

(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2016-502526

(P2016-502526A)

(43) 公表日 平成28年1月28日 (2016.1.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 6 6
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 9/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/08	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 31/351 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/351	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/22	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-542769 (P2015-542769)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成25年11月14日 (2013.11.14)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成27年7月14日 (2015.7.14)		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/US2013/070042		3 5
(87) 国際公開番号	W02014/078502	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成26年5月22日 (2014.5.22)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/727, 334	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成24年11月16日 (2012.11.16)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 末梢動脈疾患を処置するための I L - 1  $\beta$  結合抗体の使用

## (57) 【要約】

本発明は、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 2 5 m g から約 3 0 0 m g を投与するステップを含む、対象における末梢動脈疾患 ( P A D ) の症状を処置または緩和するための方法に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg を投与するステップを含む、対象における末梢動脈疾患 (PAD) の症状を処置または緩和するための方法。

**【請求項 2】**

対象が中等度の PAD を有する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

対象が処置前に少なくとも 1 本の脚において 0.9 未満の足関節上腕血圧指数を示している、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

10

**【請求項 4】**

対象が処置前に少なくとも 1 本の脚において 0.5 から 0.85 の間の足関節上腕血圧指数を示している、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 5】**

対象が処置前に少なくとも 1 本の脚において 0.5 未満の足関節上腕血圧指数を示している、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

対象が症候性間欠性跛行を有する、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7】**

対象が処置の 3 ヶ月後に血管構造および機能の改善を有する、前記請求項のいずれかに記載の方法。

20

**【請求項 8】**

対象が処置の 12 ヶ月後に血管構造および機能の改善を有する、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 9】**

処置の少なくとも 3 ヶ月後に前記対象の末梢動脈壁においてプラーク負荷の低減が観察される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 10】**

処置の少なくとも 12 ヶ月後に前記対象の末梢動脈壁においてプラーク負荷の低減が観察される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

30

**【請求項 11】**

処置の少なくとも 3 ヶ月後に前記対象の処置前と比較してプラーク負荷の低減が浅大腿動脈において決定される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 12】**

処置の少なくとも 12 ヶ月後に前記対象の処置前と比較してプラーク負荷の低減が浅大腿動脈において決定される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 13】**

前記改善が磁気共鳴画像法 (MRI) によって決定される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 14】**

前記 IL - 1 結合抗体またはその機能性断片が、最初の投与から 2 週間ごと、月 2 回、月 1 回、6 週間ごと、2 ヶ月ごと、3 ヶ月ごと、4 ヶ月ごと、5 ヶ月ごとまたは 6 ヶ月ごとに投与される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

40

**【請求項 15】**

前記 IL - 1 結合抗体またはその機能性断片が月 1 回投与される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 16】**

前記方法が、IL - 1 結合抗体またはその機能性断片の約 25、50、75、80、100、125、150、175、200、225、250、275、300 mg またはその任意の組合せを投与するステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

50

## 【請求項 17】

前記方法が、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 50 mg を投与するステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 18】

前記方法が、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 80 mg を投与するステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 19】

前記方法が、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 150 mg を投与するステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 20】

前記方法が、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 200 mg を投与するステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 21】

前記方法が、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 300 mg を投与するステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 22】

最初の投与から 2 週間目、4 週間目または 6 週間目に IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg の追加的用量を患者に投与するステップをさらに含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 23】

追加的用量が IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 50 mg、約 80 mg または約 150 mg であることをさらに含む、請求項 22 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記 IL-1 結合抗体またはその機能性断片が IL-1 結合抗体である、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 25】

前記 IL-1 結合抗体またはその機能性断片が IL-1 のその受容体への結合を阻害でき、IL-1 への結合について約 50 pM 以下の  $K_D$  を有する、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 26】

前記 IL-1 結合抗体が、

a) 成熟 IL-1 の Glu64 残基を含むループを含む、ヒト IL-1 の抗原性エピトープに向けられた IL-1 結合抗体であって、該 IL-1 結合抗体は、IL-1 のその受容体への結合を阻害でき、さらに、該 IL-1 結合抗体は、IL-1 への結合について約 50 pM 以下の  $K_D$  を有する、IL-1 結合抗体；

b) 配列番号 1 を含む VH ドメインおよび配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、IL-1 結合抗体の結合と競合する IL-1 結合抗体；

c) 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5 の 3 個の CDR を含む、抗 IL-1 結合抗体；

d) 配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の 3 個の CDR を含む、抗 IL-1 結合抗体；

e) 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5 の 3 個の CDR および配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の 3 個の CDR を含む、抗 IL-1 結合抗体；

f) 配列番号 1 を含む VH ドメインを含む、抗 IL-1 結合抗体；

g) 配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、抗 IL-1 結合抗体；

h) 配列番号 1 を含む VH ドメインおよび配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、抗 IL-1 結合抗体

からなる群から選択される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 27】

配列番号 1 の 3 個の CDR が配列番号 3、4 および 5 に記載されており、配列番号 2 の

10

20

30

40

50

3 個の C D R が配列番号 6、7 および 8 に記載されている、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 28】

前記 I L - 1 結合抗体がカナキヌマブである、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 29】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が、ゲボキズマブ、L Y - 2 1 8 9 1 0 2 または A M G - 1 0 8 からなる群から選択される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 30】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が皮下に投与される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 31】

カナキヌマブが、濃度 1 0 ~ 2 0 0 m g / m l のカナキヌマブ、2 7 0 m M ショ糖、3 0 m M ヒスチジンおよび 0 . 0 6 % ポリソルベート 8 0 を含む再構成製剤で投与され、製剤の p H が 6 . 5 である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 32】

カナキヌマブが、濃度 1 0 ~ 2 0 0 m g / m l のカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジンおよびポリソルベート 8 0 を含む液体製剤で投与され、製剤の p H が 6 . 1 ~ 6 . 9 である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が、あらかじめ充填されたシリンジに含有された液体形態または再構築用の凍結乾燥形態で患者に投与される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 34】

あらかじめ充填されたシリンジが自己注射器に含まれている、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 35】

前記患者が、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンなどのスタチンを同時に受ける、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 36】

前記患者がシンバスタチンまたはロスバスタチンを同時に受ける、前記請求項のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 37】

前記患者がアスピリンを同時に受ける、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

前記患者がシロスタゾールまたはペントキシフィリンを同時に受ける、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 39】

前記患者が、エスモロール、メトプロロール、ナドロール、ペンブトロールなどのアドレナリン遮断薬；またはラミプリル、ラミプリラト、カプトプリル、リシノプリルなどのアンジオテンシン変換酵素（A C E）阻害剤；またはロサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、エプロサルタンなどのアンジオテンシン I I 受容体遮断剤；またはクロピドグレル、エリノグレル、プラスグレル、カングレロル、チカグレロル、チクロピジン、ジピリダモール、ピコダミド エプチフィバチド（picodamide eptifibatide）、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバンもしくはテルトロパンなどの血小板凝集の阻害剤；または三硝酸グリセリン（G T N）/ ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビドなどの硝酸塩を同時に受ける、前記請求項のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 40】

I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 2 5 m g から約 3 0 0 m g を投与するステ

50

ップを含む、対象における末梢動脈疾患（PAD）の症状を処置または緩和するための医薬として使用するためのIL-1 結合抗体またはその機能性断片。

【請求項41】

IL-1 結合抗体またはその機能性断片約25mgから約300mgを投与するステップを含む、対象における末梢動脈疾患（PAD）の症状を処置または緩和するための医薬の製造のためのIL-1 結合抗体またはその機能性断片の使用。

【請求項42】

対象が中等度のPADを有する、請求項40から41に記載の使用。

【請求項43】

対象が処置前に少なくとも1本の脚において0.9未満の足関節上腕血圧指数を示している、請求項40から42に記載の使用。

【請求項44】

対象が処置前に少なくとも1本の脚において0.5から0.85の間の足関節上腕血圧指数を示している、請求項40から43に記載の使用。

【請求項45】

対象が処置前に少なくとも1本の脚において0.5未満の足関節上腕血圧指数を示している、請求項40から44に記載の使用。

【請求項46】

対象が症候性間欠性跛行を有する、請求項40から45に記載の使用。

【請求項47】

対象が処置の3ヶ月後に血管構造および機能の改善を有する、請求項40から46に記載の使用。

【請求項48】

対象が処置の12ヶ月後に血管構造および機能の改善を有する、請求項40から47に記載の使用。

【請求項49】

処置の少なくとも3ヶ月後に前記対象の末梢動脈壁においてプラーク負荷の低減が観察される、請求項40から48に記載の使用。

【請求項50】

処置の少なくとも12ヶ月後に前記対象の末梢動脈壁においてプラーク負荷の低減が観察される、請求項40から49に記載の使用。

【請求項51】

処置の少なくとも3ヶ月後に前記対象の処置前と比較してプラーク負荷の低減が浅大腿動脈において決定される、請求項40から50に記載の使用。

【請求項52】

処置の少なくとも12ヶ月後に前記対象の処置前と比較してプラーク負荷の低減が浅大腿動脈において決定される、請求項40から51に記載の使用。

【請求項53】

前記改善が磁気共鳴画像法（MRI）によって決定される、請求項40から52に記載の使用。

【請求項54】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片が、最初の投与から2週間ごと、月2回、月1回、6週間ごと、2ヶ月ごと、3ヶ月ごと、4ヶ月ごと、5ヶ月ごとまたは6ヶ月ごとに投与される、請求項40から53に記載の使用。

【請求項55】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片が月1回投与される、請求項40から54に記載の使用。

【請求項56】

IL-1 結合抗体またはその機能性断片の約25、50、75、80、100、125、150、175、200、225、250、275、300mgまたはその任意の組

10

20

30

40

50

合せが投与される、請求項 40 から 55 に記載の使用。

【請求項 57】

IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 50 mg が投与される、請求項 40 から 56 に記載の使用。

