

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7649296号
(P7649296)

(45)発行日 令和7年3月19日(2025.3.19)

(24)登録日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(51)国際特許分類		F I			
A 6 1 K	31/4704(2006.01)	A 6 1 K	31/4704		
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00		
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	

請求項の数 15 (全12頁)

(21)出願番号	特願2022-513872(P2022-513872)	(73)特許権者	521470984 スクエア パワー リミテッド 英国 イーシー２エー ３ディーキュー ロンドン チャペルプレイス 9、フロア 2
(86)(22)出願日	令和2年9月2日(2020.9.2)	(74)代理人	100130111 弁理士 新保 斉
(65)公表番号	特表2022-546120(P2022-546120 A)	(72)発明者	ダンネック イバン チェコ共和国 2 5 2 2 8 チェルノシツ ェ オストルジノヴァ 1 8 1 7
(43)公表日	令和4年11月2日(2022.11.2)	審査官	春日 淳一
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/074485		
(87)国際公開番号	WO2021/043835		
(87)国際公開日	令和3年3月11日(2021.3.11)		
審査請求日	令和5年8月25日(2023.8.25)		
(31)優先権主張番号	19020503.9		
(32)優先日	令和1年9月3日(2019.9.3)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 セリアック病の予防および治療に使用するためのレバミピド含有医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬組成物であって、レバミピドを含み、セリアック病の予防および/または治療に使用するための医薬組成物。

【請求項 2】

グルテンフリー食事療法を遵守している人において、レバミピドをセリアック病の予防および/または治療に使用する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

医薬組成物であって、レバミピドを含み、グルテン過敏性の腸管透過性上昇を抑制する方法に使用するための医薬組成物。

【請求項 4】

腸管透過性上昇を有する人または腸管透過性上昇のリスクがある人において、レバミピドをセリアック病の予防および/または治療に使用する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

レバミピドをセリアック病の予防方法に使用する請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記腸管透過性上昇を有する人が、腸壁の軽度の炎症、慢性便秘、または胃不全麻痺か

ら選択される少なくとも1つの状態を有する人である
請求項4または5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記腸管透過性上昇のリスクがある人が、ストレス、バランスの悪い食事、細菌、ウイルス、または寄生虫感染を有する人である

請求項4または5に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記腸管透過性上昇のリスクがある人が、非ステロイド系抗炎症薬、アルコール、ニコチン、食品添加物、化学療法薬、および抗生物質から選択される少なくとも1つの物質に曝露されている人である

請求項4または5に記載の医薬組成物。

10

【請求項9】

レバミピドを、非ステロイド系抗炎症薬、化学療法薬、または抗生物質と同時または連続的に併用投与する

請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

レバミピドを、アルコール、ニコチンなどの薬物を乱用する人に投与する

請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記腸管透過性上昇のリスクがある人が、ストレス性胃炎、食中毒、コール酸の不均衡、胃のHClおよびペプシン分泌、非感染性下痢、放射線療法、化学療法、GIT粘膜の感染性もしくは感染後障害、微生物異常から選択される少なくとも1つの状態を有する人または少なくとも1つの状態に曝露されている人である

請求項4または5に記載の医薬組成物。

20

【請求項12】

レバミピドを、好ましくは、錠剤、カプセル剤、糖衣剤、顆粒剤、微粒剤（サシェ）、口内分散性錠剤もしくはフィルム、舌下錠、粉碎錠、内用液、内用懸濁液、シロップ、うがい薬、口腔洗浄液から選択される経口剤形、または、好ましくは、座剤および浣腸から選択される直腸剤形で投与する

請求項1ないし11のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項13】

前記経口剤形が、腸溶性放出、好ましくは、腸溶性徐放または腸溶性制御放出の形態である

請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記剤形が、レバミピドと、充填剤、結合剤、潤滑剤、流動化剤、崩壊剤/膨潤剤、可溶化剤、腸溶放出剤、粘膜付着性成分、徐放剤、防腐剤、コーティング、および着色剤から選択される少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む

請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

レバミピドを、1~5000mg、より好ましくは50~2500mg、さらにより好ましくは100~1000mg、および最も好ましくは300~500mgの1日用量で投与する

