

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3626755号
(P3626755)

(45) 発行日 平成17年3月9日(2005.3.9)

(24) 登録日 平成16年12月10日(2004.12.10)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 38/00
A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 9/10

請求項の数 11 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-508338
(86) (22) 出願日 平成5年9月17日(1993.9.17)
(65) 公表番号 特表平8-504755
(43) 公表日 平成8年5月21日(1996.5.21)
(86) 国際出願番号 PCT/US1993/008802
(87) 国際公開番号 W01994/006457
(87) 国際公開日 平成6年3月31日(1994.3.31)
審査請求日 平成10年9月29日(1998.9.29)
(31) 優先権主張番号 07/947,006
(32) 優先日 平成4年9月17日(1992.9.17)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
アムジェン インコーポレイテッド
アメリカ合衆国, カリフォルニア 91
320, サウザンド オークス, ワン
アムジェン センター ドライブ
(74) 代理人
弁理士 山本 秀策
(72) 発明者 サバドス, ベンジャミン ケイ.
アメリカ合衆国 コロラド 80020,
ブルームフィールド, ホーリー ドライブ
ウエスト 1385

審査官 小堀 麻子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターロイキン-1インヒビターの薬学的処方物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬学的組成物であって、該薬学的組成物が、以下：

(a) 20~200mg/mlの量のインターロイキン-1レセプターアンタゴニスト；および
(b) 0.01~1.0重量%の濃度の非イオン性界面活性剤ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、

を含有する、薬学的組成物。

【請求項2】

薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、以下：

(a) 100mg/mlの量のインターロイキン-1レセプターアンタゴニスト；および
(b) ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、およびプロピレンオキシドとエチレンオキシドとのブロックコポリマーの群より選択される0.01~1重量%の濃度の非イオン性界面活性剤、またはPEG8000もしくはPEG300から選択される約1重量%の濃度の非イオン性界面活性剤、

を含有する、薬学的組成物。

【請求項3】

前記インターロイキン-1レセプターアンタゴニストと前記非イオン性界面活性剤は、100対1の重量比で存在する、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記インターロイキン-1レセプターアンタゴニストと前記非イオン性界面活性剤は、10

00対1の重量比で存在する、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記インターロイキン-1レセプターアンタゴニストと前記非イオン性界面活性剤は、1000対1の重量比で存在する、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記非イオン性界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートである、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートが、0.1%の濃度で存在する、請求項1に記載の薬学的組成物。

10

【請求項8】

前記非イオン性界面活性剤は、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、またはプロピレンオキシドとエチレンオキシドとのブロックコポリマーである、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、および酢酸緩衝液を含む群から選択される緩衝液をさらに含有する、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

IL-1媒介疾患の処置のための請求項1～9のいずれかに記載の薬学的組成物であって、ここで該IL-1媒介疾患は、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症症候群、虚血性障害、または再灌流障害から選択される、薬学的組成物。

20

【請求項11】

前記薬学的組成物の投与の経路が、関節内、皮下、皮内、鞘内、心室内、筋内、静脈内、局所または経口経路であるか、あるいは坐剤、浣腸剤または吸入エアロゾルとしてであることを特徴とする、請求項11に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は薬学的組成物に関し、さらに詳細には、インターロイキン-1インヒビターの薬学的処方物に関する。

インターロイキン-1インヒビターは、米国特許第5,075,222号に記載されるように、インターロイキン-1媒介疾患の治療に有用である。このようなインターロイキン-1インヒビターはまた、インターロイキン-1受容体アンタゴニスト(IL-1ra)として知られている。インターロイキン-1媒介疾患には、リウマチ様関節炎(RA)、炎症性腸疾患(IBD)、敗血症、敗血症症候群、骨粗しょう症、虚血性障害、対宿主性移植片病、再灌流障害(reperfusion injury)、喘息、インスリン性糖尿病、骨髄性および他の白血病、乾癬、および悪液質が挙げられる。これらおよび他の炎症性疾患は、インターロイキン-1を包含するサイトカインの産生により特徴付けられる。

