

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-554692

(P2023-554692A)

(43)公表日 令和5年12月28日(2023.12.28)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 0 7 6
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	

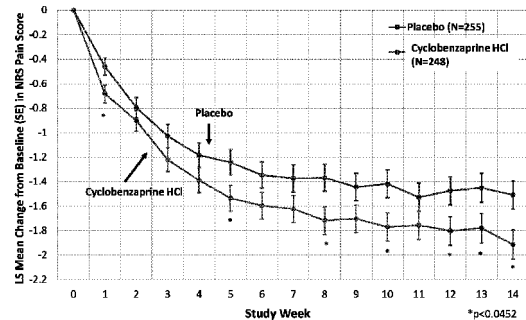
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全25頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-542924(P2023-542924)	(71)出願人	522434141 トニックス ファーマシューティカルズ ホールディング コーポレーション アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 9 2 8 , チャタム , メイン ストリート 2 6 , スイート 1 0 1
(86)(22)出願日	令和3年12月7日(2021.12.7)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85)翻訳文提出日	令和5年8月23日(2023.8.23)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86)国際出願番号	PCT/US2021/062244	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87)国際公開番号	WO2022/125572	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開日	令和4年6月16日(2022.6.16)	(74)代理人	230113332
(31)優先権主張番号	63/122,469		
(32)優先日	令和2年12月7日(2020.12.7)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 線維筋痛症のためのシクロベンザプリン処置

(57)【要約】

線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害、および/または疲労のその関連症状のうちの1またはこれより多くを処置するための方法であって、上記方法は、それを必要とする被験体に、経粘膜投与によって1つまたはこれより多い投与単位において1日あたり5.6mg シクロベンザプリンHClを投与する工程を包含し、上記シクロベンザプリンHClは、共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を処置するための方法であって、前記方法は、それを必要とする被験体に、経粘膜投与によって1つまたはこれより多い投与単位において1日あたり5.6mg シクロベンザプリンHClを投与する工程を包含し、前記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンおよび25%±2% マンニトール共晶、65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% - マンニトールと65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶との混合物、ならびに65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択される共晶の形態にあり、前記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む、方法。

10

【請求項 2】

前記シクロベンザプリンHCl共晶は、75%±2% シクロベンザプリンおよび25%±2% マンニトール共晶を含む、請求項1に記載の処置のための方法。

【請求項 3】

前記マンニトールは、 - マンニトールである、請求項2に記載の処置のための方法。

【請求項 4】

前記シクロベンザプリンHCl共晶を含む前記1つまたはこれより多い投与単位は、2投与単位であり、各投与単位は、2.8mgのシクロベンザプリンHClを含む、請求項1または2に記載の処置のための方法。

20

【請求項 5】

線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状の処置を、それを必要とする被験体において行うための多変量用量方法であって、前記方法は、

約2週間にわたって毎日、前記被験体へと2.8mgのシクロベンザプリンHClを含む1つまたはこれより多い第1の投与単位；および

必要なだけ長く毎日、前記被験体へと5.6mgのシクロベンザプリンHClを含む1つまたはこれより多い第2の投与単位、

を経粘膜投与する工程を包含し、

ここで前記シクロベンザプリンHClは、共晶の形態にあり、前記投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む、方法。

30

【請求項 6】

前記1つまたはこれより多い第2の投与単位は、前記1つまたはこれより多い第1の投与単位の投与後に投与される、請求項5に記載の処置のための方法。

【請求項 7】

前記第1の投与単位のシクロベンザプリンHClおよび前記第2の投与単位のシクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンおよび25%±2% マンニトールを含む共晶の形態にある、請求項5または6に記載の処置のための方法。

【請求項 8】

前記マンニトールは、 - マンニトールである、請求項5～7に記載の処置のための方法。

40

【請求項 9】

シクロベンザプリンHCl共晶の前記1つまたはこれより多い投与単位は、就寝時に投与される、請求項1～8のいずれか1項に記載の処置のための方法。

【請求項 10】

前記シクロベンザプリンHCl共晶を含む前記投与単位は全て、就寝時に投与される、請求項1～8のいずれか1項に記載の処置のための方法。

【請求項 11】

前記経粘膜投与は、舌下、口内、鼻内または、または口蓋を含む、請求項1および8のい

50

ずれか 1 項に記載の処置のための方法。

【請求項 1 2】

前記経粘膜投与は、舌下である、請求項 1 1 に記載の処置のための方法。

【請求項 1 3】

前記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、T R I S 緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ポレート、ヒドロキシド、シリケート、ニトレート、溶存アンモニア、炭酸水素塩、およびスルフィドからなる群より選択される、請求項 1 および 8 のいずれか 1 項に記載の処置のための方法。

10

【請求項 1 4】

前記塩基性化薬剤は、リン酸水素二カリウムである、請求項 1 3 に記載の処置のための方法。

【請求項 1 5】

前記処置は、疼痛を低減する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の処置のための方法。

【請求項 1 6】

前記疼痛は、数値評価スケールを使用して、プラシーボ群と比較して、ベースラインスコアからの毎日の疼痛日記重篤度スコア変化によって測定される、請求項 1 5 に記載の処置のための方法。

20

【請求項 1 7】

前記疼痛は、30%を超えて低減される、請求項 1 5 に記載の処置のための方法。

【請求項 1 8】

処置は、睡眠の質を改善するか、または睡眠障害を低減する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の処置のための方法。

【請求項 1 9】

前記処置は、疲労を低減する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の処置のための方法。

【請求項 2 0】

前記被験体はヒトである、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の処置のための方法。

30

【請求項 2 1】

線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を有すると考えられる被験体を処置することにおける使用のための組成物であって、前記組成物は、経粘膜投与に適しており、1つまたはこれより多い投与単位において5.6mg シクロベンザプリンHClを含み、前記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% マンニトール共晶、65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% -マンニトール共晶、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% -マンニトールと65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% -マンニトール共晶との混合物、または65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% -マンニトール共晶の外層と -マンニトールの内層とを含む顆粒を含む共晶の形態にあり、前記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む、組成物。

40

【請求項 2 2】

前記シクロベンザプリンHCl共晶は、75%±2% シクロベンザプリンおよび25%±2% マンニトールを含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記マンニトールは、-マンニトールである、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物は、2投与単位として投与され、各投与単位は、2.8mgのシクロベンザプ

50

リン H C 1 を含む、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物は、就寝時に投与される、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記経粘膜投与は、舌下、口内、鼻内または口蓋を含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記経粘膜投与は舌下である、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、T R I S 緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ボレート、ヒドロキシド、シリケート、ニトレート、溶存アンモニア、炭酸水素塩、およびスルフィドからなる群より選択される、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記塩基性化薬剤は、リン酸カリウム（二塩基性）である、請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記関連症状は、疼痛である、請求項 2 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記疼痛は、数値評価スケールを使用して、プラシーボ群と比較して、ベースラインスコアからの毎日の疼痛日記重篤度スコア変化によって測定される、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記疼痛は、3 0 % を超えて低減される、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記関連症状は、睡眠障害である、請求項 2 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記関連症状は、疲労である、請求項 2 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

