

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-521659  
(P2014-521659A)

(43) 公表日 平成26年8月28日(2014.8.28)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
<b>A61K 38/21 (2006.01)</b>	A 61 K 37/66	G	4 C076
<b>A61K 31/4704 (2006.01)</b>	A 61 K 31/4704		4 C084
<b>A61P 25/00 (2006.01)</b>	A 61 P 25/00		4 C086
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 61 P 43/00	1 2 1	
<b>A61P 25/28 (2006.01)</b>	A 61 P 25/28		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-523093 (P2014-523093)	(71) 出願人	501079705 テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド イスラエル国, 49131 ペターティクバ, ピー. オー. ボックス 3190, バーゼル ストリート 5
(86) (22) 出願日	平成24年7月27日 (2012.7.27)	(74) 代理人	110001737 特許業務法人スズエ国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月20日 (2014.3.20)	(72) 発明者	ジルガン、ヨッシ イスラエル国, 42842 バット・ヒーファー、ピー. オー. ボックス 1255 、ヒナニット 17
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/048689	(72) 発明者	タルシック、ノラ イスラエル国, モディーン、ミグダル・デビッド 29/1
(87) 國際公開番号	W02013/016686		
(87) 國際公開日	平成25年1月31日 (2013.1.31)		
(31) 優先権主張番号	61/512,817		
(32) 優先日	平成23年7月28日 (2011.7.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ラキニモドおよびインターフェロン $\beta$ を組み合わせた多発性硬化症の治療

## (57) 【要約】

本発明は、多発性硬化症に罹患した患者または臨床的に摘出された症候群を呈する患者を治療する方法であって、インターフェロン $\beta$ に対する付加療法または併用療法を通して、前記患者にラキニモドを投与することを含んでなる方法を提供する。本発明はまた、多発性硬化症に罹患した患者または臨床的に摘出された症候群を呈する患者を治療するための、ラキニモドおよびインターフェロン $\beta$ を含有するパッケージおよび医薬組成物を提供する。本発明はまた、多発性硬化症に罹患した患者または臨床的に摘出された症候群を呈する患者の治療において、インターフェロン $\beta$ に対する付加療法または併用療法として使用するためのラキニモドを提供する。本発明は更に、多発性硬化症に罹患した患者または臨床的に摘出された症候群を呈する患者を治療するための調製におけるラキニモドおよびインターフェロン $\beta$ の使用を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

多発性硬化症に罹患したヒト患者、または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、前記患者に対して、0.6mgのラキニモドの一日投与量を経口投与することと、前記患者に対して医薬的有効量のインターフェロンを定期的に投与することを含んでなり、前記量は、一緒に摂取したときには各々の薬剤を単独で投与したときよりも、ヒト患者を治療するためにより有効である方法。

## 【請求項 2】

多発性硬化症に罹患したヒト患者、または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、前記患者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン(IFN-)を定期的に投与することを含んでなり、前記量は、一緒に摂取したときにはヒト患者を治療するのに有効であり、好ましくは、ラキニモドはラキニモドナトリウムであり、好ましくはラキニモドの量およびIFN-の量は、一緒に摂取したときには、各々の薬剤を単独で投与したときよりも、ヒト患者を治療するためにより有効である方法。

10

## 【請求項 3】

請求項1または2に記載の方法であって、前記多発性硬化症は再発性多発性硬化症、好ましくは再発・寛解性の多発性硬化症である方法。

## 【請求項 4】

請求項1～3の何れか1項に記載の方法であって、前記ラキニモドの量および前記インターフェロンの量は、一緒に摂取したときには、ヒト患者における多発性硬化症の症状を低減するために有効であり、好ましくは、前記症状はMRIでモニターされる多発性硬化症疾患活性、再発率、身体的機能不全の累積、再発の頻度、確認される疾患進行までの時間減少、確認される再発までの時間減少、臨床的悪化の頻度、脳萎縮、神経機能不全、神経損傷、神経変性、神経アポトーシス、確認される進行のリスク、視覚機能の劣化、疲労、可動性障害、認識障害、脳容積の減少、全脳MRIヒストグラムで観察された異常、作業時の一般的健康状態、昨日状態、生活の質および/または症状の重篤度における劣化であり、

20

a) 前記症状が脳容積の減少であれば、前記方法は脳容積の低下を減少または阻害するのに有効であり、好ましくは、脳容積はパーセント脳容積変化(PBVC)により測定され、

30

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

c) 前記症状が全脳MRIヒストグラムで観察された異常であれば、前記方法は、全脳MRIヒストグラムで観察された異常を減少させるために有効であり、

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

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

40

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

g) 前記症状が一般健康状態であれば、好ましくは、それはEuroQoL(EQ5D)アンケート、患者の全般的印象(SGI)または臨床医による変化の全般的印象(CGIC)により評価され、

h) 前記症状が機能的状態であれば、好ましくは、それは患者の短縮形一般健康調査

50

(S F - 3 6) 患者報告アンケートスコアにより評価され、

i ) 前記症状が生活の質であれば、好ましくは、それは S F - 3 6 、 E Q 5 D 、患者の全般的印象 (S G I ) または臨床医による変化の全般的印象 (C G I C ) により評価され、

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

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

【請求項 5】

請求項 4 に記載の方法であって、前記患者は、ラキニモドの投与前には 0 ~ 5 . 5 の E D S S スコア、 1 , 5 ~ 4 . 5 の E D S S スコア、 5 . 5 またはそれ以上の E D S S スコアを有し、および / または確認される疾患進行が E D S S スコアの 1 ポイントの増加または E D S S スコアの 0 . 5 ポイントの増加である方法。

【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載の方法であって、前記患者の S F - 3 6 精神的側面のサマリースコア (P S C ) が改善され、および / または前記患者の S F - 3 6 身体的側面のサマリースコア (P S C ) が改善される方法。

【請求項 7】

請求項 2 ~ 6 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドは経口投与を介して投与される方法。

【請求項 8】

請求項 2 ~ 7 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドは毎日、 1 日 1 回よりも頻繁に、または 1 日 1 回よりも少ない回数で投与される方法。

【請求項 9】

請求項 2 ~ 8 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記投与されるラキニモドの量は、 0 . 6 m g / 日または 0 . 1 ~ 4 0 . 0 m g / 日未満、好ましくは 0 . 1 ~ 2 . 5 m g / 日、 0 . 2 5 ~ 2 . 0 m g / 日または 0 . 5 ~ 1 . 2 m g / 日である方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法であって、投与されるラキニモドの量が、 0 . 2 5 m g / 日、 0 . 3 m g / 日、 0 . 5 m g / 日、 0 . 6 m g / 日、 1 . 0 m g / 日、 1 . 2 m g / 日、 1 . 5 m g / 日、または 2 . 0 m g / 日である方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 1 0 の何れか 1 項に記載の方法であって、意図した投与量とは異なる量の負荷量が定期的投与の出発時においてある期間だけ投与され、好ましくは、該付加量は意図した投与量の二倍量、および / または定期的投与の開始時の 2 日間に投与される前記負荷量である方法。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記インターフェロン は、皮下注射または筋肉注射を介して投与され、好ましくは、前記インターフェロン は週に 1 回 3 0 m c g で筋肉内に投与され、または週に 3 回 2 2 ~ 4 4 m c g で皮下に投与されるインターフェロン - 1 a であるか、または前記インターフェロン は、 1 日おきに 0 . 2 5 m g で皮下投与され、または 1 日おきに 0 . 2 5 m g で皮下投与されるインターフェロン - 1 - b である方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 1 2 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与は、前記インターフェロン の投与よりも実質的に先行し、前記インターフェロン の投与は前記ラキニモドの投与よりも実質的に先行し、または前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前にインターフェロン 療法を受けており、好ましくは、前記ヒト患者はラキニモド療法を開始する前の少なくとも 2 4 週間、 2 8 週間、 4 8 週間または 5 2 週間インターフェ

10

20

30

40

50

ロン 療法を受けている方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 の何れか 1 項に記載の方法であって、更に、非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D ) 、サリチレート、遅効性薬物、金化合物、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、遅効性薬物、副腎皮質ステロイド、細胞障害性薬物、免疫抑制薬、および / または抗体の投与を含んでなる方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は少なくとも 3 日、 3 0 日を超えて、 4 2 日を超えて、 8 週以上、少なくとも 1 2 週、少なくとも 2 4 週、 2 4 週より長く、または 6 月以上継続される方法。

10

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 2 0 % 、少なくとも 3 0 % 、少なくとも 5 0 % 、少なくとも 7 0 % 、 1 0 0 % 超、 3 0 0 % 超、または 1 0 0 0 % 超阻害する方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 の何れか 1 項に記載の方法であって、単独で摂取するときの前記ラキニモドの量、および単独で摂取するときの前記インターフェロン の量の各々は、ヒト患者を治療するために有効であり、或いは、単独で摂取するときの前記ラキニモドの量、単独で摂取するときの前記インターフェロン の量、または単独で摂取するときの各々のこのような量の何れもが、ヒト患者を治療するために有効ではない方法。

20

【請求項 1 8】

a ) ある量のラキニモドおよび医薬的に許容可能なキャリアを含有する第一の医薬組成物と、

b ) ある量のインターフェロン および医薬的に許容脳なキャリアを含有する第二の医薬組成物と、

c ) 多発性硬化症に罹患した、または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療するために、前記第一および第二の医薬組成物と一緒に使用するための指示書を含んでなるパッケージ。

30

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載のパッケージであって、前記第一の医薬組成物が液体形態、固体系多、カプセル形態、または錠剤形態であるパッケージ。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載のパッケージであって、前記錠剤は酸素がコアと接触するのを阻害するコーティングでコートされ、好ましくは、該コーティングはセルロースポリマー、剥離剤 (detackifier) 、光沢増強剤、および / または色素を含有するパッケージ。

【請求項 2 1】

請求項 1 8 ~ 2 1 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第一の医薬組成物は更に、マンニトール、アルカリ化剤、酸化還元剤、潤滑剤、および / または充填剤を含有し、

40

a ) 前記第一の医薬組成物が更にアルカリ化剤を含有するならば、それは好ましくはメグルミンであり、

b ) 前記第一の医薬組成物が更に潤滑剤を含有するならば、それは

i ) 好ましくは固体粒子として前記組成物の中に存在し、および / または

i i ) 好ましくはステアリルフルマル酸ナトリウム、またはステアリン酸マグネシウムであり、

c ) 前記第一の医薬組成物が更に充填剤を含有するならば、それは

i ) 好ましくは固体粒子として該組成物中に存在し、および / または

i i ) 好ましくはラクトース、ラクトースモノ水和物、澱粉、イソマルト、マン

50

ニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥したラクトース、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせであり、好ましくは、前記充填剤はマンニトールまたはラクトースモノ水和物であるパッケージ。

【請求項 22】

請求項 18～21 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第一の医薬組成物は安定であり、アルカリ化剤または酸化還元剤を含まず、好ましくは、前記第一の医薬組成物はアルカリ化剤を含まず且つ酸化還元剤を含まないパッケージ。

【請求項 23】

請求項 18～22 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第一の医薬組成物は安定であり、且つ崩壊剤を含まないパッケージ。

10

【請求項 24】

請求項 18～23 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、更に、乾燥剤を含有し、好ましくは該乾燥剤がシリカゲルであるパッケージ。

【請求項 25】

請求項 18～24 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第一の医薬組成物は安定であり、4 % 以下の水分含量を有するパッケージ。

【請求項 26】

請求項 18～25 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、ラキニモドは前記組成物中に個体粒子として存在するパッケージ。

20

【請求項 27】

請求項 18～26 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記パッケージは 1 リットル当たり 15 mg / 日以下の水分透過性を有するシールされたパッケージであり、好ましくは、前記シールされたパッケージは、最大水分透過性が 0.005 mg / 日以下のプリスター パッケージであるパッケージ。

【請求項 28】

請求項 27 に記載のパッケージであって、前記シールされたパッケージはボトルであり、好ましくは、該ボトルは熱誘導ライナーで閉鎖されるパッケージ。

【請求項 29】

請求項 27 または 28 に記載のパッケージであって、前記シールされたパッケージは HDPE ボトルを含んでなるパッケージ。

30

【請求項 30】

請求項 27～29 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記シールされたパッケージは酸素吸収剤を含んでなり、好ましくは、該酸素吸収剤が鉄であるパッケージ。

【請求項 31】

請求項 18～30 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記第一の組成物中のラキニモドの量は、0.6 mg 未満、または 0.1～40.0 mg、好ましくは 0.1～2.5 mg、0.25～2.0 mg もしくは 0.5～1.2 mg であるパッケージ。

【請求項 32】

請求項 31 に記載のパッケージであって、前記第一の組成物中のラキニモドの量は、0.25 mg、0.3 mg、0.5 mg、0.6 mg、1.0 mg、1.2 mg、1.5 mg、または 2.0 mg であるパッケージ。

40

【請求項 33】

多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈示するヒト患者の治療において、インターフェロンとの付加療法または併用療法として使用するためのラキニモド。

【請求項 34】

多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈示するヒト患者の治療において使用するための、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロンを含有する医薬組成物であって、前記ラキニモドおよびインターフェロンは同時にまたは同時存在的に投与される医薬組成物

50

## 【請求項 3 5】

ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン を含有する医薬組成物。

## 【請求項 3 6】

請求項 3 4 または 3 5 に記載の医薬組成物であって、液体形態、固体形態、カプセル形態、または錠剤形態の医薬組成物。

## 【請求項 3 7】

請求項 3 6 に記載の医薬組成物であって、前記錠剤は酸素がコアと接触するのを阻害するコーティングでコートされ、好ましくは、該コーティングはセルロースポリマー、剥離剤 (detackifier)、光沢増強剤、および / または色素を含有する医薬組成物。

## 【請求項 3 8】

請求項 3 4 ~ 3 7 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、更に、マンニトール、アルカリ化剤、酸化還元剤、潤滑剤、および / または充填剤を含有し、

a ) 前記医薬組成物が更にアルカリ化剤を含有するならば、それは好ましくはメグルミンであり、

b ) 前記医薬組成物が更に潤滑剤を含有するならば、それは

i ) 好ましくは固体粒子として前記組成物の中に存在し、および / または

i i ) 好ましくはステアリルフル酸ナトリウム、またはステアリン酸マグネシウムであり、

c ) 前記医薬組成物が更に充填剤を含有するならば、それは

i ) 好ましくは固体粒子として該組成物中に存在し、および / または

i i ) 好ましくはラクトース、ラクトースモノ水和物、澱粉、イソマルト、マンニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥したラクトース、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせであり、好ましくは、前記充填剤はマンニトールまたはラクトースモノ水和物である医薬組成物。

## 【請求項 3 9】

請求項 3 4 ~ 3 8 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、アルカリ化剤または酸化還元剤を含まず、好ましくは、該医薬組成物はアルカリ化剤を含まず且つ酸化還元剤を含まない医薬組成物。

## 【請求項 4 0】

請求項 3 4 ~ 3 9 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、安定で、且つ崩壊剤を含まない医薬組成物。

## 【請求項 4 1】

請求項 3 4 ~ 4 0 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、該組成物中の前記ラキニモドの量は、0.6 mg 未満、または 0.1 ~ 40.0 mg、好ましくは 0.1 ~ 2.5 mg、0.25 ~ 2.0 mg もしくは 0.5 ~ 1.2 mg である医薬組成物。

## 【請求項 4 2】

請求項 3 4 ~ 4 0 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、該組成物中の前記ラキニモドの量は、0.25 mg、0.3 mg、0.5 mg、0.6 mg、1.0 mg、1.2 mg、1.5 mg、または 2.0 mg である医薬組成物。

## 【請求項 4 3】

多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療するための組み合わせの調製における、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン の使用であって、前記ラキニモドおよびインターフェロン は同時にまたは同時存在的に投与される使用。

## 【請求項 4 4】

インターフェロン に対する付加療法または併用療法として、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するための、ある量のラキニモドを含有する医薬組成物であって、前記治療は該医薬組成物および前記インターフェロン を前記患者に定期的に投与することによるものである医薬組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 5】**

ラキニモドに対する付加療法または併用療法として、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するための、ある量のインターフェロン を含有する医薬組成物であって、前記治療は該医薬組成物および前記ラキニモドを前記患者に定期的に投与することによるものである医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】****【発明の分野】****【0 0 0 1】**

この出願は、2011年7月28日に出願された米国出願第61/512,817号の利益を主張するものであり、その全ての内容を本明細書の一部として援用する。

10

**【0 0 0 2】**

この出願を通じて、様々な出版物をその筆頭著者および発行年により参照する。これら刊行物の完全な引用は、特許請求の範囲の直前にある参考文献の項に提示されている。引用された文献および刊行物の開示は、ここに記載する発明の発明日における当該技術の状態をより完全に記述するために、それらの全体を本願の一部として援用する。

**【背景】****【0 0 0 3】**

多発性硬化症（MS）は、全世界で百万人以上の人々が罹患している神経疾患である。それは、青年および中年における神経障害の最も共通の原因であり、患者およびその家族、友人、並びに健康管理に責任を有する団体に対して身体的、精神的、社会的および資金的に多大な影響を及ぼしている（EMEAガイドライン、2006年）。

