

【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 24 年 9 月 20 日 (2012.9.20)

【公表番号】特表 2010-538017 (P2010-538017A)

【公表日】平成 22 年 12 月 9 日 (2010.12.9)

【年通号数】公開・登録公報 2010-049

【出願番号】特願 2010-523166 (P2010-523166)

【国際特許分類】

C 07K 14/47 (2006.01)

A 61K 38/00 (2006.01)

A 61P 1/18 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 3/04 (2006.01)

A 61P 3/06 (2006.01)

A 61P 15/00 (2006.01)

A 61P 15/08 (2006.01)

C 07K 16/28 (2006.01)

C 12N 5/0783 (2010.01)

【F I】

C 07K 14/47 Z N A

A 61K 37/02

A 61P 1/18

A 61P 3/10

A 61P 3/04

A 61P 3/06

A 61P 15/00

A 61P 15/08

C 07K 16/28

C 12N 5/00 2 0 2 L

【手続補正書】

【提出日】平成 24 年 8 月 1 日 (2012.8.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

本願は、米国仮出願第 60 / 969019 号 (2007 年 8 月 30 日付で出願)、米国仮出願第 60 / 979526 号 (2007 年 10 月 12 日付で出願)、米国仮出願第 60 / 991964 号 (2007 年 12 月 3 日付で出願)、および米国仮出願第 61 / 031479 号 (2008 年 2 月 26 日付で出願) の利益を主張するものである。

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)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

【特許文献1】	米国特許出願公開第2003/0035803号明細書
【特許文献2】	米国特許出願公開第2003/0212000号明細書
【特許文献3】	米国特許出願公開第2004/0132644号明細書
【特許文献4】	米国特許出願公開第2005/0084449号明細書
【特許文献5】	米国特許出願公開第2005/0249806号明細書
【特許文献6】	米国特許出願公開第2006/0198839号明細書
【特許文献7】	米国特許出願公開第2007/0184504号明細書
【特許文献8】	米国特許出願公開第2008/0300190号明細書
【特許文献9】	米国特許出願公開第2009/0068145号明細書
【特許文献10】	米国特許出願公開第2009/0142338号明細書
【特許文献11】	米国特許出願公開第2010/0093605号明細書
【特許文献12】	米国特許出願公開第2011/0171178号明細書
【特許文献13】	米国特許第4444887号明細書
【特許文献14】	米国特許第4716111号明細書
【特許文献15】	米国特許第4757060号明細書
【特許文献16】	米国特許第4816397号明細書
【特許文献17】	米国特許第4816567号明細書
【特許文献18】	米国特許第5223409号明細書
【特許文献19】	米国特許第5225539号明細書
【特許文献20】	米国特許第5403484号明細書
【特許文献21】	米国特許第5427908号明細書
【特許文献22】	米国特許第5436169号明細書
【特許文献23】	米国特許第5516637号明細書
【特許文献24】	米国特許第5530101号明細書
【特許文献25】	米国特許第5565332号明細書
【特許文献26】	米国特許第5571698号明細書
【特許文献27】	米国特許第5580717号明細書
【特許文献28】	米国特許第5580859号明細書
【特許文献29】	米国特許第5585089号明細書
【特許文献30】	米国特許第5631224号明細書
【特許文献31】	米国特許第5658727号明細書
【特許文献32】	米国特許第5698426号明細書
【特許文献33】	米国特許第5733743号明細書
【特許文献34】	米国特許第5750753号明細書
【特許文献35】	米国特許第5766886号明細書
【特許文献36】	米国特許第5780225号明細書
【特許文献37】	米国特許第5807715号明細書
【特許文献38】	米国特許第5821047号明細書
【特許文献39】	米国特許第5834590号明細書
【特許文献40】	米国特許第5840531号明細書
【特許文献41】	米国特許第5959086号明細書
【特許文献42】	米国特許第5969108号明細書
【特許文献43】	米国特許第6311415号明細書
【特許文献44】	米国特許第6407213号明細書
【特許文献45】	米国特許第6645934号明細書
【特許文献46】	米国特許第6946151号明細書
【特許文献47】	米国特許第7166439号明細書

