

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年9月15日(2016.9.15)

【公表番号】特表2015-524439(P2015-524439A)

【公表日】平成27年8月24日(2015.8.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-053

【出願番号】特願2015-525555(P2015-525555)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
A 6 1 K	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	48/00
A 6 1 K	31/7088
A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	31/505
A 6 1 K	31/404
A 6 1 K	31/366
A 6 1 K	31/22
A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/10
A 6 1 K	39/395

N

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月29日(2016.7.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効量の芳香族カチオン性ペプチドD-A r g - 2' 6' - D m t - L y s - P h e - N H<sub>2</sub>又はその医薬的に許容し得る塩を含む、対象においてスタチンの副作用の発生を遅延させる、又はスタチンの副作用を改善する若しくは排除するための医薬組成物であって、前記芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩が前記スタチンに化学的に結合されている、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記スタチンの副作用が、ミオパチー、横紋筋融解、腎不全、糖尿病、記憶喪失、コエンザイムQ10レベルの低下、及びミトコンドリア機能不全のうちの1つ以上を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記スタチンが、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、アドビコール（登録商標）（ナイアシン徐放剤／ロバスタチン）、アルトプレブ（登録商標）（ロバスタチン徐放剤）、カデュエット（登録商標）（アムロジピン及びアトルバスタチン）、クレストール（登録商標）（ロスバスタチン）、ジュビシンク（登録商標）（シタグリプチン／シンバスタチン）、レスコール（登録商標）（フルバスタチン）、レスコールXL（フルバスタチン徐放剤）、リピトール（登録商標）（アトルバスタチン）、リバロ（登録商標）（ピタバスタチン）、メバコール（登録商標）（ロバスタチン）、プラバコール（登録商標）（プラバスタチン）、シムコール（登録商標）（ナイアシン徐放剤／シンバスタチン）、バイトリン（登録商標）（エゼチミブ／シンバスタチン）、及びゾコール（登録商標）（シンバスタチン）からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

対象におけるスタチン投与量を増加させるための医薬組成物であって、該医薬組成物が、有効量である第一の投与レベルのスタチン、及び芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩を含み、前記スタチンと前記芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩が化学的に結合されており、該医薬組成物が以下を含む方法において投与される医薬組成物：

該医薬組成物を前記対象に投与すること；

前記スタチンに特徴的な副作用について前記対象を評価することであって、前記対象の副作用が、前記スタチンを投与され前記芳香族カチオン性ペプチドを投与されていない対照の対象と比較して減少している、又は存在しないこと；及び

前記第一のスタチン投与レベルよりも大きい第二の投与レベルでスタチンを前記対象に投与すること。

【請求項5】

前記ペプチドが、D-A r g - 2' 6' D m t - L y s - P h e - N H<sub>2</sub>である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記スタチンが、リピトール（登録商標）又はクレストール（登録商標）を含む、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記スタチンに特徴的な副作用が、ミオパチー、横紋筋融解、腎不全、糖尿病、記憶喪失、コエンザイムQ10レベルの低下及びミトコンドリア機能不全のうちの1つ以上を含む、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記医薬的に許容し得る塩が、酢酸塩又はトリフルオロ酢酸塩を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記ペプチドと前記スタチンが、不安定な結合を利用して結合されており、その不安定な結合がインビボで加水分解されると、前記ペプチド及び前記スタチンを放出する、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記不安定な結合が、エステル結合、炭酸結合、又はカルバミン酸結合を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記スタチンが、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、アドビコール（登録商標）（ナイ

アシン徐放剤 / ロバスタチン)、アルトプレブ(登録商標)(ロバスタチン徐放剤)、カデュエット(登録商標)(アムロジピン及びアトルバスタチン)、クレストール(登録商標)(ロスバスタチン)、ジュビシンク(登録商標)(シタグリプチン / シンバスタチン)、レスコール(登録商標)(フルバスタチン)、レスコールXL(フルバスタチン徐放剤)、リピトール(登録商標)(アトルバスタチン)、リバロ(登録商標)(ピタバスタチン)、メバコール(登録商標)(ロバスタチン)、プラバコール(登録商標)(プラバスタチン)、シムコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤 / シンバスタチン)、バイトリノ(登録商標)(エゼチミブ / シンバスタチン)、及びゾコール(登録商標)(シンバスタチン)からなる群から選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

#### 【請求項12】

前記スタチンが、リピトール(登録商標)又はクレストール(登録商標)を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項13】

対象においてスタチンの副作用の発生を遅延させる、又はスタチンの副作用を改善する若しくは排除するための医薬の製造における芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩の使用であって、前記医薬が、有効量の前記芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩を含み、前記芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩が前記スタチンに化学的に結合されており、前記芳香族カチオン性ペプチドがD-Arg-2'-6'-Dmt-Lys-Phen-H<sub>2</sub>である、前記使用。

