

(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2013-541010

(P2013-541010A)

(43) 公表日 平成25年11月7日(2013.11.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	G O 1 N 33/68	2 G O 4 5
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C O 8 4
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2013-533913 (P2013-533913)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成23年10月10日 (2011.10.10)		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25年6月3日 (2013.6.3)		トリーズ リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/055588		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(87) 国際公開番号	W02012/051106		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開日	平成24年4月19日 (2012.4.19)		バーゼル ストリート 5
(31) 優先権主張番号	61/391, 968	(74) 代理人	100108855
(32) 優先日	平成22年10月11日 (2010.10.11)		弁理士 蔵田 昌俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100109830
			弁理士 福原 淑弘
		(74) 代理人	100088683
			弁理士 中村 誠
		(74) 代理人	100103034
			弁理士 野河 信久
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 グラチラマーアセテートに対する臨床的な反応の予測可能なバイオマーカーとしてのサイトカインバイオマーカー

(57) 【要約】

多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症 (single clinical attack) に苦しむヒト患者を、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物により治療する方法であって、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者であるかを、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価することにより決定する段階、およびヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者であると同定された場合にのみ、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物をヒト患者に投与する段階、を含む方法。

【選択図】 図 2 A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症 (single clinical attack) に苦しむヒト患者を、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物により治療する方法であって、以下の段階を含む方法：

a) ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者であるかを、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価することにより決定し、；および

b) グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合にのみ投与する。

10

【請求項 2】

請求項 1 の方法において、前記グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の投与は、7 日間を超える期間にわたり各皮下注射の間を少なくとも 1 日空けて、ヒト患者に該医薬組成物を 3 回皮下注射する、方法。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 の方法において、前記医薬組成物は、2 0 m g のグラチラマーアセテートを含む 0 . 5 m l 水性溶液の単位用量である、方法。

【請求項 4】

グラチラマーアセテートによる治療法に対する、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症 (single clinical attack) に苦しむヒト患者の臨床的反応を予測する方法であって、該方法は、該ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価し、それによりグラチラマーアセテートへの臨床的反応を予測する方法。

20

【請求項 5】

請求項 4 の方法において、グラチラマーアセテートによる治療法が、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の、7 日間を超える期間にわたり各皮下注射の間を少なくとも 1 日空けて、ヒト患者に該医薬組成物を 3 回皮下注射することによる投与を含む、方法。

30

【請求項 6】

請求項 5 の方法において、前記医薬組成物は、2 0 m g のグラチラマーアセテートを含む 0 . 5 m l 水性溶液の単位用量である、方法。

【請求項 7】

多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症 (single clinical attack) に苦しむヒト患者を、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物により治療する方法であって、以下の段階を含む方法：

a) 該ヒト患者に、治療量のグラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与する；

b) 該ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者であるかを、該ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価することにより決定し、；および

40

c) 該ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合には該医薬組成物の投与を続け、該ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には該医薬組成物の投与を変更する。

【請求項 8】

請求項 7 の方法において、前記ヒト患者への投与が、治療量のグラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を、7 日間を超える期間にわたり各皮下注射の間を少なくとも 1 日空けて、該ヒト患者に該医薬組成物を 3 回皮下注射する、方法。

50

【請求項 9】

請求項 7 または 8 記載の方法において、前記医薬組成物は、20 mg のグラチラマーアセテートを含む 0.5 ml 水性溶液の単位用量である、方法。

【請求項 10】

請求項 1 - 9 のいずれかに記載の方法であって、前記 IL - 17 濃度、TNF - 濃度、IL - 2 濃度および IFN - 濃度、またはそれらの組み合わせが、P B M C の上澄み濃度である、方法。

【請求項 11】

請求項 1 - 9 のいずれかに記載の方法であって、前記 IL - 17 濃度、TNF - 濃度、IL - 2 濃度および IFN - 濃度、またはそれらの組み合わせが、治療前の段階で観察される、方法。

10

【請求項 12】

請求項 1 - 11 のいずれかに記載の方法であって、前記 IL - 17 濃度、TNF - 濃度、IL - 2 濃度および IFN - 濃度、またはそれらの組み合わせが、グラチラマーアセテートの最初の投与から 2 ヶ月後に観察される、方法。

【請求項 13】

請求項 1 - 12 のいずれかに記載の方法であって、前記ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合、該ヒト患者は、その後、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を単剤療法として投与される、方法。

【請求項 14】

請求項 1 - 12 のいずれかに記載の方法であって、前記ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には、該ヒト患者はその後、グラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与される、方法。

20

【請求項 15】

請求項 1 - 14 のいずれかに記載の方法であって、前記バイオマーカーが IL - 17 濃度である、方法。

【請求項 16】

請求項 1 - 14 のいずれかに記載の方法であって、前記バイオマーカーが IL - 17 (A) 濃度である、方法。

【請求項 17】

請求項 1 - 14 のいずれかに記載の方法であって、前記バイオマーカーが TNF - 濃度である、方法。

30

【請求項 18】

請求項 1 - 14 のいずれかに記載の方法であって、前記バイオマーカーが IFN - 濃度である、方法。

【請求項 19】

請求項 1 - 14 のいずれかに記載の方法であって、前記バイオマーカーが IL - 2 濃度である、方法。

【請求項 20】

請求項 15 または 16 記載の方法であって、120 pg / ml 以上である前記 IL - 17 濃度または IL - 17 (A) 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける、方法。

40

【請求項 21】

請求項 17 記載の方法であって、20000 pg / ml 以上である前記 TNF - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける、方法。

【請求項 22】

請求項 18 記載の方法であって、6000 pg / ml 以上である前記 IFN - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける、方法。

【請求項 23】

請求項 19 記載の方法であって、30000 pg / ml 以上である前記 IL - 2 濃度を、

50

グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける、方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の方法であって、前記ヒト患者が未処置の患者である、方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の方法であって、前記ヒト患者が以前にグラチラマーアセテート以外の多発性硬化症薬を投与されていた患者である、方法。

