

(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2014-530821  
(P2014-530821A)

(43) 公表日 平成26年11月20日(2014.11.20)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
A61K 31/4704 (2006.01)	A 61 K 31/4704	3 E 06 7	
A61P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00	4 C 04 7	
A61K 31/137 (2006.01)	A 61 K 31/137	4 C 07 6	
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1	4 C 08 4
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 08 5	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-535874 (P2014-535874)	(71) 出願人	501079705 テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド イスラエル国, 49131 ペターティクバ, ピー. オー. ボックス 3190, バーゼル ストリート 5
(86) (22) 出願日	平成24年10月11日 (2012.10.11)	(74) 代理人	110001737 特許業務法人スズエ国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年5月22日 (2014.5.22)	(72) 発明者	ハラック、フセイン イスラエル, 91194 イースト・エルサレム、ピー・オー・ボックス 1954 1
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/059733	(72) 発明者	タルシク、ノラ イスラエル、モディイン、ミグダル・ディビット・ストリート 29/1
(87) 國際公開番号	W02013/055907		最終頁に続く
(87) 國際公開日	平成25年4月18日 (2013.4.18)		
(31) 優先権主張番号	61/546,102		
(32) 優先日	平成23年10月12日 (2011.10.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】 ラキニモドおよびフィンゴリモドを組み合わせた多発性硬化症の治療

## (57) 【要約】

本発明は、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する方法であって、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて、前記被験者にラキニモドを投与することを具備する方法を提供する。本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するためのラキニモドおよびフィンゴリモドを含有する、パッケージおよび医薬組成物を提供する。本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する際に、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて使用されるラキニモドを提供する。本発明はさらに、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するための組み合わせの作成における、ラキニモドおよびフィンゴリモドの使用を提供する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する方法であって、前記被験者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを定期的に投与することを含んでなり、一緒に摂取されるときの前記量は、前記被験者を治療するのに有効である方法。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の方法であって、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、同量の各薬剤が単独で投与される時よりも前記被験者を治療するのに効果的である方法。 10

**【請求項 3】**

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記多発性硬化症は、再発性多発性硬化症である方法。

**【請求項 4】**

請求項 3 に記載の方法であって、前記再発性多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症である方法。 20

**【請求項 5】**

請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の方法であって、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、前記被験者における多発性硬化症の症状を緩和させるのに効果的である方法。

**【請求項 6】**

請求項 5 に記載の方法であって、前記症状は、MRI でモニターされた多発性硬化症の疾患活動性、再発率、身体障害の蓄積、再発頻度、確認される疾患進行までの時間の減少、確認される再発までの時間の減少、臨床症状悪化の頻度、脳萎縮、神経機能障害、ニューロン損傷、神経変性、神経細胞アポトーシス、確認される進行のリスク、視覚機能の悪化、疲労、運動障害、認識障害、脳容積の減少、全脳 MTR ヒストグラムで観測された異常、一般健康状態の悪化、機能的状態、生活の質、および / または作業時の症状の重症度である方法。 20

**【請求項 7】**

請求項 6 に記載の方法であって、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、脳容積の減少を低下させる、あるいは抑制するのに効果的である方法。 30

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載の方法であって、脳容積は脳容積変化率 (P B V C) によって測定される方法。

**【請求項 9】**

請求項 6 に記載の方法であって、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、確認される疾患進行までの時間を増加するのに効果的である方法。 40

**【請求項 10】**

請求項 9 に記載の方法であって、確認される疾患進行までの時間は 20 ~ 60 % 増加する方法。

**【請求項 11】**

請求項 9 に記載の方法であって、確認される疾患進行までの時間は少なくとも 50 % 増加する方法。

**【請求項 12】**

請求項 6 に記載の方法であって、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、全脳 MTR ヒストグラムで観測された異常を減少させるのに効果的である方法。

**【請求項 13】**

10

20

30

40

50

請求項 6 に記載の方法であって、前記身体障害の蓄積はクルツケの拡張された能力障害状態スケール（E D S S）スコアによって測定される方法。

【請求項 14】

請求項 6 に記載の方法であって、前記身体障害の蓄積は、クルツケの拡張された能力障害状態スケール（E D S S）スコアによって測定される前記確認される疾患進行までの時間によって評価される方法。

【請求項 15】

請求項 13 または 14 に記載の方法であって、前記被験者はベースラインにおいて、0 ~ 5 . 5 の E D S S スコアを有する方法。

【請求項 16】

請求項 13 または 14 に記載の方法であって、前記被験者はベースラインにおいて、1 . 5 ~ 4 . 5 の E D S S スコアを有する方法。

【請求項 17】

請求項 13 または 14 に記載の方法であって、前記被験者はベースラインにおいて、5 . 5 以上の E D S S スコアを有する方法。

【請求項 18】

請求項 13 ~ 17 の何れか 1 項に記載の方法であって、確認される疾患進行は E D S S スコアの 1 ポイント増加である方法。

【請求項 19】

請求項 13 ~ 17 の何れか 1 項に記載の方法であって、確認される疾患進行は E D S S スコアの 0 . 5 ポイント増加である方法。

【請求項 20】

請求項 6 に記載の方法であって、運動障害は時限 25 フィート歩行検査によって評価される方法。

【請求項 21】

請求項 6 に記載の方法であって、運動障害は 12 項目多発性硬化症歩行スケール（M S W S - 12）自己評価質問表によって評価される方法。

【請求項 22】

請求項 6 に記載の方法であって、運動障害は歩行運動指数（A I）によって評価される方法。

【請求項 23】

請求項 6 に記載の方法であって、運動障害は 6 分間歩行（6 M W）検査によって評価される方法。

【請求項 24】

請求項 6 に記載の方法であって、運動障害は下肢マニュアル筋力検査（L E M M T）によって評価される方法。

【請求項 25】

請求項 6 に記載の方法であって、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、認識障害を緩和させるのに効果的である方法。

【請求項 26】

請求項 25 に記載の方法であって、認識障害は記号数字様相検査（S D M T）スコアによって評価される方法。

【請求項 27】

請求項 6 に記載の方法であって、一般健康状態は、E u r o Q o L（E Q 5 D）質問表、被験者の全体的印象（S G I）または臨床医の全体的印象変化（C G I C）によって評価される方法。

【請求項 28】

請求項 6 に記載の方法であって、機能的状態は、被験者の短文式一般健康調査（S F - 36）被験者報告質問表スコアによって測定される方法。

【請求項 29】

10

20

30

40

50

請求項 6 に記載の方法であって、生活の質は S F - 3 6 、 E Q 5 D 、被験者の全体的印象 ( S G I ) または臨床医の全体的印象変化 ( C G I C ) によって評価される方法。

【請求項 3 0】

請求項 2 8 または 2 9 に記載の方法であって、前記被験者の S F - 3 6 精神成分簡易スコア ( M S C ) が改善される方法。

【請求項 3 1】

請求項 2 8 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記被験者の S F - 3 6 肉体成分簡易スコア ( P S C ) が改善される方法。

【請求項 3 2】

請求項 6 に記載の方法であって、疲労は、 E Q 5 D 、被験者の修正疲労衝撃スケール ( M F I S ) スコア、またはフランス語批准版疲労衝撃スケール ( E M I F - S E P ) スコアによって評価される方法。 10

【請求項 3 3】

請求項 6 に記載の方法であって、作業時の症状の重症度は作業生産性および活動障害一般健康 ( W P A I - G H ) 質問表によって測定される方法。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 3 3 の何れか 1 項に記載の方法であって、ラキニモドはラキニモドナトリウムである方法。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載の方法であって、フィンゴリモドはフィンゴリモド塩酸塩である方法。 20

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 5 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよび / または前記フィンゴリモドは、経口投与を介して投与される方法。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 3 6 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよび / または前記フィンゴリモドは、毎日投与される方法。

【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 3 6 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよび / または前記フィンゴリモドは、1 日 1 回よりも頻繁に投与される方法。 30

【請求項 3 9】

請求項 1 ~ 3 6 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよび / または前記フィンゴリモドは、1 日 1 回よりも少ない回数で投与される方法。

【請求項 4 0】

請求項 1 ~ 3 9 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0 . 6 m g / 日未満である方法。

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 4 0 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0 . 1 ~ 4 0 . 0 m g / 日である方法。

【請求項 4 2】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0 . 1 ~ 2 . 5 m g / 日である方法。

【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0 . 2 5 ~ 2 . 0 m g / 日である方法。

【請求項 4 4】

請求項 4 3 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0 . 5 ~ 1 . 2 m g / 日である方法。

【請求項 4 5】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0 . 2 5 m g / 日であ

50

る方法。

【請求項 4 6】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0.3 mg / 日である方法。

【請求項 4 7】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0.5 mg / 日である方法。

【請求項 4 8】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、0.6 mg / 日である方法。

【請求項 4 9】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、1.0 mg / 日である方法。

【請求項 5 0】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、1.2 mg / 日である方法。

【請求項 5 1】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、1.5 mg / 日である方法。

【請求項 5 2】

請求項 4 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与量は、2.0 mg / 日である方法。

【請求項 5 3】

請求項 1 ~ 5 2 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与量は、0.5 mg / 日未満である方法。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 5 3 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与量は、0.01 ~ 2.5 mg / 日である方法。

【請求項 5 5】

請求項 5 4 に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与量は、2.5 mg / 日である方法。

【請求項 5 6】

請求項 5 4 に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与量は、0.01 ~ 1 mg / 日である方法。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与量は、0.1 mg / 日である方法。

【請求項 5 8】

請求項 5 6 に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与量は、0.25 mg / 日である方法。

【請求項 5 9】

請求項 5 6 に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与量は、0.5 mg / 日である方法。

【請求項 6 0】

請求項 1 ~ 5 9 の何れか 1 項に記載の方法であって、所望の用量とは異なる量の負荷用量が、前記定期的投与の開始時点である期間だけ投与される方法。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載の方法であって、前記負荷用量は、前記所望の用量の 2 倍である方法。

【請求項 6 2】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 6 1 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記被験者は、フィンゴリモド療法を開始する前にラキニモド療法を受ける方法。

【請求項 6 3】

請求項 6 2 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与は、実質的に前記フィンゴリモドの投与に先行する方法。

【請求項 6 4】

請求項 1 ~ 6 1 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、フィンゴリモド療法を受ける方法。

【請求項 6 5】

請求項 6 4 に記載の方法であって、前記フィンゴリモドの投与は、実質的に前記ラキニモドの投与に先行する方法。 10

【請求項 6 6】

請求項 6 4 に記載の方法であって、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも 2 4 週間フィンゴリモド療法を受ける方法。

【請求項 6 7】

請求項 6 6 に記載の方法であって、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも 2 8 週間フィンゴリモド療法を受ける方法。

【請求項 6 8】

請求項 6 7 に記載の方法であって、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも 4 8 週間フィンゴリモド療法を受ける方法。 20

【請求項 6 9】

請求項 6 8 に記載の方法であって、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも 5 2 週間フィンゴリモド療法を受ける方法。

【請求項 7 0】

請求項 1 ~ 6 9 の何れか 1 項に記載の方法であって、非ステロイド系抗炎症薬 ( N S A I D ) 、サリチル酸塩、遅効性薬物、金化合物、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、遅効性薬物の組み合わせ、副腎皮質ステロイド、細胞毒性薬、免疫抑制薬および / または抗体の投与をさらに含んでなる方法。

【請求項 7 1】

請求項 1 ~ 7 0 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、少なくとも 3 日間継続される方法。 30

【請求項 7 2】

請求項 7 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、3 0 日間より多く継続される方法。

【請求項 7 3】

請求項 7 2 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、4 2 日間より多く継続される方法。

【請求項 7 4】

請求項 7 3 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、8 週間以上継続される方法。 40

【請求項 7 5】

請求項 7 4 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、少なくとも 1 2 週間継続される方法。

【請求項 7 6】

請求項 7 5 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、少なくとも 2 4 週間継続される方法。

【請求項 7 7】

請求項 7 6 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、2 4 週間より多く継続される方法。

【請求項 7 8】

50

請求項 7 7 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、6ヶ月以上継続される方法。

【請求項 7 9】

請求項 1 ~ 7 8 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 20 % 抑制する方法。

【請求項 8 0】

請求項 7 9 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 30 % 抑制する方法。

【請求項 8 1】

請求項 8 0 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 50 % 抑制する方法。 10

【請求項 8 2】

請求項 8 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 70 % 抑制する方法。

【請求項 8 3】

請求項 8 2 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を 100 % 超抑制する方法。

【請求項 8 4】

請求項 8 3 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を 300 % 超抑制する方法。 20

【請求項 8 5】

請求項 8 4 に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を 1000 % 超抑制する方法。

【請求項 8 6】

請求項 1 ~ 8 5 の何れか 1 項に記載の方法であって、単独で摂取されるときのラキニモドまたはその薬学的に許容可能な塩の量、および単独で摂取されるときのフィンゴリモドの量のそれぞれは、前記被験者を治療するのに効果的である方法。

【請求項 8 7】

請求項 1 ~ 8 5 の何れか 1 項に記載の方法であって、単独で摂取されるときのラキニモドまたはその薬学的に許容可能な塩の量、単独で摂取されるときのフィンゴリモドの量、または単独で摂取されるときの各々のそのような量は何れも、前記被験者を治療するのに効果的ではない方法。 30

【請求項 8 8】

請求項 1 ~ 8 7 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記被験者はヒト患者である方法。

【請求項 8 9】

a ) ある量のラキニモドおよび薬学的に許容可能な担体を具備する第 1 の医薬組成物と、

b ) ある量のフィンゴリモドおよび薬学的に許容可能な担体を具備する第 2 の医薬組成物と、 40

c ) 多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するように、前記第 1 および第 2 の医薬組成物と一緒に使用するための指示書を含んでなるパッケージ。

【請求項 9 0】

請求項 8 9 に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物、前記第 2 の医薬組成物、または前記第 1 および前記第 2 の医薬組成物の両方は、エアロゾル、吸入可能な粉末、注入物質、液体、固体、カプセル、または錠剤の形態をしているパッケージ。

【請求項 9 1】

請求項 8 9 に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物、前記第 2 の医薬組成物、または前記第 1 および前記第 2 の医薬組成物の両方は、液体または固形の形態をして

10

20

30

40

50

いるパッケージ。

【請求項 9 2】

請求項 9 1 に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物、前記第 2 の医薬組成物、または前記第 1 および前記第 2 の医薬組成物の両方は、カプセルの形態をしているパッケージ。

【請求項 9 3】

請求項 9 1 に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物、前記第 2 の医薬組成物、または前記第 1 および前記第 2 の医薬組成物の両方は、錠剤の形態をしているパッケージ。

【請求項 9 4】

請求項 9 3 に記載のパッケージであって、前記錠剤は、そのコアに酸素を接触させないようにするコーティングで覆われているパッケージ。

【請求項 9 5】

請求項 9 4 に記載のパッケージであって、前記コーティングは、セルロース系ポリマー、脱粘着剤、光沢エンハンサーまたは色素を具備するパッケージ。

【請求項 9 6】

請求項 8 9 ~ 9 5 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物はさらにマンニトールを具備するパッケージ。

【請求項 9 7】

請求項 8 9 ~ 9 6 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物はさらにアルカリ化剤を具備するパッケージ。

【請求項 9 8】

請求項 9 7 に記載のパッケージであって、前記アルカリ化剤はメグルミンであるパッケージ。

【請求項 9 9】

請求項 8 9 ~ 9 8 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物はさらに酸化還元剤を具備するパッケージ。

【請求項 1 0 0】

請求項 8 9 ~ 9 6 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物は安定しており、且つアルカリ化剤または酸化還元剤を含まないパッケージ。

【請求項 1 0 1】

請求項 1 0 0 に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物はアルカリ化剤を含まず、且つ酸化還元剤を含まないパッケージ。

【請求項 1 0 2】

請求項 8 9 ~ 1 0 1 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物は安定しており、且つ崩壊剤を含まないパッケージ。

【請求項 1 0 3】

請求項 8 9 ~ 1 0 2 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物はさらに潤滑剤を具備するパッケージ。

【請求項 1 0 4】

請求項 1 0 3 に記載のパッケージであって、前記潤滑剤は、固体微粒子として前記組成物の中にあるパッケージ。

【請求項 1 0 5】

請求項 1 0 3 または 1 0 4 に記載のパッケージであって、前記潤滑剤はフマル酸ステアリルナトリウム、またはステアリン酸マグネシウムであるパッケージ。

【請求項 1 0 6】

請求項 8 9 ~ 1 0 5 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物はさらに充填剤を具備するパッケージ。

【請求項 1 0 7】

請求項 1 0 6 に記載のパッケージであって、前記充填剤は、固体微粒子として前記組成

10

20

30

40

50

物の中にあるパッケージ。

【請求項 108】

請求項 106 または 107 に記載のパッケージであって、前記充填剤は、ラクトース、ラクトースー水和物、澱粉、イソマルト、マンニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥型ラクトース、無水ラクトース、またはその組み合わせであるパッケージ。

