

(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2008-535882

(P2008-535882A)

(43) 公表日 平成20年9月4日(2008.9.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
	A 6 1 P 43/00 1 0 1	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2008-505823 (P2008-505823)	(71) 出願人	507340131 イラスマス・ユニバーシティ・メディカル ・センター・ロッテルダム オランダ国 3015 ジーイー ロッテ ルダム, ドクター・モールウォータープレ イン 50
(86) (22) 出願日	平成18年4月13日 (2006.4.13)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成19年11月27日 (2007.11.27)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/003438	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02006/108667	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成18年10月19日 (2006.10.19)		
(31) 優先権主張番号	60/670, 740		
(32) 優先日	平成17年4月13日 (2005.4.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療法

(57) 【要約】

被験体において、成長ホルモン（GH）の影響を減弱させるための方法を開示する。該方法は、GHアンタゴニストおよびソマトスタチン・アゴニストの両方を、前記被験体に、同時にまたは別個に、連続してまたは定期的に投与することを含む。該方法の1つの好ましい態様において、持続放出ソマトスタチン・アゴニスト組成物を毎月投与し（オクトレオチド（ocreoctide）LAR/サンドスタチンLARまたはランレオチド（lanreotide）・オートゲル/ソマチュリン・オートゲルなど）、そして慣用的な非持続放出GHアンタゴニスト組成物を毎週投与する（ペグピソマントなど）。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

成長ホルモンの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、成長ホルモンの影響を減弱させるための方法であって、前記被験体に、成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

成長ホルモンの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、成長ホルモンの影響を減弱させるのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの用量を減少させるための方法であって、前記被験体に、成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 3】

成長ホルモンの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、成長ホルモンの影響を減弱させるのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの投与頻度を減少させるための方法であって、前記被験体に、成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4】

血清 IGF-I 濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清 IGF-I 濃度を正常化するための方法であって、前記被験体に、成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 5】

血清 IGF-I 濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清 IGF-I 濃度を正常化するのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの用量を減少させるための方法であって、前記被験体に、成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法。

【請求項 6】

血清 IGF-I 濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清 IGF-I 濃度を正常化するのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの投与頻度を減少させるための方法であって、前記被験体に、成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 7】

前記被験体がヒトである、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

前記ヒト被験体が、先端巨大症の症状を有するかまたは該症状を発展させるリスクがある、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

前記成長ホルモン・アンタゴニストが、ペグビソマントを含む、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記ソマトスタチン・アゴニストが、オクトレオチドまたはランレオチドを含む、請求項 9 記載の方法。

40

【請求項 11】

前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドが、約 1 日 1 回～約 1 ヶ月に 1 回の間の頻度で投与される、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドが、約 1 ヶ月に 1 回投与される、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

前記ペグビソマントが、約 1 日おきに 1 回～約 7 日に 1 回の間の頻度で投与される、請求項 12 記載の方法。

50

【請求項 14】

前記ペグピソマントが、約7日に1回の頻度で投与される、請求項13記載の方法。

【請求項 15】

前記オクトレオチドが、オクトレオチド-LARとして投与される、請求項14記載の方法。

【請求項 16】

前記ランレオチドが、ランレオチド・オートゲルとして投与される、請求項14記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

関連出願

本出願は、米国特許法第119条の下に、出願第60/670,740号、2005年4月13日出願の優先権を請求する。

【0002】

発明の説明

1. 発明の分野

本発明は、血中の上昇したレベルの成長ホルモン(GH)の影響を減弱させるのに有用な方法および組成物に関する。より詳細には、本発明は、GHアンタゴニストとソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの併用投与によって、血中のGHレベルおよび/またはインスリン様増殖因子-1(IGF-1)レベルを減少させることに関する。

20

【0003】

1. 発明の背景

GH過剰に関連する状態は、医師に周知である。こうした状態の最もよく知られる例の1つである先端巨大症は、血中の過剰なレベルのGHによって特徴付けられ、しばしば、下垂体前葉の腺腫から生じる。先端巨大症は、病的状態(軟部組織腫脹、関節痛、頭痛、発汗、疲労、CV障害)、インスリン耐性および糖尿病、腺腫による視神経圧迫から生じる視覚の問題、ならびに若年死亡率の有意なリスクと関連する。GH過剰に関連する生物学的影響力および症状の大部分は、IGF-1を通じて仲介され、IGF-1は、GH受容体活性化の結果として、肝臓ならびに多くの他のターゲット臓器によって分泌される。

