

【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20年3月6日(2008.3.6)

【公表番号】特表2007-519642(P2007-519642A)

【公表日】平成19年7月19日(2007.7.19)

【年通号数】公開・登録公報2007-027

【出願番号】特願2006-549818(P2006-549818)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 37/28

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/00

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 35/12

【手続補正書】

【提出日】平成20年1月16日(2008.1.16)

【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】

各化合物単独に比較して有益な効果を提供する G L P - 1 アゴニストおよびガストリン化合物、ならびに必要に応じて薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

【請求項 2】

被験体において投与後の長期間にわたって持続する正常血糖値を提供する形態にある、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

G L P - 1 アゴニストおよびガストリン化合物を必要とする被験体の長期療法または短期療法のための形態で治療有効量の G L P - 1 アゴニストおよびガストリン化合物を含有する、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記治療有効量が、糖尿病を治療するために投与される各化合物単独の量に比較して最適より少ない、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

G L P - 1 アゴニストのガストリン化合物に対する比率が G L P - 1 アゴニストまたはガストリン化合物の活性を増大するように選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

G L P - 1 アゴニストのガストリン化合物に対する比率が、約 1 : 1 ~ 1 : 110、1 : 1 ~ 1 : 100、1 : 1 ~ 1 : 75、1 : 1 ~ 1 : 50、1 : 1 ~ 1 : 25、1 : 1 ~ 1 : 10、1 : 1 ~ 1 : 5、および 1 : 1 である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

G L P - 1 アゴニストに対するガストリン化合物の比率が、約 1 : 1 ~ 1 : 110、1 : 1 ~ 1 : 100、1 : 1 ~ 1 : 75、1 : 1 ~ 1 : 50、1 : 1 ~ 1 : 25、1 : 1 ~ 1 : 10、および 1 : 1 ~ 1 : 5 である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記 G L P - 1 アゴニストが、約 1 : 1 . 5 ~ 1 : 150、好ましくは 1 : 2 ~ 1 : 50 の間の治療有効量の比率でガストリン化合物と組み合わせて使用される、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記 G L P - 1 アゴニストおよび前記ガストリン化合物が、状態および / または疾患を治療するために必要とされる各化合物単独の用量に比較して少なくとも約 1 . 1 ~ 1 . 4 分の 1、1 . 5 分の 1、2 分の 1、3 分の 1、4 分の 1、5 分の 1、6 分の 1、7 分の 1、8 分の 1、9 分の 1、もしくは 10 分の 1 である用量で存在する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア、またはビヒクル中に追加量の前記 G L P - 1 アゴニストおよび前記ガストリン化合物を含有する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア、またはビヒクル中に相乗的有效量の前記 G L P - 1 アゴニストおよび前記ガストリン化合物を含有する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

0 . 1 ~ 20 μ g / kg / 日、0 . 1 ~ 30 μ g / kg / 日、0 . 1 ~ 40 μ g / kg / 日、0 . 1 ~ 50 μ g / kg / 日、および 0 . 1 ~ 60 μ g / kg / 日の間の G L P - 1

