

(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2015-523986  
(P2015-523986A)

(43) 公表日 平成27年8月20日(2015.8.20)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/4704 (2006.01)</b>	A 61 K 31/4704	4 C 076
<b>A61P 37/08 (2006.01)</b>	A 61 P 37/08	4 C 086
<b>A61P 37/06 (2006.01)</b>	A 61 P 37/06	
<b>A61P 27/02 (2006.01)</b>	A 61 P 27/02	
<b>A61P 27/14 (2006.01)</b>	A 61 P 27/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-516113 (P2015-516113)	(71) 出願人	501079705 テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド イスラエル国, 49131 ペターティクバ, ピー. オー. ボックス 3190, バーゼル ストリート 5
(86) (22) 出願日	平成25年6月4日 (2013.6.4)	(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月30日 (2015.1.30)	(74) 代理人	100103034 弁理士 野河 信久
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/044058	(74) 代理人	100075672 弁理士 峰 隆司
(87) 國際公開番号	W02013/184650	(74) 代理人	100153051 弁理士 河野 直樹
(87) 國際公開日	平成25年12月12日 (2013.12.12)		
(31) 優先権主張番号	61/655,526		
(32) 優先日	平成24年6月5日 (2012.6.5)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラキニモドを使用する眼炎症性疾患の治療

## (57) 【要約】

眼炎症性疾患 (O I D) 、たとえばブドウ膜炎または結膜炎を治療するための方法であって、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を定期的に投与することを含む方法が開示される。O I D、ブドウ膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、または視路の炎症に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物も提供される。本出願はまた、自己免疫疾患に伴う眼炎症に罹患している対象を治療するための方法であって、ラキニモドまたは薬学的に許容される塩の治療有効量を、対象に定期的に眼投与することを含む方法、および自己免疫疾患に伴う眼炎症の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む眼用医薬組成物も提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

眼炎症性疾患に罹患している対象を治療する方法であって、前記対象を治療するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、前記対象に定期的に投与することを含む方法。

**【請求項 2】**

ラキニモドの前記治療有効量が、前記対象において前記眼炎症性疾患の症状を軽減する、前記対象において、臨床応答を誘導する、臨床的寛解を誘導もしくは維持する、疾患進行を阻害する、疾患合併症を阻害する、眼内炎症を軽減する、または網膜組織の破壊を軽減するのに有効である、請求項 1 に記載の方法。

10

**【請求項 3】**

前記眼炎症性疾患が、ブドウ膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、または眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、もしくは視路の炎症である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記眼炎症性疾患が、結膜炎であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、前記対象において結膜炎の症状を軽減するのに有効である、請求項 3 に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記眼炎症性疾患が、ブドウ膜炎であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、前記対象においてブドウ膜炎の症状を軽減するのに有効である、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記ブドウ膜炎が、前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、またはびまん性ブドウ膜炎である、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記眼炎症性疾患が、眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、または視路の炎症であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、前記対象において前記炎症の症状を軽減するのに有効である、請求項 3 に記載の方法。

30

**【請求項 8】**

前記ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩が、液体またはゲルの形態で投与される、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記液体またはゲル中のラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度が、5 ~ 1 0 0 m g / m l 溶液である、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記濃度が、1 0 ~ 1 5 m g / m l 溶液である、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、投与 1 回当たり 0 . 0 5 ~ 4 . 0 m g である、請求項 1 ~ 1 0 の何れか 1 項に記載の方法。

40

**【請求項 12】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、投与 1 回当たり 0 . 0 5 ~ 2 . 0 m g である、請求項 1 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、投与 1 回当たり約 0 . 1 m g である、請求項 1 2 に記載の方法。

**【請求項 14】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、投与 1 回当たり約 0 . 5 m g である、請求項 1 2 に記載の方法。

50

**【請求項 1 5】**

前記眼炎症性疾患が、アレルギー性結膜炎またはブドウ膜炎であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、少なくとも0.2mg/日である、請求項1または2に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、前記対象において前記アレルギー性結膜炎またはブドウ膜炎の症状を軽減するのに有効である、請求項15に記載の方法。

**【請求項 1 7】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、前記対象において遅発性の眼のアナフィラキシーを阻害するのに有効である、請求項15または16に記載の方法。 10

**【請求項 1 8】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、前記対象の結膜への好酸球浸潤を軽減するのに有効である、請求項15～17の何れか1項に記載の方法。

**【請求項 1 9】**

前記結膜への好酸球浸潤が、結膜中の好酸球密度により測定される、請求項18に記載の方法。

**【請求項 2 0】**

前記好酸球密度が、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも40%低減される、請求項19に記載の方法。 20

**【請求項 2 1】**

前記好酸球密度が、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも60%低減される、請求項20に記載の方法。

**【請求項 2 2】**

前記ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩が、液体またはゲルの形態で投与される、請求項15～21の何れか1項に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

前記液体またはゲル中のラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度が、20～100mg/ml溶液である、請求項22に記載の方法。 30

**【請求項 2 4】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記濃度が、20～50mg/ml溶液である、請求項23に記載の方法。

**【請求項 2 5】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、投与1回当たり0.2～4.0mgである、請求項15～24の何れか1項に記載の方法。

**【請求項 2 6】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、投与1回当たり0.2～2.0mgである、請求項25に記載の方法。

**【請求項 2 7】**

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、投与1回当たり約0.5mgである、請求項26に記載の方法。 40

**【請求項 2 8】**

前記定期的投与が、1日1回である、請求項1～27の何れか1項に記載の方法。

**【請求項 2 9】**

前記定期的投与が、経口投与である、請求項1～28の何れか1項に記載の方法。

**【請求項 3 0】**

前記定期的投与が、眼投与である、請求項1～29の何れか1項に記載の方法。

**【請求項 3 1】**

前記ラキニモドの薬学的に許容される塩が、ラキニモドナトリウムである、請求項1～50

30の何れか1項に記載の方法。

【請求項32】

前記対象が、ヒトである、請求項1～31の何れか1項に記載の方法。

【請求項33】

眼炎症性疾患に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項34】

ブドウ膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、または眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、もしくは視路の炎症に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

10

【請求項35】

アレルギー性結膜炎またはブドウ膜炎に罹患している対象の治療に使用するための医薬組成物であって、少なくとも0.2mgのラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を溶解状態で含有する単位用量の10μLの医薬水溶液を含む医薬組成物。

【請求項36】

自己免疫疾患に伴う眼炎症に罹患している対象を治療する方法であって、前記対象を治療するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、前記対象に定期的に眼投与することを含む方法。

【請求項37】

自己免疫疾患に伴う眼炎症の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む眼用医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

本出願の全体を通して、様々な刊行物を参照する。これらの刊行物の開示は、その全体が、本発明が属する技術分野の現状をより完全に記載するために、ここで参照により本出願に組みこまれる。

