

(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2005-511722

(P2005-511722A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

**A61K 31/5377**  
**A61P 1/00**  
**A61P 1/18**  
**A61P 3/10**  
**A61P 7/00**

F 1

A61K 31/5377  
A61P 1/00  
A61P 1/18  
A61P 3/10  
A61P 7/00

テーマコード(参考)

4C063  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-550791 (P2003-550791)  
(86) (22) 出願日 平成14年12月6日 (2002.12.6)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年6月9日 (2004.6.9)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2002/039289  
(87) 國際公開番号 WO2003/049742  
(87) 國際公開日 平成15年6月19日 (2003.6.19)  
(31) 優先権主張番号 60/339,249  
(32) 優先日 平成13年12月11日 (2001.12.11)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

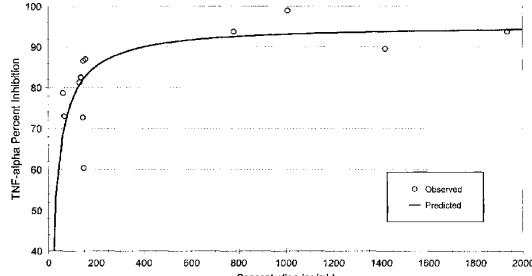
(71) 出願人 500091335  
ベーリンガー インゲルハイム ファーマ  
シューティカルズ インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 コネチカット州 068  
77 リッジフィールド リッジバリー  
ロード 900  
(74) 代理人 100082005  
弁理士 熊倉 賴男  
(74) 代理人 100084009  
弁理士 小川 信夫  
(74) 代理人 100084663  
弁理士 箱田 篤  
(74) 代理人 100093300  
弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 BIRB796BSの投与方法

## (57) 【要約】

BIRB796BS、p38MAPKインヒビターを、特定の投与量で投与する方法を開示する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

BIRB 796 BSを、サイトカイン介在性疾患の治療を必要とする患者に投与する方法であって、BIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が150mg未満であることを特徴とする前記方法。

**【請求項 2】**

有効成分の各投与量が、4～100mgである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

有効成分の各投与量が、4、5、15、30、45、60、75又は100mgである、請求項1に記載の方法。

10

**【請求項 4】**

サイトカイン介在性疾患が、煙の吸入により生じる肺の急性及び慢性炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎及び強直性脊椎炎、膵炎、ライム病、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、敗血性ショック、変形性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、ギランバレー症候群、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄、糖尿病、毒素性ショック症候群、アルツハイマー病、急性及び慢性の疼痛、接触性皮膚炎、アテローム性動脈硬化症、外傷性関節炎、糸球体腎炎、再灌流傷害、敗血症、骨吸収疾患、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、喘息、脳卒中、心筋梗塞、温熱傷害、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、損傷に対する二次的他臓器傷害、急性炎症性コンポーネントを伴う皮膚病、急性化膿性髄膜炎、壞死性腸炎、及び血液透析、白血球交換療法又は顆粒球注入に関連する症候群から選ばれる、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

疾患が、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、クローン病、乾癬、潰瘍性大腸炎、骨粗鬆症、慢性閉塞性肺疾患、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄及びうっ血性心不全から選ばれる、請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

疾患が、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、クローン病及び乾癬から選ばれる、請求項5に記載の方法。

30

**【請求項 7】**

有効成分の各投与量が、30、50、60、70又は90mgである、請求項2に記載の方法。

**【請求項 8】**

疾患が、慢性関節リウマチ、クローン病及び乾癬から選ばれる、請求項7に記載の方法。

**【請求項 9】**

有効成分の各投与量が50又は70mgであり、疾患が慢性関節リウマチである、請求項7に記載の方法。

**【請求項 10】**

有効成分の各投与量が50、60、70又は90mgであり、疾患がクローン病である、請求項7に記載の方法。

40

**【請求項 11】**

有効成分の各投与量が30、50又は70mgであり、疾患が乾癬である、請求項7に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【発明の詳細な説明】****【0001】****発明の背景**

本発明は、サイトカイン介在性疾患の治療分野に関する。

P38 MAPKは、いくつかの炎症性サイトカイン、例えばTNF の、in vitro及びin vivoにおける発生に必要なインテグラル(integral)酵素である。従って、この酵素のインヒビター

