

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-531944

(P2023-531944A)

(43)公表日 令和5年7月26日(2023.7.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02		4 C 0 8 5
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545		4 C 0 8 6
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 H 0 4 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全16頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-579109(P2022-579109)	(71)出願人	391015708	ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY アメリカ合衆国08543ニュージャージー州 プリンストン、ルート206ア ンド・プロビンス・ライン・ロード	
(86)(22)出願日	令和3年6月21日(2021.6.21)	(74)代理人	100145403		
(85)翻訳文提出日	令和5年2月3日(2023.2.3)	(74)代理人	100126778		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/038170	(74)代理人	100162695		
(87)国際公開番号	WO2021/262561	(74)代理人	100156155	最終頁に続く	
(87)国際公開日	令和3年12月30日(2021.12.30)				
(31)優先権主張番号	202011026256				
(32)優先日	令和2年6月22日(2020.6.22)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	インド(IN)			最終頁に続く	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,				
	最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 関節リウマチの治療

(57)【要約】

関節リウマチの治療方法であって、治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて患者に投与することを特徴とする方法を開示する。

【特許請求の範囲】

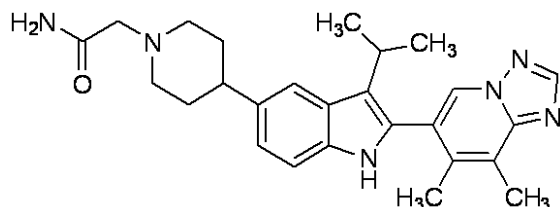
【請求項 1】

関節リウマチの治療方法であって、患者に治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法。

【請求項 2】

TLR7阻害剤が、

【化 1】



10

またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

TNF α 阻害剤が、エタネルセプトまたはそのバイオ後続品である、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

TNF α 阻害剤が、インフリキシマブまたはそのバイオ後続品である、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 5】

TNF α 阻害剤が、セルトリズマブまたはそのバイオ後続品である、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

TNF α 阻害剤が、ゴリムマブまたはそのバイオ後続品である、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

TNF α 阻害剤が、アダリムマブまたはそのバイオ後続品である、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 8】

治療上有効量のTLR7阻害剤が、0.1~100mg/日である、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

TLR7/8阻害剤およびTNF α 阻害剤が同時に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

TLR7/8阻害剤およびTNF α 阻害剤が順に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

TLR7/8阻害剤がTNF α 阻害剤の投与前に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

TNF α 阻害剤がTLR7/8阻害剤の投与前に投与される、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 13】

配列番号1のアミノ酸残基18~486を含む、ポリペプチド。

【請求項 14】

ポリペプチドが、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項13のポリペプチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、2020年6月22日出願のインド仮出願番号第202011026256号の優先権を主張するものであって、その全てを参照により本明細書に組み込むものである。

50

【0002】

(説明)

本発明は、概して関節リウマチの患者を治療する方法であって、当該患者に治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする方法に関する。

【背景技術】

【0003】

TLR7およびTLR8は、ウラシル(U)リッチな短い一本鎖RNA(ssRNA)を認識する、エンドソーム内の受容体である(Junt J and Barchet W., Nat Rev Immunol. 2015; 15:529-544)。TLR7は、形質細胞様樹状細胞(pDC)およびB細胞に発現する。TLR7は、B細胞の活性化およびサイトカイン産生、ならびにpDCによるIFN α 産生を誘導する(Marshak-Rothstein A and Rifkin IR., Ann Rev Immunol. 2007; 25:419-41; Celhar T, Magalhaes R and Fairhurst AM., Immunol Res. 2012; 53:58-77)。TLR8は骨髄系樹状細胞(mDC)に発現し、およびサイトカイン(例えばIL-6、TNF α 、およびIL-10)の発現を誘導する(Gorden KB, Gorski KS, Gibson SJ et al., J Immunol. 2005; 174:1259-1268; Cervantes JL, Weinerman B, Basole C. et al., Cell Mol Immunol. 2012;9:434-438)。また、TLR8は、T細胞と相互作用する抗原提示細胞上の重要な細胞表面分子(CD40およびCD86、ならびにその他のマーカー(例えばCD319(SLAMF7))など)の発現を誘導する。

