

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【公表番号】特表2017-537083(P2017-537083A)

【公表日】平成29年12月14日(2017.12.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-048

【出願番号】特願2017-525408(P2017-525408)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4045 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 0 7
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/4045
 G 0 1 N 33/53 F

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月9日(2018.11.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メラトニンアゴニストを含む、多発性硬化症（MS）を治療し、もしくはその発症リスクを軽減し、またはMSを有する対象におけるMSの季節性悪化を治療し、もしくはその発症リスクを軽減するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、必要とされる対象に治療有効量のメラトニンアゴニストを投与することを含む方法において使用される、医薬組成物。

【請求項 2】

前記方法が、
対象からの試料中のメラトニン（例えば、6 - スルファトキシメラトニン（6 - SM））のレベルを検出すること；
前記試料中のメラトニンのレベルと、MSの季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有する対照対象（例えば、MSを有する対象）におけるメラトニンのレベルを表すメラトニンの参照レベルとを比較すること；および
前記試料中のメラトニンのレベルが前記参照レベル未満である場合、MSの季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有するとして前記対象を同定すること
をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

メラトニンの前記参照レベルは、クレアチニン 1 mg 当たり 20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、または 24 ng であり、またはそれに対応する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン（（S）- N - [2 - （1，6，7，8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5，4 - b] フラン - 8 - イル）エチル] プロピオンアミド）、アゴメラチン（N - [2 - （7 - メトキシナフタレン - 1 - イル）エチル] アセトアミド）、タシメルテオン（（1R，2R）- N - [2 - （2，3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル）シクロプロピルメチル] プロパンアミド）、またはTIK - 301（LY - 156735）（N - [（2R）- （6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル）プロピル] アセトアミド）である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記対象が、MSの季節性悪化の既往歴を有し、そのMSの季節性悪化に伴う1つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記方法が、REV - ERBアゴニストまたはRORアゴニストを投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記メラトニンアゴニストを、経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または髄腔内投与する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

メラトニンアゴニストを含む、多発性硬化症（MS）を有する対象におけるMSの季節性悪化を治療、またはその発症リスクを軽減するための医薬組成物。

【請求項 9】

前記対象が、参照レベル未満のメラトニンのレベルを有する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

メラトニンの前記参照レベルが、クレアチニン 1 mg 当たり 20、20.5、21、2

1.5、22、22.5、23、23.5、または24 ngであり、またはそれに対応する、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン((S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド)、アゴメラチン(N-[2-(7-メトキシナフタレン-1-イル)エチル]アセトアミド)、タシメルテオン((1R,2R)-N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)シクロプロピルメチル]プロパンアミド)、またはTIK-301(LY-156735)(N-[(2R)-(6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)プロピル]アセトアミド)である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記対象が、MSの季節性悪化の既往歴を有し、そのMSの季節性悪化に伴う1つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記組成物中にREV-ERBアゴニストまたはRORアゴニストを含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項14】

経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または髄腔内投与するように配合される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項15】

多発性硬化症(MS)の季節性悪化を発症するリスクを低減させるためのメラトニンアゴニストによる治療のための対象を同定する方法であって、

___MSを有する対象を選択すること；

___前記対象からの試料中のメラトニン(例えば、6-スルファトキシメラトニン(6-SM))のレベルを検出すること；

___前記試料中のメラトニンのレベルと、MSの季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有する対照対象(例えば、MSを有する対象)におけるメラトニンのレベルを表すメラトニンの参照レベルとを比較すること；および

___前記試料中のメラトニンのレベルが前記参照レベル未満である場合、MSの季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有するとして前記対象を同定することを含む方法。

【請求項16】

メラトニンの前記参照レベルが、クレアチニン1mg当たり20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、または24 ngであり、またはそれに対応する、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン((S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド)、アゴメラチン(N-[2-(7-メトキシナフタレン-1-イル)エチル]アセトアミド)、タシメルテオン((1R,2R)-N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)シクロプロピルメチル]プロパンアミド)、またはTIK-301(LY-156735)(N-[(2R)-(6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)プロピル]アセトアミド)である、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記対象が、MSの季節性悪化の既往歴を有し、そのMSの季節性悪化に伴う1つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、請求項15に記載の方法。

