

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7568614号
(P7568614)

(45)発行日 令和6年10月16日(2024.10.16)

(24)登録日 令和6年10月7日(2024.10.7)

(51)国際特許分類

G 0 1 N	33/68 (2006.01)	F I	G 0 1 N	33/68	Z N A
A 6 1 K	45/00 (2006.01)		A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)		A 6 1 P	19/00	
A 6 1 K	38/18 (2006.01)		A 6 1 K	38/18	
A 6 1 K	38/23 (2006.01)		A 6 1 K	38/23	

請求項の数 16 (全35頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-513284(P2021-513284)
(86)(22)出願日	令和1年9月9日(2019.9.9)
(65)公表番号	特表2022-511305(P2022-511305)
	A)
(43)公表日	令和4年1月31日(2022.1.31)
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/074003
(87)国際公開番号	WO2020/053155
(87)国際公開日	令和2年3月19日(2020.3.19)
審査請求日	令和4年9月9日(2022.9.9)
(31)優先権主張番号	18193351.6
(32)優先日	平成30年9月10日(2018.9.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)

(73)特許権者	591032596
	メルク パテント ゲゼルシャフト ミット
	ベシュレンクテル ハフツング
	Merck Patent Gesell
	schaft mit beschräe
	nkter Haftung
	ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 9 3 ダ
	ルムシュタット フランクフルター シュ
	トラーゼ 2 5 0
	Frankfurter Str. 2 5
	0 , D - 6 4 2 9 3 Darmstad
	t , Federal Republic
	o f Germany
(74)代理人	100099759
	弁理士 青木 篤

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 变形性関節症の治療のための富化戦略において有用なマーカー

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

軟骨障害を有する対象を治療するための医薬の製造における F G F - 1 8 化合物の使用であって、

前記 F G F - 1 8 化合物に対する対象の感受性は、前記対象からの生体試料における C T X - I I (I I 型コラーゲンの C 末端テロペプチド) 及び P r o C 2 (コラーゲン I I 型のネオエピトープ) の一方又は両方の量を検出し、前記対象の少なくとも 1 つの膝における関節裂隙幅 (J S W) を測定することにより決定され、

前記対象からの生体試料が、 $3 5 0 \pm 2 S D n g / m m o l$ より低い C T X - I I 、及び / もしくは $4 . 2 \pm 2 S D n g / m L$ より低い P r o C 2 及び $3 . 5 \pm 2 S D m m$ 以下の J S W を含む場合、前記対象が治療に対して良好な感受性を有し、あるいは、

前記対象からの生体試料が、 (i) $3 5 0 \pm 2 S D n g / m m o l$ より低い C T X - I I 及び / もしくは $4 . 2 \pm 2 S D n g / m L$ より低い P r o C 2 及び $3 . 5 \pm 2 S D m m$ より高い J S W 、又は、 (i i) $3 5 0 \pm 2 S D n g / m m o l$ より高い C T X - I I 及び / もしくは $4 . 2 \pm 2 S D n g / m L$ より高い P r o C 2 及び $3 . 5 \pm 2 S D m m$ より低い J S W を含む場合、前記対象が治療に対して中程度の感受性を有し、

良好な感受性を有する対象は F G F - 1 8 化合物を一回当たり $3 0 \sim 1 0 0 \mu g$ の用量で関節内に投与され、中程度の感受性を有する対象は F G F - 1 8 化合物を一回当たり約 $1 0 0 \mu g$ の用量で関節内に投与される、使用。

【請求項2】

前記軟骨障害が、変形性関節症、軟骨傷害、関節軟骨に影響する骨折又は関節軟骨に影響する外科的処置、及びマイクロフラクチャーからなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記 F G F - 1 8 化合物は、配列番号 1 のアミノ酸残基 2 8 - 1 9 6 を含み、場合により、異種タンパク質又は化学的化合物に融合している、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記 F G F - 1 8 化合物は、スプリフェルミン又は異種タンパク質もしくは化学的化合物に融合しているスプリフェルミンである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記 F G F - 1 8 化合物は、週に 1 回 3 週間の治療サイクルで投与される、請求項 1 に記載の使用。

10

【請求項 6】

前記治療サイクルが繰り返される、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

軟骨障害を有する対象を治療するための医薬の製造における F G F - 1 8 化合物の使用であって、前記医薬の投与は、以下の a) ~ c) を含む：

a) 前記対象からの試料から、 C T X - I I (I I 型コラーゲンの C 末端テロペプチド) 及び P r o C 2 (コラーゲン I I 型のネオエピトープ) からなる群から選択される少なくとも 1 つのバイオマーカーの量が決定され、前記対象の少なくとも 1 つの膝における関節裂隙幅 (J S W) が測定される、

20

b) 前記対象は、

i . 前記対象からの生体試料が、 $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低い C T X - I I 、及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低い P r o C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm 以下の J S W を含む場合、治療に対して良好な感受性を有すると選択されるか、

i i . 前記対象からの生体試料が、 $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低い C T X - I I 、及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低い P r o C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より高い J S W を含む場合、治療に対して中程度の感受性を有すると選択されるか、又は

i i i . 前記対象からの生体試料が、 $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高い C T X - I I 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高い P r o C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より低い J S W を含む場合、治療に対して中程度の感受性を有すると選択される、ならびに

30

c) 良好な感受性を有する対象は F G F - 1 8 化合物を一回当たり $30 \sim 100 \mu g$ の用量で関節内に投与され、中程度の感受性を有する対象は F G F - 1 8 化合物を一回当たり約 $100 \mu g$ の用量で関節内に投与される、使用。

【請求項 8】

前記軟骨障害が、変形性関節症、軟骨傷害、関節軟骨に影響する骨折又は関節軟骨に影響する外科的処置、及びマイクロフラクチャーからなる群から選択される、請求項 7 に記載の使用。

40

【請求項 9】

前記 F G F - 1 8 化合物は、配列番号 1 のアミノ酸残基 2 8 - 1 9 6 を含み、場合により、異種タンパク質又は化学的化合物に融合している、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 10】

前記 F G F - 1 8 化合物は、スプリフェルミン又は異種タンパク質もしくは化学的化合物に融合しているスプリフェルミンである、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 11】

前記 F G F - 1 8 化合物は、週に 1 回 3 週間の治療サイクルで投与される、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 12】

50

前記治療サイクルが繰り返される、請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 3】

軟骨障害を有する対象における F G F - 1 8 化合物を用いる治療に対する感受性を予測するためのキットであって使用のための指示書を含むキットの製造における、 C T X - I I (I I 型コラーゲンの C 末端テロペプチド) 及び / 又は P r o C 2 (コラーゲン I I 型のネオエピトープ) 並びに関節裂隙幅 (J S W) を検出するための手段 / 薬剤の使用であつて、

該キットは、

- a) 前記対象からの試料から、 C T X - I I 及び P r o C 2 からなる群から選択される少なくとも 1 つのバイオマーカーの量を決定し；
- b) 前記対象の少なくとも 1 つの膝における J S W を測定し；並びに、
- c) 前記 a) 及び b) の結果から、

i . 前記対象からの生体試料が、 $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低い C T X - I I 、及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低い P r o C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm 以下の J S W を含む場合、治療に対して良好な感受性、又は

i i . 前記対象からの生体試料が、 $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低い C T X - I I 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低い P r o C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より高い J S W を含む場合、治療に対して中程度の感受性、又は

i i i . 前記対象からの生体試料が、 $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高い C T X - I I 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高い P r o C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より低い J S W を含む場合、治療に対して中程度の感受性、又は

i v . $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高い C T X - I I 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高い P r o C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より高い J S W を含む場合、治療に対して低い感受性又は無感受性、

であると決定する；

ために構成され、

ここで、ステップ a) 及び b) はいずれかの順番で実施される、キット。

【請求項 1 4】

前記軟骨障害が、変形性関節症、軟骨傷害、関節軟骨に影響する骨折又は関節軟骨に影響する外科的処置、及びマイクロフラクチャーからなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記 F G F - 1 8 化合物は、配列番号 1 のアミノ酸残基 2 8 - 1 9 6 を含み、場合により、異種タンパク質又は化学的化合物に融合している、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記 F G F - 1 8 化合物は、スプリフェルミン又は異種タンパク質もしくは化学的化合物に融合しているスプリフェルミンである、請求項 1 3 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、薬理遺伝学に関し、より特には、化合物を用いる変形性関節症などの軟骨障害の治療の前又は間の前記化合物への臨床応答と関連付けられるマーカーを伴う戦略に関する。本発明は、より具体的には、臨床試験における患者の富化、治療の前もしくは間ににおける患者の選択戦略などの戦略において、又は変形性関節症などの軟骨障害の治療の枠組みにおいて患者の治療を適応させるために使用することができる、関節裂隙幅 (Joint Space Width ; J S W) 測定値及び血液、血清、滑液又は尿中に存在する特有のタンパク質のレベルの組合せに関する。

【0 0 0 2】

本発明は更に、 J S W 測定値及び特有のバイオマーカーのレベルの組合せに基づく診断ツール及びキットを開示する。そのため、本発明は、軟骨障害の治療用の化合物を用いる

10

20

30

40

50

治療の開始前又は治療の間に、前記化合物に対する応答を予測するために使用することができる。戦略は、軟骨障害を治療するために活性化合物の関節内投与により処置されるべき対象を選択 / 同定するため及び患者の富化戦略において使用され得る。例えば診断における、これらの戦略の使用は、対象における利益の増加及びリスクの低減を結果としてもたらし得る。

【背景技術】

【0003】

軟骨障害は、罹患した身体部分の疼痛、硬直及び動きの制限により現れる結合組織における代謝異常の変性により特徴付けられる疾患を広く指す。これらの障害は病理に起因するものであり得るか、又は外傷もしくは傷害の結果であり得る。軟骨障害としては、数ある中でも、変形性関節症（OA）、軟骨傷害（軟骨及び関節のスポーツ傷害、ならびにマイクロフラクチャーなどの外科的傷害を含む）が挙げられる。成熟した軟骨は、修復される限られた能力を有するが、これは特に、成熟軟骨細胞は増殖の可能性をほとんど有しないためであり、また血管の非存在に起因する。追加的に、軟骨は十分に硝化されておらず、低い酸素圧力を有する。傷害又は疾患のいずれかにより引き起こされた損傷した軟骨、特に関節軟骨の置換は、医師にとって大きな挑戦であり、利用可能な外科的治療手順は、完全には予測可能でないと考えられ、限られた時間のためにのみ有効である。したがって、若年対象の大部分は、治療を求めるいか、又は可能な限り治療を延期するように助言される。治療が要求される場合、標準的な手順は年齢依存性であり、全関節置換、軟骨の小片の移植又は髓刺激技術（マイクロフラクチャーなど）の間で変動する。マイクロフラクチャーは、骨髄由来幹細胞により軟骨沈着を刺激するための軟骨下骨の貫通を伴う一般的な手順である。しかしながら、この技術は軟骨欠陥を十分に修復せず、形成される新たな軟骨は主に線維軟骨であり、不十分な又は変更された機能及び生体力学を結果としてもたらすことが示されている。実際に、線維軟骨は同じ耐久性を有さず、周囲の硝子軟骨に正確に癒着しないことがある。この理由から、新たに合成された線維軟骨は、より容易に壊れことがある（予期される時間枠：5～10年）。

10

【0004】

変形性関節症を有する対象のための非外科的治療は、特に、理学療法、生活様式の改変（例えば、身体活動の増加）、支持デバイス、経口及び注射薬物（例えば、非ステロイド性抗炎症性薬物）、歩行補助ならびに医学的症状管理からなる。これらの治療が失敗したら、関節置換などの手術が対象のための主なオプションとなる。脛骨又は大腿骨骨切り術（関節摩耗をリバランスするための骨の切断）は、症状を低減し、活動性の生活様式を維持することを助け、かつ全関節置換の必要性を遅延させることがある。全関節置換は、進行した変形性関節症の症状の緩和を提供することができるが、一般に、対象の生活様式及び／又は活動レベルにおける変化を要求する。

30

【0005】

当時、市場にある薬物治療は、主に疼痛緩和を対象としている。軟骨損傷を回復させ又は延期する商業的に利用可能な治療は未だ存在しない（Lotz, 2010を参照）。

【0006】

線維芽細胞増殖因子18（FGF-18）は、FGF-8及びFGF-17に密接に関連するタンパク質のFGFファミリーのメンバーである。FGF-18は軟骨細胞及び骨芽細胞にとって増殖性因子であることが示されている（Ellsworth et al., 2002; Shimoaka et al., 2002; Gigout et al., 2017）。FGF-18は、単独（国際公開第2008/023063号パンフレット）又はヒアルロン酸との組合せ（国際公開第2004/032849号パンフレット）のいずれかで変形性関節症及び軟骨傷害などの軟骨障害の治療のために提案されている。

40

【0007】

ヒトFGF-18の切断形態であるスプリフェルミンは、変形性関節症及び軟骨傷害の両方の治療のために臨床試験において研究されている（例えば、NCT01033994、NCT00911469及びNCT01066871を参照）。スプリフェルミンの現行の投薬レジメンは、週

50

に1回を3週間（1治療サイクル）であり、薬物は関節内注射を介して投与される。この治療サイクルを繰り返すことができる。この投薬レジメンは国際公開第2008/023063号パンフレットに記載されている。

【0008】

当時、臨床試験の間にFGF-18を用いるOA及び軟骨傷害治療は、応答に関する予測的情報無しに、即ち、治療が高度に有効、中等度に有効、又はごくわずかな効果を示すもしくは何ら効果を示さない可能性に関する知識無しで、対象に提供されている（Lohmander et al., 2014; Dahlberg et al., 2016）。現在、多数の治療された対象集団は、スプリフェルミンを用いて少なくとも1つの治療サイクル後にMRI技術により測定された軟骨厚及びWOMACスコアにしたがって治療に対する中間的／高い応答を呈しているが、一部の他の者は、前記治療に応答しないか（即ち、MRIにより測定される軟骨厚において増加が無いもしくは限られている）、又は対照と比較してより高いWOMACスコアを示しながら応答するかのいずれかである。

10

【0009】

国際公開第2014/023703号パンフレットは、FGF-18を用いるOA、軟骨傷害又はマイクロフラクチャーなどの軟骨障害の治療に対する臨床応答の質と関連付けられる遺伝子マーカー（SNP IL-1RN rs9005及びIL-1RN rs315952の組合せ）を記載する。そのようなマーカーは、FGF-18を用いる治療に対する非常に良好な臨床応答などの、FGF-18を用いる治療に対する特定の応答を呈する可能性がより高い対象の亜群、又は反対に療法が失敗し得る対象の亜群を、治療前の遺伝子スクリーニングを通じて同定するために有用である。

