

(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2008-508253

(P2008-508253A)

(43) 公表日 平成20年3月21日 (2008.3.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)		

(21) 出願番号 特願2007-523167 (P2007-523167)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月18日 (2005.7.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月29日 (2007.1.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/002162
 (87) 国際公開番号 W02006/013427
 (87) 国際公開日 平成18年2月9日 (2006.2.9)
 (31) 優先権主張番号 60/592,683
 (32) 優先日 平成16年7月30日 (2004.7.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (72) 発明者 コーネリアス, ピーター
 アメリカ合衆国, コネティカット 063
 40, グロトン, イースタン ポイント
 ロード, ファイザー グローバル リサー
 チ アンド ディベロップメント

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C C R 2 を介した疾患又は障害の治療法

(57) 【要約】

本発明は、例えば、体重超過又は肥満患者の治療において、患者、例えばヒト及び動物において、又は食料貯蔵用動物、例えば、牛、鶏、豚の低脂肪肉を生産する手段として、単独で又は第二の治療薬と併用して、体重及び／又は体脂肪を減少又は維持する方法；糖尿病及び／又は耐糖能低下を治療する方法；及び、C C R 2 血要約を投与することによって治療を必要とする患者におけるメタボリックシンドローム障害を治療する方法、上記で定義した治療的使用のためのキット、及び上述した治療的使用を扱うためのC C R 2 治療薬を同定する方法を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

体脂肪及び／又は体重を減少又は維持するために患者を治療する方法であって、体脂肪及び／又は体重を減少又は維持する必要性がある患者に、治療的に有効な量のＣＣケモカイン２（ＣＣＲ２）治療薬を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

糖尿病又は耐糖能低下を治療するために患者を治療する方法であって、糖尿病又は耐糖能低下の治療を必要とする患者に、治療的に有効な量のＣＣケモカイン２（ＣＣＲ２）治療薬を投与することを含む、前記方法。

【請求項 3】

メタボリックシンドローム障害を治療するために患者を治療する方法であって、メタボリックシンドローム障害の治療を必要とする患者に、治療的に有効量のＣＣケモカイン２（ＣＣＲ２）治療薬を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4】

ＣＣＲ２治療薬がＣＣＲ２アンタゴニストである、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ＣＣＲ２治療薬がＣＣＲ２リガンドに対する阻害剤である、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 6】

体脂肪及び／又は体重を減少するために使用することができる薬剤を同定する方法であって、(i) 試験患者にＣＣＲ２治療薬を投与すること、そして、(ii) 該ＣＣＲ２治療薬が試験患者における体脂肪及び／又は体重の減少及び／又は維持に有効であるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【請求項 7】

糖尿病又は耐糖能低下を治療するために使用することができる薬剤を同定する方法であって、(i) 試験患者にＣＣＲ２治療薬を投与すること、そして、(ii) 該ＣＣＲ２治療薬が試験患者における糖尿病又は耐糖能低下の治療に有効であるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【請求項 8】

メタボリックシンドローム障害を治療するために使用することができる薬剤を同定する方法であって、(i) 試験患者にＣＣＲ２治療薬を投与すること、そして、(ii) 該ＣＣＲ２治療薬が試験患者におけるメタボリックシンドローム障害の治療に有効であるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【請求項 9】

ＣＣＲ２治療薬がＣＣＲ２アンタゴニストである、請求項 6、7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ＣＣＲ２治療薬がＣＣＲ２リガンドに対する阻害剤である、請求項 6、7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 11】

ＣＣＲ２アンタゴニストを試験患者に投与する前にＣＣＲ２の治療活性に関してインビトロ試験においてＣＣＲ２治療薬を試験することをさらに含む、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 12】

患者の体脂肪及び／又は体重を減少又は維持するために病人に治療薬を投与するためのＣＣＲ２治療薬及び使用説明書を含むキット。

【請求項 13】

病人の糖尿病及び／又は耐糖能低下を治療するために病人に治療薬を投与するためのＣＣＲ２治療薬及び使用説明書を含むキット。

【請求項 14】

病人のメタボリックシンドローム障害を治療するために病人にアンタゴニストを投与す

10

20

30

40

50

るためのCCR2治療薬及び使用説明書を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、CCR2ケモカイン受容体2（CCR2）治療薬を投与することによって病人における体重及び／又は体脂肪を減少又は維持するための方法を提供する。加えて、本発明は、CCR2治療薬を投与することによって病人におけるメタボリックシンドローム障害を治療するための方法を提供する。本発明はまた、CCR2治療薬を投与することによって患者における糖尿病、又は耐糖能低下を治療するための方法を提供する。

10

【背景技術】

【0002】

背景

肥満は、現在、世界の大部分を通じて流行していると考えられ、それに関連した健康リスクを減少するための治療を必要とする慢性疾患として認識される。減量それ自体は、重要な治療の成果であるけれども、肥満管理の主要な目的の1つは、肥満に関連した病的状態及び死亡率を減少するための心臓血管値及び代謝値を改善することにある。体重の5 - 10%減量が、血糖、血圧、及び脂質濃度のような代謝値及び心臓血管値を実質的に改善できることが示されている。したがって、体重の5 - 10%減少は、病的状態及び致死率を減少できると信じられている。

20

【0003】

肥満又は体重超過であると診断された個体は、冠状動脈性心疾患、卒中、高血圧、2型真性糖尿病、異脂肪症、睡眠時無呼吸、骨関節炎、胆嚢疾患、うつ病、及びある型の癌（例えば、子宮内膜、乳房、前立腺、及び結腸）のような他の健康症状を発症するリスクの増加を被る。肥満による健康への悪い結果は、米国における予防できる死の2番目に多い原因、並びに社会における経済的及び社会心理的な有意な効果を与える公衆衛生上の大きな関心とさせる（McGinnis及びFoegle, (1993) JAMA 270, 2207 - 2212, 並びにCalle, E. E. (2003) NEJM 348, 1625 - 1638）。

【0004】

30

さらに、体重及び／又は体脂肪の増加を防ぐこと、あるいは体重及び／体脂肪を維持することは、個体の健康に利益となるであろう。

最近、いくつかのケモカインは、脂肪組織の制御における役割又は脂肪組織の細胞構成における役割を有し、そして、肥満、糖尿病及び悪液質の治療の基礎を提供することができると示唆されている（Gerhardt, C. C. ら、(2001) Mol. Cell. Endocrin. 175, 81 - 92）。

【0005】

ケモカインは、特に炎症状態の免疫応答の活性化との関連で、白血球を含む多数の細胞の走化性移動及び活性化を制御する小さい分泌塩基性タンパク質の多様な群を構成する。ケモカインについての新しい分類スキームが、最近、提案されている（Zlotnik, A. 及びYoshie O. (2000) Immunity 12, 121 - 127）。

40

【0006】

ケモカインに対する走化的な応答を示し、ケモカインによって活性化される細胞の例は、好中球、好酸球、好塩基球、樹状突起細胞、単球、マクロファージ、並びにBリンパ球及び異型Tリンパ球である（Oppenheim, J. J. ら、(1991) Annu. Rev. Immunol. 9, 617 - 48; Miller, M. D. 及びKrange, S. K. (1992) Crit. Rev. Immunol. 12, 17 - 46; 並びに、Baggiolini, M. ら、(1994) Adv. Immunol. 55, 97 - 179）。

【0007】

50

ケモカインは、成熟タンパク質のジスルフィド結合形成に關与するシステイン残基のパターンに基づいて分類することができる。第一のグループは、CXCケモカイン、即ち - ケモカインは、異なるアミノ酸残基が位置するアミノ酸末端領域における2つのシステイン残基の出現によって特徴付けられる。CXCケモカインは、主に好中球に作用し、特に、そのようなCXCケモカインは、アミノ末端のアミノ酸配列Glu - Leu - Argを担持する。

【0008】

第二のグループのCCケモカイン、即ち - ケモカインは、アミノ末端領域に發生する2つの隣接するシステイン残基の出現によって特徴付けられる。このCCケモカインは、単球、マクロファージ、好酸球、好塩基球、並びにT及びBリンパ球のようなより多くの種類のリンパ球に作用する。これらの例は、MCP - 1、MCP - 2、MCP - 3、MIP - 1、MIP - 1、エオタキシン、RANTES及びI - 309を含む。

10

【0009】

MCP - 1、即ち新規に分類されたCCL2は、単球、及び種々の組織細胞、例えば内皮細胞、上皮細胞、線維芽細胞、ケラチノサイト、滑膜細胞、メサンギウム細胞、骨芽細胞、平滑筋細胞、並びに多数の腫瘍細胞によって產生される(Baggiolini, M. ら、(1994) Adv. Immunol. 55, 97 - 179)。MCP - 1はまた、最近、脂肪細胞によって產生されることが示されている(Rollins, B. G. (1997) Blood 90, 909 - 928及びGerhardt, C. C. ら、(2001) Mol. Cell. Endocrinol. 175, 81 - 92)。

20

【0010】

MCP - 1は、アテローム性動脈硬化症の病理發生において役割を果たす可能性がある。活性化した内皮から放出されるMCP - 1を通じた活性化単球補充は、脂肪線条及びアテローム動脈硬化性プラークの形成における役割を果たすかもしれないことが示唆される(Yla-Herttuala, S. ら、(1991) PNAS 88, 5252 - 5256; Schwartz, C. J. ら、(1993) Am. J. Cardiol. 71, 9B - 14B; 及び、Takeya, M. (1993) Hum. Pathol. 24, 534 - 9)。MCP - 1、又はその受容体であるCCR2の遺伝的崩壊を有する高コレステロール血症マウスは、アテロームの發生を減少される(Boring, L. ら(1998) Nature 394, 894 - 897)。

30

【0011】

MCP - 1の發現は、脂肪のない対照と比較して白色脂肪組織及び肥満マウスの血漿において上方制御されることが示された(Sartipsy, P. 及びLoskutoff, D. J. (2003) PNAS 100, 7265 - 7270)。MCP - 1發現はまた、血漿中のMCP - 1レベルの上昇に導く規定食で誘導した肥満マウスにおいて増加されることを示した(Takahashi, K. ら、(2003) J. Bio. Chem. 278, 46654 - 46660)。

