

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-510604

(P2023-510604A)

(43)公表日 令和5年3月14日(2023.3.14)

| (51)国際特許分類               | F I             | テーマコード (参考) |
|--------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/4545(2006.01) | A 6 1 K 31/4545 | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)  | A 6 1 P 25/00   |             |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1       |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01)  | A 6 1 P 25/28   |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全117頁)

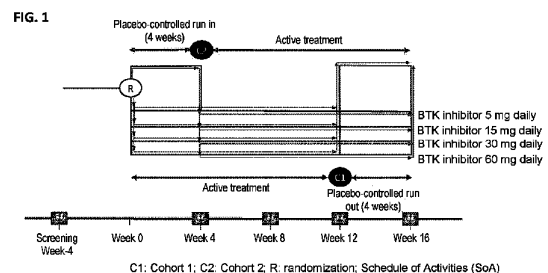
|                   |                             |         |                    |
|-------------------|-----------------------------|---------|--------------------|
| (21)出願番号          | 特願2022-543411(P2022-543411) | (71)出願人 | 500034653          |
| (86)(22)出願日       | 令和3年1月19日(2021.1.19)        |         | ジェンザイム・コーポレーション    |
| (85)翻訳文提出日        | 令和4年9月1日(2022.9.1)          |         | アメリカ合衆国02141マサチューセ |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2021/013883           |         | ッツ州ケンブリッジ・ウォーター・スト |
| (87)国際公開番号        | WO2021/150476               |         | リート450             |
| (87)国際公開日         | 令和3年7月29日(2021.7.29)        | (74)代理人 | 100127926          |
| (31)優先権主張番号       | 62/963,238                  |         | 弁理士 結田 純次          |
| (32)優先日           | 令和2年1月20日(2020.1.20)        | (74)代理人 | 100140132          |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                      |         | 弁理士 竹林 則幸          |
| (31)優先権主張番号       | 62/970,502                  | (72)発明者 | ミーヒョン・チョ           |
| (32)優先日           | 令和2年2月5日(2020.2.5)          |         | アメリカ合衆国マサチューセッツ州02 |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                      |         | 141・ケンブリッジ・ウォーター・ス |
| (31)優先権主張番号       | 63/013,895                  | (72)発明者 | トリート450・サノフィ・パテント・ |
|                   |                             |         | デパートメント            |
|                   |                             |         | ティモシー・ジェイ・ターナー     |
|                   | 最終頁に続く                      |         | 最終頁に続く             |

(54)【発明の名称】 再発型多発性硬化症(RMS)用の治療用チロシンキナーゼ阻害剤

## (57)【要約】

本開示は、再発型多発性硬化症を有する患者を処置するための治療用チロシンキナーゼ阻害剤、特にブルトン型チロシンキナーゼ(「BTK」)阻害剤の分野に関する。

【選択図】図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

再発型多発性硬化症（RMS）を処置する方法であって、（R）－1－（1－アクリロイルピペリジン－3－イル）－4－アミノ－3－（4－フェノキシフェニル）－1H－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2（3H）－オンを含むBTK阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

## 【請求項 2】

新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法であって、（R）－1－（1－アクリロイルピペリジン－3－イル）－4－アミノ－3－（4－フェノキシフェニル）－1H－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2（3H）－オンを含むBTK阻害剤を、それを必要とする、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含む前記方法。

10

## 【請求項 3】

新規または拡大T2病変の数を低減させる方法であって、（R）－1－（1－アクリロイルピペリジン－3－イル）－4－アミノ－3－（4－フェノキシフェニル）－1H－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2（3H）－オンを含むBTK阻害剤を、それを必要とする、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含む前記方法。

## 【請求項 4】

ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の総数を低減させる方法であって、（R）－1－（1－アクリロイルピペリジン－3－イル）－4－アミノ－3－（4－フェノキシフェニル）－1H－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2（3H）－オンを含むBTK阻害剤を、それを必要とする、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含む前記方法。

20

## 【請求項 5】

多発性硬化症（MS）を有する対象における再発率を低下させる方法であって、（R）－1－（1－アクリロイルピペリジン－3－イル）－4－アミノ－3－（4－フェノキシフェニル）－1H－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2（3H）－オンを含むBTK阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む前記方法。

## 【請求項 6】

約5mg～約60mgの用量のBTK阻害剤を投与する、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

30

## 【請求項 7】

用量が5mgである、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 8】

用量が15mgである、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 9】

用量が30mgである、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 10】

用量が60mgである、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 11】

BTK阻害剤の投与が、MRIによって測定した場合、新たな活性脳病変の形成を阻害する、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

40

## 【請求項 12】

用量が1日1回である、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 13】

用量が食物とともに1日1回投与される、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 14】

15mgの用量が食物とともに1日1回投与される、請求項1～6、8、および11～12のいずれか1項に記載の方法。

50

## 【請求項 15】

30mgの用量が食物とともに1日1回投与される、請求項1～6、9、および11～12のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 16】

60mgの用量が食物とともに1日1回投与される、請求項1～6および10～12のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 17】

BTK阻害剤の投与が脳細胞におけるRGS1発現を低減させる、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 18】

脳細胞がミクログリアを含む、請求項17に記載の方法。

## 【請求項 19】

BTK阻害剤の投与が、MRIによって測定した場合に、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる、請求項1～18のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 20】

新規Gd造影T1高信号病変の数が1未満である、請求項19に記載の方法。

## 【請求項 21】

BTK阻害剤処置の12週間後に新規Gd造影T1高信号病変が形成されない、請求項19に記載の方法。

## 【請求項 22】

BTK阻害剤の投与が、MRIによって測定した場合に、新規または拡大T2病変の数を低減させる、請求項1～2または4～21のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 23】

新規または拡大T2病変の数が2に等しいかまたはそれ未満である、請求項22に記載の方法。

## 【請求項 24】

BTK阻害剤処置の12週間後に、新規または拡大T2病変が形成されない、請求項22に記載の方法。

## 【請求項 25】

BTK阻害剤の投与が、BTK阻害剤処置の12週間後に、Gd造影T1高信号病変の総数を低減させる、請求項1～3または5～24のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 26】

用量が60mgであり、12週間のBTK阻害剤処置後に、1つまたはゼロの新規Gd造影T1高信号病変が形成される、請求項1～5または16～25のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 27】

12週間のBTK阻害剤処置後に、新規Gd造影T1高信号病変が形成されない、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 28】

用量が60mgであり、新規または拡大T2病変の数が、BTK阻害剤処置の12週間後に2に等しいかまたはそれ未満である、請求項1～5または16～27のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 29】

用量が60mgであり、BTK阻害剤の投与が、BTK阻害剤処置の12週間後にGd造影T1高信号病変の総数を低減させる、請求項1～5または16～28のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 30】

BTK阻害剤化合物が単剤療法として投与される、請求項1～29のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 31】

10

20

30

40

50

RMSが、臨床的に孤立した症候群（CIS）、再発型寛解性多発性硬化症（RRMS）、および再発型二次性進行性多発性硬化症（R-SPMS）から選択される、請求項1～30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

対象がヒトである、請求項1～31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

再発型多発性硬化症（RMS）を処置する方法であって、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む60mgのBTK阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK投与の12週間後に、新規Gd造影T1高信号病変が形成されない前記方法。

10

【請求項34】

（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤であって、それを必要とする対象における再発型多発性硬化症（RMS）を処置する方法において使用するための前記BTK阻害剤。

【請求項35】

（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤であって、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象における新規または拡大T2病変の数を低減させる方法において使用するための前記BTK阻害剤。

20

【請求項36】

（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤であって、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象におけるガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の総数を低減させる方法において使用するための前記BTK阻害剤。

【請求項37】

（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤であって、多発性硬化症（MS）を有する対象における再発率を低減させる方法において使用するための前記BTK阻害剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2020年1月20日に出願された米国仮出願第62/963,238号、2020年2月5日に出願された米国仮出願第62/970,502号、および2020年4月22日に出願された米国仮出願第63/013,895号に対する優先権を主張し、各々の内容は、すべての目的のために参照によって本明細書に組み入れられる。

【0002】

40

導入および概要

本開示は、再発型多発性硬化症（RMS）を処置するための治療用チロシンキナーゼ阻害剤、特にブルトン型チロシンキナーゼ（「BTK」）阻害剤の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

多発性硬化症（MS）は、世界中で100万人以上が罹患する神経疾患である。これは、若年および中年成人における神経障害の最も一般的な原因であり、対象およびそれらの家族に重大な身体的、心理的、社会的および経済的影響を及ぼす。MSは、生体の免疫系の異常な応答が中枢神経系（CNS）に向けられる免疫介在性プロセスである。疾患の経過中に、神経細胞のミエリン鞘に硬化、すなわち病変または瘢痕が現れ、電気信号の伝達

50

が妨げられる。硬化は経時的に蓄積し、MS患者が経験する衰弱症状をもたらす。MS患者は、一般に、各々が軽度、中等度、または重度であり得る疾患の4つの臨床経過：臨床的に孤立した症候群、再発性寛解、二次性進行性、および一次性進行性のうちの1つを経験する。MS患者の約85%は、再発性寛解型の疾患を有し、明確に定義された再発（再燃または増悪とも呼ばれる）を経験し、これは神経学的機能の急性悪化のエピソードであり、続いて、疾患の進行がみられない部分的または完全な回復期間（寛解）となる。本開示の範囲内で、「再発型多発性硬化症」、「再発性MS」、または「RMS」は、臨床的に孤立した症候群（「CIS」）、再発性寛解性多発性硬化症（「RRMS」）、および再発性二次性進行性多発性硬化症（「R-SPMS」）を含み得る。例えば、非特許文献1を参照されたい。

10

#### 【0004】

免疫調節薬は、MS治療の中心となっている。臨床試験からの最近の結果は、Bリンパ球を標的とする薬剤、特にオクレリズマブ（抗CD20）のようなB細胞除去剤の有効性を実証している（非特許文献2）。B細胞を標的とすることは、T細胞活性を調節することによる治療上の利益を実証し、B細胞を現在のMS薬物開発の中心に位置付ける動物モデルに基づく一般的なドグマからの逸脱を意味する（非特許文献3）。CNSに存在する免疫細胞の重要性はまた周知であり、MSの病因において考慮する必要がある（非特許文献4）。

#### 【0005】

これらの最近の進歩にもかかわらず、再発型多発性硬化症（RMS）、および進行性形態の疾患（原発性進行性多発性硬化症（「PPMS」）および再発性ではない二次性進行性多発性硬化症（「NR-SPMS」））（非特許文献5）を患う患者における長期の障害および神経変性の停止を目的とした、CNSにおける神経炎症を標的とした治療法に対する、重大な満たされていない必要性が依然として存在する。最新の高効力疾患修飾療法であっても、進行性形態のMSの最近の研究（非特許文献6；非特許文献7）により実証されているように、主に末梢の適応免疫に作用し、神経炎症および神経変性プロセスを中等度または一時的に停止させ、疾患の進行を停止させる。

20

#### 【0006】

適応免疫の細胞要素を調節する既存の戦略以外にも、骨髄系細胞系列（骨髄由来の単球／マクロファージおよびCNS常在ミクログリア細胞）によって媒介される先天性免疫が、急性再発の予防において承認された疾患修飾療法の有効性にもかかわらず持続するMSの神経変性側面の多くの原因であるという証拠が増えている（非特許文献8；非特許文献9）。先天性免疫に対する免疫調節は、「くすぶり型神経炎症」、および現在承認されている治療法によって対処できない状態である疾患進行の他の兆候を抑制する可能性がある。

30

#### 【0007】

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）経路は、Bリンパ球およびCNSミクログリアを含む骨髄細胞におけるシグナル伝達に重要である。これらの細胞型の各々は、多発性硬化症（MS）の病態生理に関係している。さらに、BTKシグナル伝達は、B細胞の抗体分泌形質細胞への成熟に不可欠であるため、BTK阻害は、細胞性および体液性免疫の両方を調節することができる。したがって、BTKシグナル伝達の阻害剤は、免疫系の両側面を標的とする二重のメカニズムを表す。

40

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0008】

【非特許文献1】Lublinら、Defining the clinical course of multiple sclerosis；2013年改訂版、Neurology 2014年；83巻：278～286頁

【非特許文献2】Hauserら、N Engl J Med. 2017年；376巻（3号）：221～34頁

50

【非特許文献3】Lehmann-Horn Kら、Int J Mol Sci. 2017年；18巻（10号）：2048頁

【非特許文献4】Hemmer Bら、Nat Clin Pract Neurol. 2006年；2巻（4号）：201～11頁

【非特許文献5】Stys PKら、Nat Rev Neurosci. 2012年；13巻（7号）：507～14頁

【非特許文献6】Montalban Xら、N Engl J Med. 2017年；376巻（3号）：209～20頁

【非特許文献7】Kappos Lら、Lancet 2018年；391～（10127号）：1263～73頁

【非特許文献8】Hemmer Bら、Lancet Neurol. 2015年；14巻（4号）：406～19頁

【非特許文献9】Rahmanzadeh Rら、Rev Neurosci. 2018年6月8日

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、神経炎症の原因となる抗原誘導性B細胞活性化を阻害し、脳および脊髄における神経炎症に関連する不適応ミクログリア細胞を調節することができるBTKを阻害する化合物は、現在利用可能な治療法と比較した場合、優れた利益を有するRMSの処置に有用であり得る。

【0010】

したがって、以下の実施形態が提供される。一部の実施形態では、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、再発型多発性硬化症(RMS)を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含む、新規ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供される。一部の実施形態では、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含む、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供される。一部の実施形態では、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含む、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供される。一部の実施形態では、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を対象に投与することを含む、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供される。

【0011】

別の実施形態では、BTK阻害剤の用量は、約5mg～約60mgである。別の実施形態では、用量は5mgである。別の実施形態では、用量は15mgである。別の実施形態では、用量は30mgである。別の実施形態では、用量は60mgである。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症(RMS)を処置する方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、それを必要と

する対象に投与することを含み、BTK阻害剤の投与は、MRIによって測定した場合、新たな活動性脳病変の形成を阻害する。別の実施形態では、BTK阻害剤化合物は、単剤療法として投与される。一部の実施形態では、RMSは、臨床的に孤立した症候群（CIS）、再発性寛解性多発性硬化症（RRMS）、および再発性二次性進行性多発性硬化症（R-SPMS）から選択される。別の実施形態では、対象はヒトである。

【0012】

一部の実施形態では、用量は1日1回である。一部の実施形態では、用量は、食物とともに1日1回投与される。一部の実施形態では、15mgの用量は、食物とともに1日1回投与される。一部の実施形態では、30mgの用量は、食物とともに1日1回投与される。一部の実施形態では、60mgの用量は、食物とともに1日1回投与される。

10

【0013】

一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、脳細胞におけるRGS1発現を低減させる。一部の実施形態では、脳細胞はミクログリアを含む。

【0014】

一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、MRIによって測定した場合、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる。一部の実施形態では、新規Gd造影T1高信号病変の数は、1に等しいかまたはそれ未満である。一部の実施形態では、新規Gd造影T1高信号病変の数はゼロである。一部の実施形態では、BTK阻害剤処置の12週間後に、新規Gd造影T1高信号病変は形成されない。一部の実施形態では、1つまたは少数の新規Gd造影T1高信号病変が、BTK阻害剤処置の12週間後に形成される。

20

【0015】

一部の実施形態では、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含む、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供される。

【0016】

一部の実施形態では、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含む、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供される。

30

【0017】

一部の実施形態では、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含む、ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供される。

【0018】

一部の実施形態では、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤を対象に投与することを含む、多発性硬化症（MS）を有する対象における再発率を低減させる方法が提供される。

40

【0019】

一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、MRIによって測定した場合、新規または拡大T2病変の数を低減させる。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数は、2に等しいかまたはそれ未満である。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数は、1に等しいかまたはそれ未満である。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数はゼロである。一部の実施形態では、BTK阻害剤処理の12週間後に、2に等しいかまたはそれ未満の新規または拡大T2病変が形成される。一部の実施形態では、BTK

50

K 阻害剤処理の 12 週間後に、1 に等しいかまたはそれ未満の新規または拡大 T2 病変が形成される。一部の実施形態では、BTK 阻害剤処理の 12 週間後に、新規または拡大 T2 病変は形成されない。

【0020】

一部の実施形態では、BTK 阻害剤の投与は、BTK 阻害剤処置の 12 週間後に、Gd 造影 T1 高信号病変の総数を低減させる。

【0021】

一部の実施形態では、用量は 60 mg であり、BTK 阻害剤処置の 12 週間後に、1 つまたはゼロの新規 Gd 造影 T1 高信号病変が形成される。一部の実施形態では、12 週間の BTK 阻害剤処置後に、ゼロの新規 Gd 造影 T1 高信号病変が形成される。一部の実施形態では、新規または拡大 T2 病変の数は 2 に等しいかまたはそれ未満である。

10

【0022】

一部の実施形態では、BTK 阻害剤の投与は、BTK 阻害剤処置の 12 週間後に、Gd 造影 T1 高信号病変の総数を低減させる。

【0023】

一実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、該方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 (3H)-オンを含む 60 mg の BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 投与の 12 週間後に、新規 Gd 造影 T1 高信号病変は形成されない。

20

【0024】

一部の実施形態では、それを必要とする対象における再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法において使用するための (R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 (3H)-オンを含む BTK 阻害剤が提供される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象における新規または拡大 T2 病変の数を低減させる方法において使用するための (R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 (3H)-オンを含む BTK 阻害剤が提供される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象におけるガドリニウム (Gd) 造影 T1 高信号病変の総数を低減させる方法において使用するための (R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 (3H)-オンを含む BTK 阻害剤が提供される。一部の実施形態では、多発性硬化症 (MS) を有する対象における再発率を低減させる方法において使用するための (R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 (3H)-オンを含む BTK 阻害剤が提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図 1】処置の例示的な全体設計を示す図である。

40

【図 2 A】主要評価項目結果、BTK 阻害剤処置の 12 週間後の新規 Gd 造影 T1 高信号病変の数 (コホート 1: 12 週; コホート 2: 16 週)、またはコホート 2 の患者に対する 4 週間のプラセボを示す図である。病変の相対的低減 (RR) は、負の二項モデルを用いてベースラインの Gd 造影 T1 高信号病変活性 (存在/不存在) に対して調整された。CI: 信頼区間。

【図 2 B】多重比較手順およびモデリング (MCP-Mod) に基づく BTK 阻害剤処置後の新規 Gd 造影 T1 高信号脳病変 (主要評価項目) の推定される用量応答曲線を示す図である。最良適合モデルは、最小の一般化 AIC (赤池情報基準) を有するモデルとして選択された。

【図 3 A】副次的評価項目結果、BTK 阻害剤処置の 12 週間後の新規または拡大 T2 病

50

変の数（コホート 1：12 週；コホート 2：16 週）、またはコホート 2 の患者に対する 4 週間のプラセボを示す図である。病変の相対的低減（RR）は、負の二項モデルを用いてベースラインの Gd 造影 T2 高信号病変活性に対して調整された。CI：信頼区間。

【図 3 B】MCP-Mod 分析に基づく BTK 阻害剤処置後の新規または拡大 T2 病変数（副次的評価項目）の推定される用量応答曲線を示す図である。

【図 4】対照と比較した、IgG 処理後、ならびに IgG および BTK 阻害剤処理後のマウスミクログリアにおける差次的発現遺伝子（DEG）の相対的発現レベルを示す図である。CTL = 対照；IgG = 免疫グロブリン；RGS1 = G タンパク質シグナル伝達の調節因子 1。

【図 5】IgG のみで、および IgG と BTK 阻害剤でマウスミクログリアをインビトロで処理した後（図 5 A）、ならびに BTK 阻害剤でナীবマウスミクログリアをインビトロで処理した後（図 5 B）の RGS1 mRNA 定量測定を示す図である。CTL = 対照；IgG = 免疫グロブリン；mRNA = メッセンジャーリボ核酸。

【図 6】種々の用量（0.6、6 および 24 mg/kg）の BTK 阻害剤でナীবマウスをインビボで処理した後のミクログリアにおける相対的 RGS1 mRNA 発現を示す図である。veh：ビヒクル（対照）。

【図 7 A】単一細胞 RNA seq データセットに基づく UMAP（一様多様体近似および投影）プロットを示し、ミクログリア（白丸）を含む種々の CNS 細胞が同定される（図 7 A）。

【図 7 B】二次性進行性多発性硬化症（SPMS）患者および対照における相対的 RGS1 レベルを示す図である（図 7 B）。

【発明を実施するための形態】

【0026】

ここで、特定の実施形態を詳細に参照し、それらの実施例を添付の図面に示す。本開示は、例示的な実施形態を提供するが、それらは、本発明をこれらの実施形態に限定することを意図したものではないことが理解される。反対に、本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義されるように、本開示の範囲内に含まれ得る、すべての代替物、修飾物、および同等物をカバーすることを意図している。

【0027】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、組織上の目的のみで、所望の主題をいかなる方法でも制限するものと解釈されるべきではない。参照によって組み入れられるいずれの文献も、本明細書で定義されている用語と矛盾する場合、本明細書が制御する。本教示は、様々な実施形態と関連して記載されるが、本教示がこのような実施形態に限定されることは意図されない。反対に、本教示は、当業者に理解されるように、様々な代替物、修飾物、および同等物を包含する。

【0028】

I. 定義

別段の記載がない限り、明細書および特許請求の範囲において使用される以下の用語は、本開示の目的のために定義され、以下の意味を有する：

【0029】

本明細書で使用される場合、「BTK 阻害剤」、「BTK 阻害剤化合物」、および「化合物」とは、以下の構造：

10

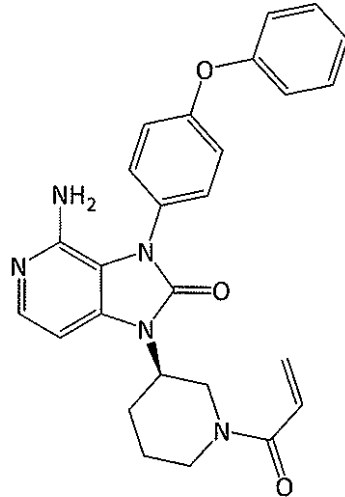
20

30

40

50

## 【化 1】

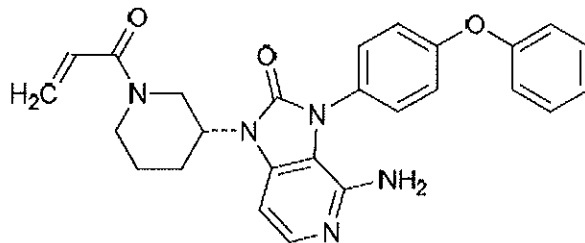


10

を有する (R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3H) - オン、および / またはその薬学的に許容される塩を指し、これは、以下の構造：

## 【化 2】

20



を有する 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - [(3R) - 1 - (プロパ - 2 - エノイル) ピペリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オンとしても公知である。

30

## 【0030】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」とは、一般的に安全であり、無毒性であり、生物学的にも、さもなければ望ましくはない薬学的組成物を調製するのに有用な担体または賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒト薬学的使用に許容される担体または賦形剤を含む。明細書および特許請求の範囲において使用される「薬学的に許容される担体 / 賦形剤」は、1 つおよび 1 を超えるこのような賦形剤を含む。

## 【0031】

疾患の「処置すること」または「処置」には、

40

(1) 疾患を予防すること、例えば、該疾患に曝露され、または該疾患にかかりやすくなっている可能性があるが、該疾患の症状をまだ経験しておらず、または当該疾患の症状を呈していない哺乳動物において当該疾患の臨床症状を発現させないようにすること；

(2) 疾患もしくはその臨床症状の発症を阻止しまたは低減させるなど、疾患を抑制すること；あるいは

(3) 疾患またはその臨床症状の退縮を引き起こすなど、疾患を軽減することが含まれる。

## 【0032】

「場合による」または「場合により」とは、後に記載される事象または状況が発生する可能性はあるが、発生する必要はないこと、およびその記載には、事象または状況が発生

50

する例および発生しない例が含まれることを意味する。

【0033】

「治療有効量」とは、疾患を処置するために哺乳動物に投与された場合に、このような疾患の処置を実施するのに十分であるBTK阻害化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患、およびその重症度、ならびに処置される哺乳動物の年齢、体重などに依存して変化する。

【0034】

本教示を詳細に説明する前に、本開示は、特定の組成物またはプロセスステップに限定されず、それ自体が変化し得ることを理解すべきである。

【0035】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、文脈が明確に別段の指示をしない限り、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は複数の参照を含むことに留意されたい。したがって、例えば、「コンジュゲート」への言及は複数のコンジュゲートを含み、「細胞」への言及は複数の細胞を含むなどである。

【0036】

数値範囲は、範囲を定義する数値を含む。測定値および測定可能な値は、有効桁および測定に関連する誤差を考慮して、概算値であると理解される。また、「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、「含んでいる(comprising)」、「含有する(contains)」、「含有する(contains)」、「含んでいる(containing)」、「含む(include)」、「含む(include)」、「含んでいる(including)」の使用は、限定することを意図しない。前述の一般的な説明と詳細な説明の両方は、単に例示的であり、説明的なものであり、教示を制限するものではないことを理解されたい。

【0037】

上記の本明細書において特に記載されていない限り、種々の構成要素を「含む」と記載する本明細書の実施形態はまた、列挙された構成要素「からなる」または「から本質的になる」として企図され；種々の構成要素「からなる」と記載する本明細書の実施形態はまた、列挙された構成要素を「含む」または「から本質的になる」として企図され；種々の構成要素「から本質的になる」と記載する本明細書の実施形態はまた、列挙された構成要素「からなる」または「を含む」として企図される（この互換性は、特許請求の範囲におけるこれらの用語の使用には適用されない）。

【0038】

用語「またはその組み合わせ」および「またはそれらの組み合わせ」は、本明細書で 사용되는場合、その用語の前に列挙された用語の任意のおよびすべての順列および組み合わせを指す。例えば、「A、B、C、またはそれらの組み合わせ」は、A、B、C、AB、AC、BC、またはABCのうちの少なくとも1つを含むことを意図しており、特定の文脈で順序が重要な場合は、BA、CA、CB、ACB、CBA、BCA、BAC、またはCABも含まれる。この例を続けると、明示的に含まれるのは、BB、AAA、AAB、BBC、AABBC、CBBA、CABABなどの1つまたはそれ以上の項目または用語の繰り返しを含有する組み合わせである。当業者は、典型的には、文脈から明らかでない限り、任意の組み合わせの項目または用語の数に制限はないことを理解する。

【0039】

「または」は、文脈上他の意味に解釈されない限り、包括的な意味で使用され、すなわち、「および／または」と同等である。

【0040】

II. 投与されるBTK阻害剤化合物

一部の実施形態では、BTK阻害剤化合物である(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ [

10

20

30

40

50

4, 5-c] ピリジン-2 (3H) -オンを、それを必要とする対象における再発型多発性硬化症 (RMS) を処置するために投与される。一部の実施形態では、BTK 阻害剤化合物は、(R) -1 - (1 - アクリロイルピペリジン-3 - イル) - 4 - アミノ-3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン-2 (3H) - オンの薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、治療有効量の BTK 阻害剤化合物が投与される。一部の実施形態では、5 ~ 60 mg の用量の BTK 阻害剤化合物が投与される。

【0041】

BTK 阻害剤化合物は、例えば、参照によって本明細書に組み入れられる米国特許第 9, 688, 676 B2 号、特に、62 列 8 行 ~ 65 列 32 行、および 67 列 28 行 ~ 69 列の内容に記載される方法およびスキームに従って調製することができる。

10

【0042】

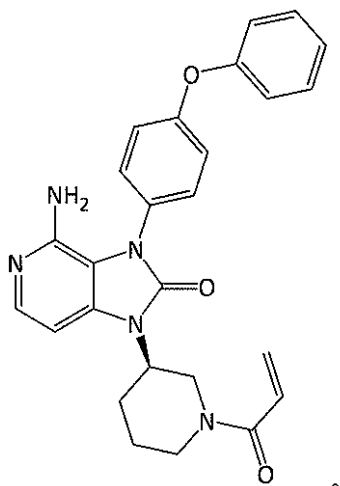
(R) -1 - (1 - アクリロイルピペリジン-3 - イル) - 4 - アミノ-3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン-2 (3H) - オンの化合物の以下の調製は、当業者が BTK 阻害剤化合物を製造することを可能にするために与えられる。合成経路は、開示の範囲を限定するものとみなされるべきではなく、単に例示的であり、その代表的なものであるとみなされるべきである。

【0043】

(R) -1 - (1 - アクリロイルピペリジン-3 - イル) - 4 - アミノ-3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン-2 (3H) - オンの例示的な合成：

20

【化3】



30

【0044】

100 mL 丸底フラスコに、(R) -4 - アミノ-3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - (ピペリジン-3 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン-2 (3H) - オン (150 mg、0.37 mmol、1.00 当量)、DCM-CH<sub>3</sub>OH (6 mL)、TEA (113 mg、1.12 mmol、3.00 当量) を入れた。これに続いて、プロパー-2-エノイルクロリド (40.1 mg、0.44 mmol、1.20 当量) を 0°C で 5 分間攪拌しながら滴加した。得られた溶液を 2 時間、0°C で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (30 : 1) を含むシリカゲルカラム上に適用した。粗生成物 (100 mg) を Prep-HPLC により以下の条件下で精製した (カラム、XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm; 移動相、0.05 % TFA を含む水および ACN (8 分間で 25.0 % ACN から最大 45.0 %))。 (R) -1 - (1 - アクリロイルピペリジン-3 - イル) - 4 - アミノ-3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリ

40

50

ジン-2 (3H)-オンの54.5 mg 製造物を白色固体として得た。LC-MS  $m/z$ : 465.2 (M+1)。

【0045】

III. 治療方法

本明細書では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、

(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 (3H)-オン、および／またはその薬学的に許容される塩を含む治療有効量のBTk阻害剤化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、治療有効量は、約5～約60 mgである。一部の実施形態では、対象は哺乳動物である。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。一部の実施形態では、対象は、処置前にRMSの1つまたはそれ以上症状を有し、処置は、1つまたはそれ以上の症状を低減または排除する。一部の実施形態では、対象は、RMSによって引き起こされる神経障害性疼痛、筋骨格痛、または痙攣を患っている。

10

【0046】

一部の実施形態では、RMSを有する対象は、前年度内に少なくとも1回の記録された再発、および／または過去2年以内に2回を超える記録された再発、および／または過去6カ月であり、スクリーニング前にMRIスキャンで1回を超える活性なGd造影脳病変を有する。

【0047】

一部の実施形態では、約5～10 mg、10～15 mg、15～20 mg、20～25 mg、25～30 mg、30～35 mg、35～40 mg、40～45 mg、45～50 mg、50～55 mg、または55～60 mgの用量が投与される。一部の実施形態では、用量は、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、または60 mgである。一部の実施形態では、用量は5 mgである。一部の実施形態では、用量は15 mgである。一部の実施形態では、用量は30 mgである。一部の実施形態では、用量は60 mgである。

20

【0048】

一部の実施形態では、用量は、毎日投与される。1日用量は、単回用量または複数の部分に分割して送達させることができる。例えば、一部の実施形態では、用量は、1日1回（例えば、約24時間ごと）投与される。一部の実施形態では、用量は、1日2回投与される。一部の実施形態では、用量は、1日2回（例えば、約12時間ごと）投与される2つの部分に細分される。一部の実施形態では、用量は、1日当たり3回（例えば、約8時間ごと）投与される3つの部分に細分される。一部の実施形態では、用量は、1日当たり4回（例えば、約6時間ごと）投与される4つの部分に細分される。

30

【0049】

一部の実施形態では、用量は、経口投与される。一部の実施形態では、用量は、錠剤の形態で投与される。一部の実施形態では、用量は、丸薬、カプセル剤、半固体、粉末、徐放性製剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾル、または任意の他の適切な組成物の形態で投与される。

40

【0050】

一部の実施形態では、対象は、約4、8、12、16、または20週間の期間、BTk阻害剤化合物を投与される。一部の実施形態では、対象は、約12週間の期間、BTk阻害剤化合物を投与される。一部の実施形態では、用量は、1日1回である。

【0051】

一部の実施形態では、用量は、食物とともに投与される。一部の実施形態では、用量は、食物とともに1日1回投与される。一部の実施形態では、5 mg、15 mg、30 mg、または60 mgの用量は、食物とともに投与される。一部の実施形態では、5 mg、15 mg、30 mg、または60 mgの用量は、食物とともに1日1回投与される。一部の実施形態では、60 mgの用量は、食物とともに1日1回投与される。一部の実施形態で

50

は、用量は、経口溶液または錠剤で投与される。一部の実施形態では、用量は、食物とともに経口溶液または錠剤で投与される。一部の実施形態では、用量は、経口溶液または錠剤で1日1回投与される。一部の実施形態では、用量は、食物とともに経口溶液または錠剤中で1日1回投与される。一部の実施形態では、60mgの用量は、経口溶液または錠剤で投与される。一部の実施形態では、60mgの用量は、食物とともに経口溶液または錠剤で投与される。一部の実施形態では、60mgの用量は、経口溶液または錠剤中で1日1回投与される。一部の実施形態では、60mgの用量は、食物とともに経口溶液または錠剤で1日1回投与される。

【0052】

RGS1 (Gタンパク質シグナル伝達1の調節因子) は、Gタンパク質シグナル伝達経路の負の調節因子として機能し、種々の炎症性疾患に関与している。RGS1はMS危険因子として同定されており、ミクログリアにおいても富化されることが見出されている (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium、Science 365巻: 6460頁 (2019年))。以下の実施例3で詳述するように、RNA配列決定は、マウスのミクログリアにおいてBTK依存性転写シグネチャーを示し、RGS1は、このBTK依存性ミクログリアシグネチャーにおいて上方制御される遺伝子の1つとして同定された。さらに、実施例3のインビトロおよびインビボ研究は、BTK阻害が、RGS1の下方制御を含む、IgGによって活性化されたマウスのミクログリアシグネチャーを標準化することを示す。したがって、一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、脳細胞におけるRGS1発現を低減させる。脳細胞はミクログリアを含み得る。一部の実施形態では、RGS1発現のレベルは、インビトロまたはインビボで脳細胞において測定される。

【0053】

一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、新規活性脳病変を低減させる。一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、新規活性ガドリニウム (Gd) 造影T1高信号病変を低減させる。一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、新規または拡大T2病変を低減させる。

【0054】

一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、MRIによって測定した場合、新規ガドリニウム (Gd) 造影T1高信号病変の数を低減させる。一部の実施形態では、新規Gd造影T1高信号病変の数は、1未満である。一部の実施形態では、新規Gd造影T1高信号病変の数は、0.77、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2もしくは0.1に等しいかまたはそれ未満である。一部の実施形態では、BTK阻害剤処置の12週間後に、新規Gd造影T1高信号病変は形成されない。

【0055】

一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、MRIによって測定した場合、新規または拡大T2病変の数を低減させる。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数は、2に等しいかまたはそれ未満である。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数は、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、もしくは0.1に等しいかまたはそれ未満である。一部の実施形態では、BTK阻害剤処理の12週間後に、新規または拡大T2病変は形成されない。

【0056】

一部の実施形態では、BTK阻害剤の投与は、BTK阻害剤処置の12週間後に、Gd造影T1高信号病変の総数を低減させる。

【0057】

一部の実施形態では、用量は60mgであり、BTK阻害剤処置の12週間後に、1つまたはゼロの新規Gd造影T1高信号病変が形成される。一部の実施形態では、BTK阻害剤処置の12週間後に、ゼロの新規Gd造影T1高信号病変が形成される。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数は、2に等しいかまたはそれ未満である。一部の

実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数は、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、もしくは 0.1 に等しいかまたはそれ未満である。

【0058】

一部の実施形態では、BTK 阻害剤の投与は、BTK 阻害剤処置の 12 週間後に、Gd 造影 T 1 高信号病変の総数を低減させる。

【0059】

一実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、該方法は、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 60 mg の BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 投与の 12 週間後、新規 Gd 造影 T 1 高信号病変は形成されない。

【0060】

一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも約 12 週間の期間、投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は 1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む約 5 ~ 約 60 mg の用量の BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む約 5 ~ 約 60 mg の用量の BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも約 12 週間の期間、投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む約 5 ~ 約 60 mg の用量の BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む約 5 ~ 約 60 mg の用量の BTK 阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも約 12 週間の期間、1 日 1 回投与される。

【0061】

一部の実施形態では、再発型多発性硬化症 (RMS) を処置する方法が提供され、(R)

ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含む５ｍｇのＢＴＫ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を処置する方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含む１５ｍｇのＢＴＫ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を処置する方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含む３０ｍｇのＢＴＫ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を処置する方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含む６０ｍｇのＢＴＫ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を処置する方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含む５ｍｇのＢＴＫ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、１日１回投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を処置する方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含む３０ｍｇのＢＴＫ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、１日１回投与される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を処置する方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含む６０ｍｇのＢＴＫ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、１日１回投与される。