#### 【請求項14】

対象におけるスタチン投与量を増加させるための医薬の製造における芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩の使用であって、前記医薬が、有効量である第一の投与レベルのスタチン、及び芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩を含み、前記スタチンと前記芳香族カチオン性ペプチド又はその医薬的に許容し得る塩が化学的に結合されており、前記医薬が以下を含む方法において投与される、前記使用：

前記医薬を前記対象に投与すること；

前記スタチンに特徴的な副作用について前記対象を評価することであって、前記対象の副作用が、前記スタチンを投与され前記芳香族カチオン性ペプチドを投与されていない対照の対象と比較して減少している、又は存在しないこと；及び

前記第一のスタチン投与レベルよりも大きい第二の投与レベルでスタチンを前記対象に投与すること。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0254

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0254】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲で明らかとなる。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

(1) 有効量の(i)ペプチドD-Arg-2'-6'-Dmt-Lys-Phen-H<sub>2</sub>又はその医薬的に許容し得る塩と、(ii)抗高脂血症薬と、を投与することを含む、必要とする哺乳動物対象におけるアテローム性硬化症を処置する方法であって、前記ペプチドと前記抗高脂血症薬が、化学的に結合されている、方法。

(2) 前記抗高脂血症薬が、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、クリノフィラート、クロフィラート、シムフィラート、フェノフィラート、ベザフィラート、コレステミド、コレステラミン、アドビコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤 / ロバスタチン)、アルトプレブ(登録商標)(ロバスタチン徐放剤)、カデュエット(登録商標)(アムロジピン及びアトルバスタチン)、クレストール(登録商標)(ロスバスタチン)、ジュビシンク(登録商標)(シタグリプチン / シンバスタチン)、レスコール(登録商標)(

フルバスタチン)、レスコールXL(フルバスタチン徐放剤)、リピトール(登録商標)(アトルバスタチン)、リバロ(登録商標)(ピタバスタチン)、メバコール(登録商標)(ロバスタチン)、プラバコール(登録商標)(プラバスタチン)、シムコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/シンバスタチン)、バイトリン(登録商標)(エゼチミブ/シンバスタチン)、及びゾコール(登録商標)(シンバスタチン)からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の方法。

〔3〕前記抗高脂血症薬が、スタチンである、前記〔1〕に記載の方法。

〔4〕前記スタチンが、アドビコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/ロバスタチン)、アルトプレブ(登録商標)(ロバスタチン徐放剤)、カデュエット(登録商標)(アムロジピン及びアトルバスタチン)、クレストール(登録商標)(ロスバスタチン)、ジュビシング(登録商標)(シタグリップチン/シンバスタチン)、レスコール(登録商標)(フルバスタチン)、レスコールXL(フルバスタチン徐放剤)、リピトール(登録商標)(アトルバスタチン)、リバロ(登録商標)(ピタバスタチン)、メバコール(登録商標)(ロバスタチン)、プラバコール(登録商標)(プラバスタチン)、シムコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/シンバスタチン)、バイトリン(登録商標)(エゼチミブ/シンバスタチン)、及びゾコール(登録商標)(シンバスタチン)からなる群から選択される、前記〔3〕に記載の方法。

〔5〕前記処置が、前記対象におけるアテローム性plaqueのサイズ若しくは数を減少させること、及び/又は前記対象におけるアテローム性plaqueのコレステロール量を減少させること、を含む、前記〔1〕に記載の方法。

〔6〕有効量の(i)ペプチドD-Arg-2'-6'-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>又はその医薬的に許容し得る塩と、(ii)抗高脂血症薬と、を投与することを含む、必要とする哺乳動物対象におけるアテローム性硬化症を予防する方法であって、前記ペプチドと前記抗高脂血症薬が、化学的に結合されている、方法。

〔7〕前記抗高脂血症薬が、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、クリノフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、コレステミド、コレステラミン、アドビコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/ロバスタチン)、アルトプレブ(登録商標)(ロバスタチン徐放剤)、カデュエット(登録商標)(アムロジピン及びアトルバスタチン)、クレストール(登録商標)(ロスバスタチン)、ジュビシング(登録商標)(シタグリップチン/シンバスタチン)、レスコール(登録商標)(フルバスタチン)、レスコールXL(フルバスタチン徐放剤)、リピトール(登録商標)(アトルバスタチン)、リバロ(登録商標)(ピタバスタチン)、メバコール(登録商標)(ロバスタチン)、プラバコール(登録商標)(プラバスタチン)、シムコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/シンバスタチン)、バイトリン(登録商標)(エゼチミブ/シンバスタチン)、及びゾコール(登録商標)(シンバスタチン)からなる群から選択される、前記〔6〕に記載の方法。