【0012】

データの増加はまた、炎症とインスリン耐性との間の相関的で可能な原因となる關係を示唆する。前炎症性サイトカインであるTNF - は、げっ歯類の肥満モデルにおける肥満の結果としてインスリン耐性を媒介することを示している(Hotamisligil, G. S. (1994) Diabetes 43, 1271 - 1278)。TNF - 發現の増加はまた、肥満な個体からの脂肪組織のマクロファージに示されている(Weisburg, S. P. ら(2003) J. Clin. Invest. 112, 1796 - 1808)。

40

【0013】

CCR2 - / - ノックアウト(KO)マウスは、炎症性疾患の病因の研究において、及びCCR2アンタゴニストによって症状が改善又は悪化したかを測定する手段として使用されている。

【0014】

50

CCR2 KOマウスは、MCP-1誘導による白血球の微小血管内皮への接着の減少、及び白血球の溢出の減少を示している(Kuziel, W. A. (1997), PNAS 94, 12053-12058)。さらに、CCR2 KOマウスは、炎症性薬剤に応答して単球補充を減少することを示している(Boring, L. R. (1997) J. Clin. Invest. 100, 2252-2261)。

【発明の開示】

【0015】

発明の概要

本発明は、病人にCCR2治療薬を（単独で又は別の治療薬と併用して）投与することによって体重及び／又は体脂肪を減少又は維持するための方法、並びに関連するキット、及び上述した治療的使用のためのCCR2治療薬についてスクリーニングする方法を提供する。本発明はまた、病人にCCR2治療薬を（単独で又は別の治療薬と併用して）投与することによってメタボリックシンドロームを治療するための方法を提供する。さらに、本発明は、病人にCCR2治療薬を（単独で又は別の治療薬と併用して）投与することによって糖尿病又は耐糖能低下を治療するための方法を提供する。CCR2治療薬は、CCR2アンタゴニストを含む。付加的なCCR2治療薬は、CCR2阻害剤及びCCR2リガンド阻害剤を含む。

【0016】

一態様において、本発明は、治療を必要とする患者（即ち、病人）に治療的に有効な量のCCR2治療薬を投与することを含む、体重及び／又は体脂肪を減少するために患者を治療する方法を提供する。この態様において、患者はヒトであり、患者は体重超過若しくは肥満であり、又は肥満になる傾向があり、そして、CCR2治療薬はCCR2アンタゴニストである。付加的なCCR2治療薬は、CCR2阻害剤及びCCR2リガンド阻害剤を含む。

【0017】

第二の態様において、本発明は、治療を必要とする患者にCCR2治療薬を投与することによって体重超過及び／又は肥満を維持及び／又は安定化するために患者を治療する方法を提供する。CCR2治療薬は、CCR2アンタゴニストを含む。付加的なCCR2治療薬はCCR2阻害剤及びCCR2リガンドの阻害剤を含む。

【0018】

第三の態様において、本発明は、治療を必要とする患者に治療的に有効な量のCCR2治療薬を投与することを含む、糖尿病又は耐糖能低下を治療する方法を提供する。糖尿病の病人は、1型(IDDM)又は2型(NIDDM)糖尿病であり得る。1型糖尿病では、CCR2治療薬は、インスリン感受性を増加させるのに役立つであろう。CCR2治療薬はCCR2アンタゴニストを含む。付加的なCCR2治療薬は、CCR2阻害剤及びCCR2リガンド阻害剤を含む。

【0019】

第四の態様において、本発明は、治療を必要とする患者に治療的に有効な量のCCR2治療薬を投与することを含む、メタボリックシンドロームを治療する方法を提供する。

第五の態様において、該方法は、さらに、患者に、第二の治療薬、好ましくは抗肥満薬、例えばリモナバント、オーリスタット、シブトラミン、プロモクリブチン、レブチン、又はペプチドYY₃₋₃₆、又はそれらの類似体を投与することを含む。

【0020】

本発明の第二の側面は、体脂肪及び／又は体重を減少又は維持し、又は糖尿病、メタボリックシンドローム、若しくは耐糖能低下を治療するために使用することができる薬剤を同定するための方法であり、(i) CCR2治療薬を試験患者に投与すること、そして、(ii) このCCR2治療薬が、試験患者における体脂肪及び／又は体重の減少又は維持に、あるいは糖尿病、メタボリックシンドローム、又は耐糖能低下に有効であるかどうかを決定することを含む。CCR2治療薬はCCR2アンタゴニストを含む。付加的なCCR2治療薬は、CCR2阻害剤及びCCR2のリガンドに対する阻害剤を含む。関連する

側面として、該方法は、試験患者にCCR2治療薬を投与する前に、CCR2活性についてインビトロ試験におけるCCR2治療薬を試験することをさらに含めることができる。

【0021】

本発明の第三の側面は、1型又は2型糖尿病を治療するために使用することができる治療薬を同定するための方法であり、(i)試験患者にCCR2治療薬を投与すること、そして、(ii)このCCR2治療薬が試験患者における糖尿病又は耐糖能低下の治療に有効であるかどうかを決定することを含む。関連する側面として、該方法は、試験患者にCCR2治療薬を投与する前に、CCR2活性についてインビトロ試験においてCCR2治療薬を試験することをさらに含めることができる。

【0022】

本発明の第四の側面は、メタボリックシンドロームを治療するために使用することができる治療薬を同定するための方法であり、(i)試験患者にCCR2治療薬を投与すること、そして、(ii)このCCR2治療薬が試験患者におけるメタボリックシンドロームを治療するのに有効であるかどうかを決定することを含む。関連する側面として、該方法は、試験患者にCCR2治療薬を投与する前に、CCR2活性についてインビトロ試験においてCCR2治療薬を試験することをさらに含めることができる。

【0023】

本発明の第五の側面として、患者における体脂肪及び/又は体重を減少又は維持するためのCCR2治療薬及び患者に該治療薬を投与するための使用説明書を含むキットがまた特徴付けられる。本発明の側面として、糖尿病又は耐糖能低下を治療するためのCCR2治療薬、及び患者にそのアンタゴニストを投与するための使用説明書を含むキットがまた特徴付けられる。本発明の側面として、メタボリックシンドローム障害を治療するためのCCR2治療薬、及び患者に該治療薬を投与するための使用説明書を含むさらにキットが特徴付けられる。CCR2治療薬はCCR2アンタゴニストを含む。付加的なCCR2治療薬は、CCR2阻害剤及びCCR2リガンド阻害剤を含む。他の態様において、キットは、さらに、第二の治療薬、より好ましくは抗肥満薬、例えばリモナバント、オーリスタット、シブトラミン、プロモクリプチン、レブチン、若しくはYY₃₋₃₆、又はそれらの類似体を含むことができる。

【0024】

当業者は、本発明を記述するための明細書及び添付の請求の範囲に使用される用語を十分に理解するであろう。それにもかかわらず、本明細書で他に提供されなければ、下記の用語は、さらに即下に記載される。

用語「ある(a)」は、1又はそれより多くを含むことを意味する。

【0025】

用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、予防(例えば、予防の)及び緩和治療又は予防若しくは緩和治療を提供する行為を含む。

用語「患者」は、CCR2活性の減少による有益な効果を有するであろう任意の病人(例えば、ヒト又は動物)又は個体を意味する。

【0026】

「CCR2を介した疾患又は障害」は、CCR2が役割を果たすか又はある効果を有することが知られる任意の疾患、障害、有害な症状又は健康状態を意味する。

「治療薬」は、CCR2又はCCR2のリガンドを変更することができる化学的、例えば小分子、又は生物学的物質若しくは分子(天然又は合成)を含む医薬組成物を意味する；このような治療薬は、本明細書に定義されるCCR2アンタゴニスト若しくはCCR2阻害剤、又はCCR2のリガンドに対する阻害剤を含むであろう。

【0027】

「CCR2アンタゴニスト」又は「CCR2阻害剤」は、CCR2のある(即ち、1又はそれより多くの)生物学的活性を直接的又は間接的に減少させ又は和らげる治療薬を意味する。このような薬剤は、抗CCR2抗体のようなタンパク質、核酸、例えば、CCR2アンチセンス又はRNA干渉(RNAi)核酸、アミノ酸、ペプチド、炭水化物、小分

10

20

30

40

50

子（有機若しくは無機）、又は細胞に存在するCCR2の量を効果的に減少させること、若しくはそれと相互作用するCCR2リガンドの能力を減少させることのいずれかによって、CCR2ポリペプチドの活性を低下させる任意の他の化合物又は組成物を含めることができる。CCR2アンタゴニストである化合物は、全てのその化合物の溶媒和物、水和物、医薬として許容される塩、互変異性体、立体異性体、及びプロドラッグを含む。好ましくは、本発明において使用される小分子CCR2アンタゴニストは、10 μ M未満、より好ましくは1 μ M未満、及びさらにより好ましくは0.1 μ M未満のIC₅₀を有する。発現を阻害するためのCCR2遺伝子又はmRNAに指向されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、標準的な手法により作製される（Agrawalら、（1993）Methods in Molecular Biology: Protocols for Oligonucleotides and Analogs, Vol. 20）。同様に、CCR2受容体発現を減少するように機能するRNA干渉分子を利用することができる（Hannon, (2002) Nature 418; 244-251, Shi, (2003) Trends in Genetics 19: 9-12, 2003; 及び、Shueyら、（2002）Drug Discovery Today 7: 1040-1046）。

10

【0028】

「CCR2リガンド阻害剤」は、CCR2リガンドの機能、又はその受容体との相互作用を阻害又は減少する治療薬を意味する。

「CCR2活性の減少」は、細胞上の機能的CCR2ポリペプチドのレベルにおいて減少を引き起こすCCR2遺伝子機能の遺伝的崩壊若しくは操作の結果として、あるいは、リガンド相互作用を用いて干渉することによって直接的若しくは間接的にCCR2に影響を与える治療薬の投与の結果としてCCR2の全体のポリペプチド活性における操作された減少を意味する。