- 【特許文献 48】 米国特許第 7 3 9 3 9 1 9 号明細書
- 【特許文献 49】 米国特許第 7 7 1 4 1 0 3 号明細書
- 【特許文献 50】 米国特許第 7 9 8 9 4 1 5 号明細書
- 【特許文献 51】 米国特許第 R E 3 9 0 6 2 号明細書
- 【特許文献 52】 米国特許第 R E 3 9 2 9 9 号明細書
- 【特許文献 53】 欧州特許第 1 3 2 9 4 5 8 号明細書
- 【特許文献 54】 欧州特許第 2 3 9 4 0 0 号明細書
- 【特許文献 55】 欧州特許第 5 1 9 5 9 6 号明細書
- 【特許文献 56】 欧州特許第 5 9 2 1 0 6 号明細書
- 【特許文献 57】 国際公開第 1 9 9 0 / 0 0 2 8 0 9 号
- 【特許文献 58】 国際公開第 1 9 9 1 / 0 1 6 4 2 8 号
- 【特許文献 59】 国際公開第 1 9 9 1 / 0 9 9 6 7 号
- 【特許文献 60】 国際公開第 1 9 9 1 / 1 0 7 3 7 号
- 【特許文献 61】 国際公開第 1 9 9 1 / 1 0 7 4 1 号
- 【特許文献 62】 国際公開第 1 9 9 2 / 0 1 0 4 7 号
- 【特許文献 63】 国際公開第 1 9 9 2 / 1 8 6 1 9 号
- 【特許文献 64】 国際公開第 1 9 9 2 / 2 2 3 2 4 号
- 【特許文献 65】 国際公開第 1 9 9 3 / 1 1 2 3 6 号
- 【特許文献 66】 国際公開第 1 9 9 3 / 1 7 1 0 5 号
- 【特許文献 67】 国際公開第 1 9 9 5 / 1 5 9 8 2 号
- 【特許文献 68】 国際公開第 1 9 9 5 / 2 0 4 0 1 号
- 【特許文献 69】 国際公開第 1 9 9 6 / 1 9 2 3 6 号
- 【特許文献 70】 国際公開第 1 9 9 6 / 2 6 2 1 5 号
- 【特許文献 71】 国際公開第 1 9 9 6 / 3 3 7 3 5 号
- 【特許文献 72】 国際公開第 1 9 9 6 / 3 4 0 9 6 号
- 【特許文献 73】 国際公開第 1 9 9 7 / 1 3 8 4 4 号
- 【特許文献 74】 国際公開第 1 9 9 8 / 1 6 6 5 4 号
- 【特許文献 75】 国際公開第 1 9 9 8 / 2 4 8 9 3 号
- 【特許文献 76】 国際公開第 1 9 9 8 / 4 6 6 4 5 号
- 【特許文献 77】 国際公開第 1 9 9 8 / 5 0 4 3 3 号
- 【特許文献 78】 国際公開第 2 0 0 3 / 0 9 4 9 5 8 号
- 【特許文献 79】 国際公開第 2 0 0 3 / 1 0 5 8 9 7 号
- 【特許文献 80】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 6 5 6 5 号
- 【特許文献 81】 国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 8 0 8 3 号
- 【特許文献 82】 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 8 7 9 7 1 号明細書
- 【特許文献 83】 欧州特許第 0 3 0 3 2 3 3 号明細書
- 【特許文献 84】 国際公開第 0 3 / 0 3 3 8 0 8 号

【非特許文献】

【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 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 3】

【非特許文献 1】 A G A R D H , et al . , C l i n i c a l e v i d e n c e f o r t h e s a f e t y o f G A D 6 5 i m m u n o m o d u l a t i o n i n a d u l t - o n s e t a u t o i m m u n e d i a b e t e s , J . D i a b e t e s C o m p l i c a t i o n s (2 0 0 5) 1 9 (4) : 2 3 8 - 2 4 6

【非特許文献 2】 A M E S , et al . , C o n v e r s i o n o f m

urine Fabs isolated from a combinatorial phage display library to full length immunoglobulins, J. Immunol. Methods (1995) 184:177-186