背景

シクロベンザプリン、または 3 - (5 H - ジベンゾラ [a , d] シクロヘプテン - 5 - イリデン) - N , N - ジメチル - 1 プロパンアミンは、局所起源の急性筋痙攣の処置のために 1 9 7 7 年に米国食品医薬品局によって最初に承認された (K a t z a n d D u b e , 1 9 8 8) 。

【0 0 0 2】

米国において推定 6 0 0 万 ~ 1 2 0 0 万人の成人が線維筋痛症を有し、そのうちの 9 0 % は女性である。線維筋痛症は、中枢神経系障害と考えられており、症状としては、慢性的な広範囲の疼痛、体力の回復が認められない睡眠 (nonrestorative sleep) 、疲労、低下した認知および気分障害が挙げられる。これらの症状は、末梢傷害の非存在下での中枢神経系における不適切な疼痛シグナル伝達から生じると考えられる。線維筋痛症は、患者が低レベルの健康関連のクオリティ・オブ・ライフ (例えば、日常の機能低下および仕事への差し障り (例えば、生産性の低下および能力障害) を呈する、生活の全ての領域において顕著な障害を引き起こす。線維筋痛症患者の半数未満しか現在の 3 種の F D A 承認薬から完全な軽減を受けられないことから、線維筋痛症を処置する未だ満たされていないニーズが存在する。さらに、麻薬系鎮痛薬および処方睡眠補助薬 (p r e s c r i p t i o n s l e e p a i d) の実質的な適応外使用が存在する。診断された者のうち、1 / 3 超が、処置の手段として処方オピオイドを使用している。シクロベンザプリン H

50

C1は、本開示の種々の実施形態において記載されるように、この未だ満たされていないニーズを満たし、線維筋痛症に罹患している被験体の疼痛、睡眠の質および疲労を改善する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本開示の要旨

本開示の1つの局面は、線維筋痛症ならびに特に疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状のうちの1またはこれより多くを処置する方法であって、上記方法は、それを必要とする被験体に、経粘膜投与によって1つまたはこれより多い投与単位において1日あたり5.6mg シクロベンザプリンHClを投与する工程を包含し、上記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む方法を提供する。

10

【0004】

本開示の別の局面は、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を処置する方法であって、上記方法は、それを必要とする被験体に、経粘膜投与によって1つまたはこれより多い投与単位において1日あたり5.6mg シクロベンザプリンHClを投与する工程を包含し、上記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む方法を提供する。

20

【0005】

本開示のいくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンHCl共晶は、代わりに、65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% - マンニトールと65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶との混合物、ならびに65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択され得る。本開示の「シクロベンザプリンHCl共晶」が、これらの共晶または顆粒のうちのいずれかに言及することは、理解されるべきである。

30

【0006】

本開示のいくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンHCl共晶を含む1つまたはこれより多い投与単位は、2投与単位であり、各投与単位は、2.8mgのシクロベンザプリンHClを含む。

【0007】

本開示の別の局面は、線維筋痛症ならびに特に疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状のうちの1つまたはこれより多い処置を、それを必要とする被験体において行う多変量用量方法であって、上記方法は、

約2週間にわたって毎日、前記被験体へと2.8mgのシクロベンザプリンHClを含む1つまたはこれより多い第1の投与単位；および

40

必要なだけ長く毎日、上記被験体へと5.6mgのシクロベンザプリンHClを含む1つまたはこれより多い第2の投与単位、

を経粘膜投与する工程を包含し、

ここで上記シクロベンザプリンHClは、共晶の形態にあり、

ここで上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む

方法を提供する。

【0008】

本開示の別の局面は、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状の処置を、それを必要とする被験体において行う多変量用量方法であって、上記方法は、

50

約 2 週間にわたって毎日、前記被験体へと 2 . 8 m g のシクロベンザプリン H C 1 を含む 1 つまたはこれより多い第 1 の投与単位 ; および

必要なだけ長く毎日、前記被験体へと 5 . 6 m g のシクロベンザプリン H C 1 を含む 1 つまたはこれより多い第 2 の投与単位、

を経粘膜投与する工程を包含し、

上記 1 つまたはこれより多い第 2 の投与単位は、上記 1 つまたはこれより多い第 1 の投与単位の 2 週間の投与後に投与され、

ここで上記シクロベンザプリン H C 1 は、共晶の形態にあり、

ここで上記 1 つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む

方法を提供する。

10

【 0 0 0 9 】

本開示の別の局面は、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および / または疲労のその関連症状の処置を、それを必要とする被験体において行う多変量用量方法であって、上記方法は、

約 2 週間にわたって毎日、前記被験体へと 2 . 8 m g のシクロベンザプリン H C 1 を含む 1 つまたはこれより多い第 1 の投与単位 ; および

必要なだけ長く毎日、前記被験体へと 5 . 6 m g のシクロベンザプリン H C 1 を含む 1 つまたはこれより多い第 2 の投与単位、

を経粘膜投与する工程を包含し、

上記 1 つまたはこれより多い第 2 の投与単位は、上記 1 つまたはこれより多い第 1 の投与単位の 2 週間の投与後に投与され、

20

上記 1 つまたはこれより多い投与単位の各々におけるシクロベンザプリン H C 1 は、7 5 % ± 2 % シクロベンザプリンおよび 2 5 % ± 2 % マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記 1 つまたはこれより多い投与単位の各々は、塩基性化薬剤をさらに含む

方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

本開示のいくつかの実施形態において、上記第 1 の投与単位のシクロベンザプリン H C 1 共晶は、代わりに、6 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 3 5 % ± 2 %

- マンニトール共晶、7 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 2 5 % ± 2 %

- マンニトールと 6 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 3 5 % ± 2 %

- マンニトール共晶との混合物、ならびに 6 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 3 5 % ± 2 % - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択され得る。

30

【 0 0 1 1 】

本開示のいくつかの実施形態において、上記第 2 の投与単位のシクロベンザプリン H C 1 共晶は、代わりに、6 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 3 5 % ± 2 %

- マンニトール共晶、7 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 2 5 % ± 2 %

- マンニトールと 6 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 3 5 % ± 2 %

- マンニトール共晶との混合物、ならびに 6 5 % ± 2 % シクロベンザプリン H C 1 および 3 5 % ± 2 % - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択され得る。

40

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリン H C 1 共晶を含む 1 つまたはこれより多い投与単位は、毎日就寝時に投与される。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリン H C 1 共晶の投与単位は全て、毎日就寝時に投与される。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態において、上記経粘膜投与は、舌下、口内、鼻内または口蓋を含む

50

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態において、上記経粘膜投与は舌下である。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、T R I S 緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ボレート、ヒドロキシド、シリケート、ニトレート、溶存アンモニア、いくつかの有機酸の共役塩基、炭酸水素塩、およびスルフィドからなる群より選択される。

10

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、T R I S 緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウムからなる群より選択される。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸水素二カリウムである。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 α -マンニトールまたは β -マンニトールである。

20

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 α -マンニトールである。

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 β -マンニトールである。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態において、上記処置の方法は、疼痛を低減する。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態において、上記疼痛は、数値評価スケールを使用して、プラシーボ群と比較して、ベースラインスコアからの毎日の疼痛日記重篤度スコア変化 (daily diary pain severity score change) によって測定される。

