

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6752874号
(P6752874)

(45) 発行日 令和2年9月9日(2020.9.9)

(24) 登録日 令和2年8月21日(2020.8.21)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | |
|----------------|-----------|----------------|
| A 61 K 31/4188 | (2006.01) | A 61 K 31/4188 |
| A 61 K 39/395 | (2006.01) | A 61 K 39/395 |
| A 61 K 9/48 | (2006.01) | A 61 K 39/395 |
| A 61 K 9/20 | (2006.01) | A 61 K 9/48 |
| A 61 K 9/08 | (2006.01) | A 61 K 9/20 |

N

V

請求項の数 19 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-500860 (P2018-500860)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月25日 (2016.3.25)
 (65) 公表番号 特表2018-512451 (P2018-512451A)
 (43) 公表日 平成30年5月17日 (2018.5.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2016/056696
 (87) 國際公開番号 WO2016/151132
 (87) 國際公開日 平成28年9月29日 (2016.9.29)
 審査請求日 平成31年3月15日 (2019.3.15)
 (31) 優先権主張番号 15305437.4
 (32) 優先日 平成27年3月26日 (2015.3.26)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 517337194
メッドデイ、ファーマシューティカルズ
M E D D A Y P H A R M A C E U T I C
A L S
フランス国パリ、リュ、ド、ラ、ペビニエ
ール、24／26
(74) 代理人 100091982
弁理士 永井 浩之
(74) 代理人 100091487
弁理士 中村 行孝
(74) 代理人 100082991
弁理士 佐藤 泰和
(74) 代理人 100105153
弁理士 朝倉 悟

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】筋萎縮性側索硬化症を治療するためのビオチン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脱髓性神経障害の治療のための、ビオチンを含んでなる医薬組成物であつて、該脱髓性神経障害が、シャルコー・マリー・ツース I a 病、ギラン・バレー症候群、免疫グロブリン M (I g M) 単クローナ性免疫グロブリン血症およびミエリン関連糖タンパク質 (M A G) に対する抗体に関連する脱髓性神経障害、典型的慢性炎症性脱髓性多発根神経炎、ならびに非典型的慢性炎症性脱髓性多発根神経炎からなる群において選択されるものである、組成物。

【請求項 2】

患者に投与されるビオチンの 1 日量が、50 ~ 700 mg の間に含まれる、請求項 1 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 3】

患者に投与されるビオチンの 1 日量が、少なくとも 100 mg である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

患者に投与されるビオチンの 1 日量が、100 ~ 300 mg の間に含まれる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

患者に投与されるビオチンの 1 日量が少なくとも 150 mg である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

患者に投与されるビオチンの1日量が300mgである、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

経口投与に適した形態である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ゲルカプセル剤、錠剤（任意にフィルムコートされたもの）、トローチ剤または丸剤の形態である、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

他のいずれの有効成分を含有せず、ビオチンおよび賦形剤を含有する組成物の形態である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 10】

前記賦形剤が、タルク、微結晶性セルロース、ラクトースおよびマンノースからなる群から選択される、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

経口投与に適した形態であり、かつ、経口投与用の該形態が少なくとも20mgのビオチンを含有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

経口投与に適した形態であり、かつ、経口投与用の該形態が少なくとも40mgのビオチンを含有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 13】

経口投与に適した形態であり、かつ、経口投与用の該形態が少なくとも75mgのビオチンを含有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

経口投与に適した形態であり、かつ、経口投与用の該形態が少なくとも100mgのビオチンを含有する、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

注射投与に適した形態である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

徐放組成物の形態である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 17】

ビオチンでの前記治療の継続期間が少なくとも3か月である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

ビオチンでの前記治療の継続期間が少なくとも6か月である、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

ビオチンでの前記治療の継続期間が少なくとも1年である、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】**【0001】**

本発明は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療、同様に、脱髓性神経障害および視神経脊髄炎（NMO）の治療に関する。

【0002】

運動ニューロン疾患（MND）は、運動ニューロンの選択性によって引き起こされた不治の神経学的障害のグループである。筋萎縮性側索硬化症（ALS）またはルーゲーリック病は、1年あたり100,000人に対して2～3人の発病率で、成人間で最も代表的なMNDである（Schmitt et al., 2014）。それは、進行的な筋衰弱および萎縮、上部および下部の運動ニューロンの損失ならびに診断から3～5年後に死亡する確率が高 50

いことを特徴としている。

【0003】

大多数のA L S 患者においては、病因論が不明で起原が散発的である。いくつかの突然変異、特にスーパー・オキシドディスミュターゼ1 (SOD-1)、43-kDaのTAR DNA 結合タンパク質 (TDP-43)、フューズドインサルコマ (fused in sarcoma) (FUS) および第9染色体オープンリーディングフレーム72 (chromosome 9 open reading frame 72) (C9ORF72) をコード化する遺伝子における突然変異がA L S に関係している。よって、様々な突然変異遺伝子を過剰発現しているいくつかのトランスジェニックマウスマodelが開発され、A L Sにおいて最も研究されたのは、SOD1遺伝子の突然変異形態を過剰に発現するSOD1モデルである。

10

【0004】

現在のところ、A L S の真に満足な治療はない。A L S を患った患者のための現在の臨床診療には、予防的、補助的かつ対症的な治療の組合せが含まれる。これまでのところ、平均2~3か月とやや低い生存期間の延長に結びつく推定グルタミン酸遮断剤であるリルゾール (riluzole) を超える、A L S の疾患経過を基本的に変更させる有効な治療法は見つかっていない (Mitsumoto et al., 2014, Lancet Neurol. Nov;13(11):1127-38)。

Wikipediaから示されるように、リルゾールは延髄発病を有する者にとって、より高い生存有益性があるかもしれない。また、それは人が呼吸補助(ventilation support)を必要とするまでの時間を延長する。それを服用する人は、肝損傷 (その医薬品を服用する人の約10%に発生する)についてモニタリングされなければならない。それは食品医薬品局 (Food and Drug Administration) によって認可され、国立医療技術評価機構 (National Institute for Clinical Excellence) によって推奨されている。リルゾールでは、既に損傷された運動ニューロンは回復しない。

20

(http://en.wikipedia.org/wiki/Amyotrophic_lateral_sclerosis#Management) を参照のこと。

【0005】

疲労の軽減、筋痙攣の軽減、痙攣の制御ならびに過剰な唾液および粘液の減少を促進するための他の薬剤が使用されるかもしれない。また、痛み、うつ病、睡眠障害、嚥下障害および便秘を有する患者を助けるための医薬品も利用可能である。バクロフェンおよびジアゼパムは、A L S によって引き起こされた痙攣を抑制するためにしばしば処方され、A L S の人が、唾液を嚥下することが困難になり始めた際に、トリヘキシフェニジルまたはアミトリリプチリンが処方され得る。

30

【0006】

しかしながら、上記に示したように、これらの医薬品は、A L S のいくつかの症状を治療するのに有用であるが、それらはその疾患の経過を阻止するかまたは回復させる助けとはならない。

