

(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2012-509892

(P2012-509892A)

(43) 公表日 平成24年4月26日 (2012. 4. 26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/08 (2006.01)	A 6 1 K 45/08	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-537692 (P2011-537692)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月23日 (2009.11.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年7月15日 (2011.7.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/065587
 (87) 国際公開番号 W02010/062863
 (87) 国際公開日 平成22年6月3日 (2010.6.3)
 (31) 優先権主張番号 61/118,324
 (32) 優先日 平成20年11月26日 (2008.11.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/255,211
 (32) 優先日 平成21年10月27日 (2009.10.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511123522
 サティオゲン ファーマシューティカルズ
 , インク.
 アメリカ合衆国, 92101 カリフォル
 ニア州, サン ディエゴ, スイート 82
 O, 10番街 350
 (74) 代理人 110000659
 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
 ヤング, アンドリュー エー.
 (72) 発明者
 アメリカ合衆国, 27514 ノースカロ
 ライナ州, チャペル ヒル, 私書箱116
 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サティオゲン類を含有する組成物及び使用の方法

(57) 【要約】

代謝性疾患及び代謝性疾患に付随する状態を治療する
 方法及び組成物が、本明細書において提供される。

【選択図】図1A、図1B

FIGURE 1A

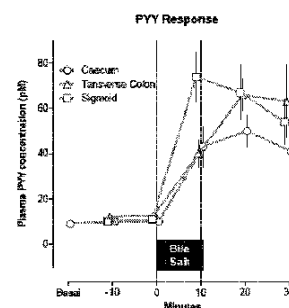
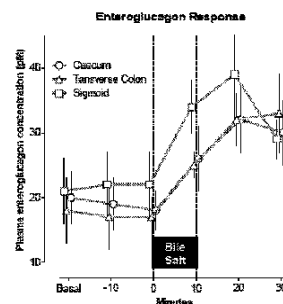


FIGURE 1B



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

- a) 治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤；
 - b) 前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収阻害剤；及び
 - c) 担体
- を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物が、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤の非全身直腸又は結腸送達のために製剤される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質、胆汁酸塩模擬物質、及びこれらの組み合わせから選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記グルコゲン様ペプチド分泌促進剤が、グルコゲン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 分泌促進剤又はグルコゲン様ペプチド - 2 (G L P - 2) 分泌促進剤である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤が、ペプチド Y Y (P Y Y) 分泌促進剤である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、さらに、コレステロール吸収阻害剤、展着剤又は湿潤剤の少なくとも 1 つを含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記吸収阻害剤が粘膜接着剤である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

粘膜接着性を有するポリマーが、メチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びこれらの組み合わせから選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物が、座薬、浣腸液、直腸フォーム、直腸ゲル、又は腸溶性コーティング経口製剤として製剤される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

さらに腸内分泌ペプチドを含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

個人において肥満症又は糖尿病を治療する方法であって、それを必要とする個人の遠位胃腸管に、場合により担体と共に製剤されていてもよい治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を非全身投与することを含む、肥満症又は糖尿病を治療する方法。

【請求項 14】

さらに、個人に、腸内分泌ペプチド吸収阻害剤を投与することを含み、前記腸内分泌ペプチド吸収阻害剤が、直腸又は結腸の粘膜に渡って前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻害する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤及び担体が、直腸内又は経口投与される、請求項 13 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質又は胆汁酸塩模擬物質である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、グルコゲン様ペプチド - 1 (GLP - 1) 分泌促進剤又はグルコゲン様ペプチド - 2 (GLP - 2) 分泌促進剤である、請求項 17 に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 20】

腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、ペプチド Y Y (P Y Y) 分泌促進剤である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、コレステロール吸収阻害剤、展着剤又は湿潤剤の少なくとも 1 つと一緒に投与される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 22】

前記吸収阻害剤が、粘膜接着剤である、請求項 13 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記粘膜接着剤が、メチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びこれらの組み合わせから選択される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

さらに治療有効量の DPP - IV 阻害剤を含有する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 25】

請求項 1 に記載の組成物と、直腸又は結腸内に局部送達させるためのデバイスとを含有するキット。

30

【請求項 26】

前記デバイスが、注射器、バッグ、又は加圧容器である、請求項 25 に記載のキット。

【請求項 27】

代謝障害又は代謝障害に付随する状態の治療薬の製造における請求項 1 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 28】

前記の代謝障害に付随する状態が、体重増加、食欲、食物摂取、耐糖能障害、糖代謝障害、糖尿病、又はインスリン抵抗性である、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

前記代謝性疾患が、肥満症、糖尿病又はこれらの組み合わせである、請求項 27 に記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****相互参照**

本出願は、2008年11月26日付けで出願された米国仮出願第61/118,324号及び2009年10月27日付けで出願された米国仮出願第61/255,211号の利益を主張する。これらの米国仮出願のそれぞれは、その全体を参照することにより本明細書において援用される。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

肥満は、世界中の多くの国で多くの人々を冒す医学的状態であり、その他の疾患又は状態に関連するか、あるいはこれらの疾患又は状態を誘発する。特に、肥満は、糖尿病、高血圧症、胆嚢疾患、癌、多嚢胞性卵巣疾患及び動脈硬化症などの疾患及び状態の深刻な危険因子であり、血中コレステロール値の上昇の一因となり得る。また、肥満に起因する体重の増加は、関節に負担をかけ、関節炎、疼痛及び凝りを引き起こす。過食と肥満は、一般集団において問題になっており、その結果、体重を低下させること、体重を減少させること及び / 又は健康体重及び生活様式を維持することに関心が寄せられている。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

10

【 0 0 0 3 】

本明細書の特定の実施形態において、医薬組成物であって、

- a . 治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤 ;
- b . 前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収阻害剤 ; 及び
- c . 担体

を含有する医薬組成物が、提供される。

【 0 0 0 4 】

幾つかの実施形態において、前記医薬組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の非全身直腸又は結腸送達のために製剤される。特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質、胆汁酸塩模擬物質、又はこれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、場合により胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質、又は胆汁酸塩模擬物質と組み合わせたグルコゲン様ペプチド分泌促進剤である。特定の実施形態において、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤は、場合により胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質、又は胆汁酸塩模擬物質と組み合わせたグルコゲン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 分泌促進剤又はグルコゲン様ペプチド - 2 (G L P - 2) 分泌促進剤である。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、場合により胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質、又は胆汁酸塩模擬物質と組み合わせた膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤である。幾つかの実施形態において、膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤は、ペプチド Y Y (P Y Y) 分泌促進剤である。

20

30

【 0 0 0 5 】

特定の実施形態において、前記組成物は、さらに、コレステロール吸収阻害剤、展着剤又は湿潤剤の少なくとも 1 つを含有する。幾つかの実施形態において、前記吸収阻害剤は、粘膜接着剤である。具体的な実施形態において、粘膜接着性を有するポリマーは、メチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びこれらの組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、吸収阻害剤に共有結合で連結される。

【 0 0 0 6 】

特定の実施形態において、担体は、直腸適合担体である。特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、座薬、浣腸液、直腸フォーム (発泡体)、又は直腸ゲルとして製剤される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、経口適合担体を含有する。特定の実施形態において、前記医薬組成物は、腸溶性コーティングを有する。

40

【 0 0 0 7 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、さらに腸内分泌ペプチドを含有する。

【 0 0 0 8 】

本明細書の特定の実施形態において、代謝性疾患又は代謝性疾患に付随する状態を治療する方法であって、それを必要とする個人の下部回腸、結腸及び / 又は直腸に、治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する医薬組成物を投与することを含む方法が提供

50

される。本明細書の特定の実施形態において、代謝性疾患又は代謝性疾患に付随する状態を治療する方法であって、それを必要とする個人に、治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤と担体を含有する医薬組成物を投与する（例えば、経口又は直腸投与する）ことを含む方法が提供される。幾つかの実施形態において、さらに吸収阻害剤を含有する医薬組成物であって、前記吸収阻害剤が直腸又は結腸粘膜に渡って腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻害するものである医薬組成物が、投与される。幾つかの実施形態において、前記の投与される組成物は、経口適合担体を含有する。特定の実施形態において、前記医薬組成物は、腸内送達のために製剤される。幾つかの実施形態において、前記医薬組成物は、腸溶性コーティングを有する。

【0009】

本明細書の特定の実施形態において、肥満症又は糖尿病を治療する方法であって、それを必要とする個人の下部回腸、結腸及び／又は直腸に、治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する医薬組成物を投与することを含む方法が、提供される。本明細書の幾つかの実施形態において、肥満症又は糖尿病を治療する方法であって、それを必要とする個人に、治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤と担体とを含有する医薬組成物を投与する（例えば、経口又は直腸投与する）ことを含む方法が、提供される。幾つかの実施形態において、さらに吸収阻害剤を含有する医薬組成物であって、前記吸収阻害剤が直腸又は結腸粘膜に渡って腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻害するものである医薬組成物が投与される。幾つかの実施形態において、投与される組成物は、経口適合担体を含有する。特定の実施形態において、前記医薬組成物は、腸送達のために製剤される。幾つかの実施形態において、前記医薬組成物は、腸溶性コーティングを有する。

【0010】

幾つかの実施形態において、直腸適合担体を含有する組成物は、本明細書に記載の方法に従って投与される。幾つかの実施形態において、前記の投与される医薬組成物は、座薬、浣腸液、直腸フォーム、又は直腸ゲルとして製剤される。

【0011】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法に従って投与される組成物は、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質又は胆汁酸塩模擬物質である腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する。幾つかの実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤である。特定の実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、グルコゲン様ペプチド - 1 (GLP - 1) 分泌促進剤又はグルコゲン様ペプチド - 2 (GLP - 2) 分泌促進剤である。幾つかの実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤である。具体的な実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、ペプチドYY (PY Y) 分泌促進剤である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って投与される組成物は、本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の1つ又はそれ以上を含有する。

【0012】

幾つかの実施形態において、投与される組成物は、コレステロール吸収阻害剤、展着剤又は湿潤剤の少なくとも1つを含有する。幾つかの実施形態において、前記吸収阻害剤は、粘膜接着剤（例えば、粘膜接着性ポリマー）である。特定の実施形態において、粘膜接着剤は、メチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びこれらの組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、投与される組成物は、さらに腸内分泌ペプチドを含有する。

【0013】

特定の実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、個人の結腸、直腸又は結腸と直腸に送達される及び／又は前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する医薬組成物は、個人の結腸、直腸又は結腸と直腸に投与される。

【0014】

幾つかの実施形態において、治療する状態は、体重増加、食欲、食物摂取、耐糖能障害、糖代謝障害、又はインスリン抵抗性である。幾つかの実施形態において、代謝性疾患は

10

20

30

40

50

、肥満症、糖尿病又はこれらの組み合わせである。

【0015】

本明細書の幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、直腸投与のために製剤された医薬組成物）と、直腸又は結腸内に局部送達のためのデバイスとを含むキットが提供される。特定の実施形態において、前記デバイスは、注射器、バッグ、又は加圧容器である。

【0016】

本明細書の幾つかの実施形態において、代謝障害又は代謝障害に付随する状態の治療薬の製造における本明細書に記載の医薬組成物の使用が、提供される。幾つかの実施形態において、代謝障害に付随する状態は、体重増加、食欲、食物摂取、耐糖能障害、糖代謝障害、糖尿病、又はインスリン抵抗性である。具体的な実施形態において、代謝障害は、肥満症、糖尿病又はこれらの組み合わせである。

文献の援用

【0017】

本明細書に挙げた全ての刊行物及び特許出願明細書は、それぞれ個々の刊行物又は特許出願明細書が参照することによって援用されることを具体的に及び個々に示されているかのように同じ程度に参照することによって本明細書において援用される。

【図面の簡単な説明】

【0018】

本発明の新規な特徴は、付属の特許請求の範囲に詳細に記載される。本発明の特徴及び利点のよりよい理解は、本発明の原理を利用する例示的な実施形態を記載する以下の詳細な説明及び添付図面を参照することによって得られるであろう。

【図1】胆汁酸塩の投与に対する腸内分泌ペプチドの応答を図解する。

【図1A】胆汁酸塩投与の結果として盲腸、横行結腸、及びS状結腸の血漿PYY濃度を図解する。

【図1B】胆汁酸塩投与の結果として盲腸、横行結腸、及びS状結腸の血漿中腸管グルカゴン濃度を図解する。

【図2】TCAのポンプ輸液注入の食物摂取に対する影響を図解する。

【図3】TCAのポンプ輸液注入の体重に対する影響を図解する。

【図4】被検体の食物摂取量に対する本明細書に記載の製剤の粘度の影響を図解する。

【図5】タウロコール酸塩を直腸投与したラット（点線）及び直腸投与していないラット（実線）の累積食物摂取量を図解する。

【図6】3種類の濃度のタウロコール酸塩の直腸投与を受けたラットの累積食物摂取量と、タウロコール酸塩の直腸投与を受けていないラットの累積食物摂取量を図解する。

【図7】タウロコール酸塩の食欲減退作用について用量応答を図解する。

【図8】PYY (pmol/g) の正常GI分布を図解する。

【図9】肥満のヒトの糖尿病における胆汁酸の投与に応答するGLP-1の急性放出を図解する。

【図10】肥満のヒトの糖尿病における胆汁酸の投与に応答するPYYの急性放出を図解する。

【図11】肥満のヒトの糖尿病における胆汁酸の投与に応答する食物摂取量の減少を図解する。

【図12】肥満のヒトの糖尿病における胆汁酸の投与に応答するインスリンの急性放出を図解する。

【図13】肥満のヒトの糖尿病における胆汁酸に対するインスリンの増分統合応答 (incremental integrated response) を図解する。

【図14】肥満のヒトの糖尿病における胆汁酸の投与に応答するグルコースの急性低下を図解する。

【図15】は、肥満のヒトの糖尿病における胆汁酸に対するグルコースの増分総合応答を図解する。

10

20

30

40

50

【図 16】胆管シャントによる下部消化管に対する胆汁酸塩の送達を図解する。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の好ましい実施形態を、本明細書に示し、記載したが、このような実施形態は単なる例として提供されることが当業者には明らかであろう。多数の変化、変更及び置換は、当業者には本発明から逸脱することなく想到するであろう。本明細書に記載の発明の実施形態の種々の代替を発明の実施において用いてもよいことが、理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は、発明の範囲を規定すること並びに特許請求の範囲内の方法及び構造並びにこれらの均等物は、特許請求の範囲によって保護されることが意図される。

定義

10

【0020】

本明細書で使用する「胆汁酸」という用語は、動物（例えば、ヒト）の胆汁中に見出されるステロイド酸（及び／又はそのカルボン酸陰イオン）及びその塩、例えば、非限定的な例として、コール酸、コール酸塩、デオキシコール酸、デオキシコール酸塩、ヒオデオキシコール酸、ヒオデオキシコール酸塩、グリココール酸、グリココール酸塩、タウロコール酸、タウロコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸塩、リトコール酸、リトコール酸塩などを包含する。タウロコール酸及び／又はタウロコール酸塩は、本明細書では TCA という。本明細書で使用する胆汁酸に対する言及は、胆汁酸、1つ及び1つだけの胆汁酸、1つ又はそれ以上の胆汁酸、あるいは少なくとも1つの胆汁酸に対する言及を包含する。従って、「胆汁酸」、「胆汁酸塩」、「胆汁酸／塩」、「複数の胆汁酸」、「複数の胆汁酸塩」及び「複数の胆汁酸／塩」という用語は、特に明示しない限りは、本明細書では同じ意味で使用する。本明細書で使用する胆汁酸に対する言及は、胆汁酸又はその塩に対する言及を包含する。また、製薬学的に許容される胆汁酸エステルは、場合により本明細書に記載の「胆汁酸」、例えば、アミノ酸（例えば、グリシン又はタウリン）に複合した胆汁酸として利用される。その他の胆汁酸エステルとしては、例えば、置換又は非置換アルキルエステル、置換又は非置換ヘテロアルキルエステル、置換又は非置換アリールエステル、置換又は非置換ヘテロアリールエステルなどが挙げられる。例えば、「胆汁酸」という用語は、グリシン又はタウリンと複合したコール酸：すなわちグリココール酸及びタウロコール酸それぞれ（これらの塩）を包含する。本明細書で使用する胆汁酸に対する言及は、天然又は合成により調製された同じ化合物に対する言及を包含する。また、本明細書で使用する成分（胆汁酸など）に対する単数の言及は、このような成分の1つ及び1つだけ、1つ又はそれ以上、あるいは少なくとも1つに対する言及を包含することが、理解されるべきである。同様に、本明細書で使用する成分に対する複数の言及は、特に注記しない限りは、このような成分の1つ及び1つだけ、1つ又はそれ以上、あるいは少なくとも1つに対する言及を包含する。

20

30

【0021】

本明細書で使用する「結腸」という用語は、盲腸、上行結腸、右結腸曲、左結腸曲、下行結腸、及びS状結腸を包含する。

【0022】

本明細書で使用する「組成物」という用語は、本明細書に記載の組成物と、本明細書に記載の方法で投与される組成物の両方の開示を包含する。また、幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、本明細書に記載の「製剤」、経口製剤又は直腸製剤であるか、あるいはこれらの製剤を含む。

40

【0023】

アルキル基とは、脂肪族炭化水素基を指す。そのアルキル部分は、「飽和アルキル」基（これは、アルケン又はアルキン部分を含んでいないことを意味する）であってもよい。また、前記アルキル部分は、「不飽和アルキル」部分（これは、少なくとも1つのアルケン部分又はアルキン部分を含んでいることを意味する）であってもよい。「アルケン」部分とは、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の炭素-炭素二重結合からなる基を指し、また「アルキン」部分とは、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の炭素-

50

炭素三重結合からなる基を指す。そのアルキル部分は、飽和であろうと又は不飽和であろうと、分岐していてもよいし、直鎖であってもよいし、又は環状であってもよい。また、そのアルキル部分は、飽和であろうと又は不飽和であろうと、分岐鎖、直鎖、及び／又は環状部分を含んでいるとしてもよい。その構造に応じて、アルキル基は、一価であることができるし又は二価（すなわち、アルキレン基）であることができる。「ヘテロアルキル」基は、「アルキル」について記載した通りであり、そのC原子の少なくとも1個がN、S、又はO原子で置換されている。「ヘテロアルキル」基は、線状、分岐、及び／又は環状部分を含んでいるとしてもよい。特定の実施形態において、「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、C1-C6アルキル基）である。特定の場合には、「低級アルキル」は、直鎖又は分岐鎖であってもよい。

10

【0024】

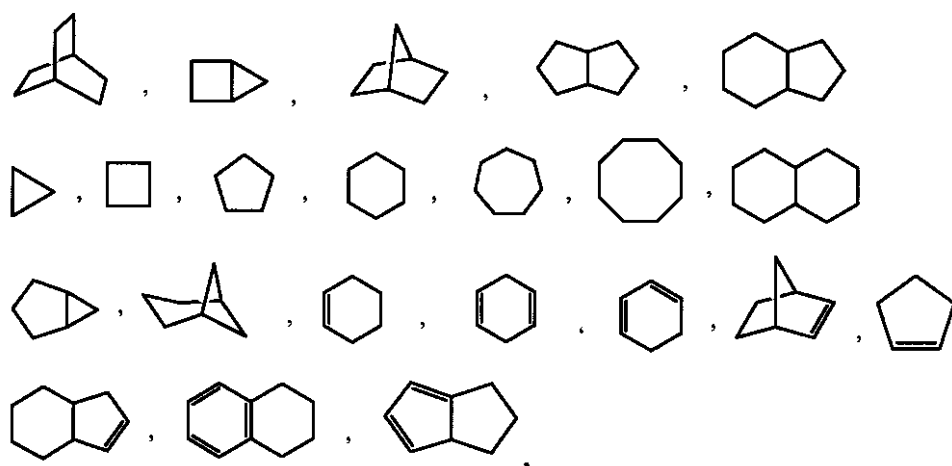
本明細書で使用する「アリール」という用語は、環を形成する原子のそれぞれが炭素原子である芳香族環を指す。アリール環は、5個、6個、7個、8個、9個、又は10個以上の炭素原子で形成されることができる。アリール基は、場合により置換されることができる。アリール基の例としては、フェニル、ナフタレニル、フェナントレニル、アントラセニル、フルオレニル、及びインデニルが挙げられるが、これらに限定されない。その構造に応じて、アリール基は、一価であることができるし又は二価（すなわち、アリーレン基）であることができる。

【0025】

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）のそれぞれが炭素原子である単環式又は多環式の非芳香族基を指す。シクロアルキルは、飽和されていてもよいし又は部分不飽和であってもよい。シクロアルキル基としては、3～10個の環原子を有する基が挙げられる。シクロアルキル基の例示的な例としては、次の部分：

