

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3860841号
(P3860841)

(45) 発行日 平成18年12月20日(2006.12.20)

(24) 登録日 平成18年9月29日(2006.9.29)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 38/04	(2006.01)	A 6 1 K 37/43
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00

請求項の数 14 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-511053
(86) (22) 出願日	平成9年9月1日(1997.9.1)
(65) 公表番号	特表2000-517307(P2000-517307A)
(43) 公表日	平成12年12月26日(2000.12.26)
(86) 国際出願番号	PCT/AU1997/000560
(87) 国際公開番号	W01998/008533
(87) 国際公開日	平成10年3月5日(1998.3.5)
審査請求日	平成13年10月11日(2001.10.11)
(31) 優先権主張番号	PO 2035
(32) 優先日	平成8年8月30日(1996.8.30)
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)
(31) 優先権主張番号	PO 4107
(32) 優先日	平成8年12月6日(1996.12.6)
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)

(73) 特許権者	501024886
	ペプテック リミテッド
	オーストラリア国 2113 ニューサウス
	ウェールズ州, ノースライド, ワーテ
	ルロー ロード 35-41
(74) 代理人	100091096
	弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100096183
	弁理士 石井 貞次
(74) 代理人	100118773
	弁理士 藤田 節
(74) 代理人	100122389
	弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 持続性ペプチド放出製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

デスロレリン以外の少なくとも1種のGnRHアゴニストペプチド2~15%(w/w)(活性基準)およびレシチン0.5~3.5%(w/w)を含み、且つ残部がステアリンである、医薬製剤および/または獣医薬製剤。

【請求項2】

デスロレリン以外のGnRHアゴニストペプチド5~10%(w/w)(活性基準)、レシチン0.5~1.5%(w/w)およびステアリン89~94%(w/w)を含んでなる、請求項1記載の製剤。

【請求項3】

デスロレリン以外のGnRHアゴニストペプチド5%(w/w)(活性基準)、レシチン1%(w/w)およびステアリン94%(w/w)を含んでなる、請求項1または2記載の製剤。

【請求項4】

デスロレリン以外のGnRHアゴニストペプチド5%(w/w)(活性基準)、レシチン2%(w/w)およびステアリン93%(w/w)を含んでなる、請求項1または2記載の製剤。

【請求項5】

ヒトへ投与するためのものである、請求項1~4のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項6】

前記GnRHアゴニストペプチドが、ゴセレリン、ロイプロレリン、トリプトレリン、メテレリン、バセレリン、ヒストレリン、ナファレリン、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるものである、請求項1記載の製剤。

【請求項 7】

非ヒト動物の疾患または症状を治療する方法であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤を非ヒト動物へ投与することを含んでなる前記方法。

【請求項 8】

性ホルモンレベルの抑制が有効な非ヒト動物の疾患または症状を治療する方法であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤を非ヒト動物へ投与することを含んでなる前記方法。

【請求項 9】

前記疾患または症状が、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、子宮内膜症、筋腫、月経前緊張症、子宮頸線維腫、男性型多毛症、周期性聴覚機能不全、ポルフィリン症および性的早熟から選

10

【請求項 10】

非ヒト動物の生殖機能を抑える方法であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤を非ヒト動物へ投与することを含んでなる前記方法。

【請求項 11】

非ヒト動物の良性の前立腺肥大症を治療する方法であって、デスロレリン以外のGnRHアゴニストペプチド2~10% (w/w) (活性基準) およびレシチン0.5~2.5% (w/w) を含み、且つ残部がステアリンである製剤を、非ヒト動物へ投与することを含んでなる前記方法。

【請求項 12】

前記製剤が、デスロレリン以外のGnRHアゴニストペプチド5~10% (w/w) (活性基準)、レシチン0.5~1.5% (w/w) およびステアリン89~94% (w/w) を含んでなるものである、請求項 11 記載の方法。

20

【請求項 13】

前記GnRHアゴニストペプチドが、ゴセレリン、ロイプロレリン、トリプトレリン、メテリリン、パセレリン、ヒストレリン、ナファレリン、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるものである、請求項 11 または 12 記載の方法。

【請求項 14】

使用される前記製剤がイヌへ投与するためのものである、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

発明の分野

本発明は、ペプチドアゴニストおよびペプチド類似体の持続放出製剤に関する。本発明の特定の用途では、該製剤は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) のペプチドアゴニストまたはペプチド類似体を含んでなり、前立腺癌および乳癌並びにテストステロンまたはエストラジオールレベルの抑制が有効な他の疾患および症状の治療に用いられる。

発明の背景

ペプチド性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) は、長年の間精力的に研究されている論題である。該ホルモンは、内側基底視床下部の神経分泌細胞で合成されて貯蔵される視床下部デカペプチドである。この放出ホルモンは、下垂体門脈循環へ拍動的に放出され、下垂体前葉に輸送される。ここで、該ホルモンは、性腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン (LH) および卵胞刺激ホルモン (FSH) の体循環内への分泌を調節する。従って、GnRH は生殖機能の神経成分と内分泌成分とを体液的に結び付けるものである (総説は Conn PM 編 1996 Gonadotropin-releasing hormone Endocrine Review 7:1 を参照されたい)。GnRH は性腺刺激ホルモン分泌細胞上の受容体の単一クラスに結合する。これらの細胞が GnRH に長く曝されると、受容体の変性によってこのホルモンに対する応答性が失われる (総説は Hazum E および Conn PM (1988) Endocrine Review 9:379-866 を参照されたい)。GnRH に対する応答性のダウンレギュレーションの結果、性腺刺激ホルモンおよび性ホルモンの循環レベルが抑制される。これは、生殖機能や性ホルモンレベルによって影響を受ける他のプロセスを抑制する結果となる。

40

本発明者らによる同時係属国際特許出願 PCT/AU96/00370 号 (この出願の開示内容は引用に

50

より本明細書に含まれるものとする)には、活性物質としてGnRHアゴニストであるデスロレリン(deslorelin)を含んでなる製剤が記載されており、動物へ投与した場合、長期に及び予測可能な期間にわたって生殖機能が抑えられる。この製剤はまた、投与を中止すれば生殖機能を回復させることも可能である。また、この製剤が前立腺癌および乳癌、並びにテストステロンまたはエストラジオールレベルの抑制が有効な他の疾患および症状の治療に使用可能であることも開示されている。

ヒトのホルモンレベルを抑制するのにGnRHアゴニストおよびGnRH類似体を用いることは十分に実証されている。Van Leusden HAIM(Gynecol Endocrinol 8(1994)215-222)では、様々なGnRHアゴニストペプチドを女性患者のエストラジオールレベルの抑制に使用すること、並びに子宮内膜症および平滑筋腫の治療へ使用することを検討している。多くの発表されている研究を調査したところ、これらの著者は、デスロレリンを含む多くのGnRH類似体が、一定の最低血中レベルを保つように送達されるのであれば、エストラジオールレベルの抑制に有効であり、その結果これらの性ホルモンによって促進される症状を治療するのに有効であるとの結論を下している。ペプチドが活性であるための前提条件は、内因性GnRHの拍動性放出を妨害する能力を有することであった。これには一定の最低血漿中レベル(このレベルは明確になっていない)が必要であった。彼らは、様々なGnRH類似体間での効力のわずかな差よりも送達の様式の方が重要であることを示唆している。これらの著者はまた、抑制を受けた下垂体では、抑制を維持するのに必要なGnRH類似体の用量が治療期間を経るに従って徐々に減少していくとの結論も下している(Sandow JおよびDonnez T(1990), Brosens I, Jacobs HSおよびRennebaum B編LHRH analogues in Gynaecology pp.17-31 C amforth:Parthenon Publishingでも検討されている)。