請求項1ないし14のいずれかに記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に腸管透過性上昇を有する人または腸管透過性上昇のリスクがある人における、セリアック病の予防および/または治療に使用するためのレバミピドに関する。さらに本発明は、グルテン過敏性の腸管透過性上昇を抑制する方法に使用するためのレバミ

50

ピドに関する。

【背景技術】

【0002】

グルテン過敏性腸症としても知られるセリアック病（CD）は、特にHLA-DQ2 / -DQ8ハプロタイプを発現する遺伝的に感受性の高い人で生じる多因子自己免疫疾患である。小麦、ライ麦、大麦などの穀物に自然に生じるタンパク質であるグルテンに対する不耐性に起因する。セリアック病を患う人がグルテンを摂取すると、腸管粘膜の自己免疫炎症が引き起こされる。この反応によって、栄養素を吸収する絨毛（小腸内面にある小さな指状の突起）が時間と共に損傷する。絨毛が損傷すると、栄養素が適切に体内に吸収されなくなる。腸の損傷は、下痢、疲労、体重減少、腹部膨満感、および貧血を引き起こすことが多く、重篤な合併症に至ることもある。

10

【0003】

この障害は年齢を問わず生じる可能性があり、全世界で100人に1人が罹患していると推定されている。小児では、初めてグルテンに曝露された直後に発症することが多いが、何年にもわたって問題なくグルテンを摂取した後に症状が現れることもある。後者の場合、病気や妊娠といったストレスのかかるライフイベントなど引き金となる出来事の後に障害が顕在化することがある。

【0004】

グルテンは、種子貯蔵タンパク質の混合物であり、小麦種子に含まれるタンパク質の最大80%を占める。食用グルテンには、小麦に含まれるグリアジンとグルテニン、大麦に含まれるホルデイン、およびライ麦に含まれるセカリンといった数多くの相同タンパク質がある。これらのタンパク質はいずれも、複数の疾患特異的なT細胞エピトープを持つ。グルテンタンパク質は類似のアミノ酸配列を有し、プロリン残基とグルタミン残基を多く含む繰り返し配列を持つことが多い。グルテンが消化器系に入ると、胃腸管に存在するプロテアーゼによって部分的に加水分解される。しかしながら、グルテンタンパク質はプロリンの含有量が多いため、腸管内プロテアーゼや腸細胞の刷子縁膜酵素による広範なタンパク質分解に対して特に抵抗性があり、その結果、消化されていないグルテンタンパク質の長い断片が小腸の上部に残存し、T細胞やB細胞による反応を可能にする免疫原性ペプチドとして腸管免疫系の誘導部にさらされる可能性がある。これらのタンパク質を食事から除去することで完全寛解が得られる。

20

【0005】

ヒトの腸には、タイトジャンクション、アドヘレンスジャンクション、およびデスモソームによって結合した単層の上皮細胞が並んでいる。ペプチドは、傍細胞経路か経細胞経路のいずれかによって腸管上皮を通過し得る。正常な生理的条件下では、腸管上皮を通り抜ける抗原の大部分（約90%）が経細胞経路を通る。経細胞経路は制御され、抗原がリソソームで分解されて非免疫原性ペプチド断片になる。タンパク質の残りの約10%は、完全に無傷のタンパク質または部分的に消化されたペプチドとして、腸のタイトジャンクション調節によって厳密に制御された抗原輸送により、傍細胞経路を介して上皮を通過し、これが抗原耐性につながる。

30

【0006】

健常者では、腸細胞内に取り込まれたグルテンペプチドは経細胞輸送時にリソソーム系でほぼ完全に分解されるため（非特許文献1）、局所の免疫系の過剰な活性化が回避されやすい。これに対し、活動性CDでは、多くのペプチドが腸管粘膜を通過し、かなりの割合が無傷のまま固有層に到達する。その機序は、グルテンペプチドが腸の頂端膜で分泌型IgAと結合し、続いて、腸細胞上でトランスフェリン受容体CD71と結合することである。次いで、これが経細胞輸送され、グルテンペプチドが固有層に送達される（非特許文献2）。

