

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年10月10日 (2013.10.10)

【公表番号】特表2012-525385(P2012-525385A)

【公表日】平成24年10月22日 (2012.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2012-043

【出願番号】特願2012-508485(P2012-508485)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/225 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/225

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 29/00

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月21日 (2013.8.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多発性硬化症を有する対象の治療のための、フマル酸ジメチルを含む経口医薬製剤であって、該医薬製剤は、240mgのフマル酸ジメチルを含み、該医薬製剤は、1日あたり2回（B I D）投与されることを特徴とする、医薬製剤。

【請求項 2】

前記医薬製剤が、第1の用量で第1の投与期間にわたって前記対象に投与され、第2の用量で第2の投与期間にわたって該対象に投与されることをさらに特徴とし、該医薬製剤の第2の用量は、240mgのフマル酸ジメチルを含み、該対象に該第2の投与期間にわたって1日あたり2回（B I D）投与されることを特徴とする、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

前記医薬製剤の前記第1の用量が、120mgのフマル酸ジメチルを含み、1日あたり2回または3回投与されることを特徴とする、請求項2に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記第1の投与期間は少なくとも1週間である、請求項2または3に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

前記第1の投与期間は1週間である、請求項4に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

前記対象が前記第2の投与期間の間に顔面紅潮または胃腸障害を経験する場合、該対象に、120mgのフマル酸ジメチルを含む医薬製剤の用量が1週間から1ヶ月間の期間にわたって1日あたり2回または3回投与されることを特徴とする、請求項2～5のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記医薬製剤が、前記対象が食事をとる少なくとも1時間前または1時間後に投与されることを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸ジメチルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸ジメチルおよびフマル酸モノメチルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記医薬製剤は、丸剤、錠剤、ミクロ錠剤、丸薬、マイクロ丸薬、カプセル、ミクロ錠剤を含むカプセル、または液体製剤の形態にある、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

前記医薬製剤は、腸溶性コーティングミクロ錠剤を含むカプセルの形態で処方される、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

フマル酸ジメチル（DMF）が、インビボおよびインビトロでアストロサイトの活性化を減少させ、かつDMFが、初代アストロサイトのリポ多糖（LPS）刺激によって誘導される炎症性サイトカインおよび炎症誘発性シグナル伝達を阻害する証拠を本明細書に提

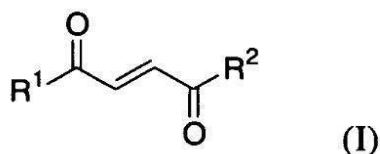
供する。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

神経変性および神経炎症から選択される少なくとも1つの症状によって特徴づけられる病状を有する対象を治療する方法であって、治療有効量の式I：

【化1】



(式中、 R^1 および R^2 は、独立して、OH、 O^- 、および (C_{1-6}) アルコキシから選択され、ただし、 R^1 および R^2 の少なくとも一方は (C_{1-6}) アルコキシである) の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、

前記治療有効量の式Iの少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することにより、Cc120、Cc13、Cc14、Cxc11、Cxc110、Cxc12、Cxc13、Cxc16、IL1a、II1b、Tnf、Ifit3、Nfkbia、Nfkbi z、Tnfai p2、およびZc3hl2aから選択される少なくとも1個の遺伝子の発現が前記対象において結果的に抑制される方法。

(項目2)

神経変性および神経炎症から選択される少なくとも1つの症状によって特徴づけられる病状が、Cc120、Cc13、Cc14、Cxc11、Cxc110、Cxc12、Cxc13、Cxc16、IL1a、II1b、Tnf、Ifit3、Nfkbia、Nfkbi z、Tnfai p2、およびZc3hl2aから選択される少なくとも1個の遺伝子の発現の増加によってさらに特徴づけられる、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記治療有効量の式Iの少なくとも1つの化合物を前記対象に投与することにより、Gsta2、Gsta3、Gcl c、Ggt1、Txnr d1、Srxn1、Sqstm1、およびNqo1から選択される少なくとも1個の遺伝子の発現が前記対象において結果的に上昇する、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記の少なくとも1つの化合物が、前記の少なくとも1つの化合物、ならびに担体、アジュバント、および賦形剤から選択される少なくとも1つの薬学的に許容される媒体を含む医薬組成物として処方される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記の少なくとも1つの化合物がフマル酸ジメチルおよびフマル酸モノメチルから選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目6)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸ジメチル(DMF)である、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸モノメチル(MMF)である、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がDMFおよびMMFである、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