30

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態において、上記疼痛は、30%を超えて低減される。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態において、上記処置の方法は、睡眠の質を改善するかまたは睡眠障害を低減する。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態において、処置の方法は、疲労を低減する。

40

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態において、上記被験体はヒトである。

【 0 0 2 8 】

本開示の別の局面は、線維筋痛症ならびに特に疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状のうちの1またはこれより多くを処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、1つまたはこれより多い投与単位において5.6 mg シクロベンザプリンHClを含み、上記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% マンニトール共晶、65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% α -マンニトール共晶、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% β -マンニトールと65%±

50

2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶との混合物、または65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒を含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む組成物を提供する。

【0029】

本開示の別の局面は、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、1つまたはこれより多い投与単位において5.6mg シクロベンザプリンHClを含み、上記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は塩基性化薬剤をさらに含む、組成物を提供する。

10

【0030】

本開示のいくつかの実施形態において、使用のための上記組成物におけるシクロベンザプリンHCl共晶は、代わりに、65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% - マンニトールと65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶との混合物、ならびに65%±2% シクロベンザプリンHClおよび35%±2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択され得る。

【0031】

いくつかの実施形態において、使用のための上記組成物におけるシクロベンザプリンHCl共晶は、75%±2% シクロベンザプリンおよび25%±2% マンニトール共晶を含む。

20

【0032】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、2投与単位において投与され、各投与単位は、共晶の形態にある2.8mgのシクロベンザプリンHClを含む。

【0033】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、就寝時に投与される。

【0034】

いくつかの実施形態において、上記経粘膜投与は、舌下、口内、鼻内または口蓋を含む。

30

【0035】

いくつかの実施形態において、上記経粘膜投与は、舌下である。

【0036】

いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、TRIS緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ボレート、ヒドロキシド、シリケート、ニトレート、溶存アンモニア、いくつかの有機酸の共役塩基、炭酸水素塩、およびスルフィドからなる群より選択される。

40

【0037】

いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、TRIS緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウムからなる群より選択される。

【0038】

いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸カリウム(二塩基性)であ

50

る。

【0039】

いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 - マンニトールまたは - マンニトールである。

【0040】

いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 - マンニトールである。

【0041】

いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 - マンニトールである。

【0042】

いくつかの実施形態において、上記関連症状は、疼痛である。

10

【0043】

いくつかの実施形態において、上記疼痛は、数値評価スケールを使用して、プラシーボ群と比較して、ベースラインスコアからの毎日の疼痛日記重篤度スコア変化によって測定される。

【0044】

いくつかの実施形態において、上記疼痛は、30%を超えて低減される。

【0045】

いくつかの実施形態において、上記関連症状は、睡眠障害である。

いくつかの実施形態において、上記関連症状は、疲労である。

【図面の簡単な説明】

20

【0046】

【図1】図1は、数値評価スケール(NRS)疼痛スコアにおいてベースラインからの最小二乗平均変化のグラフを示す。疼痛スコアを測定し、14週間にわたって1週間に1回、プラシーボ群(N=255)とシクロベンザプリンHCl群(N=248)との間で比較した。

【図2】図2は、連続応答者分析(Continuous Responder Analysis)(CRA)グラフを示す。疼痛応答者のパーセンテージに関して、カットオフ点の全範囲(例えば、0%~100%)にわたるプラシーボ群およびシクロベンザプリンHCl群における応答者の割合。

【発明を実施するための形態】

30

【0047】

詳細な説明

本開示は、いくつかの実施形態において、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および疲労のその関連症状の処置を、それを必要とする被験体において行うための方法および組成物を提供し、上記組成物は、1日1回の経粘膜投与に適しており、1つまたはこれより多い投与単位において5.6mg シクロベンザプリンHClを含み、上記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む。

【0048】

40

定義

用語「本明細書中」とは、本出願全体を意味する。

【0049】

本明細書中で別段定義されなければ、本出願において使用される科学用語および技術用語は、当業者によって一般に理解される意味を有するものとする。矛盾する場合には、本明細書が定義を含め、優先する。

【0050】

本明細書で記載される実施形態のうちのいずれも、本開示の種々の局面および本明細書の種々の部分(実施例においてのみ記載される実施形態を含む)の下で記載されるものを含め、明示的に放棄されるかまたは不適切でなければ、本開示の1つまたはこれより多い

50

他の実施形態と組み合わせられ得ることは、理解されるべきである。実施形態の組み合わせは、多数の従属請求項を介して特許請求されるそれらの具体的な組み合わせに限定されない。

【0051】

本出願において言及される刊行物、特許および公開された特許出願は全て、具体的に本明細書に参考として援用される。矛盾する場合、本明細書がその具体的な定義を含め、優先する。

【0052】

本明細書全体を通じて、語句「含む、包含する (comprise)」または「含む、包含する (comprises)」もしくは「含む、包含する (comprising)」のようなバリエーションは、述べられた整数（もしくは構成要素）または整数（もしくは構成要素）の群の包含を示唆するが、いかなる他の整数（もしくは構成要素）または整数（もしくは構成要素）の群の排除をも示唆しないことが理解される。

10

【0053】

用語「含む、包含する (including)」とは、本明細書で使用される場合、「が挙げられるが、これらに限定されない (including but not limited to)」を意味する。「含む、包含する (including)」および「が挙げられるが、これらに限定されない」は、交換可能に使用される。従って、これらの用語は、述べられた整数（もしくは構成要素）または整数（もしくは構成要素）の群の包含を示唆するが、いかなる他の整数（もしくは構成要素）または整数（もしくは構成要素）の群の排除をも示唆しないことが理解される。

20

【0054】

本明細書中で使用される場合、用語「約」とは、値またはパラメーターであって、その値またはパラメーター自体に関する実施形態を含む（および記載する）ものに言及する。例えば、「約 X」に言及する記載は、「X」の記載を包含する。本明細書中で使用される場合、用語「約」は、その有効数字の範囲内の $\pm 10\%$ の変動を許容する。

【0055】

用語「例えば (e.g.)」または「例えば (for example)」の後に続く任意の例は、網羅的または限定であるとは意味されない。

【0056】

文脈によって別段要求されなければ、単数の用語は、複数形を包含するものとし、複数形の用語は、単数形を包含するものとする。

30

【0057】

冠詞「a (1つの、ある)」、「an (1つの、ある)」および「the (上記、この、その)」は、その冠詞の文法上の対象の1または1より大きい（すなわち、少なくとも1）に言及するために、本明細書で使用される。

【0058】

開示される数値範囲およびパラメーターが概算値であるにもかかわらず、具体例の中で示される数値は、可能な限り正確に報告される。しかし、任意の数値は、それらそれぞれの試験測定において見出される標準偏差から必然的に生じるある特定の誤差を本質的に含む。さらに、本明細書で開示される全ての範囲は、その中に包含される任意のおよび全ての部分範囲を包含することが理解されるべきである。例えば、「1~10」という述べられた範囲は、最小値1と最大値10との間（および両端を含む）の任意のおよび全ての部分範囲；すなわち、最小値1または1より大きい値（例えば、1~6.1）で始まって、最大値10または10未満の値（例えば、5.5~10）で終わる全ての部分範囲を包含すると考えられるべきである。

