

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-526643

(P2022-526643A)

(43)公表日 令和4年5月25日(2022.5.25)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4245(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	4 C 0 8 6
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全41頁)

(21)出願番号	特願2021-559779(P2021-559779)	(71)出願人	503369705 ピーティーシー セラピューティクス, インコーポレーテッド アメリカ合衆国 0 7 0 8 0 ニュージャ ージー州, サウス プレインフィールド , ミドルセックス ビジネス センター, コーポレート コート 1 0 0
(86)(22)出願日	令和2年4月9日(2020.4.9)	(74)代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(85)翻訳文提出日	令和3年12月6日(2021.12.6)	(72)発明者	ロナルド コング アメリカ合衆国 0 7 6 6 1 ニュージャ ージー州 リバー エッジ ビーチ ドライ ブ ノース 2 1 2
(86)国際出願番号	PCT/US2020/027382	(72)発明者	ジョセフ ウィリアム マッキントッシュ アメリカ合衆国 0 7 4 8 1 ニュージャ 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2020/210432		
(87)国際公開日	令和2年10月15日(2020.10.15)		
(31)優先権主張番号	62/831,931		
(32)優先日	平成31年4月10日(2019.4.10)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 小児患者においてナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィーを治療するための方法

(57)【要約】

それを必要としている小児患者においてナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（n mDMD）を改善させる又は管理するための方法であって、有効量のアタルレンを該患者に投与することを含む、前記方法が、本明細書で提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）のヒト小児患者においてnmDMDを改善させる又は管理するための方法であって、2歳以上かつ5歳未満の範囲の年齢の患者に、患者の体重基準で治療有効量のアタルレンを経口投与して、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲の平均血漿濃度を達成することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記患者が、6ヶ月以上かつ2歳未満の範囲の月齢／年齢である、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記治療有効量のアタルレンが、患者の体重基準で $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ のアタルレンであり；かつ

前記達成される患者の平均血漿濃度が、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲である、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

前記 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の治療有効量が、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の朝用量、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の昼用量、及び $20\text{mg}/\text{kg}$ の夕方用量として投与され；

該朝用量と昼用量との期間が、6時間であり；

該昼用量と夕方用量との間の期間が、6時間であり；かつ

該夕方用量とその次の朝用量との間の期間が、12時間である、

請求項3記載の方法。

【請求項 5】

前記治療有効量のアタルレンが、患者の体重基準で $80\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ のアタルレンであり；かつ

前記達成される患者の平均血漿濃度が、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲である、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

前記 $80\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の治療有効量が、 $20\text{mg}/\text{kg}$ の朝用量、 $20\text{mg}/\text{kg}$ の昼用量、及び $40\text{mg}/\text{kg}$ の夕方用量として投与され；

該朝用量と昼用量との期間が、6時間であり；

該昼用量と夕方用量との間の期間が、6時間であり；かつ

該夕方用量とその次の朝用量との間の期間が、12時間である、

請求項5記載の方法。

【請求項 7】

前記用量が、任意に、食事の30分以内に投与される、請求項4又は6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、その内容が引用により本明細書に組み込まれている2019年4月10日に出版された米国仮出願第62/831,931号の優先権を主張する。

【0002】

（分野）

それを必要としている小児患者においてナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）を改善させる又は管理するための方法であって、有効量のアタルレンを該患者に投与することを含む前記方法が、本明細書で提供される。

【背景技術】

【0003】

（背景）

ナンセンス変異デュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）は、筋機能の低下、歩行

10

20

30

40

50

運動の低下、及び呼吸器不全又は心不全に起因する早期死亡をもたらす稀なX連鎖遺伝性障害である1, 2, 3。DMDの男子の約10～15%は、DMD遺伝子における中途終止コドン及び機能性ジストロフィンタンパク質の喪失をもたらすナンセンス変異を有している1, 4, 5, 6。ジストロフィン産生の喪失は、収縮の繰り返しによって筋繊維が裂ける原因となり、これは、筋肉の損傷及び減少に繋がり、最終的には、進行性の機能低下に繋がる7。アタルレンは、DMD遺伝子における中途終止コドンのリボソームでのリードスルー（読み飛ばし）を促進して、完全長機能性ジストロフィンタンパク質の形成を可能にするもので、nmDMDの根底にある原因に対処する唯一の治療選択肢である8, 9, 10, 11。

【0004】

nmDMDの乳幼児及び少年が、出生時に顕著に上昇した血清クレアチンキナーゼレベルを有しており、かつ年齢を一致させた同等の者と比較して3歳より前に粗大及び微細運動機能の測定できるほどの不足を示すために、nmDMDの発病が、出生の前に起こることが知られている14。ジストロフィンの病的な非存在によって引き起こされる実質的な筋力低下と線維症の進展との前でのnmDMDの疾患過程での早期の治療介入が、非常に重要であることが、米国食品医薬品局（FDA）によって言及されている。従って、DMDに関連する損傷の特徴的症状が進展する前のより若い年齢でのジストロフィン回復療法の開始は、利益を最大化するであろう10, 14, 15, 16, 17。5歳未満の年齢でジストロフィン回復療法にアタルレンを利用できれば、DMDに伴う止めることのできない低下にもかかわらず、機能をより長い期間維持することを確実にする可能性があり、従って、急を要する未だ満たされていない医学的必要性を満たすこととなる。

【発明の概要】

【0005】

（概要）

一態様において、ナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）のヒト小児患者においてnmDMDを改善させる又は管理するための方法であって、2歳以上かつ5歳未満の範囲の年齢の患者に、患者の体重基準で治療有効量のアタルレンを経口投与して、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲の平均血漿濃度を達成することを含む、前記方法が、本明細書で提供される。

【0006】

別の態様において、ナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）のヒト小児患者においてnmDMDを改善させる又は管理するための方法であって、6ヶ月以上かつ2歳未満の範囲の月齢／年齢の患者に、患者の体重基準で治療有効量のアタルレンを経口投与して、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲の平均血漿濃度を達成することを含む、前記方法が、本明細書で提供される。

【0007】

一態様において、承認されたアタルレンの治療有効量は、患者の体重基準で $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ のアタルレンであり；ここで、前記達成される患者の平均血漿濃度は、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲である。本明細書で提供される別の態様において、前記 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の治療有効量は、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の朝用量、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の昼用量、及び $20\text{mg}/\text{kg}$ の夕方用量として投与され；ここで、該朝用量と昼用量との期間は、6時間であり；該昼用量と夕方用量との間の期間は、6時間であり；かつ、該夕方用量とその次の朝用量との間の期間は、12時間である。

【0008】

別の態様において、前記治療有効量のアタルレンは、患者の体重基準で約 $80\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ のアタルレンであり；ここで、前記達成される患者の平均血漿濃度は、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲である。本明細書で提供される別の態様において、前記約 $80\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の治療有効量は、 $20\text{mg}/\text{kg}$ の朝用量、 $20\text{mg}/\text{kg}$ の昼用量、及び $40\text{mg}/\text{kg}$ の夕方用量として投与され；こ

