

(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2016-517883

(P2016-517883A)

(43) 公表日 平成28年6月20日(2016.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 2 0 6
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2016-511718 (P2016-511718)	(71) 出願人	513239243 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティー アメリカ合衆国 オレゴン 97239, ポートランド, エスタブリュー パン クロフト ストリート 0690
(86) (22) 出願日	平成25年8月5日 (2013.8.5)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月21日 (2015.12.21)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/053640	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 国際公開番号	W02014/178892	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 国際公開日	平成26年11月6日 (2014.11.6)		
(31) 優先権主張番号	61/819,467		
(32) 優先日	平成25年5月3日 (2013.5.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 X連鎖副腎白質ジストロフィーの処置におけるソベチロムの使用

(57) 【要約】

X連鎖副腎白質ジストロフィー(X-ALD)、多発性硬化症、脳性麻痺、および他の白質ジストロフィーが挙げられるが、これらに限定されない、脱髄もしくは他の異常が関わる神経変性疾患の、オリゴデンドロサイトの機能による処置のためのソベチロムの使用が本明細書に記載される。本発明は、例えば、X連鎖副腎白質ジストロフィーを有する被験体を処置するための医薬の製造におけるソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

X連鎖副腎白質ジストロフィーを有する被験体を処置するための医薬の製造におけるソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2】

X連鎖副腎白質ジストロフィーの少なくとも1つの症状の進行が、低減される、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

有効量は、少なくとも30 μgである、請求項1に記載の使用。

【請求項 4】

有効量は、少なくとも50 μgである、請求項2に記載の使用。

【請求項 5】

有効量は、少なくとも100 μgである、請求項3に記載の使用。

【請求項 6】

薬学的組成物が、経口投与される、請求項1～5のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】

前記被験体は、ヒトである、請求項1～5のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

前記ヒト被験体は、X連鎖副腎白質ジストロフィーの少なくとも1つの症状を有する、請求項7に記載の使用。

【請求項 9】

有効量のソベチロムを含む、X連鎖副腎白質ジストロフィーを有するヒト被験体の処置における使用のための薬学的組成物。

【請求項 10】

少なくとも30 μgのソベチロムを含む、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

少なくとも50 μgのソベチロムを含む、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

少なくとも100 μgのソベチロムを含む、請求項9に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

経口投与のために製剤化される、請求項9～12のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

脳性麻痺を有する被験体を処置するための医薬の製造におけるソベチロムまたはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 15】

脳性麻痺の少なくとも1つの症状が低減される、請求項14に記載の使用。

【請求項 16】

前記被験体は、ヒトである、請求項14に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年5月3日に出願された米国仮特許出願第61/819,467号の最先の出願日の利益を請求し、この出願は、その全体が本明細書に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

(背景)

X-ALDは、血液および全ての組織中の超長鎖飽和脂肪酸(VLCFA; C22、C24、およびC26)の蓄積によって特徴付けられるペルオキシソーム機能のX連鎖障害

10

20

30

40

50

である。X - A L Dは、ペルオキシソーム膜 A B C 輸送体をコードする A B C D 1 遺伝子における変異によって引き起こされる。X A L Dの臨床症状は、C N S ミエリン、副腎皮質、および精巣ライディッヒ細胞に対する損傷から生じ、顕著な変化性を示す。A B C D 1における変異（ヘミ接合体）を有する男性のうちの約 1 / 3 は、急激に進行する脱髄障害（発症平均年齢は 7 歳）である、X - A L Dの小児大脳型（childhood cerebral form）を発症させる。男児は、代表的には、4 ~ 8 歳齢の間に A D H D 様症状を呈し、発症の 3 年以内に完全な身体障害および / もしくは死亡へと進行していく。ヘミ接合体のうちの 4 0 ~ 4 5 % が、3 0 ~ 4 0 年で呈するようになる進行性の不全対麻痺である副腎脊髄神経障害（A M N）を発症する。症状はまた、括約筋の制御、勃起障害、および副腎皮質機能不全を伴う問題を含み得る。第 3 の主な X - A L D 表現型は、アジソン病のみである。男児は通常、生後 1 0 年で副腎機能不全を提示するが、神経的な問題は呈さない。しかし大部分は、最終的に A M N の症状を発症させる。最初に無症候性であったかまたはアジソン病のみの表現型を提示した青年および成人における大脳症状を含め、X - A L D 表現型間に、顕著な重なりがあり得る。X - A L D は、主に男性に罹患するが、女性キャリアのうちの最大 5 0 % までが、痙性対麻痺を伴う後期発症の（> 3 5 歳齢）A M N 表現型を発症させる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