30

サイトカインは、細胞、特にサイトカインの合成および放出に直接関わる領域の細胞の挙動を改変する細胞外タンパク質である。これらのサイトカインの多くは、マクロファージ/単球系列の細胞により産生される。例えば、Harris, N. Engl. J. Med. 322:1277 (1990)に報告されるように、リウマチ様関節炎は、主に末梢の関節の滑膜に関する、慢性的な炎症の経過により特徴付けられる自己免疫疾患である。RA被験体の関節液中に存在する単核細胞の大部分は、活性化した単球/マクロファージおよびTリンパ球である。

40

RAおよびIBDを治療するための古典的療法には、インドメタシンおよび他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)ならびにサリチレートが含まれる。インターロイキン-1受容体アンタゴニストもまた、リウマチ様関節炎の治療に有用な治療薬であることが示されている。敗血症および敗血症性ショックは、血管作用薬、抗生物質、イソプレテノール(isoprenalol)およびドパミンを包含する - 受容体刺激薬、および - 受容体遮断剤(例えば、フェノキシベンザミンおよびフェントールアミン)のような治療薬で治療されている。骨粗しょう症はエストロゲン、ビタミンD、およびフッ化物で治療されている。虚血性障

50

害は、従来は抗凝固薬および抗血小板化合物で治療されてきた。喘息は、種々の治療法（気道を拡張するための または アドレナリン刺激薬、気道粘液の動作を向上するためのメチルキサンチン、気道の炎症を低減するためのグルココルチコイド、肥満細胞の脱顆粒を阻害するためのクロモリンナトリウム（cromolyn sodium）、および気管支拡張のための抗コリン作動薬を包含する）で治療されている。

これらの疾患に対する全ての治療は種々の問題を有する。例えば、現在知られている治療薬を用いてさえ、敗血症性ショックによる死亡率は約40～50%である。従って、このような病状を治療するためにインターロイキン - 1 受容体アンタゴニストのような新しい治療薬およびこのような治療薬を受容可能な方式で送達するための処方物が必要とされている。

10

オーストラリア特許出願AU第9173636号およびカナダ特許出願第2039458号は、上記のインターロイキン - 1 媒介疾患における、インターロイキン - 1 受容体アンタゴニストの使用を開示している。これらの参考文献で用いられるIL - 1ra処方物は、10mMのリン酸ナトリウム（pH7.0）、150mMのNaCl、0.1mMのEDTA（エチレンジアミン四酢酸）を含有する溶液である。この処方物では、材料は通常の冷蔵（4～8℃）下で約2週間だけ安定である。IL - 1 媒介病状の治療に用いるIL - 1raを長期間輸送および貯蔵する必要性があるために、より安定な処方物が必要とされている。

ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートまたはTween 80としても知られているポリソルベート80は、乳化、安定化および分散化を包含する種々の目的のために用いられ得る非イオン性の生物学的洗浄剤または界面活性剤である。またポリソルベート80のような非イオン性の界面活性剤を所定のタンパク質処方物に添加することにより、凝集および変性が低減し、そして溶解性が向上する。ポリソルベート80は種々の化合物を安定化するために用いられている。米国特許第4,156,777号は、ポリソルベート80を安定化剤として用いたグルコピラノース - ニトロスウレア（glucopyranose - nitrosurea）化合物の製造方法を記載している。米国特許第4,816,459号もまた、テトラゾリル置換ピリド[1,2 - a]ピリミジンの安定化剤としてのポリソルベート80の使用を記載している。米国特許第5,032,574号では、3700ダルトンの抗菌ペプチドの薬学的組成物中で、活性成分を溶解または分散するためにポリソルベート80を用いている。一方、米国特許第5,073,378号は、コラーゲン生成物の乳化剤としてのポリソルベート80の使用を記載している。しかし、特定の安定化剤が特定のタンパク質の安定性に関して有する効果を予測することは困難である。例えば、安定化剤とタンパク質との相互作用によって、分解が低減するという望ましい効果よりむしろタンパク質が分解し得る。

20

30

従って、IL - 1 インヒビターを安定化させる処方物を特定する必要がある。本発明はこの要求を満足し、そして関連する利点も同様に提供する。

発明の要旨

インターロイキン - 1 インヒビター、緩衝液、および非イオン性界面活性剤または粘度増強剤を含有する組成物が提供され、この組成物は安定な薬学的処方物としての使用に適する。これらの組成物は、関節内、静脈内、筋内、皮下、皮内、鞘内（intrathecal）、心室内（CNS）、局所または経口投与に適するか、あるいは坐剤、浣腸剤または吸入エアロゾルとしての使用に適する。

