

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年9月17日 (2015.9.17)

【公表番号】特表2014-521658(P2014-521658A)

【公表日】平成26年8月28日 (2014.8.28)

【年通号数】公開・登録公報2014-046

【出願番号】特願2014-523092(P2014-523092)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/4704	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	31/4704	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	9/12	

A 6 1 K 9/14  
A 6 1 K 9/48  
A 6 1 K 9/20  
A 6 1 K 47/38  
A 6 1 K 47/12  
A 6 1 K 47/36  
A 6 1 K 47/26  
A 6 1 K 47/18  
A 6 1 K 9/72  
A 6 1 K 47/14

【手続補正書】

【提出日】平成27年7月27日(2015.7.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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ための 0.6 mg のラキニモドを含有する医薬組成物であって、該医薬組成物は或る量の酢酸グラチラマーに対する追加療法として、またはそれとの組み合わせ療法として調製され、前記量のラキニモドおよび前記量の酢酸グラチラマーと一緒に摂取したときに、各々の薬剤を前記量で単独で投与したときよりも前記ヒト患者を治療するためにより有効であり、好ましくは、前記ラキニモドはラキニモドナトリウムであり、好ましくは、前記医薬組成物は定期的投与のために調製される医薬組成物。

【請求項 2】

或る量のラキニモドを含有する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ための医薬組成物であって、該医薬組成物は或る量の酢酸グラチラマーに対する追加療法として、またはそれとの組み合わせ療法として調製され、前記量のラキニモドおよび前記量の酢酸グラチラマーと一緒に摂取したときに前記ヒト患者を治療するために有効であり、好ましくは、

a) 前記ラキニモドはラキニモドナトリウムであり、

b) 前記医薬組成物は定期的投与のために調製され、および / または

c) 前記量のラキニモドおよび前記量の酢酸グラチラマーと一緒に摂取したときに、各々の薬剤を前記量で単独で投与したときよりも前記ヒト患者を治療するためにより有効である医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物であって、前記多発性硬化症は再発性多発性硬化症、好ましくは、再発寛解型多発性硬化症である医薬組成物。

【請求項 4】

ヒト患者における多発性硬化症の症状を緩和させるための請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、好ましくは、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、確認された疾患進行までの時間の減少、確認された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、進行確認の危険性、視覚機能、疲労、運動障害、認識機能障害、脳容積の減少、全脳磁気転写比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り、

a) 前記症状が脳容積の減少であれば、前記医薬組成物は脳容積の低下を減少または阻害するのに有効であり、好ましくは、脳容積はパーセント脳容積変化 (P B V C) により測定され、

b) 前記症状が確認される疾患進行までの時間減少であれば、前記医薬組成物は確認される疾患進行までの時間を増大させるために有効であり、好ましくは、前記増大は 20 ~ 60 % または少なくとも 50 % であり、

c) 前記症状が全脳 M T R ヒストグラムで観察された異常であれば、前記医薬組成物は、全脳 M T R ヒストグラムで観察された異常を減少させるために有効であり、

d) 前記症状が身体的機能不全の蓄積であれば、好ましくは、それはクルツケの拡大された能力障害状態スケール (E D S S) スコアにより測定され、または E D S S スコアにより測定される確認される疾患進行までの時間により評価され、

e) 前記症状が可動性障害であれば、好ましくは、それは時限 25 フィート歩行試験、12 項目多発性硬化症歩行スケール (M S W S - 12) 自己評価アンケート、歩行運動指数 (A I)、6 分間歩行 (6 M W) 試験、または下肢マニユアル筋肉試験 (L E M M T) により評価され、

f) 前記症状が認識障害であれば、前記医薬組成物は認識障害を低減するために有効であり、好ましくは、認識障害は記号数字モダリティー試験 (Digit Modalities Test ; S D M T) スコアによって評価され、

g) 前記症状が一般健康状態であれば、好ましくは、それは E u r o Q o L (E Q 5 D) アンケート、患者の全般的印象 (S G I) または臨床医による変化の全般的印象 (C G I C) により評価され、

