

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-12410

(P2012-12410A)

(43) 公開日 平成24年1月19日(2012.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	4 C 0 8 4
A 6 1 K 33/26 (2006.01)	A 6 1 K 33/26	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/295 (2006.01)	A 6 1 K 31/295	4 C 2 0 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-218092 (P2011-218092)	(71) 出願人	500039474
(22) 出願日	平成23年9月30日 (2011.9.30)		ロシュ ダイアグノスティクス ゲゼルシ
(62) 分割の表示	特願2008-665 (P2008-665) の分割		ャフト ミット ベシュレンクテル ハフ
原出願日	平成10年8月5日 (1998.8.5)		ツング
(31) 優先権主張番号	197 34 293.0		ドイツ連邦共和国, デー-68298 マ
(32) 優先日	平成9年8月8日 (1997.8.8)		ンハイム, パテント デパートメント
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100099759
			弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リウマチ疾患の治療のための組合せ医薬製剤の製造のためのエリトロポイエチン製剤と鉄分製剤との使用

(57) 【要約】

【課題】本発明はリウマチ疾患の治療のための組合せ医薬製剤を提供する。

【解決手段】本発明の組合せ医薬製剤は独立投与形態のエリトロポイエチン製剤と1~40mg当量の鉄イオンに相当する生理学的に適合する鉄分製剤とを利用する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

下記の形態：

a) 生理学的に有効な量での活性物質の独立投与に適する独立投与形態のエритроポイエチン製剤；及び

b) 1 ~ 40 mg当量の鉄イオンに相当する生理学的に適合する鉄分製剤；

におけるエритроポイエチン製剤と鉄分製剤との、リウマチ疾患の治療のための組合せ医薬製剤の製造のための使用。

【請求項 2】

前記独立投与形態のエритроポイエチン製剤が 250 ~ 20,000 Uの量の活性物質を含むことを特徴とする、請求項 1 記載の使用。

10

【請求項 3】

前記組合せ医薬製剤が炎症性関節疾患の治療のために利用されるものであることを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の使用。

【請求項 4】

前記組合せ製剤が 500 ~ 10,000 Uのエритроポイエチン製剤を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 5】

前記鉄分製剤が 1 ~ 30 mg当量の鉄イオンを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

20

【請求項 6】

前記鉄分製剤が 3 ~ 20 mg当量の鉄イオンを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 7】

前記鉄分製剤が 30,000 ~ 100,000 Dの分子量を有する錯体、好ましくはサッカリン酸鉄(III)であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 8】

前記鉄分製剤がグルコン酸鉄(III)であることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の使用。

30

【請求項 9】

前記組合せ製剤が TNF に対する抑制作用を有する製剤、好ましくはグルココルチコステロイド製剤又は葉酸の代謝拮抗物質を有する製剤を更に含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の組合せ医薬製剤の製造のための方法であって、独立投与形態の剤型の生理学的に有効な量のエритроポイエチン製剤及び 1 ~ 40 mg当量の鉄イオンの生理学的に適合する製剤、並びに任意的にグルココルチコステロイド製剤と一緒に又は互いと独立して医薬的に汎用されている担体及びアジュバントを伴って調合し、そして各々の製剤を組合せ製剤として有用なものにすることを特徴とする方法。

40

【請求項 11】

独立投与形態の剤型の 250 ~ 20,000 Uのエритроポイエチン製剤を調合することを特徴とする、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

独立投与形態の 250 ~ 20,000 Uの EPO 製剤及び 1 ~ 40 mg当量の鉄イオンの生理学的に適合する製剤、並びに任意的に独立投与形態としてのグルココルチコステロイド製剤を 1 個の容器の中で、又は個別の容器の中で独立投与形態で含んで成る、リウマチ疾患の治療のための医薬ユニットパック。

【発明の詳細な説明】**【発明の概要】**

50

【0001】

本発明は組合せ医薬製剤の製造のためのエリトロポイエチン製剤と鉄分製剤との利用に関する。このような組合せ製剤はリウマチ疾患の治療のため、独立投与形態のエリトロポイエチン製剤と、1～40mg当量の鉄イオンに相当する生理学的に適合する鉄分製剤とを含んで成る。

【0002】

エリトロポイエチン製剤と鉄分製剤とを含む、組合せ医薬製剤はPCT特許出願WO97/09996より公知となっている。これらの製剤は赤血球形成の刺激を試みる疾患の治療における赤血球生成の最適化に特に利用されている。

【0003】

慢性炎症、特にリウマチ様関節炎の治療のためのエリトロポイエチンの利用はWO96/14081より公知となっている。

【0004】

リウマチ様疾患に冒された患者の治療的処置は未だ満足たる治療養生法により可能となっていない。これに関連して、例えばリウマチ様関節炎、エリテマトーデス、Bechterew病等の治療における改善された治療方法のニーズがある。

【0005】

運動系のリウマチ疾患及び炎症性関節疾患は世界中で慢性疼痛及び深刻な身体障害の主要原因となっている。筋骨格系の全ての要素は動的平衡となっており、そしてその形態、構造及び機能状態は負荷及び機械的な必要条件に依存して一定に変化する。この系は損傷を受け易く、且つ局在化及び全身性炎症疾患に対して応答性である。急性炎症症状又は組織損傷は往々にして慢性症状をもたらし、おそらくは一定の運動及び機械的負荷を理由とする。