10

20

30

40

50

【００６２】

一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Ｇｄ）造影Ｔ１高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含むＢＴＫ阻害剤を、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を有する対象に投与することを含み。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Ｇｄ）造影Ｔ１高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含むＢＴＫ阻害剤を、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を有する対象に投与することを含み、ＢＴＫ阻害剤化合物は、少なくとも約１２週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Ｇｄ）造影Ｔ１高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（Ｒ）ー１ー（１ーアクリロイルピペリジンー３ーイル）ー４ーアミノー３ー（４ーフェノキシフェニル）ー１Ｈーイミダゾ〔４，５ーｃ〕ピリジンー２（３Ｈ）ーオンを含むＢＴＫ阻害剤を、再発型多発性硬化症（ＲＭＳ）を有する対象に投与す

ることを含み、BTK阻害剤化合物は、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む約5～約60mgの用量のBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含む。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む約5～約60mgの用量のBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む約5～約60mgの用量のBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む約5～約60mgの用量のBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTK阻害剤は、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる必要がある再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与される。

#### 【0063】

一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む5mgのBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む15mgのBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む30mgのBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、（R）-1-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2（3H）-オンを含む60mgのBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症（RMS）を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数を低減させる方

法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む5mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む15mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む30mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む60mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、1日1回投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTk阻害剤は、新規ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の数を低減させる必要がある再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与される。

10

20

【0064】

一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み。一部の実施形態では、新規または拡大T2病変の数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、

30

40

50

新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む約 5 ~ 約 60 mg の用量の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む約 5 ~ 約 60 mg の用量の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、1 日 1 回投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTK 阻害剤は、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる必要がある再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与される。

10

【0065】

一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 5 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 15 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 30 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 60 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 5 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 15 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 30 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (RMS) を有する対象に投与することを含み、BTK 阻害剤化合物は、少なくとも 12 週間の期間、1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、新規または拡大 T 2 病変の数を低減させる方法が提供され、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オンを含む 60 mg の BTK 阻害剤を、再発型多発性硬化症 (

20

30

40

50

RMS)を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも12週間の期間、1日1回投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTK阻害剤は、新規または拡大T2病変の数を低減させる必要がある再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与される。

【0066】

一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含む。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、1日1回投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含む。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTK阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTK阻害剤は、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる必要がある再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与される。

【0067】

一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)

10

20

30

40

50

ーオンを含む5mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤は、少なくとも約12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む15mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤は、少なくとも約12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む30mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤は、少なくとも約12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む60mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む15mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害剤は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む30mgのBTk阻害剤を、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与することを含み、BTk阻害化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、ガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる必要がある再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象に投与される。

#### 【0068】

一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTk阻害剤を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTk阻害剤を対象に投与することを含み、BTk阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減

させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、1日1回投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、1日1回投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5~約60mgの用量のBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日1回投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTK阻害剤は、再発率を低減させる必要がある多発性硬化症を有する対象に投与される。

10

20

#### 【0069】

一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む5mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む15mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む30mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む60mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTK阻害剤は、再発率を低減させる必要がある多発性硬化症を有する対象に投与される。

30

40

#### 【0070】

一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む5mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物

50

は、少なくとも約12週間の期間、1日に1回投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む15mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日に1回投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む30mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日に1回投与される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法が提供され、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む60mgのBTK阻害剤を対象に投与することを含み、BTK阻害剤化合物は、少なくとも約12週間の期間、1日に1回投与される。上記で提供される方法の一部の実施形態では、BTK阻害剤は、再発率を低減させる必要がある多発性硬化症を有する対象に投与される。

10

#### 【0071】

一部の実施形態では、処置を必要とする対象における再発型多発性硬化症(RMS)を処置する方法において使用するための(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害が提供される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象における新規または拡大T2病変の数を低減させる方法において使用するための(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害が提供される。一部の実施形態では、再発型多発性硬化症(RMS)を有する対象におけるガドリニウム(Gd)造影T1高信号病変の総数を低減させる方法において使用するための(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害が提供される。一部の実施形態では、多発性硬化症(MS)を有する対象における再発率を低減させる方法において使用するための(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含むBTK阻害が提供される。

20

30

#### 【0072】

一部の実施形態では、BTK阻害剤化合物は、単剤療法として投与される。一部の実施形態では、本方法は、BTK阻害剤化合物および少なくとも1つの追加の治療剤を投与することを含む。追加の治療剤は、BTK阻害剤化合物と同時または連続して投与することができる。

#### 【0073】

投与頻度の決定は、処置される状態、処置される対象の年齢、処置される状態の重症度、処置される対象の健康の一般状態などの考慮に基づいて、主治医などの当業者によってなされ得る。一部の実施形態では、BTK阻害剤化合物は、RMSの処置のために治療有効量で投与される。治療有効量は、典型的には、処置される対象の体重、その身体または健康状態、処置される状態の広さ、または処置される対象の年齢、薬学的製剤方法、および/または投与方法(例えば、投与時間および投与経路)に依存する。

40

#### 【0074】

一部の実施形態では、再発型多発性硬化症(RMS)を処置する方法が提供され、該方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを

50

含む約5～約60mgの用量のBTK阻害剤、および／またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、阻害剤の投与は、新たな活性脳病変の数を低減させる。一部の実施形態では、病変は、Gd造影T1高信号病変である。一部の実施形態では、病変の数は、磁気共鳴画像法(MRI)によって検出される。

#### 【0075】

一部の実施形態では、RMSを処置する方法が提供され、該方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5～10mg、10～15mg、15～20mg、20～25mg、25～30mg、30～35mg、35～40mg、40～45mg、45～50mg、50～55mg、または55～60mgの用量のBTK阻害剤、および／またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、RMSを処理する方法が提供され、該方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約5mgの用量のBTK阻害剤、および／またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、RMSを処理する方法が提供され、該方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約15mgの用量のBTK阻害剤、および／またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、RMSを処理する方法が提供され、該方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約30mgの用量のBTK阻害剤、および／またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、RMSを処理する方法が提供され、該方法は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンを含む約60mgの用量のBTK阻害剤、および／またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

#### 【0076】

製剤の選択は、薬物投与の様式(例えば、経口投与の場合、錠剤、丸薬またはカプセル剤の形態の製剤が好ましい)および原薬の生物学的利用能などの種々の因子に依存する。最近、医薬製剤は、特に、表面積を増加させることによって、すなわち粒子サイズを減少させることによって、生物学的利用能を増加させることができるという原理に基づいて、生物学的利用能が低いことを示す薬物に対して開発されている。例えば、米国特許第4,107,288号は、10～1,000nmのサイズ範囲の粒子を有する医薬製剤を記載し、これは、活性物質が高分子の架橋マトリックス上に支持されている。米国特許第5,145,684号は、表面改質剤の存在下で原薬をナノ粒子(平均粒径400nm)に粉碎し、次に、液体媒体に分散させて、顕著に高い生物学的利用能を示す医薬製剤を与える医薬製剤の製造を記載する。胃のpHで分解する薬物の生物学的利用能は、十二指腸内に薬物を放出する製剤にこのような薬物を投与することによって増加させることができる。

#### 【0077】

組成物は、一般的に、薬学的に使用することができる調製物に、BTK阻害剤化合物および／またはその薬学的に許容される塩の処理を容易にする、結合剤、界面活性剤、希釈剤、緩衝液、付着防止剤、流動促進剤、親水性もしくは疎水性ポリマー、遅延剤、安定化剤もしくはスタビライザー、崩壊剤もしくは超崩壊剤、抗酸化剤、消泡剤、充填剤、香料、着色剤、潤滑剤、吸着剤、防腐剤、可塑剤、または甘味料、またはそれらの混合物などの薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた、BTK阻害剤化合物および／またはその薬学的に許容される塩で構成される。周知の技術および賦形剤のいずれも、適切であり、当

該技術分野において理解されるように使用することができ、例えば、Remington : The Science and Practice of Pharmacy、21版、(Pharmaceutical Press、2005年) ; Liberman, H. A.、Lachman, L.、およびSchwartz, J. B. 編集、Pharmaceutical Dosage Forms、Vol. 1-2 Taylor & Francis 1990年 ; R. I. Mahato、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、2版 (Taylor & Francis、2012年) を参照されたい。  
【0078】

特定の実施形態では、製剤は1つまたはそれ以上のpH調整剤もしくは緩衝剤を含み得る。酸、例えば、酢酸、ホウ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、リンゴ酸、乳酸、リン酸および塩酸 ; 塩基、例えば、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトリスーヒドロキシメチルアミノメタン ; ならびに緩衝液、例えば、クエン酸塩 / デキストロース、重炭酸ナトリウム、塩化アンモニウムを含むことができる。塩基として使用されるこのような緩衝液は、ナトリウム以外の他の対イオン、例えば、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アンモニウム、または他の対イオンを有し得る。このような酸、塩基および緩衝液は、組成物のpHを許容範囲に維持するのに必要な量で含まれる。

【0079】

特定の実施形態では、製剤はまた、組成物の浸透圧を許容範囲内にするのに必要な量で1つまたはそれ以上の塩を含み得る。このような塩には、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムの陽イオンを有する塩、および塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩または亜硫酸水素塩の陰イオンを有する塩が含まれる。適切な塩には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および硫酸アンモニウムが含まれる。

【0080】

特定の実施形態では、製剤はまた、水性分散液の凝固、完成フィルム中の気泡をもたらす、または一般に処理を損なう可能性がある処理中の発泡を低減させるための1つまたはそれ以上の消泡剤を含むことができる。例示的な消泡剤は、シリコンエマルジョンまたはソルビタンセスクオレイン酸塩を含む。

【0081】

特定の実施形態では、製剤はまた、非チオール酸化防止剤、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸またはその誘導体、およびトコフェロールまたはその誘導体などの1つまたはそれ以上の酸化防止剤を含み得る。特定の実施形態では、抗酸化剤は、必要に応じて、化学的安定性を増強する。クエン酸またはクエン酸塩またはEDTAなどの他の薬剤もまた、遅延酸化のために添加され得る。

【0082】

特定の実施形態では、製剤はまた、微生物活性を阻害するために、1つまたはそれ以上の防腐剤を含み得る。適切な防腐剤には、メルフェンおよびチオマーサルなどの水銀含有物質 ; 安定化二酸化塩素 ; ならびに塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムおよび塩化セチルピリジニウムなどの第四級アンモニウム化合物が含まれる。

【0083】

特定の実施形態では、製剤はまた、1つまたはそれ以上の結合剤を含み得る。結合剤は、凝集性を付与し、例えば、アルギン酸およびその塩 ; セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース (例えば、Methocel (登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、Klucel (登録商標))、エチルセルロース (例えば、Ethocel (登録商標))、および微結晶性セルロース (例えば、Avicel (登録商標)) ; 微結晶デキストロース ; アミロース ; ケイ酸アルミニウムマグネシウム ; 多糖

10

20

30

40

50

酸；ベントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体；クロスポビドン；ポビドン；デンプン；アルファ化デンプン；トラガカンス、デキストリン、糖、例えば、ショ糖（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、およびラクトース；天然または合成ゴム、例えば、アカシア、トラガカント、イサポール皮のガッティガム粘液、ポリビニルピロリドン（例えば、Polyvidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyplasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラボガラクトタン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどを含む。

#### 【0084】

特定の実施形態では、製剤はまた、分散剤および／または粘度変調剤を含み得る。分散剤および／または粘度変調剤は、液体媒体または造粒法または混和法を介して薬物の分散および均質性を制御する物質を含む。一部の実施形態では、これらの薬剤はまた、コーティングまたは浸食マトリックスの有効性を促進する。例示的な拡散促進剤／分散剤には、例えば、親水性ポリマー、電解質、Tween（登録商標）60または80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP；商業的にはプラスドン（登録商標）として公知である）、ならびに炭水化物ベースの分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、HPC、HPC-SL、およびHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、HPMC K100、RPMC K4M、HPMC K15M、およびHPMC K100M）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート（HPMCAS）、非結晶性セルロース、ポリエチレンオキシド、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（S630）、エチレンオキシドとホルムアルデヒドを有する4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても公知である）、ポロキサマー（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体であるPluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、およびF108（登録商標））、ならびにポロキサミン（例えば、Poloxamine 908（登録商標）としても公知であるTetronic 908（登録商標）、これはエチレンジアミンへのプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドの連続添加から誘導される四官能性ブロック共重合体（BASF Corporation, Parsippany, N. J.））、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（S-630）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、または約3350～約4000、または約7000～5400の分子量を有することができる）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ガム、例えば、トラガカントガムおよびアカシアガム、グアーガム、キサンタン（キサンタンガムを含む）、糖、セルロース系、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール（PVA）、アルギン酸塩、キトサンおよびそれらの組み合わせが含まれる。セルロースまたはトリエチルセルロースなどの可塑化剤もまた分散剤として使用することができる。リポソーム分散および自己乳化分散に特に有用な分散剤は、ジミリストイルホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルグリセロール、コレステロールおよびミリスチン酸イソプロピルである。一般的に、約10～約70%の結合剤レベルが、粉末充填ゼラチンカプセル製剤に使用される。錠剤製剤における結合剤使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒、ローラー圧縮、またはそれ自体が中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他

10

20

30

40

50

の賦形剤の使用のいずれかで変化する。当業者は、製剤の結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤中の結合剤使用レベルは最大90%、より一般的には最大70%であることが一般的である。

#### 【0085】

特定の実施形態では、製剤はまた、送達前に対象とする化合物を希釈するために使用される化合物を指す1つまたはそれ以上の希釈剤を含み得る。希釈剤はまた、より安定した環境を提供できるため、化合物を安定化するために使用することができる。緩衝化された溶液（pH制御または維持を提供することもできる）に溶解させた塩は、限定されないが、リン酸緩衝生理食塩水などの当該技術分野における希釈剤として利用される。特定の実施形態では、希釈剤は、圧縮を容易にするために、またはカプセル充填用に均質な混和のために十分なバルクを作り出すために、組成物のバルクを増加させる。このような化合物には、例えば、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、微結晶性セルロース、例えば、Avicel（登録商標）；二塩基性リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物；リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム；無水ラクトース、噴霧乾燥ラクトース；アルファ化デンプン、圧縮性糖、例えば、Dierpac（登録商標）（Amstar）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、スクロースベースの希釈剤、粉砂糖；一塩基性硫酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物、デキストレート；加水分解された穀物固形物、アミロース；粉末セルロース、炭酸カルシウム；グリシン、カオリン；マンニトール、塩化ナトリウム；イノシトール、ベントナイトなどが含まれる。

10

20

#### 【0086】

特定の実施形態では、製剤はまた、消化管流体と接触させた場合、投薬形態の溶解と分散の両方を含む1つまたはそれ以上の崩壊剤を含み得る。破碎剤または崩壊剤は、物質の破碎または崩壊を促進する。破碎剤の例には、デンプン、例えば、天然デンプン、例えば、コーンスターチまたはポテトスターチ、アルファ化デンプン、例えば、National 1551またはデンプングリコール酸ナトリウム、例えば、Promogel（登録商標）またはExploTab（登録商標）、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elceme（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、およびSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース、例えば、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（Ac-DierSol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、または架橋クロスカルメロース、架橋デンプン、例えば、架橋デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリマー、例えば、クロスポビドン、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸などのアルギン酸塩、またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩、クレイ、例えば、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）、ガム、例えば、寒天、グアー、イナゴ豆、カラヤ、ペクチン、またはトラガカンズ、デンプングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然スポンジ、界面活性剤、レジン、例えば、陽イオン交換樹脂、柑橘類パルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム配合デンプンなどが含まれる。

30

40

#### 【0087】

特定の実施形態では、製剤はまた侵食促進剤を含み得る。侵食促進剤には、消化管液中の特定の物質の侵食を制御する物質が含まれる。侵食促進剤は、一般に当業者に公知である。例示的な侵食促進剤には、例えば、親水性ポリマー、電解質、タンパク質、ペプチド、およびアミノ酸が含まれる。

#### 【0088】

特定の実施形態では、製剤はまた、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、スクロ

50

ース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどの化合物を含む1つまたはそれ以上の充填剤を含み得る。

#### 【0089】

特定の実施形態では、製剤はまた、1つまたはそれ以上の香味剤および／または甘味料、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロアベリー、ブラックカラント、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、樟腦、キャラメル、チェリー、チェリークリームチョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラスパンチ、シトラスクリーム、コットンキャンディー、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シクラメート、デキストロース、ユーカリ、ユージノール、フルクトース、フルーツパンチ、ジンジャー、グリシルリジネート、グリシルリザ（甘草）シロップ、グレープ、グレープフルーツ、蜂蜜、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリリジン酸モノアンモニウム、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテム、オレンジ、ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、パウダー、ラズベリー、ルートビール、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スピアミント、スピアミントクリーム、ストロベリー、ストロベリークリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、キシリトール、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ウィンターグリーン、キシリトール、またはこれらの香料成分の任意の組み合わせ、例えば、アニス－メンソール、チェリー－アニス、シナモン－オレンジ、チェリー－シナモン、チョコレート－ミント、ハニーレモン、レモンライム、レモンミント、メンソール－ユーカリ、オレンジクリーム、バニラミント、およびそれらの混合物が含まれ得る。

#### 【0090】

特定の実施形態では、製剤はまた、物質の接着または摩擦を防止し、低減させまたは阻害する化合物である1つまたはそれ以上の潤滑剤および流動促進剤を含み得る。例示的な潤滑剤には、例えば、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、ステアリルナトリウムルメレート、炭化水素、例えば、鉱油または硬化植物油、例えば、硬化ダイズ油、高級脂肪酸およびそれらのアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール、タルク、ワックス、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール（例えば、PEG4000）またはメトキシポリエチレングリコール、例えば、Carbowax（登録商標）、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸マグネシウムまたはナトリウム、コロイド状シリカ、例えば、Sylolid（登録商標）、Cab-O-Sil（登録商標）、デンプン、例えば、コーンスターチ、シリコーン油、界面活性剤を含むことができる。

#### 【0091】

特定の実施形態では、製剤は、腸溶性または遅延放出コーティングを軟化させて碎けにくくするために使用される化合物である1つまたはそれ以上の可塑剤も含み得る。適切な可塑剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、例えば、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350およびPEG800、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、トリエチルセルロースおよびトリアセチンが挙げられる。一部の実施形態では、可塑剤は、分散剤または湿潤剤としても機能し得る。

#### 【0092】

特定の実施形態では、製剤は、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、ビタミンE、TPGS、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリド

ン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、例えば、Captisol（登録商標）、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁酸塩、ポリエチレングリコール200-600、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコールおよびジメチルイソソルビドなどの化合物を含む1つまたはそれ以上の可溶化剤も含み得る。一実施形態では、可溶化剤は、ビタミンE TPGSおよび／またはCaptisol（登録商標）またはβ-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンである。

#### 【0093】

特定の実施形態では、製剤はまた、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK112、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30、ビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（S630）、ポリエチレングリコール、例えばポリエチレングリコールは約300～約6000または約3350～約4000または約7000～約5400の分子量を有し得、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースアセテートステアレート、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム、例えばトラガカントゴムおよびアラビアゴム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタン、糖、セルロース誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノオレエート、ポビドンなどの化合物を含む1つまたはそれ以上の懸濁剤を含み得る。

10

20

#### 【0094】

特定の実施形態では、製剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、Tween 20、60または80、トリアセチン、ビタミンE TPGS、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリソルベート、ポラキソマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの共重合体、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などの化合物を含む1つまたはそれ以上の界面活性剤を含み得る。一部の他の界面活性剤には、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えばポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油；およびポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40が含まれる。一部の実施形態では、界面活性剤は、物理的安定性を促進するために、または他の目的のために含まれ得る。

30

#### 【0095】

特定の実施形態では、製剤はまた、例えば、メチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー、ポリビニルアルコールアルギン酸塩、アカシア、キトサンおよびそれらの組み合わせを含む、1つまたはそれ以上の粘性促進剤をも含み得る。

40

#### 【0096】

特定の実施形態では、製剤はまた、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ドクサートナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、Tween 80、ビタミンE TPGS、アンモニウム塩などの化合物を含む1つまたはそれ以上の湿潤剤を含み得る。

#### 【0097】

本明細書に開示される調製物は、担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味剤、崩

50

壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤希釈剤、可溶化剤、湿潤化剤、可塑剤、安定化剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、または1つまたはそれ以上のそれらの組み合わせなどの1つまたはそれ以上の固体賦形剤を本明細書に記載される化合物のうち1つまたはそれ以上と混合し、場合により、得られた混合物を粉碎し、錠剤を得るために必要に応じて適切な賦形剤添加後に顆粒の混合物を処理することによって得ることができる。

#### 【0098】

本明細書に開示される調製物は、ゼラチン製カプセル、ならびにゼラチン製の柔らかい密封カプセルも含み、可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールも含む。カプセルは、ヒプロメロースなど、ポリマーからも作製し得る。カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤および場合により安定化剤と混合して、活性成分を含有し得る。軟カプセルにおいて、活性化化合物を、脂肪油、流動パラフィン、脂質、可溶化剤または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中で溶解し得るか、または懸濁し得る。さらに、安定化剤を添加し得る。経口投与用の製剤物はすべて、このような投与に適切した投薬量であるべきである。

10

#### 【0099】

これらの製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。従来の薬理学的技術は、例えば、方法：（１）乾燥混合、（２）直接圧縮、（３）製粉、（４）乾式または非水性造粒、（５）湿式造粒、（６）融合または（７）押し出しのうち1つまたは組み合わせを含む。例えば、Lachmanら、The Theory and Practice of Industrial Pharmacy、3版（1986年）を参照されたい。他の方法は、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング（例えば、ワースターコーティング）、タンジェンシャルコーティング、トップスプレー、錠剤化、押出、押し出し／球状化などを含む。

20

#### 【0100】

本明細書に記載される固体投薬形態中で使用される賦形剤間でかなりの重複があることを理解されたい。したがって、上記で列挙する添加剤は、本明細書に記載される固体投薬形態中に含まれ得る賦形剤のタイプの単なる代表とみなすべきであり、限定されるものではない。このような賦形剤のタイプおよび量は特定の所望の特性に従い、当業者により容易に決定され得る。

30

#### 【0101】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固体投薬形態は、腸溶コーティングされた経口投薬形態であり、すなわち、消化管の腸での化合物の放出を行うために腸溶コーティングを利用する本明細書に記載される医薬組成物の経口投薬形態としてのものである。「腸溶コーティングされる」薬物および／または錠剤は、胃では無傷のままであるが、腸（一実施形態では小腸）に到達すると溶解し、薬物を放出する物質でコーティングされる薬物および／または錠剤を指す。本明細書で使用される場合、「腸溶コーティング」は、ポリマー物質などの物質、または投薬形態または粒子としてのいずれかで治療活性剤コアを包み込む物質である。典型的には、治療活性剤が投薬形態から放出される前に腸溶コーティング物質のうちかなりの量またはすべてが溶解し、小腸および／または大腸での治療活性剤コアまたは粒子の溶解遅延が達成されるようになる。腸溶コーティングは、例えば、Lloyd, V. Allen, Remington: The Science and Practice of Pharmacy、21版（Pharmaceutical Press、2005年；P. J. Tarcha, Polymers for Controlled Drug Delivery、3章、CRC Press、1991年において検討される。腸溶コーティングを医薬組成物に適用するための方法は当該技術分野において周知であり、例えば、米国特許出願公開第2006／0045822号を含む。

40

#### 【0102】

腸溶コーティングされる投薬形態は、それら自身、コーティングまたは非コーティング

50

状態であり、ただし、少なくとも錠剤またはBTK阻害剤化合物がコーティングされている、BTK阻害剤化合物および／またはその薬学的に許容される塩の、顆粒、粉末、ペレット、ビーズまたは粒子および／または他の賦形剤を含有する、圧縮または成形または押し出し錠（コーティングまたは非コーティング）であり得る。腸溶コーティング経口投薬形態は、それら自身、コーティングまたは非コーティングであり、ただし、それらのうち少なくとも1つはコーティングされている、BTK阻害剤化合物および／またはその薬学的に許容される塩のペレット、ビーズまたは顆粒および／または他の賦形剤を含有するカプセル（コーティングまたは非コーティング）であり得る。腸溶コーティングとして元来使用されたコーティングの一部の例は、蜜ろうおよびモノステアリン酸グリセリン；蜜ろう、セラックおよびセルロース；およびセチルアルコール、マスチックおよびセラックならびにセラックおよびステアリン酸（米国特許第2,809,918号）；ポリ酢酸ビニルおよびエチルセルロース（米国特許第3,835,221号）である。より最近、使用されるコーティングは、ポリメタクリル酸エステルの中性共重合体（オイドラギットL30D）（F. W. Goodhartら、Pharm. Tech.、64～71頁、1984年4月）；メタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルの共重合体（オイドラギットS）またはステアリン酸金属塩を含有するポリメタクリル酸エステルの中性共重合体（Mehhtaら、米国特許第4,728,512号および同第4,794,001号）、セルロース酢酸エステルコハク酸エステルおよびヒプロメロースフタル酸エステルである。

#### 【0103】

pH依存性の溶解度プロファイルを示すあらゆる陰イオン性ポリマーが、腸への送達を達成するために本明細書に記載される方法および組成物において腸溶コーティングとして使用され得る。一実施形態では、小腸への送達であり得る。別の実施形態では、十二指腸への送達であり得る。一部の実施形態では、本明細書に記載されるポリマーは、陰イオン性カルボキシルポリマーである。他の実施形態では、ポリマーおよび適合性があるこれらの混合物およびそれらの特性の一部としては、次のものが挙げられるが限定されない。

#### 【0104】

セラック：精製ラックとも呼ばれ、昆虫の樹脂性分泌物から得られる精製物である。このコーティングはpH>7の媒体中で溶解する。

#### 【0105】

アクリルポリマー：アクリルポリマーの性能（主に体液中でのそれらの溶解度）は、置換の度合いおよびタイプに基づき変動し得る。適切なアクリルポリマーの例としては、メタクリル酸共重合体およびメタクリル酸アンモニウム共重合体が挙げられる。オイドラギットシリーズL、SおよびRS（Rohm Pharma製で、Evonik（登録商標）としても公知である）は、有機溶媒中で溶解されたものとして、水性分散液または乾燥粉末として入手可能である。オイドラギットシリーズRL、NEおよびRSは、消化管で不溶性であるが、透過性であり、主に結腸を標的とするために使用される。オイドラギットシリーズL、L-30DおよびSは胃で不溶性であり、腸で溶解し、5.5より高いpH値または低い値では5超または高い値では7超で溶解させるために選択され、製剤化され得る。

#### 【0106】

セルロース誘導体：適切なセルロース誘導体の例は、エチルセルロース；無水フタル酸とのセルロースの部分的酢酸エステルの反応混合物である。性能は、置換の度合いおよびタイプに基づき変動し得る。酢酸フタル酸セルロース（CAP）はpH>6で溶解する。Aquateric（FMC）は、水性ベースの系であり、粒子<1μmの噴霧乾燥型CAPシュードラテックス（pseudolatex）である。Aquateric中の他の構成成分は、Pluronic、Tweensおよびアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導体としては、セルロースアセテートトリメリテート（Easman）；メチルセルロース（Pharmacoat、Methocel）；フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）；ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート（HPMCS）；およびヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸

エステルコハク酸エステル（HPMCAS、例えば、AQOAT（Shin Etsu））が挙げられる。性能は、置換の度合いおよびタイプに基づき変動し得る。例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55FグレードなどのHPMCPが適切である。性能は置換の度合いおよびタイプに基づき変動し得る。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステルの適切なグレードとしては、pH5で溶解するAS-LG（LF）、pH5.5で溶解するAS-MG（MF）およびより高いpHで溶解するAS-HG（HF）が挙げられるが限定されない。これらのポリマーは、水性分散液用の顆粒または微粉末として与えられる。

#### 【0107】

ポリ酢酸フタル酸ビニル（PVAP）：PVAPはpH>5で溶解し、水蒸気および胃液に対する透過性が非常に低い。上記ポリマーおよびそれらのpH依存性溶解度の詳細は、<http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>でKarl Thoma教授およびKaroline Bechtoldによる「Enteric coated hard gelatin capsules」という表題の論文で見出し得る。一部の実施形態では、コーティングは、当該技術分野で周知である、可塑剤およびおそらくは着色剤、タルク、および／またはステアリン酸マグネシウムなどの他のコーティング賦形剤を含有し得、通常は含有する。適切な可塑剤としては、クエン酸トリエチル（Citroflex 2）、トリアセチン（トリ酢酸グリセリル）、アセチルクエン酸トリエチル（Citroflex A2）、Carbowax 400（ポリエチレングリコール400）、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコールおよびフタル酸ジブチルが挙げられる。特に、陰イオン性カルボキシルアクリルポリマーは通常、10～25重量%の可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチルおよびトリアセチンを含有する。コーティングを適用するために、流動床またはワースターコーターまたは噴霧またはパンコーティングなどの従来のコーティング技術が使用される。コーティングの厚さは、腸管の所望の局所送達部位に到達するまで経口投薬形態が無傷のままであることを確実にするのに十分でなければならない。

#### 【0108】

コーティング物質を溶解または分散させ、コーティング性能およびコーティング製品を改善するために、可塑剤の他に、着色剤、界面活性剤、付着防止剤、消泡剤、潤滑剤（例えば、カルナバロウまたはPEG）および他の添加剤をコーティングに添加し得る。

#### 【0109】

腸溶コート溶解を加速させるために、腸溶ポリマー（例えば、オイドラギットL30D-55）の厚さが半分の二重コーティングを適用し得、内側の腸溶コーティングは、10%クエン酸存在下でpH6.0以下の緩衝液を有し得、それに標準的なオイドラギットL30D-55の最終層が続く。それぞれが典型的な腸溶コーティングの半分の厚さである腸溶コーティングの二層を適用することによって、LiuおよびBasitは、単層としての緩衝化されていない同様のコーティング系を適用した場合と比較して、腸溶コーティング溶解を加速することができた（Liu, F. および Basit, A. Journal of Controlled Release, 147巻（2010年）242～245頁）。

#### 【0110】

腸溶コーティングが無傷であることは、例えば、マイクロペレット内での薬物の分解によって測定し得る。腸溶コーティングされた投薬形態またはペレットは、その機能を判定するために、USPに記載のように、最初に胃液中で、別個に腸液中での溶解試験で試験し得る。

#### 【0111】

開示化合物を含有する腸溶錠およびカプセル製剤は、当該技術分野において周知の方法により作製し得る。例えば、本明細書に開示される化合物を含有する錠剤は、サイドベン

ト式コーティングパン（Freund Hi-Coater）を使用して、オイドラギット（登録商標）、フタル酸ジエチル、イソプロピルアルコール、タルクおよび水を含有するコーティング溶液で腸溶コーティングし得る。

【0112】

あるいは、錠剤またはカプセルに組み込まれ得る腸溶コーティングされたペレットを含む複合投薬形態を次のように調製し得る。

【0113】

コア物質：個別に腸溶コートのあるペレット剤のためのコア物質は、様々な原理に従い構成され得る。場合によりアルカリ物質または緩衝液と混合された、活性剤と重ねられたシーズ（すなわち、BTK阻害剤化合物および／または薬学的に許容可能なその塩）は、追加の処理のためのコア物質として使用し得る。活性剤とともに重ねようとするシーズは、単独または混合物での、様々な酸化物、セルロース、有機ポリマーおよび他の物質を含む、水に不溶性のシーズまたは、単独または混合物での、様々な無機塩、糖、ノンパレイユおよび他の物質を含む水溶性シーズであり得る。さらに、シーズは、結晶、凝集体、圧縮物などの形態の活性剤を含み得る。シーズのサイズは本発明にとって重要ではないが、およそ0.1～2mmの間で変動し得る。活性剤と重ねられるシーズは、例えば、造粒または噴霧コーティング層形成装置を使用して、粉末または溶液／懸濁液層形成のいずれかによって作製される。

10

【0114】

シーズを重ねる前に、活性剤をさらなる構成要素と混合し得る。このような構成要素は、単独または混合物での、結合剤、界面活性剤、充填剤、崩壊剤、アルカリ性添加剤などおよび／または薬学的に許容される成分であり得る。結合剤は、例えば、ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（PVP）または糖、デンプンまたは凝集性がある他の薬学的に許容される物質である。適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなどの薬学的に許容される非イオン性またはイオン性界面活性剤の群において見出される。

20

【0115】

あるいは、場合より適切な構成物質と混合される活性剤は、コア物質に処方され得る。上記コア物質は、従来の処理装置を利用して、押し出し／球状化、ボーリングまたは圧縮により作製され得る。製剤化されるコア物質のサイズはおよそ0.1～4mmの間、例えば、0.1～2mmの間である。製造されたコア物質は、さらに、活性剤を含む追加の成分と重ね得、および／またはさらなる処理に使用し得る。

30

【0116】

好ましい操作性および処理性および最終調製物中の活性剤の適切な濃度を得るために活性剤を薬学的構成物質と混合する。充填剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、界面活性剤および他の薬学的に許容される添加剤などの薬学的な構成物質を使用し得る。

【0117】

あるいは、上述のコア物質は、噴霧乾燥または噴霧凝固技術を使用することによって調製し得る。

40

【0118】

腸溶コーティング層（複数可）：腸溶コーティング層を個々のペレットの形態でコア物質上に適用する前に、場合によりpH緩衝化合物などのアルカリ化合物を含む医薬品賦形剤を含む1つまたはそれ以上の別個の層（複数可）でペレットを場合によりコーティングし得る。この／これらの別個の層（複数可）は、コア物質を腸溶コーティング層（複数可）である外側の層から分離する。活性剤のコア物質を保護するこの／これらの別個の層（複数可）は、水溶性であるか、または水中で迅速に崩壊するべきである。

【0119】

別個の層（複数可）は、場合により、コーティング工程のために水および／または有機溶媒を使用する、コーティングパン、コーティング造粒機または流動床装置などの適切な

50

装置でのコーティングまたは層形成手順によってコア物質に適用され得る。代替法として、粉末コーティング技術を使用することによって、別個の層をコア物質に適用し得る。層を分離させるための物質は、単独でまたは混合して使用される、例えば、糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、腸溶コーティングポリマーの水溶性塩などの薬学的に許容される化合物である。添加剤、例えば、可塑剤、着色剤、顔料、充填剤タッキング防止および静電気防止剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤も分離層（複数可）に含まれ得る。

#### 【0120】

場合による分離層がコア物質に適用される場合、この厚さは変動し得る。分離層（複数可）の最大厚は通常、処理条件によってのみ制限される。分離層は拡散バリアとして作用し得、pH緩衝ゾーンとして作用し得る。場合により適用される分離層（複数可）は、本発明の実施形態に重要ではない。しかしながら、分離層（複数可）は、活性物質の化学的安定性および／または新規複合錠剤化投薬形態の物理的特性を改善し得る。

#### 【0121】

あるいは、分離層は、コア物質上に適用される腸溶コーティングポリマー層とコア物質中のアルカリ性反応化合物との間の反応によってインサイチュで形成され得る。したがって、形成される分離層は、腸溶コーティング層ポリマー（複数可）と塩を形成するための位置にあるアルカリ性反応化合物との間で形成される水溶性塩を含む。

#### 【0122】

1つまたはそれ以上の腸溶コーティング層は、適切なコーティング技術を使用することによって、コア物質上または分離層（複数可）でコーティングされるコア物質上に適用される。腸溶コーティング層物質は、水中または適切な有機溶媒中のいずれかで分散または溶解され得る。腸溶コーティング層ポリマーとして、次のもののうち1つまたはそれ以上を、個別で、または組み合わせて使用し得、例えば、メタクリル酸共重合体、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル、酢酸フタル酸ポリビニル、トリメリット酸酢酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックまたは他の適切な腸溶コーティングポリマー（複数可）の溶液または分散液である。

#### 【0123】

腸溶コーティング層は、腸溶コーティング層の可撓性および硬度などの所望の機械的特性を得るために、薬学的に許容される可塑剤を含有する。このような可塑剤は、例えば、トリアセチン、クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベートまたは他の可塑剤であるが限定されない。

#### 【0124】

可塑剤の量は、機械的特性、すなわち、例えば、ビッカース硬度として例示される腸溶コーティング層（複数可）の可撓性および硬度が、錠剤が所望される場合は腸溶コーティング層でコーティングされたペレットの酸耐性が錠剤へのペレットの圧縮中に顕著に低下しないように調整されるように、選択される腸溶コーティング層ポリマー（複数可）、選択される可塑剤（複数可）および上記ポリマー（複数可）の適用量に関連して、各腸溶コーティング層製剤に対して最適化される。可塑剤の量は通常、腸溶コーティング層ポリマー（複数可）の5重量%を上回る、例えば15～50%およびさらには20～50%である。分散剤、着色剤、顔料ポリマー、例えば、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）、タッキング防止剤および消泡剤などの添加剤はまた、腸溶コーティング層（複数可）に含まれ得る。フィルム厚を厚くし、酸の影響を受け易い物質への酸性胃液の拡散を減少させるために、他の化合物を添加し得る。適用される腸溶コーティングの最大厚は、通常、処理条件および所望の溶解プロファイルによってのみ制限される。

