

(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2011-503180
(P2011-503180A)

(43) 公表日 平成23年1月27日(2011.1.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/27 (2006.01)	A 6 1 K 37/36 Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-534004 (P2010-534004)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月14日 (2007.11.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年7月14日 (2010.7.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/084733
 (87) 国際公開番号 W02009/064298
 (87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009.5.22)

(71) 出願人 598133654
 アミリン・ファーマシューティカルズ、イ
 ンコーポレイテッド
 AMYLIN PHARMACEUTIC
 ALS, INC.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 121, サンディエゴ, タウン センター
 ドライブ 9360
 9360 Towne Centre D
 rive, San Diego, CA
 92121 USA
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏

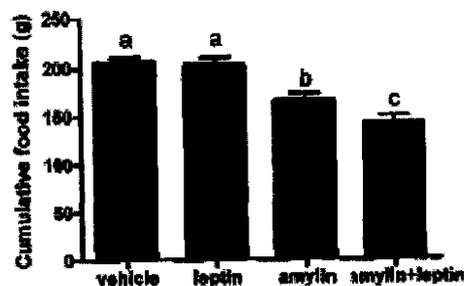
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肥満ならびに肥満関連の疾患および障害の処置方法

(57) 【要約】

肥満または肥満関連障害の処置方法を開示する。このよ
 うな方法は、前脳に対する抗肥満剤と、後脳に対する抗
 肥満剤との組み合わせによる使用を含む。

Fig. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量の少なくとも 2 種類の異なる抗肥満剤を末梢投与することを含み、
該抗肥満剤の少なくとも 1 種類がアミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニスト
であり、該抗肥満剤の少なくとも 1 種類がレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴ
ニストであり；

被検体の体重を少なくとも 10% 減少させることを特徴とする、
被検体の肥満を処置する方法。

【請求項 2】

治療有効量の少なくとも 2 種類の異なる抗肥満剤を末梢投与することを含み、
該抗肥満剤の少なくとも 1 種類がアミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニスト
であり、該抗肥満剤の少なくとも 1 種類がレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴ
ニストであり；

該抗肥満剤が、被検体の体重を少なくとも 10% 減少させるのに有効な量で投与される
ことを特徴とする、
被検体の体重を減少させる方法。

【請求項 3】

少なくとも 1 種類の抗肥満アミリン薬剤がアミリンアゴニストである、請求項 1 または
2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4】

アミリンアゴニストがアミリン類似体を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

アミリン類似体がプラムリンチドを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

少なくとも 1 種類の抗肥満レプチン薬剤がレプチンアゴニストである、請求項 1 ~ 5 の
いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

レプチンアゴニストがレプチン類似体を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

レプチン類似体が成熟ヒトレプチンを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

レプチン類似体がメトレレプチンを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

アミリン薬剤の有効量とレプチン薬剤の有効量が、アミリン薬剤をレプチン薬剤と組み
合わせて前記被検体に投与した場合、いずれかの薬剤を単独で投与した場合に達成される
体重減少量よりも大きな体重減少量が達成されるような量を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれ
か 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

2 種類の薬剤が同時に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

2 種類の薬剤が一緒に混合される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

アミリン類似体またはアミリンアゴニストが 90 ~ 400 マイクログラムを 1 日 2 回で
投与される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

アミリン類似体またはアミリンアゴニストが 150 ~ 375 マイクログラムを 1 日 2 回
で投与される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

アミリン類似体またはアミリンアゴニストが 180 ~ 360 マイクログラムを 1 日 2 回
で投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

アミリン類似体またはアミリンアゴニストが、360マイクログラムを1日2回で投与される、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

アミリン類似体またはアミリンアゴニストが180マイクログラムを1日2回で投与される、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが1.0～6.0ミリグラムを1日2回で投与される、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 19】

レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが1.25～5.0ミリグラムを1日2回で投与される、請求項1～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 20】

レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが、2.0～3.0ミリグラムを1日2回で投与される、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 21】

レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが1.25ミリグラムを1日2回で投与される、請求項1～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 22】

レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが、2.5ミリグラムを1日2回で投与される、請求項1～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 23】

アミリン類似体またはアミリンアゴニストが90～400マイクログラムを1日2回で投与され、レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが1.0～6.0ミリグラムを1日2回で投与される、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 24】

アミリン類似体またはアミリンアゴニストが180～360マイクログラムを1日2回で投与され、レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが1.25～2.5ミリグラムを1日2回または1.25～5.0ミリグラムを1日2回で投与される、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 25】

2種類の薬剤が同時に投与される、請求項1～24のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 26】

レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが乾燥製剤であり、アミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニストが液状製剤である、請求項1～25のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 27】

レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニスト乾燥製剤が、アミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニスト液状製剤により復元される、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

乾燥製剤が凍結乾燥製剤である、請求項26および27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 29】

アミリン薬剤とレプチン薬剤が、別々に製剤化されるが一緒にパッケージングされる、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 30】

アミリン薬剤とレプチン薬剤を、別々のチャンパー型カートリッジ内に存在させる、請求項1～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 31】

アミリン薬剤とレプチン薬剤を、レプチン薬剤の復元前に、チャンパー型シリンジの別々のチャンパーに存在させる、請求項1～30のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

さらに、NPY 1 受容体アンタゴニスト、NPY 5 受容体アンタゴニスト、NPY 2 受容体アゴニスト、NPY 4 受容体アゴニスト、CNTF、CNTFアゴニスト/モジュレーター、CNTF誘導体、MCH 1 Rアンタゴニスト、MCH 2 Rアンタゴニスト、メラノコルチン 4 アゴニスト、MC 4 受容体アゴニスト、カンナビノイド受容体 (CB - 1) アンタゴニスト/インバースアゴニスト、グレリンアンタゴニスト、5HT_{2c}アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン輸送阻害薬、エキセデン、エキセデン誘導体、エキセデンアゴニスト、GLP - 1、GLP - 1類似体、GLP - 1アゴニスト、DPP - IVインヒビター、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、代謝型グルタミン酸サブタイプ 5 受容体アンタゴニスト、ヒスタミン 3 アンタゴニスト/インバースアゴニスト、トピラメート、CCK、CCK類似体、CCKアゴニストならびにPYY (3 - 36)、PYY (3 - 36)類似体、およびPYY (3 - 36)アゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種類の抗肥満剤を含む、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 3 3】

少なくとも 1 種類のさらなる抗肥満剤が、フェンテルミン、リモナバント、シブトラミンまたはトピラメートである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

被検体の体脂肪量を減少させる、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

被検体が、肥満、肥満関連障害、肥満関連疾患、標準体重超過、肥満関連の病状、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、リポジストロフィー、非アルコール性脂肪性肝炎、心血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、およびメタボリックシンドロームからなる群より選択される少なくとも 1 つの病状を有する、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 3 6】

BMI が 25 より大きい、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

BMI が 25 ~ 35 である、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

BMI が 25 ~ 40 である、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 3 9】

BMI が 25 ~ 45 である、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

BMI が 35 ~ 45 である、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

BMI を 30 未満に減少させる、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 2】

BMI を 25 未満に減少させる、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

BMI を正常まで減少させる、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 4 4】

体重減少が処置の 4 週間以内に達成される、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 5】

体重減少が処置の 8 週間以内に達成される、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

体重減少が処置の 12 週間以内に達成される、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

50

体重減少が処置の20週間以内に達成される、請求項1～46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

体重減少が処置の24週間以内に達成される、請求項1～47のいずれか1項に記載の方法。

【請求項49】

被検体がヒトである、請求項1～48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

被検体が肥満体のヒトである、請求項1～49のいずれか1項に記載の方法。

【請求項51】

被検体がヒト成人女性である、請求項1～50のいずれか1項に記載の方法。

【請求項52】

体重減少が少なくとも12%の減少である、請求項1～51のいずれか1項に記載の方法。

【請求項53】

体重減少が少なくとも15%の減少である、請求項1～52のいずれか1項に記載の方法。

【請求項54】

体重減少が処置の8週間以内に少なくとも10%の減少である、請求項1～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項55】

体重減少が処置の12週間以内に少なくとも10%の減少である、請求項1～54のいずれか1項に記載の方法。

【請求項56】

体重減少が処置の20週間以内に少なくとも10%の減少である、請求項1～55のいずれか1項に記載の方法。

【請求項57】

体重減少が処置の40週間以内に少なくとも15%の減少である、請求項1～56のいずれか1項に記載の方法。

【請求項58】

アミリン薬剤およびレプチン薬剤が食事前の2時間以内に投与される、請求項1～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項59】

アミリン薬剤およびレプチン薬剤が食事前の1時間以内に投与される、請求項1～58のいずれか1項に記載の方法。

【請求項60】

アミリン薬剤およびレプチン薬剤が食事前の15分以内に投与される、請求項1～59のいずれか1項に記載の方法。

【請求項61】

アミリン薬剤およびレプチン薬剤が朝食前に投与される、請求項1～60のいずれか1項に記載の方法。

【請求項62】

アミリン薬剤およびレプチン薬剤が夕食前に投与される、請求項1～61のいずれか1項に記載の方法。

【請求項63】

アミリン薬剤の有効量により500～2000 pg/mlの血漿濃度が達成される、請求項1～62のいずれか1項に記載の方法。

【請求項64】

アミリン薬剤の有効量により750～1500 pg/mlの血漿濃度が達成される、請求項1～63のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 65】

アミリン薬剤の有効量により約 1500 pg/ml の最大血漿濃度が達成される、請求項 1 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 66】

レプチン薬剤の有効量により 20 ~ 100 pg/ml が達成される、請求項 1 ~ 65 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 67】

レプチン薬剤の有効量により 25 ~ 90 pg/ml が達成される、請求項 1 ~ 66 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 68】

レプチン薬剤の有効量により 25 ~ 90 pg/ml が達成される、請求項 1 ~ 67 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 69】

アミリン薬剤の有効量により 500 ~ 2000 pg/ml の血漿濃度が達成され、レプチン薬剤の有効量により 20 ~ 100 pg/ml が達成される、請求項 1 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 70】

さらに、体重減少を維持または継続させるためにアミリン薬剤またはレプチン薬剤のいずれかを単独で投与することを含む、請求項 1 ~ 69 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 71】

少なくともアミリン、アミリンアゴニストまたはアミリン類似体を、それを必要とする被検体をレプチンに対して感作するのに有効な量および時点で投与し、次いで、該被検体の体重を少なくとも 10% 減少させるためにレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニスト投与することを含む、被検体の体重を減少させる方法。

【請求項 72】

被検体の体重を少なくとも 10% 減少させるために少なくともアミリン、アミリンアゴニストまたはアミリン類似体およびレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニストを投与し、次いで、アミリン、アミリンアゴニストまたはアミリン類似体あるいはレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニストのいずれかを単独で投与することを含む、被検体の体重を減少させる方法。

【請求項 73】

有効量のアミリンアゴニストと有効量のレプチンアゴニストを含む、請求項 1 ~ 72 のいずれか 1 項に記載の方法で用いるための医薬組成物。

【請求項 74】

肥満の処置または体重減少の奏功を、それを必要とする被検体にもたらすための医薬組成物であって、有効量のアミリンアゴニストと有効量のレプチンアゴニストを含む、請求項 1 ~ 73 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 75】

有効量のアミリンアゴニストと有効量のレプチンアゴニストを含む、肥満の処置または体重減少の奏功を、それを必要とする被検体にもたらすための医薬組成物であって、有効量が、該薬剤を組み合わせる前記被検体に投与した場合、いずれかの薬剤を単独で投与した場合に達成される体重減少量よりも大きな体重減少量が達成されるような量を含む医薬組成物。

【請求項 76】

肥満の処置または体重減少の奏功のための医薬の製造におけるアミリンアゴニストとレプチンアゴニストを含む、請求項 1 ~ 75 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

10

20

30

40

50

本発明は、医学分野、特に、健康、食事および栄養素摂取の分野に関する。本発明は、抗肥満剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

肥満およびその関連障害は、米国および世界中で広くみられ、非常に深刻な健康問題である。上半身の肥満は、2型真性糖尿病の最も強力なリスクファクターであることが知られており、心血管疾患の強力なリスクファクターである。肥満は、高血圧、アテローム性動脈硬化、鬱血性心不全、脳卒中、胆嚢疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸、生殖機能障害（多嚢胞性卵巣症候群など）、乳癌、前立腺癌、および結腸癌、ならびに全身麻酔の合併症の発生の増大のリスクファクターであることが認知されている（例えば、Kopelman, Nature 404: 635-43 (2000)）。

10

【0003】

肥満は、寿命を縮め、上記の共存症、また、感染症、拡張蛇行静脈、黒色表皮症、湿疹、運動不耐性、インスリン抵抗性、高血圧高コレステロール血症、胆石症、整形外科的損傷、および血栓塞栓症性疾患などの障害の深刻なリスクを有する（Rissanenら, Br. Med. J. 301: 835-7 (1990)）。また、肥満は、インスリン抵抗性症候群、あるいは「シンドロームX」およびメタボリックシンドロームと称される一群の病状のリスクファクターである。世界中で、肥満および関連障害の医療コストは莫大である。

20

【0004】

肥満の病因は、多因子性であると考えられている。問題は、肥満体の被検体では、脂肪組織が過剰になるまで栄養素利用能とエネルギー消費が均衡した状態にならないということである。中枢神経系（CNS）は、エネルギー均衡を制御し、さまざまな行動的、自律神経系および内分泌系の活動を、動物の代謝状態に適切のように調和させる。このような活動を制御する機構または系は、前脳全体（例えば、視床下部）、後脳（例えば、脳幹）、および脊髄に広く分布している。最終的に、このような系からの代謝上（すなわち、燃料利用能）および認知上（すなわち、優先性の知得）の情報は統合され、欲求行動（摂食願望）および完了行動（摂食）に関わる決定が刺激されるか、（食事の調達および開始）または停止される（食事終了）のいずれかとなる。視床下部は、主に、このようなシグナルの統合、次いで、脳幹への命令の発信を担うと考えられている。脳幹核は、完了運動制御系の要素（例えば、咀嚼および嚥下を担う筋肉）を制御する。そのため、このようなCNS核は、文字通り、摂食行動に対する「最終共通経路」を構成していると称されている。

30

【0005】

神経解剖学および薬理的証拠により、エネルギーと栄養物摂取の恒常性のシグナルは前脳核内で統合されること、および完了運動制御系は、脳幹核内のおそらく三叉神経運動核周囲の領域に存在することが裏付けられている。視床下部と脳幹との間には、大きな互恵的関係が存在している。さまざまなCNS指向型抗肥満治療薬（例えば、小分子およびペプチド）は、主に、視床下部に存在する前脳基質および/または脳幹に存在する後脳基質に着目したものである。

40

【0006】

肥満は、依然として処置可能性が不十分な、慢性で本質的に難治性の代謝障害である。したがって、被検体の体重減少および/または体重維持に有用な新規な治療薬の必要性が存在している。かかる治療薬により、被検体の健康に対して顕著に有益な効果がもたらされ得よう。

【0007】

本明細書に挙げた特許、特許出願および刊行物はすべて、あらゆる目的のために、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

50

【 0 0 0 8 】

概要

本発明は、肥満ならびに肥満関連の病状、障害および疾患の制御、処置および予防に有用な方法および組成物を提供する。本発明の方法は、肥満ならびに肥満関連の病状、障害および疾患が制御、処置および予防するのに有効な量での少なくとも2種類の抗肥満剤の被検体への投与を伴う。

【 0 0 0 9 】

一態様において、本発明は、被検体において栄養素利用能を低下させるための方法を提供する。別の態様において、本発明は、被検体の体重を減らすための方法を提供する。一態様において、本発明は、化合物間の相乗的抗肥満効果を誘導するための方法を提供する。

10

【 0 0 1 0 】

一態様において、本発明は、治療有効量の少なくとも2種類の異なる抗肥満剤を末梢投与することを含み、該抗肥満剤の少なくとも1種類が、食物摂取量または体重調節に關与している前脳内の構造に対して作用し、該抗肥満剤の少なくとも1種類が、食物摂取量または体重調節に關与している後脳内の構造に対して作用し、抗肥満剤の1つがPYY(3-36)、PYY(3-36)類似体またはPYY(3-36)アゴニストである場合、もう1つの抗肥満剤は、アミリン、アミリンアゴニスト、アミリン類似体、CCK、CCK類似体またはCCKアゴニストではなく、抗肥満剤の1つがエキセレンジン、エキセレンジン誘導体またはエキセレンジンアゴニストである場合、もう1つの抗肥満剤は、アミリン、アミリンアゴニスト、アミリン類似体ではない、被検体の肥満を処置するための方法を提供する。

20

【 0 0 1 1 】

一部の特定の実施形態において、本発明の方法は、被検体への少なくとも2種類の異なる抗肥満剤の投与を含み、該抗肥満剤の少なくとも1種類は、NPY1受容体アンタゴニスト、NPY5受容体アンタゴニスト、NPY2受容体アゴニスト、NPY4受容体アゴニスト、レプチン、組換えレプチン、レプチン誘導体、レプチンアゴニスト、CNTF、CNTFアゴニスト/モジュレーター、CNTF誘導体、MCH1Rアンタゴニスト、MCH2Rアンタゴニスト、メラノコルチン4アゴニスト、MC4受容体アゴニスト、カンナビノイド受容体(CB-1)アンタゴニスト/インバースアゴニスト、グレリンアンタゴニスト、5HT2cアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン輸送阻害薬、エキセレンジン、エキセレンジン誘導体、エキセレンジンアゴニスト、GLP-1、GLP-1類似体、GLP-1アゴニスト、DPP-IVインヒビター、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、代謝型グルタミン酸サブタイプ5受容体アンタゴニスト、ヒスタミン3アンタゴニスト/インバースアゴニスト、トピラメート、CCK、CCK類似体、CCKアゴニスト、アミリン、アミリン類似体、およびアミリンアゴニストからなる群より選択される。一部の特定の実施形態において、投与される抗肥満剤は、フェンテルミン、リモナバント、シブトラミンまたはプラムリンチド(ヒト^{25, 28, 29}Pro-アミリン)である。

30

【 0 0 1 2 】

一部の特定の実施形態において、本発明は、治療有効量の少なくとも2種類の抗肥満剤を末梢投与することを含み、第1の抗肥満剤が、NPY1受容体アンタゴニスト、NPY5受容体アンタゴニスト、NPY2受容体アゴニスト、NPY4受容体アゴニスト、レプチン、組換えレプチン、レプチン誘導体、レプチンアゴニスト、CNTF、CNTFアゴニスト/モジュレーター、CNTF誘導体、MCH1Rアンタゴニスト、MCH2Rアンタゴニスト、メラノコルチン4アゴニスト、MC4受容体アゴニスト、カンナビノイド受容体(CB-1)アンタゴニスト/インバースアゴニスト、グレリンアンタゴニスト、5HT2cアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン輸送阻害薬、エキセレンジン、エキセレンジン誘導体、エキセレンジンアゴニスト、GLP-1、GLP-1類似体、GLP-1アゴニスト、DPP-IVインヒビター、オピオイドアンタゴニスト、オ

40

50

レキシアンタゴニスト、代謝型グルタミン酸サブタイプ5受容体アンタゴニスト、ヒスタミン3アンタゴニスト/インバースアゴニスト、トピラメートからなる群より選択され、第2の抗肥満剤が、CCK、CCK類似体、CCKアゴニスト、アミリン、アミリン類似体、およびアミリンアゴニストからなる群より選択され、第1の抗肥満剤がPYY(3-36) PYY(3-36)類似体またはPYY(3-36)アゴニストでない場合、および第1の抗肥満剤がエキセンディン、エキセンディン誘導体またはエキセンディンアゴニストである場合、第2の抗肥満剤はアミリン、アミリンアゴニスト、アミリン類似体ではない、被検体の肥満を処置する方法を提供する。

【0013】

一部の特定の実施形態において、本発明は、アミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニストから選択される第1の抗肥満剤を、レプチン、組換えレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニストから選択される第2の抗肥満剤と組み合わせて投与することを含み、該薬剤の投与により、いずれかの薬剤単独での投与と比べて相乗効果をもたらされる、肥満の処置方法を提供する。

10

【0014】

一部の特定の実施形態において、本発明は、被検体の体重を少なくとも(b y l e a s t)10%減少させる、被検体の体脂肪量を減少させる、被検体の異所性脂肪を減少させる、またはその任意の組み合わせをもたらす方法を提供する。

【0015】

一部の実施形態において、該方法は、肥満、肥満関連障害、肥満関連疾患、肥満関連の病状、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、リポジストロフィー(l y p o d y s t r p o h y)、非アルコール性脂肪性肝炎、心血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、メタボリックシンドロームまたは減量願望に苦しむ被検体に対するものである。

20

【0016】

一態様において、抗肥満剤の組み合わせ投与は、同時、並行または逐次投与であり得る。

【0017】

また、本発明は、肥満ならびに肥満関連の病状、障害および疾患の処置に関し、このような状態の処置に有用な医薬の製造のための本発明の抗肥満剤および組成物の使用に関する。

30

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、食物摂取量に対するレプチンおよびアミリンの投与の効果を示すグラフである。

【図2】図2は、体重に対するレプチンおよびアミリンの投与の効果を示すグラフである。

【図3】図3は、体組成に対するレプチンおよびアミリンの投与の効果を示すグラフである。

【図4】図4は、体組成に対するレプチンおよびアミリンの投与の効果を示すグラフである。

40

【図5】図5は、エネルギー消費に対するレプチンおよびアミリンの投与の効果を示すグラフである。

【図6】図6Aは、レプチン(500 μg/kg/日)およびアミリン(100 μg/kg/日)の単独または組み合わせのいずれかでの2週間にわたる投与の体重に対する効果を示すグラフである。図6Bは、レプチン(500 μg/kg/日)およびアミリン(100 μg/kg/日)の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体脂肪に対する効果を示すグラフである。図6Cは、レプチン(500 μg/kg/日)およびアミリン(100 μg/kg/日)の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体内タンパク質に対する効果を示すグラフである。

【図7】図7は、2週間にわたるレプチン単独(500 μg/kg/日)、ペアフィード

50

(pair-fed) レプチン単独 (500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)、およびレプチン (500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) とアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の組み合わせでの投与の体重に対する効果を示すグラフである。

【図8】図8は、ビヒクル、ペアフィード (アミリン処置群)、またはアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) のいずれかを2週間受けた正常HSD動物およびDIO傾向動物における血清レプチン濃度を示すグラフを示す。

【図9】図9Aは、正常動物におけるビヒクルまたはレプチン (500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の投与の体重に対する効果を示すグラフである。図9Bは、DIO傾向動物におけるビヒクルまたはレプチン (500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の投与の体重に対する効果を示すグラフである。

10

【図10】図10Aは、シブトラミン (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間にわたる投与の体重に対する効果を示すグラフである。図6Bは、シブトラミン (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体脂肪に対する効果を示すグラフである。図6Cは、シブトラミン (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体内タンパク質に対する効果を示すグラフである。

【図11】図11Aは、フェンテルミン (10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間にわたる投与の体重に対する効果を示すグラフである。図6Bは、フェンテルミン (10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体脂肪に対する効果を示すグラフである。図6Cは、フェンテルミン (10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体内タンパク質に対する効果を示すグラフである。

20

【図12】図12Aは、リモナバント (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間にわたる投与の体重に対する効果を示すグラフである。図6Bは、リモナバント (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体脂肪に対する効果を示すグラフである。図6Cは、リモナバント (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体内タンパク質に対する効果を示すグラフである。

30

【図13】図13は、一連の用量のCB-1アンタゴニストの単独またはアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) との組み合わせのいずれかでの投与の体重に対する効果を示すグラフである。円形領域内のこの組み合わせの時間的推移を図14AおよびBに示す。

【図14】図14Aは、CB-1アンタゴニスト (1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの投与の体重に対する効果を示すグラフである。図14Bは、CB-1アンタゴニスト (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの投与の体重に対する効果を示すグラフである。

【図15】図15Aは、エキセンディン-4類似体 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間にわたる投与の体重に対する効果を示すグラフである。図6Bは、エキセンディン-4類似体 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体脂肪に対する効果を示すグラフである。図6Cは、エキセンディン-4 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間投与の体内タンパク質に対する効果を示すグラフである。

40

【図16】図16Aは、PYY (3-36) (1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間にわたる投与の体重に対する効果を示すグラフである。図16Bは、PYY (3-36) (1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) およびアミリン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の単独または組み合わせのいずれかでの2週間

50

投与の体脂肪に対する効果を示すグラフである。図 16C は、PYY (3 - 36) (1 mg / kg / 日) およびアミリン (100 μg / kg / 日) の単独または組み合わせのいずれかでの 2 週間投与の体内タンパク質に対する効果を示すグラフである。

【図 17】図 17 は、アミリンアゴニストとレプチンの組み合わせの効果の 24 週間試験に登録された被検体 (N = 31) のプラムリンチドおよびメトレレプチンの平均血漿濃度を示す (実施例 8)。メトレレプチンおよびプラムリンチドは、それぞれ、5 mg B I D および 360 マイクログラム (mcg) B I D で、朝食前 15 分以内および夕食前の 15 分以内に投与した。メトレレプチンおよびプラムリンチドのアッセイは、当該技術分野で知られた常套的な方法によって行なった。注釈：メトレレプチン (底辺が上側の三角形) ; プラムリンチド (底辺が下側の三角形)。

【図 18】図 18 は、24 週間試験 (実施例 8) の登録時からの経時的な体重の平均変化を示す。用量は、図 17 および実施例 8 に示したとおりである。注釈：メトレレプチン (四角) ; プラムリンチド (底辺が下側の三角形) ; メトレレプチン + プラムリンチド (底辺が上側の三角形)。

【図 19】図 19 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の登録時からの体重の最小二乗変化を示す。

【図 20】図 20 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の登録時からのメジアン体重変化を示す。

【図 21】図 21 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中のベースラインからの体重の平均変化を示す。

【図 22】図 22 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の登録時から第 20 週までの体重のカテゴリー変化を示す。

【図 23】図 23 は、実施例 8 に記載の体重減少に基づいた 24 週間試験中の登録時から第 20 週までの体重のカテゴリー変化を示す。

【図 24】図 24 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験の前半速度 (0 ~ 12 週間) および後半速度 (12 ~ 20 週間) における体重変化の速度を示す。

【図 25】図 25 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の性別ごとの登録時からの体重の平均絶対変化を示す。

【図 26】図 26 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の性別ごとの登録時からの体重の平均変化割合を示す。

【図 27】図 27 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の B M I カテゴリーごとの登録時からの体重の平均絶対変化を示す。

【図 28】図 28 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の B M I カテゴリーごとの登録時からの体重の平均変化割合を示す。

【図 29】図 29 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の初期体重減少量ごとの登録時からの体重の平均絶対変化を示す。

【図 30】図 30 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の初期体重減少量ごとの登録時からの体重の平均変化割合を示す。

【図 31】図 31 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の登録時からの全超過体重の平均変化割合を示す。

【図 32】図 32 は、実施例 8 に記載の 24 週間試験中の登録時からの胴囲の平均変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

詳細説明

本発明者らは、食物摂取量および / または体重調節に関与している前脳内の構造に対して作用する抗肥満剤を、食物摂取量および / または体重調節に関与している後脳内の構造に対して作用する抗肥満剤と組み合わせて投与すると、驚くべきことに、栄養素利用能の低下に有効であること、および肥満ならびに肥満関連の病状、障害および疾患の処置に有効であることを見い出した。かかる抗肥満剤の投与をこのようにして組み合わせると、該

10

20

30

40

50

抗肥満剤は、いずれか一方を単独で使用するよりも、レシピエントにおける栄養素利用能の低下において、より有効になることを見出した。本明細書において示すように、例えば、抗肥満剤の組み合わせは、栄養素利用能の低下、例えば、体重の減少、脂肪の減少、食物摂取量の低減、またはこれらの3つの任意の組み合わせに相乗的に作用し得る。

【0020】

前脳（脳の終脳および間脳由来の構成要素）および後脳または脳幹（中脳、橋および髄質を含む）の特定の領域は、エネルギー均衡の制御に関与していることが確認されている。食物摂取量および/または体重調節に関与している視床下部に存在する前脳構造または前脳核としては、例えば、弓状核（ARC）、室傍核（PVN）、背内側視床下部（DMH）、腹内側核（VMH）、および外側視床下部核（LHA）が挙げられる。食物摂取量および/または体重調節に関与している脳幹に存在する後脳構造または後脳核としては、例えば、孤束の核（NST）、最後野（AP）、および外側脚傍核（LPBN）が挙げられる。完了運動制御系の要素を制御する脳幹核は、おそらく、脳幹領域（NST、APおよびLPBNなど）からの一次または二次投射路によって制御されている。AP、NSTおよびLPBNはすべて、独自に統合能力を有することが示されている（集合的かつ独立して）ことは、注目に値する。

10

【0021】

さまざまなCNS指向型抗肥満剤があり、食物摂取量および/または体重調節に関与している視床下部に存在するこのような前脳構造に対して作用する。また、食物摂取量および/または体重調節に関与している脳幹に存在する後脳構造に対して作用するCNS指向型抗肥満剤もある。かかる抗肥満剤の例は、本明細書に記載している。一例は、表1を参照されたい。かかる薬剤としては、例えば、神経ペプチドY1（NPY1）受容体アンタゴニスト、NPY5受容体アンタゴニスト、レプチンおよびレプチンアゴニスト、毛様体神経栄養因子（CNTF）およびCNTFアゴニスト、メラニン凝集ホルモン（MHC）およびMCHアンタゴニスト、メラノコルチン（melanocortin）（MC）およびMCアゴニスト、カンナビノイド受容体（CB-1）アンタゴニスト、セロトニン（5-HT）および5-HTアゴニスト、ペプチドYY（PYY）およびPYYアゴニスト、エキセンディンおよびエキセンディンアゴニスト、GLP-1およびGLP-1アゴニスト、DPP-IVインヒビター、グレリンおよびグレリンアンタゴニスト、コレシストキニン（CCK）およびCCKアゴニスト、ならびにアミリンおよびアミリンアゴニストが挙げられる。

20

30

【0022】

【表 1】

表 1. 個々の抗肥満標的および位置

シグナル伝達系	C N S 領域	食物摂取量における役割	抗肥満剤
神経ペプチド Y (NPY)	前脳 (ARC/PVN)	摂取増大	NPY 1 および NPY 5 受容体アンタゴニスト
レプチン	前脳 (ARC)	摂取低減	レプチンまたはアゴニスト
毛様体神経栄養因子 (CNTF)	前脳 (ARC)	摂取低減	CNTF (Axokine (登録商標))
メラニン凝集ホルモン (MCH)	前脳 (ARC/PVN)	摂取増大	MCH アンタゴニスト
メラノコルチン (MC)	前脳 (PVN/ARC)	アゴニストは摂取を低減	MC 4 アゴニスト
カンナビノイド (CB)	前脳 (広範囲)	摂取増大	カンナビノイド受容体アンタゴニスト
セロトニン (5-HT)	前脳 (VMH)	摂取低減	5-HT 2C アゴニスト
ペプチド YY (PYY)	前脳 (ARC)	摂取低減	PYY (3-36) アゴニスト
グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)	前脳 (PVN)	摂取低減	エクセナチドおよび他の GLP-1 リガンド、DPP-IV インヒビター
グレリン	前脳 (ARC)	摂取増大	グレリンアンタゴニスト
コレシストキニン (CCK)	後脳 (AP)	摂取低減	CCK アゴニスト
アミリン	後脳 (AP)	摂取低減	アミリンアゴニスト、プラムリンチド、アミリン類似体

10

20

30

40

50

【0023】

一部の特定の実施形態において、該方法は、主に、視床下部のエネルギー均衡中枢 (ARC、PVN、VM および LH など) を標的化する第 1 の化合物を含む。一部の特定の実施形態では、該方法は、主に、後脳のエネルギー均衡中枢 (NST、AP および LPBN など) を標的化する第 2 の化合物を含む。

【0024】

一部の特定の実施形態において、このような化合物は抗肥満剤である。一部の特定の実施形態において、該方法は、1 種類以上の主に前脳に作用する抗肥満剤の使用を含むものであり得る。他の実施形態において、該方法は、1 種類以上の主に後脳に作用する抗肥満剤の使用を含むものであり得る。例示的な抗肥満剤としては、NPY 1 受容体アンタゴニスト、NPY 5 受容体アンタゴニスト、レプチンまたはレプチンアゴニストもしくは類似体、CNTF (例えば、AXOKINE (登録商標))、MCH アンタゴニスト、MC 4 アゴニスト、CB-1 アンタゴニスト (例えば、リモナバント)、5-HT 2C アゴニスト、NPY 2 受容体アゴニスト (例えば、PYY (3-36) または PYY (3-36) アゴニスト)、エキセンディンまたはエキセンディンアゴニストもしくは類似体、GLP

- 1またはGLP-1アゴニストもしくは類似体、DPP-IVインヒビター、グレリンアンタゴニスト、CCKまたはCCKアゴニストもしくは類似体、およびアミリンまたはアミリンアゴニストもしくは類似体が挙げられる。

【0025】

本明細書に例示するように、本発明における抗肥満剤であるアゴニストおよびアンタゴニストとしては、例えば、ペプチド、ポリペプチドおよび小分子薬剤など(such)の分子が挙げられる。

【0026】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細を、添付の図面および以下の説明に示す。本発明の他の特徴、目的および利点は、本説明および図面、ならびに特許請求の範囲から自明である。

10

定義

【0027】

「抗肥満剤」は、投与されると、身体に対する栄養素利用能を低下させることができる化合物である。「体重増加誘導性(weight-inducing)薬剤」は、身体に対する栄養素利用能を増大させ得る化合物である。一態様において、体重増加誘導性薬剤は、抗肥満剤のアンタゴニストである。

【0028】

本明細書で用いる場合、「食物摂取量および/または体重調節に關与している前脳構造に対して作用する」抗肥満剤は、前脳内の特定の領域、例えば、特定の核の活性および/または神経回路を刺激または抑制するものである。この前脳の刺激または抑制により、身体に対する栄養素利用能の低下がもたらされる。「食物摂取量および/または体重調節に關与している後脳構造に対して作用する」抗肥満剤は、後脳内の特定の領域、例えば、特定の核の活性および/または神経回路を刺激または抑制するものである。この後脳の刺激または抑制により、身体に対する栄養素利用能の低下がもたらされる。

20

【0029】

「栄養素利用能の低下」は、身体が、体内で利用可能な栄養素が脂肪として貯蔵されるのを低減させる任意の手段を包含することを意図する。換言すると、栄養素利用能の低下は、限定されないが、食欲減退、満腹感の増大、食物選択への影響/味覚嫌悪、代謝の増進および/または食物吸収の低減もしくは抑止などの手段によるものであり得る。影響を及ぼし得る例示的な機構としては、胃内容物排出の遅延または腸内での食物吸収の低減が挙げられる。