【請求項 109】

請求項 108 に記載のパッケージであって、前記充填剤はマンニトールまたはラクトースー水和物であるパッケージ。

【請求項 110】

請求項 89 ~ 109 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、乾燥剤をさらに具備するパッケージ。

【請求項 111】

請求項 110 に記載のパッケージであって、前記乾燥剤はシリカ・ゲルであるパッケージ。

【請求項 112】

請求項 89 ~ 111 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物は安定しており、且つ 4 % 以下の含水率を有するパッケージ。

【請求項 113】

請求項 89 ~ 112 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、ラキニモドは、固体微粒子として前記組成物の中にあるパッケージ。

【請求項 114】

請求項 89 ~ 113 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記パッケージは、1 リットル当たり 15 mg / 日以下の透湿性を有する密閉包装であるパッケージ。

【請求項 115】

請求項 114 に記載のパッケージであって、前記密閉パッケージは、最大透湿性が 0.005 mg / 日以下であるブリスター包装であるパッケージ。

【請求項 116】

請求項 114 に記載のパッケージであって、前記密閉パッケージはボトルであるパッケージ。

【請求項 117】

請求項 116 に記載のパッケージであって、前記ボトルは熱誘導ライナーで閉じられているパッケージ。

【請求項 118】

請求項 114 ~ 117 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記密閉パッケージは HDPE ボトルを具備するパッケージ。

【請求項 119】

請求項 114 ~ 118 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記密閉パッケージは酸素吸収剤を具備するパッケージ。

【請求項 120】

請求項 119 に記載のパッケージであって、前記酸素吸収剤は鉄であるパッケージ。

【請求項 121】

請求項 89 ~ 120 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、0.6 mg 未満であるパッケージ。

【請求項 122】

請求項 89 ~ 121 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、0.1 ~ 40.0 mg であるパッケージ。

【請求項 123】

請求項 122 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、0.1 ~ 2.5 mg であるパッケージ。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 2 4】**

請求項 1 2 3 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
0 . 2 5 ~ 2 . 0 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 2 5】**

請求項 1 2 4 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
0 . 5 ~ 1 . 2 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 2 6】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
0 . 2 5 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 2 7】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
0 . 3 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 2 8】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
0 . 5 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 2 9】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
0 . 6 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 0】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
1 . 0 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 1】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
1 . 2 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 2】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
1 . 5 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 3】**

請求項 1 2 2 に記載のパッケージであって、前記第 1 の組成物中のラキニモドの量は、  
2 . 0 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 4】**

請求項 8 9 ~ 1 3 3 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中の  
フィンゴリモドの量は、0 . 5 m g 未満であるパッケージ。

**【請求項 1 3 5】**

請求項 8 9 ~ 1 3 3 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中の  
フィンゴリモドの量は、0 . 0 1 ~ 2 . 5 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 6】**

請求項 1 3 5 に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中のフィンゴリモドの量  
は、2 . 5 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 7】**

請求項 1 3 5 に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中のフィンゴリモドの量  
は、0 . 0 1 ~ 1 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 8】**

請求項 1 3 7 に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中のフィンゴリモドの量  
は、0 . 1 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 3 9】**

請求項 1 3 7 に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中のフィンゴリモドの量  
は、0 . 2 5 m g であるパッケージ。

**【請求項 1 4 0】**

請求項 1 3 7 に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中のフィンゴリモドの量

10

20

30

40

50

は、0.5mgであるパッケージ。

【請求項141】

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する際に、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて使用されるラキニモド。

【請求項142】

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するのに使用され、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは同時に、同時存在的に、または併用して投与される医薬組成物。

10

【請求項143】

ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物。

【請求項144】

請求項142または143に記載の医薬組成物であって、ラキニモドはラキニモドナトリウムである医薬組成物。

【請求項145】

請求項142～144の何れか1項に記載の医薬組成物であって、フィンゴリモドはフィンゴリモド塩酸塩である医薬組成物。

20

【請求項146】

請求項142～145の何れか1項に記載の医薬組成物であって、エアロゾル、吸入可能な粉末、注入物質、液体、固体、カプセル、または錠剤の形態をしている医薬組成物。

【請求項147】

請求項142～145の何れか1項に記載の医薬組成物であって、液体または固形の形態をしている医薬組成物。

【請求項148】

請求項147に記載の医薬組成物であって、カプセルの形態をしている医薬組成物。

【請求項149】

請求項147に記載の医薬組成物であって、錠剤の形態をしている医薬組成物。

【請求項150】

請求項149に記載の医薬組成物であって、前記錠剤は、そのコアに酸素を接触させないようにするコーティングで覆われている医薬組成物。

30

【請求項151】

請求項150に記載の医薬組成物であって、前記コーティングは、セルロース系ポリマー、脱粘着剤、光沢エンハンサーまたは色素を具備する医薬組成物。

【請求項152】

請求項142～151の何れか1項に記載の医薬組成物であって、マンニトールをさらに具備する医薬組成物。

【請求項153】

請求項142～152の何れか1項に記載の医薬組成物であって、アルカリ化剤をさらに具備する医薬組成物。

40

【請求項154】

請求項153に記載の医薬組成物であって、前記アルカリ化剤はメグルミンである医薬組成物。

【請求項155】

請求項142～154の何れか1項に記載の医薬組成物であって、酸化還元剤をさらに具備する医薬組成物。

【請求項156】

請求項142～152の何れか1項に記載の医薬組成物であって、アルカリ化剤または酸化還元剤を含まない医薬組成物。

【請求項157】

50

請求項 156 に記載の医薬組成物であって、アルカリ化剤を含まず、且つ酸化還元剤を含まない医薬組成物。

【請求項 158】

請求項 142 ~ 157 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、安定しており、且つ崩壊剤を含まない医薬組成物。

【請求項 159】

請求項 142 ~ 158 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、潤滑剤をさらに具備する医薬組成物。

【請求項 160】

請求項 159 に記載の医薬組成物であって、前記潤滑剤は、固体微粒子として前記組成物の中にある医薬組成物。 10

【請求項 161】

請求項 159 または 160 に記載の医薬組成物であって、前記潤滑剤はフマル酸ステアリルナトリウム、またはステアリン酸マグネシウムである医薬組成物。

【請求項 162】

請求項 142 ~ 161 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、充填剤をさらに具備する医薬組成物。

【請求項 163】

請求項 162 に記載の医薬組成物であって、前記充填剤は、固体微粒子として前記組成物の中にある医薬組成物。 20

【請求項 164】

請求項 162 または 163 に記載の医薬組成物であって、前記充填剤は、ラクトース、ラクトースー水和物、澱粉、イソマルト、マンニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥型ラクトース、無水ラクトース、またはその組み合わせである医薬組成物。

【請求項 165】

請求項 164 に記載の医薬組成物であって、前記充填剤は、マンニトールまたはラクトースー水和物である医薬組成物。

【請求項 166】

請求項 142 ~ 165 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.6 mg 未満である医薬組成物。 30

【請求項 167】

請求項 142 ~ 166 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.1 ~ 40.0 mg である医薬組成物。

【請求項 168】

請求項 167 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.1 ~ 2.5 mg である医薬組成物。

【請求項 169】

請求項 168 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.25 ~ 2.0 mg である医薬組成物。 40

【請求項 170】

請求項 169 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.5 ~ 1.2 mg である医薬組成物。

【請求項 171】

請求項 167 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.25 mg である医薬組成物。

【請求項 172】

請求項 167 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.3 mg である医薬組成物。

【請求項 173】

10

20

30

40

50

請求項 1 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.5 mg である医薬組成物。

【請求項 1 7 4】

請求項 1 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、0.6 mg である医薬組成物。

【請求項 1 7 5】

請求項 1 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、1.0 mg である医薬組成物。

【請求項 1 7 6】

請求項 1 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、1.2 mg である医薬組成物。 10

【請求項 1 7 7】

請求項 1 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、1.5 mg である医薬組成物。

【請求項 1 7 8】

請求項 1 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のラキニモドの量は、2.0 mg である医薬組成物。

【請求項 1 7 9】

請求項 1 4 2 ~ 1 7 8 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.5 mg 未満である医薬組成物。 20

【請求項 1 8 0】

請求項 1 4 2 ~ 1 7 9 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.01 ~ 2.5 mg である医薬組成物。

【請求項 1 8 1】

請求項 1 8 0 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、2.5 mg である医薬組成物。

【請求項 1 8 2】

請求項 1 8 0 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.01 ~ 1 mg である医薬組成物。

【請求項 1 8 3】

請求項 1 8 2 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.1 mg である医薬組成物。 30

【請求項 1 8 4】

請求項 1 8 2 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.25 mg である医薬組成物。

【請求項 1 8 5】

請求項 1 8 2 に記載の医薬組成物であって、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.5 mg である医薬組成物。

【請求項 1 8 6】

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するための組み合わせの作成における、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドの使用であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは同時に、同時存在的に、または併用して投与される使用。 40

【請求項 1 8 7】

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者の治療において使用するための、ある量のラキニモドを含有する医薬組成物であって、前記医薬組成物および前記フィンゴリモドを前記被験者に定期的に投与することによって、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて使用される医薬組成物。

【請求項 1 8 8】

50

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者の治療において使用するための、ある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記医薬組成物および前記ラキニモドを前記被験者に定期的に投与することによって、ラキニモドに対する追加療法として、あるいはラキニモドと組み合わせて使用される医薬組成物。

#### 【請求項 1 8 9】

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者に投薬するための、または前記被験者に投薬する際に使用される治療用パッケージであって、

a ) 1 以上の単位用量であって、各々のそのような単位用量は、i ) ある量のラキニモド、およびii ) ある量のフィンゴリモドを含有し、前記単位用量における前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの各々の量は、前記被験者への併用投与の際に、前記被験者を治療するのに効果的である単位用量、および

b ) そのための完成した医薬容器であって、前記容器は前記単位用量または複数の単位用量を含み、前記容器は前記被験者の治療の際に、前記パッケージの使用を導く標識化をさらに含むまたは具備する容器、を具備する治療用パッケージ。

#### 【請求項 1 9 0】

請求項 1 8 9 に記載の治療用パッケージであって、一緒に摂取されるときの、前記単位用量における前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの前記各々の量は、前記フィンゴリモドがない場合における前記ラキニモドの投与、または前記ラキニモドがない場合における前記フィンゴリモドの投与と比較した時よりも、前記被験者を治療するのに効果的である治療用パッケージ。

#### 【請求項 1 9 1】

多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するのに有益な、単位用量形態の医薬組成物であって、a ) ある量のラキニモド、およびb ) ある量のフィンゴリモドを含有し、前記組成物中の前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの各々の量は、前記組成物の1 以上の前記単位用量形態を前記被験者に併用投与する際に、前記被験者を治療するのに効果的である医薬組成物。

#### 【請求項 1 9 2】

請求項 1 9 1 に記載の医薬組成物であって、一緒に摂取されるときの、前記単位用量における前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの前記各々の量は、前記フィンゴリモドがない場合における前記ラキニモドの投与、または前記ラキニモドがない場合における前記フィンゴリモドの投与と比較した時よりも、前記被験者を治療するのに効果的である医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

本出願は2011年10月12日付提出の米国仮出願番号61/546,102の優先権を主張するものであり、そのすべての内容を本明細書の一部として援用する。

#### 【0 0 0 2】

本出願の全体を通して、種々の刊行物がその筆頭著者および発行年によって引用される。これら刊行物の正式名称の列挙は、特許請求の範囲の直前に設けられた引用例一覧において開示されている。ここに引用された文書と刊行物の開示内容は、その全内容がこの言及により本願にも援用されるものとする。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 3】

多発性硬化症（MS）は、全世界で百万人以上が罹患している神経性の疾病である。この疾病は、青年期および中年期の成人の神経性障害のもっとも一般的な要因であり、大きな物理的、心理的、社会的そして経済的打撃を患者やその家族のみならず、支援者や保健医療団体にも及ぼすものである（EMEAガイドライン、2006）。

#### 【0 0 0 4】

10

20

30

40

50

一般的には、MSは、おそらく感染症などが引き金となり遺伝的素因に付加される何らかの自己免疫プロセスによりもたらされるものとみなされている。中枢神経系(CNS)のミエリンは慢性的炎症状態によって損傷を受ける。MSの発症においては、ミエリン抗原に対する自己反応性T細胞が循環系から中枢神経系に入り込むことが特徴的である(Bjartmar, 2002)。MSは炎症段階に加えて、病気の初期に軸索の喪失が起こり、これが時間の経過とともに広範にわたることもあり、結果としてその後の進行性あるいは恒久的神経機能障害、さらには多くの場合重度の障害を引き起こすこととなる(Neuhaus, 2003)。本疾病に関連する症状としては、疲労、痙攣、運動失調、脱力感、膀胱と腸の障害、性的不能、痛み、震え、発作発現、視覚障害、心理的問題、そして認知障害があげられる(EMEAガイドライン、2006)。

10

#### 【0005】

MSの病状は、脳の磁気共鳴撮像法(MRI)検査を含む頭蓋スキャン、障害の蓄積度、さらに再発の度合いとその程度によって観察可能である。ポーザー判定基準(Poser, 1983)により定められているように、臨床的に明確なMSだという診断を下すには、中枢神経系においてミエリン減少を示唆する少なくとも2つの神経学的事象が時と場所を違えて起きる必要がある。臨床的に摘出された症候群(*clinically isolated syndrome*; CIS)はMSを示唆する唯一の単一症状の発作であり、例えば視神経炎、脳幹症状、そして部分的脊髄炎などがあげられる。CISをおこした患者が二度目の臨床的発作を経験すると、一般的に、臨床的に明確な多発性硬化症(*clinically definite multiple sclerosis*; CDMS)であるとみなされる。CISを起こした、またはMRIにより病変が見つかった患者の80%以上でMSが進行し、いっぽう約20%の患者において自己寛解のプロセスをたどることとなる(Brex, 2002; Frohman, 2003)。

20

#### 【0006】

MSの症状の段階および/または種別が、「多発性硬化症の治療」(Duntz, 1999)に多数記載されている。なかでも、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)が初期診断においてもっとも一般的な形態である。多くのRRMS患者が5年から15年続く最初の再発寛解過程を経験し、その後二次性進行型MS(Secondary Progressive MS; SPMS)過程に進んでいく。炎症とミエリン減少が再発を招く一方で、炎症の解消、ミエリンの減少した軸索に対するナトリウムチャンネルの再分布、そして再ミエリン化に伴って神経伝達の回復と症状の緩和が起きる(Neuhaus, 2003およびNoseworthy, 2000)。

30

#### 【0007】

2001年の4月に、アメリカ国際MS学会の協力のもと、国際委員会が多発性硬化症の診断判定基準を提案した。この判定基準はマクドナルド基準と呼ばれる。マクドナルド基準はMRI技術を活用するもので、ポーザー基準や、それ以前のシュマッハーベー基準に取って代わるものとされている(McDonald, 2001)。このマクドナルド基準は2005年3月に国際委員会(Polman, 2005)によって改訂され、2010年に再び更新された(Polman, 2011)。

#### 【0008】

MSの再発段階における疾患改変療法を用いた処置が、蓄積型の神経変性の減少および/または防止に効果があるとされている(Hohlfeld, 2000; De Stefano, 1999)。現在では、再発性のMS(RMS)に対して使用を許可された数多くの疾患改変薬があり、それはRRMSやSPMSを含む(疾患改変薬パンフレット(The Disease Modifying Drug Brochure), 2006)。これら薬剤は、インターフェロン・ベータ1-a(Avonex[登録商標]およびRebif[登録商標])、インターフェロン・ベータ1-b(Betaseron[登録商標])、酢酸グラチラマー(コパキソン[登録商標])、ミトキサントロン(Novantrone[登録商標])、ナタリズマブ(Tysabri[登録商標])、およびフィンゴリモド(Gilenya[登録商標])を含んでいる。これらの多くは免疫調整薬として働くとされている。ミトキサントロンとナタリズマブは免疫抑制薬として働くとされている。しかし、各成分の働きのメカニズムについては部分的にしか解明されていない。免疫抑制薬もしくは細胞毒性剤は従来療法が効かなかった患者の一部に対して使用される。しかし、

40

50

これら薬剤によって誘導される免疫反応の変化と、MSに対する臨床的効果の因果関係は解明には未だほど遠いのが現状である（EMEA Guideline、2006）。

#### 【0009】

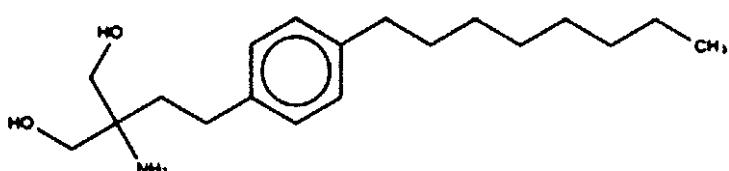
その他の治療の仕方としては、病気によって引き起こされる諸症状を改善するのに使用される全ての治療法を適用する対症療法（EMEA Guideline、2006）、および副腎皮質ステロイドを用いた急性再発症の治療が含まれる。ステロイドは、長い目で見ればMSの進行には影響を及ぼさないが、一部の患者においては、発作の期間と重篤さを軽減することができる。