40

【0007】

興味深いことに、グルテンペプチドは傍細胞経路からも上皮層を通過し、これが細胞間タイトジャンクションの分解に関与している。腸管腔に達すると、グルテンペプチドの断

50

片はケモカイン C - X - C 受容体 3 (C X C R 3) と結合し、それによりミエロイド系分化因子 8 8 (M y D 8 8) が動員され、その結果ゾヌリンが管腔に放出される (非特許文献 3) 。ゾヌリンは、唯一報告されている細胞間タイトジャンクションの生理的調節因子であり、腸管上皮の上皮成長因子受容体 (E G F R) およびプロテアーゼ活性化受容体 2 (P A R 2) に結合する。この複合体は、密着結合タンパク質のリン酸化をもたらすシグナル経路を開始し、小腸のタイトジャンクションの分解を引き起こして高分子に対する腸管透過性を高め、結果として、傍細胞からグルテンペプチドが漏出できるようになる。

【 0 0 0 8 】

他の多くの自己免疫疾患と同様に、C D には自然免疫応答と適応免疫応答が関わっている。まず、上述した機序によりグルテンペプチドが固有層に入る。ここで、グルテンペプチドは樹状細胞とマクロファージの両方を活性化してインターロイキン 1 5 (I L - 1 5) を産生させることができ、そうすると I L - 1 5 が腸細胞のストレスタンパク質 M I C A / B および H L A - E の発現をアップレギュレートする。これらのタンパク質は、上皮内リンパ球 (I E L) 上に存在するナチュラルキラー受容体 N K G 2 D および N K G 2 C によって認識されるが、この受容体の発現も I L - 1 5 によってアップレギュレートされる (非特許文献 4 、 5) 。この過程で、パーフォリン / グランザイム経路および / または F a s / F a s L 経路を介して、I E L の細胞傷害性およびアポトーシス誘導活性、ならびに上皮細胞傷害が引き起こされる (非特許文献 6) 。

【 0 0 0 9 】

適応免疫応答には、腸固有層に存在するグルテンペプチドと抗原提示細胞 (A P C) 、特に樹状細胞との結合が関与している。これらの細胞はグルテンペプチドを T 細胞受容体に提示し、これにより、グルテンに対する特異的抗体を産生する形質細胞への B リンパ球分化を誘導できる C D 4 + T 細胞が強力に活性化する。さらに、グルテンペプチドは組織トランスグルタミナーゼ (t T G または T G 2) によって脱アミド化され、A P C に提示される H L A - D Q 2 または D Q 8 などの M H C I I 分子との親和性が高まる。この脱アミド化過程により、A P C は免疫原性ペプチドだけでなく、t T G - ペプチド複合体も取り込むことができるようになる。その結果、グルテンペプチドだけでなく t T G に対しても抗体が産生される (非特許文献 7) 。C D 4 + T 細胞は、インターフェロン (I F N) を主とする炎症性サイトカインも分泌している。炎症性サイトカインは、細胞傷害性 T 細胞や線維芽細胞を刺激して、細胞外マトリックスと基底膜の両方の分解を担うマトリックスメタロプロテアーゼ (M M P) を産生させる。

【 0 0 1 0 】

上述した炎症過程により、小腸の粘膜内層の構造と機能が破壊され、絨毛の平坦化や陰窩の過形成が生じる。現在、セリアック病の効果的な治療法として知られているのは、生涯にわたる厳格なグルテンフリー食事療法のみである。大部分の患者は、この食事療法によって腸管粘膜が回復し、症状が改善し、合併症の発症リスクが低減する。未治療の場合、腸管リンパ腫などのがんが引き起こされることもある。そのため、代替療法がますます必要とされている。

【 0 0 1 1 】

レバミピド (化学名 : 2 - [(4 - クロロベンゾイル) アミノ] - 3 - (2 - オキシ - 1 H - キノリン - 4 - イル) プロパン酸) は、急性および / または慢性胃炎や胃十二指腸潰瘍の治療に用いられる。その作用機序は、粘膜の防御、フリーラジカルの捕捉、およびシクロオキシゲナーゼ - 2 をコードする遺伝子の一時的な活性化に関係している。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 文献 】 M a t y s i a k - B u d n i k T , C a n d a l h C , D u g a v e C , N a m a n e A , C e l l i e r C , C e r f - B e n s u s s a n N , H e y m a n M : A l t e r a t i o n s o f t h e i n t e s t i n a l t r a n s p o r t a n d p r o c e s s i n g o f g l i a d i n p e p t i d e s i n c