10

20

30

40

50

で、該朝用量と昼用量との期間は、6時間であり；該昼用量と夕方用量との間の期間は、6時間であり；かつ、該夕方用量とその次の朝用量との間の期間は、12時間である。

【0009】

本明細書で提供される別の態様において、前記用量は、任意に、食事の30分以内に投与される。

【0010】

本明細書で提供される一態様において、nmDMDのヒト小児患者においてnmDMDを改善させる又は管理するための方法で投与される治療有効量は：i). 該患者の筋肉におけるジストロフィンタンパク質の発現を向上させること；ii). 時限機能試験（timed function test）における患者のパフォーマンスを向上させること；iii). 歩行評価又は生活の質の評価における患者のパフォーマンスを向上させること；iv). 歩行運動の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；v). nmDMD及びジストロフィンの非存在に関連する心肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；vi). nmDMDに関連する心機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；並びにvii). nmDMDに関連する肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理することからなる群から選択される作用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

（図面の簡単な説明）

【図1】図1Aは、ベースライン並びに第28週及び第52週での階段を4段下る時限機能試験をやり終えるのに要する平均時間の差を示し；図1Bは、ベースライン並びに第28週及び第52週での階段を4段上る時限機能試験をやり終える平均時間の差を示し；図1Cは、ベースライン並びに第28週及び第52週での仰臥位から起立する時限機能試験をやり終える平均時間の差を示し；図1Dは、ベースライン並びに第28週及び第52週での10メートルを走行／歩行する平均時間の差を示す。

【0012】

【図2】図2Aは、16項目NSAA（Northstar Ambulatory Assessment（Northstar歩行評価））の結果を示し；図2Bは、8項目NSAAの結果を示し；図2Cは、3項目NSAAの結果を示す。第28週での3項目NSAA総スコアの平均（SD）値（n=13）は、5.8（±0.38）であり、5.4（±0.65）のベースライン値からは10.26%の向上であった。

【発明を実施するための形態】

【0013】

（詳細な説明）

一態様において、ナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）のヒト小児患者においてnmDMDを改善させる又は管理するための方法であって、2歳以上かつ5歳未満の年齢の患者に、患者の体重基準で治療有効量のアタルレンを経口投与して、24時間の期間の間で少なくとも約1μg/mLから約20μg/mLの範囲の平均血漿濃度を達成することを含む、前記方法が、本明細書で提供される。

【0014】

別の態様において、ナンセンス変異が介在するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）のヒト小児患者においてnmDMDを改善させる又は管理するための方法であって、6ヶ月以上かつ2歳未満の月齢／年齢の患者に、患者の体重基準で治療有効量のアタルレンを経口投与して、24時間の期間の間で少なくとも約1μg/mLから約20μg/mLの範囲の平均血漿濃度を達成することを含む、前記方法が、本明細書で提供される。

【0015】

一態様において、承認されたアタルレンの治療有効量は、患者の体重基準で40mg/kg／日のアタルレンであり；ここで、前記達成される患者の平均血漿濃度は、24時間の期間の間で少なくとも約1μg/mLから約20μg/mLの範囲である。本明細書で提

供される別の態様において、前記 $40 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ の治療有効量は、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ の朝用量、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ の昼用量、及び $20 \text{ mg} / \text{kg}$ の夕方用量として投与され；ここで、該朝用量と昼用量との期間は、6 時間であり；該昼用量と夕方用量との間の期間は、6 時間であり；かつ該夕方用量とその次の朝用量との間の期間は、12 時間である。

【0016】

別の態様において、前記治療有効量のアタルレンは、患者の体重基準で約 $80 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ のアタルレンであり；ここで、前記達成される患者の平均血漿濃度は、24 時間の期間の間で少なくとも約 $1 \mu \text{g} / \text{mL}$ から約 $20 \mu \text{g} / \text{mL}$ の範囲である。本明細書で提供される別の態様において、前記約 $80 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ の治療有効量は、 $20 \text{ mg} / \text{kg}$ の朝用量、 $20 \text{ mg} / \text{kg}$ の昼用量、及び $40 \text{ mg} / \text{kg}$ の夕方用量として投与され；こ

10

【0017】

本明細書で提供される別の態様において、前記用量は、任意に、食事の30分以内に投与される。

【0018】

本明細書で提供される一態様において、nmDM Dのヒト小児患者においてnmDM Dを改善させる又は管理するための方法で投与される治療有効量は：i) . 該患者の筋肉におけるジストロフィンタンパク質の発現を向上させること；ii) . 時限機能試験における患者のパフォーマンスを向上させること；iii) . 歩行評価又は生活の質の評価における患者のパフォーマンスを向上させること；iv) . 歩行運動の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；v) . nmDM D及びジストロフィンの非存在に関連する心肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；vi) . nmDM Dに関連する心機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；並びにvii) . nmDM Dに関連する肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理することからなる群から選択される作用を提供する。

20

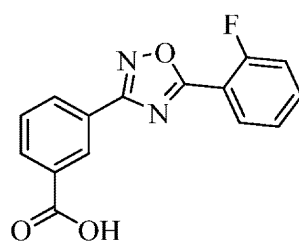
【0019】

(定義)

本明細書で用いる場合、用語「アタルレン」は、式(I)：

30

【化1】



(I)

40

の構造を有する3-〔5-(2-フルオロフェニル)-〔1,2,4〕オキサジアゾール-3-イル〕-安息香酸化合物を指す。

【0020】

本明細書で提供される一態様において、アタルレンは、それぞれの開示のその全体が引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第6,992,096号、米国特許第7,202,262号、米国特許第7,419,991号、米国特許第8,227,494号、米国特許第8,486,982号、米国特許第8,975,287号、米国特許第9,205,088号、米国特許第10,071,081号、米国特許第7,863,456号、米国特許第8,101,641号、米国特許第8,394,966号、米国特許第8,691,511号、米国特許第8,748,625号、米国特許第9,309,20

50

6号、米国特許第10,028,939号、米国特許第7,678,922号、米国特許第8,129,540号、及び米国特許第8,367,841号に記載される方法によって調製又はキャラクタリゼーションされ得る。

【0021】

本明細書で提供される別の態様において、アタルレンは、その開示の全体が参照によって本明細書に組み込まれている、米国特許第7,772,259号、米国特許第8,796,322号、米国特許第9,861,617号、米国特許第8,716,321号、米国特許第9,474,743号、米国特許第10,034,863号、米国特許第7,683,082号、米国特許第8,017,636号、米国特許第8,183,782号、米国特許第8,299,105号、米国特許第9,226,919号、米国特許第9,522,137号、米国特許第9,737,513号、米国特許第9,877,952号、及び米国特許第10,172,836号に記載される方法によって使用され得る。