【非特許文献3】 ANDERSEN, et al., Oral Glucose Augmentation of Insulin Secretion, J. Clin. Invest. (1978) 62:152-161

【非特許文献4】 ATHERTON, et al., Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford (1989) (TOC)

【非特許文献5】 AUSUBEL, et al., Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons (2008) (TOC)

【非特許文献6】 AUSUBEL, et al., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols in Molecular Biology, 2nd ed., John Wiley & Sons (1992) (TOC)

【非特許文献7】 BACA, et al., Antibody Humanization Using Monovalent Phage Display, J. Biol. Chem. (1997) 272(16):10678-10684

【非特許文献8】 BACH, et al., Tolerance to Islet Autoantigens in Type 1 Diabetes, An. Rev. Immun. (2001) 19:131-161

【非特許文献9】 BETTER, et al., Escherichia coli Secretion of an Active Chimeric Antibody Fragment, Science (1988) 240:1041-1043

【非特許文献10】 BIRON, et al., A Monomeric 310-Helix is Formed in Water by a 13-Residue Peptide Representing the Neutralizing Determinant of HIV-1 on gp41, Biochemistry (2002) 41(42):12687-12696

【非特許文献11】 BITTER, et al., Expression and Secretion Vectors for Yeast, Methods in Enzymol. (1987) 153:516-544.

【非特許文献12】 BONDANSZKY, Peptide Chemistry, A Practical Textbook, 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin (1993) (TOC)

【非特許文献13】 BONNER-WEIR, et al., The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells, Pediatric Diabetes (2004) 5 (Suppl 2):16-22

【非特許文献14】 BRINKMANN, et al., Phage display of disulfide-stabilized Fv fragments, J. Immunol. Methods (1995) 182:41-50

【非特許文献15】 BURTON, et al., Human Antibodies from Combinatorial Libraries, Advances in Immunology (1994) 57:191-280

【非特許文献16】 BUSE, et al., Amylin replacement

ent with pramlinlide in type 1 and type 2 diabetes: A physiological approach to overcome barriers with insulin therapy, Clin. Diab. (2002) 20:137-144

【非特許文献17】 CALDAS、et al., Design and synthesis of germline-based hemi-humanized single-chain Fv against the CD18 surface antigen, Protein Eng. (2000) 13(5):353-360

【非特許文献18】 CASTEELS、et al., Prevention of Type I Diabetes in Nonobese Diabetic Mice by Late Intervention with Nonhypercalcemic Analogs of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Combination with a Short Induction Course of Cyclosporin A, Endocrinology (1998) 139(1):95-102

【非特許文献19】 COCKETT、et al., High Level Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Chinese Hamster Ovary Cells Using Glutamine Synthetase Gene Amplification, Bio/Technology (1990) 8:662-667

【非特許文献20】 COLBERE-GARAPIN、et al., A New Dominant Hybrid Selective Marker for Higher Eukaryotic Cells, J. Mol. Biol. (1981) 150:1-14

【非特許文献21】 COUTO、et al., Anti-BA46 Monoclonal Antibody Mc3: Humanization Using a Novel Positional Consensus and in Vivo and in Vitro Characterization, Cancer Res. (1995,) 55(8):1717-1722

【非特許文献22】 COUTO、et al., Designing Human Consensus Antibodies with Minimal Positional Templates, Cancer Res. (1995) 55(23 Suppl):5973s-5977s

【非特許文献23】 CREUTZFELDT、et al., Inhibition of Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) Release by Insulin and Glucose in Juvenile Diabetes, Diabetes (1980) 29(2):140-145

【非特許文献24】 CREUTZFELDT、et al., New developments in the incretin concept, Diabetologia (1985) 28:565-573

【非特許文献25】 CREUTZFELDT、The Incretin Concept Today, Diabetologia (1979) 16:75-85

【非特許文献26】 DAVIS、et al., The effects of HDV-insulin on carbohydrate metabolism in Type 1 diabetic patients, J. Diabetes Comp. (2001) 15(5):227-233