30

【0004】

先端巨大症の伝統的な治療選択肢には、追加を伴うまたは伴わない、問題となる腫瘍の外科的除去、およびGH抑制性薬剤での、通常は長期の、内科的治療が含まれる。こうした薬剤の中で一般的なものは、ランレオチド(LANREOTIDE)(Ipsern、フランス・パリ)およびオクトレオチド(OCTREOTIDE)(Novartis、スイス・バーゼル)などのソマトスタチン類似体、ならびにプロモクリプチン(bromocriptine)、カベルゴリン(cabergoline)、およびペルゴリド(pergolide)などのドーパミン・アゴニストである。しかし、ドーパミン・アゴニストは、症状の緩和を提供するには一般的に有効であるが、GHレベルをまれにしか正常化しない。

【0005】

ランレオチドおよびオクトレオチドは、先端巨大症患者のおよそ90%で、GHおよびIGF-1レベルを減少させることが可能である。これらのうち、およそ1/2~2/3がGHおよびIGF-1レベルを正常レベルに減少させうる(「完全反応者」)が、残りは、GHおよびIGF-1レベルを減少させうるものの、正常なレベルまでは減少させない(「部分的反応者」)。ソマトスタチン類似体のいくつかの投薬型が、既に使用可能であるか、または別の方式で、薬学業の当業者に周知である。

40

【0006】

ソマトスタチン・アゴニスト治療に反応して、GHレベルの有意な低下をまったく経験しないおよそ10%の先端巨大症患者(「非反応者」)のため、新規薬剤クラス(GHアンタゴニスト)の代表である、ペグピソマント(PEGVISOMANT)(ソマバート、Pfizer

50

er, Inc.、米国ニューヨーク州)が、最近、商業的に入手可能になった。ペグピソマンは、組換え的に産生される、ポリエチレングリコール部分が付着したGHタンパク質の191アミノ酸類似体である(すなわち、タンパク質が「PEG化」に供されている)。組換えタンパク質、および特に成長ホルモン・アンタゴニストを産生する、多様な方法が、薬学業の当業者に周知である(例として、そして限定ではなく、米国特許第5,350,836号;第5,681,809号;第5,849,535号;第5,958,879号;第6,057,292号;および第6,583,115号;米国特許公開公報第20060026719号;第20050214762号;第20050123558号;第20050059577号;および第20040071655号を参照されたい。また、Kopchickら, *Endocrine Reviews*, (2002), 23(5) pp.623-646もまた参照されたい)。

10

【0007】

ペグピソマンのようなGHアンタゴニストは、GH分泌をターゲティングするのではなく、GH受容体に競合的に結合するが、該受容体を活性化せず、それによって、大部分の(例えば75%~95%)の先端巨大症患者において、高レベルの循環内因性GHの影響の大部分を実質的に減弱させる(すなわち、IGF-Iレベルを正常化する)と考えられる。GHアンタゴニスト・タンパク質のPEG化は、*in vivo*半減期を改善し、そして免疫原性を減少させるよう意図される(Kopchickら, *Endocrine Rev*, (2002), 23(5) pp.623-646)。

20

【0008】

発明の概要

現在入手可能なGHアンタゴニストでの経験から、この療法剤クラスが、一般的に、高い循環内因性GHレベルの大部分の負の影響を軽減するのに有効でありうるが、GH受容体に関して有効に競合するためには、GHアンタゴニストが比較的高い*in vivo*濃度である必要があり、したがって、高用量を投与しなければならない(ペグピソマンの場合、1日あたり10~40mgまたはより高い用量)ことが立証される。さらに、GHアンタゴニスト・タンパク質のPEG化は、非PEG化型に比較して、改善された*in vivo*半減期を提供するが、現在のペグピソマンでの治療によって、この種の療法剤は、しばしば、有効性を確実にするため、毎日投与する必要があることが立証される。

