

(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2005-535569
(P2005-535569A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int.C1.⁷

A61K 45/00
A61K 9/08
A61K 38/00
A61P 9/00
A61P 9/04

F 1

A 61 K 45/00
A 61 K 9/08
A 61 P 9/00
A 61 P 9/04
A 61 P 9/06

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-581803 (P2003-581803)	(71) 出願人	596113096 ノボ・ノルディスク・エー／エス デンマーク国、バグスヴァエルト ディ ーケー— 2880, ノボ アレー
(86) (22) 出願日	平成15年4月2日 (2003.4.2)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月3日 (2004.12.3)	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
(86) 國際出願番号	PCT/DK2003/000216	(72) 発明者	クヌドセン, リセロッテ, ビイエーレ デンマーク国 ディーケイ-2500 ヴ アルビー, ヴァルビー ラングガーデ 49エー, 1. ティーヴィー.
(87) 國際公開番号	W02003/084563	(72) 発明者	ロリン, ビダ, シャルロッテ デンマーク国 ディーケイ-2850 ナ エルム, ナエルム ガーデカエル 2
(87) 國際公開日	平成15年10月16日 (2003.10.16)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	PA 2002 00499		
(32) 優先日	平成14年4月4日 (2002.4.4)		
(33) 優先権主張国	デンマーク(DK)		
(31) 優先権主張番号	60/375, 255		
(32) 優先日	平成14年4月23日 (2002.4.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】 GLP-1アゴニスト及び心臓血管合併症

(57) 【要約】

GLP-1アゴニストを投与することを含む、心臓病及び心臓血管疾患の治療及び予防のための方法及び使用。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患を治療又は予防するための医薬組成物の調製における、それを必要とする患者へのGLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩の使用。

【請求項 2】

前記初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患が、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋症、心不全、運動負荷耐性、慢性心不全、不整脈、心臓性リズム異常、シンコピー(syncopy)、アテローム性動脈硬化症、軽症慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)、拡張機能障害、及び収縮機能障害からなる群から選択される、請求項1に記載の使用。 10

【請求項 3】

必要とする患者の血漿及び／又は心臓組織中のBNPレベルを低減させるための医薬組成物の調製における、GLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩の使用。

【請求項 4】

患者が糖尿病患者である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 5】

患者が非糖尿病患者である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 6】

前記GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-36)-アミド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体、GLP-1(7-37)類似体、又はこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の使用。 20

【請求項 7】

GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-36)-アミドの誘導体、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体又はGLP-1(7-37)類似体で、親油性置換基を含むものである、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 8】

GLP-1アゴニストが、 $\text{Arg}^{3,4}$ 、 $\text{Lys}^{2,6}(N - (-\text{Glu}(N - \text{ヘキサデカノイル})) - \text{GLP-1}(7-37))$ である、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の使用。 30

【請求項 9】

GLP-1アゴニストが、 $\text{Gly}^8\text{-GLP-1}(7-36)\text{-アミド}$ 、 $\text{Gly}^8\text{-GLP-1}(7-37)$ 、 $\text{Val}^8\text{-GLP-1}(7-36)\text{-アミド}$ 、 $\text{Val}^8\text{-GLP-1}(7-37)$ 、 $\text{Val}^8\text{Asp}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-36)\text{-アミド}$ 、 $\text{Val}^8\text{Asp}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-37)$ 、 $\text{Val}^8\text{Glu}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-36)\text{-アミド}$ 、 $\text{Val}^8\text{Glu}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-37)$ 、 $\text{Val}^8\text{Lys}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-36)\text{-アミド}$ 、 $\text{Val}^8\text{Lys}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-37)$ 、 $\text{Val}^8\text{Arg}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-36)\text{-アミド}$ 、 $\text{Val}^8\text{Arg}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-37)$ 、 $\text{Val}^8\text{His}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-36)\text{-アミド}$ 、 $\text{Val}^8\text{His}^{2,2}\text{-GLP-1}(7-37)$ 、それらの類似体及びこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される、請求項6に記載の使用。

【請求項 10】

GLP-1アゴニストが、安定したGLP-1類似体／誘導体である、請求項6ないし9のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 11】

GLP-1アゴニストが、エキセンディン-4、エキセンディン-4類似体、又はこれらのいずれかの誘導体である、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の使用。 40

【請求項 12】

GLP-1アゴニストが、安定したエキセンディン-4類似体／誘導体である、請求項11に記載の使用。

【請求項 13】

医薬組成物が非経口投与に適している、請求項1ないし12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 14】

医薬組成物が、バッファー、等張剤及び防腐剤を含有する、請求項1ないし13のいず 50

れか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 5】

医薬組成物が、静脈内又は皮下投与に適している、請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 6】

医薬組成物が、注射による投与に適している、請求項 1 3 ないし 1 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 7】

医薬組成物が、注入による投与に適している、請求項 1 3 ないし 1 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 8】

医薬組成物が、約 0 . 5 μg / kg / 日 ~ 約 2 0 μg / kg / 日の GLP-1 アゴニストの用量で送達されるのに適した形態である、請求項 1 ないし 1 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 9】

医薬組成物が、約 0 . 1 μg / kg / 日 ~ 約 2 μg / kg / 日の GLP-1 アゴニストの用量で送達されるのに適した形態である、請求項 1 ないし 1 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 0】

治療又は予防が、1 週間を超えて、好ましくは 4 週間を超えて、さらに好ましくは 3 ヶ月を超えて、より好ましくは 6 ヶ月を超えて、請求項 1 ないし 1 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 1】

治療又は予防が、一又は複数のさらなる医薬剤と組合せられる、請求項 1 ないし 2 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記さらなる医薬剤が、抗糖尿病剤、抗肥満剤、脂質調節剤、抗高血圧剤、及び抗骨粗鬆症剤からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

抗高血圧剤がアンギオテンシン転換酵素インヒビターである、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

アンギオテンシン転換酵素インヒビターが、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール、リスノプロール、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

抗高血圧剤が、ロサルタン等のアンギオテンシン II レセプターアンタゴニストである、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 6】

抗高血圧剤が、非サブタイプ選択性 - アドレナリン作用アンタゴニストである、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 7】

非サブタイプ選択性 - アドレナリン作用アンタゴニストが、プロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

抗高血圧剤が、選択性 α_1 - アドレナリン作用アンタゴニストである、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 9】

選択性 α_1 - アドレナリン作用アンタゴニストが、メトプロロール、アテノロール、エ

10

20

30

40

50

スモロール及びアセプトロールからなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 0】

初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患を治療又は予防するための方法において、有効量のGLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 3 1】

