

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6928809号  
(P6928809)

(45) 発行日 令和3年9月1日(2021.9.1)

(24) 登録日 令和3年8月12日(2021.8.12)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 38/55	(2006.01)	A 61 K 38/55	ZMD
A 61 K 31/5377	(2006.01)	A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/573	(2006.01)	A 61 K 31/573	
A 61 K 35/16	(2015.01)	A 61 K 35/16	Z
A 61 K 39/395	(2006.01)	A 61 K 39/395	N

請求項の数 12 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-529936 (P2016-529936)	(73) 特許権者 000002934
(86) (22) 出願日	平成26年11月12日 (2014.11.12)	武田薬品工業株式会社
(65) 公表番号	特表2016-540746 (P2016-540746A)	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公表日	平成28年12月28日 (2016.12.28)	(74) 代理人 100078282
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/065180	弁理士 山本 秀策
(87) 國際公開番号	W02015/073514	(74) 代理人 100181674
(87) 國際公開日	平成27年5月21日 (2015.5.21)	弁理士 飯田 貴敏
審査請求日	平成29年11月9日 (2017.11.9)	(74) 代理人 100181641
審判番号	不服2019-13583 (P2019-13583/J1)	弁理士 石川 大輔
審判請求日	令和1年10月10日 (2019.10.10)	(74) 代理人 230113332
(31) 優先権主張番号	61/903,643	弁護士 山本 健策
(32) 優先日	平成25年11月13日 (2013.11.13)	(72) 発明者 ブルーム, コリン
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	アメリカ合衆国 ペンシルベニア 193 33, デボン, ウィンフィールド ロード 318

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】視神経脊髄炎スペクトル障害の治療に有用な組成物及び方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

C 1 - エステラーゼ阻害因子 (C 1 - INH) を含む、治療を必要とする患者において視神経脊髄炎 (NMO) または視神経脊髄炎スペクトル障害 (NMOSD) を治療するか、またはそれらの進行を遅延させる方法における使用のための組成物であって、前記方法は、前記患者に、積極的な CNS 攻撃の間に 1 日あたり約 2000 U の用量の C 1 エステラーゼ阻害因子 (C 1 - INH) を投与することを含み、前記治療は、攻撃前の総合障害度評価尺度 (EDSS) に戻す、前記使用のための組成物。

## 【請求項 2】

前記 C 1 - INH がヒト血漿由来の C 1 - INH (hC 1 - INH) または組換え C 1 - INH (rC 1 - INH) を含む請求項 1 に記載の使用のための組成物。 10

## 【請求項 3】

前記 NMOSD が、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、視床下部、脳室周囲核及び脳幹のうちの少なくとも 1 つを含む脳の特定の領域における病変に関連する視神経炎または横断性脊髄炎の単相性または再発性の事象、又は NMO - IgG 陰性の NMO : AQP4 抗体血清反応陰性の NMO である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 4】

前記方法が、NMO または NMOSD を治療するか、またはそれらの進行を遅延させる

20

のに有効な追加の生物学的に活性のある作用剤または治療を投与することを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

**【請求項5】**

前記治療が静脈内免疫療法であり、前記作用剤が任意で、たとえば、メチルプレドニゾロンのようなグルココルチコイドである請求項4に記載の使用のための組成物。

**【請求項6】**

前記作用剤または治療が血漿交換及び／または静脈内免疫グロブリン製剤の投与である請求項4に記載の使用のための組成物。

**【請求項7】**

前記組成物が、マイコフェノレート、リツキシマブ及び／またはエクリズマブと組み合わせて投与されることを特徴とする請求項4に記載の使用のための組成物。 10

**【請求項8】**

前記組成物及び前記生物学的に活性のある作用剤または治療が同時にまたは順次に投与されることを特徴とする請求項5～7のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

**【請求項9】**

前記投与が、前記積極的なCNS攻撃の発症から、7日以内、72時間以内、又は24時間以内である請求項1～8のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

**【請求項10】**

前記投与が短期の持続時間である請求項1～9のいずれか1項に記載の使用のための組成物。 20

**【請求項11】**

積極的なCNS攻撃に罹患している患者にて視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)を治療するか、またはそれらの進行を遅延させる方法における使用のための医薬組成物であって、前記方法は、1日あたり約2000Uの用量のC1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)、及び任意で静脈内免疫療法、マイコフェノレート、リツキシマブ及び／またはエクリズマブまたはそれらの組み合わせから成る群から選択される生物学的に活性のある作用剤の投与を含み；前記組成物は、薬学上許容可能なキャリア媒体を含み、前記医薬組成物は、攻撃前の総合障害度評価尺度(EDSS)に戻す、医薬組成物。

**【請求項12】**

治療を必要とする患者において視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)を治療するか、またはそれらの進行を遅延させる方法にて同時使用するためのまたは逐次使用するための、C1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)及び追加の生物学的に活性のある作用剤を含む併用製剤であって、

前記方法は、積極的なCNS攻撃の間に、前記患者に1日あたり約2000Uの用量のC1-INHを投与することを含み；

前記生物学的に活性のある作用剤が視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)障害を治療するまたは障害の進行を遅延させるのに有効であり、前記併用製剤は、攻撃前の総合障害度評価尺度(EDSS)に戻す、併用製剤。 40

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は中枢神経系の分野及び視神経脊髄炎(NMO)スペクトル障害に関する。さらに具体的には、本発明はNMOの症状を改善するまたは軽減する抗炎症性製剤及びその使用方法を提供する。

**【背景技術】**

**【0002】**

本発明が関係する最先端の技術を記載するために、公開された出願及び交付済み特許の双方を含む多数の出版物及び特許文書が本明細書の全体を通して引用される。これらの引 50

用のそれぞれは省略せずに述べられるかのように参照によって本明細書に組み入れられる。

#### 【0003】

視神経脊髄炎スペクトル障害（N M O S D）には、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または横断性脊髄炎の単相性または再発性の事象のようなD e v i c病の限定された形態、及びN M O - I g G陰性のN M O : A Q P 4抗体血清反応陰性のN M Oが含まれる。

#### 【0004】

視神経脊髄炎（N M OまたはD e v i c病）は、早期段階では一般に脳に危害を加えない多発性硬化症における攻撃とは異なって、視神経炎及び横断性脊髄炎の重篤な攻撃を特徴とする中枢神経系の炎症性で脱髓性の症候群である。

#### 【0005】

先進国では、視神経脊髄炎は、多発性硬化症が稀である非白人集団を偏って襲う。視神経脊髄炎は多発性硬化症とは区別される臨床的な神経画像及び臨床検査値を示す。さらに、視神経脊髄炎患者の血清における自己抗体である視神経脊髄炎免疫グロブリンG（N M O - I g G）の検出は他の脱髓性障害から視神経脊髄炎を区別する。N M O - I g Gは中枢神経系にて水の恒常性を調節する主なチャンネルであるアクアポリン4に結合する。N M O - I g Gはまた、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、脊髄長大病変を有する脊髄病変に関連する再発性横断性脊髄炎、再発性孤立性の視神経炎、及び特定の臓器特異的な及び臓器非特異的な自己免疫疾患の背景での視神経炎または横断性脊髄炎を含む、視神経脊髄炎に関連した障害を持つ患者の血清でも検出される。

