

(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2018-526459

(P2018-526459A)

(43) 公表日 平成30年9月13日(2018.9.13)

(51) Int.Cl.

A61K 38/20 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

F 1

A 61 K 38/20
A 61 P 19/02
A 61 P 27/02

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2018-532806 (P2018-532806)
(86) (22) 出願日 平成28年9月9日 (2016.9.9)
(85) 翻訳文提出日 平成30年4月13日 (2018.4.13)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2016/071370
(87) 國際公開番号 WO2017/042370
(87) 國際公開日 平成29年3月16日 (2017.3.16)
(31) 優先権主張番号 15306383.9
(32) 優先日 平成27年9月10日 (2015.9.10)
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(71) 出願人 591140123
アシスタンス ピュブリクーオピトード
ウ パリ
A S S I S T A N C E P U B L I Q U E
- H O P I T A U X D E P A R I
S
フランス国, 75004 パリ, アベニュ
ー ピクトリア 3番地
(71) 出願人 518083571
イルトゥー・ファルマ
I L T O O P H A R M A
フランス75013パリ、リュ・デ・ルキ
ュレット14番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脊椎関節症の処置のためのインターロイキン-2の使用

(57) 【要約】

本発明は、ヒト対象における脊椎関節症の処置におけるインターロイキン-2の使用に
関し、ここで、IL-2は、約1から約2MIU/日の用量で投与され、該処置は、イン
ターロイキン-2が少なくとも3日間連続して1日1回投与され、次いで1~4週間後に
維持療法が行われる少なくとも第一のコースを含む。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象における脊椎関節症の処置における使用のためのインターロイキン-2 (IL-2) であって、該IL-2が、約1から約2MIU/日の用量で投与され、該処置が、インターロイキン-2が少なくとも3日間連続して1日1回投与され、次いで1~4週間後に維持療法が行われる少なくとも第一のコースを含む、インターロイキン-2。

【請求項 2】

脊椎関節症が強直性脊椎炎である、請求項1に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 3】

脊椎関節症と関連する少なくとも1つの関節症状を緩和するための、請求項1または2に記載のインターロイキン-2。

【請求項 4】

前記関節症状が関節痛または朝のこわばりである、請求項3に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 5】

脊椎関節症と関連する少なくとも1つの関節外症状を緩和するための、請求項1または2に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 6】

関節外症状がブドウ膜炎である、請求項5に記載の使用のためのインターロイキン-2。

。

【請求項 7】

約1から1.5MIU/日の用量で投与される、請求項1から6のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 8】

IL-2が繰り返し投与される、請求項1から3のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 9】

インターロイキン-2が、3から7日間、4から5日間連続して、1日1回投与され、次いで1~4週間後に維持療法が行われる少なくとも第一のコースを含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 10】

前記維持療法が、少なくとも1か月の間、好ましくは約3か月から約12か月の間、1週間に1回または2回のインターロイキン-2の投与を1または2週間毎に行うことからなる、請求項1から9のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 11】

インターロイキン-2が皮下投与される、請求項1から10のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 12】

処置が予防的処置であり、対象が脊椎関節症を発症する可能性が高い、請求項1から1のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 13】

処置が、炎症性エピソードの出現回数および/または重症度を低減させる、請求項1から11のいずれか一項に記載の使用ためのインターロイキン-2。

【請求項 14】

対象がヒトである、請求項1から13のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン-2。

【請求項 15】

前記維持治療が、少なくとも1か月の間、好ましくは約3か月から約12か月の間、1週間に1回または2回のインターロイキン-2の投与を、1または2週間毎に行うことか

10

20

30

40

50

らなる、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の使用のためのインターロイキン - 2 。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脊椎関節症の処置における使用のためのインターロイキン - 2 (IL - 2) の投与に関する。より具体的には、本発明は、脊椎関節症の患者における関節症状および関節外症状を緩和することに関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

脊椎関節症 (SpA) は、脊柱および仙腸関節の主に脊椎 (体軸) 症状 (強直性脊椎炎 (AS) を含む、体軸性脊椎関節炎 (axial SpA)) もしくは主に関節症状 (末梢性脊椎関節炎 (peripheral SpA)) のいずれかまたは両方を伴う慢性炎症性疾患である。