【非特許文献27】 DELOVITCH、et al., The Nonobe

se Diabetic Mouse as a Model of Autoimmune Diabetes: Immune Dysregulation Gets the NOD, Immunity (1997) 7:727-738

【非特許文献28】 DICESAR、et al., Vitamin D Deficiency is More Common in Type 2 Than in Type 1 Diabetes, Diabetes Care (Jan. 2006) 29(1):174

【非特許文献29】 DUPRE、et al., Exendin-4 Normalized Postcibal Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes, J. Clin. Endocrin. Metab. (2004) 89(7):3469-3473

【非特許文献30】 DUPRE、et al., Stimulation of Insulin Secretion by Gastric Inhibitory Polypeptide in Man, J. Clin. Endocrin. Metab. (1973) 37:826-828

【非特許文献31】 EBERT、et al., Gastric Inhibitory Polypeptide, Clin. in Gastroenterology (1980) 9(3):679-698

【非特許文献32】 EDWARDS、et al., Glucagon-Like Peptide 1 Has a Physiological Role in the Control of Postprandial Glucose in Humans, Diabetes (1999) 48:86-93

【非特許文献33】 ELAHI、et al., Pancreatic α - and β -cell responses to GIP infusion in normal man, Am. J. Physiol. (1979) 237:E185-E191

【非特許文献34】 ELAHI、et al., The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (IP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects, Regulatory Peptide (1994) 51(1):63-74

【非特許文献35】 FOECKING、et al., Powerful and versatile enhancer-promoter unit for mammalian expression vectors, Gene (1986) 45:101-105

【非特許文献36】 GILLIES、et al., High-level expression of chimeric antibodies using a adapted cDNA variable region cassettes, J. Immunol. Methods (1989) 125:191-202

【非特許文献37】 GRANT、Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency, Prog. Biophys. Mol. Biol. (Feb. 28, 2006) 92:65-79

【非特許文献38】 GUTNIAK、et al., Subcutaneous Injection of the Incretin Hormone Glucagon-Like Peptide 1 Abolishes Postprandial Glycemia in NIDDM, Diabetes Care (1994) 17(9):1039-1044

【非特許文献39】 HAINES、et al., Ex Vivo and I

n Vivo Gene Delivery to the Brain, Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994) 4(13)

【非特許文献40】 HAINES、et al., Vectors for Gene Therapy, Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994) 3(12)

【非特許文献41】 HAMMERLING、et al., Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas, Perspectives and technical advances, Elsevier, NY (1981) (TOC)

【非特許文献42】 HAO、et al., Beta-cell differentiation from nonendocrine epithelial cells of the adult human pancreas, Nature Medicine (2006) 12(3):310-316

【非特許文献43】 HARLOW、et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. (1988) (TOC)

【非特許文献44】 HEANEY、et al., Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol 1-3, Am. J. Clin. Nutr. (2003) 77:204-210

【非特許文献45】 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, Diabetes (2005) 54(6):1763-1769

【非特許文献46】 HEROLD、et al., Anti-CD3 Monoclonal Antibody in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus, New Eng. J. Med. (May 20, 2002) 346(22):1692-1698

【非特許文献47】 HOLICK、et al., Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy, J. Clin. Endocrinol. Metab. (2005) 90(6):3215-3224

【非特許文献48】 HOLICK、High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health, Mayo Clin. Proc. (Mar. 2006) 81(3):353-373

【非特許文献49】 HOLST、et al., Incretin hormones - an update, Scand. J. Clin. Lab. Invest. (2001) 61(Sup. 234):75-86

【非特許文献50】 HOPP、et al., Prediction of protein antigenic determinants from amino acid sequences, PNAS USA (1981) 78(6):3824-3828

【非特許文献51】 ILIC、et al., Is the paradoxical

cal first trimester drop in insulin requirement due to an increase in C-peptide concentration in pregnant Type I diabetic women?, Diabetologia (2000) 43:1329-1330

【非特許文献52】 INOUE、et al., Up-promoter mutations in the lpp gene of Escherichia coli, Nucleic Acids Res. (1985) 13(9):3101-3109