20

【化1】



30

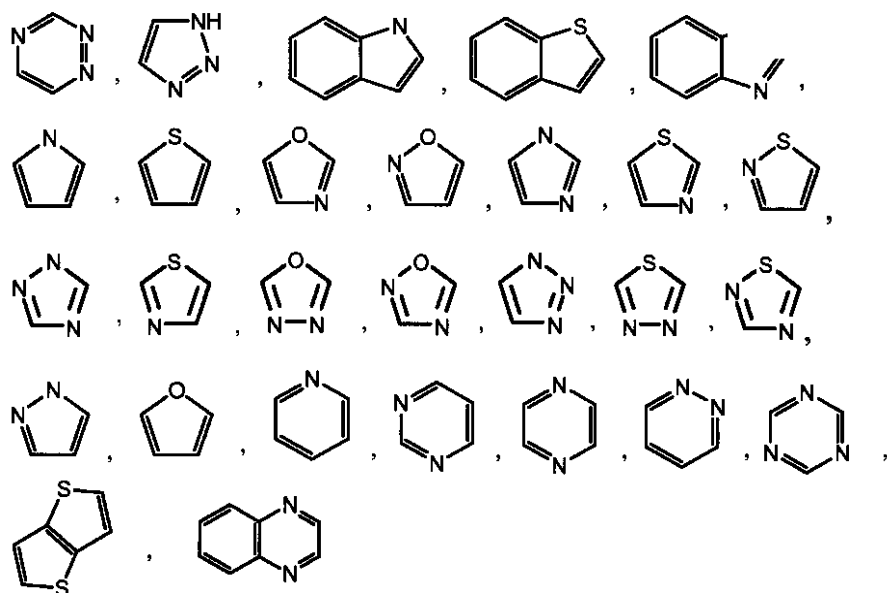
などが挙げられる。

【0026】

「ヘテロアリーール」、あるいはまた「ヘテロ芳香族」とは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個又はそれ以上の環ヘテロ原子を含んでいるアリーール基を指す。N含有「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリーール」部分とは、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。多環式ヘテロアリーール基は、縮合していてもよいし又は縮合していなくてもよい。ヘテロアリーール基の例示的な例としては、次の部分：

40

【化 2】



10

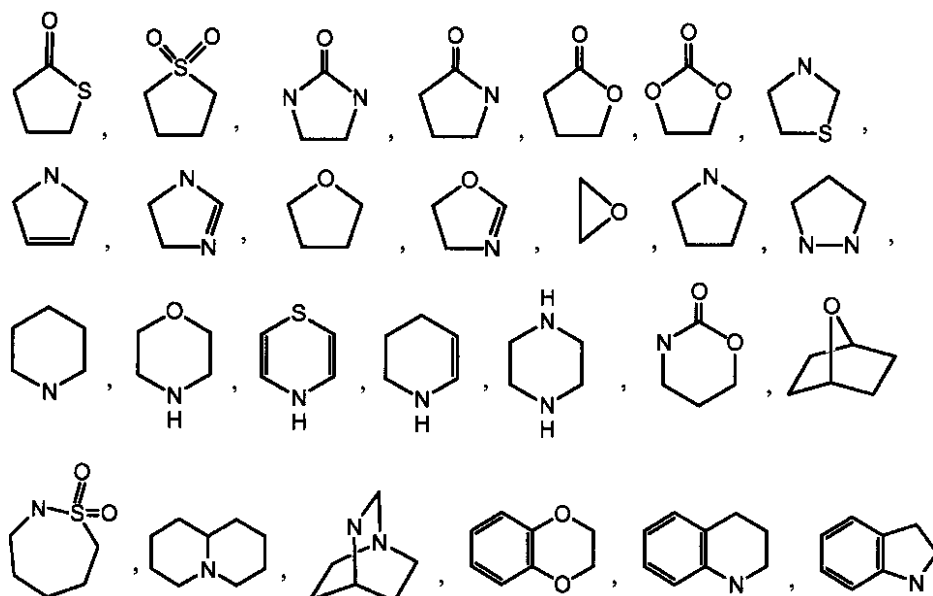
などが挙げられる。その構造に応じて、ヘテロアリール基は、一価であることができるし又は二価（すなわち、ヘテロアリーレン基）であることができる。

20

【0027】

「ヘテロシクロアルキル」基とは、炭素ではない少なくとも 1 個の環原子を含んでいる、すなわち少なくとも 1 つの環原子が窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子であるシクロアルキル基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、アリール又はヘテロアリールと縮合していてもよい。ヘテロシクロアルキル基（非芳香族複素環ともいう）の例示的な例としては、

【化 3】



30

40

などが挙げられる。また、ヘテロ脂環式という用語は、糖質（単糖、二糖及びオリゴ糖を含むが、これらに限定されない）の全ての環形を包含する。ヘテロシクロアルキルは、その環内に 2 ~ 10 個の炭素を有する。「低級ヘテロシクロアルキル」は、2 ~ 8 個の環炭素原子を有する。ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数に言及する場合には、ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む

50

)(すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子)の総数と同じではないことが、理解される。

【0028】

本明細書で使用する「調節する」という用語は、ある影響を及ぼす(例えば、ある値を上昇させる、高める又は維持する)ことを指す。

【0029】

「場合により置換される」又は「置換された(又は置換)」という用語は、言及した基が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_2 - C_6$ ヘテロ脂環、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、アリールチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、 $C_2 - C_8$ アシル、 $C_2 - C_8$ アシルオキシ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、及びアミノ($C_1 - C_6$ アルキルアミノを含む)、及びその保護された誘導体から個々に及び独立して選択される1個又はそれ以上の追加の基で置換されていてもよいことを意味する。例として、任意の置換基は、 $L^S R^S$ であってもよく、式中の L^S は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})-$ 、又は $-(C_2 - C_6 \text{アルケニル})-$ から選択され;それぞれの R^S は、独立して、 H 、($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、ヘテロアリール、アリール、及び $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから選択される。場合により置換される非芳香族基は、1個又はそれ以上のオキシ($=O$)で置換されていてもよい。前記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に知られており、上記のGreene及びWutsなどの参考文献に見出し得る。幾つかの実施形態において、本明細書に記載のアルキル基は、場合により、2個の隣り合った炭素原子に連結されている O で置換されていてもよい(すなわち、エポキシドを形成する)。

【0030】

本明細書で使用する「治療有効量」又は「有効量」という用語は、被検体又は個人において所望の効果を提供するのに十分な治療活性薬剤の量を指す。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の「治療有効量」又は「有効量」は、被検体又は個人において代謝障害を治療するのに十分な腸内分泌ペプチド分泌促進剤の量を指す。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の「治療有効量」又は「有効量」とは、被検体又は個人において腸内分泌ペプチドの分泌を増加させるのに十分な腸内分泌ペプチド分泌促進剤の量を指す。具体的な実施形態において、前記「治療有効量」は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を結腸又は直腸に送達させた場合に、食欲抑制応答を生じる(例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、個人の直腸及び/又は結腸、特にL細胞において腸内分泌ペプチドの分泌を増加させる)量である。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の「治療有効量」又は「有効量」とは、被検体において空腹感を低下させる、被検体において食欲を抑制する及び/又は被検体又は個人において食物摂取量を減少させるのに十分な腸内分泌ペプチド分泌促進剤の量を指す。

腸内分泌ペプチド分泌

L細胞

【0031】

L細胞は、十二指腸から直腸までの消化管の上皮層全体に散在しており、最も多い数は、回腸、結腸、及び直腸に存在する。L細胞は、消化管腔内に面している先端微小絨毛及び基底側細胞膜に隣接して位置する分泌小胞を有するオープン・セル形態を特徴とし、従って消化管腔の栄養分と直接接触している。また、L細胞は、腸のニューロンと微小血管系の両方の近くにあり、それによってL細胞が神経シグナル及びホルモンシグナルの両方の影響を受けることを可能にする。グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)及びグルカゴン様ペプチド2(GLP-2)と同様に、L細胞も、食欲抑制ホルモンであるペプチドY

Y (P Y Y) 及びグルタミン酸塩を分泌する。L 細胞は、一連のホルモン、例えばグレリン、G I P、コレシストキニン、ソマトスタチン、及びセクレチン（これらは、消化管生理機能の局所配位に関与し、またインスリン放出及び食欲の制御において広い役割を果たすのに関与する）を分泌する腸内分泌細胞の大きなファミリーの一員である。L 細胞は、胃腸管に不規則に分布し、胃腸管の遠位部分（例えば、遠位回腸、結腸及び直腸）ではさらに高い濃度で分布する。

プログルカゴン産物

【 0 0 3 2 】

プログルカゴン遺伝子産物は、小腸の L 細胞、膵臓の細胞及び中枢神経系で発現する。酵素プロホルモン転換酵素のイソ型の組織特異的発現は、前記 L 細胞及び細胞において特異的プログルカゴン由来ペプチドの翻訳後合成を指示する。具体的には、プロホルモン転換酵素 1 / 3（これは、L 細胞内で発現される）によるプログルカゴンの切断は、G L P - 1 及び G L P - 2、並びにグルカゴン含有ペプチド、グリセンチン及びオキシントモジュリンを形成する。これに対して、プロホルモン転換酵素 2 の細胞発現は、グルカゴン、グリセンチン関連膵臓ペプチド、及び主要プログルカゴン断片（これは、その配列内に、G L P - 1 配列及び G L P - 2 配列の両方を含む）を形成する。

10

【 0 0 3 3 】

グルカゴン様ペプチド 1 (G L P - 1) は、血糖の調節、グルコース依存インスリンの分泌、プロインスリン遺伝子の発現、並びに細胞増殖及び抗アポトーシス経路の刺激、並びにグルカゴン放出、胃排出、及び食物摂取量の抑制に効果がある腸ホルモンである。G L P - 1 の食欲抑制効果は、N T S 及び視床下部の両方に並びに膵臓、肺、脳、腎臓、胃腸管及び心臓に存在する G L P - 1 受容体によって仲介される。G L P - 1 の分泌の低下は、肥満症の発症に寄与し、高分泌又は正常な分泌は、満腹度を回復させる。

20

【 0 0 3 4 】

L 細胞からの G L P - 1 分泌の一次生理学的刺激は、糖質、腸管腔内グルコース（全身グルコースではない）、脂肪、及びタンパク質の摂取である。タンパク質加水分解物もまた、G L P - 1 放出の強力なトリガーであり、ある種のアミノ酸、例えば以下に限定されないが、アラニン、セリン、グルタミン、アスパラギン、及びグリシンは、G L P - 1 の放出を刺激する。脂肪群の中で、長鎖不飽和脂肪酸及び短鎖脂肪酸サブグループは、G L P - 1 放出の強力なトリガーであり、これに対して短鎖脂肪酸もまた、ペプチド Y Y 放出を刺激する。腸管栄養の他に、腸管ペプチド、神経伝達物質、及び全身ホルモンは、G L P - 1 の分泌を調節する。このような腸管ペプチドとしては、以下に限定されないが、ソマトスタチン (S S 1 4 及び S S 2 8 を形成する) が挙げられ、このような神経伝達物質としては、アセチルコリン及び - アミノ酪酸 (G A B A)（これらは、両方共に G L P - 1 の放出を高める）、及び - 及び - アドレナリンアゴニスト（これらは、それぞれ L 細胞からの G L P - 1 分泌を抑制及び / 又は刺激する）が挙げられるが、これらに限定されない。脂肪細胞ホルモンレプチンなどのエネルギーホメオスタシスに関与する末梢ホルモンも、G L P - 1 の放出を刺激する。その他の G L P - 1 分泌促進物質としては、胆汁酸 / 塩、インスリン、ガストリン放出ペプチド (G R P)、数種の消化管ペプチド、例えば以下に限定されないが、胃酸抑制ポリペプチド (G I P) 及びカルシトニン遺伝子関連タンパク質 (C G R P) が挙げられる。C G R P は、腸神経系全体に見出されるペプチドである。従って、G L P - 1 分泌促進物質としては、栄養素、神経伝達物質、神経ペプチド、腸管ペプチド、末梢ホルモン、及び胆汁酸 / 塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【 0 0 3 5 】

食物摂取の約 1 5 分以内に、循環 G L P - 1 濃度 (l e v e l) が、食物の組成に応じて上昇し、最大 3 時間上昇した状態にある。循環 G L P - 1 は、2 つの等能体 (e q u i p o t e n t f o r m) G L P - 1 ^{7 - 3 6} N H ² 及び G L P - 1 ^{7 - 3 7} で存在し、G L P - 1 ^{7 - 3 6} N H ² が優勢体である。分泌された G L P - 1 は、遍在酵素ジペプチジルペプチダーゼ - 4 (D P P - 4) によって急速に分解され、約 3 0 秒 ~ 約 2 分の G L

50

P - 1 のきわめて短い半減期をもたらす。従って、循環 G L P - 1 の濃度は、D P P - 4 活性を阻害することによって、あるいは G L P - 1 分泌を高めることによって維持される。

【 0 0 3 6 】

幾つかの実施形態において、遠位胃腸管（例えば、遠位回腸、結腸及び / 又は直腸）に有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することによって循環 G L P（例えば、G L P - 1）濃度を上昇させる方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、前記方法は、代謝障害を治療する方法に含まれる。幾つかの実施形態において、前記方法は、肥満症又は糖尿病を治療する方法に含まれる。図 9 は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）の直腸投与後の循環 G L P - 1 濃度の上昇を
10
図解する。図 9 は、タウロコール酸の直腸投与後の循環 G L P - 1 濃度の増加を図解する。

膵臓ポリペプチド（p p）折り畳みペプチド

【 0 0 3 7 】

膵臓ポリペプチド（p p）折り畳みペプチドとしては、ペプチド Y Y（P Y Y）、膵臓ポリペプチド（p p）及び神経ペプチド Y（N P Y）が挙げられ、これらは全て、配列相同性を共有し、幾つかのチロシン残基を含有する。これらは、 α -ターンによって連結されたヘリックスとポリプロリンヘリックスとからなる一般的な三次構造を有し、特徴的な U 字形ペプチド、すなわち p p 折り畳みをもたらす。

【 0 0 3 8 】

神経ペプチド Y（N P Y）は、脳内で最も豊富な神経伝達物質である。N P Y の視床下部濃度は、体の栄養状態を反映し、視床下部 N P Y m R N A 及び N P Y 放出の濃度は、絶食と共に上昇し、食物摂取後には減少する。

【 0 0 3 9 】

膵臓ポリペプチド（p p）は、内分泌膵島の周辺の細胞によって産生され、外分泌膵臓、結腸及び直腸ではより少ない程度で産生される。p p の放出は、二相性であり、摂取カロリー数に比例して生じ、その濃度は、食後最大 6 時間まで高められた状態にある。p p の循環濃度は、胃の拡張、グレリン、モチリン及びセクレチンによって上昇し、ソマトスタチンによって低下する。また、循環 p p は、日周リズムを示し、その濃度は朝の早い時間では低く、夕方に最も高い。p p の濃度は、長期エネルギー貯蔵を反映することが認められており、肥満被検体では濃度が低く且つ放出の第二の相（s e c o n d p h a s e）が低下し及び食欲不振被検体ではその濃度が高い。循環 p p は、血液 - 脳関門を通過することができないが、脳幹経路、視床下部神経ペプチドによる食欲抑制信号を送ることによって及びグレリンなどの他の消化管ホルモンの発現を調節することによってその食欲減退作用を果たす。

【 0 0 4 0 】

ペプチド Y Y（P Y Y）は、主に、遠位胃腸管、特に回腸、結腸及び直腸から分泌される。図 8 は、胃腸管の種々の場所での P Y Y の濃度を図解する。腸の L 細胞は、摂取したカロリーの量に比例して P Y Y を放出し、栄養素が遠位管の細胞に到達する前に生じる。従って、放出は、神経反射や、栄養素との直接接触によって仲介され得る。食後、循環 P Y Y 濃度は、1 ~ 2 時間後に平坦域まで急速に上昇し、最大 6 時間高められた状態にある。P Y Y の濃度はまた、食物組成によって影響を受け、高い濃度は、糖質又はタンパク質摂取に比べて脂質の摂取後に得られる。その他のシグナル、例えば胃酸、C C K 及び管腔胆汁酸塩、インスリン様増殖因子 1、ボンベシン及びカルシトニン遺伝子関連ペプチドは、P Y Y 濃度を上昇させ、一方、胃拡張は影響がなく、濃度は、G L P - 1 によって低下する。循環 P Y Y の N 末端は、循環 P Y Y が血液 - 脳関門を通過することを可能にする。

【 0 0 4 1 】

幾つかの実施形態において、遠位胃腸管（例えば、遠位回腸、結腸及び / 又は直腸）に有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することによって循環 P Y Y 濃度を上昇させる方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において
40
50

、前記方法は、代謝障害を治療する方法に含まれる。幾つかの実施形態において、前記方法は、肥満症又は糖尿病を治療する方法に含まれる。図10は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）の直腸投与後の循環 P Y Y 濃度の上昇を図解する。

腸内分泌ペプチド分泌促進治療

【0042】

G L P - 1 の静脈内投与は、痩せた個人及び肥満の個人の両方において用量に依存した方法で食物摂取量を減少させるが、輸液注入 (i n f u s i o n) が食後循環濃度に達する場合には、その効果は小さい。また、それぞれの食事の前に G L P - 1 の皮下投与を受けた肥満被検体は、そのカロリー摂取量を減少する。従って、G L P - 1 分泌の調節 / コントロールは、満腹感を回復させ、食欲及び食物摂取量をコントロールする。同様に、P P の輸液注入は、食欲及び食物摂取量を減少させる。肥満のヒトは、比較的低い濃度の循環 P Y Y 及び食後分泌の相対的欠乏した P Y Y を有する。P Y Y の投与は、胃排出の遅れ、膵臓及び胃からの分泌の遅れを引き起こし、食後に回腸から液体及び電解質の吸収を高める。また、P Y Y の静脈内投与は、食欲を低下させ、食物摂取量を抑制し、体重増加を減少させる。

10

【0043】

食欲、体重増加及び食物摂取量は、G L P - 1、P Y Y 及び P P の循環又は全身濃度によってコントロールされる。本明細書に記載の方法及び組成物は、G L P - 1、P Y Y 及び p p の循環濃度を調節する（例えば、上昇させる）ために、非限定的な例として、胆汁酸 / 塩及び胆汁酸 / 塩模擬物質の投与を使用する。本発明の特定の実施形態において、このような投与は、食欲を抑えながら食物摂取量及び体重増加を減少させる。

20

胆汁酸

【0044】

胆汁は、水、電解質並びに多数の有機分子、例えば胆汁酸、コレステロール、リン脂質及びビリルビンを含む。胆汁は、肝臓から分泌され、胆嚢に貯蔵され、胆嚢収縮時に、脂肪食の摂取により、胆管を通過して腸に入る。胆汁酸は、小腸での脂肪及び脂溶性ビタミンの消化及び吸収に重要である。成人は、1日に400 ~ 800 m L の胆汁を産生する。胆汁の分泌は、2段階で生じると考えられる。最初に、肝細胞が胆汁を小管内に分泌し、そこから胆管に流れ、この肝胆汁は、多量の胆汁酸、コレステロール及びその他の有機分子を含有する。次いで、胆汁は、胆管内を流れるにつれて、胆管上皮細胞から水のような重炭酸に富む分泌物の添加によって変化する。胆汁は、胆嚢に貯蔵中に典型的には5倍に濃縮される。

30

【0045】

胆汁の流れは、絶食中に最も低く、その大部分は、濃縮のために胆嚢に送達される。摂取された食物から粥状物 (c h y m e) が小腸に入ると、酸及び部分消化脂肪並びにタンパク質が、コレシストキニン及びセクレチン（これらは、両方共に胆汁の分泌及び流れに重要である）の分泌を刺激する。コレシストキニン（コレシスト = 胆嚢及びキニン = 運動）は、胆嚢及び総胆管の収縮を刺激し、消化管に胆汁の送達をもたらすホルモンである。コレシストキシンの放出のための最も強い刺激は、十二指腸中の脂肪の存在である。セクレチンは、十二指腸において酸に応答して分泌されるホルモンであり、胆管細胞を刺激して重炭酸塩及び水を分泌し、胆汁の容量を拡大し、腸内でその流出を増大させる。

40

【0046】

胆汁酸は、コレステロールの誘導体である。コレステロール（食事の一部として摂取されるか又は肝合成により誘導される）は、肝細胞において胆汁酸に転化される。このような胆汁酸の例としては、コール酸及びケノデオキシコール酸が挙げられ、これらは、次いでアミノ酸（グリシン又はタウリンなど）に複合されて小管内に活性的に分泌される複合体を生じる。ヒトにおいて最も豊富な胆汁酸塩は、コール酸塩及びデオキシコール酸塩であり、これらは、通常グリシン又はタウリンに複合してグリココール酸塩又はタウロコール酸塩それぞれを生じる。

