

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5397948号
(P5397948)

(45) 発行日 平成26年1月22日 (2014. 1. 22)

(24) 登録日 平成25年11月1日 (2013. 11. 1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 38/00	(2006. 01)	A 6 1 K 37/02	Z N A
A 6 1 K 45/00	(2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006. 01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/06	(2006. 01)	A 6 1 P 19/06	

請求項の数 15 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-533399 (P2009-533399)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月19日 (2007. 10. 19)
 (65) 公表番号 特表2010-506936 (P2010-506936A)
 (43) 公表日 平成22年3月4日 (2010. 3. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/022377
 (87) 国際公開番号 W02008/051496
 (87) 国際公開日 平成20年5月2日 (2008. 5. 2)
 審査請求日 平成22年10月18日 (2010. 10. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/853, 385
 (32) 優先日 平成18年10月20日 (2006. 10. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509110596
 リジェネロン・ファーマシューティカルズ
 ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 タリタ
 ウン オールド ソー ミル ロード 7
 77
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (74) 代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 痛風および偽痛風を治療するための、IL-1アンタゴニストの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための医薬の製造における、インターロイキン1 (IL-1) アンタゴニストの使用であって、IL-1アンタゴニストが、配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質であり、かつ代謝性リウマチ障害が痛風または高尿酸血症である、使用。

【請求項 2】

代謝性リウマチ障害が慢性活動性（難治性）痛風である、請求項1記載の使用。

【請求項 3】

該医薬が皮下または静脈内投与用である、請求項1または2の使用。

【請求項 4】

投与が1回または複数回の皮下注射または静脈内注入による、請求項3記載の使用。

【請求項 5】

投与が、皮下投与される約250～500mgのIL-1アンタゴニストの初回投与量、それに続く皮下投与される125～250mgの1回または複数回の投与量を含む、請求項4記載の使用。

【請求項 6】

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための医薬の製造における、

第1の治療薬剤としての、配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質、

ならびに別のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬 (NS

10

20

AID) およびコルヒチンから選択される一つまたは複数のさらなる治療薬剤の使用。

【請求項 7】

偽痛風を治療する、抑制する、または改善するための医薬の製造における、インターロイキン1 (IL-1) アンタゴニストの使用であって、前記IL-1アンタゴニストが配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質である、前記使用。

【請求項 8】

配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質を含む、高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための薬剤であって、前記代謝性リウマチ障害が痛風または高尿酸血症である、薬剤。

10

【請求項 9】

代謝性リウマチ障害が慢性活動性（難治性）痛風である、請求項8記載の薬剤。

【請求項 10】

皮下または静脈内投与のための、請求項8または9の薬剤。

【請求項 11】

1回または複数回の皮下注射または静脈内注入によって投与されるように使用される、請求項10記載の薬剤。

【請求項 12】

約250～500mgの前記融合タンパク質の初回投与量が皮下投与され、それに続いて125～250mgの1回または複数回の投与量が皮下投与されるように使用される、請求項11記載の薬剤。

20

【請求項 13】

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害の治療のための医薬の製造における、別のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）およびコルヒチンより選択される一つまたは複数のさらなる治療薬剤と組み合わせた、配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質の使用。

【請求項 14】

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害の治療のための医薬の製造における、配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質と組み合わせた、配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質以外のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）およびコルヒチンから選択される一つまたは複数の治療薬剤の、使用。

30

【請求項 15】

配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質と、配列番号：10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質以外のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）およびコルヒチンから選択される一つまたは複数のさらなる治療薬剤との組合わせからなる、高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための薬剤であって、前記融合タンパク質および前記一つまたは複数のさらなる治療薬剤が、同時に、別々に、または順次に使用される、薬剤。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、インターロイキン1 (IL-1) アンタゴニストを用いて、痛風および慢性活動性（難治性）痛風を含む高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する方法に関する。さらに本発明は偽痛風などの症状の治療を包含する。

【背景技術】

【0002】

関連技術の説明

痛風などの高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害は、高尿酸血症即ち血液中の尿酸

50

の過剰、急性関節炎の発作、および関節の軟骨中の白垂質沈着物の形成をもたらすプリン代謝の異常によって特徴付けられる。これらの沈着物は主として尿酸塩または尿酸から構成される。

【0003】

痛風を治療するための公知の方法は、体内の尿酸の蓄積を阻害するための尿酸合成阻害剤の使用、および体内に蓄積された尿酸の迅速な排出を加速するための尿酸排出促進剤の使用を含む。アロプリノールは尿酸合成阻害剤の例である。プロベネシド、スルフィンピラゾンおよびベンズブロマロンは尿酸排出促進剤の例である。インターロイキン6 (IL-6) を血清尿酸減少薬剤として痛風治療に用いることが提案されている (米国特許第6,007,804号 (特許文献1) 参照)。