#### 【0010】

< フィンゴリモド >

フィンゴリモド（Fingolimod、Gilenya [登録商標]）は、スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体モジュレーターと称される新規なクラスの薬物である。この薬物は炎症を緩和させ、また、中枢神経系（CNS）において細胞に直接的な薬効をもたらすこともある。投与の際に、活性代謝物であるリン酸フィンゴリモドを形成するために、フィンゴリモドはスフィンゴシンキナーゼによってリン酸化される。そのため、フィンゴリモドはプロドラッグである。リン酸フィンゴリモドは、スフィンゴシン-1-リン酸受容体であるS1PR-1、S1PR3、S1PR4およびS1PR5と高親和性で結合し、それによりリンパ節から末梢血に移動する白血球の能力を阻害する。これらの受容体はEDG受容体としても知られており、薬剤標的（GPCR SARfari : S1PR-1（別名EDG1））の歴史に成功した最大かつ単一のファミリーである、ロドプシン様GPCRファミリーの全メンバーである。フィンゴリモドの治療効果の根拠をなす治療の構造は知られていないが、リンパ球のCNSへの遊走を低減させる可能性がある。フィンゴリモドの化学構造は、菌類であるツクツクボウシタケ（*Isaria sinclairii*）のミリオシン（ISP-1）代謝産物から導かれる。それはスフィンゴシンの構造類似体であり、細胞中のスフィンゴシンキナーゼ（もっとも重要なものとしてはスフィンゴシンキナーゼ2）によってリン酸化される（Paugh SW、2003；Billich A、2003；Sanchez, T、2003）。リン酸フィンゴリモドの分子生物学は、5つのスフィンゴシン-1-リン酸受容体の1つであるS1PR1での活性にあると考えられる（Hla T、2001）。それは、リンパ節中のリンパ球を隔離して、それらが多発性硬化症における自動免疫反応のための中枢神経系の中に遊走するのを防止することができるものであり、もともとは移植後に示される拒絶反応抑制剤として提案されたものである。それは、損傷後に、グリア細胞および前駆細胞の修復過程を促すことが報告されている（Alejandro Horga、2008）。フィンゴリモドはまた、カンナビノイド受容体拮抗薬（Paugh SW、2006）、cPLA2阻害剤（Payne SG、2007）、セラミドシンターゼ阻害剤（Berdyshev EV、2009）であると報告されている。

#### 【化1】



#### 【0011】

IUPAC : 2 - アミノ - 2 - [ 2 - ( 4 - オクチルフェニル ) エチル ] プロパン - 1 , 3 - ジオール

10

20

30

40

50

承認薬剤 G i l e n y a は、 0 . 5 m g のフィンゴリモドに相当する 0 . 5 6 m g のフィンゴリモドの塩酸塩を含有する経口カプセルである。

#### 【 0 0 1 2 】

##### < ラキニモド >

ラキニモドは高い経口生体利用効率をもった新合成化合物であり、多発性硬化症 ( M S ) に対する経口処方剤として期待がもたれている ( Polman, 2 0 0 5 ; Sandberg-Wollheim, 2 0 0 5 ; Comi et al., 2 0 0 8 )。ラキニモドとそのナトリウム塩形態については、米国特許番号 6 , 0 7 7 , 8 5 1 に記載されている。ラキニモドの作用メカニズムについてはよく分かっていない。

#### 【 0 0 1 3 】

動物実験では、ラキニモドは T h 1 ( T ヘルパー 1 細胞、炎症促進性サイトカインを生産する ) を、抗炎症特性を備えた T h 2 ( T ヘルパー 2 細胞、抗炎症性サイトカインを生産する ) へとシフトさせることができることが示されている ( Yang, 2 0 0 4 ; Brueck, 2 0 1 1 )。別の研究では、ラキニモドが、抗原提示にかかる遺伝子および対応する炎症経路の抑制を誘発することが実証された ( 主に N F k B 経路による ) ( Gurevich, 2 0 1 0 )。その他、可能性のあるラキニモドの作用メカニズムとして、 C N S 内への白血球の遊走抑止、無傷の軸索の増加、サイトカイン産生の調整、脳由来の神経栄養因子 ( B D N F ) の濃度増加などがあげられる ( Runstrom, 2 0 0 6 ; Brueck, 2 0 1 1 )。

#### 【 0 0 1 4 】

ラキニモドは、二つの第 I I I 相試験において好適な安全性および耐容性プロファイルを示した ( Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment; Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase 3 ALLEGRO Results )。

#### 【 0 0 1 5 】

##### < 併用療法 >

多発性硬化症のような所定の症状を治療するための二種類の薬物の投与は、多くの潜在的な問題を呈示する。二種類の薬物の間の生体内相互作用は複雑である。何れか一つの薬物の効果は、その吸収、分布、および排泄に関連している。二つの薬物が身体内に導入されると、各薬物は他の薬物の吸収、分布、および排泄に影響し、従って当該他の薬物の効果を変化させる可能性がある。例えば、一つの薬物は、他の薬物の排泄代謝経路に関与する酵素の産生を阻害、活性化または誘導するかもしれない ( Guidance for Industry, 1 9 9 9 )。一例において、フィンゴリモドおよびインターフェロン ( I F N ) の併用投与は、何れかの療法の臨床効果を抑制することが実験的に示されている ( Brod, 2 0 0 0 )。もう一つの実験では、 I F N - との併用療法において、プレドニゾンの追加はそのアップレギュレーション効果と拮抗することが報告された。従って、ヒト患者において、同じ症状を治療するために二つの薬物が投与されるときは、各々が他方の治療活性に対して補完的であるか、影響を持たないか、または妨げるかどうかが予測できない。

#### 【 0 0 1 6 】

二つの薬物の間の相互作用は、各薬物の意図した治療活性に悪影響を及ぼす可能性があるだけでなく、該相互作用は毒性代謝物のレベルを増大させる可能性がある ( Guidance for Industry, 1 9 9 9 )。該相互作用はまた、各薬物の副作用を高め、または低減するかもしれない。従って、ある疾患を治療する二つの薬物の投与に際して、各薬物の負の側面において如何なる変化が生じるかは予測できない。一例において、ナタリズマブおよびインターフェロン - 1 a の併用は、予期しない副作用のリスクを増大することが観察された ( Vollmer, 2 0 0 8 ; Rudick, 2 0 0 6 ; Kleinschmidt-DeMasters, 2 0 0 5 ; Langer-Gould, 2 0 0 5 )。

#### 【 0 0 1 7 】

加えて、二つの薬物間での相互作用の効果が何時現れるようになるかを、正確に予測するのは困難である。例えば、薬物間の代謝的相互作用は、第二の薬物を最初に投与したときに、またはこの二つの薬物が定常状態濃度に達した後に、またはこれら薬物の一方を中

10

20

30

40

50

断したときに顕在化するかも知れない(Guidance for Industry、1999)。

【0018】

従って、出願時の技術水準では、二種類の薬物、特にラキニモドおよびフィンゴリモドの併用療法の効果は、併用研究の結果が入手可能になるまで予測できない。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は例1による実験結果をグラフで示したものである。このグラフは、疾患誘導後日数( X 軸)に対する各群の E A E 齧歯類( Y 軸)の臨床スコアを示す。

【発明の概要】

【0020】

本発明は、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する方法であって、前記被験者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを定期的に投与することを含んでなり、一緒に摂取されるときの前記量は、前記被験者を治療するのに有効である方法を提供する。

10

【0021】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、前記患者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを定期的に投与することを含んでなり、一緒に摂取されるときの前記量は、各薬剤が単独で投与される時よりも、前記ヒト患者を治療するのに効果的である方法を提供する。

20

【0022】

本発明はまた、免疫疾患に罹患したヒト患者を治療する方法であって、前記患者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを定期的に投与することを含んでなり、一緒に摂取されるときの前記量は、前記ヒト患者を治療するのに効果的であり、前記免疫疾患は、自己免疫疾患、関節炎状態、脱髓疾患、炎症性疾患、多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、糖尿病、乾癬、関節リウマチ、炎症性大腸炎、クローン病、または全身性エリテマトーデスである方法を提供する。

20

【0023】

本発明はまた、a)ある量のラキニモドおよび薬学的に許容可能な担体を具備する第1の医薬組成物と、b)ある量のフィンゴリモドおよび薬学的に許容可能な担体を具備する第2の医薬組成物と、c)多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するように、前記第1および第2の医薬組成物と一緒に使用するための指示書を含んでなるパッケージを提供する。

30

【0024】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する際に、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて使用されるラキニモドを提供する。

【0025】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するのに使用され、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは同時に、同時存在的に、または併用して投与される医薬組成物を提供する。

40

【0026】

本発明はまた、免疫疾患に罹患したヒト患者の治療において使用するためのある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは、同時に、同時存在的に、または併用して投与され、前記免疫疾患は、自己免疫疾患、関節炎状態、脱髓疾患、炎症性疾患、多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、糖尿病、乾癬、関節リウマチ、炎症性大腸炎、クローン病、または全身性エリテマトーデスである医薬組成物を提供する。

【0027】

50

本発明はまた、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物を提供する。

【0028】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するための組み合わせの作成における、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドの使用であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは同時に、同時存在的に、または併用して投与される使用を提供する。

【0029】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者の治療において使用するための、ある量のラキニモドを含有する医薬組成物であって、前記医薬組成物および前記フィンゴリモドを前記被験者に定期的に投与することによって、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて使用される医薬組成物を提供する。

10

【0030】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者の治療において使用するための、ある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記医薬組成物および前記ラキニモドを前記被験者に定期的に投与することによって、ラキニモドに対する追加療法として、あるいはラキニモドと組み合わせて使用される医薬組成物を提供する。

20

【0031】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者に投薬するための、または前記被験者に投薬する際に使用される治療用パッケージであって、a) 1以上の単位用量であって、各々のそのような単位用量は、i) ある量のラキニモド、およびii) ある量のフィンゴリモドを含有し、前記単位用量における前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの各々の量は、前記被験者への併用投与の際に、前記被験者を治療するのに効果的である単位用量、およびb) そのための完成した医薬容器であって、前記容器は前記単位用量または複数の単位用量を含み、前記容器は前記被験者の治療の際に、前記パッケージの使用を導く標識化をさらに含むまたは具備する容器、を具備する治療用パッケージを提供する。

30

【0032】

本発明はさらに、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するのに有益な、単位用量形態の医薬組成物であって、a) ある量のラキニモド、およびb) ある量のフィンゴリモドを含有し、前記組成物中の前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの各々の量は、前記組成物の1以上の前記単位用量形態を前記被験者に併用投与する際に、前記被験者を治療するのに効果的である医薬組成物を提供する。

40

【発明の詳細な説明】

【0033】

本発明は、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する方法であって、前記被験者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを定期的に投与することを含んでなり、一緒に摂取されるときの前記量は、前記被験者を治療するのに有効である方法を提供する。

【0034】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、前記患者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを定期的に投与することを含んでなり、一緒に摂取されるときの前記量は、各薬剤が単独で投与される時よりも、前記ヒト患者を治療するのに効果的である方法を提供する。

50

本発明はまた、免疫疾患に罹患したヒト患者を治療する方法であって、前記患者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを定期的に投与することを含んで

50

なり、一緒に摂取されるときの前記量は前記ヒト患者を治療するのに効果的であり、前記免疫疾患は、自己免疫疾患、関節炎状態、脱髄疾患、炎症性疾患、多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、糖尿病、乾癬、関節リウマチ、炎症性大腸炎、クローン病、または全身性エリテマトーデスである方法を提供する。

#### 【0035】

ある実施形態では、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、同量の各薬剤が単独で投与される時よりも前記被験者を治療するのに効果的である。

#### 【0036】

1つの実施形態では、前記多発性硬化症は、再発性多発性硬化症である。別の実施形態では、前記再発性多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症である。

10

#### 【0037】

ある実施形態では、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、前記被験者における多発性硬化症の症状を緩和させるのに効果的である。1つの実施形態では、前記症状は、MRIでモニターされた多発性硬化症の疾患活動性、再発率、身体障害の蓄積、再発頻度、確認される疾患進行までの時間の減少、確認される再発までの時間の減少、臨床症状悪化の頻度、脳萎縮、神経機能障害、ニューロン損傷、神経変性、神経細胞アポトーシス、確認される進行のリスク、視覚機能の悪化、疲労、運動障害、認識障害、脳容積の減少、全脳MRIヒストグラムで観測された異常、一般健康状態の悪化、機能的状態、生活の質、および／または作業時の症状の重症度である。

20

#### 【0038】

1つの実施形態では、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、脳容積の減少を低下させ、または抑制するために効果的である。別の実施形態では、脳容積は脳容積変化率(PBVC)によって測定される。

#### 【0039】

1つの実施形態では、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、確認される疾患進行までの時間を増加するのに効果的である。別の実施形態では、確認される疾患進行までの時間は20～60%増加する。別の実施形態では、確認される疾患進行までの時間は少なくとも50%増加する。

30

#### 【0040】

1つの実施形態では、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、全脳MRIヒストグラムで観測された異常を減少させるのに効果的である。別の実施形態では、前記身体障害の蓄積はクルツケの拡張された能力障害状態スケール(EDSS)スコアによって測定される。別の実施形態では、前記身体障害の蓄積は、クルツケの拡張された能力障害状態スケール(EDSS)スコアによって測定される前記確認される疾患進行までの時間によって評価される。

#### 【0041】

1つの実施形態では、前記被験者はベースラインにおいて、0～5.5のEDSSスコアを有していた。前記被験者はベースラインにおいて、1.5～4.5のEDSSスコアを有していた。別の実施形態では、前記被験者はベースラインにおいて、5.5以上のEDSSスコアを有していた。別の実施形態では、確認される疾患進行はEDSSスコアの1ポイント増加である。別の実施形態では、確認される疾患進行はEDSSスコアの0.5ポイント増加である。

40

#### 【0042】

1つの実施形態では、運動障害は時限25フィート歩行検査によって評価される。別の実施形態では、運動障害は12項目多発性硬化症歩行スケール(MSWS-12)自己評価質問表によって評価される。別の実施形態では、運動障害は歩行運動指数(AI)によって評価される。別の実施形態では、運動障害は6分間歩行(6MW)検査によって評価される。別の実施形態では、運動障害は下肢マニュアル筋力検査(LEMMT)によって評価される。

50

**【 0 0 4 3 】**

ある実施形態では、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、認識障害を緩和させるのに効果的である。別の実施形態では、認識障害は記号数字様相検査（S D M T）スコアによって評価される。

**【 0 0 4 4 】**

ある実施形態では、一般健康状態は、E u r o Q o L（EQ5D）質問表、被験者の全体的印象（SGI）または臨床医の全体的印象変化（CGIC）によって評価される。別の実施形態では、機能的状態は、被験者の短文式一般健康調査（SF-36）被験者報告質問表スコアによって測定される。別の実施形態では、生活の質はSF-36、EQ5D、被験者の全体的印象（SGI）または臨床医の全体的印象変化（CGIC）によって評価される。別の実施形態では、前記被験者のSF-36精神成分簡易スコア（MSC）が改善される。別の実施形態では、前記被験者のSF-36肉体成分簡易スコア（PSC）が改善される。別の実施形態では、疲労は、EQ5D、被験者の修正疲労衝撃スケール（M F I S）スコア、またはフランス語批准版疲労衝撃スケール（E M I F - S E P）スコアによって評価される。別の実施形態では、作業時の症状の重症度は作業生産性および活動障害一般健康（W P A I - G H）質問表によって測定される。

10

**【 0 0 4 5 】**

1つの実施形態では、ラキニモドはラキニモドナトリウムである。別の実施形態では、フィンゴリモドはフィンゴリモド塩酸塩である。

20

**【 0 0 4 6 】**

1つの実施形態では、前記ラキニモドおよび／または前記フィンゴリモドは、経口投与を介して投与される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよび／または前記フィンゴリモドは、毎日投与される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよび／または前記フィンゴリモドは、1日1回よりも頻繁に投与される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよび／または前記フィンゴリモドは、1日1回よりも少ない回数で投与される。

30

**【 0 0 4 7 】**

1つの実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.6mg／日未満である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.1～40.0mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.1～2.5mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.25～2.0mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.5～1.2mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.25mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.3mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、0.5mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、1.0mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、1.2mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、1.5mg／日である。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与量は、2.0mg／日である。

30

**【 0 0 4 8 】**

1つの実施形態では、前記フィンゴリモドの投与量は、0.5mg／日未満である。別の実施形態では、前記フィンゴリモドの投与量は、0.01～2.5mg／日である。別の実施形態では、前記フィンゴリモドの投与量は、2.5mg／日である。別の実施形態では、前記フィンゴリモドの投与量は、0.01～1mg／日である。別の実施形態では、前記フィンゴリモドの投与量は、0.1mg／日である。別の実施形態では、前記フィンゴリモドの投与量は、0.25mg／日である。別の実施形態では、前記フィンゴリモドの投与量は、0.5mg／日である。