前記初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患が、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋症、心不全、運動負荷耐性、慢性心不全、不整脈、心臓性リズム異常、シンコピー(syncopy)、アテローム性動脈硬化症、軽症慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)、拡張機能障害、及び収縮機能障害からなる群から選択される、請求項 3 0 に記載の方法。10

【請求項 3 2】

血漿及び／又は心臓組織中のBNPレベルを低減させる方法において、有効量のGLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 3 3】

患者が糖尿病患者である、請求項 3 0 ないし 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

患者が非糖尿病患者である、請求項 3 0 ないし 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-36)-アミド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体、GLP-1(7-37)類似体、又はこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される、請求項 3 0 ないし 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。20

【請求項 3 6】

GLP-1アゴニストが、GLP-1(7-36)-アミドの誘導体、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体又はGLP-1(7-37)類似体で、親油性置換基を含むものである、請求項 3 0 ないし 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

GLP-1アゴニストが、 Arg^{34} 、 Lys^{26} (N -(-Glu(N -ヘキサデカノイル))) - GLP-1(7-37)である、請求項 3 0 ないし 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。30

【請求項 3 8】

GLP-1アゴニストが、 Gly^8 -GLP-1(7-36)-アミド、 Gly^8 -GLP-1(7-37)、 Val^8 -GLP-1(7-36)-アミド、 Val^8 -GLP-1(7-37)、 $\text{Val}^8\text{Asp}^{22}$ -GLP-1(7-36)-アミド、 $\text{Val}^8\text{Asp}^{22}$ -GLP-1(7-37)、 $\text{Val}^8\text{Glu}^{22}$ -GLP-1(7-36)-アミド、 $\text{Val}^8\text{Glu}^{22}$ -GLP-1(7-37)、 $\text{Val}^8\text{Lys}^{22}$ -GLP-1(7-36)-アミド、 $\text{Val}^8\text{Lys}^{22}$ -GLP-1(7-37)、 $\text{Val}^8\text{Arg}^{22}$ -GLP-1(7-36)-アミド、 $\text{Val}^8\text{Arg}^{22}$ -GLP-1(7-37)、 $\text{Val}^8\text{His}^{22}$ -GLP-1(7-36)-アミド、 $\text{Val}^8\text{His}^{22}$ -GLP-1(7-37)、それらの類似体及びこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 9】

GLP-1アゴニストが、安定したGLP-1類似体／誘導体である、請求項 3 5 ないし 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。40

【請求項 4 0】

GLP-1アゴニストが、エキセンディン-4、エキセンディン-4類似体、又はこれらの任意の誘導体である、請求項 3 0 ないし 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

GLP-1アゴニストが、安定したエキセンディン-4類似体／誘導体である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

医薬組成物が非経口用組成物である、請求項 3 0 ないし 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

医薬組成物が、バッファー、等張剤及び防腐剤を含有する、請求項 30ないし42のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 44】

医薬組成物が、静脈内又は皮下的に投与される、請求項 30ないし43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 45】

医薬組成物が、注射により投与される、請求項 42ないし44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 46】

医薬組成物が、注入により投与される、請求項 42ないし44のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項 47】

GLP-1アゴニストの用量が、約 0.5 μg / kg / 日 ~ 約 20 μg / kg / 日である、請求項 30ないし46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 48】

GLP-1アゴニストの用量が、約 0.1 μg / kg / 日 ~ 約 2 μg / kg / 日である、請求項 30ないし46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 49】

医薬組成物が、1週間を超えて、好ましくは4週間を超えて、さらに好ましくは3ヶ月を超えて、より好ましくは6ヶ月を超えて患者に投与される、請求項 30ないし48のいずれか1項に記載の方法。 20

【請求項 50】

一又は複数のさらなる医薬剤が患者に投与される、請求項 30ないし49のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 51】

前記さらなる医薬剤が、抗糖尿病剤、抗肥満剤、脂質調節剤、抗高血圧剤、及び抗骨粗鬆症剤からなる群から選択される、請求項 50に記載の方法。

【請求項 52】

抗高血圧剤がアンギオテンシン転換酵素インヒビターである、請求項 51に記載の方法。 30

【請求項 53】

アンギオテンシン転換酵素インヒビターが、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール、リスノプロール、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される、請求項 52に記載の方法。

【請求項 54】

抗高血圧剤が、ロサルタン等のアンギオテンシンIIレセプターアンタゴニストである、請求項 51に記載の方法。

【請求項 55】

抗高血圧剤が、非サブタイプ選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストである、請求項 51に記載の方法。

【請求項 56】

非サブタイプ選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストが、プロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される、請求項 55に記載の方法。

【請求項 57】

抗高血圧剤が、選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストである、請求項 51に記載の方法。

【請求項 58】

選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストが、メトプロロール、アテノロール、エスマロール及びアセブトロールからなる群から選択される、請求項 57に記載の方法。 50

【発明の詳細な説明】**【発明の開示】****【0001】****(発明の分野)**

本発明は、心臓及び心臓血管疾患の治療及び／又は予防のための方法に関する。特に本発明の方法と使用は、GLP-1アゴニストの投与に関する。

【0002】**(発明の背景)**

十分に制御された糖尿病でさえ、生活の質を低下させ、罹患率及び死亡率を増加させる合併症及び病気の範囲に入る。これらの合併症及び病気としては、心臓及び心臓血管疾患がある。

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは、血管内体液バランスのホメオスタシス及び心臓血管血行力学の維持において中枢的役割を担っている(N. Engl. J. Med. 1998; 339: 321-328)。ナトリウム利尿ペプチドファミリーには、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)及びC型ナトリウム利尿ペプチドが含まれる。脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は1988年にブタの脳組織において発見された(Nature 1988; 332(6159): 78-81)。現在は、BNPは心臓病のマーカーとして益々注目を浴びている(Scan. J. Clin. Invent 2001; 61; S234: 47-51, Diabetes Care 2001; 24(11): 2019, Lancet 1998; 351(9095): 9-13, Lancet 1997; 350(9088): 1349-1353, Cardivasc Res 2001; 51(3): 442-449)。