10

【0004】

偽痛風は高尿酸血症ではなく、ピロリン酸カルシウムの沈着が関係している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】 米国特許第6,007,804号

【発明の概要】

【0006】

発明の簡単な概要

第1の局面では、本発明は、インターロイキン1 (IL-1) アンタゴニストを必要とする対象にそれを投与する工程を含む、高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善する方法を特色とする。IL-1アンタゴニストは、IL-1の生物学的作用を遮断または阻害することができる化合物であり、IL-1「トラップ」などの、IL-1を捕捉することができる融合タンパク質を含む。好ましい態様では、IL-1トラップは、例えば米国特許第6,927,044号に記述されたIL-1トラップのように、二つのIL-1レセプター成分および一つの多量体形成 (multimerizing) 成分を含むIL-1特異的融合タンパク質である。あるIL-1トラップ融合タンパク質は、ヒトIL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部、ヒトIL-1RIの細胞外ドメインのIL-1結合部、および多量体形成成分を含む。ある具体的な態様では、IL-1トラップは、配列番号：10に示される融合タンパク質 (リロナセプト)、または配列番号：10のタンパク質に対して少なくとも95%の同一性を有し、IL-1を結合し阻害することができるタンパク質である。痛風を治療するためのIL-1トラップの使用には、低減した投与頻度、例えば注射部位炎症の低減または免疫原性の低減などの低減した副作用と一緒に痛風症状の緩和を可能にすることを含むいくつかの理由により、先行技術のIL-1アンタゴニストの使用と比較して予期しない長所がある。

20

30

【0007】

好ましい態様では、高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害は、痛風である。治療される対象は、最も好ましくは痛風、例えば慢性急性痛風に罹患していると診断されたヒトである。本発明の方法は、痛風または高尿酸血症に罹患しているヒト対象の痛風または高尿酸血症を予防または改善することを包含する。

【0008】

40

第2の局面では、本発明は、インターロイキン1 (IL-1) アンタゴニストを必要とする対象にそれを投与する工程を含む、偽痛風を治療する、抑制する、または改善する方法を特色とする。

【0009】

本発明の方法は、本技術分野において公知の任意の手段によるIL-1アンタゴニストの投与、例えば皮下、筋肉内、静脈内、経皮的投与、または経口経路の投与を含む。好ましくは、投与は、皮下もしくは静脈注射または静脈内注入による。

【0010】

本発明の治療方法の具体的な態様では、IL-1トラップと第2の治療薬剤との組み合わせにより対象を治療する。第2の治療薬剤は、追加のIL-1アンタゴニストおよび／または共

50

治療薬であり、共治療薬（co-therapy）は、体内の尿酸の蓄積を阻害するための例えばアロプリノールのような尿酸合成阻害剤；体内に蓄積された尿酸の迅速な排出を加速するための尿酸排出促進剤、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンおよび／もしくはベンズブロマロンが尿酸排出促進剤の例である；コルチコステロイド；非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）；ならびに／またはコルヒチンである。

【0011】

第3の局面では、本発明は、インターロイキン1（IL-1）アンタゴニストがヒトIL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部、ヒトIL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部、および多量体形成成分を含む融合タンパク質であり、かつ代謝性リウマチ障害が痛風または高尿酸血症である、高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための医薬の製造におけるIL-1アンタゴニストの使用を特色とする。好ましくはIL-1アンタゴニストは、配列番号：10のアミノ酸配列で示される融合タンパク質（リロナセプト）である。好ましい態様では、代謝性リウマチ障害は、慢性急性（難治性）痛風である。より具体的には、好ましい態様では、リロナセプトを約250～500mgの初回投与量として皮下投与し、それに続けて125～250mgの投与量を一回または複数回皮下投与する。

10

【0012】

第4の局面では、本発明は、高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための医薬の製造における、第1の治療薬剤としての上に定義されたIL-1アンタゴニストの使用、ならびに別のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）およびコルヒチンから選択される一つまたは複数のさらなる治療薬剤の使用を提供する。第1および第2の治療薬剤の投与は、別々に、同時に、または順次に行われてよい。

20

【0013】

他の目的および長所が、以下に続く詳細な説明の検討から明白になるであろう。

[本発明101]