30

【0009】

いくつかのグループが、投薬スケジュールを延長することを試みてきたが、本発明まで、先端巨大症患者の有意な割合に関して、この非常に高価な薬物を毎日投薬する現在の措置を実質的に減少させることが可能であるとは示されてこなかった(例えば、Jehleら, *J. Clin. Endo. Metab.*, 90(3):1588-1593(2005); *European Public Assessment Report, Scientific Discussion*(www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/somavert/somavert.htmで入手可能))。したがって、本発明より前には、正の臨床転帰を達成するために、GHアンタゴニストを投与しなければならない投薬量および/または頻度を減少させる方法に関する、大きな必要性が存在し続けていた。こうした減少の結果、患者が現在耐えなければならない苦痛な注射の数が減少し、同時に、生活の質および患者のコンプライアンスが改善されるであろう。

40

【0010】

したがって、第一の側面において、本発明は、GHの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、GHの影響を減弱させるための方法であって、前記被験体に、GHアンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法に関する。

【0011】

前記の第一の側面の第一の態様において、前記被験体は哺乳動物である。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトであり、より好ましくは、血漿GHレベルが、望ましいより高いレ

50

ベルであるヒトであり、より好ましくは、さらに、先端巨大症を患っているか、あるいは先端巨大症またはその症状を発展させるリスクがあるヒトである。

【0012】

前記の第一の側面の前記の第一の態様に関して、より好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、ここで、前記ペグピソマントは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約3日に1回（すなわち約2、3、または4日ごと）～約14日に1回の間、より好ましくは、約週1回（すなわち約5、6、7、8、または9日に1回）、最も好ましくは約7日に1回の頻度で、投与される。

【0013】

前記の第一の側面の前記の第一の態様に関して、やはりより好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドまたはランレオチドを含み、ここで、前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドは、両端を含めて、約1日5回～約6ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約1日3回～約3ヶ月に1回の間、より好ましくは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、より好ましくは約1ヶ月に1回の頻度で、投与される。より好ましくは、前記ソマトスタチン・アゴニストがオクトレオチドである場合、オクトレオチドLARとして提供され、そして前記ソマトスタチン・アゴニストがランレオチドである場合、ランレオチド・オートゲルとして提供される。

【0014】

前記の第一の側面のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドを含み、ここで、前記ペグピソマントは約週1回投与され、そして前記オクトレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0015】

前記の第一の側面の別のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはランレオチドを含み、ここで、前記ペグピソマントは約週1回投与され、そして前記ランレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0016】

第二の側面において、本発明は、GHの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、GHの影響を減弱させるのに必要なGHアンタゴニストの用量を減少させるための方法であって、前記被験体に、GHアンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法に関する。

【0017】

前記の第二の側面の第一の態様において、前記被験体は哺乳動物である。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトであり、より好ましくは、血漿GHレベルが、望ましいより高いレベルであるヒトであり、より好ましくは、さらに、先端巨大症を患っているか、あるいは先端巨大症またはその症状を発展させるリスクがあるヒトである。

【0018】

前記の第二の側面の前記の第一の態様に関して、より好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、ここで、前記ペグピソマントは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約3日に1回（すなわち約2、3、または4日ごと）～約14日に1回の間、より好ましくは、約週1回（すなわち約5、6、7、8、または9日に1回）、最も好ましくは約7日に1回の頻度で、投与される。

【0019】

前記の第二の側面の前記の第一の態様に関して、やはりより好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドまたはランレオチドを含み、ここで、前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドは、

10

20

30

40

50

両端を含めて、約1日5回～約6ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約1日3回～約3ヶ月に1回の間、より好ましくは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、より好ましくは約1ヶ月に1回の頻度で、投与される。より好ましくは、前記ソマトスタチン・アゴニストがオクトレオチドである場合、オクトレオチドLARとして提供され、そして前記ソマトスタチン・アゴニストがランレオチドである場合、ランレオチド・オートゲルとして提供される。

【0020】

前記の第二の側面のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記オクトレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

10

【0021】

前記の第二の側面の別のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはランレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記ランレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0022】

第三の側面において、本発明は、GHの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、GHの影響を減弱させるのに必要なGHアンタゴニストの投与頻度を減少させるための方法であって、前記被験体に、GHアンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法に関する。

