

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6038653号
(P6038653)

(45) 発行日 平成28年12月7日(2016.12.7)

(24) 登録日 平成28年11月11日(2016.11.11)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 38/00 (2006.01) A 6 1 K 37/02 ZMD
A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00

請求項の数 19 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2012-525530 (P2012-525530)	(73) 特許権者	591091353
(86) (22) 出願日	平成22年8月19日 (2010. 8. 19)		イエダ リサーチ アンド デベロップメント カンパニー リミテッド
(65) 公表番号	特表2013-502415 (P2013-502415A)		YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY LIMITED
(43) 公表日	平成25年1月24日 (2013. 1. 24)		イスラエル国、レホボト、ピーオー ボックス 95 (番地なし)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/002283	(74) 代理人	100108855
(87) 国際公開番号	W02011/022063		弁理士 蔵田 昌俊
(87) 国際公開日	平成23年2月24日 (2011. 2. 24)	(74) 代理人	100103034
審査請求日	平成24年10月30日 (2012. 10. 30)		弁理士 野河 信久
審査番号	不服2015-8931 (P2015-8931/J1)	(74) 代理人	100075672
審査請求日	平成27年5月13日 (2015. 5. 13)		弁理士 峰 隆司
(31) 優先権主張番号	61/337, 612		
(32) 優先日	平成22年2月11日 (2010. 2. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/274, 687		
(32) 優先日	平成21年8月20日 (2009. 8. 20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低頻度酢酸グラチラマー治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

再発寛解型多発性硬化症に罹患している患者において使用するための40mg用量の酢酸グラチラマーを含む医薬であって、各皮下注射の間に少なくとも1日を含む7日毎に、3回の皮下注射を行う投与計画において投与される医薬。

【請求項 2】

40mg用量の酢酸グラチラマーを活性成分として含む、患者における多発性硬化症の治療剤であって、酢酸グラチラマーが、各皮下注射の間に少なくとも1日を含む7日毎に3回の皮下注射を行う投与計画において投与され、患者が、再発寛解型多発性硬化症に罹患している患者である治療剤。

【請求項 3】

請求項1に記載の医薬または請求項2に記載の治療剤であって、ヒト患者が多発性硬化症に一致するMRIの特徴を有する、医薬または治療剤。

【請求項 4】

請求項1または3に記載の医薬または請求項2または3に記載の治療剤であって、患者がMRIスキャンにより検出できる、少なくとも1つの脳の病変を有し、脳の病変は、脳組織の炎症、ミエリン鞘の損傷、または軸索の損傷に付随する、医薬または治療剤。

【請求項 5】

請求項1、3または4の何れか1項に記載の医薬または請求項2~4の何れか1項に記載の治療剤であって、患者は、MRIスキャンによって検出でき、多発性硬化症を示唆す

る少なくとも2つの脳の病変を有する医薬または治療剤。

【請求項6】

請求項1または3～5の何れか1項に記載の医薬または請求項2～5の何れか1項に記載の治療剤であって、再発の頻度を低減すること、患者の脳におけるGd-増強性病変の平均累積数を減少すること、患者の脳における新たなT2病変の平均数を減少すること、T1強調画像上の増強性病変の累積数を減少すること、患者において脳萎縮を低減すること、患者において確認された再発までの時間を増大すること、患者において確認された再発の総数を減少すること、患者においてMRIでモニタリングされた疾患活動性の進行を低下すること、患者においてT2病変の総容積を低減すること、患者において増強されたT1スキャン上の新たな低強度病変の数を減少すること、増強されたT1スキャン上の低強度病変の総容積を低減すること、患者においてEDSSスコアによって測定される能力障害のレベルを低下すること、患者においてEDSSスコアにおける変化を減少すること、患者において歩行指数における変化を減少すること、患者においてEuroQoL(EQ5D)質問表によって測定される能力障害のレベルを低下すること、または患者において仕事の生産性および活動障害-総合健康(WPAI-GH)質問表によって測定される能力障害のレベルを低下することのための医薬または治療薬。

10

【請求項7】

患者における再発の頻度を低下するための、請求項1または3～6の何れか1項に記載の医薬または請求項2～6の何れか1項に記載の治療剤。

【請求項8】

再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者における再発の頻度を減少するために使用するための40mg用量の酢酸グラチラマーを含む医薬であって、各皮下注射の間に少なくとも1日を含む7日毎に3回の皮下注射を行う投与計画において投与される医薬。

20

【請求項9】

40mg用量の酢酸グラチラマーを活性成分として含む、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者における再発の頻度を減少するための治療剤であって、酢酸グラチラマーが、各皮下注射の間に、少なくとも1日を含む7日毎に3回の皮下注射を行う投与計画において投与される治療剤。

【請求項10】

請求項1または3～8の何れか1項に記載の医薬または請求項2～7または9の何れか1項に記載の治療剤であって、更に、患者の脳におけるGd-増強性病変の平均累積数を減少すること、患者の脳における新たなT2病変の平均数を減少すること、またはT1強調画像上の増強性病変の累積数を減少することを含む医薬または治療剤。

30

【請求項11】

請求項1、3～8または10の何れか1項に記載の医薬または請求項2～7または9～10の何れか1項に記載の治療剤であって、20mgの酢酸グラチラマーの連日の皮下投与で経験される頻度に比べて、注射直後の反応の頻度が低減、または20mgの酢酸グラチラマーの連日の皮下投与で経験される頻度に比べて、注射部位の反応の頻度が低減される医薬または治療剤。

【請求項12】

請求項1、3～8または10～11の何れか1項に記載の医薬または請求項2～7または9～11の何れか1項に記載の治療剤であって、患者における忍容性が、20mg用量の酢酸グラチラマーの連日の皮下投与に比べて増大し、増大された忍容性は、20mgの酢酸グラチラマーの連日の皮下投与で経験される頻度にそれぞれ比べて、注射直後の反応の頻度が低減すること、または注射部位の反応の頻度を低減することを含む、医薬または治療剤。

40

【請求項13】

請求項11または12に記載の医薬または請求項11または12に記載の治療剤であって、注射直後の反応が、心悸亢進、熱感、潮紅、のぼせ、頻脈、呼吸困難、胸部不快感、胸痛、非心臓性胸痛、無力症、背部痛、細菌感染、悪寒、嚢胞、顔面浮腫、発熱、かぜ症

50

候群、感染症、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位炎症、注射部位塊、注射部位疼痛、注射部位搔痒、注射部位蕁麻疹、注射部位膨疹、頸痛、疼痛、片頭痛、失神、頻脈、血管拡張、食欲不振、下痢、胃腸炎、胃腸障害、悪心、嘔吐、斑状出血、末梢浮腫、関節痛、激越、不安、錯乱、下垂足、筋緊張亢進、神経過敏、眼振、言語障害、振戦、眩暈、気管支炎、呼吸困難、声門痙攣、鼻炎、紅斑、単純疱疹、搔痒、発疹、皮膚結節、発汗、蕁麻疹、耳痛、眼障害、月経困難、尿意逼迫、または膾モニリア症である、医薬または治療剤。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 または 1 2 に記載の医薬または請求項 1 1 または 1 2 に記載の治療剤であって、注射部位の反応が、注射部位の直ぐ近傍に生じる紅斑、出血、硬結、炎症、塊、疼痛、搔痒、蕁麻疹、または膨疹である、医薬または治療剤。

10

【請求項 1 5】

請求項 1、3 ~ 8 または 1 0 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の医薬または請求項 2 ~ 7 または 9 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の治療剤であって、患者が、治療計画の開始前に酢酸グラチラマーを受けていない、医薬または治療剤。