【発明の詳細な説明】

【本願】

【0001】

この出願は、2010年10月11日に出版された米国仮出願No.61/391、968に基づく優先権を主張するものであり、その内容は参照により本願に援用される。

【0002】

この出願において、括弧書きによる引用で多くの刊行物が参照されている。これらの刊行物の開示の全体は、参照により、本発明が関係する技術の状況をより十分に記述するために本願に援用される。

【発明の背景】

【0003】

多発性硬化症(MS)は、中枢神経系(CNS)の慢性かつ消耗性の自己免疫疾患であり、再発寛解型(RR)または神経学的劣化および障害に進行するもののいずれかを示す。初期の診断時においては、RRMS(再発寛解型多発性硬化症)が疾患のもっとも共通する形態であり、予期せぬ急激な神経学的機能障害のエピソード(再発)と、それに続く多様な回復および臨床安定した期間によって特徴づけられる(1)。RRMS患者のきわめて多くが結局、重なる再発を伴うかあるいは伴わない二次進行型(SP)疾患に進行する。患者の約15%が、当初の状態から神経学的機能の持続する劣化へと進行し、この型は一次進行型(PP)MSと呼ばれる。単独の臨床的事象(single clinical event)(臨床的に独立した症状(Clinically Isolated Syndrome)または“CIS”)を経験し、それに続くマクドナルド診断基準による磁気共鳴画像法(MRI)による走査によって病変の散在を示した患者もまた、再発性のMSであると考えられる(2)。

【0004】

有病率は世界的にかなり多様であるが、MSは若い成人における慢性かつ神経学的障害の一番の原因となっている(3、4)。Andersonらは、1990年に米国内で内科医がMSと診断した患者が約350,000人いると見積もった(100,000人当たり約140人)(5)。全世界では約250万人がMSに冒されていると思われる(6)。一般的に、全世界においてMSの有病率および発生数は増加する傾向にあるが、この傾向の理由については十分には理解されていない(5)。

【0005】

現在の治療のアプローチは、i)対症的な治療ii)コルチコステロイドによる急性再発の治療およびiii)疾患の経過を変化させることを目的とする治療、からなる。現在承認されている治療法は、疾患の炎症性プロセスを標的としている。それらのほとんどは、免疫調節薬として作用すると考えられている。しかし、それらの作用のメカニズムは十分に明確にされていない。免疫抑制剤または細胞障害剤もまた伝統的な療法がうまくいかなかった何人かの患者に用いられる。RR-MSの治療に有効ないくつかの薬品が承認され、臨床的に確認された。その中には、BETASERON(登録商標)、AVONEX(登録商標)およびREBIF(登録商標)が含まれるが、それらはサイトカインであるインターフェロン(IFNβ)の誘導体であり、そのMSにおける作用メカニズムは、一般的に、炎症誘発性反応と拮抗し、サプレッサー細胞を誘導する免疫調節効果に基づく(7)。MSの治療のために承認された他の医薬には、ミトキサントロン(Mitoxantrone)およびナタリズマブ(Natalizumab)が含まれる。

【0006】

10

20

30

40

50

グラチラマーアセテート

グラチラマーアセテート（G A）は、R R M S 患者における頻繁な再発を減少させる市販製品であるCopaxone（登録商標）の活性成分である。そのR R - M Sにおける再発頻度および障害の累積を減少させる効果は、他の利用可能な免疫調節治療の効果に匹敵する(8、9、10)。グラチラマーアセテートは、4つの天然アミノ酸：L - グルタミン酸、L - アラニン、L - チロシンおよびL - リジンを含む合成ポリペプチドの酢酸塩からなる。グラチラマーアセテートの平均分子量は、5,000と9,000ダルトンの間である。1日の標準的用量は20mgであり、G Aは一般的により薬物耐性を示すが、該医薬に対する反応は様々である。様々な臨床試験において、G AはR R - M Sに伴う患者の再発率を低下させ、障害の進行を減少させた。G Aの治療効果は、様々な臨床センターにおける磁気共鳴画像法（MRI）の所見の結果によってサポートされている(11)。しかし、G A治療に対する反応を有効に予測することができるバイオマーカーは存在しない。

10

【0007】

考えるG Aの作用の第1の仕方は、M H C分子への結合およびその結果としてのT細胞に提示される様々なミエリン抗原との競合に関連する(12)。作用の仕方のさらなる側面は、おそらく、脳に移動できインシチューでのバystander抑制（bystander suppression）に導くことができるTヘルパー2型（Th2）細胞の潜在的な誘導である(13)。M SにおけるG A療法は、G Aおよび交差反応性のミエリン抗原への反応の双方において優勢なTh2表現型を伴うG A特異的なT細胞を誘発するという結果を招く(13、14)。さらには、G A特異的浸潤細胞の、脳由来神経栄養因子（BDNF）と共に、I L - 10およびトランスフォーミング増殖因子（TGF - ）のような抗炎症性サイトカインを発現する能力は、E A E（実験的アレルギー性脳脊髄炎）におけるG Aの治療活性に関連しているように思われる(15、16、17)。

20

【0008】

G Aの臨床的経験は、完了したおよび進行中の臨床試験および市販後の経験から得られた情報からなるものである。臨床試験は、1日20mgのG Aで治療したR R M S患者における3つの二重盲験プラシーボ対照試験研究を含む(18、19、20)。プラシーボと比較して、再発数において顕著な減少が見られた。大規模な比較研究において、再発率はプラシーボの1.98からG A 20mgの場合には1.34と、32%減少した。G A 20mgの場合は、R R M Sに関連するMRIのパラメータにおいて、プラシーボの場合を超える有益な効果を示した。9ヶ月以上にわたる治療のG d増強（Gd-enhancing）による病変の累積数の中央値において、顕著な効果（プラシーボの下での17の病変と対比して、20mgのグループにおいては11の病変。）が示された。

30

【0009】

該臨床試験プログラムは、また、慢性の進行型M S患者における一つの二重盲験試験(21)、一次進行型患者における一つの二重盲験プラシーボ対照試験(22)、C I S患者における一つの二重盲験プラシーボ対照試験(23)および大部分はR R M Sにおける、多くのオープンラベル（盲験なし）での人道的な用途の試験（compassionate use studies）を含んでいる。G Aの臨床的用途については広く調査されてきており、最近の文献において公表された(24、25、26、27)。