20

**【0 0 0 4】**

MSは、恐らくは感染によってトリガーされ、且つ遺伝的素因と重複するある種の自己免疫プロセスによって媒介されると一般に考えられている。それは、中枢神経系（CNS）のミエリンに損傷を与える慢性の炎症症状である。MSの病理学は、ミエリン抗原に対する自己反応性T細胞が循環系からCNS中に浸潤することを特徴としている（Bjartmar, 2002）。MSにおける炎症期に加えて、疾患過程の初期には軸索損失が生じ、これが経時に広範囲に亘ることにより、その後の進行性かつ永続的な神経障害が導かれ、往々にして重篤な機能不全に至る可能性がある（Neuhaus, 2003）。当該疾患に付随する症状には、疲労、痙攣、運動失調、脱力感、膀胱および腸障害、性的機能不全、疼痛、震顫、発作性徵候、視覚障害、心理学的問題、および認識機能障害が含まれる（EMEA Guideline, 2006）。MSの疾患活動は、脳の磁気共鳴撮像（MRI）を含む頭蓋スキャン、能力障害の蓄積、並びに再発の割合および重篤度によってモニターすることができる。ポーザー基準（Poser, 1983）によって決定される臨床的に明確なMSの診断には、時間的および位置的に離れた、CNSでの脱髓を示唆するような少なくとも二つの神経学的事象が必要とされる。臨床的に摘出された症候群（clinically isolated syndrome；CIS）は、MSを示唆する一つの单一症候性発作、例えば視神経炎（optic neuritis）、脳幹症状、および部分的脱髓である。第二の臨床的発作を経験するCISの患者は、一般に、臨床的に明確な多発性硬化症（CDMS）を有するものと看做される。CISおよびMRI病変の両者」をもった患者の80%超がMSを発症するに至る一方、約20%は自己制限的な経過を辿る（Brex, 2002; Frohman, 2003）。

30

**【0 0 0 5】**

種々のMSの疾患段階および／または型が、「多発性硬化症の治療（Duntiz, 1999）」に記載されている。それらの中で、再発寛解型の多発性硬化症（RRMS）が、初期の診断の時点では最も普通の形態である。RRMSの多くの患者は5～15年の初期の再発寛解コースを有しており、これは第二の進行性MS（SPMS）疾患コースへと進行する。再発は炎症および脱髓から生じる一方、神経伝導の修復および寛解には、炎症の回復、脱髓した軸索上のナトリウムチャンネルの再分布、および再ミエリン化が伴う（Neuhaus, 2003; Noseworthy, 2000）。

40

**【0 0 0 6】**

50

2001年4月に、国際専門委員会は、アメリカの国立MS協会と共同で、多発性硬化症のための診断基準を推奨した。これらの基準は、マクドナルド基準 (McDonald Criteria) として知られるに至った。該マクドナルド基準はMRI技術を使用しており、ポーザー基準および更に古いシューマッハ基準 (Schumacher Criteria) (McDonald, 2001) にとって代わることを意図している。マクドナルド基準は、国際専門委員会によって2005年3月に改訂され (Polman, 2005) 、2010年に再度更新された (Polman, 2011)。

#### 【0007】

MSの再発段階における疾患修飾療法による介入は、蓄積する神経変性を低減および/または防止することが示唆されている (Hohlfeld, 2000; De Stefano, 1999)。現在では、再発性MS (RMS) に使用するために認可された多くの疾患修飾薬物療法が存在し、これにはRRMSおよびSPMSが含まれる (The Disease Modifying Drug Brochure, 2006)。これらにはインターフェロン 1-a (Avonex [登録商標] およびRebif [登録商標] )、インターフェロン 1-b (Betaseron [登録商標] )、酢酸グラチラマー (Copaxone [登録商標] )、ミトキサントロン (mitoxantrone) (Novantrone [登録商標] )、ナタリズマブ (natalizumab) (Tysabri [登録商標] )、およびフィンゴリモド (fingolimod) (Gilenya [登録商標] )が含まれる。これらの殆どは免疫調節剤として働くと考えられている。ミトキサントロンおよびナタリズマブは、免疫抑制剤として働くと考えられている。しかし、それぞれの作用機構は部分的にのみ解明されているに過ぎない。免疫抑制剤または細胞障害剤は、慣用的な治療法が失敗した後に幾人かの患者に使用されている。しかし、これら薬剤により誘導された免疫応答の変化と、MSにおける臨床効果との間の関係は少しも解明されていない (EMEA Guideline, 2006)。

10

20

20

#### 【0008】

他の治療的アプローチには、当該疾患により生じる症状を改善するために適用される全ての治療を意味する対症療法 (EMEA Guideline, 2006) 、および副腎皮質ステロイドを用いた急性再発の治療が含まれる。ステロイドは経時的なMSの経過に影響することはないが、それらは幾人かの患者において、発作の持続および重篤度を低減することができる。

#### 【0009】

##### <ラキニモド>

ラキニモドは、経口での生体利用性が高い新しい合成化合物であり、多発性硬化症 (MS) の治療のための経口処方剤として提唱されている (Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005)。ラキニモドおよびそのナトリウム塩は、例えば米国特許第6,077,851号に記載されている。

30

#### 【0010】

ラキニモドの作用機構は完全には理解されていない。動物実験により、それがTh1 (Thヘルパー1細胞、炎症促進性サイトカイン類を生じる) を、抗炎症性プロファイルをもったTh2 (Thヘルパー2細胞、抗炎症性サイトカイン類を生じる) へとシフトさせることができている (Yang, 2004; Brueck, 2011)。もう一つの研究により、ラキニモドが抗原提示に関連する遺伝子および対応する炎症経路の抑制を誘導することが示された (Gurevich, 2010)。示唆された他の可能な作用機構には、CNS中の白血球の遊走阻害、軸索一体性の増大、サイトカイン産生の調節、および脳由来神経栄養性因子 (BDNF) のレベル増大が含まれる (Runstrom, 2006; Brueck, 2011)。

40

#### 【0011】

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

#### 【0012】

##### <インターフェロン (INF- ) >

インターフェロン類 (IFNs) は、病原体の存在に応答してホスト細胞により産生および放出されるサイトカイン類であり、細胞間の伝達を可能にして免疫系の保護的防御を

50

トリガーするものである。IFN- $\beta$ は、15年間に亘ってRRMSの治療剤として使用されてきた。IFN- $\beta$ の複雑な作用機構は、未だ完全には解明されていない。商業的に入手可能なIFN- $\beta$ には、アボネックス(Avonex [登録商標])、ベータセロン(Betaseron [登録商標])、エクスタビア(Extavia [登録商標])およびレビフ(Rebif [登録商標])が含まれる。

#### 【0013】

<付加/併用療法>

MS患者に対する、ラキニモドおよびインターフェロン $\beta$ を用いた付加もしくは併用療法の効果は未だ報告されていない。

#### 【0014】

多発性硬化症のような所定の症状を治療するための二種類の薬物の投与は、多くの潜在的な問題を呈示する。二種類の薬物の間の生体内相互作用は複雑である。何れか一つの薬物の効果は、その吸収、分布、および排泄に関連する。二つの薬物が身体内に導入されると、各薬物は他の薬物の吸収、分布、および排泄に影響し、従って当該他の薬物の効果を変化させる可能性がある。例えば、一つの薬物は、他の薬物の排泄代謝経路に関与する酵素の産生を阻害、活性化または誘導するかもしれない(Guidance for Industry, 1999)。一例において、GAおよびインターフェロン(IFN)の併用投与は、何れかの療法の臨床効果を抑制することが実験的に示されている(Brod 2000)。もう一つの実験では、IFN- $\beta$ との併用療法において、プレドニゾンの追加はそのアップレギュレーション効果と拮抗することが報告された。従って、ヒト患者において、同じ症状を治療するために二つの薬物が投与されるときは、各々が他方の治療活性に対して補完的であるか、影響を持たないか、または妨げるかどうかが予測できない。

10

20

30

40

50

#### 【0015】

二つの薬物の間の相互作用は、各薬物の意図した治療活性に悪影響を及ぼす可能性があるだけでなく、該相互作用は毒性代謝物のレベルを増大させる可能性がある(Guidance for Industry, 1999)。該相互作用はまた、各薬物の副作用を高め、または低減するかもしれない。従って、ある疾患を治療する二つの薬物の投与に際して、各薬物の負の側面に如何なる変化が生じるかは予測できない。一例において、ナタリズマブおよびインターフェロン-1aの併用は、予期しない副作用のリスクを増大することが観察された(Vollmer, 2008; Rudick 2006; Kleinschmidt-DeMasters, 2005; Langer-Gould 2005)。

#### 【0016】

加えて、二つの薬物間での相互作用の効果が何時現れるようになるかを、正確に予測するのは困難である。例えば、薬物間の代謝的相互作用は、第二の薬物の最初に投与したときに、この二つの薬物が定常状態濃度に達した後に、またはこれら薬物の一方を中断したときに顕在化するかも知れない(Guidance for Industry, 1999)。

#### 【0017】

したがって、本願出願時の技術の状態は、二つの薬物、特にラキニモドおよびIFN- $\beta$ の付加療法または併用療法の効果は、正式の併用研究が入手可能になるまでは予測できない。

#### 【発明の概要】

#### 【0018】

本発明は、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、該患者に対して0.6mgのラキニモドの1日投与量を経口投与することと、前記患者に対して医薬的に有効投与量のインターフェロン $\beta$ を定期的に投与することを含み、これらの投与量を一緒にしたときには、各物質を単独で投与したときよりも、ヒト患者を治療するために更に有効である方法を提供する。

#### 【0019】

本発明は、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、該患者に対してある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン $\beta$ を定期的に投与することを含み、これらの量は一緒にしたときにヒト患

者を治療するために有効である方法を提供する。

【0020】

本発明はまた、(a)ある量のラキニモドおよび医薬的に許容可能なキャリアを含有する第一の医薬組成物と、(b)ある量のインターフェロン および医薬的に許容可能なキャリアを含有する第二の医薬組成物と、(c)多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療するために、前記第一および第二の医薬組成物を一緒に使用するための説明書を含んでなる包装体を提供する。

【0021】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療における、インターフェロン との付加療法または併用療法として使用するためのラキニモドを提供する。

10

【0022】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するために、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン を含有し、前記ラキニモドおよび前記インターフェロン は同時に、または同時存在的に投与される医薬組成物を提供する。

【0023】

本発明はまた、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン を含有する医薬組成物を提供する。

20

【0024】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するための併用剤の調製における、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン の使用であって、前記ラキニモドおよび前記インターフェロン は同時に、または同時存在的に投与される使用を提供する。

30

【0025】

本発明はまた、インターフェロン との付加療法または併用療法として、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するためのある量のラキニモドを含有する医薬組成物であって、前記使用は、前記医薬組成物およびインターフェロン を前記患者に定期的に投与することによるものである医薬組成物を提供する。

30

【0026】

本発明は更に、ラキニモドとの付加療法または併用療法として、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するためのある量のインターフェロン を含有する医薬組成物であって、前記使用は、前記医薬組成物およびラキニモドを前記患者に定期的に投与することによるものである医薬組成物を提供する。

40

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、慢性EAEのC57BLマウスに、単独またはラキニモドと併用で毎日皮下(s.c.)投与されたインターフェロン の活性をグラフで表したものである。このグラフは、日数(×軸上)に対して、各群におけるEAE齧歯類についての平均臨床スコア(y軸上)を示している。

【発明の詳細な説明】

【0028】

本発明は、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、該患者に対して0.6mgのラキニモドの1日投与量を経口投与することと、前記患者に対して医薬的に有効投与量のインターフェロン を定期的に投与することを含み、これらの投与量を一緒にしたときには、各物質を単独で投与したときよりも、ヒト患者を治療するために更に有効である方法を提供する。

50

【0029】

一つの実施形態において、前記多発性硬化症は再発性の多発性硬化症である。もう一つの実施形態において、該再発性の多発性硬化症は、再発・寛解性の多発性硬化症である。

【0030】

一つの実施形態において、前記ラキニモドの量および前記インターフェロン の量は、一緒にしたときに、ヒト患者における多発性硬化症の症状を低減するために有効なものである。もう一つの実施形態において、前記症状はMRIでモニターされる多発性硬化症の疾患活動性、再発率、身体的能力障害の蓄積、再発の頻度、臨床的悪化の頻度、脳萎縮症、確認される進行のリスク、または確認される疾患進行までの時間である。

【0031】

一つの実施形態において、前記生理学的能力障害の蓄積は、クルツケの拡大された能力障害状態スケールスコア (Kurtzke Expanded Disability Status Scale [EDSS] スコア) により測定される、確認される疾患進行までの時間によって評価される。もう一つの実施形態において、前記患者は、ラキニモドの投与前に0~5のEDSSスコアを有していた。もう一つの実施形態において、前記患者は、ラキニモドの投与前に1~5.5のEDSSスコアを有していた。もう一つの実施形態において、前記患者は、ラキニモドの投与前に0~5.5のEDSSスコアを有していた。もう一つの実施形態において、前記患者は、ラキニモドの投与前に5.5以上のEDSSスコアを有していた。もう一つの実施形態において、確認される疾患進行度は、EDSSスコアの1ポイント増加である。更にもう一つの実施形態において、確認される疾患進行度は、EDSSスコアの0.5ポイント増加である。

10

20

【0032】

一つの実施形態において、確認される疾患進行までの時間は10~100%増大する。もう一つの実施形態において、確認される疾患進行までの時間は20~80%増大する。もう一つの実施形態において、確認される疾患進行までの時間は20~60%増大する。もう一つの実施形態において、確認される疾患進行までの時間は30~50%増大する。更にもう一つの実施形態において、確認される疾患進行までの時間は少なくとも50%増大する。

30

【0033】

一つの実施形態において、ラキニモドはラキニモドナトリウムである。もう一つの実施形態において、インターフェロン は皮下注射または筋肉内注射によって投与される。

30

【0034】

一つの実施形態において、前記インターフェロン はインターフェロン - 1a である。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン はインターフェロン - 1b である。

40

【0035】

一つの実施形態において、前記インターフェロン は筋肉内投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は皮下投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は月に1~5回投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は月に1~3回投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は週に1~5回投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は週に1~3回投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は1日に1~5回投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は1日に1~3回投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン は毎日投与される。

【0036】

一つの実施形態において、前記投与されるインターフェロン の量は約10~300mcgである。もう一つの実施形態において、前記投与されるインターフェロン の量は約30~250mcgである。もう一つの実施形態において、前記投与されるインターフェロン の量は約30~440mcgである。もう一つの実施形態において、前記投与されるインターフェロン の量は約22~44mcgである。もう一つの実施形態において、

50

前記投与されるインターフェロン の量は約 3 0 m c g である。もう一つの実施形態において、前記投与されるインターフェロン の量は約 2 5 0 m c g である。

#### 【 0 0 3 7 】

一つの実施形態において、前記インターフェロン はインターフェロン 1 a であり、週に 1 回、 3 0 m c g で筋肉内投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン はインターフェロン 1 b であり、 1 日おきに 0 . 2 5 m g で筋肉内投与される。更にもう一つの実施形態において、前記インターフェロン はインターフェロン 1 b であり、週に 3 回、 2 2 ~ 4 4 m c g で皮下投与される。

#### 【 0 0 3 8 】

一つの実施形態において、前記ラキニモドの投与は、実質的にインターフェロン の投与に先行する。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン の投与は実質的にラキニモドの投与に先行する。

#### 【 0 0 3 9 】

一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前にインターフェロン 療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前の少なくとも 2 4 週間、インターフェロン 療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前の少なくとも 2 8 週間、インターフェロン 療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前の少なくとも 4 8 週間、インターフェロン 療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前の約 4 8 週間、インターフェロン 療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前の少なくとも 5 2 週間、インターフェロン 療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前の約 5 2 週間、インターフェロン 療法を受けている。

10

20

30

40

#### 【 0 0 4 0 】

一つの実施形態において、前記ラキニモドは朝に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドは夜間に投与される。一つの実施形態において、前記ラキニモドは食物と共に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドは食物を伴わないで投与される。

#### 【 0 0 4 1 】

一つの実施形態において、前記ラキニモドは、インターフェロン と同時に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドはインターフェロン と同時存在的に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドはインターフェロン の直前または直後に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドは、インターフェロン の前または後の 3 時間以内に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドは、インターフェロン の前または後の 6 時間以内に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドは、インターフェロン の前または後の 1 2 時間以内に投与される。もう一つの実施形態において、前記ラキニモドは、インターフェロン の前または後の 2 4 時間以内に投与される。

#### 【 0 0 4 2 】

一つの実施形態において、前記方法は更に、非ステロイド系抗炎症薬剤 ( N S A I D s ) 、サリチレート、遅効性薬物、金化合物、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジンの投与、並びに遅効性薬物、副腎皮質ステロイド、細胞障害性薬物、免疫抑制剤、および/または抗生物質の併用投与を含んでいる。

#### 【 0 0 4 3 】

一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、 3 0 日を超えて継続される。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロ

50

ン の定期的投与は、42日を超えて継続される。更にもう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、6月以上に亘って継続される。

