

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-533353

(P2020-533353A)

(43) 公表日 令和2年11月19日 (2020. 11. 19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 25 頁)
(21) 出願番号 特願2020-514915 (P2020-514915)	(71) 出願人 504389991	
(86) (22) 出願日 平成30年9月11日 (2018. 9. 11)	ノバルティス アーゲー	
(85) 翻訳文提出日 令和2年4月23日 (2020. 4. 23)	スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル	
(86) 国際出願番号 PCT/IB2018/056928	3 5	
(87) 国際公開番号 W02019/053591	(74) 代理人 100092783	
(87) 国際公開日 平成31年3月21日 (2019. 3. 21)	弁理士 小林 浩	
(31) 優先権主張番号 62/557, 929	(74) 代理人 100095360	
(32) 優先日 平成29年9月13日 (2017. 9. 13)	弁理士 片山 英二	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	(74) 代理人 100120134	
(31) 優先権主張番号 62/647, 088	弁理士 大森 規雄	
(32) 優先日 平成30年3月23日 (2018. 3. 23)	(74) 代理人 100141195	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	弁理士 西澤 恵美子	
	(74) 代理人 100104282	
	弁理士 鈴木 康仁	
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルコール性肝炎の治療のための I L - 1 B 結合抗体の使用

(57) 【要約】

本発明は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、その必要のある対象に、ゲボキズマブ又は体重 1 k g 当たり 2 ～ 5 m g のカナキヌマブを投与することを含む方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、前記対象に体重 1 k g 当たり 2 ～ 5 m g のカナキヌマブを投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記対象は、カナキヌマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象は、カナキヌマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g/日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 の M a d d r e y 判別関数 (m D F) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (M E L D) スコアを有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

体重 1 k g 当たり約 2 ～ 5 m g のカナキヌマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (28 日) 後に判定される、正常上限 (U L N) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T) を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

体重 1 k g 当たり 3 m g のカナキヌマブが投与される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

カナキヌマブは、非経口的に、適宜、静脈内に投与される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

カナキヌマブは、 $10 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート 80 を含む還元製剤において投与され、前記製剤の p H は、6 . 1 ～ 6 . 9 である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、ゲボキズマブを投与することを含む方法。

【請求項 10】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g/日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 の M a d d r e y 判別関数 (m D F) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (M E L D) スコアを有する、請求項 9 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ゲボキズマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (28 日) 後に判定される、正常上限 (U L N) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T) を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔

10

20

30

40

50

てられる、請求項 9～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

ゲボキズマブは、非経口的に投与される、請求項 9～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキヌマブの使用であって、前記対象に体重 1 kg 当たり 2～5 mg のカナキヌマブを投与することを含む使用。

【請求項 16】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのカナキヌマブの使用であって、前記対象に体重 1 kg 当たり 2～5 mg のカナキヌマブを投与することを含む使用。

10

【請求項 17】

前記対象は、カナキヌマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、請求項 15～16 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 18】

前記対象は、カナキヌマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g/日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、請求項 15～17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 19】

前記対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数 (mDF) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (MELD) スコアを有する、請求項 15～18 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 20】

体重 1 kg 当たり約 2～5 mg のカナキヌマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (28 日) 後に判定される、正常上限 (ULN) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる、請求項 15～19 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 21】

体重 1 kg 当たり 3 mg のカナキヌマブが、前記対象に投与される、請求項 15～20 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 22】

カナキヌマブは、非経口的に、適宜、静脈内に投与される、請求項 15～21 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 23】

カナキヌマブは、 $10 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート 80 を含む還元製剤において投与され、前記製剤の pH は、 $6.1 \sim 6.9$ である、請求項 15～22 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 24】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用であって、ゲボキズマブを投与することを含む使用。

【請求項 25】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのゲボキズマブの使用であって、前記対象にゲボキズマブを投与することを含む使用。

【請求項 26】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、請求項 24～25 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 27】

50

前記対象は、ゲボキズマブの投与前の6週間以内に男性について $>80\text{ g/日}$ 又は女性について $>60\text{ g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、請求項24～26のいずれか一項に記載の使用。

【請求項28】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey判別関数(mDF)スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル(MELD)スコアを有する、請求項24～27のいずれか一項に記載の使用。

【請求項29】

ゲボキズマブの少なくとも1回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも4週間(28日)後に判定される、正常上限(ULN)の2倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ(ALT)を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも4週間(28日)時間的に隔てられる、請求項24～28のいずれか一項に記載の使用。

【請求項30】

ゲボキズマブは、非経口的に投与される、請求項24～29のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、アルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するためのIL-1 β 結合抗体カナキヌマブ及びゲボキズマブの新規な使用及び投薬プログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

過剰にアルコールを摂ることは、西洋諸国において肝臓疾患の主な原因となっている。アルコールがどのように肝臓に損傷を与えるかは完全には理解されていないが、習慣的なアルコールの消費は、炎症促進性サイトカインの分泌、酸化ストレス、脂質過酸化、及びアセトアルデヒドによる毒性をもたらす、肝臓細胞の炎症、アポトーシス、最終的には線維症をもたらす。アルコール性肝臓疾患について最も広く認識されている3つの段階は、アルコール性脂肪肝又はアルコール性肝臓脂肪症、アルコール性肝炎、及びアルコール性肝硬変である。大量飲酒家の少なくとも80%は、脂肪症を発症し、10～35%は、アルコール性肝炎を発症し、およそ10%は、肝硬変を発症する。アルコール性脂肪肝とも呼ばれるアルコール性肝臓脂肪症では、1つの大きなトリグリセリド閉鎖が、病変した肝細胞の細胞質の大部分を占めている。この状態は、節制によって元へ戻せるが、過剰なアルコール摂取が続くと、肝硬変に進行する可能性がある。アルコール性肝炎は、アルコール性肝臓疾患の第2の主な段階であり、アルコールの過剰摂取により、脂肪症に炎症及び壊死が付随し、かなりの死亡リスクが伴う。アルコール性肝硬変は、アルコール性肝臓疾患の最も重症で末期の段階であり、肝機能の進行性の損失に至る線維症によって特徴づけられる。

【0003】

IL-1 β は、傷害、感染症、及び炎症に応じて、様々な細胞型、特に単核食細胞によって産生される炎症促進性サイトカインである。アルコール性肝臓疾患では、IL-1 β は、代謝障害、線維形成、星細胞活性化、及び門脈圧亢進に至る、肝臓の炎症の重要な一因であることが示された。したがって、IL-1 β は、アルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための有望な治療標的になる。

【0004】

現在、アルコール性肝炎に推奨される治療の選択肢には、プレドニゾロンが含まれるが、この選択肢には、感染症の発生率を高くするリスクが伴い、90日の時点での延命効果をもたらさない。

【0005】

したがって、アルコール性肝炎による影響を予防する及び／又は回復させる新たな方法について緊急の必要がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

したがって、一態様では、本発明は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、対象に体重1kg当たり2～5mgのカナキヌマブを投与することを含む方法に関する。

【0007】

別の態様では、本発明は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのカナキヌマブであって、対象に体重1kg当たり2～5mgのカナキヌマブを投与することを含むカナキヌマブに関する。

【0008】

さらに別の態様では、本発明は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのカナキヌマブの使用であって、対象に体重1kg当たり2～5mgのカナキヌマブを投与することを含む使用に関する。

【0009】

本発明はまた、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、対象にゲボキズマブを投与することを含む方法にも関する。

【0010】

別の態様では、本発明は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬として使用するためのゲボキズマブであって、対象にゲボキズマブを投与することを含むゲボキズマブに関する。

【0011】

さらに別の態様では、本発明は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのゲボキズマブの使用であって、対象にゲボキズマブを投与することを含む使用に関する。