インターロイキン1(IL-1)アンタゴニストが、ヒトIL-1RAcPの細胞外ドメインのIL-1結合部、ヒトIL-1R1の細胞外ドメインのIL-1結合部、および多量体形成(multimerizing)成分を含む融合タンパク質であり、かつ代謝性リウマチ障害が痛風または高尿酸血症である、高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための医薬の製造におけるIL-1アンタゴニストの使用。

30

[本発明102]

代謝性リウマチ障害が慢性急性(難治性)痛風である、本発明101記載の使用。

[本発明103]

IL-1アンタゴニストが配列番号:10のアミノ酸配列を含む融合タンパク質である、本発明101記載の使用。

[本発明104]

投与が皮下または静脈内投与による、本発明101～103のいずれか1項記載の使用。

[本発明105]

投与が1回または複数回の皮下注射または静脈内注入による、本発明104記載の使用。

[本発明106]

投与が、皮下投与される約250～500mgのIL-1アンタゴニストの初回投与量、それに続く皮下投与される125～250mgの1回または複数回の投与量を含む、本発明105記載の使用。

40

[本発明107]

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための医薬の製造における、

第1の治療薬剤としての本発明101または103で定義されたIL-1アンタゴニスト、ならびに別のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)およびコルヒチンから選択される一つまたは複数のさらなる治療薬剤の使用。

[本発明108]

50

インターロイキン1(IL-1)アンタゴニストの治療量を必要とする対象に投与する工程を含む、偽痛風を治療する、抑制する、または改善する方法であって、障害が治療され、抑制され、または改善され、かつ前記IL-1アンタゴニストが本発明101または103で定義された融合タンパク質である、前記方法。

[本発明109]

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害を治療する、抑制する、または改善するための、本発明101または103で定義された融合タンパク質であるインターロイキン1(IL-1)アンタゴニストであって、前記代謝性リウマチ障害が痛風または高尿酸血症である、IL-1アンタゴニスト。

[本発明110]

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害の治療のための医薬の製造における、別のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)およびコルヒチンより選択される一つまたは複数のさらなる治療薬剤と組み合わせた、本発明101または103で定義されたIL-1アンタゴニストの使用。

[本発明111]

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害の治療のための医薬の製造における、本発明101または103で定義されたIL-1アンタゴニストと組み合わせた、本発明101で定義されたものの以外のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)およびコルヒチンから選択される一つまたは複数の治療薬剤の、使用。

[本発明112]

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害の治療において同時に、別々に、または順次使用するための、本発明101または103で定義されたIL-1アンタゴニスト、ならびに別のIL-1アンタゴニスト、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)およびコルヒチンから選択される一つまたは複数のさらなる治療薬剤を含む、生成物。

【発明を実施するための形態】

【0014】

詳細な説明

本方法を説明する前に、本発明は、説明される特定の方法および実験条件に限定されないことが理解されるべきである。そのような方法および条件は変わる可能性があるからである。本発明の範囲は添付された特許請求の範囲によってのみ限定されることから、本明細書において使用される用語は、特定の態様について記述することのみを目的としており、限定する意図はないこともまた、理解されるべきである。

【0015】

本明細書および添付された特許請求の範囲において用いられる単数形「一つの(a)」、「一つの(an)」および「その(the)」は、文脈が明白にそうでないと指示しない限り、複数への言及を含む。したがって、例えば「一つの方法」への言及には、本明細書に記述された種類の、および／または本開示を読むことによって当業者に明白になるであろう、一つまたは複数の方法および／または工程等が含まれる。

【0016】

他の定義がなされない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明の属する技術分野の当業者により通常理解される意味と同一の意味を有する。本明細書に記述された方法および材料に類似のまたは等価の任意の方法および材料を、本発明の実施またはテストにおいて用いることができるが、ここでは好ましい方法および材料について記述する。

【0017】

高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害

痛風は高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害の一群であり、中年男性の炎症性関節症の最も一般的な原因である。痛風は、本質的に尿酸塩の代謝障害である。高尿酸血症の個体における尿酸結晶の沈着は、第1中足指節関節を最も頻繁に冒す急激に発症する辛い疼痛および炎症により特徴付けられる急性痛風をもたらす。高尿酸血症は痛風を発症する

10

20

30

40

50

危険性の増大に関連しており、危険性は高尿酸血症の程度および持続期間と共に増大する。

【0018】

痛風の治療は、急性発作の疼痛および炎症を緩和し、再発性発作の発生率を低下させることを目標にする。尿酸塩を低下させる食事療法および薬理療法は、主に臨床的関節損傷を予防することを目標とする。急性痛風の治療への共通のアプローチは、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）およびコルヒチンである。これらの薬物の副作用は、急性痛風の最も高い発生率に悩む虚弱な高齢者集団中で重大になり得る。再発性痛風の予防のための一つのアプローチは、キサンチン酸化酵素阻害剤であるアロプリノールの使用である。しかしながら、アロプリノールはアロプリノール過敏症候群などの重大な副作用を有し得る（例えば、Arellano et al.(1993) Ann Pharmacother 27:337-343 参照）。

