

(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2016-537364

(P2016-537364A)

(43) 公表日 平成28年12月1日 (2016. 12. 1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4704 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4704	4 C 0 7 6
A 6 1 P 27/06 (2006. 01)	A 6 1 P 27/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/12 (2006. 01)	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/14 (2006. 01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-530937 (P2016-530937)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成26年11月13日 (2014. 11. 13)		テバ ファーマシューティカル インダス
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月13日 (2016. 7. 13)		トリーズ リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/065497		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(87) 国際公開番号	W02015/073697		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開日	平成27年5月21日 (2015. 5. 21)		バーゼル ストリート 5
(31) 優先権主張番号	61/904, 962	(74) 代理人	110001737
(32) 優先日	平成25年11月15日 (2013. 11. 15)		特許業務法人スズエ国際特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ニューマン、ロン
			イスラエル国、ラマット・ハシャロン、ハ
			ノーター 3 エー
		(72) 発明者	エツィオーニ、レビタル
			イスラエル国、クファールーサバ、モッシ
			ェ・ダイアン 7
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ラキニモドを用いた緑内障の治療

(57) 【要約】

本発明は、緑内障、網膜神経節細胞 (RGC) の損失もしくは損傷、または眼圧上昇 (IOP) に罹患した被験者を治療し、または患者における RGC の損失もしくは損傷を低減し、または IOP を低下させる方法であって、前記被験者を治療し、前記被験者における RGC の損失もしくは損傷を低減し、または IOP を低下させるために有効な量の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。緑内障に罹患した被験者を治療するための医薬組成物、パッケージおよび治療のパッケージもまた提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

緑内障に罹患している被験者を治療する方法であって、前記被験者に対して、該被験者を治療するのに有効な量のラキニモドを投与することを含む方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与は、前記被験者における緑内障の症状を低減または阻害するのに有効である方法。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法であって、前記症状が網膜神経節細胞の損傷、網膜神経節細胞の損失、または上昇した眼内圧である方法。

【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、前記ラキニモドがラキニモド酸ナトリウムである方法。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドの投与経路は、眼内、眼周囲、点眼、経口、全身または局所である方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドがエアロゾル、吸入可能な粉末、注射可能な液体、ゲル、固体、カプセルまたは錠剤の形態で投与される方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の方法であって、前記液体またはゲル中のラキニモドの濃度が 5 ~ 100 mg / mL 溶液、20 ~ 1000 mg / mL 溶液、10 ~ 15 mg / mL 溶液、または 20 ~ 50 mg / mL 溶液である方法。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の方法であって、ラキニモドが定期的に投与される方法。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の方法であって、ラキニモドが毎日投与される方法。

【請求項 10】

請求項 8 に記載の方法であって、ラキニモドが 1 日 1 回以下、または 1 日 1 回よりも頻繁に投与される方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の方法であって、投与されるラキニモドの量が少なくとも 0.2 mg / 日、および / または 0.6 mg / 日未満である方法。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の方法であって、投与されるラキニモドの量が 0.03 ~ 600 mg / 日、0.1 ~ 40.0 mg / 日、0.1 ~ 2.5 mg / 日、0.25 ~ 2.0 mg / 日、0.5 ~ 1.2 mg / 日、0.25 mg / 日、0.3 mg / 日、0.5 mg / 日、0.6 mg / 日、1.0 mg / 日、1.2 mg / 日、1.5 mg / 日または 2.0 mg / 日である請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の方法であって、投与されるラキニモドの量が投与あたり 0.05 ~ 4.0 mg、投与あたり 0.05 ~ 2.0 mg、投与あたり 0.2 ~ 4.0 mg、投与あたり 0.2 ~ 2.0 mg、投与あたり約 0.1 mg、または投与あたり約 0.5 mg である方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 の何れか 1 項に記載の方法であって、更に、緑内障の治療のための第二の薬剤を投与することを含む方法。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の方法であって、前記第二の薬剤は、 - アドレナリンアンタゴニスト、アドレナリンアゴニスト、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害剤である方法。

【請求項 16】

請求項 8 ~ 15 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドの定期的な投与は、少なくとも 3 日間、30 日超、42 日超、8 週間以上、少なくとも 12 週間、少なくとも 24 週間、24 週間超、または 6 ヶ月以上継続される方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記被験者がヒト患者である方法。

10

【請求項 18】

網膜神経節細胞の損失または網膜神経節細胞の損傷に罹患している被験者を治療し、または被験者における網膜神経節細胞の損失または損傷を低減する方法であって、前記被験者に対して、該被験者における網膜神経節細胞その損失または網膜神経節細胞の損傷を低減させるのに有効な量のラキニモドを投与することを含む方法。

【請求項 19】

高眼圧に罹患した被験者を治療し、または被験者における眼圧を低下させる方法であって、前記被験者に対して、該被験者における眼圧を低下させるために有効な量のラキニモドを投与することを含む方法。

【請求項 20】

a) ある量のラキニモドを含有する医薬組成物と、
b) 緑内障に罹患した患者を治療するように前記医薬組成物を使用するための指示書を含んでなるパッケージ。

20

【請求項 21】

請求項 20 に記載のパッケージであって、該パッケージは、緑内障の治療のためのある量の第二の薬剤を含有する第二の医薬組成物を含んでなるパッケージ。

【請求項 22】

請求項 21 に記載のパッケージであって、前記第二の薬剤は - アドレナリンアンタゴニスト、アドレナリンアゴニスト、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害剤であるパッケージ。

30

【請求項 23】

請求項 20 ~ 22 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記医薬組成物は、エアロゾル、吸入可能な粉末、注射可能な液体、ゲル、固体、カプセルまたは錠剤の形態であるパッケージ。

【請求項 24】

請求項 23 に記載のパッケージであって、前記液体またはゲル中のラキニモドの濃度は、5 ~ 100 mg / mL 溶液、20 ~ 100 mg / mL 溶液、10 ~ 15 mg / mL 溶液または 20 ~ 50 mg / mL 溶液であるパッケージ。

【請求項 25】

請求項 23 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止するコーティングで被覆されるパッケージ。

40

【請求項 26】

請求項 25 に記載のパッケージであって、前記コーティングは、セルロース系ポリマー、粘着防止剤、光沢増強剤、または顔料を含んでなるパッケージ。

【請求項 27】

請求項 20 ~ 26 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記医薬組成物はマンニトール、アルカリ化剤、酸化還元剤、潤滑剤、充填剤、および / または乾燥剤を含んでなるパッケージ。

【請求項 28】

請求項 27 に記載のパッケージであって、前記アルカリ化剤がメグルミンであるパッケージ。

50

ージ。

【請求項 29】

請求項 20～27 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記医薬組成物は安定しており、且つアルカリ化剤または酸化還元剤を含まず、好ましくは、前記医薬組成物はアルカリ化剤または還元剤酸化を含まないパッケージ。

【請求項 30】

請求項 20～29 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記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。

【請求項 31】

請求項 27 に記載のパッケージであって、前記潤滑剤が固体粒子として前記医薬組成物中に存在するパッケージ。

10

【請求項 32】

請求項 27 または 31 に記載のパッケージであって、前記潤滑剤が、フマル酸ステアリルナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムであるパッケージ。

【請求項 33】

請求項 27 に記載のパッケージであって、前記充填剤は、固体粒子として前記医薬組成物中に存在するパッケージ。

【請求項 34】

請求項 27 または 33 に記載のパッケージであって、前記充填剤は、ラクトース、ラクトースー水和物、スターチ、イソマルト、マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、乾燥ラクトース噴霧、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせであるパッケージ。

20

【請求項 35】

請求項 27 に記載のパッケージであって、前記乾燥剤はシリカゲルであるパッケージ。

【請求項 36】

請求項 20～35 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記医薬組成物は安定であり、且つ 4 % 以下の水分含量を有するパッケージ。

【請求項 37】

請求項 20～36 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記ラキニモドが、固体粒子として前記医薬組成物中に存在するパッケージ。

30

【請求項 38】

請求項 20～37 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記パッケージは、1 リットル当たり 15 mg / 日以下の透湿性を有する密封包装体、または 0.005 mg / 日以下の最大透湿性を有するブリスターパックであるパッケージ。

【請求項 39】

請求項 38 に記載のパッケージであって、前記密封されたパッケージがボトルであるか、または HDPE ボトルを含んでなり、好ましくは、前記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 40】

請求項 38 または 39 に記載のパッケージであって、前記密封されたパッケージが酸素吸収剤を含んでなり、該酸素吸収剤は好ましくは鉄であるパッケージ。

40

【請求項 41】

請求項 20～40 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記医薬組成物中のラキニモドの量は、少なくとも 0.2 mg 未満、0.6 mg、0.1～40.0 mg、0.03～600 mg、0.1～2.5 mg、0.25～2.0 mg、0.5～1.2 mg、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。

【請求項 42】

請求項 20～41 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記医薬組成物は、0.05～4.0 mg、0.05～2.0 mg、0.2～4.0 mg、0.2～2.0 mg、

50

約 0.1 mg、または約 0.5 mg の単位用量のラキニモドを含むパッケージ。

【請求項 43】

請求項 20 ~ 42 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、前記医薬組成物は、眼内、眼周囲、点眼、経口、全身または局所投与のために処方されるパッケージ。

【請求項 44】

請求項 20 ~ 43 の何れか 1 項に記載のパッケージであって、緑内障に罹患している被験者の治療に使用するためのパッケージ。

【請求項 45】

緑内障に罹患している被験者に配薬するための治療用パッケージであって：

a) 1 以上の単位用量であって、このような各単位用量はある量のラキニモドを含有し、ここで前記単位用量中の前記ラキニモドの量は前記被験者に投与したときに前記被験者を治療するために有効である単位用量と、

b) 完成した医薬容器であって、該容器は前記単位用量（複数可）を含み、更に前記被験者の治療における前記パッケージの使用を指示するラベルを含み、または備えてなる容器を具備する治療用パッケージ。

【請求項 46】

請求項 45 に記載の治療用パッケージであって、該パッケージは、緑内障の治療のためのある量の第二の薬剤を含有する第二の医薬組成物を含んでなる治療用パッケージ。

【請求項 47】

請求項 46 に記載の治療用パッケージであって、前記第二の薬剤は、アドレナリン拮抗薬、アドレナリン作動薬、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害薬である治療用パッケージ。

【請求項 48】

緑内障に罹患した被験者を治療すること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。

【請求項 49】

請求項 48 に記載の医薬組成物であって、緑内障の治療のためのある量の第二の薬剤を含有する医薬組成物。

【請求項 50】

請求項 49 に記載の医薬組成物であって、前記第二の薬剤は、アドレナリン拮抗薬、アドレナリン作動薬、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害薬である医薬組成物。

【請求項 51】

請求項 48 ~ 50 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、エアロゾル、吸入可能な粉末、注射可能な液体、ゲル、固体、カプセルまたは錠剤の形態の医薬組成物。

【請求項 52】

請求項 51 に記載の医薬組成物であって、前記液体またはゲル中のラキニモドの濃度は 5 ~ 100 mg / mL 溶液、20 ~ 100 mg / mL 溶液、10 ~ 15 mg / mL 溶液、または 20 ~ 50 mg / mL 溶液である医薬組成物。

【請求項 53】

請求項 51 に記載の医薬組成物であって、溶液中に少なくとも 0.2 mg のラキニモドを含有する 10 μ L の水性医薬溶液の単位容量を含んでなる医薬組成物。

【請求項 54】

請求項 48 ~ 53 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、ラキニモドがラキニモドナトリウムである、請求項 48 - 53 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 55】

請求項 51 に記載の医薬組成物であって、前記錠剤が、酸素がコアと接触するのを阻害するコーティングで被覆される医薬組成物。

【請求項 56】

10

20

30

40

50

請求項 5 5 に記載の医薬組成物であって、前記コーティングは、セルロース系ポリマー、粘着防止剤、光沢増強剤、または顔料を含んでなる医薬組成物。

【請求項 5 7】

請求項 4 8 ~ 5 6 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、還元剤、酸化剤、潤滑剤および / または充填剤を含む医薬組成物。

【請求項 5 8】

請求項 5 7 に記載の医薬組成物であって、前記アルカリ化剤はメグルミンである医薬組成物。

【請求項 5 9】

請求項 4 8 ~ 5 7 に記載の医薬組成物であって、前記アルカリ化剤または酸化還元剤を含まない、好ましくは、前記アルカリ化剤を含まず且つ前記酸化還元剤を含まない医薬組成物。

10

【請求項 6 0】

請求項 4 8 ~ 5 9 に記載の医薬組成物であって、安定であり、前記崩壊剤を含まない医薬組成物。

【請求項 6 1】

請求項 5 7 に記載の医薬組成物であって、前記潤滑剤が、固体粒子として前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 2】

請求項 6 1 に記載の医薬組成物であって、前記潤滑剤が、フマル酸ステアリルナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムである医薬組成物。

20

【請求項 6 3】

請求項 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記充填剤は、固体粒子として前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 4】

請求項 5 7 または 6 3 に記載の医薬組成物であって、前記充填剤は、ラクトース、ラクトースー水和物、スターチ、イソマルト、マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、乾燥ラクトース噴霧、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせである医薬組成物。