【0004】

TLR7はIFN依存的にpDCに作用し、グルココルチコイドへの抵抗性が高くなる(Guiducci C, Gong M, Xu Z et al., Nature 2010; 465:937-941)。TLR7は、pDC中のNF- κ B経路を活性化し、Bcl-2発現などの応答を促進し、pDCの残存量を増加させる。グルココルチコイドはpDC中のNF- κ B活性化に影響しない。これは、pDCによるIFNの産生を抑制するグルココルチコイドの機能を阻害し、アポトーシスを引き起こすグルココルチコイドに対する強力な保護にもなる。B細胞上のTLR7の刺激は細胞のグルココルチコイド抵抗性を誘導し、グルココルチコイドの機能であるB細胞への応答の阻害、およびアポトーシスの誘発を阻害する。全身性エリテマトーデス(SLE)の治療がその他多くの自己免疫疾患の治療よりはるかに高用量のグルココルチコイドを必要とする理由は、グルココルチコイド抵抗性が誘導されるためと考えられている。

【0005】

TLR7および8は、通常病原体関連のRNAにより活性化され、合成低分子アゴニストによっても活性化され得る。しかしながら、SLEやシェーグレン症候群などの関連自己免疫疾患の病態生理の一部ではTLR7および8が自己のRNAにより活性化される(Celhar T, Magalhaes R and Fairhurst AM., Immunol Res. 2012; 53:58-77; Celhar T and Fairhurst AM., Frontier Pharm. 2014; 5:1-8)。活性化TLR7および8は、ループスの病態生理を引き起こす複数の細胞種によって複数の応答を引き起こし、疾患の進行を促進する方向のサイクルを形成する(Davidson A and Aranow C., Nat Rev Rheum. 2010; 6:13-20)。B細胞上のTLR7への刺激は、B細胞の活性化、炎症誘発性サイトカインの産生を起こし、SLE関連の高親和性自己抗体の産生と関連する自然発症胚中心の形成に必要である。これはRNA関連の抗原だけではなく、多くの自己抗原に対する抗体でも同様である。自己抗体の産生の増加により免疫複合体形成が増加し、それによってTLR7および8の刺激が増加し、疾患の進行をより加速させるサイクルを起こす。

【0006】

関節リウマチ(RA)とは、人口の1%が罹患する慢性自己免疫性炎症疾患である。疾患の進行により関節が破壊されて炎症を起こし、疾患が進行し続け、寿命を短縮させ得ることが特徴である。RAの滑膜が活性化免疫細胞(多くがマクロファージおよびT細胞)により浸潤し、炎症誘発性サイトカインおよびマトリックスメタロプロテアーゼの慢性的産生により、炎症あるいは軟骨および骨の破壊が起こる(Choy EH and Panayi GS., N Engl J Med. 2001; 344:907-916)。

【0007】

特に滑膜においてTLRが慢性炎症の重要なメディエーターとなるRAなど、一部の自己免疫性疾患および炎症性疾患においては、TLRシグナル伝達の異常が関連している(Thwaites R, Chamberlain G, and Sacre S., Front Immunol. 2014; 5:1)。健康なコントロール群や変形性関節症患者から採取した組織と比較して、RAの滑膜組織ではエンドソーム内のTLRなど一部のTLRの発現量が高いことが報告されている。壊死細胞および損傷組織の成分(例えば核酸結合タンパク質、熱ショックタンパク質、および細胞外マトリクスタンパク質)が、TLRを活性化させ、サイトカインおよびケモカインの産生を増加させることを示している。RA疾患モデルにおけるTLRの役割を明確にするための、TLR7ノックアウトマウスおよび選択的TLR7および9アンタゴニストに関して発表された報告では、関節リウマチの治療においてTLR7を使用することが支持されていた。さらに、マウスの関節でヒトのTLR8を活性化させると自然に誘発された関節炎が進行した。これらの結果をまとめると、RAにおいてTLR7およびTLR8は重要な役割を担っていることが示唆され、アンタゴニストを用いてTLR7および/またはTLR8を標的とすることがRA治療の新たな選択肢となり得ることを示している(Thwaites R, Chamberlain G, and Sacre S., Front Immunol. 2014; 5:1; Alzabin S, Kong P, Medghalchi M, et al., Arthritis Res Ther. 2012; 14: R142; Hoffmann MH, Skriner K, Herman S et al. Autoimmun. 2011;36:288; Hayashi T, Gray CS, Chan M et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106:2764; Guiducci C, Gong M, Cepika AM, et al. J Exp Med. 2013; 210:2903)。

10

20

【0008】

関節リウマチの新たな治療方法が求められている。

【0009】

本明細書では、関節リウマチの治療方法であって、治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて患者に投与することを特徴とする方法を開示する。

【0010】

(本発明の要約)

本発明は、関節リウマチの治療方法であって、治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

30

【0011】

本発明は、関節リウマチの治療方法であって、治療上有効量のTLR7阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて患者に投与することを特徴とする方法。

【0012】

本発明は、関節リウマチの治療方法であって、治療上有効量のTLR8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて患者に投与することを特徴とする方法。