【0003】

ヒトGLP-1は、回腸末端部、膵臓及び脳のL細胞で動脈内合成されるプレプログルカゴンに由来する37アミノ酸残基のペプチドである。GLP-1は、グルコース代謝及び消化器分泌及び代謝において調節機能を有する重要な消化管ホルモンである。GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)及びGLP-2をもたらすプレプログルカゴンのプロセシングは、主としてL-細胞で生じる。このペプチドの断片及び類似体(アナログ)を記載するためには単純な系が使用される。しかし、例えばGly⁸-GLP-1(7-37)は、アミノ酸残基番号1～6を欠失させ、8位(Ala)において自然に生じたアミノ酸残基をGlyに置換することにより、GLP-1から形式的に誘導されたGLP-1断片を表す。同様に、Lys³⁴(N-テトラデカノイル)-GLP-1(7-37)は、GLP-1(7-37)を表し、ここで34位にあるLys残基の-N-アミノ基はテトラデカノイル化されている。PCT公報国際公開第98/08871号及び国際公開第99/43706号には、親油性置換基を有するGLP-1類似体の安定した誘導体が開示されている。これらGLP-1類似体の安定した誘導体は、対応するGLP-1類似体と比較して、長時間作用するといった特徴を有する。非ペプチジル有機小分子も、GLP-1アゴニストとして知られている。

GLP-1アゴニストは、高血糖症の治療(国際公開第98/08871号)、異常脂質血症の治療(国際公開第01/66135号)、心筋梗塞(MI)の罹患率及び死亡率の低減(米国特許第6,277,819号)、急性冠症候群(ACS)、不安定狭心症(UA)、非Q波心臓死(NQCN)及びQ波MI(QMI)の治療(国際公開第01/89554号)、脳卒中後の罹患率及び死亡率の低減(国際公開第00/16797号)、並びに尿流量の増加(国際公開第99/40788号)に有用であることが、先に記載されている。

我々はGLP-1アゴニストが、心臓組織中のBNPを低下させるのに効果的であり、よって、ある範囲の初期の心臓病及び初期的心臓血管疾患の治療及び予防に有用であることを出した。

【0004】**(発明の要約)**

本発明の目的の一つは、初期の心臓病及び初期的心臓血管疾患、例えば左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋症、心不全、運動負荷耐性、慢性心不全、不整脈(arrhythmia)、心臓性リズム異常(cardiac dysrhythmia)、シンコピー(syncopy)、アテローム性動脈硬化症、軽症慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)、拡張機能障害、及び収縮機能障害の治療及び予

10

20

30

40

50

防において効果的に使用できる方法を提供することにある。

さらに本発明の目的は、血漿及び／又は心臓組織中のBNPレベルの低減に、効果的に使用できる方法を提供することにある。

このような一方法は、GLP-1アゴニスト及びその医薬的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。他の方法は、GLP-1アゴニスト及び／又は複数の付加的な医薬剤を患者に投与することを含む。

本発明の一実施態様では、GLP-1アゴニストはGLP-1類似体の安定した誘導体である。好ましい実施態様では、GLP-1アゴニストは 好ましくはArg³⁻⁴, Lys²⁻⁶(N-(-Glu(N-ヘキサデカノイル))-GLP-1(7-37) 等の、親油性置換基を持つGLP-1類似体である。

【0005】

(発明の記載)

GLP-1アゴニストは、血中グルコース及び血漿脂質にはよく知られた効果を有している。GLP-1アゴニストは、心臓組織中のBNP濃度を低下させることが発見された。よって、GLP-1アゴニストは広範囲の心臓病及び心臓血管疾患の治療及び予防のための可能な薬剤である。

従って、本発明の一態様は、それを必要とする患者の、初期の心臓病及び初期の心臓血管疾患を治療又は予防するための医薬組成物の調製における、GLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩の使用にある。初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患とは、脳卒中又は心筋梗塞の前の段階の病気を意味する。

この出願において、「治療(処置)」とは、疾病、病状又は疾患に抗する、又はこれを緩和する目的で、患者を管理しケアすることと定義され、兆候又は合併症を緩和し、疾病、病状又は疾患をなくするために活性な化合物を投与することを含む。この出願において、「予防」とは、疾病、病状又は疾患に抗する目的で、患者を管理しケアすることと定義され、兆候又は合併症の発症を防止するために活性な化合物を投与することを含む。

【0006】

本発明の範囲において、「GLP-1アゴニスト」とは、ヒトGLP-1レセプターを全体的に又は部分的に活性化するペプチド及び非ペプチド様化合物を含む、任意の化合物を意味するものと理解される。

一実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋症、心不全、運動負荷耐性、慢性心不全、不整脈(arrhythmia)、心臓性リズム異常(cardiac dysrhythmia)、シンコピー(syncopy)、アテローム性動脈硬化症、軽症慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)、拡張機能障害、及び収縮機能障害からなる群から選択される。

【0007】

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患はアテローム性動脈硬化である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は左心室肥大である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は冠動脈疾患である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は本態性高血圧症である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は急性高血圧性緊急症である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は心筋症である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は心不全である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は運動負荷耐性である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は慢性心不全である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は不整脈(arrhythmia)である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は心臓性リズム異常(cardiac dysrhythmia)である。

10

20

30

40

50

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患はシンコピー(syncopy)である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は軽症慢性心不全である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は狭心症である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は心臓バイパス再閉塞である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は拡張機能障害である。

他の実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は収縮機能障害である。

10

【0008】

第2の態様では、本発明は、それを必要とする患者の血漿及び/又は心臓組織中のBNPレベルを低減させるための医薬組成物の調製における、GLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩の使用に関する。

一実施態様では、患者は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋症、心不全、運動負荷耐性、慢性心不全、不整脈(arrhythmia)、心臓性リズム異常(cardiac dysrhythmia)、シンコピー(syncopy)、アテローム性動脈硬化症、軽症慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)、拡張機能障害、及び収縮機能障害からなる群から選択される病気に罹患している。

他の実施態様では、患者は、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、非Q波心臓壊死、Q波心筋梗塞、及び脳卒中後の病的状態からなる群から選択される病気に罹患している。

20

【0009】

本発明の第1及び第2の態様に係る使用の他の実施態様では、患者は糖尿病患者である。

本発明の第1及び第2の態様に係る使用のさらなる他の実施態様では、患者は非糖尿病患者である。

【0010】

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、GLP-1(7-36)-アミド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体、GLP-1(7-37)類似体、又はこれらの任意のものの誘導体からなる群から選択される。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、GLP-1(7-36)-アミドの誘導体、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体又はGLP-1(7-37)類似体で、親油性置換基を含むものである。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、 $\text{Arg}^{3,4}$ 、 $\text{Lys}^{2,6}(\text{N} - (\text{ - } \text{Glu}(\text{N} - \text{ヘキサデカノイル}))\text{-GLP-1(7-37)}$ である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、 $\text{Gly}^8\text{-GLP-1(7-36)}$ -アミド、 $\text{Gly}^8\text{-GLP-1(7-37)}$ 、 $\text{Val}^8\text{-GLP-1(7-36)}$ -アミド、 $\text{Val}^8\text{-GLP-1(7-37)}$ 、 $\text{Val}^8\text{Asp}^{2,2}\text{-GLP-1(7-36)}$ -アミド、 $\text{Val}^8\text{Asp}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ 、 $\text{Val}^8\text{Glu}^{2,2}\text{-GLP-1(7-36)}$ -アミド、 $\text{Val}^8\text{Glu}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ 、 $\text{Val}^8\text{Lys}^{2,2}\text{-GLP-1(7-36)}$ -アミド、 $\text{Val}^8\text{Lys}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ 、 $\text{Val}^8\text{Arg}^{2,2}\text{-GLP-1(7-36)}$ -アミド、 $\text{Val}^8\text{Arg}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ 、 $\text{Val}^8\text{His}^{2,2}\text{-GLP-1(7-36)}$ -アミド、 $\text{Val}^8\text{His}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ 、それらの類似体及びこれらの任意のものの誘導体からなる群から選択される。