#### 【0125】

オーバーコーティング層：腸溶コーティング層（複数可）でコーティングされたペレットは、場合により1つまたはそれ以上のオーバーコーティング層（複数可）でさらにコーティングされ得る。オーバーコーティング層（複数可）は、水溶性であるかまたは水中で迅速に崩壊すべきである。オーバーコーティング層（複数可）は、コーティングまたは層形成工程のために水および／または有機溶媒を使用して、コーティングパン、コーティング造粒機または流動床装置などの適切な装置でのコーティングまたは層形成手順によって腸溶コーティングが重ねられたペレットに適用され得る。オーバーコーティング層のための物質は、単独でまたは混合物で使用される、例えば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの薬学的に許容される化合物の中で選択される。可塑剤、着色剤、顔料、充填剤、タッキング防止剤および静電気防止剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤などの添加剤もオーバーコーティング層（複数可）に含まれ得る。オーバーコーティング層は腸溶コーティングが重ねられたペレットの凝集の可能性をさらに防ぎ得、さらに、圧縮工程中のクラッキングから腸溶コーティング層を保護し、造粒工程を促進し得る。適用されたオーバーコーティング層（複数可）の最大厚は通常、処理条件および所望の溶解プロファイルによって制限される。オーバーコーティング層は錠剤フィルムコーティング層としても使用し得る。

10

#### 【0126】

軟ゼラチンカプセルの腸溶コーティングは、活性剤を可溶化するために、エマルション、オイル、マイクロエマルション、自己乳化系、脂質、トリグリセリド、ポリエチレングリコール、界面活性剤、他の可溶化剤などおよびそれらの組み合わせを含有し得る。軟ゼラチンカプセルの柔軟性は残留水および可塑剤によって維持される。さらにゼラチンカプセルの場合、ゼラチンは、比較的低い相対湿度で流動床またはワースターにおいて完遂され得るような速度で噴霧が完遂されるように水中で溶解され得る。さらに、カプセル殻のクラッキングを引き起こす残留水または可塑剤の除去なく乾燥を達成すべきである。軟ゼラチンカプセルの腸溶コーティングに最適化された市販のブレンド物はIdeal Cures, Pvt. Ltd. (Mumbai, India) から入手可能なInstamodell EPD（腸溶性ポリマー性分散液）などである。a）可能な最低温度で可塑剤とともに穏やかに加熱した腸溶コーティング物質の溶液中で、カプセルをフラスコ中で回転させるかまたはカプセルを浸漬するか、またはb）実験室スケールの噴霧器／流動床を使用し、次に乾燥させることによって、実験室スケールで、腸溶コーティングカプセルを調製し得る。

20

30

#### 【0127】

水性活性剤については、エマルジョンの水相に薬物を組み込むことが特に望ましい場合がある。このような「油中水型」エマルジョンは、薬物に適した生物物理学的環境を提供し、薬物を分解することができるpHまたは酵素の有害作用から薬物を保護することができる油-水界面を提供することができる。さらに、このような油中水型製剤は、生体の細胞中の脂質と好ましく相互作用し得る脂質層を提供することができ、製剤の細胞膜上への分配を増加させることができる。このような分配は、このような製剤の薬物の循環中への吸収を増加させることができ、したがって、薬物の生物学的利用能を増加させることができる。

40

#### 【0128】

一部の実施形態では、油中水型エマルジョンは、中鎖もしくは長鎖のカルボン酸またはそのエステルまたはアルコールで構成される油性相、界面活性剤または表面活性剤、および主として水および活性剤を含有する水性相を含有する。

#### 【0129】

中鎖および長鎖カルボン酸は、最大3つの不飽和結合（分枝も）を有するC<sub>8</sub>からC<sub>22</sub>の範囲のものである。飽和直鎖酸の例は、n-ドデカン酸、n-テトラデカン酸、n-ヘキサデカン酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パ

50

ルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、モンタン酸およびメリシン酸である。また、不飽和モノオレフィン直鎖モノカルボン酸は有用である。これらの例は、オレイン酸、ガドレイン酸およびエルシン酸である。また、不飽和（ポリオレフィン）直鎖モノカルボン酸は有用である。これらの例は、リノール酸、リシノール酸、リノレン酸、アラキドン酸およびベヘノール酸である。有用な分枝酸には、例えば、酒石酸ジアセチルが含まれる。不飽和オレフィン鎖はまた、酸化を防止するために、または表面特性を変化させるために、ヒドロキシル化またはエトキシ化され得る。

#### 【0130】

長鎖カルボン酸エステルの例には、限定されないが、モノステアリン酸グリセリン；モノパルミチン酸グリセリン；モノステアリン酸グリセリンおよびモノパルミチン酸グリセリンの混合物；モノリノール酸グリセリル；モノオレイン酸グリセリン；モノパルミチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリンおよびモノリノール酸グリセリンの混合物；モノリノレン酸グリセリン；グリセリルモノガドレエート；モノパルミチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、モノリノール酸グリセリル、モノリノレン酸グリセリンおよびグリセリルモノガドレエートの混合物；アセチル化グリセリド、例えば、蒸留アセチル化モノグリセリド；プロピレングリコールモノエステル、蒸留モノグリセリド、ステアロイル乳酸ナトリウムおよび二酸化ケイ素の混合物；d-アルファトコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート；モノーおよびジグリセリドエステルの混合物、例えば、A t m u l；ステアロイル乳酸カルシウム；エトキシ化モノーおよびジグリセリド；乳酸化モノーおよびジグリセリド；グリセロールおよびプロピレングリコールの乳酸カルボン酸エステル；長鎖カルボン酸の乳酸エステル；長鎖カルボン酸のポリグリセロールエステル、長鎖カルボン酸のプロピレングリコールモノーおよびジエステル；ステアロイル乳酸ナトリウム；ソルビタンモノステアレート；ソルビタンモノオレエート；長鎖カルボン酸の他のソルビタンエステル；スクシニル化モノグリセリド；ステアリルモノグリセリルシトレート；ヘプタン酸ステアリル；ワックスのセチルエステル；オクタン酸ステアリル；C<sub>8</sub>~C<sub>30</sub>コレステロール／ラボステロールエステル；およびスクロース長鎖カルボン酸エステルの群からのもが含まれる。自己乳化性の長鎖カルボン酸エステルの例には、ステアリン酸塩、パルミチン酸塩、リシノール酸塩、オレイン酸塩、ベヘン酸塩、リシノレナート（ricinolenate）、ミリスチン酸塩、ラウリン酸塩、カプリル酸塩、およびカプロン酸塩の基からのもが含まれる。一部の実施形態では、油性相は、2つまたはそれ以上の長鎖カルボン酸またはそれらのエステルもしくはアルコールの組み合わせを含み得る。一部の実施形態では、中鎖界面活性剤を使用することができ、油性相は、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリドおよびカプリル酸のC<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>モノ／ジグリセリド、カプリン酸グリセリンまたはモノカプリル酸プロピレングリコールの混合物、またはそれらの混合物を含み得る。

#### 【0131】

使用することができるアルコールは、上記に例示したカルボン酸のヒドロキシル形態およびさらにはステアリルアルコールによって例示される。

#### 【0132】

界面活性剤または界面活性剤は、親水性／疎水性（水／油）界面に蓄積し、界面での表面張力を低下させることができる長鎖分子である。結果として、エマルジョンを安定化することができる。一部の実施形態では、界面活性剤は、T w e e n（登録商標）（ポリオキシエチレンソルベート）ファミリーの界面活性剤、S p a n（登録商標）（ソルビタン長鎖カルボン酸エステル）ファミリーの界面活性剤、P l u r o n i c（登録商標）（エチレンまたはプロピレンオキシドブロック共重合体）ファミリーの界面活性剤、L a b r a s o l（登録商標）、L a b r a f i l（登録商標）およびL a b r a f a c（登録商標）（各々ポリ糖化グリセリド）ファミリーの界面活性剤、オレイン酸、ステアリン酸、ラウリン酸または他の長鎖カルボン酸のソルビタンエステル、ポロキサマー（ポリエチレンーポリプロピレングリコールブロック共重合体またはP l u r o n i c（登録商標））、他のソルビタンまたはスクロース長鎖カルボン酸エステル、モノおよびジグリセリド、

10

20

30

40

50

カプリル酸／カプリックトリグリセリドのPEG誘導体およびそれらの混合物、または上記の2つまたはそれ以上の混合物を含み得る。一部の実施形態では、界面活性剤相は、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(Tween 80(登録商標))とソルビタンモノオレエート(Span 80(登録商標))の混合物を含み得る。

【0133】

水相は、場合により、水中に懸濁された活性剤および緩衝液を含み得る。

【0134】

一部の実施形態では、このようなエマルジョンは、粗いエマルジョン、マイクロエマルジョンおよび液晶エマルジョンである。他の実施形態では、このようなエマルジョンは、場合により、浸透エンハンサーを含み得る。他の実施形態では、封入されたマイクロエマルジョン、粗いエマルジョンまたは液晶を含有するスプレー乾燥分散液または微粒子もしくはナノ粒子を使用することができる。

【0135】

一部の実施形態では、本明細書に記載される固形投薬形態は、非腸管時間遅延放出投薬形態である。本明細書で使用される用語「非腸管時間遅延放出」とは、薬物の放出が、遅延放出変化がなかった場合に達成されたものよりもより遠位の腸管内のいくつかの一般的に予測可能な位置で達成され得るようにする送達を指す。一部の実施態様では、放出を遅らせる方法は、透過性となり、溶解し、破裂し、および／または設計された期間後ももはや無傷ではないコーティングである。時間遅延放出投薬形態のコーティングは、薬物が放出された後に侵食される一定の時間を有することができ(適切なコーティングには、HPMC、PEOなどのポリマーコーティングが含まれる)、超崩壊剤(複数可)または浸透圧剤(複数可)または塩などの水誘引剤、親水性ポリマー、典型的にはポリエチレンオキシドまたはアルキルセルロース、塩、例えば、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、糖、例えば、グルコース、ラクトース、またはスクロースなどで構成されるコアを有し、これらは、半透過性膜またはクエン酸および重炭酸ナトリウムなどのガス発生剤を介して水を吸引し、クエン酸などの酸または投薬形態に組み込まれた前述の酸のいずれかを含むかまたは含まない。半透膜は、ほとんどが薬物および浸透剤を透過させないが、ほぼ一定の速度で透過する水に対して透過性であり、投薬形態に入り、圧力を増加させ、膨潤圧が所望の遅延時間にわたって所定の閾値を超えた後に破裂する。薬物のこの膜を通る透過性は、水の1/10未満でなければならず、一実施形態では、水の透過性は1/100未満でなければならない。あるいは、所望の遅延時間にわたって抽出可能な水溶液を浸出することによって、膜が多孔性になることも可能である。

【0136】

浸透圧投薬形態は、Theeuwesの米国特許第3,760,984号に記載され、浸透圧破裂投薬形態は、Bakerの米国特許第3,952,741号に記載される。この浸透圧破裂投薬形態は、異なるタイミングを有する異なるデバイスが使用される場合、単一パルスの放出または複数パルスを提供することができる。浸透圧破裂のタイミングは、ポリマーの選択、ならびに薬物および浸透圧剤または誘引物質の両方を含有するコアを取り囲む半透膜の厚さまたは領域によって制御することができる。投薬形態の圧力が追加の浸透水とともに増加すると、膜はその破壊点まで伸長し、次に、薬物が放出される。あるいは、膜内のより薄く、より弱い領域を有することによって、またはコーティング膜の領域により弱い物質を加えることによって、膜内に特定の破裂領域を作り出すことができる。半透膜として用いることができる高い水透過性を有する一部の好ましいポリマーは、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースニトレート、架橋ポリビニル、アルコール、ポリウレタン、ナイロン6、ナイロン6.6、および芳香族ナイロンである。セルロースアセテートは、特に好ましいポリマーである。

【0137】

別の実施形態では、腸溶性コーティングが少なくとも部分的に溶解された後に薬物放出の遅延を開始する時間遅延コーティングは、水と接触すると、経時的に徐々に浸食し始める親水性の侵食性ポリマーで構成される。このようなポリマーの例には、セルロースポリ

マーおよびそれらの誘導体が挙げられ、例えば、限定されないが、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、微結晶性セルロース；多糖およびそれらの誘導体；ポリアルキレンオキシド、例えば、ポリエチレンオキシドまたはポリエチレングリコール、特に高分子量ポリエチレングリコール；キトサン；ポリ（ビニルアルコール）；キサンタンガム；無水マレイン酸共重合体；ポリ（ビニルピロリドン）；デンプンおよびデンプンベースのポリマー；マルトデキストリン；ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）；ポリ（エチレンイミン）；ポリウレタン；ヒドロゲル；架橋ポリアクリル酸；および前述のいずれかの組み合わせまたは混和物が含まれる。

10

#### 【０１３８】

浸食性コーティングを形成するのに適した好しい浸食性親水性ポリマーは、ポリ（エチレンオキシド）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリ（エチレンオキシド）とヒドロキシプロピルメチルセルロースの組み合わせである。ポリ（エチレンオキシド）は、本明細書では、非置換エチレンオキシドの直鎖状ポリマーを指すために使用される。ポリ（エチレンオキシド）ポリマーの分子量は、約  $10^5$  ダルトン～約  $10^7$  ダルトンの範囲であり得る。ポリ（エチレンオキシド）ポリマーの好ましい分子量範囲は、約  $2 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$  ダルトンであり、SENTRYR POLYOX（商標）水溶性樹脂、NF（National Formulary）グレードと呼ばれるDow Chemical Company（Midland, Mich.）から市販されている。ポリエチレンオキシドのより高い分子量が使用される場合、このコーティングの侵食または崩壊を促進する、グルコース、スクロースもしくはラクトースのような塩または糖などの他の親水性剤もまた含まれる。

20

#### 【０１３９】

時間遅延投薬形態は、あらかじめプログラムされた時間の後、または伝達され得るシグナルを受け取った場合、またはひとたび胃から出ると薬物を放出することができる、Enterion（登録商標）カプセルまたはpH感受性カプセルなどの機械的丸薬であり得る。

#### 【０１４０】

製剤中の本開示の化合物の量は、当業者によって使用される全範囲内で変動することができる。典型的には、製剤は、重量パーセント（wt%）ベースで、全製剤に基づく約 0.01～99.99 wt% のBTK阻害剤化合物を含有し、残りは１つまたはそれ以上適切な医薬品賦形剤である。一実施形態では、化合物は、約 1～80 wt% のレベルで存在する。

30

#### 【０１４１】

前述の開示は、説明および例として、明確性および理解の目的で、ある程度詳細に説明されている。したがって、上述の説明は、例示的なものであり、限定的なものではないことを理解されたい。したがって、開示の範囲は、上記の説明を参照することなく決定されるべきであり、代わりに、以下の添付の特許請求の範囲を参照して、このような特許請求の範囲が権利を有する同等物の全範囲とともに決定されるべきである。

40

#### 【実施例】

#### 【０１４２】

以下の実施例は、特定の開示された実施形態を例示するために提供され、本開示の範囲をいかなる方法でも制限するものと解釈されるべきではない。以下に考察する実施例では、上記で定義されるように、BTK阻害剤は「化合物」または「薬物」とも互換的に称され得る。

#### 【実施例１】

#### 【０１４３】

再発型多発性硬化症におけるBTK阻害剤の用量設定試験

実施例１．１－導入および概要

50

この第2b相試験の目的は、BTK阻害剤の安全で最適な用量を明らかにすることである。BTK阻害剤の提唱されている作用機序は、MRIによって測定した場合、MSにおける新たな活動性脳病変の形成の阻害であり、MS患者におけるさらなる試験において臨床的有効性を示すことが予測される。この研究では、炎症に関連するガドリニウム（Gd）造影T1高信号病変の数の変化を測定することにより用量-応答性を評価する。このX線撮影結果は、MSの主要研究における臨床的有効性のための信頼性の高い予測バイオマーカーとして確立されており、第III相登録試験の臨床的有効性のための予測バイオマーカー（ARRの低下）であることが実証されている（Sormaniら、Ann Neurol. 2009年；65巻（3号）：268～75頁；Sormaniら、Neurology、2010年；75巻（4号）：302～9頁）。病変抑制に対する用量-応答は、4つの用量レベルおよび短期プラセボ期間に基づいて、2段階の統計学的アプローチを用いて評価される。プラセボと比較したBTK阻害剤の有効性は、MRIによって測定した場合、新たな活動性脳病変の形成の阻害を評価することにより評価される。本研究はまた、RMSを有する参加者におけるBTK阻害剤の安全性および忍容性の特徴を明らかにすることである。

10

【0144】

この研究は、神経炎症におけるBTK阻害剤の潜在的な有益性に関する追加データを回収するために、多くの副次的結果測定値を採用する。

【0145】

血清中のNfLレベルの分析および高度な画像診断法などの探索的評価は、神経炎症および神経変性におけるBTK阻害剤の活性、ならびにミエリン再形成および組織保存における潜在的な影響についての証拠を構築し始めることが期待される。図1は研究全体の設計のグラフであり、表1は活動スケジュール（SOA）を示す。

20

【0146】

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1: 活動スケジュール(SOA)

| 段階                                  | スクリーニング                 | ベースライン/IMPの開始  | 介入段階 |                |    |                |                | フォローアップ段階 | スケジュール外の来院 | 処置の早期終了 <sup>a</sup> |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|------|----------------|----|----------------|----------------|-----------|------------|----------------------|
|                                     |                         |                | W2   | W4             | W6 | W8             | W12            | W16       |            |                      |
| 週(スクリーニング後のすべての来院に対して±3日の範囲が許容される)  | W-4 から D-1 <sup>b</sup> | D1             |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| インフォームド Consent                     | X                       |                |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| 臨床施設に来院                             | X                       | X              | X    | X              | X  | X              | X              | X         | X          | X                    |
| 選択/除外基準                             | X                       |                |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| 病歴/手術歴                              | X                       |                |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| 既往歴/併存歴                             | X                       | X              | X    | X              |    | X              | X              | X         | X          | X                    |
| 無作為化                                |                         | X              |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| 研究処置投与                              |                         |                |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| BTK 阻害剤/プラセボ (調剤および説明責任)            |                         | X <sup>i</sup> |      | X <sup>i</sup> |    | X <sup>i</sup> | X <sup>i</sup> | 説明責任!     |            |                      |
| 処置遵守の日誌 <sup>m</sup>                |                         | X              |      | X              |    | X              | X              | X         |            |                      |
| 安全性                                 |                         |                |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| 身体検査 <sup>d</sup>                   | X                       | X <sup>e</sup> |      | X              |    | X              | X              | X         | X          | X                    |
| 身長                                  | X                       |                |      |                |    |                |                |           |            |                      |
| 体重                                  | X                       | X              |      | X              |    | X              | X              | X         | 必要に応じて     | X                    |
| B 型肝炎、C 型肝炎、他の感染症の血清学的検査 (地域で必要な場合) | X                       |                |      |                |    |                |                |           |            |                      |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 段階                                    | スクリーニング                 | ベースライン/IMPの開始    | 介入段階           |                |                |    |     |     | フォローアップ段階                           | スケジュール外の来院   | 処置の早期終了 <sup>a</sup> |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----|-----|-----|-------------------------------------|--------------|----------------------|
|                                       |                         |                  | W2             | W4             | W6             | W8 | W12 | W16 | フォローアップ来院(W18から W20) <sup>a,c</sup> | UNSCH        |                      |
| 週(スクリーニング後のすべての来院に対して±3日の範囲が許容される)    | W-4 から D-1 <sup>b</sup> | D1               |                |                |                |    |     |     |                                     |              |                      |
| バイタルサイン                               | X                       | X <sup>c</sup>   |                | X <sup>c</sup> |                | X  | X   | X   | X                                   | X            | X                    |
| 12-誘導 ECG                             | X                       | X <sup>c</sup>   |                | X <sup>c</sup> |                | X  | X   | X   | X                                   | 必要に応じて       | X                    |
| 体温                                    | X                       | X <sup>c</sup>   |                | X <sup>c</sup> |                | X  | X   | X   | X                                   | X            | X                    |
| 血液学生化学 <sup>f</sup>                   | X                       | X <sup>c</sup>   | X <sup>g</sup> | X <sup>c</sup> | X <sup>g</sup> | X  | X   | X   | X                                   | 必要に応じて       | X                    |
| 凝固 <sup>f</sup>                       | X                       |                  |                |                |                |    |     |     |                                     | 必要に応じて       |                      |
| 尿検査 <sup>f</sup>                      | X                       | X <sup>e</sup>   |                | X <sup>e</sup> |                | X  | X   | X   | X                                   | 必要に応じて       | X                    |
| TB/Quantiferon-TB Gold (登録商標)検査または同等物 | X                       |                  |                |                |                |    |     |     |                                     |              |                      |
| β-HCG 検査 (該当する場合) <sup>h</sup>        | X                       | X <sup>c</sup>   |                | X <sup>c</sup> |                | X  | X   | X   |                                     | 必要に応じて       |                      |
| 血清 FSH                                | X                       |                  |                |                |                |    |     |     |                                     |              |                      |
| 自殺傾向評価 (C-SSRS)                       | X                       | X <sup>c</sup>   |                | X              |                | X  | X   | X   | X                                   | 必要に応じて       | X                    |
| 有害事象収集                                | X                       | X                |                | X              |                | X  | X   | X   | X                                   | X            | X                    |
| 有効性                                   |                         |                  |                |                |                |    |     |     |                                     |              |                      |
| EDSS                                  | X                       | X <sup>c,j</sup> |                |                |                |    | X   |     |                                     | MS 再発が疑われる場合 | X                    |
| MRP <sup>j</sup>                      | X                       |                  |                | X <sup>e</sup> |                | X  | X   | X   |                                     |              | X                    |
| 薬物動態 (PK)                             |                         |                  |                |                |                |    |     |     |                                     |              |                      |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

| 段階                                                   | スクリーニング                 | ベースライン/IMPの開始                         | 介入段階 |                                |    |                               |                                      | フォローアップ段階                            | スケジュール外の来院                           | 処置の早期終了 <sup>a</sup> |             |
|------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|------|--------------------------------|----|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| 週(スクリーニング後のすべての来院に対して±3日の範囲が許容される)                   | W-4 から D-1 <sup>b</sup> | D1                                    | W2   | W4                             | W6 | W8                            | W12                                  | W16                                  | フォローアップ来院院(W18 から W20) <sup>ac</sup> | UNSCH                |             |
| BTK 阻害剤の薬物動態血漿試料 (サンプリングを指示されるように±0.5 時間で行う)         |                         | X(投薬 1 時間後) <sup>f</sup>              |      | X(投薬 1 および 3 時間後) <sup>f</sup> |    | X(投薬 1 ±0.5 時間後) <sup>f</sup> | X(投薬 1 および 3 時間後) <sup>f</sup>       | X(投薬 1 時間後) <sup>f</sup>             |                                      |                      | X(投薬 1 時間後) |
| 薬理遺伝学                                                |                         |                                       |      |                                |    |                               |                                      |                                      |                                      |                      |             |
| DNA 試料                                               |                         | X <sup>k</sup>                        |      |                                |    |                               |                                      |                                      |                                      |                      |             |
| 薬力学/バイオマーカー                                          |                         |                                       |      |                                |    |                               |                                      |                                      |                                      |                      |             |
| 保存用の血液試料                                             | X                       |                                       |      |                                |    |                               |                                      |                                      |                                      |                      |             |
| 探索的バイオマーカー: PBMC 試料回収(リンパ球 表現型, BTK 占有, (参加者のサブセット)) |                         | X(投薬前 および投薬後 1 ±0.5 時間後) <sup>f</sup> |      |                                |    |                               | X(投薬前 および投薬 1 ±0.5 時間後) <sup>f</sup> | X(投薬前 および投薬 1 ±0.5 時間後) <sup>f</sup> |                                      | MS 再発が疑われる場合         | X           |
| 探索的バイオマーカー血漿試料 (NfL, CH3LI, Ig レベル)                  |                         | X(投薬前 および投薬 1 ±0.5 時間後) <sup>f</sup>  |      |                                |    |                               | X(投薬前 および投薬 1 ±0.5 時間後) <sup>f</sup> | X(投薬前 および投薬 1 ±0.5 時間後) <sup>f</sup> |                                      |                      | X           |

略語: β-HCG: ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン; BTK: Bruton チロシンキナーゼ; C-SSRS: コロンビア自殺重症度評価尺度; CH3LI: キナーゼ3 様 I; D: 日; DME: 薬物代謝酵素; DNA: デオキシリボ核酸; ECG: 心電図; EDSS: 拡張障害状態尺度; FSH: 卵胞刺激ホルモン; Ig: 免疫グロブリン; MRI: 磁気共鳴画像法; NfL: ニューロフィラメント軽鎖; PBMC: 末梢血単核細胞; TB: 結核; W: 週

<sup>a</sup> 参加者は、処置の早期終了から 2~4 週間後に、フォローアップ来院のために再来院すべきである。

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

- b スクリーニング活動は、介入の 4 週間前から 1 日前まで、いつでも行うことができる。
- c LITS 研究に登録しなかった参加者のみが、第 18 週から第 20 週のフォローアップ来院に来院すべきである。
- d スクリーニング時に完全な身体検査を行い、その後は簡単な身体検査で十分である。新たな所見が認められた場合には、治療責任医師の判断により、必要に応じて簡潔な身体検査を延長する必要がある。
- e 処置前に採取する試料または測定値。
- f 実験室試験の詳細なリストについては、実施例 1.16 を参照されたい。研究前試験は、4 週目から 1 日目の期間に行う場合には、受け入れることができる。
- g 血液学のみ
- h 血清  $\beta$ -HCG はスクリーニング時に検査され、その後は妊娠が検出されないか、または尿検査が確定せず、確認のために血清検査を用いる必要がない限り、尿中  $\beta$ -HCG で十分である。
- i ベースライン EDSS は、1 日目の 3 日前の枠内で行うことができる。
- j MRI は  $\pm 5$  日の範囲内に行うことができる。スクリーニング MRI は、可能な限り 1 日目の直前に行うべきである。
- k 参加者は薬理遺伝学的サンプリングに同意される。
- l 来院日には、参加者は来院前に IMP を服用すべきではなく、PK サンプリングのスケジュールを立てるために投与時間を記録できるように、薬物ウォレットを来院に持参すべきである。
- m 処置遵守日誌は、4 週間の期間を分配し、回収し、以下の来院時に明確にする。処置コンプライアンスは日誌データの手助けを用いて報告される。

【0 1 4 7】

処置の目的および評価項目を表 2 に示す。

【0 1 4 8】

10

20

30

40

【表 2 - 1】

表 2: 目的および評価項目

| 目的                                              | 評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一次                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| BTK 阻害剤が新たな活動性脳病変の数を低減させる用量-応答関係を決定すること         | 脳 MRI により検出された、BTK 阻害剤処置の 12 週間後の新規 Gd 造影 T1 高信号域病変の数                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 二次                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 画像化測定により評価された、疾患活動性における BTK 阻害剤の有効性を評価すること      | BTK 阻害剤処置の 12 週間後の新規または拡大 T2 病変の数<br>BTK 阻害剤処置の 12 週間後の Gd 造影 T1 高信号域病変の数                                                                                                                                                                                                                                                    |
| BTK 阻害剤の安全性および忍容性を評価すること                        | 有害事象(AE)、重篤な有害事象(SAE)、臨床検査で臨床的に重大な可能性のある異常、心電図(ECG)、または研究期間中のバイタルサイン                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 三次/探索                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 臨床的および画像化測定により評価して、疾患活動性における BTK 阻害剤の有効性を評価すること | 経時的な新規 Gd 造影 T1 高信号病変の数<br>経時的なベースラインからの T2 病変体積の変化<br>ベースラインから BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了まで、および経時的な局所的変化を含む脳体積の変化<br>ベースラインから BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了まで、および経時的な T1 低信号病変数の変化<br>ベースラインから BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了まで、および経時的な、磁化移動比および感受性加重画像化 MRI で測定した場合の MRI 病変のミエリン完全性および他の特徴の変化<br>BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時および研究終了時に新たな MRI 疾患活動性を有しない参加者の割合 |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

|                                             |                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                             | BTK 阻害剤処置の 12 週間にわたる再発数 (ARR)<br>BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了後の無再発参加者の割合<br>EDSS のベースラインからの経時的変化         |    |
| 疾患の病態生理学と関連する遺伝学および血漿ベースの生化学的バイオマーカーを探索すること | ニューロフィラメント軽鎖(NfL)レベル<br>キチナーゼ-3 様-1 濃度<br>薬物代謝酵素遺伝子バリエーションは、PK/PD、有効性および安全性評価項目と関連する            | 10 |
| BTK 阻害剤の PK および PD を評価すること                  | BTK 阻害剤の薬物動態<br>研究期間中の BTK 占有率の変化<br>BTK 阻害剤処置の 12 週間にわたるリンパ球表現型サブセットの変化<br>研究期間中の免疫グロブリンレベルの変化 | 20 |

## 【0149】

## 測定 の 適切性

脳における炎症活性の磁気共鳴画像法 (MRI) マーカーは、ほとんどの RMS 臨床試験と同様に回収される。主要評価項目として、新規 Gd 造影 T1 高信号病変の数を用いて BTK 阻害剤の有効性を評価する。MS は漏出性の血液脳関門をもたらすため、脳組織における Gd 造影剤の蓄積は MS 患者の炎症活性と関連している。この X 線撮影結果は、MS の主要研究における臨床的有効性のための信頼性の高い予測バイオマーカーとして確立されている。中枢レビューは、以前の MRI では存在しなかった新規 Gd 造影 T1 高信号病変を同定するために用いられる。Gd 造影 T1 高信号病変の総数はまた、既存の炎症巣における影響を検出するための副次的評価項目として使用される。RMS における炎症活性および脳組織破壊のマーカーである T2 の新規および拡大病変の数はまた、中枢レビューで評価し、BTK 阻害剤の有効性に関する追加データを回収する。T2 病変の総体積 (MS 負荷) および T1-低強度病変 (ブラックホール) の数はまた、有効性に関する支持的数据として評価される。

## 【0150】

磁気共鳴画像法 (MRI) 測定値には脳体積の変化が含まれ、これは CNS 変性のマーカーと考えられるが、RMS 患者の炎症性事象にも関連している。いくつかの MS 薬物は、脳の萎縮を遅延させる能力があることが公知であり、これはシグナルの可能性を探るために評価される。

## 【0151】

臨床的再発は RMS の主な臨床的発現である。再発関連評価項目 (ARR、無再発参加者の割合) は臨床試験の評価項目として広く用いられる。この試験の期間が短いため、再発の発生における用量群間の有意差は期待せず、再発は、PPMS では稀であると考えられるが、その臨床的重要性および追加の有効性データを回収するために評価される。

## 【0152】

EDSS は、臨床試験およびルーチンの設定において神経障害を測定するために広く使用される (Kurtzke JF、Neurology. 1983 年; 33 巻 (11 号): 1444~52 頁)。この研究期間中に大きな変化は予想されないが、有効性の支持的

データとして使用される。

【0153】

実施例 1. 2 - 研究設計

全体的な設計：BTK阻害剤の12週間投与のMRIの有効性および安全性を調べるための第2b相の無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー用量決定試験。RMSと診断された人々は、すべての選択基準を満たし、除外基準を満たさない限り、登録に適格である。

【0154】

全参加者は、インタラクティブボイス／Webレスポンスシステム（IVRS／IWRS）を用いて、クロスオーバー前に8アーム（BTK阻害剤（コホート1）またはプラセボ（コホート2）期間から開始するのと同等の比率で、2つのコホートの各々において4つの用量群）のうちの1つに中央で割り当てられる。

- ・ 各コホート内で、参加者は、盲検下で、5、15、30、または60mgの4つのBTK阻害剤用量のうちの1つに1日1回、同等に無作為に割り当てられる。

- ・ コホート1：参加者は、最初の12週間はBTK阻害剤用量の1つを受け、次に4週間、プラセボとクロスオーバーする。

- ・ コホート2：参加者は最初の4週間はプラセボを受け、次に12週間、BTK阻害剤用量の1つにクロスオーバーする。

【0155】

二重盲検処置期間の完了時、BTK阻害剤の安全性および忍容性を評価するために、参加者に長期安全性（LTS）追跡試験に登録する選択肢が与えられる。

【0156】

参加者数：約160人が、約120人の参加者（25%のスクリーニング失敗率に基づく）を研究介入に無作為化するようにスクリーニングされ、約105人の評価可能な参加者（約15%の脱落率に基づき、BTK阻害剤の各用量レベルについて少なくとも26人の参加者を提供する）がBTK阻害剤処置の12週間を完了する。コホート2の参加者（n=60）には、BTK阻害剤へのクロスオーバー前に4週間、プラセボを投与し、用量-応答曲線の推定およびプラセボとの比較に利用できるデータを提供すること。このアプローチは、プラセボ下での12週間にわたる新規Gd造影T1高信号病変の理論的定率の仮定に基づく。このアプローチは、研究参加者へのプラセボ曝露を最小限にする。プラセボデータおよび分析の取扱い、ならびに試料サイズの決定を含む追加の詳細についての簡単な説明は、実施例1.14に提供される。

【0157】

介入群および期間：プラセボの4週間の期間は、BTK阻害剤による12週間の処置後または処置前（それぞれコホート1およびコホート2）に導入される。参加者は、8つ群（2つのコホートの各々の内の4つの用量群）の各々に等しい比率で無作為に割り当てられる。研究介入の概要については表5を参照されたい。

【0158】

理論的根拠：本研究は、用量および投与順序について盲検化される。用量設定に焦点を当てているが、プラセボへの参加者の曝露を最小限にする必要性もまた考慮に入れられる。したがって、1日1回の5、15、30、および60mgの4用量を用いて用量範囲を評価する。さらに、治験責任医師および参加者の盲検性を維持しながら、プラセボへの曝露を最小限にするため、各参加者は、研究の最初の4週間または最後の4週間のいずれかに生じる4週間のプラセボ期間に割り当てられる。4週間のプラセボ期間は、BTK阻害剤による12週間の処置後または処置前（コホート1およびコホート2）に導入される。参加者は、8アーム（2つのコホートの各々で等しい比率の4つの投薬群）のうちの1つに無作為に割り当てられる。プラセボの投与期間は、プラセボへの曝露を最小限にするために4週間に制限されており、クロスオーバー設計により、すべての参加者がBTK阻害剤で処置されることが可能となる。このクロスオーバー設計の投与介入のための盲検化により、研究開始時の安全性事象および有効性評価項目の客観的な評価が可能となる。BT

K 阻害剤の 12 週間の処置期間は、新規 Gd 造影 T1 病変の形成を抑制する効果を検出するのに役立つはずである。RMS 患者におけるエボブルチニブ研究に関する最近の情報により、このような病変の有意な低減が 12 週目からすでに観察されることが確認されている (Merck Press release—Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Announces Positive Phase IIB Results for Evobrutinib in Relapsing Multiple Sclerosis. 2018 年 3 月 7 日)。

【0159】

用量レジメン：本研究で選択される用量範囲は、いくつかの評価から情報が得られる。第 1 に、前臨床動物（マウス、ラット、およびイヌ）における BTK 阻害剤による BTK 占有率を翻訳することを意図したアロメトリックモデリングは、ヒトにおいて 1 日 1 回、1～100mg の最適用量範囲を予測する。第 2 に、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）における BTK 占有率の第 1 相複数回用量上昇測定値は、7.5mg の 1 日 1 回用量での BTK 阻害剤による受容体飽和への漸近的アプローチを示し、より高用量での飽和へのより迅速なアプローチを示した。最後に、CD19+B 細胞の絶対数の測定値は、ベースラインと比較して最大 80% の用量依存的増加（4 日目に最大に観察される）を示す。循環 B 細胞の BTK 誘導による増加は、BTK 阻害が、リンパ節からの脱出をもたらす細胞表面接着分子の発現を変化させるため、文献から予測される (Burger JA ら、Nat Rev Cancer. 2018 年；18 巻（3 号）：148～67 頁)。この効果についての用量－応答関係は、1 日 1 回、約 30mg で最大である。これらすべての要素を考慮して、RMS における BTK 阻害剤の最適用量を獲得する最良の機会を提供するために、1 日 1 回、5～60mg の用量範囲が設定される。