【請求項 6 5】

請求項 4 8 ~ 6 4 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記ラキニモドの量は、少なくとも 0 . 2 m g 、 0 . 6 m g 未満、 0 . 1 ~ 4 0 . 0 m g 、 0 . 0 3 ~ 6 0 0 m g 、 0 . 1 ~ 2 . 5 m g 、 0 . 2 5 ~ 2 . 0 m g 、 0 . 5 ~ 1 . 2 m g 、 0 . 2 5 m g 、 0 . 3 m g 、 0 . 5 m g 、 0 . 6 m g 、 1 . 0 m g 、 1 . 2 m g 、 1 . 5 m g 、または 2 . 0 m g である医薬組成物。

30

【請求項 6 6】

請求項 4 8 ~ 6 5 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、 0 . 0 5 ~ 4 . 0 m g 、 0 . 0 5 ~ 2 . 0 m g 、 0 . 2 ~ 4 . 0 m g 、 0 . 2 ~ 2 . 0 m g 、約 0 . 1 m g 、または約 0 . 5 m g のラキニモドの単位用量を含んでなる医薬組成物。

【請求項 6 7】

請求項 4 8 ~ 6 6 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、眼内、眼周囲、点眼、経口、全身または局所投与用に製剤化される医薬組成物。

40

【請求項 6 8】

請求項 4 8 ~ 6 7 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、緑内障に罹患した被験者の治療において使用するための医薬組成物。

【請求項 6 9】

緑内障に罹患した被験者の治療において有用な単位剤型の医薬組成物であって、ある量のラキニモドを含有し、該組成物中のラキニモドの量は、前記被験者への 1 以上の前記組成物の単位容量形を投与したときに、前記被験者を治療するために有効である医薬組成物。

50

【請求項 7 0】

a) 請求項 4 8 ~ 6 9 の何れか 1 項に記載の医薬組成物と、
b) 緑内障に罹患している被験者を治療するように前記医薬組成物を使用するための指示書を備えてなるパッケージ。

【請求項 7 1】

緑内障に罹患した被験者の治療に使用するための医薬の製造のためのラキニモド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2013年11月15日に出願された米国仮出願番号61/904962の優先権を主張するものであり、その全体の内容を、本明細書の一部として本願に援用する。

【0 0 0 2】

本願の全体を通して、種々の刊行物がその筆頭発明者および発行年によって引用される。これらの刊行物の完全な引用は、特許請求の範囲の直前の参照文献の章に提示される。本明細書で引用される文書および刊行物の開示の全体を、本明細書の一部として本願に援用する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

緑内障は、少なくとも部分的には眼圧 (IOP) 亢進による、目に対する進行性の損傷を特徴とする眼疾患群である (Merck Manual of Diagnosis and Therapy (1999))。更に、緑内障は、網膜神経節細胞 (RGC) の死、軸索の損失、および視神経乳頭の洞穴状外観により特徴付けられる (Alward 1998)。緑内障は、視野テストによって、および「カップリング」を検出するための視神経の検眼鏡検査によって、視力低下が生じる前に診断することができる。通常の成人の平均 IOP は 15 ~ 16 mmHg であり、正常な範囲は 10 ~ 21 mmHg である。緑内障の管理の一形態は、局所的に適用される薬を使用して、IOP を低下させることに基づいている (Coleman, 1999)。

【0 0 0 4】

現在、IOP を低下させるために使用される 5 つの主要な分類の薬剤が存在する：即ち、アドレナリン拮抗薬、アドレナリン作動薬、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体および炭酸脱水酵素阻害剤である (Medeiros et al., 2002)。殆どの薬物は眼に局所的に適用されるが、それらは重篤な全身性副作用を引き起こし、患者の生活の質に有害な影響を与える可能性がある。もし、追加の IOP 低下が指示され、または投薬が十分に IOP を低下させなかった場合には、通常はレーザー線維柱帯形成術が次のステップである。IOP が未だ適切に制御されない場合には、切開緑内障手術が指示される (出典は上記と同じ)。神経細胞損失の程度はかなり減少させるにもかかわらず、RGC の損失が継続する可能性があるため、IOP の低下は疾患プロセスの停止を保証するものではない。医学的または外科的介入後の IOP の調節と視野損失の関連性に関する最近の研究によって、IOP が低い場合には、視野検査に反映される継続的なニューロン損失が減少し得ることが示された。しかし、神経細胞の損失は、IOP が減少した後にも発生し続ける可能性がある (Bakalash et al., 2002)。

緑内障視神経症は、特定の病態生理学的変化と、その後の RGC およびその軸索の死に起因すると思われる。RGC 死のプロセスは二相性であると考えられている：即ち、損傷の開始の原因である一次障害と、これに続く変性細胞を取り巻く厳しい環境に起因した遅い二次変性である (Kipnis et al., 2000)。

RGC 死を誘発する分子機構は未だ同定されていない。神経栄養因子の欠乏、虚血、グルタミン酸の慢性的上昇および無秩序な一酸化窒素代謝昇が、可能なメカニズムであるとして疑われている (Farkas et al., 2001)。加えて、RGC 死に導く機構は、他の種類の神経損傷と共通した特徴、例えばミトコンドリアの脱分極または転写調節

10

20

30

40

50

、細胞死の誘導を共有することが可能である (Weinreb et al., 1999)。

【0005】

<ラキニモド>

ラキニモド (LAQ) 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形態は、例えば米国特許第 6,077,851 号に記載されている。

【0006】

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 (T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 (T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示されている (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 中へ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因子 (BDNF) のレベル増大が含まれる (Runstroem, 2006; Brueck, 2011)。

10

【0007】

緑内障に対するラキニモドの効果は、以前には研究されていない。

【発明の概要】

20

【0008】

本発明は、緑内障に罹患している被験者を治療する方法であって、前記被験者に対して、該被験者を治療するのに有効な量のラキニモドを投与することを含む方法を提供する。

【0009】

本発明はまた、網膜神経節細胞の損失または網膜神経節細胞の損傷に罹患している被験者を治療し、または被験者における網膜神経節細胞の損失または損傷を低減する方法であって、前記被験者に対して、該被験者における網膜神経節細胞その損失または網膜神経節細胞の損傷を低減させるのに有効な量のラキニモドを投与することを含む方法を提供する。

30

【0010】

本発明はまた、高眼圧に罹患した被験者を治療し、または被験者における眼圧を低下させる方法であって、前記被験者に対して、該被験者における眼圧を低下させるために有効な量のラキニモドを投与することを含む方法を提供する。

【0011】

本発明はまた、a) ある量のラキニモドを含有する医薬組成物と、b) 緑内障に罹患した患者を治療するように前記医薬組成物を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。

【0012】

本発明はまた、緑内障に罹患している被験者に配薬するための治療用パッケージにおいて：a) 1以上の単位用量であって、このような各単位用量はある量のラキニモドを含有し、ここで前記単位用量中の前記ラキニモドの量は前記被験者に投与したときに前記被験者を治療するために有効である単位用量と、b) 完成した医薬容器であって、該容器は前記単位用量 (複数可) を含み、更に前記被験者の治療における前記パッケージの使用を指示するラベルを含み、または備えてなる容器とを具備する治療用パッケージを提供する。

40

【0013】

本発明はまた、緑内障に罹患した被験者の治療に使用するための、本明細書に記載された医薬組成物およびパッケージを提供する。

【0014】

本発明はまた、緑内障に罹患した被験者の治療において有用な単位剤型の医薬組成物で

50

あって、ある量のラキニモドを含有し、該組成物中のラキニモドの量は、前記被験者への1以上の前記組成物の単位容量形を投与したときに、前記被験者を治療するために有効である医薬組成物を提供する。

【0015】

本発明はまた、a) 本明細書に記載される医薬組成物と、b) 緑内障に罹患している被験者を治療するように前記医薬組成物を使用するための指示書を備えてなるパッケージを提供する。

【0016】

本発明はまた、緑内障に罹患した被験者の治療に使用するための医薬の製造のためのラキニモドを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】例1：平均の (OHTマイナス非OHT) (mmHg)。

【図2】例1：フッ素 - 金で標識されたRGC損失%。

【図3】例1：平均のフッ素 - 金標識されたRGCカウント / mm²。

【図4】視神経損傷等級 (1 - 5)。

【図5A】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号48、グループ1、左眼。

【図5B】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号48、グループ1、右眼。

【図5C】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号59、グループ2、左眼。

【図5D】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号59、グループ2、右眼。

【図5E】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号22、グループ3、左眼。

【図5F】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号22、グループ3、右眼。

【図5G】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号31、グループ4、左眼。

【図5H】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号31、グループ4、右眼。

【図5I】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号35、グループ5、左眼。

【図5J】例1：FG標識されたRGCを用いた網膜の代表的な画像 - 動物番号35、グループ5、右眼。

【発明の詳細な説明】

【0018】

本発明は、緑内障に罹患している被験者を治療する方法であって、前記被験者に対して、該被験者を治療するのに有効な量のラキニモドを投与することを含む方法を提供する。

【0019】

一実施形態において、前記ラキニモドの投与は、前記被験者における緑内障の症状を低減または阻止するために有効である。別の実施形態において、前記症状は、網膜神経節細胞の損傷、網膜神経節細胞の損失、または上昇した眼内圧である。別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。

【0020】

一実施形態では、ラキニモドの投与経路は、眼内、眼周囲、全身または局所である。別の実施形態では、ラキニモドは経口投与を介して投与される。別の実施形態では、ラキニモドが眼内投与を介して投与される。別の実施形態では、ラキニモドはエアロゾル、吸入可能な粉末、注射可能な、液体、ゲル、固体、カプセルまたは錠剤の形態で投与される。

10

20

30

40

50

【0021】

一実施形態において、前記液体またはゲル中ラキニモドの濃度は、5～100mg/mL溶液を、20～100mg/mL溶液を、10～15mg/mL溶液、または20～50mg/mL溶液である。別の実施形態では、ラキニモドは定期的に投与される。別の実施形態では、ラキニモドは毎日投与される。別の実施形態では、ラキニモドは1日1回よりも頻繁に投与される。更に別の実施形態では、ラキニモドは1日1回未満の頻度で投与される

一実施形態において、投与されるラキニモドの量は少なくとも0.2mg/日、および/または0.6mg/日未満である。別の実施形態では、投与されるラキニモドの量が0.03～600mg/日、0.1～40.0mg/日、0.1～2.5mg/日、0.25～2.0mg/日、0.5～1.2mg/日である。別の実施形態では、投与されるラキニモドの量は、0.25mg/日、0.3mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、1.0mg/日、1.2mg/日、1.5mg/日または2.0mg/日である。更に別の実施形態では、投与されるラキニモドの量は、投与あたり0.05～2.0mg、投与あたり0.2～4.0mg、投与あたり0.2～2.0mg、投与あたり約0.1mg、または投与あたり約0.5mgである。

【0022】

本発明の一実施形態では、当該方法は更に、緑内障の治療のための第二の薬剤を投与することを含む。別の実施形態では、前記第二の薬剤は、 - アドレナリンアンタゴニスト、アドレナリンアゴニスト、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害剤である。

【0023】

一実施形態では、ラキニモドの定期的な投与は、前記ラキニモドの定期的な投与は、少なくとも3日間、30日超、42日超、8週間以上、少なくとも12週間、少なくとも24週間、24週間超、または6ヶ月以上継続される。別の実施形態において、前記被験者はヒト患者である。

【0024】

本発明はまた、網膜神経節細胞の損失または網膜神経節細胞の損傷に罹患している被験者を治療し、または被験者における網膜神経節細胞の損失または損傷を低減する方法であって、前記被験者に対して、該被験者における網膜神経節細胞その損失または網膜神経節細胞の損傷を低減させるのに有効な量のラキニモドを投与することを含む方法を提供する。

【0025】

本発明はまた、高眼圧に罹患した被験者を治療し、または被験者における眼圧を低下させる方法であって、前記被験者に対して、該被験者における眼圧を低下させるために有効な量のラキニモドを投与することを含む方法を提供する。

【0026】

本発明はまた、a)ある量のラキニモドを含有する医薬組成物と、b)緑内障に罹患した患者を治療するように前記医薬組成物を使用するための指示書を含んでなるパッケージを提供する。

【0027】

本発明の一実施形態では、前記パッケージは、緑内障の治療のためのある量の第二の薬剤を含有する第二の医薬組成物を含んでいる。別の実施形態では、前記第二の薬剤は - アドレナリンアンタゴニスト、アドレナリンアゴニスト、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害剤である。一実施形態では、前記医薬組成物は、エアロゾル、吸入可能な粉末、注射可能な液体、ゲル、固体、カプセルまたは錠剤の形態である。別の実施形態では、前記医薬組成物は、液体またはゲルの形態である。

【0028】

一実施形態では、前記液体またはゲル中のラキニモドの濃度は、5～100mg/mL溶液、20～100mg/mL溶液、10～15mg/mL溶液または20～50mg/mL

m L 溶液である。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、前記医薬組成物はカプセルの形態、または錠剤の形態である。別の実施形態において、該錠剤は、酸素がコアと接触するのを阻止するコーティングで被覆される。別の実施形態では、該コーティングは、セルロース系ポリマー、粘着防止剤、光沢増強剤、または顔料を含む。

【 0 0 3 0 】

一実施形態において、前記医薬組成物は、更にマンニトールを含む。別の実施形態では、該医薬組成物は更にアルカリ化剤を含む。別の実施形態では、該アルカリ化剤はメグルミンである。別の実施形態では、前記医薬組成物は更に酸化還元剤を含む。