40

【0011】

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、 $\text{Arg}^{2,6}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Arg}^{3,4}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Lys}^{3,6}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Arg}^{2,6,3,4}\text{Lys}^{3,6}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Arg}^{2,6,3,4}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Arg}^{2,6,3,4}\text{Lys}^{4,0}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Arg}^{2,6}\text{Lys}^{3,6}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Arg}^{3,4}\text{Lys}^{3,6}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Val}^8\text{Arg}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Met}^8\text{Arg}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Gly}^8\text{His}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Val}^8\text{His}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Met}^8\text{His}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{His}^{3,7}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Gly}^8\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Val}^8\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Met}^8\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Gly}^8\text{Asp}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Val}^8\text{Asp}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Met}^8\text{Asp}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Gly}^8\text{Glu}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Val}^8\text{Glu}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Met}^8\text{Glu}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$ ； $\text{Gly}^8\text{Lys}^{2,2}\text{-GLP-1(7-37)}$

50

GLP-1(7-37) ; Val⁸Lys²²-GLP-1(7-37) ; Met⁸Lys²²-GLP-1(7-37) ; Gly⁸Arg²²-GLP-1(7-37) ; Val⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Gly⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Val⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Met⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Gly⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Met⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Gly⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Val⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Met⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Gly⁸His²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Val⁸His²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Met⁸His²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Gly⁸His³⁷-GLP-1(7-37) ; Val⁸His³⁷-GLP-1(7-37) ; Met⁸His³⁷-GLP-1(7-37) ; Gly⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Val⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Met⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-37) ; Arg²⁶-GLP-1(7-36)-アミド；Arg³⁴-GLP-1(7-36)-アミド；Lys³⁶-GLP-1(7-36)-アミド；Arg^{26,34}Lys³⁶-GLP-1(7-36)-アミド；Arg^{26,34}-GLP-1(7-36)-アミド；Arg^{26,34}Lys⁴⁰-GLP-1(7-36)-アミド；Arg²⁶Lys³⁶-GLP-1(7-36)-アミド；Arg³⁴Lys³⁶-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Asp²²-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Asp²²-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Asp²²-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Glu²²-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Glu²²-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Glu²²-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Lys²²-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Lys²²-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Lys²²-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Arg²²-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Arg²²-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Arg²²-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸His²²-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸His²²-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸His²²-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Asp²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Lys²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Gly⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Val⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド；Met⁸Arg²²His³⁷-GLP-1(7-36)-アミド、及びそれらの誘導体からなる群から選択される。
【0012】

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、Val⁸Trp¹⁹Glu²²-GLP-1(7-37)、Val⁸Glu²²Val²⁵-GLP-1(7-37)、Val⁸Tyr¹⁶Glu²²-GLP-1(7-37)、Val⁸Tyr¹⁶Glu²²-GLP-1(7-37)、Val⁸Leu¹⁶Glu²²-GLP-1(7-37)、Val⁸Tyr¹⁸Glu²²-GLP-1(7-37)、Val⁸Glu²²His³⁷-GLP-1(7-37)、Val⁸Glu²²Ile³³-GLP-1(7-37)、Val⁸Tyr¹⁶Glu²²Val²⁵Ile³³-GLP-1(7-37)、Val⁸Tyr¹⁶Glu²²Ile³³-GLP-1(7-37)、Val⁸Glu²²Val²⁵Ile³³-GLP-1(7-37)、Val⁸Tyr¹⁶Glu²²Val²⁵-GLP-1(7-37)、それらの類似体及びこれらの任意のものの誘導体からなる群から選択される。
【0013】

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは安定したGLP-1類似体／誘導体である。この出願の全体を通して、「安定したGLP-1類似体／誘導体」とは、以下に記載した方法により測定される、ヒトにおいて少なくとも10時間のインビボ血漿除去半減期を示すGLP-1類似体又はGLP-1類似体の誘導体を意味する。安定したGLP-1類似体／誘導体の具体例は、国際公開第98/08871号及び国際公開第99/43706号に見出すことができる。ヒトにおける所定の化合物の血漿除去半減期の測定方法は次の通りである：化合物を等張バッファー、pH 7.4、PBS又は任意の他の適切なバッファーに溶解する。用量を、好ましくは腹部又は大腿上部に末梢から注射する。頻繁な間隔で、末端除去部分をカバーするよう十分な持続時間(例えば、投与前、投与後1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24(2日)、36(2日)、48(3日)、60(3日)、72(4日)及び84(4日)時間)、活性化合物を測定するための血液サンプルを採取する。活性化合物の濃度の測定は、Wilkenら、Diabetologia43(51) : A143, 2000に記載されているようにして実施する。市販されているソフトウェアWinNonlin Version2.1(Pharsight, Cary, NC, USA)を使用する非コンパートメント法の使用により、個々の被験者の濃度-時間のデータから、誘導された薬物動態学的パラメータを算出する。終末除去速度定数は、濃度-時間曲線の終末log-線形部分に対するlog-線形回帰により評価され、除去半減期の算出に使用される。

【 0 0 1 4 】

安定したGLP-1アゴニスト及び誘導体は、国際公開第98/08871号(親油性置換基を持つ類似体)及び国際公開第02/46227号(血清アルブミン又はIgのFc部分に融合した類似体)に開示されている。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、エキセンディン(exendin)-4、エキセンディン-4類似体、又はこれらの任意のものの誘導体である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、安定したエキセンディン-4類似体/誘導体である。ここで使用される場合、「安定したエキセンディン-4類似体/誘導体」なる用語は、上述した方法により測定される、ヒトにおいて少なくとも10時間のインビポ血漿除去半減期を示すエキセンディン-4(1-39)類似体又はエキセンディン-4(1-39)類似体の誘導体を意味する。