【0007】

ビオチン (またはビタミンH) は、内臓、卵および一定の野菜等の多くの食物で自然に見つかる遍在の水溶性ビタミンである。哺乳動物では、ビオチンは、エネルギー代謝のいくつかの鍵となるステップに関与する、ビルビン酸カルボキシラーゼ (新糖形成)、3-メチルクロトニルCoAおよびプロピオニルCoAカルボキシラーゼ (クレブス回路に中間代謝物を供給する特定のアミノ酸の異化) およびアセチルCoAカルボキシラーゼ (脂肪酸合成) を含む4つの代謝カルボキシラーゼの補助因子としての役割を果たす。

40

したがって、ビオチンの活性機序は、脳エネルギー (ATP) 產生のエンハンサーとみなすことができる。

【0008】

WO2011/124571には、特に視神経萎縮と関係する視力障害の治療のためにビオチンを高用量 (ほぼ100~600mg / 日程度) で使用することが記載されている。この出願で実際に記載された視力障害が、特定の白質脳症 (即ち、脳の白質の関与) と関係する症状であることに留意すべきである。この書面では、ビオチンがA L S の治療に

50

使用可能であることが記載されても示唆されてもいいない。

【0009】

WO 2014 / 016003 は、多発性硬化症（MS）、脳卒中およびX関連副腎白質ジストロフィー（X-ALD）、具体的には、副腎脊髄神経障害（AMN）の治療のためにビオチンを高用量（ほぼ100～600mg/日程度）で使用することが記載されている。

WO 2014 / 177286 は、ビオチンがAMNの治療に有用であるという証拠を提供する。

【0010】

本発明の文脈では、ALSを患う患者の病態を改善するためにビオチンを特に高用量で使用することが提案されている。 10

【0011】

ビオチンがALS治療に有用であり得、疾患の進行を究極的に制限することができ、かつそのいくつかの症状を回復さえもすることができるという事実は、MSの患者がビオチンでの治療を受けた際に得られた結果を考慮しても、特に新しく驚くべきことである。確かに、ALSとMSは多くの形質を共有する神経学的疾患であるが、それらの原因、症状および予後は非常に異なる。

【0012】

<http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/ms-vs-als>にて示されるように、2つの疾患間の差異のうちのいくつかは次のとおりである： 20

- MSは自己免疫疾患として分類され得る。自己免疫疾患は、身体の正常で健康部位をあたかもそれらが異物で危険であるかのように、免疫系が誤って攻撃した場合に発生する。MSの場合には、身体が、ミエリン（神経の外側を被覆する保護的鞘）を侵入物と誤認し、破壊しようとする。ALSは自己免疫疾患ではなく、その原因是不明である。

- MSでは、神経がかつては機能していた程には機能しないように妨げられる、脱髓と呼ばれるプロセスでミエリンを標的とし攻撃する。他方でALSは、神経を最初に攻撃する。ALSでは、神経が死に始めた後、脱髓プロセスが後で始まる。磁気共鳴画像（MRI）スキャンでは脱髓を検出することができる。医師は、MRI結果を使用して、2つの病態を区別することができる。

- 国立神経疾患脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）によれば、ALSを持った個体は全員、やがて介助なしで歩行し、起立したまま移動することができなくなる。また、彼らは嚥下および咀嚼に大きな困難を持つこととなり得る。結局、ALSは致命的である。見通しは、MSほど明るくはない。MSの症状は、MSの種類によって、現われては消えるかもしれない。患者は、発作を経験しては、次いで症状が何日、何週、何年も消えるかもしれない。MSの進行は人によって異なる。しかしながら、それはALSよりはるかに長い期間の間進行し、致命的なことは稀である。 30

【0013】

要約すると、ALSおよびMSの進行、治療および予後は非常に異なる。

【0014】

したがって、本発明は、筋萎縮性側索硬化症の治療に使用するためのビオチンに関する。 40

【0015】

また、本発明の主題は、筋萎縮性側索硬化症の治療に使用するためのビオチンを含有する組成物、同様に、筋萎縮性側索硬化症の治療を意図した医薬品の生産または製造のためのビオチンの使用である。したがって、本発明の教示では、筋萎縮性側索硬化症を患う患者へのビオチンの投与を含んでなる治療方法を実現することが可能となる。したがって、本発明は、筋萎縮性側索硬化症を患う患者の治療方法であって、当該患者にビオチンを投与する工程を含んでなる治療方法に関する。ビオチンの用量の例および治療レジメンは下記に記載する。

【0016】

ビオチンは、単独でまたは筋萎縮性側索硬化症（またはその症状、それは上記で示されているように現在は患者の病態の改善につながる治療がない）を治療するために使用される別の化合物と組み合わせて使用することができ、リルゾールバクロフェン、ジアゼパムトリヘキシフェニジルまたはアミトリリップチリン等の当該化合物は、筋萎縮性側索硬化症の患者に軽減をもたらす(bring relief)ために投与されるものである。

したがって、本発明は、筋萎縮性側索硬化症の治療における、同時、個別または逐次（時間的に隔たる(spread out over time)）使用のための、ビオチンおよび筋萎縮性側索硬化症に対する別の薬剤をも含有する組成物に及ぶ。

また本発明は、筋萎縮性側索硬化症を患う患者の治疗方法であって、当該患者に、ビオチンおよび任意に（しかし、好ましくは）当該患者に筋萎縮性側索硬化症の症状に関して寛解をもたらす(providing relief)ために有用な別の医薬品を提供する工程を含んでなる治疗方法について記載する。10

ビオチンは手足の衰退および／または嚥下を安定化させ、かつ、または、下肢での筋萎縮にいくらかの矯正を供給するために使用することができ、それは具体的には物理療法中によりよい運動負荷によって評価される。

また、ビオチンでの治療は、患者の体重増加に結びつく場合があり、かつ／または患者の呼吸容量を改善するために使用することができる。

【0017】

また、ビオチンはその他の疾患、具体的には、脱髓性神経障害、具体的には、末梢神経障害の治療に高用量で使用してもよい。20

したがって、本発明は、脱髓性神経障害、具体的には末梢神経障害の治療に使用するためのビオチンにも関する。

また、本発明の主題は、脱髓性神経障害、具体的には末梢神経障害の治療に使用するためのビオチンを含有する組成物、同様に、脱髓性神経障害、具体的には末梢神経障害の治療を意図した医薬品の生産（製造）のためのビオチンの使用である。したがって、本発明の教示では、脱髓性神経障害、具体的には末梢神経障害を患う患者へのビオチンの投与を含んでなる治療方法を実現することが可能となる。したがって、本発明は、脱髓性神経障害、具体的には末梢神経障害を患う患者の治疗方法であって、当該患者にビオチンを投与する工程を含んでなる治療方法に関する。ビオチンの用量の例および治療レジメンは下記に記載する。30

【0018】

ビオチンは、単独でまたは脱髓性神経障害（またはその症状）を治療するために使用される別の化合物と組み合わせて使用することができ、当該化合物または治療は、脱髓性神経障害の患者に軽減をもたらすために投与されるものである。

