

【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21年7月16日(2009.7.16)

【公表番号】特表2008-545712(P2008-545712A)

【公表日】平成20年12月18日(2008.12.18)

【年通号数】公開・登録公報2008-050

【出願番号】特願2008-513797(P2008-513797)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/593 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/16 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/47 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 7/06

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/593

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 17/16

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 15/02
A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/08
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月23日(2009.5.23)

【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】

配列 I D 番号 1 3 のアミノ酸配列を有する、ヒト膵島ペプチド (human pro i s l e t p e p t i d)、又はその類似体若しくは誘導体。

【請求項 2】

請求項 1 記載のヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体において、前記膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体は、長さ 1 7 アミノ酸未満のものである。

【請求項 3】

請求項 2 記載のヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体において、前記膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体は、配列 I D 番号 2、3、4、7、及び 1 9 からなる群の一員から選択されるアミノ酸配列を有するものである。

【請求項 4】

治療を必要とする被験対象において、膵臓機能障害に関連した病状を治療するための薬学的組成物であって、

この薬学的組成物は、治療の有効量の 1 若しくはそれ以上のヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体を有し、前記被験対象に投与されることによって、当該膵臓機能障害に関連した病状を治療するものである、薬学的組成物。

【請求項 5】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、前記ヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体は、配列 I D 番号 2、3、4、5、6、7、1 8、及び 1 9 からなる群の一員から選択されるアミノ酸配列を有するものである。

【請求項 6】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、前記ヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体は、長さ 1 7 アミノ酸未満のものである。

【請求項 7】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、この薬学的組成物は、

膵島細胞再生を刺激する 1 若しくはそれ以上の薬剤と共に投与されるものである。

【請求項 8】

請求項 7 記載の薬学的組成物において、膵島細胞再生を刺激する前記薬剤は、ヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体、アミリン、S Y M L I N (商標)、プラムリントイド (p r a m l i n t i d e)、エキセンディン - 4 (E x e n d i n - 4)、リラグルチド (L i r a g l u t i d e)、G L P - 1 受容体アゴニスト、G L P - 1、G L P - 1 類似体、ハムスター I N G A P 並びにその類似体、G I P、ジペプチジルペプチ

ダーゼ - 4 阻害剤からなる群の一員から選択されるものである。

【請求項 9】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、この薬学的組成物は、膵島細胞を標的とする自己免疫細胞を阻害、阻止、若しくは破壊する 1 若しくはそれ以上の薬剤と共に投与されるものである。

【請求項 10】

請求項 9 記載の薬学的組成物において、膵島細胞を標的とする自己免疫細胞を阻害、阻止、若しくは破壊する前記薬剤は、抗 CD 3 抗体、ラパマイシン、FK 506、熱ショックタンパク質 60、抗 GAD 65 ワクチン、ミコフェノール酸モフェチル、リソフィリン (lysofylline)、リツキシマブ (Rituximab)、キャンパス - 1 H、ビタミン D、IBC - VSO ワクチン、及び CD 4⁺ CD 25⁺ 抗原特異的制御性 T 細胞からなる群の一員から選択されるものである。

【請求項 11】

請求項 10 記載の薬学的組成物において、前記ミコフェノール酸モフェチルは、ダクリズマブ (Dacalizumab) と共に投与されるものである。

【請求項 12】

請求項 10 記載の薬学的組成物において、前記ビタミン D は、ビタミン D 3 である。

【請求項 13】

請求項 12 記載の薬学的組成物において、前記ビタミン D 3 は、前記被験対象において、約 40 ng / mL 以上の 25 - ヒドロキシビタミン D を維持するのに効果的な量で前記被験対象に投与されるものである。

【請求項 14】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、前記膵臓機能障害に関連する病状の少なくとも 1 つの症状は、少なくとも 1 つのヒト膵島ペプチドの投与の結果、治療されるか若しくは緩和されるものである。