10

【 0 0 3 1 】

一実施形態において、前記医薬組成物は安定であり、アルカリ剤または酸化還元剤を含まない。別の実施形態では、前記医薬組成物はアルカリ化剤を含まず、且つ還元剤酸化を含まない。

【 0 0 3 2 】

一実施形態において、前記医薬組成物は安定であり、崩壊剤を含まない。別の実施形態では、前記医薬組成物は、更に潤滑剤を含む。別の実施形態において、該潤滑剤は、固体粒子として医薬組成物中に存在する。別の実施形態において、該潤滑剤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る。

【 0 0 3 3 】

20

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。別の実施形態において、該充填剤は、固体粒子として医薬組成物中に存在する。別の実施形態において、該充填剤は、ラクトース、ラクトース一水和物、スターチ、イソマルト、マンニトール、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、乾燥ラクトース噴霧、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせである。別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一水和物である。

【 0 0 3 4 】

一実施形態において、前記パッケージは更に乾燥剤を含んでいる。別の実施形態において、該乾燥剤はシリカゲルである。

【 0 0 3 5 】

30

一実施形態において、前記医薬組成物は安定であり、且つ 4 % 以下の水分含量を有する。別の実施形態では、前記ラキニモドが、固体粒子として前記医薬組成物中に存在する。別の実施形態では、前記パッケージは、1 リットル当たり 15 mg / 日以下の透湿性を有する密封包装体、または 0.005 mg / 日以下の最大透湿性を有するブリスターパックである。別の実施形態では、前記密封されたパッケージがボトルであるか、または HDPE ボトルを含んでなり、好ましくは、前記ボトルは熱誘導ライナーで閉鎖される。別の実施形態において、前記密封されたパッケージが酸素吸収剤を含んでいる。別の実施形態において、該酸素吸収剤は好ましくは鉄である。

【 0 0 3 6 】

40

一実施形態において、医薬組成物中のラキニモドの量は、前記医薬組成物中のラキニモドの量は、少なくとも 0.2 mg 未満、または 0.6 mg 未満である。別の実施形態において、前記医薬組成物中のラキニモドの量は、0.1 ~ 40.0 mg、0.03 ~ 600 mg、0.1 ~ 2.5 mg、0.25 ~ 2.0 mg、0.5 ~ 1.2 mg、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。別の実施形態では、前記医薬組成物は、0.05 ~ 4.0 mg、0.05 ~ 2.0 mg、0.2 ~ 4.0 mg、0.2 ~ 2.0 mg、約 0.1 mg、または約 0.5 mg の単位用量のラキニモドを含む。

【 0 0 3 7 】

一実施形態において、前記医薬組成物は、眼内、眼周囲、点眼、経口、全身または局所投与のために処方される。別の実施形態において、前記医薬組成物は経口投与、または点

50

眼投与のために処方される。

【0038】

本発明はまた、緑内障に罹患している被験者の治療に使用するための、本明細書に記載のパッケージを提供する。

【0039】

本発明はまた、緑内障に罹患している被験者に配薬するための治療用パッケージにおいて：a) 1以上の単位用量であって、このような各単位用量はある量のラキニモドを含有し、ここで前記単位用量中の前記ラキニモドの量は前記被験者に投与したときに前記被験者を治療するために有効である単位用量と、b) 完成した医薬容器であって、該容器は前記単位用量（複数可）を含み、更に前記被験者の治療における前記パッケージの使用を指示するラベルを含み、または備えてなる容器とを具備する治療用パッケージを提供する。

10

【0040】

一実施形態において、該治療パッケージは、緑内障の治療のためのある量の第二の薬剤を含有する第二の医薬組成物を含んでいる。別の実施形態では、前記第二の薬剤は、アドレナリン拮抗薬、アドレナリン作動薬、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害薬である。

【0041】

本発明はまた、緑内障に罹患している被験者を治療することにおいて使用するためのある量のラキニモドを含む医薬組成物を提供する。

【0042】

一実施形態では、前記医薬組成物は、緑内障の治療のためのある量の第二の薬剤を含有する。別の実施形態では、前記第二の薬剤は、アドレナリン拮抗薬、アドレナリン作動薬、副交感神経作動薬、プロスタグランジン様類似体、または炭酸脱水酵素阻害薬である。

20

【0043】

一実施形態において、前記医薬組成物は、エアロゾル、吸入可能な粉末、注射可能な液体、ゲル、固体、カプセルまたは錠剤の形態である。別の実施形態において、前記医薬組成物は、液体またはゲルの形態である。

【0044】

一実施形態では、前記液体またはゲル中のラキニモドの濃度は5～100mg/mL溶液、20～100mg/mL溶液、10～15mg/mL溶液、または20～50mg/mL溶液である。別の実施形態では、前記医薬組成物は、溶液中に少なくとも0.2mgのラキニモドを含有する10μLの水性医薬溶液の単位容量を含んでいる。別の実施形態では、ラキニモドはラキニモドナトリウムである。

30

【0045】

一実施形態において、前記医薬組成物はカプセルの形態、または錠剤の形態である。別の実施形態では、該錠剤は、酸素がコアと接触するのを阻止するコーティングで被覆される。別の実施形態では、該コーティングは、セルロース系ポリマー、粘着防止剤、光沢増強剤、または顔料を含んでいる。別の実施形態では、該医薬組成物は更にマンニトールを含有する。

40

【0046】

一実施形態では、前記医薬組成物は、更にアルカリ化剤を含有する。別の実施形態では、該アルカリ化剤はメグルミンである。別の実施形態では、前記医薬組成物は更に酸化還元剤を含有する。

【0047】

一実施形態において、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。別の実施形態では、前記医薬組成物は、アルカリ化剤を含まず且つ酸化還元剤を含まない。

【0048】

一実施形態では、前記医薬組成物は安定であり、崩壊剤を含まない。別の実施形態では、

50

前記医薬組成物は、更に潤滑剤を含有する。別の実施形態において、該潤滑剤は、固体粒子として前記医薬組成物中に存在する。別の実施形態において、該潤滑剤はステアリル脂肪酸ナトリウムまたはステアリン酸マグネシウムである。

【0049】

一実施形態では、前記医薬組成物は更に充填剤を含有する。別の実施形態において、充填剤は、固体粒子として前記医薬組成物中に存在する。別の実施形態において、前記充填剤は、ラクトース、ラクトース一水和物、スターチ、イソマルト、マンニトール、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、乾燥ラクトース噴霧、無水ラクトース、またはそれらの組み合わせである。別の実施形態において、該充填剤は、マンニトールまたはラクトース一水和物である。

10

【0050】

一実施形態において、医薬組成物中のラキニモドの量は、少なくとも0.2mg未満または0.6mg未満である。別の実施形態では、ラキニモドの量は、0.1~40.0mg、0.03~600mg、0.1~2.5mg、0.25~2.0mg、0.5~1.2mg、0.25mg、0.3mg、0.5mg、0.6mg、1.0mg、1.2mg、1.5mg、または2.0mgである。別の実施形態では、前記医薬組成物は、0.05~4.0mg、0.05~2.0mg、0.2~4.0mg、0.2~2.0mg、約0.1mg、または約0.5mgのラキニモドの単位用量を含んでいる。

【0051】

一実施形態において、前記医薬組成物は、眼内、眼周囲、全身または局所投与用に製剤化される。別の実施形態では、前記医薬組成物は、経口または眼投与用に製剤化される。

20

【0052】

本発明はまた、緑内障に罹患した被験者を治療することにおいて使用するための本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0053】

本発明はまた、緑内障に罹患した被験者の治療において有用な単位剤型の医薬組成物であって、ある量のラキニモドを含有し、該組成物中のラキニモドの量は、前記被験者への1以上の前記組成物の単位容量形を投与したときに、前記被験者を治療するために有効である医薬組成物を提供する。

【0054】

本発明はまた、a)本明細書に記載の医薬組成物と、b)緑内障に罹患している被験者を治療するように前記医薬組成物を使用するための指示書とを備えてなるパッケージを提供する。

30

【0055】

本発明はまた、緑内障に罹患している被験者の治療に使用するための医薬の製造のためのラキニモドを提供する。

【0056】

上記実施形態について、本明細書に開示される各実施形態は、開示された他の実施形態のそれぞれに適用可能であることが意図されている。例えば、方法の実施形態に記載の構成要素は、本明細書に記載した医薬組成物、パッケージおよび使用の実施形態においても用いることができ、その逆もまた可能である。

40

【0057】

<用語>

本明細書で使用されるとき、別途言及しない限り、以下の用語の各々は、以下に示す定義を有するものとする。

【0058】

本明細書で用いるとき、「ラキニモド」とは、ラキニモド酸またはその薬学的に許容される塩を意味する。

【0059】

「それらの塩」とは、化合物の酸性塩または塩基性塩を作製することにより改変された

50

本発明の化合物の塩である。この点において、「薬学的に許容される塩」の用語は、本発明の化合物の比較的無毒の無機および有機の酸付加塩または塩基付加塩を意味する。例えば、そのような塩を調製する1つの手段は、本発明の化合物を無機塩基で処理することによるものである。

【0060】

本明細書で使用する場合、ミリグラム単位で測定したラキニモドの「量」または「用量」は、製剤の形態にかかわらず、調製物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のラキニモドの用量」は、製剤の形態に拘らず、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、塩の形態、例えばラキニモドナトリウム塩の形態で存在するとき、0.6mgのラキニモド用量を提供す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、0.6ミリグラム超えるであろう（例えば、0.64mg）。

10

【0061】

本明細書で使用する場合、「単位用量」、「単位用量（複数）」および「単位用量形態（複数可）」は、単一の薬物投与実体（複数可）を意味する。

【0062】

本明細書で使用する場合、数値または範囲の文脈における「約」は、明細書および特許請求の範囲に記載された数値または範囲の $\pm 10\%$ を意味する。

【0063】

本明細書で使用する場合、ある化学物質「フリー」の組成物とは、該化学物質が製剤の一部ではなく、また製造プロセスの如何なるの部分においても肯定的には添加されなかったが、当該組成物が、不可避免的な量の当該化学物質を含有することを意味する。例えば、アルカリ化剤「フリー」である組成物は、アルカリ化剤は、存在したとしても、重量で該組成の少量成分であることを意味する。好ましくは、組成物がある成分について「フリー」である場合、当該組成物は0.1重量%未満、0.05重量%未満、0.02重量%未満、または0.01重量%未満の当該成分を含む。

20

【0064】

本明細書で使用するとき、「アルカリ化剤」の用語は、「アルカリ性反応成分」または「アルカリ剤」の用語と互換的に使用され、それが使用される医薬組成物においてプロトン进行中和し、また該組成物のpHを上昇させる任意の医薬的に許容可能な賦形剤を意味する。

30

【0065】

本明細書で使用するとき、「酸化還元剤」とは、「酸化防止剤」、「還元剤」及び「キレート剤」を含む一群の化学物質を言う。

【0066】

本明細書で使用するとき、「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、ターメリン、ビタミンE、パルミチン酸アスコルビル、トコフェロール、メシル酸デテロキサime（deteroxime）、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、 α -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、およびこれらの混合物からなる群から選択される化合物をいう。

40

【0067】

本明細書で使用する「抗酸化剤」の用語はまた、ケルセチン、モリン、ナリンゲニンおよびヘスペレチン、タキシフォリン、アフゼリン（afzelin）、クエルシトリン、ミリシトリン、ゲニステイン、アピゲニン及びbioカニンA、フラボン、フラボピリドールの群から選択されるもの等のフラボノイド、大豆イソフラボノイド、ゲニステインのようなイソフラボノイド、茶カテキン、エピガロカテキンガレート、フラボノール、エピ

50

カテキン、ヘスペレチン、クリシン、ジオスミン、ヘスペリジン、ルテオリン、およびルチンのようなカテキン類を指称する。

【0068】

本明細書で使用する時、「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、ジチオスレイトール(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、ホルムアミジンメタ重亜硫酸ナトリウム、および重亜硫酸アンモニウムからなる群から選択される化合物を言う。

【0069】

本明細書で使用する時、「キレート剤」とは、ペニシラミン、トリエンチン、2,2'-ジエチルジチオカルバメート(DDC)、2,3,2'-テトラミン(2,3,2'-tet)、ネオクプロイン、N,N,N',N'-テトラキス(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン(TPEN)、1,10-フェナントリン(PHE)、テトラエチレンペンタミン、トリエチレンテトラアミン、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、メタンスルホン酸塩としてのデフェロキサニンB(DFO)(デスフェリオキサニンBメシレート(DFOM))としても知られる)、ノバルティス(以前のチバ・ガイギー)から入手可能なデスレラル、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。

【0070】

本明細書で使用する時、医薬組成物は、該組成物が貯蔵中の活性医薬成分の物理的安定性/完全性および/または化学的安定性/完全性を維持した場合に「安定」である。更に、「安定した医薬組成物」は、その分解生成物のレベルが、時間ゼロにおけるレベルと比較して、40/75%RHで6ヶ月後に5%以下、55/75%RHで2週間後に3%以下であることを特徴とする。

【0071】

本明細書で使用する時、ラキニモドの量に言及するときの「有効な」とは、所望の治療応答をもたらすのに十分なラキニモドの量を意味する。効力は、例えば、減少した眼内圧(IOP)により測定することができる。

