

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-532131
(P2024-532131A)

(43)公表日 令和6年9月5日(2024.9.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/28	2 G 0 4 5
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	4 C 2 0 6
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z

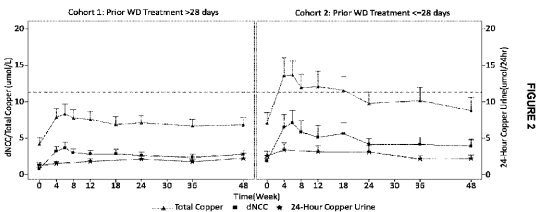
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全86頁)

(21)出願番号 特願2024-509042(P2024-509042)	(71)出願人 503102674
(86)(22)出願日 令和4年8月17日(2022.8.17)	アレクシオン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日 令和6年2月21日(2024.2.21)	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1
(86)国際出願番号 PCT/US2022/040663	
(87)国際公開番号 WO2023/023199	
(87)国際公開日 令和5年2月23日(2023.2.23)	
(31)優先権主張番号 63/234,176	(74)代理人 100078282
(32)優先日 令和3年8月17日(2021.8.17)	弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(74)代理人 100113413
(31)優先権主張番号 63/235,098	弁理士 森下 夏樹
(32)優先日 令和3年8月19日(2021.8.19)	(74)代理人 100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号 63/237,089	(74)代理人 100181641
	弁理士 石川 大輔
	(74)代理人 230113332
最終頁に続く	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 銅代謝関連疾患又は障害を治療する方法

(57)【要約】

本開示は、ウィルソン病（WD）などの銅代謝関連疾患又は障害を治療する方法に関する。本開示はまた、対象における銅を隔離する方法、又は対象における銅を血漿に動員する方法に関する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象の組織内の銅濃度を低減するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも 12 歳である、方法。

【請求項 2】

前記対象は、少なくとも 18 歳である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンの前記投与は、少なくとも 48 週間である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

対象における銅代謝関連疾患又は障害を治療するための方法であって、前記対象に治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを少なくとも 48 週間投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも 12 歳である、方法。

【請求項 5】

前記対象は、少なくとも 18 歳である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 6】

前記銅代謝関連疾患又は障害は、ウィルソン病である、請求項 4 又は請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

20

前記対象は、以前に前記銅代謝関連疾患又は障害に対する、例えばウィルソン病に対する治療を受けていない（すなわち、未治療の対象）、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象は、以前に前記銅代謝関連疾患又は障害に対する、例えばウィルソン病に対する標準治療を受けた、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象は、以前に 4 週以下、又は 2 週以下の標準治療を受けた、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

30

前記対象は、以前に少なくとも 4 週間、又は少なくとも 6 週間、又は少なくとも 12 週間、又は少なくとも 24 週間、又は少なくとも 48 週間の標準治療を受けた、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象は、以前に少なくとも 41 か月間、又は約 41 か月～約 228 か月間の標準治療を受けた、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象は、以前に少なくとも 116 か月間の標準治療を受けた、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

40

前記対象は、以前に少なくとも 155 か月間の標準治療を受けた、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

前記銅代謝関連疾患又は障害に対して、例えばウィルソン病に対して、前記対象は、以前に治療を受けていない、又は前記対象は、以前に 4 週以下の標準治療を受けた、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記標準治療は、トリエンチン、D-ペニシラミン、及び／又は亜鉛を含む、請求項 8～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

50

前記標準治療は、トリエンチン及び／又はD-ペニシラミンを含む、請求項8～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

テトラチオモリブデン酸ビスコリンの治療有効量は、1日当たり約15mg～約60mgの範囲である、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

テトラチオモリブデン酸ビスコリンの治療有効量は、1日約15mg又は1日おきに約15mgである、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記対象の血漿中の、総銅、セルロプラスミン、セルロプラスミン結合銅（CpC）、非セルロプラスミン結合銅（計算されたcNCC、又は直接測定されたdNCCなど）、及び不安定結合銅（LBC）の1つ以上の濃度を測定するステップをさらに含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

（ベースライン～48週などの）直接測定された非セルロプラスミン結合銅（dNCC）の効果－時間曲線下面積（AUEC）の1日平均を測定するステップをさらに含む、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

dNCCについての前記対象の1日平均AUEC_{0-48w}は、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48w}の基準範囲外である場合、前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを調節するステップをさらに含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記対象の血漿中の総モリブデン及び／又は血漿限外濾過液（PUF）モリブデンの濃度を測定するステップをさらに含む、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記測定は、ベースラインで、投与の6週目若しくは6週後に、投与の24週目若しくは24週後に、及び／又は投与の48週目若しくは48週後に実施される、請求項19～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記測定は、ベースライン、投与の6週目、又は投与の24週目、又は投与の48週目、又は投与の少なくとも48週以上で実施される、請求項19～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

統一ウィルソン病評価尺度（UWDRS）、パートII及び／又はパートIIIに従って測定する場合、能力障害及び神経学的症状の改善について前記患者を評価するステップをさらに含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

能力障害状態、精神症状、臨床症状、治療満足度、又はそれらの組み合わせの改善について前記患者を評価するステップをさらに含む、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンにより、前記対象の組織内の前記銅濃度は、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48w}によって測定する場合、治療有効量の標準治療療法と比較して、少なくとも2.9倍低下する、請求項1～3及び7～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記対象の組織内の前記銅濃度は、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48w}によって測定する場合、少なくとも約3.3倍低下する、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記対象の組織内の前記銅濃度は、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48w}に

10

20

30

40

50

よって測定する場合、少なくとも約 4.9 倍低下する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

対象における銅を隔離するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも 48 週間投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも 12 歳であり、且つ前記テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCC についての 1 日平均 AUEC_{0-48W} によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、前記対象における銅を少なくとも約 3.3 倍隔離する、方法。

【請求項 31】

対象における銅を隔離するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも 48 週間投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも 12 歳であり、また治療歴がないか又は以前に 28 日以下の標準治療療法を受け、且つ前記テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCC についての 1 日平均 AUEC_{0-48W} によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、前記対象における銅を少なくとも約 4.9 倍隔離する、方法。

10

【請求項 32】

対象における銅を隔離するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも 48 週間投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも 12 歳であり、また以前に 28 日を超える標準治療療法を受け、且つ前記テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCC についての 1 日平均 AUEC_{0-48W} によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、前記対象における銅を少なくとも約 2.9 倍隔離する、方法。

20

【請求項 33】

前記隔離された銅は、前記対象の肝臓から得られる、請求項 30～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記隔離は、安定な Cu-テトラチオモリブデン酸-アルブミン三者複合体の形成によるものである、請求項 30～33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記隔離は、Cu-テトラチオモリブデン酸-アルブミン三者複合体及び LBC を、輸送及び／又は排出のため、前記対象における全身循環中で利用可能にすることによる、請求項 30～34 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 36】

尿中の銅の濃度は、24 時間尿銅検査によって測定する場合、投与後 0 日目～24 週目の範囲の時間間隔内でベースラインと比較して減少する、請求項 30～35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

尿中の銅の濃度は、24 時間尿銅検査によって測定する場合、投与後 0 日目～24 週目の範囲の時間間隔内でベースラインと比較して、少なくとも 1%、又は少なくとも 2%、又は少なくとも 5%、又は少なくとも 7%、又は少なくとも 10%、又は少なくとも 20% 減少する、請求項 36 に記載の方法。

40

【請求項 38】

前記隔離は、投与後 0 日目～24 週目の範囲の時間間隔内で生じる、請求項 30～37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記隔離は、投与後 0 日目～7 週目の範囲の時間間隔内で生じる、請求項 30～37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

テトラチオモリブデン酸ビスコリンが投与されている前記対象において、前記隔離は、（請求項 79～83 のいずれか一項に記載のように）前記対象が標準治療を受けるときの前記対象における前記隔離と比較して、より高い（少なくとも 10% より高い、又は少な

50

くとも 15 % より高い、又は少なくとも 20 % より高い、又は少なくとも 25 % より高い、又は少なくとも 30 % より高い、又は少なくとも 35 % より高い、又は少なくとも 40 % より高い、又は少なくとも 45 % より高い、又は少なくとも 50 % より高い)、請求項 30～39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記隔離は、前記標準治療の投与後 0 日目～24 週目の範囲の時間間隔内でベースラインと比較して変化しない、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記隔離は、前記対象の血漿中の総銅の濃度を測定することによって評価される、請求項 30～41 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 43】

前記対象の血漿中の総銅の濃度は、誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) によって測定される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記対象の血漿中の総銅の濃度は、式 [I] :

$$AUEC_{\text{血漿総Cu}} \times CL_{\text{血漿総Cu}} \quad [I]$$

(例えば、0～24 週又は 0～48 週の期間にわたる)

を用いて決定される、請求項 42 又は請求項 43 のいずれかに記載の方法。

【請求項 45】

前記対象の血漿中の LBC の濃度を決定するステップ (例えば、LBC は、女性対象において約 0.7～5.9 $\mu\text{mol/L}$ の範囲であり、男性対象において約 0.9～4.4 $\mu\text{mol/L}$ の範囲である) をさらに含む、請求項 42～44 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 46】

前記対象の血漿中の LBC の濃度は、LBC アッセイを使用して判定される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記対象の血漿中の LBC の濃度は、式 [II] :

$$AUEC_{\text{血漿LBC}} \times CL_{\text{血漿LBC}} \quad [II]$$

(例えば、0～24 週又は 0～48 週の期間にわたる)

を用いて決定される、請求項 45 に記載の方法。

30

【請求項 48】

前記対象の血漿中の総銅に対する LBC の比を決定するステップをさらに含む、請求項 45～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

対象における銅を動員するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも 48 週間投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも 12 歳であり、且つ前記テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCC についての 1 日平均 $AUEC_{0-48W}$ によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、前記対象における銅を少なくとも約 3.3 倍動員する、方法。

40

【請求項 50】

対象における銅を動員するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも 48 週間投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも 12 歳であり、また治療歴がないか又は以前に 28 日以下の標準治療療法を受け、且つ前記テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCC についての 1 日平均 $AUEC_{0-48W}$ によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、前記対象における銅を少なくとも約 4.9 倍動員する、方法。

【請求項 51】

対象における銅を動員するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも 48 週間投与するステップを含み、前記対象は、少な

50

くとも12歳であり、また以前に28日を超える標準治療療法を受け、且つ前記テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48W}によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、前記対象における銅を少なくとも約2.9倍動員する、方法。

【請求項52】

前記銅は、前記対象の組織から動員される、請求項49～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

前記組織は、肝臓である、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記組織は、脳である、請求項52に記載の方法。

【請求項55】

前記動員は、投与後0日目～24週目の範囲の時間間隔内で生じる、請求項49～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

動員の最高レベルは、投与後0日目～7週目の範囲の時間間隔内で存在する、請求項49～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

対象の組織内の銅の吸収をブロックするための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも48週間投与するステップを含み、前記対象は、少なくとも12歳であり、前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、対象の組織内の銅の吸収をブロックするのに十分である、方法。

【請求項58】

前記組織は、肝臓及び／又は胃腸管である、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、肝損傷の進行を阻害するのに十分である、請求項57又は58に記載の方法。

【請求項60】

前記組織は、脳である、請求項57に記載の方法。

【請求項61】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、神経学的損傷の進行を阻害するのに十分である、請求項57又は60に記載の方法。

【請求項62】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、神経学的症状、精神症状、臨床症状、能力障害状態、及び治療満足度の1つ以上を改善又は維持するのに十分である、請求項57又は60に記載の方法。

【請求項63】

対象における銅代謝関連疾患又は障害を治療するための方法であって、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に少なくとも48週間投与することによって、前記対象の組織内の銅の吸収をブロックし、且つ前記対象における銅を隔離するステップを含み、前記対象は少なくとも12歳である、方法。

【請求項64】

前記組織は、肝臓及び／又は胃腸管である、請求項63に記載の方法。

【請求項65】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、肝損傷の進行を阻害するのに十分である、請求項63又は64に記載の方法。

【請求項66】

前記組織は、脳である、請求項63に記載の方法。

【請求項67】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、神経学的損傷の進行を阻害す

10

20

30

40

50

るのに十分である、請求項 63 又は 66 に記載の方法。

【請求項 68】

前記治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、神経学的症状、精神症状、臨床症状、能力障害状態、及び治療満足度の 1 つ以上を改善又は維持するのに十分である、請求項 63 又は 66 に記載の方法。

【請求項 69】

対象における銅代謝関連疾患又は障害を治療するための方法であって、
前記対象の血漿中の総銅の濃度を測定するステップと；
治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを前記対象に投与するステップと、
を含む、方法。

10

【請求項 70】

前記銅代謝関連疾患又は障害は、ウィルソン病である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

前記対象の血漿中の総銅の濃度は、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）によって測定される、請求項 69 又は請求項 70 のいずれかに記載の方法。

【請求項 72】

前記対象の血漿中の総銅の濃度は、式 [I]：

$$AUEC_{\text{血漿総Cu}} \times CL_{\text{血漿総Cu}} \quad [I]$$

（例えば、0～24 週又は 0～48 週の期間にわたる）

を用いて決定される、請求項 69～71 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 73】

前記対象の血漿中の LBC の濃度を決定するステップ（例えば、LBC は、女性対象において約 0.7～5.9 $\mu\text{mol/L}$ の範囲であり、男性対象において約 0.9～4.4 $\mu\text{mol/L}$ の範囲である）をさらに含む、請求項 69～72 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 74】

前記対象の血漿中の LBC の濃度は、LBC アッセイを使用して判定される、請求項 73 に記載の方法。

【請求項 75】

前記対象の血漿中の LBC の濃度は、式 [II]：

$$AUEC_{\text{血漿LBC}} \times CL_{\text{血漿LBC}} \quad [II]$$

（例えば、0～24 週又は 0～48 週の期間にわたる）

を用いて決定される、請求項 73 に記載の方法。

30

【請求項 76】

前記対象の血漿中の総銅に対する LBC の比を決定するステップをさらに含む、請求項 73～75 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 77】

テトラチオモリブデン酸ビスコリンの前記治療有効量を、前記対象の血漿中の総銅に対する LBC の比に基づいて決定するステップをさらに含む、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

前記対象は、少なくとも 18 歳である、請求項 30～77 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 79】

前記対象は、以前に少なくとも 41 か月間、又は約 41 か月～約 228 か月間の標準治療を受けた、請求項 30～78 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

前記対象は、以前に少なくとも 116 か月間の標準治療を受けた、請求項 30～78 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 81】

前記対象は、以前に少なくとも 155 か月間の標準治療を受けた、請求項 30～78 の

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記標準治療は、トリエンチン、D-ペニシラミン、及び／又は亜鉛を含む、請求項 30～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記標準治療は、トリエンチン及び／又はD-ペニシラミンを含む、請求項 30～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

テトラチオモリブデン酸ビスコリンの前記治療有効量は、1日当たり約15mg～約60mgの範囲である、請求項 30～83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

テトラチオモリブデン酸ビスコリンの前記治療有効量は、1日当たり約15mg又は1日おきに約15mgである、請求項 30～83のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、それらの全体が参照により本明細書に援用される、2021年8月17日に
出願された米国仮特許出願第63／234,176号明細書、2021年8月19日に
出願された第63／235,098号明細書、2021年8月25日に
出願された第63／237,089号明細書、2021年8月25日に
出願された第63／237,120号明細書、2021年8月26日に
出願された第63／270,421号明細書、2021年11月22日
に出願された第63／281,994号明細書、2021年12月16日に
出願された第63／290,599号明細書、2021年12月29日に
出願された第63／294,715号明細書、2022年3月21日に
出願された第63／322,155号明細書、2022年5月6日に
出願された第63／339,307号明細書、及び2022年6月
20日に
出願された第63／353,790号明細書の優先権の利益を主張する。

【0002】

本開示は、ウィルソン病(WD)などの銅代謝関連疾患又は障害を治療する方法に関する。本開示はまた、対象において銅を隔離する方法又は対象において銅を血漿に動員する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

関連技術の説明

ウィルソン病(WD)は、銅の輸送障害の常染色体劣性遺伝疾患である。ATP7B遺伝子の変異が銅-トランスポーターATPase2の不十分な産生をもたらし、それは、セルロプラスミン(Cp)中への銅の取り込み障害、銅の胆汁中排泄障害、交換可能銅の増加、並びに肝臓、脳、及びその他の組織への銅蓄積をもたらし、結果として臓器障害及び機能障害をもたらす。セルロプラスミンは、血清フェロキシダーゼであり、健常人において、それは血漿中に見出される銅の95%超を含有する。

【0004】

WDに関連する遺伝子マーカーの有病率は、世界中で30,000人の集団当たり約1名である。同定された突然変異を有する人々の内、疾患兆候は、約50%に認められる。患者の大半は、30歳以前に診断される。フランスを基本とする最近の全国的な集団ベースの疫学研究によると、WDの診断有病率が100,000人の集団当たり1.5人であることが見出された。

【0005】

WDの典型的な臨床症状は、青年期から早期成人期に生じる。遺伝子スクリーニング及び遺伝子型-表現型相関は、多数(500超)の関連するATP7B突然変異によって複

10

20

30

40

50

雑であり；大部分のWDを有する個人は、複合ヘテロ接合体である。WDの初期の徴候及び症状は、主に肝臓（約40%）、神経（約40%）又は精神（約20%）疾患であるが、患者は、多くの場合、肝臓疾患と神経精神疾患との複合疾患を発症する。未治療の又は不十分な治療を受けた患者は、罹患率が進行し、通常、肝硬変に続発して死亡する。肝移植は、WD関連急性肝不全に対する唯一の有効な治療法であり；WDに関連する他の死因としては、肝悪性腫瘍及び重度の飢餓衰弱を伴う神経学的悪化が挙げられる。

【0006】

肝臓は、ヒトにおける主要な銅貯蔵臓器の1つを表す。健常人において、細胞内銅ホメオスタシスは、厳密に調節される。銅は、銅トランスポーター1（CTR1）によって細胞内に輸送され、次に抗酸化剤1、シトクロムcオキシダーゼ、及びスーパーオキシドジスムターゼに対する銅シャペロンなどの銅シャペロンへ移される。シャペロンに伴う銅は、特定の銅を必要とする酵素に送達される。過剰量の銅が生じる場合、過剰な銅は、MTにおける大量のシステイン残基による銅のチオラート架橋を介して、一価銅（Cu⁺）としてメタロチオネイン（MT）に結合され、それにより銅のその酸化還元電位の低下を通じた無毒化が引き起こされる。

【0007】

WDを有する患者において、銅は、ATPase2のその不在又は機能低下による欠損活性に起因し、組織区画から排出されない。これは、主に、タンパク質が肝細胞内で高度に発現される肝臓、次いで脳だけでなく、その他の臓器における銅の蓄積をもたらす。MTの生合成能の範囲内で、MTは銅に密接に結合することから、銅の毒性は明白には認められない。しかし、MTの銅の緩衝能を超えて、遊離銅イオンが認められ、この過剰な量の遊離細胞内銅は、プロオキシダント特性を誘起し、組織／臓器障害のリスク増加とともに、結果としての臨床症状を引き起こす。歴史的に、WDにおける銅の肝毒性がセルロプラスミン又はMTに結合されない銅によって媒介されることが仮定されている。次に、肝臓からの増加した非セルロプラスミン結合銅（NCC）は、大部分はアルブミンに結合されず、それが損傷を引き起こし得る他の臓器への取り込みに利用可能である形態で循環に入る。したがって、血漿NCC（NCC）濃度は、組織銅の過負荷についての重要なバイオマーカーとして役立ち得る。しかし、正常化された血漿NCC濃度の達成は、特に、脳などの、銅交換が比較的遅い臓器において、必ずしも正常化された組織銅レベルを反映しない。

【0008】

WDの有効な治療法の最適な治療目標は、組織から過剰な銅を排出することであった。WDの現行の治療は、銅を非特異的にキレート化し、尿銅排泄を促進する、一般的なキレート剤療法のD-ペニシラミン（Cuprimine, Depen）及びトリエンチン（Syprine）である。さらに、銅の食餌取り込みをブロックする亜鉛は、主に維持治療に使用される。亜鉛は、胃腸（GI）管の腸細胞において、MTの誘導によって銅の吸収を損なわせる。組織銅濃縮物が容易には採取されないことから、治療的な銅の制御の妥当性は、現在、24時間尿銅排泄の定期的評価を通してモニターされる。1日尿銅排泄率及び血漿NCC濃度は、いずれも高度に可変であり、治療的な銅の制御のモニタリングにとっていずれも理想的でない。

【0009】

WD診断で神経学的症状を有する患者における疾患制御は、特定の懸念の領域である。3分の1を超える神経学的症状を呈する患者は、キレート剤による治療の4年後、何の改善も示さない。神経学的症状の場合のキレート化療法に対するこの応答不能は、神経系に対する不可逆的損傷を反映し得る。また、最近の研究では、患者の約50%が、数年にわたる銅修飾剤での治療にもかかわらず、残存する神経学的症状を有した。治療開始時の神経学的症状の悪化が、ペニシラミン及びトリエンチンで開始された患者の約25%において報告されており、それら患者の最大50%が決して回復しない。この悪化の背後にある機構は、神経学的進行に関連する脳銅の上昇を引き起こす、肝臓からの銅の動員であると考えられる。この理論は、非臨床データによって支持される。中枢神経系における銅蓄積

10

20

30

40

50

は、進化的な長期の過程である。（単に肝臓からでない）全体としての身体における過剰な銅は、長期にわたって中枢神経系に徐々に蓄積することがある。

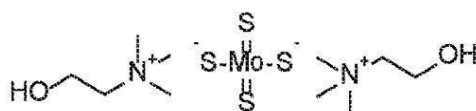
【0010】

現在利用可能な薬物は、有害事象（AE）及び治療失敗による高い治療中止率を有する。それらは、1日当たり2～5回の投与も必要であり、絶食状態で服用しなければならない。そのAEプロファイル及び複雑な投薬レジメンは、低い治療服薬遵守及び高い治療失敗率をもたらし、これは、WDなどの生涯治療を必要とする疾患では大きい懸案事項である。

【0011】

テトラチオモリブデン酸ビスコリン（「BC-TTM」）（ALXN1840、チオモリブデン酸コリン、及びチオモリブデン酸としても公知；以前にはWTX101として知られていた）は、WDの治療のために開発されている、研究中である経口のファーストインクラスの銅タンパク質結合分子である。BC-TTMは、以下の構造を有する。

【化1】



10

【0012】

BC-TTMは、Cu-テトラチオモリブデン酸-アルブミン三者複合体（TPC）の迅速且つ不可逆的な形成によってCuの制御を改善し、神経学的悪化をはじめとする組織毒性を引き起こし得る遊離Cuの遊離なしに過剰な銅の迅速な動員及び隔離をもたらす。現在の治療の選択肢と比較した忍容性の向上及び簡略化された1日1回（QD）投薬レジメンの利便性を通して、BC-TTM治療の長期服薬遵守の向上が達成され得ることが期待されている。

20

【0013】

WDの効果的な治療は、食餌中の銅の吸収と銅の排出との間の正味の負のバランスを確立し、維持することを伴うと考えられている。銅の制御の有効性をモニターすることは、血液及び尿中のバイオマーカーの定期的な測定に依存する。「遊離」銅レベルは、WDにおける疾患負荷の概念的なバイオマーカーであり得る一方、血液及び尿中に存在する銅は、セルロプラスミン、メタロチオネイン、アルブミン、トランスキュブレインなどをはじめとする様々な親和性の担体が付随すると考えられる。WDを有する患者における銅の制御は、尿中の24時間銅排泄の分析を通してモニターされている。銅管理に続いて、肝臓、神経及び精神症状の安定化又は改善が期待され、これらの要因は、臨床医による治療応答の解釈に寄与する。24時間尿銅排泄のモニタリングに加えて、血清又は血漿中の循環銅は、非セルロプラスミン結合銅（NCC）の推定を通して評価されているが、NCCのこうした推定値（計算値とも称される）（cNCC）は、間接的な推定であり、生理学的及び数値的に不可能な負のNCC結果を生成することもあるため、価値が限られている。

30

【0014】

さらに、本明細書に記載のBC-TTMを用いる最近の研究の結果は、WDの効果的な治療は、組織から過剰な銅を動員し、それを安定なTPCの形態で隔離し、さらなる銅の吸収をさらにブロックすることによって達成することができ、必ずしも正味の負の銅バランス（又は身体からの過剰な銅の排出）の必要性を伴わないことを示唆する。理論によって拘束されないが、BC-TTMが、一部には、過剰なCu（II）イオンを組織又は血液中に存在するCu（I）にイオンに還元し、続いてCu（I）イオンの結合により、安定なTPCを生成することによって、この効果を達成することができると考えられる。BC-TTMは、潜在的に有毒な過剰な銅を安全に動員及び隔離し、安定なTPCを形成していることから、WDの効果的な治療は、一部には、銅酸化還元サイクルを還元し、それにより非限定例として肝臓及び／又は脳などの組織への潜在的な毒性脅威を低減すること

40

50

によって達成することができる。さらに、最近の研究の結果によると、BC-TTMが、その隔離効果を、肝臓及び／又は胃腸管の組織などの組織へのさらなる銅の新たな吸収をブロックすることによって支持することが示される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

したがって、過剰な組織銅を動員し、銅に対して非常に高い特異性を有する銅・タンパク質複合体を迅速に形成し、銅の吸収をブロックして銅の過負荷を低減することによる基礎疾患の治療へのニーズが残っている。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本開示は、概して、対象における例えばウィルソン病などの銅代謝関連疾患又は障害を治療するのに有用な方法を提供する。

【0017】

本開示の一態様は、対象の組織内の銅濃度を低減するための方法を提供する。こうした方法は、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを対象に投与するステップを含む。

【0018】

本開示はまた、対象の組織内の銅濃度の低減における使用のための治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを提供する。

【0019】

本開示の別の態様は、少なくとも12歳である対象における銅代謝関連疾患又は障害を治療するための方法を提供する。こうした方法は、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを対象に投与するステップを含む。

【0020】

本開示の別の態様は、対象における銅代謝関連疾患又は障害（ウィルソン病など）を治療するための方法を提供する。こうした方法は、

血漿中の総銅の濃度を測定するステップと；

治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを対象に投与するステップと、を含む。

【0021】

作用機構に基づき、BC-TTMは、身体内の銅と安定なTPC（テトラチオモリブデン酸-アルブミン-銅三者複合体）を形成し、それにより過剰な銅を輸送及び最終的排出のために隔離及び動員する。

【0022】

したがって、本開示の別の態様は、少なくとも12歳である対象における銅を隔離するための方法を提供する。こうした方法は、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを対象に投与するステップを含む。特定の実施形態では、テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48w}によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、対象における銅を少なくとも約3.3倍隔離する。特定の実施形態では、対象は、治療歴なしであるか、又は以前に28日以下の標準治療療法を受けたが、テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48w}によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、対象における銅を少なくとも約4.9倍隔離する。特定の実施形態では、対象は、以前に28日を超える標準治療療法を受けたが、テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、dNCCについての1日平均AUEC_{0-48w}によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、対象における銅を少なくとも約2.9倍隔離する。

【0023】

本開示の別の態様は、少なくとも12歳である対象における銅を動員するための方法を提供する。こうした方法は、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを対象に投

10

20

30

40

50

与するステップを含む。特定の実施形態では、テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、 $dNCC$ についての1日平均 $AUEC_{0-48W}$ によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、対象における銅を少なくとも約3.3倍だけ動員する。特定の実施形態では、対象は、治療歴なしであるか、又は以前に28日以下の標準治療療法を受けたが、テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、 $dNCC$ についての1日平均 $AUEC_{0-48W}$ によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、対象における銅を少なくとも約4.9倍動員する。特定の実施形態では、以前に28日を超える標準治療療法を受けたが、テトラチオモリブデン酸ビスコリンは、 $dNCC$ についての1日平均 $AUEC_{0-48W}$ によって測定する場合、及び標準治療療法と比較する場合、対象における銅を少なくとも約2.9倍動員する。

10

【0024】

本開示の別の態様は、少なくとも12歳である対象の組織内の銅の吸収をブロックするための方法を提供する。こうした方法は、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを対象に投与するステップを含み、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンは、対象の組織内の銅の吸収をブロックするのに十分である。

【0025】

本開示の別の態様は、少なくとも12歳である対象における銅代謝関連疾患又は障害を治療する方法を提供する。こうした方法は、治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを対象に少なくとも48週間投与するステップを含む。

