

(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2017-529388

(P2017-529388A)

(43) 公表日 平成29年10月5日(2017.10.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-530419 (P2017-530419)	(71) 出願人	517065976
(86) (22) 出願日	平成27年8月24日 (2015. 8. 24)		ベタニエン ホスピタル
(85) 翻訳文提出日	平成29年4月21日 (2017. 4. 21)		ノルウェー、エヌー 3 7 2 2 シーエン、
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/069369		ビョルストジェルネ ビョルンソンスガテ
(87) 国際公開番号	W02016/030334		6
(87) 国際公開日	平成28年3月3日 (2016. 3. 3)	(74) 代理人	110000040
(31) 優先権主張番号	62/041, 873		特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
(32) 優先日	平成26年8月26日 (2014. 8. 26)	(72) 発明者	コス、アニタ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ノルウェー、エヌー 3 9 4 4 ポルスグルン、
(31) 優先権主張番号	62/082, 200		オヴァルドベゲン 2 6
(32) 優先日	平成26年11月20日 (2014. 11. 20)	F ターム (参考)	4C076 BB01 BB11 CC04 EE23 EE30
(33) 優先権主張国	米国 (US)		EE41 FF34
(31) 優先権主張番号	62/110, 731		
(32) 優先日	平成27年2月2日 (2015. 2. 2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症性病態の治療のための方法、薬剤および組成物

(57) 【要約】

本発明は、加齢に伴う炎症、慢性炎症および炎症性疾患のスクリーニング、診断、予後評価および治療または予防に関する。具体的には、本発明は、G n R H アンタゴニストまたは G n R H の作用を低下させる薬物で炎症性疾患（例えば、関節リウマチまたは脊椎関節炎）または炎症性末梢 G n R H の患者を治療または予防することに関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢 G n R H から選択される対象の炎症性病態の治療または予防への使用のための G n R H アンタゴニストであって、前記対象に少なくとも 1 2 週間の期間にわたって長期投与するための、G n R H アンタゴニスト。

【請求項 2】

前記炎症性疾患が、関節リウマチ、炎症性腸疾患、脊椎関節炎、全身性硬化症（強皮症）、乾癬、腎炎、多発性硬化症または変形性関節症である、請求項 1 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

10

【請求項 3】

前記疾患が関節リウマチである、請求項 1 または 2 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 4】

前記炎症性疾患が強直性脊椎炎である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 5】

前記炎症性腸疾患が大腸炎またはクローン病である、請求項 2 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 6】

骨粗鬆症の治療または予防に使用するものであるか、骨密度を増大させるためのものである、請求項 1 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

20

【請求項 7】

心血管疾患またはメタボリック症候群の治療に使用するものであるか、対象の心血管疾患の 1 つまたは複数の危険因子を治療することによって心血管事象もしくは冠動脈心疾患またはメタボリック症候群発症のリスクを低下させるためのものである、請求項 1 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 8】

前記対象の H B A 1 c を低下させるか、血圧を低下させるか、または H D L レベルを低下させる、請求項 7 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

30

【請求項 9】

血圧を低下させるのに使用するものである、請求項 7 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 10】

前記炎症性病態が全身性慢性炎症である、請求項 1 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 11】

前記炎症性病態が加齢関連全身性慢性炎症である、請求項 1 または 10 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 12】

前記全身性慢性炎症が低レベルの炎症である、請求項 10 または 11 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

40

【請求項 13】

前記炎症性病態が癌性炎症である、請求項 1 または 10 に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 14】

炎症性疾患の明白な臨床症状を呈さない対象の低レベルの全身性慢性炎症を治療または予防する、請求項 1 または 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アンタゴニスト。

【請求項 15】

50

末梢 GnRH のレベルが 300 pg / mL 以上の対象の末梢炎症性 GnRH を治療または予防する、請求項 1 または 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 16】

前記対象が、健常であるか、炎症性疾患の明白な臨床症状を呈さない、請求項 15 に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 17】

前記 GnRH アンタゴニストが血液脳関門を通過するのを阻害する役割を果たすポリマーとのコンジュゲートの形態である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

10

【請求項 18】

前記ポリマーが、ポリペプチド、ポリエチレングリコール (PEG) または多糖である、請求項 17 に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 19】

前記 GnRH アンタゴニストと 1 つまたは複数の追加の活性物質とを併用する、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 20】

前記追加の活性物質が、炎症の治療に有用な薬剤、特に請求項 2 ~ 9 のいずれか 1 項で定められる炎症性疾患を含む炎症性疾患の治療に有用な薬剤である、請求項 19 に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

20

【請求項 21】

前記 GnRH アンタゴニストと追加の活性物質が相乗効果を有する、請求項 19 または 20 に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 22】

前記 GnRH と、エストロゲンもしくはテストステロンを含む性ホルモンまたは LH もしくは FSH を含む性ホルモン補充療法に有用な薬剤である追加の活性物質とを併用する、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 23】

前記性ホルモンを所望のレベルまたは選択したレベルに漸増させる、請求項 22 に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

30

【請求項 24】

前記追加の活性物質が、抗リウマチ剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、生物学的薬剤、鎮痛剤、生物学的薬剤、ステロイド剤、グルココルチコイド剤、骨粗鬆症の治療に使用する薬剤および多発性硬化症の治療に使用する薬剤から選択される、請求項 19 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 25】

前記追加の活性物質が、メトトレキサート、ファンピリジン、ドボベット (daivobet (登録商標))、エストロゲンおよびテストステロンからなる群より選択される、請求項 19 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

【請求項 26】

前記 GnRH アンタゴニストが、セトロレリクス、エラゴリクス、ガニレリクス、アバレリクス、ASP1707、レルゴリクス、デガレリクス、デチレリクス、イツレリクス、オザレリクス、プラザレリクス、ラモレリクス、テベレリクス、スピロインドリン誘導体またはピロール、ピラゾール、ピリジノン、ピリミジノン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、キノリノン、キノリン、キナゾンリン (quinazolinine)、インドール、フラミド、オキサゾール、トリアジン-トリオール、ピラジノン、チアゾールもしくはカルバゾール誘導体からなる群より選択され、好ましくは ASP1707 である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の使用のための GnRH アンタゴニスト。

40

【請求項 27】

前記 GnRH アンタゴニストが、少なくとも 5 か月間投与するためのものである、請求

50

項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 2 8】

前記 G n R H アнтаゴニストが、少なくとも 1 年間投与するためのものである、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 2 9】

前記 G n R H アнтаゴニストが、複数回投与するためのものである、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 0】

前記 G n R H アнтаゴニストが、1 日当たり複数回、毎日、週 1 回または月 1 回投与するためのものである、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 1】

前記 G n R H アнтаゴニストが、単回負荷用量で投与した後、これより低い維持量を 1 日当たり複数回、毎日、週 1 回または月 1 回投与するためのものである、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 2】

前記 G n R H アнтаゴニストが、長時間作用型 G n R H アнтаゴニストであるか、徐放剤の形態であり、かつ初回負荷量 2 0 ~ 1 0 0 0 m g、例えば 2 4 0 m g で投与し、次いで、(i) 6 0 ~ 1 0 0 0 m g、例えば 8 0 ~ 1 6 0 m g を 2 週間毎または (i i) 3 0 ~ 3 0 0 m g、例えば 4 0 ~ 1 5 0 m g を毎週のいずれかの維持量で投与するためのものである、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 3】

前記 G n R H アнтаゴニストが、デガレリクスである、請求項 3 2 に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 4】

前記 G n R H アнтаゴニストが、短時間作用型ペプチド G n R H アнтаゴニストであり、かつ 0 . 7 5 ~ 3 0 m g / 日の用量で 1 日 1 回または複数回投与するためのものである、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 5】

前記 G n R H アнтаゴニストが、2 ~ 1 0 m g / 日、好ましくは 3 ~ 5 m g / 日の用量で投与するためのものである、請求項 3 4 に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 6】

前記 G n R H アнтаゴニストが、セトロレリクスまたはガニレリクスである、請求項 3 4 または 3 5 に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 7】

前記 G n R H アнтаゴニストが、経口投与が可能な小分子非ペプチド G n R H アнтаゴニストであり、かつ 0 . 1 ~ 3 0 0 0 m g / 日の用量で 1 日 1 回または複数回投与するためのものである、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 8】

前記 G n R H アнтаゴニストが、レルゴリクス、エラゴリクス、A S P 1 7 0 7 もしくはスピロインドリン誘導体またはピロール、ピラゾール、ピリジノン、ピリミジノン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、キノリノン、キノリン、キナゾンリン (q u i n a z o n l i n e)、インドール、フラミド、オキサゾール、トリアジン - トリオール、ピラジノン、チアゾールもしくはカルバゾール誘導体である、請求項 3 7 に記載の使用のための G n R H アнтаゴニスト。

【請求項 3 9】

前記 G n R H アнтаゴニストが、少なくとも 1 日 2 回、3 回、4 回または 5 回、例えば

10

20

30

40

50

1日3～6回投与するためのものである、請求項34～38のいずれか1項に記載の使用のためのGnRHアンタゴニスト。

【請求項40】

炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢GnRHから選択される対象の炎症性病態の治療または予防に同時に、別個にまたは逐次的に使用するための混合製剤としてGnRHアンタゴニストと追加の活性物質とを含み、前記追加の薬剤が前記炎症性病態の治療に有用なものであり、前記GnRHアンタゴニストと追加の活性物質を少なくとも12週間の期間にわたって前記対象に長期投与するためのものである、製品。

【請求項41】

前記追加の活性物質が、請求項20～25のいずれか1項で定められるものであり、かつ/または前記GnRHアンタゴニストが、請求項17、18もしくは26～39のいずれか1項で定められるものであり、かつ/または前記炎症性病態が、請求項2～16のいずれか1項で定められるものである、請求項40に記載の製品。

10

【請求項42】

炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢GnRHから選択される対象の炎症性病態を治療または予防する方法であって、

前記対象にGnRHアンタゴニストを投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストを少なくとも12週間の期間にわたって前記対象に長期投与する、方法。

【請求項43】

前記炎症性病態が、請求項2～16のいずれか1項で定められるものである、請求項42に記載の方法。

20

【請求項44】

前記GnRHアンタゴニストが、請求項17、18または26のいずれか1項で定められるものである、請求項42または43に記載の方法。

【請求項45】

前記GnRHアンタゴニストを、請求項27～39のいずれか1項で定められる通りに投与する、請求項42～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項46】

1つまたは複数の追加の活性物質を投与する段階をさらに含む、請求項42～45のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項47】

炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢GnRHから選択される対象の炎症性病態を治療または予防する方法であって、

前記対象に前記病態の治療のためのGnRHアンタゴニストと追加の活性物質との組合せを投与することを含み、前記GnRHアンタゴニストと追加の活性物質を前記対象に少なくとも12週間の期間にわたって長期投与する、

方法。

【請求項48】

前記追加の活性物質が、請求項20～25のいずれか1項で定められるものである、請求項46または47に記載の方法。

40

【請求項49】

前記GnRHアンタゴニストが、請求項17、18もしくは26のいずれか1項で定められるものであり、かつ/または前記GnRHアンタゴニストを、請求項27～39のいずれか1項で定められる通りに投与し、かつ/または前記炎症性病態が、請求項2～16のいずれか1項で定められるものである、請求項47または48に記載の方法。

【請求項50】

請求項1～16のうちの1項で定められる炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢GnRHから選択される対象の炎症性病態の治療または予防のための薬物の製造への、請求項1、17、18または26のいずれか1項で定められるGnRHアンタゴニストの使用であって、前記GnRHアンタゴニストを前記対象に少なくとも12週間の

50

期間にわたって長期投与し、前記投与が、請求項 1 または 27 ~ 39 のいずれか 1 項で定められるものである、使用。

【請求項 51】

G n R H アンタゴニストが血液脳関門を通過するのを阻害する役割を果たすポリマーと結合した G n R H アンタゴニストを含む、コンジュゲート。

【請求項 52】

請求項 51 で定められるコンジュゲートを、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または添加剤とともに含む、医薬組成物。

【請求項 53】

対象の末梢 G n R H のレベルを、前記アンタゴニストの投与前に判定するか、前記 G n R H アンタゴニストの投与前および / または投与期間に一定期間にわたってモニターする、請求項 1 もしくは 15 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の使用のための G n R H アンタゴニストまたは炎症性末梢 G n R H を治療するための請求項 42 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 54】

前記末梢 G n R H のレベルが 300 pg / mL 以上である場合に前記 G n R H アンタゴニストを投与する、請求項 53 に記載の使用のための G n R H アンタゴニストまたは方法。

【請求項 55】

対象の炎症性病態を検出または判定する方法であって、前記対象の末梢 G n R H のレベルを判定することを含む、方法。

20

【請求項 56】

前記対象の組織または体液の試料に実施する、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

対象の炎症性病態の診断に使用し、末梢 G n R H のレベルおよび / または活性を明らかにすることが可能な、薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、加齢に伴う炎症、慢性炎症および炎症性疾患のスクリーニング、診断、予後評価および治療または予防に関する。具体的には、本発明は、G n R H の作用を低下させる薬物または G n R H 阻害剤を含む G n R H アンタゴニストで炎症性疾患（例えば、関節リウマチまたは脊椎関節炎）または炎症性末梢 G n R H を有する患者を治療する方法、薬剤および組成物に関する。

30

【背景技術】

【0002】

加齢はヒトの疾患の最大の危険因子として知られている。加齢に関連した原因で死亡する人は 1 日およそ 100,000 人にのぼる。2000 年から 2050 年の間に、60 歳以上の人口の割合は 6 億 500 万人から 20 億人に増加すると予想されている。

【0003】

慢性炎症は正常な加齢および病理的加齢と関係がある。全身性慢性炎症は加齢を加速させる可能性がある（J u r k D ら, N a t C o m m, 2014; d o i: 10.1038/n c o m m s 5172）。多くの加齢関連疾患および加齢そのものは低レベルの慢性炎症と密接な関係がある（C h u n g H Y ら, A g e i n g R e s R e v 2009; 8: 18 - 30）。炎症性マーカーは高齢者の死亡率の重要な予測因子である。この高齢者の炎症誘発性状態は、身体機能低下の低下ならびに全身性炎症によって惹起または悪化するアルツハイマー病およびアテローム性動脈硬化症などの加齢関連疾患に関与する生物学的機序の基礎となっている。加齢過程の理解は、健康な高齢者人口を拡大する新たな戦略に顕著な役割を果たすはずである。

40

【0004】

50

炎症性疾患そのものが全身性慢性炎症によって加齢過程を加速させる。関節リウマチおよび多発性硬化症などのこのような疾患には、ともに加齢関連病態の例である心血管疾患および骨粗鬆症を加速させるものが多い。実際、炎症性疾患があると、大部分が心血管疾患の増大が原因で平均 10 年早く死亡する。

【0005】

関節リウマチは慢性全身性炎症性障害の 1 つであり、多数の組織および器官に影響を及ぼし得るが、主として関節を攻撃し、軟骨および骨の破壊まで進行する炎症性滑膜炎を引き起こす。関節リウマチはまた、肺、心膜、胸膜および強膜にびまん性炎症を引き起こすほか、最も多くは皮膚の下で皮下組織に結節性病変も引き起こし得る。関節リウマチの原因は明らかにされていないが、その慢性および進行性には自己免疫が何らかの役割を果たしている。

10

【0006】

世界の人口の約 1 % が関節リウマチに罹患しており、女性での頻度は男性の 3 倍である。発症は 40 ~ 50 歳が最も多いが、どの年齢でも罹患する可能性はある。身体に障害を与え疼痛を伴う病態となることもあり、これにより機能および移動能力が実質的に失われ得る。診断は主として症状および徴候に基づくものであるが、血液検査（例えば、抗 CCP 抗体の検査）および X 線も用いられる。診断および長期管理は通常、関節および結合組織の疾患を専門とするリウマチ専門医が実施する。

【0007】

加齢、慢性炎症、炎症性疾患はいずれも治癒するものではない。心血管疾患の予防および治療を含む様々な因子によって平均余命が改善されてきた。最近では、炎症性疾患に対する新たな生物学的製剤が利用可能である。このような薬物の効果は、患者の大部分には依然として不十分なものである。例えば、現在利用可能な生物学的製剤が何らかのレベルで奏効する関節リウマチ患者は 3 分の 2 程度にとどまる。そのうち、時間の経過とともに効果が失われるか、重篤な副作用がみられることによって治療を中止しなければならない患者は相当な割合にのぼる。このため、関節リウマチ患者が生物学的製剤を用いることができる平均期間は約 2 年である。関節リウマチに現在用いられている治療剤としては、副腎皮質ステロイド剤、メトトレキサート、腫瘍壊死因子阻害剤、例えばエタネルセプト（Embril（登録商標））、アラリムバブ（adalimumab）（Humira（登録商標））およびインフリキシマブ（Remicade（登録商標））などをはじめとする免疫調節薬および細胞毒性薬が挙げられる。上記の治療薬には効果が認められるが、有害な副作用を理由に厳重な管理を必要とするものが多い。上記の薬剤での治療に対する奏効にはばらつきがあり、疼痛および関節変性を認める患者もみられる。このため、関節リウマチおよびこれに関連する疾患にはほかにも治療法が必要とされている。進行性多発性硬化症などの他の炎症性疾患には、利用可能な疾患修飾療法がない。

20

30

【0008】

したがって、炎症性疾患、慢性炎症および加齢関連炎症の診断の早期化、スクリーニングおよび予後評価の改善のほか、治療および予防の向上が必要である。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、加齢に伴う炎症、慢性炎症および炎症性疾患を含む炎症性病態のスクリーニング、診断、予後評価および治療または予防に関する。具体的には、本発明は、炎症性疾患（例えば、関節リウマチまたは脊椎関節炎）または炎症性末梢 GnRH を有する患者を GnRH アンタゴニストまたは GnRH の作用を低下させる薬物で治療する方法に関する。炎症性病態は一般に、長期治療を必要とするか、長期治療により利益が得られる。

40

【0010】

したがって、本発明の第一の態様は、炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢 GnRH から選択される対象の炎症性病態の治療または予防に使用する GnRH アンタゴニストを提供し、ここでは、前記 GnRH アンタゴニストは、前記対象に少なくとも 12 週間の期間にわたって長期投与するものである。

50

【0011】

本発明ではほかに、このように使用する GnRH アンタゴニストを少なくとも1つの薬学的に許容される担体または添加剤とともに含む、医薬組成物が提供される。したがって、本発明のこの態様は、炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢 GnRH から選択される対象の炎症性病態の治療または予防に使用する GnRH アンタゴニストを含む医薬組成物を提供し、ここでは、前記組成物は、前記対象に少なくとも12週間の期間にわたって長期投与するものである。

【0012】

さらなる態様では、本発明は、炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢 GnRH から選択される対象の炎症性病態の治療または予防に使用する薬物の製造への GnRH アンタゴニストの使用を提供し、前記 GnRH アンタゴニストは、前記対象に少なくとも12週間の期間にわたって長期投与するものである。

10

【0013】

さらなる態様では、本発明はほかに、炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢 GnRH から選択される対象の炎症性病態を治療または予防する方法であって、前記対象に GnRH アンタゴニストを投与することを含む方法を提供し、前記 GnRH アンタゴニストを前記対象に少なくとも12週間の期間にわたって長期投与する。

【0014】

本発明の諸実施形態は、加齢に伴う炎症、慢性炎症、炎症性末梢 GnRH および炎症性疾患のスクリーニング、診断、予後評価および治療または予防のための方法およびそれに基づく使用であって、対象に GnRH アンタゴニストならびにこのような治療のための薬剤および組成物を投与することを含む方法ならびにそれに基づく使用を提供する。本発明は特定の炎症性疾患に限定されない。例としては、特に限定されないが、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、脊椎関節炎、乾癬、全身性硬化症（強皮症）、炎症性腸疾患、多発性硬化症、変形性関節症をはじめとする諸形態の関節炎（例えば、乾癬性関節炎）および腎炎が挙げられる。一実施形態では、炎症性病態は全身性エリテマトーデスを含まない。

20

【0015】

末梢 GnRH を有する患者としては、特に限定されないが、加齢に伴う炎症、慢性炎症、自己免疫疾患、心血管疾患、骨粗鬆症、アルツハイマー病、白内障、癌、癌に伴う炎症、分娩後機能不全および性腺機能不全（自然閉経および外科的閉経、多嚢胞性卵巣症候群ならびにターナー症候群を含む）を有する患者が挙げられる。のちにさらに詳細に記載するように、末梢 GnRH を有する対象は、必ずしも炎症性疾患を有するわけではなく、健康な場合もある。「末梢 GnRH」、より具体的には「炎症性末梢 GnRH」については、のちにさらに定義する。

30

【0016】

本発明は特定の GnRH アンタゴニストに限定されない。例としては、特に限定されないが、セトロレリクス、ガニレリクス、アバレリクス、デガレリクス、デチレリクス、イツレリクス、オザレリクス、プラザレリクス、ラモレリクス、エラゴリクス、レルゴリクス、ASP1707、テベレリクス、D17DT GnRH ワクチン接種またはゴナドトロピン放出ホルモン受容体アンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体が挙げられる。いくつかの実施形態では、GnRH アンタゴニスト (antagonist) は ASP1707 である。

40

【0017】

いくつかの実施形態では、GnRH アンタゴニストを一定期間にわたって1回または複数の反復投与（例えば、1日数回、毎日、週1回、月1回をはじめとする間隔）で投与する。上記の本発明に従えば、GnRH アンタゴニストを少なくとも12週間の期間（例えば、少なくとも3か月間、少なくとも6か月間、少なくとも1年間、少なくとも3年間、少なくとも5年間もしくは少なくとも10年間またはそれ以上の期間）にわたって投与する。しかし、のちに記載する通り、本発明の特定のさらなる態様では、GnRH アンタ

50

ゴニストをさらに短い期間（例えば、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも1か月間、少なくとも2か月間）にわたって投与し得る。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストを0.1mg~1000mg（例えば、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1.0mg、5.0mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、750mgまたは1000mg）の用量で投与する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストを1日当たり複数回、毎日、週1回、または月1回投与する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストを20mg~1000mg（例えば、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mgまたは1000mg）の初回負荷量で投与した後、これより低い維持量を1日当たり複数回、毎日、週1回もしくは月1回または少なくとも2~12か月に1回投与する。

10

【0018】

いくつかの実施形態では、デガレリクス、オザレリクスまたはアバレリクスなどの長時間作用型GnRHアンタゴニストを週1回もしくは2~4週間に1回の間隔で、月1回の間隔もしくは2~6か月に1回の間隔で、または年1回、10mg~1000mg投与し、いくつかの実施形態では、長時間作用型GnRHアンタゴニストの初回負荷量を20mg~1000mgとする。さらなる用量および投与レジメンについてはのちに記載する。

【0019】

いくつかの実施形態では、セトロレリクスまたはガニレリクスなどの短時間作用型GnRHアンタゴニストを1日最大6回、例えば1日2回、3回もしくは4~6回、毎日、週2~6回、週1回または2~4週間に1回、0.1mg~30mg、例えば0.75mg~30mgまたは2mg~30mg（例えば、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1.0mg、5.0mg、10.0mg、25mg、30mg）の用量で投与する。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、経口GnRHアンタゴニスト、例えば非ペプチド経口GnRHアンタゴニスト、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体アンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体、レルゴリクス、エラゴリクスまたはASP1707を1日最大6回、例えば1日2回、3回もしくは4~6回、毎日、1週間に2~6回または週1回、1mg~3g（例えば、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1.0mg、5.0mg、10.0mg、25mg、50mg、100mg、500mg、1000mg、2000mgまたは3000mg）の用量で投与する。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、本発明は、薬物の形態で年齢および性別に応じた量の炎症性マーカーまたは加齢に伴うバイオマーカー、例えばTNF- α 、IL-1、IL-6またはIGF-1などに有効である。

【0022】

特定の実施形態は、対象にGnRHアンタゴニストを投与すること、あるいは治療前以上のレベルに漸増させたエストロゲンもしくはテストステロンとともに、または骨粗鬆症薬とともにGnRHアンタゴニストを投与することによって、対象の骨粗鬆症を治療もしくは予防することおよび/または骨密度を増大させることを提供する。

40

【0023】

いくつかの実施形態は、対象にGnRHアンタゴニストを投与すること、あるいは治療前以上のレベルに漸増させたエストロゲンもしくはテストステロンまたは心血管疾患を治療する薬物とともにGnRHアンタゴニストを投与することにより、例えば、対象のHBA1cもしくは空腹時血糖値を低下させること、血圧を低下させること、慢性炎症を軽減すること、HDLレベルを上昇させること、またはLDLレベルを低下させることによって、加齢に伴う炎症、慢性炎症もしくは心血管疾患を治療もしくは予防すること、心血管疾患のリスクを軽減すること、または患者に冠動脈心疾患が発症するリスクもしくは再発性心血管事象を含む心血管事象が発現するリスクを軽減することを提供する。

【0024】

50

本発明はさらに、必要とする対象の自己免疫疾患の治療にG n R Hアンタゴニストを使用することを提供する。

【0025】

いくつかの実施形態は、対象にG n R Hアンタゴニストを投与することによって、対象のH b A 1 Cまたは空腹時グルコースを低下させることを含め、患者にメタボリック症候群または2型糖尿病が発症するリスクを軽減することを提供する。