【0012】

本発明のさらなる特徴及び利点は、下記の説明から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0013】

アルコール性肝炎は、臨床検査の異常によって疾患にかかっている状態であることが単に示されるだけの軽度の肝炎から黄疸（ビリルビンの滞留によって引き起こされる黄色の皮膚）、肝性脳症（肝不全によって引き起こされる神経学的な機能障害）、腹水症（腹部における液体の蓄積）、出血性食道静脈瘤（食道における拡張蛇行静脈）、血液凝固異常、及び昏睡などのような合併症を伴う重症肝機能障害までの範囲にわたり得る。患者が飲酒を止めれば、アルコール性肝炎は元へ戻せるが、肝炎は、消散するのに通常数か月を要する。アルコール性肝炎は、肝臓の瘢痕及び肝硬変に至ることがある。肝臓組織学的検査の典型的な所見は、肝細胞壊死及び風船様変性並びにアルコール性マロリーヒアリン体（alcoholic Mallory's hyaline body）（線維症の徴候である細胞中間径フィラメントタンパク質の異常な凝集）を含む。胆汁うっ滞は、顕著である。疾患の重症度は、Maddreyの判別関数（mDF）（ビリルビン及びプロトロンビン時間に基づく）、Glasgowアルコール性肝炎スコア（年齢、白血球数、尿素、プロトロンビン時間、及びビリルビンに基づく）、又は末期肝臓疾患モデル（MELD）スコア（クレアチニン、ビリルビン、及びINRに基づく）に従って分類することができる（Lucey et al. (2009) N. Engl. J. Med., 360 (26), 2758-2769; Vergis et al. (2017) Gastroenterology, 2017 Apr; 152 (5): 1068-1077. e4）。アルコール性肝炎は、mDFが ≥ 32 である場合、重症であるとして分類される。

【0014】

本発明は、とりわけ、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、対象に体重1 kg 当たり2～5 mg のカナキヌマブを投与することを含む方法を提供する。

【0015】

カナキヌマブ（国際一般名（INN）番号8836）は、その全体が参照によって本明細書により援用される国際公開第02/16436号パンフレットにおいて開示される。カナキヌマブは、IgG1/kアイソタイプの完全ヒトモノクローナル抗ヒトIL-1 β 抗体であり、IL-1 β によって促進される炎症疾患の治療のために商標Ilaris（登録商標）下で承認されている。それは、ヒトIL-1 β に結合するように設計されており、それによってサイトカインのその受容体との相互作用を遮断する。高感度C反応性タンパク質（hsCRP）及び他の炎症マーカーのレベルを下げる際にカナキヌマブを使用するIL-1 β 媒介性の炎症の拮抗作用は、クリオピリン関連周期症候群（CAPS）及び関節リウマチを有する患者において急性期反応を示した。

10

【0016】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、対象にゲボキズマブを投与することを含む方法もまた、提供される。

【0017】

ゲボキズマブ（XOMA-052）は、IL-1 β によって促進される炎症疾患の治療のために開発された、インターロイキン-1 β に対するIgG2アイソタイプの高親和性ヒトモノクローナル抗体である。ゲボキズマブは、IL-1 β のそのシグナル伝達受容体への結合を調整する。ゲボキズマブは、その全体が参照によって本明細書により援用される国際公開第2007/002261号パンフレットにおいて開示される。

20

【0018】

アルコール性肝炎は、ビリルビンの上昇によって特徴づけられ、これは、胆管閉塞がない状態での肝臓の代謝機能障害を表す。したがって、一実施形態は、カナキヌマブの投与前に $>80\mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキヌマブの使用である。別の実施形態は、ゲボキズマブの投与前に $>80\mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用である。

【0019】

したがって、血清ビリルビンレベルの減少は、肝臓の代謝機能の回復を示す。一実施形態は、カナキヌマブの投与前に $>80\mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンベースラインレベル及びカナキヌマブの第1の投与の少なくとも7日後にベースラインと比較して血清ビリルビンの $>25\%$ の減少を有する対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキヌマブの使用である。別の実施形態は、ゲボキズマブの投与前に $>80\mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンベースラインレベル及びゲボキズマブの第1の投与の少なくとも7日後にベースラインと比較して血清ビリルビンの $>25\%$ の減少を有する対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用である。

30

【0020】

長年にわたる過剰なアルコール摂取は、アルコール性肝臓疾患及びアルコール性肝炎に至ることがある。本明細書において使用されるように、過剰なアルコール摂取は、男性について $>80\text{g/日}$ 又は女性について $>60\text{g/日}$ のアルコール摂取量によって特徴づけられる。したがって、一実施形態は、過剰なアルコールを消費している男性又は女性の対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキヌマブの使用であって、前記男性対象は、1日当たり $>80\text{g}$ のアルコールを消費している又は前記女性対象は、1日当たり $>60\text{g}$ のアルコールを消費している、使用である。別の実施形態は、過剰なアルコールを消費している男性又は女性の対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用であって、前記男性対象は、1日当たり $>80\text{g}$ のアルコールを消費している又は前記女性対象は、1日当たり $>60\text{g}$ のアルコールを消費している、使用である。

40

50

【0021】

末期の肝臓疾患モデル（MELD）は、慢性肝臓疾患の重症度を判定するためのスコアリングシステムである。MELDは、生存を予測するために、血清ビリルビン、血清クレアチニン、及びプロトロンビン時間国際標準比（INR）について患者の値を使用し、式：

$$\text{MELD} = 3.78 \times \ln [\text{血清ビリルビン (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln [\text{INR}] + 9.57 \times \ln [\text{血清クレアチニン (mg/dL)}] + 6.43$$

に従って計算される。

【0022】

【表1】

10

表 1.MELD スコアに基づく3 か月死亡率:

MELD スコア	死亡の確率
40	71.3%の死亡率
30-39	52.6%の死亡率
20-29	19.6%の死亡率
10-19	6.0%の死亡率
9 以下	1.9%の死亡率

20

【0023】

したがって、一実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記対象は、カナキマブの投与前に ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアによって特徴づけられる、使用である。別の実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記対象は、カナキマブの投与前に ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアによって特徴づけられる、使用である。

【0024】

Maddrey 判別関数（mDF）は、アルコール性肝炎における重症度及び予後を評価するためのモデルであり、アルコール性肝炎におけるステロイド治療の効能を評価する。mDFスコアは、対象の短期の予後、特に30日又は90日以内の死亡率を予測するのに有用な統計モデルである。32以上のスコアは、不良な予後を意味し、30日の死亡率は、35%～45%の間の範囲にわたる。mDFは、式：

$$\text{mDF} = 4.6 \times (\text{プロトロンビン時間 (PT}_{\text{患者}} - \text{PT}_{\text{コントロール}}) + \text{血清ビリルビン (}\mu\text{mol/l)}) / 17.1$$

に従って計算される。

【0025】

したがって、一実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記対象は、カナキマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey 判別関数（mDF）スコアによって特徴づけられる、使用である。別の実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記対象は、カナキマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey 判別関数（mDF）スコアによって特徴づけられる、使用である。

40

【0026】

したがって、一実施形態では、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記対象は、カナキマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey 判別関数（mDF）スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアによって特徴づけられる、使用が提供される。別の実施形態では、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記

50

対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey判別関数(mDF)スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル(MELD)スコアによって特徴づけられる、使用が提供される。

【0027】

一実施形態では、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのカナキヌマブであって、前記対象は、カナキヌマブを受けていない対象と比較して、カナキヌマブの第1の投与の90日後に死亡のリスクが低下した、カナキヌマブが提供される。一実施形態では、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのゲボキズマブであって、前記対象は、ゲボキズマブを受けていない対象と比較して、ゲボキズマブの第1の投与の90日後に死亡のリスクが低下した、ゲボキズマブが提供される。