V L C F A の蓄積が X - A L D において神経損傷に寄与するという証拠に基づくと、V L C F A を正常化するために食事アプローチおよび薬理的両方のアプローチの両方が使用されてきた。最も周知の処置は、トリオレイン酸グリセリルとトリエルカ酸グリセリルとの 4 : 1 混合物である、ロレンツォのオイル（L O）である。L O の原理は、X - A L D 患者由来の培養皮膚線維芽細胞に、オレイン酸（C 1 8 : 1）およびエルカ酸（C 2 2 : 1）の両方を添加した場合に、V L C F A、特に、C 2 6 の合成が低下したという所見であった。血中の C 2 6 が、L O と V L C F A を制限した食事との組み合わせによって、正常へと低減し得ることが、その後示された。これら最初の所見以来 2 0 年超の間に、L O の多くの臨床試験がなされた。最大のこのような試験は 8 9 名のヘミ接合体の男児を含み、彼らを平均 6 . 9 年間追跡したところ、X - A L D の小児大脳型の発生率において 2 倍の低下を示した。現在のコンセンサスは、若年男児において何らかの神経的問題が発生する前に L O 処置が開始される場合には、大脳症状を発症する確率が低減され得ることである。A M N および他の表現型の発症もしくは進行を防止することにおける L O の効力に関する試験は、なお続いている。

【 0 0 0 4 】

無症候性の男児における L O の考えられる利益の報告とは対照的に、C N S 疾患を有する患者において症状を停止するもしくは元に戻すことにおける効力は示されなかった。X - A L D の小児大脳型における症状の急速な進行は、ミエリンの急速な破壊を生じさせる大脳の炎症応答と関連する。インターフェロン、サリドマイド、シクロホスファミドおよびシクロスポリンのような薬剤を使用する免疫療法が試みられてきたが、臨床利益はほとんどなかった。造血細胞移植（H C T）は、C N S 関与の最初の徴候があったときに処置された男児において恩恵があったが、より進行した疾患を有する男児では、有効ではなかった。現在の推奨は、男児を臨床的に、および 6 ヶ月ごとに脳 M R I によってモニターし、大脳疾患の最初の徴候のときに H C T を勧めることである。H C T が疾患進行を遅らせるかもしくは止める能力は、C N S に存在する食細胞であるドナー由来小膠細胞が脳で再増殖することから生じると考えられる。この機構に基づいて、機能的 A B C D 1 c D N A で患者由来骨髄幹細胞（その後、これらは自己由来 H C T のために使用される）を遺伝子的に修正するために、エキソピボ遺伝子治療が使用されてきた。報告された 2 名の患者は、処置の 1 4 ~ 1 6 ヶ月以内に C N S 損傷の停止を示した。これは、同種異系 H C T 後に認められるものに類似している。処置の 4 年後に、両患者は、神経的に安定なままであった。このような積極的な治療にもかかわらず、H C T を受けた 1 2 6 名の X - A L D 患者のコホートを分析すると、移植前 C N S 症状が臨床症状がない M R I 変化に限定された患者においてすら、ほぼ半数が H C T の後に神経障害を発症させることを示した。その

結果として、症状の発生を妨げるように設計された治療は、X - A L D の処置に最も有望であるとなお考えられている。

【 0 0 0 5 】

奨励されてはいるものの、今日までに報告された L O の試験は、転帰が過去のコントロールとの比較で報告されてきたプラセボコントロールなしの非盲検試験であったので、その真の効力については未確認なままである。その結果として、V L C F A のレベルを下げ、X - A L D の症状を防止するための代替のアプローチが、活発に追求されている最中である。いくつかの報告から、H M G - C o A レダクターゼインヒビターであるロバスタチンは、血漿 V L C F A レベルを低下させることが示された。しかし、他で報告されたところでは、血漿 V L C F A に対する効果は、L O で起こるような V L C F A の生成の真の低下というよりむしろ、単に L D L および他のリポタンパク質の低下の結果である。ロバスタチンもしくは他の H M G - C o A レダクターゼインヒビターの臨床効力を評価する長期の治験は全く報告されていない。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 6 】

(詳細な説明)

(X - A L D)

X - A L D は、不完全な A B C D 1 (A B C 輸送体ファミリーのうちのサブファミリー D に属する未知の機能のペルオキシソーム膜タンパク質) から生じる X 連鎖遺伝疾患である。サブファミリー D は、A B C D 1 に似ている、ペルオキシソーム輸送体をコードする 3 種の他の遺伝子 A B C D 2、A B C D 3、および A B C D 4 を含む。A B C D 2 は、X - A L D 患者から単離された線維芽細胞において V L C F A 酸化を回復させることによって、A B C D 1 と同様に機能することが示された ; しかし、A B C D 2 は、不完全な A B C D 1 を機能的に補償するほどには、X - A L D 患者において十分なレベルで発現されない (S i n g h I e t a l . . , N E n g l J M e d 3 3 9 , 7 0 2 - 7 0 3 (1 9 9 8) ; 本明細書で参考として援用される)。よって、A B C D 2 の発現をアップレギュレートして、X - A L D の処置のための新たな治療機構を創出し得る薬剤を同定することは、現在非常に関心が寄せられている。