【0002】

眼炎症性疾患（「OID」）は、眼または周辺の眼組織の1つ以上の部分に影響を及ぼす炎症を表す一般的な用語である。ブドウ膜炎は、ブドウ膜またはブドウ膜域（uveal tract）の炎症であり、ブドウ膜またはブドウ膜路は、眼の、虹彩、毛様体、および脈絡膜部分を含む。網膜炎と呼ばれるその上にある網膜の炎症、または視神経炎と呼ばれる視神経の炎症は、ブドウ膜炎を伴ってまたは伴わずに生じ得る。解剖学上、ブドウ膜炎は、影響を受けたブドウ膜路の部分に応じて、前部、中間部、後部、またはびまん性に分類することができる。前部ブドウ膜炎は、主に前眼部に限局し、虹彩炎および虹彩毛様体炎を含む。中間部ブドウ膜炎は、周辺部ブドウ膜炎とも呼ばれ、毛様体および扁平部の領域の虹彩および水晶体のすぐ後ろの部位に集中し、したがって、代替の用語は、「毛様体炎」および「扁平部炎」である。後部ブドウ膜炎は、多数の形態の、網膜炎、脈絡膜炎、または視神経炎の何れかを意味する。びまん性ブドウ膜炎は、前部、中間部、および後部の構造を含む、眼のすべての部分にかかる炎症を含意する（The Merck Manual, 1, 1999）。

30

【0003】

ブドウ膜炎による炎症は、多様な他の眼状態、たとえば、緑内障、白内障、および囊胞様黄斑浮腫をもたらす場合があり、最終的に永久的な視力喪失につながる場合がある。ブドウ膜炎は、先進国における失明原因の第3位である。ブドウ膜炎または他のOIDの根本的原因は1つではない。原因は、ある種の、細菌、寄生生物、真菌、およびウイルスによる感染；外傷；自己免疫疾患；ある種の薬物、たとえばビスホスホネートまたはスルファオンアミド（sulfaonamides）による誘導；ならびにある種の悪性がん、たとえばリンパ腫による誘導と様々である。

【0004】

40

50

結膜炎は、結膜組織の炎症を引き起こす別のO I Dである。結膜は、角膜および目に見える強膜（眼の白い部分）を含む眼の外面を覆っており、また、まぶたの内側も覆っている、組織の薄い透明な層である。結膜は、油および粘液を分泌し、眼の潤滑化および潤滑化をつかさどる。いくつかの種類の結膜炎があり、中には、他と比べて重度のものもある。季節性および通年性のアレルギー性結膜炎（S A C およびP A C）は、一般的に、アレルギー反応に伴う。より重度の春季カタルおよびアトピー性角結膜炎（V K C およびA K C）もまた、アレルゲンに対する過敏症に伴うが、結膜と角膜の両方で炎症が生じる。V K C は、間欠的であり、季節的に、最も一般には夏季に生じることが多いのに対し、A K C には、季節的要素はない。S A C およびP A C の症状としては、そう痒、腫脹、および流涙が挙げられるのに対し、V K C およびA K C の症状はより重度であり、疼痛、視力の低下、および角膜瘢痕が挙げられる。

10

#### 【0 0 0 5】

一般的に、O I Dにより引き起こされるものなどの眼のアレルギー反応は、2つの異なる相の反応、すなわち即時相反応および遅発相反応からなり、各反応は、眼疾患を起こす主要なエフェクター細胞であると考えられる細胞の種類が異なる。即時相反応は、たとえばS A C およびP A C で生じ、主要なエフェクター細胞として肥満細胞が関与するのに対し、遅発相反応は、たとえばV K C およびA K C で生じ、主要なエフェクター細胞として好酸球が関与する。

20

#### 【0 0 0 6】

アレルギー性結膜炎に対する現行の療法としては、S A C の治療のための抗ヒスタミンおよび肥満細胞安定化作用を有する抗アレルギー物質、P A C のためのステロイド、ならびにA K C およびV K C のためのステロイドおよび／またはシクロスボリンAが挙げられる。O I Dのさらなる治療が必要とされている。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0 0 0 7】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を使用して、眼炎症性疾患（O I D）、たとえばブドウ膜炎および結膜炎を治療する方法が開示される。ラキニモドは、経口バイオアベイラビリティが高い新規な合成化合物であり、再発寛解型多発性硬化症（R R M S）のための経口製剤として提唱されている。ラキニモドおよびそのナトリウム塩形態は、たとえば米国特許第6,077,851号に記載されている。

30

#### 【0 0 0 8】

本出願は、眼炎症性疾患（O I D）に罹患している対象を治療する方法であって、対象を治療するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、対象に定期的に投与することを含む方法を提供する。

#### 【0 0 0 9】

本出願はまた、眼炎症性疾患に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物も提供する。

#### 【0 0 1 0】

本出願はまた、ブドウ膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、または眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、もしくは視路の炎症に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物も提供する。

40

#### 【0 0 1 1】

本出願はまた、アレルギー性結膜炎またはブドウ膜炎に罹患している対象の治療に使用するための医薬組成物であって、少なくとも0.2mgのラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を溶解状態で含有する単位用量の10μLの医薬水溶液を含む医薬組成物も提供する。

#### 【0 0 1 2】

本出願はまた、自己免疫疾患に伴う眼炎症に罹患している対象を治療する方法であって、対象を治療するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、対象に定期的に眼投与することを含む方法も提供する。

50

**【 0 0 1 3 】**

本出願はまた、自己免疫疾患に伴う眼炎症の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む眼用医薬組成物も提供する。

**【発明の詳細な説明】****【 0 0 1 4 】**

本出願は、眼炎症性疾患（O I D）に罹患している対象を治療する方法であって、対象を治療するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、対象に定期的に投与することを含む方法を提供する。

**【 0 0 1 5 】**

一態様では、眼炎症性疾患は、ブドウ膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、または眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、もしくは視路の炎症である。ある態様では、O I Dは、結膜炎である。別の態様では、結膜炎は、細菌性結膜炎である。さらに別の態様では、結膜炎は、ウイルス性結膜炎である。

10

**【 0 0 1 6 】**

一態様では、O I Dは、ブドウ膜炎である。別の態様では、ブドウ膜炎は、前部ブドウ膜炎である。別の態様では、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎である。別の態様では、ブドウ膜炎は、後部ブドウ膜炎である。さらに別の態様では、ブドウ膜炎は、びまん性ブドウ膜炎である。

**【 0 0 1 7 】**

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象において眼炎症性疾患の症状を軽減する、対象において、臨床応答を誘導する、臨床的寛解を誘導もしくは維持する、疾患進行を阻害する、疾患合併症を阻害する、眼内炎症を軽減する、または網膜組織の破壊を軽減するのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象においてO I Dの1つ以上の症状を軽減するのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、O I Dの進行を逆転させるのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、O I Dに罹患している対象において臨床応答を誘導するまたは臨床的寛解を誘導もしくは維持するのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、O I Dに罹患している対象において疾患進行または疾患合併症を阻害するのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、炎症部位における好酸球浸潤を減少させるのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、眼内炎症を軽減するのに有効である。さらに別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象において網膜組織の破壊を軽減するのに有効である。

20

30

**【 0 0 1 8 】**

本発明の一態様では、O I Dは、結膜炎であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象において結膜炎の症状を軽減するのに有効である。本発明の別の態様では、O I Dは、ブドウ膜炎であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象においてブドウ膜炎の症状を軽減するのに有効である。本発明のさらに別の態様では、眼炎症性疾患は、眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、または視路の炎症であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象において該炎症の症状を軽減するのに有効である。

40

**【 0 0 1 9 】**

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、局所的に投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、眼投与である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、経口投与である。別の態様では、定期的投与は、局部投与である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、対象の患眼に投与される。