#### 【0006】

N M O患者は現在、症状を軽減する、再発を減らす、または防ぐ作用剤を用いて治療されている。現在のところN M OまたはN M O S Dの治癒はない。N M Oの人々はほとんど月単位または年単位で離れて起きる攻撃を伴う疾患の予測できない再発経過を有する。身体障害は累積し、各攻撃の結果はミエリンの新しい領域を損傷する。明らかに、N M Oの連続する急性の再発から生じる神経機能不全を限定することができる、この破壊的な疾患の改善された治療のニーズが存在する。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明によれば、そのような治療を必要とする患者にて補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和されるC N S障害を治療するまたは障害の進行を遅延させる方法が開示される。例となる方法は、積極的なC N S攻撃の間に、治療上有効な量のC 1エステラーゼ阻害因子（C 1 - I N H）を単独で、またはそのようなC N S障害の治療に有用な1以上の他の作用剤または治療との併用で投与することを含む。含まれるのはまた、補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和されるC N S障害を治療するまたは障害の進行を遅延させる方法にて使用するためのC 1 - I N Hを含む組成物であり、その際、方法は積極的なC N S攻撃の間にC 1 - I N Hを投与することを含む。治療は、C 1 - I N Hを単独で投与すること、またはそのようなC N S障害の治療に有用な1以上の他の作用剤または治療との併用で投与することが関与してもよい。好ましい実施形態では、障害は視神経脊髄炎（N M O）または視神経脊髄炎スペクトル障害（N M O S D）である。そのような治療は発病の急性相の間またはその直後であることができ、好ましくは短い持続時間であることができる。一部の実施形態では、C 1 - I N Hは積極的なC N S攻撃の発病時に投与される。

#### 【0008】

提供されるのはまた、そのような治療を必要とする患者にて補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和されるC N S障害を予防するまたは障害の進行を遅延させる方法で

10

20

30

40

50

あり、該方法は、積極的なCNS攻撃の発病時に治療上有効な量のC1-INHを投与することを含む。さらに提供されるのは、補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和されるCNS障害を予防するまたは障害の進行を遅延させる方法にて使用するためのC1-INHを含む組成物であり、該方法は、積極的なCNS攻撃の発病時にC1-INHを投与することを含む。治療には、C1-INHを単独で投与すること、またはそのようなCNS障害の治療に有用な1以上の他の作用剤との併用で投与することが関与してもよい。好ましい実施形態では、障害は視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)である。

## 【0009】

C1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)はヒト血漿由来のC1-INH(hC1-INH)、たとえば、シンライズ(登録商標)、または組換えC1-INH(rC1-INH)であってもよいし、またはそれを含んでもよい。

## 【0010】

障害は、視神経脊髄炎(NMO)またはDevic病、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または横断性脊髄炎の単相性または再発性の事象、及びNMO-IgG陰性のNMO:AQP4抗体血清反応陰性のNMOから成る群から選択され得る。

## 【0011】

態様の1つでは、C1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)はヒト血漿由来のC1-INH(hC1-INH)または組換えC1-INH(rC1-INH)を含み、障害は、視神経脊髄炎(NMO)またはDevic病、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または横断性脊髄炎の単相性または再発性の事象、及びNMO-IgG陰性のNMO:AQP4抗体血清反応陰性のNMOから成る群から選択される。好ましい実施形態では、障害はNMOであり、前記C1-エステラーゼ阻害因子はヒト血漿由来のC1-INH(hC1-INH)である。特に好ましい実施形態では、障害はNMOであり、前記C1-エステラーゼ阻害因子はシンライズ(登録商標)である。

## 【0012】

C1-INHはNMOまたはNMOSDを治療するのに有用な別の作用剤または治療との併用で投与されてもよい。そのような作用剤/治療には限定しないで、血漿交換及び/または免疫グロブリン製剤の静脈内投与、マイコフェノレート、リツキシマブ及び/またはエクリズマブの投与が挙げられる。作用剤または治療は、たとえば、視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)のようなCNSの障害を治療するまたは障害の進行を遅延させるのに有効な追加の生物学的に活性のある作用剤または治療であってもよい。たとえば、追加の生物学的に活性のある作用剤は、コルチコステロイド、(静脈内)免疫グロブリン製剤、または抗リンパ球製剤、マイコフェノレート、リツキシマブ及び/またはエクリズマブであってもよい。好ましい実施形態では、患者は静脈内免疫療法(たとえば、コルチコステロイド、たとえば、メチルプレドニゾロンのような(合成)グルココルチコイド)によって治療される、または治療されている。従って、追加の生物学的に活性のある作用剤はコルチコステロイド、たとえば、メチルプレドニゾロンのような(合成)グルココルチコイドであってもよい。追加の生物学的に活性のある作用剤は静脈内に投与される。作用剤/治療は代わりにまたはさらに、たとえば、IVステロイドに応答しない患者(たとえば、IVステロイド治療の経過の後にCNSの炎症の不十分な抑制しか認められないまたは認められていない場合)では血漿交換(血漿の交換)が関与してもよい。従って、患者は、ステロイド不応性の患者であってもよく、任意で血漿交換を受けていてもよい。特定の治療に関しての不応者は、前記治療に続いて改善を示す。

さないまたは若干の改善を示すが、有意な神経学的欠損を維持する患者として定義され得る。相対的な改善は、たとえば、治療の開始の際の E D S S スコアを治療開始後（たとえば、開始後 5 日目、7 日目、14 日目、または 30 日目、または退院時）の E D S S スコアと比較することによって確かめられ得る。

#### 【0013】

特定のアプローチでは、作用剤 / 治療は同時に投与される。他のアプローチでは、作用剤 / 治療は順次投与される。

#### 【0014】

組成物及び本明細書で記載されるように使用するための組成物は医薬組成物に製剤化され得る。医薬組成物は C 1 - I N H と薬学上許容可能はキャリア媒体とを含んでもよい。  
医薬組成物は、本明細書で記載されるような C N S の障害（たとえば、N M O または N M O S D ）を治療するまたは障害の進行を遅延させる方法で使用するためのものであってもよい。医薬組成物は本明細書で定義されるような追加の作用剤または治療と併用で（たとえば、同時にまたは順次）投与されてもよい。

10

#### 【0015】

提供されるのはまた、( i ) C 1 - I N H と ( i i ) 本明細書で定義されるような追加の生物学的に活性のある作用剤とを含むキットであり、前記成分 ( i ) 及び ( i i ) は患者に同時投与するためにまたは逐次投与するために包装される。

#### 【0016】

さらに提供されるのは、本発明に係る治療の方法で同時使用するためのまたは逐次使用するための併用製剤として本明細書で定義されるような C 1 - I N H と追加の生物学的に活性のある作用剤である。

20

#### 【0017】

本発明の範囲内にあるのはまた、そのような治療を必要とする患者にて第 2 経路の補体免疫系の活性化を阻害することによる緩和によって生じる障害を治療するまたは障害の進行を遅延させる医薬組成物であり、該組成物は、活性化を阻害する量の C 1 - エステラーゼ阻害因子 ( C 1 - I N H ) と；任意で、静脈内免疫療法、マイコフェノレート、リツキシマブ及び / またはエクリズマブ、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される生物学的に活性のある作用剤と、薬学上許容可能なキャリア媒体の投与を含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

30

#### (項目 1)

C 1 - エステラーゼ阻害因子 ( C 1 - I N H ) を含む使用のための組成物であって  
( i ) 方法が積極的な C N S 攻撃の間に C 1 - I N H を投与することを含む、補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和される C N S 障害を治療するまたは障害の進行を遅延させる方法；

( i i ) 方法が積極的な C N S 攻撃の発病時に C 1 - I N H を投与することを含む、補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和される C N S 障害を予防するまたは障害の進行を遅延させる方法；にて使用するための組成物であり、

( i ) または ( i i ) の前記障害は視神経脊髄炎 ( N M O ) または視神経脊髄炎スペクトル障害 ( N M O S D ) である、前記使用のための組成物。

40

#### (項目 2)

C 1 - I N H がヒト血漿由来の C 1 - I N H ( h C 1 - I N H ) または組換え C 1 - I N H ( r C 1 - I N H ) を含む項目 1 に記載の使用のための組成物。