40

【0010】

再発型のM Sに罹っている人の治療の管理のための重要なツールは、治療が成功する見込みを決定する能力である。G Aに反応する個人の同定はなかなかうまくいかなかった。M Sの増加に対する治療的選択として、だれが治療に、特にG Aに対して好ましく反応するかを決定できることの重要性が顕著に増大してきている。

【発明の要約】

【0011】

本発明は、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症（single clinical attack）に苦しむヒト患者を、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物により治療する方法であって、ヒト患者がグラチラマーアセテート

50

への反応者であるかを、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価することにより決定する段階、およびグラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合にのみ投与する段階を含む方法、を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明は、また、グラチラマーアセテートによる治療法に対する、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症に苦しむヒト患者の反応を予測する方法であって、該方法は、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価し、それによりグラチラマーアセテートへの反応を予測する方法、を提供する。

10

【 0 0 1 3 】

本発明は、また、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症に苦しむヒト患者を、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物により治療する方法であって、ヒト患者に、治療量のグラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与する段階、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者であるかを、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価することにより決定する段階、およびヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合には該医薬組成物の投与を続け、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には該医薬組成物の投与を変更する段階を含む方法、を提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 4 】

【図 1 A】 G A による治療に伴う反応者の E D S S スコアを示す時間表。

【図 1 B】 G A による治療に伴う非反応者の E D S S スコアを示す時間表。

【図 2 A】 反応者の末梢血単核細胞 (P B M C s) により分泌される、ベースラインと G A 治療の 2 ヶ月後のサイトカインレベル。

【図 2 B】 非反応者の末梢血単核細胞 (P B M C s) により分泌される、ベースラインと G A 治療の 2 ヶ月後のサイトカインレベル。

30

【発明の詳細な説明】

【 0 0 1 5 】

本発明は、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症 (single clinical attack) に苦しむヒト患者を、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物により治療する方法であって、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者であるかを、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価することにより決定する段階、およびグラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合にのみ投与する段階を含む方法、を提供する。

40

【 0 0 1 6 】

一つの具体例においては、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の投与は、7 日間を超える期間にわたり各皮下注射の間を少なくとも 1 日空けて、ヒト患者に該医薬組成物を 3 回皮下注射する。

【 0 0 1 7 】

一つの具体例においては、該医薬組成物は、2 0 m g のグラチラマーアセテートを含む 0 . 5 m l 水性溶液の単位用量である。

【 0 0 1 8 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、P B M C の上澄み濃度である。

50

【 0 0 1 9 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、治療前の段階で観察される。

【 0 0 2 0 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、グラチラマーアセテートの最初の投与から 2 ヶ月後に観察される。

【 0 0 2 1 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合、ヒト患者は、その後、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を単剤療法として投与される。

10

【 0 0 2 2 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合には、該ヒト患者には、その後グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物が投与され、該ヒト患者は、さらにグラチラマーアセテートではない他の多発性硬化症薬を投与される。さらなる具体例においては、該多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【 0 0 2 3 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には、該ヒト患者はその後、グラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与される。

20

【 0 0 2 4 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には、その後グラチラマーアセテートではない他の多発性硬化症薬を投与され、該ヒト患者はその後グラチラマーアセテートを投与されない。

【 0 0 2 5 】

一つの具体例においては、多発性硬化症薬は、インターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【 0 0 2 6 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I L - 1 7 濃度である。

30

【 0 0 2 7 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I L - 1 7 (A) 濃度である。さらなる具体例においては、1 2 0 p g / m l 以上である該 I L - 1 7 濃度または I L - 1 7 (A) 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【 0 0 2 8 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが T N F - 濃度である。さらなる具体例においては、2 0 0 0 0 p g / m l 以上である T N F - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【 0 0 2 9 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I F N - 濃度である。さらなる具体例においては、6 0 0 0 p g / m l 以上である I F N - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

40

【 0 0 3 0 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I L - 2 濃度である。さらなる具体例においては、3 0 0 0 0 p g / m l 以上である I L - 2 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【 0 0 3 1 】

一つの具体例においては、ヒト患者は未処置の患者である。

【 0 0 3 2 】

50

一つの具体例においては、ヒト患者は以前にグラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与されていた患者である。さらなる具体例においては、以前に投与されていた多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、グラチラマーアセテートによる治療法に対する、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症に苦しむヒト患者の反応を予測する方法であって、該方法は、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価し、それによりグラチラマーアセテートへの反応を予測する方法を提供する。

10

【 0 0 3 4 】

一つの具体例においては、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の投与は、7日間を超える期間にわたり各皮下注射の間を少なくとも1日空けて、ヒト患者に該医薬組成物を3回皮下注射する。さらなる具体例においては、該医薬組成物は、20mgのグラチラマーアセテートを含む0.5ml水性溶液の単位用量である。

【 0 0 3 5 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、P B M C の上澄み濃度である。

【 0 0 3 6 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、治療前の段階で観察される。

20

【 0 0 3 7 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、グラチラマーアセテートの最初の投与から2ヵ月後に観察される。

【 0 0 3 8 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合、ヒト患者は、その後、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を単剤療法として投与される。

30

【 0 0 3 9 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合には、該ヒト患者にはその後グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物が投与され、該ヒト患者にはさらにその後グラチラマー以外の多発性硬化症薬が投与される。さらなる具体例においては、該多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【 0 0 4 0 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には、該ヒト患者はその後、グラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与される。

40

【 0 0 4 1 】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には、該ヒト患者にはその後、グラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与され、該ヒト患者には、その後グラチラマーアセテートを投与されない。

