

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6535678号
(P6535678)

(45) 発行日 令和1年6月26日(2019.6.26)

(24) 登録日 令和1年6月7日(2019.6.7)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02

請求項の数 15 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-549129 (P2016-549129)
(86) (22) 出願日	平成27年1月27日 (2015.1.27)
(65) 公表番号	特表2017-504636 (P2017-504636A)
(43) 公表日	平成29年2月9日 (2017.2.9)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2015/050177
(87) 国際公開番号	W02015/114315
(87) 国際公開日	平成27年8月6日 (2015.8.6)
審査請求日	平成30年1月19日 (2018.1.19)
(31) 優先権主張番号	1401465.8
(32) 優先日	平成26年1月29日 (2014.1.29)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	516224064 コード セラピューティクス エス. エー . アール. エル. CHORD THERAPEUTICS S. A. R. L. スイス連邦, プラン-レーウアット CH -1228, シュマン ディ オー 14 , エコロジオン CTN14 CTN14 Eclosion, 14 c hemin des Aulx, CH-1 228 Plan-les-Ouates , Switzerland
-----------	--

(74) 代理人	100074099 弁理士 大菅 義之
----------	------------------------

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 視神経脊髄炎を治療するためのクラドリビンの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下で NMO と呼ぶ視神経脊髄炎と診断された患者の NMO の治療あるいは改善に用いられる、1 以上の薬学的に利用可能な添加剤とともに 2 - クロロ - 2' - デオキシアデニン (クラドリビン) あるいは薬学的に利用可能なその塩を含む薬学的組成物。

【請求項 2】

NMO - Ig G 血清陽性を有すると知られる患者の NMO を治療、あるいは、改善するために用いられる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

視神経炎、脊髄炎、及び、3 以上の脊髄分節の長さの隣接する脊髄障害の MRI 証拠、多発性硬化症の診察目的ではない開始脳 MRI (onset brain MRI)、あるいは、NMO - Ig G 血清陽性の少なくとも 2 つを有すると知られる患者における NMO を治療、あるいは、改善するのに用いられる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

(a) 単位服用量当たり、1 mg ~ 20 mg のクラドリビンあるいはその塩、または、(b) 好ましくは、単位服用量当たり 2.5 mg ~ 15 mg、もしくは (c) 単位服用量当たり 2.5 mg ~ 15 mg を含む請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

(a) 単位服用量当たり 8 mg ~ 12 mg、もしくは、(b) 単位服用量当たり 10 mg を含む、請求項 4 に記載の組成物。

10

20

【請求項 6】

タブレット、カプセルあるいは液体製剤の形態である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

NMO と診断された患者の NMO の治療あるいは改善のための薬剤を調製するための、以下にクラドリピンと呼ぶ、2 - クロロ - 2' - デオキシアデノシン、あるいは、薬学的に利用可能なその塩の使用。

【請求項 8】

前記患者は NMO - I g G 血清陽性を有することが既知である、請求項 7 に記載の 使用。

10

【請求項 9】

前記患者は、視神経炎、脊髄炎、及び、3 以上の脊髄分節の長さの隣接する脊髄障害の MRI 証拠、多発性硬化症の診察目的ではない開始脳 MRI (onset brain MRI)、あるいは、NMO - I g G 血清陽性の少なくとも 2 つを有することが既知である、請求項 7 に記載の 使用。

【請求項 10】

前記薬剤が有効量のクラドリピンを含む請求項 7 に記載の使用。

【請求項 11】

クラドリピンの前記有効量は、 $1 \text{ mg / kg} \sim 6 \text{ mg / kg}$ の、1 あるいは 2 年にわたる、有効累積量である、請求項 10 に記載の 使用。

20

【請求項 12】

1 あるいは 2 年にわたるクラドリピンの前記有効累積量は、 $1.5 \text{ mg / kg} \sim 3.5 \text{ mg / kg}$ を含む、請求項 11 に記載の 使用。

【請求項 13】

前記薬剤は、単位服用量の形態で提示される、請求項 7 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の 使用。

【請求項 14】

前記単位服用量の形態は、タブレット、カプセル、あるいは、液体製剤である、請求項 13 に記載の 使用。

【請求項 15】

前記有効量は、治療前レベルに比べ、 $30\% \sim 80\%$ 、好ましくは、 $40\% \sim 60\%$ の CD3 + T 細胞の減少となるように、1 週 ~ 16 週にわたって、好ましくは、5 週 ~ 10 週にわたって分散される、5 日 ~ 20 日の服用日に投与される、クラドリピンの前記累積量として、経験的に決定される、請求項 10 に記載の 使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、自己免疫性、炎症性障害、特に、以下に、NMO と呼び、デビック病あるいは、デビック症として知られる、自己免疫性、炎症性障害視神経脊髄炎を、治療し、あるいは、改善するための、以下で、クラドリピンと呼ばれる、2 - クロロ - 2' - デオキシアデノシン、あるいは、その薬学的に利用可能な塩の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