【0044】

一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも20%阻止する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも30%阻止する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも40%阻止する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも50%阻止する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状の100%超を阻止する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状の300%超を阻止する。更にもう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状の1000%超を阻止する。

10

【0045】

一つの実施形態において、単独で摂取するときの前記ラキニモドの量、および単独で摂取するときの前記インターフェロン の量のそれぞれは、ヒト患者を治療するために有効なものである。もう一つの実施形態において、単独で摂取するときの前記ラキニモドの量、および単独で摂取するときの前記インターフェロン の量、または単独で摂取するときの斯かる量の各々は、ヒト患者を治療するために有効ではない。

20

【0046】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療する方法であって、該患者に対して、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン (IFN-) 定期的に投与することを具備し、一緒にしたときの前記量はヒト患者を治療するために有効である方法を提供する。一つの実施形態において、前記ラキニモドの量および前記IFN- の量は、一緒にしたときは、各薬剤が単独で投与されるときよりもヒト患者を治療するために更に有効である。

20

【0047】

一つの実施形態において、前記多発性硬化症は再発性の多発性硬化症である。もう一つの実施形態において、前記再発性の多発性硬化症は、再発・寛解性の多発性硬化症である。

30

【0048】

一つの実施形態において、前記ラキニモドの量および前記インターフェロン の量は、一緒にしたときには、ヒト患者における多発性硬化症の症状を低減するために有効である。もう一つの実施形態において、前記症状は、MRIでモニターされる多発性硬化症の疾患活動性、再発率、身体的能力障害の蓄積、再発の頻度、確認される疾患進行までの時間減少、確認される再発までの時間減少、臨床的悪化の頻度、脳萎縮症、ニューロン機能障害、ニューロン損傷、ニューロン変性、ニューロンアポトーシス、確認される進行のリスク、または確認される疾患進行までの時間、視覚機能の悪化、疲労、運動障害、認識障害、脳容積の減少、全体の脳MRIヒストグラムで観察される異常、並びに一般の健康状態、機能状態、生活の質、および/または作業時の症状の重篤度悪化である。

40

【0049】

一つの実施形態において、前記ラキニモドの量および前記インターフェロン の量は、一緒にしたときには、脳容積の減少を低減または阻止するために効果的である。もう一つの実施形態において、脳容積はパーセント脳容積変化 (PBVC) により測定される。

50

【0050】

一つの実施形態において、前記ラキニモドの量および前記インターフェロン の量は、一緒にすると、確認される疾患進行までの時間を増大させるために効果的である。もう一つの実施形態において、確認される疾患進行までの時間は20~60%増大する。更にもう一つの実施形態において、確認される疾患進行までの時間は少なくとも50%増大する

50

。

#### 【0051】

もう一つの実施形態において、前記ラキニモドの量および前記インターフェロン の量は、一緒に摂取したときに、全体の脳MTRヒストグラムにおいて観察される異常を減少させるのに効果的である。

#### 【0052】

一つの実施形態において、前記身体的能力障害の蓄積は、クルツケの拡大された能力障害状態スケールスコア (Kurtzke Expanded Disability Status Scale [ E D S S ] スコア) により測定される。もう一つの実施形態において、身体的能力障害の蓄積は、クルツケの拡大された能力障害状態スケール ( E D S S ) スコアにより測定された、確認される疾患進行までの時間によって評価される。もう一つの実施形態において、前記患者は、ラキニモドの投与前に 0 ~ 5 . 5 の E D S S スコアを有する。もう一つの実施形態において、前記患者は、ラキニモドの投与前に 1 . 5 ~ 4 . 5 の E D S S スコアを有する。もう一つの実施形態において、前記患者は、ラキニモドの投与前に 5 . 5 以上の E D S S スコアを有する。もう一つの実施形態において、前記確認される疾患進行は E D S S スコアの 1 ポイントの増加である。更にもう一つの実施形態において、前記確認される疾患進行は E D S S スコアの 0 . 5 ポイントの増加である。

#### 【0053】

一つの実施形態において、運動障害は時限 25 フィート歩行 (Timed-25 Foot Walk) 試験により評価される。もう一つの実施形態において、運動障害は 12 項目の多発性硬化症歩行スケール ( M S W S - 12 ) 自己評価アンケートにより評価される。もう一つの実施形態において、運動障害は歩行運動指数 ( A I ) により評価される。もう一つの実施形態において、運動障害は 6 分間歩行 ( 6 M W ) 試験により評価される。更にもう一つの実施形態において、運動障害は下肢マニュアル筋肉試験 ( L E M M T ) テストにより評価される。

#### 【0054】

もう一つの実施形態において、前記ラキニモドの量および前記インターフェロン の量は、一緒に摂取したときに、認識障害を低減するために有効なものである。もう一つの実施形態において、認識障害は、記号数字モダリティー試験 (Digit Modalities Test ; S D M T ) スコアによって評価される。

#### 【0055】

一つの実施形態において、一般的な健康状態は、EuroQoL ( E Q 5 D ) アンケート、患者の全体的印象 ( Subject Global impression ; S G I ) 、または変化の臨床的な全体的印象 ( Clinician Global impression of Change ; C G I C ) によって評価される。もう一つの実施形態では、機能的状態は、患者の短縮形総合健康調査 ( patient ' s Short-Form General Health survey ; 3 F - 36 ) の、患者が報告したアンケートスコアによって測定される。もう一つの実施形態において、生活の質は、E Q 5 D 、患者の一般的印象 ( S G I ) 、または臨床的な変化の全体的印象 ( Clinician Global impression of Change ; C G I C ) によって評価される。もう一つの実施形態において、患者の 3 F - 36 精神的側面のサマリースコア ( patient ' s SF-36 mental component summary score ; M S C ) は改善される。もう一つの実施形態では、患者の S F - 36 身体的側面のサマリースコア ( patient ' s SF-36 physical component summary score ; P S C ) が改善される。

#### 【0056】

一つの実施形態において、疲労度は E Q 5 D 、患者の修正疲労衝撃スケール ( patient ' s Modified fatigue Impact Scale ; M F I S ) スコア、または疲労衝撃スケール ( E M I F - S E P ) スコアのフランス語批准版によって評価される。もう一つの実施形態において、作業時の症状の重篤度は、作業の生産性および活動度の減損 / 一般的健康 ( W P A I - G H ) のアンケートによって測定される。

#### 【0057】

10

20

30

40

50

一つの実施形態において、ラキニモドはラキニモドナトリウムである。もう一つの実施形態において、ラキニモドは経口投与により投与される。もう一つの実施形態において、ラキニモドは毎日投与される。もう一つの実施形態において、ラキニモドは1日1回を超える頻度で投与される。もう一つの実施形態において、ラキニモドは1日1回未満の頻度で投与される。

【0058】

一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.6mg/日よりも少ない。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.1~40.9mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.1~2.5mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.25~2.0mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.5~1.2mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.25mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.3mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.5mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.6mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は1.0mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は1.2mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は0.5mg/日である。もう一つの実施形態において、投与されるラキニモドの量は2.0mg/日である。

10

【0059】

一つの実施形態では、定期的投与の開始時のある期間において、意図した投与量とは異なる量の負荷量が投与される。もう一つの実施形態において、前記負荷量は意図した投与量の二倍である。更にもう一つの実施形態において、前記負荷量は、前記定期的投与の開始時に2日間投与される。

20

【0060】

一つの実施形態において、前記インターフェロン<sub>α</sub>は、皮下注射または筋肉内注射によって投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン<sub>α</sub>はインターフェロン<sub>1a</sub>であり、筋肉内に30mcgで週に1回投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン<sub>α</sub>はインターフェロン<sub>1b</sub>であり、皮下に0.25gで一日おきに投与される。もう一つの実施形態において、前記インターフェロン<sub>α</sub>はインターフェロン<sub>1a</sub>であり、皮下に22~24mcgで週に3回投与される。

30

【0061】

一つの実施形態において、ラキニモドの投与はインターフェロン<sub>α</sub>の投与に実質的に先行する。もう一つの実施形態では、インターフェロン<sub>α</sub>の投与は実質的にラキニモドの投与に先行する。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者はラキニモド療法を開始する前にインターフェロン<sub>α</sub>療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前に少なくとも24週に亘ってインターフェロン<sub>α</sub>療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前に少なくとも28週に亘ってインターフェロン<sub>α</sub>療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前に少なくとも44週に亘ってインターフェロン<sub>α</sub>療法を受けている。もう一つの実施形態において、前記ヒト患者は、ラキニモド療法を開始する前に少なくとも52週に亘ってインターフェロン<sub>α</sub>療法を受けている。

40

【0062】

一つの実施形態において、前記方法は更に、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、サリチレート、遮効性薬物、金化合物、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、並びに遮効性薬物、副腎皮質ステロイド、細胞障害性薬物、免疫抑制剤および/または抗生素質の併用投与を含んでいる。

【0063】

一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン<sub>α</sub>の定期的投与は、少な

50

くとも 3 日に亘って継続される。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、少なくとも 30 日を超えて継続される。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、少なくとも 42 日を超えて継続される。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、8 週間以上に亘って継続される。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、少なくとも 12 週に亘って継続される。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、少なくとも 24 週に亘って継続される。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の定期的投与は、6 月以上に亘って継続される。

【0064】

—実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 20 % 阻害する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 30 % 阻害する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 50 % 阻害する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を少なくとも 70 % 阻害する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を 100 % 超阻害する。もう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を 300 % 超阻害する。更にもう一つの実施形態において、ラキニモドおよびインターフェロン の投与は、再発性多発性硬化症の症状を 1000 % 超阻害する。

【0065】

一つの実施形態においては、単独で摂取するときの前記ラキニモドの量および単独で摂取するときの前記インターフェロン の量のそれぞれが、前記ヒト患者を治療するために有効である。もう一つの実施形態において、単独で摂取するときの前記ラキニモドの量または単独で摂取するときの前記インターフェロン の量の何れか、或いは単独で摂取したときの斯かる量の各々が、前記ヒト患者を治療するために有効ではない。

【0066】

本発明はまた、a) ある量のラキニモドおよび医薬的に許容可能なキャリアを含有する第一の医薬組成物と；b) ある量のインターフェロン および医薬的に許容可能なキャリアを含有する第二の医薬組成物と；c) 多発性硬化症に罹患した、または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者を治療するために、前記第一および第二の医薬組成物と一緒に使用するための指示書とを含んでなるパッケージを提供する。

【0067】

一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は液体の形態である。もう一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は固体の形態である。もう一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物はカプセルの形態である。もう一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は錠剤の形態である。もう一つの実施形態において、前記錠剤は、酸素がコアに接触するのを妨げるコーティングで被覆されている。もう一つの実施形態において、前記コーティングは、セルロースポリマー、粘着防止剤 (detackifier) 、光沢増強剤、および色素を含んでいる。

【0068】

一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は、更にマンニトールを含んでいる。もう一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は、更にアルカリ化剤を含んでいる。もう一つの実施形態において、該アルカリ化剤はメグルミンである。もう一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は更に、酸化還元剤を含んでいる。

【0069】

一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は安定であり、且つアルカリ化剤または酸化還元剤を含まない。もう一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は安定であり、且つ崩壊剤を含まない。もう一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は更

10

20

30

40

50

に潤滑剤を含む。もう一つの実施形態において、前記潤滑剤は、個体粒子として前記組成物中に存在する。もう一つの実施形態において、前記前記潤滑剤は、フマル酸ステアリルナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムである。

【0070】

一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は、更に充填剤を含んでいる。もう一つの実施形態において、前記充填剤は固体粒子として前記組成物中に存在する。もう一つの実施形態において、前記充填剤はラクトース、ラクトースモノ水和物、澱粉、イソマルト、マンニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥したラクトース、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせである。もう一つの実施形態において、前記充填剤はマンニトールまたはラクトースモノ水和物である。

10

【0071】

一つの実施形態において、前記パッケージは更に、乾燥剤を含んでいる。もう一つの実施形態において、前記乾燥剤はシリカゲルである。

【0072】

一つの実施形態において、前記第一の医薬組成物は安定であり、4%以下の水分含量を有する。もう一つの実施形態において、ラキニモドは固体粒子として前記組成物中に存在する。

【0073】

一実施形態において、前記パッケージは、1リットル当たり15mg/日以下の水分透過性を有するシールされた包装である。もう一つの実施形態において、前記シールされたパッケージは、最大水分透過性が0.005mg/日以下のプリスター・パックである。もう一つの実施形態において、前記シールされたパッケージはボトルである。もう一つの実施形態において、前記ボトルは熱誘導ライナー(heat induction liner)で閉鎖される。もう一つの実施形態において、前記シールされたパッケージはHDP-Eボトルを含んでいる。もう一つの実施形態において、前記シールされたパッケージは酸素吸収剤を含んでいる。もう一つの実施形態において、酸素吸収剤は鉄である。

20

【0074】

一実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.6mg未満である。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.1~40.0mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.1~2.5mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.25~2.0mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.5~1.2mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.25mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.3mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.5mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.6mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は1.0mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は1.2mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は1.5mgである。更にもう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は2.0mgである。

30

【0075】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療におけるインターフェロンとの付加療法または併用療法として使用するためのラキニモドを提供する。

【0076】

本発明はまた、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するために、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロンを含有し、前記ラキニモドおよび前記インターフェロンは同時に、または同時存在的に投与される医薬組成物を提供する。

【0077】

40

50

本発明はまた、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン を含有する医薬組成物を提供する。

【0078】

一つの実施形態において、前記医薬組成物は液体の形態である。もう一つの実施形態において、前記医薬組成物は固体の形態である。もう一つの実施形態において、前記医薬組成物はカプセルの形態である。もう一つの実施形態において、前記医薬組成物は錠剤の形態である。もう一つの実施形態において、前記錠剤は、酸素がコアに接触するのを妨げるコーティングで被覆されている。もう一つの実施形態において、前記コーティングは、セルロースポリマー、粘着防止剤 (detackifier) 、光沢増強剤、および色素を含んでいる。

10

【0079】

一つの実施形態において、前記医薬組成物は、更にマンニトールを含んでいる。もう一つの実施形態において、前記医薬組成物は、更にアルカリ化剤を含んでいる。もう一つの実施形態において、該アルカリ化剤はメグルミンである。更にもう一つの実施形態において、前記医薬組成物は更に、酸化還元剤を含んでいる。

【0080】

一つの実施形態において、前記医薬組成物は、アルカリ化剤または酸化還元剤を含まない。もう一つの実施形態において、前記医薬組成物はアルカリ化剤を含まず、また酸化還元剤を含まない。

【0081】

一つの実施形態において、前記医薬組成物は安定で且つ崩壊剤を含まない。もう一つの実施形態において、前記医薬組成物は更に潤滑剤を含んでいる。もう一つの実施形態において、前記潤滑剤は前記組成物の中に固体粒子として存在する。もう一つの実施形態において、前記潤滑剤はステアリルフル酸ナトリウム、またはステアリン酸マグネシウムである。

20

【0082】

一実施形態において、前記医薬組成物は更に充填剤を含有する。もう一つの実施形態において、前記充填剤は固体粒子として前記組成物中に存在する。もう一つの実施形態において、前記充填剤はラクトース、ラクトースモノ水和物、澱粉、イソマルト、マンニトール、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、噴霧乾燥したラクトース、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせである。もう一つの実施形態において、前記充填剤はマンニトールまたはラクトースモノ水和物である。

30

【0083】

一実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.6mg未満である。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.1~40.0mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.1~2.5mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.25~2.0mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.5~1.2mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.25mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.3mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.5mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は0.6mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は1.0mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は1.2mgである。もう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は1.5mgである。更にもう一つの実施形態において、前記組成物中のラキニモドの量は2.0mgである。

40

【0084】

本発明は更に、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療を治療するための併合剤の調製における、ある量のラキニモドおよびある量のインターフェロン の使用であって、前記ラキニモドおよび前記インターフェロ

50

ン は同時に、または同時存在的に投与される使用を提供する。

【 0 0 8 5 】

本発明はまた、インターフェロン との付加療法または併用療法として、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するためのある量のラキニモドを含有する医薬組成物であって、前記使用は、前記医薬組成物およびインターフェロン を前記患者に定期的に投与することによるものである医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 6 】

本発明は更に、ラキニモドとの付加療法または併用療法として、多発性硬化症に罹患したヒト患者または臨床的に摘出された症候群を呈するヒト患者の治療において使用するためのある量のインターフェロン を含有する医薬組成物であって、前記使用は、前記医薬組成物およびラキニモドを前記患者に定期的に投与することによるものである医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 8 7 】

上記の実施形態について、ここに開示した各実施形態は、他の開示された実施形態の各々に適用可能であると思われる。加えて、前記パッケージおよび医薬組成物の実施形態に記載した要素は、ここに記載した方法の実施形態でも使用できるものである。

【 0 0 8 8 】

< ラキニモド >

ラキニモドの混合物、組成物、およびそれらの製造のための方法は、例えば米国特許第 6,077,851 号、米国特許第 7,884,208 号、米国特許第 7,989,473 号、米国特許第 8,178,127 号、米国特許出願第 2010-0055072 号、米国特許出願第 2012-0010238 号、および米国特許出願第 2012-0010239 号に記載されており、これらの各々の全体を本願明細書の一部として援用する。

