

(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2017-517481

(P2017-517481A)

(43) 公表日 平成29年6月29日 (2017.6.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A 4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-559825 (P2016-559825)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成27年3月31日 (2015.3.31)		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28年11月24日 (2016.11.24)		トリーズ リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/023618		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(87) 国際公開番号	W02015/153629		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開日	平成27年10月8日 (2015.10.8)		バーゼル ストリート 5
(31) 優先権主張番号	61/973, 603	(74) 代理人	100108855
(32) 優先日	平成26年4月1日 (2014.4.1)		弁理士 蔵田 昌俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100103034
			弁理士 野河 信久
		(74) 代理人	100153051
			弁理士 河野 直樹
		(74) 代理人	100179062
			弁理士 井上 正
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ラサギリンに対する応答を予測するために有用な一塩基多型の決定

(57) 【要約】

この出願は、パーキンソン病 (PD) に罹患しているヒト対象を、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物で処置する方法であって、(i) パーキンソン病に罹患しているヒト対象からゲノムを含む生物学的試料を取得する工程と、(ii) ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAを、プローブまたはプライマーを使用してアッセイして、一塩基多型 (SNP) rs1076560またはrs2283265におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定する工程と、(iii) 二倍体遺伝子型がrs1076560でCC、rs2283265でCC、またはrs1076560とrs2283265の両方でCCである場合に、ヒト対象をラサギリンに対する予測される応答者として同定する工程と、(iv) ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定される場合に、ヒト対象に、ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与する工程とを含む方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パーキンソン病（PD）に罹患しているヒト対象を、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物で処置する方法であって、

（i）前記パーキンソン病に罹患しているヒト対象からゲノムを含む生物学的試料を取得する工程と、

（ii）前記ヒト対象からの前記生物学的試料のDNAまたはRNAを、プローブまたはプライマーを使用してアッセイして、一塩基多型（SNP）rs1076560またはrs2283265における前記ヒト対象の二倍体遺伝子型を決定する工程と、

（iii）前記二倍体遺伝子型がrs1076560でCC、rs2283265でCC、またはrs1076560とrs2283265の両方でCCである場合に、前記ヒト対象をラサギリンに対する予測される応答者として同定する工程と、

（iv）前記ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定される場合に、前記ヒト対象に、前記ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与する工程とを含む、方法。

【請求項 2】

前記ヒト対象が女性である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ヒト対象が男性である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ヒト対象が自己申告によるコーカサス人種である、請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記ヒト対象が自己申告による非コーカサス人種である、請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物が単独療法として投与される、請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物が、少なくとも 1 つの他のパーキンソン病治療薬と組み合わせて投与される、請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

工程 iv）が、前記対象が予測される応答者ではない場合に、前記対象にラサギリンを含まない医薬組成物を投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象が応答者として同定されない場合に、前記ヒト対象に、プロモクリプチン、ベンズトロピン、レボドパ、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン、カベルゴリン、エンタカポン、トルカポン、アマンタジンまたはセレギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物が投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

パーキンソン病（PD）に罹患しているヒト対象を処置する方法であって、

（i）前記ヒト対象に、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む治療量の医薬組成物を投与する工程と、

（ii）前記パーキンソン病に罹患しているヒト対象からゲノムを含む生物学的試料を取得する工程と、

（iii）前記ヒト対象からの前記生物学的試料のDNAまたはRNAをプローブまた

10

20

30

40

50

はプライマーを使用してアッセイして、一塩基多型 (SNP) rs1076560 または rs2283265 における前記ヒト対象の二倍体遺伝子型を決定する工程と、

(iv) 前記二倍体遺伝子型が rs1076560 で CC、rs2283265 で CC、または rs1076560 と rs2283265 の両方で CC である場合に、前記ヒト対象をラサギリンに対する予測される応答者として同定する工程と、

(v) 前記ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定される場合に、前記医薬組成物の投与を継続し、または前記ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定されない場合に、前記ヒト対象に対する前記医薬組成物の前記投与を変更する工程と

を含む方法。

10

【請求項 11】

工程 i) が、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩の投与開始から 12、24 または 36 週後に行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

工程 i) が、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩の投与開始から 12 週後に行われる、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

予測される応答者のパーキンソン病の改善率が UPDRS 合計スコアによって定量され、持続的改善は、12 週または 24 週のいずれかで、最初に観察されたものより 3.5 以上の UPDRS スコアの減少であって、それぞれ 24 週または 36 週で持続していることである、請求項 10 に記載の方法。

20

【請求項 14】

前記ヒト対象を、12 週を超える、24 週を超える、または 36 週を超える期間、ラサギリンに対する予測される応答者として同定することを含む、請求項 1～13 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記医薬的に許容される塩が、酒石酸塩、エシル酸塩、メシル酸塩、または硫酸塩である、請求項 1～14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記医薬的に許容される塩が、メシル酸塩である、請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 17】

前記医薬組成物が、固体剤形、経口、および／または錠剤形態である、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記医薬組成物が、0.5～20.0 mg の用量のラサギリン、0.5～10.0 mg の用量のラサギリン、または 0.5～2.0 mg の用量のラサギリンを含む、請求項 1～17 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記医薬組成物が、0.5 mg の用量のラサギリン、1.0 mg の用量のラサギリン、または 2.0 mg の用量のラサギリンを含む、請求項 1～18 の何れか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 20】

前記遺伝子型が、前記対象から取得された核酸含有試料から決定される、請求項 1～19 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記遺伝子型が、制限断片長多型 (RFLP) 解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析 (SSCP)、ミスマッチ部位の化学的切断 (CCM)、変性高速液体クロマトグラフィー (DHPLC)、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) もしくはアレイ、またはそれらの組合せを使用して決定される、請求項 1～20 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

50

前記遺伝子型が、少なくとも1対のPCRプライマーおよび少なくとも1つのプローブを使用して決定される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記遺伝子型が、アレイを使用して決定される、請求項1～22の何れか1項に記載の方法。

【請求項24】

前記アレイが、遺伝子アレイ、DNAアレイ、DNAマイクロアレイ、またはビーズアレイである、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記対象の前記遺伝子型を前記1つ以上のSNPで決定することが、

(i) 前記対象から取得した試料からDNAを取得することと、

(ii) 任意に前記DNAを増幅することと、

(iii) 前記DNAまたは前記増幅されたDNAを、制限断片長多型(RFLP)解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析(SSCP)、ミスマッチ部位の化学的切断(CCM)、遺伝子チップ、変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC)およびポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、アレイ、またはそれらの組合せに供することとを含む、請求項1～19の何れか1項に記載の方法。

【請求項26】

前記ヒト対象が未治療患者である、請求項1～25の何れか1項に記載の方法。

【請求項27】

前記ヒト対象が、ラサギリン以外のパーキンソン病治療薬を以前に投与されている、請求項1～25の何れか1項に記載の方法。

【請求項28】

前記1つ以上のSNPにおける前記対象の前記遺伝子型が、前記1つ以上のSNPと連鎖不平衡にあるSNPにおける前記対象の前記遺伝子型を決定することによって間接的に取得される、請求項1～27の何れか1項に記載の方法。

【請求項29】

工程ii)が、アッセイしてrs36023またはrs1079597における前記ヒト対象の二倍体遺伝子型を決定することをさらに含む、請求項1～28の何れか1項に記載の方法。

【請求項30】

前記二倍体遺伝子型がrs36023でAAおよび/またはrs1079597でCCである場合に、前記ヒト対象をラサギリンに対する応答者として同定することをさらに含む、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) SNP rs1076560またはrs2283265に対して特異的な少なくとも1つのプローブと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する前記対象の応答性を評価するための前記少なくとも1つのプローブの使用についての指示書とを含む診断キット。

【請求項32】

前記診断キットが、

(i) SNP rs36023またはrs1079597に対して特異的な少なくとも1つのプローブと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する前記対象の応答性を評価するための前記少なくとも1つのプローブの使用についての指示書とをさらに含む、請求項31に記載の診断キット。

【請求項33】

10

20

30

40

50

パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) SNP rs1076560またはrs2283265を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する前記対象の応答性を評価するための前記少なくとも1対のPCRプライマーの使用についての指示書とを含む診断キット。

【請求項34】

前記診断キットが、

(i) SNP rs36023またはrs1079597を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する前記対象の応答性を評価するための前記少なくとも1対のPCRプライマーの使用についての指示書とをさらに含む、請求項33に記載の診断キット。

【請求項35】

(i) SNP rs1076560またはrs2283265を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) 前記1つ以上のDNAセグメントを増幅するための前記PCRプライマーの使用についての指示書とを含むPCR増幅キット。

【請求項36】

(i) SNP rs36023またはrs1079597を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) 前記1つ以上のDNAセグメントを増幅するための前記PCRプライマーの使用についての指示書とをさらに含む、請求項35に記載のPCR増幅キット。

【請求項37】

パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) rs1076560またはrs2283265の少なくとも1つを含む1つ以上のSNPの同一性を決定するための制限断片長多型(RFLP)解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析(SSCP)、ミスマッチ部位の化学的切断(CCM)、遺伝子チップ、変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC)およびポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅を実施するための試薬と、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する前記対象の応答性を評価するための前記試薬の使用についての指示書とを含む診断キット。

【請求項38】

前記診断キットが、

(i) rs36023またはrs1079597の少なくとも1つを含む1つ以上のSNPの同一性を決定するための制限断片長多型(RFLP)解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析(SSCP)、ミスマッチ部位の化学的切断(CCM)、遺伝子チップ、変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC)およびポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅を実施するための試薬と、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する前記対象の応答性を評価するための前記試薬の使用についての指示書とをさらに含む、請求項37に記載の診断キット。

【請求項39】

パーキンソン病と診断されたヒト対象からなる対象群から選択された対象における1000個未満の一塩基多型(SNP)の対立遺伝子の同一性を決定して、前記パーキンソ

10

20

30

40

50

ン病と診断された選択された対象の多型プロファイルを生成するための方法であって、

(i) 前記パーキンソン病と診断された選択された対象からゲノムを含む生物学的試料を取得することと、

(ii) 前記パーキンソン病と診断された選択された対象のゲノム内における少なくとも rs 1076560 にある SNP および rs 2283265 にある SNP を対立遺伝子同一性解析のために選択することと、

(iii) プローブまたはプライマーを用いて、

a) rs 1076560 における対立遺伝子同一性が、前記工程 i) の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内で CC であるか、

b) rs 2283265 における対立遺伝子同一性が、前記工程 i) の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内で CC であるかどうかをアッセイすることとを含み、

10000 個未満の SNP が、工程 ii) における対立遺伝子同一性解析のために選択され、同じ 10000 個未満の SNP が工程 iii) でアッセイされる、方法。

【請求項 40】

前記方法が、

(i) 前記パーキンソン病と診断された選択された対象からゲノムを含む生物学的試料を取得することと、

(ii) 前記パーキンソン病と診断された選択された対象のゲノム内における少なくとも rs 36023 にある SNP および rs 1079597 にある SNP を対立遺伝子同一性解析のために選択することと、

(iii) プローブまたはプライマーを用いて、

a) rs 36023 における対立遺伝子同一性が、前記工程 i) の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内で AA であるか、

b) rs 1079597 における対立遺伝子同一性が、前記工程 i) の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内で CC であるかどうかをアッセイすることとをさらに含み、

10000 個未満の SNP が、工程 ii) における対立遺伝子同一性解析のために選択され、同じ 10000 個未満の SNP が工程 iii) でアッセイされる、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記方法が、二倍体遺伝子型が、rs 1079597 で CC、rs 36023 で AA、または rs 1079597 で CC および rs 36023 で AA である場合に、前記ヒト対象をラサギリンに対する予測される応答者として同定することをさらに含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記方法が、前記ヒト対象に、ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物の投与を受けるように指示することをさらに含む、請求項 39～41 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

前記方法が、前記ヒト対象を、12 週を超える、24 週を超える、または 36 週を超える期間、ラサギリンに対する予測される応答者として同定することをさらに含む、請求項 39～42 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

前記ヒト対象からの生物学的試料の DNA または RNA をアッセイすることがプライマーを含む場合、アッセイすることが、

i) プライマーを rs 1076560 もしくは rs 2283265 の SNP に近接する領域の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または

ii) プライマーを rs 1076560 もしくは rs 2283265 の SNP の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

10

20

30

40

50

を含み、

前記ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAをアッセイすることがプローブを含む場合、アッセイすることが、

i) プローブをrs1076560にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または

ii) プローブをrs2283265にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

を含む、請求項1～30または39～43の何れか1項に記載の方法。

【請求項45】

前記ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAをアッセイすることがプライマーを含む場合、アッセイすることが、

i) プライマーをrs36023もしくはrs1079597のSNPに近接する領域の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または、

ii) プライマーをrs36023もしくはrs1079597のSNPの配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

をさらに含み、

前記ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAをアッセイすることがプローブを含む場合、アッセイすることが、

i) プローブをrs1079597にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または

ii) プローブをrs36023にあるA対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

をさらに含む、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

前記方法が、アッセイされた対立遺伝子の同一性に基づいて前記ヒト対象の多型プロファイルを生成することをさらに含む、請求項39～41の何れか1項に記載の方法。

【請求項47】

前記多型プロファイルが、物理的または電子的報告書に含まれ、前記物理的または電子的報告書が、前記多型プロファイルに基づいて、前記ヒト対象がラサギリニに対する予測される応答者であるかどうかを同定する、請求項42に記載の方法。

【請求項48】

前記ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAをアッセイすることがプローブを使用するものであり、該プローブはアレイ上にある、請求項1～30または39～47の何れか1項に記載の方法。

【請求項49】

前記アレイが、

i) rs1076560にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸、または

ii) rs2283265にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸

に完全に相補的な少なくとも1つのプローブを含む、

請求項39または40に記載の方法。

【請求項50】

前記アレイが、

i) rs1079597にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸、または

ii) rs36023にあるA対立遺伝子の配列を有する核酸

に完全に相補的な少なくとも1つのプローブをさらに含む、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

PDに罹患しているヒト対象の多型プロファイルを含む物理的または電子的データベースであって、各多型プロファイルは10000個未満のSNPの二倍体遺伝子型を含み、前記10000個未満のSNPはrs1076560およびrs36023を含む、データベース。

10

20

30

40

50

【請求項 52】

前記 10000 個未満の SNP が rs36023 または rs1079597 をさらに含む、請求項 51 に記載のデータベース。

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

本出願は、参照によりその全体の内容がここに組み込まれる 2014 年 4 月 1 日に出願された米国仮出願第 61/973,603 号の優先権を主張する。

【0002】

本出願を通して、様々な公開文献、公開された特許出願および特許が参照されている。これらの文献の開示は全体として、本発明が属する分野の技術水準をより完全に説明するために、参照によりここに組み込まれる。

発明の背景

ラサギリン

米国特許第 5,532,415 号、第 5,387,612 号、第 5,453,446 号、第 5,457,133 号、第 5,599,991 号、第 5,744,500 号、第 5,891,923 号、第 5,668,181 号、第 5,576,353 号、第 5,519,061 号、第 5,786,390 号、第 6,316,504 号、第 6,630,514 号、第 7,750,051 号、および第 7,855,233 号は、ラサギリンとしても知られる R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン（「R-PAI」）とその医薬的に許容される塩を開示している。これらの米国特許はまた、ラサギリンが酵素モノアミノオキシダーゼの B 型（「MAO-B」）の選択的阻害剤であり、脳における MAO-B の阻害により、パーキンソン病および様々な他の状態を処置するために有用であることも開示している。

【0003】

ここに参照により組み込まれる米国特許第 6,126,968 号、第 7,572,834 号および第 7,598,420 号、米国特許出願第 12/283,022 号および第 12/283,107 号、ならびに PCT 国際公開 WO95/11016 および WO2006/014973 は、ラサギリンを含む医薬組成物およびそれらの調製方法を開示している。

【0004】

AZILECT（登録商標）は、市販のラサギリンメシレート即時放出型製剤であり、初期の単剤療法として、およびレボドパに対する補助療法として、特発性パーキンソン病の徴候および症状の処置のために適応される。現在市販されているラサギリン製剤（AZILECT（登録商標））は、急速に吸収され、およそ 1 時間で血漿濃度のピーク（ t_{max} ）に達する。ラサギリンの絶対的バイオアベイラビリティは約 36% である（AZILECT（登録商標）製品ラベル、2006 年 5 月）。

【0005】

薬理ゲノミクス

薬理ゲノミクスは、遺伝的多様性を薬物に対する生理学および臨床的応答と関連づける方法論である。薬理遺伝学は、薬理ゲノミクスの一区分であり、「薬物応答に関連する DNA 配列の多様性に関する学問（the study of variations in DNA sequence as related to drug response）」として定義される（ICH E15；<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucml29296.pdf>）。薬理遺伝学は、薬物代謝、薬物の作用機構、基礎疾患の種類および薬物関連副作用と関連した遺伝子の遺伝的多型に着目することが多い。薬理遺伝学は、有効で安全な処置を得るための個別化された薬物治療法の展開、および個々の患者に対する有効で安全なプロファイルをさらに最適化するための既存の処置レジメンの調節を可能にする個別化医療の礎石である。

【0006】

薬理遺伝学は、多くの薬物開発プログラムの重要な一部分となっており、治験における対象間の薬物応答の多様性を説明するため、予想外に現れる臨床的問題、例えば有害事象に対処するため、治験（プレスクリーニング）の適格性を決定して試験の収率を最適化するため、薬物コンパニオン診断試験を展開して処置から利益を受ける可能性が高いもしくは可能性が低い患者の同定または有害事象を受けるリスクがある患者の同定のため、医師を処置決定に導く薬物標識における情報を提供するため、新規および既存の薬物の作用メカニズムまたは代謝をより良く理解するため、ならびに処置の応答に関連する疾患のメカニズムのより良い理解を提供するために使用されている。