10

【0028】

Glasgowアルコール性肝炎スコア(GAHS)は、死亡のリスクのある患者を識別するために使用することができる(Forrest et al. (2007) Gut, 56:1743-1746)。スコアは、下記の表に従ってそれぞれのパラメータに対して与えられており、総スコアが計算される。9以上のスコアにより、最も死亡のリスクがある患者が特定される。

【0029】

【表2】

表2.Glasgow アルコール性肝炎スコアリング(GAHS)システム

与えられるスコア	1	2	3
年齢	<50	≥ 50	—
白血球数(WCC) ($10^9/L$)	<15	≥ 15	—
尿素(mmol/L)	<5	≥ 5	—
プロトロンビン時間(PT)比又は国際標準化比(INR)	<1.5	1.5-2.0	>2.0
ビリルビン($\mu\text{mol/L}$)	<125	125-250	>250

20

【0030】

Glasgowアルコール性肝炎スコア(GAHS)は、下記の表において詳述されるように生存率と相関する。

【0031】

【表3】

表3.GAHS 及び生存率

	28 日目の生存(%)	84 日目の生存(%)
1 日目のスコア		
GAHS <9	87	79
GAHS ≥ 9	46	40
6-9 日目のスコア		
GAHS <9	93	86
GAHS ≥ 9	47	37

30

40

【0032】

したがって、GAHSスコアを改善することが本発明の一態様となる。一実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキヌマブの使用であって、前記対象は、カナキヌマブの第1の投与の前と比較した、少なくとも7日、少な

50

くとも14日、少なくとも21日、少なくとも28日、少なくとも42日、又は少なくとも90日のGAHSスコアの低下によって特徴づけられる、使用である。別の実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、対象の体重1kg当たり2～5mgのカナキマブを投与することを含み、前記対象は、カナキマブの第1の投与の前と比較した、少なくとも7日、少なくとも14日、少なくとも21日、少なくとも28日、少なくとも42日、又は少なくとも90日のGAHSスコアの低下によって特徴づけられる、使用である。別の実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用であって、前記対象は、ゲボキズマブの第1の投与の前と比較した、少なくとも7日、少なくとも14日、少なくとも21日、少なくとも28日、少なくとも42日、又は少なくとも90日のGAHSスコアの低下によって特徴づけられる、使用である。

10

【0033】

Lilleスコアは、アルコール性肝炎を有する患者における死亡率を予測し、これは、第一選択ステロイド療法に応答しない。Lilleスコアは、下記の式に従って計算される。

$$\text{Exp}(-R) / [1 + \text{Exp}(-R)]$$

$$R = [3.19 - (0.101 * \text{年齢})] + (1.47 * \text{g/dLでのベースライン時のアルブミン}) + [0.28215 * (\text{mg/dLでのベースライン時のビリルビン} - 8 \text{ 目のビリルビン})] - [0.206 * (\text{ベースライン時のクレアチニン} \geq 1.3 \text{ mg/dLの場合})] - [0.11115 * \text{mg/dLでのビリルビンベースライン}] - (0.0096 * \text{ベースライン時の秒でのプロトロンビン時間})$$

20

【0034】

したがって、Lilleスコアを改善することが本発明の一態様となる。一実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記対象は、カナキマブの第1の投与の前と比較した、少なくとも7日のLilleスコアの低下によって特徴づけられる、使用である。別の実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、対象の体重1kg当たり2～5mgのカナキマブを投与することを含み、前記対象は、カナキマブの第1の投与の前と比較した、少なくとも7日のLilleスコアの低下によって特徴づけられる、使用である。さらに別の実施形態では、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用であって、ゲボキズマブを投与することを含み、前記対象は、ゲボキズマブの第1の投与の前と比較した、少なくとも7日のLilleスコアの低下によって特徴づけられる、使用が提供される。

30

【0035】

腎機能障害は、肝傷害の一般的な合併症であり、急性腎障害(AKI)に至ることがある。急性腎障害は、

- ・ 48時間以内の1リットル当たり26マイクロモル以上の血中クレアチニンの上昇
- ・ 過去7日間以内に50%以上、血中クレアチニンが徐々に上昇する、又は
- ・ 6時間超の毎時1kg当たり0.5mlを上回る尿量

として定義される。

40

【0036】

本発明の一態様は、アルコール性肝炎を有する対象において急性腎障害のリスクを減少させることである。したがって、一実施形態は、患者においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、前記対象は、カナキマブの第1の投与の90日以内に急性腎障害に罹患するリスクが減少した、使用である。別の実施形態は、患者においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキマブの使用であって、対象の体重1kg当たり2～5mgのカナキマブを投与することを含み、前記対象は、カナキマブの第1の投与の90日以内に急性腎障害に罹患するリスクが減少した、使用である。別の実施形態では、患者においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用であって、対象にゲボキズマブを投与するこ

50

とを含み、前記対象は、ゲボキズマブの第1の投与の90日以内に急性腎障害に罹患するリスクが減少した、使用が提供される。

【0037】

肝傷害は、肝生検によって判定することができ、これは、患者の凝固についての体質に依存して、経皮的又は経頸静脈的ルートを介して得られてもよい。小葉の炎症が、判定されてもよい。門脈域又は等価物が、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は脂肪症について判定されてもよい。肝生検からの組織学的検査を評価するスコアリングシステムは、アルコール性肝炎患者の予後、特に90日の死亡率を判定するために使用されてもよい。適したスコアリングシステムは、アルコール性肝炎組織学的スコア(AHHS)(Altamirano et al., (2014) Gastroenterology, 146(5), 1231-9. e1-6)及びNonalcoholic Fatty Liver Disease(NAFLD) Activity Score(NAS)である。

10

【0038】

本発明の一態様は、アルコール性肝炎を有する対象において肝臓の炎症を減少させることである。一実施形態では、アルコール性肝炎の組織学的改善は、カナキマブの第1の投与から少なくとも4週間(28日)後に判定される小葉の炎症における低下によって特徴づけられる。別の実施形態では、アルコール性肝炎の組織学的改善は、ゲボキズマブの第1の投与から少なくとも4週間(28日)後に判定される小葉の炎症における低下によって特徴づけられる。本発明のある態様では、アルコール性肝炎の組織学的改善は、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は肝臓細胞の脂肪症などのようなアルコール性肝炎の個々の要素の消散によって特徴づけられ、カナキマブの第1の投与又はゲボキズマブの第1の投与の少なくとも4週間(28日)後に肝生検によって検出される。一実施形態では、患者においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのカナキマブであって、対象の体重1kg当たり2~5mgのカナキマブを投与することを含み、前記対象は、カナキマブの第1の投与の少なくとも4週間(28日)後に判定される肝臓の組織学的改善を有する、カナキマブが提供される。別の実施形態では、患者においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのゲボキズマブであって、対象にゲボキズマブを投与することを含み、前記対象は、ゲボキズマブの第1の投与の少なくとも4週間(28日)後に判定される肝臓の組織学的改善を有する、ゲボキズマブが提供される。前記組織学的改善は、小葉の炎症の低下を含んでいてもよい。代替の又はさらなる実施形態では、前記組織学的改善はまた、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は脂肪症などのような、アルコール性肝炎の個々の要素の消散を含んでいてもよい。