40

発明の詳細な説明

本発明は、IL - 1 インヒビター、および非イオン性界面活性剤または粘度増強剤を含有する薬学的組成物に関する。IL - 1raは攪拌に対して感受性を示す。精製バルク濃縮物のIL - 1raの攪拌バイアルは、後に外観および粒子について望ましい基準を満たさなくなる沈澱物を形成する。望ましくない凝集に至る沈澱を防止するために、処方物の改変が求められていた。

一つの実施態様において、薬学的組成物はIL - 1 インヒビター、特にIL - 1ra、および非イオン性界面活性剤を含有する。非イオン性界面活性剤は、その可溶性の寄与がエチレンオキシド基の鎖によって供給され得る界面活性剤である。界面活性剤は溶媒の特性を変化させ、その濃度から予期されるよりもはるかに多く溶媒中に溶けている。非イオン性界面

50

活性剤の親水性は、水分子と結合している水素により提供される。酸素原子およびヒドロキシル基は強い水素結合を容易に形成し、一方エステルおよびアミド基はあまり容易には水素結合を形成しない。水素結合は中性およびアルカリ性媒体中において可溶化させる。強い酸性の環境においては、酸素原子はプロトン化され、いくらかカチオン性の特性を示す。各酸素原子は水溶性に対して貢献している。従って、非イオン性界面活性剤を水に可溶化するためには、1個より多い酸素原子が必要とされる。非イオン性界面活性剤は、イオン性および両性の界面活性剤と共存し得る。ポリオキシエチレン基は、エチレンオキシドと、活性水素原子を含有する任意の有機分子との反応により容易に導入され得るので、種々の構造物がオキシレーション (oxylation) により可溶化され得る (Encyclopedia of Chemical Technology, 第3版、22巻、360頁)。

10

界面活性剤はまた、タンパク質の凝集および変性を低減するのに役立つ。本明細書中で用いる「凝集」とは、多くのタンパク質分子の複合体の形成 (すなわち、いくつかのタンパク質が互いに固まる (clumping) こと) を意味する。本明細書中で用いる「変性」とは、タンパク質の二次および三次構造の損失を意味し、このことは、通常、生物活性の損失と関係する。凝集を低減することによって、表面の電荷が変化することに起因する物理的分解もまた低減される。非イオン性界面活性剤が気-液界面を遮断することによって、この界面におけるタンパク質の変性が防止されると考えられる。さらに、非イオン性界面活性剤を用いることによって、組成物はタンパク質の変性を引き起こすことなく、表面応力を分担するように曝されることが可能となる。さらには、このような界面活性剤を含有する処方物は、肺への投与に用いられるようなエアロゾルデバイス、および無針ジェットイン

20

ジェクターガンに用いられ得る。本発明の薬学的組成物に有用で適切な非イオン性界面活性剤には、例えば、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマー、プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドのブロックコポリマー、ソルビタンモノラウレート、ソルビトールエステル、ポリグリセロール脂肪酸エステル、ココamid DEAラウリルスルフェート (cocamide DEA lauryl sulfate)、アルコールアミド、ポリオキシエチレンプロピレングリコールステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリソルベート、グリセロールモノステアレート、グリセロールジステアレート、ソルビトールモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、およびプロピレングリコールモノステアレートが含まれる。例えば、コントロールのIL-1raと、0.1%ポリソルベート (Tween) 80を含有するIL-1raとを比較した攪拌の研究では、0.1%ポリソルベート80を含有する緩衝液中のIL-1raは、攪拌をしていないコントロールと同様のバックグラウンド値を示すが、ポリソルベート80を有しない処方物中のIL-1raは著しく沈澱することが示された。96ウェルのプレートで1ウェルあたり150 μ lの試験材料を添加し、405nmで濁度を測定することによって、沈澱の度合を評価した。これらの攪拌研究は、ポリソルベート80を含有する処方物を用いる理論的根拠を与えた。以下の実施例に記載するように、他の界面活性剤もまた、攪拌に対して処方物を安定化する能力について試験した。

30

試験した全ての組成物は、攪拌による物理的分解および沈澱に対して耐性であることが示された。また、0.1%未満の濃度でインターロイキン-1インヒビターの濃度が高くなると、それに比例した量の非イオン性界面活性剤が組成物を安定化するために用いられることが判明した。組成物を安定化するためには、約0.1重量%の濃度のポリソルベート80が好ましい。