【0026】

ほかの実施形態は、対象にG n R Hアンタゴニストを投与することによって、対象の全身性硬化症（強皮症）を治療することを提供する。

【0027】

特定の実施形態は、対象にG n R Hアンタゴニストを投与することによって、対象の多発性硬化症を治療することを提供する。

【0028】

ほかの実施形態は、対象にG n R Hアンタゴニストを投与することによって、対象の炎症性腸疾患を治療することを提供する。

【0029】

さらなる実施形態は、対象にG n R Hアンタゴニストを投与することによって、対象の乾癬を治療することを提供する。

【0030】

いくつかの実施形態では、本発明は、強直性脊椎炎の治療へのG n R Hアンタゴニストの使用を提供する。

【0031】

いくつかの実施形態では、本発明は、脊椎関節炎の治療へのG n R Hアンタゴニストの使用を提供する。

【0032】

いくつかの実施形態では、本発明は、腎炎の治療へのG n R Hアンタゴニストの使用を提供する。

【0033】

いくつかの実施形態では、本発明は、癌性炎症の治療へのG n R Hアンタゴニストの使用を提供する。

【0034】

他の実施形態では、対象のH B A 1 cを低下させる、血圧を低下させる、またはH D Lレベルを上昇させるためにG n R Hアンタゴニストを使用し得る。

【0035】

他の実施形態では、本発明は、対象のサイトカインおよび/またはケモカインのレベルを低下させるための方法およびG n R Hアンタゴニストの使用を提供する。いくつかの実施形態では、炎症誘発性サイトカインは、T N F a、I F N g、I L - 1 bおよび/またはI L - 2である。いくつかの実施形態では、本発明は、C R Pもしくは高感受性C R Pなどの急性期タンパク質のレベルまたは例えば環状シトルリン化ペプチド（C C P）に対する抗体などの自己抗体のレベルを低下させるためのG n R Hアンタゴニストの使用を提供する。

【0036】

本発明のさらなる実施形態は、自己免疫または炎症性疾患を治療する方法および使用であって、a) 抗環状シトルリン化ペプチド（C C P）抗体が陰性であること；抗T N F療法または疾患修飾性抗リウマチ薬（D M A R D）が奏効しないことのうちの1つまたは複数のものを示す対象を特定することと；b) 対象にG n R Hアンタゴニストを投与することを含む、方法および使用を提供する。

【0037】

いくつかの実施形態では、本発明は、加齢に伴う炎症、慢性炎症、炎症性末梢G n R Hおよび炎症性疾患から選択される炎症性病態の予防または治療に併用療法、具体的には治

10

20

30

40

50

療前以上のレベルに漸増させたエストロゲンもしくはテストステロン療法、疾患修飾薬、安定もしくは漸減プレドニゾロン、局所治療または生物学的製剤と、GnRHアンタゴニストとの併用療法を使用することを提供する。

【0038】

本発明はさらに、本明細書にさらに記載するように、薬剤、例えばGnRHアンタゴニスト、具体的にはポリマーと結合したGnRHアンタゴニストを含むコンジュゲートおよび前記薬剤を含む医薬組成物を提供する。本発明はこのほか、治療、具体的には本明細書に記載される使用および方法への前記薬剤及び組成物の使用を提供する。

【0039】

本明細書に含まれる教示を踏まえれば、当業者にはほかの実施形態が明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1A - B】。患者1のデガレリクスによる治療前および治療期間中の足の関節炎の画像である。

【図1C】患者1のデガレリクスによる治療前および治療期間中の足の関節炎の画像である。

【図2A】患者5の超音波画像である。図2Aの矢印で強調した白い領域は、肩の炎症活動性を示すパワードブラである。

【図2B】患者5の超音波画像である。図2Bでは、同じ肩にパワードブラは見られない。

【図2C】患者5の超音波画像である。図2Cに矢印で強調した白い領域は、右MCP4（指関節）右側の炎症活動性を示すパワードブラである。

【図2D】患者5の超音波画像である。図2Dでは、右MCP4関節にパワードブラは見られない。

【図2E】患者5の超音波画像である。図2Eの矢印で強調した白い領域は、右MCP4（指関節）左側の炎症活動性を示すパワードブラである。

【図2F】患者5の超音波画像である。図2Fでは、MCP4左側にパワードブラは見られず、関節液が減少している（楕円）。

【図3A】デガレリクス治療の前（図3A）と後（図3B）の患者6を示している。

【図3B】デガレリクス治療の前（図3A）と後（図3B）の患者6を示している。

【図4】患者6の超音波像である。1枚目の超音波像（左）では、右手関節全体わたって大きな滲出（黒い領域によって示される腫脹）が見られる。2枚目の超音波画像（右）は、3．5週間後の同じ領域を示している。右側の滲出ははるかに小さくなり、痛みもなくなっている。

【図5】患者2のデガレリクス治療期間中の疾患活動性変数を示す図である。

【図6A】狼瘡患者のデガレリクス治療前（図Aおよび図C）および治療後（図Bおよび図D）の足の潰瘍を示す図である。

【図6B】狼瘡患者のデガレリクス治療前（図Aおよび図C）および治療後（図Bおよび図D）の足の潰瘍を示す図である。

【図6C】狼瘡患者のデガレリクス治療前（図Aおよび図C）および治療後（図Bおよび図D）の足の潰瘍を示す図である。

【図6D】狼瘡患者のデガレリクス治療前（図Aおよび図C）および治療後（図Bおよび図D）の足の潰瘍を示す図である。

【図7】狼瘡患者のデガレリクス治療前（図A）および治療後（図B）の手の潰瘍を示す図である。

【図8】狼瘡患者に8週間のデガレリクス治療を実施した後の足腫脹の写真である。

【図9】患者1の寛骨の骨密度を示す図である。

【図10】患者2の寛骨の骨密度を示す図である。

【図11】全身性硬化症患者の治療前の写真である。指腹に指潰瘍／陥凹性瘢痕が5か所

10

20

30

40

50

観察され、指尖の疼痛スコアは100mm(0~100mm)であった。

【図12】図12と同じ患者に6週間の治療を実施した後の写真である。指腹の指潰瘍/陥凹性瘢痕はほぼ消失しており、指尖の疼痛スコアは30(0~100mm)である。

【図13】関節リウマチにおけるメトトレキサートとGnRHアンタゴニストの相乗効果を示す図である。

【図14】関節リウマチ患者の末梢のGnRHとTNF-アルファとの相関を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0041】

(定義)

本発明の理解を促進させるため、用語および語句をいくつか以下で定義する。

【0042】

本明細書で使用される「GnRHアンタゴニスト」という用語は、GnRH活性をin vivoで低下させる、阻止する、阻害する、打ち消す、または干渉する薬剤または薬物を指す。例えば、GnRHアンタゴニストは、GnRH合成、GnRH放出および/またはGnRH機能もしくは活性を妨害または阻害する。GnRHアンタゴニストは、GnRHとその受容体との結合を阻害することによってGnRHの作用を阻害し得るか、GnRH受容体またはGnRH分子に作用し得る。したがって、「GnRHアンタゴニスト」という用語は、GnRH阻害剤、ジフテリアトキソイドと結合したGnRHデカペプチドからなるGnRH-DTワクチン接種などのGnRHワクチン接種、GnRH受容体アンタゴニスト、例えば選択的免疫細胞(例えば、T細胞、B細胞またはマクロファージ細胞)GnRH受容体アンタゴニスト、抗GnRH抗体、例えばGnRHに対するモノクローナル抗体、循環血中GnRH受容体融合タンパク質、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体アンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体、非ペプチド経口GnRHアンタゴニストのほか、例えば負のフィードバック機序によるGnRH産生のダウンレギュレーションによって、GnRH産生および/またはその他の機序による作用を阻害するよう働く薬剤、例えばキスペプチンアンタゴニスト、エストロゲン化合物、テストステロン化合物、黄体形成ホルモン(LH)化合物もしくは卵胞刺激ホルモン(FSH)化合物、視床下部ホルモンまたは神経ペプチドなどの化合物を包含する。エストロゲン化合物、テストステロン化合物、LH化合物またはFSH化合物は、具体的にはエストロゲン、テストステロン、LHもしくはFSHまたは前記ホルモンもしくは任意の前記ホルモンの誘導体を含む、任意の製剤を含む、エストロゲン活性、テストステロン活性、LH活性またはFSH活性を有する任意の化合物、分子または製剤であり得る。本発明に従って使用し得るGnRHアンタゴニストの例については、のちにさらに記載する。ある特定の実施形態では、GnRHアンタゴニストは、例えばGnRH受容体上で、もしくはGnRH受容体に対して、またはGnRH自体に対して作用することによって(例えば、受容体またはGnRHに結合することによって)、GnRH活性を阻害するよう働く。いくつかの実施形態では、適切なGnRHアンタゴニストは、GnRH受容体のシグナル伝達を妨害または阻害する。いくつかの実施形態では、適切な「GnRHアンタゴニスト」は、血液脳関門を通過することができない程度の大きさであり得る。このようなアンタゴニストは、GnRHアンタゴニストと、ポリマーパートナー、例えばポリペプチド(例えば、アルブミンなどのタンパク質)、多糖またはポリエチレングリコール(PEG)などのその他のポリマーなどのポリマーとのコンジュゲート、例えば、ペグ化GnRH阻害剤またはアルブミンなどのタンパク質と融合したGnRH阻害剤の形態をとり得る。ポリマーは、本明細書では、多数反復したモノマー単位または残基を有する任意の化合物が包含されるよう広義に定義され、オリゴマーを包含する。「多数」とは、2以上、例えば3、4、5もしくは6またはそれ以上であり得るが、通常、これよりも多く、例えば10、12、15、18、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80またはそれ以上となる。したがって、ポリペプチドは、タンパク質などの長いポリペプチド配列のほかにも、これよりも短いペプチドを包含し得る。このようなGnRHアンタゴニストとポリマーのコンジュゲ

10

20

30

40

50

ートおよびそれを含有する医薬組成物は本発明の新規な態様であり、以下でさらに記載する。

【0043】

薬物分子/活性物質とポリマー分子とのコンジュゲートは、実際に薬物送達システムの製剤化にポリマーが使用されているのと同じく、薬物送達に広く使用および報告されている。ポリマーは水溶性であり得る。ポリマー-薬物コンジュゲートに通常用いられるポリマーの物理的特徴および化学的特性は、ろ過除去されずに腎臓および肝臓を通過し、薬物がより効率的に利用されるよう特別に合成される。さらに、ポリマーは、例えば酵素および酸性によって分解され得る。ポリマーは、患部組織に良く現れる特定の酵素の作用を受けやすくなるよう合成され得る。薬物は、ポリマーと結合した状態が維持され、患部組織に関連する酵素が現れるまで活性化されない。この過程により、健常組織の損傷が大幅に最小限に抑えられる。このような薬物送達用の製剤またはコンジュゲートに通常用いられる任意のこのようなポリマーを用いて、ポリマーと本発明によるGnRHアンタゴニストとのコンジュゲートを調製し得る。例としては、特に限定されないが、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド(HPMA)およびポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)コポリマーが挙げられる。

10

【0044】

コンジュゲートのポリマー、例えばPEGまたはアルブミンは、アンタゴニスが血液脳関門を通過するのを阻害するよう働くか、そのような役割を果たす。本明細書で使用される「阻害する」という用語は、この文脈に限らず、低下させることのほかにも、妨害することを包含する。

20

【0045】

多数の異なるGnRHアンタゴニストのクラスが知られており、このようなものとして、特に限定されないが、いくつかの異なる化学的クラスのペプチドまたはポリペプチド/タンパク質ベースのアンタゴニストおよび非ペプチド小分子有機化合物が挙げられる。「小分子」アンタゴニストは、本明細書では、大きさが2000Da未満、より具体的には1500Daまたは1000Da未満の非ペプチド化合物と定義される。例としては、レルゴリクス、エラゴリクス、スピロインドリン誘導体およびASP1707が挙げられる。

【0046】

「ペプチドGnRHアンタゴニスト」は通常、GnRHデカペプチドの類似体であり、1つまたは複数のアミノ酸の修飾および/または置換を含み得る。したがって、ペプチドGnRHアンタゴニストは、ペプチド鎖を含み得るものであり、また1つまたは複数の非天然アミノ酸または修飾アミノ酸を含み得る。このようなアンタゴニストは通常、長さが9または10アミノ酸であるが、これよりも短いものであっても長いものであってもよい。以下でさらに記載するように、このようなアンタゴニストがいくつか知られている(例えば、デガレリクス、アバレリクス、オザレリクス、セトロレリクス、ガニレリクス)。

30

【0047】

アンタゴニストは長時間作用型または短時間作用型であり得る。「長時間作用型」アンタゴニストは、対象に単回用量で投与したとき、作用持続時間が、例えば少なくとも7日、12日、14日、15日、20日、30日、40日もしくは60日または少なくとも2か月、4か月、6か月もしくは8か月といった長時間のものであると定義され得る。例示的な長時間作用型アンタゴニストとしては、ペプチドアンタゴニストであるデガレリクス、アバレリクスおよびオザレリクスが挙げられる。当然の結果として、「短時間作用型」アンタゴニストは、対象に単回用量で投与したとき、作用持続時間が7日未満、より具体的には6日未満、5日未満、4日未満、3日未満、2日未満または1日未満となり得る。例示的な短時間作用型GnRHアンタゴニストとしては、セトロレリクスおよびガニレリクスなどのペプチドアンタゴニストのほかにも、レルゴリクス、エラゴリクス、スピロインドリン誘導体およびASP1707などの非ペプチド小分子アンタゴニストが挙げられる。このほか、当該技術分野で公知の原理および方法に従い、例えばアルブミンなどのタ

40

50

ンパク質または酸誘導体の塩およびエステルを用いてアンタゴニストを徐放または「デボ」製剤またはコンジュゲートとして製剤化することによって、作用持続時間を長くし得る。本明細書で使用される「対象」という用語は、特に限定されないがヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含め、特定の治療の受給者となる任意の動物（例えば、哺乳動物）を指す。「対象」および「患者」という用語は、本明細書ではヒト対象を指すのに互換的に使用される。

【0048】

本明細書で使用される「非ヒト動物」という用語は、特に限定されないが、脊椎動物、例えばげっ歯類、非ヒト霊長類、ヒツジ、ウシ、反芻動物、ウサギ、ブタ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、鳥類などを含むあらゆる非ヒト動物を指す。

10

【0049】

本明細書で使用される「試料」という用語は、広義で使用される。1つの意味では、この用語は、任意の入手源から採取した標本または培養物のほかにも、生体試料および環境試料を包含するものとする。生体試料は、動物（ヒトを含む）から採取されたものであり得、液体、固体、組織および気体を包含する。生体試料としては、血漿、血清などの血液製剤が挙げられる。環境試料としては、表面物質、土壌、水、結晶および工業試料などの環境物質が挙げられる。ただし、上記の例は、本発明に適用可能な試料の種類を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0050】

本明細書で使用される「薬物」という用語は、医用イメージング、モニタリング、避妊、美容、栄養補助、医薬品および予防の諸用途を含む診断目的または治療目的で生物体に投与する任意の分子、分子複合体、プロドラッグまたは物質を包含するものとする。「薬物」という用語はさらに、化学修飾され、かつ/または生体構造物もしくは生体適合性構造物と作動可能に結合した任意の上記の分子、分子複合体または物質を包含するものとする。

20

【0051】

本明細書で使用される「精製（された）」、「精製すること」または「組成的純度」は、試料からの諸成分（例えば、夾雑物）の除去または試料中の諸成分（例えば、夾雑物）のレベルを指す。例えば、合成反応または調製方法の実施後、試料から未反応部分、分解産物、余剰反応物または副生成物を除去する。

30

【0052】

「被験化合物」および「候補化合物」という用語は、疾患、病気、疾病または身体機能の障害（例えば、癌）の治療または予防に使用する候補となる任意の化学物質、医薬品、薬物などを指す。被験化合物は、治療用化合物として知られているものおよび治療用化合物となる可能性があるものをも含む。当該技術分野で公知のスクリーニング法によって、被験化合物に治療効果があるかどうかを判定することができる。

【0053】

「末梢 GnRH」または「炎症性末梢 GnRH」という用語は、対象の身体で脳の外部の末梢中の GnRH レベルが上昇している、つまり、末梢 GnRH を有さない基準対象または末梢 GnRH の正常基準値（例えば、 $0 \sim 160 \text{ pg/mL}$ ）に比して上昇していることを意味する。GnRH の末梢レベルの上昇は、炎症または炎症性病態（例えば、炎症性病態の指標となり得るか、炎症性病態の素因となり得る、炎症性病態を引き起こし得る、炎症性病態の原因となり得る、または炎症性病態に寄与し得るもの）、特に予測される加齢過程の一部である加齢関連炎症と関係があると思われる。したがって、末梢 GnRH のレベルの増大は炎症性のものであると考えられる（したがって、「炎症性末梢 GnRH」という用語が使用される）。末梢 GnRH を有する対象は、低レベルの全身性炎症（身体全体に及ぶ炎症）、例えば慢性炎症を有し得るが、必ずしも炎症性疾患の徴候または症状を示すわけではない。対象は健常であり得る。より具体的には、このような対象は、例えば血漿中または血清中の末梢 GnRH のレベルが 160 pg/mL 以上であり得る。理論に束縛されることを望むものではないが、GnRH は、免疫細胞、具体的には末梢免疫

40

50

細胞、例えばT細胞によって分泌され得る。GnRHは、サイトカインのような方法でT細胞に作用し、T細胞の増殖および成熟を刺激し得る。GnRHはB細胞にも作用し得る。GnRHアンタゴニストは、GnRHの免疫細胞、例えばT細胞および/またはB細胞に対する作用を阻害することによって、例えば、このような細胞のGnRH受容体に対するGnRHの作用を阻害することによって、末梢炎症に対処するべく作用し得る。

【0054】

「慢性炎症」は、対象の身体に永続的にまたは長期間にわたって持続する炎症（例えば、炎症性病態）を意味する。一般的には、これは、炎症性の応答または病態の持続期間が20日、25日もしくは30日またはそれ以上あるいは1か月以上、より具体的には少なくとも2か月または3か月であることを意味する。慢性炎症は、炎症部位に存在する細胞の種類、進行性的変化をもたらす。慢性炎症は、損傷もしくは感染の永続もしくは長期化、毒性物質への長期間の曝露または自己免疫応答もしくは自己免疫病態の結果生じ得る。慢性炎症は、具体的には変性疾患または若いときの機能の喪失もしくは加齢を原因とする疾患もしくは病態（例えば、上記のもの）を含むいくつかの疾患または障害を発症する因子の1つとなり得る。

10

【0055】

「全身性炎症」とは、身体の特定の組織、部位または位置に限定されない炎症のことである。炎症は身体全体に及び得る。全身性炎症は通常、内皮をはじめとする器官系に生じ得る。

【0056】

「低レベルの炎症」（この用語は、本明細書では「低悪性度の炎症」と同義に使用される）は、例えば血漿中または血清中で測定されるTNFアルファ、IL-6およびCRPなどのサイトカインの全身濃度が2~3倍増大することの特徴とするものである。この増大は、正常濃度または基準濃度、例えば、基準となる特定の対象コホートまたは対象集団、例えば若年対象（例えば、若年成人）または健常対象、例えば、任意の炎症性疾患を含む疾患もしくは病態のいずれにも罹患していない対象または炎症を有さない対象で測定される濃度に相対的なもの、またはこれと比較したものであり得る。この増大はほかにも、対象に炎症が発症する前の濃度のレベルに相対的なものであり得る。低レベルの炎症は、疾患の明白な徴候も症状も存在しない状態で観察され得る。したがって、低レベルの炎症は無症候性の炎症であり得る。あるいは、低レベルの炎症を有する対象は、臨床的に診断される病態も疾患も有さないが、炎症性応答または炎症性病態の特定の徴候または症状は示すことがある。換言すれば、身体に炎症の作用による徴候または症状がみられるが、明白な疾患または確認される疾患には未だ進行していないことがある。低レベルの炎症は末梢炎症、より具体的には、上記のような末梢GnRHに関連する炎症であり得る。

20

30

【0057】

「加齢関連炎症」（または「加齢に伴う炎症」）とは、通常は慢性の炎症、具体的には加齢とともに起こる慢性全身性炎症のことである。このような炎症は、30歳、35歳または40歳を超える年齢で観察され得るが、通常、45歳、50歳、55歳または60歳以上の対象にみられる。多くの場合、これは低レベルの炎症であり得る。

【0058】

「癌性炎症」とは、癌との関連で生じる炎症のことであり、ほかに「癌に伴う炎症」とも定義される。炎症は癌の顕著な特徴として確認されているものであり、腫瘍形成および癌状態の維持に必要であり得る。癌の症状は炎症と関係がある。したがって、癌を有する対象は、上記のような低レベルの炎症または末梢炎症、具体的には上記のような慢性炎症または全身性炎症であり得る炎症を有するか、これを示し得る。

40

【0059】

「長期」投与は、GnRHアンタゴニストを少なくとも12週間の期間にわたって投与することを意味する。これには、少なくとも12週間よりも長く、またはこの期間にわたって効果が得られるようにGnRHアンタゴニストを投与することが含まれ、例えば、徐放組成物または長時間作用型アンタゴニストを使用する場合、必ずしも投与そのものを1

50

2週間実施することを意味するものではない。したがって、対象を少なくとも12週間の期間にわたって治療する。多くの場合、長期投与は、少なくとも4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間もしくはそれ以上または少なくとも1年間、2年間、3年間、5年間、7年間もしくは10年間あるいはそれ以上にわたるものである。

【0060】

例えば関節リウマチなどの炎症性疾患に通常用いられる、「生物学的」製剤または薬剤とは、生物学的分子に由来するか、これをベースとするか、これを含む任意の薬剤のことである。これは通常、抗体であり得、この用語はモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、抗体フラグメントのほか、例えばキメラヒト化抗体または一本鎖抗体などの抗体誘導体あるいは受容体または受容体の鎖、ドメインもしくはフラグメントなどの別のタンパク質を包含する。

10

【0061】

(発明の詳細な説明)

本発明は、加齢に伴う炎症、慢性炎症および炎症性疾患から選択される炎症性病態のスクリーニング、診断、予後評価および治療または予防に関する。具体的には、本発明は、GnRHの作用を低下させる薬物またはGnRH阻害剤で炎症性疾患(例えば、関節リウマチまたは脊椎関節炎)または炎症性末梢GnRHを有する患者を治療する方法に関する。

【0062】

視床下部-下垂体-性腺(HPG)軸の刺激は、全身の加齢および寿命と関係がある。加齢による視床下部の変化は生殖腺ホルモンの変化とは独立して起こることが明らかにされている。女性では、閉経移行期にGnRHパルスの振幅が増大する、特に不安定になると、心血管疾患および骨粗鬆症のリスクが高くなる。したがって、GnRHおよびゴナドトロピンのレベルの極めて急激な変化は、早発閉経が危険因子の1つであることが明らかにされている自己免疫疾患の発生機序のみならず、心血管疾患および骨粗鬆症の発生機序にも特に重要であると考えられる。女性では、この時期はGnRHパルスの振幅が最も大きく最も不安定な時期であるのみならず、脂質マーカーの好ましくない変化の速度が最も大きくなり、骨密度の喪失速度が最も大きくなる時期でもある。

20

【0063】

GnRHは固有の視床下部門脈系にて輸送され、下垂体に達した後、迅速に分解される。孤立した下垂体門脈系が、単に視床下部ペプチドを下垂体に送達する手段としてののみならず、それが下垂体外の標的に送達されるのを防ぐ経路としても進化した可能性があることが示唆されている。このことは有害な炎症性GnRHと一致している。

30

【0064】

炎症性疾患、慢性炎症、したがって加齢関連炎症の治療の向上が必要とされている。

【0065】

Kassらの原稿であるScandinavian Journal of Rheumatology, 2014; 43: 22-27には、GnRHアンタゴニストであるセトロレックスに関する短期試験(AGRA試験)が記載されている。これは、炎症性疾患のGnRHアンタゴニスト治療に関する最初のヒト試験である。この試験はわずか5日間の期間にわたって実施されたものであり、臨床効果に関する主要評価項目を満たさなかった。しかし、一部の患者にはある程度の効果がみられ、その効果は、LHおよびFSHが正常レベルを上回る患者に限られると考えられた(ACR第13回年次学会の抄録)。この試験ではTNF- α が減少する可能性があることが示された。しかし、現在関節リウマチに用いられているTNF- α 阻害療法は長期的なものである。AGRA試験で示されたように、GnRHアンタゴニストによってTNF- α が急激に減少したことは、関節リウマチをはじめとする炎症性疾患に長期療法を用いてGnRH拮抗作用が利益をもたらすことを示すものではない。疾患に正の即時効果を発揮するものの、有効性もしくは安全性またはその両方に欠けるため、長期使用には適さない薬剤の例がいくつかある。

40

【0066】

50

本開示の前に、当業者であれば、閉経前女性、閉経後女性および男性でのGnRH拮抗作用の長期安全性に関するさらなるデータを探すものと思われる。GnRHアンタゴニストのデポ剤であるデガレリクスは、男性のみを対象に長期間にわたる試験が実施されている。さらに、セトロレリクスは実際、閉経後女性には禁忌とされている。これに対し本開示は、いくつかの実施形態では、男性、閉経後女性および閉経前女性へのGnRHアンタゴニストの長期使用を包含する。関節リウマチに短期間使用すると有益な薬剤の例としては、高用量非ステロイド性抗炎症薬または高用量静脈内ステロイドが挙げられる。これらは重篤な副作用があるため、長期間にわたって使用してはならない治療薬である。GnRHアンタゴニスト療法の副作用は骨粗鬆症および心血管疾患であると考えられる。関節リウマチ患者は、全身性炎症により骨粗鬆症および心血管疾患がはるかに発症しやすいため、当業者であれば、本開示が提供するさらなる安全性データがないまま長期GnRHアンタゴニスト療法でこのような患者の治療を試みることはないものと思われる。さらに、エストロゲンの減少は骨密度を減少させるほか、心血管疾患の一因となることが広く認められている。したがって、エストロゲンを阻害するGnRHアンタゴニストが骨密度を減少させるとともに、心血管疾患の一因となることが予想される。

10

20

30

40

50

【0067】

本開示の前に、当業者であればほかにも、閉経前女性、閉経後女性および男性でのGnRH拮抗作用の長期効果に関するさらなるデータを探したものと思われる。GnRH低下薬の維持量は、さらなる実験を実施しなければ明らかにならないものと思われる。AGRA試験は、疾患活動性の改善にはLHの相対的な減少が重要であることが強調されたそれまでの試験(Kassir, The association of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone with cytokines and markers of disease activity in rheumatoid arthritis: a case control study, SJR 2010; 39: 109 - 17)に基づくものであった。この試験では、LHレベルが低いことは、疾患活動性が低いことと相関しないことが明らかになった。この試験ではほかにも、LHの絶対レベルおよび疾患活動性との相関はなく、ホルモンの相対的变化のみがあることが明らかになった。したがって、LHを低いレベルで安定させても、関節リウマチの継続的な改善はみられないことが予想される。これまでにLHを低いレベルで安定させることが関節リウマチに有益であり得ることを示した証拠はない。LHの相対的減少がみられるのは治療開始時、例えば最初の1～5日間のみである。実際、AGRA試験が、LHの相対的变化を最大にすべく治療日数が5日間になるようデザインされたのは、そのような理由からである。その後もGnRHアンタゴニスト投与を継続すると、レベルが低い状態で安定する。