【請求項 1 6】

請求項 1、3 ~ 8 または 1 0 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の医薬または請求項 2 ~ 7 または 9 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の治療剤であって、医薬がマンニトールを含み、 $5.5 \sim 8.5$ の範囲の pH を有する 1 mL の医薬組成物であるか、または酢酸グラチラマーが、マンニトールを含み、 $5.5 \sim 8.5$ の範囲の pH を有する 1 mL の医薬組成物中に存在する、医薬または治療剤。

20

【請求項 1 7】

請求項 1、3 ~ 8 または 1 0 ~ 1 6 の何れか 1 項に記載の医薬または請求項 2 ~ 7 または 9 ~ 1 6 の何れか 1 項に記載の治療剤であって、酢酸グラチラマーが自己投与によりプレフィルドシリンジを使用して投与される、医薬または治療剤。

【請求項 1 8】

請求項 4 に記載の医薬または請求項 4 に記載の治療剤であって、病変は、脳 MRI において可視的な脱髄性の白質の病変であり、白質の病変は少なくとも 3 mm の直径である、医薬または治療剤。

【請求項 1 9】

請求項 1 6 に記載の医薬または請求項 1 6 に記載の治療剤であって、医薬組成物が、 $5.5 \sim 7.0$ の範囲の pH を有する、医薬または治療剤。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

本出願は、2010年2月11日出願の米国仮特許出願第 61 / 337, 612 号、および 2009年8月20日出願の第 61 / 274, 687 号の優先権を請求するものであり、その内容の各々は、その全文について参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願を通して、様々な出版物がその完全な引用によって参照される。本発明が関係する技術分野の記載をより十分に記載するために、これら出版物の開示はそれらの全文について、参照することにより本出願中に組み込まれる。

40

【0003】

[発明の背景]

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系 (CNS) の慢性の衰弱性の疾患である。MS はまた、自己免疫疾患に分類される。MS の疾患活動性は、脳の磁気共鳴画像法 (MRI) 、能力障害の蓄積、ならびに再発の速度および重症度によってモニタリングすることができる。

【0004】

多発性硬化症には主要な形態が 5 つ存在する。

50

【0005】

1) 良性型多発性硬化症:

良性型多発性硬化症は、完全に回復する1~2の増悪、持続する能力障害がないこと、最初に発症した後10~15年間は疾患の進行がないことによって特徴づけられる過去に遡っての診断である。しかし、良性型多発性硬化症は、他の形態の多発性硬化症に進行することがある。

【0006】

2) 再発寛解型多発性硬化症(RRMS):

RRMSに罹患している患者は、散発性の増悪または再発、および寛解の期間を経験する。軸索消失の病変およびエビデンスは、RRMS患者ではMRI上で見られることがあり、または見られないこともある。

10

【0007】

3) 二次進行型多発性硬化症(SPMS):

SPMSはRRMSから発展したものであり得る。SPMSに罹患している患者は、再発と、寛解中の回復程度の減弱と、RRMS患者よりも低頻度の寛解と、RRMS患者よりも顕著な神経学的欠損とを有する。脳室の拡大は、脳梁、正中線中央、および脊髄の萎縮に対するマーカーであり、SPMSを有する患者のMRIにおいて見られる。

【0008】

4) 一次進行型多発性硬化症(PPMS):

PPMSは、明確な発作または寛解のない、神経学的欠損の増大の定常的な進行を特徴とする。PPMSを有している患者のMRIにおいては、脳病変、散在性の脊髄損傷、および軸索消失の証拠が明白である。

20

【0009】

5) 進行再発型多発性硬化症(PRMS):

PRMSは、寛解のない、神経学的欠損の増大の経過に沿って進行する急性増悪の期間を有する。病変は、PRMSに罹患している患者のMRIにおいて明白である(Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages、2003年、albany.net/.about.tjc/multiple-sclerosis.html; What are the Types of Multiple Sclerosis?、2005年、<imaginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1>)。

30

【0010】

慢性進行型多発性硬化症は、SPMS、PPMSおよびPRMSを総称して表すのに用いられる語である(Types of Multiple Sclerosis(MS)、2005年、<themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm>)。再発型の多発性硬化症には、再発の重なるSPMS、RRMSおよびPRMSがある。

【0011】

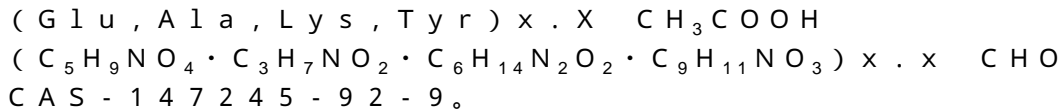
酢酸グラチラマー(GA)は、ポリペプチドの混合物であり、全てが同じアミノ酸配列を有するとは限らず、Copaxone(登録商標)の商品名で販売されている。GAは、平均モル分率がそれぞれ0.141、0.427、0.095および0.338でL-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシンおよびL-リジンを含むポリペプチドの酢酸塩を含む。Copaxone(登録商標)の平均分子量は5000ダルトン~9000ダルトンである(「Copaxone」、医師用添付文書集(Physician's Desk Reference)(2005年)、Medical Economics Co., Inc.(Montvale, N.J.)、3115)。化学的に、酢酸グラチラマーは、L-アラニン、L-リジン、L-チロシン、酢酸(塩)を有するL-グルタミン酸ポリマーと呼ばれる。

40

50

【0012】

その構造式は以下の通りである：



【0013】

Copaxone (登録商標) (「Copaxone」完全処方情報(2009年2月)、FDAマーケティングラベル)(20mg 酢酸グラチラマー連日注射)は、最初の臨床エピソードを経験し、多発性硬化症に一致するMRIの特徴を有する患者を含む再発寛解型多発性硬化症(RRMS)を有する患者のために認可された治療法である。

10

【0014】

GAはまた、他の自己免疫疾患(米国特許公開第2002/0055466 A1号(R. Aharoniら)、炎症性非自己免疫疾患(米国特許公開第2005/0014694 A1号(V. Wee Yongら)、および2002年6月20日公開の米国特許出願第2002/0077278 A1号(Yongら))、ならびに他の疾患(米国特許公開第2003/0004099 A1号および第2002/0037848 A1号(Eisenbach-Schwartzら); 2003年2月4日発行の米国特許第6,514,938 B1号(Gadら); 2001年8月23日公開のPCT国際公開第WO01/60392号(Gilbertら); 2000年5月19日公開のPCT国際公開第WO00/27417号(Aharoniら); および2001年12月27日公開のPCT国際公開第WO01/97846号(Mosesら)の治療における使用についても開示されている。

20

【0015】

20mg/日の皮下(s.c.)用量は、MRIによって測定されるMS患者における増強性病変の総数を減少することが示されている(G. Comiら、European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis、Ann. Neurol.、49、290~297(2001))。

30

【0016】

GAに対して蓄積された臨床試験における安全性データは、薬物製品が安全で認容性が良好であることを示している。

【0017】

最初の臨床エピソードを経験し、多発性硬化症に一致するMRIの特徴を有する患者を含めた、再発型の多発性硬化症に罹患している患者に対する、GAの投与のための有効な低頻度投与計画を開示する。

40

【0018】

[発明の概要]

本発明は、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における再発寛解型多発性硬化症の症状を軽減する方法であって、それによって患者の症状を軽減するために、ヒト患者に対して、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回投与することを含む方法を提供する。

【0019】

本発明はまた、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断され

50

る患者におけるG A処置の認容性を増大する方法であって、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーを含む医薬組成物の皮下注射の頻度を、毎回の注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたる3回の投与に低減することを含む方法を提供する。

【0020】

別の一実施形態において、酢酸グラチラマーの治療学的に有効な用量は40mg/mlである。

【0021】

本発明はまた、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における再発寛解型多発性硬化症を治療するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬の投与パターンが、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行うものである使用を提供する。

10

【0022】

本発明はさらに、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における再発寛解型多発性硬化症を治療する医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬が、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行う投与パターンのために製造される使用を提供する。