【請求項 58】

IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 80 mg が投与される、請求項 40 から 56 に記載の使用。

【請求項 59】

IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 150 mg が投与される、請求項 40 から 56 に記載の使用。

10

【請求項 60】

IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 200 mg が投与される、請求項 40 から 56 に記載の使用。

【請求項 61】

IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 300 mg が投与される、請求項 40 から 56 に記載の使用。

【請求項 62】

最初の投与から 2 週間目、4 週間目または 6 週間目に IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg の追加的用量を患者に投与するステップをさらに含む、請求項 40 から 61 に記載の使用。

20

【請求項 63】

追加的用量が IL - 1 結合抗体またはその機能性断片約 50 mg、約 80 mg または約 150 mg であることをさらに含む、請求項 62 に記載の使用。

【請求項 64】

前記 IL - 1 結合抗体またはその機能性断片が IL - 1 結合抗体である、請求項 40 から 63 に記載の使用。

【請求項 65】

前記 IL - 1 結合抗体またはその機能性断片が IL - 1 のその受容体への結合を阻害でき、IL - 1 への結合について約 50 pM 以下の  $K_D$  を有する、請求項 40 から 64 に記載の使用。

30

【請求項 66】

前記 IL - 1 結合抗体が、

a) 成熟 IL - 1 の Glu 64 残基を含むループを含む、ヒト IL - 1 の抗原性エピトープに向けられた IL - 1 結合抗体であって、該 IL - 1 結合抗体は、IL - 1 のその受容体への結合を阻害でき、さらに、該 IL - 1 結合抗体は、IL - 1 への結合について約 50 pM 以下の  $K_D$  を有する、IL - 1 結合抗体；

b) 配列番号 1 を含む VH ドメインおよび配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、IL - 1 結合抗体の結合と競合する IL - 1 結合抗体；

c) 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5 の 3 個の CDR を含む、抗 IL - 1 結合抗体；

40

d) 配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の 3 個の CDR を含む、抗 IL - 1 結合抗体；

e) 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5 の 3 個の CDR および配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の 3 個の CDR を含む、抗 IL - 1 結合抗体；

f) 配列番号 1 を含む VH ドメインを含む、抗 IL - 1 結合抗体；

g) 配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、抗 IL - 1 結合抗体；

h) 配列番号 1 を含む VH ドメインおよび配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、抗 IL - 1 結合抗体

からなる群から選択される、請求項 40 から 65 に記載の使用。

【請求項 67】

50

配列番号 1 の 3 個の C D R が配列番号 3、4 および 5 に記載されており、配列番号 2 の 3 個の C D R が配列番号 6、7 および 8 に記載されている、請求項 66 に記載の使用。

【請求項 68】

前記 I L - 1 結合抗体がカナキヌマブである、請求項 40 から 67 に記載の使用。

【請求項 69】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が、ゲボキズマブ、L Y - 2189102 または A M G - 108 からなる群から選択される、請求項 40 から 67 に記載の使用。

【請求項 70】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が皮下に投与される、請求項 40 から 69 に記載の使用。

【請求項 71】

カナキヌマブが、濃度 10 ~ 200 mg / ml のカナキヌマブ、270 mM ショ糖、30 mM ヒスチジンおよび 0.06 % ポリソルベート 80 を含む再構成製剤で投与され、製剤の pH が 6.5 である、請求項 68 から 70 に記載の使用。

【請求項 72】

カナキヌマブが、濃度 10 ~ 200 mg / ml のカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジンおよびポリソルベート 80 を含む液体製剤で投与され、製剤の pH が 6.1 ~ 6.9 である、請求項 68 から 70 に記載の使用。

【請求項 73】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が、あらかじめ充填されたシリンジに含有された液体形態または再構築用の凍結乾燥形態で患者に投与される、請求項 40 から 72 に記載の使用。

【請求項 74】

あらかじめ充填されたシリンジが自己注射器に含まれている、請求項 73 に記載の使用。

【請求項 75】

前記患者が、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンなどのスタチンを同時に受ける、請求項 40 から 74 に記載の使用。

【請求項 76】

前記患者がシンバスタチンまたはロスバスタチンを同時に受ける、請求項 40 から 75 に記載の使用。

【請求項 77】

前記患者がアスピリンを同時に受ける、請求項 40 から 76 に記載の使用。

【請求項 78】

前記患者がシロスタゾールまたはペントキシフィリンを同時に受ける、請求項 40 から 77 に記載の使用。

【請求項 79】

前記患者が、エスモロール、メトプロロール、ナドロール、ペンブトロールなどのアドレナリン遮断薬；またはラミプリル、ラミプリラト、カプトプリル、リシノプリルなどのアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤；またはロサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、エプロサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体遮断剤；またはクロピドグレル、エリノグレル、プラスグレル、カングレロル、チカグレロル、チクロピジン、ジピリダモール、ピコダミド エプチフィバチド（picodamide eptifibatide）、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバンもしくはテルトロバンなどの血小板凝集の阻害剤；または三硝酸グリセリン（GTN）/ ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビドなどの硝酸塩を同時に受ける、請求項 40 から 78 に記載の使用。

【請求項 80】

対象における末梢動脈疾患（PAD）の症状を処置または緩和するための医薬として使

10

20

30

40

50

用するための I L - 1 結合抗体またはその機能性断片 2 5 m g / m l から約 3 0 0 m g / m l を含む医薬組成物。

【請求項 8 1】

前記組成物が、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 2 5、5 0、7 5、8 0、1 0 0、1 2 5、1 5 0、1 7 5、2 0 0、2 2 5、2 5 0、2 7 5、3 0 0 m g / m l を含む、請求項 8 0 に記載の組成物。

【請求項 8 2】

前記組成物が、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 5 0 m g / m l を含む、請求項 8 0 から 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 3】

前記組成物が、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 8 0 m g / m l を含む、請求項 8 0 から 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 4】

前記組成物が、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 1 5 0 m g / m l を含む、請求項 8 0 から 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 5】

前記組成物が、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 2 0 0 m g / m l を含む、請求項 8 0 から 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 6】

前記組成物が、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 3 0 0 m g / m l を含む、請求項 8 0 から 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 7】

前記 I L - 1 結合抗体がカナキヌマブである、請求項 8 0 から 8 6 に記載の組成物。

【請求項 8 8】

前記組成物が、濃度 1 0 ~ 2 0 0 m g / m l のカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジンおよびポリソルベート 8 0 を含む液体製剤であり、製剤の p H が 6 . 1 ~ 6 . 9 である、請求項 8 7 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

技術分野

本開示は、末梢動脈疾患の症状を処置または緩和するための I L - 1 結合抗体またはその機能性断片の新規使用および投与レジメン (dosage regimen) に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

開示の背景

末梢動脈疾患 P A D は、末梢血管疾患 (P V D) または末梢動脈閉塞疾患 (P A O D) としても公知であり、冠状動脈、大動脈弓脈管構造または脳の内部以外の大動脈の閉塞を指す。P A D は、アテローム性動脈硬化、狭窄に至る炎症性工程、塞栓または血栓形成から生じる場合がある。急性または慢性のいずれかの虚血 (血液供給の欠如) が生じる。P A D は、末梢動脈に影響を与えるアテローム硬化性疾患の一形態である。それは一般に跛行として脚の血管において、運動に伴っておよび / または安静時に生じる間欠痛として明らかになる。P A D は喫煙者および糖尿病患者において蔓延しており ; その発症率は年齢と共に上昇する。P A D は米国だけでも約 1 0 0 0 万人を冒している。P A D の管理は冠状動脈疾患のリスク軽減と重複するが、P A D に対して承認されている医学療法は末梢筋肉への血流を改善するために血小板粘度に影響を与え、疾患を軽減しない。P A D は、慢性血管炎症などの冠状動脈アテローム性動脈硬化と病理学的特質を共有する。インターロイキン (I L) は、慢性血管炎症性応答における鍵となるメディエーターである。I L - 1 は、内皮細胞を活性化し、血管壁への炎症性細胞接着を促進する接着分子の上方制御をもたらす。I L - 1 は、細胞外マトリクスおよびコラーゲン沈着も増大し、それによ

10

20

30

40

50



りプラーク負荷および動脈壁肥厚に寄与する。IL-1 の拮抗作用は、アテローム性動脈硬化に関連する血管壁炎症を回復させるための魅力的な標的である。

【0003】

IL-1 活性の阻害は、さまざまな機序を介して多数の心血管系の徴候について現在調査されている。アナキンラ (Kineret) は、有効性のために毎日およそ 100 mg の皮下投与を必要とするヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストである。MRC-IL-A-HEART 研究は、非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) を有する患者における炎症のマーカーへのアナキンラの有効性を調査する臨床試験である (Crossman, et al., 2008)。

【0004】

ACZ885 (カナキマブ) は、インターロイキン-1 に対する高親和性の完全ヒトモノクローナル抗体 (fully human monoclonal antibody) であり、IL-1 駆動性炎症性疾患の処置のために最初が開発された。カナキマブは、クリオピン関連周期性症候群 (CAPS)、[ 家族性感冒関連症候群 (Familial Cold-Associated Syndrome) (FCAS) ] およびマックル-ウェルズ症候群 (MWS) 表現型は含まれる、を有する患者 4 歳について米国において商標 ILARIS (登録商標) で承認されている。カナキマブは、SJA および痛風の処置についても規制当局の承認を受けている。

【0005】

開示の要旨

したがって、一態様では、本開示は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg を投与するステップを含む対象における末梢動脈疾患 (PAD) の症状を処置または緩和するための方法に向けられている。本発明の療方は、末梢動脈におけるプラークの量を減少させる、および/またはより多くの血流を促進する内皮機能も改善でき、それにより疼痛を伴わずに歩行する患者の能力を改善する。