30

【0030】

「栄養素利用能の増大」は、身体が、体内で利用可能な栄養素が脂肪として貯蔵されるのを増大させる任意の手段を包含することを意図する。換言すると、栄養素利用能の増大は、限定されないが、食欲増進、満腹感の低減、食物選択への影響、味覚嫌悪の低減、代謝の低下および/または食物吸収の増進などの手段によるものであり得る。影響を及ぼし得る例示的な機構としては、胃の低運動性の低減または腸内での食物吸収の増進が挙げられる。

40

【0031】

「肥満」は、一般的には、ボディマス指数(BMI)が30を超えていることと定義されているが、本開示の解釈上では、体重の減少または体重増加の抑制の必要または願望を有する任意の被検体(BMIが30未満の被検体を含む)を「肥満体」の範囲に含める。したがって、BMIが30未満から25以上(太り過ぎとみなす)または25より小さい被検体もまた、本発明の被検体に含まれる。病的肥満は、BMIが40以上であることをいう。

【0032】

栄養素利用能を低下させるための方法に關して、本明細書で用いる場合、「それを必要とする被検体」としては、太り過ぎもしくは肥満体もしくは病的肥満体である被検体、ま

50

たは減量を望む被検体が挙げられる。また、インスリン抵抗性であるか、グルコース不耐性であるか、または任意の形態の真性糖尿病（例えば、1型、2型もしくは妊娠糖尿病）を有する被検体も、栄養素利用能を低下させるこのような方法の恩恵を被り得る。

【0033】

栄養素利用能を増大させるための方法に関して、本明細書で用いる場合、「それを必要とする被検体」としては、標準体重以下であるか、または体重増加を望む被検体が挙げられる。

【0034】

「被検体」は、任意の動物を包含することを意図し、ヒト、霊長類ならびに他の哺乳動物、例えば、ラット、マウス、ペット（ネコ、イヌなど）、家畜（ウマ、ウシ、ヒツジおよびヤギなど）、ならびにニワトリ、シチメンチョウおよび任意の体重または体組成の改変が課題となり得る他の動物が挙げられる。

10

【0035】

「代謝率」により、単位時間あたりに放出/消費されるエネルギーの量を意図する。単位時間あたりの代謝は、食物消費、熱として放出されるエネルギー、または代謝過程において使用される酸素によって推定され得る。一般的に、減量したい人は、高い代謝率を有することが望ましい。例えば、代謝率が高い人は代謝率が低い人よりも、ある活動を行うために該活動に対して、より多くのエネルギーを消費する（例えば、体がより多くのカロリーを燃焼させる）ことができ得る。

【0036】

本明細書で用いる場合、「除脂肪量（“lean mass”または“lean body mass”）」は、筋肉と骨を示す。除脂肪量は、必ずしも脂肪を除いた体重を示すのではない。除脂肪量は、中枢神経系（脳および脊髄）、骨髄ならびに内臓内の少量割合の脂肪（おおよそ3%）を含む。除脂肪量は、密度に換算して測定される。脂肪量および除脂肪量の測定方法としては、限定されないが、水中体重測定、排気プレチスモグラフ、x線、DEXAスキャン、MRIおよびCTスキャンが挙げられる。一部の特定の実施形態では、脂肪量および除脂肪量は、当該技術分野で知られた水中体重測定を用いて測定される。

20

【0037】

「脂肪分布」により、体内の脂肪堆積物の位置を意図する。かかる脂肪堆積物の位置としては、例えば、皮下、内臓および異所性の脂肪貯蔵物が挙げられる。

30

【0038】

「皮下脂肪」により、皮膚表面のすぐ下にある脂質堆積物を意図する。被検体の皮下脂肪の量は、皮下脂肪の測定に利用可能な任意の方法を用いて測定され得る。皮下脂肪の測定方法は、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第6,530,886号（引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載のものである。

【0039】

「内臓脂肪」により、腹腔内脂肪組織としての脂肪堆積物を意図する。内臓脂肪は、生命の維持に重要な器官の周囲に存在し、肝臓によって代謝されると血中コレステロールが生成され得る。内臓脂肪は、多嚢胞性卵巣症候群、メタボリックシンドロームおよび心血管疾患などの病状のリスク増大と関連している。

40

【0040】

「異所性脂肪貯蔵」により、除脂肪量を構成する組織および器官（例えば、骨格筋、心臓、肝臓、膵臓、腎臓、血管）の内部および周囲の脂質堆積物を意図する。一般的に、異所性脂肪貯蔵は、体内の古典的な脂肪組織貯蔵物以外の脂質の蓄積である。

【0041】

本明細書で用いる場合、および当該技術分野で充分理解されているように、「処置」は、有益な結果または所望される結果（例えば、臨床成績）を得るためのアプローチである。疾患、障害または病状の「処置」または「緩和」は、該障害を処置しない場合と比べて、病状、障害または疾患状態の程度および/または望ましくない臨床発現が低減されるこ

50

と、および/または進行の時間的推移が遅滞もしくは長期化されることを意味する。例えば、肥満の処置において、体重の減少、例えば少なくとも5%の体重減少は、望ましい処置成績の一例である。本発明の解釈上、有益な臨床成績または所望される臨床成績としては、限定されないが、1つ以上の症状の軽減または改善、疾患の程度の減弱、疾患の安定化(すなわち、悪化しない)状態、疾患進行の遅延または遅滞、疾患状態の改善または緩和、および寛解(一部または完全いずれの場合も)が挙げられ、検出可能なもの、または検出可能でないものいずれのものも含む。また、「処置」は、処置を受けない場合の予測生存期間と比べて生存期間が長くなることを意味する場合もあり得る。さらに、処置は、必ずしも1回の用量の投与によって行われるものではなく、多くの場合、一連の用量の投与によって行われる。したがって、疾患、障害または病状が緩和されるのに十分な量、または処置されるのに十分な量である治療有効量は、1回以上の投与によって投与され得る。

10

【0042】

本明細書で用いる場合、用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床専門家が、例えば、処置対象の障害の症状の軽減しようとしている組織、系、被検体またはヒトにおいて、生物学的または医学的応答が誘発される該組成物中の活性化化合物の量を意味する。本発明の新規な処置方法は、当業者にわかる障害のためのものである。

【0043】

本明細書で用いる場合、用語「予防有効量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床専門家が、肥満または肥満関連の障害、病状もしくは疾患のリスクのある(a s r i s k f o r)被検体において肥満または肥満関連の障害、病状もしくは疾患の発症を予防しようとしている組織、系、被検体またはヒトにおいて、生物学的または医学的応答が誘発される該組成物中の活性化化合物の量を意味する。

20

【0044】

本明細書で用いる場合、単数形「a」、「an」および「the」は、特に記載のない限り、または文脈から明白でない限り、複数に対する言及を含む。例えば、文脈から自明であるが、アミリンアゴニスト(“an” amylin)は、1つまたはそれ以上のアミリンアゴニストを包含し得る。

【0045】

本明細書で用いる場合、「類似体」は、その配列が基本参照ペプチド(例えば、アミリンおよびカルシトニン)から誘導されたものであって、該参照アミノ酸配列に挿入、置換、伸長および/または欠失を含むペプチド、例えば、基本ペプチドと少なくとも50または55%アミノ酸配列同一性を有するペプチド、他の場合では、例えば基本ペプチドと少なくとも70%、80%、90%または95%アミノ酸配列同一性を有するペプチドをいう。かかる類似体は、同類アミノ酸置換を含むもの、または非同類アミノ酸置換(例えば、非天然アミノ酸ならびにL体およびD体)を含むものであり得る。類似体としては、アゴニスト活性を有する化合物、およびアンタゴニスト活性化化合物が挙げられる。本明細書において定義する類似体は、誘導体も包含する。

30

【0046】

「誘導体」は、そのアミノ酸側鎖基、炭素原子、末端アミノ基または末端カルボン酸基に1つ以上の化学修飾を有する上記の参照ペプチドまたは類似体と定義する。化学修飾としては、限定されないが、化学物質部分の付加、新たな結合の作出、および化学物質部分の除去が挙げられる。アミノ酸側鎖基における修飾としては、限定されないが、リシンのε-アミノ基のアシル化、アルギニン、ヒスチジンまたはリシンのN-アルキル化、グルタミン酸またはアスパラギン酸のカルボン酸基のアルキル化、およびグルタミンまたはアスパラギンの脱アミド化が挙げられる。末端アミノの修飾としては、限定されないが、デスアミノ、N-低級アルキル、N-ジ-低級アルキル、およびN-アシル修飾が挙げられる。末端アミノの修飾としては、限定されないが、デスアミノ、N-低級アルキル、N-ジ-低級アルキル、およびN-アシル修飾(アルキルアシル、分枝状アルキルアシル、アルキルアリールアシルなど)が挙げられる。末端カルボキシ基の修飾としては、限定

40

50

されないが、アミド、低級アルキルアミド、ジアルキルアミド、アリールアミド、アルキルアリールアミドおよび低級アルキルエステル修飾が挙げられる。低級アルキルはC 1 ~ C 4アルキルである。さらに、1つ以上の側鎖基または末端基を、当業者である合成化学者にわかる保護基によって保護してもよい。アミノ酸の α -炭素は、モノメチル化してもよく、ジメチル化してもよい。

【0047】

一般に、アミノ酸配列に関して、用語「修飾」は、単独または組み合わせでの置換、挿入、伸長、欠失、および誘導体化を包含する。本発明のポリペプチドは、「非必須」アミノ酸残基の1つ以上の修飾を含むものであってもよい。本発明との関連において、「非必須」アミノ酸残基は、ポリペプチド（例えば、類似体ポリペプチド）の活性（例えば、アゴニスト活性）が消去または実質的に低下することなく新規アミノ酸配列において改変（例えば、欠失または置換）され得る残基である。本発明のポリペプチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ以上の非必須アミノ酸残基の欠失を含むものであり得る。本発明のポリペプチドは、該ポリペプチドの活性が消去または実質的に低下することなく少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ以上のアミノ酸の付加を含むものであり得る。

10

【0048】

置換としては、同類アミノ酸置換が挙げられる。「同類アミノ酸置換」は、該アミノ酸残基が、類似した側鎖または物理化学的特性（例えば、静電気的特性、水素結合、等配電子特性、疎水特性）を有するアミノ酸残基で置き換えられているものである。アミノ酸は、天然のものであっても、天然でない（非天然の）ものであってもよい。類似した側鎖を有するアミノ酸残基ファミリーは、当該技術分野で知られている。このようなファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無電荷極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、メチオニン、システイン）、無極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン）、 β -分枝側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。また、置換には非同類置換も包含され得る。

20

30

【0049】

「アミノ酸」または「アミノ酸残基」により、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、および修飾型アミノ酸を意図する。そうでないと記載していない限り、アミノ酸に対する一般的または名称による具体的な任意の言及は、その構造において立体異性形態が可能な場合は、かかる立体異性形態のD体とL体の両方に対する言及を包含する。天然アミノ酸としては、アラニン（Ala）、アルギニン（Arg）、アスパラギン（Asn）、アスパラギン酸（Asp）、システイン（Cys）、グルタミン（Gln）、グルタミン酸（Glu）、グリシン（Gly）、ヒスチジン（His）、イソロイシン（Ile）、ロイシン（Leu）、リシン（Lys）、メチオニン（Met）、フェニルアラニン（Phe）、プロリン（Pro）、セリン（Ser）、トレオニン（Thr）、トリプトファン（Trp）、チロシン（Tyr）およびバリン（Val）が挙げられる。非天然アミノ酸としては、限定されないが、ホモリシン、ホモアルギニン、ホモセリン、アゼチジンカルボン酸、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、 β -アラニン、アミノプロピオン酸、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、6-アミノカプロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ（is）酪酸、2-アミノピメリン酸、tert-ブチルグリシン、2,4-ジアミノイソ酪酸、デスモシン、2,2'-ジアミノピメリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、N-エチルグリシン、N-エチルアスパラギン、ホモプロリン、ヒドロキシリシン、アロヒドロキシリシン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アロイソロイシン、N-メチルアラニン、N-メチルグリシン、N-メチルイソロイシン、N-メチルベンチルグリシン、N-メチルバリン、ナ

40

50

フトアラニン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、ペンチルグリシン、ピペコリン酸およびチオプロリンが挙げられる。さらなる非天然アミノ酸としては、N末端アミノ基またはその側鎖基が化学的にブロックされた（可逆的もしくは不可逆的）、または化学修飾された修飾型アミノ酸残基（例えば、側鎖の官能基が別の官能基に化学修飾されたN-メチル化DおよびLアミノ酸または残基など）が挙げられる。例えば、修飾型アミノ酸としては、メチオニンスルホキシド；メチオニンスルホン；アスパラギン酸 - （ -メチルエステル）、アスパラギン酸の修飾型アミノ酸；N-エチルグリシン、グリシンの修飾型アミノ酸；またはアラニンカルボキサミド、アラニンの修飾型アミノ酸が挙げられる。組み込まれ得るさらなる残基は、Sandbergら, J. Med. Chem. 41: 2481-91, 1998に記載されている。

10

【0050】

本出願書類を通して、択一例は、マーカッシュ形式の群で記載しており、例えば、各アミノ酸の位置は、1を超える可能なアミノ酸を含む（that contains）ことに注意されたい。具体的には、マーカッシュ形式の群の各構成員は別々に考慮され、それにより、本発明の別の実施形態を構成することが想定され、マーカッシュ形式の群は単独の単位として記載しているのではない。

【0051】

本発明の方法

一般的な態様において、本発明は、抗肥満剤の組み合わせの投与によって栄養素利用能を低下させるための方法を提供する。したがって、本発明は、栄養素利用能の低下の恩恵を被り得る肥満ならびに肥満関連の疾患、障害および/または病状を処置するための方法を提供する。組み合わせで使用した場合の有効性の増大を鑑みると、本発明の方法により、該薬剤単独での使用（単独療法の場合など）と比べ、組み合わせで使用される、1種類以上の抗肥満剤の低投薬量の投与が可能となり得る。

20

【0052】

本発明の方法は、抗肥満剤の組み合わせの投与を提供するものである。薬剤の「組み合わせ」での投与は、処置を必要とする被検体に該薬剤の各々を提供することを意味すると理解されたい。該薬剤の投与は、目的の抗肥満剤すべてを含む単一の投薬量の医薬用製剤として行ってもよく、目的の各薬剤をそれぞれ個々の投薬量の製剤に含めて別々に行ってもよい。

30

【0053】

別々の投薬量の製剤を使用する場合、個々の抗肥満剤は、該方法のその他の抗肥満剤の投与の前または後に、本質的に同時に（すなわち、並行して）、または別々に時差的に（すなわち、逐次）投与され得る。一部の実施形態において、組み合わせでの投与は、重複する期間中での別々の投薬量の製剤の投与を伴うものである。例えば、抗肥満剤1を第1日目から第30日目まで投与し、抗肥満剤2を第20日目から第50日目まで投与する。他の実施形態では、組み合わせでの投与は、重複しない期間で逐次での別々の投薬量の製剤の投与を伴うものである。例えば、抗肥満剤1を第1日目から第30日目まで投与し、抗肥満剤2を第35日目から第50日目まで投与する。したがって、本発明は、全処置過程において同時処置、交互処置または完全に別々の処置であるあらゆるかかるレジメン（regime）を含むと理解されたい。それに応じて、用語「投与」、「投与すること」、「組み合わせでの投与」および「組み合わせで投与すること」を解釈されたい。

40

【0054】

一部の特定の実施形態において、本発明は、食物摂取量および/または体重調節に關与している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与を、食物摂取量および/または体重調節に關与している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせることによって栄養素利用能を低下させるための方法を提供する。場合によっては、本発明の方法により、単独で使用した場合（単独療法）では有効性、あれば、限定的な有効性を有する抗肥満剤の有効性が増大または増強される。かかる場合において、本発明の方法により、抗肥満剤の有効性は、例えば、継続使用または効力の増

50

大によって有効性の低下を抑制または遅延させることにより増大または増強される。本発明の方法により、いずれかの薬剤単独での使用と比べ、組み合わせて使用される抗肥満剤の1種類以上の投薬量を少なくした投与が可能となり得る。

【0055】

一態様において、本発明の方法は、投与した薬剤間の相乗的抗肥満効果を提供する。したがって、一部の特定の実施形態において、抗肥満剤の組み合わせの投与により、抗肥満剤単独の投与（単独療法）の結果の組み合わせより大きな効果、例えば、栄養素利用能の低下、体重の減少、食物摂取量の低減、代謝の増進がもたらされる。

【0056】

本発明の別の態様において、抗肥満剤に対する被検体の抵抗性が低減または消去され、そのため、該薬剤を投与すると、肥満応答が誘起（例えば、栄養素利用能が低下、体重が減少、脂肪量が減少）され得る方法を提供する。例えば、この理論または任意の他の理論に拘束されることを望まないが、レプチン抵抗性は、肥満体の被検体に見られる高レベルのレプチン（すなわち、身体がレプチンに対して脱感作されたこと）によるものであり得ると理論付けられる。したがって、本発明の方法の一例は、レプチン抵抗性が低減または除去されるように被検体の体重を減少させるレプチン以外の抗肥満剤（例えば、アミリンまたはアミリンアゴニスト）投与することを含む。これが達成されたら、次いで、さらなる抗肥満効果のためにレプチンを、単独または抗肥満剤（例えば、アミリンもしくはアミリンアゴニスト）との組み合わせでのいずれかで投与する。レプチン抵抗性を改善するために体重を減少させる他の手段、例えば、食事療法、運動、他の食事療法薬、および外科的デバイスなどが想定される。

10

20

【0057】

一部の特定の実施形態において、本発明は、食物摂取量および/または体重調節に關与している前脳構造に対して作用する第2の抗肥満剤の投与前に、身体に対して初回刺激するための、食物摂取量および/または体重調節に關与している後脳構造に対して作用する第1の抗肥満剤の送達に關する。一部の特定の実施形態において、第1の薬剤の投与は、第2の薬剤の投与前に数日間、数週間または、さらには数ヶ月間である。このとき、第2の薬剤は、単独または第1の薬剤と組み合わせて投与され得る。一部の特定の実施形態において、第1の抗肥満剤はアミリンまたはアミリンアゴニストであり、第2の薬剤はレプチンまたはレプチンアゴニストである。一部の実施形態では、抗肥満剤の投与前の被検体の血清レプチン濃度は10 ng/mlより高く、他の実施形態では20 ng/mlより高い。

30

【0058】

一部の特定の実施形態において、アミリンまたはアミリンアゴニストは被検体に、レプチンまたはレプチンアゴニストの投与の少なくとも1日、2日、3日、5日、7日、10日、14日、21日、28日またはそれ以上前に投与される。一部の実施形態では、レプチンまたはレプチンアゴニストの投与前に、アミリンまたはアミリンアゴニストが被検体に、該被検体の血清レプチン濃度が約4 ng/ml、4 ng/ml未満、2 ng/ml未満、1 ng/ml未満、または約0.5 ng/ml未満となるまで投与される。一部の実施形態では、代償療法におけるレプチンまたはレプチンアゴニストは、血漿レプチンのほぼ生理学的濃度に達する量になるまで投与される。

40

【0059】

本発明の別の態様において、被検体に、抗肥満剤の組み合わせを、被検体の体重を減少させるのに有効な量で投与することを含む、代謝障害を発現するリスクを低減させるための方法を提供する。

【0060】

本発明の一部の実施形態において、本発明の方法は、被検体の代謝率を上げるため、被検体の代謝率の低下を低減するため、または被検体の代謝率を保つために使用される。一部の特定の実施形態において、代謝率は、エネルギー源として除脂肪体（lean body）組織よりも体脂肪の優先的利用を伴うものであり得る。一態様において、除脂肪量

50

は、該抗肥満剤の組み合わせの投与後も減少しない。別の態様では、除脂肪量の減少が、該抗肥満剤の組み合わせの投与後に低減または抑制される。さらに別の態様では、除脂肪量が該抗肥満剤の組み合わせの投与後に増加する。エネルギー源としての脂肪に対するかかる優先性は、除脂肪体組織に対する脂肪組織の量を比較することにより測定され、処置期間の最初と最後に全体重と脂肪含有量を測定することにより確認され得る。代謝率の増大とは、ある期間における被検体によるカロリーまたは別のエネルギー源の使用レベルが、実質的に類似した条件または同一の条件下、該抗肥満剤の組み合わせの投与なしでの別の期間における該被検体によるカロリーまたは他のエネルギー源の使用レベルと比べて高くなることである。一部の特定の実施形態において、代謝率は、実質的に類似した条件または同一の条件下、該抗肥満剤の組み合わせの投与なしでの別の期間における被検体によるカロリーまたは他のエネルギー源の使用レベルと比べて、該被検体において少なくとも約5%増大し、他の実施形態では、代謝率は、該被検体において少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%または35%増大する。代謝率の増大は、例えば呼吸式(respiratory)カロリーメーターを用いて測定され得る。このような実施形態で使用される抗肥満剤の有効量は、組み合わせで投与した場合、該薬剤を受けていない被検体または該薬剤の一方のみを受けた被検体と比べて、被検体の代謝率を上げるのに有効な各薬剤の量である。

10

20

30

40

50

【0061】

別の実施形態において、被検体の代謝率の低下を低減させるための方法を提供する。かかる代謝率の低下は、任意の病状または代謝率の低下がもたらされる栄養物摂取レジメンもしくは身体的レジメンの結果、例えば、低カロリーの食事、食事制限、または減量によるものであり得る。食事制限は、食事に許可される食物の型もしくは食物の量または両方に対する許容もしくは禁止または両方を含み、必ずしもカロリーに基づくものではない。例えば、個々の食事の場合のように、身体は、カロリー摂取量の低下に基づいて代謝率の低下を代償する。本質的に、身体は食物に対する要件を下方調節し、それにより少ない食物で生活していける。食事療法を続けるにつれて、カロリー摂取量の閾値が低くなる。食事療法が終わったら、個体は、典型的には、カロリー摂取量の閾値の低下および低基礎代謝率のため、通常の食事をとると体重が増える(NIH Technology Assessment Conference Panel (1992) Ann. Intern. Med. 116: 942-949; Wadden (1993) Ann. Intern. Med. 119: 688-693)。一態様において、代謝率の低下が低カロリーの食事または減量の結果である、被検体の代謝率の低下を低減させる方法を提供する。かかる方法を使用することにより、被検体の代謝率の低下は、被検体において少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%低減される。かかる方法では、抗肥満剤の組み合わせを、病状または代謝率の減少または低下がもたらされる栄養物摂取レジメンもしくは身体的レジメンを開始する時点で投与することが望ましいだろう。しかしながら、病状または栄養物摂取レジメンもしくは身体的レジメンを開始する前に、該薬剤の投与を開始することもまた想定される。一例において、代謝率は、呼吸式カロリーメーターを用いて測定される。この実施形態で使用される抗肥満剤の有効量は、組み合わせで投与した場合、被検体の代謝率の低下を低減させるのに有効な各薬剤の量である。

【0062】

別の態様において、有効量の抗肥満剤を組み合わせで被検体に投与することを含む、代謝停滞状態(plateau)を低減させる方法を提供する。一部の特定の実施形態において、被検体は、例えば、低カロリーの食事、運動量の増加またはその組み合わせのため体重が減少している、または体重が減少した被検体である。「代謝停滞状態」により、身体がカロリーまたはエネルギー摂取の変化を調整して代謝率が一定である期間を意図する。カロリーの摂取または消費の変化は、例えば、低カロリーの食事または身体活動の増大の結果であり得る。かかる停滞状態は、例えば、減量レジメン中、体重減少が遅滞または停止している際に観察され得る。一部の特定の実施形態では、本発明の方法により、被検

体において代謝停滞状態の持続期間が、実質的に類似した条件または同一の条件下、該抗肥満剤の組み合わせの投与なしでの同じ期間における、他の点では同一の被検体の代謝停滞状態の持続期間と比べて短くなる。他の実施形態では、本発明の方法により、代謝停滞状態の頻度が、実質的に類似した条件または同一の条件下、該抗肥満剤の組み合わせの投与なしでの同じ期間における、他の点では同一の被検体の代謝停滞状態の頻度と比べて低くなる。さらに他の実施形態では、本発明の方法により、代謝停滞状態の発現が、実質的に類似した条件または同一の条件下、該抗肥満剤の組み合わせの投与なしでの同じ期間における、他の点では同一の被検体の代謝停滞状態の発現と比べて遅延される。一部の特定の実施形態において、代謝停滞状態は、体重減少の低下または体重減少なしの期間をチャートに記録することにより確認される。一部の特定の実施形態において、少なくとも1回、代謝停滞状態が短くなる。他の実施形態では、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9または10回、代謝停滞状態が短くなる。別の態様において、代謝停滞状態が、同一または類似した条件下、該抗肥満剤の組み合わせを投与していない被検体と比べて1日遅延される。他の態様では、代謝停滞状態は、被検体において、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、10日、2週間または3週間遅延される。

10

20

30

40

50

【0063】

また他の実施形態において、被検体の代謝率を保つ方法を提供する。一部の特定の実施形態において、被検体は、例えば、低カロリーの食事、食事制限、または減量目標の開始のため、代謝率が低下するリスクがある被検体であり得る。代謝率の保持は、ある期間にわたる被検体によるカロリーまたは別のエネルギー源の使用レベルが、実質的に類似した条件または同一の条件下、該抗肥満剤の組み合わせの投与なしでの同じ期間における、他の点では同一の被検体によるカロリーまたは他のエネルギー源の使用レベルと比べて維持されていることである。一態様において、代謝率は、代謝率の減少がもたらされる事象の開始前の被検体の代謝率の15%以内に維持される。他の態様では、代謝率は、該被検体の代謝率の10%以内、7%以内、5%以内、3%以内またはそれ未満に維持される。一態様において、該抗肥満剤の組み合わせは、低カロリーの食事、食事制限または運動レジメンの開始時に投与される。

【0064】

代謝率は、かかる率の測定に利用可能な任意の方法を用いて、例えば、呼吸式カロリーメーターを使用することにより評価され得る。代謝率のアッセイのためのかかる方法およびデバイスは、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第4,572,208号、同第4,856,531号、同第6,468,222号、同第6,616,615号、同第6,013,009号、および同第6,475,158号に記載されている。あるいはまた、動物の代謝率は、食事期間後に該動物によって異化作用を受けた脂肪組織に対する除脂肪組織の量を測定することにより評価され得る。したがって、全体重と脂肪含有量が、食事期間の最後に測定され得る。ラットでは、全体脂肪を測定するのに高頻度で使用される方法は、腹膜後脂肪パッド（後側腹壁と後壁側腹膜の間の領域である腹膜後腔内に存在する脂肪塊）を外科的に取り出し、重量計測することである。脂肪パッドの重量は、動物の体脂肪の割合と直接関連しているとみなす。ラットでは体重と体脂肪の関係が線形であるため、肥満体の動物は、相応して高い体脂肪と腹膜後脂肪パッドの重量割合を有する。

【0065】

本発明の別の態様において、抗肥満剤の組み合わせを、被検体の代謝率を上げることにより脂肪量を減少させるのに有効な量で投与することを含む、被検体の代謝率を上げることにより脂肪量を減少させるための方法を提供する。脂肪量は、全体重に対する割合で表示され得る。一部の態様において、脂肪量は、処置過程で少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、または少なくとも25%減少される。一態様において、被検体の除脂肪量は処置過程で減少しない。別の態様では、被検体の除脂肪量は、処置過程で維持されるか、または増加する。別の態様において、被検体は、低カロリーの食事または食事制限を実行中である。「低カロリーの食事」によ

り、被検体が1日あたりに摂取するカロリーが、同じ被検体の通常の食事と比べて少ないことを意図する。一例において、被検体は、1日あたり少なくとも50カロリー少なく摂取する。他の一例では、被検体は、1日あたり少なくとも100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900、または1000カロリー少なく摂取する。

【0066】

本発明の一部の特定の実施形態において、抗肥満剤の組み合わせを、被検体の脂肪分布が改変されるのに有効な量で投与することを含む、被検体の脂肪分布を改変するための方法を提供する。一態様において、該改変は、被検体の内臓脂肪もしくは異所性脂肪または両方の代謝の増大によりもたらされる。一部の実施形態において、該方法は、皮下脂肪の代謝よりも少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%または50%大きい割合での内臓脂肪もしくは異所性脂肪または両方の代謝を伴う。一態様において、該方法により、好都合な脂肪分布がもたらされる。一部の特定の実施形態において、好都合な脂肪分布は、内臓脂肪、異所性脂肪または両方に対する皮下脂肪の比の増大である。一態様において、該方法は、例えば、筋肉細胞量の増加の結果として除脂肪量の増大を伴う。

10

【0067】

他の実施形態において、抗肥満剤の組み合わせを、被検体の皮下脂肪の量が減少するのに有効な量で、それを必要とする被検体に投与することを含む、被検体の皮下脂肪の量を減少させるための方法を提供する。一例において、皮下脂肪の量は、被検体において少なくとも約5%減少する。他の一例では、皮下脂肪の量は、抗肥満剤の投与前の被検体と比べて少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%または50%減少する。

20

【0068】

本明細書に記載の方法は、被検体の内臓脂肪の量を減少させるために使用され得る。一例において、内臓脂肪は、被検体において少なくとも約5%減少する。他の一例では、内臓脂肪は、被検体において、抗肥満剤の組み合わせの投与前の該被検体と比べて少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、40%または50%減少する。内臓脂肪は、被検体の内臓脂肪の量の測定に利用可能な任意の手段によって測定され得る。かかる方法としては、例えば、CTスキャンおよびMRIによる腹部断層撮影法が挙げられる。内臓脂肪を測定するための他の方法は、例えば、米国特許第6,864,415号、同第6,850,797号、および同第6,487,445号に記載されている。

30

【0069】

一部の特定の実施形態において、抗肥満剤の組み合わせを、被検体における異所性脂肪の蓄積の抑制または異所性脂肪量の減少に有効な量で、それを必要とする被検体に、投与することを含む、被検体において異所性脂肪の蓄積を抑制するため、または異所性脂肪量を減少させるための方法を提供する。一例として、異所性脂肪量は、被検体において、抗肥満剤の組み合わせの投与前の該被検体と比べて少なくとも約5%減少する。他の一例では、異所性脂肪量は、被検体において少なくとも約10%、または少なくとも約15%、20%、25%、30%、40%もしくは50%減少する。あるいはまた、異所性脂肪量は、被検体の皮下脂肪と比べて5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%比例的に減少する。異所性脂肪は、被検体において、異所性脂肪の測定に利用可能な任意の方法を用いて測定され得る。

40

【0070】

他の実施形態において、被検体に抗肥満剤の組み合わせを、好都合な脂肪分布がもたらされるのに有効な量で投与することを含む、より好都合な脂肪分布を被検体にもたらすための方法を提供する。一部の特定の実施形態において、抗肥満剤の組み合わせの投与により、被検体において内臓脂肪もしくは異所性脂肪または両方の量が減少する。例えば、抗肥満剤の組み合わせの投与は、食物摂取量もしくは体重調節または両方に関与している前

50

脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤を、食物摂取量もしくは体重調節または両方に関連している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせる場合である。一部の特定の実施形態において、該方法により、内臓脂肪もしくは異所性脂肪または両者の組み合わせの量が、皮下脂肪の減少よりも優先的に減少する。かかる方法により、内臓脂肪または異所性脂肪に対する皮下脂肪の比が高くなる。かかる比率の改善により、心血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、メタボリックシンドローム、またはその任意の組み合わせの発症のリスクの低下がもたらされ得る。一部の特定の実施形態において、異所性または内臓脂肪は、皮下脂肪よりも5%高い割合で代謝される。他の実施形態では、異所性または内臓脂肪は、皮下脂肪よりも少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%、70%、80%、90%または100%高い割合で代謝される。

10

【0071】

さらに別の態様では、本発明の方法は、グルココルチコステロイドと組み合わせる投与する治療有効量の抗肥満剤の組み合わせの使用を含む。グルココルチコステロイドは、脂肪量を増加させ、除脂肪量が減少させるという有害効果を有する。したがって、抗肥満剤の組み合わせは、グルココルチコステロイドの使用が有益な条件下で、グルココルチコステロイドとともに使用されることが想定される。

【0072】

また、まず、被検体の体重を病的肥満である体重より下のレベルまで減少させ、次いで、被検体に抗肥満剤の組み合わせを、被検体の体重がさらに減少するのに有効な量で投与することにより、病的肥満体の被検体の体重を減少させるための方法を提供する。被検体の体重を病的肥満である体重より下まで減少させるための方法としては、カロリー摂取量の低減、身体活動の増大、薬物療法、肥満症治療手術、(胃バイパス術など)、または前記方法の任意の組み合わせが挙げられる。一態様において、抗肥満剤の組み合わせの投与により、被検体の体重がさらに減少する。他の実施形態において、抗肥満剤の組み合わせを、被検体の体重がさらに減少するのに有効な量で投与することにより、40以下のボディマス指数を有する被検体のボディマス指数を減少させるための方法を提供する。

20

【0073】

体重の減少とは、処置過程で被検体の全体重が一部減少することを意図する(処置過程が数日間、数週間、数ヶ月間または数年間を問わない)。あるいはまた、体重の減少は、除脂肪量に対する脂肪量の割合の減少と定義されることもあり得る(換言すると、被検体の脂肪量は減少したが、除脂肪量は維持されているか、または増加し、必ずしも全体重の減少に相当しない)。このような実施形態において組み合わせる抗肥満剤の有効量は、処置過程で被検体の体重が減少するのに有効な量、あるいはまた、処置過程で被検体の脂肪量の割合が減少するのに有効な量である。一部の特定の実施形態において、被検体の体重は、処置過程で少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、または少なくとも約20%減少する。あるいはまた、被検体の脂肪量の割合は、処置過程で少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、または少なくとも25%減少する。

30

【0074】

一部の特定の実施形態において、被検体において栄養素利用能を低下させる(例えば、体重を減少させる)方法は、被検体に有効量の抗肥満剤を、ポータル用量で1日1回以上投与することを含む。ポータル用量は、医薬の断続的投薬量である(連続注入と対照的)。被検体には、1日あたり1回以上のポータル用量が投与され得る。ポータル用量は、被検体にいつ投与されようと同じであってもよく、被検体に、その日のある特定の時点では他の時点と比べて多いポータル用量が投与されるように調整してもよい。一部の特定の製剤(例えば、徐放製剤、ポータル用量)中の薬剤の投与は、少ない頻度で(例えば、3日に1回、1週間に1回、1ヶ月に2回、1ヶ月ごとに)行われ得る。さらに、各ポータル用量間の時間は、好ましくは、先のポータル用量で投与された薬物が被検体の血流から排除されるのを可能にするのに充分長い時間である。

40

50

【0075】

他の実施形態において、被検体において栄養素利用能を低下させる（例えば、体重を減少させる）方法は、被検体に有効量の抗肥満剤を連続用量で投与することを含む。連続用量により、例えば、静脈内注射または経皮パッチによる薬物の連続注入を意図する。あるいはまた、連続用量は、ある期間にわたって薬物を被検体の系内に放出する制御放出カプセル剤または錠剤の形態で経口投与され得る。連続用量で投与する場合、薬物は約1時間にわたって放出され、場合によっては、薬物は約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18または24時間にわたって放出される。