【0013】

本発明の上記およびその他の特徴は、開示に伴い範囲を広げて記載される。

40

【図面の簡単な説明】

【0014】

下記の添付図面を参照して、本発明を説明する。

【図1】図1Aおよび図1Bは、コラーゲン関節炎モデルにおける、化合物(I)単体およびmEnbrelとの組合せによる疾患活性の抑制を示す。

【図2】図2Aおよび図2Bは、それぞれ、化合物(I)単体およびmEnbrelとの組合せによる抗コラーゲン抗体およびIL-6の抑制を示す。

【図3】図3は、コラーゲン関節炎モデルにおける、化合物(I)およびmEnbrelとの組合せでの薬物動態を示す。

50

【0015】

(定義)

本記載をより分かりやすくするために、初めに特定の用語を定義する。その他の定義は「発明を実施するための形態」において説明する。

【0016】

「TLR7阻害剤」とは、TLR7の機能を阻害し、可逆的または不可逆的にTLR7と結合し得るものであり、抗体、オリゴヌクレオチド、低分子、および超低分子化合物がそれに含まれる。

【0017】

「TLR8阻害剤」とは、TLR8の機能を阻害し、可逆的または不可逆的にTLR8と結合し得るものであり、抗体、低分子、および超低分子化合物がそれに含まれる。

10

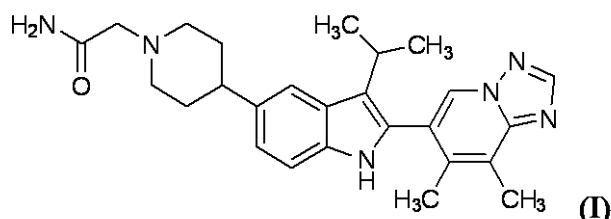
【0018】

「TLR7/8阻害剤」とは、TLR7、TLR8、またはTLR7およびTLR8の両方の機能を阻害し、可逆的または不可逆的にTLR7および8と結合し得るものであり、抗体、低分子、および超低分子化合物がそれに含まれる。

【0019】

式(I)の化合物は、TLR7/8阻害剤であり、以下の構造:

【化1】



20

を有する。

【0020】

式(I)の化合物の化学名は、2-(4-(2-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-3-イソプロピル-1H-インドール-5-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミドである。

30

【0021】

式(I)の化合物の発見および合成は、WO 2018/005586 A1に記載されている。

【0022】

「TNF α 阻害剤」とは、腫瘍壊死因子 α (TNF α)の活性を阻害する薬剤であり、抗体、低分子、および超低分子化合物がそれに含まれる。TNF α 阻害剤には、以下に限らないが、エタネルセプト(Enbrel(登録商標))、インフリキシマブ(Remicade(登録商標))、セルトリズマブ(Cimzia(登録商標))、ゴリムマブ(Simponi(登録商標))、アダリムマブ(Humira(登録商標))、およびバイオ後続品(例えばアダリムマブ-adbm(Cyltezo(登録商標))、アダリムマブ-adaz(Hyrimoz(登録商標))、アダリムマブ-atto(Amjevita(登録商標))、エタネルセプト-szzs(Erelzi(登録商標))、インフリキシマブ-abda(Renflexis(登録商標))、およびインフリキシマブ-dyyb(Inflectra(登録商標)))が挙げられる。

40

【0023】

特に断りが無い限り、本発明に関して科学的小および技術的小用語は、一般にその分野の当業者によって理解される意味を有するものとする。さらに、特に文脈で必要とされない限り、単数形の小用語は複数の意味を包み、複数形の小用語は単数の意味を含むものとする。

【0024】

本明細書で用いる用語「治療する」および「治療」は、症状、合併症、病状、または疾患に関する生化学的小兆候の進行、発症、重症化または再発を好転、軽減、改善、阻害、遅延または抑制する目的で、対象に実施する任意の介入、方法または活性薬の投与をいう。

50

治療には治療的な処置および予防的な対策が含まれ、標的の症状または障害を予防または減少させることが目的である。

【0025】

用語「治療上有効量」の薬剤または治療剤は、対象における疾患または障害の治療において効果的な薬物量をいう。特定の実施態様において、有効量とは、所期の治療結果または予防効果を得るために、必要な投与および期間における量をいう。回復を促進、もしくは疾患の進行または再発を阻害する治療剤の効果は、専門家に公知の様々な方法、例えばヒトを対象とする臨床試験、ヒトでの有効性を予測するための動物モデルシステム、または薬剤の活性を測定するインビトロアッセイを用いて評価され得る。

