

(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2019-531286

(P2019-531286A)

(43) 公表日 令和1年10月31日 (2019. 10. 31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/47 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2019-513922 (P2019-513922)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成29年9月13日 (2017. 9. 13)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成31年4月23日 (2019. 4. 23)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/US2017/051414</p> <p>(87) 国際公開番号 W02018/053040</p> <p>(87) 国際公開日 平成30年3月22日 (2018. 3. 22)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/394, 046</p> <p>(32) 優先日 平成28年9月13日 (2016. 9. 13)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/436, 356</p> <p>(32) 優先日 平成28年12月19日 (2016. 12. 19)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 519052444 インテクリン セラピューティクス イン コーポレイテッド アメリカ合衆国 94065 カリフォル ニア州 レッドウッド シティ ツイン ドルフィン ドライブ 333 スイート 600</p> <p>(74) 代理人 100102978 弁理士 清水 初志</p> <p>(74) 代理人 100102118 弁理士 春名 雅夫</p> <p>(74) 代理人 100160923 弁理士 山口 裕孝</p> <p>(74) 代理人 100119507 弁理士 刑部 俊</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CHS-131 による多発性硬化症の治療

## (57) 【要約】

以下の式 (I) のCHS-131、またはCHS-131の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を投与することを含む、ヒト、特に女性における多発性硬化症 (MS) の治療方法。

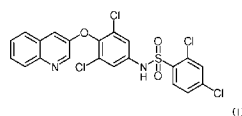
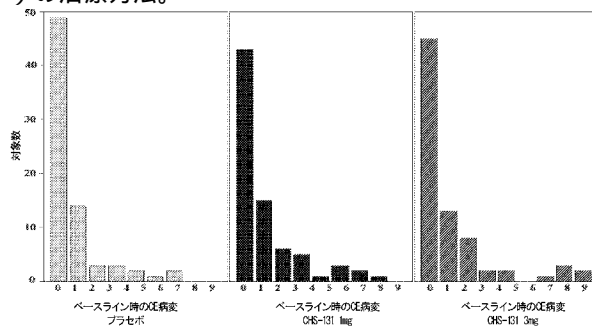
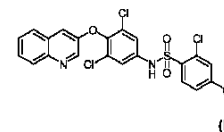
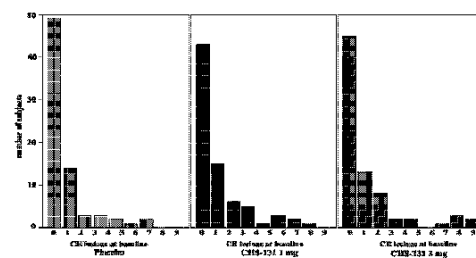


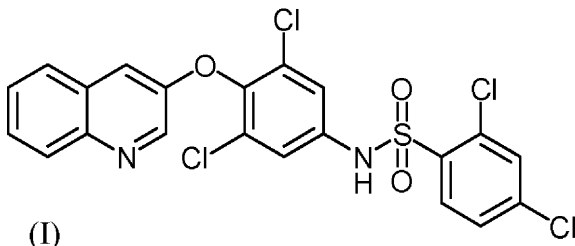
FIG. 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

女性の多発性硬化症を治療する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物



(I)

10

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で女性に投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 2】

前記多発性硬化症が再発寛解型多発性硬化症である、請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

式 (I) の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項1記載の方法。

## 【請求項 4】

前記一定の投与間隔が1日1回である、請求項1記載の方法。

## 【請求項 5】

前記治療有効量が約5～約10ミリグラムである、請求項1記載の方法。

20

## 【請求項 6】

前記治療有効量が約5ミリグラムである、請求項5記載の方法。

## 【請求項 7】

前記薬学的組成物が毎日女性に投与され、前記化合物の治療有効量が約5ミリグラムである、請求項1記載の方法。

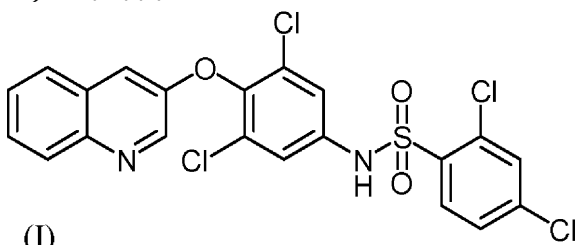
## 【請求項 8】

6か月間にわたり、女性のガドリニウムCE T1強調画像の新規病変数に、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の減少をもたらす、請求項1記載の方法。

## 【請求項 9】

多発性硬化症を患う対象における皮質萎縮を抑制する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物

30



(I)

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、前記方法。

40

## 【請求項 10】

前記多発性硬化症が再発寛解型多発性硬化症である、請求項9記載の方法。

## 【請求項 11】

式 (I) の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項9記載の方法。

## 【請求項 12】

前記一定の投与間隔が1日1回である、請求項9記載の方法。

## 【請求項 13】

前記治療有効量が約3～約10ミリグラムである、請求項9記載の方法。

## 【請求項 14】

50

前記治療有効量が約3ミリグラムである、請求項13記載の方法。

【請求項 15】

前記薬学的組成物が毎日対象に投与され、前記化合物の治療有効量が約3ミリグラムである、請求項9記載の方法。

【請求項 16】

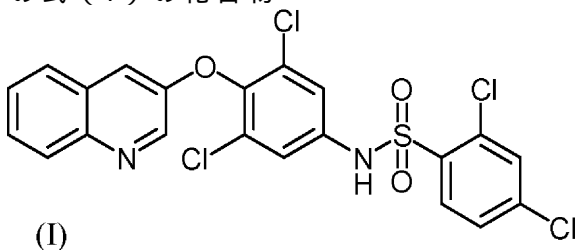
MS関連機能障害を抑制する、請求項9記載の方法。

【請求項 17】

前記MS関連機能障害が、総合障害度評価尺度（EDSS）または多発性硬化症機能評価（MSFC）によって決定される、請求項16記載の方法。

【請求項 18】

多発性硬化症を患う対象における皮質体積の減少を抑制する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物



またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 19】

前記多発性硬化症が再発寛解型多発性硬化症である、請求項18記載の方法。

【請求項 20】

式（I）の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項18記載の方法。

【請求項 21】

前記一定の投与間隔が1日1回である、請求項18記載の方法。

【請求項 22】

前記治療有効量が約3～約10ミリグラムである、請求項18記載の方法。

【請求項 23】

前記治療有効量が約3ミリグラムである、請求項22記載の方法。

【請求項 24】

前記薬学的組成物が毎日対象に投与され、前記化合物の治療有効量が約3ミリグラムである、請求項18記載の方法。

【請求項 25】

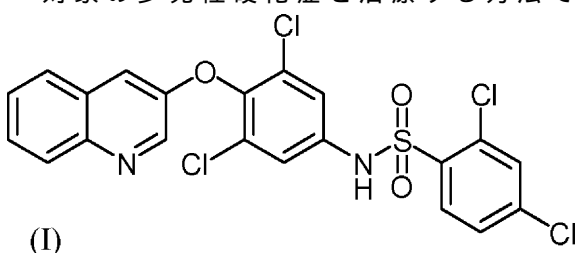
MS関連機能障害を抑制する、請求項18記載の方法。

【請求項 26】

前記MS関連機能障害が、総合障害度評価尺度（EDSS）または多発性硬化症機能評価（MSFC）によって決定される、請求項25記載の方法。

【請求項 27】

対象の多発性硬化症を治療する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物



またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含み、患者の皮質体積の減少を抑制し、患者のMS

10

20

30

40

50

関連機能障害を抑制する、前記方法。

【請求項 28】

前記多発性硬化症が再発寛解型多発性硬化症である、請求項27記載の方法。

【請求項 29】

式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項27記載の方法。

【請求項 30】

前記一定の投与間隔が1日1回である、請求項27記載の方法。

【請求項 31】

前記治療有効量が約3～約10ミリグラムである、請求項27記載の方法。

【請求項 32】

前記治療有効量が約3ミリグラムである、請求項31記載の方法。

【請求項 33】

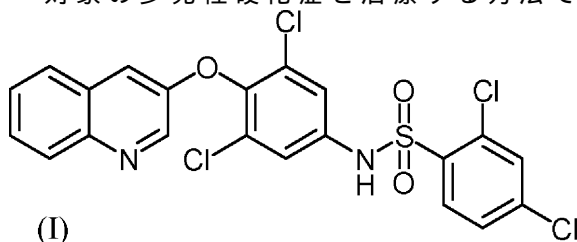
前記薬学的組成物が毎日対象に投与され、前記化合物の治療有効量が約3ミリグラムである、請求項27記載の方法。