【0003】

SpA は、主に脊柱に影響を与えるが、他の関節にも影響を与える。それは、重度の慢性疼痛および不快感を引き起こし得る脊椎関節 (脊椎) の炎症を引き起こす。最も進行した症例において (全ての症例ではないが)、この炎症は、脊椎上に新たな骨形成をもたらして、脊椎を融合させて固まって動かなくなり、前屈みの姿勢となることが多い。この脊椎の前方湾曲は後弯と呼ばれる。

【0004】

SpA はまた、肩、臀部、肋骨、かかと、手足の小さな関節のような身体の他の領域で、炎症、疼痛および硬直を引き起こし得る。

関節外症状は、頻度と重症度の両方で大きく異なる。最も一般的な関節外症状は、ブドウ膜炎、腸疾患、心臓、肺、皮膚、骨、腎障害および疲労により代表される。

SpA の顕著な特徴は、脊柱が骨盤に接合する脊柱の基部の関節である、疾患の進行中の仙腸 (SI) 関節の関与である。

【0005】

関節炎およびリウマチ性疾患の他の形態とは異なり、SpA の一般的な発症は、17歳から45歳の若者で通常起こる。しかしながら、それは、小児およびより年長者に影響を与えることもある。SpA は男性においてより一般的であるが、女性においても同様に生じる。

【0006】

SpA の重症度は人によって大きく異なり、誰もが最も重篤な合併症を経験するとは限らず、脊椎の固定を有するとも限らない。断続的な背中の痛みおよび不快感のみを経験する者もあれば、長時間にわたり体の複数の部位に激しい痛みおよび硬直を経験する者もある。AS は顕著に消耗性の疾患であり得て、場合によっては身体障害をもたらす。

【0007】

SpA のほとんど全ての症例は、急性の痛みを伴う炎症 ("フレア" としても知られる) と、その後の症状が治まる一時的な寛解期間によって特徴付けられる。

【0008】

現在のところ、体軸性 SpA の治療法は知られていない。標準的な管理処置は、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) である。NSAID の不耐容性または非有効性の場合には、単独療法でまたはメトトレキセートと組み合わせて、要すれば非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) と共に、抗 TNF が、第 2 の選択肢として使用される。

【0009】

しかしながら、SpA を管理する上で、より効果的で安全な薬剤が必要とされている。

【発明の概要】

【0010】

発明の概要

本発明は、IL - 2 を約 1 から約 2 MIU / 日で投与することにより、対象における

10

20

30

40

50

S p A を処置するための方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

より具体的には、本発明は、対象における脊椎関節症の処置における使用のための I L - 2 に関し、ここで、 I L - 2 は、約 1 から約 2 M I U / 日の用量で投与され、該処置は、 I L - 2 が、少なくとも 3 日間連続して、好ましくは 3 ~ 7 日間、さらに好ましくは 4 から 5 日間連続して、1 日 1 回投与され、次いで、好ましくは 1 から 4 週間後に維持用量が投与される、少なくとも第一のコースを含む。

【 0 0 1 2 】

この投与量およびレジメンは、 T e f f (エフェクター T 細胞) を実質的に活性化させることなく T r e g (調節性 T 細胞) を効果的に活性化させる。その結果、その免疫能力に影響を与えずに、対象の T r e g / T e f f バランスが大幅に増加する。

10

【 0 0 1 3 】

I L - 2 は、強直性脊椎炎の処置に有利に用いられる。

【 0 0 1 4 】

本発明により、 I L - 2 は、関節痛または朝のこわばり (morning stiffness) などの脊椎関節症と関連する少なくとも 1 つの関節症状、および / またはブドウ膜炎などの脊椎関節症と関連する少なくとも 1 つの関節外症状を緩和するのに有用である。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

発明の詳細な説明 :

定義

処置すべき “ 対象 ” または “ 患者 ” は、哺乳動物、好ましくはヒトであり得る。ヒト対象は、小児、成人または高齢者であってよい。他の態様において、対象は、非ヒト哺乳動物、例えばネコ、イヌ、ウマであり得る。この疾患は、非ヒト哺乳動物における “ 変形性脊椎症 ” または “ 子宮頸部脊椎症変形症候群 ” と呼ばれることが多い。