【0026】

本開示はまた、少なくとも12歳である対象における銅代謝関連疾患又は障害の治療における使用のための治療有効量のテトラチオモリブデン酸ビスコリンを提供する。

【0027】

本明細書に記載される本開示の方法又は $BC-TTM$ の特定の実施形態では、対象は、ウィルソン病に罹患している。特定の実施形態では、対象は、以前にウィルソン病の治療を受けていない（すなわち未治療の対象）。特定の実施形態では、対象は、以前にウィルソン病の標準治療（ SoC ）治療を受けている。本開示の方法又は $BC-TTM$ の特定の実施形態では、対象は、以前にウィルソン病の治療を受けていないか、又は対象は、以前に4週間以下のウィルソン病の標準治療を受けている。

【0028】

特許請求される本発明のこれら及び他の特徴及び利点は、添付の特許請求の範囲と合わせて以下の詳細な説明からより詳細に理解されるであろう。特許請求の範囲は、その中の詳述によって定義され、本明細書に記載される特徴及び利点の具体的な考察によって定義されないことに留意されたい。

【0029】

添付図面は、本開示の組成物及び方法のさらなる理解を提供するために含まれ、本明細書に組み込まれてその一部を構成する。図面は、本開示の1つ又は複数の実施形態を示し、説明とともに本開示の原理及び動作を説明するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1A】図1Aは、実施例1において提示される研究の概略図である。略称： SoC ＝標準治療。

【図1B】図1Bは、実施例1において提示される研究の登録及び研究設計の概略図である。

【図2】図2は、 $BC-TTM$ 治療参加者のコホートによる、血漿総銅、直接測定された非セルロプラスミン結合銅（ $dNCC$ ）値及び経時的な24時間尿銅、平均値及び95% CI を示す（完全分析セット）。赤破線は、血漿総銅における正常基準範囲の下限である： $11.3 \mu mol/L$ 。

【図3】図3は、 SoC 治療参加者のコホートによる、血漿総銅、直接測定された NCC 及び経時的な24時間尿銅、平均値及び95% CI を示す（完全分析セット）。赤破線は

20

30

40

50

、血漿総銅における正常基準範囲の下限である： $11.3 \mu\text{mol/L}$ 。

【図4】図4は、亜鉛単独療法治療参加者のコホートによる、血漿総銅、直接測定されたNCC及び経時的な24時間尿銅、平均値及び95%CIを示す（完全分析セット）。赤破線は、血漿総銅における正常基準範囲の下限である： $11.3 \mu\text{mol/L}$ 。コホート2参加者は、亜鉛単独療法で治療されなかった。

【図5】図5は、ペニシラミン（+/-亜鉛）治療参加者のコホートによる、血漿総銅、直接測定されたNCC及び経時的な24時間尿銅、平均値及び95%CIを示す（完全分析セット）。赤破線は、血漿総銅における正常基準範囲の下限である： $11.3 \mu\text{mol/L}$ 。

【図6】図6は、トリエンチン（+/-亜鉛）治療参加者のコホートによる、血漿総銅、直接測定されたNCC及び経時的な24時間尿銅、平均値及び95%CIを示す（完全分析セット）。赤破線は、血漿総銅における正常基準範囲の下限である： $11.3 \mu\text{mol/L}$ 。

【図7】図7は、研究301における治療（BC-TTM対SOC）による血漿CpC/Cp比の箱ひげ図を示す。

【図8】図8は、年齢群（成人対青年）による、血漿総及び限外濾過液モリブデンについての計算された1日平均AUC（0-48週）値の箱ひげ図を示す（PK分析セット）。

【図9】図9は、年齢群（成人対青年）による、血漿総銅（PTC）、dNCC、及びLBCについての計算された1日平均AUEC（0-48週）値の箱ひげ図を示す（PD及びバイオマーカー分析セット）。

【図10】図10は、研究204における3人の患者のそれぞれにおける血漿中の直接測定されたNCC（ $\mu\text{mol/L}$ ）のベースラインからの増加を示す。

【図11】図11は、研究204における3人の患者のそれぞれにおける1日糞便中銅排泄（mg）のベースラインからの増加を示す。

【図12】図12は、研究204における3人の患者のそれぞれにおける正味の銅バランス（mg）1日平均のベースラインからの低下を示す。

【図13】図13は、5年のBC-TTMにわたるUWDRSパートIIスコア（範囲0~40）の最小二乗平均及び標準誤差におけるベースラインからの改善を示す（プーリング完全分析セット、研究301及び研究201）。X軸の説明：赤色=参加者の数；黒色=BC-TTM治療の開始からの週。

【図14】図14は、5年のBC-TTMにわたるUWDRSパートIIIスコア（範囲0~175）の最小二乗平均及び標準誤差におけるベースラインからの改善を示す（プーリング完全分析セット、研究301及び研究201）。注：X軸の説明：赤色=参加者の数；黒色=BC-TTM治療の開始からの週。

【図15】図15は、5年のBC-TTMにわたるUWDRSパートIIIの機能下位尺度スコア（範囲0~10）の最小二乗平均及び標準誤差におけるベースラインからの改善を示す（プーリング完全分析セット、研究301及び研究201）。注：X軸の説明：赤色=参加者の数；黒色=BC-TTM治療の開始からの週。

【図16】図16は、ALTの95%CIでの経時的平均を示す（主要評価期間-安全性セット）。

【図17】図17は、GGTの95%CIでの経時的平均を示す（主要評価期間-安全性セット）。

【図18】図18は、総コレステロールの95%CIでの経時的平均を示す（主要評価期間-安全性セット）。注：正常上限： $5.17 \text{mmol/L} = 200 \text{mg/dL}$ 。

【図19】図19は、トリグリセリドの95%CIでの経時的平均を示す（主要評価期間-安全性セット）。注：正常上限： $1.69 \text{mmol/L} = 150 \text{mg/dL}$ 。

【図20】図20は、大部分の群における24週目のUWDRSパートIIスコアの改善を示す。^a無症候患者は、ベースラインでUWDRSパートIIスコア>0の患者であった；これらのサブグループのデータは、事後分析から得られる。

【図21】図21は、大部分の群における24週目のUWDRSパートIIIスコアの改

10

20

30

40

50

善を示す。^a無症候患者は、ベースラインでUWDRSパートI I Iスコア>0の患者であった；これらのサブグループのデータは、事後分析から得られる。

【図22】図22は、SOCに対する48週目のBC-TTMでのCGI-Iスコアの改善を示す。

【図23】図23は、24時間尿銅濃度($\mu\text{mol}/\text{日}$ 、平均値(SD))を示す。P/T、ペニシラミン/トリエンチン；Zn、亜鉛。

【図24】図24は、実施例2において提供される研究の概略図である。

【図25】図25は、実施例2の研究において提供される、BC-TTMで治療された健常対象の1時間スキャンにおける肝臓の ^{64}Cu 取り込みの減少を示す。

【図26】図26は、肝臓における ^{64}Cu の平均標準取り込み値(SUV)を示す。説明：肝臓1は、治療前1時間後の平均SUVであり；肝臓2は、治療前15時間後の平均SUVであり；肝臓1tは、治療後1時間後の平均SUVであり；肝臓2tは、治療後15時間後の平均SUVであり；テトラチオモリブデン酸はBC-TTMである。

【図27】図27は、実施例3において提供される研究の概略図である。

【図28】図28は、実施例3の研究において提供される、BC-TTMで治療された対象の肝臓の ^{64}Cu 取り込みの減少を示す。

【図29】図29は、 ^{64}Cu の静脈内投与後6時間に得られた胆嚢スキャンにおける、BC-TTMによる治療後の肝臓の銅取り込みの減少を示す。

【図30】図30は、BC-TTMを様々な臓器に受けた4人のWD患者における静的PET-MRスキャンの平均SUVを示す。

【図31】図31は、様々な臓器におけるBC-TTMによる治療の前及び後の注射用量(ID)の中央値パーセントを示す。

【図32】図32は、静脈血におけるBC-TTMによる治療の前及び後のIDの中央値パーセントを示す。

【発明を実施するための形態】

【0031】

開示されるプロセス及び材料を説明する前に、本明細書に記載される態様は、特定の実施形態に限定されず、当然のことながら、変化し得ることが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、特定の態様を説明することのみを目的とし、本明細書で特に定義されない限り、限定を意図されないことも理解されるべきである。

【0032】

本開示に鑑みて、本明細書に記載される方法及び組成物は、所望の必要性を満たすように当業者によって構成され得る。本開示は、銅代謝関連疾患又は障害の治療における改善を提供する。

【0033】

本明細書に記載される本開示の方法又はBC-TTMの特定の実施形態では、銅代謝関連疾患又は障害は、ウィルソン病である。

【0034】

特定の実施形態では、銅代謝関連疾患又は障害は、銅毒性である（例えば、硫酸銅殺真菌剤への大量曝露、銅を多く含む飲料水の摂取、銅補給剤の過使用などによる）。特定の実施形態では、銅代謝関連する疾患又は障害は、銅欠乏症、メンケス病又は無セルロプラスミン血症である。特定の実施形態では、銅代謝関連疾患又は障害は、学業不振、座瘡、注意力欠陥／多動性障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アテローム性動脈硬化症、自閉症、アルツハイマー病、カンジダ菌の過剰繁殖、慢性疲労、肝硬変、鬱病、アドレナリン活性上昇、銅タンパク質上昇、ノルエピネフリン活性上昇、感情的メルトダウン線維筋痛症、頻繁な怒り、老人性の銅排泄障害、強い不安、脱毛、肝疾患、活動亢進、甲状腺機能低下症、エストロゲンに対する不耐性、避妊薬に対する不耐性、カイザー・フライシャー環、学習障害、ドーパミン活性低下、多発性硬化症、神経学的問題、酸化ストレス、パーキンソン病、集中力低下(poor concentration)、集中力低下(poor focus)、免疫機能低下耳鳴り、アレルギー、食用色素に対する過敏症、甲

殻類に対する過敏症、皮膚金属不耐症、皮膚過敏症、睡眠障害、爪の白斑から選択される少なくとも1つである。

【0035】

本明細書の用法では、「治療」及び「治療する」という用語は、(i)言及された疾病状態、病状又は障害（又はその症状）を改善し、例えば疾患、病状又は障害の病態又は総体症状を経験しているか又は示している個人における疾患、病状又は障害を改善し（すなわち病態及び／又は総体症状を逆転させるか又は改善し）、例えば疾患又はその症状の重症度を軽減するか、又は疾患の進行を抑制するなど、又は(ii)言及された生物学的効果を引き出すことを意味する。

【0036】

上記のように、テトラチオモリブデン酸ビスコリン（ALXN1840、BC-TTM、コリンチオモリブデン酸、チオモリブデン酸及びWTX101としても知られている）が本開示の方法において投与される。

【0037】

BC-TTMは、WDの治療のために開発中のファーストインクラスのCuタンパク質結合剤であり、国際公開第2019/110619号パンフレット（その全体が参照により本明細書に援用される）に詳細に記載されている。

【0038】

BC-TTMは、以下のメディカルニーズを対象とする：

【0039】

WDを有する患者を、神経学的悪化を含む組織毒性から保護し得る、迅速な銅の動員及び隔離を引き起こす、不可逆な銅・テトラチオモリブデン酸-タンパク質複合体の迅速な形成を通じた、神経学的悪化のリスクが低い、銅及び臨床症状の迅速・持続的な制御。以前の研究からの結果は、提起されたBC-TTMの作用機構であって、それによって銅が血流に動員され、TTM、銅、及びアルブミンを含む安定な三者複合体（TPC）の形成を通して隔離される作用機構を支持する。

【0040】

キレート化療法の初期の間に、例えば、神経学的悪化の最大のリスクがある神経学的症状を有するような全ての治療歴のない患者及び治療歴のある患者にとって有効であり、十分な忍容性があり、且つ公的である治療選択肢。

【0041】

現在の治療選択肢（絶食状態で1日複数回の投与）と比較して改善された忍容性及び簡素化された投薬レジメン（1日1回〔QD〕）の利便性を通じた、長期治療を上回る改善された服薬遵守。

【0042】

BC-TTMは、28人のWDを有する患者が登録された、第2相研究201（ClinicalTrials.gov、番号NCT02273596で登録された；Weiss KH et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec; 2(12): 869-876、その全体が参照により援用される）において、WDを有する患者において評価されている。研究201は、2022年5月6日に出願され、参照により本明細書に援用される米国仮特許出願第63/339,307号明細書の実施例2に記載されている。主要な24週研究からの最終結果は、BC-TTM単独療法により、24週目、平均血清cNCCcorrectedが、ベースラインと比較して72%低下し、それは有意な($p < 0.0001$)低下であることを示した。cNCCcorrectedの低下は、72週目以降を通して持続された。血漿総銅、交換可能銅、及び不安定結合銅（LBC、多くはアルブミンに結合される）における初期増加が認められ、それは続いて、ベースライン又はさらに低いレベルまで漸減した。これらの結果は、BC-TTMが銅を組織から血液へ動員し、銅-アルブミン-テトラチオモリブデン酸複合体を形成し、それにより肝臓などの組織から過剰な銅を排出するWDの治療法の治療目標を満たすことを示唆する。

10

20

30

40

50

【0043】

BC-TTM治療はまた、統一WD評価尺度（UWDRS）のパートI II及びパートI IIにおけるベースラインからの変化として測定された、それぞれ神経学的状態（ $p < 0.0001$ ）及び患者報告の能力障害（ $p < 0.001$ ）における有意な改善をもたらした。研究201の延長期間において、48週フォローアップデータは、UWDRSパートI IIスコアにおける平均低下によって示されるとおり、能力障害における全体的改善が維持され、またUWDRSパートI IIにおける平均低下によって示されるとおり、神経学的状態における全体的改善が維持されることを示す。

【0044】

さらに、肝臓状態は、改良されたNazerスコアによって測定する場合、患者の大半において安定化又は改善した。BC-TTMによる治療は、一般に十分に耐容性があり、軽度（グレード1）～中等度（グレード2）であるAEが最も多く報告された。最も頻繁に報告された薬剤関連AEは、血液学的パラメータの変化、疲労、硫黄げっぷ、及びその他の消化器症状であった。患者の39%において可逆的な肝機能検査上昇が認められ；これらの上昇は、軽度～中等度であり、無症候性であり、ビリルビンの顕著でない増加に関連し、用量減少又は治療中断とともに正常化した。BC-TTMによる治療開始時、奇異性の神経学的悪化は認められなかった。24週研究期間を完了した全患者を36か月の延長期間に登録した。進行中の36か月の研究延長期間からの48週目の予備的な利用可能なフォローアップデータは、24週の研究期間結果に一致した。

【0045】

有効なWD治療の主要目的は、一般に、迅速な銅の制御、すなわち銅の動員及び排除を提供することであった。WDの治療の現在の目標は、負又は中性の全身の銅バランスを確立及び維持することであった。そのようなものとして、現在の臨床的推奨は、WDの肝臓、神経又は精神症状の安定化又は改善に銅の制御が必須であることを示唆する。循環する血漿総銅の濃度は、Cpのレベル低下に起因し、WDにおいては低いことが予想される。銅キレート剤のペニシラミン及びトリエンチンの承認のために頼りにした有効性評価と一致して、（2022年5月6日に出願された米国仮特許出願第63／339,307号明細書の実施例3に記載され、参照により本明細書に援用される）研究201及び研究203における一次エンドポイントの尺度は、血漿交換可能銅の制御をcNCC／NCCの補正計算を介して評価することに基づいた。

【0046】

銅濃度が治療歴のないWDを有する患者におけるベースラインで一貫して低いと、治療効果のための適切なモニタリングツールとして連続的な銅・血液尺度を用いて実証することは困難である。血漿総銅濃度がWDにおいて一貫して低いと、総銅の連続測定がモニタリング処理にとって有益であることは以前に検討されていない。しかし、研究201において認められた血漿総銅及びモリブデンの両方における時間的パターンは、BC-TTMの作用機構の動員及び隔離を支持する。約24週の最初の動員及び隔離の時期後、WDを有する参加者は、たとえBC-TTM用量が一般に維持されたとしても、組織銅が大して利用可能にならず、それ故、より少ないTPCが形成される維持期に入ったことは明らかである。概して、BC-TTM PK（血漿総モリブデン）及びPD（血漿総銅）プロファイルは、協調的に変化し、高度に相関し、PK及びPDの両方は、銅-アルブミン-TPC複合体の形成に明らかに依存した。これらの観察結果は、BC-TTMがWDを有する患者における銅の過負荷を低減する能力を支持する。

【0047】

新規に診断されたWDを有する患者の約半分は18歳未満である。WDの標準治療は、小児又は青年における使用が承認されているが、投薬レジメンの有効性、安全性、及び単純性に関しての有意なアンメットニーズが依然として存在する。全ての現在利用可能なWD治療は、患者のサブセットにおける有害作用（神経学的悪化など）に関連することで、治療の調節、代替、又はさらに中断が求められ得る。また、これらの有害作用は、患者の治療服薬遵守を低下させ、それ自体で、臨床的悪化、ひいては死亡を引き起こし得る。十

10

20

30

40

50

分な銅の制御を達成するため、全てで複数回の1日用量が必要である。標準治療における複数回の1日用量の負担は、特に全体的に治療を中断する患者の中での医療アドヒアランス及び臨床成績に負に影響し得る。1日1回の投与及びBC-TTMの15mg用量の小さい錠剤直径(5mm)は、治療アドヒアランスを増加させ得る。

【0048】

WDを有する患者において、複数回のBC-TTM投与に関連する最も一般的に報告されたAEは、可逆性、用量依存性、1日当たり30mg以上の用量での治療開始後に認められる肝検査値の上昇(トランスアミナーゼ)である。第2相研究201では、可逆的な肝検査値の上昇が、患者の39%において認められた。これらの上昇は、一般に軽度〜中等度であり、無症候性であり、及び用量調節で正常化された。BC-TTMによる治療開始時、初期薬剤誘発性の神経学的悪化は認められなかった。テトラチオモリブデン酸が銅修飾剤であることから、BC-TTMの投与延長により、銅欠乏症をもたらすリスクが存在する。治験責任医師による過剰治療及び結果としての銅欠乏症に起因する、血液学的パラメータの変化(血小板減少症及び白血球減少症)が認められている。したがって、研究301のような複数回投与WD研究は、BC-TTMのこれらの潜在的な有害な血液学的効果及び肝効果のための頻繁なモニタリングを含む。

10

【0049】

研究において報告された最も一般的なAEを説明するため、研究201からの有効性結果(遊離銅の低減、肝臓状態の安定化又は改善及び神経学的症状の改善)及びプロトコルに含まれるリスク緩和の尺度に基づき、BC-TTMは、成人患者において許容される利益/リスクを有すると考えられる。銅の過負荷の病態生理は、WDを有する青年と成人との間で実質的に異ならず、銅の制御の承認された治療オプション及び治療目標についても、青年と成人において同じである。

20

【0050】

BC-TTMの治療有効量は、以前に確立されている。例えば、特定の実施形態では、BC-TTMは、1日当たり約7.5〜60mg、例えば1日当たり15〜60mgの範囲で投与されてもよい。特定の実施形態では、BC-TTMは、1日おきに約15mg(又は代替的に1日7.5mg)の量で投与される。特定の実施形態では、BC-TTMは、1日約15mgの量で投与される。特定の実施形態では、BC-TTMは、1日約30mgの量で投与される(例えば、1日2回服用される約15mg又は1日1回服用される2錠の15mg錠剤)。特定の実施形態では、BC-TTMは、1日約45mgの量で投与される(例えば、1日3回服用される約15mg又は1日1回服用される3錠の15mg錠剤)。特定の実施形態では、BC-TTMは、1日約60mgの量で投与される(例えば、1日4回服用される約15mg又は1日1回服用される4錠の15mg錠剤)。

30

【0051】

特定の他の実施形態では、BC-TTMは、約15〜60mgの範囲で1日おきに投与され得る。特定の実施形態では、BC-TTMは、約15mgの量で1日おきに投与される。特定の実施形態では、BC-TTMは、約30mgの量で1日おきに投与される。特定の実施形態では、BC-TTMは、約45mgの量で1日おきに投与される。特定の実施形態では、BC-TTMは、約60mgの量で1日おきに投与される。

40

【0052】

本開示の特定の実施形態では、治療中にBC-TTMの治療有効量を増加させることでさらなる利益が提供され得る。したがって、特定の実施形態では、BC-TTMの治療有効量は、治療の6週間後(すなわち42日後)に増加される。例えば、特定の実施形態では、BC-TTMの初期治療有効量(すなわち1日目〜42日目)は、1日約15mgである。BC-TTMの引き続く治療有効量の増加(すなわち例えば43日目など、42日目後)は、特定の実施形態では、1日約30mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの引き続く治療有効量の増加は、1日約45mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの引き続く治療有効量の増加は、1日約60mgである。例えば、特定の他の実施形態では、BC-TTMの初期治療有効量は、1日約30mgである。特定の実施形態

50

では、BC-TTMの引き続く治療有効量の増加は、1日約45mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの引き続く治療有効量の増加は、1日約60mgである。例えば、特定の実施形態では、BC-TTMの初期治療有効量は、1日おきの約15mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの増加したそれに続く治療有効量は、1日約15mgである。

【0053】

本開示の特定の実施形態では、治療中にBC-TTMの治療有効量を低減することでさらなる利益が提供され得る。したがって、特定の実施形態では、BC-TTMの治療有効量は、治療の6週間後（すなわち42日後）に低減される。例えば、特定の実施形態では、BC-TTMの初期治療有効量（すなわち1日目～42日目）は、1日約60mgである。BC-TTMの引き続く治療有効量の低減（すなわち例えば43日目など、42日目以降）は、特定の実施形態では、1日約45mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの引き続く治療有効量の低減は、1日約30mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの引き続く治療有効量の低減は、1日約15mgである。例えば、特定の他の実施形態では、BC-TTMの初期治療有効量は、1日約30mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの引き続く治療有効量の低減は、1日約15mgである。例えば、特定の他の実施形態では、BC-TTMの初期治療有効量は、1日約15mgである。特定の実施形態では、BC-TTMの増加したそれに続く治療有効量は、1日おきの約15mgである。

【0054】

本明細書の用法では、「個人」、「患者」又は「対象」という用語は、同義的に使用され、哺乳類をはじめとする任意の動物を指し、少なくとも1つの実施形態ではヒトを指す。特定の実施形態では、対象は、健常対象である。特定の実施形態では、対象は、WDに罹患している。本明細書に記載される本開示の方法又はBC-TTMの特定の実施形態では、対象は、肝硬変を有する。特定の他の実施形態では、対象は、肝硬変を有しない。

【0055】

本開示の方法又はBC-TTMは、第一選択治療として有用である。したがって、本開示の方法又はBC-TTMの特定の実施形態では、対象は、以前にウィルソン病の治療を受けていない（すなわち未治療の対象）。

【0056】

本開示の方法又はBC-TTMは、WDの第二選択治療及び／又は第一選択維持治療としても有用である。したがって、本開示の方法又はBC-TTMの特定の実施形態では、対象は、以前にWDの標準治療（SOC）治療を受けている。例えば、特定の実施形態では、対象は、以前にトリエンチン（トリエチレンテトラミン（triethylenetetramine）；N'-[2-（2-アミノエチルアミノ）エチル]エタン-1,2-ジアミンとしても公知）を服用している。トリエンチンは、CUPRIOR（登録商標）（GMP-Orphan United Kingdom Ltd）、SYPRINE（登録商標）（Aton Pharma, Inc.）、又はCufence（Univar, Inc.）という名称で販売可能である。特定の他の実施形態では、対象は、以前にトリエンチン及び亜鉛を服用している。特定の実施形態では、対象は、以前にD-ペニシラミン（ペニシラミン；（2S）-2-アミノ-3-メチル-3-スルファニルブタン酸としても公知）を服用している。D-ペニシラミンは、CUPRIMINE（登録商標）（Valeant Pharmaceuticals）又はDEPEN（登録商標）（Meda Pharmaceuticals）という名称で販売可能である。特定の他の実施形態では、対象は、以前にD-ペニシラミン及び亜鉛を服用している。特定の実施形態では、対象は、以前に亜鉛を服用している。特定の実施形態では、対象は、以前にトリエンチン、D-ペニシラミン、及び／又は亜鉛を服用している。特定の他の実施形態では、対象は、以前にトリエンチン及び／又はD-ペニシラミンを服用している。

【0057】

本開示の方法又はBC-TTMの特定の実施形態では、対象は、4週間以下のWDの標

準治療を受けている。

【0058】

本開示の方法又はBC-TTMの特定の実施形態では、対象は、少なくとも4週間のWDの標準治療を受けている。特定の実施形態では、標準治療は、少なくとも6週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも24週間、又は少なくとも36週間、又は少なくとも48週間、又は少なくとも52週間の長さであった。特定の実施形態では、標準治療は、少なくとも41か月であった。特定の実施形態では、標準治療は、約41か月～約228か月であった。特定の実施形態では、標準治療は、少なくとも116か月であった。特定の実施形態では、標準治療は、少なくとも155か月であった。

【0059】

標準治療は、持続的である必要はない。例えば、対象は、断続的治療、全体として、少なくとも4週（例えば、少なくとも6週、又は少なくとも12週、若しくは少なくとも24週、又は少なくとも36週、又は少なくとも48週、又は少なくとも50週若しくは少なくとも52週若しくは少なくとも103週、又は少なくとも41か月、又は約41か月～約228か月、又は少なくとも116か月、又は少なくとも155か月）の治療を受けてもよい。しかし、特定の実施形態では、標準治療は、持続的である。

【0060】

本開示の方法又はBC-TTMの特定の実施形態では、対象は、ウィルソン病などの銅代謝関連疾患又は障害に関して以前に治療を受けていないか、又は4週間以下の標準治療を受けている。

【0061】

本明細書に記載される本開示の方法又はBC-TTMにおいて、対象は、テトラチオモリブデン酸ビスコリンを投与する少なくとも2週間前に標準治療を完了していた。特定の実施形態では、対象は、テトラチオモリブデン酸ビスコリンを投与する少なくとも3週間前、少なくとも4週間又は少なくとも6週間前に標準治療を完了していた。

【0062】

特定の実施形態では、先行詞「約」を使用して値が近似値として表現される場合、特定の値が1つの可能な実施形態を形成し、所与の値の変動が可能であることが理解されるであろう（例えば、約80は、 $80 \pm 10\%$ を含み得る）。さらに、各範囲の端点は、他の端点との関係においても、他の端点から独立しても重要であることが理解されるであろう。

【0063】

本明細書の用法では、「総銅」とは、血液（例えば、血清又は血漿）中の全ての銅種の合計を指す。総銅には、セルロプラスミン（Cp）結合銅及び全種の非セルロプラスミン結合銅の両方が含まれる。一般に、総銅は、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）などの質量分析法により、高い感度及び特異性で直接測定され得る。

【0064】

「NCC」という用語は、セルロプラスミンに結合していない総銅の割合（すなわち「非セルロプラスミン結合銅」）を指す。通常使用されている推定方法の下では、NCCは、血液（例えば、血清又は血漿など）中の総銅及びCpの直接測定並びに以下の式を使用して推定される。

【数1】

$$NCC (\mu M) = \frac{PTC (\mu g/L) - (3.15 \times \text{セルロプラスミン} (mg/L))}{63.5 (\mu g/\mu mol)}$$

【0065】

「cNCC」という用語は、この式を用いて計算されたNCCを指す。計算は、6個の銅原子が常に単一のCp分子に結合され、且つNCC及びセルロプラスミン濃度が直接的に相関するという仮定を前提とする。実際には、Cpは、1個のCp分子当たりに会合さ

10

20

30

40

50

れた銅原子の数において著しい異質性を示し得る。この式は、6個の銅原子が1個のCp分子当たり結合するが、銅/Cp比が病態とともに変化することを仮定する。実際に、6～8個の銅原子が実際にCpに結合することができ、WDでは、通常は6個未満の銅原子が1個のCp分子当たり会合される。

【0066】

BC-TTMで治療された対象では、非セルロプラスミン結合銅としては、アルブミン、トランスキュブレイン及び他の量が少ない血漿タンパク質に結合している（集合的にLBCと称される）か、又はテトラチオモリブデン酸-Cu-アルブミン三者複合体（TPC）中にある総銅の画分が挙げられる。TPCの濃度は、直接測定され得ないが、特定の実施形態ではモリブデン濃度をサロゲートとして使用し、TPCの濃度を推定し得る。

10

【0067】

「NCCcorrected」という用語は、セルロプラスミンと結合していないか又はTPC中になく総銅（すなわちLBC）の画分を指し、血液（例えば、血清又は血漿など）中のモリブデンの直接測定値を推定NCC（又はcNCC）から差し引くことによって計算される。したがって、「NCCcorrected」は、BC-TTMで治療された対象の血液中のモリブデン-銅-アルブミン三者複合体の存在を考慮したcNCC値の補正である。

【0068】

「dNCC」という用語は、NCCアッセイを使用して直接的に計算されるNCCを指す。例えば、特定の実施形態では、dNCCは、その全体が参照により本明細書に援用される、2020年9月11日に出願されたPCT特許出願公開番号の国際公開第2021/050850号パンフレットに開示されたNCCアッセイを使用して直接的に測定される。

