

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5963973号
(P5963973)

(45) 発行日 平成28年8月3日 (2016.8.3)

(24) 登録日 平成28年7月8日 (2016.7.8)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/22
A 6 1 K 31/225	(2006.01)	A 6 1 K 31/225
A 6 1 K 31/575	(2006.01)	A 6 1 K 31/575
A 6 1 K 9/107	(2006.01)	A 6 1 K 9/107
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04

請求項の数 16 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2015-547930 (P2015-547930)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月30日 (2013.9.30)
 (65) 公表番号 特表2016-505575 (P2016-505575A)
 (43) 公表日 平成28年2月25日 (2016.2.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/062629
 (87) 国際公開番号 W02014/099089
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日 (2014.6.26)
 審査請求日 平成27年10月14日 (2015.10.14)
 (31) 優先権主張番号 13/718, 246
 (32) 優先日 平成24年12月18日 (2012.12.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 515151778
 セブシキュア エルエルシー
 SEPSICURE LLC
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100
 19, ニューヨーク, セブンス アベニ
 ュー 810 トゥエンティーナイン フロ
 アー
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 最小閾値を超えるアルブミン、コレステロール及びHDLの各レベルを有する患者の敗血症の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 1.5 g / d L 以上の血清アルブミンレベルと、(b) 40 mg / d L 以上の総コレステロールレベル及び 20 mg / d L 以上の高密度リポタンパク質レベルのうち一方又は両方を示す敗血症を患う被験者を治療するための治療薬であって、(i) リン脂質、(ii) 中性脂質及び (iii) コール酸塩を含むエマルジョンを含有し、前記エマルジョンは敗血症の軽減に十分な量にて静脈内投与される治療薬。

【請求項 2】

前記エマルジョンは、

(i) 80 重量% ~ 90 重量% リン脂質と、
 (ii) 5 重量% ~ 10 重量% 中性脂質と、
 (iii) 5 重量% ~ 10 重量% コール酸塩と
 を含む、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 3】

前記リン脂質はホスファチジルコリンである、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 4】

前記中性脂質はトリグリセリドである、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 5】

前記コール酸塩はコール酸ナトリウムである、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 6】

10

20

500 mg / kg (前記被験者の体重) ~ 1500 mg / kg (前記被験者の体重) の前記エマルジョンが投与される、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 7】

72 時間に亘り前記エマルジョンが投与される、請求項 6 に記載の治療薬。

【請求項 8】

750 mg / kg (前記被験者の体重) ~ 1000 mg / kg (前記被験者の体重) の量の前記エマルジョンが投与される、請求項 6 に記載の治療薬。

【請求項 9】

前記被験者は、昇圧剤を与えられた又は与えられている、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 10】

前記被験者は、昇圧剤を与えられていない、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 11】

前記敗血症はグラム陰性菌に起因する、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 12】

前記敗血症はグラム陽性菌に起因する、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 13】

前記被験者は菌血症を患う、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 14】

前記被験者は院内肺炎を患う、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 15】

前記被験者は腎盂腎炎を患う、請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 16】

前記被験者は腹腔内感染症を患っていない、請求項 1 に記載の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、敗血症患者の治療に関する。より詳細には、本発明は定義されたサブ集団に属する敗血症患者の治療に関する。

【背景技術】

【0002】

敗血症は年間 1800 万症例を超えると推定されている。重症例における死亡率は高く非冠動脈疾患集中治療室における死亡原因の第 2 位である。例えば、Dellinger ら、Crit. Care Med、37 (11) : 2929 ~ 2938 (2009) (非特許文献 1)、Dellinger ら、Crit. Care Med、36 (1) : 296 ~ 327 (2008) (非特許文献 2) 又は Marshall ら、J Infect. Diseases、190 : 527 ~ 534 (2004) (非特許文献 3) (ここに本明細書の一部を構成するものとしてこれらの開示内容を援用する) を参照されたい。

【0003】

広義の「敗血症」とは、細菌感染に起因する全身性の炎症反応の存在を指す。また、全身性炎症反応とは、体温、心拍数、呼吸数及び血液ガスのうち 2 項目以上と、白血球数異常の存在として定義される。「重症敗血症」は、上述の感染に対する応答の結果としての 1 以上の臓器の機能不全に起因する。また、「敗血症性ショック」は、同様に上述の感染に対する応答に起因する低血圧を含む心血管不安定性の発症と共に起こる。「重症敗血症性ショック」とは、重症敗血症及び敗血症性ショックの両者を含む。

【0004】

本明細書に記載される「敗血症」は、上述の状態全てを包含する。

【0005】

敗血症を治療するための方法には、とりわけ静脈内輸液、抗生物質、昇圧剤及びステロイドの投与が含まれる。これらのうち特に奏功するものはなく、ステロイドを用いる治療法には各種議論がある。これら方法を採用しても、Dellinger ら (2009) (