【0068】

AGRA試験では、関節リウマチにある程度の短期抗炎症効果がみられた。しかし、患者をデガレリクス、セトロレリクスおよびガニレリクスで治療した長期データは、ありそうにない驚くべき改善が重症患者にみられることを示している。AGRA患者の平均疾患活動性スコアが5.0であったのに対し、デガレリクスの平均疾患活動性スコアは7.3(尺度1.3～8.8、数値が大きいほど疾患活動性が大きいことを示す)であり；このことは、デガレリクスの患者の疾患活動性がAGRA試験の患者よりも相当大きいことを裏付けている。治療前にこれほどの差があることから、短期試験と比較したデガレリクスの効果は驚くべきものである。

【0069】

セトロレリクスは、ホルモン感受性の高い前立腺癌および乳癌のほか、一部の良性の婦人科障害を治療するのに用いられている。さらに、生殖補助医療で早期LHサージ(premature LH surges)を阻害するのに用いられている。この薬物は、下垂体に対するGnRHの作用を阻止し、それによりLHおよびFSHの産生および作用を迅速に抑制する。セトロレリクスおよびガニレリクスはともに、皮下注射として1日0.25mg投与する。デガレリクスは、男性の前立腺癌に認可されているデポ剤の月1回のGnRHアンタゴニ

スト注射であり、負荷用量は240mgであり、その後、月1回80mg注射する。本開示は、慢性炎症を有する患者に対する様々な投与用法を提供する。

【0070】

長期GnRHアンタゴニスト治療を検討することによって、また、LHを低レベルで安定させると、継続的な改善のみならず、LHの増大もみられ、例えば、デガレリクス注射の間隔が長いことにより、RA患者に再燃が起こり得ることが明らかになった。したがって、いくつかの実施形態では、長期治療期間を通じてLHレベルが低い状態にとどまる。

【0071】

本開示は、関節リウマチ患者をはじめとする炎症性病態を有する対象をGnRHアンタゴニストで長期間にわたって安全に治療することが可能であるという予想外の結果を提供する。本明細書に記載される実験では、5日間の短期試験では改善がみられなかったが、長期治療では驚くべき改善がみられた患者の例（実施例1の患者6）が記載される。長期治療の定義は、FDAガイドラインに従った12週間にわたる治療とする（Guidance for Industry Rheumatoid Arthritis: Developing Drug Products for Treatment May 2013）。本開示は、また、長期治療が、時に個別に治療前以上のレベルに漸増させたエストラジオールまたはテストステロンと併用しても、（これまで禁忌とされてきた）閉経後女性、閉経前女性および男性に安全かつ有効であり、骨スキャン、臨床検査変数（laboratory variables）および血圧によって示される心血管疾患の増強にも骨粗鬆症の増強にも寄与しないことを示す。

10

20

【0072】

本開示はさらに、LHを低レベルで安定させることが関節リウマチの継続的な改善に寄与することを示す。

【0073】

関節リウマチでは、HPG系のホルモンが変化するとき；例えば妊娠中、分娩後、閉経またはアロマターゼ阻害療法において発症、再燃または鎮静が認められることがある。このような観察結果により、関節リウマチに対するエストロゲンおよびテストステロンなどのHPG系の生殖腺ホルモンの効果の研究が促されたが、その結果は決定的なものではなかった。

【0074】

HPG系の視床下部ホルモンおよび下垂体ホルモンは生殖腺ホルモンを制御する。男女とも、生殖腺ホルモンは下垂体のLHおよびFSHによって刺激される。LHおよびFSHの分泌は視床下部のGnRHによって刺激される。生殖には男女とも、GnRH、LHおよびFSHが重要な生理学的役割を担っている。したがって、これらのホルモンは、男女の病理学的過程に関与している可能性がある。

30

【0075】

本発明の実施形態を開発する過程で実施した実験では、GnRH拮抗作用が関節リウマチ患者に持続的な長期抗炎症効果をもたらすことが明らかになった。さらなる実験では、GnRHアンタゴニストを用いてTNF- α 、IL-1、IL-10およびIL-2などのサイトカインの量を低下させることが可能であることが明らかになった。さらに、本発明者らは、GnRHアンタゴニストが急性期タンパク質CRPのレベルを低下させることを示す。したがって、本発明の諸実施形態は、対象にGnRHアンタゴニストを投与することを含む、自己免疫または炎症性疾患を治療する方法および使用を提供する。

40

【0076】

一実施形態では、対象は関節リウマチに罹患している患者である。いくつかの実施形態では、治療する対象はメトトレキサートが奏効しない。いくつかの実施形態では、治療する対象は抗TNF治療が奏効しない。いくつかの実施形態では、治療する対象は上記の生物学的製剤が奏効しない。

【0077】

いくつかの実施形態では、対象は女性（例えば、閉経後女性または40歳超の女性）で

50

ある。いくつかの実施形態では、月経周期の特定の時点（例えば、LHおよびFSHのレベルが最高点に達する中間期）の女性をGnRHアンタゴニストで治療する。特定の機序に限定するわけではないが、このような治療によって、RAの諸症状の月経前フレアアップが予防されると考えられる。いくつかの実施形態では、対象は40歳超（例えば、50歳超、60歳超または70歳超）の男性である。

【0078】

いくつかの実施形態では、患者集団は、CCP抗体が陰性である者と定義される。いくつかの実施形態では、患者集団は、DMARDおよび/またはTNFが奏効しない者と定義される。

【0079】

さらなる実験では、GnRHアンタゴニストを全身性エリテマトーデス、ループス腎炎を含む腎炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、強皮症、乾癬、炎症性腸疾患、骨粗鬆症（例えば骨密度を増大させることによる）および心血管疾患（例えば、HBA1cを低下させること、血圧を低下させること、またはHDLレベルを上昇させることによる）の治療および予防に使用できることが明らかになった。

【0080】

いくつかの実施形態では、心血管疾患のリスクをいくつかの予後指標によって様々な方法で推定する。フラミンガムリスクスコアはフラミンガム心臓研究で得られたデータに基づくものであり、個人の10年心血管リスクを推定するのに用いられている。フラミンガムリスクスコアは、年齢、性別、収縮期血圧レベル（+/-処置）、HDLコレステロールレベルおよび喫煙状況を含む既存の危険因子に基づく複合スコアに基づいて、致死性または非致死性の心血管事象が発生する推定リスクを計算したものである。患者のリスクスコアは、予防が有益である可能性を示す指標となるほか、治療の効果を判定するのに有用な測定基準にもなり得る。

【0081】

本発明は、特定のGnRHアンタゴニストにもGnRHの生物活性を変化させる薬剤にも限定されない。例としては、特に限定されないが、セトロレリクス、エラゴリクス、ガニレリクス、アバレリクス、デガレリクス、デチレリクス、イツレリクス、オザレリクス、プラザレリクス、ラモレリクス、テベレリクス、エラゴリクス、レゴリクス（religolix）またはASP1707が挙げられる。いくつかの実施形態では、本発明は、GnRH受容体シグナル伝達を妨害または阻害する任意の薬物に適用される。GnRH阻害剤、GnRH-DT（ジフテリアトキソイドと結合したGnRHデカペプチド）などのGnRHワクチン、選択的免疫細胞GnRH受容体アンタゴニスト、抗GnRH抗体、GnRHに対するモノクローナル抗体、循環血中（circulating）GnRH受容体融合タンパク質、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体アンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体、非ペプチド経口GnRHアンタゴニスト、キスペプチンアンタゴニスト、エストロゲン化合物、テストステロン化合物、LH化合物もしくはFSH化合物、視床下部ホルモンまたは神経ペプチドが挙げられる。いくつかの実施形態では、適切なGnRHアンタゴニストは、GnRH受容体シグナル伝達も妨害または阻害する。アンタゴニストは単独で使用しても、任意に組み合わせて使用してもよい。

【0082】

上記のように、ペプチドアンタゴニストおよび非ペプチドアンタゴニストを含む実に多岐にわたるGnRHアンタゴニストが知られ、文献に記載されており、非ペプチドアンタゴニストには広範囲にわたる多種多様な化学的クラスのアンタゴニストが含まれる。非ペプチド小分子GnRHアンタゴニストに関しては、HeitmanおよびIjzerman, 2008, Med. Res. Rev., 28(6), 975-1011ならびにZhuおよびChen, 2004, Expert Opin. Ther. Patents, 14(2), 187-199による総説を参照することができ、この総説のほか、本明細書に引用される参考文献はいずれも、参照により本明細書に組み込まれる。

【0083】

10

20

30

40

50

文献に記載されている既知の GnRH アンタゴニストのいずれも使用し得る。既知のペプチドアンタゴニストとしては、アセチル - [2 - ナフチル] - D - Ala - D - p - クロロ - Phe - [3 - ピリジル] - D - Ala - Ser - N - [ニコチノイル] - Lys - N - { ニコチノイル } - D - Lys - Leu - N - [イソプロピル] - Lys - Pro - D - Ala - NH₂ (アンチド)、アセチル D₂NaI₁、D₄ClPhe₂、D₃Pal₃、Arg₅、Dglu₆ (AA) (NaI Glu としても知られる)、アセチル - D₂NaI₁、D₄ClPhe - D₃Pal - Ser - Aph (Ac) - D - Aph (Ac) - Leu - Lys (lpr) - Pro - D - Ala - NH₂ (アバレリクス、Praecis 社、マサチューセッツ州、米国)、NaI - Lys、デスロレリン、ヒストレリン、ナファレリン (Synarel、Searle 社、ピーバック、ニュージャージー州)、ガニレリクス (Orgalutron / Antagon) (Organon 社、ウェストオレンジ、ニュージャージー州)、セトロレリクス 1 (ASTA Medica 社、フランクフルト、ドイツ)、セトロタイド、アザリン B、アクリリン (Ac - D₂NaI - D₄Cpa - D₃Pal - Ser₄ - Aph (Ac) - D₄Aph (Ac) - Leu - ILys - Pro - DAla - NH₂)、5 位および 6 位に p - ウレイド - フェニルアラニンが組み込まれた長時間作用型 GnRH 類似体 (デガレリクス (Ferring 社、ジュネーブ、スイス) など)、FE200486、Ac - D₂NaI - D₄Cpa - D₃Pal - Ser - 4Aph (L - ヒドロオロチル) - D₄Aph (カルバルノイル (carbarnoyl)) - Lei - ILys - Pro - DAla - NH₂ (この酢酸塩は FE200486 である)、Atz が 3' - アミノ - 1H - 1' , 2' , 4' - トリアゾール - 5' - イル , 5 である Ac - D₂NaI - D₄Cpa - D₃Pal - Ser - 4Aph (Atz) - D₄Aph (Atz) - Leu - ILys - Pro - DAla - NH₂、米国特許第 5,434,136 号、同第 6,156,772 号、同第 6,156,767 号、同第 6,150,522 号、同第 6,150,522 号、同第 6,150,352 号、同第 6,147,088 号、同第 6,077,858 号、同第 6,077,847 号、同第 6,025,366 号、同第 6,017,944 号、同第 6,004,984 号、同第 5,998,432 号に記載されているアンタゴニストおよび Poster Sessions, Endo '98, p. 265 に記載されている GnRH アンタゴニストが挙げられる。本発明に有用な GnRH アンタゴニストは、アンタゴニスト特性に一致する結合親和性を有し得るものであり、直鎖状または環状のペプタペプチドないしデキ

30

アップペプチド (decapptide) であり得る。直鎖状のペプチドアンタゴニストのうち、デガレリクスにみられるような 6 位に大きな置換基があるか、ヨウ素化置換基などの大きな置換基があるペプチドでは結合親和性が高くなる。

【 0084 】

GnRH アンタゴニストは、例えば、米国特許第 5,470,947 号、国際公開第 89/01944 号；米国特許第 5,413,990 号；同第 5,300,492 号；同第 5,371,070、同第 5,296,468 号；同第 5,171,835 号；同第 5,003,011 号；同第 4,431,635 号；同第 4,992,421 号；同第 4,851,385 号；同第 4,801,5 号；および同第 4,689,396 号にも記載されている。

【 0085 】

別の実施形態では、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニストは、Ac - D - NaI - 4 - Cl - Phe - D - Pal - Ser - Tyr - D - Pal (N - O - Leu - Lys (iPr) - Pro - D - Ala - NH₂ の構造を特徴とするペプチドであるか、別の実施形態では Ac - D - NaI - 4 - Cl - D - Phe - D - Pal - Ser - Tyr - D - Pal (CH₂ - COO -) - Leu - Lys (iPr) - Pro - Ala - NH₂ の構造を含むペプチドであるか、別の実施形態では、Ac - Sar - 4 - Cl - D - Phe - D - NaI - Ser - Tyr - D - Pal (Bzl) - Leu - Lys (iPr) - Pro - Ala - NH₂ またはその薬学的に許容される塩である。

【 0086 】

10

20

30

40

50

米国特許第 5, 516, 887 号には、アンタレリクス ([A c - D - 2 N a l ¹, D - 4 C I P h e ², D 3 P a l ³, D - N - カルバモイル L y s ⁶, I l y s ⁸, D - A l a ¹⁰] - G n R H が記載されている。米国特許第 5, 296, 468 号には、いくつかの G n R H アンタゴニストの設計および合成が開示されており、ここでは、選択した残基の側鎖を反応させてシアノグアニジノ部分を生じさせ、次いでその一部を自発的に所望の複素環、例えば 3 - アミノ - 1, 2, 4 - トリアゾール (a t z) に変換させている。このようなシアノグアニジノ部分は、アミノ酸側鎖のオメガ - アミノ基、例えばリジン、オルニチン、4 - アミノフェニルアラニン (4 A p h) またはその鎖伸長型、例えば 4 - アミノホモフェニルアラニン (4 A h p) などの上に形成される。5 位および 6 位にこのような大幅な修飾または非天然アミノ酸を有する G n R H アンタゴニストは、優れた生物学的効力を示し、A p h 上に形成されたものは一般に、特に強力なものであると考えられている。

10

【 0 0 8 7 】

また別の例にはアザリン B、すなわち、[A c - D - 2 N a l ¹, D - 4 C l P h e ², D - 3 P a l ³, 4 A p h (a t z) ⁵, D - 4 A p h (a t z) ⁶, I L y s ⁸, D - A l a ¹⁰] - G n R H がある。米国特許第 5, 506, 207 号には、5 位および 6 位の残基にアシル化されたアミノ置換フェニルアラニン側鎖を有する G n R H アンタゴニストが開示されており、このようなデカペプチドの 1 つにアシリン [A c - D - 2 N a l ¹, D - 4 C I P h e ², D - 3 P a l ³, 4 A p h (A c) ⁵, D - 4 A p h (A c) ⁶, I L y s ⁸, D - A l a ¹⁰] - G n R H がある。

20

【 0 0 8 8 】

ペプチドアンタゴニストは一般に、消化管内で分解作用を受け得るため、非経口的に、通常は注射によって、例えば皮下または筋肉内に投与される傾向がある。

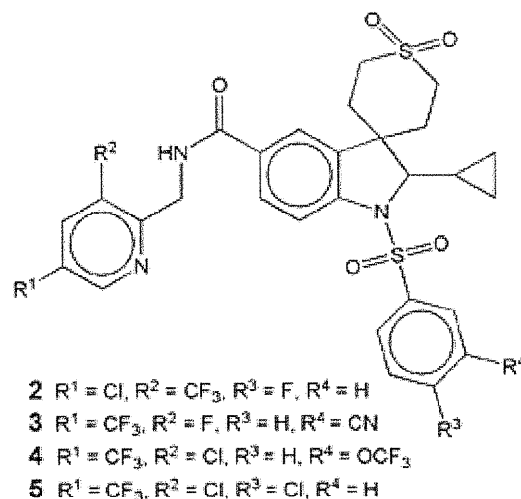
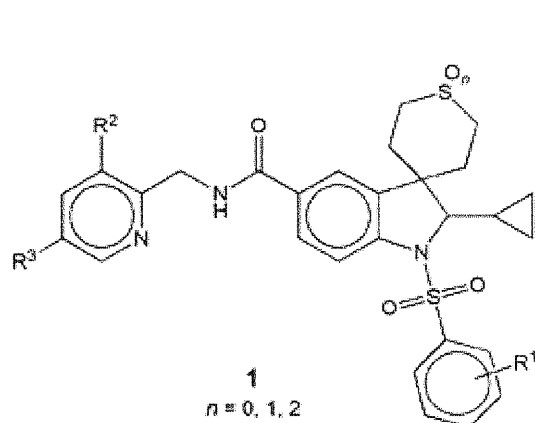
【 0 0 8 9 】

小分子ペプチド G n R H アンタゴニストに関しては、少なくとも 14 種類の異なる化学的クラスの化合物が報告されている。このようなアンタゴニストは、経口的に投与され得るという利点を有するものが多い。その化学的クラスとしては、チエノ [2, 3 - d] ピリジン - 4 - オン誘導体、キノリン - 2 - オン誘導体、インドール誘導体、ピロロ [1, 2 - a] ピリミド - 7 - オン誘導体、イミダゾロ [1, 1 - a] ピラミジン - 5 - オン誘導体、チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン誘導体、フラミド誘導体、ピリミジン - 2, 4 - ジオン誘導体、ベンゾイミダゾール誘導体、1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4, 6 - トリオン誘導体、チアゾリノ [3, 2 - c] ピラミジン - 5, 7 - ジオンおよびそのオキサゾール誘導体、テトラヒドロピリド [4, 3, d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン誘導体、テトラヒドロピロロ [3, 2 - c] ピリジン、チエノ [2, 3 - b] ピロール誘導体、3 - ピラジノン、ピリド - 2 - オンおよびピリド - 4 - オン誘導体、他の様々なピラゾールおよびピロール誘導体、オキサゾール - 4 - カルバミドおよびチアゾール - 4 - カルバミド化合物、テトラヒドロイソキノリン誘導体、1, 3 - ジヒドロベンズイミダゾール誘導体、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、二環式ピロリジン、クジュノリン (q u j n o l i n e)、イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キナゾリン - 2, 4 - ジオン、三環式ピロリジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロカルバゾールが挙げられる。ごく最近では、特定のスピロインドリン誘導体に G n R H アンタゴニスト活性があることがわかっている。このように、G n R H 受容体アンタゴニストは実に多岐にわたる化学構造とともに記載されている。国際公開第 2014166958 号 (B a y e r) (参照により本明細書に組み込まれる) にはスピロインドリン G n R H アンタゴニストが記載されている。このようなスピロインドリン化合物の代表的な例としては、以下の式 1 の化合物が挙げられる。

30

40

【化 1】



10

【0090】

化合物をラセミ混合物として調製し、キラルカラムクロマトグラフィー法を用いて2種類の鏡像異性体に分割し得る。

【0091】

このほか、様々なGnRHアンタゴニストを記載した以下の例示的な特許出願：国際公開第95/28405号、同第97/14697号、同第97/41126号、同第0000493号、同第96/24597号、同第00/56739号、同第99/33831号、米国特許第6413972号（Takeda社）；国際公開第99/21557号、同第99/41252号、同第0069433号、同第99/51231号、同第99/51595号、同第00/53602号、同第97/44037号、同第01/0228号（Merck and Co社）；同第00/69859号、同第015519号、同第03/011293号、同第03/011841号、同第03011870号（Neurocrine Bioscience社）；同第99/44987（Alanax社）；同第03/06879号（Agouron Pharm社）；同第02/092565号、同第02/066478号、同第02/066477号（AstraZeneca社）；同第02/11732号（Glaxo Group社）；同第02/066437号（Schering社）；同第02/48112号（OrthoMcNeil Pharm社）；同第03/053939号（SCRAS社）；同第02/025333号（Yamanouchi Pharm社）を参照してもよく、これらも参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0092】

多くのGnRHアンタゴニストは、市販のものを入手し得る。デガレリクスは、Ferring社からFirmagonの名称で市販されている。ガニレリクスは米国特許第5,767,082号および同第6,653,286号に記載されており、Merck/MSD社から入手可能である。セトロレリクスはMerck Serono社から入手可能である。レルゴリクスはTakeda社から入手可能である。エラゴリクスはAbbvie/Neurocrine Biosciences社から入手可能である。国際公開第2005/118556号、米国特許第8,076,367号および同第7,569,688号にはベンズイミダゾリデンプロパン-1,3-ジオン誘導体の1つであるASP1707をはじめとするプロパン-1,3-ジオン誘導体が記載されている。ASP1707はAstellas社から入手可能である。スピロインドリン誘導体はBayer社から入手可能である。GnRH-DTワクチンはGSK社から入手可能である。様々なピラゾール化合物およびピロール化合物はAstraZeneca社から入手可能である。

40

【0093】

いくつかの実施形態では、適切な「GnRHアンタゴニスト」は、血液脳関門（BBB）を通過できない程度の大きさであり得る。上記のように、一実施形態では、GnRH受

50

容体アンタゴニストとポリマー、具体的にはポリペプチド、多糖、ポリエチレングリコール、またはHPMAコポリマーもしくはPLGAコポリマーから選択されるポリマーを含むポリマーとをカップリングまたはコンジュゲートさせることによって、このような大きいアンタゴニストを準備し得る。ポリペプチドは通常、アルブミンなどのタンパク質または抗体のFc部分であり得る。多糖は、例えばデキストランなどであり得る。したがって、このような非BBB通過GnRHアンタゴニストとしては、ペグ化GnRH阻害剤またはアルブミンなどのタンパク質と融合したGnRH阻害剤を挙げ得る。これらのコンジュゲートは、特に限定されないが、皮下経路および経口経路を含むいくつかの経路で投与し得る。

【0094】

したがって、上記のいずれかのGnRHアンタゴニスト、具体的にはデゴラリクス (degoralix)、セトロレリクスもしくはガニレリクスなどのペプチドアンタゴニストまたはエラゴリクス、レルゴリクス、ASP1707もしくはスピロインドリン誘導体などの小分子非ペプチドアンタゴニストを含むGnRHアンタゴニストと、ポリマーとをカップリングさせ得る。

【0095】

このようなコンジュゲートは本発明の新規な態様の1つである。したがって、さらなる態様では、本発明は、ポリマー、より具体的にはGnRHアンタゴニストがBBBを通過するのを阻害する役割を果たす (より具体的には、特異的に役割を果たす) ポリマーと結合したGnRHアンタゴニストを含むコンジュゲートを提供する。このようなコンジュゲートを、上で定義し記載した任意の炎症性病態の治療または予防に使用し得る。

【0096】

したがって、さらなる態様では、本発明は、治療に使用するこのようなコンジュゲートを提供する。

【0097】

さらなる態様では、本発明は、本明細書で定義される本発明のコンジュゲートを少なくとも1つの薬学的に許容される担体または添加剤とともに含有する、医薬組成物を提供する。

【0098】

このようなGnRHコンジュゲートは、当該技術分野で記載されている通りに、周知の手順および試薬を用いて容易に調製され得る。したがって、ペプチドまたは非ペプチド有機小分子と、タンパク質をはじめとするポリペプチド、多糖またはポリエチレングリコールなどのポリマーとを結合させる種々様々な方法および試薬が利用可能であり、当業者に公知であろう。GnRHアンタゴニストは、ポリマーと直接結合させても、例えばスパーサー基またはリンカー基を介して間接的に結合させてもよい。

【0099】

本発明のコンジュゲートは、炎症性病態の長期治療に特に有用なものであるが、そのような使用に限定されない。特定の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢GnRHの治療に有用なものである。これに関して、そのようなコンジュゲートは、BBBを通過することができないことによって、中枢に作用しない (換言すれば、中枢GnRH受容体、つまり下垂体のGnRH受容体への作用が阻害される) という点で有利である。このようにして、望ましくない副作用、具体的には、性ホルモン (例えば、エストロゲンまたはテストステロン) の産生および/または作用の阻害を含むか、これに関与する副作用が回避され得る。

【0100】

中枢GnRH受容体を妨害せずに末梢GnRH受容体にのみアクセスできれば極めて有利になると思われる。長期治療を実施する、例えば慢性炎症を例えば数年間にわたって治療する場合、これにより、FSH、LH、エストロゲンおよびテストステロンが減少するという副作用が回避される。したがって、受胎能を維持するために、閉経前女性の月経周期性の妨害が回避される。本開示の前は、GnRHアンタゴニストは中枢の下垂体のゴナ

10

20

30

40

50

ドトロピン産生細胞に作用するにとどまるはずであると予想していたであろう。本開示では、慢性炎症および加齢に伴う炎症に寄与する炎症性末梢 GnRH の治療について記載する。この GnRH 阻害という特徴は、BBB を通過せずに GnRH の末梢作用を低下させる薬物により可能となる。このような化合物は、現在入手可能で BBB を通過する GnRH アンタゴニストよりも大きいものでなければならぬと思われる。例としては、特に限定されないが、当業者が再現可能なアルブミンと結合した GnRH アンタゴニストまたはペルギル化 (pergylated) GnRH アンタゴニストなどの大きい GnRH アンタゴニストが挙げられる。同じことが、特に限定されないがキスペプチンを含む GnRH の調節に関与するその他のホルモン、ペプチドまたは物質にも当てはまり得る。当業者には、本発明の範囲および趣旨を逸脱することなく、記載される本発明の方法およびシステムの様々な修正形態および変形形態が明らかになるであろう。