10

20

30

40

50

eliac disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 696 - 707

【文献】Matysiak-Budnik T et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*. 2008; 205(1): 143 - 54

【文献】Lammers KM et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3, *Gastroenterology* 2008; 135(1): 194 - 204

10

【文献】Hue S et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004; 21(3): 367 - 7

【文献】Kinoshita N et al. Autocrine IL-15 mediates intestinal epithelial cell death via the activation of neighboring intraepithelial NK cells. *J Immunol*. 2002; 169(11): 6187 - 92

20

【文献】Ciccocioppo R et al. Cytolytic mechanisms of intraepithelial lymphocytes in celiac disease (CoD). *Clin Exp Immunol*. 2000; 120: 235 - 40

【文献】Di Sabatino A et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(10): 746 - 53

【文献】Hall EJ, Batt RM. Abnormal permeability precedes the development of a gluten sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *Gut*. 1991; 32: 749 - 753

30

【文献】Uil JJ et al. Sensitivity of a hyperosmolar or low-osmolar test solution for sugar absorption in recognizing small intestinal mucosal damage in coeliac disease. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 195 - 200

【文献】Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G. GSRS - a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 129 - 134

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

セリアック病患者にレバミピドを投与すると、疾患症状を抑えることができ、さらに完全寛解に至るかもしれないことが、予想外に判明した。胃腸疾患の治療に臨床使用されているレバミピドが、主に小腸が冒されるセリアック病に有効である可能性については報告がなかったため、これは非常に驚くべきことである。レバミピドは1990年以降市販されているが、腸管内での挙動についてはほとんど知られていない。この分子は消化管でほとんど吸収されないため、経口投与により、治療効果を発揮するのに十分な濃度で腸管粘

50

膜に到達するとみられる。こうした観点から、おそらくセリアック病に対するレバミピドの作用機序は、腸内でムチン産生を促進し、炎症を抑制し、さらに腸壁の透過性を低下させる能力に基づいていると推定される。

【課題を解決するための手段】

【0014】

したがって本発明は、特に腸管透過性を低下させることによる、セリアック病の予防および/または治療の方法に使用するためのレバミピドまたはその医薬組成物を提供する。好ましくは、レバミピドは、グルテンフリー食事療法を遵守している人のセリアック病の予防および/または治療に使用する。

【0015】

本明細書で使用する「レバミピド」は、無水物形態、水和物形態、または溶媒和形態（例えば半水和物形態）、結晶形態など、この活性成分のあらゆる形態、および薬学的に許容されるこれらの塩を含むものとする。

【0016】

「予防」または「予防的使用」は、本明細書において、例えばグルテンフリー食事療法またはその他の以前の治療を経て完全寛解または部分寛解した患者における症状の再発を含む、セリアック病の発症を予防すること、または遅延させることと理解されるものとする。グルテンフリー食事療法を遵守している人において、グルテン摂取後に疾患症状を悪化させないことも含むものとする。

【0017】

「治療」は、本明細書において、セリアック病の進行を抑制する、阻止する、遅延させる、または逆転させることができる療法であり、かつ小腸の慢性炎症の抑制、絨毛萎縮および/または陰窩過形成の低減、異常な腸管透過性の低下、ならびに自己抗体の漸進的消失を含む療法として理解されるものとする。また、下痢、腹部膨満感、疲労、腹痛、悪心および嘔吐、便秘、体重減少、口腔内潰瘍、鉄欠乏性貧血、抑うつまたは不安、疱疹状皮膚炎、頭痛、骨密度低下、関節炎などの疾患の臨床症状の改善または緩和を含むことも意図される。

【0018】

本明細書で使用される「グルテン」は、小麦、または大麦、ライ麦、もしくはオート麦を含む、特定の人に害を及ぼす可能性のある関連穀物種に存在するタンパク質を含むものとする。グルテンタンパク質は、具体的には、小麦では、 α -、 β -、およびグリジン、ならびに低分子および高分子（LMWおよびHMW）グルテニン、大麦ではB、C、およびDホルデン、ライ麦では、 ω -、およびセカリン、ならびにオート麦ではアベニンがある。