10

【0022】

本明細書で提供される別の態様において、アタルレンは、ジストロフィン遺伝子におけるナンセンス変異の存在が、遺伝学的な試験によって決定された後の、DMD遺伝子におけるナンセンス変異に起因するデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に適応とされている。2014年7月31日の欧州医薬品庁(EMA)による5歳以上の年齢の遺伝学的な試験により示されるnmDMDの小児の治療に対するアタルレンの承認は、ClinicalTrials.govに投稿された試験からの多数の臨床試験結果に基づくものであった：

20

30

40

50

【表 1】

ClinicalTrials.gov の識別名	初公表	試験名
NCT00264888	2005年 12月13日	デュシェンヌ型筋ジストロフィー における P T C 1 2 4 の安全性及び有効性試験
NCT00592553	2008年 1月14日	デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー (DMD／BMD) における P T C 1 2 4 の第 2 b 相試験
NCT00759876	2008年 9月25日	デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) におけるアタルレン (P T C 1 2 4) の第 2 a 相継続試験
NCT00847379	2009年 2月19日	デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー (DMD／BMD) におけるアタルレン (P T C 1 2 4) の第 2 b 相継続試験
NCT01009294	2009年 11月6日	歩行不能なナンセンス変異介在性 デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー (n m DMD／BMD) の患者におけるアタルレン (P T C 1 2 4 (登録商標)) の試験
NCT01182324	2010年 8月16日	デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する P T C 1 2 4 (アタルレン) の臨床試験： 保護者、臨床医研究者、及び 産業界の治験依頼者の経験の調査
NCT01247207	2010年 11月24日	以前に治療を受けた ナンセンス変異ジストロフィン異常症 (n m D BMD) の参加者におけるアタルレンの試験
NCT01557400	2012年3月19日	欧州、イスラエル、オーストラリア、及びカナダ における以前に治療を受けた n m D BMD の患者に 対するアタルレンの試験
NCT01826487	2013年4月8日	ナンセンス変異デュシェンヌ型筋ジストロフィー (A C T DMD) の患者におけるアタルレンの試験第 3 相
NCT02090959	2014年3月19日	ナンセンス変異 ジストロフィン異常症の参加者における アタルレン (P T C 1 2 4) の継続試験
NCT02369731	2015年 2月24日	ナンセンス変異デュシェンヌ型筋ジストロフィー (n m DMD) における T r a n s l a r n a (アタルレン) の登録
NCT02819557	2016年6月30日	≥ 2 歳から < 5 歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの 男性におけるアタルレンの試験
NCT03179631	2017年6月7日	デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける アタルレンの長期的アウトカム
NCT03648827	2018年 8月27日	ナンセンス変異デュシェンヌ型筋ジストロフィー (n m DMD) の参加者において ジストロフィンレベルを評価する試験
NCT03796637	2019年1月8日	アタルレンでの治療を受けている ナンセンス変異デュシェンヌ型筋ジストロフィー (n m DMD) 参加者において ジストロフィンレベルを評価する試験

10

20

30

40

【 0 0 2 3 】

特に、NCT00264888 第 2 a 相臨床試験は、ジストロフィン回復療法としてのアタルレンの使用の実現性を示した。174 名の n m DMD 患者で行われた NCT00592553 無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定多施設第 2 b 相試験は、好ましいベネフィット／リスク比及びそれまでの試験と矛盾しないアタルレンの安全性プロファイルを示した 9, 11。約 7 ～ 約 16 歳の年齢の n m DMD の少年で行われた NCT01826487 多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験の結果は、アタルレンが概して忍容性良好であることを示し、筋機能の維持におけるアタルレンの利益を支持した 12, 13。

50

【0024】

本明細書で提供される別の態様において、アタルレンは、三好型ミオパチー (Wang, J.らの文献, 「ナンセンスサプレッションによるジスフェリン欠乏ヒト筋管の機能レスキューの評価としての膜小疱形成 (Membrane blebbing as an assessment of functional rescue of dysferlin-deficient human myotubes via nonsense suppression)」, J. Appl. Physiol., 2010, 109, 901-905); 小児性神経セロイドリポフスチン沈着症 (INCL) (Sarkar, C.らの文献, 「PTC124での終止コドンリードスルーは、INCL患者由来の培養細胞において、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ-1活性を誘導し、チオエステル負荷を減少させ、アポトーシスを抑制する (Stop codon read-through with PTC124 induces palmitoyl-protein thioesterase-1 activity, reduces thioester load and suppresses apoptosis in cultured cells from INCL patients)」, Mol. Genet. Metab., 2011, 104 (3), 338-345); 遅発型小児性セロイドリポフスチン沈着症 (LINCL) (Miller, J. N.らの文献, 「神経セロイドリポフスチン沈着症におけるナンセンス変異依存分解の役割 (The role of nonsense-mediated decay in neuronal ceroid lipofuscinosis)」, Human Molecular Genetics, 2013, 22 (13) 2723-2734); 毛細血管拡張性運動失調症 (Du, L.らの文献, 「新たなシリーズの低分子化合物が、ATM遺伝子における3種類のナンセンス変異の全てのリードスルーを誘発する (A new series of small molecular weight compounds induce read through of all three types of nonsense mutations in the ATM gene)」, Mol. Therapy, 2013, 21 (9), 1653-1660); アッシャー症候群 (USCH1C) (Goldmann, T.らの文献, 「アッシャー症候群1C型を引き起こすナンセンス変異のPTC124を介する翻訳リードスルー (PTC124-mediated translational readthrough of a nonsense mutation causing Usher syndrome type 1C)」, Human Gene Therapy, 2011年5月, 22, 537-547; 及びGoldmann, T.らの文献, 「USH1Cナンセンス変異の治療のための翻訳リードスルーの有効性におけるNB30、NB54、及びPTC124の比較評価 (A comparative evaluation of NB30, NB54 and PTC124 in translational read-through efficacy for treatment of an USH1C nonsense mutation)」, EMBO Mol. Med., 2012, 4, 1186-1199); QT延長症候群 (Yu, H.らの文献, 「QT延長症候群に関連するHERG遺伝子のナンセンス変異をレスキューすることに対するアミノグリコシド及びPTC124のリードスルー作用の比較 (Comparison of read-through effects of aminoglycosides and PTC124 on rescuing nonsense mutations of HERG gene associated with long QT syndrome)」, Intl. Journal of Mol. Med., 2014, 33, 729-735; 弾性線維性仮性黄色腫 (Zhou, Y.らの文献, 「ABCC6遺伝子における中途終止コドンリードスルー: 有望な弾性線維性仮性黄色腫の治療 (Premature Termination Codon Read-Through in the ABCC6 Gene: Potential Treatment for Pseudoxant