20

【 0 0 0 7 】

A B C D 2 遺伝子の発現は、甲状腺ホルモンによって転写的に調節されている。A B C D 2 プロモーター配列は、甲状腺ホルモンレセプター (T R) およびレチノイド - X - レセプターをヘテロダイマーとして結合する古典的な (c a n o n i c a l) D R 4 甲状腺ホルモン応答エレメント (T R E) を含む。D R 4 エレメント (例えば、A B C D 2 プロモーターに存在するもの) は、甲状腺ホルモン、もしくは合成甲状腺ホルモンアゴニストが甲状腺ホルモンレセプターに結合する際に、遺伝子の転写アップレギュレーションの引き金となる。実際に、甲状腺ホルモンは、細胞において A B C D 2 プロモーター駆動レポーター遺伝子転写を誘導し、ラット肝臓においてインビボでの A B C D 2 発現を誘導するが、T R を欠いているノックアウトマウスにおいては A B C D 2 発現を誘導しない。最後に、A B C D 2 遺伝子の甲状腺ホルモン誘導は、X - A L D 線維芽細胞における X - A L D 表現型の上昇した V L C F A レベルの正常化と相関する。

30

40

【 0 0 0 8 】

X - A L D の治療薬剤として甲状腺ホルモン (例えば、チロキシン (T 4) もしくは 3 , 5 , 3 ' - トリヨードサイロニン (T 3)) を使用することは、これらの有望な結果にも拘わらず、過剰な甲状腺ホルモンと関連する望ましくなく安全で無い毒性副作用に起因して不可能である。甲状腺機能亢進と関連する甲状腺中毒性の効果は、急性および慢性の両方であり、頻脈、筋消耗、骨粗鬆症、および精神症状が挙げられる (R i z z o W B e t a l . . , A n n N e u r o l 2 1 , 2 3 2 - 2 3 9 (1 9 8 7) ; 本明細書に参考として援用される)。しかし、このような望ましくない甲状腺中毒性の副作用は、ソベチロムのような合成の選択的甲状腺ホルモン様薬剤 (t h y r o m i m e t i c a g e n t) を使用することによって排除される。実際に、齧歯類、サル、および

50

ヒトにおけるコレステロール低下のための効果的な用量では、ソベチロムは、甲状腺機能亢進と関連する急性および慢性の甲状腺中毒性の副作用がない。

【0009】

T4およびT3の毒性効果がないということに加えて、ソベチロムは、ABCD2をアップレギュレートすることにおいて有効であると近年示されており(Kemp Sand Wanders RJA Mol Genet Metab 90, 268-276 (2007);本明細書に参考として援用される);その試験では、ソベチロムは、その元の化合物名GC-1といわれている。T3および別の選択的甲状腺ホルモン様CGS 23425のように、ソベチロムは、TR駆動ABCD2プロモーター活性を用量依存的に活性化し、ヒト肝臓細胞においてABCD2発現を誘発することが見出された。X-ALDヒト線維芽細胞では、ソベチロムは、ABCD2発現を誘導するにあたって、T3もしくはCGS 23425のいずれかより効果的であることが見出され、ABCD3(ABCD2のように、ABCD1に重複する機能を有することも示されたDサブファミリーメンバー)の発現を誘導することもできた。脳におけるABCD2もしくはABCD3のアップレギュレーションは、XALDの脳表現型を改善するという最大の有益な効果を有すると期待され、これは、治療薬剤が血液脳関門を通過し、CNS分布を達成することを要する。ソベチロムは、多量の分布を有し、前臨床試験を可能にするINDにおいて経口投与後に脳およびCNSに分布することが見出された。

10

【0010】

(ABCD1ホモログの活性化)

20

活発な試験下での治療アプローチは、機能的な重複を有するABCD1のホモログをコードする遺伝子の発現を活性化する薬剤の探索である。ABCD1は、ABC輸送体スーパーファミリーのDサブファミリーを構成する4種のヒトABC輸送体のうちの1種である。これらタンパク質間の機能的関係は、X-ALDを有する患者に由来する線維芽細胞でのそれらの過剰発現後に、VLCFAレベルが部分的に(ABCD3)もしくは完全に(ABCD2)正常化することによって示された。機能的abcd1を欠いているマウス(abcd1-/-)において、abcd2の発現は、VLCFAレベルを正常化し、後期発症AMN様障害を防止した。評価している最中の薬物の1群は、フィブラートであり、これは、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター(PPAR)に結合し、ペルオキシソーム機能と関連した遺伝子(ABCD2を含む)の転写を増大させる。野生型マウスでは、いくつかの異なるPPAR-アゴニストが、肝臓および副腎においてabcd2発現を増大させることが示されたが、それらは、脳において影響を有しなかった。abcd1-/-マウスをPPAR-アゴニストであるフェノフィブラートで処置すると、abcd2の発現が増大し、肝臓におけるVLCFA酸化を正常化した。しかし、脳に対する効果は、評価されなかった。PPAR-アゴニストであるベザフィブラートを評価する臨床試験が近年完了したが、結果は、未だ報告されていない。

