

(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2018-516931**(P2018-516931A)**(43) 公表日 **平成30年6月28日 (2018. 6. 28)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 7 6
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/10 (2006. 01)	A 6 1 P 9/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 9/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-562660 (P2017-562660)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成28年6月2日 (2016. 6. 2)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成30年2月1日 (2018. 2. 1)		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/IB2016/053242		3 5
(87) 国際公開番号	W02016/193931	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成28年12月8日 (2016. 12. 8)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	62/170, 761	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成27年6月4日 (2015. 6. 4)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100181168
			弁理士 丸山 智裕
		(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 ベータ結合抗体の使用

(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であって、

前記対象が処置前に次の状態：

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0.9 以上 1.0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (ABI) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った ABI の 20 % 以上の減少

(b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mmHg 以上の減少

の少なくとも 1 つ

(B) 少なくとも 1 本の脚において 0.90 以上の ABI および少なくとも 1 本の脚において 0.70 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (TBI)

の少なくとも 1 つを示している、方法。

【請求項 2】

前記対象が症候性間欠性跛行を伴う PAD を有する、前記請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象が 3 ヶ月の処置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 4】

前記対象が 12 ヶ月の処置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 5】

少なくとも 3 ヶ月の処置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 6】

少なくとも 12 ヶ月の処置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 7】

少なくとも 3 ヶ月の処置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 8】

少なくとも 12 ヶ月の処置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 9】

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 10】

前記対象が、処置前と比較して、少なくとも 3 ヶ月の処置後に、6 分間歩行検査 (6 MWT) によって決定される、

- 6 分間歩行距離の増加、
- 無痛歩行距離の増加、
- 最大歩行距離の増加

の少なくとも 1 つの身体活動が改善される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記対象が、処置前と比較して、少なくとも 12 ヶ月の処置後に、6 分間歩行検査 (6 MWT) によって決定される、

- 6 分間歩行距離の増加、
- 無痛歩行距離の増加、
- 最大歩行距離の増加

10

20

30

40

50

の少なくとも1つの身体活動が改善される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

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。

【請求項13】

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14】

前記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、前記請求項のいずれかに記載の方法。 10

【請求項15】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約50mg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16】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約80mg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17】

前記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、前記請求項のいずれかに記載の方法。 20

【請求項18】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約200mg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IL-1 結合抗体またはその機能性断片約300mg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】

最初の投与から2週間目、4週間目または6週間目に前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約25mgから約300mgの追加的用量を前記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。 30

【請求項21】

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

【請求項22】

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23】

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50pM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。 40

【請求項24】

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pitopeに対するIL-1 結合抗体であって、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 をさらに有する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 50

;

d) 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

;

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、前記請求項のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 25】

配列番号 1 の 3 個の C D R が配列番号 3、4 および 5 で示されており、配列番号 2 の 3 個の C D R が配列番号 6、7 および 8 で示されている、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 26】

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 27】

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、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 28】

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。

20

【請求項 29】

カナキヌマブが、濃度 10 ~ 200 m g / m l のカナキヌマブ、270 m M ショ糖、30 m M 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 p H が 6.5 である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

カナキヌマブが、濃度 10 ~ 200 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 80 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 28 に記載の方法。

【請求項 31】

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前記患者に投与される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 32】

前記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 31 に記載の方法。

【請求項 33】

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。

40

【請求項 34】

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。

【請求項 35】

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 36】

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 37】

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

50

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、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；またはメチルキサンチンコフェイン、テオフィリン、テオプロミン、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、アバナフィルなどのホスホジエステラーゼ-5阻害剤（PDE-5阻害剤）を同時に受ける、前記請求項のいずれかに記載の方法。

10

【請求項38】

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薬物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であって、対象が処置前に次の状態：

（A）少なくとも1本の脚において0.9以上1.0以下の安静時足関節上腕血圧指数（ABI）および

（a）少なくとも1本の脚において運動に伴ったABIの20%以上の減少

（b）少なくとも1本の脚において運動に伴った足首血圧の30mmHg以上の減少

20

の少なくとも1つ

（B）少なくとも1本の脚において0.90以上のABIおよび少なくとも1本の脚において0.70未満の異常な足趾上腕血圧指数（TBI）

の少なくとも1つを示している、IL-1 結合抗体またはその機能性断片。

【請求項39】

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薬物の製造のためのIL-1 結合抗体またはその機能性断片の使用であって、対象が処置前に次の状態：

（A）少なくとも1本の脚において0.9以上1.0以下の安静時足関節上腕血圧指数（ABI）および

（a）少なくとも1本の脚において運動に伴ったABIの20%以上の減少

（b）少なくとも1本の脚において運動に伴った足首血圧の30mmHg以上の減少

30

の少なくとも1つ

（B）少なくとも1本の脚において0.90以上のABIおよび少なくとも1本の脚において0.70未満の異常な足趾上腕血圧指数（TBI）

の少なくとも1つを示している、使用。

【請求項40】

前記対象が症候性間欠性跛行を伴うPADを有する、請求項38から39に記載の使用。

40

【請求項41】

前記対象が3ヶ月の処置後に血管構造および機能の改善を有する、請求項38から40に記載の使用。

【請求項42】

前記対象が12ヶ月の処置後に血管構造および機能の改善を有する、請求項38から41に記載の使用。

【請求項43】

少なくとも3ヶ月の処置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38から42に記載の使用。

【請求項44】

50

少なくとも12ヶ月の処置後に前記対象の末梢動脈壁においてブラーク負荷が観察される、請求項38から43に記載の使用。

【請求項45】

少なくとも3ヶ月の処置後に前記対象の処置前と比較してブ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38から44に記載の使用。

【請求項46】

少なくとも12ヶ月の処置後に前記対象の処置前と比較してブ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38から45に記載の使用。