20

【0023】

本発明はまた、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者におけるG A治療の認容性を増大するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬の投与パターンが、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行うものである使用を提供する。

【0024】

本発明はさらに、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者におけるG A治療の認容性を増大するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬が、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行う投与パターンのために製造される使用を提供する。

30

【0025】

本発明は、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたる3回の皮下注射による、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における再発寛解型多発性硬化症の治療において使用するための酢酸グラチラマーを提供する。

40

【0026】

本発明はまた、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたる3回の皮下注射による、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者におけるG A治療の認容性の増大のために使用するための酢酸グラチラマーを提供する。

【0027】

[発明の詳細な説明]

本発明は、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患

50

者における再発寛解型多発性硬化症の症状を軽減する方法であって、それによって患者の症状を軽減するために、ヒト患者に対して、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回投与することを含む方法を提供する。

【0028】

別の一実施形態において、7日間に3回の注射が存在し、各注射の間に少なくとも1日存在しなければならない。さらなる一実施形態において、可能な注射スケジュールは、1日目、3日目、5日目；1日目、3日目、6日目；1日目、3日目、7日目；1日目、4日目、6日目；1日目、4日目、7日目；1日目、5日目、7日目；2日目、4日目、6日目；2日目、4日目、7日目；2日目、5日目、7日目；または3日目、5日目、7日目を含む。

10

【0029】

一実施形態において、症状を軽減することは、再発の頻度を低減することを含む。

【0030】

さらに別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者の脳におけるGd-増強性病変の平均累積数を減少することを含む。

【0031】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者の脳における新たなT₂病変の平均数を減少することを含む。

【0032】

さらなる一実施形態において、症状を軽減することは、患者におけるT₁強調画像上の増強性病変の累積数を減少することを含む。

20

【0033】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者における脳萎縮を低減することを含む。

【0034】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者における確認された再発までの時間を増大することを含む。

【0035】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者における確認された再発の合計数を減少することを含む。

30

【0036】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者におけるMRIでモニタリングされた疾患活動性の進行を低下することを含む。

【0037】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者におけるT₂病変の総容積を低減することを含む。

【0038】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者における増強されたT₁スキャン上の新たな低強度病変の数を減少することを含む。

40

【0039】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者における増強されたT₁スキャン上の低強度病変の総容積を低減することを含む。

【0040】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者におけるEDSSスコアによって測定される能力障害のレベルを低下することを含む。

【0041】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者におけるEDSSスコアにおける変化を減少することを含む。

【0042】

50

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者における歩行指数における変化を減少することを含む。

【0043】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者におけるEuroQoL (EQ5D) 質問表によって測定される能力障害のレベルを低下することを含む。

【0044】

別の一実施形態において、症状を軽減することは、患者における仕事の生産性および活動障害 - 総合健康 (WPAI - GH) 質問表によって測定される能力障害のレベルを低下することを含む。

【0045】

さらなる一実施形態において、医薬組成物は、患者によって自己投与するためのプレフィルドシリンジ中にある。

【0046】

さらに別の一実施形態において、酢酸グラチラマーの治療学的に有効な用量は40 mg / mlである。さらなる一実施形態において、酢酸グラチラマーの治療学的に有効な用量は40 mg / 0.75 mlである。

【0047】

さらなる一実施形態において、患者は、皮下注射の開始前に酢酸グラチラマー治療を受けていない。

【0048】

一実施形態において、医薬組成物は無菌溶液の形態にある。

【0049】

別の一実施形態において、医薬組成物はさらにマンニトールを含む。

【0050】

さらに別の一実施形態において、医薬組成物は5.5 ~ 8.5の範囲のpHを有する。

【0051】

一実施形態において、医薬組成物は5.5 ~ 7.0の範囲のpHを有する。

【0052】

一実施形態において、注射直後の反応の頻度または注射部位反応の頻度が、酢酸グラチラマー20 mgの連日皮下投与に比べて低減される。

【0053】

本発明はまた、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者におけるGA治療の認容性を増大する方法であって、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーを含む医薬組成物の皮下注射の頻度を、毎回の注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたる3回の投与に低減することを含む方法を提供する。

【0054】

別の一実施形態において、再発型の多発性硬化症に罹患しているヒト患者におけるGA治療の認容性を増大することは、注射直後の反応の頻度を低減することを含む。

【0055】

さらに別の一実施形態において、注射直後の反応は、心悸亢進、熱感、潮紅、のぼせ、頻脈、呼吸困難、胸部不快感、胸痛、非心臓性胸痛、無力症、背部痛、細菌感染、悪寒、嚢胞、顔面浮腫、発熱、かぜ症候群、感染症、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位炎症、注射部位塊、注射部位疼痛、注射部位掻痒、注射部位蕁麻疹、注射部位膨疹、頸痛、疼痛、片頭痛、失神、頻脈、血管拡張、食欲不振、下痢、胃腸炎、胃腸障害、悪心、嘔吐、斑状出血、末梢浮腫、関節痛、激越、不安、錯乱、下垂足、筋緊張亢進、神経過敏、眼振、言語障害、振戦、眩暈、気管支炎、呼吸困難、声門痙攣、鼻炎、紅斑、単純疱疹、掻痒、発疹、皮膚結節、発汗、蕁麻疹、耳痛、眼障害、月経困難、尿意逼迫、または腔モニリア症である。

【0056】

10

20

30

40

50

さらなる一実施形態において、再発型の多発性硬化症に罹患しているヒト患者における G A 治療の認容性を増大することは、注射部位反応の頻度を低減することを含む。

【 0 0 5 7 】

さらなる一実施形態において、注射部位反応は、注射部位の直ぐ近傍に生じる、紅斑、出血、硬結、炎症、塊、疼痛、掻痒、蕁麻疹、または膨疹である。

【 0 0 5 8 】

一実施形態において、単一の臨床的発作は、視神経炎、視野のぼやけ、複視、不随意性の急速眼球運動、失明、平衡感覚障害、振戦、運動失調、眩暈、四肢のぎこちなさ、協調運動障害、1つもしくは複数の四肢の衰弱、筋緊張の変化、筋硬直、攣縮、刺痛、錯感覚、灼熱感、筋肉痛、顔面痛、三叉神経痛、鋭い刺痛、灼熱性のひりひりする痛み、発語の緩慢化、言葉の不明瞭、発語のリズムの変化、嚥下障害、疲労、膀胱の問題（尿意逼迫、頻尿、残尿および失禁を含む）、腸の問題（便秘、および腸のコントロール低下を含む）、インポテンス、性的興奮の低下、感覚低下、熱に対する過敏症、短期記憶の低下、集中力の低下、または判断力もしくは論理的思考の低下の臨床エピソードを含む。

10

【 0 0 5 9 】

別の一実施形態において、投与前に患者は M R I スキャンによって検出でき、多発性硬化症を示唆する脳の病変を少なくとも1つ有する。

【 0 0 6 0 】

さらに別の一実施形態において、病変は、脳組織の炎症、ミエリン鞘の損傷、または軸索の損傷に付随する。

20

【 0 0 6 1 】

さらなる一実施形態において、病変は、脳 M R I 上で見える脱髄性の白質の病変である。

【 0 0 6 2 】

さらなる一実施形態において、白質の病変は少なくとも直径 3 mm である。

【 0 0 6 3 】

本発明はまた、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における再発寛解型多発性硬化症を治療するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬の投与パターンが、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行うものである使用を提供する。

30

【 0 0 6 4 】

本発明さらには、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における再発寛解型多発性硬化症を治療するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬が、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行う投与パターンのために製造される使用を提供する。

【 0 0 6 5 】

本発明はさらに、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における G A 治療の認容性を増大するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬の投与パターンが、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行うものである使用を提供する。

40

【 0 0 6 6 】

本発明はさらに、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における G A 処置の認容性を増大するための医薬の製造における酢酸グラチラマ