**【 0 0 2 0 】**

50

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、液体またはゲルの形態で投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、液体形態で投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、液体点眼剤として投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、ゲル形態で投与される。

#### 【0021】

一態様では、液体またはゲル中のラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、0.5% (5 mg / ml) ~ 10.0% (100 mg / ml) である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、1.0% (10 mg / ml) ~ 7.0% (70 mg / ml) である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、1.0% (10 mg / ml) ~ 5.0% (50 mg / ml) である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、約1.0% (10 mg / ml) である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、約5.0% (50 mg / ml) である。ある態様では、投与1回当たりの液体またはゲルの体積は、約10 μl である。ここで使用される場合、「mg / ml」は、溶液の体積 (1 ml) 当たりのラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の量 (mg) を示す。

10

#### 【0022】

別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、投与1回当たり0.05 ~ 4.0 mg である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、投与1回当たり0.05 ~ 2.0 mg である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、投与1回当たり約0.1 mg である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、投与1回当たり約0.5 mg である。さらに別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、少なくとも0.02 mg / 日である。

20

#### 【0023】

ある態様では、定期的投与は、1日に1 ~ 5回である。一態様では、定期的投与は、1日に1回である。別の態様では、定期的投与は、1日に2回である。別の態様では、定期的投与は、1日に3回である。さらに別の態様では、定期的投与は、2日に1回である。

#### 【0024】

本発明のある態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回2 ~ 14日間投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回5 ~ 14日間投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回10 ~ 14日間投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回約7日間投与される。

30

#### 【0025】

本発明のある態様では、眼炎症性疾患は、ブドウ膜炎であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、少なくとも0.2 mg / 日である。

#### 【0026】

本発明の別の態様では、眼炎症性疾患は、アレルギー性結膜炎であり、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、少なくとも0.2 mg / 日である。別の態様では、O I Dは、季節性アレルギー性結膜炎 (S A C) または通年性アレルギー性結膜炎 (P A C) である。別の態様では、O I Dは、アトピー性角結膜炎 (A K C) または春季力タル (V K C) である。

40

#### 【0027】

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象において結膜炎の症状を軽減するのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象において遅発性の眼のアナフィラキシーを阻害するのに有効である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、対象の結膜への好酸球浸潤を軽減するのに有効である。さらに別の態様では、結膜への好酸球浸潤は、結膜中の好酸球密度により測定される。

50

## 【0028】

一態様では、好酸球密度は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも40%低減される。別の態様では、好酸球密度は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも45%低減される。別の態様では、好酸球密度は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも50%低減される。別の態様では、好酸球密度は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも55%低減される。別の態様では、好酸球密度は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも60%低減される。さらに別の態様では、好酸球密度は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を投与されていない対象と比較して、少なくとも65%低減される。

10

## 【0029】

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、局所的に投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、眼投与である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の投与は、経口投与である。別の態様では、定期的投与は、局部投与である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、対象の患眼に投与される。

## 【0030】

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、液体またはゲルの形態で投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、液体形態で投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、液体点眼剤として投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、ゲル形態で投与される。

20

## 【0031】

一態様では、液体またはゲル中のラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、2.0% (20mg / ml) ~ 10.0% (100mg / ml) である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、2.0% (20mg / ml) ~ 7.0% (70mg / ml) である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、2.0% (20mg / ml) ~ 5.0% (50mg / ml) である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の濃度は、約5.0% (50mg / ml) である。ある態様では、投与1回当たりの液体またはゲルの体積は、約10μlである。ここで使用される場合、「mg / ml」は、溶液の体積 (1ml) 当たりのラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の量 (mg) を示す。

30

## 【0032】

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、投与1回当たり0.2 ~ 4.0mgである。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、投与1回当たり0.2 ~ 2.0mgである。さらに別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、投与1回当たり約0.5mgである。

40

## 【0033】

ある態様では、定期的投与は、1日に1 ~ 5回である。一態様では、定期的投与は、1日に1回である。別の態様では、定期的投与は、1日に2回である。別の態様では、定期的投与は、1日に3回である。さらに別の態様では、定期的投与は、2日に1回である。

## 【0034】

本発明のある態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回2 ~ 14日間投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回5 ~ 14日間投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回10 ~ 14日間投与される。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、日に1回約7日間投与される。

## 【0035】

50

一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩は、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中に存在する。別の態様では、医薬組成物は、錠剤またはカプセルの形態である。別の態様では、医薬組成物は、液体溶液である。別の態様では、液体溶液は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を、滅菌中性pH溶液に溶解することにより調製される。一態様では、中性pH溶液は、生理食塩水である。別の態様では、中性pH溶液は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)である。別の態様では、中性pH溶液は、滅菌水である。

#### 【0036】

一態様では、医薬組成物は、ゲルである。別の態様では、薬学的に許容される担体は、親水性である。別の態様では、薬学的に許容される担体は、少なくとも1種のゲル化剤または懸濁剤を含む。当技術分野で公知の適切なゲル化剤または懸濁剤の例としては、カルボマー、変性セルロース誘導体、天然に存在する、合成の、もしくは半合成のゴム、たとえば、キサンタンゴム、アカシア、およびトラガカント、変性デンプン、コポリマー、たとえば無水マレイン酸とメチルビニルエーテルから形成されるもの、コロイド状シリカ、ならびに商品名EUDRAGIT(登録商標)(Evonik Industries, Essen、ドイツから入手可能)で販売されるメタクリレート誘導体、またはそれらの混合物が挙げられる。別の態様では、薬学的に許容される担体は、存在するあらゆる薬理活性物質または薬学的に許容される成分と適合する少なくとも1種の界面活性剤または乳化剤を含む。一態様では、界面活性剤は、非イオン性、カチオン性、およびアニオン性界面活性剤を含む。別の態様では、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、たとえばソルビタン脂肪酸エステル(SPAN(登録商標))および対応するポリオキシエチレン(POE)付加物(TWEEN(登録商標))を含む。

10

20

30

#### 【0037】

ある態様では、ラキニモドの薬学的に許容される塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウム、および鉄を含む。ラキニモドの塩製剤およびそれを調製するための方法は、たとえば米国特許出願公開第2005/0192315号およびPCT国際出願公開第WO2005/074899号に記載されており、それらはそれぞれ、ここで参照により本出願に組み込まれる。一態様では、ラキニモドの薬学的に許容される塩は、ラキニモドナトリウムである。

#### 【0038】

本発明のある態様では、方法は、ラキニモドナトリウムの5.0%(50mg/ml)溶液を、1日1回14日間、対象の患眼に局所的に投与することを含む。別の態様では、方法は、ラキニモドナトリウムの5.0%(50mg/ml)溶液を、1日1回10日間、対象の患眼に局所的に投与することを含む。

#### 【0039】

ある態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1.0~1.5mg/日である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1.2mg/日である。別の態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、少なくとも0.2mg/日である。

#### 【0040】

本発明のある態様では、対象は、ヒトである。

#### 【0041】

本出願はまた、眼炎症性疾患に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物も提供する。

40

#### 【0042】

本出願はまた、ブドウ膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、または眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、もしくは視路の炎症に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物も提供する。

#### 【0043】

本出願はまた、アレルギー性結膜炎またはブドウ膜炎に罹患している対象の治療に使用

50

するための医薬組成物であって、少なくとも 0.2 mg のラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を溶解状態で含有する単位用量の 10 μL の医薬水溶液を含む医薬組成物も提供する。ある態様では、医薬組成物は、眼用医薬組成物である。