【0076】

「組み合わせて投与する」により、抗肥満剤を単回投与として投与すること、別々の用量で同時に投与すること、または逐次投与することを意図する。逐次投与は、抗肥満剤の一方を、抗肥満剤の前または後のいずれかにて投与することをいう。一部の特定の実施形態では、第1の抗肥満剤が少なくとも1つの他の抗肥満剤の約30分前または後に投与され、他の実施形態では、少なくとも1つの他の抗肥満剤の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12時間前または後に投与される。投与される抗肥満剤はいずれも、ポラス用量で投与してもよく、連続用量で投与してもよい。

10

【0077】

さらに、本発明は、食物摂取量、体重調節または両方に関連している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関連している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせ、それを必要とする被検体に投与することを含む、被検体において熱産生を増大させる方法に関する。熱産生は、身体の代謝率の増大により、カロリーが熱として放出されるプロセスである。熱産生は、サプリメント、栄養素、運動および低温への曝露などの機構によって活性化される。

20

【0078】

またさらに、本発明は、食物摂取量、体重調節または両方に関連している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関連している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせ、それを必要とする被検体に投与することを含む、被検体において酸化代謝を増大させる方法に関する。酸化代謝は、糖質（糖分）からエネルギーを作り出すために酸素が使用されるプロセスである。

30

【0079】

別の態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関連している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関連している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせ、被検体に投与することを含む、被検体において満腹感を誘導する方法を提供する。

【0080】

また別の態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関連している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関連している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせ、被検体に投与することを含む、被検体において空腹感を抑制する方法を提供する。

40

【0081】

またさらなる態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関連している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関連している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせ、被検体に投与することを含む、被検体において満腹感を長期化させる方法を提供する。

【0082】

またさらなる態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関連している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または

50

両方に関与している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせて被検体に投与することを含む、食事量を減らすことによりカロリー摂取量を低下させる方法を提供する。

【0083】

別の態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関与している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関与している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせて被検体に投与することを含む、食物摂取量を抑制する方法を提供する。

【0084】

また別の態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関与している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関与している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせて被検体に投与することを含む、低カロリーの食事または食事制限の順守を確保または補助するための方法を提供する。

10

【0085】

さらなる態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関与している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関与している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせて被検体に投与することを含む、恒常性に対する身体の傾向がより健康な目標値に調整されるように被検体の目標値を調整する方法を提供する。

20

【0086】

またさらなる態様において、食物摂取量、体重調節または両方に関与している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の有効量を、食物摂取量、体重調節または両方に関与している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせて被検体に投与することを含む、体重減少を維持する方法または減少した体重を維持する方法を提供する。本発明のこの態様の他の実施形態では、被検体の目標値を再設定することにより、体重減少を維持する。

【0087】

さらに、一部の特定の実施形態において、抗肥満剤の組み合わせ投与により、本明細書に記載の任意の方法において相乗効果をもたらされる。また、一部の特定の実施形態では、抗肥満剤の組み合わせ投与により、該薬剤の少なくとも1種類の必要投薬量が少なくても同じ効果をもたらされる。

30

【0088】

一部の特定の実施形態において、本発明の方法は、栄養素利用能の低下の恩恵を被る代謝性の病状または代謝障害の処置および/または予防に有用である。したがって、このような方法は、肥満、糖尿病（例えば、2型またはインスリン非依存性糖尿病、1型糖尿病および妊娠糖尿病）、摂食障害、インスリン抵抗性症候群、ならびに心血管疾患の処置および/または予防に有用であり得る。

【0089】

一部の特定の実施形態において、被検体の脂肪分布の改変、脂肪量の減少または両方に有用な方法を提供する。したがって、体組成の改変が有益な被検体にはまた、本発明の方法も有益であり得る。本明細書において意図される体組成の改変としては、体脂肪は減少または維持されるが、除脂肪量は減少が最小限、維持または増加することが挙げられる。このような状況では、体重は減少することも、増加することもあり得る。したがって、この用語が当該技術分野で一般的に使用されているため、被検体は痩身であっても、太り過ぎであっても、肥満体であってもよい。また、本発明の方法には、除脂肪量はそのまま非脂肪組織中の脂肪を減少させることが含まれ得る。この方法の使用としては、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）またはリポジストロフィーなどの疾患の処置が挙げられる。

40

【0090】

50

本明細書に記載の方法では、かかる病状または障害の制御、予防および/または処置のために、食物摂取量、体重調節または両方に関連している前脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与が、食物摂取量、体重調節または両方に関連している後脳構造に対して作用する少なくとも1種類の抗肥満剤の投与と組み合わせて使用される。

【0091】

別の態様では、前脳および後脳に作用する薬剤の投与によって、食物摂取量の刺激、体重増加の促進または両方をもたらす方法を提供する。かかる方法では、体重増加誘導性薬剤が被検体に組み合わせて、被検体において食物摂取量の刺激、体重増加の促進または両方をもたらされるのに有効な量で投与される。このような方法は、悪液質および食欲不振などの疾患および障害、ならびに被検体において食欲低下、食物摂取量の減少および体重減少を特徴とする他の消耗性疾患に特に有益である。例示的な体重増加誘導性薬剤としては、NPY1受容体アゴニスト、NPY5受容体アゴニスト、レプチンアンタゴニスト、MCHアゴニスト、MC4アンタゴニスト、カンナビノイド受容体アゴニスト、5-HT2Cアンタゴニスト、エキセンディンアンタゴニスト、GLP-1アンタゴニスト、グレリンアゴニスト、CCKアンタゴニスト、およびアミリンアンタゴニストが挙げられる。したがって、一部の特定の実施形態は、被検体に、少なくとも2種類またはそれ以上の体重増加誘導性薬剤を投与することを含む、食物摂取量の刺激、体重増加の促進またはまたは両方を、それを必要とする被検体においてもたらすための方法を提供する。

10

【0092】

体重増加誘導性薬剤の投与に関して、体重増加誘導性薬剤は、単回投与として投与されるか、別々の用量で同時に投与されるか、または逐次投与される。別々の投薬量の薬剤が使用される場合、個々の体重増加誘導性薬剤は、該方法のその他の体重増加誘導性薬剤の投与の前または後に、本質的に同時に（すなわち、並行して）、または別々に時差的に（例えば、逐次）投与され得る。一部の特定の実施形態では、第1の体重増加誘導性薬剤が少なくとも1つの他の体重増加誘導性薬剤の約30分前または後に投与され、他の実施形態では、少なくとも1つの他の体重増加誘導性薬剤の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12時間前または後に投与される。一部の実施形態では、組み合わせでの投与は、重複する期間中での別々の投薬量の薬剤の投与を伴うものである。例えば、体重増加誘導性薬剤1を第1日目から第30日目まで投与し、体重増加誘導性薬剤2を第20日目から第50日目まで投与する。他の実施形態では、組み合わせでの投与は、重複しない期間で逐次での別々の投薬量の薬剤の投与を伴うものである。例えば、体重増加誘導性薬剤1を第1日目から第30日目まで投与し、体重増加誘導性薬剤2を第35日目から第50日目まで投与する。したがって、本発明は、全処置過程において同時処置、交互処置または完全に別々の処置であるあらゆるかかるレジメンを含むと理解されたい。投与される体重増加誘導性薬剤はいずれも、ボラス用量で投与してもよく、連続用量で投与してもよい。

20

30

【0093】

さらに、一部の特定の実施形態において、体重増加誘導性薬剤の組み合わせ投与により、本発明の任意の態様において相乗効果をもたらされる。また、一部の特定の実施形態では、体重増加誘導性薬剤の組み合わせ投与により、該薬剤の少なくとも1種類の必要投薬量が少なくても同じ効果をもたらされる。

40

【0094】

したがって、一実施形態は、治療有効量の少なくとも2種類の異なる抗肥満剤を末梢投与することを含み、該抗肥満剤の少なくとも1種類がアミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニストであり、少なくとも1種類の抗肥満剤がレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニストであり、被検体の体重が少なくとも10%、12%、15%、20%、30%、40%またはさらに50%の肥満の処置または体重の減少を、それを必要とする被検体においてもたらす方法である。

【0095】

さらなる実施形態としては、以下のものが挙げられる。

50

【0096】

実施形態1。治療有効量の少なくとも2種類の異なる抗肥満剤を末梢投与することを含み、該抗肥満剤の少なくとも1種類が、アミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニスト（すなわち、アミリン薬剤）であり、他方がレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニスト（すなわち、レプチン薬剤）である少なくとも1種類の抗肥満剤であり；被検体の体重を少なくとも10%減少させる、被検体の肥満を処置する方法。

【0097】

実施形態2。治療有効量の少なくとも2種類の異なる抗肥満剤を末梢投与することを含み、該抗肥満剤の少なくとも1種類がアミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニストであり、該抗肥満剤の少なくとも1種類がレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニストであり；該抗肥満剤が、該被検体の体重を少なくとも10%減少させるのに有効な量で投与される、被検体の体重を減少させる方法。

10

【0098】

実施形態3。少なくとも1種類の抗肥満アミリン薬剤がアミリンアゴニストである実施形態1または2のいずれか一方に記載の方法。

【0099】

実施形態4。アミリンアゴニストがアミリン類似体を含む、実施形態3に記載の方法。

【0100】

実施形態5。アミリン類似体がプラムリンチドを含む、実施形態4に記載の方法。

【0101】

実施形態6。少なくとも1種類の抗肥満レプチン薬剤がレプチンアゴニストである、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法。

20

【0102】

実施形態7。レプチンアゴニストがレプチン類似体を含む、実施形態6に記載の方法。

【0103】

実施形態8。レプチン類似体が成熟ヒトレプチンを含む、実施形態7に記載の方法。

【0104】

実施形態9。レプチン類似体がメトレレプチンを含む、実施形態8に記載の方法。

【0105】

実施形態10。アミリン薬剤の有効量とレプチン薬剤の有効量が、アミリン薬剤をレプチン薬剤と組み合わせて前記被検体に投与した場合、いずれかの薬剤を単独で投与した場合に達成される体重減少量よりも大きな体重減少量が達成されるような量を構成する、実施形態1～9のいずれか1つに記載の方法。

30

【0106】

実施形態11。2種類の薬剤が同時に投与される、実施形態10の方法。

【0107】

実施形態12。2種類の薬剤と一緒に混合される、実施形態11の方法。

【0108】

実施形態13。アミリン類似体またはアミリンアゴニストが90～400マイクログラムを1日2回で投与される、実施形態1～12のいずれか1つに記載の方法。

40

【0109】

実施形態14。アミリン類似体またはアミリンアゴニストが150～375マイクログラムを1日2回で投与される、実施形態1～13のいずれか1つに記載の方法。

【0110】

実施形態15。アミリン類似体またはアミリンアゴニストが180～360マイクログラムを1日2回で投与される、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

【0111】

実施形態16。アミリン類似体またはアミリンアゴニストが、360マイクログラムを1日2回で投与される、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

【0112】

50

実施形態 17。アミリン類似体またはアミリンアゴニストが 180 マイクログラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0113】

実施形態 18。レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが 1.0 ~ 6.0 ミリグラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0114】

実施形態 19。レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが 1.25 ~ 5.0 ミリグラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0115】

実施形態 20。レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが、2.0 ~ 3.0 ミリグラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0116】

実施形態 21。レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが 1.25 ミリグラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0117】

実施形態 22。レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが、2.5 ミリグラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0118】

実施形態 23。アミリン類似体またはアミリンアゴニストが 90 ~ 400 マイクログラムを 1 日 2 回で投与され、レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが 1.0 ~ 6.0 ミリグラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0119】

実施形態 24。アミリン類似体またはアミリンアゴニストが 180 ~ 360 マイクログラムを 1 日 2 回で投与され、レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが 1.25 ~ 2.5 ミリグラムを 1 日 2 回または 1.25 ~ 5.0 ミリグラムを 1 日 2 回で投与される、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0120】

実施形態 25。2 種類の薬剤が同時に投与される、実施形態 1 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0121】

実施形態 26。レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニストが乾燥製剤であり、アミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニストが液状製剤である、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0122】

実施形態 27。レプチン、レプチン類似体またはレプチンアゴニスト乾燥製剤が、アミリン、アミリン類似体またはアミリンアゴニスト液状製剤により復元される、実施形態 26 の方法。

【0123】

実施形態 28。乾燥製剤が凍結乾燥製剤である、実施形態 26 および 27 のいずれか一方に記載の方法。

【0124】

実施形態 29。アミリン薬剤とレプチン薬剤が、別々に製剤化されるが一緒にパッケージングされる、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0125】

実施形態 30。アミリン薬剤とレプチン薬剤を、別々のチャンバー型カートリッジ内に存在させる、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0126】

実施形態 31。アミリン薬剤とレプチン薬剤を、レプチン薬剤の復元前に、チャンバー型シリンジの別々のチャンバーに存在させる、実施形態 1 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の

10

20

30

40

50

方法。

【0127】

実施形態32。さらに、NPY1受容体アンタゴニスト、NPY5受容体アンタゴニスト、NPY2受容体アゴニスト、NPY4受容体アゴニスト、CNTF、CNTFアゴニスト/モジュレーター、CNTF誘導体、MCH1Rアンタゴニスト、MCH2Rアンタゴニスト、メラノコルチン4アゴニスト、MC4受容体アゴニスト、カンナビノイド受容体(CB-1)アンタゴニスト/インバースアゴニスト、グレリンアンタゴニスト、5HT2cアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン輸送阻害薬、エキセンディン、エキセンディン誘導体、エキセンディンアゴニスト、GLP-1、GLP-1類似体、GLP-1アゴニスト、DPP-IVインヒビター、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、代謝型グルタミン酸サブタイプ5受容体アンタゴニスト、ヒスタミン3アンタゴニスト/インバースアゴニスト、トピラメート、CCK、CCK類似体、CCKアゴニストならびにPYY(3-36)、PYY(3-36)類似体、およびPYY(3-36)アゴニストからなる群より選択される少なくとも1種類の抗肥満剤を含む、実施形態1~31のいずれか1つに記載の方法。

10

【0128】

実施形態33。少なくとも1種類のさらなる抗肥満剤がフェンテルミン、リモナバント、シブトラミンまたはトピラメートである、実施形態32に記載の方法。

【0129】

実施形態34。被検体の体脂肪量を減少させる、実施形態1~33のいずれか1つに記載の方法。

20

【0130】

実施形態35。被検体が、肥満、肥満関連障害、肥満関連疾患、標準体重超過、肥満関連の病状、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、リポジストロフィー、非アルコール性脂肪性肝炎、心血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、およびメタボリックシンドロームからなる群より選択される少なくとも1つの病状を有する、実施形態1~34のいずれか1つに記載の方法。

【0131】

実施形態36。BMIが25より大きい、実施形態1~35のいずれか1つに記載の方法。

30

【0132】

実施形態37。BMIが25~35である、実施形態1~36のいずれか1つに記載の方法。

【0133】

実施形態38。BMIが25~40である、実施形態1~37のいずれか1つに記載の方法。

【0134】

実施形態39。BMIが25~45である、実施形態1~38のいずれか1つに記載の方法。

【0135】

実施形態40。BMIが35~45である、実施形態1~39のいずれか1つに記載の方法。

40

【0136】

実施形態41。BMIを30未満に減少させる、実施形態1~40のいずれか1つに記載の方法。

【0137】

実施形態42。BMIを25未満に減少させる、実施形態1~41のいずれか1つに記載の方法。

【0138】

実施形態43。BMIを正常まで減少させる、実施形態1~42のいずれか1つに記載

50

の方法。

【0139】

実施形態44。体重減少が処置の4週間以内に達成される、実施形態1～43のいずれか1つに記載の方法。

【0140】

実施形態45。体重減少が処置の8週間以内に達成される、実施形態1～44のいずれか1つに記載の方法。

【0141】

実施形態46。体重減少が処置の12週間以内に達成される、実施形態1～45のいずれか1つに記載の方法。

10

【0142】

実施形態47。体重減少が処置の20週間以内に達成される、実施形態1～46のいずれか1つに記載の方法。

【0143】

実施形態48。体重減少が処置の24週間以内に達成される、実施形態1～47のいずれか1つに記載の方法。

【0144】

実施形態49。被検体がヒトである、実施形態1～48のいずれか1つに記載の方法。

【0145】

実施形態50。被検体が肥満体のヒトである、実施形態1～49のいずれか1つに記載の方法。

20

【0146】

実施形態51。被検体がヒト成人女性である、実施形態1～50のいずれか1つに記載の方法。

【0147】

実施形態52。体重減少が少なくとも12%の減少である、実施形態1～51のいずれか1つに記載の方法。

【0148】

実施形態3。体重減少が少なくとも15%の減少である、実施形態1～52のいずれか1つに記載の方法。

30

【0149】

実施形態54。体重減少が処置の8週間以内に少なくとも10%の減少である、実施形態1～53のいずれか1つに記載の方法。

【0150】

実施形態55。体重減少が処置の12週間以内に少なくとも10%の減少である、実施形態1～54のいずれか1つに記載の方法。

【0151】

実施形態56。体重減少が処置の20週間以内に少なくとも10%の減少である、実施形態1～55のいずれか1つに記載の方法。

【0152】

実施形態57。体重減少が処置の40週間以内に少なくとも15%の減少である、実施形態1～56のいずれか1つに記載の方法。

40

【0153】

実施形態58。アミリン薬剤およびレプチン薬剤が食事前の2時間以内に投与される、実施形態1～57のいずれか1つに記載の方法。

【0154】

実施形態59。アミリン薬剤およびレプチン薬剤が食事前の1時間以内に投与される、実施形態1～58のいずれか1つに記載の方法。

【0155】

実施形態60。アミリン薬剤およびレプチン薬剤が食事前の15分以内に投与される、

50

実施形態 1 ~ 59 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0156】

実施形態 61。アミリン薬剤およびレプチン薬剤が朝食前に投与される、実施形態 1 ~ 60 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0157】

実施形態 62。アミリン薬剤およびレプチン薬剤が夕食前に投与される、実施形態 1 ~ 61 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0158】

実施形態 63。アミリン薬剤の有効量により 500 ~ 2000 pg/ml の血漿濃度が達成される、実施形態 1 ~ 62 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0159】

実施形態 64。アミリン薬剤の有効量により 750 ~ 1500 pg/ml の血漿濃度が達成される、実施形態 1 ~ 63 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0160】

実施形態 65。アミリン薬剤の有効量により約 1500 pg/ml の最大血漿濃度が達成される、実施形態 1 ~ 64 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0161】

実施形態 66。レプチン薬剤の有効量により 20 ~ 100 pg/ml が達成される、実施形態 1 ~ 65 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0162】

実施形態 67。レプチン薬剤の有効量により 25 ~ 90 pg/ml が達成される、実施形態 1 ~ 66 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0163】

実施形態 68。レプチン薬剤の有効量により 25 ~ 90 pg/ml が達成される、実施形態 1 ~ 67 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0164】

実施形態 69。アミリン薬剤の有効量により 500 ~ 2000 pg/ml の血漿濃度が達成され、レプチン薬剤の有効量により 20 ~ 100 pg/ml が達成される、実施形態 1 ~ 68 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0165】

実施形態 70。さらに、体重減少を維持または継続させるためにアミリン薬剤またはレプチン薬剤のいずれかを単独で投与することを含む、実施形態 1 ~ 69 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0166】

実施形態 71。少なくともアミリン、アミリンアゴニストまたはアミリン類似体を、それを必要とする被検体をレプチンに対して感作するのに有効な量および時点で投与すること、次いで、該被検体の体重を少なくとも 10% 減少させるためにレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニスト投与することを含む、被検体の体重を減少させる方法。

【0167】

実施形態 72。被検体の体重を少なくとも 10% 減少させるために少なくともアミリン、アミリンアゴニストまたはアミリン類似体およびレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニストを投与すること、次いで、アミリン、アミリンアゴニストまたはアミリン類似体あるいはレプチン、レプチン誘導体またはレプチンアゴニストのいずれかを単独で投与することを含む、被検体の体重を減少させる方法。

40

【0168】

実施形態 73。有効量のアミリンアゴニストと有効量のレプチンアゴニストを含む、実施形態 1 ~ 72 いずれかの方法における使用のための医薬組成物。

【0169】

実施形態 74。肥満の処置または体重減少の奏功、それを必要とする被検体にもたらすための医薬組成物であって、有効量のアミリンアゴニストと有効量のレプチンアゴニスト

50

を含む、実施形態 1 ~ 7 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 1 7 0 】

実施形態 7 5。有効量のアミリンアゴニストと有効量のレプチンアゴニストを含む、肥満の処置または体重減少の奏功を、それを必要とする被検体にもたらすための医薬組成物であって、有効量が、該薬剤を組み合わせて前記被検体に投与した場合、いずれかの薬剤を単独で投与した場合に達成される体重減少量よりも大きな体重減少量が達成されるような量を構成する医薬組成物。

【 0 1 7 1 】

実施形態 7 6。肥満の処置または体重減少の奏功のための医薬の製造におけるアミリンアゴニストとレプチンアゴニストを含む、実施形態 1 ~ 7 5 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

10

【 0 1 7 2 】

本発明における使用のための抗肥満剤としては、レプチン、レプチン誘導体、組換えレプチン、およびレプチンアゴニストが挙げられる。レプチン（ギリシャ語 *leptos*（“ 細い（*thin*）を意味する ” に由来）は、主に脂肪細胞によって生成されるホルモンである。肥満体のヒトでは、レプチンの血中レベルが、一般的に、体内に貯蔵された脂肪量と相関している。一般的に、脂肪の量が多いほどレプチンの量が多い。肥満のヒトのほとんどは血清レプチンレベル濃度が高く、理論に拘束されることを望まないが、レプチン抵抗性の状態が存在すると考えられる（*Mantzoros*ら（2000）*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 : 4000 - 4002）。肥満を処置するためのレプチン使用における治療の試みにもかかわらず、組換えヒトレプチンにより肥満個体において体重減少がもたらされる効果は、あったとしても限定的であった。この例外としては、先天性レプチン欠損症を有する個体の処置、および脂肪組織萎縮症を有する個体の処置が挙げられる。例えば、*Heymsfield*ら（1999）*JAMA* 282 : 1568 - 1575、*Farooqi*ら（1999）*N. Engl. J. Med.* 341 : 879 - 884、および米国特許出願公開第 2005 / 0020496 号を参照のこと。

20

【 0 1 7 3 】

本明細書に記載の方法および組成物における使用のための例示的なレプチン、レプチン誘導体、組換えレプチン、およびレプチンアゴニストとしては、限定されないが、アミノ酸配列：MVP IQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKV TGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIIQISNDLENLRDL LHVLA FSKSCHLPWASGLETLDSLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGS LQDMLWQLDLSPGC（配列番号 191）を有する成熟組換えメチオニルヒトレプチン（本明細書では、*rmetHu* - レプチン 1 - 146 またはメトレプチンと称する）のアミノ酸配列が挙げられる。

30

【 0 1 7 4 】

一部の特定の実施形態において、レプチンは、ほぼ生理学的濃度の血漿レプチンが達成されるように、代償療法の形態で投与される。レプチンの生理学的代償用量は、男性では全年齢で約 0.02 mg / kg 体重 / 日、18 歳未満の女性で約 0.03 mg / kg 体重 / 日、および成人女性で約 0.04 mg / kg 体重 / 日と推定される。ほぼ生理学的濃度のレプチンを得ようとする場合、例えば、被検体は、処置最初の月では推定代償用量の 50 パーセントで、処置最初の 2 ヶ月目では該代償用量の 100 パーセントで、処置最初の 3 ヶ月目では該代償用量の 200 パーセントなどで処置され得る。血清レプチンレベルは、当該技術分野で知られた方法によって、例えば、市販のイムノアッセイなどを用いて測定され得る。

40

【 0 1 7 5 】

レプチン抵抗性を処置するためのアミリンの投与などによって脂肪を減少させることは、本発明の一態様である。レプチン抵抗性が改善（低減）されたら、さらに肥満を処置するためにレプチンが投与され得る。

50

【0176】

本明細書に記載の方法および組成物における使用に適切なレプチンタンパク質およびレプチンタンパク質含有組成物は、当該技術分野で知られており、限定されないが、組換えヒトレプチン(PEG-OB, Hoffman La Roche)および組換えメチオニルヒトレプチン(Amgen)が挙げられる。レプチンタンパク質、類似体、誘導体、調製物、製剤、医薬組成物、用量および投与経路は、以下：米国特許第5,552,524号、同第5,552,523号、同第5,552,522号、同第5,521,283,5,935,810号、同第6,001,968号、同第6,429,290号、同第6,350,730号、同第6,936,439号、同第6,420,339号、同第6,541,033号、米国特許出願公開第2005/0176107号、同第2005/0163799号、およびPCT特許出願公開公報番号WO96/05309、WO/40912、WO97/06816、WO00/20872、WO97/18833、WO97/38014、WO98/08512、WO98/28427、WO98/46257、WO00/09165、WO00/47741およびWO0/21574の特許公開公報に既に報告されており、引用により、あらゆる目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0177】

レプチンアゴニストおよびアンタゴニストは、当該技術分野で知られている。例えば、レプチンアゴニストは、米国特許出願公開第2004/0072219号、同第2003/049693号、同第2003/0166847号、同第2003/0092126号、および米国特許第6,777,388号、および同第6,936,439号に記載されている。レプチンアンタゴニストは、例えば、米国特許出願公開第2004/0048773号、同第2002/0160935号、および米国特許第6,399,745号に記載されている。レプチンのアゴニスト性またはアンタゴニスト性に関する試験のための手段は、例えば、米国特許第6,007,998号、および同第5,856,098号に記載されている。これらの特許は例示であり、引用によりその全体が、あらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

20

【0178】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、アミリンおよびアミリンアゴニストが挙げられる。アミリンは、栄養素刺激に应答して膵臓細胞からインスリンとともに共分泌される37アミノ酸のペプチドホルモンである。ヒトアミリン(hアミリン)は、以下のアミノ酸配列：Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr(配列番号1)を有する。ラットアミリン(rアミリン)は、以下の配列：KCNTATCATQRLANFLVRSNNLGPVLPPTNVGSNTY(配列番号2)を有する。本明細書に記載の方法では、任意の種に由来するアミリンの使用が想定される。

30

【0179】

驚くべきことに、アミリン、アミリンアゴニストおよびアミリンアンタゴニストの使用などによる有効アミリンレベルのインビボでのモジュレーションにより、グレリンの有効レベルがインビボでモジュレートされ得ることがわかった。

40

【0180】

本発明の使用に想定されるアミリンアゴニストとしては、米国特許第5,686,411号、同第6,114,304号および同第6,410,511号(これらは、引用によりその全体が、あらゆる目的のために本明細書に組み込まれる)に記載のものが挙げられる。かかる化合物としては、式I： $^1A_1-X-Asn-Thr-^5Ala-Thr-Y-Ala-Thr-^{10}Gln-Arg-Leu-B_1-Asn-^{15}Phe-Leu-C_1-D_1-E_1-^{20}F_1-G_1-Asn-H_1-Gly-^{25}I_1-J_1-Leu-K_1-L_1-^{30}Thr-M_1-Val-Gly-Ser-^{35}Asn-Thr-Tyr$

50

- Z (配列番号3)、式中、

A₁がLys、Ala、Ser、または水素である；

B₁がAla、Ser、またはThrである；

C₁がVal、Leu、またはIleである；

D₁がHis、またはArgである；

E₁がSer、またはThrである；

F₁がSer、Thr、Gln、またはAsnである；

G₁がAsn、Gln、またはHisである；

H₁がPhe、Leu、またはTyrである；

I₁がAla、またはProである；

J₁がIle、Val、Ala、またはLeuである；

K₁がSer、Pro、Leu、Ile、またはThrである；

L₁がSer、Pro、またはThrである；

M₁がAsn、Asp、またはGlnである；

XおよびYは、独立して、互いに化学結合されて分子内結合を形成する側鎖を有する選択されたアミノ酸残基である；および

Zは、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アルキルオキシ、アリールオキシまたはアラルキルオキシである、

を有するものが挙げられる。

【0181】

XおよびYに好適な側鎖としては、アルキルスルフィドリル（ジスルフィド結合が形成され得る）；アルキル酸およびアルキルアミン（環状ラクタムが形成され得る）；アルキルアルデヒドまたはアルキルハライドおよびアルキルアミン（縮合し、還元されてアルキルアミン結合が形成され得る）；または連結されてアルキル、アルケニル、アルキニル、エーテルもしくはチオエーテル結合が形成され得る側鎖に由来する基が挙げられる。好ましいアルキル鎖としては、約1～約6個の炭素原子を有する低級アルキル基が挙げられる。

【0182】

本発明のさらなる態様は、結合されていない配列番号3の式中、XおよびYが、独立して、Ala、Ser、Cys、Val、LeuおよびIleまたはSerもしくはCysのアルキル、アリールもしくはアラルキルエステルおよびエーテルから選択されるアゴニスト類似体に関する。

【0183】

上記のアゴニスト類似体の生物学的に活性な誘導体もまた本発明の範囲に含まれ、この場合、個々のアミノ酸の立体化学を、1つ以上の特定の部位において(L)/Sから(D)/Rに反転させてもよい。

【0184】

また、Asn、Serおよび/またはThr残基のグリコシル化によって修飾されたアゴニスト類似体もまた本発明の範囲に含まれる。

【0185】

低ペプチド特性を含むアミリンの生物学的に活性なアゴニスト類似体も本発明の範囲に含まれる。かかるペプチド模倣物としては、例えば、以下の-CO-NH-アミド結合：デプシペプチド(-CO-O-)、イミノメチレン(-CH₂-NH-)、トランス-アルケン(-CH=CH-)、-エナミノニトリル(-C(=CH-CN)-NH-)、チオアミド(-CS-NH-)、チオメチレン(-S-CH₂-または-CH₂-S-)、メチレン(-CH₂-C₂-)およびレトロ-アミド(-NH-CO-)での置換の1つ以上が挙げられ得る。

【0186】

本発明の化合物は、種々の無機および有機の酸および塩基と塩を形成する。かかる塩と

10

20

30

40

50

しては、有機酸および無機酸、例えば、HCl、HBr、H₂SO₄、H₃PO₄、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸およびカンフルスルホン酸とともに調製される塩が挙げられる。塩基とともに調製される塩としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩およびカリウム塩など）ならびにアルカリ土類塩（カルシウム塩およびマグネシウム塩など）が挙げられる。酢酸塩、塩酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩が好ましい。

【0187】

本出願書類全体を通して、アミノ酸配列は、参照ペプチドに隣接するa位～b位のアミノ酸で示している場合があり得る。例えば、1-7hアミリンは、本実施例の参照ペプチドのヒトアミリン（配列番号1）の1位～7位（両端を含む）のアミノ酸配列をいう。参照ペプチドに対する修飾は、該修飾に隣接する修飾の位置で示している場合があり得る。例えば、(²Asp⁷Lys)1-7hアミリンは、2位のCysからAspへの修飾と、7位のCysからLysへの修飾を有するヒトアミリンの1～7位のアミノ酸配列を表す。別の例では、¹⁸Arg^{25, 28}Pro-h-アミリンは、18位のHisからArgへの修飾、25位のAlaからProへの修飾、および28位のSerからProへの修飾を有するヒトアミリンのアミノ酸配列を表す。

10

【0188】

例示的な化合物としては、限定されないが、des-¹Lys-h-アミリン（配列番号4）、²⁸Pro-h-アミリン（配列番号5）、^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号6）、¹⁸Arg^{25, 28}Pro-h-アミリン（配列番号7）、およびdes-¹Lys¹⁸Arg^{25, 28}Pro-h-アミリン（配列番号8）が挙げられ、すべて、処置試験動物においてインビボでアミリン活性を示す（例えば、顕著な高乳酸血症の後、高血糖症を誘発する）。アミリンに特徴的な活性を有することに加え、本発明の好ましい化合物の一部の特定のもはまた、ヒトアミリンと比べてより望ましい可溶性特性および安定性特性を有することがわかった。このような化合物の例としては、²⁵Pro²⁶Val^{28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号9）、^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号10）、および¹⁸Arg^{25, 28}Pro-h-アミリン（配列番号7）が挙げられる。

20

【0189】

他の化合物としては、¹⁸Arg^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号11）、des-¹Lys¹⁸Arg^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号12）、des-¹Lys^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号13）、²⁵Pro²⁶Val^{28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号14）、²³Leu²⁵Pro²⁶Val^{28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号15）、²³Leu²⁵Pro²⁶Val²⁸Pro-h-アミリン（配列番号16）、des-¹Lys²³Leu²⁵Pro²⁶Val²⁸Pro-h-アミリン（配列番号17）、¹⁸Arg²³Leu²⁵Pro²⁶Val²⁸Pro-h-アミリン（配列番号18）、¹⁸Arg²³Leu^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号19）、¹⁸Arg²³Leu^{25, 28}Pro-h-アミリン（配列番号20）、¹⁷Ile²³Leu^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号21）、¹⁷Ile^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号22）、des-¹Lys¹⁷Ile²³Leu^{25, 28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号23）、¹⁷Ile¹⁸Arg²³Leu-h-アミリン（配列番号24）、¹⁷Ile¹⁸Arg²³Leu²⁶Val²⁹Pro-h-アミリン（配列番号25）、¹⁷Ile¹⁸Arg²³Leu²⁵Pro²⁶Val^{28, 29}Pro-h-アミリン（配列番号26）、¹³Thr²¹His²³Leu²⁶Ala²⁸Leu²⁹Pro³¹Asp-h-アミリン（配列番号27）、¹³Thr²¹His²³Leu²⁶Ala²⁹Pro³¹Asp-h-アミリン（配列番号28）、des-¹Lys¹³Thr²¹His²³Leu²⁶Ala²⁸Pro³¹Asp-h-アミリン（配列番号29）、¹³Thr¹⁸Arg²¹His²³Leu²⁶Ala²⁹Pro³¹Asp-h-アミリン（配列番号30）、¹³Thr¹⁸Arg²¹His²³Le

30

40

50

u²⁸・²⁹Pro³¹Asp-h-アミリン(配列番号31)、および¹³Thr¹⁸Arg²¹His²³Leu²⁵Pro²⁶Ala²⁸・²⁹Pro³¹Asp-h-アミリン(配列番号32)が挙げられる。

【0190】

有用なアミリンアゴニスト類似体としては、PCT特許出願公開公報番号WO93/10146(この内容も引用により本明細書に組み込まれる)において特定されるものが挙げられる。

【0191】

また、本発明において有用なアミリンアゴニストとしては、アミリンおよび上記のようなその類似体の断片ならびにEP289287(その内容は、引用により本明細書に組み込まれる)に記載のものが挙げられ得る。また、アミリンアゴニストは、アミリン活性を有する配列番号1と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95または99%のアミノ酸配列同一性を有する化合物であり得る。また、アミリンアゴニストとしては、小分子、非ペプチド分子(例えば、小分子化学に基づいたもの)が挙げられる。「アミリン活性」は、本明細書で用いる場合、体内のグレリンレベルに影響を及ぼすアミリンの能力を包含する。また、アミリンアゴニストには、配列番号1の少なくとも1つ以上のアミノ酸位置に挿入、欠失、伸長および/または置換を有するアミリンの類似体も含まれる。アミノ酸挿入、欠失または置換の数は、5、10、15、20、25または30以下であり得る。挿入、伸長または置換は、他の天然アミノ酸、合成アミノ酸、ペプチド模倣物、または他の化学物質化合物でのものであってもよい。また、本発明において想定されるアミリンアゴニストはカルシトニン(硬骨類のカルシトニンなど)およびその類似体、ならびにカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)およびその類似体であってもよい。