各種の良性のホルモン依存性疾患および症状を治療するのにGnRHアゴニストまたはGnRH類似体を使用することは既に記載されている。例えば、Kappy Mら(J.Clin.Endocrinol.Metab. 64(1987)1320-1322)およびLee PAら(J.Pediatr.114(1989)321-324)には、GnRHアゴニストである酢酸ロイプロリドを使用する子供の性的早熟の長期治療が記載されている。男性型多毛症(Rittmaster RS & Thompson DL, J.Clin.Endocrinol.Metab.70(1990)1096-1102)および子宮内膜症(Seltzer VL & Benjamin F, Obstet.Gynecol.76(1990)929)の治療におけるこのGnRHアゴニストの使用も記載されている。さらに、GnRHアゴニストまたはGnRH類似体は、子宮頸線維腫(Lumsden MAら, Lancet(1987)36-37; Healy DL, Gynecol.Endocrinol.3(suppl 2)(1989)33-49)、周期性聴覚機能不全(cyclic auditory dysfunction)(Andreyko JL & Jaffe RB, Obstet.Gynecol.74(1989)506)、ポルフィリン症(Bargetzi MJら, JAMA 261(1989)864)および良性の前立腺肥大症(Gabrilove JLら, J.Clin.Endocrinol.Metab.69(1989)629)の治療にも使用可能である。

同様に、乳癌および前立腺癌を含む性ホルモン依存性腫瘍の治療におけるGnRHアゴニストまたはGnRH類似体の使用も記載されている。例えば、de Voogt HJら(Scand.J.Urol.Nephrol.Suppl.138(1991)131-136)には、バセレリン(buserelin)を投与した前立腺癌患者の10年にわたる研究で得られた結果が記載されており、Vogelzang NJら(Urology 46(1995)220-226)には、進行性の前立腺癌の治療における月一回のゴセレリン(goserelin)の皮下注射の使用が記載されている。ゴセレリンは十分に寛容されており、睾丸摘除術と同じ位有効であることが判明した。Reddingら(1984)Proc Natl Acad Sci USA 81 5845-5848には、ラットの前立腺癌を抑制するのにGnRH類似体であるトリプトレリン(triptorelin)を使用することが記載されており、30日間にわたって制御された用量を送達する該ペプチドのマイクロカプセル化剤の方が、遊離の該ペプチドを等用量または2倍用量毎日皮下投与するよりも、血清テストステロンレベルおよび前立腺の腫瘍重量を抑制するのに有効であったことが示されている。ヒト前立腺癌患者では、テストステロンレベルを抑制して腫瘍の進行具合を表すこの類似体の値は、Parmar Hら(1985)The Lancet Nov 30, 1201-1205によって実証されている。このGnRHアゴニストの1ヶ月デポー注射剤は、現在では他のGnRHアゴニストと同様、使用登録や試験がなされており、乳癌、卵巣癌および前立腺癌、子宮内膜症、筋腫および子供の性的早熟の治療に広く利用されている(Nelson JRおよびCorson SL(1993)Fertil Steril 59:441-3; Paul Dら(1995)J Clin Endocrin Metab 80:546-551を参照さ

10

20

30

40

50

りたい)。GnRHアゴニストの3ヶ月デポ剤も記載されている(Okada H(1994)Pharm Res(US)11:1199-1203)。注射されたマイクロスフェアからは直線的に薬剤が放出され、血清中のLH、FSH(ラット)およびテストステロン(ラットおよびイヌ)が16週間にわたって持続的に抑制された。男女の性ホルモンレベルを抑制するのに使用されるGnRH類似体の用量は同一である(例えば、Plosker, GLおよびBrogden RV(1994)Drugs Vol.48, pp.930-967)。従って、一方の性で性ホルモンレベルの抑制を実証すれば、もう一方の性での同様の抑制が予測される。

従って、本発明者らによって開発された上述のデスロレリン製剤は、上述したような動物(ヒトを含む)におけるある範囲のホルモン依存性疾患および症状を治療するのにも有用である。本発明者らは今回、デスロレリン以外のGnRHアゴニストまたはGnRH類似体を含む同様の製剤もまた、ヒトを含む動物におけるある範囲のホルモン依存性疾患および症状の治療に使用できることを見出した。しかしながら、これらの製剤は、最大12ヶ月またはそれ以上の期間にわたってGnRHアゴニストまたはGnRH類似体を送達し続けることでホルモン依存性疾患および症状の治療を改善しようとするものであり、その結果、頻繁に皮下注射やインプラント挿入(implant insertion)を行う必要性が減少するのである。最大12ヶ月間生物活性ペプチド(GnRHおよびそのアゴニストもしくは類似体を含む)を持続放出させる製剤としては米国特許第5039660号に既に提案されているものの、その明細書に記載された放出結果だけがGHRHを含んでなる製剤(生理的緩衝食塩水の浴中に20日間だけ放置)に關係がある点に注意すべきである。

発明の開示

従って、第一の態様では、本発明は、デスロレリン以外の少なくとも1種のペプチドアゴニストまたはペプチド類似体約2~15%(w/w)(活性基準)、レシチン約0.5~3.5%(w/w)および残部にステアリンを含んでなる医薬製剤および/または獣医薬製剤を提供する。本発明の好適な実施態様では、この製剤は、デスロレリン以外のペプチドアゴニストまたはペプチド類似体約5~10%(w/w)(活性基準)、レシチン約0.5~1.5%(w/w)およびステアリン約89~94%(w/w)を含んでなるものである。

好ましくは、ペプチドアゴニストまたはペプチド類似体は、デスロレリン以外のGnRHアゴニストまたはGnRH類似体である。特に好適な製剤は以下の通りである：

(I)ステアリン94%(w/w)、デスロレリン以外のGnRHアゴニストまたはGnRH類似体5%(w/w)(活性基準)およびレシチン1%(w/w)、並びに

(II)ステアリン93%(w/w)、デスロレリン以外のGnRHアゴニストまたはGnRH類似体5%(w/w)(活性基準)およびレシチン2%(w/w)。

本発明のさらに好適な実施態様では、この製剤は、イヌ、ネコ、その他の家畜、捕獲した野生動物およびヒトから選ばれる動物に投与するためのものである。

典型的には、第一の態様の製剤は、ペプチドアゴニストまたはペプチド類似体をin vitroでリン酸緩衝食塩水(PBS：pH7.3、8.00gの塩化ナトリウム、1.00gのリン酸水素二ナトリウム無水物、0.40gのリン酸二水素ナトリウム二水和物(無水物の場合は0.31g)および0.05gのアジ化ナトリウムを1リットルの脱イオン水に溶解して調製したもの)中へ、37℃にて約2~350μg/日の速度で少なくとも200日間(好ましくは少なくとも300日間)放出するであろう。