【 0 0 1 6 】

用語 “ 処置する (treating) ” または “ 処置 (treatment) ” は、該疾患における何らかの改善を意味する。それには、少なくとも 1 つの症状を緩和すること、または疾患の重篤度もしくは発症を低減することが含まれる。特に、急性炎症 (フレア) のリスク、発生または重篤度を低減することが含まれる。用語 “ 処置する ” または “ 処置 ” は、疾患の進行を遅延させることを含む。特に、本発明は、 S p A の予防またはその進行を遅延させることを含む。用語 “ 処置する ” または “ 処置 ” は、とりわけ無症候性であるが、“ リスクがある ” と診断されている対象において、疾患のリスクを低減するか、または疾患の発症を遅延させることによる予防的処置をさらに含む。あるヒトを S p A に罹患しやすくするリスク要因としては、

30

- ・ H L A - B 2 7 マーカー検査が陽性
- ・ S p A の家族歴
- ・ 乾癬、炎症性腸疾患またはブドウ膜炎の既往歴または家族歴
- ・ 反応性関節炎の既往歴

30

が含まれる。

【 0 0 1 7 】

“ 調節性 T 細胞 ” または “ T r e g ” は、免疫抑制活性を有する T リンパ球である。天然の T r e g は、 C D 4 + C D 2 5 + F o x p 3 + 細胞として特徴付けられる。 T r e g は、炎症性疾患の制御に重要な役割を果たすが、そのような疾患におけるその作用機序は、よく理解されていない。実際に、ほとんどの炎症性疾患において、 T r e g の枯渇は、疾患を悪化させるが、 T r e g の添加は、その悪化を抑える。ほとんどの T r e g は、 C D 4 + 細胞であるが、抑制活性を有する C D 8 + F o x p 3 + T リンパ球集団も稀に存在する。

40

【 0 0 1 8 】

本明細書の文脈中、“ エフェクター T 細胞 ” (または “ T e f f ”) は、 T r e g 以外

50

の従来のTリンパ球（文献中、Tconvと呼ばれることがある）を意味し、それは、1以上のT細胞受容体（TCR）を発現し、エフェクター機能（例えば、細胞傷害性活性、サイトカイン分泌、抗自己認識など）を発揮する。本発明のヒトTeffの主な集団には、CD4+Tヘルパーリンパ球（例えば、Th0、Th1、Th17）およびCD4+またはCD8+細胞傷害性Tリンパ球が含まれ、それらは自己抗原または非自己抗原に特異的であり得る。

【0019】

脊椎関節症（SpA）

本発明は、脊椎関節症の処置に用いるためのインターロイキン-2（IL-2）の投与に関する。より具体的には、本発明は、脊椎関節症を有する患者における関節症状および関節外症状を緩和することに関する。

10

【0020】

関与する部位には、脊椎、末梢関節、および腱・靭帯の骨付着部（関節包、靭帯および腱（tendon））が含まれる。本発明は、より具体的には、骨化および関節硬直を進行させる炎症性の腱・靭帯付着部症（enthesopathy）を予防または緩和することを目的とする。

【0021】

関節外症状には、前部ブドウ膜炎、乾癬または炎症性腸疾患（IBD）および心血管症状が含まれる。

【0022】

好ましい側面では、それを必要とする患者において脊椎関節症の関節症状を処置するための方法を提供する。特定の態様では、本発明は、ブドウ膜炎を示さない脊椎関節症を有する患者、または関節外症状を示さない脊椎関節症を有する患者において、関節症状を予防または緩和することを目的とする。

20

【0023】

インターロイキン-2（IL-2）

本明細書の文脈中、用語“IL-2”は、例えばヒト、マウス、ラット、靈長動物およびブタなどの哺乳動物供給源を含む、IL-2の供給源を示し、天然であるか、または微生物宿主によって產生された組換えIL-2ポリペプチドを含む、組換えもしくは合成技術によって得られたものであってよい。IL-2は、天然ポリペプチド配列であるか、もしくはそれを含んでいてよいか、または天然IL-2ポリペプチドの活性変異体であってもよい。好ましくは、IL-2ポリペプチドまたは活性変異体は、ヒト供給源に由来し、組換えヒトIL-2、特に微生物宿主によって產生される組換えヒトIL-2を含む。