10

20

30

40

50

上述参照)が報告する通り、敗血症による死亡率は依然として高く、これに対する医学的対策が未だに必要とされている。

【0006】

ここに本明細書の一部を構成するものとしてその開示内容を援用するLevineらの米国特許第5,674,855号明細書(特許文献1)は、内毒血症の治療に有効性を示した様々な物質のエマルジョンを開示している。即ち、これらエマルジョンは、リン脂質(ホスファチジルコリン)、中性脂質(トリグリセリド)及びコール酸塩(コール酸ナトリウム)を含有する。互いに関連する様々の物質が記載されている。この特許明細書は、発明に係るエマルジョンを作製するためのプロセスと、その静脈内投与の方法を開示している。

10

【0007】

このような配合に基づく製品は、「GR270773」と称され、内毒血症の透析患者(www.clinicaltrials.gov、識別子NCT00506454を参照)(非特許文献4)における有効性が調べられた。また、その有効性は、Dellinger(2009)(上述参照)により報告される非常に大規模な治験においても調べられた。透析治験においては、いかなる有効性も示されず、Dellingerら(上述参照)により報告される臨床治験においては、プラセボ治療を超える上述のエマルジョンの有効性が示されなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0008】

【特許文献1】米国特許第5,674,855号明細書

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Dellingerら、Crit. Care Med、37(11): 2929~2938(2009)

【非特許文献2】Dellingerら、Crit. Care Med、36(1): 296~327(2008)

【非特許文献3】Marshallら、J Infect. Diseases、190: 527~534(2004)

30

【非特許文献4】識別子NCT00506454、インターネット(URL:http://www.clinicaltrials.gov)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかし本発明者によれば、特許文献1に記載のエマルジョンが、実際に、本明細書に定義されている患者サブセットにおいて驚くべき有効性を有することが判明した。斯かる結果は、上述のエマルジョンが無効であると結論付けた文献からは予想できなかった。

次に、[発明を実施するための形態]の項において、本発明を詳述する。

【発明を実施するための形態】

40

【0011】

本発明は、敗血症を治療するための方法であって、1.5g/dL以上の血清アルブミン(以後「Alb」)レベルと、40mg/dL以上の総コレステロール(以後「TC」)及び/又は20mg/dL以上の高密度リポタンパク質(以後「HDL」)とを示す被験者に、(i)リン脂質、(ii)中性脂質及び(iii)コール酸塩を含む一定量のエマルジョンを静脈内投与することを含む方法に関する。ここで、これらのバイオマーカーレベルを示す被験者は、十分なりポタンパク質レベルを示し、当該エマルジョンに応答し、敗血症の原因となる毒素を排除するのに十分な肝機能を有する。

いかなる理論に拘束されることを望むものではないが、本発明で利用されるパラメータは、敗血症原因毒素クリアランスの鍵となる機能のマーカーとなると考えられて選択され

50

た。アルブミンは、肝臓によって産生され、その血清中濃度は多くの因子により影響される。例えば、重篤疾患における低アルブミンレベルは、肝臓での合成低下、異化反応の増加及び毛細血管漏出に関係すると考えられる。従って、アルブミンレベルは、リン脂質の肝クリアランスを測定する手段として役立つ。

【 0 0 1 2 】

コレステロール及びHDLに関しては、本発明の治療用エマルジョンの試験において、HDL及び他のリポタンパク質へのリン脂質の送達を介して本エマルジョンが機能したことを示した。理論的には、本発明エマルジョン由来のリン脂質がこれらリポタンパク質に十分に取り込まれない程度の低レベルの内在性リポタンパク質が存在する筈である。この内在性リポタンパク質は本エマルジョンを無効にする。

10

【 0 0 1 3 】

上に規定する判断基準に適合するのに十分なAlbとTC或いはAlb及びHDLを示す被験者は、そうでない患者よりもはるかに高いレベルで、本発明に係るエマルジョンの投与の恩恵を受ける。

【 0 0 1 4 】

本発明のエマルジョンは、互いに相対的な比率として、約5重量%～約10重量%のコール酸塩、約5重量%～約10重量%の中性脂質及び約80重量%～約90重量%のリン脂質を含有する。他の成分、例えば、担体又は他の不活性成分を添加することもできるが、互いに相対的な3成分比率は、上述通りとなるべきである。好ましくは、コール酸塩は、コール酸ナトリウムであり、中性脂質は、トリグリセリドであり、リン脂質は、ホスファチジルコリンである。各種製剤に関する情報については、ここに本明細書の一部を構成するものとしてその内容を援用する米国特許第5,674,855号明細書(上述参照)を参照されたい。