10

【0101】

本発明はさらに、対象の自己免疫疾患の治療への GnRH アンタゴニストの使用を提供する。

【0102】

本発明は、特定の自己免疫または炎症性疾患の治療に限定されるものではない。いくつかの実施形態では、疾患は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、炎症性疾患としては、特に限定されないが、関節炎、炎症性腸疾患、乾癬性関節炎、変形性関節症、変形性関節炎、リウマチ性多発筋痛、強直性脊椎炎、反応性関節炎、痛風、偽痛風、炎症性関節疾患、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎および線維筋痛症が挙げられる。ほかの種類の関節炎としては、アキレス腱炎、軟骨無形成症、先端巨大性関節症、癒着性関節包炎、成人発症スチル病、驚足滑液包炎、無血性壊死、ベーチェット症候群、上腕二頭筋腱炎、ブラウント病、ブルセラ脊椎炎、滑液包炎、踵骨滑液包炎、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着症 (CPPD)、結晶沈着症、カプラン症候群、手根管症候群、軟骨石灰化症、膝蓋軟骨軟化症、慢性滑膜炎、慢性再発性多発性骨髄炎、チャグ・ストラウス症候群、コーガン症候群、副腎皮質ステロイド性骨粗鬆症、肋骨症候群、クレスト症候群、クリオグロブリン血症、変性関節疾患、皮膚筋炎、糖尿病性指硬化症、びまん性特発性骨増殖症 (DISH)、椎間板炎、円板状エリテマトーデス、薬剤誘発性ループス、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、デュピュイトラン拘縮、エーラース・ダンロス症候群、腸炎性関節炎、上顎炎、骨びらん性炎症性変形性関節症、運動誘発性コンパートメント症候群、ファブリー病、家族性地中海熱、ファーバー脂肪肉芽腫症、フェルティ症候群、伝染性紅斑、扁平足、異物性滑膜炎、フライバーグ病、真菌性関節炎、ゴーシェ病、巨細胞性動脈炎、淋菌性関節炎、グッドパスチャー症候群、肉芽腫性動脈炎、関節血症、ヘモクロマトーシス、ヘノッホ シェーンライン紫斑病、B 型肝炎表面抗原、股関節形成不全、ハーラー症候群、過可動性症候群、過敏性血管炎、肥大性骨関節症、免疫複合体病、インピンジメント症候群、ジャクー関節症、若年性強直性脊椎炎、若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチ、川崎病、キーンベック病、レッグ・カルベ・ペルテス病、レッシュ・ナイハン症候群、線状強皮症、リポイド皮膚関節炎、レフグレン症候群、ライム病、悪性滑膜腫、マルファン症候群、滑膜ひだ症候群 (medial plica syndrome)、転移性癌性関節炎、混合性結合組織病 (MCTD)、混合型クリオグロブリン血症、ムコ多糖症、多中心性細網組織球症、多発性骨端骨異形成、マイコプラズマ性関節炎、筋膜性疼痛症候群、新生児ループス、神経障害性関節症、結節性脂肪織炎、オクロノーシス、肘頭部滑液包炎、オスグッド・シュラッター病、変形性関節症、骨軟骨腫症、骨形成不全症、骨軟化症、骨髄炎、骨壊死、骨粗鬆症、オーバーラップ症候群、肥大性皮膚骨膜炎、骨パジェット病、回帰性リウマチ、膝蓋大腿部痛症候群、ペレグリニ・スチーダ症候群、色素性絨毛結節性滑膜炎、梨状筋症候群、足底筋膜炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、膝窩嚢胞、後脛骨腱炎、ポット病、膝蓋前滑液包炎、人工関節感染症、弾性線維性仮性黄色腫、乾癬性関節炎、レイノー現象、反応性関節炎/ライター症候群、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、再発性多発軟骨炎、踵骨腱滑液包炎、リウマチ熱、リウマチ性血管炎、回旋筋腱板腱炎、仙腸関節炎、サルモネラ骨髄炎、サルコイドーシス、鉛痛風、ショイ

20

30

40

50

エルマン骨端症、強皮症、化膿性関節炎、血清反応陰性関節炎、赤痢菌性関節炎、肩手症候群、鎌状赤血球関節症、シェーグレン症候群、大腿骨頭すべり症、脊柱管狭窄症、脊椎分離症、ブドウ球菌性関節炎、スティックラー症候群、亜急性狼瘡、スイート症候群、シデナム舞蹈病、梅毒性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、高安動脈炎、足根管症候群、テニス肘、ティーツェ症候群、一過性骨粗鬆症、外傷性関節炎、転子滑液包炎、結核性関節炎、潰瘍性大腸炎による関節炎、未分化結合組織症候群（UCTS）、蕁麻疹様血管炎、ウイルス性関節炎、ウェゲナー肉芽腫症、ウィップル病、ウィルソン病およびエルシニア関節炎が挙げられる。

【0103】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストまたはゴナドトロピンアンタゴニストを追加の治療薬、すなわち追加の活性物質（例えば、自己免疫または炎症性疾患、例えば関節リウマチなどの治療に有用または効果的であることが知られている治療薬または薬剤）と併用して投与する。したがって、このような追加の活性物質は、疾患修飾薬、具体的には、本明細書で定義される炎症または炎症性病態の治療または予防に使用する疾患修飾薬であり得る。このような薬剤の例としては、特に限定されないが、疾患修飾性抗リウマチ薬（例えば、レフルノミド、メトトレキサート、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン）、多発性硬化症の治療に使用する疾患修飾剤（例えば、ファンプリジン）、生物学的薬剤（例えば、リツキシマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、トファシチニブ、アナキンラ、アバタセプト）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、イブプロフェン、セレコキシブ、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナク）、鎮痛剤（例えば、アセトアミノフェン、トラマドール）、ステロイド剤およびグルココルチコイド剤（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾン）ならびに骨粗鬆症の治療薬、例えばフォサマック（Fosamax）またはゾレンドロン酸（Zolendronic acid）などが挙げられる。

【0104】

さらなる態様では、本発明はほかにも、対象の炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連情報（age-related information）または炎症性末梢GnRHから選択される炎症性病態の治療または予防に使用するGnRHアンタゴニストを提供し、前記GnRHアンタゴニストは、前記対象にさらなる活性物質と共投与するものであり、具体的には、前記さらなる活性物質が疾患修飾薬、性ホルモンあるいは性ホルモンの産生および/または活性を調節する薬剤（例えば、性ホルモン補充療法に有用な薬剤）である。

【0105】

性ホルモンは、エストロゲンもしくはテストステロンまたはエストロゲン誘導体もしくはテストステロン誘導体であり得る。このようなエストロゲン誘導体またはテストステロン誘導体については当該技術分野で広く記載されており、市販されている。同様に、性ホルモン補充療法に有用な薬剤も当該技術分野で周知であるほか、広く入手可能であり、例えば、LHもしくはFSHまたはLHもしくはFSHの誘導体もしくは類似体がこれに含まれる。

【0106】

一実施形態では、さらなる活性物質は、炎症性病態、例えば本明細書で定義される炎症性疾患を含む炎症性疾患の治療に有用または効果的であり得る。さらなる活性物質は上記のものであり得る。本発明のこの態様の特定の実施形態では、GnRHアンタゴニストは長期投与するものであり得る。

【0107】

本発明のこの態様はこのほか、GnRHアンタゴニストと追加の活性物質とを含有するか含む、キットまたは合剤/配合剤を提供する。具体的には、このようなキットまたは合剤/配合剤は、本明細書で定義される炎症性病態の治療または予防に使用するものである。

【0108】

GnRHアンタゴニストと追加の活性物質は、一緒に投与するように、例えば単一の医

10

20

30

40

50

薬組成物に製剤化してもよく、あるいは別個に投与する、例えば逐次的もしくは同時に投与する、または実質的に同時に投与するように製剤化してもよい。したがって、キットまたは合剤/配合剤は、それぞれにGnRHアンタゴニストおよびさらなる活性物質を入れた別個の容器を含み得る。

【0109】

GnRHアンタゴニストと追加の活性物質は、同じ経路によって投与しても、異なる経路によって投与してもよい。したがって、例えば一実施形態では、GnRHアンタゴニストを非経口的に、例えば注射（例えば、皮下注射または筋肉内注射）によって投与し、追加の活性物質を経口的に投与し得る。他の実施形態では、両成分とも経口的に投与しても、両成分を非経口的に、例えば注射によって投与してもよい。

10

【0110】

特定の態様では、本発明は、炎症性疾患、慢性炎症、加齢関連炎症または炎症性末梢GnRHから選択される対象の炎症性病態の治療または予防に同時に、別個にまたは逐次的に使用するための混合製剤としてGnRHアンタゴニストと追加の活性物質とを含み、前記追加の薬剤が前記炎症性病態の治療に有用なものである、製品（例えば、キット）を提供する。

【0111】

好ましい実施形態では、前記GnRHアンタゴニストおよび追加の活性物質を少なくとも12週間の期間にわたって前記対象に長期投与するものである。

【0112】

のちに記載する特定の実施例では、GnRHアンタゴニストを追加の活性物質とともに投与すると、相乗効果を示し得ることを明らかにする。追加の活性物質をGnRHアンタゴニストと共投与すると、追加の効果、例えば累積効果以上のものが得られ得る。他の実施形態では、GnRHアンタゴニストを追加の活性物質と共投与すると、対象に認められる臨床的有益性が何らかの方法で改善または増強され得る。GnRHアンタゴニストと追加の活性物質との相乗的組合せは、本発明の好ましい実施形態の1つである。

20

【0113】

治療する病態が関節炎である場合、追加の薬剤は関節炎の治療に効果的な薬剤（例えば、抗TNFモノクローナル抗体（REMICADE（登録商標）、CDP-870およびHUMIRA（商標）（アダリムマブ）など）およびTNF受容体-免疫グロブリン融合分子（ENBREL（登録商標）（エンタネルセプト（entanercept）など）などのTNF-阻害剤、IL-1阻害剤、受容体アンタゴニストまたは可溶性IL-1R（例えば、KJNERET（商標）またはICE阻害剤）、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDS）、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、フェナム酸、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、フェニルブタゾン、アスピリン、COX-2阻害剤（CELEBREX（登録商標）（セレコキシブ）、VIOXX（登録商標）（ロフェコキシブ）、BEXTRA（登録商標）（バルデコキシブ）およびエトリコキシブなど（好ましくはMMP-13選択的阻害剤）、NEUROTIN（登録商標）、プレガバリン、スルファサラジン、低用量メトトレキサート、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフム（auranofm）（非経口金剤または経口金剤）、リツキシマブ、ロアクテメラ（roactemera）またはオレンシアであり得る。共投与する追加の薬剤は、特に限定されないが、現在臨床使用されているものを含む当該技術分野で周知のいずれかの薬剤であり得る。

30

40

【0114】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストをホルモン補充療法（例えば、テストステロン、例えばTestogelを1~5日毎に50mgなど、エストロゲン、例えばActive11eを1~5日毎に1mg/0.5mgなど、黄体形成ホルモン、例えば75IEルトロピンを毎日もしくは2~5日毎など、または卵胞刺激ホルモン、例えば75~150IEホリトロピンアルファを毎日もしくは2~5日毎など）と併用し

50

て投与する。

【0115】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストに加えて、患者にエストロゲン補給剤またはテストステロン補給剤を毎日、2～6日毎または週1回投与する。

【0116】

いくつかの実施形態では、医師が、エストロゲンまたはテストステロンの用量を患者の治療前以上のレベルまで漸増させる。

【0117】

したがって、追加の活性物質を性ホルモンまたはホルモン補充療法に効果的な薬剤とする代表的な実施形態では、性ホルモンをはじめとする薬剤の用量を、対象に望まれるまたは選択したエストロゲンまたはテストステロンのレベル、例えば実質的に治療前レベル以上のレベルまたは場合によっては治療前レベル未満のレベルまで漸増させる。このような治療前レベルは、GnRHアンタゴニストを投与する前の対象のレベルであってもよく、また基準治療前レベル、例えば、その対象（例えば、年齢および/または性別が一致する対象あるいはしかるべき性別の健常対象）の正常レベルまたは典型的レベルに当たるエストロゲンまたはテストステロンのレベルであってもよい。適正レベルまたは所望のレベルは、例えば患者の年齢、性別および/または臨床状態に基づいて、必要または状況に応じて選択され得る。したがって、例えば、特に長年にわたる長期間の治療過程では、患者の加齢に伴い、レベルを低くするのが適切であり得る。したがって、所望のレベルまたは適正レベルは変化し得る。

10

20

【0118】

いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストを継続的に投与するか、追加免疫量のワクチン接種として投与するか、一定期間（例えば、少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月またはそれ以上）にわたって、1回または複数回の反復投与（例えば、1日最大6回、例えば1日2回、3回または4～6回、毎日、週1回、月1回をはじめとする間隔）で投与する。（前述の通り、少なくとも12週間にわたる投与に限定されない本発明の態様では、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも1か月または少なくとも2か月など、さらに短い投与期間も可能であり得る）。上記の通り、他の実施形態では、GnRHアンタゴニストを少なくとも1年間、2年間、3年間、5年間、6年間、7年間、8年間、9年間、10年間もしくは20年間またはそれ以上投与し得る。いくつかの実施形態では、短時間作用型または長時間作用型の製剤を用いる。

30

【0119】

GnRHアンタゴニストは、非経口経路および経腸経路をとともに含む任意の好都合な経路または所望の経路によって投与し得る。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストを皮下に、筋肉内に、静脈内に、経皮的に、経口的に、注入ポンプで、または関節内に投与する。投与は例えば、注射もしくは注入によるもの、またはその他の局所送達もしくは全身送達の手段によるものであり得る。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニストを1日最大6回または週1回もしくは2～4週間毎の間隔または月1回の間隔もしくは2～6か月毎の間隔または年1回で0.1mg～3000mg、例えば10mg～1000mg投与する。いくつかの実施形態では、初回負荷量を20mg～1000mgとする。

40

【0120】

いくつかの実施形態では、長時間作用型GnRHアンタゴニスト、例えばデガレリクス、オザレリクスまたはアバレリクスを週1回もしくは2～4週間毎の間隔または月1回の間隔もしくは2～6か月毎の間隔または年1回で、10mg～1000mg投与する。いくつかの実施形態では、長時間作用型GnRHアンタゴニストの初回負荷量を20mg～1000mgとする。

【0121】

特定の実施形態では、長時間作用型アンタゴニスト（長時間作用型ペプチドアンタゴニ

50

スト、例えばデガレリクスまたはGnRHアンタゴニストの徐放製剤であり得る)を初回負荷量20~100mgで投与した後、10~14日毎、例えば2週間毎に維持量40~1000mgを投与する。例えば、維持量は、60~1000mg、80~1000mg、100~1000mg、60~800mg、60~500mg、80~800mg、80~500mg、100~800mg、100~500mg、80~400mg、80~320mg、60~400mg、60~320mg、60~160mg、80~160mg、60~150mg、80~150mgまたは上記のいずれか整数の間の任意の範囲であり得る。

【0122】

別の実施形態では、維持量を5~10日毎、例えば7日毎、つまり毎週投与し得る。維持量は前述の範囲であってもよく、30~1000mg、30~800mg、30~500mg、30~400mg、30~320mg、30~320mg、30~200mg、30~150mgであってもよく、40mgまたは50mgから1000mg、800mg、500mg、400mg、320mg、300mg、250mg、200mg、180mg、160mgまたは150mgのいずれか1つまでであってもよい。

10

【0123】

いくつかの実施形態では、短時間作用型GnRHアンタゴニスト、例えばセトロレリクスまたはガニレリクスなどのペプチドアンタゴニストを1日最大6回(例えば、1日2回、3回または4~6回)もしくは毎日または週2~6回、週1回もしくは2~4週間毎に、例えば0.1mg~30mgの用量で投与する。具体的には、アンタゴニストを0.1mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgまたは10mgのいずれか1つから20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mgまたは100mgのいずれか1つまでの用量で投与し得る。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、経口GnRHアンタゴニスト、例えば非ペプチド経口GnRHアンタゴニスト、GnRHアンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体、レルゴリクス、エラゴリクスまたはASP1707などを1日最大6回(例えば、1日2回、3回または4~6回)もしくは毎日または週2~6回もしくは週1回、例えば0.1mg~3gの用量で投与する。

30

【0125】

例えば、エラゴリクスは10~2000mg/日、例えば200~800mg/日、200~600mg/日、200~500mg/日、300~800mg/日、300~600mg/日、300~500mg/日、550~750mg/日、750~1000mg/日、例えば400mg/日または500mg/日の用量で投与し得る。

【0126】

レルゴリクスは10~1000mg/日、例えば20~100mg/日、50~200mg/日、100~500mg/日、500~1000mg/日、例えば400mg/日の用量で投与し得る。

40

【0127】

ASP1707は0.5~50mg/日、例えば1~20mg/日、1~15mg/日、1~10mg/日、2~10mg/日、3~10mg/日、例えば10mg/日の用量で投与し得る。

【0128】

スピロインドリン誘導体は0.1~1000mg/日、例えば0.1~10mg/日、0.5~150mg/日、150~500mg/日、550~750mg/日、例えば200mg/日の用量で投与し得る。

【0129】

本発明者らは全般的に、GnRHアンタゴニストを使用するにあたって当該技術分野で現在提案されている用量、具体的には、そのようなアンタゴニストをホルモン関連の問題

50

、例えば前立腺癌、子宮筋腫もしくは子宮内膜症の治療または不妊治療に使用する場合の用量よりも高用量でGnRHアンタゴニストを投与し得ることを提案する。例えば、そのような用量または濃度は、典型的な、従来の、または通常の用量または濃度、例えば上記の治療のための用量または濃度の3倍または4倍となり得る。

【0130】

上記の通り、GnRHアンタゴニストは、上に記載した本発明によれば、少なくとも12週間にわたる長期間の投与が提案されるものである。しかし、本発明では別の代替的態様も包含され、それは上記の用量でGnRHアンタゴニストを投与するが、少なくとも12か月間という投与期間には限定されないものである。

【0131】

いくつかの実施形態では、治療開始の可能性を探る目的で、「健常な」者または「健常でない」者にELISA GnRH検出キット、GnRH活性を検出するPETスキャン、組織染色またはその他の方法を用いて末梢GnRHのレベルの増大を確認する、すなわち、加齢に伴う炎症、慢性炎症または炎症性疾患に関してスクリーニング、診断または予後予測を実施する。上記の者のうち、一部の者は炎症性疾患の診断基準を満たすか、慢性炎症の徴候または症状が認められ得る者であり、一部の者はそうでない者であり得る。上記の者は、特に限定されないが、別の点で血圧、コレステロールおよび高感受性CRなどが正常な健常な者であり得る。上記の者はほかに、心血管疾患または骨粗鬆症を有する者であり得る。例えば30pg/mL~1500pg/mLまたは20pg/mL~5000mg/mLで、または別の方法により、末梢GnRHの存在が確認された場合、末梢GnRHの作用を低下させる薬物を提供し得る。いくつかの実施形態では、経時的にGnRHの効果を減少させる治療により、末梢に検出されるGnRHの有害作用が低下することが予想される。変化した下流のホルモン、例えばエストロゲンまたはテストステロンのレベルを個別に漸増させることが必要となり得る。

【0132】

いくつかの実施形態では、末梢GnRHの検出には、全身性炎症の量または全身性炎症の増大速度と正の相関がみられる。これは、炎症を原因とする疾患（1つまたは複数）の予後を評価する方法の1つである。

【0133】

GnRHは脳でのみ検出可能であると考えられている。GnRHは下垂体に到達した後、迅速に分解される。孤立した下垂体門脈系が、単にGnRHなどの視床下部ペプチドを下垂体に送達する手段としてのみならず、それが下垂体外の標的に送達されて、全身性炎症または加齢に伴う炎症などの好ましくない結果をもたらすのを防ぐ経路としても進化した可能性があることが示唆されている。脳外のGnRH活性を検出することによって、加齢に伴う炎症、慢性炎症または炎症性疾患をスクリーニング、診断、評価および治療することが可能である。

【0134】

したがって、本発明は、さらなる態様では、加齢関連炎症（例えば、低レベルの加齢関連炎症）を含む末梢炎症、全身性炎症または低レベルの慢性炎症（具体的には、低レベルの慢性全身性炎症）の治療または予防に使用するGnRHアンタゴニストを提供する。

【0135】

一実施形態では、本発明は、炎症性末梢GnRHの治療または予防に使用するGnRHアンタゴニストを提供する。より具体的には、対象は、例えば血漿中または血清中に測定される末梢GnRHレベルが160pg/mL以上である。他の実施形態では、対象は、末梢GnRHレベルが健常対照対象（1つまたは複数）の濃度の少なくとも120%、100pg/mL、200pg/mL、320pg/mL、350pg/mL、370pg/mL、380pg/mL、400pg/mL、420pg/mL、450pg/mL、470pg/mL、480pg/mLもしくは500pg/mLまたはそれ以上であり得る。

【0136】

このような態様および実施形態では、G n R H アнтаゴニストを少なくとも 1 2 週間にわたって長期間投与するのが好ましい。

【 0 1 3 7 】

末梢 G n R H は、対象の脳外の部位または位置で、またはそこから（すなわち、身体の末梢から）採取した任意の身体組織または体液の試料で測定または判定され得る。G n R H を血液または血液由来試料、具体的には血清または血漿で判定するのが好都合であり得るが、他の任意の血液由来標本でこれを実施してもよい。その他の代表的な試料としては、血管組織および滑液が挙げられる。

【 0 1 3 8 】

G n R H は、当該技術分野で公知の任意の方法または技術によって判定または測定され得る。イムノアッセイを用いるのが好都合であり得る。より具体的には、G n R H と特異的に結合する抗体（または抗体フラグメントもしくは抗体誘導体など）を用いてイムノアッセイ、例えば E L I S A を実施し、抗体と G n R H との結合を検出または判定することができ、このようなアッセイを実施するためのキットが市販されている。あるいは、組織化学的技術および / または組織学的技術、例えば免疫組織化学的技術で G n R H を検出してもよい。

10

【 0 1 3 9 】

あるいは、例えばイメージング技術により身体に *i n v i v o* でアッセイまたは方法を実施することによって、末梢 G n R H を判定してもよい。したがって、例えば G n R H 受容体を可視化する陽電子放出核種で放射標識した G n R H アнтаゴニストを用いて、P E T スキャンを実施してもよい。

20

【 0 1 4 0 】

これらの態様の特定の実施形態では、対象は、炎症性疾患のいかなる徴候も症状も有さない、または示さない対象であり得る。したがって、特定の実施形態では、対象は、無症候性の炎症性病態を有し得る対象、疾患の明白な症状も疾患の明白な臨床症状もみられない対象または健常な対象であり得る。したがって、上記の通り、対象は、血圧、コレステロール、高感受性 C R P および / または血中脂質（例えば、トリグリセリド）などが正常であり得る。対象は、体重または B M I パラメータが正常であり得る。他の実施形態では、対象は、体重過多もしくは肥満であるか、B M I パラメータなどが増大した対象であり得る。他の実施形態では、対象は、上記の通り、低レベルの炎症、慢性全身性炎症または加齢関連炎症を有し得る。

30

【 0 1 4 1 】

本発明のこの態様による炎症性末梢 G n R H または実際には任意の炎症性病態の治療は、上記の併用療法、具体的には、性ホルモンをはじめとするホルモン補充療法に効果的な薬剤との併用療法を含み得るものであり、具体的には、性ホルモンをはじめとする薬剤を上記のように治療前レベル以上になるまで漸増させ得る。

【 0 1 4 2 】

したがって、本発明の方法は、対象の末梢 G n R H のレベルを判定し、前記レベルが健常若年成人のレベルを上回るか 1 6 0 p g / m L 以上である場合、G n R H アнтаゴニストを投与することを含み得る。

40

【 0 1 4 3 】

末梢 G n R H レベルを判定する段階は、一定期間にわたって、例えば 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、8 週間、1 0 週間、1 2 週間、1 5 週間、1 8 週間、2 0 週間またはそれ以上にわたって、例えば 1 か月、2 か月、3 か月、4 か月、5 か月、6 か月、7 か月、8 か月、9 か月またはそれ以上あるいは 1 年、2 年もしくは 3 年またはそれ以上にわたって、対象の末梢 G n R H レベルをモニターすることを含み得る。

【 0 1 4 4 】

したがって、本発明のいくつかの実施形態では、末梢 G n R H のレベルを判定した、具体的には事前に判定した対象、具体的には、末梢 G n R H レベルをモニターした対象に G n R H アнтаゴニストを投与し得る。したがって、本発明の使用では、末梢 G n R H レベ

50

ルを判定またはスクリーニングする段階と、末梢 G n R H レベルが特定の閾値またはカットオフ値（例えば、1600 pg / mL の値）を超える場合に G n R H アンタゴニストを投与する段階とを組み合わせ得る。

【0145】

別の態様では、本発明は、対象の炎症性病態を検出または判定する方法を提供し、前記方法は、前記対象の末梢 G n R H のレベルを判定することを含む。具体的には、このような方法は、上記の通り、身体組織または体液、例えば血清または血漿の試料で実施し得る。他の実施形態では、上記の通り、*in vivo* の方法、例えばイメージングまたはスキャニングを用い得る。特定の実施形態では、前記末梢 G n R H のレベルが 1600 pg / mL 以上である場合、炎症性病態の存在が検出または判定される。特定の実施形態では、対象は、低レベルの炎症、慢性全身性炎症または加齢関連炎症を有し得る。他の実施形態では、対象は、上記の通り、健常な対象または炎症性障害の徴候も症状も全くみられない対象であり得る。

10

【0146】

さらなる態様では、本発明はほかに、対象の炎症性病態を *in vivo* で検出または判定するための、G n R H のレベルおよび / または活性を明らかにすることが可能な薬剤を提供する。したがって、この態様では、本発明は、対象の身体で実施する診断方法または使用、すなわち、対象の炎症性病態の診断に使用する薬剤を提供し得る。このような薬剤は、G n R H アンタゴニスト (antagonist) または G n R H 受容体もしくは G n R H と結合することが可能な分子（例えば、G n R H または G n R H 受容体の親和性結合パートナー、例えば抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体）であり得、このようなアンタゴニストまたは分子は、標識、具体的には検出可能な標識、例えば放射標識または陽電子放出核種をはじめとする何らかのシグナル発生標識を有するものである。

20

【実施例】

【0147】

以下の実施例は、本発明の特定の好ましい実施形態および態様を明らかにし、さらに説明するために記載するのであって、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0148】