【請求項 19】

メラトニンアゴニストを含む、対象における Th 17 細胞のレベルを減少させ、および/または Tr 1 細胞のレベルを増加させるための医薬組成物。

【請求項 20】

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン((S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド)、アゴメラチン(N - [2 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) エチル] アセトアミド)、タシメルテオン((1 R , 2 R) - N - [2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) シクロプロピルメチル] プロパンアミド)、または T I K - 3 0 1 (L Y - 1 5 6 7 3 5) (N - [(2 R) - (6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) プロピル] アセトアミド)である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記対象が、自己免疫疾患を有する、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記対象が、多発性硬化症、過敏性腸疾患、クローン病、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、白斑、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群または糖尿病を有する、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記対象が、REV - ERB アゴニストまたは ROR アゴニストをさらに投与される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記メラトニンアゴニストを、経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または髄腔内投与する、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 7】

他の実施形態

本発明をその詳細な説明とともに記載してきた一方、上記説明は、本発明を説明するものであり、その範囲を限定するものではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲の範囲により定義されることを理解すべきである。他の態様、利点、および改変は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

多発性硬化症 (M S) を治療し、もしくはその発症リスクを軽減し、または M S を有する対象における M S の季節性悪化を治療し、もしくはその発症リスクを軽減する方法であって、必要とされる対象に治療有効量のメラトニンアゴニストを投与することを含む方法。

[2]

対象からの試料中のメラトニン (例えば、6 - スルファトキシメラトニン (6 - S M)) のレベルを検出すること；
前記試料中のメラトニンのレベルと、M S の季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有する対照対象 (例えば、M S を有する対象) におけるメラトニンのレベルを表すメラトニンの参照レベルとを比較すること；および
前記試料中のメラトニンのレベルが前記参照レベル未満である場合、M S の季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有するとして前記対象を同定すること

をさらに含む、上記 [1] に記載の方法。

[3]

メラトニンの前記参照レベルは、クレアチニン 1 m g 当たり 2 0、2 0 . 5、2 1、2 1 . 5、2 2、2 2 . 5、2 3、2 3 . 5、または 2 4 n g であり、またはそれに対応する、上記 [2] に記載の方法。

[4]

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン ((S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド)、アゴメラチン (N - [2 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) エチル] アセトアミド)、タシメルテオン ((1 R , 2 R) - N - [2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) シクロプロピルメチル] プロパンアミド)、または T I K - 3 0 1 (L Y - 1 5 6 7 3 5) (N - [(2 R) - (6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) プロピル] アセトアミド) である、上記 [1] に記載の方法。

[5]

前記対象が、M S の季節性悪化の既往歴を有し、その M S の季節性悪化に伴う 1 つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、上記 [1] に記載の方法。

[6]

R E V - E R B アゴニストまたは R O R アゴニストを投与することをさらに含む、上記 [1] に記載の方法。

[7]

前記メラトニンアゴニストを、経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または髄腔内投与する、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の方法。

[8]

多発性硬化症 (M S) を有する対象における M S の季節性悪化の治療、またはその発症リスクの軽減に使用されるメラトニンアゴニスト。

[9]

前記対象が、参照レベル未満のメラトニンのレベルを有する、上記 [8] に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。

[1 0]

メラトニンの前記参照レベルが、クレアチニン 1 m g 当たり 2 0、2 0 . 5、2 1、2 1 . 5、2 2、2 2 . 5、2 3、2 3 . 5、または 2 4 n g であり、またはそれに対応する、上記 [9] に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。

[1 1]

ラメルテオン ((S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド)、アゴメラチン (N - [2 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) エチル] アセトアミド)、タシメルテオン ((1 R , 2 R) - N - [2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) シクロプロピルメチル] プロパンアミド)、または T I K - 3 0 1 (L Y - 1 5 6 7 3 5) (N - [(2 R) - (6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) プロピル] アセトアミド) である、上記 [8] の使用されるメラトニンアゴニスト。

[1 2]

前記対象が、M S の季節性悪化の既往歴を有し、その M S の季節性悪化に伴う 1 つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、上記 [8] に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。

[1 3]

R E V - E R B アゴニストまたは R O R アゴニストを含む組成物中に存在する、上記 [8] に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。

[1 4]

経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または髄腔内投与するように配合される、上記 [8] の使用されるメラトニンアゴニスト。

[1 5]

