

(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2020-530472  
(P2020-530472A)

(43) 公表日 令和2年10月22日(2020.10.22)

| (51) Int.Cl.                    | F I            | テーマコード(参考) |
|---------------------------------|----------------|------------|
| <b>A 6 1 K 31/275 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/275 | 4 C 2 0 6  |
| <b>A 6 1 P 17/04 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 17/04  |            |
| <b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 29/00  |            |
| <b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 19/02  |            |
| <b>A 6 1 P 19/08 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 19/08  |            |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-507622 (P2020-507622)  
 (86) (22) 出願日 平成30年8月8日(2018.8.8)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年4月8日(2020.4.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/045752  
 (87) 国際公開番号 W02019/032672  
 (87) 国際公開日 平成31年2月14日(2019.2.14)  
 (31) 優先権主張番号 62/544,617  
 (32) 優先日 平成29年8月11日(2017.8.11)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 508285271  
 オラテック セラピューティクス リミテ  
 イド ライアビリティ カンパニー  
 アメリカ合衆国, ニューヨーク 1006  
 5, ニューヨーク, フィフス アベニュー  
 800, 25フロア  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100123582  
 弁理士 三橋 真二  
 (74) 代理人 100117019  
 弁理士 渡辺 陽一  
 (74) 代理人 100141977  
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シュニッツラー症候群の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、シュニッツラー症候群を治療する方法に関する。この方法は、それを必要とする対象に、ダパンストリル又はその医薬的に許容される溶媒和物を有効量で投与することを含む。経口投与が好ましい投与経路である。

【選択図】 図 1

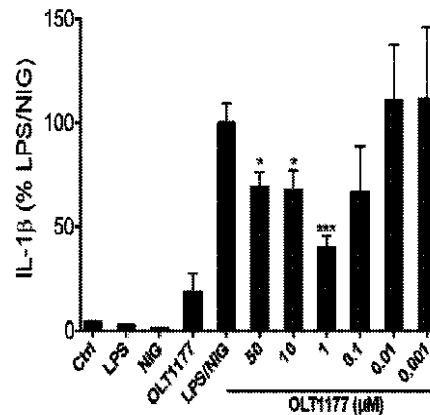


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

シュニッツラー (Schnitzler) 症候群の治療方法であって、シュニッツラー症候群に罹患している対象に、有効量のダパンストリル (dapanstrile)、又は医薬的に許容できるその溶媒和物を投与する工程を含む方法。

## 【請求項 2】

前記対象における慢性蕁麻疹及び発熱の頻度、強さ及び / 又は持続時間を低める、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

以下の症状：断続的な原因不明の発熱、関節痛または関節炎、骨痛、リンパ節腫脹、肝腫大又は脾腫、急性期反応、骨形態学的調査の異常所見、及び高められた CRP レベルの 1 つ又は 2 以上を改善する、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 4】

前記化合物が全身投与により投与される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記化合物が経口投与により投与される、請求項 4 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、シュニッツラー (Schnitzler) 症候群の治療のためへのダパンストリル、又は医薬的に許容できるその塩の使用に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

シュニッツラー症候群は、希な無効性障害であり；それは、自己抗体及び抗原特異的 T 細胞の不在下で発生する、炎症の再発エピソードにより特徴づけられる自己炎症症候群である。シュニッツラー症候群の診断は、徹底した臨床評価、詳細な患者の病歴、他の障害の排除及び所見、特に蕁麻疹の発疹、IgM 又は IgG 成分、及び以下の所見：断続的な原因不明の発熱、関節痛または関節炎、骨痛、リンパ節腫脹、肝腫大又は脾腫、急性期反応、骨形態学的調査の異常所見、及び高められた CRP レベルのうち少なくとも 2 つの所見の同定に基づかれる (Lipsker et al, Medicine (Baltimore) 2001; 80(1):37-44; Schnitzler et al., Ann Dermatol Venereol 1989; 116(8):547-550)。症候性エピソードは、前炎症誘発性メディエーター (TNF、IL-6、IL1 及び IFN-) 及び抗炎症化合物 (IL-1ra、sTNFR p55 及び sTNFR p75) の両方の高められた血清濃度に関連している。インビトロ及びエクスピボ実験は、IL-1 の病因における中心的役割を示している。ほとんどの場合、この症候群は慢性の良性の経過をたどるが、しかし少なくとも 15% は、長期間、リンパ増殖性疾患を発症するであろう。治療は依然として課題であり、現在までのところ、自発的な完全寛解は報告されていない。