【非特許文献53】 Internal Secretion/Diabetes Department, January 28, 2005, Vol. 20, No. 1, p.69-74

【非特許文献54】 International Search Report and Written Opinion dated 2/26/2007 (PCT/US2006/020644)

【非特許文献55】 International Search Report and Written Opinion dated 8/22/2008 (PCT/US2007/85378)

【非特許文献56】 JAMAL, et al., Morphogenetic Plasticity of Adult Human Pancreatic Islets of Langerhans, Cell Death Differ. (Apr. 8, 2005) 12:702-712

【非特許文献57】 JONES、et al., A supplementary infusion of glucose-dependent insulino-tropic polypeptide (GIP) with a meal does not significantly improve the β cell response or glucose tolerance in type 2 diabetes mellitus, Diabetes Res. Clin. Pract. (Nov. 6, 1989) 7(4):263-269

【非特許文献58】 JOVANIC、et al., Declining Insulin Requirement in the Late First Trimester of Diabetic Pregnancy, Diabetes Care (2001) 24:1130-1136

【非特許文献59】 KETTLEBOROUGH、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, Eur. J. Immunol. (1994) 24:952-958

【非特許文献60】 KRARUP、et al., Diminished Immunoreactive Gastric Inhibitory Polypeptide Response to a Meal in Newly Diagnosed Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetics, J. Clin. Endocrin. Metab. (Jun. 1983) 56(6):1306-1312

【非特許文献61】 KRARUP, et al., Effect of Porcine Gastric Inhibitory Polypeptide on β -cell Function in Type I and Type II Diabetes Mellitus, Metabolism (1987) 36(7)

: 677 - 682

【非特許文献62】 KRARUP, et al., Gastric Inhibitory Polypeptide in Newly Diagnosed Ketotic Type 1 (Insulin-dependent) Diabetics, Acta Med. Scand. (1988) 223(5):437-441

【非特許文献63】 KREYMANN, et al., Glucagon-Like Peptide-1 7-36: A Physiological Incretin in Man, Lancet (1987) 2:1300-1304

【非特許文献64】 KRIEGLER, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990) (TOC)

【非特許文献65】 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, Diabetes Care (2001) 24(8):1416-1421

【非特許文献66】 LARSEN, et al., One-Week Continuous Infusion of GLP-1(7-37) Improves the Glycaemic Control in NIDDM, Abstracts from 56th Ann. Meeting in San Francisco, CA, Diabetes (1996) 45(Suppl. 2):860:233A (Abstract)

【非特許文献67】 LERNMARK, et al., Autoimmunity of Diabetes, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America (1991) 20(3):589-617

【非特許文献68】 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, Diabetes Care (2003) 26(1):1-8

【非特許文献69】 LEVETAN, et al., Impact of Pramlintide on the Amplitude of Glycemic Excursions, Abstracts from 61st Ann. Meeting in San Francisco, CA, Diabetes (2001) 50(Suppl. 2):2105-PO:A501 (Abstract)

【非特許文献70】 LEVETAN, et al., Reduced Glucose Fluctuations Following 4 Weeks of Pramlintide Treatment in Patients with Type 1 Diabetes Intensively Treated with Insulin Pumps, Abstracts from 62nd Ann. Meeting in San Francisco, CA, Diabetes (June 2002) 51(Suppl. 2):429-P:A106 (Abstract)

【非特許文献71】 LEVETAN, et al., Reduced Pos

tp randial Glucose, Glucagon and Triglyceride Excursions Following 4 Weeks of Pramlintide Treatment in Patients with Type 1 Diabetes Treated Intensively with Insulin Pumps, Abstracts from 62nd Ann. Meeting in San Francisco, CA, Diabetes (June 2002) 51 (Suppl. 2): 474-P: A117 (Abstract)

【非特許文献72】 LEWIS, et al., Improved glucose control in nonhospitalized pregnant diabetic patients, Obstet. & Gynecol. (1976) 48(3): 260-267

【非特許文献73】 LI, et al., Islet loss and alpha cell expansion in type 1 diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin administration in mice, J. Endocrinol. (2000) 165: 93-99