20

30

【0039】

TNF- α 系を標的にする、アルコール性肝炎における抗サイトカイン療法による以前の研究は、感染症のリスクの増加により、またもしかするとTNF- α によってもたらされる再生シグナルの除去により、延命効果を示さなかった(Boetticher et al., (2008) Gastroenterology, 135(6):1953-60)。アルコール性肝炎における感染症の全体的なリスクは、20~30%であるが、これは、血液中の治療前細菌16SリボソームDNA(16S rDNA)が >18.5 pg/mlである場合に、プレドニゾロンなどのような免疫抑制薬により治療される患者において3~4倍増加する(Vergis et al., 2017)。したがって、細菌感染症の高リスク対象は、予防的抗生物質を受けてもよい。本明細書において、細菌感染症の高リスクは、 >18.5 pg/mlの血液中の16SリボソームDNA(16S rDNA)のレベルによって特徴づけられる。

40

【0040】

したがって、一実施形態では、カナキマブは、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用され、抗生物質は、カナキマブの第1の投与後、少なくとも14日間投与され、対象は、 >18.5 pg/mlの血液中の16SリボソームD

50

NA (16S rDNA) のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象である。別の実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用するためのカナキヌマブであって、抗生物質は、カナキヌマブの第1の投与後、少なくとも14日間投与される、カナキヌマブを提供する。別の実施形態では、アルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのゲボキズマブであって、抗生物質は、ゲボキズマブの第1の投与後、少なくとも14日間投与され、対象は、 $>18.5 \text{ pg/ml}$ の血液中の16SリボソームDNA (16S rDNA) のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象である、ゲボキズマブが提供される。別の実施形態は、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのゲボキズマブであって、抗生物質は、ゲボキズマブの第1の投与後、少なくとも14日間投与される、ゲボキズマブを提供する。適した抗生物質は、コアモキシクラブ (co-amoxycilav) 又はシプロフロキサシンを含んでいてもよい。

10

【0041】

重症アルコール性肝炎は、死亡率が高く、コルチコステロイドは、数十年間、治療の主力であった。肝臓移植は、可能性として、患者、たとえばステロイド非応答者である患者に長期的な利益をもたらすことができる。本発明の一態様では、カナキヌマブ又はゲボキズマブは、アルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用され、肝臓移植の発生頻度の低下がもたらされる。

【0042】

本発明の一態様では、カナキヌマブは、アルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用される。ある実施形態では、カナキヌマブは、アルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために対象に体重1kg当たり約2~5mg又は体重1kg当たり約3~5mg又は体重1kg当たり約2~4mgで投与される。別の実施形態では、カナキヌマブは、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用され、対象の体重1kg当たり2~5mgのカナキヌマブを投与することを含む。別の実施形態では、カナキヌマブは、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用され、対象の体重1kg当たり2mgのカナキヌマブを投与することを含む。別の実施形態では、カナキヌマブは、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用され、対象の体重1kg当たり3mgのカナキヌマブを投与することを含む。別の実施形態では、カナキヌマブは、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用され、対象の体重1kg当たり4mgのカナキヌマブを投与することを含む。別の実施形態では、カナキヌマブは、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用され、対象の体重1kg当たり5mgのカナキヌマブを投与することを含む。本発明の様々な実施形態では、カナキヌマブ又はゲボキズマブは、非経口的に、たとえば静脈内に又は皮下に投与することができる。適宜、カナキヌマブ又はゲボキズマブは、抗体の最高血清レベルに達する時間を最小限にするように静脈内に投与される。その代わりに、約150mg~約600mg又は約200mg~約600mg又は約300mg~約600mg又は約450mg~約600mgの用量のカナキヌマブが、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために皮下に投与されてもよい。その代わりに、600mg以下の用量のカナキヌマブが、対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために皮下に投与されてもよい。

20

30

40

【0043】

アルコール性肝炎を有する対象を含むアルコール性肝臓疾患患者では、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) のレベルが、一般に上昇しており、これは肝臓細胞傷害の徴候である。したがって、一実施形態では、患者においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキヌマブの使用であって、前記患者の体重1kg当たり2~5mgのカナキヌマブの少なくとも1回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、正常上限 (ULN) の2倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) を有することを条件とし、カナキヌマブの初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも4週間 (28日) 時間的に隔てられる、使用が提供される。一実施形態は、前記患者の体重

50

1 k g 当たり 3 m g のカナキヌマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、正常上限 (U L N) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T) を有することを条件とし、初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる。カナキヌマブの前記初回及び追加用量は、皮下に投与されてもよい。カナキヌマブの前記初回用量は、静脈内に投与されてもよく、カナキヌマブの前記追加用量は、皮下に投与されてもよい。カナキヌマブの前記初回及び追加用量は、静脈内に投与されてもよい。

【0044】

別の実施形態は、患者においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用であって、前記患者にゲボキズマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、正常上限 (U L N) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T) を有することを条件とし、ゲボキズマブの初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる、使用を提供する。ゲボキズマブの前記初回及び追加用量は、皮下に投与されてもよい。ゲボキズマブの前記初回用量は、静脈内に投与されてもよく、ゲボキズマブの前記追加用量は、皮下に投与されてもよい。ゲボキズマブの前記初回及び追加用量は、静脈内に投与されてもよい。

【0045】

カナキヌマブは、50～200 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、50～300 m M スクロース、10～50 m M ヒスチジン、及び 0.01～0.1 % 界面活性剤を含む還元製剤において投与することができ、製剤の p H は、5.5～7.0 である。カナキヌマブは、50～200 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、270 m M スクロース、30 m M ヒスチジン、及び 0.06 % ポリソルベート 20 又は 80 を含む還元製剤において投与することができ、製剤の p H は、6.5 である。

【0046】

カナキヌマブはまた、50～200 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、クエン酸、ヒスチジン、及びコハク酸ナトリウムからなる群から選択される緩衝系、スクロース、マンニトール、ソルビトール、塩酸アルギニンからなる群から選択される安定剤、並びに界面活性剤を含む液体製剤において投与することもでき、製剤の p H は、5.5～7.0 である。カナキヌマブはまた、50～200 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、50～300 m M マンニトール、10～50 m M ヒスチジン、及び 0.01～0.1 % 界面活性剤を含む液体製剤において投与することもでき、製剤の p H は、5.5～7.0 である。カナキヌマブはまた、50～200 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、270 m M マンニトール、20 m M ヒスチジン、及び 0.04 % ポリソルベート 20 又は 80 を含む液体製剤において投与することもでき、製剤の p H は、6.5 である。

【0047】

さらなる実施形態：

A 1. 対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、対象に体重 1 k g 当たり 2～5 m g のカナキヌマブを投与することを含む方法。

A 2. 対象は、カナキヌマブの投与前に $> 80 \mu \text{m o l} / \text{L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、実施形態 A 1 に記載の方法。

A 3. 対象は、カナキヌマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g} / \text{日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g} / \text{日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられる過剰なアルコール摂取の病歴を有する、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 4. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 の M a d d r e y 判別関数 (m D F) スコアを有する、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 5. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (M E L D) スコアを有する、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 6. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 の M a d d r e y 判別関数 (m D F) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (M E L D) スコアを有する、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

A 7. 対象は、カナキヌマブの第 1 の投与から少なくとも 4 週間（28 日）で判定される小葉の炎症の低下を有する、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 8. 対象は、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は肝臓細胞の脂肪症などのようなアルコール性肝炎の個々の要素の消散を有し、消散は、カナキヌマブの第 1 の投与の少なくとも 4 週間（28 日）後に肝生検によって検出される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 9. 抗生物質は、カナキヌマブの第 1 の投与後、少なくとも 14 日間、前記患者に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 10. 対象は、 $> 18.5 \text{ pg/ml}$ の血液中の 16S リボソーム DNA（16S rDNA）のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象であり、抗生物質は、カナキヌマブの第 1 の投与後、少なくとも 14 日間投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 11. 体重 1 kg 当たり約 $2 \sim 5 \text{ mg}$ のカナキヌマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも 4 週間（28 日）後に判定される、正常上限（ULN）の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）を有することを条件とし、初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも 4 週間（28 日）時間的に隔てられる、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 12. 体重 1 kg 当たり 2 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 13. 体重 1 kg 当たり 3 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 14. 体重 1 kg 当たり 4 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 15. 体重 1 kg 当たり 5 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 16. カナキヌマブは、非経口的に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 17. カナキヌマブは、静脈内に又は皮下に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 18. カナキヌマブは、 $10 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート 80 を含む還元製剤において投与され、製剤の pH は、 $6.1 \sim 6.9$ である、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 19. カナキヌマブは、静脈内に投与される、上記の実施形態のいずれかに記載の方法。