【0007】

一般的に、薬理遺伝学的解析は、候補遺伝子検索法およびゲノムワイド関連解析（GWAS）の2つの方法論的アプローチのいずれかで実施される。候補遺伝子検索法は、疾患、薬物の作用機序、薬物の毒性または代謝の知識を利用して予め選択された候補遺伝子における多型を検出することに基づく仮説駆動型の手法である。ゲノムワイド関連解析（GWAS）は、ゲノム全体にわたって1M（100万）を超える多型の標準的な既知のセットをスクリーニングする。このアプローチは、関連遺伝子が未知であるときまたは効果サイズの小さい新規遺伝子が探索されるとき、試験されたコホートの十分な大きさが与えられる場合に使用される。GWASに使用されるDNAアレイは、候補遺伝子手法と同様に遺伝子ごとに解析することもできるが、機能的または非SNP変化形が対象に含まれないことがよくある。さらに、タグSNPのみがGWASマイクロアレイで使用され、したがって、いくつかの候補遺伝子内の重要な変化形は、タグSNPを有するゲノム領域がいかに高密度に含まれているかに依存して見逃されうる。

発明の概要

本発明は、パーキンソン病（PD）に罹患しているヒト対象を、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物で処置する方法であって、

（i）パーキンソン病に罹患しているヒト対象からゲノムを含む生物学的試料を取得する工程と、

（ii）ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAを、プローブまたはプライマーを使用してアッセイして、一塩基多型（SNP）rs1076560またはrs2283265におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定する工程と、

（iii）二倍体遺伝子型がrs1076560でCC、rs2283265でCC、またはrs1076560とrs2283265の両方でCCである場合に、ヒト対象をラサギリンに対する予測される応答者として同定する工程と、

（iv）ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定される場合に、ヒト対象に、ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与する工程とを含む方法を提供する。

【0008】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象を処置する方法であって、

（i）ヒト対象に、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む治療量の医薬組成物を投与する工程と、

（ii）パーキンソン病に罹患しているヒト対象からゲノムを含む生物学的試料を取得する工程と、

（iii）ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAを、プローブまたはプライマーを使用してアッセイして一塩基多型（SNP）rs1076560またはrs2283265におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定する工程と、

（iv）二倍体遺伝子型がrs1076560でCC、rs2283265でCC、またはrs1076560とrs2283265の両方でCCである場合に、ヒト対象をラサギリンに対する予測される応答者として同定する工程と、

（v）ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定される場合に、医薬組成物の投与を継続し、またはヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同

定されない場合に、ヒト対象に対する医薬組成物の投与を変更する工程とを含む方法を提供する。

【0009】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) SNP rs1076560またはrs2283265に対して特異的な少なくとも1つのプローブと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための少なくとも1つのプローブの使用についての指示書と

を含む診断キットを提供する。

10

【0010】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) SNP rs1076560またはrs2283265を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための少なくとも1対のPCRプライマーの使用についての指示書と

を含む診断キットを提供する。

【0011】

また本発明は、

20

(i) SNP rs1076560またはrs2283265を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) 1つ以上のDNAセグメントを増幅するためのPCRプライマーの使用についての指示書と

を含むPCR増幅キットを提供する。

【0012】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) rs1076560またはrs2283265の少なくとも1つを含む1つ以上のSNPの同一性を決定するための、制限断片長多型(RFLP)解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析(SSCP)、ミスマッチ部位の化学的切断(CCM)、遺伝子チップ、変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC)およびポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅を実施するための試薬と、

30

ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための試薬の使用についての指示書と

を含む診断キットを提供する。

【0013】

また本発明は、パーキンソン病と診断されたヒト対象からなる対象群から選択された対象における10000個未満の一塩基多型(SNP)の対立遺伝子の同一性を決定して、パーキンソン病と診断された選択された対象の多型プロファイルを生成するための方法であって、

40

(i) パーキンソン病と診断された選択された対象からゲノムを含む生物学的試料を取得することと、

(ii) パーキンソン病と診断された選択された対象のゲノム内における少なくともrs1076560にあるSNPおよびrs2283265にあるSNPを対立遺伝子同一性解析のために選択することと、

(iii) プローブまたはプライマーを用いて、

a) rs1076560における対立遺伝子同一性が、工程i)の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内でCCであるか、

b) rs2283265における対立遺伝子同一性が、工程i)の生物学的試料にお

50

けるゲノムのヌクレオチド配列内でC Cであるかどうかをアッセイすることとを含み、

1 0 0 0 0 個未満のS N Pが、工程 i i) における対立遺伝子同一性解析のために選択され、同じ1 0 0 0 0 個未満のS N Pが工程 i i i) でアッセイされる、方法を提供する。

【0 0 1 4】

また本発明は、P Dに罹患しているヒト対象の多型プロファイルを含む物理的または電子的データベースであって、各多型プロファイルは1 0 0 0 0 個未満のS N Pの二倍体遺伝子型を含み、1 0 0 0 0 個未満のS N Pはr s 1 0 7 6 5 6 0およびr s 3 6 0 2 3を含む、データベースを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 5】

【図1】祖先クラスタリング。試験したコホートの民族性を決定するための主成分解析。祖先サブクラスタリングを正しく決定するために十分なマーカーはなく、したがって良好に機能することが既知の自己申告による民族性を使用した。

【図2】ヘテロ接合性分布。重複試料および非コーカサス人種の祖先のものを除去した後の薬理遺伝学的集団のヘテロ接合性プロット。

【図3】処置群残差。処置個体群についての固定効果モデルに対する残差対適合値。特異的なパターンは検出されず、したがって正常と考えられた。

【図4】プラセボ群残差。プラセボ個体群についての固定効果モデルに対する残差対適合値。

【図5】データ残差。このデータは、固定効果のみのモデルである。青色の曲線は、最小二乗線であり、赤色の曲線は平滑化l o e s s 適合線である。

【図6】プラセボデータのQ-Qプロット。これはモデル構築セクションで構築されたモデルのデータの正常性を示すQ Qプロットである。これはプラセボ群のみにについてのプロットである。

【図7】処置群データのQ Qプロット。このQ Qプロットは、モデル構築セクションのモデルを使用した処置のみの群についてのプロットである。データはほとんど線 $y = x$ に従うので、正常性が実証される。

【図8】モデル：プラセボの残差。このグラフはモデル構築セクションのモデルの残差を示す。これらの残渣にパターンはなく、データの正常性がさらに支持される。

【図9】モデル：処置群の残差。これは処置群のみにについてのモデルの残差のプロットである。この場合も明確なパターンはなく、正常性がさらに支持される。

【図10】モデルのデータ残差。これは、モデル構築セクションの線形モデルの固定効果のみの残差をモデルとしている。赤色曲線は、l o e s s 曲線適合線であり、青色は、最小二乗線である。

【図11】線形性。主成分(P C) フェーズデータのL o e s s 曲線。L o e s s 曲線は赤色で示している。

【図12】処置群の軌跡。処置を受けた個体のサブセットに対する経時的なU P D R S の個体軌跡の選択。

【図13】プラセボ群の軌跡。プラセボを受けた個体のサブセットに対する経時的なU P D R S の個体軌跡の選択。

【発明の詳細な説明】

【0 0 1 6】

ラサギリンとしても知られるR (+) - N - プロバルギル - 1 - アミノインダン (「R - P A I」) は、以下の化学構造：

【0 0 1 7】

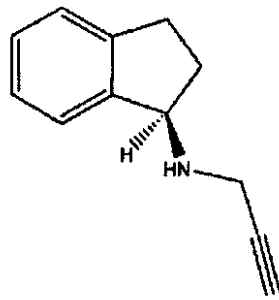
10

20

30

40

【化 1】



ラサギリン

10

【0018】

を有する小分子である。

【0019】

ラサギリンは、酵素モノアミンオキシダーゼのB型（「MAO-B」）の選択的阻害剤であることが報告されており、脳のMAO-B阻害によるパーキンソン病および様々な他の状態の処置に有用である。

【0020】

ラサギリンの医薬的に許容される塩であるラサギリンクエン酸塩およびその調製プロセスは、参照によりその全体がここに組み込まれる米国特許第7,855,233号に記載されている。

20

【0021】

結晶性ラサギリンおよびその調製方法は、参照によりその全体がここに組み込まれる米国特許第7,750,051号、第7,968,749号に記載されている。

【0022】

遅延放出ラサギリン製剤は、それぞれ参照によりその全体がここに組み込まれる米国特許出願公開第2009/0181086号、第2010/0189790号、第2010/0189788号、第2010/0189787号および第2010/0189791号に記載されている。

30

【0023】

本発明は、パーキンソン病（PD）に罹患しているヒト対象を、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物で処置する方法であって、

（i）パーキンソン病に罹患しているヒト対象からゲノムを含む生物学的試料を取得する工程と、

（ii）ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAを、プローブまたはプライマーを使用してアッセイして、一塩基多型（SNP）rs1076560またはrs2283265におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定する工程と、

40

（iii）二倍体遺伝子型がrs1076560でCC、rs2283265でCC、またはrs1076560とrs2283265の両方でCCである場合に、ヒト対象をラサギリンに対する予測される応答者として同定する工程と、

（iv）ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定される場合に、ヒト対象に、ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与する工程とを含む方法を提供する。

【0024】

一態様において、工程ii）は、アッセイしてrs36023におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定することをさらに含む。

【0025】

50

一態様において、rs36023における二倍体遺伝子型がAAである場合に、ヒト対象を、ラサギリンに対する応答者として同定することをさらに含む。

【0026】

一態様において、ヒト対象は、女性である。

【0027】

一態様において、ヒト対象は、男性である。

【0028】

一態様において、ヒト対象は、自己申告によるコーカサス人種である。

【0029】

一態様において、ヒト対象は、自己申告による非コーカサス人種である。

10

【0030】

一態様において、医薬的に許容される塩は、酒石酸塩、エシル酸塩、メシル酸塩または硫酸塩である。

【0031】

一態様において、医薬的に許容される塩は、メシル酸塩である。

【0032】

一態様において、医薬組成物は、固体剤形である。

【0033】

一態様において、医薬組成物は、経口剤形である。

【0034】

一態様において、医薬組成物は、錠剤形態である。

20

【0035】

一態様において、医薬組成物は、0.5～20.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0036】

一態様において、医薬組成物は、0.5～10.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0037】

一態様において、医薬組成物は、0.5～2.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0038】

一態様において、医薬組成物は、2.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0039】

一態様において、医薬組成物は、1.0mgの用量のラサギリンを含む。

30

【0040】

一態様において、医薬組成物は、0.5mgの用量のラサギリンを含む。

【0041】

一態様において、ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物は、単独療法として投与される。

【0042】

一態様において、ラサギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物は、少なくとも1つの他のパーキンソン病治療薬と組み合わせて投与される。

【0043】

一態様において、方法は、前記SNPの2つ以上で対象の遺伝子型を決定することを含む。

40

【0044】

一態様において、工程iv)は、対象が予測される応答者ではない場合に、対象にラサギリンを含まない医薬組成物を投与することをさらに含む。

【0045】

一態様において、対象が応答者として同定されない場合に、ヒト対象に、プロモクリプチン、ベンズトロピン、レボドパ、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン、カベルゴリン、エンタカポン、トルカポン、アマンタジンまたはセレギリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物が投与される。

50

【0046】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象を処置する方法であって、

(i) ヒト対象に、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む治療量の医薬組成物を投与する工程と、

(ii) パーキンソン病に罹患しているヒト対象からゲノムを含む生物学的試料を取得する工程と、

(iii) ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAを、プローブまたはプライマーを使用してアッセイして一塩基多型(SNP) rs1076560またはrs2283265におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定する工程と、

(iv) 二倍体遺伝子型がrs1076560でCC、rs2283265でCC、またはrs1076560とrs2283265の両方でCCである場合に、ヒト対象を、ラサギリンに対する予測される応答者として同定する工程と、

(v) ヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定される場合に、医薬組成物の投与を継続し、またはヒト対象がラサギリンに対する予測される応答者として同定されない場合に、ヒト対象に対する医薬組成物の投与を変更する工程とを含む方法を提供する。

10

【0047】

一態様において、工程iii)は、アッセイしてrs36023におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定することをさらに含む。

【0048】

一態様において、rs36023における二倍体遺伝子型がAAである場合に、ヒト対象をラサギリンに対する応答者として同定することをさらに含む。

20

【0049】

一態様において、工程ii)は、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩の投与開始から12、24または36週後に行われる。

【0050】

一態様において、工程ii)は、ラサギリンまたはラサギリンの医薬的に許容される塩の投与開始から12週後に行われる。

【0051】

一態様において、予測される応答者のパーキンソン病の改善率がUPDRS合計スコアによって定量され、持続的改善は、12週または24週のいずれかで、最初に観察されたものより3.5以上のUPDRSスコアの減少であって、それぞれ24週または36週で持続していることである。

30

【0052】

一態様において、方法は、ヒト対象を、12週を超える、24週を超える、または36週を超える期間、ラサギリンに対する予測される応答者として同定することをさらに含む。

【0053】

一態様において、医薬的に許容される塩は、酒石酸塩、エシル酸塩、メシル酸塩、または硫酸塩である。

40

【0054】

一態様において、医薬的に許容される塩は、メシル酸塩である。

【0055】

一態様において、医薬組成物は、固体剤形である。

【0056】

一態様において、医薬組成物は、経口剤形である。

【0057】

一態様において、医薬組成物は、錠剤形態である。

【0058】

一態様において、医薬組成物は、0.5~20.0mgの用量のラサギリンを含む。

50

【0059】

一態様において、医薬組成物は、0.5～10.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0060】

一態様において、医薬組成物は、0.5～2.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0061】

一態様において、医薬組成物は、2.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0062】

一態様において、医薬組成物は、1.0mgの用量のラサギリンを含む。

【0063】

一態様において、医薬組成物は、0.5mgの用量のラサギリンを含む。

10

【0064】

一態様において、遺伝子型は、対象から取得された核酸を含有する試料から決定される。

【0065】

一態様において、遺伝子型は、制限断片長多型（RFLP）解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析（SSCP）、ミスマッチ部位の化学的切断（CCM）、変性高速液体クロマトグラフィー（DHPLC）、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）もしくはアレイまたはそれらの組合せを用いて決定される。

【0066】

一態様において、遺伝子型は、少なくとも1対のPCRプライマーおよび少なくとも1つのプローブを用いて決定される。

20

【0067】

一態様において、遺伝子型は、アレイを使用して決定される。

【0068】

一態様において、アレイは、遺伝子アレイ、DNAアレイ、DNAマイクロアレイ、またはビーズアレイである。

【0069】

一態様において、対象の遺伝子型を前記1つ以上のSNPで決定することは、

（i）対象から取得した試料からDNAを取得することと、

（ii）任意にDNAを増幅することと、

30

（iii）DNAまたは増幅したDNAを、制限断片長多型（RFLP）解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析（SSCP）、ミスマッチ部位の化学的切断（CCM）、遺伝子チップ、変性高速液体クロマトグラフィー（DHPLC）およびポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、アレイまたはそれらの組合せに供することとを含む。

【0070】

一態様において、ヒト対象は未治療患者である。

【0071】

一態様において、ヒト対象は、ラサギリン以外のパーキンソン病治療薬を以前に投与されている。

40

【0072】

一態様において、前記1つ以上のSNPにおける対象の遺伝子型は、前記1つ以上のSNPと連鎖不平衡にあるSNPにおける対象の遺伝子型を決定することによって間接的に取得される。

【0073】

一態様において、工程ii）は、アッセイしてrs36023またはrs1079597におけるヒト対象の二倍体遺伝子型を決定することをさらに含む。

【0074】

一態様において、方法は、二倍体遺伝子型がrs36023でAAおよび／またはrs1079597でCCである場合に、ヒト対象をラサギリンに対する応答者として同定す

50

ることをさらに含む。

【0075】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) SNP rs1076560またはrs2283265に対して特異的な少なくとも1つのプローブと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための少なくとも1つのプローブの使用についての指示書とを含む、キットを提供する。

【0076】

10

一態様において、キットは、

(i) SNP rs36023またはrs1079597に対して特異的な少なくとも1つのプローブと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための少なくとも1つのプローブの使用についての指示書とをさらに含む。

【0077】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) SNP rs1076560またはrs2283265を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

20

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための少なくとも1対のPCRプライマーの使用についての指示書とを含む、キットを提供する。

【0078】

一態様において、キットは、

(i) SNP rs36023またはrs1079597を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための少なくとも1対のPCRプライマーの使用についての指示書とをさらに含む。

30

【0079】

また本発明は、

(i) SNP rs1076560またはrs2283265を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) 1つ以上のDNAセグメントを増幅するためのPCRプライマーの使用についての指示書とを含むPCR増幅キットを提供する。

【0080】

一態様において、PCR増幅キットは、

40

(i) SNP rs36023またはrs1079597を含む1つ以上のDNAセグメントを増幅するために設計された少なくとも1対のPCRプライマーと、

(ii) 1つ以上のDNAセグメントを増幅するためのPCRプライマーの使用についての指示書とをさらに含む。

【0081】

また本発明は、パーキンソン病に罹患しているヒト対象におけるラサギリンを用いた処置に対する応答性を評価するための診断キットであって、

(i) rs1076560またはrs2283265の少なくとも1つを含む1つ以上のSNPの同一性を決定するための、制限断片長多型(RFLP)解析、配列決定、一本

50

鎖高次構造多型解析（SSCP）、ミスマッチ部位の化学的切断（CCM）、遺伝子チップ、変性高速液体クロマトグラフィー（DHPLC）およびポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅を実施するための試薬と、