40

【0059】

マーカッシュグループまたは選択肢の他のグループ分けの点から局面および実施形態が記載される場合、本出願は、全体として列挙されたグループ全体を包含するのみならず、そのグループの各メンバー、その主要なグループの個々および全ての考えられる下位グ

50

ループ、ならびにそのグループメンバーの 1 またはこれより多くを欠いているその主要なグループをも包含する。

【 0 0 6 0 】

例示的な方法および材料が本明細書で記載されるが、本明細書で記載されるものに類似または等価な方法および材料がまた、種々の局面および実施形態の実施または試験において使用され得る。その材料、方法、および例は、例証に過ぎず、限定であることは意図されない。

【 0 0 6 1 】

本開示がより容易に理解されるために、ある特定の用語が先ず定義される。これらの定義は、当業者によって理解されるように、本開示の残りの部分に鑑みて読んで理解されるべきである。別段定義されなければ、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。さらなる定義は、詳細な説明全体に示される。

10

【 0 0 6 2 】

本明細書中で使用される場合、用語「処置する」およびその同族語 (cognate) は、線維筋痛症またはそれにおける少なくとも 1 つの認められる症状の完全なまたは部分的な改善または調節に言及する。いくつかの実施形態において、「少なくとも 1 つの認められる症状を処置する」は、疼痛の低減に言及する。いくつかの実施形態において、「処置する」は、線維筋痛症の関連症状としての疼痛スコアの改善、すなわち、疼痛の低減に言及する。いくつかの実施形態において、「少なくとも 1 つの認められる症状を処置する」は、睡眠障害の低減に言及する。いくつかの実施形態において、「処置する」は、睡眠の質の改善に言及する。いくつかの実施形態において、「少なくとも 1 つの認められる症状を処置する」は、疲労の低減に言及する。いくつかの実施形態において、「処置する」は、これらの関連症状の文脈において「大いに改善 (much improved)」または「非常に改善 (very much improved)」に言及する。

20

【 0 0 6 3 】

本開示の実施形態において、シクロベンザプリン HCl 共晶は、塩基性化薬剤とともに投与される。例えば、WO 2013 / 188847 (本明細書に参考として援用される) を参照のこと。

【 0 0 6 4 】

本開示のいくつかの実施形態に含まれる「塩基性化薬剤 (basifying agent)」は、リン酸二水素カリウム (リン酸一カリウム、一塩基性リン酸カリウム、 KH_2PO_4)、リン酸水素二カリウム (リン酸二カリウム、二塩基性リン酸カリウム、 K_2HPO_4)、リン酸三カリウム (K_3PO_4)、リン酸二水素ナトリウム (リン酸一ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、 NaH_2PO_4)、リン酸水素二ナトリウム (リン酸二ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4)、リン酸三ナトリウム (Na_3PO_4)、炭酸水素塩または炭酸塩、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ポレート、ヒドロキシド、シリケート、ニトレート、溶存アンモニア、いくつかの有機酸の共役塩基 (炭酸水素塩を含む)、およびスルフィドからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム (リン酸一カリウム、一塩基性リン酸カリウム、 KH_2PO_4) またはリン酸水素二カリウム (リン酸二カリウム、二塩基性リン酸カリウム、 K_2HPO_4) である。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、錠剤中の成分 (および賦形剤) であり、上記塩基性化薬剤は、その錠剤が粘液性物質の中に分散されている時間の間にその効果を発揮する一方で、製剤の一部が、その錠剤がその粘液性物質の中に溶解した後にその粘液性物質の中におよび一定時間にわたって溶解している。シクロベンザプリン HCl に対してその特定の効果を有する塩基性化薬剤は、リン酸水素二カリウム (K_2HPO_4) である。シクロベンザプリン HCl に対して特定の効果を有する別の塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム (KH_2PO_4) である。シクロベンザプリン HCl に対して特定の効果を有する別の塩基性化薬剤は、リン酸水素二ナトリウム (Na_2H

30

40

50

P O₄)である。シクロベンザプリンH C 1に対して特定の効果を有する別の塩基性化薬剤は、クエン酸三カリウムである。シクロベンザプリンH C 1に対して特定の効果を有する別の塩基性化薬剤は、クエン酸三ナトリウムである。

【0065】

いくつかの実施形態において、本開示のシクロベンザプリンH C 1共晶は、上記の段落 [0005]に言及される共晶または顆粒のうちの1つからなる群より選択される。本開示のいくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1は、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2% マンニトール共晶の形態にある。本開示のいくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1は、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2% - マンニトール共晶の形態にある。例えば、W O 2 0 1 4 / 1 4 5 1 5 6 (本明細書に参考として援用される)を参照のこと。

10

【0066】

本明細書中で使用される場合、用語「共晶」または「共晶の形態にある」とは、同じ成分から構成される任意の他の組成物より低い温度で融解する、単一の化学組成を有する化合物または元素の混合物をいう。共晶を含む組成物は、共晶組成物として公知であり、その融解温度は、共晶温度として公知である。共晶組成物はしばしば、それらの非共晶対応物より高い安定性および/または溶解速度を有する。共晶は溶解を増強することから、それらは、固体分散物および分散系において透過性を増大させるために使用され得る。

【0067】

任意の適切な経粘膜投与経路は、被験体に本開示の投与単位を提供するために使用され得る。例えば、舌下、口内、鼻内、口蓋などを含む経粘膜投与は、適切な場合に使用され得る。いくつかの実施形態において、投与形態は、舌下錠、舌下フィルム、液体、舌下散剤、または舌下スプレー液剤である。

20

【0068】

処置するための方法

いくつかの実施形態において、本開示は、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を処置するための方法であって、上記方法は、それを必要とする被験体に、経粘膜投与によって1つまたはこれより多い投与単位において1日あたり5 . 6 m g シクロベンザプリンH C 1を投与する工程を包含し、上記シクロベンザプリンH C 1は、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1共晶は、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2% - マンニトール共晶である。

30

【0069】

いくつかの他の実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1は、65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2% - マンニトールと65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶との混合物、ならびに65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択される共晶の形態にある。いくつかの実施形態において、上記共晶は、65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶である。いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1共晶は、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2% - マンニトール共晶と65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶との混合物である。いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1共晶は、65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒である。

40

【0070】

いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1共晶は、1つまたはこれ

50

より多い投与単位として投与される。いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1共晶は、2投与単位において投与される。いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンH C 1共晶は、2投与単位において投与され、各投与単位は、2.8mgのシクロベンザプリンH C 1を含む。

【0071】

別の局面では、線維筋痛症ならびに特に疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状のうちの1つまたはこれより多い処置を、それを必要とする被験体において行う多変量用量方法であって、上記方法は、

約2週間にわたって毎日、上記被験体へと第1の投与単位の1またはこれより多くにおいて2.8mgのシクロベンザプリンH C 1を；および

必要なだけ長く毎日、上記被験体へと投与される第2の投与単位の1またはこれより多くにおいて5.6mgのシクロベンザプリンH C 1を経粘膜投与する工程を包含し、

ここで上記シクロベンザプリンH C 1は、共晶の形態にあり、

ここで上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む方法、が本明細書で開示される。

【0072】

別の局面では、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状の処置を、それを必要とする被験体において行う多変量用量方法であって、上記方法は、