【0192】

また、アミリンアゴニストとしては、米国特許出願第60/543,275号およびPCT出願番号PCT/US2005/004631(2005年2月11日出願)(これらは各々、引用により本明細書に組み込まれる)に記載のポリペプチド(本明細書では、LHC(ループらせんC末端)ペプチドと称する)、ならびにその類似体および誘導体が挙げられる。本発明における使用のためのLHCペプチドは、本明細書に開示したカルシトニン、アミリン、CGRP、もしくはこれらの3つの任意の組み合わせの少なくとも1種類の生物学的効果に対するアゴニストとして作用するもの、またはアミリン、カルシトニン、もしくはCGRPの受容体の少なくとも1つに結合するものである。例示的なLHCペプチドの受容体結合活性および生物学的活性は、米国特許出願第60/543,275号およびPCT出願番号PCT/US2005/004631に記載されている。一般的な態様において、このようなポリペプチドアゴニストは、アミリンまたはカルシトニンおよびその類似体の少なくともループ領域、カルシトニンもしくはその類似体のらせん領域の少なくとも一部分のらせん領域またはアミリンらせん領域およびカルシトニンらせん領域もしくはそのそれぞれの類似体の一部分を有するらせん領域、ならびにアミリンもしくはカルシトニンまたはその類似体のC末端テイルを有する、ただし、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のC末端テイルは、プロリン(Pro)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、ホモセリン(Hse)またはHse誘導体ではないものとする。

【0193】

一部の特定の実施形態において、このようなLHCペプチドは、アミリンまたはアミリン類似体のループ領域、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、およびアミリンまたはアミリン類似体のC末端テイルを有する。他の実施形態では、このようなLHCペプチドは、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のループ領域、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、およびアミリンまたはアミリン類似体のC末端テイルを有する。さらに他の実施形態では、このようなLHCペプチドは、アミリンまたはアミリン類似体のループ領域、アミリンまたはアミリン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、およびカルシトニンまたはカルシ

10

20

30

40

50

トニン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、ならびにアミリンまたはアミリン類似体のC末端テイルを有する。また他の実施形態では、このようなLHCペプチドは、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のループ領域、アミリンまたはアミリン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、およびカルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、ならびにアミリンまたはアミリン類似体のC末端テイルを有する。さらにまた他の実施形態では、このようなLHCペプチドは、アミリンまたはアミリン類似体のループ領域、カルシトニンもしくはカルシトニン類似体のらせん領域の一部分(a部分or)またはアミリンもしくはアミリン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、およびカルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、ならびにカルシトニンまたはカルシトニン類似体のC末端テイルを有する。

10

【0194】

一部の特定の実施形態において、このようなLHCペプチドのループ領域は、さらに、アミリンまたはカルシトニンループおよびその類似体由来の修飾(例えば、置換、挿入または欠失)を1個以下、2個以下、3個以下、または4個以下含むものであり得る。さらに、このようなLHCペプチドは、N-cap領域を含むループのN末端部分に、さらなる修飾(これは、疎水性特性または親水性特性を有するもの、例えば、アセチル、イソカプロイル、3,6-ジオキシオクタン酸、または1-アミノ-4,7,10-トリオキサ-13-トリデカンアミンスクシンイミン酸などであり得る)を有するものであり得ることが想定される。修飾が、さらに、1、2、3個またはそれ以上のさらなるアミノ酸を含んでいてもよい。このrは、数多くあり過ぎて記載できないが、本出願書類においてさらに例示したものに基いて当業者によって理解され得よう多くの修飾を可能にする領域である。

20

【0195】

また、このようなLHCペプチドは、化学的改変、例えば、アミド化、グリコシル化、アシル化、硫酸化、リン酸化、アセチル化、および環化などによって、さらに誘導体化されたものであってもよい。かかる化学的改変は、化学的または生化学的方法論によって、ならびにインビボプロセス、またはその任意の組み合わせによって得られ得る。また、このようなLHCペプチドの誘導体としては、1つ以上のポリマー置換基または小分子置換基に対するコンジュゲーションが挙げられ得る。ポリマーコンジュゲーションの型の一例は、ポリペプチドのN-もしくはC末端またはアミノ酸残基側鎖に対するポリエチレングリコール("PEG")ポリマー、ポリアミノ酸(例えば、ポリhis、ポリarg、ポリlysなど)および/または種々の長さの脂肪酸鎖の連結または結合である。小分子置換基としては、短鎖アルキルおよび制約型アルキル(例えば、分枝状、環状、縮合型、アダマンチル)、および芳香族基が挙げられる。また、該ペプチドの代謝安定性を改善するため、RおよびKなどの塩基性残基を、ホモRおよびホモK、シトルリンまたはオルニチンで置き換えてもよい。本発明における使用のためのポリペプチドは、酸形態ならびにアミド形態を包含する。

30

【0196】

一部の特定の実施形態において、LHCペプチドのらせん領域は、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも4個の連続するアミノ酸を含む。他の実施形態では、該らせん領域は、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも5、6、7または8個の連続するアミノ酸を含む。他の実施形態では、該らせん領域は、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21個またはそれ以上の連続するアミノ酸を含む。一部の特定の実施形態において、連続するアミノ酸の数が8個未満である場合、該らせん領域は、さらに、アミリンまたはアミリン類似体のらせん領域の少なくとも4、5、6、7、9、10、11個またはそれ以上の連続するアミノ酸を含むことが想定される。一部の特定の実施形態では、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のアミノ酸が少ないほど、アミリンまたはアミリン類似体のアミノ酸が該新規化合物のらせん領域において多く見られ得ることが想定される。らせん領域を構成

40

50

するアミノ酸の数は、約10～23アミノ酸であり得る。したがって、らせん領域は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23アミノ酸長であり得る。さらに、該アミノ酸によって、約3～約6個のらせんターンがもたらされるのがよい。さらに、該化合物のらせん領域は、さらに、カルシトニンおよび/またはアミリンらせん領域およびその類似体のものに由来する修飾（例えば、置換、挿入または欠失）を1個以下、2個以下、3個以下、4個以下、5個以下、6個以下、7個以下、8個以下、9個以下または10個以下含むものであってもよいことが想定される。

【0197】

一部の特定の実施形態において、LHCペプチドのC末端テイルは、アミリンまたはカルシトニンおよびその類似体いずれかの少なくとも最後の6、5または4個のアミノ酸を含む。一部の特定の実施形態において、該新規化合物のC末端テイルは、ターンを有するC末端の少なくとも一部分を含む。一部の特定の実施形態において、該ターンには、Gly-Serのアミノ酸の組み合わせが導入されている。したがって、LHCペプチドは、Gly-Serを有するか、またはGly-Serで始まるアミリンまたはカルシトニンC末端テイル（およびその類似体）の部分を含むC末端を有するものであり得る。

10

【0198】

一部の特定の実施形態において、LHCペプチドのC末端テイルは、さらに、アミリンまたはカルシトニンループおよびその類似体に由来する修飾（例えば、置換、挿入または欠失）を1個以下、2個以下、または3個以下含むものであってもよい。さらに、LHCペプチドは、C末端テイルのC末端部分にさらなる修飾を有するものであり得ることが想定され、該修飾としては、例えば、L-オクチルグリシン、4ABU（4-アミノ酪酸）、9Anc（9アミノ（amiono）ノナン（nanoic）酸）、3,6-ジオキソオクタン酸または1-アミノ-4,7,10-トリオキサ-13-トリデカンアミンスクシンイミン酸が挙げられ得る。修飾が、さらに、1、2、3個またはそれ以上のさらなるアミノ酸を含んでいてもよい。この領域において想定される修飾の型は、本出願書類においてさらに例示したものに基いて当業者によって理解され得よう。

20

【0199】

一態様において、ループ領域は、N末端に見られ、少なくとも5～8個のアミノ酸を含む領域であって、最初と最後のアミノ酸が結合を作出し得る領域と定義し、例えば、アミリンの2～7位の残基またはカルシトニンの1～7位の残基およびそのそれぞれの類似体の対応する領域である。別の態様において、らせん領域は、ループ領域とC末端テイルにフランキングされ、構造的にらせんを形成するアミリンまたはカルシトニンの内部部分と定義し、例えば、アミリンの8～23位の残基またはカルシトニンの8～27位の残基およびそのそれぞれの類似体の対応する領域である。また別の態様において、C末端テイルは、らせんの後ろの領域と定義し、例えば、アミリンの33～37位の残基もしくはより長い残基（27～37位の残基など）またはカルシトニンの27位あるいは28～32位の残基である。LHCペプチドには、開示した化合物のアミド形態と酸形態の両方が包含される。

30

【0200】

本明細書において定義したアミリンおよびカルシトニンは、あらゆる天然異型および種異型を包含する。アミリンおよびカルシトニンの例としては、限定されないが：ヒトアミリン（配列番号1）、ラットアミリン（配列番号2）、サケカルシトニン（sCT）、CSNLSLTCVVGKLSQELHKLQTYPRNTGSGTP（配列番号33）、およびヒトカルシトニン（hCT）、CGNLSLTCMLGTYTQDFNKFHTFPQTAAIGVGAP（配列番号34）が挙げられる。

40

【0201】

一般的な態様において、LHCペプチドは、少なくともループ領域、らせん領域、およびC末端テイルを含むものである。ループ領域は、式(I I)X-Xaa1配列-Yを含むアミノ配列を含み、式中、XおよびYは、結合を作出し得るものであり、独立して、

50

互いに化学結合されて分子内結合（例えば、ジスルフィド結合；アミド結合；環状ラクタム（例えば、アルキル酸とアルキルアミンによって形成）；アルキルアミン結合またはイミン結合（例えば、アルキルアルデヒドまたはアルキルハライドとアルキルアミンの縮合および還元によって形成）；ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、エーテルまたはチオエーテル結合（例えば、側鎖同士の間によって形成）など）を形成する、または形成し得る側鎖を有する選択された残基である。アルキル鎖としては、約1～約6個の炭素原子を有する低級アルキル基が挙げられ得る。一部の特定の実施形態において、分子内結合は、ジスルフィド、アミド、イミン、アミン、アルキルおよびアルケン結合であり得る。一部の特定の実施形態において、式(I I)のXとYは、独立して、Ser、Asp、Glu、Lys、Orn（オルニチン）またはCysから選択される。一部の特定の実施形態では、式(I I)のXとYは、CysとCysである。他の実施形態では、式(I I)のXとYは、SerとSerである。さらに他の実施形態では、式(I I)のXとYは、AspとLysまたはLysとAspである。

10

20

30

40

50

【0202】

式(I I)のX a a 1配列は、XとYの間に3、4、5または6個のアミノ酸のアミノ酸配列を含む。一部の特定の実施形態において、X a a 1配列は、Yの次に1つ以上の置換または非置換ヒドロキシル含有残基を有する領域を有するアミノ酸配列を含む。例えば、ヒドロキシル含有残基領域は、Yに隣接する3個のアミノ酸のうち少なくとも2個（SerまたはThrのいずれかである）を有するものであり得る。X a a 1配列内のその他のアミノ酸は、任意のアミノ酸であり得る。一部の特定の実施形態において、X a a 1配列は3個のアミノ酸である。他の実施形態では、X a a 1配列は4個のアミノ酸である。さらに他の実施形態では、X a a 1配列は5個のアミノ酸である。また他の実施形態では、X a a 1配列は6個のアミノ酸である。したがって、式(I I)のX a a 1は、X a a 2 - X a a 3 - X a a 4 - X a a 5 - X a a 6 - X a a 7（配列番号35）と表示され得る。一部の特定の実施形態では、X a a 2、X a a 3、X a a 4、任意の2つ、または3つ全部が存在しなくてもよい。一部の特定の実施形態では、X a a 5、X a a 6、およびX a a 7がヒドロキシル含有残基領域を含む。したがって、この3個のアミノ酸のうち少なくとも2個は、Ser、Hse、Thr、アロトレオニン（alloThr）、d-トレオニン（d-Thr）、またはこれらの他の非天然類似体であり得る。X a a 2は任意のアミノ酸または不存在であり得、X a a 3は任意のアミノ酸または不存在であり得、X a a 4は任意のアミノ酸または不存在であり得、X a a 5は、X a a 6がSerまたはThrであり、X a a 7がSerまたはThrである場合、任意のアミノ酸であり得、X a a 6は、X a a 5がSerまたはThrであり、X a a 7がSerまたはThrである場合、任意のアミノ酸であり得、X a a 7は、X a a 5がSerまたはThrであり、X a a 6がSerまたはThrである場合、任意のアミノ酸であり得る。したがって、一部の特定の実施形態において、X a a 1は、X a a 2が存在せず、X a a 3がAla、Gly、Ser、Aspまたは不存在であり、X a a 4がAsn、Ala、Asp、Glyまたは不存在であり；X a a 5がAla、Leu、Thr、またはSerであり；X a a 6がAla、Ser、またはThrであり；X a a 7がAla、Ser、Val、Hse、(S)-2-アミノ(amio)-3-ヒドロキシ-メチルブタン酸(Ahb)、(2S,3R)-2-アミノ-3ヒドロキシ-メチルペンタン酸(Ahp)、d-Thr、Thr、またはその誘導体であると表示され得る。他の実施形態では、X a a 1は、X a a 2が存在せず、X a a 3がSer、Gly、または不存在であり、X a a 4がAsnまたはAspであり、X a a 5がAla、Ser、ThrまたはLeuであり、X a a 6がAla、ThrまたはSerであり、X a a 7がSer、d-Thr、alloThrまたはThrであると表示され得る。一部の特定の実施形態において、式(I I)のループ領域は、式中のX a a 3がAla、式中のX a a 3がSer、または式中のX a a 3がGlyである上記のX a a 1の表示を含む。あるいはまたさらに、ループ領域は、式中のX a a 4がAla、式中のX a a 4がAsn、式中のX a a 4がAsp、または式中のX a a 4がGlyである上記のX a a 1の表示を含む。あるいはまたさらに、ループ領域は、

式中の X a a 5 が A l a、式中の X a a 5 が T h r、または式中の X a a 5 が L e uである上記の X a a 1 の表示を含む。あるいはまたさらに、ループ領域は、式中の X a a 6 が S e rまたは式中の X a a 6 が A l aである上記の X a a 1 の表示を含む。あるいはまたさらに、ループ領域は、式中の X a a 7 が T h rまたは式中の X a a 7 が d - T h rである上記の X a a 1 の表示を含む。さらに、1つ以下、2つ以下または3つ以下の修飾（置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など）がループ領域に対して行われ得ることが想定される。

【0203】

本発明のループ領域の例としては、限定されないが、C N T A T C（配列番号36）；C A T A T C（配列番号37）；C D T A T C（配列番号38）；C G T A T C（配列番号39）；C N A A T C（配列番号40）；C N T S T C（配列番号41）；C N T A - d T h r - C（配列番号42）；C N T A - T（O P O 3 H 2）- C（配列番号43）；C N T A S C（配列番号44）；C N T A A C（配列番号45）；C N T A V C（配列番号46）；C N T A - H s e - C（配列番号47）；C N T A - A h b - C（配列番号48）；C N T A - A h p - C（配列番号49）；C S N L S T C（配列番号50）；C G N L S T C（配列番号51）；C A N L S T C（配列番号52）；C S A L S T C（配列番号53）；C S N A S T C（配列番号54）；C S N L A T C（配列番号55）；およびC S N L S A C（配列番号56）が挙げられる。上記のように、さらに、1つ以下、2つ以下または3つ以下の修飾（置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など）がループ領域に対して行われ得ることが想定される。

10

20

【0204】

L H C ペプチドのループ領域は、さらに、修飾またはさらなるアミノ酸をN末端に含んでいてもよい。かかる修飾としては、L y s、A l a、P h e、I l e、S e r、オクチルグリシン、I s o c a p、F m o c - 3、6 - ジオキシオクタン酸、F m o c - 1 - アミノ - 4、7、10 - トリオキサ - 13 - トリデカンアミンスクシンイミン酸、アセチルなどの化合物、および/または可溶性、送達、シグナル伝達のための基の付加が挙げられる。例示的な修飾ループとしては、X a a 1 の配列への L y s の付加または X a a 1 の配列への I l e の付加が挙げられる。例えば、修飾ループ領域は K C N T A T C（配列番号57）であり得る。一部の特定の実施形態において、ループ領域のN末端での付加および/または修飾により、ループ領域が変更され得る。例えば、ループ領域は、以下のように修飾されたものであり得る：シクロ(2, 7)1 - 7 h アミリン、シクロ(² A s p ⁷ L y s)1 - 7 h アミリン、N - イソカプロイル1 - 7 h アミリン、N - 3, 6 ジオキサオクタノイル1 - 7 h アミリン、L - オクチルグリシン1 - 7 h アミリン、アセチル(² A g y、⁷ A g y)1 - 7 h アミリン（式中、A g y はアリルグリシンである）、アセチル(¹ A l a)1 - 7 h アミリン、(¹ T h r ³ A s p)1 - 7 h アミリン、I s o c a p(⁷ A l a)5 - 7 s C T、アセチル(² A g y、⁷ A g y)1 - 7 s C T、およびシクロ(1, 7)(¹ A s p ⁷ L y s)1 - 7 s C T。したがって、I s o c a p(⁷ A l a)5 - 7 s C T を一例として取り上げると、一部の特定の実施形態は、ループ領域のN末端領域に、アミノ酸 X a a 2 ~ X a a 5 が不存在であるような修飾を含む。

30

40

【0205】

L H C ペプチドの らせん領域は、約8 ~ 23 アミノ酸長であり得る。一部の特定の実施形態において、 らせん領域は両親媒性である。一部の特定の実施形態では、該 らせん領域は、約3 ~ 6 個のらせんターンを含む。一部の特定の実施形態では、該 らせん領域は、3、4、5 または6 個のらせんターンを含む。他の実施形態では、 らせん領域は、約3、4、5 または6 個のらせんターンに相当する剛性構造である。理想的ならせんの一例は L L Q Q L Q K L L Q K L K Q Y（配列番号58）である。一部の特定の実施形態において、 らせんは両親媒性構造である。したがって、この型の構造がもたらされ得る望ましいアミノ酸の特性が選択され得る。

【0206】

カルシトニン らせん領域、アミリンとカルシトニン らせん領域の組み合わせ、また

50

はその一部分、および/または一部のCGRPの要素が、LHCペプチドのらせん領域に望ましいことがわかった。ループ領域の場合のように、らせん領域は、任意のアミリンまたはカルシトニンおよびその類似体に由来するものであることが想定される。したがって、一部の特定の実施形態において、らせん領域は、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも一部分である。他の実施形態では、らせん領域は、カルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の少なくとも一部分、およびアミリンまたはアミリン類似体のらせんの少なくとも一部分である。さらに他の実施形態では、LHCペプチドのらせん領域はCGRPの要素を含む。さらに、新規化合物は、1個以下、2個以下、3個以下、4個以下、5個以下、6個以下、7個以下、8個以下、9個以下または10個以下のさらなる修飾(置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など)を有するものであり得ることが想定される。

【0207】

一部の特定の実施形態において、LHCのらせん領域は、らせん領域I型を含むものであり得る。らせん領域I型は、sCTの8位からsCTの18、19、20、21、22、23、24、25、26または27位までのアミノ酸を含むものである。さらに、らせん領域I型は、同じまたは異なる種のカルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の1つより多くの部分、例えば、8-21 sCT 19-27 sCT; 8-21 sCT 18-27 sCT; または8-16 hCT 17-27 sCT; または(¹¹Arg) 8-16 hCT (¹⁸Arg) 17-27 sCTを含むものであってもよい。あるいはまたさらに、8-18sCTから8-27sCTの上記のらせんは、さらに、(¹⁰Aib)、(¹¹Arg)、(¹¹Orn)、(¹¹hArg)、(¹¹Cit)、(¹¹hLys)、(¹¹Lys(for))、(¹⁷Aib)、(¹⁸Arg)、(¹⁸Orn)、(¹⁸hArg)、(¹⁸Cit)、(¹⁸hLys)、(¹⁸Lys(for))、(¹⁸Lys(PEG5000))、(²²Leu)、(²⁴Pro)またはその任意の組み合わせの1つ以上の置換を含むものであってもよい。

【0208】

一部の特定の実施形態において、LHCペプチドのらせん領域I型は、X1 V L Xaa10 Xaa11 L S Q Xaa15 L Xaa17 Xaa18 L Q T Xaa22 P Xaa24 T N T X1(配列番号59)と表示され得、式中、

Xaa10は、GlyもしくはAibである;

Xaa11は、Lys、Arg、Orn、hArg、Cit、hLys、もしくはLys(for)である;

Xaa15は、GluもしくはPheである;

Xaa17は、HisもしくはAibである;

Xaa18は、Lys、Arg、Orn、hArg、Cit、hLys、Lys(for)、Lys(PEG 5000)である;

Xaa22は、TryもしくはLeuである;

Xaa24は、ArgもしくはProである; または

X1は、不存在であるか、もしくは1~4個のさらなるアミノ酸を含む。

【0209】

マーカッシュ形式の群の各構成員またはその組み合わせは、本発明の別の実施形態であり、単独の単位として記載しているのではないことに留意されたい。一例として、LHCペプチドの実施形態が式中のXaa18がLys、Arg、Orn、hArg、Cit、hLys、またはLys(for)であり得るらせん領域I型の式を含むことを記載する省略化した方法であり、各可変部は、本発明の別々の実施形態である。したがって、らせん領域I型の式は、式中のXaa18がLysである実施形態を有する。該式は、式中のXaa18がArgなどである他の実施形態を有する。さらに、らせん領域は、1個以下、2個以下、3個以下、4個以下、5個以下、6個以下、7個以下、8個以下、9

個以下または10個以下の修飾（置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など）を含むものであり得ることが想定される。したがって、らせん領域I型の化合物は、さらにC末端に欠失を有するものであり得る。一部の特定の実施形態において、X1のアミノ酸は、らせんターンを形成し得るものである。

【0210】

LHCペプチドのらせん領域I型の例としては、限定されないが、8-18 sCT、8-21 sCT、8-24 sCT、8-27 sCT、(^{1 1}Arg)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 8}Arg)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Orn ^{1 8}Orn)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Cit)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}hArg ^{1 8}hArg)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Orn)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Arg)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Cit)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}hLys ^{1 8}hLys)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Arg ^{1 7}Aib ^{1 8}Arg)⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Lys(for) ^{1 8}Lys(for))⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Lys(for) ^{1 7}Aib ^{1 8}Lys(for))⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Lys(PEG 5000))⁸⁻¹⁸ sCT、(^{1 1}Arg)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 8}Arg)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Orn ^{1 8}Orn)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Cit)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}hArg ^{1 8}hArg)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Orn)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Arg)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Cit)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}hLys ^{1 8}hLys)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Arg ^{1 7}Aib ^{1 8}Arg)⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Lys(for) ^{1 8}Lys(for))⁸⁻²¹ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Lys(for) ^{1 7}Aib ^{1 8}Lys(for))⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Lys(PEG 5000))⁸⁻²¹ sCT、(^{1 1}Arg)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 8}Arg)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg ^{2 2}Leu)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg ^{2 4}Pro)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Orn ^{1 8}Orn)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Cit)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}hArg ^{1 8}hArg)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Orn)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Arg)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Cit)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}hLys ^{1 8}hLys)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Arg ^{1 7}Aib ^{1 8}Arg)⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Lys(for) ^{1 8}Lys(for))⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Lys(for) ^{1 7}Aib ^{1 8}Lys(for))⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Lys(PEG 5000))⁸⁻²⁴ sCT、(^{1 1}Arg)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 8}Arg)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg ^{2 2}Leu)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg ^{2 4}Pro)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Orn ^{1 8}Orn)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Cit)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}hArg ^{1 8}hArg)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Orn)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Arg)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Cit ^{1 8}Cit)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}hLys ^{1 8}hLys)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Arg ^{1 7}Aib ^{1 8}Arg)⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Lys(for) ^{1 8}Lys(for))⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 0}Aib ^{1 1}Lys(for) ^{1 7}Aib ^{1 8}Lys(for))⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Lys(PEG 5000))⁸⁻²⁷ sCT、(^{1 1}Arg ^{1 8}Arg)⁸⁻²¹ sCT-19-27 sCT、and (^{1 1}Arg ^{1 8}Arg)⁸⁻²¹ sCT-(^{1 8}Leu)¹⁸⁻²⁷ sCTが挙げられる。

【0211】

一部の特定の実施形態において、LHCペプチドのらせん領域は、らせん領域II型を含むものであり得る。らせん領域II型は、アミリンまたはアミリン類似体のらせん領域の一部分、およびカルシトニンまたはカルシトニン類似体のらせん領域の一部分を含む。らせん領域II型は、hアミリンの8位からhアミリンの11、12、13、14、15、16、17、18または19位のアミノ酸、およびsCTの13、14、15、16、17、18および19位からsCTの18、19、20、21、22、23、24、25、26または27位のアミノ酸を含むものであり得る。あるいはまたさらに、アミリンおよびカルシトニンの上記のらせん領域は、さらに、(⁸Val)、(⁹Leu)、(⁹Met)、(¹⁰Gly)、(¹⁰His)、(¹²Thr)、(¹³Thr)、(¹³Asn)、(¹³Phe)、(¹³Tyr)、(¹⁴Arg)、(¹⁴Ala)、(¹⁴Asp)、(¹⁴Glu)、(¹⁴Gln)、(¹⁴Thr)、(¹⁴Gly)、(¹⁵Leu)、(¹⁵Ser)、(¹⁵Glu)、(¹⁵Ala)、(¹⁵Tyr)、(¹⁶Asp)、(¹⁷Ser)、(¹⁷Phe)、(¹⁸Arg)、(¹⁷Aib)、(¹⁸Arg)、(¹⁸Orn)、(¹⁸hArg)、(¹⁸Cit)、(¹⁸hLys)、(¹⁸Lys(for))、(¹⁸Lys(PEG5000))、(¹⁹Phe)、(²⁰His)、(²¹Asn)、(²²Met)、(²²Val)、(²²Phe)、(²²Leu)、(²⁴Pro)、またはその任意の組み合わせの1つ以上の置換を含むものであってもよい。一部の特定の実施形態において、LHCペプチドのらせん領域II型内のアミノ酸の数は、少なくとも10個のアミノ酸である。他の実施形態では、LHCペプチドのらせん領域II型内のアミノ酸の数は、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23個である。他の実施形態では、LHCペプチドのらせん領域II型内のアミノ酸の数は、24個以上である。

10

20

【0212】

一部の特定の実施形態において、
LHCペプチドのらせん領域II型は：X1 Xaa8 Xaa9 Xaa10 R
Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18
Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N T
X1 (配列番号60)、

式中、

Xaa8がAlaまたはValである；
Xaa9がThr、MetまたはLeuである；
Xaa10がGln、Gly、Hisである；
Xaa12がLeu、またはThrである；
Xaa13がAla、Thr、Asn、Phe、Tyr、Ser、またはThrである；
；
Xaa14がAsn、Arg、Ala、Asp、Glu、Gln、Thr、またはGlyである；
Xaa15がPhe、Leu、Ser、Glu、Ala、Asp、またはTyrである；
；
Xaa16がLeuまたはAspである；
Xaa17がVal、His、Ser、Phe、またはAibである；
Xaa18がHis、Arg、Lys、Orn、hArg、Cit、hLys、Lys(for)、またはLys(PEG5000)である；
Xaa19がLeu、SerまたはPheである；
Xaa20がGlnまたはHisである；
Xaa21がThrまたはAsnである；
Xaa22がTyr、Val、Phe、LeuまたはMetである；
Xaa24がArgまたはProである；および
X1が存在しないか、または1～4個のさらなるアミノ酸を含む、と表示され得る。

30

40

【0213】

50

この場合も、マーカッシュ形式の群の各構成員またはその組み合わせは、本発明の別の実施形態であり、単独の単位として記載しているのではない。さらに、らせん領域 I I 型は、本明細書に記載の化合物に 1 個以下、2 個以下、3 個以下、4 個以下、5 個以下、6 個以下、7 個以下、8 個以下、9 個以下または 10 個以下の修飾（置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など）を含むものであり得ることが想定される。例えば、一部の特定の実施形態において、らせん領域 I I 型は、27、26、25、24 または 22 位の欠失をもたらす C 末端の欠失を有するものであり得る。しかしながら、他の実施形態において、該欠失により、19、20、21 または 22 位のアミノ酸は除去されない。

【0214】

LHC ペプチドの I I 型のらせん領域の例としては、限定されないが、(⁸Val⁹Leu¹⁰Gly) 11-15 hアミリン 16-27 sCT、(⁸Val⁹Leu¹⁰Gly) 11-15 hアミリン(¹⁸Arg) 16-27 sCT、8-12 hアミリン(¹⁸Arg) 13-27 sCT、8-18 hアミリン 19-23 sCT、8-18 hアミリン 19-27 sCT、(¹⁵Glu¹⁸Arg) 8-18 hアミリン 19-24 sCT、(¹⁴Arg¹⁵Ser) 8-18 hアミリン 19-22 sCT、(¹³Ala¹⁴Ala¹⁵Ala) 8-18 hアミリン 19-27 sCT、(¹³Ala¹⁴Asp¹⁵Ala) 8-18 hアミリン 19-22 sCT、(¹³Ala¹⁴Asp) 8-18 hアミリン 19-23 sCT、(¹³Ala¹⁴Asp) 8-18 hアミリン 19-27 sCT、(¹³Ala¹⁴Ala) 8-18 hアミリン 19-22 sCT、(¹³Ala¹⁴Glu) 8-18 hアミリン 19-22 sCT、(¹³Thr¹⁴Asp¹⁵Tyr) 8-18 hアミリン 19-22 sCT、(¹³Ala¹⁴Gln) 8-18 hアミリン 19-22 sCT、(¹³Asn¹⁴Glu¹⁵Tyr) 8-18 hアミリン 19-27 sCT、(¹³Phe¹⁴Asp) 8-18 hアミリン 19-27 sCT、(¹³Ala¹⁴Asp) 8-18 hアミリン(¹⁵Glu¹⁸Arg) 8-18 hアミリン 19-24 sCT、(¹⁹Phe²²Phe) 19-27 sCT、(¹³Ala¹⁴Asp) 8-18 hアミリン(¹⁹Phe²²Phe) 19-27 sCT、(⁹Thr¹⁰His) 8-18 hアミリン 19-22 sCT、(⁹Thr¹⁰His¹⁴Gly¹⁵Leu¹⁷Ser¹⁸Arg) 8-19 hアミリン 20-23 sCT、8-18 hアミリン(²¹Asn²²Phe²³Val) 19-23 sCT、8-18 hアミリン(²²Met) 19-27 sCT、8-18 hアミリン(²²Val) 19-27 sCT、(⁹Met¹²Thr¹³Tyr¹⁴Thr¹⁵Glu¹⁶Asp¹⁷Phe) 8-17 hアミリン(¹⁸Arg) 18-20 sCT) が挙げられる。他の実施形態において、新規化合物としては、らせんが sCT の 22、23、24、25、26 または 27 に対応する位置で終結した上記の例示的な化合物の異型が挙げられる。換言すると、化合物 8-18 hアミリン 19-24 sCT もまた、この化合物が、単に上記の 8-18 hアミリン 19-27 sCT を 24 位まで切断したものであるため、具体的に記載される。別の例として、化合物(¹³Ala¹⁴Asp¹⁵Ala) 8-18 hアミリン 19-23 が、上記の文言が(¹³Ala¹⁴Asp¹⁵Ala) 8-18 hアミリン 19-22 に適用されるため、具体的に記載される。

【0215】

一部の特定の実施形態において、LHC ペプチドの C 末端テイルは、hアミリンの 27、28、29、30、31、32 または 33 位から 36 または 37 位までのアミノ酸を含む。他の実施形態では、LHC ペプチドの C 末端テイルは、sCT の 27 または 28 位から 32 位までのアミノ酸を含む；しかしながら、ループ領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来であり、らせん領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来である場合、C 末端テイルの最後の位置は Pro、Hyp、Hse または Hse 誘導体では

ない。あるいはまたさらに、アミリンおよびカルシトニンの上記のらせんは、さらに、
 (^{2 7} Tyr) hアミリン、(^{2 9} Arg) hアミリン、(^{3 2} Val) hアミリン、
 (^{3 2} Thr) hアミリン、(^{3 4} Glu) hアミリン、(^{3 5} Lys) hアミリン、
 (^{3 6} Phe) hアミリン、(^{3 6} Ala) hアミリン、(^{3 7} Phe) hアミリン、
 (^{3 0} Asn) sCT、(^{3 2} Tyr) sCT、またはそれらの任意の組み合わせの1つ以上の置換を含むものであってもよい。

【0216】

一部の特定の実施形態において、LHCペプチドのC末端テイルは、X a a 2 8 X a a 2 9 X a a 3 0 X a a 3 1 X a a 3 2 X a a 3 3 G X a a 3 5 X a a 3 6 X a a 3 7 X a a 3 8 (配列番号61)、

式中、

- X a a 2 8 が L y s、T y r、または不存在である；
- X a a 2 9 が S e r、P r o、または不存在である；
- X a a 3 0 が S e r、P r o、A r g、または不存在である；
- X a a 3 1 が T h r、または不存在である；
- X a a 3 2 が A s nまたは不存在である；
- X a a 3 3 が V a l、T h r、または不存在である；
- X a a 3 5 が S e r、G l uである；
- X a a 3 6 が A s n、L y s、またはG l yである；
- X a a 3 7 が T h r、P h e、またはA l aである；
- X a a 3 8 が T y r、P h e、P r o、または不存在である；

ただし、LHCアゴニストのループ領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来であり、らせん領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来である場合、C末端テイルの最後の位置はP r o、H y p、H s eまたはH s e誘導体ではないものとする、と表示され得る。

【0217】

この場合も、マーカッシュ形式の群の各構成員またはその組み合わせは、本発明の別の実施形態であり、単独の単位として記載しているのではない。さらに、C末端テイルは、本明細書に記載の化合物に1つ以下、2つ以下または3つ以下の修飾(置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など)を含むものであり得ることが想定される。

【0218】

LHCアゴニストのC末端テイルの例としては、限定されないが、27 - 37 rアミリン、(^{2 7} Tyr ^{2 9} Arg ^{3 2} Thr) 27 - 37 rアミリン、(^{2 7} Tyr ^{2 9} Arg ^{3 2} Thr) 27 - 37 rアミリン、(^{2 9} Arg ^{3 2} Thr) 28 - 37 rアミリン、30 - 37 hアミリン、(^{3 2} Thr) 30 - 37 hアミリン、(^{3 5} Lys ^{3 6} Ala ^{3 7} Phe) 30 - 37 hアミリン、30 - 36 hアミリン、(^{3 2} Val) 30 - 36 hアミリン、(^{3 4} Glu ^{3 6} Phe) 30 - 36 hアミリン、31 - 37 hAmylin、31 - 36 hアミリン、33 - 36 hアミリン、33 - 37 hアミリン、28 - 32 sCT、(^{3 0} Asn ^{3 2} Tyr) 28 - 32 sCT、and 27 - 32 sCTが挙げられる。他の実施形態において、C末端テイルは、アミノ酸配列 K S N F V P T N (配列番号62)またはS N F V P T N V (配列番号63)を含む。