20

【0069】

「LBC」又は「不安定結合銅」という用語は、アルブミン、トランスキュブレイン、及びその他の大して豊富でない血漿タンパク質に結合される総銅の画分を指す。それ故、LBCは、セルロプラスミン又はTPCのいずれにも結合されない総銅の画分を含む。特定の実施形態では、LBC画分は、LBCアッセイを使用して直接的に測定される。例えば、特定の実施形態では、LBCアッセイは、その全体が参照により本明細書に援用される、2020年9月11日に出願されたPCT特許出願公開番号の国際公開第2021/050850号パンフレットに開示されたとおりである。TPCが存在しない生体サンプル中で、NCC及びLBC画分は同じである。

30

【0070】

本開示の方法及び使用は、以下の実施例によってさらに例示され、実施例は、範囲又は精神において、本開示を、それらの中で説明される具体的な手順及び化合物に対して限定するものとして解釈されるべきでない。

【実施例】

【0071】

実施例1：

全体設計

40

研究301（ClinicalTrials.gov、番号NCT03403205で登録された）を実施し、12歳以上、又は18歳以上であるウィルソン病（WD）を有する患者における、新規なファーストインクラスの銅・タンパク質結合剤であるBC-TTMの有効性及び安全性を標準治療（SOC）に対して評価した。現在利用可能な薬物は、忍容性及び有効性の課題により、高い割合で治療中断を有する。またそれらは、1日に2～4回投与する必要がある、絶食状態で服用しなければならない。それらのAEプロファイル及び複雑な投薬レジメンは、生涯にわたる治療を必要とする疾患であるWDにおける主要な懸念として、良好でない治療服薬遵守及び高い割合での治療失敗をもたらす。

【0072】

WDの現在利用可能な治療と異なり、BC-TTMは、代替的な銅・タンパク質輸送機

50

構を提供し、銅に対する非常に高い特異性で銅・タンパク質複合体を迅速に形成し、過剰な組織銅を動員することによって基礎疾患を迅速に治療するように設計する。

【 0 0 7 3 】

【表 2 7 - 1 】

目的	エンドポイント
一次	
12 歳以上の WD 患者の銅制御に対する 48 週間投与された BC-TTM の有効性を標準治療 (SoC)と比較して評価するため	ベースライン～48 週間の直接的に測定された非セルロプラスミン結合銅 (dNCC)の効果時間曲線下面積 (AUEC) の 1 日平均
二次	
BC-TTM の個別化投与の安全性及び忍容性を確立するため	- ベースライン～48 週 (主要期間);加えて延長期間: ベースライン～最大 60 か月の有害事象/重篤有害事象 (AE/SAEs) - 臨床検査室の検査データ - 神経学的及び身体検査所見 12 誘導心電図 (ECG)データ - バイタルサイン
障害状態に対する BC-TTM の効果を評価するため	～48 週(主要期間); 加えて延長期間: ベースライン～最大 60 か月の統一ウィルソン病評価尺度 (UWDRS)パート II の総スコアにおけるベースラインからの変化

10

20

【 0 0 7 4 】

30

40

50

【表 27-2】

神経学的状態に対する BC-TTM の効果を評価するため	～48 週(主要期間); 加えて延長期間: ベースライン～最大 60 か月の UWDRS パート III の総スコア及び個別項目/下位尺度 (椅子, 歩行, 手書き, 及び発話に起因)におけるベースラインからの変化
全体的臨床症状に対する BC-TTM の全体的効果を評価するため	～48 週(主要期間); 加えて延長期間: ベースライン～最大 60 か月の臨床全体印象-改善尺度 (CGI-I) ～48 週(主要期間); 加えて延長期間: ベースライン～最大 60 か月の臨床全体印象-重症度尺度 (CGI-S)におけるベースラインからの変化
12 歳以上の WD 患者の銅制御に対する, 48 週間投与された BC-TTM の有効性を, SoC と比較して評価するため	- ベースライン (1 日目) ～48 週の血漿中の計算された NCC (cNCC)における絶対変化 - 血漿中の cNCC におけるベースラインからの百分率変化. BC-TTM 治療患者の場合, 血漿中の cNCC は, BC-TTM 三者複合体(TPC)に結合された銅の量について補正される(cNCC_{corrected})
cNCC レスポンダー率に対する BC-TTM の効果を評価するため	ベースライン～48 週 (主要期間); 加えて延長期間: ベースライン～最大 60 か月の cNCC レスポンダー率
BC-TTM のその他の直接的に測定された薬力学 (PD) 及びバイオマーカーを探索するため	- 血漿中の血漿総銅, 血漿限外濾過液 (PUF)-銅, dNCC, 不安定結合銅 (LBC), セルロプラスミン (Cp), 及びセルロプラスミン結合銅 (CpC)の濃度-時間プロファイル - 血漿 dNCC の 1 日平均 AUEC (0～24 週及び 24～48 週) 0～48 週の LBC の 1 日平均 AUEC 0～48 週の血漿総銅の 1 日平均 AUEC - ベースライン(1 日目)～48 週の dNCC における絶対及び百分率変化 - ベースライン(1 日目)～48 週の LBC における絶対及び百分率変化

10

20

30

40

【0075】

50

【表 27-3】

直接的に測定された薬物動態 (PK)/PD 及びバイオマーカーに基づき、初期隔離及び脱銅期に対する BC-TTM 効果を SoC と比較して探索する	- 血漿 dNCC 及び総銅濃度における最初に確認された増加までの時間 - 以下の最小及び最大濃度までの時間: - 血漿総銅 - 血漿 dNCC - 血漿 LBC - 血漿 dNCC:総銅比 - 血漿 LBC:総銅比 - 尿中モリブデン - 尿中モリブデン:銅比 - 尿中モリブデン:投与されたモリブデンの比 - 血漿 Cp - 血漿 CpC - 血漿 Cp:総銅比 - 血漿 CpC:総銅比 - 血漿 CpC:Cp 比
直接的に測定された PK/PD 及びバイオマーカーに基づき、後続する維持期に対する BC-TTM 効果を SoC と比較して探索する	- 以下の尺度についての投与前ベースラインに戻る時間: - 血漿総銅 - 血漿 dNCC - 血漿 LBC - 血漿 dNCC: 総銅比 - 血漿 LBC:総銅比 - 尿中モリブデン - 尿中モリブデン:銅比 - 尿中モリブデン:投与されたモリブデンの比 - 血漿 Cp 濃度 - 血漿 CpC 濃度 - 血漿 Cp:総銅比 - 血漿 CpC:総銅比 - 血漿 CpC:Cp 比
BC-TTM の PK を探索する	血漿中の総モリブデン及び PUF-モリブデンの濃度-時間プロファイル
LBC レスポンダー率に対する BC-TTM の効果を評価する	48 週目の LBC レスポンダー率
24 時間尿中銅及び尿中モリブデンにおける変化を探索する	24 時間尿中銅及び尿中モリブデンにおけるベースライン～48 週の変化

略称: AE = 有害事象; AESI = 特に興味深い有害事象; AUEC = 効果時間曲線下面積; CGI-I = 臨床全体印象-改善尺度; CGI-S = 臨床全体印象-重症度尺度; Cp = セルロプラスミン; CpC = セルロプラスミン結合銅; ECG = 心電図 LBC = 不安定結合銅; (d)(c)NCC = (直接的に測定された) (計算された) 非セルロプラスミン結合銅; cNCC_{corrected} = 計算された補正 NCC; PD = 薬力学; PK = 薬物動態; PUF = 血漿限外濾過液; SAE = 重篤有害事象; SoC = 標準治療; TPC = 三者複合体; UWDRS = 統一ウィルソン病評価尺度

【0076】

図 1 は、研究設計の模式図を提示する。これは、標準治療 (SoC) に対する BC-TTM の有効性及び安全性を評価する、無作為化、評価者盲検、多施設研究であった。この研究は、全体を通して研究 301 として参照する。主要評価期間では、12 歳以上、又は 18 歳以上である WD を有する患者において、個別化された BC-TTM 投薬レジメンについての有効性及び安全性を、48 週間、施された SoC と比較して評価した。

【0077】

全ての組み入れを満たし、且つ除外基準を満たさない患者を研究に登録し、外来患者として試験した。適格な WD を有する患者を 2 つのコホートの内 1 つに登録した。

・コホート1：28日を超えるSOC療法（すなわち、ペニシラミン又はトリエンチンによるキレート化療法、亜鉛療法、又はキレート化及び亜鉛療法の両方の組み合わせ）を受けていた患者

・コホート2：治療歴なしであったか、又は28日以下のSOC療法を受けていた患者全ての患者を、コホートによる3：1の比で登録し、コホート内で2：1の比でBC-TTMによる治療又はSOC（コホート1における継続療法又はコホート2における継続若しくは初期療法のいずれかとして）に無作為化した。インタラクティブボイス／ウェブレスポンスシステムを利用し、治療を無作為に割り当て、コホートによって層別化した（図1B）。

【0078】

BC-TTMを受けるために無作為化された患者は、1日目の最初の研究評価直前の48時間以上、SOCによる治療を保留することが求められた。BC-TTMに無作為化された患者は、経口投与のための遅延放出錠剤として、1日おきの15mg（QOD）～60mg QDの範囲の用量でBC-TTMを服用した。有効性及び安全性評価を予定された訪問時に実施した一方、AE及び併用薬について、研究全体を通して継続的に監視した。SOCに無作為化された患者は、個別患者の安全性が損なわれない場合、可能であれば、彼らの現在のレジメンで治療を開始するか又は治療を継続した。

【0079】

主要評価期間は、最大28日のスクリーニング期間、1日の登録訪問、48週の治療期間、及び延長期間における継続を選択しない患者における最終投与後4週のフォローアップ訪問で構成された。

【0080】

48週治療期間を完了した研究301における患者に、BC-TTMの長期安全性及び有効性を評価するための最大60か月の延長期間に参加する機会を提供した。

【0081】

交換可能銅の制御は、WDを有する患者における肝臓及び精神神経徴候の管理にとって重要である。関連研究からの結果は、BC-TTMの提起された作用機構を支持し、ここでは、銅が血流に動員され、安定なTPCの形成を通して隔離されることで、銅に対する親和性がより低いキレート剤からの銅交換に起因し、神経学的悪化のリスクが低い。研究301は、WDにおける、テトラチオモリブデン酸をペニシラミン、トリエンチン又は亜鉛と比較するための最初の前向き無作為化研究である。

【0082】

一次エンドポイントでは、48週の主要治療期間全体を通じた銅の動員及び隔離（すなわち、銅の制御）を、直接測定された非セルロプラスミン結合銅（dNCC）濃度の効果時間曲線下面積（AUEC）の1日平均の評価によって組み入れた。AUECは、BC-TTMの累積効果の特徴づけ、評価する。血漿中のdNCCの測定は、高度に感受性であり、正確であり、特別な式又は仮定を要求しない。提起されたとおり、dNCC AUEC_{0-48w}は、銅の動員及び隔離の間接的尺度である。関連研究201からの結果は、BC-TTMの投与後数時間以内でのTPC形成の迅速な開始及び過剰な銅の組織から血漿への強力な動員を強力に示唆し、それは12週目まで持続し、24週目までにほぼ完了するように思われた。研究201におけるBC-TTMによる治療の24～48週の期間にわたり、血漿dNCC濃度は、ベースラインまで漸減し続けた。血漿dNCC濃度の持続的な経時的漸減は、テトラチオモリブデン酸の（1日加重平均用量30mgのBC-TTM投与からの）血漿濃度及び体内循環するアルブミン（TPCの他方の2成分）の血漿濃度の両方が、研究全体を通して、本質的に一定で、TPC形成のために十分に利用可能であり続けたことから、BC-TTMによって動員された銅が単に組織に再び蓄積されるのではないことを示す。したがって、1日平均dNCC AUEC_{0-48w}は、BC-TTMのその作用機構に基づくWDの治療効果の定量的尺度として好適である。

【0083】

主要評価項目としてのdNCCについてのAUECの測定は、推定されたcNCCアブ

10

20

30

40

50

ローチの制限の多くを克服する。NCCの計算された推定値は、血漿総銅及びセルロプラスミンタンパク質の別々の測定に依存する。Cp内の銅の量は、WDにおける過剰評価であり得る、Cpの1分子当たり6個の銅原子の推定比に基づき、さらに推定される。セルロプラスミン結合銅(CpC)の過剰評価により、約20%のサンプルがもたらされ、cNCCの生理学的に不可能な陰性値が得られる。BC-TTMで治療した患者では、cNCCの推定は、TPC中の銅の存在についての追加補正を必要とする。TPCの銅は、直接的に測定することができないが、その代わりに、モリブデンの血漿濃度に基づいて推定される必要がある。

【0084】

有効性及び安全性の主要評価の場合、1年の治療期間を選択することで、銅の生化学的尺度における変化、並びに肝機能及び神経機能障害における変化の評価、及び安全性及び忍容性の十分な評価について十分な時間を確保できる。

【0085】

主要評価期間に続き、主要評価期間中にSOCに無作為化した患者を、延長期間においてBC-TTMによる治療に切り替えることで、銅、肝機能及び神経機能障害における変化のさらなる評価が提供される。さらに最大5年の延長期間は、BC-TTMで治療された患者における長期有効性、安全性、忍容性、及び臨床成績のさらなる評価を可能にする。

【0086】

UWDRSスコアリングシステムを、WDにおける慢性銅神経毒性に伴う運動症及び運動障害に特化して開発した。UWDRSパートI、II、及びIII全体に加えて、(椅子、歩行、手書き、及び発話から生じる)UWDRSパートIIIのいくつかの個別項目/下位尺度を評価し、WDの高負荷な徴候及び症状の範囲をさらに画定することで、WDを有する患者に対する治療効果の評価についてさらに理解した。意識(パートI)及び異常な神経学的検査知見(パートIII)についてのUWDRSスコアは、研究治療の無作為化に対して盲検である訓練された神経学の評価者によって決定される。これらのスコアを用いて、ベースラインからの変化を評価するための厳密なデータセットを提供した。

【0087】

12歳以上の青年のこのプロトコルへの組み入れは、WDの自然経過によって正当化される。患者1357人の大きな欧州コホートにおいて、WDの診断時の平均年齢は19.8歳であり、全患者の半分以上が18歳前に診断された。成人と比較して、子供及び青年は、精神神経徴候よりもむしろ肝症状を呈する可能性がより高い。青年における治療の目標は、成人における場合、すなわち、組織からの過剰な銅の迅速・有効な排出と同じである。

【0088】

薬剤投与

この研究における使用を意図したBC-TTMの1日投与は、BC-TTMを用いて実施された以前のWD研究における安全性及び有効性として確立された用量に基づいた。30~60mgの1日量は、WDであると新規に診断された患者を脱銅する、又は以前にSOCで治療されたWDを有する患者における正常な銅レベルを維持する場合に有効であるように示されている。BC-TTMで治療されたWDを有する患者において、肝トランスアミナーゼ及び/又はγグルタミルトランスフェラーゼの無症候性上昇が患者の39%に認められた。肝酵素の上昇は、用量依存性であり、BC-TTMの中断又は用量減少とともに可逆性であった。したがって、本研究におけるBC-TTMの用量は、1日当たり15mgで始まり、最大で1日当たり60mgに制限し、最高用量は、健常ボランティアにおける良好な安全性プロファイルを有するように研究・考察した。その意図は、BC-TTMの用量を、現在利用可能なキレート剤で行われるとおり、モリブデン血漿濃度、血液学値、及び肝機能検査に対して調節されたcNCCレベルに基づき、適切な用量に個別に滴定することであった。したがって、BC-TTMの投薬レジメンは、以下の特徴を含んだ：下記のようなQDの初期投与；並びに神経学的及び肝機能検査によって示される場合のアップタイトレーション設計及び個別化投与。

10

20

30

40

50

【0089】

現在利用可能なWD治療と一致するように、個別患者におけるBC-TTMの用量を、臨床応答及び安全性に応じて、適宜、プロトコルで規定されたガイドラインに基づいて調節した。BC-TTM用量変更のための詳細な投与ガイドを以下及び表1に概説する。

【0090】

SOC薬のタイプ及び用量は、48週研究期間全体を通して、個別患者の安全性を損なわない場合、可能な程度まで変更しなかった。

【0091】

BC-TTMは、経口投与のための白色の丸い遅延放出錠剤として供した。各錠剤は、15mgのテトラチオモリブデン酸のビスコリン塩、ビス[2-ヒドロキシエチル)トリメチルーアンモニウム]テトラチオモリブデン酸、及び以下の賦形剤：三塩基性リン酸カルシウム、炭酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムを含有した。錠剤は、内部のプレコート(Opadry 03K19229透明)及び外部腸溶コーティング(Acryl-EZE白色)でコーティングした。錠剤は、六角形を有する一面をデボス加工した。

【0092】

BC-TTMを28の錠剤を含む治療キットに供した。治療キットは、ボール紙の薬箱に入れられた加熱成形プリスターストリップから構成された。

【0093】

BC-TTMは、1日目に投与した。BC-TTMは、15mg QOD~60mg QDの範囲の用量で経口投与した。BC-TTMは、絶食状態(食餌前1時間又は食餌後2時間)においてQD又はQODで投与した。

【0094】

個別化されたBC-TTM投与を、研究全体を通して以下のパラメータに基づいて使用した：

- ・臨床基準：肝臓及び神経学的状態に基づく用量滴定；
- ・NCCcorrected：BC-TTM TPCに結合された銅の量について調節されたcNCCレベルに基づいて指定される用量滴定；
- ・安全性監視：用量変更基準は、Cu低下の認識された血液学的効果について定期的に予定された評価、肝臓検査、及び神経学的検査に基づいた。

【0095】

全ての患者において、BC-TTMを、1日目に15mg QDの開始用量で投与し、最初から4週間継続した。4週後、30mg QDへのアップタイトレーションを治験責任医師の裁量で実施することができたが、疾患が十分に制御されなかった場合、cNCC/cNCCcorrectedによる測定として、患者の臨床状態及び遊離血中銅レベルを考慮し、用量変更基準を全く適用しなかった。治験責任医師の裁量で、同じ上記基準に従い、少なくとも4週空けた15mgの増量で、さらなる用量増加が可能であった。関連する用量変更基準のいずれも満たされた場合、用量は減少又は中断させている必要がある。

【0096】

cNCCcorrectedレベルが正常範囲内(2.3µmol/L未満)に低下しており、且つ/又は患者の臨床状態が安定であったか若しくは2回連続の研究訪問において改善された場合、BC-TTM用量は、治験責任医師の裁量で維持又は減少させてもよい。過剰治療を回避するため、用量は、患者の臨床状態が過剰治療の可能性を示す場合及び/又はcNCC/cNCCcorrected値が正常範囲を下回った場合に導かれて、治験責任医師の裁量で随時低減できる。BC-TTMの用量変更についての具体的基準を表1に詳細に示した。

【0097】

SOC薬のタイプは、48週研究期間全体を通して、個別患者の安全性を損なわない場合、治療の一部として要求されない限り(例えば、患者が研究開始時にSOCを開始する場合)、可能な程度まで変更すべきでない。同様に、SOC薬の投与は、48週研究期間

10

20

30

40

50

全体を通して、個別患者の安全性を損なわない場合、治療の一部として要求されない限り（例えば、研究開始時に開始されるS o Cの滴定）、可能な程度まで一貫性を維持すべきである。

【 0 0 9 8 】

【 表 1 - 1 】

表 1: 個別患者におけるBC-TTM 用量変更

検査	結果	条件	BC-TTM 投与による作用	安全性モニタリングにおける変化 ^a	再負荷 ^{b,c,d}
ALT	ベースラインからの $> 5 \times \uparrow$	ベースラインで正常範囲を超える ALT	一時的中断	反復検査を整理するため に48時間以内に患者に連絡する 毎週の反復検査	ベースラインからの ALT $< 2 \times \uparrow$ の場合、15 mg QOD
	$> 5 \times \text{ULN}$	ベースラインで正常範囲内の ALT	一時的中断	反復検査を整理するため に48時間以内に患者に連絡する 毎週の反復検査	ALT $< 2 \times \text{ULN}$ の場合、15 mg QOD
	ベースラインからの $> 2 \times \uparrow$	ベースラインで正常範囲を超える ALT	アプタイトレージョンがなされている場合、以前の用量レベルに用量を低減する、又は15 mg QD時の場合に15 mg QODに用量を低減する。異常が解決するまで、さらなる用量 $\uparrow$ はない	毎週の反復検査	該当なし。
	$> 2 \times \text{ULN}$	ベースラインで正常範囲内の ALT	アプタイトレージョンがなされている場合、以前の用量レベルに用量を低減する、又は15 mg QD時の場合に15 mg QODに用量を低減する。異常が解決するまで、さらなる用量 $\uparrow$ はない	毎週の反復検査	該当なし。
ヘモグロビン	出血のない状態で $< 8 \text{ g/dL}$	なし	一時的中断	毎週の反復検査	ヘモグロビン及びその他の血液学パラメータ(好中球及び血小板)がベースラインレベルであった場合、15 mg QOD
	ベースラインからの $> 30\% \downarrow$	なし	アプタイトレージョンがなされている場合、以前の用量レベルに用量を低減する、又は15 mg QD時の場合に15 mg QODに用量を低減する。異常が解決するまで、さらなる用量 $\uparrow$ はない	毎週の反復検査	該当なし。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

検査	結果	条件	BC-TTM 投与による作用	安全性モニタリングにおける変化 ^a	再負荷 ^{b,c,d}
血小板	< 30,000 μ L	なし	一時的中断	毎週の反復検査	血小板及びその他の血液学パラメータ(好中球及びヘモグロビン)がベースラインレベルであった場合, 15 mg QOD 該当なし.
	ベースラインからの> 30% ↓	ベースラインで正常範囲未満の血小板	アップデートレージョンがなされている場合, 以前の用量レベルに用量を低減する, 又は 15 mg QD 時の場合に 15 mg QOD に用量を低減する. 異常が解決するまで, さらなる用量↑はない	毎週の反復検査	
好中球	< $1.0 \times 10^3/\mu$ L	なし	一時的中断	毎週の反復検査	好中球及びその他の血液学パラメータ(ヘモグロビン及び血小板)がベースラインレベルであった場合, 15 mg QOD 該当なし.
	ベースラインからの> 30% ↓	ベースラインで正常範囲未満の好中球	アップデートレージョンがなされている場合, 以前の用量レベルに用量を低減する, 又は 15 mg QD 時の場合に 15 mg QOD に用量を低減する. 異常が解決するまで, さらなる用量↑はない	毎週の反復検査	
ビリルビン	> 2 $\times$ ULN	肝損傷を示す, ALT > 3 $\times$ ULN を伴う	一時的中断	毎週の反復検査	ビリルビンが ULN 未満である場合, 15 mg QOD 又はより低い頻度. これらの条件下での再負荷は, メディカルモニターの承認を必要とする.

【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

検査	結果	条件	BC-TTM 投与による作用	安全性モニタリングにおける変化 ^a	再負荷 ^{b,c,d}
UWDRS-III 及び臨床神経学的評価	以下のとおりで、且つ治験責任医師によって臨床的に有意とみなされる、UWDRS-III スコアにおけるベースラインからの増加: ベースライン UWDRS-III スコア < 20: ≥ 4 ポイントの増加 又は ベースライン UWDRS-III スコア ≥ 20: ≥ 6 ポイントの増加		治験責任医師及びメディカルモニターは、銅制御パラメータ及び関連臨床データに基づき、用量変更 (中断、増加又は減少) の必要性を評価する。投与決定の根拠は、次の試験訪問時、試験記録において文書化され、再評価されなければならない。 ⁱ	特に興味深い神経学的有害事象を報告し、UWDRS 試験パート I, II 及び III を実施する。たとえ SoA を通じて予定されてなくても、遅くとも次の試験訪問までに、完全な UWDRS 試験を含む神経学的状態を再評価する	メディカルモニターと協議する。
精神医学的評価	精神医学的悪化の臨床的に有意な徴候		治験責任医師及びメディカルモニターは、銅制御パラメータ及び関連臨床データに基づき、用量変更 (中断、増加又は減少) の必要性を評価する。投与決定の根拠は、次の試験訪問時、試験記録において文書化され、再評価されなければならない。 ⁱ	たとえ SoA を通じて予定されてなくても、遅くとも次の試験訪問までに、精神医学的状态を再評価する。	メディカルモニターと協議する。

a. 安全性モニタリングにおける変化の変化の場合、検査室パラメータについての毎週の反復検査は、通常の試験訪問がこの期間中に予定されない場合、ホームヘルスケアナースによって完了することができる。

b. 最大 3 回の再負荷は、BC-TTM について許容される。

c. 再負荷の場合、15 mg QOD 中の患者は、15 mg QOD 用量で再負荷されるべきである。

d. 治験責任医師は、メディカルモニターとの相談において、再負荷を必要とする患者の用量及び投与頻度を変更してもよい。

略称: ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; QD = 1 日 1 回; QOD = 1 日置きに 1 回; SoA = 活動スケジュール; ULN = 正常上限; UWDRS = 統一ウェルソン病評価尺度。

【0101】

全ての患者を、延長期間において BC-TTM で治療した。研究 301 の主要評価期間において BC-TTM を服用した患者は、彼らが主要評価期間における最終研究訪問時に服用した同じ用量を服用し続け；個別化投与は、結果として本明細書に記載のように管理した。延長期間において SOC から移行した患者には、本明細書に記載の BC-TTM を投与した。用量変更は、必要があれば、本明細書に記載のように設けた。

【0102】

有効性評価

48 週目訪問は、主要評価期間の終了及び延長期間の開始であった（すなわち、48 週

10

20

30

40

50

目訪問及び延長1日目訪問は同じ日に行われた)。48週目訪問における全ての評価は、BC-TTMの投与前に実施した。延長1日目のBC-TTMの投与は、延長期間の開始を示した。延長期間に入らなかった患者は、48週目に投与を中断し、52週目に安全性フォローアップのための最終研究訪問を有した。

【0103】

銅の評価：血漿dNCC濃度の測定は、WDのBC-TTM治療の有効性についての主要評価であった。経時的な血漿dNCC濃度におけるAUECは、動的組織のCu動員及びBC-TTMのCu隔離効果を定量することを目的とする。この評価は、SOC治療にも適用可能である。加えて、血漿Cp、CpC、血漿総銅、及びLBCを測定し、血漿総銅及びLBCについてAUECを計算した。

10

【0104】

LBC法では、Cp又はTPCのいずれにも結合されない交換可能な血漿銅を測定する。

【0105】

統一ウィルソン病評価尺度（パートI、II、及びIII）：UWDRSは、一般に3つの運動障害症候群：ジストニア、失調症、及びパーキンソン症候群に分割することができる、WDの神経学的徴候を評価するように設計された臨床評価尺度である。UWDRSは、3つのパート：UWDRSパートI（意識のレベル、項目1）、UWDRSパートII（1日の活動性項目の患者報告によるレビュー〔能力障害〕、項目2～11）、及びUWDRSパートIII（詳細な神経学的検査、項目12～34）を含む。

20

【0106】

UWDRSパートI及びパートIIIは、治療無作為化に対して盲検である神経学者によって評価された一方、UWDRSパートIIは、患者、家族員、又は介護者により、研究チームの非盲検メンバーに報告され得る。UWDRSは、青年において公式には評価されていない。しかし、パートI（意識のレベル）、パートII（患者又は介護者により報告された能力障害）及びパートIII（神経学的検査知見）の構成要素は、成人と青年との間で基本的に異ならなかった。12歳以上の患者は、UWDRS評価に従うことができることが期待された。

【0107】

臨床全体印象－改善重症度スケール及び臨床全体印象－重症度改善スケール：臨床全体印象（CGI）評価尺度は、精神障害を有する成人及び小児患者の治療研究における症状の重症度、治療応答、及び治療の有効性の一般に使用される尺度であった。

30

【0108】

臨床全体印象－重症度スケール（CGI-S）は、臨床医が、評価時に患者の疾病の重症度を、臨床医の同じ診断を有する患者との過去の経験と比較して評定するのに必要とする7ポイントスケールである。臨床経験全体を考慮し、患者は、疾病の重症度に対して、1，正常で全く疾病が認められない；2，境界病；3，軽度疾病；4，中程度疾病；5，顕著な疾病；6，重度疾病；又は7，極度の疾病として評定する時点で評価された。

【0109】

臨床全体印象－改善スケール（CGI-I）は、臨床医が、患者の疾病が介入開始時にベースライン状態と比較してどの程度改善又は悪化しているかを評価するのに必要とし、1，非常に改善した；2，大変改善した；3，最小限改善した；4，変化なし；5，最小限悪化した；6，大変悪化した；又は7，非常に悪化した、として評定される7ポイントスケールである。