【 0 0 4 2 】

一つの具体例においては、該多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【 0 0 4 3 】

50

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I L - 1 7 濃度である。

【 0 0 4 4 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I L - 1 7 (A) 濃度である。さらなる具体例においては、1 2 0 p g / m l 以上である該 I L - 1 7 濃度または I L - 1 7 (A) 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【 0 0 4 5 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが T N F - 濃度である。さらなる具体例においては、2 0 0 0 0 p g / m l 以上である T N F - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【 0 0 4 6 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I F N - 濃度である。さらなる具体例においては、6 0 0 0 p g / m l 以上である I F N - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【 0 0 4 7 】

一つの具体例においては、該バイオマーカーが I L - 2 濃度である。さらなる具体例においては、3 0 0 0 0 p g / m l 以上である I L - 2 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【 0 0 4 8 】

一つの具体例においては、ヒト患者が未処置の患者である。

【 0 0 4 9 】

一つの具体例においては、ヒト患者が以前にグラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与されていた患者である。さらなる具体例においては、以前に投与されていた多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【 0 0 5 0 】

本発明は、また、多発性硬化症または多発性硬化症に合致する単独の臨床的発症 (single clinical attack) に苦しむヒト患者を、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物により治療する方法であって、ヒト患者に、治療量のグラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与する段階、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者であるかを、ヒト患者の血中における I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度からなる群またはそれらの組み合わせから選択されるバイオマーカーを評価することにより決定する段階、およびヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合には該医薬組成物の投与を続け、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には該医薬組成物の投与を変更する段階を含む方法、を提供する。

【 0 0 5 1 】

一つの具体例においては、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物の、7日間を超える期間にわたり各皮下注射の間を少なくとも1日空けて、ヒト患者に該医薬組成物を3回皮下注射することによる投与である。

【 0 0 5 2 】

一つの具体例においては、医薬組成物が、2 0 m g のグラチラマーアセテートを含む 0 . 5 m l 水性溶液の単位用量である。

【 0 0 5 3 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、P B M C の上澄み濃度である。

【 0 0 5 4 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、治療前の段階で観察される。

【 0 0 5 5 】

一つの具体例においては、該 I L - 1 7 濃度、T N F - 濃度、I L - 2 濃度および I

10

20

30

40

50

F N - 濃度、またはそれらの組み合わせが、グラチラマーアセテートの最初の投与から2ヵ月後に観察される。

【0056】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合、ヒト患者は、その後、グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を単剤療法として投与される。

【0057】

一つの具体例においては、該ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定された場合には、該ヒト患者にはその後グラチラマーアセテートおよび医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物が投与され、該ヒト患者には、さらにグラチラマーアセテートではない他の多発性硬化症薬が投与される。さらなる具体例においては、該多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

10

【0058】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には、該ヒト患者はその後、グラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与される。

【0059】

一つの具体例においては、ヒト患者がグラチラマーアセテートへの反応者として同定されなかった場合には、該ヒト患者はその後、グラチラマーアセテートではない多発性硬化症治療薬を投与され、該ヒト患者は、それ以降グラチラマーアセテートを投与されない。

20

【0060】

一つの具体例においては、該多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【0061】

一つの具体例においては、該バイオマーカーがIL - 17 濃度である。

【0062】

一つの具体例においては、該バイオマーカーがIL - 17 (A) 濃度である。さらなる具体例においては、120 pg / ml 以上である該IL - 17 濃度またはIL - 17 (A) 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

30

【0063】

一つの具体例においては、該バイオマーカーがTNF - 濃度である。さらなる具体例においては、20000 pg / ml 以上であるTNF - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【0064】

一つの具体例においては、該バイオマーカーがIFN - 濃度である。さらなる具体例においては、6000 pg / ml 以上であるIFN - 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

【0065】

一つの具体例においては、該バイオマーカーがIL - 2 濃度である。さらなる具体例においては、30000 pg / ml 以上であるIL - 2 濃度を、グラチラマーアセテートへの反応者として同定される患者と関連付ける。

40

【0066】

一つの具体例においては、ヒト患者が未処置の患者である。

【0067】

一つの具体例においては、該ヒト患者には、以前にグラチラマーアセテート以外の多発性硬化症薬が投与されている。さらなる具体例においては、以前に投与されていた多発性硬化症薬はインターフェロン、ミトキサントロン (Mitoxantrone) およびナタリズマブ (Natalizumab) から選択される。

【定義】

50

【 0 0 6 8 】

多発性硬化症の種類：

MSには、5つの異なる疾患の段階および／またはタイプが存在する。：

- 1) 良性型多発性硬化症；
- 2) 再発寛解型多発性硬化症（RRMS）；
- 3) 二次進行型多発性硬化症（SPMS）；
- 4) 進行性再発型多発性硬化症（PRMS）；および
- 5) 一次進行型多発性硬化症（PPMS）

良性型多発性硬化症は、後方視的診断であり、完全な回復を伴う1～2の再燃、持続性の障害がないこと、および最初の発症後10～15年間疾患の進行がないことによって特徴付けられる。しかし、良性型多発性硬化症は、他の型の多発性硬化症に移行しうる。

10

【 0 0 6 9 】

RRMSに罹患している患者は、散発性の再燃または再発、ならびに寛解の期間を経験する。軸索損失の病変および証拠は、RRMSに罹患している患者に対するMRIにおいて見えることも見えないこともある。

【 0 0 7 0 】

SPMSは、RRMSから進行し得る。SPMSに苦しんでいる患者は、再発、寛解の間のRRMS患者より少ない程度の回復、RRMS患者より少ない頻度の寛解およびRRMS患者より明白な神経学的欠損を有する。脳梁、正中線中心（midline center）および脊髄の萎縮に対するマーカーである拡大された脳室は、SPMSに罹患した患者のMRIにおいて見ることができる。

20

【 0 0 7 1 】

PPMSは、明瞭な発症または寛解がなく、増加性の神経学的欠損の安定した進行により特徴付けられる。脳の病変、散在性の脊髄損傷および軸索損失の検出は、PPMSに罹患している患者のMRIにおいて明らかになる。PPMSは、寛解することなく増加性の神経学的損傷の過程に沿って進行する間、急性再燃の期間を有する。病巣は、PPMSに罹患している患者のMRIにおいて明らかである（28）。