20

【0029】

句「医薬として許容される」は、設計された担体、ベヒクル、希釈剤、賦形剤（又は複数）、及び／又は塩が、一般的に、製剤を含むその他の成分と化学的に及び／又は物理的に適合する、及びその受容物と物理的に適合することを示す。

【0030】

用語「プロドラッグ」は、化学的又は物理学的プロセス（例えば、物理学的なpHまでもらすことにより、又は酵素活性を通して）を介してインビボで試薬を投与後に放出する薬物前駆体である化合物を意味する。プロドラッグの合成及び使用の検討は、Higuchi及びStella（Prodrugs as Novel Delivery System, the ACS Symposium Seriesのvol. 14、及び、Bioreversible Carriers in Drug Design, 監修Edward B. Roshe, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987年）によって提供される。

30

【0031】

用語「塩」及び「医薬として許容される塩」は、化合物の有機及び無機塩、化合物の立体異性体、又は化合物のプロドラッグを意味する。

40

「体重超過」及びより重大な「肥満」の症状は、理想体重より多い（より具体的には、理想の体脂肪よりも多い）体重を有することを意味し、一般的には、体格指数（BMI）によって定義され、それは、全体重と、体重超過又は肥満症状の結果として疾患による早死に又は身体的な障害を被っている相対的リスクと相関する。健康リスクは、過剰な体脂肪の増加と共に増加する。BMIは、体重（kg）を身長（メートル）の2乗で割ること（ kg/m^2 ）によって、あるいは、体重（ポンド）に703を掛けて、それを身長（インチ）の2乗で割ること（ $\text{lbs} \times 703 / \text{in}^2$ ）によって計算される。「体重超過」は、典型的には、25.0 - 29.9の間のBMIを構成する。「肥満」は、典型的には、30又はそれより大きいBMIとして定義される（例えば、National Hea

50

rt, Lung, and Blood Institute, 成人における体重超過及び肥満の定義、評価、及び治療に関する臨床ガイドライン、証拠報告、ワシントンDC：米国、Department of Health and Human Services, NIH刊行物第98-4083号、1998年)。非常な筋肉質の個体では、BMI、体脂肪、及び疾患リスクとの間の相関性は、他の個体よりも弱い。したがって、このような非常に筋肉質な個体が、実際に、体重超過又は肥満であるかどうかの評価は、全体脂肪の直接的な測定又はウエスト：ヒップの比率の評価のような別の測定によってより正確に行うことができる。

【0032】

「メタボリックシンドローム」は、本明細書で定義されるように、そして、成人治療パネルIII (ATPIII) ; National Institute of Health : 成人における高コレステロール血症の検出、評価、及び治療に関する国立コレステロール教育プログラム専門パネルの三次報告 ; Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH pub. no. 01-3670) に従って、ヒトが3つ又はそれより多くの下記の症候又は障害：

1. 異常肥満：男性で $> 102 \text{ cm}$ 及び女性で $> 88 \text{ cm}$ のウエスト周り；
2. 高トリグリセリド血： 150 mg/dl (1.695 mmol/l) ；
3. 低いHDLコレステロール：男性で $< 40 \text{ mg/dl}$ (1.036 mmol/l) 及び女性で $< 50 \text{ mg/dl}$ (1.295 mmol/l) ；
4. 高血圧： $130/85 \text{ mmHg}$ ；
5. 空腹時の高血糖： 110 mg/dl (6.1 mmol/l)

を有する場合、あるいは、世界保健機関基準 (Alberti 及び Zimmet, Diabet. Med. 15: 539-53, 1998) に従って、ヒトが糖尿病、耐糖能障害、障害のある空腹時の血糖、又はインスリン耐性に加えて、2つ若しくはそれより多くの下記の異常：

1. 高血圧： $160/90 \text{ mmHg}$ ；
2. 高脂血：トリグリセリド濃度 150 mg/dl (1.695 mmol/l) 及び/又は男性でHDLコレステロール $< 35 \text{ mg/dl}$ (0.9 mmol/l) 及び女性で $< 39 \text{ mg/dl}$ (1.0 mmol/l) ；
3. 中心性肥満：男性については > 0.90 及び女性については > 0.85 のウエスト：ヒップ比及び/又は $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ；
4. 微量アルブミン尿：尿中アルブミン排泄速度 $20 \mu\text{g/分}$ 、又はアルブミン：クレアチニン比 20 mg/kg

を有する場合に現れる。

【0033】

「治療的に有効な」は、適切な対照に対して、体脂肪及び/又は体重の減少に帰着すること；及び/又は糖尿病 (NIDDM 及び/又は IDDM) ；メタボリックシンドローム症候群若しくは障害；及び/又は耐糖能低下の1つ又はそれより多くの症候群の改善に帰着することを意味する。

【0034】

本発明の他の特徴及び利点は、下記の詳細な説明及び請求の範囲からよりさらに明らかとなるであろう。本発明が、特定の態様との関連で記述されるが、実施することができる他の変更及び修飾はまた、本発明の一部であり、また、添付の請求の範囲内にあることが理解されるであろう。本出願は、一般的に、当該技術分野内の既知の又は慣習的な実施に入る本開示による逸脱を含む本発明の原理に従い、そして、過度の実験なしに究明することができる本発明の任意の均等物、改変体、使用、又は脚色を覆うことが意図される。公開された特許出願及び発行された特許を含む、本明細書中に言及した全ての刊行物は、全体として参照により援用される。

【0035】

発明の詳細な説明

本発明は、例えば、体重超過又は肥満の病人（例えば、ヒト又は愛玩用動物）の治療において、又は食料貯蔵用動物（例えば、牛、鶏、豚）の低脂肪肉を生産する手段として動物に、治療を必要とする病人に、CCR2アンタゴニストを投与することによって体重及び／又は体脂肪を減少する方法に関する。

【0036】

本発明は、さらに、CCR2アンタゴニストを投与することによって治療を必要とする病人（ヒト又は動物）におけるメタボリックシンドローム障害を治療する方法に関する。

本発明はまた、CCR2アンタゴニストを投与することによって治療を必要とする病人（ヒト又は動物）における非インスリン依存性糖尿病（インスリン依存及び／又は非インスリン依存）、及び／又は耐糖能低下を治療する方法に関する。

10

【0037】

本明細書中の実施例に記載されるように、CCR2-/-ノックアウトマウス（KO）は、進行中の体重増加及び脂肪増加に相対的に耐性である。データはまた、高脂肪規定食（HFD）に晒した後にメタボリックシンドロームの症候を減少させたことを示す。実施例は、CCR2活性を減少させることが、体重及び／又は体脂肪を減少させるのに効果的な方法であり、メタボリックシンドロームの症候を改善することができ、例えば、体重超過、肥満である、及び／又は1つ若しくはそれより多くのメタボリックシンドロームの症候を被っている病人（ヒト及び動物）を治療し、そして、低脂肪肉を生産するための動物の食料貯蔵種を処理するための効果的な方法であることを示す。

20

【0038】

典型的なケモカインアンタゴニスト（阻害剤）

ケモカインアンタゴニスト、具体的にはCCR2アンタゴニストは、本発明の実施に有用であることができ、また、下記の特許書類：WO 04/050024；WO 04/016769；WO 03/093266；WO 03/093231；WO 03/092586；WO 03/051921；WO 01/51467；WO 00/69815；WO 00/69432；WO 00/46199；WO 98/25617；WO 98/25605；米国出願公開第2003144339号；米国出願公開第20030165494号；米国出願公開第2003008893号；米国出願公開第2002042370号；米国特許第6,737,435号；米国特許第6,686,353号；米国特許第613,760号；米国特許第6,568,888号；米国特許第6,479,527号；米国特許第6,472,410号；米国特許第6,451,842号；米国特許第6,403,587号；米国特許第6,441,004号；米国特許第6,362,177号；米国特許第6,387,912号；米国特許第6,291,501号；米国特許第6,288,103号；米国特許第6,140,349号；米国特許第6,140,338号；米国特許第6,166,037号；米国特許第6,136,827号；米国特許第6,124,319号；米国特許第6,084,075号；米国特許第6,013,664号；米国特許第5,962,462号；及び、米国特許第5,719,776号に開示されるものを含んでいてもよい。

30

【0039】

CCR2アンタゴニスト

本明細書中で使用するとき、用語「CCR2機能のアンタゴニスト」は、CCR2のある（即ち、1又はそれより多くの）機能を阻害することができる薬剤（例えば、分子、化合物）を意味する。例えば、CCR2機能のアンタゴニストは、CCR2に対する1つ又はそれより多くのリガンド（例えば、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4及びMCP-5）の結合を阻害し、及び／又はCCR2を介したシグナル伝達（例えば、CCR2に関連したGタンパク質によるGDP/GTP交換、細胞内カルシウム流動）を阻害することができる。したがって、CCR2を介したプロセス及び細胞応答（例えば、増殖、移動、走化的応答、分泌又は脱顆粒）は、CCR2機能のアンタゴニストで阻害され得る。本明細書中で使用するとき、「CCR2」は、天然に生じるCCケモカイン受容

40

50

体 2 (例えば、哺乳動物の C C R 2 (例えば、ヒト (ホモ・サピエンス) C C R 2) を意味し、対立遺伝子の変異体及びスプライス変異体 (例えば、C C - ケモカイン受容体 2 a 及び / 又は C C - ケモカイン受容体 2 b) のような天然に生じる変異体を包含する。

【 0 0 4 0 】

C C R 2 機能のアンタゴニストは、例えば、小さい有機分子、天然産物、タンパク質 (例えば、抗体、ケモカイン、サイトカイン)、ペプチド又はペプチド擬似体である化合物である。

【 0 0 4 1 】

ケモカイン受容体 (例えば、C C R 2) の 1 又はそれより多くの機能に拮抗し得るいくつかの分子は、当該技術分野において知られ、有機分子 ; 抗体 (例えば、ポリクローナル血清、モノクローナル、キメラ、ヒト化、ヒト) 及びその抗原結合断片のようなタンパク質 ; ケモカイン突然変異体及び類似体 ; そして、ペプチドを含む。