20

【0023】

前記の第三の側面の第一の態様において、前記被験体は哺乳動物である。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトであり、より好ましくは、血漿GHレベルが、望ましいより高いレベルであるヒトであり、より好ましくは、さらに、先端巨大症を患っているか、あるいは先端巨大症またはその症状を発展させるリスクがあるヒトである。

【0024】

前記の第三の側面の前記の第一の態様に関して、より好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、ここで、前記ペグビソマントは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約3日に1回（すなわち約2、3、または4日ごと）～約14日に1回の間、より好ましくは、約週1回（すなわち約5、6、7、8、または9日に1回）、最も好ましくは約7日に1回の頻度で、投与される。

30

【0025】

前記の第三の側面の前記の第一の態様に関して、やはりより好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドまたはランレオチドを含み、ここで、前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドは、両端を含めて、約1日5回～約6ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約1日3回～約3ヶ月に1回の間、より好ましくは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、より好ましくは約1ヶ月に1回の頻度で、投与される。より好ましくは、前記ソマトスタチン・アゴニストがオクトレオチドである場合、オクトレオチドLARとして提供され、そして前記ソマトスタチン・アゴニストがランレオチドである場合、ランレオチド・オートゲルとして提供される。

40

【0026】

前記の第三の側面のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記オクトレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0027】

50

前記の第三の側面の別のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはランレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記ランレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0028】

第四の側面において、本発明は、血清IGF-I濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清IGF-I濃度を正常化するための方法であって、前記被験体に、GHアンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法に関する。

【0029】

前記の第四の側面の第一の態様において、前記被験体は哺乳動物である。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトであり、より好ましくは、血漿GHレベルが、望ましいより高いレベルであるヒトであり、より好ましくは、さらに、先端巨大症を患っているか、あるいは先端巨大症またはその症状を発展させるリスクがあるヒトである。

【0030】

前記の第四の側面の前記の第一の態様に関して、より好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、ここで、前記ペグビソマントは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約3日に1回（すなわち約2、3、または4日ごと）～約14日に1回の間、より好ましくは、約週1回（すなわち約5、6、7、8、または9日に1回）、最も好ましくは約7日に1回の頻度で、投与される。

【0031】

前記の第四の側面の前記の第一の態様に関して、やはりより好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドまたはランレオチドを含み、ここで、前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドは、両端を含めて、約1日5回～約6ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約1日3回～約3ヶ月に1回の間、より好ましくは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、より好ましくは約1ヶ月に1回の頻度で、投与される。より好ましくは、前記ソマトスタチン・アゴニストがオクトレオチドである場合、オクトレオチドLARとして提供され、そして前記ソマトスタチン・アゴニストがランレオチドである場合、ランレオチド・オートゲルとして提供される。

【0032】

前記の第四の側面のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記オクトレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0033】

前記の第四の側面の別のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはランレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記ランレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0034】

第五の側面において、本発明は、血清IGF-I濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清IGF-I濃度を正常化するのに必要なGHアンタゴニストの用量を減少させるための方法であって、前記被験体に、GHアンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法に関する。

【0035】

前記の第五の側面の第一の態様において、前記被験体は哺乳動物である。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトであり、より好ましくは、血漿GHレベルが、望ましいより高いレ

10

20

30

40

50

ベルであるヒトであり、より好ましくは、さらに、先端巨大症を患っているか、あるいは先端巨大症またはその症状を発展させるリスクがあるヒトである。

【0036】

前記の第五の側面の前記の第一の態様に関して、より好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、ここで、前記ペグピソマントは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約3日に1回（すなわち約2、3、または4日ごと）～約14日に1回の間、より好ましくは、約週1回（すなわち約5、6、7、8、または9日に1回）、最も好ましくは約7日に1回の頻度で、投与される。

【0037】

前記の第五の側面の前記の第一の態様に関して、やはりより好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドまたはランレオチドを含み、ここで、前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドは、両端を含めて、約1日5回～約6ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約1日3回～約3ヶ月に1回の間、より好ましくは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、より好ましくは約1ヶ月に1回の頻度で、投与される。より好ましくは、前記ソマトスタチン・アゴニストがオクトレオチドである場合、オクトレオチドLARとして提供され、そして前記ソマトスタチン・アゴニストがランレオチドである場合、ランレオチド・オートゲルとして提供される。

