



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202438086 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：113114478 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 17 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/712 (2006.01)* *A61K31/7125(2006.01)*
C12N15/113 (2010.01) *A61P21/00 (2006.01)*
G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/19 美國 62/876,360

(71)申請人：美商百健MA公司 (美國) BIOGEN MA INC. (US)
美國

(72)發明人：洛芙迪 坎尼斯史瓦普 LOVEDAY, KENNETH SWOPE (US)；拜 法傑茱蒂 BAI, FENGJU JUDY (US)；伊斯特 莉莉 EAST, LILLY (US)；法爾威爾 威爾頓 R FARWELL, WILDON R. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；張雅雯

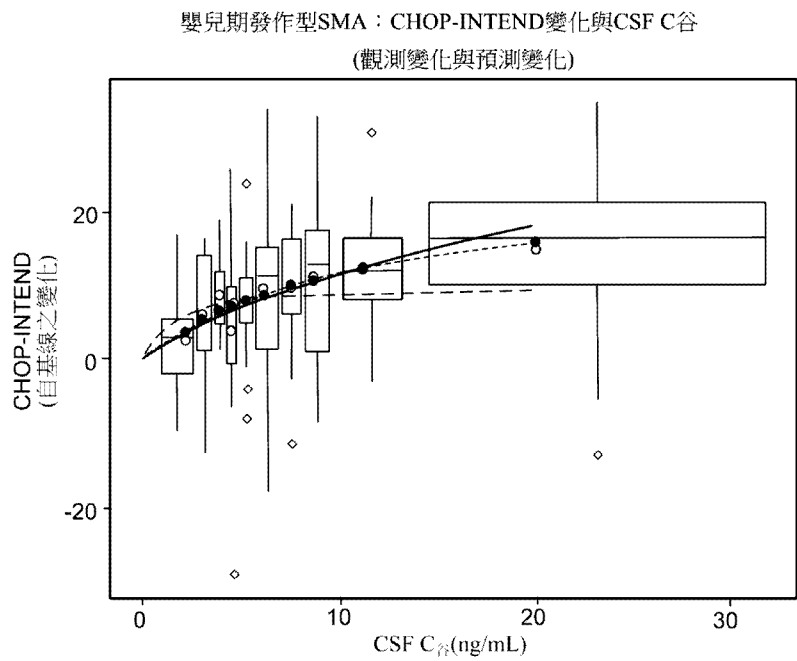
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：1 共 50 頁

(54)名稱
治療或預防脊髓性肌萎縮之方法

(57)摘要
本發明係關於用於治療或預防脊髓性肌萎縮之方法。指定有效劑量方案。亦提供生物標誌物及套組。

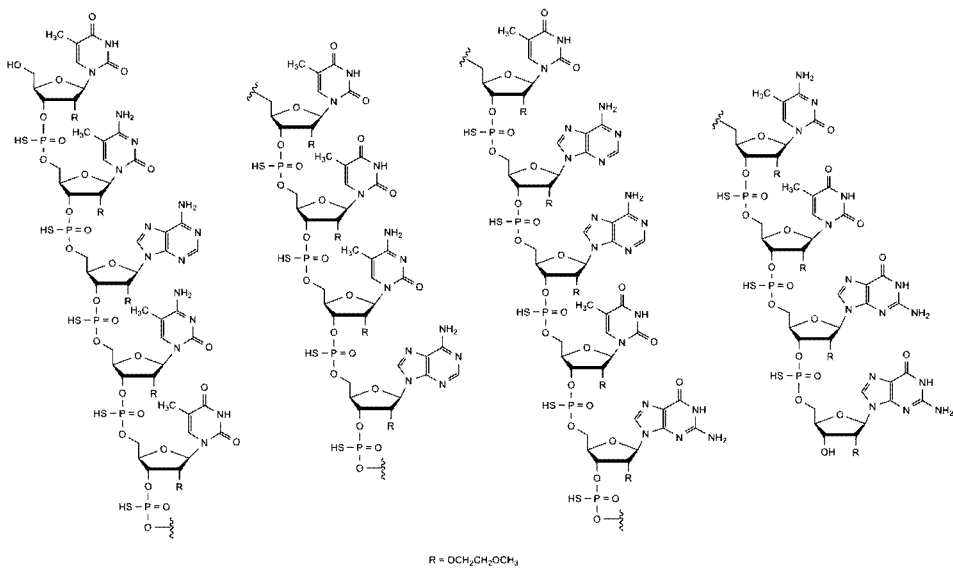
Featured are methods for the treatment or prevention of spinal muscular atrophy. Effective dosage regimens are specified. Biomarkers and kits are also provided.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】治療或預防脊髓性肌萎縮之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING OR PREVENTING SPINAL MUSCULAR ATROPHY

【中文】

本發明係關於用於治療或預防脊髓性肌萎縮之方法。指定有效劑量方案。亦提供生物標誌物及套組。

【英文】

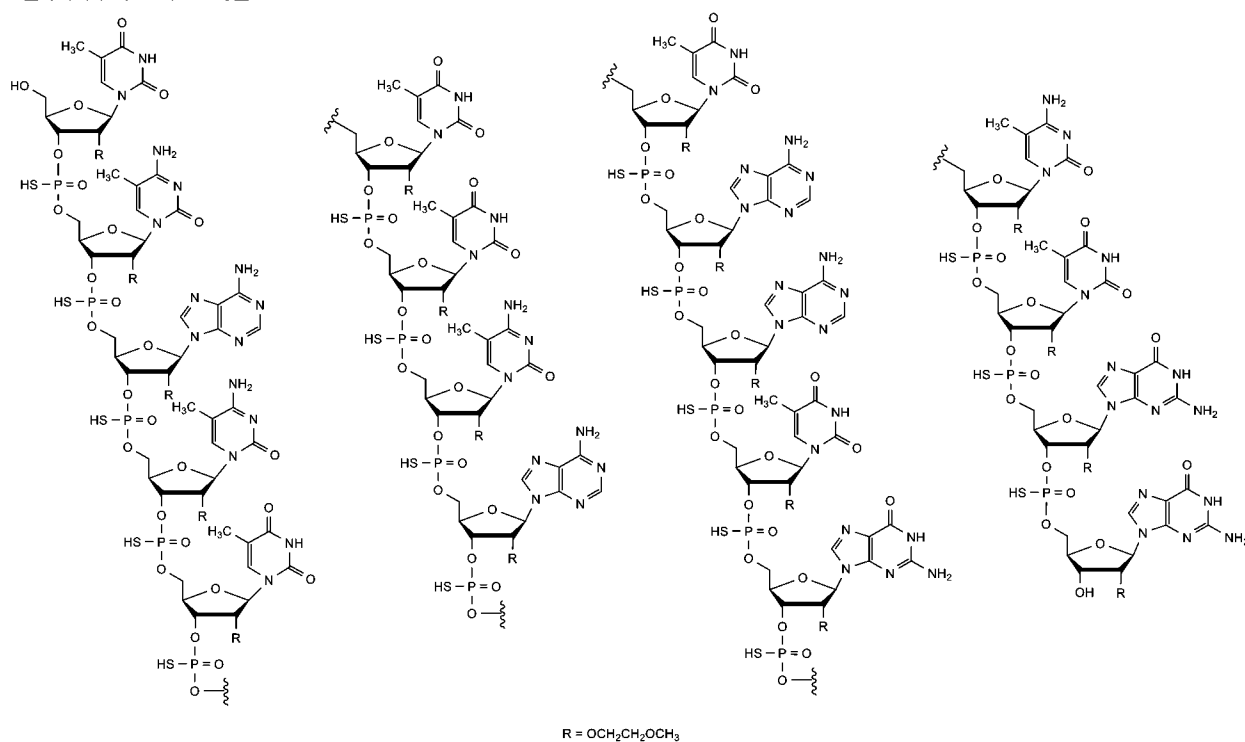
Featured are methods for the treatment or prevention of spinal muscular atrophy. Effective dosage regimens are specified. Biomarkers and kits are also provided.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】治療或預防脊髓性肌萎縮之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING OR PREVENTING SPINAL
MUSCULAR ATROPHY

【技術領域】

【0001】 本揭露大體上係關於用於治療及預防脊髓性肌萎縮之方法及有效劑量方案。

【先前技術】

【0002】 脊髓性肌萎縮(SMA)為一種遺傳性神經退化性病變，其特徵在於脊髓前角之脊髓運動神經元損失，從而導致四肢及軀幹之隨意肌萎縮。SMA 為一種早期發作之常染色體隱性疾病，且發病率為每 100,000 名活產中 8.5 至 10.3 名，該病為美國嬰兒死亡之最常見單基因病因，且為兒童發病之主要原因。SMA 之自然病史包括 4 大公認之表現型，該等表現型取決於發作年齡及所達到之運動能力。I 型 SMA (嬰兒期發作型 SMA)為最嚴重之形式，在出生時或 6 個月內發作，且典型地導致在 2 年內死亡。患有 I 型 SMA 之兒童不能坐或行走。晚期發作型 SMA 可分為 II 型及 III 型 SMA。II 型 SMA (在 6 個月至 18 個月齡呈現)為中間形式，且患者能夠坐，但不能站立或行走。患有 III 型 SMA 之患者典型地在 18 個月齡後產生 SMA，且能夠坐及行走，但可變得嚴重且愈發傷殘。成人發作型 SMA 或 IV 型 SMA 患者在 18 歲後發病，且具有正常預期壽命。

【0003】 SMA 之分子基礎為喪失生存運動神經元基因 1 (SMN1)之兩個拷貝，該基因編碼作為認為參與 snRNP 生物發生及再循環之多蛋白複合物的一部分的蛋白。幾乎一致之基因 SMN2 存在於染色體 5q13 上之重複區域中，且調節疾病嚴重程度。正常 SMN1 基因之表現僅引起生存運動神經元(SMN)蛋白之表

現。儘管 SMN1 及 SMN2 有可能編碼相同蛋白，但 SMN2 在外顯子 7 之+6 位含有轉譯沉默突變，該突變引起 SMN2 轉錄本中外顯子 7 之無效包括。因此，SMN2 之主要形式為缺乏外顯子 7 之截短形式，該形式不穩定且無活性(Cartegni 及 Krainer, *Nat. Genet.*, 30:377-384 (2002))。SMN2 基因之表現產生約 10-20% SMN 蛋白及 80-90%不穩定/非功能性 SMN Δ 7 蛋白。SMN 蛋白在剪接體組裝中起公認作用，且亦可介導神經元軸突及神經末端中之 mRNA 轉運。

【0004】 人類具有不同 SMN2 基因拷貝數(0 至 8 個拷貝)。患有 SMA 之患者中表現之 SMN2 拷貝數及全長 SMN 蛋白所得量與 SMA 疾病嚴重程度有關，因此 SMN2 為疾病表現型之關鍵調節因子。

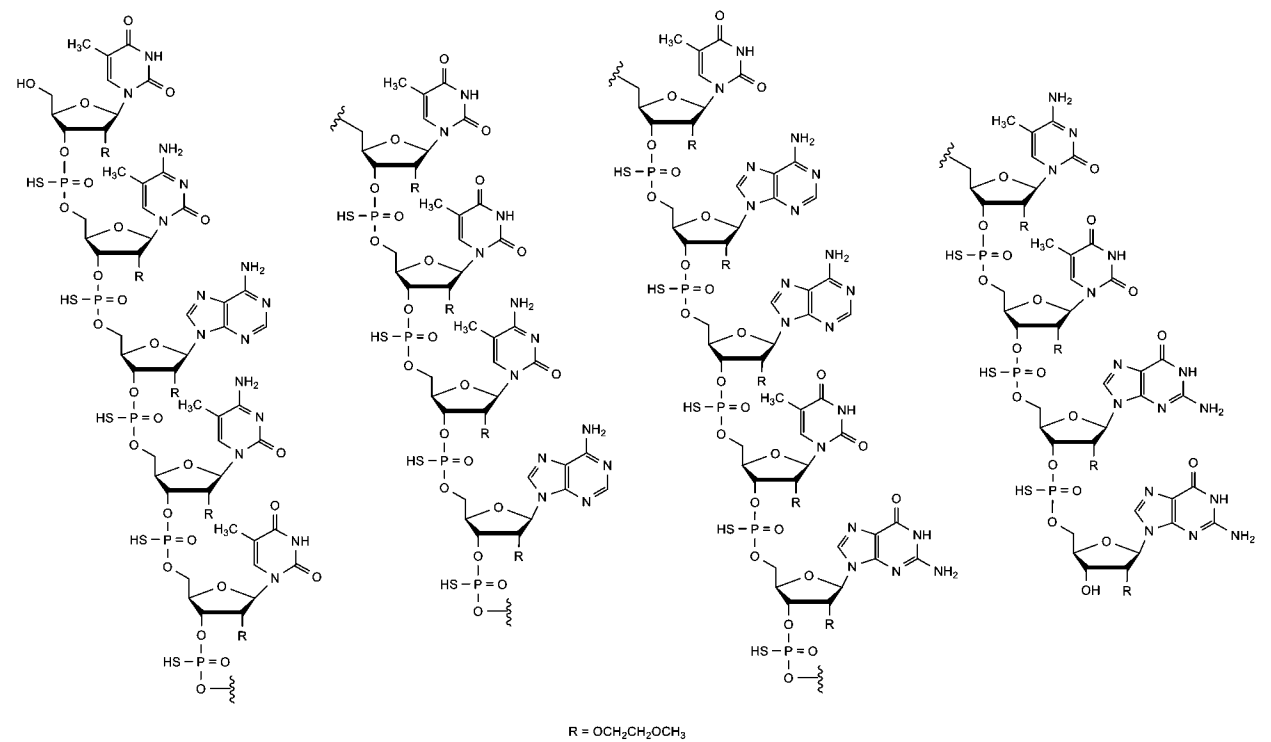
【0005】 反義技術為用於調節一或多種特定基因產物(包括替代剪接產物)之表現的有效手段，且在多種治療、診斷及研究應用中具有獨特用途。反義技術背後之原理為，與靶標核酸雜交之反義化合物經由多種反義機制之一調節基因表現活性，諸如轉錄、剪接或轉譯。反義化合物之序列特異性使其成為極具吸引力之用於靶標驗證及基因功能化之工具，以及選擇性調節疾病中所涉及基因之表現的療法。與 SMN2 前驅 mRNA 互補之某些反義化合物為此項技術中所已知。參見例如 WO 2007/002390。

【0006】 SPINRAZA[®]為一種在美國、歐洲及全球其他國家及地區批准用於以 12 mg 之建議劑量治療小兒及成人患者之 SMA 的反義化合物。在批准之 12 mg 劑量下，SPINRAZA[®]具有強安全特徵，且為患有 SMA 之患者提供巨大益處。在早期干預之重要性之情形下，尤其在患有 SMA 之最嚴重形式的患者中，申請者認為在患有 SMA 之患者中更快地達到且維持較高濃度 SPINRAZA[®]將為有益的。

【發明內容】

【0007】 本申請案係關於治療或預防 SMA 之方法。本揭露係關於本文所述反義化合物之給藥方案，該等給藥方案在患有 SMA 之患者中快速達到且維持較高反義化合物濃度(相對於批准之 SPINRAZA[®]給藥方案)，因此進一步提高治療功效。

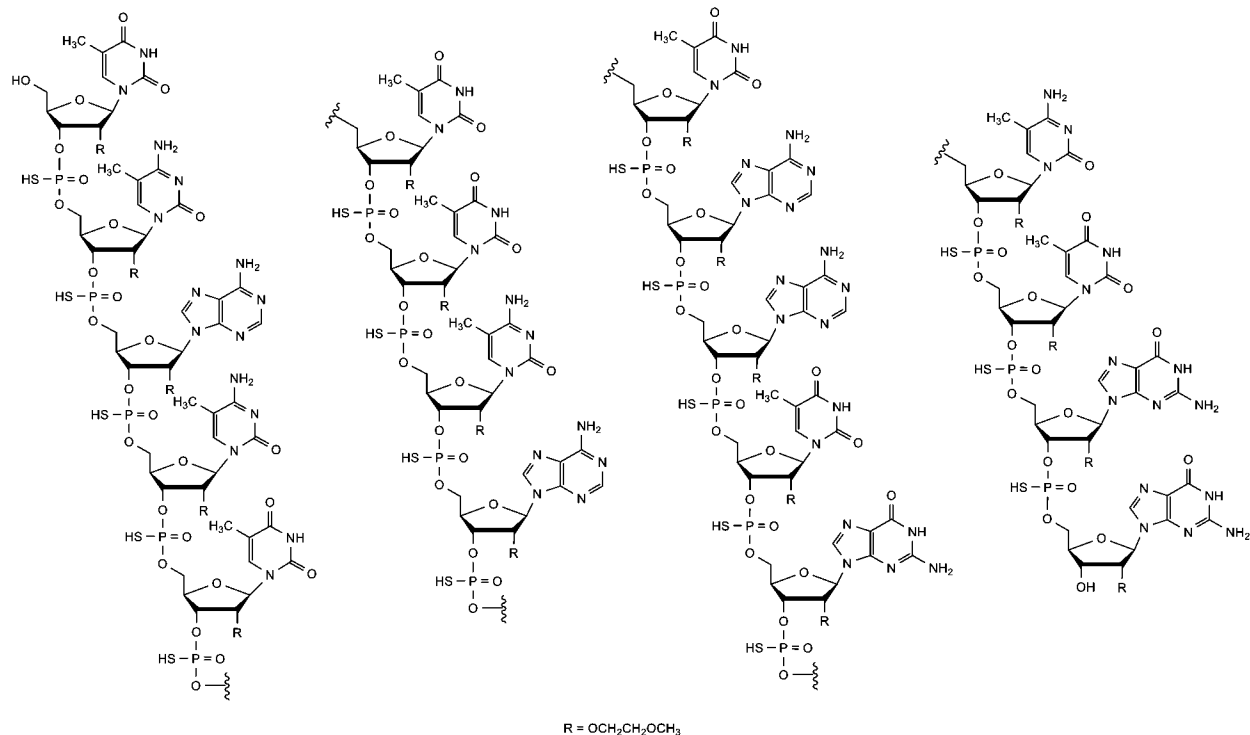
【0008】 在一態樣中，本揭露係關於一種用於治療有需要之人類個體之脊髓性肌萎縮(SMA)的方法。該方法涉及向人類個體投與至少兩次負荷劑量之具有以下結構之反義化合物：



或其鹽。投與藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)進行，且包含投與第一負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第一負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物；及第二負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與第一負荷劑量後約 10 至 20 天(例如約 10 至 18 天、約 12 至 16 天或約 14 天)投與。