【0026】

TLR7/8阻害剤の治療上有効量は、患者において所期の応答を引き起こすために、患者の病状、年齢、性別、および体重等の因子、およびTLR7/8阻害剤の効能によって変わり得る。治療上有効量のTLR7/8阻害剤とは、TLR7/8阻害剤のあらゆる毒性または有害な作用を、治療上の薬効が上回る量を含む。

【0027】

用語「投与」とは、当業者に公知の様々な方法およびデリバリーシステムを用いて、治療剤を含む組成物を物理的に患者に導入することをいう。TLR7/8阻害剤およびTNF α 阻害剤の投与経路には、経腸、局所、および粘膜投与(例えば経口、局所、舌下、直腸、鼻腔内、および静脈内投与)、および非経口投与(例えば静脈内、筋肉内、および皮下注射)が挙げられる。

【0028】

1以上のさらなる治療剤と「組み合わせ」た投与には、同時(併用)投与および任意の順の連続投与が含まれる。例えば、患者はTLR7/8阻害剤の経口剤形および第2薬剤の経口剤形を任意の順で(連続して)飲んでもよく;または両方の経口剤形を同時に(併用して)飲んでもよい。

【0029】

用語「患者」には、治療処置を受けるヒトおよびその他哺乳類の対象が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明の特徴および有用性は、以下の詳細な記載を読むことで、当業者にさらに容易に理解され得る。明瞭にするために、別の実施態様の文脈の前後に記載される本発明のある特徴を、組み合わせて1つの実施態様を形成してもよいと理解される。逆にまた、簡潔にするために単一の実施態様の文脈に記載される本発明の種々の特徴を、組み合わせてそのサブコンビネーションを形成してもよい。ここで例示または好適として特定される実施態様は、実例を意図とするものであり、制限を目的とするものではない。

【0031】

本明細書では、関節リウマチの患者を治療するための、1以上の方法を提供する。

【0032】

ある実施態様は、関節リウマチの治療方法であって、患者に治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする方法を提供する。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(I)の化合物である方法が含まれる。

【0033】

ある実施態様は、関節リウマチの治療方法であって、患者に治療上有効量のTLR7阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする方法を提供する。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(I)の化合物である方法が含まれる。

【0034】

ある実施態様は、関節リウマチの治療方法であって、患者に治療上有効量のTLR8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて投

10

20

30

40

50

与することを特徴とする方法を提供する。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(I)の化合物である方法が含まれる。

【0035】

ある実施態様は、関節リウマチの治療方法であって、患者に治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする方法を提供し、ここでTNF α 阻害剤はTLR7/8阻害剤と同時に投与される。この実施態様には、TLR7阻害剤が式(I)の化合物である方法が含まれる。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(I)の化合物である方法が含まれる。

【0036】

ある実施態様は、関節リウマチの治療方法であって、患者に治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする方法を提供し、ここでTNF α 阻害剤はTLR7/8阻害剤と連続して投与される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤がTNF α 阻害剤の投与の前に投与される方法が含まれる。また、この実施態様には、TLR7/8阻害剤がTNF α 阻害剤の後に投与される方法が含まれる。さらに、この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(I)の化合物である方法が含まれる。

【0037】

ある実施態様において、式(I)の化合物の治療上有効量は、0.1~100mgの範囲である。

【0038】

治療上有効量のTLR7/8阻害剤は、一日用量(q.d.)として投与され得るか、1日2回(b.i.d.)、または1日3回以上に分けて投与され得る。

【0039】

治療上有効量のTNF α 阻害剤は、用法および用量の説明書に記載の通り投与され得る。TNF α 阻害剤は、点滴または皮下注射として投与され得る。投与計画は1~8週間毎に1回であり得る。

【0040】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され得る方法が提供される。

【0041】

ある実施態様において、治療上有効量の式(I)の化合物が一日用量で投与され得る方法が提供される。

【0042】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が1週間に1回投与される方法が提供される。

【0043】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が2週間に1回投与される方法が提供される。

【0044】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が3週間に1回投与される方法が提供される。

【0045】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が4週間に1回投与される方法が提供される。

【0046】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が5週間に1回投与される方法が提供される。

【0047】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が6週間に1回投与される方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0048】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が7週間に1回投与される方法が提供される。

【0049】

ある実施態様において、治療上有効量のTNF α 阻害剤が8週間に1回投与される方法が提供される。

【0050】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が1週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

10

【0051】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が2週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

【0052】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が3週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

20

【0053】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が4週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

【0054】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が5週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

30

【0055】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が6週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

【0056】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が7週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