【0019】

現在の一連の証拠から、セリアック病の発症には、遺伝的体質や環境要因など、複数の要因が関与していることが示唆されている。腸管透過性の上昇は、グルテン反応性T細胞が存在する固有層にグルテンペプチドが侵入することを可能にするため、セリアック病発症におけるもう一つの重要な要素であることが示唆されている。自然に存在するグルテン感受性モデルであるアイリッシュセッター犬を用いた試験から、腸管透過性の上昇は、この自己免疫疾患の発症前であっても存在し得ることが示されている（非特許文献8）。本発明の枠組みにおいて、驚くべきことに、レバミピドがセリアック病患者の腸管透過性を正常化するのにも役立つことが見いだされた。これは、上皮細胞のタイトジャンクション機能を回復させるレバミピドの能力により、腸壁の透過性が低下し、グルテンの固有層への侵入が阻害されることによるものとみられる。これは、慢性炎症の抑制や、自己免疫反応によるさらなる組織損傷を防ぐのに寄与する。

【0020】

一態様では、本発明は、腸管透過性上昇を有する人、または、例えば家族の既往症のために、もしくは腸管透過性上昇を誘発する条件もしくは物質に曝露されているために、腸管透過性上昇のリスクがある人におけるセリアック病の予防および/または治療の方法に

10

20

30

40

50

使用するためのレバミピドを提供する。好ましい実施形態では、レバミピドはセリアック病の予防方法に使用される。

【0021】

本明細書で使用する「腸管透過性上昇」という用語は、腸壁の無症状の慢性炎症（軽度の炎症）に起因するものなど、わずかな腸壁欠損を指す。こうした腸壁欠損は、セリアック病だけでなく、慢性便秘や胃不全麻痺など他の医学的状態を呈することもある。腸管透過性上昇は、ラクトロース・マンニトール試験（L a / M a 試験、例えば非特許文献9）、A - 1 - A T 試験、またはゾヌリン試験などの特定の試験を用いて診断し得る。通常、腸管透過性上昇とは、半径が4オングストロームよりも大きな粒子に対する腸壁の透過性をいう。

10

【0022】

腸管透過性上昇を誘発する物質に、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、例えばアセチルサリチル酸、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フルルピプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク、エトドラク、インドメタシン、トルメチン、ピロキシカム、メロキシカム、ならびに選択的COX - 2阻害薬、例えばセレコキシブおよびエトリコキシブ、アルコール、ニコチン、食品添加物、抗生物質、ならびに化学療法薬などがある。したがって、レバミピドと、非ステロイド系抗炎症薬、化学療法薬、もしくは抗生物質との同時または連続併用投与は腸壁損傷を防ぎ、それにより腸管透過性上昇に関連するセリアック病の発症を予防する、または遅延させる。またレバミピドの予防的使用も、アルコール、ニコチン、または腸壁を損傷することが知られている他の薬物を乱用する人に有益であり得る。本明細書で使用する「乱用する」という用語は、医学的な理由で必要な消費ではなく、依存状態および/または腸壁の軽度の炎症などの健康障害をもたらす任意の消費を含む意味がある。

20

【0023】

腸管透過性上昇などの状態は、ストレス、バランスの悪い食事、アレルギー、細菌、ウイルス、または寄生虫感染、およびさまざまな薬物治療に関係する。そのような状態には、具体的には、ストレス性胃炎、食中毒、コール酸の不均衡、胃のHClおよびペプシン分泌、非感染性下痢、放射線療法、化学療法、GIT粘膜の感染性または感染後障害、（例えば抗生剤治療によって誘発される）微生物異常（dysmicrobia）などがある。