前記対象における神経変性および神経炎症の少なくとも１つを減少させるのに十分な量および十分な期間、前記の少なくとも１つの化合物が投与される、項目１～８のいずれか１項に記載の方法。

(項目１０)

神経変性および神経炎症から選択される少なくとも１つの症状によって特徴づけられる病状が、副腎白質萎縮症（ＡＬＤ）、アルコール依存症、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）、毛細血管拡張性運動失調症、（シュピールマイアー・フォークト・シェーグレン・パッテン病としても知られる）パッテン病、牛海綿状脳症（ＢＳＥ）、カナパン病、脳性麻痺、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、ＨＩＶ関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、神経ボレリア症、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳失調症３型）、多系統萎縮症、多発性硬化症、ナルコレプシー、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツパッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性連合性脊髄変性症、（パッテン病としても知られる）シュピールマイアー・フォークト・シェーグレン・パッテン病、脊髄小脳失調症、脊髄性筋萎縮症、スチール・リチャードソン・オルツェウスキー病、脊髄癆、中毒性脳症、ＬＨＯＮ（レーバー遺伝性視神経萎縮症）、ＭＥＬＡＳ（ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシス；脳卒中）、ＭＥＲＲＦ（ミオクロームスτένかん；赤色ぼろ線維）、ＰＥＯ（進行性外眼筋麻痺）、リー症候群、ＭＮＧＩＥ（ミオパチーおよび外眼筋麻痺；ニューロパチー；胃腸；脳症）、カーンズ・セイヤー症候群（ＫＳＳ）、ＮＡＲＰ、遺伝性痙攣性対麻痺、ミトコンドリアミオパチー、およびフリードライヒ失調症から選択される、項目１～９のいずれか１項に記載の方法。

(項目１１)

神経変性および神経炎症の少なくとも１つによって特徴づけられる病状が多発性硬化症（ＭＳ）である、項目１０に記載の方法。

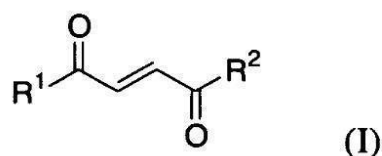
(項目１２)

前記対象がＭＳを患っていない、項目１～９のいずれか１項に記載の方法。

(項目１３)

増加したアストログリオシスによって特徴づけられる病状を有する対象においてアストログリオシスを減少させる方法であって、治療有効量の式Ⅰ：

【化２】



（式中、Ｒ¹およびＲ²は、独立して、ＯＨ、Ｏ⁻、および（Ｃ₁～６）アルコキシから選択される）

の少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む方法。

(項目１４)

治療有効量の式Ⅰの少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することにより、Ｃｃ１２０、Ｃｃ１３、Ｃｃ１４、Ｃｘｃ１１、Ｃｘｃ１１０、Ｃｘｃ１２、Ｃｘｃ１３、Ｃｘｃ１６、ＩＬ１ａ、ＩＩ１ｂ、Ｔｎｆ、Ｉｆｉｔ３、Ｎｆｋｂｉａ、Ｎｆｋｂｉｚ、Ｔｎｆαｉｐ２、およびＺｃ３ｈ１２ａから選択される少なくとも１個の遺伝子の発現が前記対象において結果的に抑制される、項目１３に記載の方法。

(項目 1 5)