30

## 【0003】

組換え IL-1Ra アナキンラは、可能性ある治療法として評価され、そしてこの症候群のすべての症状を急速に制御することが見出されている。アナキンラ治療の臨床的利点は蕁麻疹では数時間以内に、及び C 反応性タンパク質 (CRP) レベル及び白血球増加症では数日以内にしばしば観察される。シュニッツラー症候群についての承認された治療法は存在しないので、アナキンラは適用外で使用されて来た。アナキンラの短い半減期 (4 ~ 6 時間) は毎日の皮下注射が必要であり、これは時折、強力な局所注射部位反応を引き起こす。

40

## 【0004】

カナキヌマブは、28 日の半減期を有する完全ヒト選択性モノクローナル抗-IL-1 抗体である。それはまた、シュニッツラー症候群の効果的且つ忍容性の高い治療法として、対象に毎月、適応外投与されて来た (Vanderschueren 2012)。リロナゼプト (IL-1 阻害剤) はまた、シュニッツラー症候群の対象において臨床症状及び炎症マーカーを

50

最大1年間、低めることが示されている (Krause 2012)。しかしながら、痛みを伴う毎日 (アナキンラ)、毎週 (リロナセプト) 又は毎月 (カナキヌマブ) の注射の負担、生物製剤の高い治療費及び効果のない代替治療を考えると、シュニッツラー症候群の安全且つ効果的な承認された経口治療は、この希な症候群に対処する対象にとって理想的な解決策であろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

シュニッツラー症候群を治療するための方法及び組成物を開発する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者はダパンストリルが NLRP3 インフラマソームのオリゴマー化を阻害し、それがカスパーゼ-1の活性化、及びそれぞれ、プロ-IL-1 及びプロ-IL-18のそれらの活性形 IL-1 及び IL-18 への成熟を防ぐことを発見した。インビトロ、エクスピボ及びインビボ研究は、ダパンストリルが IL-1 のプロセッシング及び放出を阻害するが、しかし IL-1 前駆体の合成は阻害しないことを実証した。本発明者はダパンストリルが、シュニッツラー症候群の症状の改善において有効であることを発見した。

【0007】

本発明は、シュニッツラー症候群の治療方法に向けられる。前記方法はシュニッツラー症候群を治療するために、シュニッツラー症候群に罹患している対象に、有効量のダパンストリル、又は医薬的に許容できるその塩を投与する工程を含む。シュニッツラー症候群 (Schnitzler's syndrome) 及びシュニッツラー症候群 (Schnitzler syndrome) は、本出願においては交換可能的に使用される。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、ダパンストリルによりインビトロで処理されたヒトマクロファージからの IL-1 の阻害を示す。

【0009】

【図2】図2は、ダパンストリルにより処理されたマウス又は未処理のマウスの滑膜中の IL-1 のレベルを示す。

【0010】

【図3】図3Aは、マウス J774A.1 細胞における LPS / ATP 刺激後の J774A.1 細胞からの細胞溶解物 (Lys) 及び上清液 (Sup) 中のカスパーゼ-1 (p45 及び p10) についてのウェスタンブロットの結果を示す。図3Bは、50 µM のダパンストリル (OLT1177) の存在下で LPS 及びナイジェリシン (NIG) 刺激後の J774A.1 細胞溶解物中のカスパーゼ-1 活性の平均 ± SEM の結果を示す。

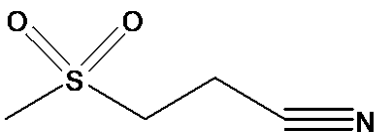
【発明を実施するための形態】

【0011】

化合物：

本発明は、以下の式：

【化1】



により表されるダパンストリル (3-メタンスルホニルプロピオニトリル) の精製された化合物、又は医薬的に許容できるその溶媒和物を使用する。

【0012】

「医薬的に許容できる溶媒和物 (Pharmaceutically acceptable solvates)」とは、本

10

20

30

40

50

明細書において使用される場合、親化合物の所望する生物学的活性を保持し、そして所望しない毒性効果を付与しない溶媒和物である。溶媒和物は、化合物が一定の割合で許容できる共溶媒と組み合わされている付加錯体である。共溶媒は、以下を包含するが、但しそれらだけには限定されない：水、酢酸エチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチレングリコール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、ピリジン、ジオキサン、及びジエチルエーテル。