【0047】

50

遊離コレステロールは、水溶液に実質的に溶解しないが、胆汁においては、遊離コレステロールは、胆汁酸及び脂質の存在下で可溶性になる。胆汁酸の肝合成は、体内でのコレステロール分解の大部分を占めている。ヒトでは、およそ500mgのコレステロールが、胆汁酸に転化され、毎日胆汁中に排出される。従って、胆汁中への分泌は、コレステロールの排除のための主要な経路である。多量の胆汁酸が、毎日腸内に分泌されるが、比較的少量だけが、体から失われる。これは、十二指腸に送達される胆汁酸の約95%が、「腸肝再循環」として知られているプロセスによって回腸内の血液中に戻り吸収される。

【0048】

回腸からの静脈血液は、門脈に直行し、従って肝臓の洞様毛細血管を通る。肝細胞は、洞様毛細血管血液から胆汁酸を極めて効率的に抽出し、正常肝臓は、全身循環中にはほとんど流出しない。次いで、胆汁酸は、細管の中に再分泌されるために肝細胞に渡って輸送される。この腸肝再循環の正味の効果は、それぞれの胆汁酸塩分子が単一の消化相 (digestive phase) の間に約20倍、多くの場合2倍又は3倍再使用されることである。胆汁生合成は、コレステロールの主要な代謝運命に相当し、平均的な成人が代謝プロセスで使い尽くす約800mg/日のコレステロールの半分よりも多い量を占める。それにひきかえ、ステロイドホルモン生合成は、1日当たりわずか約50mgのコレステロールしか消費しない。400mgよりも多い胆汁酸塩が、1日当たり腸内に必要とされ、分泌され、これは、胆汁酸塩を再循環させることによって達成される。小腸の上部領域に分泌される胆汁酸塩の大部分は、小腸の下端で乳化される食物脂質と共に吸収される。これら胆汁酸塩は、食物脂質から分離され、再使用のために肝臓に戻される。従って、再循環は、毎日20~30gの胆汁酸塩が小腸に分泌されることを可能にする。

【0049】

胆汁酸は、両親媒性であり、そのコレステロール由来部分は、疎水性(脂溶性)部分と極性(親水性)部分の両方を含み、これに対してそのアミノ酸複合体は、一般に極性及び親水性である。この両親媒性の性質は、胆汁酸が2つの重要な機能：すなわち脂質凝集体の乳化；及び水性環境中の脂質の可溶化と輸送；を果たすことを可能にする。胆汁酸は、脂肪球を分解させるか又は乳化させる食物脂肪の粒子に対して洗浄作用を有する。乳化は、脂肪滴の内部にアクセスできないリパーゼによる消化に利用できる脂肪の表面積を著しく大きくするので、重要である。また、胆汁酸は、脂質担体であり、ミセルを形成することによって多数の脂質を可溶化させることができ、脂溶性ビタミンの輸送及び吸収に重要である。

医薬組成物及び使用の方法

【0050】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、被検体又は個人に腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させるために投与される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、回腸、直腸及び/又は結腸送達のために製剤される。さらに具体的な実施形態において、前記組成物は、直腸及び/又は結腸に非全身又は局所送達させるために製剤される。本明細書で使用する結腸への送達とは、S状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸への送達を含むことが理解されるべきである。さらにより具体的な実施形態において、前記組成物は、直腸及び/又は結腸への非全身又は局所送達のために製剤され、直腸投与される。他の具体的な実施形態において、前記組成物は、直腸及び/又は結腸への非全身又は局所送達のために製剤され、経口投与される。

【0051】

幾つかの実施形態において、個人において食物摂取量を減少させるための、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と、場合により製薬学的に許容される担体とを含有する組成物が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、個人において循環グルコース濃度を低下させるための、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と、場合により製薬学的に許容される担体とを含有する組成物が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、個人においてインスリン量を増加させるための、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と、場合により製薬学的に許容される担体とを含有する組成物が、本明細書において提供される。具

体的な実施形態において、前記組成物は、個人の遠位胃腸管に腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させるために製剤される。一般に、治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤が提供される。

【0052】

特定の実施形態において、前記組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と吸収阻害剤とを含有する。具体的な実施形態において、前記吸収阻害剤は、併用される具体的な腸内分泌ペプチド分泌促進剤（又はその少なくとも1つ）の吸収を阻害する阻害剤である。幾つかの実施形態において、前記組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と、吸収阻害剤と、担体（例えば、意図する投与の様式に応じて経口適合担体又は直腸適合担体）とを含有する。特定の実施形態において、前記組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤、担体、及び1種又はそれ以上のコレステロール吸収阻害剤、腸内分泌ペプチド、ペプチダーゼ阻害剤、展着剤、並びに湿潤剤を含有する。

10

【0053】

特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、非限定的な例として、胆汁酸、胆汁酸模擬物質及び/又は修飾胆汁酸から選択される。さらに具体的な実施形態において、本明細書に記載の組成物は、胆汁酸、胆汁酸模擬物質及び/又は修飾胆汁酸（1つ又は複数の活性成分として）を直腸及び/又は結腸（S状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸を含む）に非全身又は局所送達させるために製剤される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、胆汁酸活性成分を直腸及び/又は結腸（S状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸を含む）に非全身又は局所送達させるために直腸投与される。他の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、胆汁酸塩活性成分を直腸及び/又は結腸（S状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸を含む）に非全身送達させるために経口投与される。具体的な実施形態において、経口投与のために製剤される組成物は、非限定的な例として、腸溶性コーティングされるか又は経口製剤、例えば錠剤及び/又はカプセル剤として製剤される。「被検体」及び「個人」という用語は、本明細書で同じ意味で使用し、例えば、治療を必要とするヒト及びヒト患者を含むことが理解されるべきである。

20

腸内分泌ペプチド促進剤

【0054】

幾つかの実施形態において、本明細書において提供される腸内分泌ペプチド促進剤としては、非限定的な例として、腸内分泌ペプチド分泌（例えば、L細胞の腸内分泌ペプチド分泌）促進剤、腸内分泌ペプチド（例えば、L細胞の腸内分泌ペプチド）の分解の阻害剤、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

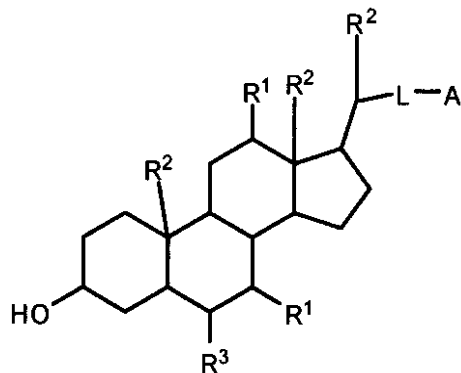
30

【0055】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法及び組成物で使用する腸内分泌ペプチド分泌促進剤としては、非限定的な例として、ステロイド酸又は栄養素（*n u t r i e n t*）が挙げられる。具体的な実施形態において、本明細書に記載のステロイド酸又は栄養素は、腸内分泌ペプチドの分泌を促進するステロイド酸又は栄養素である。具体的な実施形態において、前記ステロイド酸は、酸化コレステロール酸である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物又は方法で使用する腸内分泌ペプチド分泌促進剤、胆汁酸、又は胆汁酸模擬物質は、式I：

40

【化 4】



(I)

10

の化合物である。

【0056】

特定の実施形態において、それぞれの R^1 は、独立して、H、OH、O - 低級アルキル（例えば、 OC_1H_3 、又は OEt ）である。幾つかの実施形態において、それぞれの R^1 は、独立して、H、OH、低級（例えば、 $C_1 - C_6$ 又は $C_1 - C_3$ ）アルキル、又は低級（例えば、 $C_1 - C_6$ 又は $C_1 - C_3$ ）ヘテロアルキルである。特定の実施形態において、L は、置換又は非置換アルキルあるいは置換又は非置換ヘテロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^2 は、H、OH、低級アルキル、又は低級ヘテロアルキル（例えば、 OMe ）である。特定の実施形態において、 R^3 は、H、OH、O - 低級アルキル、低級アルキル、又は低級ヘテロアルキル（例えば、 OMe ）である。幾つかの実施形態において、A は、 $COOR^4$ 、 $S(O)_n R^4$ 、又は OR^5 である。特定の実施形態において、 R^4 は、H、陰イオン、製薬学的に許容される陽イオン（例えば、アルカリ金属陽イオン、アルカリ土類金属陽イオン、又はその他の製薬学的に許容される陽イオン）置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、アミノ酸などであり；及び n は 1 ~ 3 である。それぞれの R^5 は、独立して低級アルキル及び H から選択される。

20

【0057】

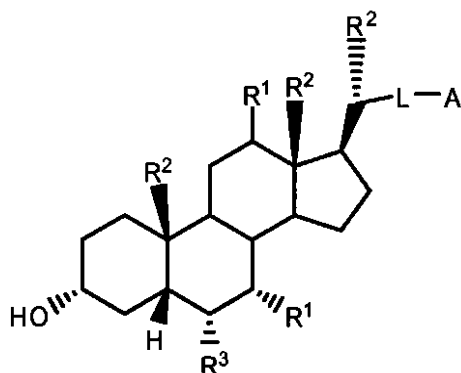
具体的な実施形態において、L は、非置換分岐又は直鎖アルキルである。さらに具体的な実施形態において、L は、非置換分岐又は直鎖低級アルキルである。幾つかの実施形態において、L は $(CR^5_2)_m - CONR^5 - (CR^5_2)_p$ である。それぞれの m は 1 ~ 6 であり及び n は 1 ~ 6 である。具体的な実施形態において、m は 2 であり及び n は 1 である。他の具体的な実施形態において、m は 2 であり及び n は 2 である。特定の実施形態において、A は、 $COOH$ 又は COO^- である。幾つかの実施形態において、A は、 SO_3H 又は SO_3^- である。

30

【0058】

具体的な実施形態において、式 I の化合物は、式 (Ia)：

【化 5】



(Ia)

40

50

で表される構造を有する。

【0059】

幾つかの実施形態において、胆汁酸模擬物質としては、非限定的な例として、6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - チオフェン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸ベンジルエステル（又はその T G R 5 結合類似物質）、オレアノール酸（又はその T G R 5 結合類似物質）などが挙げられる。

【0060】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法及び組成物で使用する腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、L 細胞で分泌された腸内分泌ペプチド（例えば、GLP - 1、GLP - 2、PYY など）の分泌を促進する。図 1（図 1 A 及び 1 B）は、胆汁酸塩の投与に対する腸内分泌ペプチドの応答を図解する。

10

【0061】

幾つかの実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、ステロイド酸、例えば胆汁酸 / 塩、胆汁酸 / 塩模擬物質、修飾胆汁酸 / 塩、又はこれらの組み合わせである。本明細書に記載の方法及び組成物で使用する胆汁酸又はその塩としては、非限定的な例として、コール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロジヒドロフシジン酸塩、タウロデオキシコール酸、コール酸塩、グリココール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、タウロデオキシコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、本明細書に記載の方法及び組成物で使用する胆汁酸塩は、その製薬学的に許容される塩、非限定的な例として、ナトリウム塩及びカリウム塩である。具体的な実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、製薬学的に許容される胆汁酸塩、例えば非限定的な例として、グリココール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム及びこれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、2 以上の胆汁酸及び / 又は塩が、本明細書に記載の方法及び組成物で使用する。特定の実施形態において、本明細書において使用される胆汁酸 / 塩は、水に低い又は比較的低い水溶性を有する。

20

【0062】

胆汁酸は、小腸で脂質の消化及び吸収を促進するが、一般に医薬製剤に賦形剤として使用される。賦形剤として、胆汁酸は、医薬活性化合物の全身送達のために、界面活性剤として及び / 又は粘膜に渡って活性成分の移動を促進する薬剤として用途が見出される。しかし、本明細書に記載の方法及び医薬組成物の特定の実施形態において、胆汁酸、胆汁酸模擬物質及び / 又は修飾胆汁酸は、腸内分泌ペプチドの分泌を促進するのに使用される活性薬剤である。

30

【0063】

特定の具体的な実施形態において、本明細書に記載の方法及び組成物で使用する腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、修飾胆汁酸 / 塩である。特定の実施形態において、前記胆汁酸 / 塩は、直腸又は結腸粘膜に渡って胆汁酸 / 塩の吸収を阻害するような方法で修飾される。

【0064】

特定の実施形態において、本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤である。具体的な実施形態において、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸模擬物質又は修飾胆汁酸である。幾つかの実施形態において、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤は、非限定的な例として、グルコゲン様ペプチド - 1（GLP - 1）分泌促進剤又はグルコゲン様ペプチド - 2（GLP - 2）分泌促進剤から選択される。幾つかの実施形態において、グルコゲン様ペプチド分泌促進剤は、GLP - 1 と GLP - 2 の両方を促進する。具体的な実施形態において、GLP - 1 及び / 又は GLP - 2 分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸模擬物質又は修飾胆汁酸から選択される。

40

【0065】

特定の実施形態において、本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤である。さらに具体的な実施形態において、膵臓ポ

50

リペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤は、非限定的な例として、ペプチド Y Y (P Y Y) 分泌促進剤から選択される。具体的な実施形態において、膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド分泌促進剤又は P Y Y 分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸模擬物質、修飾胆汁酸又は脂肪酸又はその塩（例えば、短鎖脂肪酸）から選択される。

【 0 0 6 6 】

幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、非限定的な例として、糖質、グルコース、脂肪、及びタンパク質から選択される。特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、脂肪酸、例えば長鎖脂肪酸及び短鎖脂肪酸から選択される。短鎖脂肪酸及び塩としては、非限定的な例として、プロピオン酸、酪酸、プロピオン酸塩、及び酪酸塩が挙げられる。

10

【 0 0 6 7 】

幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、非限定的な例として、糖質、グルコース、脂肪、タンパク質、タンパク質加水分解物、アミノ酸、栄養素、腸管ペプチド、脂肪細胞ホルモンレプチンなどのエネルギーホメオスタシスに關与する末梢ホルモン、胆汁酸 / 塩、インスリン、胃ガストリン放出ペプチド (G R P)、消化管ペプチド、胃酸、C C K、インスリン様増殖因子 1、ボンベシン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド及び腸内分泌ペプチドの分泌を促進するこれらの組み合わせから選択される。

【 0 0 6 8 】

特定の実施形態において、L 細胞腸内分泌ペプチド産物の分解の阻害剤としては、D P P - I V 阻害剤、T G R 5 モジュレーター（例えば、T G R 5 アゴニスト）、又はこれらの組み合わせが挙げられる。ある場合には、本明細書に開示の化合物のいずれかと組み合わせた D P P - I V 阻害剤の投与は、G L P - 1 又は G L P - 2 の分解を抑制又は阻害する。ある場合には、本明細書に開示の化合物のいずれかと組み合わせた T G R 5 アゴニストの投与は、L 細胞から腸内分泌ペプチド産物の分泌を促進する。ある場合には、腸内分泌ペプチド促進剤は、胃腸管の胆汁酸受容体（例えば、T G R 5 受容体又はファルネソイド X 受容体）をアゴナイズするか又は部分的にアゴナイズする。

20

【 0 0 6 9 】

D P P - I V 阻害剤としては、(2 S) - 1 - { 2 - [(3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル) アミノ] アセチル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル (ビルダグリブチン)、(3 R) - 3 - アミノ - 1 - [9 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 7 , 8 - テトラアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 6 , 8 - ジエン - 4 - イル] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタン - 1 - オン (シタグリブチン)、(1 S , 3 S , 5 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル) アセチル] - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボニトリル (サクサグリブチン)、及び 2 - ({ 6 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル } メチル) ベンゾニトリル (アログリブチン) が挙げられる。T G R 5 モジュレーター（例えば、アゴニスト）としては、国際公開第 W O 2 0 0 8 / 0 9 1 5 4 0 号、同第 W O 2 0 0 8 / 0 6 7 2 1 9 号及び米国特許出願第 2 0 0 8 / 0 2 2 1 1 6 1 号明細書に開示されている化合物が挙げられる。これらの明細書の T G R 5 モジュレーターは、参照することによって本明細書に組み込まれる。

30

40

【 0 0 7 0 】

図 2 は、1 5 0 m M 及び 5 0 0 m M の濃度の T C A のポンプ輸液注入の食物摂取量に対する影響を図解する。図 3 は、1 5 0 m M 及び 5 0 0 m M の濃度の T C A のポンプ輸液注入の体重に対する影響を図解する。

吸収阻害剤

【 0 0 7 1 】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物及び本明細書に記載の方法は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を直腸及び / 又は結腸 (S 状結腸、横行結腸、及び / 又は上行結腸) に非全身送達させるために製剤される組成物を投与することを含む。前記のように、

50

腸内分泌ペプチド分泌促進剤としては、非限定的な例として、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模擬物質、胆汁酸塩模擬物質、修飾胆汁酸、修飾胆汁酸塩及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の非全身送達のために製剤される本明細書に記載の組成物は、吸収阻害剤をさらに含有する。本明細書で使用する吸収阻害剤は、直腸又は結腸粘膜に渡って腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻止する薬剤又は薬剤の群を含有する。具体的な実施形態において、前記吸収阻害剤は、併用される具体的な腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻害する吸収阻害剤である。

【0072】

適当な胆汁酸吸収阻害剤（本明細書では吸収阻害剤としても記載される）としては、非限定的な例として、陰イオン交換マトリックス、ポリアミン、第四級アミン含有ポリマー、第四級アンモニウム塩、ポリアリルアミンポリマー及びコポリマー、コレセベラム、塩酸コレセベラム、コレスタゲル（Cholest a Gel）〔（クロロメチル）オキシラン、2 - プロペン - 1 - アミン及びN - 2 - プロペニル - 1 - デカンアミン塩酸塩とのN , N , N - トリメチル - 6 - （2 - プロペニルアミノ） - 1 - ヘキアアンモニウムクロリドポリマー〕、シクロデキストリン、キトサン、キトサン誘導体、胆汁酸を結合する糖質、胆汁酸を結合する脂質、胆汁酸を結合するタンパク質及びタンパク性物質、並びに胆汁酸を結合する抗体及びアルブミンが挙げられる。適当なシクロデキストリンとしては、胆汁酸を結合するシクロデキストリン、例えば、非限定的な例として、 α - シクロデキストリン及びヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンが挙げられる。適当なタンパク質としては、胆汁酸を結合するタンパク質、例えば、非限定的な例として、ウシ血清アルブミン、卵アルブミン、カゼイン、 γ - 酸糖タンパク質、ゼラチン、ダイズタンパク質、ラッカセイタンパク質、アーモンドタンパク質、及び小麦植物性タンパク質が挙げられる。

【0073】

特定の実施形態において、前記吸収阻害剤は、コレスチラミンである。具体的な実施形態において、コレスチラミンは、胆汁酸と併用される。コレスチラミンアミン（イオン交換樹脂）は、ジビルベンゼンによって架橋される第四級アンモニウム基含有スチレンポリマーである。他の実施形態において、前記吸収阻害剤は、コレスチポール。具体的な実施形態において、コレスチポールは、胆汁酸と併用される。コレスチポール（イオン交換樹脂）は、ジエチレントリアミンと1 - クロロ - 2 , 3 - エポキシプロパンとのコポリマーである。

【0074】

本明細書に記載の組成物及び方法の特定の実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、吸収阻害剤に結合される。これに対して他の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と吸収阻害剤は、別個の分子実体である。具体的な実施形態において、胆汁酸、胆汁酸模擬物質又は修飾胆汁酸は、本明細書に記載の胆汁酸吸収阻害に結合される。

コレステロール吸収阻害剤

【0075】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、場合により、少なくとも1つのコレステロール吸収阻害剤を含有する。適当なコレステロール吸収阻害剤としては、非限定的な例として、エゼチミブ（SCH 5 8 2 3 5）、エゼチミブ類似物質、AC T阻害剤、スチグマスタニルホスホリルコリン、スチグマスタニルホスホリルコリン類似物質、 α - ラクタムコレステロール吸収阻害剤、硫酸化多糖、ネオマイシン、植物サポニン、植物ステロール、フィトスタノール調剤FM - VP 4、シトスタノール、 β - シトステロール、アシル - Co 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、アバシミブ、インプリタピド、ステロイドグリコシドなどが挙げられる。適当なエゼチミブ類似物質としては、非限定的な例として、SCH 4 8 4 6 1、SCH 5 8 0 5 3などが挙げられる。適当なAC T阻害剤としては、非限定的な例として、トリメトキシ脂肪酸アニリド、例えばC 1 - 9 7 6、3 - [デシルジメチルシリル] - N - [2 - （4 - メチルフェニル） - 1 - フェニルエチル] - プロパンアミド、メリナミドなどが挙げられる。

- ラクタムコレステロール吸収阻害剤としては、非限定的な例として、(3R-4S)-1,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-3-(3-フェニルプロピル)-2-アゼチジノンなどが挙げられる。

腸内分泌ペプチド

【0076】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、場合により少なくとも1つの腸内分泌ペプチドを含有する。適当な腸内分泌ペプチドとしては、非限定的な例として、グルコゲン様ペプチドGLP-1及び/又はGLP-2、又は膵臓ポリペプチド折り畳みペプチド、膵臓ポリペプチド(pp)、神経ペプチドY(NPY)及び/又はペプチドYY(PYY)が挙げられる。

