

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7671249号
(P7671249)

(45)発行日 令和7年5月1日(2025.5.1)

(24)登録日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	38/18 (2006.01)	A 6 1 K	38/18
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
C 0 7 K	14/50 (2006.01)	C 0 7 K	14/50
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00

F I

Z N A

請求項の数 12 (全25頁)

(21)出願番号 特願2021-546319(P2021-546319)
 (86)(22)出願日 令和2年2月7日(2020.2.7)
 (65)公表番号 特表2022-519732(P2022-519732)
 A)
 (43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2020/053214
 (87)国際公開番号 WO2020/161341
 (87)国際公開日 令和2年8月13日(2020.8.13)
 審査請求日 令和5年1月23日(2023.1.23)
 (31)優先権主張番号 19156281.8
 (32)優先日 平成31年2月8日(2019.2.8)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット
 ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラー-セ 250
 Frankfurter Str. 25
 0, D-64293 Darmstad
 t, Federal Republic
 of Germany
 (74)代理人 100099759
 弁理士 青木 篤

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 变形性関節症が急速に進行するリスクがある患者の治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

軟骨障害を有する対象の治療に使用するための、FGF-18化合物を含む医薬組成物であつて、前記対象が、

(a) 関節の顕著な構造的欠陥、ここで、関節の前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅(miniJSW)が3.5 mm未満およびKLグレードが2~4からなるグループから選択される；
 (b) 耐忍できない関節痛、ここで前記耐忍できない関節痛は、WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも35点に対応する関節痛、VAS疼痛スコアが(数値スケールで)4以上または(100 mmのスケールで)40以上に対応する関節痛、NRSスコアが(0~11のスケールで)4以上に対応する関節痛、およびKOOSスコアが(0~100のスケールで)40以上に対応する関節痛からなるグループから選択される；

を示す場合、

前記対象が前記軟骨障害の急速な進行のリスクを示し、かつ、

前記FGF-18化合物がa)配列番号1の残基28~207またはb)配列番号2を含む、医薬組成物。

【請求項2】

軟骨障害を有する対象における前記軟骨障害に付随する臨床症状の予防または治療に使用するための、FGF-18化合物を含む医薬組成物であつて、前記対象が、

(a) 関節の顕著な構造的欠陥、ここで、関節の前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅(miniJSW)が3.5 mm未満およびKLグレードが2~4からなるグループから選択される；

10

20

(b) 耐忍できない関節痛、ここで前記耐忍できない関節痛は、WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも35点に対応する関節痛、VAS疼痛スコアが(数値スケールで)4以上または(100 mmのスケールで)40以上に対応する関節痛、NRSスコアが(0~11のスケールで)4以上に対応する関節痛、およびKOOSスコアが(0~100のスケールで)40以上に対応する関節痛からなるグループから選択される;

を示す場合、

前記対象が、前記軟骨障害が急速に進行するリスクを示し、かつ、

前記FGF-18化合物がa)配列番号1の残基28~207またはb)配列番号2を含む、医薬組成物。

【請求項3】

前記臨床症状が、前記軟骨障害に付随する疼痛、身体障害、および関節硬直からなるリストから選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記臨床症状が前記軟骨障害に付随する疼痛である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記関節障害が、変形性関節症、軟骨損傷、関節軟骨に影響を与える骨折、および関節軟骨に影響がある外科的処置からなるグループから選択される、請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記関節障害が、変形性関節症である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記関節障害が、変形性膝関節症または変形性股関節症である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記医薬組成物が関節内に投与される、請求項1~7のいずれかに1項記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記医薬組成物は、少なくとも2回の投与からなる少なくとも1つの治療サイクルを含む投与計画に従って投与され、前記2回の投与は、約4、5、6、7、8、9、または10日間隔でられる、請求項1~8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記2回の投与は、約7日間隔でられる、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記医薬組成物は、少なくとも4つの治療サイクルを含む投与計画において1つの治療サイクルにつき週に1回、3週間にわたり、1回の注射につき100 μgの用量で関節内に投与され、前記治療サイクルは、約4~8ヶ月、隔てられる、請求項1~10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記4つの治療サイクルは、約6ヶ月隔てられる、請求項11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、軟骨障害、好ましくは変形性関節症(OA)に冒された患者の治療、特にこの障害が急速に進行するリスクがある患者の治療に使用するための活性化合物、特にFGF-18化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

軟骨障害は、広く、結合組織における代謝異常の進行を特徴とする疾患を意味し、冒された身体部位の疼痛、硬直、および動作の制限として現われる。これらの障害は病状に起因するか、外傷または損傷の結果である可能性がある。軟骨障害に特に含まれるのは、変

10

20

30

40

50

形性関節症（OA）、軟骨損傷（スポーツによる軟骨および関節の損傷と、外科的損傷（マイクロフラクチャーなど）が含まれる）である。成熟した軟骨は自ら修復する能力が限定されている。それは特に、成熟した軟骨細胞は増殖する能力がほとんどないことと、血管が存在しないことが理由である。それに加え、軟骨はよく硝化されておらず、酸素圧が低い。

【0003】

OAは進行性の軟骨障害であり、初期段階には関節の構造変化がわずかで無症状に止まる可能性があるが、通常はより進行した（中度と重度の）段階へと進行する。OAの構造変化は進行性の浸食および関節軟骨の喪失と、硬直の症状と疼痛の出現または増加を主な特徴とする。変形性関節症を分類する最も一般的なやり方はKellgren-Lawrence（KL）評価スケールの使用であり、これは本明細書で説明されている。簡単に述べると、KL評価スケールは、関節の構造的欠陥のX線分析に基づいて5つのステージ（「0」：なし、から「4」：重度まで）を規定している。

10

【0004】

軟骨の損傷を回復させたり遅延させたりする市販の治療薬はまだ存在していない（Lotz、2010年参照）。しかし臨床症状を管理するための治療の選択肢が存在しており、それはこの疾患の重症度またはステージによって異なることになる。初期段階の治療には、たいていの物理的療法、ライススタイルの変更（例えば身体活動の増加）、および支持装置が含まれる。しかし変形性関節症が軽度段階または中度段階へと進行するにつれて臨床症状が悪化することで鎮痛薬（非ステロイド系抗炎症薬など）の使用が必要となる可能性がある。これらは変形性関節症の疼痛と関節の腫れおよび炎症を緩和するのに有効だが、その使用は、胃を刺激することによる制限を受ける可能性がある。重度段階または後期段階では、より強力な鎮痛薬が有用である可能性があるが、それでもいくつかの場合には外科的処置が必要になる可能性がある。

20

【0005】

外科的処置が必要であるとき、標準的な処置は年齢に依存しており、関節全置換、または軟骨片の移植、または骨髓刺激技術（マイクロフラクチャーなど）という幅がある。脛骨または大腿骨の骨切り術（骨を削って関節の磨耗のバランスを取り直す）は、活動的なライフスタイルを維持し、関節全置換の必要性を先延ばしするのに役立つ可能性がある。関節全置換は進行した変形性関節症の症状を緩和することができるが、一般に対象がライフスタイルおよび／または活動レベルを変化させる必要がある。損傷または疾患によって起こる損傷した軟骨（特に関節軟骨）の置換は医師にとって大きな課題であり、利用可能な外科的治療処置は、完全に予測可能というわけではなく、限られた期間しか有効でないと見なされている。マイクロフラクチャーは、軟骨下骨を侵入させて幹細胞由来の骨髓による軟骨定着を促進することを含む一般的な処置である。しかしこの技術は軟骨の欠陥を十分に修復せず、形成される新たな軟骨は主に線維軟骨であるため、機能と生体力学が不十分であるか変化する結果となることが示されている。実際、線維軟骨は同じ耐久性を持たず、周囲の硝子軟骨に正しく付着しない可能性がある。この理由により、新たに合成される線維軟骨はより簡単に破損する可能性がある（予想される期間：5～10年）。

30

【0006】

したがってより若い対象の大半は、外科的処置を求めないか、カウンセリングを受けて外科的処置をできるだけ先に延ばす。

40

【0007】

疾患の進行は膝OAを患っている患者間で一貫性がないことと、多数の因子が急速な進行のリスクに付随していることがよく知られている。関節腔狭小化の速度、すなわち軟骨の薄化が起こる速度は、この疾患の進行の1つの優れた指標だが、何らかの結論または予測をする前にある期間にわたってデータを回収する必要がある。臨床試験において、ベースラインで、すなわち何らかの薬を投与する前に測定されたいくつかのパラメータが、この障害の急速な進行のリスクと相關させられてきた。特に、ベースラインでX線によってKLグレードが2以上のOAを持つことが明確にされたOAは、この障害の進行と関連づけられて

50

きた (Guermazi他、2015年)。ベースラインで測定された関節腔幅 (JSW) 、特に内側区画の関節腔幅 (mJSW) は、膝OAの進行速度と逆相関する強力な予測値であると見なされている (Pelletier他、2007年)。それと整合するように、ベースラインでの内側 JSW の値も膝全置換の1つの強力な予測因子である。それに加え、膝の疼痛は変形性関節症 (OA) の構造悪化の帰結であるだけでなく、構造的進行にも寄与するという証拠が存在している。関節の疼痛 (WOMAC指数によって評価することができる) は、OAの構造的進行の別の1つの強力な予測因子であることがさらに特定されており、Kellgren-Lawrenceグレードが2以上で持続する膝疼痛を感じている対象は、進行性OAのリスク増大を示す (Wang他、2018年)。

【0008】

10

この軟骨障害が急速に進行するリスクがある患者は外科的処置を避けられない可能性があり、鎮痛薬からの緩和を見いだせるのは短期間だけである。

【0009】

したがって、特に軟骨障害が急速に進行するリスクがある患者を治療するため、この障害の構造的進行を制限し、理想的にはOAに付随する疼痛の増加の管理を助けると考えられる新たな治療戦略が必要とされている。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、軟骨障害を持つ対象の治療に使用するための活性化合物、好ましくはFGF-18化合物に関するものであり、対象は、前記軟骨障害の急速な進行のリスクを示している。本明細書により詳しく規定されているように、患者が軟骨障害の急速な進行のリスクを示していると見なされるのは、その患者が、以下の2つのパラメータ、すなわち (a) 関節の顕著な構造的欠陥と (b) 耐忍できない関節痛の組み合わせを示すときである。