炎症性障害は、免疫系の要素の活動が、発熱、発疹、痛み、腫れ物、衰弱及び、内臓損傷の多くのタイプを含む、身体における、広範な兆候及び症状を引き起こす、障害の大きなファミリーである。炎症性障害の部分集合は、また、自己免疫性障害として分類され、これは、これらの場合、免疫系の活動が、身体の自身の通常のタンパク質の幾つか、あるいは、他の構造に対する、異常な反応性に関連するという証拠による。自己免疫性炎症性障害は、穏やかな症状から、失明、車椅子が手放せない、あるいは、寝たきりである、あるいは、死亡するまでにいたるなどの重症の範囲の症状となり得る。障害発症が様々な度合

50

いであることは、一般的であり、重症度は、同一の障害においても、患者間でかなり異なり得る。

【0003】

NMOは、以下のように評価される有病率を有する、稀な自己免疫性炎症性障害である。

【0004】

人口100,000人に対し1.5~4.4人は、結果として、米国とヨーロッパを合わせて、12,000~35,000人と計算される。発症年齢は、30代後半を中央値として、思春期、あるいは、小児期から、壮年期後半と様々でありうる。患者は、女性が男性より著しく多く、9:1の値であると報告される。

10

【0005】

NMOの臨床発症は、通常、突然であり、事例の3分の2において、インフルエンザ様症状の前駆症状が、神経の問題に先立ち得る。典型的には、症状は、数週間続く、発病(ぶり返し)において強く現れ、数ヶ月続く、緩和の期間から分けられる。しかし、障害が進行するにつれ、症状は、緩和期間においても徐々に存在するようになる。NMOの主な症状は、失明、及び、脊髄機能の喪失である。視神経炎は、罹患した視力の視力低下として、おそらく、色覚の喪失を伴って顕現し得る。NMOのぶり返しを有する患者の半数以上は、5年間で、片目あるいは両目の視力を失う。脊髄機能への影響は、通常、筋力の低下、感覚の低下、及び、膀胱及び腸の制御の喪失までになる。典型的なNMO罹患者は、足のあるいは、全四肢体における感覚的兆候を伴う激しく重篤な痙攣性衰弱を有し、しばしば、膀胱の制御の喪失を伴い得る。発症の間の呼吸の停止により、ある場合には、死亡にいたり得る。病理学研究は、炎症及び脱髄の証拠と共に、視神経及び脊髄における損傷を明らかにした。

20

【0006】

NMOは、視神経及び脊髄における病的活動に関連した、神経系症状の繰り返す発症などの多発性硬化症(MS)と同様であり、様々な回復度と共に、様々な障害へと導く幾つかの症状を示すが、事実、臨床的に、放射線学的に、病理学的に、及び、治療のアプローチにおいて、MSとは明らかに異なっている。この違いは、NMOの管理として非常に重要で、病気の予後は、基本的に、MSとは異なる。

【0007】

臨床症状については、NMOとMS患者の両方の大半における病気のたどる経過は、古い症状が、悪化し、新しい症状が現れる間の数週間にわたって典型的に続く、発症(ぶり返し)を含む。MSに比べ、NMOのぶり返しは、一般により頻繁であり、より重篤である。NMOにおいては、これらの発症は、前回のぶり返しにおいて現れた障害が、ある程度維持される間の安定期を伴って交互にやってくる。一方、初期のMSにおいては、以前のぶり返しの間に現れた症状は、完全に解消しうる。後期MSの(そして、進行型MSと呼ばれる事例の部分集合の)患者においては、ぶり返しの間に、徐々に重篤化する症状があり、そして、はっきりしたぶり返し活動の停止すらある。このパターンは、NMOでは稀である。

30

【0008】

放射線学的発見については、磁気共鳴画像は、NMO患者の脊髄障害は、3以上の脊髄分節を含む縦方向に伸びており、通常、対称的(同程度に脊髄の両側を含む)であることを示すが、MSにおいては、脊髄の障害は、それほど長くなく、一般に、脊髄の一方のみ、あるいは、主に一方にある。NMOにおいては、障害は、診断において、脳においてはあまり見られず、一般に、脳障害は障害に対する重要な寄与要因ではないが、MSでは、脳障害は一般的で、しばしば、MSの兆候となる。視神経障害は、両病気において発生する。