〔8〕前記抗高脂血症薬が、スタチンである、前記〔6〕に記載の方法。

〔9〕前記スタチンが、アドビコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/ロバスタチン)、アルトプレブ(登録商標)(ロバスタチン徐放剤)、カデュエット(登録商標)(アムロジピン及びアトルバスタチン)、クレストール(登録商標)(ロスバスタチン)、ジュビシング(登録商標)(シタグリップチン/シンバスタチン)、レスコール(登録商標)(フルバスタチン)、レスコールXL(フルバスタチン徐放剤)、リピトール(登録商標)(アトルバスタチン)、リバロ(登録商標)(ピタバスタチン)、メバコール(登録商標)(ロバスタチン)、プラバコール(登録商標)(プラバスタチン)、シムコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/シンバスタチン)、バイトリン(登録商標)(エゼチミブ/シンバスタチン)、及びゾコール(登録商標)(シンバスタチン)からなる群から選択される、前記〔8〕に記載の方法。

〔10〕前記対象が、アテローム性硬化症の素因を有する、前記〔6〕～〔9〕のいずれか1項に記載の方法。

[ 11 ] 有効量の ( i ) ペプチド D - Arg - 2'6' - Dmt - Lys - Phe - NH<sub>2</sub> 又はその医薬的に許容し得る塩と、( ii ) 抗高脂血症薬と、投与することを含む、前記アテローム性硬化症の兆候、症状又は合併症を改善する方法であって、前記ペプチド及び前記抗高脂血症薬が、化学的に結合されている、方法。

[ 12 ] 前記アテローム性硬化症の兆候、症状又は合併症が、高レベルの総コレステロール、VLDLコレステロール、LDLコレステロール、遊離コレステロール、コレステロールエステル、リン脂質、トリグリセリド、及びアテローム性硬化病変からなる群から選択される 1 つ以上を含む、前記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 13 ] 前記抗高脂血症薬が、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、クリノフィブラーート、クロフィブラーート、シムフィブラーート、フェノフィブラーート、ベザフィブラーート、コレスチミド、コレスチラミン、アドビコール（登録商標）（ナイアシン徐放剤 / ロバスタチン）、アルトプレブ（登録商標）（ロバスタチン徐放剤）、カデュエット（登録商標）（アムロジピン及びアトルバスタチン）、クレストール（登録商標）（ロスバスタチン）、ジユビシンク（登録商標）（シタグリブチン / シンバスタチン）、レスコール（登録商標）（フルバスタチン）、レスコール XL（フルバスタチン徐放剤）、リピトール（登録商標）（アトルバスタチン）、リバロ（登録商標）（ピタバスタチン）、メバコール（登録商標）（ロバスタチン）、プラバコール（登録商標）（プラバスタチン）、シムコール（登録商標）（ナイアシン徐放剤 / シンバスタチン）、バイトリン（登録商標）（エゼチミブ / シンバスタチン）、及びゾコール（登録商標）（シンバスタチン）からなる群から選択される、前記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 14 ] 前記抗高脂血症薬が、スタチンである、前記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 15 ] 前記スタチンが、アドビコール（登録商標）（ナイアシン徐放剤 / ロバスタチン）、アルトプレブ（登録商標）（ロバスタチン徐放剤）、カデュエット（登録商標）（アムロジピン及びアトルバスタチン）、クレストール（登録商標）（ロスバスタチン）、ジユビシンク（登録商標）（シタグリブチン / シンバスタチン）、レスコール（登録商標）（フルバスタチン）、レスコール XL（フルバスタチン徐放剤）、リピトール（登録商標）（アトルバスタチン）、リバロ（登録商標）（ピタバスタチン）、メバコール（登録商標）（ロバスタチン）、プラバコール（登録商標）（プラバスタチン）、シムコール（登録商標）（ナイアシン徐放剤 / シンバスタチン）、バイトリン（登録商標）（エゼチミブ / シンバスタチン）、及びゾコール（登録商標）（シンバスタチン）からなる群から選択される、前記 [ 14 ] に記載の方法。

[ 16 ] 前記アテローム性硬化症の兆候、症状又は合併症を改善することが、前記対象におけるアテローム性plaqueのサイズ若しくは数を減少させること、及び / 又は前記対象におけるアテローム性plaqueのコレステロール量を減少させること、を含む、前記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 17 ] 前記スタチンに化学的に結合されている、有効量のペプチド D - Arg - 2'6' - Dmt - Lys - Phe - NH<sub>2</sub> 又はその医薬的に許容し得る塩を投与することを含む、必要とする対象においてスタチンの副作用の発生を遅延させる、スタチンの副作用を改善する、又は排除する方法。

[ 18 ] 前記スタチンの副作用として、ミオパシー、横紋筋融解、腎不全、糖尿病、記憶喪失、コエンザイム Q 10 レベルの低下、及びミトコンドリア機能不全のうちの 1 つ以上が挙げられる、前記 [ 17 ] に記載の方法。