（ii）ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための試薬の使用についての指示書と

を含む診断キットを提供する。

【0082】

一態様において、診断キットは、

（i）rs36023またはrs1079597の少なくとも1つを含む1つ以上のSNPの同一性を決定するための、制限断片長多型（RFLP）解析、配列決定、一本鎖高次構造多型解析（SSCP）、ミスマッチ部位の化学的切断（CCM）、遺伝子チップ、変性高速液体クロマトグラフィー（DHPLC）およびポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅を実施するための試薬と、

（ii）ラサギリンを用いた処置に対する対象の応答性を評価するための試薬の使用についての指示書と

をさらに含む。

【0083】

また本発明は、パーキンソン病と診断されたヒト対象からなる対象群から選択された対象における10000個未満の一塩基多型（SNP）の対立遺伝子の同一性を決定して、パーキンソン病と診断された選択された対象の多型プロファイルを生成するための方法であって、

（i）パーキンソン病と診断された選択された対象からゲノムを含む生物学的試料を取得することと、

（ii）パーキンソン病と診断された選択された対象のゲノム内における少なくともrs1076560にあるSNPおよびrs2283265にあるSNPを対立遺伝子同一性解析のために選択することと、

（iii）プローブまたはプライマーを用いて、

a）rs1076560における対立遺伝子同一性が、工程i）の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内でCCであるか、

b）rs2283265における対立遺伝子同一性が、工程i）の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内でCCであるかどうかをアッセイすることとを含む、

10000個未満のSNPが、工程ii）における対立遺伝子同一性解析のために選択され、同じ10000個未満のSNPが、工程iii）でアッセイされる、方法を提供する。

【0084】

一態様において、方法は、

（i）パーキンソン病と診断された選択された対象からゲノムを含む生物学的試料を取得することと、

（ii）パーキンソン病と診断された選択された対象のゲノム内における少なくともrs36023にあるSNPおよびrs1079597にあるSNPを対立遺伝子同一性解析のために選択することと、

（iii）プローブまたはプライマーを用いて、

a）rs36023における対立遺伝子同一性が、工程i）の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内でAAであるか、

b）rs1079597における対立遺伝子同一性が、工程i）の生物学的試料におけるゲノムのヌクレオチド配列内でCCであるかどうかをアッセイすることとをさらに含む、

10000個未満のSNPが、工程ii）における対立遺伝子同一性解析のために選択され、同じ10000個未満のSNPが、工程iii）でアッセイされる。

【0085】

一態様において、方法は、二倍体遺伝子型が rs 1 0 7 9 5 9 7 で CC、rs 3 6 0 2 3 で AA、または rs 1 0 7 9 5 9 7 で CC および rs 3 6 0 2 3 で AA である場合にヒト対象をラサギリリンに対する予測される応答者として同定することをさらに含む。

【0086】

一態様において、方法は、ヒト対象に、ラサギリリンと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物の投与を受けるように指示することをさらに含む。

【0087】

一態様において、方法は、ヒト対象が、12週を超える、24週を超える、または36週を超える期間、ラサギリリンに対する予測される応答者として同定されることをさらに含む。

10

【0088】

一態様において、

ヒト対象からの生物学的試料の DNA または RNA をアッセイすることがプライマーを含む場合、アッセイすることが、

i) プライマーを rs 1 0 7 6 5 6 0 もしくは rs 2 2 8 3 2 6 5 にある SNP に近接する領域の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または

ii) プライマーを rs 1 0 7 6 5 6 0 もしくは rs 2 2 8 3 2 6 5 にある SNP の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

を含み、

20

ヒト対象からの生物学的試料の DNA または RNA をアッセイすることがプローブを含む場合、アッセイすることが、

i) プローブを rs 1 0 7 6 5 6 0 にある C 対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または

ii) プローブを rs 2 2 8 3 2 6 5 にある C 対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

を含む。

【0089】

一態様において、

ヒト対象からの生物学的試料の DNA または RNA をアッセイすることがプライマーを含む場合、アッセイすることが、

i) プライマーを rs 3 6 0 2 3 もしくは rs 1 0 7 9 5 9 7 にある SNP に近接する領域の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または

ii) プライマーを rs 3 6 0 2 3 もしくは rs 1 0 7 9 5 9 7 の SNP にある配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

をさらに含む、

30

ヒト対象からの生物学的試料の DNA または RNA をアッセイすることがプローブを含む場合、アッセイすることが、

i) プローブを rs 1 0 7 9 5 9 7 にある C 対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること、または

ii) プローブを rs 3 6 0 2 3 にある A 対立遺伝子の配列を有する核酸にハイブリダイズさせること

をさらに含む。

40

【0090】

一態様において、方法は、アッセイされた対立遺伝子の同一性に基づいてヒト対象の多型プロファイルを生成することをさらに含む。

【0091】

一態様において、多型プロファイルは、物理的または電子的報告書に含まれ、物理的または電子的報告書は、多型プロファイルに基づいて、ヒト対象がラサギリリンに対する予測される応答者であるかどうかを同定する。

50

【0092】

一態様において、ヒト対象からの生物学的試料のDNAまたはRNAをアッセイすることがプローブを使用するものであり、該プローブはアレイ上にある。

【0093】

一態様において、アレイは、

i) rs1076560にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸、または

ii) rs2283265にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸

に完全に相補的な少なくとも1つのプローブを含む。

【0094】

一態様において、アレイは、

i) rs1079597にあるC対立遺伝子の配列を有する核酸、または

ii) rs36023にあるA対立遺伝子の配列を有する核酸

に完全に相補的な少なくとも1つのプローブをさらに含む。

【0095】

また本発明は、PDに罹患しているヒト対象の多型プロファイルを含む物理的または電子的データベースであって、各多型プロファイルは10000個未満のSNPの二倍体遺伝子型を含み、10000個未満のSNPはrs1076560およびrs36023を含む、データベースを提供する。

【0096】

一態様において、10000個未満のSNPはrs36023またはrs1079597をさらに含む。

【0097】

ここで使用するとき、遺伝子マーカーは染色体上に既知の位置を有し、そのヌクレオチド保有状態において個体間の変動性を示すDNA配列を指す。遺伝子マーカーに分類されるいくつかの非限定的な例としては、SNP（一塩基多型）、STR（ショートタンデムリピート）、SFP（単一特徴多型）、VNTR（可変数タンデムリピート）、マイクロサテライト多型、挿入および欠失が挙げられる。本発明と関連する遺伝子マーカーはSNPである。ここで使用するとき、SNPまたは「一塩基多型」は、個体間でDNA塩基（つまりヌクレオチド）に差異があるゲノム内の特異的部位を指す。いくつかの態様において、SNPは遺伝子のコード領域にある。他の態様において、SNPは遺伝子の非コード領域にある。さらに他の態様において、SNPは遺伝子間領域にある。

【0098】

ヒト疾患に関連するSNPまたは遺伝子についての情報を検索してもよいデータベースのいくつかの非限定的な例としては、NCBIリソース、The SNP Consortium LTD、NCBI dbSNPデータベース、International HapMap Project、1000 Genomes Project、Global Variation Browser、SNPStats、PharmGKB、GEN-SNPおよびSNPediaが挙げられる。いくつかの態様において、本発明と関連するSNPは、表7～9に列挙される1つ以上のSNPを含む。いくつかの態様において、複数のSNPが同時に評価され、他の態様においてSNPは別個に評価される。SNPは、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>で公的に利用可能なNCBI dbSNPデータベースにしたがったrs識別番号を使用してここで表される。

【0099】

いくつかの態様において、本発明に関連するSNPと連鎖不平衡にあるSNPは、同様の結果を取得するために有用である。ここで使用するとき、連鎖不平衡は、1遺伝子座におけるSNPのランダムでない相関を指す。連鎖不平衡を測定するための技術は当該分野で既知である。2つのSNPが、ランダムな選択を上回ってまとまって遺伝する場合は連鎖不平衡であり、それらが提供する情報は、一定程度に関連する。モデルに含まれるSNPと連鎖不平衡にあるSNPは、データベース、例えばHapMapもしくは他の関連デ

10

20

30

40

50

ータベースから、実験室で実施される実験的仕組みから、またはコンピュータ支援インシリコ実験から取得できる。ここで特定された、例えばNCBI dbSNP rs識別子により特定されたSNPの位置で対象の遺伝子型を決定することは、直接的に遺伝子型決定すること、例えばSNPの遺伝子座で各対立遺伝子のヌクレオチドの同一性を決定すること、および／または、間接的に遺伝子型決定すること、例えば対象とするSNPと連鎖不平衡にあり、対象とするSNPの遺伝子座の各対立遺伝子の同一性を実質的に確証される程度に推論可能（補完と呼ばれることもある）とする1つ以上の座位で各対立遺伝子の同一性を決定することを含んでもよい。いくつかの場合において、間接的に遺伝子型決定することは、対象とするSNPの遺伝子座の各対立遺伝子の同一性を少なくとも85%、少なくとも90%または少なくとも99%確証する確からしきで推論可能とする、対象とするSNPと十分に高い連鎖不平衡にある1つ以上の座位において、各対立遺伝子の同一性を決定することを含んでもよい。

10

【0100】

SNPのある位置における対立遺伝子（SNP「における」対立遺伝子）は、個体がゲノムにわたって2つの染色体を保有している（つまり、1つを生物学的母親から受け継ぎ、1つを生物学的父親から受け継いでいる）とすれば、そのSNPにおいて個体が保有する2つのヌクレオチドのうち1つが何であるのかに対応する単一文字で表すことができ、ここでAはアデニンを表し、Tはチミンを表し、Cはシトシンを表し、Gはグアニンを表す。遺伝子型を含む単一SNPにおける2つの対立遺伝子が何であるのか（つまりSNPにおいて個体によって保有されている両方のヌクレオチド）は、A、T、C、およびGの2つの文字の組合せによって表すことができ、ここで2つの文字の組合せの第1の文字は第1の対立遺伝子を表し、第2の文字は第2の対立遺伝子を表し、Aはアデニンを表し、Tはチミンを表し、Cはシトシンを表し、Gはグアニンを表す。したがって、SNPにおける2つの対立遺伝子の遺伝子型は、例えば、AA、AT、AG、AC、TT、TG、TC、GG、GC、またはCCで表すこともできる。AT、AG、AC、TG、TC、およびGCは、それぞれTA、GA、CA、GT、CT、およびCGに相当することは理解される。

20

【0101】

本発明のSNPは、パーキンソン病に罹患している対象のラサギリンに対する応答の予測識別子として使用することができる。本発明の側面は、患者DNA試料の取得を通してSNPの存在を決定することおよび1つ以上のSNPにおいて保有されている遺伝子型またはある特定の一連のSNPについて患者試料を評価することに関する。患者のDNA試料は抽出することができ、SNPは、当業者に既知の任意の手段を通じて、試料中で検出できることが理解されるべきである。既知の技術のいくつかの非限定的な例としては、制限断片長多型（RFLP）解析、マイクロアレイ、例えば限定されないが平面状マイクロアレイまたはビーズアレイ、配列決定、一本鎖高次構造多型解析（SSCP）、ミスマッチ部位の化学的切断（CCM）、および変性高速液体クロマトグラフィー（DHPLC）を介した検出が挙げられる。いくつかの態様において、SNPは、PCR増幅およびSNPを含むDNA領域の配列決定を通じて検出される。いくつかの態様において、SNPはDNAチップとも呼ばれるDNAマイクロアレイを使用して検出される。遺伝的な多型、変化または変異（一般的に、遺伝的変異）、例えばDNA配列におけるSNPの検出のためのマイクロアレイは、試験される遺伝的変異に相補的な多数の遺伝的配列（プローブ）が配列された固体表面、典型的にはガラスを含む。プローブをアレイに適用する標準的ロボットプリンタを使用して、高密度の個々のプローブフィーチャを得ることができ、例えば、通常、1 cm²あたり600フィーチャ以上のプローブ密度を達成することができる。アレイ上のプローブの位置は、印刷装置（ロボット、インクジェットプリンタ、フォトリソグラフィマスクなど）によって正確に制御することができ、プローブは格子状に整理される。アレイ上のプローブの組織化は、特異的なプローブ標的相互作用の連続的同定を容易にする。さらに、必ずではないが、アレイフィーチャを、後にサブアレイと称されるより小さく、また、格子状の区分に分割することが一般的である。サブアレイは、典型的

30

40

50

には、32個の個々のプローブフィーチャを含むが、より少ない（例えば、16）またはより多い（例えば、64個以上）フィーチャが各サブアレイに含まれてもよい。いくつかの態様において、遺伝的変異、例えば、SNPの存在の検出は、試験試料に由来するDNAの断片における正常および変異対立遺伝子の特異的に認識する配列へのハイブリダイゼーションに関する。典型的には、断片は、例えばポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を使用して増幅され、例えば蛍光分子で標識される。レーザーを使用してチップ上に結合された標識された断片を検出することができ、正常な対立遺伝子にホモ接合性である個体を、ヘテロ接合性である個体（常染色体優性条件の場合、これらの個体は、保有者と呼ばれる）または変異対立遺伝子に対してホモ接合性である個体と特異的に区別することができる。いくつかの態様において、増幅反応および／または伸長反応は、マイクロアレイ上またはビーズ自体で実施される。ハイブリダイゼーションに基づく様々な方法に対して、遺伝子型決定のためにハイブリダイゼーションデータを解析するためのいくつかの方法がある。ハイブリダイゼーションレベルの増加：正常および変異対立遺伝子に相補的なプローブのハイブリダイゼーションレベルが比較される。ハイブリダイゼーションレベルの低下：対照試料と試験試料との間の配列の差異を、参照配列と完全に相補的なオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションレベルの低下により同定しうる。変異ホモ接合性個体ではおよそ100%の喪失が生じ、ヘテロ接合体ではおよそ50%の喪失しか生じない。両方の鎖における長さが「n」のヌクレオチド（「オリゴヌクレオチド」）の配列の全ての塩基を調べるためのマイクロアレイにおいて、該ヌクレオチドを除く全ての配列で、先のオリゴヌクレオチドと重複する最小で「2n」のオリゴヌクレオチドが必要である。典型的には、オリゴヌクレオチドのサイズは約25ヌクレオチドである。しかしながらオリゴヌクレオチドは当業者によって理解されるように適切な任意の長さであってよいことが理解されるべきである。配列を再構築するために使用されるオリゴヌクレオチドの数を増加させることは、ハイブリダイゼーションレベルの変動に由来するエラーを減少させる。しかしながら、配列の正確な変化は、この方法では識別できない。いくつかの態様において、この方法は変異を識別する配列決定と組み合わせられる。増幅または伸長がマイクロアレイ上またはビーズ自体で実施される場合、3つの方法が例として提示される：ミニシーケンシング方法においては、変異特異的プライマーがスライド上に固定され、蛍光ジデオキシヌクレオチドと共に伸長反応された後、マイクロアレイの画像がスキャナーで捕捉される。プライマー伸長方法においては、2つのオリゴヌクレオチドが、野生型および変異型配列の検出のためにそれぞれ設計される。その後、伸長反応が、1つの蛍光標識されたヌクレオチドおよび残りの標識されていないヌクレオチドと共に実施される。いずれの場合にも、出発材料は、RNA試料またはPCRで増幅されたDNA産物のいずれかでありうる。タグアレイ方法においては、伸長反応は、決定された5'配列または「タグ」を保有する特異的なプライマーを含む溶液中で実施される。これらの配列または「タグ」に相補的なオリゴヌクレオチドと共にマイクロアレイを使用することにより、得られる伸長産物の捕捉が可能になる。この例として、高密度マイクロアレイ「Flex-flex」（Affymetrix）が挙げられる。Illumina 1M Duo BeadChip array (http://www.illumina.com/products/human1m_duo_dna_analysis_beadchip_kits.ilmn)において、SNP遺伝子型は、製造業者のデフォルトクラスタ設定を使用して蛍光強度から生成される。

【0102】

またそれらに使用するためのキットおよび指示書も本発明の範囲内である。いくつかの態様において、本発明に関連するキットは、患者試料内の1つ以上のSNPを同定するためのキットである。いくつかの態様において、キットは、特異的遺伝子座を増幅するためのプライマーを含んでもよい。いくつかの態様において、キットは、特異的SNPをハイブリダイズするためのプローブを含んでもよい。本発明のキットは、限定されないが、以下のアッセイ、制限断片長多型（RFLP）解析、マイクロアレイ、例えば限定されないが、平面状マイクロアレイもしくはビーズアレイ、配列決定、一本鎖高次構造多型解析（

10

20

30

40

50

S S C P)、ミスマッチ部位の化学的切断 (C C M)、変性高速液体クロマトグラフィー (D H P L C)、P C R増幅およびS N Pを含むD N A領域の配列決定、のそれぞれを実施するための試薬を含んでもよい。本発明のキットは、ここで開示される任意の生物学的または化学的メカニズムに關与するキットの内容物の使用説明書を含んでもよい。キットは、キットの成分を単独で使用するための、あるいは試料のスクリーニング補助もしくはは診断のためおよび／または対象がラサギリニに対する応答者もしくはは非応答者であるかどうかを決定するための他の方法または組成物と組み合わせて使用するための、指示書を含んでもよい。

【0103】

ここで開示されるいずれの態様も、他に特定しない限り、本発明のいずれの他の態様とも組み合わせることができる。

10

【0104】

開示される組成物のいずれにおいてもR (+) P A Iの好ましい投与量は以下の範囲内、経口または坐剤製剤に対して、1日に適用される投与量単位あたり0.01~20mg、好ましくは1日に適用される投与量単位あたり0.5~5mg、であってよく、より好ましくは1日に適用される投与量単位あたり1mgまたは2mgが使用されてもよい。

【0105】

ここで開示される任意の範囲により、その範囲内の全ての百分の1、十分の1、および整数の単位量が本発明の一部として具体的に開示されていると意味される。したがって、例えば、0.01mg~50mgは、0.02、0.03... 0.09; 0.1、0.2... 0.9; および1、2... 49mgの単位量が、本発明の態様として含まれることを意味する。