30

【0011】

ABCD2遺伝子の転写はまた、甲状腺ホルモンによって調節されており、PPARアゴニストを用いた場合のように、XALDを有する患者もしくはabcd1-/-マウスに由来する線維芽細胞に甲状腺ホルモン(T3)を添加すると、VLCFAレベルの低下が生じる(Fourcade Set al., Mol Pharmacology 63, 1296-1303 (2003);本明細書に参考として援用される)。しかし、過剰な甲状腺ホルモンの有害効果に起因して、これは、X-ALD患者にとって現実味のある選択肢ではない。

40

【0012】

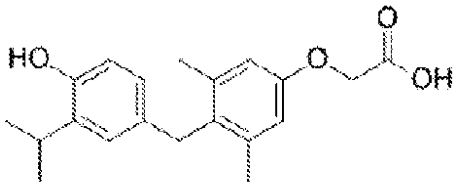
(ソベチロム)

ソベチロムは、組織および器官選択的甲状腺ホルモン作用を有するが、天然の甲状腺ホルモンとは対照的に、甲状腺機能亢進症と関連する急性および慢性の甲状腺中毒性の副作用がない甲状腺ホルモンレセプター(TR)特異的甲状腺ホルモン様物質である(米国特許第5,883,294号(本明細書に参考として援用される))。文献および規制

50

書類 (regulatory filing) の中で見出されるソベチロムその他の名称としては、QRX-431およびGC-1が挙げられる。

【化1】



【0013】

ソベチロムを用いた毒物学試験を、ラットでは最大2000mg/kgまでおよびサルでは最大1000mg/kgまでの単一用量で行った。さらに、ラットにおいて最大1000mg/kg/日までのおよびサルにおいて最大300mg/kg/日までの5日間の試験を行った。上記ラットの試験では、体重減少、ならびに5日間にわたって500mg/kg/日および1000mg/kg/日において致死性が、そして単回投与後に250mg/kg/日、1000mg/kg/日、および2000mg/kg/日において散発性の死亡が示された。上記サルでは、全ての用量が十分に寛容されたが、より高い用量では、幾分かの体重減少があった。

10

【0014】

これら所見に基づいて、3mg/kg/日、30mg/kg/日、および100mg/kg/日での4週間の試験を完了した。ラットでは、全ての用量で死亡が認められた(9日目に始まった)のに対して、サルでは、薬物誘導性の致死性なしに、同じ用量が十分に寛容された。その後の、20μg/kg/日、200μg/kg/日、および800μg/kg/日の用量での4週間のラット試験は、同様の転帰を有したが、最も低い用量では致死性が認められなかった。上記処置した動物の生化学的および組織学的評価は、肝臓および腎臓が、毒性の標的器官であった(T₃に関して文献中で報告されたものに類似の所見)ことを示唆する。従って、T₃を用いた場合のように、ソベチロムは、ラットよりサルにおいて、遙かに高い安全域を有する。1μg/kg、5μg/kg、20μg/kgおよび80μg/kgの用量でのさらなる4週間の試験に基づくと、ラットにおける無毒性量(NOAE L)は1μg/kg/日であると決定された。

20

30

【0015】

2回のさらなる毒物学試験を完了したところ、上記4週間の試験において認められた変化の可逆性が示された。28日間、10μg/kgもしくは40μg/kgのいずれかを毎日投与したラットでは、全ての以前に報告された生化学的変化が観察され、全てが、処置を中止して28日後に元に戻った。対照的に、骨および脾臓に対する一部の組織学的変化は、試験薬を中止して4週間以内に元に戻らなかった。1mg/kg/日の用量を使用するサルでの類似の試験から、TSH、T₃およびT₄の低下と関連づけられた。これは、処置を中止して4週間の間に全て元に戻った。生化学に対するいくつかの他の変化が注目されたが、全て完全に元に戻った。

【0016】

経口ソベチロムは、ラットおよびサルの両方で十分に吸収されるようであり、肝臓に主に分布し、心臓には最小限にしか分布しない。排出は、主に胆汁としてであり、尿中に最小限の物質がある。両方の種の薬物動態が、1日に1回の投与と適合する半減期に対する線形性を有する。

40

【0017】

(フェーズI臨床試験)

1mcg、5mcg、25mcg、50mcg、75mcg、150mcg、300mcgおよび450mcgのソベチロムの単一経口用量を、健康な男性ボランティアでの、プラセボを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー単一上昇用量安全性および耐受性試験において調査した。全ての用量は、顕著な安全性の懸念なく十分に耐受性があった。

50

第2のフェーズ1試験は、健康な男性ボランティアでの、プラセボを対照とした無作為化二重盲検上昇複数用量安全性および耐容性試験において、10mcg、30mcg、70mcgおよび100mcgの14日間毎日投与したソベチロムの複数経口用量を含んだ。これら試験から、心拍数の増大なしで、LDLコレステロールの用量依存性低下が示された。甲状腺状態を評価したところ、TSHおよび遊離T3レベルが全ての用量で正常範囲中にとどまることが示された。100mcg用量では、正常の下限を僅かに下回る低下(0.89ng/dLのLLNに対して0.81ng/dL)を生じたことを除いて、遊離T4レベルもまた正常であった。血清トランスアミナーゼ(ASTおよびALT)は、全ての被験体に関して正常範囲中にとどまり、顕著な安全性の課題は認められなかった。まとめると、ソベチロムの用量は、これら臨床試験において、甲状腺への影響は無視でき、心拍数に対する影響はなく、意味のあるLDLコレステロール低下を生じることが明らかにされ、ヒトにおいてソベチロムが選択的甲状腺ホルモン様薬剤として作用するという概念実証をもたらした。