10

20

30

40

50

homa Elasticum)」、Journal of Investigat. Derm., 2013, 133, 2672-2677); 色素性乾皮症 (Kuschal, C.らの文献, 「中途終止コドンの翻訳リードスルーによって誘導される色素性乾皮症C群細胞におけるUV光病変の修復 (Repair of UV photol esions in xeroderma pigmentosum group C cells induced by translational readthrou gh of premature termination codons)」, PN AS, 2013, 110 (48), 19483-19488); 全脈絡膜萎縮 (Moosajee, M.らの文献, 「全脈絡膜萎縮に対して臨床的に有用な遺伝子のカード (Clinical utility gene card for: Choro ideremia)」, European Journal of Human Ge netics, 2014, 22, e1-e4); 無虹彩症 (Gregory-Ev ans, C.Y.らの文献, 「出生後のPax6量の操作は、先天性組織形成異常欠陥を回復させる (Postnatal manipulation of Pax6 do sage reverses congenital tissue malforma tion defects)」, J. Clin. Invest., 2014, 124 (1), 111-116); 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (Drake, K.M.らの文献, 「肺動脈性肺高血圧症におけるアタルレンによるナンセンスBMP R2及び SMAD9変異の修正 (Correction of Nonsense BMP R2 and SMAD9 Mutations by Ataluren in Pulmo nary Arterial Hypertension)」, Am. J. Res pir. Cell Mol. Biol., 2013年9月, 49 (3), 403-409); カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1A欠乏 (Tan, L.らの文献, 「PTC124は、CPT1A R160Xナンセンス変異のリードスルーを向 上させ、酵素活性を増加させる (PTC124 improves readthrou gh and increases enzymatic activity of t he CPT1A R160X nonsense mutation)」, J. I nherit. Metabol. Dis., 2011, 34, 443-447); プロピオン酸血症 (Sanchez-Alcudia, R.らの文献, 「プロピオン酸血症における新規治療アプローチとしてのナンセンス変異リードスルーの可能性 (F easibility of Nonsense Mutation Readthro ugh as a Novel Therapeutical Approach in Propionic Acidemia)」, Human Mutation, 20 12, 33, 973-980); マロトー・ラミー症候群MPS VI (Barto lomeo, R.らの文献, 「ムコ多糖症VIに対する有望な治療アプローチとしての ナンセンスARSB変異の薬理的リードスルー (Pharmacological r ead-through of nonsense ARSB mutations a s a potential therapeutic approach for m ucopolysaccharidosis VI)」, J. Inherit. M etab. Dis., 2013, 36, 363, 371); ハーラー症候群 (Keeling, 未公表); 又はシュワックマン・ダイヤモンド症候群 (シュワックマン・ダイヤモンド症候群の骨髄におけるシュワックマン・ダイヤモンド症候群タンパク質機 能のアタルレンによる回復 (Ataluren-driven restoration of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome pro tein function in Shwachman-Diamond syndr ome bone marrow)」, American Journal of H ematology, 2018年4月, 93 (4), 527-536) から選択さ れるナンセンス変異が介在する疾患又は障害を改善させる又は管理する治療活性を示して いる。

【0025】

10

20

30

40

50

本明細書で提供される別の態様において、アタルレンは、色覚異常、副腎白質ジストロフィー、アラジール症候群、アルポート症候群、無虹彩症、毛細血管拡張性運動失調症、常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）、シャルコー・マリー・トゥース症候群（X連鎖型）、がん、カウデン病、ダリエー病、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、表皮水疱症、てんかん、ファブリー病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、遺伝性痙攣性対麻痺、ハーラー症候群、マルファン症候群、MPS I、MPS II、MPS IV、多発性遺伝性外骨腫、先天性筋強直症（潜性）、筋強直性ジストロフィー、爪膝蓋骨症候群、神経線維腫症1型、神経線維腫症2型、眼白子症、骨形成不全症、視神経萎縮、パピヨン・ルフェブル症候群、パーキンソン病（家族性）、ポイツ・ジェガース症候群、原発性線毛機能不全、腎細胞癌、網膜色素変性、網膜芽細胞腫、レット症候群、脊髄性筋萎縮症、結節性硬化症、アッシャー症候群、フォンヒッペル・リンドウ症候群、ウェルマー症候群、ウィルソン病、ウォルフラム症候群、又は無ガンマグロブリン血症（X連鎖型）から選択されるナンセンス変異が介在する疾患又は障害を改善させる又は管理するのに有望な治療活性を有する。

10

【0026】

本明細書で提供される一態様において、アタルレンは、本明細書で提供される医薬組成物、プロセス、及び方法における使用のための医薬として許容し得る遊離酸である。本明細書で提供される別の態様において、アタルレンは、本明細書で提供される医薬組成物、プロセス、及び方法における使用のための医薬として許容し得る塩である。本明細書で提供される別の態様において、アタルレンは、本明細書で提供される医薬組成物、プロセス、及び方法における使用のための医薬として許容し得る無水の遊離酸又は塩である。

20

【0027】

本明細書で用いる場合、用語「小児患者」は、新生児から約18歳の範囲の月齢／年齢の患者を指すのに用いることがある。一態様において、小児患者は、およそ新生児から18歳の範囲（両端を含む）の月齢／年齢である。別の態様において、小児患者は、およそ新生児から2歳の範囲（両端を含む）の月齢／年齢である。別の態様において、該小児患者は、約2ヶ月から約6ヶ月、約4ヶ月から約6ヶ月、又は約6ヶ月超の範囲の月齢／年齢の新生児である。別の態様において、小児患者は、2歳から5歳の範囲（両端を含む）の年齢である。別の態様において、小児患者は、5歳から18歳の範囲（両端を含む）の年齢である。

30

【0028】

本明細書で用いる場合、用語「ナンセンス変異」は、中途終止コドン変異をコードし、転写されると、通常はアミノ酸グルタミンをコードするはずのメッセンジャーリボ核酸（mRNA）トリプレット（例えば、CAG）が、終止コドン（すなわち、中途終止コドン）として解釈されるトリプレット（例えば、UAG）に変換されてしまう、DNAの単一の点における遺伝子又は体細胞の変化を指す。mRNA内に中途終止コドンが存在すると、切断型の非機能性タンパク質の産生及びその結果としての疾患に繋がる。

【0029】

本明細書で用いる場合、用語「中途終止コドン」は、mRNAにおいてアミノ酸の代わりに終止コドンをコードするDNA変異の結果を指す。

40

【0030】

本明細書で用いる場合、用語「治療有効量」は、24時間の期間の間で少なくとも約1 µg/mLから約20 µg/mLの範囲である平均血漿濃度を達成するのに十分な、患者の体重基準で患者に投与されるアタルレンの量を指す。特に、臨床試験結果（NCT00264888）のデータをモデル化すると、平均血漿濃度が、24時間の期間の間で少なくとも約0.9 µg/mL～約17.6 µg/mLであることが示される。6分歩行距離（6MWD）によって示した場合に最大の利益を生じさせる有効血漿濃度範囲は、通常、朝用量の後2時間以内にみられる2～19 µg/mLであることが示されている。

【0031】

一態様において、治療有効量のアタルレンは、患者の体重基準で約40 mg/kg/日の

50

アタルレンであり；ここで、前記達成される患者の平均血漿濃度は、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲である。本明細書で提供される別の態様において、約 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の治療有効量は、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の朝用量、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の昼用量、及び $20\text{mg}/\text{kg}$ の夕方用量として投与される；ここで、該朝用量と昼用量との期間は、6時間であり；該昼用量と夕方用量との間の期間は、6時間であり；かつ該夕方用量とその次の朝用量との間の期間は、12時間である。