10

【0019】

痛風を予防するための別の薬物には、尿酸排泄薬である、副作用特性によって制限されるスルフィンピラゾン、ならびにベンズプロマロンおよびプロベネシドが含まれる。様々な型の高脂血症の治療において周知の薬物であるフェノフィブラートが、高尿酸血症の治療のために提案されている。

【0020】

偽痛風

偽痛風は、その名前が意味するように、痛風に似た症状を引き起こすことができるが異なる種類の結晶の沈着に反応したものである一種の関節炎である。カルシウムピロリン酸沈着症と呼ばれることもある偽痛風は、局所的疼痛および腫脹の激しい症状発現を引き起こして数日間または数週間の活動不能をもたらし得る。それは、骨関節炎または関節リウマチに類似する、より慢性的な関節炎を引き起こす可能性もある。膝が最も頻繁に関係するが、手首、肩、足首、肘または手が冒される場合がある。偽痛風は、ピロリン酸カルシウム結晶の沈着物が関節に蓄積する場合に引き起こされる。

20

【0021】

IL-1トラップアンタゴニスト

インターロイキン1（IL-1）トラップは、融合タンパク質の多量体であり、IL-1レセプター成分、および別の融合タンパク質中に存在する多量体形成成分と相互作用して二量体などのより高次の構造を形成することができる多量体形成成分を含む。サイトカイントラップは、単一のサイトカインと結合する二つの別個のレセプター成分を含むことにより、単一成分試薬によって提供される親和性より劇的に増大した親和性を有するアンタゴニストを生じるという点で、レセプター-Fc融合コンセプトの新規の拡張である。実際に、本明細書に記述されるサイトカイントラップは、これまでに記述された最も強力なサイトカイン遮断薬の一つである。簡潔に述べれば、IL-1トラップと呼ばれるサイトカイントラップは、ヒトIL-1RのI型（IL-1RI）またはII型（IL-1RII）の細胞外ドメイン、それに続くヒトIL-1アクセサリタンパク質（IL-1AcP）の細胞外ドメイン、それに続く多量体形成成分、によって構成される。好ましい態様では、多量体形成成分は、免疫グロブリン由来のドメイン、例えばヒンジ領域、CH2およびCH3ドメインの一部を含むヒトIgGのFc領域などである。免疫グロブリン由来のドメインは、IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMを含む免疫グロブリンの任意の主要クラス、ならびに任意のサブクラスまたはアイソタイプ、例えばIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4；IgA-1およびIgA-2から選択できる。あるいはIL-1トラップは、ヒトIL-1AcPの細胞外ドメイン、それに続くヒトIL-1RIまたはIL-1RIIの細胞外ドメイン、それに続く多量体形成成分から構成される。IL-1トラップのより詳細な説明については、国際公開公報第00/18932号を参照のこと。好ましいIL-1トラップは、配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、および26に示されるアミノ酸配列を有するか、または配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、もしくは26の配列と少なくとも95%同一である実質的に同一のタンパク質を有し、IL-1を結合し阻害することができる。最も好ましくは、IL-1アンタゴニストは配列番号：10のタンパク質（リロナセ

30

40

50

プト)である。

【0022】

具体的な態様では、IL-1アンタゴニストは、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1R1および／もしくはIL-1RAcP、またはそれらの断片に結合することができる抗体断片を含む。好ましい態様は、IL-1 β のアンタゴニストであろう。一つまたは複数の抗体断片、例えば一本鎖Fv(scFv)を含むIL-1アンタゴニストの一つの態様が、米国特許第6,472,179号に述べられている。IL-1またはIL-1レセプターに特異的な一つまたは複数の抗体由来成分を含むIL-1アンタゴニストの態様の全てにおいて、これらの成分は、分子または多量体がIL-1の生物活性を阻害することができる限り、例えば、IL-1レセプター成分-scFv-多量体形成成分；IL-1レセプター成分-多量体形成成分-scFv；scFv-IL-1レセプター成分-多量体形成成分、ScFv-S

10

【0023】

治療集団

本発明の方法は、偽痛風および高尿酸血症に関連する代謝性リウマチ障害の治療を、それらに罹患しているヒト患者に提供する。したがって治療集団は、偽痛風、痛風または高尿酸血症に罹患していると診断されたヒト対象である。本発明は、再発性痛風の症状発現に苦しむ、または痛風もしくは偽痛風を発症する危険性があるヒト対象の治療を包含する。