20

【 0 0 8 9 】

種々の状態の治療のためのラキニモドの使用、および対応する投与量および療法が、米国特許第 6,077,851 号（多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、乾癬、炎症性呼吸器疾患、アテローム硬化症、発作、およびアルツハイマー病）、米国特許出願公開第 2011-0027219 号（クローン病）、米国特許出願公開第 2010-0322900 号（再発・寛解性多発性硬化症）、米国特許出願公開第 2011-0034508 号（脳由来の神経栄養性因子（BDNF）関連疾患）、米国特許出願公開第 2011-0218179 号（活性ループス腎炎）、米国特許出願公開第 2011-0218203 号（リウマチ性関節炎）、米国特許出願公開第 2011-0217295 号（活性ループス関節炎）、および米国出願公開第 2012-0142730 号（MS 患者における疲労軽減、生活の質改善、および神経保護の提供）に記載されており、これらの各々の全体を本願明細書の一部として援用する。

30

【 0 0 9 0 】

< 商業的に入手可能なインターフェロン ( IFN - ) >

商業的に入手可能な IFN - には、アボネックス (Avonex ; 登録商標)、ベスタセロン (Betaseron ; 登録商標)、エクスタビア (extavia ; 登録商標) およびレビフ (Rebif ; 登録商標) が含まれる。MS を治療するために推奨されるアボネックス (登録商標) の投与量は、週に 1 回筋肉内に注射される 30 mg である。MS を治療するために推奨されるエクスタビア (登録商標) の投与量は、一日おきに皮下注射される 0.25 mg である。MS を治療するために推奨されるレビフ (登録商標) の投与量は、週に 3 回皮下注射される 0.22 mcg または 4.4 mcg である。

40

【 0 0 9 1 】

本願において使用されるラキニモドの医薬的に許容可能な塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウムおよび鉄を含んでいる。ラキニモドの塩形成およびその調製法が、例えば米国特許第 7,589,208 号および PCT 国際出願公開 WO 2005/074899 に記載されており、これらを本明細書

50

の一部として援用する。

【0092】

ラキニモドは、意図した投与形態に関して適切に、また従来の医薬プラクティスに一致して選択された、適切な医薬希釈剤、增量剤、賦形剤、または担体（ここでは、一括して医薬的に許容可能なキャリアと称する）との混合物として投与することができる。この単位は、経口投与に適した形態であろう。ラキニモドは単独で投与できるが、一般的には医薬的に許容可能なキャリアと混合され、また錠剤もしくはカプセル、リポソームの形態で、または凝集された粉末として同時投与される。適切な固体キャリアの例には、ラクトース、蔗糖、ゼラチン、および観点が含まれる。呑み込みまたは咀嚼を容易にするように、カプセルまたは錠剤を処方および製造することができる；他の固体形態には、顆粒およびバルク粉末が含まれる。

10

【0093】

錠剤は、適切なバインダ、潤滑剤、崩壊剤（ディスインテグレータ）、着色剤、風味剤、流動性誘起剤、および溶融剤を含有してよい。例えば、投与量単位形態の錠剤またはカプセルでの経口投与のためには、活性薬物成分は、経口で無毒の医薬的に許容可能な不活性キャリア、例えばラクトース、ゼラチン、寒天、澱粉、スクロース、グルコース、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、微結晶セルロース等と組み合わせることができる。適切なバインダには、澱粉、ゼラチン、グルコースまたはラクトースのような天然糖、コーンスターク、天然および合成のガム（例えばアカシア、トラガカンスまたはアルギン酸ナトリウム）、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびワックス等が含まれる。これらの投与量形態に用いられる潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ステアリン酸、ステアリルフル酸ナトリウム、およびタルク等が含まれる。崩壊剤（ディスインテグレータ）には、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、クロスカルメロースナトリウム、および澱粉グリコール酸ナトリウム等が含まれる。

20

【0094】

本発明の経口投与量形態を処方するために使用してよい技術、医薬的に許容可能なキャリアおよび賦形剤の特別な例は、例えば、米国特許第7,589,208号、PCT国際出願公開WO 2005/074899、WO 2007/047863、および2007/146248に記載されている。

30

【0095】

本発明において有用な投与量形態を作製するための一般技術および組成は、以下の文献の中に記載されている：現代の薬学、第9および10章（Banker & Rhodes, Editors, 1979）；医薬投与量形態：錠剤（Lieberman et al., 1981）；アンセル（Ansel）、医薬投与量形態への序文第二版（1976）；レミングトンの薬学、第17版（Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985）；薬学における進歩（David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992）；薬学における進歩第7巻（David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995）；医薬投与量形態のための水性ポリマーコーティング（薬物および薬学シリーズ36（James McGinity, Ed., 1989））；薬学的粒子キャリア：治療的応用：薬物および薬学、第61巻（Alain Rolland, Ed., 1993）；胃腸管への薬物デリバリー（Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.）；現代の薬学薬物および薬学第40巻（Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.）。これらの文献の全体を、本明細書の一部として本願に援用する。

40

【0096】

インターフェロンと共にラキニモドを使用して再発性多発性硬化症に罹患したヒト患者を治療するための方法であって、各薬剤単独であるよりも、より有効な治療を提供する方法が開示される。再発性多発性硬化症のためのラキニモドの使用は、例えば、米国特許第6,077,851号において先に示唆されている。しかし、驚くべきことに、本発明

50

者等は、ラキニモドおよびインターフェロン（IFN-）の併用が、各薬剤単独と比較したときに、再発性多発性硬化症の治療のために特に有効であることを発見した。

【0097】

＜用語＞

ここで使用するとき、別途述べない限り、次の各用語は以下の定義を有するものとする。

【0098】

ここで使用するとき、「ラキニモド」とは、ラキニモド酸またはその医薬的に許容可能な塩を意味する。

【0099】

ここで使用するとき、ミリグラムで測定したときのラキニモドの「量」または「投与量」は、製剤の形態にかかわらず、該製剤中に存在するラキニモド酸のミリグラム数を意味する。「0.6mgのラキニモドの投与量」は、製剤の形態にかかわらず、該製剤中のラキニモド酸の量が0.6mgであることを意味する。従って、塩（例えばラキニモドナトリウム塩）の形態では、0.6mgのラキニモドの投与量を与えるために必要な塩形態の重量は、追加の塩イオンの存在に起因して、0.6mgよりも大きいであろう（例えば0.64mg）。

10

【0100】

ここで使用するとき、数値または範囲の関係での「約」は、明細書に記載し、または請求項に記載した数値または範囲の±10%を意味する。

20

【0101】

ここで使用するとき、化学的実体を「含まない」組成物とは、該化学的実体が当該処方の一部ではなく、また製造プロセスの何れかの部分において積極的に添加されなかつたにも拘わらず、当該組成物が不可避的量の化学的実体を含むことを意味する。

【0102】

例えば、アルカリ化剤を「含まない」組成物とは、アルカリ化剤は、もし存在していたとしても、重量で当該組成物の微少成分であることを意味する。好ましくは、ある組成物がある成分を「含まない」とき、該組成物は0.1重量%、0.05重量%、0.02重量%、または0.01重量%未満の当該成分を含んでいる。

30

【0103】

ここで使用するとき、「アルカリ化剤」は、「アルカリ性反応成分」または「アルカリ試薬」と互換的に使用されるものであり、それが存在している医薬組成物中のプロトンを中和し、且つ該医薬組成物のpHを上昇させるような、何れかの医薬的に許容可能な賦形剤を意味する。

【0104】

ここで使用するとき、「酸化還元剤」とは、「抗酸化剤」、「還元剤」および「キレート化剤」を含んでなる一群の化学物質を意味する。

【0105】

ここで使用するとき、「抗酸化剤」とは、トコフェロール、メチオニン、グルタチオン、トコトリエノール、ジメチルグリシン、ベタイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ツルメリン（turmerin）、ビタミンE、パルミチン酸アスコルビル、トコフェロール、メシル酸デテロキシム（deteroxime mesylate）、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸ナトリウムもしくはカリウム、亜硫酸ナトリウムもしくはカリウム、トコフェロールもしくはその誘導体、アスコルビン酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、BHA（ブチル化ヒドロキシアニソール）、上記化合物の医薬的に許容可能な塩もしくはエステル、およびそれらの混合物を意味する。

40

【0106】

ここで使用するとき、「抗酸化剤」の用語はまたフラボノイド類、例えばケルセチン、モリン（morin）、ナリンゲニンおよびヘスペレチン、タキシホリン（taxifolin）、アフ

50

ゼリン、ケルシトリン、ミリシトリン、ゲニステイン、アピゲニン、およびビオカニンA、フラボン、フラボピリドール；イソフラボノイド類、例えば大豆イソフラボノイド、ゲニスタイン；カテキン類、例えば茶カテキン、没食子酸エピガロカテキン、フラボノール、エピカテキン、ヘスペレチン、クリシン(chrysin)、ジオスミン、ヘスペリジン、ルテオリン、およびルチンを意味する。

【0107】

ここで使用する「還元剤」とは、チオール含有化合物、チオグリセロール、メルカプトエタノール、チオグリコール、チオジグリコール、システイン、チオグルコース、ジチオトレイトール(DTT)、ジチオ-ビス-マレイミドエタン(DTME)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(BHT)、亜ジチオン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ホルムアミジンナトリウム(formamidine sodium metabisulphite)、および亜硫酸水素アンモニウムからなる群から選択される化合物を言う。

10

【0108】

ここで使用するとき、「キレート化剤」とは、ペニシラミン(penicillamine)、トリエンチン(trientine)、N,N'-ジエチルジチオカルバメート(DDC)、2,3,2'-テトラアミン(2,3,2'-tet)、ネオキュプロイン、N,N,N',N'-テトラキス(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン(TPEN)、1,10-フェナントロリン(PHE)、テトラエチレンペニタミン、トリエチレンテトラミン、およびトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)、フェリオキサミン、CP94、EDTA、メタンスルホネート塩としてのデフェロキサミンB(DFO)【デスフェリオキミンメシレート(DFOM)としても知られる】、ノバルチス社(以前のチバ-ガイギー社)から得られるデスフェラール、およびアポフェリチンからなる群から選択される化合物を言う。

20

【0109】

ここで使用するとき、医薬組成物が、その保存の間に、活性医薬成分の物理的安定性/一体性および/または化学的安定性/一体性を保存するときに、該医薬組成物は「安定」である。更に、「安定な医薬組成物」は、時間ゼロにおける分解生成物のレベルと比較したとき、40/75%RHにおいて6月後に5%を越えない、または55/75%RHにおいて2週後に3%を超えないレベルの分解生成物によって特徴づけられる。

30

【0110】

ここで使用するとき、「組み合わせ(併用)」とは、同時投与または同時存在的投与の何れかによる治療において使用するための、薬剤の集合体を意味する。同時投与とは、ラキニモドおよびIFN- $\alpha$ の混合物(真の混合物、懸濁液、エマルジョン、または他の物理的組み合わせの何れか)の投与を意味する。この場合、当該組み合わせは、ラキニモドおよびIFN- $\alpha$ の混合物、または投与の直前に合体される別々の容器中のこれら薬剤であってよい。当時存在的投与とは、ラキニモドまたはIFN- $\alpha$ の単独の活性と比較したときに相乗的な活性が観察される、ラキニモドおよびIFN- $\alpha$ の同時または十分に近接した時点での別々の投与を言う。

【0111】

ここで使用するとき、「付加」または「付加療法」とは、治療に使用するための薬剤の集合体を意味し、ここで治療を受ける患者は、一以上の薬剤の第一の療法を開始した後、この第一の療法に加えて、一以上の異なる薬剤の第二の療法を開始する結果として、該治療に使用される全部ではない薬剤が同時に開始されるようになっている。例えば、既にIFN- $\alpha$ 療法を受けている患者に対してラキニモド療法を加える。

40

【0112】

ここで使用するとき、ラキニモドおよび/またはインターフェロンのある量を参照して「有効な」とは、本発明の様式で使用したときに、過度の副作用(例えば毒性、刺激性またはアレルギー性の反応)を伴わずに、合理的な利益/リスク比に見合った望ましい治療的反応を生じるために十分な、ラキニモドおよび/またはインターフェロンの量を言う。

50

## 【0113】

「患者に投与する」または「(ヒト)患者に投与する」とは、状態(例えば病的状態)に伴う症状を緩和、治癒または軽減するために、対象/患者に対して医療、薬物、または治療を与え、施し、または適用することを意味する。

## 【0114】

ここで使用する「治療する」の用語は、例えば、疾患または障害、例えばRMSの阻害、後退または静止を誘導すること、或いは、疾患または障害の重篤度を低下させ、抑制し、阻止し、軽減すること、または除去し、もしくは実質的に除去し、もしくは寛解させることを包含する。CISを呈する患者に適用されるときの「治療する」とは、臨床的に明確な多発性硬化症(CDMS)の発症を遅延させること、CDMSへの進行を遅延させること、CDMSへの転換リスクを低減すること、または多発性硬化症に合致する最初の臨床的発症を経験し、CDMSに発展する高いリスクをもった患者における再発の頻度を低減することを意味することができる。

10

## 【0115】

患者における疾患の進行または疾患の合併症の「阻止」とは、当該患者における疾患の進行および/または疾患の合併症を防止または低減することを意味する。

## 【0116】

RMSに付随する「症状」とは、RMSに付随する何らかの臨床的または研究室的な徵候を含むものであり、患者が感じ取ることができ、または観察できるものに限定されない。

20

## 【0117】

ここで使用するとき、「再発性多発性硬化症に罹患した患者」とは、再発性多発性硬化症(RMS)を有すると臨床的に診断された患者を意味し、ここでのRMSには再発-寛解性多発性硬化症(RRMS)および二次的進行性多発性硬化症(Secondary Progressive multiple sclerosis; SPMS)を含むものである。

## 【0118】

ここで使用するとき、「ベースライン」にいる患者とは、ラキニモドの投与前の患者である。

## 【0119】

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

30

## 【0120】

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

40

50

t ) 、短期記憶の喪失 ( loss of short term memory ) 、集中力の喪失、または判断力または推理力の喪失；および 2 ) M S を示唆する少なくとも一つの病巣を意味する。特別な例において、C I S 診断は一回の臨床的発作、および M S を示唆する直径 6 m m 以上の少なくとも二つの病巣に基づくであろう。

## 【 0 1 2 1 】

「再発率」とは、単位時間当たりの確認された再発の回数である。

## 【 0 1 2 2 】

「年間再発率」とは、各患者の確認された再発回数を、該患者が薬物研究の対象とされた日数で除し且つ 3 6 5 を乗じた平均値である。

## 【 0 1 2 3 】

「拡大された能力障害状態スケール」または「E D S S 」は、多発性硬化症の状態を分類および標準化するために屢々使用される評価システムである。このスコアは正常な神経学的検査を表す 0 . 0 から、M S による死亡を表す 1 0 . 0 に亘る。このスコアは、身体的機能を制御する中枢神経系の領域である機能的システム ( F S ) の、神経学的試験および検査に基づいている。これらの機能的システムは：錘体路 ( 歩行する能力 ) 、小脳 ( 協調 ) 、脳幹 ( 言語能力および嚥下 ) 、感覚 ( 接触および痛み ) 、腸および膀胱機能、視覚、精神、その他 ( M S による何れか他の神経学的所見 ) である ( Kurtzke JF, 1983 ) 。

10

## 【 0 1 2 4 】

E D S S の「確認される進行」、または E D S S スコアにより測定された「確認される疾患進行」は、少なくとも 3 月間持続するベースライン E D S S から 1 ポイントの増加として定義される。加えて、再発の間は進行の確認はできない。

20

## 【 0 1 2 5 】

「有害事象」または「A E 」とは、医薬製品を投与された臨床試験患者における、治療との因果関係を持たない何らかの有害な医学的出来事を意味する。従って、有害事象とは、調査対象である医薬製品に関連すると看做されるものであっても、そうでなくとも、調査対象である医薬製品の使用と一時的に関連した異常な実験室的所見、症状、または疾患を含む、何らかの好ましくない且つ意図しない徴候であり得る。

## 【 0 1 2 6 】

「G d - 増強病巣」とは、血液 - 脳関門の破壊から生じる病巣を言うものであり、ガドリニウム造影剤を使用する造影研究において現れる。ガドリニウム増強病巣は典型的には病巣形成の 6 週間以内に生じるので、ガドリニウム増強は病巣の年齢に関する情報を提供する。

30

## 【 0 1 2 7 】

「磁化移動撮像」または「M T I 」は、バルク水プロトンとマクロ分子プロトンとの間の磁化相互作用 ( 双極子および / または化学交換を介した ) に基づいている。オフ共鳴放射線周波数 ( off resonance radio frequency pulse ) パルスをマクロ分子プロトンに印加することによって、これらプロトンの飽和が、次いでバルク水プロトンへと移動される。その結果は、組織マクロ分子とバルク水の間での M T の大きさに依存した、信号における減少である ( 可視プロトンの正味の磁化が低下される ) 。「 M T 」または「磁化移動」とは、拘束された運動を有する水の水素核から多くの自由度で移動する水の水素核への、縦方向磁化の移動を言う。M T I では、マクロ分子の存在または不存在 ( 例えば膜または脳組織における ) を見ることができる ( Mehta, 1996; Grossman, 1994 ) 。