【0032】

一態様において、治療有効量のアタルレンは、患者の体重基準で約 $80\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ のアタルレンであり；ここで、達成される患者の平均血漿濃度は、24時間の期間の間で少なくとも約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲である。本明細書で提供される別の態様において、前記約 $80\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の治療有効量は、 $20\text{mg}/\text{kg}$ の朝用量、 $20\text{mg}/\text{kg}$ の昼用量、及び $40\text{mg}/\text{kg}$ の夕方用量として投与され；ここで、該朝用量と昼用量との期間は、6時間であり；該昼用量と夕方用量との間の期間は、6時間であり；かつ該夕方用量とその次の朝用量との間の期間は、12時間である。

【0033】

本明細書で提供される別の態様において、用量は、任意に、食事の30分以内に投与される。

【0034】

本明細書で提供される一態様において、nmDMDのヒト小児患者においてnmDMDを改善させる又は管理するための方法で投与される治療有効量は：i) 該患者の筋肉におけるジストロフィンタンパク質の発現を向上させること；ii) 時限機能試験における患者のパフォーマンスを向上させること；iii) 歩行評価又は生活の質の評価における患者のパフォーマンスを向上させること；iv) 歩行運動の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；v) nmDMDに関連する心肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；vi) nmDMDに関連する心機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；並びにvii) nmDMDに関連する肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理することからなる群から選択される作用を提供する。

【0035】

本明細書で用いる場合、機能性リードスルータンパク質の文脈における用語「機能（性）」は、タンパク質の欠失に起因する疾患を治療、予防又は改善するのに十分な量で産生されるタンパク質を指す。また、この用語は、野生型タンパク質の機能的な活性を十分有して細胞又は対象において有益な効果を有するものであるタンパク質（そうでなければ、該タンパク質をコードする核酸配列（例えば、遺伝子）における変異（例えば、ナンセンス変異）の結果として、野生型タンパク質が産生されない又は産生される量が不十分であることになる）を指す。具体的な態様において、機能性リードスルータンパク質は、完全長の野生型タンパク質の機能、すなわち、疾患を改善させる又は管理することを実質的に果たす。別の特定の態様において、機能性リードスルータンパク質は、完全長の野生型タンパク質の機能のうちの1つ、2つ、3つ又はそれ以上を果たす。ある態様では、産生される機能性リードスルータンパク質は、機能性非野生型タンパク質である。ある態様では、産生される機能性リードスルータンパク質は、機能性野生型タンパク質である。一部の態様では、産生される機能性非野生型タンパク質は、完全長である。一部の態様では、産生される機能性野生型タンパク質は、完全長である。他の態様では、機能性非野生型タンパク質は、完全長ではない。他の態様では、産生される機能性野生型タンパク質は、完全長ではない。

【0036】

本明細書で用いる場合、機能性リードスルータンパク質の文脈における用語「完全長の野生型タンパク質の機能を実質的に果たす」は、機能性リードスルータンパク質が、完全長の野生型タンパク質の少なくとも1つ、2つ、3つ又はそれ以上の機能を果たすということの意味する。

【0037】

本明細書で用いる場合、用語「ナンセンス変異が介在するDMD」は、ジストロフィン遺伝子におけるナンセンス変異が、mRNAにおける中途終止コドンコードして、機能性ジストロフィンタンパク質の産生の低下をもたらすデュシェンヌ型筋ジストロフィーを指す。

【0038】

本明細書で用いる場合、治療を施す文脈における「組み合わせて」は、複数の治療法を使用することを指す。用語「組み合わせて」の使用は、疾患をもつ対象に対して治療を施す順序を制限しない。或る態様では、疾患をもつ対象に1つ又は複数の治療法を施すことには、限定することなく、疾患を有する又は疾患に感受性を示す対象に対して、第一の治療を、第二の治療を施すよりも先立って（例えば、1分、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週又は12週前に）、上記第二の治療と同時に、又は、上記第二の治療に続いて（例えば、1分、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週又は12週後に）、施すことが可能である上記第一の治療を含む。これらの治療法は、本明細書に記載する単位剤形が、別の治療法と共に作用し、該治療法が単独で実施された場合よりも高い利益を提供することが可能であるように、連続してかつある時間間隔内に対象に実施される。

【0039】

本明細書で用いる場合、用語「改善又は管理」又は「改善させる又は管理すること」は、nmDMDに関連する避けられない機能低下を減速させ、従って、nmDMDの症状に影響を及ぼす、本明細書で提供されるような治療有効量のアタルレンの投与から小児患者によって引き出される有益な作用を指す。小児患者が、遺伝子又は体細胞のナンセンス変異に伴うnmDMDと診断されている場合、本明細書に記載されるような有効量のアタルレンを、該小児患者に投与して：i）該患者の筋肉におけるジストロフィンタンパク質の発現を向上させること；ii）時限機能試験における患者のパフォーマンスを向上させること；iii）歩行評価又は生活の質の評価における患者のパフォーマンスを向上させること；iv）歩行運動の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；v）nmDMDに関連する心肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；vi）nmDMDに関連する心機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理すること；並びにvii）nmDMDに関連する肺機能の低下の発症、進展、及び／又は悪化を改善させる又は管理することからなる群から選択される治療上有益な作用を提供することによってnmDMDの患者のnmDMDを改善させる又は管理することができる。

【0040】

本明細書で用いる場合、用語「約」又は「およそ」は、当業者によって決定されるような特定の値に対する許容誤差を意味し、それは該値がどのように測定又は決定されたかということに一部依存する。ある態様では、用語「約」又は「およそ」は、1、2、3又は4の標準偏差の範囲内を意味する。ある態様では、用語「約」又は「およそ」は、所与の値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%又は0.05%以内を意味する。

【0041】

本明細書で用いる場合、タンパク質の文脈における用語「野生型」は、天然に発見されるタンパク質（必ずしもそうではないが、多くの場合、その欠失が疾患に関与しないものである優勢タンパク質であるタンパク質）を指し、標準タンパク質又は参照タンパク質と名付けられる。

【0042】

（アタルレン塩形態）

ある態様では、本明細書で提供される方法は、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-リ

10

20

30

40

50

ジン、N-メチルグルカミン、マグネシウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム又はトロメタミンから選択される塩を含む、アタルレンの塩形態の使用を含む（引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている、2015年3月5日出願の、国際公開第WO2015/134711号として公開されている国際出願PCT/US2015/018889号）。より特定的には、本明細書で提供される方法は、L-リジン、ナトリウム、及びトロメタミンから選択されるアタルレンの塩形態の使用を含む。