【0072】

「被験者に投与する」または「(ヒト)患者に投与する」とは、状態、例えば病理的状态に関連した症状を緩和、治療または軽減するために、被験者/患者に対して医薬、薬物、または療法を与え、送達し、または適用することを意味する。投与は定期的な投与であることができる。本明細書で使用する時、「定期的投与」とは、ある時間だけ離間して反復/再開される投与を意味する。投与と投与の間の時間は、好ましくは一定している。定期的な投与としては、例えば1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、毎週、毎週2回、毎週3回、毎週4回等の投与を含むことができる。

【0073】

投与経路は、例えば、局所的であってよい。投与経路はまた、効果が局所的であるか(例えば局所投与)または全身的であるか(例えば経腸または経口投与)によって分類することができる。本明細書で使用する「局所投与」とは、その作用が望まれる場所に化合物または組成物を直接投与することを意味し、特に全身投与を除外するものである。本明細書中で使用される化合物または組成物の「局所投与」は、皮膚もしくは目などの粘膜等の体表面への化合物または組成物の適用を意味する。本明細書で使用する「点眼」とは、被験者の眼の周囲(眼周囲の皮膚)への化合物または組成物の適用、すなわち、局所投与を意味するものである。点眼投与の例としては、眼への直接の局所投与、瞼への局所投与、または眼の一部もしくは眼ソケットへの注入が含まれる。加えて、本明細書で使用する「眼科用医薬組成物」は、眼への投与のために製剤化された医薬組成物を意味する。

【0074】

本明細書で使用する「治療する」とは、疾患または障害、例えば、緑内障の障害、退行

10

20

30

40

50

もしくは静止を誘導し、または疾患もしくは障害の症状を緩和、軽減、抑制、重症度軽減、排除または実質的に排除することを包含する。

【0075】

被験者における疾患進行または疾患合併症の「阻害」とは、該被験者における疾患の進行および／または疾患の合併症を予防または減少させることを意味する。

【0076】

緑内障に関連する「症状」とは、緑内障に関連する任意の臨床的または研究室的な症状が含まれ、被験者が感得または観察できるものに限定されない。

【0077】

本明細書で使用する場合、緑内障に「罹患した」被験者とは、該被験者が、緑内障と診断されたことを意味する。

【0078】

本明細書で使用する時、「ベースライン」にある被験者とは、本明細書に記載するように、治療においてラキニモド投与前の被験者をいう。

【0079】

「医薬的に許容可能なキャリア」とは、合理的な利益／リスク比に見合った、過度の有害な副作用（例えば、毒性、刺激、およびアレルギー反応など）を伴わずに、ヒトおよび／または動物での使用に適した担体または賦形剤を意味する。それは、被験者に本発明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。

【0080】

パラメータ範囲が設けられている場合、その範囲内の全ての整数、及びそれらの10分の1もまた本発明によって提供されることが理解される。例えば、「0.1～2.5mg/日」には、0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日等、2.5mg/日までが含まれる。

【0081】

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よく理解されるであろうが、当業者であれば、詳述した特定の実験は後続の特許請求の範囲においてより完全に記載される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】

【0082】

実施例1：ラット緑内障モデルにおける網膜神経節細胞（RGC）の生存についてのラキニモドの神経保護効果の評価

本研究の目的は、ブラウンノルウェーラットの片眼で強膜上静脈への高張食塩水注入により作製した緑内障のラットモデルにおいて、慢性高眼圧症（OHT）およびRGC変性に対するラキニモドの保護効果を評価することであった。このモデルにおいて、RGCの変性は、緑内障を有するヒト患者と同様のIOPの上昇およびOHTに応答して生じる。

【0083】

< 概要 >

本研究には、次の5つの群（各々n=8）が含まれた：即ち、群1（局所投与のための1%ラキニモド）、群2（局所投与のための媒質）、群3（局所投与のための4%ラキニモド）、群4（0.25%ラキニモド）、群5（経口投与のための0.1%ラキニモド）である。

【0084】

何れかの実験手順に先立って、臨床観察が毎日行われ、体重が入手され、眼圧（IOP）が測定され、両眼についての詳細な眼の検査が行われた。ベースラインでの眼の異常がなく臨床的に正常であると認められた動物が、研究で使用するために選択された。

【0085】

慢性高眼圧症（OHT）/緑内障のラットモデルが、各1週間間隔で2回の高張食塩水注射（HSI）を介して各動物の左眼で作成された。注入しなかった右眼を対照とした。

10

20

30

40

50

研究の全体を通して、対照媒質および試験製品を毎週調製した。

【0086】

ラットには、最初のH S Iの日から出発して安楽死させるまで、局所投与群（群1～4）については1日2回、経口投与群（群5）については1日1回投与した。詳細な眼の検査は、2回目のH S I後に1週間および安楽死の当日に行った。安楽死の約1週間前に、R G Cは、脳内の上丘へのフルオロゴールド（F G）の両側注射によって逆行性標識された。投与後I O Pが、2回目のH S Iの1週間後に開始して安楽死させるまで、5週間にわたって毎週測定された。

【0087】

2回目のH S Iの後の各I O P測定時間点について、I O P上昇は、O H Tを用いた左目のI O Pと、O H Tを用いなかった右眼のI O P上昇との間の差（ ）として計算された。H S I後の週5回のI O P測定についての を平均し、各動物について平均 を構築した。前記O H T眼において 50 mm H gの個々のI O P測定値を持たなかったラットが、より大きなプールから選択され、これらの群（n = 8）は平均 について一致した。他の動物は試験から除外した。

10

【0088】

動物を、2回目のH S Iの5週後に安楽死させた。網膜のフラットマウントし、スライドIDをマスクし、共焦点顕微鏡を用いて網膜当たり8つの領域を画像化した。これら領域におけるR G Cを、画像Jソフトウェアを使用して計数した。視神経を抽出した後、それらをプラスチック包埋切片にして、マサチューセッツ州ボストンのシェッペン眼研究所において、トルイジンブルーで染色した。視神経内の損傷を評価し、盲検様式で顕微鏡検査により等級付けした。

20

【0089】

研究の開始時には、40匹の動物の何れにおいても、異常な臨床徴候または眼の異常は見られなかった。動物の何れにおいても、研究中の臨床観察および眼の検査には治療に関連した所見は認められなかった。

【0090】

一方向ANOVAにより、投与日における各群の体重は、各群の間で統計的な差がないことが示された（ $P = 0.957$ ）。これらの群はまた、投与日と安楽死の日の間に於いて、得られた体重に差は認められなかった（一方向ANOVA； $P = 0.559$ ）。投与後5週間について、平均 値（O H T - 非O H T）（平均 ± S D）は、群1、2、3、4および5について、それぞれ 9.1 ± 2.6 mm H g、 9.3 ± 2.7 mm H g、 9.2 ± 1.5 mm H g、および 9.1 ± 2.9 mm H g、および 9.1 ± 2.2 mm H gであった。一方向ANOVA分析は、上記の群が平均 について良好に適合していることを示した（ $P > 0.9$ ）。非O H Tの網膜と比較して、O H Tの網膜におけるフルオロ金で標識されたR G Cの損失%（平均 ± S D）は、群1、2、3、4および5について、それぞれ 17.6 ± 33.8 、 34.8 ± 42.7 、 26.8 ± 36.4 、 21.6 ± 21.7 、および 22.9 ± 33.1 であった。F G標識されたR G Cのmm²当たりの計数が、各群について両側対応t検定を用い、非O H T網膜とO H T網膜の間で比較された。

30

40

【0091】

群2（媒質局所； $P = 0.047$ ）および群4（0.25%ラキニモド局所； $P = 0.033$ ）は、非O H Tの眼に比較して、O H Tの眼は少ないR G Cを有していた。群3（局所4%ラキニモド； $P = 0.071$ ）および群5（0.1%ラキニモド経口； $P = 0.075$ ）におけるR G Cの数は、O H Tの眼と非O H Tの眼の間において統計的に異なっていた。しかし、群1（1%ラキニモド局所）においては、O H Tの眼と非O H Tの眼の間でR G Cの数における統計的有意差は存在しなかった（ $P = 0.189$ ）。これは、1%ラキニモドの毎日の局所適用が、R G Cについて神経保護的であることを示唆している。非O H T（対照）の眼における視神経について、平均傷害等級（平均 ± S D）は、群1、群2、群3、群4および群5について、それぞれ、 1.1 ± 0.1 、 1.2 ± 0.2 、

50

1.2 ± 0.2、1.2 ± 0.3 および 1.2 ± 0.2 であった。OHTの眼には視神経について、平均傷害グレードがOHT視神経のための(平均 ± SD)は2.5 ± 1.3、3.0 ± 1.6、3.0 ± 1.5、2.8 ± 1.3、および2.7 ± 1.5 であった。二次分析としては、傷害等級に対する平均(Mean ON Injury Grades)を、各群について、両側対応t検定を用いて非OHT視神経とOHT視神経の間で比較した。傷害等級に対する平均は、全ての群において、非OHT対照眼に比較してOHT眼で有意に大きかった(P < 0.05)。

【0092】

<材料>

試験製品：光から保護して室温で保存されたラキニモドナトリウム。

10

【0093】

対照製品：冷蔵下に保存された0%ラキニモドナトリウム。

【0094】

<動物>

数および種：研究の引用および概要 - 指定されたデータは、40ブラウンノルウェーラット(ドブネズミ)について収集した。ラットは、歴史的にOHTモデルとして使用されてきており、他の承認された代替(非動物法)は存在しない。研究は、該研究の終了時に十分なデータが利用可能であることを保証するために、90匹の動物で開始された。

【0095】

性別：雄

20

体重/週齢の範囲：約271.2 ~ 366.4グラム/少なくとも12週齢(成獣)、0.1gの単位までの近似で秤量した。

【0096】

<手順>

眼および経口での暴露は、人間の暴露経路に対応する。4つの局所投与群において、試験品および対照品は、試験系の1つの眼の表面に局所的に適用した。試験品は、第5群の動物については経口投与した。

【0097】

<試験品および対照品の調製>

全ての試験品および対照品は、以下に記載したようにして調製した。以下に記載した製剤の最終容量は200ミリリットルであるが、該製剤は、各調製について必要とされる容量に変更された。局所適用のための試験製品の三つの異なる濃度(0.25%、1%、4%)、および経口胃管栄養法のための試験製品(0.1%)が毎週調製された。局所適用のための対照製品もまた、毎週調製された。試験製品および対照製品の識別表示は、局所製剤の調製後に覆い隠された。

30

【表1】

表1:LAQ4.0%局所製剤(40mg/mLのLAQ)

材料	g/200mL溶液
ラキニモドナトリウム	8.52(8gのラキニモド酸と等価)
二塩基性リン酸ナトリウム7水和物	2.497
一塩基性リン酸ナトリウム1水和物	0.0942
ヒドロキシエチルセルロース(HEC)HX	0.3
注射用水	溶液を200mLにするために必要な量

40

【0098】

表1のプロセス：

1. 全体のプロセスは、黄色光または暗条件下で行われる。

【0099】

2. 175g(175mL)の注射用水を、攪拌機を含むガラス容器の中に秤量する。

50

【 0 1 0 0 】

3. 一塩基性リン酸ナトリウム 1 水和物および二塩基性リン酸ナトリウム 7 水和物を秤量して加え、約 5 分間攪拌する。清澄で透明な溶液の目視観察により、完全な溶解を確認する。

【 0 1 0 1 】

4. pH を測定する (約 7 . 7 ~ 8 . 3)

5. ラキニモドナトリウムを秤量して溶液に添加する。残留するラキニモドナトリウムを ~ 5 m L の水で秤量ボートから前記溶液へと洗い流す。約 5 分間攪拌して、清澄で透明な溶液の目視観察により完全な溶解を確認する。

【 0 1 0 2 】

6. ヒドロキシエチルセルロース H X を秤量し、添加する。

【 0 1 0 3 】

7. 約 2 時間攪拌する。

【 0 1 0 4 】

8. 攪拌機を除去し、該溶液を 2 0 0 m L 容積のフラスコに加える。

【 0 1 0 5 】

9. 2 0 0 m L にまで注射用水を加える。

【 0 1 0 6 】

1 0 . 約 2 分間、手動で振盪する。

【 0 1 0 7 】

1 1 . 適切な容器に移す。アルミ箔で包み、溶液を冷蔵で維持する。

【 表 2 】

表2:LAQ1.0%局所製剤(10mg/mLのLAQ)

材料	g/200mL溶液
ラキニモドナトリウム	2.12(2gのラキニモド酸と等価)
二塩基性リン酸ナトリウム7水和物	2.497
一塩基性リン酸ナトリウム1水和物	0.0942
ヒドロキシエチルセルロース(HEC)HX	0.3
塩化ナトリウム	0.75
注射用水	溶液を200mLにするために必要な量

【 0 1 0 8 】

表 2 のプロセス :

1. 全体のプロセスは、黄色光または暗条件下で行われる。

【 0 1 0 9 】

2. 1 7 5 g (1 7 5 m L) の注射用水を、攪拌機を含むガラス容器の中に秤量する。

【 0 1 1 0 】

3. 一塩基性リン酸ナトリウム 1 水和物および二塩基性リン酸ナトリウム 7 水和物を秤量して加え、約 5 分間攪拌する。清澄で透明な溶液の目視観察により、完全な溶解を確認する。

【 0 1 1 1 】

4. pH を測定する (約 7 . 7 ~ 8 . 3)