【0009】 在另一態樣中，本揭露係關於用於提高如下人類個體中含有外顯子 7 之生存運動神經元-2 (SMN2)信使核糖核酸(mRNA)之水準的方法，該人類個體

具有與 SMN 蛋白缺乏相關之染色體 5q 突變。該方法涉及向人類個體投與至少兩次負荷劑量之具有以下結構之反義化合物：



或其鹽。投與藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)進行，且包含投與第一負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第一負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物；及第二負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與第一負荷劑量後約 10 至 20 天(例如約 10 至 18 天、約 12 至 16 天或約 14 天)投與。

【0010】 在一些情況下，上述方法還涉及藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與至少一次維持劑量，其中該至少一次維持劑量等效於約 28 mg 反義化合物。

【0011】 在一些情況下，上述方法還包含藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該投與在投與第二負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)開始，之後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg

反義化合物。

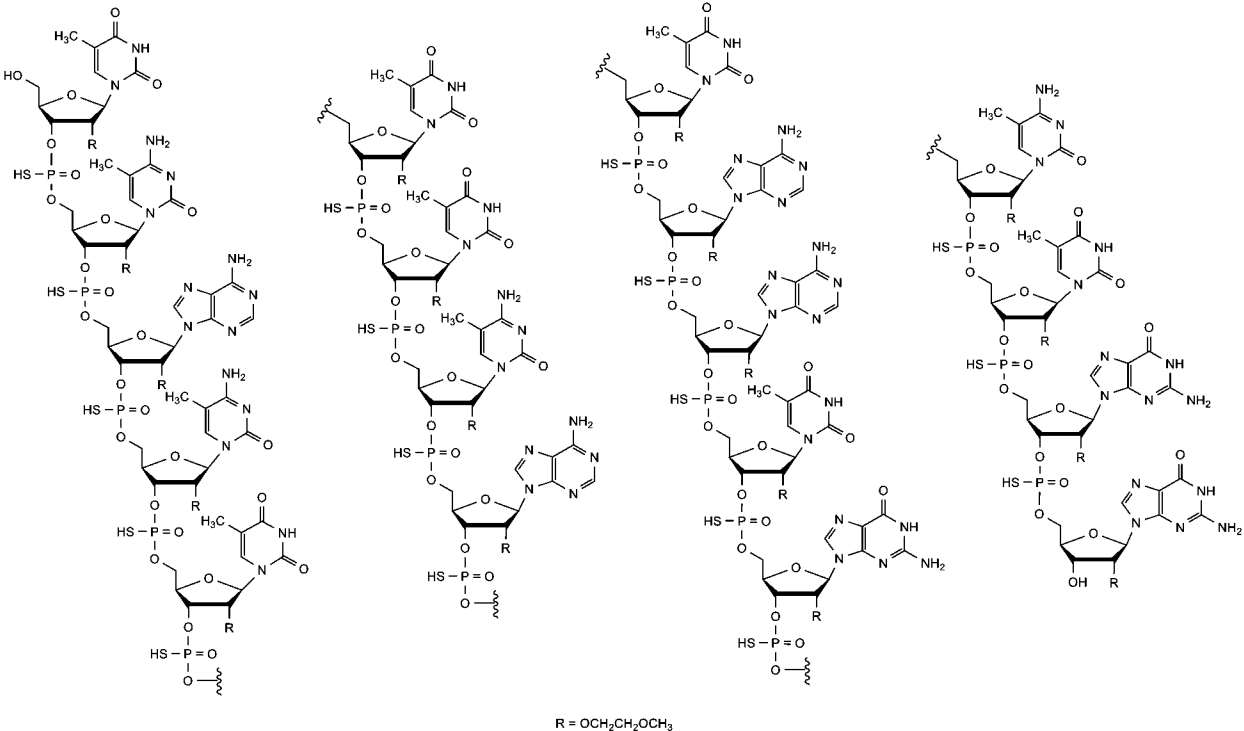
【0012】 在一些情況下，第二負荷劑量在投與第一負荷劑量後約 14 天投與。
在一些情況下，第二負荷劑量在投與第一負荷劑量後 14 天投與。

【0013】 在某些情況下，上述方法還包含藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與第三負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第三負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與第二負荷劑量後約 10 至 20 天(例如約 10 至 18 天、約 12 至 16 天或約 14 天)投與；及一或多次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該投與在投與第三負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)開始，之後約每 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 反義化合物。在一些情況下，第二負荷劑量在投與第一負荷劑量後約 14 天投與，且第三負荷劑量在投與第二負荷劑量後約 14 天投與。在某些情況下，第二負荷劑量在投與第一負荷劑量後 14 天投與，且第三負荷劑量在投與第二負荷劑量後 14 天投與。

【0014】 在一些情況下，上述方法還包含藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與第三負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第三負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與第二負荷劑量後約 10 至 20 天(例如約 10 至 18 天、約 12 至 16 天或約 14 天)投與；第四負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第四負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與第三負荷劑量後約 10 至 20 天(例如約 10 至 18 天、約 12 至 16 天或約 14 天)投與；及一或多次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該投與在投與第四負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)開始，之後約每 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 反義化合物。在一些情況下，第二負荷劑量在投與第一負荷劑量後約 14 天投與，第三負荷劑

量在投與第二負荷劑量後約 14 天投與，且第四負荷劑量在投與第三負荷劑量後約 14 天投與。在其他情況下，第二負荷劑量在投與第一負荷劑量後 14 天投與，第三負荷劑量在投與第二負荷劑量後 14 天投與，且第四負荷劑量在投與第三負荷劑量後 14 天投與。

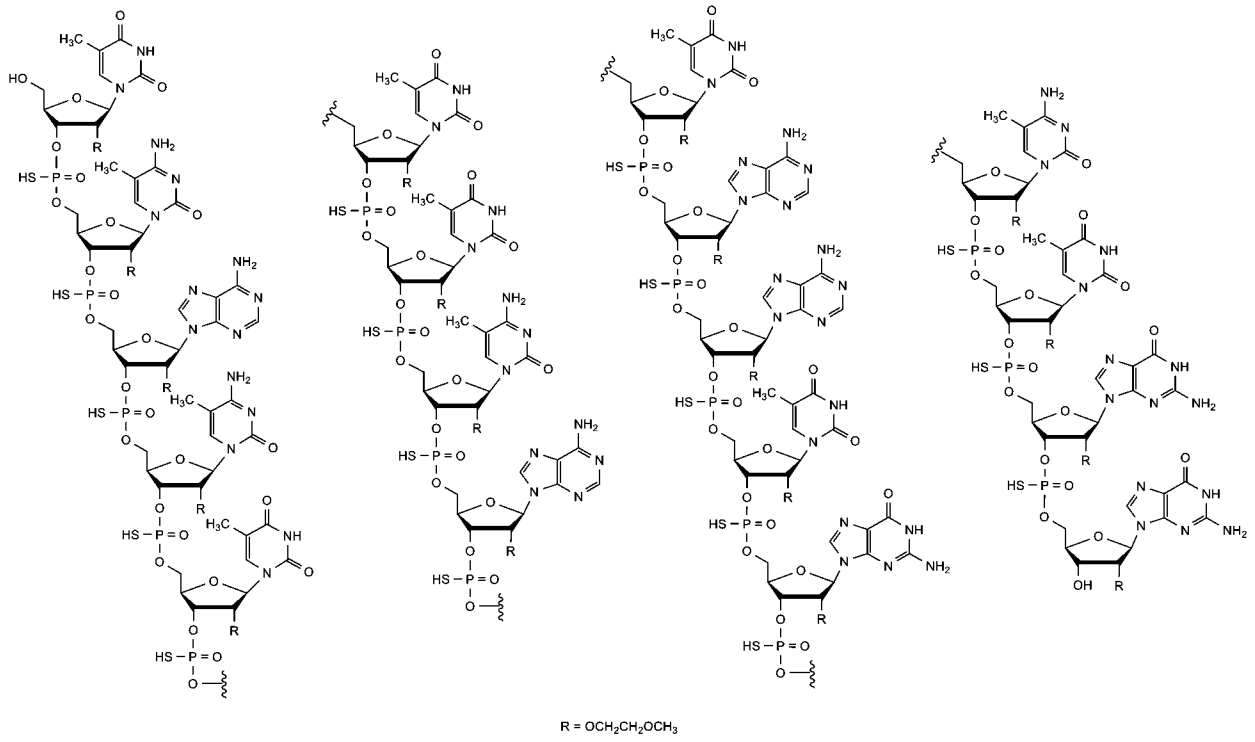
【0015】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療有需要之人類個體之 SMA 的方法。該方法涉及向人類個體投與具有以下結構之反義化合物：



或其鹽。先前投與所治療之人類個體一或多次劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 反義化合物。該方法涉及藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與等效於約 12 mg 反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)投與；及一或多次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該投與在投與負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)開始，之後約每 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)繼續一次，其中各維持劑量等效

於約 28 mg 反義化合物。

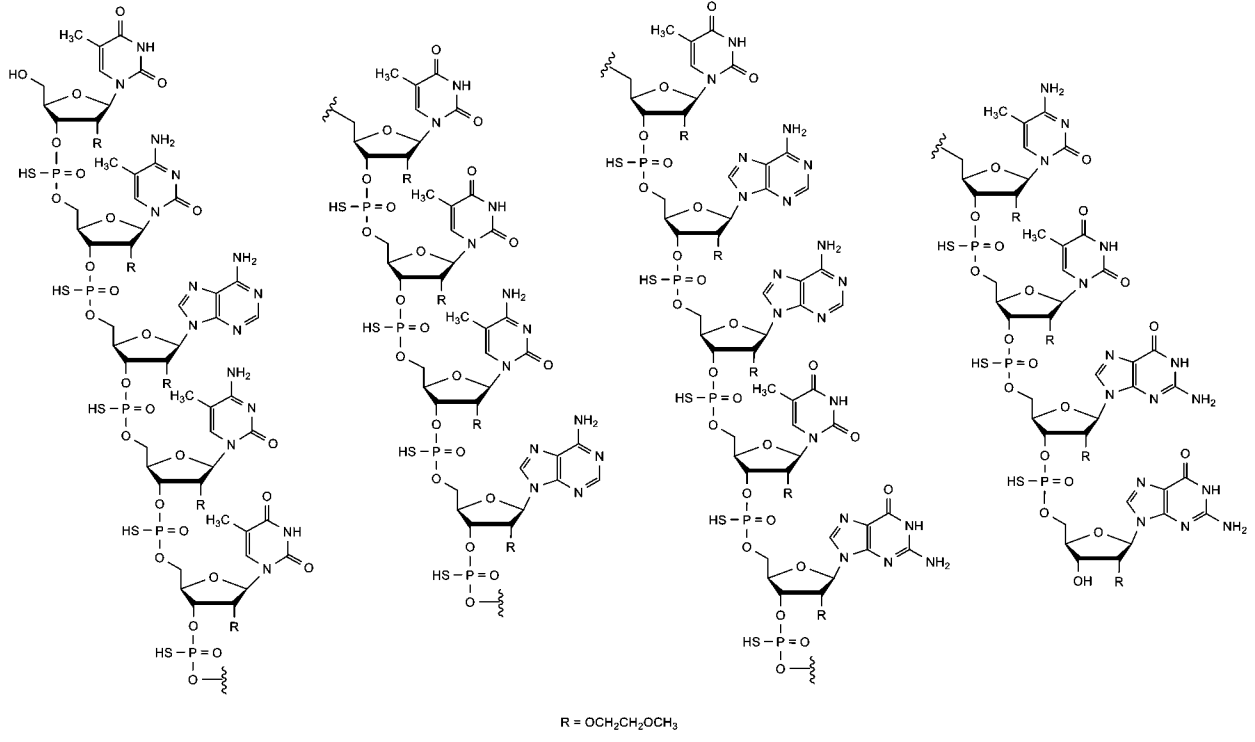
【0016】 在另一態樣中，本揭露係關於一種用於提高如下人類個體中含有外顯子 7 之 SMN2 mRNA 之水準的方法，該人類個體具有與 SMN 蛋白缺乏相關之染色體 5q 突變。該方法涉及向人類個體投與具有以下結構之反義化合物：



或其鹽。先前投與該人類個體一或多次劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 反義化合物。該方法涉及藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與負荷劑量之所述反義化合物或其鹽，該負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與等效於約 12 mg 反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)投與；及一或多次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該投與在投與負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)開始，之後約每 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 反義化合物。

【0017】 在另一態樣中，提供一種用於治療有需要之人類個體之脊髓性肌萎

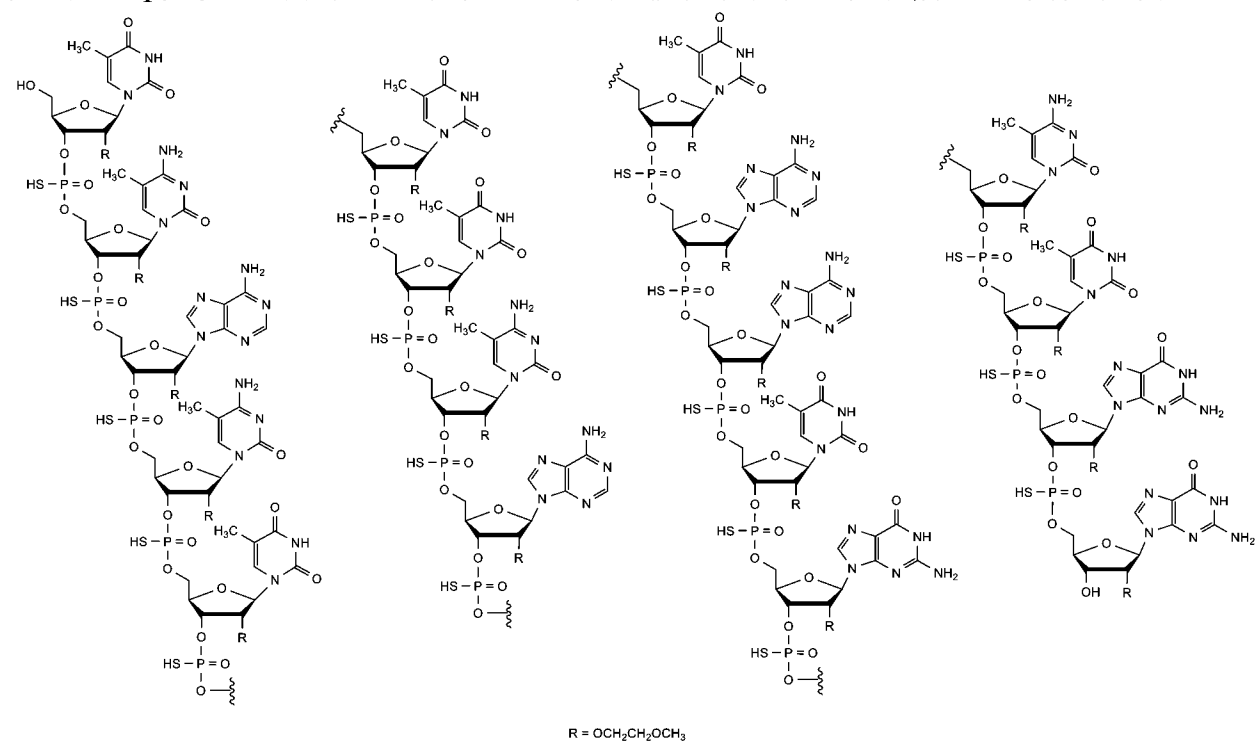
縮(SMA)的方法。該方法涉及向人類個體投與具有以下結構之反義化合物：



或其鹽。先前投與該人類個體一或多次劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 反義化合物。該方法涉及藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與：第一負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第一負荷劑量等效於約 28 mg 反義化合物，在投與等效於約 12 mg 反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)投與；第二負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與第一負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)投與；及一或多次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該投與在投與第二負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)開始，之後約每 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 反義化合物。

【0018】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於提高如下人類個體中含有外顯子 7 之 SMN2 mRNA 之水準的方法，該人類個體具有與 SMN 蛋白缺乏相關之

染色體 5q 突變。該方法包含向人類個體投與具有以下結構之反義化合物：



或其鹽。先前投與該人類個體一或多次劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 反義化合物。該方法涉及藉由鞘內注射(例如鞘內彈丸注射)向人類個體投與：第一負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第一負荷劑量等效於約 28 mg 反義化合物，在投與等效於約 12 mg 反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)投與；第二負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，在投與第一負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)投與；及一或多次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該投與在投與第二負荷劑量後約 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)開始，之後約每 3 至 6 個月(例如約 4 至 5 個月；或約 4 個月)繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 反義化合物。

【0019】 在一些情況下，先前投與人類個體至少四次(例如 4、5、6、7、8、9、10)、至少五次、至少六次、至少七次、至少八次、至少九次或至少十次劑量之

本文所述之反義化合物或其鹽，其中至少四、五、六、七、八、九或十次先前投與劑量中之每一者等效於約 12 mg 反義化合物。

【0020】 在所有上述方法之一些情況下，人類個體患有 I 型 SMA；II 型 SMA；III 型 SMA；或 IV 型 SMA。在其他情況下，人類個體為 SMA 之症狀前個體。

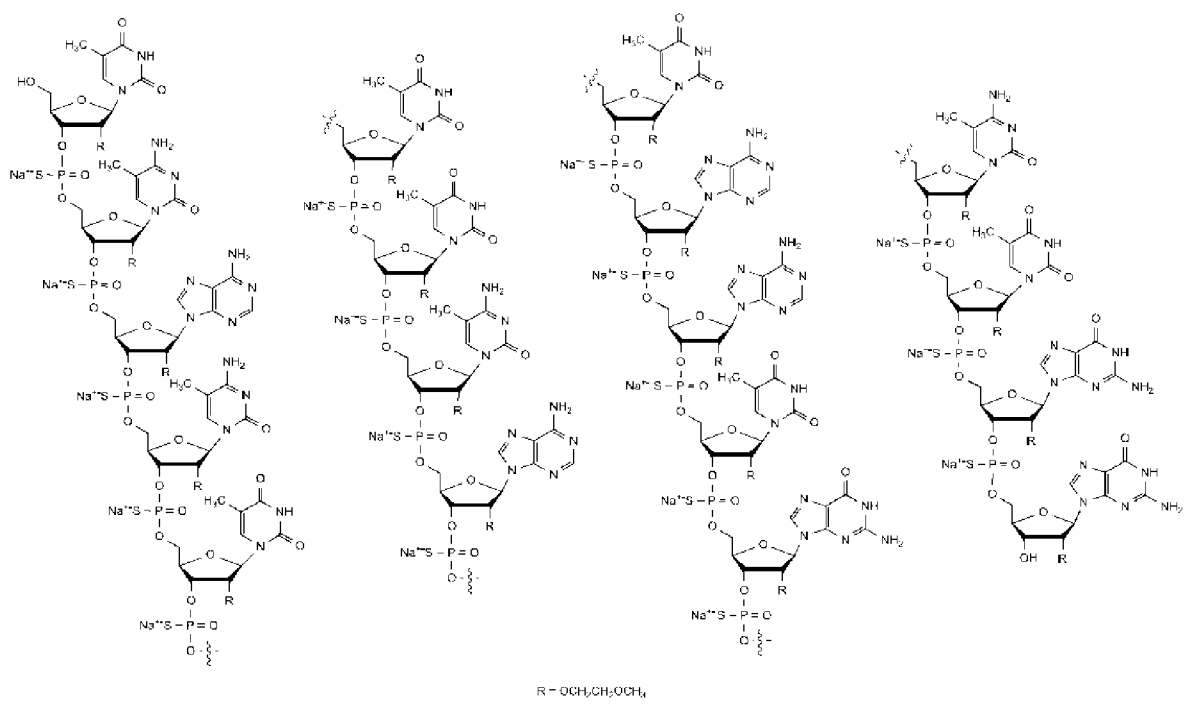
【0021】 在一些情況下，使用脊髓麻醉針投與人類個體本文所述之反義化合物或其鹽。

