

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6568052号
(P6568052)

(45) 発行日 令和1年9月4日(2019.9.4)

(24) 登録日 令和1年8月9日(2019.8.9)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
C O 7 K 14/475 (2006.01)	C O 7 K 14/475 Z N A

請求項の数 10 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2016-514266 (P2016-514266)	(73) 特許権者	504274712
(86) (22) 出願日	平成26年5月22日 (2014.5.22)		ゼンサン (シャンハイ) サイエンス
(65) 公表番号	特表2016-520089 (P2016-520089A)		アンド テクノロジー, シーオー., エル
(43) 公表日	平成28年7月11日 (2016.7.11)		ティーディー.
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/078154		中華人民共和国 201203 シャンハ
(87) 国際公開番号	W02014/187342		イ プドン グザンジャン ハイ-テック
(87) 国際公開日	平成26年11月27日 (2014.11.27)		パーク ナンバー68 ジュ ルイ ロ
審査請求日	平成29年5月19日 (2017.5.19)		ード
(31) 優先権主張番号	61/826, 433	(74) 代理人	100097456
(32) 優先日	平成25年5月22日 (2013.5.22)		弁理士 石川 徹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	ミングドン グズホウ
前置審査			中華人民共和国 201203 シャンハ
			イ ズハンギジァング ハイ-テク パー
			ク ジュ リ ロード ナンバー68
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不全を治療するためのニューレグリンの徐放

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニューレグリンを含む、ヒトにおいて心不全を治療するための医薬組成物であって、
該医薬組成物が、該ヒトへ1.2 µg/kg/日の量のニューレグリンを皮下徐放するように使用され、

ここで、該ヒトへのニューレグリンの皮下徐放が、シリンジポンプ又はミニポンプの使用により達成される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記ポンプが、シリンジポンプである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記ポンプが、ミニポンプである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ミニポンプが、インスリンポンプである、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ニューレグリンが、誘導レジメンのために前記ヒトに投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記誘導レジメンが、

(a) 少なくとも連続する3、5、7、10又は15日間；

(b) 連続する10日間；

- (c) 毎日連続して少なくとも2、4、6、8、10、12、16、20、24時間；又は
(d) 毎日連続して8時間

のニューレグリンの投与を含む、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記ニューレグリンが、前記誘導レジメン後に、維持レジメンのために患者に投与される、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記維持レジメンが、

- (a) 前記誘導レジメン後、少なくとも3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、5年又はさらにそれよりも長い間のニューレグリンの投与；又は

10

- (b) 3ヶ月、6ヶ月又は12ヶ月毎の前記誘導レジメンの反復を含む、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記ヒトへのニューレグリンの徐放が、

- (a) 該ヒトの駆出率(EF)の値を増大する；
(b) 該ヒトの左室拡張末期容積(LVEDV)を減少する；
(c) 該ヒトの左室収縮末期容積(LVESV)を減少する；
(d) 該ヒトの6分間歩行距離(6MWD)を改善する；又は
(e) 該ヒトの生活の質を改善する、

請求項1～8のいずれか一項記載の医薬組成物。

20

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項記載の医薬組成物、及びシリンジポンプを含む、ヒトにおいて心不全を治療するためのキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2013年5月22日に出願された米国特許仮出願第61/826,433号の優先権の恩恵を主張するものであり、この出願の全内容は引用により本明細書中に組み込まれている。

【0002】

本願は、ASCIIフォーマットにおいて電子提出され、かつこれによりその全体が引用により組み込まれている、配列表を含む。2014年5月20日に作製された該ASCIIコピーは、11748-039-228_SL.txtと称され、サイズは3,198バイトである。

30

【0003】

(発明の分野)

本発明は概して、ニューレグリンの徐放により、様々な心臓血管疾患又は障害、特に心不全を予防、治療又は遅延する組成物及び方法に関する。特に、本発明は、ポンプによる皮下注入を介した、哺乳動物へのニューレグリンの投与に関する。

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

40

心不全は約5,000,000人のアメリカ人が罹患し、毎年550,000人を超える新規患者がその病状と診断される。心不全のための現在の薬物療法は、主にアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤に向けられているが、それらは、血管を拡張させ、血圧を低下させ、心臓の作業負荷を減少させる血管拡張薬である。死亡率の減少割合は顕著であるが、ACE阻害剤による実際の死亡率の減少は平均3%～4%に過ぎず、いくつかの潜在的な副作用がある。さらなる限界は、心不全を予防又は治療するための他の選択肢と関連する。例えば、心臓移植は薬物治療よりも明らかに高額で侵襲的であり、それはドナーの心臓の入手可能性によってさらに制限される。両心室ペースメーカーなどの機械装置の使用も同様に侵襲的で高額である。したがって、現在の療法の欠点を考慮した新しい療法が必要とされている。

【0005】

50

1つの有望な新しい療法は、心不全に罹患しているか又はそれを発症するリスクのある患者に対するニューレグリン（以下、「NRG」と呼ぶ）の投与を伴う。EGF様成長因子のファミリーであるNRGは、NRG1、NRG2、NRG3、及びNRG4、並びにこれらのアイソフォームを含む構造的に関連した成長因子及び分化因子のファミリーを含み、数々の生物学的応答：乳癌細胞の分化及び乳タンパク質分泌の刺激；神経堤細胞のシュワン細胞への分化誘導；骨格筋細胞のアセチルコリン受容体合成の刺激；並びに、心筋細胞の生存及びDNA合成の促進に關与する。心筋小柱形成及び後根神経節発生に重度の欠陥があるニューレグリン遺伝子標的ホモ接合マウス胚のインビボ研究により、ニューレグリンが心臓及び神経の発生に必須であることが示されている

【0006】

10

NRGは、EGFR、ErbB2、ErbB3、及びErbB4を含むEGF受容体ファミリーに結合するが、その各々は、細胞の成長、分化、及び生存を含む複数の細胞機能において重要な役割を果たす。それらは、細胞外のリガンド結合ドメイン、膜貫通キナーゼドメイン、及び細胞質チロシンキナーゼドメインからなるタンパク質チロシンキナーゼ受容体である。NRGがErbB3又はErbB4の細胞外ドメインに結合した後、それは、ErbB3、ErbB4、及びErbB2の間のヘテロ二量体形成又はErbB4自身の間のホモ二量体形成をもたらす構造変化を誘導し、それによって細胞膜の内側にある受容体のC末端ドメインのリン酸化が起こる。次に、リン酸化された細胞内ドメインは細胞内のさらなるシグナルタンパク質と結合し、対応する下流のAKT又はERKシグナル伝達経路を活性化し、細胞増殖、細胞分化、細胞アポトーシス、細胞遊走、又は細胞接着の刺激又は低下などの、一連の細胞反応を誘導する。これらの受容体のうち、主にErbB2及びErbB4が心臓で発現される。

20

【0007】

サイズが50～64個のアミノ酸の範囲であるNRG-1のEGF様ドメインは、これらの受容体に結合して、それらを活性化するのに十分であることが示されている。以前の研究により、ニューレグリン-1（NRG-1）は、高い親和性でErbB3及びErbB4に直接結合することができることが示されている。オーファン受容体であるErbB2は、ErbB3ホモ二量体又はErbB4ホモ二量体よりも高い親和性で、ErbB3及びErbB4とヘテロ二量体を形成することができる。神経発生の研究により、交感神経系の形成には、完全なNRG-1、ErbB2、及びErbB3シグナル伝達系が必要であることが示されている。NRG-1又はErbB2又はErbB4の標的破壊は、心臓の発生異常による胚性致死をもたらした。最近の研究により、心臓血管の発生並びに成体の正常な心機能の維持におけるNRG-1、ErbB2、及びErbB4の役割も明らかになった。NRG-1は、成体心筋細胞におけるサルコメアの組織化を強化することが示されている。静脈内注入を介したNRGの徐放は、心不全の異なる動物モデル並びに臨床試験において心筋のパフォーマンスの悪化を顕著に改善するか又はそのような悪化から顕著に保護する。これらの結果は、NRG-1を、心不全の治療のためのリード化合物として有望なものとしている。入院時の連続日の静脈内注入を介した患者へのNRGの投与は、ある程度不便でありかつ高額であるが、心臓血管疾患、特に心不全を予防、治療又は遅延するためのNRG使用の有効かつ簡便な方法を開発することが必要とされている。