【0038】

前記の第五の側面のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドを含み、ここで、前記ペグピソマントは約週1回投与され、そして前記オクトレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0039】

前記の第五の側面の別のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはランレオチドを含み、ここで、前記ペグピソマントは約週1回投与され、そして前記ランレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

【0040】

第六の側面において、本発明は、血清IGF-I濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清IGF-I濃度を正常化するのに必要なGHアンタゴニストの投与頻度を減少させるための方法であって、前記被験体に、GHアンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストの両方を投与することを含む、前記方法に関する。

【0041】

前記の第六の側面の第一の態様において、前記被験体は哺乳動物である。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトであり、より好ましくは、血漿GHレベルが、望ましいより高いレベルであるヒトであり、より好ましくは、さらに、先端巨大症を患っているか、あるいは先端巨大症またはその症状を発展させるリスクがあるヒトである。

【0042】

前記の第六の側面の前記の第一の態様に関して、より好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記GHアンタゴニストはペグピソマントを含み、ここで、前記ペグピソマントは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約3日に1回（すなわち約2、3、または4日ごと）～約14日に1回の間、より好ましくは、約週1回（すなわち約5、6、7、8、または9日に1回）、最も好ましくは約7日に1回の頻度で、投与される。

【0043】

前記の第六の側面の前記の第一の態様に関して、やはりより好ましくは、前記被験体は、先端巨大症を患うヒトであり、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチ

10

20

30

40

50

ドまたはランレオチドを含み、ここで、前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドは、両端を含めて、約1日5回～約6ヶ月に1回の間、好ましくは、両端を含めて、約1日3回～約3ヶ月に1回の間、より好ましくは、両端を含めて、約1日1回～約1ヶ月に1回の間、より好ましくは約1ヶ月に1回の頻度で、投与される。より好ましくは、前記ソマトスタチン・アゴニストがオクトレオチドである場合、オクトレオチドLARとして提供され、そして前記ソマトスタチン・アゴニストがランレオチドである場合、ランレオチド・オートゲルとして提供される。

【0044】

前記の第六の側面のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはオクトレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記オクトレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

10

【0045】

前記の第六の側面の別のさらにより好ましい態様において、前記ヒト被験体は先端巨大症を患い、前記GHアンタゴニストはペグビソマントを含み、そして前記ソマトスタチン・アゴニストはランレオチドを含み、ここで、前記ペグビソマントは約週1回投与され、そして前記ランレオチドは約1ヶ月に1回投与される。

発明の詳細な説明

実施例1

本発明者らは、42週の用量設定研究において、毎月1回の長期作用ソマトスタチン類似体および毎週1回のペグビソマントの併用の有効性を、活性先端巨大症患者26人で調べた。IGF-Iレベルが正常化するまで、または80mgの週用量に到達するまで、ペグビソマント用量を増加させた。中央値週用量60mgペグビソマントを用いると、25人の患者(95%)でIGF-Iレベルが正常化した。下垂体腫瘍増殖の徴候はなかったが、10人の患者(38%)で、肝臓酵素の穏やかな上昇が観察された。併用療法は、コンプライアンスを増加させると同時に、内科的療法のコストを有意に減少させることも可能である。

20

【0046】

長期作用ソマトスタチン類似体は、2/3の患者で、血清IGF-Iレベルを正常化する(1)。ペグビソマントは、>90%でIGF-Iレベルを正常化する(2;3)。本発明者らは、研究者主導型の42週間単一施設前向き非盲検用量設定研究を行い、該研究において、26人の先端巨大症患者を長期作用ソマトスタチン類似体および毎週投与のペグビソマントの両方で治療した。これらの患者は、研究参入日以前、少なくとも6ヶ月間の長期作用ソマトスタチン類似体単剤療法では制御不能であった。この研究は、地域の医学倫理委員会によって認可され、そしてすべての患者が同意書を提出した。すべての患者を6週間間隔で診察した。毎月30mgのオクトレオチドLAR(また、サンドスタチンLARとしても知られる)または120mgのランレオチド・オートゲル(また、ソマチユリン・オートゲルとしても知られる)療法を続けた。ペグビソマントの出発用量は、毎週25mgであった。血清IGF-I濃度が、年齢で調整した正常な範囲内になるまで、ペグビソマント投薬量を調整した。第42週で有効性を決定し、これは、必要な場合、患者が80mgの最大許容用量に到達しうるより6週間後であった。次の毎週ペグビソマント投与直前に、有効性パラメータを評価した。免疫測定アッセイ(Diagnostic Products Corporation; 米国ロサンゼルス)によって、血清IGF-I濃度を測定した。ベースラインからの変化の有意性を評価するため、ウイルコクソンの符号付き順位和検定を用いた。p値<0.05で統計的有意性を承認した。