40

【0009】

免疫系の要素を含めると、MSにおいては、発症は、免疫系のTリンパ球の、局所ミクログリア細胞の活性化を伴う、中央神経系への侵入によって媒介されると考えられている

50

。自己抗体が含まれていることが疑われ、関連する自己抗原は、主要なミエリン成分であると考えられている。NMOにおいて、病気は、部分的に、NMO-IgG と呼ばれる、血清自己抗体に起因すると考えられている。これらの抗体は、星状細胞の細胞膜におけるタンパク質アクアポリン4 (AQP-4)を標的としている。アクアポリン4は、細胞膜を通して水を輸送するチャンネルとして作用する。血液 - 脳バリアを囲む星状細胞のプロセスにおいて、血液中の物質が、脳内に入っていくないようにする原因となる系が見られる。NMOにおいて、血液 - 脳バリアは、弱体化されるが、しかし、現在において、NMO-IgG 免疫応答が、どのように、脱髄となるかは知られていない。しかし、NMO脳における障害の分布は、AQP-4発現に相関することが知られている。T細胞とB細胞が関与していることは、アザチオプリンとリツキシマブが、治療において有効であるという考えから示唆され、病理解析すると、好酸球が、障害において見られる主な細胞タイプである。一方、MSでは、T細胞病理が主に見られる。

【0010】

Wingerchuk, D M. et al in 2006 in Neurology, Vol. 66 no. 10 pp 1485-1489は、視神経炎、脊髄炎、及び、特に、3以上の脊髄分節の長さを有する連続した脊髄障害のMRI証拠、多発性硬化症の診断目的外の開始脳MRI (onset brain MRI)、あるいは、NMO-IgG血清陽性の、3つの補助的基準の少なくとも2つを要求するNMO画定のための改良された診断基準を提案した。視神経と脊髄を超えたCNSの関与は、NMOと適合する。

【0011】

現在、NMOの完治方法は無く、また、十分な無作為抽出、二重盲検、プラセボ対照の試験が無いために、この病気のFDAに許可された、あるいは、EMAに許可された治療方法も存在しない。しかし、症状は、治療することが出来る。NMOの発症は、メチルプレドニゾンIVなどの静脈内副腎皮質ステロイド (intravenous corticosteroids) の短期投与により治療することが出来る。対照試験は、発症を防止するための治療法の有効性を確立していない。

【0012】

多くの臨床医は、発症の頻度と重篤度を減少するためには、長期の免疫抑制が必要だと考えている。もっとも一般的に用いられる免疫抑制治療は、アザチオプリンとプレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾン、リツキシマブ、ミトキサントロン、静注用免疫グロブリン、及び、シクロフォスファミドであり、リツキシマブは、NMOのぶり返しにもっとも希望の持てる治療法であると考えられている。リツキシマブは、細胞を表す表面抗原分類 (CD) 20を目的とするモノクローナル抗体であるが、正確な作用の仕組みは不明確なままである。更に、リツキシマブでの治療は、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy) などの、副作用を引き起こすことが知られている。エクリズマブは、NMOの最近試験された実験的治療薬である。

【0013】

自己免疫炎症性疾患において試験に用いることが出来る多くの潜在的な治療法が存在する。しかし、既知の病態におけるどの段階を扱う、どの治療法が、例えば、NMOなどの与えられた病気において成功するか、を予測することは可能であるかは、わかっていない。これは、ぶり返すMSにおける病気の進行経過を変更するためのもっとも良く用いられる治療方針の2つにおいて十分に例示される。これらは、グラチラマー酢酸塩であり、サイトカインインターフェロンベータ (cytokine interferon beta) の幾つかの市場展開された形態の一つである。両者の治療方法は、MS患者の脳と脊髄における、ぶり返し率と、障害活動を減少する。しかし、NMOにおいて、インターフェロンベータが試験されたとき、それまで、MSと同様の病気と思われていたが、それは、予想外に、驚く事に、予測されたものと反対の効果を有し、NMOを悪化することが発見された。広い範囲にわたる脳障害を進行させること (Shimizu Y. et al, J. Neurol., 255; 305-307; (2008)) 及び、臨床的な悪化 (Uzawa A. et al., Eur. J. Neurol, 7; 672-676; (2010)) が、IFN-ベータで治療されたNMO患者において報告された。グラチラマー酢酸塩は、炎症促

10

20

30

40

50

進性のTh1タイプから調節性Th2タイプの、T細胞表現形における有益な変化を生成することにより、機能すると考えられる。再び、MSのこの良く確立された治療法は、有効とは見出されておらず、NMOには推奨されない(Awad A. and Stuve O., Current Neuropharmacology; 9; 417-428 (2011))。