【請求項 15】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、前記症状は、頻尿、過剰な口渇、極度の空腹感、異常な体重減、疲労感の増大、過敏性、視界不良、性器のかゆみ、異様なうずき及び痛み、口内乾燥症、乾燥肌若しくは敏感肌、インポテンス、膣内イースト菌感染症、傷口及び擦り傷の治癒不良、過度の若しくは異常な感染症、高血糖症、血糖コントロールの喪失、食後血糖値の変動、血液グルカゴンの変動、血液トリグリセリドの変動からなる群の一員から選択されるものである。

【請求項 16】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、前記被験対象における血糖コントロールは、前記薬学的組成物が投与される前に、増大されているものである。

【請求項 17】

請求項 4 記載の薬学的組成物において、前記被験対象は、治療量の 1 若しくはそれ以上のヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体の投与時に、インスリンを投与されているものである。

【請求項 18】

請求項 17 記載の薬学的組成物において、前記インスリンは、治療量の 1 若しくはそれ以上のヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体の投与後に、用量が減少されるものである。

【請求項 19】

請求項 18 記載の薬学的組成物において、前記インスリンの用量は、治療量の 1 若しくはそれ以上のヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体の投与後に、1 若しくはそれ以上の回数で減少されるものである。

【請求項 20】

請求項 19 記載の薬学的組成物において、前記インスリンの用量は、0 まで減少されるものである。

【請求項 2 1】

ヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体を選択的に結合する抗体であって、配列 I D 番号 2、3、4、5、6、7、18、及び 19 からなる群の一員から選択されるアミノ酸配列を有する、抗体。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 記載の抗体において、当該抗体は、モノクローナル抗体である。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 記載の抗体において、当該抗体は、ポリクローナル抗体である。

【請求項 2 4】

1 型糖尿病、糖尿病前症、2 型糖尿病、若しくは潜在性成人期自己免疫性糖尿病の患者を治療するキットであって、

治療的有效用量のヒト膵島ペプチド、又はその類似体若しくは誘導体と、膵島細胞再生を刺激する少なくとも 1 つの薬剤と、その使用説明書とを有する、キット。

【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 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

しかし現在まで、1 型糖尿病、2 型糖尿病、若しくは肥満、太り過ぎ、インスリン耐性症候群、及びメタボリックシンドロームを含む、インスリン産生の欠如若しくは減少、及び/若しくは糖代謝若しくはインスリン分泌の変動のある疾患の基礎疾患機構を治療するのにうまく利用される単一療法若しくは併用療法はなかった。1 型糖尿病、2 型糖尿病、及びインスリン分泌に変動がある疾患における変動の発症機構に対処する新規な治療方法及び薬学的組成物の必要性が残されている。特に、インスリン産生の欠如若しくは減少により、治療を必要とする患者の症状の原因となる若しくは一因となる、他の多くの疾患を治療することもできる方法及び組成物が必要とされる。現時点では、これらの疾病状態の全ての発症機構を対象とした 1 型糖尿病の症状を改善する治療はないように思われる。本発明は、1 型糖尿病、2 型糖尿病、及び他の疾患を治療する改良型治療の必要性に応えるものである。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 2 0 0 0 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 9 1 / 1 6 4 2 8 号

【特許文献 3】国際公開第 9 6 / 2 6 2 1 5 号

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 6 5 6 5 号

【特許文献 5】米国特許第 5 , 8 4 0 , 5 3 1 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 R E 3 9 , 2 9 9 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 R E 3 9 , 0 6 2 号明細書