【 0 0 1 5 】

本発明の範囲に含まれるエキセンディン、並びにその類似体、誘導体及び断片の具体例は、国際公開第97/46584号、米国特許第5,424,286号及び国際公開第01/04156号に開示されているものである。米国特許第5,424,286号には、エキセンディンポリペプチドを用いた、インシュリン放出を刺激する方法が記載されている。開示されているエキセンディンポリペプチドには、X = P又はYである、HGE GTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGX、及びX1 X2 = S D(エキセンディン-3)又はG E(エキセンディン-4)であるHX1X2GTFITS DLSKQMEEE AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSが含まれる。国際公開第97/46584号には、切断型のエキセンディンペプチド(類)が記載されている。開示されたペプチド類は、インシュリンの分泌及び生合成を増加させるが、グルカゴンについては減少させる。国際公開第01/04156号には、エキセンディン-4類似体及び誘導体、並びにこれらの分子の調製物が記載されている。IgのFc領域又は血清アルブミンに融合されることにより安定化されたエキセンディン-4類似体は、国際公開第02/46227号に開示されている。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、国際公開第00/42026号に開示されているGLP-1アゴニストから選択される。

【 0 0 1 6 】

また本発明は、GLP-1アゴニストの製薬的に許容可能な塩も含む。このような塩には、製薬的に許容可能な酸付加塩、製薬的に許容可能な金属塩、アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩が含まれる。酸付加塩には、無機酸及び有機酸との塩が含まれる。適切な無機酸の代表例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸等が含まれる。適切な有機酸の代表例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスマチレンスルホン酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。製薬的に許容可能な無機酸又は有機酸の付加塩のさらなる例には、J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2に列挙されている製薬的に許容可能な塩が含まれる。金属塩の具体例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムの塩等が含まれる。アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩の具体例には、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ヒドロキシエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ブチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウムの塩等が含まれる。

【 0 0 1 7 】

製薬的に許容可能な酸付加塩として意図されるものは、本GLP-1アゴニストを形成可能な水和物である。

ペプチドGLP-1化合物は、ペプチド合成及びペプチド化学の分野において公知の組換え技術又はペプチド合成(例えば、メリフィールド型固相合成)により生産された適切なペプチド骨格の適切な誘導体化により生産可能である。

10

20

30

40

50

投与経路は、適切な又は所望する作用部位に活性化合物を効果的に輸送する任意の経路、例えば経口、経鼻、経頬、経肺、経皮又は非経口であってよい。

【0018】

$\text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{26}(\text{N} - (\text{D}-\text{Glu}(\text{N} - \text{ヘキサデカノイル})))$ -GLP-1(7-37)等の、GLP-1アゴニストを含有する医薬組成物(又は医薬)は、このような処理が必要とされている患者に非経口的に投与されてもよい。非経口的投与はシリンジ、場合によってはペン状のシリンジにより、皮下、筋内又は静脈注射により実施されてよい。また、非経口的投与は薬物注入ポンプにより実施することもできる。さらなる選択肢は、鼻用又は肺用スプレーの形態でGLP-1アゴニストを投与するための液体又はパウダーであってよい組成物である。さらなる他の選択肢として、GLP-1アゴニストは経皮的、例えばパッチ、場合によってはイオン導入パッチにより、又は経粘膜的、例えば頬から投与することもできる。上述の可能なGLP-1アゴニスト投与方法は、本発明の範囲を制限するものとみなされるものではない。

$\text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{26}(\text{N} - (\text{D}-\text{Glu}(\text{N} - \text{ヘキサデカノイル})))$ -GLP-1(7-37)等の、GLP-1アゴニストを含有する医薬組成物は、一般的な技術、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 1985 又は Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, 1995により調製することができる。

よって、GLP-1アゴニストの注射可能な組成物は、所望の最終生成物を得るのに適切な成分を溶解し、混合することを含む、製薬工業において従来から使用されている技術を使用して調製することができる。

【0019】

一手順に従えば、例えば $\text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{26}(\text{N} - (\text{D}-\text{Glu}(\text{N} - \text{ヘキサデカノイル})))$ -GLP-1(7-37)を、調製される組成物の最終容量より、幾分少ない量の水に溶解させる。必要であれば等張剤、防腐剤及びバッファーを添加し、溶液のpH値を、必要に応じて、酸、例えば塩酸、又は塩基、例えば水酸化ナトリウム水を使用して調節する。最後に、所望の濃度の成分が与えられるように、溶液の容量を水で調節する。

等張剤の具体例は、塩化ナトリウム、マンニトール及びグリセロールである。

防腐剤の具体例は、フェノール、m-クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸メチル及びベンジルアルコールである。

適切なバッファーの具体例は、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウムである。

上述した成分に加えて、ペプチドGLP-1アゴニストを含有する溶液は、ペプチドの溶解性及び/又は安定性を改善するために、界面活性剤をさらに含有していくてもよい。

【0020】

本発明の一実施態様では、GLP-1アゴニストは、注射による投与に適した組成物の形態で提供される。このような組成物は、それを注射可能にする前に、溶媒に溶解しなければならない凍結乾燥された製品等の所定量の固体状組成物とすることができますか、又は使用準備が整った注射可能な溶液のいずれかにすることができます。注射可能な溶液は、好ましくは0.1mg/ml以上、典型的には0.1mg/ml~5mg/ml、例えば1mg/ml~5mg/mlの安定したGLP-1類似体の誘導体を含有する。

【0021】

$\text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{26}(\text{N} - (\text{D}-\text{Glu}(\text{N} - \text{ヘキサデカノイル})))$ -GLP-1(7-37)等のGLP-1類似体の誘導体は、種々の心臓病及び心臓血管疾患の治療に使用することができる。任意の患者への最適な用量レベル(有効量)は、処置しようとする病気、及び使用される特定のGLP-1アゴニストの効能、年齢、体重、物理的活性度、及び患者の食生活を含む多様な要因、他の薬剤との可能な組合せ、及び症例の重症度に依存しよう。

【0022】

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は非経口用組成物である。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、バッファー、等張剤及び防腐剤を含有する。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、静脈内又は皮下に投与される。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、注射により投与される。

10

20

30

40

50

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、注入により投与される。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストの用量は、約0.5 μg/kg/日～約20 μg/kg/日である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストの用量は、約0.1 μg/kg/日～約2 μg/kg/日である。