30

40

【0047】

表Iは、ベースライン特徴を示す。ペグビソマント(すなわち毎週少なくとも50mgのペグビソマント)での18週の治療後、26人の被験体のうち21人(81%)で、血清IGF-I濃度の正常化が達成可能であった。42週では(n=26のうちの19)、IGF-Iレベルは、95%で正常化した。平均血清IGF-Iは、ベースラインで67

50

・ $7 \pm 29.9 \text{ nmol/l}$ から、併用治療では、 $24.4 \pm 12.0 \text{ nmol/l}$ の最低値に減少した（個々の変化に関しては図1を参照されたい）。血清 IGF-I 濃度を正常化するのに必要な毎週ペグビソマントの中央値用量は、 60 mg であった。興味深いことに、過去の第II相試験（未発表データ）では、週1回 80 mg のペグビソマント用量は、患者の $1/3$ 未満で、IGF-I を正常化するのに有効であるのみであった。6ヶ月治療期間を完了した被験体において、下垂体腫瘍増殖の徴候は、MRI ではまったく観察されなかった（ $n = 19$ ）。放射線療法を受けたことがない18人の患者を含めて、患者の16%では、独立の神経放射線科医によって、腫瘍退行が立証可能であった（表面積対体積総和法を用いる）。現在まで、ペグビソマント単剤療法の追跡調査に関するデータからは、ペグビソマントが平均腫瘍サイズを増加させるとは示されないが、臨床経験から、ペグビソマント治療は、少なくとも、ある患者において、腫瘍増殖を妨げないことが示される（4）。肝臓トランスアミナーゼの、穏やかなペグビソマント用量依存性および非進行性上昇が、10人の患者（38%）で観察された。脱落者はなかった。

10

20

30

40

50

【0048】

原理研究のこの証明において、本発明者らは、血清 IGF-I レベルが、毎月の長期作用ソマトスタチン類似体単剤療法によっては制御不能であり、血清 IGF-I の正常化は、毎週のペグビソマントを添加することによって得られうることを立証した。観察される95%の有効性は、毎日ペグビソマント単剤療法の有効性に等しい。毎日の注射の代わりに毎週の注射であれば、患者のコンプライアンスを改善可能である。また、併用療法は、少なくともある患者では、ペグビソマント単剤療法より潜在的にかなり安くなりうる。ペグビソマント単剤療法で治療される平均的な患者は、毎日およそ 20 mg を必要とする。本発明者らは、併用治療措置において、 65 mg の毎週ペグビソマント用量を用いた場合、併用療法が、毎日 20 mg のペグビソマント単剤療法と同等に高額であろうと計算した。本発明者らの研究において、血清 IGF-I 濃度を正常化するための中央値毎週ペグビソマント投薬量は、 60 mg であった。しかし、本研究において、3人の被験体は、先のペグビソマント登録研究の1つにも参加していた。このうち2人は 40 mg のペグビソマントを毎日必要とし、そして1人は 35 mg を必要とした。本研究において、これら患者の IGF-I は、それぞれ、毎週 60 mg および 80 mg のペグビソマントで正常化した。毎日ペグビソマント単剤療法で 40 mg を必要とした患者に関しては、併用療法は、年間、 58000 ユーロ（UK £ 40300 ；US \$ 75400 ）を節約可能であった。最近、ペグビソマント単剤療法の隔日投与に関する研究が公表された（5）。この措置は、10人の患者のうち7人で、年齢で調整した正常な範囲内の IGF-I を維持できなかった。明らかに、ペグビソマント単剤療法で治療される患者の大部分は、毎日の投与を必要とする（5）。ペグビソマント単剤療法は、ソマトスタチン類似体に比較した際、インスリン感度を改善する（6）。本発明者らは、この特定の論点を研究してはいないが、ソマトスタチン類似体はインスリン感度を減少させるため、併用療法と比較して、ペグビソマント単剤療法は、インスリン感度に有益な効果を有すると予期することも可能である（6）。