【0014】

クラドリピンあるいは、2-クロロ-2'-デオキシアデノシンは、リンパ球への顕著な効果を有するとして、腫瘍学の分野で、成功裏に用いられてきた。これは、有毛細胞白血病、慢性リンパ性白血病、及び、幾つかのT細胞悪性腫瘍の効果的な治療方法であることが見出されてきた。アデニン環の2位に、塩素原子を追加することは、アデノシンデアミナーゼによる、脱アミノ化への抵抗性を分子に与える。体内の細胞によって一度取り入れられると、クラドリピンは、クラドリピン三リン酸塩に、酵素によって変換される。細胞内部に一度形成されると、不自然な、塩素を担持するクラドリピン誘導ヌクレオチドは、簡単には細胞を離れず、これらは、細胞の自然なデオキシヌクレオチドに通常作用する細胞酵素と相互作用することが出来る。細胞内のクラドリピンヌクレオチドのレベルに影響を与える2つの重要な酵素は、シチジンキナーゼ(CK)とヌクレオチダーゼ(NT)である。CKとNT酵素表現形のレベルが、細胞の種類間で変化し、リンパ球が、CKのNT表現形に対する特に高い比を有することが示されている。クラドリピンのアデノシンデアミナーゼに対する耐性と、リンパ球の高いCK:NT比の組み合わせは、人間のリンパ球内に、クラドリピンヌクレオチドの集中と保持を導く。このユニークな状況は、システムチックに投与されたとき、TとBリンパ球に対するクラドリピンの選択性に影響がある。

【0015】

クラドリピンヌクレオチドのリンパ球への集積は、リンパ球細胞の生存と機能に、幾つかの既知の劣化効果を有する。この効果の結果は、分裂及び非分裂リンパ球の両方の死亡である。結果として、クラドリピンは、多発性硬化症の治療に使うことが出来ることを示唆している(米国特許第5,506,214号を参照されたい)。

【0016】

細胞内リン酸化に依存する機構によるリンパ球の死亡を引き起こすクラドリピンの前述の効果に加え、クラドリピンが免疫系機能に影響することが出来る他の手段がある。アンチ-CD3とアンチCD28の抗体による培養において刺激された人間のリンパ球による誘導サイトカインの生成は、CKによるリン酸化をブロックし、リンパ球の死亡が発生しない条件で、クラドリピン治療により減少する(Laugel B. et al; J. Neuroimmunol; (2011); 240-241; 52-57)。

【0017】

クラドリピンは、また、A2A(アデノシンリセプタクラス2a)と呼ばれる細胞表面リセプタのクラスに、高い親和力で結合する。A2Aリセプタは、脳及び脈管構造内の他の細胞種と共に、Tリンパ球に見られ、A2Aリセプタに結合する薬剤は、過活性な免疫応答を調整することが示されている(Ohta A, Sitkovsky M. Nature 414: 916-20 (2001))。

【0018】

クラドリピンは、また、MS及びNMOと違い、ぶり返さず、緩和しない病気である、IgM関連炎症性周辺神経障害(inflammatory peripheral neuropathy)を罹患する単一の患者を治療するために用いられたことが報告されている。薬剤は、点滴で投与され、IgM抗体のあるレベルが更に追加された(Ghosh A. et al; Neurology; 59; 1290-1291; (2002)参照)。患者は、他の治療にもかかわらず、増加する症状と増加するIgMレベルを伴って、2年の劣化経過をたどった。

【0019】

クラドリピンによる2クールの治療の後、IgMレベルが1年以上の期間にわたって徐々に減った後、改善された症状と減少したIgMレベルは、更なるクラドリピン治療なしに、数年の間、両方とも維持された。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 0 】

クラドリピンは、幾つかの白血病と多発性硬化症を含む、他の病気の治療に用いられ、投与計画が記述された(欧州公開特許第2263678号参照)が、クラドリピンは、NMOを治療するのに有効だろうとは予測できなかった。本発明者は、クラドリピンは、自己免疫性炎症性障害視神経脊髄炎の治療あるいは改善に有効であることを、予期に反して発見した。本発明者は、更に、免疫系へのクラドリピンの効果の合計は、短期の治療(数週間)が、約年単位での再治療を必要とすることなく、18ヶ月以上の長期の病気への有利な効果を提供することを、予期に反して、発見した。

【 発明の概要 】

【 0 0 2 1 】

本発明の一側面によると、視神経脊髄炎の治療あるいは改善に用いられる、クラドリピンとして知られる、2-クロロ-2'-デオキシアデノシン、あるいは、その薬学的に利用可能な塩が提供される。

10

【 0 0 2 2 】

クラドリピンは、NMO-IgG血清陽性であるとして知られる患者の治療に用いられることが出来る。

【 0 0 2 3 】

それは、また、視神経炎、脊髄炎、及び、3以上の脊髄分節長の隣接する脊髄障害のMRI証拠、多発性硬化症の診療目的ではない開始脳MRI、あるいは、NMO-IgG血清陽性の少なくとも2つを有すると知られる患者の治療に用いることが出来る。