したがって、本発明は、脱髓性神経障害の治療における、同時、個別または逐次（時間的に隔たる）使用のための、ビオチンおよび脱髓性神経障害に対する別の薬剤をも含有する組成物に及ぶ。

また本発明は、脱髓性神経障害を患う患者の治疗方法であって、当該患者に、ビオチンおよび場合により（好ましくは）当該患者に脱髓性神経障害の症状に関して寛解をもたらすために有用な別の医薬品を提供する工程を含んでなる治疗方法について記載する。40

このようなその他の化合物、薬剤または医薬品は、以下により詳細に記載されている。

このような脱髓性神経障害は、慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)であってもよい。

具体的には、このような脱髓性神経障害は、典型的慢性炎症性脱髓性多発根神経炎であってもよい。

あるいは、このような脱髓性神経障害は、非典型的慢性炎症性脱髓性多発根神経炎であってもよい。

このような脱髓性神経障害は、免疫グロブリンM单クローナル性免疫グロブリン血症(immunoglobulin M monoclonal gammopathy)およびミエリン関連糖タンパク質(MAG)に対する抗体に関連する脱髓性神経障害であってもよい。50

このような脱髓性神経障害は、シャルコー・マリー・ツース I a (C M T I a) 病であってもよい。

【 0 0 1 9 】

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (C I D P)

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (C I D P) は、末梢神経に影響し、脱髓プロセスによって引き起こされる、後天性の麻痺性病変である。 C I D P は稀な疾患である。様々な疫学的研究から、有病率が $1.24 / 100\,000 \sim 8.9 / 100\,000$ と変化し得ることが示されている。 C I D P の診断は不確実であるため、その疾患の真的有病率は、過小推定されているかもしれないし過大推定されているかもしれない。たとえ稀な事例が、糖尿病、サルコイドーシス、播種性紅斑性狼瘡、特発性单クローニ性免疫グロブリン血症 (idiopathic monoclonal gammopathy) 等の異なる病態に関連し得るとしても、 C I D P の病因学は不明である。

【 0 0 2 0 】

慢性炎症性脱髓性多発神経炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) (C I D P) は、免疫神経障害である。現在の診断基準は、主として、 C I D P を慢性、特発性軸索多発神経障害、糖尿病性多発神経障害および筋萎縮性側索硬化症を含むその他の神経障害から区別することに役立つ、臨床的および神経生理学パラメーターに基づくものである。典型的 C I D P および非典型的 C I D P の臨床的診断基準に基づく決定的で、有望で潜在的な C I D P 診断の中で、欧洲神経学会 (European Federation of Neurological Societies) による最新の推薦により区別が可能となった (J Peripher Nerv Syst. 2010 Mar;15(1):1-9)。典型的 C I D P は、少なくとも 2 か月にわたり進行する、慢性的に進行性な、段階的または、再発性対称型近位および遠位の衰退およびすべての肢の知覚不全；脳神経に影響があるかもしれません；かつすべての肢の中の不在の腱反射または縮小された腱反射を特徴とする。

【 0 0 2 1 】

非典型的 C I D P は、影響を受けない手足に正常な腱反射があるかもしれません：有位に遠位（遠位後天性脱髓性対称型、 D A D S ）または非対称型 [多発性後天性脱髓性感覚および運動神経障害 (MADSAM) 、ルイスサムナー症候群] または局所神経障害（例えば、腕神経叢または腰仙骨神経叢あるいは上肢または下肢の 1 つでの 1 つ以上の末梢神経腕の関与）；または純粋な運動神経障害；または純粋な知覚神経障害（原発性感覚神経の中央プロセスに影響する慢性免疫知覚多発神経根症を含む）。

【 0 0 2 2 】

一時的な経過は、亜急性の発病か急性の発病、再発寛解性経過または進行的経過が特徴かもしれない。 C I D P 患者の長期予後は、診断から 5 年後には芳しくなく、患者の 39 % は依然として免疫治療が必要であり、 13 % が重篤な障害を持つ (Kuwabara 2006, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan;77(1):66-70)。 C I D P の予後は、炎症性脱髓に次ぐ軸索欠損と関係する (Hughes et al., 2006, J Peripher Nerv Syst. Mar;11(1):30-46)。

【 0 0 2 3 】

様々なメカニズムは、自己抗体、炎症伝達物質（腫瘍壞死因子アルファ、インターロイキン 1 、マトリックスマタロプロテイナーゼ 2 および 9 、補体画分、ケモカイン）、リンパ球増殖、マクロファージ上の Fc R I I / Fc R I I I 比の変調の存在を含めて、 C I D P において手段的となり得る。関与したメカニズムが何であれ、結果には、脱髓による神経興奮性の変質、 Na^+ / K^+ ATPase ポンプ機能の低下、エネルギー不足に関連する軸索内 Na^+ 蓄積が含まれ、プロセスは、炎症性脱髓プロセスの軸索変性につながる (Stys and Waxman, 1994, Muscle Nerve. Sep;17(9):969-74; Bechtold and Smith, 2005, J Neurol Sci. Jun 15;233(1-2):27-35)。

【 0 0 2 4 】

コルチコステロイド、血漿交換および静注用 (I V) 免疫グロブリン (I V I g) は、对照臨床試験の中で効能を示した。したがって、これら化合物は、ビオチンと組み合せ

10

20

30

40

50

て使用してもよい。療法の選択は、疾患の重症度、付随する病気、副作用プロファイル、潜在的な医薬品間相互作用、静脈投与、年齢関連の危険性および治療費を含むいくつかの要因に依存する。コルチコステロイドは、第一または第二の治療選択肢と考えられてきて、長い間 C I D P を治療するために使用されてきた。それは、通常、用量 1 mg / kg で始まり、臨床反応に従い数か月後に漸減させる。静脈内免疫グロブリン (I V I g s) の治療は、60% 超の C I D P 患者に有意な臨床的有益性を提供することができる (Vermulen et al., 1993, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan;56(1):36-9; Hahn et al., 1996, Brain. Aug;119 (Pt 4):1067-77; Mendell et al., 2001, Neurology. Feb 27;56(4):445-9)。臨床的改善は、I V I g 注入後、数日内にしばしば発生する。しかしながら、そのような改善は通常数週間続き、治療的有益性を維持するために、定期的な I V I g 注入が必要である。最後に、I V I G の長期的影響について、6ヶ月を超えては検証されていない (ICE 試験 (Merkies et al., Neurology. Apr 14;72(15):1337-44))。さらに、これらの治療選択肢について軸索変性の予防に関するデータはない。

【0025】

IgM 単クローニ性免疫グロブリン血症およびミエリン関連糖タンパク質 (MAG) に対する抗体に関連する脱髓神経障害

IgM 単クローニ性免疫グロブリン血症およびミエリン関連糖タンパク質 (MAG) に対する抗体に関連する多発神経障害は、慢性の脱髓性多発神経障害のグループに属する。それは、程度が可変的な機能障害および障害につながる慢性的進歩性障害である。