【0006】

したがって、別の態様では、本開示は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg を投与するステップを含む対象における末梢動脈疾患 (PAD) の症状を処置または緩和するための医薬 (medicament) としての使用のための IL-1 結合抗体またはその機能性断片に向けられている。

【0007】

したがって、さらに別の態様では、本開示は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg を投与するステップを含む、対象における末梢動脈疾患 (PAD) の症状を処置または緩和するための医薬の製造のための IL-1 結合抗体またはその機能性断片の使用に向けられている。

【0008】

本開示のさらなる特質および有利点は、以下の本発明の詳細な記載から明らかになる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

開示の詳細な説明

末梢動脈疾患 PAD は、末梢血管疾患 (PVD) または末梢動脈閉塞疾患 (PAOD) としても公知であり、冠状動脈、大動脈弓脈管構造または脳の内部以外の大動脈の閉塞を指す。PAD は、アテローム性動脈硬化、狭窄に至る炎症性工程、塞栓または血栓形成から生じる場合がある。急性または慢性のいずれかの虚血 (血液供給の欠如) が生じる。PAD は、下肢 (lower extremity) において見出されるアテローム硬化性の封鎖 (atherosclerotic blockage) を指すためにしばしば使用される用語である。

【0010】

本発明は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg を投与するステップを含む、対象における末梢動脈疾患 (PAD) の症状を処置または緩和するための方法を提供する。本発明の任意の方法の一実施形態では、対象は中等度の PAD

10

20

30

40

50

を有する。中等度のPADは、0.8より低い足関節上腕血圧指数(ABI)(ankle-brachial index)に関連する。ABIまたはABPI(足関節上腕血圧指数(ankle brachial pressure index))は、足首で測定した血圧と腕で測定した血圧とを比較することによって決定される。重度の虚血性疾患および重度のPADを有する患者は、0.5より低いまたは0.4より低いABIを有し、これらの患者も本発明による方法および使用での処置から利益を得ることができる。一実施形態では対象は、処置前に少なくとも1本の脚(leg)において0.5から0.85の間の足関節上腕血圧指数を示している。別の実施形態では対象は、少なくとも1本の脚において0.5未満の足関節上腕血圧指数を示している、または対象は少なくとも1本の脚において0.9未満の足関節上腕血圧指数を示している。

10

#### 【0011】

中等度のPADは、症候性間欠性跛行を有する対象、すなわち比較的短い距離、例えば150m未満または400m未満の歩行時に重度の疼痛を示している患者に関連する。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0012】

本発明の任意の方法の一実施形態では対象は、処置の3ヶ月後または処置の12ヶ月後に血管構造および機能の改善を有する。一実施形態では、処置の少なくとも3ヶ月後または処置の少なくとも12ヶ月後に前記対象の末梢動脈壁においてプラーク負荷の低減が観察される。処置の少なくとも3ヶ月後または処置の少なくとも12ヶ月後に前記対象の処置前と比較してプラーク負荷の低減が浅大腿動脈(superficial femoral artery)において決定できる。血管構造および機能の改善は、磁気共鳴画像法(MRI)によって決定できる。

20

#### 【0013】

6分間歩く対象の能力は、本発明による方法および使用での処置後に改善される。

#### 【0014】

IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、最初の投与から2週間ごと、月2回、月1回、6週間ごと、2ヶ月ごと、3ヶ月ごと、4ヶ月ごと、5ヶ月ごとまたは6ヶ月ごとに投与される。一実施形態では、前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片は月1回投与される。

#### 【0015】

一実施形態では、前記方法は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片の約25、50、75、80、100、125、150、175、200、225、250、275、300mgまたはその任意の組合せを投与するステップを含む。前記方法は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約50mg、約80mgまたは約200mgまたは約300mgを投与するステップを含む。一実施形態では、前記方法は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約150mgを投与するステップを含む。

30

#### 【0016】

別の実施形態では、前記方法は、最初の投与から2週間目、4週間目または6週間目にIL-1 結合抗体またはその機能性断片約25mgから約300mgの追加的用量を患者に投与するステップを含む。

40

#### 【0017】

本発明の任意の方法の一実施形態では、前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、IL-1 結合抗体である。本発明の任意の方法の一実施形態では、前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、IL-1 のその受容体への結合を阻害でき、IL-1 への結合について約50pM以下の $K_D$ を有する。

#### 【0018】

本発明の任意の方法の他の実施形態では、前記IL-1 結合抗体は、

a) 成熟IL-1 のGlu64残基を含むループを含む、ヒトIL-1 の抗原性エピトープに向けられたIL-1 結合抗体であって、該IL-1 結合抗体は、IL-1 のその受容体への結合を阻害でき、さらに、該IL-1 結合抗体は、IL-1 への

50

結合について約 50 pM 以下の  $K_D$  を有する、IL-1 結合抗体；

b) 配列番号 1 を含む VH ドメインおよび配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、IL-1 結合抗体の結合と競合する IL-1 結合抗体；

c) 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5 の 3 個の CDR を含む、IL-1 結合抗体；

d) 配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の 3 個の CDR を含む、抗 IL-1 結合抗体；

e) 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5 の 3 個の CDR および配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の 3 個の CDR を含む、抗 IL-1 結合抗体；

f) 配列番号 1 を含む VH ドメインを含む、抗 IL-1 結合抗体；

g) 配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、抗 IL-1 結合抗体；

h) 配列番号 1 を含む VH ドメインおよび配列番号 2 を含む VL ドメインを含む、抗 IL-1 結合抗体

からなる群から選択される。

本発明の任意の方法の一実施形態では、前記 IL-1 結合抗体またはその断片は、配列番号 3、4 および 5 に記載されている配列番号 1 の 3 個の CDR を含み、配列番号 2 の 3 個の CDR は配列番号 6、7 および 8 に記載されている。

本発明の任意の方法の他の実施形態では、IL-1 結合抗体は、

a) 配列番号 3 に記載の CDR と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 1 の CDR、配列番号 3 に記載の CDR と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 2 の CDR、配列番号 5 に記載の CDR と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 3 の CDR を有する VH；ならびに

b) 配列番号 6 に記載の CDR と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 1 の CDR、配列番号 7 に記載の CDR と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 2 の CDR、および配列番号 8 に記載の CDR と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 3 の CDR を有する VL

を含み、ここで、前記抗体は IL-1 について 50 pM 以下の  $K_D$  を有し、前記抗体は IL-1 のその受容体への結合を阻害する。

【0019】

置換アミノ酸は、理想的には保存的置換であり、置換されると当業者は WO 02 / 16436 に記載のものなどのアッセイを使用できる。

【0020】

上に記載の任意の方法のいくつかの実施形態では、抗体または断片は、ヒト IL-1 に約 50 pM 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、抗体または断片は、ヒト IL-1 に約 500 pM 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト IL-1 に約 250 pM 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト IL-1 に約 100 pM 以下の解離定数で結合する。上に記載の任意の方法のいくつかの実施形態では、IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト IL-1 に約 5 pM 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト IL-1 に約 1 pM 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト IL-1 に約 0.3 pM 以下の解離定数で結合する。

【0021】

上に記載の任意のおよび / またはすべての方法のいくつかの実施形態では、IL-1 結合抗体またはその機能性断片は中和抗体である。

【0022】

IL-1 結合抗体の一例は、配列表の配列番号 1 として記載の重鎖可変領域 (heavy chain variable region) (VH) を有するカナキヌマブである。カナキヌマブの VH の CDR 1 は、配列表の配列番号 3 として記載されている。カナキヌマブの VH の CDR 2

10

20

30

40

50

は、配列表の配列番号 4 として記載されている。カナキヌマブの V H の C D R 3 は、配列表の配列番号 5 として記載されている。

【 0 0 2 3 】

カナキヌマブ軽鎖可変領域 (light chain variable region) (V L) は、配列表の配列番号 2 として記載されている。カナキヌマブの V L の C D R 1 は、配列表の配列番号 6 として記載されている。カナキヌマブの V L の C D R 2 は、配列表の配列番号 7 として記載されている。カナキヌマブの V L の C D R 3 は、配列表の配列番号 8 として記載されている。

【 0 0 2 4 】

上に記載の任意のおよび / またはすべての方法のいくつかの実施形態では、抗 I L - 1 結合抗体またはその結合断片は、配列番号 1 の軽鎖可変領域および配列番号 2 の重鎖可変領域を有する抗体の結合と競合する。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態では、開示された方法は、配列番号 1 の 3 個の C D R を有する抗 I L - 1 結合抗体を投与するステップを含む。さらなる実施形態では、配列番号 1 の 3 個の C D R は配列番号 3 ~ 5 として記載されている。いくつかの実施形態では、開示された方法は、配列番号 2 の 3 個の C D R を有する抗 I L - 1 結合抗体を投与するステップを含む。さらなる実施形態では、配列番号 2 の 3 個の C D R は配列番号 6 ~ 8 として記載されている。

【 0 0 2 6 】

好ましくは、I L - 1 結合抗体は、カナキヌマブである。カナキヌマブは、I g G 1 / k アイソタイプの完全ヒトモノクローナル抗ヒト I L - 1 抗体であり、I L - 1 駆動性炎症性疾患の処置のために開発されている。それは、ヒト I L - 1 に結合するように設計され、それによりこのサイトカインとその受容体との相互作用を遮断する。高感受性 C 反応性タンパク質 (h s C R P) および他の炎症マーカーレベルの低下における、カナキヌマブを使用する I L - 1 媒介炎症の拮抗作用は、クリオピリン関連周期性症候群 (C A P S) および関節リウマチを有する患者において急性相応答を示している。この証拠は、カナキヌマブを使用して 2 型糖尿病 (T 2 D M) を有する患者で、および開発中の他の I L - 1 抗体療法で再現されている。

【 0 0 2 7 】

カナキヌマブは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる W O 0 2 / 1 6 4 3 6 に開示されている。