10

【 0 0 4 2 】

C C R 2 機能のアンタゴニストは、例えば、本明細書中に記載される、Chemical Repository of the National Cancer Institute のような分子の集合体のライブラリーをスクリーニングすること、又は他の適した方法を用いることによって同定することができる。

【 0 0 4 3 】

C C R 2 機能のアンタゴニストの別の供給源は、コンビナトリアル・ライブラリーであって、構造的に異なる分子種を含むことが可能である。コンビナトリアル・ライブラリーは、リード化合物を同定するために、又は予め同定した先駆物を最適化するために使用することができる。このようなライブラリーは、コンビナトリアル・ケミストリーの周知の方法によって製造することができ、本明細書に記載した方法のような適した方法によってスクリーニングすることができる。

20

【 0 0 4 4 】

前述したように、他の C C R 2 アンタゴニストは、C C R 2 選択的アンタゴニストを含み、当業者に既知の標準的なアッセイを用いて同定することができる。簡単には、C C R 2 選択的調節因子を同定するためのスクリーニングの 1 つタイプは、細胞株を使用し、初代細胞又はトランスフェクトされた C C R 2 細胞を含む。その代わりに、動物モデルを利用することができるであろう。

30

【 0 0 4 5 】

好ましくは、C C R 2 アンタゴニスト又は阻害剤についてのスクリーニングアッセイにおいて使用される C C R 2 タンパク質は、ヒトである (米国特許第 5, 707, 815 号及び米国特許第 6, 132, 987 号、及び Charo ら (1994)、PNAS、91 : 2752 - 2756)。C C R 2 タンパク質の他の哺乳動物種はまた知られ、及びアッセイに利用してもよい。

【 0 0 4 6 】

C C R 2 リガンド結合の阻害を検定する代替法として、C C R 2 機能の阻害を評価することがある。

C C R 2 治療薬についてスクリーニングするために使用される試験薬は、個別に、例えば、上記した特許書類から選択してよく、又は化合物ライブラリーから得てもよい。このような試薬は、ペプチド、D - 及び / L - 配置のアミノ酸から作製されるコンビナトリアル・ケミストリー誘導の分子ライブラリー、ホスホペプチド、抗体、例えば修飾されたタンパク質を含む修飾された生体物、並びに小さな有機及び無機化合物を含む。ライブラリーは、生物学的ライブラリー、天然化合物のライブラリー、ペプチドライブラリー (酵素的分解に耐性であり、なお生物活性を残存するペプチドの機能を有するが、新規な非ペプチド骨格をもつ分子のライブラリー) (Zuckermann (1994), J. Med. Chem. 37 : 2678 - 85)、空間的に処理可能なパラレル固相又は液相ライブラリー、解析を要求する合成ライブラリー法、「1 ビーズ 1 化合物」ライブラリー法、及びアフィニティークロマトグラフィー選択を有する合成ライブラリー法を含む。

40

50

【0047】

分子ライブラリーを合成する方法の例は、当該技術分野において見出すことができる (DeWittら (1993), PNAS. 90: 6909; Erdら (1994) PNAS 91: 11422; Zuckermannら (1994), J. Med. Chem. 37: 2678; Choら (1995), Science, 261: 1303; 及び Gallopら (1994), J. Med. Chem. 37: 1233)。

【0048】

化合物のライブラリーは、溶液中 (Houghten, (1992) Biotechniques, 13: 412-421)、又はビーズ上 (Lam, (1991) Nature 354: 82-841)、チップ上 (Fodor (1993), Nature 364: 555-556); 細菌若しくは孢子 (Ladner, 米国特許第5, 223, 409号)、プラスミド (Cullら (1992), PNAS 89: 1865-1869) 若しくはファージ (Scottら (1990), Science 249: 386-390; Devlin (1990), Science 249: 404-406; Cwirllaら (1990) PNAS 87: 6378-6382; 及び Felici (1991), J. Mol. Biol. 222: 301-310) に存在することができる。

【0049】

スクリーニング法

上記されるように、本発明はまた、本明細書中に記載した治療方法に使用することができる薬物を同定するためのスクリーニング法を含む。これらの方法は、薬物が、体重及び/又は体脂肪の減少又は維持に効果的であるように、(直接的に又は間接的に) CCR2、その立体配置に従ったリガンド結合又は機能を調節するかどうかを決定することを含むことができる。メタボリックシンドロームの障害又は症候の効果的な治療の確証。糖尿病、インスリン依存性又は非インスリン依存性、及び/又は耐糖能低下の効果的な治療の確証もまた提供され得る。糖尿病の場合、治療薬の有効性は、ブドウ糖負荷試験によって決定することができる。その代わりに、スクリーニング法は、このような治療法における効能についてCCR2治療薬であることが知られる薬剤を試験することを単に含めることができる。

【0050】

CCR2活性の変更における効能について薬剤を試験することは、当該技術分野において周知である方法を用いて実行することができる (Charoら、(1994) PNAS) 91, 2752-2756)。

【0051】

このような活性化合物の治療効果は、細胞培養又は動物モデルにおける標準的な治療法によって、例えばED50 (最大効果の50%を産出する化合物濃度) を決定することによって決定することができる。薬物がCCR2アンタゴニストであると決定されると、又は既知のCCR2アンタゴニストが試験されるとすれば、次に、その薬物は、本明細書中に記載した治療方法に有効であることを確かめるために試験することができる。このような試験は、本明細書中に掲載した条件について、適切な動物モデル系で実行することができる。例えば、遺伝的に肥満なマウス (例えば、C57BL (ob/ob))、規定食で誘導の肥満マウス (即ち、DIOマウス)、又はラットを治療薬で試験することができ、本明細書中に記載した条件と関連した種々のパラメータに関する薬剤の効果は、治療薬を用いて治療することを除いて、類似の条件下で維持されている動物と比較することができる。本目的のために試験することができるパラメータは、例えば、体重、体脂肪、インスリン、グルコース、トリグリセリド、遊離脂肪酸、アジボネクチン、ヘモグロビンA1c、コレステロール、レプチン及び/又はフルクトサミンを含む。これらのいくつかの例は、実施例において下記に提供される。これらのパラメータに関する肯定的な影響を有することが見出される治療薬は、その後、当業者によって決定することができるような他の前臨床又は臨床研究において試験するために選択することができる。

【0052】

CCR2アンタゴニストの特徴付け

本明細書中で検討した治療法と比較して、パラメータに関する肯定的な影響を有することが見出されるCCR2アンタゴニスト剤は、当業者によって決定することができるように、前臨床又は臨床研究において試験することができる。

【0053】

細胞培養アッセイ及び動物モデルから得られたデータは、ヒトにおける使用のための服用量の範囲を明確にするために使用することができる。服用量は、使用される剤形及び投与経路に依存して変化してもよい。本発明の方法に使用される任意の化合物又は薬剤について、治療的に有効な用量は、細胞培養アッセイから初期に推定することができる。用量は、IC50を含む循環している血漿濃度範囲を達成するために動物モデルにおいて明確にすることができる。このような情報は、ヒトにおける有用な用量をより性格に決定するために使用することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。

10

【0054】

治療法

CCR2アンタゴニストとして同定された治療薬は、例えば、脂肪蓄積の量を減少することによる肥満の病人の場合において、あるいは体重及び／又は体脂肪を維持するように探求している個体において、体重及び／又は体脂肪を減少又は維持するのに十分な服用量で投与される。このような治療的に有効な量は、例えば、患者（ヒト又は動物）の状態、投与経路、製剤化、医師の判断、及び本開示に照らして当業者に明らかとなる他の因子に依存する日常的な最適化手法を用いて決定されるであろう。

20

【0055】

本発明に従って使用に適したCCR2治療薬は、単独で投与され得るが、ヒトの治療においては、一般的に、意図された投与経路及び標準的な医薬としての実施に関して、選択された適した医薬としての賦形剤、希釈剤、又は担体と一緒に混合物で投与されるであろう。

【0056】

例えば、本発明に従って使用に適したCCR2アンタゴニスト又はその塩若しくは溶媒和物は、即座、遅延、修飾、持続、二重、制御された放出又はパルス的な輸送応用に、香味剤又は着色剤を含んでもよい、錠剤、カプセル剤（ソフトゲルカプセル剤を含む）、マルチ微粒子、ゲル、フィルム、胚珠、エリキシル剤、液剤又は懸濁剤の剤形で経口的に、口内に、又は舌下に投与することができる。このような化合物はまた、即座分散又は即座溶解剤形を通して、又は高エネルギー分散の形態で、又は被覆した微粒子として投与することができる。適した医薬製剤は、所望により、被覆され又は被覆されない形態であってもよい。

30

【0057】

このような固形の医薬組成物、例えば、錠剤は、賦形剤、例えば微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、グリシン及びスターチ（好ましくは、コーン、ポテト又はタピオカスターチ）、崩壊剤、例えばグリコール酸スターチナトリウム、クロスカメロース・ナトリウム、及びある種の複合ケイ酸塩、及び顆粒化結合剤、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAS）、スクロース、ゼラチン及びアカシアを含有してもよい。加えて、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル及びタルクを含めることができる。

40

【0058】

類似の型の固形組成物はまた、ゼラチンカプセル剤又はHPMCカプセル剤のろ過剤として使用することができる。これに関する賦形剤は、ラクトース、スターチ、セルロース、ミルク糖、又は高分子量ポリエチレングリコールを含む。水性懸濁剤及び／又はエリキシルについては、CCR2アンタゴニスト化合物は、種々の甘味剤又は香味剤、着色物質

50

又は色素、乳化剤及び／又は懸濁剤、及び希釈剤、例えば水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリン、及びそれらの組み合わせと組み合わせることができる。

【0059】

修飾された放出及びパルスの放出剤形は、賦形剤、例えば即座放出剤形用に詳述されるものを、放出速度修飾剤として作用する追加の賦形剤と一緒に含有することができ、これらは被覆され及び／又は発明品の本体に含められる。放出速度修飾剤は、排他的に制限されないが、HPMC、HPMCAS、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリエチレンオキシド、キサンタンガム、カルボマー、アンモニオ・メタクリレート共重合体、水素化ヒマシ油、カルナウバワックス、パラフィンワックス、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸共重合体及びそれらの混合物を含む。修飾した放出及びパルスの放出剤形は、放出速度を修飾する賦形剤の1つ又は組み合わせを含有することができる。放出速度を修飾する賦形剤は、剤形、即ち、マトリックス内に、及び／又は剤形上、即ち表面又は被覆に応じて存在してもよい。