【非特許文献74】 LIST, et al., Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic β -cells, Am. J. Physiol. Endocrin. Metab. (2004) 286(6): E875-E881

【非特許文献75】 LOGAN, et al., Adenovirus tripartite leader sequence enhances translation of mRNAs late after infection, PNAS USA (1984) 81: 3655-3659

【非特許文献76】 LUDVIGSSON, et al., GAD Treatment and Insulin Secretion in Recent-Onset Type 1 Diabetes, N Engl J Med (October 30, 2008) 359(18): 1909-1920 (formerly 1-12)

【非特許文献77】 LUGARI, et al., Effect of Nutrient Ingestion on Glucagon-Like Peptide 1 (7-36 Amide) Secretion in Human Type 1 and Type 2 Diabetes, Horm. Metab. Res. (2000) 32: 424-428

【非特許文献78】 LYNN, et al., A novel pathway for regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in β cells, FASEB (2003) 17: 91-93

【非特許文献79】 MARQUEZ, et al., Inositol phosphoglycans Possibly Mediate the Effects of Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) amide on Rat Liver and Adipose Tissue, Cell Biochem. Funct. (1998) 16(1): 51-56

【非特許文献80】 MATHIS, et al., β -Cell death during progression to diabetes, Nature (Dec. 2001) 414(6865): 792-798

【非特許文献81】 MEIER, et al., Intravenous g

lucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes, *Critical Care Medicine* (March 2004) 32(3):848-851

【非特許文献82】 MENEILLY, et al., Effects of 3 Months of Continuous Subcutaneous Administration of Glucagon-Like Peptide 1 in Elderly Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* (2003) 26(10):2835-2841

【非特許文献83】 MERRIFIELD, Solid Phase Peptide Synthesis, *The Synthesis of a Tetrapeptide*, *J. Am. Chem. Soc.* (1963) 85:2149-2154

【非特許文献84】 MISHRA, et al., Studies of Synthetic Peptides of Human Apolipoprotein A-I Containing Tandem Amphipathic α -Helices, *Biochemistry* (1998) 37(28):10313-10324

【非特許文献85】 MOREA, et al., Antibody Modeling: Implications for Engineering and Design, *Methods* (2000) 20(3):267-279

【非特許文献86】 MORGAN, et al., Human Gene Therapy, *Ann. Rev. Biochem.* (1993) 62:191-217

【非特許文献87】 MORRISON, Transfectomas Provide Novel Chimeric Antibodies, *Science* (1985) 229:1202-1207

【非特許文献88】 MULLIGAN, et al., Selection for animal cells that express the *Escherichia coli* gene coding for xanthine-guanine phosphoribosyltransferase, *PNAS USA* (1981) 78(4):2072-2076

【非特許文献89】 MULLIGAN, The Basic Science of Gene Therapy, *Science* (1993) 260:926-932

【非特許文献90】 MULLINAX, et al., Expression of a Heterodimeric Fab Antibody Protein in One Cloning Step, *BioTechniques* (1992) 12(6):864-869

【非特許文献91】 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, *J. Clin. Endocrin. Metab.* (1993) 76(4):912-917

【非特許文献92】 NAUCK, et al., Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM,

Diabetologia (1996) 39(12):1546-1553

【非特許文献93】 OGAWA, et al., Cure of Overt Diabetes in NOD Mice by Transient Treatment with Anti-Lymphocyte Serum and Exendin-4, Diabetes (2004) 53(7):1700-1705

【非特許文献94】 OHARE, et al., Transformation of mouse fibroblasts to methotrexate resistance by a recombinant plasmid expressing a prokaryotic dihydrofolate reductase, PNAS USA (1981) 78(3):1527-1531

【非特許文献95】 OI, et al., Chimeric Antibodies, BioTechniques (1986) 4(3):214-222

【非特許文献96】 PADLAN, A Possible Procedure for Reducing the Immunogenicity of Antibody Variable Domains While Preserving Their Ligand-Binding Properties, Molecular Immunology (1991) 28(4/5):489-498

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

【非特許文献98】 PERSIC, et al., An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries, Gene (1997) 187:9-18

【非特許文献99】 POZZILLI, et al., Low Levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in Patients with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes, Horm. Metab. Res. (2005) 37(11):680-683

【非特許文献100】 RABINOVITCH, et al., Combination Therapy With Sirolimus and Interleukin-2 Prevents Spontaneous and Recurrent Autoimmune Diabetes in NOD Mice, Diabetes (2002) 51:638-645.