【請求項 34】

前記MS関連機能障害が、総合障害度評価尺度(EDSS)または多発性硬化症機能評価(MSFC)によって決定される、請求項27記載の方法。

【請求項 35】

対象の多発性硬化症を治療する方法であって、治療有効量の式(1)の化合物



またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含み、患者の皮質体積の減少を抑制し、患者のCE病変数を減少させる、前記方法。

【請求項 36】

前記多発性硬化症が再発寛解型多発性硬化症である、請求項35記載の方法。

【請求項 37】

式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項35記載の方法。

【請求項 38】

前記一定の投与間隔が1日1回である、請求項35記載の方法。

【請求項 39】

前記治療有効量が約3～約10ミリグラムである、請求項35記載の方法。

【請求項 40】

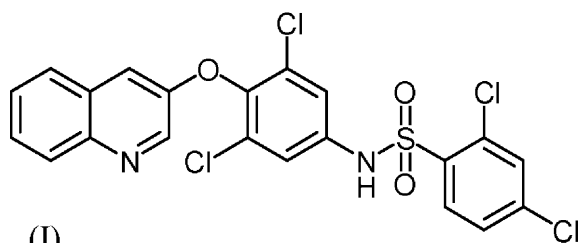
前記治療有効量が約3ミリグラムである、請求項39記載の方法。

【請求項 41】

前記薬学的組成物が毎日対象に投与され、前記化合物の治療有効量が約3ミリグラムである、請求項35記載の方法。

【請求項 42】

対象の多発性硬化症を治療する方法であって、治療有効量の式(1)の化合物



(I)

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含み、前記対象が、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与されていない対象よりも少ないCE病変またはT2病変を有する、前記方法。

10

【請求項43】

前記多発性硬化症が再発寛解型多発性硬化症である、請求項42記載の方法。

【請求項44】

式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項42記載の方法。

【請求項45】

前記一定の投与間隔が1日1回である、請求項42記載の方法。

【請求項46】

前記治療有効量が約3～約10ミリグラムである、請求項42記載の方法。

20

【請求項47】

前記治療有効量が約3ミリグラムである、請求項46記載の方法。

【請求項48】

前記薬学的組成物が毎日対象に投与され、前記化合物の治療有効量が約3ミリグラムである、請求項42記載の方法。

【請求項49】

治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与された前記対象が、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与されていない対象よりも少ないCE病変およびT2病変を有する、請求項42記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【背景技術】

【0001】

発明の背景

多発性硬化症すなわちMSは、筋肉の制御不能、視力低下、平衡感覚障害、感覚消失（例えば、しびれ）、または思考能力の低下をもたらす、脳および脊髄に発症する疾患である。

【0002】

MSでは、中枢神経系すなわちCNSを共に形成する脳および脊髄の一部が、自身の免疫系によって他者であると認識され、攻撃される。細胞レベルでは、CNSは、神経系の「思考する細胞」であるニューロン、およびグリア細胞で構成されており、多種多様の生体機能を実行する。ニューロンの細胞体は、神経回路網を束ねるワイヤのように機能する軸索によって互いに接続されている。CNSには何十億という軸索があり、この軸索は、シグナル伝達の損失を防ぐため、シグナル伝達の上速度を上げるため、およびシグナルの妨害を防ぐために、銅線のように絶縁される必要がある。ミエリンと呼ばれるCNSの絶縁体は、グリア細胞の特殊な細胞小器官であり、この細胞が軸索を取り巻くミエリンを形成する。MSでは、ミエリンの要素が、個体自身の免疫系によって他者として認識され、攻撃される。これらの免疫攻撃の結果として、ミエリンは破壊され、多くの場合、付随する軸索もまた損傷し、死に至る。これは、再ミエリン化の段階で中断される反復性の過程である。しかしながら、ミエリンは再形成できるが、ミエリンを産生できる細胞のプールは最終的に枯渇し、その結果、慢性CNS脱髄の領域が生じ、斑としても知られる瘢痕を最終的に形成する。こうした瘢痕の形成が硬化症として知られている。硬化症のこの過程が繰り返される場

40

50

合、結果として生じるMSの形態を再発／寛解型MSと呼ぶ。寛解が起きない、一次進行型MSと呼ばれる、より稀な別のMSの形態も存在する。いずれの症例においても、ミエリンがないと、脳および脊髄を通して伝達される電気シグナルが混乱するかまたは停止する。その結果、脳の患部はメッセージを適切に送受信できなくなる。MSの症状を引き起こすのが、この情報伝達の破綻である。

#### 【0003】

MSを患う人によっては、MS症状の頻度および重症度を低下させることができる利用可能な種々の医薬が存在する。症状は、一次、二次、および三次という3つのカテゴリーに分類することができる。一次症状は脱髄過程の直接的な結果である。脱髄により、筋肉への電気シグナル（筋肉を適切に動かせるようにする電気シグナル）および身体の器官への電気シグナル（身体の器官が正常な機能を発揮できるようにする電気シグナル）の伝達が損なわれる。症状としては、脱力、振戦、刺痛、しびれ、平衡感覚障害、視力障害、麻痺、ならびに膀胱および腸の問題が挙げられる。

10

#### 【0004】

二次症状は一次症状に起因して起こる。例えば、麻痺（一次症状）が、床ずれ（褥瘡）をもたらす可能性があり、膀胱または尿失禁の問題が、高頻度の再発性尿路感染症を引き起こす可能性がある。これらの症状を治療することはできるが、理想的な目標は、一次症状を治療することによって二次症状に効果をもたらすことである。

#### 【0005】

三次症状は、一次症状および二次症状に付随する社会的、心理学的、および職業的な合併症である。例えば、うつは、MSを患う人の間でよくある問題である。

20

#### 【0006】

多発性硬化症の経過は、非常に変化しやすい。特に、この疾患の最初期の段階は、ある程度予測不能なこともある。このように不確実であることから、医師は、「おそらく」または「たぶん」MSを有していると患者に伝えることが多い。診断は、臨床像の組み合わせ、磁気共鳴画像法（「MRI」）およびその他の検査での所見、ならびに再発のパターンに基づいて行われる。今のところ、各人の疾患がどのように進行するかを予測する方法はない。MSの確定診断がなされ得るまで、長期間を要することが多い。MSが辿る主な経過は3つある。

#### 【0007】

再発寛解型MS（「RRMS」）は、「増悪」と呼ばれる予測不能な急性の発作を特徴とし、症状の悪化の後、いくらかの機能が完全に回復するか、部分的に回復するか、または回復しない。これらの発作は、数日間から数週間にわたって発生するとみられる。発作からの回復には、数週間、時には数か月間を要する。この疾患は、発作の間の期間は悪化しない。このパターンは通常、ほとんどの人において、MSの経過の初期に起きる。

30

#### 【0008】

一次進行型MSは、いかなる明らかな再発および寛解もなく、障害の一定した進行を特徴とする。この疾患の形態が起こるのは、MS患者全体の15%にすぎないが、40歳以降にこの疾患を発症する人に、より一般的である。

#### 【0009】

二次進行型MSは、最初は再発寛解型の経過から始まるが、後に進行性疾患へと発展する。この疾患の進行性の部分は、MS発病の直後に始まることもあれば、数年後から数十年後に起こることもある。

40

#### 【0010】

実際のMSの増悪は、脳脊髄系神経の炎症（すなわち腫脹）領域、続いてミエリンの破壊である脱髄と呼ばれるものによって引き起こされる。ミエリンは、神経線維を取り巻いて保護する脂肪の鞘である。MSの増悪は、軽度であり、顕著な機能障害を引き起こさないこともあれば、人の日常生活を著しく妨げることもある。治療しなければ、増悪は数日間から数週間続くおそれがあるが、数か月間にまで及ぶこともある。

