

【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25年3月14日 (2013.3.14)

【公表番号】特表2012-529526(P2012-529526A)

【公表日】平成24年11月22日 (2012.11.22)

【年通号数】公開・登録公報2012-049

【出願番号】特願2012-515088(P2012-515088)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/415

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/02

A 6 1 P 1/08

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 9/10

【手続補正書】

【提出日】平成25年1月17日 (2013.1.17)

【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】

4-メチルピラゾール(4-MP)を含む、アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象のエタノール不耐の症状を予防又は改善するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、4-MPが対象の体重1キログラムあたり約0.1ミリグラムから約4ミリグラムの量で該対象に経口投与されるように用いられることを特徴とし、該対象は、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記医薬組成物。

## 【請求項 2】

エタノール不耐の前記症状が、紅潮、心拍数上昇、動悸、低血圧、吐き気、めまい、頭痛、嘔吐、下痢、胃の不調、運動失調、及び意識の混乱からなる群から選択される、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

4-MPが、遊離塩基の形で投与される、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

4-MPが、生理学的に許容し得る塩の形で投与される、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

4-MPが、前記対象がエタノールを摂取する前に経口的に投与される、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

4-MPが、前記対象がエタノールを摂取する約1時間から約15分前に経口的に投与される、請求項5記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

4-MPが、前記対象のエタノールの摂取と同時に、又は、前記対象がエタノールを摂取した後、経口的に投与される、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

4-MPを含む、アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象のエタノール摂取に伴うアセトアルデヒド蓄積に関連する症状を予防又は軽減するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、アセトアルデヒド蓄積を、4-MPが投与されていない対象と比較して約50%から約60%低下させる有効量で4-MPが投与されるように用いられることを特徴とし、該対象は、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記対象のエタノール排出速度の低下率が、4-MPが投与されていない対象のエタノール排出速度と比較して約10%以下である、請求項1又は8記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩を含む、アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象のエタノール摂取に伴うアセトアルデヒド蓄積の症状を改善するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、対象におけるアルコール脱水素酵素のエタノール-酸化活性を低下又は阻害するのに有効な量で4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩が投与されるように用いられることを特徴とし、該対象は、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記医薬組成物。

## 【請求項 11】

アセトアルデヒド蓄積の前記症状が、紅潮、心拍数上昇、動悸、低血圧、吐き気、めまい、頭痛、嘔吐、下痢、胃の不調、運動失調、及び意識の混乱からなる群から選択される

、請求項8又は10記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩を含む、アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象の、エタノール摂取によって引き起こされる該対象における疾患又は障害のリスクを低下させるための医薬組成物であって、該医薬組成物は、該対象におけるアセトアルデヒドの異化を増大させるのに有効な量で4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩が投与されるように用いられることを特徴とし、該アセトアルデヒドは、該対象によるエタノール摂取の産物であり、かつアセトアルデヒドの異化を増大させることは、エタノール摂取によって引き起こされる該対象における疾患又は障害のリスクを低下させ、該対象は、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記対象がヒトである、請求項1、8、10、及び12のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記疾患又は障害が、上部気道消化管癌、消化管癌、又は乳癌を含む、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記上部気道消化管癌が、食道、中咽頭、下咽頭、喉頭、頭部、又は頸部癌を含む、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記消化管癌が、胃又は大腸癌を含む、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記疾患又は障害が、遅発型アルツハイマー病、高血圧、心筋梗塞、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、及び脳虚血を含む、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

有効量の4-MPの塩酸塩が投与される、請求項10又は12記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

対象の体重1キログラムあたり約0.1ミリグラムから約4ミリグラムの4-MPが投与される、請求項8、10、及び12のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象におけるエタノール不耐の症状を予防又は改善するのに使用するための、4-メチルピラゾール(4-MP)を含む組成物であって、該組成物が対象に経口的に投与される場合、4-MPの用量が、該対象の体重1キログラムあたり約0.1ミリグラムから約4ミリグラムの4-MPであり、該対象が、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記組成物。

【請求項 2 1】

アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象におけるエタノール摂取に伴うアセトアルデヒド蓄積に関連する症状を予防又は軽減するのに使用するための、4-メチルピラゾール(4-MP)を含む組成物であって、該組成物が該対象に投与される場合、4-MPの量が、アセトアルデヒド蓄積を、該組成物が投与されていない対象と比較して約50%から約60%低下させるのに有効であり、該対象が、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記組成物。

【請求項 2 2】

アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象におけるエタノール摂取に伴うアセトアルデヒド蓄積の症状を改善するのに使用するための、4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩を含む組成物であって、該組成物が該対象に投与される

場合、4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩の量が、該対象におけるアルコール脱水素酵素のエタノール-酸化活性を低下又は阻害するのに有効であり、該対象が、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記組成物。

【請求項 2 3】

アルデヒド脱水素酵素サブタイプ2(ALDH2)活性が低下又は欠如している対象におけるエタノールの摂取によって引き起こされる疾患又は障害の、該対象におけるリスクを低下させるのに使用するための組成物であって、該組成物が、4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩を含み、該組成物が該対象に投与される場合、4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩の量は、該対象におけるアセトアルデヒドの異化を増大させるのに有効であり、該アセトアルデヒドが、該対象によるエタノール摂取の産物であり、かつアセトアルデヒドの異化を増大させることが、エタノールの摂取によって引き起こされる、該対象における疾患又は障害のリスクを低下させ、かつ該対象が、アルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1についてホモ接合型(ADH2\*1/ADH2\*1)である、又はアルコール脱水素酵素サブタイプ2\*1及び2\*2についてヘテロ接合型(ADH2\*1/ADH2\*2)である、前記組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 4】