20

【0011】

本発明はさらに、軟骨障害を持つ対象を治療する方法に関するものであり、この方法は、a) 前記対象が、少なくとも1つの関節の少なくとも1つの顕著な構造的欠陥を示すかどうかを判断する工程 (ただし前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅 (miniJSW) が3.5 mm未満、好ましくは1.5 mm ~ 3.5 mmと、KLグレードが2 ~ 4、好ましくはKLグレードが3からなるグループから選択されることが好ましい) と;

b) 前記対象の関節痛のレベルの評価を取得する工程 (ただし関節痛の前記レベルは、WOMAC疼痛スコア、VAS疼痛スコア、NRSスコア、またはKOOSスコアに基づいて評価されることが好ましい) と;

30

c) i. 少なくとも1つの関節の少なくとも1つの顕著な構造的欠陥と、

ii. 耐忍できない関節痛

を持つ患者を選択する工程と;

d) 選択された患者に、活性化合物、好ましくはFGF-18化合物を投与する工程を含んでいる。

【0012】

本発明はさらに、活性化合物を用いた治療または臨床試験に組み込むため、軟骨障害を持つ対象を、前記治療に対して彼らが感受性である可能性に基づいて選択する方法に関するものであり、この方法は、

40

a) 前記対象が、少なくとも1つの関節の少なくとも1つの顕著な構造的欠陥を示すかどうかを判断する工程 (ただし前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅 (miniJSW) が3.5 mm未満、好ましくは1.5 mm ~ 3.5 mmと、KLグレードが2 ~ 4、好ましくはKLグレードが3からなるグループから選択されることが好ましい) と;

b) 前記対象の関節痛のレベルの評価を取得する工程 (ただし関節痛の前記レベルは、WOMAC疼痛スコア、VAS疼痛スコア、NRSスコア、またはKOOSスコアに基づいて評価されることが好ましい) と;

c) 感受性のある前記対象を、前記治療または臨床試験に適しているとして選択する工程を含んでいる。

50

【0013】

本発明はさらに、臨床試験（好ましくは前記臨床試験は、活性化合物を用いて対象の軟骨障害を治療することに関する）におけるプラセボ効果、または活性化合物を用いて軟骨障害を治療している間のプラセボ効果を判断する方法に関するものであり、この方法は、
 a) 前記対象が、少なくとも1つの関節の少なくとも1つの顕著な構造的欠陥を示すかどうかを判断する工程（ただし前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅（miniJSW）が3.5 mm未満、好ましくは1.5 mm～3.5 mmと、KLグレードが2～4、好ましくはKLグレードが3からなるグループから選択されることが好ましい）と；
 b) 前記対象の関節痛のレベルの評価を取得する工程（ただし関節痛の前記レベルは、WOMAC疼痛スコア、VAS疼痛スコア、NRSスコア、またはKOOSスコアに基づいて評価されることが好ましい）と；
 c) 工程a)と工程b)の結果から前記プラセボ効果を判断する工程を含んでいる。

【0014】

定義

【0015】

「活性化合物」という用語は、本明細書では、例えばFGF-18化合物、BMP-2エンハンサ、BMP-7エンハンサ、GDF-5エンハンサ、FGF-エンハンサ、FGF-9エンハンサ、SOX-9エンハンサ、TGF-阻害剤、Wnt阻害剤、抗MMP-13阻害剤、抗ADAMTS4阻害剤または抗ADAMTS5阻害剤、カルシトニンと、これらの任意のバリエントまたは融合タンパク質からなるグループから選択された化合物を意味する。

【0016】

「FGF-18化合物」または「FGF-18」という用語は、本明細書では、野生型ヒトFGF-18タンパク質の少なくとも1つの生物活性を維持する（例えば骨芽細胞活性を増加させる（WO98/1664参照）、または軟骨形成を増加させる（WO2008/023063参照））タンパク質を意味する。FGF-18は、天然のもの（配列番号1）の（配列番号1の残基28（Glu）から残基207（Ala）までのアミノ酸配列に対応する）成熟形態、または（配列番号2に示されているように；配列番号1のアミノ酸残基28～196に対応する配列番号2のアミノ酸残基2～170を持つ）その切断形態（スプリリフェルミンなど）が可能である。「FGF-18化合物」という用語には、FGF-18の天然の成熟形態または切断形態のバリエントまたは変異体のほか、異種タンパク質または化合物にカップルした（生物）活性なFGF-18部分を含む融合タンパク質（EP17192467.3特許ファミリーに開示されているものなど）も含まれる。このような融合タンパク質では、FGF-18部分として、FGF-18の天然の成熟形態または切断形態、またはこれらのバリエントまたは変異体が可能である。

【0017】

「カルシトニン」という用語は、本明細書では、サケのカルシトニンのタイプを意味する。これは32個のアミノ酸からなるペプチド（配列番号3）であり、骨と軟骨の両方に対する保護活性を持つことが実証されている。

【0018】

「BMP-2」という用語は、本明細書では、マトリックスの合成を促進して軟骨の修復を促進するとともに骨前駆細胞が骨芽細胞に分化する際に極めて重要な役割を果たし、したがって骨と軟骨の形成を促進するタンパク質を意味する（Deng他、2018年）。ヒトBMP-2の完全長天然形態は配列番号4で表わされる。BMP-2タンパク質の組み換え形態の1つはジボテルミンアルファとして知られている。「BMP-2」という用語には、そのバリエント、またはBMP-2部分を含む融合タンパク質も含まれる。

【0019】

「BMP-7」という用語は、本明細書では、その骨形成特性で知られるタンパク質を意味し、軟骨マトリックス成分の合成を促進してプロテオグリカンとコラーゲンの合成を増加させることによって軟骨に対する強力な同化効果を持つことが示されている（Deng他、2018年）。ヒトBMP7の完全長天然形態は配列番号5で表わされる。BMP-2タンパク質の組み換え形態の1つはエプトテルミンアルファとして知られている。この用語には、その

10

20

30

40

50

バリアント、またはBMP-7部分を含む融合タンパク質も含まれる。

【0020】

「GDF-5」という用語は、LAP-4またはラドテルミンとしても知られており、本明細書では、健康な対象とOA患者の両方に由来していてインビトロで培養されたヒト関節軟骨細胞の中でマトリックスの合成に対する促進効果を特に有するタンパク質を意味する（Parri sh他、2017年）。ヒトGDF-5の完全長天然形態は配列番号6で表わされる。この用語には、そのバリアント、またはGDF-5部分を含む融合タンパク質も含まれる。

【0021】

「FGF」または「FGF-2」という用語は、本明細書では、軟骨の修復で知られているタンパク質を意味する。これは、未熟なウサギで軟骨細胞の増殖を促進することも示された（AmeyeとYoung、2006年）。ヒトFGF-2の完全長天然形態は配列番号7で表わされる。FGF タンパク質の組み換え形態の1つはトラフェルミンとして知られている。この用語には、そのバリアント、またはFGF 部分を含む融合タンパク質も含まれる。

10

【0022】

「FGF-9」という用語は、本明細書では、OA対象で関節軟骨の悪化を遅延させることが知られている一方で骨棘形成に対してどちらかといえばマイナスの影響があるタンパク質を意味する（Zhou他、2016年）。ヒトFGF-9の完全長天然形態は配列番号8で表わされる。この用語には、そのバリアント、またはFGF-9部分を含む融合タンパク質も含まれる。

【0023】

「TGF-」という用語は、本明細書では、軟骨維持において極めて重要な役割を持つTGF-ベータファミリーに属するタンパク質TGF-ベータを意味する。TGF- は軟骨のエンハンサであることが示されている（Wang、2014年）。この用語には、そのバリアント、またはTGF- 部分を含む融合タンパク質も含まれる。

20

【0024】

「SOX-9」エンハンサという用語は、本明細書では、SOX9の産生を増強する化合物を意味することが想定されている。実際、SOX9は、軟骨細胞外マトリックス（ECM）の形成に不可欠であることが示されている転写因子である。

【0025】

「Wnt阻害剤」という用語は、本明細書では、WNT経路に干渉する化合物を意味することが想定されている。

30

【0026】

「抗MMP13阻害剤」という用語は、本明細書では、マトリックスメタロプロテイナーゼ13（MMP13）の活性を抑制する化合物を意味することが想定されている。MMP13は重要なコラーゲンII型分解酵素の1つである。

【0027】

「抗ADAMTS4阻害剤または抗ADAMTS5阻害剤」という用語は、本明細書では、トロンボスponジンモチーフ4または5（ADAMTS4またはADAMTS5）を有するディスインテグリンとメタロプロテイナーゼの酵素活性を抑制する化合物を意味することが想定されている。

【0028】

「SD」という用語は標準偏差を意味し、任意の確認アッセイ／システムの通常の偏差と結びついている。

40

【0029】

「軟骨障害」という用語は、本明細書では、損傷（外傷性損傷、軟骨症、または関節炎など）に起因する傷害から生じる障害を包含する。本明細書に記載されている化合物の投与によって治療できる可能性のある軟骨障害の非限定的な例に含まれるのは、関節炎（変形性関節症など）、軟骨損傷、関節軟骨に影響する骨折、または関節軟骨に対する影響がある外科的処置（例えばマイクロフラクチャー）である。軟骨または関節の変性疾患／障害（軟骨石灰化症、多発軟骨炎、再発性多発軟骨炎、強直性脊椎炎、または肋軟骨炎）もこの用語に包含される。国際軟骨再生学会は、軟骨の欠陥の重症度を評価するための関節

50

鏡評価システムを提案している。すなわち、グレード0：（正常な）健康な軟骨、グレード1：軟骨が柔らかいスポットまたは水疱を有する、グレード2：軟骨に小さな裂け目が見られる、グレード3：病変部に深い裂け目がある（軟骨層の50%超）、およびグレード4：軟骨の裂け目が、その下にある（軟骨下）骨を露出させている（例えばwww.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdfの13ページを参照されたい）。

【0030】

「変形性関節症」という用語は、本明細書では、関節炎の最も一般的な形態を意味することが想定されている。「変形性関節症」という用語は、原発性変形性関節症と二次性変形性関節症の両方を包含する（例えば『The Merck Manual』、第17版、449ページを参照されたい）。変形性関節症を分類／グレード化する最も一般的なやり方は、Kellgren-Lawrence X線評価スケールの使用である（下記の表参照）。変形性関節症は軟骨の破壊によって生じる可能性がある。軟骨片が破損して骨と骨の間にある関節の疼痛と腫れを引き起こす可能性がある。時間が経過すると軟骨は完全に磨耗し、骨と骨が互いに擦れ合うことになる。変形性関節症はあらゆる関節を冒すことができるが、通常は、手と、体重を支える関節（股関節、膝、脚、脊椎）に関係する。好ましい一例では、変形性関節症として、変形性膝関節症または変形性股関節症が可能である。変形性関節症は、本発明による化合物を投与することによって治療できる好ましい軟骨障害の1つである。