30

【発明の概要】

【0008】

40

（発明の概要）

本出願人により、静脈内注入によるニューレグリン(NRG)の徐放は、非徐放法により投与されるNRGと比べ、心不全の治療におけるNRGの効果を大きく改善することが発見された。静脈内注入によるNRGの徐放はまた、非徐放法により投与されるNRGと比べ、NRGの有害副作用を軽減するという恩恵も有する。本発明はさらに、哺乳動物、特にヒトへの皮下注入による、NRGの徐放による、様々な心臓血管疾患又は障害、特に心不全の予防、治療又は遅延のための組成物及び方法を提供する。特に本発明は、皮下注入のための携帯可能なミニポンプを使用する、NRGの徐放による、様々な心臓血管疾患又は障害、特に心不全を予防、治療又は遅延するための組成物及び方法に関する。

【0009】

50

本出願人により、NRGは、心筋細胞の分化並びにサルコメア構造及び細胞骨格構造の組織化、並びに細胞接着を強化するということが発見された。また本出願人により、静脈内注入によるNRGは、心不全の異なる動物モデル及び臨床試験において心筋のパフォーマンスの悪化を顕著に改善するか又はそのような悪化を顕著に防ぐということも発見された。ニューレグリン、ニューレグリンポリペプチド、ニューレグリン誘導体、又はニューレグリンの活性を模倣する化合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0010】

したがって本発明の第一の態様において、それを必要とする哺乳動物へのニューレグリンの徐放を提供することを含む、様々な心臓血管疾患又は障害、特に心不全を予防、治療又は遅延する方法が、提供される。本方法の一実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、哺乳動物の左室のEF値を増大する。本方法の別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、左室拡張末期容積(LVEDV)又は左室収縮末期容積(LVESV)を減少する。本方法の別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、6分間歩行距離及び生活の質を改善する。本方法の別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、副作用を軽減する。哺乳動物における心臓血管疾患又は障害を予防、治療又は遅延する方法の一部の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、ミニポンプの使用を含む。本方法の一部の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、皮下注入により投与される。

【0011】

第二の態様において、ニューレグリン徐放組成物又は製剤は、様々な心臓血管疾患又は障害、特に心不全の予防、治療又は遅延のために提供される。一実施態様において、ニューレグリン組成物又は製剤の使用は、哺乳動物の左室のEF値を増大する。別の実施態様において、ニューレグリン組成物又は製剤の使用は、左室拡張末期容積(LVEDV)又は左室収縮末期容積(LVESV)を減少する。別の実施態様において、ニューレグリン組成物又は製剤の使用は、6分間歩行距離及び生活の質を改善する。別の実施態様において、ニューレグリン組成物又は製剤の使用は、副作用を軽減する。一部の実施態様において、ニューレグリン徐放組成物又は製剤は、ポンプ、例えばシリンジポンプによる皮下注入により投与される。一部の実施態様において、該シリンジポンプは、ミニポンプである。さらなる実施態様において、該ミニポンプは、インスリンポンプである。

【0012】

第三の態様において、徐放ニューレグリンの有効量及び/又は有効量の範囲が、様々な心臓血管疾患又は障害、特に心不全を予防、治療、又は遅延させるために提供される。一部の実施態様において、ニューレグリンは、皮下注入により投与される。一部の実施態様において、ニューレグリンの有効量は、 $0.3 \mu\text{g/kg}$ である。一部の実施態様において、ニューレグリンの有効量は、 $1.2 \mu\text{g/kg}$ である。一部の実施態様において、ニューレグリンの有効量は、 $2.0 \mu\text{g/kg}$ である。一部の実施態様において、ニューレグリンの有効量は、 $3.0 \mu\text{g/kg}$ である。一部の実施態様において、ニューレグリンの有効量の範囲は、 $0.3 \sim 3.0 \mu\text{g/kg}$ である。一部の実施態様において、ニューレグリンの有効量の範囲は、 $1.2 \sim 2.0 \mu\text{g/kg}$ である。

【0013】

第四の態様において、本発明は、ニューレグリン組成物又は製剤、及び携帯可能なミニポンプを含む、キットを提供する。一部の実施態様において、該キットはさらに、哺乳動物における心不全の予防、治療又は遅延のためのキットの使用説明書を含む。一部の実施態様において、携帯可能なミニポンプは、インスリンポンプである。

【図面の簡単な説明】

【0014】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1：ベースライン時及び30日目のLVEF%の結果。

【0015】

【図2】図2：ベースライン時と比較した30日目のLVEF%の絶対値変化。

【 0 0 1 6 】

【図 3】図3：ベースライン時及び30日目のLVEDVの結果。

【 0 0 1 7 】

【図 4】図4：ベースライン時と比較した30日目のLVEDV絶対値変化。

【 0 0 1 8 】

【図 5】図5：ベースライン時及び30日目のLVESVの結果。

【 0 0 1 9 】

【図 6】図6：ベースライン時と比較した30日目のLVESV絶対値変化。

【 0 0 2 0 】

【図 7】図7：ベースライン時と比較した30日目の増加した歩行距離の結果。

10

【 0 0 2 1 】

【図 8】図8：ベースライン時と比較した30日目の歩行後呼吸困難の結果。

【 0 0 2 2 】

【図 9】図9：ベースライン時と比較した30日目の歩行後疲労の結果。

【 0 0 2 3 】

【図 10】図10：ベースライン時と比較した30日目の生活の質スコアの変化。

【 0 0 2 4 】

【図 11】図11：ベースライン時及び30日目のNYHA分類の割合。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 5 】

20

(発明の詳細な説明)

(A. 定義)

限定するためではなく、開示を明確にするために、以降の本発明の詳細な説明を以下のサブセクションに分割する。本明細書で言及される全ての刊行物は、それらと関連して該刊行物が引用される方法及び／又は材料を開示及び説明するために、参照により組み込まれる。

【 0 0 2 6 】

(定義)

別途定義されない限り、本明細書で用いる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の業者が共通に理解するのと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許、出願、公表出願、及び他の刊行物は、それらの全体が参照により組み込まれる。このセクションで示す定義が、参照により本明細書中に組み込まれる特許、出願、公開された出願、及び他の刊行物で示される定義と反するか、さもなければ矛盾する場合、このセクションで示す定義が参照により本明細書中に組み込まれる定義に優先する。

30

【 0 0 2 7 】

本明細書で用いるように、本文で明らかに別の指示がない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」は、「少なくとも1つ」又は「1つ以上」を意味する。

【 0 0 2 8 】

本明細書で用いるように、本発明で用いる「ニューレグリン」又は「NRG」は、ErbB2、ErbB3、ErbB4、又はそれらの組合せと結合して、それらを活性化することができるタンパク質又はペプチドを指し、これらには、限定するものではないが、全てのニューレグリンアイソフォーム、ニューレグリンEGF様ドメインのみ、ニューレグリンEGF様ドメインを含むポリペプチド、ニューレグリン変異体又は誘導体、及び以下に詳述するような、上記の受容体と同じく活性化する任意の種類のニューレグリン様遺伝子産物が含まれる。ニューレグリンには、NRG-1、NRG-2、NRG-3、及びNRG-4タンパク質、ペプチド、断片、並びにニューレグリンの活性を模倣する化合物も含まれる。本発明で用いるニューレグリンは、上記のErbB受容体を活性化して、それらの生物学的反応を調節すること、例えば、骨格筋細胞におけるアセチルコリン受容体合成を刺激すること；並びに／又は、心臓細胞の分化、生存、及びDNA合成を改善することができる。ニューレグリンには、それらの生物学的活性を実質的に変化させない保存的アミノ酸置換を有するそれらの変異体も含まれる。アミ

40

50

ノ酸の好適な保存的置換は当業者に公知であり、かつ通常、得られる分子の生物学的活性を変化させることなく行ない得る。当業者は、一般に、ポリペプチドの非必須領域の単一アミノ酸置換が、生物学的活性を実質的に変化させないことを認識している（例えば、Watsonらの文献「遺伝子の分子生物学（Molecular Biology of the Gene）」、第4版、1987年、The Bejacmin / Cummings Pub. co.、p.224を参照されたい）。好ましい実施態様では、本発明で用いるニューレグリンは、ErbB2 / ErbB4又はErbB2 / ErbB3ヘテロ二量体に結合して、それらを活性化し、これには、限定を目的とせず、例えば、アミノ酸配列：

【化1】

SHLVKCAEKEKTFCVNGGECF
MVKDLSNPSRYLCKCPNEFTGDRCQNYVMASFYKAEELYQ (配列番号:1)

10

を含むNRG-1 2アイソフォームの177～237残基を含むペプチドがある。NRG-1 2アイソフォームの177～237残基を含むペプチドは、前記受容体に結合しかつこれを活性化するのに十分であることが証明されている、EGF様ドメインを含む。