【 0 0 2 8 】

本発明の任意の方法の他の実施形態では、前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ゲボキズマブ、L Y - 2 1 8 9 1 0 2 または A M G - 1 0 8 からなる群から選択される。

【 0 0 2 9 】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、非経口で (parentally)、例えば静脈内または皮下に投与される。好ましくは、カナキヌマブは、皮下に投与される。カナキヌマブは、濃度 1 0 ~ 2 0 0 m g / m l のカナキヌマブ、2 7 0 m M ショ糖、3 0 m M ヒスチジンおよび 0 . 0 6 % ポリソルベート 8 0 を含む再構成製剤 (reconstituted formulation) で投与されてよく、製剤の p H は 6 . 5 である。カナキヌマブは、濃度 1 0 ~ 2 0 0 m g / m l のカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジンおよびポリソルベート 8 0 を含む液体製剤で投与されてもよく、製剤の p H は 5 . 5 ~ 7 . 0 である。カナキヌマブは、濃度 1 0 ~ 2 0 0 m g / m l のカナキヌマブ、2 7 0 m M マンニトール、2 0 m M ヒスチジンおよび 0 . 0 4 % ポリソルベート 8 0 を含む液体製剤で投与されてもよく、製剤の p H は 6 . 5 である。

【 0 0 3 0 】

前記 I L - 1 結合抗体、例えばカナキヌマブまたは機能性断片は、あらかじめ充填されたシリンジに含有された液体形態または再構築用の凍結乾燥形態 (a liquid form or l

10

20

30

40

50

yophilized form for reconstitution contained in a prefilled syringe) で患者に投与されてよい。一実施形態では、あらかじめ充填されたシリンジは自己注射器 (autoinjector) に含まれている。

#### 【0031】

本発明の任意の方法の他の実施形態では、前記患者は、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンなどのスタチンを同時に受け、好ましくは前記患者は、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはアスピリンを同時に受ける。一態様では、前記患者は、シロスタゾールまたはペントキシフィリンを同時に受ける。他の態様では、前記患者は、エスモロール、メトプロロール、ナドロール、ペンブトロールなどの アドレナリン遮断薬；またはラミプリル、ラミプリラト、カプトプリル、リシノプリルなどのアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤；またはロサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、エプロサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体遮断剤；またはクロピドグレル、エリノグレル、プラスグレル、カングレロル、チカグレロル、チクロピジン、ジピリダモール、ピコダミド エプチフィバチド (picodamide eptifibatide)、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバンもしくはテルトロバンなどの血小板凝集の阻害剤；または三硝酸グリセリン (GTN) / ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビドなどの硝酸塩を同時に受ける。

#### 【0032】

本発明の別の態様により、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg を投与するステップを含む、対象における末梢動脈疾患 (PAD) の症状を処置または緩和するための医薬としての使用のための IL-1 結合抗体またはその機能性断片。

#### 【0033】

本発明のさらに別の態様により、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約 25 mg から約 300 mg を投与するステップを含む、対象における末梢動脈疾患 (PAD) の症状を処置または緩和するための医薬の製造のために IL-1 結合抗体またはその機能性断片の使用が提供される。

#### 【0034】

次に、上の 2 つの段落に述べられた 2 つの使用の種々の態様が記載され、これらすべての態様は合わせて組み合わせることができる。当業者は、次の 6 ページにおける教示がすべて相互に組合せ可能であり、これらのページの種々の部分からの特性を組み合わせた具体的な態様が当業者に適切に開示されることを認識する。付加的に、IL-1 結合抗体またはカナキヌマブと同じ可変ドメインを含有する機能性断片としてカナキヌマブを選択することを伴って、下のすべての種々の態様を組み合わせるすべての実施形態は、特に好ましいとみなされる。

#### 【0035】

一態様では、対象は、中等度の PAD を有する。中等度の PAD は、0.8 より低い足関節上腕血圧指数 (ABI) と関連する。重度の虚血性疾患および重度の PAD を有する患者は、0.5 より低いまたは 0.4 より低い ABI を有し、これらの患者も本発明による方法および使用での処置から利益を得ることができる。一実施形態では、対象は、処置前に少なくとも 1 本の脚において 0.5 から 0.85 の間の足関節上腕血圧指数を示している。別の実施形態では、対象は、少なくとも 1 本の脚において 0.5 未満の足関節上腕血圧指数を示している、または対象は少なくとも 1 本の脚において 0.9 未満の足関節上腕血圧指数を示している。

#### 【0036】

中等度の PAD は、症候性間欠性跛行を有する対象、すなわち 100 m などの比較的短い距離、例えば 150 m 未満または 400 m 未満の歩行時に重度の疼痛を示す患者に関連する。

## 【0037】

本発明の任意の使用の一実施形態では、対象は、処置の3ヶ月後または処置の12ヶ月後に血管構造および機能の改善を有する。一実施形態では、処置の少なくとも3ヶ月後または処置の少なくとも12ヶ月後に前記対象の末梢動脈壁においてプラーク負荷の低減が観察される。処置の少なくとも3ヶ月後または処置の少なくとも12ヶ月後に前記対象の処置前と比較してプラーク負荷の低減が浅大腿動脈において決定できる。血管構造および機能の改善は、磁気共鳴画像法(MRI)によって決定できる。

## 【0038】

6分間歩く対象の能力は、本発明による方法および使用での処置後に改善する。

## 【0039】

IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、最初の投与から2週間ごと、月2回、月1回、6週間ごと、2ヶ月ごと、3ヶ月ごと、4ヶ月ごと、5ヶ月ごとまたは6ヶ月ごとに投与される。一実施形態では、前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片は月1回投与される。

## 【0040】

上に記載の使用の他の実施形態では、前記患者は、前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片の約25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300mgまたはその任意の組合せを投与される。

## 【0041】

一実施形態では、使用は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片の約25、50、75、80、100、125、150、175、200、225、250、275、300mgまたはその任意の組合せを投与するステップを含む。使用は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約50mg、約80mgまたは約200mgまたは約300mgを投与するステップを含む。一実施形態では、使用は、IL-1 結合抗体またはその機能性断片約150mgを投与するステップを含む。

## 【0042】

別の実施形態では、使用は、最初の投与から2週間目、4週間目または6週間目にIL-1 結合抗体またはその機能性断片約25mgから約300mgの追加的用量を患者に投与するステップを含む。

## 【0043】

本発明の任意の使用の一実施形態では、前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、IL-1 結合抗体である。本発明の任意の使用の一実施形態では、前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片は、IL-1 のその受容体への結合を阻害でき、IL-1 への結合について約50pM以下の $K_D$ を有する。

## 【0044】

本発明の任意の使用の他の実施形態では、前記IL-1 結合抗体は、

a) 成熟IL-1 のGlu64残基を含むループを含む、ヒトIL-1 の抗原性エピトープに向けられたIL-1 結合抗体であって、該IL-1 結合抗体は、IL-1 のその受容体への結合を阻害でき、さらに、該IL-1 結合抗体は、IL-1 への結合について約50pM以下の $K_D$ を有する、IL-1 結合抗体；

b) 配列番号1を含むVHドメインおよび配列番号2を含むVLドメインを含む、IL-1 結合抗体の結合と競合するIL-1 結合抗体；

c) 配列番号3、配列番号4、配列番号5の3個のCDRを含む、抗IL-1 結合抗体；

d) 配列番号6、配列番号7、配列番号8の3個のCDRを含む、抗IL-1 結合抗体；

- e) 配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5 の 3 個の C D R および配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の 3 個の C D R を含む、抗 I L - 1 結合抗体；
- f) 配列番号 1 を含む V H ドメインを含む、抗 I L - 1 結合抗体；
- g) 配列番号 2 を含む V L ドメインを含む、抗 I L - 1 結合抗体；
- h) 配列番号 1 を含む V H ドメインおよび配列番号 2 を含む V L ドメインを含む、抗 I L - 1 結合抗体

からなる群から選択される。

本発明の任意の使用の一実施形態では、前記 I L - 1 結合抗体またはその断片は、配列番号 3、4 および 5 に記載されている配列番号 1 の 3 個の C D R を含み、配列番号 6、7 および 8 に記載されている配列番号 2 の 3 個の C D R を含む。

10

本発明の任意の使用の他の実施形態では、前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、

a) 配列番号 3 に記載の C D R と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 1 の C D R、配列番号 3 に記載の C D R と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 2 の C D R、配列番号 5 に記載の C D R と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 3 の C D R を有する V H；ならびに

b) 配列番号 6 に記載の C D R と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 1 の C D R、配列番号 7 に記載の C D R と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 2 の C D R、および配列番号 8 に記載の C D R と比較して 0 個、1 個または 2 個のアミノ酸置換を有する第 3 の C D R を有する V L を含み、ここで、前記抗体は I L - 1 について 50 p M 以下の  $K_D$  を有し、前記抗体は I L - 1 のその受容体への結合を阻害する。

20

#### 【0045】

置換アミノ酸は、理想的には保存的置換であり、置換されると当業者は W O O 2 / 1 6 4 3 6 に記載のものなどのアッセイを使用できる。

#### 【0046】

本発明の任意の使用の一実施形態では、前記 I L - 1 結合抗体は、カナキヌマブである。本発明の任意の使用の他の実施形態では、前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ゲボキズマブ、L Y - 2 1 8 9 1 0 2 または A M G - 1 0 8 からなる群から選択される。

30

#### 【0047】

上に記載の任意の使用のいくつかの実施形態では、前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト I L - 1 に約 50 p M 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、抗体または断片は、ヒト I L - 1 に約 500 p M 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト I L - 1 に約 250 p M 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト I L - 1 に約 100 p M 以下の解離定数で結合する。上に記載の任意の使用のいくつかの実施形態では、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト I L - 1 に約 5 p M 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト I L - 1 に約 1 p M 以下の解離定数で結合する。いくつかの実施形態では、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、ヒト I L - 1 に約 0.3 p M 以下の解離定数で結合する。