50

ーの使用であって、医薬が、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回行う投与パターンのために製造される使用を提供する。

【0067】

本発明はまた、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたる3回の皮下注射による、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者における再発寛解型多発性硬化症の治療において使用するための酢酸グラチラマーを提供する。

【0068】

本発明はまた、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたる3回の皮下注射による、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者におけるGA治療の認容性の増大のために使用するための酢酸グラチラマーを提供する。

【0069】

[定義]

本明細書で用いられる、注射直後の反応(IRPR)は、注射にすぐ引き続いて生じる心悸亢進、熱感、潮紅、のぼせ、頻脈、呼吸困難、胸部不快感、胸痛、および非心臓性胸痛などの反応を意味する。反応はまた、無力症、背部痛、細菌感染、悪寒、嚢胞、顔面浮腫、発熱、かぜ症候群、感染症、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位炎症、注射部位塊、注射部位疼痛、注射部位掻痒、注射部位蕁麻疹、注射部位膨疹、頸痛、疼痛、片頭痛、失神、頻脈、血管拡張、食欲不振、下痢、胃腸炎、胃腸障害、悪心、嘔吐、斑状出血、末梢浮腫、関節痛、激越、不安、錯乱、下垂足、筋緊張亢進、神経過敏、眼振、言語障害、振戦、眩暈、気管支炎、呼吸困難、声門痙攣、鼻炎、紅斑、単純疱疹、掻痒、発疹、皮膚結節、発汗、蕁麻疹、耳痛、眼障害、月経困難、尿意逼迫および膾モニア症を含んでよい。

【0070】

本明細書で用いられる、注射部位反応(ISR)は、注射部位の直ぐ近傍に生じる、紅斑、出血、硬結、炎症、塊、疼痛、掻痒、蕁麻疹および膨疹などの反応を意味する。

【0071】

本明細書で用いられる「認容性」は、GA治療に付随する不快感のレベルに関する。認容性は、注射後反応および注射部位反応の頻度および重症度に付随する。認容性は、患者がGA治療に従うことができる期間に影響を及ぼす。

【0072】

本明細書で用いられる、Gd-増強性病変の語は、ガドリニウム造影剤を用いる造影検査において登場する、血液脳関門の崩壊に起因する病変を意味する。ガドリニウム増強性病変は病変が形成する6週間の期間内に生じるのが典型的であるので、ガドリニウム増強は病変の年数に関する情報をもたらす。

【0073】

本明細書で用いられる、T₁強調MRI画像の語は、それによって病変が可視化され得るT₁コントラストを強調するMRI画像を意味する。T₁強調MRI画像における異常領域は「低強度」であり、暗点として現れる。これらの点は一般的に古い病変である。

【0074】

本明細書で用いられる、T₂強調MRI画像の語は、それによって病変が可視化され得るT₂コントラストを強調するMRI画像を意味する。T₂病変は新しい炎症活動性を表す。

【0075】

本明細書で用いられる、「単位用量」の語は、所要の薬学的な担体(例えば、シリンジ)に関連して活性化化合物の治療学的有効量を含む、治療されるべき対象に対する1回の投与用量として適切な物理的に個別の単位を意味する。

10

20

30

40

50

【0076】

本明細書で用いられる、最初のエピソードからなる症候群（CIS）は、1）MSを示唆する単一の臨床的発作と、2）MSを示唆する少なくとも1つの病変とを意味する。一例として、患者は、MRIスキャンによって検出でき、多発性硬化症を示唆する少なくとも1つの脳の病変を有する。さらなる一例として、病変は脳組織の炎症、ミエリン鞘の損傷、または軸索の損傷に付随する。別の一例として、病変は、脳MRI上で見られる脱髄性の白質の病変である。さらなる一例において、白質の病変は、少なくとも直径3mmである。

【0077】

「単一の臨床的発作」の語は、「最初の臨床エピソード」、「最初の臨床発作」、および「最初の臨床イベント」と同義に用いられ、例えば、視神経炎、視野のぼやけ、複視、不随意性の急速眼球運動、失明、平衡感覚障害、振戦、運動失調、眩暈、四肢のぎこちなさ、協調運動障害、1つもしくは複数の四肢の衰弱、筋緊張の変化、筋硬直、攣縮、刺痛、錯感覚、灼熱感、筋肉痛、顔面痛、三叉神経痛、鋭い刺痛、灼熱性のひりひりする痛み、発語の緩慢化、言葉の不明瞭、発語のリズムの変化、嚥下障害、疲労、膀胱の問題（尿意逼迫、頻尿、残尿、および失禁を含む）、腸の問題（便秘、および腸のコントロール低下を含む）、インポテンス、性的興奮の低下、感覚低下、熱に対する過敏症、短期記憶の低下、集中力の低下、または判断力もしくは論理的思考の低下の臨床エピソードとして表れる。

【0078】

ここにおいて使用されるとき、Poserら、Neurology、1983年3月、13（3）、227～230によって定義されるように、対象が臨床的に確定された多発性硬化症（CDMS）に一致する条件を満たすか否かを判定するために使用される判定基準は以下の通りである：

- 2回の発作、および2つの別の病変の臨床エビデンス、または
- 2回の発作；1つの病変の臨床エビデンス、およびもう1つの別の病変の補助的な臨床エビデンス。

【0079】

発作（増悪、再燃、または再発とも呼ばれる）は、客観的な確認のある、またはない、神経学的機能不全の症状もしくは症状（複数）の突然の出現または悪化と臨床的に定義される。

【0080】

病変の臨床エビデンスは、神経学的検査によって実証される神経学的機能不全の徴候と定義される。異常な徴候は、すでに存在しない場合でも、適格な試験者によって過去において記録された臨床エビデンスを構成するものである。

【0081】

病変の補助的な臨床エビデンスは、臨床徴候を引き起こさないが、過去において症状を引き起こした可能性がある、または引き起こさなかった可能性のあるCNSの病変の存在についての様々な試験および手順による実証と定義される。このようなエビデンスは、ホットバス試験、誘発反応試験、神経画像処理、および専門家の神経学的評価に由来している。このような試験は、神経学的検査の延長とみなされ、検査法とはみなされない。

【0082】

本明細書で用いられる、「グラチラモイド（glatiramoid）」の語は、分子量および配列に関して不均一な、合成ポリペプチドの酢酸塩の複合混合物を意味する。

【0083】

本発明を、以下の実施例セクションにおいて説明する。このセクションは、本発明を理解する上での助けとして記載するものであるが、その後続く特許請求の範囲に記載するように、本発明を制限することを意図するものではなく、制限するものと解釈されるものであってはならない。

【0084】

10

20

30

40

50

[実験の詳細]

例 1 :

二重盲検デザインにおけるプラセボに対する皮下注射による週3回の40mg/ml投与の酢酸グラチラマー（GA）注射の有効性、安全性、および認容性を評価するための再発寛解型多発性硬化症（RRMS）を有する対象において行われた多国籍多施設無作為化第III相並行群試験

方法 :

試験は、注射について週3日を選択するようにデザインされる。7日間に3回の注射が投与され、各注射の間には少なくとも1日が存在しなければならない。

【0085】

試験期間 :

- スクリーニング相 : 1ヶ月
- プラセボ対照（PC）相 : 40mg/ml、または対応するプラセボを皮下注射によって週3回で12ヶ月投与
- オープンラベル（OL）延長 : 対象は全員、週3回のGA40mg/ml投与での治療を、この用量が再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者の治療に市販可能になるまで、またはMSのためのこの用量の開発がスポンサーによって停止されるまで継続される。

【0086】

試験母集団 :

RRMSを有する対象

対象数 :

1350人。

【0087】

試験目的（複数可） :

二重盲検デザインにおいて、プラセボに比べて、週3回40mg/mlで投与する酢酸グラチラマー（GA）注射の有効性、安全性、および認容性を評価するため。

【0088】

試験デザイン :