【特許文献 8】米国特許第 5 , 8 3 4 , 5 9 0 号明細書

【特許文献 9】米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 3 2 6 4 4 号明細書

【特許文献 1 0】米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 8 4 4 4 9 号明細書

【特許文献 1 1】米国特許第 5 , 6 9 8 , 4 2 6 号明細書

【特許文献 1 2】米国特許第 5 , 2 2 3 , 4 0 9 号明細書

【特許文献 1 3】米国特許第 5 , 4 0 3 , 4 8 4 号明細書

【特許文献 1 4】米国特許第 5 , 5 8 0 , 7 1 7 号明細書

【特許文献 1 5】米国特許第 5 , 4 2 7 , 9 0 8 号明細書

【特許文献 1 6】米国特許第 5 , 7 5 0 , 7 5 3 号明細書

【特許文献 1 7】米国特許第 5 , 8 2 1 , 0 4 7 号明細書

【特許文献 1 8】米国特許第 5 , 5 7 1 , 6 9 8 号明細書

- 【特許文献 19】米国特許第 5, 516, 637 号明細書
- 【特許文献 20】米国特許第 5, 780, 225 号明細書
- 【特許文献 21】米国特許第 5, 658, 727 号明細書
- 【特許文献 22】米国特許第 5, 733, 743 号明細書
- 【特許文献 23】米国特許第 5, 969, 108 号明細書
- 【特許文献 24】米国特許第 4, 444, 887 号明細書
- 【特許文献 25】米国特許第 4, 716, 111 号明細書
- 【特許文献 26】米国特許第 5, 807, 715 号明細書
- 【特許文献 27】米国特許第 4, 816, 567 号明細書
- 【特許文献 28】米国特許第 4, 816, 397 号明細書
- 【特許文献 29】米国特許第 6, 311, 415 号明細書
- 【特許文献 30】米国特許第 5, 225, 539 号明細書
- 【特許文献 31】米国特許第 5, 530, 101 号明細書
- 【特許文献 32】米国特許第 5, 585, 089 号明細書
- 【特許文献 33】米国特許第 5, 565, 332 号明細書
- 【特許文献 34】米国特許第 6, 407, 213 号明細書
- 【特許文献 35】米国特許第 5, 766, 886 号明細書
- 【特許文献 36】国際公開第 92 / 01047 号
- 【特許文献 37】国際公開第 90 / 02809 号
- 【特許文献 38】国際公開第 91 / 10737 号
- 【特許文献 39】国際公開第 92 / 18619 号
- 【特許文献 40】国際公開第 93 / 11236 号
- 【特許文献 41】国際公開第 95 / 15982 号
- 【特許文献 42】国際公開第 95 / 20401 号
- 【特許文献 43】国際公開第 97 / 13844 号
- 【特許文献 44】国際公開第 92 / 22324 号
- 【特許文献 45】国際公開第 98 / 46645 号
- 【特許文献 46】国際公開第 98 / 50433 号
- 【特許文献 47】国際公開第 98 / 24893 号
- 【特許文献 48】国際公開第 98 / 16654 号
- 【特許文献 49】国際公開第 96 / 34096 号
- 【特許文献 50】国際公開第 96 / 33735 号
- 【特許文献 51】国際公開第 91 / 10741 号
- 【特許文献 52】欧州特許第 239400 号明細書
- 【特許文献 53】国際公開第 91 / 09967 号
- 【特許文献 54】欧州特許第 0592106 号明細書
- 【特許文献 55】欧州特許第 0519596 号明細書
- 【特許文献 56】国際公開第 9317105 号
- 【非特許文献 1】BUSE et al., Amylin replacement with pramlinide in type 1 and type 2 diabetes: A physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. 2002, Clin. Diab. 20: 137-144
- 【非特許文献 2】RIGG et al., Effects of Exogenous insulin on excursions and diurnal rhythmic of plasma glucose in pregnant diabetic patients with and without residual, 1980, Am. J. Obstet. Gynecol. 136: 537-544
- 【非特許文献 3】RAFAELOFF et al., Cloning and Sequencing of the Pancreatic Islet Neogene

sis Associated Protein (INGAP) Gene and Its Expression in Islet Neogenesis in Hamsters. J. Clin. Invest., May 1997, 99(9):2100-2109

【非特許文献4】LEWIS et al., Improved glucose control in nonhospitalized pregnant diabetic patients. 1976. Obstet. Gynecol. 48(3):260-267