40

#### 【0048】

上に記載の任意の使用のいくつかの実施形態では、I L - 1 結合抗体またはその断片は中和抗体である。

#### 【0049】

一態様では I L - 1 結合抗体、カナキヌマブ重鎖可変領域 (V H) は配列表の配列番号 1 として記載されている。カナキヌマブの V H の C D R 1 は、配列表の配列番号 3 として記載されている。カナキヌマブの V H の C D R 2 は、配列表の配列番号 4 として記載されている。カナキヌマブの V H の C D R 3 は、配列表の配列番号 5 として記載されている

50

。

## 【 0 0 5 0 】

カナキヌマブ軽鎖可変領域 ( V L ) は、配列表の配列番号 2 として記載されている。カナキヌマブの V L の C D R 1 は、配列表の配列番号 6 として記載されている。カナキヌマブの V L の C D R 2 は、配列表の配列番号 7 として記載されている。カナキヌマブの V L の C D R 3 は、配列表の配列番号 8 として記載されている。

## 【 0 0 5 1 】

上に記載の任意の使用のいくつかの実施形態では、 I L - 1 結合抗体またはその断片は、配列番号 1 の軽鎖可変領域および配列番号 2 の重鎖可変領域を有する抗体の結合と競合する。

10

## 【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、開示された使用、配列番号 1 の 3 個の C D R を有する前記 I L - 1 結合抗体。さらなる実施形態では、配列番号 1 の 3 個の C D R は配列番号 3 ~ 5 として記載されている。いくつかの実施形態では、開示された使用は、配列番号 2 の 3 個の C D R を有する抗 I L - 1 結合抗体を投与するステップを含む。さらなる実施形態では、配列番号 2 の 3 個の C D R は配列番号 6 ~ 8 として記載されている。

## 【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、開示された使用は、配列番号 1 の 3 個の C D R および配列番号 2 の 3 個の C D R を有する抗 I L - 1 結合抗体を投与するステップを含む。さらなる実施形態では、配列番号 1 の 3 個の C D R は配列番号 3 ~ 5 として記載されており、配列番号 2 の 3 個の C D R は配列番号 6 ~ 8 として記載されている。

20

## 【 0 0 5 4 】

上に記載の任意の使用のいくつかの実施形態では、前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は皮下にまたは静脈内に投与される。

## 【 0 0 5 5 】

皮下に投与される場合、カナキヌマブは、濃度 1 0 ~ 1 5 0 m g / m l のカナキヌマブ、2 7 0 m M ショ糖、3 0 m M ヒスチジンおよび 0 . 0 6 % ポリソルベート 8 0 を含む凍結乾燥物 ( lyophilisate ) からの再構成製剤で投与されてよく、製剤の p H は 6 . 3 ~ 6 . 7 、好ましくは 6 . 5 である。

## 【 0 0 5 6 】

30

皮下に投与される場合、カナキヌマブは、濃度 1 0 ~ 2 0 0 m g / m l のカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジンおよびポリソルベート 8 0 ( またはポリソルベート 2 0 ) を含む液体製剤で投与されてよく、製剤の p H は 5 . 5 ~ 7 . 0 であり、またはより好ましくは 6 . 3 ~ 6 . 7 、好ましくは 6 . 5 である。一態様では製剤は、1 0 ~ 1 5 0 m g / m l 、2 7 0 m M マンニトール、2 0 m M ヒスチジンおよび 0 . 0 4 % ポリソルベート 8 0 ( またはポリソルベート 2 0 ) を含み、製剤の p H は 6 . 3 ~ 6 . 7 、好ましくは 6 . 5 である。

## 【 0 0 5 7 】

皮下に投与される場合、カナキヌマブまたは任意の前記 I L - 1 結合抗体もしくはその機能性断片は、あらかじめ充填されたシリンジに含有された液体形態または再構築用の凍結乾燥形態で患者に投与されてよい。一実施形態では、前記あらかじめ充填されたシリンジは自己注射器に含まれてよい。そのような自己注射器は、患者が簡単なやり方で液体製剤を皮下に自己投与できるようにする。

40

## 【 0 0 5 8 】

本発明による任意の使用の他の実施形態では、前記患者は、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンなどのスタチンを同時に受ける。好ましくは前記患者は、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはアスピリンを同時に受ける。一態様では、前記患者は、シロスタゾールまたはペントキシフィリンを同時に受ける。他の態様では、前記患者は、エスモロール、メトプロロール、ナドロール、ペンブ

50



トロールなどの アドレナリン遮断薬；またはラミプリル、ラミプリラト、カプトプリル、リシノプリルなどのアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤；またはロサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、エプロサルタンなどのアンジオテンシンⅡ受容体遮断剤；またはクロピドグレル、エリノグレル、プラスグレル、カングレロル、チカグレロル、チクロピジン、ジピリダモール、ピコダミド エプチフィバチド（picodamide eptifibatide）、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバンもしくはテルトロバンなどの血小板凝集の阻害剤；または三硝酸グリセリン（GTN）/ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビドなどの硝酸塩を同時に受ける。

#### 【0059】

別の態様では、本発明は、対象における末梢動脈疾患（PAD）の症状を処置または緩和するための医薬としての使用のためのIL-1 結合抗体またはその機能性断片25 mg/mlから約300 mg/mlを含む医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、前記組成物は、約25、50、75、80、100、125、150、175、200、225、250、275、300 mg/mlのIL-1 結合抗体またはその機能性断片を含む。

#### 【0060】

前記組成物は、約50 mg/ml、約80 mg/ml、約200 mg/mlまたは約300 mg/mlのIL-1 結合抗体またはその機能性断片を含む。好ましくは、前記組成物は、約50または150 mg/mlのIL-1 結合抗体またはその機能性断片を含む。好ましくは前記IL-1 結合抗体は、カナキヌマブである。一態様では、前記組成物は、10～200 mg/mlカナキヌマブ、270 mMショ糖、30 mMヒスチジンおよび0.06%ポリソルベート80を含む再構成製剤であり、製剤のpHは6.5である。

別の態様では、前記組成物は、10～200 mg/mlカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジンおよびポリソルベート80を含む液体製剤であり、製剤のpHは6.1～6.9または6.3～6.7の間である。別の態様では、前記組成物は10～200 mg/mlカナキヌマブ、270 mMマンニトール、20 mMヒスチジンおよび0.04%ポリソルベート80を含む液体製剤であり、製剤のpHは6.5である。

#### 【0061】

##### 全般

本明細書において参照するすべての特許、公開された特許出願、出版物、参考文献および他の材料は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

本明細書において使用される用語「含む（comprising）」は「含む（including）」および「からなる（consisting）」を包含し、例えば、Xを「含む（comprising）」組成物は、排他的にXからなる（consist）場合もあるし、または追加的なものを含む（include）場合もある、例えばX + Y。

#### 【0062】

本明細書において使用される用語「投与（administering）」は化合物、例えばIL-1 結合抗体または標準的治療剤との関連において、任意の送達経路によるその化合物の送達を指して使用される。

#### 【0063】

本明細書において使用される用語「アッセイする（assaying）」は、その操作が任意の従来手段によって実行できる検出、同定、スクリーニングまたは決定の行為を指して使用される。例えば試料は、具体的なマーカーの存在についてELISAアッセイ、ノーザンブロット、画像化などを使用することによって試料中にマーカーが存在するかどうかを検出するためにアッセイされてよい。

#### 【0064】

本明細書において使用される用語「約（about）」は、数値xに関連して、例えば+/-10%を意味する。

10

20

30

40

50

## 【0065】

本明細書において使用される用語「実質的に (substantially)」は「完全に (completely)」を排除せず、例えば Y を「実質的に含まない」組成物は、Y を完全に含まなくてよい。必要に応じて用語「実質的に (substantially)」は開示の定義から除外されてよい。

## 【0066】

本明細書において使用される、「C 反応性タンパク質 (C-reactive protein)」および「CRP」は、炎症への急性相応答の指標として使用される血清 C 反応性タンパク質を指す。血漿中の CRP のレベルは、任意の濃度、例えば mg/dl、mg/L、nmol/L で示されてよい。CRP のレベルは、周知の種々の方法、例えば放射状免疫拡散、電気免疫測定法、免疫比濁法、ELISA、比濁法、蛍光偏光免疫測定法およびレーザー比濁分析によって測定できる。CRP についての検査は、標準的 CRP 検査または高感度 CRP (hsCRP) 検査 (すなわち、レーザー比濁分析を使用して試料中の低レベルの CRP を測定できる高感度検査) を用いることができる。CRP のレベルを検出するためのキットは、種々の企業から購入できる、例えば Calbiotech、Inc、Cayman Chemical、Roche Diagnostics Corporation、Abzyme、DADE Behring、Abnova Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics など。

## 【0067】

本明細書において使用される用語「hsCRP」は、高感度 CRP 検査によって測定した血液中の CRP のレベルを指す。

## 【0068】

各検査施設 (local laboratory) は、正常最大 CRP を算出するための検査室の規定に基づいて、異常 (高) CRP についてのカットオフ値を用いる。一般に医師は、検査施設に CRP 検査を依頼し、検査施設は、具体的な施設が正常 CRP を算出するために用いる規定を使用して正常または異常 (低もしくは高) CRP を報告する。

## 【0069】

「IL-1 結合抗体」によって、単独でまたは他の分子と会合してのいずれかで IL-1 抗原に結合できる任意の抗体が意味される。結合反応は、例えば IL-1 のその受容体への結合の阻害を決定するためのバイオアッセイまたは任意の種類の結合アッセイを含む標準的方法 (定性アッセイ) によって、同じアイソタイプだが無関係の特異性の抗体、例えば抗 CD25 抗体が使用される陰性対照検査を参照して示すことができる。有利には、本発明の方法において使用される IL-1 結合抗体の IL-1 への結合は、競合的結合アッセイにおいて示すことができる。