10

20

【0160】

研究定義の終了：最終来院を含む研究の全段階を完了した場合、参加者は、研究を完了したとみなされる。研究の終了は、研究の最後の参加者の最終来院日と定義する。

【0161】

実施例 1.3－研究集団

実施例 1.3A－選択基準

参加者は、以下の基準のすべてが表 3 に示すように適用される場合にのみ、研究に組み入れることができる。

30

【0162】

40

50

【表 3】

表 3- 選択基準

| 区分                |       | 基準                                                                                                                                                     |    |
|-------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 年齢                | I 01. | 参加者は、インフォームドコンセントに署名する時点で、18～55 歳(両端を含む)でなければならない。                                                                                                     |    |
| 参加者のタイプ<br>と疾患の特徴 | I 02. | McDonald 診断基準の 2017 年改訂版(Thompson AJ et al., Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73)に従い、参加者は RMS と診断されていなければならない                                             | 10 |
|                   | I 03. | 参加者は、前年内に少なくとも 1 回の文書化された再発、または過去 2 年以内に 2 回以上の文書化された再発、または過去 6 カ月間およびスクリーニング前の MRI スキャンで、1 以上の活動性 Gd を増強する脳病変を有しなければならない。                             |    |
|                   | I 04. | 女性参加者は、少なくとも 3 カ月前または閉経後に不妊手術を受けた場合を除き、組み入れ時から最終の研究用量後の 2 カ月までの非常に効果的な避妊方法を含む二重避妊法を使用しなければならない。閉経とは、血清卵胞刺激ホルモン(FSH)レベルが 30UI/L を超える 12 カ月以上の無月経と定義される。 | 20 |
|                   | I 05. | パートナー(母乳育児中の女性を含む)が妊娠の可能性のある男性参加者は、性交中に、以下のアルゴリズムに従って二重避妊法を受け入れなければならない:組み込みから最終用量後の 3 カ月まで(コンドーム)プラス(子宮内避妊具またはホルモン避妊薬)。                               |    |
|                   | I 06. | パートナーが妊娠している男性参加者は、性交中に、組み込みから最終用量後の 3 カ月までコンドームを使用しなければならない。                                                                                          |    |
|                   | I 07. | 男性参加者は、組み込みから最終用量後の 3 カ月まで精子を提供しないことに同意していなければならない。                                                                                                    | 30 |
| 体重                | 該当    |                                                                                                                                                        |    |
| 性別                | I 08. | 男性または女性                                                                                                                                                |    |
| インフォームド<br>コンセント  | I 09. | 参加者は、いずれの研究に関連する手順を行う前に、文書によるインフォームドコンセントを得ていなければならない。                                                                                                 |    |

40

## 【0163】

## 実施例 1. 3 B - 除外基準

以下の基準のいずれかが表 4 に示されるように適用される場合、参加者は研究から除外される。

## 【0164】

【表 4 - 1】

表 4-除外基準

| 区分    | 基準                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 医学的状態 | E 01. 参加者は、McDonald 診断基準の 2017 年改訂版による PPMS であるかまたは再発していない SPMS であると診断されている<br>(Thompson AJ et al. , Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73; Lublin FD et al., Neurology. 2014;83(3):278-86)。                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|       | E 02. 参加者は、以下を含むが、これらに限定されない、本研究への参加に悪影響を及ぼす条件または状況を有する:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 10 |
|       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 処置中の神経科医が決定した既存の健康状態による短い余命</li> <li>- 有効性の主要評価項目について評価不能となった、または治験責任医師が判断した本研究への参加に悪影響を及ぼす可能性のある医学的状態(複数可)または併存疾患(複数可)</li> <li>- 一次評価にバイアスを与える可能性のある併用処置の要件</li> <li>- MRI の禁忌、すなわち、ペースメーカの存在、高リスク領域(すなわち、人工心臓弁、動脈瘤/血管クリップ)への金属インプラント、高リスク領域での金属材料(例えば、シュラブネル)の存在、任意の造影媒体に対するアレルギーの既往、またはプロトコールでスケジュールされた MRI の完了を妨げる閉所恐怖症の既往</li> <li>- MRI Gd 造影を増強する調製物の使用禁忌</li> </ul>                                       | 20 |
|       | E 03. 参加者は、以下を含むが、これらに限定されない、本研究への参加に悪影響を及ぼす医学的または臨床的状態の既往歴があるか、または現在併存している:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- T リンパ球または T リンパ球受容体のワクチン接種、移植(固形臓器、幹細胞、および骨髄移植を含む)および/または拒絶反応抑制療法の病歴</li> <li>- 進行性多巣性白質脳症(PML)の診断歴またはベースラインの MRI で PML を示唆する所見の証拠</li> <li>- 調査中の治験薬(IMP)は免疫能を低下させる可能性があるため、ヒト免疫不全ウイルス感染の既往のある患者は除外する</li> <li>- 活動性または潜伏性結核の既往歴(参加者が抗結核治療の全コースを完了しているか、または参加者が適切に処置されており、免疫抑制剤による処置を開始できることが専門家によって文書化されていない限り);結核スクリーニング検査は、研究開始前および臨床的に指示された場合は研究期間中、地域の医療機関の推奨に従って行われるべきである。血液検査(例えば、QuantiFERON(登</li> </ul> | 30 |
|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 40 |

【表 4 - 2】

| 区分           | 基準                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|              | <p>録商標)-TB ゴールド検査)が好ましい;血液検査が利用できない<br/>か、血液検査の結果が不明な場合は、皮膚検査(例えば、ツベルク<br/>リン皮膚検査)が許容される</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 治験責任医師が判断した、この研究への参加または IMP 投与に悪<br/>影響を及ぼす任意の他の活動性感染症</li> <li>- 初回スクリーニング来院前の 10 年以内に悪性腫瘍の既往歴。子<br/>宮頸部のインサイチュで効果的に処置された癌腫または適切に処<br/>置された皮膚の非転移性扁平上皮もしくは基底細胞癌腫は除く</li> <li>- 初回スクリーニング来院前の 1 年以内にアルコールまたは薬物乱<br/>用の既往歴</li> <li>- 初回スクリーニング来院前の 2 年以内に入院を要する精神疾<br/>患、行動状態、うつ病の既往歴</li> <li>- 臨床的に重要であると治験責任医師が判断した、任意のスクリー<br/>ニング検査値または ECG の正常範囲外の値の存在</li> <li>- 肝胆道系疾患の基礎として定義される肝障害の存在、また<br/>はアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)スクリーニン<br/>グ&gt;3×正常上限(ULN)</li> </ul> | 10 |
|              | <p>E 04. スクリーニング時に、参加者は、B 型肝炎表面抗原および/または<br/>B 型肝炎コア抗体に対して陽性であり、および/または C 型肝炎抗<br/>体に対して陽性である。</p> <p>E 05. 参加者は、次のいずれかに該当する:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 初回スクリーニング来院前のいずれかの時点における出血性障害<br/>または既知の血小板機能障害</li> <li>- スクリーニング来院時の血小板数が 150000 / <math>\mu</math> L 未満</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 20 |
|              | <p>E 06. 参加者は、スクリーニング来院時のリンパ球数が正常(LLN)下限未<br/>満である。</p> <p>E 07. 参加者は、初回治療来院前の 2 カ月以内に、任意の生(弱毒化)ワク<br/>チン(限定されないが、水痘帯状疱疹、経口ポリオ、および鼻腔イ<br/>ンフルエンザを含む)を受けたことがある。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30 |
| 前治療/併用<br>治療 | <p>E 08. 参加者は、任意のベースライン評価(インターフェロンベータまた<br/>は酢酸グラチラマー処置にはウォッシュアウトは必要ない)の前<br/>に、指定された期間内に以下のいずれかの薬剤/処置を受けたこと<br/>がある:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 40 |

【表 4 - 3】

| 区分                                                                                | 基準                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E 09.                                                                             |                                                                                                |
| 医薬                                                                                | 必要なウォッシュアウト期間内に使用/使用された場合は除外                                                                   |
| 全身性コルチコステロイド、副腎皮質刺激ホルモン                                                           | スクリーニング MRI スキャンの 1 カ月前                                                                        |
| フマル酸ジメチル                                                                          | 無作為化の 1 カ月前                                                                                    |
| 静脈内(IV)免疫グロブリン、フィンゴリモド、ナタリズマブ(無作為化の 6 カ月前にナタリズマブを中止した参加者は、PML を除外するために評価されるべきである) | 無作為化の 2 カ月前                                                                                    |
| テリフルノミド                                                                           | 無作為化の 2 年前または無作為化の 1 カ月前に、参加者は加速的な除外手順を受け、テリフルノミドの血漿レベルが以下であることが文書化されている場合<br>無作為化前に 0.02 mg/L |
| オクレリズマブおよびリツキシマブなどの B 細胞除去療法                                                      | 無作為化の 6 カ月前、または B 細胞数が正常値に戻るまでのいずれか長い方                                                         |
| アザチオプリンおよびメトトレキサートなどの軽度から中等度の免疫抑制/化学療法薬                                           | 無作為化の 6 カ月前                                                                                    |
| 高免疫抑制/化学療法薬:最大 120mg/m <sup>2</sup> 体表面積のミトキサントロン、シクロホスファミド、クラドリビン                | 無作為化の 2 年前                                                                                     |
| アレムツズマブ                                                                           | 無作為化の 4 年前                                                                                     |
| リンパ系照射、骨髄移植、ミトキサントロン(処置後の心毒性の証拠を伴う、または累積生涯用                                       | いつでも                                                                                           |

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

| 区分                                                                | 基準                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                   | 量>120mg/ m <sup>2</sup> )、他の強力な免疫抑制処置であり、非常に長期にわたる効果を有するもの      |
| E 10.                                                             | 参加者は、表 12 に列挙されるように、CYP3A または CYP2C8 肝酵素の強力な誘導剤または阻害剤を受けている。    |
| E 11.                                                             | 参加者は、以下を含む抗凝固/抗血小板療法を受けている:                                     |
|                                                                   | - アセチルサリチル酸(アスピリン)                                              |
|                                                                   | - 抗血小板薬(例えば、クロピドグレル)                                            |
|                                                                   | - ワーファリン(ビタミン K 拮抗薬)                                            |
|                                                                   | - ヘパリン、例えば、低分子量ヘパリン(アンチトロンビン剤)                                  |
|                                                                   | - ダビガトラン(直接トロンビン阻害剤)                                            |
|                                                                   | - アピキサバン、エドキサバン、リバロキサバン(直接第 Xa 因子阻害剤)                           |
| 注記:上記の薬剤は、少なくとも 8 日前に中止する必要があるアスピリンを除き、研究薬投与前に 5 半減期以上で中止する必要がある。 |                                                                 |
| 先行する/同時の臨床試験の経験                                                   | E 12. 参加者は、以前に BTK 阻害剤の任意の臨床試験に参加したことがある。                       |
|                                                                   | E 13. 参加者は最初のスクリーニング来院前に、他の治験薬を 3 カ月または 5 半減期のいずれか長い方の期間内に服用した。 |
| 診断的評価                                                             | E 14. 参加者は初回スクリーニング来院時に EDSS スコアが 5.5 を超えている。                   |
|                                                                   | E 15. 参加者は無作為化の 30 日前に再発したことがある。                                |

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

| 区分   | 基準                                                                                                                                                                                   |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 他の除外 | E 16. 規制上または法律上の秩序のために施設に収容され、受刑者であり、または法的に施設に収容されていること。                                                                                                                             |    |
|      | E 17. 参加者は、スポンサーまたは治験責任医師(国際調和協議会(ICH)の医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)省令 E6 の第 1.61 項とともに)に依存する。                                                                                                 | 10 |
|      | E 18. 参加者は、研究介入もしくはその構成要素のいずれかに感受性であるか、または治験責任医師の意見では、研究への参加を禁忌とする薬物または他のアレルギーを有している。                                                                                                |    |
|      | E 19. 参加者は妊娠中または授乳中の女性である。                                                                                                                                                           |    |
|      | E 20. 参加者は、初回スクリーニング来院の 4 週間以内に以下のいずれかを有する:                                                                                                                                          |    |
|      | - 発熱 ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )                                                                                                                                                   |    |
|      | - 抗生物質、抗ウイルス薬、または抗真菌薬による処置を必要とする持続性の慢性または活動性の再発性感染症                                                                                                                                  | 20 |
|      | E 21. スクリーニング来院の 6 カ月前までに自殺未遂の既往歴があり、研究期間中にコロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)でカテゴリー 4 もしくは 5 の自殺念慮を示しているか、または治験責任医師の判断で参加者が自殺未遂のリスクがあると判断された場合。                                                  |    |
|      | E 22. 参加者は、初回のスクリーニング来院前の 4 週間以内に大手術を受けたことがあり、参加者の安全性に影響を及ぼしたり、(治験責任医師が判断した)免疫反応に影響を及ぼしたり、期間中に待機手術を計画したことがある。                                                                        | 30 |
|      | E 23. 参加者は、この研究への参加に悪影響を及ぼす心血管疾患(New York Heart Association [NYHA]分類によるステージ III または IV の心不全を含む)、または腎疾患、神経疾患、内分泌疾患、消化管疾患、肝疾患、代謝疾患、肺疾患、またはリンパ疾患など、治験責任医師の判断により、重大な他の併存疾患の既往歴または存在を有する。 |    |
|      | E 24. 参加者は非協力的であるか、または参加者が研究手順を遵守しない可能性があると思われる任意の状態を有する。                                                                                                                            | 40 |

## 【0165】

## 実施例 1. 4 - 研究介入

研究介入は、研究プロトコルに従って研究参加者に投与することが意図された任意の調査介入（複数可）、市販薬（複数可）、プラセボまたは医療機器（複数可）と定義される。

## 【0166】

## 実施例 1. 4 A - 実施された研究介入（複数可）

この研究介入には、IMP および非治験用医薬製品（NIMP）が含まれる。盲検性を維持するため、参加者は、BTK 阻害剤および／またはプラセボを盲検下で 1 日 1 回、4

錠を受ける。介入の詳細を表 5 に提供する。

【0167】

【表 5】

表 5-投与された研究介入の概要

| 研究介入名        | BTK 阻害剤                                   | マッチするプラセボ                |
|--------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| 投薬形態         | フィルムコーティング錠                               | フィルムコーティング錠              |
| 単位用量強度(複数可)/ | 5、15、30、および 60 mg 用量                      | N/A                      |
| 投薬レベル(複数可)   | に達するまで 1 日に最大 4 錠                         |                          |
| 投与経路         | 経口                                        | 経口                       |
| 投薬指示         | 5、15、30、および 60 mg 用量<br>に達するまで 1 日に最大 4 錠 | 二重盲検維持のため 1 日に<br>最大 4 錠 |

10

【0168】

NIMP：T1 造影剤増強 MRI シーケンスには、放射線学的、シグナル増強、静脈内 (IV) 造影媒体を使用する。地域で承認された媒体を用いる。

【0169】

実施例 1. 4A1-バイアスを最小限にするための測定：無作為化および盲検化

全参加者を、クロスオーバー前の BTK 阻害剤 (コホート 1) またはプラセボ (コホート 2) 期間と同等の比率で、IVRS / IWRS を用いて、8 群 (各 2 コホートの 4 用量群) のうちの 1 群に中央で割り当てる。参加者は、研究に 1 回を超えて無作為に割り当てることができない。試験を開始する前に、IVRS の電話番号および通話方向、ならびに / または IWRS のログイン情報および指示が各施設に提供される。研究介入は、研究来院時に実施スケジュール (表 1) に要約して分配される。参加者には、研究への復帰介入を再分配してはならない。

20

30

【0170】

盲検解除 (IVRS / IWRS)：IVRS / IWRS は、盲検解除指令でプログラムされている。緊急事態の場合、治験責任医師は、参加者の処置割り当ての盲検解除が正当であるかどうかを判断する唯一の責任を負う。このような判断を下すには、常に参加者の安全を第 1 に考えなければならない。治験責任医師が盲検解除が正当であると判断した場合、治験責任医師は、参加者の処置割り当てを盲検解除する前にスポンサーに連絡するようあらゆる努力を払うべきである。ただし、参加者の緊急処置を遅らせる可能性がある場合はこの限りではない。参加者の処置割り当てが盲検解除された場合、盲検解除後の 24 時間以内にスポンサーに通知しなければならない。盲検が解除された日付および理由は、該当する場合、原資料および症例報告書に記録しなければならない。

40

【0171】

この研究は、用量および BTK 阻害剤-プラセボ投与順序について盲検化する。異なる BTK 阻害剤の用量レベルの錠剤とプラセボは同一である。倫理上の配慮から、プラセボ期間は 4 週間に制限され、研究期間の開始時に安全性事象をより客観的に評価することができ、また臨床評価項目の評価の客観性に付加される。

【0172】

治験責任医師は、MS に関連しない所見を除き、参加者の安全性を評価するために伝達される MRI データにアクセスすることができない。施設の放射線科は、MRI に関する MS 以外のいずれの所見を治験責任医師に適時に報告する責任を負う。

50

## 【0173】

独立データモニタリング委員会（IDMC）は、この試験の安全性を定期的にモニタリングするために使用される。非盲検データは、非盲検の独立統計学者によるIDMCレビューのために提供される。研究チームのメンバー、治験責任医師、および研究参加者は、盲検解除データにアクセスすることができない。

## 【0174】

## 実施例 1.4B – 併用療法

参加者が登録時に受け取り、または研究中に受け取った任意の医薬またはワクチン（市販薬または処方薬、ビタミン、および／またはハーブサプリメントを含む）は、使用理由、開始日および終了日を含む投与日、ならびに用量および頻度を含む投薬情報とともに記録される。

## 【0175】

登録前 4 週間に受けたすべての前処置薬、ならびに前処置MS、およびMSまたは合併症を評価するために臨床的に重要と考えられるすべての処置についても、同じデータを回収する。高用量グルココルチコイドによるMS再発の標準処置は許容される。このような処置については、地域のガイダンスに従わなければならない。

## 【0176】

表 4 において除外される薬剤に加えて、研究を通して、以下の医薬は禁止される：

- 他のMS疾患修飾処置
- アセチルサリチル酸（アスピリン）
- 抗血小板薬（例えば、クロピドグレル）
- 抗凝固薬、例えば、ワーファリン、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ダビガトラン、およびアピキサバン、エドキサバン、リバロキサバン。

## 【0177】

パラセタモール／アセトアミノフェンは、3 g／日以下の用量で、研究期間中はいつでも使用が認められる。既存の医学的状态または新たな事象の処置に臨床的に必要であれば、研究の経過中、推奨用量でNSAID（アセチルサリチル酸を除く）を短期間（最大 5 日間）与えることができる。治験責任医師は、NSAID（および任意の他の併用薬）の使用をCRFに記録する。

## 【0178】

インビトロ実験およびインシリコモデリングは、胃酸還元剤がBTK阻害剤の血漿曝露を低減させる可能性を実証している。プロトンポンプ阻害剤（例えば、オメプラゾール）の使用は避けるべきである。制酸薬（例えば、炭酸カルシウム）の使用は、BTK阻害剤投与の 2 時間以上前または 2 時間後に制酸薬投与を行う場合には、BTK阻害剤投薬に対して時差を設けるべきである。H<sub>2</sub>受容体拮抗薬（例えば、ラニチジン）の使用はまた、BTK阻害剤投薬に関して、時差を設けるべきであり、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の投与は、BTK阻害剤投与の 10 時間以上前または 2 時間後に行われるべきである。胃酸の低減を介してBTK阻害剤の血漿曝露に影響を及ぼす可能性のある例示的な薬物のリストについては表 13 を参照されたい。

## 【0179】

前臨床薬物代謝研究に基づくと、BTK阻害剤はCYP3AおよびCYP2C8アイソザイムの基質であり、したがって、CYP3Aおよび／またはCYP2C8代謝を誘導または阻害する他の薬物と同時投与した場合、BTK阻害剤の血漿曝露量に変化する可能性がある。これまでヒトでの研究は行われてなく、したがって、可能であれば、CYP3AまたはCYP2C8を強力に阻害または誘導する薬物は避けるべきである。使用されるべきではない薬剤のリストについては表 12 を参照されたい。

## 【0180】

## 実施例 1.4C – 用量変更

この研究では、用量低減は予想されない。参加者、治験責任医師、およびスポンサーチームは、割り当てられた用量レベルに関して盲検化される。AE（実施例 1.4E および

10

20

30

40

50

1. 8) のため、処置を中断するか、または必要と判断された場合には処置を中止する必要がある場合がある。

【0181】

実施例 1. 4 D – 研究終了後の介入

この試験の 16 週目の来院を完了した参加者には、別々の非盲検 L T S 研究を提供する。二重盲検処置期間の完了時、すでに D R I 研究に登録している参加者およびその後のすべての参加者に、B T K 阻害剤の安全性および忍容性を評価するための L T S 追跡研究への登録の選択肢が与えられる。

【0182】

実施例 1. 4 E – 研究介入の中止および参加者の中止／撤回

処置に対する同意の撤回は、追跡調査のための来院に対する同意の（追加的な）撤回、および非参加者との接触（例えば、医療記録チェック）フォローアップに対する同意の撤回とは区別されるべきである。機関は、同意の撤回のいずれの場合も記録すべきである。

【0183】

実施例 1. 4 E 1 – 研究介入の中止

決定的な中止：I M P は可能な限り継続すべきである。I M P が停止された場合は、一時的に中止できるかどうかを判断すべきであり、決定的な I M P 中止は最後の手段とすべきである。いずれの I M P 中止も、e C R F に完全に文書化される。いずれの場合でも、参加者は可能な限り研究に参加し続けるべきである。決定的な介入中止とは、理由の如何を問わず、研究期間中いつでも参加者を I M P に再曝露しないという治験責任医師の決定的な決定、または参加者が I M P に再曝露しないという治験参加者の決定的な決定に伴ういずれもの介入の中止である。参加者が、セクション 10. 6 に概説された条件のうちの 1 つを満たす場合、または治験責任医師が参加者にとって最善の利益であると考えられる場合には、治験責任医師は、肝機能異常に対する研究介入を中止することを考慮すべきである。登録後に E D G に臨床的に重要な所見（限定されないが、F r i d e r i c c i a の式 [ Q T c F ] を用いて補正した Q T 間隔のベースラインからの変化を含む）が認められた場合、治験責任医師または適格な被指名人は、参加者が研究を継続することができるかどうか、および参加者管理に何らかの変更が必要であるかどうかを判断する。E C G 変化のために研究介入を決定的な中止を決定するには、心臓専門医による E C G 所見のレビューを考慮する必要がある。回収の時点で印刷された E C G のこのレビューは文書化される。いずれもの新たに臨床的に関連した所見は、有害事象として報告される。

【0184】

介入中止の時点（処置終了の来院時）および追跡調査時に回収されるデータ、ならびに完了する必要がある任意の追加評価については、S o A（表 1）を参照されたい。任意の異常な臨床検査値または E C G パラメーターは、関係する参加者のための介入の決定的な中止の決定がなされる前の 24 時間後に、確認のために直ちに再チェックされる。介入を早期に中止した場合は、処置終了来院を行う。

【0185】

参加者は、治験完了時まで、またはこのプロトコールに規定されるように追跡される A E の回復もしくは安定化時までのいずれか遅い方で、このプロトコールに規定される研究手順に従って追跡される。可能であれば、および介入の決定的な中止後、参加者は、P K 試料を含む I M P を用いて、通常、最終処置日に計画された手順を用いて評価される。詳細は S o A（表 1）に提供される。決定的な介入中止のすべて症例は、確認されたと判断された場合、e C R F の該当頁に治験責任医師が記録する。

【0186】

A E および／または臨床検査値異常および／または E C G 異常が疑われるため、治験責任医師は一時的な介入中止を考慮することができる。すべての一時的な介入中止については、中止期間を e C R F の該当頁に治験責任医師が記録する。治験責任医師により決定された一時的な介入中止は、参加者に投与されなかった 1 回を超える用量に相当する。

【0187】

IMPによる介入の再開は、治験責任医師が最善の医学的判断により、当該事象の発現におけるIMP（複数可）の責任の可能性が低いと判断し、研究の選択基準を満たしていると判断した時点で、綿密であり、適切な臨床および／または臨床検査モニタリングのもとで行われる（表3を参照されたい）。

【0188】

実施例1.4E2－参加者の中止／撤回

参加者は、自らの要請によりいつでも研究を撤回することができ、または安全性、行動、コンプライアンス、もしくは管理上の理由により、治験責任医師の決定によりいつでも研究を撤回することができる。

－ 参加者が将来の情報の開示に関する同意を撤回した場合、スポンサーは、このような同意の撤回前に回収したいずれのデータも保持し、継続して使用することができる

－ 参加者が研究を撤回した場合、参加者は、採取した任意の試料および検査しなかった試料の廃棄を要請することができ、治験責任医師はこれを施設研究記録に文書化しなければならない

－ 研究中止時および追跡時に回収されるデータ、ならびに完了すべきさらなる評価については、SoA（表1）を参照されたい

－ 参加者がもはやIMPの摂取を希望しない場合は、研究に留まることを奨励される。

【0189】

治験責任医師は、主要な来院について参加者と検討するべきである。すべての研究データの価値は、研究の公衆衛生上の価値にとって重要であることを強調すべきである。

【0190】

研究介入を撤回した参加者には、可能性のあるAEが自らの判断にどの程度寄与しているかを明示的に尋ね、引き出されたAEに関するいずれもの情報を記録しなければならない。

【0191】

すべての研究撤回は、治験責任医師がeCRFの適切なスクリーニングおよび参加者の医療記録に記録される。医療記録には、少なくとも撤回日とその理由を文書化するべきである。

【0192】

さらに、参加者は、研究への参加に対する同意を撤回することができる。介入に対する同意の撤回は、追跡のための来院に対する同意の撤回、および非参加者の接触追跡（例えば、医療記録チェック）に対する同意の撤回とは区別されるべきである。施設は、同意の撤回のいずれの場合も文書化するべきである。

【0193】

研究から撤回した参加者は、研究において再度無作為化（処置）することはできない。参加者およびキット番号は再利用されない。

【0194】

実施例1.4E3－追跡不能

参加者がたびたび予定来院に戻らず、研究施設によって連絡を取ることができない場合、追跡不能とみなされる。

【0195】

参加者が必要な研究来院のために戻らなかった場合、以下の措置を講じる：

－ 施設は、割り当てられた来院スケジュールを維持することの重要性について、参加者に連絡し、来院しなかった来院をできるだけ早くスケジュール変更し、参加者が治験を希望しているかどうか、および／または治験を継続すべきかどうかを確認しなければならない。

－ 参加者が追跡不能とみなされる前に、治験責任医師または被指名人は、参加者との連絡を取り戻すためにあらゆる努力をしなければならない（可能であれば、電話で3回、必要であれば、参加者の最新の既知の郵便アドレスまたは地域の同等の方法に対する証明付き書状）。これらの接触の試みは、参加者の医療記録に記録されるべきである。

10

20

30

40

50

－ 依然として到達不能である参加者は、研究を撤回したとみなされる。

【0196】

実施例 1. 5－研究の評価と手順

研究手順およびそれらの時期を S o A（表 1）に要約する。プロトコルの免除または適用除外は認められない。手順がプロトコルに特定された基準を満たし、S o A（表 1）に定義される時間枠内に行われるという条件で、参加予定者の通常の臨床管理（例えば、血球数）の一部として行われ、インフォームドコンセントフォーム（ICF）に署名する前に取得された手順をスクリーニングまたはベースライン目的に利用することができる。研究介入を早期に中止した場合は、処置終了来院を行う。参加者は、早期の処置終了来院後の 2～4 週間で再来院する。

10

【0197】

実施例 1. 6－有効性評価

実施例 1. 6 A－磁気共鳴画像評価

G d 造影剤を伴うかまたは伴わない頭部（脳）MRIを行う。基本MRIは、全研究施設の全参加者に対して行われ、G d 造影剤の有無にかかわらず、T 2 および T 1 強調シーケンスからなる。脳への特定の静注 G d 造影剤の沈着に関連する潜在的な安全性リスクのため、これらの薬剤は、地域の推奨／規制に従って使用されるべきである（Fischer JSら、「The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment」、National MS Society Clinical Outcome Assessment Task Force. Mult Scler. 1999年；5 巻（4 号）：244～50 頁）。

20

【0198】

S o A（表 1）に従い、各来院時に、新規 T 1 G d 造影高信号および新および拡大 T 2 病変を評価し、病変数および前回の MRI スキャンの病変数を比較する。特に指定のない限り、ベースラインの脳 MRI は、すべての MRI 由来評価項目を評価するための基準として使用される。ベースライン MRI は、無作為化来院前に行った最後の MRI である。標準化された評価項目評価は、脳 MRI スキャンの中核レビューによって保証される。MRI から導出されたすべての評価項目について、盲検中核レビューを行う。磁気共鳴映像法のレビューアーは、処置割り当ておよび他の参加者データについて盲検化される。脊椎 MS 病変が治験責任医師により疑われる場合は、脊椎 MRI が必要となる場合がある。脊椎 MRI は地域的に評価され、e CRF で報告される。脊椎 MRI については、中核レビューを行わない。

30

【0199】

探索的有效性評価のための磁気共鳴画像法は、局所および全脳体積評価、T 1 および T 2 画像の追加分析、ならびに磁気移動比および感受性強調画像などのシーケンスを用いる。

【0200】

実施例 1. 6 B－多発性硬化症の再発

多発性硬化症の再発が疑われる場合の予定外の評価来院：参加者は、新たな神経学的症状および以前の症状の再発または悪化を直ちに治験責任医師に報告するよう指示される。報告された症状はすべて回収される。参加者が、再発と一致する可能性のある症状を報告した場合、治験責任医師との予定外の評価来院を可能な限り速やかに（できる限り症状発現から 7 日以内に）スケジュールする。治験責任医師は、報告されたエピソードが MS 再発の定義と一致しているかどうかを評価する（実施例 1. 6 B を参照されたい）。MS 再発の定義と一致する場合、または何らかの疑問があり、再発を除外できない場合は、EDSS 評価を行うべきである。予定外の来院活動は S o A（表 1）に詳述されており、MS 以外の病理学がそれについての原因である場合には、S o A を適応させる必要があり、安全性の追跡および最適な処置決定には追加の検査または臨床検査が必要である。

40

50

## 【0201】

多発性硬化症の再発：本研究の目的で、MS再発は、神経学的検査で客観的変化を伴う急性、新たな神経学的症状または以前の神経学的症状の悪化と定義される。症状は、以下の通りでなければならない：

- ・ MSに起因する
- ・ 24時間以上続く、および
- ・ 正常な体温で存在する（すなわち、感染なし、過度の運動なし、または過度に高い周囲温度でない）で存在すること。

## 【0202】

注記：薬物（インターフェロンベータの注射後の数時間以内に起こることは稀である）、中核体温の上昇（Uhthoff現象）、または全身性サイトカイン放出（アテムツズマブの投与に伴って起こるものなど）により、以前に脱髄した経路における伝導の一過性障害に合理的に起因することができる症状および徴候の増悪または再発は、再発とはみなされない。

10

## 【0203】

実施例1.6C－拡張障害ステータススケール評価

治験責任医師は、SoA（表1）に示されるように、EDSS評価（Kurtzke JF、Neurology. 1983年；33巻（11号）：1444～52頁）を行う。

## 【0204】

治験責任医師は、標準的な神経学的検査の文脈で機能システムを評価し、参加者の可動性、歩行、および補助器具の使用に関する情報とともに、EDSSの報告指示に従ってこれらの評価を報告する。7つの機能領域（視覚、脳幹、錐体〔運動〕、小脳〔協調〕、感覚、大脳および腸／膀胱）の各々における神経学的症状の標準EDSS評価を行う。歩行はまた評価の一部として評価される。疲労は任意に評価されるが、EDSSスコアには寄与しない。

20

## 【0205】

実施例1.7－安全性評価

すべての安全性評価の時間点をSoA（表1）に示す。AEおよびSAEの定義は、実施例1.8Bに見出すことができる。このプロトコルの目的で、MS再発（実施例1.6B）は、SAEの基準を満たす場合を除き、AEとしての報告を免除される。重篤でないMS再発は、特殊なeCRF頁で回収され、有効性評価項目として分析される。MS再発評価（例1.6B）の結果、MS再発の基準を満たさないと結論付けられた事象は有害事象として報告される。

30

## 【0206】

実施例1.7A－身体検査

完全な身体検査には、少なくとも、一般的な外観、頭頸部、腹部、リンパ節、皮膚（打撲傷、点状出血などの出血の兆候）、心血管系、呼吸器系、胃腸系、筋骨格系、および神経系の評価が含まれる。身長および体重もまた測定し、記録する。簡単な身体検査には、少なくとも、皮膚、肺、心血管系、および腹部（肝臓および脾臓）の評価が含まれる。治験責任医師は、過去の重篤な疾患に関連する臨床徴候に特に注意を払うべきである。任意の新たな所見または過去の所見の悪化が認められたことは、新たなAEとして報告されるべきである。SoA（表1）は身体検査のスケジュールを提供する。

40

## 【0207】

実施例1.7B－バイタルサイン

体温、脈拍数、呼吸数、および血圧を評価する。研究を通して、同じ温度測定方法を用いるべきである。血圧および脈拍の測定は、完全に自動化された装置を用いて座位または仰臥位で評価される。同じ参加者について、研究を通して、同じ位置測定値を用いるべきである。手動テクニックは、自動化された装置が利用できない場合にのみ使用される。血圧測定の前にはカフェインを含む飲み物は避けるべきである。血圧および脈拍の測定は、

50

気を散らすこと（例えば、テレビ、携帯電話）なく静かな環境での参加者のために、少なくとも5分間の安静を前もって行うべきである。バイタルサイン（臨床検査のための採血前にとられる）は、1つの脈、3つの血圧測定（少なくとも1分間の間隔で連続3回の血圧測定を記録する）、および呼吸数で構成される。3つの血圧測定値の平均を記録する。

【0208】

#### 実施例1.7C-心電図

心拍数を自動的に算出し、PR、QRS、QTおよびQTc間隔を測定するECG機器を用いて、SOA（表1）に概説されているようにシングル12誘導EDGを得る。各ECG検査には、少なくとも1つのより長いリズムモニタリング記録を組み込む必要がある。ECGは、異常性の確認および臨床評価のために心臓専門医によりレビューされる。QTc撤回基準および必要であり得るQTc値の追加については、実施例1.4Eを参照されたい。

10

【0209】

#### 実施例1.7D-臨床安全性の臨床検査評価

行われる臨床検査のリスト、ならびにSOA（表1）のタイミングおよび頻度については、実施例1.16を参照されたい。治験責任医師は、臨床検査報告書をレビューし、本レビューを文書化し、研究中に生じた臨床的に関連する変化をeCRFのAEのセクションに記録する。臨床的に重大な異常臨床検査所見とは、治験責任医師が参加者の状態について予想したよりも重度であると判断しない限り、基礎疾患と関連のないものをいう。研究に参加中、または研究介入の最終投薬後の4週間以内に臨床的に有意な異常があると判断された値を有する臨床検査はすべて、正常値またはベースライン値に戻るか、治験責任医師または医学的モニターによりもはや臨床的に重要ではないと判断されるまで、繰り返されるべきである。このような値が、治験責任医師により妥当と判断された期間内に正常／ベースラインに回復しない場合は、病因を特定し、スポンサーに通知すべきである。実施例1.16に定義されるように、プロトコルが必要とするすべての臨床検査評価は、臨床検査マニュアルおよびSOA（表1）に従って行われる。機関のローカル検査室で行われた非プロトコル特定の検査室評価からの検査値が、参加者管理の変更を必要とするか、または治験責任医師によって臨床的に重要であると見なされた場合（例えば、SAEまたはAEまたは用量変更）、結果はeCRFに記録される。

20

【0210】

#### 実施例1.7E-自殺リスクモニタリング

BTk阻害剤はCNSに活性であると考えられ、したがって、ルーチンの自殺リスクモニタリングが行われる。コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）および苦情の徹底的な臨床評価を自殺リスク評価に使用する。臨床的に重要な観察または事象はすべて、AEとして報告される。C-SSRSは、参加者の生涯の自殺傾向を評価し、研究を通じて自殺関連事象を追跡するために使用されるツールである。構造化インタビューは、自殺念慮の記憶を促し、実際の／潜在的な致死性を伴う思考、行動、および企図の強さを含む。SOA（表1）に示される時間点で、治験責任医師または適格な被指名人がスケールを管理する。

30

【0211】

#### 実施例1.8-有害事象および重篤な有害事象

##### 実施例1.8A-特に関心のある有害事象

AE SIとは、スポンサーの製品またはプログラムに特有の科学的小および医学的懸念を有するAE（重篤または非重篤）であり、治験責任医師がスポンサーに継続的にモニタリングし、直ちに通知する必要があるものをいう。このような事象を特徴付け、理解するためには、さらなる調査が必要となる場合がある。特に関心のある有害事象は、プロトコル改訂により、研究中に追加し、変更または削除することができる。

40

— 急性過敏症／アナフィラキシー

— 研究に登録された女性参加者の妊娠、ならびにIMP／NIMPの研究に登録された男性参加者の女性パートナーにおける妊娠；

50

・ 臨床研究に組み入れられた女性参加者、または臨床研究に組み入れられた男性参加者の女性パートナーに生じた妊娠。重篤性の基準（実施例 1. 8 B を参照されたい）のうちの 1 つを満たす場合にのみ、SAE として認定される。女性参加者が妊娠した場合は、IMP を中止すべきである。女性参加者または男性参加者の女性パートナーにおける妊娠のフォローアップは、転帰が決定されるまで必須である（実施例 1. 17 を参照されたい）。

－ IMP / NIMP を伴う症候性過量投薬（重篤または非重篤）：IMP / NIMP を伴う過量投薬（偶発的または意図的）とは、治験責任医師による疑われたか、または参加者により（系統的な錠剤数に基づくものではなく）自発的に通知された事象であり、意図された治療間隔内で少なくとも 2 倍の用量として定義され、被験薬に従って調整されたものである。注目すべきは、無症候性の過量投薬が標準的な AE として報告されている。

10

－ ALT の上昇：ALT のいずれもの上昇  $> 3 \times \text{ULN}$ 。

#### 【0212】

他のプロジェクト特有の AESI

500ms 以上の QTc または心臓専門医により確認された臨床的に重要な不整脈（例えば、心房細動、心房粗動）の ECG 観察であって、重篤な感染症、特に任意の日和見感染症を含むもの；SAE の原因となる中枢神経系または眼内出血などの重篤な領域または臓器の症候性出血を含む重大な出血性イベント；血小板低減症血小板数  $< 100 \times 10^9 / \text{L}$ 。