#### 【0013】

医薬組成物：

本発明は、1又は2以上の医薬的に許容できる担体、及びダバンストリルの活性化合物又はその医薬的に許容できる塩又は溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物の活性化合物又はその医薬的に許容できる塩又は溶媒和物は一般的に、局所製剤に関しては、約0.01-20%、又は0.05-20%、又は0.1-20%、又は0.2-15%、又は0.5-10%、又は1-5% (w/w)の量、注射用製剤に関しては、約0.1-5%の量、パッチ製剤に関しては、0.1-5%の量、錠剤製剤に関しては、約1-90%の量、及びカプセル製剤に関しては、1-100%の量で存在する。医薬組成物に使用される活性化合物は一般的に、少なくとも90%、好ましくは95%又は98%、又は99% (w/w) 純粋である。

10

20

#### 【0014】

1つの実施形態によれば、医薬組成物は、錠剤、カプセル、顆粒、細粒、粉末、シロップ、座薬、注射液、パッチなどの剤形で存在する。別の実施形態によれば、活性化合物は、クリーム、ゲル、ローション、又は活性化合物を安定化し、そして局所適用により患部に送達できる他の種類の懸濁液を含む、任意の許容できる担体に組み込まれる。上記医薬組成物は、従来の方法により調製され得る。

#### 【0015】

不活性成分である医薬的に許容できる担体は、従来基準を使用して当業者により選択され得る。医薬的に許容できる担体は、非水性ベースの溶液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、ミセル溶液、ゲル、及び軟膏を含むが、但しそれらだけには限定されない。医薬的に許容される担体はまた、以下を含むが、但しそれらだけには限定されない成分も含むことができる：生理食塩水及び電解質水溶液；イオン性及び非イオン性浸透圧剤、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセロール、及びデキストロース；pH調整剤及び緩衝液，例えば水酸化物の塩、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、ホウ酸塩；及びトロラミン；抗酸化剤、例えば亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、メタ重亜硫酸塩、チオ亜硫酸塩、アスコルビン酸、アセチルシステイン、システイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、パルミチン酸アスコルビルなどの塩、酸及び/又は塩基；界面活性剤、例えばレシチン、リン脂質、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン及びホスファチジルイノシトールを含むがこれらに限定されない；ポロキサマー及びポロキサミン、ポリソルベート、例えばポリソルベート80、ポリソルベート60、及びポリソルベート20、ポリエーテル、例えばポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール；ポリビニル、例えばポリビニルアルコール及びポビドン；セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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及びヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびそれらの塩；石油誘導体、例えば鉱油及び白色ワセリン；脂肪、例えばラノリン、落花生油、ヤシ油、大豆油；モノ、ジ、及びトリグリセリド；アクリル酸のポリマー、例えばカルボキシポリメチレンゲル、及び疎水変性架橋アクリレートコポリマー；多糖類例え、例えばデキストラン及びグリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸ナトリウム。そのような医薬的に許容できる担体は良く知られた保存剤を用いて細菌汚染から保護され得るか（それらの保存剤は、以下を含むが、但しそれらだけには限定さ

30

40

50

れない：塩化ベンザルコニウム、エチレンジアミン四酢酸およびその塩、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、メチルパラベン、チメロサル、及びフェニルエチルアルコール）、又は単回使用又は複数回使用のいずれかのために保存されていない製剤として製剤化されても良い。

【0016】

例えば、活性化合物の錠剤製剤又はカプセル製剤は、生物活性を有さず、そして活性化合物と反応しない他の賦形剤を含むことができる。錠剤の賦形剤は、充填剤、結合剤、潤滑剤及び流動促進剤、崩壊剤、湿潤剤、及び放出速度調整剤を含むことができる。結合剤は、製剤の粒子の付着を促進し、そして錠剤製剤のために重要である。結合剤の例は、以下を包含するが、但しそれらだけには限定されない：カルボキシメチルセルロース、セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カラヤゴム、デンプン、デンプン、及びトラガカントガム、ポリ(アクリル酸)、及びポリビニルピロリドン。

10

【0017】

例えば、活性化合物のパッチ製剤は、いくつかの不活性成分、例えば1,3-ブチレングリコール、アミノ酢酸ジヒドロキシアミニウム、エドト酸二ナトリウム、D-ソルビトール、ゼラチン、カオリン、メチルパラベン、ポリソルベート80、ポビドン(ポリビニルピロリドン)、プロピレングリコール、プロピルパラベン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、酒石酸、二酸化チタン、精製水を含むことができる。パッチ製剤はまた皮膚透過性エンハンサー、例えば乳酸エステル(例えば、乳酸ラウリル)又はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含むことができる。