20

【 0 0 1 5 】

本発明エマルジョンは、3日間の期間に亘り、約500mg/kg体重～約1500mg/kg体重の量、被験者に静脈内投与する。最も好ましくは、約750mg/kg体重～約1000mg/kg体重の用量が好ましい。他の投薬スケジュールを用いることもできる。

【 0 0 1 6 】

斯かる用量は、初回高負荷投与量と、後続のより低い維持量とにより達成することができる。例えば、75mg/kg/hrのボラスを2時間投与し、続いて10mg/kg/hrを70時間投与すると、結果として72時間に亘る850mg/kgの用量を達成できる。

30

【 0 0 1 7 】

以下、実施例においては、7.0wt.%トリグリセリド、7.2wt.%コール酸ナトリウム及び85.8wt.%ホスファチジルコリンを含有するエマルジョンを調製した。被験者に、72時間に亘り、本発明エマルジョンを体重1kg当たり850mgの用量にて静脈内投与した。

【 実施例 】

【 0 0 1 8 】

実施例 1

敗血症患者にとっての医薬は、全死亡率を少なくとも5%、好ましくは、少なくとも7%低下させれば成功したとされる(下の利益の欄における「P-E」を参照)。しかし、成功医薬に救済される患者の数を直接示すには、相対的利益15%～20%が、しばしばより優れた指標(下の利益の欄における「相対的」を参照)となる。

【 0 0 1 9 】

被験者から採取した試料の解析は、Dellingerら(2009)(上述参照)の報告に従って行った。この「Dellinger」試験は「LIPOS」治験として知られており、以降「LIPOS」と記す。

【 0 0 2 0 】

50

本技術分野においてよく知られた方法を用いて、血液試料のA1b、TC及びHDLを測定した。Dellingerら(2009)は、患者のA1bを測定しておらず、TC及びHDLの測定値を得ることができなかった。LIPOSの元データからTC及びHDLの測定値が欠けている。

【0021】

【表1】

表1. 全LIPOS集団における被験者

群	N	死亡率% (死亡/合計)		利益	
		プラセボ (P)	850mg/kg エマルジョン (E)	P-E	相対的
LIPOS	1197	26.9% (161/599)	25.8% (154/598)	1.1%	4.2%
A1bTC	988	24.5% (120/490)	22.5% (112/498)	2.0%	8.2%
A1bHDL	593	24.1% (72/299)	20.1% (59/294)	4.0%	16.7%

10

【0022】

上の表1において、LIPOSは、Dellingerら(2009)の報告の治験にて調査された被験者を示す。「A1bTC」は、上記の通りA1b 1.5g/dL及びTC 40mg/dLのサブ集団を指す。「A1bHDL」は、上記の通りのA1bレベル及びHDL 20mg/dLを有する群を表す。

20

「利益」に関しては、「P-E」は死亡率低下であり、エマルジョン投与被験者及びプラセボ投与被験者の間の生存差である。「相対的利益」は、1-RRであり、式中、RR(相対リスク)は、エマルジョン群対プラセボ群における死亡率の比である。

【0023】

相対的利益は、全LIPOS集団において僅か4.2%であったが、A1bTC及びA1bHDL群においてはそれぞれ8.2%及び16.7%であり、明らかに望ましい範囲内であった。

【0024】

実施例2

30

昇圧剤コルチゾールを静脈内投与しなかったLIPOS被験者のサブ集団をターゲットとし、更に解析した。これは、該被験者がA1bTC及びA1bHDLの両判断基準に対してどのように応答するかを決定するために行った。

【0025】

表2は、コルチゾールを投与しなかった被験者からA1bTC及びA1bHDL判断基準応答性の被験者をどのように選択するかを示す。判断基準適用無しの4.8%と比較して、このサブ群へとA1bTC又はA1bHDL判断基準を適用することにより、それぞれ6.2%及び10.8%のP-E利益が得られる。

【0026】

【表2】

40

表2. サブ群：コルチゾールを静脈内投与しなかった被験者

群	N	死亡率% (死亡/合計)		利益	
		プラセボ (P)	850mg/kg エマルジョン (E)	P-E	相対的
LIPOS	928	27.0% (124/459)	22.2% (104/469)	4.8%	17.9%
A1bTC	796	25.5% (100/392)	19.3% (78/404)	6.2%	24.3%
A1bHDL	474	27.1% (65/240)	16.2% (38/234)	10.8%	40.0%

【0027】

50

このサブ集団の被験者は、A 1 b T C 及び A 1 b H D L の両方に関して 5 % P - E 利益判断基準を上回り、相対的利益は、それぞれ有意に 2 4 . 3 % 及び 4 0 . 0 % であった。