#### 【0011】

50

皮質萎縮、すなわち体積の減少は、多発性硬化症の重要な要素であることが知られている。萎縮は疾患の初期段階に表れる。体積減少は、単に水分損失およびそれに続く組織の収縮によるものではなく、機能的組織の消失によるものと考えられている。したがって、それは、MS患者の臨床（特に認知）機能障害と関連性がある。MSの発症機序はまだ知られていないため、皮質体積の減少を遅延、停止、または逆転し、さらにまたMSによって生じる臨床機能障害を遅延、停止、または逆転する治療が必要である。

#### 【 0 0 1 2 】

多発性硬化症が患者に及ぼす影響を診断および判断するためにいくつかの方法が使用されている。マクドナルド基準は、臨床的根拠に基づく多発性硬化症の診断、およびMSと一致するMRI病変の診断に使用される。総合障害度評価尺度（EDSS）は、8項目の機能別障害度（FS）について障害を定量化するものであり、神経科医はこれらのそれぞれに機能別障害度評価尺度（FSS）を割り当てることができる。多発性硬化症機能評価（MSFC）は、3要素から構成される、標準的、定量的な機能評価である。MSFCの3つの要素は、脚の機能 / 歩行、腕 / 手の機能、および認知機能を測定するものである。EDSSおよびMSFCのスコアは、薬物がMS患者の認知機能または身体機能の低下を改善または予防するかどうかを判断するのに有用である。薬物が患者のEDSSまたはMSFCスコアを低下させれば、その薬物はMS関連の機能障害を抑制すると言える。

10

#### 【 0 0 1 3 】

CHS-131（別称INT-131）は、PPAR の新規の画期的な選択的調節薬であり、血液脳関門を通過し、全身性免疫抑制のエビデンスを伴わずに、中枢神経系で強力な抗炎症作用を発揮する。CHS-131は、600人を超える複数の適応症の患者で試験され、実験的自己免疫性脳脊髄炎の動物モデルにおいて臨床転帰および神経病理学的転帰を改善することが示されている。

20

#### 【 0 0 1 4 】

CHS-131は他のPPAR アゴニストとは構造的に異なる。CHS-131は、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンのTZD（グリタゾン）分子骨格を欠いている。したがって、CHS-131は、ヘリックス12に接触することなくAF2（転写活性化機能2）ヘリックスに結合する。その結果、CHS-131は、PPAR 機能を選択的に活性化する。

#### 【 0 0 1 5 】

PPAR タンパク質の機能は、特異的補因子 / 共抑制因子の動員によってリガンド依存的、補因子依存的に標的遺伝子の転写を制御する。このような複雑なコンビナトリアルケミストリーメカニズム、およびCHS-131固有の構造の結果として、PPAR の選択的活性化の効果を予測することは困難である。例えば、CHS-131を投与している対象には、TZD誘発性の有害事象がないことが示されている。したがって、CHS-131によってもたらされる転写活性化は他のPPAR アゴニストとは異なっている。結果として、CHS-131が他のPPAR アゴニストのような影響を患者に及ぼすとは考えにくい。

30

#### 【 0 0 1 6 】

CHS-131化合物はかつてMSの治療に提案されたことがあるが（米国特許第9,061,020号（特許文献1）を参照）、CHS-131が皮質体積の減少を抑制できるかどうか、またCHS-131がMS患者の認知機能または身体機能の低下を改善または予防できるかどうかを判断することは依然として重要である。

40

#### 【 先行技術文献 】

#### 【 特許文献 】

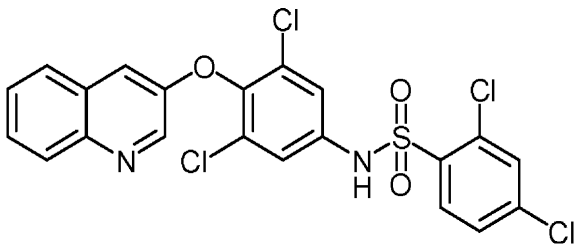
#### 【 0 0 1 7 】

#### 【 特許文献 1 】 米国特許第9,061,020号

#### 【 発明の概要 】

#### 【 0 0 1 8 】

本発明は、治療有効量の式（I）の化合物



またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、多発性硬化症を患う対象における皮質萎縮を抑制する方法に関する。

【0019】

一態様では、薬学的組成物は毎日対象に投与され、化合物の治療有効量は約3ミリグラムである。

【0020】

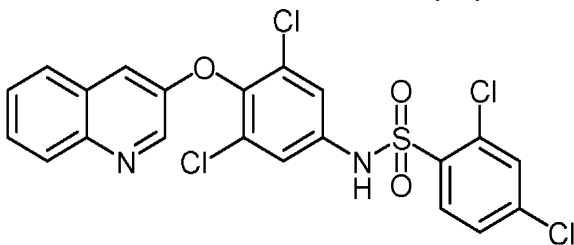
本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、多発性硬化症を患う対象における皮質体積の減少を抑制する方法に、さらに関する。

【0021】

一態様では、薬学的組成物は毎日対象に投与され、化合物の治療有効量は約3ミリグラムである。

【0022】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物



またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で女性に投与することを含む、女性の多発性硬化症を治療する方法に、さらに関する。

【0023】

一態様では、薬学的組成物は毎日女性に投与され、化合物の治療有効量は約5ミリグラムである。

【0024】

一態様では、この方法は、6か月間にわたり、女性のガドリニウムCE T1強調画像の新規病変数に、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の減少をもたらす。

【0025】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、対象の多発性硬化症を治療する方法であって、患者の皮質体積の減少を抑制し、患者のMS関連機能障害を抑制する方法に、さらに関する。

【0026】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、対象の多発性硬化症を治療する方法であって、患者の皮質体積の減少を抑制し、患者のCE病変数を減少させる方法に、さらに関する。

【0027】

10

20

30

40

50



本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、対象の多発性硬化症を治療する方法であって、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与されていない対象よりも少ないCE病変またはT2病変を対象が有する方法に、さらに関する。

【0028】

一態様では、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与された対象は、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与されていない対象よりも少ないCE病変およびT2病変を有する。

【0029】

上記態様のいずれか1つにおいて、多発性硬化症は再発寛解型多発性硬化症であり得る。

【0030】

上記態様のいずれか1つにおいて、式(1)の化合物はベシル酸塩の形態であり得る。

【0031】

上記態様のいずれか1つにおいて、一定の投与間隔は1日1回であり得る。

【0032】

上記態様のいずれか1つにおいて、治療有効量は、約1ミリグラム超、少なくとも約3ミリグラム、少なくとも約5ミリグラム、約1~約3ミリグラム、約3~約10ミリグラム、約3~約5ミリグラム、約3ミリグラム、約4ミリグラム、約5ミリグラム、約5~約7ミリグラム、約5~約10ミリグラム、約6ミリグラム、約7ミリグラム、8ミリグラム、約9ミリグラム、または約10ミリグラムであり得る。

【0033】

上記態様のいずれか1つにおいて、方法はMS関連機能障害を抑制することができる。

【0034】

上記態様のいずれか1つにおいて、MS関連機能障害は、総合障害度評価尺度(EDSS)または多発性硬化症機能評価(MSFC)によって決定されることがある。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】ベースライン時の対象のCE病変。

【図2】6か月時点での累積CE病変の減少。

【図3】6か月時点での新規または拡大T2病変の減少。

【図4】6か月時点での全脳体積の減少の防止。

【図5】3か月時点での皮質体積およびEDSSスコアの変化。

【図6】6か月時点での皮質体積およびEDSSスコアの変化。

【図7】6か月にわたる新規GAD CE T1病変の合計に対する、6か月時点でのベースラインからの新皮質体積の変化率。

【発明を実施するための形態】

【0036】

発明の詳細な説明

略語および定義

本明細書において使用される略語は、特に定義されない限り、従来通りである。

【0037】

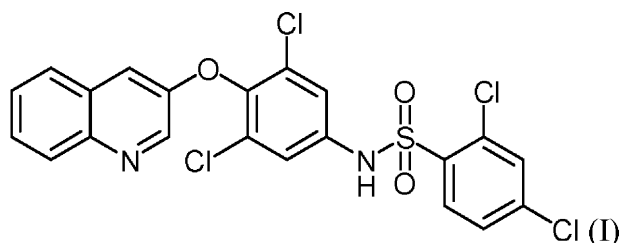
CHS-131またはINT-131とは、式(1)