20

【0010】

治療に対する対象の臨床応答の種類に関する知識は、臨床試験のために患者を選択又は層化し、療法を選択し、療法を最適化し、例えば、化合物を用いる治療をファーストライン療法として選択し又は投薬レジメンを適応させるために使用することができる。そのような情報は、臨床試験の管理のため、又は対象におけるOA及び／もしくは軟骨傷害などの軟骨障害の医学的管理のために臨床的に有用である。追加的に、そのような予測的情報はまた、投薬レジメンに関する決定をガイドするために臨床的に有用なことがある。

【0011】

治療される対象又は患者のための最良の療法を求めて医師にとって全範囲の解決策を提供するために、プラセボ応答の予測を助け、臨床試験管理、療法の最適化又は療法の選択を助ける更なるマーカーを同定する必要性が存在する。

30

【発明の概要】

【0012】

本明細書に記載されるように、物理的マーカーJSW（関節裂隙幅）と組み合わせた、proc2又はCTX-IIなどの代謝バイオマーカーは、変形性関節症又は軟骨障害を有する患者の検出、層化、診断及び／又は治療において使用することができる。物理的マーカーJSWと組み合わせたこれらのバイオマーカーの少なくとも1つ（又はその組合せ）の発現レベル（又は量）は、例えば、患者をより良好に分類するため又は特有の療法に含めるべきもしくは反対にそれから除外されるべき患者を検出するために使用することができる。

40

【0013】

本発明は、臨床試験におけるリスクを低減し（derisking）又は臨床試験（前記臨床試験は、活性化合物を用いる対象における軟骨障害の治療に関する）においてもしくは活性化合物を用いる治療の間にプラセボ効果を決定する方法であって、

- a) 前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップ、
 - b) ステップa)の結果からプラセボ効果のリスクを予測するステップ
- を含む、方法を対象とする。

【0014】

前記方法によれば、 $3.5 \pm 2 S D \text{ mm}$ より高いJSWの存在は、プラセボ効果を予測

50

する。反対に、 $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低い又はそれに等しいJSWの存在は、プラセボ効果が無い又は低いことを予測する。

【0015】

本発明はまた、臨床試験におけるリスクを低減する方法であって、前記臨床試験が、活性化合物を用いる対象における軟骨障害の治療に関し、前記方法が、

- a) 前記対象からの試料から、CTX-II及び/又はProc2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定するステップ、
- b) 前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅(JSW)を測定するステップ、
- c) ステップa)及びb)の結果から前記活性化合物を用いる治療に対する前記対象の感受性を予測するステップ

を含み、ステップa)及びb)がいずれかの順序で行われる、方法を対象とする。

【0016】

前記方法によれば、 $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より高いCTX-II、又は $4.2 \pm 2 SD \text{ ng/mL}$ より高いProc2の存在は、活性化合物を用いる治療に対する感受性が低いこと又は無いことを予測する。反対に、1) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いもしくはそれに等しいJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より低いCTX-II及び/もしくは、4) $4.2 \pm 2 SD \text{ ng/mL}$ より低いProc2、2) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より低いCTX-II及び/もしくは4.2 ± 2 SD ng / mLより低いProc2又は3) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より高いCTX-II及び/もしくは4.2 ± 2 SD ng / mLより高いProc2の存在は、活性化合物を用いる治療に対する感受性を予測する。

【0017】

活性化合物を用いる治療、又は臨床試験への包含又はそれからの排除のために前記治療に対する感受性の可能性に基づいて軟骨障害を有する対象を選択する方法であって、

- a) 前記対象からの試料から、CTX-II及び/又はProc2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅(JSW)を測定するステップであって、これらのタンパク質の少なくとも1つの量及びJSWの幅(width if the JSW)が、前記治療に対して感受性又は非感受性であることについての対象のリスクに関して予測する、前記ステップ、ならびに

b) 感受性対象を前記治療、又は臨床試験のために好適であるとして選択するステップを含む、方法もまた記載される。

【0018】

前記方法によれば、 $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より高いCTX-II、又は $4.2 \pm 2 SD \text{ ng/mL}$ より高いProc2の存在は、好ましくは、活性化合物を用いる治療からの前記対象の除外に繋がる。反対に、1) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いもしくはそれに等しいJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より低いCTX-II及び/もしくは、4.2 ± 2 SD ng / mLより低いProc2、2) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より低いCTX-II及び/もしくは4.2 ± 2 SD ng / mLより低いProc2又は3) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng/mmol}$ より高いCTX-II及び/もしくは4.2 ± 2 SD ng / mLより高いProc2の存在は、活性化合物を用いる治療からの前記対象の包含に繋がる。

【0019】

本発明による方法を行うための手段及び使用のための指示を含むキットもまた記載される。

【0020】

軟骨障害を有する対象の治療における使用のための活性化合物であって、対象が、1)

10

20

30

40

50

3 . 5 ± 2 S D mmより低いもしくはそれに等しいJ SWと共に3 5 0 ± 2 S D n g / m m o lより低いC TX - I I及び／もしくは4 . 2 ± 2 S D n g / m Lより低いP r o C 2、2) 3 . 5 ± 2 S D mmより高いJ SWと共に3 5 0 ± 2 S D n g / m m o lより低いC TX - I I及び／もしくは4 . 2 ± 2 S D n g / m Lより低いP r o C 2又は3) 3 . 5 ± 2 S D mmより低いJ SWと共に3 5 0 ± 2 S D n g / m m o lより高いC TX - I I及び／もしくは4 . 2 ± 2 S D n g / m Lより高いP r o C 2を示すことを特徴とする、前記使用のための活性化合物もまた包含される。

【0021】

本発明はまた、軟骨障害を有する対象を活性化合物を用いて治療する方法であって、
a) 前記対象からの試料から、C TX - I I及び／又はP r o C 2からなる群から選択
されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの
膝において関節裂隙幅（J SW）を測定するステップであって、前記量及び幅が、前記活
性化合物を用いる治療に対して感受性であることについての対象のリスクに関して予測す
る、前記ステップ、

b) 以下：

i . 3 . 5 ± 2 S D mmより低いもしくはそれに等しいJ SWと共に3 5 0 ± 2 S D n g / m m o lより低いC TX - I I、及び／もしくは4 . 2 ± 2 S D n g / m Lより低いP r o C 2、

i i . 3 . 5 ± 2 S D mmより高いJ SWと共に3 5 0 ± 2 S D n g / m m o lより低いC TX - I I及び／もしくは4 . 2 ± 2 S D n g / m Lより低いP r o C 2又は

i i i . 3 . 5 ± 2 S D mmより低いJ SWと共に3 5 0 ± 2 S D n g / m m o lより高いC TX - I I及び／もしくは4 . 2 ± 2 S D n g / m Lより高いP r o C 2
を有する対象を選択するステップ、

c) 前記選択された対象の関節内に前記活性化合物を投与するステップ
を含む、方法もまた目的とする。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】前方（FORWARD）研究においてFFF-18化合物のために使用される投
薬レジメンのスキーム。

【図2】FDAドラフトガイダンス「Enrichment Strategies for Clinical Trials to S
upport Approval of Human Drugs and Biological Products」(FDA, 2012)からの
提案される富化戦略。

【図3】総WOMACスコアを介して強調されたKL2及びKL3患者におけるプラセボ
応答（即ち、J SWの関数としてのプラセボ効果）。A) 経過した時間の関数としての1
回目のIA注射後の経過時間の関数としてのKL2及びKL3群におけるベースラインか
らの総WOMAC変化の群平均（データは平均+/-SDである）。B) 経過した時間の
関数としての1回目のIA注射後の経過時間の関数としてのKL2及びKL3群における
総WOMACスコアの群平均（データはメジアンである）。

【図4】総WOMACスコアを介して強調されたバイオマーカーレベルの関数としての
プラセボ応答。A) C TX - I Iレベル（群1：350 ng / mm o l及び群2：> 35
0 ng / mm o l）に基づく、経過時間の関数としての群における総WOMAC変化（デ
ータは平均+/-SDである）。B) P r o C 2レベル（群1：4 . 2 n g / mm o l
及び群2：> 4 . 2 n g / mm o l）に基づく、経過時間の関数としての群における総W
OMAC変化（データは平均+/-SDである）。

【図5】経過した時間（月）の関数としての群平均での総WOMACスコアを介して強調
されたJ SW測定値（J SW measurements）及びC TX - I Iレベルの両方
を組み合わせたプラセボ応答。データは、前方研究のプラセボアームから取得される。

【図6-1】図6 A：総WOMACスコアを用いて実証された、患者のKL等級の関数と
しての及び1回目のIA注射後の経過時間の関数としてのプラセボアームに対する活性ア
ームの差異。図6 B：総WOMACスコアを用いて実証された、患者のC TX - I Iレベ

10

20

30

40

50

ルの関数としての及び1回目のIA注射後の経過時間の関数としてのプラセボアームに対する活性アームの差異。図6A～Dにおいて、前方研究からの治療された患者の各群（群2～5）をプラセボ群（群1）と比較した（プラセボに対する差異に基づく比較）。データは群メジアンである。

【図6-2】図6C：軟骨厚レベルを用いて実証された、患者のKL等級の関数としての及び1回目のIA注射後の経過時間の関数としてのプラセボアームに対する活性アームの差異。図6D：軟骨厚レベルを用いて実証された、患者のCTX-IIレベルの関数としての及び1回目のIA注射後の経過時間の関数としてのプラセボアームに対する活性アームの差異。図6A～Dにおいて、前方研究からの治療された患者の各群（群2～5）をプラセボ群（群1）と比較した（プラセボに対する差異に基づく比較）。データは群メジアンである。10

【図7】経過した時間（月）の関数としての群平均（SEM）でのWOMAC疼痛スコアにおける変化を介して強調されたJSW（KL2及びKL3として表される）ならびにCTX-IIレベルの両方を組み合わせたプラセボ応答。各亜群中の患者の数は以下の通りである、n=380（低いCTX-IIを有するKL2）、n=90（高いCTX-IIを有するKL2）、n=40（低いCTX-IIを有するKL3）及びn=20（高いCTX-IIを有するKL3）。

【図8】2012年のFDAドラフトガイダンスに基づく、変形性関節症における任意の臨床試験のための提案される富化戦略。

【発明を実施するための形態】

【0023】

全体としての本発明の特定の実施形態では、即ち、本明細書に記載の任意の方法又は使用では、対象は、変形性関節症、軟骨傷害、関節軟骨に影響する骨折又は関節軟骨に対する影響力を有する外科的処置（例えば、マイクロフラクチャー）からなる群から選択される軟骨障害を有し、活性化合物は、例えば、FGF-18化合物、BMP-2、BMP-7、GDF-5、FGF-9、SOX-9増進剤、TGF-、Wnt阻害剤、抗MMP13阻害剤、抗ADAMTS5阻害剤、カルシトニン及びこれらの任意のバリアント又は融合タンパク質からなる群から選択することができる。

【0024】

本明細書に記載の任意の方法又は使用では、タンパク質の少なくとも1つの量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集を介して、前記対象の試料（又は試験試料）を得ることが必要とされることが理解されるべきである。更に、本明細書において言及される任意の方法又は使用は、動物又はヒト身体に対してではなく、インピトロで行われることもまた理解されるべきである。30

【0025】

定義

- 「FGF-18化合物」又は「FGF-18」という用語は、本明細書において使用される場合、野生型ヒトFGF-18タンパク質の少なくとも1つの生物学的活性（例えば、造骨活性（国際公開第98/1664号パンフレットを参照）又は軟骨形成（国際公開第2008/023063号パンフレットを参照）の増加）を維持するタンパク質であることが意図される。FGF-18は、天然（配列番号1）、その成熟形態（配列番号1の残基28(Glu)～残基207(Ala)のアミノ酸配列に対応する）、又はこれらの切断形態、例えば、スプリフェルミン（配列番号2に示される；配列番号1のアミノ酸残基28～196に対応する配列番号2のアミノ酸残基2～170を有する）であってもよい。「FGF-18化合物」という用語はまた、FGF-18の天然、成熟形態、又は切断形態のバリアント又は突然変異体の他に、異種タンパク質又は化学的化合物に連結した（生物学的に）活性のFGF-18部分を含む融合タンパク質（欧州特許17192467.3特許ファミリーに開示されるものなど）を含む。そのような融合タンパク質において、FGF-18部分は、FGF-18タンパク質又はそのバリアントもしくは突然変異体の天然、成熟形態、又は切断形態であることができる。40

10

20

30

40

50

【 0 0 2 6 】

- 「B M P - 2」という用語は、本明細書において使用される場合、マトリックス合成を誘導しかつ軟骨修復を促進する他に、骨前駆細胞の骨芽細胞への分化において不可欠な役割を果たし、そのため骨及び軟骨形成を促進するタンパク質である (Deng et al., 2018)。ヒトB M P - 2 の全長天然形態は配列番号 6 に表される。B M P - 2 タンパク質の組換え形態の 1 つはジボテルミンアルファとして公知である。この用語「B M P - 2」はまた、そのバリアント、又はB M P - 2 部分を含む融合タンパク質を含む。

【 0 0 2 7 】

- 「B M P - 7」という用語は、本明細書において使用される場合、軟骨マトリックス成分の合成を刺激しかつプロテオグリカン及びコラーゲン合成を増加させることにより軟骨に対して強いアナボリック効果を有することが示された、その骨原特性が公知のタンパク質である (Deng et al., 2018)。ヒトB M P 7 の全長天然形態は配列番号 7 に表される。B M P - 2 タンパク質の組換え形態の 1 つはエプトテルミンアルファとして公知である。この用語はまた、そのバリアント、又はB M P - 7 部分を含む融合タンパク質を含む。

10

【 0 0 2 8 】

- L A P - 4 又はラドテルミン (r a d o t e r m i n) としても公知の「G D F - 5」という用語は、本明細書において使用される場合、数ある中でも、健常対象及びO A 患者の両方からのインビトロで培養されたヒト関節軟骨細胞におけるマトリックスの合成に対して刺激性の効果を有するタンパク質である (Parrish et al., 2017)。ヒトG D F - 5 の全長天然形態は配列番号 8 に表される。この用語はまた、そのバリアント、又はG D F - 5 部分を含む融合タンパク質を含む。

20

【 0 0 2 9 】

- 「F G F 」又は「F G F - 2」という用語は、本明細書において使用される場合、軟骨修復において公知のタンパク質である。それはまた、未熟なウサギにおいて軟骨細胞の増殖を刺激することが示された (Ameye及びYoung, 2006)。ヒトF G F - 2 の全長天然形態は配列番号 9 に表される。F G F タンパク質の組換え形態の 1 つはトラフェルミンとして公知である。この用語はまた、そのバリアント、又はF G F 部分を含む融合タンパク質を含む。