【0026】

ほとんどの患者は、対称型感覚運動多発神経障害、感覚性運動失調、有痛性感覚消失および上肢の震えを持っている。その疾患が長年にわたってゆっくりと進行する患者もいれば、多くの場合異常感覚と運動失調により、顕著な身体障害に進行する者もいる。したがって、効果的な治療を開発する必要がある。

【0027】

多発神経障害における IgM MAG タンパク質の原因となる役割は、循環する、抗 MAG 抗体およびミエリン鞘の拡大につながる末梢神経のミエリン鞘に向けられたその他の抗体の存在によって例証されている。

【0028】

自己免疫のメカニズムの可能性を示唆する著しい免疫化学的プロファイルを有する患者では、モノクローナル IgM は、炭水化物 MAG エピトープを認識し、それは、ミエリン、末梢性ミエリンタンパク質、硫酸化スフィンゴ脂質および他の関連する糖脂質の Po 糖タンパク質を含む、細胞接着に関与する、多くの他の複合糖質と共有されている。神経検査によって、ミエリンラメラの拡大が示される。

【0029】

抗 MAG 神経障害について、治療開始の時期が決まっていないことも加えて、最良の治療戦略に関して一致はない。免疫療法および化学療法は、B 細胞クローニの直接抑制または排除によって、または炎症性カスケードの抑制によって作用し得る (論文、endoxan et cortisone)。ほとんどの試験的研究または無作為対照比較試験 (RCT) からの証拠では、IgM 抗 MAG 脱髓性神経障害に対して任意の特定の免疫療法を推奨するために不十分である。リツキシマブは有望なように考えられてきたが、対照臨床試験では患者の病態を実際には改善しなかったように思われる (Broglio, and Lauria (2005). Muscle & Nerve, 32(3), 378-379; Leger et al., Neurology. 2013 Jun 11; 80(24): 2217 - 2225)。しかしながら、本発明の文脈ではビオチンと共に使用することができる。

【0030】

シャルコー・マリー・ツース Ia (CMT1a) 神経障害

1A 型シャルコー・マリー・ツース病 (CMT1A) は、シャルコー・マリー・ツース (CMT) 病または「遺伝性運動および感覚性神経障害」 (HMSN) と称される、遺伝する、進行性の、慢性的知覚性および運動末梢性神経障害のグループに属する。CMT1A は、5,000 人に 1 人の予測有病率で、CMT 患者の 50% を占める。CMT1A は

10

20

30

40

50

、圧倒的多数の場合、PMP22遺伝子を包含する長さ140万塩基の染色体17p11.2の重複により引き起こされた常染色体優性疾患である。

【0031】

CMT1Aの典型的な臨床的特徴には、足および下肢の衰弱ならびに足の変形（最も頻繁なのは凹足）が含まれ、足の小さな内在筋の衰弱に起因すると思われる。この疾患の後期には、手に衰弱および筋萎縮が発生し得、良好な運動能力に困難をもたらす。症状の重篤度は、患者一人一人によって、また同一家族の罹患した人の間でさえも比較的変わりやすい。

【0032】

PMP22は、膜貫通末梢性ミエリンタンパク質をコードする。PMP22遺伝子の重複は、その過剰発現および異常なシュワン細胞分化をもたらす。結果として、均質で拡散した神経伝導が遅くなり、髓鞘形成不全がもたらされ、次第に軸索消失および筋肉消耗につながる。

10

【0033】

現在、CMT1Aのための認可された治療はない。補助的療法は、神経障害性疼痛、衰弱および四肢変形等の疾患症状を主に対処する。それらには、痛みの治療（神経障害性疼痛用の抗炎症剤／鎮痛剤、抗うつ薬または反痉挛薬）、理学療法（筋力トレーニング）、作業療法、矯正装置（ブリッジおよびハイトップのシューズを含む）および整形外科手術が含まれる。しかしながら、これらの治療は、運動機能の低下および障害の悪化を制限するのには十分でない。アスコルビン酸（AA）は、*in vitro*の髓鞘形成を促進し、PMP22発現を低減させる可能性を示した。この後に、1年または2年のAA治療の効能および耐性を評価する6つの臨床試験が発表されたが、臨床の有益性はこれらの試験のうちのいずれにも観察されなかった。さらに、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照に及ぶPXT3003の第2相臨床試験（3つの認可済み化合物の低用量での組合せ：（RS）-バクロフェン、塩化ナルトレキソンおよびD-ソルビトール）の結果が発表された。この試験から、PXT3003の潜在的な、良好な安全性および耐性が確認された。最高用量では、効能の予備的ではあるが一貫した証拠が示され、これら成人患者の中では適度な臨床的有益性があった。

20

具体的には、ビオチンは患者の歩行能力を改善するために使用してもよい。

【0034】

30

ビオチンによって治療することができる別の脱髓神経障害は、運動、感覚性および自律系の神経線維を損傷し得る、ギラン　バレー症候群としてよく知られている「急性炎症性脱髓神経障害」である。

【0035】

この疾患の治療には、血漿交換、血流からの抗体の濾出または静脈内への免疫グロブリン（IVIg）投与をして、有害な抗体および病原炎症を中性化するとともに鎮痛剤の潜在的な使用をすること（ギラン・バレー症候群の人は一般的に痛みをもっているため）が含まれる。患者が日常生活動作（ADL）を改善するためにリハビリテーションを行なっている場合、急性期の後のビオチンは、特に関心が高い。特に、ビオチンは、いくつかの機能的能力を回復するかまたはそのような機能的回復を促進する助けとなることができる。したがって、ビオチンは、急性期の後に観察される障害を回復させる助けとなり得る。

40

【0036】

したがって、また本発明は、視神経脊髄炎の治療での使用のためのビオチンに関する。

【0037】

デビック病またはデビック症候群としても知られている視神経脊髄炎（NMO）は、視神経（視神経炎）および脊髄（脊髄炎）の再発性かつ同時の炎症および脱髓からなる異種混合病態である（情報源：http://en.wikipedia.org/wiki/Neuromyelitis_optica）。

【0038】

現在、AQP4に対する自己抗体の存在に基づき、少なくとも2つの異なる原因が提起されている。現在、AQPA+ NMOは、人自身の免疫系が視神経および脊髄の星状細

50

胞を攻撃する自己免疫疾患（自己免疫星状細胞障害または自己免疫星状細胞性チャンネル病（autoimmune astrocytic channelopathy））と考えられている。AQP4変異体の原因は不明である。

【0039】

炎症は脳にも影響するかもしれないが、病变は、関連する病態である多発性硬化症で観察されたものとは異なる。脊髄傷害は、程度が異なる、脚および腕の衰弱または麻痺、感覚消失（失明を含む）および／または膀胱および腸管機能不全につながる。

【0040】

デビック病は、いくつかの点では多発性硬化症（MS）に類似するが、多発性硬化症変種ではない、稀な障害であり（Barnett and Sutton, 2012, Curr Opin Neurol. Jun;25(3):215-20）、また最適な結果のために異なる治療方針を要求するものである。10

