

【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】令和7年5月8日(2025.5.8)

【国際公開番号】WO2022/232168
 【公表番号】特表2024-516395(P2024-516395A)
 【公表日】令和6年4月15日(2024.4.15)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-069
 【出願番号】特願2023-565478(P2023-565478)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/06(2006.01)
 A 6 1 P 3/04(2006.01)
 A 6 1 P 3/10(2006.01)
 A 6 1 P 3/06(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 K 31/167(2006.01)
 A 6 1 P 1/16(2006.01)
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)
 A 6 1 K 38/26(2006.01)

【F I】

20

A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 38/26
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

30

【手続補正書】
 【提出日】令和7年4月25日(2025.4.25)
 【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】

40

苦味受容体アゴニストと、GLP-1受容体アゴニストまたはDPP-4阻害剤との組み合わせを含む医薬組成物であって、苦味受容体アゴニストが、酢酸デナトニウム(DA)、クエン酸デナトニウム、マレイン酸デナトニウム、デナトニウムサッカライドおよび酒石酸デナトニウムより選択されるデナトニウム塩であり、医薬組成物が、糖尿病、前糖尿病症候群、肥満、体重および/または食欲コントロール、高脂血症、脂肪肝疾患および/または高血糖の処置または予防のためのものである、医薬組成物。

【請求項2】

医薬組成物が、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)またはアルコール性脂肪性肝炎(ASH)の処置または予防のためのものである、請求項1に記載の医薬組成物。

50

【請求項 3】

GLP-1受容体アゴニストまたはDPP-4阻害剤が、中鎖脂肪酸の塩、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(SNAC)、シタグリプチンもしくはその塩、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、セマグルチド、グリブリド、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、ビルダグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、P93/01、SY R322、GSK 823093、Roche 0730699、TS021、E3024またはPHX-1149より選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

GLP-1受容体アゴニストまたはDPP-4阻害剤が、シタグリプチンまたはその塩である、請求項3に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

GLP-1受容体アゴニストまたはDPP-4阻害剤が、シタグリプチン、セマグルチドまたはリラグルチドである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

苦味受容体アゴニストが、ラセミ混合物としてまたはエナンチオマーもしくはジアステレオ異性体として投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

苦味受容体アゴニストが、酢酸デナトニウム(DA)である、請求項1に記載の医薬組成物。

20

【請求項 8】

デナトニウム塩を含む苦味受容体アゴニストを、GLP-1受容体アゴニストと組み合わせる、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)またはアルコール性脂肪性肝炎(ASH)の進行の処置または予防のための医薬組成物であって、デナトニウム塩は、酢酸デナトニウム(DA)、クエン酸デナトニウム、マレイン酸デナトニウム、デナトニウムサッカライドおよび酒石酸デナトニウムからなる群より選択され、デナトニウム塩が、ラセミ混合物として、またはエナンチオマーもしくはジアステレオ異性体として投与される、医薬組成物。

【請求項 9】

ヒト成人におけるNASHおよび関連肝疾患の処置のためのデナトニウム塩の投与量範囲が、約50mg/日~約3000mg/日または約100mg/日~約2000mg/日である、請求項8に記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

ヒト成人におけるNASHおよび関連肝疾患の処置のためのデナトニウム塩の投与量範囲が、約0.5mg/kg BID~約30mg/kg BIDまたは約1mg/kg BID~約20mg/kg BIDである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

デナトニウム塩の1日用量が、1日1回、1日2回または1日3回投与される、請求項1または8に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

脂肪肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、HIV関連脂肪性肝炎および肝線維症より選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

40

【請求項 13】

脂肪肝疾患が肝線維症を含まない、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

GLP-1受容体アゴニストまたはDPP-4阻害剤が、セマグルチド、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、グルカゴン、エキセナチドまたはリキシセナチドより選択されるGLP-1受容体アゴニストである、請求項1または8に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