40

## 【 0 1 2 8 】

「磁化共鳴スペクトロスコピー」または「M R S 」とは、磁気共鳴撮像 ( M R I ) に関連した特殊な技術である。R M S は、身体組織における異なる代謝物のレベルを測定するために使用される。この M R 信号は、「励起される」アイソトープの異なる分子配列に対応した共鳴スペクトルを生じる。このサインは、一定の代謝障害、特に脳を冒す疾患を診断するため ( Rosen, 2007 ) 、並びに腫瘍代謝に関する情報を与えるため ( Golder, 2007 ) に使用される。

## 【 0 1 2 9 】

50

ここで使用するとき、「可動性」とは、歩行、歩行速度、歩調、脚筋肉の強さ、脚機能、および補助有りまたは補助無しで移動する能力に関する何れかの能力を言う。可動性は、一以上の幾つかの試験によって評価することができ、これら試験には異所運動指数、時限 25 フィート歩行 (Time 25 foot walk)、6 分間歩行 (6 MW)、下肢マニュアル筋肉試験 (Lower Extremity Manual Muscle Test) (LEMMT) および E D S S が含まれる。運動性はまた、例えばアンケートによって患者に報告させることもでき、該アンケートには 12 項目の多発性硬化症歩行スケール (MSWS-12) が含まれるが、これらに限定されない。可動性障害とは、可動性に関する何らかの機能障害、困難性または能力障害を言う。

## 【0130】

10

「T1重み付けMRI画像」とは、病巣を可視化させるT1コントラストを強調したMRI画像を言う。T1重み付け画像における異常領域は「低信号」であり、暗いスポットとして見える。これらのスポットは、一般に古い病巣である。

## 【0131】

「T2重み付けMRI画像」とは、病巣を可視化させるT2コントラストを強調したMRI画像を言う。T2病巣は、新しい炎症活動を表す。

## 【0132】

「6分間歩行(6MW)試験」とは、COPD のもつ患者において運動能力を評価するために開発された、通常使用される試験である (Guyatt, 1985)。それはまた、多発性硬化症感謝における可動性を測定するためにも使用されてきた (Clinical Trials Website)。

20

## 【0133】

30

「時限 25 フィート歩行」または「T25-FW」は、時限 25 フィート歩行に基づく定量的可動性および脚機能特性試験である。患者は、明瞭にマークされた 25 フィート経路の一端に向けられ、できるだけ迅速に且つ安全に 25 フィート歩くように指示される。時間は、出発すべき旨の指示の開始から計算され、患者が 25 フィートの標識に到達したときに終了する。この作業は、患者に同じ距離を歩いて戻らせることにより、直ちに再度執行される。患者は、この作業を行うときに補助器具を使用してもよい。T25-FW のスコアは、2 回の完全なトライアルの平均である。このスコアは個別に使用することができ、或いは MSFC 複合スコア (国立 MS 協会ウェブサイト) の一部として使用することができる。

## 【0134】

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

## 【0135】

40

「歩行運動指数」または「AI」は、25 フィートを歩くために必要とされる時間および補助の程度を評価することによって可動性を査定するために、Hauser 等により開発された評価スケールである。スコアは 0 (無症候および十分活動的) ~ 10 (寝たきり) に亘る。患者は、できるだけ迅速かつ安全に標識された 25 フィートコースを歩くことを要請される。審査官は、必要とされた時間および補助のタイプ (例えば犬、歩行補助器、松葉杖) を記録する (Hauser, 1983)。

## 【0136】

50

「EQ-5D」は、健康状態および治療の範囲に対して適用可能な健康成績の尺度として使用するための、標準化されたアンケート器具である。それは、ヘルスケアの臨床的および経済的評価、並びに集団健康調査に使用できる、健康状態のための簡単な説明的プロファイルおよび単一の指標値を提供する。EQ-5D は、当初は英国、フィンランド、オ

ランダ、ノルウェーおよびスエーデンにおける7つのセンターの国際的、多言語的、学際的研究者のネットワークを含んでなる「EuroQoL」グループによって開発された。このEQ-5Dアンケートは公衆ドメインの中にあり、EuroQoLから得ることができる。

【0137】

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

10

【0138】

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

【0139】

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

20

【0140】

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

【実験の詳細】

【0141】

実施例1：酢酸グラチラマー (GA) またはインターフェロン (IFN-) で治療されたマウスにおける、ラキニモド付加による効果の評価

30

最適投与量未満のラキニモド (10mg/kg) を単独で、または酢酸グラチラマー (12.5mg/kg) またはIFN- (500,000IU/マウス) に付加して用いることにより、マウスを治療した。両方の場合に、この併用療法は、各々の単独療法に比較して改善された効果をもたらした。

【0142】

実施例2：慢性EAEのC57BIマウスにおいて、単独で、またはラキニモドとの併用で、皮下 (s.c.) に毎日投与されたインターフェロン の活性

実験的な自己免疫性の脳脊髄炎 (EAE) は、MSを含むヒトCNS脱髓性疾患の動物モデル（殆どは齧歯類で用いられる）である。

【0143】

C57BI株のマウスにおいてMOG誘導されたEAEが選択されたが、その理由は、これがMS治療のための候補分子の薬効を試験するために確立されたEAEモデルだからである。

40

【0144】

この実験では、インターフェロン は、C57BI株のマウスにおいてMOG誘導されたEAEに対して、単独で、またはラキニモドと併用して、皮下に (s.c.) 毎日投与する。両方とも、C57BI株のマウスでMOG誘導されたEAEにおける研究の開始時から投与された。

【0145】

<一般的設計>

50

第一日および48時間後に、脳炎惹起性エマルジョン（MOG/CFA）の注射および百日咳毒素の腹腔内注射によって、全てのマウスに疾患を誘導させた。50,000および5000,000IU/マウスの投与レベルでのIFN- $\gamma$ を、皮下経路により毎日1回投与した（QD）。ラキニモドは、10および25mg/マウスの投与レベルで、毎日1回、経口で投与した（QD）。IFN- $\gamma$ およびラキニモドの両者を、疾患誘導ないし第1日から研究の終了まで、予防的に投与した。500,000の投与レベルのIFN- $\gamma$ の二つの追加群を、予防的に（第1日～第7日）または発症（第8日～第18日）から治療して、予防的および治療的措置におけるIFN- $\gamma$ の活性を研究した。

## 【0146】

&lt;材料&gt;

10

インターフェロン-1a（IFN- $\gamma$ ）[レビフ（Rebif：登録商標）、44 $\mu$ g/0.5ml/シリング、1.2 $\times$ 10<sup>7</sup>単位（IU）/0.5ml/シリングに等しい]、ラキニモド、PBS（シグマ社）、百日咳毒素（シグマ社）、MOG35-55（Mnf Novatide）、完全フロント・アジュvant（CFA）（シグマ社）、塩水（Mnf-DEMO S.A.）

健康で未経産の妊娠していない雌のマウスC57BL/6株を研究に用いた。これらの動物は体重が18～22グラムであり、受け入れ時にはほぼ8週齢であった。明らかに健康な動物を、治療を開始する前に任意に研究群に割り当てた。

## 【0147】

&lt;手順&gt;

20

EAEは、MOG（150.0 $\mu$ g/マウス）および結核菌（M. tuberculosis）を含有するCFA（1mg・MG/mlCFA）からなる脳炎誘発性混合物（エマルジョン）を注射することにより誘導された。容積0.2mLの脳炎誘発性エマルジョンを、各マウスの脇腹に皮下注射した（投与量=0.15mg・MOGおよび0.2mg・MT/マウス）。0.2mL投与量容積の百日咳毒素を、誘導日および48時間後に腹腔内に注射する（合計量は0.2 $\mu$ g/マウス；100.0ng/0.2mL/マウス）。これらのマウスを、各々が13匹のマウスからなる以下の治療群に割り当てた。

## 【表1】

表1:実験設計

群	治療群 (治療開始)	投与量/日	投与経路	措置
1	担体	10 ml/kg	SC, QD	第1~30日まで 毎日ラキニモド、 また第1~18日まで 毎日IFN- $\beta$
2	ラキニモド	10 mg/kg	経口, QD	
2	ラキニモド	25mg/kg	経口, QD	
4	IFN- $\beta$	50,000 IU/マウス	SC, QD	
5	IFN- $\beta$	500,000 IU/マウス	SC, QD	
6	ラキニモド + IFN- $\beta$	10 mg/kg + 50,000 IU/マウス	経口(QD) + SC(QD)	
7	ラキニモド + IFN- $\beta$	10 mg/kg + 500,000 IU/マウス	経口(QD) + SC(QD)	
8	IFN- $\beta$	500,000 IU/マウス	SC, QD	第1~7日(予防的)
9	IFN- $\beta$	500,000 IU/マウス		第8~18日(治療的)

10

20

30

## 【0148】

マウスに、種々の濃度のIFN- $\beta$ （ $2.5 \times 10^6$  および  $2.5 \times 10^5$  IU/mL）を、皮下経路により、 $200 \mu L$  /マウスの容積投与量レベルで、それぞれ $50,000$  および $500,000$  IU /マウスに相当するように投与した。このラキニモド製剤は、第1日から毎日1回(QD)投与された。ラキニモドの投与とIFN- $\beta$ の投与の間に4時間の間隔を維持した。

## 【0149】

## &lt;実験所見&gt;

死にかけた動物がどの程度いるかを見るために、全ての動物を毎日1回試験した。また、マウスの体重を毎週1回測定した。更に、EAE誘導後の第8日からマウスを毎日観察し、EAEの臨床的徴候をスコアリングした。このスコアを、下記の表2に記載した等級に従って観察カードに記録した。

## 【表2】

表2:EAEの臨床的徵候の評価

スコア	徵候	説明
0	正常な挙動	神経学的徵候なし
1	尾が虚弱	尾の一部または全部が弱々しく下がっている
2	正向反射	動物は、仰向けに置いたときに回転してその足で立ち上がるのが困難である
3	後脚の虚弱	不安定な歩行 - マウスが歩くときにその後足が不安定である
4	後脚の麻痺	マウスはその後脚を引き摺るが、その前脚を用いて動き回ることができる
5	全身麻痺	マウスは動き回れず、痩せ衰えて見える
6	死にかけ/死	

10

## 【0150】

スコア1以上の全てのマウスが病気と看做される。最初の臨床的徵候が現れたときには、全てのマウスに対して、水に浸した食物を檻の中にあるベッド上の異なる場所に広げて与えた。計算目的で、屠殺されまたは死亡した動物のスコア(6)を繰り越した。

20

## 【0151】

&lt;結果の解釈&gt;

疾患の発生率の計算(疾患率)

- 各群における病気の動物の数を合計した。

## 【0152】

- 疾患の発生を、次式のようにして計算した：

$$\text{病気の発生} = (\text{治療群での病気のマウス数} / \text{対照群での病気のマウス数})$$

- 発生に従うパーセント阻害は、次式のようにして計算した：

$$\text{発生の阻害} (\%)$$

30

$$= [1 - (\text{治療群での病気のマウス数} / \text{対照群での病気のマウス数})] \times 100$$

&lt;死亡/死にかけ率(死亡率)の計算&gt;

- 各群における死亡したまたは死にかけの動物の数を合計した。

## 【0153】

- 疾患の死亡率を、次式のようにして計算した：

$$\text{疾患の死亡率}$$

$$= (\text{治療群での死亡または死にかけたマウスの数} / \text{対照群での死亡または死にかけたマウスの数})$$

- 死亡率に従う阻害パーセントを下記のようにして計算した：

$$\text{死亡の阻害} (\%)$$

40

$$= [1 - (\text{治療群での死亡または死にかけたマウスの数} / \text{対照群での死亡または死にかけたマウスの数})] \times 100$$

&lt;疾患の継続の計算&gt;

- 日数で表した疾患の平均持続期間を、次のようにして計算した：

$$\text{平均持続期間} = (\text{各マウスの疾患持続期間} / \text{該群におけるマウスの数})$$

&lt;疾患発生における平均遅延の計算&gt;

- 日数で表した疾患の平均発生を、次のようにして計算した：

$$\text{平均発生} = (\text{各マウスの疾患の発生} / \text{該群におけるマウスの数})$$

・日数で表された疾患発生における平均遅延は、被験群における疾患の平均発生から、対照群における疾患の平均発生を差し引くことにより計算した。

50

## 【 0 1 5 4 】

< 平均最大スコアおよびパーセント阻害の計算 >

- ・各群の平均最大スコア ( M M S ) を次のようにして計算した :

$$M M S = ( \text{各マウスの最大スコア} / \text{該群におけるマウスの数} )$$

- ・ M M S によるパーセント阻害は次のようにして計算した :

$$M M S \text{ の阻害 ( \% )} = [ 1 - ( \text{治療群の M M S} / \text{対照群の M M S} ) ] \times 100$$

< 当該群の平均スコアおよびパーセント阻害の計算 >

- ・被験群における各マウスの 1 日のスコアを合計し、個々の平均 1 日スコア ( I M S ) を次のようにして計算した :

$$I M S = ( \text{マウスの 1 日スコア} / \text{観察期間 ( 日数 )} )$$

10

- ・平均群スコア ( G M S ) を次のようにして計算した :

$$G M S = ( \text{各マウスの I M S} / \text{当該群のマウスの数} )$$

- ・パーセント阻害は次のようにして計算した :

$$G M S \text{ の阻害 ( \% )} = [ 1 - ( \text{治療群の G M S} / \text{対照群の G M S} ) ] \times 100$$

< 結果 / 考察 >

賦形剤で治療された対照群に比較したときの、各群の発生率、死亡率、平均最大スコア ( M M S ) 、群平均スコア ( G M S ) 、疾患の持続、疾患の発症、および活動性が下記の表 3 に示されている。

【表3】

表3:賦形剤で治療された対照群に比較したときの、死亡率、発生率、  
MMS、GMS、疾患の持続、疾患の発症、およびEAE阻害

治療	死亡率	発生率	%阻害1	MMS 値	%阻害2	GMS 値	%阻害3	平均発症 (日数)	平均持続 (日数)
ネガティブ 対照賦形剤 10	0/13	13/13	-	3.2 ± 1.0	-	2.0 ± 1.0	-	10.5 ± 1.3	18.1 ± 4.63
ラキニモド 10 mg/kg	0/13	8/13	38.5 %	1.8 ± 1.7 p= 0.04	43.8 % p= 0.003	0.8 ± 0.8	60.0 % (p < 0.001)	21.3 ± 8.2 p < 0.001	9.2 ± 8.3 p < 0.001
ラキニモド 25 mg/kg	0/15	5/15	61.5 %	0.8 ± 1.3 P < 0.001	75.0 % P < 0.001	0.3 ± 0.5	85.0 % (p < 0.001)	25.7 ± 7.8 p < 0.001	5.0 ± 7.4 p < 0.001
IFN-β 50,000 IU/マウス	0/13	11/13	15.4 %	2.6 ± 1.4	18.8 % P = 0.2	1.7 ± 1.0	15.0 % p = 0.3	14.9 ± 7.3 p = 0.003	15.4 ± 7.8 p = 0.3
IFN-β 500,000 IU/マウス	0/13	12/13	7.7 %	1.7 ± 1.0	46.9 % p = 0.001	0.9 ± 0.7	55.0 % p = 0.007 (p < 0.001)	14.7 ± 5.1 p < 0.001	13.9 ± 6.1 p = 0.01
ラキニモド + IFN-β 10 mg/kg + 50,000 IU/マウス	0/13	4/13	69.2 %	1.0 ± 1.7	68.8 % p = 0.003	0.5 ± 0.9	75.0 % p = 0.001	26.4 ± 7.3 p < 0.001	17.6 ± 2.7 p = 0.3
ラキニモド + IFN-β 10 mg/kg + 500,000 IU/マウス	0/15	5/15	61.5 %	0.8 ± 1.2	75.0 % P < 0.001	0.2 ± 0.3	90.0 % P < 0.001 (p < 0.001)	27.6 ± 5.4 P < 0.001	3.4 ± 5.4 p < 0.001
IFN-β(第1日 ～第7日) 500,000 IU/マウス	0/13	13/13	0 %	3.1 ± 0.3	3.1 % p = 0.4	1.7 ± 0.4	15.0 % p = 0.4	12.9 ± 1.3 p < 0.001	17.5 ± 1.7 p = 0.09
IFN-β(第8日 ～第30日) 500,000 IU/マウス	0/13	10/13	23.1 %	2.3 ± 1.7	28.1 % p = 0.1	1.3 ± 1.1	35.0 % p = 0.05 (p < 0.001)	16.5 ± 8.4 p = 0.008	12.2 ± 8.7 p = 0.04

【0155】

ラキニモド (10 mg / kg) での治療群と比較したときの、ラキニモド (10 mg / kg) と併用した IFN-β 投与群の活動性が、下記の表4に示されている。