30

【0024】

腸管透過性上昇を有する人は、通常、腸壁の軽度の炎症、慢性便秘、または胃不全麻痺から選択される少なくとも1つの状態を有する。

【0025】

一態様では、本発明は、こうした治療を必要とする被験者に、薬学的に有効な量のレバミピドまたはその医薬組成物を投与することによる、セリアック病の予防および/または治療の方法を提供する。被験者は、好ましくはヒト被験者、特に、腸管透過性上昇を有する人または腸管透過性上昇のリスクがある人である。さらに本発明は、特に、腸管透過性上昇を有する人または腸管透過性上昇のリスクがある人において、セリアック病を予防および/または治療する薬剤の製造におけるレバミピドの使用も含む。

40

【0026】

一態様では、本発明は、グルテン過敏性の腸管透過性上昇を抑制する方法に使用するためのレバミピドを提供する。方法は、必要とする被験者に、前記腸管透過性の上昇を抑制するのに十分な量のレバミピドまたはその組成物を投与することを含む。さらに本発明は、グルテン過敏性の腸管透過性上昇を抑制する組成物の製造におけるレバミピドの使用も含む。

【0027】

本発明に記載する治療適応において、レバミピドは、好ましくは、錠剤、カプセル剤、糖衣剤、顆粒剤、微粒剤（サシェ）、口内分散性錠剤もしくはフィルム、舌下錠、粉碎錠、内用液、内用懸濁液、シロップ、うがい薬、または口腔洗浄液などの経口剤形で使用し

50

得る。別法として、座薬や浣腸などの直腸剤形で使用することができる。好ましくは、錠剤、カプセル剤、糖衣剤、および顆粒剤などの経口剤形は、腸溶性徐放または腸溶性制御放出などの腸溶性放出形態である。

【 0 0 2 8 】

剤形は、充填剤、結合剤、潤滑剤、流動化剤、崩壊剤 / 膨潤剤、可溶化剤、腸溶放出剤、粘膜付着性成分、徐放剤、防腐剤、コーティング、および着色剤から選択される少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含み得る。このような賦形剤は、医薬製剤の技術分野で知られており、当業者であれば、関連する剤形に好適な賦形剤を選択できる。

【 0 0 2 9 】

剤形および組成物を調製する好適な方法には、活性成分を補助物質および成分と一緒に湿式造粒もしくは乾式造粒する工程、または活性成分を補助物質および成分と一緒に直接ホモジナイズする工程がある。

10

【 0 0 3 0 】

充填剤は、好ましくは、糖アルコール（マンニトール、ソルビトール、キシリトールなど）、乳糖、デンプン、化デンプン、セルロース、ケイ化セルロース、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、ショ糖、および硫酸カルシウムから選択し得る。充填剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して5 ~ 90重量%の量で存在し得る。

【 0 0 3 1 】

結合剤は、好ましくは、デンプン、化デンプン、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、セルロースから選択し得る。結合剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して1 ~ 20重量%の量で存在し得る。

20

【 0 0 3 2 】

潤滑剤は、好ましくは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、およびフマル酸ステアリルナトリウムから選択し得る。潤滑剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して最大5重量%の量で存在し得る。

【 0 0 3 3 】

流動化剤は、好ましくは、シリカ、タルク、およびラウリル硫酸ナトリウムから選択し得る。流動化剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して0.5 ~ 10重量%の量で存在し得る。

30

【 0 0 3 4 】

崩壊剤および / または膨潤剤は、好ましくは、クロスポビドン、コポビドン、ポビドン、クロスカルメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウムから選択し得る。崩壊剤および / または膨潤剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して1 ~ 50重量%の量で存在し得る。

【 0 0 3 5 】

可溶化剤は、好ましくは、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポリオキシ化 (polyoxylated) オレイン酸グリセリド、グリセロールモノステアレート、およびシクロデキストリンから選択し得る。可溶化剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して最大30重量%の量で存在し得る。

40

【 0 0 3 6 】

腸溶放出剤は、好ましくは、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ(メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル)、酢酸フタル酸セルロース、ポリ(酢酸フタル酸ビニル)、アロイリット酸のエステルから選択し得る。腸溶放出剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して2 ~ 40重量%の量で存在し得る。

【 0 0 3 7 】

粘膜付着性成分は、好ましくは、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸カリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルメロースナトリウム、ポリアクリル酸、ポリエチレンオキシド、ポビドン、およ