【0049】

競合しなければならぬ GH が、より少なくしか存在しない場合、例えばソマトスタチン類似体との同時治療中は、より少ないペグビソマントしか必要とされない。また、ソマトスタチン類似体療法で、門静脈のインスリンレベルが低下すると、肝細胞の細胞表面の利用可能な GH 受容体数が減少するであろう（7）。ソマトスタチン類似体はまた、未知の機構によって、ペグビソマントレベルを増加させうる。

【0050】

本発明者らは、毎月の高用量長期作用ソマトスタチン類似体療法および毎週の皮下ペグビソマント投与での併用治療が、毎日のペグビソマント単剤療法と同程度に有効であると結論付ける。

参考文献リスト

【0051】

【化 1】

1. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2003;58(4):387-99.
2. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N.Engl.J.Med.* 2000;342(16):1171-7.
3. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358(9295):1754-9. 10
4. van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86(2):478-81.
5. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;90(3):1588-93. 20
6. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur.J.Endocrinol.* 2003;149(6):521-7.
7. Leung KC, Doyle N, Ballestaros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2000;85(12):4712-20. 30

【 0 0 5 2 】

表 1 : ベースライン特性 (n = 2 6)

【 0 0 5 3 】

【表 1】

平均年齢	51歳 (31-79歳) (SD 12.6歳)
年齢分布	
< 40歳	5 (19%)
40-49歳	9 (35%)
50-59歳	7 (27%)
≥ 60歳	5 (19%)
性別	男性15 (58%) 女性11
ベースラインIGF-1	平均 : 66.7 nmol/L, SD 29.9 nmol/L 中央値 : 61.1 nmol/L, 範囲 34-122
1-2 ULN	12 (46%)
2-3 ULN	9 (35%)
> 3 ULN	5 (19%)
ベースラインGH	平均 : 10.5 µg/L, SD 15.3 µg/L 中央値 : 5.2 µg/L, 範囲 0.4-69.8
前治療	
TNHおよびRTx両方	8 (31%)
TNHのみ	4 (15%)
TNHもRTxもなし	14 (54%)
甲状腺機能不全	
汎下垂体機能低下症	6 (23%)
下垂体機能低下症なし	9 (35%)
1-2軸機能不全	11 (42%)
長期作用SRIF類似体	
ランレオチド・ オートソリューション	21 (81%)
オクトレオチドLAR	5 (19%)
甲状腺腫サイズ	
大腺腫	12 (46%)
小腺腫	14 (54%)

10

20

30

【0054】

高用量ソマトスタチン類似体での長期治療にもかかわらず、生物学的に活性な先端巨大症を患う26人の患者のベースライン特性 (ULN = 正常のより高いレベル; TNH = 経鼻下垂体切除; RTx = 放射線療法)

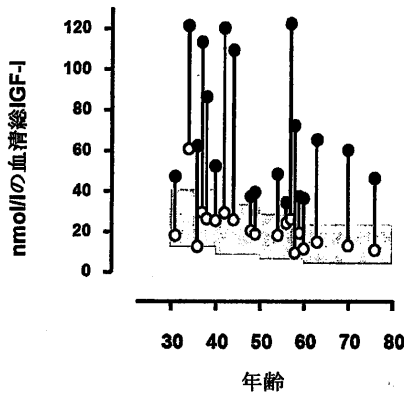
40

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】42週間の治療期間および週あたり最大80mgまでのペグピソマンの用量増加を用いた、用量設定研究における、高用量の毎月のソマトスタチン類似体療法に対する、週1回のペグピソマンの添加前および後の、19人の先端巨大症患者における、血清IGF-I濃度の正常化。陰をつけた領域は、IGF-Iの年齢依存性の正常範囲を示す。

【 図 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成19年12月20日 (2007.12.20)