【0060】

即座分散又は溶解服用製剤(FDDF)は、下記の成分：アスパルテーム、アセサルフェームカリウム、クエン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ジアスコルビン酸、アクリル酸エチル、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メタクリル酸メチル、ミント香料、ポリエチレングリコール、ヒュームド・シリカ、二酸化ケイ素、グリコール酸スターチナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ソルビトール、キシリトールを含有してもよい。FDDFを記述するために本明細書中で使用されるように用語「分散」又は「溶解」は、使用される試薬物質の溶解性に依存し、即ち、試薬物質が不溶性である場合には即座分散剤形を製造することができ、及び試薬物質が溶解性である場合には即座溶解剤形を製造することができる。

【0061】

本発明に従って使用に適したCCR2アンタゴニストはまた、非経口的に、例えば、海面内、静脈内、動脈内、腹腔内、髄膜内、心室内、子宮内、胸骨内、頭蓋内、筋内、又は皮下に投与することができ、あるいは、注射又は無針手法によって投与することができる。このような非経口投与については、無菌の水溶液の形態で使用する事が最良であり、他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするために十分な塩又はグルコースを含有してもよい。水溶液は、必要であれば、適切に緩衝化すべきである(好ましくは約3-9のpH)。無菌条件での適した非経口製剤の調製は、当業者に周知な標準的な医薬技術によって容易に達成される。

【0062】

患者(ヒト又は動物)への経口及び非経口投与については、本発明における使用のためのCCR2アンタゴニストの毎日の投与量レベルは、通常、1-500mg(単独又は分割服用)であろう。服用量範囲は、約1mg-約100mgである。服用は、1回投与、分割した毎日の投与、又は複数回の毎日の投与による事が可能である。その代わりに、連続服用、例えば、制御された(例えば遅延)放出剤形は、毎日のように、又は一度に1日より長い間投与することができる。

【0063】

つまり、例えば、本発明に従って使用に適したCCR2アンタゴニストの錠剤又はカプセル剤は、必要に応じて、1回で又は一度に2回若しくはそれより多い回数で投与するための1mg-250mgの活性化合物を含有することができる。好ましい錠剤又はカプセル剤は、必要に応じて、1回で又は一度に2回若しくはそれより多い回数で投与するための約1mg-約50mgの活性化合物を含有するであろう。いずれの事象でも医師は、いずれかの個体の患者に最も適切であろう正確な服用量を決定するであろうし、特定の患者の年齢、体重及び応答を伴って変化するであろう。当然に、より高い又はより低い範囲が値する個々の場合であり、このようなことは本発明の範囲内である。

【 0 0 6 4 】

本発明に従って使用のために適した C C R 2 アンタゴニストはまた、鼻腔内又は吸入によって投与することができ、乾燥粉末吸入器の形態で、又は圧縮した容器、ポンプ、スプレイ、若しくは適した高圧ガス、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、例えば 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 A (商標) 又は 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7 E A (商標))、二酸化炭素又は他の適したガスの使用を伴う噴霧器からのエアロゾルスプレイ提示の形態で都合よく輸送される。圧縮したエアロゾルの場合、服用量単位は、計量した量を輸送するためのバルブを提供することによって測定することができる。圧縮した容器、ポンプ、スプレイ、又は噴霧器は、10
活性成分の溶液又は懸濁液を、例えば溶媒としてエタノールと高圧ガスの混合物を用いて含有することができ、付加的に、潤滑剤、例えばトリオレイン酸ソルビタンを含有してもよい。吸入器又は吸い込み器における使用のためのカプセル剤及びカートリッジ (例えば、ゼラチンから作製される) は、本発明の化合物とラクトース又はスターチのような適した粉末ベースの粉末ミックスを含有するように製剤化してもよい。

【 0 0 6 5 】

エアロゾル又は乾燥粉末製剤は、好ましくは、各々の計量又は「噴出し」は治療される動物への輸送のために 1 - 5 0 m g の C C R 2 アンタゴニストを含有するようにアレンジされる。エアロゾルを伴う毎日の服用の全量は、1 回投与、又はより通常には、その日を通じて分割した投与で投与してもよい 1 - 5 0 m g の範囲であろう。20

【 0 0 6 6 】

本発明に従って使用のために適した C C R 2 アンタゴニストはまた、噴霧器を介した輸送のために製剤化してもよい。噴霧器装置に関する製剤化は、下記の成分、可溶化剤、乳化剤又は懸濁剤；水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、低分子量ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム、フルオロカーボン、ポリエチレングリコールエーテル、トリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸を含有してもよい。

【 0 0 6 7 】

その代わりに、本発明に従って使用のために適した C C R 2 アンタゴニストは、坐薬又はベッサリーの形態で投与することができ、あるいは、局所的に、ゲル、ハイドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏又は散布剤の形態で適用してもよい。本発明に従って30
使用のために適した C C R 2 アンタゴニストはまた、例えば、皮膚パッチの使用によって、皮膚又は経皮に投与してもよい。それらはまた、肺又は直腸経路によって投与することができる。

【 0 0 6 8 】

C C R 2 アンタゴニストはまた、眼内経路によって投与してもよい。眼の使用については、化合物は、等張、p H 調整、無菌塩溶液中の微粒化した懸濁液として、又は、好ましくは等張、p H 調整、無菌塩溶液中で、場合により塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤と一緒に溶液として製剤化することができる。その代わりに、それらは、ワセリンのような軟膏で製剤化してもよい。

【 0 0 6 9 】

皮膚への局所的な応用について、本発明に従って使用のために適した C C R 2 アンタゴニストは、例えば、1 又はそれより多くの下記：鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水との混合物中に懸濁又は溶解した活性成分又は薬剤を含有する適した軟膏として製剤化することができる。その代わりに、それらは、例えば、1 又はそれより多くの下記：40
鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート 6 0、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水との混合物中に懸濁又は溶解した適したローション又はクリームとして製剤化することができる。

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

50

本発明に従って使用のために適したCCR2アンタゴニストはまた、シクロデキストリンと組み合わせて使用してもよい。シクロデキストリンは、試薬分子と封入及び非封入複合体を形成することが知られる。試薬-シクロデキストリン複合体の形成は、試薬分子の溶解性、溶解速度、生物学的利用能及び/又は溶解特性を修飾することができる。試薬-シクロデキストリン複合体は、一般的に、最良の剤形及び投与経路に有用である。試薬との直接的な複合化に対する代替として、シクロデキストリンは、補助付加物、例えば、担体、希釈剤又は可溶化剤として使用することができる。アルファ-、ベータ-及びガンマ-シクロデキストリンは、最も一般的に使用されるものであり、適した実施例は、PCT公開WO91/11172、WO94/02518及びWO98/55148に記載される。

10

【0071】

一般的に、ヒトでは、経口投与は、好ましい経路であり、しばしば、最も都合がよい。受容者が嚥下障害又は経口投与後の薬物吸収の機能障害を被っている環境では、薬物は、非経口、舌下腺、又は口内に投与してもよい。薬物が経口的に不活性である事象では、非経口投与を利用することができるであろう。

【0072】

獣医用の使用について、CCR2阻害剤は、正常の獣医的实施に従って適切に許容される製剤化として投与され、そして、獣医は、特定の動物に対して最も適切であろう服用計画及び投与経路を決定するであろう。このような動物は、体重超過、肥満、又は体重超過若しくは肥満の危険にある愛玩用動物を含む。本発明に従って治療することができる他の動物は、本発明に従って治療されない場合に得られるであろうものよりも、低脂肪肉を得るための食料貯蔵用動物である。

20

【0073】

本発明に従って使用されるCCR2アンタゴニストはまた、本明細書中に開示される疾患、症状及び/又は障害の治療のために他の医薬と一緒に使用することができる。これらの第二の薬剤は、患者の治療における組み合わせた有利な効果を有するために選択されるであろう。したがって、他の医薬と組み合わせてCCR2アンタゴニストを投与することを含む治療法はまた提供される。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適した医薬は、アポリポプロテイン-B分泌/ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質(a po-B/MTP)阻害剤、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1(11-HSD1型)阻害剤、ペプチドYY₃₋₃₆若しくはその類似体、MCR-4アゴニスト、コレシストキニン-A(CCK-A)アゴニスト、モノアミン再吸収阻害剤(例えばシブトラミン)、カンナビノイド受容体-1アンタゴニスト(例えばリモナバント)、交換神経様作用薬、₃アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト(例えばプロモクリプチン)、メラノサイト刺激ホルモン類似体、5HT_{2c}アゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン(OBプロテイン)、レプチン類似体、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害剤(例えばテトラヒドロリプスタチン、即ちオーリスタット)、食欲抑制剤(例えばボンベシンアゴニスト)、神経ペプチド-Y受容体試薬(例えば、NPY_{Y2}アゴニスト)、米国特許第6,566,367号;米国特許第6,649,624号;米国特許第6,638,942号;米国特許第6,605,720号;米国特許第6,495,559号;米国特許第6,462,053号;米国特許第6,388,077号;米国特許第6,335,345号;及び米国特許第6,326,375号;米国公開第20020151456号及び米国出公開第2003036652号;及びPCT公開WO03/010175;WO03/082190及びWO02/048152に開示される選択された化合物、甲状腺ホルモン作用剤、デヒドロエピアンドロステロン若しくはその類似体、選択されたグルココルチコイド受容体試薬、オレキシン受容体アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト、毛様体神経栄養因子(例えばAxokine(商標)、Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NYより利用可能)、ヒトアグチ関連タンパク質(AGRP)の阻害剤、グレリン受容体アンタゴニスト、ヒス