【0044】

本出願はまた、ブドウ膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、または眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、もしくは視路の炎症に罹患している対象の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を含む医薬組成物も提供する。ある態様では、医薬組成物は、眼用医薬組成物である。

【0045】

本出願は、対象の結膜組織中の好酸球密度を低減する方法であって、対象の結膜組織中の好酸球密度を低減するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の量を、対象に定期的に投与することを含む方法を提供する。本出願はまた、対象において眼内炎症を軽減する方法であって、対象において眼内炎症を軽減するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の量を、対象に定期的に投与することを含む方法も提供する。本出願はまた、対象において網膜組織の破壊を軽減する方法であって、対象において網膜組織の破壊を軽減するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の量を、対象に定期的に投与することを含む方法も提供する。ある態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の量は、治療有効量である。別の態様では、投与は、眼投与である。

10

【0046】

本出願はまた、対象の結膜組織中の好酸球密度の低減に使用するための、または対象において眼内炎症もしくは網膜組織の破壊を軽減するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物も提供する。ある態様では、医薬組成物は、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を含む。別の態様では、医薬組成物は、眼用医薬組成物である。

20

【0047】

本出願はまた、自己免疫疾患に伴う眼炎症に罹患している対象を治療する方法であって、対象を治療するのに有効なラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、対象に定期的に眼投与することを含む方法も提供する。

30

【0048】

本出願はまた、自己免疫疾患に伴う眼炎症の治療に使用するための、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む眼用医薬組成物も提供する。

【0049】

ここで記載された様々な要素のすべての組合せは、本発明の範囲内にある。

【0050】

定義

「眼炎症性疾患」または「OID」は、ここで使用される場合、眼または周辺の眼組織の1つ以上の部分に影響を及ぼす炎症であって、自己免疫疾患に起因する炎症以外の炎症を意味する。OIDとしては、眼窩組織、涙器、まぶた、結膜（結膜炎）、角膜、網膜、視路の構成部分、たとえば視神経、ならびにブドウ膜路の構成部分（ブドウ膜炎）、すなわち、虹彩、毛様体、および脈絡膜の炎症を挙げることができるが、これらに限定されない。OIDの具体例としては、ブドウ膜炎、急性結膜炎、ウイルス性結膜炎、非淋菌性細菌性結膜炎、成人淋菌性結膜炎、封入体結膜炎、季節性アレルギー性結膜炎、慢性結膜炎、顆粒性結膜炎、通年性アレルギー性結膜炎、上強膜炎、強膜炎、アトピー性角結膜炎、および春季カタルが挙げられる。

40

【0051】

ここでの用語OIDの使用とは異なり、文献では、該用語がそれほど限定的ではなく眼炎症全般を指すのに使用される場合があり、全身性症候（involvement）を伴わない限局性の病的過程を示す炎症とは異なる、基礎にある全身性の炎症性疾患に続発する眼炎症を含めることが多い（Gordon, 2006; Rothovaら, 1992; Optom

50

etrical Clinical Practice Guideline, 2002)。たとえば、結膜炎は、結膜組織の原発性症候に起因する場合もあり、または結膜の炎症を起こす他の全身性状態に続発して生じる場合もある(Optometric Clinical Practice Guideline, 2002)。Rothovaらにより実施された1つの研究では、眼炎症と因果関係があると考えられる全身性疾患が、観察した865人のブドウ膜炎患者の26%において診断された(Rothovaら)。しかしながら、ここで使用される場合、OIDは、基礎にある全身性の自己免疫疾患に起因する眼炎症を具体的に除外する。

#### 【0052】

ここで使用される場合、「自己免疫疾患に伴う眼炎症」は、自己免疫疾患に続発する眼または周辺の眼組織の1つ以上の部分に影響を及ぼす炎症であり、ここでOIDの定義から具体的に除外される。

10

#### 【0053】

本発明により企図される自己免疫疾患としては、細胞媒介性疾患(たとえばT細胞)または抗体媒介性(たとえばB細胞)障害の何れかが挙げられる。そのような障害は、とりわけ、関節炎状態、脱髓疾患、および炎症性疾患であり得る。たとえば、ここで企図される自己免疫疾患としては、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性ブドウ膜網膜炎、クローン病、慢性免疫性血小板減少性紫斑病、大腸炎、接触過敏症、糖尿病、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、特発性粘液水腫、重症筋無力症、乾癬、尋常性天疱瘡、関節リウマチ、および全身性エリテマトーデスが挙げられる。

20

#### 【0054】

「対象に投与する」は、状態、たとえば病的状態に伴う症状を和らげる、治癒させるまたは軽減するために、対象に、医薬、薬物または治療薬を与える、施すまたは適用することを意味する。投与経路は、たとえば局所経路であり得る。投与経路はまた、効果が局部的(たとえば局所投与の場合)であるかまたは全身的(たとえば腸内または非経口投与の場合)であるかにより分類することもできる。「局部投与」は、ここで使用される場合、その作用が望まれている場所への直接的な化合物または組成物の投与を意味するものとし、全身投与を具体的に除外する。化合物または組成物の「局所投与」は、ここで使用される場合、体表面、たとえば皮膚または粘膜、たとえば眼への化合物または組成物の適用を意味するものとする。「眼投与」は、ここで使用される場合、対象の眼または対象の眼の周りの皮膚(眼周囲の皮膚)への化合物または組成物の適用、すなわち局部投与を意味するものとする。眼投与の例としては、眼への直接的な局所投与、まぶたへの局所適用、または眼もしくは眼窩の一部分への注射が挙げられる。加えて、「眼用医薬組成物」は、ここで使用される場合、眼投与用に製剤化された医薬組成物を意味する。

30

#### 【0055】

ミリグラムで測定されたラキニモドの「量」または「用量」は、調製物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を指す。

#### 【0056】

「単位用量」は、ここで使用される場合、1回の投与で対象に投与される化合物または組成物の量である。ここで開示された単位用量は、日に1回、日に2回、日に3回、日に4回、日に5回、1日おきに、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、または週に6回投与することができる。

40

#### 【0057】

数値または数値範囲に関連する「約」は、列挙または特許請求された数値または数値範囲の±10%を意味する。

#### 【0058】

ここで使用される場合、「治療する」は、たとえば、疾患、障害もしくは状態の、阻害、退縮もしくは静止を誘導すること、または疾患、障害もしくは状態の症状を改善もしくは緩和することを包含する。状態または状況を「改善する」または「緩和する」は、ここ

50

で使用される場合、その状態または状況の症状を和らげるまたは減らすことを意味するものとする。対象における疾患進行または疾患合併症の「阻害」は、ここで使用される場合、対象において疾患進行および／または疾患合併症を阻止または軽減することを意味する。

#### 【0059】

ここで使用される場合、目的を達成するのに有効な量、すなわち「治療有効量」などにおける「有効な」は、本開示の様式で使用したときに、妥当なベネフィット／リスク比と釣り合って、過度の有害な副作用（たとえば、毒性、刺激、またはアレルギー応答）を伴わず、望ましい治療応答を生じるのに十分な成分の分量を意味する。たとえば、炎症を軽減するのに有効な量である。具体的な有効量は、治療される特定の状態、患者の身体状態、治療される哺乳動物の種類、治療の期間、併用療法（もしあれば）の性質、ならびに用いられる具体的な製剤、および化合物またはその誘導体の構造などの因子によって変動する。