【0043】

（医薬組成物）

有効量のアタルレンを含む医薬組成物及び単回単位剤形を、本明細書で提供する方法で用いることが可能である。個々の剤形は、経口、経皮、粘膜（限定することなく、舌下、頬側、直腸、鼻又は膣を含む）又は非経口（限定することなく、皮下、筋肉内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、滑液包内、膀胱内又は静脈内を含む）又は眼部への投与に好適であるものとしてよい。好ましい医薬組成物及び単回単位剤形は、経口投与が好適である。

10

【0044】

ある態様では、医薬組成物は、約0.1%から約99%、約5%から約90%、約5%から約50%、約10%から約40%、約20%から約30%、約0.1%から約5%、約0.1%から約2.5%、約0.1%から約1%、又は約0.25%から約0.5重量%のアタルレンを含む。ある態様では、医薬組成物は、約0.1%、約0.25%、約0.5%、約1%、約2%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、又は約90重量%のアタルレンを含む。ある態様では、医薬組成物は、約0.25%、約0.5%、又は約1重量%のアタルレンを含む。

20

【0045】

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、約1mgから約5,000mg、約10mgから約2,000mg、約50mgから約1,000mg、約100mgから約1,000mg、又は約100mgから約500mgのアタルレンを含む。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、約125mg、約200mg、約325mg、約400mg、又は約500mgのアタルレンを含む。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、約120mgから約130、約195mgから約205mg、約320mgから約330mg、約395mgから約405mg、又は約495mgから約505mgのアタルレンを含む。

30

【0046】

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物中のアタルレンは、本明細書で提供されるようなアタルレンの遊離酸である。

【0047】

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物中のアタルレンは、本明細書で提供されるようなアタルレンの塩形態である。

【0048】

本明細書で提供される医薬組成物は、単位剤形又は複数回剤形で提供可能である。本明細書で用いる場合、単位剤形は、当技術分野で公知の包装を用いた、ヒト又は動物対象に投与するのに好適な、物理的に別個である単位を指す。各単位用量は、必要な医薬担体又は賦形剤を伴って、所望の治療効果を生じさせるのに十分である所定の量の活性成分を含有する。単位剤形の例には、限定することなく、個別に包装した小包、小袋又は瓶又は点眼器が挙げられる。単位剤形は、分割で又はその複数で投与してよい。複数回剤形は、単一の容器中に包装した複数の同一単位剤形であり、別個の又は組み合わせた単位剤形として投与されるものである。複数回剤形の例には、顆粒もしくは散剤の小包もしくは小袋や、錠剤もしくはカプセル剤のバイアルもしくは瓶、又は非経口で、経口で、もしくは点眼器による眼内でのいずれかへの投与用の液量オンス、ポイントもしくはガロンの液剤ボトルが挙げられる。

40

50

【0049】

本明細書で提供される医薬組成物は、ある期間にわたる分割用量として投与可能である。厳密な投与量及び治療期間は、治療対象の患者の年齢、体重、状態で変更し得るものであり、公知の試験プロトコルを用いて、又は *in vivo* もしくは *in vitro* の試験もしくは診断データからの外挿によって、又は特定の臨床学的因子の観察によって、経験的に決定し得ることが理解される。任意の特定の個人に関して、特定の投与レジメンを、個々の必要性及び医薬組成物を投与する又は該投与を監督する者の専門的な判断に従って、経時的に調節してよいということがさらに理解される。

【0050】

(経口製剤)

本明細書で提供される医薬組成物は、経口投与用に製剤化される。ある態様では、本明細書で提供する経口投与用の医薬組成物は、経口投与用の固形、半固体又は液状の剤形で提供される。本明細書で用いる場合、経口投与はまた、頬側、舌、舌下の投与を含む。好適な経口剤形には、錠剤、舌下もしくは頬側フィルム（すなわち、「迅速溶解（*fast-melt*）」）、チュアブル錠、発泡錠、分散錠（*dispersible tablet*）、ミニタブレット、カプセル剤、丸剤、ストリップ剤、トローチ、ロゼンジ、パステル剤、経口フィルム、カシェ剤、ペレット、薬用チューインガム、原薬の散剤もしくは顆粒、発泡もしくは非発泡性の散剤もしくは顆粒、経口ミスト、液剤、乳剤、懸濁剤、ウエハース剤、スプリングル剤、エリキシル剤、及びシロップ剤が含まれるが、これらに限定されない。医薬組成物は、活性成分に加えて、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、浸潤剤、界面活性剤、潤滑剤、流動促進剤、pH調整剤、着色料、色素移動阻害剤（*dye-migration inhibitor*）、甘味料、香味料、乳化剤、懸濁分散剤、保存料、溶媒、溶媒和剤、非水系液体、有機酸、及び炭酸ガス源を含むがこれらに限定されないものである、医薬として許容し得る1つ又は複数の担体又は賦形剤を含有可能である。

【0051】

結合剤や造粒剤（*granulator*）により、錠剤に粘着性が付与され、圧縮後も錠剤がそのままの状態であることを確実にする。好適な結着剤又は造粒剤としては、例えばコーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルファ化デンプン（例えば、*STARCH 1500*）などのデンプン；ゼラチン；例えばショ糖、グルコース、ブドウ糖（*dextrose*）、糖蜜及び乳糖などの糖類；例えばアラビアゴム、アルギン酸、アルギン酸塩、アイルランドゴケエキス、パンワールガム（*panwar gum*）、ガッティガム（*ghatti gum*）、イサゴールハスク（*isabgol husk*）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（*PVP*）、ビーガム（*Veegum*）、カラマツのアラボガラクトタン（*arabogalactan*）、トラガント末及びグアーガムなどの天然ゴム及び合成ゴム；例えばエチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロース（*CMC*）、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（*HEC*）、ヒドロキシプロピルセルロース（*HPC*）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（*HPMC*）などのセルロース；例えば *AVICEL*（登録商標）-PH-101、*AVICEL*（登録商標）-PH-103、*AVICEL*（登録商標）RC-581、*AVICEL*（登録商標）-PH-105（*FMC Corp.*、*Marcus Hook, PA*）などの微結晶性セルロース；及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な充填剤としては、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース末、デキストレート（*dextrate*）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン及びこれらの混合物が挙げられる、これらに限定されない。

【0052】

好適な希釈剤としては、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン及び粉糖が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、マンニトール、乳糖、ソ

10

20

30

40

50

ルビトール、ショ糖及びイノシトールなどのある希釈剤は、十分な量で存在する場合、一部の圧縮錠剤に、咀嚼により口内で崩壊させるような特性を与えることが可能である。こうした圧縮錠剤は、チュアブル錠として使用することが可能である。

【0053】

好適な崩壊剤としては、寒天；ペントナイト；例えばメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木産物；海綿；カチオン交換樹脂；アルギン酸；例えばグアーガム及びビーガム（VEEGUM（登録商標））HVなどのゴム；柑橘果肉；例えばクロスカルメロースなどの架橋セルロース；例えばクロスポビドンなどの架橋ポリマー；架橋デンプン；炭酸カルシウム；例えばデンプングリコール酸ナトリウムなどの微結晶性セルロース；ポラクリリンカリウム（polacrilin potassium）；例えばコーンスターチ、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン及びアルファ化デンプンなどのデンプン；クレイ；アライン（align）；及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される医薬組成物は、崩壊剤を約0.5から約15重量%又は約1から約5重量%含有し得る。