10

20

30

40

## 【表4】

表4:ラキニモド(10mg/kg)に比較したときの、ラキニモド単独、およびIFN- $\beta$ との併用

治療	死亡率	発生率	%阻害1	MMS	%阻害2	GMS	%阻害3	平均発症(日数)	平均持続(日数)
ラキニモド 10 mg/kg	0/13	8/13	-	1.8 ± 1.7	-	0.8 ± 0.8	-	21.4 ± 8.2	9.2 ± 8.3
ラキニモド 25 mg/kg	0/15	5/15	37.5 %	0.8 ± 1.3	55.5 % p = 0.17	0.3 ± 0.5	62.5 % p = 0.10 (p < 0.001)	25.7 ± 7.8	5.0 ± 7.4 p = 0.24
ラキニモド + IFN- $\beta$ 10 mg/kg + 50,000 IU/マウス	0/13	4/13	50.0 %	1.0 ± 1.7	44.4 % p = 0.26	0.5 ± 0.9	37.5 % p = 0.31	26.5 ± 7.3	17.6 ± 2.7 p = 0.15 p = 0.003
ラキニモド + IFN- $\beta$ 10 mg/kg + 500,000 IU/マウス	0/15	5/15	37.5 %	0.8 ± 1.2	55.5 % P = 0.13	0.2 ± 0.3	75.0 % P = 0.10 (p < 0.001)	27.6 ± 5.4	3.4 ± 5.4 p = 0.081 p = 0.091

10

20

30

40

## 【0156】

賦形剤およびラキニモドに比較したときの活動性を、下記の表5および表6に示す。

## 【表5】

表5:賦形剤に比較した活動性

	群平均スコア(GMS)	活動性
賦形剤(塩水)	2.0	
ラキニモド(10mg/kg)	0.8	60%
ラキニモド(25mg/kg)	0.3	85%
IFN- $\beta$ (50,000IU/マウス)	1.7	15%
IFN- $\beta$ (500,000IU/マウス)	0.9	55%
IFN- $\beta$ (50,000IU/マウス)+ラキニモド(10mg/kg)	0.5	75%
IFN- $\beta$ (500,000IU/マウス)+ラキニモド(10mg/kg)	0.2	90%

## 【表6】

表6:ラキニモドに比較した活動性

	群平均スコア(GMS)	活動性
賦形剤(塩水)	2.0	
ラキニモド(10mg/kg)	0.8	60%
ラキニモド(25mg/kg)	0.3	85%
IFN- $\beta$ (50,000IU/マウス)	1.7	15%
IFN- $\beta$ (500,000IU/マウス)	0.9	55%

10

## 【表7】

表7:インターフェロン- $\beta$  (500,000IU/マウス)に比較した活動性

	群平均スコア(GMS)	活動性
IFN- $\beta$ (500,000IU/マウス)	0.9	-
ラキニモド(25mg/kg)	0.3	66.7%
IFN- $\beta$ (50,000IU/マウス)+ラキニモド(10mg/kg)	0.5	44%
IFN- $\beta$ (500,000IU/マウス)+ラキニモド(10mg/kg)	0.2	78%
IFN- $\beta$ (500,000IU/マウス)	0.9	-

20

## 【0157】

試験の条件下において、50,000IU/マウスおよび500,000IU/マウスの投与量レベルでのIFN- $\beta$ は、10mg/kgの投与量レベルでのラキニモドとの併用で試験したときに、EAEの懸濁液中での追加の活性を示した。

30

## 【0158】

賦形剤を投与した対照群に比較したときに、50,000IU/マウスおよび500,000IU/マウスの投与量レベルのIFN- $\beta$ 、並びに10mg/kgの投与量レベルのラキニモドを用いた治療群における15%、55%および60%の活動性と比較して、ラキニモド(10mg/kg)との併用において50,000IU/マウスおよび500,000IU/マウスの投与量レベルでIFN- $\beta$ を用いた治療群は、それぞれ75%および90%の活動性を示した。

30

## 【0159】

ラキニモド(10mg/kg)との併用において50,000IU/マウスおよび500,000IU/マウスの投与量レベルでIFN- $\beta$ を用いた治療群は、10mg/kgの投与量レベルのラキニモドを用いた治療群と比較したときに、GMSに従って、それぞれ37.5%および75%の活動度を示した。

40

## 【0160】

1gのマウス組織は1gのヒト組織と均等ではないから、ここに提示したマウス投与量は、単に体重について調節するだけではヒト投与量を決定するために使用できない点に留意することが重要である。この理由から、国立衛生研究所(NIH)は、種間での表面積:体重比を考慮した変換因子を与える下記の表面積投与量等価変換因子(Equivalent Surface Area Dosage Conversion Factors)の表(表8)を提供している。

【表8】

表8:表面積投与量の等価変換因子

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

10

20

30

40

50

【0161】

実施例3：臨床試験（第II相） - 酢酸グラチラマー（G A）またはインターフェロン（I F N - ）で治療された再発性多発性硬化症（R M S）におけるラキニモドの追加効果

再発性多発性硬化症（R M S）に罹患した患者において、酢酸グラチラマー（G A）またはインターフェロン（I F N - ）1 a / 1 b 製剤に加えた毎日2回の経口ラキニモド（0.6 m g または1.2 m g）の安全性、耐容性および薬効を評価するために、多国籍多センターの無作為二重盲検平行群プラセボ対照研究の後に、二重盲検活動性延長相を行なう。

【0162】

&lt;研究の期間&gt;

各適格患者についての合計の研究期間は、19月以下であろう：

- ・スクリーニング相：約1月以下
- ・二重盲検プラセボ対照（D B P C）治療相： 現行の治療 [即ち、皮下でG A 2 0 m g または次の何れかのI F N - 製剤：Avonex（登録商標）、Betaseron（登録商標）/Betaferon（登録商標）、Rebif（登録商標）またはExtavia（登録商標）]に加えて、ラキニモド0.6 m g /日、1.2 m g /日またはプラセボを毎日1回経口投与で約9月。

【0163】

- ・二重盲検活性薬延長（D B A E）相： 9月のD B P C治療相の全てを完了した全患者に、D B A E相を続ける機会が与えられる。この相の間に、全ての患者は、彼らがD B P C相で用いたのと同じバックグラウンド注射治療を継続する。

【0164】

- ・活性な経口治療アーム（ラキニモド0.6 m g または1.2 m g）の何れかに最初に割り当てられた患者は、彼らの元の経口治療割り当てを継続される。最初にプラセボに割り当てられた患者は、等しく、ラキニモド0.6 m g または1.2 m g に無作為割り当てされる。この相の期間は9月である。

【0165】

&lt;研究集団&gt;

再発性多発性硬化症（R M S）

&lt;研究設計&gt;

適格な患者を、等しく（1：1：1）、以下の治療アームの一つに無作為に割り当てた

。

## 【0166】

(1) G A 2 0 m g 、または何れかの I F N - 製剤 + ラキニモドカプセル 0 . 6 m g の経口での毎日投与。

## 【0167】

(2) G A 2 0 m g 、または何れかの I F N - 製剤 + ラキニモドカプセル 1 . 2 m g の経口での毎日投与。

## 【0168】

(3) G A 2 0 m g 、または何れかの I F N - 製剤 + 経口で毎日のプラセボ。

## 【0169】

0 . 6 m g のラキニモドカプセルは、2007年12月21日に発行されたPCT国際出願公開番号WO / 2007 / 146248 (第10頁第5行から第11頁第3行)に記載された方法に従って製造することができる。

## 【0170】

無作為割当ては、各アームにおいて、G A により治療される患者の数が I F N - 製剤 (Avonex (登録商標) 、 Betaseron (登録商標) /Betaferon (登録商標) 、 Rebif (登録商標) またはExtavia (登録商標) ) により治療される患者の数に等しくなる方法で階層化される。

## 【0171】

D B A E 相の間、患者は、D B P C 相で用いたのと同じバックグラウンド注射治療を継続する。最初に活性な経口アーム [ ラキニモド 0 . 6 m g (アーム1) または 1 . 2 g (アーム2) ] の何れかに割り当てられた患者は、彼らの元の経口治療割り当てを継続する。最初にプラセボ (アーム3) に割り当てられた患者は、ラキニモド 0 . 6 m g または 1 . 2 m g に等しく無作為に割り当てられる。

## 【0172】

D B P C 相の際に、患者は、各月 [ 第 - 1月 (スクリーニング) 、第0月 (基底ライン) およびその後は第9月 (終了、早期終了) まで毎月 ] の11回の計画された訪問について、研究サイトにおいて評価される。

## 【0173】

D B A E 相の際に、患者は、第9月 [ 基底ライン EXT ; D B P C 相の最終の訪問 ] において計画された6回の訪問、即ち、10 / 1 A E 、 11 / 2 A E 、 12 / 3 A E 、 15 / 4 A E 、および 18 / 5 A E ( D B A E 相の終了 / 早期終了訪問 ) について、研究サイトにおいて評価される。

## 【0174】

前記特定された時点において、以下の評価が行われる：

(1) D B P C 相および D B A E 相の両者において、各研究訪問時にバイタルサインを測定する。

## 【0175】

(2) D B P C 相の際には、第 - 1月 (スクリーニング) および第0月 (基底ライン) 、第1、2、6、および9月 ( D B P C 相の終了 / 早期終了訪問 ) に身体検査を行う。

## 【0176】

(3) 以下の安全性臨床検査が行われる：

a . D B P C 相および D B A E 相での全ての計画された訪問時に、示差を伴う完全な血球計算 ( C B C )

b . 血清化学分析 (電解質、肝臓酵素、クレアチニン、直接および合計のビリルビンおよび脳臓アミラーゼ) 、および尿検査を、D B P C 相および D B A E 相の両者における全ての計画された訪問において行う。異常な脳臓アミラーゼの結果が出た場合には、リバーゼを試験する。第 - 1月において、また各 M R I スキャンの前に、糸球体濾過速度を計算する。

## 【0177】

10

20

30

40

50

c . 脂質プロファイリング（全コレステロール、HDL、LDLおよびトリグリセリド）を、DBPC相の第 - 1月（スクリーニング）または第0月（基底ライン）において、絶食条件下で行う。

【0178】

d . DBPC相の際に、チロイド機能試験（TSH、T3、および遊離T4）を、第0月（基底ライン）、第6月および第9月（DBPC相の終了／早期終了訪問）において行う。DBAE相の際に、チロイド機能試験（チロイド機能試験（TSH、T3、および遊離T4）を、第9月（基底ラインEXT；DBPC相の最終訪問）、第15/4AE月、および第18/5AE月（DBAE相の終了／早期終了訪問）に行う。

【0179】

e . 尿検査は、スクリーニング訪問時に行う。

【0180】

f . 血清 - hCG（ヒト総毛性ゴナドトロピン）は、DBPC相およびDBAE相の両者の全ての計画された訪問において、子供を持つ能力のある女性において行う。

【0181】

(4) DBPC相およびDBAE相の両者に際し、スクリーニング後の全ての研究訪問時および早期終了訪問時に、子供を持つ能力のある女性において、尿試験紙 - CG試験。加えて、RDBAE相に際し、計画された訪問の間に、尿試験紙 - CG試験が家庭で2回行われる。

【0182】

a . 第13AE月および第14AE月（それぞれ第12AE月の訪問後の30±4日および60±4日）の時点で

b . 第16AE月および第17AE月（それぞれ第15AE月の訪問後の30±4日および60±4日）の時点で

患者は、試験が行われるべく計画された後の72時間以内に、研究サイトのスタッフにより電話によるコンタクトを受け、該試験に関して特定の質問を受ける。妊娠が疑われる場合（陽性の尿 - hCG試験結果）に、招集者は、研究薬物の摂取を停止し、全ての研究薬物をもってできるだけ速やかに（10日以内）研究サイトに来るよう、患者に指示する。

【0183】

(5) DBPCの際に、心電図（ECG）は第 - 1月（スクリーニング）、第0月（基底ライン；最初の投与の前に10分間隔で3回記録）、第1、第2、第3、第6および第9月（DBPC相の終了／早期終了訪問）の時点で行う。DBAE相の際に、心電図（ECG）は第9月（基底ラインEXT；DBPC相の終了訪問）、第10/1AE、第11/2AE、第12/3AE、第15/4AE、および第18/5AE（DBAE相の終了／早期終了訪問）の時点で行う。

【0184】

(6) 胸部X線は、スクリーニング訪問の前6月以内に行われていないときに、第 - 1月（スクリーニング）の時点で行う。

【0185】

(7) この研究を通して副作用（AE）をモニターする。

【0186】

(8) この研究を通して（両方の相）、併用医薬をモニターする。

【0187】

(9) DBPC相の際、第 - 1月（スクリーニング）、第0月（基底ライン；最初の投与の前に10分間隔で3回記録）、第1、第2、第3、第6および第9月（DBPC相の終了／早期終了訪問）の時点で拡大不能状態スケール（EDSS）、歩行運動指数（AI）、および機能的システムスコア（FS）を含む神経学的評価を、第 - 1月、第0月（基底ライン）、第3月、第6月および第9月（DBPC相の終了／早期終了）において行

10

20

30

40

50

う。D B A E 相の際には、E D S S、A I およびF S スコアを含む神経学的評価を、第9月（基底ラインE X T；D B P C 相の終了訪問）、第10/1 A E、第11/2 A E、第12/3 A E、第15/4 A E、および第18/5 A E（D B A E 相の終了/早期終了）の時点で行う。

【0188】

(10) D B P C 相の際、記号数字モダリティー試験（S D M T）を、第0月（基底ライン）、第6月および第9月（D B P C 相の終了/早期終了訪問）において行う。D B A E 相の際には、S D M Tを、第9月（基底ラインE X T；D B P C 相の終了訪問）、第15/4 A E月、および第18/5 A E月（D B A E 相の終了/早期終了訪問）の時点で行う。

10

【0189】

(11) D B P C 相の際、各患者は、第0月（基底ライン）、第6月および第9月（D B P C 相の終了/早期終了訪問）の時点で、3回のM R Iスキャンを受ける。D B A E 相の際、各患者は、第9月（基底ラインE X T；D B P C 相の終了訪問スキャン）および第18/5 A E（D B A E 相の終了/早期終了訪問）の時点で、2回のM R Iスキャンを受ける。

【0190】

(12) D B P C 相での薬物動態学（P K）研究：ラキニモド血漿濃度の分析のための血液サンプルを、第1月、第3月および第6月の時点で全ての患者から採集する。

20

【0191】

(13) D B P C 相の際、第0月（基底ライン）、第3月および第9月（終了/早期終了）の時点で、リンパ球免疫フェノタイプの決定のために全血サンプルを採集する。

【0192】

(14) 健康経済および生活の質（Quality of Life）：D B P C の際に、仕事の生産性および活動障害アンケート -- 健康全般（W P A I - G H）（U S サイトのみ）およびヨーロッパの生活の質（E u r o Q o L）アンケート（E Q 5 D）を、第0月（基底ライン）、および第9月（終了/早期終了）の時点で記入する。D B P C の際には、W P A I - G H（U S サイトのみ）およびE Q 5 Dアンケートを、第9月（基底ラインE X T；D B P C 相の終了訪問）および18/5 A E（D B A E 相の終了/早期終了訪問）の時点で記入する。

30

【0193】

研究（両方の相）の全体を通して、再発を確認／モニターする。

【0194】

<再発治療>

再発について許容された治療は、連続5日以下のメチルプレドジゾロン1 g / 日の静脈注射である。

【0195】

<モニタリング>

患者は、外部の独立したデータ監視委員会（D M C）による研究コースを通して密接にモニターされる。

40

【0196】

<M R I活性警告基準>

5以上のG d E - T 1病巣がM R Iスキャン上に示される場合に、M R I読み取りセンターはスポンサー、研究者およびD M Cに注意レターを出す。活性のM R Iパラメータは、停止規定とはみなされず、臨床試験における個々の患者の関与は治療する医師の裁量である。

【0197】

<補助的研究>

遺伝薬理学的（P G x）評価：P G xパラメータのための血液サンプルは、D B P C 相の間に、好ましくは第0月（基底ライン）または第0月後の何れか他の訪問時に、インフ

50

オームドコンセントの様式書類（中心的研究のものとは別途に）、係属中の倫理委員会承認にサインした全ての患者から採取した。

【0198】

<患者の数>

約600人の患者

<算入／除外の基準>

算入基準：

(1) 患者は、再発性の疾患コースと共に、改訂版マクドナルド基準 (Ann Neurol 2011; 69:292-302) により定義された、記録されたMS診断を有していなければならない。

10

【0199】

(2) 患者は、無作為に分類する前の60日間に、安定な精神的状態において記録された再発があってはならず、また、副腎皮質ステロイド治療 [静脈注射(IV)、筋肉注射(IM)および／または経口] あってはならない。

【0200】

(3) 患者は、安定した投与量で且つ無作為に分類する前の少なくとも6月に亘って、GA (Copaxone: 登録商標) またはIFN - 製剤 (Avonex: 登録商標、Betaseron: 登録商標/Betaferon: 登録商標、Rebif: 登録商標、またはExtavia: 登録商標) で治療されてはならない。無作為割当てに先立つ6月間はIFN - 製剤の間での切替えは許容される。何れかのIFN - 製剤とGAの間 (またはその逆) での切換えは排除される。また、研究コースの間に、患者の注射可能な治療 (Copaxone: 登録商標、またはIFN - 製剤の何れか) を変更する計画はない。