治療有効量の式 I の少なくとも 1 つの化合物を前記対象に投与することにより、G s t a 2、G s t a 3、G c l c、G g t 1、T x n r d 1、S r x n 1、S q s t m 1、および N q o 1 から選択される少なくとも 1 個の遺伝子の発現が前記対象において結果的に上昇する、項目 1 3 または 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記の少なくとも 1 つの化合物が、前記の少なくとも 1 つの化合物、ならびに担体、アジュバント、および賦形剤から選択される少なくとも 1 つの薬学的に許容される媒体を含む医薬組成物として処方される、項目 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記の少なくとも 1 つの化合物が、前記の少なくとも 1 つの化合物、ならびに担体、アジュバント、および賦形剤から選択される少なくとも 1 つの薬学的に許容される媒体を含む医薬組成物として処方される、項目 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記の少なくとも 1 つの化合物がフマル酸ジメチルおよびフマル酸モノメチルから選択される、項目 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸ジメチル (D M F) である、項目 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸モノメチル (M M F) である、項目 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤が D M F および M M F である、項目 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記対象における神経変性および神経炎症の少なくとも 1 つを減少させるのに十分な量および十分な期間、前記の少なくとも 1 つの化合物が投与される、項目 1 3 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 3)

増加したアストログリオシスによって特徴づけられる病状が、副腎白質萎縮症 (A L D)、アルコール依存症、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ルー・ゲーリック病)、毛細血管拡張性運動失調症、(シュピールマイアー・フォクト・シェーグレン・バッテン病としても知られる) バッテン病、牛海綿状脳症 (B S E)、カナパン病、脳性麻痺、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、H I V 関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、神経ボレリア症、マシャド・ジョセフ病 (脊髄小脳失調症 3 型)、多系統萎縮症、多発性硬化症、ナルコレプシー、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性連合性脊髄変性症、(バッテン病としても知られる) シュピールマイアー・フォクト・シェーグレン・バッテン病、脊髄小脳失調症、脊髄性筋萎縮症、スチール・リチャードソン・オルツェウスキー病、脊髄癆、中毒性脳症、L H O N (レーバー遺伝性視神経萎縮症)、M E L A S (ミトコンドリア脳筋症 ; 乳酸アシドーシス ; 脳卒中)、M E R R F (ミオクロームステんかん ; 赤色ぼろ線維)、P E O (進行性外眼筋麻痺)、リー症候群、M N G I E (ミオパチーおよび外眼筋麻痺 ; ニューロパチー ; 胃腸 ; 脳症)、カーンズ・セイヤー症候群 (K S S)、N A R P、遺伝性痙攣性対麻痺、ミトコンドリアミオパチー、およびフリードライヒ失調症から選択される、項目 1 3 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 4)

神経変性および神経炎症の少なくとも１つによって特徴づけられる病状が多発性硬化症（ＭＳ）である、項目２３に記載の方法。

（項目２５）

前記対象がＭＳを患っていない、項目１３～２２のいずれか１項に記載の方法。

（項目２６）

候補神経保護剤として化合物を特定する方法であって、

a) 標的の細胞、組織、または哺乳類において、神経変性および神経炎症のうちの少なくとも１つを誘発することと、

b) 前記標的の細胞、組織、または哺乳類において、前記化合物の存在下で、神経変性および神経炎症のうちの少なくとも１つの少なくとも１つマーカーの発現を測定することと、

c) 前記標的の細胞、組織、または哺乳類において、前記化合物の非存在下で、神経変性および神経炎症のうちの少なくとも１つの少なくとも１つマーカーの発現を測定することと

を含み、

その際、神経変性および神経炎症のうちの少なくとも１つの少なくとも１つマーカーの発現が、前記化合物の非存在下でのその発現に対して、前記化合物の存在下で減少する場合、前記化合物を候補神経保護剤として特定する方法。

（項目２７）

d) 少なくとも１つの化合物の存在下でアストログリオシスを測定することと、

e) 少なくとも１つの化合物の非存在下でアストログリオシスを測定することとをさらに含み、

その際、アストログリオシスは、前記化合物の非存在下におけるアストログリオシスのレベルに対して、前記化合物の存在下で減少する、項目２６に記載の方法。

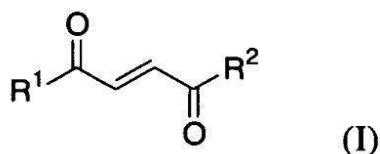
（項目２８）

前記少なくとも１つマーカーが、Cc120、Cc13、Cc14、Cxc11、Cxc110、Cxc12、Cxc13、Cxc16、IL1a、II1b、Tnf、Ifit3、Nfkb1a、Nfkb1z、Tnfai2、およびZc3h12aから選択される少なくとも１つの遺伝子の発現レベルである、項目２６に記載の方法。