【0041】

デビック病の主な症状は、視力および脊髄機能の喪失である。視神経炎は、視力低下を伴う視力障害として現われ得るが、視野欠陥または色視の損失は、視力の本格的な損失と分離してまたはその前に発生し得る。脊髄機能不全は、筋力低下、感覚低下または膀胱および腸管の調節損失につながる場合がある。典型的な患者は、しばしば膀胱調節の損失を伴って、感覚的兆候のある脚（不全対麻痺）または全ての四肢（四肢不全麻痺）の急性かつ重篤な痙攣性衰弱を持っている。

【0042】

The Mayo Clinicは、2006年にデビック病の改訂した診断基準一式を提案した。新しい指針は、2つの絶対評価基準に加えて、3つの補助的基準の少なくとも2つを要求する。20

絶対評価基準：視神経炎および急性脊髄炎

補助的基準：発病開始ではMSの基準を満たしていない脳MRI、脊髄で比較的大きな障害を示す、3つ以上の脊椎分節に広がる隣接T2強調信号異常のある脊髄MRI、NMO-IgG血清反応陽性状態（NMO-IgG試験は、アクアポリン4抗原に対する抗体の存在を照合する）。

【0043】

現在、デビック病に対する治療法はないが、症状は治療することができる。回復する患者もいるが、多くは重篤ともなり得る視覚と手足の機能障害を持ち続ける。発病には、メチルプレドニゾロンIV等の静脈内コルチコステロイドを高用量で短い治療単位で治療する。発病が進行するか、コルチコステロイド治療に応答しない場合、血漿交換法は有効な治療となり得る。30

【0044】

対照臨床試験からは、発病の予防に対して有効な治療が確立されていない。臨床医の多くは、発病の頻度および重篤性を低減させるには、長期の免疫抑制が必要であることに同意する一方で全く反対のことを主張する者もいる。一般に用いられている免疫抑制薬治療には、アザチオプリン（Imuran）とプレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾン、リツキシマブ、ミトキサントロン、静注用免疫グロブリン（IVIG）およびシクロホスファミドが含まれる。モノクローナル抗体リツキシマブは研究中である。2007年には、デビック病がグラチラマー酢酸塩および低用量コルチコステロイドに反応性であることが報告された。これらの治療はビオチンと組み合せて使用することができる。40

【0045】

ビオチンは特に患者の視力および／または患者の手足の強さを改善するために使用することができる。したがって、ビオチンは患者の歩行能力を改善するために使用することができる。

【0046】

また、本発明の主題は、視神経脊髄炎の治療に使用するためのビオチンを含有する組成物、同様に、視神経脊髄炎の治療を目的とした医薬品の製造のためのビオチンの使用である。したがって、本発明の教示は、視神経脊髄炎を患う患者へのビオチンの投与を含んで50

なる処置方法を実現することを可能にする。したがって、本発明は、視神経脊髄炎を患う患者の治療方法であって、当該患者にビオチンを投与する工程を含んでなる治療方法に関する。ビオチンの用量の例および治療レジメンは下記に記載する。

【0047】

ビオチンは、単独でまたは視神経脊髄炎（またはその症状）を治療するために使用される別の化合物と組み合わせて使用することができ、当該化合物または治療は、視神経脊髄炎の患者に軽減をもたらすために投与されるものである。

したがって、本発明は、視神経脊髄炎の治療における、同時、個別または逐次（時間的に隔たる）使用のための、ビオチンおよび視神経脊髄炎に対する別の薬剤をも含有する組成物に及ぶ。

10

また本発明は、視神経脊髄炎を患う患者の治療方法であって、当該患者に、ビオチンおよび場合により当該患者に視神経脊髄炎の症状に関して寛解をもたらすために有用な別の医薬品を提供する工程を含んでなる治療方法について記載し、関係する。

このようなその他の化合物、薬剤または医薬品は以上および以下により詳細に記載される。

【0048】

上記の疾患の治療について、ビオチンを以下のように使用してもよい。

【0049】

ビオチンは、治療上有効量（概して高用量、即ち、1日当たり少なくともまたは約またはちょうど50mg）で投与することが好ましい。たとえ最大用量が実際に想定されなくても、後者(the latter)は概して1日当たり500mg、600mgまたは700mgを超過するべきでない。これによって患者の病態の改善を観察し、かつ／または患者の病態の悪化の阻止または低減させることが可能となる。

20

【0050】

そのように、経験者(practitioner)は患者の体重によって用量を決定し得る。具体的には、患者に投与する用量は、少なくとも1mg/kg/日と等しく、好ましくは3mg/kg/日、好ましくは5mg/kg/日、または少なくとも7.5mg/kg/日と等しく、またはさらに約10mg/kg/日である。

【0051】

したがって、患者に投与されるビオチンは1日当たり50～700mgの間、概して1日当たり50～500mgの間、または1日当たり50～600mgの間、より好ましくは1日当たり100～300mgの間、概して1日当たり約300mgである。したがって、投与は、1日当たり少なくともまたは約またはちょうど50mg、より好ましくは1日当たり少なくともまたは約またはちょうど100mg、あるいは1日当たり少なくともまたは約またはちょうど150mg、あるいはさらに少なくともまたは約またはちょうど200あるいは1日当たり少なくともまたは約またはちょうど250mgあるいは1日当たり少なくともまたは約またはちょうど300mgであり得る。

30

【0052】

好ましい一つの特定の態様（具体的には、患者による使用的の容易さの問題のために）において、ビオチンは経口投与に適した形態である。したがって、これは経口投与用の組成物を含み、これにはビオチンが、少なくともまたは約またはちょうど20mg、好ましくは少なくともまたは約またはちょうど40mg、あるいはさらに少なくともまたは約またはちょうど50mg、少なくとも7、またはちょうど5mg、少なくともまたは約またはちょうど100mg、少なくともまたは約またはちょうど150mgあるいは少なくともまたは約またはちょうど250mg含有されているだろう。この組成物は好ましくは製薬学的用途であり、したがって医薬である。この組成物の各単位用量が、有効成分としてビオチンを、少なくともまたは約またはちょうど20mg、好ましくは少なくともまたは約またはちょうど40mg、またはさらに少なくともまたは約またはちょうど50mg、少なくともまたは約またはちょうど100mg、少なくともまたは約またはちょうど150mg、少なくともまたは約またはちょうど250mg含有することが理解される。

40

50

【0053】

ビオチンの合計量は1日1回または複数回かけて投与してもよい。具体的には、ビオチンは1日当たり2回または3回で服用してもよい。ビオチンは食事時間の前後に服用され、かつ各服用でビオチンの量が実質的に同一である場合、好ましい。

【0054】

本明細書に記載された疾患が、時間とともに悪化する、慢性的疾患であることを留意すべきである。したがって、ビオチン治療は、最も効果的となり、それがもたらし得る任意の改善を安定化させるために、長期間行われることが好ましい。したがって、当該ビオチン治療の継続期間が少なくとも3か月である場合が好ましい。当該ビオチン治療の継続期間が少なくとも6か月である場合がさらに好ましい。示されるように、ビオチンによってもたらされた改善を増加させて、かつ治療効果を安定させるために、そのような治療を可能な限り延長し得る。具体的には、当該ビオチン治療の継続期間は少なくとも1年である。想定の治療期間はなく、患者は必要な限りビオチンを服用し、患者の病態が改善されるか安定するであろうことが期待される。