10

20

30

40



の化合物を指す。

CHS-131は、米国特許第US 7,041,691号；同第US 6,200,995号；同第US 6,583,157号および同第US 6,653,332号において以前に開示され特性決定されており、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0038】

用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」とは、疾患および/またはその付随症状を軽減するかまたは抑止する方法を指す。

【0039】

用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」とは、ある疾患に罹る確率を低下させるかまたは可能性をなくす方法を指す。

【0040】

用語「治療有効量」とは、治療される病態もしくは障害の症状のうちの1つまたは複数の発生を予防するか、またはある程度軽減するのに十分である、投与される化合物の量を指す。

20

【0041】

本明細書において、用語「対象」は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むがそれらに限定されない哺乳動物などの動物を含むと定義される。好ましい態様では、対象はヒトである。

【0042】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本明細書に記載される化合物にみられる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が相対的に酸性の官能基を含む場合、中性形態であるそのような化合物を十分量の望ましい塩基と、未希釈でまたは好適な不活性溶媒中で接触させることによって塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能基を含む場合、中性形態であるそのような化合物を十分量の望ましい酸と、未希釈でまたは好適な不活性溶媒中で接触させることによって酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギネートなどのようなアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照）。本発明のある特定の化合物は、この化合物が塩基付加塩または酸付加塩のいずれにも変換されるのを可能にする、塩基性と酸性の官能基の両方を含む。

30

40

【0043】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来法にて親化合物を単離することにより得てもよい。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解性などの特定の物理的特性が種々の塩の形態とは異なるが、他の点では、これらの塩は本発明の目的とする化合物の

50

親の形態と等価である。

【 0 0 4 4 】

塩形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受け、本発明の化合物を生じさせる化合物である。さらに、プロドラッグは、エクスピボ環境中で化学的または生化学的方法によって本発明の化合物に変換され得る。例えば、好適な酵素または化学試薬とともに経皮パッチ式リザーバーに置かれたとき、プロドラッグは本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、場合によっては、親薬物よりも投与しやすい場合があるため、有用であることが多い。プロドラッグが経口投与によって生物学的に利用可能であっても、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物と比べて、薬理的組成物において改善された溶解性を有することがある。プロドラッグの加水分解切断または酸化活性化を利用するもののような、多種多様のプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。限定されないが、プロドラッグの例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後活性な実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される本発明の化合物であると考えられる。さらなる例として、本発明の化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

10

【 0 0 4 5 】

本発明のある特定の化合物は、水和形態を含め、非溶媒和形態で、ならびに溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に包含されると意図される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在し得る。一般に、あらゆる物理的形態が、本発明で企図される用途に関して等価であり、本発明の範囲内であると意図される。

20

【 0 0 4 6 】

本発明のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、および個々の異性体はすべて本発明の範囲内に包含されると意図される。

【 0 0 4 7 】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する原子の1つまたは複数に、非天然比の原子同位体も含み得る。例えば、トリチウム（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素125（ $^{125}\text{I}$ ）、または炭素14（ $^{14}\text{C}$ ）などの放射性同位体を用いて、化合物が放射性標識されていてもよい。本発明の化合物の同位体型はすべて、放射性であるか否かを問わず、本発明の範囲内に包含されると意図される。

30

【 0 0 4 8 】

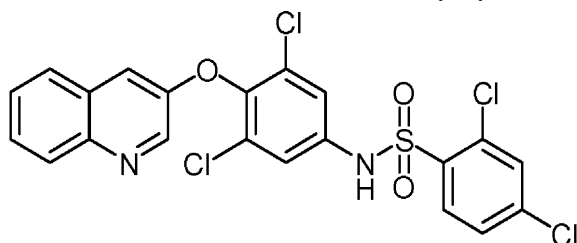
本発明はまた、対象への投与に適したCHS-131を含む薬学的組成物で、それを必要とする対象を治療する方法を含む。本発明の方法における使用に適したCHS-131の薬学的組成物は、CHS-131を含む固体、ゲル、および液体の組成物を含むがそれに限定されるわけではない。薬学的組成物は、例えば、局所投与、経口投与、または非経口投与（例えば、皮下、静脈内）により投与することができる。上記分類の範囲内である具体的な投与経路は当業者に公知である。CHS-131製剤の非限定的な例は、その全体が参照により本明細書に組み入れられるUS 9,675,603に開示されている。

40

【 0 0 4 9 】

本発明の態様

本発明は、治療有効量の式（I）の化合物



50

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、多発性硬化症を患う対象における皮質萎縮または皮質体積の減少を抑制する方法に関する。

【0050】

一態様では、薬学的組成物は毎日対象に投与され、化合物の治療有効量は約3ミリグラムである。

【0051】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、多発性硬化症を患う対象における皮質体積の減少を抑制する方法に、さらに関する。

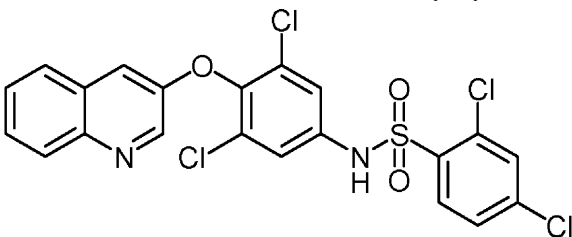
10

【0052】

一態様では、薬学的組成物は毎日対象に投与され、化合物の治療有効量は約3ミリグラムである。

【0053】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物



20

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で女性に投与することを含む、女性の多発性硬化症を治療する方法に、さらに関する。

【0054】

一態様では、薬学的組成物は毎日女性に投与され、化合物の治療有効量は約5ミリグラムである。

【0055】

一態様では、この方法は、6か月間にわたり、女性のガドリニウムCE T1強調画像の新規病変数に、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%の減少をもたらす。

30

【0056】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、対象の多発性硬化症を治療する方法であって、患者の皮質体積の減少を抑制し、患者のMS関連機能障害を抑制する方法に、さらに関する。

【0057】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、対象の多発性硬化症を治療する方法であって、患者の皮質体積の減少を抑制し、患者のCE病変数を減少させる方法に、さらに関する。

40

【0058】

本発明は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を一定の投与間隔で対象に投与することを含む、対象の多発性硬化症を治療する方法であって、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与されていない対象よりも少ないCE病変またはT2病変を対象が有する方法に、さらに関する。

【0059】

一態様では、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与された対象は、治療有効量の式(1)の化合物を含む薬学的組成物を投与されていない対象よりも少ないIC

50

E病変およびT2病変を有する。

【0060】

上記態様のいずれか1つにおいて、多発性硬化症は再発寛解型多発性硬化症であり得る。

【0061】

上記態様のいずれか1つにおいて、式(1)の化合物はベシル酸塩の形態であり得る。

【0062】

上記態様のいずれか1つにおいて、一定の投与間隔は1日1回であり得る。

【0063】

上記態様のいずれか1つにおいて、治療有効量は、約1ミリグラム超、少なくとも約3ミリグラム、少なくとも約5ミリグラム、約1～約3ミリグラム、約3～約10ミリグラム、約3～約5ミリグラム、約3ミリグラム、約4ミリグラム、約5ミリグラム、約5～約7ミリグラム、約5～約10ミリグラム、約6ミリグラム、約7ミリグラム、8ミリグラム、約9ミリグラム、または約10ミリグラムであり得る。

10

【0064】

上記態様のいずれか1つにおいて、方法はMS関連機能障害を抑制することができる。

【0065】

上記態様のいずれか1つにおいて、MS関連機能障害は、総合障害度評価尺度(EDSS)または多発性硬化症機能評価(MSFC)によって決定されることがある。

【0066】

これ以降、以下の非限定的な実施例によって本発明をさらに説明する。

20

【実施例】

【0067】

#### 実施例1 - 多発性硬化症患者の第2相試験

多発性硬化症(MS)の治療を対象としたCHS-131の第2相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同臨床試験を実施した。主要評価項目は、6か月以上にわたる毎月のMRIでのガドリニウム造影(CE)T1強調画像の新規病変数であった。