【請求項47】

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38から46に記載の使用。

【請求項48】

前記対象が、処置前と比較して、少なくとも3ヶ月の処置後に、前記6分間歩行検査(6MWT)によって決定される、

- 6分間歩行距離の増加、
- 無痛歩行距離の増加、
- 最大歩行距離の増加

の少なくとも1つの身体活動が改善される、請求項38から47に記載の使用。

【請求項49】

前記対象が、処置前と比較して、少なくとも12ヶ月の処置後に、前記6分間歩行検査(6MWT)によって決定される、

- 6分間歩行距離の増加、
- 無痛歩行距離の増加、
- 最大歩行距離の増加

の少なくとも1つの身体活動が改善される、請求項38から47に記載の使用。

【請求項50】

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38から49に記載の使用。

【請求項51】

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38から50に記載の使用。

【請求項52】

前記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が投与される、請求項38から51に記載の使用。

【請求項53】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約50mgが投与される、請求項38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約80mgが投与される、請求項38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約150mgが投与される、請求項38から54に記載の使用。

【請求項56】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約200mgが投与される、請求項38から55に記載の使用。

【請求項57】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約300mgが投与される、請求項38

10

20

30

40

50

から 5 6 に記載の使用。

【請求項 5 8】

最初の投与から 2 週間目、4 週間目または 6 週間目に前記 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 の追加的用量を前記患者に投与するステップをさらに含む、請求項 3 8 から 5 7 に記載の使用。

【請求項 5 9】

前記追加的用量が前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 5 0 m g、約 8 0 m g または約 1 5 0 m g であることをさらに含む、請求項 5 8 に記載の使用。

【請求項 6 0】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が I L - 1 結合抗体である、請求項 3 8 から 5 9 に記載の使用。

【請求項 6 1】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片が I L - 1 のその受容体への結合を阻害でき、I L - 1 への結合について約 5 0 p M 以下の K_D を有する、請求項 3 8 から 6 0 に記載の使用。

【請求項 6 2】

前記 I L - 1 結合抗体が、

- a) 成熟 I L - 1 の G l u 6 4 残基を含むループを含む、ヒト I L - 1 の抗原性エピトープに対する I L - 1 結合抗体であって、I L - 1 のその受容体への結合を阻害でき、I L - 1 への結合について約 5 0 p M 以下の K_D をさらに有する I L - 1 結合抗体；
- b) 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、I L - 1 結合抗体の結合と競合する I L - 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 C D R を含む、抗 I L - 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 C D R を含む、抗 I L - 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、請求項 3 8 から 6 1 に記載の使用。

【請求項 6 3】

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

【請求項 6 4】

前記 I L - 1 結合抗体がカナキヌマブである、請求項 3 8 から 6 3 に記載の使用。

【請求項 6 5】

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、請求項 3 8 から 6 4 に記載の使用。

【請求項 6 6】

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 3 8 から 6 5 に記載の使用。

【請求項 6 7】

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 6 4 から 6 6 に記載の使用。

【請求項 6 8】

10

20

30

40

50

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 64 から 66 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前記患者に投与される、請求項 38 から 68 に記載の使用。

【請求項 70】

前記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 69 に記載の使用。

【請求項 71】

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 38 から 70 に記載の使用。

【請求項 72】

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 38 から 71 に記載の使用。

【請求項 73】

前記患者がアスピリンを同時に受ける、請求項 38 から 72 に記載の使用。

【請求項 74】

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 38 から 73 に記載の使用。

【請求項 75】

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、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；またはメチルキサンチンコフェイン、テオフィリン、テオプロミン、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、アバナフィルなどのホスホジエステラーゼ - 5 阻害剤（PDE - 5 阻害剤）を同時に受ける、請求項 38 から 74 に記載の使用。

【請求項 76】

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薬物としての使用のための I L - 1 結合抗体またはその機能性断片 25 mg / ml から約 300 mg / ml を含む医薬組成物であって；

処置前に前記対象が次の状態；

（A）少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 以上 1 . 0 以下の安静時足関節上腕血圧指数（ABI）および

（a）少なくとも 1 本の脚において運動に伴った ABI の 20 % 以上の減少

（b）少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mmHg 以上の減少
の少なくとも 1 つ

（B）少なくとも 1 本の脚において 0 . 90 以上の ABI および少なくとも 1 本の脚において 0 . 70 未満の異常な足趾上腕血圧指数（TBI）

の少なくとも 1 つを示している、医薬組成物。

【請求項 77】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 25、50、75、80、100、1

10

20

30

40

50

25、150、175、200、225、250、275、300 mg/mlを含む、請求項76に記載の組成物。

【請求項78】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約50 mg/mlを含む、請求項76から77に記載の組成物。

【請求項79】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約80 mg/mlを含む、請求項76から77に記載の組成物。

【請求項80】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約150 mg/mlを含む、請求項76から77に記載の組成物。

10

【請求項81】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約200 mg/mlを含む、請求項76から77に記載の組成物。

【請求項82】

前記IL-1 結合抗体またはその機能性断片約300 mg/mlを含む、請求項76から77に記載の組成物。

【請求項83】

前記IL-1 結合抗体がカナキヌマブである、請求項76から82に記載の組成物。

【請求項84】

20

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を含む液体製剤であり、製剤のpHが6.1～6.9である、請求項83に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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IL-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計画に関する。

【背景技術】

【0002】

30

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)としても周知であり、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、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。PAD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。PADは米国だけでも約1000万人を冒している。PADの管理は冠状動脈疾患のリスク軽減と重複するが、PAD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。PAD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(IL)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。IL-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。IL-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。

40

【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

50

A - H E A R T 研究は、非 S T 上昇型心筋梗塞 (N S T E M I) 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)。

【 0 0 0 4 】

A C Z 8 8 5 (カナキヌマブ) は、インターロイキン - 1 に対して高度に親和性の全長ヒトモノクローナル抗体であり、I L - 1 駆動性炎症性疾患の処置のために最初は開発された。カナキヌマブは、クリオピン関連周期性症候群 (C A P S)、[家族性感冒関連症候群 (Familial Cold-Associated Syndrome) (F C A S) およびマックル - ウェルズ症候群 (M W S) 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 I L A R I S (登録商標) で承認されている。カナキヌマブは、S J I A 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。