30

40

50

タミン3受容体アンタゴニスト若しくは逆作動薬、ニューロメジンU受容体アゴニスト等を含んでもよい選択された抗肥満薬を含む。他の抗肥満薬は、以下に記載した好ましい薬剤を含み、当業者に周知であり、又は本開示に照らして容易に明らかにあるであろう。

【0074】

オーリスタット、シブトラミン、プロモクリブチン、レブチン、リモナバント、ペプチド YY_{3-36} 、又はそれらの類似体；そして、2-オキソ-N-(5-フェニルピラジニル)スピロ-[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドから成る群から選択される抗肥満薬が特に好ましい。好ましくは、本発明の化合物及び併用療法は、運動と理にかなった規定食と結びつけて投与される。

【0075】

本発明の併用剤、医薬組成物、及び方法における使用のための代表的な抗肥満薬は、当業者に既知の方法を用いて調製することができ、例えば、シブトラミンは、米国特許第4,929,629号に記載されるように調製することができる；プロモクリブチンは、米国公開米国特許第3,752,814号及び米国特許第3,752,888号に記載されるように調製することができる；オーリスタットは、米国特許第5,274,143号；米国特許第5,420,305号；米国特許第5,540,917号；及び米国特許第5,643,874号に記載されるように調製することができる；リモナバントは、米国特許第5,624,941号に記載されるように調製することができる； YY_{3-36} （その類似体を含む）は、米国公開第20020141985号及びPCT公開WO03/027637に記載されるように調製することができる；そして、NPY_{Y5}受容体アンタゴニスト2-オキソ-N-(5-フェニルピラジニル)スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドは、米国公開第20020151456号に記載されるように調製することができる。

【0076】

本発明はまた、本明細書中に記載された疾患及び症状の予防及び治療における使用のためのCCR2アンタゴニストを含むキット又は医薬パッケージを提供する。例えば、錠剤、カプセル剤、又は凍結乾燥粉末の形態で1又はそれよりも多くのCCR2アンタゴニストに加えて、キット又はパッケージは、このような疾患及び症状の予防又は治療におけるアンタゴニストを用いるための使用説明書を含めることができる。アンタゴニストは、ボトル中のキット若しくはパッケージ、又は別の適切な形態（例えばプリスターパック）で提供することができる。場合により、キット又は医薬パッケージはまた、他の医薬として活性な試薬（例えば、上記で列挙した試薬、例えば抗肥満薬を参照）、及び/又は希釈剤、針、シリンジ、塗布剤等のような薬物（又は複数）の投与に使用される材料を含めることができる。

【0077】

本発明は、部分的には、下記の実験結果に基づく。本発明は特定の態様と結びつけて本明細書中に記載されるが、実施できる他の変化及び修飾はまた、本発明の部分であり、同時に添付した請求の範囲内にあることが理解されるであろう。本出願は、一般的に、当該技術分野内の既知の又は慣習的な実施に入る本開示による逸脱を含む本発明の原理に従い、そして、過度の実験なしに究明することができる本発明の任意の均等物、改変体、使用、又は脚色を覆うことが意図される。

【実施例】

【0078】

実施例

CCR2(KO)(-/ -)マウスはJ. David Gladstone InstitutesのDr. Israel Charoによって提供された。胚幹細胞における同属組換えは、標的としたCCR2の崩壊を有するこのようなマウスを発生させるために使用することができる（同様に、Kuziel, W. A.ら(1997)PNAS 94, 12053-12058及びBoring, L.ら(2001)J. Clin. Invest. 100, 2252-2561）。年齢を適合させた雄性CCR2(KO)(-/

10

20

30

40

50

-) マウス ($n = 20$) 及び野生型 (+ / +) (C 5 7) 同腹子の対照 ($n = 20$) は、研究を開始する前に2週間順応させ、水とPurina 5001のげっ歯類の食べ物 (Purina , Brentwood , MO) に自由に接するようにさせた。

【0079】

マウスを個別にゲージに入れ、2つの群に分けた：第一の群は、10 kcal % 脂肪 (低脂肪規定食 (LFD)) から構成される規定食に関し、及び第二の群は、45 kcal % 脂肪 (高脂肪規定食 (HFD)) (D 1 2 3 3 1 Rodent Diet , Research Diets , Inc . , New Brunswick , NJ) から構成される規定食に関し、15週の研究期間与えられた。マウスは、水に自由に接触させた。食物の取り込みは、24時間、5日/週のサイクル (月曜日 - 金曜日) で維持した動物において測定した。体重は、0日目とその後週に1度測定した。

10

【0080】

更なる研究は、空腹時の血漿中のインスリンレベルの差異について、CCR2 KO マウス及びC57マウスと、正常の規定食を与えた両群と比較した。

エネルギー消費及び酸素消費をOxyMaxシステム (Columbus Instruments , Columbus , OH) を用いて測定した。マウスを標準的な実験室条件下でゲージに入れ、実験的な規定食を維持した。マウスは、熱量計の密封したチャンバー (8 " x 4 " x 5 . 5 ") に慣れさせた (チャンバー当り1匹) 。チャンバーを活動モニターに設置した。熱量計は、各々使用前に較正し、空気流を1 . 6 リットル / 分に調整し、そして、システムのセッティング及びサンプリング時間をそれぞれ60秒及び15秒にセットした。酸素消費、二酸化炭素産生、及び歩行活動を4時間で10分毎に測定した。

20

【0081】

経口的ブドウ糖負荷試験 (OGTT) は、4つの実験群によるマウスについて研究の第16週の終わりの後、一晚空腹にした後の8 : 30頃 (0時) 採取した第一の試料を用いて行われた。眼窩後の血液試料は、示されるように0時に回収し、その後、2 g / kg 体重の経口的グルコース負荷を投与した。追加の血液試料は、グルコース負荷後の30、60、120及び180分で回収した。25 μ L の血液をマイクロチューブ (Denville Scientific , Inc . , Metuchen , NJ) 中の100 μ L の0 . 025 パーセントでヘパリン化された塩溶液に添加した。チューブをMicrofuge (登録商標) 12 (Beckman Coulter , Fullerton , CA) 中で最高設定で2分間回転させた。

30

【0082】

研究の最終日の朝に、体重を測定し、次いで、血液試料を血漿グルコース測定について眼窩後の血脈洞により採取した。その後、マウスを屠殺し、約1ミリリットルの血液をリチウムヘパリンを用いてMicrotainer (登録商標) 血漿分離チューブに回収した (Becton - Dickinson , Inc . , Franklin Lakes , NJ) 。チューブを最大設定で5分間、Microfuge 12で回転させた。血漿を1 . 5 ml のエッペンドルフチューブに回収し、液体窒素中で凍結させた。副睾丸脂肪体もまた除去し、計量し、直に液体窒素中で凍結した。全ての試料を - 80 で保存した。

40

【0083】

血漿グルコースは、製造元の試薬を用いて商業的に利用可能な手段により測定した (Roche / Hitachi 912 Clinical Chemistry Analyzer , Roche Diagnostics Corp . , Indianapolis , IN) 。

【0084】

血漿中のインスリンをALPCO Diagnostics (Windham , NH) によって供給さえるMercodia ELISAインスリンキットを用いて、製造元の使用説明書に従って評価した。

【0085】

50

実施例 1：高脂肪規定食（HFD）を与えた雄性マウスにおける体重、体脂肪及び代謝速度のCCR2 阻害効果

CCR2 KO（KO）マウスにおけるCCR2 遺伝子崩壊は、高脂肪規定食（HFD）を消費しながら、肥満の発症に耐性な健常な表現型に帰着した。HFDに関する野生型（C57）マウスは、低脂肪規定食（LFD）のC57マウスと比較して体重の増加を示し、一方、CCR2 KO HFDマウスは、CCR2 KO LFDマウスに匹敵する程に体重を維持した。CCR2 KO HFDマウスの肥満耐性の表現型は、図1に示すように明白な証拠を示す。C57 HFDマウスと比較して、ちょうど7週で基準の体重を約30 - 35%超えた体重を増加させ、CCR2 KO HFDマウスの体重は、基準の体重をたった5 - 10%超えて増加し、それは、CCR2 KO LFDマウス及びC57 LFDマウスの両方において観察されたものと匹敵する程の増加であった。

【0086】

図2に示した体重のパーセントとして表した副睾丸脂肪組織の測定は、C57 HFDマウスによって経験された体重増加が脂肪の増加によることを示す。CCR2 KO HFDマウスは、研究の進行に渡って体脂肪を増加させたが、同じ規定食で維持したC57マウスよりも有意に低いままであった（それぞれ、全体重の3.2%対5.0%）。

【0087】

脂肪組織、脾臓及び肝臓切片の組織試験

C57マウス及びCCR2 KOマウス（n = 5 / 群）に12週間LFD又はHFDのいずれかを与えた。その期間の終わりに、動物を検視し、マウスによる脂肪組織、脾臓及び肝臓を組織試験用に回収した。白色脂肪組織を計量し、体重に対するそれらの相対的パーセントを計算した。

【0088】

脂肪組織切片をMac2、マクロファージマーカーについて染色し、染色量、並びに脂肪細胞の大きさを形態計測による分析を通して測定した。Mac2の染色の最終量を脂肪細胞の大きさについて補正した。

【0089】

脂肪組織切片：

臓器重量：表1に示されるように、高脂肪規定食（HFD）に関するC57マウス及びKOマウスの両方において副睾丸脂肪組織の増加があった。この増加は、C57マウスにおいてより明確であった（2.6x対2.1x）。低脂肪規定食（LFD）群において、KOマウスの脂肪組織の重量は、C57マウスより僅かに低かった。

【0090】

【表1】

表1

副睾丸脂肪組織データ（全体重の%として表わす、n = 5 / 群）

週	C57 LFD	SEM	C57 HFD	SEM	KO LFD	SEM	KO HFD	SEM
7	2.4538	0.1825854	4.0554	0.6291637	1.253	0.1820983	2.1594	0.118267
15	2.504612	0.2494071	4.954	0.5481387	1.748	0.2324091	3.212	0.379017

