(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3623501号
(P3623501)
(45)発行日　平成17年2月23日(2005.2.23)　(24)登録日　平成16年12月3日(2004.12.3)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 38/00	A61K 37/02
A61P 9/10	A61P 9/10
A61P 25/28	A61P 25/28

請求項の数 24　(全 8 頁)

(21)出願番号	特願平5-508260
(86)(22)出願日	平成4年11月2日(1992.11.2)
(65)公表番号	特表平7-505608
(43)公表日	平成7年6月22日(1995.6.22)
(86)国際出願番号	PCT/GB1992/002023
(87)国際公開番号	WO1993/008820
(87)国際公開日	平成5年5月13日(1993.5.13)
審査請求日	平成11年11月1日(1999.11.1)
(31)優先権主張番号	9123161.3
(32)優先日	平成3年10月31日(1991.10.31)
(33)優先権主張国	英国(GB)
(31)優先権主張番号	9125670.1
(32)優先日	平成3年11月30日(1991.11.30)
(33)優先権主張国	英国(GB)

(73)特許権者　504179886
ザ　ビクトリア　ユニバーシティ　オブ　マンチェスター
イギリス国、エム１３　９ピーエル、マンチェスター、オックスフォード　ロード（番地なし）
(74)代理人　100064012
弁理士　浜田　治雄
(72)発明者　ロスウェル，ナンシー　ジェーン
イギリス国、エフワイ６　７エヌエイ、ポールトン－ル－ファイルド、ジ　アベニュー　２７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】インターロイキン－１阻害化合物による神経病学的状態の治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

脳性虚血によって生じる脳神経病学的偏異の状態の治療用あるいは毒性刺激性の脳損傷の治療用の薬物の製造のためインターロイキン－１の作用を防御または阻害する薬剤の使用方法であって、該薬剤がインターロイキン－１の作用を防御または阻害するIL－1ra、IL－1raの断片又は誘導体、組み替えIL－1ra、合成IL－1ra、合成IL－1raの断片又は誘導体からなる群から選択される、薬剤の使用方法。

【請求項２】

脳性虚血に起因する脳神経病学的偏異の治療に適用される請求項１に記載の使用方法。

【請求項３】

発作、出血または障害の結果としての脳障害からなる群から選択される状態の治療のための請求項２記載の使用方法。

【請求項４】

発作の治療のための請求項３記載の使用方法。

【請求項５】

薬剤の量が薬剤の作用部位において体重80kg当り100～10,000μｇの範囲となるように投与される請求項１乃至４のいずれかに記載の使用方法。

【請求項６】

薬剤の量が体重80kg当り1000～5000μｇの範囲である請求項５記載の使用方法。

【請求項７】

薬剤の量が体重80kg当りおよそ2400μｇである請求項６記載の使用方法。
【請求項８】
有効な薬剤の分子量が約40キロダルトン（KDa）までである請求項１乃至７のいずれかに記載の使用方法。
【請求項９】
有効な薬剤の分子量が５～25KDaの範囲である請求項８記載の使用方法。
【請求項１０】
有効な薬剤の分子量が15～20KDaの範囲である請求項９記載の使用方法。
【請求項１１】
薬剤が同定された、又は疑われた神経－偏異の部位に直接投与される請求項１乃至10のいずれかに記載の使用方法。
【請求項１２】
薬剤が注射によって投与される請求項11記載の使用方法。
【請求項１３】
薬剤が同定された、又は疑われた神経－偏異の部位に間接的に投与される請求項１乃至12のいずれかに記載の使用方法。
【請求項１４】
薬剤が体内で同定された、又は疑われた神経－偏異の部位へ移動するよう末梢部位に投与される請求項13記載の使用方法。
【請求項１５】
薬剤が血流を介して投与される請求項14記載の使用方法。
【請求項１６】
薬剤が静脈注射により投与される請求項15記載の使用方法。
【請求項１７】
薬剤が脳－脊髄液を通って移転させることにより投与される請求項16記載の使用方法。
【請求項１８】
薬剤が頭蓋内空洞に投与される請求項１乃至10のいずれかに記載の使用方法。
【請求項１９】
薬剤が薬学的に受け入れ可能な担体に分散または溶解する請求項１乃至18のいずれかに記載の使用方法。
【請求項２０】
担体が水性媒体である請求項19に記載の使用方法。
【請求項２１】
水性媒体が正常な食塩水である請求項20に記載の使用方法。
【請求項２２】
薬剤が連続投与である請求項１乃至21に記載の使用方法。
【請求項２３】
脳性虚血状態の危険がある主体に薬剤が予防的に投与される請求項２記載の使用方法。
【請求項２４】
脳性虚血損傷が生じるか又は疑われる後に投与される請求項２記載の使用方法。
【発明の詳細な説明】
本発明は、神経病学的状態の治療方法およびそのような治療に有用な組成物および生成物に関する。
神経病学的状態は、それらの影響が厳しく且つ長く継続するが、治癒のための実際的に有効ないかなる手段も、またはそれらを制御することさえも殆ど知られていないので深刻な臨床的問題を提起している。
それ故、このような状態に対する若干の治療についてのかなりの必要性が存在する。
本発明の第１の観点によれば、神経病学的偏異状態の治療に有効な薬剤として、インターロイキン－１の作用を防御、阻害または修正する化合物の使用を提供する。
本発明の第２の観点によれば、前節で明らかにしたような使用に適合する薬学的に受入れ