【0006】

関節疾患は運動系の疾患に属し、そして関節周囲組織に関わるもの及び真の関節疾患（例えば関節症）のものに副分類される。

【0007】

症状及び診断は往々にして全身性汎用疾患にまで遡るか、又は主に別の系もしくは器官にまで広がる病気にまで遡ることもある。

【0008】

免疫媒介型炎症はリウマチ疾患の病理過程において重要な役割を果たす。多くの場合、免疫媒介型炎症は様々な全身性接続組織疾患の基礎となる。感染過程も主としてリウマチ熱、Lymeボレリア症又は反応性関節炎において重要である。リウマチ疾患の病因は多因子的であり、遺伝的理由及び環境的効果も重要な影響を及ぼすようである。

【0009】

疼痛はほとんどのリウマチ疾患、特に関節疾患の主たる症状である。今まで、関節痛の原因はほとんどわかっていなかった。関節痛の治療的抑制は現在では十分可能でない。また、機能損失の決定要因も完全に解明されていない。最も重要な関節疾患の多くはその発生率において性別間で著しい差を示す；即ち、SLEは主に女性で起こり、一方強直性脊椎炎は男性においてより頻繁に、且つより深刻な状態で起こる。その理由もよくわかっていない。

【0010】

運動系の疾患の発生率、顕在化及び成り行きは年齢及び性別に依存する。一部の疾患は小児期においてのみ起こる（若年性慢性関節炎）；その他、例えばSLE又は強直性脊椎炎は主に青年期から始まり、他方リウマチ性多発性関節炎及び肉芽腫性動脈炎は55才前に起こることはほとんどない。CP、SLE、痛風及びその他の深刻なリウマチ疾患は年齢の増加と共に異なる初期的顕在化を示す。このような運動系疾患のほとんどが慢性痛の原因となる。

【0011】

このような慢性リウマチ疾患を治癒するのに有用な満足たる活性を有する医薬はない。

10

20

30

40

50

この治療に利用される治療原理は往々にして患者の年齢及び総合的な状況、並びに炎症活性の程度及びその成り行き（痛みの強さ、身体障害の程度）の如き要因を基礎とし、且つそれらに依存する。深刻な運動系疾患を有する患者に実際に利用されている治療計画は様々な手段から成り、そのため往々にして治療医師に依存する。統一され、且つ一般に許容される治療方法は今までに確立されていない。

【0012】

驚くべきことに、今回リウマチ疾患を有する患者の総合的な疾患容体に対する積極的な作用並びにこのような患者の一般健康及びクオリティ・オブ・ライフの改善が、至適量のEPO及び鉄分の対応の組合せ製剤の形態での助けを借りて図れることができることが見い出された。更に、EPO及び対応の利用する鉄分製剤の至適活性が達成される。特に、EPOによる治療の費用は、例えば少ない用量の活性物質の投与ですむ点で明らかに軽減されうる。本発明に係る組合せ製剤は炎症関節疾患の治療に特に適する。更に、多くの患者において、疼痛の明白な緩和が図れうる。

10

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】客観的パラメーターに基づいて示す本発明の効果。

【図2】病気活性パラメーターに基づいて示す本発明の効果。

【0014】

本発明の意義において、250~20,000Uのエリトロポイエチン製剤と1~40mg当量の鉄イオンの生理学的に適合するイオン製剤とを含む組合せ医薬製剤が特に利用され、このエリトロポイエチン製剤及び鉄分製剤個別の投与形態又は単一の投与形態で提供されうる。この組合せ製剤は好ましくは1~30mg、特に3~20mg当量の鉄イオンの生理学的に適合する鉄分製剤、特にFe(II)又はFe(III)錯体を含む。

20

【0015】

本発明の意義において適当なエリトロポイエチン製剤として、ヒトEPOの生理作用に関して同等な活性物質が考慮される。適当なEPO製剤は例えば組換えEPO(rhEPO; ヨーロッパ特許EP0,205,564又はEP0,411,678号参照)又はこのようなタンパク質の対応の修飾体である。修飾体としては、例えば34,000Da(尿性EPOの分子量)より高い又は低い分子量を有するタンパク質、グリコシル化の異なる酵素又はタンパク質の同様のアイソフォームが考慮される。特に、PEG(ポリエチレングリコール)により化学修飾されたタンパク質を利用することもできる。更に、長さ166個のアミノ酸を有する天然EPOのアミノ酸配列の1又は複数個のアミノ酸の欠失、置換又は付加により誘導されたかかるタンパク質も基本的に考慮される。このようなタンパク質はrhEPOと本質的に同等の生理特性を有する。特に、このようなタンパク質は骨髓細胞が網状赤血球及び赤球の生産を増大するようにする並びに/又はヘモグロビン合成もしくは鉄分吸収を増大するようにする生物特性を有する。このようなタンパク質の代わりに、EPO擬似体として知られ、且つ同一の生物学的レセプターに結合する低分子量物質を使用することもできる。このような擬似体は好ましくは経口投与してもよい。投与するかかるタンパク質又は擬似体の量はEPOとこのような活性物質との生物活性の比較により決定する。