20

【0018】

活性化合物を含む局所製剤は、ゲル、クリーム、ローション、液体エマルジョン、軟膏、スプレー、溶液及び懸濁液の形で存在することができる。局所製剤中の不活性成分は、例えば以下を包含するが、但しそれらだけには限定されない：乳酸ラウリル(皮膚軟化剤/浸透促進剤)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(皮膚軟化剤/浸透促進剤)、DMSO(溶解性向上剤)、シリコーンエラストマー(レオロジー/テクスチャー改質剤)、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(皮膚軟化剤)、オクチサレート(皮膚軟化剤/UVフィルター)、シリコーン液(皮膚軟化剤/希釈剤)、スクアレン(皮膚軟化剤)、ひまわり油(皮膚軟化剤)、及び二酸化ケイ素(増粘剤)。

30

【0019】

使用方法：

本発明は、シュニッツラー症候群を治療するための方法に関する。その方法は、シュニッツラー症候群に罹患している対象をまず同定し、そしてシュニッツラー症候群を治療するのに有効な量、ダパンストリルを前記対象に投与する工程を含む。「有効量(an effective amount)」とは、本明細書において使用される場合、病的状態を改善するか、又は疾患の症状を軽減することにより患者を治療するのに効果的な量である。

【0020】

1つの実施形態によれば、この方法は、シュニッツラー症候群に罹患している患者の慢性蕁麻疹発疹及び/又は発熱の頻度、強度及び/又は持続期間を低めることにより、疾患の症状を軽減又は緩和する。

40

【0021】

1つの実施形態によれば、この方法は、患者における高められた血液CRPレベルを低める。

【0022】

1つの実施形態によれば、この方法は、疾患症状の臨床スコアを低める。症状スコアリスト上の症状は、腹痛、吐き気、下痢、吐き出す、関節痛、筋肉痛、口の傷、皮膚異常、疲労、頭痛、喉の痛み、鼻の冷え、胸痛、及びその他の症状を包含する。1日のスコアが、臨床スコアとして合計される。

【0023】

50

患者の臨床的完全寛解とは発熱（38 以上の体温）の不在下での5以下の臨床スコアを伴った症状（皮膚発疹、沈滞）の消失、CRP（10mg/L以下）及びWBC（ $1 \times 10^9$ /L以下）の正常化として定義される皮膚の発疹は写真で記録される。

【0024】

1つの実施形態によれば、前記方法は、以下の症状のうち1又は2以上の症状を改善する：断続的な原因不明の発熱、関節痛又は関節炎、骨痛、リンパ節腫脹、肝腫大又は脾腫、急性期反応、骨形態学的調査での異常所見、及び異常なCRP（C反応性タンパク質）レベル。

【0025】

本発明の医薬組成物は、全身投与及び局所投与により適用され得る。全身投与は、経口、非経口（例えば、静脈内、筋肉内、皮下又は直腸）、及びその他の全身投与経路を含む。全身投与においては、活性化合物は最初に、血漿に到達し、そして次に、標的組織に分布する。局所投与（local administration）は、局所投与（topical administration）を含む。

10

【0026】

組成物の投与量は、障害の程度及び各患者の個々の応答に基づいて変化することができる。全身投与の場合、送達される活性化合物の血漿濃度はさまざまであるが、しかし一般的には、0.1 - 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  又は 1 - 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  である。

【0027】

1つの実施形態によれば、医薬組成物は対象に経口投与される。経口投与の用量は一般的に、少なくとも0.5mg/kg/日及び100mg/kg/日未満である。例えば、経口投与の用量は、ヒト対象の場合、0.5 - 100、又は1 - 50、又は2 - 50mg/kg/日である。例えば、経口投与の用量は、ヒト対象の場合、50 - 10000 mg/day、及び好ましくは100 - 5000、100 - 3000、500 - 2000、500 - 4000 mg/kg/日である。薬物は1日当たり、1回、2回、3回又は4回、経口摂取され得る。

20

【0028】

1つの実施形態によれば、医薬組成物は、対象に静脈内投与される。静脈内ボラス注射又は静脈内注入の用量は一般的に、0.03 - 20又は0.03 - 10mg/kg/日である。

30

【0029】

1つの実施形態によれば、医薬組成物は、対象に皮下投与される。皮下投与の用量は一般的に、0.3 - 20又は0.3 - 3mg/kg/日である。

【0030】

当業者は、広範囲の種類を送達機構もまた本発明に適していることを認識するであろう。

【0031】

本発明は、例えばサリドマイド、ステロイド、アナキンラ、及びカナキヌマブなどの1又は2以上の他の治療薬と組み合して使用され得る。ダバンストリルはサリドマイド、ステロイド、アナキンラ及びカナキヌマブと一緒に、シュニッツラー症候群に罹患している患者に、同時に又は順次に共投与され得る。