【0024】

投与方法

本発明は、有効量の本発明の薬剤を対象に投与する工程を含む治療方法を提供する。好ましい局面では、薬剤は実質的に精製されている(例えば、その効果を制限する物質または望ましくない副作用を生じる物質が、実質的に存在しない)。

20

【0025】

様々な送達システム、例えばリポソーム中への封入、微粒子、マイクロカプセル、化合物を発現することができる組換え細胞、レセプター介在性エンドサイトーシス(例えば Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432参照)、レトロウイルスベクターまたは他のベクターの一部としての核酸の構築などが公知であり、本発明の薬剤を投与するために用いることができる。導入方法は経腸または非経口であり得、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、硬膜外、および経口経路を含むがそれらに限定されるわけではない。化合物を、任意の便利な経路によって、例えば注入またはボラス注射により、上皮または粘膜皮膚の内層(例えば口腔粘膜、直腸および腸粘膜など)を通しての吸収により投与してもよく、また他の生物活性薬剤と一緒に投与してもよい。投与は、全身的または局所的であり得る。さらに、本発明の薬学的組成物を中枢神経系へ、脳室内および髄腔内注入を含む任意の適当な経路によって導入することが望ましい場合がある；脳室内注入は、例えばオンマヤ貯留槽(Ommaya reservoir)などの貯留槽に取り付けられた脳室内カテーテルによって容易に行うことができる。経肺投与も、例えば、吸入器または噴霧器の使用、およびエアロゾル化薬剤による製剤によって行うことができる。

30

【0026】

ある具体的な態様では、本発明の薬学的組成物を、治療を必要とする領域へ局所的に投与することが望ましい場合がある；これを、限定のためではなく例としてであるが、手術中の局所的注入によって、例えば注射による、カテーテルを用いる、または埋没物を用いる局所適用によって達成することができる。前記埋没物は、シラスティックメンブレンなどのメンブレン、ファイバー、市販の代用皮膚または血管形成バルーンもしくはステントを含む、多孔性、非多孔性、またはゼラチン状の材料から作られる。

40

【0027】

別の態様では、活性薬剤を、小胞、特にリポソームで送達することができる(Langer (1990) Science 249:1527-1533参照)。さらに別の態様では、活性薬剤を制御放出システムで送達することができる。一つの態様では、ポンプを用いてもよい(Langer (1990) 上掲 参照)。別の態様では、ポリマー材料を用いることができる(Howard et al. (1989)

50

J. Neurosurg. 71:105 参照)。本発明の活性薬剤がタンパク質をコードする核酸である別の態様では、適切な核酸発現ベクターの一部として核酸を構成し、それが細胞内に入るように、例えばレトロウイルスベクター（例えば、米国特許第4,980,286号参照）を用いることによって；または直接注入によって；または微粒子撃ち込み（例えば遺伝子銃；Bi olistic, Dupont）を用いることによって、または脂質もしくは細胞表面レセプターによるコーティングもしくはトランスフェクション薬剤によって；または核へ入ることが知られているホメオボックス様ペプチド（例えばJoliot et al. 1991 , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868 参照）へ連結して投与すること等によって核酸をインビボで投与して、それがコードするタンパク質の発現を促進することができる。あるいは、核酸を細胞内に導入し、発現のために、相同組換えによって宿主細胞DNA内に組み込むことができる。

10

【0028】

併用療法

多くの態様では、本発明のIL-1アンタゴニストを、一つまたは複数の追加の化合物または治療法と組み合わせて投与してもよい。併用療法は、別々、同時、または順次でよい。本発明のIL-1トラップは、例えばエタネルセプト（ENBREL(登録商標), Amgen）、インフリキシマブ（REMICADE(登録商標), Centocor）、HUMIRA(登録商標)(Abbott)などの、TNF阻害薬剤と組み合わせてもよい。併用療法はまた、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）；コルヒチン；アロプリノールなどのキサンチン酸化酵素阻害剤；尿酸排泄薬スルフィンピラゾン、ベンズブロマロンおよびプロベネシド；ならびにフェノフィブラートを含む、現在痛風の治療または予防に用いられている薬物による治療を含んでもよい。好ましい共治療用物質には、NSAID、ステロイドおよび／またはコルヒチンが含まれる。