30

【0024】

IL-2の活性変異体は、文献に記載されている。天然IL-2の変異体は、そのフラグメント、類縁体および誘導体であり得る。“フラグメント”とは、無傷のポリペプチド配列の一部分のみを含むポリペプチドを意味する。“類縁体”とは、1以上のアミノ酸置換、挿入または欠失を有する天然のポリペプチド配列を含むポリペプチドを意味する。ムテインおよびシードペプチドは、類縁体の特定の例である。“誘導体”には、例えばグリコシリ化、リン酸化、別のポリペプチドもしくは分子との融合、重合化など、または化学的もしくは酵素的な修飾もしくは付加を介して、IL-2の特性（例えば、安定性、特異性など）を改善された、修飾された天然IL-2ポリペプチドまたはそのフラグメントもしくは類縁体が含まれる。対照IL-2ポリペプチドの活性変異体は、一般的に、対照IL-2ポリペプチドのアミノ酸配列に対して、少なくとも75%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%のアミノ酸配列同一性を有する。

40

【0025】

変異体IL-2ポリペプチドが活性であるかどうかを決定する方法は、当技術分野で利用可能であり、本発明において具体的に開示されている。活性変異体は、最も好ましくは、Tregを活性化する変異体である。

【0026】

IL-2変異体の例は、例えばEP109748、EP136489、US4,752

50

, 5 8 5 ; E P 2 0 0 2 8 0 、または E P 1 1 8 6 1 7 に記載されている。

【 0 0 2 7 】

好ましくは、組換え I L - 2 、すなわち、組換え D N A 技術により調製された I L - 2 が使用される。 I L - 2 をコードする組換え D N A を発現するために用いられる宿主生物は、原核生物（大腸菌などの細菌）または真核生物（例えば、酵母、真菌、植物または哺乳動物細胞）であり得る。 I L - 2 を産生するための方法は、例えば、引用により本明細書中に包含させる U S 4 , 6 5 6 , 1 3 2 ; U S 4 , 7 4 8 , 2 3 4 ; U S 4 , 5 3 0 , 7 8 7 ; または、 U S 4 , 7 4 8 , 2 3 4 に記載されている。

【 0 0 2 8 】

好ましい態様において、本発明は、ヒト起源の I L - 2 またはその活性変異体を用い、より好ましくは、組換えにより産生された変異体を用いる。ヒト I L - 2 のヌクレオチドおよびアミノ酸配列は、例えば G e n b a n k 受託番号 3 5 5 8 または P 6 0 5 6 8 にそれぞれ開示されている。本発明は、より好ましくは、ヒト I L - 2 を用いる。

10

【 0 0 2 9 】

本発明での使用のための I L - 2 は、好ましくは本質的に純粋な形態であり、例えば、9 5 % またはそれ以上の純度、さらに好ましくは 9 6 、 9 7 、 9 8 または 9 9 % の純度である。

【 0 0 3 0 】

本発明における使用のために、 I L - 2 は一般的に、 T e f f 抑制剤と併用されないか、または共に投与されない。しかしながら、好ましくないかまたは必要でないが、薬物の組合せが意図され得る。

20

【 0 0 3 1 】

I L - 2 は、単量体または多量体の形態で用いられ得る。

【 0 0 3 2 】

I L - 2 は、医薬用途用を含んで、市販されており、それは、ヒト患者に使用することが認められている。好適な市販形態としては、例えば以下が挙げられる。

- Proleukin (登録商標) (アルデスロイキン) は、大腸菌で生産される、組換え非グリコシル化デス - アラニル - 1 、セリン - 1 2 5 ヒトインターロイキン - 2 である。

- Roncoleukin (登録商標) は、酵母で生産される、組換えヒト I L - 2 である。

30

【 0 0 3 3 】

好ましい態様において、本発明で用いる I L - 2 は、好ましくは組換えにより産生された、デス - アラニル - 1 、セリン - 1 2 5 ヒトインターロイキン - 2 である。特定の態様において、それは、非グリコシル化形態であり、好ましくは、それは大腸菌で産生される。