可能な担体（溶媒または希釈液）、特に水または水性媒質、特に正常な食塩水（水中に塩化ナトリウムの等張溶液）に分散または溶解させる本明細書中に明らかにしたような有効な薬剤からなる処方を提供する。
本発明の第３の観点によれば、有効な薬剤としてインターロイキン－１の作用を防御、阻害または修正する化合物を投与することからなるヒトまたは動物患者における神経病学的偏異状態を治療する方法を提供する。
インターロイキン－１は、通常“IL－1"として参照されている。
このように明らかにされた有効な薬剤は、有害作用、即ち、神経－偏異から神経を保護する効果を有している。
使用される有効な薬剤には、様々な形態、例えば天然起源の生成物または、例えば遺伝子に操作した形態の、人工的または合成的方法がある。特に好適なものは、インターロイキン－１レセプター括抗蛋白（便利には“IL－1ra"として参照される）、特に組み替えIL－1raである。IL－1raの同族体並びにIL－１の作用を防御するまたは阻害することができるこれの誘導体および断片（そしてこれらの化合物の同族体）を使用することも可能である。
我々の治療は、種々の状態の神経病学的偏異に有用であるが、しかしながら、我々がここで明らかにする有効な薬剤による手段が働くとはいえ、原因は未だ明確に理解されてはいない。それは多分、インターロイキン－１の作用を阻止することによると信じられている。
インターロイキン－１（IL－１）、17KDaシトキンが合成され（W.L.ファーラー等、Immunol.Rev.100、361、1981）そして中枢神経系内で作用して急性相反応のいくつかの状態に介在し、そして神経単位のおよび神経びゅう機能を直接修正する。内因性IL－１レセプター括抗体（IL－1ra）が、末梢組織および河馬神経単位のIL－１レセプターと結合することが同定され（S.P.アイゼンバーグ等、Nature,343、341、1990）、且つIL－１の多数の末梢作用を阻止することが示されている。
さらに、IL－1raが有利である証拠が、IL－１と関連するシトキンの濃縮物が神経的外傷、脳の虚血およびHIV感染に反応して脳中に増加し、そしてIL－１の投与が、虚血性脳障害を悪化させる知見からもたらされる［ジェントルマン等（1993）Progr.Exp.Brain Res.（印刷中）］。このように、IL－1raまたはIL－１作用の関連する阻害剤の投与によりその作用を阻止することは、多くの形の神経症学的損傷を制限することができるのである。
本明細書中で明らかにされた有効な薬剤の分子量は、かなりの範囲で変化する。このように、所望により一層高いまたは一層低い分子量の生成物を使用できるとはいえ、通常約40KDa（キロダルトン）までの分子量であり、そして好ましくは５～25KDaの範囲、特に15～20KDaの範囲である。普通には、約17KDaの分子量の生成物が便利であり且つ得やすい。
有効な薬剤は、当業者に慣用の種々の方法で投与することができ、その選択は、患者の状態に最も適当と考えられることに基づいて行われる。かくして、それらは、投与それ自体が組織への不当な損傷を引き起こさぬように、または状態に悪く影響しないように適当な注意をしながら、神経－偏異と同定された、または疑われた部位に直接導入することができる。これは、注射、例えば皮下針、カニューレ等による中枢注射（例えば趨触的注射）により行うことができる。頭蓋内投与としては、ポンプ補助装置を使用すればよい。
別法として、それらを、体内で導入部位から、次にそれらが必要とされ且つ効果を有すべき部位に移転させるような間接法により投与してもよい。このように、注入による投与を使用することができ、そしてこれは、作用部位に直接的に接するのが困難であるか、またはあまり望ましくないと考えられる場合、または容易には決定できない場合に好まれる。この移転を起こす方法は多様であり、且つ例えば血流または脳－脊髄液を介する移転により行う。このように、有効な薬剤は末梢部位に、例えば静脈注射により導入して投与することができる。
そこで脳状態の治療のために、本発明は、頭蓋内空洞への直接注射により、頭蓋内空洞への注入により、便利には脳－脊髄液の方法により、または末梢部位における導入、例えば静脈注射により投与を行うような、使用者にかなりの選択を与える。