【0091】

顕微鏡試験：脂肪細胞は、HFDに関するC57マウス及びKOマウスの両方において大きかった。図3B及び3D（HFDマウス）と図3A及び3C（LFDマウス）の比較。C57マウスから採取した脂肪細胞の大きさは、KOマウスから採取したものより大きいようであった。図3A及び3B（C57マウス）と図3C及び3D（KOマウス）の比較。この観察は、形態計測による分析によって確かめられ、臓器重量と一致した。

【0092】

C57 HFDマウスにおいて、脂肪細胞の大きさの増加と相互に関連した脂肪組織中のマクロファージの数が増加した。対照的に、KO HFDマウスは、副睾丸脂肪組織中のマクロファージの数の減少を示した。この観察は、形態計測による分析によって確認された。

【0093】

上記の組織データは、C57 HFDマウスKO HFDマウスの両方における脂肪細胞の大きさが増加したことを示す。この増加は、C57マウスにおいてより重篤である。この増加は、脂肪へのマクロファージの浸潤と関連する。

【0094】

C57 HFDマウス及びKO HFDマウスとの間の体重の差は、KOMウスにおける食物消費の減少によっては説明がつかなかった。CCR2 KOMウスは、C57の対応物と比較して同程度でHFDを消費した(図4)。

10

【0095】

代謝速度における変化は、HFDを与えたCCR2 KOMウスにおいては明らかではなかった。酸素消費(VO₂)は、全VO₂(図5)又は呼吸交換率(図6)のいずれかとして測定され、HFDを与えたKOMウスにおいて有意な違いはなかった。HFD及びLFDの両方に関するC57マウスについての残存VO₂値は、CCR2 KOM HFD及びLFDマウスで均等であった。

これらの結果は、CCR2活性の減少が体重の減少及び/又は体脂肪の減少、及び増加した脂肪過多と関連した障害の治療の有効な手段であることを示す。

20

【0096】

実施例2：高脂肪規定食を与えたマウスにおける代謝パラメータにおけるCCR2の効果

CCR2 KOMウスは、より低い基準のインスリンレベルを有し、グルコース排除の減少によって示されるように、改善されたインスリン感受性を暗示し(図7)、OGTT中のグルコース上昇に耐性である(図9)。さらに、C57 HFDマウスと比較して、CCR2 HFD KOMウスは、高インスリン血症及び耐糖能低下を発症しなかった(図8A及び8B)。

【0097】

これらの結果は、CCR2治療薬が、糖尿病、耐糖能低下、又はインスリン耐性と関連した障害の治療に有効であろうことを示す。CCR2治療薬は、メタボリックシンドロームと関連した障害の治療に有効であろう。さらに、CCR2治療薬は、体重及び/又は体脂肪の減少又は維持、及び脂肪過多の増加と関連した障害の治療に有効であろう。

30

【図面の簡単な説明】

【0098】

【図1】図1は、4つの実験群：低脂肪規定食の野生型(C57)マウス(C57 LFD)；低脂肪規定食のCCR2 - / - ノックアウト(KO)マウス；高脂肪規定食の野生型マウス(C57 HFD)；、そして、高脂肪規定食のCCR2 KOMウス(KO HFD)についてのベースライン変化のパーセントとして、体重の経時変化を示す。C57 HFDマウスは、C57 LFDと比較して体重の増加を示した。しかしながら、KO HFDマウスは、KO LFDマウスと比較して体重の類似の増加を示さなかった。

40

【図2】図2は、4つの実験群についての体重のパーセントとしての副睾丸脂肪の経時変化を示す折れ線グラフである。CCR2 KOMウスは、類似の規定食のC57対照マウスと比較して、体重に対する脂肪過多の減少を示した。

【図3A - B】12週間後の4つの実験群からの脂肪組織の組織切片的イメージを提供する。

【図3C - D】12週間後の4つの実験群からの脂肪組織の組織切片的イメージを提供する。

【図4】図4は、4つの実験群についての体重増加について標準化した食物消費の経時変化を詳述する棒グラフである。図1に示すように、KOM HFDマウスの体重増加の減少

50

にもかかわらず、KO HFDマウスは、C57 HFD対照マウスと比較して、HFDに等しい又は僅かに多くの量を消費した。

【図5】図5は、4つの実験群における酸素消費（VO₂）を示す。代謝速度における有意な変化は、4つの実験群の間では示されなかった。

【図6】図6は、4つの実験群における休止VO₂を示す。4つの実験群の間で有意な変化は示されなかった。

【図7】図7は、4つの実験群における空腹時の血漿中のインスリンのレベルを示す折れ線グラフである。CCR2 KOマウスは、インスリンのより低い基準レベルによって示唆されるように、HFD及びLFDプロトコルの両方についてのC57の対照マウスよりインスリン感受性であった。

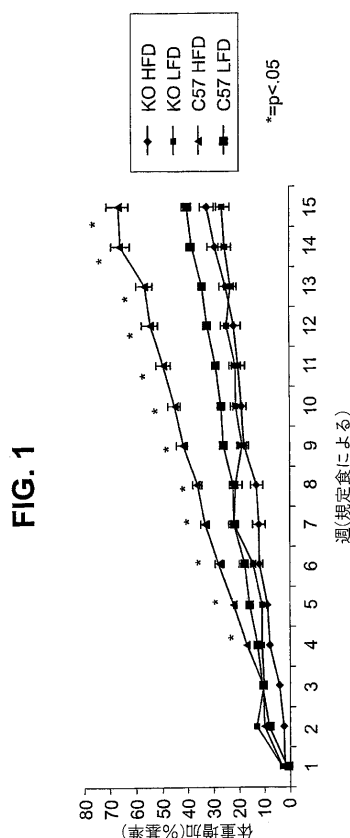
【図8A】図8Aは、4つの実験群における経口ブドウ糖負荷試験（OGGT）及びインスリンレベルの結果を示す折れ線グラフである。CCR2 KO HFDマウスは、C57 HFDと比較してOGGT中に有意なグルコース偏位の減少を提示した。

【図8B】図8Bは、4つの実験群における経口ブドウ糖負荷試験（OGGT）及びインスリンレベルの結果を示す折れ線グラフである。CCR2 KO HFDマウスは、C57 HFDと比較してOGGT中に有意なグルコース偏位の減少を提示した。

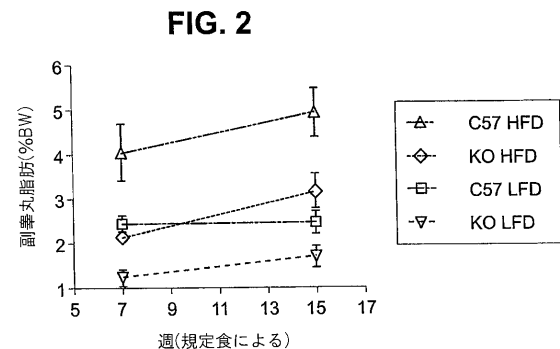
【図9】図9は、正常な規定食に関するCCR2 KOマウス及びC57マウスにおける経口ブドウ糖負荷試験（OGGT）の結果を示す折れ線グラフである。CCR2 KOマウスは、C57対照マウスと比較して非常に耐糖的であった。