40

本発明のさらなる実施態様において、本発明の薬学的組成物は、IL-1raインヒビター、特にIL-1ra、および粘度増強剤を含有する。粘度増強剤は、組成物の粘度を増強するための増粘剤として機能する物質である。粘度増強剤は、IL-1ra分子が互いに、または気-液界面と相互作用して、物理的分解を導き得るのを防止すると考えられている。

本発明に適する粘度増強剤には、例えば、ポリエチレングリコール (PEG)、ヒドロキシルプロピルセルロース、およびカラゲニンガムが含まれる。実験研究において、沈澱および凝集を防止する能力についてPEGを評価した。約2%までの濃度のPEGが、沈澱を防止す

50

るのに有効であることが判明した。

本発明の薬学的組成物はまた、望ましい生物学的レベルにpHを維持するために緩衝液を含有する。任意の非毒性の緩衝液がこの目的のために用いられ得る。有用な緩衝液には、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、および酢酸緩衝液が含まれる。

治療用組成物は一度処方されると、それは、溶液、懸濁液、ゲル、エマルジョン、固形物、あるいは脱水または凍結乾燥した粉末として滅菌バイアル中に保存され得る。このような処方物は、即時使用可能な形態か、または投与直前に再生が必要な状態のいずれかで保存され得る。このような処方物の保存で好ましいのは、ほぼ冷蔵保存条件かまたは凍結する温度である。IL - 1raを含有するこのような処方物は、生理学的pHまたはその付近で、保存および投与されることが好ましい。高い（すなわち、8を超える）pHまたは低い（すなわち、5未満）pHの処方物で保存および投与することは望ましくないと現在考えられている。

10

好ましくは、IL - 1raを含有する処方物を投与する方式は、関節内、皮下、皮内、鞘内、心室内（CNS）、筋内、静脈内、局所または経口経路を介し、あるいは坐剤、浣腸剤または吸入エアロゾルとしてである。IL - 1raの望ましいレベルを体内に達成および維持するために、繰り返し用量の投与が行われ得る。これらの全ての方法は、被験体の血流、あるいは他の体組織または体液中にIL - 1raの所定の濃度範囲を作ること意図している。例えば、IL - 1raの循環血漿濃度を血漿1mlあたり0.01ng未満に維持することは、効果のない組成物であることを意味し得、一方循環レベルを1mlあたり100 μ gを超えて長期間維持することは、望ましくない副作用を伴う組成物であることを意味し得ると考えられる。

20

上記のように、IL - 1raを含有する特定の処方物は、経口投与することがまた意図されている。好ましくは、この様式で投与されるIL - 1raは、腸溶コーティングされているか、またはポリマーコーティングされている。腸溶コーティングまたはポリマーコーティングされたIL - 1raは、固体投与剤形の調合に従来より用いられているこれらのキャリアと共に、またはキャリアなしで処方され得る。好ましくは、バイオアベイラビリティが最大であり、かつ全身移行する前の分解（presystemic degradation）が最小である場合に、処方物の活性部分が胃腸管の所定の場所で放出されるように材料が設計される。バイオアベイラビリティが全身に移行する前の分解により低下すると思われるので、経口投与量は上記のものよりも多い。IL - 1raの吸収を促進するために、さらに賦形剤が含まれ得る。希釈剤、芳香剤、低融点ワックス、植物油、潤滑剤、懸濁化剤、錠剤崩壊剤、および結合剤もまた使用し得る。

30

インターロイキン - 1 媒介関節炎の治療に好ましい皮下投与量は、血中IL - 1ra濃度が1と1000ng/mlとの間になるようにすべきである。従って、最初は、IL - 1raの循環レベルが血漿1mlあたり10ngを超えるような用量を投与し、そしてその後は、IL - 1raの循環レベルを血漿1mlあたり約10ng以上に維持するのに適切な頻度で投与することが好ましい。投与頻度は、処方物からのIL - 1raの皮下吸収を示す薬動学パラメータに依存する。投与頻度は、1日あたり1～10回であり得、あるいは、特効性または放出のタイミングを設定した投与形態の場合には、毎日より少ない頻度であり得る。