10

【0054】

好適な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；例えばグリセロールベヘネート及びポリエチレングリコール（PEG）などのグリコール類；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びダイズ油などの硬化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；エチルラウリエート（ethyl laurate）；寒天；デンプン；セキショウシ；例えばAEROSIL（登録商標）200（W. R. Grace社，Baltimore，MD）及びCAB-O-SIL（登録商標）（Cabot社，Boston，MA）などのシリカ又はシリカゲル；及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される医薬組成物は、滑沢剤を約0.1から約5重量%含有し得る。

20

【0055】

好適な流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot社，Boston，MA）及びアスベスト不使用のタルクが挙げられるが、これらに限定されない。好適な着色料としては、承認され、保証された、水溶性FD&Cの色素、及びアルミナ水和物（alumina hydrate）に懸濁された水不溶性のFD&Cの色素、及び染色レーキ及びこれらの混合物のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。染色レーキは、水溶性色素の重金属水和酸化物との吸着による結合であり、結果的に不溶性形態の色素をもたらす。好適な香味料としては、例えば果物などの植物から抽出した天然香料、ならびに、例えばハッカ及びサリチル酸メチルなど良好な味覚を生じさせる化合物の合成混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な甘味料としては、ショ糖、乳糖、マンニトール、シロップ、グリセリン、ならびに例えばサッカリン及びアスパルテムなどの人工甘味料が挙げられるが、これらに限定されない。好適な乳化剤としては、ゼラチン、アラビアゴム、トラガント、ペントナイト、ならびに例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（TWEEN（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80（TWEEN（登録商標）80）及びトリエタノールアミンオレアートなどの界面活性剤を含むが、これらに限定されない。好適な懸濁分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガント、ビーガム、アラビアゴム、カルボメチルセルロースナトリウム（sodium carbomethylcellulose）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な保存料としては、グリセリン、メチルパラベン及びプロピルパラベン、ベンゾインアド（benzoic add）、安息香酸ナトリウム及びアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。好適な浸潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタンモノオレエート、モノラウリン酸ジエチレングリコール（diethylene glycol monolaurate）及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるが、これらに

30

40

50

限定されない。好適な溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エタノール及びシロップが挙げられるが、これらに限定されない。エマルジョンに利用される好適な非水系液体としては、鉱油及び綿実油が挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機酸としては、クエン酸、フマル酸、アスコルビン酸及び酒石酸が挙げられるが、これらに限定されない。好適な炭酸ガス源としては、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。同じ製剤内であっても、多くの担体及び賦形剤が複数の機能を果たし得るということを理解されたい。

【0056】

経口投与用の錠剤として本明細書で提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、湿製錠剤、チュアブルロゼンジ、迅速溶解錠剤、発泡錠剤、ミニタブレット、ビーズ、被覆ビーズ、多層錠剤もしくは腸溶錠剤、糖衣錠剤又はフィルムコート錠剤として提供可能である。腸溶錠剤は、胃酸の働きに耐性があるが、腸で溶解又は分解する物質で被覆した圧縮錠剤であるため、胃の酸性環境から有効成分が保護される。腸溶性コーティングとしては、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、シェラック、アンモニア化シェラック及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。糖衣錠剤は、砂糖のコーティングにより覆われた圧縮錠であり、不快な味や臭いを隠すことと、錠剤を酸化から保護することとに役立ち得る。フィルムコート錠剤は、水溶性物質の薄層又は膜で被覆された圧縮錠剤である。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、砂糖のコーティングと同じ概略的な特徴をもたらす。多層圧縮錠剤は、層状錠剤及び加圧コーティング錠剤又は有核錠剤を含む、複数回の圧縮周期で製造した圧縮錠剤である。

10

20

【0057】

錠剤剤形は、粉末状、結晶又は顆粒の形態の活性成分から、単独で又は結合剤、崩壊剤、放出制御ポリマー、滑沢剤、希釈剤及び／又は着色剤などの本明細書に記載される1つ又は複数の担体又は賦形剤と組み合わせて調製することが可能である。香味料及び甘味料は、チュアブル錠剤及びロゼンジの形成において特に有用である。

【0058】

本明細書で提供される経口投与用の医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン又はアルギン酸カルシウムより製造できる、軟カプセル剤又は硬カプセル剤として提供可能である。硬ゼラチンカプセル剤は、有核錠(DFC(dry-filled capsule))としても知られ、2つの部分からなり、一方が他方を覆い、従って活性成分が完全に囲まれている。軟カプセル剤(SEC(soft elastic capsule))は、例えばゼラチン殻などの軟らかい球状の殻であり、グリセリン、ソルビトール又は同様のポリオールを添加することで可塑化されている。軟ゼラチン殻は、微生物の増殖を防ぐ防腐剤を含有してもよい。好適な防腐剤は、本明細書に記載するものであり、メチルパラベン及びプロピルパラベン並びにソルビン酸を含む。本明細書で提供される液状、半固体及び固形の剤形は、カプセル内にカプセル化することができる。好適な液状及び半固体の剤形としては、炭酸プロピレン、植物油又はトリグリセリド中の液剤及び懸濁剤が挙げられる。該カプセルはまた、活性成分の溶解を変化させるため又は維持するために、当業者により公知であるように被覆されてもよい。

30

40

【0059】

本明細書で提供される経口投与用の医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤及びシロップなどの液状及び半固体の剤形で提供可能である。乳剤は、一方の液体がもう一方の液体の全体にわたって細球状で分散されている二相系であって、これは、水中油型又は油中水型とすることが可能である。乳剤は、医薬として許容し得る非水系液体又は溶媒、溶媒和剤又は乳化剤、及び防腐剤を含むことができる。懸濁剤は、医薬として許容し得る懸濁化剤及び防腐剤を含むことができる。水性のアルコール液剤は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの医薬として許容し得るアセタールと、プロピレングリコール及びエタノールなどの

50

、1つ又は複数の水酸基を有する水混和性溶媒とを含み得る。エリキシル剤は、透明で、甘味付けした水性アルコール液剤である。シロップは、例えばショ糖などの糖類の濃縮水溶液であり、防腐剤を含有していてもよい。液状剤形に関しては、例えば、ポリエチレングリコール中の液剤は、投与の際に簡便に計測されるように、十分な量の医薬として許容し得る例えば水などの液体担体で希釈してよい。

【0060】

他の有用な液状及び半固体の剤形としては、本明細書で提供される活性成分、及び1, 2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル（ここで350、550及び750は、
10
ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す）などのジアルキル化されたモノー又はポリ-アルキレングリコールを含有するものが挙げられるが、これらに限定されない。これらの製剤は、例えばブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル類ならびにジチオカルバメートなどの1種以上の抗酸化剤をさらに含むことが可能である。