【0029】

本明細書で用いるように、「上皮成長因子様ドメイン」又は「EGF様ドメイン」は、ErbB2、ErbB3、ErbB4、又はそれらの組合せに結合して、それらを活性化し、かつその内容が全て参照により本明細書中に組み込まれる、WO 00 / 64400、Holmesらの文献（Science, 256: 1205-1210 (1992)）；米国特許第5,530,109号及び第5,716,930号；Hijaziらの文献（Int. J. Oncol., 13: 1061-1067 (1998)）；Changらの文献（Nature, 387: 509-512 (1997)）；Carrawayらの文献（Nature, 387: 512-516 (1997)）；Higashiyamaらの文献（J. Biochem., 122: 675-680 (1997)）；並びにWO 97 / 09425に開示されているような、EGF受容体結合ドメインと構造的類似性を有する、ニューレグリン遺伝子によってコードされるポリペプチドモチーフを指す。ある実施態様では、EGF様ドメインは、ErbB2 / ErbB4又はErbB2 / ErbB3ヘテロ二量体に結合して、それらを活性化する。ある実施態様では、EGF様ドメインは、NRG-1の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。一部の実施態様において、EGF様ドメインは、NRG-1のアミノ酸残基177～226、177～237、又は177～240に対応するアミノ酸配列を含み（アミノ酸残基177-226

20

【化2】

SHLVKCAEKEKTFCVNGGECFMVKDLSNPSRYLCKCPNEFTGDRCQNYVM
(配列番号:2)

30

; アミノ酸残基177-240

【化3】

SHLVKCAEKEKTFCVNGGECFMVKDLSNPSRYLC
KCPNEFTGDRCQNYVMASFY KAEELYQKRV (配列番号:3)

）、その各々は、本発明のニューレグリンの例であると考えられる。ある実施態様では、EGF様ドメインは、NRG-2の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。ある実施態様では、EGF様ドメインは、NRG-3の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。ある実施態様では、EGF様ドメインは、NRG-4の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。ある実施態様では、EGF様ドメインは、米国特許第5,834,229号に記載されているような、

40

【化4】

Ala Glu Lys Glu Lys
Thr Phe Cys Val Asn Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro (配列番号:4)

というアミノ酸配列を含む。

【0030】

ニューレグリンタンパク質は、経口、局所、吸入、口腔内（例えば舌下）、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、又は静脈内）、経皮投与又は他の好適な投与経路のために製剤

50

化することができる。いずれか所定の症例において最も好適な経路は、治療される状態の性質及び重症度に応じ、並びに使用される特定のニューレグリンタンパク質の性質に応じて決まるであろう。ニューレグリンタンパク質は、単独で投与され得る。あるいは、好ましくは、ニューレグリンタンパク質は、医薬として許容し得る担体又は賦形剤と共投与される。任意の好適な医薬として許容し得る担体又は賦形剤は、本方法において使用することができる(例えば、「レミントン：調剤の科学と実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、Alfonso R. Gennaro編、Mack Publishing Company、1997年4月；及び、「レミントン薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第18版、Gennaro編、Mack Publishing Co. (1990)を参照されたい)。

【0031】

本明細書において用いるように「ポンプ」は、治療用液体、薬物、タンパク質、及び/又は他の化合物の皮下注入を使用し、かつそれらの供給における医薬の連続した正確な投薬という特性を有する、薬物送達装置である。ポンプは、連続皮下注入のために皮下カテーテルを使用することができる。このカテーテルは、外付であってよいが、又はカテーテルポートは、ポンプ機構に組み込まれてもよい。ミニポンプは、液体を正確に輸送することができる装置であり、これは携帯可能であり、かつ扱いやすい。例として、インスリンポンプが、連続皮下インスリン注入療法としても公知である、糖尿病又は他の疾患の治療において、インスリン又は他の物質の投与に使用される医療装置である。インスリンポンプは、それを通してインスリン又は他の原薬が組織へ通過される、使い捨ての薄いプラスチック製チューブ又はカテーテルに接続するように構成されることができる。カテーテルは、皮下に挿入され、必要に応じ交換することができる。ポンプは、患者に接続されている、外部装置において構成され、かつ患者の体内に植え込まれる、植込み型装置において構成されることができる。外部ポンプは、病院、医院、又は同様の場所などのような、固定された場所での使用のために設計された装置を含むことができ、さらに患者により携行されるように設計されたポンプ又は同様のものなどの、歩行時使用又は携帯可能に使用するために構成された装置を含むことができる。外部ポンプは、限定はされないが、ニューレグリンタンパク質を含有する液体媒体などの、液体媒体の容器を含む。

【0032】

外部ポンプは、例えば好適な中空管により、患者への液体流れ連絡路に接続され得る。中空管は、患者の皮膚を貫通し、それを通じて液体媒体を送達するように設計されている中空針へ、接続され得る。あるいは、中空管は、カニューレ又は同様のものにより、患者へ直接接続され得る。外部ポンプは、患者の衣類の上に又は下側に、装着又はそうでなければ取り付けることができる。好適なポンプの例としては、MiniMed Paradigm 522インスリンポンプ、MiniMed Paradigm 722インスリンポンプ、MiniMed Paradigm 515インスリンポンプ、MiniMed Paradigm 715インスリンポンプ、MiniMed Paradigm 512Rインスリンポンプ、MiniMed Paradigm 712Rインスリンポンプ、MiniMed 508インスリンポンプ、MiniMed 508Rインスリンポンプ(Medtronic社；Northridge, CA)、並びに当業者に公知の任意の類似の装置が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0033】

外部ポンプ型送達装置の例は、「使い捨て部分を備える注入装置及び方法(Infusion Device And Method With Disposable Portion)」と題する、2005年8月23日出願され、US2006/0264894として公開され、米国特許第7,686,787号として発行された、米国特許出願第11/211,095号、並びに「注入装置のための交換可能な電子カード(Exchangeable Electronic Cards For Infusion Devices)」と題する、PCT公開公報WO 01/70307 (PCT/US01/09139)、「患者注入装置のための部品及び方法(Components And Methods For Patient Infusion Device)」と題する、PCT公開公報WO 04/030716 (PCT/US2003/028769)、「注入装置のための分注部品及び方法(Dispenser Components And Methods For Infusion Device)」と題する、PCT公開公報WO 04/030717 (PCT/US2003/029019)、「インスリン用量に関する患者への助言法(Method For Advising Patients Concerning Doses Of Insulin)」と題する、米国特許出願公開第2005/0065760号、並びに「装着可能な自給式薬物注入装置(Wearable

Self-Contained Drug Infusion Device)」と題する、米国特許第6,589,229号に開示されており、これらの各々はその全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

【0034】

本発明における使用のために利用することができる、医薬として許容し得る組成物及びそれらの投与に関する方法は、米国特許第5,736,154号；第6,197,801号；第5,741,511号；第5,886,039号；第5,941,868号；第6,258,374号；及び、第5,686,102号に開示されたものを含むが、これらに限定されるものではない。

【0035】

主治医などの当業者は、毒性又は有害作用のために、療法を終結、中断するか又はより低用量へ調節する方法及び時期について知っていることは、留意しなければならない。逆に、医師は、臨床反応(毒性副作用を除外する)が適切でない場合に、より高いレベルに治療を調節する方法及び時期についても知っているであろう。

【0036】

実用的用途において、ニューレグリンタンパク質は、単独で又は他の物質と組合せて、従来の医薬配合技術に従い、 α -シクロデキストリン及び/又は2-ヒドロキシ-プロピル- β -シクロデキストリンなどの、医薬担体又は賦形剤と密に混合された活性成分として組合せることができる。担体は、局所投与又は非経口投与のために望ましい調製品の広範な形状をとることができる。静脈内注射又は注入などの非経口剤形のための組成物の調製において、水、グリコール、油分、緩衝液、糖類、保存剤、リポソーム、安定化剤など当業者に公知のものを含むが、これらに限定されるものではない類似の医薬媒体を利用することができる。そのような非経口組成物の例としては、デキストロース5%w/v、通常の食塩水又は他の溶液が挙げられるが、これらに限定されるものではない。緩衝液の例としては、酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。安定化剤の例としては、例えばヒト血清アルブミンなどのアルブミン、ゼラチンなどのタンパク質、及び同様のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。糖類の例としては、グルコース(デキストロース)、スクロース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、及び同様のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。塩類の例としては、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、及び同様のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。医薬組成物の成分の例は、例えば、前掲の1997年のレミントンの文献、及び前掲の1990年のレミントンの文献に記載されている。単独で又は他の物質と組合せて投与されるべき、ニューレグリンタンパク質の総投与量は、約1ml~2000mlの範囲で、静脈内用の液体バイアルにおいて投与されることができる。

【0037】

別の実施態様において、本発明のキットは、本組成物の注射のために、好ましくは無菌の形状で包装された針もしくはシリンジ、及び/又は包装されたアルコールパッドを、さらに含む。医師による又は患者による本組成物の投与のための指示書を、任意に含む。