10

【0055】

1つの特別の態様では、経口投与用のこの組成物は、他の任意の有効成分を含有せず、単独有効成分としてビオチン、同様に賦形剤を含有している。

【0056】

賦形剤は、単純な補助としての役割を果たすことを意図した、製剤の一部を形成する任意の化合物（即ち、生物学的活性を有することを意図していない）を意味すると理解すべきである。

20

【0057】

この組成物は、当技術分野において公知の任意の形態であり得る。具体的には、それは、ゲルカプセル剤、錠剤（場合によりフィルムコートされたもの）、丸剤またはトローチ剤の形態である。別の態様では、それは、シロップの形態である。当該シロップには、単位用量あたりビオチンを、少なくともまたは約またはちょうど20mg、好ましくは少なくともまたは約またはちょうど40mg、あるいはさらに少なくともまたは約またはちょうど50mg、少なくともまたは約またはちょうど75mg、あるいは少なくともまたは約またはちょうど100mg含有しているような量が含有されている。このシロップ中のビオチンの濃度は、患者に与える所望の単位用量に依存する。

30

【0058】

当業者によって使用され得る賦形剤は、当技術分野において周知である。したがって、タルク（E553b）、微結晶性セルロース、ラクトース、マンノース、デンプン（具体的には、コーンスターク）、ステアリン酸マグネシウム（E572）およびステアリン酸（E570）を選択することができる。この列挙は網羅的ではない。

【0059】

この組成物がゲルカプセル剤の形態で調製された場合、好ましい賦形剤は微結晶性セルロースである。

【0060】

組成物が、フィルムコート錠の形態である場合、当該フィルムコート錠は、ヒプロメロース（E464）、エチルセルロース、マクロゴール、タルク（E553b）、二酸化チタン（E171）または酸化鉄（E172）等の当技術分野で公知の任意の物質から形成してもよい。

40

【0061】

有効成分を着色（コチニール等の任意の許容可能な着色剤によって）してもよく、それによって、ビオチンが賦形剤中でよく分散されていることを確認することが可能となる。

【0062】

また、ビオチンの血漿半減期が短い（約2時間）という事から徐放（または持効性（slow sustained））形態を想定してもよい。

【0063】

50

当該徐放組成物は当技術分野で公知であり、具体的にはWO 2011 / 077239に記載されている。特に、前記徐放組成物は、ビオチンを単独でまたは1つ以上の有効成分と一緒に含んでなる徐放性基質を含んでもよい。

【0064】

特定の態様では、徐放組成物は、即時放出を可能とする基質を含んでなり、当該基質が、ビオチンを単独でまたは1つ以上の有効成分と一緒に含んでなり、徐放が、放出修飾基質またはコーティングによって達成される。

【0065】

したがって、徐放組成物は、ビオチンの即時放出および異なった（ゆっくりとした）放出をもたらし得る。

10

【0066】

特定の態様において、徐放は、浸透圧的に作動する放出系によって達成され得る。

【0067】

別の態様では、徐放組成物は、ビオチン、所望により1つ以上の有効成分、および所望により医薬賦形剤および1つ以上の外側層を含んでなるコアを含んでなり、外側層が、1つ以上の徐放剤を含んでなる。

【0068】

別の側面では、ビオチンは、注射によって投与可能にする形態であってもよい：これはひいては、単位用量あたりビオチンを、少なくともまたは約またはちょうど20mg、好みしくは少なくともまたは約またはちょうど40mg、あるいはさらに少なくともまたは約またはちょうど50mg、少なくともまたは約またはちょうど75mg、少なくともまたは約またはちょうど100mg、少なくともまたは約またはちょうど150mg、あるいは少なくともまたは約またはちょうど250mg含有している注射可能な組成物が含まれる。

20

【0069】

この注射可能な組成物は、ビオチン、同様に許容可能な賦形剤を含有するバイアルの形態であってもよい。ビオチンの濃度は、想定したバイアルの容量によって調整される。ビオチン溶解性を改善するある種の賦形剤を使用することができる。

【0070】

注射可能組成物の製造に使用することができる賦形剤は、当技術分野において周知である。具体的には、リン酸二水素ナトリウム、重炭酸ナトリウム（E550i）、パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル（E218）およびパラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル（E216）を言及してもよく、それらは、当業者であれば決定することができる割合で一緒に使用することができる。使用する水は注射用水である。注射は筋肉内に行われることが好ましい。また、注射は静脈内に実施可能である。

30

【実施例】

【0071】

実施例1 - A L S の治療

A L S を患う患者は、高用量ビオチン（1日100mgを3回）での治療を受け、その障害にいくらかの安定化を示した。

40

【0072】

この47歳の男性は、2013年2月に言語障害（遅く不明瞭な言語）を伴うA L S の症状を示し始めた。言語障害は、数か月間で悪化し、次に、患者は、2013年夏に脚に時々広がる多少の腰痛と一緒に下肢衰弱を示し始めた。EMG研究から、潜在的フィブリル化とともに拡散した神経原性の変化が開示された。線維束性攣縮を記録した。右大腿四頭筋の生検（2013年11月）から、報告書を通じて「神経原性萎縮」との結論に至った。CK（クレアチンキナーゼ）は、350 - 500の当たりで断続的に上昇していた。他の外部の試験結果：ライム血清学的検査、H I V 抗体（abs）、E N A、A C h R abs、M u S K abs、G M 1 absでは陰性であり、2型筋緊張性ジストロフィーの遺伝子試験は陰性であった。アシアロガングリオシドG M 1：正常の上限値の少し上

50

。 P E T C T : 報告書を通じて陰性。対照付き脳 M R I : 報告書を通じて陰性。 M R I L - 脊椎 : 報告書を通じて陰性。ケネディー病に対する遺伝子試験は陰性であった。

【 0 0 7 3 】

患者は悪化し続け、彼は、2015年を過ぎてから気管切開術および機械的通気を必要とする呼吸窮迫になった。彼は、衰弱に加えて、四肢には、この段階では消失していた多くの纖維束性収縮があった。2015年9月に検査した際、彼の腕（右側が、より弱い）の原動力(motor power)は2 / 5であり、前腕および手は3 + / 5であった。彼の下肢においては：大腿四頭筋2 / 5、腸腰筋0 / 5、前脛骨筋および腓腹筋双方で2 / 5 ~ 1 / 5であった。彼の反射神経は、上肢において活動亢進であったが、下肢においては陰性バビンスキー徵候を伴い欠如していた。