20

【 0 0 2 4 】

本発明の第2の側面によると、視神経脊髄炎の治療あるいは改善に用いられる、クラドリピンとして知られる、2-クロロ-2'-デオキシアデノシンを含む薬学的合成物が提供される。この合成物は、好ましくは、1以上の薬学的に利用可能な添加物を含む。

【 0 0 2 5 】

この合成物は、単位服用量当たり、クラドリピンを1ミリグラム(mg)から20mg、好ましくは、2.5mgから15mg、もっとも好ましくは、単位服用量当たり8mgから12mgを含む。

【 0 0 2 6 】

好ましくは、この合成物は、経口投与されるべきである。経口投与のために、この合成物は、タブレット、カプセル、あるいは、液体製剤として提示されることが出来る。それは、また、注射に適するように、液体製剤で提示されることが出来る。

30

【 0 0 2 7 】

好ましくは、この合成物は、クラドリピンあるいは、薬学的に利用可能なその塩からなる。

【 0 0 2 8 】

本発明の他の側面によると、視神経脊髄炎の治療あるいは改善のための薬剤の調製において、2-クロロ-2'-デオキシアデノシン(クラドリピン)あるいは、薬学的に利用可能なその塩を用いることが提供される。

【 0 0 2 9 】

好ましくは、この薬剤は、経口投与され、タブレット、カプセル、あるいは、液体製剤の形態で提示される。

40

【 0 0 3 0 】

薬剤内の、患者の体重のキログラム当たり1~6mgのクラドリピン(mg/kg)の有効累積服用量あるいは量が、1~2年の期間取り込まれる。好ましくは、有効累積量は、クラドリピン1.5mg/kg~3.5mg/kgを含む。

【 0 0 3 1 】

本発明の更に別の側面によると、2-クロロ-2'-デオキシアデノシン(クラドリピン)あるいは、薬学的に利用可能なその塩の有効量を含む薬学的合成物を、検体あるいは患者に投与することを含む、病気を罹患した検体の、視神経脊髄炎を治療あるいは改善す

50

る方法を提供する。

【0032】

この合成物は、経口投与のために、タブレット、カプセルあるいは液体製剤などの、単位服用量形態で提示される。

【0033】

この薬学的合成物は、単一服用量として、毎日投与されることが出来る。

【0034】

有効量は、5～20の服用日で、1～16週にわたって分散され、好ましくは、5～10週で、投与されたクラドリピンの有効累積量として、経験的に決定されることが出来、治療前レベルに比べ、30%～80%の、好ましくは、40%～60%のCD3+T細胞の減少となる。

10

【発明を実施するための形態】

【0035】

定義

病気の「改善」は、治療を受ける患者を良くする、あるいは、患者がこうむる病気の症状を改善する、あるいは、病気に耐えられるようにする、薬学的合成物あるいは治療の能力を指す。

【0036】

ここに用いられるように、「治療する」あるいは「治療」は、治療されない個人の症状に比べ、クラドリピンが投与された個人の症状を減少し、悪化を阻止し、制御し、軽くし、及び/あるいは、逆転することを意味する。

20

【0037】

合成物の「有効量」は、治療の経過に渡って、治療的服用量を提供するのに十分な量のクラドリピンを含む合成物を指す。

【0038】

語句「単位服用量」は、患者への投与のための単位服用量として適した物理的に離散的な単位を指し、各そのような単位は、薬学的に利用可能な成分に関し、望ましい治療効果を生成するように計算されたクラドリピンの所定の量を含む。

【0039】

語句「有効累積量」及び「有効累積服用量」は、患者にある期間にわたって与えられたクラドリピンの全量、つまり、一連の治療において与えられたクラドリピンの全服用量を指す。

30

【0040】

図1は、NMOと診断され、皮下へのクラドリピンの100mgで治療された女性における病気の進行の模式的表現である。

【0041】

クラドリピン及び/あるいは、その薬学的に利用可能な塩は、本発明の実施に用いられることが出来る。適した薬学的に利用可能な塩は、化合物を適切な有機あるいは無機酸と反応させることにより、一般に調製される、無毒性酸添加塩を指す。適切な塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、及び、マレイン酸塩を含む。

40

【0042】

クラドリピンは、欧州特許公開第173,059号、米国特許5,208,327号、及び、Robins et al., J. Am. Chem. Soc, 106; 6379; (1984)に記述されるもののような、当分野で既知のプロセスによって調製されることが出来る。

【0043】

クラドリピンは、静脈内に、あるいは、皮下に投与されることが出来るが、幾つかの理由により、経口投与が好ましく、その最も重要なものは、患者コンプライアンスである。非経口投与は、診療所、病院あるいは他の特別な施設において、医者あるいは看護師によって投与が実行される必要があるためコストが非常に高いので、経口投与には、一般に、