賦形剤であるステアリンおよびレシチンは、好ましくは非結晶形態である。

製剤は典型的には押出成形されたロッドの形状をしている。ロッドは動物への埋め込みに応じて所定の長さに切断することが可能である。容易に理解されるであろうが、ロッドの長さはペプチドアゴニストまたはペプチド類似体の放出速度と用量を決定するものである。長いロッドを埋め込むのに対して、2本以上のロッドを各動物へ埋め込むことが可能である。

イヌについて行った病理組織学的試験からは、予想外に、第一の態様の製剤からなるロッドを埋め込んだ場合には最小限~軽度の炎症反応のみが惹起され、ロッドまたは残遺物は繊維芽細胞の薄い層で被包されることが判明した。理論に拘束させるつもりはないが、第一の態様の製剤が最大12ヶ月またはそれ以上の期間にわたってペプチドアゴニストまたは

10

20

30

40

50

ペプチド類似体を放出し続けるのに成功したことは、動物身体中で十分に寛容される該製剤の見かけの能力に少なくとも一部起因すると考えられる。観察された炎症反応よりも強い炎症反応が惹起されていれば、逆に、ロッドまたは残遺物が繊維組織で厚く被包され、その結果ペプチドまたはペプチド類似体の放出を妨げると予想されたであろう。

第一の態様の製剤に含まれる賦形剤と同様の特性を有する賦形剤を含んでなる代替製剤が、同様に最小限～軽度の炎症反応を惹起し、その結果ペプチドアゴニストまたはペプチド類似体の持続放出に有用であり得ることは当業者には明らかであろう。このような代替製剤は本発明の範囲内に含まれると見なされるべきである。

第二の態様では、本発明は動物の疾患または症状を治療する方法にあり、この方法は本発明の第一の態様の製剤を動物へ投与することを含んでなるものである。

10

本発明の第二の態様の方法でいう疾患または症状は、好ましくは、性ホルモン(テストステロンまたはエストラジオール)のレベルを長期間にわたって低下させるのが有効な任意の疾患または症状である。例としては、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、子宮内膜症、筋腫および月経前緊張症等の良性のホルモン依存性障害、子宮頸線維腫、男性型多毛症、周期性聴覚機能不全、ポルフィリン症並びに子供の性的早熟が挙げられる。

当業者であれば、本発明に有用に用いることのできる様々なGnRHアゴニストまたはGnRH類似体が周知であろう。本発明に使用可能なGnRHアゴニストまたはGnRH類似体のいくつかの例としては、ユーレキシン(eulexin)(FR7923545、W086/01105およびPT100899に記載)、ゴセレリン(US4100274、US4128638、GB9112859およびGB9112825に記載)、ロイプロリド(US4490291、US3972859、US4008209、US4005063、DE2509783およびUS4992421に記載)、EP4132 20
09に記載されているようなジオキサラン(dioxalan)誘導体、トリプトレリン(US4010125、US4018726、US4024121、EP364819およびUS5258492に記載)、メテレリン(meterelin)(EP23904に記載)、バセレリン(US4003884、US4118483およびUS4275001に記載)、ヒストレリン(histrelin)(EP217659に記載)、ナファレリン(nafarelin)(US4234571、W093/15722およびEP52510に記載)、ルトレリン(lutrelin)(US4089946に記載)、ロイプロレリン(leuprorelin)(Ploskerら、Drugs 48 930-967、1994に記載)並びにEP181236、US4608251、US4656247、US4642332、US4010149、US3992365およびUS4010149に記載されているようなLHRH類似体が挙げられる。上述した各引例の開示内容は、相互参照により本明細書に含まれるものとする。

好適なGnRHアゴニストまたはGnRH類似体には、ゴセレリン、ロイプロレリン、トリプトレリン、メテレリン、バセレリン、ヒストレリン、ナファレリンおよびこれらの組み合わせが含まれる。これらの化合物の式は以下の通りである：

30

ゴセレリン	$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}C_2H_4O_2$ D-Ser(Bu ^t) ⁶ Azgly ¹⁰ -LHRH 酢酸塩 3-[5-オキソ-L-プロリル-L-トリプトフィル-L-セリル-L-チロシル-(3-O-t-ブチル)-D-セリル-L-ロイシル-L-アルギニル-L-プロリル]カバザミド(cabazamide)酢酸塩	
ロイプロレリン	$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}, C_2H_4O_2$ ロイプロレリン酢酸塩 5-オキソ-L-プロリル-L-ヒスチジル-L-トリプトフィル-L-セリル-L-チロシル-D-ロイシル-L-アルギニル-N-エチル-L-プロリンアミド酢酸塩	10
トリプトレリン	$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}, C_2H_4O_2$ D-Trp ⁶ -LHRH 5-オキソ-L-プロリル-L-ヒスチジル-L-トリプトフィル-L-セリル-L-チロシル-D-トリプトフィル-L-ロイシル-L-アルギニル-L-プロリルグリシンアミド	20
メテレリン	Des Gly ¹⁰ -2-メチル-D-Trp ⁶ -Pro-エチル-アミド ⁹ LHRH	30
バセレリン	$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}, C_2H_4O_2$ D-Ser(Bu ^t) ⁶ -Pro ⁹ -NEt LHRH 酢酸塩 オキソ-L-プロリル-L-ヒスチジル-L-トリプトフィル-L-セリル-L-チロシル-O-t-ブチル-D-セリル-L-ロイシル-L-アルギニル-N-エチル-L-プロリンアミド酢酸塩	40

ヒストレリン Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Leu-D(N-ベンジル)His-Arg-Pro-N-
エチルアミド

ナファレリン $C_{66}H_{83}N_{17}O_{13} \cdot x C_2H_4O_2 \cdot y H_2O$
オキソ-L-プロリル-L-ヒスチジル-L-トリプトフィル-L-セ
リル-L-チロシル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル-L-ロイシル-
L-アルギニル-N-エチル-L-プロリルグリシンアミド酢酸塩
水和物

10

ステアリンは半硬化パーム油である。その主な脂肪酸はC16:0(45%)およびC18:0(53%)である。融点は約55 である。

レシチンはホスファチジルコリンを主成分とする組成物である。これは、リン酸のコリンエステルに結合したステアリン酸、パルミチン酸およびオレイン酸のジグリセリドの混合物である。ステアリンもレシチンも植物および動物に見られる。

第三の態様では、本発明は動物の生殖機能を抑える方法にあり、この方法は本発明の第一の態様の製剤を動物へ投与することを含んでなるものである。

20

さらに、PCT/AU96/00370に記載されているデスロレリンを含んでなる製剤並びに他のGnRHアゴニストおよびGnRH類似体を含んでなる他の同様の製剤は、イヌでよく見られるが他の種ではあまり見られないか希な症状である良性の前立腺肥大症の治療に使用するのにも十分適している。