#### 【0213】

AE は、参加者（または、適切な場合には、介護者、代理人、または参加者の法定代理人）によって報告される。

20

#### 【0214】

治験責任医師および任意の適格な被指名人は、AE または SAE の定義を満たし、重篤な AE、研究介入もしくは研究手順に関連すると考えられる AE、または参加者に研究介入を中止させた AE の追跡に引き続き責任を負う事象の検出、文書化、および記録に責任を負う（実施例 1. 4 E を参照されたい）。

#### 【0215】

AE または SAE の定義は、実施例 1. 8 B に見出され得る。

#### 【0216】

実施例 1. 8 B – 有害事象：記録、評価、追跡および報告の定義および手順

有害事象（AE）：AE とは、参加者または臨床検査参加者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、研究介入との因果関係の有無にかかわらず、研究介入の使用に一時的に関連するものである。したがって、AE は、研究介入の使用に一時的に関連する、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（異常臨床検査値を含む）、症状または疾患（新たなまたは増悪）である可能性がある。

30

#### 【0217】

AE 定義を満たす事象：

－ あらゆる異常臨床検査値（例えば、血液学、臨床化学、または尿検査）または他の安全性評価（例えば、ECG、放射線学的検査、バイタルサイン測定）であって、ベースラインから悪化したものを含み、治験責任医師の医学的および科学的判断において臨床的に重要であると考えられるもの（すなわち、基礎疾患の進行とは無関係）。

40

－ 状態の頻度および／または程度の増加を含む、慢性または断続的な既存の状態の悪化。

－ 研究介入投与後に検出または診断された新たな状態は、それが研究開始前に存在していた可能性があるにもかかわらず、検出または診断された。

－ 薬物－薬物相互作用が疑われる徴候、症状、または臨床的後遺症。

－ 研究介入または併用薬のいずれかの過量投与が疑われる徴候、症状、または臨床的後遺症。

#### 【0218】

50

有効性の欠如または期待される薬理作用自体の不具合は、A E または S A E として報告されるが、有効性評価において把握される。

【0219】

A E 定義を満たさない事象：

－ 基礎疾患に関連する臨床的に重要な異常臨床検査所見または他の異常な安全性評価。ただし、治験責任医師が参加者の状態について予想されたよりも重篤であると判断した場合はこの限りではない。

－ 研究される疾患／障害、または研究される疾患／障害の予期される進行、徴候、もしくは症状。ただし、参加者の状態について予想されるよりも重度の疾患／障害を除く。

－ 内科的または外科的処置（例えば、内視鏡検査、虫垂切除術）：処置に至る状態は A E である。

－ 望ましくない医療上の出来事が発生しなかった状況（社会的および／または利便性の高い入院）。

－ 研究開始時に存在または検出された、悪化しない既存の疾患（複数可）または状態（複数可）の日々の変動予測

【0220】

上記の定義に従い、事象が A E でない場合、重篤な状態（例えば、研究中の疾患の徴候／症状のための入院、疾患の進行による死亡）が満たされていても、S A E とはならない。

【0221】

重篤な有害事象（S A E）：S A E とは、いずれかの用量で発現したあらゆる好ましくない医学的事象である：

a) 死に至る；

b) 生命を脅かす（「生命を脅かす」という用語は、参加者が事象／副作用の時点で死亡の危険にさらされていた事象／副作用を指し、より重症であれば仮定的に死亡に至った可能性のある事象／副作用を指すものではない）；

c) 入院を必要とするか、または既存の入院期間の延長をもたらす（一般に、入院とは、医師の診療所または外来では適切でなかった観察および／または処置のために、参加者が病院または救急病棟に収容されている（通常は少なくとも一晚の入院を含む）ことを意味する。入院中に発生する合併症は A E である。合併症により入院期間が延長し、またはいずれの他の重篤な基準を満たす場合は、事象は重篤である。「入院」が発生したかどうか、または「入院」が必要であったかどうかについて疑問がある場合には、A E は重篤とみなすべきである。ベースラインから悪化しなかった既存の状態に対する待機的処置のための入院は、A E とはみなさない）；

d) 永続的な障害／機能不全に至る（障害という用語は、ヒトが正常な生活機能を遂行する能力を著しく損なうことを意味する）。この定義は、日常生活機能を妨げるかまたは阻止する場合があるが、実質的な中断を構成しない、合併症を伴わない頭痛、悪心、嘔吐、下痢、インフルエンザ、および偶発的外傷（例えば、捻挫足関節）などの、比較的軽微な医学的意義のある経験を含むことを意図したものではない；

e) 先天異常／出生異常である；

f) 直ちに生命を脅かすものではなく、死亡または入院に至らない場合もあるが、参加者を危うくする場合がある重要な医学的事象などの他の状況、または上記定義に列挙された他の転帰のいずれかを予防するために内科的もしくは外科的介入を必要とする場合がある状況。これらの事象は、通常、重篤とみなすべきである。このような事象の例としては、侵襲性または悪性のがん、アレルギー性気管支虚腫のための救急外来または自宅での集中処置、入院に至らない血液疾患または虚腫、薬物依存または薬物乱用の発生が挙げられる。

【0222】

A E および／または S A E の記録および追跡

A E および S A E の記録：A E ／S A E が発現した場合、該事象に関連するすべての文

10

20

30

40

50

書（例えば、病院進行記録、臨床検査報告書、および診断報告書）をレビューし、eCRFにおけるすべての関連するAE／SAE情報を記録する。治験責任医師が、AE／SAEのeCRF頁に記入する代わりに、参加者の医療記録の写しをスポンサーの代表者に送付することは許されない。医療記録は、SAEおよびAESIの報告のための追加データとして提出する必要がある場合がある。このような場合は、参加者の氏名およびイニシャルをこの研究の参加者番号に置き換えて匿名化される。スポンサーから、特定の症例の医療記録の写しを求められた場合もあり得る。この場合、参加者番号を除き、すべての参加者識別子は、スポンサーに提出する前に、医療記録の写しに記入される。治験責任医師は、徴候、症状、および／または他の臨床情報に基づいて、事象の診断を確定しようとする。可能な限り、診断（個々の徴候／症状ではない）をAE／SAEとして文書化する。

10

#### 【0223】

強度の評価：研究中に報告されたAE／SAEの強度を評価し、以下のいずれかのカテゴリのうちの1つに割り当てる。

－ 軽度：参加者が容易に耐えられる事象であり、不快感を最小限に抑え、日常活動に支障をきたさないもの。

－ 中等度：十分な不快感をもたらし、日常生活に支障をきたす事象。

－ 重症度：日常生活に支障をきたす事象。重症度と評価されたAEは、SAEと混同してはならない。重症度とは、事象の強度を評価するために用いられるカテゴリであり、AEとSAEの両方を重症度と評価することができる。

#### 【0224】

事象は、SAEの定義に記載されているように、あらかじめ定義された転帰の少なくとも1つを満たす場合に「重篤」と定義され、重症度と評価された場合には「重篤」とは定義されない。

20

#### 【0225】

因果関係の評価：治験責任医師は、研究介入と各AE／SAEの発生との関係性を評価する義務を負う。関係の「合理的な可能性」は、関係を否定することはできないというよりもむしろ、因果関係を示唆する事実、証拠、および／または論拠が存在することを伝える。治験責任医師は、関連性を決定するために臨床的判断を使用する。基礎疾患（複数可）、併用療法、および他の危険因子などの代替の原因、ならびに研究介入投与との該事象の時間的関係を考慮し、調査する。また、治験責任医師は、自らの評価において、上市された製品について治験薬概要書（IB）および／または製品情報を参照する。

30

#### 【0226】

各AE／SAEについて、治験責任医師は、AE／SAEをレビューし、因果関係の評価を行ったことを医学的記録に文書化する。SAEが発現し、治験責任医師がスポンサーへの初回報告に含めるべき情報が最小限である場合もある。しかしながら、治験責任医師は、SAEデータをスポンサーに最初に送付する前に、すべての事象の因果関係を常に評価することが非常に重要である。治験責任医師は、追跡情報に照らして因果関係についての見解を変更し、更新された因果関係評価とともにSAEの追跡報告を送付することができる。因果関係の評価は、規制当局への報告要件を決定する際に用いられる基準の1つである。

40

#### 【0227】

AEおよびSAEの追跡：治験責任医師は、AEまたはSAEの性質および／または因果関係を可能な限り十分に解明するために、医学的に指示された場合、またはモニタリングチームの代表者の要請に応じて、追加測定および／または評価を行い、または手配する義務を負う。これには、追加の臨床検査または調査、組織病理学的検査、または他の医療専門家との相談が含まれる。新たなまたは更新された情報は、当初記入されたeCRFに記録される。研究に参加中または承認された追跡期間中に参加者が死亡した場合、治験責任医師は、病理組織学的検査を含む剖検所見の写しをスポンサーの代表者に提供する。新たなまたは更新された情報は、当初記入されたeCRFに記録される。治験責任医師は、いずれもの更新されたSAEデータを情報受領後24時間以内にスポンサーに提出する。

50

## 【0228】

S A E の報告：電子データ回収ツールを介してスポンサーに報告する S A E。スポンサーに S A E を報告するための主なメカニズムは、電子データ回収ツールである。電子システムが 24 時間以上利用できない場合、施設は、紙の S A E データ回収ツールを使用する（本明細書を参照されたい）。施設は、利用可能になった時点で、S A E データを電子システムに入力する。所定の施設で研究が完了した後、電子データ回収ツールをオフラインにし、新たなデータの入力または既存データの変更を防止する。施設が、研究参加者から新たな S A E の報告を受けた場合、または電子データ回収ツールをオフラインにした後に以前に報告された S A E に関する更新されたデータを受け取った場合、施設はこの情報を紙の S A E 報告書（実施例 1.8C を参照されたい）またはスポンサーに電話で報告することができる。

10

## 【0229】

症例報告書（C R F）を介してスポンサーに報告される S A E：この情報をスポンサーに送信するには、S A E に関する症例報告書のファクシミリ送信が好ましい。稀な状況で、ファクシミリ装置がない場合には、翌日配達郵便または宅配便で送付された S A E データ回収ツールの写しとともに、電話による通知を受け付けることができる。電話による最初の通知は、治験責任医師が指定された報告期間内に S A E C R F ページに記入し、署名する必要性を置き換えるものではない。

## 【0230】

実施例 1.8C - A E および S A E に関する情報を回収するための期間および頻度

20

すべての A E（S A E を含む）は、S O A（表 1）に規定された時点で I C F の署名から E O T まで回収される。すべての S A E および A E S I は、実施例 1.8B に指示されるように、24 時間以内に記録し、スポンサーまたは被指名者に報告される。治験責任医師は、最新の S A E データを入手後、24 時間以内にスポンサーに提出する。治験責任医師は、研究参加終了後、積極的に A E または S A E の発現を求める義務を負わない。しかしながら、治験責任医師は、参加者が研究を中止した後いつでも死亡を含む任意の S A E を知り、該事象が研究介入または研究参加と合理的に関連していると判断した場合は、速やかにスポンサーに通知する。A E および S A E の因果関係の記録、評価（evaluating）および評価（assessing）の方法ならびに S A E 報告書の作成および送付の手順を実施例 1.8B に提供する。

30

## 【0231】

実施例 1.8D - A E および S A E の検出方法

A E および／または S A E を検出する場合、偏りを生じさせないように注意する。参加者のオープンエンド型および非主導型の口頭質問は、A E の発現について質問するのに好ましい方法である。

## 【0232】

実施例 1.8E - A E および S A E の追跡

最初の A E / S A E 報告後、治験責任医師は、その後の来院／連絡時に各参加者を積極的にフォローすることが求められる。あらかじめ定められた研究の終了日に、すべての S A E および重篤でない A E S I（実施例 1.8B において定義される）を、回復、安定化、その他の理由で説明するか、または参加者が追跡不能となるまで追跡する（実施例 1.4E3 に定義される）。

40

## 【0233】

実施例 1.8F - 妊娠

女性参加者および男性参加者の女性パートナーにおけるすべての妊娠の詳細は、研究介入の開始後および研究の最後の来院まで回収される。妊娠が報告された場合、治験責任医師は妊娠を知ってから 24 時間以内にスポンサーに通知し、実施例 1.17 に概説した手順を行う必要がある。異常な妊娠転帰（例えば、自然流産、胎児死亡、死産、先天異常、子宮外妊娠）は S A E とみなされる。

## 【0234】

50

**実施例 1. 8 G – 心血管および死亡事象**

心房細動、心房粗動、500ms以上のQTcの観察、または他の臨床的に重大な不整脈は、この試験におけるAESEであり、スポンサーへの緊急報告の対象となる。他の心血管系事象はすべて、標準的な安全性報告および安全性監督慣行（IDMCによるデータレビューを含む）に従って報告される。ECG評価の一貫性を確保するため、ECG中枢レビューを行う。死亡事象は、死亡原因を明確にし、致死的事象の診断をSAEとして報告するために、標準的なSAE報告規則に従って報告される。

**【0235】****実施例 1. 8 H – 多発性硬化症の再発報告**

実施例 1. 6 Bに記載された評価から決定した多発性硬化症の再発は、すべての有効性評価項目と同様に、SAEの定義を満たす場合を除き、AEとして報告されることを免除する。MS再発のための入院は、施設でルーチンに行われる場合（例えば、高用量IVメチルプレドニゾン）、この研究の重篤度基準とはみなされない。MS再発の定義を満たさない他の神経学的症状の悪化は、一般的な安全性報告規則に従ってAEとして報告される。

**【0236】****実施例 1. 8 I – 磁気共鳴画像法からの安全性所見の報告**

磁気共鳴画像法スキャンは、いずれものMS以外の病理学について地域的にレビューする必要がある。このような所見の場合、適切な安全性報告を行うために、MRI報告書を治験責任医師に提出する必要がある。利用可能な場合は、診断が明確になるまでは、このようなMRI所見の原因としての病理学の診断または所見自体をAEとして報告する。MRI上の多発性硬化症の所見は、異常であり、したがって明確な安全性所見であるとみなされない限り、報告する必要はない。

**【0237】****実施例 1. 9 – 過量投薬の処置**

スポンサーは過量投薬に対して特別な処置を推奨しない。過量投薬の場合、治験責任医師は、以下を行うべきである：

- 直ちにメディカルモニターに連絡する。
- 研究介入をもちや全身的に検出することができず、活動性が終了するまで（少なくとも9日間）、参加者の任意のAE／SAEおよび臨床検査値異常を綿密にモニタリングする。
- 可能であれば、研究介入の最終投薬日から1日以内に、または、医療モニターの要請があれば（ケースバイケースで決定される）後に、PK分析用の血漿試料を入手する。
- eCRFに過量投薬の量、ならびに過量投薬の期間を文書化する。

**【0238】**

投薬の中断または変更に関する決定は、参加者の臨床評価に基づき、医学的モニターと相談して、治験責任医師によってなされる。

**【0239】****実施例 1. 10 – 薬物動態****実施例 1. 10 A – サンプルング時間**

BTk阻害剤のPK分析用の試料は、両コホートにおいて、すべての参加者に1、4、8、12、16週目の来院時に投薬1時間（±0.5時間）後に回収される。追加のPK試料は、両コホートにおいて、全参加者に4週目および12週目の来院時に投薬3時間（±0.5時間）後に回収される。PKサンプルング前の最新の食事のデータはeCRFに記述される。

**【0240】****実施例 1. 10 B – 薬物動態の取扱い手順**

各PK試料について合計2mLの血液を回収する。参加者あたりのPKの総血液量および研究において採取した試料の総数を表6に提示する。

**【0241】**

## 【表 6】

表 6-参加者あたりの血液体積および総試料数

| 参加者ごとの薬物<br>動態試料の数 | 薬物動態のための参加者<br>あたりの血液体積 | 薬物動態の研究における<br>試料の総数 |
|--------------------|-------------------------|----------------------|
| 7                  | 7 x 2 mL = 14 mL        | 7 x 120 試料 = 840 試料  |

10

## 【0242】

実施例 1. 10C - 生物学的分析法

BTK 阻害剤は、有効な LC/MS 法によりアッセイされる。

## 【0243】

実施例 1. 10D - PK パラメーター

IMP 摂取後の選択された時間点における BTK 阻害剤濃度を記述統計量を用いて報告する。定常状態における  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、AUC などの追加の薬物動態パラメーターを集団薬物動態手法を用いて推定した。

## 【0244】

実施例 1. 11 - 薬力学

20

実施例 1. 11A - サンプルング時間

PBMC 用に採取した静脈血試料を用いて、12 週目および 16 週目の来院時に、ベスライン（投薬前）および投薬 1 時間後（ $\pm 0.5$  時間）の BTK 阻害剤投薬時のリンパ球サブセット分析 BTK 占有率の測定に使用する（バイオマーカーサブスタディの一環として）。

## 【0245】

実施例 1. 11B - 薬力学パラメーターの生物分析法

末梢血単核細胞は、BTK 占有率を決定するために全血から調製される。記述統計量を用いて、選択した時間点での BTK 占有率を報告する。

## 【0246】

30

実施例 1. 12 - 薬理遺伝学

本研究の遺伝学的分析の構成要素に参加することに同意した参加者から DNA を分離するために、6 mL の血液試料を採取する。遺伝子研究への参加を希望しない参加者は、依然として本研究に参加することができる。試料は、BTK 阻害剤の PK または PD の変動に関連する内因性因子として、薬物代謝酵素および／または薬物トランスポーターの対立遺伝子変異体を調べるために収集される（実施例 1. 18）。

## 【0247】

DNA 抽出に失敗した場合は、参加者に遺伝的血液検体の補充を依頼することができる。

## 【0248】

40

実施例 1. 13 - バイオマーカー

バイオマーカー研究のための血漿および血清試料は、SoA（表 1）に規定されるように、この研究の全参加者から収集される。全参加者からの試料を、観察された臨床応答との関連性を評価するために、ニューロフィラメント軽鎖およびキチナーゼ 3 様 1 タンパク質および免疫グロブリンレベルについて検査する。PBMC 分離のための血液試料はまた、それらを処理のために中央検査室に迅速に送る能力によって選択された部位からすべての参加者において採取される。末梢血単核細胞試料は、試験期間中の選択されたリンパ球サブセット分析、ならびに他の可能性のあるバイオマーカーのために、BTK 受容体占有率の評価に使用される（実施例 1. 11B）。これらの試料すべてについて、約 50 mL の血液を採取する。

50

## 【0249】

## 実施例 1. 14 – 統計学的考察

## 実施例 1. 14 A – 統計学的仮説

この研究の主要目的は、BTK阻害剤処置の12週間の終了時の主要評価項目（脳MRIによって検出される新規Gd造影T1高信号病変の数）に基づいて用量－応答関係を評価することである。帰無仮説は、主要評価項目の平坦な無用量－応答曲線で、代わりに用量－応答シグナルが存在するというものである。

## 【0250】

## 実施例 1. 14 B – 試料サイズの決定

本研究では、120人の参加者が、2つのコホート（コホート1および2の各々において60人の参加者）で4つのBTK阻害剤用量のうちの1つに均等に無作為に割り当てられる。コホート1および2は、異なる処置順序を表し、参加者は各々、盲検的にBTK阻害剤またはプラセボにクロスオーバーする。

## 【0251】

コホート2の60人の参加者は、プラセボ処置の12週間にわたって新規Gd造影T1高信号病変の月平均数が一定であるとの仮定に基づいて、主要評価項目の分析についてプラセボデータとして利用される4週間のプラセボ導入から開始した。BTK阻害剤の12週間の終了時に一次評価項目を15%の参加者が認められなかったと仮定すると、105人の参加者（BTK阻害剤用量あたり26人）は、2段階のMCP-Modを用い、6つの事前に設定した用量－応答曲線（2つE<sub>max</sub>モデル、二次モデル、線形モデル、ロジスティックモデル、および指数モデル）により、85%の最大低減を検出する力が少なくとも83%であった。この計算では、コホート2における4週間のプラセボと12週間のBTK阻害剤の測定値の対象内の相関は-0.9~0.9であり、4週間後の新規Gd造影T1高信号病変のプラセボ平均数は $\geq 1$ である、2の分散パラメーターを仮定する。この力は、包括的Rアーカイブネットワーク（CRAN）からのパッケージ用量決定（Bornkamp B, Pinheiro J, Bretz F. Package ‘Dose Finding’, 2018年1月4日）を用い、負の二項回帰フレームワークにおける用量－応答モデリングについて考慮された6つの候補曲線を使用して計算された。

## 【0252】

## 実施例 1. 14 C – 分析の集団

分析の目的で、以下の集団を表7に示すように定義する。

## 【0253】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7-分析のための集団

| 集団               | 説明                                                                                                          |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 登録済み             | インフォームドコンセントフォームに署名したすべての参加者                                                                                |
| 研究介入に無作為に割り当てられた | 研究介入に無作為に割り当てられたすべての参加者                                                                                     |
| 修飾された包括分析(mITT)  | 主要有効性集団は、研究介入に曝露されたすべての無作為に割り当てられた参加者として定義される mITT 集団である。有効性分析は、無作為化スケジュールにより割り当てられた処置群に従って、受けた処置に関係なく行われる。 |
| 安全性              | すべての参加者は、研究介入に無作為に割り当てられ、研究介入を少なくとも 1 回受けた。参加者は、実際に受けた介入に従って分析される。                                          |

10

## 【0254】

20

## 実施例 1. 14D - 統計分析

## 有効性分析

一次分析：BTK 阻害剤と主要評価項目の用量－応答関係、BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時の脳 MRI において検出された新規 Gd 造影 T1 高信号病変の数の主要目的を、モデリング技術 (MCP-Mod) を用いた 2 段階多重比較法により、修正された包括分析 (mITT) 集団により評価した。この手法の最初のステップでは、第 1 種の誤差を制御する手順において、有効性シグナル（平坦な無用量－応答曲線の帰無仮説と比較）を試験する。用量－反応形状の不確実性を考慮するために、6 つの候補モデル：2 つの  $E_{max}$  モデル ( $ED_{50} = 10 \text{ mg}$ 、 $ED_{50} = 30 \text{ mg}$ )、線形モデル、二次モデル、ロジスティックモデル、および指数モデルは、多様で潜在的な用量－応答プロファイルをカバーすると考えられている。第 2 段階は、第 1 段階で有効性シグナルが確立された場合の用量－応答曲線の用量推定である。

30

## 【0255】

ベースラインの Gd 造影 T1 高信号病変数、処置、およびコホート（コホート 1 またはコホート 2）の共変量を用いた負の二項回帰モデルを用いて、BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時およびプラセボの 4 週間の終了時に、各 4 用量群における新規 Gd 造影 T1 高信号病変の平均数を評価する。コホート 2 からの無作為化後の 4 週間のプラセボデータ（すなわち、コホート 2 からの 4 週目のデータ）を、参加者が 12 週間にわたってプラセボを受ける場合には、Gd 造影 T1 高信号病変形成の割合が一定であると仮定して、12 週目のプラセボデータとして分析に利用する。コホート 2 の参加者は、プラセボデータ（4 週目）および 4 つの BTK 阻害剤用量（16 週目）のデータに寄与する。したがって、コホート 2 における 4 週間のプラセボ期間の測定値とその後の 12 週間の BTK 阻害剤処置期間との潜在的な相関を説明するために、一般化された推定式 (GEE) アプローチを用いて、SAS PROC GENMOD における繰り返しの記述を介して参加者内の相関を説明する負の二項モデルを適合する。MCP-Mod 手法に入力された平均病変数  $i_d$  のマイナス  $\log$  変換。主要評価項目についての BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時の平坦な用量－応答曲線（すなわち、用量－応答関係なし）の帰無仮説は、両側アルファ = 0.05 でファミリーごとの誤差率を制御するコントラスト検定とともに、6 つの候補用量－応答モデルの各々について一緒に評価される。ステップ 1 で有意な結果が得られた場合、一般化された赤池情報基準 (AIC) を用いて、6 つのあらかじめ定義された候補モ

40

50

デルからの最良適合モデルを選択する。

【0256】

主要分析は、BTK阻害剤の各用量に関するコホート1および2の併合データ（すなわち、コホート1の12週目およびコホート2の16週目における新規Gd造影T1高信号病変の数に関するデータ）に基づく。コホート1およびコホート2からのデータはまた、必要に応じて別途探索される。

【0257】

副次的評価項目の分析：BTK阻害剤処置の12週間の終了時のGd造影T1高信号病変の数の副次的評価項目については、同様の負の二項モデルおよびMCP-Mod手法を用いる。Gd造影T1高信号病変の総数について、プラセボ下で12週間にわたって病変形成率が一定であると仮定することは合理的であるため、コホート2の4週目のデータを12週目のプラセボデータとして用い、参加者内の相関を考慮しながら、主要評価項目に用いたものと同じアプローチを利用する。4つのBTK阻害剤の各用量について、経時的な記述的要約統計学を示す。

【0258】

新規または拡大T2病変の数について、4つのBTK阻害剤の用量ごとに、経時的な（4、8、12、および16週間）記述的要約統計学が提供される。さらに、4週目のデータをコホート2から12週目のプラセボデータに外挿することが妥当であると考えられる場合には、同様のMCP-Modアプローチを探索する。

【0259】

有効性の主要分析は、mITT集団に基づく。ベースラインからの変化により評価される評価項目については、ベースライン値は、研究介入の初回用量の開始前の無作為化来院時（1日目）またはそれ以前に回収した最終測定値と定義する。

【0260】

コホート1および2のデータを一次分析に統合する（すなわち、コホート1の12週目およびコホート2の16週目における新規Gd造影T1高信号病変数のデータ）。各コホートについて、必要に応じて、経時的（4週目、8週目、12週目、および16週目）に記述統計学を要約する。コホート1の要約には、BTK阻害剤処置の12週間後の4週間のプラセボ期間に関する記述統計学が含まれる。追加の有効性分析は、SAPに記載される。

【0261】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8-有効性分析

| 評価項目                                                               | 統計分析方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 一次                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                         |
| 脳 MRI で検出した場合、<br>BTK 阻害剤処置の 12 週間<br>の終了時に、新規 Gd 造影<br>T1 高信号病変の数 | <p>mITT 集団では、用量-応答関係を 2 段階の MCP-Mod 手法により評価する。この手法の最初のステップでは、1 種の誤差を制御する手法において、有効性シグナル(平坦な無用量-応答曲線の帰無仮説と比較)を試験する。用量-応答形状の不確実性を考慮するために、6 つの候補モデルが、2 つの Emax モデル(ED50=10mg、ED50=30mg)、線形モデル、二次モデル、ロジスティックモデル、および指数モデルのような、多様で潜在的な用量-応答プロファイルをカバーすると考えられている。第 2 段階は、第 1 段階で有効性シグナルが確立されれば、用量-応答曲線の推定である。</p> <p>ベースラインの Gd 造影 T1 高信号病変数、処置、およびコホート(コホート 1 またはコホート 2)の共変量を用いた負の二項回帰モデルを用いて、BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時およびプラセボの 4 週間の終了時に、4 用量群の各々における新規 Gd 造影 T1 高信号病変の平均数を評価する。コホート 2 からの無作為化後の 4 週間のプラセボデータ(すなわち、コホート 2 からの 4 週目のデータ)を、参加者が 12 週間にわたってプラセボを受けた場合には、Gd 造影 T1 高信号病変形成の割合が一定であると仮定して、12 週目のプラセボデータとして分析に利用する。コホート 2 の参加者は、プラセボデータ(4 週目)および 5 用量の BTK 阻害剤のデータ(16 週目)に寄与している。したがって、コホート 2 における 4 週間のプラセボ期間の測定値とその後の 12 週間の BTK 阻害剤処置期間との潜在的な相関関係を説明するために、GEE アプローチを用いて、SAS PROC GENMOD の繰り返しステートメントを介して参加者内相関を考慮した負の二項モデルを当てはめる。平均病変数のマイナス対数変換を MCP-Mod 手法に入力する。主要評価項目に対する処置の 12 週間の終了時の平坦な用量-応答曲線(すなわち、用量-応答関係なし)の帰無仮説を、両側アルファ=0.05 における家族的誤差率を制御するコントラスト検定とともに、6 つの候補用量-応答モデルの各々について一緒に評価する。ステップ 1 で有意な結果が得られた場合、一般化された AIC を用いて、6 つの予め定義された候補モデル</p> | <p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> |

【表 8 - 2】

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                         | <p>からの最良適合モデルを選択した。次に、3 相プログラムの用量を、最終的に選択されたモデルから推定する。</p> <p>コホート 1 およびコホート 2 からのデータを一次分析に統合する(すなわち、新規 Gd 造影 T1 高信号病変数についてのコホート 1 の 12 週目およびコホート 2 の 16 週目のデータ)。各コホートからのデータは別々に探索することができる。</p> <p>記述統計量はまた、新規 Gd 造影 T1 高信号病変の数に関して、4 回用量の BTK 阻害剤について経時的に提供される(すなわち、コホート 1/コホート 2 については 4 週目/8 週目、8 週目/12 週目、および 12 週目/16 週目)。</p> | 10 |
| 二次                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
| BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時の新規または拡大 T2 病変の数    | BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時の Gd 造影 T1 高信号病変の数の副次評価項目については、同様の負の二項モデルおよび MCPMod 手法を用いる。Gd 造影 T1 高信号病変の総数について、プラセボ下で 12 週間にわたって病変形成率が一定であると仮定することは合理的であるため、コホート 2 の 4 週目のデータを 12 週目のプラセボデータとして用い、参加者内相関を考慮しながら、主要評価項目に利用したものと同一アプローチを用いる。また、4 用量の経時的な記述統計が提供される。                                                                             | 20 |
| BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時の Gd 造影 T1 高信号病変の総数 | 新規または拡大 T2 病変の数の副次評価項目については、4 用量の各々について、経時的(4、8、12、および 16 週間)な記述的要約統計量が提供される。さらに、コホート 2 の 4 週目のデータを 12 週目のプラセボデータに外挿することが妥当であると考えられる場合には、同様の MCP-Mod アプローチを探索する。                                                                                                                                                                    | 30 |
| 探索                                      | 表 2 に列挙した探索的有効性評価項目を、推測的試験もプラセボとの比較もせずに記述的に要約した。これらの評価項目については、プラセボ処置については 12 週間にわたって Gd 造影 T1 高信号病変形成の割合が一定であると仮定することは適切ではない可能性があることに留意されたい。したがって、12 週目のプラセボデータがない場合には、BTK 阻害剤の各用量について、各用量の経時的な要約統計量が提供される。各探索的評価項目の分析の簡潔な記載は、SAP に提供される。                                                                                           | 40 |

## 【0262】

## 安全性分析

すべての安全性分析は、安全性集団について行われる。すべての安全性要約は記述的である。安全性データについては、統計学的有意性検定は行われず、安全性評価項目を表 9 に記載する。

## 【0263】

ベースライン値は、一般的に、無作為化研究介入の初回投与前に利用可能な最後の値として定義される。無作為化後の最初の 4 週間の安全性データ（コホート 2 の参加者がプラセボを受ける場合）を BTK 阻害剤およびプラセボごとに要約する。コホート 1 の 4 週間

のプラセボ期間（すなわち 4 週間）における安全性データを別々に要約し、BTK 阻害剤用量群および全体として表示する。BTK 阻害剤処置の安全性データについて、用量群ごと、BTK 阻害剤の時期ごと、およびの全体の要約が提供される。

【0264】

安全性変数について、以下の観察期間を定義し、AE の分類、処置中の PCSA 値の決定、ならびに臨床検査値およびバイタルサインパラメーターの最終処置値に用いる。処置前期間は、署名された ICF から無作為化研究介入の初回投与までの期間と定義される。

「処置により発生した」を定義する目的で、無作為化研究介入の初回投与から最終来院までの期間を処置中期間と定義する。処置期間は、さらに以下のように定義される：

－ 「1～4 週目の期間」は、無作為化研究処置の初回投与から 4 週目の研究処置の投与までの期間として定義される。コホート 1 では、これが 4 週間の BTK 阻害剤処置であり、コホート 2 では 4 週間のプラセボ処置である。

－ 「BTK 阻害剤投与期間」は、コホート 1 では 1～12 週目、コホート 2 では 4～16 週目として定義される。注記：コホート 1 1～4 週目の期間の参加者はまた、BTK 阻害剤処置期間の 12 週間に含まれる。

－ 「プラセボ／ポスト BTK 阻害剤投薬期間」は、コホート 1 では 12～16 週目として定義される。これは、BTK 阻害剤処置の 12 週間後のプラセボ処置の 4 週間である。

【0265】

AE の分析は、処置により発生した有害事象（TEAE）に焦点を当てている。処置前 AE とは、処置期間中に発症した、または悪化した、または重篤になった AE と定義する。処置により発生した有害事象（TEAE）とは、処置期間中に発症する、悪化する、または重篤になる AE と定義する。

【0266】

臨床検査値、ECG、およびバイタルサインの結果には、以下の定義が適用される：

－ 潜在的に臨床的に重要な異常（PCSA）値は、文献レビューに基づいて事前に定義された基準／閾値に従ってスポンサーが医学的に重要であると考えた異常値と定義され、臨床検査およびバイタルサインに関してスポンサーによって定義される。

－ 潜在的に臨床的に重要な異常基準は、どの参加者が処置期間中に少なくとも 1 回の PCSA を有したかを、予定外または反復評価を含め、処置期間中に行われたすべての評価を考慮に入れて決定する。このような全参加者の数は、処置中の PCSA パーセンテージについての分子である。

【0267】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9-完全性分析

| 評価項目                | 統計分析方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 有害事象                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| AEs                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発生表は、器官別大分類(国際的に承認された順番によって選別される)、高レベル群用語、高レベル用語、基本語をアルファベット順に並べ替え、以下の処置期間ごとに AE を発現した参加者の数(n)およびパーセンテージ(%)によって提示される: 各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボについて 1~4 週目の期間、BTK 阻害剤用量群ごとに BTK 阻害剤用量期間、およびプラセボ/BTK 阻害剤用量後期間。同じ参加者における同じ事象の複数回の発現は、表中の処置期間内に 1 回のみカウントされる。パーセンテージの計算のための分母は、処置期間中の各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボの安全性集団(N)の参加者の数である。</li> <li>TEAE の発現率は、重症度/強度、IMP との関係により、以下の処置期間ごとに要約する:各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボについては 1~4 週目、BTK 阻害剤用量群については BTK 阻害剤用量期間、およびプラセボ/BTK 阻害剤用量後の期間。</li> <li>死亡および重篤な TEAE を要約し、以下の処置期間ごとに参加者の数およびパーセンテージとして提示する:各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボについては 1~4 週目の期間、BTK 阻害剤用量群については BTK 阻害剤期間、およびプラセボ/BTK 阻害剤後の期間。</li> <li>以下の要約は、死亡に関して作成されたものである:以下のカテゴリおよび死亡理由により死亡した参加者の数(%)を、受けた処置による安全性集団について要約した <ul style="list-style-type: none"> <li>以下のカテゴリおよび死亡理由により死亡した参加者の数(%)を、受けた処置による安全性集団について要約した <ul style="list-style-type: none"> <li>研究中の死亡:無作為化後、および研究終了時までに生じたあらゆる原因による死亡:例えば、プロトコールに規定された全研究期間を参加者が完了した場合、プロトコールに計画された最終来院日まで</li> <li>処置中の死亡:処置中の AE 期間中に生じた何らかの原因による死亡</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | 10 |
| TEAEs               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| SAEs                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| IMP または研究中止をもたらす AE |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| 死をもたらす AE           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| AESIs               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20 |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30 |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 |

【表 9 - 2】

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>研究後の死亡:研究終了後、もしあれば、例えば、参加者が全研究期間を完了した場合、プロトコルで計画された最後の来院日後に生じた何らかの原因による死亡</li> <li>非無作為化された参加者の死亡</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |
|                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>処置中止に至った処置により発現した有害事象を要約し、以下の処置期間による参加者の数およびパーセンテージを提示する:各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボの「1~4 週目」期間、BTK 阻害剤用量群による「活性用量」期間、および「プラセボ後の活性用量」期間。</li> <li>各 AESI の参加者の数(%)を以下の処置期間によって要約する:各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボについての 1~4 週目の期間、BTK 阻害剤用量群による BTK 阻害剤用量期間、およびプラセボ BTK 阻害剤後期間。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10             |
| バイタルサイン、ECG および臨床検査データ | <ul style="list-style-type: none"> <li>バイタルサインおよび心電図データは、以下の処置期間によって要約される:各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボについては 1~4 週目の期間、BTK 阻害剤用量群による BTK 阻害剤期間、および記述統計量を用いてスケジュールされた来院時のベースラインおよびベースラインからの変化によるプラセボ/BTK 阻害剤後期間。各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボごとの 1~4 週目の期間、BTK 阻害剤用量群ごとの BTK 阻害剤期間、およびプラセボ/BTK 阻害剤後期間について処置期間ごとに少なくとも 1 つの PCSA を有する参加者の数およびパーセンテージは、各バイタルサインおよび ECG 変数について要約される。</li> <li>臨床検査結果を以下の処置期間ごとに要約する:各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボについては 1~4 週目の期間、BTK 阻害剤用量群ごとの BTK 阻害剤期間、記述統計量を用いて各スケジュールされた来院時ベースライン値およびベースライン値からの変化ごとのプラセボ/BTK 阻害剤後の期間。</li> <li>処置期間中に PCSA が 1 回以上発現した参加者の数およびパーセンテージを以下の処置期間ごとに要約する:各 BTK 阻害剤用量群またはプラセボについては 1~4 週目の期間、BTK 阻害剤用量群ごとの BTK 阻害剤期間、およびプラセボ/BTK 阻害剤後の期間。必要に応じて、ベースラインからの変化を示すシフトテーブルを提供する。</li> <li>範囲外の値を示すフラグが付いた潜在的に臨床的に重要な異常値が提供される。</li> </ul> | 20<br>30<br>40 |