【非特許文献5】ILIC et al., Is the paradoxical first trimester drop in insulin requirement due to an increase in C-peptide concentration in pregnant Type I diabetic women? 2000. Diabetologia 43:1329-1330

【非特許文献6】JOVANOVIC et al., Declining Insulin Requirement in the Late First Trimester of Diabetic Pregnancy, 2001, Diabetes Care 24:1130-1136

【非特許文献7】HOLICK et al., Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy, 2005, J. Clin. Endocrinol. Metab. 90(6):3215-3224

【非特許文献8】RIACHY et al., 1, 25-dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the fas receptor, Feb. 2006, Apoptosis 11(2):151-159

【非特許文献9】HOLICK, High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health, Mar. 2006, Mayo Clin. Proc. 81(3):353-373

【非特許文献10】GRANT, Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency, Feb. 28, 2006, Prog. Biophys. Mol. Biol. 92:65-79

【非特許文献11】DICESAR et al., Vitamin D Deficiency is More Common in Type 2 Than in Type 1 Diabetes, Jan. 2006, Diabetes Care, 29(1):174

【非特許文献12】REIS et al., Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease: A review of evidence, 2005, Diabetes Metab. 31(4 pt 1):318-325

【非特許文献13】POZZILLI et al., Low Levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in Patients with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes, 2005, Horm. Metab. Res. 37(11):680-683

【非特許文献14】HEANEY et al., Human serum-25 h

ydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol 1-3, 2003, Am. J. Clin. Nutr. 77:204-210

【非特許文献15】VIETH et al., Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level 1-3, 2001, Am. J. Clin. Nutr. 73:288-294

【非特許文献16】AUSUBEL et al. eds., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, 2006 (TOC)

【非特許文献17】YOON et al., Selective -Cell Loss and -Cell Expansion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. 2003, J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:2300-2308

【非特許文献18】LI et al., Islet loss and alpha cell expansion in type 1 diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin administration in mice, 2000, J. Endocrinol. 165:93-99

【非特許文献19】VUKKADAPU et al., Dynamic interaction between T cell-mediated -cell damage and -cell repair in the run up to autoimmune diabetes of the NOD mouse, Apr. 14, 2005. Physiol. Genomics, 21(2):201-211

【非特許文献20】HAO et al., Beta-cell differentiation from nonendocrine epithelial cells of the adult human pancreas, 2006, Nature Medicine 12(3):310-316

【非特許文献21】JAMAL et al., Morphogenetic plasticity of adult human pancreatic islets of Langerhans, July 2005, Cell Death Differ. 12(7):702-712

【非特許文献22】AUSUBEL et al. eds., Short Protocols in Molecular Biology, 2nd ed., A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons, 1992 (TOC)

【非特許文献23】LEVETAN et al., Reduced Glucose Fluctuations Following 4 Weeks of Pramlintide Treatment in Patients with Type 1 Diabetes Intensively Treated with Insulin Pumps. 2002. Diabetes 51 (suppl. 2):429-P

【非特許文献24】WANT et al., Reduced Postprandial Glucose, Glucagon and Triglyceride Excursions Following 4 Weeks of Pramlintide Treatment in Patients with Type 1 Diabetes Treated Intensively with Insulin Pu

mps. 2002. Diabetes. 51(suppl. 2):474

【非特許文献25】LEVETAN, Impact of Pramlintide on the Amplitude of Glycemic Excursions, 2001. Diabetes 50(suppl. 2):2105-PO

【非特許文献26】LEVETAN et al., Impact of Pramlintide on Glucose Fluctuations and Postprandial Glucose, Glucagon, and Triglyceride Excursions Among Patients with Type 1 Diabetes Intensively Treated with Insulin Pumps. 2003. Diabetes Care 26(1):1-8

【非特許文献27】HEROLD et al., A Single Course of Anti-CD3 Monoclonal Antibody hOKT3γ1 (Ala-Ala) Results in Improvement in C-Peptide Responses and Clinical Parameters for at Least 2 Years after Onset of Type 1 Diabetes, 2005. Diabetes 54(6):1763-1769

