

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年9月6日(2007.9.6)

【公表番号】特表2003-504395(P2003-504395A)

【公表日】平成15年2月4日(2003.2.4)

【出願番号】特願2001-510440(P2001-510440)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/198 (2006.01)**

**A 6 1 P 13/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 31/198

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 43/00 1 0 1

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成19年7月17日(2007.7.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】腎臓に有害であり得、治療または診断目的で使用される物質、特にタンパク質またはペプチドの腎臓取り込みの阻害のための組成物の製剤における：

- リジン、またはリジンと実質的に類似または同等のpKaの遊離アミノ基を有するアミノ酸または他のタンパク質様部分、またその薬学的には許容される塩またはカルボキシル誘導体である第1化合物、および

- 陽性に荷電した化合物、またはその薬学的に許容される塩またはカルボキシル誘導体である第2化合物

の組み合わせの使用。

【請求項2】陽性に荷電した第2分子が陽性に荷電したアミノ酸、またはその薬学的に許容される塩またはカルボキシル誘導体である、請求項1に記載の使用。

【請求項3】陽性に荷電したアミノ酸がアルギニン、オルニチンまたはシトルリン、またはその薬学的に許容される塩またはカルボキシル誘導体からなる群から選択される、請求項2に記載の使用。

【請求項4】第1化合物がD-リジン、L-リジンまたはポリリジンから選択されるリジンである、請求項1から3のいずれかに記載の使用。

【請求項5】第1化合物がリジンであり、第2化合物がアルギニンである、請求項1から4のいずれかに記載の使用。

【請求項6】処置当たりの第1化合物の量が10-45グラム、好ましくは15-35グラム、より好ましくは20-30グラム、最も好ましくは約25グラムである、請求項1から5のいずれかに記載の使用。

【請求項7】処置当たりの第2化合物の量が15-45グラム、好ましくは15-35グラム、より好ましくは20-30グラム、最も好ましくは約25グラムである、請求項1から6のいずれかに記載の使用。

【請求項8】第1化合物が処置当たり約25グラムのリジンであり、第2化合物が

処置当たり約 2.5 グラムのアルギニンである、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】 二つの化合物を、約 4 時間にわたる約 1 L の輸液で投与する、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】 腎臓に有害であり得、その尿細管取り込みを阻害すべき物質がタンパク質、ペプチドまたはモノクローナル抗体、特に本質的に毒性であるものであるか、放射性核種、細胞成長抑制剤、毒性剤、金属、またはそれらの組み合わせと結合するものであるか、または細胞成長抑制剤および腎毒性抗生物質それ自体であるタンパク質、ペプチドまたはモノクローナル抗体である、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の使用。

【請求項 11】 1種以上の薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤および - リジン、またはリジンと実質的に類似または同等の pKa の遊離アミノ基を有するアミノ酸または他のタンパク質様部分、またその薬学的には許容される塩またはカルボキシル誘導体である第 1 化合物、および

- 陽性に荷電した化合物、またはその薬学的に許容される塩またはカルボキシル誘導体である第 2 化合物

の組み合わせを含む、腎臓に有害であり得、治療または診断目的で使用される物質、特にタンパク質またはペプチドの腎臓取り込みの阻害のための治療組成物。

【請求項 12】 陽性に荷電した第 2 分子が陽性に荷電したアミノ酸、またはその薬学的に許容される塩またはカルボキシル誘導体である、請求項 11 に記載の治療組成物。

【請求項 13】 陽性に荷電したアミノ酸がアルギニン、オルニチンまたはシトルリン、またはその薬学的に許容される塩またはカルボキシル誘導体からなる群から選択される、請求項 12 に記載の治療組成物。

【請求項 14】 第 1 化合物が D - リジン、L - リジンまたはポリリジンから選択されるリジンである、請求項 11 から 13 のいずれかに記載の治療組成物。

【請求項 15】 第 1 化合物がリジンであり、第 2 化合物がアルギニンである、請求項 11 から 14 のいずれかに記載の治療組成物。

【請求項 16】 処置当たりの第 1 化合物の量が 10 - 45 グラム、好ましくは 15 - 35 グラム、より好ましくは 20 - 30 グラム、最も好ましくは約 25 グラムである、請求項 11 から 15 のいずれかに記載の治療組成物。