ペプチダーゼ阻害剤

【0077】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、場合により少なくとも1つのペプチダーゼ阻害剤を含有する。このようなペプチダーゼ阻害剤としては、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤(DPP-4)、神経エンドペプチダーゼ阻害剤、及び変換酵素阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。適当なジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤(DPP-4)としては、非限定的な例として、ビルダグリブチン、すなわち(2S)-1-{2-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、シタグリブチン、すなわち(3R)-3-アミノ-1-[9-(トリフルオロメチル)-1,4,7,8-テトラアザビシクロ[4.3.0]ノナ-6,8-ジエン-4-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン、サクサグリブチン、すなわち(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリルが挙げられる。このような神経エンドペプチダーゼ阻害剤としては、カンドキサトリラート及びエカドトリルが挙げられるが、これらに限定されない。

展着剤/湿潤剤

【0078】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、場合により展着剤を含有する。幾つかの実施形態において、展着剤は、結腸及び/又は直腸において前記組成物の展着を向上させるのに利用される。適当な展着剤としては、非限定的な例として、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、コロイド状二酸化ケイ素、プロピレングリコール、シクロデキストリン、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレン化グリセリド、ポリカルボフィル、ジ-n-オクチルエーテル、Cetiol(商標)OE、脂肪アルコールポリアルキレングリコールエーテル、Aethoxal(商標)B、パルミチン酸2-エチルヘキシル、Cegesoft(商標)C24、及び脂肪酸イソプロピルエステルが挙げられる。

【0079】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、場合により湿潤剤を含有する。幾つかの実施形態において、湿潤剤は、結腸及び/又は直腸において前記組成物の湿潤性を向上させるのに利用される。適当な湿潤剤としては、非限定的な例として、界面活性剤が挙げられる。幾つかの実施形態において、界面活性剤としては、非限定的な例として、ポリソルベート(例えば、20又は80)、ヘプタン酸ステアリル、鎖長C₁₂-C₁₈の飽和脂肪アルコールのカプリル/カプリン脂肪酸エステル、イソステアリルジグリセロールイソステアリン酸、ドデシル硫酸ナトリウム、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、及びミリスチン酸イソプロピル/ステアリン酸イソプロピル/パルミチン酸イソプロピル混合物が挙げられる。

方法

【0080】

特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と任意の担体とを用いて代謝性

10

20

30

40

50

疾患又は代謝性疾患に付随する状態を治療する方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物を投与することを含む代謝性疾患を治療する方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、代謝性疾患を治療するための薬剤の調製における本明細書に記載の医薬組成物の使用が、本明細書において提供される。具体的な実施形態において、代謝性疾患は、非限定的な例として、肥満症、糖尿病、及びこれらの組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、代謝性疾患に付随する状態を治療する方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、代謝性疾患に付随する状態を治療するための薬剤の調製における本明細書に記載の医薬組成物の使用が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、代謝性疾患に付随する状態は、非限定的な例として、体重増加、食物摂取、食欲、耐糖能障害、グルコース代謝障害、及びインスリン抵抗性から選択される。特定の実施形態において、代謝性疾患に付随する状態は、非限定的な例として、急性冠不全症候群、冬眠心筋、心室機能不全、心リスク、心筋梗塞後死、術後異化、敗血症関連異化、重症疾患関連異化、術後死、敗血症関連死、重症疾患関連死、重症疾患多発性神経障害、鬱血性心不全、有毒性血液量過多症、腎不全、虚血再灌流傷害、卒中に由来する死亡及び罹病、神経変性疾患に由来する死亡及び罹病、神経障害、炎症性腸疾患、腸粘膜損傷、腸統合性障害、過敏性腸疾患、骨減少症、及び骨折又は骨障害から選択される。「治療する」という用語は、症状をコントロールする、抑制する、阻止する、弱める及び／又は予防することを含むことが理解されるべきである。

10

20

【0081】

また、特定の実施形態において、治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤又は組成物を投与することによって食欲を低下させる、食物摂取量を減少させる、及び／又は食欲を低下させる方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、食欲を低下させる、食物摂取量を減少させる、及び／又は食欲を低下させるための薬剤を調製するために使用される腸内分泌ペプチド分泌促進剤又は組成物が、本明細書において提供される。

【0082】

幾つかの実施形態において、個人の肥満症又は糖尿病を治療する方法であって、前記個人の回腸、結腸、及び／又は直腸L細胞に治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させることを含む方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤が投与される前記L細胞を刺激又は活性化する。

30

【0083】

図11は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与に応答する食物摂取量の減少を図解する。図11は、遠位胃腸管に投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の量の増加と共に、ヒト被検体によって消費されるカロリー量が低下したことを図解する。

【0084】

幾つかの実施形態において、個人において糖尿病を治療する方法であって、それを必要とする個人の回腸、結腸、及び／又は直腸L細胞に、治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させることを含む方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、個人において糖尿病を治療する方法であって、それを必要とする個人の回腸、結腸、及び／又は直腸に、治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させることを含む方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、個人においてインスリン量を高める方法であって、それを必要とする個人（例えば糖尿病の個人）の回腸、結腸、及び／又は直腸に、治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させることを含む方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、個人においてグルコース値を低下させる方法であって、それを必要とする個人（例えば糖尿病の個人）の回腸、結腸、及び／又は直腸に、治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させることを含む方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、治療有効量の腸内分泌ペプチ

40

50

ド分泌促進剤は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤が投与される前記回腸、結腸、及び／又は直腸のL細胞を刺激又は活性化する。

【0085】

図12は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与に対するインスリン応答を図解する。図12は、遠位胃腸管に投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の量の増加と共に、ヒト糖尿病がインスリンの量の増加を実証したことを図解する。図13は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与に対するインスリン量の増分統合応答を図解する。

【0086】

図14は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与に対するグルコース応答を図解する。図14は、遠位胃腸管に投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の量の増加と共に、ヒト糖尿病がインスリンの量の増加を実証したことを図解する。図15は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与に対するグルコース量の増分統合応答を図解する。

【0087】

幾つかの実施形態において、個人においてGLP-1、PYY、オキシントモジュリン、インスリン、又はこれらの組み合わせの量を増加させる方法であって、それを必要とする個人（例えば、糖尿病の個人）の回腸、結腸、及び／又は直腸に、治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させることを含む方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、個人においてGLP-1、PYY、オキシントモジュリン、及びインスリンの量を増加させる方法であって、それを必要とする個人（例えば、糖尿病の個人）の回腸、結腸、及び／又は直腸に、治療有効量の本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を送達させることを含む方法が、本明細書において提供される。

【0088】

特定の実施形態において、投与する医薬組成物は、治療有効量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤及び担体（例えば、意図する投与の様式に応じて、経口適合担体又は直腸適合担体）を含有する。特定の実施形態において、使用又は投与する医薬組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤、担体、及び1種又はそれ以上のコレステロール吸収阻害剤、腸内分泌ペプチド、ペプチダーゼ阻害剤、展着剤、並びに湿潤剤を含有する。

【0089】

具体的な実施形態において、直腸製剤を調製するのに使用されるか又は直腸投与される医薬組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤、直腸適合担体、任意のコレステロール吸収阻害剤、任意の腸内分泌ペプチド、任意のペプチダーゼ阻害剤、任意の展着剤、及び任意の湿潤剤を含有する。特定の実施形態において、直腸投与される組成物は、食欲抑制反応を誘発する。具体的な実施形態において、食欲抑制反応は、結腸及び／又は直腸の（例えば、結腸及び／又は直腸の上皮層の）細胞（例えば、L細胞）による1つ又はそれ以上の腸内分泌の分泌の増加である。幾つかの実施形態において、食欲抑制反応は、少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間又は24時間持続する。他の実施形態において、食欲抑制反応は、24時間～48時間の間の期間持続し、一方、他の実施形態において、食欲抑制反応は、48時間よりも長い期間持続する。

【0090】

別の具体的な実施形態において、経口製剤を調製するのに使用されるか又は経口投与される医薬組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤、経口適合担体、任意のコレステロール吸収阻害剤、任意の腸内分泌ペプチド、任意のペプチダーゼ阻害剤、任意の展着剤、及び任意の湿潤剤を含有する。特定の実施形態において、経口投与される組成物は、食欲抑制反応を誘発する。具体的な実施形態において、食欲抑制反応は、結腸及び／又は直腸の（例えば、結腸及び／又は直腸の上皮層の）細胞（例えば、L細胞）による1つ又はそれ以上の腸内分泌の分泌の増加である。幾つかの実施形態において、食欲抑制反

応は、少なくとも 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間又は 24 時間持続する。他の実施形態において、食欲抑制反応は、24 時間～48 時間の間の期間持続し、一方、他の実施形態において、食欲抑制反応は、48 時間よりも長い期間持続する。

【0091】

鬱血性心不全、心室機能不全、有毒性血液量過多症、多嚢胞性卵巣症候群、炎症性腸疾患、腸統合性障害、短腸症候群、胃炎、消化性潰瘍、又は過敏性腸疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする個人の遠位胃腸管（例えば、結腸及び／又は直腸）を、腸内分泌ペプチド分泌促進剤及び任意の吸収阻害剤と接触させることを含む方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、前記方法は、さらに、DPP-IV 阻害剤、TGR5 アゴニスト、ビグアニド、インクレチン模擬物質、あるいは GLP-1 又はその類似物質を投与することを含む。放射線腸炎を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする個人の遠位胃腸管（例えば、結腸及び／又は直腸）を、腸内分泌ペプチド分泌促進剤及び任意の吸収阻害剤と接触させることを含む方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、前記方法は、さらに、DPP-IV 阻害剤、TGR5 アゴニスト、ビグアニド、インクレチン模擬物質、あるいは GLP-1 又はその類似物質を投与することを含む。特定の実施形態において胃腸管の再生を促進する方法であって、それを必要とする個人の遠位胃腸管（例えば、結腸及び／又は直腸）に、腸内分泌ペプチド分泌促進剤及び任意の吸収阻害剤を投与することによる方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、前記方法は、さらに、DPP-IV 阻害剤、TGR5 アゴニスト、ビグアニド、インクレチン模擬物質、あるいは GLP-2 又はその類似物質を投与することを含む。ある場合には、放射線腸炎、又は腸の炎症は、癌放射線療法の主な合併症ばかりではなく、偶発的及び意図的放射線被爆後にも生じる。ある場合には、L 細胞（例えば、それに対する本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与によって）から分泌される GLP-2 は、GI 管損傷の再生において重要な役割を果たす。

投与の経路及び投薬量

【0092】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び本明細書に記載の方法において投与される組成物は、腸内分泌ペプチド分泌を促進するために及び食欲抑制反応を誘発させるために製剤される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、直腸又は経口投与のために製剤される。幾つかの実施形態において、このような製剤は、直腸投与又は経口投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、前記組成物を直腸及び／又は結腸（S 状結腸、結腸、横行結腸、又は上行結腸）に局所送達させるためのデバイスと組み合わせられる。特定の実施形態において、直腸投与のために、本明細書に記載の組成物は、浣腸、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、座薬、ゼリー座薬、又は停留浣腸として製剤される。幾つかの実施形態において、経口投与のために、本明細書に記載の組成物は、経口投与及び結腸への腸送達のために製剤される。

【0093】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は方法は、非全身的である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を、遠位回腸、結腸、及び／又は直腸に送達し且つ全身的に送達しない（例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の大部分は、全身的に吸収されない）。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の経口組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を遠位回腸、結腸、及び／又は直腸に送達し且つ全身的に送達しない（例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の大部分は、全身的に吸収されない）。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の直腸組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を遠位回腸、結腸、及び／又は直腸に送達し且つ全身的に送達しない（例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の大部分は、全身に吸収されない）。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進

剤の 90% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 80% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 70% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 60% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 50% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 40% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 30% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 25% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 20% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 15% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、本明細書に記載の非全身組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 10% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の 5% (重量/重量) 未満を全身的に送達する。幾つかの実施形態において、全身吸収は、総循環量、投与後に排除される量などを含め適当な方法で測定される。

10

20

【0094】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤は、1日に少なくとも1回投与される。特定の実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する製剤は、1日に少なくとも2回投与され、さらに別の実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する製剤は、1日に少なくとも3回投与される。特定の実施形態において、前記腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する製剤は、1日に最大で5回投与される。特定の実施形態において、本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する組成物の投与計画は、患者の年齢、性別及び食事などの種々の因子を考慮することによって決定されることが理解されるべきである。

【0095】

本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 1 mM ~ 約 1 M の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 1 mM ~ 約 750 mM の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 1 mM ~ 約 500 mM の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 5 mM ~ 約 500 mM の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 10 mM ~ 約 500 mM の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 25 mM ~ 約 500 mM の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 50 mM ~ 約 500 mM の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 100 mM ~ 約 500 mM の範囲に及ぶ。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤中の投与される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の濃度は、約 200 mM ~ 約 500 mM の範囲に及ぶ。

30

40

【0096】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、治療有効量 (例えば、肥満症及び/又は糖尿病を治療するために) の腸内分泌ペプチド分泌促進剤 (例えば、胆汁酸) を含有する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.01 mg ~ 約 10 g の腸内分泌ペプチド分泌促進剤 (例えば、胆汁酸) を含有し又は本明細書に記載の

50

方法は、約 0.01 mg ~ 約 10 g の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.1 mg ~ 約 500 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.1 mg ~ 約 500 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.1 mg ~ 約 100 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.1 mg ~ 約 100 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.1 mg ~ 約 50 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.1 mg ~ 約 50 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.1 mg ~ 約 10 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.1 mg ~ 約 10 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.5 mg ~ 約 10 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.5 mg ~ 約 10 mg の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.1 ミリモル ~ 約 1 モルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.1 ミリモル ~ 約 1 モルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.01 ミリモル ~ 約 500 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.01 ミリモル ~ 約 500 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.1 ミリモル ~ 約 100 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.1 ミリモル ~ 約 100 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.5 ミリモル ~ 約 30 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.5 ミリモル ~ 約 30 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.5 ミリモル ~ 約 20 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.5 ミリモル ~ 約 20 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 1 ミリモル ~ 約 10 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 1 ミリモル ~ 約 10 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.01 ミリモル ~ 約 5 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.01 ミリモル ~ 約 5 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、約 0.1 ミリモル ~ 約 1 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有し又は本明細書に記載の方法は、約 0.1 ミリモル ~ 約 1 ミリモルの腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を投与することを含む。種々の実施形態において、ある種の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）は、種々の効能を有し、従って投与は、場合により調節される。例えば、TGR5 形質移入 CHO 細胞での天然胆汁酸の TGR5 アゴニストの効力の研究は、次の効力の順位：リトコール酸（LCA）>デオキシコール酸（DCA）>ムロコール酸（MurICA）>ラゴデオキシコール酸（ラゴ-DCA）>ケノデオキシコール酸（CDCA）>コール酸（CA）>ヒオデオキシコール酸（HDCA）>ウルソデオキシコール酸（UDCA）を示す。また、TGR5 形質移入 CHO 細胞についてのアッセイは、UDCA の EC

50 (μM) が 36.4 であり、タウロCA (TCA) が 4.95 であり及び LCA が 0.58 であることを実証する。

【0097】

特定の実施形態において、遠位胃腸管（例えば、遠位回腸、結腸、及び／又は直腸）を標的とすることによって、本明細書に記載の組成物及び方法は、低減した用量の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、遠位胃腸管を標的としない経口用量と比べて）を用いて効果（例えば、食物摂取量を減少させること、肥満症を治療すること、糖尿病を治療することにおいて）を提供する。

直腸投与製剤

【0098】

腸内分泌ペプチド分泌促進剤を直腸及び／又は結腸に非全身送達させるための本明細書に記載の医薬組成物は、直腸投与のために直腸浣腸、直腸フォーム、直腸ゲル、及び直腸座薬として製剤される。このような製剤の成分は、本明細書に記載される。本明細書で使用する医薬組成物及び組成物は、本明細書に記載の製剤である又は本明細書に記載の製剤を含有することが理解されるべきである。

直腸浣腸

【0099】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を非全身送達させるために直腸浣腸製剤として製剤される。特定の実施形態において、このような直腸浣腸は、液剤、水性懸濁剤又は乳剤として製剤される。幾つかの実施形態において、溶液浣腸は、担体ビヒクル、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤（例えば、直腸又は結腸粘膜を横切る腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収阻害剤）、並びに以下の薬剤：可溶化剤、防腐剤、キレート化剤、pH調節用緩衝液、及び増粘剤の1つ又はそれ以上を含有する。特定の実施形態において、直腸浣腸は、担体ビヒクル、少なくとも1つの腸内分泌ペプチド分泌促進剤、直腸又は結腸粘膜に渡って腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻害する少なくとも1つの薬剤、並びに以下の薬剤：防腐剤、キレート化剤、pH調節用緩衝液、可溶化剤、増粘剤、及び乳化剤／界面活性剤の1つ又はそれ以上を含有する乳剤又は水性懸濁剤として製剤される。

【0100】

特定の実施形態において、直腸浣腸は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、適当な流動性担体ビヒクル、例えば、以下に限定されないが、水、アルコール又は水性アルコール混合物に溶解又は分散するように製剤される。特定の実施形態において、担体ビヒクルは、天然又は合成増粘剤を用いて増粘される。別の実施形態において、直腸浣腸製剤はまた、潤滑剤も含有する。

【0101】

幾つかの実施形態において、このような浣腸製剤の単位製剤は、予め充填されたバッグ又は注射器から投与される。

【0102】

特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、所望の結果を達成するのに適した容量、例えば、約 10 mL ～ 約 1000 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ～ 約 900 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ～ 約 800 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ～ 約 700 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ～ 約 600 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ～ 約 500 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ～ 約 400 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ～ 約 300 mL である。特定の実施形態に

において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ~ 約 200 mL である。特定の実施形態において、このような直腸浣腸製剤を使用して投与される浣腸の容量は、約 10 mL ~ 約 100 mL である。

直腸フォーム

【0103】

ある場合には、漏出は、浣腸に付随する問題である。また、患者が浣腸の投与中に横になることが、多くの場合望ましいか又は必要である。幾つかの実施形態において、フォームを使用する直腸投与は、投与後の直腸からの漏出の問題を克服する。

【0104】

特定の実施形態において、前記医薬組成物は、直腸フォームとして製剤される。幾つかの実施形態において、直腸フォームは、直腸投与のために及び腸内分泌ペプチド分泌促進剤を直腸及び／又は結腸に局所又は非全身送達させるために使用される。このような直腸フォーム製剤は、液状担体ビヒクルに溶解又は分散させた腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤（例えば、直腸又は結腸粘膜を横切る腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収阻害剤）、フォーム形成性を有する界面活性剤／乳化剤及び噴射剤（例えば、噴射剤ガス）を含有する。特定の実施形態において、直腸フォーム製剤はまた、以下の薬剤：懸濁／可溶化剤、増粘剤、防腐剤、キレート化剤、緩衝剤、酸化防止剤、等張性調節剤、及び展着剤の 1 つ又はそれ以上を含有する。特定の実施形態において、界面活性剤／乳化剤としては、非限定的な例として、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

10

20

【0105】

特定の実施形態において、直腸フォーム製剤は、直腸投与に先立って加圧容器に充填される。特定の実施形態において、加圧容器は、缶である。特定の実施形態において、本明細書において使用される噴射剤は、非限定的な例として、炭化水素（イソブタン、N-ブタン又はプロパンなど）、フルオロカーボン（例えば、ジクロロジフルオロメタン及びジクロロテトラフルオロエタン）、クロロフルオロカーボン、ジメチルエーテル、ハイドロフルオロカーボン、圧縮ガス、フレオン（フレオン 12、フレオン 114 など）、ハイドロクロロフルオロカーボン、ハイドロフルオロカーボン又はこれらの混合物が挙げられる。

【0106】

幾つかの実施形態において、使用する噴射剤の最大量は、混合物、例えば均質混合物を形成するために組成物中の他の成分とのその混和性によって決定される。特定の実施形態において、前記組成物に使用する噴射剤の最小量は、所望のフォーム特性、及びその容器を実質的に又は完全に空にする能力によって決定される。

30

【0107】

幾つかの実施形態において、このような直腸フォーム製剤に使用される噴射剤濃度は、約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 % ~ 約 60 %（重量／重量）である。

【0108】

特定の実施形態において、直腸フォームは、直腸投与の際に形成され、缶の投薬バルブは、界面活性剤のフォーム形成作用を誘発し、直腸及び結腸内でフォーム形成を生じる噴射剤の急速膨張を可能にする。他の実施形態において、本明細書に記載の組成物の直腸投与に使用される直腸フォームは、直腸投与に先立って投薬容器内で形成される。

40

【0109】

フォームが結腸及び直腸内で到達できる距離は、使用する噴射剤の種類及び量を変えることでフォーム噴射特性を調節することによって調節される。このような直腸フォーム製剤を使用して投与されるフォームの容量は、約 10 mL ~ 約 1000 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~