【0022】 在一些情況下，以 5.0 mL 之注射體積投與本文所述之反義化合物或其鹽。

【0023】 在一些情況下，將本文所述之反義化合物或其鹽溶於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中。在其他情況下，將本文所述之反義化合物或其鹽溶於人工腦脊髓液(aCSF)中。

【0024】 在某些情況下，反義化合物之鹽為鈉鹽。

【0025】 在一種情況下，反義化合物之鹽具有以下結構：



【0026】 在本文所述方法之一些實施例中，該方法還包含在治療開始之前及/

或之後偵測人類個體之神經絲水準的步驟。神經絲之水準可用於例如判定投與本文所述之反義化合物或其鹽的個體是否對該治療有反應，且確定該個體之適當未來治療。

【0027】 在一實施例中，該方法需要(i)量測在治療開始前獲自人類個體之第一生物學樣品中的第一神經絲水準；(ii)根據本文所述方法中之任一者向人類個體投與本文所述之反義化合物或其鹽；及(iii)量測在投與至少一次負荷劑量後獲自人類個體之後續(例如第二)生物學樣品中的神經絲水準

【0028】 在一實施例中，該方法需要(i)量測在治療開始前獲自人類個體之第一生物學樣品中的第一神經絲水準；(ii)根據本文所述方法中之任一者向人類個體投與本文所述之反義化合物或其鹽；及(iii)量測在投與所有負荷劑量後獲自人類個體之後續(例如第二)生物學樣品中的神經絲水準。

【0029】 在一實施例中，該方法需要(i)量測在治療開始前獲自人類個體之第一生物學樣品中的第一神經絲水準；(ii)根據本文所述方法中之任一者向人類個體投與本文所述之反義化合物或其鹽；及(iii)量測在投與所有負荷劑量及至少一次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽後獲自人類個體之後續(例如第二)生物學樣品中的神經絲水準。

【0030】 在一實例中，後續(例如第二)神經絲水準低於第一神經絲水準(例如與第一神經絲水準相比，第二神經絲水準降低至少 50%)，且該方法還包含以本文所述之各別給藥間隔投與各自如本文所述之另一負荷劑量或另一維持劑量。

【0031】 在另一實例中，後續(例如第二)神經絲水準等於或高於第一神經絲水準，且該方法還包含向人類個體投與其他劑量之如本文所述之反義化合物或其鹽，其中與量測後續(例如第二)神經絲水準前投與之最後一次劑量相比，反義化合物或其鹽之其他劑量中之每一者的劑量增加及/或給藥間隔縮短。

【0032】 在一些實施例中，神經絲為神經絲重鏈(NF-H，例如 pNF-H)、中鏈/中間鏈(NF-M)或輕鏈(NF-L)。

【0033】 在一些實施例中，第一及第二生物學樣品為血液、血清、血漿或腦脊髓液。

【0034】 在量，例如約 X mg 之情形下，術語「約」意謂 $\pm 10\%$ ，因此「約 50 mg」涵蓋 45 mg 至 55 mg。在 X 天之情形下，術語「約」意謂 ± 3 天，因此「約 10 天」涵蓋 7 至 13 天。在 X 個月之情形下，術語「約」意謂 ± 1 週，因此「約 4 個月」涵蓋 4 個月標記之前及之後一週。

【0035】 除非另外定義，否則本文使用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬技術之一般技術者通常所理解相同之含義。儘管與本文所述之方法及材料類似或等效的方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但下文描述例示性方法及材料。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用之方式併入本文中。假若衝突，則將以本申請案(包括定義)為準。材料、方法及實例僅為說明性的且並非旨在限制。

【0036】 本發明之其他特徵及優點將自以下實施方式及申請專利範圍顯而易知。

【圖式簡單說明】

【0037】 圖 1 展示 CSF C₆與 CHOP-INTEND (自基線之變化)之間的關係，其中 E₀ 及 E_{max} 固定(E = 功效)。虛線(長)、實線及虛線(短)代表當 E_{max} 分別固定為 10、25 及 40 時之預測 PK/PD 關係。基於 10 個 CSF C₆值分位數對觀測數據進行劃分。空心圓及實心圓分別代表 CHOP-INTEND 自基線之平均觀測及預測變化。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0038】 本申請案主張 2019 年 7 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/876,360 號之優先權，該案之內容以全文引用之方式併入本文中。

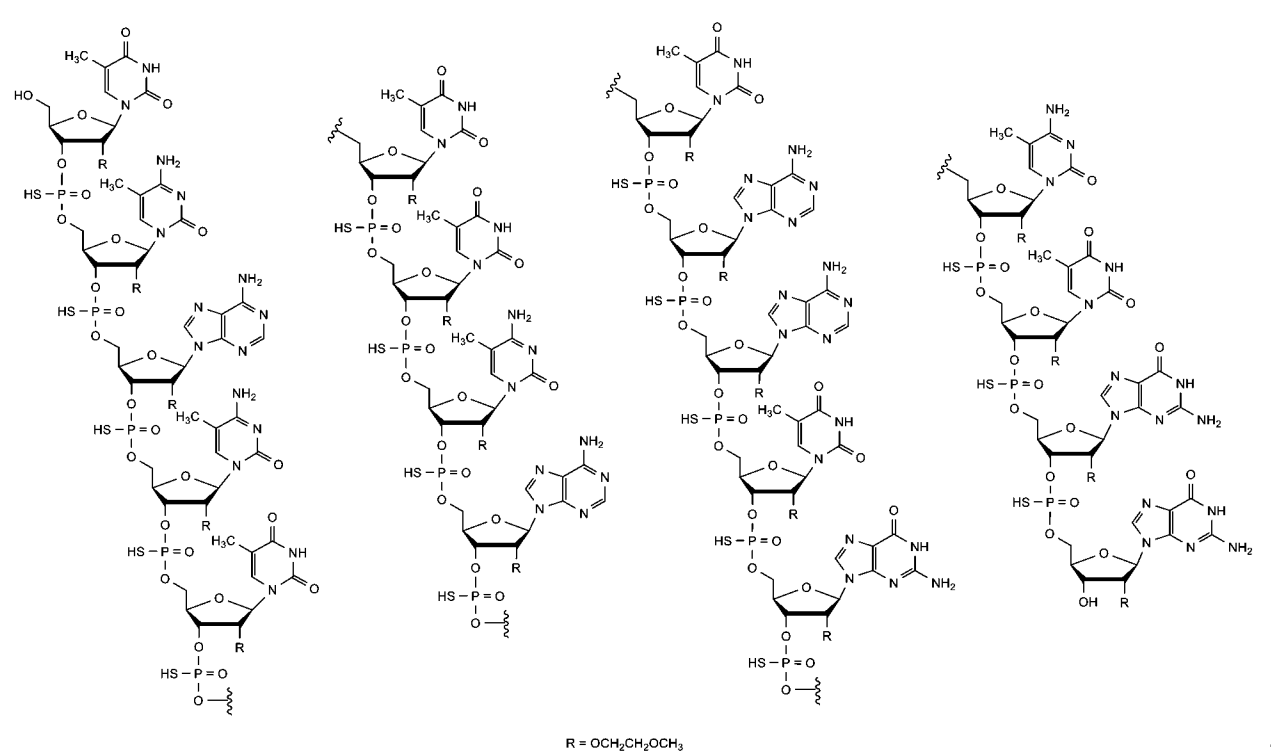
【0039】 本揭露係關於使用反義化合物或其鹽之各自如本文所述之有效劑量方案治療或預防 SMA 之方法。該等方法可用於治療及/或預防小兒及成人患者之 SMA。

【0040】 在反義藥物暴露高於用當前 SPINRAZA®給藥方案所達到之濃度的情況下，患有 SMA (I 型、II 型、III 型、IV 型及症狀前)之患者之運動功能及運動里程碑發展可達到較大改良。

反義化合物

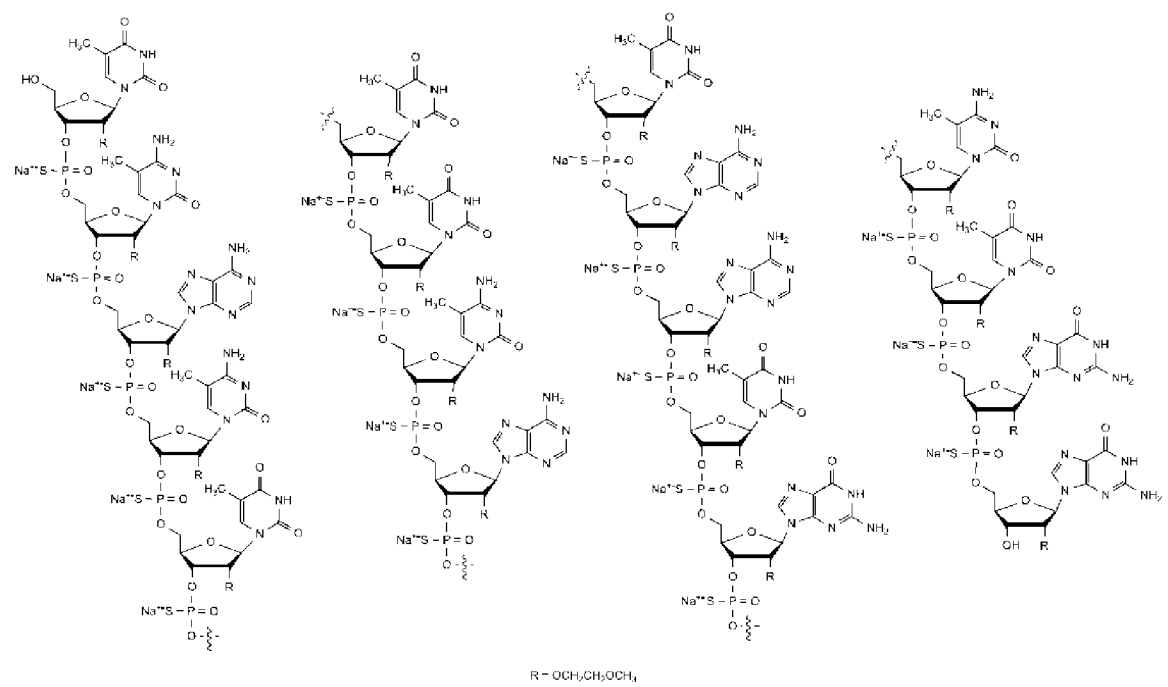
【0041】 用於本發明之例示性反義化合物具有核鹼基序列：TCACTTTCATAATGCTGG (SEQ ID NO: 1)，其中各核苷具有 2'-O-(2-甲氧基乙基)(MOE)修飾；寡核苷酸之各核苷間鍵為硫代磷酸酯鍵；且序列中之各「C」為 5-甲基-胞嘧啶。

【0042】 此反義化合物之游離酸形式(亦稱為諾西那生(nusinersen))如下所示：



【0043】 在一些情況下，使用此反義化合物之鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些情況下，鹽可為鈉(亦稱為諾西那生鈉或諾西那生鈉鹽)。在其他情況下，鹽可為鉀。

【0044】 此反義化合物之例示性鹽如下所示：



【0045】 反義化合物為諾西那生，且其鈉鹽為諾西那生鈉或諾西那生鈉鹽。

2.40 mg 的諾西那生等效於 2.53 mg 諾西那生鈉鹽。等效於 50 mg 諾西那生之諾西那生鈉之劑量為 52.71 mg 諾西那生鈉鹽。等效於 28 mg 諾西那生之諾西那生鈉之劑量為 29.52 mg 諾西那生鈉鹽。等效於 12 mg 諾西那生之諾西那生鈉之劑量為 12.65 mg 諾西那生鈉鹽。

【0046】 反義化合物或其鹽可製備為用於藉由鞘內投與注射之溶液。

【0047】 本文所述之反義化合物可用於治療或預防有需要之人類個體之 SMA。在一些情況下，SMA 為 I 型 SMA。在其他情況下，SMA 為 II 型 SMA。在某些情況下，SMA 為 III 型 SMA。在一些情況下，SMA 為 IV 型 SMA。在其他情況下，人類個體為 SMA 之症狀前個體。

醫藥組成物

【0048】 本揭露還提供包含本文所述之反義化合物或其鹽的醫藥組成物。在某些情況下，此類醫藥組成物包含無菌鹽水溶液及反義化合物或其鹽，或由該等成分組成。在一些情況下，此類醫藥組成物為無菌緩衝等滲溶液。在一些情況下，醫藥組成物無防腐劑。

【0049】 本文所述之反義化合物或其鹽可與醫藥學上可接受之活性及/或惰性物質混合以製備醫藥組成物或調配物。用於調配醫藥組成物之組成物及方法取決於多種標準，包括但不限於投與途徑、疾病程度或欲投與之劑量。

【0050】 反義化合物或其鹽可藉由將此類化合物與醫藥學上可接受之合適稀釋劑或載劑組合而用於醫藥組成物中。在某些情況下，醫藥學上可接受之稀釋劑為磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在某些實施例中，醫藥學上可接受之稀釋劑為人工腦脊髓液(aCSF)。

【0051】 在某些實施例中，aCSF 調配物之 pH 為 7.2。必要時，混配期間可用鹽酸或氫氧化鈉調節組成物之 pH。在一些情況下，醫藥組成物包含濃度為約 10.0

mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在某些情況下，醫藥組成物包含濃度為 10.0 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在其他情況下，醫藥組成物包含濃度為約 5.6 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，醫藥組成物包含濃度為 5.6 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在某些情況下，醫藥組成物包含濃度為 3.6 mg/mL 至 10.0 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在其他情況下，醫藥組成物包含濃度為 4.8 mg/mL 至 10.0 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在仍其他情況下，醫藥組成物包含濃度為 5.6 mg/mL 至 10.0 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。

【0052】 在一些情況下，醫藥組成物包含約 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，醫藥組成物包含 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在其他情況下，醫藥組成物包含約 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，醫藥組成物包含 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，醫藥組成物於 PBS 或 aCSF 中調配。在某些情況下，醫藥組成物經調配以用於鞘內投與。

【0053】 在一種情況下，本揭露係關於一種醫藥組成物，其在 5 mL 體積之醫藥賦形劑(例如 CSF、PBS)中包含 50 mg 本文所揭露之反義化合物或其鹽，使得反義化合物濃度為 10 mg/mL。在某些情況下，醫藥組成物經調配以用於鞘內投與(例如鞘內彈丸注射)。

【0054】 在另一情況下，本揭露係關於一種醫藥組成物，其在 5 mL 體積之醫藥賦形劑(例如 CSF、PBS)中包含 28 mg 本文所揭露之反義化合物或其鹽，使得反義化合物濃度為 5.6 mg/mL。在某些情況下，醫藥組成物經調配以用於鞘內投與(例如鞘內彈丸注射)。

【0055】 包含反義化合物之醫藥組成物涵蓋任何醫藥學上可接受之鹽、酯或此類酯之鹽。因此，例如，亦揭露反義化合物之醫藥學上可接受之鹽、前藥、此類前藥之醫藥學上可接受之鹽，及其他生物等效物。醫藥學上可接受之合適鹽包括但不限於鈉及鉀鹽。

治療方法

【0056】 本揭露係關於一種治療或預防人類個體之脊髓性肌萎縮(SMA)的方法。在一種情況下，SMA 為 I 型 SMA。在另一情況下，SMA 為 II 型 SMA。在仍另一情況下，SMA 為 III 型 SMA。在另一情況下，SMA 為 IV 型 SMA。在某些情況下，人類個體為 SMA 之症狀前個體。

【0057】 本揭露亦提供一種增加如下人類個體中 SMN2 信使核糖核酸(mRNA)轉錄本中外顯子 7 之包括及全長 SMN 蛋白之產生的方法，該人類個體缺少 SMN1 基因之兩個功能拷貝。

【0058】 還關於一種增加如下人類個體中 SMN2 信使核糖核酸(mRNA)轉錄本中之外顯子 7 包括的方法，該人類個體具有引起功能性 SMN 蛋白缺乏之 SMN1 基因突變。

【0059】 另外，本揭露係關於一種用於提高如下人類個體中含有外顯子 7 之 SMN2 mRNA 之水準的方法，該人類個體具有與 SMN 蛋白缺乏相關或引起 SMN 蛋白缺乏之染色體 5q 突變。該人類個體可具有純合基因缺失、取代或可為複合雜合子。

【0060】 該等方法涉及向有需要之人類個體投與本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。人類個體可為成人或兒童。

【0061】 在一種情況下，藉由注射入人類個體之鞘內空間來投與人類個體可用於治療 SMA 之劑量的反義化合物或其醫藥學上可接受之鹽。鞘內投與可藉由

腰椎穿刺(即抽脊髓)進行。可藉由彈丸注射投與。在一種情況下，藉由鞘內彈丸注射投與。

【0062】 在一種情況下，向人類個體投與之反義化合物包含 SEQ ID NO:1 中所闡述之核鹼基序列或由該核鹼基序列組成，其中寡核苷酸之各核苷間鍵為硫代磷酸酯鍵，寡核苷酸之各核苷為 2'-MOE 核苷，且各 C 為 5-甲基胞嘧啶。

【0063】 在某些情況下，當個體小於一週齡時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體小於一個月齡時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體小於 3 個月齡時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體小於或等於 6 個月齡時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體大於 6 個月齡時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體小於一歲時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體小於 2 歲時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體小於 15 歲時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體大於 15 歲時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體年齡為 1 至小於 18 歲時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，當個體為 18 歲或更大時，投與第一劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。

【0064】 在某些情況下，人類個體之 SMN2 拷貝數為 1。在其他情況下，人類個體之 SMN2 拷貝數為 2。在一些情況下，人類個體之 SMN2 拷貝數為 3。在其他情況下，人類個體之 SMN2 拷貝數為 4。在某些情況下，人類個體之 SMN2 拷貝數為 5。