h) 前記症状が機能的状態であれば、好ましくは、それは患者の短縮形一般健康調査 (S F - 36) 患者報告アンケートスコアにより評価され、

i) 前記症状が生活の質であれば、好ましくは、それは S F - 36、E Q 5 D、患者の全般的印象 (S G I) または臨床医による変化の全般的印象 (C G I C) により評価され、

j) 前記症状が疲労であれば、好ましくは、それは E Q 5 D、患者の修正疲労衝撃スケール (M F I S) スコア、または疲労衝撃スケール (E M I F - S E P) スコアのフランス語批准版によって評価され、また

k) 前記症状が作業時の重篤度であれば、好ましくは、それは作業の生産性および活動障害一般的健康 [W P A I - G H] アンケートによって測定される医薬組成物。

#### 【請求項 5】

請求項 4 に記載の医薬組成物であって、前記患者は、ラキニモドの投与前に 0 ~ 5.5 の E D S S スコア、1.5 ~ 4.5 の E D S S スコア、または 5.5 以上の E D S S スコアを有し、および / または、前記確認された疾患進行は、E D S S スコアの 1 ポイント増加または E D S S スコアの 0.5 ポイント増加である医薬組成物。

#### 【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物であって、前記患者の S F - 36 精神成分簡易スコア (patient's SF-36 mental component summary score ; M S C) が改善され、および / または、前記患者の S F - 36 肉体成分簡易スコア (patient's SF-36 physical component summary score ; P S C) が改善される医薬組成物。

#### 【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、該医薬組成物は経口投与のために調製され、および / または前記医薬組成物は毎日、1 日 1 回よりも頻繁に、または 1 日 1 回よりも少ない回数で投与されるために調製される医薬組成物。

#### 【請求項 8】

請求項 2 ~ 7 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記ラキニモドは、0.6 mg / 日未満、あるいは 0.1 ~ 40.0 mg / 日、好ましくは、0.1 ~ 2.5 mg / 日、0.25 ~ 2.0 mg / 日または 0.5 ~ 1.2 mg / 日、より好ましくは、0.25 mg / 日、0.3 mg / 日、0.5 mg / 日、0.6 mg / 日、1.0 mg / 日、1.2

mg / 日、1.5 mg / 日、または2.0 mg / 日での投与のために調製される医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記酢酸グラチラマーは、0.1 ~ 1000 mg / 日、好ましくは、50 ~ 150 mg / 日、0.1 ~ 70 mg / 日または10 ~ 80 mg / 日、10 ~ 600 mg / 週、または300 mg / 週、より好ましくは、1 mg / 日、5 mg / 日、15 mg / 日、20 mg / 日、30 mg / 日、40 mg / 日、50 mg / 日または100 mg / 日での投与のために調製される医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記酢酸グラチラマーは、毎日、半分量で1日2回、または5 ~ 9 日に1回の投与のために調製され、および / または前記酢酸グラチラマーは経口投与され、経鼻投与され、吸入により投与され、皮下注射により投与され、または静脈内、腹腔内、筋肉内、鼻腔内、頬、膣、直腸、眼球内、鞘内、局部、あるいは皮内の各経路を通じての投与のために調製される医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の医薬組成物であって、前記酢酸グラチラマーは、皮下注射毎に少なくとも1日空けて7日の期間に亘る投与のために調製され、および / または前記酢酸グラチラマーは溶液中に20 mg の酢酸グラチラマーおよび20 mg のマンニトールを含む0.5 mL の医薬水溶液の皮下注射のために調製される医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、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或る期間だけ投与され、好ましくは、前記負荷用量は前記所望の用量の2倍であり、および / または、前記負荷用量は定期的投与の開始時に2日間投与される医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 18 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記ラキニモドの投与は実質的に前記酢酸グラチラマーの投与に先行し、前記酢酸グラチラマーの投与は、実質的に前記ラキニモドの投与に先行し、または前記ヒト患者はラキニモド療法を開始する前に酢酸グラチラマー療法を受け、好ましくは、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前に、少なくとも24週間、少なくとも28週間、少なくとも48週間、または少なくとも52週間酢酸グラチラマー療法を受ける医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、該医薬組成物は、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、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 / または抗体の投与に対する追加療法剤として、またはこれらを更に含有してなるものとして処方される医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物は、少なくとも3日間、30日間より多く、42日間より多く、少なくとも8週間以上、少なくとも12週間、少なくとも24週間、24週間より多く、または6ヶ月以上継続される定期的投与のために調製される医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記ラキニモドおよび前記酢酸グラチラマーの投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%、少なくとも70%、100%を超えて、300%を超えて、または1000%を超えて抑制する医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、単独で摂取される時の前記ラキニモドの量および単独で摂取される時の前記酢酸グラチラマーの量のそれぞれは、前