【0219】

さらに、1つ以下、2つ以下または3つ以下の修飾(置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など)が、本発明のC末端テイルに対して、先の段落に記載のようにして行われ得ることが想定される。LHCペプチドのC末端テイルは、さらに、C末端に修飾またはさらなるアミノ酸を含むものであり得る。かかる修飾としては、L y s、4個までのL y s、L - オクチルグリシン、4 A B U (4 - アミノ酪酸)、9 A n c (9 - アミノノナン酸)などの化合物、および/または可溶性、安定性もしくは送達のための基の付加が挙げられる。例としては、限定されないが、33 - 37 hアミリンL - オクチルグリシン、

33 - 37 hアミリン4 A B U、および33 - 37 hアミリン9 A n cが挙げられる。

【0220】

一般的な態様において、本発明における使用のためのLHCペプチドは、

(a) 本明細書に記載のLHCアゴニストのループ領域のいずれか；

(b) 本明細書に記載のLHCアゴニストのらせん領域のいずれか

；および

(c) 本明細書に記載のLHCアゴニストのC末端テイルのいずれか

を含む、ただし、ループ領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来であり、らせん領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来である場合、C末端テイルの最後の位置はPro、Hyp、HseまたはHse誘導体ではないものとする。

10

【0221】

別の一般的な態様において、本発明における使用のためのLHCペプチドは、

(a) 式(II) Xaa1またはN末端に修飾を有するXaa1を含むループ領域；

(b) らせん領域I型または型IIを含むらせん領域；

(c) 配列番号61で表わされるC末端テイル

を含む、ただし、ループ領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来であり、らせん領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来である場合、C末端テイルの最後の位置はPro、Hyp、HseまたはHse誘導体ではないものとする。C末端に、さらに修飾が含まれていてもよい。

【0222】

20

また別の態様において、本発明における使用のためのLHCペプチドは、式(III)

: Xaa1 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Y Xaa8 Xaa9
Xaa10 Xaa11 Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16
Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 Xaa23
Xaa24 Xaa25 Xaa26 Xaa27 Xaa28 Xaa29
Xaa30 Xaa31 Xaa32 (配列番号64)、

式中、

Xaa1がA、C、hC、D、E、F、I、L、K、hK、R、hR、S、Hse、T、G、Q、N、M、Y、W、P、Hyp、H、Vまたは不存在である；

Xaa3がA、D、E、N、Q、G、V、R、K、hK、hR、H、I、L、M、または不存在である；

30

Xaa4がA、I、L、S、Hse、T、V、M、または不存在である；

Xaa5がA、S、T、Hse、Y、V、I、L、またはMである；

Xaa6がT、A、S、Hse、Y、V、I、L、またはMである；

Xaa8がA、V、I、L、F、またはMである；

Xaa9がL、T、S、Hse、V、I、またはMである；

Xaa10がG、H、Q、K、R、N、hK、またはhRである；

Xaa11がK、R、Q、N、hK、hR、またはHである；

Xaa12がL、I、V、F、M、W、またはYである；

Xaa13がA、F、Y、N、Q、S、Hse、またはTである；

40

Xaa14がA、D、E、G、N、K、Q、R、H、hR、またはhKである；

Xaa15がA、D、E、F、L、S、Y、I、V、またはMである；

Xaa16がL、F、M、V、Y、またはIである；

Xaa17がH、Q、N、S、Hse、T、またはVである；

Xaa18がK、hK、R、hR、H、u(Cit)、またはn(Orn)である；

Xaa19がF、L、S、Hse、V、I、T、または不存在である；

Xaa20がH、R、K、hR、hK、N、Q、または不存在である；

Xaa21がT、S、Hse、V、I、L、Q、N、または不存在である；

Xaa22がF、L、M、V、Y、またはIである；

Xaa23がPまたはHypである；

50

X a a 2 4 が P、H y p、R、K、h R、h K、または H である；

X a a 2 5 が T、S、H s e、V、I、L、F、または Y である；

X a a 2 6 が N、Q、D、または E である；

X a a 2 7 が T、V、S、F、I、または L である；

X a a 2 8 が G または A である；

X a a 2 9 が S、H s e、T、V、I、L、または Y である；

X a a 3 0 が E、G、K、N、D、R、h R、h K、H、または Q である；

X a a 3 1 が A、T、S、H s e、V、I、L、F、または Y である；および

X a a 3 2 が F、P、Y、H s e、S、T、または H y p である、のアミノ酸配列を含む。式中、X および Y は、結合を作出し得るものであり、独立して、互いに化学結合されて分子内結合（ジスルフィド結合；アミド結合など）を形成する側鎖を有する選択された残基；アルキル酸およびアルキルアミン（環状ラクタムが形成され得る）；アルキルアルデヒドまたはアルキルハライドおよびアルキルアミン（縮合し、還元されてアルキルアミン結合またはイミン結合が形成され得る）；または連結されてアルキル、アルケニル、アルキニル、エーテルもしくはチオエーテル結合が形成され得る側鎖である。アルキル鎖としては、約 1 ~ 約 6 個の炭素原子を有する低級アルキル基が挙げられ得る。一部の特定の実施形態において、分子内結合は、ジスルフィド、アミド、イミン、アミン、アルキルおよびアルケン結合であり得る。一部の特定の実施形態において、X および Y は、独立して、S e r、A s p、G l u、L y s、O r n、または C y s から選択される。一部の特定の実施形態では、X と Y は C y s と C y s である。他の実施形態では、X と Y は S e r と S e r である。さらに他の実施形態では、X と Y は、A s p と L y s または L y s と A s p である。

【 0 2 2 3 】

また別の態様において、本発明における使用のための L H C ペプチドは、式 (I V) :

X a a 1 X a a 2 X a a 3 X a a 4 X a a 5 X a a 6 X a a 7 X a a 8
 X a a 9 X a a 1 0 X a a 1 1 X a a 1 2 X a a 1 3 X a a 1 4 X a a 1 5
 X a a 1 6 X a a 1 7 X a a 1 8 X a a 1 9 X a a 2 0 X a a 2 1 X a a
 2 2 P X a a 2 4 T N X a a 2 7 G S X a a 3 0 X a a 3 1 X a a
 3 2 (配列番号 6 5)、

式中、

X a a 1 が A、C、D、F、I、K、S、T、または不存在である；

X a a 2 が C、D、S、または不存在である；

X a a 3 が A、D、N、または不存在である；

X a a 4 が A、L、T、または不存在である；

X a a 5 が A または S である；

X a a 6 が T、A、S、または V である；

X a a 7 が C、K、または A である；

X a a 8 が A、V、L、または M である；

X a a 9 が L または T である；

X a a 1 0 が G、H、または Q である；

X a a 1 1 が K、R、Q、または h A r g である；

X a a 1 2 が L、W、または Y である；

X a a 1 3 が A、F、N、Q、S、または T である；

X a a 1 4 が A、D、E、G、N、K、Q、または R である；

X a a 1 5 が A、D、E、F、L、S、または Y である；

X a a 1 6 が L、または F である；

X a a 1 7 が H、Q、S、または V である；

X a a 1 8 が K、R、h A r g、u (C i t)、または n (O r n) である；

X a a 1 9 が F、L、S、または不存在である；

X a a 2 0 が H、Q、または不存在である；

10

20

30

40

50

X a a 2 1 が T、N、または不存在である；
 X a a 2 2 が F、L、M、V、または Y である；
 X a a 2 4 が P または R である；
 X a a 2 7 が T または V である；
 X a a 3 0 が E、G、K、または N である；
 X a a 3 1 が A または T である；および
 X a a 3 2 が F、P、または Y である、

のアミノ酸配列を含む。

【0224】

また別の態様において、本発明における使用のための L H C ペプチドは、式 (V) : X
 a a 1 X a a 2 X a a 3 X a a 4 X a a 5 T X a a 7 X a a 8 X a a 9
 X a a 1 0 X a a 1 1 L X a a 1 3 X a a 1 4 X a a 1 5 L X a a 1 7
 X a a 1 8 X a a 1 9 X a a 2 0 X a a 2 1 X a a 2 2 P X a a 2 4 T
 N X a a 2 7 G S X a a 3 0 X a a 3 1 X a a 3 2 (配列番号 6 6)、
 式中、

10

X a a 1 が A、C、F、I、K、S、または不存在である；

X a a 2 が C、D、または S である；

X a a 3 が A、D または N である；

X a a 4 が A、L または T である；

X a a 5 が A または S である；

20

X a a 7 が C または K である；

X a a 8 が A または V である；

X a a 9 が L または T である；

X a a 1 0 が G、H、または Q である；

X a a 1 1 が K、R、または h A r g である；

X a a 1 3 が A、F、N、S、または T である；

X a a 1 4 が A、D、E、G、N、Q、または R である；

X a a 1 5 が A、E、F、L、S、または Y である；

X a a 1 7 が H、S、または V である；

X a a 1 8 が K、R、h A r g、u (C i t)、または n (O r n) である；

30

X a a 1 9 が F、L、または S である；

X a a 2 0 が H または Q である；

X a a 2 1 が T または N である；

X a a 2 2 が F、L、M、V、または Y である；

X a a 2 4 が P または R である；

X a a 2 7 が T、または V である；

X a a 3 0 が E、G、K、または N である；

X a a 3 1 が A、または T である；および

X a a 3 2 が F、P、または Y である、

のアミノ酸配列を含む。

40

【0225】

一般的な態様において、式 (I I I)、(I V) または (V) の配列は、さらに、1、
 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 またはそれ以上の修飾 (置換、挿入、
 欠失、伸長および / または誘導体化) を含む。一部の特定の実施形態において、式 (I
 I I)、(I V) または (V) の配列は、22 位と 23 位のアミノ酸間に挿入された V a
 l を含む。他の実施形態では、式 (I I I)、(I V) または (V) の配列は、22 位と
 23 位の間に挿入された G l n を含む。さらに他の実施形態では、式 (I I I)、(I V)
) または (V) の配列は、22 位と 23 位の間に G l n - T h r - T y r の配列を含む。
 また他の実施形態では、式 (I I I)、(I V) または (V) の配列は、22 位と 23 位
 の間に L e u - G l n - T h r - T y r (配列番号 6 7) の配列を含む。別の一般的な態

50

様において、式 (I I I)、(I V) または (V) の修飾は、N 末端におけるものであり得る。一部の特定の実施形態では、式 (I I I)、(I V) または (V) N 末端部分には、オクチルグリシンが付加されている。他の実施形態では、式 (I I I)、(I V) または (V) N 末端部分に i s o c a p が付加されている。

【 0 2 2 6 】

また別の態様において、本発明における使用のための L H C ペプチドは、式 (V I) :

X a a 1 X a a 2 X a a 3 X a a 4 X a a 5 X a a 6 X a a 7 X a a 8
 X a a 9 X a a 1 0 X a a 1 1 X a a 1 2 X a a 1 3 X a a 1 4 X a a 1 5
 X a a 1 6 X a a 1 7 X a a 1 8 X a a 1 9 X a a 2 0 X a a 2 1 X a a
 2 2 P X a a 2 4 T N X a a 2 7 G S X a a 3 0 X a a 3 1 X a a
 3 2 (配列番号 6 8)、

式中、

X a a 1 が A、C、D、F、K、T、または不存在である；

X a a 2 が A、C、D、S、または不存在である；

X a a 3 が A、D、N、または不存在である；

X a a 4 が A、L、T、または不存在である；

X a a 5 が A または S である；

X a a 6 が A、S、T、または V である；

X a a 7 が A、C、または K である；

X a a 8 が A、L、M、または V である；

X a a 9 が L または T である；

X a a 1 0 が G、H、または Q である；

X a a 1 1 が K、Q、または R である；

X a a 1 2 が L、W、または Y である；

X a a 1 3 が A、N、Q、S、または T である；

X a a 1 4 が A、D、E、G、K、N、Q、または R である；

X a a 1 5 が A、D、E、F、L、S、または Y である；

X a a 1 6 が F または L である；

X a a 1 7 が H、Q、S または V である；

X a a 1 8 が K、または R である；

X a a 1 9 が F、L、S、または不存在である；

X a a 2 0 が H、K、Q、または不存在である；

X a a 2 1 が Q、T、または不存在である；

X a a 2 2 が F、L、または Y である；

X a a 2 4 が P または R である；

X a a 2 7 が T または V である；

X a a 3 0 が E、K または N である；

X a a 3 1 が A または T である；および

X a a 3 2 が F、Y、または不存在である、

のアミノ酸配列を含む。

【 0 2 2 7 】

一般的な態様において、式 (V I) の配列は、さらに、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 またはそれ以上の修飾 (置換、挿入、欠失、伸長および / または誘導体化) を含む。一部の特定の実施形態において、式 (I I I)、(I V)、(V) または (V I) の配列は、24 位に欠失を含む。

【 0 2 2 8 】

また別の態様において、本発明における使用のための L H C ペプチドは：

a) 式 (I I) X a a 1 を含むループ領域；式中、X a a 1 は、X X a a 2 X a a
 3 X a a 4 X a a 5 X a a 6 X a a 7 Y (配列番号 6 9)、

式中、

10

20

30

40

50

X a a 2 が任意のアミノ酸または不存在である ;
 X a a 3 が A l a、G l y、S e r、A s p または不存在である ;
 X a a 4 が A s n、A l a、A s p、G l y または不存在である ;
 X a a 5 が A l a、L e u、T h r、または S e r である ;
 X a a 6 が A l a、S e r、または T h r である ; および

のアミノ配列を含む ;

X a a 7 は、A l a、S e r、V a l、H s e、(S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - メチルブタン酸 (A h b)、(2 S , 3 R) - 2 - アミノ - 3 ヒドロキシ - メチルペンタン酸 (A h p)、d - T h r、T h r、またはその誘導体である ;

X および Y は、結合を作出し得るアミノ酸であり、独立して、互いに化学結合されて分子内結合、例えば、ジスルフィド結合 ; アミド結合 ; 環状ラクタム (アルキル酸とアルキルアミンによって形成) ; アルキルアミン結合またはイミン結合 (アルキルアルデヒドまたはアルキルハライドとアルキルアミンの縮合および還元によって形成) ; およびアルキル、アルケニル、アルキニル、エーテルまたはチオエーテル結合 (例えば、側鎖同士の連結によって形成) などを形成する側鎖を有する選択された残基である ;

b) 配列

X 1 V L X a a 1 0 X a a 1 1 L S Q X a a 1 5 L X a a 1 7 X
 a a 1 8 L Q T X a a 2 2 P X a a 2 4 T N T X 1 (配列番号 7 0)、

式中、

X a a 1 0 が G l y または A i b である ;

X a a 1 1 が L y s、A r g、O r n、h A r g、C i t、h L y s、または L y s (f o r) である ;

X a a 1 5 が G l u または P h e である ;

X a a 1 7 が H i s または A i b である ;

X a a 1 8 が L y s、A r g、O r n、h A r g、C i t、h L y s、L y s (f o r)、L y s (P E G 5 0 0 0) である ;

X a a 2 2 が T r y または L e u である ;

X a a 2 4 が A r g または P r o である ; および

X 1 は、不存在であるか、または 1 ~ 4 個のさらなるアミノ酸を含む、
 を含む らせん領域 I 型 ; ならびに

c) 配列

X a a 2 8 X a a 2 9 X a a 3 0 X a a 3 1 X a a 3 2 X a a 3 3 G X a
 a 3 5 X a a 3 6 X a a 3 7 X a a 3 8 (配列番号 7 1)、式中、

X a a 2 8 が L y s、T y r、または不存在である ;

X a a 2 9 が S e r、P r o、または不存在である ;

X a a 3 0 が S e r、P r o、A r g、または不存在である ;

X a a 3 1 が T h r、または不存在である ;

X a a 3 2 が A s n または不存在である ;

X a a 3 3 が V a l、T h r、または不存在である ;

X a a 3 5 が S e r、G l u である ;

X a a 3 6 が A s n、L y s、または G l y である ;

X a a 3 7 が T h r、P h e、または A l a である ;

X a a 3 8 が T y r、P h e、P r o、または不存在である ;

ただし、ループ領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来であり、 らせん領域がカルシトニンまたはカルシトニン類似体由来である場合、C 末端テイルの最後の位置は P r o、H y p、H s e または H s e 誘導体ではないものとする、

を含む C 末端テイル

を含むアミノ酸配列を含む。

【 0 2 2 9 】

10

20

30

40

50

また別の態様において、本発明における使用のためのLHCペプチドは：

a) Xaa1を含むループ領域；

a) 式(II) Xaa1を含むループ領域；式中、Xaa1は、X Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Y (配列番号72) のアミノ配列を含み、式中、

Xaa2が任意のアミノ酸または不存在である；

Xaa3がAla、Gly、Ser、Aspまたは不存在である；

Xaa4がAsn、Ala、Asp、Glyまたは不存在である；

Xaa5がAla、Leu、Thr、またはSerである；

Xaa6がAla、Ser、またはThrである；および

10

Xaa7は、Ala、Ser、Val、Hse、Ahb、Ahp、d-Thr、Thr、またはその誘導体である；

XおよびYは、結合を作出し得るアミノ酸であり、独立して、互いに化学結合されて分子内結合、例えば、ジスルフィド結合；アミド結合；環状ラクタム（アルキル酸とアルキルアミンによって形成）；アルキルアミン結合またはイミン結合（アルキルアルデヒドまたはアルキルハライドとアルキルアミンの縮合および還元によって形成）；およびアルキル、アルケニル、アルキニル、エーテルまたはチオエーテル結合（例えば、側鎖同士の連結によって形成）などを形成する側鎖を有する選択された残基である；

b) 配列

X1 Xaa8 Xaa9 Xaa10 R Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (配列番号73)、式中、

20

Xaa8がAlaまたはValである；

Xaa9がThr、MetまたはLeuである；

Xaa10がGln、Gly、Hisである；

Xaa12がLeu、またはThrである；

Xaa13がAla、Thr、Asn、Phe、Tyr、Ser、またはThrである；

；

Xaa14がAsn、Arg、Ala、Asp、Glu、Gln、Thr、またはGlyである；

30

Xaa15がPhe、Leu、Ser、Glu、Ala、Asp、またはTyrである；

；

Xaa16がLeuまたはAspである；

Xaa17がVal、His、Ser、Phe、またはAibである；

Xaa18がHis、Arg、Lys、Orn、hArg、Cit、hLys、Lys (for)、またはLys (PEG5000) である；

Xaa19がLeu、SerまたはPheである；

Xaa20がGlnまたはHisである；

Xaa21がThrまたはAsnである；

Xaa22がTyr、Val、Phe、LeuまたはMetである；

40

Xaa24がArgまたはProである；および

X1は、不存在であるか、または1～4個のさらなるアミノ酸を含む、を含まない領域II型；ならびに

c) 配列

Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 Xaa33 G Xaa35 Xaa36 Xaa37 Xaa38 (配列番号74)、式中、

Xaa28がLys、Tyr、または不存在である；

Xaa29がSer、Pro、または不存在である；

Xaa30がSer、Pro、Arg、または不存在である；

Xaa31がThr、または不存在である；

50

X a a 3 2 が A s n、または不存在である；
 X a a 3 3 が V a l、T h r、または不存在である；
 X a a 3 5 が S e r、または G l u である；
 X a a 3 6 が A s n、L y s、または G l y である；
 X a a 3 7 が T h r、P h e、または A l a である；
 X a a 3 8 が T y r、P h e、P r o、または不存在である、

を含む C 末端テイル

を含むアミノ酸配列を含む。

【 0 2 3 0 】

さらに別の態様では、本発明における使用のための L H C ペプチドは：

(配列番号 7 5) K C N T A T C V L G K L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 7 6) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T L P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 7 7) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P P T N T G S N T
 Y

(配列番号 7 8) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N V G S N T
 Y

(配列番号 7 9) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T L P P T N V G S N T
 Y

(配列番号 8 0) K C N T A T C V L G R L A N F L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 1) A C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 2) K C N A A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 3) K C N T A A C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 4) C A N L S T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 5) イソカプロイル - S T A V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T
 G S N T Y

(配列番号 8 6) C S N A S T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 7) C S N L A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 8) C S N L S A C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 8 9) K C N T A T C V L G R L S Q E L H K L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 9 0) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S G T
 P

(配列番号 9 1) C S A L S T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
 Y

(配列番号 9 2) A c - (A g y) S N L S T (A g y) V L G R L S Q E L H R L Q
 T Y P R T N T G S N T Y

(配列番号 9 2) A c - K (A g y) N T A T (A g y) V L G R L S Q E L H R L Q
 T Y P R T N T G S N T Y

(配列番号 9 3) イソカプロイル - S T A V L (A i b) R L S Q E L R L Q T Y P R
 T N T G S G T P

10

20

30

40

50

- (配列番号94) イソカプロイル - STAVLG[K(For)]LSQELH[K(For)]LQTYPRTNTGSGTP
- (配列番号95) イソカプロイル - STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号96) イソカプロイル - STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNVGSNTY
- (配列番号97) KCNTATCLLQQLQKLLQKLLKQYPRTNTGSNTY
- (配列番号98) KCNTASCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY 10
- (配列番号99) KCNTAVCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号100) KCNTATCVLGRLSQELHRYPRTNTGSNTY
- (配列番号101) KCNTATCVLGK(For)LSQELHK(For)LQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号102) KCNTA(d-Thr)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号103) KCNTA(dAh)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号104) Ac-ACNTATCVLGRLSQELHK(PEG5000)LQTYPRTNTGSNTY 20
- (配列番号105) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号106) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号107) KCNTATCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号108) KCNTSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号109) KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY 30
- (配列番号110) KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY
- (配列番号111) KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY
- (配列番号112) KCNTA(Hse)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号113) KCNTA(Ahb)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号114) KCNTA(Ahp)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY 40
- (配列番号115) KCNTAT(OPO3H2)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号116) KCNTATCVLG(Orn)LSQELH(Orn)LQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号117) KCNTATCVLG(Cit)LSQELH(Cit)LQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号118) KCNTATCVLG(homoK)LSQELH(homoK)LQTYPRTNTGSNTY
- (配列番号119) L-OctylglycineKCNTATCVLGRLSQEL 50

H R L Q T Y P R T N T G S N T Y

(配列番号120) N - 3, 6 - d i o x a o c t a n o y l - C N T A T C V L G R
L S Q E L H R L Q T V P R T N T G S N T Y

(配列番号121) K C N T A T C M L G R Y T Q D F H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y

(配列番号122) D S N L S T K V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y

(配列番号123) K D N T A T K V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y

(配列番号124) C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T
Y 10

(配列番号125) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y (9 A n c)

(配列番号126) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y (L - o c t y l g l y c i n e)

(配列番号127) N - イソカプロイル - K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q
T Y P R T N T G S N T Y

(配列番号128) K C N T A T C V L G (h o m o R) L S Q E L H (h o m o R)
L Q T Y P R T N T G S N T Y

(配列番号129) F C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y 20

(配列番号130) K C N T A T C V L G R L S Q E L H (C i t) L Q T Y P R T N
T G S N T Y

(配列番号131) K C N T A T C V L G R L S Q E L H (O r n) L Q T Y P R T N
T G S N T Y

(配列番号132) I C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y

(配列番号133) 1 - オクチルグリシン - C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q
T Y P R T N T G S N T Y

(配列番号134) イソカプロイル - C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P
R T N T G S N T Y 30

(配列番号135) K C N T A T C V L G (C i t) L S Q E L H R L Q T Y P R T N
T G S N T Y

(配列番号136) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y (4 A B U)

(配列番号137) イソカプロイル - K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y
P R T N T G S N T Y (4 A B U)

(配列番号138) K C N T S T C A T Q R L A N E L V R L Q T Y P R T N V G S E
A F

(配列番号139) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P T N V G S E A
F 40

(配列番号140) K C N T A T C V L G R L S R S L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y

(配列番号141) K C N T A T C V T H R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y

(配列番号142) K C N T A T C V L G R L A D F L H R L Q T Y P R T N T G S N
T Y

(配列番号143) C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N T

(配列番号144) K C N T A T C V L G R L S Q E L H R L Q N F V P R T N T G S
N T Y 50

(配列番号 145) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSE
TF

(配列番号 146) ACDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSN
TY

(配列番号 147) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSK
AF

(配列番号 148) KCDTATCVTHRLAGLLSRSQTYPRTNTGSN
TY

(配列番号 149) KCNTATCVLGR LADALHRLQTYPRTNTGSN
TY

(配列番号 150) KCNTATCVLGR LAAFLHRLQTYPRTNTGSN
TY

(配列番号 151) SCNTATCVLGR LADFLHRLQTYPRTNTGSN
TY

(配列番号 152) KCNTATCVLGR L S Q E L H R L Q T M P R T N T G S N
TY

(配列番号 153) KCNTATCVLGR L S Q E L H R L Q T V P R T N T G S N
TY

(配列番号 154) KCNTATCVLGR L N E Y L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 155) SCNTATCVLGR L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 156) KCNTATCVLGR L T E F L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 157) KCNTATCVLGR L A E F L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 158) KCNTATCVLGR L T D Y L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 159) KCNTATCVLGR L A Q F L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 160) KCNTATCVLGR L A D F L H R F Q T F P R T N T G S N
TY

(配列番号 161) KCNTATCVLGR L A D F L H R F H T F P R T N T G S N
TY

(配列番号 162) KCNTATCVLGR L A D F L H R F Q T F P R T N T G S G
TP

(配列番号 163) CNTATCVLGR L A D F L H R L Q T Y P R T N T G S N T
Y

(配列番号 164) KCDTATCVLGR L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 165) KCNTATCVLGR L F D F L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 166) KCNTATCVLGR L A A A L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 167) TCDTATCVLGR L S Q E L H R L Q T Y P R T N T G S N
TY

(配列番号 168) CSNLSTCATQR LANE LVRLQTYPRTNVGSN
TY

(配列番号 169) KCNTATCATQR LANE LVRLQTYPRTNVGSN
TY

10

20

30

40

50

(配列番号170) CSNLSSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(配列番号171) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

を含む。

【0231】

さらに別の態様では、本発明における使用のためのLHCペプチドは、配列番号75～171の生物学的に活性な断片を含む。生物学的に活性な断片は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個またはそれ以上のアミノ酸の欠失を含むものであってもよい。一部の特定の実施形態において、配列番号75～171のアミノ酸配列は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上の修飾（置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など）を含む。他の実施形態において、配列番号75～171のアミノ酸配列は、1個以下、2個以下、3個以下、4個以下、5個以下、6個以下、7個以下、8個以下、9個以下または10個以下の修飾（置換、挿入、欠失、および/または誘導体化など）を有する。本発明のさらに別の態様において、本発明の化合物としては、配列番号75～171のいずれかに対して少なくとも75、80、85、90、95または97%のアミノ酸配列同一性を有するものが挙げられる。同一性割合は、Vector NTI（登録商標）（Invitrogen；Carlsbad CA）内のAlign X（登録商標）モジュールを用いた解析によって測定される。記載の各同一性割合、または生物学的に活性な断片もしくは修飾に対する言及は、各配列番号に個々に適用されることを意図する。例えば、記載の各実施形態、断片、修飾、同一性%は、配列番号75、76、77、78、44など、または任意の配列番号群に適用可能である。

10

20

【0232】

一般に、アミリンアゴニストまたはアミリンアゴニスト類似体は、1種類以上の受容体と直接または間接的に相互作用または結合することによりアミリンの作用を模倣する化合物と称される化合物であると認知されている。したがって、本発明の化合物は、本明細書に開示したカルシトニン、アミリン、CGRPもしくはこれらの3つの任意の組み合わせの少なくとも1種類の生物学的効果に対するアゴニストとして作用し得るもの、またはアミリン、カルシトニンもしくはCGRPの受容体の少なくとも1種類に結合し得るものである。逆に、アミリンアンタゴニストは、1種類以上の受容体と直接または間接的に相互作用または結合することによりアミリンの作用を抑制する。かかる相互作用または結合事象としては、グレリンレベルに影響を及ぼすものが挙げられる。

30

【0233】

本発明の使用に想定されるアミリンアンタゴニストとしては、AC66(sCT[8-32])（配列番号172）および誘導体、例えば、AC187(Ac30Asn、32Tyr-sCT[8-32])（配列番号173）（サケカルシトニンの25アミノ酸ペプチド断片、に対するCGRP受容体選択的アミリン受容体アンタゴニストとして開発）が挙げられる。他の有用なアンタゴニストとしては、米国特許第5,625,032号および同第5,580,953号（これらは、引用により本明細書に組み込まれる）に記載のアンタゴニストが挙げられる。かかるアンタゴニスト化合物としては、式(VII)：X-R1-Thr-Gln-R2-Leu-Ala-Asn-R3-Leu-Val-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-R4-Asn-Thr-Tyr-NH₂（配列番号174）、

40

式中、

R1がAlaまたはabondである；

R2がArg、Gln、Lys、AsnまたはLeuである；

R3がGln、Glu、Asn、AspまたはPheである；

R4がAlaまたはSerである；および

Xが水素またはアセチル基である、

50

を含むものが挙げられる。

【0234】

アミリンアンタゴニストは、N末端がアセチルされたものであってもよく、アセチルされていないものであってもよく、該分子の酸形態ならびにアミド形態を包含する。アミリンアンタゴニストの例としては、限定されないが、アセチル - Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (配列番号175)、Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (配列番号176)、Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (配列番号177)、Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (配列番号178)、Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (配列番号179)、Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (配列番号180) が挙げられる。

【0235】

アミリン活性に関する化合物の試験方法は、当該技術分野で知られている。アミリンのアゴニストまたはアンタゴニストを試験するための例示的なスクリーニング方法およびアッセイは、本明細書の実施例、特に実施例4、ならびに米国特許第5,264,372号および同第5,686,411号(これらは、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

【0236】

アミリンアゴニストおよび/または類似体としての活性は、種々のスクリーニングアッセイ(例えば、側坐核受容体結合アッセイの後ヒラメ筋アッセイ、胃内容物排出アッセイ)を行うことにより、あるいは哺乳動物において低カルシウム血症を誘導する能力または食後高血糖症を低減させる能力によって確認および定量することができる。

【0237】

化合物が膜結合型アミリン受容体に特異的に結合する能力を測定する競合アッセイである受容体結合アッセイは、米国特許第5,264,372号および同第5,686,411号(その開示は、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。アッセイに使用する膜調製物の好ましい供給源は、側坐核および周辺領域由来の膜を構成する前脳基底部である。アッセイ対象の化合物は、このような受容体調製物に対する結合に関して、125I Bolton Hunterラットアミリンと競合するものである。結合された量(B)をlogリガンド濃度の関数としてプロットした競合曲線を、コンピュータにより、4-パラメータロジスティック方程式(INPLOT program; GraphPad Software, San Diego, Calif.)に対する非線形回帰、またはDeLeanらのALLFITプログラム(ALLFIT, バージョン2.7(NIH, Bethesda, Md. 20892))による解析を用いて解析する。MunsonおよびRodbard(1980)Anal. Biochem. 107:220-239。

【0238】

ヒラメ筋におけるアミリンアゴニスト/類似体の生物学的活性のアッセイは、既報の方法(Leightonら(1988)Nature 335:632-635; Coop

erら(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:7763-7766)を用いて行われ得、このとき、アミリンアゴニスト活性は、インスリン刺激型グリコゲン合成の阻害を測定することにより評価され得る。簡単には、例示的な方法は、12時間絶食雄Wistarラットから調製したヒラメ筋細片を含むものである。この筋肉の腱を、ステンレス鋼クリップに取り付ける前に結紮する。3.5mlのKrebs-Ringer重炭酸バッファー、7mMのN-2-ヒドロキシエチル-ピペラジン(peperazine)-N'-2-エタン-スルホン酸(pH7.4)および5.5mMのピルビン酸塩を入れた三角フラスコ内で、この筋細片をプレインキュベートする。フラスコを密封し、O₂とCO₂を19:1(v/v)の比で連続的にガス供給する。この培地中で37℃にて30分間(振動水浴中)の筋肉のプレインキュベーション後、[U-14C]グルコース(0.5μCi/ml)およびインスリン(100μU/ml)を加えた同一の培地(ピルビン酸塩以外)を入れた同様のバイアルに、筋肉細片を移す。フラスコを密封し、1時間のインキュベーションのうち最初の15分間、再度ガス供給する。インキュベーション期間の終了時、筋肉をプロットし、液体N₂中で急速凍結させる。インキュベーション培地中の乳酸塩濃度は、分光測光法により測定され得、グリコゲン中の[U-14C]グルコース取り込みを測定する。アミリンアゴニスト活性は、100nMのラットアミリンおよびアミリンアゴニストの存在下でのインスリン刺激型グリコゲン合成の続行(resumption)を測定することにより評価される。

10

【0239】

胃内容物排出速度の測定方法は、例えば、Youngらに開示されている。フェノールレッド法では、意識のあるラットに、強制投与によって、メチルセルロースとフェノールレッド指示薬を含有するacoloricゲルを与える。強制投与の20分後、ハロタンを用いて動物に麻酔し、胃を露出させて幽門括約筋と下部食道括約筋を鉗子で挟み、取り出し、アルカリ性溶液中で切開する。胃内容物は、該アルカリ性溶液中のフェノールレッドの強度によって誘導され得、560nmの波長での吸光度によって測定され得る。トリチウム化グルコース法では、意識のあるラットに、トリチウム化グルコース含有水を強制投与する。ラットを尾部で静かに拘束し、リドカインを用いて尾部の先端を麻酔する。尾部血液から分離した血漿中のトリチウムを、種々の時点で収集し、カウンターにて検出する。試験化合物は、通常、強制投与の約1分前に投与する。

20

【0240】

アミリンアゴニストおよびアンタゴニスト化合物は、受容体結合アッセイにおいて、約1未満~5nM、好ましくは約1nM未満、より好ましくは約50pM未満程度の活性を示し得る。ヒラメ筋アッセイでは、アミリンアゴニスト化合物は、約1未満~10マイクロモル程度のEC₅₀値を示し得る。ヒラメ筋アッセイでは、アミリンアンタゴニストは、約1未満~2マイクロモル程度のIC₅₀値を示し得る。胃内容物排出アッセイでは、好ましいアゴニスト化合物は、100μg/ラット程度のED₅₀値を示す。アンタゴニスト化合物は、胃内容物排出アッセイにおいて、効果を示さないこと、または反対の効果を示すことがあり得る。

30

【0241】

該化合物の例示的な作製方法の一例において、本発明の化合物は、標準的な固相ペプチド合成手法を用いて、好ましくは自動化または半自動化ペプチド合成装置を用いて調製され得る。典型的には、かかる手法を使用し、-N-カルバモイル保護アミノ酸と、樹脂上の伸長ペプチド鎖に結合させたアミノ酸を、室温で、不活性溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンまたは塩化メチレン)中、カップリング剤(ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなど)の存在下で、塩基(ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下でカップリングさせる。-N-カルバモイル保護基は、得られたペプチド-樹脂から、トリフルオロ酢酸またはピペリジンなどの試薬を用いて除去され、ペプチド鎖に付加する次の所望のN-保護アミノ酸を用いてカップリング反応を繰り返す。好適なN保護基は当該技術分野でよく知られており、t-ブチルオキシカルボニル(tBoc)およびフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)