適格な対象を2:1の割合（40mg:プラセボ）で無作為化し、以下の3つの治療群のうちの1つに割り当てる ;

1. GA40mg s.c.を週3回（対象900人）
2. 対応するプラセボを週3回（対象450人）

PC相の間、- 1ヶ月目（スクリーニング）、0ヶ月目（ベースライン）、1、3、6、9、および12ヶ月目（PC相の終点）での予定された合計7回の来所について試験場で対象は評価される。

【0089】

試験を首尾よく完了した対象には、全対象が40mg/mlのGA用量の治療を継続されるオープンラベル延長に登録する機会が提供される。これを、40mg/mlのGA用量が再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者の治療のために市販可能になるまで、またはこの用量投与計画の開発がスポンサーによって停止されるまで行う。

【0090】

PC相の最後の来所は、OL相のベースラインの来所となる。この相は、最初の12ヶ月間にわたる3ヶ月毎の予定された来所、次いで6ヶ月毎の予定された来所を含み、最後の来所で完了する。

【0091】

試験の間、特定の時間点に以下の評価を（治療の割当てに関係なしに）行う :

- バイタルサインを各試験の来所時に測定する。

【0092】

- 理学検査を、- 1ヶ月目（スクリーニング）、0ヶ月目（ベースライン）、6ヶ月目、12ヶ月目（PC相の終点）、およびその後6ヶ月毎に行う。さらに、理学検査をOL相

10

20

30

40

50

の最後の来所時に行う。

【0093】

- 以下の安全性臨床検査を行う。

【0094】

・分画を含む完全血球算定(CBC) - PC相における全ての予定された来所時、およびその後の12ヶ月毎。さらに、この試験はOL相の最終来所時にも行われる。

【0095】

・血清化学(電解質、クレアチニン、尿素、および肝臓酵素を含む)ならびに尿検査 - PC相における全ての予定された来所時、およびその後の12ヶ月毎。さらに、この試験はOL相の最終来所時に行われる。

10

【0096】

・出産可能な女性における血清 - hCGを、- 1ヶ月目(スクリーニング)、0ヶ月目(ベースライン)、12ヶ月目(PC相の終点)、およびその後の12ヶ月毎に行う。さらに、この試験はOL相の最終来所時に行われる。

【0097】

- ECGを、- 1ヶ月目(スクリーニング)、0ヶ月目(ベースライン)、12ヶ月目(PC相の終点)、およびその後の12ヶ月毎に行う。さらに、ECGはOL相の最終来所時に行われる。

【0098】

- 胸部X線がスクリーニング来所時の前の6ヶ月以内に行われていない場合には、- 1ヶ月目(スクリーニング)に行う。

20

【0099】

- 試験を通して有害事象(AE)をモニタリングする。

【0100】

- 試験を通して併用の医薬をモニタリングする。

【0101】

- 神経状態[機能系(FS)、拡大身体障害状態スケール(EDSS)、歩行指数(AI)]を含む神経学的評価を、- 1ヶ月目(スクリーニング)、0ヶ月目(ベースライン)、3、6、9、12ヶ月目(PC相の終点)、およびその後の6ヶ月毎に行う。さらに、神経学的検査はOL相の最終来所時に行われる。

30

【0102】

- 総合健康状態を、EuroQoL(EQ5D)質問表によって、0ヶ月目(ベースライン)、および12ヶ月目(PC相の終点)で評価する。

【0103】

- さらなる生活の質のパラメータを、WPAI(仕事の生産性および活動障害)質問表によって0ヶ月目(ベースライン)、3、6、9、および12ヶ月目(PC相の終点)で評価する。

【0104】

- 全対象は、0ヶ月目(ベースライン来所の13~7日前)、6ヶ月目、および12ヶ月目(PC相の終点)にMRIスキャンを受ける。PC相の結果に続き、スポンサーは、OL相の最終来所時にMRIスキャンを行うことを決定することができる。

40

【0105】

- 試験を通して再発を確認/モニタリングする。

【0106】

付属試験:

- 抗GA抗体を測定するための血液試料を、0ヶ月目(ベースライン)、1、3、6、9、12ヶ月目(PC相の終点)、18ヶ月目、および24ヶ月目で全ての対象について採取する。

【0107】

- GAに対する反応におけるPBL増殖、および他の免疫学的パラメータの評価のための

50

血液試料を、0ヶ月目（ベースライン）、1、3、6、および12ヶ月目（PC相の終点）にサブセットの対象において採取する。

【0108】

- 薬理遺伝学的（PGx）分析のための血液試料は、試験の間に2回、好ましくは0ヶ月目（ベースライン）および1ヶ月目で全ての対象について採取される。

【0109】

多発性硬化症再発のために認められている治療は、メチルプレドニゾロンの1gr/日を連続して5日間まで静脈注射することである。

【0110】

再同意基準

プラセボ対照相の間、MS再発（プロトコルにおいて定義する通り）の診断が確定した場合、またはEDSSが1.5ポイントもしくはそれを超えて上昇し、少なくとも3ヶ月間持続した場合には、以下の行動をとる：

- 対象は、現在利用可能なMSの医薬/治療、および試験が終了する機会について伝える。

【0111】

- 対象は、彼/彼女が試験に続けて参加することを選択する場合には、同じ治療の割当てでインフォームドコンセント用紙に再び署名することが求められる。

【0112】

試験は、対象の健康を保証するために、スポンサーの人員によって、および外部の独立したデータ監視委員会（DMC）によって、試験過程を通して詳細にモニタリングされる。

【0113】

参入/除外：

[参入基準]：

- 対象は、再発寛解型疾患の経過について、改訂McDonald基準（Ann Neurol、2005年、58巻、840～846頁）によって規定されるように確認および実証されるMS診断されなければならない。

【0114】

- 対象は、スクリーニングとベースラインの両方の来所において、0～5.5のEDSSスコアを有する外来患者でなければならない。

【0115】

- 対象は、再発のない、安定な神経学的状態であり、コルチコステロイド治療なし[静脈内（IV）、筋肉内（IM）、および/または経口（PO）]、またはスクリーニング（-1ヶ月目）前の30日間、およびスクリーニング（-1ヶ月目）来所とベースライン（0ヶ月目）来所との間はACTHなしでなければならない。

【0116】

- 対象は、以下の1つを経験したものでなければならない：

・スクリーニングの前の12ヶ月に少なくとも1つの再発の記録、または

・スクリーニングの前の24ヶ月に少なくとも2つの再発の記録、または

・スクリーニングの前の12ヶ月以内に行ったMRIにおいて少なくとも1つのT₁-Gd増強性の病変の少なくとも1つの記録を有する、スクリーニングの前の12ヶ月～24ヶ月の間に1つの再発の記録。

【0117】

- 対象の年齢は、この年齢を含めた18歳～55歳の間でなければならない。

【0118】

- 出産可能な女性は、許容される受胎調性方法を行わなければならない[本試験において許容される受胎調性方法には以下が含まれる：不妊外科手術、子宮内器具、経口避妊薬、避妊パッチ、長期間作用型注射避妊薬、パートナーの精管切除、または二重バリア法（コンドームもしくはペッサリーと殺精子薬）]。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

- 対象は、試験に参加する前に、書面のインフォームドコンセントに署名し、日付を記入することができなければならない。

【 0 1 2 0 】

- 対象は、試験期間の間、プロトコルの必要条件に従う意志があり、従うことができないなければならない。

【 0 1 2 1 】

[除外基準] :