20

【0029】

薬学的組成物

本発明はまた、薬学的組成物も提供する。そのような組成物は、治療上有効量の活性薬剤および薬学的に許容される担体を含む。「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府もしくは州政府の規制機関によって承認されたこと、または動物で、より詳細にはヒトで用いるために、米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されたことを意味する。「担体」という用語は、治療薬と一緒に投与する希釈剤、アジュバント、添加剤、または賦形剤を指す。そのような薬学的担体は、水、およびピーナツ油、大豆油、鉱油、胡麻油等のような、石油、動物、植物または合成起源のものを含む油、などの無菌液体でもよい。適当な薬学的添加剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、穀粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、滑石、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセリン、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が含まれる。組成物はまた、所望の場合は、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含むこともできる。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル、散剤、徐放性製剤などの形をとることができる。組成物を、従来の結合剤およびトリグリセリドのような担体と共に坐薬として調剤することができる。経口製剤は、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準担体を含むことができる。適当な薬学的担体の例が、E. W. Martin による"Remington's Pharmaceutical Sciences" に述べられている。

30

40

【0030】

好ましい態様では、組成物は、ヒトへの静脈内投与に適合した薬学的組成物として、通常の手順に従って調剤される。必要な場合には組成物はまた、可溶化剤および注入部位の疼痛を緩和するためのリドカインなどの局所麻酔剤を含んでもよい。組成物を注入によって投与しようとする場合は、滅菌した医薬品グレードの水または生理食塩水を含む注入ボトルを用いて投薬することができる。組成物を注射によって投与する場合は、投与に先立って成分を混合することができるように、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提

50

供することができる。

【0031】

本発明の活性薬剤を、中性または塩の形で調剤することができる。薬学的に許容される塩には、遊離アミノ基と形成された、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸等に由来する塩など、および遊離カルボキシル基と形成された、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカイン等に由来する塩などが含まれる。

【0032】

遅延型過敏症の治療に有効であると考えられる本発明の活性薬剤の量を、本明細書に基づく標準的な臨床技術によって決定することができる。さらに、任意でインビトロ分析を使用して、最適な投与量範囲の決定を支援してもよい。処方において採用される正確な投与量は、投与経路および症状の重態にも依存すると考えられることから、開業医の判断および各対象の状況によって決定されなければならない。

【0033】

全身的投与については、治療上有効な量を、はじめはインビトロ分析から判断することができる。例えば、動物モデルにおいて、細胞培養で決定された IC_{50} を含む循環濃度範囲を達成する投与量を定式化することができる。そのような情報を用いて、ヒトにおける有用な投与量をより正確に決定することができる。初回投与量を、当技術分野で周知の技術を用いて、インビボのデータ、例えば動物モデルから判断することもできる。当業者は、動物データに基づいて、ヒトへの投与を容易に最適化することができるであろう。

【0034】

実施例

以下の実施例は、本発明の方法および組成物をどのように作製し用いるかについての完全な開示および説明を当業者に与えるために提示するのであって、発明者らが自分達の発明と見なすものの範囲を限定する意図はない。用いた数字（例えば量、温度など）について正確さを保証する努力をしたが、いくつかの実験誤差および偏倚はあるであろう。別段の指示がない限り、分率は重量分率であり、分子量は平均分子量であり、温度は摂氏の温度であり、かつ圧力は大気圧であるかまたはそれに近い。

【0035】

実施例1：第I/II相、慢性活動性痛風の治療のためのリロナセプトの安全性、忍容性および臨床活性の、プラシーボを対照とする試験的研究

痛風は、発生率が増加しつつあるありふれた疾患である。ほぼ5 MMの痛風を有するアメリカ人が居る。医療ニーズは完全には満たされていない；多くの個体が、現在の治療戦略または予防戦略に耐えられないかまたは好適な候補者ではない。本研究は、痛風スペクトルの一端、すなわち慢性活動性（難治性）痛風におけるリロナセプトの活性を探究する。本研究の結果は、リロナセプトの急性活動性痛風における、または痛風再燃の予防における潜在的有用性を示すか、または示さない可能性があるが、この状況下での活性は、潜在的利益を示唆する。慢性活動性（難治性）痛風人口は、少ないながら医療ニーズの真の状況を表わす。

【0036】

主目的：

炎症が続いている少なくとも一つの関節を有する慢性活動性痛風の対象における、リロナセプトの安全性を評価すること。

【0037】

副次的目的：

(1) プラシーボ導入相の期間中の対象の自己申告疼痛スコア（VAS）の変化を、積極的治療相と比較すること；(2) プラシーボ導入相および積極的治療相の期間中の、対象および医師の包括的評価の変化を評価すること；(3) 慢性活動性痛風の対象におけるC反応性タンパク質（CRP）および赤血球沈降速度（ESR）に対するリロナセプトの効果を評価すること。

