

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年2月22日(2018.2.22)

【公表番号】特表2017-508000(P2017-508000A)

【公表日】平成29年3月23日(2017.3.23)

【年通号数】公開・登録公報2017-012

【出願番号】特願2016-563908(P2016-563908)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 B 5/1473 (2006.01)

G 0 1 N 33/573 (2006.01)

G 0 1 N 33/66 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/88 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/48 Z N A

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 B 5/14 3 3 1

G 0 1 N 33/573 A

G 0 1 N 33/66 A

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 9/88

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月12日(2018.1.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

Eno1ポリペプチド又はその断片の治療有効量及び筋肉標的化部分を含む医薬組成物。

【請求項2】

Eno1ポリペプチド又はその断片が生物学的に活性である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

Eno1ポリペプチド又はその断片が、精製された内在性ヒトEno1ポリペプチドの活性の少なくとも90%を有する、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

Eno1ポリペプチドがヒトEno1である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

マイクロ粒子、ナノ粒子、デンドリマー、又はリボソームをさらに含む、請求項1～4の

いずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

筋肉標的化部分が骨格筋標的化部分である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

筋肉標的化部分及びEno1ポリペプチドが複合体の状態にある、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

Eno1ポリペプチドが筋細胞への送達の際に複合体から放出される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

非経口投与用に製剤化されている、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

経口投与用に製剤化されている、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

筋肉内投与、静脈内投与又は皮下投与用に製剤化されている、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

Eno1又はその断片を含む医薬組成物であって、

(A) 対象において糖尿病を処置するため、

(B) 血糖が上昇している対象において血糖を低下させるため、

(C) 耐糖能が低下している対象において耐糖能を増加させるため、又は

(D) インスリン感受性の低下及び/若しくはインスリン抵抗性を有する対象においてインスリン応答を改善するため

のものである、医薬組成物。

【請求項 13】

前記(A)のためのものであり、糖尿病が2型糖尿病又は1型糖尿病である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記(A)のためのものであり、糖尿病が前糖尿病である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

非経口投与用に製剤化されている、請求項12～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

経口投与用に製剤化されている、請求項12～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

筋肉内、静脈内及び皮下からなる群から選択される経路による投与用に製剤化されている、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

対象が血糖の上昇、耐糖能の低下、インスリン感受性の低下及び/又はインスリン抵抗性、糖尿病、Hb1Acレベルの上昇並びに異常な血糖レベルコントロールのいずれか1つ以上を有する、請求項12～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

対象がヒトである、請求項12～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

筋肉標的化部分をさらに含む、請求項12～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【0079】

本発明は、以下の態様を提供する。

- [1] Eno1又はその断片の治療有効量を含む医薬組成物。
- [2] 筋細胞への送達のための、上記[1]に記載の医薬組成物。
- [3] Eno1がEno1ポリペプチド又はその断片を含む、上記[1]又は[2]に記載の医薬組成物。
- [4] Eno1がEno1核酸又はその断片を含む、上記[1]又は[2]に記載の医薬組成物。
- [5] Eno1又はその断片をコードしている発現ベクターをさらに含む、上記[1]、[2]又は[3]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [6] Eno1又はその断片が生物学的に活性である、上記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [7] Eno1又はその断片が精製された内在性ヒトEno1ポリペプチドの活性の少なくとも90%を有する、上記[1]又は[2]に記載の医薬組成物。
- [8] Eno1がヒトEno1である、上記[1]～[7]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [9] マイクロ粒子をさらに含む、上記[1]～[7]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [10] ナノ粒子をさらに含む、上記[1]～[7]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [11] in situ形成組成物をさらに含む、上記[1]～[7]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [12] リポソームをさらに含む、上記[1]～[7]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [13] 筋肉標的化部分をさらに含む、上記[1]～[12]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [14] 筋肉標的化部分が骨格筋標的化部分である、上記[13]に記載の医薬組成物。
- [15] 筋肉標的化部分及びEno1ポリペプチドが複合体の状態にある、上記[13]に記載の医薬組成物。
- [16] Eno1が筋細胞への送達の際に複合体から放出される、上記[15]に記載の医薬組成物。
- [17] 非経口投与用に製剤化されている、上記[1]～[16]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [18] 経口投与用に製剤化されている、上記[1]～[16]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [19] 筋肉内投与、静脈内投与又は皮下投与用に製剤化されている、上記[1]～[16]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [20] 血糖が上昇している対象において血糖を低下させる方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象において血糖を低下させることを含む、方法。
- [21] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[20]に記載の方法。
- [22] 耐糖能が低下している対象において耐糖能を増加させる方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象において耐糖能を増加させることを含む、方法。
- [23] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[22]に記載の方法。
- [24] インスリン感受性の低下及び/又はインスリン抵抗性を有する対象においてインスリン応答を改善する方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象においてインスリン応答を改善することを含む、方法。
- [25] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[24]に記載の方法。
- [26] 対象において糖尿病を処置する方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象において糖尿病を処置することを含む、方法。
- [27] 糖尿病が2型糖尿病又は1型糖尿病である、上記[26]に記載の方法。
- [28] 糖尿病が前糖尿病である、上記[26]に記載の方法。
- [29] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[26]～[28]のいずれかに記載の方法。
- [30] Hb1Acレベルが上昇している対象においてHbA1cレベルを低下させる方法であって、E

no1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象においてHbA1cレベルを低下させることを含む、方法。