男性ホルモン刺激によって生じる良性の前立腺肥大症は、最もよく見られるイヌの前立腺障害であり、6才よりも高齢の去勢されていない雄イヌのほとんどに見られる。最もよく見られる臨床徴候はテネスムス、血尿、陰茎からの出血および尿路の慢性再発性感染症である。これらの徴候は、発熱、倦怠感および尾側腹痛を含む非特異的な徴候を伴うことがあり、多くの場合、細菌性の新形成を呈する。さらに、前立腺疾患は不妊、失禁または尿道閉塞を引き起こす可能性がある。

30

良性の前立腺肥大症に対して現在一般的に行われている治療は去勢である。去勢後、通常数週間以内に前立腺の退縮がはっきりと現れ、数ヶ月以内には完了する。繁殖を目的とした雄の場合、抗男性ホルモン物質を用いる別の治療を行うことも可能である。これらの薬剤は男性ホルモン合成を阻害し、男性ホルモンが持っている精子形成に対する作用を抑制する。しかしながら、これらの薬剤を長期に使用するのには、生殖不能を引き起こしかねないため望ましくない。

本発明者らは、脳下垂体受容体を脱感作してその結果性腺刺激ホルモン分泌細胞の産生を低下させ、男性ホルモンを必然的に低下または消失させるのに長期にわたるGnRHアゴニスト療法を利用することが、去勢および抗男性ホルモン物質の使用に代わる適切な手段であると考えている。

40

従って、第四の態様では、本発明は動物の良性の前立腺肥大症を治療する方法にあり、この方法は、少なくとも1種のGnRHアゴニストまたはGnRH類似体約2~10% (w/w) (活性基準)、レシチン約0.5~2.5% (w/w) および残部にステアリンを含んでなる製剤を動物へ投与することを含んでなるものである。

第四の態様の方法の好適な実施態様では、使用する該製剤は、GnRHアゴニストまたはGnRH類似体約5~10% (w/w) (活性基準)、レシチン約0.5~1.5% (w/w) およびステアリン約89~94% (w/w) を含んでなるものである。

少なくとも1種のGnRHアゴニストまたはGnRH類似体は、好ましくは、デスロレリン、ゴセレリン、ロイプロレリン、トリプトレリン、メテレリン、バセレリン、ヒストレリン、ナファレリンおよびこれらの組み合わせからなる群より選択される。GnRHアゴニストまたは

50

GnRH類似体がデスロレリンであるのが目下好適である。

デスロレリンは米国特許第4218439号に記載されている。デスロレリンは式[6-D-トリプトファン-9-(N-エチル-L-プロリンアミド)-10-デグリシニアミド]またはPグルタミン-ヒスチジン-トリプトファン-セリン-チロシン-Dトリプトファン-ロイシン-アルギニン-プロリン-エチルアミドを有する。

第四の態様の方法のさらに好適な実施態様では、使用する該製剤は、イヌ、ネコ、その他の家畜、捕獲した野生動物および/またはヒトに投与するためのものである。

この場合もまた、賦形剤であるステアリンおよびレシチンは、好ましくは非結晶形態である。

典型的には、第四の態様の方法で使用する製剤は、GnRHアゴニストまたはGnRH類似体を *in vitro* でリン酸緩衝食塩水(上述の通り調製したもの)中へ、37℃にて約2~80 µg/日の速度で少なくとも200日間(好ましくは少なくとも300日間)放出するであろう。

インプラントとして特にイヌへ投与するための製剤の製造方法の例は、PCT/AU96/00379に記載されている。前記明細書に記載されている通り、ステアリン94%、デスロレリン5%(活性基準)およびレシチン1%を含んでなる製剤をイヌで評価した。この製剤は以下のように調製した：

ステアリン(Vandenberg Foods製の直径1mm以下のさらさらしたビーズとして供給)およびレシチン(R P Scheererより濃褐色の粘性シロップとして供給)を小容量のビーカー内でスパチュラを使って手作業で混合した。次いでデスロレリンを添加し、賦形剤へ完全に混合させた。混合材料を、1mmのノズルを備え、55℃へ平衡化させたラム押出機のパレルへ移した。ラム押出圧は40psiとする。ラムを取り付け、生成物が押出され始めるまで圧力を加えた。この時点で圧力を緩め、生成物を55℃へ到達させた。次いで生成物を押出した(30秒間で3g)。得られた押出物を冷却し、次いで粉碎して再度1mmのノズルから押出した。この工程は、マトリックス全体にわたって内容物の均一性を確保するために採用した。次いで1mmのノズルを直径2.3mmのノズルと交換した。押出に先立ち、同様の生成物の温度を平衡化させる操作を行った。次いで生成物を押出して冷却した後、調製した長いロッドを必要な重量に応じた長さで切り分けた。

この調製方法には55℃での押出が含まれるが、ステアリンが軟化すればこれより低い温度(例えば、52℃)でも適している。

調製したロッドを標準的な技術を用いて雄イヌへ埋め込んだ。得られた結果より、*in vitro* ではロッドからのデスロレリンの放出が再現性のある経路を経て、最大250日間続いたことが判明した。これらのイヌでは、少なくとも5ヶ月間精巣の大きさが徐々に小さくなるのが認められ、血漿中テストステロンレベルが少なくとも4ヶ月抑制されることが観察された。

さらに、PCT/AU96/00379にも記載されているように、ステアリン93%、デスロレリン5%(活性基準)およびレシチン2%を含有する製剤をイヌで評価した。この製剤は、以下のように調製した：

ステアリンビーズ(Quest International Australasia Limited製ADMUL P058)およびレシチン(Topcithin 300, Bronson & Jacobs, Australia)を小容量のビーカー内でスパチュラを使って手作業で混合した。次いでデスロレリンを添加し、賦形剤へ完全に混合させた。材料を、1mmのノズルを備え、55.8℃へ平衡化させたラム押出機のパレルへ移した。ラム押出圧は40psiとする。次いでラムを取り付け、生成物が押出され始めるまで圧力を加えた。この時点で圧力を緩め、生成物を55.8℃へ到達させた。次いで生成物を押出した(30秒間で3g)。得られた押出物を冷却し、次いで粉碎してから混合顆粒を直径2.3mm、長さ約25mmの最終ロッド製品を生成する射出成形金型へ1mmのノズルから58.3℃にて再度押出した。次いでロッドをガンマ線照射にて滅菌した。

調製したロッドを雄および雌のイヌへ埋め込んだ(6mgのデスロレリンを含有する0.5、1または2×120mgのロッド)。結果より、製剤がイヌにおいて12ヶ月以上、雌イヌにおいては少なくとも5ヶ月間テストステロンレベルを抑制できることが判明した。従って、本発明の製剤はイヌの生殖機能を長期間にわたって抑えることができる。

10

20

30

40

50

さらなる実験では、ゴセレリン、ロイプロリド、バセレリンまたはトリプトレリンを含むロッドを、デスロレリンをゴセレリン、ロイプロリド、バセレリンまたはトリプトレリンに置き換えた以外は上述したと同様の方法で調製した。