#### 【0060】

「塩」は、化合物の酸性または塩基性塩を作製することにより修飾された、本発明の化合物の塩である。この点に関して、用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機の酸または塩基付加塩を指す。本出願において使用されるラキニモドの薬学的に許容される塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウム、および鉄が挙げられる。ラキニモドの塩製剤およびそれを調製するための方法は、たとえば米国特許第7,589,208号およびPCT国際出願公開第WO2005/074899号に記載されており、それらは、ここで参照により本出願に組み込まれる。

#### 【0061】

ラキニモドは、意図された投与形態に対して、また従来の製薬慣行に合致するように適切に選択される、適切な医薬用の、希釈剤、增量剤、賦形剤、または担体（ここでは、薬学的に許容される担体と総称される）と混合して投与することができる。単位は、局所投与に適切な形態である。ラキニモドは、単独で投与することもできるが、一般的には、薬学的に許容される担体と混合される。ここで使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、妥当なベネフィット／リスク比と釣り合って、過度の有害な副作用（たとえば、毒性、刺激、およびアレルギー応答）を伴わず、ヒトおよび／または動物での使用に適切な担体または賦形剤を指す。それは、本発明の化合物を対象に送達するための、薬学的に許容される、溶媒、懸濁化剤、またはビヒクルであり得る。

#### 【0062】

本発明で有用な剤形を作製するための一般的な技術および組成は、以下の参考文献に記載されている：Modern Pharmaceutics、第9章および第10章（Banker & Rhodes編、1979）；Pharmaceutical Dosage Forms：Tablets（Liebermanら、1981）；Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms第2版（1976）；Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版（Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985）；Advances in Pharmaceutical Sciences（David Gantner、Trevor Jones編、1992）；Advances in Pharmaceutical Sciences第7巻（David Gantner、Trevor Jones、James McGinity編、1995）；Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms（Drugs and the Pharmaceutical Sciences、シリーズ36（James McGinity編、1989）；Pharmaceutical Particulate Carriers：Therapeutic Applications：Drugs and the Pharmaceutical Sciences

10

20

30

40

50

es、第61巻(Alain Rolland編、1993)；Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson編)；Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences、第40巻(Gilbert S. Bunker, Christopher T. Rhodes編)。これらの参考文献は、その全体が、ここで参照により本出願に組み込まれる。

## 【0063】

10

パラメータ範囲が提供されている場合、その範囲内のすべての整数もまた、その10分の1を含め、本発明により提供されていると理解される。たとえば、「5～10%」は、5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%などから10.0%までを含む。

## 【0064】

20

免疫調節剤は、ある種の眼炎症性疾患の治療のために提唱されている(Foster 2003; Mishra 2011; Shah 1992)。しかしながら、すべての免疫調節剤が、OIDに適しているとは限らない。たとえば、免疫調節剤のフィンゴリモド(Novartis AG製のGilenya(登録商標))は、ブドウ膜炎の既往を有する患者において黄斑浮腫のリスクをもたらすことが知られている(Sergott, 2011)。OIDに対するラキニモドの効果は、これまでに報告されていない。

## 【0065】

加えて、本発明によれば、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、眼投与によって対象に送達される。以下の例2において考察する通り、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩のすべての量が、「治療有効量」であるとは限らない。ラキニモドの眼/局部投与のための治療有効量または治療有効量を決定するための手段は、これまでに報告されていない。

## 【0066】

30

本発明は、以下の実験例を参考することによってより良く理解されるが、詳述された具体的な実験は、後続の特許請求の範囲においてより完全に記載された本発明の例示にすぎないことが、当業者には容易に分かるであろう。

## 【0067】

## 実験例

## 例1

S抗原誘導性のラット実験的自己免疫性ブドウ膜炎(EAUモデル)におけるラキニモドの毎日局所投与後の有効性評価

全般。ラキニモドナトリウムの1%(10mg/ml)および5%(50mg/ml)溶液を、滅菌水で調製した。ラキニモド粉末の溶解は、振とう、攪拌、または低速ボルテックスにより達成した。溶液は、最大2週間まで2～8℃で、および最大24時間まで室温で保存した。ラキニモド溶液は、遮光下で調製し、実験の期間中光から防御した。シクロスボリンAを、参照物質として、25mg/kg/jの濃度で使用した(Fluka)。オリーブ油中100mg/4mlの1回用量を、2日ごとに調製し、室温で保存した。

40

## 【0068】

動物および動物の飼育。32匹のメスのアルビノルイスラット、およそ8週齢を、この研究に使用した。すべてのラットを、少なくとも3日間観察下に置き、健康不良または眼の異常の徴候についてモニタリングした。健康な動物のみが、この研究での使用を認められた。ラットは、相対湿度55%±10%、連続換気、および自動の12時間明暗サイクルの同一環境条件下で収容した。環境条件は、継続的に制御および記録した。動物は、食物および水を自由に摂取できた。

## 【0069】

50

材料および方法。32匹のメスのアルビノルイスラットを、8匹のラットからなる4つ

の群に無作為に分けた。1日目に、フロイト(Freud)完全アジュバント(4mg/ml)中のヒトS抗原(100μg)100μlを各ラットの足蹠に注射し、1μg/100μlの百日咳毒素を腹腔内注射することにより、眼炎症を誘導した。疾患発症は、典型的に、免疫後9~12日目に観察され、病状は、16~18日目付近にピークに達した。ビヒクル群の少なくとも60%が炎症の徴候を示したら、研究を中止した。

【0070】

7日目に開始して研究の終了まで、各動物群を、表1に示した通り、試験溶液で両眼に処置した：

【表1】

表1

群	処置	頻度
1	1%ラキニモド	日に1回(10μl)
2	5%ラキニモド	日に1回(10μl)
3	ビヒクル	日に1回(10μl)
4	シクロスボリンA(25mg/kg)	日に1回、経口(1ml/kg)

10

20

30

40

【0071】

各ラットの両眼を、ベースライン時およびその後10日目から研究の終了まで2日ごとに、細隙灯で検査した。各検査の15分前に、10μlのMydriaticum(0.5%トロピカミド)を、瞳孔の拡張のために点眼した。

【0072】

安樂死の直後(すなわち16日目)に、各群のすべてのラットの両方の眼球を摘出し、組織学的検査のために調製した。それらをブアン-ホランド液に固定し、脱水し、パラフィンワックスに包埋した。それらをその後、およそ5~7マイクロメートル厚の8つの切片に切断し、マッソントリクローム(Trichome)で染色した。網膜の厚さおよび細胞浸潤を、表2に示したスケールを使用して評価およびスコア化した：

【表2】

表2

組織の破壊なし、および網膜の様々な層の完全な破壊に限定されるスコア1~7の何れの特徴もなし	0
網膜の破壊を伴わないわずかな細胞の浸潤	1
桿体および錐体の外節の破壊	2
外顆粒層の破壊	3~4
内顆粒層の破壊	5~6
神經節層の破壊	7

【0073】

結果。

【0074】

50

動物の体重。誘導および処置の前、そして研究の終了時に、動物の体重を測定し、記録した。ベースライン（処置）時には、1群当たりの平均体重は、198～202グラムであり、標準偏差は、±5グラム～11グラムであった。研究の終了（16日目）時には、1群当たりの平均体重は、202グラム～209グラムであり、標準偏差は、±9グラムであった。試験物質、ビヒクル、および参照動物群間に、意義のある体重差はなかった。