50

びコポビドンから選択し得る。粘膜付着性成分は、好ましくは、組成物の総重量に対して5～70重量%の量で存在し得る。

【0038】

徐放剤は、好ましくは、セルロースおよびセルロースエーテル、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリ酢酸ビニル、アルギン酸、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸カリウム、ポリメタクリル酸塩、グアーガム、キサンタンガム、カラギーナン、ヒマシ油、ミツロウ、カルナウバロウ、パルミトステアリン酸グリセロール、モノステアリン酸グリセロール、ベヘン酸グリセロール、ステアリルアルコール、ポリアクリル酸から選択し得る。徐放剤は、好ましくは、組成物の総重量に対して5～70重量%の量で存在し得る。

10

【0039】

経口医薬組成物は、いくつかの実施形態では、胃液と接すると二酸化炭素を発生する可能性のある薬学的に許容される成分をさらに含み得、このような成分は、好ましくは、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の炭酸塩および炭酸水素塩から選択し得、また好ましくは、組成物の総重量に対して1～50重量%の範囲の量で存在し得る。

【0040】

レバミピドの通常の1日用量は、平均的なヒト(体重70kg)で1～5000mg、より好ましくは50～2500mg、さらにより好ましくは100～1000mg、および最も好ましくは300～500mgに及び得る。

20

【0041】

レバミピドの即放性製剤を投与する際、1日用量は通常、複数の用量に分割し、これを別々に投与する。1日用量は2～6回分の用量に分割し、1日2回または1日3回または1日4回または1日5回または1日6回投与し得る。好ましい実施形態では、1日用量を3回分の用量に分割し、1日3回投与、特に100mg用量を1日3回投与する。別法として、1日用量すべてを1回で投与することができ、特に、徐放性製剤の形態である場合には、例えば300mg用量を1日1回投与する。治療期間は医師が決定するものとする。

【発明を実施するための形態】

【0042】

以下、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。しかしながら、以下の実施例は例示のためにのみ提供されており、したがって本発明はこれに限定されない。

30

【実施例】

【0043】

除去誘発試験

セリアック病に対するレバミピドの効果を調べるために、グルテン誘発試験を用いた。試験参加が認められたのは、グルテンフリー食事療法(GFD)において安定しており、少なくとも12カ月にわたって疾患症状が消失している成人患者であった。参加者は全員、事前に上部消化管内視鏡検査および十二指腸生検により医師からセリアック病の診断を受けていた。グルテンフリー食事療法の遵守は、食事からグルテンを排除した後の絨毛の高さと陰窩の深さの比($V_h/C_d > 2 \sim 3$)および抗tTG抗体値(10U/mL未満)の低下で確認した。

40

【0044】

患者は2群に分け、それぞれ1日3回食事の直前にレバミピド100mgかプラセボのいずれかを摂取した。両群ともグルテンフリー食事療法を継続した。グルテン誘発試験は、治療開始から3ヵ月後(90日目)に実施した。患者は、6週間にわたって毎日約2.7gの小麦グルテンを含む白パン1切れを与えられ、それ以外は通常のグルテンフリー食事療法を維持した。両群ともレバミピドまたはプラセボ治療を継続した。

【0045】

セリアック病症状は、セリアック病などの消化器疾患の研究で幅広く用いられている手

50

段である消化器疾患症状尺度（G S R S）アンケートで毎週評価した（非特許文献10）。これは、5つの症状（下痢、腹痛、消化不良、便秘、酸逆流）に分類される15項目の質問からなり、これを合計して総スコアとし、全15項目の平均値を算出する。スコアは1～7点までのリッカート尺度に基づいており、消化管の症状がほとんどない場合は1点、症状が極めて重い場合は7点となる。

【0046】

腸管透過性は、試験開始時、誘発前、および誘発6週間後の標準尿中ラクツロース/マンニトール（L a / M a）の部分排泄比を用いて測定した。L a / M a試験は非代謝糖の吸収の違いに基づいている。正常な腸では、単糖（例えばマンニトール）は腸管粘膜から受動的に吸収されるのに対し、大きな二糖分子（例えばラクツロース）は、通常ほとんど吸収されない。これに対しセリアック病患者では、腸管透過性の上昇により（傍細胞経路を介した）ラクツロースの吸収が増加し続け、また絨毛萎縮によって表面積が減少しているため（経細胞経路を介した）マンニトールの吸収が低下し、その結果、L a / M a比が大きくなる。