【0038】

本明細書で用いるように、本文で明らかに別の指示がない限り、「タンパク質」は、「ポリペプチド」又は「ペプチド」と同義である。

【0039】

本明細書で用いるように、「活性単位」又は「EU」又は「U」は、50%最大反応を誘導することができる規格品の量を意味する。言い換えると、所定の活性剤の活性単位を決定するために、EC50を測定しなければならない。例えば、あるバッチの製品のEC50が仮に0.1 μ gであるならば、それが1単位となる。さらに、1 μ gのその製品を用いている場合、10EU(1/0.1)を用いている。EC50は、そのような決定を行うのに適した技術分野で公知の任意の方法で決定することができ、これには、本明細書において明らかにされた本発明者によって利用される方法が含まれる。こうした該活性単位の決定は、遺伝子操作された製品及び臨床的に使用される薬物の品質管理にとって重要であり、異なる医薬品及び/又は異なるバッチ番号に由来する製品を統一基準で定量化することを可能にする。

【 0 0 4 0 】

以下は、NRGと細胞表面ErbB3 / ErbB4分子との組合せ及びErbB2リン酸化の間接的な仲介による、例示的で、迅速で、高感度で、高流量で、かつ定量的なNRG-1の生物学的活性の決定方法である（例えば、Michael D. Sadickらの文献、1996, Analytical Biochemistry, 235 : 207-214、及びWO03 / 099300を参照されたい）。

【 0 0 4 1 】

簡潔には、該アッセイは、キナーゼ受容体活性化酵素結合免疫吸着アッセイ（KIRA-ELISA）と呼ばれるが、これは、2つの個別のマイクロタイタープレートからなり、一方は、細胞培養、リガンド刺激、及び細胞溶解 / 受容体可溶化用であり、もう一方のプレートは、受容体捕捉及びホスホチロシンELISA用である。該アッセイは、NRG誘導性のErbB2活性化の分析用に開発され、接着性乳癌細胞株MCF-7表面の無傷の受容体の刺激を利用する。膜タンパク質をTriton X-100溶解によって可溶化し、該受容体をErbB3又はErbB4と交差反応しないErbB2特異的抗体でコーティングしたELISAウェル中で捕捉する。次に、受容体リン酸化の程度を、抗ホスホチロシンELISAによって定量化する。再現性のある標準曲線を、ヘレグリン 1(177-244)の約360pMというEC50を用いて作成する（アミノ酸残基177～244

10

【 化 5 】

SHLVKCAEKEKTFVCVNGGECFMVKDLSNPSRYLC
KCPNEFTGDRCQNYVMASFY KAEELYQKRVLIT (配列番号 :5)

20

）。HRG 1 (177 ~ 244) の同一の試料を、該KIRA-ELISAと定量的抗ホスホチロシンウェスタンブロット分析の両方で分析した場合、結果は互いに非常に密接に相関する。この報告で記載されているアッセイは、HRGとErbB3及び / 又はErbB4との相互作用から生じるErbB2のチロシンリン酸化を特異的に定量化することができる。

【 0 0 4 2 】

遺伝子操作された薬剤の大半は、タンパク質及びポリペプチドであるので、それらの活性は、それらのアミノ酸配列又はそれらの空間構造によって形成される活性中心によって決定することができる。タンパク質及びポリペプチドの活性力価は、それらの絶対的な質とは一致せず、それゆえ、化学薬品の活性力価のように重量単位で決定することができない。しかしながら、遺伝子操作された医薬品の生物学的活性は、通常、それらの薬力学と一致しており、また、所定の生物学的活性によって確立される力価決定システムは、その力価単位を決定することができる。それゆえ、生物学的活性の決定は、生物学的活性を有する物質の力価を測定する過程の一部であることができ、かつ遺伝子操作された製品の品質管理の重要な構成要素である。遺伝子操作された製品及び臨床的に使用される薬物の品質管理のために生物学的活性基準を決定することが重要である。

30

【 0 0 4 3 】

50%最大反応を誘導することができる標準製品の量は活性単位（1 EU）と定義される。したがって、異なる医薬品に由来する製品及び異なるバッチ番号の製品を統一基準で定量化することができる。

【 0 0 4 4 】

本明細書で用いるように、特定の疾患の予防、治療又は遅延のための活性剤の「有効量」は、該疾患に関連した症状を改善、又は一部軽減するのに十分な投与量である。該投与量は、疾患を治癒することができるが、典型的には、疾患の症状を改善するために投与される。

40

【 0 0 4 5 】

特定の実施態様において、ニューレグリンの有効量は、少なくとも0.2 µg/kg/日、0.3 µg/kg/日、0.4 µg/kg/日、0.5 µg/kg/日、0.6 µg/kg/日、0.7 µg/kg/日、0.8 µg/kg/日、0.9 µg/kg/日、1.0 µg/kg/日、1.1 µg/kg/日、1.2 µg/kg/日、1.3 µg/kg/日、1.4 µg/kg/日、1.5 µg/kg/日、1.6 µg/kg/日、1.7 µg/kg/日、1.8 µg/kg/日、1.9 µg/kg/日、2.0 µg/kg/日、2.1 µg/kg/日、2.2 µg/kg/日、2.3 µg/kg/日、2.4 µg/kg/日、2.5 µg/kg/日

50

、 $2.6\mu\text{g/kg/日}$ 、 $2.7\mu\text{g/kg/日}$ 、 $2.8\mu\text{g/kg/日}$ 、 $2.9\mu\text{g/kg/日}$ 、又は $3.0\mu\text{g/kg/日}$ であることができる。一実施態様において、ニューレグリンの有効量は、 $1.2\mu\text{g/kg/日}$ である。別の実施態様において、ニューレグリンの有効量は、 $2.0\mu\text{g/kg/日}$ である。一実施態様において、ニューレグリンの有効量は、 $3.0\mu\text{g/kg}$ である。一実施態様において、ニューレグリンの有効量範囲は、 $0.3\sim 3.0\mu\text{g/kg/日}$ である。一実施態様において、ニューレグリンの有効量範囲は、 $1.2\sim 2.0\mu\text{g/kg/日}$ である。

【0046】

本明細書で用いるように、「活性剤」は、ヒト及び他の動物における疾患の診断、治療、緩和、治療又は予防のために意図された、あるいはそうでなければ身体的及び精神的健全性を増強するための、任意の物質を意味する。

10

【0047】

本明細書で用いるように、特定の活性剤の投与による特定の障害の症状の「改善」とは、該物質の投与に起因した又は投与に関連し得る、永久的又は一時的か、持続性又は一過性かにかかわらず、減少することを指す。

【0048】

本明細書で用いるように、「治療する」、「治療」、及び「治療すること」は、状態、障害、又は疾患の症状を改善するか、さもなければ有益に変化させる任意の方法を指す。該効果は、疾患もしくはその症状の完全なもしくは部分的な予防という観点では発症予防的であり得、並びに/又は、該効果は、疾患に関連した徴候もしくは症状の部分的又は完全な軽減、疾患の治療、及び/もしくは該疾患に起因する有害作用の軽減という観点では治療的であり得る。治療は、本明細書中の該組成物の任意の医薬的使用も包含する。

20

【0049】

本明細書で用いるように、「心不全」は、心臓が代謝組織の要求に必要とされる速度で血液を拍出しない心機能の異常を意味する。心不全は、例えば、鬱血性心不全、心筋梗塞、頻拍性不整脈、家族性肥大型心筋症、虚血性心疾患、特発性拡張型心筋症、心筋炎及び同様のものなどの広範な疾患状態を含む。心不全は、限定するものではないが、虚血性、先天性、リウマチ性、ウイルス性、毒性、又は特発性の形態を含む、いくつかの因子によって起こり得る。慢性心肥大は、鬱血性心不全及び心停止の前触れとなる重大な病的状態である。

【0050】

本明細書で用いるように、「駆出率」又は「EF」は、心臓の鼓動の結果として充満した心室から拍出される血液の部分の意味する。それは、次式により定義することができる： $(\text{LV拡張期容積} - \text{LV収縮期容積}) / \text{LV拡張期容積}$ 。

30

【0051】

本発明は、心不全などの、様々な心臓血管疾患又は障害の予防、治療又は遅延のための、ニューレグリンの徐放に関する方法及び組成物を提供する。ニューレグリンの徐放は、投与スキームの簡略化を可能にし、臨床的有效性を改善し、かつ例えばニューレグリンの高い血液レベルに関連した有害事象を減弱する。ある期間にわたる、ニューレグリンの徐放は、心筋細胞の成長及び/又は分化、並びに筋細胞のサルコメア構造及び細胞骨格構造のリモデリング、又は細胞-細胞接着に関するある種の遺伝子の発現を誘導するか又は維持し得ることが意図されている。