【 0 0 3 4 】

インターロイキン - 2 は、単独で、または他の治療的に活性な薬剤と組み合わせて使用することができる。

【 0 0 3 5 】

投与量およびレジメン

本発明により、 I L - 2 は、約 1 M I U / 日から約 2 M I U / 日の範囲の投与量で投与される。この投与量は、特にヒト対象に好適である。

40

【 0 0 3 6 】

この投与量は、 T e f f を実質的に活性化させることなく、 T r e g を効果的に活性化する。その結果、対象における T r e g / T e f f バランスの大幅な増加がもたらされる。この投与量では、 I L - 2 は、副作用を実質的に回避する一方で、非常に実質的に T r e g を誘導する。

【 0 0 3 7 】

好ましい態様において、特に皮下投与に有利には、 I L - 2 は、 1 、 1 . 5 または 2 M I U / 日の用量で投与される。

【 0 0 3 8 】

50

本発明により、処置は、一般的に、インターロイキン - 2 が、少なくとも 3 日間連続して、好ましくは 3 から 7 日間、さらに好ましくは 4 から 5 日間連続して 1 日 1 回投与され、次いで、好ましくは 1 から 4 週間後に維持用量を投与する、少なくとも第一のコースを含む。

【0039】

維持用量は、一般的に、少なくとも 1 か月間、好ましくは少なくとも約 3 か月間、さらに好ましくは少なくとも約 6 か月間投与される。好ましい態様において、維持用量は、約 3 か月から約 12 か月間、好ましくは約 6 か月から約 12 か月間投与される。

【0040】

好ましい態様において、維持療法は、1 週間に 1 回または 2 回のインターロイキン - 2 の投与を、1 または 2 週間毎に行うことからなる。

【0041】

好ましい態様において、維持療法は、少なくとも 1 か月の間、好ましくは約 3 か月から約 12 か月の間、1 週間に 1 回または 2 回のインターロイキン - 2 の投与を 1 または 2 週間毎に行うことからなる。

【0042】

好ましくは、維持投与量は、第一のコースの投与量と実質的に同じであり、またはより少ない投与量であってよい。

【0043】

好ましい態様において、処置は、インターロイキン - 2 が、約 1 から約 2 MIU / 日の投与量で、好ましくは 1 から 1.5 MIU / 日の投与量で、3 から 7 日間、好ましくは 5 日間、1 日 1 回投与され、その後、2 週間後に維持用量を、約 1 から約 2 MIU / 日、好ましくは 1 から 1.5 MIU / 日で 2 週間毎に、少なくとも 3 か月の間、好ましくは少なくとも 6 か月の間投与する、少なくとも第一のコースを含む。

【0044】

特定の態様において、対象は、脊椎関節症の処置に有効な単一の活性成分として IL - 2 を投与される。

【0045】

別の特定の態様において、対象は、同時にまたは連続して、他の活性成分と共に、IL - 2 を投与される。例えば、対象は、抗腫瘍壞死因子 (TNF) 化合物、とりわけ抗 TNF 抗体、またはメトトレキサート、および / または非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) と組み合わせて IL - 2 を投与され得る。しかしながら、好ましい態様において、そのような追加の活性成分の投与量を大幅に低減することができ、副作用のリスクおよび重篤度を減らすことができる。

【0046】

投与形態および投与経路

IL - 2 は、非経腸経路、例えば皮内経路、皮下経路または鼻腔内経路を含む簡便な経路を用いて投与され得る。皮下経路が好ましい。経口投与、舌下投与または口腔内投与もまた包含される。

【0047】

IL - 2 は、一般的に、薬学的に許容されるビーグル、担体または賦形剤と共に、(例えば、溶液、懸濁液または混合液) として投与される。好適な賦形剤としては、等張液、生理食塩水、緩衝液、徐放性製剤などが挙げられる。IL - 2 またはその変異体を含む、液体、凍結乾燥、または噴霧乾燥組成物は、当技術分野において公知であり、水性または非水性の溶液または懸濁液として調製され得る。好ましくは、医薬組成物は、適当な安定化剤、緩衝剤、增量剤またはそれらの組合せを含む。