【0031】

変形性関節症のKellgren-Lawrence (KL) X線評価スケールを以下に記載する。

【0032】

【表1】

変形性関節症のグレード	説明
0-なし	X線による変形性関節症の所見なし
1-疑わしい	関節腔の狭小化が疑わしく、骨棘の裂け目の可能性
2-軽度	明確な骨棘、関節腔の明確な狭小化
3-中度	中度の複数の骨棘、関節腔の明確な狭小化、いくらかの硬化症、および骨の輪郭が変形している可能性
4-重度	大きな骨棘、関節腔の顕著な狭小化、重度の硬化症、および骨の輪郭の明確な変形

【0033】

グレード1と2は、この疾患の重症度がより低い形態と見なすことができるのに対し、グレード3と4は、この疾患のより重度な形態と見なすことができる。

【0034】

「軟骨損傷」という用語は、本明細書では、軟骨障害または軟骨傷害を意味し、その結果として特にさらなる事故または手術につながる（例えばマイクロフラクチャー手術）。この用語「軟骨損傷」には、軟骨または骨軟骨の骨折、半月板の傷害、およびマイクロフラクチャーという用語が含まれる。この定義でやはり考慮されるのは、スポーツに関連した傷害、または関節の組織のスポーツに関連した磨耗である。

【0035】

「関節腔幅 (JSW)」という用語は、本明細書では、標準化された技術 (Hunter他、2009年に開示されているような固定屈曲プロトコルなど) を利用してX線によって測定された関節腔幅を意味する。X線によるJSWの測定は、OAにおける効果の研究での使用に関して欧州医薬品審査庁とアメリカ合衆国食品医薬品局によって受け入れられている認定エンドポイントである。「内側関節腔幅 (mJSW)」という用語は、本明細書では、関節（特に膝）の内側区画でX線によって測定される関節腔幅を意味する。「外側関節腔幅 (IJS

10

20

30

40

50

W) 」という用語は、本明細書では、関節（特に膝）の外側区画でX線によって測定される関節腔幅を意味する。「最小関節腔幅（miniJSW）」という用語は、本明細書では、関節（特に膝）の内側区画または外側区画でX線によって測定される最小関節腔幅を意味する。

【 0 0 3 6 】

「薄い軟骨」という用語は、JSWが3.5 mm以下の軟骨を意味する。

【 0 0 3 7 】

「厚い軟骨」という用語は、JSWが3.5 mm超の軟骨を意味する。

【 0 0 3 8 】

「軟骨障害の進行」という用語は、本明細書では、軟骨障害に冒された軟骨および/または関節の構造的欠陥、特に関節腔狭小化（JSN）の増大を意味し、時間経過とともに軟骨障害が進行する帰結として臨床症状（疼痛、身体障害、および関節硬直など）が出現または増加する。OAに関し、この障害の進行は例えば上に定義したKL評価スケールを用いて観察し、評価することができる。

10

【 0 0 3 9 】

「軟骨障害のさらなる構造的、症状的進行のリスクがある」という表現は、本明細書では治療すべき対象との関連で用いられる「軟骨障害の急速な進行のリスクがある」も意味し、治療なしで時間経過とともにこの障害が自然に進行する帰結として前記対象が軟骨障害の急速な進行を示す傾向を意味する。したがってこれらの表現からは、軟骨障害の結果ではない外傷または損傷に起因すると考えられる軟骨障害の構造的進行は除外される。

20

【 0 0 4 0 】

「対象」または「患者」という用語は両方ともヒトと非ヒト動物を意味する。非ヒトという用語は、哺乳動物（齧歯類（マウスを含む）、ウサギ、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ヒツジ、靈長類など）を含む。

【 0 0 4 1 】

「関節の顕著な構造的欠陥」という表現は、本明細書では、関節の構造的欠陥、例えば顕著な最小関節腔幅（miniJSW）または顕著なKLグレード、特に最小関節腔幅（miniJSW）が3.5 mm未満、好ましくは1.5 mm ~ 3.5 mm、KLグレードが2 ~ 4、好ましくはKLグレードが3を意味する。より好ましいのは、関節の好ましい顕著な構造的欠陥が、1.5 mm ~ 3.5 mmという最小関節腔幅（miniJSW）であることである。

30

【 0 0 4 2 】

「耐忍できない関節痛」という表現は、本明細書では、関節の疼痛が顕著なレベルであることを意味する。疼痛レベルは、本分野において私特にOA患者の臨床試験の文脈で一般に用いられている方法を利用して評価することができる。このような方法の非限定的な例に含まれるのは、患者で報告されている転帰の測定法である以下に定義するNRSスコア、VAS疼痛スコア、KOOSスコア、およびWOMAC疼痛スコアである。

【 0 0 4 3 】

本発明の文脈では、WOMAC疼痛スコアが35点以上、好ましくは40点以上が、耐忍できない関節痛を示す。

【 0 0 4 4 】

本発明の文脈では、VAS疼痛スコアが（数値スケールで）4以上、または（100 mmのスケールで）40以上が、耐忍できない関節痛を示す（Williamson他、2005年）。

40

【 0 0 4 5 】

本発明の文脈では、NRSスコアが（0 ~ 11のスケールで）4以上が、耐忍できない関節痛を示す（Williamson他、2005年）。

【 0 0 4 6 】

本発明の文脈では、KOOSスコアが（0 ~ 100のスケールで）40以上が、耐忍できない関節痛を示す（Roos他、2003年）。

【 0 0 4 7 】

「WOMAC指数」は、本明細書では、WOMAC（登録商標）3.1指数（「WOMAC」は

50

「西オンタリオ州大学・マクマスター大学変形性関節症指数」の3.1バージョンを意味する)を意味する。この指数は自記式アンケートであり、変形性膝関節症と変形性股関節症における疼痛の3つの次元、すなわち疼痛、身体障害、および関節硬直を評価する。これは、軟骨損傷に付随する疼痛と機能不全の評価に適用するときには、24項目(疼痛に関する5個の項目、硬直に関する2個の項目、物理的機能に関する17個の項目)を含むアンケートからなる(Bellamy他、1988年; Wolfe、1999年を参照されたい)。これは、特にOAの重症度の評価で広く用いられている周知の道具である。この道具の最新バージョン(WOMAC(登録商標)3.1)は100を超える言語形態で利用することができるため、任意の対象に、彼の母語に關係なく容易に適用することができる。

【0048】

10

「WOMAC総合スコア」または「WOMACスコア」は、本明細書では、5個の項目に基づく疼痛(WOMAC疼痛スコア)、2個の項目に基づく機能(WOMAC機能スコア)、および17個の項目に基づく硬直(WOMAC硬直スコア)を測定するWOMAC指数アンケート(「WOMAC」は、「西オンタリオ州大学・マクマスター大学変形性関節症指数」を意味する)に回答した1人の特定の患者で得られたスコアの和を意味する。各項目は、回答に基づいて点数化される(なし=0点、軽度=1点、中度=2点、重度=3点、極度=4点)。WOMAC総合スコアは、24個の項目で得られた点数の和に対応する。WOMAC疼痛スコアは、疼痛に関する5個の項目で得られた点数の和に対応し、場合によってはその後、0~100点のスケールに規格化される(すなわちWOMAC疼痛スコアが5倍される)。好ましくは、本発明の文脈では、示されているWOMAC疼痛スコアは、0~100点のスケールに規格化されたWOMAC疼痛スコアに対応する。WOMAC機能スコアは機能に関する2個の項目で得られた点数の和に対応し、場合によってはその後、0~100点のスケールに規格化される(すなわち100/8倍される)。好ましくは、本発明の文脈では、示されているWOMAC機能スコアは、0~100点のスケールに規格化されたWOMAC疼痛スコアに対応する。WOMAC硬直スコアは、機能に関する17個の項目で得られた点数の和に対応し、場合によってはその後、0~100点のスケールに規格化される(すなわち100/68倍される)。好ましくは、本発明の文脈では、示されているWOMAC硬直スコアは、0~100点のスケールに規格化されたWOMAC硬直スコアに対応する。

20

【0049】

30

「疼痛の視覚的アナログスケール(VAS疼痛)」は、本明細書では、本分野で周知であつてHawkerらによって詳細に議論されている自記式アンケートを意味する。

【0050】

「疼痛の数値評価スケール(NRS疼痛)」は、本明細書では、本分野で周知であつてHawkerらによって詳細に議論されている自記式アンケートを意味する。

【0051】

「膝損傷と変形性関節症の帰結スコア(KOOS)」は、本明細書では、5つの別々に点数化されたサブスケール、すなわち疼痛、他の症状、日常生活(ADL)での機能、スポーツとリクリエーション(Sport/Rec)での機能、および膝に関連する生活の質(QOL)を含む自記式アンケートを意味する。好ましくは、この表現は、Roos他、1998年、Roos他、2003年、Collins他、2016年に記載されているように、異なる言語で利用できるアンケートの利用を意味する。

40

【0052】

「軟骨薄化」という用語は、本明細書では、治療なしで時間経過とともに軟骨障害が進行する帰結として軟骨の体積および/または厚みが減少することを意味する。本発明の文脈では、軟骨薄化は、磁気共鳴イメージング(MRI)測定を利用して異なる時点で軟骨の厚み(軟骨の外側体積(LFTCとも呼ばれる)、軟骨の内側体積(MFTCとも呼ばれる)、軟骨の全体積(LFTC+MFTCとも呼ばれる)、および軟骨の厚みの新たな全平均が含まれる)を測定することによって評価することができる。

【0053】

FGF-18化合物の治療効果に関する「軟骨障害に付随する軟骨薄化を制限する」という

50

表現は、前記化合物を用いた対象の治療における時間経過に伴う軟骨薄化が、治療なしで時間経過とともに起こるか起こった可能性が大きい軟骨薄化と比べて減少していることを意味する。治療なしで時間経過とともに起こるか起こった可能性が大きい軟骨薄化は、例えば臨床試験の結果に基づいて評価することができる。

【0054】

「軟骨障害に付随する軟骨薄化を予防する」という表現は、FGF-18化合物の治療効果を記述するときには、前記化合物を用いた対象の治療における時間経過に伴う軟骨薄化が、前記治療の前の対象の軟骨の厚みと比較して抑制されていることを意味する。

【0055】

「軟骨障害に付随する臨床症状」という表現は、本明細書では、軟骨障害の結果である臨床症状（疼痛、身体障害、および関節硬直）を意味する。軟骨障害の進行に付随する臨床症状と、軟骨障害の進行に付随する臨床症状は、本明細書に定義されているWOMAC指数を用いて評価することができる。