【 0 0 3 0 】

30

- 「F G F - 9」という用語は、本明細書において使用される場合、骨増殖体形成に対してやや負の影響力を有しながら、O A 対象において関節軟骨分解を遅延させることが公知のタンパク質である (Zhou et al., 2016)。ヒトF G F - 9 の全長天然形態は配列番号 10 に表される。この用語はまた、そのバリアント、又はF G F - 9 部分を含む融合タンパク質を含む。

【 0 0 3 1 】

- 「T G F - 」という用語は、本明細書において使用される場合、軟骨維持において決定的な役割を有するT G F - ベータファミリーに属するタンパク質T G F - ベータである。T G F - ベータは、軟骨の増進因子として示されている (Wang 2014)。この用語はまた、そのバリアント、又はT G F - 部分を含む融合タンパク質を含む。

40

【 0 0 3 2 】

- 「S O X - 9」増進剤という用語は、本明細書において使用される場合、S O X 9 の産生を増進する化合物であることが意図される。実際に、S O X 9 は、軟骨細胞外マトリックス (E C M) 形成のために必須であることが示された転写因子である。

【 0 0 3 3 】

- 「カルシトニン」という用語は、本明細書において使用される場合、より特にはサケカルシトニン種の、骨及び軟骨の両方に対して保護的な活性を有することを実証した32アミノ酸ペプチド (配列番号 5) である。

【 0 0 3 4 】

- 「W n t 阻害剤」という用語は、本明細書において使用される場合、W N T 経路に

50

干渉する化合物であることが意図される。

【0035】

- 「抗MMP13阻害剤」という用語は、本明細書において使用される場合、マトリックスマタロプロテイナーゼ13(MMP13)の活性を阻害する化合物であることが意図される。MMP13は、鍵となるコラーゲンII型分解酵素の1つである。

【0036】

- 「抗ADAMTS4又は5阻害剤」という用語は、本明細書において使用される場合、トロンボスpondinモチーフ含有ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ4又は5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 or 5; ADAMTS4又はADAMTS5)の酵素活性を阻害する化合物であることが意図される。10

【0037】

- 「バイオマーカー」又は「タンパク質マーカー」という用語は交換可能に使用される。本発明の文脈においてそれらはペプチド又はタンパク質である。「予後バイオマーカー」は、任意の療法にかかわらず、疾患進展、疾患重症度又は疾患アウトカムが挙げられるがこれらに限定されない、対象の状態についての情報を与えるものである。「予測バイオマーカー」は、有効性及び安全性アウトカムが挙げられるがこれらに限定されない、与えられた療法の効果についての情報を与えるものである。予後の及び予測的の定義は互いに排他的なものではなく、そのため、バイオマーカーは、予後の及び予測的の両方であることができる。バイオマーカーの量又はバイオマーカーの発現レベルは、本明細書において、所与のタンパク質のnmol、μmol、mmol、ng、μg、mg又はgとして表される。前記量又はレベルは、絶対的な値(例えば、10ngもしくは2μg)として又は濃度(例えば、10ng/mL、2μg/mL、10ng/mmolもしくは2μg/mmol)として表すことができる。20

【0038】

- 「代謝バイオマーカー」という用語は、CTX-II、ProC2、PIIANP、C2M、ARGS及びAGNx1などであるがこれらに限定されないバイオマーカーを指す。より特には、「代謝バイオマーカー」という用語は、軟骨代謝、即ち、コラーゲン及びアグリカンターンオーバー、例えば、軟骨マトリックス成分の分解及び/又は合成のバイオマーカーを指す。異なるコラーゲン及びアグリカンバイオマーカーが記載されてきた(Karsdal et al., 2016)。30

【0039】

- 「CTX-II」又は「CTXIII」という用語は、II型コラーゲンのC末端テロペプチドを指す。配列番号1を参照。それは、変形性関節症の部分であるコラーゲンII型分解のバイオマーカーである(例えば、Duclos et al., 2010を参照)。

【0040】

- ProC2という用語は、コラーゲンII型の合成の間に生成されるコラーゲンII型のネオエピトープを指し、これは、ProC2アッセイにおいてエピトープとして認識される配列QDV R Q Pを有し、ProC2は、軟骨形成(II型コラーゲン形成)アッセイのバイオマーカーである。配列番号2を参照。ProC2は、修復の能力と関連付けられており、軟骨駆動性疾患を有する患者を同定するための価値のあるツールであり得る。ProC2は、臨床試料前臨床研究において試験してきたバイオマーカーである(例えば、Gudmann et al., 2016; Munk et al., 2016; Gudmann et al., 2014を参照)。40

【0041】

- PIINPという用語は、コラーゲンII型のプロペプチドを指し、IIA型プロコラーゲンは、コラーゲンII型遺伝子のエクソン2によりコードされるN末端69アミノ酸、システインリッチ球状ドメインを含有する。IIA型プロコラーゲンは、疾患軟骨において変形性関節症軟骨細胞により合成されることが見出されており、疾患軟骨を修復しようとする軟骨細胞による試みを反映する特有の関節炎バイオマーカーとして役立ち得る(Valdes et al., 2014)。50

【 0 0 4 2 】

- C 2 M という用語は、軟骨分解に連鎖した血清学的 I I 型コラーゲン分解ネオエピトープを指す。C 2 M は、M M P により生成される I I 型コラーゲンのヘリックス間断片である。バイオマーカーは、薬物応答、疼痛度合及び放射線写真重症度と関連付けられることが記載されてきた (Valdes et al. 2014) 。

【 0 0 4 3 】

- A R G S という用語は、アグリカン分解の間に生成されるネオエピトープを指す。アッセイは、血清及び滑液中のアグリカン分解生成物を検出する。A R G S レベルは、軟骨障害における進行に連鎖している (Struglics et al. , 2011;Struglics et al. , 2015) 。

【 0 0 4 4 】

- A G N × 1 という用語は、アグリカン分解の間に生成される別のネオエピトープを検出するアッセイに関する。

【 0 0 4 5 】

- バイオマーカーに関して、「量」又は「発現レベル」という用語は交換可能に使用され得る。

【 0 0 4 6 】

「物理的マーカー」という用語は、関節裂隙幅 (J S W) 及び本発明の文脈におけるその評価を指す。

【 0 0 4 7 】

- 「S D」という用語は標準偏差を意味し、任意の検証アッセイ / システムの通常の偏差に連鎖している。

【 0 0 4 8 】

- 「軟骨障害」は、本明細書において使用される場合、外傷性傷害などの傷害に起因する損傷、軟骨疾患又は関節炎の結果としてもたらされる障害を包含する。本明細書に記載の化合物の投与により治療され得る軟骨障害の例としては、変形性関節症などの関節炎、軟骨傷害、関節軟骨に影響する骨折又は関節軟骨に対する影響力を有する外科的処置 (例えば、マイクロフラクチャー) が挙げられるがこれらに限定されない。軟骨又は関節の変性疾患 / 障害、例えば、軟骨石灰化症、多発軟骨炎、再発性多発軟骨炎、強直性脊椎炎又は肋軟骨炎もまた、この語に包含される。国際軟骨修復学会 (The International Cartilage Repair Society) は、軟骨欠陥の重症度を評価するための関節鏡等級付けシステムを提案している : 等級 0 : (正常な) 健常軟骨、等級 1 : 軟骨は軟斑又は水疱を有する、等級 2 : 軟骨において軽微な裂傷が見られる、等級 3 : 損傷は深い間隙 (軟骨層の 50 % より多い) を有する、及び等級 4 : 軟骨の裂傷は、裏打ちする (軟骨下の) 骨を露出している (例えば、http://www.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdf の第 13 頁を参照) 。

【 0 0 4 9 】

- 「変形性関節症」という用語は、関節炎の最も一般的な形態を意図するために使用される。「変形性関節症」という用語は、原発性変形性関節症及び二次性変形性関節症の両方を包含する (例えば、The Merck Manual、第 17 版、第 449 頁を参照) 。変形性関節症を分類 / 等級付けする最も一般的なやり方は、ケルグレン - ローレンス放射線写真等級付けスケールの使用である (以下の表を参照) 。変形性関節症は、軟骨の破壊により引き起こされることがある。軟骨の欠片が離脱し、骨の間の関節において疼痛及び腫脹を引き起こすことがある。時間と共に、軟骨は完全に摩滅することがあり、骨が擦れ合うことになる。変形性関節症は任意の関節に影響し得るが、通常、手、ならびに股関節、膝、足、及び脊椎などの重量負荷関節に関する。好ましい例では、変形性関節症は、膝変形性関節症又は股関節変形性関節症であってもよい。変形性関節症は、本発明による化合物を投与することにより治療され得る好ましい軟骨障害の 1 つである。

【 0 0 5 0 】

変形性関節症のケルグレン - ローレンス放射線写真等級付けスケール (K L) は以下のように記載される :

10

20

30

40

50

【表1】

変形性関節症の等級	説明
0－無し	変形性関節症の放射線写真所見無し
1－疑わしい	関節空間の狭小化の疑い及び場合により骨増殖体性の骨辺縁
2－最小	確定的な骨増殖体、関節空間の確定的な狭小化
3－中等症	中等度の複数の骨増殖体、関節空間の確定的な狭小化、何らかの硬化症及び場合により骨輪郭の変形
4－重症	大きい骨増殖体、関節空間の著明な狭小化、重篤な硬化症及び骨輪郭の確定的な変形

10

【0051】

等級1及び2は、より重篤でない形態の疾患として考えることができる一方、等級3及び4は、より重篤な形態の疾患として考えができる。

【0052】

- 「軟骨傷害」という用語は、本明細書において使用される場合、特に外傷の結果としてもたらされる、軟骨障害又は軟骨損傷である。軟骨傷害は、特に事故又は手術（例えば、マイクロフラクチャー手術）に付随して、特に外傷性の機械的破壊後に起こり得る。この用語「軟骨傷害」はまた、軟骨又は骨軟骨骨折、半月板への損傷、及び用語マイクロフラクチャーを含む。関節の組織のスポーツ関連傷害又はスポーツ関連摩耗もまたこの定義に含まれると考えられる。

20

【0053】

- 「WOMAC総スコア」又は「WOMACスコア」（「WOMAC」は「Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index」）は、疼痛（WOMAC疼痛スコア）、機能（WOMAC機能スコア）及び硬直（WOMAC硬直スコア）の度合を表す。軟骨傷害と関連付けられる疼痛及び機能障害の評価に応用される場合、それは、3つのサブスケール（疼痛についての5項目、硬直についての2項目及び物理的機能についての17項目）に分けられる24項目を含有する質問集からなる(Bellamy et al., 1988; Wolfe, 1999を参照）。それは、特にOA重症度の評価において広く使用される周知の道具である。

30

【0054】

- 軟骨修復を評価するために、軟骨の外側体積（LFTCとしても言及される）、軟骨の内側体積（MFTCとしても言及される）、軟骨の総体積（LFTC + MFTCとしても言及される）及び新たな総平均軟骨厚を含む、軟骨体積測定を磁気共鳴イメージング（MRI）測定を通じて行った。

【0055】

- 「薄い」軟骨という用語は、 $3.5 \pm 2.5 \text{ mm}$ より低い又はそれに等しいJSWを有する軟骨を指す。

40

【0056】

- 「厚い」軟骨という用語は、 $3.5 \pm 2.5 \text{ mm}$ より高いJSWを有する軟骨を指す。

【0057】

- 「ベースライン」という用語は、治療前（即ち、研究登録時）を意味する。それは特に、研究登録時（即ち、活性化合物又はプラセボを用いる処置前）における所与の1対象の軟骨体積及びWOMAC総スコアなどであるがこれらに限定されない、臨床的変数を指す。

【0058】

50

- 「対象」又は「患者」という用語は、ヒト及び非ヒト動物の両方を指す。非ヒトという用語は、齧歯動物（マウスを含む）、ウサギ、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ヒツジ、又は靈長動物などの哺乳動物を含む。

【0059】

- 「感受性者」は、活性化合物を用いる軟骨障害の治療に対して応答を呈する対象である。好ましくは、感受性対象（又は治療に対して感受性／応答を示す／示す可能性がある対象）は、プラセボ処置対象よりも総軟骨厚及び／又は軟骨体積において特により高い増加を呈し、即ち、軟骨修復を示す。追加的に、感受性対象は、プラセボと少なくとも類似したWOMAC総スコアにおける改善を呈する。「感受性」（「良感受性」及び「中感受性」の両方を含む）ならびに「非感受性」（「低感受性」を含む）という用語は、特に、活性化合物を用いる治療後の軟骨体積の増加に依存する、対象の異なる群を指す。良感受性対象は、活性化合物を用いる治療に対して高い応答（即ち、高い軟骨修復）を表し示し、中感受性者は、前記活性化合物を用いる治療に対して中間の応答（即ち、中間の軟骨修復）を表し示し、非感受性者は、前記活性化合物を用いる治療に対して無応答又は低い応答を表し示す。良感受性対象は、好ましくは、プラセボと類似したWOMAC総スコアにおける改善を有する。反対に、非レスポンダーは、プラセボより有意に小さいWOMAC総スコアにおける改善を有する。

10

【0060】

より具体的には、「中感受性者」、「良感受性者」、「非感受性者」、「中レスポンダー」、「良レスポンダー」及び「非レスポンダー」（低レスポンダーを含む）という用語は、活性化合物を用いる治療後の、軟骨体積の増加及びWOMAC総スコアの改善に依存する、対象の異なる群に関する。

20

【0061】

感受性／応答を評価するための提案される基準は、1又は複数の以下（但し、これらに限定されない）から選択することができる：

1. ベースラインと比較した正の軟骨増加、
2. プラセボにおける変化よりも有意に高い軟骨増加変化（例えば、BMI、KL等級、性別及び年齢について補正し、アルファ = 5 %として線形モデルを用いて試験された場合）、
3. ベースラインと比較したWOMACスコアの改善、即ち、減少、（例えば、5ポイントより大きい低減）、
4. プラセボにおける変化よりも有意に高くないWOMACスコア変化（例えば、BMI、KL等級、性別及び年齢について補正し、アルファ = 5 %として線形モデルを用いて試験された場合）。

30

【0062】

- 軟骨障害のための活性化合物治療に対する「応答」、又は「感受性」は、1回目の注射の少なくとも1年後又はいっそう良好には2年後の、1) 例えばMRIもしくはX線を用いて測定される、軟骨体積の増加、2) WOMAC総スコアの減少、又は3) プラセボからのものよりも有意に高くないWOMAC総スコアにおける変化として測定されるものとして理解されるべきである（「感受性」の定義も参照）。