【0065】 在一些情況下，以鞘內彈丸注射劑之形式投與本文所述之反義化合

物或其鹽。在一些情況下，以單次鞘內彈丸腰椎穿刺注射劑之形式投與本文所述之反義化合物或其鹽。在某些實施例中，鞘內彈丸腰椎穿刺注射劑之體積為 5 mL。

給藥方案

【0066】 本揭露係關於用於治療或預防 SMA 之本文所述之反義化合物或其鹽的提高或高劑量方案。在一些情況下，用於治療或預防 SMA 之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)之劑量等效於大於 12 mg 且小於或等於 50 mg 本文所述之反義化合物。在某些情況下，用於治療或預防 SMA 之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)之劑量等效於約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49 或約 50 mg 本文所述之反義化合物。在其他情況下，用於治療或預防 SMA 之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)之劑量等效於 13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 mg 本文所述之反義化合物。在某些實施例中，以 5 mL (例如 aCSF 或 PBS)之體積投與(例如鞘內)劑量。在一些情況下，藉由彈丸注射劑投與劑量。在一種情況下，藉由鞘內彈丸注射劑投與劑量。

【0067】 在一些情況下，以 5 mL 劑量體積投與有需要之人類個體本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 18 至 50 mg 反義化合物。在其他情況下，以 5 mL 劑量體積投與有需要之人類個體本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 24 至 50 mg 反義化合物。在某些情況下，以 5 mL 劑量體積投與有需要之人類個體本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 28 至 50 mg 反義化合

物。在仍另一情況下，以 5 mL 劑量體積投與有需要之人類個體本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 50 mg 反義化合物。在一些情況下，藉由彈丸注射劑投與該劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在一種情況下，藉由鞘內彈丸注射劑投與該劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，投與在 aCSF 或 PBS 中之本文所述之反義化合物或其鹽。

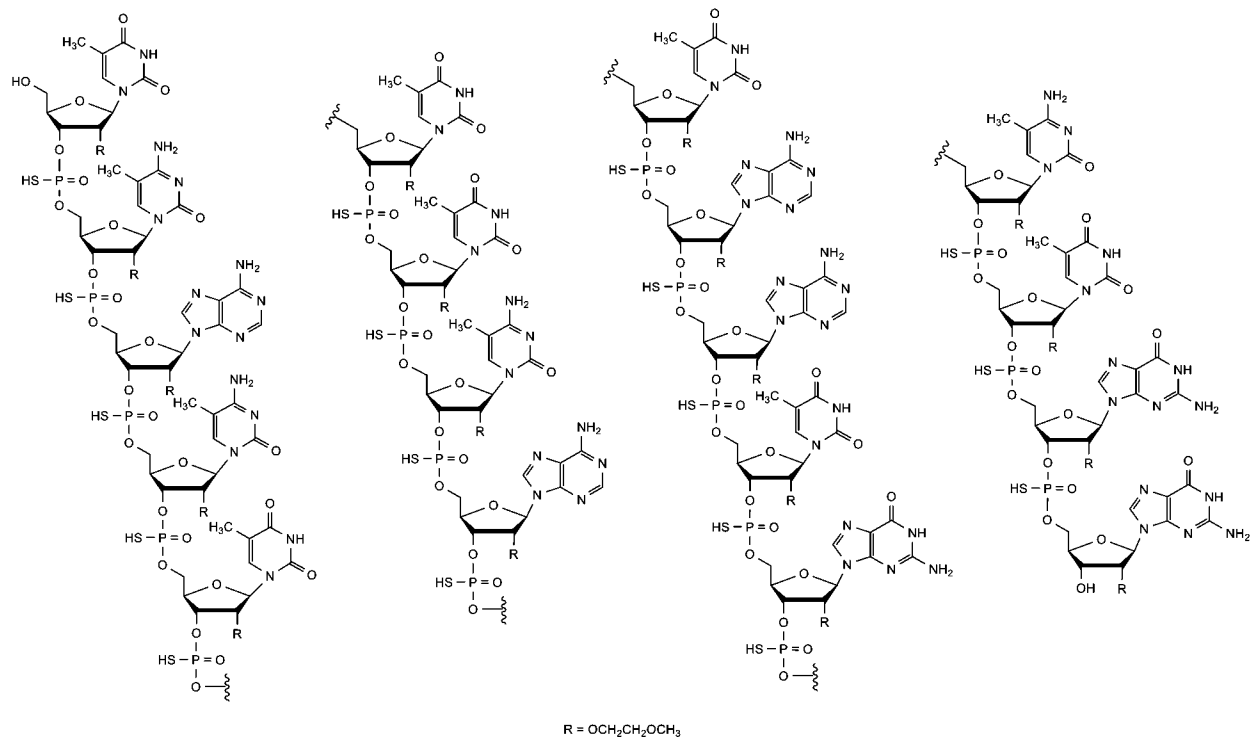
【0068】 給藥方案可包含向人類個體投與(例如鞘內)至少兩次(例如 2、3、4、5 次)、約兩次或兩次負荷劑量之用於治療或預防 SMA 的本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)，該等負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，隨後投與維持劑量之用於治療或預防 SMA 的本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)，該等維持劑量等效於約 28 mg 反義化合物。在一些情況下，負荷劑量各自等效於 50 mg 本文所述之反義化合物。在一些情況下，維持劑量各自等效於 28 mg 本文所述之反義化合物。在一些情況下，負荷劑量間隔 10 至 20 天(例如間隔 10 至 18 天，間隔 12 至 16 天，每兩週一次)投與，且維持劑量在最後一次負荷劑量後 3 至 6 個月(例如 4 至 5 個月或約 4 個月)投與，之後每 3 至 6 個月投與一次。在一些情況下，投與兩次負荷劑量。在一些情況下，投與三次負荷劑量。在仍其他情況下，投與四次負荷劑量。在某些情況下，負荷劑量間隔 10 至 18 天投與，且維持劑量在最後一次負荷劑量後 3 至 6 個月投與，之後 3 至 6 個月投與。在一些情況下，負荷劑量間隔 12 至 16 天投與，且維持劑量在最後一次負荷劑量後 3 至 6 個月投與，之後 3 至 6 個月投與。在其他情況下，負荷劑量間隔 10 至 20 天(例如每兩週一次)投與，且維持劑量在最後一次負荷劑量後 3 至 6 個月投與，之後 3 至 6 個月投與。在某些情況下，負荷劑量間隔 14 天投與，且維持劑量在最後一次負荷劑量後 3 至 6 個月投與，之後 3 至 6 個月投與。在一些情況下，維持劑量在最後一次負荷劑量後 4 至 5 個月投與，之後 4 至 5 個月投與。在一

些情況下，維持劑量在最後一次負荷劑量後約 4 個月投與，之後約 4 個月投與。

在一些情況下，維持劑量在最後一次負荷劑量後 4 個月投與，之後 4 個月投與。

在一些情況下，投與至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次、至少六次、至少七次、至少八次、至少九次、至少 10 次、至少 11 次或至少 12 次維持劑量。

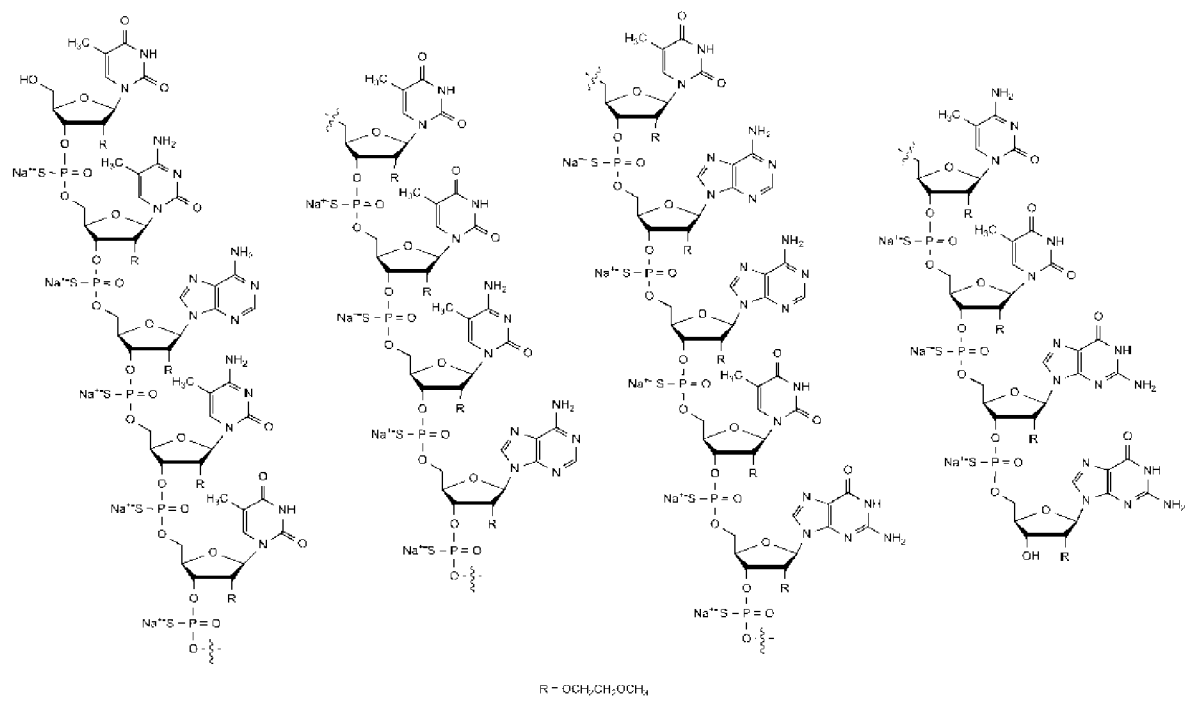
【0069】 在一實例中，投與有需要之人類個體負荷劑量之下述反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)：



其劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物。在一些情況下，間隔 10-20 天、10-18 天、12-16 天或約 14 天投與有需要之人類個體兩次負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)，其中負荷劑量各自等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物。在一些情況下，間隔 14 天投與有需要之人類個體兩次負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)，其中兩次負荷劑量各自等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物。在一些情況下，每兩週投與有需要之人類個體兩次負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)一次，其中兩次負荷劑量各自等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物。在一種情況下，在第 1 天投與有

需要之人類個體第一負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)，其劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物，且在第 15 天投與第二負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物。在一些情況下，再投與人類個體至少一次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其中維持劑量在投與第二負荷劑量後 3 至 6 個月、4 至 5 個月或約 4 個月投與。在某些情況下，在投與第一維持劑量後 3 至 6 個月、4 至 5 個月或約 4 個月再投與人類個體一或多次其他維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。在某些情況下，在投與第一維持劑量後 4 個月再投與人類個體一或多次其他維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽。

【0070】 在另一實例中，投與有需要之人類個體負荷劑量之下述反義化合物之鹽：

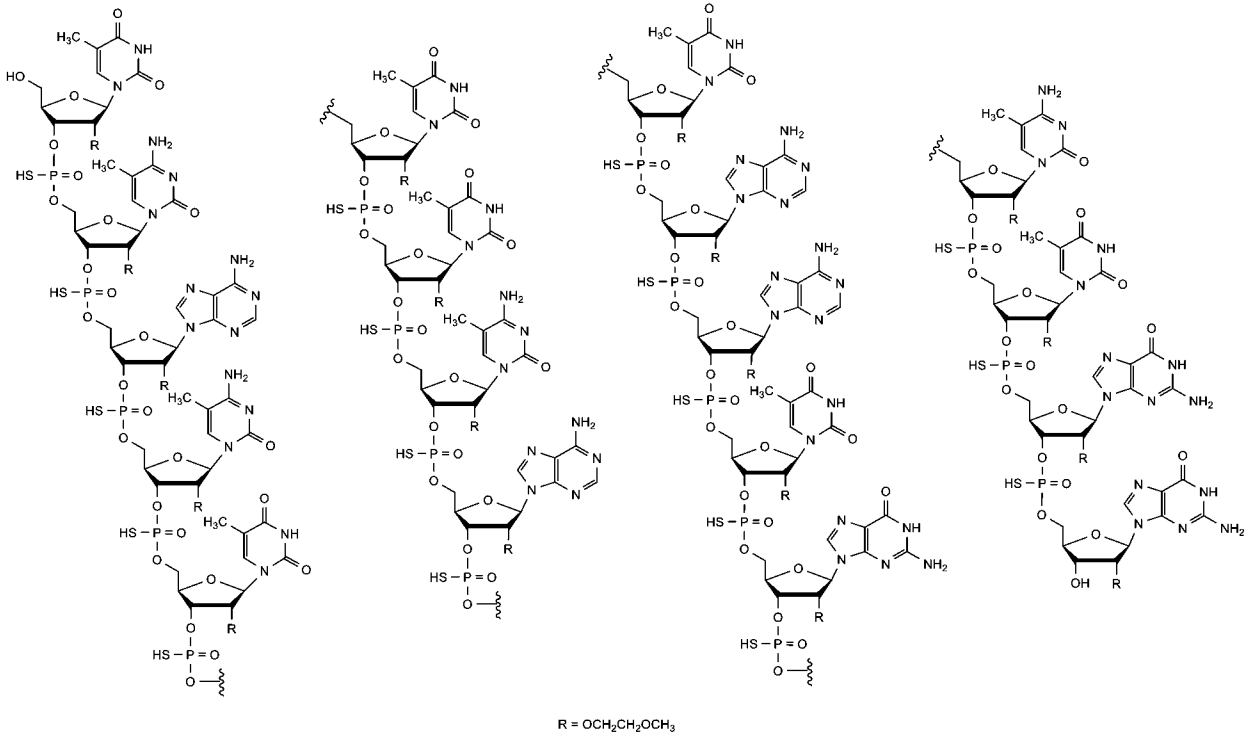


其劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物。在一些情況下，間隔 10-20 天、10-18 天、12-16 天或約 14 天投與有需要之人類個體兩次負荷劑量之鹽，其中負荷劑量各自等效於約 50 mg (例如 50 mg)反義化合物。在一些情況下，間隔 14

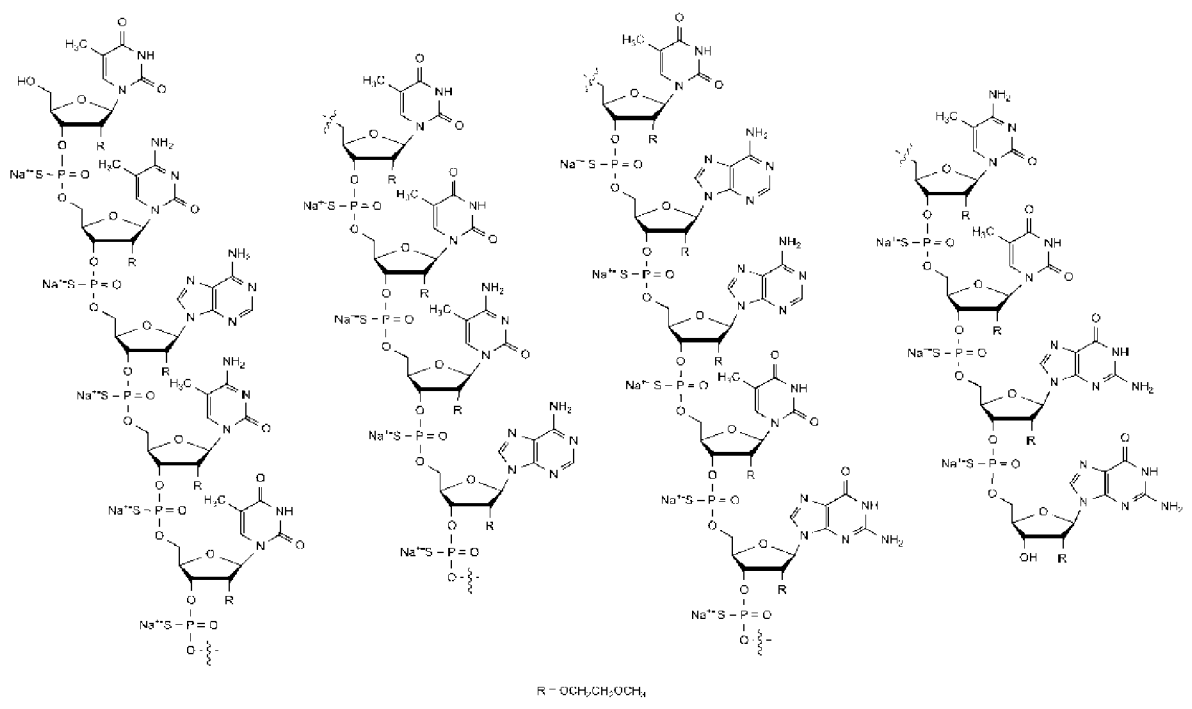
天投與有需要之人類個體兩次負荷劑量之反義化合物之鹽，其中兩次負荷劑量各自等效於約 50 mg (例如 50 mg) 反義化合物。在一些情況下，每兩週投與有需要之人類個體兩次負荷劑量之反義化合物之鹽一次，其中兩次負荷劑量各自等效於約 50 mg (例如 50 mg) 反義化合物。在一種情況下，在第 1 天投與有需要之人類個體第一負荷劑量之反義化合物之鹽，其劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg) 反義化合物，且在第 15 天投與第二負荷劑量之反義化合物之鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg) 反義化合物。在一些情況下，再投與人類個體至少一次維持劑量之反義化合物之鹽，其中維持劑量在投與第二負荷劑量後 3 至 6 個月、4 至 5 個月或約 4 個月投與。在某些情況下，在投與第一維持劑量後 3 至 6 個月、4 至 5 個月或約 4 個月再投與人類個體一或多次其他維持劑量之反義化合物之鹽。

【0071】 在一態樣中，在第 1 天投與有需要之人類個體(例如患有 SMA (I 型至 IV 型中之任一者)或症狀前)第一負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg) 反義化合物，在約第 15 天投與第二負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於約 50 mg (例如 50 mg) 反義化合物，在約第 135 天投與第一維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於約 28 mg (例如 28 mg) 反義化合物，且在第一維持劑量後約 120 天投與一或多次其他維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於約 28 mg (例如 28 mg) 反義化合物。在一種情況下，在第 1 天投與有需要之人類個體(例如患有 SMA (I 型至 IV 型中之任一者)或症狀前)第一負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 50 mg 反義化合物，在第 15 天投與第二負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 50 mg 反義化合物，在第 134 天-第 140 天中任一天投與第一維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量

等效於 28 mg 反義化合物，且在第一維持劑量後 253 天至 259 天投與一或多次其他維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 28 mg 反義化合物。在一些實施例中，反義化合物具有以下結構：