40

【0052】

ニューレグリンの徐放は、ある期間にわたりニューレグリンの連続する治療レベルを提供する。一部の実施態様において、ニューレグリンは、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間又はそれよりも長い期間にわたり放出される。一部の実施態様において、ニューレグリンは、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、又はそれよりも長い期間にわたり放出される。別の実施態様において、ニューレ

50

グリンは、1週間、2週間、3週間、4週間又はそれよりも長い期間にわたり放出される。この投与は、望ましいならば、連続する時間又は連続する日もしくは週の間任意に行われ得る。別の実施態様において、ニューレグリンは、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月又はそれよりも長い期間にわたり放出される。別の実施態様において、ニューレグリンは、1年、2年、3年、4年、5年又はそれよりも長い期間にわたり放出される。一部の実施態様において、ニューレグリンは、1時間～2週間、2時間～2週間、4時間～24時間、4日間～10日間の期間にわたり放出される。その期間にわたりニューレグリンが放出される時間の量は、使用される1又は複数の徐放技術などの、様々な要因によって決まる。

【0053】

ニューレグリンは、投薬スケジュール又は「治療サイクル」で投与されることもできる。治療サイクルにおけるニューレグリンの1日量は、以下に詳述されている。治療サイクルは、2日間、5日間、7日間、10日間、2週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年間又はそれよりも長く続けることができる。概して、本明細書記載の状態に関する本発明の方法における患者の体重1kg当たりのニューレグリンの推奨1日量の範囲は、約0.001 μg ～約1000mg/日の範囲以内である。特に患者の体重1kg当たりの総1日量の範囲は、0.001 μg /日～15mg/日、0.005 μg /日～10mg/日、0.01 μg /日～5mg/日、0.1 μg /日～1mg/日、0.5 μg /日～100 μg /日、1 μg /日～10 μg /日、1.2 μg /日～2.4 μg /日、1.2 μg /日～2.2 μg /日、又は1.2 μg /日～2.0 μg /日の間でなければならない。患者の管理において、本治療は、比較的低い投与量、恐らく約0.1 μg ～約0.3 μg で開始され、かつ患者の全身の反応に応じ、必要ならば、単回投与量又は分割投与量のいずれかとして、最大約1 μg ～1000 μg /日まで増加され得る。当業者には明らかであるように、一部の症例において、本明細書に明らかにされた範囲の外側の活性成分用量を使用することが、必要なことがある。

【0054】

ある実施態様において、ニューレグリンは、治療サイクルの各日に毎日投与される。ある実施態様において、ニューレグリンは、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、2週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年間又はそれよりも長く、連続して投与される。ある実施態様において、ニューレグリンは、誘導レジメンのために、患者へ投与される。一部の最適化された実施態様において、誘導レジメンは、少なくとも連続する3、5、7、10又は15日間の、ニューレグリンの投与を含む。一部の最適化された実施態様において、誘導レジメンは、毎日、少なくとも連続する2、4、6、8、10、12、16、20、24時間の、ニューレグリンの投与を含む。一部の最適化された実施態様において、ニューレグリンは、誘導レジメン後、少なくとも3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、1年間、5年間又はさらにそれよりも長い維持レジメンのために、患者へ投与される。本明細書に開示された他の期間を、誘導レジメン又は維持レジメンのために使用することができることは理解される。

【0055】

一実施態様において、本発明は、哺乳動物へのニューレグリンの0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量での皮下徐放を含む、哺乳動物における心臓血管疾患又は障害を予防、治療又は遅延する方法を提供し、ここで哺乳動物へのニューレグリンの皮下徐放は、ポンプの使用により達成される。ニューレグリンの徐放は、ポンプ使用による投与に適した製剤などの、徐放型製剤中のニューレグリンの投与により提供され得る。別の実施態様において、本発明は、哺乳動物へのニューレグリンの0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量の徐放での皮下への投与を含む、哺乳動物における心臓血管疾患又は障害を予防、治療又は遅延する方法を提供し、ここで哺乳動物へのニューレグリンの皮下徐放は、ポンプの使用により達成される。

【0056】

本発明の方法の特定の実施態様において、ニューレグリンにより治療される疾患又は障害は、例えば、ヒトなどの哺乳動物における、心不全である。別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの皮下徐放は、シリンジポンプの使用により達成される。シリンジポンプは、例えば、インスリンポンプなどの、ミニポンプであることができる。

【 0 0 5 7 】

本発明の方法の別の実施態様において、ニューレグリンは、 $1.2 \mu\text{g/kg/日} \sim 2.0 \mu\text{g/kg/日}$ の量、又は本明細書に明らかにされた他の量であることができる。特定の実施態様において、ニューレグリンは、 $1.2 \mu\text{g/kg/日}$ の量である。別の特定の実施態様において、ニューレグリンは、 $2.0 \mu\text{g/kg/日}$ の量である。別の特定の実施態様において、ニューレグリンは、 $6 \text{ EU/kg/日} \sim 60 \text{ EU/kg/日}$ の量である。別の実施態様において、ニューレグリンは、 $24 \text{ EU/kg/日} \sim 40 \text{ EU/kg/日}$ の量である。別の実施態様において、ニューレグリンは、 40 EU/kg/日 の量である。

【 0 0 5 8 】

10

本発明の方法のさらに別の実施態様において、ニューレグリンは、誘導レジメンのために哺乳動物へ投与することができる。一実施態様において、誘導レジメンは、少なくとも連続する3、5、7、10又は15日間の、ニューレグリンの投与を含む。本明細書に明らかにしたように、望ましいならば、他の投与日数を使用することができることが理解される。別の実施態様において、ニューレグリンは、毎日、少なくとも連続する2、4、6、8、10、12、16、20、24時間投与することができる。本明細書に明らかにしたように、望ましいならば、他の投与時間数を使用することができることが理解される。

【 0 0 5 9 】

別の実施態様において、ニューレグリンは、誘導レジメン後の維持レジメンのために患者へ投与される。一実施態様において、維持レジメンは、誘導レジメン後、少なくとも3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、5年間又はさらにそれよりも長い、ニューレグリンの投与を含むことができる。別の実施態様において、維持レジメンは、3ヶ月、6ヶ月又は12ヶ月毎の誘導レジメンの反復を含む。

20

【 0 0 6 0 】

さらに別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、哺乳動物の駆出率(EF)値を増大する。駆出率(EF)は、各心臓拍動又は心周期により左心室及び右心室の拍出された血液の容積比を表す。駆出率の測定方法は、当業者には周知である。

【 0 0 6 1 】

さらに別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、哺乳動物の左室拡張末期容積(LVEDV)を減少する。当該技術分野において周知のように、拡張末期容積(EDV)は、後負荷又は充満(拡張)時の、右室及び/又は左室における血液の容積である。別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、哺乳動物の左室収縮末期容積(LVESV)を減少する。当該技術分野において周知のように、収縮末期容積(ESV)は、縮み(contraction)又は収縮(systole)の末期の、及び充満又は拡張の開始時の、心室における血液の容積である。LVEDV及び/又はLVESVの測定方法は、当業者に周知である。

30

【 0 0 6 2 】

本発明の方法のさらに別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、哺乳動物の6分間歩行距離(6MWD)を改善する。さらに別の実施態様において、哺乳動物へのニューレグリンの徐放は、哺乳動物の生活の質を改善する。心臓疾患の測定値の改善及び/又は改善された患者の転帰へのニューレグリンの有効性は、実施例において、本明細書で説明されている。

40

【 0 0 6 3 】

本発明は加えて、ニューレグリン組成物又は製剤とポンプを含む、哺乳動物において心臓血管疾患又は障害を予防、治療又は遅延するためのキットを提供する。本キットは、例えば、心不全である疾患又は障害を有する患者を治療するために使用することができる。該患者は、ヒトなどの、哺乳動物であることができる。キットの実施態様において、ポンプは、シリンジポンプであることができる。特定の実施態様において、ポンプは、ミニポンプであることができる。別の特定の実施態様において、ポンプは、インスリンポンプであることができる。

【 0 0 6 4 】

50

心臓疾患又は心不全などの疾患又は障害を有する患者の特徴は、当業者に周知である(例えば、「セシル内科学(Cecil Textbook of Medicine)」、第20版、Bennett and Plum編集、W.B. Saunders社、フィラデルフィア(1996)；「ハリソン内科学(Harrison's Principles of Internal Medicine)」、第14版、Fauciら編集、McGraw-Hill社、サンフランシスコ(1998)を参照されたい)。医師などの当業者は、ニューレグリンの持続放出を提供する、本発明の方法による治療に適した疾患又は障害を有する患者を容易に決定することができる。