40

【0063】

- 「プラセボ効果」という用語は、本明細書において使用される場合、文脈的影響（例えば、医師による関節内注射の手順）に起因する、及び患者の期待による、プラセボ（例えば、滑液中の炎症性成分の希釈）それ自体によるベースラインと比較した変化として理解されるべきである。「低いプラセボ効果」という用語は、評価方法の標準偏差内の、ベースラインにおけるものと同等の応答規模を指す。

【0064】

- 「ストレージデバイス」という用語は、本明細書において使用される場合、任意の好適な計算もしくは処理装置又はデータもしくは情報を保存するように構成もしくは適応された他のデバイスを含むことが意図される。本発明と共に使用するために好適な電子装

50

置の例としては、スタンドアローンの計算装置、ローカルエリアネットワーク（L A N）、ワイドエリアネットワーク（W A N）、インターネット、イントラネット、及びエクストラネットを含む、データ電気通信ネットワーク、ならびにローカル及び分散コンピューター処理システムが挙げられる。ストレージデバイスとしてはまた、磁気ストレージ媒体、例えば、フロッピーディスク、ハードディスクストレージ媒体、磁気テープ、光学ストレージ媒体、例えば、C D - R O M、D V D、電子ストレージ媒体、例えば、R A M、R O M、E P R O M、及びE E P R O Mなど、汎用ハードディスクならびにこれらのカテゴリーのハイブリッド、例えば、磁気／光学ストレージ媒体が挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 0 6 5 】

- 本明細書において使用される場合、「保存される」という用語は、ストレージデバイス上に情報をコードするための処理を指す。当業者は容易に、公知の媒体上に情報を記録するための現在公知の任意の方法を採用して、発現レベル情報を含む製品を生成することができる。

10

【 0 0 6 6 】

発明の詳細な説明

1) 軟骨障害を有する対象においてプラセボ応答を予測する他に、2) 变形性関節症、軟骨傷害、関節軟骨に影響する骨折又は関節軟骨に対する影響力を有する外科的処置（例えば、マイクロフラクチャー）などの軟骨障害を有する対象の治療のための活性化合物治療の臨床的有効性（特に、軟骨修復に関して）を予測する必要性が存在する。臨床試験の管理を最適化するため又は前記対象の治療を最適化するために、特に軟骨修復に関して、1) プラセボ応答及び／又は2) 活性化合物治療に対する所与の対象の応答の予測因子として使用され得るマーカーを同定することが重要である。そのような予測バイオマーカーは、1) プラセボ効果を示すリスクがある対象の群及び／又は2) 治療に対して低感受性もしくは反対に感受性（例えば、中もしくは良感受性）もしくはさらには高感受性のいずれかである高リスク群を同定するために使用されてもよい。例えば、変形性関節症を有する1 の対象が、治療に対して中応答（又は中感受性である）について高リスクであることが既知である場合、医師は、例えば、前記対象に投与される活性化合物の用量をより高めるため及び／又はより長い期間で薬物を投与するために投薬レジメンを適用させるように決定してもよい。そのような予測的情報は、特に、1 患者に適用される投薬レジメンもしくは治療の長さ又は必要な場合（例えば、活性化合物治療があまり効率的でないと予測される場合）の関節置換手術の時期に関して、医学的決定をガイドするために臨床的に有用であり得る。

20

【 0 0 6 7 】

本発明の驚くべき発見は、異なる活性化合物の投与と関連付けられる潜在的なマーカーを同定することを目的とした異なる研究に基づく。これらの研究において使用されたバイオマーカーは、多数のタンパク質バイオマーカーから構成されていた。物理的マーカーはJ S W測定値であった。タンパク質マーカー及び／又は物理的マーカーならびに臨床応答変数の間の関連性を評価した。この種類の解析の根拠は、F G F - 1 8 化合物、B M P - 2、B M P - 7、G D F - 5、F G F 、F G F - 9、S O X - 9 増進剤、T G F 、W_n t 阻害剤、抗M M P 1 3 阻害剤、抗A D A M T S 4 又は5 阻害剤、カルシトニン及びこれらの任意のバリエント又は融合タンパク質などの活性化合物を用いて治療される対象についての、1) プラセボ応答及び／又は2) 臨床アウトカム（特に、軟骨修復に関して）を予測し得るマーカーの組合せを同定することであった。特に、驚くべきことに、1) プラセボ効果を予測するためにJ S W測定値が使用され得ることならびに2) 特有の対象集団を層化及び標的化するためにJ S W測定値と共にタンパク質バイオマーカーが使用され得ることが見出された。

30

【 0 0 6 8 】

異なるマーカーは、活性化合物療法に応答して変化を実証し、又は高い及び低い値についての基準を応用することによりアウトカム（即ち、軟骨厚もしくは体積、W O M A C S

40

50

コア)における変化を示した。例は、C1M、C3M及びhs-CRPである。本発明者は、驚くべきことに、物理的マーカーと組み合わせたある特定の代謝タンパク質及びアウトカム(例えば、軟骨修復)との関連性を見出した。特に興味深いのは、タンパク質CTX-I I及びProc 2である。CTX-I I及び/又はProc 2のみが本明細書に特に記載されているが、PIIANP、C2M、ARGS又はAGNx1などの他の代謝バイオマーカーが使用され得ることが留意される。本発明の教示に基づいて、これらのバイオマーカーのそれぞれについての閾値を見出すことは当業者にとって慣用的な事柄である。これらのタンパク質は、変形性関節症に関する可能性があるとして、文献に記載されてきた。例えば、CTX-I I及びProc 2は、代謝バイオマーカーとして考えられ得る(Bay-Jensen, 2016)。

【 0 0 6 9 】

驚くべきことに、 3.5 ± 2.5 Dmmより高いJSWを示す所与の対象（軟骨障害を有する）について、バイオマーカーのレベルがどのようなものであれ、プラセボ応答が高く、所与の活性化合物の効果の実際の欠如を隠すことにより臨床試験の結果にバイアスを与える可能性があり、後に治療にバイアスを与える可能性がある、これらの対象の間での強いプラセボ効果があることが本発明者らにより見出された。驚くべきことに、CTX-I I及び/又はProC2などの代謝バイオマーカーの量が減少し、かつJSWがある特定の限度より低い場合、この組合せは、軟骨傷害に罹患した対象におけるFGF-18化合物、BMP-2、BMP-7、GDF-5、FGF、FGF-9、SOX-9増進剤、TGF、Wnt阻害剤、抗MMP13阻害剤、抗ADAMTS4又は5阻害剤、カルシトニン及びこれらの任意のバリエント又は融合タンパク質などの活性化合物を用いる治療に対するより良好な応答と関連付けられることもまた見出された。そのような対象は良感受性（又は良レスポンダー）と呼ばれる。反対に、驚くべきことに、CTX-I I及び/又はProC2の量が増加し、かつJSWがある特定の限度より高い場合、これは、軟骨障害に罹患した対象における活性化合物を用いる治療に対する応答の非存在、又は低い応答（即ち、前記活性化合物を用いる治療に対する低感受性又は非感受性）と関連付けられることもまた本発明者らにより見出された。そのような対象は無感受性者（又は非レスポンダー）と呼ばれる。代替的に、1)CTX-I I及び/もしくはProC2などの代謝バイオマーカーの量が減少し、かつJSWがある特定の限度より高い場合、又は2)CTX-I I及び/もしくはProC2などの代謝バイオマーカーの量が増加し、かつJSWがある特定の限度より低い場合、これは中間の応答と関連付けられてよく、即ち、対象は中感受性者（又は中レスポンダー）である。

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

23.5 ± 2.5 D mm より高い J SW の場合、又は 23.5 CTX - II の量が 350 ± 25

D_ng / mmolより高いかつ／又はP_roC₂の量が4.2±2SDng / mLより高いかつ3.5±2SDmmより低いJSWの場合に対象は活性化合物治療に対して中感受性であると予測される。

【0071】

本発明は、したがって、臨床試験におけるリスクを低減し又は臨床試験（前記臨床試験は、活性化合物を用いる対象における軟骨障害の治療に関する）においてもしくは活性化合物を用いる治療の間にプラセボ効果を決定する方法であって、

a) 1の対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップ、及び

b) ステップa)の結果から前記対象についてのプラセボ効果のリスクを予測するステップ

を含む、方法を対象とする。

【0072】

前記方法によれば、3.5±2SDmmより高いJSWの存在は、プラセボ効果を予測する。反対に、3.5±2SDmmより低い又はそれに等しいJSWの存在は、プラセボ効果が無い又は低いことを予測する。前記予測から、

- 臨床試験のために、臨床医は、プラセボ効果を示すか否かの可能性に依存して対象を容易に分類することができる。

- 軟骨障害の治療のために、医師は、対象が所与の活性化合物治療に対して感受性者（中感受性者及び高感受性者の両方を含む）でありかどうかを容易に決定することができる。

【0073】

代替的に、本発明は、臨床試験におけるリスクを低減し又は臨床試験（前記臨床試験は、活性化合物を用いる対象における軟骨障害の治療に関する）においてもしくは活性化合物を用いる治療の間に対象におけるプラセボ効果を決定する方法であって、

a) 前記対象からの試料から、CTX-I I 及び／又はP_roC₂からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定するステップ、

b) 前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップ、ならびに

c) ステップa)及びb)の結果からプラセボ効果のリスクを予測するステップを含み、ステップa)及びb)がいずれかの順序で行われる、方法を対象とする。

【0074】

バイオマーカーの少なくとも1つの量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集により、前記対象の試料（又は生物学的試料もしくは試験試料）を得ることが必要とされる。そのため、本発明は、臨床試験（前記臨床試験は、活性化合物を用いる対象における軟骨障害の治療に関する）において又は活性化合物を用いる治療の間に対象におけるプラセボ効果を決定する方法であって、

a) 前記患者からの試料を得、かつ前記試料から、CTX-I I 及び／又はP_roC₂からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定するステップ、

b) 前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップ、ならびに

c) ステップa)及びb)の結果から前記対象についてのプラセボ効果のリスクを予測するステップ

を含み、ステップa)及びb)がいずれかの順序で行われる、方法を対象とする。

【0075】

前記方法によれば、3.5±2SDmmより高いJSWと共に350±2SDng / mmolより高いCTX-I I（正常平均の>240~260%）及び／又は4.2±2SDng / mLより高いP_roC₂（正常平均の>120~280%）の存在はプラセボ効

10

20

30

40

50

果を予測する。同様に、1) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より低いCTX-I I及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より高いProC2、又は2) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より高いCTX-I I及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より高いProC2のいずれかの存在はプラセボ効果を予測する。反対に、 $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低い又はそれに等しいJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より低いCTX-I I及び/又は $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より低いProC2の存在は、プラセボ効果が無い又は低いことを予測する。

【0076】

前記予測から、

- 臨床試験のために、臨床医は、プラセボ効果を示すか否かの可能性に依存して対象を容易に分類することができる。

- 軟骨障害の治療のために、医師は、対象が所与の活性化合物治療に対して感受性者（中感受性者及び高感受性者の両方を含む）でありかどうかを容易に決定することができる。

【0077】

本発明はまた、臨床試験におけるリスクを低減する方法であって、前記臨床試験が、活性化合物を用いる対象における軟骨障害の治療に関し、前記方法が、

c) 前記対象からの試料から、CTX-I I及び/又はProC2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定するステップ、

d) 前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップ、ならびに

e) ステップa)及びb)の結果から前記活性化合物を用いる治療に対する前記対象の応答を予測するステップ

を含み、ステップa)及びb)がいずれかの順序で行われる、方法を対象とする。

【0078】

バイオマーカーの少なくとも1つの量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集により、前記対象の試料（又は生物学的試料もしくは試験試料）を得ることが必要とされる。そのため、本発明は、臨床試験におけるリスクを低減する方法であって、前記臨床試験が、活性化合物を用いる対象における軟骨障害の治療に関し、前記方法が、

a) 前記患者からの試料を得、かつ前記試料から、CTX-I I及び/又はProC2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定するステップ、

b) 前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップ、ならびに

c) ステップa)及びb)の結果から前記活性化合物を用いる治療に対する前記対象の応答を予測するステップ

を含み、ステップa)及びb)がいずれかの順序で行われる、方法を対象とする。

【0079】

前記方法によれば、 $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より高いCTX-I I（正常平均の $> 240 \sim 260\%$ ）及び/又は $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より高いProC2（正常平均の $> 120 \sim 280\%$ ）の存在は、活性化合物を用いる治療に対する無応答又は低い応答（即ち、無又は低感受性）を予測する。対象は、そのため、無感受性者（又は非レスポンダー）であると予測される。反対に、 $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低い又はそれに等しいJSWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より低いCTX-I I及び/又は $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より低いProC2の存在は、活性化合物を用いる治療に対する良好な応答（即ち、良感受性）を予測する。対象は、そのため、前記活性化合物を用いる治療に対して良好な感受性である（即ち、良レスポンダーである）と予測される。1) $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より低いCTX-I I及び/

10

20

30

40

50

もしくは $4.2 \pm 2 SD ng / mL$ より低いProC2ならびに $3.5 \pm 2 SD mm$ より高いJSW、又は $2) 350 \pm 2 SD ng / mmol$ より高いCTX-I1及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD ng / mL$ より高いProC2ならびに $3.5 \pm 2 SD mm$ より低いJSWのいずれかの存在は、活性化合物を用いる治療に対する中間の応答（即ち、中感受性）を予測する。対象は、そのため、前記活性化合物を用いる治療に対して中感受性である（即ち、中レスポンダーである）と予測される。前記予測から、医師は、中感受性者及び良感受性者の両方を含む、所与の活性化合物治療に対して感受性者であると予測される対象のみを容易に選択することができる。