【0048】

実施例は、本発明の範囲を限定することなく、本発明を説明する。

【実施例】

【0049】

10

20

30

40

50

実施例患者の選択

治験のための患者選択基準は以下のとおりである。1) ASAS基準に基づくSpAの記録された診断、2) 中程度の活動性疾患(30 BASDAI 60)、3) 包含時点で、(2か月以上)標準治療下にある(抗TNFの単独療法、またはメトトレキサート+/-NSAIDとの併用療法)。ASASは、国際脊椎関節炎評価学会基準であり、軸性および末梢性SpAの両方の分類を目的としている(Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The assessment of Spondylo Arthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann. Rheum. Dis. 70(1), 25 - 31 (2011))。BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)は、GARRETT et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994 21 (12) 2286-2291に記載されている。10

【0050】

除外基準には、HBVまたはHIVの同時感染、いくつかの臓器損傷(心不全、腎不全、または肝不全、または肺不全)、妊娠および薬物中毒が含まれた。

【0051】

治験デザイン

生物学的および臨床的応答を低用量のIL-2(Proleukin(登録商標)から調製)の投与と比較した、多施設共同、非対照、オープンラベル、第ⅠⅠ相治験。20

各患者に、1MUI/日のIL-2を1日目から5日目まで(誘発期)、およびその後、15日目から180日目まで(維持期)2週間毎に投与した。その後、患者を2か月間(240日目)フォローアップした。

【0052】

有効性の主要評価項目は、8日目のTreng応答である。副次的評価項目は、

- 維持期間中のTreng応答、
- 炎症マーカーの変化
- グローバルな評価尺度 [Clinical Global Impression severity scale (CGI-sev) および Clinical Global Impression efficacy index (CGI-eff)]により評価される臨床応答、ならびに各疾患の特異的臨床的および生物学的評価(CRP C反応性タンパク質、高感度CRP plus C反応性タンパク質、SpAについてのBASDAI)30
- 再発頻度、
- 生活の質の評価(スケール Euro QL-5)。

【0053】

結果

・患者 1-02-02-C-L: (軸性SpA、HLA-B27+) 男性、38歳。

定期的な処置: 抗TNF およびNSAID。

IL-2処置下では、患者は、特に、関節痛、無力症および朝のこわばりの減少により、BASDAIスコアの大幅な低下を有した(ベースライン時の43.5/100から、IL-2処置の6か月後の14/100まで)。この臨床的利益は、処置中止後2.5か月間維持された(BASDAIスコア=14/100)。40

ブドウ膜炎の発症頻度および重症度は低減した。患者はまた、スポーツ活動における身体的能力の増加も述べた。この臨床的改善のために、患者はNSAIDの服用を停止した。

【0054】

・患者 1-02-05-G-M: (末梢性SpA、HLA-B27+) 男性、65歳。定期的な処置: メトトレキサートおよびNSAID。

IL-2処置下では、患者は、特に、関節痛、無力症および朝のこわばりの減少により、BASDAIスコアの大幅な低下を有した(ベースライン時の46/100から、IL-2処置の6か月後の4/100まで)。この臨床的利益は、処置中止後2.5か月間維50

持された (BASDAIスコア = 10 / 100)。

同時に、ESR (赤血球沈降速度) 値は低下し、正常値に戻った。

患者はまた、スポーツ活動における身体的能力の増加について、“私は20歳のようを感じる”と述べた。

IL-2処置の6か月後、患者はマラソンに参加し始めた。

この臨床的改善のために、患者はNSAIDの服用を停止した。

【0055】

・患者2-02-03-S-S：(体軸性SpA、HLA-B27+)男性、25歳。定期的な処置：抗TNF およびNSAID。

IL-2処置下では、患者は、特に、関節痛、無力症および朝のこわばりの減少により、BASDAIスコアの大幅な低下を有した(ベースライン時の35.9 / 100から、IL-2処置の6か月後の12.1 / 100まで)。この臨床的利益は、処置中止後2.5か月間維持された(BASDAIスコア = 8.3 / 100)。