50

は、サイトカイン介在性疾患の治療に有用と思われる。この酵素の強力なインヒビター、BIRB 796 BSは、米国特許第6,319,921号明細書、実施例8に記載されている。治療上の使用方法を記載したその特許のセクションには、投与量が、70kgの患者において約10~1000mg/回、経口投与で1回/日~5回/日、2000mg/日までの範囲であってもよいことが開示されている。米国特許出願第09/902,822号明細書には、BIRB 796 BSの経口用製剤が記載され、また、米国特許出願第10/214,782号明細書には、その化合物の非経口製剤が提供されている。

自家試験では、BIRB 796 BSは、*in vitro*及び*in vivo*の両方において、p38 MAPKインヒビターであることが指摘された。

#### 【0002】

##### 発明の概要

本発明の目的は、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法を提供することであり、それは、BIRB 796 BSを1日に2回、1回当たり有効成分の化合物を150mg未満で投与することを含む。さらなる態様は、好ましい態様の詳細な説明に記載する。

##### 好ましい態様の詳細な説明

本明細書中に使用したすべての用語は、特に規定しない限り、当技術分野に公知の通常の意味に理解されるべきである。

「患者」とは、米国特許出願第10/269,173号明細書に記載されたサイトカイン介在性疾患の治療又は予防を要求する温血の哺乳類、及び好ましくはヒトをいい、該特許出願の内容は本明細書に含まれるものとする。

#### 【0003】

サイトカイン介在性疾患としては、炎症、煙の吸入により生じる肺の急性及び慢性炎症由来の急性及び慢性疼痛、子宮内膜症、ペーチェット病、ブドウ膜炎及び強直性脊椎炎、膜炎、ライム病、接触性皮膚炎、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、再灌流傷害、骨吸収疾患、喘息、脳卒中、心筋梗塞、温熱傷害(thermal injury)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、損傷(trauma)に対する二次的他臓器傷害、急性炎症性コンポーネントを伴う皮膚病、急性化膿性髄膜炎、壊死性腸炎；血液透析、敗血性ショック、白血球交換療法(lu 30 ekopheresis)顆粒球注入に関連する症候群；経皮的冠動脈形成術後の再狭窄、アルツハイマー病、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、うつ血性心不全、慢性関節リウマチ(RA)、多発性硬化症、ギラン-バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、毒素性ショック症候群、変形性関節症、糖尿病及び炎症性腸疾患が挙げられる。好ましいサイトカイン介在性疾患としては、慢性関節リウマチ、クローン病及び乾癬が挙げられる。

#### 【0004】

WO 01/01986は、TNF を阻害する作用を有すると言われる特定の化合物を開示している。WO 01/01986に開示された特定の化合物は、以下の疾患を治療するのに有効なことが示唆されている：HIV感染関連性痴呆症、緑内障、視神経症、視神経炎、網膜虚血、レーザー誘発性視覚損傷、手術又は外傷により誘発される増殖性硝子体網膜症、脳虚血、低酸素症虚血、低血糖症、ドウモイ酸中毒、酸素欠乏症、一酸化炭素又はマンガン又はシアン化物中毒、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、パーキンソン病、髄膜炎、多発性硬化症及び他の脱髓疾患、筋萎縮性側索硬化症、頭部及び脊髄損傷、発作、痙攣、オリーブ橋小脳萎縮症、神経障害性疼痛症候群、糖尿病性ニューロパチー、HIV-関連性ニューロパチー、MERRF及びMELAS症候群、レーバー(Lever's)病、ヴエルニッケ脳症、レット(Rett)症候群、ホモシステイン尿、高タンパク血症(hyperprolinemia)、高ホモシステイン尿(hyperhomocysteinemia)、非ケトン性高グリシン血症、ヒドロキシ酪酸アミノ酸尿、亜硫酸オキシダーゼ欠乏症、複合系疾患、鉛脳症、トゥーレット症候群、肝性脳症、薬物嗜癖、薬物耐性、薬物依存症、うつ病、不安症及び精神分裂病。WO 01/19322は、一般的な感冒又は呼吸器のウイルス感染であって、ヒトライノウイルス、エンテロウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス及びアデノウイルスにより生じるもの治療するためのp38インヒビターの使用を開示して