【0068】

本試験には、登録の3年以内に疾患の再発期および寛解期(RRMS)と診断されたMS患者を登録した。患者は治療未経験であり、登録の12か月以内に1個超のガドリニウム陽性病変を有し、スクリーニング時に0～6の総合障害度評価尺度(EDSS)を有している必要があった。

30

【0069】

パート1は、二重盲検、並行群間6か月試験であった。患者は、ロシアの21施設にて3mgもしくは1mgのCHS-131経口薬またはプラセボに1:1:1の比率で無作為に割り付けた。米国ニューヨーク州バッファローのBuffalo Neuroimaging and Analysis Centerで、毎月のMRIを盲検で読み取った。パート2は、臨床応答、MRIでのCE病変、および安全性を評価するために、全対象を1日1mgのCHS-131に移行した、非盲検の6か月長期安全性試験である。

【0070】

患者の内訳およびベースライン特性を以下の表1および2にまとめる。

40

【0071】

(表1)内訳

	3 mg CHS-131	1 mg CHS-131	プラセボ
無作為割付および投与	76	76	75
パート1の完了した有効性データ	70	70	69
パート1を完了	73 (96.1%)	74 (97.4%)	72 (96.0%)
中止	3 (3.9%)	2 (2.6%)	3 (4.0%)
妊娠または未避妊	1	0	1
同意撤回	2	1	1
追跡不能	0	1	0
その他	0	0	1

10

## 【 0 0 7 2 】

(表2) ベースライン時の患者の特性

	3 mg CHS-131	1 mg CHS-131	プラセボ
無作為割付および投与	76	76	75
女性:	60.5%	60.5%	74.3%
白人:	100%	100%	100%
平均年齢(年数)	30.5	30.8	31.9
年齢範囲(年数)	19-47	19-49	19-50
平均ボディマス指数 (kg/m <sup>2</sup> )	23.4	23.5	24.2
平均 EDSS	2.2	2.0	2.1

20

## 【 0 0 7 3 】

3mg群、1mg群、およびプラセボ群の間でベースライン特性に有意差はなかった。図1は、各群で、CE病変数に対応する対象数の分布が類似していたことを示している。各群はまた、ベースライン時の年齢、性別、ボディマス指数 (BMI)、EDSS、および疾患期間が類似していた。

30

## 【 0 0 7 4 】

第2相試験の結果  
造影病変

CHS-131による治療の結果、CE病変が減少した。6か月にわたる新規CE病変の平均累積数は、3mgのCHS 131 (n = 70) では4.2 (LSMean3.10)、1mgのCHS 131 (n = 70) では7.6 (LSMean5.15)、およびプラセボ (n = 69) では7.8 (LSMean6.49)であった。反応は用量依存的であった。適切な統計的モデリング (例えば、完了した有効性データがある患者) に基づくと、3mgのCHS-131による新規CE病変の発生率は、プラセボによる場合よりも有意に低く (52%減少) (p=0.003)、1mgのCHS-131による発生率はプラセボによる場合よりも21%低かった。図2は、これらのLSMeanデータのグラフ表示である。

40

## 【 0 0 7 5 】

## T2病変

CHS-131による治療の結果、新規の拡大T2病変が減少した。

## 【 0 0 7 6 】

6か月にわたる新規病変および拡大病変の平均数は、3mgのCHS 131 (n = 76) では3.43、1mgのCHS 131 (n = 76) では4.21、およびプラセボ (n = 74) では4.89であった。反応は用量依存的であった。LSMean分析に基づくと、3mgのCHS-131による治療の結果、プラセボと比較してT2病変が30%減少した (p=0.0767)。1mgのCHS-131による治療の結果、プラセボと比較してT2病変が14%減少した。図3は、これらのデータのグラフ表示を示す。

## 【 0 0 7 7 】

50

T2病変の減少は、CHS-131による治療が神経保護をもたらすことを示している。

【 0 0 7 8 】

総合障害度評価尺度（EDSS）スコア

以下の表に全分析集団に関するEDSSスコアを報告する。

【 0 0 7 9 】

（表 3）EDSSスコア

		CHS-131 3mg (N=76)	CHS-131 1mg (N=76)	プラセボ (N=74)
ベースライン EDSS	n	76	76	74
	平均 (SD)	2.18 (0.851)	2.04 (0.944)	2.12 (0.823)
3 か月 EDSS	n	74	74	74
	平均 (SD)	2.17 (0.945)	2.03 (0.961)	2.15 (0.913)
	ベースライン からの変化率	-0.46%	-0.49%	1.42%
6 か月 EDSS	n	73	74	73
	平均 (SD)	2.08 (0.846)	1.98 (0.974)	2.19 (0.949)
	ベースライン からの変化率	-4.59%	-2.94%	3.30%

10

20

【 0 0 8 0 】

プラセボを投与されている患者のEDSSスコアは時間の経過とともに増加した。しかし、毎日1mgまたは3mgのCHS-131を投与した患者は、3か月および6か月の時点でEDSSスコアが低下していた。これは、CHS-131を摂取しているMS患者で、機能障害が減少していることを示す。

【 0 0 8 1 】

年間再発率（ARR）

ARRは、3mgのCHS-131（0.26）と1mg（0.28）の両方でプラセボ（0.35）と比較して低かった。したがって、CHS-131を投与することは、神経学的機能の悪化（例えば、再燃または増悪）の再発が起こる率を低下させる。換言すれば、CHS-131の投与は再発から再発までの期間を長くする。

30

【 0 0 8 2 】

安全性

最も一般的であった（全体の2%未満）、治療下で発現した有害事象（AE）は、気道感染症、気道感染症、および頭痛であった。試験の最初の6か月間で、3mgのCHS-131群、1mgのCHS-131群、およびプラセボ群で、それぞれ患者の34.2%、26.3%、および37.3%にAEが報告された。治療関連のAEは、3mgのCHS-131群、1mgのCHS-131群、およびプラセボ群で、それぞれ患者の10.5%、3.9%、および8.0%に報告された。試験の12か月間にわたり肝機能検査（LFT）の値が上昇したため、1人の対象の試験を中止した。CHS-131に関して新たな安全性のシグナルは検出されなかった。PPAR フルアゴニストに、免疫抑制、心血管系、または他の一般的な毒性のエビデンスは観察されなかった。

40

【 0 0 8 3 】

結論

この試験は、3mgのCHS-131による新規CE病変の発生率が6か月間にわたりプラセボと比較して統計的に有意に低下していることを実証した。CHS-131の投与はまた、新規および拡大T2病変も減少させた。さらに、CHS-131によりMS患者のAARが減少した。CHS-131は、一般的に忍容性が高く、免疫抑制のエビデンスもなかった。

【 0 0 8 4 】

50

## 実施例2．CHS-131の性別投与

実施例1に記載した6か月の試験期間が完了した時点で、試験集団全体について、および男性と女性を個別に、ガドリニウムCE T1強調画像の新規病変数を評価した。ガドリニウムCE T1強調画像の新規病変について、試験から観察された全データを以下の表4に報告する。

【0085】

(表4) 6か月、毎月のMRIでの投与群ごとのガドリニウムCE T1強調画像の新規病変の平均数

用量 (mg)	男女		男性		女性	
	病変の平均数	プラセボからの変化率	病変の平均数	プラセボからの変化率	病変の平均数	プラセボからの変化率
0	7.96		8.53		7.76	
1	7.19	-9.6%	5.93	-30.4%	8.01	3.2%
3	4.51	-43.3%	3.81	-55.4%	4.97	-36.0%

【0086】

病変の変化率は、最小二乗平均 (LSMean) 分析によって評価した。このような分析では、カテゴリー共変量 (例えば、治療、センター、性別) と連続共変量 (例えばベースライン指標) の両方を含む複数の要因を考慮することができる。