40

50

）が、本明細書において好ましい。アミリンおよびアミリンアゴニストの他の合成または発現方法およびその精製方法は、当業者にはわかる。

【0242】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、エキセンディンペプチドホルモンおよびエキセンディンアゴニストが挙げられる。天然エキセンディンペプチドホルモンは、当該技術分野において知られており、機能性のペプチド類似体および誘導体である。一部の特定の天然ペプチド、ペプチド類似体および誘導体を本明細書に記載しているが、当該技術分野で知られたホルモン活性を示す任意の既知のエキセンディンペプチドが、本発明とともに使用され得ることを認識されたい。例示的なエキセンディンペプチドとしては、エキセンディン - 3 (His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (配列番号181)) およびエキセンディン - 4 (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (配列番号182)) が挙げられる。

10

【0243】

当該技術分野で知られた任意のエキセンディンペプチド類似体または誘導体が本発明とともに使用され得る。一部の特定の実施形態において、エキセンディンペプチド類似体および誘導体は、天然エキセンディンペプチドの少なくとも1種類のホルモン活性を有する。一部の特定の実施形態において、エキセンディンペプチド類似体は、天然エキセンディンペプチドが特異的に結合し得る受容体のアゴニストである。エキセンディン化合物としては、1つ以上の天然アミノ酸が除去されているか、または別のアミノ酸(1つもしくは複数)で置き換えられたエキセンディンペプチド類似体が挙げられる。当該技術分野で知られているように、かかるエキセンディン類似体アミド化されたものであってもよく (are may be)、酸形態であってもよい。

20

【0244】

一部の特定の実施形態において、エキセンディン類似体は、天然または天然に存在するエキセンディンと比較すると1つ以上のアミノ酸置換、欠失、逆位または付加を有するものであり得る。したがって、エキセンディン類似体は、天然に存在するエキセンディン(例えば、エキセンディン - 4)と比較すると1つ以上のアミノ酸置換、付加または欠失を有するアミノ酸配列を有するものであり得る。一部の特定の実施形態において、エキセンディン類似体は、天然に存在するエキセンディン(エキセンディン - 4など)と比較すると、約30以下、25以下、20以下、15以下、10以下、5つ以下、4つ以下、3つ以下、2つ以下、または1つ以下の置換、付加または欠失を有するアミノ酸配列を有する。

30

【0245】

例示的なエキセンディン化合物としては、エキセンディン - 4のアゴニスト類似体、例えば限定されないが^{1 4}Leu, ^{2 5}Phe - エキセンディン - 4 (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (配列番号183))、⁵Ala, ^{1 4}Leu, ^{2 5}Phe - エキセンディン - 4 (His Gly Glu Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly

40

50

Ala Pro Pro Pro Ser (配列番号184))、および^{1 4} Leu、^{2 2} Ala、^{2 5} Phe - エキセンディン - 4 (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (配列番号185))が挙げられる。他の例示的なエキセンディン類似体としては、限定されないが、エキセンディン - 4 (1 - 30) (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly (配列番号186))、エキセンディン - 4 (1 - 28) amide (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn - NH₂ (配列番号187))、14 Leu、25 Phe エキセンディン - 4 (1 - 28) amide (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn - NH₂ (配列番号188))、および14 Leu、22 Ala、25 Phe エキセンディン - 4 (1 - 28) amide (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn - NH₂ (配列番号189))が挙げられる。

【0246】

さらなる例示的なエキセンディンアゴニストは、米国特許出願第10/181,102号およびPCT出願番号PCT/US98/16387(これらは、ともに、1997年8月8日に出願された米国特許出願第60/055,404号の利益を主張)(これらはすべて、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。例示的なエキセンディンアゴニストとしては、米国特許出願第10/181,102号およびPCT出願番号PCT/US98/16387の式(I)、式(II)および式(III)の化合物が挙げられる。

【0247】

他のエキセンディンアゴニストは、米国特許出願第09/554,533号およびPCT出願番号PCT/US98/24210(これらは、ともに、1997年11月14日に出願された米国特許仮出願第60/065,442号の利益を主張)(これらはすべて、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。さらに他のエキセンディンアゴニストは、米国特許出願第09/554,531号およびPCT出願番号PCT/US98/24273(これらは、ともに、1997年11月14日に出願された米国特許仮出願第60/066,029号の利益を主張)(これらはすべて、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。さらに他のエキセンディンアゴニストは、PCT出願番号PCT/US97/14199(1997年8月8日に出願、これは、1996年8月8日に出願された米国特許第08/694,954号の一部継続出願である)(これらはともに、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。さらに他のエキセンディンアゴニストは、米国特許第6,956,026号(これは、1997年1月7日に出願された米国特許仮出願第60/034,905号の優先権を主張)(これらはともに、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。また他のエキセンディン類似体および誘導体は、2003年12月19日に出願されたUS 2004/0209803 A1(これは、引用により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

【0248】

また、本発明における抗肥満剤としては、毛様体神経栄養因子(CNTF)、CNTF

関連ポリペプチド、修飾CNTFポリペプチド、CNTFアゴニスト、およびCNTF類似体、例えば限定されないが、AXOKINE（登録商標）（Regeneron）が挙げられる。CNTF、CNTF関連ポリペプチド、ならびにCNTFおよび/またはCNTF関連ポリペプチドを含有する本発明の方法における使用に適切な組成物は、当該技術分野で知られている。CNTFポリペプチド、CNTF関連ポリペプチド、修飾CNTFポリペプチド、CNTFアゴニスト、類似体、誘導體、調製物、製剤、医薬組成物、用量および投与経路は、例えば、米国特許第6,680,291号および同第6,767,894号、ならびにPCT特許出願公開公報番号WO94/09134、WO98/22128、およびWO99/43813（これらは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に既に報告されている。

10

【0249】

また、本発明における抗肥満剤としては、セロトニン（5HT）輸送インヒビター、例えば限定されないが、パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルラミン、フルボキサミン、セルトラリン、およびイミプラミンが挙げられる。また、本発明における抗肥満剤としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えば限定されないが、デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、シブトラミン（例えば、MERIDIA（登録商標））ならびに米国特許第6,365,633号ならびにPCT特許出願公開公報番号WO01/27060およびWO01/162341（これらは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載のものが挙げられる。かかる5HT輸送インヒビターおよびセロトニン再取り込み阻害薬、類似体、誘導體、調製物、製剤、医薬組成物、用量および投与経路は、既に報告されている。

20

【0250】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、選択的セロトニンアゴニストおよび選択的5-HT_{2C}受容体アゴニストが挙げられる（例えば限定されないが、米国特許第3,914,250号；およびPCT特許出願公開公報番号WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152；WO02/51844、WO02/40456、およびWO02/40457（これらは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる））。かかる選択的セロトニンアゴニストおよび5-HT_{2C}受容体アゴニスト、かかるアゴニストを含む組成物、ならびに本発明の方法における使用に適切な投与経路は、当該技術分野で知られている。例えば、Halfordら（2005）Curr. Drug Targets 6:201-213およびWeintraubら（1984）Arch. Intern. Med. 144:1143-1148を参照のこと。

30

【0251】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、中枢カンナビノイド受容体（CB-1受容体）のアンタゴニスト/インバースアゴニスト、例えば限定されないが、リモナバント（Sanofi Synthelabo）、およびSR-147778（Sanofi Synthelabo）が挙げられる。CB-1アンタゴニスト/インバースアゴニスト、誘導體、調製物、製剤、医薬組成物、用量および投与経路は、例えば、米国特許第6,344,474号、同第6,028,084号、同第5,747,524号、同第5,596,106号、同第5,532,237号、同第4,973,587号、同第5,013,837号、同第5,081,122号、同第5,112,820号、同第5,292,736号、同第5,624,941号；欧州特許出願EP-656354およびEP-658546；およびPCT特許出願公開公報番号WO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、およびWO02/076949（これらは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に既に報告されている。

40

【0252】

50

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、メラノコルチンおよびメラノコルチンアゴニストが挙げられる。メラノコルチンは、プロピオメラノコルチン遺伝子由来のペプチド、例えば、
 -メラニン細胞刺激ホルモン(- MSH) および副腎皮質刺激ホルモン(ACTH) であり、5メラノコルチン受容体が知られている(MC1 - 5R) 。MC4Rは、エネルギー均衡と肥満に役割を果たしているようである。例えば、Andersonら(2001) Expert Opin. Ther. Patents 11: 1583 - 1592、Speakeら(2002) Expert Opin. Ther. Patents 12: 1631 - 1638、Bednarekら(2004) Expert Opin. Ther. Patents 14: 327 - 336を参照のこと。メラノコルチンアゴニスト、例えば限定されないが、MC4Rアゴニスト、および本発明の方法における使用に適切なかかるアゴニストを含む組成物は、当該技術分野で知られている。MCRアゴニスト、MC4Rアゴニスト、誘導体、調製物、製剤、医薬組成物、用量および投与経路は、例えば、以下のPCT特許出願(これらは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる): WO03/007949、WO02/068388、WO02/068387、WO02/067869、WO03/040117、WO03/066587、WO03/068738、WO03/094918、およびWO03/031410に既に報告されている。

10

【0253】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、代謝型グルタミン酸サブタイプ5受容体(mGluR5)アンタゴニスト、例えば限定されないが、2 - メチル - 6 - (フェニルエチニル) - ピリジン(MPEP) および(3 - [(2 - メチル - 1, 3 - チアゾル - 4 - イル)エチニル]ピリジン)(MTEP)などの化合物、ならびにAndersonら(2003) J. Eur. J. Pharmacol. 473: 35 - 40; Cosfordら(2003) Bioorg. Med. Chem. Lett. 13(3): 351 - 4; およびAndersonら(2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303: 1044 - 1051に記載された化合物が挙げられる。

20

【0254】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、トピラメート(TOPI MAX (登録商標)(Ortho McNeil Pharmaceuticals)(抗痙攣薬として示されているだけでなく、体重減少の増大も示す抗痙攣薬としても示されている))が挙げられる。

30

【0255】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、神経ペプチドY1(NPY1)アンタゴニストおよびNPY5アンタゴニストが挙げられる。NPY1およびNPY5アンタゴニストは、当該技術分野で知られている。例えば、Duhaultら(2000) Can. J. Physiol. Pharm. 78: 173 - 185、ならびに米国特許第6, 124, 331号、同第6, 214, 853号、および同第6, 340, 683号を参照のこと。NPY1およびNPY5アンタゴニスト、誘導体、調製物、製剤、医薬組成物、用量ならびに投与経路は、既に報告されている。本発明において有用なNPY1アンタゴニストとしては、米国特許第6, 001, 836号; ならびにPCT特許出願公開公報番号WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173、およびWO01/89528(これらは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる)が挙げられる。本発明において有用なNPY5アンタゴニストとしては、限定されないが、米国特許第6, 140, 354号、同第6, 191, 160号、同第6, 258, 837号、同第6, 313, 298号、同第6, 337, 332号、同第6, 329, 395号、同第6, 340, 683号、同第6, 326, 375号、および同6, 335, 345号; 欧州特許EP - 01010691、およびEP - 01044970; およびPCT特許出願公開公報番号WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/64880、WO0

40

50

0 / 6 8 1 9 7、W O 0 0 / 6 9 8 4 9、W O 0 1 / 0 9 1 2 0、W O 0 1 / 8 5 7 1 4、W O 0 1 / 8 5 7 3 0、W O 0 1 / 0 7 4 0 9、W O 0 1 / 0 2 3 7 9、W O 0 1 / 0 2 3 7 9、W O 0 1 / 2 3 3 8 8、W O , 0 1 / 2 3 3 8 9、W O 0 1 / 4 4 2 0 1、W O 0 1 / 6 2 7 3 7、W O 0 1 / 6 2 7 3 8、W O 0 1 / 0 9 1 2 0、W O 0 2 / 2 2 5 9 2、W O 0 2 4 8 1 5 2、W O 0 2 / 4 9 6 4 8、およびW O 0 1 / 1 4 3 7 6 に記載された化合物が挙げられる。

【 0 2 5 6 】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、メラニン凝集ホルモン (M C H) アンタゴニスト、例えばメラニン凝集ホルモン 1 受容体 (M C H 1 R) アンタゴニスト (T - 2 2 6 2 9 6 (T a k e d a) など) およびメラニン凝集ホルモン 2 受容体 (M C H 2 R) アンタゴニストが挙げられる。M C H 受容体アンタゴニスト、誘導体、調製物、製剤、医薬組成物、用量および投与経路は、例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 0 9 8 1 5 号、同第 2 0 0 5 / 0 0 2 6 9 1 5 号、同第 2 0 0 4 / 0 1 5 2 7 4 2 号、同第 2 0 0 4 / 0 2 0 9 8 6 5 ; P C T 特許出願公開公報番号W O 0 1 / 8 2 9 2 5、W O 0 1 / 8 7 8 3 4、W O 0 2 / 0 6 2 4 5、W O 0 2 / 0 4 4 3 3、およびW O 0 2 / 5 1 8 0 9 ; および日本特許出願第 1 3 2 2 6 2 6 9 号 (引用によりその全体が本明細書に組み込まれる) に既に報告されている。

10

【 0 2 5 7 】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、オピオイドアンタゴニスト、例えば限定されないが、P C T 出願番号W O 0 0 / 2 1 5 0 9 に記載のものが挙げられる。本発明において有用な具体的なオピオイドアンタゴニストとしては、限定されないが、ナルメフェン (R E V E X (登録商標))、3 - メトキシナルトレキソン ナロキソン、ナルトレキソン、ナロキソナジン、 - フナルトレキサミン、 1 ([D - A l a 2 , L e u 5 , C y s 6] - エンケファリン (D A L C E)、ナルトリンドールイソチオシアナート、およびノル - ビナルトルファミン (b i n a l t o r p h a m i n e) が挙げられる。

20

【 0 2 5 8 】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、オレキシンアンタゴニスト、例えば限定されないが、P C T 特許出願番号W O 0 1 / 9 6 3 0 2、W O 0 1 / 6 8 6 0 9、W O 0 2 / 5 1 2 3 2、およびW O 0 2 / 5 1 8 3 8 に記載のものが挙げられる。本発明において有用な具体的なオレキシンアンタゴニストとしては、限定されないが、S B - 3 3 4 8 6 7 - A が挙げられる。

30

【 0 2 5 9 】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、神経ペプチド Y 2 (N P Y 2) アゴニスト、例えば限定されないが、P Y Y 3 - 3 6 (例えば、B a t t e r h a m ら (2 0 0 3) N a t u r e 4 1 8 : 6 5 0 - 6 5 4)、N P Y 3 - 3 6 などの化合物、および他の Y 2 アゴニスト、例えば、N アセチル [L e u (2 8 , 3 1)] N P Y 2 4 - 3 6 (W h i t e - S m i t h ら (1 9 9 9) N e u r o p e p t i d e s 3 3 : 5 2 6 - 5 3 3、T A S P - V (M a l i s ら (1 9 9 9) B r . J . P h a r m a c o l . 1 2 6 : 9 8 9 - 9 9 6)、シクロ - (2 8 / 3 2) - A c - [L y s 2 8 - G l u 3 2] - (2 5 - 3 6) - p N P Y (C a b r e l e ら (2 0 0 0) J . P e p t . S c i . 6 : 9 7 - 1 2 2) が挙げられる。また、本発明における抗肥満剤としては、神経ペプチド Y 4 (N P Y 4) アゴニスト、例えば限定されないが、膵臓ペプチド (P P) (例えば、B a t t e r h a m ら (2 0 0 3) J . C l i n . E n d o c r i n o l . M e t a b . 8 8 : 3 9 8 9 - 3 9 9 2) などの化合物、および他の Y 4 アゴニスト、例えば、1 2 2 9 U 9 1 (R a p o s i n h o ら (2 0 0 0) N e u r o e n d o c r i n o l o g y 7 1 : 2 - 7) が挙げられる。N P Y 2 アゴニストおよびN P Y 4 アゴニスト (a g o n i s t)、誘導体、調製物、製剤、医薬組成物、用量および投与経路は、例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 4 1 9 8 5 号およびP C T 特許出願公開公報番号W O 2 0 0 5 / 0 7 7 0 9 4 に既に報告されている。

40

50

【0260】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、ヒスタミン3 (H3) アントゴニスト/インバースアゴニスト、例えば限定されないが、PCT出願番号WO02/15905に記載のもの、O-[3-(1H-イミダゾル-4-イル)プロパノール]カルバメート (Kiec-Kononowiczら(2000) Pharmazie 55:349-355)、ピペリジン含有ヒスタミンH3-受容体アントゴニスト (Lazewskaら(2001) Pharmazie 56:927-932)、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物 (Sasseら(2001) Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52)、置換N-フェニルカルバメート (Reidemeisterら(2000) Pharmazie 55:83-86)、ならびにプロキシファン誘導体 (Sasseら(2000) J. Med. Chem. 43:3335-3343) が挙げられる。本発明において有用な具体的なH3アントゴニスト/インバースアゴニストとしては、限定されないが、チオペルアミド、3-(1H-イミダゾル-4-イル)プロピル N-(4-ペンテニル)カルバメート、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、およびGT2394 (Gliatech) が挙げられる。

10

【0261】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、コレシストキニン (CCK) およびCCKアゴニストが挙げられる。本発明において有用なコレシストキニン-A (CCK-A) アゴニストとしては、限定されないが、米国特許第5,739,106号に記載のものが挙げられる。具体的なCCK-Aアゴニストとしては、限定されないが、AR-15849、GI 181771、JMV-180、A-71378、A-71623およびSR146131が挙げられる。

20

【0262】

また、本発明における使用のための抗肥満剤としては、グレリンアントゴニスト (PCT特許出願公開公報番号WO01/87335およびWO02/08250に記載のものなど) が挙げられる。グレリンアントゴニストは、GHS (成長ホルモン分泌促進薬受容体) アントゴニストとしても知られている。したがって、本発明の組成物および方法では、グレリンアントゴニストの代わりにGHSアントゴニストが使用されることは理解されよう。

30

【0263】

投薬量/製剤

抗肥満剤および体重増加誘導性薬剤 (本明細書において、このセクションでは「化合物」と称する) は、単独または薬学的に許容され得る担体もしくは賦形剤と組み合わせて、単回用量または反復用量のいずれかで投与され得る。このような医薬用化合物は、薬学的に許容され得る担体または希釈剤ならびに任意の他の既知の佐剤および賦形剤を用いて、慣用的な手法 (E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに開示された手法など) に従って製剤化され得る。また、Wangら(1988) J. of Parenteral Sci. およびTech., Technical Report No. 10, Supp. 42:2Sも参照のこと。

40

【0264】

一般に、化合物は、患者への投与のための安定で安全な医薬組成物に製剤化され得る。本発明の方法における使用に想定される医薬製剤は、およそ0.01~1.0% (w/v)、一部の特定の場合では0.05~1.0%の化合物、およそ0.02~0.5% (w/v)の酢酸、リン酸、クエン酸またはグルタミン酸バッファー (最終組成物のpH約3.0~約7.0を可能にするもの); およそ1.0~10% (w/v)の糖質または多価アルコール張度調整剤ならびに、任意選択で、およそ0.005~1.0% (w/v)のm-クレゾール、ベンジルアルコール、メチル、エチル、プロピルおよびブチルパラベンならびにフェノールからなる群より選択される保存料を含むものであり得る。かかる保存料は、一般的に、製剤化ペプチドを反復使用製剤に含める。

50

【0265】

本発明の特別な実施形態では、本発明の医薬用製剤は、このような実施形態において、ある濃度範囲、例えば約0.01%~約98% w/w、もしくは約1~約98% w/w、または好ましくは80%~90% w/w、または好ましくは約0.01%~約50% w/w、またはより好ましくは約10%~約25% w/wの化合物を含むものであり得る。所望濃度の液剤を得るため、十分な量の注射用水が使用され得る。

【0266】

また、所望により、さらなる張度調整剤（塩化ナトリウムなど）、ならびに他の既知の賦形剤を存在させてもよい。場合によっては、かかる賦形剤は、化合物の全体的張度の維持に有用である。賦形剤は、本明細書に記載の製剤に種々の濃度で含まれ得る。例えば、賦形剤は、約0.02%~約20% w/w、好ましくは約0.02%~0.5% w/w、約0.02%~約10% w/w、または約1%~約20% w/wの範囲の濃度で含まれ得る。また、本発明の製剤自体と同様、賦形剤は、固形（粉末状を含む）、液状、半固形またはゲル形態で含まれ得る。

10

【0267】

医薬用製剤は、種々の形態、例えば、固形、液状、半固形または液状で構成され得る。用語「固形」は、本明細書で用いる場合、通常この用語が使用されるあらゆるもの、例えば、例えば、粉末剤および凍結乾燥製剤を包含することを意図する。本明細書に記載の製剤は、凍結乾燥させたものであり得る。

【0268】

バッファー、バッファー溶液および緩衝溶液という用語は、水素イオン濃度またはpHに関して用いる場合、系、特に水溶液が、酸もしくはアルカリの添加時、または溶媒での希釈時のpHの変化に抵抗する能力をいう。酸または塩基の添加時に受けるpHの変化が小さいという緩衝溶液の特性は、弱酸と該弱酸の塩の存在、または弱塩基と該弱塩基の塩のいずれかの存在である。前者の系の一例は酢酸と酢酸ナトリウムである。添加されたヒドロニウムまたはヒドロキシルイオンの量がバッファー系の中和能力を超えない限り、pHの変化はわずかである。

20

【0269】

本明細書に記載のように、さまざまな液状ビヒクルが、ペプチド抗肥満剤の製剤における使用に適している（例えば、水または水性/有機系溶媒混合物もしくは懸濁液）。

30

【0270】

本発明における使用のためのペプチド製剤の安定性は、液状形態の場合、製剤のpHを約3.0~約7.0の範囲に維持することにより向上する。一部の特定の実施形態では、製剤のpHを約3.5~5.0、または約3.5~6.5の範囲に維持し、一部の実施形態では、約3.7~4.3、または約3.8~4.2の範囲に維持する。一部の実施形態において、pHは約4.0であり得る。この理論に拘束されることを望まないが、本明細書においては、医薬用製剤のpHが5.5を超えると、貯蔵寿命が約2年未満となるようにペプチドの化学的分解が加速され得ると理解されたい。

【0271】

一部の特定の実施形態において、抗肥満剤のバッファーは、酢酸バッファー（好ましくは約1~5から約60mMの最終製剤濃度）、リン酸バッファー（好ましくは約1~5から約(t o a b o u t t o a b o u t) 30mMの最終製剤濃度）またはグルタミン酸バッファー（好ましくは約1~5から約60mMの最終製剤濃度）である。一部の実施形態において、バッファーは酢酸バッファーである（好ましくは最終製剤濃度約5~約30mM）。

40

【0272】

安定剤を抗肥満剤の製剤に含めてもよいが、重要なことには、必ずしも必要でない。しかしながら、含める場合、本発明の実施に有用な安定剤は、糖質または多価アルコールである。本発明の実施に有用な好適な安定剤は、およそ1.0~10% (w/v)の糖質または多価アルコールである。多価アルコールおよび糖質は、主鎖に同じ特徴、すなわち、

50

タンパク質の安定化を担う - C H O H - C H O H - を共有している。多価アルコールとしては、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール (P E G) などの化合物が挙げられる。このような化合物は直鎖分子である。他方、糖質、例えば、マンノース、リボース、スクロース、フルクトース、トレハロース、マルトース、イノシトール、およびラクトースなどは環状分子であり、これらは、ケトまたはアルデヒド基を含んでいてもよい。これらの2つのタイプの化合物は、温度上昇および凍結解凍プロセスまたは凍結乾燥プロセスによって引き起こされる変性に対してタンパク質を安定化させるのに有効であることが示された。好適な糖質としては：ガラクトース、アラビノース、ラクトースまたは糖尿病患者に対して有害な影響をもたらさない任意の他の糖質（すなわち、糖質は、血中で許容され得ない高濃度のグルコースが形成されるほど代謝されない）が挙げられる。かかる糖質は、糖尿病に適していることが当該技術分野でよく知られているものである。スクロースおよびフルクトースは、非糖尿病適用用途（例えば、肥満の処置）における化合物での使用に適している。

10

20

30

40

50

【0273】

一部の特定の実施形態において、安定剤を含める場合、化合物を、多価アルコール、例えば、ソルビトール、マンニトール、イノシトール、グリセロール、キシリトール、およびポリプロピレン/エチレングリコールコポリマー、ならびに分子量200、400、1450、3350、4000、6000、および8000の種々のポリエチレングリコール (P E G) などを用いて安定化させる。一部の実施形態では、マンニトールが好ましい多価アルコールである。本発明の凍結乾燥剤の別の有用な特徴は、安定性を維持する機能を果たす同じ製剤成分による本明細書に記載の凍結乾燥剤の張度の維持である。一部の実施形態において、マンニトールが、この目的に使用される好ましい多価アルコールである。

【0274】

米国薬局方 (U S P) は、反復用量容器に内包させる調製物には、静菌濃度または静真菌濃度の抗菌剤を添加しなければならないと定めている。これは、使用時点で、内容物の一部を皮下注射針とシリンジで吸引中に、または他の侵襲的送達手段（ペン型注射器など）の使用中に、該調製物中に偶発的に導入された微生物の増殖が抑制されるのに十分な濃度で存在していなければならない。抗菌剤は、製剤の他の全成分との適合性が確実であることが評価されたものであるのがよく、その活性は、ある製剤に有効である特定の薬剤が別の製剤では無効でないことが確実であるように、全製剤において評価するのがよい。特定の抗菌剤がある製剤には有効であるが、別の製剤には有効でないことがわかることは、珍しいことではない。

【0275】

保存料は、一般的な製薬上の意味において微生物の増殖を抑制または抑止する物質であり、この目的のために医薬用製剤に添加され得、微生物によって結果的に生じる製剤の汚損を回避する。保存料の量は大量でなくてよいが、それでもなおペプチドの全体的な安定性に影響を及ぼす量であるのがよい。

【0276】

医薬組成物における使用のための保存料は、0.005 ~ 1.0% (w / v) の範囲であり得るが、一部の実施形態では、各保存料の範囲は、単独または他のものとの組み合わせで：ベンジルアルコール (0.1 ~ 1.0%)、またはm-クレゾール (0.1 ~ 0.6%)、またはフェノール (0.1 ~ 0.8%) またはメチルパラベン (0.05 ~ 0.25%) とエチルパラベンもしくはプロピルパラベンもしくはブチル (0.005% ~ 0.03%) の組み合わせである。パラベンは、パラヒドロキシ安息香酸の低級アルキルエステルである。各保存料の詳細な説明は、MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに示されている。

【0277】

プラムリンチドは、液状形態のとき、ガラス容器内のガラス上への吸着傾向をもたず、したがって、医薬用製剤をさらに安定化させるための界面活性剤は必要とされない。しか

しながら、液状形態のときかかる傾向をもたない化合物に関しては、製剤中に界面活性剤を使用するのがよい。次いで、この製剤を凍結乾燥させてもよい。界面活性剤は、多くの場合、疎水性破壊と塩橋分離 (salt bridge separation) の両方であるタンパク質の変性を引き起こす。比較的低濃度の界面活性剤が、界面活性剤の一部とタンパク質上の反応性部位間の強力な相互作用によって、強力な変性活性を示すことがあり得る。しかしながら、この相互作用を賢明に利用することにより、界面変性または表面変性に対してタンパク質を安定化させることができる。ペプチドをさらに安定化させ得る界面活性剤は、全製剤の約 0.001 ~ 0.3% (w/v) の範囲で任意選択的に存在させ得、ポリソルベート 80 (すなわち、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレート)、CHAPS (登録商標) (すなわち、3-[(3-コラミドプロピル) ジメチルアンモニオ] 1-プロパンスルホネート)、Brj (登録商標) (例えば、Brj 35 (ポリオキシエチレン (23) ラウリルエーテルである))、ポロキサマー、または別の非イオン系界面活性剤が挙げられる。

10

【0278】

また、選択される張度調整剤に応じて、塩化ナトリウムまたは医薬用製剤の張度を調整するための他の塩を添加することが望ましい場合があり得る。しかしながら、これは任意選択であり、選択される具体的な製剤に依存する。非経口製剤は、好ましくは等張性または実質的に等張性のものであり得る。

【0279】

非経口製剤に好ましいビヒクルは水である。非経口投与のための品質に適した水は、蒸留または逆浸透のいずれかによって調製され得る。注射用水は、医薬用製剤における使用に好ましい水性ビヒクルである。

20

【0280】

他の成分医薬用製剤中に存在させ得ることが可能である。かかるさらなる成分としては、例えば、湿潤剤、乳化剤、油類、抗酸化剤、増量剤、張度調整剤、キレート化剤、金属イオン、油性ビヒクル、タンパク質 (例えば、ヒト血清アルブミン、ゼラチンまたはタンパク質) ならびに両性イオン (例えば、ベタイン、タウリン、アルギニン、グリシン、リシンおよびヒスチジンなどのアミノ酸) が挙げられ得る。また、ポリマー溶液またはポリマーとの混合物は、ペプチドの制御放出の機会をもたらす。かかるさらなる成分は、もちろん、本発明の医薬用製剤の全体的な安定性に対して有害に影響を及ぼさないものであるのがよい。

30

【0281】

また、容器は、注射製剤の不可欠部分であり、完全に不活性な容器はなく、内包する液状物に対してなんらかの様式で影響を及ぼさないものはない (特に、液状物が水性の場合) ため、一構成要素とみなされ得る。したがって、具体的な注射液のための容器の選択は、該液剤の組成とともに容器の組成の考慮事項および供される処置に基づいたものでなければならない。また、バイアルのガラス表面に対するペプチドの吸着は、必要であれば、ホウ珪酸ガラス、例えば、Wheaton Type I ホウ珪酸ガラス #33 (Wheaton Type I - 33) またはその同等品 (Wheaton Glass Co.) の使用によって最小限にすることができる。製造に許容され得る同様のホウ珪酸ガラスバイアルおよびカートリッジの他の供給元としては、Kimbel Glass Co., West Co., Buender Glas GmbH および Forma Vitrum が挙げられる。化合物の生物学的特性および化学的特性は、Wheaton Type I - 33 ホウ珪酸血清用バイアル内での製剤化と凍結乾燥によって安定化され得る (5% マンニトール、および 0.02% Tween 80 の存在下、化合物の終濃度 0.1 mg/ml および 10 mg/ml まで)。

40

【0282】

注射によって送達される製剤では、反復用量バイアル内への皮下注射シリンジの針の導入を可能にするため、および針を抜いたらすぐに再密封を行うようにするため、各バイアルの開放端は、好ましくはゴム栓封鎖部をアルミニウムバンドによって所定の位置に保持

50

して密封する。

【0283】

ガラスバイアル用の栓、例えば、West 4416/50、4416/50（テフロン表面加工）および4406/40、Abbott 5139または同等の任意の栓が、注射用医薬品の封鎖部として使用され得る。ペプチド抗肥満剤を含む製剤では、このような栓は、該ペプチドならびに製剤のその他の成分と適合性である。本発明者らはまた、このような栓が、患者の使用パターンを用いて試験した場合、栓完全性試験に合格する（例えば、栓は、少なくとも約100回の注射に耐え得る）ことを見出した。あるいはまた、ペプチドをバイアル、シリンジまたはカートリッジ内で凍結乾燥させ、後で復元してもよい。本発明の液状製剤は、1チャンバー型もしくは2チャンバー型のカートリッジ内に充填してもよく、1つもしくは2つのチャンバーシリンジ内に充填してもよい。

10

【0284】

上記の医薬用製剤の各成分は、当該技術分野で知られており、Pharmaceutical Dosage Forms: Dosage Forms: Medications, 第1巻, 第2版, Avisら編, Marcel Dekker, New York, N. Y. 1992（これは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0285】

上記の液状製剤の製造プロセスは、一般的に、配合工程、滅菌濾過工程および充填工程を伴う。配合手順は、特定の順序での成分の溶解（保存料の後、安定剤/張度薬剤、バッファおよびペプチド）を伴うもの、または同時溶解を伴うものである。

20

【0286】

択一的な製剤（例えば、非腸管外のもの）では、滅菌が必要とされないことがあり得る。しかしながら、滅菌が所望または必要とされる場合、任意の適当な滅菌プロセスが、本発明のペプチド医薬用製剤の開発において使用され得る。典型的な滅菌プロセスとしては、濾過、蒸気（湿熱）、乾熱、ガス（例えば、エチレンオキシド、ホルムアルデヒド、二酸化塩素、プロピレンオキシド、 γ -プロピオラクトン、オゾン、クロロピクリン、過酢酸メチル臭化物など）、放射線源への曝露、および無菌的作業が挙げられる。濾過は、本発明の液状製剤に好ましい滅菌方法である。滅菌濾過は、直列に連結してもよい0.45 μm および0.22 μm （1または2）に通す濾過を伴う。濾過後、液剤を適切なバイアルまたは容器内に充填する。

30

【0287】

一部の特定の実施形態において、抗肥満剤は被検体に末梢投与される。一部の実施形態において、本発明の液状医薬用製剤は、非経口投与が意図される。好適な投与経路としては、筋肉内、静脈内、皮下、皮内、関節内、髄腔内などが挙げられる。一部の実施形態では、皮下投与経路が好ましい。一部の特定の実施形態では、経粘膜送達も好ましい。このような経路としては、限定されないが、経口、経鼻、舌下、肺内および口腔内経路が挙げられる。これらには、液状、半固形または固形形態の該ペプチドの投与が含まれ得る。ペプチド抗肥満剤を含む製剤では、このような経路による投与は、非経口送達と比べてバイオアベイラビリティが低いため、所望の生物学的効果を得るのに相当多くのペプチドが必要とされる。また、非経口制御放出送達は、ポリマー系マイクロカプセル剤、マトリックス、溶液、埋入物およびデバイスを形成し、これを非経口投与すること、または外科的手段によって達成され得る。制御放出製剤の例は、米国特許第6,368,630号、同第6,379,704号、および同第5,766,627号（これらは、引用により本明細書に組み込まれる）に記載されている。このような投薬形態は、一部の該ペプチドがポリマーマトリックスまたはデバイス内の捕捉されたことにより、低下したバイオアベイラビリティを有するものであってもよい。例えば、米国特許第6,379,704号、同第6,379,703号、および同第6,296,842号を参照のこと。

40

【0288】

化合物は、単回用量または反復用量でグレリンの効果が制御されるのに有効な量の化合

50

物を、インスリンまたはグルコース（またはグルコース供給源）とともに、またはそれなしで含む単位投薬形態にて提供され得る。グレリン関連疾患または障害の処置のための化合物の治療有効量は、グレリンの望ましくないレベルの生理学的効果が処置、予防または改善されるのに十分な量である。