## 【0070】

本明細書において使用される用語「抗体」は本明細書を参照して、全抗体および任意の抗原結合断片もしくはその 1 本鎖 (すなわち「機能性断片」) を含む。天然に存在する「抗体」は、ジスルフィド結合によって内部で繋がれた少なくとも 2 本の重鎖 (H) および 2 本の軽鎖 (L) を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域 (本明細書では  $V_H$  と略す) および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3 個のドメイン、CH1、CH2 および CH3 から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域 (本明細書では  $V_L$  と略す) および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1 個のドメイン、CL から構成される。 $V_H$  および  $V_L$  領域は、フレームワーク領域 (FR) と称されるより保存的な領域に組み入れられている相補性決定領域 (CDR) と称される高頻度可変性の領域にさらに細分することができる。各  $V_H$  および  $V_L$  は、アミノ末端からカルボキシ末端へ次の順序、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 で配置される 3 個の CDR および 4 個の FR からできている。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞 (例えばエフェクター細胞) および古典的補体系の第 1 の因子 (C1q) を含む宿主組織または因子

への免疫グロブリンの結合を媒介できる。

【0071】

本明細書において使用される用語、本明細書において使用される抗体の「機能性断片」は、抗原（例えば IL - 1 ）に特異的に結合する能力を保持している抗体の部分または断片を指す。抗体の抗原結合機能が全長抗体の断片によって実施できることは示されている。用語、抗体の「機能性断片」に包含される結合断片の例は、F a b 断片、V<sub>L</sub>、V<sub>H</sub>、C L および C H 1 ドメインからなる一価断片；F ( a b ) 2 断片、ヒンジ領域でジスルフィド結合によって連結された 2 個の F a b 断片を含む二価断片；V<sub>H</sub> および C H 1 ドメインからなる F d 断片；抗体の 1 本の腕の V<sub>L</sub> および V<sub>H</sub> ドメインからなる F v 断片；V<sub>H</sub> ドメインからなる d A b 断片 (Ward et al., 1989) ；ならびに単離された相補性決定領域 (C D R) を含む。例示的抗原結合部位は、配列番号 3 ~ 5 および配列番号 6 ~ 8 に記載のカナキヌマブの C D R を含む。F v 断片の 2 つのドメイン、V<sub>L</sub> および V<sub>H</sub> は別の遺伝子によってコードされているが、それらは、組換え方法を使用して、それらを V<sub>L</sub> および V<sub>H</sub> 領域のペアが一価分子を形成するように 1 本のタンパク質鎖として作ることができる合成リンカーによって繋がれてよい ( 1 本鎖 F v ( s c F v ) として公知である；例えば Bird et al., 1988 および Huston et al., 1988 を参照されたい)。そのような 1 本鎖抗体も用語、抗体の「機能性断片」に包含されることが意図される。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来の技術を使用して得られ、断片はインタクト抗体と同じやり方で有用性についてスクリーニングされる。

10

20

【0072】

本明細書において使用される用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書において使用される際に単一分子組成物 (single molecular composition) の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性および親和性を示す。

【0073】

本明細書において使用される用語「ヒト抗体」は、本明細書において使用される際に、フレームワークおよび C D R 領域の両方がヒト起源の配列由来である可変領域を有する抗体を含むことを意図する。さらに抗体が定常領域を含有する場合、定常領域もそのようなヒト配列、例えば、ヒト生殖系列配列、またはヒト生殖系列配列の変異バージョンまたは、K n a p p i k らに記載のヒトフレームワーク配列分析由来コンセンサスフレームワーク配列を含有する抗体由来である。「ヒト抗体」は、ヒト、ヒト組織またはヒト細胞によって産生される必要はない。本開示のヒト抗体は、ヒト配列によってコードされていないアミノ酸残基 (例えば i n v i t r o 無作為もしくは部位特異的変異導入によってまたは i n v i v o 体細胞変異で導入された変異) を含んでよい。しかし本明細書において使用される用語「ヒト抗体」は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系由来の C D R 配列がヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含むことを意図しない。

30

【0074】

本明細書において使用される用語「K<sub>D</sub>」は、本明細書において使用される際に、K<sub>d</sub> の K<sub>a</sub> に対する比 (すなわち K<sub>d</sub> / K<sub>a</sub>) から得られ、モル濃度 (M) として表される解離定数を指すことが意図される。抗体に対する K<sub>D</sub> 値は、当技術分野において十分確立された方法を使用して決定できる。抗体の K<sub>D</sub> を決定するための方法は、表面プラズモン共鳴を使用すること、または B i a c o r e (登録商標) システムなどのバイオセンサー系を使用することである。

40

【0075】

本明細書において使用される、用語「患者」は、任意のヒトまたは非ヒト動物を含む。用語「非ヒト動物」はすべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、は虫類などの哺乳動物および非哺乳動物を含む。

【0076】

本明細書において使用され、当該分野で公知および本明細書に記載の方法により決定されるこれらの IL - 1 機能特質 (例えば、生化学、免疫化学、細胞性、生理学的または

50

他の生物学的活性など)の1つまたは複数を「阻害する」抗体は、抗体の不在時(または無関係な特異性の対照抗体が存在する場合)にみられるものと比較して具体的な活性における統計的に有意な減少に関連することが理解される。IL-1 活性を阻害する抗体は、統計的に有意な減少に影響を与える、例えば測定されたパラメーターの少なくとも10%まで、少なくとも50%、80%または90%まで、および特定の実施形態では本開示の抗体は、IL-1 機能活性の95%、98%または99%より多くを阻害できる。

#### 【0077】

本明細書において使用される用語「ポリペプチド」は、本明細書において他に規定がない限り、ペプチド結合によって相互に繋がれたアミノ酸を含み、N末端で開始し、C末端で終結するアミノ酸配列を有する任意のペプチドまたはタンパク質を含む。

10

#### 【実施例】

#### 【0078】

##### 実施例 1

間欠性跛行を有する患者におけるACZ885の安全性、認容性ならびに動脈構造および機能への効果の多施設、無作為、二重盲検、プラセボ対照研究

ACZ885(カナキヌマブ)は、げっ歯類、イヌまたはブタIL-1 と交差反応しないことから、他の種でのこの抗体の前臨床有効性データは得られていない。しかし、支持的データは、IL-1 ノックアウトまたはIL-1 I型受容体ノックアウトマウスにおけるアテローム性動脈硬化の低減の報告から得られる(Kirii, et al., 2003)。IL-1 受容体アンタゴニスト欠損マウスは、内皮損傷後に新生内膜発生をおこしやすく、アテローム発生をさらにおこしやすい(Isoda et al, 2003、Isoda and Ohsuzu, 2006)。アテローム性動脈硬化の依存性、冠状動脈連結または虚血灌流後の梗塞サイズへのIL-1 遮断の効果をIL-1 R1 ノックアウトマウスにおいて、およびアナキンラまたはIL-1 抗体で処置したマウスにおいて判定した。これらの研究においてIL-1 シグナル伝達の遮断は、防御的(protective)または中性(neutral)である(Abbate et al 2008、Salloum et al 2009)。1つの報告(Hwang et al 2001)は、抗IL-1 抗体の同時投与がC57BL/6マウスの梗塞モデルにおいて死亡率を悪化させ、心室壁の破裂を増加させたが、対照群における正常より高い24時間周術期死亡率によって複雑化していた。マウスは、限定的な側副冠状動脈循環を有し、これらの側副血管の程度は系統依存的である。したがってこれらのin vivo研究は、ヒトにおいてIL-1 応答を調節する複雑な多因子相互作用を反映する能力が限定的である可能性がある。

20

30

#### 【0079】

本研究では、対象は、適切な創傷治癒を考慮するために、治癒過程を必要とする前の事象、例えば心筋梗塞、冠状動脈バイパス移植、発作または頸動脈内膜剥離術から少なくとも3ヶ月であるように選択される。

#### 【0080】

本研究の目的は、

- ・末梢動脈全ブラーク負荷へのACZ885の効果をMRI技術を使用してベースライン、3ヶ月および12ヶ月時に判定すること、
- ・血清アミロイドAタンパク質、高感度C反応性タンパク質およびインターロイキン-6レベルへのACZ885の効果を判定すること、
- ・無痛歩行距離および最大歩行距離を含む6分間歩行検査によって測定される機能的な能力パラメーターへのACZ885の効果を判定すること、
- ・外来患者活動レベル(activPALデバイスによって記録される毎日の平均歩数および毎日の直立平均時間)によって測定される機能的な能力へのACZ885の効果を調査すること

40

である。

#### 【0081】

ActivPAL(商標)モニター(PAL Technologies Ltd., Glasgow, UK)を使用する。このデバイスの正確性は、十分に記載されており、

50

いくつかの他のモニターより詳細な情報を提供し、他のがん研究において使用されている (Maddocks et al 2011)。デバイスは、粘着性 P A L S t i c k i e s (商標) および T e g a d e r m (商標) 被覆層を使用して大腿前部に適用される小さく軽量な (20 × 30 × 5 mm、20 g) 一軸性加速度計である。A c t i v P A L (商標) は、完全に充電した新しい充電電池で最大 10 日間の期間にわたって、座る、立つおよび歩くに費やされた時間、座るから立つへの移行、歩数ならびにステップング速度 (リズム) を記録する。

#### 【0082】

付随のソフトウェアは、これらの結果のそれぞれを時間ごと、日ごとまたは週ごとに表示できるようにする。研究の際にデバイスは、6日間連続で装着される。これらのデバイスは夜間は外しても外さなくてもよいが、入浴、シャワーまたは水泳時は外さなければならない。モニターは、代謝当量時時間 (M E T h) でのエネルギー消費の概算も、座る、立つ、歩くに費やされた時間およびリズムに基づいて提供するが；しかしこの結果は確認されていない。