20

【0106】

なお、本発明の化合物の構造には不斉炭素原子が含まれ、したがって、化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、および単離された単一エナンチオマーを生じる。これらの化合物のそのような異性体は全て明確に本発明に含まれる。各不斉炭素は、RまたはS配置をとってもよい。したがって、そのような不斉性から生じる異性体 (例えば、全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー) は、他に断りのない限り、本発明の範囲内に含まれることが理解されるべきである。そのような異性体は、古典的分離技術により、および立体化学的に制御された合成法により、例えば「Enantiomers, Racemates and Resolutions」、J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981に記載の方法により、実質的に純粋な形態で取得されてもよい。例えば、分割は、キラルカラムでの分取クロマトグラフィーにより実施されてもよい。

30

【0107】

また本発明は、ここで開示される化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体には、原子数は同じであるが質量数の異なる原子が含まれる。一般的な例として、および限定されないが、水素の同位体には、トリチウムおよび重水素が含まれる。炭素の同位体には、C-13およびC-14が含まれる。

【0108】

なお、本出願を通じて、構造における炭素の表示は、さらに表示がないとき、炭素の全ての同位体、例えば、 ^{12}C 、 ^{13}C 、または ^{14}C を表すことが意図されている。さらに、 ^{13}C または ^{14}C を含有する任意の化合物が、ここで開示される化合物のいずれの構造を具体的に有してもよい。

40

【0109】

なお、本出願を通じて、構造における水素の表示は、さらに表示がないとき、水素の全ての同位体、例えば ^1H 、 ^2H または ^3H を表すことが意図されている。さらに、 ^2H または ^3H を含有する任意の化合物が、ここで開示される化合物のいずれの構造を具体的に有してもよい。

【0110】

50

同位体標識された化合物は、当業者に既知の通常の技術により、またはここで開示される例に記載のプロセスと同様のプロセスで、使用される非標識試薬に代えて適切な同位体標識された試薬を使用することにより、一般的に調製してもよい。

【0111】

化合物の特徴は、¹H核磁気分光法、質量分析、赤外、紫外もしくは蛍光分光光度法、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、元素分析、エームス試験、溶解、安定性によって決定される、例えばピークまたは保持時間、といった化合物が示す任意の性質、および解析方法によって決定されうる任意の他の性質を指す。化合物の特徴が分かたら、その情報を使用して、試料中の化合物の存在について、例えば、スクリーニングまたは試験することができる。試料中に存在する化合物の量または重量パーセントは、適切な装置、例えばHPLCにより決定することができる。

10

【0112】

ここで使用するとき、ラサギリンの「医薬的に許容される塩」としては、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、エシル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩および硫酸塩が挙げられる。本発明の化合物の医薬的に許容される酸付加塩の調製については、遊離塩基を、通常の方法により、適切な溶媒の存在下に所望の酸と反応させてもよい。

【0113】

ラサギリンは、その遊離塩基形態で使用してもよい。ラサギリンの遊離塩基の製造方法は、参照によりその内容がここに組み込まれる米国特許第7,750,051号および第7,968,749号に記載されている。

20

【0114】

ここで使用するとき、「医薬原体」は、薬理学的活性または診断、治療、緩和、処置もしくは疾患の予防における他の直接的作用をもたらす、またはヒトもしくは動物の体の構造もしくは任意の機能に作用する、医薬品の有効成分を指す。

【0115】

ここで使用するとき、「医薬品」は、医薬原体と少なくとも1つの医薬的に許容される担体とを含有する最終剤形を指す。

【0116】

ここで使用するとき、「単離された」化合物は、単離の積極的作用の後、粗反応混合物から単離された化合物である。単離作用は、化合物を粗反応混合物の他の既知の化合物から分離すると共に、若干の不純物、未知の副生物、および残余量の粗反応混合物の他の既知成分の残存も必然的に含む。精製は、単離の積極的作用の一例である。

30

【0117】

ここで使用するとき、化学的実体を「含まない」組成物とは、組成物が、組成物からの化学的実体の分離による組成物の精製を意図する積極的作用の後に、もしあったとしても避けることのできない量の化学的実体を含有していることを意味する。

【0118】

ここで使用するとき、「安定性試験」は、特定の時間間隔および様々な環境条件（例えば、温度および湿度）で実施し、その指定された貯蔵寿命期間にわたり医薬品が分解されるかどうかを調べるまたは医薬品を分解する程度を調べる試験を指す。試験の特定の条件および時間は、医薬品がその貯蔵寿命の間に遭遇することが予期される条件を加速した条件である。例えば、最終医薬品に対する安定性試験のための詳細な要件は、参照によりその全体がここに組み込まれる21C.F.R. § 211.166に体系化されている。

40

【0119】

ここで使用するとき、医薬組成物が「X週齢」とは、医薬組成物が作製されてからの期間、この場合は1週間を指す。

【0120】

ここで使用するとき、「周囲温度」は、約20℃から約30℃の温度を指す。

50

【0121】

試料中の化合物の存在についてのスクリーニングまたは試験で使用する解析方法についての「検出限界」は、それ未満では試料中の化合物が解析方法、例えばHPLC、MS、NMR、またはFT-IR方法により検出できない閾値を示す。

【0122】

ここで使用するとき、測定可能な数値の文脈における「約」は、測定に使用される解析方法の標準誤差内の数値を意味する。

【0123】

投薬単位は単一の化合物またはその化合物の混合物を含んでもよい。投薬単位は、経口剤形、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤または顆粒剤に調製してもよい。

10

【0124】

ここで使用するとき、「医薬的に許容される」担体または賦形剤は、不当な副作用（例えば、毒性、炎症、およびアレルギー反応）がなく、合理的な利益／リスク比に釣り合う、ヒトおよび／または動物への使用が適切な担体または賦形剤である。

【0125】

経口剤形の製剤化に使用されうる医薬的に許容される担体および賦形剤の具体的な例は、例えば2000年10月3日に発行されたPeskin他の米国特許第6,126,968号に記載されている。本発明において有用な剤形を作製するための技術および組成物は、下記の参考文献に記載されている：7 Modern Pharmaceuticals、Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes、Editors、1979)； Pharmaceutical Dosage Forms： Tablets (Lieberman et al.、1981)； Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976)； Remington's Pharmaceutical Sciences、17th ed. (Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985)； Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton、Trevor Jones、Eds.、1992)； Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton、Trevor Jones、James McGinity、Eds.、1995)； Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences、Series 36 (James McGinity、Ed.、1989)； Pharmaceutical Particulate Carriers： Therapeutic Applications： Drugs and the Pharmaceutical Sciences、Vol 61 (Alain Rolland、Ed.、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、Eds.)； Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences、Vol 40 (Gilbert S. Banker、Christopher T. Rhodes、Eds.)。

20

30

40

【0126】

錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、芳香剤、流動誘導剤、溶融助剤、安定化剤、溶解剤、酸化防止剤、緩衝剤、キレート剤、フィラーおよび可塑剤を含んでもよい。例えば、錠剤またはカプセル剤の単位剤形の経口投与のために、有効薬物成分は、経口で非毒性の医薬的に許容される不活性な担体、例えば、ゼラチン、寒天、デンプン、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールな

50

どと組み合わせてもよい。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、コーンスターチ、天然および合成ガム、例えば、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。酸化防止剤としては、例えば、アスコルビン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、没食子酸ならびにその塩およびエステル、ブチル化ヒドロキシアニソール、エデト酸 (editic acid) が挙げられる。これらの投薬単位形態で使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルクなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられる。適切な可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

10

【0127】

UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale、パーキンソン病統一スケール) 合計スコアは、パーキンソン病の症状のレベルまたは重症度を表している。これは、処置の間の有効性変動度をベースラインからの変化として測定するために使用される。UPDRSは、3つに分かれた試験から構成される。合計で31項目が、パートI、IIおよびIIIの試験に含まれる。各項目には、0から4の範囲のスコアが与えられ、0は障害がないことを表し、4は最も高度の障害を表す。各研究訪問時のパートI、IIおよびIIIの合計により、UPDRS合計スコアが提供される。パートIは、精神機能、行動および気分を評価するように設計されており (項目1~4)、評価は経歴情報として集められる。パートII (項目5~17) も経歴情報である。パートIII (項目18~31) は、訪問時の運動能力検査である。

20

【0128】

パートI：精神機能、行動および気分

項目1. 知的機能の障害

0：なし。

1：軽度。健忘が一貫してみられるが、部分的に事象を思い出す。他の障害はない。

2：中等度の記憶障害に加え、見当識障害と複雑な問題への対処に中等度の障害がある。家庭内でも軽度ながら明らかに障害があり、ときに支援を必要とする。

30

3：重度の記憶障害に加え、時間としばしば場所とに対する見当識障害がある。問題の対処に重度の障害がある。

4：重度の記憶障害に加え、見当識は人に対してのみ保たれている。判断や問題解決は不可能である。身の回りのことにもかなりの援助が必要で、一人にしておくことは全くできない。

【0129】

項目2. 思考の障害 (痴呆または薬物中毒による)

0：なし。

1：生々しい夢をみる。

2：良性の幻覚。病識はある。

40

3：ときどきまたはしばしば幻覚または妄想がある。病識がない。日常生活に支障をきたすことがある。

4：持続的に幻覚、妄想または病勢盛んな精神病がある。自分に注意を向けることができない。

【0130】

項目3. 抑うつ。

0：なし。

1：ときに正常以上の悲しみや罪悪感に悩まされる。数日または数週間続くことはない。

2：持続的抑うつ (1週間以上)。

3：自律神経症状 (不眠、食欲不振、体重減少、興味の消失) を伴う持続的抑うつ。

50

4：自律神経症状を伴う持続的抑うつに加え、自殺念慮または自殺企図を伴う。

【0131】

項目4．意欲／自発性

0：正常。

1：通常より消極的。より受動的。

2：選択的（非ルーチン）活動を自発的に行わないまたは興味の喪失。

3：日々の（ルーチン）活動を自発的に行わないまたは興味の喪失。

4：引きこもり。意欲の完全な喪失。

【0132】

パートII：日常生活動作（スコア0～4）

10

項目5．会話

0：正常。

1：軽度の障害。理解されることに支障なし。

2：中等度の障害。ときどき言ったことをもう一度くり返すように頼まれる。

3：重度の障害。しばしば言ったことをもう一度くり返すように頼まれる。

4：ほとんどの時間、理解不能。

【0133】

項目6．唾液

0：正常。

1：口中の唾液が軽度ながら明らかに増加。夜間の流涎をみることがある。

20

2：中等度に唾液が増加。極微の流涎があることもある。

3：著明に唾液が増加。ときに流涎。

4：著明に流涎。ティッシュやハンカチを常に必要とする。

【0134】

項目7．嚥下

0：正常。

1：まれに息詰まり。

2：ときどき息詰まり。

3：柔らかい食事を必要とする。

4：鼻管チューブまたは胃瘻を必要とする。

30

【0135】

項目8．書字

0：正常。

1：軽度に書字が遅いまたは字が小さい。

2：中等度に書字が遅いまたは字が小さい。全ての語が読める。

3：重度に障害；全ての語が読めるとは限らない。

4：大多数の語が読めない。

【0136】

項目9．食べ物の切断、食器の取扱い

0：正常。

40

1：やや遅いが、援助は必要としない。

2：ぎこちなく、遅いが、たいていの食べ物は切断できる。一部援助を必要とする。

3：食べ物は他の人に切ってもらわないといけないが、ゆっくりと食べることはできる。

4：食事を与えられる必要がある。

【0137】

項目10．着衣

0：正常。

1：やや遅いが、援助は必要としない。

2：ボタンを留め、袖に腕を通す時に介助を要する。

3：かなりの援助を必要とするが、いくらか自分でできることもある。

50

4：自分では何もできない。

【0138】

項目11. 衛生

0：正常

1：やや遅いが援助は必要としない。

2：シャワーもしくは入浴に援助を必要とする、または衛生の手入れがとても遅い。

3：洗顔、歯磨き、髪を梳くこと。風呂に行くことに介助を要する。

4：膀胱カテーテルまたは他の機械的補助。

【0139】

項目12. 寝返りおよびシーツの調整

10

0：正常。

1：やや遅く、不器用だが、援助は必要としない。

2：一人で寝返りをうつことまたはシーツを調整することができるが、非常な困難を伴う。

3：寝返りをうつことまたはシーツを調整することを始められるが一人でできない。

4：自分では何もできない。

【0140】

項目13. 転倒（すくみとは無関係）

0：なし。

1：まれに転倒。

20

2：ときどき転倒。一日あたり1回未満。

3：平均して一日に1回転倒。

4：一日に2回以上転倒。

【0141】

項目14. 歩行中のすくみ

0：なし。

1：歩行中にまれにすくみ、歩き始めることが難しい場合がある。

2：ときどき歩行中にすくむ。

3：しばしばすくむ。これによりときどき転倒する。

4：すくみによりしばしば転倒する。

30

【0142】

項目15. 歩行

0：正常。

1：軽度障害。腕の振りがなくまたは脚を引きずることがある。

2：中等度障害。しかし介助はほとんどまたは全く不要。

3：歩行の高度障害。介助を要する。

4：介助があっても全く歩行不能。

【0143】

項目16. 振戦

0：なし。

40

1：軽度でまれに起こる。

2：中等度。患者にとって気になる。

3：重度。多くの活動に支障。

4：顕著。ほとんどの活動に支障。

【0144】

項目17. パーキンソン症候群に関連した感覚障害

0：なし。

1：ときどき、感覚鈍麻、刺痛、または軽度の痛み。

2：しばしば感覚鈍麻、刺痛、または痛み。窮迫していない。

3：しばしば痛みを感じる。

50

4：耐え難い痛み。

パート I I I：運動能力検査（スコア 0～4）

項目 18．会話

0：正常。

1：表現、用語、および／または声量の軽度の消失。

2：単調で不明瞭だが理解できる；中等度の障害。

3：顕著な障害。理解困難。

4：理解不能。

【0145】

項目 19．顔の表情

10

0：正常。

1：極微に表情が乏しい。通常の「ボーカーフェース」に見える。

2：軽度だが明らかな顔の表情の異常な減少。

3：中等度に表情が乏しい。口を開いているときがある。

4：深刻なもしくは完全な顔の表情の喪失を伴う仮面様または動きのない顔。口は 1 / 4 インチ以上開いている。

【0146】

項目 20．安静時の振戦

a) 顔面、唇および顎

b) 右手

20

c) 左手

d) 右足

e) 左足

0：なし。

1：軽度でまれに起こる。

2：軽度の振幅で持続的、または中等度の振幅だが、断続的にしか起こらない。

3：中等度の振幅でほとんどの時間起こる。

4：顕著な振幅でほとんどの時間起こる。

【0147】

項目 21．手の動作時または姿勢時振戦

30

0：なし。

1：軽度；動作に伴って起こる。

2：中等度の振幅で動作に伴って起こる。

3：中等度の振幅で姿勢をとった時および動作時に起こる。

4：顕著な振幅で食事が妨げられる。

【0148】

項目 22．硬直（対象は座位で安静にして、主要な関節の受動的運動で判断する。歯車現象は無視）

a) 頸部

b) 右上肢

40

c) 左上肢

d) 右下肢

e) 左下肢

0：なし。

1：軽微またはミラムーブメントもしくは他の運動で誘発したときに判る程度。

2：軽度または中等度。

3：顕著だが、全可動域を容易に達成。

4：重度。可動域の達成に困難あり。

【0149】

項目 23．指タップ（対象は親指と人差指をできるだけ大きい振幅で素早く連続してタ

50

ップする。それぞれの手は別々に)

a) 右手

b) 左手

0 : 正常 > 15 / 5 秒

1 : すこし遅いおよび／または振幅が減少している (11 ~ 14.5 秒)。

2 : 中等度の障害。明らかに疲れやすい。ときどき運動が停止することがある (7 ~ 10 / 5 秒)。

3 : 重度の障害。運動の開始時にしばしばすくむ、または運動中に停止する (3 ~ 6 / 5 秒)。

4 : ほとんど課題を行うことができない (0 ~ 2 / 5 秒)。

10

【0150】

項目 24. 手の運動 (対象はできるだけ大きい振幅で素早く連続して手の開閉をくり返す。それぞれの手は別々に)

a) 右手

b) 左手

0 : 正常。

1 : すこし遅いおよび／または振幅が減少している。

2 : 中等度の障害。明らかに疲れやすい。ときどき運動が停止することがある。

3 : 重度の障害。運動の開始時にしばしばすくむ、または運動中に停止する。

4 : ほとんど課題を行うことができない。

20

【0151】

項目 25. 手の素早い交互運動 (手の回内回外運動。垂直または水平に、できるだけ大きな振幅で。両方の手は同時に)

0 : 正常。

1 : すこし遅いおよび／または振幅が減少している。

2 : 中等度の障害。明らかに疲れやすい。ときどき運動が停止することがある。

3 : 重度の障害。運動の開始時にしばしばすくむ、または運動中に停止する。

4 : ほとんど課題を行うことができない。

【0152】

項目 26. 下肢の敏捷性 (対象は、全肢を上げて、素早く連続して踵で床をタップする。振幅は約 3 インチとする)

30

0 : 正常。

1 : すこし遅いおよび／または振幅が減少している。

2 : 中等度の障害。明らかに疲れやすい。ときどき運動が停止することがある。

3 : 重度の障害。運動の開始時にしばしばすくむ、または運動中に停止する。

4 : ほとんど課題を行うことができない。

【0153】

項目 27. イスから立ち上がる (対象は、まっすぐの背もたれの木か金属のイスから、腕を組んだまま立ち上がることを試みる)