【 0 0 7 2 】

臨床的に独立した症状（clinically isolated syndrome（CIS））とは、たとえば視神経炎、脳幹症状および部分的な脊髄炎のような、MSに合致する個々の単独の臨床的発症である。第2の発症を経験したCISの患者は、一般的に、臨床的に確実な多発性硬化症（CDMS）になったと判断される。CISおよびMRIによる病変を有する患者の80%以上がMSに進行する。一方で、約20%の患者は自己制限的な経過を示す(29、30)。MSに合致する単独の臨床的発症を経験した患者は、臨床的に確実な多発性硬化症に進行する前に、少なくとも一つの多発性硬化症と一致する病変を有しうる。

30

【 0 0 7 3 】

多発性硬化症は、視神経炎、視覚のぼやけ、二重視、非自発的な急速眼球運動、失明、バランス失調、振せん、運動失調、めまい、肢のぎこちなさ、協調の欠如、一またはそれ以上の四肢の虚弱、筋緊張の変化、筋硬直、痙攣、刺痛、感覚異常、焼け付くような感覚、筋肉の痛み、顔面の痛み、三叉神経痛、刺すような鋭い痛み、焼け付くような鋭い痛み、発語の遅延、言語の不明瞭、発語のリズムの変化、嚥下障害、疲労、膀胱の問題（切迫、頻尿、不完全な排尿および失禁を含む。）、腸の問題（便秘および腸コントロールの喪失を含む。）、インポテンス、性的欲求の減少、感覚の喪失、熱に対する感受性、短期記憶の喪失、集中力の喪失、または判断力の喪失、を示しうる。

40

【 0 0 7 4 】

多発性硬化症の再発型：

再発型MSという語には以下のものが含まれる。：

- 1) RRMSの患者；
- 2) SPMSであって重なる再発を示す患者；および
- 3) CISであって、その後のマクドナルド診断基準によるMRI走査において病変の散在

50

を示す患者

本明細書の記載では、多発性硬化症の再発型には以下のものを含む。：

再発寛解型多発性硬化症（RRMS）は、予測できない神経学的機能障害（再発）の急性のエピソードによって特徴付けられ、その後、多様な回復および臨床的に安定な期間を示す；

二次進行型MS（SPMS）は、RRMSを有する患者が、重なる再発の有無にかかわらず持続的な悪化に進行する；および

一次進行型の多発性硬化症（PPRMS）または進行性再発型多発性硬化症（PRMS）は、まれな型だが、患者は当初から進行型の劣化へと移行し、後に再発にも進行しうる。

【0075】

10

クルツケ（Kurtzke）拡大身体障害状態スケール（EDSS）：

クルツケ（Kurtzke）拡大身体障害状態スケール（EDSS）は、多発性硬化症における障害を定量化する方法である。EDSSは、MSの症状を示す患者をより低位の区分に括るために用いられていた以前の身体障害状態スケールに取って代わった。EDSSは8つの機能系（FS）において、障害を定量し、そのそれぞれを神経科医が機能系スコア（FSS）へ割り当てることを可能とする。機能系とは、：錐体、小脳、脳幹、感覚、腸および膀胱、視覚ならびに大脳である（www.mult-sclerosis.org/expandeddisabilitystatusscaleによる。）。)

【0076】

臨床的再発：

20

臨床的再発は、本明細書では「再発」、「確認された再発」または「臨床的に定められた再発」としても用いられるが、一以上の新たな神経学的異常の発生、または一以上の以前に観察された神経学的異常の再現として定義される。

【0077】

臨床状態におけるこの変化は、その直前の少なくとも30日の比較的安定したまたは改善した神経学的状態に続いて、少なくとも48時間継続しなければならない。この基準は、「再発の評価」の節でも詳述されているように、再燃の臨床的定義である「少なくとも24時間の症状の継続」(31)とは異なる。

【0078】

患者の症状が、観察された目的の神経学的変化に伴うものであるときにのみ、事象は再発としてカウントされる。その神経学的変化とは、以下と合致するものである。；

a) EDSSスコアにおける少なくとも1.00の増加、または二またはそれ以上の機能系（FS）における1段階の増加(32)；または、

b) 機能系（FS）の一つのスコアにおける、以前の評価と比較して2段階の増加。

【0079】

患者は、発熱や他の医学的異常のような急性の代謝の変化を起こしてはならない。腸/膀胱機能または認知機能における変化は、全てがEDSSまたはFSSスコアにおける変化が原因というわけではない。

【0080】

本明細書で用いられている「患者の血液中」は、「血清」およびさらには患者の血液に由来するPBMCの「上澄み」と表現される。

【0081】

本明細書で用いられている「上澄み」は、患者の血液サンプルから精製され、以下に示す方法で刺激された末梢血単核細胞（PBMCs）から収集された上澄みを意味する。刺激は、新たに分離されたPBMCまたは溶解後の凍結保存細胞のいずれにおいて実施してもよい。

【0082】

本明細書で用いられている、ある時点「で観察される濃度」は、ある時点での患者の血液に由来するPBMCの上澄み中で測定された濃度を意味する。濃度は、新たに分離されたPBMCまたは溶解後の凍結保存細胞のいずれにおいて測定してもよい。

50

【0083】

本明細書で用いられている「治療前」は、MSまたはCISについての診断後であって、GAを含む組成物による治療の開始前の、いかなる時点をも意味する。

【0084】

本明細書で用いられている「多発性硬化症薬」とは、臨床的に定められたMS、CIS、いかなる形態での神経変性または脱髄、あるいは上述のいずれかの疾患の症状を治療することを意図する薬または因子のことである。「多発性硬化症薬」は、免疫抑制薬、抗炎症性因子、免疫調節薬、サイトカイン、細胞障害因子およびステロイドを含み得、承認された薬、臨床試験中の薬、または臨床的に定められたMS、CISまたはいかなる型の神経の変質あるいは脱髄疾患の治療を意図する代替治療を含みうるが、それには限定はされない。「多発性硬化症薬」は、インターフェロンおよびその誘導体（BETASERON（登録商標）、AVONEX（登録商標）およびREBIF（登録商標）を含む）、ミトキサントロン（Mitoxantrone）およびナタリズマブ（Natalizumab）を含むが、それには限定されない。