A 20. カナキヌマブは、皮下に投与される、実施形態 A 1 ～ A 18 のいずれかに記載の方法。

B 1. 対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、ゲボキズマブを投与することを含む方法。

B 2. 対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、実施形態 B 1 に記載の方法。

B 3. 対象は、ゲボキズマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g/day}$ 又は女性について $> 60 \text{ g/day}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、実施形態 B 1 ～ B 2 のいずれかに記載の方法。

B 4. 対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数（mDF）スコアを有する、実施形態 B 1 ～ B 3 のいずれかに記載の方法。

B 5. 対象は、ゲボキズマブの投与前に ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアを有する、実施形態 B 1 ～ B 4 のいずれかに記載の方法。

B 6. 対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数（mDF）スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアを有する、実施形態 B 1 ～ B 5 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

B 7. 対象は、ゲボキズマブの第 1 の投与から少なくとも 4 週間（28 日）で判定される小葉の炎症の低下を有する、実施形態 B 1～B 6 のいずれかに記載の方法。

B 8. 対象は、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は肝臓細胞の脂肪症などのようなアルコール性肝炎の個々の要素の消散を有し、消散は、ゲボキズマブの第 1 の投与の少なくとも 4 週間（28 日）後に肝生検によって検出される、実施形態 B 1～B 7 のいずれかに記載の方法。

B 9. 抗生物質は、カナキヌマブの第 1 の投与後、少なくとも 14 日間、前記患者に投与される、実施形態 B 1～B 8 のいずれかに記載の方法。

B 10. 対象は、 $> 18.5 \text{ pg/ml}$ の血液中の 16S リボソーム DNA（16S rDNA）のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象であり、抗生物質は、ゲボキズマブの第 1 の投与後、少なくとも 14 日間投与される、実施形態 B 1～B 9 のいずれかに記載の方法。

B 11. ゲボキズマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも 4 週間（28 日）後に判定される、正常上限（ULN）の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）を有することを条件とし、初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも 4 週間（28 日）時間的に隔てられる、実施形態 B 1～B 10 のいずれかに記載の方法。

B 12. ゲボキズマブは、非経口的に投与される、上記の実施形態 B 1～B 11 のいずれかに記載の方法。

B 13. ゲボキズマブは、静脈内に又は皮下に投与される、上記の実施形態 B 1～B 12 のいずれかに記載の方法。

B 14. ゲボキズマブは、静脈内に投与される、上記の実施形態 B 1～B 13 のいずれかに記載の方法。

B 15. ゲボキズマブは、皮下に投与される、上記の実施形態 B 1～B 13 のいずれかに記載の方法。

C 1. 対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのカナキヌマブであって、対象に体重 1 kg 当たり $2 \sim 5 \text{ mg}$ のカナキヌマブを投与することを含むカナキヌマブ。

C 2. 対象におけるアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのカナキヌマブの使用であって、対象に体重 1 kg 当たり $2 \sim 5 \text{ mg}$ のカナキヌマブを投与することを含む使用。

C 3. 対象は、カナキヌマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、実施形態 C 1～C 2 のいずれかに記載の使用。

C 4. 対象は、カナキヌマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g/日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられる過剰なアルコール摂取の病歴を有する、実施形態 C 1～C 3 のいずれかに記載の使用。

C 5. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数（mDF）スコアを有する、実施形態 C 1～C 4 のいずれかに記載の使用。

C 6. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアを有する、実施形態 C 1～C 5 のいずれかに記載の使用。

C 7. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数（mDF）スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアを有する、実施形態 C 1～C 6 のいずれかに記載の使用。

C 8. 対象は、カナキヌマブの第 1 の投与から少なくとも 4 週間（28 日）で判定される小葉の炎症の低下を有する、実施形態 C 1～C 7 のいずれかに記載の使用。

C 9. 対象は、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は肝臓細胞の脂肪症などのようなアルコール性肝炎の個々の要素の消散を有し、消散は、カナキヌマブの第 1 の投与の少なくとも 4 週間（28 日）後に肝生検によって検出される、実施形態 C 1～C 8 のいずれかに記載の使用。

C 10. カナキヌマブの第 1 の投与後、少なくとも 14 日間、抗生物質を投与することを

10

20

30

40

50

含む、実施形態 C 1 ～ C 9 のいずれかに記載の使用。

C 1 1. 対象は、 $> 18.5 \text{ pg/ml}$ の血液中の 16 S リボソーム DNA (16 S rDNA) のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象であり、抗生物質は、カナキヌマブの第 1 の投与後、少なくとも 14 日間投与される、実施形態 C 1 ～ C 10 のいずれかに記載の使用。

C 1 2. 体重 1 kg 当たり約 $2 \sim 5 \text{ mg}$ のカナキヌマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (28 日) 後に判定される、正常上限 (ULN) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) を有することを条件とし、初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる、実施形態 C 1 ～ C 11 のいずれかに記載の使用

10

C 1 3. 体重 1 kg 当たり 2 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 C 1 ～ C 12 のいずれかに記載の使用。

C 1 4. 体重 1 kg 当たり 3 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 C 1 ～ C 13 のいずれかに記載の使用。

C 1 5. 体重 1 kg 当たり 4 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 C 1 ～ C 14 のいずれかに記載の使用。

C 1 6. 体重 1 kg 当たり 5 mg のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 C 1 ～ C 15 のいずれかに記載の使用。

C 1 7. カナキヌマブは、非経口的に投与される、実施形態 C 1 ～ C 16 のいずれかに記載の使用。

20

C 1 8. カナキヌマブは、静脈内に又は皮下に投与される、実施形態 C 1 ～ C 17 のいずれかに記載の使用。

C 1 9. カナキヌマブは、 $10 \sim 200 \text{ mg/ml}$ の濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート 80 を含む還元製剤において投与され、製剤の pH は、 $6.1 \sim 6.9$ である、実施形態 C 1 ～ C 18 のいずれかに記載の使用。

C 2 0. カナキヌマブは、静脈内に投与される、実施形態 C 1 ～ C 19 のいずれかに記載の使用。

C 2 1. カナキヌマブは、皮下に投与される、実施形態 C 1 ～ C 19 のいずれかに記載の使用。

30

D 1. 対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するためのゲボキズマブであって、ゲボキズマブを投与することを含むゲボキズマブ。

D 2. 対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのゲボキズマブの使用であって、対象にゲボキズマブを投与することを含む使用。

D 3. 対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、実施形態 D 1 ～ D 2 のいずれかに記載の使用。

D 4. 対象は、ゲボキズマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g/日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、実施形態 D 1 ～ D 3 のいずれかに記載の使用。

D 5. 対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数 (mDF) スコアを有する、実施形態 D 1 ～ D 4 のいずれかに記載の使用。

40

D 6. 対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数 (mDF) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (MELD) スコアを有する、実施形態 D 1 ～ D 5 のいずれかに記載の使用。

D 7. 対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 の Maddrey 判別関数 (mDF) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (MELD) スコアを有する、実施形態 D 1 ～ D 6 のいずれかに記載の使用。