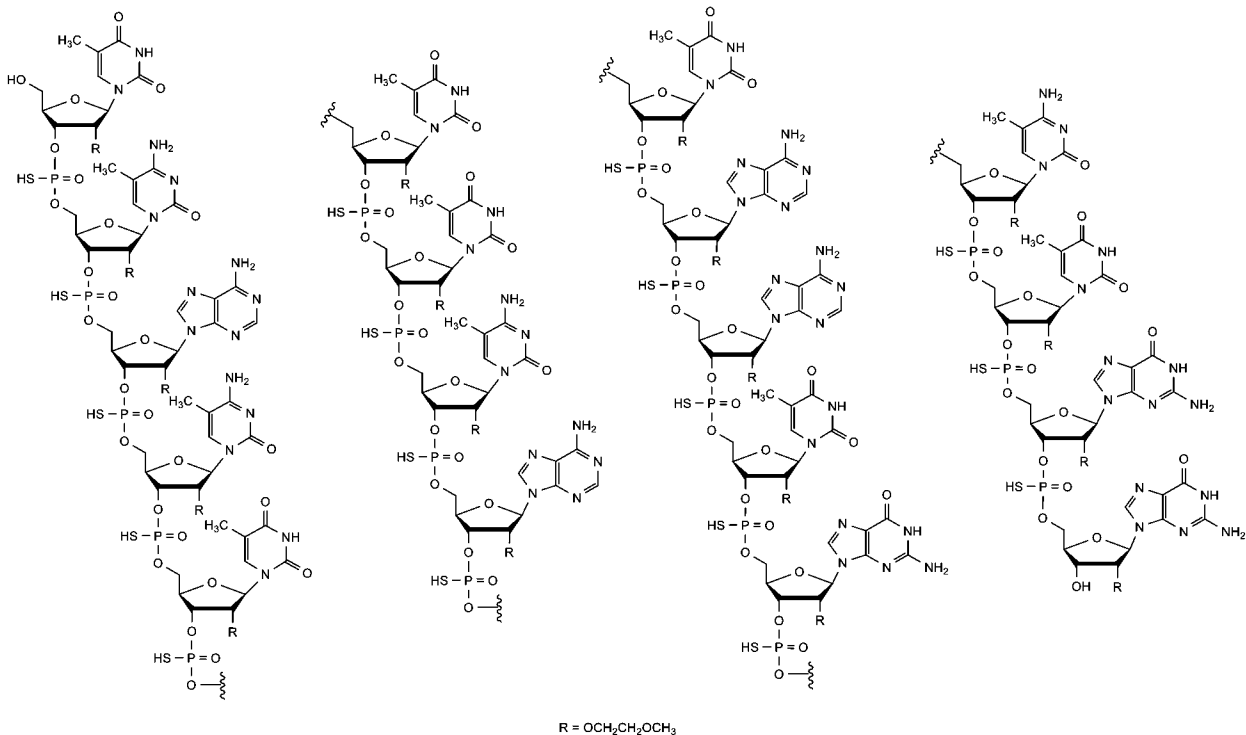


【0072】 在一些實施例中，反義化合物之鹽具有以下結構：

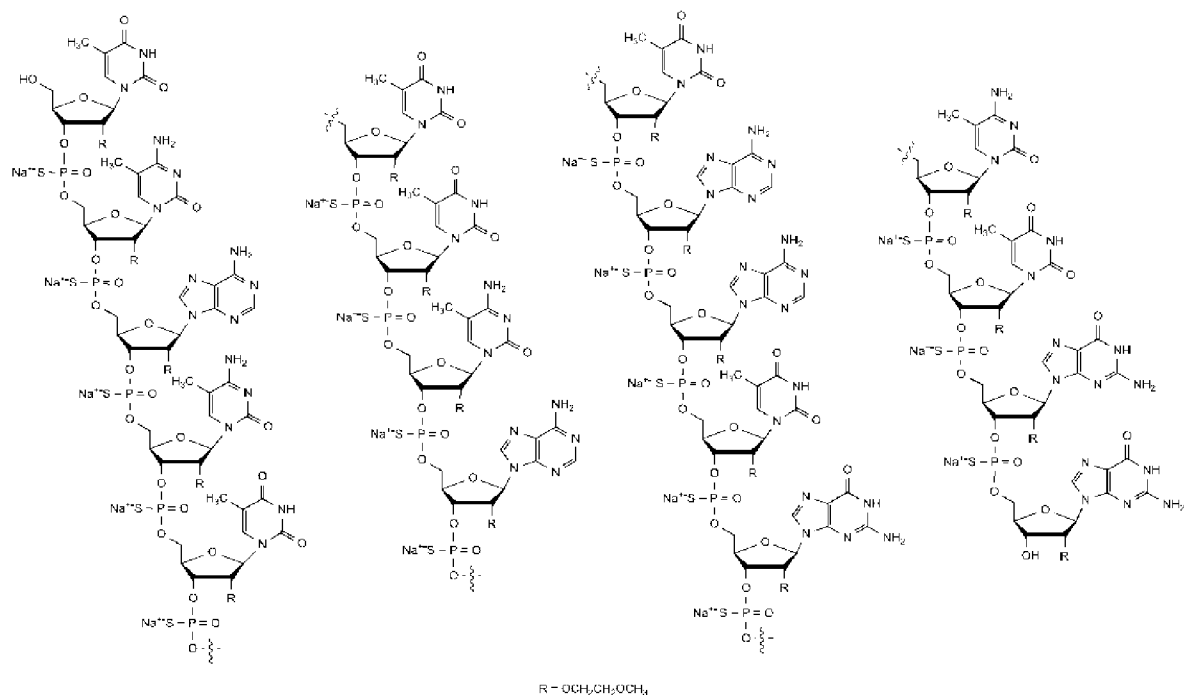


【0073】 在另一態樣中，本揭露係關於一種用於有需要之人類個體的滴定給

藥方案。此滴定(橋連)方案使得使用批准之 12 mg 本文所述之反義化合物或其鹽之方案的個體可有效地轉為允許增加 CSF 暴露之方案。在一種情況下，滴定給藥方案涉及向個體投與負荷劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該負荷劑量等效於約 50 mg 反義化合物，先前已投與該個體本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 12 mg 反義化合物。在一些情況下，負荷劑量為單次彈丸鞘內注射量。在一些情況下，在最後一次投與 12 mg 本文所述之反義化合物或其鹽後四個月投與 50 mg 負荷劑量。在一些情況下，在 12 mg 劑量後投與 50 mg 劑量，隨後投與 28 mg 劑量。在某些情況下，向個體投與一或多次維持劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，其劑量等效於 28 mg 反義化合物，在負荷劑量後約 4 個月開始。在一些情況下，個體在接受負荷劑量之前已接受至少一次、至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次或一次、二次、三次、四次或五次劑量之本文所述之反義化合物或其鹽，該等劑量等效於約 12 mg 反義化合物。在一些實施例中，反義化合物具有以下結構：



【0074】 在一些情況下，反義化合物之鹽具有以下結構：



【0075】 本文所述之劑量通常以約 5.0 mL 之體積提供。在一種情況下，劑量體積為 5.0 mL。在一些情況下，稀釋劑為 PBS。在其他情況下，稀釋劑為 aCSF。在某些情況下，以 10.0 mg/mL 之濃度向人類個體提供負荷劑量。在一些情況下，以 5.6 mg/mL 之濃度向人類個體提供維持劑量。

【0076】 該等劑量通常鞘內例如藉由腰椎穿刺來投與。該等劑量通常以鞘內注射劑(例如鞘內彈丸注射劑)之形式投與。

生物標誌物

【0077】 SMA 之生物標誌物以及診斷、預後、預測及藥效學動力學值有助於促進治療開始之時間選擇，確定對干預之反應，確定治療效果及評估長期結果。此類生物標誌物包括遺傳、表觀遺傳、蛋白質體學、電生理學及成像指標。本揭露係關於此類生物標誌物之用途，其用於促進與健康群體相比時疾病狀態之偵測，提供關於可能健康結果、疾病進展或復發風險之資訊，促進表現型嚴重程度之分層，鑒別對治療之可能反應者及患者群體，確認對療法之反應及/或監測治療功效。

【0078】 在一實施例中，生物標誌物為神經絲蛋白。神經絲為神經細胞中之主要細胞骨架成分，且不僅在賦予機械穩定性方面，而且在確定軸突口徑方面起作用。人類神經絲由三個蛋白亞單元構成：神經絲輕鏈(NF-L)、神經絲中鏈/中間鏈(NF-M)及神經絲重鏈(NF-H)。此等蛋白與其他中間絲亞單元蛋白具有相同基本結構。哺乳動物神經系統中之神經絲亦含有蛋白中連蛋白，且外周神經系統中之神經絲亦可含有蛋白外周蛋白。因此，如本文所用，「神經絲蛋白」是指 NF-H、NF-M、NF-L、中連蛋白或外周蛋白。SMA 生物標誌物可為 NF-H、NF-M、NF-L、中連蛋白及外周蛋白中之一或多者。在某些情況下，SMA 生物標誌物為磷酸化之 NF-H (pNF-H)。在某些情況下，SMA 生物標誌物為磷酸化之 NF-L。

【0079】 在 SMA 1 型、2 型及症狀前嬰兒之諾西那生臨床試驗中，血漿 pNf-H 將 SMA 個體與健康對照區分開。用諾西那生開始治療與 pNf-H 迅速下降，隨後穩定在接近健康對照之水準相關。因此，評估神經絲(例如 pNf-H 及/或 NfL)水準可為治療之前或期間有用之生物標誌物。

【0080】 神經絲水準可用於判定投與本文所述之反義化合物或其鹽的個體(例如人類)是否對治療產生反應。此可藉由如下方法來評估：在向個體投與治療前自個體獲得第一生物學樣品，且在向個體投與治療後獲得第二生物學樣品，及量測此類樣品中之神經絲水準(例如 NF-H、NF-M 或 NF-L)。在一種情況下，神經絲之水準為 pNF-H 之水準。

【0081】 在某些情況下，可在治療前之任何時間，例如在投與本文所述之反義化合物或其鹽前一週、數天、一天、數小時、一小時或少於一小時，自個體(例如人類)收集第一生物學樣品。類似地，可在投與治療後之任何時間，例如在投與本文所述之反義化合物或其鹽後少於一小時、一小時、數小時、一天、數天、

一週、數週、一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、6 個月、7 個月或 8 個月，自個體收集第二生物學樣品。開始治療後神經絲水準降低指示治療之有效性。在此類情況下，指示繼續治療療法(例如以與量測第二神經絲水準前投與之最後一次劑量相比相同或較少之量及與量測第二神經絲水準前投與之最後一次劑量相比相同或延長之給藥間隔投與其他劑量之反義化合物)。開始治療後未能降低神經絲水準指示需要改變治療之劑量及/或給藥間隔(例如以與量測第二神經絲水準前投與之最後一次劑量相比增加之量及/或縮短之給藥間隔投與其他劑量之反義化合物)或該治療缺乏有效性。在後一種情況下，可以建議停止治療，且考慮使用不同 SMA 療法。

【0082】 神經絲水準可藉由量測 RNA 或蛋白水準來評估。在一些情況下，測定 pNF-H 之水準。可使用此項技術中已知之任何方法諸如免疫檢定來量測所關注神經絲蛋白之濃度。此類方法之非限制性實例包括酶免疫檢定、放射免疫檢定、化學發光免疫檢定、電化學發光免疫檢定、乳膠濁度免疫檢定、乳膠光度免疫檢定、免疫層析檢定及西方印漬術。在某些實施例中，所關注蛋白之濃度藉由質譜法量測。

【0083】 在某些情況下，第一生物學樣品中之神經絲水準(例如 pNF-H)高於 300 pg/mL，高於 400 pg/mL，高於 500 pg/mL，高於 600 pg/mL，高於 700 pg/mL，高於 800 pg/mL，高於 900 pg/mL，高於 1,000 pg/mL，高於 1,500 pg/mL，高於 2,000 pg/mL，高於 3,000 pg/mL，高於 4,000 pg/mL 或高於 5,000 pg/mL。在某些實施例中，後續(例如第二)生物學樣品中量測之神經絲水準低於第一生物學樣品中量測之神經絲水準。在一些實施例中，後續(例如第二)生物學樣品中量測之神經絲水準展示相對於第一生物學樣品中量測之神經絲水準下降超過 30% (例如超過 31%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%

或 95%)。

【0084】 在另一實施例中，SMA 生物標誌物為 WO2011/032109 中所述彼等 SMA 生物標誌物中之任一者。

【0085】 在另一實施例中，SMA 生物標誌物為 WO2019197954 中所述彼等 SMA 生物標誌物中之任一者。

【0086】 在另一實施例中，SMA 生物標誌物為 WO2019/122125 中所述彼等 SMA 生物標誌物中之任一者。

【0087】 在另一實施例中，SMA 生物標誌物為 WO2019/147960 中所述彼等 SMA 生物標誌物中之任一者。

【0088】 在又另一實施例中，SMA 生物標誌物為 COMP、DPP4、SPP1、CLEC3B、VTN 及 AHSG 中之任一或多个者。

【0089】 在一些實施例中，由個體(例如人類)之樣品檢定以上討論之任何生物標誌物之組合。

套組

【0090】 本揭露還關於用於治療脊髓性肌萎縮之套組，該等套組包含本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，套組包含：至少一種醫藥組成物，其包含約 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)；及至少一種醫藥組成物，其包含約 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，套組包含：至少一種醫藥組成物，其包含 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)；及至少一種醫藥組成物，其包含 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，套組包含一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含約 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，套組包含一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例

如鈉鹽)。在其他情況下，套組包含一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含約 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，套組包含一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，醫藥組成物於 PBS 或 aCSF 中調配。在一些情況下，套組包含以 5 mL PBS 或 aCSF 稀釋之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，套組包含濃度為 10 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在一些情況下，套組包含濃度為 5.6 mg/mL 之本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)。在某些情況下，套組包含經調配以用於鞘內投與之醫藥組成物。在一些情況下，套組包含經調配以用於鞘內彈丸注射之醫藥組成物。

【0091】 在一種情況下，套組可包含本文所述之反義化合物或其鹽(例如鈉鹽)之凍乾形式、一定體積(例如 5 至 10 mL)之稀釋劑(例如 PBS、aCSF)、用於注射之注射器及/或使用說明書。

【0092】 在一種情況下，套組可包含至少一個含有 5 mL 醫藥組成物之單劑量小瓶，其中該醫藥組成物包含 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽，使得單劑量小瓶中之反義化合物濃度為 10 mg/mL。

【0093】 在一種情況下，套組可包含至少一個含有 5 mL 醫藥組成物之單劑量小瓶，其中該醫藥組成物包含 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽，使得單劑量小瓶中之反義化合物濃度為 5.6 mg/mL。在一些情況下，本文所述之套組還包含用於注射之注射器及/或使用說明書。

【0094】 在一種情況下，套組可包含(i)至少一個含有 5 mL 醫藥組成物之單劑量小瓶，其中該醫藥組成物包含 50 mg 本文所述之反義化合物或其鹽，使得單劑量小瓶中之反義化合物濃度為 10 mg/mL；及(ii)至少一個含有 5 mL 醫藥組成物之單劑量小瓶，其中該醫藥組成物包含 28 mg 本文所述之反義化合物或其鹽，

使得單劑量小瓶中之反義化合物濃度為 5.6 mg/mL。在一些情況下，本文所述之套組還包含用於注射之注射器及/或使用說明書。

【0095】 提供以下實例以更充分說明所主張之本發明，且不欲解釋為限制本發明之範圍。就提及特定材料而言，其僅出於說明之目的，且並非旨在限制本發明。熟習此項技術者可在不練習本發明能力下且在不背離本發明範圍下開發等效手段或反應物。

實例

實例 1：諾西那生群體 PK/PD 分析

【0096】 在患有 SMA 之個體的諾西那生臨床研究中，相較於在治療開始之時疾病持續時間較長之個體，在 SMA 症狀發作及診斷之前或之後不久接受治療之個體通常具有較佳結果。在嬰兒期發作型 SMA 研究中，在諾西那生治療之嬰兒中，大多數死亡發生在研究之前 2 個月內，在完成負荷劑量方案及達到穩態諾西那生濃度之前。鑒於與 I 型 SMA 相關之快速下降及早期治療之重要性，較快達到較高諾西那生濃度可進一步增強諾西那生之功效，且預防或進一步緩解患有 SMA 之患者的疾病進展。嬰兒期發作型 SMA 研究之結果以及患有晚期發作型 SMA 之個體的假對照研究的結果支持在疾病過程中較早達到治療濃度可賦予較大益處，因為在兩項研究中，在研究登記之時具有較短疾病持續時間之個體相較於具有較長疾病持續時間之個體具有較佳結果。

實例 2：暴露-反應關係

【0097】 在諾西那生臨床開發計劃期間，使用 14 名接受諾西那生之患有嬰兒期發作型 SMA 之個體的數據進行探索性暴露-反應分析。此分析之結果展現諾西那生 CSF 暴露與運動功能之間的統計學上顯著之正相關性。在於個體中達到運動里程碑中觀測到劑量相關之趨勢，其中與在第 1、15 及 85 天接受 6 mg 負

荷劑量之個體相比，接受 12 mg 負荷劑量之個體獲得較早且較大之改良。所有個體均在第 85 天後每 4 個月接受一次 12 mg 之維持劑量。在第 29 天左右 2 組之反應曲線開始分離，且隨著研究過程變得更寬。

【0098】 在患有嬰兒期發作型 SMA 之個體中亦觀測到運動功能之較大改良，該等個體接受較頻繁給藥(在第 1、15、29 及 64 天 12 mg 負荷劑量，且每 4 個月一次 12 mg 維持劑量)。

【0099】 在探索諾西那生暴露與臨床反應之間的關係的研究中，使用患有嬰兒期發作型 SMA 之個體(診斷或症狀發作時小於 6 個月齡之個體)的數據。進行分析以表徵諾西那生之定量 PK/PD 關係，且判定較高諾西那生暴露是否與嬰兒期發作型 SMA 群體之其他功效相關。總體而言，觀測 CSF $C_{\text{谷}}$ 與運動功能功效終點(CHOP-INTEND 自基線之變化)之間的 PK/PD 關係似乎遵循 E_{max} 關係(圖 1)。

【0100】 該模型之預測表明，23 ng/mL 之 CSF $C_{\text{谷}}$ 將達到最大觀測反應之 90%。此估計濃度為以 12 mg 之批准給藥方案達到之穩態觀測 CSF $C_{\text{谷}}$ (約 10 ng/mL)之約 2 倍。此等結果表明，增加之 CNS 暴露量(高達 20 ng/mL)可產生高於迄今進行之臨床研究中所觀測水準之臨床功效。此外，此較高臨床暴露得到現有臨床安全性及其他研究中所觀測之耐受性(最大平均[SD] CSF $C_{\text{谷}}$ 為 31.3 [24.8] ng/mL)以及非人類靈長類動物之臨床前安全性結果(數據未展示)的支持。

【0101】 由於晚期發作型群體中之有限數據及因所用較低頻率給藥方案所致之較低藥物暴露(在研究第 273 天為約 4.77 ng/mL)，上述 PK/PD 關係主要展現於嬰兒期發作型 SMA 群體中。然而，接受批准(更頻繁)之給藥方案的患有晚期發作型 SMA 之個體的 CSF $C_{\text{穀}}$ 濃度(在第 302 天為約 10 ng/mL)與同一研究中患有嬰兒期發作型 SMA 之個體(在第 302 天為 10.7 ng/mL)類似。預期在患有嬰兒期