5. ラキニモドナトリウムを秤量して溶液に添加する。残留するラキニモドナトリウムを ~ 5 m L の水で秤量ボートから前記溶液へと洗い流す。約 5 分間攪拌して、清澄で透明な溶液の目視観察により完全な溶解を確認する。

【 0 1 1 2 】

6. 塩化ナトリウムを秤量して前記溶液に加える。約 2 分間攪拌する。清澄で透明な溶液の目視観察により、完全な溶解を確認する。

【 0 1 1 3 】

7. ヒドロキシエチルセルロース H X を秤量し、添加する。

【 0 1 1 4 】

8 . 約 2 時間 攪拌 する。

【 0 1 1 5 】

9 . 攪拌機を除去し、該溶液を 2 0 0 m L 容積のフラスコに加える。

【 0 1 1 6 】

1 0 . 2 0 0 m L にまで注射用水を加える。

【 0 1 1 7 】

1 1 . 約 2 分間、手動で振盪する。

【 0 1 1 8 】

1 2 . 適切な容器に移す。アルミ箔で包み、溶液を冷蔵で維持する。

10

【表 3 】

表3:LAQ0.25%局所製剤(2.5mg/mLのLAQ)

材料	g/200mL溶液
ラキニモドナトリウム	0.54(0.5gのラキニモド酸と等価)
二塩基性リン酸ナトリウム7水和物	2.497
一塩基性リン酸ナトリウム1水和物	0.0942
ヒドロキシエチルセルロース(HEC)HX	0.3
塩化ナトリウム	0.94
注射用水	溶液を200mLにするために必要な量

20

【 0 1 1 9 】

表 3 のプロセス：

1 . 全体のプロセスは、黄色光または暗条件下で行われる。

【 0 1 2 0 】

2 . 1 7 5 g (1 7 5 m L) の注射用水を、攪拌機を含むガラス容器の中に秤量する。

【 0 1 2 1 】

3 . 一塩基性リン酸ナトリウム 1 水和物および二塩基性リン酸ナトリウム 7 水和物を秤量して加え、約 5 分間攪拌する。清澄で透明な溶液の目視観察により、完全な溶解を確認する。

30

【 0 1 2 2 】

4 . p H を測定する (約 7 . 7 ~ 8 . 3)

5 . ラキニモドナトリウムを秤量して溶液に添加する。残留するラキニモドナトリウムを ~ 5 m L の水で秤量ボートから前記溶液へと洗い流す。約 5 分間攪拌して、清澄で透明な溶液の目視観察により完全な溶解を確認する。

【 0 1 2 3 】

6 . 塩化ナトリウムを秤量して前記溶液に加える。約 2 分間攪拌する。清澄で透明な溶液の目視観察により、完全な溶解を確認する。

【 0 1 2 4 】

7 . ヒドロキシエチルセルロース H X を秤量し、添加する。

40

【 0 1 2 5 】

8 . 約 2 時間 攪拌 する。

【 0 1 2 6 】

9 . 攪拌機を除去し、該溶液を 2 0 0 m L 容積のフラスコに加える。

【 0 1 2 7 】

1 0 . 2 0 0 m L にまで注射用水を加える。

【 0 1 2 8 】

1 1 . 約 2 分間、手動で振盪する。

【 0 1 2 9 】

1 2 . 適切な容器に移す。アルミ箔で包み、溶液を冷蔵で維持する。

50

【表 4】

表4:LAQ0%局所製剤(対照製品)

材料	g/200mL溶液
二塩基性リン酸ナトリウム7水和物	2.497
一塩基性リン酸ナトリウム1水和物	0.0942
ヒドロキシエチルセルロース(HEC)HX	0.3
塩化ナトリウム	1
注射用水	溶液を200mLにするために必要な量

10

【0130】

表4のプロセス：

1．全体のプロセスは、黄色光または暗条件下で行われる。

【0131】

2．175 g (175 mL) の注射用水を、攪拌機を含むガラス容器の中に秤量する。

【0132】

3．一塩基性リン酸ナトリウム1水和物および二塩基性リン酸ナトリウム7水和物を秤量して加え、約5分間攪拌する。清澄で透明な溶液の目視観察により、完全な溶解を確認する。

【0133】

4．pHを測定する(約7.7～8.3)

5．塩化ナトリウムを秤量して前記溶液に加える。約2分間攪拌する。清澄で透明な溶液の目視観察により、完全な溶解を確認する。

【0134】

6．ヒドロキシエチルセルロースHXを秤量し、添加する。

【0135】

8．約2時間攪拌する。

【0136】

9．攪拌機を除去し、該溶液を200 mL容積のフラスコに加える。

【0137】

10．200 mLにまで注射用水を加える。

【0138】

11．約2分間、手動で振盪する。

【0139】

12．適切な容器に移す。

【表 5】

表5:LAQ0.1%経口製剤(1.0mg/mLのLAQ)

材料	g/200mL溶液
ラキニモドナトリウム	0.2(0.2gのラキニモド酸と等価)
オートクレーブ処理した水道水	溶液を200mLにするために必要な量

40

【0140】

表5のプロセス：

1．全体のプロセスは、黄色光または暗条件下で行われる。

【0141】

2．150 g (150 mL) のオートクレーブ処理された水道水を、攪拌機を含むガラス容器の中に秤量する。

【0142】

50

3. ラキニモドナトリウムを秤量して溶液に添加する。残留するラキニモドナトリウムを～5 mLの水で秤量ポートから前記溶液へと洗い流す。約5分間攪拌して、清澄で透明な溶液の目視観察により完全な溶解を確認する。

【0143】

10. 200 mLにまで、オートクレーブ処理された水道水を加える。

【0144】

11. 5分間攪拌する。

【0145】

12. 適切な琥珀色の容器に移す。

【0146】

< 事前投与 (Pre-Dose Administration) および動物の選択 > :

臨床観察は、以下の表6に従って毎日行われた:

【表6】

表6:臨床徴候および観察

	観察された徴候	関与するシステム(複数可)
呼吸	呼吸困難(腹式呼吸、あえぎ)、無呼吸、チアノーゼ、頬呼吸、鼻孔排出	CNS、肺、心臓
運動活性	減少/増加傾眠、立ち直り、麻酔、カタレプシー、運動失調、異常な歩行、衰弱、振戦、攣縮の損失	CNS、体性運動、感覚、神経筋、自律神経
痙攣	間代性、強直、強直間代性、仮死、強直性発作	CNS、神経筋、自律神経、呼吸器
反射	角膜、立ち直り、ミオタクト、光、驚愕反射	CNS、感覚、自律神経、神経筋
眼科徴候	瞬膜の流涙、縮瞳、散瞳、眼球突出、眼瞼下垂、不透明度、虹彩炎、結膜炎、色素涙、リラクゼーション	自律、刺激
心血管系徴候	徐脈、頻脈、不整脈、血管拡張、血管収縮	CNS、自律神経、心臓、肺
唾液分泌	過度	自律神経系
起毛	ラフ髪	自律神経
鎮痛	反応減少	CNS、感覚
筋緊張	緊張低下、筋緊張亢進	自律神経系
胃腸管	軟便、下痢、嘔吐、利尿、赤尿	CNS、自律神経、感覚、胃腸運動、腎臓
皮膚	浮腫、紅斑	組織損傷、刺激

【0147】

動物は、投与の開始に先立って毎週秤量された。最初の日には秤量されたラットは、研究日1、即ち、研究第1週の開始に割り当てられた。

【0148】

< 眼科検査 >

研究のために選択された動物は、試験製品または対照製品の最初の投与に先立って、両眼に異常、破損、および疾患がないことを確認するために検査された。初期容量の投与に先立って、表7に記載したような眼病巣を等級化するための分類システム、および表8の眼後部区画スコアリング尺度に従って、手持ち型スリットランプ及び直接検眼鏡、または外科的顕微鏡を用いて両眼が検査され、採点され、記録された。後部区画検査は、覚醒状態でのトロピカミドの適用の後、またはイソフロラン (isoflurane) 吸入でラットを麻酔

した後に行われた。眼の刺激、眼の欠陥、または角膜損傷の兆候を示さないラットのみを、本研究において使用した。

【表 7 - 1】

表7:複合ドレイズおよびマクドナルド-シャドダック(Shaddock)評価試験

結膜	
	A.発赤/充血
0	正常な血管 辺縁注射なしで赤味がかったピンクに漂白されて見える可能性があり(12時と6時の位置を除く)、眼瞼の血管および眼球結膜が容易に観察される
1	明らかに正常値を超えて注入された血管 幾つかの辺縁注射では充血して赤味を帯びた色は主に眼瞼結膜に限定されるが、最初は眼の下部および上部、即ち、4:00～7:00および11:00～1:00の位置に限定される
2*†	より拡散し、より深い真紅の赤であるほど、個々の血管は容易に識別可能ではない。辺縁領域の周囲の少なくとも75%をカバーする辺縁注入を伴った眼瞼結膜の鮮やかな赤い色
3*†	牛肉のような赤を拡散する 顕著な辺縁注入および結膜上の点状出血の存在と共に、眼球および結膜の両方の鬱血を伴った暗い肉のような赤色
	B.結膜浮腫:
0	正常。結膜組織に腫れは存在しない
1	正常を超える何らかの腫れ(瞬膜を含む)。 眼瞼を反転することなく、正常を超える腫れ(上下の眼瞼が正常な眼と同様に配置されているのに注目することにより容易に確認できる)。一般的に、腫脹はスリットランプ検査を必要とする目頭に近い低い結膜嚢で開始する。
2*†	眼瞼の部分的な反転を伴った明白な腫れ。 上下眼瞼の正規近似の誤整列を伴った腫れ。初期の段階では眼瞼の誤近似が眼瞼の部分的な反転により開始されるように、最初は上眼瞼に限定される。この段階では、腫れは一般的に上眼瞼に限定されるが、結膜嚢にも存在する。眼瞼が約半分閉じた状態の腫れ
3*†	本質的に同等の上下眼瞼の部分的な反転を伴った明確な腫れ。これは、動物を真直ぐに見て、眼瞼の位置に着目することにより簡単に確認できる。眼の縁が合致していない場合は、反転が発生している
4*†	眼瞼が約半分ないし完全に閉じた状態の腫れ。 上眼瞼の反転は顕著であり、下眼瞼の反転はあまり顕著ではない。眼瞼を後退させて辺縁領域を観察するのは困難である
	C.排出:
0	正常または排出なし
1	正常とは異なる任意の量(正常な動物の目頭に観察される少量は含まない)。 正常を超え、且つ眼の内部に存在するが眼瞼または睫毛には存在しない排出。 研究開始前に除去されていない場合は、内側と外側の眼角にある少量を無視できる
2	眼瞼に隣接する瞼と睫毛の加湿を伴った排出。排出は豊富で容易に観察され、瞼の睫毛の周囲の眼瞼上に集められた

(つづく)

【表 7 - 2】
(つづき)

3	眼瞼および睫毛、並びに眼の回りかなりの面積の湿潤を伴った排出
角膜	
	D.不透明度-密度の程度(読むために採取された最も密な領域):
0	潰瘍なし、または不透明。 通常の角膜。スリットランプでは、内皮表面上の明るい灰色の線と、間質の大理石のような灰色の外観を伴った内皮表面上の明るい灰色の線を有するように見える
1*	散在性または弥漫性の不透明領域(通常の光沢の僅かな鈍り以外の)、虹彩の詳細は明瞭に見える。透明性は幾らか喪失。スリットランプの光学セクションで観察したときには間質の前半分のみが関与する。幾らかの濁りが拡散照明で容易に明らかになり得るが、下地構造は拡散照明とはっきり見える
2*†	簡単に識別可能な半透明の領域、虹彩の詳細はやや不明瞭。透明性の中程度の喪失。前部間質を伴うことに加えて、濁りは内皮へと幅広く広がる。間質は大理石のような外観を喪失し、均一に白い。拡散照明を使用すると、下地構造が明瞭に見える
3*†	オパール/真珠光沢領域、虹彩の細部は見えず、瞳孔のサイズがかるうじて識別可能。間質の厚さ全体の関与。光学セクションでは、未だ内皮表面が見える。しかし、拡散照明では下地構造がかるうじて見えるに過ぎない(観察者が未だフレア、虹彩炎を等級化でき、瞳孔の応答を観察し、水晶体の変化に気付く程度)
4*†	不透明な角膜、虹彩は不透明さのために識別可能でない。間質の厚さ全体が関与。光学セクションでは、内皮を明瞭に視覚化できない。曇りは、水性フレア、虹彩炎、水晶体変化、および瞳孔応答を判断し、等級化する能力をなくす
E.角膜が関与する領域:	
0	曇りの領域がなく正常な角膜
1	4分の1以下であるが、ゼロではない
2	4分の1より大きい、2分の1未満である
3*	2分の1より大きい、4分の3未満である
4*	4分の3超から、全領域まで
F.フルオレセイン染色:	
0	フルオレセイン染色なし
1	小さな焦点に限定された僅かなフルオレセイン染色。拡散照明では、下地構造が容易に見える。乳頭縁の輪郭は、フルオレセイン染色が全くなかったかのようである
2	小さな焦点に限定された中等度のフルオレセイン染色。拡散照明では、詳細に幾らか損失があるが、下地構造は明瞭に見える
3	顕著なフルオレセイン染色。染色は、角膜のより大きな部分を含み得る。拡散照明では、下地構造は殆ど見えないですが、完全には抹消されていない
4	過度なフルオレセイン染色。拡散照明では下地構造を観察できない
G.角膜パンヌス:	
0	パンヌスなし
1	血管新生が存在するが、血管は角膜全体の周囲には侵入していない。局在化された管侵襲が発生した場合、それらは2mmを超えて浸透していない
2	血管は角膜全体の周囲で2mm以上侵入している
虹彩	
0	虹彩血管の充血がない正常な虹彩。時折、瞳孔の辺縁に近い12:00~1:00の位置の周りおよび瞳孔の辺縁に近い6:00~7:00の位置に、二次および三次の血管の両者が僅かに充血した直径1~3mmの小さな領域がある
1*†	正常の数倍の鬱血、腫れ、角膜周囲の注入(これらの何れか、もしくは全部、または任意の組み合わせ)、光彩はいまだ光に反応する(緩慢反応は陽性である)。三次ではなく、二次の血管の最小注入。一般に、それは均一であるが、1:00または6:00の位置で強度が大きいものであってよく、三次血管は実質的に充血していなければならない
2*†	光に対して反応なし、出血、総体的な破壊(これらの何れか、または全部)。三次血管の最小注入、および二次血管の最小ないし中程度の注入