10

【0056】

疼痛はWOMAC疼痛スコアによって評価することができ、WOMAC疼痛スコアが20以上が、中度から重度の疼痛を示しているのに対し、WOMAC疼痛スコアが35以上が、耐忍できない疼痛を示している（Goggins他、2005年）。同様に、身体障害と関節硬直は、WOMAC機能スコアとWOMAC硬直スコアによってそれぞれ評価することができる。

20

【0057】

「時間経過に伴う軟骨障害の進行に付随する臨床症状」という表現は、本明細書では、治療なしで軟骨障害が自然に進行する結果として時間経過とともに生じる症状を意味し、増大する疼痛、増大する身体障害、および増大する関節硬直を含む。時間経過に伴うWOMAC指数の増加は、臨床症状が増大していることを示す。特に時間経過に伴う対象のWOMAC疼痛スコアの増加は、疼痛が増大していることを示す。同様に、時間経過に伴うWOMAC機能スコアとWOMAC硬直スコアの増加は、身体障害と関節硬直がそれぞれ増大していることを示す。

【0058】

FGF-18化合物の治療効果に関する「軟骨障害に付随する臨床症状を制限する」と「時間経過に伴う軟骨障害の進行に付随する臨床症状を制限する」という表現は、前記化合物で治療された対象における上に定義した臨床症状が、治療なしの臨床症状と比べて時間経過に伴って減少することを意味する。

30

【0059】

「SD」という用語は標準偏差を意味し、任意の確認アッセイ／システムの通常の偏差と結びついている。

【0060】

「プラセボ」という用語は、本明細書では、あらゆる治療活性が欠けた化合物または組成物を意味する。

【0061】

「プラセボ効果」という用語は、本明細書では、プラセボの投与が原因で、ベースラインと比べて、すなわちいかなる投与もない場合の構造的欠陥または臨床症状と比べて、構造的欠陥または臨床症状が変化することと理解すべきである。「弱いプラセボ効果」という用語は、ベースラインでの反応強度と比べて同等であるかほんのわずかに変化した（20%未満）反応強度を意味する。「強いプラセボ効果」という用語は、本明細書では、ベースラインから20%超の変化と理解すべきである。

40

【発明を実施するための形態】

【0062】

本発明の驚くべき知見は、治療に対する異なる反応に関係する潜在的なサブグループを同定することを目的としたさまざまな研究に基づく。これらの研究で用いられているパラメータは、イメージング技術と、患者で報告された帰結の測定結果（WOMACスコアなど）で構成されていた。JSW測定は、関節の構造的欠陥のイメージングマーカーとして使用

50

した。患者で報告された帰結の測定結果および／またはイメージングマーカー（JSW、臨床症状の変化など）と臨床症状のバリエーションの間の関係を評価した。このタイプの分析をする理由は、活性化合物（例えばFGF-18化合物、BMP-2エンハンサ、BMP-7エンハンサ、GDF-5エンハンサ、FGF エンハンサ、FGF-9エンハンサ、SOX-9エンハンサ、TGF 阻害剤、Wnt阻害剤、抗MMP-13阻害剤、抗ADAMTS4阻害剤または抗ADAMTS5阻害剤、カルシトニンと、これらの任意のバリエーションまたは融合タンパク質）を用いて治療された対象に関する1）プラセボ反応および／または2）（特に軟骨修復と症状改善に関する）臨床転帰を予測できる可能性のあるマーカーの組み合わせを同定することにあった。特に、構造的欠陥と疼痛のレベルの組み合わせを用いてプラセボ効果を予測できることが、驚くべきことに見いだされた（実験部分と、図2および図3を参照されたい）。

10

【0063】

本発明は、OA（特に膝OA）に冒された多彩な対象の中で、軟骨障害の構造と症状がさらに進行するリスク、すなわち軟骨障害が急速に進行するリスクがある対象が、活性化合物（特にFGF-18化合物）を用いた治療に対して特によい反応を示すという知見に基づいている。

【0064】

本明細書でより詳しく規定されているように、患者に軟骨障害の急速な進行のリスクがあると見なされるのは、その患者が、以下の2つのパラメータ、すなわち（a）関節の顕著な構造的欠陥と（b）耐忍できない関節痛の組み合わせを示すときである。

【0065】

線維芽細胞増殖因子18（FGF-18）は、タンパク質のFGFファミリーの1つのメンバーであり、FGF-8およびFGF-17と密接に関係している。FGF-18は、軟骨細胞と骨芽細胞の増殖剤であることが示されている（Ellsworth他、2002年；Shimoaka他、2002年；Gigout他、2017年）。FGF-18は、単独で（WO2008/023063）、またはヒアルロン酸との組み合わせで（WO2004/032849）軟骨障害（例えば変形性関節症と軟骨損傷）の治療に提案してきた。

20

【0066】

スプリフェルミンはヒトFGF-18の切断形態であり、変形性関節症と軟骨損傷の両方を治療するための臨床試験で調べられている（例えばNCT01033994、NCT00911469、およびNCT01066871を参照されたい）。スプリフェルミンに関する現在の投与計画は、週に1回を3週間（1つの治療サイクル）であり、薬は関節内注射を通じて投与される。この治療サイクルを繰り返すことができる。この投与計画はWO2008/023063に記載されている。

30

【0067】

極めて興味深いことに、変形性関節症が急速に進行するリスクがある対象のサブグループ（本明細書では、リスクがあるサブグループ、リスクがある対象、またはリスクがある患者とも呼ぶ）では、FGF-18化合物を用いた治療は、軟骨薄化の進行を制限する、それどころが抑制するとともに、前記軟骨障害に付随する臨床症状（特に疼痛）を制限することが示されている。

【0068】

興味深いことに、治療薬を最後に投与してから18ヵ月後でさえ、FGF-18を用いて治療したリスクがあるサブグループからの患者は、最後に注射した時点と比べて臨床症状（特に疼痛）の改善を示す。言い換えると、治療が終了した後でさえ、FGF-18化合物を用いて治療した対象リスクがあるサブグループの臨床転帰は、改善し続ける。それとは対照的に、同じ期間に、プラセボを用いて治療した対象リスクあるサブグループは、臨床症状（特に疼痛）の悪化または増大を示す。これは、FGF-18化合物が、リスクがある対象における臨床転帰を有意に改善することを示唆している。全体として、本明細書に規定されているリスクがある対象のサブグループでFGF-18化合物を用いて得られる治療効果は、以前に調べられたことがない特別な臨床状況を明確にしているように見える。

40

【0069】

50

本発明は、軟骨障害を持つ対象で使用するための活性化合物に関するものであり、対象は前記軟骨障害が急速に進行するリスクを示している。

【 0 0 7 0 】

本発明の文脈では、活性化合物は、FGF-18化合物、BMP-2エンハンサ、BMP-7エンハンサ、GDF-5エンハンサ、FGF エンハンサ、FGF-9エンハンサ、SOX-9エンハンサ、TG F 阻害剤、Wnt阻害剤、抗MMP-13阻害剤、抗ADAMTS4阻害剤または抗ADAMTS5阻害剤、カルシトニンと、これらの任意のバリエントまたは融合タンパク質からなるグループから選択される。

【 0 0 7 1 】

活性化合物は、本明細書に規定されているFGF-18化合物であることが好ましい。

10

【 0 0 7 2 】

本発明の文脈では、対象が軟骨障害の急速な進行のリスクを示していると見なされるのは、前記対象が、以下の2つのパラメータ、すなわち

- (a) 関節の顕著な構造的欠陥と；
 - (b) 耐忍できない関節痛の組み合わせ
- を示すときである。

【 0 0 7 3 】

本発明の文脈では、関節の好ましい顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅 (miniJSW) が 3.5 mm 未満、好ましくは 1.5 mm ~ 3.5 mm と、KLグレードが 2 ~ 4、好ましくは KLグレードが 3 からなるグループから選択される。さらに好ましくは、関節の好ましい顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅 (miniJSW) が 1.5 mm ~ 3.5 mm である。

20

【 0 0 7 4 】

本発明の文脈では、好ましい耐忍できない関節痛は、WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも 35 点、好ましくは少なくとも 40 点に対応する関節痛、VAS疼痛スコアが (数値スケールで) 4 以上または (100 mm のスケールで) 40 以上に対応する関節痛、NRSスコアが (0 ~ 11 のスケールで) 4 以上に対応する関節痛、および KOOSスコアが (0 ~ 100 のスケールで) 40 以上に対応する関節痛からなるグループから選択される。

20

【 0 0 7 5 】

好ましくは、対象が前記前記軟骨障害の急速な進行のリスクを示していると見なされるのは、前記対象が、

30

(a) 最小関節腔幅 (miniJSW) が 3.5 mm 未満、好ましくは 1.5 mm ~ 3.5 mm と、KLグレードが 2 ~ 4、好ましくは KLグレードが 3 からなるグループから選択される関節の顕著な構造的欠陥と；

(b) WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも 35 点、好ましくは少なくとも 40 点に対応する関節痛

を示すときである。

【 0 0 7 6 】

より好ましくは、対象が前記前記軟骨障害の急速な進行のリスクを示していると見なされるのは、前記対象が、

(a) 最小関節腔幅 (miniJSW) が 3.5 mm 未満、好ましくは 1.5 mm ~ 3.5 mm、
(b) WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも 35 点、好ましくは少なくとも 40 点に対応する関節痛

40

を示すときである。

【 0 0 7 7 】

より一層好ましくは、対象が前記前記軟骨障害の急速な進行のリスクを示していると見なされるのは、前記対象が、

(a) 最小関節腔幅 (miniJSW) が 1.5 mm ~ 3.5 mm、
(b) WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも 40 点に対応する関節痛

を示すときである。

【 0 0 7 8 】

50

好ましい一実施態様では、本発明は、軟骨障害を持つ対象の治療に使用するためのFGF-18化合物に関するものであり、対象は、

- (a) 最小関節腔幅 (miniJSW) が 1.5 mm ~ 3.5 mm、
- (b) WOMAC 関節疼痛スコアが少なくとも 40 点に対応する関節痛を示している。

【0079】

本発明はさらに、軟骨障害を持つ対象を治療する方法に関するものであり、この方法は、

- a) 前記対象が、少なくとも 1 つの関節の少なくとも 1 つの顕著な構造的欠陥を示すかどうかを判断する工程（ただし前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅 (miniJSW) が 3.5 mm 未満、好ましくは 1.5 mm ~ 3.5 mm と、KL グレードが 2 ~ 4、好ましくは KL グレードが 3 からなるグループから選択されることが好ましい）と；