【0075】

眼球評価。試験物質および参照物質の眼炎症に対する効果を、細隙灯評価により測定し、表3に示した臨床スコアリングを使用してスコア化した：

【表3】

表3

炎症の徴候なし、散瞳薬の点眼後正常な虹彩拡張	0
虹彩および結膜における別々の炎症	1
虹彩および結膜血管の拡張	2
前房におけるチンダル効果を伴う虹彩の充血	3
スコア3と同じ徴候(signs)だが、癒着(synchia)、フィブリン、または前房蓄膿(hyopion)(前房下部への細胞堆積)が観察された場合、それぞれ1ポイントを加算する	4～6

10

20

【0076】

EAUラットにおいて、ラキニモドは、眼炎症に対する治療効果を示した。1日1回投与した1%ラキニモド溶液は、ビヒクル群と比較して、眼内炎症を軽減した。16日目における平均臨床スコアは、ビヒクル群では4.8±1.3であったのに対し、1.3±2.1であった。1日1回投与した5%ラキニモド溶液は、ビヒクル群と比較して、眼内炎症を有意に軽減した。16日目における平均臨床スコアは、ビヒクル群では4.8±1.3であったのに対し、0.6±1.5であった。試験したラット8匹のうち6匹は、眼内炎症を示さなかった。予想通り、1日1回25mg/kgで投与した参照物質のシクロスポリンAは、眼内炎症の完全な阻害を示し、16日目における平均臨床スコアは、0.0±0.0であった。細隙灯試験のデータを表4にまとめる。

30

【0077】

眼球の組織学的検査により、1日1回投与した1%ラキニモドは、ブドウ膜炎を抑制したことが明らかになった。上の段落に記載したスケールを使用した平均組織学的グレードは、ビヒクル群の5.8±2.3に対し、1.2±2.2であった。16個の眼のうち4個のみが、炎症細胞の浸潤に伴う網膜の有意な破壊を示した。1日1回投与した5%ラキニモドは、組織学的グレード分類により判定して、後部ブドウ膜炎を有意に軽減した。この群の平均組織学的グレードは、0.7±1.9であった。16個の眼のうち2個のみ（2匹の異なる動物に由来する）が、炎症細胞の浸潤に伴う網膜の破壊を示した。予想通り、1日1回のシクロスボリンA（25mg/kg）の平均組織学的グレードは0.0±0.0であり、したがって、網膜の破壊を完全に防御した。組織学的評価の要約データを表5に示す。

40

【0078】

1%および5%のラキニモド溶液は、眼炎症の臨床徴候を軽減した。EAU臨床スコアの低減は、組織像により判定される、網膜の損傷および免疫細胞浸潤の減少と良好な相関を示した。

【表4】

表4:アルビノラットの両眼の細隙灯による眼球評価

処置		ベースライン	10日目	12日目	14日目	16日目
1%ラキニモド	平均	0.0	0.1	0.1	0.8	1.3
	SD	0.0	0.3	0.3	1.8	2.1
	発症率%	0.0	6.3	6.3	18.8	31.3
5%ラキニモド	平均	0.0	0.0	0.0	0.3	0.6
	SD	0.0	0.0	0.0	1.3	1.5
	発症率%	0.0	0.0	0.0	6.3	12.5
ビヒクル(滅菌水)	平均	0.0	0.1	0.3	2.4	4.8
	SD	0.0	0.5	1.0	2.3	1.3
	発症率%	0.0	6.3	6.3	56.3	93.8
シクロスボリン A(25mg/kg/日)、 経口	平均	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	発症率%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

10

20

【表5】

表5:アルビノラットの両眼の組織学的眼球評価

処置	16日目
1%ラキニモド	平均
	SD
5%ラキニモド	平均
	SD
ビヒクル(滅菌水)	平均
	SD
シクロスボリン A(25mg/kg/ 日)、経口	平均
	SD

30

40

【0079】

例2

オボアルブミンモデルを使用した、マウスにおけるラキニモドの局所眼投与後の眼の能動的アナフィラキシー軽減(遅発相)の評価

全般。ラキニモド溶液を、例1と同様に調製した。

【0080】

動物および動物の飼育。40匹のオスのBalb/cアルビノマウスを、この実験に使用した。マウスは、発注時点で約7~8週齢であり、少なくとも3日間観察下に置き、健康不良または眼の異常の徵候についてモニタリングした。健康な動物のみが、この研究での使用を認められた。ラットは、相対湿度55%±10%、連続換気、および自動の12

50

時間明暗サイクルの同一環境条件下で収容した。環境条件は、継続的に制御および記録した。動物は、食物および水を自由に摂取できた。

【0081】

材料および方法。40匹のBalb/cアルビノマウスを、それぞれ8匹の動物からなる5つの群に無作為に割り付けた。各動物の右眼のみを、この研究で使用した。動物は、表6に示した通り群分けした：

【表6】

表6

群	処置	感作/曝露
1	ビヒクル(滅菌水)	なし
2	ビヒクル(滅菌水)	あり
3	1%ラキニモド	あり
4	5%ラキニモド	あり
5	1%プレドニゾロン	あり

10

20

30

40

50

【0082】

感作。1および8日目に、群2～5の動物は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS; pH 7.3～7.4)中に5μg/mlのオボアルブミンおよび15mg/mlのミョウバンを含む混合物0.2mlを、腹腔内に1回注射した。群1の動物は、1および8日目に、PBSのみの0.2mlの腹腔内注射を含む偽感作(mock sensitization)を受けた。

【0083】

処置レジメン。ラキニモドまたは対照を、以下のように、右結膜囊中に送達した：

・8日目から17日目までは、1%ラキニモド、5%ラキニモド、またはビヒクルの何れか10μlを、日に4回動物に投薬した。参照群5は、同じレジメンで投薬したが、15日目に開始した。(＊＊注：技術的過誤のため、群1(陰性ビヒクル)の4匹のマウスは、8日目に投薬されず、群1(陰性ビヒクル)の1匹のマウスは、11日目に投薬されなかった。これは、研究の成果に影響を及ぼす重大な過誤ではないと思われたため、研究を継続した。)

・18日目には、2回目の曝露(challenge)前の3時間の間に5回(3時間、2時間、1時間、40分、および10分)動物に投薬した。

【0084】

曝露。15日目(処置レジメンの30分前)および18日目(40分の処置の2時間後)に、PBS、pH 7.3～7.4中の5mg/mlのオボアルブミン10μlを、群2～5のすべてのラットの右眼に1回投与することにより、アレルギー性結膜炎を成立させた。群1は、10μlのPBSのみにより偽曝露(mock challenge)を行った。

【0085】

19日目(曝露の12時間～24時間後)に、ペントバルビタールの腹腔内注射を使用して、ラットを安樂死させた。右のまぶたおよび眼球を、ブアン・ホランド液に直ちに24時間固定し、パラフィンワックスに包埋した。固定したサンプルを、2つの異なる領域-球結膜ならびに円蓋部および眼瞼結膜において、ミクロトームで5～7マイクロメートル厚の切片に垂直に切断した。切片化の質に基づき、1領域当たり3つの切片を、分析のために選択した。選択した切片を、メイ・グリュンワルド/酸ギムザで染色した。