10

【 0 0 7 4 】

2015年9月11日からビオチン100mgを1日3回で治療開始した。その時点では、他の薬物療法にはグルタチオン、アジスロマイシン、ラロスコルビン、ユーシロクス、ムコソルパン、プロバイオティクス、トリプチゾール（アミトリプチリン）40mg、ゾロフト50mg、ドキシサイクリン200mg、ジプレキサ7.5mg、オメガ3、ビタミンE 500mgおよびリルゾール50mgが含まれていた。これらの薬物療法はすべて少なくとも6か月前に導入されていた。

【 0 0 7 5 】

神経学者、家族および患者は、3および6か月の後に、四肢衰弱および嚥下の安定化に気づき、そこにはいくらかの僅かな肯定的改善があった：物理療法中、改善した運動負荷で下肢のいくらかの筋萎縮改善があった。患者の体重は若干増加した。呼吸容量は、若干改善したように見受けられた：患者は、3か月の治療後、1日に1時間、その後6か月の治療後、1日4時間医療用人工呼吸器のスイッチを切ることができた。患者は、治療の開始時は人工呼吸器に1日に24時間依存していたことが顕著であったため、機械的呼吸の必要が進歩的に減ったことは、呼吸筋力の有意な改善と考えることができる。

20

【 0 0 7 6 】

実施例 2 : A L S のための動物研究

遺伝子組み換え SOD1 (G 9 3 A) マウスを、次のような予備的研究を行なうにあたりモデルとして選択した：

- マウスは A L S (体重減少、進行性麻痺) に類似した疾患にかかる。

30

- 疾患はその他の S O D モデルにおけるより早く開始 (110 日対 8 . 5 / 9 か月) し、早く (5 . 5 か月対 14 か月での死亡) 進行する。

- コホートは疾患進行の点から非常に均一である。

【 0 0 7 7 】

概念実証実験の提示 :

ビオチンの効果は、改善した筋力および体重増加の点から、臨床効果に関して、S O D 1 (G 9 3 A) マウスにおいて評価する。

「 臨床 」 評価 :

- 10 個体の遺伝子組み換え S O D (G 9 3 A) マウス

40

- 1 グループ 5 個体ずつのマウスを 2 グループ：未治療とビオチン治療（カスタムした食事）

- 使用した用量は、ヒトの用量 5 ~ 10 mg / kg / 日と同等の約 30 mg / kg / 日とする。

- ビオチンは乾燥した食品中に混合する。

- 「 臨床的 」 検査：第一に 1 週間に 1 回または 2 回、その後、1 日 1 回

体重

グリップ試験（筋力）

- 治療開始：体重ピック (weight pic) (マウスが約 110 日齢となった際) 時

- 約 150 日頃、未治療のマウスは概して体重減少 10 % および筋力低下 35 % を示した。

50

- 生存に対する効果を評価するために動物が死亡するまで（未治療のマウスでは約 170 日）治療を継続した。
- 組織病理学分析を行なった（運動神経細胞、アストログリア増殖症、小神経膠細胞症、腰髄の数を評価するためのニッスル染色）。

【 0 0 7 8 】

したがって、この実施例から、臨床スコアの改善および運動神経細胞死亡低減の点において高用量のビオチン治療の効果を評価することが可能となった。

【 0 0 7 9 】

そのような遺伝子組み換えマウスは市販されている（具体的には、Jackson Laboratories <http://jaxmice.jax.org/strain/002726.html> より）。 10

【 0 0 8 0 】

実施例 3：慢性炎症性脱髓性多発神経炎の治療のためのビオチンの使用

臨床試験は、脱髓性多発神経障害を患う患者において、高用量ビオチンによる運動および感覚伝導の効能および安全性を測定するために、以下を持つ患者に設定することができる：

- 臨床的および神経生理学的な背景に慢性炎症性脱髓性多発神経炎がある。
- シャルコー・マリー・ツース 1 A の証明された遺伝子診断がある。
- 抗ミエリン関連糖タンパク質多発神経障害がある。

【 0 0 8 1 】

包括的パラメーターには、過去 3 年間の悪化した電気生理学によるパラメーターが含まれている。 20

【 0 0 8 2 】

主要評価項目は、脱髓の 4 つの基準のうちの少なくとも 2 つの基準における基線(baseline)から 48 週目までの変化である：

- ・運動神経伝導速度、
- ・遠位潜時、
- ・F 波潜時、
- ・運動神経電位の長さ、

それらの 4 つのパラメーターについて 8 つの神経を評価した。8 つの調査した神経のうちの少なくとも 3 つの神経における最後の値が、4 つのパラメーターのうちの 2 つのパラメーターの基線値と比較して 10 % 改善していた場合、変化は、有意であると考えられる。 30

【 0 0 8 3 】

二次的評価項目は、ONLS（全面的な神経病制限鱗片）、MRC スコア、INCAT 基準、重心動搖検査(Posturometry)、10 メートルの歩行時間、6 分間の歩行テスト、ミニマックス絶対不応期、不応性、異常性、強度継続時定数(Strength-duration time constant)、基電流(表 1 を参照)における基線から 48 週目までの変化である。

【 0 0 8 4 】

二次的評価項目は、基線から 48 週目までの変化に対して評価されるだろう。

【 0 0 8 5 】

ビオチンカプセル剤

治験薬は、ビオチン 100 mg および賦形剤（ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、シリカ）からなるカプセルである。

【 0 0 8 6 】

用法

用法は、1 日 3 回カプセル 1 錠（朝に 1 錠、正午に 1 錠および夜に 1 錠）（300 mg / 日）である。

【 0 0 8 7 】

実施例 4：シャルコー・マリー・ツース病を治療するためのビオチンの使用

脱髓性シャルコー・マリー・ツース(CMT)病の患者 2 人を、ビオチン 300 mg / 50

日で治療した。

・ C M T 1 a の 3 6 歳の患者は、高用量のビオチン (1 0 0 m g を 1 日 3 回) での治療を受けた。他の治療は導入されなかった。6 分間の歩行試験を使用して患者を臨床的に経過観察した。9 か月の治療後、最大歩行距離は 1 0 0 メートルに改善した。

・ C M T 1 E の 3 1 歳の患者（聴力喪失を有する脱髓性 C M T の珍しい種類）は、高用量のビオチン (1 0 0 m g を 1 日 3 回) での治療を受けた。他の医薬品は導入されなかった。6 分間の歩行試験は治療の開始時 3 9 6 メートルであった。

3 か月後に、6 分間の歩行試験は 5 1 5 メートルに改善した。

9 か月後に、6 分間の歩行試験は 4 9 0 メートルに改善し続けた。

1 2 か月後に、6 分間の歩行試験は 4 8 0 メートルに改善し続けた。

1 8 か月後に、6 分間の歩行試験は 4 8 3 メートルに改善し続けた。

2 4 か月後に、6 分間の歩行試験は、さらに 5 8 0 メートルに改善した。

この患者での 6 分間の歩行試験の結果から、治療前の値と比較していくらかの改善が明白に実証された。

【 0 0 8 8 】

実施例 5 : その他の疾患の治療のためのビオチンの使用

ビオチンは、実施例 1 および 4 において開示されているような同一種のレジメンを使用して、視神經脊髄炎の治療に使用することができる。

【 0 0 8 9 】

評価項目は視覚、または運動力の部分的回復および改善となるであろう。3人の患者を、治療し、運動力試験を含む視力 (V A) および臨床試験によって 6 か月ごとに評価する。結果は、運動力の任意の改善に関連した少なくとも 5 つの文字 (5 letters) についての V A の改善があった場合には陽性であると考えられるだろう。