20

【0201】

(4) 患者は、無作為割当ての時点で1.5～4.5 (両端を含む) のEDSSスコアを有していなければならない。

【0202】

(5) 患者の年齢は、18歳～55歳 (両端を含む) でなければならない。

【0203】

(6) 子供を妊娠する能力のある女性は、許容可能な出産コントロール法を実施しなければならない。この研究における許容可能な出産コントロール法には次のものが含まれる：即ち、外科的不妊法、子宮内避妊器具、経口避妊薬、避妊パッチ、長期作用性注射避妊薬、パートナーの精管切除、または二重バリア法 (殺精子剤を伴うコンドームまたはペッサリー) である。

30

【0204】

(7) 患者は、研究に入る前に、記載されたインフォームドコンセントに署名および日付を入れることができなければならない。

【0205】

(8) 患者は、当該研究の継続のためのプロトコール要件に従う意思があり、且つそのための能力がなければならない。

40

【0206】

除外基準：

(1) 非再発性で進行形態のMS (例えばPPMS) (Lublin and Reingold, 1996により定義されたもの) を有するもの。

【0207】

(2) 再発性の不安定な神経学的状態、または無作為割当て前の60日間の副腎皮質ステロイド [静脈内(iv)、筋肉内(im)および／または経口(po)] または副腎皮質刺激ホルモンを用いた何らかの治療 (ステロイド治療の最後の日が、無作為割当てよりも60日以上前であるべきである)。

【0208】

(3) 無作為割当て前の6月以内における、実験的または研究的薬物の使用、および

50

/ または薬物の臨床研究への参加。

【0209】

(4) 無作為割当ての6月以内での、免疫抑制剤の使用。

【0210】

(5) 無作為割当ての2年以内での、ナタリズマブ (natalizumab) (Tysabri [登録商標])、フィンゴリモド (fingolimod) (Gilenya [登録商標]) または抗B細胞療法の使用。

【0211】

(6) 以前における下記の何れかの使用：細胞障害剤、ミトキサントロン (Novantrone [登録商標])、クラドリビン (cladribine)、ラキニモド、全身放射線照射、全身リンパ系放射線照射、幹細胞治療、自家骨髄移植または同種間骨髄移植。

【0212】

(7) 無作為割当て前2月以内での、静脈内免疫グロブリン (IVIG) または血漿交換療法での治療。

【0213】

(8) 無作為割当て2週間以内での、CYP3A4の中程度 / 強力な阻害剤の使用。

【0214】

(9) 無作為割当て2週間以内での、CYP3A4の誘導剤の使用。

【0215】

(10) 妊娠または授乳。

【0216】

(11) スクリーニング時における、アラントイントランスアミナーゼ (ALT) またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) の何れかの、A2ULN 血清上昇。

【0217】

(12) スクリーニング時に 2ULN である、血清直接ビリルビン。

【0218】

(13) 医学的経歴、身体検査、ECG、検査室での試験または胸部X線により決定された、安全性および完全な研究参加を妨げる臨床的に顕著または不安定な医学的または外科的状態を潜在的に持っている患者。このような状態には次のものが含まれる：

a. 研究プロトコールにより許された標準の治療によっては十分にコントロールできない心臓血管障害または肺障害

b. 腎疾患

c. 急性または慢性の何れかの形態の肝疾患

d. 既知のヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性の状態

e. 薬物および / またはアルコールの乱用履歴

f. 不安定な精神疾患

g. 少なくとも最近5年間における、基底細胞癌 (BCC) を除く何らかの悪性疾患

(14) スクリーニング訪問の時点での、60mL / 分未満の糸球体濾過率 (GFR)。

【0219】

(15) ガドリニウム (Gd) に対する感受性の既往履歴。

【0220】

(16) 成功裏にMRIスキャンニングを受けることができない。

【0221】

(17) 慢性脳脊髄静脈不全 (CCSVI) のための以前の血管内治療。

【0222】

(18) ラキニモドの投与を妨げる既知の薬物過敏性、例えば、マンニトール、メグルミンまたはステアリルフル酸ナトリウムに対する過敏性。

10

20

30

40

50

## 【0223】

## &lt;経路および投与形態&gt;

(1) G A 20 m g またはインターフェロン (IFN- ) + ラキニモドカプセル (1つのラキニモドカプセル 0.6 m g と、1つのラキニモド用プラセボカプセル) を毎日経口投与する (D B P C 相およびD B A E 相の両方に適用可能)。

## 【0224】

(2) G A 20 m g / 1 m L またはインターフェロン (IFN- ) 製剤 + ラキニモドカプセル 1.2 m m g (2つのラキニモド 0.6 m g カプセル) を毎日経口投与 (D B P C 相およびD B A E 相の両方に適用可能)。

## 【0225】

(3) G A 20 m g またはインターフェロン (IFN- ) + プラセボ (ラキニモドのための1つのプラセボカプセル) を毎日投与 (D B P C 相のみに適用可能)。

10

## 【0226】

## &lt;結果測定&gt;

この研究の主要な目的は、R M S の患者において、G A またはIFN- 製剤 [Avonex (登録商標)、Betaseron (登録商標) /Betaferon (登録商標)、Rebif (登録商標) またはExtavia (登録商標) ] に付加された、経口でのラキニモドの二つの毎日投与量 (0.6 m g または 1.2 m g) 安全性、耐容性、および薬効を評価することである。

## 【0227】

## (1) D B P C 相のための主要な薬効指標 :

20

- ・第0月 (基底ライン) ~ 第9月 (D B P C 相の第6月後の終了 / 早期終了) の間のパーセント脳容積変化 (P B V C)

## (2) D B P C 相についての重要な探索薬効指標 :

- ・第0月 (基底ライン) ~ 第9月 (D B P C 相の第6月後の終了 / 早期終了訪問) の間での、全体の脳磁気転写率 (M T R ; Magnetic Transfer Ratio) ヒストグラムの変化
- ・確認される疾患進行 (C D P) までの時間 : C D P は、少なくとも3月に亘る基底ラインから1ポイント以上のE D S S の持続的増加として定義される。

## 【0228】

## (3) D B P C 相のための探索指標 :

30

- ・第0月と第9月 (第6月後の終了 / 早期終了訪問) の間での皮質厚さのパーセント変化

- ・第3月および第9月 (第6月後の終了 / 早期終了訪問) の時点での、新たなT 1 低強度病巣 (T1 hypointense lesions) の累積数

- ・第9月 (第6月後の終了 / 早期終了訪問) にはブラックホールへと進化する、第3月時点での活性な (新たなT 2 またはG d E - T 1) 病巣の数

- ・第3月および第9月 (第6月後の終了 / 早期終了訪問) の時点での、G d E - T 1 病巣の累積数

- ・第0月 (基底ライン) から第9月 (D B P C 相の第6月後の終了 / 早期終了訪問) までの、T 2 病巣容積における変化

- ・第0月 (基底ライン) から第9月 (D B P C 相の第6月後の終了 / 早期終了訪問) までの、G d E - T 1 病巣容積における変化

- ・S D M T スコアにおける、ベースラインから第9月 (D B P C 相の第6月後の終了 / 早期終了訪問) までの変化

40

- ・E u r o Q o L (E Q 5 D) アンケートにより評価される一般健康状態

- ・作業生産性および活動障害一般健康 (W P A I - G H) アンケートを用いた、作業に対する一般健康および症状重篤度の影響の評価

- ・年間再発率 (A R R)

- ・最初の確認された再発までの時間

- ・ラキニモドの薬物動態学

## (4) D B A E 相のための探索指標 :

50

D B A E 相についても、一組の同様の指標を分析した。

【0229】

(5) D B P C 相についての安全性および耐容性指標：

- ・第3月および第9月におけるGdE-T11病巣の累積数
- ・第3月および第9月における組合せられた独特な活性(CUA)病巣の累積数
- ・有害事象を伴う患者の数

・研究の際に、臨床検査およびバイタル信号およびECDに基づいて潜在的に臨床上顕著な異常を伴った患者の数

- ・研究からその完了前に中断された患者の比率(%)、中断の理由および離脱の時期
- ・有害事象(AD)のために研究から中断された患者の比率および離脱の時期

<結果および考察>

この研究は、再発性多発性硬化症(RMS)患者における酢酸グラチラマー(GA)またはインターフェロン(IFN-)に対する補助剤としてのラキニモドの安全性、耐容性および薬効を評価する。ラキニモドおよびRFN-の作用機序は十分には解明されていないので、この併用療法の効果は予測することができず、経験的に評価されなければならない。

【0230】

既にインターフェロン(IFN-)療法を受けている患者のための、付加療法としてのラキニモドの毎日投与(経口、0.6mg/日および1.2mg/日)は、再発性多発性硬化症(RMS)患者において、副作用を課題に増大させることなく、または治療の安全性に過度に影響することなく、増大した薬効を提供する(一つの付加的効果または2以上の付加的効果を提供する)。IFN-に対する付加療法としてのラキニモドの毎日投与(経口、0.6mg/日および1.2mg/日)はまた、再発性の多発性硬化症(RMS)患者を治療することに使用するためにも安全である。

【0231】

IFN-に対する付加療法としてのラキニモドの毎日投与(経口、0.6mg/日および1.2mg/日)はまた、臨床的に意味のある利点を提供し、以下で述べる方法で、再発性多発性硬化症(RMS)患者を治療することにおいてIFN-を単独で投与(同じ投与量で)するときよりも更に効果的である(一つの付加的効果または2以上の付加的効果を提供する)。

【0232】

(1) この付加療法は、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、脳容積の減少(パーセント脳容積変化(PBVC)によって決定される)を小さくする上で、より効果的である(付加的効果または付加的効果より多くを提供する)。

【0233】

(2) この付加療法は、確認される疾患進行(CDP)までの時間を増大することにおいてより効果的であり(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)、ここでのCDPは、少なくとも3月に亘って、EDSSが基底ラインから1ポイント以上持続的に増加することとして定義される。進行は、再発の間は確認することができない。

【0234】

(3) この付加療法は、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、全脳MTRヒストグラムで観察される異常を減少させる上でより効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

【0235】

(4) この付加療法は、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、確認される再発の数、従って再発率を減少させる上でより効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

【0236】

(5) この付加療法はまた、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、EDSSの確認される進行までの時間により測定されるような、身体的能力障害を減少させる上で

10

20

30

40

50

もより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

【0237】

（6）この付加療法はまた、T1重み付け画像上でのT1Gd増強病巣の累積数、新たなT1低強度病巣（T1 hypointense lesions）の累積数、新たなT2病巣の累積数、T1重み付け画像上での新たなT1低強度病巣（ブラックホール）の累積数、活性な（新たなT2またはGdE-T1）病巣の数、GdE1病巣の存在または不存在、T1/Gd増強病巣の合計容積の変化、T2病巣の合計容積の変化、および／または皮質厚さによって測定されるような、再発性多発性硬化症（RMS）の患者においてMRIでモニターされる疾患活性を低減する上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

10

【0238】

（7）この付加療法は、再発性多発性硬化症（RMS）患者において、脳萎縮を低減する上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

【0239】

（8）この付加療法は、再発性多発性硬化症（RMS）患者において、再発の頻度、臨床的悪化の頻度、および確認される進行のリスクを低減する上で、より効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

【0240】

（9）この付加療法は、再発性多発性硬化症（RMS）患者において、確認される再発までの時間を増大させる上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

20

【0241】

（10）この付加療法は、再発性多発性硬化症（RMS）患者において、一般的健康状態（EuroQoL（EQ5D）アンケートにより評価されるもの）、作業時の症状の重篤度（作業の生産性および活動障害一般的健康[WPAI-GH]アンケートにより評価される）、および生活の質を改善する上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

【0242】

（11）この付加療法は、二重盲検試験期間内の再発性多発性硬化症（RMS）患者において、脳機能不全／認識障害（記号数字モダリティー試験（Digit Modalities Test；DMT）によって評価される）を減少させる上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

30

【0243】

IFN-αに対する付加療法としてのラキニモドの投与（経口、0.6mg/日および1.2mg/日）は、臨床的に意味のある利点を提供するものであり、またIFN-αが単独で投与される（同じ投与量で）ときよりも、MSを示唆するCISを呈する患者の臨床的に明確なMSへの変換を遅延させる上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

【0244】

IFN-αに対する付加療法としてのラキニモドの投与（経口、0.6mg/日および1.2mg/日）は、臨床的に意味のある利点を提供するものであり、またIFN-αが単独で投与される（同じ投与量で）ときよりも、臨床的に明確なMSの発症率、脳において新たにMRI検出される病巣の発生、MS発症の高いリスクを持った人々における脳における病巣エリアの累積および脳萎縮を低減する上でより効果的であり（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）、また臨床的に明確なMSの発生を減少させ、これら人々における不可逆的な脳損傷を予防する上でより有効である。

40

【0245】

上記に基づけば、IFN-αと組み合わせてラキニモド（経口、0.6mg/日および1.2mg/日）を使用する療法については、類似の結果が期待される。即ち、再発性多発性硬化症（RMS）患者において、IFN-αと組み合わせてラキニモド（経口、0.

50

6 mg / 日および 1 . 2 mg / 日) を毎日投与することは、過度に増大する副作用を伴うことなく、または治療の安全性に悪影響を及ぼすことなく、各薬剤の単独投与を凌駕する増大した薬効を提供する(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。IFN-と組み合わせたラキニモド(経口、0 . 6 mg / 日)の毎日の投与はまた、再発性多発性硬化症(RMS)患者の治療に使用するためにも安全である。

#### 【0246】

IFN-と併用したラキニモドの毎日投与(経口、0 . 6 mg / 日および 1 . 2 mg / 日)はまた、臨床的に意味のある利点を提供し、以下で述べる方法で、再発性多発性硬化症(RMS)患者を治療することにおいて IFN-を単独で投与(同じ投与量で)するときよりも更に効果的である(一つの付加的効果または 2 以上の付加的効果を提供する)。

10

#### 【0247】

(12) この併用療法は、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、脳容積の減少(パーセント脳容積変化(PBVC)によって決定される)を小さくする上で、より効果的である(付加的効果または付加的効果より多くを提供する)。

#### 【0248】

(13) この併用療法は、確認される疾患進行(CDP)までの時間を増大することにおいてより効果的であり(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)、ここでのCDPは、少なくとも 3 月に亘って、EDSS が基底ラインから 1 ポイント以上持続的に増加することとして定義される。進行は、再発の間は確認することができない。

20

#### 【0249】

(14) この併用療法は、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、全脳MTRヒストグラムで観察される異常を減少させる上でより効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

#### 【0250】

(15) この併用療法は、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、確認される再発の数、従って再発率を減少させる上でより効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

#### 【0251】

(16) この併用療法はまた、再発性多発性硬化症(RMS)の患者において、EDSの確認される進行までの時間により測定されるような、身体的能力障害を減少させる上でもより効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

30

#### 【0252】

(17) この併用療法はまた、T1重み付け画像上でのT1Gd増強病巣の累積数、新たなT1低強度病巣(T1 hypointense lesions)の累積数、新たなT2病巣の累積数、T1重み付け画像上での新たなT1低強度病巣(ブラックホール)の累積数、活性な(新たなT2またはGdE-T1)病巣の数、GdE1病巣の存在または不存在、T1 / Gd増強病巣の合計容積の変化、T2病巣の合計容積の変化、および/または皮質厚さによって測定されるような、再発性多発性硬化症(RMS)の患者においてMRIでモニターされる疾患活性を低減する上でより効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

40

#### 【0253】

(18) この併用療法は、再発性多発性硬化症(RMS)患者において、脳萎縮を低減する上でより効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

#### 【0254】

(19) この併用療法は、再発性多発性硬化症(RMS)患者において、再発の頻度、臨床的悪化の頻度、および確認される進行のリスクを低減する上で、より効果的である(付加的効果またはそれを超える効果を提供する)。

#### 【0255】

(20) この併用療法は、再発性多発性硬化症(RMS)患者において、確認される再

50

発までの時間を増大させる上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

【0256】

（21）この併用療法は、再発性多発性硬化症（RMS）患者において、一般的健康状態（EuroQoL（EQ5D）アンケートにより評価されるもの）、作業時の症状の重篤度（作業の生産性および活動障害一般的健康[WPAI-GH]アンケートにより評価される）、および生活の質を改善する上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

【0257】

（22）この併用療法は、二重盲検試験期間内の再発性多発性硬化症（RMS）患者において、脳機能不全／認識障害（記号数字モダリティー試験（Digit Modalities Test；SDMT）によって評価される）を減少させる上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

10

【0258】

IFN-αに対する併用療法としてのラキニモドの投与（経口、0.6mg/日および1.2mg/日）は、臨床的に意味のある利点を提供するものであり、またIFN-αが単独で投与される（同じ投与量で）ときよりも、MSを示唆するCISを呈する患者の臨床的に明確なMSへの変換を遅延させる上でより効果的である（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）。

20

【0259】

IFN-αに対する併用療法としてのラキニモドの投与（経口、0.6mg/日および1.2mg/日）は、臨床的に意味のある利点を提供するものであり、またIFN-αが単独で投与される（同じ投与量で）ときよりも、臨床的に明確なMSの発症率、脳において新たにMRI検出される病巣の発生、MS発症の高いリスクを持った人々における脳における病巣エリアの累積および脳萎縮を低減する上でより効果的であり（付加的効果またはそれを超える効果を提供する）、また臨床的に明確なMSの発生を減少させ、これら人々における不可逆的な脳損傷を予防する上でより有効である。

【参考文献】

【0260】

1. "COPAXONE®" in Physician's Desk Reference, Thompson Reuters – Physician's Desk Reference Inc., Montvale, NJ, 2008, 3110-3113.
2. Barkhof, F. (1999) "MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale (EDSS)", Multiple Sclerosis. 5(4):283-286 (Abstract).
3. Bjartmar C, Fox RI. (2002) "Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", Drugs of Today. 38:7-29. 10
4. Brex et al., (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", N Engl J Med. Jan 17, 2002 346(3):158-64.
5. Brod et al. (2000) Annals of Neurology, 47:127-131.
6. Brück (2011) "Insight into the mechanism of laquinimod action." J Neurol Sci. 2011 Jul 15;306(1-2):173-9. 20
7. Brunmark et al., (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis", J Neuroimmunology. 130:163-172.
8. Chabot and Yong, Interferon-1b increases IL-10 in a model of T cell - microglia interaction: Relevance to MS, Neurol. 2000, 55: 1497-1505.
9. Chabot et al., Cytokine production in T lymphocyte-microglia interaction is attenuated by glatiramer acetate: A mechanism for therapeutic efficacy in multiple sclerosis, Mult. Scler., in press. 30
10. Comi et al. (2007) LAQ/5062 Study Group. "The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", Presented at: 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28–May 5, 2007; Boston, MA.
11. Compston, Genetic susceptibility to multiple sclerosis, in McAlpine's Multiple Sclerosis, Matthews, B. ed., London: Churchill Livingstone, 1991, 301-319. 40
12. Conway and Cohen (2010) "Combination therapy in multiple sclerosis", LancetNeurol, 9:299-308.