30

40

【0016】

経口鉄分吸収は1日当たり約1mgにすぎず、そして極端な負荷(約300mgのFe(III)/日の経口投与の場合)下でも1日当たり3mg未満である。従って、鉄分製剤の静脈内投与が増々好ましくなる。2種類の静脈投与用鉄分製剤が現在のドイツ国医薬市場で入手できる。これらは医薬品「Ferrlecit」及び「Ferrum Vites」である。「Ferrlecit」は鉄(III)グルコン酸錯体であり、「Ferrum Vites」は水酸化鉄(III)サッカリン酸塩錯体である。

【0017】

高用量の長期経口鉄分治療の様々な問題は血液透析処置中の生理学的に適合する鉄分(III)塩の静脈、皮下投与により比較的簡単に解消でき、なぜならこの場合安全な静脈、

50

皮下アクセスで行われ、そして注射は患者に更なる負担を与えることなく行うことができるからである。しかしながら、鉄分製剤の静脈内投与はとるに足らない問題ではなく、なぜなら主に比較的迅速に大量に注射しなくてはならないとき、大用量の投与の副作用を考慮しなくてはならないからである。更に、鉄分製剤の静脈内投与は、付与する鉄分用量が多すぎるか、又はEPOの用量と最適に相関していないとき、急性期反応に至る問題を引き起こす。鉄分中毒は多すぎる用量の鉄分含有製剤の場合にもよく起こりうる。元素鉄は胃腸管に対し、並びに心臓血管及び中枢神経系に対して毒性作用を有する。元素イオンの経口致死用量は200～250mg/kgである。最もよく利用されている鉄分製剤は硫酸第一鉄（約20%の元素鉄を含む）、フマル酸第一鉄（約30%の元素鉄を含む）、及びグルコン酸第一鉄（約10%の元素鉄を含む）。

10

【0018】

本発明の意義における鉄分製剤は経口又は非経腸投与形態である。これらは基本的に独立の製剤であり、それは生理学的に適合する鉄塩又は鉄錯体化合物を活性物質として含み、又は更に組合せ製剤であり、それは生理学的に適合する鉄分製剤の他にその他の活性物質、例えばビタミン、葉酸、塩化チアミン、リボフラビン、ピリドキシン、アスコルビン酸、ニコチンアミド、パントテン酸カルシウム、等を含む。

【0019】

生理学的に適合する鉄塩又は鉄錯体化合物は例えば硫酸鉄(II)、フマル酸鉄(II)、クエン酸鉄(II)、グルコン酸鉄(II)、コハク酸鉄(II)、塩化鉄(II)、グリシン硫酸鉄(II)錯体、アスパラギン酸鉄(II)、グルコン酸ナトリウム鉄(III)錯体、水酸化鉄(III)ポリマルトース錯体、又はフェリソルビトールクエン酸塩錯体である。好ましい鉄分製剤は特にFe(III)錯体、特に30,000～100,000Dの分子量を有するものである。サッカリン酸鉄(III)が特に好ましい。ここで、商業的に入手できる製剤「Ferrum Vitis」(Neopharma, Germanyより製造)を挙げることができる。本発明に係る低鉄分用量により、不安定な鉄分錯体、例えばグルコン酸鉄(分子量約1,000D; Ferrlecit)を組合せ製剤の中に使用することも可能であるが、かかる不安定な鉄分錯体は比較的大量のイオン化鉄を遊離し、従って大量の静脈投与の場合毒性をもたらさう。

20

【0020】

以降、鉄分製剤の量とは、基本的に投与する鉄イオン、Fe(II)又はFe(III)イオンの当量と理解されるべきである。この標準化により、任意の鉄分製剤の量はその既知の分子量に基づいて計算できる。例えばグルコン酸鉄(III)・2H₂Oの場合、695mgの量の鉄分製剤を投与したときの鉄分の量は80.5mgとなる。例えば、280mgの無水コハク酸鉄(II)を投与した場合、鉄分の量は95.2mgとなる。

30

【0021】

本発明の意義において、「組合せ製剤」なる語はEPO製剤及び鉄分製剤が最終市販用ユニットパック(いわゆるコンビネーションパック)の中で並置されている医薬パックを意味するだけでなく、適量のEPO製剤又は適量の鉄分製剤のいずれかを各々の独立製剤の形態で含み、これらの独立製剤が内容量の点でそれらに対応の他方の製剤との組合せ投与のために本発明の意義の上で投与されうように入っていることも意味する。このような場合、通常は医薬製造業者又は医薬輸入業者由来の製剤と共に、多くの国々で法律上必要とされ、且つこれらの独立製剤の組合せ投与に関する仕様又は情報を含む医薬包装インサートが同封されている。好ましくは、この組合せ製剤は単一投与形態で提供され、その場合対応の量のEPO製剤及び鉄分製剤が1個の容器の中に並置されて入っている。

40

【0022】

血液透析患者の治療のため、本発明に係る組合せ製剤は例えば250～15,000U(国際単位の略語「IU」も略語「U」の代わりに用いることもできる)のEPO製剤、特に500～10,000UのEPO製剤を含む。好適な用量は各投与当り250U, 500U, 1,000U, 2,000U, 5,000U, 7,500U及び10,000Uである。鉄イオンの量は好都合には30mgまで、好ましくは3～20mg、特に5～20mg