約2週間にわたって毎日、上記被験体へと第1の投与単位の1またはこれより多くにおいて2.8mgのシクロベンザプリンH C 1を；および

必要なだけ長く毎日、上記被験体へと投与される第2の投与単位の1またはこれより多くにおいて5.6mgのシクロベンザプリンH C 1を経粘膜投与する工程を包含し、

上記1つまたはこれより多い第2の投与単位は、上記1つまたはこれより多い第1の投与単位の2週間の投与後に投与され、

ここで上記シクロベンザプリンH C 1は、共晶の形態にあり、

ここで上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む、方法が本明細書で開示される。

【0073】

いくつかの実施形態において、上記第1の投与単位のシクロベンザプリンH C 1は、75% ± 2% シクロベンザプリンおよび25% ± 2% マンニトールを含む共晶の形態にある。いくつかの実施形態において、上記第2の投与単位のシクロベンザプリンH C 1は、75% ± 2% シクロベンザプリンおよび25% ± 2% マンニトールを含む共晶の形態にある。

【0074】

本開示のいくつかの実施形態において、上記第1の投与単位のシクロベンザプリンH C 1共晶は、代わりに、65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2%

- マンニトール共晶、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2%

- マンニトールと65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マ

ンニトール共晶との混合物、ならびに65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択され得る。本開示のいくつかの実施形態において、上記第1の投与単位のシクロベンザプリンH C 1共晶は、65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2%

- マンニトール共晶である。本開示のいくつかの実施形態において、上記第1の投与単位のシクロベンザプリンH C 1共晶は、75% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および25% ± 2%

- マンニトールと65% ± 2% シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2%

- マンニトール共晶との混合物である。本開示のいくつかの実施形態において、上記第1の投与単位のシクロベンザプリンH C 1共晶は、65% ± 2%

シクロベンザプリンH C 1および35% ± 2% - マンニトール共晶の外層と - マンニ

10

20

30

40

50

トールの内層とを含む顆粒である。

【0075】

本開示のいくつかの実施形態において、上記第2の投与単位のシクロベンザプリンHC1共晶は、代わりに、65%±2% シクロベンザプリンHC1および35%±2%
 - マンニトール共晶、75%±2% シクロベンザプリンHC1および25%±2%
 - マンニトールと65%±2% シクロベンザプリンHC1および35%±2% - マンニトール共晶との混合物、ならびに65%±2% シクロベンザプリンHC1および35%±2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒からなる群より選択され得る。本開示のいくつかの実施形態において、上記第2の投与単位のシクロベンザプリンHC1共晶は、65%±2% シクロベンザプリンHC1および35%±2% - マンニトール共晶である。本開示のいくつかの実施形態において、上記第2の投与単位のシクロベンザプリンHC1共晶は、75%±2% シクロベンザプリンHC1および25%±2% - マンニトールと65%±2% シクロベンザプリンHC1および35%±2% - マンニトール共晶との混合物である。本開示のいくつかの実施形態において、上記第2の投与単位のシクロベンザプリンHC1共晶は、65%±2% シクロベンザプリンHC1および35%±2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒である。

【0076】

別の局面では、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状の処置を、それを必要とする被験体において行う多変量用量方法であって、上記方法は、約2週間にわたって毎日、上記被験体へと第1の投与単位の1またはこれより多くにおいて2.8mgのシクロベンザプリンHC1を；および

必要なだけ長く毎日、上記被験体へと投与される第2の投与単位の1またはこれより多くにおいて5.6mgのシクロベンザプリンHC1を経粘膜投与する工程を包含し、

上記1つまたはこれより多い第2の投与単位は、上記1つまたはこれより多い第1の投与単位の2週間の投与後に投与され、

上記1つまたはこれより多い投与単位の各々におけるシクロベンザプリンHC1は、75%±2% シクロベンザプリンHC1および25%±2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位の各々は、塩基性化薬剤をさらに含む、方法が本明細書で開示される。

【0077】

いくつかの実施形態において、上記1つまたはこれより多い第2の投与単位は、上記1つまたはこれより多い第1の投与単位の投与後に投与される。

【0078】

いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンHC1共晶を含む投与単位の1またはこれより多くは、就寝時に投与される。いくつかの実施形態において、上記シクロベンザプリンHC1共晶を含む上記投与単位は全て、毎日就寝時に投与される。

【0079】

いくつかの実施形態において、経粘膜投与は、舌下、口内、鼻内または口蓋を含む。いくつかの実施形態において、経粘膜投与は舌下を含む。いくつかの実施形態において、経粘膜投与は口内を含む。いくつかの実施形態において、経粘膜投与は鼻内を含む。いくつかの実施形態において、経粘膜投与は口蓋を含む。

【0080】

いくつかの実施形態において、上記投与形態は、舌下錠、舌下フィルム、液体、舌下散剤、または舌下スプレー液剤である。いくつかの実施形態において、上記投与形態は、舌下錠である。いくつかの実施形態において、上記投与形態は、舌下フィルムである。いくつかの実施形態において、上記投与形態は、液体である。いくつかの実施形態において、上記投与形態は、舌下散剤である。いくつかの実施形態において、上記投与形態は、舌下スプレー液剤である。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、T R I S 緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ポレート、ヒドロキシド、シリケート、ニトレート、溶存アンモニア、いくつかの有機酸の共役塩基（炭酸水素塩を含む）、およびスルフィドからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、T R I S 緩衝液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウムからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸水素二カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸三カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、炭酸ナトリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、炭酸水素ナトリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、炭酸カルシウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、炭酸水素カルシウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、T R I S 緩衝液である。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸二水素ナトリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸水素二ナトリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、リン酸三ナトリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、炭酸水素カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、酢酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、酢酸ナトリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、クエン酸二カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、クエン酸三カリウムである。いくつかの実施形態において、上記塩基性化薬剤は、クエン酸二ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウムである。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 α -マンニトールまたは β -マンニトールである。いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 α -マンニトールである。いくつかの実施形態において、上記マンニトールは、 β -マンニトールである。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、上記処置は、疼痛の関連症状を低減する。いくつかの実施形態において、上記処置は、疼痛を顕著に低減する。いくつかの実施形態において、疼痛は、数値評価スケールを使用して、プラシーボ群と比較して、ベースラインスコアからの毎日の疼痛日記重篤度スコア変化によって測定される。いくつかの実施形態において、疼痛は、30%を超えて低減される。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態において、上記処置は、睡眠の質の関連症状を低減するか、または睡眠障害を低減する。いくつかの実施形態において、上記処置は、睡眠の質を顕著に改善するか、または睡眠障害を低減する。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態において、上記処置は、疲労の関連症状を低減する。いくつかの実施形態において、上記処置は、疲労を顕著に低減する。