10

【 0 0 0 5 】

国際公開第 2 0 1 4 / 0 7 8 5 0 2 号パンフレットの開示は、I L - 1 結合抗体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であって、対象が少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 未満の足関節上腕血圧指数を示す方法を提供する。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

したがって一態様では本開示は、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であって、対象が処置前に次の状態：

20

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 以上 1 . 0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (A B I) (ankle-brachial-index) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った A B I の 2 0 % 以上の減少

(b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 3 0 m m H g 以上の減少の少なくとも 1 つ

(B) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 0 以上の A B I および少なくとも 1 本の脚において 0 . 7 0 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (toe-brachial index) (T B I)

30

の少なくとも 1 つを示している、方法を対象とする。

【 0 0 0 7 】

本発明の療法は、末梢動脈におけるプラークの量を減少させる、および / またはさらなる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。

【 0 0 0 8 】

したがって別の態様では本開示は、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薬物としての使用のための I L - 1 結合抗体またはその機能性断片であって、

40

対象が処置前に次の状態：

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 以上 1 . 0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (A B I) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った A B I の 2 0 % 以上の減少

(b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 3 0 m m H g 以上の減少の少なくとも 1 つ

(B) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 0 以上の A B I および少なくとも 1 本の脚において 0 . 7 0 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (T B I)

の少なくとも 1 つを示している、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片を対象とする。

50

【0009】

したがってさらに別の態様では本開示は、I L - 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 (P A D) の症状を処置または緩和するための薬物の製造のための I L - 1 結合抗体またはその機能性断片の使用であって、

対象が処置前に次の状態：

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 以上 1 . 0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (A B I) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った A B I の 20 % 以上の減少

(b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mm H g 以上の減少

の少なくとも 1 つ

(B) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 90 以上の A B I および少なくとも 1 本の脚において 0 . 70 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (T B I)

の少なくとも 1 つを示している、使用を対象とする。

【0010】

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

【発明を実施するための形態】

【0011】

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) としても周知であり、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、下肢において見出されるアテローム硬化性の封鎖を指すためにしばしば使用される用語である。

【0012】

本発明は、I L - 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 (P A D) 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 P A D または症候性間欠性跛行を伴う P A D を有する。中等度の P A D または症候性間欠性跛行を伴う P A D は、0 . 9 以上 1 . 0 以下の足関節上腕血圧指数 (A B I) および (a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った A B I の 20 % 以上の減少または (b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mm H g 以上の減少、の少なくとも 1 つに関連する。さらに中等度の P A D または症候性間欠性跛行を伴う P A D は、0 . 90 以上の A B I および 0 . 70 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (T B I) にも関連する。A B I または A B P I (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。T B I は、足指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。

【0013】

一実施形態では対象は、処置前に次の状態：

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 以上 1 . 0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (A B I) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った A B I の 20 % 以上の減少

(b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mm H g 以上の減少

の少なくとも 1 つ

(B) 少なくとも 1 本の脚において 0 . 90 以上の A B I および少なくとも 1 本の脚において 0 . 70 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (T B I)

の少なくとも 1 つを示している。

【0014】

本明細書において、状態 (A) において述べられる 0 . 9 以上 1 . 0 以下の A B I は、安静時または運動前 A B I 、すなわち対象が十分な身体運動、例えば 6 分間歩行検査 (6

10

20

30

40

50

MWT)を実施した後、十分に長時間、例えば2時間後、好ましくは4時間後、より好ましくは6時間後に測定されたABIである。

【0015】

本明細書において状態(a)および(b)で述べられる用語「運動に伴った」は、患者の運動後状態、すなわち十分な身体運動、例えば6MWT、好ましくは6MWTを実施した直後、すなわち30分以内、好ましくは20分以内、より好ましくは10分以内、さらにより好ましくは5分以内の患者の状態を指す。(a)の下で述べられるABIの減少および(b)の下で述べられる足首血圧の減少は、安静時または運動前値から始め、対応する運動後値で終える減少を指す。

【0016】

本明細書において述べる6MWTは、例えば医学会、例えばAmerican Thoracic Societyによって提供される最新の診療ガイドライン、例えばATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test、Am J Respir Crit Care Med Vol 166. pp 111-117、2002に記載のとおり定義される最新の臨床診療により実施される標準的身体運動検査を指す。好ましくは6MWTは、前記2002年のATS Statementに従って実施される。

【0017】

ABIおよびTBIの決定/算出は、医薬品の臨床試験の実施の基準およびその基準において確立された最新のガイドラインに従って通常の方法で実施される。

【0018】

脚についてABIを算出するために次の式を適用できる：
 右脚のABI = (右脚後脛骨 (posterior tibialis) または足背動脈収縮期血圧の高い方) / (右または左腕上腕収縮期血圧の高い方)
 左脚のABI = (左脚後脛骨または足背動脈収縮期血圧の高い方) / (右または左腕上腕収縮期血圧の高い方)
 式中「/」は「で割る」を意味する。

【0019】

脚についてTBIを算出するために次の式を適用できる：
 右脚のTBI = (右第一趾収縮期血圧) / (右または左腕上腕収縮期血圧の高い方)
 左脚のTBI = (左第一趾収縮期血圧) / (右または左腕上腕収縮期血圧の高い方)
 式中「/」は「で割る」を意味する。

【0020】

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50m未満、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。

【0021】

本発明の任意の方法の一実施形態では対象は、3ヶ月の処置後または12ヶ月の処置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、少なくとも3ヶ月の処置後または少なくとも12ヶ月の処置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。少なくとも3ヶ月の処置後または少なくとも12ヶ月の処置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。

【0022】

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。

【0023】

一実施形態では処置の方法は、処置前(ベースライン)と比較して少なくとも12、9、6または3ヶ月の処置後に、
 - 好ましくは少なくとも20m、より好ましくは少なくとも50mまたは少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも15%、さらにより好ましくは少なくとも20%の6分間歩行距離の増大、