40

【0110】

有害事象及び重篤有害事象

AEは、医薬品が投与された参加者又は臨床的検討への参加者における任意の有害な医学的事象であり、必ずしもこの治療との因果関係を有する必要がない（ICH E2A）。

【0111】

SAEは、任意の用量で、死亡をもたらす；生命を脅かす；入院患者の入院若しくはこ

50

れまでの入院の延長を必要とする；持続性の能力障害／無能をもたらす；先天異常／先天性欠損である、といった任意の有害な医学的事象；又は、例えば、浸潤性若しくは悪性癌、入院をもたらさないアレルギー性気管支痙攣、血液疾患若しくは痙攣に対する救急室内若しくは自宅での集中治療、又は薬物依存性若しくは薬物乱用の発現をもたらす他の状況と定義される。

【0112】

有害事象は、患者によって（又は、適切な場合、介護者、代理者、若しくは患者の合法的に認可された代表者によって）報告された。治験責任医師及び任意の認定された被指名人は、A E又はS A Eの定義を満たす事象の検出、文書化、及び記録に関与した、及び、重篤である、研究介入若しくは研究手順に関連するとみなされた、又は患者が研究を中断する原因となったA Eのフォローアップへの関与を維持する。

10

【0113】

特に興味深い有害事象：研究薬（B C-T T M又はS o C）の開始後の任意の新しい神経学的症状又は進行中の神経学的症状の臨床的に有意な悪化を、重篤か又は非重篤かにかわらず、A E S Iと名付けた。

【0114】

患者が、治験責任医師によって臨床的に関連するとみなされた評価に加えて、A E S Iを有する場合、以下の評価を、A E及び患者状態の評価に役立つ可能性がある程度で実施する必要がある：U W D R SパートI I I、非言語的なストループ干渉テスト、デジッтスパンテスト、並びにC G I-I及びC G I-S。治験責任医師又は治験分担医師は、追加的な評価又は臨床検査を彼らの裁量で実施することができる。

20

【0115】

薬物動態、薬力学、及びバイオマーカー

投与前全血サンプルを、以下のB C-T T MのP K、P D、及びバイオマーカー分析の測定のため、各指定訪問時に収集した：

【0116】

薬物動態：P K分析のための血液サンプルを収集し、血漿総モリブデン及び血漿限外濾過液（P U F）モリブデンを測定した。

【0117】

薬力学：血液サンプルを収集し、血漿総銅、P U F銅、d N C C、及びL B Cを直接的に測定した。c N C C及びc N C C c o r r e c t e d（後者は非セルロプラスミン結合銅及び非モリブデン-アルブミン結合銅である）について、計算を実施することができる。

30

【0118】

バイオマーカー及びバイオバンクサンプル：血液サンプルを収集し、血漿C p及びC p Cを測定した。尿銅及びモリブデンの分析のため、尿サンプルを収集した。治療に関連するモリブデン種及び／又は銅種の分析のため、追加的なバイオマーカー又はバイオバンクサンプルを収集した。

【0119】

統計学的考察

有効性及び安全性データを分析するために用いられる統計学的方法の一般的説明を以下に概説する。

40

【0120】

統計学的解析は、S A S（登録商標）、バージョン9.3又はそれ以降、S A S I n s t i t u t e, C a r y, N o r t h C a r o l i n a, U S Aを使用して実施した。全ての評価におけるベースラインを、研究薬（B C-T T M又はS o C）の初回投与前に取得される有効な非欠損値をもたらす最終評価と定義した。分析集団は以下を含んだ：

【0121】

完全分析セットは、少なくとも1用量の無作為化治療を受けた全ての無作為化患者を含む。患者は、無作為化されたとして分析した。

【0122】

50

安全性分析セットに対して安全性分析を実施した。このデータセットは、少なくとも1用量の無作為化治療を受けた全ての患者を含む。患者は、実際に受けた治療に応じて要約した。

【0123】

パー・プロトコルセットは、無作為化され、主要評価期間におけるdNCCについての少なくともベースライン及び48週目の有効性評価を有した全ての患者を含む。一次有効性分析に影響する可能性が高かった主要なプロトコル偏差を有する患者を、パー・プロトコルセットから除外した。

【0124】

延長分析セットは、延長期間に入り、延長期間において少なくとも1用量のBC-TTMを服用した全ての患者を含む。

【0125】

一次有効性分析

主要エスティマンドは、WDを有する患者におけるBC-TTMとSoCとの間での0~48週の1日平均dNCC AUECの差であり、完全に満たないアドヒアランス、又は血漿dNCCに影響し、死亡後に治療から得られる利益がない別の薬剤の使用と無関係である。

【0126】

dNCC濃度についてのAUECを、台形規則を用いて計算し、次にベースラインから48週目の1日平均AUEC血漿dNCC濃度を得るための日数で割った($\mu\text{mol/L}$ として表し、AUEC_{0-48w}として記述する)。

【0127】

AUEC_{0-48w}を、共分散(ANCOVA)統計学的モデルの分析を用いて、BC-TTMとSoCとの間で比較した；治療アーム、ベースライン血漿dNCC濃度、及びコホートをモデルに含める。研究は、0.05の有意水準(両側)で実施した。

【0128】

AUEC_{0-48w}における無作為化治療(BC-TTMとSoC)間の差のモデルベースの推定値を、両側95%CI及びP値とともに提供した。より低い両側95%CIが0 μM を上回る場合、優位性が結論された。

【0129】

コホート1：以前に28日を超えて治療された患者。コホート1内の一次エンドポイントの支持的分析は、モデルからのコホート2の分析からの除外を除く全集団分析についての記述を反映した。

【0130】

コホート2：治療歴なしであったか、又は以前に28日以下の治療を受けた患者。AUEC_{0-48w}を記述的に分析し；無作為化治療アーム間で公式の統計学的比較を行わなかった。AUEC_{0-48w}を、コホート1患者の分析について記述する場合と同じモデル期間を用いて推定した。

【0131】

患者集団

患者は、以下の基準の全てが適用される場合に限り、研究に含めるのに適格であった：

1. 2012 European Association for the Study of Liver WD Clinical Practice Guidelinesにおいて概説されたとおりに検査することによって文書化された、4以上のライプツィヒスコアによるWDの確立された診断。
2. インフォームドコンセント／同意の時点で12歳以上(ドイツでは18歳以上)。
3. SoCによる治療を、1日目の最初の研究評価直前の48時間以上、進んで保留する。
4. 研究期間全体を通して銅、亜鉛、又はモリブデンを含有するビタミン及び／又はミネラルの使用を進んで回避する

10

20

30

40

50

5. 研究期間全体を通して、銅を高含量に伴う食料及び飲料の摂取を進んで回避する。

【0132】

患者は、以下の基準のいずれかが適用される場合、研究から除外した：

1. 非代償性肝硬変
2. MELD（末期肝疾患のモデル）スコア > 13
3. 修正Nazerスコア > 7
4. 過去3か月以内の臨床的に有意なGI出血
5. 28日を超えるWD療法による治療を受けた患者（コホート1）におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ $> 2 \times$ 正常上限（ULN）
6. 治療歴のない患者又は28日以下の治療を受けている患者（コホート2）におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ $> 5 \times$ ULN
7. 経鼻摂食又は入院患者の集中診療のいずれかを必要とする顕著な神経学的疾患
8. ヘモグロビン $< 9 \text{ g/dL}$
9. スクリーニング期間中又はインフォームドコンセント前4週以下の実験又は未承認／無資格療法の臨床研究への参加
10. インフォームドコンセント前6か月以内の発作活動性の病歴
11. 妊娠中（又は妊娠予定であった女性）又は母乳栄養女性
12. BC-TTM、BC-TTM賦形剤（無水リン酸水素カルシウム、無水炭酸ナトリウム）、又はBC-TTM中に含有される成分若しくは関連化合物のいずれかに対する公知の感受性
13. B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus）（陽性B型肝炎表面抗原）若しくはC型肝炎ウイルス（hepatitis C virus）（C型肝炎抗体結果が陽性の患者であれば、活動性疾患がC型肝炎ポリメラーゼ連鎖反応検査陽性であることの確認を必要とする）、又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus）（HIV）の血清陽性の活動性感染
14. テトラチオモリブデン酸による以前の治療
15. 治験責任医師の意見における任意の疾患、能力障害、疾病又は異常な臨床検査値が、患者の安全性を損なう、又は研究結果の収集若しくは解釈に干渉する
16. 透析時の末期腎疾患（慢性腎疾患ステージ5 [CKD5]）又は 30 mL/分 未満のクレアチニンクリアランスを有する患者。

【0133】

主要評価期間における患者を、BC-TTM又はSoC治療のいずれかに無作為化し、上記のような2つのコホートの内の1つに登録した。延長期間における全ての患者は、BC-TTMによる治療を受ける。

【0134】

12歳以上（ドイツでは18歳以上）の約180人の適格なWDを有する患者を本研究に登録した。コホート及び治療当たりの割当を表2に提示する。

【0135】

【表2】

表2. コホート及び治療あたりの患者割当

		2:1の比		計
		BC-TTM	SoC	
3:1の比	コホート1	90	45	135
	コホート2	30	15	45
	計	120	60	180

【0136】

最終的に214人の患者が登録された；全員が保存された肝機能を有し、79%が神経

学的症状を有した。214人の患者の内、207人を無作為化した：137人をBC-TTM（104人をコホート1及び33人をコホート2）に、70人をSoC（56人をコホート1及び14人をコホート2）に無作為化した。全患者の人口統計を表3～1及び表3～2に提示し、WDの以前の治療歴を表4に提示する。

【0137】

【表3－1】

表 3-1. 患者人口統計

変数	統計量	BC-TTM N = 137	SoC N = 70
性別	%男性	59.9	52.9
人種	%白人	78.1	75.7
BMI [§] (kg/m ²)	平均(SD)	23.9 (4.75)	23.8 (4.27)
年齢 (年)	平均(SD)	34.3 (13.67)	32.1 (13.37)
>=12~<18 年	N (%)	12 (8.8)	6 (8.6)
>=18~<65 年	N (%)	123 (89.8)	62 (88.6)
>=65 年	N (%)	2 (1.5)	2 (2.9)

[§] <18.5 は低体重であり、≥18.5~<25 は正常であり、≥25.0~<30 は過体重であり、≥30.0 は肥満である

【0138】

【表 3 - 2】

表 3-2. 患者及びベースライン特徴

変数	統計量	コホート 1		コホート 2	
		BC-TTM N = 104	SoC N = 56	BC-TTM N = 33	SoC N = 14
性別	%男性	58 (55.8)	26 (46.4)	24 (72.7)	11 (78.6)
人種	%白人	80 (76.9)	41 (73.2)	27 (81.8)	12 (85.7)
BMI [§] (kg/m ²)	平均(SD)	23.7 (4.79)	23.6 (4.29)	24.7 (4.58)	24.8 (4.23)
年齢 (年)	平均(SD)	36.2 (14.11)	33.7 (14.17)	28.5 (10.34)	26.0 (7.01)
≥12~<18 年	N (%)	10 (9.6)	4 (7.1)	2 (6.1)	2 (14.3)
≥18~<65 年	N (%)	92 (88.5)	50 (89.3)	31 (93.9)	12 (85.7)
≥65 年	N (%)	2 (1.9)	2 (3.6)	0	0
dNCC	平均(SD)	0.799 (0.6432)	0.631 (0.4198)	1.885 (1.0432)	2.300 (2.1408)
UWDRS パート II スコア (0~40)	平均(SD)	4.0 (8.0)	3.5 (6.5)	3.7 (6.6)	3.6 (6.9)
UWDRS パート III スコア (0~175)	平均(SD)	16.0 (20.7)	12.8 (18.4)	15.1 (19.4)	6.5 (9.8)
CGI-S スコア (1~7)	平均(SD)	2.9 (1.6)	2.4 (1.3)	3.1 (1.7)	2.7 (1.7)
MELD スコア (6~40)	平均(SD)	8.4 (1.8)	8.4 (2.2)	8.9 (1.8)	8.0 (1.9)
肝硬変	%	34.6	46.4	30.3	28.6
人種					
アジア人	%	18.3	23.2	15.2	0
黒人又はアフリカ 系アメリカ人	%	1	3.6	0	0
白人	%	76.9	73.2	81.8	85.7
その他	%	2.9	0	0	14.3
未知	%	0	0	3.0	0
報告なし	%	1.0	1.0	1.0	1.0

§ <18.5 は低体重であり、≥18.5~<25 は正常であり、≥25.0~<30 は過体重であり、≥30.0 は肥満である。神経学的試験 (UWDRS パート III) で、徴候/症状は患者の 79% で認められたが、スコアは大半において軽度であった。平均 CGI-S スコアは、患者が軽度疾病であったことを示す。代償性肝硬変がベースラインで患者の 28.6~46.4% において報告され、非代償性肝硬変を有する患者は含まれなかった。

【表 4】

表 4. WD に対する以前の治療

変数	コホート 1		コホート 2	
	BC-TTM N = 104	SoC N = 56	BC-TTM N = 33	SoC N = 14
以前の WD 治療の累積期間(月)				
N	104	56	17	5
平均(SD)	155.5628 (147.31796)	144.7897 (149.95991)	0.6068 (0.24589)	0.6308 (0.31718)
中央値 (IQR)	116.1561 (185.9548)	100.4517 (193.4456)	0.6571 (0.3943)	0.7556 (0.2300)
Q1, Q3	41.6, 228	26.9, 220	0.427, 0.821	0.591, 0.821
最小, 最大	2.201, 672.526	1.248, 624.789	0.066, 0.920	0.099, 0.887
以前の WD 療法の累積歴 (N (%))				
亜鉛単独療法	15 (14.4)	9 (16.1)	7 (41.2)	1 (20.0)
ペニシラミン又はトリエンチン (± 亜鉛)	89 (85.6)	47 (83.9)	10 (58.8)	4 (80.0)
ペニシラミン (± 亜鉛)	40 (38.5)	25 (44.6)	6 (35.3)	4 (80.0)
トリエンチン (± 亜鉛)	22 (21.2)	10 (17.9)	4 (23.5)	0
ペニシラミン + トリエンチン (± 亜鉛)	27 (26.0)	12 (21.4)	0	0

【0140】

最終的に 184 人の患者が 48 週治療期間を完了し：BC-TTM に対する 119 人（コホート 1 に対する 91 人及びコホート 2 に対する 28 人）、及び SoC に対する 65 人（コホート 1 に対する 52 人及びコホート 2 に対する 13 人）；及び 178 人の患者が延長期間に入った：BC-TTM に対する 117 人（コホート 1 に対する 89 人及びコホート 2 に対する 28 人）及び SoC に対する 61 人（コホート 1 に対する 49 人及びコホート 2 に対する 12 人）。

【0141】

各治療を受けた SoC 群における患者の数は、以下のとおりである：亜鉛単独療法：コホート 1、n = 23（41%）、コホート 2、n = 0（0%）、全体、n = 23（33%）；ペニシラミン（± 亜鉛）：コホート 1、n = 19（39%）、コホート 2、n = 10（71%）、全体、n = 29（41%）；トリエンチン（± 亜鉛）：コホート 1、n = 14（25%）、コホート 2、n = 4（29%）、全体、n = 18（26%）。

【0142】

銅の動員及び隔離

研究の主要目的は、12 歳以上（又はドイツにおける 18 歳以上）の WD 患者における銅の制御に対する、48 週間投与された BC-TTM の有効性を、標準治療（SoC）と比較して評価することであった。主要評価期間における一次エンドポイントである dNCC の 1 日平均 AUEC_{0-48w} からの結果を表 4 に提示する。これらの結果は、一次有効性エンドポイントである 1 日平均 dNCC AUEC_{0-48wks} によって示す場合、銅の動員における SoC に対する BC-TTM の優位性を示し；BC-TTM における値は、3.18（標準誤差 [SE] = 0.167）であり、SoC の場合は、1.00（SE = 0.219）であり、差は $p < 0.0001$ である。

【0143】

【表 5】

表 5. 多重代入法による 1 日平均 dNCC AUEC_{0-48w}($\mu\text{mol/L}$); 完全分析セット

統計量 ⁱ		コホート 1		コホート 2		全体	
		BC-TTM N = 104	SoC N = 56	BC-TTM N = 33	SoC N = 14	BC-TTM N = 137	SoC N = 70
n		91	51	27	12	118	63
平均(SD)		2.68 (2.118)	0.72 (0.643)	4.58 (2.526)	1.09 (0.484)	3.12 (2.347)	0.79 (0.629)
LSM ⁱⁱ (SE)		2.50 (0.150)	0.87 (0.204)	4.76 (0.319)	0.96 (0.487)	3.18 (0.167)	1.00 (0.219)
95% CI		(2.21, 2.79)	(0.46, 1.27)	(4.13, 5.38)	(0.01, 1.92)	(2.85, 3.51)	(0.58, 1.43)
LSM 差 (SE)		1.64 (0.254)		3.79 (0.584)		2.18 (0.244)	
95% CI		(1.14, 2.13)		(2.65, 4.94)		(1.70, 2.65)	
P 値		<0.0001		<0.0001		<0.0001	
群内	LSM (SE)	2.59 (0.165)	0.88 (0.221)	4.64 (0.315)	0.95 (0.472)	3.06 (0.179)	0.93 (0.226)
	95% CI	(2.27, 2.92)	(0.44, 1.32)	(4.00, 5.28)	(0.00, 1.91)	(2.70, 3.41)	(0.49, 1.38)
群間	LSM 差 (SE)	1.72 (0.277)		3.68 (0.568)		2.12 (0.253)	
	P 値	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

i. データは、治療、コホート、及びベースライン値を含む ANCOA モデルを用いて分析された。コホート分析の場合、分析は、ANCOVA モデルを用いて各コホートに対して実施され、コホート期間は、モデルから除かれた。分析結果は、Rubin のルールを用いて組み合わされた。欠損値補完が実施された: 1) 中間的な欠損の場合、内挿を用いて欠損値を埋めた。2) 死亡した患者の場合、ベースライン dNCC は、中断から 48 週目へ繰り越された。3) その他の場合、多重代入を用いて、欠損 dNCC 値を補完し、データがランダムでなく欠損していると仮定された。両方の治療群についての応答は、SoC 患者における応答に基づき、多重代入を用いて補完された。コホート、ベースライン、及び以前の訪問値は、補完モデルに含まれた。

ii. 最小二乗平均 (LSM) は、データセットに対するベストフィットの線を判定する統計学的方法である。

【0144】

研究結果は、組織からの銅の動員において、BC-TTM が SoC よりも統計学的に優位であること示す (図 2)。概して、1 日平均 dNCC AUEC_{0-48w} ($\mu\text{mol/L}$) は、SoC に対して BC-TTM で治療した患者において 3.2 倍高かった。全体的結果、及び各コホートにおける結果は、統計学的に有意であった ($P < 0.00001$)。BC-TTM で治療した患者における平均値は、治療経験あり (コホート 1) において 2.9 倍高く、未治療の患者 (コホート 2) において 4.9 倍高かった。治療経験あり (コホート 1) よりも未治療の患者 (コホート 2) においてより多くの銅が動員された一方、これらの結果は、組織結合銅が、たとえ SoC 療法を長年、例えば平均 10 年以上受けている患者であっても、組織内に蓄積されたままであることを示す。表 4 中の結果からわかるように、以前の治療の持続期間は、たとえ効果の規模がコホート間で異なる場合であっても、利益の規模に対して有意義には影響しない。BC-TTM は、SoC と対照的に、組織から銅を動員し、安全に隔離することに対して有意な影響を有する。

【0145】

BC-TTMは、平均10年余りSOC療法を受けてきたコホート1の参加者であっても、銅を動員した。表5に示すとおり、BC-TTMと等しい時点で評価されたSOCの1日平均dNCC AUEC_{0-48週}は、測定可能であるが、以前の治療状態と無関係に低い(1.0以下)。

【0146】

BC-TTMで治療された参加者における血漿dNCCの経時的なプロットは、即時上昇、4～6週目のピーク、及び48週までのベースラインへのゆっくりとした回復を示す(図2)。組織銅の動員は、両コホートにおいて、たとえSOCで平均10年間治療されてきたコホート1の参加者であっても認められる。さらに、図2は、コホート2の場合のdNCCがベースラインに戻るまでの時間が、コホート1の場合と比較してより大きく(より長く)；事前治療をほとんど又は全く受けていない参加者の中で、より大量の過剰な組織銅貯蔵のより大規模な動員をこれが反映することも示す。

10

【0147】

SOCで治療した参加者の場合、(利用可能な場合の)等しい時点での血漿dNCCのプロットは、本質的に平坦であり(図3、図4、図5、及び図6)、循環する非セルロプラスミン結合銅中の変化が最小であることを示した。図23は、BC-TTMの場合、24時間尿銅がSOCキレート剤療法より低かったことを示す。概して、SOC治療中、血漿総銅又は非セルロプラスミン結合銅のいずれかのレベル変化はほとんど認められなかった。組織からの銅の動員における、BC-TTMのSOCに対する優位性が実証されている。

20

【0148】

BC-TTM治療からの組織銅動員が最も重要な血漿銅担体のセルロプラスミン(Cp)及びセルロプラスミンの1分子当たり運ばれる銅原子の数(CpC)に対して何らかの効果を有するか否かを評価するため、表6は、血漿CpC/Cp比を要約する。投与前ベースラインで、セルロプラスミンの1分子当たり平均3～4個の銅分子が結合された。データは、外観検査として図7にも提示した。48週の全治療期間中の投与後の平均CpC/Cp値は、BC-TTMの場合、比較的安定なままであった一方、SOCの場合、やや低下した。これは、BC-TTMとSOCの両方が、治療の48週にわたり、CpC/Cp比に対して限られた影響を有することを意味する。この観察は、セルロプラスミンの銅に対するはるかにより高い結合親和性、又は肝臓によるホロセルロプラスミンの形成に対する、たとえあったとしても限られたBC-TTM及びSOCの影響のいずれかに起因する可能性が高い。

30

【0149】

40

50

【表 6】

表 6: 研究 301(PD 及びバイオマーカー分析セット)における治療(BC-TTM 対標準治療)による血漿 CpC/Cp 比の概要

	CpC/Cp 比			
治療	BC-TTM	BC-TTM	SoC	SoC
期間	投与前	投与後から 48 週目	投与前	投与後から 48 週目
N/n	N = 137	n = 1010	N = 70	n = 505
平均	3.312	3.122	3.619	3.062
SD	2.987	1.563	3.290	1.686
CV%	1.109	1.998	1.100	1.816
中央値	2.890	2.963	3.127	2.946
最小	0.806	0.297	1.377	0.695
最大	34.240	20.771	20.567	16.477

10

【0150】

20

健常参加者（研究 104、研究 106、研究 107、研究 108、及び研究 109）及び WD を有する参加者（研究 201 及び研究 301）からのデータを含む予備集団 PK 分析によると、年齢が血漿総モリブデンのクリアランスについての有意な共変数でないことが示されている。また、除去半減期は、年齢サブグループを通して類似していた。研究 106 は、健常な日本人及び非日本人対象における BC-TTM の薬物動態（PK）、薬力学（PD）、バイオマーカー、及び安全性を評価する第 1 相研究であり、2022 年 5 月 6 日に出願され、参照により本明細書に援用される米国仮特許出願第 63 / 339, 307 号明細書の実施例 1 に記載されている。研究 104 は、研究番号 2019-000516-28 の下で EudraCT に登録されており；研究 107 は、ClinicalTrials.gov、番号 NCT04560816 で登録されており；研究 108 は、ClinicalTrials.gov、番号 NCT04594252 で登録されており；及び研究 109 は、ClinicalTrials.gov、番号 NCT04610580 で登録されている。

30

【0151】

研究 301 における BC-TTM による治療の 48 週後、計算された血漿総モリブデンの AUC (0-48 週) (表 7 及び図 8) 並びに血漿総銅、dNCC、及び LBC AUEC () の値 (表 8 及び図 9) によると、成人及び青年について同等の中央値が示されている。

【0152】

40

50

【表 7】

表 7: 年齢群(成人対青年;研究 301)による血漿中の総モリブデン及び限外濾過液モリブデンにおける計算された AUC_(0-48 週) 値の概要(PK 分析セット)

	1 日平均 AUC _(0-48 週) (mmol/L)			
マトリックス	総 Mo	総 Mo	PUF Mo	PUF Mo
年齢群	青年	成人	青年	成人
N*	12	106	10	105
平均	1.4	1.9	0.1	0.1
SD	0.6	1.2	0.2	0.09
CV%	44.4	61.3	151.6	80.5
中央値	1.3	1.7	0.05	0.09
最小	0.7	0.3	0.04	0.02
最大	2.7	6.4	0.6	0.8

10

【 0 1 5 3 】

【表 8】

表 8: 年齢群(成人対青年;研究 301)による血漿中の総銅、dNCC、及び LBC における計算された AUEC_(0-48 週) 値の概要(PD 及びバイマーカー分析セット)

AUEC _(0-48 週) (mmol/L)	dNCC	dNCC	LBC	LBC	PTC	PTC
年齢群	青年	成人	青年	成人	青年	成人
N*	12	106	12	106	12	108
平均	2.7	3.2	1.5	1.8	7.5	7.8
SD	1.5	2.4	0.7	1.3	4.7	4.7
CV%	56.2	76.7	44.4	69.8	63.1	59.5
中央値	2.3	2.2	1.2	1.2	5.4	7.3
最小	1.5	0.6	0.8	0.3	2.6	1.6
最大	6.9	10.7	2.7	6.3	17.1	18.9

30

【 0 1 5 4 】

研究 204 は、WD を有する参加者における Cu バランスに対する BC-TTM の効果を調査することを目的とする探索的研究である。研究 204 は、ClinicalTrials.gov、番号 NCT04573309 で登録され、2021 年 8 月 25 日に出願され、参照により本明細書に援用される米国仮特許出願第 63/237,120 号明細書の実施例 1 に記載されている。研究 204 では、Cu バランスに対する 15 mg の用量及び 30 mg の用量の BC-TTM 並びに治療の持続期間の効果を具体的に評価している。参加者は、Cu 制御食を続けており、全ての摂取（すなわち、試験薬、食物及び水分）時及び全ての排出（尿及び便）時、Cu 及び Mo バランスを測定した。各サンプルの Cu 及び Mo 濃度を、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）によって測定した。全ての摂取及び排出の銅及び Mo 含量を、摂取及び排出の体積又は重量と代表的サンプルの濃度に基づいて計算した。

40

【 0 1 5 5 】

50

便及び尿における収集期間は、15mg及び30mg両方における定常状態前及び定常状態時のCu及びMoバランス両方の評価を支持するため、持続時間が3日～15日で変化した。Cu/Mo制御食についての平衡期間は、最低で48時間であった。銅バランスは、4つの収集期間のそれぞれの1日平均Cuバランスとして計算した。Cuバランスの解釈は、以前、亜鉛治療によるCuバランス研究を行ったときに確立された基準に基づいた。Cuバランスに対するBC-TTM効果の評価の場合、分析のための期間には、約40時間（男性：33時間；女性：47時間）の平均腸通過を考慮に入れた。

【0156】

研究204の暫定結果は、WDを有する参加者のBC-TTMへの曝露後の1日の糞便銅の排出における正味の増加を示した。この非盲検の銅バランス／モリブデン質量バランス研究に登録された最初の3人の参加者についての結果は、利用可能である。これらの参加者は、-4日目から-1日目（ベースライン）、1日目から8日目、及び25日目から39日目に収集された全ての摂取（食料及び飲料）及び排出（尿及び糞便）を有した。彼らには、BC-TTMが15mg／日で28日間（期間1）、次いで30mg／日で11日間（期間2）投与される予定であったが、より高い用量に増加できたのが1人の参加者だけであった一方、その他2人では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇に起因し、用量を15mg QODに低減した。

【0157】

研究204の患者情報を表9に提示する。研究204の一次エンドポイントからの結果として、1日平均Cuバランスを表10に提示する。上記のとおり、1日平均Cuバランスを、各用量におけるBC-TTMの蓄積及び定常状態期間中のCu摂取（食料及び飲料中）とCu排出（糞便及び尿中）との間で計算された差によって測定する。

【0158】

【表9】

表9. 研究204患者の人口統計、ベースライン特徴及びWDに対する以前の治療

変数	統計量/カテゴリー	値
年齢(年単位)	平均(SD)	31.7 (7.23)
性別	女性, n (%)	1 (33.3)
人種	白人, n (%)	3 (100)
BMI [§] (kg/m ²)	平均(SD)	31.20 (7.363)
WD 診断以降の期間 (月)	平均(SD)	89.21 (69.802)
肝硬変	あり, n (%)	1 (33.3)
以前の WD 治療の累積期間 (月)	平均(SD)	76.9 (81.59)
以前の WD 療法:		
亜鉛単独療法		1 (33.3)
ペニシラミン又はトリエンチン (± 亜鉛)		2 (66.7)
ペニシラミン (± 亜鉛)		1 (33.3)
ペニシラミン + トリエンチン (± 亜鉛)		1 (33.3)