#### (項目 3)

障害が、視神経脊髄炎 ( N M O ) または D e v i c 病、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または横断性脊髄炎の単相性または再発性の事象、及び N M O - I g G 陰性の N M O : A Q P 4 抗体血清反応陰性の N M O から成る群から選択される上記項目のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

50

(項目4)

前記障害がN M Oであり、前記C 1 - エステラーゼ阻害因子がシンライズ（登録商標）である上記項目のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

(項目5)

方法が、視神経脊髄炎（N M O）またはD e v i c病、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または横断性脊髄炎の単相性または再発性の事象、及びN M O - I g G陰性のN M O : A Q P 4抗体血清反応陰性のN M Oから成る群から選択される障害を治療するまたは障害の進行を遅延させるのに有効な追加の生物学的に活性のある作用剤または治療を投与することを含む、上記項目のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

10

(項目6)

前記治療が静脈内免疫療法であり、前記作用剤が任意で、たとえば、メチルプレドニゾロンのようなグルココルチコイドである項目5に記載の使用のための組成物。

(項目7)

前記作用剤または治療が血漿交換及び／または静脈内免疫グロブリン製剤の投与である項目5に記載の使用のための組成物。

(項目8)

マイコフェノレート、リツキシマブ及び／またはエクリズマブを投与することを含む項目5に記載の使用のための組成物。

20

(項目9)

C 1 - I N H及び生物学的に活性のある作用剤または治療が同時に投与される項目5～8のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

(項目10)

C 1 - I N H及び生物学的に活性のある作用剤または治療が順次投与される項目5～8のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

(項目11)

前記投与が早期の急性相の間である上記項目のいずれかに記載の使用のための組成物。

(項目12)

前記投与が短期の持続時間である上記項目のいずれかに記載の使用のための組成物。

30

(項目13)

そのような治療を必要とする患者にて補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和されるC N S障害の治疗方法または障害の進行の遅延方法であって、前記方法が積極的なC N S攻撃の間に治療上有効な量のC 1 - エステラーゼ阻害因子（C 1 - I N H）を投与することを含み、前記障害が視神経脊髄炎（N M O）または視神経脊髄炎スペクトル障害（N M O S D）である、前記方法。

(項目14)

C 1 - エステラーゼ阻害因子（C 1 - I N H）がヒト血漿由来のC 1 - I N H（h C 1 - I N H）または組換えC 1 - I N H（r C 1 - I N H）を含む項目13に記載の方法。

40

(項目15)

前記障害が、視神経脊髄炎（N M O）またはD e v i c病、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または横断性脊髄炎の単相性または再発性の事象、及びN M O - I g G陰性のN M O : A Q P 4抗体血清反応陰性のN M Oから成る群から選択される項目13または14に記載の方法。

(項目16)

前記障害がN M Oであり、前記C 1 - エステラーゼ阻害因子がシンライズ（登録商標）である項目13～15のいずれか1項に記載の方法。

50

(項目 17)

視神經脊髓炎( N M O )または D e v i c 病、脊髓長大病変を有する横断性脊髓炎、両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神經脊髓型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または横断性脊髓炎の単相性または再発性の事象、及び N M O - I g G 陰性の N M O : A Q P 4 抗体血清反応陰性の N M O から成る群から選択される障害を治療するまたは障害の進行を遅延させるのに有効な追加の生物学的に活性のある作用剤または治療を投与することを含む項目 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 18)

10

前記治療が静脈内免疫療法であり、前記作用剤が任意で、たとえば、メチルプレドニゾロンのようなグルココルチコイドである項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記治療が血漿交換及び / または静脈内免疫グロブリン製剤の投与である項目 17 に記載の方法。

(項目 20)

マイコフェノレート、リツキシマブ及び / またはエクリズマブを投与することを含む項目 17 に記載の方法。

(項目 21)

20

C 1 - I N H 及び生物学的に活性のある作用剤が同時に投与される項目 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

C 1 - I N H 及び生物学的に活性のある作用剤が順次投与される項目 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 23)

30

そのような治療を必要とする患者にて補体免疫系の活性化が原因で生じる障害を治療するまたは障害の進行を遅延させるための医薬組成物であって、前記組成物が、活性化を阻害する量の C 1 - エステラーゼ阻害因子( C 1 - I N H )の投与、及び任意で静脈内免疫療法、マイコフェノレート、リツキシマブ及び / またはエクリズマブまたはそれらの組み合わせから成る群から選択される生物学的に活性のある作用剤；及び薬学上許容可能なキャリア媒体を含む、前記医薬組成物。

(項目 24)

そのような治療を必要とする患者にて補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和される C N S 障害を予防するまたは障害の進行を遅延させる方法であって、前記方法が積極的な C N S 攻撃の発病時に治療上有効な量の C 1 - エステラーゼ阻害因子( C 1 - I N H )を投与することを含み、前記障害が視神經脊髓炎( N M O )または視神經脊髓炎スペクトル障害( N M O S D )であり、任意で前記方法が項目 14 ~ 22 のいずれか 1 項で定義されたとおりである、前記方法。

(項目 25)

40

前記投与が早期急性相の間である項目 13 または 24 に記載の方法。

(項目 26)

前記投与が短期持続時間である項目 13 または 24 に記載の方法。

(項目 27)

項目 1 に記載の使用のための C 1 - エステラーゼ阻害因子( C 1 - I N H )を含む組成物であって、C N S 障害を治療するまたは障害の進行を遅延させる方法が項目 13 ~ 22 、 25 若しくは 26 に記載の方法であり、または C N S 障害を予防するまたは障害の進行を遅延させる方法が項目 24 ~ 26 に記載の方法である、前記組成物。

(項目 28)

薬物の製造における C 1 - エステラーゼ阻害因子( C 1 - I N H )の使用であって、

( i ) 項目 13 ~ 22 、 25 若しくは 26 に記載の方法によって C N S 障害を治療するま

50

たは障害の進行を遅延させるための、または( i i )項目24~26に記載の方法によつてCNS障害を予防するまたは障害の進行を遅延させるための薬物の製造における、C1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)の使用。

(項目29)

キットであつて、

(i) C1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)と

(i i) 視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)を治療するまたは障害の進行を遅延させるのに有効な追加の生物学的に活性のある作用剤とを含み、

前記成分(i)及び(i i)が患者に同時投与または連続投与するために包装される、前記キット。

10

(項目30)

C1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)及び追加の生物学的に活性のある作用剤であつて、

(i) 方法が積極的なCNS攻撃の間にC1-INHを投与することを含む、補体免疫系の活性化を阻害することによって緩和されるCNS障害を治療するまたは障害の進行を遅延させる方法；

(i i) 方法が積極的なCNS攻撃の発病時にC1-INHを投与することを含む、補体免疫の活性化を阻害することによって緩和されるCNS障害を予防するまたは障害の進行を遅延させる方法；

20

(i) または(i i)の障害が視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)であり、前記生物学的に活性のある作用剤が視神経脊髄炎(NMO)または視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)障害を治療するまたは障害の進行を遅延させるのに有効である、前記C1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)及び追加の生物学的に活性のある作用剤。

(項目31)

追加の生物学的に活性のある作用剤が、メチルプレドニゾロンのようなグルココルチコイド、静脈内免疫グロブリン製剤または抗リンパ球製剤、マイコフェノレート、リツキシマブ及び/またはエクリズマブ、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される項目29に記載のキットまたは項目30に記載の製剤。