【0023】

医薬組成物は、注入により、毎日一又は複数回、例えば毎日1～3回連続して、又は持続性製剤の形態で、週単位又は月単位の間隔を開けて投与されてよい。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、1週間を超えて、好ましくは4週間を超えて、さらに好ましくは3ヶ月を超えて、より好ましくは6ヶ月を超えて患者に投与される。
10

他の態様では、本発明はGLP-1アゴニストの使用に関し、ここで一又は複数のさらなる医薬剤が患者に投与される。これらのさらなる医薬剤は、GLP-1アゴニストと同時、別々又は逐次投与されてよい。

一実施態様では、前記のさらなる医薬剤は、抗糖尿病剤、抗肥満剤、脂質調節剤、抗高血圧剤、及び抗骨粗鬆症剤からなる群から選択される。

【0024】

本発明のさらなる態様では、本組成物を用いた患者の処置は、食餌療法及び／又は運動と組合せられる。

関連のある抗糖尿病剤には、インシュリン、インシュリン類似体及び誘導体、例えば欧洲特許第0792290号 (Novo Nordisk A/S)に開示されているもの、例えばN^{B29}-テトラデカノイルデス (B30) ヒトインシュリン、欧洲特許第0214826号及び欧洲特許第0705275号 (Novo Nordisk A/S)に開示されているもの、例えばAsp^{B28}ヒトインシュリン、米国特許第5,504,188号 (Eli Lilly)に開示されているもの、例えばLys^{B28}Pro^{B29}ヒトインシュリン、欧洲特許第0368187号 (Aventis)に開示されているもの、例えばLantus(登録商標)が含まれる。
20

【0025】

経口的に活性な低血糖症剤は、好ましくはイミダゾリン類、スルホニル尿素、ビグアニド類、メグリチニド類(meglitinides)、オキサジアゾリジンジオン類、チアゾリジンジオン類、インシュリン増感剤、-グルコシダーゼインヒビター、-細胞のATP-依存性カリウムチャネルに作用する薬剤、例えばカリウムチャネルオープナー、例えば国際公開第97/26265号、国際公開第99/03861号及び国際公開第00/37474号 (Novo Nordisk A/S)に開示されているもの、ミチグリニド(mitiglinide)、又はカリウムチャネルプロッカー、例えばBTS-67582、ナテグリニド(nateglinide)、グルカゴンアンタゴニスト、例えば国際公開第99/01423号及び国際公開第00/39088号 (Novo Nordisk A/S及びAgouron Pharmaceuticals, Inc.)に開示されているもの、GLP-1アゴニスト、例えば国際公開第00/42026号 (Novo Nordisk A/S及びAgouron Pharmaceuticals, Inc.)に開示されているもの、DPP-IV(ジペチジルペプチダーゼ-IV)インヒビター、PTPアーゼ(タンパク質チロシンホスファターゼ)インヒビター、グルコース新生及び／又はグリコーゲン分解の刺激に関与している肝酵素のインヒビター、グルコース取り込みのモジュレータ、GSK-3(グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3)インヒビター、脂質代謝を改変する化合物、例えば抗高脂血剤、食物摂取を低下させる化合物、PPAR(ペルオキシソーム増殖因子-活性化レセプター)及びRXR(レチノイドXレセプター)アゴニスト、例えばALRT-268、LG-1268又はLG-1069を含む。
30
40

【0026】

関心のある抗肥満剤には、CART(コカインアンフェタミン調節転写)アゴニスト、NPY(ニューロペプチドY)アンタゴニスト、MC4(メラノコルチン4)アゴニスト、MC3(メラノコルチン3)アゴニスト、オレキシン(orexin)アンタゴニスト、TNF(腫瘍壞死因子)アゴニスト、CRF(副腎皮質刺激ホルモン放出因子)アゴニスト、CRF BP(副腎皮質刺激ホルモン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチン(urocortin)アゴニスト、3アドレナリン作用アゴニスト、例えばCL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267又はAZ-40
50

140、MSH(メラノサイト刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラノサイト濃縮ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再摂取インヒビター、例えばフルオキセチン、セロキサット(seroxat)又はシタロプラム(citalopram)、セロトニン及びノルアドレナリン再摂取インヒビター、混合セロトニン及びノルアドレナリン性化合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ポンベシンアゴニスト、ガラニン(galanin)アンタゴニスト、成長ホルモン、成長因子、例えばプロラクチン又は胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン放出化合物、TRH(サイレオトロピン(thyreotropin)放出ホルモン)アゴニスト、UCP2又は3(未結合のタンパク質2又は3)モジュレータ、レブチンアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドプレキシン(doprexin))、リバーゼ/アミラーゼインヒビター、PPAR(ペルオキシソーム増殖因子-活性化レセプター)モジュレータ、RXR(レチノイドXレセプター)モジュレータ、TR₁アゴニスト、AGRP(アグーチ関連タンパク質)インヒビター、オピオイドアンタゴニスト(例えばナルトレキソン)、H3ヒスタミンアンタゴニスト及び睫神経栄養因子が含まれる。

関連のある脂質調節剤には、コレステラミン、コレステボール、クロフィブレート、ゲムフィブロジル(gemfibrozil)、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、プロブコール及びデキストロサイロキシンが含まれる。

【0027】

一実施態様では、抗高血圧剤は、アンギオテンシン転換酵素インヒビターである。

さらなる他の実施態様において、アンギオテンシン転換酵素インヒビターは、カプトプリル、エナラブリル、フォシノプロール(fosinopril)、リスノプロール(lisnopril)、キナブリル、ラミブリル(ramipril)及びスピラブリル(spirapril)からなる群から選択される。

さらなる他の実施態様では、抗高血圧剤は、アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、例えばロサルタンである。

さらなる他の実施態様では、抗高血圧剤は、非サブタイプ選択性₁-アドレナリン作用アンタゴニストである。

さらなる他の実施態様では、非サブタイプ選択性₁-アドレナリン作用アンタゴニストは、プロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロール(pindolol)である。

さらなる他の実施態様では、抗高血圧剤は、選択性₁-アドレナリン作用アンタゴニストである。

さらなる他の実施態様では、選択性₁-アドレナリン作用アンタゴニストはメトプロロール、アテノロール、エスマロール及びアセプトロールからなる群から選択される。

【0028】

他の態様では、本発明は、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患を治療又は予防するための方法に關し、該方法は、有効量のGLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

本方法の一実施態様では、初期の心臓病又は初期の心臓血管疾患は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋症、心不全、運動負荷耐性、慢性心不全、不整脈(arrhythmia)、心臓性リズム異常(cardiac dysrhythmia)、シンコピー(syncopy)、アテローム性動脈硬化症、軽症慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)、拡張機能障害、及び収縮機能障害からなる群から選択される。