インターロイキン - 1 媒介IBDの治療に好ましい投与量の範囲は、1日あたり約1回と10回との間またはそれ未満で投与される被験体の体重1kgあたり約0.5～50mgの間である。さらに好ましい実施態様においては、投与量は、1日あたり約3回と5回との間で投与される被験体の体重1kgあたり約1～10mgの間である。投与頻度は、使用する処方物からのIL - 1raの吸収を示す薬動学パラメータに依存する。インターロイキン - 1 媒介IBDの治療に用いる場合、適切に処方した浣腸剤でもIL - 1raは投与され得る。

40

インターロイキン - 1 媒介敗血症性ショックの治療に好ましい投与量の範囲は、約10～120mg/kg/日（被験体の体重/24時間）で、連続的な静脈注射により投与される。さらに好ましい実施態様においては、投与量は、約1～2mg/被験体の体重kg/時間で、連続的な注入により静脈投与される。

インターロイキン - 1 媒介虚血症および再灌流障害の治療に好ましい投与量の範囲は、1時間ごとに投与する被験体の体重1kgあたり約1～50mgの間である。好ましい実施態様に

50

において、約15～50mg/kgのIL-1raの初期ボーナスが投与され、次に約5～20mg/kgが1時間ごとに注射される。投与頻度は、使用する処方物におけるIL-1raの薬動学パラメータに依存する。

投与の方式に関係なく、所定の投与量は、被験体のおよその体重または体表面積に従って計算される。上述の各処方物を含む治療のための適切な投与量を決定するのに必要な計算をさらに精密化することは、当業者により日常的に行われ、そして過剰の実験をすることなく彼らが日常的に行う仕事の範囲内である。これらの投与量は、適切な用量反応データおよび薬動学データと結びつけて用いられる、投与量を決定するための確立されたアッセイを用いることにより確認され得る。

本明細書中に記載するIL-1ra処方物は獣医用およびヒト用に用いられ得ること、そして「被験体」との用語は限定的な意味に解釈されるべきでないことに注意すべきである。獣医用の場合、投与量範囲は上記で特定したのと同じであるべきである。

以下の実施例は、本発明に従って調製および試験され、そして上記の目的を達成することが見い出されたこれらの処方物の有効性を示す。

攪拌時間を変化させた後、異なる濃度の組換えヒトIL-1ra (rhIL-1ra) の405nmにおける光学密度を測定することによって、以下の実験のコントロールを調製した。この結果を表1に示す。

表 1

コントロール

時間 (時間)	IL-1ra 濃度 (mg/ml)			
	200	150	100	50
0	0.062	0.060	0.070	0.051
1.75	0.0171	0.099	0.089	0.066
8	0.692	0.694	0.498	0.371
12	0.967	0.765	0.560	0.258

実施例 1

処方物 A の調製

10mM EDTAの調製。 0.93gのEDTAを250mlの風袋測定済のボトルに入れる。200gの注射用滅菌水をそれに加えた。ボトルの内容物を攪拌し、そしてNaOHを用いてpHを 6.5 ± 0.02 に調整し、適量で250gにした。

緩衝液の調製。 900gの注射用滅菌水を1リットルの風袋測定済のボトルへ加えた。これに、8.20gのNaCl (Sigma, St. Louis, MO)、2.86gのクエン酸ナトリウム二水和物 (Sigma, St. Louis, MO)、および0.058gのクエン酸一水和物 (Sigma, St. Louis, MO)を加えた。この混合物に、上記で調製した10mM EDTA 50gを加えた。この最終混合物を全ての固形物が溶解するまで攪拌した。NaOHを用いてpHを 6.5 ± 0.02 に調整し、適量で1000gにした。

処方物の調製。 rhIL-1raの精製バルク濃縮物を-70 から取り出し、そして室温で解かした。rhIL-1raの精製バルク濃縮物を、HagemanらのPCT公開第W0 91/08285号(この文献は本明細書中で参考として援用される)に開示された方法に従って調製した。このようにして作製した材料を、10mMクエン酸ナトリウム、140mM塩化ナトリウム、0.5mM EDTA中にpH6.5で、約190～250mg/mlに濃縮する。

濃度を調節するために、上記で調製した緩衝液を加えた。以下に挙げる数種類の濃度を試験した:200mg/ml、100mg/ml、80mg/ml、70mg/ml、50mg/ml、および20mg/ml。Tween 80 (Spectrum, Lot D1014)を加えて、総重量濃度が0.01%のTween 80を生成した。0.01%～1.0%のTween 80の濃度は本発明の範囲内にある。