【非特許文献28】RAZ et al., β -cell function in new onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomized, double-blind, phase II trial. 2002, Lancet, 358:1749-1753

【非特許文献29】AGARDH et al., Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes, 2005, J. Diabetes Complications. 19(4):238-246

【非特許文献30】ROSENBERG et al., Trophic Stimulation of the Ductular-Islet Cell Axis: A New Approach to the Treatment of Diabetes, 1992, Adv. Exp. Med. Biol. 321:95-104

【非特許文献31】ROSENBERG et al., Islet-cell regeneration in the diabetic hamster pancreas with restoration of normoglycaemia can be induced by a local growth factor(s). Mar. 1996, Diabetologia 39(3):256-262

【非特許文献32】ROSENBERG et al., Induction of Islet Cell Differentiation and New Islet Formation in the Hamster-Further Support for a Ductular Origin, July 1996, Pancreas 13(1):38-46

【非特許文献33】ROSENBERG et al., A Pentadecapeptide Fragment of Islet Neogenesis-Associated Protein Increases Beta-Cell Mass and Reverses Diabetes in C57BL/6J Mice, Nov. 2004, Ann. Surg. 240(5):875-884

【非特許文献34】VINIK et al., Induction of Panc

reatic Islet Neogenesis, June 1997, Horm. Metab. Res. 29(6):278-293

【非特許文献35】YOUNG et al., Amylin's physiology and its role in diabetes, 1997, Curr. Opin. Endocrin. Diabetes 4(4):282-290

【非特許文献36】MARQUEZ et al., Inositolphosphoglycans Possibly Mediate the Effects of Glucagon-Like Peptide-1 (7-36)amide on Rat Liver and Adipose Tissue, 1998, Cell Biochem. Funct. 16(1):51-56

【非特許文献37】DUPRE et al., Exendin-4 Normalized Postcibal Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes, 2004, J. Clin. Endocrin. Metab. 89(7):3469-3473

【非特許文献38】EDWARDS et al., Glucagon-Like Peptide 1 Has a Physiological Role in the Control of Postprandial Glucose in Humans, 1999, Diabetes 48:86-93

【非特許文献39】XU et al., Exendin-4 Stimulates Both -Cell Replication and Neogenesis. Resulting in increased -Cell Mass and Improved Glucose Tolerance in Diabetic Rats, 1999, Diabetes 48:2270-2276

【非特許文献40】CREUTZFELDT. The Incretin Concept Today. 1979, Diabetologia 16:75-85

【非特許文献41】CREUTZFELDT et al., New developments in the incretin concept, 1985, Diabetologia 28:565-573

【非特許文献42】HOLST et al., Incretin hormones - an update, 2001, Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 234:75-85

【非特許文献43】VILSBOLL et al., Incretin Secretion in Relation to Meal Size and Body Weight in Healthy Subjects and People with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Jun. 2003. J. Clin. Endocrin. Metab. 88(6):2706-2713

【非特許文献44】ANDERSEN et al., Oral Glucose Augmentation of Insulin Secretion, 1978. J. Clin. Invest 62:152-161

【非特許文献45】CREUTZFELDT et al., Inhibition of Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) Release by Insulin and Glucose in Juvenile Diabetes, 1980, Diabetes 29(2):140-145

【非特許文献46】DUPRE et al., Stimulation of Insulin Secretion by Gastric Inhibitory Polypeptide in Man. 1973, J. Clin. Endocrin. Metab. 37:826-828

【非特許文献47】EBERT et al., Gastric Inhibitor

y Polypeptide. 1980. Clin. Gastroenterology 9(3):679-698

【非特許文献48】ELAHI et al., Pancreatic - and - cell responses to GIP infusion in normal man. 1979. Am J. Physiol. 237:E185-E191

【非特許文献49】ELAHI et al., The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. 1994. Regulatory Peptide 51(1):63-74