發作型 SMA 之患者中所觀測之正 PK/PD 關係在 SMA 類型及具有類似疾病及藥物作用機制之患者年齡組中均相同。此得到來自另一研究之初步分析的支持，該分析展示，在接受 4 次 12 mg 負荷劑量之諾西那生，隨後每 4 個月接受一次 12 mg 維持劑量的患有嬰兒期或晚期發作型 SMA 之個體中，CSF C_{ss} 與總運動里程碑得分之間正相關(數據未展示)。

實例 3：負荷劑量最佳化

【0102】 進行 PK 模擬，其目的為鑑別以較少鞘內(IT)劑量較快速產生靶向較高藥物暴露(增加約 2 倍)的負荷給藥方案。此等模擬針對治療 2 年後之嬰兒期及晚期發作型 SMA 群體兩者進行，且基於用來自≤6 個月至 18 歲年齡之患有嬰兒期發作型、晚期發作型或症狀前 SMA 之患者的數據產生的群體 PK 模型。由於先前模型化指示 4 個月之給藥頻率可最佳地將達到之 CSF 濃度維持在穩態，故未對維持給藥頻率進行評價。

【0103】 使用 20 ng/mL 作為臨床 CSF C_{ss} 靶標濃度且使用來自 24 mg 諾西那生(4 次負荷劑量，隨後每 4 個月一次維持劑量)之預測 CSF PK 特徵作為參考給藥方案，進行模擬以評價使用更高劑量及降低之負荷劑量頻率的其他給藥方案。如上所述，未對維持給藥頻率進行額外評價，因為先前模型化展示每 4 個月一次之給藥頻率可最佳地將達到之 CSF 濃度維持在穩態。假設 PK 呈線性，則在治療 2 年後之嬰兒期及晚期發作型 SMA 群體兩者中使用自≤6 個月至 18 歲年齡範圍之患者產生的群體 PK 模型進行 PK 模擬。相對於參考給藥方案，鑑別出投與 3 次 28 mg 負荷劑量(每兩週一次)及 2 次 50 mg 負荷劑量(每兩週一次)兩者，各自隨後每 4 個月投與一次 28 mg 維持劑量，均能在負荷劑量期結束時較快速達到所要 CSF C_{ss}(約 20 ng/mL)。投與之 3 次 28 mg 負荷劑量之諾西那生(每兩週一次)的預測 CSF 最大濃度(C_{max})與參考給藥方案相當，而 50 mg 給藥方案

令人驚訝地超過參考給藥方案之預測 C_{max}。已進行評價 28 mg 及 50 mg 兩者之安全性的非人類靈長類動物安全性研究，且支持使用此等劑量。

實例 4：例示性給藥方案

- 以等效於 50 mg 諾西那生之劑量投與的第一負荷劑量之諾西那生鈉；
- 以等效於 50 mg 諾西那生之劑量投與的第二負荷劑量之諾西那生鈉，其中第二負荷劑量在投與第一負荷劑量後 10 至 20 天；10 至 18 天；12 至 16 天；或 14 天投與；
- 任選地，等效於 50 mg 諾西那生之劑量的第三及/或第四負荷劑量之諾西那生鈉，其中第三/第四負荷劑量在投與第二或第三負荷劑量後 10 至 20 天；10 至 18 天；12 至 16 天；或 14 天投與；
- 以等效於 28 mg 諾西那生之劑量投與的一或多次維持劑量之諾西那生鈉，其中一或多次維持劑量在投與最終負荷劑量後約 3 至 6 個月；4 至 5 個月；或 4 個月開始投與，之後約每 3 至 6 個月、4 至 5 個月或 4 個月繼續一次。

劑量體積：5 mL

稀釋劑：aCSF 或 PBS

投與：鞘內彈丸注射

實例 5：例示性給藥方案

【0104】 下文提供用於有需要之人類個體(例如患有嬰兒期發作型 SMA、晚期發作型 SMA、成人發作型 SMA、SMA 症狀前之個體)的本文所述之反義化合物或其鹽的例示性提高或高劑量方案：

負荷劑量：在第 1 天及第 15 天投與之等效於 50 mg 諾西那生之諾西那生鈉的劑量；

維持劑量：在第二負荷劑量後 4 個月開始投與，之後每 4 個月投與一次之等效

於 28 mg 諾西那生之諾西那生鈉的劑量。

劑量體積：5 mL

媒劑：aCSF 或 PBS

投與：鞘內彈丸注射

實例 6：滴定(橋接)給藥方案

【0105】 亦使用 PK 模型化及模擬評價潛在滴定給藥方案，以鑑別用於將已使用批准之 12 mg 諾西那生給藥方案之個體有效轉化的方法。此等評價之目的在於使此等個體之 CSF 暴露增加至靶標濃度(約 20 ng/mL)，該等濃度藉由提高或高劑量方案產生。

【0106】 PK 模擬評價各種給藥方案，其目的為鑑別一種滴定方案，該方案不需要額外負荷劑量期(維持 4 個月一次之維持給藥間隔)且較快速達到較高靶標 C_{ss}而不會增加對患者之風險。所有模擬均使用更新之群體 PK 模型進行。在以批准之 12 mg 諾西那生給藥劑量治療 1 年後，模擬滴定給藥方案，其包括 4 次 12 mg 負荷劑量(第 1、15、29 及 64 天)及之後每 4 個月投與一次之 2 次維持劑量。所有滴定給藥方案均遵循 4 個月給藥頻率，以與批准之 12 mg 給藥方案之 4 個月維持給藥頻率一致。

【0107】 下文提供用於有需要之人類個體(例如患有嬰兒期發作型 SMA、晚期發作型 SMA、成人發作型 SMA、SMA 症狀前之個體)的本文所述之反義化合物(例如諾西那生或其鈉鹽)的例示性滴定劑量方案(其可使個體之 CSF 暴露增加至約 20 ng/mL 之靶標濃度)，其中先前已投與該等人類個體 12 mg 諾西那生：

負荷劑量：在第 1 天投與之等效於 50 mg 諾西那生之諾西那生鈉的劑量；

維持劑量：在負荷劑量後四個月開始投與，之後每四個月投與一次之等效於 28 mg 諾西那生之諾西那生鈉的劑量。

劑量體積：5 mL

媒劑：aCSF 或 PBS

投與：鞘內彈丸注射

實例 7：其他滴定方案

方案 1

- 在等效於 12 mg 諾西那生之最後一次劑量之諾西那生鈉後四個月，向患者投與等效於 50 mg 諾西那生之負荷劑量之諾西那生鈉；且
- 之後約每四個月投與一次等效於 28 mg 諾西那生之一或多次維持劑量之諾西那生鈉。

劑量體積：5 mL

媒劑：aCSF 或 PBS

投與：鞘內彈丸注射

方案 2

- 在等效於 12 mg 諾西那生之最後一次劑量之諾西那生鈉後四個月，向患者投與等效於 28 mg 諾西那生之第一負荷劑量；且
- 在第一負荷劑量後約四個月投與等效於 50 mg 諾西那生之第二負荷劑量之諾西那生鈉；且
- 之後約每四個月投與一次等效於 28 mg 諾西那生之一或多次維持劑量之諾西那生鈉。

劑量體積：5 mL

媒劑：aCSF 或 PBS

投與：鞘內彈丸注射

其他實施例

【0108】 儘管本發明態樣已結合其實施方式進行描述，但前述描述旨在說明而非限制由隨附申請專利範圍之範圍界定的本發明範圍。其他態樣、優點及修改亦屬於以下申請專利範圍之範圍內。

【序列表】

<110> 美商百健MA公司(BIOGEN MA INC.)

<120> 治療或預防脊髓性肌萎縮之方法

<130> TW 109124224

<150> 62/876,360

<151> 2019-07-19

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

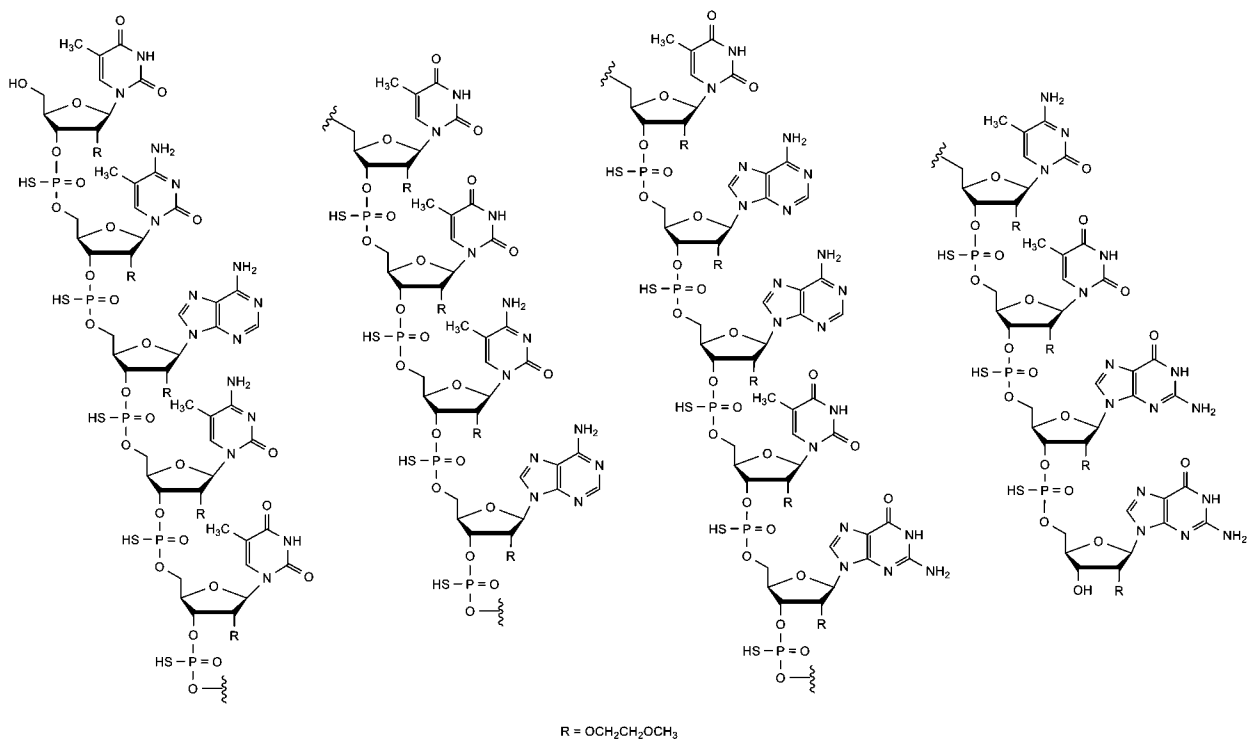
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1

tcactttcat aatgctgg

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種用於治療有需要之人類個體之脊髓性肌萎縮(SMA)之方法，該方法包含向該人類個體投與至少兩次負荷劑量之具有以下結構之反義化合物：

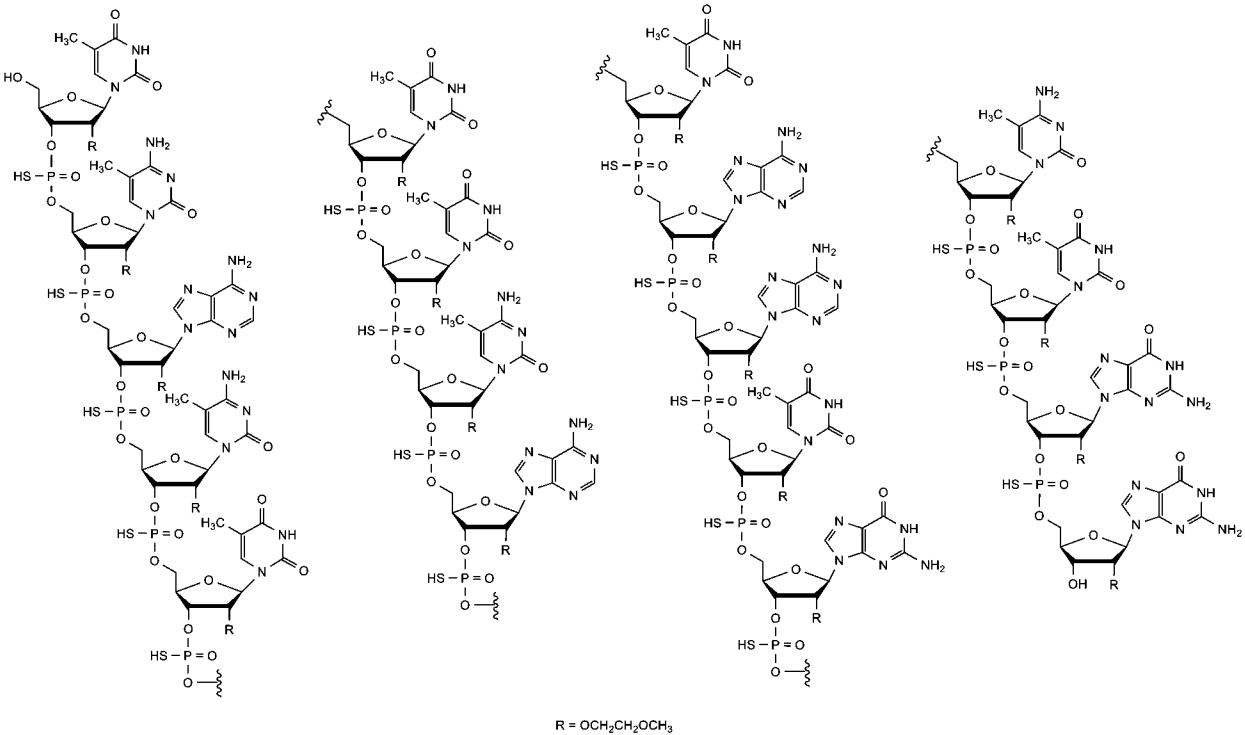


或其鹽，

其中該方法包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

- (i) 第一負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第一負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物；及
- (ii) 第二負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與該第一負荷劑量後約 10 至 20 天投與。

【請求項 2】 一種用於提高如下人類個體中含有外顯子 7 之生存運動神經元-2 (SMN2)信使核糖核酸(mRNA)之水準的方法，該人類個體具有與 SMN 蛋白缺乏相關之染色體 5q 突變，該方法包含向該人類個體投與至少兩次負荷劑量之具有以下結構之反義化合物：



或其鹽，

其中該方法包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

- (i) 第一負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第一負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物；及
- (ii) 第二負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與該第一負荷劑量後約 10 至 20 天投與。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之方法，其還包含藉由鞘內注射向該人類個體投與至少一次維持劑量，其中該至少一次維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 4】 如請求項 1 或 2 之方法，其中該方法還包含藉由鞘內注射向該人類個體投與維持劑量之該反義化合物或其鹽，該投與在投與該第二負荷劑量後約 4 個月開始，之後約每 4 個月繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 5】 如請求項 4 之方法，其中該第二負荷劑量在投與該第一負荷劑量

後約 14 天投與。

【請求項 6】 如請求項 1 或 2 之方法，其中該方法還包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

(iii) 第三負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第三負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與該第二負荷劑量後約 10 至 20 天投與；及

(iv) 維持劑量之該反義化合物或其鹽，該投與在投與該第三負荷劑量後約 4 個月開始，之後約每 4 個月繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 7】 如請求項 6 之方法，其中該第二負荷劑量在投與該第一負荷劑量後約 14 天投與，且該第三負荷劑量在投與該第二負荷劑量後約 14 天投與。

【請求項 8】 如請求項 1 或 2 之方法，其中該方法還包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

(iii) 第三負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第三負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與該第二負荷劑量後約 10 至 20 天投與；

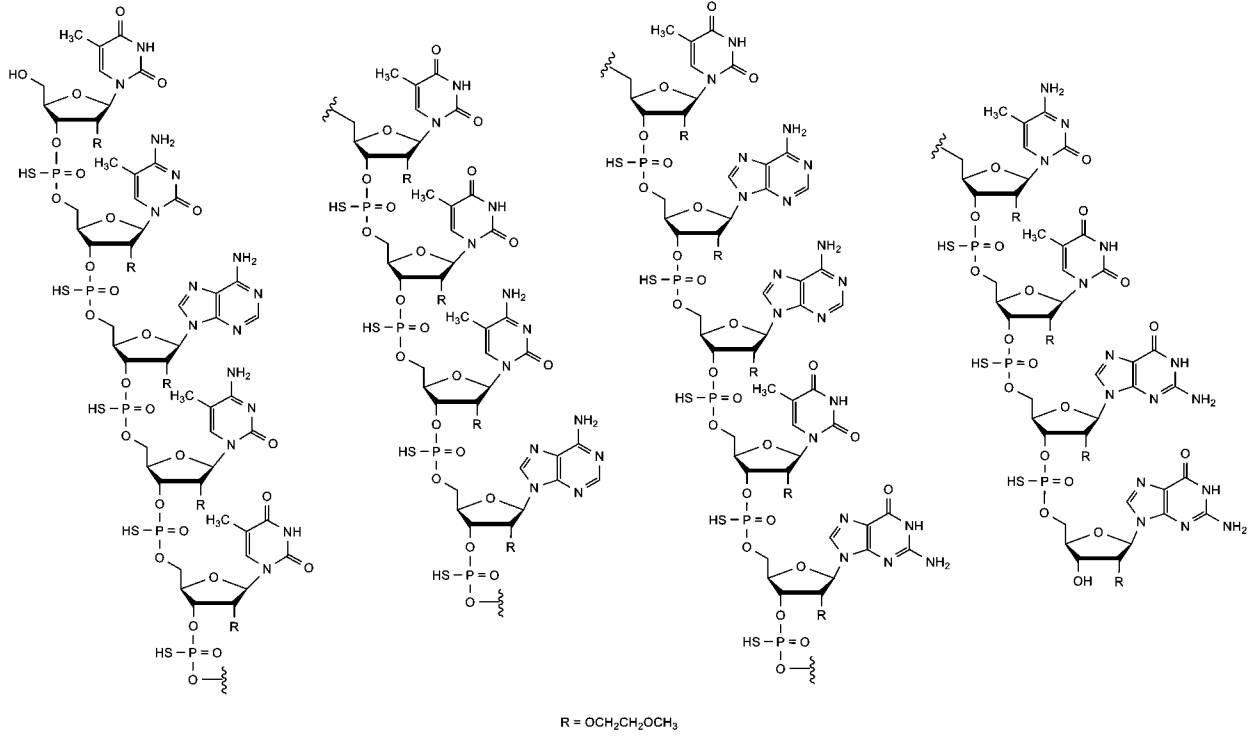
(iv) 第四負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第四負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與該第三負荷劑量後約 10 至 20 天投與；及