【 0 0 8 6 】

別の局面において、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連

症状を有すると考えられる被験体を処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、1つまたはこれより多い投与単位において5.6 mg シクロベンザプリンHClを含み、上記シクロベンザプリンHClは、75% ± 2% シクロベンザプリンHClおよび25% ± 2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む組成物が、本明細書で開示される。

【0087】

別の局面において、線維筋痛症ならびに特に疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状のうちの1またはこれより多くを有すると考えられる被験体を処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、1つまたはこれより多い投与単位において5.6 mg シクロベンザプリンHClを含み、上記シクロベンザプリンHClは、75% ± 2% シクロベンザプリンHClおよび25% ± 2% - マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む組成物が本明細書で開示される。

10

【0088】

本開示の別の局面は、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を有すると考えられる被験体を処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、1つまたはこれより多い投与単位において5.6 mg シクロベンザプリンHClを含み、上記シクロベンザプリンHClは、75% ± 2% シクロベンザプリンHClおよび25% ± 2% - マンニトールを含む共晶の形態にあり、上記1つまたはこれより多い投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む組成物である。

20

【0089】

いくつかの実施形態において、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を有すると考えられる被験体を処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、65% ± 2% シクロベンザプリンHClおよび35% ± 2% - マンニトール共晶を含む組成物が、本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を有すると考えられる被験体を処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、75% ± 2% シクロベンザプリンHClおよび25% ± 2% - マンニトールと65% ± 2% シクロベンザプリンHClおよび35% ± 2% - マンニトール共晶との混合物を含む組成物が、本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、線維筋痛症ならびに疼痛、睡眠障害および/または疲労のその関連症状を有すると考えられる被験体を処置することにおける使用のための組成物であって、上記組成物は、経粘膜投与に適しており、65% ± 2% シクロベンザプリンHClおよび35% ± 2% - マンニトール共晶の外層と - マンニトールの内層とを含む顆粒を含む組成物が、本明細書で開示される。

30

【0090】

いくつかの実施形態において、上記関連症状は、疼痛、睡眠の障害、および/または疲労である。いくつかの実施形態において、上記関連症状は、疼痛である。いくつかの実施形態において、上記関連症状は、睡眠の障害である。いくつかの実施形態において、上記関連症状は、疼痛である。いくつかの実施形態において、上記関連症状は、疲労である。

40

【実施例】

【0091】

実施例

実施例1. 試験デザイン

線維筋痛症を有する患者における無作為化二重盲検プラシーボ対照試験を、N = 503の全サンプルサイズで、米国の39箇所において行った。被験体を、1:1に無作為化し、プラシーボ比較者アーム(N = 255)は、就寝時に1日に1回プラシーボを受容した一方で、実験アーム(N = 248)は、経粘膜投与によって2投与単位において就寝時に

50

1日あたり1回5.6mg シクロベンザプリンHClを受容した(上記シクロベンザプリンHClは、75%±2% シクロベンザプリンHClおよび25%±2% マンニトールを含む共晶の形態にあり、各投与単位は、塩基性化薬剤をさらに含む)。全ての被験体は、最初の2週間にわたって、上記のように、2.8mg シクロベンザプリンHClまたはプラシーボを1錠、受容した。これを、残りの12週間にわたって、上記のように、2.8mg シクロベンザプリンHClを2錠(合計5.6mg)、またはプラシーボを2錠へと増大させた。上記試験の一次エンドポイントは、実験アームのうちの82.3%およびプラシーボアームのうちの83.5%が上記試験を完了した14週間であった。

【0092】

実施例2. 一次エンドポイントおよび二次エンドポイント

14週間目での平均疼痛スコアの一次転帰尺度は、数値評価スケール(NRS)を使用して、1週間の平均でのベースラインからの毎日の疼痛日記重篤度スコア変化(シクロベンザプリンHCl 対 プラシーボ)によって測定した。実験アーム(LS平均[SE]: -1.9 [0.12] 単位) 対 プラシーボ(-1.5 [0.12] 単位)の毎日の疼痛日記重篤度NRSスコアの週間平均におけるベースラインからの変化を、多重代入法を用いた混合モデル反復測定分析(MIを用いたMMRM)によって分析した(LS平均[SE] 差異: -0.4 [0.16] 単位, p=0.010)。14週間目でのおよび上記14週間の試験の継続期間の間に、プラシーボ群と比較して、実験アームにおける疼痛が改善された(図1、表1、および表2)。毎日の疼痛日記をまた、連続応答者分析(CRA)を使用して分析した。これは、疼痛応答者のパーセンテージのカットオフ点の範囲(例えば、0%~100%)にわたって応答者の割合を測定した(図2)。統計分析から、30%応答者分析が、実験アームにおいて46.8%およびプラシーボアームにおいて34.9%であるように、疼痛において30%またはこれより高い低減を有することが示された(ロジスティック回帰; オッズ比[95% CI]: 1.67 [1.16, 2.40]; p=0.006)(図2)。実験アームのより高い割合から、>=95%までの全てのカットオフ点においてプラシーボ群と比較して、疼痛において改善された低減が示された。

【表1】

表1. 一次有効性エンドポイント

14週間目での一次転帰尺度	プラシーボ (N=255)	シクロベンザプリン HCl 投与単位 (N=248)	処置の差異	P 値
	ベースラインからの LS 平均変化 (SE)	ベースラインからの LS 平均変化 (SE)	シクロベンザプリン HCl 投与単位と プラシーボとの間でのベースラインからの LS 平均変化における差異 (SE)	
毎日の疼痛日記, NRS	-1.5 (0.12)	-1.9 (0.12)	-0.4 (0.16)	0.010*
統計方法: 多重代入法を用いた混合モデル反復測定分析 *p<0.0452 (中間分析後に全試験に関して必須のp値ハードル) ¹ 線維筋痛症における Cymbalta ^(登録商標) および Lyrica ^(登録商標) の FDA 承認について同じ 一次エンドポイント 略語: LS=最小二乗; NRS=数値評価スケール; SE=標準誤差				

10

20

30

40

50

【表 2】

表2. 一次エンドポイントおよび二次エンドポイントの結果

14 週間目での転帰尺度	治療企図分析	P 値 ¹
一次エンドポイント		
毎日の疼痛日記, NRS	平均変化 (一次分析) ²	0.010*
毎日の疼痛日記, NRS	疼痛において $\geq 30\%$ 改善を伴う割合 ³	0.006 [#] (LR)
二次エンドポイント		
<i>非特異的</i>		
患者の全般的印象度の変化	「大いに改善」または「非常に改善」の割合	0.058
<i>線維筋痛症-症候群関連</i>		
FIQ-R 症状領域	平均変化	0.007 [#]
FIQ-R 機能領域	平均変化	0.009 [#]
PROMIS 疲労	平均変化	0.018 [#]
毎日の睡眠の質日記, NRS	平均変化	<0.001 [#]
PROMIS 睡眠障害	平均変化	<0.001 [#]
FIQ-R＝線維筋痛症印象質問票-改訂版; PROMIS＝患者報告転帰測定情報システム (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System); LR＝ロジスティック回帰(欠失データは非応答者とみなす); NRS＝数値評価スケール *p < 0.0452 において統計的に有意 # p < 0.0452 において名目上有意 ¹ 別段示されなければ、多重代入法を用いた混合モデル反復測定による分析 ² 線維筋痛症における Cymbalta(登録商標)および Lyrica(登録商標)の FDA 承認に関する一次エンドポイント分析 ³ 線維筋痛症における Savella(登録商標)の FDA 承認に関する一次エンドポイント		