【非特許文献50】KRARUP et al., Diminished Immunoreactive Gastric Inhibitory Polypeptide Response to a Meal in Newly Diagnosed Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetics, Jun, 1983, J. Clin. Endocrin. Metab. 56(6):1306-1312

【非特許文献51】KRARUP et al., Gastric Inhibitory Polypeptide in Newly Diagnosed Ketotic Type 1 (Insulin-dependent) Diabetics. 1988, Acta Med. Scand. 223(5):437-441

【非特許文献52】MEIR et al., Gastric Inhibitory Polypeptide: the neglected incretin revisited. 2002, Regulatory Peptides 107:1-13

【非特許文献53】NAUCK et al., Additive Insulinotropic Effects of Exogenous Synthetic Human Gastric Inhibitory Polypeptide and Glucagon-Like Peptide-1- (7-36) Amide Infused at Near-Physiological Insulinotropic Hormone and Glucose Concentrations. 1993, J. Clin. Endocrin. Metab. 76(4):912-917

【非特許文献54】JONES et al., A supplementary infusion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) with a meal does not significantly improve the -cell response or glucose tolerance in type 2 diabetes mellitus, Nov. 6, 1989, Diabetes Res. Clin. Pract. 7(4):263-269

【非特許文献55】ELAHI et al., The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. 1994, Regulatory Peptides 51(1):63-74

【非特許文献56】GUTNIAK et al., Subcutaneous injection of the Incretin Hormone Glucagon-Like Peptide 1 Abolishes Postprandial G

lycemia in NIDDM. 1994. Diabetes Care 17 : 1039 - 1044

【非特許文献57】KREYMANN et al., Glucagon-Like Peptide-1 7-36: A Physiological Incretin in Man. 1987, Lancet 2:1300-1304

【非特許文献58】LARSEN et al., One-Week Continuous Infusion of FLP-1 (7-37) Improves the Glycaemic Control in NIDDM. 1996. Diabetes 45 (Suppl. 2): 233A-860 (Abstract)

【非特許文献59】LARSEN et al., Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Must Be Maintained for 24 h/day to Obtain Acceptable Glycemia in type 2 Diabetic Patients Who Are Poorly Controlled on Sulphonylurea Treatment, 2001, Diabetes Care 24(8): 1416-1421

【非特許文献60】LIST et al., Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic β -cells, 2004, Am. J. Physiol. Endocrin. Metab. 286(6): E875-881

【非特許文献61】LUGARI et al., Effect of Nutrient Ingestion on Glucagon-Like Peptide 1 (7-36 Amide) Secretion in Human Type 1 and Type 2 Diabetes, 2000, Horm. Metab. Res. 32: 424-428

【非特許文献62】MEIER et al., Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes, March 2004, Critical Care Medicine 32(3): 848-851

【非特許文献63】MENEILLY et al., Effects of 3 Months of Continuous Subcutaneous Administration of Glucagon-Like Peptide 1 in Elderly Patients With Type 2 Diabetes, 2003, Diabetes Care 26: 2835-2841

【非特許文献64】NAUCK et al., Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36]) in patients with NIDDM. 1996. Diabetologia 39(12): 1546-1553

【非特許文献65】THORENS et al., Glucagon-Like Peptide-1 and Control of Insulin Secretion. Dec. 1995. Diabetes Metab. 21(5): 311-318

【非特許文献66】WANG et al., Glucagon-like Peptide-1 Can Reverse the Age-related Decline in Glucose Tolerance in Rats, 1997. J. Clin. Invest. 99(12): 2883-2889

【非特許文献67】ZANDER et al., Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, a

nd - cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study, 2002. Lancet 359: 824 - 830

【非特許文献68】BACH et al., Tolerance to Islet Autoantigens in Type 1 Diabetes, Ann. Rev. Immun. 19:131 - 161

【非特許文献69】LERNMARK et al., Autoimmunity of Diabetes. Endocrin. Metab. Clin. N. Am. 20(3):589 - 617

【非特許文献70】MATHIS et al., - Cell death during progression to diabetes. Dec. 2001, Nature 414(6865):792 - 798