40

【0032】

本発明は、ヒト、ウマ及びイヌなどの哺乳類対象の治療において有用である。本発明は、ヒトの治療において特に有用である。

【0033】

以下の実施例は、本発明をさらに説明するものである。それらの実施例は、単に本発明を例示することを意図したものであり、限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0034】

実施例1. ヒト単球由来のマクロファージからのIL-1 放出の抑制

50

抹消血単核細胞 (PBMC) を、11人の健康なヒトドナーの血液から単離し、そしてGM-CSF (5 ng/ml) を5日間、使用してマクロファージにおいて分化させた。それらを、時間0で、リポ多糖 (LPS、プライミング期) で1 µg/mlで刺激した。30分で、それらを、0.001 - 50 µMの異なる濃度のダパンストリル (OLT1177) と共にインキュベートした。4時間で、10 µMのニゲリシン (NIG、放出期) を添加した。5時間のインキュベーション期間の終わりで、上清液を収穫し、そして製造業者のプロトコルに従って、それぞれのELISAキットを用いて、IL-1 についてアッセイした。結果は図1に示される。

【0035】

図1は、リポ多糖 (プライミング期) 及びニゲリシン (放出期) による刺激後、ヒト単球由来マクロファージからのIL-1 放出の抑制に関するデータを示す。最大の抑制効果は、1 µMのダパンストリルで観察された。

10

【0036】

結果は、ダパンストリルが刺激された単球由来マクロファージからのIL-1 の放出を抑制することを示している。\*\*\*: P < 0.001、\*: P < 0.05、対照と比較。

【0037】

実施例2 . マウスIL-1 レベル

マウスの膝関節に直接注入されたザイモサンは、炎症応答を誘発し、そして関節炎のモデルとして使用される (Verschure et al, Ann. Rheum Dis. 53:455-460, 1994)。このモデルにおいて測定されるエンドポイントは、膝関節腫脹スコア、滑膜組織におけるサイトカインレベル、及び膝の顕微鏡的病理を含む。

20

【0038】

各マウスの両膝の膝関節 (ゼロ時) にザイモサン (180 µg) を関節内注射することにより、関節炎をマウスに誘発した。マウスを、-25時間、-13時間及び-1時間の時点でピークル (水、n = 5) 又はピークル中ダパンストリル (600 mg/kg、n = 4) を用いて強制経口投与により処理した。時間ゼロでのザイモサン注射の後、マウスをさらに、+11時間及び+23時間の時点で、ピークル又はダパンストリル (600 mg/kg) により処理した。マウスを、ザイモサン関節内同定後24時間で殺害した。

【0039】

肉眼的関節腫脹を、0~3の範囲のスコアリングシステムを用いて、皮膚を除去した後、すべての膝で評価し、0は腫脹なし、そして3は重度の腫脹である。その結果は、ピークル処理されたマウスと比較して、ダパンストリル処理にされたマウスでは関節の腫脹が有意に低められたことを示した。

30

【0040】

さらに、滑膜をマウス当たり片方の膝から採取し、そして細胞を、R&D Systems, Inc. からのELISAキットを用いて、その製造業者のプロトコルに従って、マウスIL-1 の測定のために溶解した。結果は、平均±平均の標準誤差として示され、そして統計学的評価を実施する。図2は、滑膜中のIL-1 のレベルが、未処理のマウスと比較して、ダパンストリルにより処理されたマウスにおいて有意に低められたことを示す。

【0041】

残りの膝もまた、炎症の部位への細胞流入の評価のための顕微鏡病理学のために処理された。

40

【0042】

実施例3 . ダパンストリルによるカスパーゼ-1活性化の阻害

J774A.1マウスマクロファージ細胞を、1 µg/mlのリポ多糖 (LPS) で4時間、刺激し、そしてニゲリシン (NIG、10 µM) 又はATP (5 mM) のいずれかを1時間、添加した。OLT1177を、LPS刺激の30分後又はATPと同時に細胞に添加した。

【0043】

図3Aは、マウスJ774A.1細胞におけるLPS/ATP刺激後のJ774A.1

50

細胞からの細胞溶解物 ( L y s ) 及び上清液 ( S u p ) 中のカスパーゼ - 1 ( p 4 5 及び p 1 0 ) についてのウェスタンブロットの結果を示す。活性化されたカスパーゼ - 1 のサブユニット ( p 1 0 ) は、ダパンストリル ( O L T ) の存在下で J 7 7 4 A . 1 細胞において低められた。