(つづく)

(つづき)

13. Costello et al. (2007) "Combination therapies for multiple sclerosis: scientific rationale, clinical trials, and clinical practice", Current Opinion in Neurology, 20:281-285.
14. Dal Canto et al. (1977) Multiple sclerosis. Animal model: Theiler's virus infection in mice. Am. J. Path. 88:497-500.
15. De Stefano et al. (1999) "Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis", Neurology, 52(Suppl 2):A378.
16. Dunitz, M. Multiple sclerosis therapeutics, Ed. Rudick and Goodkin. London: Taylor & Francis, 1999.
17. Durelli et al. and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) "Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)", Lancet, 359:1453-60.
18. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1, Nove.2006).
19. EPAR, Rebif®, Scientific Discussion.
20. Filippi et al., Glatiramer acetate reduces the proportion of MS lesions evolving into black holes, Neurol., 2001, 57:731-733.
21. Fischer et al., (1999) "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment", Multiple Sclerosis, 5(4):244-250.
22. Fisk et al., (1994) "Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale", Clin Inf Dis, 18 Suppl 1:S79-83.
23. Fisk et al., (1994) "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis", Can J Neurol Sci. 21:9-14.
24. Frenández (2007) "Combination therapy in multiple sclerosis", Journal of the neurological sciences, 259:95-103.
25. Frohman et al., (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", Neurology, Sep 9, 2003, 61(5):602-11.

10

20

30

40

(つづく)

(つづき)

26. Gold (2008) "Combination therapies in multiple sclerosis", J Neurol, 255[Suppl 1]:51-60.
27. Golder W, (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", Onkologie, 27(3): 304-9.
28. Grossman et al., (1994) Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology", RadioGraphics, 14:279-290. 10
29. Guidance for Industry. *In vivo* drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling, U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. for Biologics Eval. and Res., Clin. / Pharm., Nov. 1999 <<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>.
30. Gurevich et al. (2010) "Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in-vitro high-throughput gene expression study" (J Neuroimmunol. 2010 Apr 15;221(1-2):87-94. Epub 2010 Mar 27. 20
31. Guyatt et al. (1985) "The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure", Can Med Assoc J, 132:919-823.
32. Hafler and Weiner, MS: A CNS and systemic autoimmune disease, Immunol. Today, 1989, 10:104-107.
33. Hartung et al. (2005) "Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference", Eur J Neurol. 12:588-601. 30
34. Hauser et al. (1983) "Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis", New Engl J Med. 308:173-180.
35. Hla T, Lee MJ, Ancellin N, Paik JH, Kluk MJ (2001). "Lysophospholipids-receptor revelations". Science 294 (5548): 1875-8.
36. Hohlfeld et al. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", J Neuroimmunol. 107:161-166. 40
37. Johnson et al., Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, Neurology, 1995, 45:1268.
38. Kleinschmidt-DeMasters et al. (2005) New England Journal of Medicine, 353:369-379.

(つづく)

(つづき)

39. Kurtzke JF, (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", Neurology 33(11):1444-1452.
40. Lampert, Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A review, Am. J. Path., 1978, 91:176-208.
41. Langer-Gould et al. (2005) New England Journal of Medicine, 353:369-379.
42. Lublin FD, Reingold SC (1996) "Defining the clinical course of multiple sclerosis", Neurol. 46:907-911.
43. Martyn, The epidemiology of multiple sclerosis, in McAlpine's Multiple Sclerosis, Matthews, B., ed., London: Churchill Livingstone, 1991, 3-40.
44. McDonald et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann. Neurol., 2001, 50:121-127.

10

45. Mehta et al. (1996) "Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review", Topics in Magnetic Resonance Imaging 8(4):214-30.
46. Miki et al. (1999) "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images – Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings", Radiology. 213:395-399.

20

47. Milo and Panitch (2011) "Combination therapy in multiple sclerosis", Journal of Neuroimmunology, 231(2011):23-31.

30

48. Moraal et al. (2008) "Subtraction MR Images in a Multiple Sclerosis Multicenter Clinical Trial Setting", Radiology, 250(2):506-514.

49. Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003  
 <<http://www.albany.net/~tjc/multiple-sclerosis.html>>.

50. Neuhaus et al. (2003) "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", Trends Pharmacol Sci 24:131-138.

40

51. Noseworthy et al. (2000) "Multiple sclerosis", N Engl J Med. 343:938-952.
52. Olsson, Immunology of multiple sclerosis, Curr. Opin. Neurol. Neurosurg., 1992, 5:195-202.
53. Panitch et al. for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia

(つづく)

(つづき)

- MS/MRI Research Group. (2002) "Randomized comparative study of interferon  $\beta$ -1a treatment regiments in MS", *The EVIDENCE Trial. Neurology*. 59:1496-1506.
54. Parkman, *Graft-versus-host Disease*, *Ann. Rev. Med.*, 1991, 42: 189-197.
55. PCT International Application Publication No. WO 2007/047863, published April 26, 2007, international filing date October 18, 2006. 10
56. PCT International Application Publication No. WO 2007/146248, published December 21, 2007, international filing date June 12, 2007.
57. Polman et al. (2011) "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria", *Ann N eur*, 69:292-302.
58. Polman et al., (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", *Annals of Neurology*, Volume 58 Issue 6, Pages 840-846. 20
59. Polman et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.
60. Poser et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", *Annals of Neurology*, March 1983, 13(3):227-230.
61. Rodriguez et al. (1987) Theiler's murine encephalomyelitis: a model of demyelination and persistence of virus. *Crit. Rev. Immunol.*, 7:325.
62. Rosen Y, (2007) "The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy", *Neurotherapeutics*. 27(3):330-45. 30
63. Rudick et al. (2006) *New England Journal of Medicine*, 354:911-923.
64. Rudick, R. (1999) "Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics", *Neurotherapeutics*. 56:1079-1084.
65. Runström et al. (2002) "Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- $\beta$  knock-out mice", (Abstract), Medicon Valley Academy, Malmoe, Sweden. 40
66. Runström et al. (2006) "Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN- $\beta$  k.o. and wild type mice" *Journal of Neuroimmunology*, 173(2006):69-78.

(つづく)

(つづき)

67. Sandberg-Wollheim et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", Mult Scler. 11:S154 (Abstract).
68. Sorenson PS. (2006) "Neutralising antibodies to interferon- $\beta$  – measurement, clinical relevance, and management", J Neurol. 253[Suppl 6]:VI/16-VI/22.
69. Teitelbaum et al., Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis by a Synthetic Polypeptide, Eur. J. Immunol., 1971, 1: 242-248.
70. Teitelbaum et al., Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis with Basic Polymers, Eur. J. Immunol., 1973, 3: 273-279.
71. The National MS Society (USA), The Disease Modifying Drug Brochure, October 19, 2006.
72. U.S. Patent Application Publication No. 2010-0322900, published December 23, 2010 (Tarcic et al.).
73. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0027219, published February 3, 2011 (Tarcic et al.).
74. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0034508, published February 10, 2011 (Liay Hayardeny).
75. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0217295, published September 8, 2011 (Haviv and Tarcic).
76. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0218179, published September 8, 2011 (Haviv and Tarcic).
77. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0218203, published September 8, 2011 (Joel Kaye et al.).
78. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0010239, published January 12, 2012 (Piryatinsky et al.).
79. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0010238, published January 12, 2012 (Fristedt).
80. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0142730, published June 7, 2012 (Tarcic et al.).
81. Vollmer et al. (2008) "Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis" Multiple Sclerosis, 00:1-8.

10

20

30

40

(つづく)

(つづき)

82. Yang et al., (2004) "Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- $\beta$  in Lewis rats", J. Neuroimmunol. 156:3-9.
83. Yong (2002) "Differential mechanisms of action of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate in MS" Neurology, 59:1-7. 10
84. Zou et al. (2002) "Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue", Neuropharmacology. 42:731.
85. Clinical Trials Website, article entitled "Study of Fampridine-ER Tablets in Patients With Multiple Sclerosis", retrieved July 10, 2012, <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=fampridine&cond=multiple+sclerosis&phase=2&rank=7>>. 20
86. "COPAXONE®" in Physician's Desk Reference, Thompson Reuters – Physician's Desk Reference Inc., Montvale, NJ, 2008, 3110-3113.
87. U.S. Patent No. 3,849,550, issued November 19, 1974 (Teitelbaum et al).
88. U.S. Patent No. 5,800,808, issued September 1, 1998 (Konfino et al).
89. U.S. Patent No. 5,858,964, issued January 12, 1999 (Aharoni et al).
90. U.S. Patent No. 5,981,589, issued November 9, 1999 (Konfino et al). 30
91. U.S. Patent No. 6,048,898, issued April 11, 2000 (Konfino et al).
92. U.S. Patent No. 6,054,430, issued April 25, 2000 (Konfino et al).
93. U.S. Patent No. 6,077,851, issued Jun 20, 2000 (Bjork et al).
94. U.S. Patent No. 6,214,791, issued April 10, 2001 (Arnon et al).
95. U.S. Patent No. 6,342,476, issued January 29, 2002 (Konfino, et al). 40
96. U.S. Patent No. 6,362,161, issued March 26, 2002 (Konfino et al).
97. Alejandro Horga; Xavier Montalban 06/04/2008; Expert Rev Neurother. 2008;8(5):699-714.
98. U.S. Patent No. 7,589,208, issued September 15, 2009 (Jansson et al).

(つづく)

(つづき)

99. U.S. Patent no. 7,884,208, issued February 8, 2011 (Frenkel et al.).
100. RTT News Article dated April 12, 11, entitled “Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase 3 ALLEGRO Results”.
101. Teva Press Release dated August 1, 2011, entitled “Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment”.
102. U.S. Patent No. 7,989,473, issued August 2, 2011 (Patashnik et al.).
103. U.S. Patent No. 8,178,127, issued May 15, 2012 (Safadi et al.).
104. National MS Society Website, retrieved July 10, 2012 <<http://www.nationalmssociety.org/for-professionals/researchers/clinical-study-measures/t25->
105. Salama et al. (2003) Multiple Sclerosis, 9:28-31.

10

20

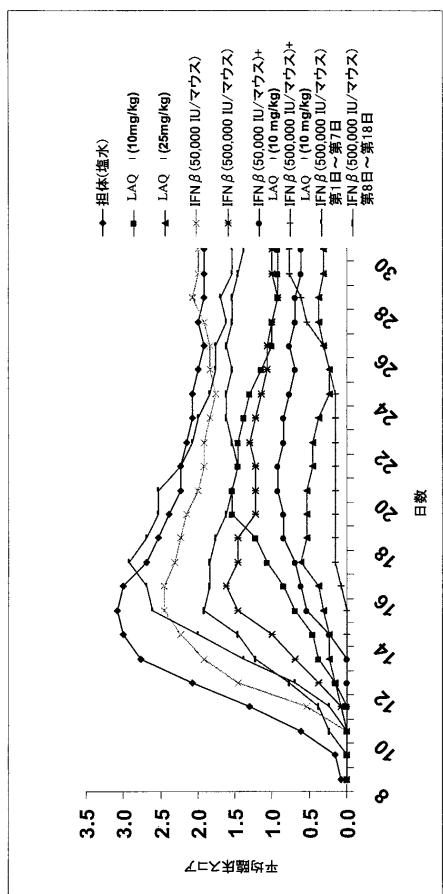
30

40

【図1】

図1

FIGURE 1



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/48689															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/42; A61K 31/47 (2012.01) USPC - 514/312 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/312																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/85.6, 424/133.1, 424/400; 435/69.51, 435/335; 514/1.1, 514/17.9, 514/249, 514/312; 546/155 (see search terms below)																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) *** Databases: WEST (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB); Google, Google Scholar *** Search Terms Used: Teva, Gilgun, Tarcic, laquinimod, interferon-beta, multiple sclerosis, package, packaging, instructions, synergistic																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2010/0322900 A1 (Tarcic et al.) 23 December 2010 (23.12.2010) para [0014]-[0017], [0021], [0024]-[0026]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">37, 39-40, 166-174 and 202-204</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-</td> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8, 38 and 121-128</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Runstrom et al. Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN-beta k.o. and wild type mice. (2006). Journal of Neuroimmunology, 2006, Vol 173, pp 69-78; abstract; pg 69, col 1, para 2; pg 73, col 2, para 2</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8 and 38</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2010/045265 A1 (Deftereos et al.) 22 April 2010 (22.04.2010) pg 22, In 32-35; pg 23, In 33 to pg 24, In 3; pg 31, In 9-18; pg 34, In 20</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">121-128</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2010/0322900 A1 (Tarcic et al.) 23 December 2010 (23.12.2010) para [0014]-[0017], [0021], [0024]-[0026]	37, 39-40, 166-174 and 202-204	-		1-8, 38 and 121-128	Y	Runstrom et al. Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN-beta k.o. and wild type mice. (2006). Journal of Neuroimmunology, 2006, Vol 173, pp 69-78; abstract; pg 69, col 1, para 2; pg 73, col 2, para 2	1-8 and 38	Y	WO 2010/045265 A1 (Deftereos et al.) 22 April 2010 (22.04.2010) pg 22, In 32-35; pg 23, In 33 to pg 24, In 3; pg 31, In 9-18; pg 34, In 20	121-128
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2010/0322900 A1 (Tarcic et al.) 23 December 2010 (23.12.2010) para [0014]-[0017], [0021], [0024]-[0026]	37, 39-40, 166-174 and 202-204															
-		1-8, 38 and 121-128															
Y	Runstrom et al. Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN-beta k.o. and wild type mice. (2006). Journal of Neuroimmunology, 2006, Vol 173, pp 69-78; abstract; pg 69, col 1, para 2; pg 73, col 2, para 2	1-8 and 38															
Y	WO 2010/045265 A1 (Deftereos et al.) 22 April 2010 (22.04.2010) pg 22, In 32-35; pg 23, In 33 to pg 24, In 3; pg 31, In 9-18; pg 34, In 20	121-128															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 10 September 2012 (10.09.2012)		Date of mailing of the international search report <b>01 OCT 2012</b>															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: <b>Lee W. Young</b> PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/48689
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
<p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p>   <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p>   <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 9-36, 41-120, 129-165 and 175-201 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p>   <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 K 31/60 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/60	
<b>A 6 1 K 31/4706 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4706	
<b>A 6 1 K 31/635 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/635	
<b>A 6 1 K 9/08 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/08	
<b>A 6 1 K 9/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 K 47/18 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	
	A 6 1 P 43/00	1 1 7

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

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA36 AA53 BB01 BB15 BB16 CC01 DD38A DD41C DD50Z  
 DD67A EE31H EE38A FF01 FF09 FF11 FF21 FF68  
 4C084 AA02 AA03 AA22 BA44 DA23 MA02 MA05 MA16 MA34 MA35  
 MA37 MA52 MA66 NA05 NA10 ZA021 ZA151 ZA331 ZB031 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 BC28 DA17 DA20 MA02 MA03 MA04 MA05 MA07  
 MA09 MA10 MA16 MA34 MA35 MA37 MA52 MA66 NA05 NA10  
 ZA02 ZA15 ZA33 ZB03 ZC75