

【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3月26日(2009.3.26)

【公表番号】特表2008-516955(P2008-516955A)

【公表日】平成20年5月22日(2008.5.22)

【年通号数】公開・登録公報2008-020

【出願番号】特願2007-536810(P2007-536810)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 5/50 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/155 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/64 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/28 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/557 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/575 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 5/50  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 25/02  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 K 31/155  
 A 6 1 K 31/64  
 A 6 1 K 37/26  
 A 6 1 K 31/421  
 A 6 1 K 31/557  
 A 6 1 K 31/575

A 6 1 P 9/04

## 【手続補正書】

【提出日】平成20年12月26日(2008.12.26)

## 【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】

PPAR アゴニストによって誘発された副作用を患うヒト被験体において有害な副作用を軽減するための薬剤であって、

(i) PPAR アゴニストのインシュリン感作効果を強化するのに十分な量で、FXR アゴニストを含み、及び

(ii) 該インシュリン感作効果を保持しながら該副作用が軽減するように、該ヒト被験体が摂取するPPAR アゴニストの量を減らすことができ、該副作用が浮腫および体重増加から成る群から選択される、

前記薬剤。

【請求項2】

前記FXRアゴニストが、PPAR アゴニストのインシュリン感作効果の25%の強化を達成する、請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】

前記ヒト被験体が前糖尿病インシュリン抵抗性またはII型糖尿病を患う患者である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項4】

前記患者がさらに、インシュリン抵抗性、肥満、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、肝線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、高脂血症、脂質代謝異常、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、空腹時高血糖、体液貯留、浮腫、網膜症、腎臓疾患、末梢神経障害、高血圧、アテローム性動脈硬化症、および心不全から成る群から選択される疾患、状態、兆候、または症状を患う、請求項3に記載の薬剤。

【請求項5】

前記ヒト被験体が、高血圧、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、および鬱血性心不全から成る群から選択される症状を患う患者である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項6】

前記PPAR アゴニストが、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンから成る群から選択される、請求項1に記載の薬剤。

【請求項7】

前記ロシグリタゾンが、単独で、あるいはメトホルミン、スルホニル尿素、またはインシュリンから成る群から選択される第2薬剤と併用して、約0.5mgから約8mg po qdの量で患者に投与される、請求項6に記載の薬剤。

【請求項8】

前記ピオグリタゾンが、単独で、あるいはメトホルミン、スルホニル尿素、またはインシュリンから成る群から選択される第2薬剤と併用して、約3mgから約45mg po qdの量で患者に投与される、請求項6に記載の薬剤。

【請求項9】

前記PPAR アゴニストが、PPAR モジュレータ、PPAR / デュアルアゴニスト、およびPPAR / / パンアゴニストから成る群から選択される、請求項1に記載の薬剤。

## 【請求項 10】

前記 P P A R モジュレータが、M B X - 1 0 2 および T 1 3 1 から成る群から選択される、請求項 9 に記載の薬剤。

## 【請求項 11】

前記 P P A R / デュアルアゴニストが、ムラグリタザール、ガリダ・テサグリタザール、ナベグリタザール ( L Y 8 1 8 )、および L Y 9 2 9 から成る群から選択される、請求項 9 に記載の薬剤。

## 【請求項 12】

前記 P P A R / / パンアゴニストが、G S K 6 7 7 9 5 4 および P L X 2 0 4 から成る群から選択される、請求項 9 に記載の薬剤。

## 【請求項 13】

前記 F X R アゴニストの量が、約 0 . 1 m g q d と約 1 0 m g / k g q d との間である、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 14】

P P A R アゴニストの量の減少によって、副作用を軽減しながら、より少ない用量で前記ヒト被験体における治療効果が達成される、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 15】

前記ヒト被験体が心疾患を患う患者であり、該患者が P P A R アゴニスト単独で、またはメトホルミン、スルホニル尿素、およびインシュリンから成る群から選択される第 2 薬剤と併用して処置されることに不耐性である、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 16】