- 進行型のMSを有する対象。

【 0 1 2 2 】

- スクリーニングの前の6ヶ月以内の実験薬もしくは治験薬の使用、および/または薬物臨床試験への参加。

【 0 1 2 3 】

- スクリーニング来所の前の6ヶ月以内の免疫抑制薬(ミトキサントロン(Novant rone(登録商標))を含む)、または細胞毒性薬の使用。

【 0 1 2 4 】

- スクリーニングの前の2年以内のナタリズマブ(Tysabri(登録商標))またはいずれかの他のモノクローナル抗体のいずれかの先の使用。

【 0 1 2 5 】

- スクリーニングの前の2年以内のクラドリピンの使用。

【 0 1 2 6 】

- スクリーニングの前の2ヶ月以内の免疫調節薬(IFN 1aおよび1b、ならびにIV免疫グロブリン(IVIg)を含む)の先の処置。

【 0 1 2 7 】

- GAまたはいずれかの他のグラチラモイドの先の使用。

【 0 1 2 8 】

- スクリーニング来所の前の6ヶ月以内の長期の(連続30日を超える)全身性(IV、PO、またはIM)コルチコステロイド治療。

【 0 1 2 9 】

- 先の全身放射線治療または全リンパ系放射線治療。

【 0 1 3 0 】

- 先の幹細胞治療、自家骨髄移植、または同種間骨髄移植。

【 0 1 3 1 】

- ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性状態が公知。

【 0 1 3 2 】

- 妊娠または授乳中。

【 0 1 3 3 】

- 病歴、理学検査、ECG、臨床検査の異常、および胸部X線によって判定されるような安全で完全な試験参加を妨げる臨床的に有意または不安定な内科的または外科的な状態を有する対象。このような状態は、肝臓、腎臓、または代謝疾患、全身疾患、急性感染症、現在の悪性または最近の(5年)悪性の病歴、深刻な精神障害、薬物および/またはアルコール乱用の病歴、研究者の判断に従う有害であり得るアレルギーを含んでよい。

【 0 1 3 4 】

- ガドリニウムに対する感受性の病歴が公知。

【 0 1 3 5 】

- MRIスキニングを上手く受けることができない。

【 0 1 3 6 】

- マンニトールに対する薬物過敏症が公知。

【 0 1 3 7 】

経路および剤形 :

10

20

30

40

50

- 週3回投与されるプレフィルドシリンジ (P F S) 中の皮下注射のための 1 m l 中 4 0 m g の酢酸グラチラマー。

【 0 1 3 8 】

- プレフィルドシリンジ (P F S) 中の皮下注射のための対応するプラセボ注射 (1 m l W F I 中のマンニトール) 。

【 0 1 3 9 】

結果判定法 :

[主要結果判定法] :

- 1 2 ヶ月の P C 相の間に確認される再発の総数。

【 0 1 4 0 】

[二次的な結果判定法] :

- ベースラインのスキャンに比較される 1 2 ヶ月 (P C 相の終点) のでの新たな T₂ 病変の数。

【 0 1 4 1 】

- 6 ヶ月目および 1 2 ヶ月目 (P C 相の終点) に撮影された T₁ 強調画像上の増強性病変の累積数。

【 0 1 4 2 】

- ベースラインから 1 2 ヶ月目 (P C 相の終点) までの脳容積変化のパーセント値により規定される脳萎縮。

【 0 1 4 3 】

[予備的エンドポイント] : 以下の評価を予備的に示す。

【 0 1 4 4 】

- プラセボ対照相の間の最初に確認された再発までの時間。

【 0 1 4 5 】

- プラセボ対照相の間の再発のない対象の割合。

【 0 1 4 6 】

- 入院および / または I V ステロイドを必要とするプラセボ対照相の間の確認された再発の総数。

【 0 1 4 7 】

- プラセボ対照相の間の確認された E D S S 進行を有する対象の割合 (%) (少なくとも 1 つの E D S S 点の進行が少なくとも 3 ヶ月にわたり持続する) 。

【 0 1 4 8 】

- E D S S スコアにおけるベースラインから 1 2 ヶ月目 (プラセボ対照相の終点) までの変化。

【 0 1 4 9 】

- 歩行指数におけるベースラインから 1 2 ヶ月目 (プラセボ対照相の終点) までの変化。

【 0 1 5 0 】

- 1 2 ヶ月目 (プラセボ対照相の終点) の T₂ 病変の総容積。

【 0 1 5 1 】

- ベースラインスキャンに比較したときの 1 2 ヶ月目 (プラセボ対照相の終点) の増強された T₁ スキャン上の新たな低強度病変の数。

【 0 1 5 2 】

- 1 2 ヶ月目 (プラセボ対照相の終点) の増強された T₁ スキャン上の低強度病変の総容積。

【 0 1 5 3 】

- 標準化された灰白質の容積における、および標準化された白質の容積における、ベースラインから 1 2 ヶ月目 (プラセボ対照相の終点) までのパーセント値の変化によって規定される脳萎縮。

【 0 1 5 4 】

- E u r o Q o L (E Q 5 D) 質問表によって評価される総合健康状態。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 5 】

- 仕事の生産性および活動障害 - 総合健康 (W P A I - G H) 質問表を用いた仕事に対する総合健康および症状の重症度の効果の評価。

【 0 1 5 6 】

[安全性および認容性の結果判定法] :

安全性 :

- 有害事象
- バイタルサイン
- E C G 所見
- 臨床検査パラメータ。

10

【 0 1 5 7 】

認容性 :

- 早期に試験を中断した対象の割合 (%)、中断の理由、および休薬までの時間
- A E のために早期に試験を中断した対象の割合 (%) および休薬までの時間。

【 0 1 5 8 】

統計学的考察 :

試験に対する標本数の考察は以下の仮定に基づく :

- 1 年の期間の間に確認された再発の個々の対象の数は、個々の比率 i でのポアソン過程を反映しており、この個々の対象の比率 i は平均 $1 / i$ で指数関数的に分布しており、ここで i は母集団の年換算された再発率である。このアプローチは確認された再発の総数を過剰分散ポアソン分布としてモデリングされる。

20

【 0 1 5 9 】

- 非治療の対象母集団における年換算予測再発率は、1 年あたり再発 $= 0 . 3 5$ である。

【 0 1 6 0 】

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、プラセボ群と比較したときに対象母集団の年換算再発率を 3 0 % または 3 0 % 以上低下する。すなわち、G A 治療された母集団の年換算予測再発率は 1 年あたり再発 $= 0 . 2 4 5$ またはそれ未満である。

【 0 1 6 1 】

さらに、以下の事柄もまた標本数の算出に組み込まれる。

30

【 0 1 6 2 】

- 対象の 1 5 % が治療期間の間に脱落する。この脱落率を算出に考慮に入れ、平均化すると、試験から脱落した対象は治療に対して 6 ヶ月の曝露に寄与する。

【 0 1 6 3 】

B o n f e r r o n i 法に対する H o c h b e r g のステップアップ改変は、プラセボに対する複数の処理群と比べた場合、実験上の I 型誤差を維持するために用いられ、I A に対する p 値は O ' b r i e n - F l e m i n g の消費関数を用いて計算される。

【 0 1 6 4 】

上記の根底をなす仮説を説明するシミュレーション試験は擬似尤度 (過剰分散) ポアソン回帰 (S A S (登録商標) P R O C G E N M O D) を用いたものであり、合計 1 3 5 0 人の対象 (4 0 m g G A 群 9 0 0 人、およびプラセボ群 4 5 0 人) は、9 0 % の検出力を提供し、上記に記載された通りの確認された再発の総数において有意差を検出することを明らかにした。

40

【 0 1 6 5 】

試験期間の間に確認された再発の総数の分析は、擬似尤度 (過剰分散) ポアソン回帰に適合されたベースラインに基づく。

【 0 1 6 6 】

1 2 ヶ月の新たな T₂ 病変の数、ならびに 6 ヶ月目および 1 2 ヶ月目に撮影された T₁ 強調画像上の増強された病変の累積数の分析は、ベースライン適合された負の二項回帰に基づく。

50

【 0 1 6 7 】

脳萎縮の分析は、共分散の分析 (A N C O V A) に基づく。

【 0 1 6 8 】

[結果]