実施例 1

30

1. 治療前の患者背景

変数	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6
年齢 (歳)	56	58	45	71	78	71
性別	女性	女性	閉経前女性	男性	女性	女性
疾患持続期間 (年)	10	26	17	16	31	38
疾患活動性 ¹	6.2	7.5	7.6	8.6	6.4	7.2
これまでに奏効しなかった生物学的薬剤の数	6	7	5	3	1 ²	5
発症?	閉経後	分娩後	分娩後	耳感染症時に急性に発症	閉経後	分娩後
前回の生物学的薬剤の使用期間/効果	リツキシマブ (Mabthera) の注入を4回 (それぞれ6か月の間隔を空けた)。効果なし。	TNF 阻害剤 (Simponi/ゴリムバ golimumab) を4か月。疾患活動性の増大を報告。	TNF 阻害剤 (Remsima) の注入を1回。副作用あり。疾患活動性の増大を報告。	リツキシマブ (Mabthera) の注入を1回。疾患活動性の増大を報告。	6か月の間隔を空けてリツキシマブ (Mabthera) の注入を2回。悪性メラノーマとの診断。疾患活動性への影響は不明。	Roactemra (トシリズマブ) を2か月。白血球数が極めて少なかつた。疾患活動性の増大を報告。

¹ DAS-28による測定。5.1超を高いとする。

² 患者は悪性メラノーマのため (リツキシマブ以外の) 生物学的薬剤を使用することができない。

【表 2】

治療前および最終来院時の臨床検査変数

	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6
治療期間 (週)	28	15	12	9	7	36
デアグレリクス (Deagrelis) の負 荷量、間隔、維持 量	160mg、4週間 毎、80mg	180mg、4週間 毎、80mg	240mg、3.5週間 毎、80mg から 120mgまで段階的 に増加	240mg、3.5週間 毎、80mg から 160mgまで段階的 に増加	120mg、5週間 毎、80mg	240mg、最初の2か 月間は3.5週間毎、 その後2週間毎に 80mg
ACR %奏効	90%	60%	50%	50%	30%	80%
超音波で評価し た腫脹関節数; 治 療前値、最終値	6、0	17、2	23、4	24、3	10、2	16、0
圧痛関節; 治療前 値、最終値	9、0	17、3	26、11	28、11	12、0	24、0
患者自身の評価 (0~100)	81、0	90、35	50、30	90、50	88、88 ³	60、7
医師による評価 (0~100)	85、7	90、40	90、30	80、40	70、20	90、7
機能スコア (1未 満を良好とする)	1.25、0	2.0、0.25	1.75、0.63	0.88、0.38	1.29、0.88	1.5、0.625
朝のこわばり (時 間)	2.5、0	9、1	7、1/2	7、3	2.5、3/4	2、0

³腕に筋肉痛が認められた

【表 3】

治療前および最終来院時の臨床検査変数

臨床検査変数 (基準範囲) ⁴	患者1 24週間 治療前値;最終値	患者2 15週間 治療前値;最終値	患者3 12週間 治療前値;最終値	患者4 9週間 治療前値;最終値	患者5 7週間 治療前値;最終値	患者6 3.5週間 治療前値;最終値
ESR (年齢/性別によって異なる)	46, 24*	51, 16*	46, 20*	78, 36	28, 8	37, 24*
CRP (5未満)	63, 16	44, 23	33, 19	142, 56	5未満, 6	22, 5未満*
CK (35~210)	51, 61	25, 39*	32, 55*	18, 43*	76, 61	74, 58
Hb (性別によって異なる)	12.2, 12.8	13.0, 13.3	11.4, 11.2	12.3, 12.8	11.4, 11.6	12.4, 13.2
LH (年齢/性別によって異なる)	22, 0未満	36, 0.3未満	2, 0.3超	8, 0.3未満	44, 0.3未満	30, 0.3未満
FSH (年齢/性別によって異なる)	38, 1	72, 0.4	6, 1	15, 0.7*	64, 0.1未満	79, 0.6
ホモステイン (5~17)	10, 9	12, 13	31, 21	10, 10	10, 10	10, -
リウマトイド因子 (14未満)	7, 9	51, 38	178, 163	200超, 200超 上限値超	167, 200超	8, 8
CCP抗体 (10未満)	陰性、陰性	101, 70	102, 101	340超, 340超 上限値超	257, 235	陰性、陰性
HbA1C (4.3~6.1)	6.4, 6.1*	5.3, 5.3	5.1, 5.4	6.9, 6.4	5.1, 5.5	5.5, 5.4
ACTH (10.2未満)	10.7, 6.1*	2.3, 1.1未満	3.9, 2.1	8.0, 1.1未満	11.3, 10.8	1.1未満, 1.1未満
血圧	151/90, 120/71*	118/82, 126/80	110/68, 110/66	130/80, 120/78	134/79, 124/80	90/60, 100/64

⁴ イタリック体は基準範囲の値を超えていることを表し、太字は基準範囲の値未満であることを表す。ESR、赤血球沈降速度; CRP、C反応性タンパク質; CK、クレアチニンキナーゼ; Hb、ヘモグロビン; LH、黄体形成ホルモン; FSH、卵胞刺激ホルモン; CC P、環状シトルリン化ペプチド; HbA1C、糖化ヘモグロビン; ACTH、副腎皮質刺激ホルモン

【表 4】

安全性パラメータを含めたその他の変数						
臨床検査変数(基準 範囲)	患者1 24週間 治療前値;最終値	患者2 15週間 治療前値;最終値	患者3 12週間 治療前値;最終値	患者4 9週間 治療前値;最終値	患者5 7週間 治療前値;最終値	患者6 3.5週間 治療前値;最終値
ALAT (10~45)	22、26	14、21	16、23	52、37	65、52	18、22
クレアチニン(年齢 /性別によって異なる)	56、47	59、59	42、49*	49、56	20、29	61、46
LDL (2.0~5.4)	3.6、3.8	2.8、2.9	2.7、2.3	2.7、2.3	3.2、3.2	2.2、1.9
HDL (1.0、2.7)	2.33、2.31	1.93、2.01	1.78、1.42	1.78、1.62	1.83、1.64	1.71、1.65
コレステロール (3.9~7.8)	6.0、6.3	5.0、5.6	4.8、4.5	4.8、4.5	5.2、5.4	4.3、4.1
トリグリセリド (0.45~2.6)	1.19、1.38	1.16、1.39	1.23、1.38	1.23、1.38	0.93、1.06	1.21、1.31
PINP (性別によっ て異なる)	42、43	33、23	40、38	39、38	46、35	-
IGF-1 (年齢によっ て異なる)	14.6、12.0	19.1、22.2	24.6、25.9	24.6、25.9	15.3、12.0	-
オスデオカルシン (性別によって異 なる)	2.2、3.8	4.7、3.4	2.7、3.3	3.3、2.7	4.9、4.4	-
CTX-1 (年齢および 性別によって異な る)	0.42、0.36	0.37、0.31	0.65、0.71	0.68、0.83	0.48、0.49	-
Apo (A1)	2.2、2.2	2.0、2.0	-	-	-	-
Apo (B)	1.1、1.2	0.9、0.9	-	-	-	-

* 正規化した値を表す

【0152】

図に、デガレリクスによる治療の前と後の差を示す。患者は、併用している継続投薬は

10

20

30

40

50

増量しておらず、関節内療法、筋肉内療法、静脈内コルチゾン療法のいずれも受けていない。

【 0 1 5 3 】

患者 2 はパートタイムの仕事に復帰し、地元のジムで数時間スピニングを実施している。同患者は 3 年前に 1 0 0 % の疾病手当の受給を開始した。患者 3 : 治療前の診察には松葉杖を使用して来院した。同患者は松葉杖を必要としなくなっている。図 1 A、1 B および 1 C は、患者 1 のデガレリクスによる治療前および治療期間中の足の関節炎の画像を示している。

【 0 1 5 4 】

図 2 は、患者 5 の超音波画像を示している。図 2 A の矢印で強調した白い領域は、肩の炎症活動性を示すパワードブラである。図 2 B では、同じ肩にパワードブラは見られない。図 2 C に矢印で強調した白い領域は、右 M C P 4 (指関節) 右側の炎症活動性を示すパワードブラである。図 2 D では、右 M C P 4 関節にパワードブラは見られない。図 2 E の矢印で強調した白い領域は、右 M C P 4 (指関節) 左側の炎症活動性を示すパワードブラである。図 2 F では、M C P 4 左側にパワードブラは見られず、関節液が減少している (楕円)。図 3 は、デガレリクス治療の前と後の患者 6 を示している。

10

【 0 1 5 5 】

図 4 は、患者 6 の超音波像を示している。1 枚目の超音波像 (左) では、右手関節全体わたって大きな滲出 (黒い領域によって示される腫脹) がみられる。2 枚目の超音波画像 (右) は、3 . 5 週間後の同じ領域を示している。右側の滲出ははるかに小さくなり、痛みもなくなっている。同患者は、最初のデガレリクス注射 (医師には伝えていない) から数日以内に長期継続プレドニゾン用量を 1 0 m g から 5 m g まで半減させた。同患者は靴の大きさが 2 サイズ分小さくなり、新しい靴を購入したほか、モルヒネおよび利尿薬 (「オキシコドン / O x y n o r m 」錠および「ブテマニド (B u t e m a n i d e) / B u r i n e x 」錠) の服用量も半減させた。

20

【 0 1 5 6 】

図 5 A ~ 5 F は、患者 2 のデガレリクス治療期間中の疾患活動性変数を示している。

【 0 1 5 7 】

実施例 2

L H が低レベルで安定していたものの、数週間にわたって継続的な R A 改善がみられた患者 2 例。

30

【 0 1 5 8 】

【表 5】

患者 3

	治療前	4週間後	8週間後	12週間後
ACR%奏効	-	30%	40%	50%
LH	2	0.3未満	0.3未満	0.3未満
ESR	46	41	36	20

40

【 0 1 5 9 】

【表 6】

患者 4

	治療前	3.5週間後	9週間後
ACR%奏効	-	20%	50%
LH	8	0.3未満	0.3未満
ESR	78	68	36

【 0 1 6 0 】

50

実施例 3

この実施例には、GnRHアンタゴニストによる狼瘡の治療について記載した。

【0161】

社会歴

男性、63歳、既婚、成人した3人の子供をもち、1988年に狼瘡と診断されたことを主な理由に2010年から疾病手当を受給している。

【0162】

狼瘡の病歴

同患者には多疾病患者の既往歴がある。1988年、レイノー現象、皮膚異常、関節痛、高力価のループスアンチコアグラント、ANNA、SSAおよびSSBに基づき全身性エリテマトーデス(SLE)と診断された。手足に凍瘡型の変化が認められる(図6~8)。これまでにメトトレキサート、アザチオプリンおよびミコフェノール酸モフェチルを試みたが、四肢の疼痛の軽減に効果はみられず、口腔内潰瘍などの耐えられない副作用が発現した。II型AVブロックにより1986年以来、ペースメーカーを装着している。2012年、心停止を来とし、冠動脈狭窄が認められた。2012年以来、腎不全を来とし透析が必要となり、クレアチニンは150前後で安定し、骨粗鬆症、COPDが認められるほか、喫煙者である。

10

【0163】

同患者はこの10年間、手足、特に足底に重度の疼痛を訴えている。足指および手に連続的な小さい潰瘍が認められたほか、皮膚に色素沈着がみられた。この疼痛は消耗性であり、患者の日常機能の低下をもたらすものであった。歩行は困難であり、両下肢に筋委縮が認められた。下肢、特に左側に運動失調が認められ、膝蓋腱反射およびアキレス腱反射は最小限のものであった。同患者は平衡感覚の喪失、痺れおよび知覚異常感を訴えており、いずれも2014年4月の神経学外来患者診療所の医学雑誌に報告されている。2010年の筋電図検査所見から、狼瘡による小径線維性ニューロパチーの診断が裏付けられる。疼痛状態を理由に、同患者はペインクリニックによるフォローアップを受けている。疼痛状態には、2014年3月に三環系抗うつ剤であるアミトリプチリン25mgを投与した。疼痛には効果がみられなかった。2014年4月、アミトリプチリンを50mgまで増量したが、効果はみられなかった。その後すぐに1日150mgに増量したが、効果はみられなかった。その後、ガバペンチン100mg×3から300mg×3まで、さらには1200mg×3まで試みたが、効果はみられなかった。ほかにもオキシコドンおよびナロキソン5mg/2.5mgを試みたが、疼痛が増大した。プレガバリンを150mg×2まで試みたが、効果はみられなかった。

20

30

【0164】

2014年9月までに治療選択肢は残されていなかった。このため、同患者にデガレリクスを投与した。GnRHアンタゴニストに抗炎症効果があることがわかっており、そこで、GnRHアンタゴニストのデボ剤であるデガレリクスが狼瘡に何らかの治療効果を示すのではないかと考えた。

【0165】

・2014年9月15日、患者に負荷用量のデガレリクス240mgを皮下投与した。

40

【0166】

【表 7】

奏効の評価

変数（基準範囲）	2014年9月15日	2014年9月23日	2014年10月14日	2014年11月7日
FSH（12未満）	14↑	2	0.1未満	0.1未満
LH（12未満）	11	0.3未満	-	0.3未満
ANA（1未満）	32超↑ 範囲外	31↑ (2014年9月25 日)	28↑	26↑
総尿タンパク質 g/L	0.78↑ (尿検査スティ ックで++)	0.75↑ (尿検査スティ ックで++)	0.15 ²	0.17

10

【0167】

タンパク尿の減少はループス腎炎の転帰の改善と関係がある。K o r b e tらは、重度のループス腎炎に対するプラズマフェレーシスによる標準治療を比較した対照試験で患者61例を検討した。6か月後、患者うち34例に50%以上の減少が認められ、27例には減少は認められなかった。この症例報告に記載されている患者は、1か月でタンパク尿の完全寛解が認められ、2か月の時点でも寛解が継続している。同患者は、2014年にタンパク尿の恒常的な増大が認められた。

【0168】

20

治療第10日までに、複数の潰瘍が治癒し（図6B、6D、7Bおよび8B）、著明な改善をみた。第5日までに、朝の疼痛が3.5時間から1.5時間に減少し、第10日までに0時間まで減少した。この減少は第8週まで0時間で継続している。図11から、第10日および第8週までに腫脹および紅斑が軽減しているのがわかる。同患者は、それまで数年間、靴を履かずに歩くことができなかったが、担当医師にそれができることを伝えた。

【0169】

治療から1か月後、同患者はポーランドで休暇をとり、一緒に旅行したグループと毎日数時間、歩くことができた。知覚異常はなくなり、平衡感覚も改善した。2014年10月、2回目の用量のデガレリクス80mgを皮下投与した。同患者は2週間毎の80mg皮下投与を継続している。

30

【0170】

この実施例から、デガレリクスによって狼瘡の症状がいくつか軽減され、狼瘡患者の生活の質が向上したことがわかる。

【0171】

実施例4

この実施例では、G n R Hアンタゴニストによる強直性脊椎炎の治療について記載する。

【0172】

社会歴

40

73歳、男性、既婚。成人した子供を2人もつ。以前は溶接工として働いていた。退職前、1993年から100%の疾病手当を受給し、1986年以来、50%の疾病手当を受給していた。

【0173】

強直性脊椎炎の病歴

1984年に強直性脊椎炎と診断され、H L A B 27陽性であり、虹彩毛様体炎を繰り返していた。非ステロイド性抗炎症薬の使用歴がある。2010年、T N F - アルファ阻害剤であるゴリムバブを投与した。2010年10月のゴリムバブ（G o l i l i m u m a b）ゴリムバブ開始時の疾患活動性スコアは8.9（疾患活動性スコアの説明については下を参照されたい）であり；2012年6月までにこのスコアは6.6まで減少した

50

が、2013年5月までに効果が徐々に減少し、スコアは7.6であった。2013年5月、Enbrelによる治療を開始したが、疾患活動性は7.6から8.3に増大した。TNF-アルファ療法に対する奏効が不良であるため、2014年9月、GnRHアンタゴニストであるデガレリクスを投与した。

【0174】

奏効の評価

強直性脊椎炎の疾患活動性は、諸臨床試験で広く妥当性が確認され²、3、臨床試験で転帰測定に最もよく用いられている指標の1つである、BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index¹) によって測定される。これは疲労感、体軸および末梢の疼痛、硬直ならびに腱付着部症を評価する複合的な指標である。同患者の治療前のBASDAIは8.7であった。2014年9月、初回用量のデガレリクス240mgを皮下投与した。2週間後にはBASDAIは6.8まで減少し、6週間後には5.8まで減少していた。このBASDAIスコアは、4年前の2010年にこの方法を用いて最初に開始して以来、最も低いスコアである。朝の硬直の継続時間は、治療前には4時間であったものが、6週間後には2時間に減少していた。2014年10月、2回目の用量のデガレリクス80mgを皮下投与した。治療から6週間後、腰椎屈曲および最大腕外転の増加がみられた。

【0175】

臨床実践での治療法に対する奏効は、BASDAIの尺度0~10で2単位または50%の改善および治療を継続するべきであるとする専門家の見解と定義されている。同患者の6週間後までの減少は2.9単位であり、9週間後の減少は7.1単位、BASDAIスコアの改善は82%であり、治療を継続することになる。BASDAIの50%改善は主要な臨床奏効と定義されている。このほか、ASAS80 (Ankylosing Spondylitis Assessment Groupの少なくとも80%の改善) という奏効が得られた。ちなみに、TNF阻害剤では12週間後までに患者の約50~60%にBASDAI 50が得られる(4)。ESRは46mmから23mmに減少し、これは同患者の19年間のESR読取り値の中で最も低い値である。血清中尿酸値は515μmol/Lから426μmol/Lに低下し、これも同患者の19年間の尿酸レベルの中で最も低い値である。GnRHアンタゴニスト療法の9週間後には、腎機能が正常化し、空腹時グルコース値が7.4mmol/Lから6.5mmol/Lに低下した。3か月後の2014年12月には、強直性脊椎炎に対する効果は持続し、クレアチニンは98μmol/L、糸球体ろ過量は66mL/(分・1.73m²)であった。

【0176】

【表8】

臨床検査変数 (基準範囲)	2014年9月10日	2014年9月24日	2014年10月27日	2014年11月10日
ESR 20mm未満	46↑	31↑	28↑	23↑
CRP	5未満	5未満	5未満	5未満
クレアチニン (60~105μmol/L)	112↑	114↑	111↑	99
糸球体濾過率 (60ml/(分・1.73m ²) 超))	56↓	55↓	56↓	65
尿酸 (230~480μmol/L)	515↑	512↑	495↑	426
空腹時グルコース (4.0~6.0mmol/L)	7.4	-	-	6.5

【0177】

既往歴

1952年、小児の骨端離開により11歳で左側人工股関節置換術を受けた。

1974年、胆嚢摘出術（胆嚢除去）を受けた。

1982年、心筋梗塞を発症し、冠動脈造影法を実施したところ、左前下行動脈の閉塞が認められた。

1984年、強直性脊椎炎と診断され、強直性脊椎炎による虹彩毛様体炎の発作を繰り返した。

1998年、2回目の左側人工股関節置換術と右側人工股関節置換術を受け；深部静脈血栓症が認められた。

2009年、大腸炎を発症し、2010年、生検により確定された。

2009年、右手に手根管症候群の手術を受け；2010年、左手に同手術を受けた。

2014年、MGUSを発症し、M成分は2.4g/Lであった。

2014年、軽度の腎不全を発症した。

【0178】

実施例4の参考文献

1 Garrett et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) J Rheumatol 1994; 1: 2286 - 91.

2 Haywood et al. Patient - assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. Rheumatology 2005; 44: 577 - 86.

3 Calin et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology 1999; 38: 878 - 82.

2. Rudwaleit M, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 665 - 670.

【0179】

実施例5

この実施例では、GnRHアンタゴニストを投与した患者の骨密度の改善について記載する。

【0180】

患者1および2（患者の情報に関しては実施例1を参照されたい）の骨密度を測定した。図9は、患者1に3.5年間で初めて股関節の骨密度の改善がみられることを示している。同患者はこの期間、骨粗鬆症の治療は一切受けていない。これは予想外のことであり、それは、製品特性概要にはGnRHアンタゴニスト治療下で骨密度の減少が予想されることが記載されているからである。しかし、本発明者らのデータは、これとは逆のことを示している。低エストロゲン値、プレドニゾン併用、長期間にわたる関節リウマチ（いずれも、独立した骨粗鬆症の危険因子である）があるものの、GnRHアンタゴニスト治療期間中に骨密度が改善された。

【0181】

図10は、患者2に4.5年間で初めて股関節の骨密度の改善がみられたことを示している。これは予想外のことであり、それは、製品特性概要にはGnRHアンタゴニスト治

10

20

30

40

50

療下で骨密度の減少が予想されることが記載されているからである。低エストロゲン値、プレドニゾン併用、長期間にわたる関節リウマチ（いずれも、独立した骨粗鬆症の危険因子である）があるものの、GnRHアンタゴニスト治療期間中に骨密度が改善された。

【0182】

実施例 6

デガレリクスの製品特性概要の「4.4. 特別な警告および使用上の注意」の節には以下のことが記載されている：

- 糖尿病の発症または増悪が起こる可能性があるため、アンドロゲン遮断療法を実施する際には、糖尿病患者の血糖（したがって、HbA1c）のモニタリング頻度を増やす必要が生じ得る。

- アンドロゲン遮断療法を受けた患者を対象とする医学文献には、脳卒中および心筋梗塞などの心血管疾患が報告されている。したがって、あらゆる心血管系危険因子を考慮に入れるべきである。

このため、デガレリクスが心血管疾患に有益であるのは予想外のことである。しかし、本発明者らのデータはこのことを示している。

【0183】

デガレリクスを投与した本発明者らの患者集団には、心血管疾患、メタボリック症候群、脂血症または低アルファリポタンパク血症（低HDL）の危険因子を有する患者もいた。このような患者のうち、GnRHアンタゴニストの前に最近投薬を開始したことにより血圧、HbA1c、空腹時グルコースまたは脂質の変化が説明できる患者は皆無であった。患者の情報に関しては実施例1を参照されたい。

【0184】

メタボリック危険因子5項目のうち3項目（胴回り35インチ（約89cm）超、高血圧および空腹時グルコース高値）を満たす患者1。デガレリクス治療後、同患者はメタボリック症候群の基準を一切満たさなくなっている。

1. CVDの一因となる高HbA1c（正常基準範囲4.3～6.1%）。治療前は6.4%と高かった。2週間後には、HbA1cが6.1%に正常化していた。HbA1cは正常値を維持しており、8か月後の時点で5.7%である。2014年9月の空腹時グルコース値は6.6mmol/Lであり、2014年10月までに6.3mmol/Lまで低下した。

2. CVDの一因となる高血圧は、治療前151/90であった（治療前に数回測定したところ、何度も高血圧とされた）。6か月後の血圧は120/71であり、正常値を維持している。8か月後の最新の検査では、血圧は118/78であった。

3. 治療前の評価でほかに異常は認められなかった。

【0185】

患者 4

CVDの一因となる高HbA1c（正常基準範囲4.3～6.1%）。治療前のHbA1cは6.9%と高かった。1か月後にはHbA1cは6.6まで低下し、2か月後には6.4、4か月後には6.2まで低下し、12か月後には5.9に正常化した。近隣の病院から得た同患者の病院記録には、2013年12月の空腹時グルコース値が8.5mmol/L（基準範囲4.0～6.0）と高く、2014年4月にはさらに高く、8.9であると記載されていた。2型糖尿病が発症しているため、同病院は同患者の家庭医に治療を開始するよう求めた。デガレリクス開始から3か月後には、グルコース値は6.6mmol/Lに低下し、4か月後には6.0mmol/Lに正常化している。治療前の評価でほかに異常は認められなかった。

【0186】

患者 7

1. CVDの一因となる低HDL（正常基準範囲1.0～2.7mmol/L）。Morらは、女性を対象にコレステロールと心血管事象との間の関係を検討し、治療前のHDLレベルと偶発性の冠動脈事象およびCVD事象との間には一貫して逆相関関係がある

10

20

30

40

50

ことを明らかにした。HDL コレステロールレベルが低いと、コレステロール逆輸送に障害を来すほか、可能性としては、HDL の他の保護作用、例えば他のリポタンパク質の酸化減少などがみられなくなることから、アテローム性動脈硬化症の発症が促進されると考えられている。

同患者は、2014年9月の治療前のHDLが0.68 mmol/Lと低かった。2014年9月、負荷用量のデガレリクス240 mgを皮下投与した。1週間後にはHDLレベルが0.73に増大し、2週間後には正常な方向に0.75まで増大し続けた。3週間後には1.13 mmol/Lに正常化し、4週間後の時点で1.19 mmol/Lと正常である。

2. 治療前の評価でほかに異常は認められなかった。

10

【0187】

患者2、3、5、6

上記の患者には治療前、心血管系の病的状態を示す異常(HbA1C、血圧、脂質)は認められなかった。

【0188】

実施例7

炎症性腸疾患の治療

患者病歴

- ・73歳、男性、69歳で大腸炎と診断された。
- ・炎症性腸疾患である大腸炎は大腸生検試料で確認される。炎症性大腸炎の患者は通常、自己免疫疾患の発症率が高くなる。同患者にも強直性脊椎炎が認められた。

20

【0189】

実験的治療

- ・2014年9月、初回用量のデガレリクス240 mgを皮下投与した。
- ・その後約2週間毎にデガレリクス80 mgを皮下投与した。

【0190】

奏効の評価

- ・炎症性腸疾患(IBD)であるクローン病および潰瘍性大腸炎は、慢性再発寛解型の障害である。疾患活動性の評価は臨床医の課題となっている。糞便中カルプロテクチンなどの糞便バイオマーカーは非侵襲的方法であり、管理臨床医を補助するのに用いることができる。カルプロテクチンは、細胞がストレスまたは損傷を受けたときに細胞外に放出され、糞便中に検出することができるため、感度の高い腸炎症のマーカーとして用いられている。糞便中カルプロテクチンは、IBDの診断に有用であることが明らかにされており、粘膜の疾患活動性との相関がみられるほか、治療に対する奏効および再発を予測することが可能である。クローン病および潰瘍性大腸炎ともに、患者の糞便中カルプロテクチンレベルが上昇する^{1~2}。治療に対する奏効を予測またはモニターするのに糞便中カルプロテクチンを用いることを検討した研究が数件ある。

30

- ・再発性IBDの患者11例を検討した研究では、登録時および治療から8週間後に糞便中カルプロテクチンを分析している。治療は個別化した医学療法としている。8週間後に患者の100%に糞便中カルプロテクチン濃度の正常化が認められれば、内視鏡的粘膜治癒⁴に相当する著効であると予測された³。ステロイドによる臨床寛解が認められた患者は糞便中カルプロテクチンレベルが高値に維持され得ることが明らかになった^{5~6}。この所見は、副腎皮質ステロイド剤で治療した患者の粘膜治癒が不完全であることを示したそれまでの諸研究と一致している⁷。

40

- ・インフリキシマブ注入(抗腫瘍壊死因子-)から2週間後に糞便中カルプロテクチン濃度が有意に低下する⁸。

【0191】

50 mg/kg未満のレベルをIBDに関して正常または寛解と見なす。

患者から計3例の糞便試料を得た。

2014年10月9日にGnRHアンタゴニストを開始した。

50

【 0 1 9 2 】

【表 9】

試料計3例	2014年9月24日	2014年10月2日	2015年1月10日
糞便中カルプロテクチンのmg/kg (正常値50未満)	79、高値	48、正常値	32、正常値

【 0 1 9 3 】

・臨床試験での大腸炎の疾患活動性の測定で至適基準となる指標は存在しない。内視鏡検査法は侵襲性のものであるため、臨床試験でIBDの治療効果を評価するには、奏効スコアのMayo非侵襲性大腸炎評価を用い得る^{9~11}。このスコアは総Mayoスコアとよく相関することがわかっている¹²。臨床試験での疾患活動性の評価には、部分Mayoスコアおよび総Mayoスコアの両方が用いられている¹³。部分Mayoスコアはほかにも、寛解状態の対象と疾患活動状態の対象とを識別するのに優れた値となった¹⁴。臨床奏効は部分Mayoスコアの3ポイント以上の変化であると定義されている¹⁵。

10

【 0 1 9 4 】

この患者は、治療前の部分Mayoスコアが3であり、12週間後の部分Mayoスコアが0であった。スコア0は臨床寛解である。このことは、患者の治療前付近の糞便中カルプロテクチンスコアが高く、4週間後に糞便中カルプロテクチンレベルの低下がみられ、12週間後にはカルプロテクチンレベルがさらに低下していることによって裏付けられる。

20

【 0 1 9 5 】

この実施例から、大腸炎患者をGnRHアンタゴニストで治療することにより、患者の疾患活動性が改善されるのみならず、糞便中カルプロテクチンレベルも正常化することがわかる。大腸炎およびクローン病などのIBDでは一般に、糞便中カルプロテクチンが高くなることから、GnRHアンタゴニストは一般にIBDに有益である。

【 0 1 9 6 】

実施例7の参考文献

¹Roseth AG, et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. Digestion 1997; 58: 176 - 180.