実施例：陰嚢周縁および血漿中テストステロンレベルに対するGnRHアゴニストを含んでなるロッド状インプラントの効果

本発明のロッドをイヌへ埋め込み、陰嚢周縁の変化(この変化は精巣の大きさおよび血漿中テストステロンレベルと密接な関連がある)を経時的にモニターした。得られた結果を添付図面1~8に示す。

治療1	対照(0mg)	(図1)	
治療2	デスロレリン 3mg	(図2)	10
治療3	デスロレリン 6mg	(図3)	
治療4	デスロレリン 12mg	(図4)	
治療5	ゴセレリン 6mg	(図5)	
治療6	ロイプロリド 6mg	(図6)	
治療7	バセレリン 6mg	(図7)	
治療8	トリプトレリン 6mg	(図8)	

各イヌに与えた量(mg)はイヌに埋め込んだそれぞれのGnRHアゴニストの量を表す。各治療とも5匹のイヌについて試験した。

ロッドを埋め込んで治療1~6に従って治療したイヌでは血漿中テストステロンレベルもモニターした。結果を添付図面9~14へ示す。

治療したイヌの何匹かに行ったインプラント部位の病理組織学的試験より、ロッドは最小限かまたはわずかに軽度の炎症を引き起こすことが判明した。インプラントの残遺物は繊維芽細胞の薄い層で被包されていた。

イヌ1： 治療1 約14ヶ月間埋め込んだインプラント

インプラントの残遺物は、繊維芽細胞の薄い被膜(被膜に侵入しようとするマクロファージの内層を備えている)によって周囲の皮下脂肪組織から「遮られている(walled off)」ようであった。被包されたインプラントの周囲の結合組織には軽度の多病巣性リンパ形質細胞性炎症(multi-focal lymphoplasmacytic inflammation)が見られただけであった。

イヌ4： 治療3 約13ヶ月間埋め込んだインプラント

インプラントの残遺物は皮下脂肪組織に存在し非晶質の好酸性物質のようであり、繊維芽細胞の薄い被膜によって遮られていた。被包されたインプラントに伴う有意な炎症は認められず、インプラントの周囲の皮下脂肪組織は正常に見えた。

イヌ79： 治療3 約14ヶ月間埋め込んだインプラント

インプラントの残遺物は皮下脂肪組織に存在しているようであり、数個の炎症性細胞(マクロファージ)を含む繊維芽細胞の薄い被膜で被われているようであった。有意な炎症は認められず、皮下脂肪組織は正常に見えた。

イヌ95： 治療2 25日間埋め込んだインプラント

皮下脂肪組織のインプラント部位には、数種の単核細胞を含む層(3~4細胞厚)で被われた非晶質の無細胞不活性物質の残遺物が含まれていた。これらの所見は非常に軽度な異物反応と一致している。

用語「活性基準」は、当該技術分野における通常の意味を有するものとする。即ち、製剤中に含まれるペプチドアゴニストまたはペプチド類似体の%量(W/W)が、該ペプチドアゴニストまたはペプチド類似体の乾燥重量を基準にしていることを示すのに用いる。

本明細書中で使用する用語「含んでなる」は、記載の成分もしくは特徴または成分もしくは特徴のグループを含むことを意味し、その際、さらに別の成分もしくは特徴または成分もしくは特徴のグループを含んでいてもいなくてもよいことを意味するものとする。

当業者であれば、広く記載した本発明の趣旨または範囲を逸脱することなく、特定の実施態様に示したような本発明に多くの変更および改変を実施し得ることは明らかであろう。従って本発明の実施態様は、全ての点において本発明を例示するためのものと見なされるべきであり、限定するものとして解釈すべきではない。

10

20

30

40

50

Figure 1: 対照(0mg)

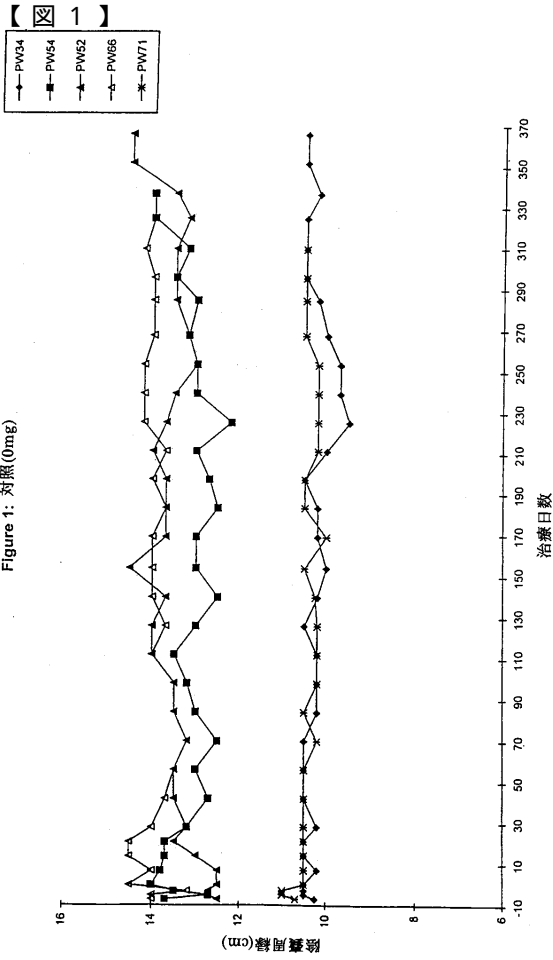


Figure 2: デスロレリン(3mg)

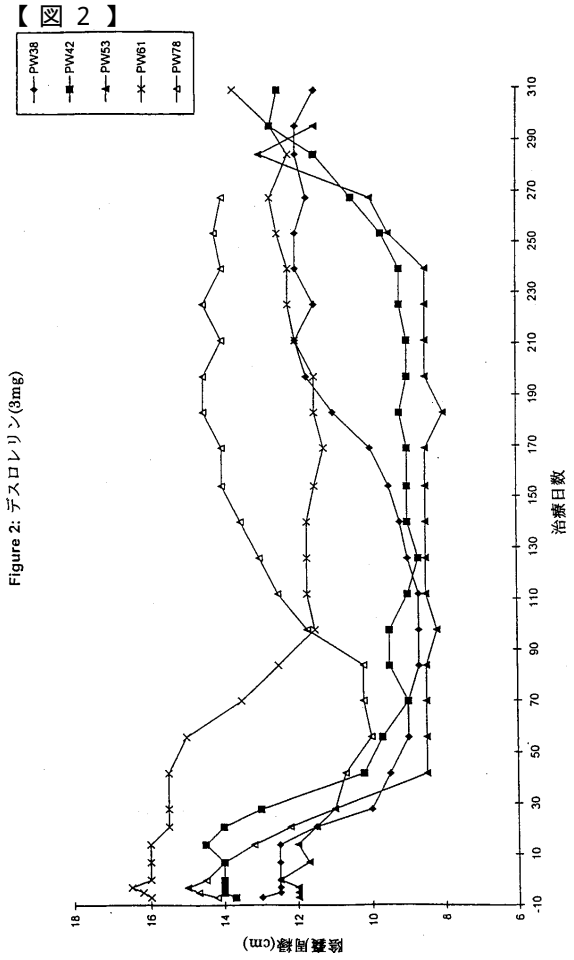


Figure 3: デスロレリン(6mg)