10

【0085】

本明細書で用いられている「未処置の患者」とは、前パラグラフで定義されているように、以前にいかなる多発性硬化症薬による治療も受けていない患者のことである。

【実験の詳細】

【0086】

[例]

GAに対する反応者または非反応者に分類される患者におけるサイトカインレベルの評価

20

【方法】

【0087】

患者および細胞：

再発寛解型多発性硬化症患者(n=12)は、TevaによるFORTEと称される臨床試験において1日に20mgのGAまたは40mgのGAのいずれかで治療された(www.medicalnewstoday.com/articles/48863.php)。患者から、全血がベースラインを含む3回（ベースライン、2ヶ月および6ヶ月）採取され、末梢血単核細胞（PBMCs）はベースライン、2ヶ月および6ヶ月の時点で凍結保存された。

【0088】

12ヵ月後の臨床的な再発の発生および拡大身体障害状態スコア（EDSS）が、患者を反応者（試験期間中の臨床的再発はない。）または非反応者（以下に定義された1またはそれ以上の臨床的再発がある。）として定義付けるために使用された。何人かの患者は治療した年以内に有害な反応を示したため投薬を中止し、この分析には含まれていない。

30

【0089】

サイトカインの多重アッセイ

ベースライン、2ヶ月および6ヶ月の時点で、血液が患者から採取された。末梢血単核細胞（PBMCs）は、血液からフィコール-ハイパック濃度勾配を用いて精製され凍結保存された。凍結保存された各時点のPBMCsは解凍され、5%血清が補充されたAIM-V培地中で一晩置かれ、PMA(1mg/ml;SIGMA)およびイオノマイシン(5mg/ml;SIGMA)で6週間の間刺激された(200のマイクロタイターにおける最終量において40,000のPBMC)。上澄みは、刺激されたおよび刺激されなかった細胞から除かれ、ヒト27-plexキット(Bio-Rad Laboratories、Hercules、CA)によるアッセイまで、-20で保存された。データは、Bio-Plexアレイリーダーを用いることにより得られ、Bio-Plex Manager 4 ソフトウェア(Bio-Rad)を用いて分析された。グラフは、プリズム(Prism)ソフトウェア(GraphPad Software、Inc.)を用いて描かれた。われわれは、2-plex(IL-17およびIFN γ)および27マルチプレックス(27のヒトサイトカインを含む)の双方を、この包括的なサイトカイン分析において用いた。これら二つのアッセイで得られたマルチプレックスデータは、各患者を基準に個別化され図2に示されている。

40

【0090】

再発の評価

50

臨床的な再発は、一またはそれ以上の新たな神経学的異常の出現または以前に観察された一またはそれ以上の神経学的な異常の再現として定義される。

【0091】

この臨床的状态の変化は、少なくとも48時間継続し、その直前には、少なくとも30日間の比較的安定したまたは改善された神経学的状態が存在する。この研究で用いられた基準は、臨床的な再燃の定義である「少なくとも24時間持続する症状」(31)とは異なるものである。「研究」における再燃の定義は、目的の神経学的評価(次段落を参照)によりサポートされていなければならないため、神経学的欠損は、偽の再燃を排除するために十分に長く継続するものでなければならない。

【0092】

患者の症状が、観察された目的の神経学的変化を伴うものであるときにのみ、事象は再発としてカウントされる。その神経学的変化とは、以下と合致するものである。;

a) E D S Sスコアにおける少なくとも1.00の増加、または二またはそれ以上の機能系(F S)(32)における1段階の増加;または、

b) 機能系(F S)の一つのスコアにおける、以前の評価と比較して2段階の増加。

【0093】

患者は、発熱や他の医学的異常のような急性の代謝の変化を起こしてはならない。腸/膀胱機能または認知機能における変化は、全てがE D S SまたはF Sスコアにおける変化が原因というわけではない。

【0094】

神経科の検査医による患者の評価

完全な神経学的評価は、1ヶ月前(選別)、0(ベースライン)、3、6、9、12(二重盲験フェーズの終了)、18および24ヶ月(終了/早期打ち切り)の時点で行われた。

【0095】

神経科の治療医による再発の決定

神経学的変化が確認された再発と考えられるか否かについての決定は、神経科の検査医により評価されたE D S S / F Sの実際の(換算されたものではない)スコアに基づき、治療医によりなされた。

【0096】

次の計画された往診時の評価に加えて、再発の過程をモニターするためのフォローアップの往診は、治療医の決定によりなされた。しかし、神経学的評価は検査医によりなされた。

【0097】

再発評価の手続き

患者は、再発の発生を示唆するいかなる症状が出た場合でも、48時間以内に研究場所に電話をするように指示された。

【0098】

神経科の検査医が、症状の期間が48時間以上であることを条件として、症状の始まりから7日間以内に患者を評価した。神経科/内科の治療医が、いかなる再発の発生を示唆する症状の発生時についても、1回患者を評価した。

【0099】

計画された、またはそうでない往診の間に再発が示唆された場合は、神経科/内科の治療医が、患者を神経科/内科の検査医に委託した。

【結果】

【0100】

これらの所見は、ベースラインと2ヶ月の時点で、I L - 17 (A)、T N F - 、I L - 2およびI F N - レベルの増加を示す。それらの個人は、治療開始後1年間の試験において、臨床的に定められた再発のない者であった。逆に、われわれは、試験期間中において、臨床的に定められた再発をした患者において、これらの同一の炎症誘発性サイト

10

20

30

40

50

カインが相当に低レベルであることを観察した（図 1 および 2 を参照）。

【検討】

【0101】

この研究のために、P B M C が、グラチラマーアセテートによる治療開始後のベースライン、2 ヶ月および 6 ヶ月の時点で得られた。結果は、G A による治療開始後のベースラインおよび 2 ヶ月後の I L - 1 7 (A)、I L - 2、T N F および I F N のレベル増加を示した。これらの個人は、治療開始から 1 年間の試験期間中において、臨床的に定められた再発を示さなかった。逆に、試験期間中において、臨床的に定められた再発をした患者においては、図 1 に示すように、これらの同一の炎症誘発性サイトカインが相当に低レベルであることが分かった。