D 8. 対象は、ゲボキズマブの第 1 の投与から少なくとも 4 週間 (28 日) で判定される小葉の炎症の低下を有する、実施形態 D 1 ～ D 7 のいずれかに記載の使用。

D 9. 対象は、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は肝臓細胞の脂肪症などのよう

50

なアルコール性肝炎の個々の要素の消散を有し、消散は、ゲボキズマブの第1の投与の少なくとも4週間（28日）後に肝生検によって検出される、実施形態D1～D8のいずれかに記載の使用。

D10. ゲボキズマブの第1の投与後、少なくとも14日間、抗生物質を投与することを含む、実施形態D1～D9のいずれかに記載の使用。

D11. 対象は、 $>18.5 \text{ pg/ml}$ の血液中の16SリボソームDNA（16S rDNA）のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象であり、抗生物質は、ゲボキズマブの第1の投与後、少なくとも14日間投与される、実施形態D1～D10のいずれかに記載の使用。

D12. ゲボキズマブの少なくとも1回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも4週間（28日）後に判定される、正常上限（ULN）の2倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）を有することを条件とし、初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも4週間（28日）時間的に隔てられる、実施形態D1～D11のいずれかに記載の使用。

D13. ゲボキズマブは、非経口的に投与される、実施形態D1～D12のいずれかに記載の使用。

D14. ゲボキズマブは、皮下に又は静脈内に投与される、実施形態D1～D13のいずれかに記載の使用。

D15. ゲボキズマブは、静脈内に投与される、実施形態D1～D14のいずれかに記載の使用。

D16. ゲボキズマブは、皮下に投与される、実施形態D1～D14のいずれかに記載の使用。

E1. 対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するために使用するための、カナキヌマブ及び少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物であって、対象に体重1kg当たり2～5mgのカナキヌマブを投与することを含む医薬組成物。

E2. 対象は、カナキヌマブの投与前に $>80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、実施形態E1に記載の使用のための医薬組成物。

E4. 対象は、カナキヌマブの投与前の6週間以内に男性について $>80 \text{ g/day}$ 又は女性について $>60 \text{ g/day}$ のアルコール摂取によって特徴づけられる過剰なアルコール摂取の病歴を有する、実施形態E1～E3のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E5. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey判別関数（mDF）スコアを有する、実施形態E1～E4のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E6. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアを有する、実施形態E1～E5のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E7. 対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey判別関数（mDF）スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアを有する、実施形態E1～E6のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E8. 対象は、カナキヌマブの第1の投与から少なくとも4週間（28日）で判定される小葉の炎症の低下を有する、実施形態E1～E7のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E9. 対象は、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は肝臓細胞の脂肪症などのようなアルコール性肝炎の個々の要素の消散を有し、消散は、カナキヌマブの第1の投与の少なくとも4週間（28日）後に肝生検によって検出される、実施形態E1～E8のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E10. カナキヌマブの第1の投与後、少なくとも14日間、抗生物質を投与することを含む、実施形態E1～E9のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E11. 対象は、 $>18.5 \text{ pg/ml}$ の血液中の16SリボソームDNA（16S rDNA）のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象であり、抗生物質は、カナキヌマブの第1の投与後、少なくとも14日間投与される、実施形態E1～E10

10

20

30

40

50

のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 2. 体重 1 k g 当たり約 2 ～ 5 m g のカナキヌマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも 4 週間（28 日）後に判定される、正常上限（U L N）の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ（A S T）を有することを条件とし、初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも 4 週間（28 日）時間的に隔てられる、実施形態 E 1 ～ E 1 1 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 3. 体重 1 k g 当たり 2 m g のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 2 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 4. 体重 1 k g 当たり 3 m g のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 3 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 5. 体重 1 k g 当たり 4 m g のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 4 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 6. 体重 1 k g 当たり 5 m g のカナキヌマブが、対象に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 5 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 7. カナキヌマブは、非経口的に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 6 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 8. カナキヌマブは、静脈内に又は皮下に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 7 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 1 9. カナキヌマブは、1 0 ～ 2 0 0 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート 8 0 を含む還元製剤において投与され、製剤の p H は、6. 1 ～ 6. 9 である、実施形態 E 1 ～ E 1 8 に記載の使用のための医薬組成物。

E 2 0. カナキヌマブは、静脈内に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 9 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

E 2 1. カナキヌマブは、皮下に投与される、実施形態 E 1 ～ E 1 9 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 1. 対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際に使用するための、ゲボキズマブ及び少なくとも 1 つの薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物であって、ゲボキズマブを投与することを含む医薬組成物。

F 2. 対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 8 0 \mu \text{m o l} / \text{L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、実施形態 F 1 に記載の使用のための医薬組成物。

F 3. 対象は、ゲボキズマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 8 0 \text{ g} / \text{日}$ 又は女性について $> 6 0 \text{ g} / \text{日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、実施形態 F 1 ～ F 2 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 4. 対象は、ゲボキズマブの投与前に $\geq 3 2$ の M a d d r e y 判別関数（m D F）スコアを有する、実施形態 F 1 ～ F 3 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 5. 対象は、ゲボキズマブの投与前に $\geq 3 2$ の M a d d r e y 判別関数（m D F）スコア及び $\leq 2 5$ の末期の肝臓疾患モデル（M E L D）スコアを有する、実施形態 F 1 ～ F 4 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 6. 対象は、ゲボキズマブの投与前に $\geq 3 2$ の M a d d r e y 判別関数（m D F）スコア及び $\leq 2 5$ の末期の肝臓疾患モデル（M E L D）スコアを有する、実施形態 F 1 ～ F 5 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 7. 対象は、ゲボキズマブの第 1 の投与から少なくとも 4 週間（28 日）で判定される小葉の炎症の低下を有する、実施形態 F 1 ～ F 6 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 8. 対象は、多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は肝臓細胞の脂肪症などのようなアルコール性肝炎の個々の要素の消散を有し、消散は、ゲボキズマブの第 1 の投与の少なくとも 4 週間（28 日）後に肝生検によって検出される、実施形態 F 1 ～ F 7 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 9. ゲボキズマブの第 1 の投与後、少なくとも 1 4 日間、抗生物質を投与することを含

10

20

30

40

50

む、実施形態 F 1 ～ F 8 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 1 0. 対象は、 $> 18.5 \text{ pg/ml}$ の血液中の 16 S リボソーム DNA (16 S r DNA) のレベルによって特徴づけられる細菌感染症の高リスク対象であり、抗生物質は、ゲボキズマブの第 1 の投与後、少なくとも 14 日間投与される、実施形態 F 1 ～ F 9 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 1 1. ゲボキズマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (28 日) 後に判定される、正常上限 (ULN) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) を有することを条件とし、初回用量及び追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる、実施形態 F 1 ～ F 1 0 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 1 2. ゲボキズマブは、非経口的に投与される、実施形態 F 1 ～ F 1 1 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 1 3. ゲボキズマブは、皮下に又は静脈内に投与される、実施形態 F 1 ～ F 1 2 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 1 4. ゲボキズマブは、静脈内に投与される、実施形態 F 1 ～ F 1 3 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

F 1 5. ゲボキズマブは、皮下に投与される、実施形態 F 1 ～ F 1 3 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【0048】

当業者は、本文で教示される特徴、態様、及び実施形態がすべて、互いに組み合わせ可能であることを理解し、本文の様々な箇所からの特徴及び／又は実施形態を組み合わせる特定の態様が、当業者に十分に開示されていると見なされるであろう。