50

約 900 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 800 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 700 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 600 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 500 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 400 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 300 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 200 mL である。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 10 mL ~ 約 100 mL である。具体的な実施形態において、本明細書に記載の組成物（例えば、フォーム）又は本明細書に記載の方法で使用される組成物（例えば、フォーム、浣腸、又はゲル）の容量は、約 20 mL ~ 約 60 mL、約 20 mL、約 40 mL、又は約 60 mL である。

直腸ゲル

【0110】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、直腸ゲルとして製剤される。特定の実施形態において、直腸ゲルは、1つ又はそれ以上の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を直腸及び/又は結腸に局部又は局所非全身投与するのに適している。幾つかの実施形態において、直腸ゲル製剤は、溶媒/液状担体ビヒクルに溶解又は懸濁させた少なくとも1つの腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤（例えば、直腸又は結腸粘膜を横切る腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収阻害剤）及び少なくとも1つの増粘剤を含有する。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤はまた、次の薬剤：緩衝剤、防腐剤、及び酸化防止剤の1つ又はそれ以上を含有する。

【0111】

特定の実施形態において、直腸ゲルは、ゲル様稠度を有するが、カテーテル、針、注射器、あるいはその他の相当する局所又は局部投与手段によって局所又は局部投与できるように十分に流動性である。

【0112】

幾つかの実施形態において、直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、所望の濃さ又は粘度を達成するのに適した量又は濃度、例えば約 0.05 重量% ~ 約 10 重量% である。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 8 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 7 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 6 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 5 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 4 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 3 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 2 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、このような直腸ゲル製剤に使用

される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% ~ 約 1 重量% の範囲にわたる。特定の実施形態において、直腸ゲル製剤は、約 0.05 % ~ 約 2 % の濃度を有するメチルセルロースを含有し、他の実施形態において、直腸ゲル製剤は、約 1 % の濃度を有するメチルセルロースを含有する。

【0113】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の製剤（例えば、直腸ゲル製剤）は、25 で約 500 ~ 約 50,000 センチポイズ（cP）の範囲にわたる粘度を有する。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤の粘度は、25 で約 500 ~ 約 40,000 センチポイズ（cP）である。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤の粘度は、25 で約 500 ~ 約 30,000 センチポイズ（cP）である。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤の粘度は、25 で約 500 ~ 約 20,000 センチポイズ（cP）である。特定の実施形態において、本明細書に記載の製剤の粘度は、25 で約 500 ~ 約 10,000 センチポイズ（cP）である。幾つかの実施形態において、前記製剤は、25 で約 40,000 センチポイズ（cP）未満、20,000 cP、15,000 cP、又は 10,000 cP の最終粘度を有する。幾つかの実施形態において、前記製剤は、25 で約 5,000 cP、6,000 cP、7,000 cP、8,000 cP、9,000 cP、10,000 cP、12,000 cP、15,000 cP、18,000 cP、20,000 cP、25,000 cP、30,000 cP、35,000 cP、又は 40,000 cP の粘度を有する。幾つかの実施形態において、前記製剤は、25 で約 1,000 ~ 20,000 cP、5,000 ~ 15,000 cP、6,000 ~ 12,000 cP、7,000 ~ 10,000、500 ~ 3500 cP、500 ~ 3000 cP、1,000 ~ 2,000 cP、又は約 1,500 cP の粘度を有する。具体的な実施形態において、前記製剤は、25 で 1,000 cP ~ 約 2,500 cP、又は約 1,500 cP の粘度を有する。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物で使用する増粘剤の量は、本明細書に記載の粘度を達成するのに十分である。図 4 は、被検体の食物摂取量に対する本明細書に記載の製剤の粘度の影響を図解する。

【0114】

幾つかの実施形態において、このような直腸ゲル製剤の単位製剤は、予め充填されたバッグ又は注射器から投与される。

直腸座薬

【0115】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物はまた、座薬として製剤される。特定の実施形態において、座薬は、1 つ又はそれ以上の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の直腸及び / 又は結腸に対する局部又は局所非全身投与のために製剤される。

【0116】

幾つかの実施形態において、直腸座薬製剤は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤（例えば、直腸又は結腸粘膜を横切る腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収阻害剤）及び少なくとも 1 つの製薬学的に許容される座薬基剤を含有する。幾つかの実施形態において、座薬製剤は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を製薬学的に許容される座薬基剤と組み合わせ、溶解し、1 つ又は複数の型に注入し、冷却することによって調製される。

【0117】

特定の実施形態において、製薬学的に許容される座薬基剤としては、非限定的な例として、ココアバター、蜜ロウ、エステル化脂肪酸、グリセリン化ゼラチン、植物性飽和脂肪酸の半合成グリセリド、ポリエチレングリコール、W i t e p s o l、及びポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルが挙げられる。

【0118】

特定の実施形態において、1 つ又はそれ以上の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を直腸及び / 又は結腸に送達させるのに使用される座薬製剤はまた、以下の薬剤：緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤、界面活性剤、及び増粘剤の 1 つ又はそれ以上を含有する。

【0119】

幾つかの実施形態において、座薬は、0.5～10mgの腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する。具体的な実施形態において、座薬は、1～5mgの腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する。

直腸送達/投与製剤に使用する成分

【0120】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤の液状担体ビヒクルとしては、非限定的な例として、精製水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-プロパン-3-オール(アリルアルコール)、プロピレングリコール、グリセロール、2-メチル-2-プロパノール、ホルムアミド、メチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド、エチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、アセトアミド、メチルアセトアミド、ジメチルアセトアミド、エチルアセトアミド、ジエチルアセトアミド、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、テトラメチル尿素、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、炭酸プロピレン、炭酸1,2-ブチレン、炭酸2,3-ブチレン、ジメチルスルホキシド、ジエチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミド、ビルビンアルデヒドジメチルアセタール、ジメチルイソソルビド及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0121】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用する安定剤としては、ポリオキシエチレン飽和脂肪酸の部分グリセリドが挙げられるが、これに限定されない。

【0122】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用する界面活性剤/乳化剤としては、非限定的な例として、セトステアリルアルコールと、ポリエチレン性脂肪酸を用いてエステル化させたソルビタンとの混合物、ポリオキシエチレン脂肪酸エーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、脂肪酸、硫酸化脂肪酸、リン酸化脂肪酸、スルホコハク酸塩、両親媒性界面活性剤、非イオン性ポロキサマー、非イオン性メロキサポール(meroxapol)、石油誘導体、脂肪族アミン、ポリシロキサン誘導体、ソルビタン脂肪酸エステル、laureth-4、PEG-2ジラウレート、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ココアンホプロピオン酸塩、ポロキサマー188、メロキサポール258、トリエタノールアミン、ジメチコン、ポリソルベート60、ソルビタンモノラウレート、これらの製薬学的に許容される塩、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0123】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用する非イオン性界面活性剤としては、非限定的な例として、リン脂質、アルキルポリ(エチレンオキシド)、ポロキサマー、ポリソルベート、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、Brij(商標)-30(Laureth-4)、Brij(商標)-58(Ceteth-20)及びBrij(商標)-78(Steareth-20)、Brij(商標)-721(Steareth-21)、Crillett-1(ポリソルベート20)、Crillett-2(ポリソルベート40)、Crillett-3(ポリソルベート60)、Crillett45(ポリソルベート80)、Myrj-52(PEG-40ステアレート)、Myrj-53(PEG-50ステアレート)、Pluronic(商標)F77(ポロキサマー217)、Pluronic(商標)F87(ポロキサマー237)、Pluronic(商標)F98(ポロキサマー288)、Pluronic(商標)L62(ポロキサマー182)、Pluronic(商標)L64(ポロキサマー184)、Pluronic(商標)F68(ポロキサマー188)、Pluronic(商標)L81(ポロキサマー231)、Pluronic(商標)L92(ポロキサマー282)、Pluronic(商標)L101(ポロキサマー331)、Pluronic(商標)P103(ポロキサマー333)、Pluracare(商標)F108NF(ポロキサマー338)、及びPluracare(商標)F127NF(ポロキサマー407)及び

10

20

30

40

50

これらの組み合わせが挙げられる。Pluronic (商標) ポリマーは、BASF (米国及びドイツ) から商業的に購入できる

【0124】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用する陰イオン性界面活性剤としては、非限定的な例として、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ラウリル硫酸アンモニウム、アルキル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホネート、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0125】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用する陽イオン性界面活性剤としては、非限定的な例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、その他のアルキルトリメチルアンモニウム塩、セチルピリジニウムクロリド、ポリエトキシ化タロー及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0126】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用する増粘剤としては、非限定的な例として、天然多糖、半合成ポリマー、合成ポリマー、及びこれらの組み合わせが挙げられる。天然多糖としては、非限定的な例として、アカシア、寒天、アルギン酸塩、カラゲナン、グアー、アラビアゴム、トラガカントゴム、ペクチン類、デキストラン、ゲラン及びキサンタンガムが挙げられる。半合成ポリマーとしては、非限定的な例として、セルロースエステル、変性デンプン、変性セルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。合成ポリマーとしては、非限定的な例として、ポリオキシアルキレン、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、カルボキシポリメチレン (カルボマー)、ポリビニルピロリドン (ポビドン)、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレングリコール及びポロキサマーが挙げられる。その他の増粘剤としては、非限定的な例として、ポリオキシエチレングリコールイソステアレート、セチルアルコール、ポリグリコール 300 イソステアレート、プロピレングリコール、コラーゲン、ゼラチン、及び脂肪酸 (例えば、ラウリン尿酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、リオノレン酸、オレイン酸など) が挙げられる。

【0127】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用するキレート化剤としては、非限定的な例として、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 又はその塩、リン酸塩及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0128】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の直腸製剤で使用する 1 つ又は複数のキレート化剤の濃度は、適当な濃度、例えば、約 0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%、又は 0.5% (重量/容量) である。

【0129】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び/又は製剤で使用する防腐剤としては、非限定的な例として、パラベン、パルミチン酸アスコルビル、安息香酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、クロロブタノール、エチレンジアミン、エチルパラベン、メチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、モノチオグリセロール、フェノール、フェニルエチルアルコール、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ソルビン酸、二酸化硫黄、マレイン酸、没食子酸プロピル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、酢酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、ソルビン酸、ソルビトールカリウム、クロロブタノール、フェノキシエタノール、セチルピリジニウムクロリド、硝酸フェニル水銀、チメロサル、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0130】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物及び／又は製剤で使用する酸化防止剤としては、非限定的な例として、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酸素、キノン類、*t*-ブチルヒドロキノン、エリスルビン酸、オリーブ (*olea europaea*) 油、ペンテト酸五ナトリウム、ペンテト酸、トコフェリル、酢酸トコフェリル及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0131】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の直腸製剤で使用する1つ又は複数の酸化防止剤の濃度は、所望の結果を達成するのに十分な濃度、例えば約0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%、又は0.5%（重量/容量）である。

【0132】

本明細書に記載の組成物及び／又は製剤で使用する潤滑剤としては、非限定的な例として、天然又は合成脂肪又は油（例えば、トリス脂肪酸グリセレートなど）が挙げられる。幾つかの実施形態において、潤滑剤としては、非限定的な例として、グリセリン（グリセリン、グリセロール、1,2,3-プロパントリオール、及びトリヒドロキシプロパンとも呼ばれる）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール、ポリイソブテン、ポリエチレンオキシド、ベヘン酸、ベヘニルアルコール、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、ポリジメチルシロキサン及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0133】

特定の実施形態において、粘膜接着性及び／又は生体接着性ポリマーが、本明細書に記載の組成物及び／又は製剤に直腸又は結腸粘膜を横切る腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻止する薬剤として使用される。粘膜接着性及び／又は生体接着性ポリマーとしては、非限定的な例として、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシドホモポリマー、ポリビニルエーテル-マレイン酸コポリマー、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボポール、ポリウレタン、ポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドコポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレン、ポリプロピレン、レクチン類、キサンタンガム、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、ポリアクリル酸、キトサン、ヒアルロン酸及びそのエステル誘導体、酢酸ビニルホモポリマー、カルシウムポリカルボフィル、ゼラチン、天然ゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、アルギン、キトサン、デンプン、ペクチン、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0134】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び／又は製剤で使用する緩衝剤／pH調節剤としては、非限定的な例として、リン酸、リン酸二水素ナトリウム又はカリウム、トリエタノールアミン（トリス）、BICINE、HEPES、Trizma、グリシン、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、炭酸塩、炭酸水素塩、メタリン酸カリウム、リン酸カリウム、一塩基性酢酸ナトリウム、酢酸、酢酸塩、クエン酸、無水クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、酸又は塩基が、pHを調節するのに加えられる。適当な酸又は塩基としては、非限定的な例として、HCL、NaOH及びKOHが挙げられる。

【0135】

特定の実施形態において、本明細書に記載の直腸製剤で使用する1つ又は複数の緩衝剤の濃度は、生理学的に望ましいpHを達成又は維持するのに十分な濃度、例えば約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.8%、0.9%、又は1

10

20

30

40

50

． 0 % (重量 / 重量) である。

【 0 1 3 6 】

本明細書に記載の組成物及び / 又は製剤で使用する等張性調節剤としては、非限定的な例として、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトール又はグルコースが挙げられる。

デバイス

【 0 1 3 7 】

本明細書に記載の方法及び医薬組成物の特定の態様において、デバイスが、本明細書に記載の組成物及び / 又は製剤 (例えば、本明細書に記載の直腸ゲル、直腸フォーム、浣腸及び座薬) の直腸投与に使用される。特定の実施形態において、直腸ゲル又は直腸浣腸は、バッグ又は注射器を使用して投与され、これに対して直腸フォームは、加圧容器を使用して投与される。

10

【 0 1 3 8 】

特定の実施形態において、灌流装置が、医薬組成物及び / 又は本明細書に記載の製剤を直腸投与するのに使用される。幾つかの実施形態において、前記装置は、半透膜で取り囲まれ、直腸に挿入される管と、本明細書に記載の組成物を含有し、前記の膜にポンプで注入される溶液とから構成される。特定の実施形態において、前記の膜は、膨潤して直腸及び / 又は結腸壁と接触し、そこで腸内分泌ペプチド分泌促進剤が前記の膜の内側から外側に灌流する。特定の実施形態において、前記溶液は、連続灌流系として再循環させる。

20

結腸送達のための経口投与

【 0 1 3 9 】

特定の態様において、1つ又はそれ以上の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する前記組成物又は製剤は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を結腸及び / 又は直腸に局所送達させるために経口投与される。このような組成物の単位製剤としては、結腸に腸内送達させるために製剤された丸薬、錠剤又はカプセル剤が挙げられる。特定の実施形態において、このような丸薬、錠剤又はカプセル剤は、微小球に封入又は埋め込まれた本明細書に記載の組成物を含有する。幾つかの実施形態において、微小球としては、非限定的な例として、キトサン微小コアHPMCカプセル及び酢酸酪酸セルロース (CAB) 微小球が挙げられる。特定の実施形態において、経口製剤は、医薬製剤の分野の当業者に公知の慣用の方法を使用して調製される。例えば、特定の実施形態において、錠剤は、標準的な錠剤加工法及び装置を使用して製造される。錠剤を形成するための典型的な方法は、活性薬剤 (1 種又は複数) を単独で又は1種又はそれ以上の担体、添加剤などと組み合わせて含有する粉末状、結晶性又は粒状組成物の直接圧縮による。別の実施形態において、錠剤は、湿式造粒法又は乾式造粒法を使用して調製される。幾つかの実施形態において、錠剤は、湿潤物質又は扱いやすい物質から出発して圧縮されるよりもむしろ成形される。

30

【 0 1 4 0 】

特定の実施形態において、経口投与のために調製される錠剤は、種々の賦形剤、例えば、非限定的な例として、結合剤、希釈剤、潤滑剤、崩壊剤、充填剤、安定剤、界面活性剤、防腐剤、着色剤、着香剤などを含有する。幾つかの実施形態において、結合剤が、錠剤に凝集性を付与するのに使用され、錠剤が圧縮後に無傷の状態であることを確実にする。適当な結合剤物質としては、非限定的な例として、デンプン (トウモロコシデンプン及びアルファー化デンプンを含む)、ゼラチン、糖類 (スクロース、グルコース、デキストロース及びラクトース)、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ワックス、並びに天然及び合成ゴム、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系誘導体ポリマー (例えば、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、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど)、V e e g u m、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、希釈剤が、実用的なサイズの錠剤が提供されるように錠剤の嵩を増やすために利用される。適当な希釈剤としては、非限定的な例として、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム

40

50

、乾燥デンプン、粉砂糖及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、潤滑剤が、錠剤の製造を容易にするために使用される；適当な潤滑剤の例としては、非限定的な例として、植物油、例えば落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びカカオ脂、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸並びにこれらの組み合わせが挙げられる。幾つかの実施形態において、崩壊剤が、錠剤の崩壊を促進するのに使用され、崩壊剤としては、非限定的な例として、デンプン、クレー、セルロース、アルギン類、ゴム、架橋ポリマー及びこれらの組み合わせが挙げられる。充填剤としては、非限定的な例として、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロース及び微晶質セルロースなどの物質、並びにマンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、デキストロース、塩化ナトリウム及びソルビトールなどの可溶性物質が挙げられる。特定の実施形態において、安定剤が、例として酸化反応を含む薬物分解反応を阻止するか又は遅らせるために使用される。特定の実施形態において、界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性、両親媒性又は非イオン性の界面活性剤である。

10

【0141】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、遠位胃腸管（例えば、遠位回腸、結腸、及び／又は直腸）への腸内分泌ペプチド分泌促進剤の送達に適した担体と共に経口投与される。

【0142】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を、回腸及び／又は結腸の遠位部分において活性薬剤の制御放出を可能にするマトリックス（例えば、ヒプロメロースを含有するマトリックス）と共に含有する。幾つかの実施形態において、組成物は、pH感受性であるポリマー〔例えば、Cosmo Pharmaceuticals製のMMX（商標）マトリックス〕を含有し、回腸の遠位部分において活性薬剤の制御放出を可能にする。制御放出に適したこのようなpH感受性ポリマーの例としては、酸性基（例えば、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ ）を含有し且つ腸の塩基性pH（例えば、約7～約8のpH）で膨潤するポリアクリルポリマー〔例えば、メタクリル酸及び／又はメタクリル酸エステルの陰イオン性ポリマー、例えばカルボポール（登録商標）ポリマー〕が挙げられるが、これに限定されない。幾つかの実施形態において、遠位回腸での制御放出に適した組成物は、微粒状活性薬剤（例えば、超微粉化活性薬剤）を含有する。幾つかの実施形態において、非酵素分解ポリ（dl-ラクチド-コ-グリコリド）（PLGA）コアが、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）の遠位回腸への送達に適している。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含有する製剤は、遠位回腸及び／又は結腸への部位特異的送達のために腸溶性ポリマー〔例えば、Eudragit（登録商標）S-100、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸陰イオン性ポリマー、メタクリル酸エステルなどでコーティングされる。幾つかの実施形態において、細菌活性化系が、遠位回腸を標的とした送達に適している。微生物叢活性化系の例としては、ペクチン、ガラクトマンナン、及び／又は活性薬剤のアゾヒドロゲル及び／又はグリコシド複合体（例えば、D-ガラクトシド、 α -D-キシロピラノシドなどの複合体）を含有する製剤が挙げられる。胃腸管微生物叢の例としては、細菌グリコシダーゼ、例えばD-ガラクトシダーゼ、 α -D-グルコシダーゼ、 α -L-アラビノフラノシダーゼ、 α -D-キシロピラノシダーゼなどが挙げられる。

20

30

40

【0143】

本明細書に記載の医薬組成物は、場合により、本明細書に記載の追加医薬化合物と、1種又はそれ以上の製薬学的に許容される添加剤、例えば相溶性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、着香剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶性剤、保湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、酸化防止剤、防腐剤、あるいはこれらの1つ又はそれ以上の組み合わせとを含有する。幾つかの態様において、標準的なコーティング法、例えばRemington's Pharmaceutical

50

Sciences、20th Edition(2000)に記載のコーティング法を使用して、フィルムコーティングが、式Iの化合物の製剤の周囲に施される。一つの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、粒子の形態であり、該化合物の粒子の幾つか又は全部が、コーティングされる。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物の粒子の幾つか又は全部は、マイクロカプセル化される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物の粒子は、マイクロカプセル化されないし、コーティングされない。

【0144】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法で使用するための経口製剤は、例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を不安定胆汁酸封鎖剤と一緒に含有する。不安定胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸に対して不安定な親和性を有する胆汁酸封鎖剤である。特定の実施形態において、本明細書に記載の胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸及び/又はその塩を封鎖する(例えば、吸収する又は充満する)薬剤である。