処方物 A の安定性。 時間を変化させて種々の濃度のものをボルテックスにかけることにより、この処方物の攪拌に対する安定性を試験した。処方物を所定の時間ボルテックスにかけた後、溶液の光学密度をキネティックマイクロプレートリーダー (Molecular Devices) を用いて405nmで測定した。405nmにおける光学密度の測定値が約0.15未満である場合、処方物は安定であると考えられる。405nmにおける光学密度の測定値が0.15以上である場合、固形粒子の存在による濁りが観察され始め、この処方物は不安定と考えられる。この実験の結果を表 2 に示す。この実験により、0.1%のTween 80は20~200mg/mlの範囲のIL-1ra処方物に対して攪拌安定性を与えることが示される。

表 2

0.1% (重量) Tween 80

IL-1ra 20-200 mg/ml

時間 (時間)	IL-1ra 濃度 (mg/ml)					
	200	100	80	70	50	20
0	0.057	0.048	0.051	0.046	0.046	0.043
8	0.057	0.054	0.051	0.048	0.046	0.044
16	0.057	0.051	0.052	0.048	0.046	0.043
24		0.054	0.053	0.048	0.045	0.044

臨床結果。 処方物 A における IL-1ra の無作為の、二重盲検、プラセボコントロールのフェーズII試験を、8ヶ国63のセンターにより行った。この試験は、低血圧および/または終末器官機能障害が確認された敗血症症候群を有する901の被験体を含んでいた。被験体を以下の3グループの1つへ無作為に割り当てた：プラセボ、IL-1ra (まず100mg投与し、次に72時間にわたり1.0mg/kg/hrで静脈注入する)、またはIL-1ra (まず100mg投与し、次に72時間にわたり2.0mg/kg/hrで静脈注入する)。

無作為に選択した901の被験体のうち、298はIL-1ra (1.0mg/kg/hr) を受け、293はIL-1ra (2.0mg/kg/hr) を受け、そして302はプラセボを受けた。結果を見直して分析すると、IL-1raの投与は、敗血症症候群の被験体における予想される死亡の危険を増大する機能としての生存の恩恵を提供することが示された。

死亡の危険度を、フェーズIII試験と無関係のデータベースから開発された危険予想モデルを用いて見積もった。このモデルは、フェーズIII試験におけるプラセボの死亡率を予想するのに有用であることが確認され、見いだされた。予想される死亡の危険度を導くためのデータを、893の被験体のうち892に対して適用した。IL-1raは、予想される死亡の危険度が24%以上 ($p = 0.032$) の被験体で、統計的に有意な生存の恩恵をもたらすことが結果より示された。これらの被験体において、IL-1raはプラセボと比較して22%死亡率を減少させた。

実施例 2

処方物 B の調製

EDTAおよび緩衝液を、実施例 1 に記載したように調製した。

1種類の濃度 (100mg/ml) のみを用いたこと以外は、処方物を実施例 1 に記載したように調製した。使用する非イオン性界面活性剤は、Tween 20 (Spectrum) であった。この実験の結果を表 3 に示す。この実験は、0.01重量% ~ 1.0重量%の濃度のTween 20が、IL-1ra処方物に攪拌安定性を提供することを示す。

表 3

0.001 ~ 1.0% (重量) Tween 20

IL-1ra 100 mg/ml

時間 (時間)	Tween 20 の重量%				
	0.001	0.01	0.1	0.5	1.0
0	.061	.056	.058	.059	.063
1.75	.113	.052	.051	.061	.071
8	.667	.075	.063	--	--
12	.580	.075	.064	--	--

10

実施例 3

処方物 C の調製

EDTAおよび緩衝液を、実施例 1 に記載したように調製した。

1 種類の濃度 (100mg/ml) のみを用いたこと以外は、処方物を実施例 1 に記載したように調製した。使用する非イオン性界面活性剤は、プルロニック 108 (BASF) であった。この実験の結果を表 4 に示す。この実験は、0.01重量% ~ 1.0重量%の濃度のプルロニック 108 が、IL - 1ra処方物に攪拌安定性を提供することを示す。