[31] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[30]に記載の方法。

[32] 異常な血糖レベルコントロールを有する対象において血糖レベルコントロールを改善する方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象において血糖レベルコントロールを改善することを含む、方法。

[33] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[32]に記載の方法。

[34] 対象の骨格筋細胞中のグルコース流が増加している、上記[20]、[22]、[24]、[26]、[30]及び[32]のいずれかに記載の方法。

[35] 対象においてグルコース流を増加させる方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象においてグルコース流を増加させることを含む、方法。

[36] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[35]に記載の方法。

[37] 対象の骨格筋細胞において解糖活性又は解糖能力を増加させる方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象の骨格筋細胞において解糖活性又は解糖能力を増加させることを含む、方法。

[38] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[37]に記載の方法。

[39] 対象の骨格筋細胞におけるミトコンドリアの遊離脂肪酸酸化を増加させる方法であって、Eno1又はその断片を含む医薬組成物を対象に投与し、それにより対象の骨格筋細胞におけるミトコンドリアの遊離脂肪酸酸化を増加させることを含む、方法。

[40] 対象に投与される医薬組成物が上記[1]～[19]のいずれかに記載の医薬組成物である、上記[39]に記載の方法。

[41] Eno1が非経口で投与される、上記[20]～[40]のいずれかに記載の方法。

[42] Eno1が経口で投与される、上記[20]～[40]のいずれかに記載の方法。

[43] Eno1が筋肉内、静脈内及び皮下からなる群から選択される経路によって投与される、上記[41]に記載の方法。

[44] 対象が血糖の上昇、耐糖能の低下、インスリン感受性の低下及び/又はインスリン抵抗性、糖尿病、Hb1Acレベルの上昇並びに異常な血糖レベルコントロールのいずれか1つ以上を有する、上記[20]～[43]のいずれかに記載の方法。

[45] 血糖の上昇、耐糖能の低下、インスリン感受性の低下及び/又はインスリン抵抗性、糖尿病、Hb1Acレベルの上昇並びに異常な血糖レベルコントロールのいずれか1つ以上を有する対象を選択することをさらに含む、上記[20]～[43]のいずれかに記載の方法。

[46] 対象がヒトである、上記[20]～[45]のいずれかに記載の方法。

[47] 対象における血糖レベルの上昇を診断するための方法であって、(a)対象由来の生物学的試料中のEno1のレベルを検出するステップ、及び(b)生物学的試料中のEno1のレベルを予め定めた閾値と比較するステップを含み、予め定めた閾値より低い試料中のEno1のレベルが対象における血糖の上昇の存在を示している方法。

[48] 血糖の上昇の1つ以上の診断指標のレベルを検出するステップをさらに含む、上記[47]に記載の方法。

[49] 血糖の上昇の1つ以上の追加的診断指標がHbA1c、空腹時血糖、食後血糖及び耐糖能からなる群から選択される、上記[48]に記載の方法。

[50] 生物学的試料が血液又は血清である、上記[47]に記載の方法。

[51] Eno1のレベルがイムノアッセイ又はELISAによって検出される、上記[47]に記載の方法。

[52] ステップ(a)が(i)Eno1に選択的に結合してバイオマーカー複合体を形成する試薬に生物学的試料を接触させること、及び(ii)バイオマーカー複合体を検出することを含む、

上記[47]に記載の方法。

[53] 試薬がEno1の少なくとも1つのエピトープに選択的に結合する抗Eno1抗体である、上記[52]に記載の方法。

[54] ステップ(a)が生物学的試料中のEno1 mRNAの量を検出することを含む、上記[47]に記載の方法。

[55] 増幅反応が生物学的試料中のEno1 mRNAの量を検出するために使用される、上記[54]に記載の方法。

[56] 増幅反応が(a)ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、(b)核酸配列ベース増幅アッセイ(NASBA)、(c)転写媒介増幅(TMA)、(d)リガーゼ連鎖反応(LCR)又は(e)鎖置換増幅(SDA)である、上記[55]に記載の方法。

[57] ハイブリダイゼーションアッセイが生物学的試料中のEno1 mRNAの量を検出するために使用される、上記[54]に記載の方法。

[58] Eno1 mRNAの一部に相補的であるオリゴヌクレオチドが、Eno1 mRNAを検出するためのハイブリダイゼーションアッセイにおいて使用される、上記[57]に記載の方法。

[59] 対象における血糖の上昇の存在が2型糖尿病、前糖尿病、妊娠糖尿病及び1型糖尿病からなる群から選択される疾患又は状態の診断的特徴を示す、上記[47]に記載の方法。

[60] 血糖の上昇の存在が決定される場合に対象に治療レジメンを施すステップをさらに含み、治療レジメンが薬物療法及び行動療法、又はこれらの組合せからなる群から選択される、上記[47]又は[59]に記載の方法。