0 : 正常。

40

1 : 遅い、または 2 回以上試みる必要がある。

2 : 肘掛けに腕をついて立ち上がる。

3 : イスに倒れ込みやすく、2 回以上試みる必要があるが、援助なしで立ち上がるができる。

4 : 援助なしでは立ち上がれない。

【0154】

項目 28. 姿勢

0 : 正常、直立。

1 : 完全に直立ではない。軽度の前屈姿勢。高齢者では正常な程度。

2 : 中等度に前屈姿勢。明らかに異常。軽度に一方に傾いている場合がある。

50

3：重度に前屈姿勢で、脊柱後彎（亀背）を伴う。中等度に一方に傾いている場合がある。

4：顕著に屈曲し、姿勢は極端に異常。

【0155】

項目29．歩行

0：正常。

1：歩行は緩慢。小股歩行を伴うひきずり足になる場合があるが、加速歩行や前方突進はない。

2：歩行は困難を伴うが介助は少ししか要しないか、または要しない。加速歩行、小股歩行または前方突進がある場合がある。

3：重度に障害。歩行に介助を要する。

4：介助があっても全く歩行できない。

【0156】

項目30．姿勢の安定性（突発的な後方変位に対する反応）

0：正常。

1：後方突進、ただし補助なしで立ち直せる。

2：姿勢反応がおきない。試験官が支えなければ倒れてしまう。

3：きわめて不安定。自然にバランスを失いやすい。

4：介助なしでは立てない。

【0157】

項目31．身体の動作緩慢および運動機能減退（緩慢、ちゅうちょ、腕の振りの減少、運動の振幅が小さいことと運動が乏しいことを総合的に組み合わせる）

0：なし。

1：極微に緩慢、運動は慎重な性質を与えられる；人によっては正常のこともある。振幅は減少していることが多い。

2：軽度に緩慢で運動が乏しく明らかに異常。あるいは振幅がいくらか減少。

3：中等度に緩慢、運動が乏しいまたは運動の振幅が小さい。

4：顕著に緩慢、運動が乏しいまたは運動の振幅が小さい。

【0158】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することによって一層よく理解されるが、当業者であれば、詳述された特定の実験が、後に続く特許請求の範囲により完全に記載されている本発明の単なる例示にすぎないことを容易に認識するであろう。

【0159】

〔実施例〕

実験の詳細

方法

対象

パーキンソン病に対するラサギリンの二重盲検・遅延開始試験（「ADAGIO」）〔Olanow et al、2009〕の治験開始から18カ月以内にパーキンソン病（PD）と診断されたが処置を受けていない30～80歳の男性および女性を募った。診断は、英国パーキンソン病協会ブレインバンク（UK Parkinson's Disease Society Brain Bank）の臨床的にほぼ確実な疾患に対する診断基準に基づいて行い、疾患の3つの特徴である静止時振戦、動作緩慢または硬直のうちの少なくとも2つがあることを要件に含めた。静止時振戦がない場合には、症状の一侧発生を要件とした。合計で1176人の患者がADAGIO治験のために募集され、そのうち805人が薬理遺伝学的下位研究に同意した。753個の試料を、中毒および精神保健センター（Centre for Addiction and Mental Health、CAMH；トロント、カナダ）の神経遺伝学研究室に送った。

【0160】

ADAGIO治験患者は、14カ国129施設から募られ、コンピュータによりランダ

10

20

30

40

50

ム化された集中処理スケジュールにしたがって均衡調整された異なる処置および投与群に割り当てた。処置群は、ラサギリンによる処置の「遅延開始」群および「早期開始」群であった。2つの処置群内で、患者に、1mgまたは2mgのいずれかのラサギリンを投与した。患者を、ベースライン時および72週後、ならびにおよそ12、24、36、42、48、54、60、66および72週時の訪問における入手可能な追跡データで評価した。最初の36週において、遅延開始群の個体にはプラセボを投与し、次いで有効なラサギリン処置に切り替えた。早期開始群には、ベースライン評価後にラサギリンを投与した。両方の処置パラダイムは、マッチドプラセボ処置群で結び付けられた。PD症状が、調査者の評価に基づいて抗パーキンソン治療を要する点まで進行した場合には、その個体へ適切な治療を開始し、治験から外すかまたはラサギリン処置に早期に切り替えた。遅延開始群の全ての応答データおよび早期開始群の最初の36週の応答データが、それらのマッチドプラセボ群（つまりプラセボでの遅延開始群）を含めて、薬理遺伝学研究に利用可能であった。

10

【0161】

一塩基多型（SNP）選択および遺伝子型決定

28個の候補遺伝子から全部で204個のSNPおよび5個の可変数タンデムリピート（VNTR）が遺伝子型決定された。遺伝子は、ラサギリンの作用機序、代謝、[Bar-Am et al., 2010; Chen and Swope 2005; Chen and Ly 2006]または先のゲノムワイド関連解析（GWAS）[2011; Do et al., 2011; Nails et al., 2011]のPD感受性との関連における遺伝子産物の役割に基づいて選択した。遺伝子は、ドーパミン受容体、カテコールアミン合成および異化酵素ならびにカテコールアミントランスポーター、チトクロムP450 1A2（CYP1A2）、およびグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）[Bar-Am, Weinreb, Amit, and Youdim 2010; Chen and Swope 2005; Chen and Ly 2006]を含んだ。機能SNPならびにタグSNPを調査のために選択した；タグSNP選択パラメータ： $r^2=0.8$ 、平均対立遺伝子出現頻度（MAF）=10%、遺伝子あたりのカバレッジ>80%、遺伝子あたり翻訳領域のいずれかの側の10kbを包含。SNPを、Life Technologies OpenArray NT遺伝子型決定プラットフォーム（Grand Island, NY）で遺伝子型決定した。このプラットフォームは、1日あたり90,000個までのSNP遺伝子型を決定する迅速な解析を可能にする。概略して述べれば、抽出されたDNAは、OpenArray反応のための最適化された試薬と混合した。組み合わせられた混合物は、使用者により定義された目的のSNPの解析のための特異的オリゴヌクレオチドプライマーおよびプローブのセットを含有するアレイ上にロボット制御により載せた。反応物は次いで標準的なポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅にかけられ、その産物が視覚化され、Quant Studio Real-Time PCRシステムおよびソフトウェア（Grand Island, NY）を使用して自動的に遺伝子型決定される。VNTR [DAT1 VNTRにおいて、DRD4、LPR（rs25531 SNPを含む）、およびMAOA遺伝子]を、標準的PCRサイクリング方法を使用して増幅し、Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer（Grand Island, NY）で電気泳動した。MAOA rs6323を、標準PCRサイクリング方法を使用して増幅させ、酵素Fnu4HIを用いて一晚消化させ、アガロースゲルで電気泳動した。性特異的アメロゲニンマーカーを使用して各個体の性別を決定した。

20

30

40

【0162】

遺伝子データクオリティコントロール（QC）

遺伝子型決定後、QCのための19個の意図的な重複を含む遺伝子データを有する、全部で753個の試料があった。この遺伝子データについて、調査者および検査技師は、重複試料状態について以前に知らされていなかった。さらに、試料のうち最少10%は各マーカーに対して重複して遺伝子型決定し、90%より低い遺伝子型決定率のマーカーは再

50

度遺伝子型決定した。試料は、非コーカサス人種の祖先、重複状態、遺伝子型低決定率、かけ離れたヘテロ接合性、性別矛盾および下記除外基準に当てはまるものについては除外した。

【0163】

祖先：全集団に対して、主成分と祖先との間のパターンを調査するために、SNPデータを使用して、主成分解析を実施した。図1参照。

【0164】

自己申告された祖先にしたがって人々をクラスター化し、集団を完全に分離するにはマーカーの数が少なかったため、前者は、非コーカサス個体の除外のために使用した。

【0165】

重複試料：ペアワイズ家系同一性 (identity by descent、IBD) を、PLINKソフトウェア [ハーバード大学、マサチューセッツ州] を使用して算出し、重複試料を除外した (つまり、低い遺伝子型決定コールレイトを有する重複は解析から除外した)。PLINKによる検討は、Purcell et al.、2007で提供される。

【0166】

遺伝子型決定率：遺伝子型不明の割合が10%を超える個体は除外した。

【0167】

ヘテロ接合性：全てのマーカーのヘテロ接合性を各試料について計算し、2人の個体を外れ値として除外した。図2を参照。

【0168】

重複遺伝子型決定：重複遺伝子型決定からの全体のエラー率は<1%であった。4人の個体は、遺伝子型決定率が低いために再度決定したマーカーのうち10を超える遺伝子型の矛盾があったため、これらの個体は除外した。

【0169】

性別矛盾：4人の男性は、性関連SNPでヘテロ接合性であることから除外し、2つの試料を、性別矛盾のために除外した。

【0170】

他の矛盾：IBD解析で同定された重複は、用心のために除外した。クオリティコントロールが終了した後、統計解析に含むことが可能な対象として694人の個体が残った。

【0171】

マーカーQC：次の3つのSNPは、ハーディー・ワインベルク平衡 (HWE) が p 値 < 0.001 で外れ値となるため除外した：rs2069514、rs36024およびrs11868035。2つのSNPは、MAFは低かった。rs2069514はMAFが3.2%であり、rs2735917はMAFが3.4%であった。

【0172】

正規性、線形性、独立性および等分散の前提条件

このセクションおよびモデル構築セクションの全ての数字および計算は、研究の最初の36週における参加者のデータを使用して実施した。このデータには、遅延開始群のプラセボ相と早期開始群の有効なラサギリン処置からのデータも含まれた。正規性が決定された。

【0173】

図3~4は、モデルの残差を示す；データに明らかなパターンはなかったことから、等分散が確認される。図5は、残差を各共変量に対してプロットしたとき、データ中にパターンがなかったことを実証しており、独立性が実証される。

【0174】

図6~10は、モデル構築セクションで記載されるモデルのQQプロットと残差を示す。

【0175】

モデル構築

10

20

30

40

50

経時的な応答の軌跡に対して線形的傾向の基礎的前提がなされた場合、時間に対する連続的な変数が適切であり、変動係数は傾きがある。そうでない場合は分類別時間変数を適合させる。線形性は視覚的に決定してもよい。軌跡は、固定効果モデルを使用して調べた：

モデル（１）変化＝処置＋UPDRS__週＋処置＊UPDRS__週＋Time Diag
＋BUPDRS＋年齢＋タバコ＋国、

ここで、処置はプラセボまたは有効な処置のいずれかでの処置を表し、UPDRS__週は週単位での研究の時間を表し、処置＊UPDRS__週は、これらの２つの効果の相互作用であり、Time Diagはパーキンソン病と診断されてからの時間であり、BUPDRSはベースラインUPDRSであり、年齢は、研究に入ったときの個体の年齢である。タバコは喫煙状態を表し、国は居住地を示す。

【０１７６】

図１１～１３：モデル構築は経時的なデータの傾向を調べるために役立つ；経時的なUPDRSは線形性を示し、量的時間がカテゴリー的変数全体に対して好ましいことが示唆される。

【０１７７】

クラークテストは、ノンネステッド・モデルを検定するための統計学的方法である。この例では、量的対カテゴリー的時間を検定するために使用した。クラークテストを２つのモデル（つまり量的対カテゴリー的時間）に対して適用した。各モデルについて対数尤度値と検定統計量を導いた。分布によらない両側クラークテストは、モデル中央値の差異に着目し、そこからp値を導く[Clarke 2007；Vuong 1989]。クラークテストを、カテゴリー的時間の線形モデル対量的時間を有するモデルに対して行った。これらのテストに使用したモデルは、モデル（１）と同じであった。しかしながら、一方のテストは、量的インプットとしてUPDRS__週を用いた固定効果モデルを使用し、別のモデルではカテゴリー的時間値を使用した。カテゴリー的時間は、生の時間値を１２週、２４週または３６週の最も近いカテゴリーに割り当てた。

【０１７８】

表１の結果は、いずれのモデルも好ましくなかったことを示している。したがって、時間は、カテゴリー的変数でなく量的変数として、線形的なモデルとなった。したがって、モデル構築は、量的変数としてUPDRS__週を用いて継続した。

【０１７９】

表１：クラークテスト。カテゴリー的時間または量的時間のいずれを用いたモデルが好ましいかを調べるための検定

【０１８０】

【表１】

ノンネステッド・モデルについてのクラークテスト	値
カテゴリー的時間対数尤度	-5377
量的時間対数尤度	-5377
観測値	1785
検定統計量	912 (51%)
いずれのモデルも有意に好ましいものでない	(p = 0.37)

【０１８１】

共変量

最大適合モデルは「十分に良好な」モデル適合するために必要であった。この場合において、モデル（１）における変数を全て含め、UPDRS__週を量的変数として使用し、標準的プラクティスである個体のランダム切片を含む混合モデルに着目し、さらにランダ

ム傾斜として「週」を含めた。Teva1Dnは、異なる対象由来のデータの混合を避けるために、対象の数の識別子を保持している変数である。

【0182】

モデル(2) 変化 = 処置 * UPDRS_週 + TimeDiag + BUPDRS + 年齢 + タバコ + 国 + (1 | Teva1Dn) + (1 | UPDRS_週)

このモデルは、Kenward-Rogers法の分母の自由度を用いたIII型検定により検定し、結果を表2に示す。

【0183】

表2：プラセボまたは処置のいずれかと考えられる処置を用いたモデル(2)についての自由度にKenward-Rogers近似を用いた変数表の解析

【0184】

【表2】

共変量	Df	合計 Sq	平均 Sq	F値	分母	Pr (>F)	有意
処置g	1	177	177	1	1290.91	0.84541	
UPDRS_週	1	663	663	1	41.68	3.653e-11	***
TimeDiag	1	426	426	1	455.55	0.74705	
BUPDRS	1	35567	35567	1	474.96	< 2.2e-16	***
年齢	1	1	1	1	459.27	0.93633	
タバコ g	2	16	8	1	458.94	0.28357	
国	8	218	27	1	467.68	0.07831	.
処置 g: UPDRS_週	1	497	497	1	1369.01	1.688e-08	***

【0185】

このモデルの結果から、全ての共変量を含める必要がないことが示唆された。実際、UPDRS_週、BUPDRSおよび処置と週との相互作用のみが有意であり、処置の主効果は自動的に含まれる。

【0186】

ランダム効果

固定効果の検定に加えて、このモデルのランダム効果を、lmerTestパッケージ (<http://cran.r-project.org/web/packages/lmerTest/lmerTest.pdf>) における「rand」関数を用いてさらに検定した。表3。lmerTestパッケージからのランダム効果の有意差検定により、ランダム効果に対する対数尤度比検定が実施され、対応するp値を用いて χ^2 検定統計量のデータフレームが回収された。モデル(2)についてのランダム効果解析を以下の表に示す。両方のランダム効果が非常に有意であった。

【0187】

表3：モデルのランダム効果の解析

【0188】

【表 3】

共変量	Chi.sq	Chi.DF	p値	有意
(1 TevaIDn)	250.4	1	<2e-16	***
(1 UPDRS 週)	12.2	1	5e-04	***

【0189】

10

有意な変数のみを含む縮小モデルをカテゴリー的および量的とする時間を用いてクラークテストにより検定した結果、表 4 となり、量的時間モデルが、有意な p 値 $p < 0.05$ を有し、好ましいことが示される。したがって、縮小モデルについての量的時間変数を追跡した。このモデルは、上記のモデル適合により示された有意な共変量のみを含む。

【0190】

表 4：カテゴリー的または量的として時間変数を検証するためのクラークテスト。量的時間は、有意な p 値を持つことが好ましい。

【0191】

【表 4】

20

ノンステイド・モデルについてのクラークテスト	値	
カテゴリー的時間対数尤度	6611	
量的時間対数尤度	6611	
観測値	2094	
検定統計量	963	(46%)
量的時間モデルが好ましい	$p =$	0.00026

30

【0192】

ランダム傾斜

ランダム傾斜モデルを検定した。このとき、ランダム切片モデルは反保守的であり、高い I 型エラー率を有する。一般的に、個体は、実験操作に対する応答に差異がある可能性があり、したがって、各個体または項目 (UPDRS_週) に対する処置効果が同じとは予期されないので、ランダム傾斜がより適切である。

【0193】

ランダム傾斜モデルを行うために、モデル (2) のように切片としてのランダム効果を高く関連づけてはいけない。モデル (2) のランダム効果の相関関係を調べた。表 5。

【0194】

40

表 5：モデル (3) に適合するランダム傾斜モデルの結果

【0195】

【表 5】

群	名称	変数	標準偏差	補正值
TevaIDn	(切片)	56.740120	7.53260	
	UPDRS 週	0.016813	0.12966	0.368
残差		11.612670	3.40774	

【0196】

10

個体は691人であった。したがってこのモデルに完全な相関はなかった。

【0197】

検定されたランダム傾斜モデルは、以下のとおりである：

モデル（3）変化＝処置*UPDRS__週＋（1＋UPDRS__週 | TevaIDn）。

【0198】

モデル（3）のランダム効果の有意性を検定した。検定は、モデル（3）に対してImeRTesTパッケージのrand関数により行った。表6。

【0199】

表6：モデル（8）についてのランダム効果の有意性。ランダム傾斜期間は、このモデルに対して非常に有意であった。

20

【0200】

【表6】

共変量	Chi.sq	Chi.DF	p値	有意
(1 + UPDRS 週 TevaIDn)	35.8	1	2e-09	***

30

【0201】

ランダム効果間の関係を検定後、表6、高い相関は観察されなかった。ランダム傾斜も非常に有意である。表6。ランダム傾斜モデルが好ましかった。

【0202】

この研究では、7つの解析のそれぞれを両方のモデルについて行った。

【0203】

解析1

第1の解析は、プラセボ対照フェーズ中のUPDRSの解析であった。N＝692。この解析は、研究の最初の36週中の全ての個体を含めて行い、およそ半分の個体は処置を受け、およそ半分の対象はプラセボを受けた。各時間点でのベースラインからのUPDRSにおける変化を調べた。帰無仮説は、週と遺伝子型との相互作用による処置効果はないというものであった。Kenward－Rogers法の分母の自由度を用いたIII型検定を用いると、帰無仮説は棄却できなかった。