【 0 0 4 4 】

図 3 B は、5 0 μ M のダパンストリル ( O L T 1 1 7 7 ) の存在下での L P S 及び N I G 刺激後の J 7 7 4 A . 1 細胞溶解物におけるカスパーゼ - 1 活性の平均 ± S E M の結果を示す。カスパーゼ - 1 活性は、1 0 0 % で設定された L P S / N I G を伴って各アッセイの平均値の変化率 ( n = 3 ) として表される。カスパーゼ - 1 ( C a s - 1 ) 活性は、対照と比較して、ダパンストリルの存在下で刺激された細胞からの細胞溶解物の酵素アッセイで 3 5 % ( p < 0 . 0 5 ) 、低められた。

10

【 0 0 4 5 】

結果は、ダパンストリル ( O L T 1 1 7 7 ) が J 7 7 4 A . 1 細胞系においてカスパーゼ - 1 活性化された阻害したことを示す。

【 0 0 4 6 】

実施例 4 . 臨床試験

目的 :

- 1 . シュニッツラー症候群に罹患している対象に経口投与した後のダパンストリル ( カプセル又は錠剤 ) の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために
- 2 . アナキンラ療法の中止に基づいて、シュニッツラー症候群の症状の変化を含む、ダパンストリルの臨床活性を評価するために
- 3 . アナキンラ療法の中止に基づいて、ダパンストリルカプセルの経口投与後、及びすべての療法が終了した後の薬力学及び炎症バイオマーカーの変化を評価するために

20

【 0 0 4 7 】

方法論 :

これは、シュニッツラー症候群 ( S c h S ) に罹患している対象におけるダパンストリルの非盲検、単一施設、反復投与、単一コホート、概念実証、安全性、薬力学及び有効性の研究である。

【 0 0 4 8 】

この研究は、ダパンストリルの投与がアナキンラ療法の中止後、シュニッツラー症候群の症状の再発を防ぐことを決定するよう企画されている。最初の 1 4 日間の研究では、アナキンラの患者の標準用量が同時投与され、そして研究の 1 5 日目で、アナキンラ療法の完全な除去まで、徐々に低められる。

30

【 0 0 4 9 】

包含のための主要基準 :

- 1 ) 1 8 歳以上の男性及び女性の対象
- 2 ) シュニッツラー症候群の事前診断 ; 以下の特徴のうち少なくとも 2 つを伴っての慢性蕁麻疹性発疹及び単クローン性ガンマグロブリン血症により特徴づけられる : 断続的な原因不明の発熱、関節痛または関節炎、骨痛、リンパ節腫脹、肝腫大又は脾腫、急性期反応、骨形態学的調査の異常所見及び WBC 数の増加。
- 3 ) スクリーニング / ベースライン訪問の少なくとも 6 週間前、アナキンラにより十分に制御され、そしてアナキンラに応答性であるシュニッツラー症候群の存在
- 4 ) スクリーニング / ベースライン訪問時のグレード 0 S c h S 症状

40

【表 1】

表1：SchS症状指数評価尺度

| グレード | 説明                  | 基準  |
|------|---------------------|---|
| 0    | シュニッツラー症候群の症状はありません | 1.0又は1の治験責任医師の疾患活動性スコアのグローバル評価；及び<br>2.通常のCRPレベル ( $\leq 10$ mg/L)                                    |
| 1    | シュニッツラー症候群の軽度の症状    | 1. 0又は1の治験責任医師の疾患活動性スコアのグローバル評価；及び<br>2. CRP $> 10$ mg/L、但し $\leq 30$ mg/L                            |
| 2    | シュニッツラー症候群の中程度の症状   | 1. 1又は2の治験責任医師の疾患活動性スコアのグローバル評価；及び<br>2. CRP $> 30$ mg/L、但し $\leq 50$ mg/L(シュニッツラー症候群以外の上昇したCRPの説明なし) |
| 3    | シュニッツラー症候群の重度の症状    | 1. 2以上の治験責任医師の疾患活動性スコアのグローバル評価；及び/又は<br>2. CRP $> 50$ mg/L(シュニッツラー症候群以外の上昇したCRPの説明なし)                 |