10

【0145】

具体的な実施形態において、不安定胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸及び/又はその塩を封鎖する(例えば、吸収する又は充満する)薬剤であり、吸収又は充満された胆汁酸及び/又はその塩の少なくとも一部分を、遠位胃腸管(例えば、結腸、上行結腸、S状結腸、遠位結腸、直腸、又はこれらの組み合わせ)で放出する。特定の実施形態において、不安定胆汁酸封鎖剤は、酵素依存性胆汁酸封鎖剤である。具体的な実施形態において、酵素は、細菌酵素である。幾つかの実施形態において、酵素は、ヒト結腸又は直腸において小腸で見出される濃度に比べて高い濃度で見出される細菌酵素である。微生物叢活性化系の例としては、ペクチン、ガラクトマンナン、及び/又は活性薬剤のアゾヒドロゲル及び/又はグリコシド複合体(例えば、D-ガラクトシド、-D-キシロピラノシドなどの複合体)を含有する製剤が挙げられる。胃腸管微生物叢酵素の例としては、細菌グリコシダーゼ、例えばD-ガラクトシダーゼ、-D-グルコシダーゼ、-L-アラビノフラノシダーゼ、-D-キシロピラノシダーゼなどが挙げられる。幾つかの実施形態において、前記不安定胆汁酸封鎖剤は、時間依存性胆汁酸封鎖剤である(すなわち、前記胆汁酸は、胆汁酸及び/又はその塩を封鎖し、ある時間後に胆汁酸及び/又はその塩の少なくとも一部分を放出する)。幾つかの実施形態において、時間依存性胆汁酸封鎖剤は、水性環境で経時的に分解する薬剤である。特定の実施形態において、本明細書に記載の不安定胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸及び/又はその塩に対して低親和性を有し、それによって胆汁酸封鎖剤が、胆汁酸及び/又はその塩が高濃度で存在する環境で、胆汁酸及び/又はその塩を封鎖し続けること及び胆汁酸及び/又はその塩が比較的低い濃度で存在する環境で胆汁酸及び/又はその塩を放出することを可能にする胆汁酸封鎖剤である。幾つかの実施形態において、不安定胆汁酸封鎖剤は、一次胆汁酸に対して高親和性を有し、二次胆汁酸に対して低親和性を有し、胆汁酸封鎖剤が一次胆汁酸又はその塩を封鎖し、その後一次胆汁酸又はその塩が二次胆汁酸又はその塩に転化される(例えば、代謝される)に連れて二次胆汁酸又はその塩を放出することを可能にする。幾つかの実施形態において、不安定胆汁酸封鎖剤は、pH依存性胆汁酸封鎖剤である。幾つかの実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、6以下のpHでは胆汁酸に対して高親和性を有し、6よりも高いpHでは胆汁酸に対して低親和性を有する。特定の実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、6よりも高いpHで分解する。

20

30

40

【0146】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の不安定胆汁酸封鎖剤としては、胆汁酸及び/又はその塩を適当なメカニズムで封鎖できる任意の化合物、例えば巨大構造化合物である。例えば、特定の実施形態において、胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸及び/又はその塩を、イオン性相互作用、極性相互作用、静電的相互作用、疎水性相互作用、親油性相互作用、親水性相互作用、立体的相互作用などで封鎖する。特定の実施形態において、巨大構造化合物は、胆汁酸及び/又はその塩を巨大構造化合物のポケットに取り込むことによって及び場合によりその他の相互作用、例えば前記の相互作用によって、胆汁酸及び/又は封鎖剤を封鎖する。幾つかの実施形態において、胆汁酸封鎖剤(例えば、不安定胆汁酸封鎖剤

50

）としては、非限定的な例として、リグニン、変性リグニン、ポリマー、多陽イオン性ポリマー及びコポリマー、1個又はそれ以上のN-アルケニル-N-アルキルアミン残基；1個又はそれ以上のN,N,N-トリアルキル-N-(N'-アルケニルアミノ)アルキル-アザニウム残基；1個又はそれ以上のN,N,N-トリアルキル-N-アルケニル-アザニウム残基；1個又はそれ以上のアルケニル-アミン残基；又はこれらの組み合わせのいずれか1つを含有するポリマー及び/又はコポリマー、あるいはこれらの組み合わせが挙げられる。

薬物と担体の共有結合

【0147】

幾つかの実施形態において、結腸標的送達のために使用される方法としては、非限定的な例として、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と担体との共有結合、結腸のpH環境に到達の際に送達させるためにpH感受性ポリマーによる製剤のコーティング、酸化還元感受性ポリマーの使用、時間放出製剤の使用、結腸細菌によって特異的に分解されるコーティングの利用、生体接着系の使用及び浸透圧制御薬物送達系の使用が挙げられる。

【0148】

特定の実施形態において、本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する組成物のこのような経口投与は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と担体とを共有結合させることを伴い、経口投与すると、前記結合された部分は胃及び小腸で無傷で完全な状態である。結腸に入ると、前記共有結合は、pH変化、酵素、及び/又は消化管微生物叢による分解によって切断される。特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤と担体の間の共有結合としては、非限定的な例として、アゾ結合、グリコシド共役、グルクロニド共役、シクロデキストリン共役、デキストラン共役、及びアミノ酸共役（担体アミノ酸の高い親水性及び長鎖長）が挙げられる。

ポリマーコーティング：pH感受性ポリマー

【0149】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の経口製剤は、内分泌ペプチド分泌促進剤を結腸及び/又は直腸への腸の送達を促進するために腸溶性コーティングでコーティングされる。特定の実施形態において、腸溶性コーティングは、胃の低いpH環境で無傷で完全な状態にあるが、特定のコーティングの最適溶解pHに達すると、腸溶性コーティングの化学組成物に応じて容易に溶解するコーティングである。コーティングの厚みは、コーティング材料の溶解特性に依存する。特定の実施形態において、本明細書に記載のこのような製剤に使用されるコーティング厚は、約25µm～約200µmの範囲にわたる。

【0150】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は製剤は、前記組成物又は製剤の腸内分泌ペプチド分泌促進剤が、腸の上部で吸収されずに結腸及び/又は直腸に送達されるようにコーティングされる。具体的な実施形態において、結腸及び/又は直腸への具体的な送達は、結腸のpH環境でのみ分解するポリマーで製剤をコーティングすることによって達成される。別の実施形態において、前記組成物は、腸のpHで溶解する腸溶性コーティング及び腸で徐々に溶解する外層マトリックスでコーティングされる。このような実施形態の幾つかにおいて、前記マトリックスは、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（及び幾つかの実施形態においては、前記薬剤の吸収阻害剤）を含有するコア組成物だけが残し、コアが結腸及び/又は直腸に送達されるまで徐々に溶解する。

【0151】

特定の実施形態において、pH依存系は、胃（pH1～2、それは消化中に4まで上昇する）から消化の部位の小腸（pH6～7）までヒト胃腸管（GIT）に沿って遠位回腸において7～8まで徐々に上昇するpHを利用する。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物の経口投与のための製剤は、遅延放出を提供し、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を胃液から保護するためにpH感受性ポリマーでコーティングされる。特定の実施形態において、このようなポリマーは、胃の及び小腸の近位部分の低いpH値に耐えることができるが、回腸末端及び/又は回盲部の中性又はわずかにアルカリ性のpHで崩壊する

。従って、特定の実施形態において、コーティングを有する経口製剤であって、前記コーティングがpH感受性ポリマーからなる経口製剤が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、結腸及び/又は直腸を標的とするのに使用されるポリマーとしては、非限定的な例として、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルエチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース50、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース55、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース及びこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0152】

特定の実施形態において、結腸及び/又は直腸への送達に適した経口製剤は、生分解性及び/又は細菌分解性ポリマー又は結腸で微生物叢(細菌)によって分解されるポリマーからなるコーティングを有する。このような生分解性系において、適当なポリマーとしては、非限定的な例として、アゾポリマー、アゾ基を有する線状型セグメント化ポリウレタン、ポリガラクトマンナン、ペクチン、グルタルアルデヒド架橋デキストラン、多糖類、アミロース、グアーガム、ペクチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリン、硫酸コンドロイチン、デキストリン、イナゴマメゴム、硫酸コンドロイチン、キトサン、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ乳酸及びポリ(乳酸-コ-グリコール酸)が挙げられる。

20

【0153】

本明細書に記載の1つ又はそれ以上の腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含有する組成物のこのような経口製剤の特定の実施形態において、前記組成物は、結腸で微生物叢(細菌)によって分解される酸化還元感受性ポリマーで製剤をコーティングすることによって、腸の上部で吸収されずに結腸に送達される。このような生分解性系において、このようなポリマーとしては、非限定的な例として、主鎖にアゾ結合及び/又はジスルフィド結合を含む酸化還元感受性ポリマーが挙げられる。

【0154】

幾つかの実施形態において、結腸及び/又は直腸に送達させるために製剤される組成物は、持続放出のために製剤される。幾つかの実施形態において、持続放出製剤は、胃の酸性環境に耐え、それによって製剤が結腸及び/又は直腸に入るまで腸内分泌ペプチド分泌促進剤の放出を遅らせる。

30

【0155】

特定の実施形態において、本明細書に記載の持続放出製剤は、ヒドロゲルプラグ(plug)を有するカプセル(腸内分泌ペプチド分泌促進剤と任意の吸収阻害剤とを含有する)からなる。特定の実施形態において、前記カプセルとヒドロゲルプラグは、水溶性キャップで覆われ、ユニット全体が腸溶性ポリマーでコーティングされる。前記カプセルが小腸に入ると、腸溶性コーティングが溶解し、ヒドロゲルプラグが膨潤し、一定の時間後にカプセルから取り除かれ、組成物がカプセルから放出される。ヒドロゲルの量は、内容物を放出するために時間を調節するために使用される。

【0156】

幾つかの実施形態において、多層コーティングを有する経口製剤であって、前記コーティングが異なるpH感受性を有するポリマーの種々の層からなる経口製剤が、本明細書において提供される。コーティングされた製剤がGITに沿って移動するに連れて、種々の層が、遭遇するpHに応じて溶解する。このような製剤に使用されるポリマーとしては、非限定的な例として、適切なpH溶解特性を有するポリメタクリレート、Eudragit(登録商標)RL及びEudragit(登録商標)RS(内層)及びEudragit(登録商標)FS(外層)が挙げられる。他の実施形態において、前記製剤は、ヒドロキシプロピルセルロース又は酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)の外殻を有する腸溶性コーティング錠剤である。

40

【0157】

50

幾つかの実施形態において、酪酸フタル酸セルロース、フタル酸水素セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸ジオキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸、メタクリル酸、及びこれらの組み合わせから形成されるポリマー及びコポリマーによるコーティングを有する経口製剤が、本明細書において提供される。

併用療法

【0158】

特定の実施形態において、併用療法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、追加治療剤を含有する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、追加治療剤を含有する第二の製剤を投与することを含む。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、治療計画の一部として施される。従って、追加治療剤及び／又は追加医薬製剤は、患者に、本明細書に記載の組成物及び製剤と共に、直接的に又は間接的に及び同時に又は連続的に施用することができる。

【0159】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、少なくとも1つの食欲抑制剤（例えば、5HT輸送阻害剤、NE輸送阻害剤、CB-1アンタゴニスト／逆アゴニスト、グレリンアンタゴニスト、H3アンタゴニスト／逆アゴニスト、MCH1Rアンタゴニスト、MCH2Rアゴニスト／アンタゴニスト、NPY1アンタゴニスト、NPY2アゴニスト、mGluR5アンタゴニスト、レプチン、レプチンアゴニスト／モジュレーター、レプチン誘導体、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、BRS3アゴニスト、CCK-Aアゴニスト、CNTF、CNTFアゴニスト／モジュレーター、CNTF誘導体、5HT2cアゴニスト、Mc5rアゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、GLP-1アゴニスト、アクソカイン、フェンフルラミン、ナルメフェン、フェンテルミン、リモナバント、シブトラミン、トピラメート、phytopharm 化合物57、及びこれらの組み合わせ）と組み合わせて使用される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は製剤は、少なくとも1つの代謝率促進剤（例えば、ACC2阻害剤、3アゴニスト、DGAT1阻害剤、DGAT2阻害剤、FAS阻害剤、PDE阻害剤、甲状腺ホルモンアゴニスト、UCP-1、2、又は3活性化因子、アシル-エストロゲン、グルココルチコイドアンタゴニスト、11HSD-1阻害剤、Mc3rアゴニスト、SCD-1、オレオイル-エストロン、3-[（3,5,7-トリメチル-1-アダマンチル）メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン；3-（1-アダマンチル）-4-エチル-5-（エチルチオ）-4H-1,2,4-トリアゾール；3-アダマンタニル-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-デカヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a][11]アンヌレン、3-（1-アダマンチル）-5-（3,4,5-トリメトキシフェニル）-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール及びこれらの組み合わせ）と組み合わせて使用される。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、ホスホジエステラーゼ阻害剤と併用されるか又は共に投与される。特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、カフェインと併用されるか又は共に投与される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は製剤は、少なくとも1つの栄養吸収阻害剤（例えば、リパーゼ阻害剤；脂肪酸輸送体阻害剤；ジカルボン酸輸送体阻害剤；グルコース輸送体阻害剤；リン酸輸送体阻害剤；オルリスタット及びこれらの組み合わせ）と組み合わせて使用される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は製剤は、少なくとも1つの食欲抑制剤及び少なくとも1つの代謝率促進剤と組み合わせて使用される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は製剤は、少なくとも1つの食欲抑制剤及び少なくとも1つの栄養吸収阻害剤と組み合わせて使用される。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は製剤は、少なくとも1つの栄養吸収阻害剤及び少なくとも1つの代謝率促進剤と組み合わせて使用される。特定

10

20

30

40

50

の実施形態において、本明細書に記載の組成物又は製剤は、少なくとも１つの食欲抑制剤、少なくとも１つの代謝率促進剤及び少なくとも１つの栄養吸収阻害剤と組み合わせて使用される。

【０１６０】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤療法は、胆管シャント治療と組み合わせて使用される。特定の実施形態において、胆管シャントは、総胆管内に内視鏡的に置かれたステント薄肉カテーテルである。特定の実施形態において、前記カテーテルは、胃腸管の下方の長さに進み、遠位胃腸管への胆汁酸及び／又は塩の送達を提供する。図１６は、遠位胃腸管（例えば、遠位回腸、結腸、及び／又は直腸）に対する内因性胆汁酸及び／又は塩の送達に有用な胆管シャントの配置を図解する。

10

【０１６１】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組み合わせは、DPP-4（本明細書においてDPP-IVと同じ意味で使用される）阻害剤を含有する。特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、DPP-4阻害剤を投与することを含む。ある場合には、DPP-IVの阻害は、腸内分泌ペプチド産物（例えば、GLP-1）の分解を抑制し、それによって血液グルコース値、すなわち血糖値の低下においてGLP-1の効果を長引かせる。

【０１６２】

本明細書に記載の方法を用いて使用するのに適したDPP-IV阻害剤としては、(2S)-1-{2-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル(ビルダグリブチン)、(3R)-3-アミノ-1-[9-(トリフルオロメチル)-1,4,7,8-テトラアザビシクロ[4.3.0]ノナ-6,8-ジエン-4-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン(シタグリブチン)、(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル(サクサグリブチン)、及び2-({6-[(3R)-3-アミノペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル}メチル)ベンゾニトリル(アログリブチン)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【０１６３】

本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度と比べて約1.1倍～約30倍上昇させる。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度と比べて約1.1倍～約20倍上昇させる。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度と比べて約1.5倍～約10倍上昇させる。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチ

30

40

50

ド分泌促進剤の投与前の個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度と比べて約2倍～約6倍上昇させる。ある場合には、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度と比べて、DPP-IV阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与後の約2倍～約3倍のGLP-1濃度の上昇は、抗糖尿病効果に関連する。ある場合には、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1の濃度と比べて、DPP-IV阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与後の約3倍～約8倍のGLP-1濃度の上昇は、食物摂取量の減少及び／又は満腹感の誘導及び／又は体重減少に関連する。

【0164】

10

本明細書に記載の方法のいずれかの特定の実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、血液及び／又は血漿の糖値を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の血液及び／又は血漿の糖値と比べて少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%又は少なくとも80%低下させる。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、血液及び／又は血漿の糖値を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の血液及び／又は血漿の糖値と比べて少なくとも20%低下させる。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、血液及び／又は血漿の糖値を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の血液及び／又は血漿の糖値と比べて少なくとも30%低下させる。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、血液及び／又は血漿の糖値を、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前の血液及び／又は血漿の糖値と比べて少なくとも40%低下させる。

20

【0165】

本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、血液及び／又は血漿の糖値を、DPP-IV阻害剤と組み合わせたメトホルミン投与の際の血液及び／又は血漿の糖値の低下と比べて長い時間（例えば、少なくとも24時間）低下させる。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の1回用量の投与は、血液及び／又は血漿糖値の低下を、DPP-IV阻害剤と組み合わせたメトホルミンの1回用量を投与した際の血液及び／又は血漿の糖値の低下と比べて少なくとも6時間、少なくとも12時間、少なくとも14時間、少なくとも16時間、少なくとも18時間、少なくとも20時間、少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間又は少なくとも48時間持続させる。

30

【0166】

本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与は、正常な個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1値と比べて高い個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1値をもたらす。本明細書に記載の方法のいずれかの幾つかの実施形態において、DPP-IV阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の投与は、メトホルミン及び／又はDPP-IV阻害剤を用いた療法を受けている個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1値と比べて高い個人の血液及び／又は血漿中のGLP-1値をもたらす。

40

キット

【0167】

別の態様において、予め充填された本明細書に記載の医薬組成物を直腸投与するためのデバイスを含むキットが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、キットは、直腸投与用のデバイスと、本明細書に記載の医薬組成物（例えば、直腸製剤）とを

50

含む。特定の実施形態において、前記キットは、直腸浣腸の投与のための予め充填されたバッグを含み、他の実施形態において、前記キットは、直腸ゲルの投与のための予め充填されたバッグを含む。特定の実施形態において、前記キットは、直腸浣腸の投与のための予め充填された注射器を含み、他の実施形態において、前記キットは、直腸ゲルの投与のための予め充填された注射器を含む。特定の実施形態において、前記キットは、直腸フォームの投与のための予め充填され加圧された缶を含む。

【実施例 1】

【0168】

直腸フォーム

a) 500 mM タウロコール酸ナトリウム

調製方法：

【0169】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、26.88 g のタウロコール酸ナトリウム、0.25 g のメタ重亜硫酸カリウム、0.3 g の EDTA (二ナトリウム塩)、0.38 g の安息香酸ナトリウム及び 0.2 g のキサンタンガムを、100 mL の精製水に溶解する。攪拌しながら、4 g のポリソルベート 20 と 4 g のポリグリコール 300 イソステアレートとを加え、攪拌を 15 分間続ける。次いで、得られる懸濁液を、エアロゾル缶にポンプ注入し、直ちに投薬バルブを固定することによって密封する。次いで、この缶を、6.5 g のフレオン 12 と 3.5 g のフレオン 114 とを缶にポンプ送入することによって加圧する。

b) 500 mM グリココール酸ナトリウム

調製方法：

【0170】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、24.38 g のグリココール酸ナトリウム、0.25 g のメタ重亜硫酸カリウム、0.3 g の EDTA (二ナトリウム塩)、0.38 g の安息香酸ナトリウム及び 0.2 g のキサンタンガムを、100 mL の精製水に溶解する。攪拌しながら、4 g のポリソルベート 20 と 4 g のポリグリコール 300 イソステアレートとを加え、攪拌を 15 分間続ける。次いで、得られる懸濁液を、エアロゾル缶にポンプ注入し、直ちに投薬バルブを固定することによって密封する。次いで、この缶を、6.5 g のフレオン 12 と 3.5 g のフレオン 114 とを缶にポンプ送入することによって加圧する。

c) 胆汁酸塩なし (対照)

調製方法：

【0171】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、0.25 g のメタ重亜硫酸カリウム、0.3 g の EDTA (二ナトリウム塩)、0.38 g の安息香酸ナトリウム及び 0.2 g のキサンタンガムを、100 mL の精製水に溶解する。攪拌しながら、4 g のポリソルベート 20 と 4 g のポリグリコール 300 イソステアレートとを加え、攪拌を 15 分間続ける。次いで、得られる懸濁液を、エアロゾル缶にポンプ注入し、直ちに投薬バルブを固定することによって密封する。次いで、この缶を、6.5 g のフレオン 12 と 3.5 g のフレオン 114 とを缶にポンプ送入することによって加圧する。

食物摂取量の分析

【0172】

前記のタウロコール酸ナトリウム直腸フォームを、5 体の意識のある一夜絶食被検体 (例えば、スプレーグ・ドーリーラット) に直腸投与し、またタウロコール酸ナトリウムを含有していない対照直腸フォームを、5 体の意識のある一夜絶食被検体 (例えば、スプレーグ・ドーリーラット) に直腸投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を 30 分毎に秤量することによって、6 時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 3 】