【非特許文献71】HEROLD et al., Anti-CD3 Monoclonal Antibody in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. May 30. 2002. NEJM 346(22):1692 - 1698

【非特許文献72】DAVIS et al., The effects of HDV-insulin on carbohydrate metabolism in Type 1 diabetic patients. 2001. J. Diabetes Comp. 15(5):227 - 233

【非特許文献73】HOPP et al., Prediction of protein antigenic determinants from amino acid sequences. 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:3824 - 3828

【非特許文献74】HARLOW et al., Antibodies: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed., 1988(TOC)

【非特許文献75】HAMMERLING et al., Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563 681, Elsevier, NY, 1981 (TOC)

【非特許文献76】BRINKMAN et al., Phage display of disulfide-stabilized Fv fragments. 1995, Immunol. Methods 182:41 - 50

【非特許文献77】AMES et al., Conversion of murine Fabs isolated from a combinatorial phage display library to full length immunoglobulins, 1995, J. Immunol. Methods 184:177 - 186

【非特許文献78】KETTLERBOROUGH et al., Isolation of tumor cell-specific single-chain Fv from immunized mice using phage antibody libraries and the re-construction of whole antibodies from these antibody fragments, 1994. Eur. J. Immunol. 24:952 - 958

【非特許文献79】BURTON et al., Human Antibodies from Combinatorial libraries. 1994, Advances in Immunology 57:191 - 280

【非特許文献80】MULLINAX et al., Expression of a Heterodimeric Fab Antibody Protein in One Cloning Step 1992, BioTechniques 12(

6) : 864 - 869

【非特許文献81】SAWAI et al., Direct Production of the Fab Fragment Derived from the Sperm Immobilizing Antibody Using Polymerase Chain Reaction and cDNA Expression Vectors. 1995, AJRI 34:26-34

【非特許文献82】BETTER et al., Escherichia coli Secretion of an Active Chimeric Antibody Fragment. 1988. Science 240:1041-1043

【非特許文献83】MORRISON, Transfectomas Provide Novel Chimeric Antibodies, 1985, Science 229:1202-1207

【非特許文献84】OI et al., Chimeric Antibodies, 1986, BioTechniques 4(3):214

【非特許文献85】GILLIES et al., High-level expression of Chimeric antibodies using adapted cDNA variable region cassettes. 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202

【非特許文献86】PADLAN, A Possible Procedure for Reducing the Immunogenicity of Antibody Variable Domains While Preserving Their Ligand-Binding Properties, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498

【非特許文献87】STUDNICKA et al., Human-engineered monoclonal antibodies retain full specific binding activity by preserving non-CDR complementarity-modulating residues, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814

【非特許文献88】ROGUSKA et al., Humanization of murine monoclonal antibodies through variable domain resurfacing. 1994, PNAS 91:969-973

【非特許文献89】TAN et al., "Superhumanized" Antibodies: Reduction of Immunogenic Potential by Complementarity-Determining Region Grafting with Human Germline Sequence: Application to an Anti-CD28, 2002. J. Immunol. 169:1119-1125

【非特許文献90】CALDAS et al., Design and synthesis of germline-based hemi-humanized single-chain Fv against the CD18 surface antigen. 2000, Protein Eng. 13(5):353-360

【非特許文献91】MOREA et al., Antibody Modeling: Implications for Engineering and Design. 2000, Methods 20(3):267-279

【非特許文献92】BACA et al., Antibody Humanization Using Monovalent Phage Display, 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684

【非特許文献93】ROGUSKA et al., A comparison of

two murine monoclonal antibodies humanized by CDR-grafting and cariable domain resurfacing. 1996, 9(10):895-904

【非特許文献94】COUTO et al., Designing Human Consensus Antibodies with Minimal Positional Templates. 1995, Cancer Res. 55(23 Suppl):5973s-5977s

【非特許文献95】COUTO et al., Anti-BA46 Monoclonal Antibody Mc3: Humanization Using a Novel Positional Consensus and in Vivo and in Vitro Characterization, 1995, Cancer Res. 55(8):1717-1722