40

**【 0 0 4 9 】**

1つの実施形態では、一緒に摂取されるときの前記ラキニモドの量および前記フィンゴリモドの量は、前記被験者における多発性硬化症の症状を軽減するのに効果的である。別の実施形態では、前記症状は、MRIでモニターされた多発性硬化症の疾患活動性、再発

50

率、身体障害の蓄積、再発頻度、臨床症状悪化の頻度、脳萎縮、確認される進行のリスク、または確認される疾患進行までの時間である。

【0050】

1つの実施形態では、所望の用量とは異なる量の負荷用量が、前記定期的投与の開始時点である期間だけ投与される。別の実施形態では、前記負荷用量は、前記所望の用量の2倍である。

【0051】

1つの実施形態では、前記被験者は、フィンゴリモド療法を開始する前にラキニモド療法を受ける。別の実施形態では、前記ラキニモドの投与は、実質的に前記フィンゴリモドの投与に先行する。

10

【0052】

1つの実施形態では、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、フィンゴリモド療法を受ける。別の実施形態では、前記フィンゴリモドの投与は、実質的に前記ラキニモドの投与に先行する。別の実施形態では、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも24週間フィンゴリモド療法を受ける。別の実施形態では、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも28週間フィンゴリモド療法を受ける。別の実施形態では、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも48週間フィンゴリモド療法を受ける。さらに別の実施形態では、前記被験者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも52週間フィンゴリモド療法を受ける。

20

【0053】

1つの実施形態では、非ステロイド系抗炎症薬（N S A I D）、サリチル酸塩、遅効性薬物、金化合物、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、遅効性薬物の組み合わせ、副腎皮質ステロイド、細胞毒性薬、免疫抑制薬および／または抗体の投与をさらに含んでなる。

【0054】

1つの実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、少なくとも3日間継続される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、30日間より多く継続される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、42日間より多く継続される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、8週間以上継続される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、少なくとも12週間継続される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、少なくとも24週間継続される。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、24週間より多く継続される。さらに別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの定期的投与は、6ヶ月以上継続される。

30

【0055】

1つの実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも20%抑制する。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも30%抑制する。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも50%抑制する。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも70%抑制する。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を100%超抑制する。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を300%超抑制する。別の実施形態では、前記ラキニモドおよびフィンゴリモドの投与は、再発性多発性硬化症の症状を1000%超抑制する。

40

【0056】

1つの実施形態では、単独で摂取されるときのラキニモドまたはその薬学的に許容可能な塩の量、および単独で摂取されるときのフィンゴリモドの量のそれぞれは、前記被験者を治療するのに効果的である。別の実施形態では、単独で摂取されるときのラキニモドま

50

たはその薬学的に許容可能な塩の量、単独で摂取されるときのフィンゴリモドの量、または単独で摂取されるときの各々のそのような量は何れも、前記被験者を治療するのに効果的ではない。さらに別の実施形態では、前記被験者はヒト患者である。

#### 【0057】

本発明はまた、a)ある量のラキニモドおよび薬学的に許容可能な担体を具備する第1の医薬組成物と、b)ある量のフィンゴリモドおよび薬学的に許容可能な担体を具備する第2の医薬組成物と、c)多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するように、前記第1および第2の医薬組成物と一緒に使用するための指示書を含んでなるパッケージを提供する。

#### 【0058】

1つの実施形態では、前記第1の医薬組成物、前記第2の医薬組成物、または前記第1および前記第2の医薬組成物の両方は、エアロゾル、吸入可能な粉末、注入物質、液体、固体、カプセル、または錠剤の形態をしている。1つの実施形態では、前記第1の医薬組成物、前記第2の医薬組成物、または前記第1および前記第2の医薬組成物の両方は液体の形態をしている。別の実施形態では、前記第1の医薬組成物、前記第2の医薬組成物、または前記第1および前記第2の医薬組成物の両方は固体の形態をしている。別の実施形態では、前記第1の医薬組成物、前記第2の医薬組成物、または前記第1および前記第2の医薬組成物の両方は、カプセルの形態をしている。別の実施形態では、前記第1の医薬組成物、前記第2の医薬組成物、または前記第1および前記第2の医薬組成物の両方は、錠剤の形態をしている。別の実施形態では、前記錠剤は、そのコアに酸素を接触させないようにするコーティングで覆われている。別の実施形態では、前記コーティングは、セルロース系ポリマー、脱粘着剤、光沢エンハンサーまたは色素を具備する。

10

20

30

40

50

#### 【0059】

1つの実施形態では、前記第1の医薬組成物はさらにマンニトールを具備する。別の実施形態では、前記第1の医薬組成物はさらにアルカリ化剤を具備する。別の実施形態では、前記アルカリ化剤はメグルミンである。

#### 【0060】

1つの実施形態では、前記第1の医薬組成物はさらに酸化還元剤を具備する。別の実施形態では、前記第1の医薬組成物は安定しており、且つアルカリ化剤または酸化還元剤を含まない。別の実施形態では、前記第1の医薬組成物はアルカリ化剤を含まず、且つ酸化還元剤を含まない。別の実施形態では、前記第1の医薬組成物は安定しており、且つ崩壊剤を含まない。

#### 【0061】

1つの実施形態では、前記第1の医薬組成物はさらに潤滑剤を具備する。別の実施形態では、前記潤滑剤は、固体微粒子として前記組成物の中にある。別の実施形態では、前記潤滑剤はフマル酸ステアリルナトリウム、またはステアリン酸マグネシウムである。

#### 【0062】

1つの実施形態では、前記第1の医薬組成物はさらに充填剤を具備する。別の実施形態では、前記充填剤は、固体微粒子として前記組成物の中にある。別の実施形態では、前記充填剤は、ラクトース、ラクトースー水和物、澱粉、イソマルト、マンニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥型ラクトース、無水ラクトース、またはその組み合わせである。さらに別の実施形態では、前記充填剤はマンニトールまたはラクトースー水和物である。

#### 【0063】

ある実施形態では、前記パッケージは乾燥剤をさらに具備する。別の実施形態では、前記乾燥剤はシリカ・ゲルである。

#### 【0064】

1つの実施形態では、前記第1の医薬組成物は安定しており、且つ4%以下の含水率を有する。別の実施形態では、ラキニモドは、固体微粒子として前記組成物の中にある。別の実施形態では、前記パッケージは、1リットル当たり15mg/日以下の透湿性を有す

る密閉包装である。別の実施形態では、前記密閉パッケージは、最大透湿性が0.005mg/日以下であるプリスター包装である。別の実施形態では、前記密閉パッケージはボトルである。別の実施形態では、前記ボトルは熱誘導ライナーで閉じられている。別の実施形態では、前記密閉パッケージはH D P Eボトルを具備する。別の実施形態では、前記密閉パッケージは酸素吸収剤を具備する。さらに別の実施形態では、前記酸素吸収剤は鉄である。

#### 【0065】

ある実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.6mg未満である。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.1~40.0mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.1~2.5mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.25~2.0mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.5~1.2mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.25mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.3mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.5mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、0.6mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、1.0mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、1.2mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、1.5mgである。別の実施形態では、前記第1の組成物中のラキニモドの量は、2.0mgである。

10

20

30

#### 【0066】

本発明のある実施形態では、前記第2の組成物中のフィンゴリモドの量は、0.5mg未満である。本発明の別の実施形態では、前記第2の組成物中のフィンゴリモドの量は、0.01~2.5mgである。別の実施形態では、前記第2の組成物中のフィンゴリモドの量は、2.5mgである。別の実施形態では、前記第2の組成物中のフィンゴリモドの量は、0.01~1mgである。別の実施形態では、前記第2の組成物中のフィンゴリモドの量は、0.1mgである。別の実施形態では、前記第2の組成物中のフィンゴリモドの量は、0.25mgである。別の実施形態では、前記第2の組成物中のフィンゴリモドの量は、0.5mgである。

#### 【0067】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療する際に、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて使用されるラキニモドを提供する。

#### 【0068】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するのに使用され、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは同時に、同時存在的に、または併用して投与される医薬組成物を提供する。

#### 【0069】

本発明はまた、免疫疾患に罹患したヒト患者の治療において使用するためのある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは、同時に、同時存在的に、または併用して投与され、前記免疫疾患は、自己免疫疾患、関節炎状態、脱髓疾患、炎症性疾患、多発性硬化症、再発覚解型多発性硬化症、糖尿病、乾癬、関節リウマチ、炎症性大腸炎、クローン病、または全身性エリテマトーデスである医薬組成物を提供する。

40

#### 【0070】

本発明はまた、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物を提供する。

#### 【0071】

1つの実施形態では、ラキニモドはラキニモドナトリウムである。別の実施形態では、

50

フィンゴリモドはフィンゴリモド塩酸塩である。

【0072】

1つの実施形態では、前記医薬組成物は、エアロゾル、吸入可能な粉末、注入物質、液体、固体、カプセル、または錠剤の形態をしている。別の実施形態では、前記医薬組成物は液体の形態をしている。別の実施形態では、前記医薬組成物は、固形の形態をしている。別の実施形態では、前記医薬組成物は、カプセルの形態をしている。別の実施形態では、前記医薬組成物は、錠剤の形態をしている。

【0073】

1つの実施形態では、前記錠剤は、そのコアに酸素を接触させないようにするコーティングで覆われている。別の実施形態では、前記コーティングは、セルロース系ポリマー、脱粘着剤、光沢エンハンサーまたは色素を具備する。

10

【0074】

1つの実施形態では、前記医薬組成物は、マンニトールをさらに具備する。別の実施形態では、前記医薬組成物は、アルカリ化剤をさらに具備する医薬組成物。別の実施形態では、前記アルカリ化剤はメグルミンである。ある実施形態では、前記医薬組成物は、酸化還元剤をさらに具備する。

【0075】

ある実施形態では、前記医薬組成物は、アルカリ化剤または酸化還元剤を含まない。別の実施形態では、前記医薬組成物は、アルカリ化剤を含まず、且つ酸化還元剤を含まない。

20

【0076】

1つの実施形態では、前記医薬組成物は、安定しており、且つ崩壊剤を含まない。別の実施形態では、前記医薬組成物は潤滑剤をさらに具備する。別の実施形態では、前記潤滑剤は、固形微粒子として前記組成物の中にある。別の実施形態では、前記潤滑剤はフマル酸ステアリルナトリウム、またはステアリン酸マグネシウムである。

【0077】

ある実施形態では、前記医薬組成物は、充填剤をさらに具備する。別の実施形態では、前記充填剤は、固形微粒子として前記組成物の中にある。別の実施形態では、前記充填剤は、ラクトース、ラクトースー水和物、澱粉、イソマルト、マンニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥型ラクトース、無水ラクトース、またはその組み合わせである医薬組成物。別の実施形態では、前記充填剤は、マンニトールまたはラクトースー水和物である。

30

【0078】

1つの実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.6mg未満である。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.1~40.0mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.1~2.5mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.25~2.0mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.5~1.2mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.25mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.3mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、0.5mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、1.0mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、1.2mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、1.5mgである。別の実施形態では、前記組成物中のラキニモドの量は、2.0mgである。

40

【0079】

1つの実施形態では、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.5mg未満である。別の実施形態では、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.01~2.5mgである。別の実施形態では、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、2.5mgである。別の実施形態では、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.01~1mgである。別の実施

50

形態では、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.1mgである。別の実施形態では、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.25mgである。別の実施形態では、前記組成物中のフィンゴリモドの量は、0.5mgである。

#### 【0080】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するための組み合わせの作成における、ある量のラキニモドおよびある量のフィンゴリモドの使用であって、前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドは同時に、同時存在的に、または併用して投与される使用を提供する。

#### 【0081】

1つの実施形態では、前記多発性硬化症は、再発性多発性硬化症である。別の実施形態では、前記再発性多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症である。

10

#### 【0082】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者の治療において使用するための、ある量のラキニモドを含有する医薬組成物であって、前記医薬組成物および前記フィンゴリモドを前記被験者に定期的に投与することによって、フィンゴリモドに対する追加療法として、あるいはフィンゴリモドと組み合わせて使用される医薬組成物を提供する。

#### 【0083】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者の治療において使用するための、ある量のフィンゴリモドを含有する医薬組成物であって、前記医薬組成物および前記ラキニモドを前記被験者に定期的に投与することによって、ラキニモドに対する追加療法として、あるいはラキニモドと組み合わせて使用される医薬組成物を提供する。

20

#### 【0084】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者に投薬するための、または前記被験者に投薬する際に使用される治療用パッケージであって、a) 1以上の単位用量であって、各々のそのような単位用量は、i) ある量のラキニモド、およびii) ある量のフィンゴリモドを含有し、前記単位用量における前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの各々の量は、前記被験者への併用投与の際に、前記被験者を治療するのに効果的である単位用量、およびb) そのための完成した医薬容器であって、前記容器は前記単位用量または複数の単位用量を含み、前記容器は前記被験者の治療の際に、前記パッケージの使用を導く標識化をさらに含むまたは具備する容器、を具備する治療用パッケージを提供する。ある実施形態では、一緒に摂取されるときの、前記単位用量における前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの前記各々の量は、前記フィンゴリモドがない場合における前記ラキニモドの投与、または前記ラキニモドがない場合における前記フィンゴリモドの投与と比較した時よりも、前記被験者を治療するのに効果的である。

30

#### 【0085】

本発明はさらに、多発性硬化症に罹患した被験者または臨床的に摘出された症候群を呈する被験者を治療するのに有益な、単位用量形態の医薬組成物であって、a) ある量のラキニモド、およびb) ある量のフィンゴリモドを含有し、前記組成物中の前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの各々の量は、前記組成物の1以上の前記単位用量形態を前記被験者に併用投与する際に、前記被験者を治療するのに効果的である医薬組成物を提供する。ある実施形態では、一緒に摂取されるときの、前記単位用量における前記ラキニモドおよび前記フィンゴリモドの前記各々の量は、前記フィンゴリモドがない場合における前記ラキニモドの投与、または前記ラキニモドがない場合における前記フィンゴリモドの投与と比較した時よりも、前記被験者を治療するのに効果的である。

40

#### 【0086】

上述の実施形態について、ここに開示された各実施形態は、開示された他の各実施形態に適用可能であると考えられる。

50

## 【0087】

&lt;フィンゴリモド&gt;

フィンゴリモドの混合物、組成物、その製造方法、各種症状を治療するためのその使用、および関連する投薬量と養生法は、例えば、米国特許出願公開番号2012-0184617、2009-0176744、2009-0082347、および2011-0152380、米国特許番号5,719,176、およびPelletier and Hafler(2012)「多発性硬化症のためのフィンゴリモド(Fingolimod for Multiple Sclerosis)」New England Journal of Medicine、366(4):339-347に記載されており、その各々の全体を本願明細書の一部として援用する。

## 【0088】

10

&lt;ラキニモド&gt;

ラキニモドの混合物、組成物、およびその製造方法は、例えば、米国特許番号6,077,851、米国特許番号7,884,208、米国特許番号7,989,473、米国特許番号8,178,127、米国出願公開番号2010-0055072、米国出願公開番号2012-0010238、米国出願公開番号2012-0010239に記載されており、その各々の全体を本願明細書の一部として援用する。

## 【0089】

20

各種症状を治療するためのラキニモドの使用、および関連する投薬量と養生法は、米国特許番号6,077,851(多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性大腸炎、乾癬、炎症性呼吸器疾患、アテローム硬化症、発作、およびアルツハイマー病)、米国出願公開番号2011-0027219(クローアン病)、米国出願公開番号2010-0322900(再発寛解型多発性硬化症)、米国出願公開番号2011-0034508(脳由来神経栄養因子(BDNF)関連疾患)、米国出願公開番号2011-0218179(活動性ループス腎炎)、米国出願公開番号2011-0218203(関節リウマチ)、米国出願公開番号2011-0217295(活動性ループス関節炎)、および米国出願公開番号2012-0142730(MS患者における疲労の減少、生活の質の改善、および神経防護作用の提供)に記載されており、その各々の全体を本願明細書の一部として援用する。

## 【0090】

30

本願で使用されるようなラキニモドの薬学的に許容可能な塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウムおよび鉄を含む。ラキニモドの塩製剤およびそれを作成するための方法は、例えば、米国特許番号7,589,208およびPCT国際出願公開番号WO2005/074899に記載されており、これらを本願明細書の一部として援用する。

## 【0091】

40

ラキニモドは、意図された投与形態に関して適切に選択された適切な医薬的な希釈剤、增量剤、添加剤または担体(一括して薬学的に許容可能な担体と呼ぶ)と混合した状態で、従来の薬学の実践に適合するように投与することができる。その単位は経口投与に適した形態をとる。ラキニモドは単独で投与され得るが、一般的に薬学的に許容可能な担体と混合され、錠剤またはカプセル、リボソームの形態で、または凝集粉末として一緒に投与される。適切な固体担体の例として、ラクトース、スクロース、ゼラチンおよび寒天が含まれる。カプセルまたは錠剤は容易に処方でき、飲み込んだり噛んだりし易いようにすることができる。他の固形剤には、顆粒および原末が含まれる。