50

GLP-1受容体アゴニストがセマグルチドである、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

GLP-1受容体アゴニストまたはDPP-4阻害剤がシタグリプチンである、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項17】

GLP-1受容体アゴニストがリラグルチドである、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項18】

苦味受容体アゴニストが酢酸デナトニウム(DA)である、請求項8に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0244

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0244】

臨床治験を実施する上で、FDAは、初期治験は非侵襲性疾患特異的バイオマーカー（例えば、アミノトランスフェラーゼ）、総ビリルビンおよび放射線モダリティ（エラストグラフィ、MRI-PDFFなど）を使用して肝硬度を評価することを提案している。承認を受けるために、FDAは肝組織像の改善を認めるであろう。「組織像の改善がNASH患者の臨床転帰の改善を予測する可能性があることを示す研究に基づき、肝生検はサロゲートとなる」。肝線維症は、ステージ0（なし）、ステージ1、ステージ2、ステージ3およびステージ4（肝硬変）として段階分けされる。NASH推奨エンドポイントは、(1)脂肪性肝炎の解消および肝線維症の悪化なし；または(2)肝線維症の改善および脂肪性肝炎の悪化なし；または(3)脂肪性肝炎の解消および線維症の改善の両方である。

本発明は、以下の態様および実施態様を含む。

[1] 苦味受容体アゴニストおよび腸シグナル伝達化合物の組み合わせを含む医薬組成物。

[2] 苦味受容体アゴニストが、酢酸デナトニウム(DA)、クエン酸デナトニウム、マレイン酸デナトニウム、デナトニウムサッカライドおよび酒石酸デナトニウムからなる群より選択されるデナトニウム塩であるか、またはクロルフェニラミン、ジフェニドール、ファミチジン、ハロペリドール、キニーネ、パルテノライドもしくはアリストロキア酸である、[1]に記載の医薬組成物。

[3] 腸シグナル伝達化合物が、GLP-1受容体アゴニスト、GLP-2類似体、GLP-1RA類似体、PYY類似体、DPP-4阻害剤、GIP類似体およびCCK類似体より選択される腸シグナル伝達ペプチド類似体または腸シグナル伝達ホルモン増強剤である、[1]または[2]に記載の医薬組成物。

[4] 腸シグナル伝達化合物が、中鎖脂肪酸の塩、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(SNAC)、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、セマグルチド、グリブリド、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、NN-9775、JNJ-9321、リン酸シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、P93/01、SYR322、GSK 823093、Roche 0730699、TS021、E3024、PHX-1149、テデュグルチド、グレパグルチド、アブラグルチド、エルシグチド、HM-15912、ZP-7570、GLP-2-ELP、MOD-1501またはHL-06より選択される、[1]~[3]のいずれかに記載の医薬組成物。

[5] 苦味受容体アゴニストがDAである、[1]~[4]のいずれかに記載の医薬組成物。

[6] 腸シグナル伝達化合物がシタグリプチン、セマグルチドまたはリラグルチドである、[1]~[5]のいずれかに記載の医薬組成物。

[7] 医薬的に許容される担体をさらに含む、[1]~[6]のいずれかに記載の医薬組成物。

[8] 苦味受容体アゴニストおよび腸シグナル伝達化合物の組み合わせを対象体に投与することを含む、グルカゴン関連疾患、障害または状態を処置するための方法。

10

20

30

40

50

[9] グルカゴン関連疾患、障害または状態の処置または予防のための医薬を製造するための、デナトニウム塩、クロルフェニラミン、ジフェニドール、ファモチジン、ハロペリドール、キニーネ、パルテノライドおよび/またはアリストロキア酸より選択される苦味受容体アゴニストを含む化合物の使用であって、化合物は、ラセミ混合物としてまたはエナンチオマー、ジアステレオ異性体もしくはそれらの医薬的に許容される塩として、腸シグナル伝達化合物と組み合わせて投与される、使用。