主要結果判定法 :

週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療により、プラセボ群に比較して、対象母集団の年換算再発率は 3 0 % または 3 0 % 以上低下する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、対象母集団の年換算再発率を低下において、G A 2 0 m g s . c . の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【 0 1 6 9 】

[二次的な結果判定法] :

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、1 2 ヶ月目での新たな T₂ 病変の数を有意に減少する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、1 2 ヶ月目の新たな T₂ 病変の数の減少について、G A 2 0 m g s . c . の連日投与と少なくとも同等に有効である。

10

【 0 1 7 0 】

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、6 ヶ月目および 1 2 ヶ月目に撮影された T₁ 強調画像上の増強性病変の累積数を有意に減少する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、6 ヶ月目および 1 2 ヶ月目に撮影された T₁ 強調画像上の増強性病変の累積数の減少について、G A 2 0 m g s . c . の連日投与と少なくとも同等に有効である。

20

【 0 1 7 1 】

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、ベースラインから 1 2 ヶ月目までの脳容積の変化のパーセント値によって規定される脳萎縮を有意に低減する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、ベースラインから 1 2 ヶ月目までの脳容積の変化のパーセント値によって規定される脳萎縮の低減について、G A 2 0 m g s . c . の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【 0 1 7 2 】

予備的エンドポイント :

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、プラセボ対照相の間の最初の確認された再発までの時間を有意に増大する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、プラセボ対照相の間の最初の確認された再発までの時間の増大について、G A 2 0 m g s . c . の連日投与と少なくとも同等に有効である。

30

【 0 1 7 3 】

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、プラセボ対照相の間の再発のない対象の割合を有意に増大する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、プラセボ対照相の間の再発のない対象の割合の増大について、G A 2 0 m g s . c . の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【 0 1 7 4 】

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、プラセボ対照相の間の再発のない対象の割合を有意に増大する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、プラセボ対照相の間の再発のない対象の割合の増大について、G A 2 0 m g s . c . の連日投与と少なくとも同等に有効である。

40

【 0 1 7 5 】

- 週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、入院および / または I V ステロイドを必要とするプラセボ対照相の間の確認された再発の総数を有意に減少する。週 3 回の G A 4 0 m g s . c . での治療は、入院および / または I V ステロイドを必要とするプラセボ対照相の間の確認された再発の総数の減少について、G A 2 0 m g s . c . の連続投与と少なくとも同等に有効である。

【 0 1 7 6 】

50

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、患者においてMRIでモニタリングされた疾患活動性の進行を有意に低下する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、患者においてMRIでモニタリングされた疾患活動性の進行の低下について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0177】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、12ヶ月目でのT₂病変の総容積を有意に低減する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、12ヶ月目でのT₂病変の総容積の低減について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0178】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、ベースラインスキャンに比べて12ヶ月目の増強されたT₁スキャン上での新たな低強度病変の数を有意に減少する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、ベースラインスキャンに比べて12ヶ月目の増強されたT₁スキャン上での新たな低強度病変の数の減少について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0179】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、12ヶ月目での増強されたT₁スキャン上の低強度病変の総容積を有意に低減する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、ベースラインスキャンに比べて12ヶ月目での増強されたT₁スキャン上での新たな低強度病変の総容積の低減について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0180】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、標準化された灰白質の容積における、および標準化された白質の容積におけるベースラインから12ヶ月目までのパーセント値の変化によって規定される脳萎縮を有意に低減する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、標準化された灰白質の容積における、および標準化された白質の容積におけるベースラインから12ヶ月目までのパーセント値の変化によって規定される脳萎縮の低減について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0181】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、EDSSスコアによって測定される能力障害のレベルを有意に低下する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、EDSSスコアによって測定される能力障害のレベルの低下について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0182】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、プラセボ対照相の間の確認されたEDSS進行（少なくとも1つのEDSSポイントの進行が少なくとも3ヶ月間にわたり持続する）を有する対象の割合（%）を有意に低下する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、プラセボ対照相の間の確認されたEDSS進行（少なくとも1つのEDSSポイントの進行が少なくとも3ヶ月間にわたり持続する）を有する対象の割合（%）の低下について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0183】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、EDSSスコアにおけるベースラインから12ヶ月目（プラセボ対照相の終点）までの変化を有意に減少する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、EDSSスコアにおけるベースラインから12ヶ月目（プラセボ対照相の終点）までの変化の減少について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0184】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、歩行指数におけるベースラインから12ヶ月目（プラセボ対照相の終点）までの変化を有意に減少する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、歩行指数におけるベースラインから12ヶ月目（プラセボ対照相の

10

20

30

40

50

終点)までの変化の減少について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0185】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、EuroQoL (EQ5L) 質問表によって測定される能力障害のレベルを有意に低下する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、EuroQoL (EQ5L) 質問表によって測定される能力障害のレベルの低下について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

【0186】

- 週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、仕事の生産性および活動障害 - 総合健康 (WPAI - GH) 質問表によって測定される能力障害のレベルを有意に低下する。週3回のGA 40 mg s.c.での治療は、仕事の生産性および活動障害 - 総合健康 (WPAI - GH) 質問表によって測定される能力障害のレベルの低下について、GA 20 mg s.c.の連日投与と少なくとも同等に有効である。

10

【0187】

考察：

GA治療における著しい欠点は連日投与を必要とすることであり、これは不便なことがある。さらに、全ての臨床試験において、注射部位反応が最も頻繁な有害反応であると見られ、GAを投与される患者の大多数によって報告された。対照試験において、これらの反応を報告する患者の割合は、少なくともかつては、プラセボ注射 (37%) よりもGA (70%) 治療後の方が高かった。GA対プラセボ治療した患者においてより頻繁に報告され、最も一般的に報告される注射部位反応は、紅斑、疼痛、塊、搔痒、浮腫、炎症、および過敏症であった。

20

【0188】

しかしながら、現在のGA治療に対して欠点を正すために可能なアプローチは、いくつかの障害および制限が存在する。皮下的な薬物送達は、第一に、許容できる注射容積によって制限される。典型的には1ml未満から2mlの溶液が許容される (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, 2009年6月, 9(6), 38~42)。第二に、生物学的利用能の低下をもたらす注射部位での薬物の分解に関する可能性が存在する。第三に、薬物の生理化学的性質に基づき、強力な化合物は間質腔に局所的に捕捉される可能性があり、それはさらに局在化した刺激と、薬物の析出と、濃度依存的な有害効果とを引き起こし得る (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, 2009年6月, 9(6), 38~42)。最後に、薬物の複雑な薬物動態学的挙動のために、投与の頻度における変動は予測不能であり、経験による試験を必要とする。例えば、コントロールされた臨床試験によりIFN-1bのMSの処置における有効性は実証されているが、患者のコンプライアンス、有効性、および認容性は使用される投与計画によって影響を受ける。IFN-1bの用量を単に増加するだけでは、有効性を増大するには不十分であり、また投与の頻度も増大しなければならない (Luca Durelli, J Neurol, (2003年), 250, [補完4])。

30

40

【0189】

したがって、本出願は、最初の臨床エピソードを経験し、多発性硬化症に一致するMRIの特徴を有する患者を含む再発型の多発性硬化症に罹患している患者に対するGA投与の効果的な低頻度の投与計画を開示する。これらの試験における投与計画の実行に基づき、毎回の注射の間に少なくとも1日を含む7日の期間にわたる3回のs.c.注射の投与は、臨床的に孤立した症候群 (CIS) を経験している患者の治療において機能することも期待される。これは、PCT国際出願第PCT/US2008/013146号において、20mgの連日のs.c.注射が機能することが示されているという事実に基づく (国際公開第WO第2009/070298号、および米国出願公開第US2009-0149541 A1号を参照されたい)。