【0289】

当業者には認識されるように、抗肥満剤の有効量は、多くの要素、例えば、患者の年齢および体重、患者の体調、処置対象の病状などの要素に応じて異なる。また、抗肥満剤の有効量は、投与される具体的な組み合わせによっても異なる。本明細書に記載のように、該薬剤を組み合わせることで投与することにより、投与する薬剤のいずれかの量を少なくして有効量とすることが可能となり得る。

10

【0290】

しかしながら、典型的な用量は、医薬用化合物の1日あたりの下限の約 $1\mu\text{g}$ 、 $5\mu\text{g}$ 、 $10\mu\text{g}$ 、 $50\mu\text{g}$ ～ $100\mu\text{g}$ から上限の約 $100\mu\text{g}$ 、 $500\mu\text{g}$ 、 1mg 、 5mg 、 10mg 、 50mg または 100mg までを含むものであり得る。また、 $0.1\mu\text{g}$ ～ 1mg 化合物/用量などの他の用量範囲が想定される。1日あたりの用量は、24時間の期間内または24時間うちの任意の区間に連続的に提供される個々の単位用量にて送達され得る。1日あたりの用量の数は1日あたり1～約4であり得るが、それより多くてもよい。連続送達は連続注入の形態であり得る。用語「QID」、「TID」、「BID」および「QD」は、それぞれ、1日あたり4回、3回、2回および1回の投与をいう。例示的な用量および注入速度としては、個々の用量あたり 0.005nmol/kg ～約 20nmol/kg 、または連続注入で約 $0.01/\text{pmol/kg}/\text{分}$ ～約 $10\text{pmol/kg}/\text{分}$ が挙げられる。このような用量および注入は、静脈内投与(i.v.)または皮下投与(s.c.)によって送達され得る。静脈内投与される医薬組成物の例示的な総用量/送達は、1日あたり約 $2\mu\text{g}$ ～約 8mg であり得るが、皮下投与される医薬組成物の総用量/送達は、1日あたり約 $6\mu\text{g}$ ～約 6mg であり得る。

20

【0291】

レプチンおよびレプチン誘導体は、例えば約 0.01mg/kg ～約 20mg/kg 、場合によっては約 0.01mg/kg ～約 0.3mg/kg の日投薬量で投与され得る。投与は、単回用量または分割用量での注射によるものであり得る。

【0292】

シブトラミンは、例えば約 0.01mg/kg ～約 10mg/kg 、場合によっては約 0.01mg/kg ～約 1mg/kg の日投薬量で、単回用量または1日2回もしくは3回の分割用量にて、あるいは徐放形態にて投与され得る。場合によっては、シブトラミンは、 5mg 、 10mg 、 15mg 、 20mg または 30mg の単回日用量が経口投与され得る。

30

【0293】

リモナバントは、例えば約 0.01mg/kg ～約 8mg/kg 、場合によっては約 0.3mg/kg ～約 3mg/kg 体重の日投薬量で、単回用量または1日2回もしくは3回の分割用量にて、あるいは徐放形態にて投与され得る。

【0294】

以下の実施例は本発明を例示のために示し、限定するものではない。

40

実施例

実施例 1

【0295】

Sprague-Dawleyラットの食事誘導型肥満(DIO)は、肥満およびエネルギー恒常性調節の試験のための有益なモデルである。このラットは、脂肪分とエネルギー量が比較的高い食事で肥満体になり易い(Cr1:CD(登録商標)(SD)BR)ラット系統から開発されたものである。例えば、Levin(1994)Am.J.Physiol.267:R527-R535、Levinら(1997)Am.J.Physiol.273:R725-R730を参照のこと。DIO雄ラットは、Charles

50

River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA) から入手した。ラットを、12/12時間明暗サイクルにて22で靴箱形のケージ内に個々に収容した。薬物処置の前に、ラットを中程度に高脂肪の飼料(脂肪から32% kcal; Research Diets D1226B)の随意摂取に6~7週間維持した。太らせ期間の終了時(薬物投与前)、動物は、典型的には約500gの平均体重に達する。

【0296】

DIO動物を4つの処置群に分けた。各群には、14日間でビヒクル、レプチン(500 μ g/kg/日)、アミリン(100 μ g/kg/日)またはレプチン(500 μ g/kg/日)+アミリン(100 μ g/kg/日)が送達されるように設計された皮下用浸透圧ミニポンプ(DIRECT Corp., Cupertino, CA)を埋入した。本明細書に記載のように、アミリンは、食物摂取量および/または体重調節に關与している後脳内の構造に対して作用し、レプチンは、食物摂取量および/または体重調節に關与している視床下部内の構造に対して作用する。食物摂取量と体重を毎日記録した。薬物処置の前と後に、NMR(Echo Medical Systems, Houston, TX)を用いて体組成を測定した。間接熱量測定法を使用し、薬物処置の第4、5および6日目のエネルギー消費の変化を測定した(Oxymax; Columbus Instruments, Columbus, OH)。データはすべて、平均 \pm SEMで示す。分散分析(ANOVA)およびpost-hoc検定を使用し、群間の差を検定した。P値<0.05を有意とみなした。統計学的解析およびグラフ表示は、Windows用のPRISM(登録商標)4(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)を用いて行なった。いくつかの初期試験では、Windows用のSYSTAT(登録商標)(Systat Software, Inc., Point Richmond CA)を解析に使用した。

【0297】

図1と2は、14日間の薬物投与後の累積食物摂取量および体重の総変化量に対するアミリンおよびレプチンの効果を示す。(1)前脳に作用する薬剤であるレプチンは、これだけは、この肥満モデルにおいて有効ではなかったこと(食物摂取量または体重いずれに対しても効果なし)、および(2)アミリンとレプチンの組み合わせで処置されたラットは、ビヒクルまたはアミリンもしくはレプチン単独のいずれかで処置されたラットと比べて、摂取した食物は有意に少なく、減少した体重は有意に多かった($p < 0.05$; 異なる文字は、群同士が互いに有意に異なることを示す)ことは特に興味深い。

【0298】

同様の効果が体組成において観察された。図3は、処置によってもたらされた体脂肪の変化を示し、図4は、処置によってもたらされた体内タンパク質の変化を示す。アミリン+レプチンの組み合わせで処置された動物の脂肪の減少は、個々の薬剤またはビヒクルのいずれかで処置された動物よりも有意に多かった($p < 0.05$)。この体脂肪の変化は、除脂肪組織の有意な減少を伴わなかった($p > 0.05$; 図4)。

【0299】

図5は、処置群の暗サイクル時のエネルギー消費の変化を示す。食物摂取量と体重の薬物(または食事)誘導型の減量は、多くの場合、代謝率の遅滞(熱、kcal/時/kg)を伴うが、レプチンとアミリンの組み合わせで処置されたラットは、暗サイクル時、その他の群と比べて有意に高い代謝率を有した($p < 0.05$)。したがって、アミリン+レプチンの組み合わせによって後脳の摂食中枢と前脳の摂食中枢を同時に標的化することにより、代謝率は増大しつつ、食物摂取量、体重および体脂肪の有意な持続性の減少がもたらされた。また、体重と体脂肪の減少は、除脂肪組織量の減少を伴わなかった。

実施例2

【0300】

体重および体組成の変化に対するアミリンとレプチンの組み合わせの相乗効果をさらに調べるため、別の一連の実験を行なった。この試験では、同系交配DIO(Levin)

ラットをCharles Rivers Labsから入手した。このラットは、脂肪分とエネルギー量が比較的高い食事で肥満体になり易い(Cr1:CD(登録商標)(SD)BR)ラット系統からBarry Levinによって開発されたものである。ラットを、12/12時間明暗サイクルにて22°Cで靴箱形のケージ内に個々に収容した。薬物処置の前および実験中(ペアフィード対照(PF)以外)、ラットを中程度に高脂肪の飼料(脂肪から32% kcal; Research Diets D1226B)の随意摂取におよそ6週間維持した。PFラットは、いずれかのアミリン処置群での摂取量に制限した。薬物投与前、ラットは、典型的には500gの平均体重に達した。

【0301】

動物を、体重が釣り合うように処置群に分け、皮下用浸透圧ミニポンプ(Direct Corp., Cupertino, CA)を埋入した。各ラットには、薬物または適切なビヒクルを内包する2つのミニポンプを埋入した。ラットアミリン(AC0128; Lot#28)を50%DMSO含有滅菌水に溶解させ、マウスレプチン(Peprtech, カタログ番号450-31)は、滅菌水に溶解させた。ポンプは、14日間でビヒクル、100 μ g/kg/日のアミリンまたは500 μ g/kg/日のマウスレプチンが送達されるように設計されたものであった。

10

【0302】

各群には、14日間でビヒクル、レプチン(500 μ g/kg/日)、アミリン(100 μ g/kg/日)またはレプチン(500 μ g/kg/日)+アミリン(100 μ g/kg/日)が送達されるように設計された皮下用浸透圧ミニポンプ(DIRECT Corp., Cupertino, CA)を埋入した。体重と食物摂取量を毎日記録した。薬物処置の前と後に、NMR(Echo Medical Systems, Houston, TX)を用いて体組成を測定した。体組成の測定では、ラットを短時間(約1分)、換気の良いプレキシガラス製チューブ内に置き、次いで、これを特殊な齧歯類用NMR装置内に挿入した。ポンプ埋入前と実験の最終日に、ラットのスキャンを行なった。これにより、脂肪と乾燥除脂肪組織の実際のグラム数の変化(例えば、処置後の体脂肪のグラム数 - ベースライン時の体脂肪のグラム数 = 体脂肪のグラム数の変化)、および脂肪と乾燥除脂肪組織の体組成%の変化(例えば、処置後の体脂肪% - ベースライン時の体脂肪% = 体脂肪%の変化)の計算が可能であった。

20

【0303】

図6Aのグラフは、2週間にわたる処置での処置群の体重の割合のビヒクル補正変化を示す。この実験では、レプチン投与により、全般的に2%の体重減少がもたらされ、アミリン投与により、全般的に6%の体重減少がもたらされた。注目すべきことに、アミリンとレプチンの組み合わせの投与に应答した体重減少割合は約12%であり、個々の薬剤の単独での投与の効果の合わせたものより大きな効果であった。したがって、アミリンとレプチンは、体重の減少に相乗的に作用した。図6Bおよび6Cは、それぞれ、2週間の処置後にもたらされた体脂肪の変化および体内タンパク質の変化を示す。この場合も、薬剤を組み合わせた結果としての体脂肪の減少は、個々の薬剤の結果としての体脂肪の減少を合わせたものより大きい。体脂肪のこの変化は、体内タンパク質の減少を伴わず、むしろタンパク質の割合は増加した。この結果により、減量効果とともに薬剤の組み合わせの代謝効果が裏付けられる。

30

40

【0304】

アミリンは、レシピエントに対して食欲抑制効果を有することがわかっている。アミリンの食欲抑制効果に関連してアミリン+レプチンの効果を調べるため、ペアフィード実験を行なった。DIOラットおよび薬物処置群を上記のようにして確立した。ビヒクル処置群、アミリン処置群、およびアミリン+レプチン処置群のDIOラットには、随意に食物を摂取させたが、ペアフィードレプチン処置での摂取は、アミリン処置群での摂取量に制限した。2週間の処置の間、体重を毎日記録した。図7に示されるように、アミリン処置群とペアフィードレプチン処置群はともに、ビヒクル対照と比べて、およそ6%の体重減少を有した。この結果は、レプチンがDIO動物の体重に対してほとんどまたは全く効果

50

がないという先の結果と整合する。アミリン+レプチンの組み合わせにより、ビヒクル対照と比べて約12%の体重の減少がもたらされる。したがって、ペアフィード実験は、アミリン+レプチンの組み合わせによりカロリー制限によってもたらされる以上に体重が減少することを示す。

実施例 3

【0305】

本明細書において上記のように、肥満のヒトのほとんどは血清レプチンレベルが高く、このような個体にはレプチン抵抗性の状態が存在すると考えられる。血漿レプチンレベルとレプチン抵抗性を、正常 Harlan Sprague-Dawley (HSD) ラットおよび DIO 傾向ラットにおいて調べた。

10

【0306】

DIO 傾向ラットと正常 HSD ラットを3つの処置群に分けた。2つの群には、ビヒクルまたはアミリン(100 µg/kg/日)が送達されるように設計された皮下用浸透圧ミニポンプ(DIRECT Corp., Cupertino, CA)を埋入し、第3群には、アミリン処置群での摂取量をペアフィードした(14日間)。血清レプチンレベルは、市販のキット(Linco Research, Inc., St. Charles, MO)を使用し、イムノアッセイによって測定した。図8に示されるように、DIO 傾向動物の血清レプチンレベルは、正常 HSD 動物よりもおよそ3倍高い。したがって、DIO 傾向ラットは、過剰レプチン作動性(hyper-leptinemic)である。アミリン処置およびアミリン処置動物が摂取する食物量へのカロリー制限ではどちらも、血漿レプチンレベルが、DIO 傾向動物および正常動物の両方において有意に低下した。

20

【0307】

正常除脂肪 HSD ラットを2つの処置群に分けた。各群には、14日間でビヒクルまたはレプチン(500 µg/kg/日)のいずれかが送達されるように設計された皮下用浸透圧ミニポンプ(DIRECT Corp., Cupertino, CA)を埋入し、体重を毎週記録した。図9に示されるように、DIO 傾向動物では有効でない用量のレプチン(500 mg/kg/日)により、正常 HSD ラットでは、有意な持続性の体重の減少が誘発された。本明細書に記載の DIO 傾向動物は、レプチンの減量効果に対して抵抗性のようである。

30

実施例 4

【0308】

体重および体組成の変化に対するアミリンとセロトニン作動性/ノルアドレナリン作動性再取り込み阻害薬の組み合わせの効果を示すため、DIO 雄ラットを太らせ、実施例2に記載のようにして4つの処置群に分けた。ラットアミリンを50% DMSO 含有滅菌水に溶解させ、シブトラミンは滅菌水に溶解させた。各群には、14日間でビヒクル、シブトラミン(3 mg/kg/日)またはアミリン(100 µg/kg/日)が送達されるように設計された皮下用浸透圧ミニポンプを埋入した。体重と食物摂取量を毎日記録した。薬物処置の前と後に、NMR(Echo Medical Systems, Houston, TX)を用いて体組成を測定した。体組成の測定では、ラットを短時間(約1分)、換気のよいプレキシガラス製チューブ内に置き、次いで、これを特殊な齧歯類用 NMR 装置内に挿入した。ポンプ埋入前と実験の最終日に、ラットのスキャンを行なった。これにより、脂肪と乾燥除脂肪組織の実際のグラム数の変化(例えば、処置後の体脂肪のグラム数 - ベースライン時の体脂肪のグラム数 = 体脂肪のグラム数の変化)、および脂肪と乾燥除脂肪組織の体組成%の変化(例えば、処置後の体脂肪% - ベースライン時の体脂肪% = 体脂肪%の変化)の計算が可能であった。

40

【0309】

図10Aのグラフは、2週間にわたる処置での処置群の体重の割合のビヒクル補正変化を示す。シブトラミン投与単独およびアミリン投与単独では、約6%の体重減少がもたらされた。アミリンとシブトラミンの組み合わせの投与に回答した体重減少割合は約12%であった。図10Bおよび10Cは、それぞれ、2週間の処置後にもたらされた体脂肪の

50

変化および体内タンパク質の変化を示す。脂肪量の減少は、アミリン単独またはシブトラミン単独いずれかの処置で明白であり、アミリンとシブトラミンの両方を組み合わせて投与した場合、相乗効果が得られた(図10B)。アミリン単独の投与では、除脂肪(タンパク質)量の増加がもたらされた。シブトラミンを単独またはアミリンと組み合わせて投与した場合では、除脂肪(タンパク質)量は比較的一定であった(図10C)。この結果により、減量効果とともに薬剤の組み合わせの代謝効果が裏付けられる。

【0310】

また、アミリンとカテコールアミン作動性アゴニストであるフェンテルミンの組み合わせも、体重および体組成の変化に対する効果について試験した。フェンテルミンは、実際にNA/5-HT受容体を攻撃するため、従来よりカテコールアミン作動性アゴニストと称されている。DIO雄ラットを太らせ、上記のようにして4つの処置群に分けた。各群には、14日間でビヒクル、フェンテルミン(10mg/kg/日)、アミリン(100μg/kg/日)またはフェンテルミン(10mg/kg/日)+アミリン(100μg/kg/日)が送達されるように設計された皮下用浸透圧ミニポンプの埋入および/または経口強制投与による挿入を行なった。ミニポンプには、ビヒクル(50%DMSO含有水)またはアミリンのいずれかを含め、経口強制投与では、滅菌水またはフェンテルミンのいずれかを投与した。体重を毎日記録し、薬物処置の前と後に、NMRを用いて体組成を測定した。

10

【0311】

図11Aのグラフは、2週間にわたる処置での処置群の体重の割合のビヒクル補正変化を示す。フェンテルミン投与単独では約5%の減少体重がもたらされ、アミリン投与単独では約7%の体重減少がもたらされた。アミリンとフェンテルミンの組み合わせの投与に応答した体重減少割合は約12%であった。図11Bおよび11Cは、それぞれ、2週間の処置後にもたらされた体脂肪の変化および体内タンパク質の変化を示す。フェンテルミン単独での処置では脂肪量の減少量が中程度であることが明白であり、アミリン単独の処置では、脂肪量の減少量がより多いことが明白であった。アミリンとフェンテルミンを組み合わせ投与した場合、相乗効果が得られた(図11B)。フェンテルミンを単独で投与した場合、除脂肪(タンパク質)量は一定であるか、減少する傾向にあった。アミリン単独の投与では除脂肪(タンパク質)量は保持され、アミリンとフェンテルミンの組み合わせでは、動物は約12%体重が減少したのに、除脂肪(タンパク質)量の増加が最大となる傾向にあった。(図11C)。この結果により、減量効果とともに薬剤の組み合わせの代謝効果が裏付けられる。

20

30

【0312】

実施例5

体重および体組成の変化に対するアミリンとCB-1アンタゴニストの組み合わせの効果を示すため、同系交配DIO(Levin)ラットをCharles Rivers Labsから入手した。このラットは、脂肪分とエネルギー量が比較的高い食事で肥満体になり易いCr1:CD(登録商標)(SD)BRラット系統からBarry Levinによって開発されたものである。ラットを、12/12時間明暗サイクルにて22Cで靴箱形のケージ内に個々に収容した。薬物処置の前および実験中、ラットを中程度に高脂肪の飼料(脂肪から32% kcal; Research Diets D1226B)の随意摂取におよそ6週間維持した。薬物投与前、ラットは、典型的には500gの平均体重に達した。処置前の1週間、ラットを経口強制投与に馴化させた。リモナバントは、一連の用量(0.1、0.3、1.0、3.0、10mg/kg/日)で経口強制投与によって投与した。アミリン(50%DMSO滅菌水に溶解)またはビヒクルを、ミニポンプによって投与した(100μg/kg/日)。リモナバントは、常に消灯直前に送達した。食物摂取量と体重を処置後の第1週目および第2週目に測定した。薬物処置の前と後に、NMR(Echo Medical Systems, Houston, TX)を用いて体組成を測定した。体組成の測定では、ラットを短時間(約1分)、換気のよいプレキシガラス製チューブ内に置き、次いで、これを特殊な齧歯類用NMR装置内に挿入した。

40

50

ポンプ埋入前と実験の最終日に、ラットのスキャンを行なった。これにより、脂肪と乾燥除脂肪組織の実際のグラム数の変化（例えば、処置後の体脂肪のグラム数 - ベースライン時の体脂肪のグラム数 = 体脂肪のグラム数の変化）、および脂肪と乾燥除脂肪組織の体組成%の変化（例えば、処置後の体脂肪% - ベースライン時の体脂肪% = 体脂肪%の変化）の計算が可能であった。

【0313】

図12Aのグラフは、2週間にわたる処置での処置群の体重の割合のビヒクル補正変化を示す。リモナバント投与単独では約4%の減少体重がもたらされ、アミリン投与単独では約6%の体重減少がもたらされた。アミリンとリモナバントの組み合わせの投与に回答した体重減少割合は約11%であった。図12Bおよび12Cは、それぞれ、2週間の処置後にもたらされた体脂肪の変化および体内タンパク質の変化を示す。アミリン単独またはリモナバント単独いずれかの処置では、脂肪量の減少が明白であり、アミリンとリモナバントの両方を組み合わせて投与した場合、相乗効果が得られた（図12B）。アミリン単独、リモナバント単独、およびアミリン+リモナバントの組み合わせの投与において、比較的同等の除脂肪（タンパク質）量の増加がもたらされた（図12C）。この結果により、減量効果とともに薬剤の組み合わせの代謝効果が裏付けられる。

10

【0314】

別のアッセイにおいて、CB-1アンタゴニストであるリモナバント（rimonabant）（AC163720）をアミリンと組み合わせて投与した。DIO傾向ラットを、薬物処置の前に、中程度に高脂肪の飼料（脂肪から32% kcal；Research Diets D1226B）の随意摂取に6週間維持した。太らせ期間の終了時、ラットは、典型的には500gの平均体重を有する。次いで、ラットを処置群に分け、皮下ミニポンプ（Durect Corp）を1つ埋入し、経口強制投与による挿入を行なった。ミニポンプには、ビヒクル（50% DMSO含有水）またはアミリン（100 μg/kg/日）のいずれかを含め、経口強制投与では、滅菌水または一連の用量のリモナバント（AC163720）（0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg/日）のいずれかを投与した。2週間後の体重の変化を図13に示し、これらの組み合わせの2つ（円形の囲み）を、より詳細に図14Aと14Bに強調表示する。

20

【0315】

実施例6

体重および体組成の変化に対するアミリンとエキセンディン類似体¹⁻⁴ Leu - エキセンディン - 4 : His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser（配列番号190）の組み合わせの効果を示すため、DIO雄ラットを太らせ、上記のようにして4つの処置群に分けた。薬物投与前、ラットは、典型的には500gの平均体重に達した。エキセンディン-4類似体は、ミニポンプによって、一連の用量（0.3、1.3、10、30 μg/kg/日）で投与した。アミリン（50% DMSO含有水に溶解）またはビヒクルは、ミニポンプによって投与した（100 μg/kg/日）。体重と食物摂取量を毎日記録した。薬物処置の前と後に、NMR（Echo Medical Systems, Houston, TX）を用いて体組成を測定した。体組成の測定では、ラットを短時間（約1分）、換気の良いプレキシガラス製チューブ内に置き、次いで、これを特殊な齧歯類用NMR装置内に挿入した。ポンプ埋入前と実験の最終日に、ラットのスキャンを行なった。これにより、脂肪と乾燥除脂肪組織の実際のグラム数の変化（例えば、処置後の体脂肪のグラム数 - ベースライン時の体脂肪のグラム数 = 体脂肪のグラム数の変化）、および脂肪と乾燥除脂肪組織の体組成%の変化（例えば、処置後の体脂肪% - ベースライン時の体脂肪% = 体脂肪%の変化）の計算が可能であった。

30

40

【0316】

図15Aのグラフは、2週間にわたる処置での処置群の体重の割合のビヒクル補正変化

50

を示す。エキセチン - 4 類似体投与単独およびアミリン投与単独では、各々、約 6 % の減少体重がもたらされた。アミリンとエキセチン - 4 類似体の組み合わせの投与に
 応答した体重減少割合は約 12 % であった。図 15 B および 15 C は、それぞれ、2 週間の
 処置後にもたらされた体脂肪の変化および体内タンパク質の変化を示す。エキセチン
 - 4 類似体単独の処置では、脂肪量の減少が明白であった。アミリン単独およびアミリン
 + エキセチン - 4 類似体の組み合わせの投与において、比較的同等の脂肪量の減少
 がもたらされた (図 15 B)。アミリン単独、エキセチン - 4 類似体単独、およびア
 ミリン + A C 3 1 7 4 の組み合わせの投与において、比較的同等の除脂肪 (タンパク質)
 量の増加がもたらされた (図 15 C)。この結果により、減量効果とともに薬剤の組み合
 わせの代謝効果が裏付けられる。

10

【0317】

実施例 7

体重および体組成の変化に対するアミリンと PYY アゴニストの組み合わせの効果を示
 すため、DIO 雄ラットを太らせ、上記のようにして 4 つの処置群に分けた。各群には、
 14 日間でピヒクル、PYY (3 - 36) (1000 μ g / kg / 日)、アミリン (10
 0 μ g / kg / 日) または PYY (3 - 36) (1000 μ g / kg / 日) + アミリン (10
 0 μ g / kg / 日) が送達されるように設計された皮下用浸透圧ミニポンプを埋入し
 た。PYY (3 - 36) は、ミニポンプによって、一連の用量 (100、200、400
 、800、1000 μ g / kg / 日) で投与した。アミリン 100 μ g / kg / 日 (50
 % DMSO 滅菌水に溶解)、PYY (3 - 36) (50 % DMSO 滅菌水に溶解) または
 ピヒクルは、ミニポンプによって投与した。食物摂取量と体重を毎日記録した。薬物処置
 の前と後に、NMR (Echo Medical Systems, Houston, TX) を用いて体組成を測定した。体組成の測定では、ラットを短時間 (約 1 分)、換気
 のよいプレキシガラス製チューブ内に置き、次いで、これを特殊な齧歯類用 NMR 装置内に
 挿入した。ポンプ埋入前と実験の最終日に、ラットのスキャンを行なった。これにより、
 脂肪と乾燥除脂肪組織の実際のグラム数の変化 (例えば、処置後の体脂肪のグラム数 - ベ
 ースライン時の体脂肪のグラム数 = 体脂肪のグラム数の変化)、および脂肪と乾燥除脂肪
 組織の体組成 % の変化 (例えば、処置後の体脂肪 % - ベースライン時の体脂肪 % = 体脂肪
 % の変化) の計算が可能であった。

20

【0318】

図 16 A のグラフは、2 週間にわたる処置での処置群の体重の割合のピヒクル補正変化
 を示す。PYY (3 - 36) 投与単独では約 9 % の減少体重がもたらされ、アミリン投
 与単独では約 7 % の減少体重がもたらされた。アミリンと PYY (3 - 36) の組み合わ
 せの投与に
 応答した体重減少割合は約 15 % であった。図 16 B および 16 C は、それぞれ
 、2 週間の処置後にもたらされた体脂肪の変化および体内タンパク質の変化を示す。PYY
 (3 - 36) 単独、アミリン単独、およびアミリン + PYY (3 - 36) の組み合わせ
 での処置において、脂肪量の減少量の増加が明白であった (図 16 B)。アミリン単
 独
 およびアミリン + PYY (3 - 36) の組み合わせでの投与により、除脂肪 (タンパク質)
 量の増加がもたらされた (図 16 C)。この結果により、減量効果とともに薬剤の組み合
 わせの代謝効果が裏付けられる。

30

40

【0319】

実施例 8

アミリンアゴニスト (プラムリンチド) とレプチン (メトレプチン) の組み合わせに
 おいて、とりわけ、安全性、耐容性および体重変化に対する効果を評価するため、USF
 DA 承認プロトコルの下、24 週間の無作為二重盲検活性薬物 - 対照多施設試験を実施し
 た。本試験の二次目的は、プラムリンチドとレプチンの薬物動態、胴囲、体重変化の速度
 、および患者の報告結果 (例えば、限定されないが、体重変化に関連する健康状態である
 知覚および気分など) を調べることであった。試験には、BMI (27 ~ 35 m g / m ²
) で規定される太り過ぎ被検体および肥満体の被検体を登録させ、登録の統計を表 2 に示
 す。24 週間試験の終了時、プラムリンチド / メトレプチン組み合わせでの処置により

50

、体重は平均 12.7% 減少し、プラムリンチド単独での処置よりも有意に多かった (8.4%, $p < 0.001$)。プラムリンチド/メトレレプチンで処置された被検体では、24 週間試験の開始時から平均 25 ポンド減少したのに対して、プラムリンチド単独で処置された被検体では平均 17 ポンドであった。さらに、プラムリンチド/メトレレプチンを受けた被検体は試験終了時まで連続的な体重減少を有したのに対して、プラムリンチド単独で処置された被検体では、24 週間試験の終了時まで安定化していた。被検体集団の個体群統計を表 3 に示す。

【0320】

【表 2】

	レプチン	プラムリンチド	レプチン+ プラムリンチド	非無作為化
登録	27	56	56	38
試験終了	19	37	38	0
第 16 週 評価対象	19	38	36	0
終了前に中止 (%)	29.6	33.9	32.1	100.0

10

20

【0321】

【表 3】

	レプチン	プラムリンチド	レプチン+ プラムリンチド	非無作為
登録(N=177)				
登録(n)	27	56	56	38
性別 (%女性)	63	63	63	63
人種(C/B/A/H/O、%)	82/19/0/0/0	82/13/0/4/2	88/5/4/4/0	61/24/8/8/0
年齢 (歳)	40.5±8.1	38.3±9.1	38.5±8.4	37.9±7.5
身長(cm)	171±10	170±9	171±9	170±12
体重(kg)	93.8±14.3	91.7±11.1	93.9±12.8	94.5±16.0
BMI (kg/m ²)	32.0±2.1	31.5±2.0	32.0±2.1	32.5±1.9
<30kg/m ² (%)	22	21	23	8
全超過体重(kg)	21.0±7.2	19.2±6.3	20.8±6.9	22.4±7.4

30

40

【0322】

最初の導入期において、被検体はすべて、食事に関する指示および 180 mcg BID のプラムリンチドでの処置を 2 週間受けた後、360 mcg BID のプラムリンチドでの処置を 2 週間受けた。4 週間の導入期間を終え、この期間中に 2 ~ 8 パーセント体重が減少した被検体を試験の継続に適格とした。用語「登録」(表 2) は、導入期間中、少なくとも 1 回の用量のプラムリンチドを受けた被検体 (N = 177) を示す。用語「非無作為」は、導入期間後に試験を継続しなかった被検体をいう。用語「評価対象」は、来院 9 回目 (第 16 週) の試験手順を終え、試験プロトコルを完遂した被検体をいう。

【0323】

50

4週間の導入期間後、残りの20週間の試験期間で、被検体を2:2:1の比で、1) プラムリンチド360mcg/メトレレプチン5mg(「レプチン+プラムリンチド」); 2) プラムリンチド360mcg/プラセボ(「プラムリンチド」); または3) メトレレプチン5mg/プラセボ(「レプチン」)でのBID処置の3つの群のうちの1つに無作為化した。

【0324】

4週間の導入期間での登録集団における変化を表4に示す。

【0325】

【表4】

表4. 24週間試験の導入期間での変化				
登録 (N = 177)	レプチン	プラムリンチド	レプチン+ プラムリンチド	非無作為
登録 (n)	27	56	56	38
体重の平均変化 (kg)	-3.97	-3.65	-4.01	n/a
導入期での体重減少%				
<5%	78%	77%	71%	n/a
≥5%	22%	23%	29%	n/a
内因性レプチン濃度 (pg/mL)				
登録時 (第4週)	28.7±15.8	25.2±13.8	25.7±15.2	28.5±14.7
ベースライン (第1日)	22.8±13.8	18.1±12.3	19.5±12.4	n/a

10

20

【0326】

用量の選択および投与時点は、例えば図17に示すようにして薬物動態試験によって情報を得た。図17は、それぞれ、5mg BIDおよび360mcg BIDで投与された(投与は、朝食前15分以内および夕食前の15分以内)メトレレプチンおよびプラムリンチドの平均血漿濃度を示す。

30

【0327】

登録時からの体重の平均変化に関する24週間試験の結果を図18に示す。登録時からの体重の最小二乗平均変化に関する24週間試験の結果を図19に示す。登録時からのメジアン体重変化に関する24週間試験の結果を図20に示す。ベースラインからの体重の平均変化に関する24週間試験の結果を図21に示す。登録時から第20週までの体重のカテゴリー変化に関する24週間試験の結果を図22に示す。登録時から第20週までの体重のカテゴリー変化に関する24週間試験の結果の別の表示を図23に示す。図において、体重減少の層別化(例えば、5%、10%、15%)を、図の別々のパネルにおいて使用する。前半速度(0~12週間)および後半速度(12~20週間)の体重変化の速度の結果を図24に示す。図24は、24週間試験において、メトレレプチンおよびプラムリンチド単独の減量効果は後半速度でゼロに近づいたが、メトレレプチン+プラムリンチドの組み合わせでは、依然として24週間試験の終了時まで体重の減少をもたらしたことを示す。性別ごとの登録時からの体重の平均絶対変化に関する24週間試験の結果を図25に示す。性別ごとの登録時からの体重の平均変化割合に関する24週間試験の結果を図26に示す。女性コホートおよび男性コホートの平均BMIは、それぞれ、28.97および27.32であった。BMIカテゴリーごとの登録時からの体重の平均絶対変化に関する24週間試験の結果を図27に示す。BMIカテゴリーごとの登録時からの体重

40

50

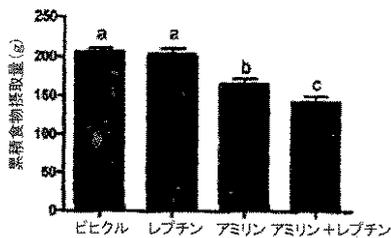
の平均変化割合に関する24週間試験の結果を図28に示す。登録時からの体重の平均絶対変化に関する24週間試験の結果を図29に示す。初期体重減少量ごとの登録時からの体重の平均変化割合に関する24週間試験の結果を図30に示す。登録時からの全超過体重の平均変化割合に関する24週間試験の結果を図31に示す。用語「ITT」は、試験薬物適用(mediation)を受けた無作為化被検体をいう。用語「LOCF」は、試験薬物適用を受けた無作為化被検体に関連して、「前進させる最後の観察結果(last observation carried forward)」をいう。評価対象被検体の登録時からの胴囲の平均変化に関する24週間試験の結果を図32に示す。

【0328】

前述の説明によって本発明を開示するが、実施例は例示の目的で示したものであり、本発明の実施には、特許請求の範囲に記載の発明の範囲に含まれる通常の型、適応型または変形型のすべてが包含されることは理解されよう。したがって、本説明および実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでなく、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲において文言により示される。

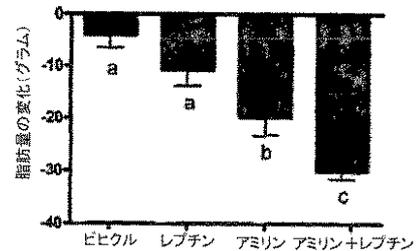
【図1】

Fig. 1



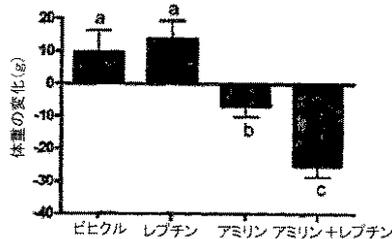
【図3】

Fig. 3



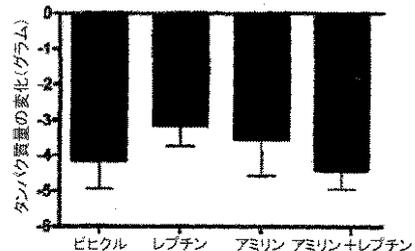
【図2】

Fig. 2



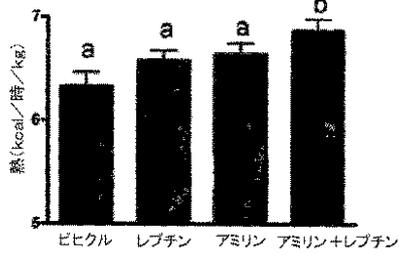
【図4】

Fig. 4



【 図 5 】

Fig. 5



【 図 6 】

Fig. 6A

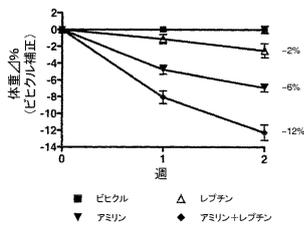


Fig. 6B

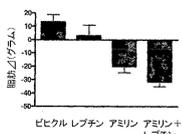
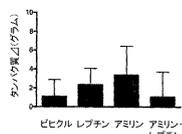