所望により２以上の投与技術の組み合わせを用いることもできる。
投与は、慣用の器具で行うことができる。さらにその上、有効な薬剤は、その他の公知の治療剤および／または操作と合わせて投与することができる。
使用する処方は、明らかにした化合物（有効な薬剤）が媒質中に含有され、安全で且つ導入された組織と共存できるいずれのものでもよい。このようにこの化合物は薬学的に受入れ可能な担体（溶媒または希釈剤）に分散または溶解できる。これは、最も便利には、これらが薬学的に受入れ可能で、且つ治療すべき領域と共存できることを条件として、所望により他の媒質を使用できるとはいえ、水または水性媒質、特に正常な食塩水（水中に塩化ナトリウムの等張溶液）である。このように、慣用の補助剤および添加剤、例えば正常食塩水を使用することができる。
投与に適する有効な薬剤の量および濃度は、患者の特殊な必要および治療すべき状態の種類および／または重症度により変化し得る。有効な薬剤の量は、最も好適には（損傷の部位への注射に関して）体重80kgの患者を基準にして、100～10000μｇの範囲（そして好ましくは1000～5000μｇの範囲）であり、そして所望により一層多量または一層少量を使用できるとはいえ、約2400の量が、通常、代表的であり且つ便利である。
さらに便利には、これらの量を単純な計算により、“体重kg当たりμg"数値に換算し且つこの方法で、種々の患者について用量を一層容易に計算できるように表すことができる。
これらの量は、薬剤が作用すべき部位にあるように意図している量である。このように、もし薬剤が所望部位に直接導入されなければ、（例えば末梢部位からの注入による）間接導入のために必要な量は、作用部位において前述した量を与えるように調整すべきである。このような場合に、末梢部位において用いられる量は、通常、前述した範囲よりも大である必要があるが、しかしいずれかの個々の症例における最適量は、患者の状態および治療に対する反応のような要素に関する臨床的な要素により決定される。例えば、相対的に高い用量は、急性障害の状態、または治療開始時に最も適しており、一方で、低いまたは減少された用量は、治療の延長された期間と称する慢性または継続する状態に最も適している。
治療の方法は、治療する状態に合わせて変化する。かくして、例えば、単独投与は、急性状態において急速に所望の防御を提供する場合には十分であるが、しかしこれは連続投与により高めることができる一方で、慢性の状態は連続投与が必要である。いずれかの特殊な患者または状態に対する最適の方法および用量は、かくして単独の症例ごとに決定され、そして患者の反応および必要により示された結果に鑑みて、治療を継続する場合に修正することができる。
本発明の治療は、多様な急性および慢性状態に適用することができる。
我々の発明は、非虚血性起源の相対的に長期の神経－変異（例えば癲癇、ハンチングトン舞踏病、およびパーキンソン病）および慢性の感染、例えばエイズの症候群が生むHIVからの神経病学的損傷の治療に適用することができる。
それは、例えば頭部損傷後の種々の形の脳損傷を包含し、且つ脳神経単位および偏異に対する急性のまたは遅い損傷に導く脳性虚血、例えば損傷の結果としての発作、出血または脳障害による状態の治療にも使用できる。
治療の時間もまた意義があり、重要である。投与は、虚血性状態が生じるか、または疑われる前または後である。虚血性状態の前の投与は、予防治療、例えば、患者または対象が、虚血性状態の危険にあると考えられる場合に価値がある。このような状態としては、例えば有意な割合の患者が、小さな脳損傷を受けている心臓バイパス手術、または胎児が、潜在的に酸素欠乏症および脳性麻痺等に導く胎児循環における問題にかかりやすい出産が挙げられる。一層普通の治療時間は、虚血性損傷が生じるか、または疑われる後、例えば発作または頭部損傷を治療する状態にある時であり、そしてそのような場合、投与を、最良の結果を得る場合の後に、その時間よりも遅い投与がなお有利であるとはいえ、１時間以下で可及的速やかに、行うことが望ましい。
我々の発明の効果は、我々が本明細書に詳述している脳性虚血または毒性刺激により生ずる障害を70％またはそれ以上まで減少させ、そして脳性虚血により減少するベーターアミ