40

【0057】

ある実施態様において、治療上有効量のTLR7/8阻害剤が一日用量で投与され;およびTNF α 阻害剤が8週間に1回投与され得る方法が提供される。この実施態様には、TLR7/8阻害剤が式(1)の化合物である方法が含まれる。また、この実施態様には、TNF α 阻害剤がエタネルセプトである方法が含まれる。

【0058】

別の実施態様において、関節リウマチの患者を治療する方法であって、治療上有効量のTLR7/8阻害剤またはその医薬的に許容される塩を、治療上有効量のTNF α 阻害剤と組み合わせ、および1以上の他の第3薬剤と組み合わせ、当該患者に投与することを特

50

徴とする方法を提供する。適切な第3薬剤の例として、コルチコステロイド(例えばプレドニゾン); ロリプラム、カルフォスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬(CSAIDs)、インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチレート、一酸化窒素、およびその他免疫抑制剤; 核移行阻害剤(例えばデオキシスベルグアリン(DSG)); 抗炎症薬(例えばスルファサラジン); 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(例えばイブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブ); ステロイド(例えばデキサメサゾン); 抗増殖剤(例えばメトトレキサート、レフルノミド、FK506(タクロリムス、PROGRAF(登録商標))); 抗マラリア薬(例えばヒドロキシクロロキン); 細胞毒性薬(例えばアザチオプリンおよびシクロホスファミド); およびラパマイシン(シロリムスまたはRAPAMUNE(登録商標))またはそれらの誘導体が挙げられる。上記第3薬剤は、化合物(I)およびTNF α 阻害剤と組み合わせて使用する場合、例えば、米医薬品便覧(PDR)に記載の量または当業者によって定められた量で使用されてもよい。本発明の方法において、1以上の第3薬剤は、化合物(I)または第2薬剤の投与の前、同時、または後に投与されてもよい。

10

【0059】

マウスEnbrel(mEnbrel)の調製

完全なマウスバージョンのEnbrel(登録商標)を、マウスTNFR1B(RefSeq番号: NP_035740)およびマウスIgG2Aアイソタイプ(MuTNFR1B(V23-G258)-muIgG2A)を用いて設計した。オステオネクチンのシグナル配列を導入した安定なチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞から発現させた。muTNFR1Bの細胞外ドメイン(ECD)領域のVal-23~Gly-258残基を用いた。ヒトEnbrelの設計のように、マウスIgG2Aの重鎖のヒンジ領域上部のアミノ酸末端に直接ECDを結合させた。

20

90Lスケールのバイオリアクターで、マウスEnbrelをCHO細胞中に発現させ、13日目に採取した。タンパク質A(mAb Select)に結合させ、リン酸塩(pH 7.2)および酢酸緩衝液(pH 6.5)の両方で洗浄し、溶出(50mM酢酸)し、緩衝液をリン酸緩衝液(pH 6.8)に交換した。終濃度は、吸光係数が1.06mL/(mg*cm)のものを基準に3.1mg/mLと算出した。分析SECによりmEnbrelは3%のみ高分子量を含むが、97%均一であり、内毒素量は0.035EU/mgと決定された。これを使用時まで-80°Cで冷凍した。

【0060】

マウスを用いた関節リウマチの研究

使用するものおよび方法

全ての動物実験の手順は、施設内動物倫理委員会(IAEC)により審査および承認され、実験動物規制管理委員会(CPCSEA)の定めた手順に従って行われた。マウスはシンジーン実験動物研究機関(SLAR, Bangalore India; AAALAC認可済)内で、餌および水を自由に摂取することが出来る環境の中、標準的な12時間毎の明暗サイクルの下、集団で飼育された。血漿および組織を回収するため、実験終了時に動物をCO₂により窒息させ、安楽死させた。

30

【0061】

マウスにおけるコラーゲン誘発関節炎

1日目および21日目に、オスDBA/1マウス(9~11週齢、Harlan)の尾基部にウシII型コラーゲン(Chondrex #20021)/アジュバント(Sigma adjuvant system, Sigma Aldrich #S6322)を感作させた。体重を基にマウスを7つのグループに無作為に分け、ビークル(10%エタノール; 45%PEG 300; 5% pluronic F-68; 40%20mMクエン酸緩衝液); 0.25mg/kgおよび2.5mg/kgの化合物(I); または10mg/kgのmEnbrel(マウスEnbrel); または化合物(I)とmEnbrel(0.25+10mg/kgおよび2.5+10mg/kg)の組合せ; または基準化合物として3mg/kgのmCTLA4(マウスCTLA4-Ig)のいずれかの群を割り当てた。mEnbrelおよびmCTLA4は最初の感作の日から1週間に2回腹腔内注射し、化合物(I)は21日目から1日1回強制経口投与した。疾患活性を1週間に2回モニターし、標準的な基準(0=通常; 1=軽度だが、足首または手首の限定的な赤みおよび腫れ、または罹患した指の数に関係なく、指限定の明らかな赤みおよび腫れ; 2=中等度の足首または手首の赤みおよび腫れ; 3=指を含む手足全体の重度の赤みおよび腫れ; 4=複数の関