10

20

【0093】

30

14 週間目での重要な二次エンドポイントとしては、(1) 患者の全般的印象度の変化 (PGIC) (応答者分析); (2) 線維筋痛症印象質問票-改訂版 (FIQ-R) 症状領域スコア (平均変化); (3) FIQ-R 機能領域スコア (平均変化); (4) PROMIS 睡眠障害計器 Tスコア (PROMIS Sleep Disturbance instrument T-score) (平均変化); (5) PROMIS 疲労計器 Tスコア (PROMIS Fatigue instrument T-score) (平均変化); および (6) 睡眠の質の毎日の NRS 日記評価 (平均変化) (表 2) が挙げられる。PGIC の応答者分析は、29.4% のプラシーボと比較して、37.5% のシクロベンザプリン HCl 投与単位へと、応答者の割合がより高い傾向にあった (14 週間目での「非常に改善」または「大いに改善」の評価)。その結果は、統計的に有意には達しなかった (ロジスティック回帰; オッズ比 [95% CI]: 1.44 [0.99, 2.10]; p = 0.058)。PGIC は、線維筋痛症のいかなる具体的症状にも結びつけられていない患者の自己評価利益の全般的尺度である。

40

【0094】

実験アームは、睡眠の名目上の改善を示した (表 2)。プラシーボ (-1.5 [0.12] 単位) と比較したシクロベンザプリン HCl 投与単位 (-2.0 [0.12] 単位) の睡眠の質日記評価は、名目上有意 (LS 平均差異: -0.6 [0.17] 単位; p < 0.001) であった。PROMIS 睡眠障害計器、実験アームはまた、Tスコアに関してプラシーボアームを超えて名目上有意であった (LS 平均差異: -2.9 [0.82] 単位; p < 0.001)。睡眠日記評価および PROMIS 睡眠障

50

害計器に対する効果サイズは、それぞれ、0.31および0.32であった。実験アームはまた、PROMIS疲労計器Tスコアに関してプラシーボを超える名目上の改善を示した(-1.8 [0.76] 単位; p=0.018)。シクロベンザプリンHCl投与単位の症候群活性(syndromal activity)を、線維筋痛症印象質問票-改訂版(FIQ-R)によって試験した。実験アームは、症状領域(-4.3 [1.60] 単位; p=0.007)および機能領域(-4.4 [1.69] 単位; p=0.009)の両方においてプラシーボアームを超える名目上の改善を示した。

【0095】

実施例3. 安全性結果

本開示のシクロベンザプリンHCl投与単位は、十分に耐容性を示した。実験アームにおいて、投与部位反応は、舌/口腔の痺れ、舌/口腔の疼痛および/または不快感、味覚障害、ならびに舌/口腔のヒリヒリ感を含め、最も一般的に報告された有害事象であり、これらは、プラシーボアームより実験アームにおいてより高かった(表3)。舌/口腔の痺れまたはヒリヒリ感および味覚障害は、大部分の発生において用量投与に時間的に関連しかつ一過性に発現された(<60分)局所効果であった。いずれのアームにおいても5.0%またはこれより高い割合で起こった唯一の全身性処置下で発現した有害事象は、実験アームにおいて5.6%の傾眠/鎮静であり、これは、市場に出ている経口シクロベンザプリンの公知の副作用と一致した。有害事象は、プラシーボレシピアントの3.9%と比較して、シクロベンザプリンHCl投与単位を受容した者のうちの8.9%において早期の試験中断を生じた。試験において合計7件の重篤な有害事象があったが、そのうちのいずれも、試験薬に関連するとは見做されなかった; プラシーボアームにおいて5件および実験アームにおいて2件。実験アームにおける2件のうち、一方の件は、多発性骨折を伴う自動車事故であり、他方の件は、感染症に続発した肺炎であった。

【表3】

表3. 安全性および有害事象

	シクロベンザプリンHCl 投与単位 (N=248)		プラシーボ (N=255)		合計 (N=503)	
	N	%	N	%	N	%
投与部位反応						
舌/口腔の痺れ	43	17.3	2	0.8	45	8.9
舌/口腔の疼痛/不快感	29	11.7	5	2.0	34	6.8
味覚障害	16	6.5	1	0.4	17	3.4
舌/口腔のヒリヒリ感	14	5.6	1	0.4	15	3.0
全身性の有害事象	N	%	N	%	N	%
傾眠/鎮静	14	5.6	3	1.2	17	3.4

【0096】

実施例4. 処置下で発現した有害事象のより詳細な分析

有害事象のより詳細な分析を、表4に報告する。実験アームにおいて、口腔の有害事象は、感覚鈍麻(hypoaesthesia)(口腔)、感覚異常(口腔)、味覚異常、舌痛、およびドライマウスを含む、一般に報告される処置下で発現した有害事象(TEAE)であり、これらは、プラシーボアームより実験アームにおいて高かった。口腔TEAEの発生率は、シクロベンザプリンHCl投与単位群において40.7%であり、プラシーボ群において9.0%であった。口腔の感覚鈍麻は、最も一般的な有害事象であり、重篤とは決して評価されなかったが、ただ1件の中断をもたらした。鎮静および疲労は、唯一の全身性処置下で発現した有害事象であり、実験アームにおいて3.6%の割合で起こった。有害事象は、プラシーボレシピアントの3.9%と比較して、シクロベンザプリンHCl投与単位を受容した者のうちの8.9%において早期の試験中断を生じた。

10

20

30

40

50

【表 4】

表4. 処置下で発現した有害事象

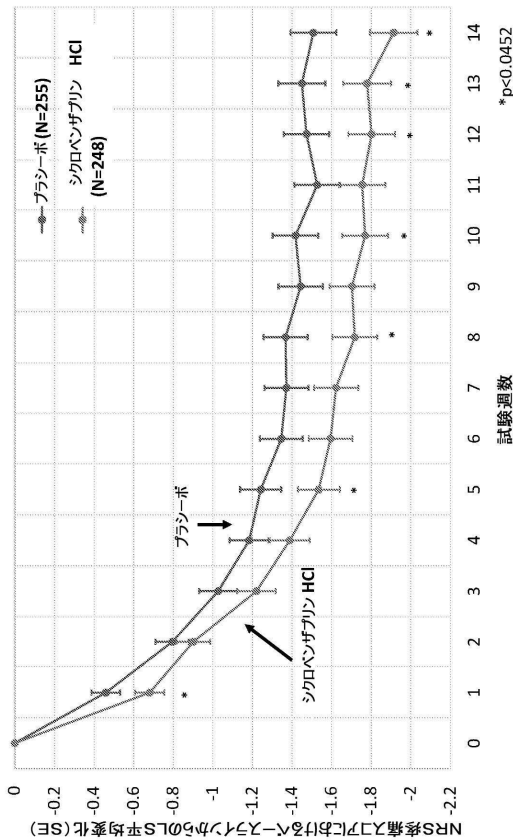
器官別大分類および 基本語	シクロベンザプリンHCl 投与単位		プラシーボ		合計	
	N	%	N	%	N	%
口腔有害事象						
感覚鈍麻(口腔)	43	17.3	1	0.4	44	8.7
感覚異常(口腔)	14	5.6	1	0.4	15	3.0
味覚異常	13	5.2	1	0.4	14	2.8
舌痛	9	3.6	2	0.8	11	2.2
ドライマウス	8	3.2	7	2.7	15	3.0
全身性の有害事象						
鎮静	9	3.6	1	0.4	10	2.0
疲労	9	3.6	4	1.6	13	2.6