## 【0268】

個々の PK 濃度を来院ごとに記述的に要約する。実施例 1. 10D に記述される追加の PK パラメーター、ならびに集団 PK および PD 分析を別の文書に提示する。

## 【0269】

## 実施例 1. 15 - 中間分析

予想よりも採用が遅れたため必要と判断された場合、少なくとも 44 人の参加者が研究の 16 週間 (BTK 阻害剤処置の 12 週間およびプラセボの 4 週間) を完了した時点で中間分析を 1 回行う。中間分析が、価値がある最終分析までの期間が短すぎる (すなわち、3 ~ 4 カ月未満) ため、試験が迅速に採用された場合、中間分析は行わない。中間分析の

目的は、有効性シグナルを探索し、第ⅠⅠⅠ相試験の計画を最適化することである。業務文書には、中間分析を行うための条件（採用率など）およびSAP最終決定前に中間分析を行うか否かの決定があらかじめ明記されている。中間分析を行う場合、プラセボ（コホート2の無作為化後4週間のプラセボデータを使用する）と比較して、新規Gd造影T1高信号病変（60mg群においてのみ、または60mg群と30mg群を合わせた場合）の数の低減、ならびに潜在的な用量－応答曲線が探索される。中間分析は、盲検化されていない独立した統計学者が行う。この潜在的な探索的中間分析に基づいて有効性を主張するためにこの研究を早期に中止することはないため、中間分析を行う場合には最終分析時にアルファ調整はなされない。SAPは、計画された中間分析を1回行う場合には、より詳細に記載する。

10

**【0270】**

IDMCは、研究の安全性をモニタリングするために使用される。

**【0271】****実施例1.16－臨床検査**

臨床検査の詳細を表10に提供する。追加試験は、治験責任医師が必要と判断した場合、または地域の規制により要求された場合、治験期間中いつでも行われる。

**【0272】**

20

30

40

50

【表 10 - 1】

表 10-プロトコールに規定された安全性に関する臨床検査による評価

| 臨床検査による評価         |               | パラメーター  |                                                        |                          |
|-------------------|---------------|---------|--------------------------------------------------------|--------------------------|
| 血液学               | 血小板カウント       | RBC 指数: | 差異を有する白血球(WBC)カウント:                                    |                          |
|                   |               | MCV     | 好中球                                                    |                          |
|                   | 赤血球(RBC) カウント | MCH     | リンパ球                                                   |                          |
|                   | ヘモグロビン        | 網状赤血球%  | 単球                                                     |                          |
|                   | ヘマトクリット       |         | 好酸球                                                    |                          |
|                   |               |         | 好塩基球                                                   |                          |
| 凝固                | PT/INR        | aPTT    |                                                        |                          |
| 臨床化学 <sup>a</sup> | 血中尿素窒素 (BUN)  | カリウム    | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)/血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT) | 総ビリルビンおよび直接ビリルビン         |
|                   | クレアチニン        | ナトリウム   | アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)   | 総タンパク質                   |
|                   | リパーゼ          | アミラーゼ   | クレアチニンホスホキナーゼ                                          | 総ビリルビンおよび直接ビリルビン         |
|                   |               |         | 総タンパク質                                                 | アルブミン                    |
|                   | グルコース (非空腹時)  | カルシウム   | アルカリホスファターゼ                                            | 血清 FSH                   |
|                   |               |         |                                                        | 血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)妊娠検査 |

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ルーチンの尿検査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 比重</li> <li>・ pH、グルコース、タンパク質、血液、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、ディップスティックによる白血球エステラーゼ、尿中薬物スクリーニング</li> <li>・ 顕微鏡検査(血液またはタンパク質の場合)</li> </ul>             |
| 他の検査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ B 型肝炎表面抗原(HBs 抗原)、C 型肝炎ウイルス抗体、局所的に必要な場合は他の感染症</li> </ul>                                                                                          |
| 他のスクリーニング検査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)妊娠検査(妊娠の可能性がある女性に必要な場合)<sup>a</sup></li> <li>・ 局所的に TB/Quantiferon-TB Gold(登録商標)検査または同等物が必要な場合は、血清学 (HIV 抗体または他の検査)</li> </ul> |
| <p>a ALT<math>\geq</math>3<math>\times</math>正常の上限(ULN)およびビリルビン<math>\geq</math>2<math>\times</math>ULN(&gt;35%の直接ビリルビン)または ALT<math>\geq</math>3<math>\times</math>ULN および国際標準化比(INR)&gt;1.5 のすべての事象は、重篤な肝障害(Hy's Law の可能性)を示し得る INR が測定された場合、SAE として報告される。</p> <p>b 地域の規制または IRB / IEC で血清検査のみが必要な場合、または決定的な尿検査に必要な場合を除き、スクリーニングを除くプロトコールでは局所尿検査が標準である。</p> |                                                                                                                                                                                            |

10

20

## 【0273】

## 実施例 1. 17 - 避妊指導および妊娠情報の回収

妊娠の可能性のある女性 (WOCBP) : 女性は初潮後、永久的に不妊でない限り閉経後まで妊孕性があると考えられる。

## 【0274】

以下のカテゴリーの女性は WOCBP とはみなされない :

30

- 1) 初経前、
- 2) 子宮摘出、両側卵管摘出、両側卵巣摘出のいずれかが確認された閉経前女性、
- 3) 閉経後女性。

ー 閉経後状態とは、他の医学的原因がなく、12 カ月間月経がない状態と定義される。ホルモン避妊またはホルモン補充療法 (HRT) を受けていない女性では、閉経後の状態を確認するために、閉経後の高 FSH 濃度を用いることができる。しかしながら、12 カ月間の無月経がない場合は、FSH の単回測定では不十分である。

ー HRT を受け、閉経状態が疑わしい女性では、研究期間中に HRT を継続したい場合には、非エストロゲンホルモン性の非常に効果的な避妊法の 1 つを使用する必要がある。それ以外の場合は、研究登録前に閉経後の状態を確認できるように、HRT を中止しなければならない。

40

## 【0275】

## 避妊指導

- ・ 男性参加者
  - ・ 妊娠可能な女性パートナーを有する男性参加者は、研究介入の最終投薬から 3 カ月後までに、以下のいずれかを 1 つに選択することに同意する場合、参加適格とする。
    - ・ 陰茎-膣性交渉は、通常の好ましいライフスタイル (長期間にわたり禁欲的で持続的) として避け、禁欲的であることに同意する。
    - ・ 表 1.1 に記載されるように、男性用コンドームとパートナーによる避妊方法の併用に同意する。ただし、現在妊娠していない可能性のある女性と、陰茎と膣の性交を行う

50

- た場合は、失敗率が年間 1 % 未満である。
- ・ さらに、男性参加者は、研究期間中および研究介入の最終投薬後の 6 カ月間は精子の提供を控えなければならない。
  - ・ 妊娠中または授乳中のパートナーの男性参加者は、陰茎の膣性交を控えることに同意するか、最終投薬後の 3 カ月間、陰茎穿通の各事象中に男性用コンドームを使用しなければならない。
  - ・ 女性参加者
    - ・ B T K 阻害剤を用いて行われる決定的な生殖毒性試験はまだ行われていないため、治験責任医師は、この臨床試験における W O C B P の曝露中に適切な予防措置を講じるよう指示されている。妊娠の可能性のある女性参加者は、組み入れ時から最後の研究投薬から 2 カ月後まで、表 9 に記載されるように、一貫して正確に、非常に効果的な避妊法を含む二重避妊法を用いることに同意する場合は、参加適格とする。さらに、W O C B P は研究期間中および研究介入の最終投薬から 2 カ月間は卵子の提供を控える必要がある。
- 【 0 2 7 6 】
- 【表 1 1 】

10

表 11. 効果の高い避妊方法

|                                                                                                                           |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 利用者に依存した効果の高い避妊方法                                                                                                         |  |
| 一貫して正しく使用した場合、失敗率が年に 1%未満.                                                                                                |  |
| i) 排卵阻害に伴うホルモン避妊薬(エストロゲンおよびプロゲストゲンを含有する)の併用:経口、膣内、または経皮                                                                   |  |
| ii) 排卵阻害に伴うプロゲストゲン単独ホルモン避妊:経口または注射                                                                                        |  |
| 注記:典型的な使用不良率は、一貫して正しく使用された場合とは異なることがある。使用は、臨床試験に参加した参加者に対する避妊方法の使用に関する地域の規制と整合していなければならない。                                |  |
| 使用者に依存しない、効果の高い方法:                                                                                                        |  |
| 排卵阻害に伴う移植可能なプロゲストゲン単独ホルモン避妊法:子宮内装置(IUD)、子宮内ホルモン放出系(IUS)、または両側卵管閉塞                                                         |  |
| 精管切除されたパートナー:精管切除されたパートナーは、パートナーが WOCBP の唯一の男性性的パートナーであり、精子の欠如が確認されていれば、非常に効果的な避妊方法である。そうでなければ、さらに効果の高い避妊法を用いる。           |  |
| 性的禁欲: 性的禁欲は、研究介入を伴うリスクの全期間中、異性間の性交を控えることと定義されている場合にのみ、非常に有効な方法であると考えられる。 性的禁欲の信頼性は、研究期間、参加者の好ましい生活様式および通常的生活様式に関連して評価される。 |  |

20

30

40

- 【 0 2 7 7 】
- 妊娠検査：W O C B P は、月経が確認された後、感度の高い血清妊娠検査が陰性の場合にのみ含まれる。追加の妊娠検査は、介入期間中および研究介入の最終投薬から 1 カ月後

50

に1カ月間隔で、地域に必要な応じて行われる。妊娠検査は、月経周期がみられない場合または妊娠が疑われる場合に行われる。

【0278】

妊娠情報の回収：

妊娠したパートナーの男性参加者－治験責任医師は、男性参加者がこの研究に参加している間に妊娠したいずれもの男性参加者の女性パートナーに関する妊娠情報を回収することを試みる。これは、BTK阻害剤を受けた男性参加者にのみ適用される。治験責任医師は、妊娠した女性パートナーから必要な署名済みインフォームド・コンセントを直接得た後、適切なフォームに妊娠情報を記録し、パートナーの妊娠を知ってから24時間以内にスポンサーに提出する。妊娠の転帰を決定するために、女性のパートナーも追跡される。母子の状態に関する情報はスポンサーに転送される。一般に、追跡期間は出産予定日から6～8週間以内である。胎児の状態（異常の存在または不存在）または処置の適応に関係なく、妊娠中絶が報告される。

10

【0279】

妊娠した女性参加者－治験責任医師は、この研究への参加中に妊娠したいずれもの女性参加者に関する妊娠情報を回収する。情報は適切なフォームに記録され、参加者の妊娠を知ってから24時間以内にスポンサーに提出される。参加者は、妊娠の転帰を決定するために追跡される。治験責任医師は、参加者および新生児に関する追跡情報を回収し、その情報をスポンサーに転送する。一般に、出産予定日から6～8週間を超えて長く追跡する必要はない。胎児の状態（異常の存在または不存在）または処置の適応に関係なく、妊娠中絶が報告される。妊娠合併症または妊娠中絶はすべてAEまたはSAEとして報告される。自然流産は常にSAEとみなされ、そのように報告される。研究後の妊娠に関連するSAEはいずれも、治験責任医師が研究介入に合理的に関連すると判断したものは、スポンサーに報告される。治験責任医師は、以前の研究参加者にこの情報を積極的に求める義務はないが、自発報告によりSAEを知ることがある。試験参加中に妊娠した女性対象は、研究介入を中止し、研究を撤回する。

20

【0280】

実施例1.18－遺伝学

DNAの使用／分析

遺伝的バリエーションは、研究介入に対する参加者の応答、疾患に対する感受性、ならびに疾患の重症度および進行に影響を及ぼす可能性がある。研究介入に対する応答のばらつきは、薬物の吸収、分布、代謝、および排出に影響を及ぼす遺伝的決定因子；薬物の作用機序；疾患の病因；ならびに／または処置される疾患の分子サブタイプに起因する可能性がある。したがって、地域の規制およびIRB／IECが許可する場合、同意を得た参加者からDNA分析のために血液試料を採取する。

30

【0281】

DNA試料は、研究介入またはMSおよび関連疾患に関連する研究に使用される。それらはまた、研究介入および適応に関連する診断検査を含む検査／アッセイを開発するために使用され得る。遺伝学的研究は、1つ以上の候補遺伝子の分析、またはゲノム全体にわたる遺伝マーカーの分析（必要に応じて）からなる場合がある。DNA試料を分析して、BTK阻害剤のPKまたはPD変動に関連する内因性因子としての薬物代謝酵素および／または薬物トランスポーターの対立遺伝子バリエーションを調べる。臨床データのさらなる理解に役立つ可能性があるとは仮定される場合には、追加分析を行うことができる。試料は、BTK阻害剤への応答に関与する遺伝因子の複数の研究評価、またはこのクラスの研究介入の一部として分析され、疾患または関連状態を理解することができる。

40

【0282】

実施例1.19－禁止されている例示的な薬物のリスト

以下の薬物は、CYP3AまたはCYP2C8の肝酵素の強力な誘導剤または阻害剤である（ワシントン大学の薬物相互作用データベースプログラム（[www.druginteractioninfo.org](http://www.druginteractioninfo.org)）のリストによる）、P450を介した代謝との相互

50

作用により B T K 阻害剤の動態を変化させる可能性があるため、研究期間中は投与すべきではない。提供されるリストは網羅的なものではなく、併用を意図した医薬品の製品情報を参照すべきであることに留意されたい。

【 0 2 8 3 】

【表 1 2】

表 12-BTK 阻害剤の代謝により変化する可能性のある例示的な薬物の一覧

|                 |                   |                                                                                            |
|-----------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 強力な CYP3A 阻害剤   | ビエキラ Pak          | ミベフラジル                                                                                     |
|                 | インジナビル/RIT        | LCL161                                                                                     |
|                 | チプラナビル/RIT        | クラリスロマイシン                                                                                  |
|                 | リトナビル             | ボサコナゾール                                                                                    |
|                 | コビススタット (GS-9350) | テリスロマイシン                                                                                   |
|                 | ケトコナゾール           | コニバプタン                                                                                     |
|                 | インジナビル            | ネファゾドン                                                                                     |
|                 | トレアンドマイシン         | ネルファイナビル                                                                                   |
|                 | テラプレビル            | サキナビル                                                                                      |
|                 | ダノプレビル/RIT        | リボシクリブ                                                                                     |
|                 | エルビテグラビル/RIT      | イデラリシブ                                                                                     |
|                 | サキナビル/RIT         | ボセプレビル                                                                                     |
|                 | ロピナビル/RIT         | 注記: VIEKIRA PAK = 150/100 mg<br>パリタプレビル/リトナビル + 25<br>mg オムビタスビル + 800 mg ダ<br>サブビルを 28 日間 |
|                 | イトラコナゾール          |                                                                                            |
|                 | ポリコナゾール           |                                                                                            |
| 強力な CYP3A 誘導物質  | リファンピン            | カルバマゼピン                                                                                    |
|                 | ミトタン              | エンザルタミド                                                                                    |
|                 | アバシミブ             | St John's Wort 抽出物                                                                         |
|                 | リファペンチン           | ルマカフトール                                                                                    |
|                 | アパルタミド            | リファブチン                                                                                     |
|                 | フェニトイン            | フェノバルビタール                                                                                  |
|                 |                   |                                                                                            |
| 強力な CYP2C8 阻害剤: | ゲムフィプロジル          |                                                                                            |
|                 | クロピドグレル           |                                                                                            |
|                 | レテルモビル            |                                                                                            |
|                 | テレフルノミド D         |                                                                                            |
|                 | エフェラシロックス         |                                                                                            |
|                 |                   |                                                                                            |

【 0 2 8 4 】

## 【表 13】

表 13-胃酸の減少を介して BTK 阻害剤の血漿曝露に影響を及ぼす可能性のある例示的な薬物の一覧

|            |                                                                                    |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| プロトンポンプ阻害剤 | エソメプラゾール<br>ランソプラゾール<br>オメプラゾール<br>パントプラゾール<br>ラベプラゾール                             |
| H2-受容体拮抗薬  | シメチジン<br>ファモチジン<br>ニザチジン<br>ラニチジン                                                  |
| 他の薬剤       | 制酸剤、例えば、水酸化アルミニウム/炭酸アルミニウム<br>水酸化カルシウム/炭酸カルシウム<br>次サリチル酸ビスマス<br>緩衝化された医薬、例えば、ジダノシン |

10

20

## 【0285】

30

40

50

## 【表 14 - 1】

表 14-略語

|        |                    |
|--------|--------------------|
| AEs    | 有害事象               |
| AESI   | 特に関心のある有害事象        |
| AIC    | 赤池情報量基準            |
| ALT    | アラニンアミノトランスフェラーゼ   |
| ARR    | 年間再発率              |
| BTK    | ブルトン型チロシンキナーゼ      |
| CNS    | 中枢神経系              |
| CSF    | 脳脊髄液               |
| C-SSRS | コロンビア自殺重症度評価尺度     |
| DNA    | デオキシリボ核酸           |
| DTP    | 支払われた関税および税金       |
| ECG    | 心電図                |
| eCRF   | 電子症例報告書            |
| EDSS   | 拡大障害状態尺度           |
| FSH    | 卵胞刺激ホルモン           |
| GCP    | 医薬品の臨床試験の実施の基準     |
| Gd     | ガドリニウム             |
| GEE    | 一般化推定式             |
| HRT    | ホルモン補充療法           |
| ICF    | インフォームド Consent 用紙 |
| ICH    | 国際調和評議会            |
| IDMC   | 独立データモニタリング委員会     |
| IEC    | 独立倫理委員会            |
| IMP    | 研究医薬品              |
| IRB    | 治験審査委員会            |
| IV     | 静脈(静脈に)            |
| IVRS   | 対話式音声応答システム        |

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

|         |                             |
|---------|-----------------------------|
| IWRS    | 対話式 Web 応答システム              |
| LLN     | 正常の下限                       |
| LTS     | 長期安全性                       |
| MCP-Mod | モデリング技術による多重比較手法            |
| mITT    | 修飾された包括分析                   |
| MRI     | 磁気共鳴画像化                     |
| MS      | 多発性硬化症                      |
| NfL     | ニューロフィラメント軽鎖                |
| NIMP    | 非研究医薬品                      |
| NOAEL   | 観察された有害事象レベルなし              |
| PBMC    | 末梢血単核細胞                     |
| PCSA    | 潜在的な臨床的に重要な異常               |
| PD      | 薬力学                         |
| PK      | 薬物動態                        |
| PML     | 進行性多巣性白質脳症                  |
| PPMS    | 原発性進行性多発性硬化症                |
| QTcF    | Fridericia 式を用いて修正された QT 間隔 |
| RMS     | 再発性多発性硬化症                   |
| SAE     | 重篤な有害事象                     |
| SAP     | 統計分析計画                      |
| SPMS    | 二次性進行性多発性硬化症                |
| TEAE    | 処置により発現した有害事象               |
| ULN     | 正常の上限                       |

10

20

30

## 【実施例 2】

40

## 【0 2 8 6】

再発性多発性硬化症における B T K 阻害剤の用量設定および安全性研究の結果

本発明者らは、本明細書に、実施例 1 に記載した用量設定および安全性研究の結果を提供する。本発明者らは、新規ガドリニウム（G d）造影 T 1 高信号病変の数を含む新たな活動性脳病変の数を低減させるための B T K 阻害剤の用量－応答関係を決定した。本発明者らはまた、画像測定法によって評価した場合、疾患活動性における B T K 阻害剤の有効性を、新規または拡大 T 2 病変の数および G d 造影 T 1 高信号病変の総数を測定することによって評価した。本発明者らはまた、B T K 阻害剤の用量－応答に対する安全性および忍容性も評価した。

## 【0 2 8 7】

50

実施例 1 に記載されるように、この研究は多施設共同研究であり、ヨーロッパおよび北米で計 40 カ所の活性施設を対象とした。すべての参加者は、インタラクティブボイス／Web レスポンスシステムを用いて、8 アーム（クロスオーバー前の BTK 阻害剤（コホート 1）またはプラセボ（コホート 2）期間から開始するのと同等の比率で、2 つのコホートの各々に 4 用量群）のうちの 1 つに中央で割りあてた。

【0288】

各コホート内で、参加者は盲検下で 1 日 1 回、5、15、30、または 60 mg の BTK 阻害剤用量の 4 つのうち 1 つに等しく無作為に割りあてられた。

【0289】

コホート 1：参加者は、最初の 12 週間、BTK 阻害剤用量の 1 つを受け、次に 4 週間、プラセボにクロスオーバーした。

【0290】

コホート 2：参加者は、最初の 4 週間、プラセボを受け、次に、12 週間、BTK 阻害剤用量の 1 つにクロスオーバーした。

【0291】

すべての脳スキャンは、独立した中央施設の、処置に盲検化され 1 名以上の評価者盲検の放射線科医によってレビューされ、解釈され、それにより、バイアスを回避し、標準化された評価項目評価を保証した。

【0292】

診断および選択基準：参加者は 18～55 歳であり、マクドナルド診断基準の 2017 年改訂版に従って RMS と診断され、前年以内に再発が少なくとも 1 例と文書化され、または過去 2 年以内に再発が 2 例以上と文書化され、またはスクリーニング前の 6 カ月間に MRI スキャンで 1 例以上が活性化 Gd 造影脳病変と文書化された。

【0293】

主要および副次的な主要評価項目

有効性：

・ 一次：脳 MRI で検出した場合の、BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時に新規ガドリニウム（Gd）造影 T1 高信号病変の数。

【0294】

二次：

- ・ BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時に新規または拡大 T2 病変の数；
- ・ BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了時の Gd 造影 T1 高信号病変の数

【0295】

安全性：

・ 研究期間中の有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、臨床検査における潜在的に臨床的に有意な異常値、心電図（ECG）、またはバイタルサイン

【0296】

統計学的方法：

主要評価項目の分析：

主要分析は、BTK 阻害剤の各用量に関するコホート 1 および 2 の併合データ（すなわち、コホート 1 の 12 週目およびコホート 2 の 16 週目の新規 Gd 造影 T1 高信号病変数に関するデータ）に基づいた。

【0297】

BTK 阻害剤と主要評価項目の用量－応答関係、BTK 阻害剤処置の 12 週間の終了後の脳 MRI で検出された場合の新規 Gd 造影 T1 高信号病変の数の主要目的を、モデリング技術（MCP-Mod）を用いた 2 段階多重比較法により、修飾された包括分析（MITT）集団において評価した。この手順の第 1 段階では、1 型エラーを制御する手順において、有効性シグナルについて（平坦な無用量－応答曲線の帰無仮説と比較して）検証した。用量－応答形状の不確実性を説明するために、6 つの候補モデルが、E2max モデル（ED50 = 10 mg、ED50 = 30 mg）、線形モデル、二次モデル、ロジスティ

10

20

30

40

50

ックモデル、および指数モデルの多様であり、潜在的な用量－応答プロファイルをカバーすると考えられた。第２段階では、第１段階で有効性シグナルが確立されたため、用量－応答曲線が推定された。

#### 【０２９８】

MCP-Modステップ１では、ベースラインのGd造影T1高信号病変活性（存在／不存在）および処置の共変量を用いた負の二項回帰モデルを用いて、BTk阻害剤処置の１２週間の終了時およびプラセボの４週間の終了後に、４用量群の各々における新規Gd造影T1高信号病変の平均数を評価した。MRI評価日前の３０日以内に参加者が全身性コルチコステロイドを受けていた場合、MRI評価は分析から除外された。コホート２からの無作為化後の４週間のプラセボデータ（すなわち、コホート２からの４週目のデータ）を、参加者が１２週間にわたってプラセボを受けていた場合には、Gd造影T1高信号病変形成の一定の割合を想定した分析において、１２週目のプラセボデータとして利用した。コホート２の参加者は、プラセボデータ（４週目）および４つのBTk阻害剤用量のデータ（１６週目）に貢献した。コホート１の４週間のプラセボのランアウトデータは分析に含めなかった。したがって、コホート２における４週間のプラセボ期間の測定とその後の１２週間のBTk阻害剤処置期間との間の潜在的相関性を説明するために、一般化推定式（GEE）アプローチを用いて、SAS PROC GENMODの「REPEATED」ステートメントを用いて、参加者内の相関を説明する負の二項モデルに適合させた。平均病変数のマイナス対数変換をMCP-Mod手法に入力した。主要評価項目についてのBTk阻害剤処置の１２週間の終了時の平坦な用量－応答曲線（すなわち、用量－応答関係なし）の帰無仮説を、０．０５の両側アルファでファミリーワイズエラー率を制御する対照検定を用いて、６つの候補用量－応答モデルの各々について共同で評価した。６つの候補モデルすべてについて、検定統計量および調整したp値を提供した。

10

20

#### 【０２９９】

MCP-Modステップ２では、ステップ１で調整したp値＜０．０５のすべての候補モデルを適合させた。一般化された赤池情報基準（AIC）およびモデルパラメーターを提供した。最良適合モデルは、最小の一般化AICを有するモデルとして選択された。次に、第３相プログラムの用量を、最終的に選択されたモデルから推定した。

#### 【０３００】

さらに、上述の負の二項回帰モデルに基づいて、プラセボ群と比較した新規Gd造影T1高信号病変の平均数の相対的低減および対応する９５％信頼区間（CI）を、４つのBTk阻害剤用量群の各々について提供した。

30

#### 【０３０１】

また、経時的な新規Gd造影T1高信号病変の観察された数についての４つのBTk阻害剤用量群（コホート１／コホート２について４週目／８週目、８週目／１２週目、および１２週目／１６週目）およびプラセボ群（４週目 コホート２）の記述統計量を提供した。

#### 【０３０２】

副次評価項目の分析：

各副次評価項目について、同様の負の二項モデルおよびMCP-Mod手法を用いた。プラセボ処置下で１２週間にわたって病変形成の割合が一定であると仮定することは合理的であるため、参加者内の相関性を考慮しながら、主要評価項目に使用したのと同じアプローチ、すなわち、コホート２の４週目のデータを１２週目のプラセボデータとして用いた。４つのBTk阻害剤用量群の各々について、経時的な記述要約統計量を提供した。

40

#### 【０３０３】

安全性の要約はすべて記述的なものであり、安全性集団において行われた。無作為化後の最初の４週間（コホート２の参加者がプラセボを受けた場合）の安全性データを、BTk阻害剤およびプラセボ処置により要約する。BTk阻害剤処置期間中の安全性データ（BTk阻害剤の初回投与から）をBTk阻害剤用量群別および全般的にまとめた。

#### 【０３０４】

50

**集団特性：**

130人の患者を無作為に割りあてた。

ベースライン時の参加者の人口統計学的特性は、8つの処置アーム（各々4つの処置アームの2つのコホート）の間で概ね良好にバランスがとれていた。参加者の年齢中央値は36.3歳（範囲：19～55歳）であった。参加者の大半は女性（91人；70.0%）であった。注目すべきは、130人の参加者中119人（91.5%）が白人であったことである。

**【0305】**

全130人の参加者がRMSと診断され（再発型RMSは128人であり、二次性進行性MSが2人）、平均EDSSスコアは2.50であり、初回診断からの期間の中央値は3.5年であり、MSの最初の症状からの期間の中央値は4.9年であった。127人（97.7%）の参加者は、スクリーニング前の1年間に少なくとも1回の再発を有し、61人（46.9%）の参加者は、スクリーニング前の1年間に1回の再発で確定された高活性疾患（HAD）、およびスクリーニング前の6カ月以内にMRIで1回以上のGd造影病変を有し、またはベースラインで9回以上のT2病変またはスクリーニング前の1年間に2回以上の再発を有した。

**【0306】**

130人の患者中129人が処置期間を完了した。1名の参加者は、避妊の必要性を満たすことを拒否したため、12週目の後に処置を永久的に中止した。

**【0307】**

表15は、患者の内訳の詳細を示す。表16A～16Bは、患者の人口統計学的特性およびベースライン特性を要約する。表17は、各群の曝露期間の詳細を示し、表18は、各群の用量による曝露の詳細を示す。

**【0308】****有効性の結果：**

有効性の主要評価項目：本研究は主要目的を満たし、12週間の処置後に脳MRIにより検出された新たな活性Gd造影T1高信号の脳病変の数の低減によって明らかのように、BTK阻害剤の用量－応答関係が示された。

**【0309】**

表19は、図2Aにも示されるように、12週間の処置後の新規Gd造影T1高信号脳病変の相対的低減対プラセボの概要を提供する。表20は、12週間の処置後の新規Gd造影T1高信号脳病変のMCP-Modを示す。MCP-Mod評価は、統計学的方法のセクションで上述したように行われた。

**【0310】**

図2Bは、MCP-Modステップ2を示し、新規Gd造影T1高信号脳病変の推定用量応答曲線を評価する。導入期間と処置期間の測定値の間のコホート2の潜在的相関を説明するために、一般化した推定式アプローチ（GEE）を用いて、対象内の相関を説明するモデルを適合させた。BTK阻害剤処置の12週目およびプラセボの4週目の平均病変数は、負の二項回帰モデルから推定し、コホート2における4週間のプラセボ期間とその後の12週間のBTK阻害剤処置期間との測定値の間の潜在的相関性を説明した。MRI評価日前の30日以内に参加者が全身性コルチコステロイドを受けていた場合、MRI評価は分析から除外された。

**【0311】**

図2Aおよび表19に示されるように、処置後の12週間で新規Gd造影T1高信号病変数の観察された平均値（SD）は、プラセボ群で1.03（2.50）、BTK阻害剤5mg群で1.39（3.20）、BTK阻害剤15mg群で0.77（1.48）、BTK阻害剤30mg群で0.76（3.31）、およびBTK阻害剤60mg群で0.13（0.43）であった。ベースラインのGd造影T1高信号の病変活動性を調整した負の二項回帰モデルから、プラセボと比較して12週目の病変の相対的低減は、60mg用量群で統計学的に有意であったが（85.02%；95%CI [28.02%、96.8

10

20

30

40

50

8%]；名目上の $p$ 値=0.0178)、低用量群では有意ではなかった。注目すべきことに、評価可能なMRIデータを有するBTk阻害剤60mg用量群の参加者の90.30%(31人中28人)では、処置の12週間の終了時に新規Gd造影T1高信号病変は認められなかった。指数モデルを最良適合用量-応答曲線として選択し、図2Bに示す。

#### 【0312】

主な副次的有効性評価項目：表21は、図3Aにも示されるように、処置の12週間後の新規または拡大T2病変数の相対的低減対プラセボの要約を提供する。表22は、図3Bにも示されるように、処置の12週間後の新規および拡大T2病変の数のMCP-Modを示す。表23は、処置の12週間後の総T2 Gd造影T1高信号病変数の相対的低減対プラセボの要約を提供する。表24は、処置の12週後のGd造影T1高信号病変の総数のMCP-Modを示す。処置の12週間後は、BTk阻害剤処置ではコホート1の12週目、BTk阻害剤処置ではコホート2の16週目、およびコホート2プラセボの4週目を表す。MRI評価日の30日以内に参加者が全身性コルチコステロイドを受けていた場合、MRI評価は分析から除外された。MCP-Mod 1は有意性を主張しなかった。

10

#### 【0313】

表21および図3Aに示されるように、BTk阻害剤処置の12週間の終了時の新規および拡大T2病変の副次的評価項目数について、観察された平均値(SD)は、プラセボ群で2.12(5.16)、BTk阻害剤5mg群で1.90(3.97)、BTk阻害剤15mg群で1.32(1.83)、BTk阻害剤30mg群で1.30(4.90)、およびBTk阻害剤60mg群で0.23(0.62)であった。60mg群は、他の用量群とは異なり、プラセボ群と比較して、新規および拡大T2病変の数が統計学的に有意に調整した相対的低減(89.34%；95%CI:[68.39%、96.41%]；名目上の $p$ 値=0.0001)を示した。評価可能なMRIデータを有するBTk阻害剤60mg群の参加者の87.1%(31人中27人)では、処置の12週間の終了時に新規および拡大T2病変は認められなかった。線形モデルを最良適合用量-応答曲線として選択し、図3Bに示す。

20

#### 【0314】

表23に示されるように、BTk阻害剤処置の12週間でGd造影T1高信号病変の副次評価項目数について、観察された平均値(SD)は、プラセボ群では1.36(3.52)、BTk阻害剤5mg群では1.77(4.10)、BTk阻害剤15mg群では0.87(1.59)、BTk阻害剤30mg群では1.18(4.87)、BTk阻害剤60mg群では0.29(0.86)であった。プラセボと比較して試験したいずれのBTk阻害剤用量でも、病変の数における統計的に有意な相対的低減は観察されなかった。しかしながら、評価可能なMRIデータを有するプラセボ群(74.6%、59人中44人)と比較して、BTk阻害剤60mg群の参加者が高い割合(87.1%、31人中27人)で、処置の12週間の終了時にGd造影T1高信号病変が認められなかった。

30

#### 【0315】

安全性の結果：BTk阻害剤は、処置の12週間にわたって良好な忍容性を示した。表25Aは、1~4週目の期間における処置により発生した有害事象の概要を提供する。表25Bは、4週間の期間中の有害事象の概要を提供する。表25Cは、12週間の期間中の有害事象の概要を提供する。表26は、BTk阻害剤処置期間における処置により発生した有害事象の概要を提供する。表27に、BTk阻害剤処置期間において、処置により発現した重篤な有害事象の概要を示す。表28は、1~4週目の期間において特に関心のある処置により発生した有害事象の概要を提供する。表29は、BTk阻害剤処置期間において特に関心のある処置により発生した有害事象の概要を提供する。表30は、12週間の処置の間に投薬中に2人を超える患者において生じた有害事象の概要を提供する。

40

#### 【0316】

表17に示されるように、BTk阻害剤曝露の平均期間は、5、15、30、および60mgのBTk阻害剤群ではそれぞれ82.1、81.5、83.6、および82.1日

50

であり、プラセボ群では最初の16週間で28.0日であった。投薬群を通じてBTK阻害剤への平均曝露時間は82日であった。

#### 【0317】

この研究では死亡例は報告されなかった。処置により発生した1つSAEは、60mgのBTK阻害剤で処置されたコホート1の参加者において報告された。32歳の女性参加者において生じた事象、MS再発は、BTK阻害剤による処置開始から約8週間後に起こった。この参加者は、会話が困難であり、よだれをなしに液体を摂取することができなかった。入院記録で嚥下障害は報告されなかった。彼女は、脳卒中の可能性を除外するため、症状の発現から2日後に入院した。この事象は治験責任医師により重度と評価された。MS再発が確認され、処置は中断することなく継続され、参加者は研究を完了し、長期延長研究に成功裏に登録された。

10

#### 【0318】

報告されたすべてのTEAEは、60mgのBTK阻害剤群で報告された1つの重度のTEAE、上記される重度のMS再発のSAEを除いて、軽度または中程度の強度のものであった。

#### 【0319】

永続的な処置中止に至ったTEAEはなかった。1～4週目にTEAEを経験した参加者の割合は、プラセボ群、ならびに5、15、30および60mg群でそれぞれ34.8%、31.3%、18.8%、12.5%および31.3%であった。TEAEを有する参加者の割合は、処置期間中、4つのBTK阻害剤群において同程度（5、15、30および60mgのBTK阻害剤群でそれぞれ57.6%、53.1%、54.5%および50.0%）であった。

20

#### 【0320】

1～4週目（プラセボ対照）の期間における一次SOCにより最も高頻度に報告されたTEAE（>全3事象）は、頭痛（プラセボ群で4件、BTK阻害剤5mg群で3件、BTK阻害剤15mg群で2件、およびBTK阻害剤60mg群で1件）、上気道感染（プラセボを含む各処置群で1件）、悪心（プラセボ群で1件、BTK阻害剤5mg群で2件、およびBTK阻害剤30mg群で1件）であった。