50

、そして特に約10mgとする。貧血患者の治療のためには、最適用量は500～10,000U、好ましくは約1,000～3,000Uである。この場合、鉄イオンの量は好都合には30mgまで、例えば3～15mg、そして特に約5mgとする。

【0023】

EPO及び鉄錯体の本発明に係る濃度は、その組合せにおいてリウマチ疾患を冒す患者の最適調節及び治療を可能とし、そして静脈内鉄分療法では急性期反応を招かないものである。

【0024】

組合せ製剤による治療は週に1～5回、好ましくは週に4回まで行い、患者当りの鉄分の総量は週当たり100mgを超えないものとする。リウマチ疾患を有する患者の処置において、週当たり80mg、特に50mgの総量の鉄イオンを超えないことが好都合である。臨床現場での本発明に係る組合せ製剤の特別な長所は、それが修復段階にのみ利用できるだけでなく、血液透析患者の鉄分療法の維持段階でも毒性を及ぼすことなく利用できる点にある。今日まで、維持段階と比較して修復段階においては、異なる用量の鉄分が投与されており、より多くの初期鉄分用量が投与されていた。驚くべきことに、この異なる投与量は本発明に係る組合せ製剤を使用した場合もはや必要がなくなる。エリトロポイエチン製剤及び鉄分製剤の量は本発明に係る組合せ製剤において互いと最適に相関するようにし、かくして維持用量と修復用量との間での差は必要となくなる。これにより、患者の治療の安全性の向上が図られ、なぜなら個々の製剤の最適用量に関する誤りの可能性がもはやなくなるからである。

10

20

【0025】

更なる好適な態様において、この組合せ製剤は - TNFに対して抑制活性を有する製剤を更なる成分として含む。好ましくは、これはグルココルチコステロイド、例えばコルチゾン、コルチゾール類似体又はプレドニソロン誘導体、又は葉酸の代謝拮抗物質、例えばメトトレキセートである。好ましい化合物はプレドニソン、プレドニロロン、6-メチル-プレドニソロン、トリアムシノロン、パラメタソン、デキサメタソン、ベターメタソン、コルチゾン、コルチゾール及び16-メチレン-プレドニソロンである。EPO/鉄分剤型の抗炎症活性は相乗的に強化される。

【0026】

この組合せ製剤を利用するとき、製剤、好ましくはEPO製剤及び鉄分製剤をいわゆる固定的組合せ、即ち、これらの化合物の入った単一医薬製剤として投与することが可能である。これは例えば注射溶液、点滴溶液又は凍結乾燥を含んで成ってよく、それらは例えばアンプルに充填されている。この投与形態はEPO製剤がその投与形態の製造及び貯蔵の際に鉄錯体により安定化されている点で有利である。凍結乾燥形態の活性物質の固定的組合せは簡単且つ安全な取扱いという更なる利点を有する。凍結乾燥品はアンプルの中で医薬的に常用の注射媒体の添加により溶解し、そして静脈内投与する。

30

【0027】

当該製剤を個別の医薬製剤の形態で提供することも可能である。原則として、これは複数の容器を含んで成る独立ユニットパックの形態で実施され、第一容器はエリトロポイエチン製剤を含む投与形態（凍結乾燥品、注射溶液又は点滴溶液）とし、そして第二容器は鉄分製剤のために適当な投与形態とし、そして任意的に第三容器は - TNFサプレッサーの適当な投与形態とする。このユニットパックは更に対応の製剤の複数の独立投与製剤も含んでよく、かくして、例えばユニットパックは特定の利用（例えば毎週の投与）のために必要な数だけの独立投与形態を含む。

40

【0028】

単一のユニットパック（医薬パック）で入手できるようにされうるこの自由な組合せは、治療すべき各々の患者に特定の個別の量のEPO製剤、鉄分製剤、及び任意的に - TNFサプレッサーを処方できる点でも有利である。更に、このような組合せ製剤はその治療を実施するときにより高い安全な利点を供し、なぜなら各々の場合において独立製剤の最適な協奏量が固定されており、従って異なる用量で供給されるその他の市販の個々の製

50

剤による誤りを大いになくすることができるからである。更に、異なる国々では医薬製剤は往々にして国家基準を理由に異なる用量で商品化されているものであり、従って個々の活性物質の割合を変えることによる間違いの危険性が高いことを念頭に置かなければならない。更に、本発明に係る組合せ製剤は、別の医薬パックに由来する慣用の鉄分製剤をエリトロポイエチン製剤の投与と一緒に使用するとき起こる可能性のある、鉄分用量を誤って高くしすぎてしまう危険性を最小限にすることができる。安全な治療及び治療を行う者による又は患者により行われる自己療法の分野における取扱いの簡便さが、本発明に係る組合せ製剤により保証される。本発明の場合、例えば一方の活性物質を注射溶液として、そして他方の活性物質（鉄錯体）を経口投与用形態として提供することも可能である。

【0029】

EPO製剤を凍結乾燥品とした場合、この医薬パック（組合せパック）はガラスアンプル又はカートリッジの中に対応の量のEPO製剤を含む。鉄分製剤は固体状で（錠剤、粉末、顆粒、凍結乾燥品）、又は独立の容器中の液状で提供されうる。更に、この組合せパックは好ましくは活性物質凍結乾燥品だけを、又は固体鉄分製剤と一緒に溶解するための再構築溶液を含むのが好ましい。もし鉄分製剤がすぐに使用できる溶液として提供されているなら、EPO及び鉄分製剤の組合せ投与を行うとき、その溶液をEPO溶液と一緒に混合してよい。基本的には、この鉄分製剤は慣用の点滴溶液に添加するための濃縮物にしてもよく、これにより数時間に及ぶ長時間投与を行うことができる。この場合、少容量の鉄錯体含有溶液（約0.5～10ml）を約500～1000mlのすぐに使用できる注射溶液に加える。

