 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 209/52 (2006.01)

A 6 1 K 47/44
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 K 31/155
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/403
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5513
 A 6 1 K 31/13
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/7048
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/366
 A 6 1 K 31/22
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 35/742
 A 6 1 K 36/05
 A 6 1 K 36/48
 A 6 1 K 36/8998
 A 6 1 K 31/409
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 K 31/7056
 A 6 1 K 38/16 2 0 0
 A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/58
 A 6 1 K 31/7016
 A 6 1 K 31/202
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

4 C 0 6 2
 4 C 0 6 3
 4 C 0 6 5
 4 C 0 6 9
 4 C 0 7 1
 4 C 0 7 6
 4 C 0 8 4
 4 C 0 8 6
 4 C 0 8 7
 4 C 0 8 8
 4 C 0 9 1
 4 C 2 0 4
 4 C 2 0 6

C O 7 D 475/08	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 5
C O 7 D 495/04	(2006.01)	C O 7 D 209/52	
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 475/08	
C O 7 D 417/12	(2006.01)	C O 7 D 495/04	1 0 8
C O 7 D 223/16	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 1 7 A
C O 7 H 11/00	(2006.01)	C O 7 D 417/12	
C O 7 D 207/34	(2006.01)	C O 7 D 223/16	Z
C O 7 D 309/30	(2006.01)	C O 7 H 11/00	
C O 7 D 239/42	(2006.01)	C O 7 D 207/34	
C O 7 D 215/14	(2006.01)	C O 7 D 309/30	R
C O 7 D 487/22	(2006.01)	C O 7 D 239/42	Z
C O 7 H 19/056	(2006.01)	C O 7 D 215/14	
C O 7 D 257/04	(2006.01)	C O 7 D 487/22	
C O 7 D 235/20	(2006.01)	C O 7 H 19/056	
C O 7 J 71/00	(2006.01)	C O 7 D 257/04	E
C O 7 D 211/32	(2006.01)	C O 7 D 235/20	
A 6 1 K 127/00	(2006.01)	C O 7 J 71/00	
		C O 7 D 211/32	
		A 6 1 K 127:00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. W I N D O W S

2. M A T L A B

(72)発明者 シェンターク, ジェローム
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 4 2 2 6, アマースト, クロスビー ブールバード 1 0 0

(72)発明者 フェイヤッド, ジョセフ, エム.
アメリカ合衆国 ネバダ 8 9 1 2 0, ラス ベガス, トビアス レーン 3 5 8 3

Fターム(参考) 4C031 BA09

4C034 DQ01

4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF02 GG01 HH01 PA02

4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF04 FF24

4C057 BB02 DD01 DD02 GG02 LL07

4C062 BB68

4C063 AA01 BB09 CC61 DD06 EE01

4C065 AA03 BB11 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK02 KK06 LL04

PP13 PP18

4C069 AC05 AC06 BB02 BB12 BD02 BD06

4C071 AA01 AA07 BB01 BB05 CC02 DD40 EE13 FF07 GG01 HH18

JJ08 LL01

4C076 AA60 AA67 BB01 CC29 EE07J EE32J EE55J FF25

4C084	AA19	BA01	BA14	BA23	DC40	MA02	MA05	MA37	MA52	NA05
	NA12	ZA01	ZA16	ZA36	ZA42	ZA45	ZA59	ZA66	ZA68	ZA70
	ZA75	ZA81	ZA96	ZB11	ZB15	ZC33	ZC35	ZC75		
4C086	AA01	AA02	BA17	BC05	BC10	BC21	BC28	BC32	BC39	BC42
	BC62	BC80	CB04	CB05	CB09	CB30	DA12	EA01	EA03	EA16
	GA07	GA10	GA12	MA02	MA03	MA05	MA37	MA52	NA05	NA12
	ZA01	ZA16	ZA36	ZA42	ZA45	ZA59	ZA66	ZA68	ZA70	ZA75
	ZA81	ZA96	ZB11	ZB15	ZC33	ZC35	ZC75			
4C087	AA01	AA02	BC68	MA02	MA05	MA37	MA52	NA05	NA12	ZA01
	ZA16	ZA36	ZA42	ZA45	ZA59	ZA66	ZA68	ZA70	ZA75	ZA81
	ZA96	ZB11	ZB15	ZC33	ZC35					
4C088	AA16	AB59	AB73	AC02	AC05	MA04	MA37	MA52	NA05	NA12
	ZA01	ZA16	ZA36	ZA42	ZA45	ZA59	ZA66	ZA68	ZA70	ZA75
	ZA81	ZA96	ZB11	ZB15	ZC33	ZC35	ZC75			
4C091	AA01	BB03	BB05	CC01	EE07	FF01	GG01	HH01	JJ03	KK12
	LL01	MM03	NN01	PA02	PA05	PB02	QQ07			
4C204	BB01	CB01	DB27	EB02	FB28	GB01				
4C206	AA01	AA02	DA05	DB02	DB56	FA29	HA31	KA09	MA02	MA03
	MA05	MA28	MA57	MA72	NA05	NA12	ZA01	ZA16	ZA36	ZA42
	ZA45	ZA59	ZA66	ZA68	ZA70	ZA75	ZA81	ZA96	ZB11	ZB15
	ZC33	ZC35	ZC75							