多発性硬化症 (M S) の季節性悪化を発症するリスクを低減させるためのメラトニンアゴニストによる治療のための対象を同定する方法であって、

M S を有する対象を選択すること；

前記対象からの試料中のメラトニン (例えば、6 - スルファトキシメラトニン (6 - S M)) のレベルを検出すること；

前記試料中のメラトニンのレベルと、M S の季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有する対照対象 (例えば、M S を有する対象) におけるメラトニンのレベルを表すメラトニンの参照レベルとを比較すること；

前記試料中のメラトニンのレベルが前記参照レベル未満である場合、M S の季節性悪化を有し、または発症する増加リスクを有するとして前記対象を同定すること；および場合により、メラトニンアンタゴニストを前記対象に投与することを含む方法。

[1 6]

メラトニンの前記参照レベルが、クレアチニン 1 m g 当たり 2 0、2 0 . 5、2 1、2 1 . 5、2 2、2 2 . 5、2 3、2 3 . 5、または 2 4 n g であり、またはそれに対応する、上記 [1 5] に記載の方法。

[1 7]

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン ((S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド)、アゴメラチン (N - [2 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) エチル] アセトアミド)、タシメルテオン ((1 R , 2 R) - N - [2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) シクロプロピルメチル] プロパンアミド)、または T I K - 3 0 1 (L Y - 1 5 6 7 3 5) (N - [(2 R) - (6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) プロピル] アセトアミド) である、上記 [1 5] に記載の方法。

[1 8]

前記対象が、M S の季節性悪化の既往歴を有し、その M S の季節性悪化に伴う 1 つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、上記 [1 5] に記載の方法。

[1 9]

R E V - E R B アゴニストまたは R O R アゴニストを投与することをさらに含む、上記 [1 5] に記載の方法。

[2 0]

前記メラトニンアゴニストを、経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または髄腔内投与する、上記 [1 5] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の方法。

[2 1]

対象における T h 1 7 細胞のレベルを減少させ、および / または T r 1 細胞のレベルを増加させる方法であって、必要とされる対象に治療有効量のメラトニンアゴニストを投与することを含む方法。

[2 2]

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン ((S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド)、アゴメラチン (N - [2 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) エチル] アセトアミド)、タシメルテオン ((1 R , 2 R) - N - [2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) シクロプロピルメチル] プロパンアミド)、または T I K - 3 0 1 (L Y - 1 5 6 7 3 5) (N - [(2 R) - (6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール

- 3 - イル) プロピル] アセトアミド) である、上記 [2 1] に記載の方法。

[2 3]

前記対象が、自己免疫疾患を有する、上記 [2 1] に記載の方法。

[2 4]

前記対象が、多発性硬化症、過敏性腸疾患、クローン病、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、白斑、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群または糖尿病を有する、上記 [2 3] に記載の方法。

[2 5]

REV - ERB アゴニストまたは ROR アゴニストを投与することをさらに含む、上記 [2 1] に記載の方法。

[2 6]

前記メラトニンアゴニストを、経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または髄腔内投与する、上記 [2 1] ~ [2 5] のいずれか一項に記載の方法。