30

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】周縁パターン(左)とロゼットパターンの双方におけるNMO病変での古典的な補体沈着を示す写真(Roemerら.(2007), Brain, 130:1194-1205)である。染色はC9neoについてである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、脊髄及び視神経を標的とし、麻痺及び失明をもたらす再発性自己免疫疾患を呈するNMO及びNMOSDの患者にC1-エステラーゼ阻害因子(C1-INH)が有利に投与され得るという発見に関する。IVステロイドに応答しない患者における静脈内コルチコステロイド免疫抑制療法(たとえば、IVメチルプレドニゾロン)及び血漿交換(「標準治療」)に対する補助剤としてのC1-INHによる早期の短期治療は、「標準治療」単独に比べて患者の神経系への損傷を軽減できることが予想外に発見されている。このアプローチに対するさらなる利点として、本発明者らはC1-INHによる早期及び/または短期の持続時間の治療は治療中止後の疾患の負担で長持ちする(長期間の)軽減を生じることができることを発見した。本発明の好ましい実施形態では、C1-INHはシンライズ(登録商標)である。本発明の好ましい態様は、患者が従来の静脈内免疫療法(たとえば、メチルプレドニゾロンのような合成グルココルチコイド)によって治療される場合である。代替の実施形態では、IV免疫療法には、NMOを治療するための他の既知の治療法、たとえば、血漿交換及び/または静脈内免疫グロブリン製剤が含まれる。他

40

50

のアプローチには、抗リンパ球製剤、リツキシマブ（CD20に対する抗体）、マイコフェノレート及び／またはエクリズマブ（終末補体カスケードタンパク質C5に対するモノクローナル抗体）の認可外使用が挙げられる。

#### 【0020】

従って、本発明に従って治療される患者は脊髄及び視神経を標的とする再発性自己免疫疾患を呈し得るし、任意で麻痺及び失明を患い得る。治療される患者は、本明細書で定義されるような、NMOまたはNMOSDを治療するまたは障害の進行を遅延させるのに有効な生物学的に活性のある作用剤または治療を以前受けたことがあってもよいし、受けていてもよい。たとえば、患者は（静脈内）免疫療法で以前治療されたことがあってもよいし、及び／または（静脈内）免疫療法を受けていてもよい。（静脈内）免疫療法は従来の静脈内免疫療法（たとえば、メチルプレドニゾロンのような合成グルココルチコイド）及び／または血漿交換から選択され得る。患者は、前記以前の治療または現在の治療に応答しない患者（たとえば、IVステロイド治療に応答せず、任意で血漿交換を受けていてもよくまたは以前受けたことがあってもよい患者）であってもよい。代わりにまたはさらに、患者は（静脈内）免疫グロブリン製剤または抗リンパ球製剤、リツキシマブ、マイコフェノレート及び／またはエクリズマブを受け取っていてもよい。C1-INHは積極的なCNS攻撃の発病時、及び／または経過中、早期の急性相で投与されてもよい。代わりにまたはさらに、C1-INHは短期の持続時間で患者に投与されてもよい。急性の積極的なCNS攻撃の間の早期にC1-INHを投与することは、補体の損傷がピークにある時に阻害因子が投与されることを意味し、短い持続時間で投与することはこの薬物への暴露を出来るだけ減らし、治療のコストを出来るだけ減らす。10

#### 【0021】

C1エステラーゼ阻害因子（C1-INH）はセリンプロテアーゼ阻害因子（SERPIN）のファミリーにおける内在性の血漿タンパク質（またはその機能的な類似体）であり、補体経路、接触経路及び凝固経路にて広い阻害活性を有する。C1-INHはC1r及びC1sを結合することによって補体系の古典的経路を阻害し、レクチン経路におけるマンノース結合レクチンに関連するセリンプロテアーゼを阻害する。ナノ濾過した血漿由來のC1-INH（シンライズ（登録商標）、Viropharma）は、内在性C1エステラーゼ阻害因子の構成的な欠損または機能不全を特徴とする疾患である遺伝性血管性浮腫（HAE）の青年及び成人患者における血管性浮腫攻撃に対する日常の予防法としてFDAに認可されている。20

#### 【0022】

シンライズ（登録商標）は、無作為試験と同様に拡大試験において検討されたHAE患者における経験を介してヒトで上手く認容されることが知られている。HAEで使用される用量で報告された最も頻繁な有害事象は頭痛及び鼻咽頭炎である。4年を超える市販後調査では、シンライズ（登録商標）に起因し得る感染事象についての安全性の懸念はなかった。さらに、C1-INHの血漿由來の製剤は、敗血症、虚血／再灌流の傷害、及び骨髓移植における毛細血管漏出のパイロット試験におけるその臨床的な使用について評価されている。従って、C1-INHは単独で、または、たとえば、古典的な補体経路（たとえば、抗体が介在する疾患）及びレクチン経路（たとえば、虚血／再灌流の傷害）に関わる疾患についての併用療法の一部として理想的な治療剤である。30

#### 【0023】

本発明に関して、C1-INHは、たとえば、単離されたヒト血漿由來のC1-INH（hC1-INH）または組換えC1-INH（rC1-INH）であってもよい。好ましい態様では、C1-INHはrC1-INHである。

#### 【0024】

rC1-INHは、Conestatアルファ；ヒトのC1エステラーゼ阻害因子（r hC1-INH）の組換え類似体（組換えDNA技術によってトランスジェニックウサギの乳から產生される）であってもよい。本発明で使用されるC1-INHはナノ濾過されてもよい。40

## 【0025】

以下の定義を提供して本発明の理解を円滑にする。

## 【0026】

「視神経脊髄炎スペクトル障害（N M O S D）」には、たとえば、視神経脊髄炎（N M O）またはDevic病、たとえば、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎、及び両側同時発病性または再発性の視神経炎、アジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症、全身性自己免疫疾患に関連する視神経炎、脳の特定の領域、たとえば、視床下部、脳室周囲核及び脳幹における病変に関連する視神経炎または脊髄炎の単相性または再発性の事象のようなDevic病の限定された形態、N M O - Ig G陰性のN M O : A Q P 4 抗体血清反応陰性のN M Oが含まれる。

10

## 【0027】

N M O S D 及びN M O には、M S ではない脳のM R I を伴った視神経炎の既往歴及び横断性脊髄炎の既往歴、脊髄長大病変を有する脊髄炎病変及び / またはN M O - Ig G 生体マーカーや「血清反応陰性N M O」の存在によって定義される「臨床的に確定されたN M O」が含まれ、患者は、横断性脊髄炎及び視神経炎、脊髄長大病変を有する脊髄炎及び多発性硬化症について典型的ではない脳M R I を有する。「N M O S D」を有する患者は視神経炎または横断性脊髄炎のいずれかを伴ったA Q P 4 抗体陽性の個体として特定される。本発明に従って治療される患者は典型的なM S の治療に不応性であってもよい。代わりにまたはさらに、患者は抗A Q P 4 抗体について試験陽性であってもよい。N M O S D は、患者が抗A Q P 4 抗体について検査で陽性である限り（本明細書では「N M O - Ig G 血清反応陽性」とも言う）、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎（L E T M）、再発性孤立性の視神経炎（R I O N）/ 両側性視神経炎（B O N）及びアジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症（O S M S）の空間的に限定された症候群を含んでもよい。

20

## 【0028】

本明細書で使用されるとき、「投与すること」は、本発明の組成物（たとえば、シンライズ（登録商標））を単独で、及び患者のN M O 及びN M O S D の症状を改善するのに有用であることが知られる作用剤及び / または治療との併用で送達する方法を指す。そのような方法は当業者に周知であり、それには、経口、鼻内、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、クモ膜下、皮内、または局所の投与が挙げられるが、これらに限定されない。投与の経路は、たとえば、治療目標のような種々の因子に左右され得る。本発明の組成物は継続的にまたは間欠的に投与されてもよい。治療用組成物を製剤化し、その後投与する方法は当業者に周知である。たとえば、Remington, 2000, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Gennaro及びGennaro編, Lippincott, Williams & Wilkinsを参照のこと。投与される用量は、投与の方法及び製剤を含む多数の因子に左右されるであろう。通常、単回用量における量は、疾患の症状を悪化させることなく個体にてN M O 抗原性ポリペプチドまたはN M O 特異的な自己抗体のレベルを効果的に低下させる量である。本発明の好ましい特徴は、適当な剤形における全身性（I V）または皮下の注射を介したC 1 - I N H の自己投与を必要とする。