【 0 0 2 8 】

実施例 3

他の解析では、腹腔内感染症に罹っていない L I P O S 被験者のサブ集団を採用した。これら被験者は、グラム陰性菌血症、院内肺炎又は腎盂腎炎であった。

表 3 は、腹腔内感染症の被験者を除外し、グラム陰性菌血症、院内肺炎又は腎盂腎炎の被験者のみを取り込むことにより得られるこのサブ群を示す。この結果、A 1 b T C 及び A 1 b H D L の両判断基準は、これらの判断基準を用いない 4 . 2 % と比較して、6 . 2 % 及び 8 . 9 % の P - E 治療利益を生じた。

【 0 0 2 9 】

【表 3】

表 3. サブ群：グラム陰性菌血症、院内肺炎又は腎盂腎炎の被験者

群	N	死亡率% (死亡/合計)		利益	
		プラセボ (P)	8 5 0 m g / k g エマルジョン (E)	P - E	相対的
L I P O S	5 6 6	2 9 . 0 % (8 0 / 2 7 6)	2 4 . 8 % (7 2 / 2 9 0)	4 . 2 %	1 4 . 3 %
A 1 b T C	5 2 3	2 8 . 2 % (7 2 / 2 5 5)	2 2 . 0 % (5 9 / 2 6 8)	6 . 2 %	2 2 . 0 %
A 1 b H D L	3 3 6	2 8 . 0 % (4 7 / 1 6 8)	1 9 . 0 % (3 2 / 1 6 8)	8 . 9 %	3 1 . 9 %

【 0 0 3 0 】

このサブ集団の被験者も、A 1 b T C 及び A 1 b H D L の両方に関して 5 % P - E 利益判断基準を上回り、それぞれ 2 2 . 0 % 及び 3 1 . 9 % の高い相対的利益を有した。

【 0 0 3 1 】

以上の開示は、本発明の詳述するものである。具体的には、(i) 1 . 5 g / d L 以上の血清アルブミンレベルを示し、(i i) 4 0 m g / d L 以上の総コレステロールレベル及び 2 0 m g / d L 以上の高密度リポタンパク質のうち少なくとも一方を示す被験者の敗血症を治療するための方法であって、(i) リン脂質、(i i) 中性脂質及び(i i i) コール酸塩を含むエマルジョンであって、互いに相対的な比率として、リン脂質が、約 8 0 重量% ~ 9 0 重量% で存在し、中性脂質が、約 5 重量% ~ 1 0 重量% で存在し、コール酸塩が、約 5 重量% ~ 1 0 重量% で存在するエマルジョンを前記敗血症の治療に十分な量にて静脈内投与する、方法である。好ましくは、前記エマルジョンは、約 5 0 0 m g / k g ~ 約 1 5 0 0 m g / k g 体重、より好ましくは、約 7 5 0 m g / k g 体重 ~ 約 1 0 0 0 m g / k g 体重の量にて、3 日間に亘り投与される。最も好ましくは、用量は、8 5 0 m g / k g 体重に設定される。

【 0 0 3 2 】

投与方法は特に限定されない。即ち、所定の時間枠に亘って完全に継続的でもよく、上述のように、大量の「前倒し」的なボーラス用量と、続くより少量の継続投薬の形式を採用することもできる。

【 0 0 3 3 】

本発明により治療すべき被験者は、コルチゾール等、昇圧剤を投与されていてもされていなくてもよく、腹腔内感染症を呈さないものの、院内肺炎、腎盂腎炎又は菌血症のうち 1 種以上を呈する被験者であることができる。菌血症は、通常敗血症と同様、グラム陰性及び / 又はグラム陽性菌が原因となり得る。

【 0 0 3 4 】

本発明の他の特色は、当業者には明らかであろう。従って、ここでは繰り返す必要はない。

【 0 0 3 5 】

本明細書で用いられる用語及び表現は、説明のための用語として用いられており、限定

10

20

30

40

50

のためのものではない。斯かる用語及び表現の使用において、提示され記載されている特色又はその一部のいかなる均等物を除外する意図もなく、本発明の範囲内で種々の修正が可能であると解釈されたい。

フロントページの続き

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 レビン, ダニエル, エム.

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 1, ニューヨーク, イースト シックスティスリー
ストリート 4 3 0

(72)発明者 パーカー, トーマス, エス.

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 2 1 6, ブルックリン, シーライ アベニュー 2 2 2

(72)発明者 ゴードン, ブルース, アール.

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 5, ニューヨーク, ウェスト エンド アベニュー
8 7 5

(72)発明者 サール, スチュアート, ディー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 2, ニューヨーク, イースト フィフティセブン ス
トリート 3 4 5

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表平10-504037(JP, A)

Crit. Care Med., 2009年, Vol.37, No.11, p.2929-2938

Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2003年, Vol.284, No.2, p.R550-R557

生化学辞典(第3版), 1998年, p.465 [血清アルブミン]

医学書院 医学大辞典, 2003年, p.440 [肝機能検査]

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8

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

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