10

20

30

40

50

- 少なくとも 5 %、好ましくは少なくとも 10 %、より好ましくは少なくとも 15 %、さらにより好ましくは少なくとも 20 % の無痛歩行距離の増加、
 - 少なくとも 5 %、好ましくは少なくとも 10 %、より好ましくは少なくとも 15 %、さらにより好ましくは少なくとも 20 % の最大歩行距離の増加
 の少なくとも 1 つに関して 6 分間歩行検査 (6 M W T) によって決定される対象の身体活動を改善する。

【 0 0 2 4 】

I L - 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 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は月 1 回投与される。

10

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、前記方法は、I L - 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 m g 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、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 50 m g、約 80 m g または約 200 m g または約 300 m g を投与するステップを含む。一実施形態では、前記方法は、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 150 m g を投与するステップを含む。

【 0 0 2 6 】

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 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片約 25 m g から約 300 m g の追加的用量を患者に投与するステップを含む。

20

【 0 0 2 7 】

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

【 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 結合抗体は、
 a) 成熟 I L - 1 の G 1 u 6 4 残基を含むループを含む、ヒト I L - 1 の抗原性エピトープに対する I L - 1 結合抗体であって、I L - 1 のその受容体への結合を阻害でき、I L - 1 への結合について約 50 p M 以下の K_D をさらに有する I L - 1 結合抗体；
 b) 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、I L - 1 結合抗体の結合と競合する I L - 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 C D R を含む、抗 I L - 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 C D R を含む、抗 I L - 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。

30

40

本発明の任意の方法の一実施形態では、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 で示されている配列番号 1 の 3 個の C D R を含み、配列番号 2 の 3 個の C D R は配列番号 6、7 および 8 で示されている。

本発明の任意の方法の他の実施形態では I L - 1 結合抗体は、

50

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 4 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 であって、前記抗体が I L - 1 について約 5 0 p M 以下の K_D を有し、前記抗体が I L - 1 のその受容体への結合を阻害する V L

を含む。

【0029】

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国際公開第 0 2 / 1 6 4 3 6 号パンフレットに記載のものなどのアッセイを使用できる。

【0030】

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 I L - 1 に約 5 0 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 5 0 0 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 2 5 0 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 0 0 p M 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 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。

【0031】

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、I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は中和抗体である。

【0032】

I L - 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) (V H) を有するカナキヌマブである。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。

【0033】

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。

【0034】

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 の重鎖可変領域および配列番号 2 の軽鎖可変領域を有する抗体の結合と競合する。

【0035】

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

10

20

30

40

50

。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 3 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 アイソタイプの全長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。高感度 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。

10

【 0 0 3 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国際公開第 0 2 / 1 6 4 3 6 号パンフレットに開示されている。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 3 8 】

前記 I L - 1 結合抗体またはその機能性断片は、非経口で、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。

20

【 0 0 3 9 】

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に含まれている。

30

【 0 0 4 0 】

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、ペンブトロールなどの アドレナリン遮断薬；またはラミブリル、ラミブリラト、カプトブリル、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 (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；またはメチルキサンチンコフェイン (methylxanthine coffein)、テオフィリン、テオプロミン、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、アバナフィルなどのホスホジエステラーゼ - 5 阻害剤 (P D E - 5 阻害剤) を同時に受ける。

40

【 0 0 4 1 】

50

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薬物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であって、

対象が処置前に次の状態：

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0.9 以上 1.0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (ABI) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った ABI の 20% 以上の減少

(b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mmHg 以上の減少

の少なくとも 1 つ

(B) 少なくとも 1 本の脚において 0.90 以上の ABI および少なくとも 1 本の脚において 0.70 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (TBI)

の少なくとも 1 つを示している、IL-1 結合抗体またはその機能性断片。

【0042】

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の使用は、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薬物の製造であって、

対象は処置前に次の状態：

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0.9 以上 1.0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (ABI) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った ABI の 20% 以上の減少

(b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mmHg 以上の減少

の少なくとも 1 つ

(B) 少なくとも 1 本の脚において 0.90 以上の ABI および少なくとも 1 本の脚において 0.70 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (TBI)

の少なくとも 1 つを示している、薬物の製造のために提供される。

【0043】

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。

【0044】

一態様では対象は、中等度の PAD または症候性間欠性跛行を伴う PAD を有する。中等度の PAD または症候性間欠性跛行を伴う PAD は、0.9 以上 1.0 以下の足関節上腕血圧指数 (ABI) および (a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った ABI の 20% 以上の減少または (b) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 30 mmHg 以上の減少、の少なくとも 1 つに関連する。さらに中等度の PAD または症候性間欠性跛行を伴う PAD は、0.90 以上の ABI および 0.70 未満の異常な足趾上腕血圧指数 (TBI) に関連する。ABI または ABI (足関節上腕血圧指数) 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。TBI は、足指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。

【0045】

別の実施形態では対象は、処置前に次の状態：

(A) 少なくとも 1 本の脚において 0.9 以上 1.0 以下の安静時足関節上腕血圧指数 (ABI) および

(a) 少なくとも 1 本の脚において運動に伴った ABI の 20% 以上の減少

(b) 少なくとも1本の脚において運動に伴った足首血圧の30 mmHg以上の減少の少なくとも1つ

(B) 少なくとも1本の脚において0.90以上のABIおよび少なくとも1本の脚において0.70未満の異常な足趾上腕血圧指数(TBI)の少なくとも1つを示している。

【0046】

本明細書において、状態(A)において述べられる0.9以上1.0以下のABIは、安静時または運動前ABI、すなわち対象が十分な身体運動、例えば6分間歩行検査(6MWT)を実施した後、十分に長時間、例えば2時間後、好ましくは4時間後、より好ましくは6時間後に測定されたABIである。