10

20

30

40

50

【0018】

(X-ALDにおけるソベチロムの使用)

ソベチロムの組織特異性は、甲状腺ホルモンレセプターのアイソフォーム(TR)への結合に関してアイソフォーム(TR)と比較して10倍の選択性(天然のリガンドであるトリヨードサイロニン(T3)に対して)があることから生じる。TRレセプターの選択性は、培養細胞において甲状腺応答性遺伝子発現を刺激するその能力によってアッセイした場合、さらに大きかった(20倍)。TRレセプターおよびTRレセプターの両方が大部分の組織に存在するものの、それらの相対的割合は異なり、アイソフォーム特異的アゴニストが、T₃で認められない組織特異性を有することを可能にする。例えば、ソベチロムおよびT₃は、コレステロールおよびトリグリセリドに対して同様の効果を有する(これは、TRレセプターが主である肝臓に対する甲状腺ホルモン効果から生じる)。対照的に、心臓に対する甲状腺の効果は、TRレセプターによって主に媒介され、結果として、ソベチロムは、T₃と比較すると心拍数および他の心機能に対してはほとんど効果を有さない。同様に、骨および筋肉に対する、上昇した甲状腺ホルモンの有害効果は、ソベチロムでは認められない。T₃のように、ソベチロムは、X-ALDを有する患者由来の線維芽細胞においてABCD2の発現を増大させることを示した。このことは、この効果がTRレセプターによって媒介されることを示す(Genin *et al.*, *J Steroid Biochem Mol Biol* 116, 37-43 (2009)(本明細書に参考として援用される))。

【0019】

ABCD2の増大した発現が、X-ALD患者およびAbcd1^{-/-}マウス由来の線維芽細胞においてVLCFA酸化の正常な速度を回復させ得、VLCFAレベルを正常化し得、Abcd1^{-/-}マウスにおいて後期発症AMN様病状を防止し得るという証明は、天然の甲状腺ホルモンの副作用を欠いている甲状腺ホルモン様物質(例えば、ソベチロム)が、X-ALDにおいて治療可能性を有し得ることを示唆する。齧歯類、サル、およびヒトにおけるコレステロール低下に有効な用量で、ソベチロムは、甲状腺機能亢進と関連した急性および慢性の甲状腺中毒性の副作用がない。その結果として、ソベチロムは、X-ALDの処置のための優れた候補薬物であるために必要な特徴全てを有する。

【実施例】

【0020】

(実施例1.X-ALDの処置に関するソベチロムの評価)

被験体は、ベースライン来診の6週間前以内に適格性を評価するためにスクリーニング来診を有する。

【0021】

適格な被験体は、X-ALDの確定診断を有し、試験に登録される前に、以下の基準を満たさなければならない。

1.患者は、18歳齢~65歳齢の間でなければならない。

2. 患者は、VLCFAもしくはDNA試験の評価レベルによって、X-ALDと診断されなければならない。

3. 患者は、IRB承認のインフォームド・コンセントにサインし、必要とされるクリニック来診を完了することに同意しなければならない。

【0022】

(除外基準)

以下の除外基準のうちのいずれかを満たす被験体は、試験に参加する資格がない。

1. 性別女性。正当な理由：X-ALDは、X連鎖遺伝疾患であり、症候性の女性キャリアは存在するものの、変動性のX染色体不活性化が、VLCFAレベルにおいて顕著な変動性をもたらす。従って、VLCFAに対する効果を探索するこの非常に小規模の初期試験では、一貫したVLCFA上昇を有する被験体集団が重要である。さらに、毒性学試験は現在までのところ、生殖の試験を含んでいない。女性を含めるとすると、性別によるサブ解析が収容され得るより大規模な試験において生殖毒性学を評価した後が適切である。

10

2. 患者は、以下の表1において定義されるとおり、スクリーニング来診時に、臨床的に重大な異常な臨床検査結果（VLCFAを除いて）を有する。

【表1】

表1

臨床検査	正常範囲	臨床的に重大な異常	
血液化学	アラニン アミノトランスフェラーゼ	13-48	>正常の上限の3倍
	アルブミン	3.5-4.7	<3.0
	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ (AST)	15-41	>正常の上限の3倍
	アルカリホスファターゼ	53-128	<40または>250
	総CO2	22-29	<20または>32
	カルシウム	8.6-10.2	<8.0または>10.5
	塩素イオン	97-108	<95または>115
	推定糸球体濾過速度	>60 mL/分	GFR < 60 ml/分
	総ビリルビン	0.3-1.2	>2.0 *
	グルコース	60-99	<60 or >130
	カリウム	3.4-5.0	<3.0または>5.5
	ナトリウム	134-143	<130または>145
	レニン	0.5-4.0	<0.2または>5.0
血液学	ヘモグロビン	13.5-17.5	<10または>18
	ヘマトクリット	41.0-53.0	<30または>50
	血小板数	150-400	<100または>500
	白血球数	4.4-11.0	<3.5または>15
尿検査	タンパク質	>2+	