【0065】

患者の心不全は、それらの症状の重症度に応じ分類することができることは、当該技術分野において周知である。最も一般的に使用される分類システムは、ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類である。これは、患者を、身体活動時にどの程度患者が制限されるかを基に、以下の4つの範疇の一つに配置する；クラスI：心疾患があるが、身体活動の制限を生じない、患者。日常の身体活動は、過度の疲労、動悸、呼吸困難又は狭心痛を引き起こさない；クラスII：身体活動のわずかな制限を生じる、心疾患を伴う患者。患者は、安静時は愁訴はない。日常の身体活動は、疲労、動悸、呼吸困難又は狭心痛を生じる；クラスIII：身体活動の顕著な制限を生じる、心疾患を伴う患者。患者は安静時は愁訴がない。より軽い日常の活動が、疲労、動悸、呼吸困難又は狭心痛を引き起こす；クラスIV：主訴を伴わずにいかなる身体活動の実行も不可能となる、心臓疾患を伴う患者。心不全又は狭心症候群の症状が、安静時であっても存在し得る。なんらかの身体活動に取り組む際に、愁訴が増大する。一部の実施態様において、NYHA分類された患者(クラスI - クラスIV)は全員、本発明の方法に適している。一部の好ましい実施態様において、NYHA分類されたクラスII及び/又はクラスIII患者は、本発明の方法に適している。

【0066】

ある実施態様において、治療サイクルにおけるニューレグリンは、サイクルの第1日目に投与され、かつ該サイクルは、1日以上ニューレグリンが投与されないことで終結する。一部の実施態様において、ニューレグリンは、3、5、7、10又は15日間毎日投与され、その後治療サイクルにおける休薬期間が続く。

【0067】

本発明の様々な実施態様の活性に実質的に影響を及ぼさない改変も、本明細書に提供される本発明の定義内で提供されることが理解される。したがって、以下の実施例は、本発明を例証するが、限定しないことが意図される。

【実施例】

【0068】

(実施例)

(実施例1：安定した慢性心不全の被験者における組換えヒトニューレグリン1の有効性及び安全性を評価する、無作為化並行群間二重盲検多施設プラセボ比較試験)

(1.緒言)

慢性心不全に対する皮下注入に関する組換えヒトニューレグリン-1の有効性及び安全性を評価するために、第II相無作為化並行群間二重盲検プラセボ比較試験が、米国の複数の臨床施設において行われた。NYHAクラスII又はIIIの安定した慢性心不全の患者合計67名が、参加した。被験者は、薬物に対し無作為化される前の1~7日の間に、それらの植込み型除細動器(ICD)の調べを受けた。被験者は、ベースライン時の心臓コンピュータ断層撮影(CT)後、スクリーニングの終了時に、3種の治療アームの一つに無作為化された。本試験は、5つの期間からなり、これはスクリーニング及びベースライン期間(試験-21日目~3日目)、治療期間(試験1日目~10日目、毎日の注入開始時間午前8時±2時間)、退院時(11日目)、経過観察期間(試験30、90及び180±5日目)、並びに365日目(±5日)までの最終経過観察来院時であり、およそ12ヶ月の期間続く。被験者は全員、試験参加期間は、それらの最新の安定した心臓レジメンを順守するように指導された。

【0069】

(2.診断及び主要参加基準)

【0070】

被験者が、NYHA分類II又はIIIの慢性心不全を有し、かつ試験薬を受け取る前少なくとも3ヶ月間ACEI/アンギオテンシン受容体遮断薬(ARB)、 β -遮断薬、及び/又は利尿薬の安定したレジメンにあり、かつ治療期間を通じて安定したレジメンを維持することが予想される場合に、これらの被験者は登録が考慮された。被験者は、試験薬を受け取る前少なくとも3ヶ月間に植え込まれたICDを有すること、及び2-D心エコー検査によるスクリーニング時に決定された左室駆出率(LVEF) 40%を有することを求められた。

【0071】

(3.製品、投与量、期間、投与方法、及びバッチ/ロット番号)

【0072】

1日目から10日目に、被験者は、以下の治療の1種を皮下注入で受け取った：プラセボ(ロット番号：TC2952、250 μ g/バイアル)、又はNeucardin(商標)(ロット番号：TC2965、250 μ g/5000 EU/バイアル)の投与量1.2 μ g/kg/日(24 EU/kg/日)又は2.0 μ g/kg/日(40 EU/kg/日)。

【0073】

試験薬(複数)の同定：Neucardin(商標)(ロット番号：TC2965)及びマッチするプラセボ(ロット番号：TC2952)は、1バイアル当たり250 μ gの活性薬物又はプラセボの入った、透明な硝子バイアル内で供給された。活性薬物及びマッチするプラセボは、白色から帯黄白色の散剤であった。本試験薬は、本質的に目視可能な粒子を含まない無色透明溶液のように見える、1日量1.2 μ g/kg、2.0 μ g/kg、及びプラセボを調製するために、被験者の体重(kg)を使用し、提供される無作為化コードに従い調製された。貯蔵温度は、2~8℃であり、かつ該薬物は、遮光され、子供の手が届かないようにされた。

【0074】

SC注入ポンプ：Medtronic Paradigm 722インスリンポンプ。Medtronicポンプ容器を使用し、溶解した薬物1.6mLを容器へ採取し、かつポンプの流量は、0.2mL/時で8時間であった。

【0075】

(4.評価基準)

【0076】

有効性：有効性評価は、ベースライン時及び30日目の心臓CT；スクリーニング及びベースライン時、並びに30、90、180及び365日目の、NYHA分類、6分間歩行試験、生活の質の質問票(カンザスシティー心筋症質問票、及びNT-proBNPレベル；並びに、スクリーニング及びベースライン時、30日目、及び90日目の、2-D心エコーを含めた。

【0077】

安全性：安全性評価は、有害事象(AE)、有害反応(ADR)、重篤有害事象(SAE)、バイタルサイン、理学検査、パルス酸素測定法、心電図パラメータ(例えば、QTc、QRS、HR、PR、RR、T-波平低化/逆転、ST-上昇)、抗-Neucardin(商標)抗体レベル、心臓CTにより測定された囲心腔液(mL、少量、中量、大量)、ICD質問票(不適切な細動(firing)あり又はなし)、2D心エコー検査の囲心腔液(mL、少量、中量、大量)、及び臨床検査パラメータ(化学、血液学、及び泌尿器学)をモニタリングすることを含んだ。心臓病学において、QTcとは、QT間隔をいい、これは、心臓の電気周期のQ波の始まりとT波の終わりの間の時間の測定である。QT間隔は、心室の電気分極及び再分極を表す。延長されたQT間隔は、トルサード・ド・ポワントのような心室性頻脈性不整脈の可能性及び突然死のリスク因子のマーカーである。Q波、R波及びS波は、次から次へと生じ、これら全てが全て先頭であるようには見えず、単独の事象を反映し、したがって通常まとめて考えられる。Q波は、P波の後の任意の下側へのふれである。R波は、それに続く上側へのふれであり、及びS波は、R波の後の任意の下側へのふれである。T波は、S波に続き、場合によっては、T波に追加のU波が続く。心拍数(HR)は、心臓の拍動速度であり、具体的には単位時間当たりの心臓拍動数である。PR間隔は、ECGによりQ波が測定される場合には、一般にPQ間隔とも称される。RRは、ECG時の連続するRの間の間隔である。安静時に存在するRR間隔の変動は、心臓の自律神経イ

10

20

30

40

50

ンブット(autonomic inputs)における拍動毎の変動を表す。CTは、X-線コンピュータ断層撮影法を指す。ICDは、植込み型除細動器を指す。

【 0 0 7 8 】

(5. 結果) 結果を以下に記す。

【 0 0 7 9 】

(5.1 LVEF)

表1：ベースライン時及び30日目のLVEF%及びLVEF%絶対値変化の結果

【 表 1 】

	プラセボ (N=19)	1.2 µg/kg/日 (N=22)	2.0 µg/kg/日 (N=19)
ベースライン時	30.29	32.46	28.54
30 日目	29.47	34.99	31.74
30日目ー ベースライン時	-0.82	2.53	3.20
30日目ー プラセボ	-	3.35	4.02

10

20

【 0 0 8 0 】

LVEF%の値は、プラセボ群において減少したが、この値は、両方のニューレグリン群においては増加した(図1及び表1参照)。平均絶対値変化は、プラセボ群、1.2 µg/kg群及び2.0 µg/kg群において、各々、-0.82%、2.53%及び3.20%であり(図2及び表1参照)、これはNeucardin(商標)は、皮下注入経路により、心機能が改善したことを示している。