30

²Tibbie J, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. Gut 2000; 47: 506 - 513.

³Wagner M, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008; 14: 5584 - 89.

40

⁴Roseth AG, et al. Normalization of fecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 1017 - 1020.

⁵Sipponen T, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. Scand J Gastroenterol

50

1 2010;45:325-331.

⁶Kolho KL, et al. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2006;41:720-725.

⁷ Modigliani R, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1990;98:811-818.

⁸Digestive Disease Week and the 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute, May 20-25, 2006, Los Angeles, California, USA. Abstracts. Gastroenterology 2006;130:A1-911.

⁹Dhanda AD, et al. Can endoscopy be avoided in the assessment of ulcerative colitis in clinical trials? Inflamm Bowel Dis 2012;18:2056-62.

¹⁰Higgins PD, et al. Patient defined dichotomous endpoints for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. Gut 2005;54:782-8.

¹¹Higgins PD, et al. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? American Journal of Gastroenterology 2005;100:355-61.

¹²Lewis JD, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1660-66.

¹³Rutgeerts P, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med;2005;353:2462-76.

¹⁴Turner D, et al. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1081-1088.

¹⁵Lewis JD, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1660-66.

【0197】

実施例 8

乾癬の治療

患者病歴

- ・ 38歳、男性、26歳のときにリチウムによる乾癬と診断された。
- ・ 乾癬は重度（紅斑症、硬結および鱗屑）のものであり、治療前の乾癬の面積および重症

10

20

30

40

50

度指標 (Psoriasis Area and Severity Index) (P A S I ¹) のスコアは 53.6 であった。P A S I スコアは、乾癬の疾患活動性を評価するために標準化されたスコアである。

【0198】

実験的治療

- ・2014年10月、初回用量のデガレリクス240mgを皮下投与した。
- ・その後2週間毎にデガレリクス80mgを皮下投与した。
- ・GnRHアンタゴニスト療法から最初の1週間が経過した後、テストステロンレベルが12nmol/Lから1nmol/L未満(正常値8~35nmol/L)に低下した。このため、テストステロン50mgを含有するTestogelの形でテストステロンを最初は毎日、その後は3日毎に補給して、テストステロンレベルを正常範囲内に維持した。第8週、テストステロン補充およびGnRHアンタゴニストの下で、テストステロンレベルは9nmol/Lに正常化した。

10

【0199】

奏効の評価

- ・8週間後のP A S I スコアは41.3であり、12.3ポイントの絶対的減少、23%の減少となった。

この乾癬の改善は、6か月後の時点で安定である。

- ・乾癬患者の血清中尿酸レベルが高いのは、表皮細胞のターンオーバーが速いことによってプリン異化作用が増大した結果であり、これを乾癬の疾患活動性のマーカーとして用いることができる²。乾癬治療を12週間実施したところ、乾癬患者の血清中尿酸値の平均値が有意に減少することが明らかになった研究が1件ある³。

20

- ・この患者の治療前の血清中尿酸値(基準範囲230~480μmol/L)は485μmol/Lであり、8週間後には432μmol/Lのレベルに正常化した。

- ・リチウムによる乾癬は特に治療抵抗性が強い。リチウムによる乾癬に関する試験は極めて少ない。リチウムを服用中の乾癬患者15例を検討した試験が1件ある。その乾癬は軽度であり、治療前のP A S I スコアの中央値は4.9であった。イノシトール療法を10週間実施したところ、P A S I スコアの中央値は1.7ポイント、すなわち35%減少した⁴。

- ・リチウムによる乾癬の病因は明らかにされていないが、リチウムも既に罹患している乾癬を増悪させることが報告されていることから、他のタイプの乾癬と共通する側面がいくつかあると考えられる⁵。リチウムによる乾癬に対して効果があり、あらゆるタイプの乾癬で増大し得る血清中尿酸レベルを低下させることから、GnRHアンタゴニストは一般に、乾癬に有益な効果を発揮することが予想される。

30

【0200】

この実施例から、GnRHアンタゴニスト療法で治療した乾癬患者に徴候および症状の改善がみられたことがわかる。この実施例からほかにも、GnRHアンタゴニストを生殖腺ホルモン置換療法、この場合はテストステロン置換療法と組み合わせると、炎症性疾患に効果があることがわかる。

40

【0201】

実施例8の参考文献

¹ Fredsriksson T, et al. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157: 238 - 44.

² Jain VK, et al. C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis. Ind J Clin Biochem 2011; 26: 309 - 311.

³ Jain VK, et al. C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis. Ind J Clin Biochem 2011; 26: 309 - 311.

50

⁴Allan SJR, et al. The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: a randomized, placebo-controlled trial. Br J Derm 2004; M 150: 966 - 969.

⁵Skoven I, Thompson J. Lithium compound treatment and psoriasis. Arch Dermatol 1979; 115: 1185 - 7.

【0202】

実施例 9

全身性硬化症の治療

患者病歴

- ・ 55 歳、女性、52 歳のときに全身性硬化症と診断された。
- ・ 2013 年の全身性硬化症 EULAR / ACR 分類基準¹を満たしていた。
- ・ 診断は、レイノー現象、ANA 陽性、高力価抗 Scl70 抗体、強皮症に典型的な皮膚異常特徴および食道運動障害に基づくものであった。
- ・ 以前にシクロホスファミドおよびミコフェノール酸モフェチルを試みたことがある。
- ・ 治療を実施したものの、疾患進行および強皮症の皮膚特徴の悪化が認められた。
- ・ 生検により急速進行性の心疾患が確認された。

【0203】

実験的治療

- ・ 2014 年 12 月 5 日、初回用量のデガレリクス 240 mg を皮下投与した。
- ・ 2015 年 1 月 9 日、2 回目の用量のデガレリクス 80 mg を皮下投与した。

【0204】

6 週間後の奏効の評価

・ 指潰瘍および陥凹性瘢痕は全身性硬化症の特徴であり、身体障害および疼痛の一因である。これらは患者の生活の質を評価する際に重要な因子となる²。その正確な客観的評価を無作為化対照試験に組み入れることができる³。その病因は明らかにされていない。組織学的には、不全角化を伴う栓様の過角化、コラーゲン線維の均質化および血管周囲への単核細胞浸潤がみられる⁴。諸試験では通常、指潰瘍の有意な改善はみられないため、図 (図 12 および 13) の同患者にみられた改善は予想外のものであった。例えば、シクロホスファミドを用いた試験では、12 か月の期間にわたって指潰瘍が平均 7 個から 9 個に増加することが明らかにされている⁵。

・ 全身性硬化症治療に対する奏効のその他の尺度としては、下表の強皮症健康評価疾患活動性指標 (Scleroderma Health Assessment Disease Activity Index) およびそれに付随する視覚的アナログ尺度 (Visual Analog Scale) が挙げられる。

【0205】

10

20

30

【表 10】

GnRHアンタゴニストで治療した全身性硬化症患者の治療前、5週間後および6週間後の効果変数

	治療前、2014年12月5日	5週間後、2015年1月9日	6週間後、2015年1月19日
修正 Rodnan 皮膚スコア	42	40	40
指尖の潰瘍/陥凹性癒痕	5	2	2
HAQ DI*	1.88	1.38	1.38
疼痛のVAS**	100	10	10
指尖の疼痛/陥凹性癒痕/潰瘍のVAS	100	40	30
レイノー現象/血管のVAS	100	40	30
全般的なVAS	100	40	40
肺/呼吸困難のVAS	100	80	50
疲労感のVAS	100	75	60
胃腸管症状のVAS	100	80	60
睡眠	2時間/夜間	5時間/夜間	5.5時間/夜間

*HAQ DI、健康状態質問票による疾患指標 (Health Assessment Questionnaire Disease Index); **VAS、視覚的アナログ尺度 (Visual Analog Scale)

【0206】

この実施例から、GnRHアンタゴニストで治療した全身性硬化症患者の徴候および症状に改善がみられたことがわかる。

【0207】

実施例9の参考文献

¹Van den Hoogen, et al. 2013 Classification Criteria for systemic sclerosis. Arthritis & Rheum 2013; 65: 2737 - 47.

²Malcarne VL, et al. Medical signs and symptoms associated with disability pain and psychological adjustment in systemic sclerosis. J Rheumatol 2007; 34: 359 - 67.

³Amanzi L, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. Rheumatology 2010; 49: 1374 - 82.

⁴Maeda M, et al. Pitting scars in progressive systemic sclerosis. Dermatology 1993; 187: 104 - 8.

⁵Au K, et al. Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. Arthritis Care Res 2010; 62: 1772 - 8.

⁶Steen VD, et al. The value of the Health

10

20

30

40

50

Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1984-91.

【0208】

実施例10

セトロレリクスを用いた関節リウマチの治療

患者病歴

- ・50歳、女性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は10年であった。
- ・2010年のACR関節リウマチ分類基準を満たしていた。

10

【0209】

実験的治療

- ・以前に利用可能なあらゆる治療法を試みるも、効果はみられなかった。
- ・実験的GnRHアンタゴニスト療法として、2014年10月、セトロレリクス0.5mgを毎日皮下投与した後、2014年12月、セトロレリクス0.75mgを毎日皮下投与した。

【0210】

12週間後の奏効の評価

- ・疾患活動性スコア(DAS)が6.1から5.5に減少した。
- ・DASの0.6単位の減少が治療に対する臨床奏効と定義されている。
- ・ESRが35mmから28mmに正常化し、CRPが41mg/Lから18mg/Lに低下した。リウマトイド因子レベルも137kIU/Lから111kIU/Lに低下した。

20

【0211】

この実施例から、GnRHアンタゴニストであるセトロレリクスによって関節リウマチ患者の徴候および症状が改善されたことがわかる。

【0212】

実施例11

脊椎関節炎患者の例

患者病歴

- ・38歳、男性、38歳のときに脊椎関節炎と診断された。
- ・X線撮影で体軸性脊椎関節炎のASS基準を満たしていた。

30

【0213】

実験的治療

- ・2014年10月、初回用量のデガレリクス240mgを皮下投与した。
- ・その後、2週間毎にデガレリクス80mgを皮下投与した。

【0214】

奏効の評価

強直性脊椎炎/脊椎関節炎の疾患活動性は、諸臨床試験で広く妥当性が確認され^{2~3}、臨床試験で転帰測定に最もよく用いられているBASDAI(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index¹)によって測定される。これは疲労感、体軸および末梢の疼痛、硬直ならびに腱付着部症を評価する複合的な指標である。同患者の治療前のBASDAIは3.8であった。2014年10月、初回用量のデガレリクス240mgを皮下投与した。2週間後にはBASDAIが2.9に減少し、8週間後には寛解である1.3まで低下していた。4か月後の時点で、同患者のBASDAIは1.5の低値で維持されている。

40

【0215】

・臨床実践での治療に対する奏効は、BASDAIの尺度0~10で2単位または50%の改善および治療を継続するべきであるとする専門家の見解と定義されている。同患者の4か月後までの減少は2.3であり、治療を継続することになる。

50

【0216】

この実施例から、GnRHアンタゴニストで治療した脊椎関節炎患者の徴候および症状に改善がみられたことがわかる。

【0217】

実施例11の参考文献

¹Garrett et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) J Rheumatol 1994; 1: 2286 - 91.

10

²Haywood et al. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. Rheumatology 2005; 44: 577 - 86.

³Calin et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology 1999; 38: 878 - 82.

【0218】

実施例12

20

多発性硬化症の治療

患者病歴

・58歳、女性、50歳のときに多発性硬化症(MS)と診断された。同患者のMSは進行型であり、安定な機能低下を特徴とするものであった。

・2010年のMcDonaldのMS診断基準¹を満たしていた。

【0219】

実験的治療

・これまでのところ、進行型MSに関する臨床試験の成績は全般的に芳しくない。

現時点で、FDAの承認を受けた進行型MS疾患の治療法は存在しない。

・2014年12月、初回用量のデガレリクス240mgを皮下投与した。

30

・その後、2週間毎にデガレリクス80mgを皮下投与した。

【0220】

進行型MSの奏効を評価する際の問題点

・進行型MSに関する試験は、経時的に機能が増悪することを示すものがほとんどである。これらの試験の主要評価項目は通常、実薬治療群の方がプラセボ/その他の治療群よりも増悪しにくいことを示すことが可能なものである。増悪は多くの場合、総合障害度評価尺度(Expanded Disability Status Scale)(EDSS)の増大と定義される。EDSSは、進行型硬化症に関する試験の転帰尺度として極めて限定的なものである²。諸試験では、MS患者のEDSSの改善も機能の改善も示されていない²。至適な進行型MSの転帰尺度については議論の余地がある。

40

・再発寛解型MSに関しては、臨床試験で効果を示す画像転帰が得られたことにより、治療法の開発が可能になった。ただ、進行型MSでは同じような転帰は存在しない。このような患者の転帰尺度を選択するうえで最も重要な因子の1つは、患者に対する有意性である。

【0221】

6週間後の奏効の評価

全般的機能:

・同患者は、全般的な機能が改善され、MSに罹患した下肢が1年前よりもよく動かせるようになったと報告しており、GnRHアンタゴニスト治療の下、緩徐な改善が持続した。このような改善は、階段の上に足を乗せる能力、理学療法の運動および着衣で特に明白

50

であった。同患者は過去 1 年間、自宅で階段を昇る、または理学療法士とともに特定の下肢の運動を実施する際には、常に配偶者の補助を必要としていた。G n R H アンタゴニスト治療を 4 週間実施したところ、上記の活動を実施する際に配偶者の補助 / 理学療法士の補助を必要としなくなった。6 週間後の検査では、補助なしで階段を昇った。改善は治療開始から 4 週間前後でみられるようになり、6 週間後もさらに改善が持続した。

【 0 2 2 2 】

総合障害度評価尺度 (Expanded Disability Status Scale) (E D S S) :

・同患者の E D S S は、6 週間程度の短い期間であることから予想された通り、6 . 5 で安定していた。6 . 5 というスコアは同患者の場合、歩行器の補助があれば歩行できるととどまる状態に相当する。この状態は治療前および 6 週間後に明白であった。

10

【 0 2 2 3 】

多発性硬化症影響尺度 (Multiple Sclerosis Impact Scale) 2 9 (M S I S - 2 9) :

・進行型多発性硬化症の試験では患者報告転帰の重要性が高まりつつある²。最もよく用いられる多発性硬化症の全般的な患者報告転帰は M S I S - 2 9 である³。これは、特に進行型の疾患で臨床測定基準および撮像測定基準と相関があることがわかっている⁴。最近の総説によれば²、進行型多発性硬化症に関する臨床試験の患者報告転帰を用いて M R I 測定基準または臨床測定基準の妥当性を確認することが可能であり、進行型多発性硬化症に関する臨床試験で患者報告転帰が用いられることが多くなると、患者に適切な利益を示すという規制当局の要件が満たされるようになることが予想される。

20

・同患者の治療前の M S I S - 2 9 のスコアは 1 2 1 であった。6 週間後、スコアは 1 1 0 に減少した。臨床的に有意な最小限の差は、スコアが 8 変化することである。したがって、このようにスコアが 1 1 減少したことは臨床的に有意であると考えられる⁵。

【 0 2 2 4 】

多発性硬化症歩行尺度 (Multiple Sclerosis Walking Scale) - 1 2 (M S W S - 1 2)

・ M S W S - 1 2⁶は、M S が歩行能力に及ぼす複合的影響を捉えるために臨床試験および臨床実践で用いる疾患特異的な患者ベースの手段としてデザインされたものである。M S W S - 1 2 は、これまでに M S で広く評価が実施され、内的一貫性があり、信頼性および妥当性が高く、一般化しやすいことが示されている^{7、8}。M S W S - 1 2 と加速度計のカウント数との間には強い相関関係が認められており⁹、客観的な可動性と患者が知覚する歩行能力との間には測定可能な関係が存在することが示唆される。M S 患者の歩行を評価する他の評価方法と比較して M S W S - 1 2 にみられる最も重要な特徴の 1 つは、その変化への反応性である。妥当性を確認した際、M S W S - 1 2 は、E D S S および 2 5 フィート (約 7 . 6 m) の歩行に要する時間 (timed 2 5 foot walk) (T 2 5 F W) を含む他の歩行ベースの尺度よりも反応性が高いことが明らかにされている。

30

・同患者の治療前の M S W S - 1 2 のスコアは 6 0 であった。6 週間後、スコアは 5 3 に減少した。これは 1 2 % の改善に相当する。最小限の臨床的に有意な差は未だ確立されていない。

40

【 0 2 2 5 】

多発性硬化症の修正疲労影響尺度 - 5 項目版 (Modified fatigue impact scale for multiple sclerosis - 5 item version) (M F I S - 5)

・ M F I S - 5 は、疲労が M S 患者の生活にどの程度影響を及ぼすかに関するインタビューを患者に実施して導いた項目に基づいて、疲労影響尺 (Fatigue Impact Scale)¹⁰を修正したものである。この手段は、疲労の影響を身体機能、認知機能および心理社会的機能に関して評価するものである。

・同患者の治療前の M F I S - 5 のスコアは 2 0 であった。6 週間後、スコアは 1 2 に減

50

少した。これは40%の減少に相当し、臨床的に有意なものである。

【0226】

25フィート(約7.6m)の歩行に要する時間(Timed 25 foot walk)(T25FW)

・T25FWは、臨床試験でよく用いられるまた別の評価項目である。治療前、同患者は25フィート(約7.6m)歩行するのに16.7秒かかり、6週間後は15.2秒かった。この歩行速度の改善は、患者報告転帰の改善を裏付けるものである。

MSIS-29の有意な改善は、MFIS-5での疲労の有意な改善、MSWS-12の改善、T25FW時間の短縮およびEDSSの安定によって裏付けられる。この実施例から、GnRHアンタゴニストで治療したMS患者の徴候および症状に改善がみられたことがわかる。この進行型MSの改善は再発寛解型MSでもみられる可能性がある。その理由として、再発寛解型でも患者に進行型と同じ徴候および症状が経時的にみられることが挙げられる。

10

【0227】

実施例12の参考文献

¹Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011; 69: 292-302.

²Ontaneda D, et al. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. Lancet Neurol 2015; 14: 208-23.

20

³Hobart J, et al. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. Brain 2001; 124: 962-73.

⁴Hayton T, et al. Clinical and imaging correlates of the multiple sclerosis impact scale in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 2012; 259: 237-45.

30

⁵Costello L, et al. The patient knows best: Significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 841-844.

⁶Hobart JC, et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology 2003; 60: 31-36.

⁷Motl RW, et al. Confirmation and extension of the validity of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). J Neurol Sci 2008; 268: 69-73.

40

⁸McGuigan C, et al. Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12

⁹Motl RW, et al. Confirmation and extension of the validity of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). J Neurol Sci 2008; 268: 69-73.

50

¹⁰ Fisk JD, et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. Clin Infect Dis 18 Suppl 1: S79-83 1994.

【0228】

実施例13および14では、具体的に異なる投与計画を用いたRAの治療について記載する。

【0229】

実施例13

週1回デガレリクス40mgを用いた治療

10

患者病歴

- ・57歳、女性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は22年であった。
- ・2010年のACR関節リウマチ分類基準を満たしていた。

【0230】

実験的治療

- ・利用可能なほとんどの治療法（例えば：Humira、Remicade、Enbrel、Actemra、数種類の疾患修飾性抗リウマチ薬）を試みるも、それまでに効果も耐えられない副作用も認められなかった。
- ・実験的GnRHアンタゴニスト療法として、治療前の負荷用量を240mgとするデガレリクス40mgを毎週投与した。

20

【0231】

奏効の評価

- ・2週間後、疾患活動性スコア（DAS）が7.3から6.7に減少した。
- ・DASの0.6単位の減少は治療に対する臨床奏効と定義されている（1）。
- ・ESRは62mmから38mmに減少し、CRPは87mg/Lから67mg/Lに低下した。

【0232】

この実施例から、GnRHアンタゴニストであるデガレリクスを負荷用量240mgで投与し、その後40mgを週1回投与したところ、関節リウマチ患者の徴候および症状が改善されたことがわかる。

30

【0233】

実施例13の参考文献

1. Van Gestel AM, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 34-40.

【0234】

実施例14

ガニレリクスを用いた治療

40

患者病歴

- ・50歳、女性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は10年であった。
- ・2010年のACR関節リウマチ分類基準を満たしていた。

【0235】

実験的治療

- ・以前に利用可能なほとんどの関節リウマチ治療法を試みるも、効果はみられなかった。
- ・実験的GnRHアンタゴニスト療法として、ガニレリクス0.75mgを毎日皮下投与（0.25mg、皮下、1日3回）した。

【0236】

4か月後の奏効の評価

50

- ・疾患活動性スコア（DAS）は5.5から2.2に減少した（寛解）。
- ・DASの0.6単位の減少は、治療に対する臨床奏効と定義されている（1）。
- ・ESRは28mm～19mmに減少し、CRPは23mg/Lから5mg/Lに正常化した。このことは、抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）抗体が27u/mLから14u/mLに減少したことによって裏付けられる。リウマトイド因子レベルも113kIU/Lから75kIU/Lに低下した。

【0237】

この実施例から、GnRHアンタゴニストであるガニレリクスによって関節リウマチ患者の徴候および症状が改善されたことがわかる。

【0238】

10

実施例14の参考文献

1. Van Gestel AM, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34. 40.

【0239】

実施例15

経口GnRHアンタゴニストであるエラゴリクスを用いた治療の例

患者病歴

20

- ・56歳、女性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は10年であった。
- ・2010年のACR関節リウマチ分類基準を満たしていた。

【0240】

実験的治療

- ・実験的GnRHアンタゴニスト療法として、エラゴリクス550mgを毎日、12週間投与した。

【0241】

4か月後の奏効の評価

- ・疾患活動性スコア（DAS）は0.6単位超減少する。
- ・DASの0.6単位の減少は、治療に対する臨床奏効と定義されている（1）。

30

【0242】

この実施例から、GnRHアンタゴニストであるエラゴリクスによって、いかにして奏効の国際基準で示される関節リウマチ患者の徴候および症状を改善することが可能であるかがわかる。

【0243】

実施例15の参考文献：

1. Van Gestel AM, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34. 40.

40

【0244】

実施例16

経口GnRHアンタゴニストであるレルゴリクスを用いた治療の例

患者病歴

- ・56歳、女性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は10年であった。
- ・2010年のACR関節リウマチ分類基準を満たしていた。

【0245】

実験的治療

- ・実験的GnRHアンタゴニスト療法として、レルゴリクス250mgを毎日、12週間

50

投与した。

【0246】

4 か月後の奏効の評価

- ・疾患活動性スコア (DAS) が 3.5 から 2.5 に減少 (寛解) する、すなわち良好な Euler 反応 (Good Euler Response) がみられる。
- ・DAS の 0.6 単位の減少は、治療に対する臨床奏効と定義されている (1)。

【0247】

この実施例から、GnRH アнтаゴニストであるレルゴリクスによって関節リウマチ患者の徴候および症状が改善されることがわかる。

【0248】

実施例 16 の参考文献：

1. Van Gestel AM, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34.40.

【0249】

実施例 17

経口 GnRH アнтаゴニストである ASP 1707 を用いた治療の例

- ・59 歳、女性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は 8 年であった。
- ・ASP 1707 7.5 mg を毎日、12 週間投与した。