ロイド前駆体蛋白（ベーターAPP）の量を20%以上減少させる有効な薬剤の投与による治療の能力で説明される。

本発明を、次の実施例および図面により説明するが、しかしこれに限定されるものではない。

添付図面において、図１は、脳性虚血後の神経性損傷におけるIL－１レセプター拮抗蛋白（IL－1ra）の効果を説明している。下のパネルは、損傷の量（mm^3、上のパネルの曲線下の量から算定された）を示す。平均±SEM、ワン　ウエイ　ANOVA、＊ｐ＜0.05。

図２は、神経の損傷に介在するNMDAレセプターにおけるIL－１レセプター拮抗蛋白の効果を説明している。上のパネルは損傷の領域（mm^2）を示し、そして下のパネルは障害の量（mm^3、上のパネルの曲線下の量から算定された）を示す。平均±SEM、非対称スチューデント　ｔ－検定、＊ｐ＜0.001。

実施例１

ラットを、このような試験研究に慣用の方法で、中脳動脈の電気焼灼法により発作状態（中脳動脈閉鎖）を誘起する処理を行った。

体重200～250gの雄スプラーグーダウレイ　ラット（チャールズ　リバー、英国）を全ての試験に使用した。動物は、手術10分前に、IL－1ra（４μｌ中10μｇ、即ち0.6nモル、ｎ＝12、シナーゲン、コロラド、USA）を、または手術30分前および手術10分後に、0.9%食塩水（４μｌ、コントロール、ｎ＝14）を、（脳の第３脳室に予め移植した内在ガイド　カニューレにより）icv注射した。脳性虚血は、ハロタン麻酔法（２%酸素／酸化窒素）の下で、左間脳動脈の永久閉鎖（R.H.ライ等、Neurosci.Meth.22、133、1987）により誘起した。全ての動物は、手術の終了後、10分以内に意識を回復し、そしてその後、餌および水を自由摂取させた。損傷の程度、または損傷に対する防御は、存在する非生存組織の量を評価するために、損傷サイズの組織学的試験により評価した。データは、多数の試験から合計し、そして発作状態が始まって24時間後にラット脳の検査から得、そして処理が適用されなかったコントロール動物とも比較した。損傷の領域（mm^2）は、脳の500μ頭頂区分（シースキャン画像解析により計算した領域）におけるテトラゾリウム染色により評価した。

図１にまとめたデータは、ラットの一方的な焦点の、脳性虚血（MCAo）の30分前および10分後に、この拮抗体を脳の第３脳室へ注入し、神経の損傷（24時間後に測定した梗塞の量）を約50%阻止することを示している。

ビヒクル処理した虚血性ラットにおいて、組織学損傷（ミトコンドリア呼吸活性の不存在）が、基礎神経節および新皮質に再生可能に生じた（図１）。IL－1raの注射は、84±12mm^3から42±8mm^3へと障害の総量を減少させて、これらの領域における損傷の範囲を阻害した。

そのため、我々の結果は、焦点の脳性虚血が、ラット中の組み替えインターロイキン－１レセプター拮抗体蛋白質の脳内注射により顕著に阻止されていること（計算値50%）を示している。

我々はまた、組み替えインターロイキン－１レセプター拮抗体蛋白（“IL－1ra"）の末梢注射の効果も示している。

これは静脈注射により実施した。

IL－1raは、0.5mg/kgの用量で、正常な食塩水として与えた。

これは、最初の注射として発作30分前に投与し、続いて発作10分後に第２回の注射を行った。

障害サイズ

（１）前記処理後　104±14mm^3

（２）コントロール（IL－1raなし）　57±15mm^3

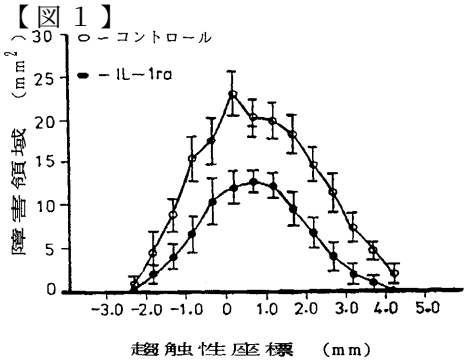
これは、障害のサイズが45%減少しているか、または発作の効果に対する45%の減少－大きな臨床的改善として表される。