【0030】

本発明の意義における組合せ製剤は固定された最適量のEPO製剤及び鉄分製剤を有する毎週投与されるユニットパックでもある。好都合には、5,000～50,000UのEPO製剤を毎週投与する。この総用量は毎日の投与（即ち、週に7回）又は週に1～6回分の部分用量の投与のために複数の部分用量に分割してよい。毎週投与する鉄分製剤の量は任意的に週の総用量に対応する量に分割するか、又は更にはエリトロポイエチン製剤と共に毎週繰り返す投与のために複数の部分量に分割してもよい。

【0031】

本発明の意義における更なる可能性はエリトロポイエチン製剤又は鉄分製剤の個々の投与形態を独立医薬として提供することを含んで成り、ここでこの独立製剤はそれらがEPO製剤及び鉄分製剤の本発明に係る組合せのために必要な量の個々の物質を含むように調合されている。原則として、この医薬パックはEPO製剤又は鉄分製剤の必要な量での組合せ投与についての対応の仕様を含む前述のパッケージインサートを含む。対応の仕様書は医薬パック（二次包装）又は一次包装（アンプル、プリスターストリップ、等）の上のパック印刷としてあってもよい。かくして、250～20,000UのEPOを有するEPO含有医薬の場合、例えばこの製剤を特に1～40mg、好ましくは5～30mgの鉄分を含む鉄錯体制剤と一緒に投与すべきであることが表示されている。鉄分製剤の場合、250～20,000Uのエリトロポイエチン製剤についての組合せ投与とは逆の指示がある。

【0032】

EPO製剤の提供についての更なる可能性はEPO製剤を独立の剤型と比べて多量を含む対応のマルチ投与製剤にすることを含んで成る。このような製剤は大量の患者を毎日処置する病院における使用に極めて適切である。このようなマルチ投与製剤はEPO製剤を500,000U、特に100,000又は50,000Uまでの用量で含む。かかるマルチ投与製剤は熟練医療従事者による任意の用量のEPO製剤の引き出しを、例えば対応の容量の最終注射溶液を引き出すことにより可能にする点で有利である。これは異なる用量の活性物質必要条件を有する患者の処置又は少なめの用量のEPO製剤を必要とする子供の処置において極めて有利である。好ましくはその日の始めに調製したばかりの例えば100,000UのEPO製剤の注射溶液から環境が許す限り、その日に必要とされる患者全員の治療を実施することができ、個別の患者についての個々の注射溶液の準備は必

10

20

30

40

50

要なくなる。これは熟練医療従事者の有意な時間の節約及び負担の軽減を図ることができる。好ましくは、引き出す個々のEPO用量は250U, 500U, 1,000U及び10,000Uの範囲とする。

【0033】

マルチ投与製剤はカートリッジの中に充填された溶液の形態で提供してもよい。これらのカートリッジはいわゆるペンに利用するのに適し、これは患者自身による投与及び個別の用量の引き出しを可能にする。例えば、このようなカートリッジはEPO製剤を10,000又は20,000Uの量で含み、ここで例えば250U, 500U, 1,000U又は2,000Uの用量間隔が引き出す容量の適正な調節により可能である。

【0034】

当該医薬投与形態の製造は医薬的に常用のアジュバントを利用する生薬技術において公知の常用の方法に従って行われる。

【0035】

リウマチ疾患及び鉄分代謝疾患の診断に関し、特に血清フェリチン濃度が本発明の意義において決定されうる。真性鉄分欠乏症が既に存在するリウマチ疾患又は貧血に加えて起こると、フェリチンは上昇しない(それは主に90~95ng/ml以下であり続ける)。感染症、炎症又は悪性疾患の併発臨床症状の場合、この値は鉄分欠乏症及び貧血とリウマチ疾患との組合せを示す。このような疾患における血清フェリチンは急性期タンパク質の観点においても反応するため、赤血球フェリチンはより良く診断評価できる。赤血球生成のために必要とされない鉄分はトランスフェリンを介して2通りのタイプの貯蔵プールで保存される。最も重要な貯蔵庫はフェリチンである。これは鉄の核を囲む異種ファミリーのタンパク質である。これは可溶性であり、そして肝臓(肝細胞)、骨髄、脾臓(マクロファージ)、赤血球及び血清の中で活性貯蔵形態にある(約100~300µg/l)。組織フェリチンプールは非常に不安定であり、そして鉄分が必要なときにすぐに有用となる。循環血清フェリチンは網内細胞系に由来し、そしてその循環濃度は全身の鉄分と平行となっている(各ng/mlは8mgの鉄分貯蔵量に相当する)。

【0036】

本発明に係る組合せ製剤で組合せ治療を実施するのに、週の最大用量は鉄分状態の診断パラメーター、特に鉄分、トランスフェリン、トランスフェリン飽和、トランスフェリンレセプター及びフェリチンパラメーターを決定することにより極めて簡単に決定できうる。患者は