【非特許文献101】 RAFAELOFF, et al., Cloning and Sequencing of the Pancreatic Islet Neogenesis 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102】 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, Lancet (Nov. 2001) 358(9295):1749-1753

【非特許文献103】 REIS, et al., Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility

lity to diabetes, obesity and vascular disease, A review of evidence, Diabetes Metab. (2005) 31:318-325

【非特許文献104】 RIACHY, et al., 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the fas receptor, Apoptosis (Feb. 2006) 11(2):151-159

【非特許文献105】 RIECHMANN, et al., Reshaping human antibodies for therapy, Nature (1988) 332:323-327

【非特許文献106】 RIGG, et al., Effects of Exogenous insulin on excursions and diurnal rhythm of plasma glucose in pregnant diabetic patients with and without residual, Am. J. Obstet. Gynecol. (1980) 136:537-544

【非特許文献107】 ROGUSKA, et al., A Comparison of two murine monoclonal antibodies humanized by CDR-grafting and variable domain resurfacing, Protein Eng. (Oct. 1996) (10):895-904

【非特許文献108】 ROGUSKA, et al., Humanization of murine monoclonal antibodies through variable domain resurfacing, PNAS (1994) 91:969-973

【非特許文献109】 RONIT et al., Closing and Sequencing of the Pancreatic Islet Neogenesis 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110】 ROSENBERG, et al., A Pentadecapeptide Fragment of Islet Neogenesis-Associated Protein Increases Beta-Cell Mass and Reverses Diabetes in C57BL/6J Mice, Ann. Surg. (November 2004) 240(5):875-884

【非特許文献111】 ROSENBERG, et al., Induction of Islet Cell Differentiation and New Islet Formation in the Hamster - Further Support for a Ductular Origin, Pancreas (July 1996) 13(1):38-46

【非特許文献112】 ROSENBERG, et al., Islet-cell regeneration in the diabetic hamster pancreas with restoration of normoglycemia can be induced by a local growth factor(s), Diabetologia (March 1996) 39(3):256-262

【非特許文献113】 ROSENBERG, et al., Trophic

Stimulation of the Ductular-Islet Cell Axis: A New Approach to the Treatment of Diabetes, *Adv. Exp. Med. Biol.* (1992) 321:95-104

【非特許文献114】 SANDHU, A rapid procedure for the humanization of monoclonal antibodies, *Gene* (1994) 150(2):409-410 【非特許文献114】

【非特許文献115】 SANTERRE, et al., Expression of prokaryotic genes for hygromycin B and G418 resistance as dominant-selection markers in mouse L cells, *Gene* (1984) 30:147-156

【非特許文献116】 SAWAI, et al., Direct Production of the Fab Fragment Derived from the Sperm Immobilizing Antibody Using Polymerase Chain Reaction and cDNA Expression Vectors, *AJRI* (1995) 34:26-34

【非特許文献117】 SCOPES, Protein Purification, Principles and Practice, 3rd ed., Springer, NY (1994) (TOC)

【非特許文献118】 STUDNICKA, et al., Human-engineered monoclonal antibodies retain full specific binding activity by preserving non-CDR complementarity-modulating residues, *Protein Engineering* (1994) 7(6):805-814

【非特許文献119】 TAM, et al., INGAP Peptide improves nerve function and enhances regeneration in streptozotocin-induced diabetic C57BL/6 mice, *FASEB J.* (Sept. 2, 2004) 18(4):1-23

【非特許文献120】 TAN, et al., 'Superhumanized' Antibodies: Reduction of Immunogenic Potential by Complementarity-Determining Region Grafting with Human Germline Sequences: Application to an Anti-CD28, *J. Immunol.* (2002) 169:1119-1125