【0047】

本明細書において状態(a)および(b)で述べられる用語「運動に伴った」は、患者の運動後状態、すなわち十分な身体運動、例えば6MWTを実施した直後、すなわち30分以内、好ましくは20分以内、より好ましくは10分以内、さらにより好ましくは5分以内の患者の状態を指す。(a)の下で述べられるABIの減少および(b)の下で述べられる足首血圧の減少は、安静時または運動前値から始め、対応する運動後値で終える減少を指す。

【0048】

本明細書において述べる6MWTは、例えば医学会、例えばAmerican Thoracic Societyによって提供される最新の診療ガイドライン、例えばATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test、Am J Respir Crit Care Med Vol 166. pp 111-117、2002に記載のとおり定義される最新の臨床診療により実施される標準的身体運動検査を指す。好ましくは6MWTは、前記2002年のATS Statementに従って実施される。

【0049】

ABIおよびTBIの決定/算出は、医薬品の臨床試験の実施の基準およびその基準において確立された最新のガイドラインによる通常の方法で実施される。

脚についてABIを算出するために次の式を適用できる：

右脚のABI = (右脚後脛骨または足背動脈収縮期血圧の高い方) / (右または左腕上腕収縮期血圧の高い方)

左脚のABI = (左脚後脛骨または足背動脈収縮期血圧の高い方) / (右または左腕上腕収縮期血圧の高い方)

式中「/」は「で割る」を意味する。

【0050】

中等度のPADは、症候性間欠性跛行を有する対象、すなわち例えば50 mもしくは100 m未満、または例えば150 m未満もしくは400 m未満の比較的短い距離の歩行時に重度の疼痛を示す患者と関連する。

【0051】

本発明の任意の使用の一実施形態では対象は、3ヶ月の処置後または12ヶ月の処置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、少なくとも3ヶ月の処置後または少なくとも12ヶ月の処置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。少なくとも3ヶ月の処置後または少なくとも12ヶ月の処置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。

【0052】

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。

【0053】

一実施形態では処置の方法は、処置前(ベースライン)と比較して少なくとも12、好ましくは9、より好ましくは6、さらにより好ましくは3ヶ月の処置後に、

- 好ましくは少なくとも20 m、より好ましくは少なくとも50 mまたは少なくとも5

10

20

30

40

50

%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも15%、さらにより好ましくは少なくとも20%の6分間歩行距離の増大、

- 少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも15%、さらにより好ましくは少なくとも20%の無痛歩行距離の増加、

- 少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも15%、さらにより好ましくは少なくとも20%の最大歩行距離の増加、

の少なくとも1つに関して6分間歩行検査(6MWT)によって決定される対象の身体活動を改善する。

【0054】

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。

10

【0055】

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。

20

【0056】

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。

【0057】

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。

30

【0058】

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。

【0059】

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対するIL-1 結合抗体であって、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 をさらに有するIL-1 結合抗体；

40

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

50

- 、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 で示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 で示されている配列番号 2 の 3 個の C D R を含む。

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 4 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 であって、前記抗体が I L - 1 について約 50 p M 以下の K_D を有し、前記抗体が I L - 1 のその受容体への結合を阻害する V L を含む。

【0060】

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国際公開第 02 / 16436 号パンフレットに記載のものなどのアッセイを使用できる。

【0061】

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 - 2189102 または A M G - 108 からなる群から選択される。

【0062】

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。

【0063】

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。

【0064】

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

。

【 0 0 6 5 】

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 6 6 】

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 の重鎖可変領域および配列番号 2 の軽鎖可変領域を有する抗体の結合と競合する。

【 0 0 6 7 】

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。

【 0 0 6 8 】

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 6 9 】

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 を含む凍結乾燥物からの再構成製剤で投与されてよく、製剤の p H は 6 . 1 ~ 6 . 9 、好ましくは約 6 . 5 である。

【 0 0 7 0 】

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 またはより好ましくは 6 . 1 ~ 6 . 9 、好ましくは約 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 . 1 ~ 6 . 9 、好ましくは約 6 . 5 である。

【 0 0 7 1 】

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。

【 0 0 7 2 】

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、ペンブトロールなどの アドレナリン遮断薬；またはラミブリル、ラミブリラト、カプトブリル、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 エブチフィバチド、アブシキシマブ、エブチフィバチド、チロフィバンもしくは

10

20

30

40

50

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（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；またはメチルキサンチンコフェイン、テオフィリン、テオブロミン、シルденаフィル、タダラフィル、バルデナフィル、アバナフィルなどのホスホジエステラーゼ - 5 阻害剤（P D E - 5 阻害剤）を同時に受ける。

【 0 0 7 3 】

別の態様では本発明は、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薬物としての使用のための 2 5 m g / m l から約 3 0 0 m g / m l の I L - 1 結合抗体またはその機能性断片を含む医薬組成物であって、
対象が処置前に次の状態：

（ A ）少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 以上 1 . 0 以下の安静時足関節上腕血圧指数（ A B I ）および

（ a ）少なくとも 1 本の脚において運動に伴った A B I の 2 0 % 以上の減少

（ b ）少なくとも 1 本の脚において運動に伴った足首血圧の 3 0 m m H g 以上の減少

の少なくとも 1 つ

（ B ）少なくとも 1 本の脚において 0 . 9 0 以上の A B I および少なくとも 1 本の脚において 0 . 7 0 未満の異常な足趾上腕血圧指数（ T B I ）

の少なくとも 1 つを示している、医薬組成物を提供する。

【 0 0 7 4 】

本明細書において、状態（ A ）において述べられる 0 . 9 以上 1 . 0 以下の A B I は、安静時または運動前 A B I 、すなわち対象が十分な身体運動、例えば 6 分間歩行検査（ 6 M W T ）を実施した後、十分に長時間、例えば 2 時間後、好ましくは 4 時間後、より好ましくは 6 時間後に測定された A B I である。