40

50

節を含む手足の最大の炎症)を用いてスコアリングした。化合物(I)の完全な薬物動態プロファイルを把握するために、実験終了前、投与から一定の時間(1時間、3時間、7時間、24時間)経過後にマウスの採血を行った。さらに実験終了時、血清および血漿サンプルを回収し、IL-6および抗コラーゲン抗体価をそれぞれ測定した。組織学的分析を行うため、手足を回収した。

【0062】

コラーゲン関節炎モデルのマウスを用いて、化合物(I)を治療期間半分で試験した。2回目の抗原感作後(21日目)から投与を開始し、45日目まで続けた。図1Aに示されているように、化合物(I)は投与後7日目の早い段階から臨床的疾患の徴候を抑制した(図1A)。実験終了時には関節炎スコアの有意な用量依存的抑制(図1B)が血漿IL-6および血清抗コラーゲン抗体価の用量依存的減少(図2Aおよび2B)と共に見られた。

10

【0063】

コラーゲン関節炎モデルにおいて、化合物(I)をTNF α 阻害剤であるmEnbrelと組み合わせて投与し、化合物(I)は2回目の抗原感作後に投与を開始する一方、mEnbrelは1回目の抗原感作の日から投与した。図1に示されているように、IC₉₀用量(0.25mg/kg)および固定用量(10mg/kg)のmEnbrelの組合せにより、いずれか単体の治療より優れた臨床スコアの抑制を示した。用量が0.25mg/kgの化合物(I)は、併用によって10倍のmEnbrelの用量の効果と同じであり、最低限IC₉₀の用量を投与することで、mEnbrelによるTNF α 阻害効果を確実に最大限発揮する組合せとなることが示された。組み合わせることによって各単体治療の相加作用より優れた効果が見られた。具体的には、0.25mg/kgの化合物(I)を投与した群は、コントロール群の82%の臨床スコアを示し、mEnbrelを投与した群は、コントロール群の56%の臨床スコアを示した。仮に2つの薬剤の作用が相加的であれば、期待値はコントロール群の31%($0.82 \cdot 0.56 = 0.31$)である。しかしながら実際の組合せでは、コントロール群の18%のみが臨床スコアを示し、これらの組合せが相加的相互作用で期待されるより実質的に優れた効果を示すことを意味する。効力の増加は実験終了前にも明らかであり(図1A)、実験終了時に著しく表れた(図1B)。活性が強まったことは、抗コラーゲン抗体価にも反映された(図2A)。

20

【0064】

図3に示されているように、この実験の全血中薬物濃度において、化合物(I)は、用量依存的増加を示した。mEnbrelの存在下では化合物(I)の全血中濃度は変化しなかった。この実験結果は、組合せによって化合物(I)の全血中濃度が増加するわけではないことを示す。

30

【0065】

図1: 化合物(I)単体またはmEnbrelとの組合せでの関節炎の指標の抑制

マウスを各方法により治療した。全実験期間(A)および実験終了時(B)に臨床スコア(関節炎の指標)を測定し、疾患を評価した。データは、実験毎に1グループあたり10匹のマウスを用いて得た。ダネット検定を用いて一元配置分散分析を行い、***P < 0.0001(対ビークル)である。

【0066】

図2: 化合物(I)単体またはmEnbrelとの組合せでの血中マーカーの抑制

40

マウスを各方法により治療した。実験終了時に、(A)血清抗コラーゲン抗体価および(B)血漿IL-6を評価した。データは、実験毎に1グループあたり10匹のマウスを用いて得た。ダネット検定を用いて一元配置分散分析を行い、*P < 0.05、**P < 0.01、***P < 0.0001(対ビークル)である。

【0067】

図3: CIAモデルの関節炎における化合物(I)の薬物動態分析

マウスに化合物(I)を25日間経口投与した。19日目の投与後、様々な時点で採血を行い、LCMSによりDBS薬物濃度を測定した。実験における治療群の10匹のマウスのうち、3匹のマウスから得たサンプルの薬物濃度を図に記載の回数測定し、実験データを得た。データは、平均薬物濃度(nM)を示す。