（項目２９）

神経保護を、それを必要としている対象に提供する方法であって、治療有効量の式Ⅰ：

【化３】



（式中、R¹およびR²は、独立して、OH、O⁻、および（C₁₋₆）アルコキシから選択され、ただし、R¹およびR²の少なくとも一方は（C₁₋₆）アルコキシである）の少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、

その際、治療有効量の式Ⅰの少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することにより、Cc120、Cc13、Cc14、Cxc11、Cxc110、Cxc12、Cxc13、Cxc16、IL1a、II1b、Tnf、Ifit3、Nfkb1a、Nfkb1z、Tnfai2、およびZc3h12aから選択される少なくとも１つの遺伝子の発現が前記対象において結果的に抑制される方法。

（項目３０）

神経変性および神経炎症から選択される少なくとも１つの症状によって特徴づけられる

病状が、C c l 2 0、C c l 3、C c l 4、C x c l 1、C x c l 1 0、C x c l 2、C x c l 3、C x c l 6、I L 1 a、I I 1 b、T n f、I f i t 3、N f k b i a、N f k b i z、T n f a i p 2、および Z c 3 h l 2 a から選択される少なくとも 1 個の遺伝子の発現の増加によってさらに特徴づけられる、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

治療有効量の式 I の少なくとも 1 つの化合物を前記対象に投与することにより、G s t a 2、G s t a 3、G c l c、G g t 1、T x n r d 1、S r x n 1、S q s t m 1、および N q o 1 から選択される少なくとも 1 個の遺伝子の発現が前記対象において結果的に上昇する、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記の少なくとも 1 つの化合物が、前記の少なくとも 1 つの化合物、ならびに担体、アジュバント、および賦形剤から選択される少なくとも 1 つの薬学的に許容される媒体を含む医薬組成物として処方される、項目 2 9 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記の少なくとも 1 つの化合物がフマル酸ジメチルおよびフマル酸モノメチルから選択される、項目 2 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸ジメチル (D M F) である、項目 2 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤がフマル酸モノメチル (M M F) である、項目 2 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記対象に投与される唯一の活性薬剤が D M F および M M F である、項目 2 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記対象における神経変性および神経炎症の少なくとも 1 つを減少させるのに十分な量および十分な期間、前記の少なくとも 1 つの化合物が投与される、項目 2 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

神経変性および神経炎症から選択される少なくとも 1 つの症状によって特徴づけられる病状が、副腎白質萎縮症 (A L D)、アルコール依存症、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ルー・ゲーリック病)、毛細血管拡張性運動失調症、(シュピールマイアー・フォークト・シェーグレン・バッテン病としても知られる) バッテン病、牛海綿状脳症 (B S E)、カナパン病、脳性麻痺、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、H I V 関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、神経ボレリア症、マシャド・ジョセフ病 (脊髄小脳失調症 3 型)、多系統萎縮症、多発性硬化症、ナルコレプシー、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツパッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性連合性脊髄変性症、(バッテン病としても知られる) シュピールマイアー・フォークト・シェーグレン・バッテン病、脊髄小脳失調症、脊髄性筋萎縮症、スチール・リチャードソン・オルツェウスキー病、脊髄癆、中毒性脳症、L H O N (レーバー遺伝性視神経萎縮症)、M E L A S (ミトコンドリア脳筋症 ; 乳酸アシドーシス ; 脳卒中)、M E R R F (ミオクローヌステんかん ; 赤色ぼろ線維)、P E O (進行性外眼筋麻痺)、リー症候群、M N G I E (ミオパチーおよび外眼筋麻痺 ; ニューロパチー ; 胃腸 ; 脳症)、カーンズ・セイヤー症候群 (K S S)、N A R P、遺伝性痙攣性対麻痺、ミトコンドリアミオパチー、およびフリードライヒ失調症から選択される、項目 2 9 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

神経変性および神経炎症の少なくとも１つによって特徴づけられる病状が多発性硬化症（MS）である、項目３８に記載の方法。

（項目４０）

前記対象がMSを患っていない、項目２９～３７のいずれか１項に記載の方法。