§ <18.5 は低体重であり、≥18.5～<25 は正常であり、≥25.0～<30 は過体重であり、≥30.0 は肥満である

【 0 1 5 9 】

【 表 1 0 】

表10. 1日の正味の銅バランス

1 日の正味の銅バランス (mg)	計 (N=3)	
	値	ベースラインからの変化
ベースライン		
N	3	
平均(SD)	1.2503 (0.33263)	
中央値 (IQR)	1.2893 (0.6618)	
Q1, Q3	0.8999, 1.5617	
最小, 最大	0.900, 1.562	
95% CI	(0.4240, 2.0766)	
1〜8 日 (蓄積 15 mg/日)		
N	3	3
平均(SD)	0.7654 (0.35380)	-0.4848 (0.11902)
中央値 (IQR)	0.6678 (0.6871)	-0.4291 (0.2176)
Q1, Q3	0.4707, 1.1578	-0.6215, -0.4039
最小, 最大	0.471, 1.158	-0.621, -0.404
95% CI	(-0.1135, 1.6443)	(-0.7805, -0.1892)
25〜28 日 (定常状態 15 mg/日)		
N	3	3
平均(SD)	0.7638 (0.91381)	-0.4865 (0.59933)
中央値 (IQR)	1.1434 (1.7052)	-0.1459 (1.0434)
Q1, Q3	-0.2787, 1.4266	-1.1785, -0.1351
最小, 最大	-0.279, 1.427	-1.179, -0.135
95% CI	(-1.5063, 3.0338)	(-1.9753, 1.0023)
31〜35 日 (蓄積 30 mg/日)		
N	3	3
平均(SD)	0.8577 (0.34265)	-0.3925 (0.05781)
中央値 (IQR)	0.8312 (0.6838)	-0.3707 (0.1093)
Q1, Q3	0.5291, 1.2129	-0.4581, -0.3488
最小, 最大	0.529, 1.213	-0.458, -0.349
95% CI	(0.0065, 1.7089)	(-0.5362, -0.2489)
36〜39 日 (定常状態 30 mg/日)		
N	3	3
平均(SD)	0.8582 (0.25646)	-0.3921 (0.11676)
中央値 (IQR)	0.7986 (0.5024)	-0.4225 (0.2275)
Q1, Q3	0.6367, 1.1391	-0.4906, -0.2632
最小, 最大	0.637, 1.139	-0.491, -0.263
95% CI	(0.2211, 1.4952)	(-0.6822, -0.1021)

【 0 1 6 0 】

研究 2 0 4 における 3 人の W D を有する参加者からの暫定結果に基づき、1 5 m g / 日（又は 1 日おき）又は 3 0 m g / 日で 3 9 日の総持続期間の治療に続いて起こる銅動員は、投与前ベースラインと比較して有意であった。現在まで研究を完了している 3 人の参加者の中での一貫した結果は、B C - T T M が、組織から、銅が三者複合体において安全に隔離されている血液への銅の迅速・持続的な動員をもたらすことを示す。これは、表 1 1 及び図 1 0 に表示される d N C C のベースラインからの迅速・持続的な増加、並びに表 1 2 及び図 1 1 に表示される糞便銅の排泄のベースラインからの増加によって証明される。

【 0 1 6 1 】

【 表 1 1 - 1 】

表 11: 組織から血液への銅の BC-TTM 動員:直接的に測定された NCC($\mu\text{mol/L}$)におけるベースラインからの増加(完全分析セット)

試験治療日	時間	N	平均(SD)	95% CI
1 日目	2 時間 投与後	3	0.50042 (0.710475)	(-1.26449, 2.26534)
	4 時間 投与後	3	1.96026 (1.803672)	(-2.52031, 6.44083)
	5 時間 投与後	3	2.71929 (2.533892)	(-3.57525, 9.01383)
	6 時間 投与後	3	2.32430 (2.086336)	(-2.85844, 7.50705)
	8 時間 投与後	3	2.40193 (2.182723)	(-3.02025, 7.82412)
	12 時間 投与後	3	1.72473 (1.575050)	(-2.18791, 5.63738)
	24 時間 投与後	3	1.06327 (1.074232)	(-1.60527, 3.73181)
4 日目	投与前	3	2.67733 (1.296508)	(-0.54338, 5.89803)
5 日目	投与前	3	3.14418 (1.369506)	(-0.25786, 6.54622)
6 日目	投与前	3	3.57431 (1.569784)	(-0.32525, 7.47387)
7 日目	投与前	3	3.70021 (1.708767)	(-0.54460, 7.94502)
25 日目	-0.5 時間	3	2.12130 (0.611005)	(0.60348, 3.63912)*
	2 時間 投与後	3	2.55143 (1.063471)	(-0.09038, 5.19324)
	4 時間 投与後	3	3.44318 (2.008214)	(-1.54551, 8.43186)
	5 時間 投与後	3	3.38023 (2.477964)	(-2.77538, 9.53583)
	6 時間 投与後	3	4.43983 (2.949162)	(-2.88630, 11.76595)
	8 時間 投与後	3	5.10077 (2.491247)	(-1.08783, 11.28937)
	12 時間 投与後	3	4.91717 (2.463080)	(-1.20146, 11.03580)
	24 時間 投与後	3	3.43793 (1.754247)	(-0.91986, 7.79572)
27 日目	投与前	2	2.76729 (1.754803)	NA
28 日目	投与前	2	2.32666 (1.376469)	NA
29 日目	-0.5 時間	3	2.66159 (1.208535)	(-0.34058, 5.66376)

【 0 1 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

試験治療日	時間	N	平均(SD)	95% CI
	2 時間 投与後	3	2.81371 (0.883991)	(0.61775, 5.00967)*
	4 時間 投与後	3	3.38023 (1.494311)	(-0.33185, 7.09230)
	5 時間 投与後	3	4.07789 (1.938972)	(-0.73879, 8.89456)
	6 時間 投与後	3	4.68637 (2.236808)	(-0.87017, 10.24291)
	8 時間 投与後	3	5.30534 (2.311221)	(-0.43605, 11.04673)
	12 時間 投与後	3	4.74932 (2.204810)	(-0.72774, 10.22637)
	24 時間 投与後	3	3.54284 (1.396901)	(0.07275, 7.01293)*
31 日目	31 日目, 投与前	2	4.12064 (2.778532)	NA
32 日目	32 日目, 投与前	1	8.13112 (NA)	NA
33 日目	33 日目, 投与前	2	4.23079 (4.113829)	NA
34 日目	34 日目, 投与前	2	4.10254 (3.872363)	NA
35 日目	35 日目, 投与前	2	4.49045 (4.525546)	NA
36 日目	36 日目, 投与前	2	3.46521 (3.015547)	NA
37 日目	37 日目, 投与前	2	4.16785 (4.069319)	NA
38 日目	38 日目, 投与前	1	7.64328 (NA)	NA
39 日目	-0.5 時間	3	3.41170 (3.688041)	(-5.74990, 12.57330)
	2 時間 投与後	3	3.81561 (3.942598)	(-5.97835, 13.60957)
	4 時間 投与後	3	5.57811 (5.922419)	(-9.13399, 20.29022)
	5 時間 投与後	3	6.26003 (6.244712)	(-9.25269, 21.77276)
	6 時間 投与後	3	6.65869 (5.703557)	(-7.50973, 20.82711)
	8 時間 投与後	3	7.31963 (6.096329)	(-7.82449, 22.46375)
	12 時間 投与後	3	6.55378 (4.695286)	(-5.10996, 18.21752)
	24 時間 投与後	3	4.54474 (3.676985)	(-4.58940, 13.67888)

【 0 1 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 12: 便による銅の BC-TTM 排出:1 日平均の糞便中銅排泄におけるベースラインからの増加
(mg)(完全分析セット)

試験治療日 (PK 投与時期)	ベースラインからの変化	
	平均(SD)	(95% CI)
1～8 日 (蓄積 15 mg/日)	0.3278 (0.31900)	(-0.4646, 1.1202)
25～28 日(定常状態 15 mg/日)	0.4931 (0.49554)	(-0.7379, 1.7241)
31～35 日(蓄積 30 mg/日)	0.3879 (0.41929)	(-0.6537, 1.4295)
36～39 日(定常状態 30 mg/日)	0.0899 (0.20206)	(-0.4120, 0.5918)

10

【0 1 6 4】

【表 1 2 - 1】

表 12-1:尿による銅の BC-TTM 排出:1 日平均の尿中銅排泄におけるベースラインからの増加
(mg)(完全分析セット)

試験治療日 (PK 投与時期)	ベースラインからの変化	
	平均(SD)	(95% CI)
1～8 日 (蓄積 15mg/日)	-0.0108 (0.01119)	(-0.0386, 0.0170)
25～28 日 (定常状態 15mg/日)	0.1042 (0.08556)	(-0.1084, 0.3167)
31～35 日 (蓄積 30mg/日)	0.0744 (0.05427)	(-0.0604, 0.2092)
36～39 日 (定常状態 30mg/日)	0.1042 (0.04328)	(-0.0033, 0.2118)

20

【0 1 6 5】

プロトコル当たりの BC-TTM の用量は、1 日 15 mg (1～28 日目) から 29～39 日目の 1 日 30 mg へと増加させる予定であった。2 人の参加者において、この用量漸増は、肝酵素の上昇 (有害事象共通用語規準 [CTCAE] 毒性スケールで最大グレード 2) により実施しなかった。参加者 0344～1001 は、1～31 日目に 1 日 15 mg、その後の 32～39 日目に 15 QOD を服用した。参加者 0344～1003 は、1～24 日目に 1 日 15 mg、その後の 25～39 日目に 15 mg QOD を服用した。期間 2 におけるより低い 1 日量の BC-TTM は、31～35 日目及び 36～39 日目における dNCC のより小さい変化を説明することができる。

30

【0 1 6 6】

BC-TTM による銅の動員増加は、表 1 3 及び図 1 2 に表示される正味の銅バランス (正味のバランス = 銅移入 - 銅排出の場合) のベースラインからの減少によって証明される。

40

【0 1 6 7】

50

【表 13】

表 13: 銅の BC-TTM の蓄積減少:1 日平均の正味の銅バランスにおけるベースラインからの減少 (mg)(完全分析セット)

試験治療期間の日数 (投与)	ベースラインからの変化	
	平均(SD)	(95% CI)
1～8 日 (蓄積 15 mg/日)	-0.4848(0.11902)	(-0.7805, -0.1892)*
25～28 日 (定常状態 15 mg/日)	-0.6381 (0.76730)	(-2.5442, 1.2680)
31～35 日 (蓄積 30 mg/日)	-0.3925 (0.05781)	(-0.5362, -0.2489)*
36～39 日 (定常状態 30 mg/日)	-0.2765 (0.31378)	(-1.0560, 0.5030)
1～39 日	-0.44799 (0.146889)	(-0.81288, -0.08310)*

10

【0168】

研究 301 の主要な二次エンドポイント

直接的な臨床的有用性の証拠を提示することが意図される、研究 301 の主要な二次エンドポイントは、以下であった：

- ・ UWDRS パート I I の総スコアのベースラインからの変化（日常生活の活動性）
- ・ UWDRS パート I I I の機能下位尺度のベースラインからの変化
- ・ UWDRS パート I I I の個別機能項目のベースラインからの変化：椅子、歩行、発話、及び手書きに起因

20

階層検査を用いて多重度について調節した後、表 14 に示すとおり、BC-TTM と SOC との間で、主要な二次有効性エンドポイントが統計学的に有意に異なるものはなかった。両治療群において、安定性／改善への傾向が認められた。神経学スコアにおける改善の相対的欠如についての可能な説明は、表 15 中のデータによって示されるとおり、患者の大半の良好なベースライン状態である。約 50% の患者は、0 のベースライン UWDRS スコアを有し、0 を超えるスコアを有する患者は、各 UWDRS パート I I （スコア範囲：0～40）及び UWDRS パート I I I （スコア範囲：0～175）スケール範囲内で比較的 low、改善の余地がほとんど認められなかった。コホートによるさらなる UWDRS スコアが、図 20 及び図 21 において認められた。

30

【0169】

変換された CGI-I（TCGI-I）が WD 患者の病態がベースラインと比較していかに変化したかを評価する一方、CGI-I は、各治療アームに対する研究における患者の総臨床効果をベースラインと比較して示し得る。多重度検査のシーケンス外の分析によると、図 22 に例示するとおり、コホート 1 及び全体において、48 週目、変換された CGI-I スコアにおける有意な改善が示された。

【0170】

40

【表 1 4 - 1】

表 14: BC-TTM 及び SoC についての UWDRS スコア; 完全分析セット

UWDRS 尺度 (スコア範囲)	BC-TTM 治療, N=137		SoC 治療, N=70		48 週目の差
	ベース ライン	48 週目の ベースラインから の変化	ベース ライン	48 週目の ベースラインから の変化	
パート II (0~40) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	3.9 (7.65)	-0.6 (2.86) -0.1 (0.30) (-0.7, 0.5)	3.5 (6.53)	-0.3 (2.94) -0.5 (0.42) (-1.3, 0.3)	0.4 (0.51) (-0.6, 1.4) 0.4430
パート III (0~175) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	15.75 (20.300)	-2.20 (8.038) -0.60 (0.808) (-2.19, 1.00)	11.53 (17.150)	-1.02 (6.207) -0.50 (1.111) (-2.70, 1.69)	-0.09 (1.322) (-2.70, 2.52) 0.9441
パート III 機能下位 尺度 (0~10) 平均 (SD) LSM (SE) 95% C P 値	1.523 (2.1772)	-0.147 (0.7796) 0.001 (0.0814) (-0.160, 0.163)	1.269 (2.1127)	-0.042 (0.5383) 0.068 (0.1126) (-0.154, 0.291)	-0.067 (0.1344) (-0.333, 0.199) 0.6191

【 0 1 7 1】

【表 1 4 - 2】

UWDRS 尺度 (スコア範囲)	BC-TTM 治療, N=137		SoC 治療, N=70		48 週目の差
	ベース ライン	48 週目の ベースラインから の変化	ベース ライン	48 週目の ベースラインから の変化	
パート III-椅子に起因 (0~4) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	0.3 (0.90)	0.0 (0.41) 0.0 (0.04) (-0.1, 0.1)	0.3 (0.91)	-0.1 (0.50) 0.0 (0.05) (-0.1, 0.1)	0.0 (0.06) (-0.1, 0.1) 0.6869
パート III-歩行 (0~ 10) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	1.51 (2.477)	-0.06 (1.238) 0.06 (0.119) (-0.18, 0.29)	1.32 (2.397)	0.04 (1.079) 0.21 (0.164) (-0.12, 0.53)	-0.15 (0.192) (-0.53, 0.23) 0.4325
パート III-発話 (0~4) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	0.9 (1.16)	-0.1 (0.51) 0.0 (0.04) (-0.1, 0.0)	0.7 (1.05)	0.0 (0.39) 0.0 (0.06) (-0.1, 0.1)	0.0 (0.07) (-0.2, 0.1) 0.7238
パート III-手書き (0~ 4) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	0.7 (1.00)	-0.1 (0.63) -0.1 (0.05) (-0.2, 0.0)	0.5 (0.94)	0.0 (0.47) 0.0 (0.07) (-0.2, 0.1)	-0.1 (0.09) (-0.2, 0.1) 0.5077
T-CGI-I (-3~3, -3 は非 常に改善された) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	N/A	-0.7 (0.93) -0.7 (0.09) (-0.8, -0.5)	N/A	-0.3 (0.95) -0.3 (0.12) (-0.6, -0.1)	-0.3 (0.15) (-0.6, 0.0) 0.0316
CGI-S (1~7, 1 は正常 である) 平均 (SD) LSM (SE) 95% CI P 値	2.9 (1.60)	-0.5 (0.88) -0.3 (0.08) (-0.5, -0.2)	2.5 (1.41)	-0.1 (0.85) -0.1 (0.11) (-0.4, 0.1)	-0.2 (0.13) (-0.4, 0.1) 0.2290

略称: SoC = 標準治療; SD = 標準偏差; LSM = 最小二乗平均; SE = 標準誤差; CI = 信頼区間;

UWDRS = 統一ウィルソン病評価尺度; T-CGI-I=変換された改善の臨床全体印象、CGI-S=重症度の臨床全体印象、陰性変化は改善を意味する。

【0 1 7 2】

神経学スコアにおける有意な変化の相対的欠如についての別の可能な説明が、全集団における低い総ベースラインUWDRSスコアである(表15中のデータ)。概して、BC-TTM参加者及びSoC参加者のそれぞれ55.9%及び51.4%が、0のベースラインUWDRSパートIIの総スコアを有し、BC-TTM参加者及びSoC参加者のそれぞれ21.3%及び18.6%が、0のベースラインUWDRSパートIIIの総スコアを有した。組み合わせると、参加者の19.4%(40/206)が、パートII及びパートIIIの両方で0のベースライン総UWDRSスコアを有した。この影響は、パートII(40ポイントスケールで3.5~4.0)及びパートIII(175ポイントスケ

ールで6.50～15.97)における低い全集団平均である。集団比較レベルで、全体改善の余地はほとんど認められなかったが、個別参加者レベルで、個別項目に対するスコアの変化において、潜在的には個別参加者における有意な臨床変化を経時的に得ることができた。

【0173】

【表15】

表 15. BC-TTM 及び SoC についての UWDRS パート II ベースラインスコア(範囲 0～40);完全分
析セット

UWDRS 尺度 (スコア 範囲)	訪問統計	コホート 1		コホート 2		全体	
		BC-TTM	SoC	BC-TTM	SoC	BC-TTM	SoC
パート II (0～40)	患者数	103	56	33	14	136	70
	平均 (SD)	4.0 (7.98)	3.5 (6.49)	3.7 (6.63)	3.6 (6.92)	3.9 (7.65)	3.5 (6.53)
	中央値 (IQR)	0.0 (3.0)	0.0 (3.0)	0.0 (3.0)	1.0 (4.0)	0.0 (3.0)	0.0 (3.0)
	Q1, Q3	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
	0 のスコアを 有する数(%)	57 (55.3%)	30 (53.6%)	19 (57.6%)	6 (42.9%)	76 (55.9%)	36 (51.4%)
	> 0 のスコア を有する数 (%)	46 (44.7%)	26 (46.4%)	14 (42.4%)	8 (57.1%)	60 (44.1%)	34 (48.6%)
パート III (0～175)	患者数	103	56	33	14	136	70
	平均 (SD)	15.97 (20.664)	12.79 (18.392)	15.06 (19.415)	6.50 (9.788)	15.75 (20.300)	11.53 (17.150)
	中央値 (IQR)	7.00 (23.00)	5.00 (11.00)	7.00 (17.00)	2.00 (3.00)	7.00 (21.00)	4.50 (11.00)
	Q1, Q3	1.00, 24.00	2.00, 13.00	2.00, 19.00	2.00, 5.00	1.00, 22.00	2.00, 13.00
	0 のスコアを 有する数(%)	22 (21.4%)	11 (19.6%)	7 (21.2%)	2 (14.3%)	29 (21.3%)	13 (18.6%)
	> 0 のスコア を有する数 (%)	81 (78.6%)	45 (80.4%)	26 (78.8)	12 (85.7)	107 (78.7%)	57 (81.4%)

略称: SoC = 標準治療; No. = 参加者の数; SD = 標準偏差; IQR = 四分位数間範囲; Q1、Q3 = 四分位数 1、四分位数 3

【0174】

症候性患者の場合、UWDRSスコア0-48Wにおいて、ベースラインからの中程度の低下が認められ：パートIIスコア変化（平均）は、-1.7BC-TTM及び-0.8SoCであり；パートIIIスコア変化（平均[95%CI]）は、-2.91[-4.74, -1.09]BC-TTM及び-1.17[-3.20, 0.86]SoCであった。表15-1は、ベースラインで症候性であった患者についての48W時のUWDRSパートIIIスコア変化を要約する。

【0175】

【表 15 - 1】

表 15-1. BC-TTM 及び SoC についての UWDRS パート III ベースラインスコア; 完全分析セット

訪問統計	コホート 1		コホート 2		全体	
	BC-TTM	SoC	BC-TTM	SoC	BC-TTM	SoC
患者数	81	44	26	12	107	56
48 週目, ベースラインからの変化						
N	73	37	21	10	94	47
平均(SD)	-2.86 (8.206)	-1.95 (6.984)	-3.10 (11.207)	1.70 (6.183)	-2.91 (8.897)	-1.17 (6.923)
中央値 (IQR)	-2.00 (7.00)	-2.00 (4.00)	-3.00 (9.00)	-1.00 (3.02)	-2.00 (7.00)	-1.00 (4.00)
Q1, Q3	-6.00, 1.00	-4.00, 0.00	-8.00, 1.00	-1.00, 2.02	-6.00, 1.00	-3.00, 1.00
最小, 最大	-28.0, 31.0	-22.0, 11.0	-34.0, 20.0	-5.0, 17.0	-34.0, 31.0	-22.0, 17.0
95% CI	(-4.78, -0.95)	(-4.27, 0.38)	(-8.20, 2.01)	(-2.72, 6.13)	(-4.74, -1.09)	(-3.20, 0.86)
LSM (SE)	-2.68 (0.885)	-1.89 (1.207)	1.43 (2.748)	1.37 (4.119)	-1.54 (0.954)	-1.21 (1.325)
95% CI	(-4.43, -0.93)	(-4.28, 0.50)	(-4.25, 7.10)	(-7.13, 9.88)	(-3.43, 0.35)	(-3.83, 1.41)
LSM 差 (SE)	-0.79 (1.498)		0.05 (5.041)		-0.33 (1.637)	
95% CI	(-3.76, 2.18)		(-10.36, 10.46)		(-3.57, 2.91)	
P 値	0.5997		0.9921		0.8420	

略称: SoC = 標準治療; No. = 参加者の数; SD = 標準偏差; IQR = 四分位数間範囲; Q1、Q3 = 四分位数 1、四分位数 3

LSM 及びその 95% CI 及び両側 p 値は、REML に基づく MMRM を用いて計算され、ベースライン、コホート、訪問、及び訪問によるコホートの相互作用についての効果は固定的である。コホート分析の場合、分析は各コホートに対して実施され、コホート及び訪問によるコホートの相互作用が除かれた。ケンワード・ロジャー近似を用いて、共通因子の自由度が推定される。CI 及び MMRM 推定値は、 $n \geq 3$ の場合に限り表示される。

【 0 1 7 6 】

WD の症状及び付随する影響は、一般に、神経学的、精神医学的、及び肝臓カテゴリーに含まれる。WD 患者との概念誘発面接を含む以前の研究は、患者の中の複雑性及び異質性への洞察を提示している。これに合致して、研究 3 0 1 の登録された参加者は、多様な症状を呈し、これらは彼らの生活に対して様々なタイプの影響を有する。

【 0 1 7 7 】

出口面接を参加者のサンプル ($n = 10$) と実施し、彼らの BC-TTM 治療の経験を理解した。これらの出口面接は、神経学的機能障害の多様性及び治療経験を参加者レベルデータのレビューでより十分に理解する必要性を示す。概して、定性的情報は、BC-TTM による治療の開始時に症候性であった参加者が、有意とみなされるいくつかの神経学的症状（歩行、バランス、発話及び振戦を含む）を通して改善又は維持を経験したことを示唆する。逆に、研究開始時に何らかの症状を経験していることを報告しなかった参加者は、治療中に症状を全く発現せず、何らかが悪化している（症状又は劣化を経験している）ことを有意であるとみなした。出口面接の洞察は、面接を受けた参加者の経験についてのより深い洞察を提供し、そうした観察に、集団比較レベルで全体的改善の余地がほとんどないことを付け加える。

【0178】

48週を超える間、BC-TTMを服用している参加者からのデータを分析し、この治療法のより長期の安全性及び有効性（銅の継続的制御及び臨床的有用性）について評価中である。これは、研究301の延長に移され、5年を超える間、BC-TTMによる治療を受けている第2相研究201からの19人の参加者、並びに研究301に登録され、無作為化され、主要評価期間又は非盲検延長のいずれかにおいてBC-TTMで治療された参加者を含む。全てのこうした参加者からのプールされた結果を1つのスケジュールと一緒に統合することで、UWDRSの変化、長期的な銅の制御、及び長期安全性の検査値の分析が可能である。

【0179】

このプール集団についてのUWDRSパートIIの総スコア結果を表16及び図13に提示し、UWDRSパートIIIの総スコア結果を表17及び図14に提示する。このプール集団についてのUWDRSパートIIIの機能下位尺度（椅子、歩行、手書き及び発話に起因する項目からなる）結果を表18及び図15に提示する。全ての表の文書では、平均値及び最小二乗平均（LSM）値が経時的に減少し、一般にその後の時点でより大きく減少する。より低いスコアが徴候及び症状における改善を意味することから、これは全集団における改善を示す。BC-TTMへの曝露の36週後、平均及びLSMにおける有意性が達成され（0は平均及びLSM 95%CIから除かれる）、実質的にあらゆる場合に維持される。グラフ表示は、ラインが経時的に下方に傾くことを示し、BC-TTMによる治療中、ゆっくりであるが定常的な改善を示す。これらの結果は、参加者がUWDRSパートIIスコアを報告し、臨床／神経学者がUWDRSパートIII及びパートIIIの機能下位尺度スコアを報告したことを示し、全ては最大5年のBC-TTM治療で改善し続けることを示し、それはベースラインからの統計学的に有意な低下によって証明される。

【0180】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 16: 5 年の BC-TTM 治療にわたる UWDRS パート II スコア (範囲 0~40) におけるベースラインからの改善 (プーリング完全分析セット、研究 301 及び研究 201)

BC-TTM 曝露 (週)	N	平均(SD)	平均 95% CI	LSM (SE)	LSM 95% CI
ベースライン	222	4.0 (7.73)	(3.0, 5.0)	NA	NA
4	220	-0.3 (2.28)	(-0.6, 0.0)	-0.4 (0.19)	(-0.8, 0.0)
12	209	-0.4 (2.76)	(-0.8, 0.0)	-0.4 (0.27)	(-0.9, 0.1)
24	190	-0.4 (3.42)	(-0.9, 0.1)	-0.4 (0.32)	(-1.1, 0.2)
36	161	-0.9 (4.11)	(-1.6, -0.3)*	-0.7 (0.29)	(-1.3, -0.2)*
48	159	-1.2 (4.24)	(-1.9, -0.6)*	-1.0 (0.26)	(-1.5, -0.5)*
60	145	-1.4 (4.35)	(-2.1, -0.7)*	-1.2 (0.25)	(-1.7, -0.7)*
72	128	-1.9 (4.74)	(-2.7, -1.0)*	-1.5 (0.25)	(-2.0, -1.0)*
96	67	-2.5 (6.11)	(-4.0, -1.0)*	-1.6 (0.31)	(-2.2, -1.0)*
120	51	-3.1 (6.82)	(-5.0, -1.2)*	-2.6 (0.23)	(-3.0, -2.1)*
144	42	-3.3 (6.61)	(-5.3, -1.2)*	-3.0 (0.24)	(-3.5, -2.6)*
168	19	-6.2 (10.17)	(-11.1, -1.3)*	-3.3 (0.25)	(-3.8, -2.7)*
192	19	-5.9 (9.88)	(-10.7, -1.1)*	-3.0 (0.38)	(-3.8, -2.2)*
216	14	-7.1 (10.90)	(-13.4, -0.8)*	-3.8 (0.25)	(-4.3, -3.3)*
240	17	-6.6 (10.09)	(-11.8, -1.4)*	-3.5 (0.32)	(-4.2, -2.8)*
264	16	-6.2 (9.02)	(-11.0, -1.4)*	-3.3 (0.73)	(-4.8, -1.8)*

注: ベースラインは観測値を含み、その他の時点はベースラインからの変化である。

注: LSM 及びその 95% CI は、REML に基づく MMRM を用いて計算され、共変数としての訪問、コホート、訪問によるベースラインの相互作用、及びベースライン値についての効果は固定的である。ケンワード・ロジャー近似を用いて、自由度が推定される。MMRM は、コホート期間を除去することを除き、モデルにおける同じ固定された効果期間を用いて、各コホートサブセットに対して実施された。

注: * = 95%CI は 0 を含まないことから、両側 $\alpha = 0.05$ の場合、統計的に有意である。

注: UWDRS の場合、陰性変化は改善を意味する。

【0181】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 17: 5 年の BC-TTM にわたる UWDRS パート III(範囲 0~175)におけるベースラインからの改善 (プーリング完全分析セット、研究 301 及び研究 201)