10

- b) 前記対象の関節痛のレベルの評価を取得する工程（ただし関節痛の前記レベルは、WOMAC 疼痛スコア、VAS 疼痛スコア、NRS スコア、または KOOS スコアに基づいて評価されることが好ましい）と；

- c) i. 少なくとも 1 つの関節の少なくとも 1 つの顕著な構造的欠陥と、
ii. 耐忍できない関節痛

を持つ患者を選択する工程と；

- d) 選択された患者に、活性化合物、好ましくは FGF-18 化合物を投与する工程を含んでいる。

【0080】

20

本発明の文脈では、WOMAC 疼痛スコアが 35 点以上、好ましくは 40 点以上であることが、耐忍できない関節痛を示す。

【0081】

本発明の文脈では、VAS 疼痛スコアが（数値スケールで）4 以上、または（100 mm のスケールで）40 以上であることが、耐忍できない関節痛を示す。

【0082】

本発明の文脈では、NRS スコアが（0 ~ 11 のスケールで）4 以上であることが、耐忍できない関節痛を示す。

【0083】

本発明の文脈では、KOOS スコア（0 ~ 100 のスケールで）40 以上であることが、耐忍できない関節痛を示す。

30

【0084】

好ましくは、本発明は、軟骨障害を持つ対象を治療する方法に関するものであり、この方法は、

- a) 前記対象が、少なくとも 1 つの関節の少なくとも 1 つの顕著な構造的欠陥を示すかどうかを判断する工程（ただし前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅 (miniJSW) が 3.5 mm 未満、好ましくは 1.5 mm ~ 3.5 mm とからなるグループから選択されることが好ましい）；

- b) 前記対象の関節痛のレベルの評価を取得する工程（ただし関節痛の前記レベルは、WOMAC 疼痛スコアに基づいて評価されることが好ましい）と；

40

- c) i. 少なくとも 1 つの関節の少なくとも 1 つの顕著な構造的欠陥と、
ii. 耐忍できない関節痛

を持つ患者を選択する工程と；

- d) 選択された患者に、活性化合物、好ましくは FGF-18 化合物を投与する工程を含んでいる。

【0085】

好ましくは、本発明の文脈では、使用するための、または上に規定した治療法における活性化合物（好ましくは FGF-18 化合物）は、前記軟骨障害に付随する軟骨薄化の進行を制限または予防する。好ましくは、本発明の文脈では、使用するための、または上に規定した治療法における活性化合物（好ましくは FGF-18 化合物）は、前記軟骨障害に付随す

50

る臨床症状を制限または予防する。好ましくは、臨床症状は、前記軟骨障害に付随する疼痛、運動障害、および関節硬直からなるリストから選択される。より好ましくは、臨床症状は、前記軟骨障害に付随する疼痛である。好ましい一実施態様では、臨床症状は、前記軟骨障害の進行に付随する増大する疼痛、運動障害、および関節硬直からなるリストから選択される。より好ましくは、臨床症状は、前記軟骨障害の進行に付随する増大する疼痛である。好ましくは、本発明の文脈では、使用するための、または上に規定した治療法における活性化合物（好ましくはFGF-18化合物）は、対象の軟骨薄化の進行と、前記軟骨障害に付随する臨床症状を制限または予防する。

【 0 0 8 6 】

別の1つの側面では、本発明は、軟骨障害に付随する臨床症状を、前記軟骨障害を持つ対象で予防または治療するのに使用するための活性化合物（好ましくはFGF-18化合物）に関するものであり、対象は、前記軟骨障害が急速に進行するリスクを示している。好ましい一実施態様では、臨床症状は、前記軟骨障害に付随する疼痛、運動障害、および関節硬直からなるリストから選択される。より好ましくは、臨床症状は、前記軟骨障害に付随する疼痛である。好ましい一実施態様では、臨床症状は、前記軟骨障害の進行に付随する増大する疼痛、運動障害、および関節硬直からなるリストから選択される。より好ましくは、臨床症状は、前記軟骨障害の進行に付随する増大する疼痛である。

10

【 0 0 8 7 】

本発明の文脈では、好ましい軟骨障害は、変形性関節症、軟骨外傷、関節軟骨に影響する骨折、または関節軟骨に対する影響がある外科的処置（例えばマイクロフラクチャー）から選択される。有利なのは、軟骨障害が、変形性関節症、好ましくは変形性膝関節症または変形性股関節症であることである。

20

【 0 0 8 8 】

好ましくは、天然のFGF-18形態（配列番号1）、（配列番号1の残基28（Glu）から残基207（Ala）までのアミノ酸配列に対応する）天然FGF-18の成熟形態、（配列番号2に示されているように；配列番号1のアミノ酸残基28～196に対応する配列番号2のアミノ酸残基2～170を持つ）FGF-18の切断形態（スプリフェルミンなど）（本明細書ではFGF-18（170アミノ酸）とも表記する）からなるグループから選択されたFGF-18化合物。より好ましくは、本発明のFGF-18化合物は、a)配列番号1の残基28～207 25を含むヒトFGF-18成熟形態を含むかこのヒトFGF-18成熟形態からなるポリペプチド、またはb)FGF-18（170アミノ酸）（配列番号2）を含むかこのFGF-18（170アミノ酸）からなるポリペプチドからなるグループから選択される。

30

【 0 0 8 9 】

好ましくは、FGF-18化合物は関節内投与される。

【 0 0 9 0 】

FGF-18化合物は有効な用量で適切な投与計画に従って投与されるべきであり、投与計画は、医師が、例えば性別、年齢、KLグレード、または対象に特異的な他のパラメータを考慮して、対象に合わせることができる。

【 0 0 9 1 】

好ましい一実施態様では、FGF-18化合物は、このFGF-18化合物を1回関節内投与するごとに1～100 μg、または好ましくは1～60マイクログラム（μg）、または好ましくは3～50 μg、または好ましくは5～40 μg、または好ましくは10～30 μgの用量で投与される。好ましい一実施態様では、治療は、FGF-18化合物を1回関節内投与するごとに約3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60 μgの用量で投与することを含む。好ましい用量は、FGF-18化合物を1回関節内投与するごとに5、10、15、20、25、および30 μgを含む。

40

【 0 0 9 2 】

さらに別の好ましい一実施態様では、FGF-18化合物は、このFGF-18化合物を1回静脈内投与するごとに50～200 mcg/kg、好ましくは80～120 mcg/kgの用量で投与される。好ましい一実施態様では、治療は、FGF-18化合物を1回静脈内投与するごとに80、90

50

、100、110、または120 mcg/kgの用量で投与することを含む。

【0093】

好ましくは、FGF-18化合物は、少なくとも2回の投与からなる少なくとも1つの治療サイクルを含む投与計画に従って投与され、前記2回の投与は、4、5、6、7、8、9、または10日間、好ましくは7日間隔でられる。好ましくは、投与計画は、少なくとも2回の投与の少なくとも2つの治療サイクルを含み、前記治療サイクルは、約4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月、好ましくは6ヶ月隔てられる。

【0094】

好ましい一実施態様では、FGF-18化合物は、少なくとも2つの治療サイクルを含む投与計画において、1回の注射ごとに100 µgの用量で、1つの治療サイクルごとに週に1回、3週間にわたって関節内投与され、前記治療サイクルは、約10～14ヶ月、好ましくは12ヶ月隔てられる。さらに好ましい一実施態様では、FGF-18化合物は、少なくとも4つの治療サイクルを含む投与計画において、1回の注射ごとに100 µgの用量で、1つの治療サイクルごとに週に1回、3週間にわたって関節内投与され、前記治療サイクルは、約4～8ヶ月、好ましくは6ヶ月隔てられる。

10

【0095】

FGF-18化合物は、医薬組成物として、すなわち20医薬として許容可能な基剤、賦形剤などとともに製剤化することができる。「医薬として許容可能な」の定義は、活性成分の生物活性の有効性に干渉せず、投与される患者にとって毒性でない任意の基剤、賦形剤などを包含することを意味する。例えば非経口投与では、活性なタンパク質は、ビヒクル（生理食塩水、デキストロース溶液、血清25アルブミン、およびリンゲル溶液など）の中で注射するための単位剤型に製剤化することができる。関節内に適用するための製剤は、他の注射製剤にも適用される条件の大半と合致することになる。すなわちこれらの製剤は、滅菌されていて、適用部位（例えば膝関節、滑液）における生理的条件に適合している必要がある。例えば筋肉内または皮下に適用するため、関節内注射に用いられる賦形剤も他の注射製剤の中に存在することができる。FGF-18化合物のこのような製剤は、医薬として許容可能な30少なくとも1つのさらに別の基剤、賦形剤などを含め、本明細書では「FGF-18組成物」または「FGF-18製剤」とも呼ぶ。前記の「FGF-18組成物」または「FGF-18製剤」も本明細書の文脈において有用である。

20

【0096】

30

本発明はさらに、活性化合物を用いた治療または臨床試験に組み込むため、軟骨疾患を持つ対象を、前記治療に対して彼らが感受性である可能性の大きさに基づいて選択する方法に関するものであり、この方法は、

a) 前記対象が、少なくとも1つの関節の少なくとも1つの顕著な構造的欠陥を示すかどうかを判断する工程（ただし前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅（miniJSW）が3.5 mm未満、好ましくは1.5 mm～3.5 mmと、KLグレードが2～4、好ましくはKLグレードが3からなるグループから選択されることが好ましい）と；

b) 前記対象の関節痛のレベルの評価を取得する工程（ただし関節痛の前記レベルは、WOMAC疼痛スコア、VAS疼痛スコア、NRSスコア、またはKOOSスコアに基づいて評価されることが好ましい）と；

40

c) 感受性のある前記患者を、前記治療または臨床試験に適しているとして選択する工程を含んでいる。

【0097】

好ましくは、前記方法によれば、

a) 最小関節腔幅（miniJSW）が3.5 mm未満、好ましくは1.5 mm～3.5 mmと、KLグレードが2～4、好ましくはKLグレードが3からなるグループから選択される顕著な構造的欠陥と；

b) WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも35点、好ましくは少なくとも40点に対応する関節痛、VAS疼痛スコアが（数値スケールで）4以上または（100 mmのスケールで）40以上に対応する関節痛、NRSスコアが（0～11のスケールで）4以上に対応する関節痛、

50

およびKOOSスコアが(0~100のスケールで)40以上に対応する関節痛からなるグループから選択される耐忍できない関節痛の存在が、対象が前記治療に対して感受性であることを示す。