前記のグリココール酸ナトリウム直腸フォームを、5体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与し、またタウロコール酸ナトリウムを含有していない対照直腸フォームを、5体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【実施例2】

【 0 1 7 4 】

直腸浣腸

a) 500mMタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

【 0 1 7 5 】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、26.88gのタウロコール酸ナトリウム、0.25gのメタ重亜硫酸カリウム、0.3gのEDTA（二ナトリウム塩）、0.38gの安息香酸ナトリウムを、100mLの精製水に溶解し、攪拌10分間続ける。次いで、得られる溶液を、注射器に入れる。

b) 500mMグリココール酸ナトリウム

調製方法：

【 0 1 7 6 】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、24.38gのグリココール酸ナトリウム、0.25gのメタ重亜硫酸カリウム、0.3gのEDTA（二ナトリウム塩）、0.38gの安息香酸ナトリウムを、100mLの精製水に溶解し、攪拌10分間続ける。次いで、得られる溶液を、注射器に入れる。

c) 胆汁酸塩なし（対照）

調製方法：

【 0 1 7 7 】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、0.25gのメタ重亜硫酸カリウム、0.3gのEDTA（二ナトリウム塩）、0.38gの安息香酸ナトリウムを、100mLの精製水に溶解し、攪拌10分間続ける。次いで、得られる溶液を、注射器に入れる。

食物摂取量の分析

【 0 1 7 8 】

前記のタウロコール酸ナトリウム直腸浣腸を、5体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与し、またタウロコール酸ナトリウムを含有していない対照直腸浣腸を、5体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【 0 1 7 9 】

前記のグリココール酸ナトリウム直腸浣腸を、5体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与し、またタウロコール酸ナトリウムを含有していない対照直腸浣腸を、5体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【実施例3】

【 0 1 8 0 】

直腸座薬

a) タウロコール酸ナトリウム

調製方法：

【0181】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、2.69 gのタウロコール酸ナトリウムと0.1 gのメチルセルロースとを、10 gの高級飽和脂肪酸トリグリセリド〔Witepsol (商標) S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft、西ドイツ〕に加え、得られる組み合わせを50 で溶解し、攪拌する。得られる組成物が液状である間に、それをラット用の座薬容器に充填し(容器当たり50 mg)、次いで氷水中で冷却する。

b) 500 mMグリココール酸ナトリウム

調製方法：

【0182】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、2.69 gのグリココール酸ナトリウムと0.1 gのメチルセルロースとを、10 gの高級飽和脂肪酸トリグリセリド〔Witepsol (商標) S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft、西ドイツ〕に加え、得られる組み合わせを50 で溶解し、攪拌する。得られる組成物が液状である間に、それをラット用の座薬容器に充填し(容器当たり50 mg)、次いで氷水中で冷却する。

c) 胆汁酸塩なし(対照)

調製方法：

【0183】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、0.1 gのメチルセルロースと、10 gの高級飽和脂肪酸トリグリセリド〔Witepsol (商標) S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft、西ドイツ〕に加え、得られる組み合わせとを、50 で溶解し、攪拌する。得られる組成物が液状である間に、それをラット用の座薬容器に充填し(容器当たり50 mg)、次いで氷水中で冷却する。

食物摂取量の分析

【0184】

前記のタウロコール酸ナトリウム直腸座薬を、5体の意識のある一夜絶食被検体(例えば、スプレーグ・ドリーラット)に直腸投与し、またタウロコール酸ナトリウムを含有していない対照直腸座薬を、5体の意識のある一夜絶食被検体(例えば、スプレーグ・ドリーラット)に直腸投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【0185】

前記のグリココール酸ナトリウム直腸座薬を、5体の意識のある一夜絶食被検体(例えば、スプレーグ・ドリーラット)に直腸投与し、またグリココール酸ナトリウムを含有していない対照直腸座薬を、5体の意識のある一夜絶食被検体(例えば、スプレーグ・ドリーラット)に直腸投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【実施例4】

【0186】

直腸ゲル - タウロコール酸ナトリウム / 対照

a) 500 mMタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

【0187】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、26.88 gのタウロコール酸ナトリウムと1 gのメチルセルロースとを、100 mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器6本それぞれに、得られた組成

10

20

30

40

50

物 3 m l を充填した。

b) 胆汁酸塩なし (対照)

調製方法:

【0188】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、1 g のメチルセルロースを、100 mL の精製水に溶解し、15 分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器 5 本それぞれに、得られた組成物 3 m l を充填した。

食物摂取量の分析

【0189】

前記のタウロコール酸ナトリウム直腸ゲルを、6 体の意識のある一夜絶食被検体 (例えば、スプレーグ・ドリーラット) に直腸投与し、またタウロコール酸ナトリウムを含有していない対照直腸ゲルを、5 体の意識のある一夜絶食被検体 (例えば、スプレーグ・ドリーラット) に直腸投与する。各ラットを、予め秤量しておいた食物に触れさせ、30 分後、60 分後、120 分後、240 分後及び360 分後に前記食物を秤量することによって6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

結果

【0190】

タウロコール酸塩含有ゲルを注入したラットの累積食物摂取量は、ゲル単独を注入したラットと比べて減少する (図5)。図5は、経直腸胆汁酸塩含有ゲル (点線) 又は対照ビヒクル (実線) を有するラットの個々の食物摂取量を図解する。食物摂取量に対するタウロコール酸塩の効果は、統計的に有意であると認められる。

【実施例5】

【0191】

直腸ゲル - タウロコール酸ナトリウム用量応答

a) 50 mM タウロコール酸ナトリウム

調製方法:

【0192】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、2.688 g のタウロコール酸ナトリウムと1 g のメチルセルロースとを、100 mL の精製水に溶解し、15 分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器 12 本それぞれに、得られた組成物 3 m l を充填する。

b) 150 mM タウロコール酸ナトリウム

調製方法:

【0193】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、8.066 g のタウロコール酸ナトリウムと1 g のメチルセルロースとを、100 mL の精製水に溶解し、15 分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器 12 本それぞれに、得られた組成物 3 m l を充填する。

c) 500 mM タウロコール酸ナトリウム

調製方法:

【0194】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、26.88 g のタウロコール酸ナトリウムと1 g のメチルセルロースとを、100 mL の精製水に溶解し、15 分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器 12 本それぞれに、得られた組成物 3 m l を充填する。

d) 胆汁酸塩なし (対照)

調製方法:

【0195】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、1 g のメチルセルロースを、100 mL の精製水に溶解し、15 分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結

10

20

30

40

50

した注射器 12 本それぞれに、得られた組成物 3 mL を充填する。

食物摂取量の分析

【0196】

4 × 4 ラテン方格法を使用して、一夜絶食スプレーグ・ドーリーラットの食物摂取量に対する種々の濃度のタウロコール酸塩の効果を監視する。それぞれの濃度を、三重反復で試験し、反復当たり 4 体のラットを使用する。従って、各直腸ゲル組成物（50 mM ゲル、150 mM ゲル、500 mM ゲル及び対照ゲル）について 12 体のラットを使用し、全てのラットは、4 種類の処置のそれぞれを受ける。次いで、前記ゲルの直腸投与の後に、各ラットを、予め秤量した食物に触れさせ、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間及び 24 時間後に食物を秤量することによって 24 時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

10

結果

【0197】

タウロコール酸塩含有ゲルを注入されたラットの累積食物摂取量は、投与されたタウロコール酸塩の量に用量依存的に関連していると観察される（図 6）。また、食物摂取量の相違は、少なくとも 24 時間維持されることが観察される。

【0198】

食物摂取の障害の ED₅₀ は、対照データに対してタウロコール酸塩の食欲抑制効果に関する用量応答の正規化を、対照累積摂取量の割合（%）に対するタウロコール酸塩の用量の対数としてプロットすることによって得られる（図 7）。1 時間の食物摂取の障害の ED₅₀ は、3 mL 用量（1.6 ミリモル/ラット）については 528 mM であり、24 時間食物摂取については、ED₅₀ は 7.2 ミリモル/ラットである。意外にも、摂取の障害に関する用量依存は、8 時間～24 時間の間では変わりはなく、それによって食欲抑制応答の長さを示す。

20

【実施例 6】

【0199】

直腸ゲル - グリココール酸ナトリウム / 対照

a) 500 mM グリココール酸ナトリウム

調製方法：

【0200】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、24.38 g のグリココール酸ナトリウムと 1 g のメチルセルロースとを、100 mL の精製水に溶解し、次いで 15 分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器 6 本それぞれに、得られた組成物 3 mL を充填する。

30

d) 胆汁酸塩なし（対照）

調製方法：

【0201】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、1 g のメチルセルロースと 100 mL の精製水に溶解し、15 分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器 5 本それぞれに、得られる組成物 3 mL を充填する。

40

食物摂取量の分析

【0202】

前記のグリココール酸ナトリウム直腸ゲルを、6 体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与し、またグリココール酸ナトリウムを含有していない対照直腸ゲルを、5 体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドーリーラット）に直腸投与する。各ラットを、予め秤量しておいた食物に触れさせ、30 分後、60 分後、120 分後、240 分後及び 360 分後に前記食物を秤量することによって 6 時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【実施例 7】

【0203】

50

直腸ゲル - グリココール酸ナトリウム用量応答

a) 50 mM グリココール酸ナトリウム

調製方法：

【0204】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、2.44 g のグリココール酸ナトリウムと1 g のメチルセルロースとを、100 mL の精製水に溶解し、次いで15分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器12本それぞれに、得られた組成物3 mL を充填する。

b) 150 mM グリココール酸ナトリウム

調製方法：

【0205】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、7.32 g のグリココール酸ナトリウムと1 g のメチルセルロースとを、100 mL の精製水に溶解し、次いで15分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器12本それぞれに、得られた組成物3 mL を充填する。

c) 500 mM グリココール酸ナトリウム

調製方法：

【0206】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、24.38 g のグリココール酸ナトリウムと1 g のメチルセルロースとを、100 mL の精製水に溶解し、次いで15分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器12本それぞれに、得られた組成物3 mL を充填する。

d) 胆汁酸塩なし(対照)

調製方法：

【0207】

プロペラ攪拌機を取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、1 g のメチルセルロースを100 mL の精製水に溶解し、次いで15分間攪拌する。次いで、栄養チューブに連結した注射器12本それぞれに、得られた組成物3 mL を充填した。

食物摂取量の分析

【0208】

4 × 4 ラテン方格法を使用して、一夜絶食スプレーグ・ドーリーラットの食物摂取量に対する種々の濃度のタウロコール酸塩の効果を監視する。それぞれの濃度を、三重反復で試験し、反復当たり4体のラットを使用する。従って、各直腸ゲル組成物(50 mM ゲル、150 mM ゲル、500 mM ゲル及び対照ゲル)について12体のラットを使用し、全てのラットは、4種類の処置のそれぞれを受ける。次いで、前記ゲルの直腸投与の後に、各ラットを、予め秤量した食物に触れさせ、30分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間及び24時間後に食物を秤量することによって24時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【実施例8】

【0209】

腸溶性コーティング錠剤

a) 5 mg タウロコール酸ナトリウム

調製方法：

【0210】

コアの調製：5 mg のタウロコール酸ナトリウム、25 mg の微晶質セルロース、20 mg のマンニトール、及び10 mg のクロスカルメロースナトリウムを、ホバート・ミキサー(Hobart Mixer)で15分間混合する。得られる混合物を、20% ポリビニルピロリドン(4 mg)溶液を用いて、最適造粒物が得られるまで造粒する。この造粒物を、50 で一夜乾燥する。次いで、この造粒物を、#30メッシュの篩に通す。次いで、得られる造粒物を、1 mg のステアリン酸マグネシウムと混合する。F - P r e s

10

20

30

40

50

s 1 / 4 インチ標準凹面丸型パンチを使用して、造粒物を錠剤に圧縮する。浸食性ポリマー層及び二重マトリックス錠剤の調製：415 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、75 mg の微晶質セルロース及び6 mg のポリビニルピロリドン、を、乳鉢で均一に混合する。得られる粉末混合物を、50 % (容量 / 容量) アルコール溶液を用いて最適造粒物が得られるまで造粒する。得られる造粒物を、50 で一夜乾燥する。次いで、この造粒物を、# 40 メッシュの篩に通す。次いで、得られる造粒物を、2.5 mg のステアリン酸マグネシウムと混合する。カーバー・プレス (Carver Press) 及び7 / 16 インチ標準凹面丸型パンチを使用して、造粒物の半分を、ダイキャビティに入れ、次いで前記コアを前記キャビティに入れ、造粒物の残りの半分を、ダイキャビティに入れる。この塊 (mass) を、5,000 ポンド (lbs) に圧縮して二重マトリックス錠剤を形成する。腸溶性コーティング：プロペラミキサーを使用して、42 g のフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと4.2 g の蒸留アセチル化モノグリセリドとを、アセトンと無水アルコールの混合物 (1 : 1) 514 mL に溶解する。次いで、噴霧装置を使用して、前記二重マトリックス錠剤を、前記腸溶性コーティング溶液でコーティングする。錠剤あたりに約60 mg のコーティング材 (乾燥ベース) を施用する。

b) 500 mM グリココール酸ナトリウム

調製方法：

【0211】

コアの調製：5 mg のグリココール酸ナトリウム、25 mg の微晶質セルロース、20 mg のマンニトール、及び10 mg のクロスカルメロースナトリウムを、ホバート・ミキサーで15分間混合する。得られる混合物を、20 % ポリビニルピロリドン (4 mg) 溶液を用いて、最適造粒物が得られるまで造粒する。この造粒物を、50 で一夜乾燥する。次いで、この造粒物を、# 30 メッシュの篩に通す。次いで、得られる造粒物を、1 mg のステアリン酸マグネシウムと混合する。F - Press 1 / 4 インチ標準凹面丸型パンチを使用して、造粒物を錠剤に圧縮する。浸食性ポリマー層及び二重マトリックス錠剤の調製：415 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、75 mg の微晶質セルロース、及び6 mg のポリビニルピロリドン、を、乳鉢で均一に混合する。得られる粉末混合物を、50 % (容量 / 容量) アルコール溶液を用いて最適造粒物が得られるまで造粒する。この造粒物を、50 で一夜乾燥する。次いで、この造粒物を、# 40 メッシュの篩に通す。次いで、得られる造粒物を、2.5 mg のステアリン酸マグネシウムと混合する。カーバー・プレス及び7 / 16 標準凹面丸型パンチを使用して、造粒物の半分を、ダイキャビティに入れ、次いで前記コアを前記キャビティに入れ、造粒物の残りの半分を、ダイキャビティに入れる。この塊を、5,000 ポンド (lbs) に圧縮して二重マトリックス錠剤を形成する。腸溶性コーティング：プロペラミキサーを使用して、42 g のフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと4.2 g の蒸留アセチル化モノグリセリドとを、アセトンと無水アルコールの混合物 (1 : 1) 514 mL に溶解する。次いで、噴霧装置を使用して、前記二重マトリックス錠剤を、腸溶性コーティング溶液でコーティングする。錠剤あたりに約60 mg のコーティング材 (乾燥ベース) を施用する。

c) 胆汁酸塩なし (対照)

調製方法：

【0212】

コアの調製：25 mg の微晶質セルロース、20 mg のマンニトール、及び10 mg のクロスカルメロースナトリウムを、ホバート・ミキサーで15分間混合する。得られる混合物を、20 % ポリビニルピロリドン (4 mg) 溶液を用いて、最適造粒物が得られるまで造粒する。この造粒物を、50 で一夜乾燥する。次いで、この造粒物を、# 30 メッシュの篩に通す。次いで、得られる造粒物を、1 mg のステアリン酸マグネシウムと混合する。F - Press 1 / 4 インチ標準凹面丸型パンチを使用して、造粒物を錠剤に圧縮する。浸食性ポリマー層及び二重マトリックス錠剤の調製：415 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、75 mg の微晶質セルロース及び6 mg のポリビニルピロリドン、を、乳鉢で均一に混合する。得られる粉末混合物を、50 % (容量 / 容量) アルコール

10

20

30

40

50

溶液を用いて最適造粒物が得られるまで造粒する。この造粒物を、50 で一夜乾燥する。次いで、この造粒物を、#40メッシュの篩に通す。次いで、得られる造粒物を、2.5 mg のステアリン酸マグネシウムと混合する。カーバー・プレス及び7/16インチ標準凹面丸型パンチを使用して、造粒物の半分を、ダイキャピティに入れ、次いで前記コアを前記キャピティに入れ、造粒物の残りの半分を、ダイキャピティに入れる。この塊状物を5,000ポンド(1bs)に圧縮して二重マトリックス錠剤を形成する。腸溶性コーティング：プロペラミキサーを使用して、42gのフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと4.2gの蒸留アセチル化モノグリセリドとを、アセトンと無水アルコールの混合物(1:1)514mLに溶解する。次いで、噴霧装置を使用して、前記二重マトリックス錠剤を、腸溶性コーティング溶液でコーティングする。錠剤あたりに約60mgのコーティング材(乾燥ベース)を施用する。

10

食物摂取量の分析

【0213】

前記のタウロコール酸ナトリウム錠剤(又は必要な場合には、被検体のサイズ及び性質を考慮に入れ、適当な用量及びサイズを有する同様の錠剤)を、5体の意識のある一夜絶食被検体に経口投与し、またタウロコール酸ナトリウムを含有していない対照錠剤を、5体の意識のある一夜絶食被検体に経口投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

【0214】

前記のグリココール酸ナトリウム錠剤(又は必要な場合には、被検体のサイズ及び性質を考慮に入れ、適当な用量及びサイズを有する同様の錠剤)を、5体の意識のある一夜絶食被検体に経口投与し、またグリココール酸ナトリウムを含有していない対照錠剤を、5体の意識のある一夜絶食被検体に経口投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。

20

【実施例9】

【0215】

吸収阻害剤

a) 対照：500mMタウロコール酸ナトリウム

30

調製方法：

【0216】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、26.88gのタウロコール酸ナトリウム、0.25gのメタ重亜硫酸カリウム、0.3gのEDTA(二ナトリウム塩)及び0.38gの安息香酸ナトリウムを、100mLの精製水に溶解する。攪拌しながら、4gのポリソルベート20と4gのポリグリコール300イソステアレートとを加え、攪拌を15分間続ける。次いで、得られる懸濁液を、エアロゾル缶にポンプ注入し、直ちに投薬バルブを固定することによって密封する。次いで、この缶を、6.5gのフレオン12と3.5gのフレオン114とを缶にポンプ送入することによって加圧する。

40

b) 500mMタウロコール酸ナトリウム + 候補吸収阻害剤

調製方法：

【0217】

プロペラ攪拌機とターボ乳化機とを取り付けたステンレス鋼製溶解容器を使用して、26.88gのタウロコール酸ナトリウム、0.25gのメタ重亜硫酸カリウム、0.3gのEDTA(二ナトリウム塩)、0.38gの安息香酸ナトリウム及び0.01g~20gの候補吸収阻害剤を、100mLの精製水に溶解する。攪拌しながら、4gのポリソルベート20と4gのポリグリコール300イソステアレートとを加え、攪拌を15分間続ける。次いで、得られる懸濁液を、エアロゾル缶にポンプ注入し、直ちに投薬バルブを固定することによって密封する。次いで、この缶を、6.5gのフレオン12と3.5gの

50

フレオン 114 とを缶にポンプ送入することによって加圧する。

吸収阻害の分析

【0218】

前記のフォームを、5体の意識のある一夜絶食被検体（例えば、スプレーグ・ドリーラット）に直腸投与する。各被検体を、予め秤量しておいた食物に触れさせ、前記食物を30分毎に秤量することによって、6時間にわたって食物の累積消費量を測定する。食物摂取量を群と群の間で比較する。候補吸収阻害剤は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤がL細胞と長時間相互作用することができる場合（すなわち、全身に吸収されない場合）には、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（この場合は、タウロコール酸ナトリウム）の吸収を阻害し、それによって対照製剤と比べて食物摂取量を減少させる。

10

【0219】

あるいは、吸収阻害剤が結腸及び／又は直腸粘膜に渡って腸内分泌ペプチド分泌促進剤（この場合は、タウロコール酸ナトリウム）の吸収を阻害する能力は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の全身濃度を測定することによって調べられる。腸内分泌ペプチド分泌促進剤の全身濃度は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の投与前及び投与後の時間（例えば、1時間後）に測定する。腸内分泌ペプチド分泌促進剤の全身濃度の低下は、候補吸収阻害剤が腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻害することを示す。

【実施例10】

【0220】

食物摂取を阻害する方法

20

【0221】

試験は、一夜絶食後に、100mgのジャヌビア（シタグリブチン）、すなわちGLP-1をタンパク質分解による不活性化から保護するDDP-4阻害剤を投与した後（胆汁酸塩に先立つ8～10時間）に開始する。用量漸増は、許容される用量の半対数増加を伴う。計画用量は、デオキシコール酸1ミリモル、2ミリモル、7ミリモル及び20ミリモルである。それぞれの用量を、用量と用量の間に少なくとも3日の間隔で異なる日に投与する。