10

20

5) 治験責任医師の意見で安全に登録され、そして研究を完結するための許容できる全体的な病状

## 【0050】

除外についての主要基準：

- 1) 妊婦中、授乳中、又は研究中に妊娠すること
- 2) スクリーニング/ベースライン訪問の少なくとも6週間前、アナキンラ療法と反応しないか、又は十分に制御されていない
- 3) 研究中の免疫療法又はコルチコステロイドなどの任意の禁止された併用薬物/療法の使用又は計画的使用(アナキンラ注射の再発及び再開まで)
- 4) スクリーニング/ベースライン訪問の3日前までの活性感染
- 5) HIV、B型肝炎表面抗原(HBsAg)、又はC型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体の既往歴又は陽性
- 6) アルコール又は薬物乱用、疾患、又は治験責任医師の意見では、対象が治験への安全な参加及び/又はプロトコル要件の完結を損なう以前の手術を含む、任意の他の付随する医学的又は精神医学的状态

30

40

## 【0051】

投与量及び投与方法：

ダバンストリルカプセルは、スクリーニング/ベースライン(1日目)訪問から始まり、そして30日間、継続して、毎日2回(BID)、口から自己投与される。ダバンストリル療法の最初の14日間まで、アナキンラの患者の1日用量(50-200mg)を、ダバンストリルと共に皮下同時投与する。アナキンラの投与は、研究の15日目までにアナキンラ療法の完全な除去まで徐々に低められる。

## 【0052】

対象は、ダバンストリルを1日2回(BID)、約12時間間隔で、最初の週は合計500mg-5gのダバンストリル、次に、残りの治療期間は1日当たり200mg-2gのダバンストリルを服用する。ダバンストリルの減少の正確なタイミングは、患者が各クリニックを訪れた後、治験責任医師の評価に従って決定される。

## 【0053】

治療期間の最後で、症状の再発が発生しない限り、対象はシュニッツラー症候群のすべての薬物を服用せず、この時点で、対象は試験クリニックを訪れ(症状発症訪問)、そし

50

てアナキンラ療法を再開する時期を決定するために、治験責任医師と相談する。

【0054】

臨床試験期間：

試験期間は、登録されたすべての対象で最大60時間であり、以下のように最大11回の訪問で構成されている：スクリーニング/ベースライン（1日目）、8日目、15日目、22日目、29日目、30日目、31日目、32日目、36日目、50日目及び57日目。

【0055】

評価のための安全基準：

評価のための安全基準は、以下の通りである：

- ・身体検査
- ・バイタルサイン（脈拍、安静時血圧、体温、呼吸数）
- ・安全実験室の対策（化学、血液学及び尿検査）
- ・臨床試験中の有害事象

10

【0056】

評価のための臨床活動の結果：

一次的な有効性の結果は、以下の通りである：

- ・30日目での訪問時にグレード0又は1のScHS症状を有する対象の割合

【0057】

二次的な有効性の結果の指標は以下の通りである：

20

- ・ベースラインで蕁麻疹の発疹を示す体の後部胴体及び/又は他の非識別領域の写真
- ・疾患活動の治験責任医師によるグローバル評価（5ポイントNRS）
- ・対象が完了した研究日記
- ・疾患活動性の対象によるグローバル評価（11ポイントNRS）
- ・対象による皮膚の評価（5ポイントRNS）
- ・耳（鼓膜）の体温測定
- ・グレード2以上のScHS症状の出現により定義される、ダバンストリルカプセルの中止後のScHS症状の再発までの時間
- ・治療の対象によるグローバル評価

【0058】

薬物動態/薬力学の結果の指標は以下の通りである：

30

- ・薬力学バイオマーカー
- ・C-反応性タンパク質（CRP）
- ・IL-1、IL-1Ra、IL-18、IL-6、TNF-、sTNFR p5
- 5及びsTNFR p75を含む血漿サイトカイン
- ・尿中ネオプテリン（尿中クレアチニンに対して規準化された）
- ・血清アミロイドA（SAA）
- ・S100タンパク質：S100A8、S100A9及びS100A12
- ・血液サンプルの生体外分析
- ・薬物動態
- ・ダバンストリルの血漿濃度

40

【0059】

本発明、並びにその製造及び使用の方法は、本発明に係る当業者がそれを製造及び使用できるように、完全、明確、簡潔且つ正確な用語で説明されている。上記の説明は本発明の好ましい実施形態を説明するものであり、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲から逸脱することなく修正がなされ得ることを理解すべきである。発明とみなされる主題を特に指摘し、明確に主張するために、以下の特許請求の範囲が本明細書を結論付ける。