50

費用の利点もある。

【0044】

クラドリピンの経口投与は、カプセル、タブレット、経口懸濁剤あるいはシロップの形態とすることができ、カプセルあるいはタブレットが好適である。クラドリピンの経口製剤は、国際特許公開第2004/087100号に記述されている。

【0045】

本発明に用いるクラドリピンの薬学的合成物は、更に、ミョウバン、安定剤、抗生物質、緩衝剤、着色料、香料、免疫賦活剤などの1以上の薬学的に利用可能な添加剤を含むことが出来る。合成物が、経口投与のためのタブレットあるいはカプセルの形態である場合、結合剤、充填剤、潤滑剤、滑剤、崩壊剤、及び、湿潤剤などの従来の添加剤を含むことが出来る。

10

【0046】

結合剤は、シロップ、アカシア、ジェラチン、ソルビトール、トラガント、でんぷんの粘液、及びポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone) を含むが、これらには限定されない。充填剤は、ラクトース、糖、微結晶セルロース、トウモロコシでんぷん、リン酸カルシウム、及び、ソルビトールを含むが、これらには限定されない。潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール、及び、シリカを含むが、これらには限定されない。崩壊剤は、ジャガイモでんぷん、ナトリウムでんぷんグリコール酸塩 (sodium starch glycolate) を含むが、これらには限定されない。湿潤剤は、ラウリル硫酸ナトリウム (sodium lauryl sulphate) を含むが、これには限定されない。滑剤は、二酸化ケイ素を含むが、これには限定されない。

20

【0047】

タブレットあるいは錠剤は、胃の中で分解しないように、及び、活性成分が、十二指腸に完全なままで入る、あるいは、放出を遅らせるように、外皮の形態で、腸レイヤが提供されても良い。様々な材料が、腸レイヤあるいは、コーティングとして用いられることができ、ポリマー酸 (polymeric acid) あるいは、そのような酸と、シェラック、シェラックとヘキサデシルアルコール、酢酸フタル酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

【0048】

本発明の合成物は、また、水性あるいは油性懸濁液、溶液、乳剤、シロップ、及び、エリキサー (elixirs) を含むが、これらには限定されない、液体製剤とすることも出来る。合成物は、また、使用前に、水、あるいは、他の適切な媒体と構成するための乾燥製品として製剤化されてもよい。そのような液体調製は、懸濁剤、乳化剤、非水性媒体、及び、防腐剤を含むが、これらには限定されない添加剤を含んでもよい。懸濁剤は、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ジェラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルミニウムステアリン酸ジェル (aluminium stearate gel)、及び、水素化食用脂肪 (hydrogenated edible fats) を含むが、これらには限定されない。乳化剤は、レシチン、ソルビタモノオレイン酸塩 (sorbitan monooleate)、及び、アカシアを含むが、これらには限定されない。非水性媒体は、食用油、アーモンド油、ヤシ油、油性エステル、プロピレングリコール、及び、エチルアルコールを含むが、これらには限定されない。防腐剤は、メチルあるいはプロピル p - ヒドロキシ安息香酸及び、ソルビン酸を含むが、これらには限定されない。

30

40

【0049】

治療は、複数のクールとすることができ、各クールは、例えば、10mgのクラドリピンを含む1つあるいは2つのタブレットあるいはカプセルの5日連続の投与、あるいは、5日のそれぞれにおいて、液体製剤の同様の量のクラドリピンを飲む、あるいは、注入することを含む。NMOを罹患する患者は、例えば、最初の治療の開始において、例えば、21~30日など、数日あけた、治療の2つのそのようなクールを経ても良い。これは、治療の第2の年の初めに、同様に21~30日あけた、2つの追加のクールが続いてもよいし、最初の2つのクールのみが、患者の治療に用いられても良い。

【0050】

50

治療の1あるいは2年にわたるクラドリピンの全累積服用量は、単位服用量当たり、1～6 mg/kg体重、好ましくは、1.5～4.0 mg/kg、もっとも好ましくは、1.75～3.5 mg/kgとすることが出来る。従って、3.5 mg/kgの全服用量を服用する80 kgの患者は、10あるいは20服用日に渡って分散された、各10 mgのクラドリピンを含む28個のタブレットからなる、約280 mgとすることができ、幾つかの日には、1個のタブレットを服用し、他の日には、2個あるいは3個のタブレットを服用する。注射により、液体製剤として投与されるときには、服用計画は、半分にすることが出来る。

【0051】

あるいは、患者の血液サンプルにおける表面抗原分類(CD)3+Tリンパ球の基本レベルは、0.5～3.5 mg/kgの累積クラドリピン服用量での治療の、一回の5日のクールを患者が受ける前に、測定される。