【 0 0 7 5 】

本明細書において状態（ a ）および（ b ）で述べる用語「運動に伴った」は、患者の運動後状態、すなわち十分な身体運動、例えば 6 M W T を実施した直後、すなわち 3 0 分以内、好ましくは 2 0 分以内、より好ましくは 1 0 分以内、さらにより好ましくは 5 分以内の患者の状態を指す。（ a ）の下で述べられる A B I の減少および（ b ）の下で述べられる足首血圧の減少は、安静時または運動前値から始め、対応する運動後値で終える減少を指す。

【 0 0 7 6 】

本明細書において述べる 6 M W T は、例えば医学会、例えば A m e r i c a n T h o r a c i c S o c i e t y によって提供される最新の診療ガイドライン、例えば A T S S t a t e m e n t : G u i d e l i n e s f o r t h e S i x - M i n u t e W a l k T e s t , A m J R e s p i r C r i t C a r e M e d V o l 166. pp 111-117、2002に記載のとおり定義される最新の臨床診療により実施される標準的身体運動検査を指す。好ましくは 6 M W T は、前記 2 0 0 2 年の A T S S t a t e m e n t に従って実施される。

【 0 0 7 7 】

A B I および T B I の決定 / 算出は、医薬品の臨床試験の実施の基準およびその基準において確立された最新のガイドラインによる通常の方法で実施される。

脚について A B I を算出するために次の式を適用できる：

右脚の A B I = （ 右脚後脛骨または足背動脈収縮期血圧の高い方 ） / （ 右または左腕上腕収縮期血圧の高い方 ）

左脚の A B I = （ 左脚後脛骨または足背動脈収縮期血圧の高い方 ） / （ 右または左腕上腕収縮期血圧の高い方 ）

式中「 / 」は「で割る」を意味する。

【 0 0 7 8 】

いくつかの態様では、前記組成物は、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 の I L - 1 結合抗体またはその機能性断片を含む。

【0079】

前記組成物は、約50mg/ml、約80mg/ml、約200mg/mlまたは約300mg/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150mg/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、10~200mg/mlカナキヌマブ、270mMショ糖、30mM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、10~200mg/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の間である。別の態様では、前記組成物は10~200mg/mlカナキヌマブ、270mMマンニトール、20mM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。

10

【0080】

全般

本明細書に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) 場合がある、または追加的なものを含む (include) 場合がある、例えばX+Y。

20

【0081】

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。

【0082】

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。

30

【0083】

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。

【0084】

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。

【0085】

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、十分周知の種々の方法、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、Abazyme、DADE Behring、Abnova

40

50

Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics など。

【0086】

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。

【0087】

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。

10

【0088】

「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。

【0089】

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調節できる。

20

30

【0090】

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、Fab断片、V_L、V_H、CL およびCH1ドメインからなる一価断片；F(ab)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Fab断片を含む二価断片；V_H およびCH1ドメインからなるFd断片；抗体の1本の腕のV_L およびV_H ドメインからなるFv断片；V_H ドメインからなるdAb断片 (Ward et al., 1989)；ならびに単離された相補性決定領域 (CDR) 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CDRを含む。Fv断片の2つのドメイン、V_L およびV_H 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_L およびV_H 領域が一価分子を形成するように対になる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Fv (scFv) として周知である；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

40

50

は、当業者に周知の従来の技術を使用して得られ、断片は未処置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。

【0091】

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、具体的な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。

【0092】

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CDR領域の両方がヒト由来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、Knappik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in vitro無作為もしくは部位特異的変異導入によってまたはin vivo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CDR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。

10

【0093】

本明細書において使用される用語「 K_D 」は、 K_d の K_a に対する比（すなわち K_d/K_a ）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_D 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_D 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Biacore（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。

20

【0094】

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。

【0095】

本明細書において使用され、当業者に周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。

30

【0096】

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。

40

【実施例1】

【0097】

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-1I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-

50

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 R 1 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、防御的または中性である (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 C 5 7 B L / 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 2 4 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。

10

【0098】

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。

【0099】

本研究の目的は、

- ・末梢動脈全ブランク負荷への ACZ 885 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 ACZ 885 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 ACZ 885 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 ACZ 885 の効果を調査すること

20

である。

【0100】

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、いくつかの他のモニターより詳細な情報を提供し、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 PAL Stickers (商標) および Tegaderm (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 x 30 x 5 mm、20 g) 一軸性加速度計である。ActivPAL (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。

30

【0101】

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 (MET 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。

40

- ・血清 D 二量体レベルおよび ex vivo コレステロール排出 in vitro アッセイへの ACZ 885 の効果を調査する

- ・宣告された主要心血管系事象の発症率へのおよび末梢動脈事象への ACZ 885 の効果を調査する

【0102】

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

50

行群間研究である。研究は、28日間のスクリーニング期、標準化された運動治療計画の開始を含む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MRIは、実行期（「ベースライン」とみなす）の終了時ならびに3および12ヶ月の処置後に得る。追加的判定は、1、2、3、6、9および12ヶ月の処置後の機能性検査（6分間歩行検査）および機能的能力の他の客観的尺度（ActivPAL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ACZ885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。ACZ885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、ECG、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。

10

【0103】

スクリーニングで対象/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。

【0104】

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。ACZ885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。

20

【0105】

安全性判定は、理学的検査、ECG、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。

【0106】

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ACZ885での処置の結果としての血管構造および機能的な能力での変化を評価する主な目的に取り組む。ABI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400m（MRIを介して測定可能なブラーク容積を有する対象が400m以下の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周知である。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ヶ月目まで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。

30

40

【0107】

PADにおける疾患進行を調節することが周知であり、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処方計画で維持される。