10

同時に、CRP値はIL-2処置下で低下した。

【0056】

・患者2-02-04-ED：(体軸性および末梢性SpA、クローン病)男性、47歳。定期的な処置：抗TNF。

患者は、各IL-2投与の10日後にIL-2処置下で臨床的利益を説明する。

【0057】

・患者2-02-06-L-A：(末梢性SpA、HLA B27-)男性、43歳。

20

この患者は、スポーツ活動を再開することによって明らかにされた、最初の臨床的利益を有した。

【0058】

・患者1-07-01-C-D：(体軸性および末梢性SpA、高安病および潰瘍性大腸炎)女性、50歳。定期的な処置：コルチコステロイド(7mg/日)、メトトレキサート(15mg/週)およびパラセタモール(アセトアミノフェン)。

IL-2処置下では、患者は、特に、関節痛、無力症および朝のこわばりの減少により、BASDAIスコアの低下を有した(ベースライン時の45.5 / 100から、IL-2処置の3か月後の31 / 100まで)。患者は、パラセタモールの服用を停止した。

この臨床的利点は、メトトレキサートの週あたりの用量の低減を可能にした。患者は、筋肉痛のない長時間の歩行を報告する。

30

この臨床的利点は、処置中止後2.5か月間維持され(BASDAIスコア = 18 / 100)、このことは、コルチコステロイドの1日用量の低減を可能にした。

【0059】

・患者1-05-02-V-D：(体軸性および末梢性SpA、HLA B27+、ベーチェット病)男性、50歳。定期的な処置：コルチコステロイド、コルヒチンおよび鎮痛剤。

IL-2処置下では、患者は、特に、関節痛、無力症および朝のこわばりの減少により、BASDAIスコアの大幅な低下を有した(ベースライン時の31 / 100から、IL-2処置の3か月後の13 / 100まで)。患者は、鎮痛剤の服用を停止した。この臨床的利点は、処置中止後2.5か月間維持された(BASDAIスコア = 19 / 100)。

40

【0060】

・患者2-02-10-R-F：(mixt SpA、HLA B27+)男性、42歳。定期的な処置：NSAID。

IL-2処置下では、患者は、特に、関節痛、無力症および朝のこわばりの減少により、BASDAIスコアの低下を有した(43 / 100から3か月後の30.5 / 100まで)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/071370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/20 A61P19/02
ADD.

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 A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, 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	WO 2012/123381 A1 (ASSIST PUBL HOPITAUX DE PARIS [FR]; UNIV PARIS CURIE [FR]; INST NAT SA) 20 September 2012 (2012-09-20) claims 5-10,14, 21, 31 -----	1-15
Y	CN 104 189 892 A (UNIV PEKING PEOPLES HOSPITAL) 10 December 2014 (2014-12-10) abstract claims 1-2 -----	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 application or patent 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

Date of mailing of the international search report

28 October 2016

11/11/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ansaldo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/071370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012123381	A1 20-09-2012	AU 2012228418 A1	05-09-2013
		CA 2828657 A1	20-09-2012
		CN 103732241 A	16-04-2014
		EP 2683395 A1	15-01-2014
		JP 2014510725 A	01-05-2014
		KR 20140053869 A	08-05-2014
		WO 2012123381 A1	20-09-2012
<hr/>			
CN 104189892	A 10-12-2014	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IDL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UG

(71)出願人 518059934

ソルボンヌ・ユニヴェルシテ

S O R B O N N E U N I V E R S I T E

フランス国、75006 パリ、リュ・ドゥ・レコール・ドゥ・メドゥシーヌ 21

(74)代理人 100100158

弁理士 鮫島 瞳

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(72)発明者 ダヴィッド・クラッツマン

フランス75013パリ、リュ・デュ・タージュ11番

(72)発明者 フランシス・ベレンバウム

フランス91190ジフ・シュル・イヴェット、アレ・ドゥ・シャントレーヌ7番

(72)発明者 ジェレミー・セラム

フランス75012パリ、アブニュ・ドゥ・サン・マンデ31番

(72)発明者 ブルーノ・フォートレル

フランス75011パリ、リュ・アムロ68番

(72)発明者 ロベルタ・ロレンゾン

フランス75010パリ、リュ・ドゥ・ラ・グランジュ・オー・ベル29番

(72)発明者 パトリス・カクー

フランス94170ル・ペルー、アレ・ヴィクトル・バッシュ3番

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA44 DA14 MA65 NA14 ZA33 ZA96