エタノールのこれらの影響の多くは、エタノール代謝中に2段階経路で産生されるアセトアルデヒドによって仲介される。この経路では、エタノールがアルコール脱水素酵素(ADH)によって酸化されてアセトアルデヒドとなり、アセトアルデヒドは続いて、アルデヒド脱水素酵素(ALDH)、すなわち肝臓のミトコンドリアの酵素によって速やかに酢酸に代謝される(図1参照)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

アセトアルデヒドは、顔面紅潮、頻脈、息切れ、めまい、吐き気、嘔吐、及び頭痛などの急性症状に、また、上部消化管の癌、乳癌、肝疾患、アルツハイマー病、高血圧、及び心筋梗塞の長期的健康リスクの増大に関連付けられる(Visapaaらの文献、Gut 2004, 55, 871-876; Yokoyamaらの文献、Jpn. J. Clin. Oncol. 2003, 33(3), 111-121; Ohsawaらの文献、J. Hum. Genet. 2003, 48, 404-409; 及びこれらの文献中に引用された参考文献を参照されたい)。ALDH2活性が低下又は欠如しているALDH2\*2対立遺伝子を発現している人々は、少量のエタノールを飲むと、アルコールに対する感受性、例えば、顔面紅潮、頻脈などを示す(Goeddeらの文献、Hum. Genet. 1992, 88, 344-346; Xiaoらの文献、J. Clin. Invest. 1995, 96, 2180-2186)。したがって、ALDH2活性が低下又は欠如している人々におけるアセトアルデヒドレベルを低下させることは、これらの人々がエタノールを摂取した時に見舞われる急性症状及び長期的健康リスクを低下させるのに役立つ可能性がある。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

ある実施態様では、該方法は、対象におけるアルコール脱水素酵素のエタノール-酸化活性を低下又は阻害するのに有効な量の4-MP又は4-MPの生理学的に許容し得る塩を投与することを含む。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

本明細書で使用される場合、「エタノール排出速度」とは、対象がエタノールを摂取した後の、該対象の血流中のエタノール濃度の経時的な低下をいう。通常、エタノール排出速度は、エタノール(ミリモル)/対象の体重(キログラム)/(時間)に換算して表すことができる。血液採取、及び血液中のエタノールレベルの分析のための技術は、当分野の技術者に周知である。例えば、Inoueらの文献、Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1984, 8, 319-322(その内容全体を参照により本明細書に組み込む)を参照されたい。「エタノール排出速度の変化率」は、以下の通りに算出することができる：

【数1】

$$\text{EtOH排出の変化率} = \left( 1 - \frac{\text{4-MPを投与した後の対象のEtOH排出速度}}{\text{4-MPを投与する前の対象のEtOH排出速度}} \right) \times 100$$

ここで、EtOHは、エタノールを表し、エタノール排出の変化率の100未満である数値は、EtOH排出の変化率の低下である。血中エタノールレベルはまた、例えば、対象によるエタノール摂取の量、対象の体重、及びエタノールの摂取後の期間を利用するアルゴリズムに基づいて算出することもできる。或いは、別の例として、血中エタノールレベルは、対象の呼気などの、当分野の技術者に公知である通りの分析値から推定することもできる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

本明細書で使用される場合、「アセトアルデヒド蓄積」とは、エタノールを摂取した対象におけるアセトアルデヒドの産生をいう。血液採取、及び血液中のアセトアルデヒドレベルの分析のための技術は、当分野の技術者に周知である。例えば、Inoueらの文献、Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1984, 8, 319-322を参照されたい。例えば、Stowellの文献、Clin. Chim. Acta. 1979, 98, 201-5、McCarver-Mayらの文献、Journal of Analytical Toxicology 1997, 21, 134-141、及びNagyらの文献、Rapid Communications in Mass Spectrometry 2004, 18, 2473-2478(これらの内容全体を参照により本明細書に組み込む)も参照されたい。通常、アセトアルデヒド蓄積の最大濃度には、ALDH2活性が低下又は欠如している対象におけるエタノール摂取の15分から1時間後に到達する。「アセトアルデヒド蓄積の変化率」が、本明細書で使用される場合、これは、ALDH2活性が低下又は欠如している対象におけるアセトアルデヒドの最大濃度の変化(これは、以下の通りに算出することができる)を意味するものと理解されよう：

【数2】

$$\text{アセトアルデヒド蓄積の変化率} = \left( 1 - \frac{\text{4-MPを投与した後の最大アセトアルデヒド濃度}}{\text{4-MPを投与する前の最大アセトアルデヒド濃度}} \right) \times 100$$

ここで、アセトアルデヒド蓄積の変化率の100未満である数値は、アセトアルデヒド蓄積の変化率の低下である。血中アセトアルデヒド濃度はまた、対象の呼気の分析から、又は、心拍数又は紅潮などの当分野の技術者に公知である通りの他のパラメータの測定可能な生理学的変化から推定することもできる。