40

【0204】

解析2

この解析は、遅延開始個体のみ行った。N＝333。各訪問時からのデータを解析に使用した。したがって、0（ベースライン）、12、24、36、42、48、54、60、66、および72週のUPDRS記録があった。再度、週と遺伝子型との相互作用によるフェーズはないとの帰無仮説についてベースラインからのUPDRSの変化に着目すると、いずれのモデルについてもその帰無仮説は棄却できなかった。

50

【0205】

解析 3

この解析については、処置のみを行っている個体の全て、 $N = 677$ 、つまり早期開始群と遅延開始群の解析を組み合わせて使用した。遅延開始群については、早期開始群の読み取りと同等の時間点での4つのUDPRS読み取りのみを使用した。早期開始群については、0（ベースライン）、12、24および36、遅延開始群については36（ベースライン）、48、60および72を使用した。この解析には、プラセボデータは含めなかった。この解析に対して、上記で展開したモデルのいずれについても、週と遺伝子型との相互作用はないという帰無仮説は棄却できなかった。

【0206】

この解析を、モデルの共変量として用量を含めて繰り返した。用量変数を含めると、この帰無仮説は棄却できなかった。まとめるに、処置効果のある遺伝子型はなかった。

【0207】

解析 4

この解析では、36週にわたる持続的改善を調べた。それは、Cox比例ハザードモデルであった。36週の処置を完了した全ての個体の最初の36週からのデータを使用した。 $N = 634$ 。持続的改善は、3.5以上のUPDRSスコアの改善（つまり、減少）が、最初に12または24週のいずれかで観察され、それぞれ24または36週で持続していることと定義した。III型検定を使用したこの解析において、遺伝子型相互作用による処置はないという帰無仮説は棄却できなかった。

【0208】

解析 5

この解析は、12、24または36週における最大の改善として定義されたピーク運動有益性との遺伝子の関連について調べた。個体は、少なくとも12週で研究を完了した場合にこの検定に含めた。 $N = 682$ 。この解析は、最初に、初期開始群からのデータおよびプラセボ群からのデータを使用して行い、陽性結果が見られた場合に遅延開始群で繰り返した。この解析において、個体は、処置中のいずれかの時間点で示された最大の改善度に基づき、不応答者、中等度応答者および著効応答者の群に分類した。この解析は、集団を三つに分けて行った。不応答者は、ピーク運動有益性で4点未満の改善を示し、中等度応答者はピーク運動有益性で4～12点を示し、著効応答者はピーク運動有益性で12点を超える改善を示す。次いで比較を、不応答者対その残り、および著効応答者対その残り、として行った。両方のテストについて、いずれのモデルに対しても遺伝子型による処置効果はないという帰無仮説は棄却できないことが分かった。

【0209】

臨床的に意義のある最小変化量の基準に基づいて、集団を2つの群に分け、同様の解析を繰り返した。その群は、UPDRSスコアにおける減少が3.5未満のピーク運動有益性を有する対象の群と、3.5以上のピーク運動有益性を有する対象の群であった。再び、いずれのモデルに対しても帰無仮説は棄却できなかった。

【0210】

解析 5 A

この解析は、12、24または36週における最大の改善として定義されたピーク運動有益性との遺伝子の関連について調べた。個体は、少なくとも12週で研究を完了した場合にこの検定に含めた。 $N = 682$ 。この解析は、最初に初期開始群からのデータおよびプラセボ群からのデータを使用して行い、陽性結果が見られた場合に遅延開始群で繰り返した。この解析において、個体は、処置中のいずれかの時間点で示された最大の改善度に基づき、不応答者、中等度応答者および著効応答者の群に分類した。この解析は、集団を三つに分けて行った。不応答者は、ピーク運動有益性で4点未満の改善を示し、中等度応答者はピーク運動有益性で4～12点を示し、著効応答者はピーク運動有益性で12点を超える改善を示す。次いで比較を、不応答者対その残り、および著効応答者対その残り、として行った。両方の試験について、いずれのモデルに対しても遺伝子型による処置効果

はないという帰無仮説は棄却できないことが分かった。

【0211】

臨床的に意義のある最小変化量の基準に基づいて、集団を2つの群に分け、同様の解析を繰り返した。その群は、UPDRSスコアにおける減少が3.5未満のピーク運動有益性を有する対象の群と、3.5以上のピーク運動有益性を有する対象の群であった。再び、いずれのモデルに対しても帰無仮説は棄却できなかった。

【0212】

解析6

12、24、36週でのUPDRSスコアの変化

このモデルでは、早期と遅延の両方の開始群におけるベースラインから12週までのUPDRSにおける変化を測定した。N=679。この解析に使用したモデルは以下であった：

$$AUPDRS = \text{処置_g} * \text{snps} + \text{TimeDiag} + BUPDRS + \text{agepc} + \text{国}$$

ここで、処置_gは早期（有効な処置）または遅延開始（プラセボ）のいずれかを表し、SNPsはマーカーを表し、TimeDiagは診断からの時間を表し、BUPDRSはベースラインのスコアを表し、agepcは治験に入ったときの年齢であり、国は治験中に患者が存在した場所であった。偽陽性率（FDR）を使用した複数の検定に対する補正で残った、4つの有意な結果が同定された。SNPは、この解析で見出されたp値と共に表7に列挙している。まとめるに、プラセボ効果を対照とする12週データを使用して、これらの4つのSNPが有意であることが見出された。

【0213】

表7：12週SNP。有意なFDR p値を有することが分かったSNP。

【0214】

【表7】

SNP_対立遺伝子	未調整	ボンフェローニ	Nyholt	FDR
rs1076560_A	0.0007057301	0.1347944548	0.07614	0.0449314849
rs2283265_A	0.0006030656	0.1151855334	0.06512	0.0449314849
rs1079597_T	0.002181838	0.4167310612	0.216	0.0868429524
rs36023_A	0.000448514	0.0856661814	0.04844	0.0449314849

【0215】

24および36週のデータの同様の形式の解析では、プラセボと比較したラサギリンのより長期的またはより持続的な効果が表された。これらの解析はN=679のデータ点を含んでおり、これらの時間点以外は上記と同じモデルを使用して行った。帰無仮説は棄却されず、つまり遺伝子型による処置効果は見出されなかった。

【0216】

用量は12週モデルに対する共変量として追加され、この追加後、帰無仮説は棄却されなかった。遺伝子型による処置効果はなかった。

【0217】

連鎖不平衡（LD）解析

UPDRS検定における12週変化で見られる4つの陽性結果のうち3つは、ドーパミンD2受容体遺伝子（DRD2）内のSNP由来であった。LD構造は、これらのSNPに対してPLINKで検査した。ペアワイズ r^2 値は全て>0.95であったので、条件付き解析は行わなかった。DRD2のSNPについての r^2 に対する相関マトリックスが

表 8 である。

【 0 2 1 8 】

表 8 : D R D 2 L D に対する相関マトリックス

【 0 2 1 9 】

【 表 8 】

	rs1076560	rs2283265	rs1079597
rs1076560	1	0.956	0.953
rs2283265	0.956	1	1
rs1079597	0.953	1	1

10

【 0 2 2 0 】

上記 L D 結果に示されるように、1 2 週解析で有意であることが分かった S N P の 3 つは、互いに高い L D であり、D R D 2 内に局在していた。これは多くの S N P によって同定される単一シグナルであったと結論づけられた。上記相関マトリックスにおける S N P の頻度が表 9 である。

【 0 2 2 1 】

U P D R S スコアの 1 2 週変化と関連づけられて同定された第 4 の S N P r s 3 6 0 2 3 は、ノルエピネフリントランスポーター (S L C 6 A 2) をコードする遺伝子内に位置していた。

20

【 0 2 2 2 】

表 9 : S N P 情報 1 2 週解析において陽性結果を有する S N P についての情報。

【 0 2 2 3 】

【 表 9 】

SNP	メジャー 対立遺伝子	マイナー 対立遺伝子	ホモ メジャー	ヘテロ	ホモ マイナー	MAF
rs1076560_A	C	A	502	200	26	0.1731
rs2283265_A	C	A	486	177	24	0.1638
rs1079597_T	C	T	503	194	24	0.1678
rs36023_A	G	A	284	356	91	0.368

30

【 0 2 2 4 】

解析 7

1 2、2 4、3 6 週における U P D R S スコアの変化。

【 0 2 2 5 】

このモデルは、早期と遅延の両方の開始群でのベースラインから 1 2 週目までの U P D R S の変化を測定した。N = 6 7 9。この解析で使用したモデルは以下であった：

40

$$A U P D R S = 処置 _ g * s n p s + B U P D R S$$

ここで処置_g は、早期 (有効な処置) または遅延開始 (プラセボ) のいずれかを表し、S N P はマーカーを表し、B U P D R S はベースラインのスコアである。偽陽性率 (F D R) を使用して複数の検定に対して補正して残った 2 つの有意な結果が同定された。S N P を、この解析で見出された p 値と共に、表 1 0 に列挙している。まとめるに、プラセボ効果を対照とする 1 2 週データを使用して、これらの 2 つの S N P が有意であることが見出された。

【 0 2 2 6 】

50

表 10 : 12 週 SNP。有意な FDR p 値を有することが分かった SNP。

【0227】

【表 10】

SNP_ 対立遺伝子	未調整	FDR
rs1076560_A	0.00030993	0.03006345
rs2283265_A	0.00023084	0.03006345

10

【0228】

24 および 36 週のデータの同様の形式での解析は、プラセボと比較したラサギリンのより長期的またはより持続的な効果を表した。この解析は、N = 684 のデータ点を含んでおり、これらの時間点以外は上記と同じモデルを使用して行った。帰無仮説は棄却されず、つまり遺伝子型による処置効果は見出されなかった。

【0229】

投与量は 12 週モデルに対する共変量として追加され、この追加後、帰無仮説は棄却されなかった。遺伝子型による処置効果はなかった。

【0230】

20

連鎖不平衡 (LD) 解析

UPDRS 検定における 12 週変化でみられる 2 つの陽性結果は、ドーパミン D2 受容体遺伝子 (DRD2) 内の SNP 由来であった。LD 構造は、これらの SNP に対して PLINK で検査した。ペアワイズ r^2 値は全て > 0.95 であったので、条件付き解析は行わなかった。DRD2 の SNP についての r^2 に対する相関マトリックスが表 11 である。

【0231】

表 11 : DRD2 LD に対する相関マトリックス

【0232】

【表 11】

30

	rs1076560	rs2283265
rs1076560	1	0.956
rs2283265	0.956	1

【0233】

上記 LD 結果に示されるように、12 週解析で有意であることが分かった SNP は、互いに高い LD であり、DRD2 内に局在していた。これは多くの SNP によって同定される単一シグナルであったと結論づけられた。上記相関マトリックスにおける SNP の頻度が表 12 である。

40

【0234】

表 12 : SNP 情報。12 週解析において陽性結果を有する SNP についての情報。

【0235】

【表 1 2】

SNP	メジャー 対立遺伝子	マイナー 対立遺伝子	ホモメジャー	ヘテロ	ホモ マイナー	MAF
rs1076560_A	C	A	502	200	26	0.1731
rs2283265_A	C	A	486	177	24	0.1638

【0 2 3 6】

10

解析 6 による A D A G I O P G X 研究において見出された効果の概要

ドーパミン D 2 受容体遺伝子 (D R D 2) 内で緊密な連鎖不平衡にある 2 つの S N P は、1 2 週での U P D R S スコアのピーク変化に有意に関連していることが見出された (r s 1 0 7 6 5 6 0 および r s 2 2 8 3 2 6 5、偽陽性率 [F D R] ー補正值、それぞれ $p = 0.045$)。

【0 2 3 7】

ベースラインから 1 2 週目までの U P D R S の変化は、r s 1 0 7 6 5 6 0 C C 遺伝子型を有する A z i l e c t (登録商標) 処置対象に対して -2.19 ± 0.56 ($N = 228$ 、32.8%)、他の A z i l e c t (登録商標) 対象に対して 0.15 ± 0.65 ($N = 114$ 、16.4%)、プラセボ対象に対して -0.31 ± 0.53 ($N = 353$ 、50.8%) であった。表 1 3 を参照。

20

【0 2 3 8】

表 1 3 : r s 1 0 7 6 5 6 0 バリエントについてのベースラインから 1 2 週までの U P D R S 変化の最小二乗平均

【0 2 3 9】

【表 1 3】

群	LS平均	標準誤差	Pr > t
Azilect® CC	-2.18986600	0.56487917	0.0001
Azilect®その他	0.15063502	0.64970361	0.8167
プラセボ	-0.30783632	0.52926725	0.5610

30

【0 2 4 0】

これらの結果は、C C 遺伝子型を有する A z i l e c t (登録商標) 処置対象が他の A z i l e c t (登録商標) 対象に対して -2.34 U P D R S 有利であること (95% C I : $-3.40 \sim -1.28$)、および C C 遺伝子型を有する A z i l e c t (登録商標) 処置対象がプラセボ対象に対して -1.88 U P D R S 有利であること (95% C I : $-2.68 \sim -1.08$) を反映していた。A A または A C 遺伝子型を有する A z i l e c t (登録商標) 対象とプラセボ対象との間の差異は 0.46 であり、統計学的に有意でない (95% C I : $-0.54 \sim 1.46$)。表 1 4 を参照。

40

【0 2 4 1】

表 1 4 : r s 1 0 7 6 5 6 0 バリエントについてのベースラインから 1 2 週までの U P D R S 変化の最小二乗平均

【0 2 4 2】

【表 1 4】

群1	群2	LS平均間の差異	差異に対する95%信頼限界	
Azilect® CC	Azilect® その他	-2.340501	-3.402699	-1.278303
Azilect® CC	プラセボ	-1.882030	-2.679296	-1.084764
Azilect® その他	プラセボ	0.458471	-0.544543	1.461486

10

【0 2 4 3】

r s 2 2 8 3 2 6 5 についての結果はほぼ同一であり、2つのSNPは連鎖不平衡にある。表15～16を参照。

【0 2 4 4】

表15：r s 2 2 8 3 2 6 5 バリエントについてのベースラインから12週目までのUPDRS変化の最小二乗平均

【0 2 4 5】

【表 1 5】

20

群	LS平均	標準誤差	Pr > t
Azilect® CC	-2.25210668	0.56871205	<.0001
Azilect® その他	0.06118556	0.63624926	0.9234
プラセボ	-0.31285867	0.52910093	0.5545

30

【0 2 4 6】

表16：r s 2 2 8 3 2 6 5 バリエントについてのベースラインから12週目までのUPDRS変化の最小二乗平均

【0 2 4 7】

【表 1 6】

群1	群2	LS平均間の差異	差異に対する95%信頼限界	
Azilect® CC	Azilect® その他	-2.313292	-3.352322	-1.274263
Azilect® CC	プラセボ	-1.939248	-2.746427	-1.132069
Azilect® その他	プラセボ	0.374044	-0.597565	1.345654

40

【0 2 4 8】

ノルエピネフリントランスポーター（SLC6A2）遺伝子内の第3のSNPもまた、このエンドポイントに関連していることが見出された（r s 3 6 0 2 3、FDR-補正值 $p = 0.045$ ）。

【0 2 4 9】

50

ベースラインから12週目までのUPDRSの変化はAzilect（登録商標）処置対象に対して -1.37 ± 0.54 （ $N=342$ 、 49.2% ）であり、AA遺伝子型を有するプラセボ対象に対して 1.70 ± 0.094 （ $N=38$ 、 5.5% ）であり、他のプラセボ対象に対して -0.31 ± 0.53 （ $N=315$ 、 45.3% ）であった。表17を参照。

【0250】

表17. rs36023バリエントについてのベースラインから12週までのUPDRS変化の最小二乗平均

【0251】

【表17】

10

群	LS平均	標準誤差	Pr > t
Azilect®	-1.37423962	0.54214111	0.0115
プラセボ AA	1.70266991	0.93693222	0.0696
プラセボ その他	-0.52242319	0.53850225	0.3323

【0252】

20

これらの結果は、AA遺伝子型を有するプラセボ処置対象が他のプラセボ対象と比較して2.23UPDRS不利であること（ $95\%CI: 0.57 \sim 3.88$ ）、およびAA遺伝子型を有するプラセボ処置対象がAzilect（登録商標）対象と比較して3.08UPDRS不利であること（ $95\%CI: 1.44 \sim 4.71$ ）を反映している。Azilect（登録商標）対象もまた、AGまたはGG遺伝子型を有するプラセボ対象に対して0.85UPDRS有利であった（ $95\%CI: 0.11 \sim 1.59$ ）。表18を参照。

【0253】

表18: rs36023バリエントについてのベースラインから12週までのUPDRS変化の最小二乗平均

30

【0254】

【表18】

群1	群2	LS平均間の差異	差異に対する95%信頼限界	
Azilect®	プラセボAA	-3.076910	-4.712804	-1.441015
Azilect®	プラセボその他	-0.851816	-1.593505	-0.110127
プラセボAA	プラセボその他	2.225093	0.574701	3.875486

40

【0255】

解析7によるADAGIO PGX研究において見出された効果の概要

ドーパミンD2受容体遺伝子（DRD2）内で緊密な連鎖不平衡にある2つのSNPは、12週でのUPDRSスコアのピーク変化に有意に関連していることが見出された（rs1076560およびrs2283265。偽陽性率[FDR]—補正值 それぞれ $p=0.030$ ）。

【0256】

ベースラインから12週までのUPDRSの変化は、rs1076560 CC遺伝子型を有するAzilect（登録商標）処置対象に対して -1.68 ± 0.31 （ $N=2$