10

【0102】

生体外 (ex vivo) アッセイが、G A による治療を受けた M S 患者における G A の免疫学的効果をモニターするために用いられた。例えば、Hohlfeldらは以下の事項を報告している。 ; G D で治療された患者では治療されなかった患者に対して、(1) G A により誘導される P B M C の増殖が顕著に減少した ; (2) G A で刺激後の C D 4 細胞により支配的に仲介される I L - 4 陽性の E L I S P O T の反応がある ; および (3) 高濃度の G A により刺激された後の C D 8 細胞によって部分的に仲介される I F N - 反応が増大する (33)。

【0103】

この研究において、単純な生体外 (ex vivo) アッセイが、P R M S 患者の血液由来の P B M C の上澄み中のサイトカイン濃度を測定するために用いられた。データによれば、特定のサイトカインのパターンがグラチラマーアセテートによる治療への反応者の同定に関連し得る。ここで見られる動向は、容易に測定できるサイトカインのパターンが、G A 治療の前、および G A の投与開始後の早期の時点での G A への反応の決定を補助することを示唆しうるものである。

20

【参考文献】

【0104】

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:938-52.
2. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis EMEA, London 16 September 2006.
3. Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications. Drugs of Today 2002; 38:17-29.
4. Fleming JO. Diagnosis and management of multiple sclerosis. 1st ed. New York: Professional communications, Inc., 2002.
5. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. Ann Neurol 1992; 31:333-36.
6. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy JH, Smith K, Wekerle H, editors. McAlpine's Multiple Sclerosis. London: Churchill Livingstone; 2006. p. 3-68.
7. Revel M., Pharmacol. Ther., 100(1):49-62 (2003).
8. Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, Shifroni G, Comi G, Filippi M. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. Mult Scler. 2003 Aug; 9(4):349-55.
9. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11.

30

40

50

10. BECOME TRIAL, Presented at the 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in Prague, Czech Republic.
11. Comi G, Filippi M and Wolinsky JS. European /Canadian multi-center, double-blind randomized, placebo controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; (49):290-297.
12. Fridkis HM, Aharoni R, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M, Strominger JL. Binding of random copolymers of three amino acids to class II MHC molecules. *Int. Immunol.* 1999 May;11(5):635-41.
13. Dhib-Jalbut SS, Zhan M, Johnson KP, Martin R. Glatiramer acetate reactive blood mononuclear cells respond to myelin antigens with a Th-2 biased phenotype. *J Neuroimmunology* 2003; 140 :163-171.
14. Chen M, Gran B, Costello K, Johnson KP, Martin R, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate induces a Th-2 biased response and cross-reactivity with myelin basic protein in patients with MS. *Multiple Sclerosis* 2001; 7:209-219.
15. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Lee L, Patarroyo JC, Stueve O, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat Med* (2007) 13:935-943.
16. Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, and Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *PNAS* Aug 2003;100(24):14157-62.
17. Sarchielli P, Zaffaroni M, Floridi A, Greco L, Candelieri A, Mattioni A, Tenaglia S, Di Filippo M, Calabresi P. Production of brain-derived neurotrophic factor by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a, and high doses of immunoglobulins. *Mult Scler* 2007 Apr;13(3):313-31. Epub 2007 Jan 29.
18. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1987; 317: 408-14.
19. Comi, G, Filippi, M, Wolinsky, JS, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance image-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
20. Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-8.
21. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533-39.
22. Wolinsky, JS, Narayana, PA, O'Conner, P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61:14-24.
23. Comi G, Filippi M, Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). *Neurology* 2008; 71 (2): 153.
24. Tselis, A, Khan, O, Lisak, RP, Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2007;3(2):259-67.
25. Wolinsky, JS, The use of glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 273-92.
26. Comi G, Cohen JA, Filippi M, Results from a phase III, one-year, randomi

zed, double-blind, parallel-group, dose-comparison study with glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14(suppl 1):S299.

27. Comi G, Filippi M. Presented at: 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology: April 12-19; Chicago, IL. Abstract LBS.003.

28. Johnson D, Hafler DA, Fallis RJ, Lees MB, Brady RO, Quarles RH, Weiner H L., "Cell-mediated immunity to myelin-associated glycoprotein, proteolipid protein, and myelin basic protein in multiple sclerosis.", J Neuroimmunol. 1986 Nov;13 (1):99-108.

29. Brex PA et al., "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", N Engl J Med 2002 Jan 17, 346(3):158-64.

30. Frohman EM et al., "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", Neurology, 2003, Sep 9, 61(5):602-11.

31. Poser C M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann. Neurol., 13(3): 227-31, 1983

32. Neurostatus, slightly modified from J.F. Kurtzke Neurology 1983;33,1444-52; L. Kappos, Dept. of Neurology, University Hospital, CH-4031/Base1, Switzerland.

33. Farina C, Then Bergh F, Albrecht H, Meinl E, Yassouridis A, Neuhaus O, Hohlfeld R. Treatment of multiple sclerosis with Copaxone (COP): Elispot assay detects COP-induced interleukin-4 and interferon-gamma response in blood cells. Brain. 2001 Apr;124(Pt 4):705-19.