【 0 0 9 0 】

結果：

・ 患者 1 : この 4 6 歳の男性は視神經脊髄炎の診断を受けた。右視神經炎の第一の症状の発現は 2 0 0 6 年に発生した。この後に 2 0 0 9 年に陽性抗 N M O 抗体を伴う四肢麻痺の発作が続いた。ビオチンでの治療開始時には、神経学的検査から次のことが示された：視力は左で 7 / 1 0 、右で「指数弁 (count the fingers) 」；右上肢で筋衰弱 1 / 5 ；下肢衰弱 3 / 5 ~ 4 / 5 。患者は歩行ができなかった。ビオチン (1 0 0 m g を 1 日 3 回) での治療を開始した。患者は、3 か月後に右手の動作が多少改善していることに気づいた；この改善は 9 か月後に確認され、患者および神経学者は、右下肢がより強化したこと気に気づいた。2 4 か月の治療後、患者は 2 つの補助器および理学療法士の介助によって歩行したことが報告された。右の視力は、0 . 2 5 / 1 0 まで若干改善した。治療は忍容性が非常に良好であった。

・ 患者 2 : この 4 1 歳の女性は、1 9 9 4 年以来視神經炎のいくつかの発現を有し、2 0 1 3 年 3 月に視神經脊髄炎と診断された。ビオチン (1 0 0 m g を 1 日 3 回) での治療を導入した。患者は、その時点では月 1 回シクロホスファミド灌流の治療を受けていた。視力は、右で 0 / 1 0 、左で 9 / 1 0 であった。4 か月のビオチンでの治療後、視力は右で 1 / 1 0 、左で 6 / 1 0 であった。治療から 1 8 か月の治療後、視力は、右で 2 / 1 0 左で 8 / 1 0 であった。ビオチン治療が右の視力を改善したことが結論付けられた。

[1] 筋萎縮性側索硬化症の治療に使用するためのビオチン。

[2] 脱髓性神経障害の治療に使用するためのビオチンであって、該脱髓性神経障害が、免疫グロブリン M (I g M) 単クローナル性免疫グロブリン血症およびミエリン関連糖タンパク質 (M A G) に対する抗体に関連する脱髓性神経障害、典型的慢性炎症性脱髓性多発根神経炎、非典型的慢性炎症性脱髓性多発根神経炎、シャルコー・マリー・ツース I a 病およびギラン - バレー症候群からなる群において選択されるものである、ビオチン。

[3] 視神經脊髄炎の治療に使用するためのビオチン。

[4] 患者に投与されるビオチンの 1 日量が、5 0 ~ 7 0 0 m g の間に含まれる、[1] ~ [3] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

10

20

30

40

50

[5] 患者に投与されるビオチンの 1 日量が、少なくとも 100 mg である、[1] ~ [4] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[6] 患者に投与されるビオチンの 1 日量が、少なくとも 150 mg である、[1] ~ [5] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[7] 患者に投与されるビオチンの 1 日量が、100 ~ 300 mg の間に含まれる、[1] ~ [5] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[8] 経口投与に適した形態である、[1] ~ [7] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[9] ゲルカプセル剤、錠剤（任意にフィルムコートされたもの）、トローチ剤または丸剤の形態である、[1] ~ [8] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。 10

[10] 他のいずれの有効成分を含有せず、ビオチンおよび賦形剤を含有する組成物の形態である、[1] ~ [9] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[11] 前記賦形剤が、タルク、微結晶性セルロース、ラクトースおよびマンノースからなる群から選択される、[10] に記載の使用のためのビオチン。

[12] 注射投与に適した形態である、[1] ~ [11] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[13] 徐放組成物の形態である、[1] ~ [12] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[14] ビオチンでの前記治療の継続期間が少なくとも 3 か月である、[1] ~ [13] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。 20

[15] ビオチンでの前記治療の継続期間が少なくとも 6 か月である、[1] ~ [14] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[16] 前記ビオチンでの治療の継続期間が少なくとも 1 年である、[1] ~ [15] のいずれか一つに記載の使用のためのビオチン。

[17] 筋萎縮性側索硬化症の治療における、同時、個別または逐次（時間的に隔たる）使用のための、ビオチンおよび筋萎縮性側索硬化症に対する別の医薬品を含有する組成物。

[18] 前記別の医薬品が、リルゾール、バクロフェン、ジアゼパムトリヘキシフェニジルおよびアミトリリブチリンからなる群において選択される、[17] に記載の組成物。 30

[19] 視神経脊髄炎の治療における、同時、個別または逐次（時間的に隔たる）使用のための、ビオチンおよび視神経脊髄炎に対する別の医薬品を含有する組成物。

[20] 前記別の医薬品が、コルチコステロイド、血漿交換アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、ミトキサントロン、グラチラマー酢酸塩、静注用免疫グロブリン（IVIG）およびシクロホスファミドからなる群において選択される、[19] に記載の組成物。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I |
|-------------------------|---------------|
| A 6 1 K 47/04 (2006.01) | A 6 1 K 9/08 |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/04 |
| A 6 1 K 47/26 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 K 47/26 |
| | A 6 1 P 25/00 |

(74)代理人 100120617
弁理士 浅野 真理
(74)代理人 100126099
弁理士 反町 洋
(74)代理人 100188651
弁理士 遠藤 広介
(72)発明者 フレデリク、セドル
フランス国パリ、リュ、デ、リゴル、17

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特表2007-520554 (JP, A)
特表2014-520856 (JP, A)
特表2014-514324 (JP, A)
特開2016-164138 (JP, A)
Multiple Sclerosis and Related Disorder, 2015年 1月24日, Vol.4, No.2, pp.159-169
YANG YANLING, SPINAL CORD DEMYELINATION ASSOCIATED WITH BIOTINIDASE DEFICIENCY IN CHINESE PATIENTS, JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, 2007年 2月, VOL:22, NR:2, PAGE(S):156 - 160, U R L, <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807300307>
Pediatric Neurology, 2011年, Vol.45, pp.261-264
AL JUMAH E S, SPINAL CORD DEMYELINATION IN BIOTINIDASE DEFICIENCY: A CASE REPORT, KUWAIT MEDICAL JOURNAL, KUWAIT MEDICAL ASSOCIATION, 2012年 6月, VOL:44, NR:2, PAGE(S):135 - 138, U R L, <http://www.kma.org.kw/uploads/versions/June%202012.pdf>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31 / 00 - 31 / 80
A 6 1 K 9 / 00 - 9 / 72
A 6 1 K 39 / 00 - 39 / 44
A 6 1 K 47 / 00 - 47 / 69
A 6 1 P 25 / 00
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)
Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)