50

31、33.4%)であり、他のAzilect（登録商標）対象に対して 0.64 ± 0.44 (N=114、16.5%)であり、プラセボ対象に対して -0.24 ± 0.26 (N=347、50.1%)であった。表19を参照。

【0257】

表19：rs1076560バリエントについてのベースラインから12週までのUPDRS変化の最小二乗平均

【0258】

【表19】

群	LS平均	標準誤差	Pr > t
Azilect® CC	-1.67885538	0.30870113	<.0001
Azilect®その他	0.64318840	0.43957948	0.1439
プラセボ	0.23807177	0.25629332	0.3533

10

【0259】

これらの結果は、CC遺伝子型を有するAzilect（登録商標）処置対象が、他のAzilect（登録商標）対象に対して -2.32 UPDRS有利であること（95%CI： $-3.38 \sim -1.27$ ）およびCC遺伝子型を有するAzilect（登録商標）処置対象がプラセボ対象と比較して -1.92 UPDRS有利であること（95%CI： $-2.71 \sim -1.28$ ）を反映している。AAまたはAC遺伝子型を有するAzilect（登録商標）対象とプラセボ対象との間の差異は 0.41 であり、統計学的に有意でない（95%CI： $-0.60 \sim 1.41$ ）。表20を参照。

【0260】

表20：rs1076560バリエントについてのベースラインから12週までのUPDRS変化の最小二乗平均

【0261】

【表20】

群1	群2	LS平均間の差異	差異に対する95%信頼限界	
Azilect® CC	Azilect®その他	-2.322044	-3.375530	-1.268557
Azilect® CC	プラセボ	-1.916927	-2.705930	-1.127924
Azilect®その他	プラセボ	0.405117	-0.595530	1.405763

30

40

【0262】

rs2283265についての結果はほぼ同一であり、2つのSNPは連鎖不平衡にある。表21～22参照。

【0263】

表21：rs2283265バリエントについてのベースラインから12週までのUPDRS変化の最小二乗平均

【0264】

【表 2 1】

群	LS平均	標準偏差	Pr > t
Azilect® CC	-1.72895922	0.31636586	<.0001
Azilect® その他	0.52691779	0.41990164	0.2100
プラセボ	0.23811400	0.25634426	0.3533

10

【0 2 6 5】

表 2 2 : r s 2 2 8 3 2 6 5 バリエーションについてのベースラインから 1 2 週までの U P D R S 変化の最小二乗平均

【0 2 6 6】

【表 2 2】

群 1	群 2	LS平均間の差異	差異に対する 9 5 % 信頼限界	
Azilect® CC	Azilect® その他	-2.255877	-3.286985	-1.224769
Azilect® CC	プラセボ	-1.967073	-2.767748	-1.166399
Azilect® その他	プラセボ	0.288804	-0.678728	1.256336

20

【0 2 6 7】

X 染色体解析

X 染色体を上記の検定に対して二度解析した。第 2 の解析は、各個体が有する対立遺伝子の数を計数することにより行った；男性は 0 または 1 のいずれかの対立遺伝子を有し、女性は 0、1 または 2 のコピーを有する。上記解析において、男性についての対立遺伝子の数は、[4] における x 不活性化を考慮して 2 倍にし、0 または 2 のいずれかのコピーを有した。

30

【0 2 6 8】

X 染色体上で S N P を記録した後、帰無仮説はいずれの検定に対しても棄却されなかった。

【0 2 6 9】

A D A G I O P G X 事後解析の説明および結果

解析の説明

40

A D A G I O P G x 研究の統計学的解析に記載した解析後、事後様式で 3 つの解析をさらに実施し、A z i l e c t による処置の U P D R S の短期変化と遺伝子型との間の関係を調べた。

【0 2 7 0】

3 つの解析は 3 つの応答変数で実施した。

【0 2 7 1】

- ・ベースラインから 1 2 週までの U P D R S の変化
- ・ベースラインから 2 4 週までの U P D R S の変化
- ・ベースラインから 3 6 週までの U P D R S の変化

解析は共分散分析 (A N C O V A) モデル (S A S P R O C G L M) を使用した。

50

【0272】

モデルは、以下の効果を含んだ。

【0273】

・処置群－プラセボ（1mg 遅延開始群および2mg 遅延開始群の組み合わせ）または A z i l e c t（登録商標）（1mg 早期開始群および2mg 早期開始群の組み合わせ）

- ・遺伝子型
- ・遺伝子型相互作用による処置
- ・PD診断からの時間
- ・ベースラインでのUPDRS合計スコア
- ・ベースラインでの年齢

・喫煙状態－現時点で喫煙者：はい／いいえ。この共変量は、CYP1A2マーカーのみモデルで含まれる。

【0274】

- ・国

検定仮説の多重性はFDRを使用して制御した。

【0275】

結果

遺伝子型相互作用による4つの統計学的に有意な処置が検出され、全て、ベースラインから12週目までのUPDRSの変化に関連した。結果の概要は下記表23に示す。

【0276】

表23：ベースラインから12、24および36週までのUPDRSスコアの変化の解析；遺伝子型による処置効果の検定

【0277】

【表23】

マーカー	ベースラインから12週までの変化			ベースラインから12週までの変化			ベースラインから36週までの変化		
	未調整 P-値	FDR調整 P-値	ボンフェローニ P-値	未調整 P-値	FDR調整 P-値	ボンフェローニ P-値	未調整 P-値	FDR調整 P-値	ボンフェローニ P-値
DRD2_rs1076560	0.0003	0.0207	0.0503	0.2681	0.9796	1.0000	0.8130	0.9844	1.0000
DRD2_rs1079597	0.0009	0.0422	0.1687	0.3140	0.9796	1.0000	0.9134	0.9892	1.0000
DRD2_rs2283265	0.0002	0.0207	0.0366	0.2386	0.9796	1.0000	0.6923	0.9754	1.0000
SLC6A2_rs36023	0.0003	0.0207	0.0620	0.0713	0.9796	1.0000	0.0326	0.4939	1.0000

【0278】

DRD2遺伝子で検出された3つのSNPはLD内にあるようである。

【0279】

マーカーDRD2 rs1079597 nについての結果

表24：処置群ごとのマーカーDRD2 rs1079597 nの調整平均および標準偏差

【0280】

10

20

30

40

【表 2 4】

処置	DRD2_rs1079597_n	調整 平均	標準誤差
Azilect	0 (TT)	0.41064072	1.65925735
Azilect	1 (CT)	0.17026989	0.67358646
Azilect	2 (CC)	-2.13953356	0.56977996
プラセボ	0 (TT)	-1.39531300	1.40019443
プラセボ	1 (CT)	-0.36643801	0.71279800
プラセボ	2 (CC)	-0.25876812	0.55839195

10

【0 2 8 1】

表 2 5：遺伝子型レベル内の処置効果－DRD2_rs1079597_n (Azilect－プラセボ)

【0 2 8 2】

【表 2 5】

20

遺伝子型	推定値	標準誤差	t 値	Pr > t
DRD2_rs1079597_n=0 (TT)	1.80595373	2.06238172	0.88	0.3815
DRD2_rs1079597_n=1 (CT)	0.53670790	0.70983388	0.76	0.4499
DRD2_rs1079597_n=2 (CC)	-1.88076543	0.44584725	-4.22	<.0001

30

【0 2 8 3】

結果は、CC 遺伝子型を有する患者は、Azilect で処置されるとき、CC 遺伝子型を有する未処置患者と比較して 1.88 UPDRS 有利であることを示している。

【0 2 8 4】

マーカー DRD2_rs2283265_n についての結果

表 2 6：処置群ごとのマーカー DRD2_rs2283265_n の調整平均および標準偏差

【0 2 8 5】

【表 2 6】

処置	DRD2_rs2283265_n	調整 平均	標準誤差
Azilect	0 (AA)	2.30669115	1.71407493
Azilect	1 (AC)	0.03216449	0.68812319
Azilect	2 (CC)	-2.16978016	0.56980452
プラセボ	0 (AA)	-1.55247320	1.32745569
プラセボ	1 (AC)	-0.39283168	0.71152677
プラセボ	2 (CC)	-0.26950565	0.56444646

10

【0 2 8 6】

表 2 7：遺伝子型レベル内の処置効果－DRD2_rs1079597_n (Azilect－プラセボ)

【0 2 8 7】

【表 2 7】

20

遺伝子型	推定値	標準誤差	t 値	Pr > t
DRD2_rs2283265_n=0 (AA)	3.85916434	2.05563151	1.88	0.0609
DRD2_rs2283265_n=1 (AC)	0.42499617	0.72240394	0.59	0.5565
DRD2_rs2283265_n=2 (CC)	-1.90027452	0.44322584	-4.29	<.0001

【0 2 8 8】

結果は、CC 遺伝子型を有する患者は、Azilect で処置されるとき、CC 遺伝子型を有する未処置患者と比較して 1.90 UPDRS 有利であることを示している。

30

【0 2 8 9】

マーカーSLC6A2_rs36023_nについての結果

表 2 8：処置群ごとのマーカーSLC6A2_rs36023_nの調整平均および標準偏差

【0 2 9 0】

【表 2 8】

処置	SLC6A2_rs36023_n	調整 平均	標準誤差
Azilect	0 (AA)	-1.92777157	0.84559648
Azilect	1 (AG)	-1.83583526	0.60740426
Azilect	2 (GG)	-0.68391490	0.63950442
プラセボ	0 (AA)	1.68800284	0.93760416
プラセボ	1 (AG)	-0.16926435	0.58479103
プラセボ	2 (GG)	-1.10270130	0.64071906

10

【0 2 9 1】

表 2 9：遺伝子型レベル内の処置効果－SLC6A2_rs36023_n (Azilect－プラセボ)

【0 2 9 2】

【表 2 9】

20

遺伝子型	推定値	標準誤差	t 値	Pr > t
SLC6A2_rs36023_n=0 (AA)	-3.61577442	1.04144019	-3.47	0.0006
SLC6A2_rs36023_n=1 (AG)	-1.66657090	0.52666194	-3.16	0.0016
SLC6A2_rs36023_n=2 (GG)	0.41878640	0.59057395	0.71	0.4785

【0 2 9 3】

30

結果は、AA 遺伝子型を有する患者は、Azilect で処置されるとき、AA 遺伝子型を有する未処置患者と比較して 3.62 UPDRS 有利であることを示している。さらに、AG 遺伝子型を有する患者は、Azilect で処置されるとき、AG 遺伝子型を有する未処置患者と比較して 1.67 UPDRS 有利であることを示している。

【0 2 9 4】

ADAGIO 治験における AZILECT 処置のゲノム効果についての統計解析

ADAGIO PGX データの解析から、2 つの遺伝子の 4 つの SNP が、ベースラインから 12 週までの UPDRS 変化の短期効果に関与していることが分かった。

【0 2 9 5】

ドーパミン D2 受容体遺伝子 (DRD2) 内の SNP rs1076560、rs1079597 および rs2283265 に関して、解析により、これらの SNP で CC 遺伝子型を有する Azilect 処置対象が他の Azilect 対象およびプラセボ処置対象に対して有利性を反映し、一方で、プラセボ処置対象と遺伝子型 AA または AC を有する Azilect 処置対象との間では統計学的に有意な差異がなかった。

40

【0 2 9 6】

ノルエピネフリントランスポーター (SLC6A2) 遺伝子内の SNP rs36023 に関しては、解析により、AA 遺伝子型を有するプラセボ処置対象が、他のプラセボ対象および Azilect 処置対象と比較して不利であることが反映された。Azilect 処置対象は、AG または GG 遺伝子型を有するプラセボ処置対象に対しても有利であった。

50

【0297】

例 1

パーキンソン病と診断されている患者から、SNP rs1076560およびrs2283265で遺伝子型決定されるDNA試料が提供される。対象の遺伝子型は、rs1076560でCCであると分かり、Azilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定される。患者に1.0mgの投与量でAzilect（登録商標）が投与され、成功裏に処置される。

【0298】

例 2

パーキンソン病に罹患しているヒト対象に、2.0mgのAzilect（登録商標）が12週間毎日投与され、遺伝子型決定のためのDNA試料が提供される。対象の遺伝子型はrs1076560およびrs2283265でCCであると分かり、Azilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定される。Azilect（登録商標）の毎日の投与が継続され、対象は成功裏に処置される。

10

【0299】

例 3

パーキンソン病と診断された3人の患者は、SNP rs1076560、rs2283265およびrs36023で遺伝子型決定される。

【0300】

対象Aの遺伝子型は、rs1076560およびrs2283265でCCと分かる。対象Bの遺伝子型は、rs1076560でCCと分かる。対象Cの遺伝子型は、rs36023でAA、rs1076560でCCと分かる。3人の対象は全てAzilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定され、Azilect（登録商標）が投与される。3人の対象は全て成功裏に処置される。

20

【0301】

例 4

パーキンソン病に罹患している男性患者にAzilect（登録商標）が投与される。患者から遺伝子型決定のためのDNA試料が提供される。患者の遺伝子型は、rs1076560でCCまたはrs2283265でCCのいずれでもないと分かる。

【0302】

患者はAzilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定されず、Azilect（登録商標）の投与が変更される。

30

【0303】

例 5

パーキンソン病に罹患しているヒト対象に、1.0mgのAzilect（登録商標）が投与される。この対象から遺伝子型決定のためのDNA試料が提供される。対象の遺伝子型は、rs1076560でCCまたはrs2283265でCCでないと分かる。

【0304】

対象に、プロモクリプチン、ベンズトロピン、レボドパ、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン、カベルゴリン、エンタカポン、トルカポン、アマンタジンまたはセレギリンが投与される。

40

【0305】

例 6

パーキンソン病に罹患しているヒト対象から、試料が回収される。試料からDNAが抽出され、増幅され、SNP rs1076560、rs2283265およびrs36023に対するプローブを含有するLife Technologies OpenArray NT遺伝子型決定プラットフォームアレイに適用される。

【0306】

ヒト遺伝子型は、rs1076560でCC、rs36023でAAと分かる。ヒトは、Azilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定され、Azilec

50

t（登録商標）が投与される。対象は、成功裏に処置される。

【0307】

例7

パーキンソン病に罹患している患者から、SNP rs1079597、rs1076560およびrs2283265で遺伝子型決定されるDNA試料が提供される。対象の遺伝子型は、rs1079597でCCと分かり、Azilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定される。患者に、1.0mgの投与量でAzilect（登録商標）が投与され、成功裏に処置される。

【0308】

例8

パーキンソン病と診断された3人の患者は、SNP rs1076560、rs2283265、rs1079597およびrs36023で遺伝子型決定される。

【0309】

対象Aの遺伝子型は、rs1079597、rs1076560およびrs2283265でCCと分かる。対象Bの遺伝子型は、rs1079597でCCと分かる。対象Cの遺伝子型は、rs36023でAA、rs1079597でCCと分かる。3人の対象は全てAzilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定され、Azilect（登録商標）が投与される。3人の対象は全て成功裏に処置される。

【0310】

例9

パーキンソン病を有する男性患者に、Azilect（登録商標）が投与される。この患者から、遺伝子型決定のためのDNA試料が提供される。患者の遺伝子型は、rs1076560でCC、またはrs2283265でCC、またはrs1079597でCCのいずれでもないと分かる。

【0311】

患者はAzilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定されず、Azilect（登録商標）の投与が変更される。

【0312】

例10

パーキンソン病に罹患しているヒト対象に1.0mgのAzilect（登録商標）が投与される。この対象から、遺伝子型決定のためのDNA試料が提供される。対象の遺伝子型は、rs1076560でCC、またはrs2283265でCCまたはrs1079597でCCでないと分かる。

【0313】

対象に、プロモクリプチン、ベンズトロピン、レボドパ、ロピニロール、プラミベキソール、ロチゴチン、カベルゴリン、エンタカボン、トルカボン、アマンタジンまたはセレギリンが投与される。

【0314】

例11

パーキンソン病に罹患しているヒトから、試料が回収される。試料からDNAが抽出され、増幅され、SNP rs1076560、rs2283265、rs1079597およびrs36023に対するプローブを含有するLife Technologies OpenArray NT遺伝子型決定プラットフォームアレイに適用される。

【0315】

その人の遺伝子型は、rs1079597でCC、rs36023でAAと分かる。その人は、Azilect（登録商標）に対する予測される応答者として同定され、Azilect（登録商標）が投与される。対象は、成功裏に処置される。

【0316】

参考文献：

10

20

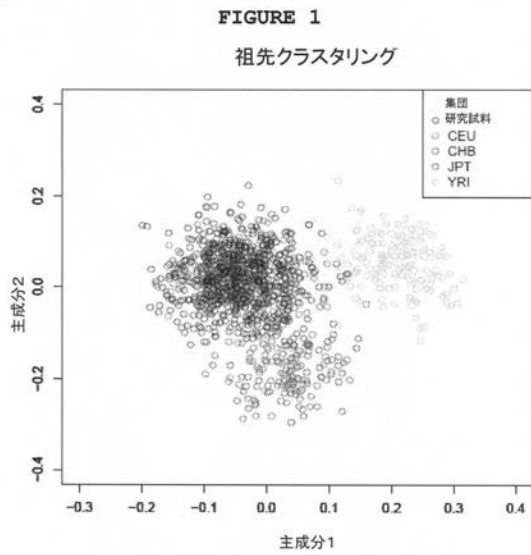
30

40

1. A two-stage meta-analysis identifies several new Loci for Parkinson's disease. *PLoS Genet* 2011; 7.
2. Bar-Am O, Weinreb O, Amit T, Youdim MB. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline. *J Neurochem* 2010; 112: 1131-1137.
3. Chen JJ, Ly AV. Rasagiline: A second-generation monoamine oxidase type-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 915-928. 10
4. Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 878-894.
5. Clarke K. A simple distribution-free test for nonnested model selection. *Political Analysis* 2007; 15:3. 20
6. Do CB, Tung JY, Dorfman E et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002141.
7. Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2011; 377: 641-649. 30
8. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24; 361(13):1268-78. doi: 10.1056/NEJMoa0809335.
9. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007;81:559-575. 40
10. Vuong QH. Likelihood ratio tests for model selection and non-nested hypotheses. *Econometrica* 1989; 57: 333.