- ・血清 D 二量体レベルおよび e x v i v o コレステロール排出 i n v i t r o アッセイへの A C Z 8 8 5 の効果を調査する

- ・宣告された主要心血管系事象 (adjudicated major cardiovascular event) の発症率へのおよび末梢動脈事象への A C Z 8 8 5 の効果を調査する

#### 【0083】

これは、間欠性跛行を有する患者での非確証的、二重盲検、無作為、プラセボ対照、並行群間研究である。研究は、28日間のスクリーニング期、標準化された運動レジメンの開始を含む28日間の実行期 (run-in period)、12ヶ月の処置期および1ヶ月の経過観察期からなる。末梢血管の M R I は、実行期 (「ベースライン」とみなす) の終了時ならびに処置の3および12ヶ月後に得る。追加的判定は、処置の1、2、3、6、9および12ヶ月後の機能性検査 (6分間歩行検査) および機能的能力の他の客観的尺度 (A c t i v P A L 記録された外来患者活動度) を含む。この設計は、これらの患者における末梢動脈疾患への A C Z 8 8 5 の潜在的急性および慢性の両方の効果の判定を可能にし、同様にいかなる安全性への懸念の迅速な判定も可能にする。スクリーニング時の適格性基準に合致する患者は、ベースライン評価に入れられる。すべてのベースライン安全性評価結果は、投薬の前に利用可能でなければならない。患者は、ベースライン評価のために各時期の投薬の前日に研究施設を訪問する。A C Z 8 8 5 の単回投薬に続いて、薬物動態学的、薬力学的、および安全性の判定を行う。患者は、その最後の投与のおよそ30日後に研究終了の評価を受ける。安全性判定は、理学的検査、E C G、バイタルサイン、標準的臨床検査室評価 (血液学、血液化学、尿検査) 有害事象および重度の有害事象モニタリングを含む。

#### 【0084】

スクリーニングで算入 / 除外基準に合致した対象はベースライン評価に入れられる。すべてのベースライン安全性評価結果は、投薬の前に利用可能でなければならない。

#### 【0085】

対象は、ベースライン評価のために各時期の投薬の前日に研究施設を訪問する。A C Z 8 8 5 の単回投薬に続いて、薬物動態学的、薬力学的、および安全性の判定は12ヶ月にわたる月1回の訪問の際に行う。次いで対象は、その最後の投与のおよそ30日後に研究終了の評価を受ける。

#### 【0086】

安全性判定は、理学的検査、E C G、バイタルサイン、標準的臨床検査室評価 (血液学、血液化学、尿検査) 有害事象および深刻な有害事象モニタリングを含む。

#### 【0087】

本研究は無作為、プラセボ対照、二重盲検研究である。本研究の設計は、末梢動脈疾患および間欠性跛行を有する患者における A C Z 8 8 5 での処置の結果としての血管構造および機能的能力での変化を評価する主な目的に取り組む。A B I が下肢への血管血流の障害の予測測定であることから、0.50 から 0.85 (包括的) の間の足関節上腕血圧指

10

20

30

40

50

数を有する患者は、登録される。この集団において患者は、6分間歩行距離 400 m (MRIを介して測定可能なプラーク容積を有する対象が400 mより少ない歩行距離を有することの公表されたデータに基づく (McDermott 2011)) であるものに追加的に選択される。末梢動脈疾患重症度のいくつかの測定値 (例えば歩行距離) は、言葉による激励または疼痛の知覚または薬物投与の知識などの心理社会的きっかけによって影響を受ける場合がある。したがって本研究は、これらの影響を軽減するために二重盲検である。本研究への登録は、患者の運動する意欲によい影響を与え、結果として歩行距離を改善することも公知である。したがって研究に登録することからの変動を最小化するために、すべての患者を、実行期1ヶ月目に開始する標準化された在宅訓練プログラムに登録し、処置期を通じて継続する。

10

#### 【0088】

PADにおける疾患進行を調節することが公知であり、現在承認されたまたは有効な治療法はないことから、プラセボがPADでのACZ885の効果を実証する目的で使用される。患者は、PADリスク軽減のために推奨されるとおりアスピリンおよびスタチンを含む彼らの安定なレジメンで維持される。

#### 【0089】

少なくとも120名の患者が研究を完了することを期待する目標で、およそ180名の対象が研究に参加するために登録され、無作為化される。

#### 【0090】

本研究に組み込まれる適格な対象は、次の基準をすべて満たす必要がある：

20

1. 男性および女性対象、スクリーニング時に年齢18から74歳 (包括的)、中等度の末梢動脈疾患の臨床的徴候を有する。これは、少なくとも1本の脚における足関節上腕血圧指数0.5~0.8 (包括的) によって実証されなければならない。

2. 中等度の症候性間欠性跛行、400メートル未満の歩行に伴う任意の脚の筋肉における疼痛および/または疲労によって定義される。これだけに限らないが歩行に伴う下肢末梢の感覚異常 (paresthesias)、蒼白および冷感を含む非定型的症状は、調査者の自由裁量で考慮される場合もある。

3. スクリーニング前、少なくとも6週間前の安定なアスピリンおよびスタチン療法、または文書化された不耐用を有する。患者がアスピリンまたはスタチンにない場合は、文書化された禁忌症、例えばアスピリンでのGI障害、またはスタチン不耐用もしくはミオパチーを有さなければならない。

30

4. プラーク負荷および狭窄の領域を決定するための浅大腿動脈の血管壁形態計測を判定するためのベースライン時の評価可能なMRI画像の取得。

5. スクリーニングおよびベースライン時に、バイタルサイン (収縮期および拡張期血圧ならびに脈拍数) は、対象が少なくとも5 (5) 分間休息した後に座位で判定される。所与の対象の体型に適切な大きさのBP測定バンドを使用すべきである。バイタルサインは、

口腔体温 35.0 ~ 37.5 の間

収縮期血圧 90 ~ 170 mmHg

拡張期血圧 50 ~ 100 mmHg

脈拍数、40 ~ 100 bpm

40

以内でなければならない。

#### 【0091】

調査用薬物、ACZ885および合致するプラセボは、Novartisによってガラスバイアル中の凍結乾燥粉末として調製され、非盲検バルク薬剤として臨床現場に供給される。調製の詳細については薬学マニュアルを参照されたい。薬物は、12ヶ月間の処置期について150 mgの用量で皮下に月に1回送達される。

対象は1:1の比で次の2つの処置の内の1つに割り当てられる。

研究処置は、

・ ACZ885 150 mg の月1回投与

50

・ A C Z 8 8 5 1 5 0 m g に対するプラセボの月 1 回投与 (monthly doses of placebo to 150 mg ACZ885) と規定される。

【 0 0 9 2 】

参考文献

【 表 1 】

Abbate A, Salloum FN, Veci E. et al (2008) Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction. Circulation 117:2670-2683

10

Crossman DC, Morton AC, Gunn JP et al (2008) Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes. (The MRC-ILA-HEART study). Trials; 9:8-21

Hwang MW, Matsumori A, Furukawa Y, et al (2001) Neutralization of interleukin-1 beta in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling. J Am Coll Cardiol; 38:1546-53

Isoda K and Ohsuzu F (2006) The effect of interleukin-1 receptor antagonist on arteries and cholesterol metabolism. J Atheroscler Thromb; 13:21-30

20

Isoda K, Shiigai M, Ishigami H et al (2003) Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury. Circulation 108:516-8

Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al (2003) Lack of interleukin-1 beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:656-60

Salloum FN, Chau V, Varma A et al (2009) Anakinra in experimental acute myocardial infarction – does dosage or duration of treatment matter? Cardiovasc Drugs Ther 23:129-135

30

【 配 列 表 】

2016502526000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2013/070042

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K39/395 C07K16/24 A61P9/00 A61P29/00 ADD.		
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) A61K C07K 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, Sequence Search, EMBASE, WPI Data		
<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	WO 2009/149185 A2 (ABBOTT LAB [US]; GHAYUR TARIQ [US]; HAHN ALFRED [DE]; MUELLER BERNHARD) 10 December 2009 (2009-12-10) the whole document in particular abstract page 4, line 16 - page 27, line 12 page 110, line 10 - page 130, line 11 page 145, line 29 - page 147, line 25 claims 1-76; figure 1; examples 1, 2; sequences 38, 39 ----- -/--	1-88
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 February 2014		07/03/2014
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
		Ferreira, Roger



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/070042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/149189 A2 (ABBOTT LAB [US]; GHAYUR TARIQ [US]; ISAKSON PETER C [US]; OLSON LISA M) 10 December 2009 (2009-12-10) the whole document in particular abstract page 4, line 16 - page 31, line 31 page 114, line 8 - page 134, line 8 page 149, line 21 - page 151, line 17 claims 1-76; figure 1; examples 1, 2; sequences 52, 53 -----	1-88
X	WO 2011/047266 A1 (ABBOTT LAB [US]; HSIEH CHUNG-MING [US]; WU CHENGBIN [US]; MILLER RENEE) 21 April 2011 (2011-04-21) the whole document in particular abstract page 3, line 15 - page 15, line 30 page 56, line 10 - page 71, line 3 claims 1-67; examples 1-3 -----	1-88
X	WO 2012/018790 A2 (ABBOTT LAB [US]; GHAYUR TARIQ [US]; LIU JUNJIAN [US]; ISAKSON PETER C) 9 February 2012 (2012-02-09) the whole document in particular abstract paragraphs [0012] - [0109], [0328] - [0372], [0420] - [0422] claims 1-90; figure 1; examples 1, 2 -----	1-88
X	WO 2010/138939 A1 (XOMA TECHNOLOGY LTD [US]; SCANNON PATRICK J [US]; SOLINGER ALAN M [US]) 2 December 2010 (2010-12-02) the whole document in particular abstract paragraphs [0005] - [0116], [0258] - [0287], [0296] - [0311] claims 1-107; figures 1-9; examples 1-9 -----	1-88
X	WO 2008/077145 A2 (XOMA TECHNOLOGY LTD [US]; SOLINGER ALAN [US]; BAUER ROBERT J [US]; SCA) 26 June 2008 (2008-06-26) the whole document in particular abstract page 7, line 1 - page 21, line 26 claims 1-77; figures 1-12; examples 1-14 ----- -/--	1-88