BC-TTM 曝露 (週)	N	平均(SD)	平均 95% CI	LSM (SE)	LSM 95% CI
ベースライン	220	15.43 (19.833)	(12.79, 18.06)	NA	NA
4	215	-0.72 (6.701)	(-1.62, 0.18)	-0.83 (0.607)	(-2.03, 0.36)
12	204	-1.11 (7.065)	(-2.08, -0.13)*	-1.13 (0.612)	(-2.34, 0.07)
24	182	-0.97 (8.447)	(-2.21, 0.26)	-1.10 (0.629)	(-2.34, 0.13)
36	156	-2.38 (8.581)	(-3.73, -1.02)*	-1.85 (0.657)	(-3.14, -0.56)*
48	156	-3.37 (9.778)	(-4.91, -1.82)*	-2.76 (0.675)	(-4.09, -1.43)*
60	141	-2.00 (6.40)	(-5.58, -2.18)*	-3.24 (0.700)	(-4.62, -1.87)*
72	125	-4.93 (11.682)	(-7.00, -2.86)*	-4.43 (0.734)	(-5.87, -2.99)*
96	66	-7.95 (14.078)	(-11.41, -4.49)*	-6.32 (0.881)	(-8.05, -4.59)*
120	50	-8.92 (15.045)	(-13.19, -4.64)*	-6.69 (1.027)	(-8.71, -4.68)*
144	42	-9.78 (15.423)	(-14.58, -4.97)*	-7.70 (1.153)	(-9.97, -5.44)*
168	18	-18.08 (19.127)	(-27.59, -8.57)*	-9.48 (1.616)	(-12.66, -6.31)*
192	19	-12.65 (19.476)	(-22.04, -3.27)*	-6.13 (1.783)	(-9.63, -2.63)*
216	14	-16.17 (19.323)	(-27.33, -5.01)*	-6.52 (2.013)	(-10.47, -2.56)*
240	13	-11.48 (16.473)	(-21.43, -1.52)*	-6.49 (2.137)	(-10.68, -2.29)*
264	13	-14.00 (16.513)	(-23.98, -4.02)*	-9.57 (2.222)	(-13.93, -5.21)*

注: ベースラインは観測値を含み、その他の時点はベースラインからの変化である。

注: LSM 及びその 95% CI は、REML に基づく MMRM を用いて計算され、共変数としての訪問、コホート、訪問によるベースラインの相互作用、及びベースライン値についての効果は固定的である。ケンワード・ロジャー近似を用いて、自由度が推定される。MMRM は、コホート期間を除去することを除き、モデルにおける同じ固定された効果期間を用いて、各コホートサブセットに対して実施された。

注: *=95%CI は 0 を含まないことから、両側 $\alpha = 0.05$ の場合、統計的に有意である。

注: UWDRS の場合、陰性変化は改善を意味する。

【0182】

10

20

30

40

50

【表 18 - 1】

表 18: 5 年の BC-TTM にわたる UWDRS パート III の機能下位尺度スコア(範囲 0~10)におけるベースラインからの改善(ブーリング完全分析セット、研究 301 及び研究 201)

BC-TTM 曝露 (週)	N	平均(SD)	平均 95% CI	LSM (SE)	LSM 95%CI
ベースライン	220	1.590 (2.2640)	(1.289, 1.890)	NA	NA
4	215	-0.072 (0.6009)	(-0.153, 0.009)	-0.083 (0.0575)	(-0.197, 0.030)
12	206	-0.137 (0.7864)	(-0.245, -0.029)*	-0.141 (0.0753)	(-0.289, 0.008)
24	183	-0.157 (0.9091)	(-0.290, -0.025)*	-0.146 (0.0789)	(-0.301, 0.010)
36	156	-0.286 (0.9929)	(-0.443, -0.129)*	-0.202 (0.0762)	(-0.352, -0.051)*
48	156	-0.345 (1.0940)	(-0.518, -0.172)*	-0.285 (0.0759)	(-0.434, -0.135)*
60	141	-0.422 (1.0814)	(-0.602, -0.242)*	-0.355 (0.0737)	(-0.500, -0.209)*
72	125	-0.494 (1.2826)	(-0.721, -0.267)*	-0.399 (0.0814)	(-0.559, -0.239)*
96	66	-0.900 (1.5193)	(-1.273, -0.527)*	-0.607 (0.0882)	(-0.781, -0.433)*
120	50	-0.946 (1.7746)	(-1.450, -0.442)*	-0.660 (0.0890)	(-0.836, -0.483)*
144	42	-1.042 (1.7227)	(-1.579, -0.505)*	-0.803 (0.0922)	(-0.986, -0.620)*
168	18	-1.841 (2.1818)	(-2.926, -0.756)*	-0.903 (0.1189)	(-1.142, -0.664)*
192	19	-1.250 (2.1459)	(-2.284, -0.216)*	-0.437 (0.2007)	(-0.849, -0.032)*
216	14	-1.519 (2.3987)	(-2.904, -0.134)*	-0.430 (0.2362)	(-0.913, 0.053)
240	13	-0.898 (1.3384)	(-1.707, -0.090)*	-0.607 (0.2176)	(-1.054, -0.160)*
264	13	-0.995 (1.2369)	(-1.742, -0.247)*	-0.818 (0.2025)	(-1.242, -0.394)*

注: FDA 転帰群によって推奨される下位尺度は、発話、手書き、椅子に起因、及び歩行を含む。

注: ベースラインは観測値を含み、その他の時点はベースラインからの変化である。

注: LSM 及びその 95% CI は、REML に基づく MMRM を用いて計算され、共変数としての訪問、コホート、訪問によるベースラインの相互作用、及びベースライン値についての効果は固定的である。ケンワード・ロジャー近似を用いて、自由度が推定される。MMRM は、コホート期間を除去することを除き、モデルにおける同じ固定された効果期間を用いて、各コホートサブセットに対して実施された。

注: * = 95%CI は 0 を含まないことから、両側 $\alpha = 0.05$ の場合、統計的に有意である。

注: UWDRS の場合、陰性変化は改善を意味する。

【0183】

表 18 - 1 は、研究 301 の延長期間を通しての一部の長期安全性及び有効性の暫定結果を提供する。これらの結果は、BC-TTM で開始した、又は 48 週の主要期間後に BC-TTM に移行した、のいずれかである 301 研究参加者の統合されたデータセットを表す。それらは、BC-TTM で治療された患者における、UWDRS 及び CGI などの主要な二次エンドポイントにおけるベースラインからの統計学的に有意な改善を示す。加えて、これらの結果は、改善のレベルが継続する BC-TTM 治療とともに経時的に増加することを示す。

【0184】

【表 18 - 2】

表 18-1: BC-TTM 治療の長期安全性及び有効性セット(研究 301)									
BC-TTM 治療 長期安全性及び有効性セット N=178									
尺度 (スコア範囲)	ベース ライン	以下の週でのベースラインからの変化							
		24	48	72	96	120	144		
UWDRS パート II (0~40)									
N	174	155	131	108	47	31	24		
平均(SD)	3.4 (7.04)	-0.3 (1.99)	-0.7 (2.70)	-1.2 (2.92)	-1.1 (3.61)	-1.4 (3.48)	-2.0 (4.68)		
95% CI		(-0.6, 0.0)	(-1.2, -0.3)*	(-1.7, -0.6)*	(-2.2, -0.1)*	(-2.7, -0.1)*	(-4.0, 0.0)		
LSM (SE)		-0.4 (0.20)	-0.7 (0.21)	-1.0 (0.22)	-1.1 (0.30)	-1.7 (0.35)	-2.0 (0.39)		
95% CI		(-0.8, 0.0)	(-1.1, -0.3)*	(-1.4, -0.6)*	(-1.7, -0.6)*	(-2.4, -1.0)*	(-2.7, -1.2)*		
UWDRS パート III (0~175)									
N	172	148	128	105	46	30	24		
平均(SD)	13.99	-0.74 (5.937)	-2.32 (7.735)	-3.27 (9.840)	-4.09 (10.827)	-4.08 (11.618)	-5.99 (12.215)		
95% CI	(19.113)	(-1.70, 0.22)	(-3.67, -0.96)*	(-5.18, -1.37)*	(-7.31, -0.87)*	(-8.42, 0.26)	(-11.14, -0.83)*		
LSM (SE)		-1.32 (0.619)	-2.47 (0.638)	-3.47 (0.672)	-4.77 (0.865)	-5.27 (1.016)	-6.38 (1.112)		
95% CI		(-2.53, -0.10)*	(-3.73, -1.22)*	(-4.79, -2.15)*	(-6.47, -3.08)*	(-7.26, -3.27)*	(-8.56, -4.20)*		
UWDRS パート III 機能下 位尺度 (0~10)									
N	172	149	128	105	46	30	24		
平均(SD)	1.390	-0.139 (0.4540)	-0.235 (0.6976)	-0.290 (0.8908)	-0.503 (0.9648)	-0.410 (1.1867)	-0.573 (1.2617)		
95% CI	(2.1420)	(-0.212, -0.065)*	(-0.357, -0.113)*	(-0.463, -0.118)*	(-0.790, -0.217)*	(-0.853, 0.033)	(-1.106, -0.040)*		
LSM (SE)		-0.158 (0.0547)	-0.230 (0.0569)	-0.253 (0.0604)	-0.386 (0.0801)	-0.392 (0.0952)	-0.489 (0.1046)		
95% CI		(-0.265, -0.050)*	(-0.341, -0.118)*	(-0.372, -0.135)*	(-0.543, -0.229)*	(-0.578, -0.205)*	(-0.694, -0.284)*		
UWDRS パート III-椅子に 起因 (0~4)									
N	172	149	128	105	46	30	24		
平均(SD)	0.3 (0.89)	0.0 (0.38)	0.0 (0.40)	-0.1 (0.57)	-0.2 (0.76)	-0.2 (0.83)	-0.3 (1.03)		
95% CI		(-0.1, 0.0)	(-0.1, 0.0)	(-0.2, 0.0)	(-0.4, 0.1)	(-0.5, 0.1)	(-0.7, 0.2)		
LSM (SE)		-0.1 (0.03)	0.0 (0.04)	-0.1 (0.04)	-0.1 (0.05)	-0.1 (0.06)	-0.2 (0.07)		
95% CI		(-0.1, 0.0)	(-0.1, 0.0)	(-0.1, 0.0)	(-0.2, 0.0)	(-0.2, 0.0)	(-0.3, 0.0)		

【表 18 - 3】

BC-TTM 治療 長期安全性及び有効性セット N=178									
尺度 (スコア範囲)	ベース ライン	以下の週でのベースラインからの変化							
		24	48	72	96	120	144		
UWDRS パート III-歩行 (0~4) N 平均(SD) 95% CI LSM (SE) 95% CI	172 1.40 (2.406)	149 -0.17 (1.113) (-0.35, 0.01) -0.21 (0.100) (-0.41, -0.02)*	128 -0.18 (1.262) (-0.40, 0.04) -0.26 (0.104) (-0.47, -0.06)*	104 -0.12 (1.321) (-0.38, 0.14) -0.15 (0.110) (-0.37, 0.07)	46 -0.11 (1.390) (-0.52, 0.30) -0.12 (0.143) (-0.40, 0.16)	29 0.26 (1.683) (-0.38, 0.90) 0.04 (0.172) (-0.30, 0.38)	24 0.00 (1.950) (-0.82, 0.82) -0.25 (0.186) (-0.61, 0.12)		
UWDRS パート III-発話 (0~4) N 平均(SD) 95% CI LSM (SE) 95% CI	172 0.8 (1.13)	149 -0.1 (0.38) (-0.1, 0.0) -0.1 (0.04) (-0.2, 0.0)	128 -0.1 (0.53) (-0.2, 0.0) -0.1 (0.04) (-0.2, 0.0)	105 -0.1 (0.51) (-0.2, 0.0) -0.1 (0.04) (-0.2, -0.1)*	46 -0.2 (0.57) (-0.3, 0.0) -0.2 (0.05) (-0.3, -0.1)*	30 -0.1 (0.61) (-0.3, 0.1) -0.2 (0.06) (-0.3, 0.0)	24 -0.2 (0.59) (-0.5, 0.0) -0.3 (0.07) (-0.4, -0.1)*		
UWDRS パート III-手書き (0~4) N 平均(SD) 95% CI LSM (SE) 95% CI	171 0.6 (0.99)	148 -0.1 (0.38) (-0.1, 0.0) 0.0 (0.04) (-0.1, 0.0)	128 -0.2 (0.59) (-0.3, -0.1)* -0.1 (0.04) (-0.2, -0.1)*	105 -0.2 (0.59) (-0.3, -0.1)* -0.2 (0.05) (-0.2, -0.1)*	45 -0.4 (0.66) (-0.6, -0.2)* -0.3 (0.06) (-0.4, -0.2)*	30 -0.5 (0.68) (-0.8, -0.2)* -0.3 (0.07) (-0.5, -0.2)*	23 -0.5 (0.59) (-0.7, -0.2)* -0.3 (0.08) (-0.4, -0.1)*		
変換された CGI-I** N 平均(SD) 95% CI LSM (SE) 95% CI	n/a**	151 -0.5 (0.82) (-0.6, -0.3)* -0.6 (0.07) (-0.7, -0.4)*	134 -0.7 (0.91) (-0.8, -0.5)* -0.8 (0.07) (-0.9, -0.6)*	106 -0.5 (0.86) (-0.6, -0.3)* -0.6 (0.08) (-0.7, -0.4)*	49 -0.5 (0.98) (-0.8, -0.2)* -0.6 (0.10) (-0.8, -0.4)*	33 -0.7 (0.92) (-1.0, -0.4)* -0.7 (0.12) (-1.0, -0.5)*	23 -0.7 (0.76) (-1.0, -0.4)* -0.8 (0.14) (-1.0, -0.5)*		

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 8 - 4】

BC-TTM 治療 長期安全性及び有効性セット N=178						
尺度 (スコア範囲)	ベースライン	以下の週でのベースラインからの変化				
		24	48	72	96	120
		147	130	103	47	33
CGI-S (1~7, 1 は正常である)	172 2.7 (1.58)	-0.2 (0.79)	-0.5 (0.94)	-0.6 (1.10)	-0.6 (0.97)	-0.6 (1.06)
N		(-0.4, -0.1)*	(-0.6, -0.3)*	(-0.8, -0.4)*	(-0.9, -0.3)*	(-1.0, -0.3)*
平均(SD)		-0.3 (0.07)	-0.4 (0.07)	-0.5 (0.07)	-0.5 (0.09)	-0.7 (0.11)
95% CI		(-0.4, -0.2)*	(-0.6, -0.3)*	(-0.6, -0.3)*	(-0.7, -0.3)*	(-0.9, -0.4)*
LSM (SE)						
95% CI						
* = 95%CI は 0 を含まないことから、両側 $\alpha = 0.05$ の場合、統計的に有意である。 ** = ベースラインからの変化の臨床医の印象。したがって、ベースライン値は存在しない。スコアは、-3 ~ 3 の範囲に変換された。-3 = 非常に改善した、-2 = 大変改善した、-1 = 最小限改善した、0 = 変化なし、1 = 最小限悪化した、2 = 大変悪化した、3 = 非常に悪化した						

【 0 1 8 7 】

特に興味深い有害事象（A E S I）：

神経学的事象

典型的に治療開始の 6 か月以下での神経学的症状の急性悪化は、WD のキレート化療法に伴う公知の合併症である。推定される機構は、より高い血液 N C C をもたらし、神経組織内で細胞傷害性効果を誘起し、その結果、治療患者における神経学的悪化を伴う、非結合銅の迅速な動員である。研究 3 0 1 における神経学的 A E S I は、医薬品規制用語集（Me d D R A）の器官別大分類（S O C）の「神経系障害」における全ての A E 又は A E S I として治験責任医師によって判断された任意の他の A E と考えられた。

【0188】

概して、神経学的 A E S I は、「神経系障害」及び「精神障害」の S O C の下で報告され、それぞれ、47 人（34.3%）の参加者及び 5 人（3.6%）の参加者であった。これらの S O C 両方において A E S I として報告された有害事象を以下に記載する。

【0189】

神経系障害（S O C）

S O C の「神経系障害」において報告された A E の発生率は、B C - T T M 治療群において、S o C 群と比較してより高かった（34.3%対21.4%）。両群において共通に報告された A E は、頭痛（8.0%対8.6%）及び振戦（7.3%対2.9%）であった。神経学的 A E の内、治療群（B C - T T M と S o C）間の有意差は、振戦の事象の場合に認められた。12 の振戦事象が、10 人（7.3%）の参加者において生じた。全事象は、非重篤であり、低グレード（グレード1及びグレード2）であった。10 人（7.3%）の参加者の内、6 人の参加者が、「悪化」又は「振戦の増加」としての事象を報告した。投与は、3 つの振戦事象により中断された；2 つの事象の場合、転帰は「回復した」であり、1 つの事象の場合、「回復しなかった」であった。残りの 9 つの事象の場合、投与は変更されず、転帰は、3 つの事象の場合、「回復しなかった」であり、4 つの事象の場合、「回復した」であり、2 つの事象の場合、「回復中」であった。

10

【0190】

最高重症度グレードの A E を有する参加者の発生率は、グレード1の A E の両治療群においては類似し（24.1%対21.4%）、グレード2の A E の B C - T T M 治療群においてはより高かった（13.9%対4.3%）。グレード3の A E は、いずれの治療群においても認められず、グレード4及びグレード5の A E は、B C - T T M 治療群のそれぞれ1人の参加者に認められた。1 つの A E（好ましい用語「神経学的悪化」）は、治療離脱をもたらした。

20

【0191】

全 A E と同様、S A E の発生率は、B C - T T M 治療群において、S o C 群と比較してより高かった〔6 人（4.4%）対1 人（1.4%）〕。7 つの S A E が 6 人の参加者において報告された。B C - T T M 治療群において、S A E 重症度は、1 人の参加者においてグレード1、4 人の参加者においてグレード2として報告され、グレード3の事象は報告されず、1 人の参加者においてグレード4として報告され（同じ参加者がグレード2の S A E も経験した）、及び1 人の参加者においてグレード5として報告され、「肝性脳症」の S A E を伴った。両治療群における全ての S A E が無関係と評価された。

30

【0192】

B C - T T M についての最も一般的な S A E の器官別大分類は、神経系障害であり（n = 6 [4.4%]）、S o C は、胃腸障害並びに筋骨格及び結合組織障害であった（それぞれ、n = 2 [2.9%]）。

【0193】

精神障害（S O C）

S O C 「精神障害」における神経学的 A E S I は、B C - T T M 治療群に限って認められた。5 人（3.6%）の参加者において、7 つの事象が報告された：抑うつ、遺尿症、不眠、妄想性障害、睡眠障害、並びに感情鈍麻及び易刺激性（いずれも1 人の参加者）。1 つの事象を除く全てが非重篤であり、低グレード（グレード1及びグレード2）であった。7 つの事象の内、2 つのみが用量変更（1 用量の減少及び1 用量の増加）をもたらした。3 つの事象についての転帰は「回復した」であり、4 つの事象については「進行中」であった。1 つの S A E のみが報告された（「妄想性障害が悪化した」）。グレード4又は5の事象は報告されず、研究薬中断をもたらした事象は認められなかった。

40

【0194】

その他の有意な事象及び検査所見

肝効果（肝トランスアミナーゼレベルの上昇）

概して、研究301において、肝酵素上昇（A L T、アスパラギン酸アミノトランスフ

50

ェラーゼ〔AST〕、及び／又はGGT)のAEが、BC-TTMで治療された参加者において、SOCと比較してより高い百分率で報告された(表19参照)。BC-TTM群において最も一般的に報告された事象は、ALT上昇であり(14.6%対SOCの2.9%)、BC-TTM群において、治療中に発生した有害事象(TEAE)の4.3%(25人/577人)を占めた。これらの事象は、典型的に最初の4~12週以下に生じ、一般に重症度が軽度~中等度、無症候性、可逆性であり、用量調節及び／又は中断に伴い、正常化した。肝酵素上昇のAEを表19に要約する。

【0195】

検査値に基づき、29人のBC-TTMで治療した参加者は、ベースライン後、3×正常上限(ULN)以上のALT上昇を有した：

- ・14人(10.2%)の参加者は、3×ULN超であるが5×ULN以下のALTを有した

- ・10人(7.3%)の参加者は、5×ULN超であるが10×ULN以下のALTを有した

- ・1人(0.7%)の参加者は、10×ULN超であるが20×ULN以下のALTを有した

- ・4人(2.9%)の参加者は、20×ULN超のALT上昇を有した

【0196】

SOCで治療した参加者において、6人は、ベースライン後、3×ULN以上のALT上昇：3人(4.3%)の参加者のそれぞれは、3×ULN超であるが5×ULN以下の範囲のALT及び5×ULN超であるが10×ULN以下の範囲のALTを有した。

【0197】

1人のBC-TTM治療参加者は、ALT>3×ULNとそれと同時に総ビリルビン>2×ULNとを経験した。参加者の基礎肝疾患は交絡因子であり、この場合は、独立した肝臓判定パネルにより、BC-TTMに関連する可能性が低いと判定された。BC-TTMによる治療は再開され、肝臓検査は正常を維持した。

【0198】

経時的なALTの平均値及び95%CI並びにGGT値を、それぞれ図16及び図17に表す。BC-TTM群において、ALTレベルは、ベースラインから上昇し、6週目にピークに達し、次いで24週目までにベースラインの方へ低下する傾向があった。GGTレベルは、BC-TTM群において、ベースラインから6週目まで上昇し、12週目まで安定化し、次いで36週目までベースラインに向かう傾向があった。概して、SOC群において、ALT及びGGTのベースラインからの臨床的に有意な変化は認められなかった。

【0199】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19: 肝酵素上昇の有害事象(主要評価期間-安全性セット)

MedDRA の好ましい用語	BC-TTM, N = 137		SoC, N = 70	
	N (%)	E	N (%)	E
ALT 上昇	20 (14.6)	25	2 (2.9)	2
AST 上昇	4 (2.9)	4	0	0
GGT 上昇	3 (2.2)	3	0	0
肝酵素上昇	3 (2.2)	5	0	0
LFT 上昇	4 (2.9)	4	0	0
LFT 異常	2 (1.5)	2	0	0
肝機能異常	3 (2.2)	3	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.5)	4	0	0
肝障害	1 (0.7)	1	1 (1.4)	1
高ビリルビン血症	1 (0.7)	1	0	0
黄疸	1 (0.7)	1	0	0

略称: ALT = アラニントランスアミナーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; E = 事象;
GGT = γ グルタミルトランスフェラーゼ; LFT = 肝機能検査; MedDRA = 医薬品規制用語集; N =
参加者の数; SoC = 標準治療。

【0200】

脂質異常症：通常の脂質モニタリングは、元々は臨床研究に含めなかった。医療モニタリング及び利用可能な局所検査値のレビューを通して、3人の301参加者が肝酵素上昇と同時にコレステロール及びTGの上昇を経験することが同定された。研究201からのデータのレビューによると、7人の参加者が総コレステロールのULNを超える上昇を経験し、7人全員がALT上昇を同時に有することが示された。結果的に、通常の脂質モニタリングを研究301に加え、全参加者に対して利用可能な保持されたサンプルを用いて、遡及的分析を実施した。

【0201】

遡及的分析では、BC-TTM群とSoC群との間で、脂質結果の不均衡をベースラインで同定した。ベースラインでのコレステロール上昇が、BC-TTMの場合の19%及びSoCの場合の10%で見出され; BC-TTMの場合の13人(9.5%)及びSoCの場合の5人(7.1%)では、高密度リポタンパク質(HDL)が低下しており; BC-TTMの場合の10.9%及びSoCの場合の7.1%では、低密度リポタンパク質(LDL)が上昇していた。TG上昇の割合は、両群においてベースラインで類似していた(BC-TTMの場合の16.8%及びSoCの場合の17.1%)。

【0202】

コレステロール及びTGについての研究中のベースラインから最悪値への変化分析を実施した。結果は、BC-TTM群におけるSoCと比較してより高い百分率の参加者が、グレード1(43.8%対32.9%)、グレード2(5.1%対0)、及びグレード3(3.6%対0)のコレステロール上昇を経験した。研究中の最悪値は、BC-TTM群において、SoC群と比較して、グレード2(12.4%対2.9%)、グレード3(5.1%対1.4%)、及びグレード4(2.9%対0)のTGとして、より高かった。コレステロール及びトリグリセリドについての研究中のベースラインから最悪値への変化を表20に提示する。

【0203】

10

20

30

40

50

【表 20】

表 20: CTCAE 毒性グレードによるベースラインからの脂質変化の概要(主要評価期間-安全性セット)

主要- 最悪値最高値 ベースライン後	グレード0 N (%)		グレード1 N (%)		グレード2 N (%)		グレード3 N (%)		グレード4 N (%)	
	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70
コレステロール	65 (47.4)	47 (67.1)	60 (43.8)	23 (32.9)	7 (5.1)	0	5 (3.6)	0	0	0
トリグリセリド	63 (46.0)	32 (45.7)	46 (33.6)	35 (50.0)	17 (12.4)	2 (2.9)	7 (5.1)	1 (1.4)	4 (2.9)	0

10

【0204】

経時的な総コレステロールにおける平均値及び95%CIを図18に表し、ベースラインを超える上昇は、主要研究分析期間全体を通して、BC-TTM群でなくSoC群において見られる。BC-TTM群において、コレステロールレベルは、ベースラインから上昇し、6週目頃にピークに達し、次いで24週目までベースラインの方へ低下する傾向があり、ベースラインよりやや高いレベルで最終的に安定化した。図19では、TGの変化は、主に治療期間の初期部分に限られ、ベースラインから6週目で上昇し、次いで36週目までにベースラインに徐々に戻った。

20

【0205】

脂質プロファイルの分析を、予定された研究訪問時に収集した凍結血漿バイオマーカー検体を用いて遡及的に実施した。心臓障害のSOC下の事象をレビューし、潜在的に脂質異常症と相関する唯一のAEを同定した。

【0206】

胃腸障害のSOC下の事象もレビューし、潜在的に脂質異常症と相関するような事象（例えば、膵炎）は同定されなかった。上記のとおり、脂質異常及び肝酵素上昇が研究301の主要分析期間中に報告されており、これらの上昇は、BC-TTM群において、SoCより頻繁に認められた。一般に、脂質異常は、無症候性、一過性であり、任意の有意な臨床結果に関連しなかった。

30

【0207】

血球減少症：銅は、骨髄及び中枢神経系における過程をはじめとする、身体全体にわたる様々な過程に関与する数種の鍵酵素の触媒機能に関与する必須微量栄養素である。後天性又は遺伝性銅欠乏症は、多臓器系において出現し得るが、血液学的異常が最も一般的であった。銅欠乏症は、貧血、好中球減少症とともに発症し、また血小板減少症を伴うことは大して頻繁でない。

【0208】

血液学的AEは、BC-TTMについての臨床プログラムにおいて認められたが、表21に提示する。血液学的事象の大半は、非重篤な低グレードであり、用量変更によって回復した。BC-TTMによる治療は、1人の参加者それぞれにおける好中球減少症（グレード2）及び貧血（グレード1）のAEが理由で中断した。概して、血液学的AEの発生率は、BC-TTM治療群及びSoC治療群の中で類似した。

40

【0209】

50

【表 2 1】

表 21: 血液学的有害事象の概要(主要評価期間-安全性セット)

MedDRA の好ましい用語	全体			
	BC-TTM, N = 137		SoC, N = 70	
	N (%)	E	N (%)	E
貧血	6 (4.4)	7	2 (2.9)	2
好中球減少	6 (4.4)	6	2 (2.9)	2
好中球数減少	2 (1.5)	4	0	0
白血球減少	2 (1.5)	3	3 (4.3)	3
血小板減少	1 (0.7)	2	2 (2.9)	2

10

【0 2 1 0】

ベースラインで、好中球レベルの低下（0.7%対1.4%）は、BC-TTM群とSoC群との間で類似し、血小板レベルの低下（21.9%対28.6%）は、SoC群において、BC-TTM群と比較してより高く、ヘモグロビンレベルの低下（17.5%対14.3%）は、BC-TTM群において、SoC群と比較してよりわずかに高かった。

【0 2 1 1】

好中球、血小板、及びヘモグロビンについての研究中のベースラインから最悪値への変化が表 2 2 に提示する。概して、結果は、好中球、血小板、及びヘモグロビンについてのベースラインから最悪値への変化の類似百分率を示したが；グレード1のヘモグロビン（41.6%対24.3%）、グレード1の血小板（24.1%対17.1%）、及びグレード3の好中球（6.6%対2.9%）については例外であり、BC-TTM群においてはSoC群より高かった。

20

【0 2 1 2】

【表 2 2】

表 22: CTCAE 毒性グレードによるベースラインからの血液学的変化の概要(主要評価期間-安全性セット)