フェリチンが100~300µg/l(800~1200mgの貯蔵鉄(III))に相当)であり;そして

トランスフェリン飽和が20~40%

であるとき、

修復及び維持段階において最適に調節されていると指定される。

【0037】

好ましくは、フェリチン濃度は少なくとも100µg/l、特に少なくとも150µg/l、そして最大で300µg/l、特に最大で250µg/lである。鉄分濃度は好都合には10~20µmol/l(約56~112µg/dlに相当)であり、そしてトランスフェリン濃度は30~60µmol/l(約240~480mg/dlに相当)である。トランスフェリン飽和は血清/血漿鉄濃度、対、血清/血漿トランスフェリン濃度(1.41の補正係数を乗じた)の比として規定される。かくして、それは患者の水和状態とは独立した無次元数である。トランスフェリン飽和は下記の式に従って計算される。

トランスフェリン飽和(%) = (鉄[mg/dl] × 100) / (トランスフェリン[mg/dl] × 1.41)

【0038】

患者の最適調節はトランスフェリン飽和(%), 対、フェリチン濃度(µg/l)の比が5~40%の範囲のときに達成されている。このパラメーターはトランスフェリン/フェリチン飽和(TfF飽和)として規定する。これは下記の式に従って計算される。

10

20

30

40

50

$TfF \text{ 飽和} = (\text{トランスフェリン飽和} [\%]) \times 100 / (\text{フェリチン} [\mu\text{g}/\text{l}])$
【0039】

このパラメーターについての値は好ましくは10～40、特に15～25〔%×1μg〕の範囲にある。

【0040】

患者の最適調節は、例えば週に1～6本のアンプル、好ましくは3、4又は5本までのアンプル（1本のアンプルは500～7,500UのrhEPO及び1～20mgの鉄錯体を含む）を投与しながら、このパラメーターを介して診断チェックする。

【0041】

所望されない副作用を確実に排除するため、急性期パラメーターCRP（5mg/l±100%）〔CRP=C-反応性タンパク質〕を測定する。ここでCRPは現時点で炎症反応の最良のタンパク質マーカーである。その他のパラメーターは-TNF（アルファ腫瘍壊死因子）及びIL-6（インターロイキン6）又はIL-1、IL-2及びIL-8である。-TNFは<30pg/ml（血漿中、ELISA）であるべきであり、そしてIL-6は<20pg/ml（血漿中、ELISA）であるべきである。更に、肝臓パラメーターGPT（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミノナーゼ）、GOT（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミノナーゼ）及び-GT（ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ）を決定してよく、そして下記の範囲に属すべきである（37で決定）：GPT:<50U/l；GOT:<50U/l；-GT:<40U/l。尚、GPTパラメーターは現在肝臓診断における第一の位置に位置づけられている。

10

20

【0042】

更に、所望するなら、血液学的コントロールパラメーター、例えばヘマトクリット（総容量中の赤血球の量）又は低色素赤血球の増加を頼りとしてよい。コントロールパラメーターが高い増加を示すとき、毎週の鉄分用量を下げ、そして追加のrhEPOを投与すべきである。コントロールパラメーター、主としてトランスフェリン飽和が低い値を示したら、毎週の鉄分用量を高めるべきである。

【0043】

更に、本発明の意義において、貧血の治療のための患者についてのEPO及び鉄イオンの個々の最適治療用量の確立が可溶性TfR（トランスフェリンレセプター）の決定により行うことができることが驚くべきことに見い出された。EPO及び鉄分（III）の最適治療用量は可溶性TfRの濃度がそれ以上に増大しないときに得られる。十分な可動性鉄分が存在することを確実にするため、i.v.鉄分用量及びEPO用量をプラトーとなるまで増加させる。これは1,500～2,000μg/lのTfRに相当する。

30

【0044】

貧血の治療のための本発明に係る組合せ製剤による組合せ治療の実施において、毎週の最大用量は診断パラメーターであるトランスフェリンレセプター（TfR）及びフェリチン並びにTfR、対、フェリチンの比を決定することにより非常に簡単に決定できる。患者は

フェリチンが100～300μg/l（400～1200mgの貯蔵鉄（III）に相当）であり；そして

40

$TfR / \text{フェリチン} > 15$

であるとき、

修復及び維持段階において最適に調節されていると指定される。

【0045】

TFR濃度は好都合には1,500～2,500μg/lである。濃度TfR（μg/l）、対、フェリチン（μg/l）の比は特に15～35の範囲、好ましくは20を超える値にある。

【0046】

患者の最適調節は、例えば週に1～6本のアンプル、好ましくは3、4又は5本までのアンプル（1本のアンプルは3,000UのrhEPO又は5mgの鉄錯体を含む）を投与

50

しながら、このパラメーターを介して診断チェックする。尚、これらは血液透析患者ではないが、何らかの原因による貧血を理由にEPO及び/又は鉄分製剤で処置された患者（例えばリウマチ患者）である。