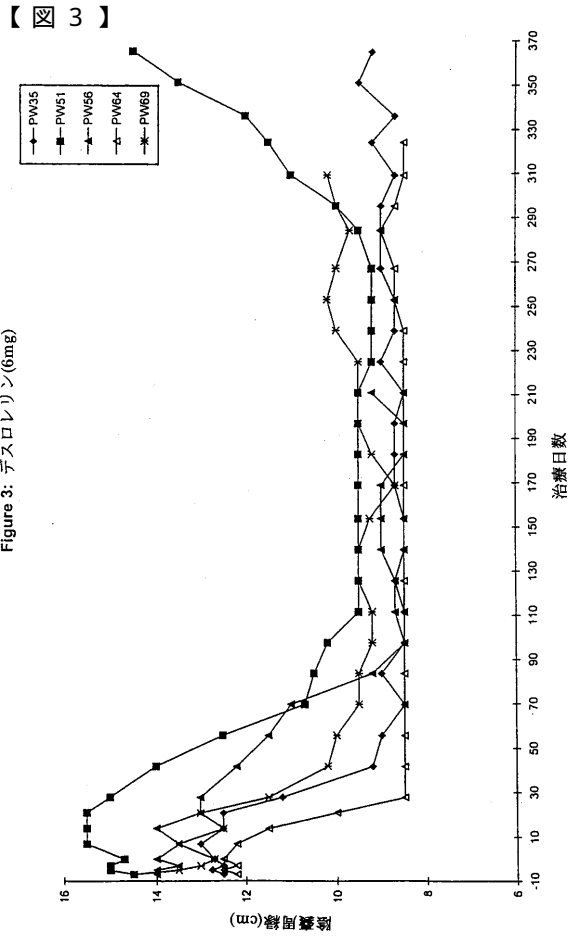


Figure 4: デスロレリン(12mg)

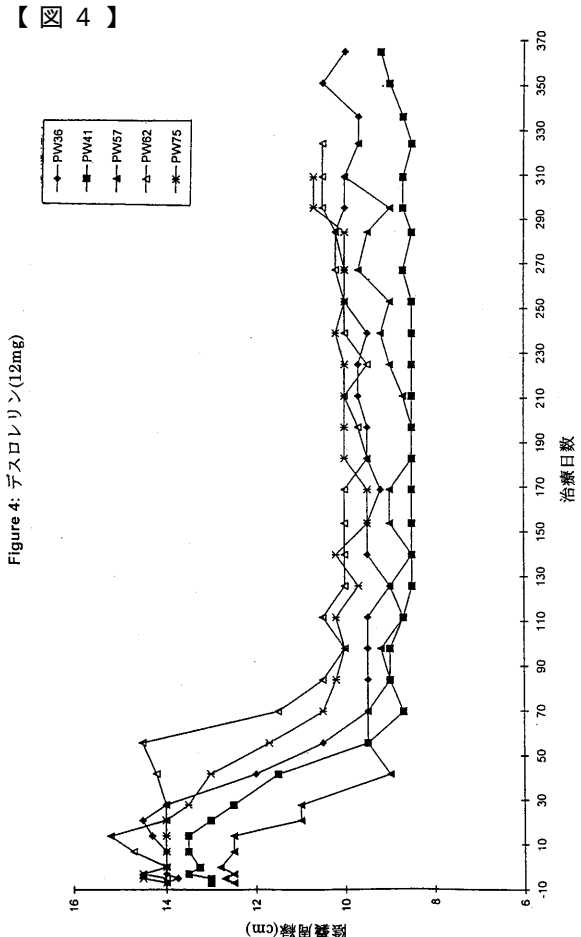


Figure 5: ゴセレリン(6mg)

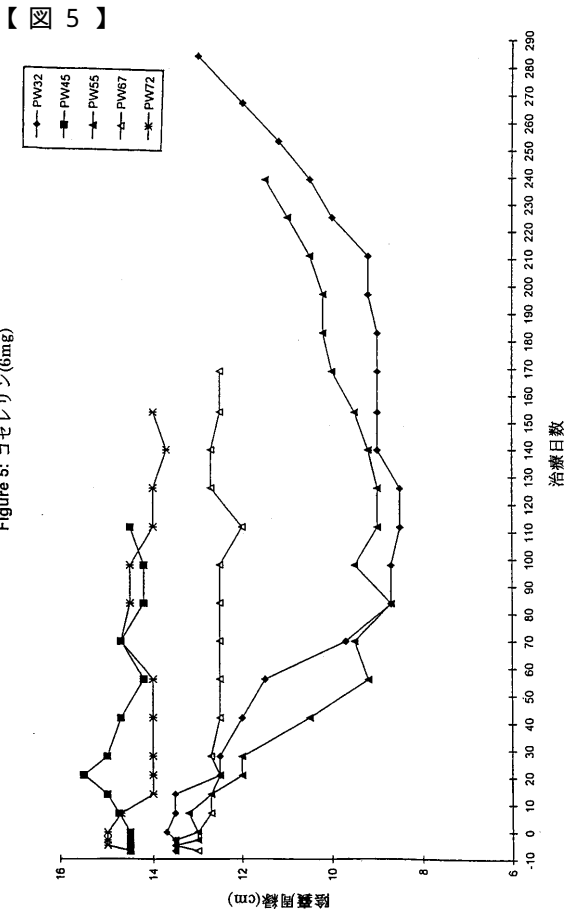


Figure 7: パセレリン(6mg)

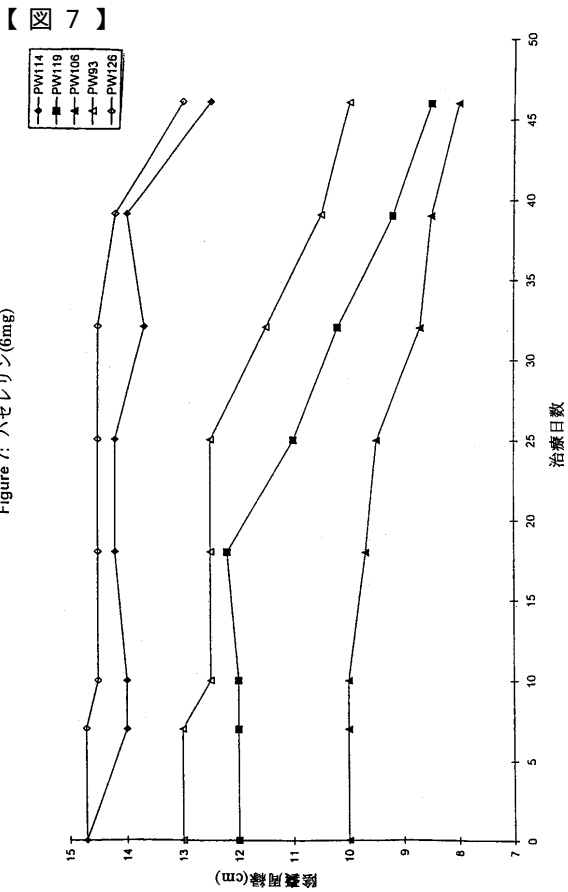


Figure 6: ロイプロリド(6mg)