【 0 0 8 1 】

(5.2 LVEDV)

表2：ベースライン時及び30日目のLVEDV(ml)及びLVEDV(ml)絶対値変化の結果

【 表 2 】

	プラセボ (N=19)	1.2 µg/kg/日 (N=22)	2.0 µg/kg/日 (N=19)
ベースライン時	287.49	289.43	274.50
30 日目	297.71	281.26	276.86
30日目ー ベースライン時	10.22	-8.16	2.36
30日目ー プラセボ	-	-18.38	-7.86

30

40

【 0 0 8 2 】

LVEDV値は、プラセボ群において増加したが、2.0 µg/kg群においては、LVEDVの増加は、プラセボ群における増加ほど小さくなく、この値は、1.2 µg/kg群において有意に減少した(図3及び表2参照)。平均絶対値変化は、プラセボ群、1.2 µg/kg群及び2.0 µg/kg群において、各々、10.22ml、-8.16ml及び2.36mlであった(図4及び表2参照)。LVEDV値に関して、1.2 µg/kg群は、2.0 µg/kg群よりも優れていた。

【 0 0 8 3 】

(5.3 LVESV)

表3：ベースライン時及び30日目のLVESV(ml)及びLVESV(ml)絶対値変化の結果

50

【表 3】

	プラセボ (N=19)	1.2 µg/kg/日 (N=22)	2.0 µg/kg/日 (N=19)
ベースライン時	206.79	202.29	205.24
30 日目	216.12	191.71	200.06
30日目ー ベースライン時	9.33	-10.58	-5.19
30日目ー プラセボ	-	-19.91	-14.52

10

【 0 0 8 4 】

LVESV値は、プラセボ群において増加したが、両ニューレグリン群においては減少した(図5及び表3参照)。平均絶対値変化は、プラセボ群、1.2 µg/kg群及び2.0 µg/kg群において、各々、9.33ml、-10.58ml及び-5.19mlであった(図6及び表3参照)。LVESV値に関して、1.2 µg/kg群は、2.0 µg/kg群よりも優れていた。LVEDV及びLVESVの両方のデータは、Neucardin(商標)が、皮下注入経路により、CHF患者における心室リモデリングを効果的に逆行したことを示した。

【 0 0 8 5 】

20

(5.4 6分間歩行試験)

表4：ベースライン時と比較した30、90、180及び365日目の増加した歩行距離(m)及び歩行後呼吸困難及び歩行後疲労の結果

【表 4】

	時間 (日)	プラセボ (N=19)	1.2µg/kg/日 (N=22)	2.0µg/kg/日 (N=19)
増加した 歩行距離 (m)	30	19.2	41.4	1.7
	90	21.6	52.2	-2.0
	180	30.5	47.7	11.7
	365	39.4	62.2	-24.4
歩行後呼吸困難 (スコア)	30	-0.3	-0.8	-0.6
	90	-0.1	-0.7	-0.7
	180	-0.8	-0.8	-0.3
	365	0.3	-0.8	-0.5
歩行後疲労 (スコア)	30	0.1	-1.4	-1.0
	90	0.2	-1.1	-0.4
	180	-0.2	-1.3	0.2
	365	0.3	-1.3	0.2

【 0 0 8 6 】

1.2 µg/kg群で増加した歩行距離(30日目に41.4m、90日目に52.2m、180日目に47.7m、365日目に62.2m)は全て、これら3群において最長であり、プラセボ群において増加した歩行距離(30日目に19.2m、90日目に21.6m、180日目に30.5m、365日目に39.4m)は、2.0 µg/kg群(30日目1.7m、90日目に-2.0m、180日目に11.7m、365日目に-24.4m)よりも長かった(図7及び表4参照)。1.2 µg/kg/日群において認められた歩行距離の観察された増加は、ニューレグリンの静脈内投与を利用した先行する試験を基に予測された値を超えていた。30日目及び90日目の歩行後呼吸困難及び疲労の結果に関して、両方のニューレグリン群は、プラセボ群よりも優れていた(図8及び9並びに表4参照)。

【 0 0 8 7 】

(5.5 30、90、180及び365日目の生活の質)

表5：生活の質の分析

10

20

30

40

【表 5】

時間(日)	プラセボ (N=19)	1.2 μ g/kg/日 (N=22)	2.0 μ g/kg/日 (N=19)
30	4.825	15.873	9.649
90	2.778	15.079	9.649
180	8.333	17.460	7.353
365	10.000	16.228	7.870

10

【 0 0 8 8 】

図10に認められるように、生活の質のスコアは、プラセボ群、1.2 μ g/kg群及び2.0 μ g/kg群において、各々、4.825、15.152及び9.649増加した(表5も参照)。より高いスコアは、より良い生活の質を意味する。表5に認められるように、1.2 μ g/kg群の生活の質のスコアは、これら3群の最高であった。3群全てのスコアは増加したが、1.2 μ g/kg群はプラセボ群よりもより多く増加した(図10参照)。1.2 μ g/kg/日群において認められた生活の質のスコアの観察された増加は、ニューレグリンの静脈内投与を利用した先行する試験を基に予測された値を超えていた。

20

【 0 0 8 9 】

(5.6 ベースライン時、30、90、180及び365日目のNT-proBNP中央値変化の結果)

表6：NT-proBNP中央値変化 (PG/ML)

【表 6】

時間(日)	プラセボ (N=19)	1.2 μ g/kg/日 (N=22)	2.0 μ g/kg/日 (N=19)
ベースライン時	779.00	472.00	678.50
30日目ー ベースライン時	-14.00	-73.00	45
90日目ー ベースライン時	16.00	-55.00	-70.50
180日目ー ベースライン時	-24.00	-69.00	-50.50
365日目ー ベースライン時	68.00	-83.50	-20.00

30

40

【 0 0 9 0 】

NT-proBNPは、典型的にはより悪い転帰の患者においてより高いので、これは、心不全の診断又は予後判定のマーカーとして、広範に使用される。表6に認められるように、1.2 μ g/kg群のNT-proBNPのレベルは、3群の中で最低であり、かつ1.2 μ g/kg群は、プラセボ群よりもはるかに大きく減少した。

【 0 0 9 1 】

(5.7 30日目のNYHA分類)

表7：ベースライン時及び30日目のNYHA分類の割合

【表 7】

		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ベースライン時	プラセボ	0	84.2%	15.8%	0
	1.2 µg/kg/日	0	81.8%	18.2%	0
	2.0 µg/kg/日	0	73.7%	26.3%	0
30日目	プラセボ	5.3%	84.2%	10.5%	0
	1.2 µg/kg/日	13.6%	72.7%	13.6%	0
	2.0 µg/kg/日	15.8%	57.9%	26.3%	0

10

表8：ベースライン時と比較したNYHA分類で1度以上変化した患者の数及び割合
【表 8】

ベースライン時と比較した変化	プラセボ	1.2 µg/kg/日	2.0 µg/kg/日
1度以上の減少	2 (9.5%)	5 (20.8%)	6 (27.3%)
変化なし	19 (90.5%)	17 (70.8%)	13 (59.1%)
1度以上の増加	0	1 (4.2%)	3 (13.6%)

20

30

【 0 0 9 2 】

図11並びに表7及び表8に認められるように、より多くの患者が、Neucardin(商標)治療により、NYHA分類で1度以上低下した。NYHA分類での認められた低下は、ニューレグリンの静脈内投与を利用した先行する試験を基に予測された値を超えていた。

【 0 0 9 3 】

(5.8 安全性評価)

表9：有害事象(AE)の全般的まとめ

【表 9】

	1.2 μg/kg/日 (N=24)	2.0 μg/kg/日 (N=22)	プラセボ (N=21)	合計 (N=67)
AEを伴う被験者の数(%)	21 (87.5)	21 (95.5)	15 (71.4)	57 (85.1)
試験薬との最大関連性別の AEを伴う被験者の数(%)				
無関係 ¹	6 (25.0)	5 (22.7)	9 (42.9)	20 (29.9)
無関係ではない	15 (62.5)	16 (72.7)	6 (28.6)	37 (55.2)
最大重症度別の AEを伴う被験者の数(%)				
軽度	16 (66.7)	10 (45.5)	9 (42.9)	35 (52.2)
中等度	4 (16.7)	6 (27.3)	3 (14.3)	13 (19.4)
重度	1 (4.2)	5 (22.7)	3 (14.3)	9 (13.4)
重篤なAEを伴う被験者の数(%)	1 (4.2)	6 (27.3)	4 (19.0)	11 (16.4)