。

【 図 1 】

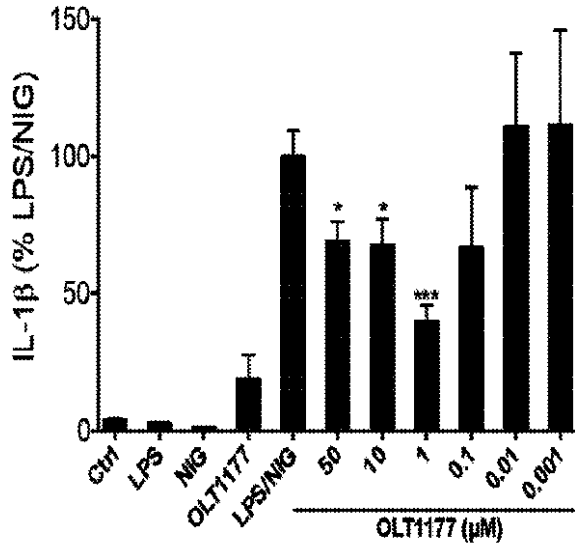


FIG. 1

【 図 2 】

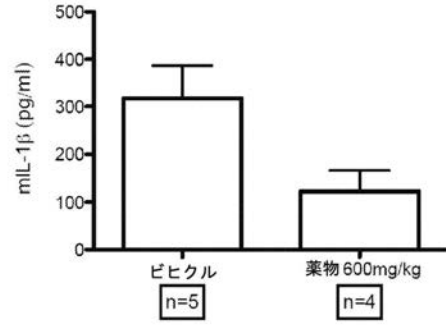


FIG. 2

【 図 3 】

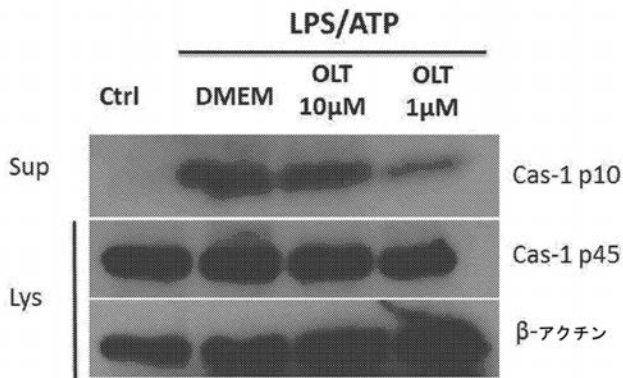


FIG. 3A

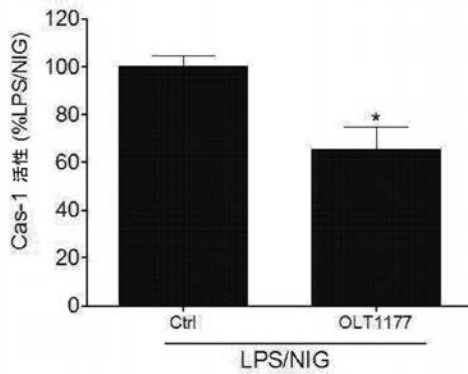


FIG. 3B

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/45752

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61K 31/10, A61K 31/275, A61P 9/04 (2018.01)<br>CPC - A61K 31/275, A61K 9/00, A61P 9/04   |  |  |
| 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)<br>See Search History Document   |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>See Search History Document   |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>See Search History Document  |  |  |
| <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  | US 2012/0157524 A1 (St. Laurent) 21 June 2012 (21.6.2012) abstract, para [0049]-[0050], [0060]   | 1-5  |
| X/P  | WO 2018/129347 A1 (Olatec Therapeutics LLC.) 12 July 2018 (12.07.2018) abstract  | 1-5  |
| X/P  | Olatec Therapeutics LLC. Pilot Study of Dapansutrile Capsules in Schnitzler's Syndrome. July 23, 2018, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595371">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595371</a> | 1-5  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |  |  |
| * Special categories of cited documents:      "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<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      "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<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date      "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<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      "&" document member of the same patent family<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>26 September 2018   |  | Date of mailing of the international search report<br><b>22 OCT 2018</b>                       |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300  |  | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br><br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.                   | F I           | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| <b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b> | A 6 1 P 35/00 |             |
| <b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 1/16  |             |
| <b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 1/04  |             |

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 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, RS, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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

(74) 代理人 100150810  
弁理士 武居 良太郎

(74) 代理人 100182730  
弁理士 大島 浩明

(72) 発明者 チャールズ エー . ディナレロ  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 6 5 , ニューヨーク , フィフス アベニュー 8 0 0 , 2 5  
フロア

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 JA19 MA01 MA04 MA37 MA43 MA48 MA51 MA52  
MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 MA75 MA80 MA83 MA86 NA14  
ZA07 ZA66 ZA75 ZA89 ZA96 ZB26 ZC41