【0047】

前述の通り、所望されない副作用を確実に排除するため、急性期パラメーターCRP（2～10mg/l）〔CRP=C-反応性タンパク質〕を測定する；更に、肝臓パラメーターGPT（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミンダーゼ）、（それは37で<50U/l、25では<30U/lであるべきである）を測定してよい。更に、所望するならば、血液学的コントロールパラメーター、例えばヘマトクリット（総容量中の赤血球の量）又は低色素赤血球の増大を頼りとしてよい。尚、網状赤血球は15/l、000～30/l、000までの値に増大しうる。典型的なヘモグロビン濃度は12～18g/dlにある。可溶性TfRが高い増加を示したら、毎週の鉄分用量を35mgにまで増加させる。可溶性TfRが低い値を示したならば、毎週のEPO用量を高めるべきである。

10

【0048】

鉄分状態の決定は注目の患者の体液（血液、血清、尿、等）のサンプルの分析により行う。鉄分状態を決定するため、鉄分、トランスフェリン、フェリチン及びトランスフェリンの濃度、トランスフェリン飽和及びトランスフェリン/フェリチン飽和を特に決定する。血液透析の場合、パラメーターである鉄分、トランスフェリン、フェリチン及びトランスフェリン飽和を好ましくは常用の分析方法に従って決定する。トランスフェリン/フェリチン飽和の決定が特に関連する。貧血が血液透析を原因としない貧血患者の場合、フェリチン濃度及びトランスフェリンレセプター濃度をまず決定する。トランスフェリンレセプター、対、フェリチンの比（トランスフェリンレセプター/フェリチン飽和値）の決定が特に関連する。

20

【0049】

この観点で、リウマチ疾患を有する患者の治療のための本発明に係る最適な組合せ製剤は500～10,000U、特に2,000～4,000UのEPO製剤、及び3～10mg、好ましくは5mgの鉄イオン、好ましくはFe(III)錯体を含んで成り、ここでこのEPO製剤及びFe(III)錯体は別々の投与形態又は単一の投与形態に入っていてよい。本発明に係る投与形態は、EPO治療の開始前に鉄分貯蔵量を最大にするため、EPO製剤の1～3日前での鉄分製剤の投与も可能にする。

30

【0050】

血液中の鉄分の濃度及び鉄分結合能力は鉄分代謝を調べるために臨床化学で決定する。双方の試験を常実施すべきであり、なぜなら互いとのその測定結果の関係は重要だからである。通常、正常な血清レベルは男性で75～150µg/dl、そして女性で60～140µg/dlにある。総鉄分結合能力は250～450µg/dlである。この血清鉄分レベルは一日の間に変動する。それは鉄分欠乏症の場合、及び慢性疾患に係る貧血の場合に低下する。それは溶血の場合及び鉄分過剰負荷を伴う症候群（例えばヘモクロマトーシス又はヘモシデリン沈着症）の場合に上昇する。経口鉄分投薬を受けている患者は正常な鉄分血清レベルを有しうるが、実際には鉄分欠乏症となっている。総鉄分結合能力（=トランスフェリン×2）は鉄分欠乏症の場合は上昇し、慢性疾患の際の貧血では低下する。

40

【0051】

更に、血清フェリチンレベルを決定する。フェリチンは鉄分貯蔵糖タンパク質であり、その組織典型イソフェリチンが存在し、そして例えばラジオイムノアッセイ（RIA）又は濁度測定法により血清中で免疫学的に決定できる。フェリチン値は組織中の鉄分貯蔵量の尺度である。ほとんどの実験室で正常域は30～300ng/mlにあり、そして幾何学的メジアン値は男性で88、そして女性で49である。血清フェリチン値は身体の総鉄分貯蔵量と密接に関連する。従って、低下した血清フェリチンレベルは鉄分欠乏症の場合のみ認められる。上昇したレベルは鉄分過剰負荷の場合に認められる。同様に、上昇した血清フェリチンレベルは肝臓障害又はフェリチンが急性期タンパク質にも結合しうる多くの新形成に伴って認められる。血清トランスフェリンレセプターは酵素増強免疫収着試験（

50

酵素結合免疫吸着アッセイ = E L I S A) によっても決定できる。これにおいては、可溶性レセプターに対するモノクローナル抗体を使用する。この対照レンジは 0 . 5 ~ 3 mg / l にある。このレベルは鉄分貯蔵量の若干の欠乏の場合に上昇する。特異的な赤血球フェリチンの濃度を、鉄分貯蔵量を特性決定するため、特に血清フェリチンが組織障害の場合又は急性期反応により利用できないとき、決定できる。

【 0 0 5 2 】

更に、赤血球フェリチンレベルを鉄分代謝を調べるためにも決定する。赤血球をヘパリン処理血液中の白血球及び血小板（これも同様にフェリチンを含む）から遠心分離により単離する。次いで赤血球の溶解及び貯蔵フェリチンの免疫測定を行う。赤血球フェリチンはその前の 3 ヶ月の間（即ち、赤血球の寿命の間）の鉄分貯蔵状態を反映する。正常値は一般に赤血球当り 5 ~ 4 8 グラム原子（ag）にある。 < 5 の値が鉄分欠乏貧血に認められ、そして上昇した値（往々にして > 1 0 0 ）が鉄分過剰負荷（例えばヘモクロマトシス）の場合に認められる。垂鉛プロトポリフィリンの決定は類似の肯定的な価値を有する。