10

20

30

40

50

いる。そのようなウイルス感染に関連した特定の疾患は、喘息、慢性気管支炎、COPD、中耳炎、副鼻腔炎及び肺炎である。また、これらの疾患及び状態の治療は、本発明の範囲内である。

#### 【0005】

一つの態様において、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法であって、それがBIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が150mg未満である上記方法を提供する。

他の態様において、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法であって、それがBIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が4~100mgである上記方法を提供する。

さらに他の態様において、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法であって、それがBIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が4、5、10  
5、30、45、60、75又は100mgである上記方法を提供する。

#### 【0006】

さらに他の態様において、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法であって、それがBIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が30、50  
、60、70又は90mgである上記方法を提供する。

さらに他の態様において、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法であって、それがBIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が50又は70mgである上記方法を提供する。

さらに他の態様において、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法であって、それがBIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が50、60、70又は90mgである上記方法を提供する。

#### 【0007】

さらに他の態様において、BIRB 796 BSを、それらを必要とする患者に投与する方法であって、それがBIRB 796 BSを1日2回投与することを含み、有効成分の各投与量が30、50  
又は70mgである上記方法を提供する。

当業者に認識されるように、本願に提供される範囲内においてより低い又はより高い投与量が、特定の要因により要求されてもよい。例えば、特定の投与量及び療法は、要因、  
例えば患者の一般的な健康プロフィール、患者の疾患の重症度及び経過又はそれらに対する傾向 (disposition) 及び治療医の判断によるであろう。

#### 【0008】

投与経路としては、静脈内、筋肉内、皮下、滑膜内の注入、舌下、経皮、経口、局所又は吸入が挙げられるが、それらに限定されない。好ましい投与方法は、経口及び静脈内投与である。もっとも好ましくは、経口である。

#### 【0009】

BIRB 796 BSの剤形は、当業者に公知の医薬的に許容され得る担体及び佐剤を含む。これらの担体及び佐剤としては、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清蛋白質、緩衝物質、水、塩又は電解質及びセルロースベース物質が挙げられる。好ましい剤形としては、錠、カプセル、液体、溶液、懸濁液、乳濁液、トローチ、シロップ、再構成可能な (reconstitutable) 粉末、顆粒、坐剤及び経皮用パッチが挙げられる。そのような剤形の製造方法は公知である。このことに関する参考文献として、以下のものが挙げられる ; H.C.Ansel 及び N.G.Popovish, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第5版、Lea and Febiger(1990年)。好ましい製剤は、Cappolaら、米国特許出願第09/902,822号及び米国特許出願第10/214,782号に見出される。

#### 【0010】

本発明を、より十分に理解するため、以下に実施例を示す。これらの例は、本発明の好ましい態様を説明することを目的とするものであり、決して発明の範囲を制限しようとするものではない。

## 【実施例】

## 【0011】

ここに記載した態様によるBIRB 796 BSの投与量は以下のように決定した：

Arthritis及びRheumatism(Vol 44:9、supple 2001年9月、Abstract #671、pgS164)における報告及び以下の記載に示すように、TNF 産生は、プラセボと比較して、BIRB 796 BS 600及び50mgで、97% 及び88% 阻害された。また、以下に示すように、in vivoでTNF 産生を阻害するEC<sub>50</sub>は、23.72ng/mlであり、それは、(1)単回投与ライジング試験におけるex-vivo阻害から算出したもの(1228ng/ml、U00-1627)よりも有意に低く、また、(2)第1相試験でBID 14日において観測された、投薬日数(drug day)14PMにおける、15mgで10 10 9±51ng/ml及び30mgで208±109ng/mlのC<sub>max</sub>よりも、より重要なことに有意に低かった。さらに、第1相単回投与試験から、BIRB 796 BSの4mg投与のC<sub>max</sub>は、23.8±5.71ng/mlであった。従って、4mgは、TNF 産生阻害において有効と思われる。