## 【0092】

50

錠剤は適切な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、着色剤、着香料、流動化剤、および溶融剤を含んでよい。例えば、錠剤またはカプセルの投薬単位の形態での経口投与のために、活性薬剤成分は、ラクトース、ゼラチン、寒天、澱粉、スクロース、グルコース、メチルセルロース、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、微結晶性セルロースのような経口の、毒性のない、薬学的に許容可能な、不活性の担体と結合され得る。適切な結合剤としては、澱粉、ゼラチン、グルコースまたはベータラクトースのよ

うな天然糖、コーンスターク、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ゴム、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蝦等がある。これらの投薬形態で使われる潤滑剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク等がある。崩壊剤には、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタン・ガム、クロスカルメロースナトリウム、澱粉グリコール酸ナトリウム等が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0093】

本発明の経口投薬形態を処方するのに使用されるうる技術、薬学的に許容可能な担体、および添加剤の具体例は、例えば、米国特許番号7,589,208、PCT国際出願公開番号WO2005/074899、WO2007/047863、および2007/146248に記載されている。10

#### 【0094】

本発明において、投薬形態を有効にするための一般的方法および組成物は、現代の薬学 (Modern Pharmaceutics)、第9、10章 (Banker & Rhodes, Editors, 1979)、医薬投与形態：錠剤 (Pharmaceutical dosage forms: Tablets) (Lieberman et al., 1981)、アンセルの医薬投与量形態への序文 (Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms) 第2版 (1976)、レミングトンの医薬サイエンス第17版 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985)、医薬サイエンスの進歩 (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992)、医薬サイエンスの進歩、第7巻 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995)、医薬投与量形態のための水性ポリマー・コーティング (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989)、医薬粒子状キャリア (Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences 第61巻 (Alain Rolland, Ed., 1993)、胃腸管への薬物送達 (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology, J.G.Hardy, S.S.Davis, Clive G.Wilson, Eds.)、現代の薬学、薬物および医薬サイエンス第40巻 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.) に記載されている。これらの引用文献は本願にそのまま援用される。20

#### 【0095】

各薬剤単独よりも効果的な治療を提供する、フィンゴリモドとともにラキニモドを使用して再発性多発性硬化症に罹患した、またはCISを呈する被験者、例えばヒト患者を治療する方法が開示されている。再発性多発性硬化症のためにラキニモドを使用することは、以前に、例えば、米国特許番号6,077,851で示唆された。しかし、本願発明者は意外にも、ラキニモドとフィンゴリモドとの組み合わせが、それぞれの単独の薬剤に比べて、MSに罹患した被験者またはCISを呈する被験者の治療に特に効果的であることを発見した。30

#### 【0096】

##### <用語>

本明細書で使用される以下の各用語は、別に指示のない限り、下に説明するように定義される。40

#### 【0097】

本明細書で使用される「ラキニモド」とは、ラキニモド酸、またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。

#### 【0098】

本明細書で使用される「フィンゴリモド」とは、フィンゴリモド酸、またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。

#### 【0099】

本明細書で使用される、ミリグラムで測定されるラキニモドまたはフィンゴリモドの「量」または「服用量」とは、調剤薬の形態に関わらず、調剤薬内にあるラキニモド酸また50

はフィンゴリモド酸のミリグラム量のことをいう。「0.6 mg のラキニモドの服用量」とは、調剤薬の形態に関わらず、調剤薬内のラキニモド酸の量が0.6 mg であることを意味する。よって、例えば、ラキニモドナトリウム塩のように塩の形をしている時、0.6 mg のラキニモドの服用量を提供するのに必要な塩形態の重さは、追加的な塩イオンがあるため、0.6 mg より大きくなる(例えば、0.64 mg)。同様に、例えば、フィンゴリモド塩酸塩のように塩の形をしている時、0.5 mg のフィンゴリモドの服用量を提供するのに必要な塩形態の重さは、追加的な塩イオンがあるため、0.5 mg より大きくなる(例えば、0.56 mg)。

#### 【0100】

本明細書で使用される、「単位用量」、「複数の単位用量」および「単位用量形態」とは、单一薬剤投与実体を意味する。 10

#### 【0101】

本明細書で使用される、数値または範囲の文脈における「約」とは、記載または請求された数値または範囲の±10%を意味する。

#### 【0102】

本明細書で使用される、化学物質を「含まない」組成物とは、仮にあったとしても、該化学物質が処方の一部でなく、製造工程のいかなる部分の際にも積極的には付加されなかつたが、避けることのできない量の化学物質を含むことを意味する。例えば、アルカリ化物質を「含まない」組成物とは、仮にあったとしても、アルカリ化物質が、重量で該組成物の微量成分であることを意味する。好ましくは、組成物がある化学成分を「含まない」時、該組成物は0.1 wt%、0.05 wt%、0.02 wt%、または0.01 wt%より少ない化学成分を含有する。 20

#### 【0103】

本明細書で使用される「アルカリ化物質」とは、「アルカリ反応成分」または「アルカリ化剤」という用語と交換可能に使用され、それが使用される医薬組成物内のプロトンを中和させ、該医薬組成物のpHを上昇させる何れかの薬学的に許容可能な添加剤のことをいう。

#### 【0104】

本明細書で使用される「酸化還元剤」とは「酸化防止剤」、「還元剤」および「キレート剤」を含む化学物質の集合のことをいう。 30

#### 【0105】

本明細書で使用される「酸化防止剤」とは、トコフェロール、メチオニン、グルタチオン、トコトリエノール、ジメチルグリシン、ベタイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、テルメリノ、ビタミンE、アスコルビン酸パルミテート、トコフェロール、デターオキシムメシレート、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、ナトリウムまたはカリウム・メタ重亜硫酸塩、ナトリウムまたはカリウム亜硫酸塩剤、アルファトコフェロールまたはその誘導体、アスコルビン酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)、薬学的に許容可能な塩、または言及された化合物のエステル、およびその混合物からなる集合から選択された化合物のことをいう。 40

#### 【0106】

本明細書で使用される用語「酸化防止剤」はまた、ケルセチン、モリン、ナリングニンおよびヘスペレチン、タキシフォリン、アフゼリン、クエルシトリン、ミリシトリン、ゲニステイン、アピゲニンおよびバイオカニンA、フラボン、フラボピリドール、大豆イソフラボノイドのようなイソフラボノイド、ゲニステイン、茶カテキンのようなカテキン、エピガロカテキン没食子酸塩、フラボノール、エピカテキン、ヘスペレチン、クリシン、ジオスミン、ヘスペレチン、ルテオリン、およびルチンの集合から選択されたフラボノイドのことをもいう。

#### 【0107】

本明細書で使用される「還元剤」とは、チオール含有化合物、チオグリセロール、メル

10

20

30

40

50

カブトエタノール、チオグリコール、チオジグリコール、システイン、チオ糖、ジチオスレイトール( DTT )、ジシオビスマレイミドエタン( dithio-bis-maleimidoethane ; DTME )、2 , 6 -ジ - tert - ブチル - 4 - メチルフェノール( 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol ; BH T )、亜ジチオン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアミジンメタ重亜硫酸ナトリウム、および重亜硫酸アンモニウムからなる集合から選択された化合物のことをいう。

## 【 0108 】

本明細書で使用される「キレート剤」とは、ペニシラミン、トリエンチン、N , N' -ジエチルジチオカリバミン酸( N,N' -diethyldithiocarbamate ; DDC )、2 , 3 , 2 ' -テトラアミン( 2,3,2 ' -tetraamine 、 2,3,2 ' -tet )、ネオクプロイン、N , N , N , N' -テトラキス( 2 - ピリジルメチル )エチレンジアミン( N,N,N',N' -tetrakis(2-pyridylmethyl)ethylenediamine ; TPEN )、1 , 10 - フェナントロリン( 1,10-phenanthroline ; PHE )、テトラエチレンペンタミン、トリエチレンテトラミンおよびトリス( 2 - カルボキシエチル )ホスフィン( tris(2-carboxyethyl)phosphine 、 TCEP )、フェリオキサミン、CP94、EDTA、メタンスルホン酸塩としてのデフェロキサミンB( deferoxamine B ; DFO )( 別名デスフェロキサミンBメシラート( desferrioxamine B mesylate ; DFOM ) )、ノバルティス社( 以前のチバガイギー社 )のデスフェラールおよびアポフェリチンからなる集合から選択された化合物のことをいう。

## 【 0109 】

本明細書で使用されるように、医薬組成物は、保管中に有効薬剤成分の物理的安定性 / 一体性および / または化学的安定性 / 一体性を保っている時に、「安定」している。さらに、「安定した医薬組成物」とは、時間ゼロの水準と比較して、6ヶ月後に40 / 75% RHで5%、あるいは2週間後に55 / 75% RHで3%を超えない分解産物の水準によって特徴づけられる。

## 【 0110 】

本明細書で使用される「組み合わせ(併用)」とは、同時または同時存在的な投与による療法で使用される薬剤の集合を意味する。同時投与は、( 真の混合物、懸濁液、エマルジョン、あるいは他の物理的な組み合わせであっても ) ラキニモドおよびフィンゴリモドを混合して投与することをいう。この場合、その組み合わせは混合物であってもよく、または別容器のラキニモドおよびフィンゴリモドが投与の直前に組み合わされるものであってもよい。同時存在的投与は、ラキニモドおよびフィンゴリモドを別々に同時に投与すること、または単独のラキニモドまたはフィンゴリモドの何れかの活性に関する相乗作用が見られるような、両者が十分に接近した時間に投与することをいう。

## 【 0111 】

本明細書で使用される「同時投与」または「同時に」投与することとは、各薬剤の個別の治療効果が重なり合うように、時間的に十分近接して与えられる2つの薬剤の投与を意味する。

## 【 0112 】

本明細書で使用される「追加」または「追加療法」とは、治療において使用される薬剤の集合を意味し、当該療法を受けている患者は、この療法で使用される薬剤のすべてが同時に開始されないように、1以上の薬剤の第1の治療計画を始めた後に、第1の治療計画に加えて1以上の異なる薬剤の第2の治療計画を始める。例えば、すでにフィンゴリモド療法を受けている患者にラキニモド療法を追加する。

## 【 0113 】

ラキニモドおよび / またはフィンゴリモドの量のことをいう際の、本明細書で使用される「効果的」とは、本発明の方法で使用される時に、合理的な有益性 / リスク率に釣り合った過度の有害な副作用( 毒性、炎症、アレルギー反応のような ) がなく、望まれた治療反応を生み出すのに十分なラキニモドおよび / またはフィンゴリモドの量のことをいう。

## 【 0114 】

「被験者に投与する」または「(ヒト)患者に投与する」とは、状態、例えば、病態に

10

20

30

40

50

関連した症状を取り除く、治す、または回復させるために、被験者／患者に薬剤、薬、または医薬品を与え、調剤し、または利用することを意味する。

#### 【0115】

本明細書で使用される「治療する」とは、例えば、RMSといった疾患または不調の抑制、復帰、または停滞を誘導すること、または疾患または不調の症状を軽減する、減少させる、抑止する、抑制する、重症度を減らす、取り除く、実質的に取り除く、または改善することを含む。CISを示す患者に適用されるような「治療する」という用語は、臨床的に明確な多発性硬化症 (clinically definite multiple sclerosis; CDMS) の発病を遅らせること、CDMSの進行を遅らせること、CDMSへの転化の危険性を減らすこと、または、多発性硬化症と一致する第1の臨床症状を経験し、CDMSを発病する高い危険性を有する患者における再発頻度を減らすことを意味することができる。10

#### 【0116】

患者における疾患進行または合併症の「抑制」とは、患者における疾患進行および／または合併症を回避すること、または減らすことを意味する。

#### 【0117】

RMSに関連した「症状」とは、RMSに関連した臨床的または実験室的なあらゆる兆候を含み、患者が感じられることや観察できることに限定されない。

#### 【0118】

本明細書で使用される「多発性硬化症に罹患した患者」または「再発性多発性硬化症に罹患した患者」とは、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) と二次性進行型多発性硬化症 (SPMS) とを含む、多発性硬化症または再発性多発性硬化症 (RMS) であると臨床的に診断された患者を意味する。20

#### 【0119】

本明細書で使用される、「ベースライン」にいる被験者とは、ラキニモドの投与の前の被験者である。

#### 【0120】

本明細書で使用される「MSを発症するリスクのある患者」（すなわち臨床的に明確なMS）とは、MSの知られた危険因子の何れかを示す患者のことである。MSについての既知のリスク因子には、臨床的に摘出された症候群 (CIS)、病巣を伴わないMSを示唆する一回の発作、臨床的発作を伴わない病巣の存在 (CNS、PNS、またはミエリン鞘の何れかにおけるもの)、環境因子 (地理学的位置、気候、食事、毒素、日光)、遺伝的性質 (HLA-DRB1、IL7R-、およびIL2R-をコードする遺伝子の変化)、および免疫学的成分 (エプスタイン・バーウイルスのようなウイルス感染、高アビディーのCD4+T細胞、CD8+T細胞、抗NF-L、抗CSF114(G1c)) の何れか一つが含まれる。30

#### 【0121】

ここで使用する「臨床的に摘出された症候群 (CIS)」とは、1) 例えば下記症状の発作として現れる、MSを示唆する一回の臨床的発作 (ここでは「最初の臨床的事象」および「最初の脱髓事象」と互換的に使用される) : 視神経炎、視野のぶれ、複視、不随意急速眼球運動、失明、平衡感覚喪失 (loss of balance)、震顫、運動失調、眩暈、手足不器用症 (clumsiness of a limb)、協調運動障害 (lack of co-ordination)、一以上の四肢の虚弱 (weakness of one or more extremity)、筋緊張変化、筋硬直、痙攣、刺痛、感覚異常、灼熱感、筋肉痛 (muscle pains)、顔面痛、三叉神経痛、穿刺痛 (stabbing sharp pains)、灼熱性刺痛 (burning tingling pain)、口重 (slowing of speech)、言葉の不明瞭化、発声リズムの変化 (changes in rhythm of speech)、嚥下障害、疲労、膀胱トラブル (尿意逼迫、頻尿、残尿および失禁を含む)、腸トラブル (便秘、腸制御の喪失を含む)、性交不能、性的覚醒減退、感覚喪失、熱過敏症 (sensitivity to heat)、短期記憶の喪失 (loss of short term memory)、集中力の喪失、または判断力または推理力の喪失；および2) MSを示唆する少なくとも一つの病巣を意味する。特別な例において、CIS診断は一回の臨床的発作、およびMSを示唆する直径6mm以上の少な4050

くとも二つの病巣に基づくであろう。

【0122】

「再発率」とは、単位時間当たりの確認される再発数である。「年間再発率」とは、各患者の確認される再発数に365を掛けて、患者が治療薬を受けている日数で割った平均値である。

【0123】

「拡大された能力障害状態スケール(Expanded Disability Status Scale)」または「EDSS」は、多発性硬化症の状態を分類および標準化するために頻々使用される評価システムである。このスコアは正常な神経学的検査を表す0.0から、MSによる死亡を表す10.0に亘る。このスコアは、身体的機能を制御する中枢神経系の領域である機能的システム(FS)の、神経学的試験および検査に基づいている。これらの機能的システムは：錐体路(歩行する能力)、小脳(協調)、脳幹(言語能力および嚥下)、感覚(接触および痛み)、腸および膀胱機能、視覚、精神、その他(MSによる何れか他の神経学的所見)である(Kurtzke JF, 1983)。

【0124】

EDSSの「確認された進行」またはEDSSスコアで測定されるような「確認される疾患進行」とは、ベースラインEDSSが0から5.0の場合は、ベースラインEDSSからの1ポイント増加、または、ベースラインEDSSが5.5の場合は、0.5ポイント増加として定義される。確認された進行と見なされるには、該変化(1ポイントまたは0.5ポイント)は少なくとも3ヶ月間持続しなければならない。加えて、進行は再発中に確認できない。

【0125】

「有害事象」または「AE」とは、医薬品が投与された臨床試験の被験者における、治療との因果関係を持たない何らかの有害な医学的事態を意味する。従って、有害事象は治療薬に関連するとみなされていてもいなくても、治療薬の使用に一時的に関連した異常な実験結果、症状または疾患を含む、好ましくなく、かつ意図されていないあらゆる兆候でありうる。

【0126】

「Gd増強損傷」とは、ガドリニウム造影剤を使用した造影検査で現れる、血液脳関門の機能停止に起因する病巣のことをいう。Gd増強損傷は通常は損傷形成の6週以内に起きるので、ガドリニウム増強は病巣の年齢に関する情報を提供する。

【0127】

「磁化移動イメージング(Magnetization Transfer Imaging)」または「MTI」とは、バルク水プロトンと高分子プロトンとの間ににおける(双極性および/または化学交換を通じた)磁化相互作用に基づく。高分子プロトンにオフ共鳴無線周波数パルス(off resonance radio frequency pulse)を適用することによって、これらのプロトンの飽和がバルク水プロトンに移動される。その結果は、組織マクロ分子とバルク水の間でのMTの大きさに依存した信号減少である(可視プロトンの正味の磁化が低下される)。「MT」または「磁化移動」とは、拘束された運動を有する水の水素核から多くの自由度で移動する水の水素核への、縦方向磁化の移動をいう。MTIでは、マクロ分子の存在または不存在(例えば膜または脳組織における)を見ることができる(Mehta, 1996; Grossman, 1994)。