30

主要- 最悪値 最高値 ベース ライン後	グレード0 N (%)		グレード1 N (%)		グレード2 N (%)		グレード3 N (%)		グレード4 N (%)	
	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70	BC- TTM N = 137	SoC N = 70
好中球	107 (78.1)	57 (81.4)	0 ^a	0 ^a	19 (13.9)	10 (14.3)	9 (6.6)	2 (2.9)	2 (1.5)	1 (1.4)
血小板	90 (65.7)	46 (65.7)	33 (24.1)	12 (17.1)	8 (5.8)	6 (8.6)	5 (3.6)	4 (5.7)	1 (0.7)	2 (2.9)
ヘモグロビン	74 (54.0)	50 (71.4)	57 (41.6)	17 (24.3)	5 (3.6)	3 (4.3)	1 (0.7)	0	0	0

40

^a好中球についての中央検査室の正常下限は 1000 細胞/μL である。グレード1の好中球減少のCTCAE 定義は、<LLN~1500 細胞/μL である。LLN=1000 細胞/μL に基づき、グレード1の好中球減少についてのCTCAE 定義を満たす可能性がある結果は認められない。任意の好中球の1000 細胞/μL 未満の結果は、グレード3 又はグレード4 として報告される。

【0 2 1 3】

延長期間においてSoCからBC-TTMに切り替えた参加者における安全性所見
予備データに対して分析を実施し、主要評価期間（48週）中にSoCを受けている研

50

研究 301 参加者からの A E 及び延長期間中に B C - T T M に切り替えた参加者のサブセットからの A E を比較した。分析を実施し、S o C から B C - T T M への切り替え後の報告である A E の不均衡を同定し、主要評価期間中の S o C による事象において認められた不均衡に対する結果を比較した [B C - T T M 対 S o C] 。

【 0 2 1 4 】

研究 301 における主要評価期間中、B C - T T M と S o C との間の不釣り合いな S o C (5 % 超の差) は、耳及び迷路障害 [5 . 1 % 対 0 %] 、全身障害及び投与部位状態 [2 1 . 2 % 対 1 0 . 0 %] 、肝胆道障害 [6 . 6 % 対 1 . 4 %] 、調査 [3 3 . 6 % 対 2 . 9 %] 、神経系障害 [3 4 . 3 % 対 2 1 . 4 %] 、精神障害 [1 9 . 0 % 対 4 . 3 %] 、並びに皮膚及び皮下組織障害 [2 1 . 9 % 対 5 . 7 %] を含んだ。これらを表 2 3 に提示する。

10

【 0 2 1 5 】

S o C から B C - T T M に切り替えた参加者の中で、(5 % 超の差と定義された) より高い百分率の、以下：一般的障害及び投与部位状態 [1 0 % 対 1 8 %] 、調査 [2 . 9 % 対 2 9 . 5 %] 、代謝及び栄養障害 [4 . 3 % 対 1 1 . 5 %] 、並びに皮膚及び皮下組織障害 [5 . 7 % 対 1 3 . 1 %] を含む A E を経験している参加者の場合、4 つの S o C が同定された。それぞれの S o C の中で認められた不均衡は、表 2 4 に示すとおり、疲労、A L T 上昇、脂質上昇 (すなわち、高脂血症、高トリグリセリド血症、及び脂質異常症) 、及びそう痒の事象によって駆動された。

【 0 2 1 6 】

任意の他の S o C から同定されたことを報告する A E における不均衡は認められなかった (表 2 4 - 1 を参照) 。特に、及び主要評価期間内に認められた不均衡と対照的に、切り替え分析は、神経系障害又は精神障害の S o C において不均衡を示さなかった。

20

【 0 2 1 7 】

30

40

50

【表 2 3】

表 23: 不相応な SOC(>5%)(研究 301 における主要評価期間、48 週)

器官別大分類 好ましい用語	BC-TTM N = 137 PY = 118.9	SoC N = 70 PY = 62.4
	N (%)	N (%)
耳及び迷路障害	7 (5.1)	0
全身障害及び投与部位状態	29 (21.2)	7 (10.0)
疲労	13 (9.5)	3 (4.3)
発熱	8 (5.8)	0
肝胆汁性障害	9 (6.6)	1 (1.4)
調査	46 (33.6)	2 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	20 (14.6)	2 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇	4 (2.9)	0
γ グルタミルトランスフェラーゼ上昇	3 (2.2)	0
肝酵素上昇	3 (2.2)	0
好中球数減少	2 (1.5)	0
神経系障害	47 (34.3)	15 (21.4)
精神障害	26 (19.0)	3 (4.3)
皮膚及び皮下組織障害	30 (21.9)	4 (5.7)
そう痒	5 (3.6)	0
皮疹	9 (6.6)	1 (1.4)

略称: N = 参加者の数; PY = 患者年; SOC = 器官別大分類

【 0 2 1 8 】

【表 2 4】

表 24: SoC による不相応な用語(>5%差)及び SoC から BC-TTM に切り替えられた参加者の選択された好ましい用語

器官別大分類 好ましい用語	試験の 0-48 週 SoC N = 70 PY = 62.4		試験の 49-96 週 BC-TTM N = 61 PY = 55.4	
	N (%)	E	N (%)	E
全身障害及び投与部位状態	7 (10.0)	8	11 (18.0)	12
疲労	3 (4.3)	3	5 (8.2)	5
発熱	0	0	1 (1.6)	1
調査	2 (2.9)	2	18 (29.5)	29
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	2 (2.9)	2	12 (19.7)	14
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇	0	0	4 (6.6)	4
γ グルタミルトランスフェラーゼ上昇	0	0	3 (4.9)	3
肝酵素上昇	0	0	3 (4.9)	3
好中球数減少	0	0	1 (1.6)	1
代謝及び栄養障害	3 (4.3)	4	7 (11.5)	10
高脂血症	0	0	1 (1.6)	1
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.6)	3
脂質異常症	0	0	1 (1.6)	1
皮膚及び皮下組織障害	4 (5.7)	7	8 (13.1)	15
そう痒	0	0	2 (3.3)	2
皮疹	1 (1.4)	1	1 (1.6)	5
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.6)	1
湿疹	0	0	1 (1.6)	1
手皮膚炎	0	0	1 (1.6)	1

【0 2 1 9】

【表 2 4 - 1】

表 24-1: SOC による相応の用語及び SoC から BC-TTM に切り替えられた参加者の選択された好ましい用語

器官別大分類 好ましい用語	試験の 0-48 週 SoC N = 70 PY = 62.4		試験の 49-96 週 BC-TTM N = 61 PY = 55.4	
	N (%)	E	N (%)	E
血液及びリンパ系障害	9 (12.9)	10	7 (11.5)	18
心臓障害	3 (4.3)	4	3 (4.9)	5
先天性, 家族性, 及び遺伝性障害	1 (1.4)	1	0	0
耳及び迷路障害	0	0	1 (1.6)	1
眼疾患	1 (1.4)	1	0	0
胃腸障害	23 (32.9)	39	18 (29.5)	30
肝胆道障害	1 (1.4)	1	2 (3.3)	3
感染及び寄生	24 (34.3)	36	17 (27.9)	23
損傷, 中毒及び処置合併症	6 (8.6)	8	7 (11.5)	13
筋骨格及び結合組織障害	12 (17.1)	13	7 (11.5)	7
良性, 悪性, 及び不特定の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	1 (1.4)	1	1 (1.6)	1
神経系障害	15 (21.4)	32	11 (18.0)	12
製品の問題	1 (1.4)	1	0	0
精神障害	3 (4.3)	3	3 (4.9)	3
不安	0	0	1 (1.6)	1
睡眠障害	0	0	1 (1.6)	1
不穏状態	1 (1.4)	1	0	0
情動障害	1 (1.4)	1	0	0
注意欠陥多動障害	1 (1.4)	1	0	0
外傷後ストレス障害	0	0	1 (1.6)	1
腎障害及び排尿障害	2 (2.9)	2	1 (1.6)	2
生殖器系及び乳房障害	4 (5.7)	4	0	0
呼吸, 胸郭, 及び縦隔障害	9 (12.9)	12	3 (4.9)	4
血管障害	3 (4.3)	3	3 (4.9)	5

【0 2 2 0】

概して、研究 3 0 1 において認められた大部分の A E は、非重篤、軽度又は中等度、管理可能であり、治療中断をもたらさなかった。一般的に（1 0 % 超）認められた A E は、A L T 上昇及び上咽頭炎を含んだ。B C - T T M で治療された参加者において認められた、肝効果（肝トランスアミナーゼレベルの上昇）、脂質異常症、及び血球減少症をはじめとするリスクは、一般に無症候性であり、用量変更によって可逆的であり、臨床結果に全く関連しなかった。

【0 2 2 1】

上記に一致して、S o C 治療から B C - T T M に切り替えた参加者におけるデータの分析によると、検査異常の発生率増加（A L T 増加、コレステロール増加及び T G 増加、好中球減少）が示され、さらに B C - T T M との関連性が支持された。

【0 2 2 2】

神経学的症状の悪化は、S o C について知られた懸念事項であり；これは主にペニシラミンに関連するが、トリエンチン及び亜鉛でも認められている。神経学的悪化の機構は、

未知であるが、非結合銅との会合は、以前に仮定されている。研究301における主要評価期間からのデータは、BC-TTMで治療された参加者におけるSOCに対してのより高い発生率での神経学的及び精神医学的事象における不均衡を示したが；これらの不均衡は、延長期間中にSOC治療からBC-TTMに切り替えた参加者において認められなかった。研究301が非盲検研究であることから、治験薬を摂取していることを知る参加者による報告が偏っている可能性がある。言及された所見は、BC-TTMと神経学的AE及び精神医学的AEとの間の関連性の欠如を示唆する。

【0223】

概して、BC-TTMは、許容される安全性プロファイルを有し、一般にWDを有する参加者において十分な耐容性を示す。

10

【0224】

BC-TTM治療中のベースラインでの肝硬変及びアルブミンレベル：301研究、201研究、及び205研究を通じて、102人の参加者がベースラインで肝硬変を有した。研究205は、ClinicalTrials.govに番号NCT04422431で登録され、その全体が参照により援用される。全体102人の内、13人の参加者が、BC-TTMによる治療過程で、（合成肝機能の変化を示す）アルブミンレベルの変化を経験した。他の89人の参加者におけるアルブミンレベルは、研究中、（安定な肝機能を示す）安定なままであった。これら13人の参加者におけるアルブミンレベルの変化を下
の表25に列記する（示される単位は、全体を通じてmg/dLである）。

20

【0225】

30

40

50

【表 2 5 - 1】

表 25: BC-TTM 治療中に肝機能の変化を経験した肝硬変参加者のアルブミンレベル

時点	アルブミンレベル (mg/dL)	注
研究 301 (正常基準範囲: 35 -55 mg/dL)		
参加者 1		
ベースライン	33	
48 週目	47	
96 週目	48	
参加者 2*		
ベースライン	37	
48 週目	34	
60 週目	25	試験からの早期終了
参加者 3		
ベースライン	34	
48 週目	36	
60 週目	34	
参加者 4		
ベースライン	28	
48 週目	31	
参加者 5		
ベースライン	32	
48 週目	37	
96 週目	37	
参加者 6		
ベースライン	29	
24 週目	35	
48 週目	42	
96 週目	40	
参加者 7		
ベースライン	42	48 週目 延長 1 日目
8 週目	37	
24 週目	36	

【0 2 2 6】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

30 週目	35	
48 週目	35	
144 週目	37	
参加者 8		
ベースライン	42	48 週目 延長 1 日目
120 週目	32	試験からの早期終了
研究 201 (正常基準範囲: 33-49 mg/dL)		
参加者 9		
ベースライン	29	
48 週目	45	
150 週目	46	試験からの早期終了
参加者 10		
ベースライン	29	
48 週目	40	
98 週目	40	
163 週目	39	試験からの早期終了
参加者 11		
ベースライン	31	
48 週目	44	
98 週目	46	
150 週目	44	
研究 205 (正常基準範囲: 35-55 mg/dL)		
参加者 12		
ベースライン	36	
43 日目	33	不定期訪問
57 日目	30	不定期訪問
169 日目	34	
253 日目	34	不定期訪問
337 日目	37	試験からの早期終了
参加者 13*		
ベースライン	45	
345 日目	27	

*この患者は、最終的に SAE を経験し、肝移植を受けた。

【0 2 2 7】

これらの結果は、ベースラインで肝硬変を有する 1 0 2 人の参加者の内、8 7 % が B C - T T M 治療中に（アルブミンレベルによって測定する場合）肝機能を維持したことを示す。肝機能の変化を経験した 1 3 人の肝硬変参加者の内、B C - T T M 治療を受けている 7 人の参加者が、正常範囲外に低下していたアルブミンレベルが、B C - T T M 治療中、正常範囲に回復するような改善を経験した。

【0 2 2 8】

実施例 2：

この銅吸収研究において、一次目的は、健常対象における腸管吸収及び肝臓への銅の取り込みに対する B C - T T M の効果を、ペニシラミン、トリエンチン、及びプラセボの効果と比較して調査することであった。二次目的は、胆嚢、膵臓、腎臓、心臓、並びに小腸及び大腸における銅の取り込みに対する B C - T T M の効果を、ペニシラミン、トリエンチン、及びプラセボの効果と比較して調査することであった。いくつかの時点で血液を収

集し、血漿銅の動力学を評価した。

【0229】

研究を、無作為化プラセボ対照介入研究として実施した。陽電子放射断層撮影－コンピュータ断層撮影（PET－CT）スキャンは、32人の健常対象における経口投与される放射性銅の同位体トレーサーである $^{64}\text{CuCl}_2$ （ ^{64}Cu ）のモニタリング及び評価を可能にした（図24）。 ^{64}Cu の取り込み及び組織分布を、銅還元処理前にPET－CTスキャンによって評価した。

【0230】

次に、対象を、1日1回で7日間経口摂取されるべく、4つの抗銅治療（各アームについて8つ；ペニシラミン600mgを1日2回、トリエンチン300mgを午前中及び225mgを夜間、BC－TTM15mg、又はマッチングプラセボ）の1つに無作為化した。8日目、経口 $^{64}\text{CuCl}_2$ を投与し、PET－CTイメージングを反復し、銅吸収及び組織分布におけるベースラインからの変化を評価した。

10

【0231】

研究では、以前に収載された臓器及び抗銅治療の効果を、目的の臓器における平均標準取り込み値（SUV）を比較することによって評価した。SUVは、各臓器の所望される目的の体積における銅の半定量的評価を、投与された銅の総用量に対する観測された銅活性の比を測定することによって可能にする。動的ベースラインスキャン及びその後の静的スキャンを、全ての治療を通じて比較した。銅吸収に対する各治療の効果の予備的結果を以下に報告する。

20

【0232】

健常対象におけるBC－TTMによる治療後の ^{64}Cu 吸収の著しい低下の視覚的表示を図25に図示する。抗銅治療前、銅の大半が肝臓と胃腸管との間に分布されることを認めることができる。これは、腸からの銅吸収及び門脈を介した肝臓への輸送の正常な生理学を反映する³。BC－TTMによる治療後、 ^{64}Cu トレーサーの経口投与後の1時間で、肝臓における銅取り込みが実質的に認められなかった。ほぼ全ての ^{64}Cu トレーサーが、胃腸管に残存した。

【0233】

それ故、肝臓の銅取り込みを用いて、胃腸の ^{64}Cu 吸収に対する抗銅治療の効果を定量化した。治療前、治療群間で、肝臓における平均SUV ^{64}Cu に関しての有意差は認められなかった。次に、全対象を、2回目の ^{64}Cu 吸収研究前の7日間、抗銅療法又はプラセボで治療した。図26に提示するとおり、BC－TTMによる治療後、肝臓の平均SUVは、ベースライン又はプラセボと比較して、著しく低下した。 ^{64}Cu の経口投与後の1時間及び15時間で、肝臓の平均SUVは、BC－TTMを受けた健常対象において、ペニシラミン又はトリエンチンと比較して有意に低下した。トリエンチンによる治療後の標識銅の肝取り込みは、1時間及び15時間で、ペニシラミンの場合より有意に低下した。ペニシラミンの効果は、プラセボと異ならなかった。

30

【0234】

BC－TTM治療による肝臓における平均SUV ^{64}Cu の低下は、13時間のスキャンで持続し、BC－TTMを受けた健常対象において、肝臓の銅取り込みのややより広範囲の低下が認められた（60%～90%）。プラセボは、 ^{64}Cu 吸収に対する効果を有しなかった。これらの結果は、経口投与された銅の吸収を低減するようなBC－TTMの強力な効果を示す。

40

【0235】

ペニシラミン又はトリエンチンと比較し、BC－TTMは、肝臓の銅取り込みにおけるより大幅な低下を引き起こした。治療後の1時間のスキャンで、肝臓の銅取り込み平均は、健常対象において、大体、ペニシラミンを摂取した者において25%、トリエンチンを摂取した者において50%、及びBC－TTMを摂取した者において90%低下する。プラセボを摂取した健常対象における変化は認められなかった。

【0236】

50

BC-TTMを摂取した健常対象において、 ^{64}Cu の血液レベル低下は、肝臓の銅取り込みにおける観測された低下に一致した。血液及び肝臓の両方における ^{64}Cu レベルの低下は、銅の腸管吸収が低下した結果である。BC-TTMを摂取した健常対象における平均SUV ^{64}Cu は、治療後、以下の他の臓器において、他の治療群及びプラセボと比較して有意に異なった。

○胆嚢：15時間後、ペニシラミン（penicillamine）、トリエンチン及びプラセボより低い；

○結腸：15時間後、ペニシラミン及びプラセボより高い；

○膀胱：1時間後、ペニシラミン（penicillamine）、トリエンチン及びプラセボより低い；

○脾臓：1時間後、ペニシラミン（penicillamine）、トリエンチン及びプラセボより低い

経口投与された銅の吸収は、BC-TTMで治療された健常対象において、ペニシラミン、トリエンチン、又はプラセボと比較して有意に低下した。

【0237】

実施例3：

銅排泄研究（図27）を実施し、WDを有する患者における胆汁銅排泄及び血漿銅の動力学に対するBC-TTMの効果を調査した。これは、静脈内投与された ^{64}Cu の分布が、BC-TTMによる治療の前及び後に陽電子放射断層撮影・磁気共鳴（PET-MR）スキャンを用いて4人のWDを有する患者において試験される単一アーム研究であった。 ^{64}Cu の静脈内投与の15分後に動的PET-MRスキャン、続いて1、2、6、20、48、54、及び68時間後、さらなるスキャンを実施した。放射能の定量のため、静脈血サンプルを複数の時点で収集した。

【0238】

治療前の ^{64}Cu PET-MR研究の完了後、対象に、15mgのBC-TTMを1日1回、全体で11日間投与した。治療後の ^{64}Cu PET-MR研究を、7日目に開始し、連続的なPET-MRイメージングを、 ^{64}Cu の静脈内投与から1、2、6、20、48、54、及び68時間後に実施した。

【0239】

研究では、血液中の ^{64}Cu の動力学及び目的の臓器内でのその分布を評価した。SUVは、所望される目的の体積内での銅の半定量的評価を、投与された総用量に対する観測された銅活性の比を測定することによって可能にする。

【0240】

2時間及び48時間のPETスキャンでは、BC-TTMによる治療後、肝臓の銅取り込みの著しい低下が示された。スキャンでは、腎臓に分布された ^{64}Cu の増加も示された（図28、矢印）。BC-TTMによる治療後の肝臓の銅取り込みの低下は、 ^{64}Cu の静脈内投与から6時間後に得られたスキャンにおいて認めることができる。胆嚢における ^{64}Cu の増加は認められず、BC-TTMが胆汁銅排泄を促進しないことが示された（図29）。

【0241】

4人のBC-TTMを摂取したWD患者における静的PET-MRスキャンでの平均SUVを、様々な臓器についての時間に対してプロットした（図30）。BC-TTMによる治療後、肝臓の平均SUVは低下し、腎臓の平均SUVは増加し、胆嚢の平均SUVは変化しなかった。BC-TTMによる治療後、他の臓器の平均SUVは変化しなかった。

【0242】

BC-TTMによる治療の前及び後に、血液中の ^{64}Cu 濃度を注射用量（ID）の中央値パーセントとして測定した（図31）。BC-TTMによる治療前、 ^{64}Cu は、血液（菱形、実線）から肝臓（円、実線）へ迅速に排除された。BC-TTM治療後、 ^{64}Cu は、血液中でより高いピークに達し、血液からのそのクリアランスは遅延した（菱形、破線）。 ^{64}Cu の肝取り込みは、BC-TTMによる治療によって低下した（円、破

10

20

30

40

50

線)。腎臓における ^{64}Cu 取り込みは、BC-TTMによる治療後、(注射用量の%としての)絶対変化が比較的小さかったにもかかわらず、増加した(三角形、破線)。

【0243】

静脈内注射された ^{64}Cu は、血液中に迅速に分布し、約1分後、ピークに達した(表26、図31、図32)。血液中の平均 ^{64}Cu 濃度は、静脈内注射後の最初の10分間、BC-TTMによる治療の前と後で有意には異ならなかった。この観察は、臓器への取り込み前の、循環全体を通しての ^{64}Cu の即時分布に一致する。BC-TTMによる治療前、この初期分布後に血液からの ^{64}Cu の迅速な消失が認められた。これは、血液からの銅の正常な肝取り込みに一致したが、PET-MRスキャンに対応する。BC-TTMによる治療後、1時間～48時間で、血液中に有意により多くの ^{64}Cu が認められた。BC-TTM治療後、有意に増加した血液中の ^{64}Cu の平均濃度は、銅の肝取り込み低下に一致する。

【0244】

【表26】

表 26: 静脈内注射された血中 ^{64}Cu

	5 秒	15 秒	60 秒	120 秒	200 秒	300 秒	600 秒
前	0.00 (0.00)	0.00 (1.44)	5.30 (7.16)	5.15 (4.28)	5.13 (2.94)	5.88 (1.24)	4.35 (0.59)
後	0.05 (0.22)	1.02 (3.96)	4.16 (9.66)	3.47 (4.65)	5.01 (3.47)	6.99 (3.61)	7.03 (3.47)
Panksum p (Prob > z)	0.1306	0.5083	0.7728	0.5637	1.0000	0.3865	0.1489
	1 時間	2 時間	6 時間	20 時間	48 時間	54 時間	68 時間
前	0.78 (0.19)	0.64 (0.16)	0.42 (0.09)	0.32 (0.06)	0.33 (0.08)	0.28 (0.11)	0.25 (0.07)
後	5.43 (2.20)	5.09 (1.60)	2.54 (1.59)	0.77 (0.41)	0.51 (0.11)	0.42 (0.11)	0.42 (0.09)
Ranksum p (Prob > z)	0.0209	0.0209	0.0209	0.0202	0.0433	0.1102	0.0433

【0245】

BC-TTMで治療されたWD患者は、血液からの ^{64}Cu の遅延したクリアランスに対応する、肝臓の銅取り込みの有意な低下を示した。BC-TTMによる治療後、腎臓における銅取り込みの中程度の増加が認められた。胆汁銅排泄は、BC-TTM治療の前又は後で検出されなかった。

【0246】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示のみを目的とし、それに照らして様々な修正形態又は変更形態が当業者に示唆され、本出願の趣旨及び範囲並びに添付の特許請求の範囲に組み込まれることが理解される。本明細書で引用される全ての刊行物、特許及び特許出願は、あらゆる目的のために参照により本明細書に援用される。

10

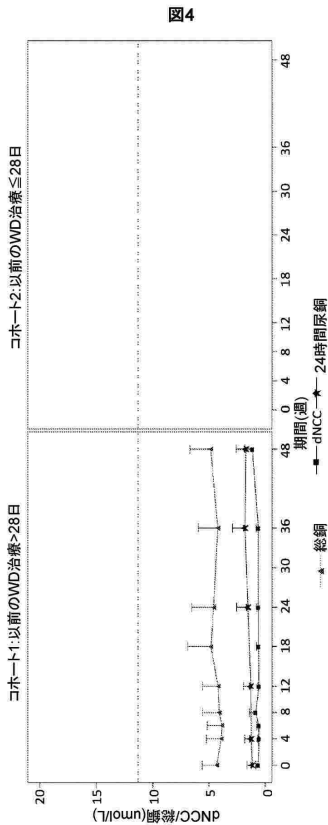
20

30

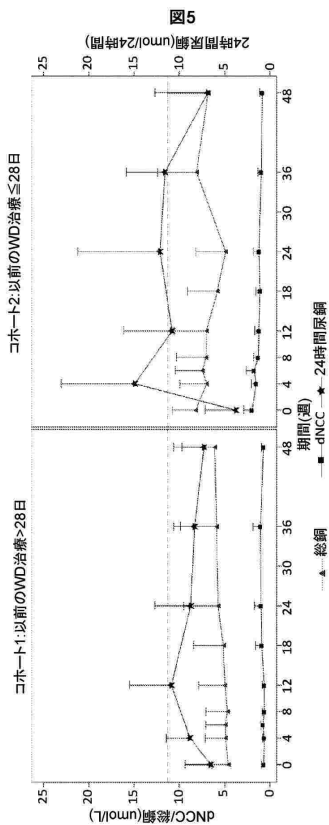
40

50

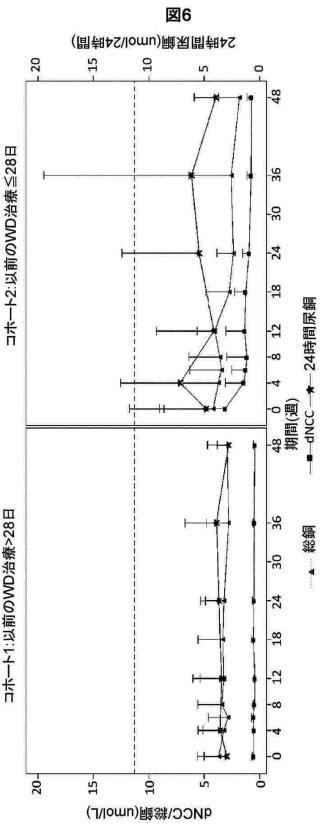
【図 4】



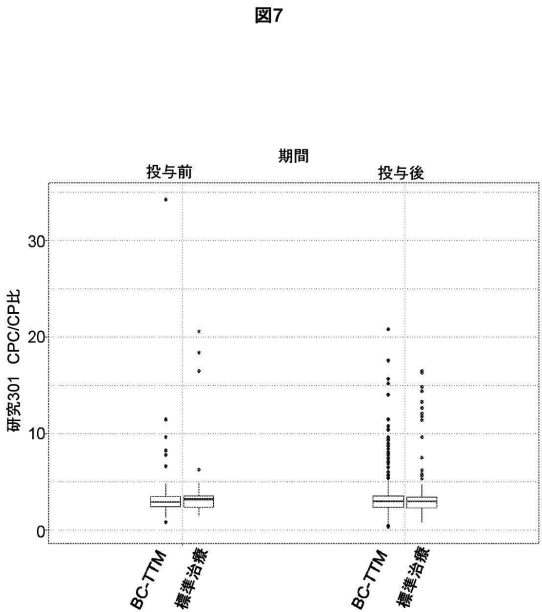
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