#### 【0321】

表30に示されるように、12週間のBTK阻害剤処置期間における一次SOCにより最も頻繁に報告されたTEAEは、頭痛（BTK阻害剤5mg群で1件、BTK阻害剤15mg群で3件、BTK阻害剤30mg群で1件、およびBTK阻害剤60mg群で4件）、上気道感染症（BTK阻害剤5mg群で2件、BTK阻害剤15mg群で2件、BTK阻害剤30mg群で1件、およびBTK阻害剤60mg群で1件）、鼻咽頭炎（BTK阻害剤5mg群で1件、BTK阻害剤30mg群で1件、およびBTK阻害剤60mg群で3件）、背痛（BTK阻害剤5mg群で1件、BTK阻害剤15mg群で1件、およびBTK阻害剤30mg群で2件）、末梢性浮腫（BTK阻害剤5mg群で2件およびBTK阻害剤60mg群で2件）、胃腸炎（BTK阻害剤5mg群で1件およびBTK阻害剤60mg群で2件）、気道感染症（BTK阻害剤15mg群で1件、BTK阻害剤30mg群で1件、およびBTK阻害剤60mg群で1件）、筋痙縮（BTK阻害剤30mg群で1件およびBTK阻害剤60mg群で2件）、口腔咽頭痛（BTK阻害剤5mg群で1件、BTK阻害剤30mg群で1件、およびBTK阻害剤60mg群で1件）、脱毛症（BTK阻害剤5mg群で1件、BTK阻害剤15mg群で1件、およびBTK阻害剤60mg群で1件）、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加（BTK阻害剤5mg群で1件、BTK阻害剤30mg群で1件、およびBTK阻害剤60mg群で1件）および偶発的な過剰摂取（BTK阻害剤60mg群で3例）であった。脱毛症を経験した3人の参加者は各々、この事象の原因となる可能性のある病歴を有していた。

30

40

#### 【0322】

表29に示されるように、本研究では2種類のAESI（アラニンアミノトランスフェラーゼが $>3 \times \text{ULN}$ で増加した）が報告され、1つは30mgのBTK阻害剤処置期間

50

中、1つは60mgのBTK阻害剤処置期間中であつた。いずれの場合も、肝酵素の上昇は一過性であり、IMPは中止せず、肝酵素は正常値に戻り、参加者は研究を完了した。治験責任医師により60mgを受けた参加者の事象は軽度であり、報告されたそう痒症を併発していたが、他の参加者の事象は中等度であり、併発症状はないものとして評価された。1人の参加者(60mg群)はスクリーニング時および無作為化時にALT値がULN(34U/L)を超え(それぞれ48U/Lおよび50U/L)、4週目の来院時に $>3 \times \text{ULN}$ レベル(107U/L)に達した。ALTは徐々に減少し、12週目には正常値(28U/L)に達した。他の参加者(30mg群)は8週目の来院時にALT値が $>3 \times \text{ULN}$ (105U/L)であり、そのレベルは4日以内に正常値(32U/L)に回復した。両参加者は女性であつた。

10

#### 【0323】

バイタルサインに関連するPCSA(収縮期血圧、体重)、ラボ(ヘモグロビン $\leq 115 \text{ g/L}$  [男性];  $\leq 95 \text{ g/L}$  [女性]、ヘマトクリット $\leq 0.37 \text{ v/v}$  [男性];  $\leq 0.32 \text{ v/v}$  [女性]、ALT $>3 \times \text{ULN}$ 、ビリルビン $>1.5 \times \text{ULN}$ )およびECG(例えば、心拍数 $<50$ 拍/分、心拍数 $>90$ 拍/分、心拍数 $>100$ 拍/分、PR $>200$ ミリ秒、QRS $>110$ ミリ秒、QTcバゼット $>450$ ミリ秒、QTcフリデリシア $>450$ ミリ秒)が複数の処置群において報告され、用量関係はなかった。

#### 【0324】

##### 結論

この研究は主な目的を満たし、処置の12週間後に脳MRIによって検出された新たな活性Gd造影T1高信号脳病変の数の低減によって明らかにされるように、BTK阻害剤の用量-応答関係を示し、プラセボと比較したBTK阻害剤の60mg群において統計学的有意差があり、他のBTK阻害剤処置群の差異は、プラセボと比較して統計学的に有意でなかった。一貫して、疾患活動性における有効性は、60mgのBTK阻害剤処置の12週間後に脳MRIにより検出された新規および拡大T2病変の数の低減によっても実証されたが、5、15、および30mgのBTK阻害剤用量ではそうではなかった。しかしながら、データは、試験された用量にかかわらず、BTK阻害剤処置の12週間後、Gd造影T1高信号病変の総数の統計学的に有意な低減を示さなかった。

20

#### 【0325】

投与されたBTK阻害剤の用量とTEAEの数の間に直接的な相関は認められなかった。BTK阻害剤処置アームの参加者において観察された最も一般的な事象(基本語)は、頭痛、上気道感染、および鼻咽頭炎であつた。複数の用量群で観察されたAESIおよびPCSAの数は少なかった。この試験では新たなリスクは同定されなかった。

30

#### 【0326】

これらの所見は、用量範囲内のBTK阻害剤処置が、再発型MS患者におけるMRI病変を低下させるのに良好な忍容性と有効であつたことを示す。

#### 【0327】

40

【表 15 - 1】

表 15-患者の内訳

| n (%)                        | プラセボ/<br>BTKi 5<br>(N=17) | プラセボ/<br>BTKi 15<br>(N=16) | プラセボ/<br>BTKi 30<br>(N=17) | プラセボ/<br>BTKi 60<br>(N=16) | BTKi 5/<br>プラセボ<br>(N=16) | BTKi 15/<br>プラセボ<br>(N=16) | BTKi 30/<br>プラセボ<br>(N=16) | BTKi 60/<br>プラセボ<br>(N=16) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 処置されたが、無<br>作為化/登録されて<br>いない | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 無作為化され、処<br>置されていない          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 無作為化され、処<br>置された             | 17 (100)                  | 16 (100)                   | 17 (100)                   | 16 (100)                   | 16 (100)                  | 16 (100)                   | 16 (100)                   | 16 (100)                   |
| プロトコルに<br>従って処置期間を<br>完了した   | 17 (100)                  | 16 (100)                   | 17 (100)                   | 15 (93.8)                  | 16 (100)                  | 16 (100)                   | 16 (100)                   | 16 (100)                   |
| 処置期間を完了し<br>なかった             | 0                         | 0                          | 0                          | 1 (6.3)                    | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 処置の早期終了の<br>主な理由             |                           |                            |                            |                            |                           |                            |                            |                            |
| 有害事象                         | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 有効性の欠如                       | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 進行性疾患                        | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| プロトコルへの<br>コンプライアンス<br>不良    | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 対象による取下げ                     | 0                         | 0                          | 0                          | 1 (6.3)                    | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| その他                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 参加者について処<br>置を取下げた理由         |                           |                            |                            |                            |                           |                            |                            |                            |
| 有害事象                         | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 研究手法                         | 0                         | 0                          | 0                          | 1 (6.3)                    | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| その他                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| 研究期間を完了し<br>た                | 17 (100)                  | 16 (100)                   | 17 (100)                   | 16 (100)                   | 16 (100)                  | 16 (100)                   | 16 (100)                   | 16 (100)                   |
| 研究期間を完了し<br>なかった             | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

| n (%)                       | プラセボ/<br>BTKi 5<br>(N=17) | プラセボ/<br>BTKi 15<br>(N=16) | プラセボ/<br>BTKi 30<br>(N=17) | プラセボ/<br>BTKi 60<br>(N=16) | BTKi 5/<br>プラセボ<br>(N=16) | BTKi 15/<br>プラセボ<br>(N=16) | BTKi 30/<br>プラセボ<br>(N=16) | BTKi 60/<br>プラセボ<br>(N=16) |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 研究中止の主な理由                   |                           |                            |                            |                            |                           |                            |                            |                            |
| 有害事象                        | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| プロトコールへの<br>コンプライアンス<br>の不良 | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| スポンサーにより<br>研究が中止された        | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |
| その他                         | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          | 0                         | 0                          | 0                          | 0                          |

n: カテゴリーにおける参加者の数、N:無作為化された参加者の数、BTKi:BTK 阻害剤

注記:パーセンテージは、分母として無作為化された参加者の数を用いて計算される。

【 0 3 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 1】

表 16A-人口統計学のおよびベースライン特性

ベースライン時の人口統計学のおよび参加者の特性-無作為化された集団

|                                 | プラセボ        | BTKi 5<br>(N=33) | BTKi 15<br>(N=32) | BTKi 30<br>(N=33) | BTKi 60<br>(N=32) | すべて<br>(N=130) |
|---------------------------------|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| 年齢 (歳)                          |             |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                               | 66          | 33               | 32                | 33                | 32                | 130            |
| 平均 (SD)                         | 36.3 (9.8)  | 36.0 (9.8)       | 35.9 (9.3)        | 39.1 (10.2)       | 37.1 (8.8)        | 37.1 (9.5)     |
| 中央値                             | 35.5        | 34.0             | 36.5              | 42.0              | 36.5              | 36.0           |
| Q1 ; Q3                         | 28.0 ; 45.0 | 28.0 ; 44.0      | 28.5 ; 43.0       | 30.0 ; 48.0       | 31.0 ; 43.0       | 29.0 ; 45.0    |
| 最小 ; 最大                         | 19 ; 55     | 22 ; 54          | 19 ; 54           | 23 ; 54           | 20 ; 55           | 19 ; 55        |
| 性別 [n (%)]                      |             |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                               | 66          | 33               | 32                | 33                | 32                | 130            |
| 男性                              | 20 (30.3)   | 8 (24.2)         | 11 (34.4)         | 12 (36.4)         | 8 (25.0)          | 39 (30.0)      |
| 女性                              | 46 (69.7)   | 25 (75.8)        | 21 (65.6)         | 21 (63.6)         | 24 (75.0)         | 91 (70.0)      |
| 人種 [n (%)]                      |             |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                               | 66          | 33               | 32                | 33                | 32                | 130            |
| 白人                              | 61 (92.4)   | 32 (97.0)        | 29 (90.6)         | 29 (87.9)         | 29 (90.6)         | 119 (91.5)     |
| 黒人またはアフリカ系アメリカ人                 | 2 (3.0)     | 1 (3.0)          | 1 (3.1)           | 2 (6.1)           | 2 (6.3)           | 6 (4.6)        |
| アジア                             | 1 (1.5)     | 0                | 0                 | 0                 | 1 (3.1)           | 1 (0.8)        |
| 多重                              | 1 (1.5)     | 0                | 1 (3.1)           | 0                 | 0                 | 1 (0.8)        |
| 報告なし                            | 1 (1.5)     | 0                | 1 (3.1)           | 2 (6.1)           | 0                 | 3 (2.3)        |
| 民族性 [n (%)]                     |             |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                               | 66          | 33               | 32                | 33                | 32                | 130            |
| ヒスパニック系またはラテン系                  | 1 (1.5)     | 0                | 2 (6.3)           | 1 (3.0)           | 1 (3.1)           | 4 (3.1)        |
| ヒスパニック系でもラテン系でもない               | 62 (93.9)   | 32 (97.0)        | 29 (90.6)         | 31 (93.9)         | 29 (90.6)         | 121 (93.1)     |
| 不明                              | 1 (1.5)     | 1 (3.0)          | 0                 | 0                 | 1 (3.1)           | 2 (1.5)        |
| 報告なし                            | 2 (3.0)     | 0                | 1 (3.1)           | 1 (3.0)           | 1 (3.1)           | 3 (2.3)        |
| ベースライン BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |             |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                               | 66          | 33               | 32                | 33                | 32                | 130            |
| 平均 (SD)                         | 26.1 (6.2)  | 26.5 (6.3)       | 24.4 (5.7)        | 25.6 (5.2)        | 26.1 (4.9)        | 25.6 (5.5)     |
| 中央値                             | 24.3        | 24.3             | 22.9              | 26.6              | 24.3              | 24.3           |

【表 1 6 - 2】

|         |             |             |             |             |             |             |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Q1 ; Q3 | 22.2 ; 28.6 | 22.5 ; 29.4 | 20.9 ; 26.4 | 22.2 ; 28.4 | 22.3 ; 30.1 | 22.1 ; 28.4 |
| 最小 ; 最大 | 13 ; 46     | 18 ; 46     | 18 ; 42     | 13 ; 41     | 19 ; 36     | 13 ; 46     |

BMI: ボディマスインデックス、n:カテゴリーにおける参加者の数、N:無作為化された参加者の数、

プラセボ: コホート 2~4 週間のプラセボ期間、BTKi: BTK 阻害剤

【 0 3 2 9 】

【 表 1 7 】

表 16B-患者のベースライン特性

|                                                              | すべての患者<br>(N=130)     | プラセボ <sup>a</sup><br>(N=66) | BTKi                  |                      |                       |                  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
|                                                              |                       |                             | 5 mg<br>(N=33)        | 15 mg<br>(N=32)      | 30 mg<br>(N=33)       | 60 mg<br>(n=32)  |
| 年齢, 歳                                                        | 37.1 (9.5)            | 36.3 (9.8)                  | 36.0 (9.8)            | 35.9 (9.3)           | 39.1 (10.2)           | 37.1 (8.8)       |
| 女性, n (%)                                                    | 91 (70%)              | 46 (70%)                    | 25 (76%)              | 21 (66%)             | 21 (64%)              | 24 (75%)         |
| RRMS, n (%)                                                  | 128 (99%)             | 65 (99%)                    | 33 (100%)             | 32 (100%)            | 32 (97%)              | 31 (97%)         |
| 初回再発からの時間, 年                                                 | 7.8 (7.4)             | 7.7 (7.4)                   | 7.7 (7.8)             | 8.0 (7.6)            | 8.1 (7.8)             | 7.3 (6.7)        |
| 前年における再発                                                     | 1.2 (0.6)             | 1.2 (0.5)                   | 1.2 (0.5)             | 1.3 (0.6)            | 1.3 (0.6)             | 1.2 (0.4)        |
| 過去 2 年間の再発                                                   | 1.7 (0.9)             | 1.7 (0.7)                   | 1.7 (0.8)             | 1.5 (0.8)            | 1.8 (1.1)             | 1.6 (0.9)        |
| EDSS スコア, 中央値 n (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> パーセンタイル) | 2.5<br>(1.5-3.5)      | 2.5<br>(1.5-3.5)            | 2.5<br>(2.0-3.0)      | 2.0<br>(1.5-3.0)     | 2.5<br>(1.5-3.5)      | 2.5<br>(1.5-3.8) |
| 活動性の高い疾患, n (%)                                              | 61 (47%)              | 29 (44%)                    | 12 (36%)              | 19 (59%)             | 16 (49%)              | 14 (44%)         |
| Gd 造影病変の数                                                    | 1.8 (4.7)             | 2.2 (5.9)                   | 2.3 (5.9)             | 0.7 (1.8)            | 1.9 (4.9)             | 2.1 (4.9)        |
| ベースラインの Gd 造影病変を有する患者, n (%)                                 | 44 (35%) <sup>b</sup> | 25 (38%)                    | 11 (34%) <sup>c</sup> | 7 (23%) <sup>d</sup> | 11 (34%) <sup>c</sup> | 15 (47%)         |

EDSS=拡張障害状態スケール;Gd=ガドリニウム;RRMS=再発-寛解型多発性硬化症。高活動性疾患は、スクリーニング前の年に 1 回の再発、およびスクリーニング前の 6 カ月以内に行われた MRI で 1 以上の Gd 造影病変、またはベースラインで 9 以上の T2 病変もしくはスクリーニング前の年に 2 以上の再発として定義された。値は注記されている場合を除き、平均値(SD)である。

<sup>a</sup> コホート 2 のプラセボ群のみを含み、4 週目に BTKi 処置を開始した;<sup>b</sup>N=127; <sup>c</sup>N=32; <sup>d</sup>N=31。

【 0 3 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 17 – 曝露期間：安全性集団  
調査医薬品への曝露の程度 – 安全性集団

|                               | プラセボ<br>(N=66) | BTKi 5<br>(N=33) | BTKi 15<br>(N=33) | BTKi 30<br>(N=33) | BTKi 60<br>(N=32) | すべて<br>(N=130) |
|-------------------------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| 研究処置の期間（日数）                   |                |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                             | 66             | 33               | 33                | 33                | 32                | 131            |
| 平均 (SD)                       | 28.0<br>(1.8)  | 82.1<br>(5.5)    | 81.5<br>(10.1)    | 83.6<br>(1.5)     | 82.1<br>(7.0)     | 82.3<br>(6.7)  |
| 中央値                           | 28.0           | 83.0             | 84.0              | 84.0              | 84.0              | 84.0           |
| 最小；最大                         | 18；32          | 54；91            | 29；89             | 78；86             | 51；89             | 29；91          |
| カテゴリーによる研究処置の<br>期間 [n (%)]   |                |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                             | 66             | 33               | 33                | 33                | 32                | 131            |
| 期間なし                          | 0              | 0                | 0                 | 0                 | 0                 | 0              |
| 1～28 日 [4 週目]                 | 48 (72.7)      | 0                | 0                 | 0                 | 0                 | 0              |
| 29～56 日 [8 週目]                | 18 (27.3)      | 1 (3.0)          | 1 (3.0)           | 0                 | 1 (3.1)           | 3 (2.3)        |
| 57～84 日 [12 週目]               | 0              | 31 (93.9)        | 24 (72.7)         | 26 (78.8)         | 23 (71.9)         | 104<br>(79.4)  |
| 85～112 日 [16 週目]              | 0              | 1 (3.0)          | 8 (24.2)          | 7 (21.2)          | 8 (25.0)          | 24 (18.3)      |
| > 112 日                       | 0              | 0                | 0                 | 0                 | 0                 | 0              |
| カテゴリーによる研究処置の<br>累積期間 [n (%)] |                |                  |                   |                   |                   |                |
| 数                             | 66             | 33               | 33                | 33                | 32                | 131            |
| ≥ 1 日                         | 66<br>(100.0)  | 33<br>(100.0)    | 33<br>(100.0)     | 33<br>(100.0)     | 32<br>(100.0)     | 131<br>(100.0) |
| ≥ 29 日                        | 18 (27.3)      | 33<br>(100.0)    | 33<br>(100.0)     | 33<br>(100.0)     | 32<br>(100.0)     | 131<br>(100.0) |
| ≥ 57 日                        | 0              | 32<br>(97.0)     | 32<br>(97.0)      | 33<br>(100.0)     | 31<br>(96.9)      | 128<br>(97.7)  |
| ≥ 85 日                        | 0              | 1 (3.0)          | 8 (24.2)          | 7 (21.2)          | 8 (25.0)          | 24 (18.3)      |
| > 112 日                       | 0              | 0                | 0                 | 0                 | 0                 | 0              |

n: カテゴリーにおける参加者の数、N: 安全性集団における参加者の数、プラセボ：  
コホート 2、4 週間のプラセボ期間、BTKi: BTK 阻害剤

IMP 曝露期間は、計画外の断続的な中止に関係なく、最終投与日－初回の投与日+1 日  
として定義される

【0331】

10

20

30

40

50

## 【表 19】

表 18- 曝露期間：安全性集団

|                | <b>BTKi 5</b><br><b>(N=33)</b> | <b>BTKi 15</b><br><b>(N=33)</b> | <b>BTKi 30</b><br><b>(N=33)</b> | <b>BTKi 60</b><br><b>(N=32)</b> |
|----------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 総累積用量 (mg)     |                                |                                 |                                 |                                 |
| 数              | 33                             | 33                              | 33                              | 32                              |
| 平均 (SD)        | 410.3 (27.5)                   | 1222.7 (151.5)                  | 2507.3 (43.8)                   | 4929.4 (415.2)                  |
| 中央値            | 415.0                          | 1260.0                          | 2520.0                          | 5040.0                          |
| 最小；最大          | 270；455                        | 435；1335                        | 2340；2580                       | 3060；5340                       |
| 毎日の平均用量 (mg/日) |                                |                                 |                                 |                                 |
| 数              | 33                             | 33                              | 33                              | 32                              |
| 平均 (SD)        | 5.0 (0.0)                      | 15.0 (0.0)                      | 30.0 (0.0)                      | 60.0 (0.2)                      |
| 中央値            | 5.0                            | 15.0                            | 30.0                            | 60.0                            |
| 最小；最大          | 5；5                            | 15；15                           | 30；30                           | 60；61                           |

10

## 【0332】

20

30

40

50

## 【表 2 0】

表 19- 12 週間の処置後の新規 Gd 造影 T1 高信号病変の記述的要約および  
相対的低減対プラセボ

| 有効性パラメーター (単位)                    | プラセボ<br>(N=66) | BTKi 5<br>(N=33)              | BTKi 15<br>(N=32)             | BTKi 30<br>(N=33)            | BTKi 60<br>(N=32)          |
|-----------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 少なくとも 1 回の MRI スキャン<br>を有する患者**   | 66             | 33                            | 32                            | 33                           | 32                         |
| BTK 阻害剤処置の 12 週間後                 |                |                               |                               |                              |                            |
| 病変の数 [n(%)]                       | 59             | 31                            | 31                            | 33                           | 31                         |
| 0                                 | 44 (74.6)      | 22 (71.0)                     | 21 (67.7)                     | 27 (81.8)                    | 28 (90.3)                  |
| 1                                 | 4 (6.8)        | 2 (6.5)                       | 5 (16.1)                      | 4 (12.1)                     | 2 (6.5)                    |
| 2                                 | 3 (5.1)        | 3 (9.7)                       | 1 (3.2)                       | 1 (3.0)                      | 1 (3.2)                    |
| ≥3                                | 8 (13.6)       | 4 (12.9)                      | 4 (12.9)                      | 1 (3.0)                      | 0                          |
| 数                                 | 59             | 31                            | 31                            | 33                           | 31                         |
| 平均 (SD)                           | 1.03 (2.50)    | 1.39 (3.20)                   | 0.77 (1.48)                   | 0.76 (3.31)                  | 0.13 (0.43)                |
| 中央値                               | 0.00           | 0.00                          | 0.00                          | 0.00                         | 0.00                       |
| Q1; Q3                            | 0.00; 1.00     | 0.00; 1.00                    | 0.00; 1.00                    | 0.00; 0.00                   | 0.00; 0.00                 |
| 最小; 最大                            | 0.0; 14.0      | 0.0; 12.0                     | 0.0; 5.0                      | 0.0; 19.0                    | 0.0; 2.0                   |
| 病変対プラセボにおける相対的<br>低減 (%) (95% CI) |                |                               |                               |                              |                            |
| 未調整                               | NA             | -34.16<br>(-214.64,<br>42.79) | 25.85<br>(-87.05,<br>70.60)   | 26.73<br>(-128.23,<br>76.48) | 87.52<br>(57.48,<br>96.34) |
| 調整済み#                             | NA             | -56.16<br>(-193.99,<br>17.05) | -62.80<br>(-356.24,<br>41.91) | 13.49<br>(-126.05,<br>66.89) | 85.02<br>(28.02,<br>96.88) |
| 名目の p 値***                        |                | 0.1673                        | 0.3540                        | 0.7674                       | 0.0178                     |

BTKi: 毎日の BTK 阻害剤 mg

\* BTK 阻害剤処置の 12 週間後は、BTK 阻害剤処置のコホート 1 では 12 週間、BTK 阻害剤処置のコホート 2 では 16 週間、コホート 2 プラセボでは 4 週間を表す。

\*\* 参加者が MRI 評価日前の 30 日以内に全身性コルチコステロイドを受けていた場合、MRI 評価は分析から除外された。

# ベースライン Gd 造影 T1 高信号病変活動を調整する負の二項モデル (存在/不存在)。

\*\*\* 多重度調整なしの p 値

## 【 0 3 3 3】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 20 – 12 週間の処置後の新規 Gd 造影 T1 高信号病変の MCP-Mod

|               | E <sub>max</sub> |        |         |                                                 | 指数関数                                  |
|---------------|------------------|--------|---------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
|               | 線形               | 二次     | ロジスティック | ED <sub>50</sub> =10mg & ED <sub>50</sub> =30mg |                                       |
| 検定統計量         | 1.4874           | 0.4096 | 1.6095  | 0.2 & 0.7064                                    | 2.4654                                |
| 調整された<br>p 値  | 0.2632           | 0.9223 | 0.2112  | 0.9891 & 0.7437                                 | 0.0315                                |
| AIC 基準        | .                | .      | .       | .                                               | 8.517                                 |
| モデル<br>パラメーター | -                | -      | -       | -                                               | e0 = 0.7116<br>e1 = 0.0001<br>デルタ = 6 |

BTKi: 毎日の BTK 阻害剤 mg

\* BTK 阻害剤処置の 1 2 週間後は、BTK 阻害剤処置のコホート 1 では 12 週間、  
BTK 阻害剤処置のコホート 2 では 16 週間、コホート 2 プラセボでは 4 週間を表す。

注記 1: 参加者が MRI 評価日前の 30 日以内に全身性コルチコステロイドを受けて  
いた場合、MRI 評価は分析から除外された。

注記 2: 最小 AIC を用いた指数モデルを選択した。

【 0 3 3 4 】

10

20

30

40

50

## 【表 2 2】

表 21 - 12 週間の処置後の新規または拡大 T2 病変数の記述的要約および相対的低減対プラセボ

| 有効性パラメーター (単位)                | プラセボ<br>(N=66) | BTKi 5<br>(N=33)         | BTKi 15<br>(N=32)        | BTKi 30<br>(N=33)        | BTKi 60<br>(N=32)       |
|-------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 少なくとも 1 回の MRI スキャンを有する患者**   | 66             | 33                       | 32                       | 33                       | 32                      |
| BTK 阻害剤処置の 12 週間後             |                |                          |                          |                          |                         |
| 病変の数 [n(%)]                   | 59             | 31                       | 31                       | 33                       | 31                      |
| 0                             | 39 (66.1)      | 19 (61.3)                | 15 (48.4)                | 24 (72.7)                | 27 (87.1)               |
| 1                             | 5 (8.5)        | 3 (9.7)                  | 7 (22.6)                 | 5 (15.2)                 | 1 (3.2)                 |
| 2                             | 3 (5.1)        | 4 (12.9)                 | 3 (9.7)                  | 1 (3.0)                  | 3 (9.7)                 |
| ≥3                            | 12 (20.3)      | 5 (16.1)                 | 6 (19.4)                 | 3 (9.1)                  | 0                       |
| 数                             | 59             | 31                       | 31                       | 33                       | 31                      |
| 平均 (SD)                       | 2.12 (5.16)    | 1.90 (3.97)              | 1.32 (1.83)              | 1.30 (4.90)              | 0.23 (0.62)             |
| 中央値                           | 0.00           | 0.00                     | 1.00                     | 0.00                     | 0.00                    |
| Q1 ; Q3                       | 0.00 ; 2.00    | 0.00 ; 2.00              | 0.00 ; 2.00              | 0.00 ; 1.00              | 0.00 ; 0.00             |
| 最小 ; 最大                       | 0.0 ; 30.0     | 0.0 ; 14.0               | 0.0 ; 6.0                | 0.0 ; 28.0               | 0.0 ; 2.0               |
| 病変対プラセボにおける相対的低減 (%) (95% CI) |                |                          |                          |                          |                         |
| 未調整                           | NA             | 10.17<br>(-86.49, 56.73) | 37.07<br>(-38.08, 71.32) | 38.50<br>(-56.61, 75.85) | 89.34<br>(68.39, 96.41) |
| 調整済み #                        | NA             | 10.17<br>(-86.49, 56.73) | 37.07<br>(-38.08, 71.32) | 38.50<br>(-56.61, 75.85) | 89.34<br>(68.39, 96.41) |
| 名目の p 値***                    |                | 0.7736                   | 0.2480                   | 0.3081                   | 0.0001                  |

BTKi: 毎日の BTK 阻害剤 mg

\* BTK 阻害剤処置の 12 週間後は、BTK 阻害剤処置のコホート 1 では 12 週間、BTK 阻害剤 8 処置のコホート 2 では 16 週間、コホート 2 プラセボでは 4 週間を表す。

\*\* 参加者が MRI 評価日前の 30 日以内に全身性コルチコステロイドを受けていた場合、MRI 評価は分析から除外された。

# ベースライン T2 高信号病変活動を調整する負の二項モデル (存在 / 不存在)。

\*\*\* 多重度調整なしの p 値

## 【 0 3 3 5】

10

20

30

40

50

## 【表 2 3】

表 22 - 12 週間の処置後の新規および拡大 T2 病変数の MCP-Mod

|               | 線形                              | 二次                                            | ロジスティック                                                          | Emax<br>ED50=10mg &<br>ED50=30mg           | 指数関数                                            |
|---------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 検定統計量         | 4.3227                          | 3.3452                                        | 4.1482                                                           | 3.3509 & 3.7829                            | 4.335                                           |
| 調整された<br>p値   | <0.0001                         | 0.0017                                        | <0.0001                                                          | 0.002 & 0.0006                             | <0.0001                                         |
| AIC 基準        | 5.7243                          | 6.4205                                        | 8.3756                                                           | 9.6229                                     | 6.3585                                          |
| モデル<br>パラメーター | e0 = -0.6878<br>デルタ =<br>0.0296 | e0 =<br>-0.6112<br>b1 = 0.0099<br>b2 = 0.0004 | e0 = -0.979<br>eMax =<br>9.7148<br>ed50 = 90<br>デルタ =<br>27.6733 | e0 = -0.7087<br>eMax = 3.7664<br>ed50 = 90 | e0 = -0.6211<br>e1 = 0.4753<br>デルタ =<br>35.5224 |

BTKi: 毎日のBTK 阻害剤 mg

\* BTK 阻害剤処置の12週間後は、BTK 阻害剤処置のコホート1では12週間、  
BTK 阻害剤処置のコホート2では16週間、コホート2 プラセボでは4週間を表す。

注記1: 参加者がMRI 評価日前の30日以内に全身性コルチコステロイドを受けていた  
場合、MRI 評価は分析から除外された。

注記2: 最小 AIC を用いた線形モデルを選択した。

## 【0 3 3 6】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1】

表 23-12 週間の処置後の総合的な Gd 造影 T1 高信号病変の記述的要約および相対的低減対プラセボ\*

| 有効性パラメーター (単位)                   | プラセボ<br>(N=66) | BTKi 5<br>(N=33)              | BTKi 15<br>(N=32)           | BTKi 30<br>(N=33)            | BTKi 60<br>(N=32)          |
|----------------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 少なくとも 1 回の MRI スキャン<br>を受けた患者**  | 66             | 33                            | 32                          | 33                           | 32                         |
| ベースライン                           |                |                               |                             |                              |                            |
| 病変の数[n(%)]                       | 66             | 32                            | 31                          | 32                           | 32                         |
| 0                                | 41 (62.1)      | 21 (65.6)                     | 24 (77.4)                   | 21 (65.6)                    | 17 (53.1)                  |
| 1                                | 12 (18.2)      | 4 (12.5)                      | 3 (9.7)                     | 4 (12.5)                     | 6 (18.8)                   |
| 2                                | 2 (3.0)        | 1 (3.1)                       | 1 (3.2)                     | 2 (6.3)                      | 1 (3.1)                    |
| >=3                              | 11 (16.7)      | 6 (18.8)                      | 3 (9.7)                     | 5 (15.6)                     | 8 (25.0)                   |
| 数                                | 66             | 32                            | 31                          | 32                           | 32                         |
| 平均 (SD)                          | 2.20 (5.86)    | 2.28 (5.93)                   | 0.71 (1.83)                 | 1.91 (4.91)                  | 2.09 (4.89)                |
| 中央値                              | 0.00           | 0.00                          | 0.00                        | 0.00                         | 0.00                       |
| Q1 ; Q3                          | 0.00 ; 1.00    | 0.00 ; 1.00                   | 0.00 ; 0.00                 | 0.00 ; 1.00                  | 0.00 ; 2.50                |
| 最小 ; 最大                          | 0.0 ; 30.0     | 0.0 ; 30.0                    | 0.0 ; 8.0                   | 0.0 ; 25.0                   | 0.0 ; 25.0                 |
| BTKi 阻害剤処置の 12 週間後               |                |                               |                             |                              |                            |
| 病変の数 [n(%)]                      | 59             | 31                            | 31                          | 33                           | 31                         |
| 0                                | 44 (74.6)      | 20 (64.5)                     | 20 (64.5)                   | 25 (75.8)                    | 27 (87.1)                  |
| 1                                | 4 (6.8)        | 4 (12.9)                      | 6 (19.4)                    | 4 (12.1)                     | 1 (3.2)                    |
| 2                                | 2 (3.4)        | 2 (6.5)                       | 0                           | 2 (6.1)                      | 2 (6.5)                    |
| >=3                              | 9 (15.3)       | 5 (16.1)                      | 5 (16.1)                    | 2 (6.1)                      | 1 (3.2)                    |
| 数                                | 59             | 31                            | 31                          | 33                           | 31                         |
| 平均 (SD)                          | 1.36 (3.52)    | 1.77 (4.10)                   | 0.87 (1.59)                 | 1.18 (4.87)                  | 0.29 (0.86)                |
| 中央値                              | 0.00           | 0.00                          | 0.00                        | 0.00                         | 0.00                       |
| Q1 ; Q3                          | 0.00 ; 1.00    | 0.00 ; 1.00                   | 0.00 ; 1.00                 | 0.00 ; 0.00                  | 0.00 ; 0.00                |
| 最小 ; 最大                          | 0.0 ; 19.0     | 0.0 ; 18.0                    | 0.0 ; 5.0                   | 0.0 ; 28.0                   | 0.0 ; 4.0                  |
| 病変対プラセボにおける相対的<br>低減(%) (95% CI) |                |                               |                             |                              |                            |
| 未調整                              | NA             | -30.85<br>(-236.38,<br>49.10) | 36.08<br>(-61.34,<br>74.68) | 12.84<br>(-152.99,<br>69.97) | 78.59<br>(30.82,<br>93.37) |
| 調整済み#                            | NA             | -62.16                        | -47.38                      | 2.90                         | 65.05                      |

10

20

30

40

## 【表 2 4 - 2】

|            |                     |                     |                     |                    |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|            | (-214.44,<br>16.38) | (-312.91,<br>47.40) | (-138.96,<br>60.54) | (-96.21,<br>93.77) |
| 名目の p-値*** | 0.1525              | 0.4606              | 0.9490              | 0.2324             |

BTKi: BTK 阻害剤 mg 毎日

\* BTK 阻害剤処置の 12 週間後は、BTK 阻害剤処置のコホート 1 については 12 週目、BTK 阻害剤処置のコホート 2 については 16 週目、およびコホート 2 プラセボについては 4 週目を表す。

\*\* MRI 評価は、参加者が MRI 評価日前の 30 日以内に全身性コルチコステロイドを受けていた場合、分析から除外された。

# ベースラインの Gd 造影 T1 高信号病変活性(存在/不存在)について調整する負の二項モデル。

\*\*\*多重性調整なしの p 値。

10

## 【0 3 3 7】

## 【表 2 5】

表 24-12 週間の処置後の Gd 造影 T1 高信号病変の総カウントについての MCP-Mod

|              | 直線     | 二次     | ロジステ<br>イック | E <sub>max</sub><br>ED50=10mg & ED50 =30 mg | 指数関数   |
|--------------|--------|--------|-------------|---------------------------------------------|--------|
| 検定統計量        | 0.5402 | 0.143  | 0.663       | 0.3512 & 0.0098                             | 1.2898 |
| 調整済みの<br>p-値 | 0.8569 | 0.9964 | 0.7793      | 0.9499 & 1                                  | 0.3663 |

20

## 【0 3 3 8】

30

40

50

【表 2 6】

表 25A - 処置により発生した有害事象の概要 - 1～4 週目

| n (%)                                       | プラセボ<br>(N=65) | BTKi 5<br>(N=32) | BTKi<br>15<br>(N=32) | BTKi<br>30<br>(N=33) | BTKi<br>60<br>(N=33) | すべて<br>(N=130) |
|---------------------------------------------|----------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| 任意の TEAE を有する参加者                            | 19<br>(29.2)   | 8 (25.0)         | 14<br>(43.8)         | 14<br>(42.4)         | 14<br>(42.4)         | 50<br>(38.5)   |
| 任意の重篤な TEAE を有する参加者                         | 0              | 0                | 0                    | 0                    | 0                    | 0              |
| 任意の処置により発生した SAE を有する参加者                    | 0              | 0                | 0                    | 0                    | 0                    | 0              |
| 死をもたらす任意の TEAE を有する参加者                      | 0              | 0                | 0                    | 0                    | 0                    | 0              |
| 研究処置中止をもたらす任意の TEAE を有する参加者                 | 0              | 0                | 0                    | 0                    | 0                    | 0              |
| 任意の TEAE に起因する研究中止を有する参加者                   | 0              | 0                | 0                    | 0                    | 0                    | 0              |
| 任意の処置に関連した TEAE を有する参加者                     | 5 (7.7)        | 4 (12.5)         | 1 (3.1)              | 4 (12.1)             | 3 (9.1)              | 12 (9.2)       |
| TEAE: 処置により発生した有害事象、SAE: 重篤な有害事象            |                |                  |                      |                      |                      |                |
| n (%) = 少なくとも 1 つの TEAE を有する参加者の数およびパーセンテージ |                |                  |                      |                      |                      |                |
| 注記: プラセボは、コホート 2 4 週間のプラセボ期間である             |                |                  |                      |                      |                      |                |