(v) 維持劑量之該反義化合物或其鹽，該投與在投與該第四負荷劑量後約 4 個月開始，之後約每 4 個月繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 9】 如請求項 8 之方法，其中該第二負荷劑量在投與該第一負荷劑量後約 14 天投與，該第三負荷劑量在投與該第二負荷劑量後約 14 天投與，且該第四負荷劑量在投與該第三負荷劑量後約 14 天投與。

【請求項 10】 一種用於治療有需要之人類個體之脊髓性肌萎縮(SMA)之方

法，該方法包含向該人類個體投與具有以下結構之反義化合物：



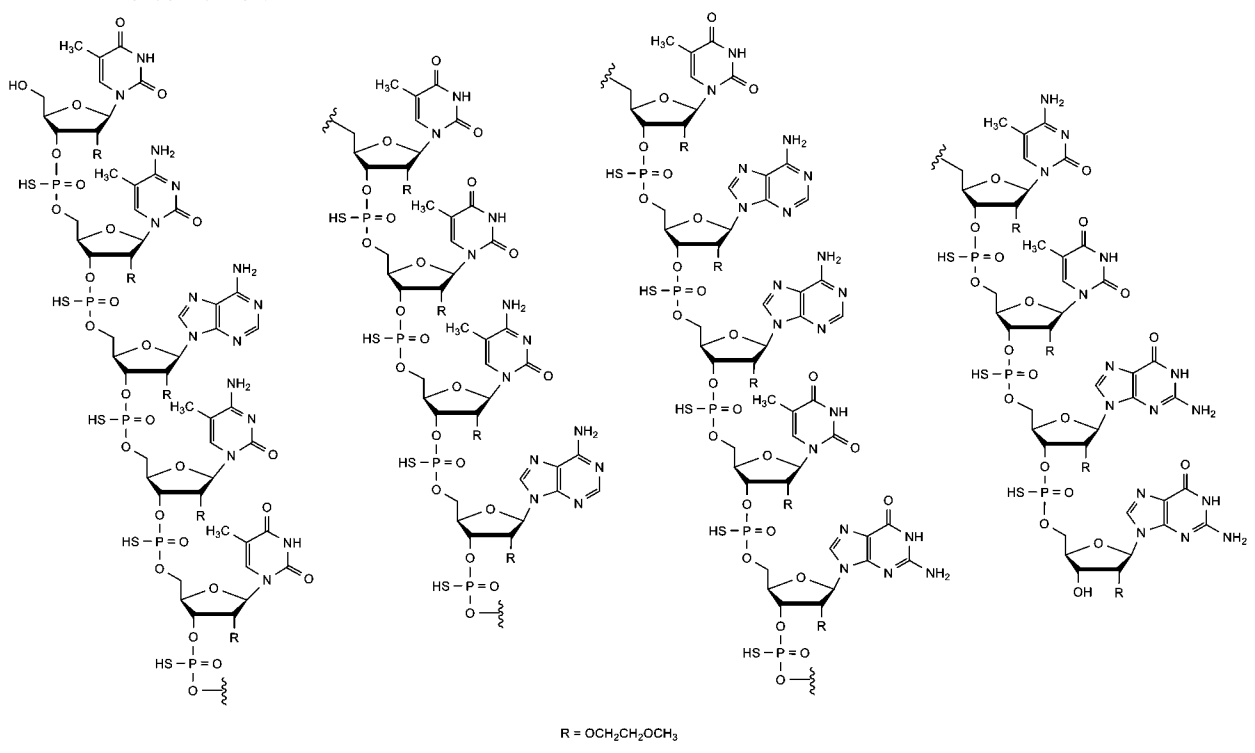
或其鹽，

其中先前投與該人類個體一或多次劑量之該反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 該反義化合物，其中該方法包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

- (i) 負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與等效於約 12 mg 該反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 4 個月投與；及
- (ii) 維持劑量之該反義化合物或其鹽，該投與在投與該負荷劑量後約 4 個月開始，之後約每 4 個月繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 11】 一種用於提高如下人類個體中含有外顯子 7 之生存運動神經元-2 (SMN2)信使核糖核酸(mRNA)之水準的方法，該人類個體具有與 SMN 蛋白缺乏相關之染色體 5q 突變，該方法包含向該人類個體投與具有以下結構

之反義化合物：

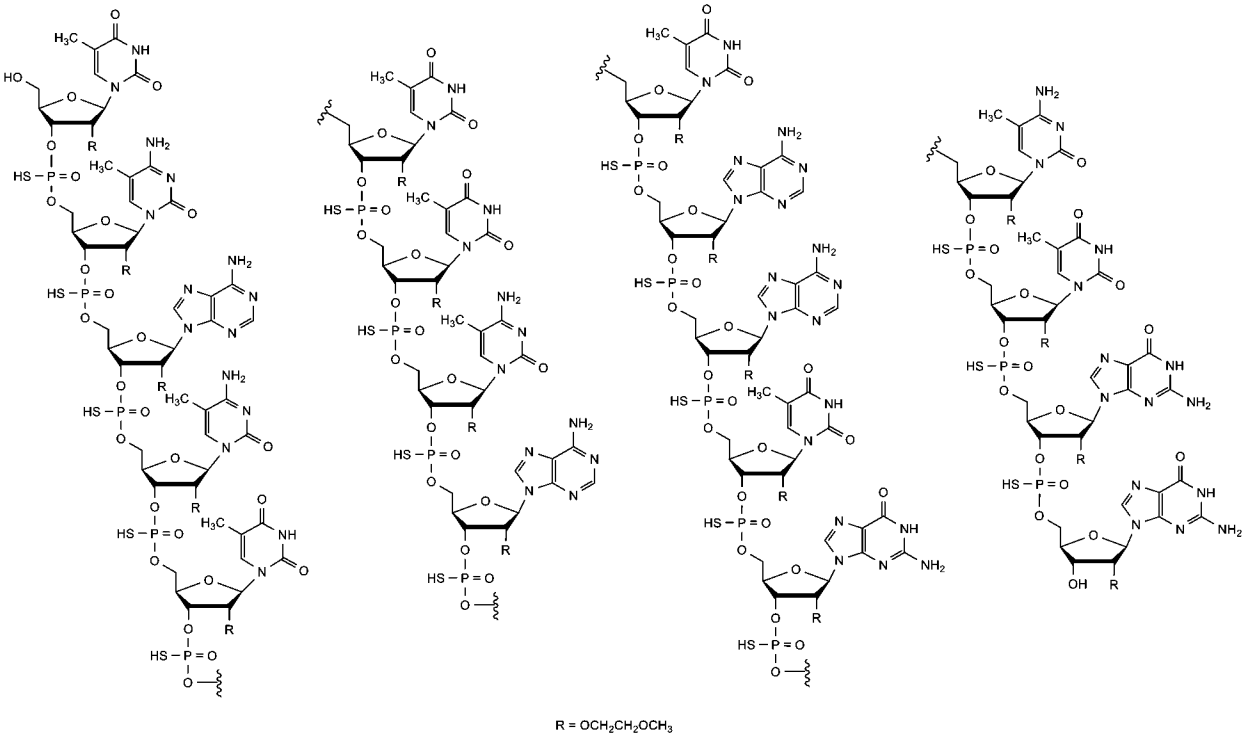


或其鹽，

其中先前投與該人類個體一或多次劑量之該反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 該反義化合物，其中該方法包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

- (i) 負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與等效於約 12 mg 該反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 4 個月投與；及
- (ii) 維持劑量之該反義化合物或其鹽，該投與在投與該負荷劑量後約 4 個月開始，之後約每 4 個月繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 12】 一種用於治療有需要之人類個體之脊髓性肌萎縮(SMA)之方法，該方法包含向該人類個體投與具有以下結構之反義化合物：



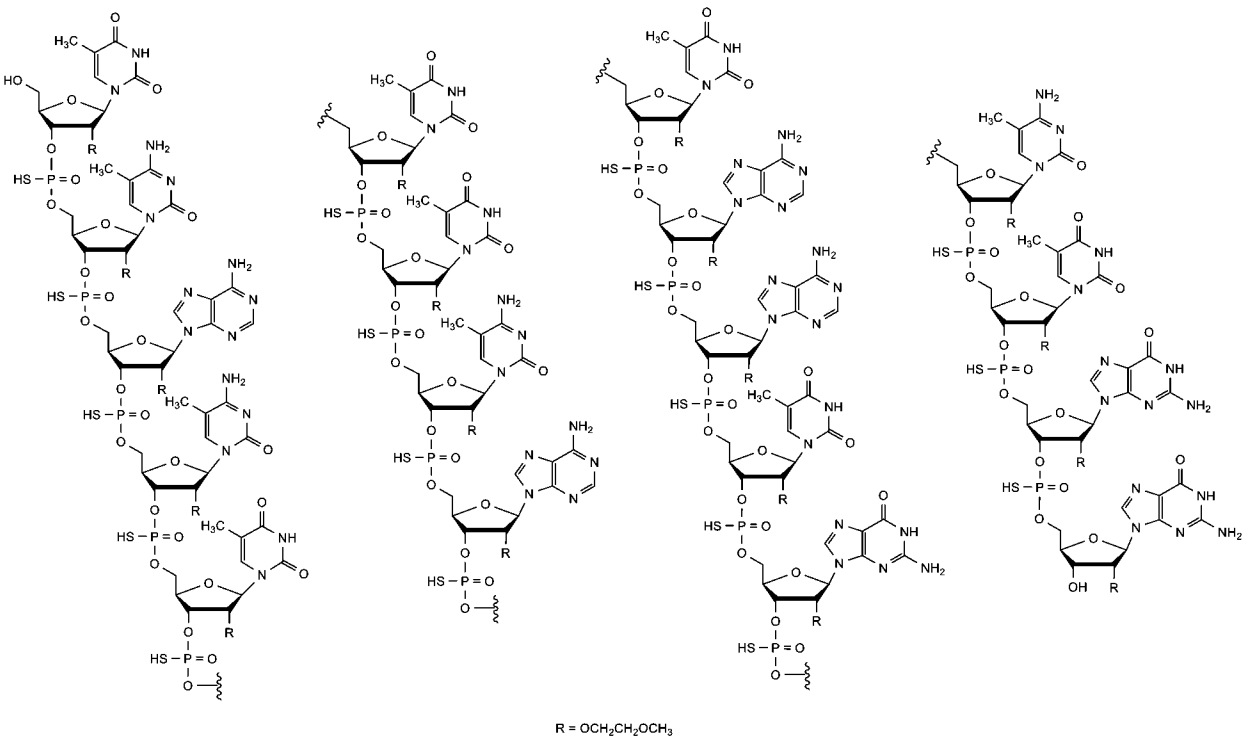
或其鹽，

其中先前投與該人類個體一或多次劑量之該反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 該反義化合物，其中該方法包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

- (i) 第一負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該負荷劑量等效於約 28 mg 該反義化合物，在投與等效於約 12 mg 該反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 4 個月投與；
- (ii) 第二負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與該第一負荷劑量後約 4 個月投與；及
- (iii) 維持劑量之該反義化合物或其鹽，該投與在投與該第二負荷劑量後約 4 個月開始，之後約每 4 個月繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 13】 一種用於提高如下人類個體中含有外顯子 7 之生存運動神經元 -2 (SMN2)信使核糖核酸(mRNA)之水準的方法，該人類個體具有與 SMN 蛋

白缺乏相關之染色體 5q 突變，該方法包含向該人類個體投與具有以下結構之反義化合物：



或其鹽，

其中先前投與該人類個體一或多次劑量之該反義化合物或其鹽，其中該一或多次先前投與之劑量等效於約 12 mg 該反義化合物，其中該方法包含藉由鞘內注射向該人類個體投與：

- (i) 第一負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該負荷劑量等效於約 28 mg 該反義化合物，在投與等效於約 12 mg 該反義化合物之最後一次先前投與劑量後約 4 個月投與；
- (ii) 第二負荷劑量之該反義化合物或其鹽，該第二負荷劑量等效於約 50 mg 該反義化合物，在投與該第一負荷劑量後約 4 個月投與；及
- (iii) 維持劑量之該反義化合物或其鹽，該投與在投與該第二負荷劑量後約 4 個月開始，之後約每 4 個月繼續一次，其中各維持劑量等效於約 28 mg 該反義化合物。

【請求項 14】 如請求項 10 至 13 中任一項之方法，其中先前投與該人類個體至少五次劑量之該反義化合物或其鹽，其中該至少五次先前投與劑量中之每一者等效於約 12 mg 該反義化合物。

【請求項 15】 如請求項 1 至 14 中任一項之方法，其中該人類個體患有(i) I 型 SMA；(ii) II 型 SMA；(iii) III 型 SMA；或(iv) IV 型 SMA。

【請求項 16】 如請求項 1 至 14 中任一項之方法，其中該人類個體為 SMA 症狀前個體。

【請求項 17】 如請求項 1 至 16 中任一項之方法，其中使用脊髓麻醉針投與該人類個體該反義化合物或其鹽。

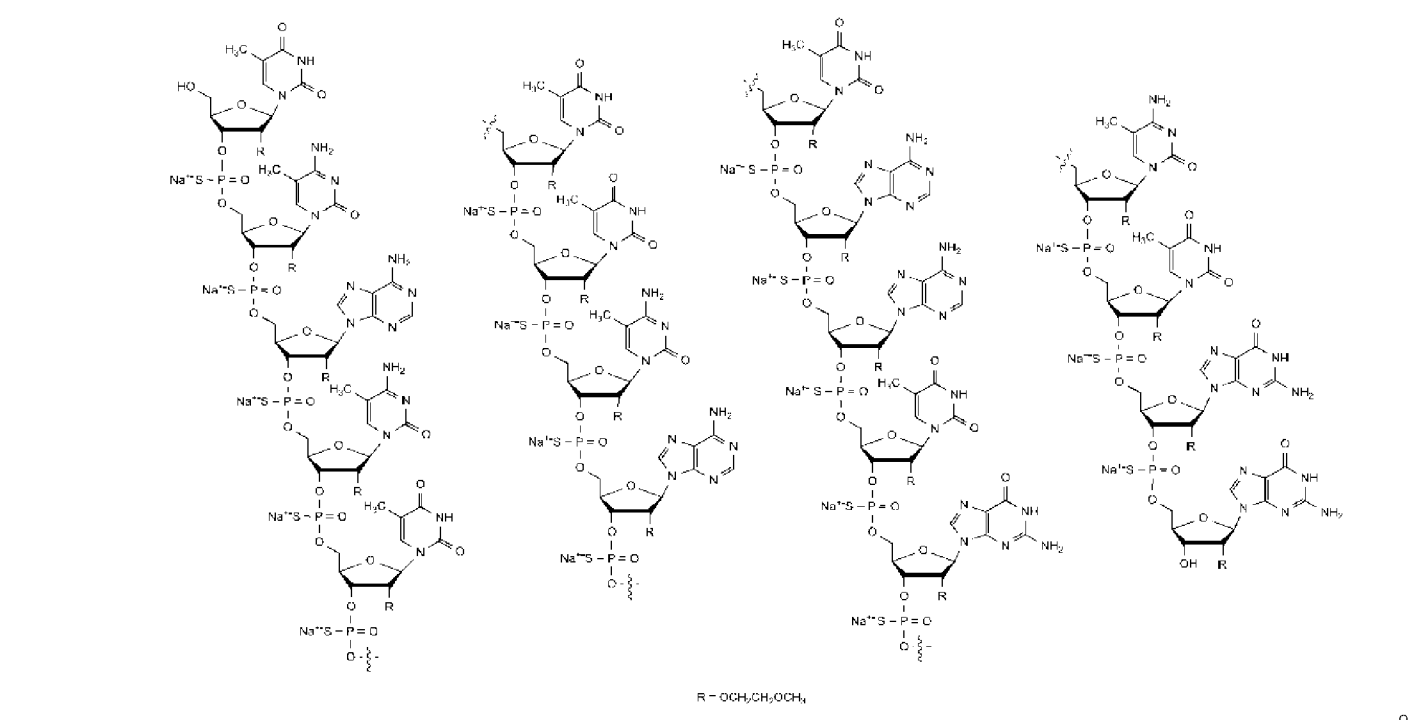
【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之方法，其中以 5.0 mL 之注射體積投與該反義化合物或其鹽。

【請求項 19】 如請求項 18 之方法，其中將該反義化合物或其鹽溶於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中。

【請求項 20】 如請求項 18 之方法，其中將該反義化合物或其鹽溶於人工腦脊髓液(aCSF)中。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之方法，其中該反義化合物之鹽為鈉鹽。

【請求項 22】 如請求項 1 至 20 中任一項之方法，其中該反義化合物之鹽具有以下結構：



【請求項 23】 如請求項 1 至 22 中任一項之方法，其中該方法包含在治療開始之前及/或之後偵測該人類個體之神經絲水準。

【請求項 24】 如請求項 23 之方法，其包含：

量測在治療開始前獲自該人類個體之第一生物學樣品中的第一神經絲水準；

根據前述請求項中任一項向該人類個體投與該反義化合物或其鹽；及
量測在投與所有負荷劑量及至少一次維持劑量之該反義化合物或其鹽後獲自該人類個體的第二生物學樣品中的至少一個後續神經絲水準。