[10] グルカゴン関連疾患、障害または状態が、糖尿病、前糖尿病症候群、肥満、体重および/または食欲コントロール、高脂血症ならびに高血糖より選択される、[8]または[9]に記載の方法または使用。

[11] [1]~[6]のいずれかに記載の医薬組成物を対象体に投与することを含む、[8]または[9]に記載の方法または使用。

10

[12] デナトニウム塩を含む苦味受容体アゴニストおよびGLP-1受容体アゴニストを含む組み合わせを投与することを含む、進行を予防するおよび/または肝線維症を伴うもしくは伴わない脂肪肝疾患を処置するための方法。

[13] ヒト成人におけるNASHおよび関連肝疾患の処置方法のためのデナトニウム塩の投与量範囲が、約50mg/日~約3000mg/日または約100mg/日~約2000mg/日である、[12]に記載の方法。

[14] ヒト成人におけるNASHおよび関連肝疾患の処置方法のためのデナトニウム塩の投与量範囲が、約0.5mg/kg BID~約30mg/kg BIDまたは約1mg/kg BID~約20mg/kg BIDである、[12]に記載の方法。

20

[15] デナトニウム塩を含む苦味受容体アゴニストを含む化合物の、GLP-1受容体アゴニストと組み合わせた、NAFLD、NASHまたはASHの進行の処置または予防のための医薬を製造するための使用であって、デナトニウム塩は、酢酸デナトニウム(DA)、クエン酸デナトニウム、マレイン酸デナトニウム、デナトニウムサッカライドおよび酒石酸デナトニウムからなる群より選択され、化合物は、ラセミ混合物として、またはエナンチオマー、ジアステレオ異性体もしくは医薬的に許容される塩として投与される、使用。

[16] ヒト成人におけるNASHおよび関連肝疾患の処置に使用するためのデナトニウム塩の投与量範囲が、約50mg/日~約3000mg/日または約100mg/日~約2000mg/日である、[15]に記載の使用。

[17] ヒト成人におけるNASHおよび関連肝疾患の処置方法のためのデナトニウム塩の投与量範囲が、約0.5mg/kg BID~約30mg/kg BIDまたは約1mg/kg BID~約20mg/kg BIDである、[15]に記載の使用。

30

[18] デナトニウム塩の1日用量が、1日1回、1日2回または1日3回投与される、[9]または[15]~[17]のいずれかに記載の使用。

[19] 脂肪肝疾患が、NASH、ASH、NAFLD、HIV関連脂肪性肝炎および肝線維症より選択される、[11]~[17]のいずれかに記載の方法または使用。

[20] 脂肪肝疾患が肝線維症を含まない、[11]~[17]のいずれかに記載の方法または使用。

[21] デナトニウム塩が、クエン酸デナトニウム、酒石酸デナトニウム、酢酸デナトニウム、マレイン酸デナトニウムまたはデナトニウムサッカライドである、[1]~[4]および[6]~[20]のいずれかに記載の方法、使用または医薬組成物。

40

[22] 腸シグナル伝達化合物が、セマグルチド、グリブリド、リラグルチド、デュラグルチドおよびアルビグルチド、グルカゴン、エキセナチドまたはリキシセナチドより選択されるGLP-1受容体アゴニストである、[1]~[5]および[7]~[21]のいずれかに記載の方法、使用または医薬組成物。

[23] 腸シグナル伝達化合物がセマグルチドである、[22]に記載の方法、使用または医薬組成物。

[24] 腸シグナル伝達化合物がシタグリプチンである、[22]に記載の方法、使用または医薬組成物。

[25] 腸シグナル伝達化合物がリラグルチドである、[22]に記載の方法、使用または医

50

薬組成物。

[26] 苦味受容体アゴニストがDAである、[1]～[4]または[6]～[24]のいずれかに記載の方法、使用または医薬組成物。

10

20

30

40

50