【請求項 17】 処置当たりの第 2 化合物の量が 15 - 45 グラム、好ましくは 15 - 35 グラム、より好ましくは 20 - 30 グラム、最も好ましくは約 25 グラムである、請求項 11 から 16 のいずれかに記載の治療組成物。

【請求項 18】 第 1 化合物が処置当たり約 2.5 グラムのリジンであり、第 2 化合物が処置当たり約 2.5 グラムのアルギニンである、請求項 11 から 17 のいずれかに記載の治療組成物。

【請求項 19】 二つの化合物が約 1 L の輸液に存在する、請求項 11 から 18 のいずれかに記載の治療組成物。

【請求項 20】 請求項 11 から 19 のいずれかに記載の治療組成物を投与することを含む、対象における治療または診断目的で使用されるタンパク質またはペプチドの腎臓取り込みを阻害する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

ある他の状況において、例えば、アミノ酸代謝疾患、異化作用の誘導または延長された肉体的運動、例えば長距離走の場合などで、腎臓におけるタンパク質の全般的過負荷が起こり得る。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

1990年9月24日出願の国際特許出願WO91/04755は、リジン、または遊離アミノ基を有する他のアミノ酸のような非標的分子の共投与による、ペプチドのような他の物質を含む、免疫接合体、その代謝物の非標的腎臓保持を減少させる方法を教示する。その出願は、非標的減少部分としてのリジンの高い投与量が、改善された結果を示す、すなわち、腎臓で検出される注射した免疫接合体投与量の割合が減少しているというマウスでの実験的結果のみを記載する。しかし、本方法の毒性の可能性に関する情報はなく、ヒトでのデータは提供されていなかった。マウスとヒトの間の腎臓生理機能を含む生理機能に差異があるのは周知の事実である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

本発明の目的、すなわち、腎臓取り込みの障害のために、放射性医薬のバルクの排出が投与後の最初の4から6時間以内に起こるため、相対的に短時間で特定の血清レベルのアミノ酸に到達することが必要である。この時間の中に放射性医薬は腎臓により取り込まれ得る。したがって、アミノ酸カクテルを長時間にわたり投与することにより嘔吐の副作用を避けることは不可能である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

ラットにおける $[^{111}\text{In} - \text{DTPA} - \text{D} - \text{Phe}^1]$ オクトレオチドの腎臓取り込みの50%障害が、D-リジンまたはL-リジンにより400mg/kgで達成される。L-アルギニン単独で等モル投与量で20-30%の減少となった。ヒト試験において、 $[^{111}\text{In} - \text{DTPA} - \text{D} - \text{Phe}^1]$ オクトレオチドの腎臓取り込みの15、21および40%の減少が、各々25、50および75gのL-リジンの投与量を使用して達成された。25および50g L-リジンの投与量は著しい毒性なしに充分耐容性であったが、75g L-リジンは患者の50%において重症高カリウム血症を伴った。高カリウム血症は急性のおよび生命を脅かす心臓毒性をもたらし得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

しかしながら、L-リジンとL-アルギニンの組み合わせは、相乗効果を示し、放射性標識ペプチドの腎臓取り込みの減少において両方の化合物単独の等モル濃度より有効であった。したがって、この組み合わせを使用して、二つのアミノ酸の低投与量で、(放射性)医薬腎臓取り込みの有効な障害ができ、同時に高カリウム血症および心臓毒性を予防する。正常の血清カリウム値は3.5から5.3mmol/Lの間にある。5.3と6.0mmol/Lの間の値は中間領域である。6.0mmol/Lを超える値は許容できず、心臓毒性が起こり得る。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本発明は、更に、1種以上の賦形剤、担体または希釈剤および

- リジン、またはリジンと実質的に類似または同等のpKaの遊離アミノ基を有するアミノ酸または他のタンパク質様部分、またその薬学的には許容される塩またはカルボキシル誘導体である第1化合物、および

- 陽性に荷電した化合物、またはその薬学的に許容される塩またはカルボキシル誘導体である第2化合物

の組み合わせを含む、治療または診断目的で使用されるタンパク質またはペプチドの腎臓取り込みの阻害のための治療組成物に関する。