【0080】

本出願はまた、活性化合物を用いる治療、又は臨床試験への包含又はそれからの排除のために前記治療に対する感受性の可能性に基づいて軟骨障害を有する対象を選択する方法であって、

a) 前記対象からの試料から、CTX-I1及び/又はProC2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップであって、これらのタンパク質の少なくとも1つの量及びJSWの幅が、前記治療に対して感受性又は非感受性であることについての対象のリスクに関して予測する、前記ステップ、ならびに

b) 中感受性及び/又は良感受性対象を前記治療又は臨床試験のために好適であるとして選択するステップ
を含む、方法を包含する。

【0081】

バイオマーカーの少なくとも1つの量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集により、前記対象の試料（又は生物学的試料もしくは試験試料）を得ることが必要とされる。そのため、本発明は、活性化合物を用いる治療、又は臨床試験への包含又はそれからの排除のために前記治療に対する感受性の可能性に基づいて軟骨障害を有する対象を選択する方法であって、

a) 前記患者からの試料を得、かつ前記試料から、CTX-I1及び/又はProC2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップであって、これらのタンパク質の少なくとも1つの量及びJSWの幅が、前記治療に対して感受性又は非感受性であることについての対象のリスクに関して予測する、前記ステップ、ならびに

b) 中感受性及び/又は良感受性対象を前記治療又は臨床試験のために好適であるとして選択するステップ
を含む、方法を対象とする。

【0082】

前記方法によれば、 $3.5 \pm 2 SD mm$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD ng / mmol$ より高いCTX-I1及び/又は $4.2 \pm 2 SD ng / mL$ より高いProC2を示す対象は、好ましくは、活性化合物を用いる治療から除外される。反対に、 $3.5 \pm 2 SD mm$ より低い又はそれに等しいJSWと共に $350 \pm 2 SD ng / mmol$ より低いCTX-I1及び/又は $4.2 \pm 2 SD ng / mL$ より低いProC2を示す対象は、好ましくは、活性化合物を用いる治療のために包含される（即ち、該対象は、好ましくは、選択される）。1) $3.5 \pm 2 SD mm$ より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD ng / mmol$ より低いCTX-I1及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD ng / mL$ より低いProC2、又は2) $3.5 \pm 2 SD mm$ より低いJSWと共に $350 \pm 2 SD ng / mmol$ より高いCTX-I1及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD ng / mL$ より高いProC2のいずれかを示す対象はまた、好ましくは、活性化合物の用量が増加されかつ/又は活性化合物がより長い治療期間にわたり投与される代替的な投薬レジメンが場合により用いられる、活性化合物を用いる治療のために包含される。

【0083】

代替的に、活性化合物を用いて軟骨障害を有する対象を治療する方法であって、

10

20

30

40

50

a) 前記対象からの試料から、CTX-I I 及び／又はPro C 2 からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップであって、前記量及び幅が、前記活性化合物を用いる治療に対して良感受性であることについての対象のリスクに関して予測する、前記ステップ

b) 以下：

i . $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-I I 、及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いPro C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いもしくはそれに等しいJSW 、

ii . $3.5 \pm 2 SD$ mm より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-I I 及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いPro C 2 、又は

iii . $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いJSWと共に $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高いCTX-I I 及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高いPro C 2 を有する対象を選択するステップ、ならびに

c) 前記活性化合物を前記選択された対象に投与するステップを含む、方法が本明細書に記載される。

【0084】

バイオマーカーの少なくとも1つの量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集により、前記対象の試料（又は生物学的試料もしくは試験試料）を得ることが必要とされる。そのため、本発明は、活性化合物を用いて軟骨障害を有する対象を治療する方法であって、

a) 前記患者からの試料を得、かつ前記試料から、CTX-I I 及び／又はPro C 2 からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップであって、前記量及び幅が、前記活性化合物を用いる治療に対して良感受性であることについての対象のリスクに関して予測する、前記ステップ、

b) 以下：

i . $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-I I 、及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いPro C 2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いもしくはそれに等しいJSW 、

ii . $3.5 \pm 2 SD$ mm より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-I I 及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いPro C 2 、又は

iii . $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いJSWと共に $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高いCTX-I I 及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高いPro C 2 を有する対象を選択するステップ、ならびに

c) 前記活性化合物を前記選択された対象に投与するステップを含む、方法を対象とする。

【0085】

中感受性対象（以下：1） $3.5 \pm 2 SD$ mm より高いJSWと共に $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-I I 及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いPro C 2 又は2） $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いJSWと共に $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高いCTX-I I 及び／もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高いPro C 2 のいずれかを有する）は、良感受性対象（ $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-I I 、及び／又は $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いPro C 2 ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mm より低い又はそれに等しいJSW を有する）と同じ投薬レジメンを用いて治療され得るが、これらの対象は、代替的な投薬レジメンを用いてより良好な利益を有することがある。

【0086】

したがって、活性化合物を用いて軟骨障害を有する対象を治療する方法であって、

a) 前記対象からの試料から、CTX-I I 及び／又はPro C 2 からなる群から選択

10

20

30

40

50

されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップであって、前記量及び幅が、前記活性化合物を用いる治療に対して中感受性であることについての対象のリスクに関して予測する、前記ステップ、

b) 以下：

i . $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-II 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いProC2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より高いJSW、又は
ii . $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高いCTX-II 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高いProC2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いJSW
を有する対象を選択するステップ、ならびに

c) 前記活性化合物のための通常の投薬レジメンと比較して活性化合物の用量が増加され、かつ / 又は活性化合物がより長い治療期間にわたり投与される代替的な投薬レジメンにしたがって前記活性化合物を前記選択された対象に投与するステップ
を含む、方法もまた本明細書に記載される。

【0087】

バイオマーカーの少なくとも1つの量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集により、前記対象の試料（又は生物学的試料もしくは試験試料）を得ることが必要とされる。そのため、本発明は、活性化合物を用いて軟骨障害を有する対象を治療する方法であって、

a) 前記患者からの試料を得、かつ前記試料から、CTX-II 及び / 又はProC2 からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定し、かつ前記対象の少なくとも1つの膝において関節裂隙幅（JSW）を測定するステップであって、前記量及び幅が、前記活性化合物を用いる治療に対して中感受性であることについての対象のリスクに関して予測する、前記ステップ、

b) 以下：

i . $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より低いCTX-II 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より低いProC2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より高いJSW、又は
ii . $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高いCTX-II 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高いProC2 及び $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いJSW
を有する対象を選択するステップ、ならびに

c) 前記活性化合物のための通常の投薬レジメンと比較して活性化合物の用量が増加され、かつ / 又は活性化合物がより長い治療期間にわたり投与される代替的な投薬レジメンにしたがって前記活性化合物を前記選択された対象に投与するステップ
を含む、方法を対象とする。

【0088】

試料中の1又は複数のバイオマーカーの量（又は発現レベル）は、必要な場合、参照試料からの参考量（代替的に、参照発現レベル、ベースライン量又はベースライン発現レベル）に対して比較され得る。前記参照レベルは、健常対象から、又は前記治療の前もしくは間に診断もしくは治療されるまさに同じ患者から得ることができる。対象の関節空間の幅は、必要な場合、参照関節裂隙幅（又はベースライン関節裂隙幅）に対して比較され得る。前記参照幅は、健常対象から、又は前記治療の前もしくは間に診断もしくは治療されるまさに同じ患者から得ることができる。

【0089】

本発明は更に、軟骨障害を有する対象の治療における使用のための活性化合物であって、対象が、1) 350 ng / mmol より低いCTX-II 及び / もしくは 4.2 ng / mL より低いProC2 ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いもしくはそれに等しいJSW、2) 350 ng / mmol より低いCTX-II 及び / もしくは 4.2 ng / mL より低いProC2 ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mm より高いJSW、又は3) $350 \pm 2 SD$ ng / mmol より高いCTX-II 及び / もしくは $4.2 \pm 2 SD$ ng / mL より高いProC2 ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mm より低いJSWのいずれかを有することを特徴と

10

20

30

40

50

する、前記使用のための活性化合物を包含する。中感受性対象は、良感受性対象と同じ投薬レジメンを用いて治療され得るが、これらの対象は、代替的な投薬レジメンを用いてより良好な利益を有することがある。

【0090】

したがって、本発明はまた、軟骨障害を有する対象の治療における代替的な投薬レジメン（例えば、活性化合物の増加した用量及び／又はより長い治療期間）による使用のための活性化合物であって、対象が、1) 350 ng / mmolより低いCTX-II及び／もしくは4.2 ng / mLより低いProC2ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mmより高いJSW、又は2) 350 ± 2 SD ng / mmolより高いCTX-II及び／もしくは4.2 ± 2 SD ng / mLより高いProC2ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mmより低いJSWのいずれかを有することを特徴とする、前記使用のための活性化合物を包含する。これに伴って、これらの基準を満たさない対象は、好ましくは、前記活性化合物治療から除外される。
10

【0091】

本発明はまた、活性化合物治療に対する感受性を決定するため又は所与の活性化合物を用いる治療レジメンを決定するためのアッセイであって、(a) 軟骨障害を有すると診断されたヒト対象からの試験試料を、CTX-II及び／又はProC2の少なくとも1つの量を決定する少なくとも1つのアッセイに供すること、(b) CTX-II及び／又はProC2の少なくとも1つの量を決定すること、ならびに(c) ステップb)の結果から、関節裂隙幅測定値を考慮して、前記活性化合物を用いる治療に対する前記対象の感受性又は非感受性を決定することを含む、アッセイに関する。前記アッセイによれば、3.5 ± 2 SD mmより高いJSWと共に350 ng / mmolより高いCTX-II及び／又は4.2 ng / mLより高いProC2の存在は、活性化合物を用いる治療に対する非感受性を予測する。反対に、3.5 ± 2 SD mmより低い又はそれに等しいJSWと共に350 ng / mmolより低いCTX-II及び／又は4.2 ng / mLより低いProC2の存在は、良感受性を予測する。代替的に、1) 3.5 ± 2 SD mmより高いJSWと共に350 ng / mmolより低いCTX-II及び／もしくは4.2 ng / mLより低いProC2、又は2) 350 ± 2 SD ng / mmolより高いCTX-II及び／もしくは4.2 ± 2 SD ng / mLより高いProC2ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mmより低いJSWのいずれかの存在は、中感受性を予測する。前記アッセイの結果から、医師は、中感受性者及び良感受性者の両方を含む、活性化合物治療に対して感受性者であると予測される対象のみを容易に選択することができる。上記の開示されるアッセイにおいて、バイオマーカーの少なくとも1つの量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集により、前記対象のバイオマーカー（又は試験）試料を得ることが必要とされる。
20

【0092】

本発明はまた、軟骨障害を有するヒト対象のための治療レジメンを選択するためのアッセイであって、(a) 軟骨障害を有すると診断されたヒト対象からの試験試料を、CTX-II及び／又はProC2の少なくとも1つの量を決定する少なくとも1つのアッセイに供すること、(b) ステップa)から、関節裂隙幅測定値を考慮して、前記対象が活性化合物治療に対して中感受性又は良感受性である可能性を決定すること、ならびに(c) ステップb)の結果から前記対象のための適切な治療レジメンを決定することを含む、アッセイを対象とする。アッセイが行われると、以下の量／幅は前記化合物に対する良応答と関連付けられるという認識に基づいて、対象が、 $3.5 \pm 2 SD$ mmより低いもしくはそれに等しいJSWと共に350 ng / mmolより低いCTX-II及び／もしくは4.2 ng / mLより低いProC2を有する場合に、又は、以下の量／幅は前記化合物に対する中応答と関連付けられるという認識に基づいて、対象が、1) $3.5 \pm 2 SD$ mmより高いJSWと共に350 ng / mmolより低いCTX-II及び／もしくは4.2 ng / mLより低いProC2、もしくは2) 350 ± 2 SD ng / mmolより高いCTX-II及び／もしくは4.2 ± 2 SD ng / mLより高いProC2ならびに $3.5 \pm 2 SD$ mmより低いJSWを有する場合に、前記対象は、有効量の活性化合物を含む適切な投薬レジメンのために選択され、かつそれを用いて治療され得、かつ以下の量は前記
30

10

20

30

40

50

化合物を用いる治療に対する不十分な応答と関連付けられるという認識に基づいて、対象が、 $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJ SWと共に $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より高いCTX-I I及び/又は $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より高いPro C 2を有する場合に、対象は、活性化合物を用いる治療から除外され得る。中感受性対象は、良感受性対象と同じ投薬レジメンを用いて治療され得るが、これらの対象は、代替的な投薬レジメンを用いてより良好な利益を有することがある。したがって、代替的に、前記中感受性対象は、活性化合物を用いる代替的な投薬レジメン（例えば、活性化合物の増加した用量及び/又はより長い治療期間）のために選択され、かつそれを用いて治療され得る。

【0093】

軟骨障害を有するヒト対象を治療する方法であって、(a)軟骨障害を有すると診断された対象の生物学的試料を、CTX-I I及び/又はPro C 2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量についてアッセイするステップ、(b)関節裂隙幅を測定するステップならびに(c)対象が、1) $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より低いCTX-I I及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より低いPro C 2を有し、かつJ SWが $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いもしくはそれに等しい、2) $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高いJ SWと共に 350 ng / mmol より低いCTX-I I及び/もしくは 4.2 ng / mL より低いPro C 2、又は3) $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より高いCTX-I I及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より高いPro C 2及び3. $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いJ SWを有する場合に、有効量の活性化合物を含む組成物を含む治療レジメンを対象に投与するステップを含む、方法が更に開示される。中感受性対象は、良感受性対象と同じ投薬レジメンを用いて治療され得るが、これらの対象は、代替的な投薬レジメンを用いてより良好な利益を有する。したがって、軟骨障害を有するヒト対象を治療する方法であって、(a)軟骨障害を有すると診断された対象の生物学的試料を、CTX-I I及び/又はPro C 2からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つの量についてアッセイするステップ、(b)関節裂隙幅を測定するステップならびに(c)対象が、1) $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より低いCTX-I I及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より低いPro C 2を有し、かつJ SWが $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より高く、又は2) $350 \pm 2 SD \text{ ng / mmol}$ より高いCTX-I I及び/もしくは $4.2 \pm 2 SD \text{ ng / mL}$ より高いPro C 2及び3. $3.5 \pm 2 SD \text{ mm}$ より低いJ SWを有する場合に、活性化合物を含む組成物を含む代替的な治療レジメン（例えば、活性化合物の増加した用量及び/又はより長い治療期間）を対象に投与するステップを含む、方法が代替的に開示される。

【0094】

全体としての本発明の文脈において、CTX-I I及び/又はPro C 2は、軟骨障害を治療するための活性化合物に対する対象のプラセボ応答及び応答の有用な予測バイオマーカーであることが示されている。そのため、それらは予測バイオマーカーと考えられる。C 2 M、ARG S又はAGN x 1などの他の代謝バイオマーカーが代替的に使用され得る。

【0095】

全体としての本発明の文脈において、好ましい軟骨障害は、変形性関節症、軟骨傷害、関節軟骨に影響する骨折又は関節軟骨に対する影響力を有する外科的処置、例えば、マイクロフラクチャーからなる群から選択される。

【0096】

全体としての本発明の文脈において、例えば、本発明による方法、使用、アッセイ又はキットのいずれか1つの文脈において、好ましい活性化合物は、FGF-18化合物（スリフェルミンなどの切断型FGF-18化合物を含む）、BMP-2、BMP-7、GDF-5、FGF-9、SOX-9増進剤、TGF-、Wnt阻害剤、抗MMP13阻害剤、抗ADAMTS4又は5阻害剤、カルシトニン及びこれらの任意のバリアント又は融合タンパク質から選択することができる。