アゴニストならびに $0.1 \sim 20 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ 、 $0.1 \sim 30 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ 、 $0.1 \sim 40 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ 、 $0.1 \sim 50 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ 、および $0.1 \sim 60 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ のガストリン化合物を含有する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記有益な効果が、以下：膵島炎症の減少もしくは欠如、疾患進行の低下、生存率の上昇、または疾患もしくは状態の症状の減少のうちの 1 つ以上である、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記有益な効果が治療終了後の長期間にわたり持続する有益な効果である、請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記有益な効果が、治療後に少なくとも約 2 週間、4 週間、5 週間、6 週間、もしくは 10 週間、2 ～ 4 週間、2 ～ 8 週間、2 ～ 12 週間、2 ～ 24 週間、2 週間 ～ 12 カ月間、および 2 週間 ～ 18 カ月間持続する、請求項 14 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記持続性の有益な効果が、C-ペプチド産生の上昇、膵インスリン産生の上昇、および治療後の長期間にわたるほぼ正常もしくは低血糖値として現れ得る、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記有益な効果が膵インスリンレベルの少なくとも約 0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、または 50% の上昇である、請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記有益な効果が血糖値の少なくとも約 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または 90% の減少である、請求項 1 ～ 17 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記有益な効果が、治療後に少なくとも 2 週間、4 週間、6 週間、8 週間、もしくは 10 週間、2 ～ 4 週間、2 ～ 6 週間、2 ～ 8 週間、2 ～ 12 週間、2 ～ 24 週間、2 週間 ～ 12 カ月間、および 2 週間 ～ 18 カ月間の期間にわたる血糖値の減少である、請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記 GLP-1 アゴニストが、GLP-1 (1-37)、GLP-1 (7-36) - アミド、そのフラグメント、アナログ、および誘導体、ならびに GLP-1 の活性代謝産物およびプロドラッグである、請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記 GLP-1 が、配列番号 5 の GLP-1 (7-36) または配列番号 14 のガストリン-17 (leu) である、請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記 GLP-1 アゴニストが式 GLP-1 (7-R) の親ポリペプチドを含み、ここで、R は、36、37、38、39、40、41、42、43、44、および 45 であり、そして任意で 5 個、10 個、または 15 個までのアミノ酸残基が任意の a-アミノ酸残基と置換されている、請求項 1 ～ 21 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記 GLP-1 アゴニストが表 1 に列挙した GLP-1 のアナログまたは誘導体である、請求項 1 ～ 22 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記ガストリン化合物が、ガストリン-71 (配列番号 15)、ガストリン-52 (配列番号 16)、ガストリン-34 (ビッグガストリン) (配列番号 11 もしくは配列番号 12)、ガストリン-17 (リトルガストリン) (配列番号 13 もしくは配列番号 14)、

ガストリン - 14 (配列番号 17)、ガストリン - 8、ガストリン - 6 (配列番号 18 もしくは配列番号 19)、ペントガストリン、およびテトラガストリンである、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記ガストリン化合物が、式 $Z - Y_m - X_n - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$ の化合物であり、ここで、 AA_1 は Tyr または Phe であり、 AA_2 は Gly 、 Ala 、または Ser であり、 AA_3 は Trp 、 Val 、または Ile であり、 AA_4 は Met または Leu であり、 AA_5 は Asp または Glu であり、そして AA_6 は必要に応じてアミド化された Phe または Tyr であり； Z はキャリア、好ましくはポリマーであり、より好ましくはタンパク質であり； Y_m はセリンおよびアラニンを含むがそれらに限定されない小さな中性アミノ酸の m 個のアミノ酸残基を含む任意のスペーサー領域であり、そして X は、配列番号 11 もしくは 12 の残基 1 ~ 28 または配列番号 13 もしくは 14 の残基 1 ~ 11 の任意の連続部分であり、好ましくは $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$ は、 $Tyr - Gly - Trp - Met - Asp - Phe$ または $Tyr - Gly - Trp - Leu - Asp - Phe$ である、化合物である、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

前記 $GLP - 1$ アゴニストが、 $Gly8 - GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 Asp22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 Glu22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 Lys22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 His22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Arg34 Lys26(Ne(g - Glu(Na - ヘキサデカノイル))) - GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Gly8 - GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 Asp22 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 Glu22 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 Lys22 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、および $Val8 His22 GLP - 1(7 - 36)$ アミドからなる群より選択され、そして前記ガストリン化合物が配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 17 または配列番号 18 を含むガストリンである、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

前記 $GLP - 1$ アゴニストが $Arg34 Lys26(Ne(g - Glu(Na - ヘキサデカノイル))) - GLP - 1(7 - 37)$ であり、前記ガストリン化合物が $15 Leu$ ガストリン - 17 (配列番号 14) である、請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

前記ガストリン化合物が血清タンパク質、好ましくはヒト血清アルブミンと結合している、請求項 27 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

$GLP - 1$ アゴニスト、ガストリン化合物、ならびに $GLP - 1$ アゴニストを物理的に安定化させるために有効で、有益な効果、好ましくは持続性の有益な効果を提供するために適合させた薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、またはビヒクルを混合する工程を包含する、