【0098】

本発明はさらに、臨床試験(好ましくは前記臨床試験は、活性化合物を用いて対象の軟骨障害を治療することに関する)におけるプラセボ効果、または活性化合物を用いて軟骨障害を治療している間のプラセボ効果を判断する方法に関するものであり、この方法は、
 a) 前記対象が、少なくとも1つの関節の少なくとも1つの顕著な構造的欠陥を示すかどうかを判断する工程(ただし前記顕著な構造的欠陥は、最小関節腔幅(miniJSW)が3.5mm未満、好ましくは1.5mm~3.5mmと、KLグレードが2~4、好ましくはKLグレードが3からなるグループから選択されることが好ましい)と;
 b) 前記対象の関節痛のレベルの評価を取得する工程(ただし関節痛の前記レベルは、WOMAC疼痛スコア、VAS疼痛スコア、NRSスコア、またはKOOSスコアに基づいて評価されることが好ましい)と;
 c) 工程a)と工程b)の結果から前記プラセボ効果を判断する工程を含んでいる。

【0099】

好ましくは、前記方法によれば、

a) 最小関節腔幅(miniJSW)が3.5mm未満、好ましくは1.5mm~3.5mmと、KLグレードが2~4、好ましくはKLグレードが3からなるグループから選択される顕著な構造的欠陥と;
 b) WOMAC関節疼痛スコアが少なくとも35点、好ましくは少なくとも40点に対応する関節痛、VAS疼痛スコアが(数値スケールで)4以上または(100mmのスケールで)40以上に対応する関節痛、NRSスコアが(0~11のスケールで)4以上に対応する関節痛、およびKOOSスコアが(0~100のスケールで)40以上に対応する関節痛からなるグループから選択される耐忍できない関節痛の存在が、プラセボ効果が小さいことを予測する。

【0100】

さらに好ましくは、前記方法によれば、最小JSWが3.5mm超、かつWOMAC疼痛スコアが35点未満、好ましくは40点未満であることが、強いプラセボ効果を予測する。逆に、最小JSWが3.5mm以下、かつWOMAC疼痛スコアが35点未満、好ましくは40点未満であることが、プラセボ効果なし、または弱いプラセボ効果を予測する。

【図面の簡単な説明】

【0101】

【図1】図1：前向き研究でFGF-18化合物に関して利用する投与計画のスキーム。

【0102】

【図2】図2：前向き研究の2年と3年の時点で異なるサブグループにおいてスプリフェルミンを用いて治療した患者とプラセボを用いて治療した患者の間でWOMAC疼痛スコアに観察された平均差。

【0103】

【図3】図3：前向き研究の3年の時点で異なるサブグループにおけるスプリフェルミンを用いて治療した患者とプラセボを用いて治療した患者の間のWOMAC総合スコアの変化。

【0104】

【図4】図4：前向き研究全体(A)と、急速にOAが進行するリスクがある患者(B)において、異なる投与計画のFGF-18化合物で治療された対象とプラセボで治療された対象のMRI軟骨全厚み(tCT)の治療中(26週、52週、78週、104週)と治療後(156週)の経時変化。A：前向き研究全体におけるMRI軟骨全厚みの経時変化。B：膝全体での最小関節腔幅(図面にはmJSWとして示されている)が1.5~3.5mm、かつWOMAC疼痛スコアが40~90点を示す対象におけるMRI全軟骨厚の経時変化(N=171)。

【0105】

【図5】図5：前向き研究全体(A)と、特定の患者サブグループ(B)において、異なる

10

20

30

40

50

投与計画のFGF-18化合物で治療された対象とプラセボで治療された対象のWOMAC総合スコアを用いた疼痛と機能の評価の治療中（26週、52週、78週、104週）と治療後（156週）の経時変化。A：前向き研究全体におけるWOMAC総合スコア。B：膝全体での最小関節腔幅（図面にはmJSWとして示されている）が1.5～3.5 mm、かつWOMAC疼痛スコアが40～90点を示す対象におけるWOMAC総合スコア。

【0106】

【図6】図6：FGF-18化合物を用いた治療は、治療中に、リスクがある対象の疼痛と機能に対して顕著かつ増大する効果を有する。前向き研究全体（ITT、治療企図を意味する）と、（他の基準とは独立に）WOMAC疼痛スコアが40以上を示す対象のサブグループと、（他の基準とは独立に）最小が3.5 mm超を示す対象のサブグループと、膝全体での最小関節腔幅（図面にはmJSWとして示されている）が1.5～3.5 mm、かつWOMAC疼痛スコアが40～90点を示す対象のサブグループにおいて、プラセボと比べてFGF-18化合物（FGF-18化合物：100 μg × 4の計画）を用いた治療の後に対象のWOMAC総合スコアで観察された平均差。

10

【0107】

【図7】図7：リスクがある対象でFGF-18化合物を用いた治療が疼痛と機能に及ぼす効果は、治療の終了後少なくとも1年間（最終サイクルの注射後の1年間）は保持される。前向き研究全体（ITT、治療企図を意味する）と、（他の基準とは独立に）WOMAC疼痛スコアが40以上を示す対象のサブグループと、（他の基準とは独立に）膝全体での最小関節腔幅（図面にはmJSWとして示されている）が3.5 mm超を示す対象のサブグループと、膝全体での最小関節腔幅（図面にはmJSWとして示されている）が1.5～3.5 mm、かつWOMAC疼痛スコアが40～90点を示す対象のサブグループにおいて、プラセボと比べてFGF-18化合物（FGF-18化合物：100 μg × 4の計画）を用いた治療が終了してから1年後（FGF-18化合物を最後に投与してから1年後）に対象のWOMAC総合スコアで観察された平均差。

20

【0108】

配列の記述：

【0109】

配列番号1：天然のヒトFGF-18のアミノ酸配列。

【0110】

30

配列番号2：組み換え切断FGF-18（trFGF-18）のアミノ酸配列。

【0111】

配列番号3：サケのカルシトニンのアミノ酸配列。

【0112】

配列番号4：ヒトBMP-2のアミノ酸配列。

【0113】

配列番号5：ヒトBMP-7のアミノ酸配列。

【0114】

配列番号6：ヒトGDF-5のアミノ酸配列。

【0115】

40

配列番号7：ヒトFGF のアミノ酸配列。

【0116】

配列番号8：ヒトFGF-9のアミノ酸配列。

【実施例】

【0117】

統計的方法

【0118】

ベースラインからの絶対的变化に関する反復測定分散分析（ANOVA、SASにおいてPROC MIXEDを利用）を利用し、用量を変えることを通じて主要エンドポイントに対する治療効果を評価した（因子として、ベースライン値、治療群、時間、および国が含まれ、相

50

互作用として時点による治療が含まれる）。主要な効果の分析は、2年の時点における線形な用量関係と全体治療効果を調べることから構成されていた。有意性のレベルは、両方の検定で両側を5%に設定した。一対比較（スプリフェルミン対プラセボと、スプリフェルミンの用量と治療群の間）をこのモデル化フレームワークの文脈内で実施した。それぞれの一対比較について、治療間の差と、対応する95%信頼区間（CI）およびp値を提示する。主要エンドポイントのために用いたのと同じANOVAモデルを利用し、連続的副次エンドポイント（MRIエンドポイント、WOMACエンドポイント（総合スコア、疼痛スコア、機能スコア、および硬直スコア）、X線エンドポイントなどに対するそれぞれの時点の治療効果と経時変化を評価した。ロジスティック回帰を利用して2値効果エンドポイント（OMERACT-OARSI 奏効率など）に対する治療効果を比較した。それぞれの一対比較に関する点推定と、対応する95%CIおよびp値を提示する。

10

【0119】

疼痛と機能の評価

【0120】

WOMACは、臨床OA研究における症状の変化を評価するのに用いられる検証された道具である。この臨床スコアは1981年に開発され、臨床研究者と規制当局の両者によって有効な道具であると見なされている。WOMACは、股関節と膝関節のOAにおいて臨床研究で広く使用されており、広範に検証されている。

【0121】

対象は、実施例1に関しては過去48時間を参照して11-ボックスNRS評価（0から10までのカテゴリー）を用い、実施例2に関しては過去24時間を参照して100 mm VAS（視覚的アナログスケール；各質問に0から100までのスコアを与える）を用い、24個の質問（すなわち疼痛に関する5個、硬直に関する2個、身体機能評価に関する17個）のすべてに自分で回答せねばならなかった。左膝と右膝のために異なる形態のアンケートが存在している。反対側の膝の症状によるWOMAC回答の混同を少なくするため、対象は標的とする膝に特化したWOMACアンケートを使用した。

20

【0122】

アンケートを実施するため、実施例1と2の両方でWOMAC 3.1指数のための指示に従った。

【0123】

30

疼痛と機能を評価するための他の道具はKOOS（膝損傷と変形性関節症の転帰スコア、Collins他、2016年）である。

【0124】

JSWのX線評価

【0125】

X線によって測定されるJSWの変化は、OAにおける効果研究での使用に関して欧洲医薬品審査庁とアメリカ合衆国食品医薬品局によって受け入れられている認められたデンドポイントである。JSWは標準化された技術を利用して測定された。X線はKLグレードを評価するのにも使用した。

【0126】

40

qMRI評価

【0127】

DBPC治療相のための主要エンドポイントは、全大腿脛骨関節における軟骨厚のベースラインからの変化であり、mITTにおいて2年の時点で評価した。全大腿脛骨関節の軟骨厚は2通りのやり方で計算した：

1. 平均軟骨厚（全表面積で割った全体積）
2. 全軟骨厚（内側区画と外側区画における軟骨厚の和）。

【0128】

ベースラインからの絶対的变化に関する反復測定分散分析（ANOVA）を利用し、用量を変えることを通じて主要エンドポイントに対する治療効果を評価した（固定された因子と

50

して、治療群、時点、および（プールされた）国が含まれ、共変量としてベースライン値が含まれ、相互作用として時点による治療が含まれる）。経時的な反復測定は、「構造化されていない」共変量パターンの使用によって説明された。

【0129】

軟骨厚におけるベースラインからの絶対的变化の一対比較（化合物を用いた治療群対プラセボ）を上記のモデル化フレームワークの文脈内で実施した。それぞれの一対比較について、治療間の差と、対応する95%信頼区間（CI）およびp値を提示する。すべての時点の組み合わせ（すなわちベースライン値、治療、時点、時点による治療相互作用、国）と、すべての時点について、元の「全体」モデルにおけるすべての共変量の（固定された効果の第3種検定に対応する）p値を報告する。全体と各時点の推定された係数、p値、および95%CIを、（i）用量関係（線形傾向）と、（ii）用量レベルとプラセボの間のそれぞれの一対比較について提示する。