20

30

40

3. 患者は、冠動脈疾患、狭心症もしくは不整脈（PAT、PAF、PACs、心房性不整脈もしくは僧帽弁逸脱を含む）の病歴を有するか、または洞性徐脈以外の何らかのECG異常を有することが見出されている。

4. トリヨードサイロニン治療（例えば、サイトメル（リオチロニン）、サイロラー（Armour）もしくは他の甲状腺抽出物）の使用。患者は、レボチロキシンのみの治療に変更され得、再スクリーニングされ得る。

5. 患者は、スクリーニング来診時に異常甲状腺機能試験を有する。患者は、レボチロキシンの開始および/もしくはレボチロキシン投与の調節を受け得、再スクリーニングさ

50

れ得る。

6. 患者は、副腎機能不全の処置を受けたことがない。患者は、グルココルチコイド置換の開始および安定化を受け得、再スクリーニングされ得る。

7. 患者は、現在ロレンツォのオイルもしくはVLCFAレベルに影響するが公知の他の脂質低下剤を服用している。患者は、彼らがこのような薬剤の最後の曝露から6週間後に、再スクリーニングされ得る。

8. 患者は、1日目より前の30日以内に被験薬試験に参加した。患者は、被験薬に最後に曝露されて30日後に、再スクリーニングされ得る。

【0023】

ベースライン来診時(1日目)に、VLCFAのベースラインレベルを測定するために採血する。被験体は、最初の14日間にわたって単一経口用量の50mcgを毎日受ける。この用量での安全性が許容可能であると見出された場合、被験体は、100mcg ソベチロムを次の14日間にわたって毎日受ける。VLCFAおよび安全性検査(血清化学検査、甲状腺試験(T3、T4、TSH)、脂肪酸プロファイル、全血球数および尿検査を含む)を、治験薬を服用しながら7日間隔で評価する;甲状腺機能を、治験薬を服用しながら14日間隔で評価する。安全性評価は、身体検査、バイタルサイン、ECGおよび有害事象についての質問を含み、7日間隔で評価する。薬物動態を、ソベチロムの最初の投与後に評価する。被験体は、何らかの効果の可逆性についてチェックするための最後の採血および採尿を含む試験終了来診のために、最後のソベチロム投与の14日後である42日目にクリニックに戻る。ベースライン来診。ベースライン来診時(1日目)に、VLCFAのベースラインレベルを測定するために採血する。被験体は、最初の14日間、50mcgの単一経口用量を毎日受ける。この用量での安全性が許容可能であると見出された場合、被験体は、100mcg ソベチロムを次の14日間にわたって毎日受ける。VLCFAおよび安全性検査(血清化学、甲状腺試験(T3、T4、TSH)、脂肪酸プロファイル、全血球数および尿検査を含む)を、治験薬を服用しながら7日間隔で評価する;甲状腺機能を、治験薬を服用しながら14日間隔で評価する。安全性評価は、身体検査、バイタルサイン、ECGおよび有害事象についての質問を含み、7日間隔で評価する。薬物動態を、ソベチロムの最初の投与後に評価する。被験体は、何らかの効果の可逆性についてチェックするための最後の採血および採尿を含む試験終了来診のために、最後のソベチロム投与の14日後である42日目にクリニックに戻る。

【0024】

2~6日目:被験体は、治験薬(study medication)の50mcg経口用量を1日に1回自己投与する。

【0025】

7日目:被験体は、治験薬の50mcg経口用量をクリニック来診前に自己投与する。

【0026】

ECGを行いバイタルサイン(体重、心拍数、血圧、呼吸数、および体温)を測定する。

【0027】

身体検査を行う。

【0028】

安全性臨床検査(血液化学、甲状腺機能、血液学および尿検査を含む)のために、絶食時の血液および尿の検体を集める。VLCFAのために絶食時の血液検体を集める。併用薬物を記録する。有害事象をモニターする。使用済および未使用の治験薬シリンジを集める。次回来診時のために十分な50mcg用量のソベチロムシリンジを分配する。