【0250】

4 か月後の奏効の評価

- ・疾患活動性スコア (DAS) は 0.6 単位超減少する。
- ・DAS の 0.6 単位の減少は、治療に対する臨床奏効と定義されている (1)。

【0251】

この実施例から、GnRH アнтаゴニストである ASP 1707 によって、いかにして奏効の国際基準で示される関節リウマチ患者の徴候および症状を改善することが可能であるかがわかる。

【0252】

実施例 17 の参考文献：

1. Van Gestel AM, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34.40.

【0253】

実施例 18

加齢関連炎症のスクリーニング、診断および治療の例

生殖腺ホルモン補充療法を実施する場合または実施しない場合に、GnRH の作用を阻害することによって骨折率、血管事象数、心筋梗塞数および総死亡率が減少するかどうかを確認するため、無作為化対照試験を実施する。無作為化対照試験では、末梢 GnRH レベルが中等度であるか、160 pg/mL を上回る男性および女性をそれぞれ約 3000 人ずつ、経口エラゴリクス 5500 mg を毎日投与するグループ、経口エラゴリクス 5500 mg とエストロゲン (例えば、Activelle 1 mg / 0.5 mg (女性) もしくは年齢 / 性別に応じて予め選択したレベルまで漸増するのに必要な量) もしくはテストステロン (例えば、2 ~ 3 日毎に Testogel 50 mg (男性) もしくは年齢 / 性別に応じて予め選択したレベルまで漸増するのに必要な量) とを組み合わせ毎日投与するグループまたはプラセボのグループの 3 つのグループに割り付ける。いずれの参加者も、最初に発生した心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、動脈再建、骨折または

10

20

30

40

50

心血管系死亡からなる主要試験評価項目について前向きに追跡する。解析はいずれも *intervention - to - treat* に基づいて実施する。追加の解析には、合計死亡率；血管事象を1件予防するための治療必要数（NNT）；観察された効果がLDL低下に帰せられるのか、CRP低下に帰せられるのか、脂質の低下効果と抗炎症効果の両方の組合せに帰せられるのかを評価することを含める。追跡調査を5年間実施すると、エラゴリクスと生殖腺ホルモン補充療法との組合せを投与したグループでは、プラセボに比して血管事象の主要試験評価項目の有意な減少、心筋梗塞の減少および総死亡率の低下がみられる。

【0254】

この実施例から、いかにして加齢関連炎症／全身性炎症をスクリーニングし、GnRHの作用を低下させる薬物を用いて同疾患を治療または予防できたかがわかる。

10

【0255】

実施例19

加齢関連炎症予防の例

繁殖可能な約6～20か月齢の雌マウス40匹にプラセボを投与する対照群（グループ1）、年齢および性別が一致するマウス40匹にセトロレリクス0.5mg/kgなどのGnRHの活性を低下させる薬物を毎日投与するグループ（グループ2）ならびに年齢および性別が一致するマウス40匹にグループ2と同じGnRH阻害剤を投与するが、これに加えて、年齢に応じて予め選択したレベルまで生殖腺ホルモン（エストロゲン）を補充するグループを用いて、動物試験を実施する。いずれのマウスも前向きに追跡し、全身性炎症マーカー、アテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症、LDLおよび死亡年齢を評価する。各グループ約6～20か月齢の雄マウス40匹からなる3つのグループに同じ3種類の介入（intervention）および評価を実施し、グループ3には生殖腺ホルモンであるテストステロンを予め選択したレベルまで補充する。セトロレリクス0.5mg/kgなどのGnRHの活性を低下させる薬物で毎日治療したマウスは、生殖腺ホルモンの補充を実施するかどうかに関係なく（実施するのが好ましい）、死亡年齢がプラセボ群のマウスに比して高くなる。治療群のマウスはこのほか、プラセボ群のマウスよりもアテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症および全身性炎症の頻度が低い。

20

【0256】

この実施例から、いかにしてセトロレリクスなどのGnRHの作用を低下させる薬物を投与して加齢関連炎症を予防および／または治療することが可能かがわかる。

30

【0257】

実施例20

関節リウマチにおけるGnRH拮抗作用とメトトレキサートなどの疾患修飾薬との相乗効果を示す例

患者病歴

- ・71歳、男性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は16年であった。
- ・2010年のACR関節リウマチ分類基準を満たしていた。

【0258】

実験的治療および奏効の評価

- ・過去に3種類の生物学的製剤（エタネルセプト、アクテムラおよびリツキシマブ）で効果が得られていない。2013年11月、最後にリツキシマブを試みたが、疾患活動性および血液検査値（CRPおよびESR）が数か月間上昇し、その後、2014年6月16日にデガレリクスを開始した。1999年以来、継続してメトトレキサート10mgを週1回併用している。
- ・2014年6月16日、デガレリクスを導入用量240mgで開始し、その後、2週間毎に80mgを投与した。
- ・デガレリクスおよび継続した併用メトトレキサート／プレドニゾロンの導入の下、疾患活動性が低下し、2014年9月29日にはACR60の奏効を得た。
- ・2014年10月3日、胸膜肥厚がみられるほか、肺線維症を裏付けるCT画像が得ら

40

50

れ、これがメトトレキサートに起因することが疑われたため、患者の肺担当医がメトトレキサート治療を中止した。同患者は呼吸困難を来していたが、メトトレキサート中止後に解消した。

・2014年11月21日には、メトトレキサートの中止により疾患活動性スコアが5.1(2014年9月29日)から5.7(2014年11月21日)に増加した。

【0259】

この実施例から、GnRHアンタゴニスト治療とメトトレキサートなどのDMARD(疾患修飾薬)との併用によって関節リウマチの徴候および症状が改善されることがわかる。

【0260】

実施例21

背景/目的:

ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アゴニストは、骨のターンオーバーを増大させ、次いで骨密度(BMD)を減少させることによって、骨形成マーカーである1型プロコラーゲンアミノ末端プロペプチド(P1NP)の増大を引き起こす¹。

【0261】

骨代謝に対するGnRHアンタゴニスト類の作用は、両薬物が逆説的にエストロゲン枯渇を引き起こすことから、ほぼ同じものであると考えられる。しかし、データはない。本発明者らは、GnRH-アンタゴニストであるセトロレリクス(黄体形成ホルモン[LH]および卵胞刺激ホルモン[FSH]を短時間で減少させる)がP1NPレベルに及ぼす短期効果を検討した。

【0262】

方法:

このノルウェーでの二重盲検単施設試験(ClinicalTrials.gov NCT00667758)では、コンピュータによる割付け(computer-generated allocation)(1:1)を性別で層別化したダイナミックブロックで用いて、活動性の長期間にわたるRAを有する患者99例を予め定めたintention-to-treat集団に無作為化に割り付けた。患者を皮下セトロレリクス(n=48)(第1日~第2日に5mg、第3日~第5日に3mg)またはプラセボ(n=51)に割り付けた。第10日にP1NPを測定した。本発明者らは、予め定めた副次評価項目である血清中P1NPをグループ間で検討した。詳細な有効性および安全性のデータを別個に示す。

【0263】

結果:第10日のP1NP($\mu\text{g/L}$)はセトロレリクス群(-4.21)の方がプラセボ群よりも有意に低く(平均差はそれぞれ-0.57および-3.45[95%CI:-6.62;-0.29]、 $p=0.033$)、疾患活動性マーカーおよびTNF-($\log\text{pg/mL}$)の有意な減少に従う形になっていた。有害事象発生率の群間差はみられなかった。

【0264】

結論

この試験から、セトロレリクスでGnRHを拮抗させることによってP1NPが減少することがわかり、骨のターンオーバーが低下するのみならず、疾患活動性およびTNF-も減少することが示唆される。このことは、GnRHアゴニスト療法でP1NPの増加が観察されたこととは対照的である。上流の視床下部-下垂体-性腺軸ホルモンが骨代謝に及ぼす影響に関してさらに試験を実施する必要がある。

【0265】

実施例20の参考文献:

Smith et al. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: A randomized controlled trial. Journal of

10

20

30

40

50

Clinical Endocrinology and Metabolism 2004.

【0266】

実施例 2 2

多発性硬化症薬であるファンピリジンとの GnRH アンタゴニスト治療の相乗効果の例
患者病歴

- ・ 58 歳、女性、多発性硬化症を有し、疾患持続期間は 8 年であった。
- ・ 2010 年の McDonald 多発性硬化症 (MS) 診断基準を満たしていた。

【0267】

実験的治療および奏効の評価

・ 同患者は過去 2.5 年間、MS の対症療法にカリウムチャンネル遮断薬のファンピリジンを継続して併用服用していた。その 2.5 年間にわたって MS 疾患活動性が徐々に増大し、松葉杖のほか、最終的には歩行器を用いる必要があった。2014 年 12 月、デガレリクスによる実験的治療を開始した。2014 年 12 月 8 日、負荷用量の 240 mg を皮下投与し、その後、2 週間毎に 80 mg を皮下投与した。

・ 6 週間後には、驚異的に優れた奏効が認められた (詳細な評価項目についてはこれまでの実施例を参照されたい)。

・ 最も客観的な評価項目の 1 つが「25 m の歩行に要する時間 (timed 25 meter walk)」である。

- ・ 治療前、16.7 秒かかった。
- ・ 6 週間後、15.2 秒かかった。
- ・ 2 か月後は 14.0 秒であった。
- ・ 4 か月後は 11.9 秒であった。

・ 5 か月後は 11.8 秒であった (2015 年 3 月 30 日)。

・ 同患者は、より高い頻度で松葉杖を用いることができるようになり、理学療法の運動の完遂が容易になった。問診では、以前理学療法で来院していたときには全くできなかった下肢の運動を初めて容易に完遂することができたと述べている。

・ このような効果が得られたことから、2015 年 4 月 5 日、同患者は長期継続していたファンピリジンを中止することにした。このことが時間を計る歩行試験に悪影響を及ぼし、2015 年 4 月 29 日の時点で 11.9 秒から 14.0 秒に増大していた。

・ 2015 年 5 月、ファンピリジンを再導入した。

・ それまで同患者は継続してファンピリジンを 2.5 年間使用していたが、上記のような改善は認められなかった (問診でも確認された) ことから、観察された有益性が純粋にファンピリジンに起因するとは考えられない。

【0268】

この実施例から、GnRH アンタゴニスト治療とファンピリジンなどの MS 薬との併用によって多発性硬化症の徴候および症状が改善されたことがわかる。この進行性 MS の改善は再発寛解型 MS でもみられる可能性がある。その理由として、再発寛解型でも患者に進行型と同じ徴候および症状が経時的にみられることが挙げられる。

【0269】

実施例 2 3

変形性関節症患者の関節内 GnRH 阻害治療の例
患者病歴

- ・ 78 歳、男性、10 年前に X 線により両膝に変形性関節症があると診断された。
- ・ 前月、超音波での滑膜炎により、変形性関節症に続発した滑膜炎が両膝に確認された。

【0270】

実験的治療

・ 膝変形性関節症による二次炎症を治療するため、両膝に関節内 GnRH アンタゴニスト治療、例えばセトロレクス 1 mg の注射を実施する。注射用の皮下セトロレクスを使用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 2 7 1 】

奏効の評価

・注射前および注射の2週間後、超音波画像を撮影して、膝関節の滑膜炎が減少していることを明らかにする。

【 0 2 7 2 】

この実施例から、セトロレリクスなどのGnRHの作用を低下させる薬物をいかにして関節内に投与して炎症を治療し得るかがわかる。

【 0 2 7 3 】

実施例 2 4

ゴナドトロピン放出ホルモン受容体アンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体を用いる患者の例

10

患者病歴

- ・60歳、女性、血清反応陽性関節リウマチを有し、疾患持続期間は20年である。
- ・2010年のACR関節リウマチ分類基準を満たしている。

【 0 2 7 4 】

実験的治療

・経口GnRHアンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体200mgを毎日、12週間投与して治療する。

【 0 2 7 5 】

4か月後の奏効の評価

20

- ・疾患活動性スコア(DAS)が0.6単位超減少している。
- ・DASの0.6単位の減少は、治療に対する臨床奏効と定義されている(1)。

【 0 2 7 6 】

この実施例から、GnRHアンタゴニストとしてのスピロインドリン誘導体によって、いかにして奏効の国際基準で示される関節リウマチ患者の徴候および症状を改善することが可能であるかがわかる。

【 0 2 7 7 】

実施例 2 4 の参考文献：

1. Van Gestel AM, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 34. 40.

30

【 0 2 7 8 】

実施例 2 5

GnRHアンタゴニスト注射で治療する腱炎患者の例

患者病歴

- ・61歳、男性、超音波で腱炎が確認されたことから、肘に腱炎があると診断される。

【 0 2 7 9 】

実験的治療

40

・GnRHアンタゴニストであるガニレリクス1.5mgを罹患した腱の周辺に注射することにより治療する。

【 0 2 8 0 】

奏効の評価

・注射前および注射の2週間後、超音波画像を撮影して、肘の腱炎が減少していることを明らかにする。

【 0 2 8 1 】

この実施例から、ガニレリクスなどのGnRHの作用を低下させる薬物をいかにして腱周辺に投与して炎症を治療し得るかがわかる。至適効果を維持するため、このような注射を長期間にわたって、例えば3か月毎に行うことができる。

50

【0282】

実施例26

経口 GnRH アンタゴニストである ASP1707 で治療する乾癬性関節炎患者の例
患者病歴

- ・ 48 歳、男性、乾癬性関節炎を有する。
- ・ 2006 年の CASPAR 乾癬性関節炎分類基準を満たしている。

【0283】

実験的治療

- ・ 実験的 GnRH アンタゴニスト療法として、ASP1707 3mg を毎日、12 週間
投与する。

10

【0284】

4 か月後の奏効の評価

- ・ 疾患活動性スコア (DAS) が 0.6 超減少している。
- ・ DAS の 0.6 単位の減少は、治療に対する臨床奏効と定義され得る (1)。

【0285】

この実施例から、GnRH アンタゴニストである ASP1707 によって、いかにして
奏効の国際基準で示される関節リウマチ患者の徴候および症状が改善されるかがわかる。

【0286】

実施例26の参考文献：

1. Mease PJ, et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005; (Suppl II): ii49 - ii54. doi: 10.1136/ard.2004.034165.

20

【0287】

実施例27

ELISA を用いて様々な自己免疫疾患の患者の末梢 GnRH レベルを分析した。自己
免疫疾患の患者は健常対照よりも末梢 GnRH のレベルが高いことがわかった。このほか
、様々な自己免疫疾患の患者に数か月間にわたって GnRH アンタゴニスト治療を実施す
ると、末梢 GnRH レベルがある程度低下することがわかった。ELISA アッセイの性
質から、pg/mL で表される濃度は必ずしも絶対濃度と見なされるべきものではなく、
相対濃度とも解釈され得る。

30

【0288】

関節リウマチ患者 A は、治療前の GnRH が 394 pg/mL であったが、負荷用量を
240mg とし、維持量を 2 週間毎に 80mg とするデガレリクス治療を 3 か月間実施し
た後の GnRH は 359 pg/mL であった。この期間中、CRP は 142 mg/L から
54 mg/L に低下し、疾患活動性は DAS スコアで 8.6 から 4.2 に有意に減少した
。多発性硬化症患者 B は、治療前の GnRH が 318 pg/mL であったが、GnRH ア
ンタゴニスト治療として、負荷用量を 240mg とし、維持には 2 週間毎に 80mg とす
るデガレリクス治療を 1 か月間実施しところ、210 pg/mL に低下した。その月 / 6
週間の間、同患者の全般的機能が改善され、例えば、MSIS - 29 が 121 から 110
に減少していた。乾癬患者 C は、治療前の GnRH が 300 pg/mL であったが、負荷
用量を 240mg とし、維持量を 2 週間毎に 80mg とするデガレリクス治療を 3 か月間
実施したところ、274 pg/mL に低下した。その期間中、同患者の PASI スコアは
20% 超減少した。健常対照 1 の治療前の GnRH は 162 pg/mL、健常対照 2 の治
療前の GnRH は 120 pg/mL、健常対照 3 の治療前の GnRH は 153 pg/mL
であった。

40

【0289】

この実施例から、炎症性疾患の患者は健常対照よりも末梢 GnRH レベルが高くなり得
ることのほか、いかにして GnRH の末梢レベルの評価を炎症性疾患の診断および治療効
果 / 予後評価の評価に一般的に用いることができるかがわかる。

50

【0290】

実施例 28

融合 GnRH アンタゴニスト化合物

PEG ポリマーの一方または両方の末端の官能基化を実施する。PEG ポリマーの化学的に活性な誘導体または化学的に活性化させた誘導体を調製して、PEG と所望の分子、GnRH アンタゴニストまたは GnRH の活性を低下させる薬物とを結合させる。PEG 化工程全体は、液相バッチ工程またはオンカラムフェドバッチ工程のいずれかとする。簡便でよく用いられるバッチ工程では、適切な緩衝液中、好ましくは 4 ~ 6 の温度で試薬を混合する。PEG 誘導体に適した官能基の選択は、PEG とカップリングさせる分子上の利用可能な反応基の種類に基づくものとする。タンパク質では、典型的な反応性アミノ酸として、リジン、システイン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、チロシンが挙げられる。このほか、N 末端アミノ基および C 末端カルボン酸をアルデヒド官能性ポリマーとのコンジュゲーションによって、これを部位特異的部位として用いることができる。第一の PEG 誘導体作製では、PEG ポリマーが、ヒドロキシル基との反応性を示す基、通常、無水物、酸塩化物、クロロギ酸エステルおよび炭酸エステルと反応する。第二の PEG 誘導体作製では、アルデヒド、エステル、アミドなどのより効率的な官能基がコンジュゲーションに利用可能となる。ヘテロ二官能性 PEG は、2 つの部分の結合させる際に、親水性、柔軟性および生体適合性のあるスペーサーが必要とされる場合に極めて有用である。ヘテロ二官能性 PEG に好ましい末端基には、マレイミド、ビニルスルホン、ピリジルジスルフィド、アミン、カルボン酸および N H S エステルがある。第三の PEG 化剤作製では、分岐状、Y 字状または櫛状にした低粘度で臓器に蓄積しないポリマーが利用可能である。上記の化合物を動物試験で検討し、その化合物が物理的に大きいため血液脳関門を通過しないことを明らかにする。上記の化合物のなかには、半減期が長くなったものがみられる。そのような化合物は下垂体 GnRH 受容体に作用することはない。それらが末梢 GnRH 受容体にのみ作用し、雌および雄にそれぞれエストロゲンおよびテストステロンが減少するという副作用を生じさせないことを明らかにする。その化合物を経口経路を含む複数の経路で投与する。これにより、数年間にわたる長期投与が可能になり、いくつかの例では、閉経前女性の月経周期の維持が可能になる。

10

20

【0291】

実施例 29

モノクローナル抗体化合物

マウスを免疫感作して抗 GnRH 抗体産生を刺激する。脾臓から抗体形成細胞を単離する。組織培養で腫瘍細胞を増殖させる。脾臓から単離した抗体形成細胞と、培養した腫瘍細胞とを融合させて、ハイブリドーマを形成させる。抗体を産生するハイブリドーマをスクリーニングする。抗体産生ハイブリドーマをクローン化する。モノクローナル抗体を単離して培養する。モノクローナル抗体は、末梢 GnRH と高い親和性で結合することによって作用し、GnRH がその受容体と結合しないようにする。抗体は BBB を通過できない大型分子であり、このため中枢 GnRH 受容体が影響を受けることはなく、それにより、生殖に関わる視床下部 - 下垂体 - 性腺軸が影響を受けることはない。

30

40

【0292】

実施例 30

経口 GnRH アンタゴニストであるレルゴリクスを用いる治療例

患者病歴

- ・ 38 歳、男性、脊椎関節炎を有し、疾患持続期間は 5 年である。

【0293】

実験的治療

- ・ 実験的 GnRH アンタゴニスト療法として、レルゴリクス 400 mg を毎日、12 週間投与する。

【0294】

50

4 か月後の奏効の評価

- ・ B A S D A I スコアにより強直性脊椎炎 / 脊椎関節炎の疾患活動性を測定する。治療前の B A S D A I は 5 である。12 週間後の時点で、B A S D A I は 1 . 2、寛解である。

【0295】

- ・ この実施例から、G n R H アнтаゴニストであるレルゴリクスによって脊椎関節炎患者の徴候および症状が改善されることがわかる。

【0296】

実施例 3 1

経口 G n R H アнтаゴニストであるエラゴリクスを用いる治療例

患者病歴

10

- ・ 38 歳、女性、全身性硬化症（強皮症）を有し、疾患持続期間は 1 年である。

【0297】

実験的治療

- ・ 実験的 G n R H アнтаゴニスト療法として、エラゴリクス 600 m g を毎日、12 週間投与する。

【0298】

奏効の評価

- ・ 指潰瘍が 6 から 2 に減少する。
- ・ 健康状態質問票が 2 . 0 から 1 . 0 に改善される。
- ・ この実施例から、G n R H アнтаゴニストであるエラゴリクスによって全身性硬化症（強皮症）の徴候および症状が改善されることがわかる。

20

【0299】

実施例 3 2

経口 G n R H アнтаゴニストである A s p 1 7 0 7 を用いて癌関連炎症を軽減する治療例

炎症と癌との間には密接な関係がある。炎症は癌の第 7 の特徴として記載されている。癌に関連する症状の大部分は炎症によるものである。

【0300】

患者病歴

- ・ 68 歳、男性、結腸癌を有し、疾患持続期間は 1 年である。疼痛、食欲不振および疲労感などの癌関連炎症の徴候および症状が認められる。

30

【0301】

実験的治療

- ・ 実験的治療として、A S P 1 7 0 7 8 m g を毎日投与し、癌関連炎症による徴候および症状を軽減する。

【0302】

奏効の評価

- ・ 3 か月後、疼痛、食欲不振および疲労感などの癌関連炎症の徴候および症状の軽減が認められる。
- ・ 3 か月後、治療前に高値を示した C R P が 40 m g / L から 12 m g / L に低下する。

40

【0303】

この実施例から、G n R H アнтаゴニストである A S P 1 7 0 7 によって癌関連炎症を有する患者の徴候および症状が改善されることがわかる。

【0304】

実施例 3 3

大腸炎の G n R H アнтаゴニスト治療の例

患者病歴

- ・ 55 歳、女性、過去 10 年間、潰瘍性大腸炎に罹患している。

【0305】

実験的治療

50

・ガレリクス 2 m g を毎日、6 か月間投与する。

【0306】

奏効の評価

・6 か月後には臨床寛解が認められ、部分 M a y o スコアが 3 から 0 に減少する。

【0307】

この実施例から、いかにして G n R H アンタゴニストを投与して炎症性腸疾患を治療するかがわかる。

【0308】

実施例 3 4

関節リウマチ患者の末梢の G n R H と T N F - アルファとの相関を評価し、その結果を図 1 4 に示す。

【0309】

ここまで本明細書に引用した刊行物および特許はいずれも、参照により本明細書に組み込まれる。当業者には、本発明の範囲および趣旨を逸脱することなく、記載されている本発明の方法およびシステムの様々な修正形態および変形形態が明らかになるであろう。ここまで、特定の好ましい実施形態と関連させて本発明を説明してきたが、特許請求される本発明は、そのような特定の実施形態に不当に限定されるべきではないことが理解されるべきである。実際、分子生物学、体外受精、発生またはその関連分野の当業者には、記載されている本発明の実施様式の様々な修正形態が明らかであり、このような修正形態はのちの特許請求の範囲内に含まれるものとする。