【0097】

10

20

30

40

50

投薬スケジュールの例として、全体としての本発明による活性化合物が FGF - 18 化合物である場合、前記 FGF - 18 化合物は、通常、治療サイクル当たり週に 1 回で 3 週間、注射当たり 100 mcg の用量で対象（好ましくは良感受性対象）の関節内に投与される。高感受性者であると予測されるこれらの対象のための提案される投薬レジメンは、治療サイクル当たり週に 1 回で 3 週間、注射当たり 30 mcg の用量での FGF - 18 化合物の関節内投与である。その時の好ましい用量は注射当たり 100 mcg であるが、場合により、超感受性者のために注射当たり 30 mcg に低減され、本発明は前記投薬量に限定されないことが理解されるべきである。したがって、FGF - 18 化合物は、注射当たり 50 ~ 300 mcg 、好ましくは 60 ~ 250 mcg 又はいっそう好ましくは 100 ~ 200 mcg に含まれる用量で関節内に投与することができる。超感受性対象のために、前記用量は、例えば、1 / 2 もしくは約 1 / 2 に又は 1 / 3 もしくは約 1 / 3 に低減され得る。例えば、正常な用量が注射当たり 50 mcg である場合、低減された用量は、注射当たり 16 ~ 25 mcg に含まれ得る。FGF - 18 化合物は、通常、治療の少なくとも 1 つのサイクルにわたり投与される。好ましくは、前記サイクルは、少なくとも 1 回、例えば、第 1 の治療サイクルの開始の 6 か月（又は約 26 週）後に、繰り返される。2 年以内の 4 回までの治療サイクルが有望な結果を示している（図 1 を参照）。自明なことに、対象が活性化合物に対して中感受性であると予測される場合、代替的な投薬レジメンは追加の治療サイクルからなるものであり得る。

【 0098 】

投薬スケジュールの別の例として、全体としての本発明による活性化合物がカルシトニン化合物である場合、前記カルシトニン化合物は、通常、24 か月もしくは必要な場合にはより長きにわたり 0.8 mg の用量で 1 日 2 回経口的に投与され、又は任意の典型的な投薬レジメンが前記化合物のために投与される。必要な場合、経口用量及び治療の長さは、前記カルシトニン治療からの中レスポンダーの利益のために前記治療に対する対象の応答又は応答の可能性に対して適応させることができる。

【 0099 】

投薬スケジュールの更に他の例において、全体としての本発明による活性化合物が BMP - 7 化合物である場合、前記 BMP - 7 化合物は、通常、注射当たり 0.3、0.1 もしくは 0.3 mcg / mL などの約 0.03 mcg / mL ~ 0.3 mcg / mL の用量で関節内に投与され、場合によりこれが繰り返され、又は任意の典型的な投薬レジメンが前記化合物のために投与される。必要な場合、経口用量及び治療の長さは、前記治療に対する対象の応答又は応答の可能性に対して適応させることができる。

【 0100 】

全体としての本発明の文脈において、本発明のバイオマーカーの少なくとも 1 つの量のアッセイ又は他の決定は、治療の前又は治療の間に行うことができる。実際に、治療の間にも、投薬レジメンは、新たなマーカーの状況に適応させる必要がある場合がある。

【 0101 】

全体としての本発明の文脈において、 $350 \pm 25 \text{ ng} / \text{mmol}$ の CTX - II 又は $4.2 \pm 25 \text{ ng} / \text{mL}$ の Pro C2 の範囲内である患者について、別の代謝バイオマーカーを用いる診断又はバイオマーカー試験を完了することが賢明である。例えば、CTX - II のレベルが $350 \pm 25 \text{ ng} / \text{mmol}$ の範囲内である場合、Pro C2 のレベルが考慮され得る。患者が $350 \pm 25 \text{ ng} / \text{mmol}$ の CTX - II 及び $4.2 \pm 25 \text{ ng} / \text{mL}$ の Pro C2 の範囲を示す希少な場合に、国際公開第 2014023703 号パンフレットに開示されるものなどの炎症性バイオマーカー又は SNP バイオマーカーなどの別の種類のバイオマーカーを用いる診断又はバイオマーカー試験を完了することが賢明である。

【 0102 】

全体としての本発明の文脈において、関節空間の幅は、好ましくは、X 線撮影又は MRI 技術により決定される。自明なことに、当業者は、好ましい場合に代替的な技術を使用することができる。

【 0 1 0 3 】

本発明の別の実施形態では、データを得るためのシステム（及びそのためにコンピューターシステムを惹起するためのコンピューター読み取り可能な媒体）もまた提供される。前記データは、特に、臨床試験のための好適性もしくは対象における活性化合物を用いる治療の好適性（s u i t a b l e）を評価するため又は所与の対象についての活性化合物の治療有効性をモニターするため又は単純に疾患進行をモニターするために使用することができる。前記システムは、軟骨障害を治療するために活性化合物を用いる治療が想定されるべき場合又は前記化合物を用いる治療が既に進行している場合に、臨床試験の間に使用することができます。

【 0 1 0 4 】

したがって、本発明の一実施形態では、軟骨障害を有する少なくとも1の対象についてのJ S Wに関するデータと共に前記対象から得られた少なくとも1つの試験試料からのデータを得るためのコンピューターシステムであって、（a）1患者からのJ S Wに関するデータを前記対象からの少なくとも1つの試験試料と共に受け取り、かつ前記少なくとも1つの試験試料に対して少なくとも1つの分析を行って本発明によるバイオマーカーの少なくとも1つの量を決定するように構成された少なくとも1つの決定モジュール、（b）前記決定モジュールからのデータ出力を保存するように構成された少なくとも1つのストレージデバイス、ならびに（c）前記決定モジュールからのデータ出力に部分的に基づく内容を表示するための少なくとも1つのディスプレイモジュールであって、内容が、これらの条件の少なくとも1つの存在、及び任意選択的にこれらの条件のいずれか1つの非存在の指標となるシグナルを含む、前記少なくとも1つのディスプレイモジュールを含む、コンピューターシステムが含まれる。

10

【 0 1 0 5 】

コンピューター読み取り可能な媒体は、コンピューター上で方法を実行するためのソフトウェアモジュールを定義するためにその上に記録されたコンピューター読み取り可能な指示を有することができる。そのような場合、前記コンピューター読み取り可能なストレージ媒体は、（a）ストレージデバイス上に保存されたデータを参照データと比較して比較結果を提供するための指示であって、比較が、本発明によるバイオマーカーの少なくとも1つの量及び関節空間の幅に基づく、前記指示、ならびに（b）前記決定モジュールからのデータ出力に部分的に基づく内容を表示するための指示であって、内容が、条件の少なくとも1つの存在、及び任意選択的に条件の1又は複数の非存在の指標となるシグナルを含む、前記指示を含んでもよい。

20

【 0 1 0 6 】

コンピューター読み取り可能なストレージ媒体は、コンピューターによりアクセス可能な任意の利用可能な有形媒体であることができる。コンピューター読み取り可能なストレージ媒体としては、コンピューター読み取り可能な指示、データ構造、プログラムモジュール又は他のデータなどの情報の保存のための任意の方法又は技術において実装された揮発性及び不揮発性の、削除可能及び削除不可能な有形媒体が挙げられる。コンピューター読み取り可能なストレージ媒体としては、RAM (r a n d o m a c c e s s m e m o r y)、ROM (r e a d o n l y m e m o r y)、EPROM (e r a s a b l e p r o g r a m m a b l e r e a d o n l y m e m o r y)、EEPROM (e l e c t r i c a l l y e r a s a b l e p r o g r a m m a b l e r e a d o n l y m e m o r y)、フラッシュメモリー又は他のメモリー技術、CD - ROM (c o m p a c t d i s c r e a d o n l y m e m o r y)、DVD (d i g i t a l v e r s a t i l e d i s k) 又は他の光学ストレージ媒体、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスクストレージ又は他の磁気ストレージ媒体、他の種類の揮発性及び不揮発性メモリー、及び所望の情報を保存するために使用することができ、かつコンピューターによりアクセス可能である任意の他の有形媒体、ならびに以上の任意の好適な組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【 0 1 0 7 】

40

50

1 又は複数のコンピューター読み取り可能な媒体上に具現化されたコンピューター読み取り可能なデータは、例えば、コンピューターにより実行された結果として、本明細書に記載の機能、ならびに / 又はその様々な実施形態、バリエーション及び組合せの 1 又は複数を行うようにコンピューターに指示する 1 つ又はより多くのプログラムの部分として、指示を定義してもよい。そのような指示は、複数のプログラミング言語のいずれか、例えば、Java、J#、Visual Basic、C、C#、C++、Fortran、Pascal、Eiffel、Basic、及び COBOL アセンブラー言語など、又はこれらの様々な組合せのいずれかで記述されてもよい。そのような指示が具現化されるコンピューター読み取り可能な媒体は、システムのいずれかの構成要素の 1 又は複数の上にあってもよく、又は本明細書に記載のコンピューター読み取り可能なストレージ媒体は、そのような構成要素の 1 つもしくはより多くにわたり分散していてもよい。

10

【 0108 】

コンピューター読み取り可能な媒体は、その上に保存された指示が、本明細書において議論される本発明の態様を実行するために任意のコンピュータリソースにロードされ得るように可搬性であってもよい。

【 0109 】

決定モジュールにおいて決定された情報は、ストレージデバイスにより読み取られ得る。ストレージデバイスは、発現レベル又はタンパク質レベルの情報をその上に記録されるように適応又は構成されている。そのような情報は、例えば、インターネットを介して、ディスクケット上で、USB (universal serial bus) を介して又は任意の他の好適な通信モードを介して、電子的に伝達され、読み取られ得る、デジタル形態で提供されてもよい。

20

【 0110 】

全体としての本発明、例えば、本発明による方法、使用、アッセイ、コンピューターシステム又はキットのいずれか 1 つの文脈において、本発明のバイオマーカーの少なくとも 1 つ（例えば、CTX - II 及び / 又は Proc 2）の量を決定する前に、例えば、血液、血清、滑液又は尿の収集により、1 の対象の試料（又は生物学的試料もしくは試験試料）を得ることが必要とされることが理解されるべきである。それはまた、いかなる限定も無しに、細胞、組織、軟骨又は滑液から得られ得る。

30

【 0111 】

軟骨障害に罹患しており、かつ本明細書に記載の方法、使用、アッセイ、キット及び他のコンピューターシステムのいずれかにしたがって、試験及び / 又は治療される個体は、前記軟骨障害を治療するための活性化合物を用いる治療の候補であるヒト対象である。好ましい実施形態では、個体は、軟骨障害を有すると診断されており、又は軟骨障害の症状を呈する。

【 0112 】

更なる実施形態では、本発明は、上記の方法を行うための手段及び使用のための指示を含む、キットを包含する。好ましくは、キットは、本発明によるバイオマーカーの少なくとも 1 つ（例えば、CTX - II 及び / 又は Proc 2）の存在を検出するためならびにそれらを定量化するための手段を含む。キットは、本発明によるバイオマーカーの少なくとも 2 つの存在を検出するため及びそれらを定量化するための手段を含んでもよい。キットから得られた結果は、任意の結論に達する前に JSW の測定の結果と組み合わせられる必要がある。

40

【 0113 】

本発明による方法及びキットは、臨床診断応用において有用である。しかしながら、本明細書において使用される場合、「診断」という用語は、臨床又は医療用途に限定されず、本出願の請求項の発明の診断方法及びキットはまた、任意の研究応用において、及び本明細書に記載の任意のマーカーの存在又は非存在について対象を試験することが望ましい臨床試験の間に有用である。

【 0114 】

50

本発明の文脈において、本発明によるバイオマーカーの少なくとも 1 つ（例えば、C T X - I I 及び / 又は P r o C 2 ）の存在ならびにそれらの定量は、E L I S A を含む、それ自身当業者に公知の任意の技術により検出されてもよい。

【 0 1 1 5 】

本出願の請求項の範囲内の発明の他の実施形態は、本明細書の検討又は本明細書に開示されるような発明の実施から当業者に明らかとなる。実施例と共に、本明細書は例示的なものとしてのみ考慮され、本発明の範囲及び精神は、実施例に続く請求項により指し示されることが意図される。

【 0 1 1 6 】

配列の説明 :

配列番号 1 : バイオマーカー C T X - I I のアミノ酸配列。

配列番号 2 : バイオマーカー P R O C 2 のアミノ酸配列。

配列番号 3 : 天然ヒト F G F - 1 8 のアミノ酸配列。

配列番号 4 : 組換え切断型 F G F - 1 8 (t r F G F - 1 8) のアミノ酸配列。

配列番号 5 : サケカルシトニンのアミノ酸配列。

配列番号 6 : ヒト B M P - 2 のアミノ酸配列

配列番号 7 : ヒト B M P - 7 のアミノ酸配列

配列番号 8 : ヒト G D F - 5 のアミノ酸配列。

配列番号 9 : ヒト F G F のアミノ酸配列。

配列番号 1 0 : ヒト F G F - 9 のアミノ酸配列。

10

【 実施例 】

【 0 1 1 7 】

統計的方法

主要エンドポイントに関する処置効果を、因子としてのベースライン値、処置群、時間、及び国ならびに相互作用としての時点による処置 (t r e a t m e n t - b y - t i m e p o i n t) を含む、ベースラインからの絶対的变化に関する反復測定分散分析 (A N O V A 、 S A S における P R O C M I X E D を使用) を使用して用量範囲を通じて評価した。主要有効性解析は、線形用量関係性及び 2 年時の全体的な処置効果を試験することからなるものであった。有意性レベルは、両方の試験について両側で 5 % に設定した。一対比較 (スプリフェルミン対プラセボ、ならびにスプリフェルミン用量及びレジメン群の間) をこのモデリングフレームワークの文脈内で行った。各一対比較について、処置の間の差異ならびに対応する 9 5 % 信頼区画 (C I) 及び p 値を提示する。主要エンドポイントのために使用した同じ A N O V A モデルを使用して、各時点における及び経時的な M R I エンドポイント、 W O M A C エンドポイント (合計、疼痛、機能、及び硬直スコア) 、ならびに X 線エンドポイントなどの連続的な二次エンドポイントに関する処置効果を評価した。ロジスティック回帰を使用して、 O M E R A C T - O A R S I レスポンダー率などの二元的有効性エンドポイントに関する処置効果を評価した。各一対比較についての点推定値ならびに対応する 9 5 % C I 及び p 値を提供する。

30

【 0 1 1 8 】

疼痛及び機能評価

W O M A C は、臨床 O A 研究において症状改変を評価するために使用される検証された道具である。この臨床スコアは 1 9 8 1 年に開発され、臨床研究者及び規制当局の両方により有効な道具としてみなされている。W O M A C は、股関節及び膝 O A における臨床研究において広く使用されており、大規模に検証してきた。