## 【0012】

最終的に、第1相の複数回投与試験において、7日間毎日 BIRB 796 BS 150mgを投与された被験者は、AST及びALTの緩和な上昇を示した。トランスアミラーゼ量は、7日目の薬物治療の終了後2~4日でピークに達し、その次の7~14日で消失した。また、BIRB 796 BS 150mg投与群は、-GTの僅かな増加を示した。これらの知見から、7日間のBIRB 796 BS 150mgは、十分に容認されるとは考えられない。7日間毎日20及び50mgを投与したものは、BIRB 796 BS 50mg投与を受けた6被験者のうち2被験者にALT及びASTの僅かな増加が見られたこと以外は、報告された有害事項も、また、実験室的安全上の異常もなく、十分に容認された。

従って、150mg未満、好ましくは4~150mgの投与範囲は、50%より多いTNF 産生を阻害し、従って、RA、クローン病等に関する有効な治療投与量となると思われる。

## 【0013】

BIRB 796 BSでのin vitroにおけるP38活性及びin vivoにおけるTNF 産生の抑制

BIRB 796 BSは、LPS刺激されたヒトPBMSからTNF の放出を減弱し(IC<sub>50</sub> 21nM)、また、ヒト及びサルの全血も同様であった(それぞれIC<sub>50</sub> 0.8uM及び4uM)。我々のp38MAPKインヒビターの薬理学的特性を扱うために、TNF 産生の2つのin vivoモデルにおいて、BIRB 796 BSを評価した。LPS誘導TNF 産生のマウスモデルにおいて、BIRB 796 BSは、LPS曝露の30分前に経口的に投与した時、約10mg/kgのED<sub>50</sub>で、TNF を明らかに阻害した。ヒトの代わりのモデルとして、カニクイザルのエンドトキシンモデルを開発し、TNF 産生の調節におけるp38MAPKインヒビターの影響を試験した。BIRB 796 BS(0.3、1又は3mg/kg、IV)を、麻酔下のオスザルにおいてLPS曝露(400ng/kg、IV)直前に投与した。BIRB 796 BSは、賦形剤処理したコントロール動物とそれぞれ比較して、血漿TNF 産生を、1及び3mg/kgで、85% (p < 0.005、n=4) 及び90% (p < 0.005、n=4)、有意に阻害した。TNF 産生は、0.3mg/kg投与において有意に阻害されなかった。作用の期間を調査するための別々の実験において、BIRB 796 BS(1、3又は20mg/kg、P0、n=4/群)又はプラセボ(n=6)をチュアブル錠として、IV LPS曝露の12時間前に投与した。プラセボと比較して、BIRB 796 BSは、TNF 産生を44% (NS)、61% (p < 0.05) 及び84% (p < 0.01) 阻害し、1、3及び20mg/kg群について、ピーク血漿レベルはそれぞれ、0.003、0.02及び1.4uMであった。これらのデータにより、BIRB 796 BSが、in vitro及びin vivoにおいて有意にTNF 産生を阻害し、カニクイザルにおける経口投与後12時間まで拡張された効力を示すことが立証された。この効力は、TNF 産生に重要な組織部位に、BIRB 796 BSの可能な分割を示唆する全血IC<sub>50</sub>よりも、かなり少ない化合物の血液量で生じた。以下に記載する臨床的エンドトキシン試験において比較可能なTNF 阻害性の結果により、我々のカニクイザルモデルは、LPSに対するヒトサイトカイン応答の強力な予知者である、という示唆が観測された。

## 【0014】

ヒト内毒血症の間のp38マイトジエン活性化プロテインキナーゼインヒビター(BIRB 796 BS)の抗炎症効果

エンドトキシンの静脈内投与は、ヒトにおける急性炎症の安全で明確なモデルを示す。

10

20

30

40

50

それは、また、in vivoにおいてヒトに炎症応答を与えるメカニズムを研究する優れた手段になる。炎症性疾患、例えば慢性関節リウマチ及びクローン病の原因において、炎症性及び抗炎症性サイトカイン及び他の因子のバランスの重要性から考慮すると、ヒトLPSモデルにおけるBIRB 796 BSの投与は、ヒトの炎症プロセスでのBIRB 796 BSの潜在的効果の解明における有益性を証明することが可能であった。