10

【 0 0 5 3 】

本発明は次に実施例に基づき説明する。

【 0 0 5 4 】

明白なリウマチ関節炎及び慢性炎症性貧血（Hb は女性の場合 < 1 2 g / dl、男性の場合 < 1 3 g / dl）を有する 1 1 人の患者を、機能性鉄分欠乏症の出現に対し、1 2 週間 1 5 0 I U の E P O / 体重 kg で週 2 回 s . c . で、そして更に 2 0 0 mg / 週の鉄分スクロース i . v . 投与で、処置した。その後の観察を更に 1 2 週間行った。

20

【 0 0 5 5 】

治療の経過を一次効能基準（活力スケール S F - 3 6、疲労スケール（M A F）、等張性筋力（M S I））及び二次効能基準、即ち、疾患活性パラメーター D A S（疾患活性評点）、R A D A I（リウマチ関節炎疾患活性指数）、並びに急性期パラメーター C R P（C - 反応性タンパク質）に基づいて調べた。

【 0 0 5 6 】

結果：

添付の図 1 から明らかな通り、この療法は積極的に進んだ。筋力に関しては、8 % の平均 M S I 増大が記録され、活力の上昇は活力スケール S F - 3 6 に基づき平均して 1 4 % 上昇し、そして疲労は最大 5 0 点のうち 8 . 3 点低下した。

30

【 0 0 5 7 】

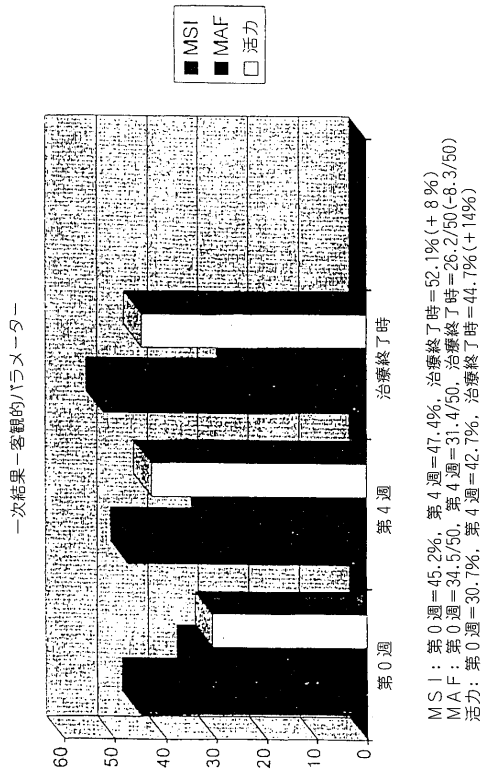
疾患活性パラメーター D A S、R A D A I 及び C R P に対する治療の効果が図 2 からわかる。

【 0 0 5 8 】

かくして、治療の開始時に、D A S は 6 . 5 の値を有し、それは治療の終了時に 5 . 6 7 となった。R A D A I は治療の開始時では 5 . 2 9 であり、そして治療の終了時では 4 . 5 7 となり、そして C R P（mg / dl）は治療の開始時では 3 . 4 7 であり、そして治療の終了時では 2 . 9 9 となった。

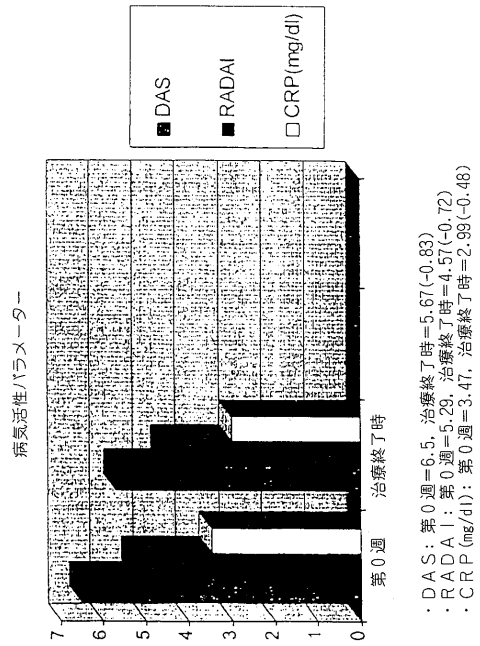
【 図 1 】

図1



【 図 2 】

図2



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成23年10月28日 (2011.10.28)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

下記の形態：

a) 生理学的に有効な量での活性物質の独立投与に適する独立投与形態のエリトロポイエチン製剤；及び

b) 1 ~ 40mg当量の鉄イオンに相当する生理学的に適合する鉄分製剤；

におけるエリトロポイエチン製剤と鉄分製剤との、リウマチ疾患の治療のための組合せ医薬製剤の製造のための使用。

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 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/35 (2006.01)	A 6 1 K 37/40	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝

(72)発明者 レーマン, パウル
ドイツ連邦共和国, デー - 6 7 5 4 9 ボルムス, ヨハン - セバスチャン - バッハ - シュトラーセ
1 4

(72)発明者 カルトバツサー, ヨアヒム ペーター
ドイツ連邦共和国, デー - 6 0 3 8 9 フランクフルト アム マイン, イン デン ツォイレ
ケルン 3 0

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA22 BA44 DB21 DB56 MA02 NA05 ZA96 ZB15
ZC75
4C086 AA01 AA02 HA11 MA02 MA03 MA04 NA05 ZA96 ZB15 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB11 MA02 MA03 MA04 NA05 ZA96 ZB15 ZC75