【0086】

染色の後、200倍の倍率を使用したデジタル画像を、Leica光学顕微鏡で撮影した。結膜下組織の総面積を、Leica Application Suite (LAS) ソフトウェアを使用して、自動的に測定した。1サンプル当たり3つの切片それぞれの結膜の全体にわたり、好酸球をカウントした。酸ギムザで染色した好酸球の1平方ミリメートル当たりの密度を、各標本について算出した。眼1個当たりの平均細胞密度を、6つの切片の結果から算出した。

## 【0087】

結果。

## 【0088】

動物の体重。すべての動物は、研究の間、正常な体重変動を示したが、例外として、群5（プレドニゾロン）が、15日目～19日目にわずかな体重減少（約-4%）を示した。この体重減少は、長期的なコルチコステロイド処置の間に一般に観察される。ビヒクル群1および2は、それぞれ2%および3%の体重増加を示した一方、処置群3および4は、それぞれ4%および1%の体重増加を示した。

## 【0089】

好酸球浸潤の評価。感作マウスにおける結膜へのオボアルブミン曝露は、結膜下組織への好酸球浸潤を特徴とするアナフィラキシーの遅発相反応を誘発する。好酸球密度を表7にまとめる：

## 【表7】

10

表7:好酸球密度

20

処置	密度(細胞/mm <sup>2</sup> )	ビヒクルに対する好酸球浸潤の阻害
1%ラキニモド	平均 117.5	48%
	SD 112.3	
5%ラキニモド	平均 72.5	68%
	SD 57.6	
Pred Forte(登録商標)参照物質	平均 23.1	90%
	SD 16.9	
ビヒクル(滅菌水)陽性対照	平均 225.4	-
	SD 188.4	
ビヒクル(滅菌水)陰性対照	平均 47.1	-
	SD 16.0	

30

## 【0090】

感作マウスにおける眼への局所オボアルブミン曝露は、結膜組織への顕著な好酸球浸潤を特徴とする遅発相反応を誘導した。上に示した通り、1%プレドニゾロンの局所投与は、好酸球密度の90%という有意な減少を誘導し、マン-ホイットニーのU検定のp値は、0.0008であった。1%ラキニモドの複数回の局所投与は、陽性対照と比較して、好酸球密度を48%低減したが、これは、統計的に有意であることを示すことができなかった。5%ラキニモドの複数回の局所投与は、ビヒクル群に対し、統計的に有意な68%の好酸球密度の低減を示し、マン-ホイットニーのU検定のp値は、0.0023であった。

40

## 【0091】

結論。実験条件下で、ラキニモドの複数回の局所投与は、マウスにおいて遅発性の眼のアナフィラキシー反応を阻害し、5%の用量で統計的に有意な効果があった。ラキニモド

50

で処置したマウスにおいて、有害な臨床作用は観察されなかった。

【0092】

例3

種間の用量換算

国立衛生研究所（N I H）により、下の等価表面積投与量換算係数表（表8）が提供され、これは、種間の表面積対重量比を説明する換算係数を提供している。

【表8】

表8:等価表面積投与量換算係数

元 換算	換算先					
		マウス 20g	ラット 150g	サル 3kg	イヌ 8kg	ヒト 60kg
マウス	1	1/2	1/4	1/6	1/12	
ラット	2	1	1/2	1/4	1/7	
サル	4	2	1	3/5	1/3	
イヌ	6	4	1 2/3	1	1/2	
ヒト	12	7	3	2	1	

10

20

30

40

【0093】

下の例4～9において、組成物の投与は、日に1回である。投与は、毎日、1、2、3または4日間から14日間まで、または必要に応じてそれ以上の期間、繰り返すことができる。

【0094】

例4

ブドウ膜炎の治療のためのラキニモド

ここで記載されたラキニモド組成物を、ブドウ膜炎に罹患している対象の眼に投与する。本組成物の投与は、ブドウ膜炎に罹患している対象を治療するのに有効である。本組成物の投与はまた、対象において眼内炎症を軽減するのにも有効である。本組成物の投与はまた、対象において網膜組織の破壊を軽減するのにも有効である。

【0095】

例5

細菌性結膜炎の治療のためのラキニモド

ここで記載されたラキニモド組成物を、細菌性結膜炎に罹患している対象に投与する。本組成物の投与は、細菌性結膜炎に罹患している対象を治療するのに有効である。本組成物の投与はまた、対象において眼内炎症を軽減するのにも有効である。

【0096】

例6

ウイルス性結膜炎の治療のためのラキニモド

ここで記載されたラキニモド組成物を、ウイルス性結膜炎に罹患している対象に投与する。本組成物の投与は、ウイルス性結膜炎に罹患している対象を治療するのに有効である。本組成物の投与はまた、対象において眼内炎症を軽減するのにも有効である。

【0097】

例7

眼の炎症の治療のためのラキニモド

ここで記載されたラキニモド組成物を、眼の、眼窩組織、涙器、まぶた、角膜、網膜、

50

または視路の炎症に罹患している対象に投与する。本組成物の投与は、該炎症に罹患している対象を治療するのに有効である。本組成物の投与はまた、対象において眼内炎症を軽減するのにも有効である。

【0098】

例8

アレルギー性結膜炎の治療のためのラキニモド

ここで記載されたラキニモド組成物を、アレルギー性結膜炎に罹患している対象に、ラキニモド0.2mg～0.5mg/日で投与する。本組成物の投与は、アレルギー性結膜炎に罹患している対象を治療するのに有効である。本組成物の投与はまた、対象において眼内炎症を軽減するのにも有効である。本組成物の投与はまた、対象において遅発性の眼のアナフィラキシーを阻害するのにも有効である。本組成物の投与はまた、対象の結膜への好酸球浸潤を軽減するのにも有効である。

10

【0099】

例9

OIDの治療のためのラキニモド

ここで記載されたラキニモド組成物を、OIDに罹患している対象に投与する。本組成物の投与は、OIDに罹患している対象を治療するのに有効である。本組成物の投与はまた、対象において眼内炎症を軽減するのにも有効である。

20

【0100】

例10

ブドウ膜炎の治療のためのラキニモドの眼および経口投与の比較

方法。ラキニモド点眼剤(1%および5%)および経口ラキニモド(OD)を毎日(QD)、アルビノラットに投与した。30～40%の動物が疾患を発症したら、動物に7日間投薬した。シクロスボリン(PO、QD)を、陽性対照として使用した。

30

【0101】

疾患は、以下のように誘導した：1日目、ヒトS抗原(フロイト完全アジュバント(4mg/ml H37Ra)中100μg)100μLを足蹠に注射、および1μg/100μLの百日咳毒素を腹腔内注射。

【0102】

結果。処置に対する応答を、以下のスケールに基づく臨床スコアにより判定した：

30

0 - 炎症の徴候なし、散瞳薬の点眼後正常な虹彩拡張。

【0103】

1 - 虹彩および結膜における別々の炎症。

【0104】

2 - 虹彩および結膜血管の拡張。

【0105】

3 - 前房におけるチンドル効果を伴うまたは伴わない虹彩の充血。

【0106】

4～7 - 癒着、縮瞳、フィブリン、または前房蓄膿(前房下部への細胞堆積)が観察された場合、+1ポイントを加算した。

40

【0107】

結果を下の表9にまとめると：

【表9】

用量	16日目における臨床スコアの阻害%
CyA	74%
1%PO ラキニモド	24%
5%PO ラキニモド	39%
1%ラキニモド点眼剤	-75%
5%ラキニモド点眼剤	31%