【0029】

8~14日目:被験体は、治験薬の50mcg経口用量を1日に1回自己投与する。

【0030】

15日目:被験体は、クリニック来診前に、いかなる治験薬も服用「しない」。ECGを行い、バイタルサイン(体重、血圧、心拍数、呼吸数、および体温)を測定する。身体

10

20

30

40

50

検査を行う。安全性臨床検査（血液化学、甲状腺機能、血液学および尿検査を含む）のために、絶食時の血液および尿の検体を集める（特殊安全性臨床検査の実施については、7.5.1.節を参照のこと）。VLCFAのために絶食時の血液検体を集める。併用薬物を記録する。有害事象をモニターする。使用済および未使用の治験薬シリンジを集める。安全性検査結果が許容可能であることを確認する。身体検査、ECG、血清化学、血液学および尿検査が許容可能である場合、治験薬（100 μg）を単一経口用量として8オンスの水とともに投与する。投与後約1時間（±15分）で身体検査を行う。投与後約1時間（±15分）で、ECGを行い、バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数および体温）を測定する。次回来診時のために十分な100 mcg用量のソベチロムシリンジを分配する。

10

【0031】

16～20日目：被験体は、100 mcg経口用量の治験薬を1日に1回自己投与する。

【0032】

21日目：被験体は、クリニック来診前に100 mcg用量の治験薬を自己投与する。ECGを得、バイタルサイン（体重、心拍数、血圧、呼吸数および体温）を測定する。身体検査を行う。安全性臨床検査（血液化学、甲状腺機能、血液学および尿検査を含む）のために絶食時の血液および尿の検体を集める。VLCFAのために絶食時の血液検体を集める。併用薬物を記録する。有害事象をモニターする。使用済および未使用の治験薬シリンジを集める。次回来診時のために十分な100 mcg用量のソベチロムシリンジを分配する。

20

【0033】

22～27日目：被験体は、100 mcg経口用量の治験薬を1日に1回自己投与する。

【0034】

転帰来診 - 28日目：被験体は、クリニック来診前に最後の100 mcg用量の治験薬を自己投与する。ECGを得、バイタルサイン（体重、心拍数、血圧、呼吸数、および体温）を測定する。身体検査を行う。安全性臨床検査（血液化学、甲状腺機能、血液学および尿検査を含む）のために、絶食時の血液および尿の検体を集める。VLCFAのために絶食時の血液検体を集める。併用薬物を記録する。有害事象をモニターする。使用済および未使用の治験薬シリンジを集める。

30

【0035】

試験終了の来診 - 42日目：試験終了の来診時に存在する全ての臨床的に有意な検査異常および有害事象は、解決もしくは診断が行われ得るまで追跡されるべきである。ECGおよびバイタルサイン（体重、心拍数、血圧、呼吸数、および体温）を取得する。身体検査を行う。安全性臨床検査（血液化学、甲状腺機能、血液学および尿検査を含む）のために、絶食時の血液および尿の検体を集める。VLCFAのために絶食時の血液検体を集める。併用薬物を記録する。有害事象をモニターする。

【0036】

（実施例2.用量選択）

40

本発明者が本発明者らのプロトコルのために選択した2つの用量（50 μg × 14日間、および100 μgを14日間）は、ともに以前の試験で安全に使用されたが、本発明者が提唱したとおり連続しては使用されなかった。薬物動態試験から、ソベチロムは蓄積しないことが示されている。にもかかわらず、50 μg/日の最初の14日間の過程の完了時に、上記のより高い（100 μg/日）用量に進む前に、患者が合格しなければならない臨時の安全性評価がある。本発明者らは、X-ALDを有する被験体が、既に試験された集団において認められたものとは異なる副作用を経験することはないと予測している。安全性の懸念事項に加えて、用量選択はまた、以前の効力に基づいた。以下の表は、コレステロールレベルに対するソベチロムの用量依存性効果を示す。本発明者らは、X-ALDを有する被験体のVLCFAレベルに対して類似の薬力学効果を予期する。

50

【表 2】

ソベチロム用量	LDL 低下
30 µg	22%
70 µg	33%
100 µg	40%

【0037】

(実施例 3 . 投与量の調製)

10

ソベチロム治験薬物質は、粉末として供給される。薬剤師は、経口投与溶液へと再構成されるように、溶解用の粉末として適量の治験薬をボトルに加える。上記薬剤師は、上記薬物製品を、100 µg / mL の濃度を有するストック溶液へと再構成する。上記薬剤師は、各投与量調製手順で投与製剤サンプルを保持する。投与シリンジおよび未使用投与溶液を、被験体投与後に施設監視者 (site monitor) がそれを視認するまで保持する。

【0038】

上記薬剤師は、予定された投与の7日間以内に上記ストック溶液を調製しなければならない。個々の用量はまた、予定された投与の最大で7日前までに調製され得る。

20

【0039】

ストックの調製：20 mg のソベチロム粉末を、4 オンスのテフロン（登録商標）シール付きの硝子瓶の中に正確に秤量する（この手順は、投与のための薬物再構成より前に行われ得る）。20 mg ソベチロム薬物物質を含む治験薬の瓶を注意深く開封する。8 mL の無水アルコールを上記瓶の中のソベチロム粉末に移す。瓶のキャップを硬く締める。ソベチロムが完全に溶解するまで、瓶を水平方向に回し、瓶を穏やかに前後に動かし、必要であれば頻繁に回転させる。192 mL の精製水を上記瓶に添加し、キャップをしめる。十分に振り混ぜる。ストック溶液を、調製して7日間以内に使用する。