【0108】

本研究に組み込まれる適格な患者は、他に述べる場合を除いてスクリーニング時にだけ次の基準をすべて満たす必要がある：

1．男性および女性患者、スクリーニング時に年齢18から85歳（包括的）、末梢動脈

50

疾患の臨床的証拠を有する。

2. 症候性間欠性跛行、労作での任意の脚の筋肉における疼痛および/または疲労ならびに

・少なくとも1本の脚における安静時足関節上腕血圧指数0.40~0.90(包括的)、または

・安静時足関節上腕血圧指数>0.90かつ1.0、少なくとも1本の脚において運動に伴う足関節上腕血圧指数の20%減少もしくは少なくとも1本の脚において運動に伴う足首血圧の30mmHg減少を有する患者、または

・足関節上腕血圧指数>0.90、異常足趾上腕血圧指数(TBI)<0.70を有する患者、スクリーニングの3ヶ月以内に文書化された値は、一時的な末梢血行再建がない限り許容可能である

のいずれか1つによって定義される。

PAD(上記のとおり)を認定する生理学的証拠を有する患者について、これだけに限らないが歩行に伴う下肢の感覚異常および脱力ならびに休息によって改善しない症状を含む非定型的跛行症状は、治験責任医師の自由裁量で考慮される場合もある。

3. スクリーニングの少なくとも6週間前についての安定なスタチン療法、またはスタチン不耐用もしくは禁忌症の文書を有する。

4. スクリーニングの少なくとも6週間前についての安定なアスピリン療法、またはアスピリン不耐用もしくは禁忌症の文書を有する。アスピリン不耐用または局所標準治療によりアスピリンではないが代替的抗血小板療法(クロピドグレルなど)にある患者も試験に含まれてよい。これらの患者は、スクリーニング前6週間について抗血小板剤の安定な投薬になければならない。

6. 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投与前の評価可能なMRI画像の取得。

7. 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、患者が少なくとも5(5)分間休息した後に座位で判定される。患者に適切な大きさの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

収縮期血圧90~170mmHg

拡張期血圧50~100mmHg

脈拍数、40~100bpm

の範囲内であればならない。

【0109】

バイタルサインが範囲外である場合、治験責任医師は2回までの追加的読み値を得なければならない、すなわちそれぞれ少なくとも5分後で、患者は評価前の5分間静かに着席して合計3回の連続的評価を行う。患者を認定するために少なくとも最後の読み値は上に提供される範囲内になければならない。

【0110】

手順設計において他に規定がない限り他の時点のすべての血圧測定値は、着席した患者で、各決定について同じ腕を利用して評価されなければならない。高血圧患者(研究登録組み込みに合致するかどうかに関わらず)は、彼らの高血圧についての治療の必要性の決定についてかかりつけ医に照会されなければならない。血圧目標はかかりつけ医によって決定されなければならない。

【0111】

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またはあらかじめ充填されたシリンジ中の注射用溶液(強度:150mg/1mLまたはプラセボ1mL)として調製され、臨床現場に供給される。薬物は、12ヶ月間の処置期について150mgの用量で皮下に月に1回送達される。

【0112】

10

20

30

40

50

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、

- ・ A C Z 8 8 5 1 5 0 m g の月 1 回投与
- ・ プラセボから A C Z 8 8 5 1 5 0 m g の月 1 回投与

と規定される。

【 0 1 1 3 】

6 M W T から得られるパラメーターは、6 分間歩行距離、無痛歩行距離、および最大歩行距離を含む。足関節上腕血圧指数は、歩行検査の前および終了直後にも得られ；これらはそれぞれ安静時および運動後 A B I である。

【 0 1 1 4 】

A c t i v P A L (商 標) モ ニ タ ー (P A L T e c h n o l o g i e s L t d . , G l a s g o w , U K) を 使 用 す る 。 こ の デ バ イ ス の 正 確 性 は 十 分 に 立 証 さ れ て お り 、 い く つ か の 他 の モ ニ タ ー よ り 詳 細 な 情 報 を 提 供 し 、 が ん 研 究 に お い て 使 用 さ れ て い る (M a d d o c k s e t a l 2 0 1 1) 。 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 (2 0 × 3 0 × 5 m m 、 2 0 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 池 で 最 大 1 0 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 イ ン グ 速 度 (歩 調) を 記 録 す る 。 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 着 け て い 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 。

【 0 1 1 5 】

脚の認定では、MRI 断面血管壁画像が分析され、平均血管壁面積が原始変数を提供するために算出される。両脚が認定脚である場合、主要評価項目を決定および報告する目的のためにどちらの脚が使用されるかを決定するために次の値がスクリーニング時に使用される：1) 安静時 A B I に基づいて認定される患者について、スクリーニング時により低い A B I 値を有する脚が主要評価項目を決定する目的のために選ばれる、2) 運動に伴う A B I または足首血圧における減少に基づいて認定される患者について、A B I または足首血圧のより大きな減少を有する脚が主要評価項目を決定する目的のために選ばれる (そのような患者が運動に伴う A B I および足首血圧の両方の減少に基づいて認定される場合、A B I の減少がこの決定の目的のために使用される) 、3) T B I に基づいて認定される患者について、より低い T B I を有する脚が主要評価項目を評価する目的のために選ばれる。留意すべきことに、1 つより多い基準に基づいて認定される患者について、どちらの認定脚が主要評価項目を決定する目的のために使用されるかを決定する目的のために、基準は次のとおり優先順位付けされる：安静時 A B I > 運動に伴う A B I または足首血圧における減少 > T B I 。留意すべきことに、試験実施の際に末梢介入は許容され、介入は (治験依頼者の自由裁量で) 元の認定脚の次の MRI 画像の解釈を遅らせて実施されるべきであり、反対側の脚もスクリーニング時に認定基準に合致していた場合は、分析は主要評価項目を評価する目的のためにこの脚を使用して実施されてよい。

【 0 1 1 6 】

平均血管壁面積のベースラインからの絶対的変化は、反復測定に関する線形混合効果モデル (M M R M) に供される。異なる来診時のデータは、モデルに含まれる。モデルは、処置、来診時、処置と来診時の交互作用およびベースラインを固定効果として、および処置内にネストした患者を変量効果として含む。標準適合統計 (Standard fit statistics) は、最良の分散 - 共分散構造を決定するために使用する。点推定値および 9 0 % 信頼区間を各処置群についておよび各来診時の処置群間の平均における差異についても算出する。付加的に 3 ヶ月および 1 2 ヶ月時の処置比較についての片側 P 値を算出する。