20

表 4

0.001 ~ 1.0% (重量) プルロニック 108

IL-1ra 100 mg/ml

時間 (時間)	プルロニック 108 の重量%				
	0.001	0.01	0.1	0.5	1.0
0	.059	.057	.057	.061	.065
1.75	.056	.084	.052	.065	.066
8	.134	.071	.069	--	--
12	.048	.069	.068	--	--

30

実施例 4

処方物 D の調製

EDTAおよび緩衝液を、実施例 1 に記載したように調製した。

1 種類の濃度 (100mg/ml) のみを用いたこと以外は、処方物を実施例 1 に記載したように調製した。使用する非イオン性界面活性剤は、プルロニック F68 (BASF) であった。この実験の結果を表 5 に示す。この実験は、0.01重量% ~ 1.0重量%の濃度のプルロニック F68 が、IL - 1ra処方物に攪拌安定性を提供することを示す。

40

表 5
0.001 ~ 1.0% (重量) プルロニック F68
IL-1ra 100 mg/ml

時間 (時間)	プルロニック F 6 8 の重量%				
	0.001	0.01	0.1	0.5	1.0
0	.066	.064	.070	.063	.063
1.75	.083	.059	.066	.063	.063
8	.096	.073	.066	--	--
12	.096	.070	.066	--	--

10

実施例 5

処方物 E の調製

EDTAおよび緩衝液を、実施例 1 に記載したように調製した。

1 種類の濃度 (100mg/ml) のみを用いたこと以外は、処方物を実施例 1 に記載したように調製した。使用する非イオン性界面活性剤は、プルロニック 127 (BASF) であった。この実験の結果を表 6 に示す。この実験は、0.01重量% ~ 1.0重量%の濃度のプルロニック 127 が、IL - 1ra処方物に攪拌安定性を提供することを示す。

20

表 6

0.001 ~ 1.0% (重量) プルロニック F127
IL-1ra 100 mg/ml

時間 (時間)	プルロニック F 1 2 7 の重量%				
	0.001	0.01	0.1	0.5	1.0
0	.065	.057	.056	.060	.063
1.75	.059	.049	.049	.066	.064
8	.215	.071	.059	--	--
12	.170	.072	.059	--	--

30

実施例 6

処方物 F の調製

EDTAおよび緩衝液を、実施例 1 に記載したように調製した。

1 種類の濃度 (100mg/ml) のみを用いたこと以外は、処方物を実施例 1 に記載したように調製した。使用する非イオン性界面活性剤は、PEG 8000 (Spectrum) であった。この実験の結果を表 7 に示す。この実験は、約1.0重量%の濃度のPEG 8000が、IL - 1ra処方物に攪拌安定性を提供することを示す。

40

表 7

1.0% および 2.0% (重 量) PEG 8000

IL-1ra 100 mg/ml

時間 (時間)	PEG8000の重量%	
	1.0	2.0
0	.068	0.135
4	0.117	0.483
6	0.131	0.569
10	0.140	0.709

10

実施例 7

処方物 G の調製

EDTA および緩衝液を、実施例 1 に記載したように調製した。

20

1 種類の濃度 (100mg/ml) のみを用いたこと以外は、処方物を実施例 1 に記載したように調製した。使用する非イオン性界面活性剤は、PEG 300 (Spectrum) であった。この実験の結果を表 8 に示す。この実験は、約 1.0 重量 % の濃度の PEG 300 が、IL-1ra 処方物に攪拌安定性を提供することを示す。

表 8

1.0% および 2.0% (重 量) PEG 300

IL-1ra 100 mg/ml

時間 (時間)	PEG300の重量%	
	1.0	2.0
0	.068	0.064
4	0.107	0.107
6	0.127	0.120
10	0.140	0.133

30

40

本発明を特定の実施態様に関して説明してきたが、それに制限されることを意図しない。当業者に明らかな種々の変更は、本発明の意図および範囲内にあると考えられる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I
A 6 1 P 29/00 A 6 1 P 29/00

(56) 参考文献 特開平 0 3 - 1 2 8 3 9 7 (J P , A)
特表平 0 2 - 5 0 0 6 4 3 (J P , A)
特表平 0 3 - 5 0 0 8 8 2 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

A61K 38/00 - 58

A61K 9/00 - 72

A61K 47/00 - 48

CA(STN)

REGISTRY(STN)