10

【0130】

主要な結果の頑強性を評価するため、PP分析セットを利用し、線形な用量関係と全体治療効果に関する検定を繰り返した。mITT分析セットについては、主要分析のための代替法として、全大腿脛骨関節における軟骨厚の順序づけられたデータの非パラメトリック分析を実施した。データは、ランク変換を利用し、DBPC治療相の間の2年間にわたるベースラインからの絶対的变化の大きさによって順序づけた。

【0131】

実施例1：MRIとWOMAC総合スコアによって測定したときの、FGF-18で治療された対象における全軟骨厚と疼痛と機能に対する臨床効果

20

【0132】

この実施例で治療剤として用いたFGF-18化合物は（「定義」の項に規定されている）スプリフェルミンである。2通りの強度のスプリフェルミンが研究のために供給された。すなわち30 μgと100 μgである。スプリフェルミンは、白色の殺菌された凍結乾燥粉末として3 mlのガラス製バイアルの中に入れて供給された。各バイアルは、31.5 μgまたは105 μgのスプリフェルミン活性物質を収容しており、これらの量には5%の余剰分が含まれていたため、0.9%w/vの塩化ナトリウム注射液（本明細書では「生理食塩水溶液」と呼ぶ）を用いた再構成の後にそれぞれ30 μgまたは100 μgのスプリフェルミン活性物質を抽出することができた。製剤の賦形剤は、リン酸ナトリウムバッファ（pH 7.2）、水酸化ナトリウム、O-ホスホン酸、スクロース、およびポロキサマー188であった。すべての治療群について、投与した体積は2 mlであった。

30

【0133】

本研究は、前向き研究に基づいていた（研究EMR700692-006を参照されたい）。

【0134】

この研究には、アメリカリウマチ学会（ACR）臨床・X線基準による原発性大腿脛骨OAを持ち、Kellgren-Lawrenceグレード（KLG）が2または3、かつ膝全体での最小関節腔幅（JSW）が2.5 mm以上であったいずれかの性別の成人対象が登録した。対象は、標的とする膝に大半の日々に疼痛を持ったことがなければならず、および／または前月の大半の日々に膝痛の症状をパラセタモール（アセトアミノフェン）（全身性非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）であり、COX阻害剤（COXib）が含まれる）またはトラマドールで治療する必要がなければならず、しかも鎮痛薬：アセトアミノフェン（局所または経口の全身性NSAID）、COXib、オピオイド、および／またはトラマドールの少なくとも5半減期の休薬の後、スクリーニング時とベースラインで、1) 少なくとも6ヶ月にわたって標的とする膝にOAに起因する疼痛歴と、2) 標的とする膝に、西オントリオ州大学・マクマスター大学変形性関節症指数（WOMAC）疼痛指数の質問1（「平坦面を歩いているとき [標的とする膝に過去48時間にわたって] どれだけ痛みがありましたか？」）に対する回答で4～9点の疼痛スコアの両方を持っていなければならなかった。妊娠する可能性のある女性は、研究機関を通じて失敗率が1年に1%未満の避妊薬を使用していなければならなかった。

40

50

【0135】

主な除外基準に含まれていたのは、標的とする膝の大腿脛骨軸のアライメント不良が5度超であること、標的とする膝に炎症の臨床徴候（すなわち赤み）があること、スクリーニング前の6ヶ月以内にどちらかの膝にコルチコステロイドまたはヒアルロン酸が関節内投与されたこと、今後2年以内に（標的とする膝または反対側の膝に影響を与える）膝手術の何らかの計画があること、研究への参加と両立しないと思われる合併症があるか治療がなされていること、MRIスキャニングに対する禁忌（スキャナまたは膝コイルへの適合不能が含まれる）があること、妊娠中または授乳中であること、過去30日以内に別の臨床試験に参加したこと、および法的能力がないか法的能力が制限されていることであった。

【0136】

研究に関係するあらゆる活動の前に書面でインフォームドコンセントを取得せねばならなかった。

【0137】

5つの群の患者を調べた：

- ・群1（4サイクルのプラセボ；今後はプラセボまたはPBOと呼ぶ）：108人の対象。
- ・群2（2サイクルのスプリフェルミン30 μg/注射と2サイクルのプラセボを交互に；今後はスプリフェルミン／プラセボ30 μg × 2と呼ぶ）：110人の対象。
- ・群3（4サイクルのスプリフェルミン30 μg/注射；今後はスプリフェルミン30 μg × 4と呼ぶ）：111人の対象。
- ・群4（2サイクルのスプリフェルミン100 μg/注射と2サイクルのプラセボを交互に；今後はスプリフェルミン／プラセボ100 μg × 2と呼ぶ）：110人の対象。
- ・群5（4サイクルのスプリフェルミン100 μg/注射；今後はスプリフェルミン100 μg × 4と呼ぶ）：110人の対象。

【0138】

この前向き研究によれば、患者は6ヶ月間隔で4サイクルの治療（それぞれ、連続した3週間にわたる週に1回の関節内注射3回からなる）を受けた（図1参照）。すべての注射が関節内であった（関節内になされた）。

【0139】

主要効果エンドポイントは、104週（2年）の時点でMRIによって評価した全大腿脛骨関節内の軟骨厚のベースラインからの変化であった。

【0140】

探索的エンドポイントには、治療に対する反応または疾患進行が含まれていた（MRIおよび／またはWOMAC指數アンケートによって評価した反応）。

【0141】

研究に含まれる患者のベースラインでのパラメータの違いに基づいた異なる部分集団におけるWOMAC疼痛に対するスプリフェルミンの効果

【0142】

図2から明らかなように、スプリフェルミンで治療され、ベースラインでの測定値の違いに基づいてサブグループ化された対象は、WOMAC疼痛測定によって判断されるように、症状に関して異なる回答をした。すべての図面において、mJSWは膝全体での最小関節腔幅を意味する。

【0143】

研究に含まれる患者のJSWに基づいた異なる部分集団におけるWOMAC疼痛に対するスプリフェルミンの効果：

【0144】

図3から明らかなように、スプリフェルミンで治療され、測定値の違いに基づいてサブグループ化された対象は、WOMAC疼痛測定によって判断されるように、症状に関して異なる回答をした。最小JSWがより大きい患者は、プラセボのほうを好む反応をする。それに対して最小JSWが $1.5 \pm 2 \text{ SD mm}$ と $3.5 \pm 2 \text{ SD mm}$ の間である患者は、低下したWOMAC疼痛スコアによって示されるように、肯定的な疼痛緩和を経験した。リスクがあるサブ

10

20

30

40

50

グループ（1行目）は、スプリフェルミンのほうを好み、最大の平均効果が与えられる。すべての図面において、mJSWは膝全体での最小関節腔幅を意味する。

【0145】

研究に含まれる患者の全集団における軟骨厚に対するプラセボとスプリフェルミンの効果：図4Aから明らかなように、プラセボで治療された対象は、プラセボが注射されていた研究中の最初の18ヶ月の間と、最後に注射してから18ヶ月後に、軟骨厚の喪失を経験した（それとは対照的に、スプリフェルミンの注射（スプリフェルミン100 μg × 4）で治療された対象は、治療期間中に軟骨厚の増加を経験した。これらの対象ではスプリフェルミン化合物を最後に注射した後に軟骨厚が減少するが、軟骨の喪失は、研究の全期間にわたり、FGF-18で治療された対象では、プラセボで治療された対象と比べて有意に少ないままに留まる（0.05 mm、p値0.025）ため、FGF-18で治療されたすべての対象で軟骨薄化は限定されることを示している。

10

【0146】

リスクがある対象（最小JSWが1.5～3.5 mm、かつWOMAC疼痛スコアが40～90点）における軟骨厚に対するプラセボとスプリフェルミンの効果：

【0147】

図4Bから明らかなように、そして予想されるように、リスクがあつてプラセボだけで治療された患者は、研究の全集団において、プラセボと比べて軟骨の喪失増加（この群では156週の時点でベースラインと比べた軟骨厚の平均変化は0.07 mmである）を経験する、図1A参照）。それとは対照的に、リスクがあつてスプリフェルミン注射（スプリフェルミン100 μg × 4）で治療された対象は、治療期間中に軟骨厚の限定された喪失を経験した（この群では156週の時点でベースラインと比べた軟骨厚の平均変化は0.03 mmである）。したがつてこの疾患が急速に進行するリスクがあるという対象の傾向にもかかわらず、軟骨薄化の制限に関するスプリフェルミンの便益が、この研究においてOA対象の全集団で観察された。すべての図面において、mJSWは膝全体での最小関節腔幅を意味する。

20

【0148】

研究に含まれる患者の全集団におけるWOMAC総合スコアと疼痛スコアに対するプラセボとスプリフェルミンの効果：

【0149】

図5Aから明らかなように、WOMAC総合スコアの変化は、注射されていたときの最初の18ヶ月間であれ、最後に注射した後であれ、プラセボで治療された対象とスプリフェルミンで治療された対象で統計的に異なつてない。すべての図面において、mJSWは膝全体での最小関節腔幅を意味する。

30

【0150】

リスクがある対象（最小JSWが1.5～3.5 mm、かつWOMAC疼痛スコアが40～90点）におけるWOMAC総合スコアに対するスプリフェルミンの効果

【0151】

図5Bから明らかなように、WOMAC総合スコアの変化は、研究の終了（156週）までに、したがつて最後の注射を78週に実施したという事実にもかかわらず、スプリフェルミン（スプリフェルミン100 μg × 4）で治療された対象では、プラセボと比べて、またはプラセボで治療された対象と比べて統計的に異なつている。治療された対象でWOMACスコアによって測定される臨床症状がプラセボと比べてこのように改善されることは予想外であった。なぜならこれらの対象はベースラインでの耐忍できない疼痛を特徴としていて、より重度のステージにより急速に進行することが予想されるからである。興味深いことに、治療された対象では、WOMAC総合スコアが最後に注射した後も改善し続ける（WOMAC総合スコアのマイナスの変化）のに対し、プラセボで治療された対象は、同じ期間に、（これらの対象における78週と156週の間のWOMAC総合スコアの変化からわかるように）臨床症状の相対的な増大を経験する。これは、少なくともこの特定のサブグループに関し、OAの臨床症状に関するスプリフェルミンに対する間接的な効果を反映している可能性がある。すべての図面において、mJSWは膝全体での最小関節腔幅を意味する。

40

50

【0152】

リスクがある対象におけるWOMAC総合スコアに対するスプリフェルミンの効果

【0153】

図6と図7から明らかなように、本明細書に規定されているリスクがある対象におけるWOMAC総合スコアに対するスプリフェルミンの効果の程度は、ベースラインで最小JSWが1.5～3.5 mm、またはWOMAC疼痛スコアが40点以上だけを示す対象におけるよりも大きい。これは、観察された臨床症状に対する効果が、この疾患が、特に急速に進行するリスクがある対象で特に改善されることをさらに示唆している。すべての図面において、mJSWという用語は膝全体での最小関節腔幅を意味する。