実施例２

焦点の脳性虚血またはNMDA－レセプター拮抗体の筋肉注射による毒性刺激から得られる神

経の死滅の研究。
刺激性のアミノ酸は、神経の毒を誘起することができ、虚血症、機械的な脳障害、癲癇発作またはパーキンソン病、ハンチントン舞踏病およびHIVのような感染に起因する損傷のような神経－偏異状態を起こす神経の死滅の媒体として提供される有効な内因性神経毒剤である。NMDA－レセプターは、アミノ酸のこれら毒性刺激作用に強力に関わっている。NMDA－レセプターの合成拮抗体（例えばMK801）は、虚血症における強力な神経保護剤である一方、薬学的NMDA－レセプター活性は、神経の損傷をもたらす。シス－２、４－メタノグルタメート、有効且つ選択的なNMDA拮抗体のラットの筋肉内への注射は、MK801を用いる前治療により顕著に阻害される薬剤依存性の障害を起こす。図２に表されたデータは、シス－２、４－メタノグルタメート10nモルの注射が再生可能な障害（12.3±1.3mm^3、ｎ＝10）を起こしたことを示している。NMDA拮抗体と一緒のインターロイキン－１レセプター拮抗体の注射は、有意にシス－２、４－メタノグルタメートにより誘起された障害の量を71.1±4.2%減少させた。このことは、防御拮抗体毒性刺激損傷が、IL－1ra拮抗体により提供されることを示している。
我々はまた、ラットへのキノリン酸の筋肉注射により生じた脳損傷が、IL－1raにより阻止されることを示している。キノリン酸は27.8±2.4m^3の障害（ミトコンドリアの生育性から評価した）を起こし、IL－1ra（10μｇ）の共同注射は、障害のサイズを15.1±2.7mm^3（即ち46%）に減少させた。キノリン酸は、天然に産する分子であり、高い量で放出すると神経単位に有毒である。キノリン酸の過剰放出が、脳に種々の神経病学的状態（例えばハンチングトン舞踏病およびエイズ）およびこれらの状態において、神経病学的損傷を起こすことが報告されている。それ故、IL－1raによるその作用の阻害は、有利である。
かくして我々はまた、IL－1ra断片が、毒性刺激剤（NMDA－レセプター拮抗体またはキノリン酸）のラット脳への投与により誘起された脳損傷を阻止することも示している。この損傷のメカニズムは、（癲癇性偏異、ハンチングトン舞踏病、パーキンソン病およびHIVまたは損傷性の脳障害のような感染から生ずる脳損傷のような）多くの神経病学的状態並びに虚血性損傷を横たえているので、IL－1raは、これらの状態の各々に利点がある。

【図１】



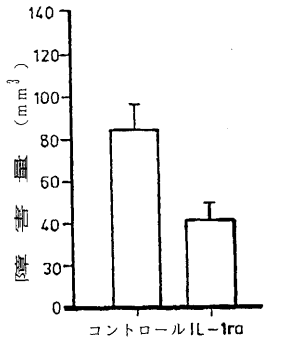
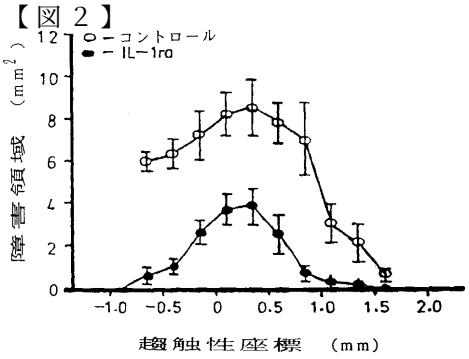


FIG.1

【図２】



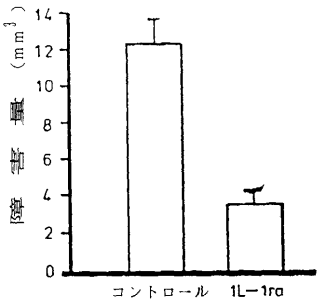


FIG.2

フロントページの続き

(72)発明者　ロバーツ，ギャレス
イギリス国、ダブリュー２　１ピージー、ロンドン、ノーフォーク　プレース、セント　メアリーズ　メディカル　スクール（番地なし）

審査官　安川　聡

(56)参考文献　特開平０１－１４６８１９（ＪＰ，Ａ）
特表平０２－５０１８２９（ＪＰ，Ａ）
特表平０２－５０２５４２（ＪＰ，Ａ）
特表昭６３－５００８６８（ＪＰ，Ａ）
Nature，１９９０年，Vol.343，P.341-346
Nature，１９９０年，Vol.343，P.336-340
Nature，１９９０年，Vol.344，P.633-637

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}，ＤＢ名)
A61K 38/00
CA(STN)