【0128】

「磁化共鳴スペクトロスコピー(Magnetization Resonance Spectroscopy)」または「MRS」とは、磁気共鳴撮像法(MRI)に関連した特殊な技術である。MRSは体内組織内の異なる代謝体の水準を測定するのに利用される。MR信号は「励起された」アイソトープの異なる分子配列に対応する共鳴スペクトルを生み出す。このサインは、腫瘍代謝の情報を与えるだけでなく(Golder, 2007)、ある代謝性疾患、特に脳に影響を与える疾患を診断するのにも利用される(Rosen, 2007)。

【0129】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「可動性」とは、歩行、歩行速度、歩き方、脚筋の強さ、脚機能、および支援なしまたは支援ありで動く能力に関するあらゆる能力のことをいう。可動性は、歩行運動指標、時限25フィート歩行、6分間歩行(Six-Minute Walk; 6 MW)、下肢マニュアル筋力テスト(Lower Extremity Manual Muscle Test; L E M M T)およびEDSSを含むが、それらに限定されない1以上のいくつかの検査によって判断されうる。可動性はまた、限定されるものではないが、例えば12項目多発性硬化症歩行尺度(12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale; M S W S - 1 2)を含む質問表により、被験者が報告することができる。運動障害は可動性に関わるあらゆる機能障害、困難性、または身体障害のことをいう。

## 【0130】

10

「T1加重MRI画像」とは、それによって病巣が可視化され得るT1コントラストを強調するMRI画像のことをいう。T1加重MRI画像の中の異常部位は「低信号」であり、ダークスポットとして現れる。これらのスポットは一般的に古い病巣である。

## 【0131】

「T2加重MRI画像」とは、それによって病巣が可視化され得るT2コントラストを強調するMRI画像のことをいう。T2病巣は新しい炎症活動を表す。

## 【0132】

「6分間歩行(Six-Minute Walk; 6 MW)検査」とは、COPD患者の運動能力を評価するために発展した一般的な検査である(Guyatt、1985)。それはまた多発性硬化症患者の可動性を測定するためにも利用されてきた(Clinical Trials Website)。

20

## 【0133】

「時限25フィート歩行(Timed-25 Foot Walk)」または「T25-FW」とは、時限25歩行に基づいた定量的な可動性および脚機能能力の検査である。患者は、明確に示された25フィートのコースの一端に向けられ、できるだけ早く、しかし安全に25フィートを歩くように指示される。時間は、スタート指示の開始から計算され、患者が25フィートのマークに達した時に終了する。この作業は、患者に同じ距離を歩いて戻すことにより、直ちに再度執行される。患者は、この作業を行うときに補助器具を使用してもよい。T25-FWのスコアは、2回の完全なトライアルの平均である。このスコアは個別に使用することができ、或いはMSFC複合スコア(国立MS協会ウェブサイト)の一部として使用することができる。

30

## 【0134】

多発性硬化症の中心的症状の一つは疲労である。疲労は、幾つかの検査により測定することができ、それにはフランス語批准版の疲労衝撃スケール(EMIF-SEP)スコアの減少、およびヨーロッパ生活の質(EuroQoL)アンケート(EQ5D)が含まれるが、これらに限定されない。MS患者の一般的健康状態および生活の質を評価するためには、臨床医による変化の全般的印象(CGIC)および患者の全般的印象(SGI)、並びにEQ-5Dを含む他の検査を使用できるが、これらに限定されるものではない。

## 【0135】

「歩行運動指標(Ambulation Index)」または「AI」とは、25フィート歩行するのに必要とされる時間と補助の程度を判断することによって可動性を評価するために、ハウザー等(Hauser et al.)によって開発された評価スケールである。スコアは0(無症状かつ十分に活発)から10(寝たきり)に及ぶ。患者はできるだけ速くかつ安全に25フィートのコースを歩くように求められる。検査員は、必要とされる時間と補助の種類(例えば、杖、歩行器、松葉杖)を記録する(Hauser、1983)。

40

## 【0136】

「EQ-5D」とは、健康状態および治療の範囲に適用可能な健康成果の尺度として用いる標準化された質問表指示である。それは公衆衛生調査だけでなく、健康管理の臨床評価および経済的評価に使用できる健康状態のための簡素な記述プロファイルおよび単一の指標値を提供する。EQ-5Dは、もともとは英国、フィンランド、オランダ、ノルウェーおよびスウェーデンにある7つのセンターの国際的、多言語的、学際的な研究者のネット

50

トワークを含んでなる「EuroQoL」グループによって開発された。EQ-5D質問表は、公有財産の状態にあり、EuroQoLから取得できる。

#### 【0137】

「SF-36」は、36項目の質問を備えた多目的かつ短縮形の健康調査であり、機能的健康および福祉スコア、並びに心理学に基づく身体的および精神的健康の要約尺度、および好みに基づく健康ユーティリティー指数の8スケールのプロファイルを生じる。それは、特定の年齢群、疾患群または治療群をターゲットにするものとは対照的に、一般的な尺度である。この調査は、ロードアイランド州プロヴィデンスのクオリティーメトリック社 (QualityMetric, Inc) によって開発されたものであり、同社から入手することができる。

10

#### 【0138】

「医薬的に許容可能なキャリア」とは、合理的な利益 / リスク比に釣り合って、過大な副作用（例えば毒性、刺激性およびアレルギー反応）を伴わずに、ヒトおよび / または動物に使用するために適したキャリアまたは賦形剤を言う。それは、患者に問題の化合物を送達するための、医薬的に許容可能な溶媒、懸濁剤、または担体であることができる。

#### 【0139】

パラメータ範囲が与えられる場合は、当該範囲内の全ての整数、およびその十分の一の倍数値もまた、本発明によって提供されるものである。例えば、「0.1 ~ 2.5 mg / 日」には、0.1 mg / 日、0.2 mg / 日、0.3 mg / 日 … 2.5 mg / 日が含まれる。

20

#### 【0140】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することによって更に良く理解されるであろうが、当業者は、詳述された測定の実験が、後述の特許請求の範囲においてより完全に記載された本発明の単なる例示であることを容易に理解するであろう。

#### 【実験の詳細】

##### 【0141】

例1：MOG誘発性EAEにおけるラキニモド単独またはフィンゴリモドと組み合せたラキニモドの効能の評価

本実験では、MOG誘発性EAEマウスは、ラキニモド単独またはフィンゴリモドと組み合せたラキニモドの効能を評価するために、ラキニモド(10 mg / kg)単独、あるいは、追加のフィンゴリモド(0.3 mg / kg)の準最適な用量で治療された。C57BL系のマウス中のMOG誘発性実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、MSの治療用の候補分子の効能を調べるために確立されたEAEモデルである。

30

##### 【0142】

該用量は、人間におけるラキニモド(0.6 mg / 日)、およびフィンゴリモド(0.5 mg / 日)に関する既知の有効量に基づいて選ばれた(FDA News Release, 2010; 米国特許出願公開2010-0322900)。アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)は、下記の等価表面積投与量変換要素(Equivalent Surface Area Dosage Conversion Factors)についての表(表1)を、異種間の表面積対体重比率を説明する変換要素として提供する。

40

##### 【0143】

表1：等価表面積投与量変換要素

【表1】

変換元	変換先					
		マウス20g	ラット150g	サル3kg	イヌ8kg	ヒト60kg
マウス	1	½	¼	1/6	1/12	
ラット	2	1	½	¼	1/7	
サル	4	2	1	3/5	1/3	
イヌ	6	4	1 2/3	1	½	
ヒト	12	7	3	2	1	

10

20

30

40

50

## 【0144】

よって、このマウス調査によるデータは、対応するヒト用量で、ラキニモドおよびフィンゴリモドの治療を受けたヒト患者において期待され得ることを表している。

## 【0145】

<手順> :

疾患は、1日目とその48時間後に、脳炎誘発性のエマルジョン(MOG/CFA)の注射と百日咳毒素の腹腔内注射により、すべてのマウスに誘導された。

## 【0146】

・投与レベル0.3(準最適)および1mg/kg(最適)のフィンゴリモドが、1日1回、経口投与された(QD)。

## 【0147】

・投与レベル1.0(準最適)および2.5mg/kg(最適)のラキニモドが、1日1回、経口経路により投与された(QD)。

## 【0148】

・フィンゴリモドとラキニモドの両方が、疾患誘導1日目から調査の終了まで、予防的に投与された。

## 【0149】

<EAEの誘導> :

EAЕは、0.2ml/マウスの量で右脇腹に脳炎誘発性のエマルジョンを皮下注射することによって誘導された。誘導日に、百日咳毒素は、0.2ml/マウスの用量で腹腔内に注射された。百日咳毒素の注射は48時間後に繰り返された。

## 【0150】

<検査手順> :

0日目 右脇腹へのMOGの皮下注射、百日咳毒素の腹腔内注射。毎日のラキニモド治療の開始。

## 【0151】

2日目 百日咳毒素の腹腔内注射。

## 【0152】

10日目 EAE臨床兆候のためのマウスのスコアリングの開始。

## 【0153】

30日目 調査の終了。

## 【0154】

<材料> :

1. フィンゴリモド
2. ラキニモド

3. ヒト型結核菌( M T )、 D i f c o
4. 百日咳毒素、 S i g m a
5. M O G 3 5 - 5 5 、 M n f N o v a t i d e
6. 完全フロイントアジュvant( C F A )、 S i g m a
7. 生理食塩水、 M n f - D E M O S . A
8. 無菌の再蒸留水( D D W )

## &lt;実験動物&gt; :

C 5 7 B L / 6 系統の健康で、未経産かつ妊娠していない雌のマウスが、この調査で使用された。

## 【0 1 5 5】

10

該動物は体重が約 1 8 ~ 2 2 g で、受領時に生後約 8 週間であった。

## 【0 1 5 6】

該動物の体重は配達日に記録された。

## 【0 1 5 7】

治療を始める前に、健康であることが見た目にも明らかなマウスが任意に調査群に割り当てられた。

## 【0 1 5 8】

マウスは、耳標により個別に識別された。各かごに付された色分けされたカードには、かご番号、群番号、および身元確認を含む情報が与えられた。

## 【0 1 5 9】

20

## &lt; E A E 誘導 &gt; :

E A E は、 M O G ( 1 5 0 . 0  $\mu$  g / マウス) および結核菌 ( 2 m g M T / m L C F A ) を含む C F A からなる、脳炎誘発性の混合物 ( エマルジョン ) を注射することにより誘導された。

## 【0 1 6 0】

0 . 2 m l の量のエマルジョンが、マウスの脇腹に皮下注射された。

## 【0 1 6 1】

0 . 2 m l の用量中の百日咳毒素が、誘導日とその 4 8 時間後に腹腔内に注射された ( 総量は、 0 . 1 + 0 . 1 = 0 . 2  $\mu$  g / マウスとなる ) 。

## 【0 1 6 2】

30

<研究設計> : マウスは下記表 2 に従い、無作為に 6 群に割り当てられた。

## 【表 2】

群	治療群(治療開始)	用量/日	投与経路	投薬計画
1	賦形剤	10 ml/kg	経口(QD)	40 フインゴリモドとラキニモドの両方を、1~30日目まで毎日
2	ラキニモド	10 mg/kg	経口(QD)	
2	ラキニモド	25mg/kg	経口(QD)	
4	フインゴリモド	0.3 mg/kg	経口(QD)	
5	フインゴリモド	1 mg/kg	経口(QD)	
6	ラキニモド+フインゴリモド	10 mg/kg + 0.3 mg/kg	経口(QD)+経口(QD)	

## 【0 1 6 3】

50

< 脳炎誘発性のエマルジョンの作成および投与 > :

油状部分 : 20 mg の M T が 20 ml の C F A に加えられ、 1 + 1 = 2 mg / ml の M T が得られた。

【 0 1 6 4 】

液状部分 : 15 mg の M O G またはその同等物が 10 ml の生理食塩水において希釈され、 1 . 5 mg / ml の M O G 貯蔵液が得られた。

【 0 1 6 5 】

エマルジョンは、ルアーロックにより互いに繋げられた 2 つの注射器において、等量の油状および液状部分 ( 1 : 1 ) を混合して製造され、 0 . 75 mg / ml および 1 mg / ml の M T が得られた。エマルジョンはインスリン注射器に移され、各マウスの右脇腹に 0 . 2 ml 注射された。用量 = 0 . 15 mg の M O G および 0 . 2 mg の M T / マウス。

10

【 0 1 6 6 】

< 百日咳毒素の作成および投与 > :

50 μL の百日咳毒素 ( 200 μg / ml ) が 19 . 95 ml の生理食塩水に加えられ、 500 ng / ml が得られた。百日咳毒素は、脳炎誘発物質注射日およびその 48 時間後に腹腔内に投与された ( 100 . 0 ng / 0 . 2 ml / マウス ) - 合計 200 ng / マウス。

20

【 0 1 6 7 】

< 被験物質の作成および投与 >

・ フィンゴリモド製剤 :

フィンゴリモドが計量され、無菌の D D W が加えられ、 0 . 03 mg / ml および 0 . 1 mg / ml の濃度にされ、 0 . 3 mg / kg および 1 . 0 mg / kg の投与レベルがそれぞれ作成された。マウスは、それぞれ 0 . 3 mg / kg および 1 . 0 mg / kg の投与レベルのために、フィンゴリモドの 2 つの濃度 ( 0 . 03 mg / ml および 0 . 1 mg / ml ) 体積投与濃度 200 μl / マウスで経口経路により投与された。

【 0 1 6 8 】

・ ラキニモド製剤 :

濃度 1 . 0 mg / ml および 2 . 5 mg / ml のラキニモドが D D W の中に作成された。検査製剤は、使用前に琥珀色の瓶で 2 ~ 8 で保管された。

30

【 0 1 6 9 】

マウスは、それぞれ 10 mg / kg および 25 mg / kg の投与レベルのために、ラキニモドの 2 つの濃度 ( 1 . 0 mg / ml および 2 . 5 mg / ml ) 体積投与濃度 200 μl / マウスで経口経路により投与された。

【 0 1 7 0 】

フィンゴリモド製剤およびラキニモド製剤はともに、 1 日目から 1 日 1 回 ( Q D ) 投与された。

【 0 1 7 1 】

ラキニモドの投与とフィンゴリモドの投与との間には、毎日 6 時間間隔が維持された。

40

【 0 1 7 2 】

< E A E 臨床兆候 > :

マウスは、 E A E 誘導 ( M O G の最初の注射 ) の 10 日後から毎日観察され、 E A E 臨床兆候は、下に示される表に記載された等級に従って採点された。

【 0 1 7 3 】

表 3 : E A E 臨床兆候の評価

## 【表3】

スコア	兆候	詳細
0	普通行動	神経学的兆候なし
1	垂れ下がった尾	尾部の一部または全体がたるみ、垂れている
2	正向反射	仰向けに置かれた時、転がって起き上がるのが困難である
3	後肢衰弱	歩行の不安定-マウスは歩行時に後肢が不安定になる
4	後肢まひ	マウスは後肢を引きずるが、前肢で動き回ることができる
5	全身麻痺	マウスは動き回れず、痩せて衰弱して見える
6	瀕死/死	

10

20

30

40

## 【0174】

1以上のスコアを持つすべてのマウスが罹患しているとみなされた。最初の臨床兆候が現れると、全マウスに対して水でふやかした餌が与えられた。餌はかごの寝床部の異なる場所に分散されて置かれた。

## 【0175】

&lt;結果の解釈&gt;

疾患の発病率の計算(疾患率) :

- 各群において病気にかかった動物の数を加算した。

## 【0176】

- 疾患の発病率は以下の式で計算した。

## 【数1】

$$\text{疾患の発病率} = \left( \frac{\text{治療群中の疾患マウスの数}}{\text{対照群中の疾患マウスの数}} \right)$$

## 【0177】

- 発病率による抑制率は以下の式で計算した。

## 【数2】

$$\text{発病の抑制(\%)} = \left( 1 - \frac{\text{治療群中の疾患マウスの数}}{\text{対照群中の疾患マウスの数}} \right) \times 100$$

## 【0178】

死亡率/瀕死率の計算(死亡率) :

- 各群において死亡したまたは瀕死の動物の数を加算した。

## 【0179】

- 疾患の死亡率は以下の式で計算した。

## 【数3】

$$\text{疾患の死亡率} = \left( \frac{\text{治療群中の死亡したまたは瀕死のマウスの数}}{\text{対照群中の死亡したまたは瀕死のマウスの数}} \right)$$

10

## 【0180】

- ・死亡率による抑制率は以下の式で計算した。

## 【数4】

$$\text{死亡の抑制( \% )} = \left( 1 - \frac{\text{治療群中の死亡したまたは瀕死のマウスの数}}{\text{対照群中の死亡したまたは瀕死のマウスの数}} \right) \times 100$$