10

20

30

40

(つづく)

【表 7 - 3】

(つづき)

3*	虹彩間質の僅かな腫れを伴った二次および三次血管の中程度の注入(これは虹彩表面に僅かな皺の外観を与え、通常は3:00および9:00の位置の近傍で最も顕著である)
4*	虹彩間質の顕著な腫れを伴った二次および三次血管の顕著な注入。虹彩の外観は皺状に見え、前房に出血(充血)を伴う可能性がある
房水フレア	
0	前房における可視光ビームの不存在(無チンダル現象)
1	チンダル現象は殆ど識別できない。前房における光線の強度は、スリット光線が水晶体を通過するときの密度よりも低い
2	前房におけるチンダル現象が容易に識別可能であり、それは水晶体を通過するスリット光の密度と同等の強度である
3	前房内のチンダル現象は容易に識別可能である。その強度は、スリット光線が水晶体を通過するときの強度よりも大きい
瞳孔の光反射:	
0	正常な瞳孔光反射
1	鈍い瞳孔光反射
2	瞳孔光反射なし
水晶体	
0	正常
1	水晶体混濁の存在が記載されるべきであり、場所は以下に定義する通り: ・前囊 ・前囊下 ・前皮質 ・核 ・後皮質 ・後囊下 ・後囊

* = 陽性反応(ISO)

† = 陽性反応(OECD)

【 0 1 5 1 】

【表 8】

表8:眼後部得点スケール

硝子体	
0	正常、硝子体はクリアまたは透明である
1	異常、硝子体はクリアまたは透明でなく、後部軸水晶体カプセル、後部チャンバ及び眼底の間の空間を充填する均一なゲルである
視神経乳頭/視神経	
0	正常、視神経乳頭および視神経は明赤色であり、カップサイズは正常であり(カップ対ディスク比<0.2)、エッジは通常の鋭さであり、視神経乳頭には腫れ、出血、ノッチはなく、また他の異常はない
1	異常、視神経乳頭および視神経は明赤色であり、またはカップサイズは正常であり(カップ対ディスク比>0.2)、また正常なエッジの鋭さはなく、視神経乳頭には腫れ、出血、ノッチおよび他の異常が存在する
網膜血管系	
0	正常、網膜の動脈および静脈が血液で満たされ、出血および滲出を伴わずに鮮明さを正規化する
1	異常、網膜の動脈および静脈が血液を満たさず、出血および滲出を伴って鮮明さを正規化しない
網膜の出血、滲出、および剥離	
0	出血または/および滲出または/および剥離の領域を伴わない正常な網膜
1	網膜の出血または/および滲出または/および剥離≤4分の1円面積
2	4分の1円面積<網膜の出血または/および滲出または/および剥離≤4分の2円面積
3	4分の2円面積<網膜の出血または/および滲出または/および剥離≤4分の3円面積
4	4分の3円面積<網膜の出血または/および滲出または/および剥離≤4分の4円面積
脈絡膜の出血、滲出、および剥離	
0	脈絡膜の領域での出血または/および滲出または/および剥離が無い正常な脈絡膜
1	脈絡膜の出血または/および滲出または/および剥離<4分の1円面積
2	4分の1円面積<脈絡膜の出血または/および滲出または/および剥離≤4分の2円面積
3	4分の2円面積<脈絡膜の出血または/および滲出または/および剥離≤4分の3円面積
4	4分の3円面積<脈絡膜の出血または/および滲出または/および剥離≤4分の4円面積

10

20

30

【0152】

<眼圧(IOP)測定>

ベースライン I O P 測定は、最初の用量の投与前に行った。局所麻酔(0.5%プロバラカイン H C 1 点眼液)を適用した後、遠野ペン獣医眼圧計(ライヘルツ社;デビュー、N Y)を用いて、両眼に意識のあるラットで I O P を測定した。各眼から 10 回の I O P の読みを記録し、平均化する。I O P 測定は、I O P の概日変動を最小限にするために、測定時点に亘って、ほぼ同じ時間(例えば午前 10 時と午後 2 時の間)に行われた。

【0153】

<用量投与>

ラットを 5 群に分けた。各群の動物は、試験期間中に次の五つの製品のうちの一つを受ける。

40

【0154】

1. 対照 局所担体
2. 0.25%ラキニモド局所
3. 1%ラキニモド局所
4. 4%ラキニモド局所
5. 0.1%ラキニモド経口、局所投与:

<局所投与>

ラットは、O H T が誘発された左眼の表面にのみ局所的に投与された。対照として働く手術しなかった右眼には製品を投与しなかった。

50

【0155】

局所用量は、較正されたマイクロピペット及び滅菌チップを用いて、左眼の表面に投与された。各局所用量の容積は10 μ Lであった。

【0156】

ラットは、最初のHSIの日に開始して安楽死まで、1日2回投与された。最初の日の用量は、午前8時から9時の間に約投与した。2回目の用量は、ほぼ午後4時と午後5時の間に投与した。安楽死当日、ラットは約午前8時から午前9時の間の午前中に1度だけ投与された。

【0157】

・経口投与：

ラットは、最初のHSIの日に開始して安楽死まで、ほぼ8時から10時の間に毎日経口投与された。投薬の最終日は、安楽死当日であった。各経口投与の容積は1 mLであった。

【0158】

<投与後の手順>：

慢性高眼圧症(OHT)は、左眼に1週間間隔で行われた2回の高張食塩水注射(HSI)を介して作製された。各HSIについて、ラットを適切な麻酔薬で麻酔した後、縫合糸を左瞼に通して、該瞼を開いたまま固定した。局所麻酔剤(例えば、0.5%プロパラカインHC1点眼液)を、手術眼に対して局所的に適用した。結膜をバンナス鉗(Vannas scissors)で切開して、強膜上静脈を露出させた。他の強膜上の静脈を妨げながら、選択した強膜上静脈については障害のない通路を提供するために、溝付き閉塞器リングを左眼の周りに取り付けた。IOPを上昇させる試みにおいて、房水流出経路に瘢痕を残すために、引延ばされたガラス針を用いて、50~250 μ Lの1.8M高張食塩水を露出された強膜上静脈に注射した。該リングは注射後すぐに除去された。手術しなかった右眼を対照とした。角膜の損傷を防止するために、眼科用軟膏を両眼に適用した。各HSI処置について、適切な術後の痛みを管理するために、ブプレノルフィンを約24時間皮下投与した。表6に記載したように、臨床的観察を少なくとも1日1回実施した。

【0159】

<瀕死の動物および死亡した動物>

臨床観察の一環として、動物の瀕死/死亡について毎日1回観察した。瀕死の動物は存在しなかった。

【0160】

<測定および基準>

IOP測定は、2回目のHSI後1週間で開始して安楽死まで、毎週1回行った(合計で5回の測定)。IOPは、両眼に意識のあるラットについて、局所麻酔(0.5%プロパラカインHC1点眼液)を適用した後に、遠野ペン獣医眼圧計(ライヘルツ社;デビュー、NY)を用いて測定した。各時点について、10回のIOPの読みを各眼について記録し、平均した。IOP測定は、IOPの概日変動を最小限にするために、測定時点を通してほぼ同じ時刻に(例えば、午前10時と午後2時の間)行った。

【0161】

IOP測定は次のようにして評価された：HSI後の各時点において、OHTを伴った左眼におけるレベルと、正常な右眼におけるレベルの間の差()として、IOP上昇を計算した。5回のHSI後IOP測定の を平均し、各動物についての平均 を構成した。各群について、OHT眼における持続したIOP上昇を伴う10匹の動物が更に大きなプールから選択され、複数の群は平均 IOPについて一致する。他の動物は試験から除外し、安楽死させた。データを分析し、OHTの眼において 50 mmHgの個々のIOP測定値を持たなかったラットについて報告された。

【0162】

<眼科検査>

2 回目の H S I 後 1 週間の時点および安楽死の日の時点で両眼を調べ、2 回の合計について採点した。眼科検査は、手持ち型スリットランプおよび直接検眼鏡または手術用顕微鏡を用いて、表 7 に記載されているように眼病変を等級化するための分類システム、および表 8 の眼後部得点スケールに従って行われた。後部の検査は、意識のある状態でトロピカミドを局所適用した後に、またはラットをイソフルラン吸入で麻酔させた後に行われた。

【 0 1 6 3 】

< 網膜神経節細胞 (R G C) のフッ素 - 金 (F G) 逆標識 > :

安楽死の約 1 週間前に、R G C を逆行性トレーサー F G で標識した。まず、動物を適切な麻酔で鎮静させた。定位装置を用いて、各半球における上丘に $2.5 \mu\text{L}$ の 4 % F G を注射して R G C を逆標識した。ラットは、手術後の痛みを管理するために、必要に応じて約 48 時間、ブプレノルフィンの皮下注射を受けた。

10

【 0 1 6 4 】

動物は、2 回目の H S I の 5 週間のちに、 CO_2 吸入により安楽死させた。

【 0 1 6 5 】

< 眼および視神経 (O N) の抽出および処理 > :

眼は直ちに視神経を付けたままで眼球摘出された。眼に近い O N の約 2.0 mm 片を分離し、神経の方向を示すために組織印で標識する。この O N 片をカコジル酸 N a 緩衝液中の 0.1 M の改変カルノフスキー固定液の中に入れ、 4 ± 2 で一晩維持する。翌日、O N へんを 0.1 M カコジル酸 N a 緩衝液中で少なくとも 3 回、各 10 分間洗浄し、 4 ± 2 において 0.1 M のカコジル酸 N a 緩衝液中で保存した。試験片を契約処理施設に移送された後、一週間以内に、該視神経はプラスチック包埋のために処理された。即ち、少なくとも 1.5 時間、 0.1 M カコジル酸 N a 緩衝液中の 2 % 四酸化オスミウムで後固定した後、O N をエタノール中で段階的に脱水してプロピレンオキシドに移し、プロピレンオキシドおよび E P O N の混合物で浸潤させた。 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 厚の断面を、眼球から約 2.0 mm 離れた O N 末端においてミクロトームで採取した。O N 切片を 1 % トルイジンブルーで染色し、封入処理した。処理された標本が返却された。O N の識別情報は、傷害の分析を行う前にマスクで隠蔽した。この O N 断面切片を、傷害について光顕微鏡により次のようにして分析した。

20

【 0 1 6 6 】

持続的な I O P 上昇の有害な影響を、表 9 に記載の十分に確立された等級化システムを用いて、O N 断面切片の定性的顕微鏡分析により評価した。この方法は、一つの切片における全体の網膜神経節細胞出力 (O N) の光学顕微鏡による損傷分析を可能にし、特に軽度の神経損傷がある場合には、合計軸索を数えるよりも鋭敏であった。持続的な I O P 上昇は、変性し腫脹した軸索をもたらし、また視神経における髄鞘を崩壊させた。次いで、I O P の上昇したラットにおいて観察された損傷のパターンに基いて、光学顕微鏡により等級化された。

30

【表 9】

表9:視神経損傷の等級化尺度

等級1(正常)	健康な軸索を持った正常な視神経
等級2(局所的損傷)	ミエリン破片を伴う変性軸索が濃く染色され、局所的に現れる。幾つかの軸索腫脹が存在する
等級3(局所から広がった損傷)	ミエリン破片および軸索腫脹を伴った幾つかの変性軸索が局部領域から遠くへと広がる。未だ正常な軸索が優勢である
等級4(局所から広範に広がった損傷; 均等数の変性軸索及び正常軸索)	ミエリン破片および軸索腫脹を伴った幾つかの変性軸索が神経の全体に存在する。ほぼ同数の正常軸索および異常軸索が存在する
等級5(広範に広がった損傷; 大きく優勢な変性軸索)	ミエリン破片および軸索腫脹を伴った変性軸索が神経において極めて優勢であり、幾つかの場合にはグリオーシスを伴う

10

【0167】

眼を少なくとも24時間、 4 ± 2 において4%パラホルムアルデヒド(PFA)固定液で固定した。網膜を切除し、共焦点可視化および撮像のために、フラットホールをマウントした。網膜のフラットマウント識別表示は、共焦点撮像の前には隠蔽された。共焦点顕微鏡を使用して網膜当たり8つの領域が撮像され、また各領域におけるRGCが次のようにしてカウントされた。