10

20

【図 1 A】

図 1A GA治療での反応者によるEDSSスコアを示すタイムライン

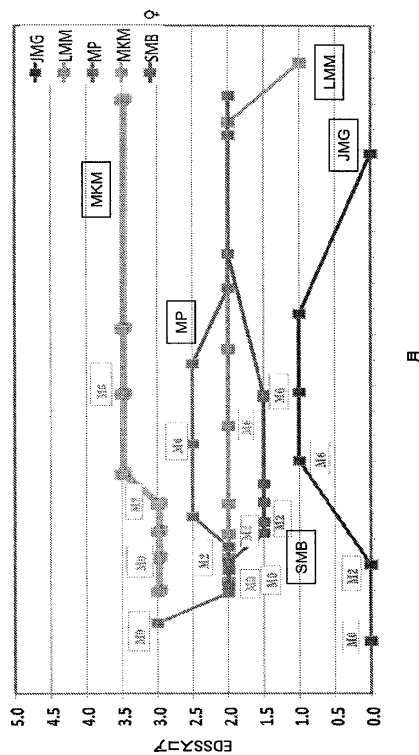


Figure 1A

【図 1 B】

図 1B GA治療での非反応者によるEDSSスコアを示すタイムライン

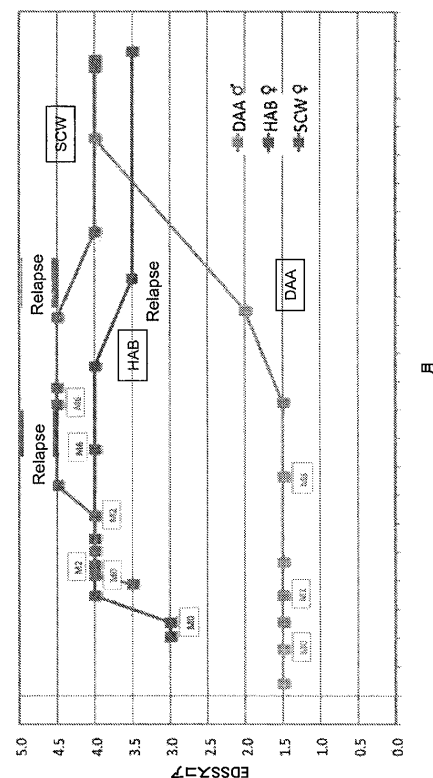


Figure 1B

【 図 2 A 】

図 2A

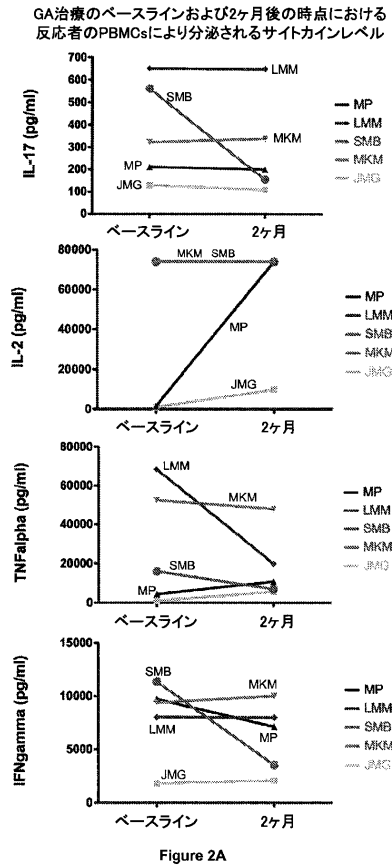
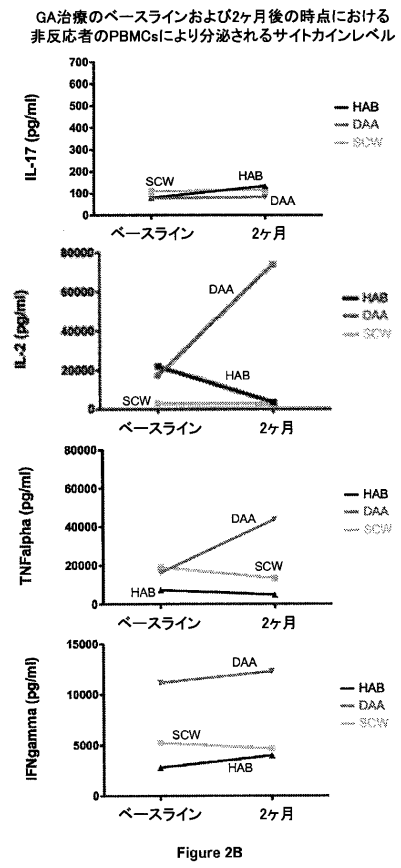


図 2B



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/55588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 14/47, A61K 38/00, A61P 19/08, A61K 38/06, A61K 38/07 (2012.01) USPC - 514/17.9 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(8): C07K 14/47, A61K 38/00, A61P 19/08, A61K 38/06, A61K 38/07 (2012.01) USPC: 514/17.9 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/16.7, 514/21.9 (search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar: glatiramer acetate, copaxone, composition, formulation, subcutaneous, administ\$, multiple sclerosis, biomarker, IL-2, IL-17, TNF\$, IFN\$		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/081975 A2 (PINCHASI) 19 July 2007 (19.07.2007) pg 5, ln 2-23; pg 8, ln 2-8; ln 10-11; pg 8, ln 24 to pg 9, ln 6.	1-9
Y	BLANCO et al. Effect of glatiramer acetate (CopaxoneR) on the immunophenotypic and cytokine profile and BDNF production in multiple sclerosis: A longitudinal study. Neuroscience Letters 2006, 406:270-275; pg 270, col 1, para 1 to pg 271, col 1, para 1; pg 171, col 1, para 3; pg 271, col 2, para 2-3; Fig 1; Table 1; Table 2; pg 273, col 2, para 1	1-9
A	US 2010/0062471 A1 (KANTOR et al.) 11 March 2010 (11.03.2010)	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 February 2012 (10.02.2012)		Date of mailing of the international search report 08 MAR 2012
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 11/55588

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.: 10-25
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

(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, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 100095441

弁理士 白根 俊郎

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(72)発明者 カスパー、ロイド・エイチ・

アメリカ合衆国、バーモント州 05005、ノーウィッチ、アッパー・パスチャー・ロード 128

(72)発明者 スミス、ジャックリーン・ワイ・

アメリカ合衆国、ニューハンプシャー州 03766、レバノン、ウェリントン・サークル 37

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25 DA36

4C084 AA02 BA04 BA08 CA59 MA17 MA66 NA06 NA20 ZA011 ZA012