20

## 【0181】

疾患の持続期間の計算：

- ・日単位で示される疾患の平均持続期間は以下の式で計算した。

## 【数5】

$$\text{平均持続期間} = \left( \frac{\sum \text{各マウスの疾患持続期間}}{\text{群中のマウスの数}} \right)$$

30

## 【0182】

疾患の発病までの平均遅延時間の計算：

- ・日単位で示される疾患の平均発病日は以下の式で計算した。

## 【数6】

$$\text{平均発病日} = \left( \frac{\sum \text{各マウスの疾患発病日}}{\text{群中のマウスの数}} \right)$$

40

## 【0183】

- ・日単位で示される発病までの平均遅延時間は、実験群の平均発病日から対照群の平均発病日を減算することで計算した。

## 【0184】

平均極大値および抑制率の計算：

- ・各群の平均極大値 (Mean Maximum Score, MMS) は以下の式で計算した。

【数7】

$$MMS = \left( \frac{\sum \text{各マウスの最大値}}{\text{群中のマウスの数}} \right)$$

【0185】

- ・ MMS による抑制率は以下の式で計算した。

【数8】

10

$$\text{MMSの抑制}(\%) = \left( 1 - \frac{\text{治療群のMMS}}{\text{対照群のMMS}} \right) \times 100$$

【0186】

群平均値および抑制率の計算：

- ・ 実験群の各マウスの日ごとのスコアを加算し、個体平均日周値 (individual mean daily score ; IMS) を以下の式で計算した。

20

【数9】

$$IMS = \left( \frac{\sum \text{マウスの日ごとのスコア}}{\text{観察期間(日)}} \right)$$

【0187】

- ・ 群平均値 (Group Mean Score ; GMS) を以下の式で計算した。

30

【数10】

$$GMS = \left( \frac{\sum \text{各マウスのIMS}}{\text{群中のマウスの数}} \right)$$

【0188】

- ・ 抑制率を以下の式で計算した。

【数11】

40

$$\text{GMSの抑制}(\%) = \left( 1 - \frac{\text{治療群のGMS}}{\text{対照群のGMS}} \right) \times 100$$

【0189】

&lt;結果&gt;

媒介物を用いた対照群と比較した、各群の発病率、死亡率、群平均値 (Group Mean Score ; GMS) 、疾患の期間、疾患の発病および活性の概要がまとめ表4に示されている。

50

治療群の臨床プロフィールは図1に図示されている。

【0190】

0.3mg/kg(準最適用量)および1mg/kg(最適用量)の投与レベルでフィンゴリモドにより治療された群において、それぞれ56.3%および81.3%の活性が、媒介物が投与された対照群と比較した際に、GMSに従って観測された。

【0191】

10mg/kg(準最適用量)および25mg/kg(最適用量)の投与レベルでラキニモドにより治療された群において、それぞれ53.1%および81.1%の活性が、媒介物が投与された対照群と比較した際に、GMSに従って観測された。

【0192】

ラキニモドの準最適用量(10mg/kg)と組み合わせて、0.3mg/kgの準最適な投与レベルでフィンゴリモドにより治療された群におけるEAEの総プロッキングは、媒介物が投与された対照群と比較した際に、GMSに従って81.3%の活性が観測された最適用量のフィンゴリモド(1mg/kg)のみ、および81.1%の活性が観測された最適用量のラキニモド(25mg/kg)のみよりも高い活性を示した。

【0193】

表4：被験物質：ラキニモドとフィンゴリモド単独および組み合わせ

死亡率、発病率、GMS、期間および発病

【表4】

10

20

30

40

治療	死亡率	発病率	GMS値	平均	
				発病(日)	期間(日)
ネガティブ対照の賦形剤 10ml/kg	1/15	15/15	3.2 ± 0.6 p < 0.001	9.1 ± 0.9	21.9 ± 0.9
ラキニモド 10mg/kg	0/15	13/15	1.5 ± 0.8 p < 0.001	17.1 ± 6.3 p < 0.001	14.1 ± 6.4 p < 0.001
ラキニモド 25mg/kg	0/15	7/15	0.6 ± 0.8 p < 0.001	22.9 ± 9.0 p < 0.001	8.1 ± 9.0 p < 0.001
フィンゴリモド 0.3mg/kg	0/15	13/15	1.4 ± 0.8 p < 0.001	16.0 ± 6.7 p < 0.001	15.0 ± 6.7 p < 0.001
フィンゴリモド 1mg/kg	0/15	8/15	0.6 ± 0.8 p < 0.001	21.7 ± 9.3 p < 0.001	7.59 ± 9.1 p < 0.001
ラキニモド+フィンゴリモド 10mg/kg+0.3mg/kg	0/15	0/15	0.0 ± 0.0 p < 0.001	31.0 ± 0.0 p < 0.001	0.0 ± 0.0 p < 0.001

【0194】

<結論>

この調査において、それぞれの化合物は、単独で疾病重症度の用量依存的抑制を示した。

50

## 【0195】

しかし、検査された少ない方の用量（10 mg / kg のラキニモド、および 0.3 mg / kg のフィンゴリモド）は個々には適度に効果的であったが、それぞれがその少ない用量で投与されると、フィンゴリモドおよびラキニモドの組み合わせは、疾患を完全に抑制するほど強力であった。この思いがけない結果は、ラキニモドおよびフィンゴリモドの少ない方の用量であり、準最適な用量を組み合わせて使用することにより、付加的な治療より大きな結果が得られることを示唆し、そのような組み合わせは、MS および CIS のヒト患者の治療的な処置に使われるという証拠をもたらす。

## 【0196】

例 2：多発性硬化症（MS）患者におけるフィンゴリモドへの追加療法としてのラキニモドの効能の評価 10

フィンゴリモド（経口による 0.5 mg / 日）をすでに受けている、一種の MS に罹患したヒト患者のための追加療法としての、ラキニモドの定期的な経口投与（経口による 0.6 mg / 日または 1.2 mg / 日）には、臨床的意義のある利点があり、フィンゴリモドが単独で（同容量で）投与される時よりも、患者を治療するのに効果的である（少なくとも相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらす）。

## 【0197】

ラキニモド（経口による 0.6 mg / 日または 1.2 mg / 日）をすでに受けている、一種の MS に罹患したヒト患者のための追加療法としての、フィンゴリモドの定期的な経口投与（経口による 0.5 mg / 日）には、臨床的意義のある利点があり、ラキニモドが単独で（同容量で）投与される時よりも、患者を治療するのに効果的である（少なくとも相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらす）。 20

## 【0198】

追加療法はまた、過度の有害な副作用がなく、また治療の安全性に影響を及ぼすこともなく、患者を治療するのに効能（少なくとも相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）をもたらす。追加療法は、各薬剤の単独投与と、次のように比較される。

## 【0199】

（1）この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、（脳容積変化率（PVC）によって定められる）脳容量の減少を還元する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。 30

## 【0200】

（2）この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、確認される疾患進行（Confirmed Disease Progression；CDP）までの時間を増加させる点でより効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。ここで、CDP は、少なくとも 3 月に亘って、EDSS が基底ラインから 1 ポイント以上持続的に増加することとして定義される。進行は、再発の間は確認することができない。

## 【0201】

（3）この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、全脳 MTR ヒストグラムにて観察される異常を減らす点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。 40

## 【0202】

（4）この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、確認される再発の数、ひいては再発率を減らす点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

## 【0203】

（5）この追加療法はまた、多発性硬化症の患者において、EDSS の確認される進行までの時間により測定されるような、身体的能力障害を減少させる上でもより効果的である（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）。

## 【0204】

（6）この追加療法は、T1 重み付け画像上で T1 Gd 増強病巣の累積数、新たな T 50

1 低強度病巣 (T1 hypointense lesions) の累積数、新たなT2病巣の累積数、T1重み付け画像上での新たなT1低強度病巣 (ブラックホール) の累積数、活性な (新たなT2またはGdE-T1) 病巣の数、GdE1病巣の存在または不存在、T1/Gd増強病巣の合計容積の変化、T2病巣の合計容積の変化、および / または皮質厚さによって測定されるような、多発性硬化症の患者においてMRIでモニターされる疾患活性を低減する上でより効果的である (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの)。

#### 【0205】

(7) この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、脳萎縮を低減する点で、より効果的 (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの) である。

#### 【0206】

(8) この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、再発の頻度、臨床症状悪化の頻度、および確認される進行のリスクを減少する点で、より効果的 (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの) である。

#### 【0207】

(9) この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、確認される再発までの時間を延長する点で、より効果的 (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの) である。

#### 【0208】

(10) この追加療法は、多発性硬化症患者において、一般的健康状態 (EuroQoL (EQ5D) アンケートにより評価されるもの)、作業時の症状の重篤度 (これは作業の生産性および活動障害一般的健康 [work productivity and activities impairment General Health; WPAAI-GH] アンケートにより評価される)、および生活の質を改善する上でより効果的である (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの)。 20

#### 【0209】

(11) この追加療法は、多発性硬化症患者に対して、二重盲検期間中に (記号数字様相検査 (Symbol Digit Modalities Test; SDMT) によって評価される) 大脳の機能障害 / 認知障害を減少する点で、より効果的 (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの) である。

#### 【0210】

フィンゴリモド (皮下注射による0.5mg/日) に、追加療法としてのラキニモド投与 (経口による0.6mg/日もしくは1.2mg/日) を加えることは、臨床的に意義のある利点をもたらし、CISを示唆するMSを呈する被験者に対して、(同じ服用量の) フィンゴリモド単独投与時に比べて、臨床的に明確なMSへの転換を遅らせる点で、より効果的 (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの) である。 30

#### 【0211】

フィンゴリモド (皮下注射による0.5mg/日) に、追加療法としてのラキニモド投与 (経口による0.6mg/日もしくは1.2mg/日) を加えることは、臨床的意義のある利点をもたらし、進行性のMSへのリスクの高い人物に対して、臨床的に明確なMSの進行率、脳内の新MRI発見型病巣の発現、脳内の病巣部位の累積および脳萎縮を減少する点で、より効果的 (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの) である。さらに、こういった人物に対して、(同じ服用量の) フィンゴリモド単独投与時に比べて、臨床的に見て確実なMSを減少する点、および回復不能の脳病巣を防ぐ点で、より効果的である。 40

#### 【0212】

ラキニモド (経口による0.6mg/日もしくは1.2mg/日) に、追加療法としてのフィンゴリモド投与 (皮下注射による0.5mg/日) を加えることは、臨床的に意義のある利点をもたらし、CISを示唆するMSを呈する被験者に対して、(同じ服用量の) ラキニモド単独投与時に比べて、臨床的に明確なMSへの転換を遅らせる点で、より効果的 (相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの) である。

#### 【0213】

ラキニモド (経口による0.6mg/日もしくは1.2mg/日) に、追加療法として

10

20

30

40

50

のフィンゴリモド投与（皮下注射による0.5mg/日）を加えることは、臨床的意義のある利点をもたらし、進行性のMSへのリスクの高い人物に対して、臨床的に明確なMSの進行率、脳内の新MRI発見型病巣の発現、脳内の病巣部位の累積および脳萎縮を減少する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。さらに、こういった人物に対して、（同じ服用量の）ラキニモド単独投与時に比べて、臨床的に見て確実なMSを減少する点、および回復不能の脳病巣を防ぐ点で、より効果的である。

#### 【0214】

例3：多発性硬化症（MS）患者におけるフィンゴリモドと組み合わせたラキニモドの効能の評価

10

再発性多発性硬化症に罹患したヒト患者に対して、フィンゴリモド（経口による0.5mg/日）と組み合わせたラキニモド（0.6mg/日もしくは1.2mg/日）の定期的な経口投与は、（同じ服用量の）ラキニモド単独投与時、または（同じ服用量の）フィンゴリモド単独投与時に比べて、患者を治療するのに増大した効能（少なくとも相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）をもたらす。併用療法はまた、過度の有害な副作用がなく、また治療の安全性に影響を及ぼすこともなく、患者を治療するのに効能（少なくとも相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）をもたらす。

#### 【0215】

併用療法は、臨床的意義のある利点をもたらし、（同じ服用量の）ラキニモドまたはフィンゴリモドの単独投与時に比べて、患者を治療するのに、以下のように、より効果的（少なくとも相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

20

#### 【0216】

(1) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、（脳容積変化率（PBC）によって定められる）脳容量の減少を還元する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

#### 【0217】

(2) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、確認される疾患進行（CDP）までの時間を増加させる点でより効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。ここで、CDPはベースラインから少なくとも3か月間、スコア1以上のEDSSが持続的に上昇していると規定される。再発期間中は進行の確認はできない。

30

#### 【0218】

(3) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、全脳MTRヒストグラムにて観察される異常を減らす点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

#### 【0219】

(4) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、確認される再発の数、ひいては再発率を減らす点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

40

#### 【0220】

(5) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、EDSSの確認された進行までの時間によって計測される、肉体的傷害の蓄積を減少する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

(6) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、MRIによってモニターされる病気の活動を減少する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。ここで、MRIによってモニターされる病気の活動は、T1偏重イメージ上のT1Gd増強病巣の累積数、新T1低信号病巣の累積数、新T2病巣の累積数、T1偏重イメージ上の新T1低信号病巣の累積数（ブラックホール）、アクティブな（新T2あるいはGdE-T1）病巣の数、GdE病巣の有無、T1Gd増強病巣の総容量の変化、T2病巣の総容量の変化、および/または皮質層の厚みによって計測される。

50

**【0221】**

(7) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、脳萎縮を還元する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

**【0222】**

(8) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、再発の頻度、臨床症状悪化の頻度、および確認される進行のリスクを減少する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

**【0223】**

(9) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、確認される再発までの時間を延長する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。10

**【0224】**

(10) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、(EuroQoL (EQ-5D) 質問表によって評価された)一般健康状態、(作業生産性および活動障害一般健康 (work productivity and activities impairment General Health; WPAI-GH) 質問表によって評価された)症状の重症度、および生活の質を改善する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

**【0225】**

(11) この組み合わせ療法は、多発性硬化症患者に対して、二重盲検期間中に（記号数字様相検査 (Symbol Digit Modalities Test; SDMT) によって評価される）大脳の機能障害 / 認知障害を減少する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。20

**【0226】**

フィンゴリモド（皮下注射による0.5mg/日）と組み合わせたラキニモド投与（経口による0.6mg/日もしくは1.2mg/日）は、臨床的意義のある利点をもたらし、CISを示唆するMSを呈している患者に対して、（同じ服用量の）フィンゴリモド単独投与時に比べて、臨床的にみて確実なMSへの転換を遅らせる点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。

**【0227】**

フィンゴリモド（皮下注射による0.5mg/日）と組み合わせたラキニモド投与（経口による0.6mg/日もしくは1.2mg/日）は、臨床的意義のある利点をもたらし、進行性のMSへのリスクの高い人物に対して、臨床的に見て確実なMSの進行率、脳内の新MRI発見型病巣の発現、脳内の損傷部位の累積および脳萎縮を減少する点で、より効果的（相加効果もしくは相加効果以上の効果をもたらすもの）である。さらに、こういった人物に対して、（同じ服用量の）フィンゴリモド単独投与時に比べて、臨床的に見て確実なMSを減少する点、および回復不能の脳損傷を防ぐ点で、より効果的である。30

**【参考文献】****【0228】**

1. "COPAXONE®" in Physician's Desk Reference, Thompson Reuters – Physician's Desk Reference Inc., Montvale, NJ, 2008, 3110-3113.
2. "FDA approves first oral drug to reduce MS relapses" FDA NEWS RELEASE, Sept. 22, 2010.
3. Alejandro Horga; Xavier Montalban 06/04/2008; Expert Rev Neurother. 2008;8(5):699-714. 10
4. Barkhof, F. (1999) "MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS)", Multiple Sclerosis. 5(4):283-286 (Abstract).
5. Berdyshev et al. (2009). "FTY720 inhibits ceramide synthases and up-regulates dihydrosphingosine 1-phosphate formation in human lung endothelial cells.". *Journal of Biological Chemistry* 284 (9): 5467-77. 20
6. Billich A et al. (2003). "Phosphorylation of the immunomodulatory drug FTY720 by sphingosine kinases". *J Biol Chem* 278 (48): 47408-15.
7. Bjartmar C and Fox RI. (2002) "Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", Drugs of Today. 38:7-29.
8. Brex et al., (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", N Engl J Med. Jan 17, 2002 346(3):158-64. 30
9. Brod et al. (2000) Annals of Neurology, 47:127-131.
10. Brück (2011) "Insight into the mechanism of laquinimod action." J Neurol Sci. 2011 Jul 15;306(1-2):173-9.
11. Brunmark C et al., (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis", J Neuroimmunology. 130:163-172. 40
12. Chabot and Yong, Interferon-1b increases IL-10 in a model of T cell - microglia interaction: Relevance to MS, Neurol. 2000, 55: 1497-1505.