10

【図 面】

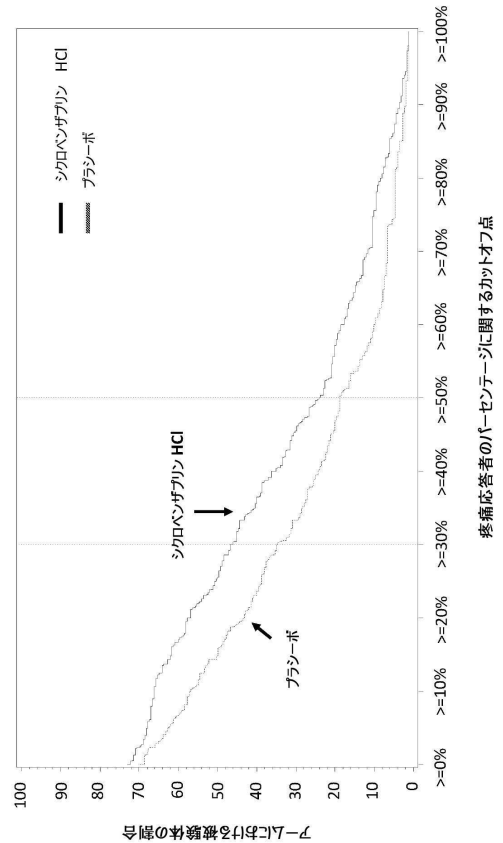
【図 1】

Figure 1



【図 2】

Figure 2



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2021/062244
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/135 A61K9/00 A61P25/00 ADD. 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) A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT04172831 A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of TNX-102 SL In Patients With Fibromyalgia (RELIEF)", , 5 August 2020 (2020-08-05), XP055898380, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04172831?A=11&B=11&C=merged#StudyPageTop [retrieved on 2022-03-07] the whole document <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-34		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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		Date of mailing of the international search report		
10 March 2022		22/03/2022		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gradassi, Giulia		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 3

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/062244

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SULLIVAN G: "Abstract Number 0827: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bedtime sublingual cyclobenzaprine (TNX-102 SL) for the treatment of fibromyalgia (FM): Evidence for a broad spectrum of activity on the fm syndrome", ARTHRITIS AND RHEUMATOLOGY-2019 ACR/ARP ANNUAL MEETING, vol. 71, no. Supplement 10, 1 October 2019 (2019-10-01), XP009534074, JOHN WILEY AND SONS INC. NLD ISSN: 2326-5205 the whole document</p> <p>-----</p>	1-34
Y	<p>WO 2020/039256 A1 (TONIX PHARMA HOLDINGS LTD) 27 February 2020 (2020-02-27) paragraphs [0048], [0049]; examples 1,2</p> <p>-----</p>	1-34
Y	<p>WO 2016/044796 A1 (LEDERMAN SETH [US]; NEBULONI MARINO [IT]) 24 March 2016 (2016-03-24) paragraphs [0005], [0030], [0035], [0040] - [0043], [0046]; examples</p> <p>-----</p>	1-34
Y	<p>SANTANDREA S ET AL: "A DOUBLE-BLIND CROSSOVER STUDY OF TWO CYCLOBENZAPRINE REGIMENS IN PRIMARY FIBROMYALGIA SYNDROME", JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH, CAMBRIDGE MEDICAL PUBLICATIONS LTD, GB, vol. 21, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 74-80, XP000956189, ISSN: 0300-0605 page 75, left-hand column, paragraph 1 - right-hand column, paragraph 1 table 2 page 78, left-hand column, paragraph 1 - page 79, right-hand column, paragraph 2</p> <p>-----</p>	1-34
Y	<p>Anonymous: "Tonix Pharmaceuticals (TNXP) Stock: Gaining On Expanded Phase 3 Program - CNA Finance", , 4 July 2019 (2019-07-04), XP055898666, Retrieved from the Internet: URL:https://cnafinance.com/tonix-pharmaceuticals-tnxp-stock-gaining-on-expanded-phase-3-program/ [retrieved on 2022-03-08] page 2, paragraph 1 - page 3, paragraph 3</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-34

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/062244

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>SULLIVAN G ET AL: "Tnx-102 sl (sublingual cyclobenzaprine) for the treatment of fibromyalgia in the relief study: Positive results of a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter efficacy and safety trial", ARTHRITIS AND RHEUMATOLOGY 20210901 JOHN WILEY AND SONS INC. NLD, vol. 73, no. SUPPL 9, 1 September 2021 (2021-09-01), XP009534076, ISSN: 2326-5205 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-34

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/062244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020039256 A1	27-02-2020	AU 2019323764 A1	11-03-2021
		BR 112021003107 A2	11-05-2021
		CA 3109258 A1	27-02-2020
		CN 113194935 A	30-07-2021
		EP 3840738 A1	30-06-2021
		JP 2021534192 A	09-12-2021
		SG 11202101443W A	30-03-2021
		TW 202019400 A	01-06-2020
		WO 2020039256 A1	27-02-2020

WO 2016044796 A1	24-03-2016	AU 2015317336 A1	13-04-2017
		AU 2020289838 A1	28-01-2021
		BR 112017005231 A2	13-03-2018
		CA 2961822 A1	24-03-2016
		CN 107072968 A	18-08-2017
		CN 112618494 A	09-04-2021
		EP 3193854 A1	26-07-2017
		IL 251218 A	29-10-2020
		IL 277814 A	01-12-2021
		JP 6614724 B2	04-12-2019
		JP 6717902 B2	08-07-2020
		JP 6717902 B6	05-08-2020
		JP 2017532374 A	02-11-2017
		JP 2018193409 A	06-12-2018
		JP 2020059757 A	16-04-2020
		JP 2022001605 A	06-01-2022
		SG 10201902203V A	29-04-2019
		SG 11201701995P A	27-04-2017
		US 2017281568 A1	05-10-2017
		US 2019336458 A1	07-11-2019
		WO 2016044796 A1	24-03-2016
		ZA 201701637 B	25-11-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	

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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 レーダーマン, セス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 7 4 8, サウス ダートマス, ミッシャム ポイント
ロード 1 2 4

(72)発明者 サリバン, グレゴリー エム.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 2 7 1 9, バリービル, メイプス ロード 2 3 0

F ターム (参考) 4C076 BB02 BB22 BB25 CC01 CC21 DD26Z DD38 FF61
4C206 AA01 AA02 FA07 KA05 KA14 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05
MA76 MA77 MA79 NA14 ZA05 ZA08 ZA94 ZC22