【0029】

他の態様では、本発明は血漿及び/又は心臓組織中のBNPレベルを低減させる方法に關し、該方法は有効量のGLP-1アゴニスト又はその医薬的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

一実施態様では、患者は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋症、心不全、運動負荷耐性、慢性心不全、不整脈(arrhythmia)、心臓性リズム異常(cardiac dysrhythmia)、シンコピー(syncopy)、アテローム性動脈硬化症、軽症慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(atherosclerosis obliterens)、拡

10

20

30

40

50

張機能障害、及び収縮機能障害からなる群から選択される病気に罹患している。

他の実施態様では、患者は、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、非Q波心臓壊死、Q波心筋梗塞、及び脳卒中後の病的状態からなる群から選択される病気に罹患している。

【0030】

本方法の他の実施態様では、患者は糖尿病患者である。

本方法のさらなる他の実施態様では、患者は非糖尿病患者である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、GLP-1(7-36)-アミド、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体、GLP-1(7-37)類似体、又はこれらの任意の誘導体からなる群から選択される。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、GLP-1(7-36)-アミドの誘導体、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)-アミド類似体又はGLP-1(7-37)類似体で、親油性置換基を含むものである。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、Arg^{3,4}、Lys^{2,6}(N -(-Glu(N -ヘキサデカノイル)))-GLP-1(7-37)である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、Gly⁸-GLP-1(7-36)-アミド、Gly⁸-GLP-1(7-37)、Val⁸-GLP-1(7-36)-アミド、Val⁸-GLP-1(7-37)、Val⁸Asp^{2,2}-GLP-1(7-36)-アミド、Val⁸Asp^{2,2}-GLP-1(7-37)、Val⁸Glu^{2,2}-GLP-1(7-36)-アミド、Val⁸Glu^{2,2}-GLP-1(7-37)、Val⁸Lys^{2,2}-GLP-1(7-36)-アミド、Val⁸Lys^{2,2}-GLP-1(7-37)、Val⁸Arg^{2,2}-GLP-1(7-36)-アミド、Val⁸Arg^{2,2}-GLP-1(7-37)、Val⁸His^{2,2}-GLP-1(7-36)-アミド、Val⁸His^{2,2}-GLP-1(7-37)、それらの類似体及びこれらの任意のものの誘導体からなる群から選択される。

【0031】

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、安定したGLP-1類似体／誘導体である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、エキセンディン-4、エキセンディン-4類似体、又はこれらの任意のものの誘導体である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストは、安定したエキセンディン-4類似体／誘導体である。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は非経口用組成物である。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、バッファー、等張剤及び防腐剤を含有する。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、静脈内又は皮下的に投与される。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、注射により投与される。

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、注入により投与される。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストの用量は、約0.5 μg / kg / 日～約20 μg / kg / 日である。

さらなる他の実施態様では、GLP-1アゴニストの用量は、約0.1 μg / kg / 日～約2 μg / kg / 日である。

【0032】

さらなる他の実施態様では、医薬組成物は、1週間を超えて、好ましくは4週間を超えて、さらに好ましくは3ヶ月を超えて、より好ましくは6ヶ月を超えて患者に投与される。

他の態様では、本発明は、一又は複数のさらなる医薬剤が患者に投与される方法に関する。

一実施態様では、前記のさらなる医薬剤は、抗糖尿病剤、抗肥満剤、脂質調節剤、抗高血圧剤、及び抗骨粗鬆症剤からなる群から選択される。

他の実施態様では、抗高血圧剤は、アンギオテンシン転換酵素インヒビターである。

さらなる他の実施態様では、アンギオテンシン転換酵素インヒビターは、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール、リスノプロール、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される。

さらなる他の実施態様では、抗高血圧剤は、アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、例えばロサルタンである。

さらなる他の実施態様では、抗高血圧剤は、非サブタイプ選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストである。

さらなる他の実施態様では、非サブタイプ選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストは、プロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される。

さらなる他の実施態様では、抗高血圧剤は、選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストである。

さらなる他の実施態様では、選択性 α_1 -アドレナリン作用アンタゴニストはメトプロロール、アテノロール、エスマロール及びアセプトロールからなる群から選択される。 10

【実施例】

【0033】

実施例1

12のストレプトゾトシン(STZ)処理されたブタからの心臓を収集した。ブタは、GLP-1誘導体Arg^{3,4}、Lys^{2,6}(N_ε-(D-Glu(N_ε-ヘキサデカノイル)))-GLP-1(7-37)(NN2211)を4週間、3.3μg/kgの用量で毎日1回皮下に、又はビヒクルのいずれかを投与する前に、2週間、STZで処理された。STZ処理されたブタは高血糖性又はグルコース不耐性のいずれかであって、経口グルコース耐性テストにおいてインシュリン分泌が損なわれていた。心臓生検におけるBNP mRNA及びタンパク質のレベルを、それぞれリアルタイムPCR及びRIAアッセイで測定した。BNP mRNAレベルをβ-アクチンmRNAレベルにより標準化した。 20

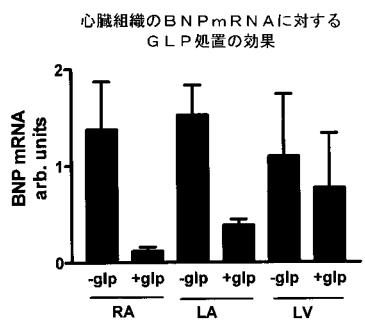
BNP mRNAレベルは、ビヒクル処理された糖尿病のブタ(-GLP)からの右心房(RA)、左心房(LA)及び左心室(LV)生検において同様であった。しかしながら、NN2211(+GLP)処理されたブタの心臓では、BNPレベルは、ビヒクル処理されたブタにおけるものよりも有意に低下していた(図1を参照)。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】実施例1において言及した図である。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/DK 03/00216									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K38/26 A61P9/00 C07K14/605 //C07D241/00, A61K47/48, C07K14/575											
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) IPC 7 A61K C07K											
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) MEDLINE, EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category °</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">P,X</td> <td style="padding: 2px;">LI YAZHOU ET AL: "Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. UNITED STATES 3 JAN 2003, vol. 278, no. 1, 3 January 2003 (2003-01-03), pages 471-478, XP002247446 ISSN: 0021-9258 figures 1-6 ---</td> <td style="padding: 2px;">1-58</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6 277 819 B1 (EFENDIC SUAD) 21 August 2001 (2001-08-21) claims 1-19 --- ---</td> <td style="padding: 2px;">1-58 -/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P,X	LI YAZHOU ET AL: "Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. UNITED STATES 3 JAN 2003, vol. 278, no. 1, 3 January 2003 (2003-01-03), pages 471-478, XP002247446 ISSN: 0021-9258 figures 1-6 ---	1-58	X	US 6 277 819 B1 (EFENDIC SUAD) 21 August 2001 (2001-08-21) claims 1-19 --- ---	1-58 -/-
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
P,X	LI YAZHOU ET AL: "Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. UNITED STATES 3 JAN 2003, vol. 278, no. 1, 3 January 2003 (2003-01-03), pages 471-478, XP002247446 ISSN: 0021-9258 figures 1-6 ---	1-58									
X	US 6 277 819 B1 (EFENDIC SUAD) 21 August 2001 (2001-08-21) claims 1-19 --- ---	1-58 -/-									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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											
Date of the actual completion of the international search 14 July 2003		Date of mailing of the international search report 28.07.2003									
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) 340-3016		Authorized officer FERNANDO FARIETA /EÖ									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT**PCT/DK 03/00216****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: **30-58**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. Claims Nos.: **1-29**
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 II Observations where unity of Invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/DK 03/00216