(つづく)

(つづき)

13. Chabot et al., Cytokine production in T lymphocyte-microglia interaction is attenuated by glatiramer acetate: A mechanism for therapeutic efficacy in multiple sclerosis, *Mult. Scler.*, in press.
14. Clinical Trials Website, article entitled “Study of Fampridine-ER Tablets in Patients With Multiple Sclerosis”, retrieved July 10, 2012, <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=fampridine&cond=multiple+sclerosis&phase=2&rank=7>>. 10
15. Comi et al. (2007) LAQ/5062 Study Group. “The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study”, Presented at: 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28–May 5, 2007; Boston, MA. 20
16. Compston, Genetic susceptibility to multiple sclerosis, in McAlpine's Mutiple Sclerosis, Matthews, B. ed., London: Churchill Livingstone, 1991, 301-319.
17. Conway and Cohen (2010) “Combination therapy in multiple sclerosis”, LancetNeurol, 9:299-308.
18. Costello et al. (2007) “Combination therapies for multiple sclerosis: scientific rationale, clinical trials, and clinical practice”, Current Opinion in Neurology, 20:281-285.
19. Dal Canto et al. (1977) Multiple sclerosis. Animal model: Theiler's virus infection in mice. *Am. J. Path.* 88:497-500. 30
20. De Stefano et al. (1999) “Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis”, *Neurology*. 52(Suppl 2):A378.
21. Dunitz, M. Multiple sclerosis therapeutics, Ed. Rudick and Goodkin. London: Taylor & Francis, 1999.
22. Durelli et al. and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) “Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)”, Lancet. 359:1453-60. 40
23. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1, Nove.2006).

(つづく)

(つづき)

24. EPAR, Rebif®, Scientific Discussion.
25. Fernández (2007) "Combination therapy in multiple sclerosis", Journal of the neurological sciences, 259:95-103.
26. Filippi et al., Glatiramer acetate reduces the proportion of MS lesions evolving into black holes, Neurology, 2001, 57:731-733. 10
27. Fischer et al., (1999) "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment" Multiple Sclerosis, 5(4):244-250.
28. Fisk et al., (1994) "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale", Clin Inf Dis. 18 Suppl 1:S79-83.
29. Fisk et al., (1994) "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis", Can J Neurol Sci. 21:9-14. 20
30. Frenández (2007) "Combination therapy in multiple sclerosis", Journal of the neurological sciences, 259:95-103.
31. Frohman et al., (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", Neurology. Sep 9, 2003, 61(5):602-11.
32. Gold (2008) "Combination therapies in multiple sclerosis", J Neurol, 255[Suppl 1]:51-60. 30
33. Golder W, (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", Onkologie. 27(3): 304-9.
34. Grossman et al., (1994) Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology", RadioGraphics. 14:279-290.
35. Guidance for Industry. *In vivo* drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling, U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. For Biologics Eval. and Res., Clin. / Pharm., Nov. 1999 <<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>. 40
36. Gurevich et al. (2010) "Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in vitro high-throughput gene expression study" (J Neuroimmunol. 2010 Apr 15;221(1-2):87-94. Epub 2010 Mar 27.

(つづく)

(つづき)

37. Guyatt et al. (1985) "The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure", Can Med Assoc J., 132:919-823.
38. Hafler and Weiner, MS: A CNS and systemic autoimmune disease, Immunol. Today, 1989, 10:104-107.
39. Hartung et al. (2005) "Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference", Eur J Neurol., 12:588-601.
40. Hauser et al. (1983) "Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis", New Engl J Med. 308:173-180.
41. Hla T, Lee MJ, Ancellin N, Paik JH, Kluk MJ (2001). "Lysophospholipids--receptor revelations". Science 294 (5548): 1875-8.
42. Hohlfeld et al. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", J Neuroimmunol. 107:161-166.
43. Johnson et al., Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, Neurol., 1995, 45:1268.
44. Kleinschmidt-DeMasters et al. (2005) New England Journal of Medicine, 353:369-379.
45. Kurtzke JF, (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", Neurology 33(11):1444-1452.
46. Lampert, Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A review, Am. J. Path., 1978, 91:176-208.
47. Langer-Gould et al. (2005) New England Journal of Medicine, 353:369-379.
48. Lublin FD, Reingold SC (1996) "Defining the clinical course of multiple sclerosis", Neurol. 46:907-911.
49. Martyn, The epidemiology of multiple sclerosis, in McAlpine's Multiple Sclerosis, Matthews, B., ed., London: Churchill Livingstone, 1991, 3-40.

10

20

30

40

(つづく)

(つづき)

50. McDonald et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2001, 50:121-127.
51. McDonald, (2001) "Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis" Ann. Neurol. 50:121-127. 10
52. Mehta et al. (1996) "Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review", *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 8(4):214-30.
53. Miki et al. (1999) "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images – Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings", *Radiology*. 213:395-399.
54. Milo and Panitch (2011) "Combination therapy in multiple sclerosis", *Journal of Neuroimmunology*, 231(2011):23-31. 20
55. Moraal et al. (2008) "Subtraction MR Images in a Multiple Sclerosis Multicenter Clinical Trial Setting", *Radiology*, 250(2):506-514.
56. Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003 <<http://www.albany.net/~tjc/multiple-sclerosis.html>>.
57. National MS Society Website, retrieved July 10, 2012 <<http://www.nationalmssociety.org/for-professionals/researchers/clinical-study-measures/t25>> 30
58. Neuhaus et al. (2003) "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", Trends Pharmacol Sci. 24:131-138.
59. Noseworthy et al. (2000) "Multiple sclerosis", N Engl J Med. 343:938-952.
60. Olsson, Immunology of multiple sclerosis, *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.*, 1992, 5:195-202.
61. Panitch et al. for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) "Randomized comparative study of interferon  $\beta$ -1a treatment regimens in MS", The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 59:1496-1506. 40
62. Parkman, Graft-versus-host Disease, *Ann. Rev. Med.*, 1991, 42: 189-197.

(つづく)

(つづき)

63. Paugh SW, et al. (2006). "Sphingosine and its analog, the immunosuppressant 2-amino-2-(2-[4-octylphenyl]ethyl)-1,3-propanediol, interact with the CB1 cannabinoid receptor.". *Mol Pharmacol.* 70 (1): 41–50.
64. Paugh SW et al. (2003). "The immunosuppressant FTY720 is phosphorylated by sphingosine kinase type 2". *FEBS Lett* 554 (1-2): 189–93. 10
65. Payne SG, Oskeritzian CA, Griffiths R, Subramanian P, Barbour SE, Chalfant CE, Milstien S, Spiegel S. (2007). "The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors.". *Blood* 109 (3): 1077–85. [doi:10.1182/blood-2006-03-011437](https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-011437).
66. PCT International Application Publication No. WO 1998/30227, published July 16, 1998.
67. PCT International Application Publication No. WO 2000/05250, published February 3, 2000. 20
68. PCT International Application Publication No. WO 2000/18794, published April 6, 2000.
69. PCT International Application Publication No. WO 2003/048735, published June 12, 2003.
70. PCT International Application Publication No. WO 2004/103297, published December 2, 2004. 30
71. PCT International Application Publication No. WO 2006/016036, published November 2, 2006.
72. PCT International Application Publication No. WO 2006/029393, published March 16, 2006.
73. PCT International Application Publication No. WO 2006/029411, published March 16, 2006.
74. PCT International Application Publication No. WO 2006/083608, published August 10, 2006. 40
75. PCT International Application Publication No. WO 2006/089164, published August 24, 2006.

(つづく)

(つづき)

76. PCT International Application Publication No. WO 2006/116602, published November 2, 2006.
77. PCT International Application Publication No. WO 2007/047863, published April 26, 2007.
78. PCT International Application Publication No. WO 2007/146248, published December 21, 2007, international filing date June 12, 2007. 10
79. PCT International Application Publication No. WO 2009/070298, published June 4, 2009.
80. PCT International Application Publication No. WO 2011/008274, published January 20, 2011.
81. PCT International Application Publication No. WO 2011/022063, published February 24, 2011.
82. PCT International Application Publication No. WO 2012/051106, published April 19, 2012. 20
83. Polman et al. (2011) "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria", *Ann N eur al*, 69:292-302.
84. Polman et al., (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", *Annals of Neurology*, Volume 58 Issue 6, Pages 840 – 846.
85. Polman et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991. 30
86. Poser et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", *Annals of Neurology*, March 1983, 13(3):227-230.
87. Rodriguez et al. (1987) Theiler's murine encephalomyelitis: a model of demyelination and persistence of virus. *Crit. Rev. Immunol.*, 7:325.
88. Rosen Y, (2007) "The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy", *Neurotherapeutics*, 27(3):330-45.
89. RTT News Article dated April 12, 11, entitled "Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase 3 ALLEGRO Results". 40
90. Rudick et al. (2006) New England Journal of Medicine, 354:911-923.
91. Rudick, R. (1999) "Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

(つづく)

(つづき)

and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics”, Neurotherapeutics. 56:1079-1084.

92. Runström et al. (2002) “Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- $\beta$  knock-out mice”, (Abstract), Medicon Valley Academy, Malmö, Sweden. 10
93. Runström et al. (2006) “Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN- $\beta$  k.o. and wild type mice” Journal of Neuroimmunology, 173(2006):69-78.
94. Salama et al. (2003) Multiple Sclerosis, 9:28-31.
95. Sanchez, T; Estrada-Hernandez, T; Paik, JH; Wu, MT; Venkataraman, K; Brinkmann, V; Claffey, K; Hla, T (2003). "Phosphorylation and action of the immunomodulator FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability." *The Journal of biological chemistry* 278 (47): 47281-90. 20
96. Sandberg-Wollheim et al. (2005) “48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients”, Mult Scler. 11:S154 (Abstract).
97. Sorenson PS. (2006) “Neutralising antibodies to interferon- $\beta$  – measurement, clinical relevance, and management”, J Neurol. 253[Suppl 6]:VI/16-VI/22. 30
98. Teitelbaum et al., Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis by a Synthetic Polypeptide, Eur. J. Immunol., 1971, 1: 242-248.
99. Teitelbaum et al., Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis with Basic Polymers, Eur. J. Immunol., 1973, 3: 273-279.
100. Teva Press Release dated August 1, 2011, entitled “Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment”. 40
101. The National MS Society (USA), The Disease Modifying Drug Brochure, October 19, 2006.
102. U.S. Patent Application Publication No. 2008-0207526, published August 28, 2008 (Strominger et al.).

(つづく)

(つづき)

103. U.S. Patent Application Publication No. 2010-0322900, published December 23, 2010  
(Tarcic et al.).
104. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0027219, published February 3, 2011  
(Tarcic et al.).
105. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0034508, published February 10, 2011  
(Liat Hayardeny).
106. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0217295, published September 8, 2011  
(Haviv and Tarcic).
107. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0218179, published September 8, 2011  
(Haviv and Tarcic).
108. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0218203, published September 8, 2011  
20 (Joel Kaye et al.).
109. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0230413, published September 22, 2011  
(Suhayl Dhib-Jalbut).
110. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0010238, published January 12, 2012  
(Fristedt).
111. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0010239, published January 12, 2012  
30 (Piryatinsky et al.).
112. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0142730, published June 7, 2012 (Tarcic et al.).
113. U.S. Patent No. 3,849,550, issued November 19, 1974 (Teitelbaum et al.).
114. U.S. Patent No. 5,800,808, issued September 1, 1998 (Konfino et al.).
115. U.S. Patent No. 5,858,964, issued January 12, 1999 (Aharoni et al.).
- 40 116. U.S. Patent No. 5,981,589, issued November 9, 1999 (Konfino et al.).
117. U.S. Patent No. 6,048,898, issued April 11, 2000 (Konfino et al.).
118. U.S. Patent No. 6,054,430, issued April 25, 2000 (Konfino et al.).

(つづく)

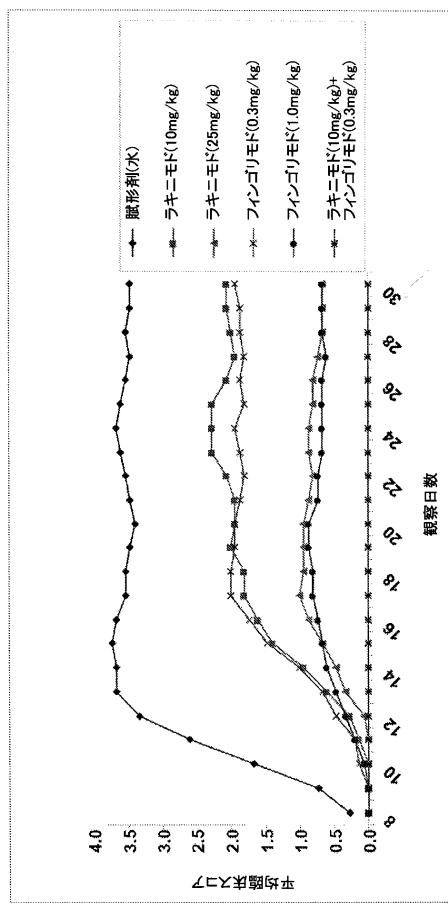
(つづき)

119. U.S. Patent No. 6,077,851, issued Jun 20, 2000 (Bjork et al).
120. U.S. Patent No. 6,214,791, issued April 10, 2001 (Arnon et al).
121. U.S. Patent No. 6,342,476, issued January 29, 2002 (Konfino et al). 10
122. U.S. Patent No. 6,362,161, issued March 26, 2002 (Konfino et al).
123. U.S. Patent No. 7,566,767, issued July 28, 2009 (Strominger et al.).
124. U.S. Patent No. 7,589,208, issued September 15, 2009 (Jansson et al).
125. U.S. Patent no. 7,884,208, issued February 8, 2011 (Frenkel et al).
126. U.S. Patent No. 7,989,473, issued August 2, 2011 (Patashnik et al). 20
127. U.S. Patent No. 8,008,258, issued August 30, 2011 (Aharoni et al).
128. U.S. Patent No. 8,178,127, issued May 15, 2012 (Safadi et al).
129. Vollmer et al. (2008) "Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis" *Multiple Sclerosis*, 00:1-8.
130. Yang et al., (2004) "Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- $\beta$  in Lewis rats", *J. Neuroimmunol.* 156:3-9. 30
131. Yong (2002) "Differential mechanisms of action of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate in MS" *Neurology*, 59:1-7.
132. Zou et al. (2002) "Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue", *Neuropharmacology*. 42:731. 40

【図1】

図1

FIGURE 1



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/59733
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
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:	
3.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 5-88, 97-140 and 145-185 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3.	<input 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.:	
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.:	
<b>Remark on Protest</b>		<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 type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/59733
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/47; A61K 31/135 (2012.01) USPC - 514/312; 514/653 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/47; A61K 31/135 (2012.01) USPC: 514/312; 514/653 (text search)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 564/355 (text search) Find search terms below		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB), Google Scholar, PatBase multiple sclerosis, treat\$, laquinimod, fingolimod, FTY720, gilenya, combination, therapy, simultaneous, contemporaneous, sequential, administer, kit, package, single formulation		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X - Y	US 2010/0260716 A1 (STOHR et al.) 14 October 2010 (14.10.2010) para [0044], [0169]-[0181], [0192], claim 33	1-4, 141-143, 186-188  89-96, 144, 189-192
Y	US 2009/0162432 A1 (SAFADI et al.) 25 June 2009 (25.06.2009) para [0062], [0089]	89-96, 144
Y	US 2010/0322900 A1 (TARCIC et al.) 23 December 2010 (23.12.2010) para [0016]	189-192
Y	US 2010/0310547 A1 (SOLIVEN) 09 December 2010 (09.12.2010) para [0013]	89-96
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  27 November 2012 (27.11.2012)	Date of mailing of the international search report  07 DEC 2012	
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

## 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 K 31/60 (2006.01)	A 6 1 K 31/60	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 J 1/03 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 J 1/05 (2006.01)	A 6 1 J 1/00	3 7 0 A
B 6 5 D 81/26 (2006.01)	A 6 1 J 1/00	3 1 1
	B 6 5 D 81/26	N

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

## (72) 発明者 フラクスマン・ケイ、ジョエル

イスラエル、4 2 7 5 2 ネタンヤ、ハザミア・ストリート 1 4 / 5

F ターム(参考) 3E067 AB81 BA03A BA15A BB14A EE22 FA01 GB12 GD10  
 4C047 AA05 AA24 BB16 CC04 CC15 CC16  
 4C076 AA11 AA29 AA36 AA44 AA53 DD38 DD47 DD50Z DD67 EE30  
 EE31H EE38 FF21 FF36 FF51 FF53 FF61 FF70  
 4C084 AA22 NA05 ZB082 ZB112 ZB212  
 4C085 AA13 AA14 CC22 CC23 EE03  
 4C086 AA01 AA02 BC28 BC29 DA08 DA17 DA20 HA01 MA02 MA03  
 MA04 MA05 MA13 MA16 MA34 MA35 MA37 MA43 MA52 MA66  
 NA05 ZA02 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 FA08 MA02 MA03 MA04 MA05 MA33 MA36 MA54  
 MA55 MA57 MA63 MA72 NA05 ZA02 ZC75