【請求項 25】 如請求項 23 之方法，其包含：

量測在治療開始前獲自該人類個體之第一生物學樣品中的第一神經絲水準；

根據前述請求項中任一項向該人類個體投與第一負荷劑量之該反義化合物或其鹽；及
量測在投與所述第一負荷劑量之該反義化合物或其鹽後獲自該人類個體

的生物學樣品中的至少一個後續神經絲水準。

【請求項 26】 如請求項 23 之方法，其包含：

量測在治療開始前獲自該人類個體之第一生物學樣品中的第一神經絲水準；

根據前述請求項中任一項向該人類個體投與第一負荷劑量及第二負荷劑量之該反義化合物或其鹽；及

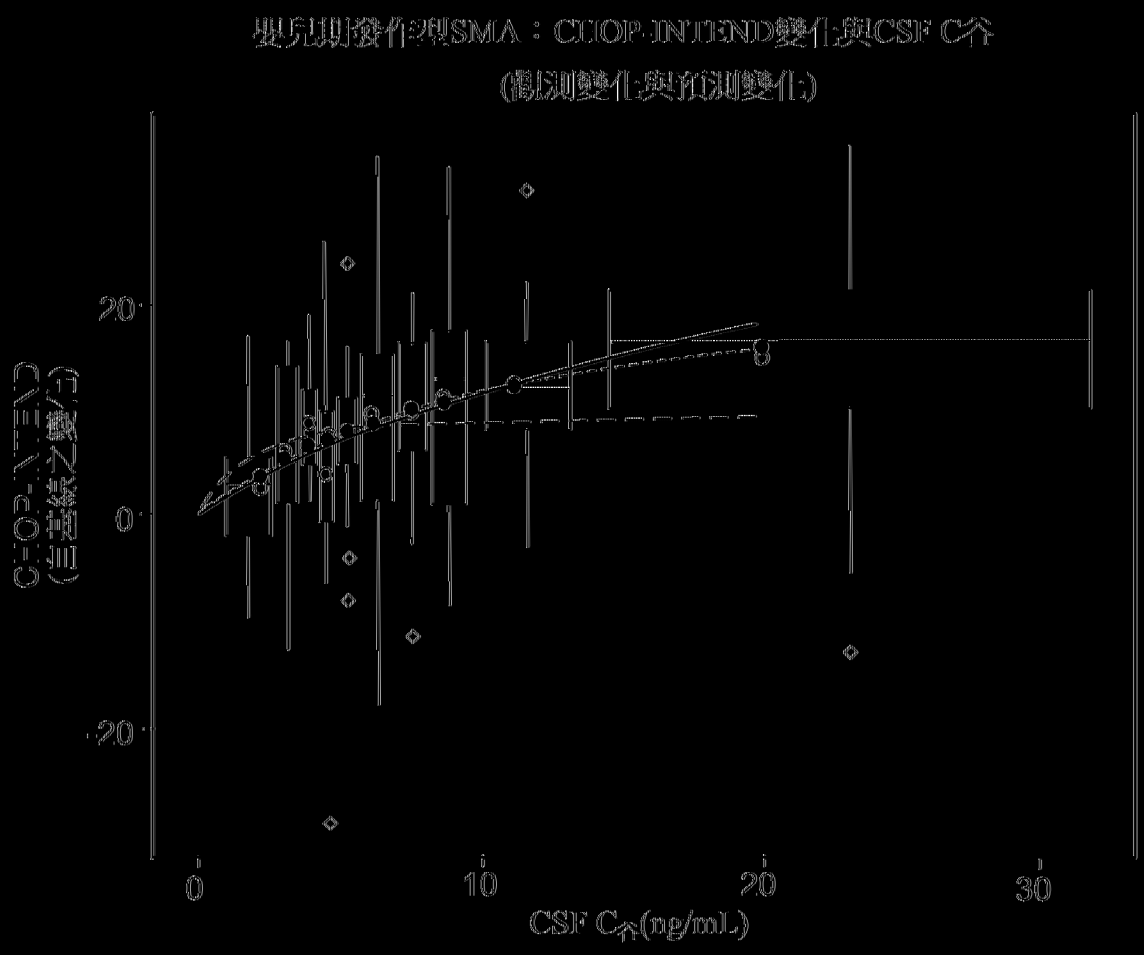
量測在投與該第一負荷劑量及該第二負荷劑量之該反義化合物或其鹽後獲自該人類個體的生物學樣品中的至少一個後續神經絲水準。

【請求項 27】 如請求項 24 至 26 中任一項之方法，其中與該第一神經絲水準相比，該後續神經絲水準降低至少 50%。

【請求項 28】 如請求項 25 至 26 中任一項之方法，其中該後續神經絲水準等於或高於該第一神經絲水準，且該方法還包含向該人類個體投與其他劑量之該反義化合物或其鹽。

【請求項 29】 如請求項 23 至 28 中任一項之方法，其中該神經絲為神經絲重鏈(NF-H)、中鏈/中間鏈(NF-M)或輕鏈(NF-L)。

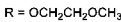
【請求項 30】 如請求項 23 至 29 之方法，其中該等第一及第二生物學樣品為血液、血清、血漿或腦脊髓液。



|(|圖 1)|

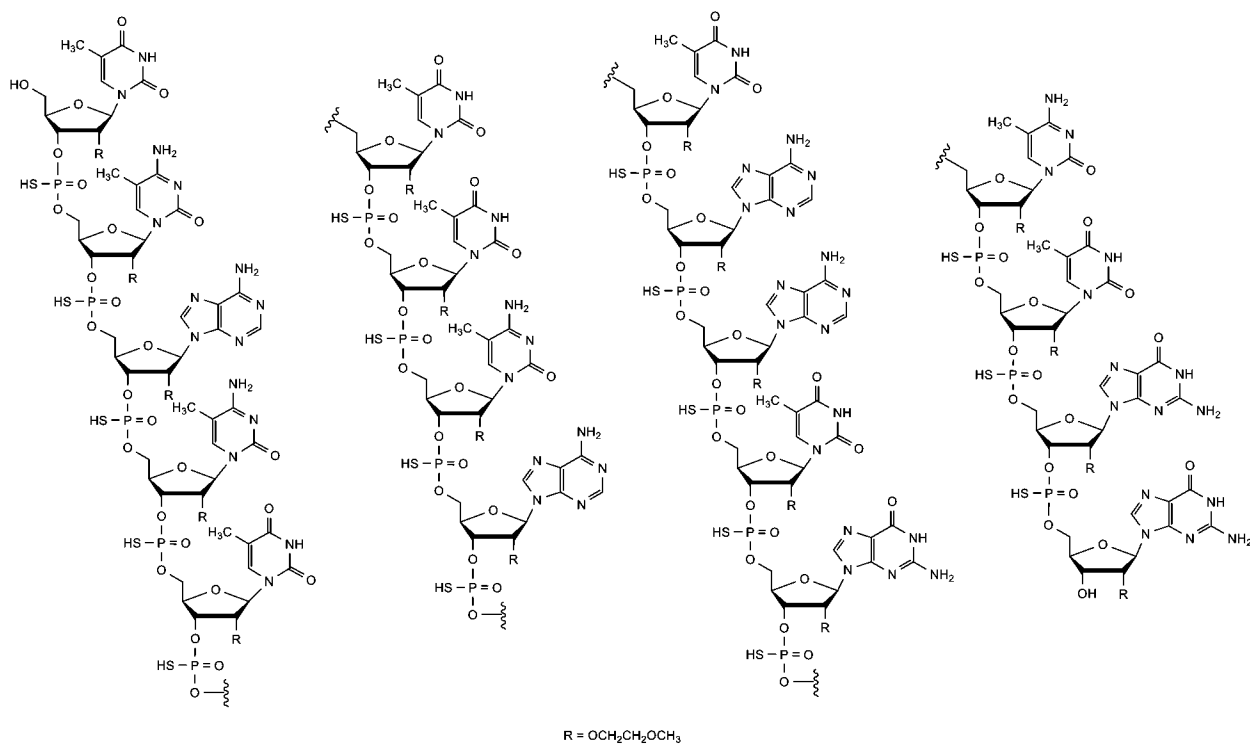
【請求項 1】 一種套組，其包含含有具有以下結構之反義化合物或其鹽之醫藥

The image displays several chemical structures of nucleotides and nucleosides, arranged in two columns. Each structure consists of a sugar moiety (ribose or deoxyribose) linked to a phosphate group (HS-P=O) and a nitrogenous base. The bases include thymine, cytosine, uracil, and adenine. The sugar is shown in its cyclic form, with the phosphate group attached to the 5' carbon and the base attached to the 1' carbon. The structures are labeled with 'R' for the sugar and 'HS-P=O' for the phosphate group. The bases are shown in their tautomeric forms, with the amino group (NH2) and carbonyl groups (C=O) clearly indicated.



其中該醫藥組成物包含其量等效於 28 mg 該反義化合物之該反義化合物或其鹽。

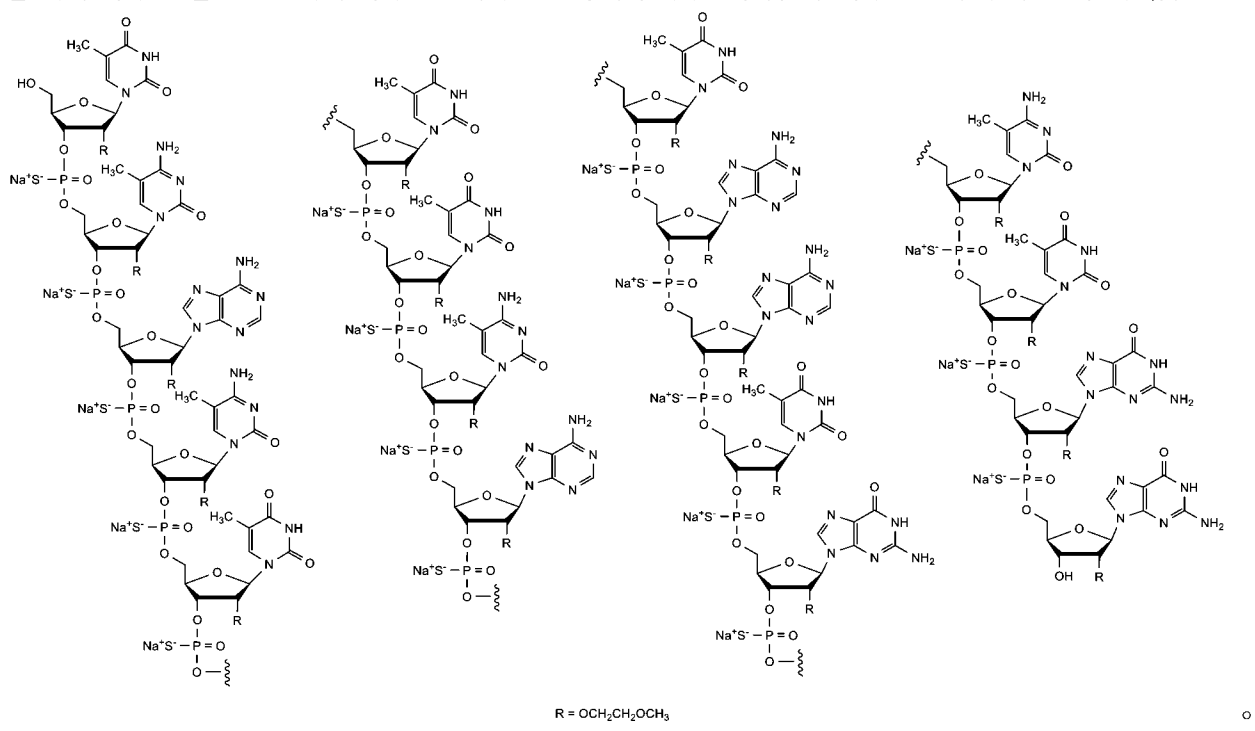
【請求項 2】 一種套組，其包含含有具有以下結構之反義化合物或其鹽之醫藥組成物：



其中該醫藥組成物包含其量等效於 50 mg 該反義化合物之該反義化合物或其鹽。

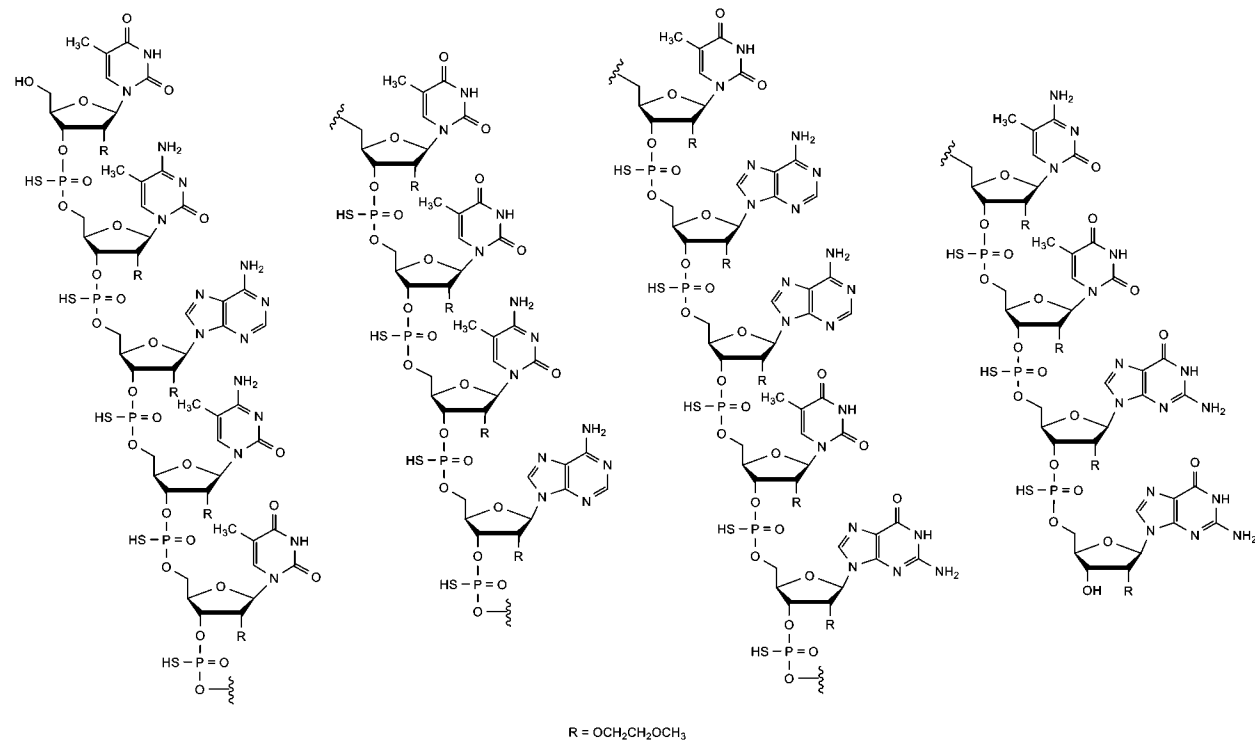
- 【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之套組，其中該套組包含含有 5 mL 該醫藥組成物之單劑量小瓶。
- 【請求項 4】 如請求項 1 或 2 之套組，其中該醫藥組成物包含磷酸鹽緩衝鹽水。
- 【請求項 5】 如請求項 1 或 2 之套組，其中該醫藥組成物包含人工腦脊髓液。
- 【請求項 6】 如請求項 1 或 2 之套組，其中該醫藥組成物係經調配以供鞘內注射投藥。
- 【請求項 7】 如請求項 1 或 2 之套組，其中該醫藥組成物係經調配以供鞘內彈丸注射。
- 【請求項 8】 如請求項 1 或 2 之套組，其中該醫藥組成物係包含該反義化合物之鹽。
- 【請求項 9】 如請求項 8 之套組，其中該反義化合物之鹽係鈉鹽。

【請求項 10】 如請求項 9 之套組，其中該反義化合物之鹽具有以下結構：



【請求項 11】 如請求項 1 或 2 之套組，進一步包含注射用之注射器。

【請求項 12】 一種套組，其包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，各別包含具有以下結構之反義化合物或其鹽：



其中該第一醫藥組成物包含其量等效於 28 mg 該反義化合物之該反義化

合物或其鹽，及其中該第二醫藥組成物包含其量等效於 50 mg 該反義化合物之該反義化合物或其鹽。

【請求項 13】 如請求項 12 之套組，其中該套組包含(i)第一單劑量小瓶，含有 5 mL 之該第一醫藥組成物，及其量等效於 28 mg 該反義化合物之該反義化合物或其鹽，及(ii)第二單劑量小瓶，含有 5 mL 之該第二醫藥組成物，及其量等效於 50 mg 該反義化合物之該反義化合物或其鹽。

【請求項 14】 如請求項 12 或 13 之套組，其中該醫藥組成物包含磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。

【請求項 15】 如請求項 12 或 13 之套組，其中該醫藥組成物包含人工腦脊髓液(aCSF)。

【請求項 16】 如請求項 12 或 13 之套組，其中該第二醫藥組成物中之該反義化合物或其鹽之濃度為 10 mg/mL。

【請求項 17】 如請求項 12 或 13 之套組，其中該第一醫藥組成物中之該反義化合物或其鹽之濃度為 5.6 mg/mL。

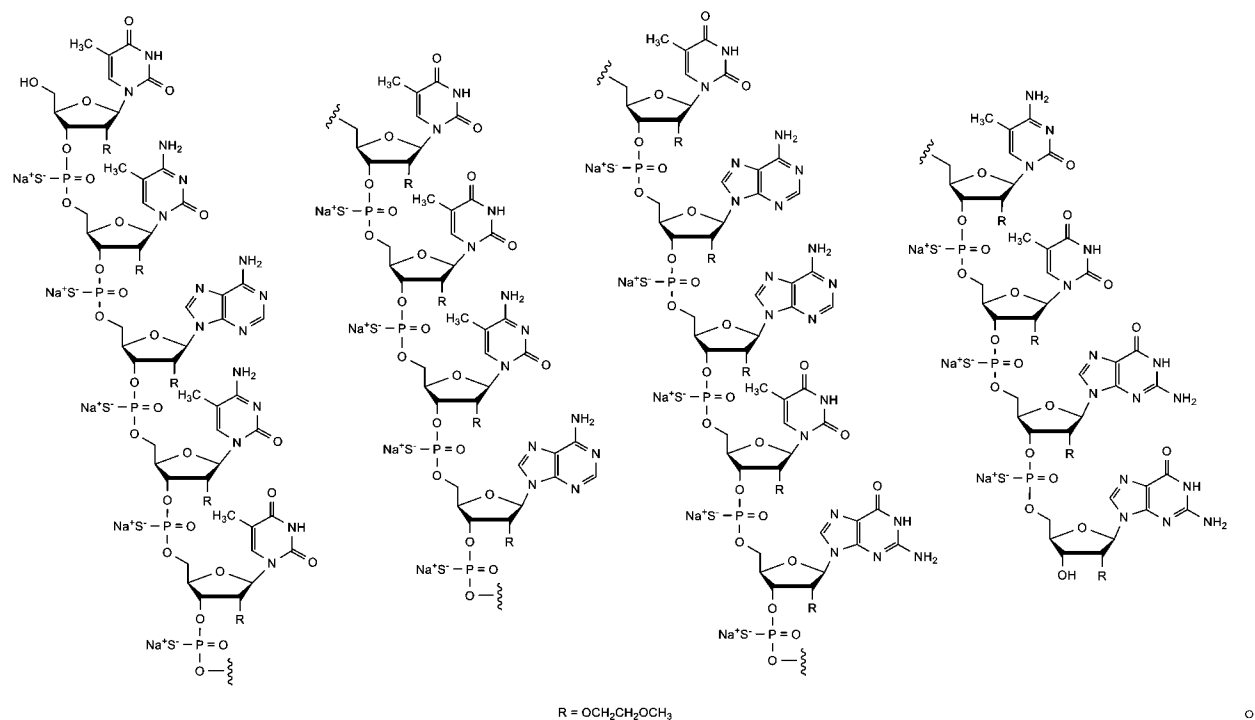
【請求項 18】 如請求項 12 或 13 之套組，其中該醫藥組成物係經調配以供鞘內注射投藥。

【請求項 19】 如請求項 12 或 13 之套組，其中該醫藥組成物係經調配以供鞘內彈丸注射。

【請求項 20】 如請求項 12 或 13 之套組，其中該醫藥組成物係包含該反義化合物之鹽。

【請求項 21】 如請求項 20 之套組，其中該反義化合物之鹽係鈉鹽。

【請求項 22】 如請求項 21 之套組，其中該反義化合物之鹽具有以下結構：



【請求項 23】 如請求項 12 或 13 之套組，進一步包含注射用之注射器。