专利名称(译)	褪黑激素在自身免疫性疾病中的作用		
公开(公告)号	JP2017537083A5	公开(公告)日	2018-12-20
申请号	JP2017525408	申请日	2015-11-12
[标]申请(专利权)人(译)	激光ブリガムアンドウィメンズホスピタルインコーポレイテッド 布赖汉姆妇女医院		
申请(专利权)人(译)	在布莱根妇女医院公司		
[标]发明人	ファレスマウレシオ キンタナフランシスコジェイ コレエールジョージ		
发明人	ファレス,マウレシオ キンタナ,フランシスコ ジェイ. コレエール,ジョージ		
IPC分类号	A61K45/00 A61P25/00 A61P43/00 A61P37/02 A61P1/04 A61P17/06 A61P17/00 A61P19/02 A61P29/00 A61K45/06 A61P3/10 A61K31/165 A61K31/343 A61K31/4045 G01N33/53		
CPC分类号	A61K31/165 A61K31/202 A61K31/343 A61K31/4045 A61K45/06 A61P1/04 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00 A61P25/28 A61P29/00 C07D209/16 G01N33/74 G01N2800/285 G01N2800/50 G01N2800/52		
FI分类号	A61K45/00 A61P25/00 A61P43/00.111 A61P43/00.105 A61P43/00.107 A61P37/02 A61P1/04 A61P17/06 A61P17/00 A61P19/02 A61P29/00 A61P29/00.101 A61P43/00.121 A61K45/06 A61P3/10 A61K31/165 A61K31/343 A61K31/4045 G01N33/53.F		
F-TERM分类号	4C084/AA17 4C084/AA20 4C084/MA52 4C084/MA59 4C084/MA65 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZA021 4C084/ZA681 4C084/ZA891 4C084/ZA961 4C084/ZB071 4C084/ZB111 4C084/ZB151 4C084/ZC351 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C084/ZC751 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA05 4C086/BA06 4C086/BC13 4C086/GA16 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/MA52 4C086/MA59 4C086/MA65 4C086/MA66 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086/ZA68 4C086/ZA89 4C086/ZA96 4C086/ZB07 4C086/ZB11 4C086/ZB15 4C086/ZC35 4C086/ZC41 4C086/ZC75 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/GA02 4C206/GA28 4C206/KA04 4C206/MA01 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/MA72 4C206/MA79 4C206/MA85 4C206/MA86 4C206/NA05 4C206/NA14 4C206/ZA02 4C206/ZA68 4C206/ZA89 4C206/ZA96 4C206/ZB07 4C206/ZB11 4C206/ZB15 4C206/ZC35 4C206/ZC41 4C206/ZC75		
代理人(译)	小林 浩 鈴木康仁		
优先权	62/078473 2014-11-12 US		
其他公开文献	JP2017537083A		

摘要(译)

一种在患有多发性硬化症 (MS) 的受试者中治疗或降低其发生MS季节性恶化的风险的方法, 其包括向受试者施用褪黑激素激动剂。

メラトニンの前記参照レベルは、クレアチニン1mg当たり2.0、2.0、5、2.1、2.1、2.5、2.2、2.5、2.3、2.3、5、または2.4ngであり、またはそれに対応する。上記[9]に記載の方法。

[4]

前記メラトニンアゴニストが、ラメルテオン((S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド)、アゴメラチン(N-[2-(7-メトキシオクサレン-1-イル)エチル]アセトアミド)、タシメルテオン((1R,2R)-N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)シクロプロピルメチル]プロパンアミド)、またはTIK-301(LY-156735)(N-[2R)-(6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドル-3-ニール)プロピル]アセトアミド)である、上記[1]に記載の方法。

[5]

前記対象が、MSの季節性悪化の既往歴を有し、そのMSの季節性悪化に伴う1つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、上記[1]に記載の方法。

[6]

REV-ERBアゴニストまたはROREアゴニストを投与することをさらに含む、上記[1]に記載の方法。

[7]

前記メラトニンアゴニストを、経口投与、経鼻腔投与、静脈内投与、または経腔内投与する、上記[1]-[6]のいずれか一項に記載の方法。

[8]

多発性硬化症(MS)を有する対象におけるMSの季節性悪化の治療、またはその発症リスクの軽減に使用されるメラトニンアゴニスト。

[9]

前記対象が、参照レベル未満のメラトニンのレベルを有する、上記[8]に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。

[10]

メラトニンの前記参照レベルが、クレアチニン1mg当たり2.0、2.0、5、2.1、2.1、2.5、2.2、2.5、2.3、2.3、5、または2.4ngであり、またはそれに対応する。上記[9]に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。

[11]

ラメルテオン((S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド)、アゴメラチン(N-[2-(7-メトキシオクサレン-1-イル)エチル]アセトアミド)、タシメルテオン((1R,2R)-N-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)シクロプロピルメチル]プロパンアミド)、またはTIK-301(LY-156735)(N-[2R)-(6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドル-3-ニール)プロピル]アセトアミド)である、上記[8]の使用されるメラトニンアゴニスト。

[12]

前記対象が、MSの季節性悪化の既往歴を有し、そのMSの季節性悪化に伴う1つ以上の症状を有し、低いメラトニンレベルを有し、低メラトニンの季節が生じており、もしくは生じつつある気候中で生活しており、またはメラトニンレベルが通常低い気候中で生活している、上記[8]に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。

[13]

REV-ERBアゴニストまたはROREアゴニストを高組成物中に存在する、上記[8]に記載の使用されるメラトニンアゴニスト。