10

【0108】

組織学的分析の結果を下の表10に示す：

【表10】

処置	組織学的眼球評価(スケール 0~7) 両眼/19日目		阻害%
	平均	SD	
ビヒクル (1回/日、7日間;1mL/kg; 経口)	3.0		データなし
	1.6		
ラキニモド (1%;両眼への1回の10μl 点眼/日、7日間)	2.8		7.00%
	1.5		
ラキニモド (5%;両眼への1回の10μl 点眼/日、7日間)	1.8		40.00%
	1.7		
ラキニモド (1%;1回/日、7日 間;1mL/kg;経口)	2.3		23.00%
	1.7		
ラキニモド (5%;1回/日、7日 間;1mL/kg;経口)	1.2		60.00%
	1.6		
シクロスボリンA (1回/日、7日間;25mg/kg/ 日;経口)	1.3		57.00%
	1.7		

20

30

40

【0109】

## 参考文献

1. U.S. Patent No. 6,077,851, issued June 20, 2000 (Bjork et al.).
2. U.S. Patent Application Publication No. 2005/0192315, published September 1, 2005 (Jansson et al.).
3. PCT International Application Publication No. WO 2005/074899, published August 50

t 18, 2005 (Jansson et al.).

4. "Ophthalmologic Disorders" The Merck Manual, 17th ed. Mark H. Beers, MD, Robert Berkow, MD, eds. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Labs, 1999.
5. Foster CS (2003) "Ocular Inflammatory Disease: The Importance of Aggressive Therapy", Highlights of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting - Medscape Education.
6. Gordon (2006) "Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge", *Nature*, 20:1196-1206.
7. Mishra et al. (2011) "Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis", Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2011 January; 5(1):26-36. 10
8. Rothova et al. (1992) "Uveitis and systemic disease", *British Journal of Ophthalmology*, 76:137-141.
9. Sergott (2011) "Oral MS Medication May Increase Risk Of Macular Edema In Some Patients", Ocular Surgery News U.S. Edition. September 10, 2011.
10. Shah et al. (1992) "Low-dose Methotrexate Therapy For Ocular Inflammatory Disease", *Ophthalmology*. 1992 Sep; 99(9):1419-23.
11. The Merck Manual, Seventeenth Edition. (1999) Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Published by Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ.
12. "Optometric Clinical Practice Guideline - Care of the Patient with Conjunctivitis", American Optometric Association., 1995, 2002, 243 N. Lindbergh Blvd., St Louis, MO 63141-7881. 20

## 【国際調査報告】

Date of receipt: 05 May 2015 (05.05.2015) PCT/US2013/044058

PCT/US2013/044058 05.11.2013

61500340007



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 62958-PCT/JPW/VA	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US13/44058	International filing date (day/month/year) 04 June 2013 (04.06.2013)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05 June 2012 (05.06.2012)
Applicant Teva Pharmaceutical Industries Ltd.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:
- the international application in the language in which it was filed.
- a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
- b.  This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).
- c.  With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).3.  Unity of invention is lacking (see Box No. III).

## 4. With regard to the title,

- the text is approved as submitted by the applicant.
- the text has been established by this Authority to read as follows:

## 5. With regard to the abstract,

- the text is approved as submitted by the applicant.
- the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

## 6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_
- as suggested by the applicant.
- as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
- as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b.  none of the figures is to be published with the abstract.

25.5.2015

Date of receipt: 05 May 2015 (05.05.2015) PCT/US2013/044058

PCT/US2013/044058 05.11.2013

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/44058						
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>								
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:								
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:							
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:							
3.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 8-14 and 17-32 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).							
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>								
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:								
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.							
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.							
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:							
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:							
<b>Remark on Protest</b> <table> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2009)

Date of receipt: 05 May 2015 (05.05.2015) PCT/US2013/044058

PCT/US2013/044058 05.11.2013

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/44058
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/47; C07D 215/38 (2013.01) USPC - 548/153, 155, 159 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) IPC(8): A61K 31/47, 31/4704; C07D 215/38 (2013.01) USPC: 424/85.1; 514/161, 312; 546/153, 155, 159		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C, B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); DialogPRO; Google/Google Scholar; IP.com; Iquiniimid*, dihydroquinolin*, carboxamide*, ABR215062, SAIKMS, treat*, prevent*, administ*, Inflamm*, uveitis*, conjunctivitis*, ocular*, intraocular*, eye*, composition*, diluent*, carrier*, dos*, unit*, symptom*, period*		
<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	WO 2012/001647 A2 (HECHT, I et al.) 05 January 2012; page 4, paragraph 2; page 9, paragraph 2; page 10, paragraph 2; page 13, paragraphs 3-4; page 17, paragraph 2; page 51, paragraphs 3-5; page 54, paragraph 3; page 56, paragraph 2; page 57, paragraph 1; page 69, paragraph 1; page 72, paragraph 2; page 73, paragraph 3	1-2, 3/1-2, 5/3/1-2, 6/5/3/1-2
X	US 2011/0027219 A1 (TARCIC, N et al.) 03 February 2011; paragraphs [0007], [0015], [0018]-[0019], [0025], [0033], [0035], [0037], [0053]-[0054], [0194]	1-2, 3/1-2, 5/3/1-2, 15/1-2, 16/15/1-2, 33-34
Y		35
X	WO 2010/102826 A1 (PEREZ GARCIA, JB et al.) 16 September 2010; page 2, paragraph 6; page 3, paragraphs 1-3; page 6, paragraphs 3-7; page 7, paragraphs 1-2; page 17, paragraphs 4-5; page 31, paragraph 4; page 34, paragraph 4; claims 17-18, 23	1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 7/3/1-2
Y		36-37
Y	WO 2011/084473 A1 (LIANG, B et al.) 14 July 2011; page 3, paragraphs 1, 3, 5; page 6, paragraphs 4, 7; page 7, paragraphs 1-2; page 8, paragraph 2	35
Y	MINZ, R et al. "Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease" Inflamm Bowel Dis, Vol. 10, No. 2, March 2004, pages 135-139; Retrieved from the Internet <URL: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/00054725-200403000-00012/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/00054725-200403000-00012/pdf</a> >; page 138, Table 2	36-37
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 October 2013 (22.10.2013)	Date of mailing of the international search report 05 NOV 2013	
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: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(74)代理人 100124394

弁理士 佐藤 立志

(74)代理人 100112807

弁理士 岡田 貴志

(74)代理人 100111073

弁理士 堀内 美保子

(72)発明者 カイエ、ジョエル

イスラエル国、42752 ネタンヤ、ハザミル・ストリート 14/5

(72)発明者 ハラーク、フセイン

イスラエル国、91194 イースト・イエルサレム、ピー・オー・ボックス 19541 気付

(72)発明者 タルシック、ノラ

イスラエル国、モディーン、ミグダル・ダビド・ストリート 29/1

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA11 BB01 BB24 CC04

4C086 AA01 AA02 BC29 MA01 MA04 MA17 MA28 MA52 MA58 NA14

ZA33 ZB08 ZB11 ZB13