【0040】

実薬 (Active Dose) の調製：ストック溶液の必要な体積を調製する。スクリュウキャップ付きの硝子瓶に活性投与溶液の濃度をラベルし、そのラベルに調製日時を記入する。硝子瓶からキャップを外す。ストック溶液の必要体積を硝子瓶の中に移す。精製水の必要体積をその瓶の中に移す。瓶にキャップを戻す。十分に振り混ぜる。実際の投与溶液の必要なアリコート、活性処置 (active treatment) に対して無作為化された各被験体が明示された各々適切にラベルされた経口投与シリンジに移す。投与溶液の3 mL アリコートを、投与溶液の分析用に確保したサンプルとして使用されるように、透明な4 mL のガラスバイアルに移す。バイアルには、濃度および調製日がラベルされなければならない。



30

【表 3】

用量	ストック溶液の調製		活性投与希釈物の調製			活性投与溶液の投与体積
	準備すべきストック溶液の体積	準備すべき精製水の体積	ストック溶液の体積	準備すべき精製水の体積	活性投与溶液の濃度	
50 mcg	50 ml	150 ml	45 ml	45 ml	50 mcg/ml	1 ml
100 mcg	50 ml	0	45 ml	0	100 mcg/ml	1 ml

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/053640
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/235(2006.01)i, C07C 57/30(2006.01)i, A61K 31/19(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i		
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 31/235; C12Q 1/60; A61K 9/127; A61K 31/192; G01N 33/92; C07C 57/30; A61P 25/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: sobetirome, GC-1, QRX-431, adrenoleukodystrophy, neurodegenerative disease, X-linked disorder, oral dose		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008-0124280 A1 (MOUSA, S. A. et al.) 29 May 2008 See abstract; paragraphs [0054], [0063], [0193]; and claims 41, 42, 51, 52, 55.	1-16
A	SCANLAN, T. S., `Sobetirome : a Case History of Bench-to-Clinic Drug Discovery and Development`, Heart Fail Rev, 2010, Vol. 15, pp. 177-182 See abstract.	1-16
A	WO 2008-0125724 A1 (AHOTUPA, M.) 23 October 2008 See abstract and claims 1, 3, 4.	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 12 February 2014 (12.02.2014)		Date of mailing of the international search report 12 February 2014 (12.02.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsra-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer CHOI, Sung Hee Telephone No. +82-42-481-8740 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2013/053640

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2008-0124280 A1	29/05/2008	AU 2004-273986 A1	31/03/2005		
		AU 2004-273986 B2	22/04/2010		
		AU 2005-284879 A1	23/03/2006		
		AU 2005-284879 B2	14/04/2011		
		CA 2539288 A1	31/03/2005		
		CA 2583410 A1	23/03/2006		
		CN 101102758 A	09/01/2008		
		CN 101102758 B	16/11/2011		
		CN 1878545 A	13/12/2006		
		EP 1670449 A2	21/06/2006		
		EP 1670449 B1	27/06/2012		
		EP 1793814 A2	13/06/2007		
		EP 2335694 A1	22/06/2011		
		JP 2007-505837 A	15/03/2007		
		JP 2008-513461 A	01/05/2008		
		JP 2011-042691 A	03/03/2011		
		US 2005-0124862 A1	09/06/2005		
		US 2010-0112079 A1	06/05/2010		
		US 7785632 B2	31/08/2010		
		US 8071134 B2	06/12/2011		
		US 8518451 B2	27/08/2013		
		WO 2005-027895 A2	31/03/2005		
		WO 2005-027895 A3	06/05/2005		
		WO 2006-031922 A2	23/03/2006		
		WO 2006-031922 A3	01/03/2007		
		WO 2008-125724 A1	23/10/2008	EP 2142664 A1	13/01/2010
				EP 2142664 A4	02/06/2010
				FI 20075245 A	11/04/2007
US 2010-0055796 A1	04/03/2010				
US 8039263 B2	18/10/2011				

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, TZ, UA, UG, US, UZ

特許法第30条第2項適用申請有り 刊行物等1: インターネットURL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01787578?term=Scanlan&rank=1>において公開された、表題「Safety and Pharmacodynamic Study of Sobetirome in X-Linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD)」、公開日: 2013年2月6日

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 スカンラン, トーマス エス.

アメリカ合衆国 オレゴン 97201, ポートランド, エスダブリュー オールド オーチャード ロード 2776

(72)発明者 ハートレー, メレディス

アメリカ合衆国 オレゴン 97206, ポートランド, エスイー グラッドストーン ストリート 5403

(72)発明者 ブラチェク, アンドリュー

アメリカ合衆国 オレゴン 97239, ポートランド, エスダブリュー ウッズ ストリート 1015 ナンバー1

(72)発明者 リギ, マルコ

イタリア国 ソルヴァイ, ロジナーニョ, アルカモ ナンバー 7; ヴィア チェロード

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DA30 KA01 MA02 MA05 MA72 NA06 NA14 ZA02

ZA15 ZA81 ZC06 ZC41