20

【0168】

網膜画像は、共焦点蛍光顕微鏡検査によって評価された。X軸、Y軸、Z軸の三次元図を設計し、画像解析ソフトウェア(ライカ共焦点ソフトウェア)の特定のシステムを用いて処理して、FGで標識された生存RGCの画像を取得した。ONヘッドの中心から約1.5mmおよび2.75mm離れた二つの領域が、各網膜象限(網膜当たり8つの領域)において選択され、網膜神経節細胞層の一連の画像が共焦点顕微鏡によって撮影された。この一連の画像の二次元の最大値投影画像を用い、画像解析ソフトを使用して生存RGCをカウントした。画像ごとに、生存RGCの数は mm^2 で表された。

30

【0169】

<評価基準>

この研究の結果は、生存状態での観察および任意の顕微鏡観察の観点から検討された。

【0170】

<IOPの基準>

HSI後の各時点について、OHTを伴う左目のレベルと正常な右目のレベルの間の差(IOP)として、IOP上昇が計算された。HSIの5週後のIOP測定のIOPを平均化し、各動物における平均IOPを構成した。各群について、OHT眼において持続的なIOP上昇を伴った10匹の動物が大きい方のプールとして選択され、これら群は平均IOPのために適合された。他の動物は試験から除外し、安楽死させた。OHTの眼に50mmHgの個々のIOP測定値を有していないラットについて、データが分析され、報告された。

40

【0171】

<共焦点顕微鏡による網膜の撮像>:

網膜画像は、共焦点蛍光顕微鏡検査によって評価された。X軸、Y軸、Z軸の三次元図を設計し、画像解析ソフトウェア(ライカ共焦点ソフトウェア)の特定のシステムを用いて処理し、FGで標識された生存RGCの画像を取得した。ONヘッドの中心から約1.5mmおよび2.75mm離れた二つの領域が、各網膜象限(網膜当たり8つの領域)において選択され、網膜神経節細胞層の一連の画像が共焦点顕微鏡によって撮影された。この一連の画像の二次元の最大値投影画像を用い、画像解析ソフトを使用して生存RGCをカウントした。画像ごとに、生存RGCの数が mm^2 で表された。

50

【 0 1 7 2 】

OHTの網膜におけるRGC損失パーセントは、次の式を使用して、同じ動物の非OHTの網膜におけるRGCカウントと比較してカウントされる： $[100 - (100 \times \text{OHT} / \text{網膜当たりの非OHT平均RGCカウント})]$ 。各非OHT網膜における平均RGCカウントは、その動物についての100%と看做された。

【 0 1 7 3 】

持続的なIOP上昇の有害な影響は、表9に記載の十分に確立された等級化システムを用いて、ON断面の定性的顕微鏡分析により評価された。この方法は、一つの切片における全体の網膜神経節細胞出力（ON）の光学顕微鏡による損傷分析を可能にし、特に軽度の神経損傷がある場合には、合計軸索を数えるよりも鋭敏であった。持続的なIOP上昇は、変性および腫脹した軸索をもたらし、また視神経における髄鞘を崩壊させた。次いで、IOPの上昇したラットにおいて観察された損傷のパターンに基いて、損傷の範囲が光学顕微鏡により等級化された。

【 0 1 7 4 】

< データ解析 > :

最初に、一方向ANOVAを用いて、群間の統計的有意差を扱った。統計的有意性があった場合には、試験群のデータは更に、ダンネット（Dunnett）の多重比較検定を用いて対照群のデータと比較された。双方向ANOVA、対応t検定、%神経保護計算も行われた。対照動物および試験動物間の差異は、差異が偶然によるものであることの確率が等しいか、または5%未満（ $P = 0.05$ ；両側）である場合にのみ統計的に有意であると看做された。統計的解析は、Minneapolis株式会社（スタット・カレッジ、PA）のMinneapolisを使用して行われる。任意の有意差は、文献や過去のデータと比較することにより、更に生物学的関連性についても評価される。

【 0 1 7 5 】

< 結果 >

【表 1 0】

表10:RGC損失%

[$100 - (100 \times \text{OHT} / \text{網膜当たりの非OHT平均RGCカウント})$]

群	経路/ラキニモド%	平均RGC喪失%	SD%RGC喪失
1	局所/1%	17.6	33.8
2	局所/担体	34.8	42.7
3	局所/4%	26.8	36.4
4	局所/0.25%	21.6	21.7
5	経口/0.1%	22.9	33.1

RGC=網膜神経節細胞

OHT=高眼圧症

SD=標準偏差

【 0 1 7 6 】

1. パープロトコルで、OHTの眼に50mmHgの個々のIOP測定値を持たない40匹のラットについてデータが分析され、報告された。

【 0 1 7 7 】

2. 体重：群1～5からの40匹のラットのベースライン体重の範囲は、試験開始時において258.6～351.3グラムであった。投与および最初のHSIの日において、全てのラットの体重範囲は271.2～366.4グラムであった。一方向ANOVAにより、前記群の体重は投与日において統計的に差がないことが示された（ $P = 0.957$ ）。安楽死の日に、ラットは271.4～349.3グラムと秤量された。前記複数の軍

は、投与日と安楽死の日の間での体重増には差がなかった（一方向ANOVA； $P = 0.559$ ）。

【0178】

3. 臨床観察：動物の割り当て時に、試験開始においては異常な臨床観察はなかった。HSI手術後、手術眼の腫れ、手術眼における結膜の腫れ、および強膜/角膜の変色が全ての群で観察された。フッ素-金の脳注入手術後、手術前の頭蓋の剃毛、並び手術後の頭蓋の皮膚が切開および縫合されたことによる頭蓋の脱毛が全ての群で認められた。これらの観察結果は予想されたものであり、緑内障モデル作成（HSI）およびフッ素-金脳注入手術に関連していた。HSIとFG注入手術に関連していなかった異常な臨床観察は、グループ5からの2匹の動物で、群2および群5の動物における脱毛、および群5の2匹の動物における皮膚創傷であった。群2は担体対照群であったので、これらの異常は群発的なものであり、試験製品とは無関係であった。

10

【0179】

4. IOP測定（mmHg）：本研究に含められた動物は、OHT眼における50 mmHgの個々のIOP測定値を有していた。平均IOP（OHT-非OHT）（平均±SD）は、群1、2、3、4および5について、それぞれ 9.1 ± 2.2 mmHg、 9.1 ± 2.6 mmHg、 9.3 ± 2.7 mmHg、 9.2 ± 1.5 mmHg、 9.1 ± 2.9 mmHgであった。一方向ANOVA分析によって、これらの群が、平均について良く適合していることが示された（ $P > 0.9$ ）（図1）。FG標識されたRGCを有する網膜の代表的な画像が、図5A-5Jに示されている。対応する非OHTの網膜と比較した、OHTの網膜におけるFG標識RGCの損失%が表10に示されている。対応する非OHTの網膜と比較したときのOHT網膜におけるRGC損失%（平均±SD）は、群1、2、3、4および5について、それぞれ 17.6 ± 33.8 、 34.8 ± 42.7 、 26.8 ± 36.4 、 21.6 ± 21.7 、 22.9 ± 33.1 であった（図2）。

20

【0180】

5. FG標識されたRGCのカウント：OHTおよび非OHT（対照）におけるRGCカウントに対する双方向ANOVAは、顕著な眼vs群の相互作用を示さず（ $P = 0.919$ ）、これらの群はOHT眼および非OHT眼におけるRGCカウントに差がないことが示された（図3）。二次解析として、mm²当たりのFG標識されたRGCのカウントが、各群について非OHT網膜とOHT網膜との間で、対応t検定（両側）を使用して比較された。群2（担体、局所； $p = 0.047$ ）および群4（0.25%ラキニモド、局所； $P = 0.033$ ）は、非OHT眼に比較してOHT眼においてより少ないRGCを有していた。OHT眼と非OHT眼の間において、群3におけるRGCの数（局所4%ラキニモド； $P = 0.071$ ）と群5におけるRGCの数（0.1%ラキニモド、経口； $P = 0.075$ ）が統計的に僅かに異なっていた。しかし、群1（1%ラキニモド局所）において、OHT眼と非OHT眼の間では、RGCカウントにおける統計的に有意な差は存在しなかった（ $P = 0.189$ ）。このことは、1%ラキニモドの毎日の局所適用は、RGCについて神経保護的であることを示唆している。

30

【0181】

6. 視神経（ON）傷害等級：非OHT眼についての平均ON傷害等級（平均±SD）は、群1、2、3、4および5について、それぞれ 1.1 ± 0.1 、 1.2 ± 0.2 、 1.2 ± 0.2 、 1.2 ± 0.3 および 1.2 ± 0.2 であった。OHT視神経についての平均傷害等級（平均±SD）は、群1、2、3、4および5について、それぞれ 2.5 ± 1.3 、 3.0 ± 1.6 、 3.0 ± 1.5 、 2.8 ± 1.3 および 2.7 ± 1.5 であった。OHTのおよび非OHTの眼（対照）vs群における平均ON傷害に対する双方向ANOVAは、顕著な眼vs群の相互作用を示さず（ $P = 0.98$ ）、これらの群はOHTおよび非OHTの視神経における傷害に差がないことが示された（図4）。二次解析として、各群について非OHT視神経とOHT視神経との間で、対応t検定（両側）を使用してON傷害等級が比較された。全ての群において、平均ON傷害等級は、非OHT制御目

40

50

に比較してOHT眼の方が有意に大きかった ($P < 0.05$)。

【0182】

7. 眼科検査 (OEs) : 最初の投与前のベースライン眼検査では、研究に含められた全ての動物において、何れの眼にも異常は観察されなかった。投与後のOEの際には、非OHT眼において、何れのなる動物にも眼科的問題は観察されなかった。しかし、全ての群において、OHT眼には、緑内障モデル作製の手順 (強膜上静脈への高張塩水注入手術) に起因する幾つかの異常が観察された。これらの異常には、僅かな鬱血、結膜における結膜浮腫 (腫れ)、僅かな角膜混濁、瞳孔散大剤トロピカミド塗布後の瞳孔の十分な拡張性の欠如、OHT眼におけるレンズ前面の自由浮遊光色素の存在が含まれる。OHT眼におけるHSI後の眼所見は、同様の出来事を伴う全ての群において観察され、試験製品には関連しなかった。

10

【0183】

< 結論 >

本研究は、約6週間の毎日投与のための5群を含んでいた：即ち、群1 (1%ラキニモド、局所)、群2 (担体、局所)、群3 (4%ラキニモド、局所)、群4 (0.25%ラキニモド、局所) および群5 (0.1%ラキニモド、経口)。群1の動物におけるRGCカウントの解析により、毎日の1%ラキニモドの局所適用に続く神経保護の傾向が示差された。

【0184】

実施例2：緑内障に罹患した患者を治療するためのラキニモドの有効性の評価

20

ラキニモド (経口または局所) の定期的 (例えば、毎日または1日2回) な投与は、緑内障のヒト患者を治療することにおいて有効である。ラキニモド (経口または局所) の定期的 (例えば毎日または1日2回) な投与は、前記被験者における緑内障関連の症状を軽減するために有効である。

【0185】

本明細書に記載したラキニモド組成物は、緑内障を患う被験者の眼に対して、全身的または局所的に投与される。該組成物の投与は、緑内障に罹患している被験者を治療するために有効である。該組成物の投与は、被験者における緑内障の緑内障関連症状を軽減するためにも有効です。該組成物の投与は、被験者における眼内圧を低下させるためにも有効である。該組成物の投与は、RGC損傷および/またはRGC損失を低減し、被験者におけるRGCの生存率を改善するために有効である。

30

【参考文献】

【0186】

1. "Glaucoma", Merck Manual of Diagnosis and Therapy (1999), Merck Research Laboratories, (Whitehouse Station, NJ), 733-738.
2. Alward, "Medical Management of Glaucoma", N Eng J Med, 1998; 339:1298-1307).
3. Bakalash et al., "Resistance of Retinal Ganglion Cells to an Increase in Intraocular Pressure is Immune-dependent", Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43:2648-2653. 10
4. Brod et al. (2000) Annals of Neurology, 47:127-131.
5. Brück et al., (2011) "Insight into the mechanism of laquinimod action", J. Neurol Sci. 306:173-179.
6. Cepurna et al. (2000) "Patterns of Intraocular Pressure Elevation After Aqueous Humor Outflow Obstruction in Rats." Invest Ophthalmol Vis Sci. 41(6) (May 2000):1380-5. 20
7. Coleman "Glaucoma", Lancet, 1999; 354:1803-1810.
8. Draize, J. H. (1965) "Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs, and Cosmetics." Association of Food and Drug Officials of the United States, Austin, Texas, 1965. 36-45.
9. Farkas et al., "Apoptosis, Neuroprotection and Retinal Ganglion Cell Death: An Overview", Int Ophthalmol Clin 2001; 41:111-130. 30
10. Freireich et al. (1966) "Quantitative comparison to toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man." Cancer Chemother Rep, 50:219-244.
11. 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. 40

(つづく)

(つづき)

For Biologics Eval. and Res., Clin. / Pharm., Nov. 1999
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>.