【 0 1 1 7 】

機能的な能力変数は、これだけに限らないが：6 分間歩行距離、無痛歩行距離および最大歩行距離を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 8 】

各機能的な能力変数について回収されたデータは、患者、処置群および時点ごとに列挙される。したがってデータは記述的にも要約されてもよい。記述的要約は、各処置群および時点のごとの平均、標準偏差および90%信頼区間を含む。反復測定MMRMモデルは、ベースライン、処置、来診時および来診時交流ごとの処置を固定効果として、および処置内にネストした患者を変量効果として含む各機能的な能力変数についてデータ（介入後データは除外される）に適合されてよい。最終観測値繰越法（Last Observation Carried Forward）（LOCF）、多重代入などの欠測データ技術は使用できる。標準適合統計は、最良の分散-共分散構造を決定するために使用される。各時点での2つの処置群間の比較は、モデルから推定される。時間も、感度分析としてのMMRMモデルにおいて連続的な変数として扱われる。

10

【 0 1 1 9 】

処置群あたり患者60名では、0.05検定の片側水準を使用して平均血管壁形態計測における10%改善の80%の検出力がある。Lee et al (2008)によって発表されたデータに基づいて、平均血管壁形態計測についての変動係数は21%である。

【 0 1 2 0 】

（参考文献）

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

20

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

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

30

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

Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A (2011) Improving muscle mass and function in cachexia: non-drug approaches. *Curr Opin Support Palliat Care* 5:361-4.

McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al (2013) Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 310(1):57-65.

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

40

Lee JMS, Wiesmann F, Shirodaria C, et al (2008) Early changes in arterial structure and function following statin initiation: Quantification by magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 197(2): 951-958.

【 配列表 】

2018516931000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2016/053242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/24
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

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, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/078502 A1 (NOVARTIS AG [CH]; FISHMAN MARK [US]; THUREN TOM [US]; FOO SHI YIN [US]) 22 May 2014 (2014-05-22) cited in the application claims 1-88; example 1 ----- -/--	1-84

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2016

Date of mailing of the international search report

08/08/2016

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

Cilensek, Zoran

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/053242

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>Victor Aboyans: "AHA Scientific Statement Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index A Scientific Statement From the American Heart Association Rationale for Standardization of the ABI",</p> <p>11 December 2012 (2012-12-11), XP055291211, Retrieved from the Internet: URL: http://circ.ahajournals.org/content/126/24/2890.full.pdf?download=true [retrieved on 2016-07-26] page 2892, right-hand column, paragraph 2 - page 2893, left-hand column, paragraph 1</p> <p>-----</p>	1-84
Y	<p>OKSALA N.K.J: "Modified Anklebrachial Index Detects More Patients at Risk in a Finnish Primary Health Care", EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY, SAUNDERS, LONDON, GB, vol. 39, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 227-233, XP026927693, ISSN: 1078-5884, DOI: 10.1016/J.EJVS.2009.11.007 [retrieved on 2009-12-06] page 229, right-hand column, lines 5-11</p> <p>-----</p>	1-84
Y	<p>J. S. HIRAMOTO ET AL: "Sex differences in the prevalence and clinical outcomes of subclinical peripheral artery disease in the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study", VASCULAR : OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY, INTERNATIONAL SOCIETY OF VASCULAR SPECIALISTS, INTERNATIONAL SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY, vol. 22, no. 2, 13 May 2013 (2013-05-13), pages 142-148, XP055291117, XX ISSN: 1708-5381, DOI: 10.1177/1708538113476023 figure 2a</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	1-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/053242

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DACHUN XU ET AL: "Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review", VASCULAR MEDICINE, vol. 15, no. 5, 1 October 2010 (2010-10-01), pages 361-369, XP055291057, GB ISSN: 1358-863X, DOI: 10.1177/1358863X10378376 page 363, right-hand column, paragraph 3 -----	1-84
Y	MASATO KAJIKAWA ET AL: "Borderline Ankle-Brachial Index Value of 0.91~0.99 Is Associated With Endothelial Dysfunction", CIRCULATION JOURNAL, vol. 78, no. 7, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 1740-1745, XP055291206, JP ISSN: 1346-9843, DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0165 table 2 -----	1-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/053242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014078502 A1	22-05-2014	AU 2013344796 A1	07-05-2015
		CA 2891556 A1	22-05-2014
		EP 2919811 A1	23-09-2015
		JP 2016502526 A	28-01-2016
		WO 2014078502 A1	22-05-2014

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	9/19	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	31/366	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	31/404	(2006.01)	A 6 1 K	31/366	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/22	(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/22	
A 6 1 K	31/616	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/616	
A 6 1 K	31/522	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 K	16/24	(2006.01)	A 6 1 K	31/522	
			A 6 1 P	43/00	1 2 1
			C 0 7 K	16/24	Z N A

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(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 インスティテュート フォ 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 ルッセル, ケリー

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 インスティテュート フォ 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) 4C076 AA12 AA29 BB16 CC11 CC29 DD38 DD60 DD67 EE23 FF12
FF61
4C084 AA19 AA22 MA17 MA44 MA66 NA05 NA14 ZA361 ZA362 ZA441
ZA442 ZA451 ZA452 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
4C085 AA13 AA14 BB11 BB36 BB41 BB43 DD62 EE01 EE03 GG04
4C086 AA01 AA02 BA17 BC05 BC13 BC17 BC28 BC42 BC62 CB07
DA17 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17 MA44 MA66 NA05
NA14 ZA36 ZA44 ZA45 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 DB03 DB56 KA04 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05
MA37 MA64 MA86 NA05 NA14 ZA36 ZA44 ZA45 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 CA40 DA76 EA20 FA71