40

【 0 1 1 9 】

対象は、過去 4 8 時間にに関する 1 1 ポックス N R S 評価 (0 ~ 1 0 のカテゴリーを有する) 、例えば 1 、又は過去 2 4 時間にに関する 1 0 0 m m V A S (視覚アナログスケール ; 各質問に 0 ~ 1 0 0 のスコアを与える) 、例えば 2 のいずれかを使用して、自分で 2 4 の質問 (即ち、疼痛について 5 個、硬直について 2 個及び物理的機能評価について 1 7 個) の全てに回答する必要があった。右膝及び左膝について質問票の異なるフォームが存在

50

し、対側の膝における症状によるWOMAC応答の混乱を低減するために、対象は、標的膝に特有のWOMAC質問票を使用した。

【0120】

質問票の管理のために、実施例1及び2の両方についてWOMAC 3.1 Index用の指示に従った。

【0121】

疼痛及び機能の評価のための他の道具はKOOS（膝傷害及び変形性関節症アウトカムスコア、Collins et al., 2016）である。

【0122】

JSWのX線評価

10

X線により測定されるJSWにおける変化は、OAにおける有効性研究における使用のための欧州医薬品庁及び米国食品医薬品局により承認された認識されるエンドポイントである。JSWは、標準化された技術を使用して測定した。X線はまた、実施例2においてKL等級を評価するために使用された。

【0123】

qMRI評価

DBPC処置フェーズの主要エンドポイントは、mITTにおける2年時のqMRIにより評価された場合の全大腿脛骨関節における軟骨厚のベースラインからの変化であった。全大腿脛骨関節の軟骨厚は、2つのやり方で算出した：

1. 平均軟骨厚（総体積を総表面積で割ったもの）、
2. 総軟骨厚（内側及び外側区画における軟骨厚の合計）。

20

【0124】

主要エンドポイントに関する処置効果を、固定因子としての処置群、時点、及び（ parallelされた）国ならびに共変量としてのベースライン値ならびに相互作用としての時点による処置を含む、ベースラインからの絶対的变化に関する反復測定分散分析（ANOVA）を使用して用量範囲を通じて評価した。経時的な反復測定は、「非構造化」共分散パターンを使用して説明されるものであった。

【0125】

軟骨厚におけるベースラインからの絶対的变化の一対比較（化合物を用いた処置群対プラセボ）を上記のモデリングフレームワークの文脈内で行った。各一対比較について、処置の間の差異ならびに対応する95%信頼区画（CI）及びp値を提示する。p値（固定効果の3型試験に対応する）を、組み合わせた（即ち、ベースライン値、処置、時点、時点による処置の相互作用、国）全ての時点ならびに全ての時点についての元々の「全体」モデルにおける全ての共変量について報告する。推定係数、p値、及び95% CIを、（i）用量関係性（線形の傾向）ならびに（ii）用量レベル及びプラセボの間の各一対比較について全体及び各時点において提示する。

30

【0126】

主要な結果の堅牢性を評価するために、線形用量関係性及び全体的な処置効果についての試験をPP Analysis Setを使用して繰り返した。mITT Analysis Setについて、主要解析用の代替的な方法として全大腿脛骨関節における軟骨厚の順序付けられたデータについてノンパラメトリック分析を実行した。データは、ランク変換を使用してDBPC処置フェーズの間の2年にわたるベースラインからの絶対的变化の規模により順序付けた。

40

【0127】

バイオマーカー測定

骨及び関節組織ターンオーバーの他に滑膜炎症の血清学的及び尿生化学的マーカーを評価した。軟骨代謝の潜在的なバイオマーカーは、コラーゲンII型プロペプチドのネオエピトープ（proc2）及びII型コラーゲン架橋C-テロペプチド（C-telopeptide cross-linking of type II collagen；CTX-II）を含むがこれらに限定されなかった。全身バイオマーカー評価用の血液及び

50

尿試料を以下の時点：0週目（スプリフェルミンの1回目の注射の前）、26週目、54週目、80週目及び104週目に収集した。注射も投与された時点について、試料を注射の前に収集した。滑液試料をこれらの時点において収集した。これらの試料は、i. a. r. t. 注射手順の部分として、注射のために使用されたものと同じ針を使用して注射の直前に採取した。尿収集のために、2回目の朝の排尿を得た。

【0128】

以下の評価を探索的エンドポイントとして行った：

- 化合物の投与と関連付けられる血清及び尿バイオマーカーにおけるベースラインからの変化。
- 処置に対する応答又は疾患進行と関連付けられるベースラインタンパク質マーカー（応答はMRI及び/又は質問票により評価した）。

【0129】

実施例1. FGF - 18化合物を用いて処置された対象におけるプラセボ応答及び臨床的有效性

本実施例における処置として使用されたFGF - 18化合物はスプリフェルミン（「定義」のセクションにおいて定義される）である。2つの強度のスプリフェルミンが研究用に供給された：30 μg及び100 μg。スプリフェルミンは、3 mLのガラスバイアル中の白色無菌のフリーズドライ粉末として供給された。各バイアルは、31.5 μg又は105 μgのいずれかのスプリフェルミン活性物質を含有し、これらの量は5%の過剰を含んでおり、これは、0.9% w/vの塩化ナトリウム注射液（本明細書において「生理食塩水溶液」と称される）を用いた再構成後にそれぞれ30 μg又は100 μgのスプリフェルミン活性物質の抽出を可能とするものであった。製剤の賦形剤は、リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.2）、水酸化ナトリウム、O-リン酸、スクロース、及びポロキサマ - 188であった。全ての処置群について、投与された体積は2 mLであった。

【0130】

本研究は、5群の患者が研究される前方研究（研究EMR700692 - 006を参照）に基づくものであった：

- ・群1（4サイクルプラセボ；以後プラセボ又はPBOと称する）：108人の対象。
- ・群2（2サイクルプラセボと交互の2サイクルスプリフェルミン30 μg / 注射；以後スプリフェルミン / プラセボ30 μgと称する）：110人の対象。
- ・群3（4サイクルスプリフェルミン30 μg / 注射；以後スプリフェルミン30 μgと称する）：111人の対象。
- ・群4（2サイクルのプラセボと交互の2サイクルスプリフェルミン100 μg / 注射；以後スプリフェルミン / プラセボ100 μgと称する）：110人の対象。
- ・群5（4サイクルスプリフェルミン100 μg / 注射；以後スプリフェルミン100 μgと称する）：110人の対象。

【0131】

前方研究にしたがって、患者に6か月の間隔で4サイクルの処置（それは、連続する3週にわたる3回の週に1回の関節内注射からなる）を与えた（図1を参照）。全ての注射は関節内であった（関節内に行われた）。

【0132】

主要な有効性エンドポイントは、2年時のMRIにより評価される全大腿脛骨関節における軟骨厚のベースラインからの変化であった。探索的エンドポイントは、処置に対する応答又は疾患進行と関連付けられるベースラインタンパク質マーカーを含んでいた（応答はMRI及び/又は質問票により評価した）。

【0133】

2又は3のケルグレン - ローレンス等級（KLG）及び内側区画において 2.5 mm の最小関節裂隙幅（JSW）を有する、American College of Rheumatology (ACR) 臨床及び放射線写真基準にしたがって一次性大腿脛骨OAを有するいずれかの性別の成人対象を研究に登録した。対象は、ほとんどの日において標

10

20

30

40

50

的膝における疼痛を有しており、かつ／又は前の月のほとんどの日においてパラセタモール（アセトアミノフェン）、COX阻害剤（COXib）を含む全身性非ステロイド性抗炎症性薬物（NSAID）、もしくはトラマドールを用いる膝疼痛の症候処置を要求した者でなければならず、かつ1）少なくとも6か月間の標的膝におけるOAに起因する疼痛の歴史、ならびに2）鎮痛薬：アセトアミノフェン、外用もしくは経口の全身性NSAID、COXib、オピオイド、及び／又はトラマドールの少なくとも5半減期のウォッシュアウト後に、スクリーニング及びベースラインにおいてウエスタンオンタリオ大学及びマックマスター大学変形性関節症指数（WOMAC）疼痛指数の質問1（「平らな表面上を歩いた時に〔過去48時間にわたり標的膝において〕どれほどの疼痛があったか？」）に応答して4～9ポイントの標的膝についての疼痛スコアの両方を有した者でなければならない。妊娠の可能性がある女性は、研究の全体を通じて1年当たり1%未満の失敗率を有する避妊の形態を使用した者でなければならない。

【0134】

主な除外基準は、標的膝の大腿脛骨軸における>5度のアライメント不良、標的膝における炎症の臨床徵候（即ち、潮紅）、スクリーニング前6か月以内のいずれかの膝へのコルチコステロイド又はヒアルロン酸のi.a.r.t.投与、次の2年以内の膝手術（標的膝又は対側膝のいずれかに影響する）の任意の計画、研究参加と非適合性であるとみなされる付随的な状態又は処置、MRIスキャンに対する禁忌（スキャナー又は膝コイルにフィットできないことを含む）、妊娠又は授乳、過去30日以内の別の臨床研究への参加、及び法的無能力又は制限された法的能力を含んでいた。

【0135】

書面によるインフォームドコンセントがあらゆる研究関連活動の前に得られなければならなかった。

【0136】

単独でのJSWに基づくプラセボ効果：図3（A及びBの両方）に示されるように、KL2患者（JSW > 3.5mmを有する）対KL3患者（JSW 3.5mmを有する）におけるプラセボ効果は非常に重要である。自明なように、それは総WOMACスコアにおいて重要な役割を果たし、プラセボ（PBO）（即ち、塩）の単純な注射はKL2患者においてWOMACスコアを非常に長い時間にわたり劇的に低減するために十分である一方、前記WOMACスコアはKL3患者において注射にもかかわらず連続的に増加する。

【0137】

CTX-II又はProC2レベルに基づくプラセボ効果：図4は、350ng/mm^{0.1}より高いCTX-II（図4A）又は4.2ng/mLより高いProC2（図4B）などの高い代謝バイオマーカーレベルを有する患者は、プラセボの注射に対してより高いプラセボ効果を示すことを強調する。

【0138】

JSW+CTX-IIレベルの組合せに基づくプラセボ効果：図5に示されるように、ベースラインにおけるCTX-IIレベルの異なる分布は、MRI及びWOMACのようなアウトカム指標に影響を及ぼす。結果を考慮すると、薄い軟骨（JSW 3.5mm）及び代謝バイオマーカーの低いレベル（例えば、350ng/mm^{0.1}より低い又はそれに等しいCTX-II）は、プラセボ応答の上昇を軽減するための臨床試験のための正しい研究集団のようである。

【0139】

FGF18を用いた処置後：図6A及び図6Bから明らかなように、プラセボ効果を考慮に入れると、様々な用量のスプリフェルミンを用いて処置されたKL2患者及びKL3患者の両方について、総WOMACスコアの観点での応答の形状は劇的に変化する。CTX-2レベルを考慮に入れた場合に同じことが該当する。

【0140】

図6C及び図6Dから明らかなように、プラセボ効果を考慮に入れると、様々な用量のスプリフェルミンを用いて処置されたKL2患者及びKL3患者の両方について、軟骨厚

10

20

30

40

50

の観点での応答の形状もまた深く変化する。CTX-2 レベルを考慮に入れた場合に同じことが該当する。

【0141】

この実施例から、層化は、さもなければ患者の一部の亜群のプラセボ効果によりバイアスされる臨床試験のリスクを低減することができる事が明らかである。

【0142】

実施例 2 . 化合物 X を用いる研究からのプラセボを用いて処置された対象におけるプラセボ応答

研究は、化合物 X の評価のための二重盲検、無作為化、プラセボ対照及び多施設の臨床試験であった。この研究のプラセボアームに約 600 人の患者が登録された。50 ~ 80 歳の、少なくとも 1 つの膝の有痛性 OA を有するが、それ以外は良好な全般的健康状態の患者を採用した。経口薬物である化合物 X 、プラセボを同一の包装において供給した。包含されるために、患者は OA の診断用の ACR 基準を満たす必要があった。両方の膝を研究の間に評価したが、主要な有効性エンドポイントの評価のために無作為化の前に標的膝を同定した。標的膝は、前の月のほとんどの日に有痛性である必要があった。追加的に、患者は、以下の基準：50 歳より高い年齢、30 分未満で続く朝の硬直の経験、又は膝捻髣音の少なくとも 1 つを満たす必要があった。標的膝は、X 線で測定された内側脛骨大腿関節における JSW 2.0 mm を有し、かつ 2 又は 3 の KL スコアを有する必要があった。 WOMAC において、患者は、疼痛について 150 mm 及び / 又は機能について 510 mm のスコアであった。両方の膝が基準を満たす場合、2 の KL スコアを満たす膝として標的膝を定義した。両方の膝が 2 の KL スコアを有する場合、(80 mm より低い限り) 最も高い疼痛 VAS を有する膝を選択した。

10

【0143】

除外基準は、疾患 (OA 以外) 及び骨又は軟骨代謝に影響する医薬を含んでいた。研究薬物の少なくとも 30 分後に取られる限り、疼痛緩和医薬は許容された。標的膝におけるコルチコステロイド又はヒアルロン酸の関節内注射は、研究の間及び無作為化前の 3 か月間禁止された。

20

【0144】

無作為化は施設により層化され、処置の割当てが不偏であり、かつ患者及び研究スタッフから隠されることを確実にした。試験はヘルシンキ宣言にしたがって実行された。プロトコールは、独立した倫理委員会又は治験審査委員会 (IEC / IRB) により承認された。全ての対象又は法的代表者は、参加のインフォームドコンセントを与えた。

30

【0145】

KL + CTX - II レベルの組合せに基づくプラセボ効果：図 7 に示されるように、ベースラインでの KL 2 及び KL 3 の亜群における CTX - II レベルの異なる分布は、 WOMAC 痛みのようなアウトカム指標に影響を及ぼす。結果を考慮すると、薄い軟骨 (JSW 3.5 mm) 及び代謝バイオマーカーの低いレベル (例えば、 350 ng / mmol より低い又はそれに等しい CTX - II) は、プラセボ応答の上昇を軽減するための臨床試験のための正しい研究集団のようである。