$GLP - 1$ アゴニストの安定性薬学的組成物を調製するための方法。

【請求項 30】

有益な効果、特に持続性の有益な効果を提供するためにガストリン化合物に結合した $GLP - 1$ アゴニストを含む結合体。

【請求項 31】

前記 $GLP - 1$ アゴニストが、 $Gly8 - GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 Asp22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 Glu22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 Lys22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Val8 His22 GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Arg34 Lys26(Ne(g - Glu(Na - ヘキサデカノイル))) - GLP - 1(7 - 37)$ 、 $Gly8 - GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 Asp22 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 Glu22 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、 $Val8 Lys22 GLP - 1(7 - 36)$ アミド、および $Val8 His22 GLP - 1(7 - 36)$ アミドからなる群より選択され、そして前記ガストリン化合物が配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 17 または配列番号 18 を含むガストリンである、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の薬学的組成物。

イル)))-GLP-1(7-37)、Gly8-GLP-1(7-36)アミド、Val8GLP-1(7-36)アミド、Val8Asp22GLP-1(7-36)アミド、Val8Glu22GLP-1(7-36)アミド、Val8Lys22GLP-1(7-36)アミド、およびVal8His22GLP-1(7-36)アミドからなる群より選択され、そして前記ガストリン化合物が必要に応じて血清タンパク質と結合した配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号17、または配列番号18を含むガストリンである、請求項30に記載の結合体。

【請求項32】

被験体における状態および/または疾患を治療または予防するための組成物であって、持続性の有益な効果を生成するために、治療有効量のGLP-1アゴニストおよびガストリン化合物、または請求項1～28、30および31のいずれかに記載の組成物もしくは結合体を含む、組成物。

【請求項33】

前記持続性の有益な効果が、治療後少なくとも2週間、4週間、6週間、8週間、もしくは10週間、2～4週間、2～6週間、2～8週間、2～12週間、2～24週間、2週間～12カ月間、および2週間～18カ月間にわたる血糖値の減少である、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

糖尿病の症状を有する被験体への投与の際に持続性の有益な効果を提供する少なくとも1つのガストリン化合物と組み合わせて、治療有効量の少なくとも1つのGLP-1アゴニストを含む、治療組成物。

【請求項35】

少なくとも1つのガストリン化合物の投与と組み合わせた少なくとも1つのガストリン化合物の投与が糖尿病の少なくとも1つの症状への持続性の有益な効果を提供することを特徴とする、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

治療有効量の前記GLP-1アゴニストおよび治療有効量の前記ガストリン化合物が前記被験体への投与前に組み合わせられることを特徴とする、請求項34または35に記載の組成物。

【請求項37】

治療有効量の前記GLP-1アゴニストおよび治療有効量の前記ガストリン化合物が前記被験体へ連続的に投与されることを特徴とする、請求項34または35に記載の組成物。

【請求項38】

GLP-1アゴニストの治療有効量およびガストリン化合物の治療有効量が相乗的有効量である、請求項29、32～37のいずれかに記載の組成物。

【請求項39】

GLP-1アゴニスト、ガストリン化合物、ならびにGLP-1アゴニストを物理的に安定化させるために有効で、有益な効果、好ましくは持続性の有益な効果を提供するために適合させた薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、またはビヒクルを混合する工程を包含する、GLP-1アゴニストの安定な薬学的組成物を調製する方法。

【請求項40】

状態および/または疾患を治療するための組成物であって、

有益な効果、好ましくは持続性の有益な効果を生成するために、複数の細胞とともに、GLP-1アゴニストおよびガストリン化合物、または請求項1～28、30および31のいずれかに記載の組成物もしくは結合体を含む、組成物。

【請求項41】

前記状態および/または疾患が、異脂肪血症、高血糖症、重症低血糖性エピソード、脳卒中、左室肥大症、不整脈、菌血症、敗血症、過敏性腸症候群、呼吸窮迫症候群、機能性消

化不良、糖尿病、術後の異化作用の変化、ストレス誘導性高血糖症、胃潰瘍、心筋梗塞、グルコース寛容減損、高血圧、アルツハイマー病およびその他の中枢神経変性状態および末梢神経変性状態、慢性心不全、体液うっ滞状態、代謝性症候群、ならびに関連疾患、障害および肥満症である、請求項 29、32～40 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 42】