【0154】

参考文献

- 1) WO2008/023063
- 2) WO2004/032849
- 3) WO2014/023703
- 4) http://www.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdf
- 5) Lotz, 2010, *Arthritis research therapy*, 12:211
- 6) Guermazi et al., 2015, *Osteoarthritis Cartilage*; 23(12): 2191-2198.
- 7) Pelletier et al., 2007, *Arthritis Res Ther.* 9(4):R74.
- 8) Wang et al., 2018, *Arthritis Res Ther.* 20: 250.
- 9) Ellsworth et al., 2002, *Osteoarthritis and Cartilage*, 10: 308-320
- 10) Shimoaka et al., 2002, *J. Bio. Chem.* 277(9):7493-7500
- 11) Gigout et al., 2017, *Osteoarthritis and Cartilage, Osteoarthritis and Cartilage*, 25(11):1858-1867.
- 12) The Merck Manual, 17th edition, page 449
- 13) Bellamy et al., 1988, *J. Rheumatology*, 15:1833-1840
- 14) Wolfe, 1999, *Rheumatology*, 38:355-361
- 15) Hunter et al., 2009, *Curr Opin Rheumatol.*;21(2):110-7.
- 16) Hawker et al., 2011, *Arthritis Care & Research*, 63(S11):S240-S252.
- 17) Williamson et al., 2005, *J Clin Nurs.*;14(7):798-804.
- 18) Roos et al., 2003, *Health Qual Life Outcomes*;1:17.
- 19) Collins et al., 2016, *Osteoarthritis Cartilage*. 24(8):1317-29.
- 20) Roos et al., 1998, *Scand J Med Sci Sports.*;8(6):439-48.

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

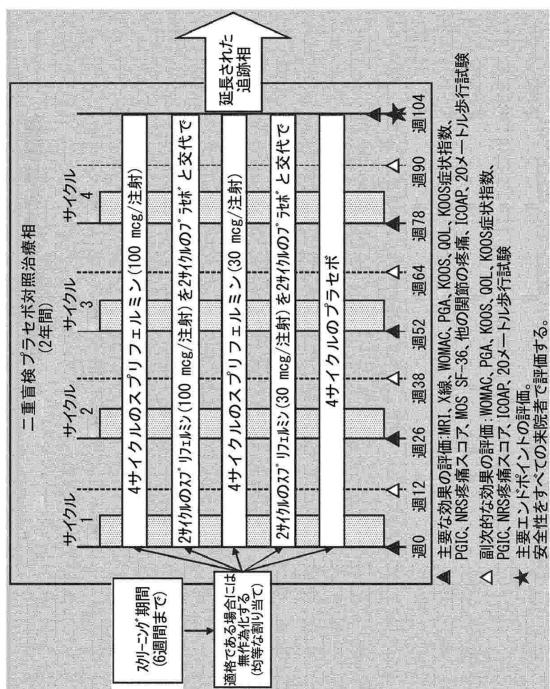


Figure 1

【 四 2 】

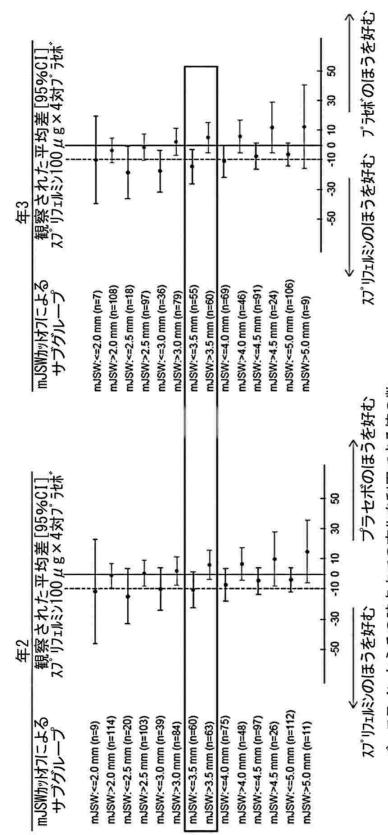


Figure 2

【図3】

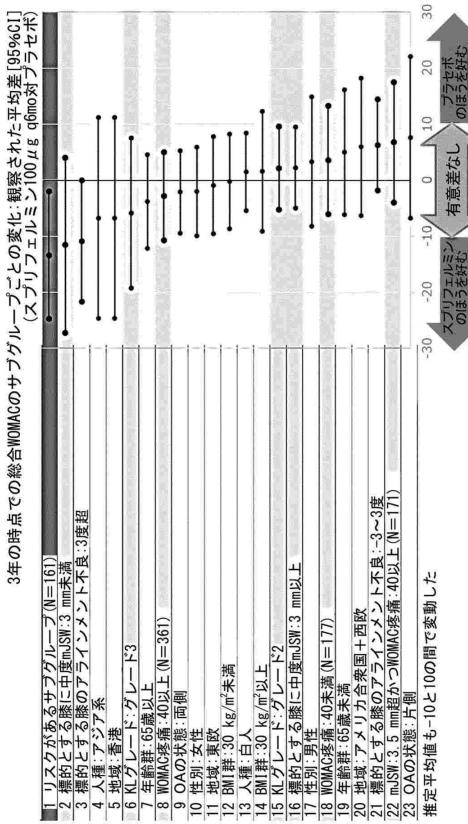


Figure 3

【 四 4 】

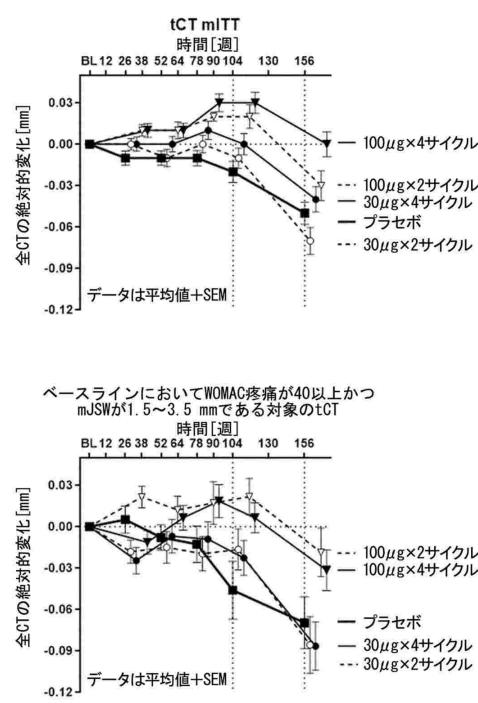
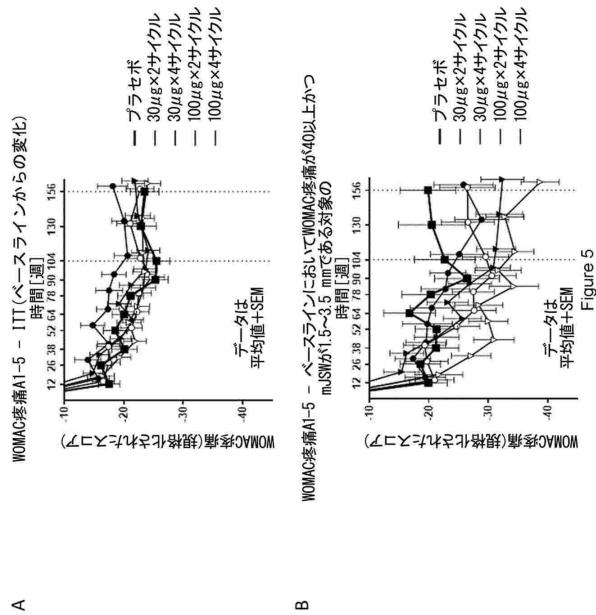


Figure 4

【図 5】



【図 6】

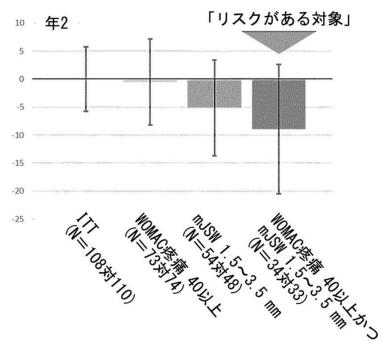


Figure 6

10

20

A

B

【図 7】

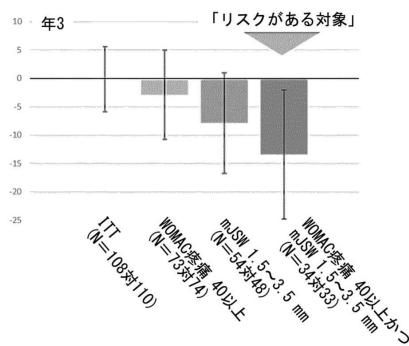


Figure 7

30

【配列表】

0007671249000001.app

40

50

フロントページの続き

(74)代理人 100123582
弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則

(74)代理人 100196977
弁理士 上原 路子

(72)発明者 クリストフ ハー. ラーデル
ドイツ連邦共和国, 64293 ダルムシュタット, フランクフルター シュトラーセ 250, ツ
エー / オー メルク ヘルスケア コマンディトゲゼルシャフト アウフ アクティーン

(72)発明者 ハンス ギューリング
ドイツ連邦共和国, 64293 ダルムシュタット, フランクフルター シュトラーセ 250, ツ
エー / オー メルク ヘルスケア コマンディトゲゼルシャフト アウフ アクティーン

審査官 伊藤 良子

(56)参考文献
特表 2006-508078 (JP, A)
特表 2010-501531 (JP, A)
国際公開第 2012/038953 (WO, A1)
特表 2017-507142 (JP, A)
LOHMANDER L S; ET AL, INTRAARTICULAR SPRIFERMIN (RECOMBINANT HUMAN FIBRO
BLAST GROWTH FACTOR 18) IN KNEE 以下備考, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, 米国
, 2014年07月, VOL:66, NO:7, PAGE(S):1820 - 1831, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38614>
OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL
ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, 2015年, Vol.67, No.11, pp.2916-2922
Merck Group press-release, ACR Abstracts Atacicept: 889; Sprifermin: 1L, 2017年11月04
日, [retrieved on 2024-01-26], Retrieved from the Internet: URL: https://www.merckgroup.com/press-releases/2017/nov/de/ACR_Full_Data_Release_MERCK_DE.pdf

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
A 61 K
A 61 P
C 07 K
C A P L U S / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)