【非特許文献121】 THORENS, et al., Glucagon-Like Peptide-1 and Control of Insulin Secretion, *Diabetes Metab.* (1995) 21(5):311-318

【非特許文献122】 TOLSTOSHEV, Gene Therapy, Concepts, Current Trials and Future Directions, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1993) 32:573-596

【非特許文献123】 VAN HEEKE, et al., Expression of Human Asparagine Synthetase in *Escherichia coli*, *J. Biol. Chem.* (1989) 264(10):5503-5509

【非特許文献124】 VIETH, et al., Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level 1-3, Am. J. Clin. Nutr. (2001) 73:288-294

【非特許文献125】 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, J. Clin. Endocrin. Metab. (2003) 88(6):2706-2713

【非特許文献126】 VINIK, et al., Induction of Pancreatic Islet Neogenesis, Horm. Metab. Res. (June 1997) 29(7):278-293

【非特許文献127】 VUKKADAPU, et al., Dynamic interaction between T cell-mediated β -cell damage and β -cell repair in the run up to autoimmune diabetes of the NOD mouse, Physiol. Genomics (2005) 21(2):201-211

【非特許文献128】 WANG, et al., Glucagon-like peptide-1 Can Reverse the Age-related Decline in Glucose Tolerance in Rats, J. Clin. Invest. (June 1997) 99(12):2883-2889

【非特許文献129】 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 Pumps, Diabetes (June 14, 2002) 51(suppl. 2):474-P

【非特許文献130】 WIGLER, et al., Transformation of mammalian cells with an amplifiable dominant-acting gene, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (June 1980) 77(6):3567-3570

【非特許文献131】 WU, et al., Adapters, Linkers and Methylation, Methods in Enzymol. (1987) 152:343-349

【非特許文献132】 WU, et al., Delivery systems for gene therapy, Biotherapy (1991) 3(1):87-95

【非特許文献133】 XU, et al., Exendin-4 Stimulates Both β -Cell Replication and Neogenesis, Resulting in Increased β -Cell Mass and Improved Glucose Tolerance in Diabetic Rats, Diabetes (Dec. 1999) 48:2270-2276

【非特許文献134】 YAMAOKA, Regeneration therapy for diabetes mellitus, Expert Opin. B

iol. Ther. (2003) 3(3):425-433

【非特許文献135】 YOON, et al., Selective β -Cell Loss and α -Cell Expansion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea, J. Clin. Endocrinol. Metab. (May 2003) 88(5):2300-2308

【非特許文献136】 YOUNG, et al., Amylin's physiology and its role in diabetes, Curr. Opin. Endocrin. Diabetes (1997) 4(4):282-290

【非特許文献137】 ZANDER, et al., Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study, Lancet (Mar. 2002) 359:824-830

【非特許文献138】 MEIER, et al., Gastric Inhibitory Polypeptide: the neglected incretin revisited, Regulatory Peptides (2002) 107:1-13

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

本明細書中で開示される実施形態は、溶解性、バイオアベイラビリティ、およびプロテアーゼ切断に対する血清中の抵抗性(in-serum-resistance)を高めるように設計されることによって、治療薬としての有効性を改善する、膵島形成促進性ペプチド(proislet peptide)の処方物、誘導体、および改変、ならびにそれらを使用する方法を提供する。

1つの実施形態において、膵島形成促進性ペプチドおよびその誘導体は、N末端のアセチル基およびC末端のアミド基でブロックされている。

1つの実施形態において、HIP(Human proIslet Peptide)およびその誘導体は、N末端のアセチル基およびC末端のアミド基でブロックされている(HIP3ブロック型(配列ID番号5)、HIP1ブロック型(配列ID番号6)、およびHIP2ブロック型(配列ID番号7))。そのような改変は、配列を、通常遊離末端を認識するプロテアーゼによる血清中でのプロテアーゼ切断を受けにくくすることによって、ペプチドのTmaxおよびバイオアベイラビリティを効果的に高めるとみられる。この様式で改変されたペプチドが、高い有効性を示すことによって、例えば、IV、IM、SubQ、または腹腔内経路によって投与されるときに投薬量の減少が必要となる。