30

## 【0029】

C 1 - I N H は、1日当たり約500 ~ 4000 単位、たとえば、1日当たり約1000 ~ 3000 単位、好ましくは1日当たり約1500 ~ 2500 単位、さらに好ましくは1日当たり約1750 ~ 2250 単位、さらに好ましくは1日当たり約2000 単位の用量で投与されてもよい。一部の実施形態では、C 1 - I N H は2000 単位用量で提供されてもよい。C 1 - I N H は点滴（たとえば、I V 点滴）によって投与されてもよい。C 1 - I N H は50 ~ 200 単位 / m l の濃度で投与されてもよい。たとえば、C 1 - I N H は80 ~ 170 単位 / m l 、90 ~ 160 単位 / m l 、95 ~ 155 単位 / m l 、90 ~ 110 単位 / m l （たとえば、ヒト血漿由来のh C 1 - I N Hについて）、または140 ~ 160 単位 / m l （たとえば、r h C 1 - I N Hについて）の濃度で投与されてもよい。一部の実施形態では、C 1 - I N H は、約100 単位 / m l （たとえば、ヒト血漿由

40

50

来の C1 - INH について) または 150 単位 / ml (たとえば、rhC1 - INH について) の濃度で投与される。C1 - INH は、少なくとも約 1 単位 / ml、少なくとも約 2 単位 / ml または少なくとも約 3 単位 / ml の患者における血清濃度を達成するのに十分な用量で患者に投与されてもよい。患者にて達成される血清濃度は約 15 単位 / ml (たとえば、1 ~ 15 単位 / ml、2 ~ 15 単位 / ml、3 ~ 15 単位 / ml) までであってもよい。一部の実施形態では、患者にて達成される血清濃度は約 3 ~ 9 単位 / ml、たとえば、約 6 単位 / ml であってもよい。血清濃度は、たとえば、投与後 1 時間で検出されるようなものであってもよい。

#### 【0030】

用語「有効量」は本明細書で使用されるとき、化合物または組成物が患者に投与される場合、有益な臨床転帰を達成する化合物または組成物の量を指す。たとえば、本発明の組成物が静脈内免疫療法で(たぶん血漿交換と共に)患者に投与される場合、「有益な臨床転帰」には、視神経炎(失明/盲目)、横断性脊髄炎(麻痺、感覚喪失、大腸/膀胱の機能の喪失、潜在的な脳幹の機能不全)及び/または患者の寿命に否定的に影響を与える得る(たとえば、本発明の組成物を受け取っていない患者に比べて)NMO/NMOSD の急性の再発に由来する神経機能不全の結末として生じ得る他の医学後遺症が原因で生じる神経学的欠損の軽減が挙げられる。10

#### 【0031】

用語「早期に」は治療に関して本明細書で使用されるとき、攻撃の発病直後、または CNS 攻撃の発病から 7 日以内、さらに好ましくは 5 日以内に有利に生じ得るまたは開始され得る治療のタイミングを指す。好ましいタイミングは、急性の CNS 攻撃の発病 72 時間以内、さらに好ましくは 24 時間以内、最も好ましくは 8 時間以内である。本発明の代わりの特徴は、「早期に」が前記患者における急性の CNS 攻撃の前兆の 24 時間以内、さらに好ましくは 8 時間以内、最も好ましくは 4 時間以内の患者の治療の開始を示す場合である。一部の実施形態では、治療される患者は急性横断性脊髄炎及び/または急性視神経炎を呈する。これらの症状は急性の CNS 攻撃の発病で存在し得る。一部の実施形態では、C1 - INH (及び任意で追加の生物学的に活性のある作用剤) は入院の 1 日目に投与される。20

#### 【0032】

本明細書で使用されるとき、治療に関して「短期持続時間」は 1 ~ 10 日の間、さらに好ましくは 3 ~ 7 日の間、最も好ましくは 5 日間発生する薬剤治療を指す。一部の実施形態では、たとえば、C1 - INH は 1 ~ 10 日の間、さらに好ましくは 3 ~ 7 日の間、さらに好ましくは 3 ~ 5 日の間、最も好ましくは 5 日間のみ投与される。一部の実施形態では、C1 - INH は 3 日間のみ投与される。30

#### 【0033】

C1 - INH で治療される患者は、同時に且つ同じ持続時間の間、たとえば、同じ 3 ~ 5 日間、好ましくは同じ 5 日間、追加の生物学的に活性のある作用剤(たとえば、メチルプレドニゾロンのようなステロイド)も受け取り得る。代わりにまたはさらに、患者は、C1 - INH 治療の前、たとえば、C1 - INH 治療を受ける前 3 ~ 5 日間に追加の生物学的に活性のある作用剤(たとえば、メチルプレドニゾロンのようなステロイド)を受け取っていてもよい。メチルプレドニゾロンは約 0.5 ~ 1.5 グラムの用量で、たとえば、1 日当たり約 0.8 ~ 1.2 グラム、好ましくは 1 日当たり約 1 グラムの用量で投与(たとえば、IV) されてもよい。一部の実施形態では、メチルプレドニゾロンは 1 日当たり約 500 mg ~ 2 g の用量にて経口で投与される。患者はまた、C1 - INH 治療を受ける前に血漿交換を開始していてもよいし、または C1 - INH 治療の間またはそれと同時に血漿交換を開始してもよい。40

#### 【0034】

「NMO または NMOSD を治療するのに有用な追加の生物学的に活性のある作用剤または治療」は、たとえば、ステロイドのような免疫抑制療法、血漿交換、免疫グロブリン製剤、または抗リンパ球製剤、マイコフェノレート、リツキシマブ及び/またはエクリズ50

マブであってもよい。ステロイドは免疫抑制性ステロイドであってもよい。ステロイドは、コルチコステロイド、たとえば、メチルプレドニゾロンのような（合成）グルココルチコイドであってもよい。ステロイドは静脈内に投与されてもよい。一部の実施形態では、追加の生物学的に活性のある作用剤または治療はN M Oの急性再発を治療するのに有効であってもよい。たとえば、作用剤はメチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、アザチオプリン、メソトレキセート、マイコフェノレートまたはエクリズマブであってもよい。抗リンパ球製剤の例にはリツキシマブ及びミトキサントロンが挙げられる。

#### 【 0 0 3 5 】

本明細書で使用されるとき、E D S S は、多発性硬化症の人々の身体障害状況を測定するため 1950 年代に John Kurtzke 博士によって開発された「Kurtzke の障害度評価尺度 (DSS)」を指す。このスケールを数回改変して臨床的に観察される身体障害のレベルをさらに正確に反映させた。スケールは Kurtzke の総合障害度評価尺度 (EDSS) と改名された。EDSS は 0 ~ 10 の範囲でのスケールで総スコアを提供する。最初のレベル 1 . 0 ~ 4 . 5 は高い程度の歩行能力を持つ人々を指し、次のレベル 5 . 0 ~ 9 . 5 は歩行能力の喪失を指す。主なカテゴリーの範囲には、(0) = 正常な神経検査；~(5) = 補助または休憩なしでの 200 メートルの歩行；完全な日常活動を損傷するのに十分重度の身体障害；~(10) MS による死亡が含まれる。加えて、それは機能系 (FS) スコアと呼ばれる 8 つのサブスケール測定も提供する。このスケールも N M O 及び N M O S D の患者をスコア化するのに適する。