【非特許文献96】SANDHU, A rapid procedure for the humanization of monoclonal antibodies. 1994, Gene 150(2):409-410

【非特許文献97】PEDERSON et al., Comparison of Surface Accessible Residues in Human and Murine Immunoglobulin Fv Domains, 1994, J. Mol. Biol. 235(3):959-973

【非特許文献98】RIECHMANN et al., Reshaping human antibodies for therapy, 1988, Nature 332(24):323-327

【非特許文献99】SCOPES, Protein Purification, Principles and Practice, 3rd ed., Springer-Verlag, 1994 (TOC)

【非特許文献100】WU et al., Adapters, Linkers, Methylation, 1987, Methods in Enzymol 152:343-349

【非特許文献101】FOECKING et al., Powerful and versatile enhancer-promoter unit for mammalian expression vectors. 1986, Gene 45:101-105

【非特許文献102】COCKETT et al., High Level Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Chinese Hamster Ovary Cells Using Glutamine Synthetase Gene Amplification. 1990, Bio/Technology 8:662-667

【非特許文献103】INOUE et al., Up-promoter mutations in the lpp gene of Escherichia coli, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109

【非特許文献104】LOGAN et al., Adenovirus tripartite leader sequence enhances translation of mRNAs late after infection, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3655-3659

【非特許文献105】BITTER et al., Expression and Secretion Vectors for Yeast. 1987, Methods in Enzymol. 153:516-544

【非特許文献106】WU et al., Delivery systems for gene therapy, 1991, Biotherapy 3:87-95

【非特許文献107】TOLSTOSHEV, Gene Therapy, Concepts, Current Trials and Future Directions, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596

【非特許文献108】MULLIGAN, The Basic Science of Gene Therapy, 1993. Science 260:926-932

【非特許文献109】MORGAN et al., Human Gene Therapy, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217

【非特許文献110】WIGLER et al., Transformation of mammalian cells with an amplifiable dominant-acting gene. 1980. Natl. Acad. Sci. USA 77(6):3567-3570

【非特許文献111】OHARE et al., Transformation of mouse fibroblasts to methotrexate resistance by a recombinant plasmid expressing a prokaryotic dihydrofolate reductase. 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78(3):1527-1531

【非特許文献112】MULLIGAN et al., Selection for animal cells that express the Escherichia coli gene coding for xanthine-guanine phosphoribosyltransferase, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78(4):2072-2076

【非特許文献113】KRIEGLER, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY 1990 (TOC)

【非特許文献114】HAINES et al., eds., Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY 1994 Chapter 12

【非特許文献115】HAINES et al., eds., Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY 1994 Chapter 13

【非特許文献116】COLBERRE-GARAPIN et al., A New Dominant Hybrid Selective Marker for Higher Eukaryotic Cells. 1981, J. Mol. Biol. 150:1-14

【非特許文献117】MERRIFIELD, Solid Phase Peptide Synthesis: The Synthesis of a Tetrapeptide, 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2154

【非特許文献118】ATHERTON et al., 1989, Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford (TOC)

【非特許文献119】BODANSZKY, 1993, Peptide Chemistry, A Practical Textbook, 2nd ed., Springer-Verlag (TOC)

【非特許文献120】BONNER-WEIR et al., The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. 2004. Pediatric Diabetes 5 (Suppl 2):16-22

【非特許文献121】JAMAL et al., Morphogenetic plasticity of adult human pancreatic islets of Langerhans, July 2005, Cell Death Differ. 12(7):702-712

【非特許文献122】DELOVITCH et al., The Nonobese Diabetic Mouse as a Model of Autoimmune Diabetes: Immune Dysregulation Gets the NOD, 1997, Immunity 7:727-738

【非特許文献123】VAN HEEKE et al., Expression of Human Asparagine Synthetase in Escherichia coli, 1989, J. Biol. Chem. 264:5503-5509