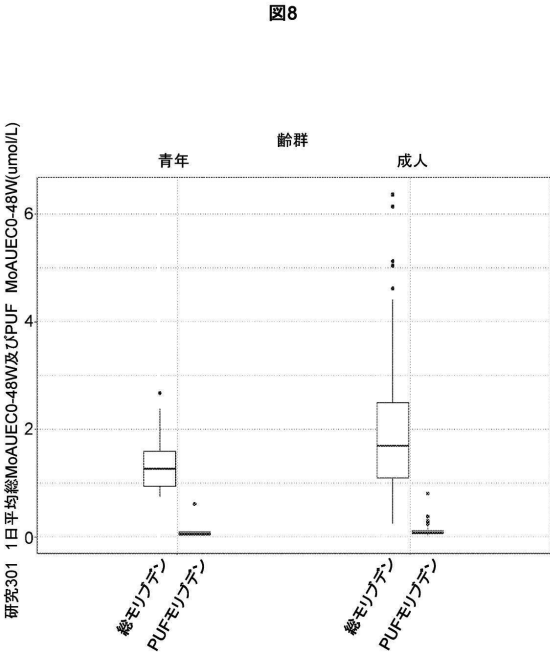
20

30

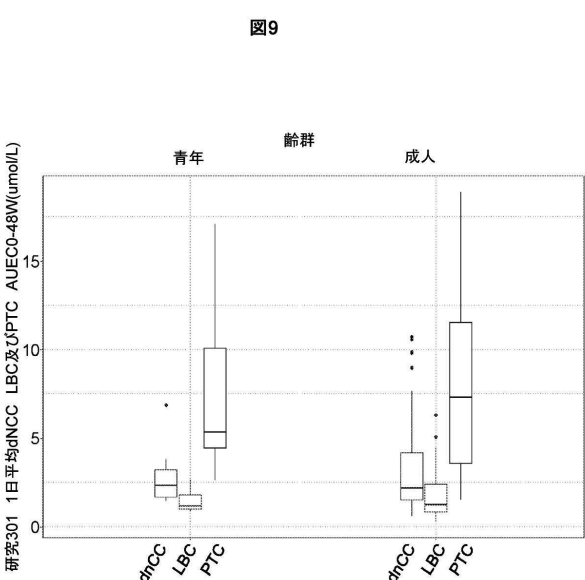
40

50

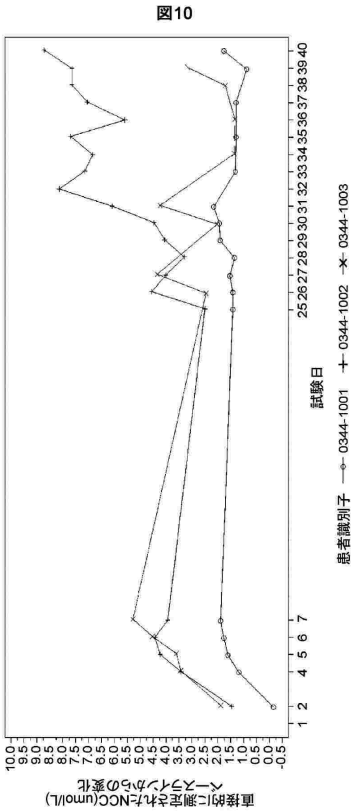
【 図 8 】



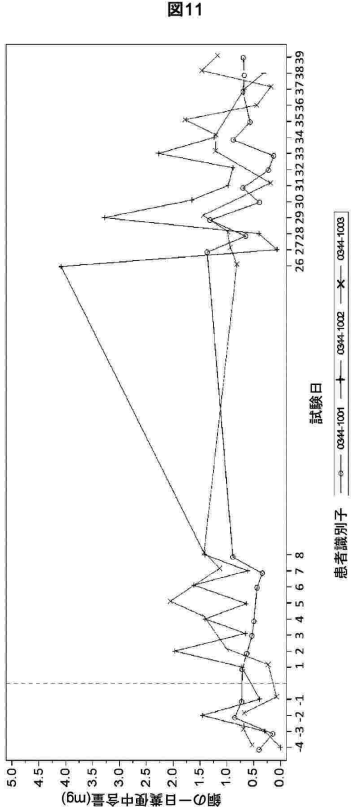
【 図 9 】



【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



10

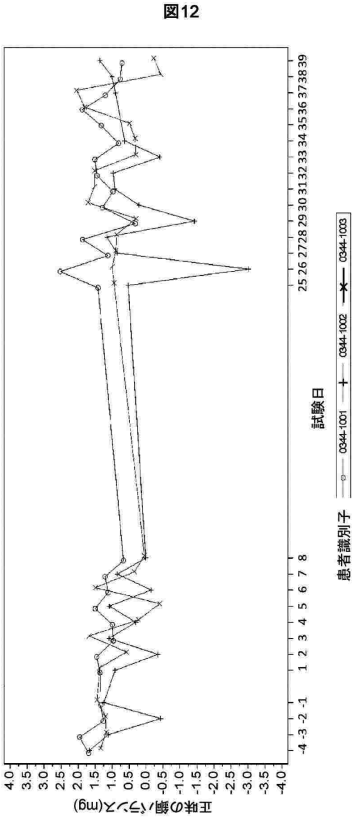
20

30

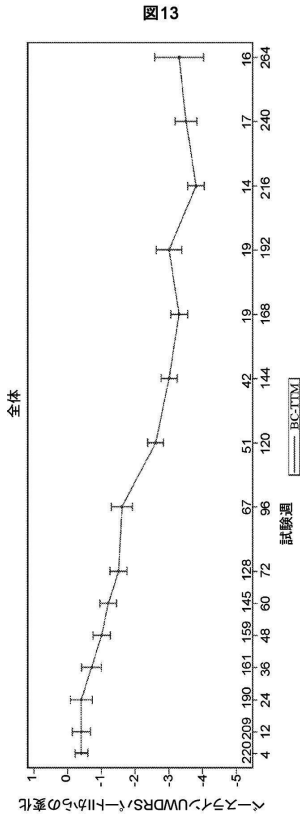
40

50

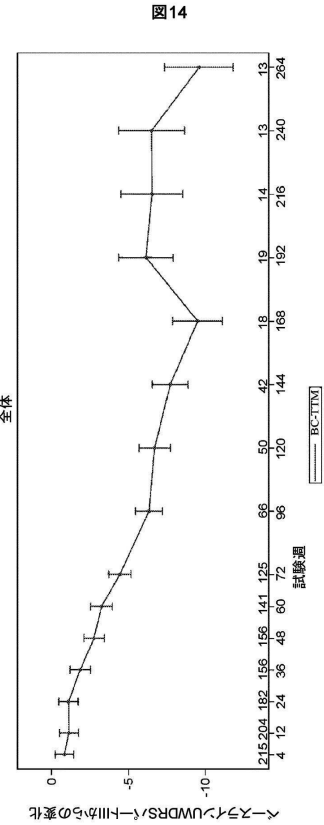
【図 1 2】



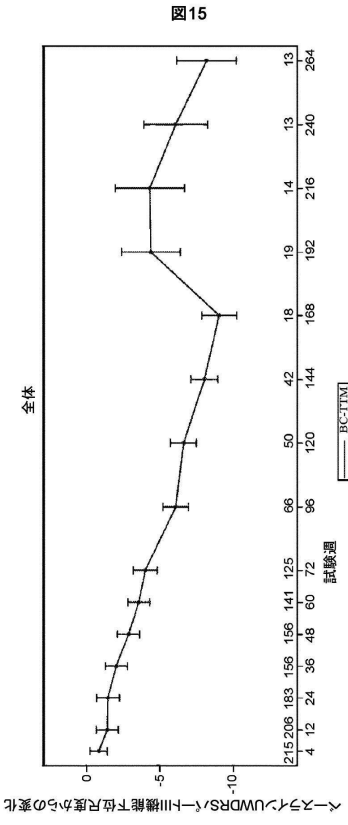
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



10

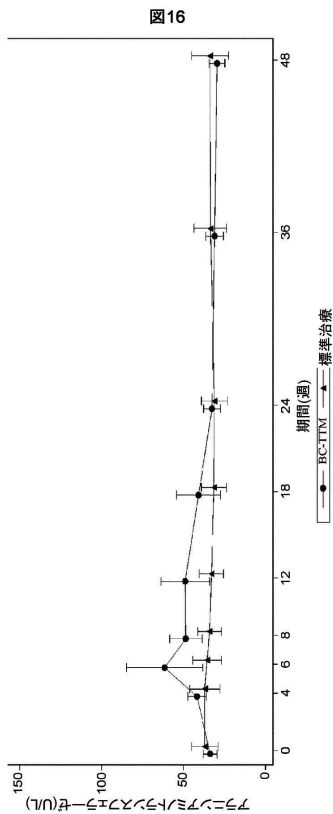
20

30

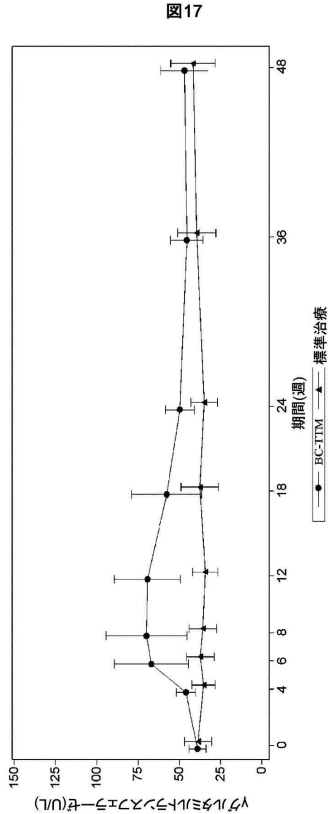
40

50

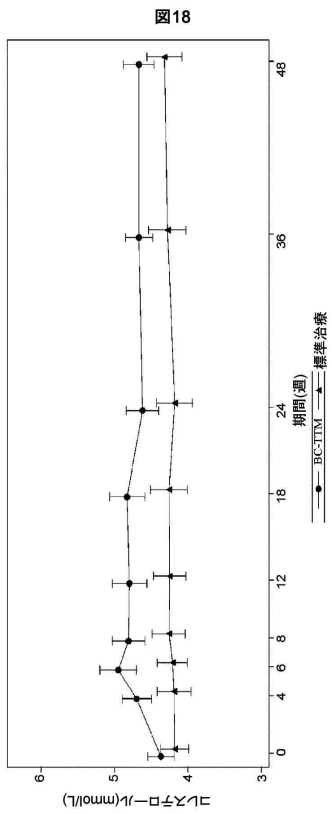
【図 1 6】



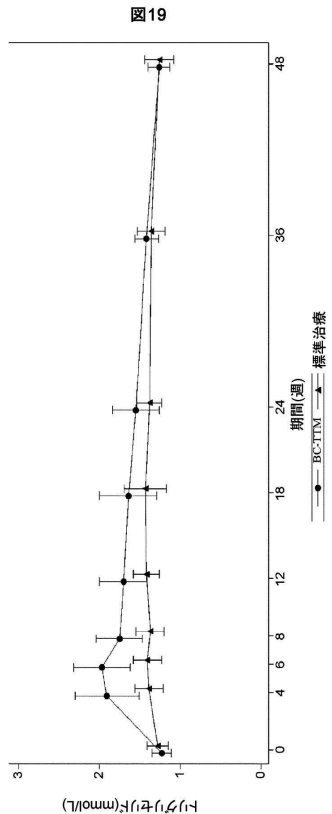
【図 1 7】



【図 1 8】



【図 1 9】



10

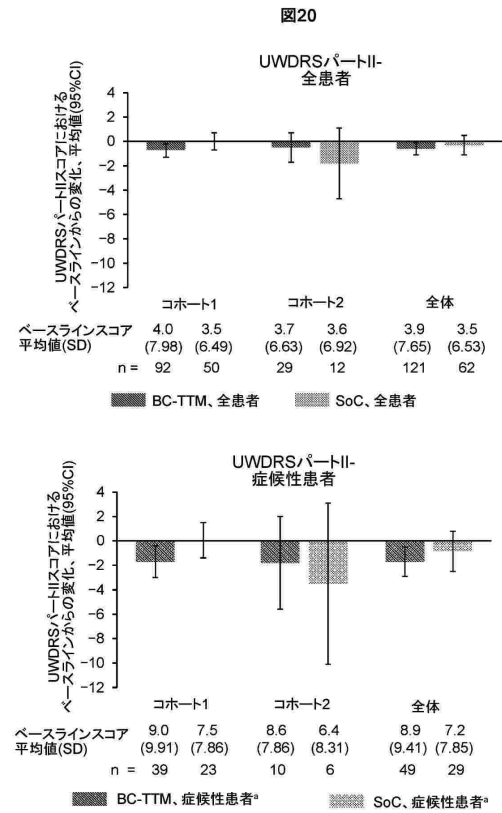
20

30

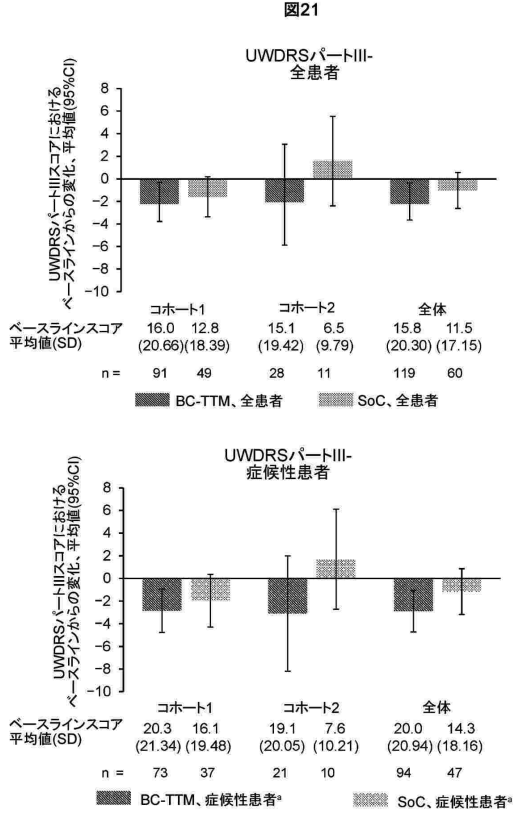
40

50

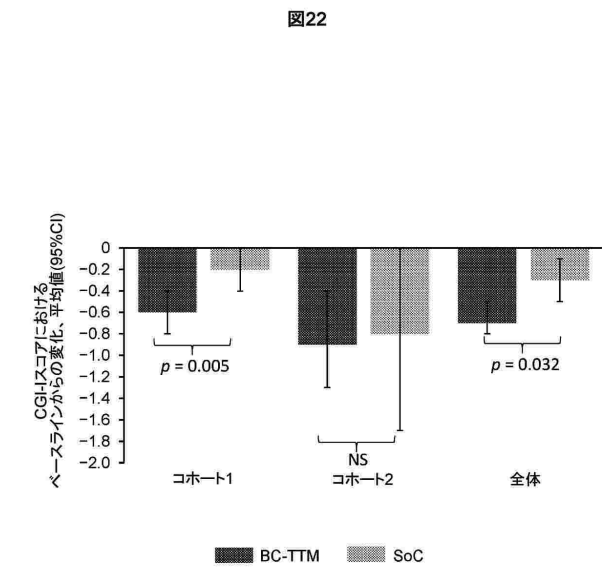
【図 2 0】



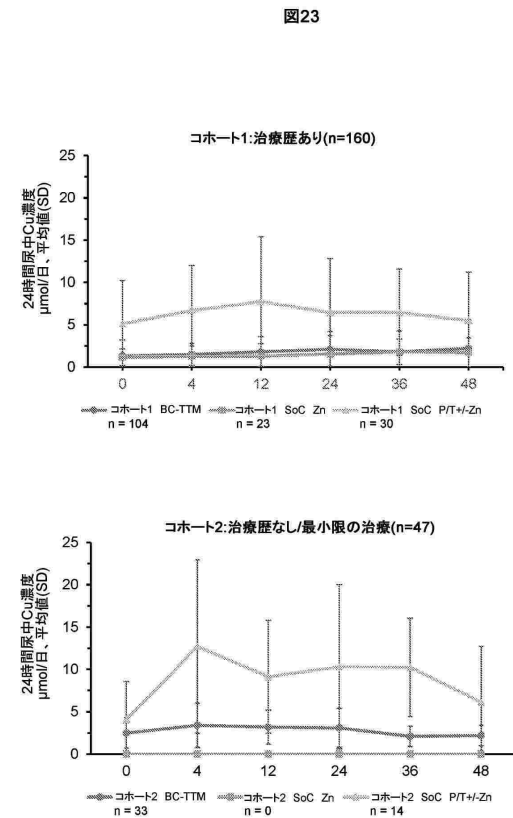
【図 2 1】



【図 2 2】



【図 2 3】



10

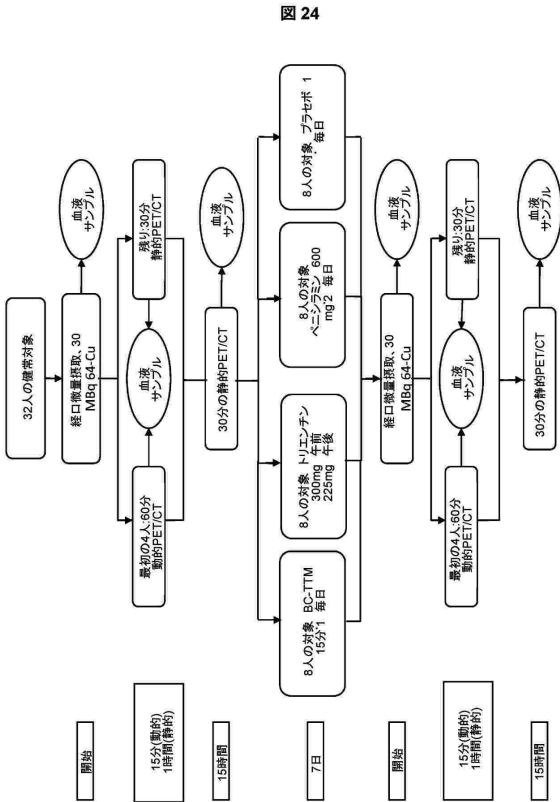
20

30

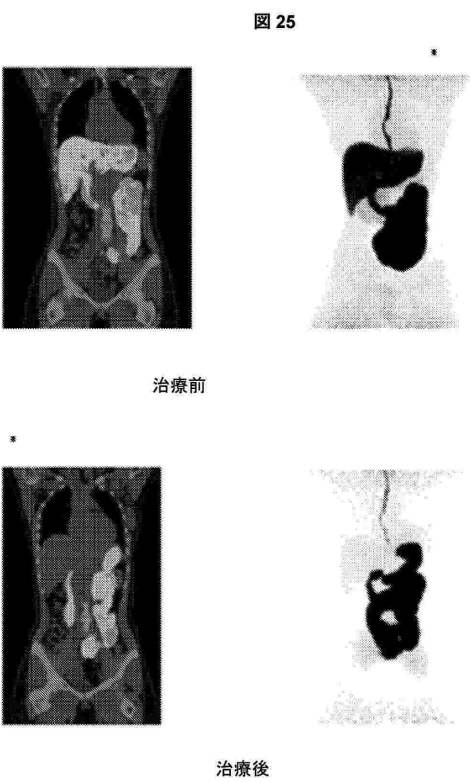
40

50

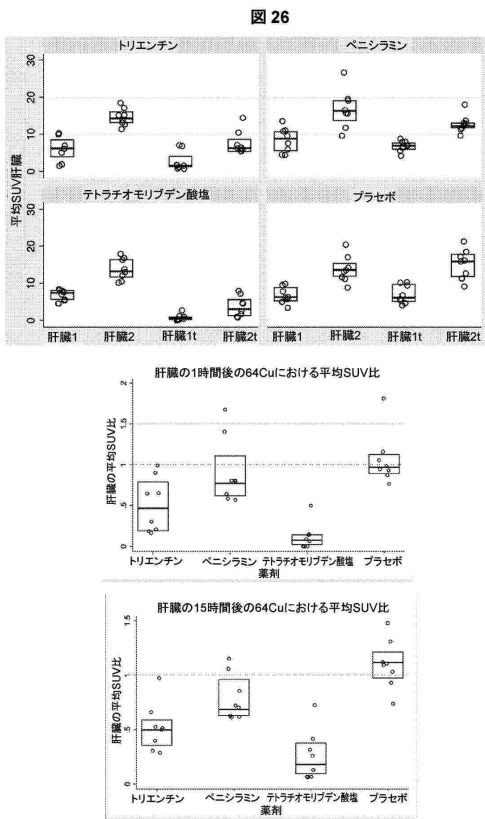
【図 2 4】



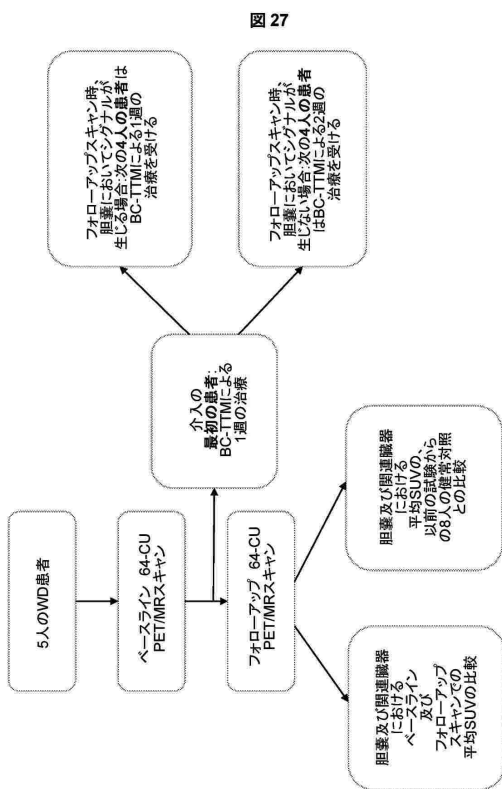
【図 2 5】



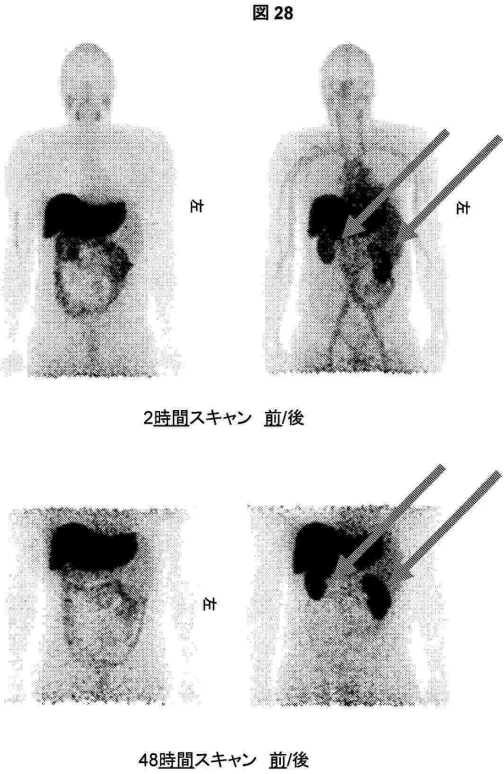
【図 2 6】



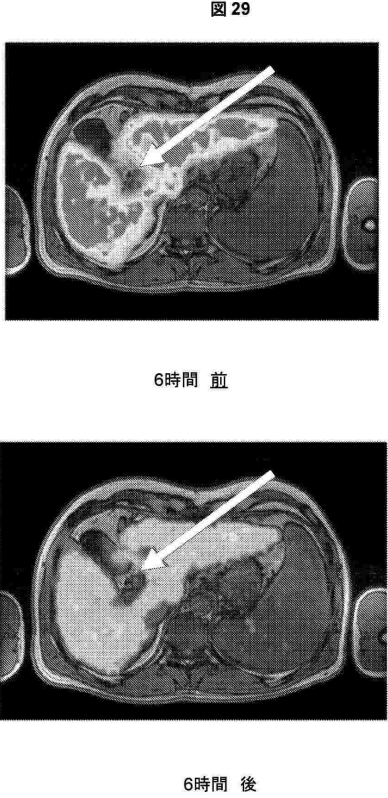
【図 2 7】



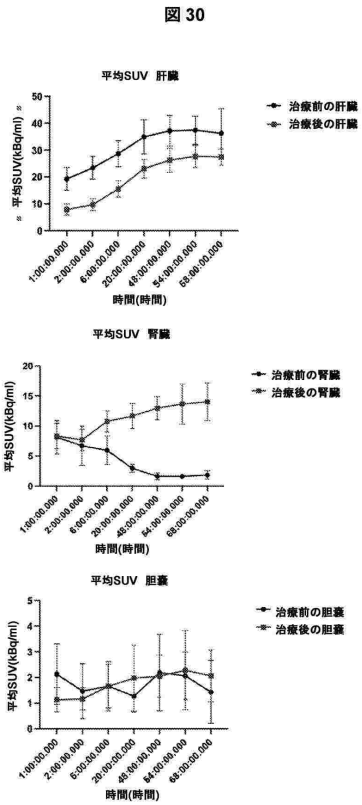
【図 2 8】



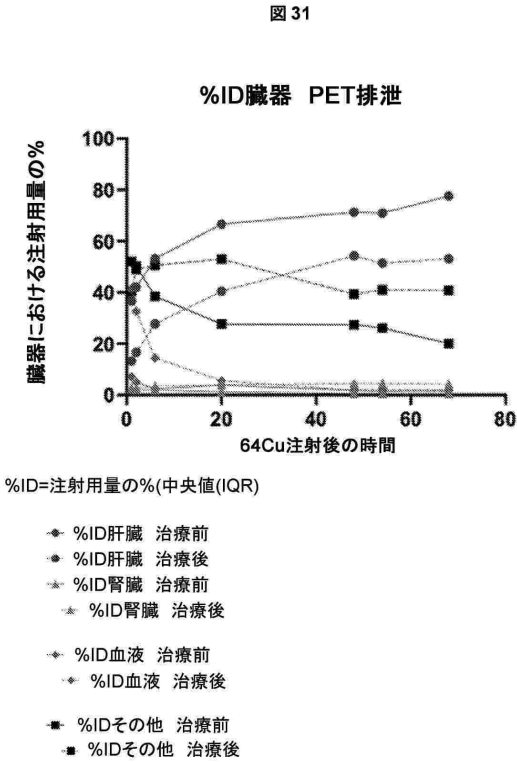
【図 2 9】



【図 3 0】



【図 3 1】



10

20

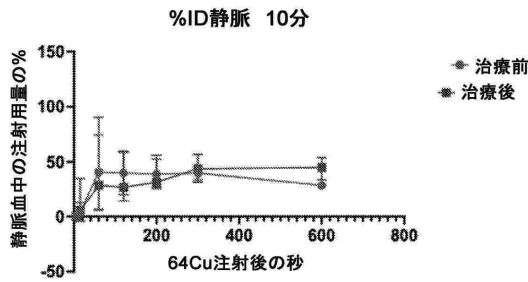
30

40

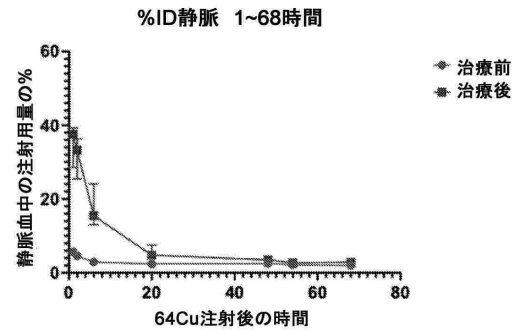
50

【図 3 2】

図 32



10



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/040663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K33/00 A61P3/00
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

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/093588 A1 (BJARTMAR CARL [SE] ET AL) 1 April 2021 (2021-04-01)	1, 2, 7-9, 14, 15, 17-21, 25, 26
Y	paragraphs [0004], [0153], [0160], [0189]; claims 1, 8, 13; table 11 ----- -/--	1-85

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* 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

11 October 2022

Date of mailing of the international search report

24/10/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/040663

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WEISS KARL HEINZ ET AL: "Bis-cholinetetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study", THE LANCET - GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 2, no. 12, 30 November 2017 (2017-11-30), pages 869-876, XP009511454, ISSN: 2468-1253, DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30293-5 [retrieved on 2017-10-05] -----	1, 2, 7, 14, 17, 19, 25
Y	Methods; page 872; figures 2, 3 -----	1-85
Y	WO 2021/102379 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]; BORCHARD SABINE [DE]; ZISCHKA HANS [DE]) 27 May 2021 (2021-05-27) paragraphs [0039], [0040], [0049] - [0053], [0054], [0057] -----	1-85
Y	HOUWEN RODERICK: "Bis-cholinetetrathiomolybdate for Wilson's disease", THE LANCET - GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 2, no. 12, 30 November 2017 (2017-11-30), pages 839-840, XP009511445, ISSN: 2468-1253, DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30325-4 [retrieved on 2017-10-05] the whole document -----	1-85
X	Alexion: "Efficacy and Safety Study of WTX101 (ALXN1840) in Adult Wilson Disease Patients", ClinicalTrials.gov , 24 October 2014 (2014-10-24), XP002807708, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02273596 the whole document -----	1-85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/US2022/040663	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2021093588	A1	01-04-2021	NONE		

WO 2021102379	A1	27-05-2021	EP 4061353 A1		28-09-2022
			WO 2021102379 A1		27-05-2021

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(32)優先日 令和3年8月25日(2021.8.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/237,120

(32)優先日 令和3年8月25日(2021.8.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/237,506

(32)優先日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/270,421

(32)優先日 令和3年10月21日(2021.10.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/281,994

(32)優先日 令和3年11月22日(2021.11.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/290,599

(32)優先日 令和3年12月16日(2021.12.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/294,715

(32)優先日 令和3年12月29日(2021.12.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/322,155

(32)優先日 令和4年3月21日(2022.3.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/339,307

(32)優先日 令和4年5月6日(2022.5.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/353,790

(32)優先日 令和4年6月20日(2022.6.20)

(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,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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 メルツァー, ブライアン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1,
 アレクシオン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スウェンソン, ユージーン スコット
 アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 4 3, マディソン, ヤンキー ペドラー パス 1 0 2
- (72)発明者 パン, ウェイージアン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1,
 アレクシオン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 モズリー, スコット エドワード
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 6, アーリントン, シルビア ストリート 1 1 3
- (72)発明者 ペルト, ライアン
 アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 5 7, ミドルタウン, ロング ヒル ロード 5 7 6
- (72)発明者 キックアロ, アダム
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1,
 アレクシオン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
- F ターム (参考) 2G045 AA13 CA26 DA36 DB13 FA34 FA36 FB03
 4C206 AA01 AA02 JB20 MA01 MA04 MA72 NA14 ZC21 ZC54