【0 3 3 9】

10

20

30

40

50

## 【表 2 7】

表 25B-有害事象の概要-1～4 週目

|                                          | すべての<br>用量群<br>(N=130) | プラセボ<br>(N=66) <sup>(1)</sup> | BTKi<br>5 mg<br>(n=16) | BTKi<br>15 mg<br>(n=16) | BTKi<br>30 mg<br>(n=16) | BTKi<br>60 mg<br>(n=16) |
|------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 任意の AE (4 週間対プラセボ   12 週間)               | 38 (29.2%)             | 23 (34.8%)                    | 5 (31.3%)              | 3(18.9%)                | 2 (12.5%)               | 5(31.3%)                |
| 重篤な AE                                   | 0                      | 0                             | 0                      | 0                       | 0                       | 0                       |
| 死をもたらす AE                                | 0                      | 0                             | 0                      | 0                       | 0                       | 0                       |
| 研究の中止をもたらす AE                            | 0                      | 0                             | 0                      | 0                       | 0                       | 0                       |
| 研究処置の中止をもたらす<br>任意の AE                   | 0                      | 0                             | 0                      | 0                       | 0                       | 0                       |
| 任意の処置に関連した AE                            | 10 (7.7%)              | 7 (10.6%)                     | 2(12.5%)               | 0                       | 0                       | 1 (6.3%)                |
| (1) 4 週目に BTKi 処置を開始したコホート 2 のプラセボ群のみを含む |                        |                               |                        |                         |                         |                         |

10

## 【 0 3 4 0 】

20

## 【表 2 8】

表 25C-有害事象の概要-1～12 週目

| n (%)                      | すべての<br>用量群<br>(N=130) | BTKi 5 mg<br>(n=33) | BTKi 15 mg<br>(n=32) | BTKi 30 mg<br>(n=33) | BTKi 60 mg<br>(n=32) |
|----------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 任意の AE(4 週間対プラセボ<br>12 週間) | 70 (53.8)              | 19 (57.6)           | 17 (53.1)            | 18 (54.5)            | 16 (50.0)            |
| 重篤な AE                     | 1 (0.8)                | 0                   | 0                    | 0                    | 1 (3.1)              |
| 死をもたらす AE                  | 0                      | 0                   | 0                    | 0                    | 0                    |
| 研究の中止をもたらす AE              | 0                      | 0                   | 0                    | 0                    | 0                    |
| 研究処置の中止をもたらす<br>任意の AE     | 0                      | 0                   | 0                    | 0                    | 0                    |
| 任意の処置に関連した AE              | 17 (13.1)              | 5 (15.2)            | 1 (3.1)              | 4 (12.1)             | 7 (21.9)             |

30

## 【 0 3 4 1 】

40

50

## 【表 2 9】

表 26 - 処置により発生した有害事象の概要 - BTK 阻害剤処置期間、安全性集団

|                             | BTKi 5    | BTKi 15   | BTKi 30   | BTKi 60   | すべて       |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| n (%)                       | (N=32)    | (N=32)    | (N=33)    | (N=33)    | (N=130)   |
| 任意の TEAE を有する参加者            | 16 (50.0) | 18 (56.3) | 17 (51.5) | 18 (54.5) | 69 (53.1) |
| 任意の重篤な TEAE を有する参加者         | 0         | 0         | 1 (3.0)   | 0         | 1 (0.8)   |
| 任意の処置により発生した SAE を有する参加者    | 0         | 0         | 1 (3.0)   | 0         | 1 (0.8)   |
| 死をもたらす任意の TEAE を有する参加者      | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         |
| 研究処置中止をもたらす任意の TEAE を有する参加者 | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         |
| 任意の TEAE に起因する研究中止を有する参加者   | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         |
| 任意の処置に関連した TEAE を有する参加者     | 6 (18.8)  | 3 (9.4)   | 4 (12.1)  | 2 (6.1)   | 15 (11.5) |

TEAE: 処置により発生した有害事象、SAE: 重篤な有害事象

n (%) = 少なくとも 1 つの TEAE を有する参加者の数およびパーセンテージ

## 【 0 3 4 2 】

30

40

50

## 【表 3 0】

表 27－処置により発生した重篤な有害事象－BTK阻害剤処置期間、安全性集団

BTK阻害剤処置期間における一次SOCおよびPTごとの処置により発生した  
SAEを有する参加者の数(%) - 安全性集団

| 一次器官別大分類  | BTKi 5<br>(N=32) | BTKi 15<br>(N=32) | BTKi 30<br>(N=33) | BTKi 60<br>(N=33) | すべて<br>(N=130) |
|-----------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| 基本語 n(%)  |                  |                   |                   |                   |                |
| 任意のクラス    | 0                | 0                 | 1 (3.0)           | 0                 | 1 (0.8)        |
| 神経系障害     | 0                | 0                 | 1 (3.0)           | 0                 | 1 (0.8)        |
| 多発性硬化症の再発 | 0                | 0                 | 1 (3.0)           | 0                 | 1 (0.8)        |

SAE: 重篤な有害事象、SOC: 器官別大分類、PT: 基本語  
MedDRA 22.1

n(%) = 処置により発生した少なくとも1つのSAEを有する参加者の数および  
パーセンテージ

注記: 表はSOCの国際的に承認された順序で選別され、PTはすべてのTEAEの  
概要に従って減少する頻度で選別された

## 【0 3 4 3】

## 【表 3 1】

表 28-特に関心のある処置により発現した有害事象--1～4 週目

| 一次器官別大分類<br>基本語 n(%)        | プラセボ<br>(N=66) | BTK 阻害<br>剤 5<br>(N=16) | BTK 阻害<br>剤 15<br>(N=16) | BTK 阻害<br>剤 30<br>(N=16) | BTK 阻害<br>剤 60<br>(N=16) | すべて<br>(N=130) |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| 任意の AESI                    | 1 (1.5)        | 0                       | 0                        | 0                        | 0                        | 1 (0.8)        |
| 調査                          | 1 (1.5)        | 0                       | 0                        | 0                        | 0                        | 1 (0.8)        |
| アラニンアミノト<br>ランスフェラーゼ<br>の増加 | 1 (1.5)        | 0                       | 0                        | 0                        | 0                        | 1 (0.8)        |

## 【0 3 4 4】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 29-特に関心のある処置により発現した有害事象-BTK 阻害剤処置期間、安全性集団

| 一次器官別大分類<br>基本語 n (%)       | BTK 阻害剤<br>5<br>(N=33) | BTK 阻害剤<br>15<br>(N=32) | BTK 阻害剤<br>30<br>(N=33) | BTK 阻害剤<br>60<br>(N=32) | すべて<br>(N=130) |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| 任意の AESI                    | 0                      | 0                       | 1 (3.0)                 | 1 (3.1)                 | 2 (1.5)        |
| 調査                          | 0                      | 0                       | 1 (3.0)                 | 1 (3.1)                 | 2 (1.5)        |
| アラニンアミノト<br>ランスフェラーゼ<br>の増加 | 0                      | 0                       | 1 (3.0)                 | 1 (3.1)                 | 2 (1.5)        |

10

【 0 3 4 5】

【表 3 3】

表 30-12 週間の処置中に用量全体で 2 を超える患者において生じた有害事象

20

|                         | すべての<br>用量群<br>(N=130) | BTKi 5 mg<br>(n=33) | BTKi 15 mg<br>(n=32) | BTKi 30 mg<br>(n=33) | BTKi 60 mg<br>(n=32) |
|-------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 頭痛                      | 9 (7%)                 | 1 (3%)              | 3 (9%)               | 1 (3%)               | 4 (13%)              |
| 上気道感染                   | 6 (5%)                 | 2 (6%)              | 2 (6%)               | 1 (3%)               | 1 (3%)               |
| 鼻咽頭炎                    | 5 (4%)                 | 1 (3%)              | 0                    | 1 (3%)               | 3 (9%)               |
| 背部痛                     | 4 (3%)                 | 1 (3%)              | 1 (3%)               | 2 (6%)               | 0                    |
| 末梢浮腫                    | 4 (3%)                 | 2 (6%)              | 0                    | 0                    | 2 (6%)               |
| 偶発的過量投与                 | 3 (2%)                 | 0                   | 0                    | 0                    | 3 (9%)               |
| 胃腸炎                     | 3 (2%)                 | 1 (3%)              | 0                    | 0                    | 2 (6%)               |
| アラニンアミノトランス<br>フェラーゼの増加 | 3 (2%)                 | 1 (3%)              | 0                    | 1 (3%)               | 1 (3%)               |
| 気道感染                    | 3 (2%)                 | 0                   | 1 (3%)               | 1 (3%)               | 1 (3%)               |
| 筋痙縮                     | 3 (2%)                 | 0                   | 0                    | 1 (3%)               | 2 (6%)               |
| 中咽頭痛                    | 3 (2%)                 | 1 (3%)              | 0                    | 1 (3%)               | 1 (3%)               |
| 脱毛症                     | 3 (2%)                 | 1 (3%)              | 1 (3%)               | 0                    | 1 (3%)               |

30

40

【実施例 3】

【 0 3 4 6】

初代マウスミクログリア細胞を用いて、BTK の役割を調査した。

【 0 3 4 7】

初代マウスミクログリア細胞の作製

出生後のマウス脳の回収

ミクログリアの初代培養物を、C57BL/6 出生後マウスの脳から得た。マウスを CO<sub>2</sub> で麻酔し、続いて滅菌ハサミで断頭した。脳を採取し、髄膜を除去した。脳を氷冷完

50

全 D M E M / F 1 2 培地に入れ、処理するまで氷上に置いた。

#### 【0348】

##### 脳組織の処理

脳を、40  $\mu$ m細胞ストレーナーを通して濾過することにより培地から取り出した。脳を温かい（37℃）0.25%トリプシン（2 mL／脳）に移し、30分間回転させながら37℃でインキュベートした。解離反応を等体積の完全 D M E M / F 1 2 で停止させた。組織を300  $\times$  gで7分間遠心分離した。組織ペレットを完全 D M E M / F 1 2 で3回洗浄し、300  $\times$  gで7分間遠心分離した。最終洗浄後、組織ペレットを完全な D M E M / F 1 2 （約1 mL／脳）中に再懸濁し、塊が見えなくなるまで粉碎し、次に、70  $\mu$ m細胞ストレーナーを通して濾過した。細胞をT150組織培養フラスコ（1フラスコ／マウス）中に、完全な D M E M / F 1 2 を用いて最大35 mLのフラスコあたりの最終体積で分配した。細胞には、単離まで3～4日ごとに完全培地交換を行い、5日目に開始した。

10

#### 【0349】

##### ミクログリア細胞の単離

培養11～14日後、細胞をPBSで洗浄し、5 mLの0.25%トリプシンで処理し、10 mLの完全 D M E M / F 1 2 中で粉碎した。単一細胞懸濁液を70  $\mu$ m細胞ストレーナーを通して濾過し、200  $\times$  gで6分間遠心分離し、 $1 \times 10^8$ 細胞/mLで分離培地中に再懸濁した。4 mLまでの細胞を14 mLポリスチレン F A C S チューブに移した。50  $\mu$ L/mLのラット血清を各試料に添加し、試料を5分間インキュベートした。選択カクテルは、等量のカクテルAおよびBを混合し（1 mLの試料については、25  $\mu$ LのカクテルAを25  $\mu$ LのカクテルBと混合する）、5分間インキュベートすることによって調製した。キットに提供された E a s y S e p ( S t e m c e l l t e c h n o l o g i e s , V a n c o u v e r C A ) 選択カクテル（細胞1 mLあたり50  $\mu$ L）を F A C S チューブに添加し、ピペットチップとよく混合し、5分間インキュベートした。キットに提供された E a s y S e p R a p i d S p h e r e s を30秒間ボルテックスし、細胞1 mLあたり80  $\mu$ Lを添加し、ピペットチップと混合し、室温で3分間インキュベートした。分離培地を加えて、試料を指示された体積（試料<3 mLの場合は5 mL～試料 $\geq$ 3 mLの場合は10 mL）まで一杯にさせた。チューブを E a s y S e p M a g n e t に5分間置いた。1つの流体運動において、標識されていない細胞を緩衝液中で注ぎ落とし、チューブをまだ磁石中に置き、2～3秒間反転させた。チューブを磁石から取り出し、適切な量の分離培地を添加し、さらに5分間放置した。磁気分離／洗浄プロセスを4回行い、すべての非標識細胞を除去した。最後の洗浄後、標識された C D 1 1 b + ミクログリア細胞を血清不含 N b A c t i v 1 培地に再懸濁し、カウントし、所望の濃度で再懸濁した。

20

30

#### 【0350】

##### インビトロシングネチャー法

単離後、ミクログリアを12ウェルプレート上でウェルあたり100万個の細胞で平板培養し、24時間静置した。ミクログリアを2.5  $\mu$ MのBTK阻害剤で30分間前処理し、前処理後に凝集／複合化 I g G （50  $\mu$ g/mL）を刺激細胞群に添加し、細胞を6時間または24時間インキュベートした。細胞を200  $\mu$ Lの Q i a z o l 中で溶解し、RNA単離および配列決定のために送った（G e n e w i z , S o u t h P l a i n f i e l d N J ）。

40

#### 【0351】

R N A S e q ライブラリーデータの分析は、標準 R N A s e q プロトコールに従って、O m i c s o f t の A r r a y S t u d i o プラットフォーム内で行われた。一般に、配列決定読み取りを品質チェックし、試料を E N S E M B L . R 8 9 遺伝子モデルを用いてマウス mm10 参照ゲノムにマッピングした。発現測定（転写物）を F P K M とカウントの両方として回収した。4  $\times$  生物学的複製（群）のセットにつき、低カウントフィルターを適用し、少なくとも2つの複製で15を超える転写数を有する群のみを保持した。低

50

カウントフィルターをFPKMカウントデータに適用した。さらに、コード遺伝子にマップされた転写産物のみが保持された。これらのフィルターを適用した後、12,790のFPKM転写物が残った。FPKMデータを75パーセンタイルに正規化した分位数だった。log2変換前に、すべての試料に1の値を追加した。

#### 【0352】

t検定は、IgGのみによる処置と、IgGおよびBTK阻害剤による処置との間で、それぞれ6時間および24時間後に比較するために行われた。すべての比較において、差次的発現遺伝子(DEG)は、以下の基準を満たす転写物であると決定された：倍数変化>1.2または<-1.2およびp値<0.05(fc1.2, p0.05)。

#### 【0353】

6時間のBTKi遺伝子シグネチャーは、BTK阻害剤による処理で補正された活性化状態で増加したDEGを同定することによって確立された。24時間のBTKi遺伝子シグネチャーは、図4に示されるように、BTK阻害剤による処理で補正された活性化状態で増加したDEGを同定することによって確立された。

#### 【0354】

24時間でのRGS1 mRNAのFPKM比較を図5Aに示した。

#### 【0355】

##### ナイーブマウスミクログリアのインビボ処理

初代マウスミクログリアを上記のように出生後マウスから調製し、2.5μMのBTKi阻害剤で6および24時間処理した。RNAを単離し、定量的リアルタイムPCR(Taqman, Thermo Fisher)により分析した。6時間後の対照と比較した相対発現レベルを図5Bに示す(t検定、\*p<0.05)。

#### 【0356】

##### インビボマウス研究

ナイーブC57BL6マウスにBTK阻害剤またはビヒクル(100%PEG200)の経口溶液を5日間、毎日投与した。マウスを5日目に、最終投薬の1時間後に殺し、脳を単離する前にPBS灌流した。RNAは、Rneasy脂質組織RNA単離キッド(Qiagen)を用いて脳から単離された。RGS1は、リアルタイムPCRおよびTaqmanプローブを用いて定量化された(図6;一方向ANOVA、\*\*p<0.01)。

#### 【0357】

##### ヒト脳単一核RNAseqライブラリー調製

##### 患者試料および処理

凍結保存された死後脳標本を、UCLA脳バンクまたはクリーブランドクリニック迅速剖検プログラムから入手した。組織標本は、主に皮質下白質で構成され、周囲の灰白質のより小さな部分が含まれた。核懸濁液は、改変を伴う前述の方法に従い、均質化された組織から調製された。簡単に説明すると、約200~400mgの組織を、ヌクレアーゼ不含水中の240mMスクロース、24mM KCL、4.8mM MgCl<sub>2</sub>、9.59mM Tris(pH8.0)、0.97μM DTT、0.1%(v/v) Triton X-100、1×プロテアーゼ阻害剤(Fisher、PI78429)、0.4単位/μL RNase In(Fisher、PR-N2511)、および0.2単位/μL Supersin(Fisher、AM2694)からなる核分離緩衝液中、氷上で処理した。最初に、試料を緩衝液を含有するペトリ皿に入れ、カミソリを用いてミンチにした。次に、組織懸濁液をガラスダウンスホモジナイザーを用いて均質化し、ホモジネートを100ミクロン細胞ストレーナーを通して濾過した。ホモジネートから1~2ラウンドの洗浄(Nuclei PURE貯蔵緩衝液、Sigma、S9183)および遠心分離(700g、4℃で3分間)によって粗核懸濁液を調製した。次に、核を核酸結合色素(DAPI、1:500)で標識し、核分離緩衝液でもう1回洗浄し、遠心分離(700g、4℃で2分間)によりペレット化した。核分離緩衝液に粗ペレットを再懸濁し、BD Inf lux細胞ソーターを用いてDAPI+事象を回収緩衝液(PBS中の0.5

10

20

30

40

50

%UltraPure BSAおよび1×Superasin)に選別することによって、最終核懸濁液を調製した。

#### 【0358】

##### 単一核RNAseqライブラリー調製

単離された核を、製造業者の指示(10×Genomics)に従い、クロムコントローラーを用いたv2化学を有するクロム単一細胞3'ライブラリーキットを用いて、snRNA-seqに供した。ライブラリーは、Nextseq500(Illumina)を用いて配列決定した。

#### 【0359】

##### 単一核RNAseqデータ処理

試料の逆多重化、バーコード処理、および単一細胞カウントを、Cell Ranger分析パイプライン(10×Genomics)を用いて行った。RNAseq読み取りは、エキソンとイントロンの両方を構成するプレmRNAアノテーションを用いてヒト参照ゲノムにマッピングされた。その後のデータ分析は、R/BioconductorおよびPartek Single Cell Toolkit(Partek)を用いて行われた。品質管理のために、高いミトコンドリア含量、高いUMIおよび細胞あたりの高い遺伝子数を有する核を除去した。データは、1,000,000のスケール係数を用いて正規化された。

#### 【0360】

##### 結果

図4に示されるように、ミクログリアの遺伝子発現シグネチャーはIgGによる活性化によって変化し、これはBTk阻害によって正常化された。図4に示されるように、RGS1は、このBTk依存性ミクログリアシグネチャーにおいて上方制御される遺伝子の1つとして同定された。RGS1(Gタンパク質シグナル伝達1の調節因子)は、Gタンパク質シグナル伝達経路の負の調節因子として機能し、種々の炎症性疾患に関与している。RGS1はMS危険因子として同定されており、ミクログリアにおいても濃縮されることが見出されている(International Multiple Sclerosis Genetics Consortium、Science 365巻:6460頁(2019年))。

#### 【0361】

図5Aに示されるように、IgGのみによるインビボ処置およびIgGとBTk阻害剤による処置後のマウスミクログリアにおけるmRNA発現を比較した場合、RGS1のmRNA発現はIgG処理によって上方制御され、BTk阻害剤によってブロックされた。図5Bに示されるように、ナীবマウスミクログリアをBTk阻害剤で処理した場合、RGS1 mRNAレベルが低減した。

#### 【0362】

BTk阻害剤はまた、インビボでRGS1発現を低減させた。ナীবマウスをBTk阻害剤で1日1回、5日間処理した場合、図6に示されるように、RGS1 mRNA発現の低減が種々の用量(0.6、6、および24mg/kg)で観察された。これらの結果は、BTkが構成的RGS1脳発現を調節することを示し、これはインビトロおよびインビボでBTk活性を示す可能性がある。

#### 【0363】

図7Aは、二次性進行性MS(SPMS)ミクログリアからの単一細胞RNAseqデータセットを用いて、ミクログリア(白丸)を含む種々のCNS細胞が同定されることを示す。単一細胞mRNA配列決定データセット中の特異的遺伝子を調べた場合、RGS1はSPMSミクログリアにおいて最も上方制御された遺伝子の1つであった(表31および図7B)。

#### 【0364】

10

20

30

40

50

## 【表 3 4】

表 31

| 遺伝子           | 比率 (SPMS vs. 対照), log2 | 遺伝子名                  |
|---------------|------------------------|-----------------------|
| <i>SPP1</i>   | 3.14                   | 分泌型タンパク質 1            |
| <i>RGS1</i>   | 2.59                   | G タンパク質シグナル伝達の調節因子    |
| <i>CX3CR1</i> | -2.1                   | C-X3-C モチーフケモカイン受容体 1 |
| <i>P2RY12</i> | -1.8                   | プリン作動性受容体 P2Y12       |

10

## 【0365】

RGS1 の上方制御は、BTK がこれらのミクログリアにおいて活性である可能性を示唆し、RGS1 はまた進行性 MS ミクログリア表現型とは異なる機能的関連性を有する可能性があることを示唆する。

## 【実施例 4】

## 【0366】

BTK 阻害剤で摂取した食物の影響を調べた。実施例 1 の臨床試験を行い、空腹状態で BTK 阻害剤で処置された患者と摂食状態で処置された患者を比較するために、結果を分析した。上記の実施例 1. 10 に記載された薬物動態パラメーターを評価するために、2 群から試料を得、分析した。

20

## 【0367】

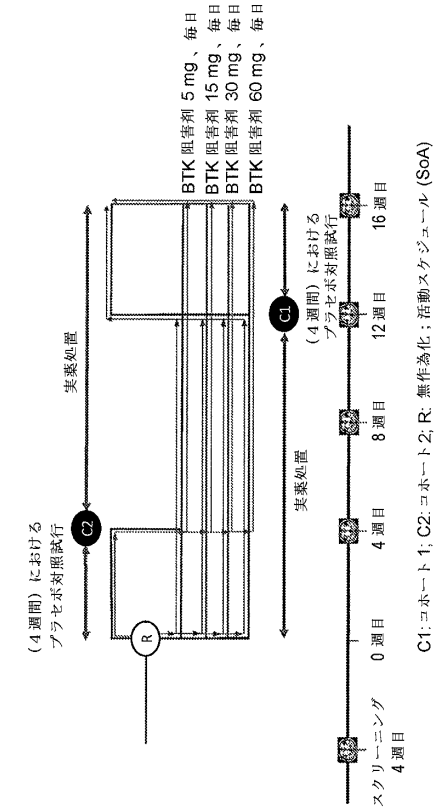
結果は、摂食状態での BTK 阻害剤の投与は、空腹状態での投与と比較して、中央値 AUC (曲線下面積) 中央値を実質的に増加させることを確認した。AUC が高い (BTK 阻害剤への曝露量が高い) 患者では、新規 Gd 造影 T1 高信号病変はごくわずかであったか、またはまったく認められない結果となった。

30

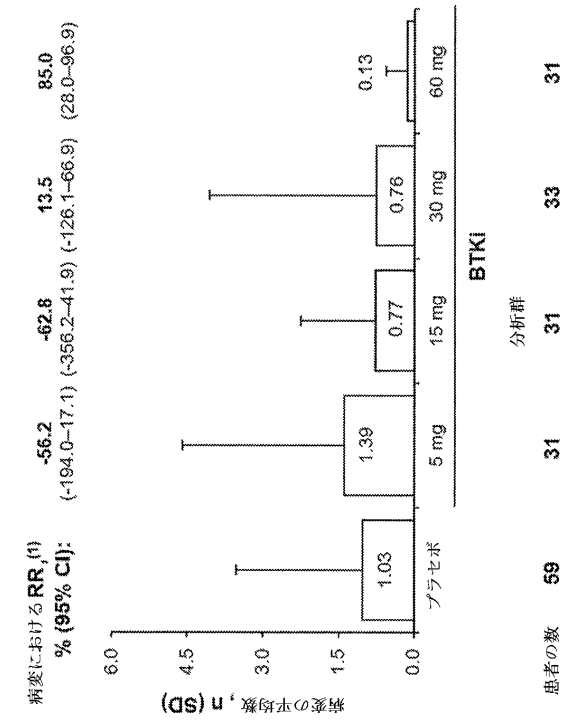
40

50

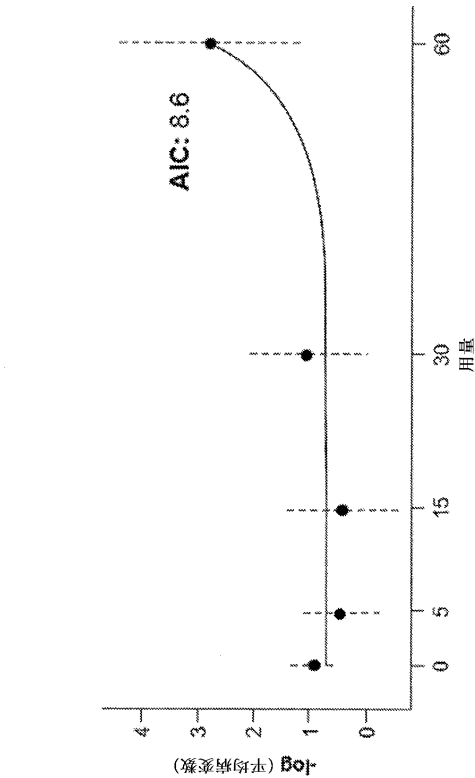
【図面】  
【図 1】



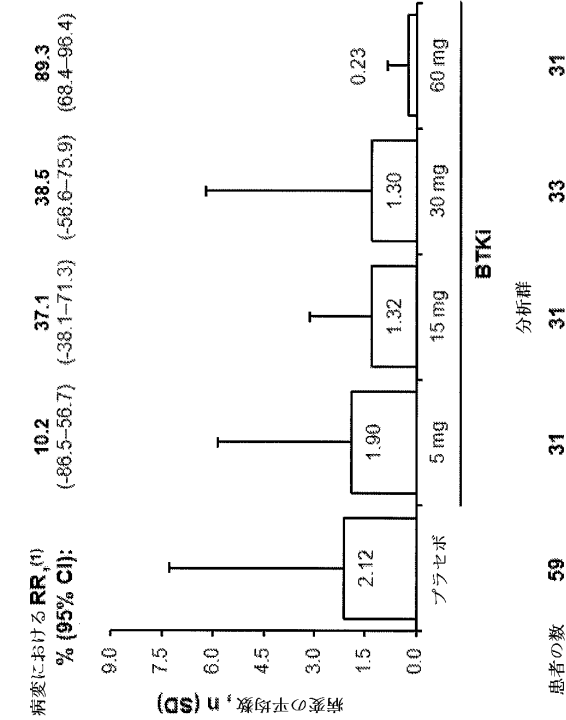
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 3 A】



10

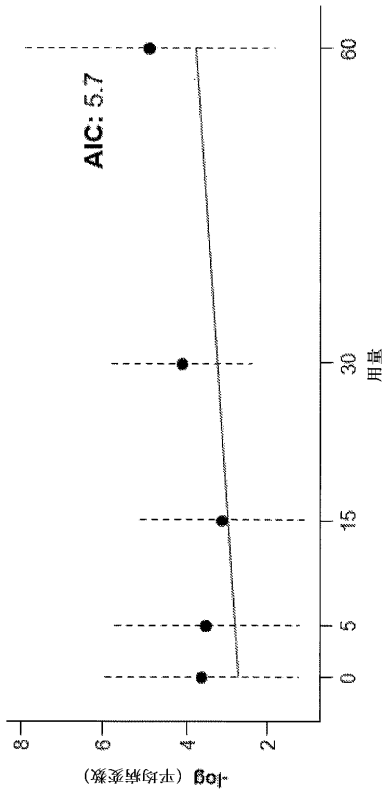
20

30

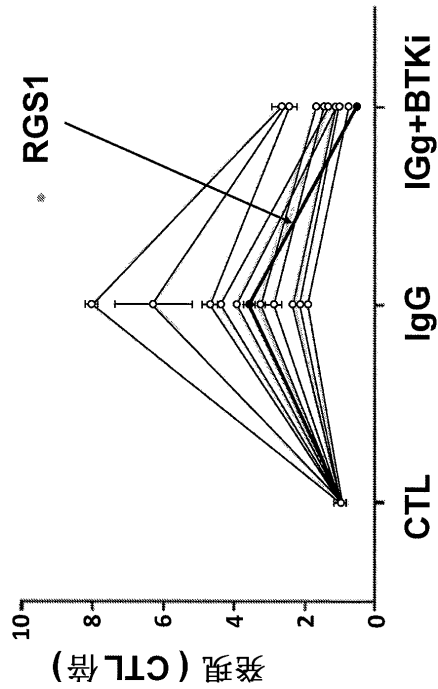
40

50

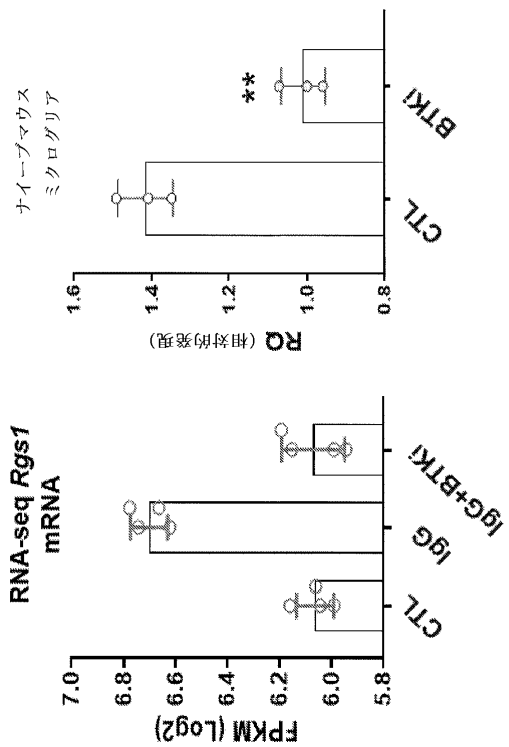
【図 3 B】



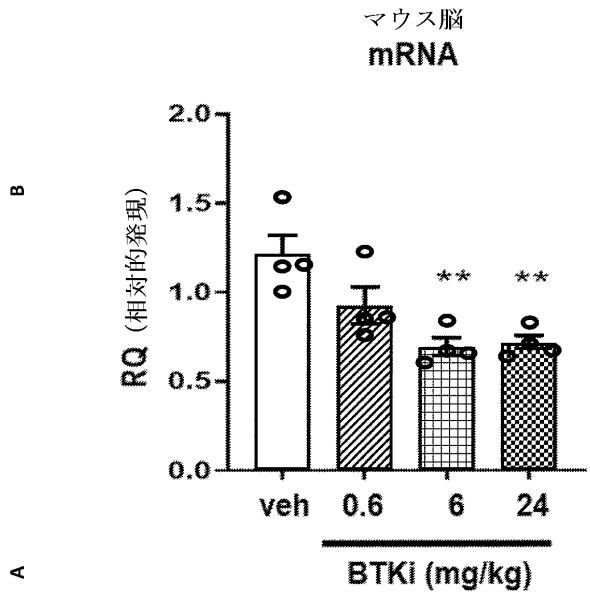
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

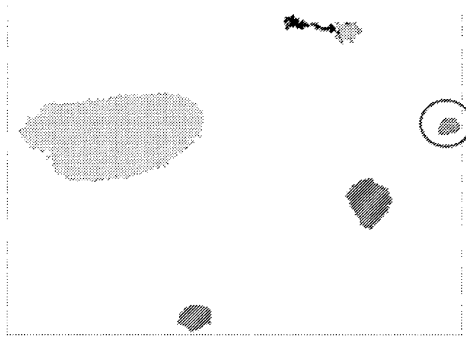
20

30

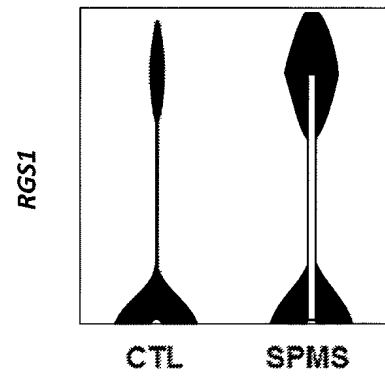
40

50

【図 7 A】



【図 7 B】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/013883

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K31/437 A61P25/00 A61P25/28<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No.                                                |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | MONTALBAN XAVIER ET AL:<br>"Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis",<br>THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE,<br>vol. 380, no. 25,<br>20 June 2019 (2019-06-20), pages<br>2406-2417, XP055794044,<br>US<br>ISSN: 0028-4793, DOI:<br>10.1056/NEJMoa1901981<br>Retrieved from the Internet:<br>URL:https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/N<br>EJMo1901981?articleTools=true><br>page 2414; figure 2<br>abstract<br>-----<br>-/-- | 1-37                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>12 April 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br><br>28/04/2021 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Authorized officer<br><br>Young, Astrid                              |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/013883

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | <p>DATABASE EMBASE [Online]<br/> ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,<br/> NL;<br/> 1 October 2017 (2017-10-01),<br/> FRANCESCO M R ET AL: "PRN2246, a potent<br/> and selective blood brain barrier<br/> penetrating BTK inhibitor, exhibits<br/> efficacy in central nervous system<br/> immunity",<br/> XP002802643,<br/> Database accession no. EMB-619358129<br/> abstract<br/> &amp; MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL 20171001 SAGE<br/> PUBLICATIONS LTD NLD,<br/> vol. 23, no. 3, Supplement 1,<br/> 1 October 2017 (2017-10-01), pages 511<br/> CONF 20171025 to 20171028 Paris-7th Joint,<br/> ISSN: 1477-0970</p>                   | 1-37                  |
| Y                                                    | <p>-----<br/> DATABASE EMBASE [Online]<br/> ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,<br/> NL;<br/> 1 April 2019 (2019-04-01),<br/> SMITH P F ET AL: "Phase 1 clinical trial<br/> of PRN2246 (SAR441268), a covalent BTK<br/> inhibitor demonstrates safety, CNS<br/> exposure and therapeutic levels of BTK<br/> occupancy",<br/> XP002802644,<br/> Database accession no. EMB-628003781<br/> abstract<br/> &amp; MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL 20190401 SAGE<br/> PUBLICATIONS LTD NLD,<br/> vol. 25, no. Supplement 1,<br/> 1 April 2019 (2019-04-01), pages 52 CONF<br/> 20190228 to 20190302 Dallas, TX-4th Annua,<br/> ISSN: 1477-0970</p> | 1-37                  |
| A                                                    | <p>-----<br/> US 9 688 676 B2 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC<br/> [US]) 27 June 2017 (2017-06-27)<br/> cited in the application<br/> paragraph [0062] - paragraph [0069]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-37                  |
| X,P                                                  | <p>-----<br/> Traboulsee Anthony ET AL: "Design of a<br/> Phase 2b Dose-finding Trial to Evaluate<br/> Safety and Efficacy of the CNS-penetrant<br/> BTK Inhibitor SAR442168 in Patients with<br/> Relapsing Forms of Multiple Sclerosis<br/> (804)   Neurology",<br/> Neurology,<br/> 14 April 2020 (2020-04-14), XP055794139,<br/> Retrieved from the Internet:<br/> URL:https://n.neurology.org/content/94/15_<br/> Supplement/804.abstract<br/> [retrieved on 2021-04-12]<br/> the whole document</p>                                                                                                                                   | 1-37                  |

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/013883

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 9688676                                | B2                  | 27-06-2017                 |                     |
|                                           |                     | AU 2016270973 A1           | 18-01-2018          |
|                                           |                     | AU 2020203447 A1           | 11-06-2020          |
|                                           |                     | BR 112017025850 A2         | 14-08-2018          |
|                                           |                     | CA 2987335 A1              | 08-12-2016          |
|                                           |                     | CL 2017003073 A1           | 08-06-2018          |
|                                           |                     | CL 2019002150 A1           | 29-11-2019          |
|                                           |                     | CN 106459049 A             | 22-02-2017          |
|                                           |                     | CO 2017012947 A2           | 28-03-2018          |
|                                           |                     | CR 20170593 A              | 14-05-2018          |
|                                           |                     | DO P2017000279 A           | 15-04-2018          |
|                                           |                     | EA 201792529 A1            | 31-05-2018          |
|                                           |                     | EP 3303334 A1              | 11-04-2018          |
|                                           |                     | HK 1252378 A1              | 24-05-2019          |
|                                           |                     | JP 6646072 B2              | 14-02-2020          |
|                                           |                     | JP 2018516935 A            | 28-06-2018          |
|                                           |                     | JP 2020073561 A            | 14-05-2020          |
|                                           |                     | KR 20180021730 A           | 05-03-2018          |
|                                           |                     | PE 20180521 A1             | 14-03-2018          |
|                                           |                     | PH 12017502203 A1          | 11-06-2018          |
|                                           |                     | SG 10201912443X A          | 27-02-2020          |
|                                           |                     | TN 2017000501 A1           | 12-04-2019          |
|                                           |                     | TW 201713654 A             | 16-04-2017          |
|                                           |                     | US 2017129890 A1           | 11-05-2017          |
|                                           |                     | US 2018162861 A1           | 14-06-2018          |
|                                           |                     | WO 2016196840 A1           | 08-12-2016          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

(32)優先日 令和2年4月22日(2020.4.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450.  
サノフィ・パテント・デパートメント

(72)発明者 エーリク・ヴァルストレーム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450.  
サノフィ・パテント・デパートメント

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA35 MA37 MA52 NA14 ZA01  
ZA15 ZC02 ZC20