10

【0052】

3～6週の治療なしの期間に続いて、リンパ球細胞の数が再測定される。更なる服用量が、CD3+Tリンパ球の数の50%±10%の減少を得るために、投与されることが出来る。

【0053】

クラドリピンは、自己免疫と炎症性機構への機能的効果のユニークなプロファイルに変換する、作用機構のユニークな組み合わせを有することが発見された。それは、他の免疫及び非免疫細胞タイプを使わずに、リンパ球を直接死亡させる機構を有し、それは、また、細胞毒性機構とは独立なリンパ球への影響を有し、樹状細胞の機能に影響を与えることが出来る。クラドリピンは、サイトカインと抗体の生成と、体内に長く存在する病気重篤度効果の減少、及び、そのBリンパ球細胞への効果を誘導することが、予期に反して発見された。

20

【0054】

本発明は、以下の実施例を参照して、更に記述されるだろう：

【0055】

実施例1

[カプセル製剤におけるパウダー]

クラドリピン	10 mg	
大結晶(Macrocrystalline)セルロース		100 mg
ラクトース	77.8 mg	
クロスカルメロースナトリウム		10 mg
二酸化ケイ素	0.2 mg	
ステアリン酸マグネシウム	2 mg	
ハードジェラチンサイズ1カプセルシェル		

30

【0056】

実施例2

[注射用製剤]

クラドリピン	1 mg/ml
塩化ナトリウム無菌水性溶液中、	0.7 mg 塩化ナトリウム/ml

40

【0057】

実施例3

[クラドリピンを用いた、NMO患者の適応外治療のケースレポート]

【0058】

32歳の女性は、通常の頭部MRIを用いて、急性視覚症状と視神経炎を示した。一時的視覚症状は、次第に重篤度を増しながら、一方の目が全盲になり、他方が劣化するエピソードまで、再発した。メチルプレゾニゾロンへの幾つかの応答が記録された。NMO-IgG(ELISA)の診断的テストは陽性であり、脳MRIでは、限局性病変は見られなかった。

【0059】

50

クラドリピン 20 mg が、5 日間の服用日のそれぞれにおいて、服用日を 1 ヶ月以上あけて、患者に、皮下で投与された。服用日には、実施例 2 に示されるように、クラドリピンの溶液 10 ml をそれぞれ含む 2 つのバイアルが用いられた。8 つの皮下の場所が用いられ、それぞれには、2.5 ml の注射が行われた。

【0060】

9 ヶ月の終わりには、視力喪失は完全に両側性になったが、運動及び感覚機能は通常であった。患者は、特記すべき劣化なしに、2 年間、更なる免疫抑制治療をしないで、継続した。2 年後、患者には、運動、感覚、自律神経症状を認めた。新規の症状、脊髄 MRI 及び以前の NMO - IgG テストにおける異常に基づいて、診断は、視神経脊髄炎を確認した。3 ヶ月後、部分的な改善があったが、弱い不全対麻痺が残っていた。ミトキサントロンを用いた治療が開始されたが、進行性劣化（歩行困難、過敏性膀胱、盲目）により、患者が家族のサポートを受けるために他に市に引っ越す事になり、彼女のフォローアップが出来なくなった。

10

【0061】

NMO と診断され、クラドリピンが全量で 100 mg の治療を受けた女性の進行が図 1 の模式的に示されている。

【0062】

NMO 患者に与えられた全部で 100 mg は、経口アベイラビリティ用に調整されたとき、約 250 mg の累積経口服用に等しい。

【0063】

クラドリピン治療の前に、この患者は、4 年間の悪化の 5 つのエピソードを経験した（1.46 の予測年間ぶり返し率）。介在緩和期間は、13 ヶ月、15 ヶ月、6 ヶ月及び 6 ヶ月であった。クラドリピン治療の 8 ヶ月経過の最初から、彼女は、ぶり返しの報告無く、安定した状態を 34 ヶ月経験し、その後劣化と他の治療を経験した。クラドリピンに帰される悪いイベントは報告されなかった。

20

【0064】

影響を受けた個人は、多くの新規に NMO と診断された患者の代表と見える。特に、患者が女性であり、その年齢は、両方とも NMO に典型的である（> 80 % 女性、発症の中央値年齢は、40 年目）。更に、家族歴がないことは、既知の遺伝的病因の影響が少ないことと整合する。彼女のぶり返しは、典型的な場合の通り、ステロイドを用いて治療された。

30

【0065】

従って、この場合には、NMO のクラドリピン治療（100 mg s.c.）の単一の経過は、2 年以上にわたる、病気の経過の安定化に関連していた。このデータから、クラドリピンは、ステロイド治療に比べ、緩和の期間について、より効果的でありうる。