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**Continuation of Box I.1**

Claims Nos.: 30-58

Claims 30-58 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 67.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-29

Present claims 1-29 relate to an extremely large number of possible compounds, particularly claims 1 and 6. Support within the meaning of Article 6 PCT and / or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds and methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. Consequently, the search has been restricted to:

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts related to the GLP-1-analogue (NN2211) prepared in example 1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/DK 03/00216

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 04156 A (LARSEN BJORNE DUE ;NEVE SOEREN (DK); MIKKELSEN JENS DAMSGAARD (DK)) 18 January 2001 (2001-01-18) claims 1-48 ---	1-58
Y	WO 00 42026 A (CORNELIS DE JONG JOHANNES ;KODRA JANOS TIBOR (DK); PETTERSON INGRI) 20 July 2000 (2000-07-20) claim 1 page 191 ---	1-9
Y	RITZEL U ET AL: "A synthetic glucagon-like peptide-1 analog with improved plasma stability." THE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. ENGLAND OCT 1998, vol. 159, no. 1, October 1998 (1998-10), pages 93-102, XP002247447 ISSN: 0022-0795 figure 5 ---	1-58
Y	WO 01 66135 A (NOVO NORDISK AS) 13 September 2001 (2001-09-13) claim 12 ---	1-58
A	SCHIRRA J ET AL: "Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1(7-36)amide in non-insulin dependent diabetes mellitus." THE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. ENGLAND JAN 1998, vol. 156, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 177-186, XP002247448 ISSN: 0022-0795 figures 1-4 ---	1-58
A	EDWARDS C M ET AL: "Subcutaneous glucagon-like peptide-1 (7-36) amide is insulinotropic and can cause hypoglycaemia in fasted healthy subjects." CLINICAL SCIENCE (LONDON, ENGLAND: 1979) ENGLAND DEC 1998, vol. 95, no. 6, December 1998 (1998-12), pages 719-724, XP002247449 ISSN: 0143-5221 figure 1 ---	1-58
A	CHAHRZAD MONTROSE-RAFIZADEH ET AL: "High Potency Antagonists of the Pancreatic Glucagon-like Peptide-1 Receptor" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 272, no. 34, 22 August 1997 (1997-08-22), pages 21201-21206, XP002247450 claims 1-8 --- -/-	1-58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/DK 03/00216
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 35988 A (NOVO NORDISK AS) 25 May 2001 (2001-05-25) figures 4,6 -----	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/DK 03/00216

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6277819	B1	21-08-2001	AU 715295 B2 AU 4163897 A BR 9711447 A CN 1235553 A CZ 9900652 A3 EP 0964692 A1 HU 0003173 A2 JP 2001520640 T KR 2000035835 A NO 990916 A NZ 334269 A PL 331986 A1 WO 9808531 A1 US 2003022823 A1 TW 449479 B ZA 9707756 A	20-01-2000 19-03-1998 24-08-1999 17-11-1999 13-10-1999 22-12-1999 28-02-2001 30-10-2001 26-06-2000 29-04-1999 28-07-2000 16-08-1999 05-03-1998 30-01-2003 11-08-2001 10-09-1998
WO 0104156	A	18-01-2001	EP 1076066 A1 AT 242267 T AU 5966000 A CA 2378431 A1 CN 1376166 T DE 60003182 D1 WO 0104156 A1 EP 1196444 A1 JP 2003505347 T NZ 517012 A US 6528486 B1	14-02-2001 15-06-2003 30-01-2001 18-01-2001 23-10-2002 10-07-2003 18-01-2001 17-04-2002 12-02-2003 28-02-2003 04-03-2003
WO 0042026	A	20-07-2000	AU 3033500 A WO 0042026 A1 EP 1147094 A1 JP 2002534512 T	01-08-2000 20-07-2000 24-10-2001 15-10-2002
WO 0166135	A	13-09-2001	AU 3725401 A WO 0166135 A1 EP 1263458 A1 US 2003040469 A1	17-09-2001 13-09-2001 11-12-2002 27-02-2003
WO 0135988	A	25-05-2001	AU 1269501 A WO 0135988 A1 EP 1239871 A1 JP 2003516322 T US 6569832 B1	30-05-2001 25-05-2001 18-09-2002 13-05-2003 27-05-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 9/12	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 カル, リカルド, ダヴィド
デンマーク国 ディーケイ - 3500 ヴァルレーゼ, ムンケヴェイ 27
- (72)発明者 セルメル, ヨハン
デンマーク国 ディーケイ - 3520 フアルム, ティイエルネヴァンゲト 19
- (72)発明者 ラルセン, イエンス
デンマーク国 ディーケイ - 3480 フレデンスボルグ, コヴァンゲン 310
- (72)発明者 エルプロンド, ボディル
デンマーク国 ディーケイ - 2100 コベンハavn, キルステインガーデ 11, 3ティーエイチ
- (72)発明者 ニールセン, ラース, ボ
デンマーク国 ディーケイ - 2830 ヴィルム, パルセルヴェイ 152
- (72)発明者 クリストフェルセン, クリスチナ
デンマーク国 ディーケイ - 2200 コベンハavn, レフナエスガーデ 57, 1.ティーエイ
- Fターム(参考) 4C076 AA11 BB11 BB13 BB16 CC11 CC13 FF14 FF39 FF61 FF68
4C084 AA02 AA03 AA17 AA20 BA01 BA02 BA19 BA23 BA44 MA01
MA02 MA66 NA14 ZA362 ZA372 ZA392 ZA402 ZA422 ZA452 ZC352
ZC412