50

【 0 0 6 8 】

マウスTNFR1B(V23-G258)-mulgG2A

オステオネクチンのシグナル配列を下線、マウスIgG2aを太字で示した。

【表 1】

1 MRAWIFFLLC LAGRALAVPA QVVLTPYKPE PGYECQISQE YYDRKAQMCC
51 AKCPPGQYVK HFCNKTSDTV CADCEASMYT QVWNQFRTCL SCSSSCTTDQ
101 VEIRACTKQQ NRVACEAGR YCALKTHSGS CRQCMRLSKC GPGFGVASSR
151 APNGNVLCKA CAPGTFSDTT SSTDVCRPHR ICSILAIPGN ASTDAVCAPE
201 SPTLSAIPRT LYVSQPEPTR SQPLDQEPGP SQTPSILTSL GSTPIIEQST
251 KGGEPRGPTI KPCPPCKCPA PNLLGGPSVF IFPPKIKDVL MISLSPIVTC
301 VVVDVSEDDP DVQISWVFN VEVHTAQQT HREDYNSTLR VVSALPIQHQ
351 DWMSGKEFKC KVNNDLPAP IERTISKPKG SVRAPQVYVL PPPEEEMTKK
401 **QVTLTCM****VTD** **FMPEDIY****VEW** **TNNGKTEL****NY** **KNTEPVL****DSD** **GSYFMYSK****LR**
451 **VEKKNW****VERN** **SYSCSV****HEG** **LHNHHT****TKSF** **SRTPGK**

10

(配列番号: 1)