【0146】

40

全体的な結論

KL 3 富化及び CTX - II 平衡化設計は、少なくとも 3 年目まで症候的利益の検出を可能にすることを実施例は明確に強調した (図 8 を参照) 。したがって、薄い軟骨 (3.5 ± 2 SD mm より低い又はそれに等しい) 及び低い CTX - II (350 ± 2 SD ng / mmol より低い又はそれに等しい) は、プラセボ応答の上昇を軽減するための臨床試験のための最良の研究集団のようである。注記として、参加希望者全員のデータの使用、即ち、患者の損失が無いことが可能なのは自明であり、それは単に層化、患者の管理の事項である。同様に、実施例セクションの結果に基づいて、 PROC 2 レベルが CTX - II レベルの代わりに使用され得る。そのような場合、薄い軟骨及び低い PROC 2 (4.2 ± 2 SD ng / ml より低い又はそれに等しい) は、プラセボ応答の上昇を軽減するた

50

めの臨床試験のための等しく適切な研究集団である。

【0147】

異なる経路を介して投与された（1つは関節内に注射され、他方は経口的に投与された）2つの非常に異なる活性化合物を伴う2つの非常に異なる臨床試験について実証されたこれらの発見、及びこの提案される層化により、プラセボ応答を減少させ、処置群の間の不均衡を回避し、かつ構造的及び症候的利益を有する正しい患者集団を選択する可能性に起因してOAを標的化する任意の薬物についての臨床試験のリスクを低減することが可能である。

【0148】

参考文献

- 1) WO2008/023063
- 2) WO2004/032849
- 3) WO2014/023703
- 4) http://www.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdf
- 5) Lotz, 2010, Arthritis research therapy, 12:211
- 6) Ellsworth et al., 2002, Osteoarthritis and Cartilage, 10: 308-320
- 7) Shimoaka et al., 2002, J. Bio. Chem. 277(9):7493-7500
- 8) Gigout et al., 2017, Osteoarthritis and Cartilage, published online the 18. 08.2018 (<https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.004>)
- 9) Lohmander et al., 2014, Arthritis Rheumatol., Jul;66(7):1820-31
- 10) Dahlberg et al., 2016, Clin Exp Rheumatol., May-Jun;34(3):445-50
- 11) Deng et al. 2018, Osteoarthritis and Cartilage, in press: 1-9
- 12) Parrish et al., 2017, Osteoarthritis Cartilage., Apr;25(4):554-560
- 13) Ameye and Young 2006. Curr Opin Rheumatol 18:537-547.
- 14) Zhou et al., 2016, Osteoarthritis Cartilage., Dec;24(12):2181-2192
- 15) Wang et al. 2014. Birth defects Res C embryo today 102: 37-51
- 16) Karsdal et al., 2016, Osteoarthritis and Cartilage, 24(12): 2013-2021
- 17) Duclos et al., 2010, Osteoarthritis Cartilage. 2010 Nov;18(11):1467-76.
- 18) Gudmann et al., 2016, Arthritis Res Ther., 18(1):141.
- 19) Munk et al., 2016, Rheumatol Int. 36(4):541-9.
- 20) Gudmann et al., 2014, Int J Mol Sci. ,15(10):18789-18803.
- 21) Valdes et al., 2014, Osteoarthritis Cartilage., May;22(5):683-9
- 22) Struglics et al., 2011, Osteoarthritis Cartilage., Aug;19(8):1047-57
- 23) Struglics et al., 2015, Arthritis Rheumatol., Jul;67(7):1816-25
- 24) The Merck Manual, 17th edition, page 449
- 25) Bellamy et al., 1988, J. Rheumatology, 15:1833-1840
- 26) Wolfe, 1999, Rheumatology, 38:355-361
- 27) Bay-Jensen et al., 2016, Osteoarthritis Cartilage. 24(1):9-20
- 28) Collins et al. 2016. Osteoarthritis Cartilage 24: 1317

略語

B M I = 体型指数 (Body mass index) ; C I = 信頼区画 (confidence interval) 、 D B P C = 二重盲検プラセボ対照 (double-blind placebo-controlled)

C T X - I I = II型コラーゲン架橋C - テロペプチド (C-telopeptide cross-linking of type II collagen)

D B P C = 二重盲検プラセボ対照 (Double-Blind Placebo Controlled)

I C O A P = 間欠的及び定常的変形性関節症疼痛の度合 (Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain)

I T T = 治療企図 (intention-to-treat) ; J S W = 関節裂隙幅 (J

10

20

30

40

50

oint Space Width)

KOOS 症状指数 = 膝傷害及び変形性関節症アウトカムスコア (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) 症状指数サブスケール

KOOS QOL = 膝傷害及び変形性関節症アウトカムスコアオリティオブライフ (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score quality of life) サブスケール

LOCF = 最終観察繰越法 (last observation carried forward)

LFTC = 外側大腿脛骨区画 (lateral femoro-tibial compartment)

MFTC = 内側大腿脛骨区画 (medial femoro-tibial compartment)

MITT = 修正治療企図 (modified intention-to-treat)

MOS SF-36 = Medical Outcomes Study Short Form-36 General Health Survey

MRI = 磁気共鳴イメージング (magnetic resonance imaging)

NRS 疼痛スコア = 数値的評価尺度疼痛スコア (numerical rating scale pain score)

OA = 变形性関節症 (Osteoarthritis)

PGA = 患者の大域的評価 (Patient's Global Assessment)

PGIC = 患者の変化の大域的印象 (Patient's Global Impression of Change)

PROC2 = コラーゲンII型プロペプチドのネオエピトープ (neo-epitope of collagen type-II propeptide)

WOMAC = ウエスタンオンタリオ大学及びマックマスター大学変形性関節症指数 (Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index); W = 週 (Week)

【図面】

【図1】

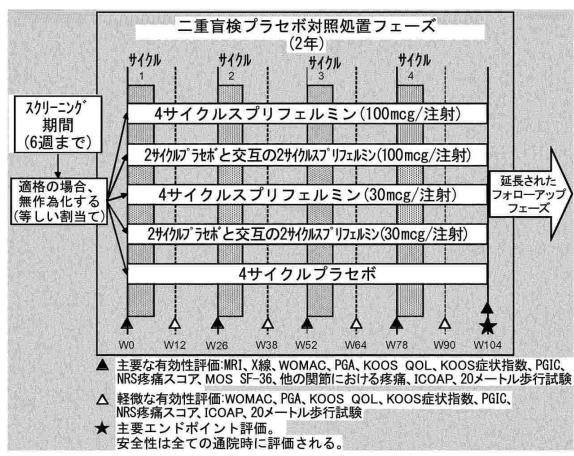


Figure 1

【図2】

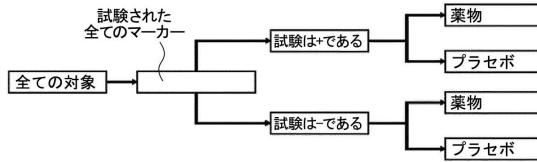


Figure 2

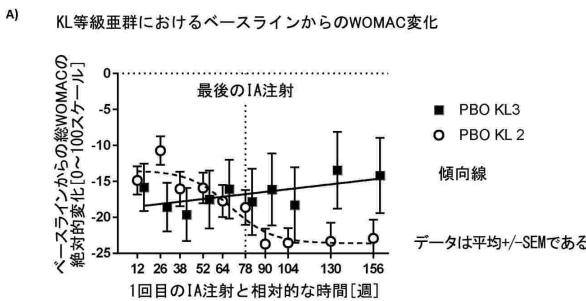
20

30

40

50

【図3】



B) KL等級亜群におけるベースラインからのWOMAC変化

回数	PBO KL3 (絶対的変化)	PBO KL2 (絶対的変化)
12	-15.0	-15.0
26	-16.0	-14.0
38	-18.0	-16.0
52	-18.0	-16.0
64	-19.0	-16.0
78	-19.0	-16.0
90	-19.0	-21.0
104	-19.0	-22.0
130	-14.0	-22.0
156	-5.0	-22.0

データはメジアンである

Figure 3

【図4】

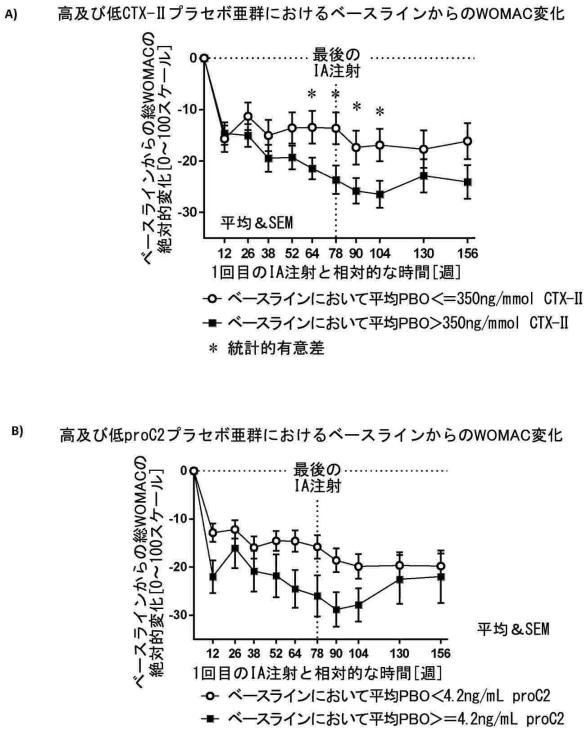


Figure 4

【 図 5 】

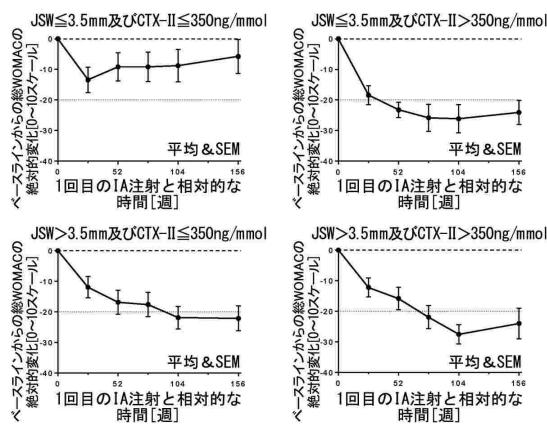
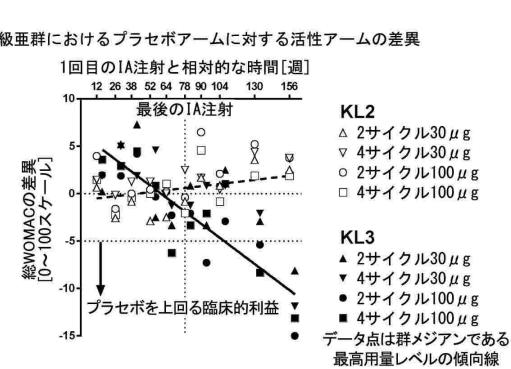


Figure 5

【図 6 - 1】



B) CTX-II両群におけるプラセボアームに対する活性アームの差異

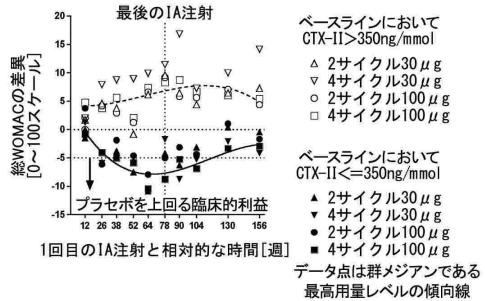
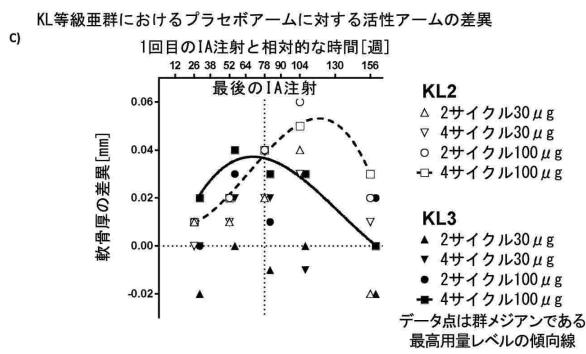
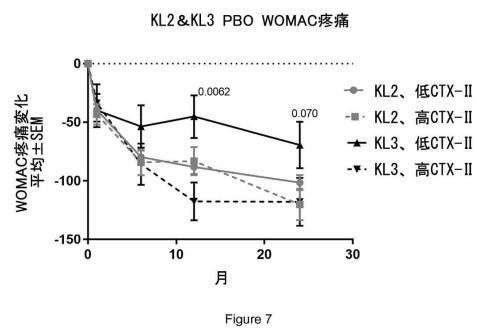


Figure 6

【図 6 - 2】

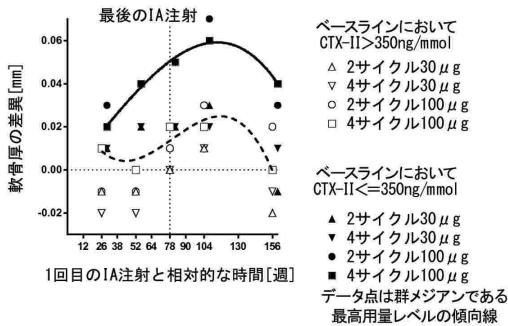


【図 7】



10

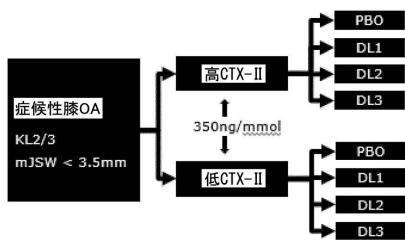
D) CTX-II亜群におけるプラセボアームに対する活性アームの差異



20

Figure 6 (Cont.)

【図 8】



PBO = プラセボアーム
DLx = 活性アームの例

30

Figure 8

【配列表】

0007568614000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I
C 0 7 K 7/06 (2006.01) C 0 7 K 7/06

(74)代理人 100123582
弁理士 三橋 真二
(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100196977
弁理士 上原 路子
(72)発明者 クリストフ ハー.ラーデル
ドイツ連邦共和国, 6 4 2 9 1 ダルムシュタット,マイセンバーク 3
(72)発明者 ハンス ゲーリング
ドイツ連邦共和国, 6 5 3 6 6 ガイゼンハイム, アン デン ドライ バイゼン 2 8
(72)発明者 アネ - クリスティーネ バイ - イエンスン
デンマーク国, 2 3 0 0 コペンハーゲン, アーランキレス アレ 9
(72)発明者 モーデン カースデール
デンマーク国, 2 1 0 0 コペンハーゲン, エガスベアウスゲーゼ 1 3
(72)発明者 ピア クビスト
デンマーク国, 2 2 0 0 コペンハーゲン, スレッペグレルスゲーゼ 6, 4

審査官 海野 佳子

(56)参考文献 特表2015-533078 (JP, A)
特開2009-257842 (JP, A)
米国特許出願公開第2017/0299611 (US, A1)
特表2011-520433 (JP, A)
Chondrocyte activity is increased in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, Arthritis Research & Therapy, 2016年
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8