【0015】

第一の目的は、エンドトキシン曝露したヒトボランティアにおいて、TNF 産生へのBIRB 796 BSの影響を試験することであった。エンドトキシン (LPS) は、Escherichia coli LPS (lot G; United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD USA) から得た。

LPS曝露の3時間前に経口的に投与した時、BIRB 796 BSは、50及び600mgにおいて、LPS誘導TNF 産生を、それぞれ88%及び97%阻害した。これらのデータは、動物データ、より具体的には、カニクイザルにおけるLPS誘導TNF 産生モデル (U98-3153、U99-3145、U99-3034) に基づいている。また、BIRB 796 BSは、その標的p38 MAPKを阻害することが明らかとなり、それはプラセボコントロールで観察されたp38 MAPKのリン酸化の増加が減少したからである。阻害百分率と曝露前血漿BIRB 796 BS濃度との関係は、 $E_{max}$ モデルにより記載することができる。

【0016】

モデリング

ピーク薬力学的エンドポイント値の阻害及び前LPS曝露BIRB 796 BS血漿濃度の関係 :

非線形最小二乗回帰分析を、in vivo LPS曝露10分前のBIRB 796 BS血漿濃度及び活性BIRB 796 BS処置を受けた被験者から観察されたピークTNF 血漿濃度値の阻害百分率を使用して行った。阻害百分率は、プラセボ群の半数ピーク血漿薬力学エンドポイント濃度及び各個体により達成された最大エンドポイント濃度との百分率差異を計算することにより得た。この方法において、in vivo曝露時のBIRB 796 BS濃度と、TNF の血漿ピーク量阻害との関係を試験した。カーブフィッティングの結果は、 $E_{max}$ モデルが、式1に示した関係の記載に適合することを示した。

【数1】

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

Equation 1

以下の表は、TNF に関して得られたモデルパラメータの概要を示している :

【表1】

表1  $E_{max}$ モデルから得られた薬力学的パラメータ

	$E_{max}$ (阻害%)	$E_{max}$ %CV	$EC_{50}$ (ng/mL)	$EC_{50}$ %CV
TNF $\alpha$	95.34	3.28	23.72	28.13

【0017】

第一のエンドポイントに関して、TNF 、BIRB 796 BSは、 $E_{max}$ 値95%で、低い曝露前EC50 23.72ng/mlを示した。観測値及びモデルからの予測カーブを示すグラフを図1に示す。

驚くべきことに、このエンドトキシン試験において、BIRB 796 BS 50mgは、ex vivoでは単回投与ライジング試験 (U00-1627)において阻害が観察されなかったにもかかわらず、in vivoにおいてTNF 産生を阻害した。さらに、このエンドトキシン試験において、BIRB 796 BS 50mgの血漿レベルは、in vitro (U99-3116) におけるTNF 阻害について記載されたIC<sub>50</sub>よりもかなり低かった。最終的に、このエンドトキシン試験において $E_{max}$ モデルから計算されたEC50は、23.72ng/mlであり、単回投与ライジング試験におけるex-vivo阻害から計算されたものよりも有意に低かった (1228ng/ml、U00-1627)。また、in vivoとex vivo及びin vivoとin vitroのこの矛盾は、カニクイザル (U99-3145)においても観察さ

10

20

30

40

50

れた。まとめて考察すると、これらのデータは、BIRB 796 BSの分布容積が適切であり、TNF の主な源が生じる組織へのBIRB 796 BSの区分けが見られると思われることを示唆している。