#### 【 0 0 3 6 】

用語「単離される」は、物質を記載することにおいて本明細書で使用されるとき、たとえば、元々の環境（たとえば、それが天然に存在するのであれば、天然環境）から取り出される物質を指す。たとえば、生きている動物に存在する天然に存在するポリペプチド（すなわち、タンパク質）は単離されないが、自然界に共存する物質の一部または全部から分離される同じポリペプチドが単離される。

#### 【 0 0 3 7 】

さらに、本発明の実践で使用される「ポリペプチド」または「タンパク質」は、天然のタンパク質、合成のタンパク質であってもよく、または好ましくは組換えタンパク質であってもよい。さらに、本明細書で記載されるタンパク質は、天然に精製された生成物、または化学的に合成された生成物、または原核宿主若しくは真核宿主（たとえば、細菌、酵母、高等植物、昆虫または哺乳類）に由来する組換え生成物であることができる。使用される異なる宿主に従って、そのようなタンパク質をグリコシル化することができ、または非グリコシル化することができる。

#### 【 0 0 3 8 】

本発明の実践で使用される組換えタンパク質を参照して、当該技術で知られるような C 1 - I N H に特異的なポリヌクレオチド配列を用いて従来の組換え D N A 技術によって組換え C 1 - I N H (r C 1 - I N H) を発現させるまたは產生させることができる。一般に、そのような組換え手順には以下の工程：

(1) 本発明の C 1 - I N H をコードするポリヌクレオチド若しくはその変異体またはポリヌクレオチドを含有するベクターで適当な宿主細胞に形質移入することまたは形質転換することと、

(2) 適当な培地で宿主細胞を培養することと、

(3) 培地または細胞からタンパク質を単離することまたは精製することとを含む。

#### 【 0 0 3 9 】

さらに一般的に本発明に関して、本明細書で定義されるような N M O / N M O S D 疾患を治療する方法では、個々の攻撃に由来する身体障害を限定し、N M O の複数の攻撃から生じる全体的な病的状態及び疾患の重荷を時間と共に軽減するために、N M O の急性再発を治療するのに有効な追加の生物学的に活性のある作用剤との併用で、C 1 - I N H が使用され得る。さらに、そのような生物学的に活性のある作用剤は N M O の障害に対して完

10

20

30

40

50

全な治療を提供しなくてもよく、実際、エクリズマブの場合のように単に部分的なまたは不完全な治療を提供してもよい。従って、本発明の方法、組成物、製剤及びキットの特定の好ましい態様では、C 1 - I N H は、上記で列記された作用剤の 1 以上との併用で患者に投与されてもよい(たとえば、同時投与)。

#### 【 0 0 4 0 】

同時投与によって方法、組成物、製剤及びキット適用する場合、別々の投与量製剤が使用されると、C 1 - I N H 及び生物学的に活性のある作用剤は同時に、または交互の時間で別々に、すなわち、順次投与することができる。本発明の組成物、製剤及びキットは、同時に使用するために、または順次使用するために C 1 - I N H 及び別の生物学的に活性のある作用剤(たとえば、ステロイドまたはエクリズマブのような C 5 阻害因子)を含み得る。実際には、当業者に周知の手順に従って、本発明の作用剤は別々の投与量単位として投与されてもよく、または一緒に投与するために製剤化されてもよい。たとえば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, A. Genaroら, Lippencott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000) を参照のこと。好ましくは、C 1 - I N H は生物学的に活性のある作用剤と同時に投与される。他の好ましい同時投与戦略では、C 1 - I N H は、たとえば、生物学的に活性のある作用剤の投与の前に、生物学的に活性のある作用剤の投与の後で、または生物学的に活性のある作用剤の投与と同時に投与されてもよい。さらに、C 1 - I N H は、生物学的に活性のある作用剤の量または濃度が C 1 - I N H に関連して低下するまたは先細る生物学的に活性のある作用剤と同時に投与されてもよく、その際、C 1 - I N H の量または濃度は高められる、下げられるまたは固定される。

#### 【 0 0 4 1 】

同時投与には、本発明の 2 以上の作用剤、組成物または成分(たとえば、本発明の組成物、製剤及びキットの成分)の同時に及び/または互いに 12 時間以内の、互いに 6 時間以内の、3 時間以内の、2 時間以内の、1 時間以内の、通常、臨床施設の同じ外来の範囲内の投与が含まれ得る。連続投与には、本発明の 2 以上の作用剤、組成物または成分(たとえば、本発明の組成物、製剤及びキットの成分)の互いに 1 カ月以内の、2 週間以内の(たとえば、14 ± 2 日以内の)、1 週間以内の、3 日以内の、2 日以内の、または 24 時間以内の投与が含まれ得る。

#### 【 0 0 4 2 】

本発明の組成物の患者への導入の好適な方法には、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻内、眼内、硬膜外、及び経口の経路が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、本発明の組成物は、点滴またはボーラス注射によって、上皮または皮膚粘膜の内膜(たとえば、口腔粘膜、直腸粘膜及び腸管粘膜等)を介した吸収によって投与されてもよい。投与はさらに全身性であってもよいし、局所性であってもよい。そして投与は毎日、毎週、毎月等であることができる。

#### 【 0 0 4 3 】

経口で投与される投与単位は、錠剤、カプレット、糖衣錠、丸薬、半固体、軟質または硬質のゼラチンカプセル、水性または油性の溶液、エマルジョン、懸濁液またはシロップの形態であってもよい。非経口投与用の剤形の代表例には、注射用の溶液または懸濁液、坐薬、微細結晶のような粉製剤、噴霧スプレーが挙げられる。組成物はまた従来の経皮送達系に組み入れられてもよい。

#### 【 0 0 4 4 】

さらに、特定の状況では、本発明の実践で使用される化合物は薬学上許容可能なキャリア媒体を含む医薬組成物として送達され得る。たとえば、本発明は、そのような治療を必要とする患者にて C 1 エステラーゼ活性の阻害によって緩和される N M O 障害を治療するまたは障害の進行を遅延させるための医薬組成物を含み、該組成物は、C 1 - エステラーゼ阻害因子(C 1 - I N H);追加の生物学的に活性のある作用剤、たとえば、静脈内免疫療法、マイコフェノレート、リツキシマブ及び/またはエクリズマブ、またはそれらの

10

20

30

40

50

組み合わせ；及び薬学上許容可能なキャリア媒体を含む。

**【0045】**

本明細書で使用されるとき、表現「薬学上許容可能なキャリア媒体」には、所望の特定の剤形に合うような、任意の及びすべての溶媒、希釈剤、または他の液状ビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、表面剤作用剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤、充填剤等が挙げられる。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, A.R. Genaroら, パート5, Pharmaceutical Manufacturing, pp. 669-1015 (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD / Philadelphia, PA) (2000))は、医薬組成物の製剤化及びその調製の既知の技法で使用される種々のキャリアを開示している。たとえば、望ましくない生物効果を生じること、またはさもなければ、活性剤を含む製剤の他の成分と有害な方法で相互作用することによって従来の医薬キャリア媒体が本明細書で記載される組成物と配合禁忌である限りを除いて、その使用は本発明の範囲内にあることが企図される。10

**【0046】**

さらに具体的には、固体剤形の製造では、医薬組成物は、薬学上不活性な無機または有機の賦形剤、たとえば、ラクトース、スクロース、グルコース、ゼラチン、麦芽、シリカゲル、デンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩、脱脂粉乳、植物油、石油、動物油または合成油、ワックス、脂肪、ポリオール等と混合されてもよい。液状の溶液、エマルジョンまたは懸濁液またはシロップは、たとえば、水、アルコール、水性生理食塩水、水性デキストロース、ポリオール、グリセリン、脂質、リン脂質、シクロデキストリン、植物油、石油、動物油または合成油のような賦形剤を使用してもよい。坐薬は、たとえば、植物油、石油、動物油または合成油、ワックス、脂肪及びポリオールのような賦形剤を含んでもよい。エアロゾル製剤は、たとえば、酸素、窒素及び二酸化炭素のような、この目的に好適な圧縮ガスを含んでもよい。医薬組成物または医薬製剤は、限定しないで保存剤、安定剤、たとえば、UV安定剤、乳化剤、甘味剤、浸透圧を調整するための塩、緩衝液、コーティング材、及び抗酸化剤を含む1以上の添加剤も含有してもよい。20