【0049】

さらなる実施形態は、上記に記載される医薬組成物及び使用の方法を含み、それぞれの実施形態は、そのような組み合わせが実施形態についての記載と矛盾しない程度まで、1 つ又はそれ以上の他の実施形態と組み合わせられてもよいことが理解されるべきである。上記に提供される実施形態が、実施形態の組み合わせの結果としての実施形態を含むすべての実施形態を含むよう理解されることがさらに理解されるべきである。

【0050】

一般事項：

本明細書において参照される特許、公開特許出願、刊行物、参考文献、及び他の資料はすべて、それらの全体が本明細書において参照によって援用される。

【0051】

本明細書において使用されるように、本発明の説明に関する用語「1 つの (a)」及び「1 つの (an)」及び「その」並びに類似する指示は、特に指定のない限り又は文脈によって明らかに否定されない限り、単数及び複数の両方を包含することが解釈されたい。

【0052】

用語「又は」は、文脈によって明らかに指定されない限り、用語「及び／又は」を意味するように本明細書において使用され、また、それと区別なく使用される。

【0053】

「約」及び「およそ」は、一般に、測定法の性質又は精度を考慮に入れて、測定される数量について許容され得る程度の誤差を意味するものとする。誤差の例示的な程度は、所定の値又は値の範囲の 20 パーセント (%) 以内、典型的には 10 % 以内、より典型的には 5 % 以内である。投薬量を「約」特定の量と本明細書において記載する場合、実際の投薬量は、指定の量から 10 % まで変動することができ、「約」についてのこういった利用は、所定の投薬形態での正味の量が、投与される化合物のインビボにおける効果に実質的に影響を与えることなく、様々な理由で、意図される量とわずかに異なっているてもよいことを認めるものである。

【0054】

本明細書において使用されるように、用語「4 週間」(28 日) は、4 週間の 3 日前及

10

20

30

40

50

び4週間の3日後まで及ぶ期間を含む(4週間+/-3日又は28日+/-3日)。

【0055】

本明細書において使用されるように、用語「含む(comprising)」は、「含む(including)」及び「からなる(consisting)」を包含し、たとえば、Xを「含む(comprising)」組成物は、排他的にXからなって(consist)もよい又はさらなるもの、たとえばX+Yを含んで(include)いてもよい。

【0056】

本明細書において使用されるように、化合物、たとえばカナキヌマブ又はゲボキズマブなどのようなIL-1β結合抗体に関連する用語「投与すること」は、その必要のある対象に、送達の任意のルートによって、たとえば非経口的に、たとえば皮下に又は静脈内にその化合物を送達することを指すために使用される。

【0057】

本明細書において使用されるように、用語「患者」及び「対象」は、任意のヒト患者又はヒト対象を含み、区別なく使用することができる。一実施形態では、対象は、ヒト、たとえばアルコール性肝炎に罹患しているに罹患しているヒトである。別の実施形態では、前記対象は、急性アルコール性肝炎及び/又は重症アルコール性肝炎に罹患している。前記患者は、急性アルコール性肝炎及び/又は重症アルコール性肝炎のために入院していた場合がある。

【0058】

本明細書において使用されるように、対象は、そのような対象(患者)がそのような治療から生物学的に、医学的に、又は生活の質において利益を得る場合、治療「を必要としている」。

【0059】

本明細書において使用されるように、用語「ベースライン」は、カナキヌマブの投与前の又はゲボキズマブの投与前の患者の所定のパラメータ又は状態を表わす。

【0060】

本明細書において使用されるように、「治療すること」又は「治療する」は、疾患、状態、又は障害を根絶することを目的とした患者の管理及びケアを示し、疾患、状態、若しくは障害の症状若しくは合併症を軽減するための又は疾患、状態、若しくは障害を排除するためのカナキヌマブ又はゲボキズマブの投与を含む。

【0061】

本明細書において使用されるように、用語「軽減する」又は「軽減すること」は、障害のサイン又は症状の重症度が減少するプロセスを示すことが意図される。重要なことには、サイン又は症状は、排除されることはないが、軽減することができる。カナキヌマブ又はゲボキズマブの投与は、サイン又は症状の排除に至ってもよい又は至ることがあるが、排除は必要とされない。有効投薬量は、サイン又は症状の重症度を減少させることが期待されるべきである。

【0062】

本明細書において使用されるように、用語「薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、若しくは賦形剤」又は「キャリア、希釈剤、若しくは賦形剤」は、医薬組成物の調製又は使用において有用な物質を指し、これは、組成物を増強する若しくは安定させる又は組成物の調製を容易にするために使用することができる。薬学的に許容されるキャリアは、溶剤、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、並びにその他同種のものを含み、たとえば、当業者らに知られているように、必要に応じて、生理学的に適合性で、動物又はヒトに投与された場合に薬害、アレルギー性、又は他の有害反応をもたらさない、適した希釈剤、界面活性剤、酸化防止剤、防腐剤、緩衝剤、乳化剤、塩、薬安定剤、バインダー、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、湿潤剤、甘味剤、調味料、色素、及びその組み合わせ、溶剤、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、並びにその他同種のものを含む(たとえばRemington The Scien

10

20

30

40

50

ce and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070を参照されたい)。任意の従来の媒体又は作用物質が活性化化合物と不適合性である場合を除いて、本明細書において記載される組成物におけるその使用が想定される。

【0063】

本明細書において使用される用語「医薬組成物」は、それらの所望の活性に最も適した物理的位置への投与、たとえば全身投与に適した形態をした、少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリアを含めたIL-1 β 結合抗体、たとえばカナキヌマブ又はゲボキズマブを指す。用語「医薬組成物」は、対象を冒している特定の疾患、たとえばアルコール性肝炎を治療するために対象、たとえば哺乳動物又はヒトに投与されることになる、少なくとも1つの治療剤、好ましくはIL-1 β 結合抗体、たとえばカナキヌマブ又はゲボキズマブを含有する混合物又は溶液を指す。

10

【0064】

本発明の範囲を限定することを決して意図するものではないが、本発明は、下記の実施例の説明を介してさらに記載される。

【実施例】

【0065】

アルコール性肝炎を有する患者においてカナキヌマブの効能、安全性、及び忍容性を評価する多施設二重盲検無作為化(1:1)プラセボ対照試験
選択基準

20

本研究への選択に適格なアルコール性肝炎患者は、下記の基準をすべて満たさなければならない：

- ・スクリーニング時、18歳以上の男性及び女性の患者
- ・スクリーニング時、臨床的アルコール性肝炎：
 - 血清ビリルビン $>80\mu\text{mol/L}$
 - スクリーニング訪問前6週間以内にアルコール過剰（男性 $>80\text{g/日}$ 、女性 $>60\text{g/日}$ ）の病歴
 - ・ベースライン訪問時、入院から4週間未満
 - ・ベースライン訪問時、 $\text{mDF} \geq 32$ 及び $\text{MELD} \leq 25$
 - ・あらゆる判定が実行される前に、書面のインフォームドコンセントが得られなければならない。
 - ・出産の可能性のある女性は、有効な避妊法を使用しなければならない

30

【0066】

除外基準

- ・無作為化／ベースライン訪問前の >6 週間、アルコール節制
- ・ベースライン訪問前の >3 か月、臨床的に明らかな黄疸の持続
- ・次のものを含む肝臓疾患の他の原因：
 - 慢性ウイルス性肝炎（B型又はC型肝炎）の証拠
 - 胆管閉塞
 - 肝細胞癌
 - ・現時点での悪性疾患の証拠（非メラニン性皮膚癌を除く）
 - ・研究への以前の登録又は入院の6週間以内にプレドニゾロン若しくはペントキシフィリン（PTX）のいずれかの使用
 - ・ $\text{AST} > 500\text{U/L}$ 又は $\text{ALT} > 300\text{U/L}$ （アルコール性肝炎と適合しない）
 - ・血清クレアチニン $>220\mu\text{mol/L}$ （ 2.5mg/dL ）を有する又は腎補助を必要とする患者（乏尿－無尿（oligo-anuric）であり、クレアチニン $>220\mu\text{mol/L}$ （ 2.5mg/dL ）を有する又は腎補助を必要とし、適切な蘇生療法を1週間以下の間、受けるであろう患者。これらの患者はその後、再度スクリーニングされ、一旦適格基準を満たせば、無作為化が検討されてもよい）。
 - ・強心補助（inotropic support）（アドレナリン又はノルアドレナリ