【0087】

(表5) 6か月にわたる毎月のMRIでの投与群ごとのガドリニウムCE T1強調画像の新規病変の平均数の最小二乗平均分析

用量 (mg)	男女		男性		女性	
	病変の 最小二乗平均数	プラセボから の変化率*(p値)	病変の 最小二乗平均数	プラセボから の変化率*(p値)	病変の 最小二乗平均数	プラセボから の変化率*(p値)
0	6.49		8.35		5.79	
1	5.15	-21% (0.3049)	4.31	-48% (0.0827)	5.48	-5% (0.8481)
3	3.10	-52% (0.0016)	2.42	-71% (0.0012)	4.18	-28% (0.2516)

\*治療：プラセボのLSMean比の逆数。

【0088】

これらのデータは、全体として、試験された用量で新規T1病変の数が減少すると共に、全体集団において用量3mgが統計的に有意な53%の減少をもたらしたことを示している。

【0089】

データはまた、1mgおよび3mgの用量に対して、男性が女性よりも反応が良好であることを示している。すなわち、CHS-131を毎日1mg摂取している場合にも、または3mg摂取している場合にも、男性におけるガドリニウムCE T1強調画像の新規病変の平均数に、より大きな減少がみられた。毎日1mgのCHS-131は、女性においてガドリニウムCE T1強調画像の新規病変の平均数に実質的な減少をもたらさなかった。しかしながら、3mgのCHS-131を摂取している女性は、病変の実質的な減少を示した。

【0090】

CHS-131には用量依存的反応がみられ、かつ女性対象は試験用量がより多いときに反応を示していることから、1日あたり3mgを超える用量のCHS-131が、女性にとって、より大きな治療的利益をもたらすと予想される。

【0091】

## 分析

CHS-131の用量が多い方が女性に利益をもたらすという仮説を試験し、女性にとって有効なCHS-131の用量を同定するために、用量反応曲線を算出した。用量反応曲線を算出して、男性および女性について様々な1日用量のCHS-131の有効性を決定した。用量反応曲線は、以下の式：

10

20

30

40

50



$RDose = \exp \cdot \text{用量} +$   
を有すると推定した。

【 0 0 9 2 】

6か月間に観察された新規GAD CE病変の合計、および0mg、1mg、3mgの数値投与量を用いて、負の二項回帰からパラメーター を決定した。パラメーター および は、6か月間に観察された新規GAD CE病変の平均合計に対して最小二乗法を用いて決定した。

【 0 0 9 3 】

(表6) 用量反応曲線のパラメーター

パラメーター	全体	男性	女性
$\alpha$	7.94	8.66	7.92
$\beta$	-0.20	-0.26	-0.16
$\gamma$	0.26	-0.36	0.38

10

【 0 0 9 4 】

臨床試験データに基づいて、1日あたり1～10mgの範囲のCHS-131用量で6か月にわたってみられるであろうガドリニウムCE T1強調画像の新規病変の予想数を算出した。以下の表7は、用量0mgでの病変数と比較した減少率を表形式で報告したものである。

【 0 0 9 5 】

(表7) 用量0mgでの病変数と比較した、各用量のCHS-131での6か月にわたるガドリニウムCE T1強調画像の新規病変の予想される減少

CHS-131 用量 (mg)	男女		男性		女性	
	病変数	抑制率	病変数	抑制率	病変数	抑制率
0	8.20	0.00%	8.30	0.00%	8.30	0.00%
1	6.79	17.20%	6.33	23.73%	7.14	13.98%
2	5.63	31.34%	4.81	42.05%	6.15	25.90%
3	4.67	43.05%	3.64	56.14%	5.31	36.02%
4	3.89	52.56%	2.73	67.11%	4.59	44.70%
5	3.24	60.49%	2.03	75.54%	3.97	52.17%
6	2.71	66.95%	1.49	82.05%	3.45	58.43%
7	2.27	72.32%	1.07	87.11%	3.00	63.86%
8	1.92	76.59%	0.74	91.08%	2.62	68.43%
9	1.62	80.24%	0.49	94.10%	2.29	72.41%
10	1.38	83.17%	0.30	96.39%	2.01	75.78%

20

30

【 0 0 9 6 】

これらのデータは、用量を増やすことで、MS患者において新規病変数が減少するであろうことを示している。表7は、いかなるプラセボ効果も考慮しておらず、処置群における相対的減少を示す。これらのデータに基づくと、実測データにおいて統計的に有意であった、男性の1日あたり3mgという用量は、新規病変数を56%減少させることになる。女性では、1日あたり5mg用量で新規病変数が52%減少し、男性の1日あたり3mg用量と同等であることを表7は示している。したがって、MSの女性を治療できるであろうCHS-131は1日あたり少なくとも5mgと予想される。

40

【 0 0 9 7 】

プラセボ効果を考慮するため、CHS-131の各用量での6か月にわたるガドリニウムCE T1強調画像の新規病変数の変化率を表8に示す。

【 0 0 9 8 】

(表8) プラセボ群と比較した、CHS-131の各用量での6か月にわたるガドリニウムCE T1強調画像の新規病変の予想される減少

	男女		男性		女性	
INT-131 用量 (mg)	病変数	プラセボからの 変化率	病変数	プラセボからの 変化率	病変数	プラセボからの 変化率
0	8.20	-17.2%	8.30	-23.7%	8.30	-13.9%
1	6.79	-31.4%	6.33	-42.0%	7.14	-25.9%
2	5.63	-43.0%	4.81	-56.1%	6.15	-36.0%
3	4.67	-52.6%	3.64	-67.1%	5.31	-44.7%
4	3.89	-60.5%	2.73	-75.5%	4.59	-52.1%
5	3.24	-66.9%	2.03	-82.1%	3.97	-58.5%
6	2.71	-72.3%	1.49	-87.1%	3.45	-63.9%
7	2.27	-76.6%	1.07	-91.0%	3.00	-68.5%
8	1.92	-80.2%	0.74	-94.1%	2.62	-72.4%
9	1.62	-83.2%	0.49	-96.4%	2.29	-75.8%
10	1.38	-100.0%	0.30	-100.0%	2.01	-100.0%

10

## 【 0 0 9 9 】

表8に示す結果は、プラセボ効果を考慮した場合でも、女性では1日あたり5mg用量で、プラセボと比較して病変が56%減少するであろうことを示している。これは、実測データにおいて統計的に有意な減少をもたらした、1日あたり5mg用量を摂取する男性について算出された減少（67%）に近い。

20

## 【 0 1 0 0 】

本試験分析における、1日あたり3mgのCHS-131用量による、男性での新規T1病変の統計的に有意な71%の減少は、表8の用量反応曲線での新規病変の67%の減少と合致する。これらの値の類似性に基づけば、この用量反応曲線はCHS-131の用量の有効性を確定するための優れた手段となる。さらに、CHS-131は臨床試験で安全であることが報告されている。したがって、1日あたり3mgを超える用量のCHS-131を対象に安全に投与して、改善された治療的利益を達成できることが期待される。

## 【 0 1 0 1 】

3mgのCHS-131が男性で新規病変の統計的に有意な減少をもたらしたことから、女性において類似する比率の新規病変の減少が、CHS-131の有効量と相関すると予想される。したがって、用量反応曲線に基づくと、少なくとも1日あたり5mgのCHS-131で女性のMSを治療できると考えられる。用量反応曲線はまた、1日あたり少なくとも6mg、1日あたり7mg、1日あたり8mg、1日あたり9mg、および1日あたり10mgのCHS-131用量が、女性におけるMSの治療に有効であろうという結論を裏付けている。