[61] 薬物療法が(a)メグリチニド、(b)スルホニル尿素、(c)ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害物質、(d)ピグアナイド、(e)チアゾリジンジオン、(f)アルファグルコシダーゼ阻害物質、(g)アミリン模倣物、(h)インクレチン模倣物、(i)インスリン、及び(j)これらの任意の組合せからなる群から選択される薬剤での処置を含む、上記[60]に記載の方法。

[62] 血糖の上昇を有する又は有するリスクがあることが疑われる対象を選択するステップをさらに含む、上記[47]～[61]のいずれかに記載の方法。

[63] 血糖の上昇を有する又は有するリスクがあることが疑われる対象から生物学的試料を得るステップをさらに含む、上記[47]～[61]のいずれかに記載の方法。

[64] 生物学的試料中の血糖の上昇に関連する1つ以上の指標のレベルを、前記生物学的試料よりも早い時点で同じ対象から得られた試料、正常血糖を有する対象由来の試料、前糖尿病を有する対象由来の試料、2型糖尿病を有する対象由来の試料、妊娠糖尿病を有する対象由来の試料及び1型糖尿病を有する対象由来の試料からなる群から選択される対照試料中の血糖の上昇に関連する1つ以上の指標のレベルと比較するステップをさらに含む、上記[47]～[61]のいずれかに記載の方法。

[65] 対象において血糖の上昇をモニタリングするための方法であって、前記方法が：

(1)血糖が上昇している対象から最初に得られた第1の生物学的試料中のEno1のレベルを決定するステップ、

(2)2回目に対象から得られた第2の生物学的試料中のEno1のレベルを決定するステップであって、2回目1回目より後であるステップ、及び

(3)第2の試料中のEno1のレベルを第1の試料中のEno1のレベルと比較するステップであって、Eno1のレベルにおける変化が対象における上昇した血糖状態における変化の指標となるステップ

を含む方法。

[66] 決定ステップ(1)及び(2)が、HbA1cレベル、空腹時グルコースレベル、食後グルコースレベル及び耐糖能からなる群から選択される血糖の1つ以上の追加的指標のレベルを決定することをさらに含む、上記[65]に記載の方法。

[67] 第2の試料を得る前に対象が血糖の上昇に対する薬物で処置されている、上記[65]に記載の方法。

[68] 第1の生物学的試料と比較した第2の生物学的試料におけるEno1のレベルの低下が対象における血糖の上昇の指標となる、上記[65]に記載の方法。

[69] 第1の生物学的試料と比較した第2の生物学的試料中のEno1の増加した又は同等のレベルが対象における血糖の正常化の指標となる、上記[65]に記載の方法。

[70] 対象における血糖レベルに基づいて、対象のために異なる治療レジメンを選択するステップ及び/又は施すステップをさらに含む、上記[65]～[69]のいずれかに記載の方法。

[71] 治療レジメンが薬物療法及び行動修正療法からなる群から選択される、上記[70]に記載の方法。

[72] 薬物療法が(a)メグリチニド、(b)スルホニル尿素、(c)ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4)阻害物質、(d)ピグアナイド、(e)チアゾリジンジオン、(f)アルファグルコシダーゼ阻害物質、(g)アミリン模倣物、(h)インクレチン模倣物、(i)インスリン及び(j)これらの任意の組合せからなる群から選択される薬剤での処置を含む、上記[71]に記載の方法。

[73] 生物学的試料中のEno1を検出するためのキットであって、

(a)生物学的試料中のEno1のレベルを測定するための少なくとも1つの試薬、

(b)生物学的試料中のEno1のレベルを測定するための一連の説明書、及び

(c)生物学的試料中の血糖のレベルを決定するための一連の説明書を含むキット。

[74] 生物学的試料中のHbA1cのレベルを測定するための少なくとも1つの試薬をさらに含む、上記[73]に記載のキット。

[75] 生物学的試料が得られた対象においてHbA1cレベル、食後血糖レベル、空腹時血糖レベル及び耐糖能の少なくとも1つを測定するための説明書をさらに含む、上記[73]又は[74]に記載のキット。

[76] 血糖の上昇を検出する方法における使用のための試薬群であって、Eno1及びHbA1cに対する検出試薬を含む試薬群。

[77] 血糖の上昇を処置する方法における使用のための試薬群であって、Eno1及びHbA1cに対する検出試薬を含む試薬群。

[78] 血糖の上昇の処置をモニタリングする方法における使用のための試薬群であって、Eno1及びHbA1cに対する検出試薬を含む試薬群。

[79] 上記[76]に記載の試薬群及び血糖の上昇の1つ以上の指標のレベルに関する診断情報を得るための一連の説明書を含むキット。

[80] 血糖の上昇を診断及び/又は処置するための方法において血糖の上昇のマーカーを検出するのに特異的な複数の検出試薬を含む群(panel)の使用であって、前記群の少なくとも1つの検出試薬がEno1を検出するのに特異的であり、残りの1つ以上の検出試薬がHbA1c及びグルコースからなる群から選択される血糖マーカーの上昇の指標を検出するのに特異的である使用。

他の実施形態は以下に提供される。