12. Gurevich et al. (2010) "Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: invitro high-throughput gene expression study." J Neuroimmunol. 2010 Apr 15;221(1-2):87-94. Epub 2010 Mar 27.
13. Hla et al. (2001) "Lysophospholipids--receptor revelations." Science, 294(5548):1875-8.
14. Horga and Montalban 06/04/2008; Expert Rev Neurother., 2008; 8(5):699-714.
15. ISO/IEC 17025, 2005. General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories.
16. Kipnis et al., "T Cell Immunity To Copolymer 1 Confers Neuroprotection On The Damaged Optic Nerve: Possible Therapy For Optic Neuropathies", Proc Natl Acad Sci 2000; 97:7446-7451.
17. Kleinschmidt-DeMasters et al. (2005) New England Journal of Medicine, 353:369-379.
18. Langer-Gould et al. (2005) New England Journal of Medicine, 353:369-379.
19. McDonald, and Shadduck (1983). Eye Irritation in Dermatotoxicology (2nd Ed.). Edited by Marzulli F.N. Hemisphere Publishing Corp., New York, NY.
20. Medeiros et al., "Medical Backgrounders: Glaucoma", Drugs of Today 2002; 38:563-570.
21. National MS Society Website, retrieved July 10, 2012 <
<http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/index.aspx>>
22. OECD 405, Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD), Guidelines for the Testing of

10

20

30

40

(つづく)

(つづき)

- Chemicals, "Acute Eye Irritation/Corrosion", adopted 24 April 2002.
23. Ollivier F.J., et al. (2007) "Ophthalmic Examination and Diagnostics Part 1: The Eye Examination and Diagnostic Procedure" in Veterinary Ophthalmology, 4th Ed. by Gelatt, K.N. 2007, 438-483. Blackwell Publishing, Gainesville, Florida. 10
 24. PCT International Application Publication No. WO 2007/0047863, published April 26, 2007.
 25. PCT International Application Publication No. WO 2007/0146248, published December 21, 2007.
 26. Polman et al. (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS." Neurology. 64:987-991. 20
 27. Polman et al. (2011) "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria." Ann Neural, 69:292-302.
 28. Polman et al., (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria." Annals of Neurology, 58(6):840-846. 30
 29. Rudick et al. (1999) "Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group". Neurology. 53:1698-1704.
 30. Runström et al. (2002) "Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice," (Abstract), 40
Medicon Valley Academy, Malmoe, Sweden.

(つづく)

(つづき)

31. Sandberg-Wollheim et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients." Mult Scler. 11:S154 (Abstract).
32. U.S. Patent No. 6,077,851, issued Jun 20, 2000 (Bjork et al).
33. U.S. Patent No. 7,589,208, issued September 15, 2009 (Jansson et al).
34. Vollmer et al. (2008) "Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis." Multiple Sclerosis, 00:1-8.
35. Weinreb et al., "Is Neuroprotection a Viable Therapy for Glaucoma?" Arch Ophthalmol 1999; 117:1540-1544.
36. 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- β in Lewis rats." J. Neuroimmunol. 156:3-9.

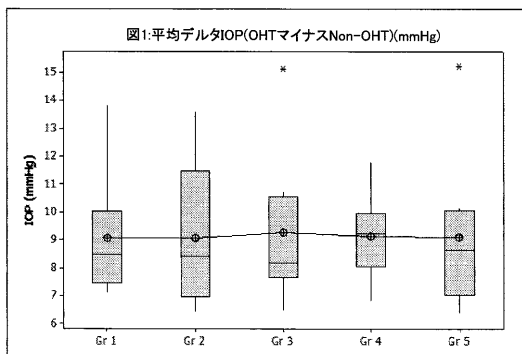
10

20

【 図 1 】

図 1

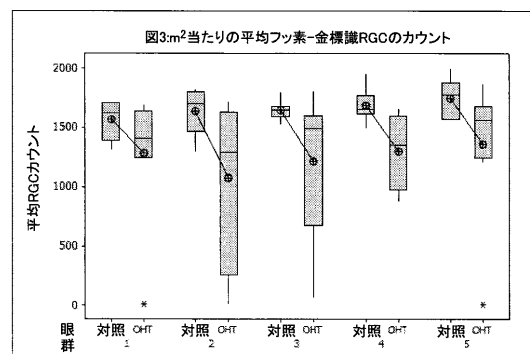
FIGURE 1



【 図 3 】

図 3

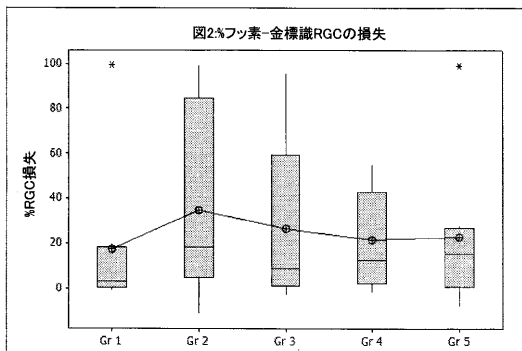
Figure 3



【 図 2 】

図 2

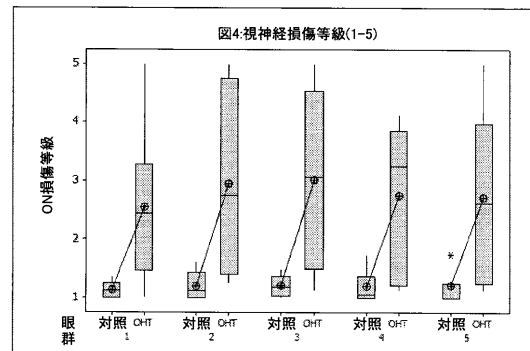
Figure 2



【 図 4 】

図 4

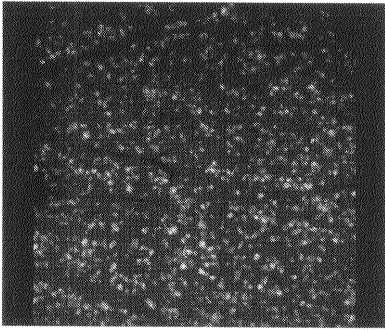
Figure 4



【図 5 A】

図 5A

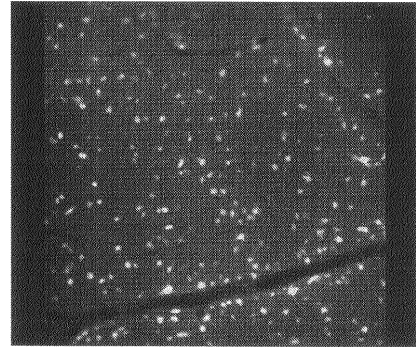
Figure 5A



【図 5 C】

図 5C

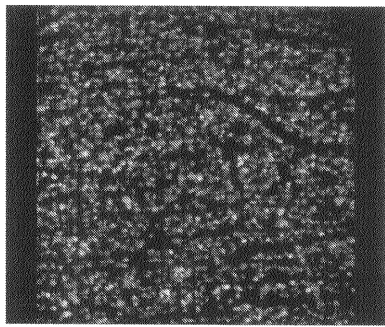
Figure 5C



【図 5 B】

図 5B

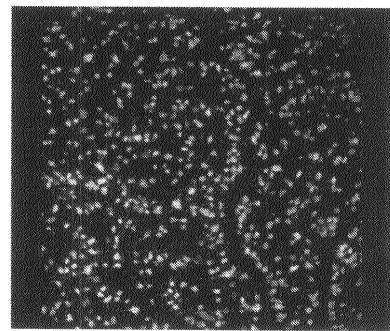
Figure 5B



【図 5 D】

図 5D

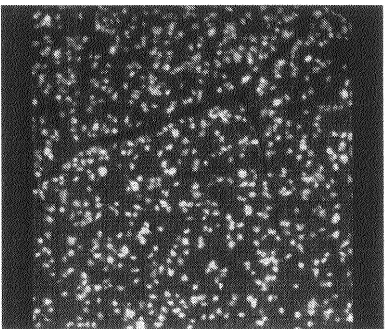
Figure 5D



【図 5 E】

図 5E

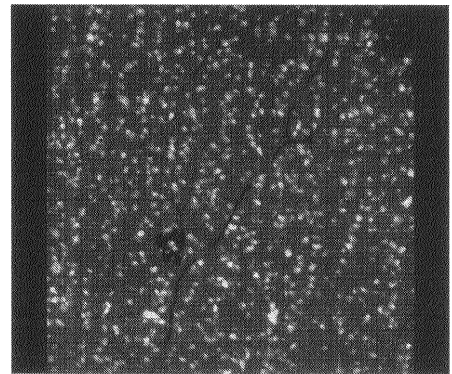
Figure 5E



【図 5 G】

図 5G

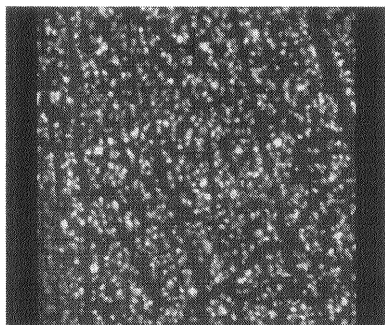
Figure 5G



【図 5 F】

図 5F

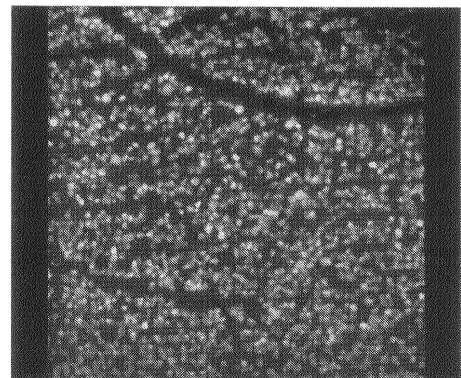
Figure 5F



【図 5 H】

図 5H

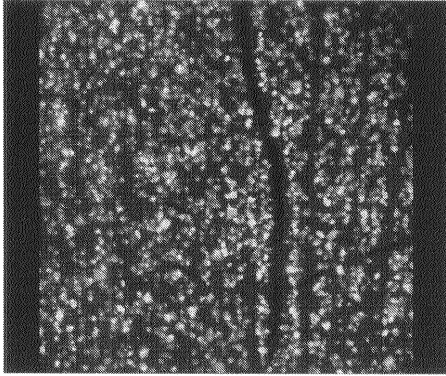
Figure 5H



【図 5 I】

図 5I

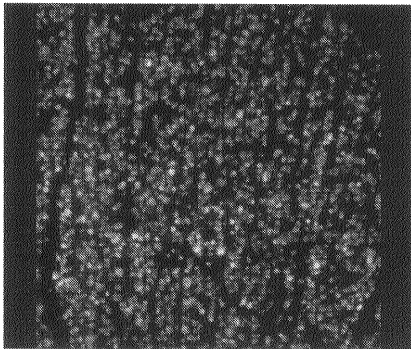
Figure 5I



【図 5 J】

図 5J

Figure 5J



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/65497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/47; A61K 9/00 (2014.01)

CPC - A61K 31/4707; A61K 9/0048

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC - A61K 31/4707; A61K 9/00 (2014.01); CPC - A61K 31/4707; A61K 9/0048; USPC - 514/312

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/312

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Google Patent (US, EP, WIPO); Dialog Proquest (NPL); Patbase (KR, JP, CN, FR, GB, DE, CA, US, EP, WIPO); Search terms: glaucoma, eye, vision, ocular, ophthalm*, retina*, laquinimod, 248281-84-7, (3-Quinolincarboxamide, 5-chloro-N-ethyl-1, 2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-N-phenyl-), C19-H17-Cl-N2-O3, ABR-215062

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/0027219 A1 (TARGIC et al.) 03 February 2011 (03.02.2011); entire document, especially para [0007], [001-0040], [0018], [0019], [0025], [0026], [0029], [0031]-[0033], [0036], [0037], [0039].	1-4, 18-26, 45-53, 55-56, 69, 71
Y	US 8,039,507 B2 (OLD) 18 October 2011 (18.10.2011); entire document, especially col 1, ln 23-30; col 16, ln 20-30; col 30, ln 22-30.	1-4, 18-26, 45-53, 55-56, 69, 71
Y	US 6,264,935 B1 (CHASTAING et al.) 24 July 2001 (24.07.2001); entire document, especially col 1, ln 10-22, 55 to col 2, ln 27.	22, 23-26/(22), 47, 50, (51-53)/(50), (55-56)/(50)
Y	US 2013/0029916 A1 (GILGUN et al.) 31 January 2013 (31.01.2013); entire document, especially para [0025], [0026], [0080], [0088], [0116].	24, 52, 53
A	Glaucoma. Wikipedia [online] 25 October 2012 [retrieved on 22 January 2015]. Retrieved from the Internet: <URL: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Glaucoma&oldid=519847473 >.	3, 18, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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

22 January 2015 (22.01.2015)

Date of mailing of the international search report

06 FEB 2015

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/65497

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-17, 27-44, 54, 57-68, 70
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ 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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/28	(2006.01)	A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04	

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

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA11 AA24 AA29 AA36 AA53 BB01 BB11 BB24 CC10
DD29 DD38A DD41C DD42C DD50Z DD67A EE30A EE31H EE38A FF63
FF70
4C084 AA19 MA13 MA16 MA28 MA34 MA35 MA37 MA52 MA58 MA66
NA03 NA14 ZA33 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC29 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA13 MA16
MA28 MA34 MA35 MA37 MA52 MA58 MA66 NA03 NA14 ZA33
ZC75