【 0 0 9 4 】

表9に認められるように、安全性のデータは、Neucardin(商標)投与は、有害事象の発生を増加するが、特に1.2 μg/kg群において、これらのほとんどは軽度から中等度であることを示した。1.2 μg/kg群において、重篤有害事象の発生は減少し、このことは、Neucardin(商標)治療は、CHF患者の全般的状況を改善したことを示唆している。

【 0 0 9 5 】

本願を通じ、様々な刊行物が引用されている。本発明が関与する技術分野の状況をより完全に説明するために、これらの刊行物の開示は、それらの全体において、引用により本願に組み込まれている。本発明は、先に提示された実施例を参照し説明されているが、本発明の精神から逸脱しない限りは、様々な改変を行うことができることは理解されるべきである。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

[構成 1]

哺乳動物において、心臓血管疾患又は障害を予防、治療又は遅延する方法であって、哺乳動物への0.3 μg/kg/日～3.0 μg/kg/日の量のニューレグリンの皮下徐放を含み、ここで該哺乳動物へのニューレグリンの皮下徐放は、ポンプの使用により達成される、前記方法。

[構成 2]

前記疾患又は障害が、心不全である、構成1記載の方法。

[構成 3]

前記哺乳動物が、ヒトである、構成1記載の方法。

[構成 4]

前記哺乳動物へのニューレグリンの皮下徐放は、シリンジポンプの使用により達成される、構成1記載の方法。

[構成 5]

前記シリンジポンプが、ミニポンプである、構成4記載の方法。

[構成 6]

前記ミニポンプが、インスリンポンプである、構成5記載の方法。

[構成 7]

前記ニューレグリンが、1.2 μg/kg/日～2.0 μg/kg/日の量である、構成1記載の方法。

[構成 8]前記ニューレグリンが、1.2 µg/kg/日の量である、構成1記載の方法。[構成 9]前記ニューレグリンが、2.0 µg/kg/日の量である、構成1記載の方法。[構成 10]前記ニューレグリンが、6 EU/kg/日 ~ 60 EU/kg/日の量である、構成1記載の方法。[構成 11]前記ニューレグリンが、24 EU/kg/日 ~ 40 EU/kg/日の量である、構成1記載の方法。[構成 12]前記ニューレグリンが、24 EU/kg/日の量である、構成1記載の方法。

10

[構成 13]前記ニューレグリンが、40 EU/kg/日の量である、構成1記載の方法。[構成 14]前記ニューレグリンが、誘導レジメンのために哺乳動物に投与される、構成1記載の方法。[構成 15]前記誘導レジメンが、少なくとも連続する3、5、7、10又は15日のニューレグリンの投与を含む、構成14記載の方法。[構成 16]前記誘導レジメンが、連続する10日のニューレグリンの投与を含む、構成14記載の方法。

20

[構成 17]前記ニューレグリンが、毎日連続して少なくとも2、4、6、8、10、12、16、20、24時間投与される、構成14記載の方法。[構成 18]前記ニューレグリンが、毎日連続して8時間投与される、構成14記載の方法。[構成 19]前記ニューレグリンが、誘導レジメン後、維持レジメンのために患者に投与される、構成14記載の方法。[構成 20]前記維持レジメンが、誘導レジメン後、少なくとも3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、5年又はさらにそれよりも長い間のニューレグリンの投与を含む、構成19記載の方法。

30

[構成 21]前記維持レジメンが、3ヶ月、6ヶ月又は12ヶ月毎の誘導レジメンの反復を含む、構成19記載の方法。[構成 22]前記哺乳動物へのニューレグリンの徐放が、哺乳動物の駆出率(EF)の値を増大する、構成1記載の方法。[構成 23]前記哺乳動物へのニューレグリンの徐放が、哺乳動物の左室拡張末期容積(LVEDV)を減少する、構成1記載の方法。

40

[構成 24]前記哺乳動物へのニューレグリンの徐放が、哺乳動物の左室収縮末期容積(LVESV)を減少する、構成1記載の方法。[構成 25]前記哺乳動物へのニューレグリンの徐放が、哺乳動物の6分間歩行距離(6MWD)を改善する、構成1記載の方法。[構成 26]前記哺乳動物へのニューレグリンの徐放が、哺乳動物の生活の質を改善する、構成1記載の方法。

50

[構成 2 7]

ニューレグリン組成物又は製剤及びポンプを含む、哺乳動物における心臓血管疾患又は障害の予防、治療又は遅延のためのキット。

[構成 2 8]

前記疾患又は障害が、心不全である、構成27記載のキット。

[構成 2 9]

前記哺乳動物が、ヒトである、構成27記載のキット。

[構成 3 0]

前記ポンプが、シリンジポンプである、構成27記載のキット。

[構成 3 1]

前記ポンプが、ミニポンプである、構成27記載のキット。

[構成 3 2]

前記ポンプが、インスリンポンプである、構成27記載のキット。

10

【 図 1 】

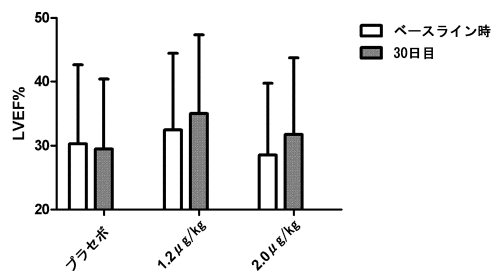


図 1

【 図 3 】

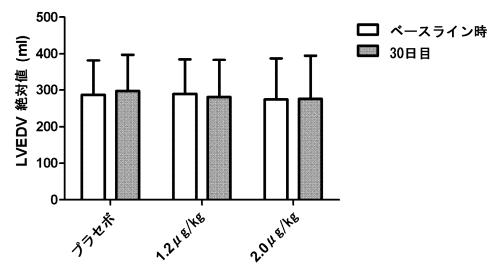


図 3

【 図 2 】

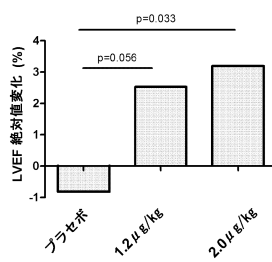


図 2

【 図 4 】

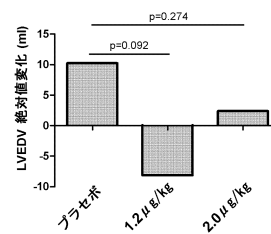


図 4

【図 5】

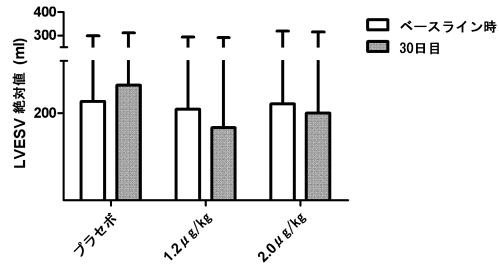


図 5

【図 7】

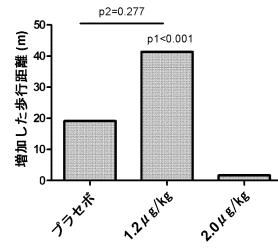


図 7

【図 6】

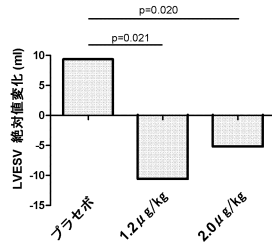


図 6

【図 8】

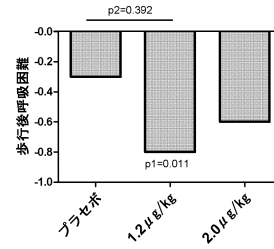


図 8

【図 9】

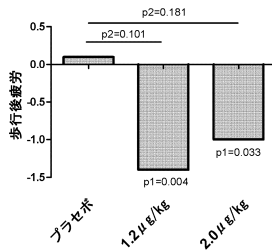


図 9

【図 11】

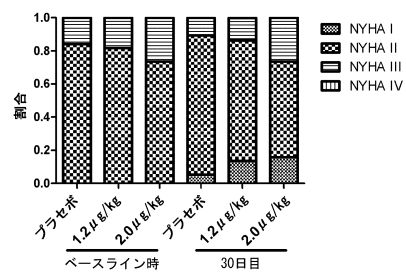


図 11

【図 10】

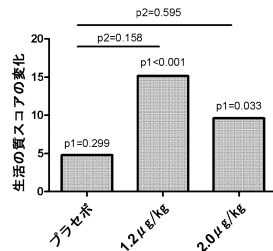


図 10

【配列表】

0006568052000001.app

フロントページの続き

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表2009-522209(JP,A)
特表2013-503110(JP,A)
中国特許出願公開第101310779(CN,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 38/00-38/58
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)