【0066】

実施例 4

[クラドリピンによる NMO 患者から誘導されたリンパ球のインビトロ (In Vitro) 治療]

【0067】

Laugel B. et al., J. Neuroimmunol.; (2011); 240-241 ; 52-57 に記述された方法を用いて、末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells) (PBMCs) が、最初、例えば、フィコル勾配遠心分離 (ficoll gradient centrifugation) によって、健康なドナーと NMO 患者から得られた血液から分離された。T - リンパ球は、更に、例えば、pan - T 細胞試薬あるいは、CD4 試薬を用いて、磁気ビーズ分離 (magnetic bead separation) によって、これらの PBMC から精製される。精製されたリンパ球は、標準的な方法と、例えば、RPMI - 1640 成長媒体などの試薬を用いて、培養状態に維持される。

40

【0068】

クラドリピンへの細胞の生存能力反応 (viability response) を判定するために、健

50

健康なドナーとNMO患者の両方から純化されたリンパ球の同数が、例えば、1ナノモラーから100マイクロモラー（ $1 \times 10^{-9} \text{ M} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ M}$ ）の範囲の、クラドリピン濃度の数の一つで、あるいは、クラドリピンなしで、培養される。例えば、4日などの、数日の期間後、生存細胞の割合が、例えば、アネキシンV染色（annexin V staining）あるいは、トリパンブルー染色（trypan blue staining）によって、判定される。この実験は、刺激条件（つまり、以下のように、全ての培養に、アンチ-CD3及びアンチ-CD28抗体を追加して）、あるいは、これらの刺激抗体なしの下のいずれかで、なされる。NMO患者からのリンパ球は、クラドリピンの同様な濃度で、健康なドナーから純化されたリンパ球と同様な様子かつ同様な程度で、数日間で死亡する。

【0069】

NMO患者からのTリンパ球による、刺激サイトカイン分泌（stimulated cytokine secretion）へのクラドリピンの効果を判定するために、健康なドナーとNMO患者の両方から精製された、精製リンパ球の同数が、例えば、1ナノモラー～100マイクロモラー（ $1 \times 10^{-9} \text{ M} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ M}$ ）の範囲の、クラドリピン濃度の数の一つを含む、あるいは、追加クラドリピンなしの、媒体において、1時間未満で、プレインキュベートされる。細胞は、クラドリピン含有あるいは対照媒体を用いて、アンチ-CD3抗体でコーティングされた培養プレートの穴に移動され、可溶アンチ-CD28抗体が追加される。例えば、24時間後に収集される培養上清内の分泌されたサイトカインは、ビーズベースの血球計算サイトカインアッセイ（bead-based cytometric cytokine assay）及び、酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）を含む幾つかの標準的な方法の一つによって判定される。研究したサイトカインは、例えば、インターフェロン-ガンマ、腫瘍壊死因子（tumour necrosis factor）、あるいは、インターロイキン2（interleukin-2）を含むことが出来る。NMO患者からのリンパ球によるサイトカインの分泌は、健康なドナーからのリンパ球に見られる阻害と同様に、同様の程度、クラドリピンによって阻害される。

【0070】

議論

これは、NMO患者からのTリンパ球は、病気への有利な効果に導くと予測される、生存特性と機能における変化を伴って、クラドリピンへの暴露に回答し、NMOのユニークな病状は、クラドリピンへの暴露への無反応あるいは不適切な反応となる、リンパ球機能の変化を誘導しなかった。

【0071】

[図1]

10

20

30

ミトキサントロン 140mg i. v.

クラドリピン20mgs. c. (5)

↓↓↓↓↓

最初の発症

1年 2年 3年 4年 5年 6年 7年 8年

(劣化)

ふり返し及び進行なし

● 発症

● 急性ステロイドで治療した発症

10

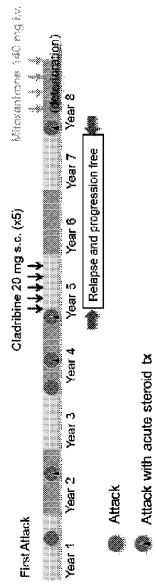
20

30

40

【 1 】

Figure 1



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00

(74)代理人 110000132

大菅内外国特許事務所特許業務法人

(72)発明者 ローチ,アーサー ヘンリー

スイス連邦,ジュネーヴ CH - 1 2 0 6 , ルート ド フロリッサン 1 0

(72)発明者 レジャック,コンラッド

ポーランド国,ルブリン PL - 2 0 - 8 8 2 , オルガノバ 3 / 2 0

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特表2013-504603(JP,A)

Journal of Neuroimmunology, 2011年, Vol.240-241, p.52-57

Neurology, 2006年, Vol.66, p.1485-1489

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 6

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)