**【0047】**

本発明はさらに、医薬組成物についての制御放出、持続放出または延長放出の治療剤形を提供し、その際、該組成物は送達系に組み込まれる。この剤形は、血流における活性剤の有効濃度を長期間にわたって維持することができ、血中濃度が相対的に一定のままであつて治療成績を改善し、及び／または副作用を出来るだけ抑えるような方法で活性剤の放出を制御する。さらに、制御された放出系は活性剤の血漿レベルの最高最低間の変動を最小にすることになる。30

**【0048】**

さらに、種々の送達系が既知であり、それを用いてC1-INHを含む組成物または、たとえば、エクリズマブのような生物学的に活性のある作用剤との併用でのC1-INHを投与することができる。たとえば、そのような組成物は、たとえば、リポソーム、微粒子及びマイクロカプセルに被包され得る。40

**【0049】**

本発明の方法は通常、本明細書で記載される化合物及び／または組成物による治療を受けている患者にてもたらされる治療効果または予防効果を判定するための医学的な経過観察を含むであろう。

**【0050】**

さらに具体的に疾患の治療としてのC1-INHの使用を参照して、C1-INHは体内でのNMO及び関連する視神経脊髄炎スペクトル障害(NMOSD)の治療に使用されてもよい。以下の実施例で記載される実験の結果は、市販の血漿由来のC1-INHが個々の攻撃に由来する神経的な身体障害を限定することができ、NMOの複数の攻撃から50

生じる全体的な病的状態及び疾患の重荷を時間をかけて軽減することができることを明らかにしている。

#### 【実施例】

##### 【0051】

以下の実施例は本発明をさらに詳細に記載するために提供される。この実施例は説明目的のために提供されるのであって、決して本発明を限定するようには解釈されない。

#### 実施例 I

視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎スペクトル障害における急性視神経炎及び／または横断性脊髄炎の治療のためのシンライズ（登録商標）（C1エステラーゼ阻害因子〔ヒト〕）

##### 【0052】

NMOは視神経及び脊髄を選択的に冒す中枢神経系の重篤な脱髓性自己免疫疾患である。歴史的には重なり合う症状を伴った多発性硬化症（MS）の亜型と見なされていたが、NMOは、X線上及び予後ではっきりと異なり、典型的なMSの治療には不応性の病態生理を有する（Weinshenkerら, (2007), Arch Neurol. 64: 899-901; Kimbroughら, (2012)）。2004年、水チャンネルタンパク質であるアクアポリン-4を標的とする抗体がNMOに関連することが見いだされた。MSに比べて、NMOは、高齢での発病、不良な予後を示し、及び脳脊髄液のオリゴクローナルIgGバンドが滅多にない。NMOの攻撃は通常、各攻撃と共に身体障害の蓄積をもたらす中程度から重度の身体障害を生じ；攻撃間では患者は、進行性の悪化の証拠もなく一般に神経学的には安定のままである。従って、各再発に対する積極的な治療が最適化されて身体障害を防ぐことが極めて重要である。

##### 【0053】

NMOは女性を主に冒し、男女の比は1:6.5である。脱髓性疾患の中でのNMOの相対的な頻度はかなり変動し、アジア人、ヒスパニック人及びアフリカ人の集団では高く、白人の間では低い。実施されたNMOの集団に基づく、わずかな有病率試験は非白人集団における100,000人当たり0.32～3.1人の有病率を提供している（Nandhagopalら, (2010), Postgrad Med. J. 86: 153-159）。

##### 【0054】

臨床的に確定されたNMOは、非MSの脳MRI、脊髄長大病変を有する脊髄炎病変、及び／またはNMO-IgG生体マーカーの存在を伴う視神経炎の既往歴及び横断性脊髄炎の既往歴によって定義される。横断性脊髄炎及び視神経炎を伴う血清反応陰性のNMO患者は脊髄長大病変を有する脊髄炎、及び多発性硬化症について典型的ではない脳MRIを有するはずである。血清反応陰性のNMOは、臨床試験にて広く含められるものについて適正に特徴付けられていない群である。第3の群であるNMOSDは視神経炎または横断性脊髄炎のいずれかを伴ったAQP4抗体陽性の個体として特定される。

##### 【0055】

NMOSDは、患者が検査で抗AQP4抗体について陽性である限り、脊髄長大病変を有する横断性脊髄炎（LETM）、再発性孤立性の視神経炎（RON）／両側性視神経炎（BON）及びアジア型の視神経脊髄型の多発性硬化症（OSMS）の空間的に限定された症候群を含む（Sellnerら, (2010), European J. Neurol. 17: 1019-1032）。Bizzoccolaは、トスカーナの13人のNMOSD患者のうち7人（56%）が少なくとも2年間の経過観察の後、臨床的に確定されたNMOを発病したが、他の6人（46%）はNMOSDのままだったことを報告した（Bizzoccola, (2009), J. Neurol. 256: 1891-1898）。Weinshenkerら（上記）はLETMの最初の事象を持つ29人の患者の前向き試験を行った。1年以内に11人の血清反応陽性（AQP4+）患者のうち6人が脊髄炎の再発を有し（再発性の横断性脊髄炎を示す）、または視神経炎を発病した（視神経脊髄炎を示す）。それに反して、血清反応陰性の患者は1～7年間の経過観察にわたって再発しなかった。NMO及びアジア型のOSMSは類似の神経画像、血清学的な及び免疫病理学

10

20

30

40

50

的な特徴を有し、差異は主として、日本ではこれらの個体はM Sと診断されるが、北米及び欧州ではこれらの患者はN MOと診断されるという分類の1つである (Matsuokら, (2007), Brain, 130: 1206-23; Wingerchukら, (2007), Lancet Neurol. 6: 805-815)。

#### 【0056】

視神経炎及び横断性脊髄炎双方の急性N MO攻撃の治療に関する現在の標準の治療法は高用量のメチルプレドニゾロン(1日1000mg)の5日間の治療単位である(Kim brough、上記、2012)。一部の患者では、ステロイド療法のこの治療単位がC NSの炎症を抑制し、一部の神経機能不全を覆すのに十分である。ステロイド単独による成功を予測し得る因子には、過程において早期に捉えられたC NSの小さな病変及び同時に存在する予防的な免疫抑制が挙げられる。多数の患者では、ステロイドはC NSの炎症を抑えるには不十分であり、血漿交換への治療の拡大が必要である。5サイクルの1.0~1.5容量の交換は追加の2週間の入院患者の入院と中心静脈カテーテルを必要とする。血漿交換は、中心静脈感染または血栓性合併症の4~10%のリスクがある。これらのリスクにもかかわらず、血漿交換は、それがこの患者集団にて活発なC NS炎症を軽減し、炎症の損傷を軽減するのに50~70%有効なので、ステロイド不応性の患者では標準の治療法である(Szczepiorkowskiら, (2010), J. Clin. Aph. 25(3): 83-177)。結局のところ、高用量のステロイドと血漿交換の後の神経学的な回復は3群：全く改善しない群、若干改善するが、十分な神経学的欠損を維持する群、及びベースラインに戻らないにせよ良好に改善する群に階層化することができる。