### 【0018】

7日間1日1回投与したBIRB 796 BSの経口投与の安全性、薬物動態及び薬力学

これは無作為化二重盲検プラセボ対照（投与群当たり2:6比）の複数回投与（20、50及び150mg）試験であり、1週間1日1回投与した錠剤を使用して、薬物動態、薬力学、安全性及び容認性を評価した。安全性は、有害事象、臨床検査及び理学的検査により判定した。動態は、薬物の血漿レベルを測定することにより評価し、また、薬力学は、ex vivoで、TNF のLPS誘導産生の影響、及びMac-1/L選択細胞表面発現の割合により測定される場合のヒト全血におけるPMNのTNF 又はfMLP誘導活性化状態により評価した。24人の健康男子ボランティア（平均30歳、平均体重76kg）が研究された。その薬剤は50mg投与量まで十分に許容された。150mg量を投与された二人の被験者はざ瘡を発生した。AST及びALTにおいて用量相関した、可逆性の上昇を除いて、臨床評価において臨床上の有意な変化はなかった。トランスアミナーゼの増加（正常の上限を超えて、ASTにおいて2倍までの上昇及びALTにおいて3.5倍までの上昇）が、150mg投与の6被験者に観察された。このトランスアミナーゼの増加は、他の肝臓機能試験における変化とは関連しておらず、またいかなる肝臓関連のサイン又は兆候とも関連しなかった。50mg投与を受けた2被験者は、AST又はALTの非常に低い無症候性の一過性の上昇を示した。20mg投与の1被験者は、ALTにおいて最小の増加を、正常の上限をほんの少し超えて示した。ECG、バイタルサイン及び理学的試験を含めたすべての他の安全性パラメータは、処置による変化を示さなかった。薬物動態的評価は、薬剤に対するよい全身性曝露を、平均 $T_{max}$  1~2.25時間及び血漿 $t_{1/2}$  7.6~9.1時間で示した。定常状態は、2日以内に達成された。3つの用量に関して観察された7日の平均 $C_{max}$  及び $AUC_{0-24}$ は、以下のようであった：20mg（116ng/ml、364ng·hr/ml）、50mg（308ng/ml、1324ng·hr/ml）及び150mg（1108ng/ml、5924ng·hr/ml）。TNF の阻害は、使用した投与量のいずれにおいても観察されなかった。その薬物は、投与4時間後に好中球賦活化の用量依存性阻害を示したが、投与24時間後に、その薬物は、様々な投与量レベルで、好中球の阻害及び賦活化の混合パターンを示した。結論からすると、このp38 MAPKインヒビターは、経口的に生物学的利用可能性であり、50mgまで以下の複数回投与において十分容認され、また、50mg以上の投与量での投与後4時間ex vivo好中球活性を示した。

### 【0019】

健康なボランティアに14日間、1日2回投与した、BIRB 796 BSの経口投与の安全性及び薬物動態

この試験は、第1相の無作為プラセボ比較二重盲検、複数回投与試験であり、14日間プラセボと比較して1日2回投与した、経口的に利用可能なp38MAPKインヒビターの15又は30mgの安全性及び薬物動態を調査した。被験者は、49人の健康男子であり、1治療群当たり16人であった（プラセボの1被験者は中断された）。1週間1日1回20、50及び150mgの量でのこの薬物の前試験では、150mg量で、第一にALT及びASTにおいて可逆的な無症候性の用量依存性の上昇を示した。1週間1日50mgまでの投与は十分に容認された。この試験の予備分析を基にして、48人の被験者のうち9人のトランスアミナーゼ値が正常値の上限（UNL）を超えた、それは、プラセボで2人、15mg投与群で3人、30mg投与群で4人であった。3人の被験者は、UNLよりも2~3倍のALT上昇を経験し、それは各投与群当たり1人であった。15mg投与群における1被験者は、1日の間にASTの一過性の上昇を示した。ALTが上昇した他の被験者で、AST又はビリルビンの同時的な上昇を示した者はおらず（但し、30mg投与群の1被験者は、ALTと同時に全ビリルビンの一過性の上昇を示した）、全ての被験者は無症候性のままであった。他の臨床検査、EKG又は理学的検査において関連性のある変化は見られなかった。8被験者（プラセボおよび30mg1日2回群において各3人及び15mg1日2回群において2人）は、10の全症状エピソードにおいて全体で16の有害事象を示し、それらは薬剤関連の重篤又は考慮すべきものではなかった。薬物動態評価は、14日目の $C_{max}$  及び $AUC_{0-12}$ （平均±SD）で、薬物に対する良好な全身性曝露を示し、それぞれ、 $109 \pm 51$ ng/ml及び334