【 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 】

成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストを組合わせたことを特徴とする、成長ホルモンの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、成長ホルモンの影響を減弱させるための医薬。

【 請求項 2 】

成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストを組合わせたことを特徴とする、成長ホルモンの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、成長ホルモンの影響を減弱させるのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの用量を減少させるための医薬。

【 請求項 3 】

成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストを組合わせたことを特徴とする、成長ホルモンの影響を減弱させることが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、成長ホルモンの影響を減弱させるのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの投与頻度を減少させるための医薬。

【 請求項 4 】

成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストを組合わせたことを特徴とする、血清 IGF-I 濃度を正常化することが望ましいヒト

または非ヒト被験体において、血清 IGF - I 濃度を正常化するための医薬。

【請求項 5】

成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストを組合わせたことを特徴とする、血清 IGF - I 濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清 IGF - I 濃度を正常化するのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの用量を減少させるための医薬。

【請求項 6】

成長ホルモン・アンタゴニストおよびソマトスタチンまたはソマトスタチン・アゴニストを組合わせたことを特徴とする、血清 IGF - I 濃度を正常化することが望ましいヒトまたは非ヒト被験体において、血清 IGF - I 濃度を正常化するのに必要な成長ホルモン・アンタゴニストの投与頻度を減少させるための医薬。

【請求項 7】

前記被験体がヒトである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の医薬。

【請求項 8】

前記ヒト被験体が、先端巨大症の症状を有するかまたは該症状を発展させるリスクがある、請求項 7 記載の医薬。

【請求項 9】

前記成長ホルモン・アンタゴニストが、ペグビソマントを含む、請求項 8 記載の医薬。

【請求項 10】

前記ソマトスタチン・アゴニストが、オクトレオチドまたはランレオチドを含む、請求項 9 記載の医薬。

【請求項 11】

前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドが、約 1 日 1 回 ~ 約 1 ヶ月に 1 回の間の頻度で投与される、請求項 10 記載の医薬。

【請求項 12】

前記オクトレオチドまたは前記ランレオチドが、約 1 ヶ月に 1 回投与される、請求項 11 記載の医薬。

【請求項 13】

前記ペグビソマントが、約 1 日おきに 1 回 ~ 約 7 日に 1 回の間の頻度で投与される、請求項 12 記載の医薬。

【請求項 14】

前記ペグビソマントが、約 7 日に 1 回の頻度で投与される、請求項 13 記載の医薬。

【請求項 15】

前記オクトレオチドが、オクトレオチド - LAR として投与される、請求項 14 記載の医薬。

【請求項 16】

前記ランレオチドが、ランレオチド・オートゲルとして投与される、請求項 14 記載の医薬。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/003438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/06 A61P5/02 A61P5/08		
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	KOPCHICK J J ET AL: "Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly." ENDOCRINE REVIEWS OCT 2002, vol. 23, no. 5, October 2002 (2002-10), pages 623-646, XP002425117 ISSN: 0163-769X cited in the application *p. 634 IX Pegvisomant in Acromegaly * * p. 637, 2. Elevated GH and tumor growth* * p. 639, 7. Combination therapy *	1-16
X	WO 2005/021023 A (UPJOHN CO [US]; BURMAN PIA [SE]; FRIEND KEITH E [US]) 10 March 2005 (2005-03-10) claims 1-19; figure 1; example 1 ----- -/-	1-16
<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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*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 16 March 2007		Date of mailing of the international search report 29/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer LAFFARGUE-HAAK, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/003438

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	FEENSTRA J ET AL: "Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 365, no. 9471, 7 May 2005 (2005-05-07), pages 1644-1646, XP004882310 ISSN: 0140-6736 the whole document	1-16
P,X	JORGENSEN JENS OTTO LUNDE ET AL: "Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 90, no. 10, October 2005 (2005-10), pages 5627-5631, XP002425118 ISSN: 0021-972X the whole document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/003438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005021023	A	NONE	

フロントページの続き

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

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ヴァン・ダー・レリー, アールト・ジャン

オランダ国 3 0 0 0 シーエイ ロッテルダム, ピー・オー・ボックス 2 0 4 0

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA20 BA17 BA22 BA26 BA44 DB11 DB22 MA02 NA05

ZC032 ZC422