前記 P P A R アゴニストが、アゼラオイル P A F、2 - プロモヘキサデカン酸、シグリチゾン、クロフィブレート、1 5 - デオキシ - <sup>1 2</sup>, <sup>1 4</sup> プロスタグランジン J <sub>2</sub>、フェノフィブレート、F m o c - L e u - O H、G W 1 9 2 9、G W 7 6 4 7、8 ( S ) - ヒドロキシ - ( 5 Z, 9 E, 1 1 Z, 1 4 Z ) - エイコサテトラエン酸 ( 8 ( S ) - H E T E )、ロイコトリエン B <sub>4</sub>、L Y - 1 7 1, 8 8 3 ( トメルカスト)、プロスタグランジン A <sub>2</sub>、プロスタグランジン J <sub>2</sub>、テトラデシルチオ酢酸 ( T T A )、トログリタゾン ( C S - 0 4 5 )、および W Y - 1 4 6 4 3 ( ピリニクス酸 ) から成る群から選択される、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 17】

前記 F X R アゴニストが、ケノデオキシコール酸 ( C D C A )、6 E C D C A、タウロ - 6 E C D C A、6 E C D C A - N O、6 E U D C A、6 E U D C A - N O、G W 4 0 6 4、T R 1 2 9 9 6、T R 8 9 9 6、L N 3 5 2、L N 6 7 3 3、L N 6 7 3 4、フェクサラミン、およびグッグルステロンから成る群から選択される、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 18】

前記 F X R アゴニストが 6 E C D C A である、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 19】

体重増加の軽減があるように、前記副作用が減少される、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 20】

前記体重増加の軽減が、P P A R アゴニストで処置された患者において臨床的に観察された実際の体重増加レベルに対して、または時間とともに予測される患者の体重増加レベルに対して定量され、該予測される体重増加レベルが、P P A R アゴニストで時間とともに処置された患者の臨床的観察を通じて決定される、請求項 19 に記載の薬剤。

## 【請求項 21】

前記患者が、メトホルミン、スルホニル尿素、およびインシュリンから成る群から選択される第 2 薬剤と併用して P P A R アゴニストで処置される、請求項 19 に記載の薬剤。

## 【請求項 22】

浮腫の減少があるように、前記副作用が軽減される、請求項 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 23】

前記浮腫の減少が、PPAR アゴニストで処置された患者にて臨床的に観察された実際の浮腫のレベルに対して、または時間とともに予測される患者の浮腫のレベルに対して定量され、前記予測される浮腫のレベルが、PPAR アゴニストで時間とともに処置された患者の臨床的観察を通じて決定される、請求項 22 に記載の薬剤。

【請求項 24】

前記浮腫の減少が、前記ヒト被験体における鬱血性心不全の発症または悪化の危険性の減少をもたらす、請求項 22 に記載の薬剤。

【請求項 25】

前記ヒト被験体における鬱血性心不全の発症または悪化の危険性の減少によって、治療的に有効な用量の PPAR アゴニストでの処置を安全に許容することができない進行した心疾患を患う患者を、PPAR アゴニストと FXR アゴニストとを併用して安全且つ効果的に処置することが可能となる、請求項 22 に記載の薬剤。

【請求項 26】

前記ヒト被験体への FXR アゴニストの同時投与の結果として、前記 PPAR アゴニストのインシュリン感作効果が、より低い用量で、より高い用量と比較して同様の効力で保持される、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 27】

PPAR アゴニストと FXR アゴニストとを併用して患者を処置するための薬剤であって、

(i) PPAR アゴニストのインシュリン感作効果を強化するのに十分な量で、FXR アゴニストを含む、及び

(ii) 該インシュリン感作効果を保持しながら副作用が軽減するように、該患者が摂取する PPAR アゴニストの量を減らすことができ、該副作用が浮腫および体重増加から成る群から選択される、

前記薬剤。

【請求項 28】

前記 FXR アゴニストが、前記 PPAR アゴニストのインシュリン感作効果の 25% の強化を達成する、請求項 27 に記載の薬剤。

【請求項 29】

前記 PPAR アゴニストが、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンから成る群から選択される、請求項 27 に記載の薬剤。

【請求項 30】

前記 PPAR アゴニストが、ムラグリタザール、ガリダ・テサグリタザール、ナベグリタザール (LY818)、および LY929 から成る群から選択される PPAR / デュアルアゴニストである、請求項 27 に記載の薬剤。

【請求項 31】

前記 PPAR アゴニストが、GSK 677954 および PLX204 から成る群から選択される PPAR / / パンアゴニストである、請求項 27 に記載の薬剤。