前記状態および/または疾患が糖尿病である、請求項 40 または 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

被験体における膵島細胞新生を誘導するための組成物であって、

GLP-1 アゴニストおよびガストリン化合物、または請求項 1～28、30 および 31 のいずれかに記載の組成物もしくは結合体

を、該被験体における膵島前駆細胞の増殖を増加させ、それにより膵島細胞新生を誘導するために十分な量で含む、組成物。

【請求項 44】

幹細胞を拡大かつインスリン分泌細胞へと分化させるための組成物であって、

有効量の GLP-1 アゴニストおよびガストリン化合物または請求項 1～28、30 および 31 のいずれかに記載の組成物もしくは結合体

を含む、組成物。

【請求項 45】

前記 GLP-1 アゴニストが、Gly8-GLP-1(7-37)、Val8GLP-1(7-37)、Val8Asp22GLP-1(7-37)、Val8Glu22GLP-1(7-37)、Val8Lys22GLP-1(7-37)、Val8His22GLP-1(7-37)、Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-ヘキサデカノイル)))-GLP-1(7-37)、Gly8-GLP-1(7-36)アミド、Val8GLP-1(7-36)アミド、Val8Asp22GLP-1(7-36)アミド、Val8Glu22GLP-1(7-36)アミド、Val8Lys22GLP-1(7-36)アミド、およびVal8His22GLP-1(7-36)アミドからなる群から選択され、そして前記ガストリン化合物が血清タンパク質と結合した配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 17、または配列番号 18 を含むガストリンである、請求項 29 および 32～44 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 46】

前記 GLP-1 アゴニストが Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-ヘキサデカノイル)))-GLP-1(7-37) であり、前記ガストリン化合物が 15Leu ガストリン-17(配列番号 14) である、請求項 29 および 32～45 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 47】

状態および/または疾患を治療するための医薬を調製するための少なくとも 1 つの GLP-1 アゴニストおよび少なくとも 1 つのガストリン化合物の組み合わせを含有する、組成物の使用。

【請求項 48】

状態および/または疾患を治療するための医薬を製造するためのガストリン化合物と組み合わせて使用される GLP-1 アゴニストの使用。

【請求項 49】

前記 GLP-1 アゴニストが、Gly8-GLP-1(7-37)、Val8GLP-1(7-37)、Val8Asp22GLP-1(7-37)、Val8Glu22GLP-1(7-37)、Val8Lys22GLP-1(7-37)、Val8His22GLP-1(7-37)、Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-ヘキサデカノイル)))-GLP-1(7-37)、Gly8-GLP-1(7-36)アミド、Val8GLP-1(7-36)アミド、Val8Asp22GLP-1(7-36)アミド、Val8Glu22GLP-1(7-36)アミド、Val8Lys22GLP-1(7-36)アミド、およびVal8His22GLP-1(7-36)アミドからなる群

より選択され、そして前記ガストリン化合物が配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3、配列番号 1 4、配列番号 1 7、または配列番号 1 8 を含むガストリンである、請求項 4 7 または 4 8 に記載の使用。

【請求項 5 0】

前記 G L P - 1 アゴニストが A r g 3 4 L y s 2 6 (N e (g - G l u (N a - ヘキサデカノイル))) - G L P - 1 (7 - 3 7) であり、前記ガストリン化合物が 1 5 L e u ガストリン - 1 7 (配列番号 1 4) である、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5 1】

前記状態および/または疾患が、異脂肪血症、高血糖症、重症低血糖性エピソード、脳卒中、左室肥大症、不整脈、菌血症、敗血症、過敏性腸症候群、機能性消化不良、呼吸窮迫症候群、糖尿病、術後の異化作用の変化、ストレス誘導性高血糖症、胃潰瘍、心筋梗塞、グルコース寛容減損、高血圧、アルツハイマー病およびその他の中枢神経変性疾患および末梢神経変性状態、慢性心不全、体液うっ滞状態、代謝性症候群、ならびに関連疾患、障害および肥満症である、請求項 4 7 ~ 5 0 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5 2】

請求項 1 ~ 2 8、3 0 および 3 1 のいずれかに記載の組成物または結合体のキット形。