Fig. 6C



【 図 9 】

Fig. 9A

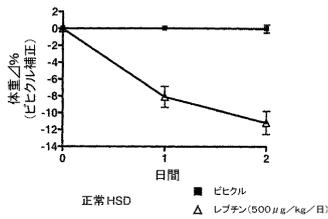
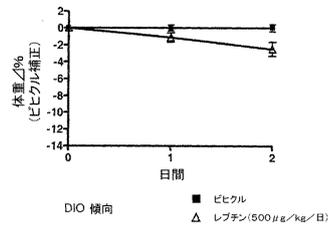


Fig. 9B



【 図 10 】

Fig. 10B

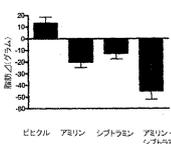
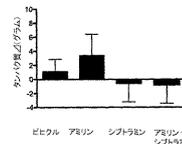
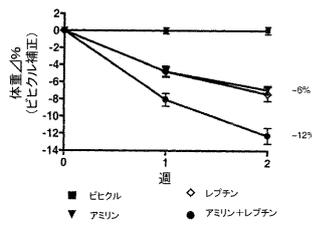


Fig. 10C



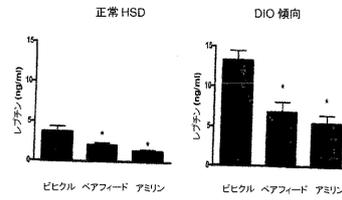
【 図 7 】

Fig. 7



【 図 8 】

Fig. 8



【 図 11 】

Fig. 11A

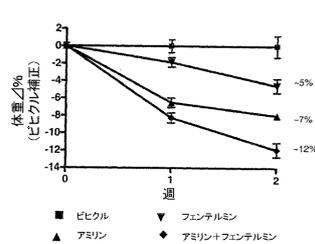


Fig. 11B

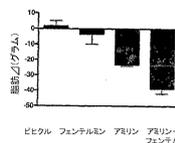
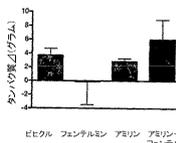
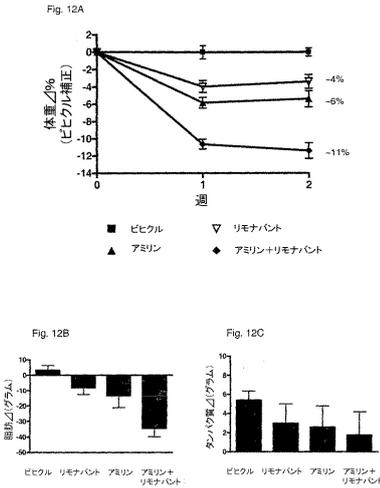


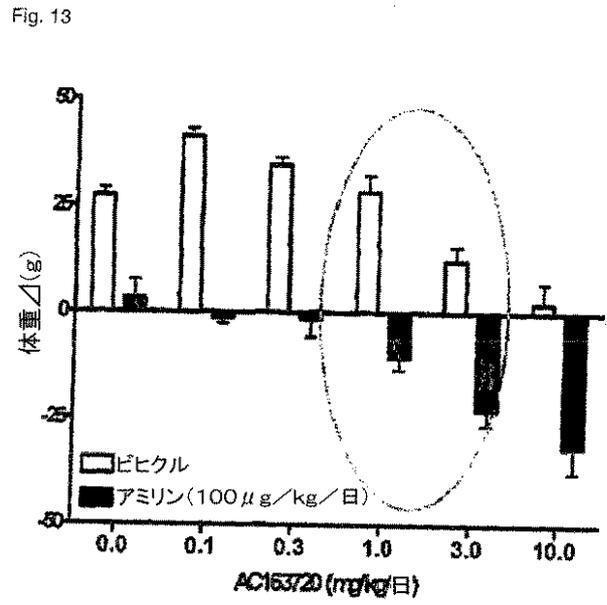
Fig. 11C



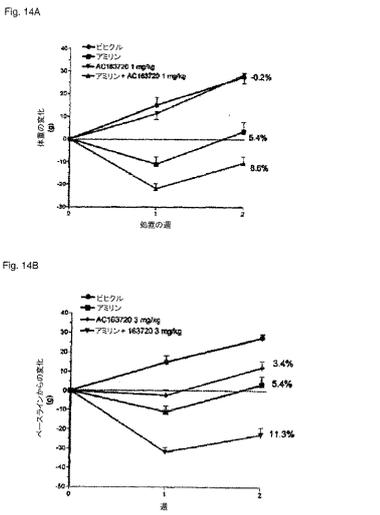
【 図 1 2 】



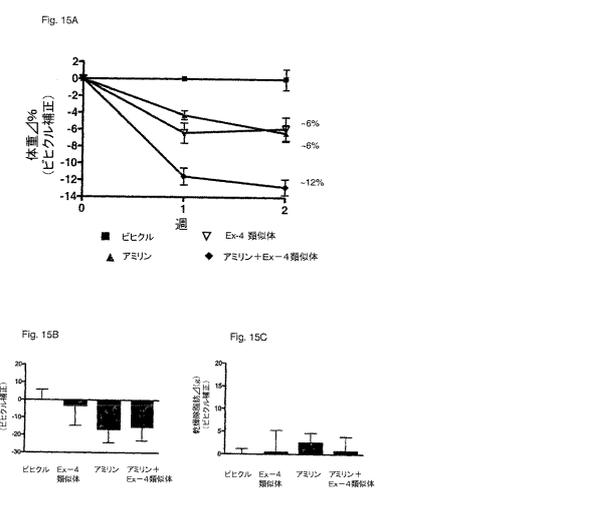
【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】

Fig. 16A

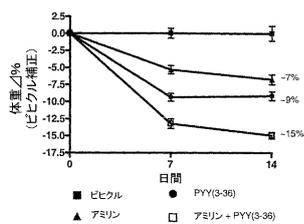


Fig. 16B

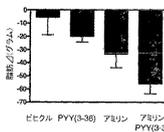
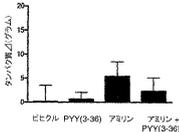
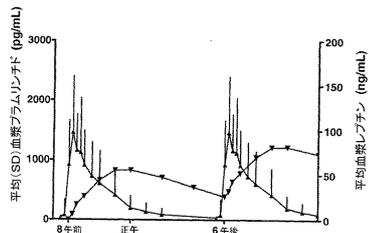


Fig. 16C



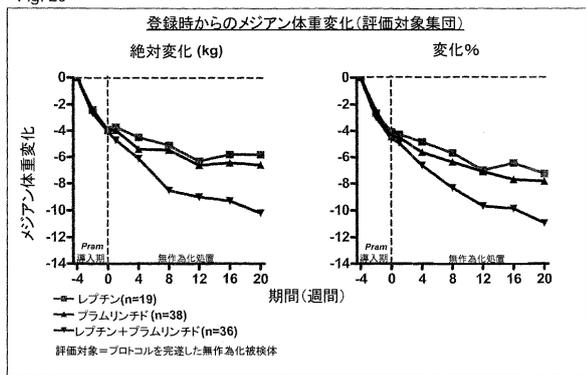
【 図 1 7 】

Fig. 17



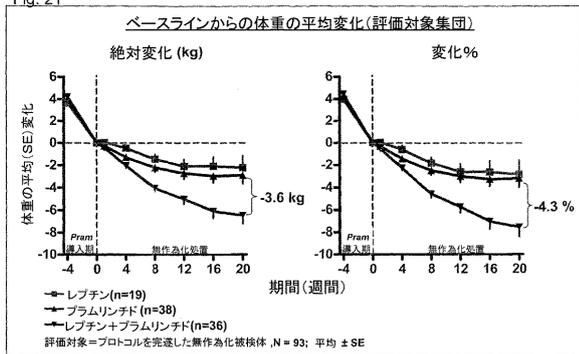
【 図 2 0 】

Fig. 20



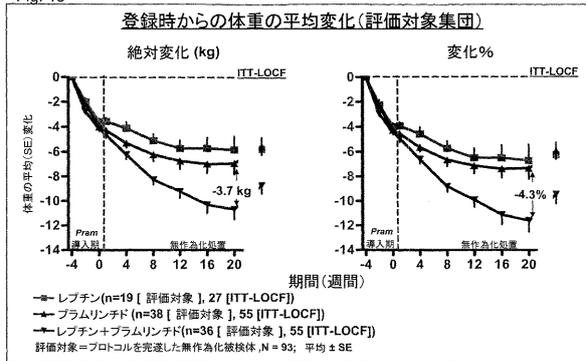
【 図 2 1 】

Fig. 21



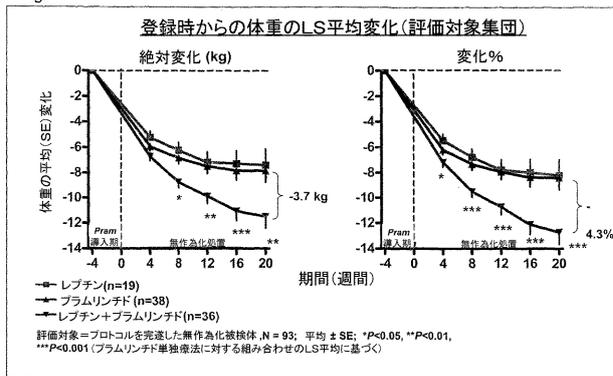
【 図 1 8 】

Fig. 18



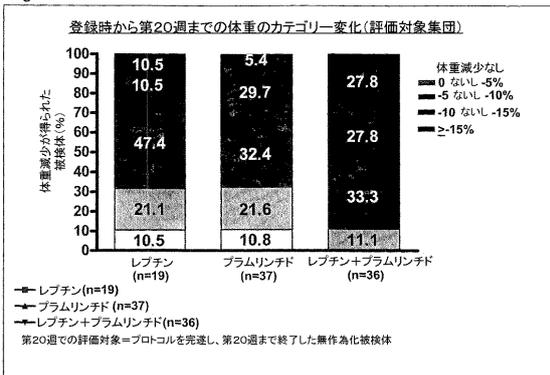
【 図 1 9 】

Fig. 19



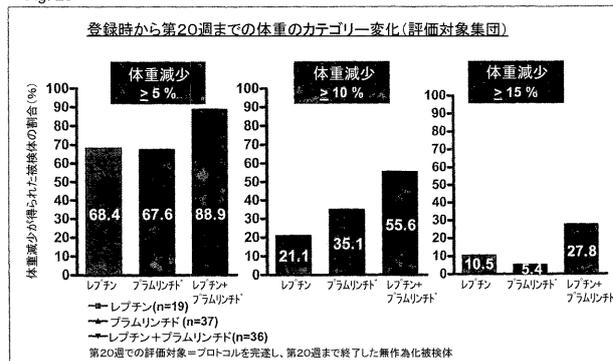
【 図 2 2 】

Fig. 22



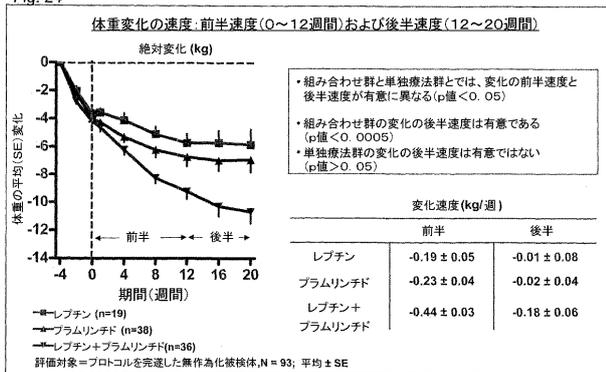
【 図 2 3 】

Fig. 23



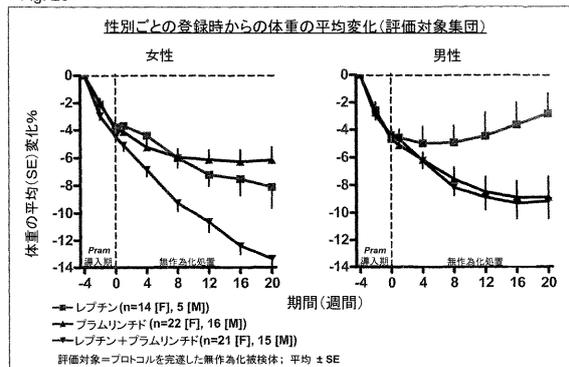
【 図 2 4 】

Fig. 24



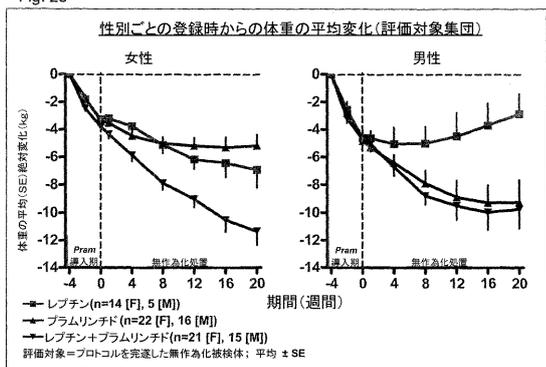
【 図 2 6 】

Fig. 26



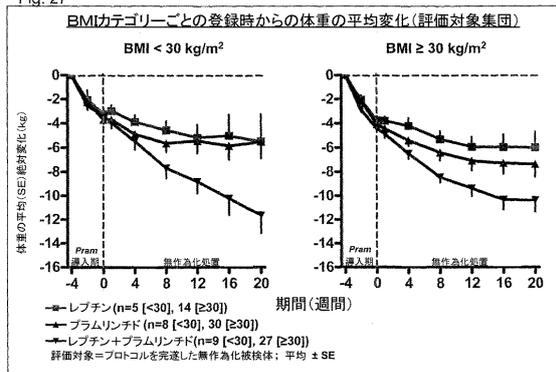
【 図 2 5 】

Fig. 25



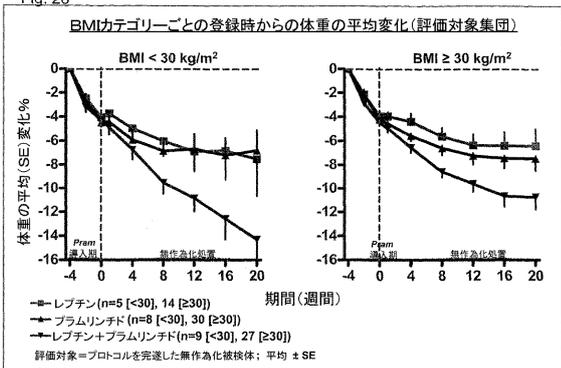
【 図 2 7 】

Fig. 27



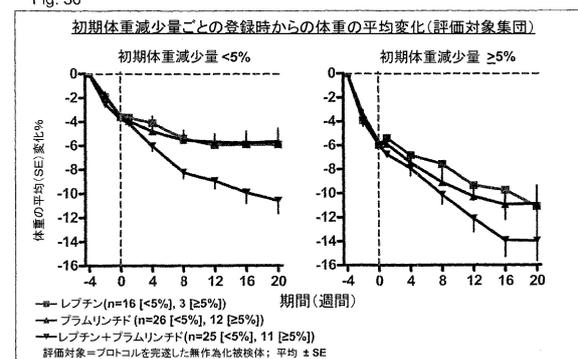
【 図 2 8 】

Fig. 28



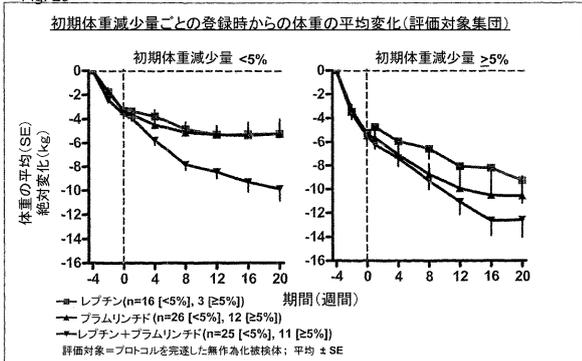
【 図 3 0 】

Fig. 30



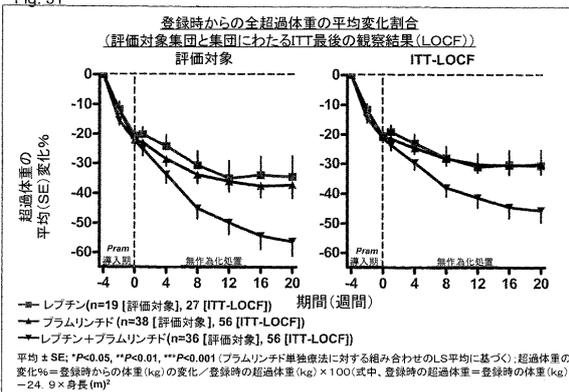
【 図 2 9 】

Fig. 29



【 図 3 1 】

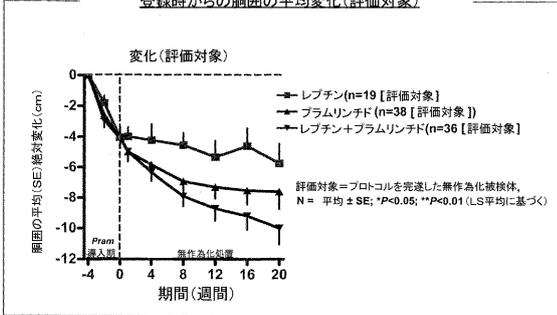
Fig. 31



【 図 3 2 】

Fig. 32

登録時からの胴囲の平均変化(評価対象)



【 手続 補正書 】

【 提出日 】平成22年7月14日 (2010.7.14)

【 手続 補正 1 】

【 補正対象書類名 】明細書

【 補正対象項目名 】配列表

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 配列表 】

[2011503180000001.app](#)

【 手続 補正書 】

【 提出日 】平成22年11月11日 (2010.11.11)

【 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 】

肥満ヒト被検体において肥満を治療するための、または肥満ヒト被検体において体重を減少させるための医薬の製造用の、治療有効量のプラムリンチドの使用であって、

治療有効量のプラムリンチドは治療有効量のメトレレプチンと組み合わせられて投与され

、
プラムリンチドは90～400マイクログラムを1日2回で投与され、およびメトレレプチンは1.0～6.0ミリグラムを1日2回投与され、および

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投

与される場合、肥満ヒト被検体において肥満を治療するのに有効であるか、あるいは治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体の体重を減少させるのに有効であることを特徴とする使用。

【請求項 2】

肥満ヒト被検体において肥満を治療するための、または肥満ヒト被検体において体重を減少させるための医薬の製造用の、治療有効量のメトレレプチンの使用であって、

治療有効量のメトレレプチンは治療有効量のプラムリンチドと組み合わせられて投与され

、
プラムリンチドは 90 ~ 400 マイクログラムを 1 日 2 回で投与され、およびメトレレプチンは 1.0 ~ 6.0 ミリグラムを 1 日 2 回投与され、および

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体において肥満を治療するのに有効であるか、あるいは治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体の体重を減少させるのに有効であることを特徴とする使用。

【請求項 3】

肥満ヒト被検体において肥満を治療するための、または肥満ヒト被検体において体重を減少させるための医薬の製造用の、治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンの使用であって、

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは組み合わせられて投与され、

プラムリンチドは 90 ~ 400 マイクログラムを 1 日 2 回で投与され、およびメトレレプチンは 1.0 ~ 6.0 ミリグラムを 1 日 2 回投与され、および

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体において肥満を治療するのに有効であるか、あるいは治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体の体重を減少させるのに有効であることを特徴とする使用。

【請求項 4】

肥満ヒト被検体において肥満を治療し、または肥満ヒト被検体において体重を減少させる方法で用いるための、治療有効量のプラムリンチドを含む組成物であって、

治療有効量のプラムリンチドは治療有効量のメトレレプチンと組み合わせられて投与され、

プラムリンチドは 90 ~ 400 マイクログラムを 1 日 2 回で投与され、およびメトレレプチンは 1.0 ~ 6.0 ミリグラムを 1 日 2 回で投与され、および

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体において肥満を治療するのに有効であるか、あるいは治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体の体重を減少させるのに有効であることを特徴とする組成物。

【請求項 5】

肥満ヒト被検体において肥満を治療し、または肥満ヒト被検体において体重を減少させる方法で用いるための、治療有効量のメトレレプチンを含む組成物であって、

治療有効量のメトレレプチンは治療有効量のプラムリンチドと組み合わせられて投与され、

プラムリンチドは 90 ~ 400 マイクログラムを 1 日 2 回で投与され、およびメトレレプチンは 1.0 ~ 6.0 ミリグラムを 1 日 2 回で投与され、および

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体において肥満を治療するのに有効であるか、あるいは治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わせられて投与される場合、肥満ヒト被検体の体重を減少させるのに有効であることを特徴とする組成物。

【請求項 6】

肥満ヒト被検体において肥満を治療し、または肥満ヒト被検体において体重を減少させる方法で用いるための、治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンを含む組成物であって、

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは組み合わされて、投与され、

プラムリンチドは90～400マイクログラムを1日2回で投与され、およびメトレレプチンは1.0～6.0ミリグラムを1日2回で投与され、および

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わされて投与される場合、肥満ヒト被検体において肥満を治療するのに有効であるか、あるいは治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンは、組み合わされて投与される場合、肥満ヒト被検体の体重を減少させるのに有効であることを特徴とする組成物。

【請求項7】

有効量のプラムリンチドおよび有効量のメトレレプチンが、プラムリンチドがメトレレプチンと組み合わされて前記被検体に投与した場合、プラムリンチドまたはメトレレプチンいずれかを単独で投与した場合に達成される体重減少量よりも大きな体重減少量が達成されるような量を含む、請求項1～6いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項8】

2種類の薬剤が同時に投与される請求項1～7いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項9】

2種類の薬剤と一緒に混合される請求項1～8いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項10】

プラムリンチドが150～375マイクログラムを1日2回で投与される請求項1～9いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項11】

プラムリンチドが180～360マイクログラムを1日2回で投与される請求項1～10いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項12】

プラムリンチドが180マイクログラムを1日2回で投与される請求項1～11いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項13】

プラムリンチドが360マイクログラムを1日2回で投与される請求項1～11いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項14】

メトレレプチンが1.25～5.0ミリグラムを1日2回で投与される請求項1～13いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項15】

メトレレプチンが2.0～3.0ミリグラムを1日2回で投与される請求項1～14いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項16】

メトレレプチンが1.25ミリグラムを1日2回で投与される請求項1～15いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項17】

メトレレプチンが2.5ミリグラムを1日2回で投与される請求項1～15いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項18】

プラムリンチドが180～360マイクログラムを1日2回で投与され、およびメトレレプチンが1.25～2.5ミリグラムを1日2回で、または1.25～5.0ミリグラムを1日2回で投与される請求項1～9いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項19】

2種類の薬剤が同時に投与される請求項1～18いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 20】

メトレプレチンが乾燥製剤であって、プラムリンチドが液状製剤である請求項 1 ~ 19 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 21】

メトレプレチン乾燥製剤がプラムリンチド液状製剤により復元される請求項 20 記載の使用または組成物。

【請求項 22】

メトレプレチン乾燥製剤が凍結乾燥製剤である請求項 20 ~ 21 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 23】

プラムリンチドおよびメトレプレチンが別々に製剤化されるが、一緒にパッケージングされる請求項 1 ~ 22 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 24】

プラムリンチドとメトレプレチンを別々のチャンパー型カートリッジ内に存在させる請求項 1 ~ 23 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 25】

プラムリンチドとメトレプレチンを、メトレプレチンの復元前に、チャンパー型シリンジの別々のチャンパーに存在させる、請求項 1 ~ 24 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 26】

被検体が、肥満、肥満関連障害、肥満関連疾患、標準体重超過、肥満関連の病状、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、非アルコール性脂肪性肝炎、心血管疾患、多嚢胞性卵巣症候群、およびメタリックシンドロームからなる群より選択される少なくとも 1 つの症状を有する、請求項 1 ~ 25 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 27】

BMI が該使用に先立って 25 より大きい、請求項 1 ~ 26 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 28】

BMI が該使用に先立って 25 ~ 45 である請求項 1 ~ 27 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 29】

BMI が該使用に先立って 25 ~ 40 である請求項 1 ~ 28 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 30】

BMI が該使用に先立って 25 ~ 35 である請求項 1 ~ 29 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 31】

BMI が該使用に先立って 35 ~ 45 である請求項 1 ~ 28 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 32】

BMI を該使用の結果として 30 未満に減少させる請求項 1 ~ 31 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 33】

BMI を該使用の結果として 25 未満に減少させる請求項 1 ~ 32 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 34】

BMI を正常まで減少させる請求項 1 ~ 31 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 35】

体重減少が処置の 4 週間以内に達成される請求項 1 ~ 34 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 36】

体重減少が処置の8週間以内に達成される請求項1～34いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 37】

体重減少が処置の12週間以内に達成される請求項1～34いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 38】

体重減少が処置の20週間以内に達成される請求項1～34いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 39】

体重減少が処置の24週間以内に達成される請求項1～34いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 40】

被検体がヒト成人女性である請求項1～39いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 41】

被検体の体重が該使用の結果として少なくとも5%減少する請求項1～40いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 42】

被検体の体重が該使用の結果として少なくとも10%減少する請求項1～41いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 43】

被検体の体重が該使用の結果として少なくとも12%減少する請求項1～42いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 44】

被検体の体重が該使用の結果として少なくとも15%減少する請求項1～43いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 45】

被検体の体重が処置の8週間以内に少なくとも10%減少する請求項1～40いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 46】

被検体の体重が処置の12週間以内に少なくとも10%減少する請求項1～40いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 47】

被検体の体重が処置の20週間以内に少なくとも10%減少する請求項1～40いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 48】

被検体の体重が処置の40週間以内に少なくとも15%減少する請求項1～40いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 49】

プラムリンチドおよびメトレレプチンが食事前の2時間以内に投与される請求項1～48いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 50】

プラムリンチドおよびメトレレプチンが食事前の1時間以内に投与される請求項1～49いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 51】

プラムリンチドおよびメトレレプチンが食事前の15分以内に投与される請求項1～50いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 52】

プラムリンチドおよびメトレレプチンが朝食前に投与される請求項1～51いずれか1項に記載の使用または組成物。

【請求項 5 3】

プラムリンチドおよびメトレレプチンが夕食前に投与される請求項 1 ~ 5 2 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 5 4】

プラムリンチドの治療有効量により 5 0 0 ~ 2 0 0 0 p g / m l の血漿濃度が達成される請求項 1 ~ 5 3 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 5 5】

プラムリンチドの治療有効量により 7 5 0 ~ 1 5 0 0 p g / m l の血漿濃度が達成される請求項 1 ~ 5 4 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 5 6】

プラムリンチドの治療有効量により約 1 5 0 0 p g / m l の血漿濃度が達成される請求項 1 ~ 5 5 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 5 7】

メトレレプチンの治療有効量により 2 0 ~ 1 0 0 p g / m l の血漿濃度が達成される請求項 1 ~ 5 6 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 5 8】

メトレレプチンの治療有効量により 2 5 ~ 9 0 p g / m l の血漿濃度が達成される請求項 1 ~ 5 7 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 5 9】

プラムリンチドの治療有効量により 5 0 0 ~ 2 0 0 0 p g / m l の血漿濃度が達成され、およびメトレレプチンの治療有効量により 2 0 ~ 1 0 0 p g / m l の血漿濃度が達成される請求項 1 ~ 5 4 いずれか 1 項に記載の使用または組成物。

【請求項 6 0】

請求項 1 ~ 5 9 いずれか 1 項に記載の方法で用いる医薬組成物であって、治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンを含む医薬組成物。

【請求項 6 1】

肥満の処理または体重減少の奏功を、それを必要とする被検体にもたらすための医薬組成物であって、治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンを含む請求項 1 ~ 5 9 いずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 2】

治療有効量のプラムリンチドおよび治療有効量のメトレレプチンを含む、肥満の処置または体重減少の奏功を、それを必要とする被検体にもたらすための医薬組成物であって、治療有効量が、プラムリンチドおよびメトレレプチンを組み合わせて被検体に投与した場合、プラムリンチドまたはメトレレプチンいずれかを単独で投与した場合に達成される体重減少量よりも大きな体重減少量が達成されるような量を含む医薬組成物。

【請求項 6 3】

肥満ヒト被検体における肥満の処置または体重減少の奏功のための医薬の製造におけるプラムリンチドおよびメトレレプチンを含む請求項 1 ~ 6 2 いずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 6 4】

被検体がレプチン - 抵抗性肥満ヒト被検体である請求項 1 ~ 5 9 いずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 6 5】

被検体がレプチン - 抵抗性肥満ヒト被検体である請求項 6 0 ~ 6 2 いずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

ヒト被検体がレプチン - 抵抗性肥満ヒト被検体である請求項 6 3 記載の使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/084733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/22 A61K45/06 A61P3/00		
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) A61K		
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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; June 2007 (2007-06), ROTH JONATHAN D ET AL: "Responsiveness to leptin restored by amylin in diet induced obese (DIO) rats: Magnitude and mechanisms of synergy" XP002490796 Database accession no. PREV200700476531 abstract & DIABETES, vol. 56, no. Suppl. 1, June 2007 (2007-06), page A72, 67TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION; CHICAGO, IL, USA; JUNE 22 -26, 2007 ISSN: 0012-1797 -/-	1,2,10, 71,72
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 doubt 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 August 2008		Date of mailing of the international search report 18/08/2008
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: Mateo Rosell, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/084733

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& ROTH JONATHAN D ET AL: "Responsiveness to leptin restored by amylin in diet induced obese (DIO) rats: Magnitude and mechanisms of synergy" DIABETES, [Online] June 2007 (2007-06), XPO02490794 INTERNET CITATION Retrieved from the Internet: URL: http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=55418 67th Annual Meeting of the American-Diabetes-Association; Chicago, IL, USA; June 22 -26, 2007 Abstract Number: 0277-OR abstract	
X	WO 2007/055728 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]; ROTH JONATHAN [US]; ANDERSON CHRISTEN) 18 May 2007 (2007-05-18) page 2, paragraph 9 - page 3, paragraph 14 page 4; paragraphs 16,17 page 5, paragraph 19 - page 6, paragraph 23 page 29, paragraph 124 - page 66, paragraph 222; examples 1-8	1-4, 6, 7, 10-76
X	WO 2007/055743 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]; ROTH JONATHAN [US]; BARON ALAIN [US];) 18 May 2007 (2007-05-18) page 4, paragraph 11 - page 5, paragraph 14 page 31, paragraph 126 - page 69, paragraph 224; examples 1-8	1-4, 6, 7, 10-76
X	WO 98/30231 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]) 16 July 1998 (1998-07-16) page 1, lines 10-14	33
Y	page 13, line 12 - page 14, line 10; claims 19,31	33
Y	WO 00/25806 A (ARONNE LOUIS J [US]) 11 May 2000 (2000-05-11) page 3, line 18 - page 5, line 27; claims 2-9; example 1	1,33
Y	WO 2005/049088 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; HOLMES DAVID GRENVILLE [C]) 2 June 2005 (2005-06-02) abstract page 2, paragraph 5 page 3, last paragraph - page 11, last paragraph	1,32
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/084733

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/009015 A (MERCK & CO INC [US]; BANYU PHARMA CO LTD [JP]; MACNEIL DOUGLAS J [US];) 29 January 2004 (2004-01-29) abstract page 3, line 26 - page 4, line 28; claim 2	1,32
Y	MATSON C A ET AL: "SYNERGY BETWEEN LEPTIN AND CHOLECYSTOLININ (CCK) TO CONTROL DAILY CALORIC INTAKE" PEPTIDES, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 18, no. 8, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 1275-1278, XP009070457 ISSN: 0196-9781 the whole document	1,32
Y	MATSON C A ET AL: "Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: REGULATORY, INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 278, no. 4, 1 April 2000 (2000-04-01), pages R882-R890, XP002393563 ISSN: 0363-6119 the whole document	1,32
P,X	ROTH J D ET AL: "Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: Evidence from nonclinical and clinical studies" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 20080520 US, vol. 105, no. 20, 20 May 2008 (2008-05-20), pages 7257-7262, XP002490795 ISSN: 0027-8424 1091-6490 the whole document	1,2,5,9, 10,32, 33,71,72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2007/084733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007055728	A	18-05-2007 AU 2006312307 A1	18-05-2007
WO 2007055743	A	18-05-2007 NONE	
WO 9830231	A	16-07-1998 AT 304864 T	15-10-2005
		AU 739020 B2	04-10-2001
		AU 6239498 A	03-08-1998
		CA 2277112 A1	16-07-1998
		DE 69831673 D1	27-10-2005
		DE 69831673 T2	22-06-2006
		DK 0996459 T3	16-01-2006
		EP 0996459 A1	03-05-2000
		ES 2247676 T3	01-03-2006
		HK 1025252 A1	25-11-2005
		JP 2002508742 T	19-03-2002
		LU 91342 A9	06-12-2007
		NL 300281 I1	03-09-2007
WO 0025806	A	11-05-2000 NONE	
WO 2005049088	A	02-06-2005 AU 2004290896 A1	02-06-2005
		BR P10416627 A	16-01-2007
		CA 2545514 A1	02-06-2005
		CN 1901938 A	24-01-2007
		EP 1687030 A2	09-08-2006
		JP 2007511486 T	10-05-2007
		KR 20060109912 A	23-10-2006
		MX PA06005596 A	11-08-2006
WO 2004009015	A	29-01-2004 AU 2003253925 A1	09-02-2004
		CA 2492225 A1	29-01-2004
		EP 1534074 A2	01-06-2005
		JP 2005533849 T	10-11-2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(74) 代理人 100156122

弁理士 佐藤 剛

(74) 代理人 100106231

弁理士 矢野 正樹

(72) 発明者 ジョナサン・デイビッド・ロス

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ 9 3 6 0 番

(72) 発明者 アラン・ディ・バロン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ 9 3 6 0 番

(72) 発明者 クリステン・アンダーソン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ 9 3 6 0 番

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 BA26 BA44 DB23 DC50 NA05 NA14 ZA70 ZC75
 4C086 AA01 AA02 BC36 EA03 GA07 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14
 ZA70 ZC75
 4C206 AA01 AA02 FA08 FA09 MA01 MA02 MA04 MA14 NA05 NA14
 ZA70 ZC75
 4H045 BA19 CA40 EA20