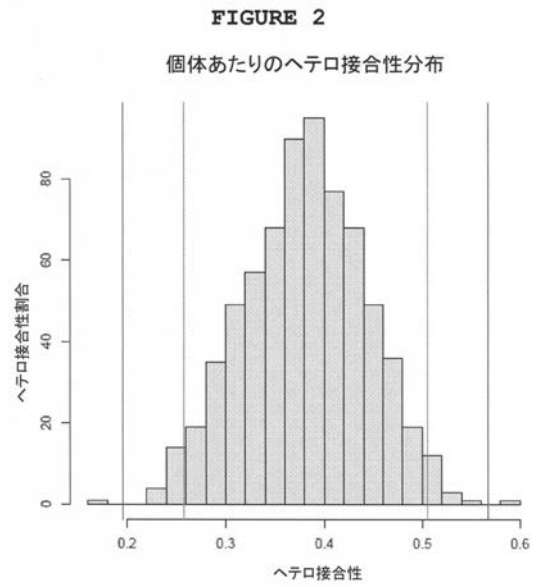
【図 1】

図1



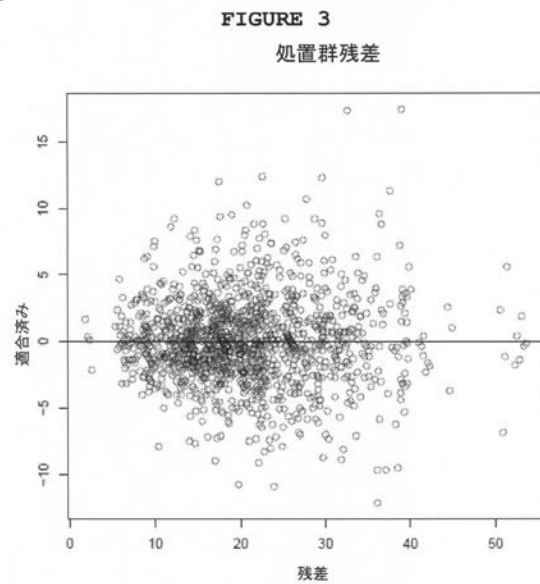
【図 2】

図2



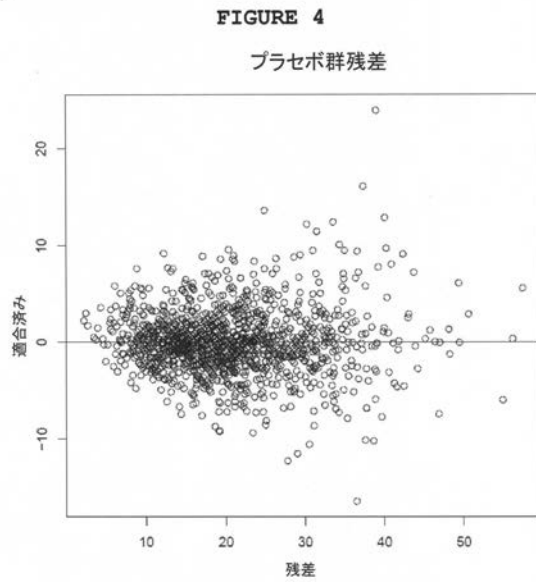
【図 3】

図3



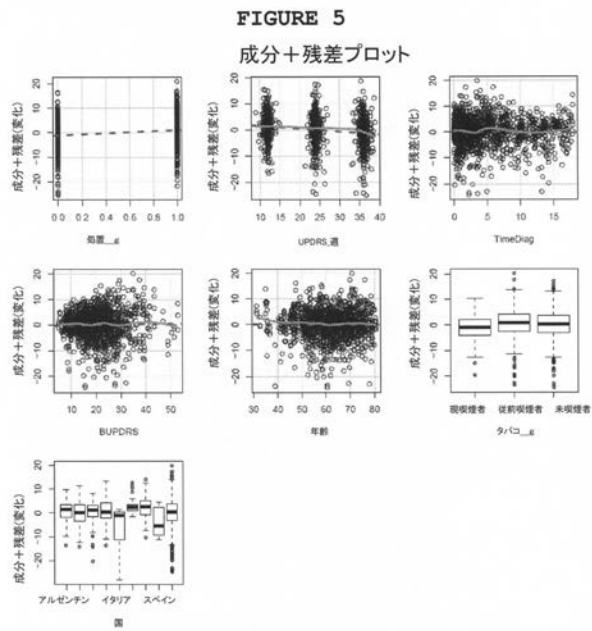
【図 4】

図4



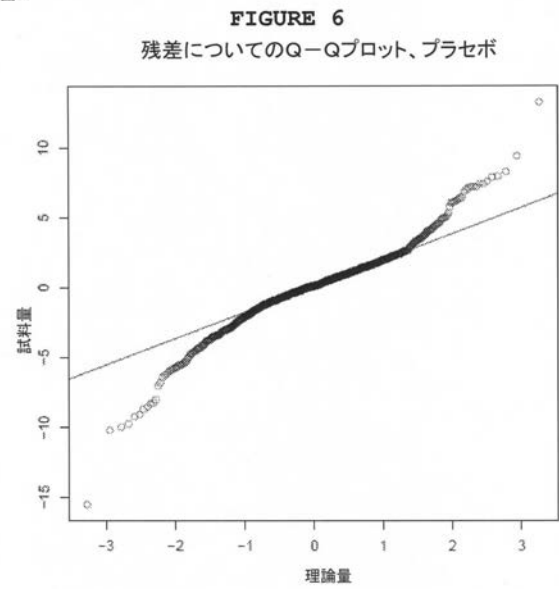
【図 5】

図5



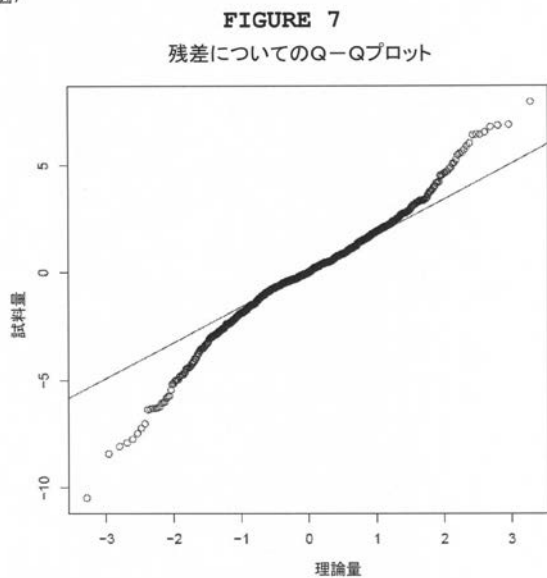
【図 6】

図6



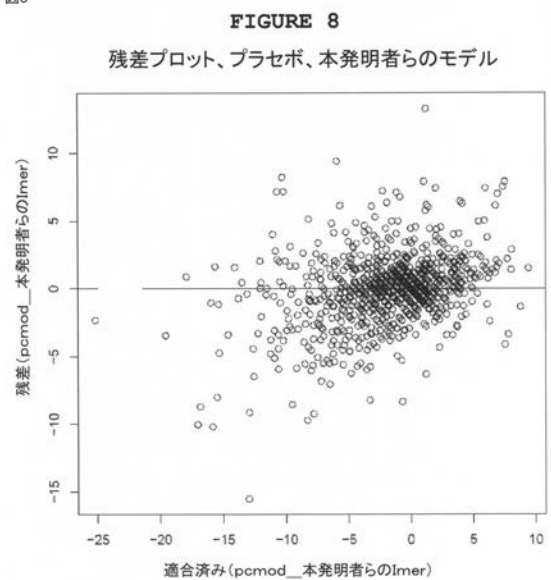
【図 7】

図7



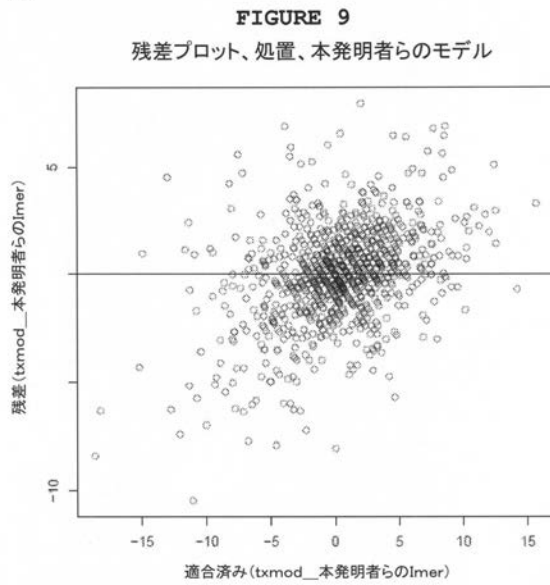
【図 8】

図8



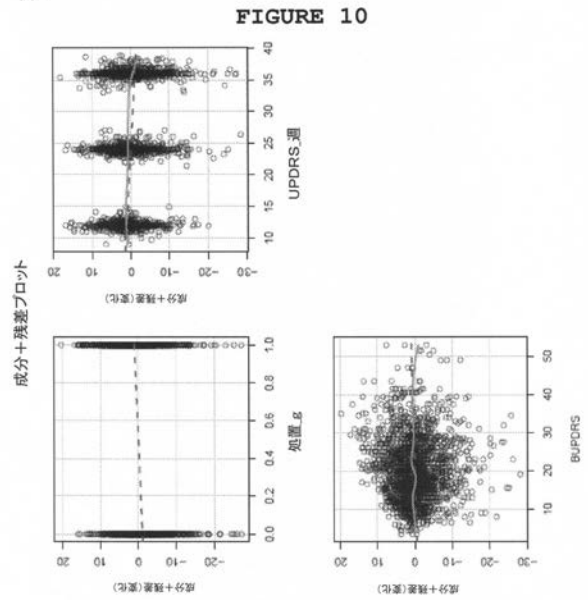
【図 9】

図9



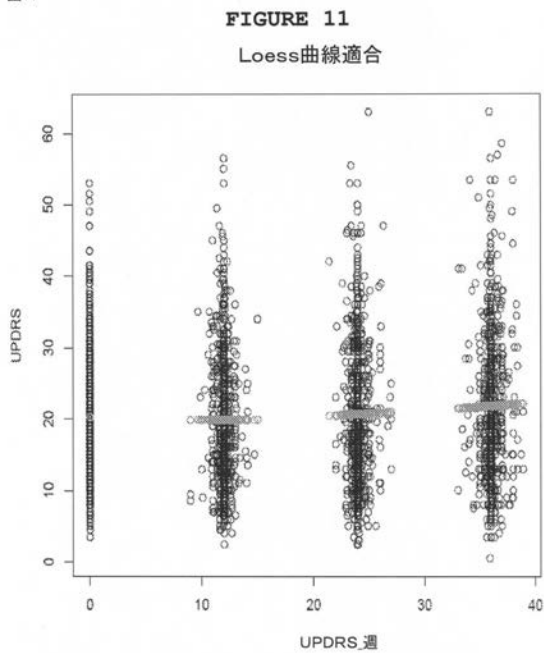
【図 10】

図10



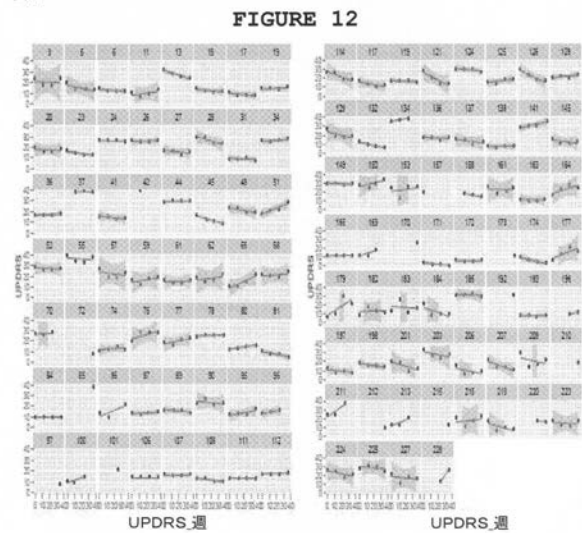
【図 11】

図11



【図 12】

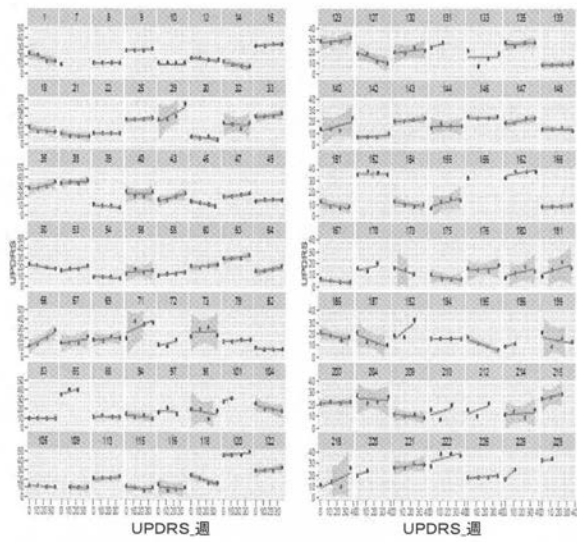
図12



【図 13】

図13

FIGURE 13



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/23618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12Q 1/68 (2015.01) CPC - C12Q 2600/106, C12Q 1/6813 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): C12Q 1/68 (2015.01) CPC: C12Q 2600/106, C12Q 1/6813 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC: C12Q 1/68, C12Q 1/6876 (keyword limited; terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, PubWest, Google Patents, Google Scholar, Rasagiline, Parkinson's disease, genotype, diploid, SNP, single nucleotide polymorphism, rs1076560, rs2283265, rs36023, rs1079597, primers, probes, PCR, restriction fragment length polymorphism, single strand conformation polymorphism, single strand conformation polymorphism, chemical cleavage of		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	WO 2008/017002 A2 (SADEE et al.) 07 February 2008 (07.02.2008); para [0011], [0014], [0017], [0018], [0070], [00159], [00165]	39 1-5, 10-13, 31-38, 40-42, 46-47, 49-52
Y	US 2009/0312436 A1 (LEVY et al.) 17 December 2009 (17.12.2009); abstract, para [0070]-[0072], [0096]	1-5, 10-13, 31-38
Y	LAUTERBACH, Psychotropic drug effects on gene transcriptomics relevant to Parkinson's disease, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 07 August 2012, Vol. 38, No. 2, pages 107-115; Table 1	32, 34, 36, 38, 40-42, 46-47, 49-50
Y	US 2012/0065096 A1 (ARTETA et al.) 15 March 2012 (15.03.2012); Abstract, para [0085], [0121], [00158], [0170]	37, 38
Y	US 2009/0253585 A1 (DIATCHENKO et al.) 08 October 2009 (08.10.2009); Abstract, Table 1	40-42, 46-47, 49-52
X, P	Masellis et al. "Getting 'personal' with rasagiline therapy in early Parkinson's disease: A retrospective pharmacogenetic study of the ADAGIO trial" 8-12 June 2014, 18TH International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders-Late Breaking Abstracts, LBA 30, pg 26, (retrieved on 6 June 2015 from http://www.mdscongress2014.org/MDS-Files/pdfs/Late-BreakingStudyGroupAbstractsPublication.pdf) whole doc.	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 06 June 2015 (06.06.2015)		Date of mailing of the international search report 10 JUL 2015
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. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4306 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/23618

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.: 6-9, 14-30, 43-45, 48
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

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 37/00	1 0 2
G 0 1 N 30/88 (2006.01)	G 0 1 N 30/88	H
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	G 0 1 N 30/88	D
	C 1 2 N 15/00	F

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

(74)代理人 100189913
弁理士 鶴飼 健

(74)代理人 100199565
弁理士 飯野 茂

(72)発明者 マセーリス、マリオ
カナダ国、エル4ジェイ・8ゼッド6 オンタリオ、ソーンヒル、ナイトシェード・ドライブ 83

(72)発明者 ナイト、ジョアンヌ
カナダ国、エム5ティー・2ビー6 オンタリオ、トロント、ヒューロン・ストリート 165

(72)発明者 コーリンソン、モーリーン・シャノン
カナダ国、エム4ブイ・1エヌ1 オンタリオ、トロント、セント・クレア・アベニュー・ウエスト 64、アパートメント 404

(72)発明者 ラング、アンソニー・エドワード
カナダ国、エム4ジー・2ビー1 オンタリオ、トロント、フレーミング・クレセント 41

(72)発明者 ケネディー、ジェイムズ・ローリー
カナダ国、エム5ブイ・2ワイ2 オンタリオ、トロント、クイーンズ・キー・ウエスト 401、スイート 607

(72)発明者 レビー、ジョセフ
イスラエル国、ケフェアーサバ 44249、シェシエト・ハヤミン・ストリート 8

(72)発明者 チェレット、アミア
イスラエル国、ホド・ハシャロン 45265、ブネーブリット・ストリート 42

(72)発明者 グロスマン、アイリス
イスラエル国、ヤキール 44843、ピー・オー・ボックス 339

(72)発明者 エヤル、エリ
イスラエル国、ペタクーチクバ 4932111、ハハダス・ストリート 12

(72)発明者 オフラ、バーネット
イスラエル国、ハイファ、シムキン・ストリート 24

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA05 QA13 QA17 QQ02 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR55
QR62 QS10 QS14 QS25 QS34 QX01
4C076 AA36 BB01 CC01
4C206 AA01 AA02 FA29 KA15 MA01 MA04 MA54 MA55 MA72 NA05
ZA02