【図面】

【図 1】

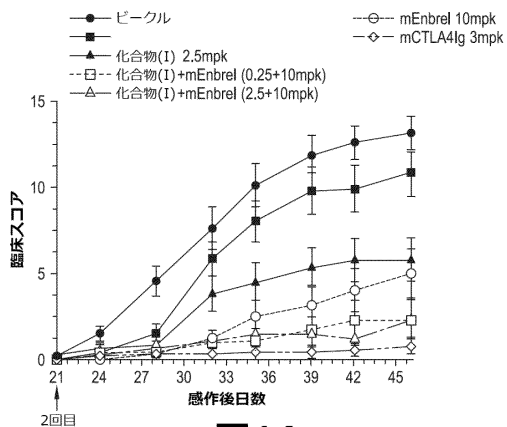


図1A

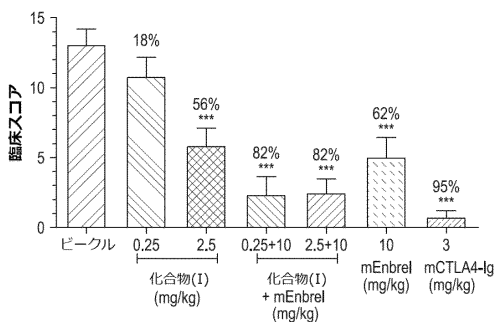


図1B

【図 2】

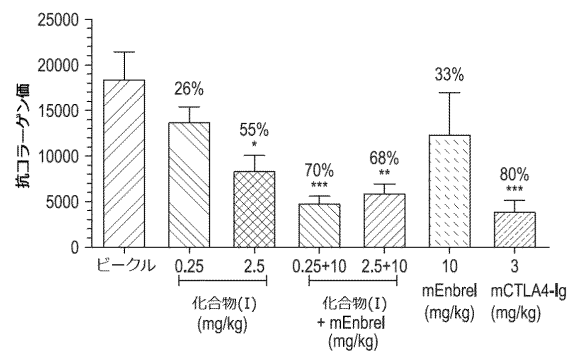


図2A

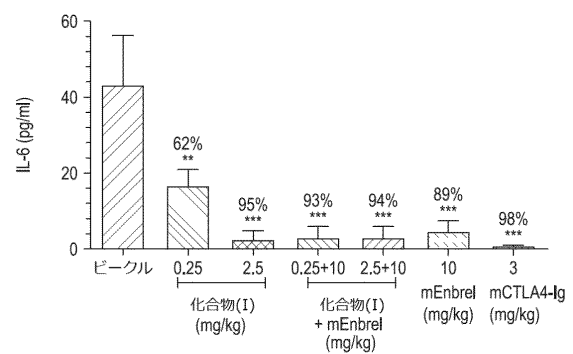


図2B

20

30

40

50

【 図 3 】

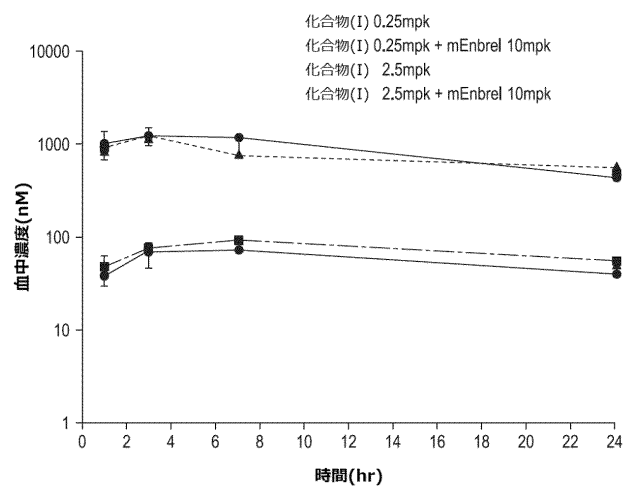


図3

【 配 列 表 】

2 0 2 3 5 3 1 9 4 4 0 0 0 0 1 . a p p

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/038170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/06 A61K38/17 A61P19/02 C07K16/28 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/005586 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US]) 4 January 2018 (2018-01-04) cited in the application	1,2
Y	abstract; claims 9-10,15; example 15 page 113, line 5 - line 26	1-12
Y	----- MURDACA G ET AL: "Update upon efficacy and safety of TNF-[alpha] inhibitors", EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY, ASHLEY, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 1-5, XP009174604, ISSN: 1474-0338, DOI: 10.1517/14740338.2012.630388 abstract ----- -/-	1-12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 September 2021		Date of mailing of the international search report 06/10/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vandenbogaerde, Ann

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/038170

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATINOTE CINDY ET AL: "Agonist and antagonist ligands of toll-like receptors 7 and 8: Ingenious tools for therapeutic purposes", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 193, 17 March 2020 (2020-03-17), XP086118142, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2020.112238 [retrieved on 2020-03-17] page 20 - page 23	1-12
X	----- WO 2020/061210 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]) 26 March 2020 (2020-03-26) example 14; sequence 4	13
Y	----- WO 2017/087678 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US]) 26 May 2017 (2017-05-26) page 119 - page 120; sequence 367 -----	14
Y	----- WO 2017/087678 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US]) 26 May 2017 (2017-05-26) page 119 - page 120; sequence 367 -----	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/038170

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018005586 A1	04-01-2018	AR 108905 A1	10-10-2018
		AU 2017287902 A1	14-02-2019
		BR 112018077119 A2	02-04-2019
		CA 3029620 A1	04-01-2018
		CL 2018003821 A1	22-04-2019
		CN 109641895 A	16-04-2019
		CO 2019000686 A2	19-02-2019
		DK 3478682 T3	13-09-2021
		EA 201990048 A1	31-05-2019
		EP 3478682 A1	08-05-2019
		IL 263961 A	31-01-2021
		JP 2019523241 A	22-08-2019
		KR 20190022735 A	06-03-2019
		PE 20190324 A1	05-03-2019
		SG 11201811590R A	30-01-2019
		TW 201805285 A	16-02-2018
		US 2018000790 A1	04-01-2018
		US 2018325874 A1	15-11-2018
		US 2020038374 A1	06-02-2020
		US 2021085651 A1	25-03-2021
		UY 37310 A	02-01-2018
		WO 2018005586 A1	04-01-2018
		ZA 201900571 B	28-10-2020
WO 2020061210 A1	26-03-2020	AU 2019342017 A1	13-05-2021
		CN 113056487 A	29-06-2021
		EP 3853252 A1	28-07-2021
		KR 20210089143 A	15-07-2021
		WO 2020061210 A1	26-03-2020
WO 2017087678 A2	26-05-2017	AU 2016356780 A1	28-06-2018
		BR 112018010172 A2	21-11-2018
		CA 3005855 A1	26-05-2017
		CN 108738324 A	02-11-2018
		EA 201891121 A1	28-12-2018
		EP 3377532 A2	26-09-2018
		JP 2019508013 A	28-03-2019
		KR 20180082563 A	18-07-2018
		SG 11201803817P A	28-06-2018
		US 2018339042 A1	29-11-2018
		WO 2017087678 A2	26-05-2017

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
C 0 7 K 16/00 (2006.01)	C 0 7 K 16/00	
C 0 7 K 14/715 (2006.01)	C 0 7 K 14/715	
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. PLURONIC

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 シーベン, ゲイリー エル

アメリカ合衆国 0 8 5 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、バーゲン・ストリート 5 1 9

(72)発明者 ドウドガオンカル, シャイレシュ

インド 5 6 0 0 9 9 バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フ
ォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、プロット・ナンバーズ 2 ア
ンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ドイル, マイケル ルイス

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA20 NA14 ZA96 ZB15 ZC75

4C085 AA14 BB11 EE03

4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA04 NA14 ZA96 ZB15 ZC75

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA51 DA76 EA20 FA74