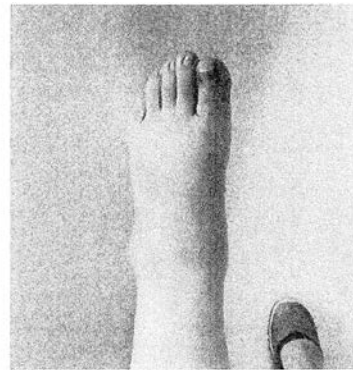
10

20

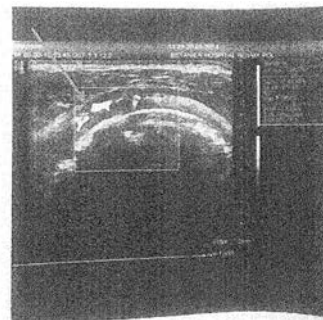
【図 1 A - B】



【図 1 C】



【図 2 A】



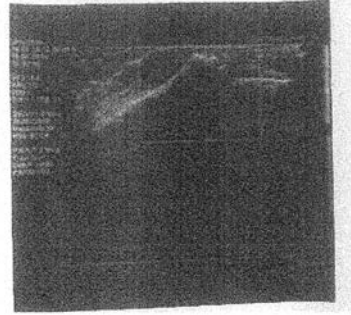
【図 2 B】

治療後：肩にパワードブラは見られない。



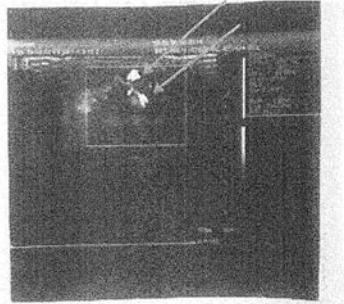
【図 2 D】

治療後：MCP 4 右側にパワードブラは見られない。



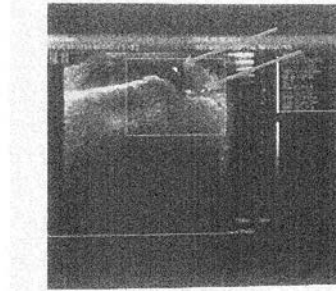
【図 2 C】

治療前：矢印で強調した白い領域は、右MCP 4（指関節）右側の炎症活動性を示すパワードブラである。



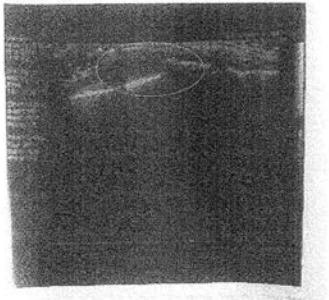
【図 2 E】

治療前：矢印で強調した白い領域は、右MCP 4（指関節）左側の炎症活動性を示すパワードブラである。



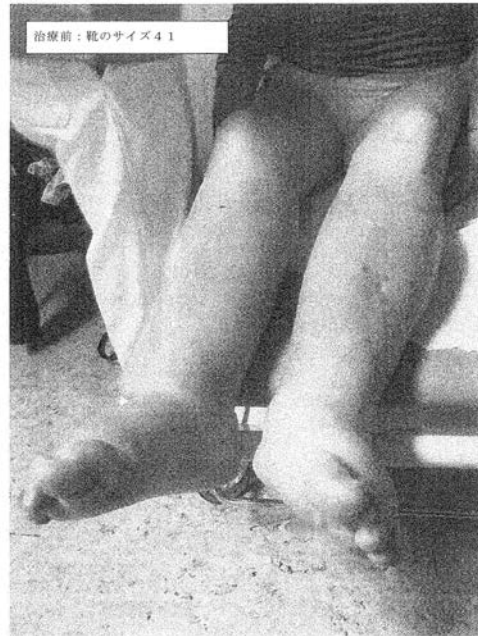
【図 2 F】

治療後：MCP 4 左側にパワードブラは見られず、関節液が減少している（楕円）。

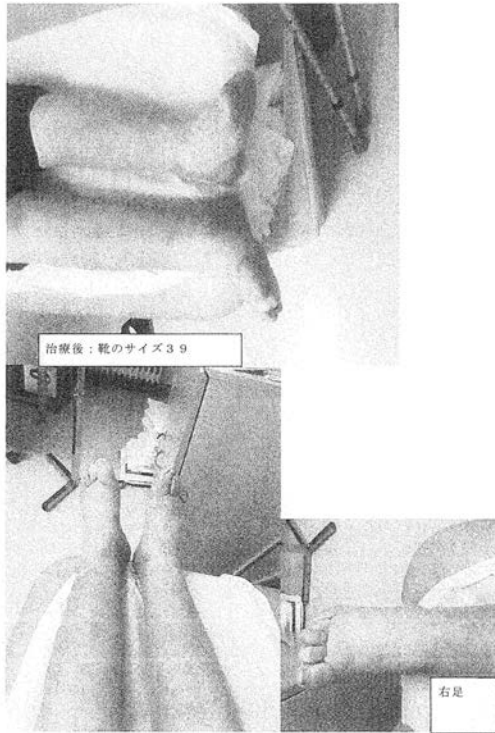


【図 3 A】

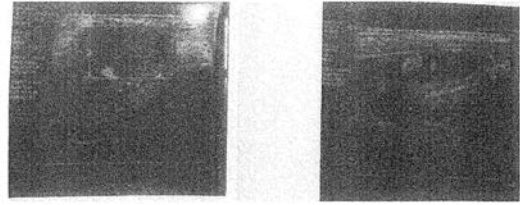
治療前：靴のサイズ 41



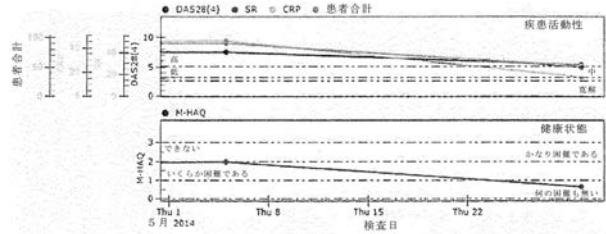
【図 3 B】



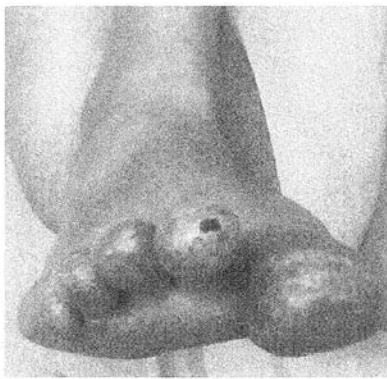
【図 4】



【図 5】



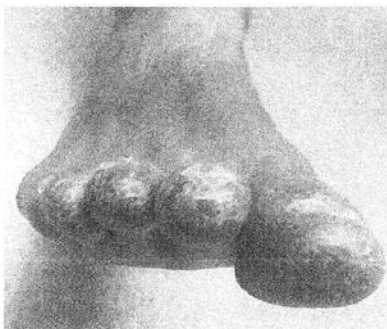
【図 6 A】



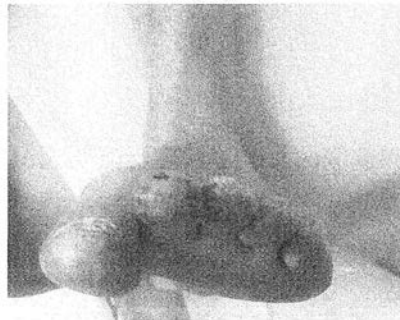
【図 6 C】



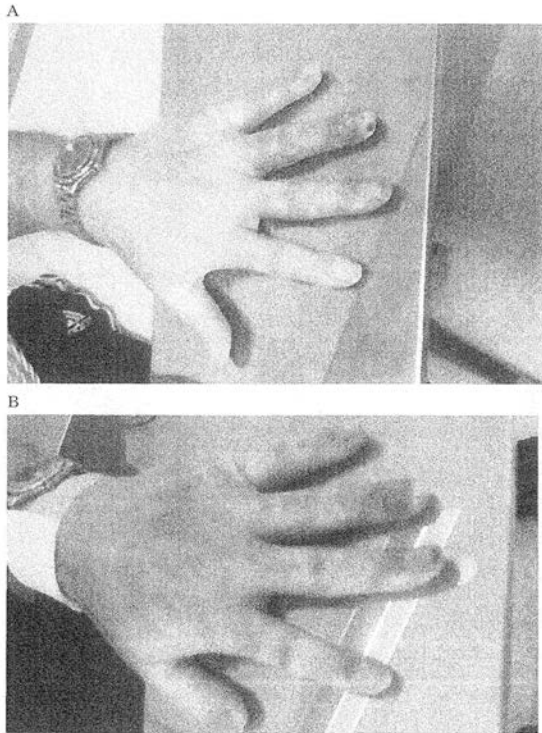
【図 6 B】



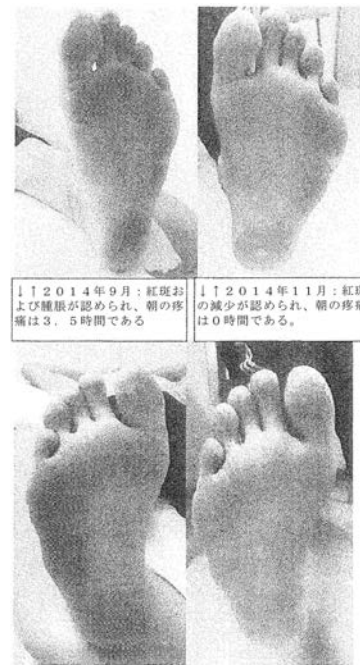
【図 6 D】



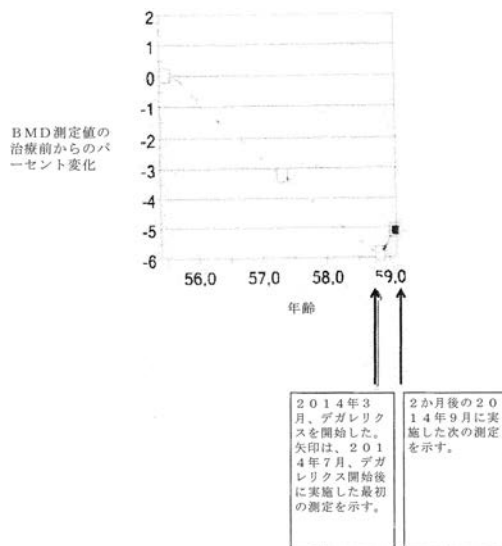
【図 7】



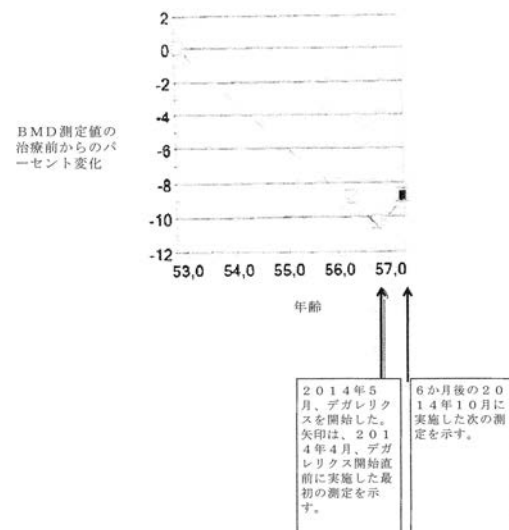
【図 8】



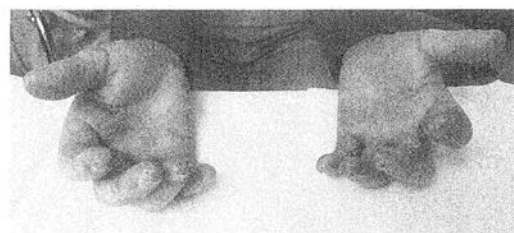
【図 9】



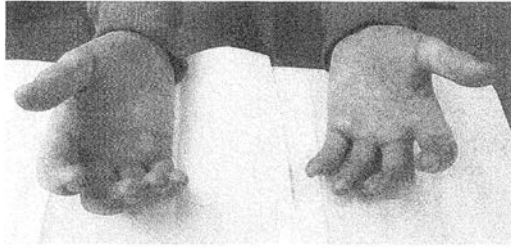
【図 10】



【図 11】

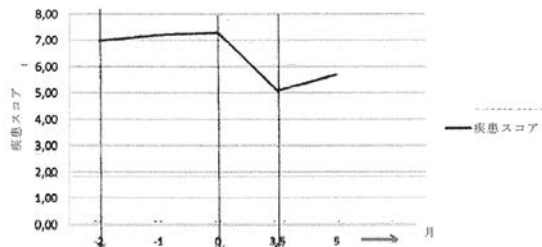


【図 1 2】



【図 1 3】

関節リウマチにおけるメトトレキサートとGnRHアンタゴニストの相乗効果

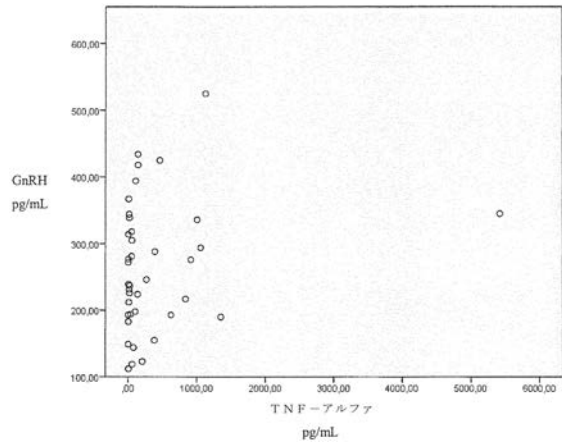


1999年から2014年まで継続してメトトレキサート10mg/週を服用：疾患活動性は平均7～7.3単位の高値を示している。

第0月の2014年6月、GnRHアンタゴニストを開始：
疾患活動性が2.2単位改善されている。

3.5か月後の2014年10月、メトトレキサートを中止：
疾患活動性が0.6単位悪化している。

【図 1 4】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP2015/069369
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center; margin: 20px 0;">see additional sheet</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 33, 57(completely); 1-32, 34-50, 53, 54(partially)</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p style="margin-top: 20px;"> Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. </p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/069369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/09 A61P29/00 G01N33/68
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)

A61K A61P G01N

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.
X	AS KÅSS ET AL: "Short-term treatment with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, cetrorelix, in rheumatoid arthritis (AGRA): a randomized, double-blind, placebo-controlled study", SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, vol. 43, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 22-27, XP055218284, ISSN: 0300-9742, DOI: 10.3109/03009742.2013.825007 abstract pages 22-26	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
Y	----- -/--	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2016

Date of mailing of the international search report

19/02/2016

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

Camilleri, Alain

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/069369

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANITA KÁSS ET AL: "Cetrorelix, a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist, Demonstrates Efficacy and Significantly Reduces Proinflammatory Cytokines in Patients with Active Longstanding Rheumatoid Arthritis with High Gonadotropin Levels: A Proof-of-Concept, Double-Blind, Randomized Trial", 77TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-COLLEGE-OF-RHEUMATOLOGY (ACR) / 48TH ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION, 1 December 2013 (2013-12-01), XP055218127, pages 1-3	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
Y		1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
X	----- ANITA KASS ET AL: "Cetrorelix, a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist, Significantly Reduces Tumour-Necrosis-Factor-Alpha and Demonstrates Efficacy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: A Proof-of-Concept, Double-Blind, Randomised Trial", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 64, no. 10, Suppl. S, 1 October 2012 (2012-10-01), pages S363-S364, XP055218145, ISSN: 0004-3591	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
Y	page 1	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
X	----- FERENC G. RICK ET AL: "LHRH antagonist Cetrorelix reduces prostate size and gene expression of proinflammatory cytokines and growth factors in a rat model of benign prostatic hyperplasia", THE PROSTATE, vol. 71, no. 7, 13 October 2010 (2010-10-13), pages 736-747, XP055218297, ISSN: 0270-4137, DOI: 10.1002/pros.21289	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
Y	abstract pages 737-746	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/069369

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "Sifasi-HP", 1 February 2001 (2001-02-01), XP055218289, Retrieved from the Internet: URL: http://www.seruminstitute.com/content/products/pdf/setrosil.pdf [retrieved on 2015-10-05] the whole document	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
X	----- US 2004/138138 A1 (ENGEL JURGEN [DE] ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15)	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
Y	abstract claims	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
X	----- WO 2011/144756 A1 (XL PROTEIN GMBH [DE]; UNIV MUENCHEN TECH [DE]; SKERRA ARNE [DE]; BINDE) 24 November 2011 (2011-11-24)	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
Y	abstract claims	1-32, 34-37, 39-50, 53,54,57
Y	----- US 7 569 688 B2 (HIRANO MASAOKI [JP] ET AL) 4 August 2009 (2009-08-04) cited in the application the whole document	1-32,34, 35, 37-50, 53,54
Y	----- US 8 076 367 B2 (HIRANO MASAOKI [JP] ET AL) 13 December 2011 (2011-12-13) cited in the application the whole document	1-32,34, 35, 37-50, 53,54
X	----- WO 2009/106597 A1 (AETERNA ZENTARIS GMBH [DE]) 3 September 2009 (2009-09-03)	1-32,34, 35, 37-50, 53,54
Y	the whole document	1-32,34, 35, 37-50, 53,54
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/069369

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Y. YANAGITA ET AL: "Astellas' Drug Discovery Strategy: Focus on Oncology", JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY., vol. 42, no. 4, 28 March 2012 (2012-03-28), pages 241-246, XP055246586, JP ISSN: 0368-2811, DOI: 10.1093/jjco/hys014 abstract table 1	1-32,34, 35, 37-50, 53,54
X	----- WO 2014/104791 A1 (CHONG KUN DANG PHARM CORP [KR]) 3 July 2014 (2014-07-03) abstract page 9, paragraph 52 page 12, paragraphs 71,83 page 10, paragraph 58 claims	1-12, 14-35, 37, 39-50, 53,54
X	----- EP 2 505 204 A2 (FERRING INT CT SA [CH]) 3 October 2012 (2012-10-03) abstract paragraphs [0009] - [0059] paragraphs [0081] - [0108] examples claims	1-12, 14-35, 37, 39-50, 53,54
X	----- MATTHEW R SMITH ET AL: "Gonadotropin-Releasing Hormone Blockers and Cardiovascular Disease Risk: Analysis of Prospective Clinical Trials of Degarelix", JOURNAL OF UROLOGY, vol. 186, no. 5, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 1835-1842, XP028311847, ISSN: 0022-5347, DOI: 10.1016/J.JURO.2011.07.035 [retrieved on 2011-07-14] abstract page 1835 - page 1841 ----- -/--	1-12, 14-35, 37, 39-50, 53,54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/069369

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DUIVENVOORDEN WILHELMINA CM ET AL: "MP24-11 GNRH ANTAGONISTS ASSOCIATE WITH LESS WEIGHT GAIN AND Milder CHARACTERISTICS OF THE METABOLIC SYNDROME AND ATHEROSCLEROSIS COMPARED TO SURGICAL CASTRATION AND GNRH ANALOGUES IN PRE-CLINICAL ANIMAL MODEL", JOURNAL OF UROLOGY, vol. 191, no. 4, 18 May 2014 (2014-05-18), XP028602158, ISSN: 0022-5347, DOI: 10.1016/J.JURO.2014.02.292 abstract</p> <p>-----</p>	<p>1-12, 14-35, 37, 39-50, 53,54</p>
X	<p>ALBERTSEN PETER ET AL: "781 ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY BY A GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANTAGONIST, DEGARELIX, LOWERS THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS OR DEATH WHEN COMPARED TO LUTEINISING HORMONE-RELEASING AGONISTS", JOURNAL OF UROLOGY, vol. 189, no. 4, 6 May 2013 (2013-05-06), XP028528305, ISSN: 0022-5347, DOI: 10.1016/J.JURO.2013.02.345 abstract</p> <p>-----</p>	<p>1-12, 14-35, 37, 39-50, 53,54</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/069369

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004138138	A1	15-07-2004	NONE	
WO 2011144756	A1	24-11-2011	AU 2011254564 A1 CA 2794614 A1 CN 102883734 A EA 201291010 A1 EP 2571510 A1 JP 5828889 B2 JP 2013531480 A KR 20130105289 A NZ 602522 A SG 185440 A1 US 2013072420 A1 WO 2011144756 A1	13-12-2012 24-11-2011 16-01-2013 30-09-2013 27-03-2013 09-12-2015 08-08-2013 25-09-2013 27-06-2014 28-12-2012 21-03-2013 24-11-2011
US 7569688	B2	04-08-2009	AT 322485 T AU 7102201 A AU 2001271022 B2 CA 2415010 A1 CN 1440391 A DE 60118564 T2 DK 1300398 T3 EP 1300398 A1 ES 2261437 T3 JP 4211394 B2 KR 20030019555 A PL 360294 A1 PT 1300398 E US 2003191164 A1 US 2005267110 A1 WO 0202533 A1	15-04-2006 14-01-2002 17-08-2006 10-01-2002 03-09-2003 18-01-2007 17-07-2006 09-04-2003 16-11-2006 21-01-2009 06-03-2003 06-09-2004 31-07-2006 09-10-2003 01-12-2005 10-01-2002
US 8076367	B2	13-12-2011	AR 049436 A1 AU 2005250273 A1 BR P10511796 A CA 2568590 A1 CN 1964950 A EP 1752452 A1 IL 179437 A JP 4595938 B2 NZ 552372 A RU 2347781 C2 TW I342307 B UA 83928 C2 US 2009018177 A1 US 2010173946 A1 WO 2005118556 A1	02-08-2006 15-12-2005 15-01-2008 15-12-2005 16-05-2007 14-02-2007 30-11-2011 08-12-2010 27-11-2009 27-02-2009 21-05-2011 26-08-2008 15-01-2009 08-07-2010 15-12-2005
WO 2009106597	A1	03-09-2009	CA 2716572 A1 EP 2095818 A1 EP 2278964 A1 JP 2011513280 A US 2009221569 A1 WO 2009106597 A1	03-09-2009 02-09-2009 02-02-2011 28-04-2011 03-09-2009 03-09-2009
WO 2014104791	A1	03-07-2014	AU 2013371101 A1 CA 2888863 A1 CN 105188680 A	13-08-2015 03-07-2014 23-12-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/069369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		EP 2938332 A1	04-11-2015	
		KR 20140086741 A	08-07-2014	
		PH 12015500936 A1	06-07-2015	
		US 2015297726 A1	22-10-2015	
		WO 2014104791 A1	03-07-2014	

EP 2505204	A2	03-10-2012	AU 2009213748 A1	20-08-2009
			AU 2009213751 A1	20-08-2009
			BR P10908127 A2	04-08-2015
			BR P10908129 A2	04-08-2015
			CA 2714444 A1	20-08-2009
			CA 2714445 A1	20-08-2009
			CN 101939020 A	05-01-2011
			CN 101998861 A	30-03-2011
			CN 103990107 A	20-08-2014
			DK 2249859 T3	02-06-2014
			DK 2505204 T3	16-03-2015
			DK 2650012 T3	15-06-2015
			EA 200901074 A1	30-04-2010
			EA 200901075 A1	30-04-2010
			EA 201300741 A1	28-02-2014
			EA 201300742 A1	28-02-2014
			EP 2249858 A1	17-11-2010
			EP 2249859 A1	17-11-2010
			EP 2505204 A2	03-10-2012
			EP 2650012 A1	16-10-2013
			EP 2799085 A1	05-11-2014
			ES 2479441 T3	24-07-2014
			ES 2532709 T3	31-03-2015
			ES 2540235 T3	09-07-2015
			HK 1145011 A1	30-01-2015
			HK 1176552 A1	23-10-2015
			HK 1190912 A1	22-01-2016
			HK 1198243 A1	20-03-2015
			HR P20140665 T1	10-10-2014
			HR P20150290 T1	10-04-2015
			HR P20150633 T1	31-07-2015
			IL 207295 A	31-03-2015
			IL 207400 A	31-12-2014
			JP 2011511785 A	14-04-2011
			JP 2011511786 A	14-04-2011
			JP 2014141505 A	07-08-2014
			JP 2014167009 A	11-09-2014
			KR 20100123714 A	24-11-2010
			KR 20100126362 A	01-12-2010
			KR 20140130757 A	11-11-2014
			KR 20150091543 A	11-08-2015
			NZ 587057 A	21-12-2012
			NZ 587088 A	21-12-2012
			NZ 603932 A	30-04-2014
			NZ 603958 A	28-03-2013
			PT 2249859 E	31-07-2014
			PT 2505204 E	26-03-2015
			PT 2650012 E	30-06-2015
			RU 2010133480 A	20-03-2012
			RU 2010133481 A	20-03-2012
			SI 2249859 T1	29-08-2014
			SI 2505204 T1	30-04-2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/069369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SI 2650012 T1	30-06-2015
		TW 200938217 A	16-09-2009
		TW 200938218 A	16-09-2009
		US 2009203622 A1	13-08-2009
		US 2009203623 A1	13-08-2009
		US 2013029910 A1	31-01-2013
		US 2014113870 A1	24-04-2014
		US 2014349935 A1	27-11-2014
		WO 2009101530 A1	20-08-2009
		WO 2009101533 A1	20-08-2009

International Application No. PCT/ EP2015/ 069369

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 57(completely); 1-32, 34-37, 39-50, 53, 54(partially)

A GnRH antagonist which is cetrorelix, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks; or an agent capable of disclosing peripheral GnRH level and/or activity for use in diagnosing an inflammatory condition in a subject.

2. claims: 1-32, 34, 35, 37-50, 53, 54(all partially)

A GnRH antagonist which is elagolix, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks.

3. claims: 1-32, 34-37, 39-50, 53, 54(all partially)

A GnRH antagonist which is ganirelix, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks.

4. claims: 1-32, 34, 35, 37, 39-50, 53, 54(all partially)

A GnRH antagonist which is abarelix, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks.

5. claims: 1-32, 34, 35, 37-50, 53, 54(all partially)

A GnRH antagonist which is ASP1707, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or

International Application No. PCT/ EP2015/ 069369

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks.

6. claims: 1-32, 34, 35, 37-50, 53, 54(all partially)

A GnRH antagonist which is relugolix, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks.

7. claims: 33(completely); 1-32, 34, 35, 37, 39-50, 53, 54(partially)

A GnRH antagonist which is degarelix, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks.

8-13. claims: 1-32, 34, 35, 37, 39-50, 54(all partially)

A GnRH antagonist which is respectively, detirelix, iturelix, ozarelix, prazarelix, ramorelix, teverelix, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration for a period of at least 12 weeks.

14-31. claims: 1-32, 34, 35, 37-50, 53, 54(all partially)

A GnRH antagonist which is respectively, a spiroindoline derivative, pyrrole derivative, pyrazole derivative, pyridinone derivative, pyrimidinone derivative, pyrrolidine derivative, imidazole derivative, imidazoline derivative, quinolinone derivative, quinoline derivative, quinazoline derivative, indole derivative, furamide derivative, oxazole derivative, triazine-triole derivative, pyrazinone derivative, thiazole derivative, carbazole derivative, alone, or in combination with an additional active agent, for use in the treatment of an inflammatory condition selected from an inflammatory disease, chronic inflammation, age-related inflammation or inflammatory peripheral GnRH, wherein said GnRH antagonist is for long-term administration

International Application No. PCT/ EP2015/ 069369

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

for a period of at least 12 weeks.

32. claims: 51, 52

A conjugate comprising a GnRH antagonist linked to a polymer
or a pharmaceutical composition comprising said conjugate.

33. claims: 55, 56

A diagnostic method for detecting or determining an
inflammatory condition by measuring the level of peripheral
GnRH in a subject.

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 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4409 (2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/568 (2006.01)	A 6 1 K	31/568	
A 6 1 K	31/566 (2006.01)	A 6 1 K	31/566	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 P	43/00	1 11
A 6 1 K	47/61 (2017.01)	A 6 1 K	47/60	
A 6 1 K	47/62 (2017.01)	A 6 1 K	47/61	
A 6 1 K	38/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/62	
		A 6 1 K	38/08	

(31)優先権主張番号 62/181,289

(32)優先日 平成27年6月18日(2015.6.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

(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

Fターム(参考) 4C084 AA17 BA01 BA08 BA17 BA23 BA32 CA59 ZA02 ZA36 ZA40
 ZA42 ZA66 ZA73 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB15 ZB26 ZC21
 ZC33
 4C086 AA01 AA02 BC17 CB09 DA08 DA09 GA08 MA16 MA34 MA52
 MA55 MA66 ZA02 ZA36 ZA40 ZA42 ZA66 ZA73 ZA81 ZA89
 ZA96 ZA97 ZB15 ZB26 ZC21 ZC33 ZC75