30

## 【 0 1 0 2 】

実施例3 . CHS-131は皮質体積および全脳体積の減少を抑制する

実施例1に記載の6か月の試験期間の完了時に、新皮質体積および全脳体積の変化を評価した。

## 【 0 1 0 3 】

3mg群およびプラセボ群について、ベースラインと比較した3か月および6か月時点の新皮質体積の変化を以下の表9に報告する。

40

## 【 0 1 0 4 】

## 皮質体積

CHS-131による毎日の治療は、皮質体積の減少を防止する。

## 【 0 1 0 5 】

（表9）3か月および6か月にわたる皮質体積の変化

		CHS-131 3mg (N=76)	CHS-131 1mg (N=76)	プラセボ (N=74)
ベースラインから 3か月までの変化率	n	61	57	57
	平均 (SD)	-0.297 (1.4133)	-0.706 (1.5465)	-0.517 (1.1400)
	中央値	-0.325	-0.746	-0.449
ベースラインから 6か月までの変化率	n	56	50	45
	平均 (SD)	-0.709 (1.4809)	-1.350 (1.6398)	-1.077 (1.2227)
	中央値	-0.832	-1.428	-1.144

## 【 0 1 0 6 】

ベースライン体積は、頭部の大きさで正規化した。変化率は、SIENAX - マルチタイムポイント (MTP3) アルゴリズムによって計算する。体積の平均変化の差を算出して、CHS-131による治療の効果を決定した。結果を以下の表10に報告する。

## 【 0 1 0 7 】

(表 10) 3か月時点および6か月時点での皮質体積の差

	CHS-131 3mg での皮質体積減少率	プラセボ での皮質体積減少率	CHS-131による 皮質体積減少の抑制
3 か月	-0.297	-0.517	42.6%
6 か月	-0.709	-1.077	34.2%

## 【 0 1 0 8 】

驚くべきことに、これらのデータは、3mgのCHS-131による治療が、プラセボと比較して、皮質体積の減少を、3か月時点で42.6%、6か月時点で34.2%抑制したことを示している。1mgのCHS-131で治療した患者では、皮質体積の減少の抑制は観察されなかった。

## 【 0 1 0 9 】

1mgのCHS-131は、3mg用量と同様に、プラセボと比較してCE病変の数を減少させたため、この結果は予想外である。それゆえ、1日3mgのCHS-131用量によってのみ、MS患者の皮質体積の減少が抑制されたことは驚くべきことである。したがって、皮質体積の減少を抑制するには、1日1mgを超える用量のCHS-131が必要であり、少なくとも1日3mg用量が皮質体積の減少に抑制を示した。

## 【 0 1 1 0 】

## 全脳体積

本試験では、全脳体積をベースライン時点および6か月時点で評価した。神経萎縮は、MRI連続撮影を用いて脳体積を連続測定することにより計測した。

## 【 0 1 1 1 】

1日1mgのCHS-131で毎日治療した患者は、プラセボと比較して13%少ない神経体積減少を示した。対照的に、3mgのCHS-131で毎日治療した患者は、プラセボで治療したコホートよりも50%少ない実質萎縮を示した。実質的には、6か月間でプラセボ群は0.16%、1mg/日のCHS-131治療コホートは0.14%、脳体積がそれぞれ減少したが、3mg/日のCHS-131により治療したコホートは同じ時間経過にわたる神経実質体積の減少が0.08%であった。図4は、これらのデータのグラフ表示を示す。プラセボ群における神経萎縮の程度は、RRMS患者にみられる脳萎縮の報告と一致している。

## 【 0 1 1 2 】

これらのデータは、CHS-131による毎日の経口治療が神経萎縮を防止することを示している。CHS-131は、他のPPAR アゴニスト (例えばロシグリタゾンおよびピオグリタゾン) のTZD (グリタゾン) 分子骨格を欠いており、AF2を選択的に活性化するにもかかわらず、毎日3mgの経口投与で治療されたコホートのデータで観察される神経保護は、PPAR アゴニストの神経保護活性を実証している公開された報告と一致している。したがって、CHS-131による治療は、TZD治療に一般的にみられる有害事象を伴わずに神経萎縮を防止する

10

20

30

40

50

はずである。

【0113】

実施例4．皮質体積の減少とEDSSスコア

皮質体積の減少と機能障害との間の関係性を評価するために、体積減少の抑制をMS患者のEDSSスコアと比較した。図5および6は、それぞれ3か月時点および6か月時点の皮質体積の変化とEDSSスコアとの間の関係性を示す。

【0114】

3か月の時点（図5）では、3mgのCHS-131を摂取している患者は、全EDSSスコアにわたって皮質体積の減少の抑制を示しているのに対し、プラセボ患者ではEDSSスコアが増加するにつれ、皮質体積のより大きな減少が観察されたことを傾向線が示している。同様に、6

10

【0115】

6か月時点で、1mg用量のCHS-131とプラセボの傾向線の傾きは、それぞれ-0.138および-0.167であり、ほとんど差がない。しかし、3mg用量のCHS-131は傾向線の傾きが0.080である。3か月時点では、1mg用量のCHS-131の傾向線がプラセボの傾向線を上回る改善を示したため、これは意外である。これらの結果は、1日あたり3mgのCHS-131を摂取する患者が、全EDSSスコアにわたって皮質体積減少の抑制を受けることを示している。これらの結果は、CHS-131が患者に生理学的改善（すなわち皮質体積減少の抑制）および機能の改善（すなわちEDSSの改善またはEDSSスコアの非増加といった、EDSSによって測定されるような機能障害の減少）を与えることを実証している。

20

【0116】

これらの結果に基づくと、CHS-131は少なくとも3mgの1日用量で、多発性硬化症患者の皮質体積の減少を抑制する。また、少なくとも3mgのCHS-131を摂取している患者は臨床機能障害がより少ない。臨床機能障害の減少、または機能の増強は、障害スコア（例えば、EDSSおよびMSFC）の改善によって示される。3mgのCHS-131を摂取している患者は、全EDSSスコアにわたって皮質体積の減少の抑制を示しているのに対し、プラセボ患者ではEDSSスコアが増加するにつれ、皮質体積のより大きな減少が観察された。したがって、CHS-131を少なくとも3mgの1日用量で摂取する多発性硬化症を有する個体は、EDSSスコアもしくはMSFCスコアの非増加、またはEDSSスコアもしくはMSFCスコアの改善を有するであろうことが予想される。毎日1mg超、すなわち少なくとも3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、および10mgのCHS-131用量は、皮質体積の減少を抑制し、EDSSスコアまたはMSFCスコアを改善するのに有効であると考えられる。

30

【0117】

実施例5．皮質体積減少およびCE病変の抑制

皮質体積減少の抑制とCHS-131治療との間の関連性を評価するために、皮質体積を、MS患者に観察されたCE病変と比較した。図7は、完了症例における、6か月にわたる新規GAD CE T1病変の合計に対する、6か月時点でのベースラインからの新皮質体積の変化率を示す。

40

【0118】

プラセボ群（n=69）、1mg / 日のCHS-131群（n=70）、および3mg / 日のCHS-131群（n=70）について、6か月時点の皮質萎縮の傾きを6か月時点のCE病変数の関数としてプロットした。プラセボ群、1mg / 日群、および3mg / 日群では、傾きがそれぞれ-0.040391、-0.019631、および-0.001783であった。CE病変数の関数としての皮質萎縮の傾きの比較は、新皮質体積の温存に対するCHS-131の明らかな用量依存的効果を実証している。したがって、CHS-131治療の結果としてのCE病変の減少は、MS患者での皮質体積の減少の抑制と関連している。

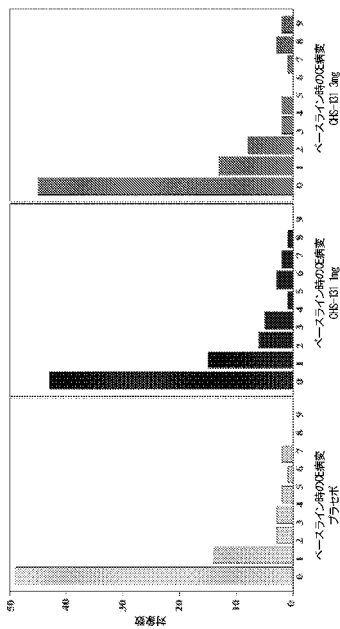
【0119】

これらの結果に基づくと、CHS-131は少なくとも3mgの1日用量で、多発性硬化症患者の

50

皮質体積の減少を抑制する。抑制は用量依存的であるため、毎日少なくとも3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、および10mgのCHS-131用量は、皮質体積の減少を抑制し、MS患者のCE病変数を減少させるのに有効であると考えられる。