10

20

30

40

50

$\pm 145 \text{ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  (15mg)；及び  $208 \pm 109 \text{ng}/\text{ml}$  及び  $659 \pm 449 \text{ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  (30mg) であった。用量の釣合い (dose proportionality) は、 $C_{\max}$  及び AUC0-12 の両方について観察された。平均排出半減期は 7.3hr であった。これらの結果を基にして、この経口 p38MAPK インヒビターは、15 及び 30mg で 1 日 2 回投与した時、良好な薬物動態プロフィールを示し、また、2 週間 1 日 2 回 30mg までの投与量で十分容認された。

本明細書中に記載したすべての文献について、その内容は全て本明細書に含まれるものとする。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図 1】図 1 は、 $E_{\max}$  モデルから得られる予測カーブを伴う、TNF 阻害百分率に対する L 10 PS 前曝露 BIRB 796 BS 血漿濃度のプロットを示している。

【図 1】

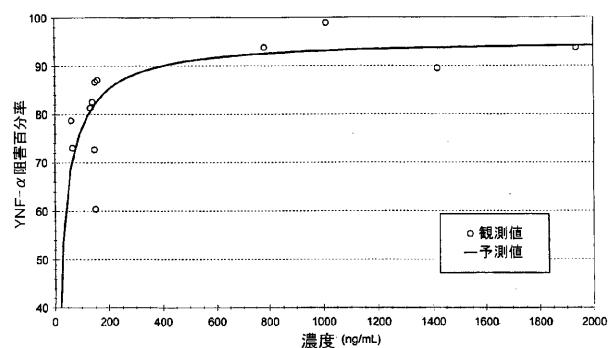


FIGURE 1

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/39289
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/5377 A61P19/02 A61P17/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MADWED J B ET AL: "PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF BIRB 796, A SELECTIVE INHIBITOR OF P38 MAP KINASE (MAPK), IN ANIMAL MODELS OF ENDOTOXIC SHOCK, INFLAMMATION AND ARTHRITIS" INFLAMMATION RESEARCH, BIRKHAUSER VERLAG, BASEL, CH, vol. 50, no. SUPPL 3, 22 September 2001 (2001-09-22), pages S184, ABSTRACT W22-3, XP008011014 ISSN: 1023-3830 abstract --- -/--	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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		
Date of the actual completion of the international search  4 April 2003		Date of mailing of the international search report  23/04/2003
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Ludwig, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 02/39289

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MADWED J B ET AL: "An in vitro and ex vivo analysis of BIRB 796 BS, a p38 MAP kinase (MAPK) inhibitor, on neutrophils in humans."</p> <p>INFLAMMATION RESEARCH, vol. 50, no. Supplement 3, September 2001 (2001-09), page S175 XP009008699</p> <p>5th World Congress on Inflammation; Edinburgh, Scotland; September 22-26, 2001 ISSN: 1023-3830 abstract</p> <p>-----</p>	1-11
A	<p>US 6 319 921 B1 (ZHANG LIN-HUA ET AL) 20 November 2001 (2001-11-20) cited in the application column 49 column 38, line 54-59</p> <p>-----</p>	1-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 02/39289

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6319921	B1	20-11-2001	US 6492529 B1 10-12-2002
			US 6525046 B1 25-02-2003
			US 6333325 B1 25-12-2001
			US 2002058678 A1 16-05-2002
			US 6329415 B1 11-12-2001
			US 2002065285 A1 30-05-2002
			US 6372773 B1 16-04-2002
			AU 1752200 A 07-08-2000
			BG 105653 A 31-01-2002
			BR 9916930 A 30-10-2001
			CA 2352524 A1 27-07-2000
			CN 1333767 T 30-01-2002
			CZ 20012635 A3 14-11-2001
			EE 200100376 A 15-10-2002
			EP 1147104 A1 24-10-2001
			HR 20010516 A1 31-08-2002
			HU 0201406 A2 28-08-2002
			NO 20013559 A 18-07-2001
			SK 10192001 A3 03-12-2001
			WO 0043384 A1 27-07-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 401/04	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 401/04	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 グロブ ピーター エム

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 マドウェッド ジエフリー ビー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 パーゲリス クリストファー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 ヨン チャン ロイ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC22 DD11 EE01

4C086 AA01 AA02 BC73 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA01  
ZA08 ZA16 ZA33 ZA37 ZA39 ZA40 ZA45 ZA51 ZA59 ZA66  
ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB11 ZB15 ZC35 ZC41