10

【図1】

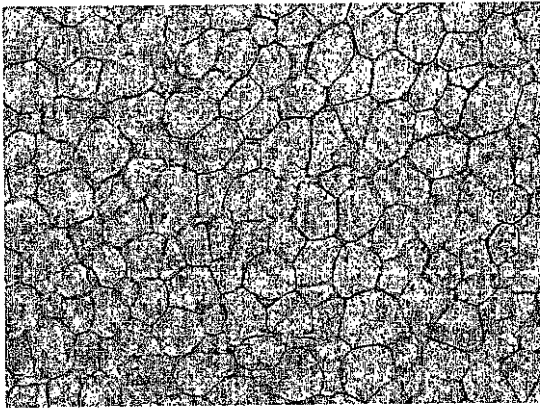


【図2】



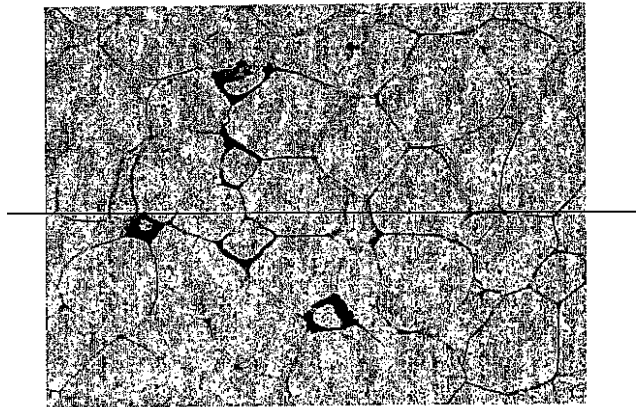
【図 3 A】

FIG. 3A



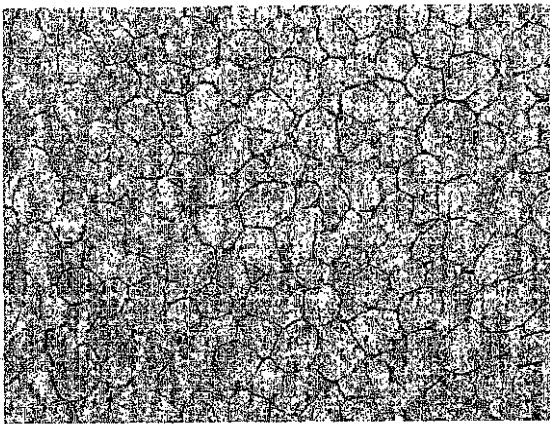
【図 3 B】

FIG. 3B



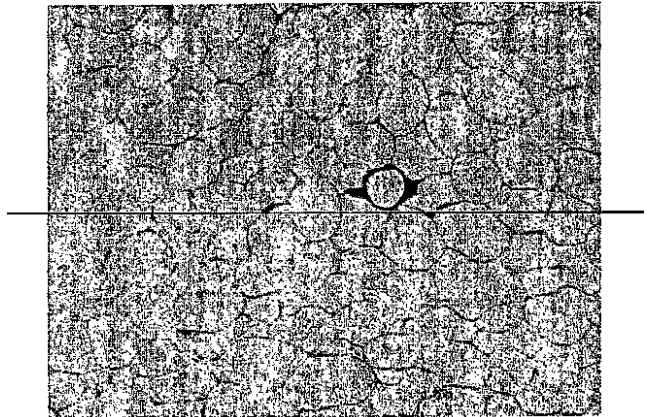
【図 3 C】

FIG. 3C

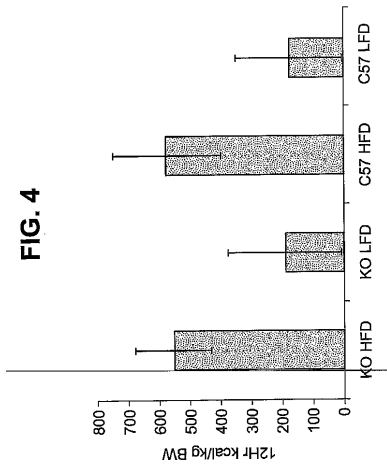


【図 3 D】

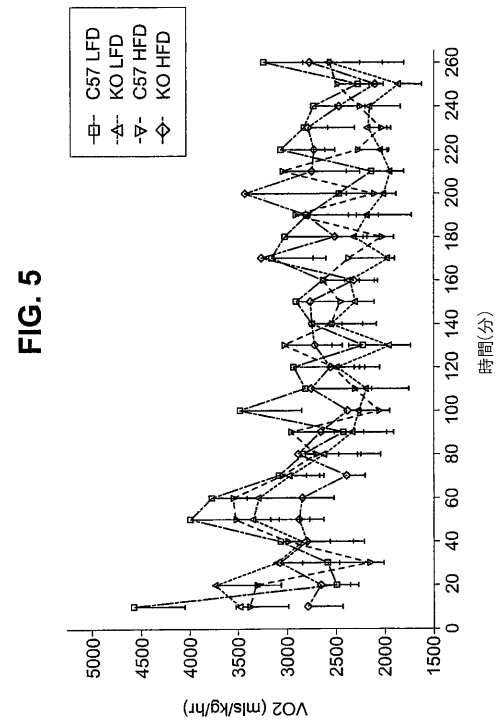
FIG. 3D



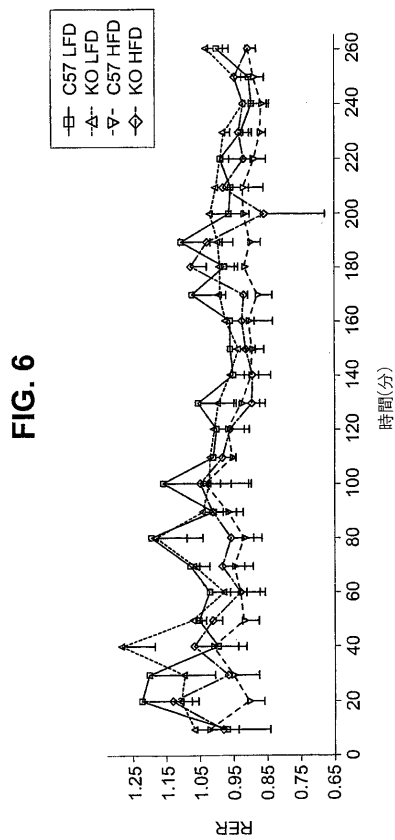
【 図 4 】



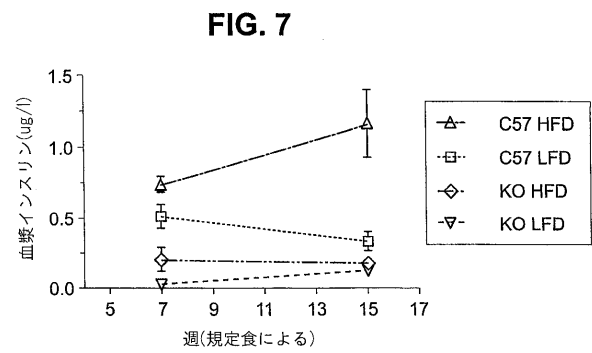
【 図 5 】



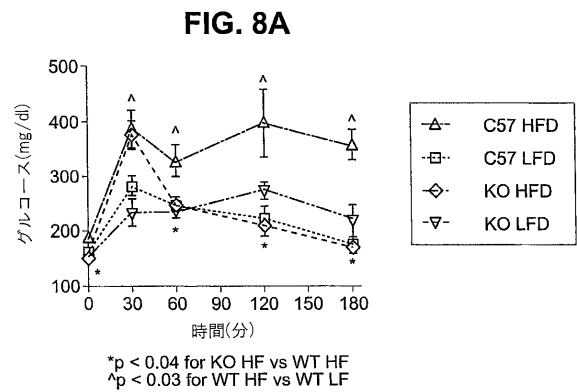
【 図 6 】



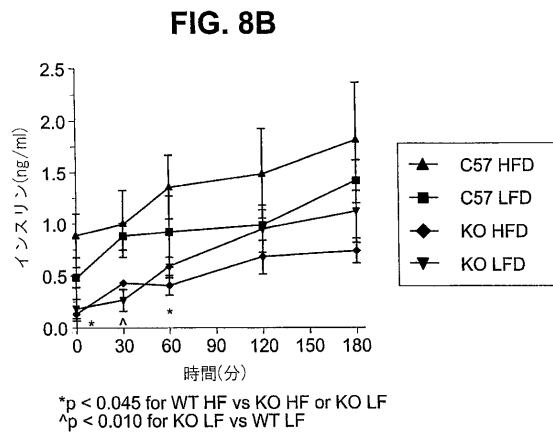
【 図 7 】



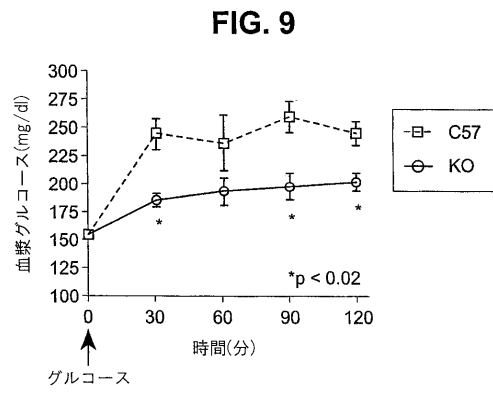
【 図 8 A 】



【 図 8 B 】



【 図 9 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/002162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/00 A61P3/10 A61P5/50		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, COMPENDEX, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 792 837 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS) 3 November 2000 (2000-11-03) page 4, line 29 - line 34 page 5, line 19 - line 20 page 7, line 23 - line 29; claims 1,4,5	1,4-6, 9-12
X	WO 03/090748 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; TSUCHIMORI, NOBORU; IIZAWA, YUJI; SHI) 6 November 2003 (2003-11-06) abstract	1,4-6, 9-12
P,X	-& EP 1 498 125 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 19 January 2005 (2005-01-19) abstract paragraphs [0012], [0444]	1,4-6, 9-12
-/-		
<input checked="" 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 January 2006		10.04.2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer
		Pilling, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/002162

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/060665 A (INCYTE CORPORATION; XUE, CHU-BIAO; METCALF, BRIAN; HAN, AMY QI; ROBINS) 7 July 2005 (2005-07-07) page 1, line 7 - line 28 page 122, line 6	1,4-6, 9-12
P,X	WO 2005/010154 A (MERCK & CO., INC; GE, MIN; GOBLE, STEPHEN, D; PASTERNAK, ALEXANDER; YA) 3 February 2005 (2005-02-03) abstract page 21, line 8	1,4-6, 9-12
A	WO 00/05265 A (LEUKOSITE, INC; LAROSA, GREGORY, J; HORVATH, CHRISTOPHER; NEWMAN, WALT) 3 February 2000 (2000-02-03) abstract page 47, line 1 - line 27	1,4-6, 9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/002162**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

see additional sheet

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.:
1, 6, 12 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 6, 12 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

methods of treating a subject to reduce or maintain body fat or body weight using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to reduce body fat and/or body weight using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for reducing or maintaining body fat or body weight comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

2. claims: 2, 7, 13 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

methods of treating diabetes or glucose intolerance using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to treat diabetes or glucose intolerance using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for treating diabetes or glucose intolerance comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

3. claims: 3, 8, 14 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

methods of treating metabolic syndrome disorders using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to treat metabolic syndrome disorders using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for treating metabolic syndrome disorders comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/002162

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2792837	A	03-11-2000	WO	0066149 A1	09-11-2000
WO 03090748	A	06-11-2003	AU	2003235097 A1	10-11-2003
			CA	2483253 A1	06-11-2003
			EP	1498125 A1	19-01-2005
			US	2005245537 A1	03-11-2005
EP 1498125	A	19-01-2005	AU	2003235097 A1	10-11-2003
			CA	2483253 A1	06-11-2003
			WO	03090748 A1	06-11-2003
			US	2005245537 A1	03-11-2005
WO 2005060665	A	07-07-2005	NONE		
WO 2005010154	A	03-02-2005	AU	2004259416 A1	03-02-2005
			CA	2532102 A1	03-02-2005
WO 0005265	A	03-02-2000	AU	764825 B2	28-08-2003
			AU	5220899 A	14-02-2000
			CA	2336250 A1	03-02-2000
			EP	1098908 A2	16-05-2001
			JP	2002521021 T	16-07-2002
			US	6312689 B1	06-11-2001
			US	6352832 B1	05-03-2002
			US	2002037285 A1	28-03-2002
			US	2002150570 A1	17-10-2002
			US	2002051781 A1	02-05-2002
			US	2003165494 A1	04-09-2003
			US	2002028436 A1	07-03-2002
			US	2002015700 A1	07-02-2002
			US	2002012664 A1	31-01-2002
			US	2002051782 A1	02-05-2002

フロントページの続き

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 グラデュー, ロナルド ボール

アメリカ合衆国, コネティカット 06340, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 ガロファロ, ロバート セバスチャン

アメリカ合衆国, コネティカット 06340, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 MA13 MA16 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52 MA55
MA56 MA58 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA702 ZC202 ZC332 ZC352
ZC422