50

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者において再発寛解型多発性硬化症の症状を軽減する方法であって、それによって患者の症状を軽減するために、ヒト患者に対して、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたり3回投与することを含む方法。

[2] 症状を軽減することが、再発の頻度を低減することを含む前記 [1] に記載の方法。

[3] 症状を軽減することが、患者の脳における G d - 増強性病変の平均累積数を減少することを含む前記 [1] または [2] に記載の方法。

[4] 症状を軽減することが、患者の脳における新たな T₂ 病変の平均数を減少することを含む前記 [1] ~ [3] のいずれか一項に記載の方法。

[5] 症状を軽減することが、T₁ 強調画像上の増強性病変の累積数を減少することを含む前記 [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の方法。

[6] 症状を軽減することが、患者において脳萎縮を低減することを含む前記 [1] ~ [5] のいずれか一項に記載の方法。

[7] 症状を軽減することが、患者において確認された再発までの時間を増大することを含む前記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の方法。

[8] 症状を軽減することが、患者において確認された再発の総数を減少することを含む前記 [1] ~ [7] のいずれか一項に記載の方法。

[9] 症状を軽減することが、患者において M R I でモニタリングされた疾患活動性の進行を低下することを含む前記 [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の方法。

[10] 症状を軽減することが、患者において T₂ 病変の総容積を低減することを含む前記 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の方法。

[11] 症状を軽減することが、患者において増強された T₁ スキャン上の新たな低強度病変の数を減少することを含む前記 [1] ~ [10] のいずれか一項に記載の方法。

[12] 症状を軽減することが、増強された T₁ スキャン上の低強度病変の総容積を低減することを含む前記 [1] ~ [11] のいずれか一項に記載の方法。

[13] 症状を軽減することが、患者において E D S S スコアによって測定される能力障害のレベルを低下することを含む前記 [1] ~ [12] のいずれか一項に記載の方法。

。

[14] 症状を軽減することが、患者において E D S S スコアにおける変化を減少することを含む前記 [1] ~ [13] のいずれか一項に記載の方法。

[15] 症状を軽減することが、患者において歩行指数における変化を減少することを含む前記 [1] ~ [14] のいずれか一項に記載の方法。

[16] 症状を軽減することが、患者において E u r o Q o L (E Q 5 D) 質問表によって測定される能力障害のレベルを低下することを含む前記 [1] ~ [15] のいずれか一項に記載の方法。

[17] 症状を軽減することが、患者において仕事の生産性および活動障害 - 総合健康 (W P A I - G H) 質問表によって測定される能力障害のレベルを低下することを含む前記 [1] ~ [16] のいずれか一項に記載の方法。

[18] 医薬組成物が、患者による自己投与のためのプレフィルドシリンジ中にある前記 [1] ~ [17] のいずれか一項に記載の方法。

[19] 酢酸グラチラマーの治療学的に有効な用量が 40 m g である前記 [1] ~ [17] のいずれか一項に記載の方法。

[20] 患者が、前記皮下注射の開始前に酢酸グラチラマー治療を受けていない前記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の方法。

[21] 注射直後の反応の頻度または注射部位反応の頻度が、酢酸グラチラマー 20 m g の連日の皮下投与に比べて低減される前記 [1] ~ [20] のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

方法。

[2 2] 再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者において G A 処置の認容性を増大する方法であって、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーを含む医薬組成物の皮下注射の頻度を、毎回の注射の間に少なくとも 1 日を有する 7 日の期間にわたる 3 回の投与に低減することを含む方法。

[2 3] 再発型の多発性硬化症に罹患しているヒト患者における酢酸グラチラマー治療の認容性を増大することが、注射直後の反応の頻度を低減することを含む前記 [2 2] に記載の方法。

[2 4] 注射直後の反応が、心悸亢進、熱感、潮紅、のぼせ、頻脈、呼吸困難、胸部不快感、胸痛、非心臓性胸痛、無力症、背部痛、細菌感染、悪寒、嚢胞、顔面浮腫、発熱、かぜ症候群、感染症、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位炎症、注射部位塊、注射部位疼痛、注射部位掻痒、注射部位蕁麻疹、注射部位膨疹、頸痛、疼痛、片頭痛、失神、頻脈、血管拡張、食欲不振、下痢、胃腸炎、胃腸障害、悪心、嘔吐、斑状出血、末梢浮腫、関節痛、激越、不安、錯乱、下垂足、筋緊張亢進、神経過敏、眼振、言語障害、振戦、眩暈、気管支炎、呼吸困難、声門痙攣、鼻炎、紅斑、単純疱疹、掻痒、発疹、皮膚結節、発汗、蕁麻疹、耳痛、眼障害、月経困難、尿意逼迫、または膾モニリア症である前記 [2 2] または [2 3] に記載の方法。

[2 5] 再発型の多発性硬化症に罹患しているヒト患者における酢酸グラチラマー治療の認容性を増大することが、注射部位反応の頻度を低減することを含む前記 [2 2] に記載の方法。

[2 6] 注射部位反応が、注射部位の直ぐ近傍に生じる紅斑、出血、硬結、炎症、塊、疼痛、掻痒、蕁麻疹、または膨疹である前記 [2 2] または [2 4] に記載の方法。

[2 7] 再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者において再発寛解型多発性硬化症を治療するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬の投与パターンが、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも 1 日を有する 7 日の期間にわたり 3 回行うものである使用。

[2 8] 再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者において再発寛解型多発性硬化症を治療するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬が、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも 1 日を有する 7 日の期間にわたり 3 回行う投与パターンのために製造される使用。

[2 9] 再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者において G A 治療の認容性を増大するための医薬の製造における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬の投与パターンが、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも 1 日を有する 7 日の期間にわたり 3 回行うものである使用。

[3 0] 再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者において G A 治療の認容性を増大するための医薬の調製における酢酸グラチラマーの使用であって、医薬が、治療学的に有効な用量の酢酸グラチラマーの皮下注射を、毎回の皮下注射の間に少なくとも 1 日を有する 7 日の期間にわたり 3 回行う投与パターンのために製造される使用。

[3 1] 毎回の皮下注射の間に少なくとも 1 日を有する 7 日の期間にわたる 3 回の皮下注射による、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される

10

20

30

40

50

患者における再発寛解型多発性硬化症の治療において使用するための酢酸グラチラマー。

[3 2] 毎回の皮下注射の間に少なくとも1日を有する7日の期間にわたる3回の皮下注射による、再発寛解型多発性硬化症に罹患しているヒト患者、または最初の臨床エピソードを経験し、臨床的に確定された多発性硬化症を発症する危険性が高いと判断される患者におけるGA治療の認容性の増大において使用するための酢酸グラチラマー。

フロントページの続き

早期審理対象出願

- (74)代理人 100153051
弁理士 河野 直樹
- (74)代理人 100140176
弁理士 砂川 克
- (74)代理人 100124394
弁理士 佐藤 立志
- (74)代理人 100112807
弁理士 岡田 貴志
- (74)代理人 100111073
弁理士 堀内 美保子
- (72)発明者 クリンガー、エティー
イスラエル国、39930 テル・アビブ、アガダティ・ストリート 16

合議体

審判長 關 政立
審判官 新留 素子
審判官 齋藤 恵

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0161566(US,A1)
米国特許出願公開第2007/0149541(US,A1)
Journal of the Neurological Sciences, 2002年,
Vol.197, p.51-55
Clinical Neuropharmacology, 2002年, Vol.25, No.
1, p.11-15
Multiple sclerosis, 2008年, Vol.14, Suppl.1, S29
6, P902
Neurology, 2009年 3月, Vol.72, No.11, Suppl.3, p.A
317, P06.141
モダン フィジシャン, 2004年, Vol.24, No.12, p.1896-1901

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K38/00-58
A61K9/00-72
A61K47/00-48
CA/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)
JMEDPlus/JST7580/JSTPlus(JDream3)