10

#### 【0057】

N MOにてC 1 - エステラーゼ阻害因子(シンライズ(登録商標))を使用する理論的根拠は活動性N MO病変における補体についての目立った役割を示す病理に基づく(Luchinettiら, (2002), Brain, 125: 1450-1461; Misurら, (2007), Brain, 130: 1224-1234; Roemerら, 上記, 2007)。N MOは補体が関与することにおいて独特ではなく、補体は多発性硬化症を含む他の脱髓性疾患においても病理学的役割を有し得る(Princeas, 2012)。しかしながら、N MOは活動性病変すべてにおいて周縁パターンまたは口ゼットパターンで沈着する補体の関与を特徴とする(図1)。試験管内では、星状細胞に結合する抗AQ P 4抗体によって開始される損傷に介在することにおいて補体は決定的である(Hinsonら, (2007), Neurology, 69: 2221-2231; Kinoshitaら, (2008), NeuroReport, 20(5): 508-512)。抗体のエフェクターが引き起こす細胞の損傷は補体力スケードであり(Marignierら, (2010), Brain, 133: 2578-2591; Sabater, (2009), J. of Neuroimmunology, 215: 31-35)、C 1阻害因子で補体力スケードを遮断することは生体外で損傷を防ぐ(Saadounら, (2012), Annals of Neurology, 71(3): 323-333)。この増大する証拠に基づいて、分野におけるコンセンサスは、C NSにおける補体力スケードの阻止はN MOの炎症性攻撃が原因で生じる損傷を改善することになるということである。これが、エクリズマブ(ソリリス(登録商標))を用いたN MOの最初の非盲検前向き試験の根拠である。この試験の結果は今や公的に利用可能である。予防試験であるエクリズマブの試験とは対照的に、本明細書で記載される本発明のアプローチは積極的なC NS攻撃の間での急性治療として補体阻害を提供する。このアプローチは補体損傷がそのピークであるときに阻害薬剤を投与するように設計される。このアプローチはこの薬物への暴露を出来るだけ減らし、エクリズマブ療法に比べて治療のコストを劇的に低下させる。

20

#### 【0058】

N MO患者は天然のC 1 - エステラーゼ阻害因子を欠いてはいないが、内在性のレベルを上げるようにp d C 1 - INHを投与することは補体経路を抑制すると思われる。特に

30

40

50

、過活動の補体活性化を伴う患者では、このアプローチは敗血症及び心筋梗塞にて有益であることが示されている。敗血症では、補体の活性化は末端の臓器不全への寄与因子である。補体の阻害が細菌のクリアランスを妨げることになるという懸念にもかかわらず、敗血症患者に提供された高用量の C1 - エステラーゼ阻害因子は敗血症が誘導する死亡率及び原因を問わない死亡率を低下させた (Ignoninら, (2012), Crit Care Med. 40 (3) : 770 - 777)。心筋梗塞では、補体の活性化は再灌流傷害及び炎症の誘導に関与し、冠動脈灌流の低下をもたらす。幾つかの試験は、心筋梗塞後の補体が介在する再灌流傷害を改善することにおける C1 - エステラーゼ阻害因子の利益を示している (Buerkeら, (1995), Circulation, 91 : 393 - 402; Shandelyaら, (1993), Circulation, 88 : 2812 - 2826; Weissmanら, (1990), Science, 24 : 146 - 151; Fattouchら, (2007), Eur. J. Cardiothorac Surg. 32 (2) : 326 - 332)。これらの試験すべての背後にある理論的根拠は、さもなければ正常な補体機能を持つ患者では、補体阻害に向けて均衡を傾けることによって、特定の病状では末端臓器の損傷を軽減することができる。

#### 【0059】

補体が介在する損傷は NMO 患者で認められる病理変化の重大な成分を説明すると推測され、NMO における補体の役割の生体外試験によって支持されている。敗血症及び心筋梗塞における試験に類似して、NMO の急性増悪の治療にヒト C1 - エステラーゼ阻害因子を加える理論的根拠は、補体が介在する神経学的損傷を軽減する取り組みにて均衡を補体の抑制に向けて傾けることである。

#### 【0060】

我々は、急性の横断性脊髄炎及び / または視神経炎を呈する NMO - IgG 血清反応陽性の NMO または NMO スペクトル障害 (NMOSD) を伴う 10 人の対象にて非盲検フェーズ 1 b 安全性及び概念実証の試験を実施した。1 グラムの毎日の静脈内メチルプレドニゾロンによる治療に加えて、我々は入院 1 日目から開始して毎日 2000 単位の C1 - エステラーゼ阻害因子の点滴を 3 日間行った。主要な結果測定は安全性であり、二次的な有効性測定は総合障害評価尺度 (EDSS) における変化だった。

#### 【0061】

結果  
10 人の NMO - IgG 血清反応陽性の対象が登録され、そのうちの 7 人は急性の横断性脊髄炎を呈し、3 人は急性の視神経炎を呈した。C1 - エステラーゼ阻害因子 (シンライズ (登録商標)) は 10 人の NMO 対象すべてで安全であると判明し、深刻な有害事象は報告されなかった。対象の 1 人が最初の点滴の間に頭痛を有した。対象のいずれにおいても血栓塞栓性事象または関連する臨床検査値の異常はなかった。EDSS スコアは入院の際の 4.5 の中央値から退院の際の 4.0 に及び 30 日の経過観察の際の 2.5 に低下した。表 1 を参照のこと。1 人以外のすべての対象は攻撃前の EDSS に戻ったが、1 人の対象のみが血漿交換への拡大を必要とした。

## 【表 1】

表 I

試験測定／タイミング	EDSS スコア (中央値)	EDSSスコア (平均値)
ベースライン（急性NMO攻撃の前）		2.75
入院（NMO急性攻撃）	4.5	5.45
退院（入院後）	4.0	4.25
30日間の経過観察	2.5	3.28

10

対応のある非パラメータ t 検定を用いて治療前 E D S S スコアを各治療後の E D S S スコアと比較した。

## 【0062】

## 結論

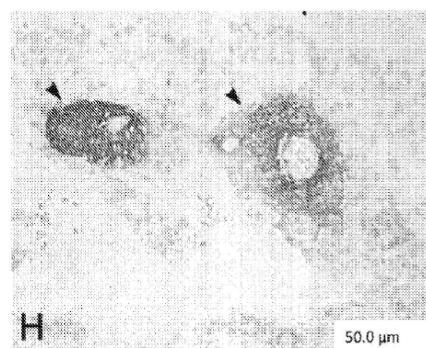
C 1 - エステラーゼ阻害因子（シンライズ（登録商標））は、急性の横断性脊髄炎及び視神経炎を呈するN M O / N M O S D 患者にとって安全な追加療法である。本明細書で提供されている証拠は神経学的な身体障害を軽減し、転帰を改善することにおけるC 1 - エステラーゼ阻害因子による有望な利益を示している。

20

## 【0063】

本発明の特定の好まれる実施形態が記載され、上記で具体的に例示されている一方で、本発明がそのような実施形態に限定されることは意図されない。以下のクレームで示されるような本発明の範囲及び精神から逸脱することなく種々の改変がそれに対して為され得る。

## 【図 1】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Y
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 デイノ, ジェフリー  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19002, メープル グレン, フォックスベリー ロード 1501

## 合議体

審判長 原田 隆興  
審判官 岡崎 美穂  
審判官 斎藤 恵

(56)参考文献 Study NCT01759602 on Date: January 26, 2013 (v2), ClinicalTrials.gov archive [online], 2013年1月26日, [2018年7月23日検索], URL, <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01759602>  
Ther. Adv. Neurol. Disord., 2011, Vol. 4, No. 2, pp. 111-121  
J Clin. Neurol., January 2013, Vol. 9, No. 1, pp. 36 - 42  
Lancet Neurol., April 2013, Vol. 12, No. 6, pp. 554 - 562

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00-38/58, 41/00-45/08  
PubMed