記ヒト患者を治療するのに有効であり、或いは、単独で摂取される時の前記ラキニモドの量、単独で摂取される時の前記酢酸グラチラマーの量、または単独で摂取される時の各々のそのような量は何れも、前記ヒト患者を治療するのに有効ではない医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 17 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記患者は既にグラチラマー治療への応答者または非応答者として識別されている医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ～ 18 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物は、エアロゾルもしくは吸入可能な粉末の形態、液体の形態、固形の形態、カプセルの形態、または錠剤の形態であり、好ましくは、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、より好ましくは、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、および / または色素を含んでなる医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、更に、マンニトール、アルカリ化剤、酸化還元剤、潤滑剤、および / または充填剤を具備し、

a) 前記医薬組成物がさらにアルカリ化剤を具備する場合、それは、好ましくは、メグルミンであり、

b) 前記第 1 の医薬組成物がさらに潤滑剤を具備する場合、それは、好ましくは、固形微粒子として前記組成物の中にあり、および / または、それは好ましくは、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り、

c) 前記第 1 の医薬組成物がさらに充填剤を具備する場合、

i) それは、好ましくは、固形微粒子として前記組成物の中にあり、および / または

ii) それは、好ましくは、ラクトース、ラクトース一水和物、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り、好ましくは、前記充填剤は、マンニトール、またはラクトース一水和物である医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ～ 20 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、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ず、好ましくは、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 22】

免疫疾患に罹患したヒト患者を治療するのに使用される或る量のラキニモドを含有してなる医薬組成物であって、該医薬組成物は、ある量の酢酸グラチラマー (GA) に対する追加療法として、またはこれとの併用療法として調製され、ここで、前記量のラキニモドおよび前記量の GA は一緒に摂取されたときに前記ヒト患者を治療する多患に有効であり、また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医薬組成物。

【請求項 23】

(a) ある量のラキニモドおよび医薬的に許容可能なキャリアを含有する第 1 の医薬組成物と；

(b) ある量の酢酸グラチラマーおよび医薬的に許容可能なキャリアを含有する第 2 の医薬組成物と；

(c) 再発性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ように、前記第 1 および第 2 の医薬組成物を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 24】

請求項 23 に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物は、エアロゾルまたは吸入可能な粉末の形態、液体形態、固体形態、カプセル形態、または錠剤の形態であり、

好ましくは、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、より好ましくは、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、および/または色素を含んでなるパッケージ

【請求項 25】

請求項 23 または 24 に記載のパッケージであって、前記第 1 の医薬組成物はマンニトール、アルカリ化剤、酸化還元剤、潤滑剤、および/または充填剤を更に含有し、

a) 前記医薬組成物がさらにアルカリ化剤を具備する場合、それは、好ましくは、メグルミンであり、

b) 前記医薬組成物がさらに潤滑剤を具備する場合、それは、好ましくは固形微粒子として前記組成物の中に存在し、および/または、それは好ましく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り、

c) 前記医薬組成物がさらに充填剤を含有する場合、

i) それは、好ましくは、固形微粒子として前記組成物の中に存在し、および/または

ii) それは、好ましくは、ラクトース、ラクトース一水和物、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り、好ましくは、前記充填剤は、マンニトール、またはラクトース一水和物であるパッケージ。