【0038】

調査群およびコホート：

対象を7日目にスクリーニングする；2週間の単純盲検プラシーボ導入を、ベースラインの来院時に開始する（リロナセプトに対するプラシーボ 2×2 ml 皮下投与）；第2週の来院時に単純盲検でリロナセプト320 mgを皮下投与し、次に対象は自宅で160 mg/週を自己注射する。来院を、2週毎に8週間に亘って行う。PPD皮膚試験、CXR、および組み入れ／除外基準を、スクリーニングのための来院時に評価する。スクリーニング時およびベースライン時に、自己注射の技術を教示する。検査試料の収集を、スクリーニング、ベースライン、第2週、第4週および第8週に行う。追跡調査のための来院を第14週に行う。

【0039】

標本サイズおよび場所の数：

N = 5を米国の最大5つの場所から。

【0040】

薬物供給：

プラシーボ：5人の対象×2バイアル = 10バイアル+30%過剰 = 13バイアル；リロナセプト：5人の対象×8バイアル=48バイアル+30%過剰 = 66バイアル、1キット当たり3バイアル。

【0041】

対象適格基準組み入れ基準：

(1) ≥21歳の男性または女性；(2) 慢性活動性の単関節性または多関節性痛風（≥1 痛風による継続的炎症関節、±痛風結節）；(3) 関節痛／炎症による、≥3のVAS 10点疼痛スケールスコア（即ち、中程度またはより重症）；(4) 標準的治療の効果がなく、または副作用に関係のある危険性がある対象。

【0042】

除外基準：

(1) 臓器移植受容者；(2) 現在活動性の感染症；(3) 血清クレアチニン<2.5 mg/dL；(4) 評価を妨げる可能性がある他の関節炎症状。

【0043】

主要評価項目：

リロナセプトの忍容性および安全性プロフィール。

【0044】

副次的評価項目：

(1) 対象の疼痛スコア（10cm VASスケール）の、ベースラインから第8週までの変化；(2) 対象の包括的評価の、ベースラインから第8週までの変化；(3) 医師の包括的評価の、ベースラインから第8週までの変化；(4) ESRおよびCRPの、ベースラインから第8週までの変化。

【0045】

実施例2：慢性活動性痛風性関節炎の対象におけるリロナセプトの安全性

慢性活動性の単関節または多関節痛風性関節炎の対象におけるリロナセプトの、14週間、多施設、非ランダム化、単純盲検、プラシーボ対照、単一順序（monosequence）クロスオーバー研究。対象は、単純盲検でプラシーボを2週間投与され、続いて320mgリロナセプトの負荷投与量の皮下注射を受け、それに続いて毎週160 mgのリロナセプトの皮下注射を5週間受ける。調査集団。調査集団には、成人被験体（少なくとも18歳の男性または女性）であって、医師によって診断された慢性活動性の単関節または多関節痛風性関節炎を少なくとも6ヶ月間有し、少なくとも一つの関節は≥4週間継続して炎症を起こしており（自己申告または他の方法による）、痛風の診断は滑液検査における結晶の存在、慢性的に上昇した血清尿酸、および／または痛風結節の病歴に基づいており；スクリーニングのための来院時およびベースラインの来院時の両方において関節痛／炎症による少なくとも3の視覚的アナログスケール増加分疼痛スケールスコアを有し、ならびに痛風に対する標準的