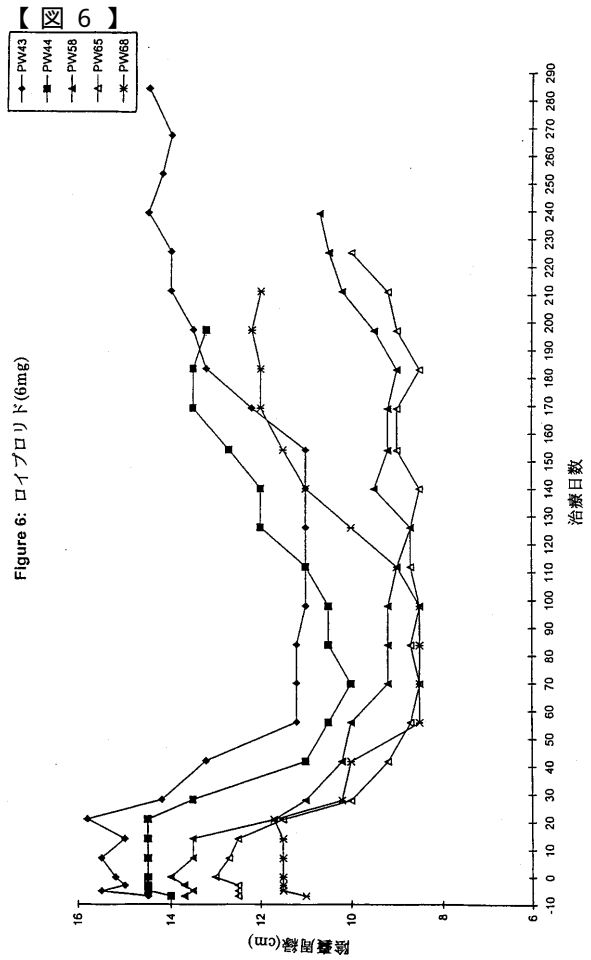


Figure 8: トリプトレリン(6mg)

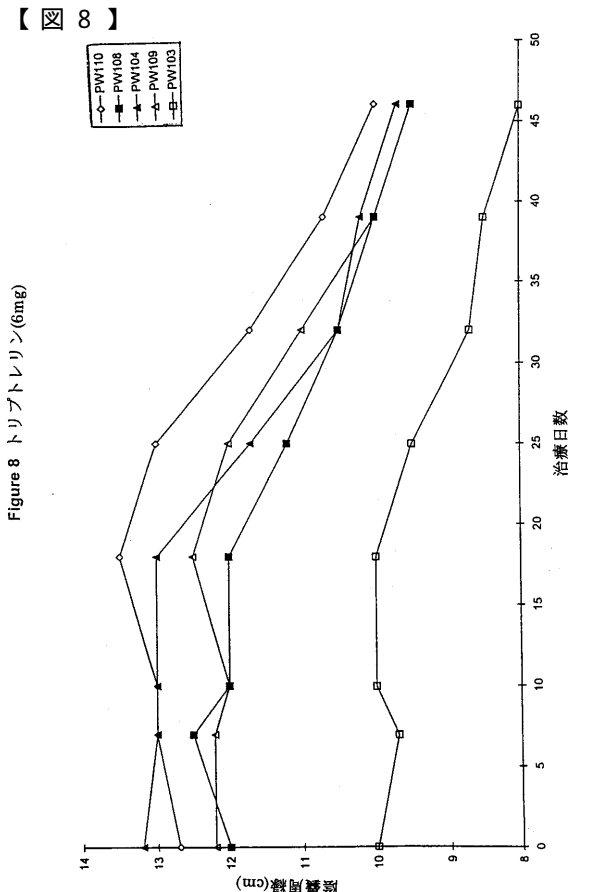


Figure 9: 血漿中テストステロン濃度
対照(0mg)

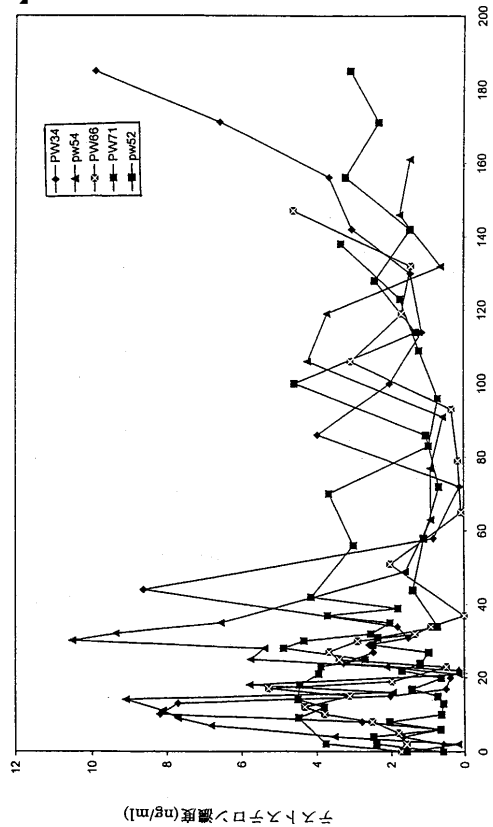


Figure 10: 血漿中テストステロン濃度
テストロレン(3mg)

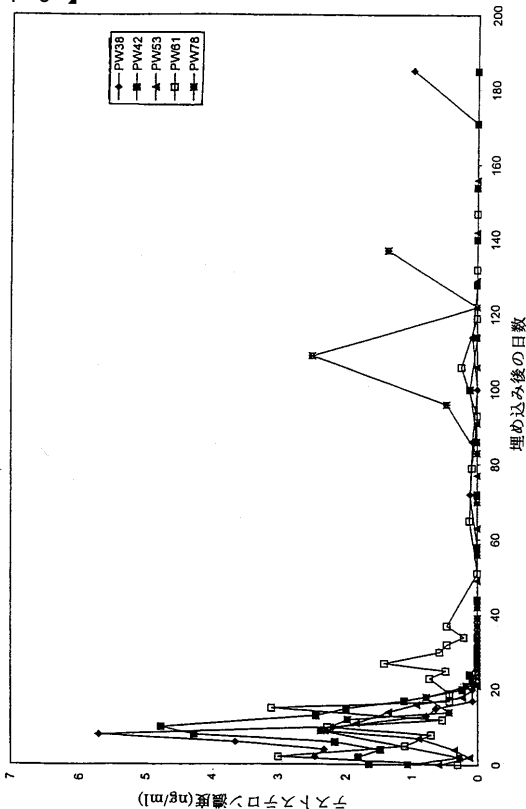


Figure 11: 血漿中テストステロン濃度
テストロレン(6mg)