[ 19 ] 前記スタチンが、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、アドビコール（登録商標）（ナイアシン徐放剤 / ロバスタチン）、アルトプレブ（登録商標）（ロバスタチン徐放剤）、カデュエット（登録商標）（アムロジピン及びアトルバスタチン）、クレストール（登録商標）（ロスバスタチン）、ジユビシンク（登録商標）（シタグリブチン / シンバスタチン）、レスコール（登録商標）（フルバスタチン）、レスコール（登録商標）（フルバスタチン）、レスコール XL（フルバスタチン徐放剤）、リピトール（登録商標）（アトルバスタチン）、リバロ（登録商標）（ピタ

バスタチン)、メバコール(登録商標)(ロバスタチン)、プラバコール(登録商標)(  
プラバスタチン)、シムコール(登録商標)(ナイアシン徐放剤/シンバスタチン)、バ  
イトリル(登録商標)(エゼチミブ/シンバスタチン)、及びゾコール(登録商標)(シ  
ンバスタチン)からなる群から選択される、前記〔17〕に記載の方法。

〔20〕必要とする対象へのスタチン投与量を増加させる方法であって、

前記スタチンと芳香族カチオン性ペプチドが化学的に結合されている、有効量である第一  
の投与レベルの前記スタチン、及び前記芳香族カチオン性ペプチドを投与すること；

前記対象の前記スタチンに特徴的な副作用が、前記スタチンを投与され前記芳香族カチオ  
ン性ペプチドを投与されていない対照の対象と比較して減少している、又は存在しないこ  
とについて、前記対象を評価すること；

前記第一のスタチン投与レベルよりも大きい第二の投与レベルのスタチンを投与すること

を含む、方法。

〔21〕前記ペプチドが、D - Arg - 2' 6' Dmt - Lys - Phe - NH<sub>2</sub>である  
、前記〔20〕に記載の方法。

〔22〕前記スタチンが、リピトール(登録商標)又はクレストール(登録商標)を含む  
、前記〔20〕に記載の方法。

〔23〕前記スタチンに特徴的な副作用として、ミオパシー、横紋筋融解、腎不全、糖尿病、  
記憶喪失、コエンザイムQ10レベルの低下及びミトコンドリア機能不全のうちの1  
つ以上が挙げられる、前記〔20〕に記載の方法。

〔24〕前記医薬的に許容し得る塩が、酢酸塩又はトリフルオロ酢酸塩を含む、前記〔1  
〕～〔23〕のいずれか1項に記載の方法。

〔25〕前記ペプチドと前記抗高脂血症薬又は前記スタチンが、不安定な結合を利用して  
結合されており、その不安定な結合がインビボで加水分解されると、前記ペプチド及び前  
記抗高脂血症薬又は前記スタチンを放出する、前記〔1〕～〔25〕のいずれか1項に記  
載の方法。

〔26〕前記不安定な結合が、エステル結合、炭酸結合、又はカルバミン酸結合を含む、  
前記〔26〕に記載の方法。

〔27〕前記抗高脂血症薬が、抗-PCK9抗体である、前記〔1〕、〔6〕又は〔1  
〕のいずれか1項に記載の方法。

〔28〕前記ペプチドと前記抗-PCK9抗体が、二官能性蛋白質カップリング剤を使  
用して結合される、前記〔27〕に記載の方法。

〔29〕前記二官能性蛋白質カップリング剤が、N -スクシンイミジル - 3 - (2 - ピリ  
ジルジチオ)プロピオナート(SPD P)、スクシンイミジル - 4 - (N - マレイミドメ  
チル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシラート(SMCC)、イミノチオラン(IFT)、  
イミドエステルの二官能性誘導体、活性エステル、アルデヒド、ビスマジド化合物、ビス  
ジアゾニウム誘導体、ジイソシアナート、又はビス活性フッ素化合物である、前記〔28  
〕に記載の方法。

〔30〕前記ペプチドと抗-PCK9抗体が、不安定な結合を利用して結合される、前  
記〔27〕に記載の方法。

〔31〕前記不安定な結合が、エステル結合、炭酸結合、又はカルバミン酸結合を含む、  
前記〔30〕に記載の方法。

〔32〕前記抗高脂血症剤が、apo - Bアンチセンスオリゴヌクレオチドである、前記  
〔1〕、〔6〕又は〔11〕のいずれか1項に記載の方法。

〔33〕前記ペプチドと前記apo - Bアンチセンスオリゴヌクレオチドが、不安定な結  
合を利用して結合される、前記〔32〕に記載の方法。

〔34〕前記不安定な結合が、エステル結合、炭酸結合、又はカルバミン酸結合を含む、  
前記〔33〕に記載の方法。