【0222】

被検体は、全血球計算、グルコース、空腹時脂質、肝機能検査、尿素及び電解質、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間、ヘモグロビンA_{1c}、及び尿検査を含め室内試験で全身理学的検査を受ける。被検体は、空腹時血糖値が>300mg/dlである場合、ヘモグロビンA_{1c}が>11%である場合又は異常な肝機能検査値（例えば、トランスアミナーゼ濃度が>正常値の上限の3×である場合には、除外される。

30

【0223】

経口投薬を受ける被検体は、試験前の絶食期間中又は試験期間中は、このような投薬を受け入れていないであろう。

【0224】

被検体は、4つの別個の場合について、例えば、異なる場合同士の間少なくとも3日の間隔をもって1週間間隔で試験される。被検体は、一夜（10時間）絶食後に試験される。この手順の10時間前に、各被検体は、100mgの経口ジャヌビア（シタグリブチン）、すなわち循環中の分解からGLP-1（7-36）アミドを保護するためのDDP-4阻害剤を服用するであろう。留置カテーテル（Intracath）を、血液試料採取のために前腕静脈に入れる。初期基礎血液試料（5ml）を採取し、カテーテルは標準生理食塩水で開放した状態にしておく。血液試料は、EDTAバキュテナー（purple top）に入れる。15分後に、第二の血液試料（5ml）が採取されるであろう。20mL又は60mLの1%カルボキシメチルセルロースに混和されたプラセボ（ビヒクル）又は1ミリモル、2ミリモル、7ミリモル及び20ミリモルの用量のデオキシコール酸ナトリウムを、注射器で1分間にわたって経直腸的に入れる。さらに、プラセボ又はデオキシコール酸塩の点滴注入後に10分、20分、30分、40分、50分及び60分に、5mlの血液試料を採取する。

40

50

【0225】

各時間点からの血漿試料において、本発明者らは、Millipore Corporation社製アッセイキット(Linco)を使用してグルコース、インスリン、GLP-1(活性)及びPYY(全量)を測定する。これらのホルモンの測定は、食物摂取量の減少を生じる効果を測定するための終点を提供する。

【0226】

また、静脈注入試験の終了後2時間、食物摂取量を測定する。この期間中、被検体は、全ての食欲が満たされるように過剰な食物をビュッフェ式昼食で提供される。食物の量は、食前及び食後に定量され、カロリー摂取量が算出される。静脈注入試験の前、終了時、及びビュッフェ式昼食の提供後2時間、食欲の評価(ランク付け)を、100mm視覚アナログ尺度(高い値は、大きい食欲を示す)で行い、このテキストは、この尺度のそれぞれの端で最も陽性及び最も陰性を表す。

10

【実施例11】

【0227】

ある場合には、胆汁酸塩又は他のTGR5アゴニストを直腸に入れると、幾つかの利点を有し、遠位消化管ホルモン、GLP-1、オキシントモジュリン及びPYYを放出する全プロセスについて相当な情報を提供する。本発明者らのヒト試験において、本発明者らは、以下のことを実証した：

- ・ 血流中のGLP-1及びPYY濃度の用量応答上昇。
- ・ 結果として生じるインスリン分泌の増加及びグルコース濃度の低下。
- ・ 食物摂取量の用量応答及び実質的減少。
- ・ 下痢を伴わずに直腸中の胆汁酸塩の高局所濃度の上昇。

20

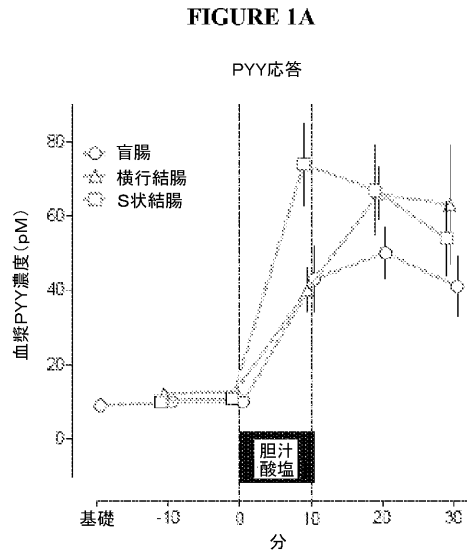
【実施例12】

【0228】

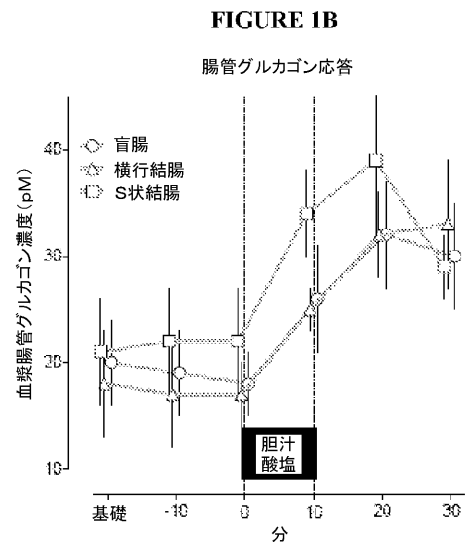
一夜絶食後に、100mgのシタグリブチン、すなわちGLP-1をタンパク質分解による不活性化から保護するDDP-4阻害剤を投与した後(胆汁酸塩に先立って8~10時間)試験を行った。用量漸増は、タウロコール酸の用量の半対数増加を伴う。使用した用量は、タウロコール酸0.66ミリモル、2.0ミリモル、6.66ミリモル及び20.0ミリモル(358mg、1075mg、3584mg、10,754mg)であった。タウロコール酸を、全容量20mlの1%カルボキシメチルセルロースゲルに入れて、注射器で直腸に投与した。それぞれの用量を、用量と用量の間に少なくとも3日の間隔で異なる日に投与した。図9は、タウロコール酸の直腸投与後の循環GLP-1濃度の上昇を図解する。図10は、タウロコール酸の直腸投与後の循環PYY濃度の上昇を図解する。

30

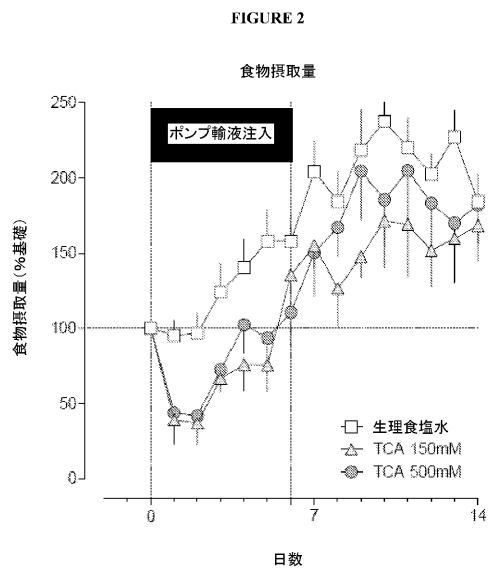
【図 1 A】



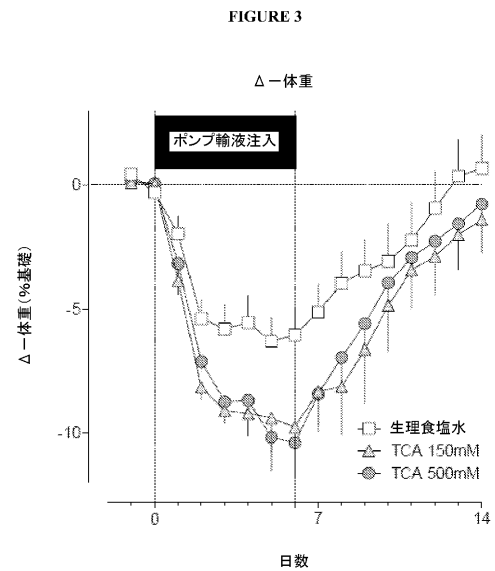
【図 1 B】



【図 2】

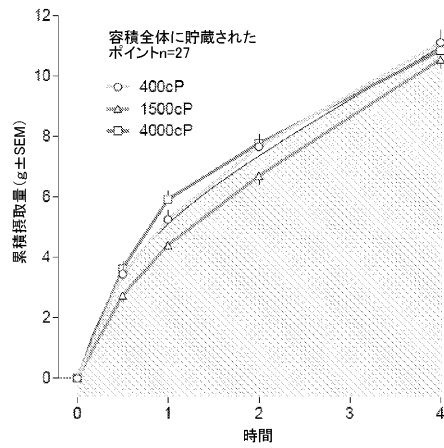


【図 3】



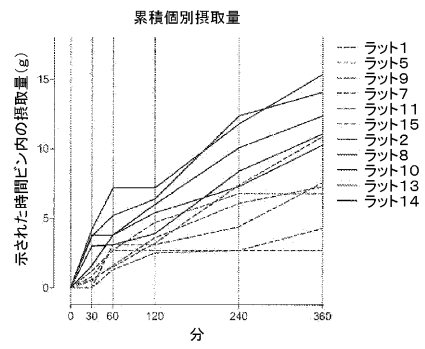
【 図 4 】

FIGURE 4



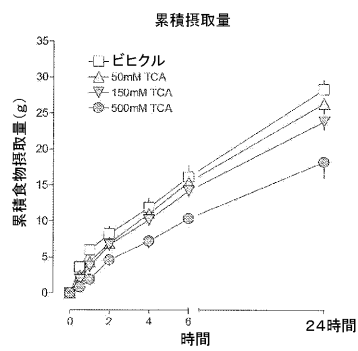
【 図 5 】

FIGURE 5



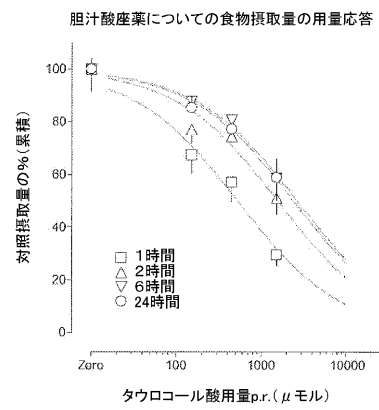
【 図 6 】

FIGURE 6



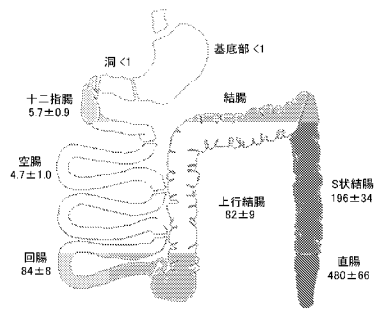
【 図 7 】

FIGURE 7



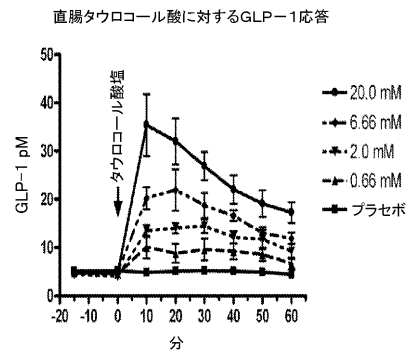
【 図 8 】

FIGURE 8



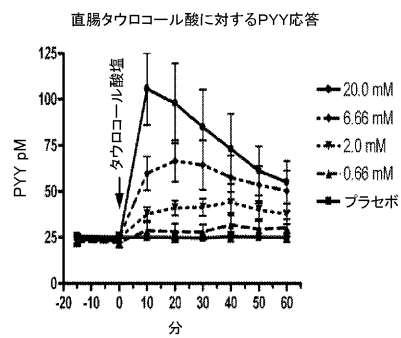
【 図 9 】

FIGURE 9



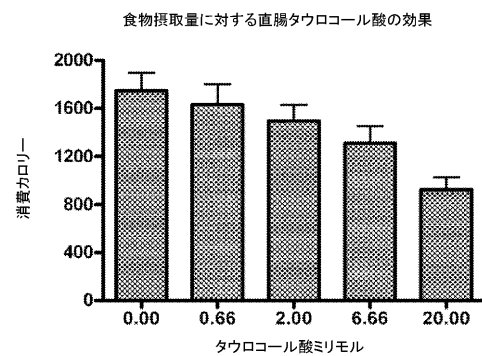
【 図 10 】

FIGURE 10



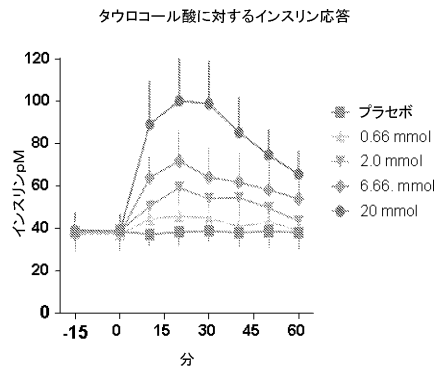
【 図 11 】

FIGURE 11



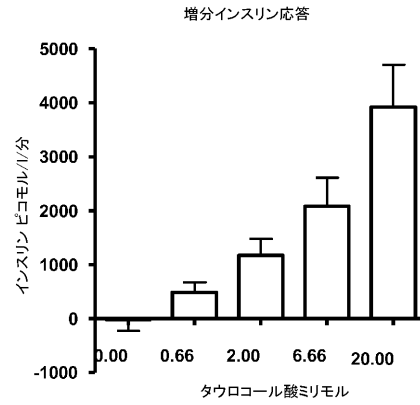
【 図 1 2 】

FIGURE 12



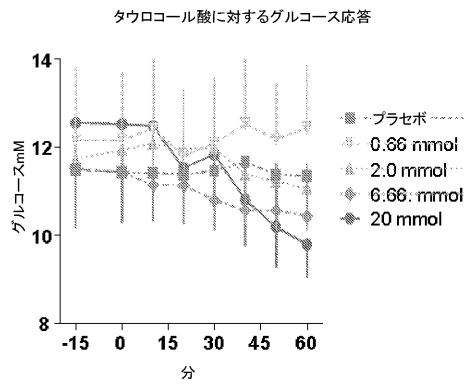
【 図 1 3 】

FIGURE 13



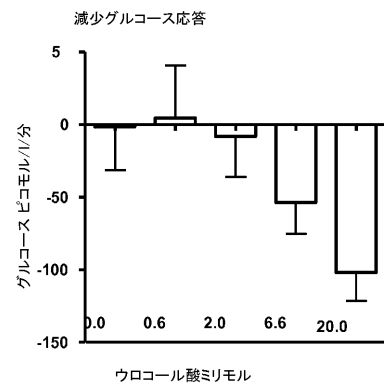
【 図 1 4 】

FIGURE 14



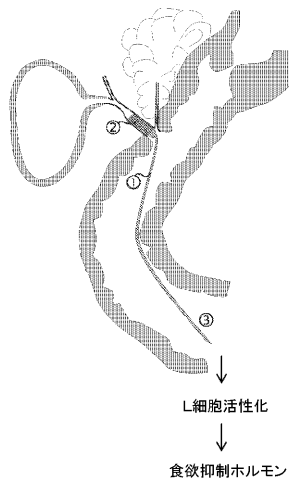
【 図 1 5 】

FIGURE 15





【図 16】

FIGURE 16



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2009/065587
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 38/16(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i, A61P 3/04(2006.01)i, A61P 3/00(2006.01)i</i>		
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 38/16; A61K 38/28; A61K 9/127; A61L 9/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: bile acid, GLP-1, GLP-2, peptide YY, mucoadhesive agent		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003-0219472 A1 (GIOVANNI, M. PAULETTI et al.) 27 November 2003 See abstract and claims	1-12,25-29
Y	Katsuma S, et al., Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1 ⁺ Biochem Biophys Res Commun., April 2005, Vol. 329(1), pp 386-390	1-6,8-12,25-29
A	See abstract	7
Y	Onaga T, et al. 'Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract' Peptides, February 2002, Vol. 17(5), pp 279-290 (-)	7
A	See abstract and page 282	1-6,8-12,25-29
A	US 6309663 B1 (PATEL; MAHESH V. et al.) 30 October 2001 See entire document	1-12,25-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 application or patent 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 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 26 JULY 2010 (26.07.2010)		Date of mailing of the international search report 27 JULY 2010 (27.07.2010)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer PARK, JEONG UNG Telephone No. 82-42-481-8131 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/065587

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.: 13-24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-24 pertain to methods for treatment of the human by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
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.:
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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2009/065587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003-0219472 A1	27.11.2003	AU 2003-286796 A1	07.06.2004
		CA 2504283-A1	21.05.2004
		CN 1720024 A	11.01.2006
		CN 1720024 C0	11.01.2006
		EP 1556001 A2	27.07.2005
		JP 2006-512409 A	13.04.2006
		US 2004-0151774 A1	05.08.2004
		WO 2004-041118 A2	21.05.2004
US 6309663 B1	30.10.2001	WO 2004-041118 A3	21.05.2004
		AU 2000-22242 A1	14.09.2000
		AU 2000-22242 B2	01.04.2004
		AU 2000-53131 A1	22.01.2001
		AU 2000-53131 B2	22.09.2005
		AU 2000-60838 A1	13.03.2001
		AU 2000-60838 B2	21.04.2005
		AU 2001-17981 A1	04.06.2001
		AU 2002-16701 A1	27.05.2002
		AU 2002-216701 A8	27.05.2002
		AU 2002-243387 A8	16.07.2002
		AU 2003-213020 A1	04.09.2003
		AU 2004-243013 A1	09.12.2004
		CA 2365536-A1	31.08.2000
		CA 2375083 C	04.05.2010
		CA 2375083-A1	11.01.2001
		CA 2380642-A1	22.02.2001
		CA 2391923-A1	31.05.2001
		CA 2526616-A1	09.12.2004
		EP 1158959 A1	05.12.2001
		EP 1158959 A4	08.12.2004
		EP 1194120 A1	10.04.2002
		EP 1194120 A4	15.06.2005
		EP 1210063 A1	05.06.2002
		EP 1210063 A4	15.08.2007
		EP 1233756 A1	28.08.2002
		EP 1233756 A4	26.12.2007
		EP 1624855 A2	15.02.2006
		EP 2000130 A1	10.12.2008
		JP 2002-537317 A	05.11.2002
		JP 2003-503440 A	28.01.2003
		JP 2003-506476 A	18.02.2003
		JP 2003-506476 T	18.02.2003
		JP 2003-517470 A	27.05.2003
		JP 2007-508296 A	05.04.2007
		NZ517659A	24.12.2004
		US 2001-0024658 A1	27.09.2001
		US 2002-0012680 A1	31.01.2002
		US 2002-0032171 A1	14.03.2002
		US 2003-0064097 A1	03.04.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2009/065587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2003-0077297 A1	24.04.2003
		US 2003-0104048 A1	05.06.2003
		US 2003-0215496 A1	20.11.2003
		US 2003-0235595 A1	25.12.2003
		US 2003-0236236 A1	25.12.2003
		US 2005-0171193 A1	04.08.2005
		US 2006-0034937 A1	16.02.2006
		US 6248363 B1	19.06.2001
		US 6267985 B1	31.07.2001
		US 6294192 B1	25.09.2001
		US 6451339 B2	17.09.2002
		US 6458383 B2	01.10.2002
		US 6569463 B2	27.05.2003
		US 6761903 B2	13.07.2004
		US 6923988 B2	02.08.2005
		US 6982281 B1	03.01.2006
		US 7374779 B2	20.05.2008
		WO 00-50007 A1	31.08.2000
		WO 01-01960 A1	11.01.2001
		WO 01-12155 A1	22.02.2001
		WO 01-37808 A1	31.05.2001
		WO 02-053100 A2	11.07.2002
		WO 02-053100 A3	11.07.2002
		WO 02-39983 A2	23.05.2002
		WO 02-39983 A3	23.05.2002
		WO 03-068186 A1	21.08.2003
		WO 2004-087052 A2	14.10.2004
		WO 2004-087052 A3	14.10.2004
		WO 2004-105694 A2	09.12.2004
		WO 2004-105694 A3	09.12.2004
		WO 2007-018943 A2	15.02.2007
		WO 2007-018943 A3	15.02.2007

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 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)		A 6 1 K 31/575	

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

(72)発明者 ゲドリン, プロニスラヴァ
アメリカ合衆国, 9 2 0 1 4 カリフォルニア州, デル マール, ハーフ ムーン ベイ ドライブ 1 4 1 7 4

(72)発明者 グリーン, ハワード, イー.
アメリカ合衆国, 4 9 6 3 5 ミシガン州, フランクフォート, クリスタル ドライブ 2 7 7

Fターム(参考) 4C076 AA01 AA09 AA11 AA45 AA95 BB01 BB05 BB29 CC21 EE16
EE16A EE32 EE32A EE33 EE33A FF25 FF63
4C084 AA02 AA27 BA44 MA16 MA27 MA31 MA35 MA52 MA60 NA03
ZA70 ZA701 ZA702 ZC35 ZC351 ZC352
4C086 AA01 AA02 DA11 MA02 MA05 MA16 MA22 MA27 MA35 MA52
MA60 NA03 ZA70 ZC35