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/070042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/028275 A1 (XOMA TECHNOLOGY LTD [US]; SCANNON PATRICK J [US]; SOLINGER ALAN M [US]) 11 March 2010 (2010-03-11) the whole document in particular abstract paragraphs [0019] - [0069] claims 1-149; figures 1-17; examples 1-15 -----	1-88
A	WO 2010/087972 A2 (ABBOTT GMBH&CO KG) 5 August 2010 (2010-08-05) the whole document -----	1-88
A	CHEN ET AL: "Periodontitis May Increase the Risk of Peripheral Arterial Disease", EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY, SAUNDERS, LONDON, GB, vol. 35, no. 2, 25 October 2007 (2007-10-25), pages 153-158, XP022517043, ISSN: 1078-5884, DOI: 10.1016/J.EJVS.2007.08.016 the whole document -----	1-88
X,P	WO 2013/049278 A1 (NOVARTIS AG [CH]; THUREN TOM [US]; ZALEWSKI ANDREW [US]; SHETZLINE MIC) 4 April 2013 (2013-04-04) the whole document -----	1-88
A,P	J. HENSEN ET AL: "Impact of interleukin-1[beta] antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: Results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial", DIABETES & METABOLISM, vol. 39, no. 6, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 524-531, XP055104371, ISSN: 1262-3636, DOI: 10.1016/j.diabet.2013.07.003 the whole document -----	1-88

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/070042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009149185 A2	10-12-2009	AR 072000 A1 AU 2009256246 A1 CA 2725666 A1 CN 102112494 A CO 6331348 A2 DO P2010000369 A EC SP10010643 A EP 2297208 A2 JP 2012500621 A KR 20110016959 A NZ 589436 A PE 00542010 A1 RU 2010153578 A SG 191625 A1 TW 201006485 A US 2009304693 A1 UY 31861 A WO 2009149185 A2	28-07-2010 10-12-2009 10-12-2009 29-06-2011 20-10-2011 31-12-2010 28-02-2011 23-03-2011 12-01-2012 18-02-2011 21-12-2012 03-03-2010 20-07-2012 31-07-2013 16-02-2010 10-12-2009 05-01-2010 10-12-2009
WO 2009149189 A2	10-12-2009	AR 072001 A1 AU 2009256250 A1 CA 2726087 A1 CN 102112495 A CO 6331347 A2 DO P2010000368 A EC SP10010644 A EP 2297209 A2 JP 2011523853 A KR 20110016958 A NZ 589434 A PE 00922010 A1 RU 2010153580 A SG 191639 A1 TW 201008580 A US 2009311253 A1 UY 31862 A WO 2009149189 A2	28-07-2010 10-12-2009 10-12-2009 29-06-2011 20-10-2011 15-02-2011 28-02-2011 23-03-2011 25-08-2011 18-02-2011 30-11-2012 12-03-2010 20-07-2012 31-07-2013 01-03-2010 17-12-2009 05-01-2010 10-12-2009
WO 2011047266 A1	21-04-2011	AR 078650 A1 AU 2010306681 A1 CA 2775402 A1 CN 102655880 A EP 2488201 A1 JP 2013507929 A KR 20120104542 A RU 2012119788 A TW 201124427 A US 2011142761 A1 US 2013295004 A1 UY 32949 A WO 2011047266 A1	23-11-2011 19-04-2012 21-04-2011 05-09-2012 22-08-2012 07-03-2013 21-09-2012 20-11-2013 16-07-2011 16-06-2011 07-11-2013 28-02-2011 21-04-2011
WO 2012018790 A2	09-02-2012	AR 082461 A1 AU 2011285852 A1 CA 2807014 A1 CN 103298834 A CO 6680687 A2 CR 20130058 A	12-12-2012 14-03-2013 09-02-2012 11-09-2013 31-05-2013 12-06-2013

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/070042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DO P2013000025 A	31-10-2013
		EP 2601218 A2	12-06-2013
		JP 2013537415 A	03-10-2013
		KR 20130100118 A	09-09-2013
		SG 188190 A1	30-04-2013
		TW 201206473 A	16-02-2012
		US 2012034160 A1	09-02-2012
		UY 33543 A	29-02-2012
		WO 2012018790 A2	09-02-2012
-----			
WO 2010138939	A1	02-12-2010	
		AU 2010253924 A1	19-01-2012
		CA 2763161 A1	02-12-2010
		CN 102573893 A	11-07-2012
		EA 201101643 A1	28-12-2012
		EP 2435073 A1	04-04-2012
		JP 2012528796 A	15-11-2012
		KR 20120061041 A	12-06-2012
		SG 176265 A1	30-01-2012
		US 2010316651 A1	16-12-2010
		WO 2010138939 A1	02-12-2010
-----			
WO 2008077145	A2	26-06-2008	
		AU 2007333635 A1	26-06-2008
		CA 2673592 A1	26-06-2008
		CN 103405768 A	27-11-2013
		EP 2094306 A2	02-09-2009
		JP 2010514694 A	06-05-2010
		US 2008292640 A1	27-11-2008
		US 2010303807 A1	02-12-2010
		US 2011038859 A1	17-02-2011
		WO 2008077145 A2	26-06-2008
-----			
WO 2010028275	A1	11-03-2010	
		AU 2009289545 A1	11-03-2010
		AU 2009289547 A1	11-03-2010
		CA 2735939 A1	11-03-2010
		CA 2735940 A1	11-03-2010
		EP 2341935 A1	13-07-2011
		EP 2341936 A1	13-07-2011
		JP 2012502058 A	26-01-2012
		JP 2012502059 A	26-01-2012
		US 2012003226 A1	05-01-2012
		US 2012005127 A1	05-01-2012
		US 2014017249 A1	16-01-2014
		WO 2010028273 A1	11-03-2010
		WO 2010028275 A1	11-03-2010
-----			
WO 2010087972	A2	05-08-2010	
		AU 2010208637 A1	04-08-2011
		CA 2749966 A1	05-08-2010
		CN 102369217 A	07-03-2012
		CO 6400231 A2	15-03-2012
		CR 20110577 A	24-02-2012
		DO P2011000232 A	15-09-2011
		EC SP11011239 A	31-08-2011
		EP 2391652 A2	07-12-2011
		JP 2012516153 A	19-07-2012
		KR 20110110349 A	06-10-2011
		NZ 593905 A	28-03-2013
		PE 05862012 A1	17-06-2012
		RU 2011135768 A	10-03-2013

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/070042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SG 172855 A1	29-08-2011
		TW 201031421 A	01-09-2010
		US 2010221179 A1	02-09-2010
		US 2013280253 A1	24-10-2013
		WO 2010087972 A2	05-08-2010
-----			
WO 2013049278 A1	04-04-2013	TW 201315482 A	16-04-2013
		WO 2013049278 A1	04-04-2013
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード ( 参考 )	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K	31/366	(2006.01)	A 6 1 K	31/366		
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045		
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40		
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)	A 6 1 K	31/4418		
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/47		
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505		
A 6 1 K	31/616	(2006.01)	A 6 1 K	31/616		
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709		
A 6 1 K	31/522	(2006.01)	A 6 1 K	31/522		
A 6 1 K	31/216	(2006.01)	A 6 1 K	31/216		
A 6 1 K	31/138	(2006.01)	A 6 1 K	31/138		
A 6 1 K	38/55	(2006.01)	A 6 1 K	37/64		
A 6 1 K	31/401	(2006.01)	A 6 1 K	31/401		
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178		
A 6 1 K	31/41	(2006.01)	A 6 1 K	31/41		
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184		
A 6 1 K	31/4365	(2006.01)	A 6 1 K	31/4365		
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517		
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)	A 6 1 K	31/7076		
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519		
A 6 1 K	31/44	(2006.01)	A 6 1 K	31/44		
A 6 1 K	31/407	(2006.01)	A 6 1 K	31/407		
A 6 1 K	31/4465	(2006.01)	A 6 1 K	31/4465		
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/192		
A 6 1 K	31/21	(2006.01)	A 6 1 K	31/21		
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 M	5/20	(2006.01)	A 6 1 M	5/20		
C 0 7 K	16/24	(2006.01)	C 0 7 K	16/24	Z N A	
A 6 1 K	49/00	(2006.01)	A 6 1 K	49/00	C	

(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, T M), 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, R S, 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, H R, HU, ID, IL, IN, IR, 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

(72)発明者 フィッシュマン, マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72)発明者 トゥレン, トム

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 3 6, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内

(72)発明者 フー, シー イン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72)発明者 バッソン , クレイグ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C066 AA10 BB01 CC01 DD12 FF05  
4C084 AA02 AA19 BA44 DC40 DC50 MA02 NA05 ZA361 ZA391 ZB212  
ZC202 ZC412 ZC422  
4C085 AA14 CC23 EE01 EE03 GG02 GG04 HH07 LL07  
4C086 AA01 BA17 BC05 BC07 BC13 BC17 BC21 BC28 BC38 BC39  
BC42 BC45 BC62 CB07 CB08 CB10 CB26 CB27 CB29 DA17  
EA18 GA02 GA04 GA07 GA08 MA02 MA04 NA05 ZA36 ZA39  
ZC75  
4C206 AA01 DB03 DB56 EA06 EA07 FA18 FA21 JA13 KA04 MA02  
MA04 NA05 ZA36 ZA39 ZC75  
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 EA20