40

50

ン)に依存している患者。テルリプレシンは許可される。

- ・入院中の静脈瘤出血
- ・未治療の敗血症

【0067】

敗血症

標準治療に従って、すべての患者は、無作為化前に感染症についてスクリーニングされる。感染症の診断は、B a j a j らによって概説される基準に基づき、胸部X線、尿検査（尿検査陽性である場合、中間尿（MSU）培養）、腹水穿刺（腹水症が存在する場合）、及び発熱の場合、血液培養を含む。培養陽性並びに感染症の臨床的又は放射線的サイン及び臨床的な疑いによる抗生物質の開始は、敗血症として記録される。

10

【0068】

血液培養陰性の発熱及び白血球増加は、アルコール性肝炎と共存することがよくある所見であるので、それらだけでは活動性敗血症のサインと見なされない。敗血症の証拠を有する患者は、再スクリーニング前に適切な抗生物質により最低2日間治療される。一旦地域の治験責任医師（PI）が、敗血症は抑制されていると見なしたら、患者は、再度スクリーニングされ、適格である場合、無作為化されてもよい。ベースラインで感染症を有する患者は、治療開始後2週間、抗生物質治療を継続するべきである。

【0069】

細菌DNAは、スクリーニング時に全血サンプル（EDTAチューブ）で測定される。細菌DNA（16S rDNA） $> 18.5 \text{ pg/ml}$ を有することがわかった患者は、カナキヌマブ又はプラセボに無作為化されるかどうかに関係なく、最初の14日間の治療の間、予防的抗生物質（コアマキシクラブ又はシプロフロキサシン）により治療される。患者は、ベースライン時及び毎週、感染症についてスクリーニングされる。

20

【0070】

治療

患者は、組織学的検査結果が入手可能になる前に算入し、無作為化し、治療する。組織学的検査が陰性である場合、患者は中止する。

【0071】

一用量の 3 mg/kg カナキヌマブ又は同等のプラセボを、ベースライン時に（1日目）静脈内に投与する。

30

【0072】

28日目にAST $> 2 \times \text{ULN}$ を有する患者は、28日目に静脈内に（i.v.）投与される第2の用量の 3 mg/kg 治験薬を受ける：

- ・ベースラインでプラセボを受けた患者は、プラセボを受ける。
- ・ベースラインでカナキヌマブを受けた患者は、カナキヌマブを受ける。

【0073】

主要エンドポイント

ベースラインと比較した、カナキヌマブの初回投与後28日目の肝生検でのアルコール性肝炎の組織学的改善。組織学的改善は、細胞型に関係なく小葉の炎症における低下として定義される。

40

【0074】

副次的エンドポイント

- ・ベースラインから28日目までの肝臓組織学的検査でのアルコール性肝炎の個々要素（多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は脂肪症）の消散
- ・ベースラインから28日目までのアルコール性肝炎組織学的スコア（A H H S）の要素における変化（A l t a m i r a n o et al（2014）G a s t r o e n t e r o l o g y. , 146（5）, 1231-9. e1-6）
- ・ベースラインから28日目までの非アルコール性脂肪性肝疾患活性スコア（N A S）のスコアの要素における変化
- ・ベースライン～28日目間の肝静脈圧勾配（H V P G）における変化

50

- ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までの血清CK18-M30/M65の変化
- ・ベースラインから7、14、28、21、42、及び90日目までの血清ビリルビンにおける変化
- ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までのMELDスコアにおける変化
- ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までのGlasgowアルコール性肝炎スコア（GAHS）における変化
- ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までのmDFスコアにおける変化

10

・7日目のLilleスコア

・ベースライン時に全身性炎症反応症候群（SIRS）を有する患者における7、14、21、28、42、及び90日目のSIRSの消散

SIRSは、Recommendations of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conferenceに従い、下記のうちの2つ以上の基準の存在が必要とされる：

体温 $< 36^{\circ}\text{C}$ 又は $> 38^{\circ}\text{C}$

心拍数 > 90 回/分

呼吸数 > 20 回/分又は静脈 $\text{pCO}_2 < 32\text{ mmHg}$

20

白血球数 $> 12,000/\text{mm}^3$ 若しくは $< 4,000/\text{mm}^3$ 又は杆状核球 $> 10\%$

・ベースライン時にSIRSを有していなかった患者における7、14、21、28、42、及び90日目のSIRSの発生

・90日目の死亡の率

・90日間における感染症及び敗血症の発生

・90日間における急性腎障害の発生

・90日間における静脈瘤出血、腹水症、又は脳症の発生

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/056928

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/395 A61P1/16
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

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 313 769 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]) 28 May 2003 (2003-05-28) paragraphs [0058], [0062]; examples 1-4 -----	1-30
A	WO 2015/083120 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DOLE WILLIAM [US]) 11 June 2015 (2015-06-11) abstract; claims 1, 28 -----	1-30



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

10 December 2018

Date of mailing of the international search report

20/12/2018

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

Ansaldo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/056928

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1313769	A2	28-05-2003	AR 035581 A1 16-06-2004
			AT 396206 T 15-06-2008
			AU 9549001 A 04-03-2002
			AU 2001295490 B2 16-06-2005
			BR 0113420 A 29-07-2003
			CA 2420231 A1 28-02-2002
			CN 1484652 A 24-03-2004
			CZ 20030505 A3 14-05-2003
			DE 122009000078 I1 25-03-2010
			DK 1313769 T3 15-09-2008
			EC SP034490 A 31-03-2003
			EP 1313769 A2 28-05-2003
			ES 2305110 T3 01-11-2008
			HK 1061403 A1 26-02-2010
			HU 0300806 A2 29-12-2003
			IL 154465 A 30-11-2010
			JP 4271936 B2 03-06-2009
			JP 2004506448 A 04-03-2004
			JP 2008295456 A 11-12-2008
			KR 20030034140 A 01-05-2003
			KR 20080056316 A 20-06-2008
			LU 91624 I2 25-01-2010
			MX PA03001590 A 04-06-2003
			MY 130248 A 29-06-2007
			NL 300427 I1 01-02-2010
			NO 2012018 I1 10-12-2012
			NO 2017052 I1 11-10-2017
			NO 20030827 A 14-04-2003
			NZ 524199 A 24-09-2004
			NZ 534269 A 28-04-2006
			PE 03192002 A1 11-06-2002
			PL 360358 A1 06-09-2004
			PT 1313769 E 26-08-2008
			RU 2286351 C2 27-10-2006
			SI 1313769 T1 31-10-2008
			SK 2132003 A3 07-10-2003
			TW I321568 B 11-03-2010
			US 2004063913 A1 01-04-2004
			US 2009081732 A1 26-03-2009
			US 2011256151 A1 20-10-2011
			WO 0216436 A2 28-02-2002
			ZA 200301275 B 02-04-2004

WO 2015083120	A1	11-06-2015	NONE

フロントページの続き

(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, 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, NE, 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, JO, JP, KE, 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, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ムポフ, シェファード

スイス国 4002 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内

Fターム(参考) 4C076 AA11 BB13 CC16 DD09 DD60 DD67 EE23 FF15 FF16 FF43

4C085 AA14 CC23 DD62 EE01 EE05 GG02