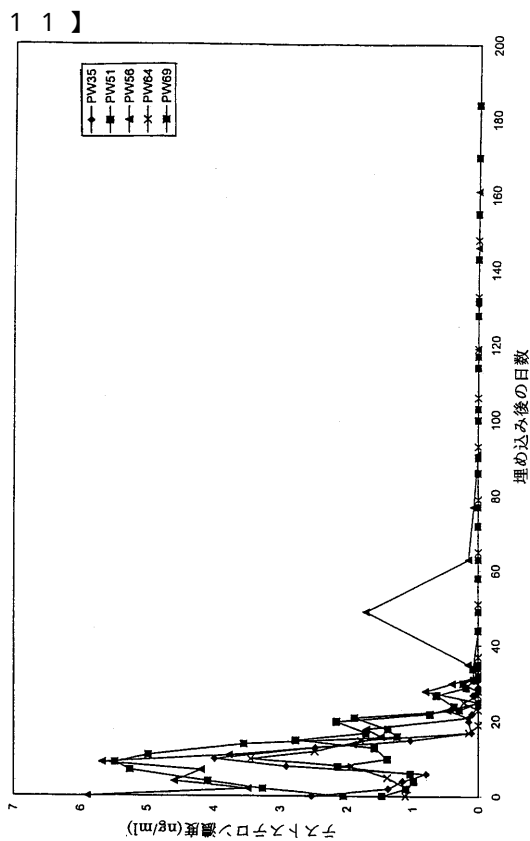


Figure 12: 血漿中テストステロン濃度
テストロレン(12mg)

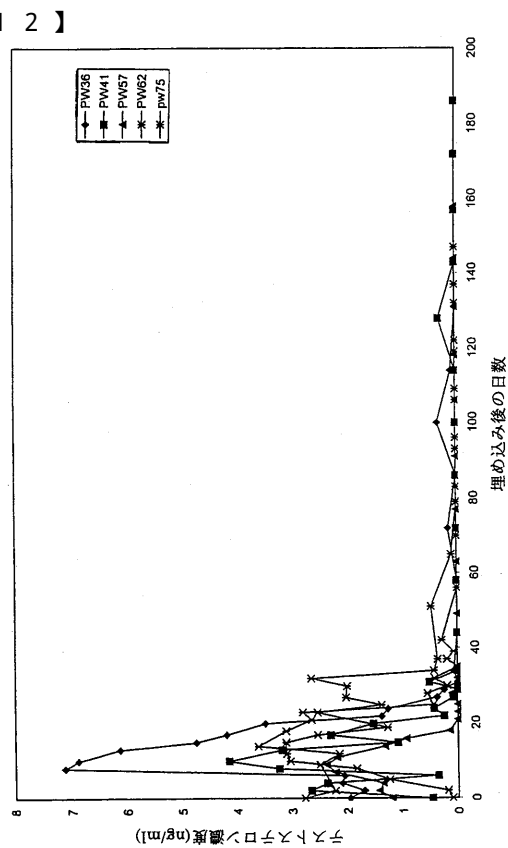


Figure 13: 血液中テストステロン濃度
ゴセレリン(6mg)

【 1 3 】

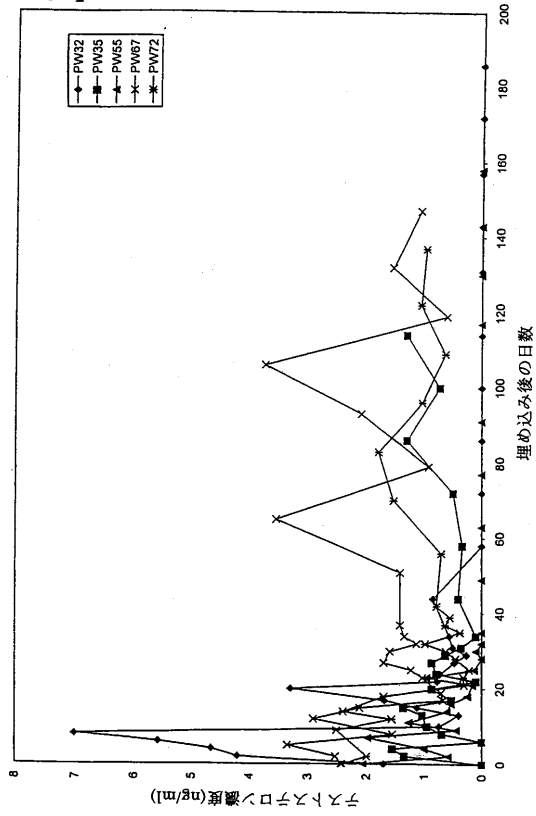
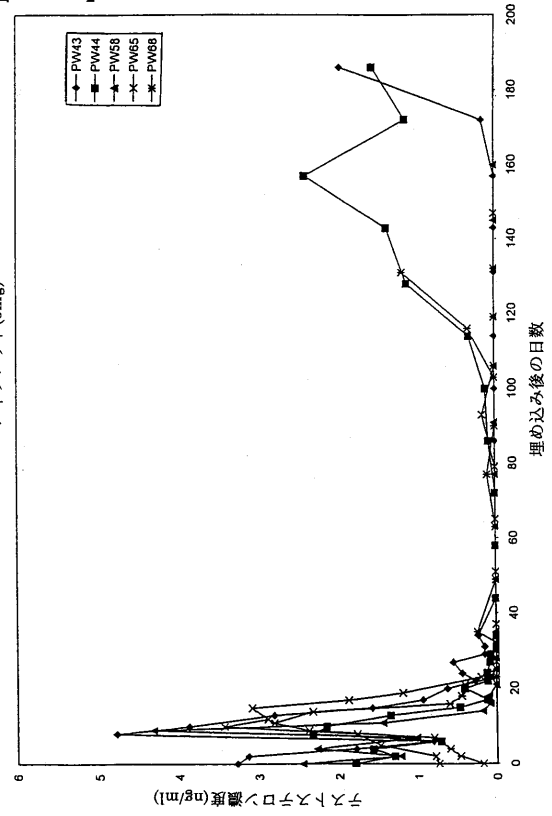


Figure 14: 血液中テストステロン濃度
ロイプロリド(6mg)

【 1 4 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 P 17/00 (2006.01) A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 27/16 (2006.01) A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(72)発明者 トリッグ, ティモシー . エリオット
オーストラリア国 2 0 7 4 ニューサウスウェールズ州, ウォーラウィー, ジョセファ アベニ
ュー 8

(72)発明者 ウォルシュ, ジョン, デズモンド .
オーストラリア国 2 0 9 6 ニューサウスウェールズ州, カール カール, スティルガス アベ
ニュー 5

(72)発明者 ショベル, ポール, アダム .
オーストラリア国 2 1 0 0 ニューサウスウェールズ州, ビーコン ヒル, コウシンス ロード
3 4

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表2001-521482(JP, A)
特表平07-500109(JP, A)
特開昭62-192327(JP, A)
特開平07-252166(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 38/00 - 38/58
A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/48
CA(STN)
REGISTRY(STN)