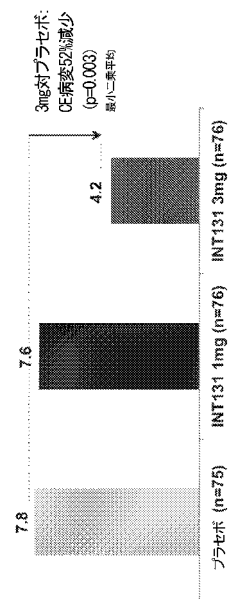
【図1】



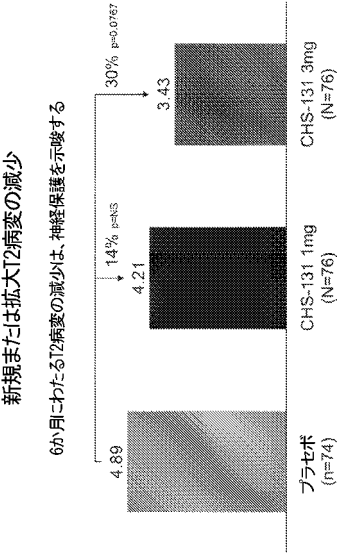
【図2】

6か月時点での累積CE病変の有意な減少  
(完了症例)

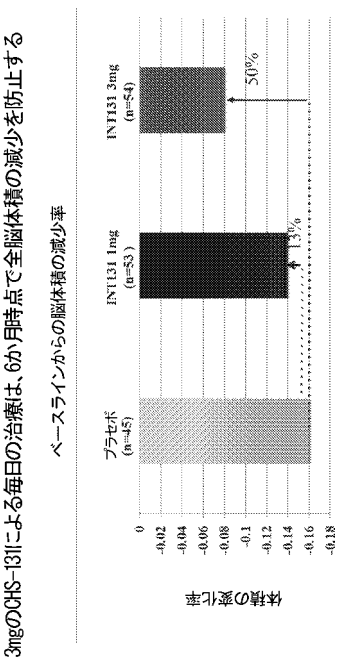
CE病変の減少は神経炎症の減少と相関する



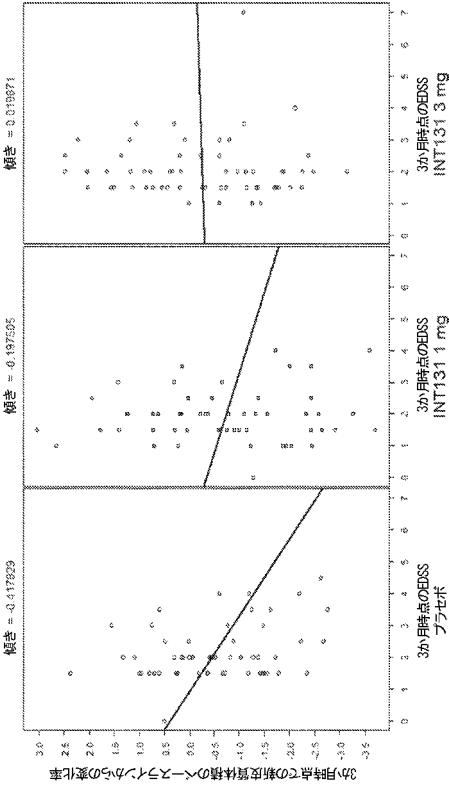
【 図 3 】



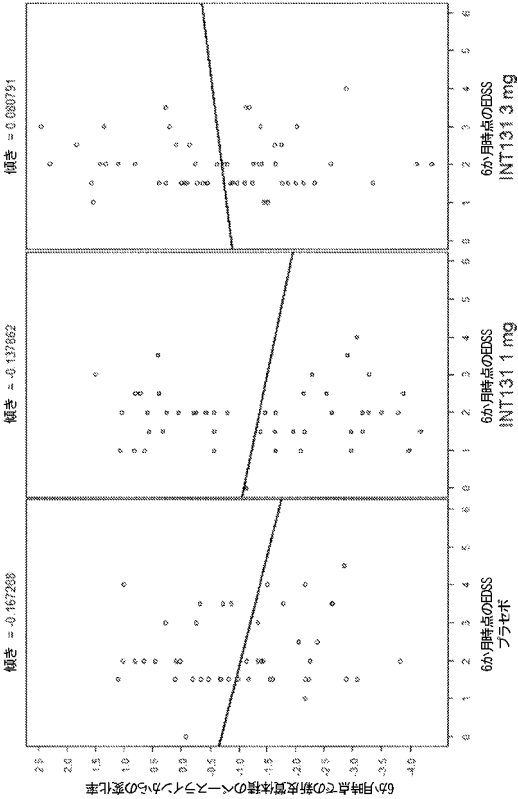
【 図 4 】



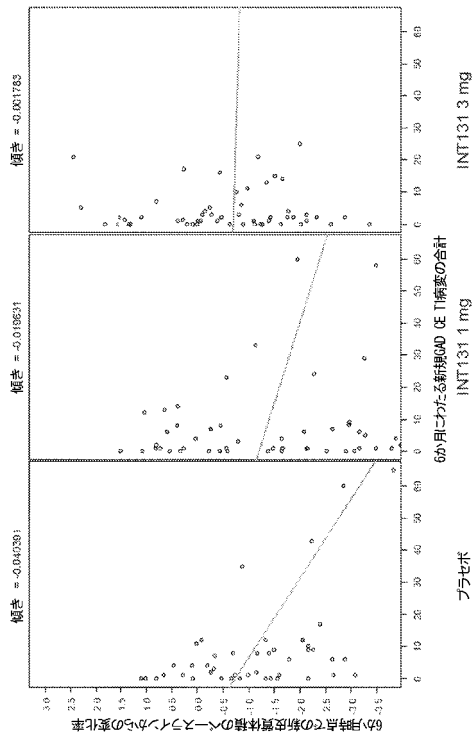
【 図 5 】



【 図 6 】



【図 7】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US17/51414
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61K 31/18, 31/47; A61P 43/00 (2017.01) CPC - A61K 31/18, 31/47		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2007/0293536 A1 (KRUK, HT et al) 20 December 2007; abstract; paragraphs [0011], [0029], [0055], [0059], [0089], [0102], [0106]; claim 47	1, 3-7 — 2, 8, 11-12, 20-21, 29-30, 37-38, 44
X — Y	US 2015/0238478 A1 (INTEKRIN THERAPEUTICS, INC) 27 August 2015; abstract; paragraphs [0007]-[0008], [0023], [0025], [0027], [0038]-[0040], [0044], [0053]; claim 1	9-10, 13-15, 16, 18-19, 22-24, 25, 27-28, 31-33 — 2, 11-12, 17, 20-21, 26, 29-30, 34-49
Y	MILLER, DH et al. A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. The New England Journal of Medicine, Vol. 348, 2 January 2003, pp. 15-23; abstract; page 16, column 2, paragraph 4; page 17, column 1, paragraph 2; page 20, table 2	8, 35-41
Y	CUTTER, GR et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain, Vol. 122, 1 May 1999, pp. 871-882; abstract	17, 26, 34
Y	US 2014/0107154 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD) 17 April 2014; abstract; paragraphs [0077], [0189]	42-49
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 October 2017 (18.10.2017)		Date of mailing of the international search report <b>03 NOV 2017</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4900 PCT OSP: 571-272-7774



## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/460,868

(32)優先日 平成29年2月19日(2017.2.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/491,071

(32)優先日 平成29年4月27日(2017.4.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

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

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 フィンク バルバラ

アメリカ合衆国 9 4 1 1 8 カリフォルニア州 サンフランシスコ ジャクソン ストリート  
3 8 5 8

(72)発明者 ジバディノフ ロバート

アメリカ合衆国 1 4 1 2 7 ニューヨーク州 オーチャード パーク レイクリッジ サウス  
ドライブ 7

(72)発明者 タン ホン

アメリカ合衆国 9 4 0 0 2 カリフォルニア州 ベルモント シェルボーン ドライブ 2 5 0  
1

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC28 GA14 MA01 MA04 NA14 ZA02