【請求項 26】

請求項 23 ~ 25 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

a) 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ず、好ましくは、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

b) 安定しており、且つ崩壊剤を含まない

c) 安定しており、且つ 4 % 以下の水分含量を有する

パッケージ。

【請求項 27】

請求項 23 ~ 26 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し、好ましくは、該乾燥剤はシリカ・ゲルであり、また前記ラキニモドは固形微粒子として前記組成物の中に存在するパッケージ。

【請求項 28】

請求項 23 ~ 27 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、該パッケージは、1 リットル当たり 15 mg / 日以下の透湿性を有する密閉パッケージであり、好ましくは、該密閉パッケージは、

a) 最大透湿性が 0.005 mg / 日以下であるブリスター包装であり、

b) ボトルであり、好ましくは、該ボトルは熱誘導ライナーで閉じられており、

c) HDPE ボトルを具備し、および/または

d) 酸素吸収剤を具備し、好ましくは、該酸素吸収剤は鉄である

パッケージ。

【請求項 29】

請求項 23 ~ 28 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、または 0.1 ~ 40.0 mg であり、好ましくは、0.1 ~ 2.5 mg、0.25 ~ 2.0 mg または 0.5 ~ 1.2 mg であるパッケージ。

【請求項 30】

請求項 23 ~ 29 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物中の酢酸グラチマーの量は、0.1 ~ 1000 mg、好ましくは、50 ~ 150 mg、10 ~ 600 mg、0.1 ~ 70 mg または 10 ~ 80 mg であり、より好ましくは、1 mg、5 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、100 mg または 300 mg であるパッケージ。

【請求項 31】

請求項 30 に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物は、20 mg の酢酸グラチ

ラマーを含む単位用量 0.5 mL の水溶液、好ましくは、20 mg の酢酸グラチラマーおよび 20 mg のマンニトールを含む単位用量 0.5 mL の水溶液、あるいは、溶液中に 20 mg の酢酸グラチラマーおよび 40 mg のマンニトールを含む単位用量 1 mL の薬剤水溶液、または、溶液中に 40 mg の酢酸グラチラマーを含む単位用量 1 mL の薬剤水溶液であるパッケージ。

【請求項 32】

請求項 23 ~ 31 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第 2 の組成物がエンテリックコーティングされた形態であるパッケージ。

【請求項 33】

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の治療において、酢酸グラチラマーに対する追加療法として、またはこれとの併用において使用するためのラキニモド。

【請求項 34】

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ための医薬の製造における或る量のラキニモドの使用であって、前記医薬は或る量の酢酸グラチラマーに対する追加療法として、またはこれと併用するために調製され、前記或る量のラキニモドおよび前記ある量の酢酸グラチラマーは、一緒に摂取されるときに、各々の薬剤を前記量で単独で投与するときよりも前記ヒト患者を治療するためにより有効である使用。

【請求項 35】

多発性硬化症に罹患した患者または臨床的に摘出された症候群を呈する患者を治療するための医薬の製造調製における、或る量のラキニモドおよび或る量の酢酸グラチラマーの使用であって、前記ある量のラキニモドまたは前記ある量の酢酸グラチラマーは、一緒に摂取されるときに、各々の薬剤を前記量で単独で投与するときよりも前記ヒト患者を治療するためにより有効である使用。

【請求項 36】

多発性硬化症に罹患した患者または臨床的に摘出された症候群を呈する患者を治療するための併用剤の調製における、或る量のラキニモドおよび或る量の酢酸グラチラマーの使用であって、前記ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩および酢酸グラチラマーは同時に、または同時存在的に投与される使用。

【請求項 37】

多発性硬化症に罹患した患者または臨床的に摘出された症候群を呈する患者の治療において使用するための、或る量の酢酸グラチラマーを含有する医薬組成物であって、該医薬組成物およびラキニモドを患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、またはそれとの併用療法として使用される医薬組成物。