10

20

30

40

50

な治療が有効であるとは言い難い、または副作用に関係のある危険性がある、成人対象が含まれていた。

【0046】

研究デザイン

本研究は、慢性活動性の単関節または多関節の痛風性関節炎の対象における、IL-1トラップ（リロナセプト）に関する14週間の、多施設、非ランダム化、単純盲検、プラシーボ対照、単一順序クロスオーバー研究であった。対象は、単純盲検プラシーボを2週間投与され、続いて320 mgリロナセプトの負荷投与量の皮下注射を受け、それに続いて毎週160 mgのリロナセプトの皮下注射を5週間受けた。研究は米国内のおよそ12の場所で行われた。この研究は、登録された対象に対する次の単一順序クロスオーバーデザインを含む：治療1：2週間のプラシーボ注射；治療2：6週間のリロナセプト注射。記述統計を用いて、痛風におけるリロナセプトの安全性および有効性を評価した。約10人の対象が登録され、プラシーボ（2週間）およびリロナセプト（6週間）を皮下投与された。対象は調査の間に、合計2回量のプラシーボを（調査第0日および第7日に）ならびに6回量のリロナセプトを第14、21、28、35、42および49日に投与された。投与量増加は許可されなかった。対象を、臨床観察ならびに抗リロナセプト抗体、hs-CRPおよびESRを含む検査室測定により、定期的に有効性および安全性について評価した。調査の全体構造には以下の期間が含まれていた：スクリーニング期間：スクリーニング手続きは、調査開始から7日間以内に行われ、インフォームドコンセント取得および調査参加の適格性を決定するための評価を含んでいた。ベースライン：ベースラインの来院時（第0日）に、適格性が確認され、対象が登録された。ベースライン評価が行われた。プラシーボの最初の注射剤を投与し、かつ一つのバイアルのプラシーボを投薬した。プラシーボ治療期間：治療期間（第0日～第2週）中に、患者はプラシーボ研究薬物を投与され、有効性評価が行われ；尿および血液試料の臨床検査室テストを含む、安全性および忍容性の評価が行われた。積極的治療期間：治療期間（第2週～第8週）に、患者は活性研究薬物を投与され、有効性評価が行われ；尿および血液試料の臨床検査室テストを含む、安全性および忍容性の評価が行われた。血液試料が、バイオマーカー、IL-1トラップ（リロナセプト）の血漿中濃度、およびリロナセプト抗体用に収集された。追跡調査：第14週に、バイタルサイン、体重、有害事象および併用薬物の評価が行われた。血液試料が、バイオマーカー、リロナセプトの血漿中濃度、およびリロナセプト抗体用に収集された。結果を表1に示す。第1列は、評価されたパラメーターを列挙し；第2列（プラシーボ反応）は、第2週に得られたパラメーターの測定値を第0日に測定された測定値と比較し；第3列（リロナセプト反応）は、第8週に得られたパラメーターの測定値を第2週の測定値と比較し；かつ第4列（リロナセプトによる治療からの離脱の影響）は、第14週に得られたパラメーターの測定値を第2週に得られた測定値と比較する。

【0047】

結果

プラシーボによる治療中には、いずれの臨床パラメーターにもCRPにも、好転への明白な傾向はなかった。さらに、プラシーボによる治療中には、好転の証拠はない。リロナセプトによる治療の終りには、どのように反応を定義したかに関係なく、反応した者の割合が、10%のプラシーボ反応よりも有意に良い（ $p < 0.01$ ）。さらに、患者が自己申告した疼痛には有意な減少が存在した（ $p = 0.02$ ）。リロナセプトによる治療を止めたときは、有効への傾向が減少し、疼痛が戻った。これらの結果は、プラシーボ反応は極めて小さいことを示唆し、リロナセプトによる治療を施すまでは、疼痛の低下は観察されない。

【0048】

【表 1】

評価	プラシーボ反応	リロナセプト反応			リロナセプトによる 治療からの離脱の 影響
	変化 第0日～第2週	変化 第2週～第4週	変化 第2週～第4週	変化 第2週～第8週	変化 第8週～第14週
対象の疼痛の評価	0.96	0.046	0.07	0.02	0.07
医師の包括的な評価	0.09	0.4	0.8	0.2	0.02
対象の包括的な評価	1.0	0.07	0.14	0.06	0.02
冒された関節の数	0.3	0.7	0.9	0.099	0.95
冒された関節に関する 症状の調整済スコア (1関節当り最大3)	0.2	0.7	0.8	0.04	0.3
冒された関節に関する 重篤さおよび症状の 調整済スコア (1関節当り最大9)	0.2	0.2	0.8	0.04	0.14
ベースラインCRPからの 変化	0.5	0.002	0.004	0.004	0.04

【配列表】

0005397948000001.app

10

20

30

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 C O 7 K 14/705 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C O 7 K 19/00 (2006.01) C O 7 K 14/705
 C O 7 K 19/00
- (74)代理人 100130845
 弁理士 渡邊 伸一
- (74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人
- (72)発明者 ビカリー キャサリン
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニューヨーク カブリニ ブールバード 200 アパートメ
 ント 112
- (72)発明者 メリス スコット
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニュー ロチェール ウッドホロー レーン 33

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 国際公開第2006/084145 (WO, A1)
 国際公開第2005/011945 (WO, A1)
 国際公開第2004/100987 (WO, A1)
 米国特許出願公開第2005/0129685 (US, A1)
 国際公開第2006/030803 (WO, A1)
 GABAY C, CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, 英国, CURRENT DRUGS, 2003年 5
 月 1日, V4 N5, P593-597
 MARTINON FABIO, NATURE, 英国, NATURE PUBLISHING GROUP, 2006年 3月 9日, V440 N7
 081, P237-241

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 38/17
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 43/00
 C O 7 K 14/705
 C O 7 K 19/00
 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 (STN)