10

【0047】

十二指腸生検は試験期間の開始日（0日目）と最終日（132日目）に実施した。絨毛の高さと陰窩の深さの比（V h / C d）は、隣接する絨毛/陰窩の高さの平均/深さの平均を病理医が測定して決定した。比が2未満であれば、絨毛萎縮と陰窩過形成があるとみなされる。

【0048】

平均血清抗t T G抗体値は酵素結合免疫吸着検定法（E L I S A）によって決定し、ベースラインと誘発6週間後の差を比較した。

20

【0049】

結果を表1に要約する。

【0050】

【表1】

	レバミピド群			プラセボ群		
	0日目	90日目	132日目	0日目	90日目	132日目
G S R S	2.0	1.7	1.8	1.9	1.8	2.4
L a / M a	0.057	0.038	0.048	0.064	0.051	0.168
V h / C d	2.9	該当なし	3.1	3.0	該当なし	1.7
抗 t T G I g A	3.9	4.3	7.8	4.8	5.5	35.6

30

【0051】

G S R S総スコアの平均値は、レバミピド前治療の間に低下した後、グルテン誘発期間中にベースライン値に向かって徐々に上昇した。一方、プラセボ群は、グルテン誘発期間の1週目にG S R Sスコアが急激に上昇し、その後高い値が続いた。患者は、下痢、腹部膨満感、腹痛、および疲労などのさまざまな症状を報告した。レバミピドとプラセボのG S R Sスコアの差から、レバミピド治療群の平均G S R Sスコアがプラセボ群よりも有意に低いことが示された（試験終了時に0.6単位）。これは、グルテン誘発試験前および試験中にレバミピドの投与を受けた患者群では、プラセボ群と比べて症状の重症度が統計的に有意に低いことを意味する。

40

【0052】

L a / M aの部分排泄比は個人差が大きいことが知られているが、結果は、これらの糖の比が、毎日のグルテン摂取後にプラセボ群で有意に増加したことを示しており、腸管透

50

過性の上昇が示唆される。これに対し、レバミピド治療群のL a / M a比は、グルテン誘発期間終了時にベースラインに近く、望ましくない腸管透過性上昇に対する活性を示している。

【0053】

0日目の開始時、全参加者が小腸生検で正常なV h / C dを示した。しかしながら、毎日のグルテン摂取を6週間続けた後、プラセボ群の大多数の患者で組織学的変化が認められた。平均V h / C d値が1.7に悪化し、活動性のセリアック病が示された。驚いたことに、レバミピド群は、絨毛の高さと陰窩の深さの比において、ベースラインから治療後まで好ましくない変化を示さず、治療成功が示唆された。

【0054】

抗t T G I g A抗体価平均値はグルテン誘発試験後に上昇したが、レバミピド治療群では10U / m L閾値を下回ったままであった。プラセボ群では平均的な抗体反応は大きかったものの、一部の患者では、グルテン誘発期間にわたって抗t T G I g A値に測定可能な変化が生じなかった。

【0055】

除去誘発試験の結果は、レバミピドが、摂取したグルテンから腸管粘膜を保護し、腸管透過性を低下させ、患者が報告するセリアック病の症状を改善することを示している。この薬剤は、疾患を増悪させることなくグルテンを摂取できるようにする。厳格なグルテンフリー食事療法の遵守は難しく、費用もかかるため、これにより生活の質が劇的に向上し得る。さらに、偶発的なグルテン摂取を完全に避けることは不可能であり、グルテンフリーと記載された製品でも微量のグルテンが含まれていることがある。レバミピドは、セリアック病管理において無比の機会を提供し、患者の生活の質を向上させ、セリアック病の長期寛解をもたらし得ると結論付けることができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2015-522585(JP,A)
特表2011-521896(JP,A)
特開2008-050324(JP,A)
Journal of Pharmacological Sciences, 2008年, Vol.106, p.469-477
Digestion, 2002年, Vol.65, p.227-233
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K, A61P
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)