【0061】

本明細書で提供される経口投与用の医薬組成物はまた、リポソーム、ミセル、ミクロスフェア又はナノシステム（nanosystem）の形態で提供することも可能である。

【0062】

本明細書で提供される経口投与用の医薬組成物は、液状剤形に再調製されることとなる、非発泡錠又は発泡である錠剤又は顆粒及び散剤のいずれかとして提供することが可能である。非発泡の顆粒又は散剤中に用いる医薬として許容し得る担体及び賦形剤は、希釈剤、甘味料及び浸潤剤を含んでもよい。発泡の顆粒又は散剤中に用いられる医薬として許容し得る担体及び賦形剤は、有機酸及び炭酸ガス源を含んでもよい。

【0063】

ある態様では、医薬組成物は、固形の経口剤形として製剤化される。ある態様では、医薬組成物は、液状の経口剤形として製剤化される。ある態様では、単位剤形は、水、牛乳、炭酸飲料、ジュース、果汁、フルーツポンチ、アップルソース、ヨーグルト、プディング、アイスクリーム、ベビーフード、粉ミルク、又はダイズもしくは穀物ベースの製品を含むがこれらに限定されない医薬として許容し得る液体又は半固体溶媒和剤中に混合された懸濁剤として提供される。

【0064】

ある態様では、又はその医薬として許容し得る塩、及び1種以上の追加の医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物が、本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。別の態様において、1種以上の賦形剤は、
40
ポリデキストロース、マンニトール、ポロクサマー、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルセルロース、クロスポビドン、人工香料、及びステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される。ある態様では、人工香料は、人工バニラ香料である。

【0065】

また、約25重量%のアタルレン；約1重量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び1種以上の追加の医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物も本明細書で提供される。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、アタルレンと、ポリデキストロース、ポロクサマー（例えば、ポロクサマー407）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール3350）、マンニトール、ヒドロキシエチルセルロース、人工バニラ香料、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウム（例え
50

ば、植物由来のもの）から選択される１種以上の賦形剤とを含む。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、アタルレンと、懸濁化剤、味のマスキングも提供することができる結合剤、界面活性剤、崩壊剤から選択される１種以上の賦形剤とを含み、他の賦形剤が存在してもよい。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。別の態様において、アタルレンは、例えば、約２５重量％などの量で存在する。別の態様において、１種以上の賦形剤は、ポリデキストロース、マンニトール、ポロクサマー、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルセルロース、クロスポビドン、人工バニラ香料、及びステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される。別の態様において、１種以上の賦形剤（及び製剤重量全体のうちのそれらの割合）は、例えば約２６重量％の *L i t e s s e*（登録商標）*U l t r a*〔精製ポリデキストロース〕などの懸濁化剤、例えば約２６重量％のマンニトールなどの結合剤、例えば約１０．０重量％のポリエチレングリコール３３５０及び約４重量％の *L u t r o l*（登録商標）マイクロＦ１２７〔ポロクサマー４０７粉末〕などの界面活性剤、例えば約５重量％のクロスポビドンなどの崩壊剤、及び例えば *C a b - O - S i l*（商標）、ヒドロキシエチルセルロース、約１重量％のステアリン酸マグネシウム〔非ウシ由来（*n o n - b o v i n e*）〕、及び約１重量％のコロイド状二酸化ケイ素などのそれぞれ約２重量％未満の他の賦形剤よりなる群から選択される。

10

20

【００６６】

さらに、約２５重量％のアタルレン、約２６重量％のポリデキストロース、約２６重量％のマンニトール、約３重量％のポロクサマー、約１０重量％のポリエチレングリコール、約２重量％のヒドロキシエチルセルロース、約５重量％のクロスポビドン、約１重量％の人工バニラ香料、約１重量％のコロイド状二酸化ケイ素、及び約１重量％のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物も本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

30

【００６７】

さらに、約１２０ｍｇから約１００５ｍｇの範囲のアタルレン、約１３３ｍｇから約１０３０ｍｇの範囲のポリデキストロース、約１３７ｍｇから約９０１ｍｇの範囲のマンニトール、約１９ｍｇから約１４７ｍｇの範囲のポロクサマー、約５２ｍｇから約４０２ｍｇの範囲のポリエチレングリコール、約７ｍｇから約５９ｍｇの範囲のヒドロキシエチルセルロース、約２６ｍｇから約２０１ｍｇの範囲のクロスポビドン、約３ｍｇから約２９ｍｇの範囲の人工バニラ香料、約５ｍｇから約３９ｍｇの範囲のコロイド状二酸化ケイ素、及び約５ｍｇから約３９ｍｇの範囲のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物も本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、粉末として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

40

【００６８】

さらに、約１３０ｍｇのアタルレン、約１３３ｍｇのポリデキストロース、約１３７ｍｇのマンニトール、約１９ｍｇのポロクサマー、約５２ｍｇのポリエチレングリコール、約７ｍｇのヒドロキシエチルセルロース、約２６ｍｇのクロスポビドン、約３ｍｇの人工バニラ香料、約５ｍｇのコロイド状二酸化ケイ素、及び約５ｍｇのステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

50

【００６９】

さらに、約 205 mg のアタルレン、約 210 mg のポリデキストロース、約 216 mg のマンニトール、約 30 mg のポロクサマー、約 82 mg のポリエチレングリコール、約 12 mg のヒドロキシエチルセルロース、約 41 mg のクロスポビドン、約 6 mg の人工バニラ香料、約 8 mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 8 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

【0070】

さらに、約 330 mg のアタルレン、約 338 mg のポリデキストロース、約 348 mg のマンニトール、約 48 mg のポロクサマー、約 132 mg のポリエチレングリコール、約 19 mg のヒドロキシエチルセルロース、約 66 mg のクロスポビドン、約 9 mg の人工バニラ香料、約 13 mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 13 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

10

【0071】

さらに、約 405 mg のアタルレン、約 415 mg のポリデキストロース、約 427 mg のマンニトール、約 59 mg のポロクサマー、約 162 mg のポリエチレングリコール、約 24 mg のヒドロキシエチルセルロース、約 81 mg のクロスポビドン、約 12 mg の人工バニラ香料、約 16 mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 16 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

20

【0072】

さらに、約 505 mg のアタルレン、約 518 mg のポリデキストロース、約 453 mg のマンニトール、約 74 mg のポロクサマー、約 202 mg のポリエチレングリコール、約 30 mg のヒドロキシエチルセルロース、約 101 mg のクロスポビドン、約 15 mg の人工バニラ香料、約 20 mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 20 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

30

【0073】

さらに、約 1005 mg のアタルレン、約 1030 mg のポリデキストロース、約 901 mg のマンニトール、約 147 mg のポロクサマー、約 402 mg のポリエチレングリコール、約 59 mg のヒドロキシエチルセルロース、約 201 mg のクロスポビドン、約 29 mg の人工バニラ香料、約 39 mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び約 39 mg のステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。一態様において、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。

40

【0074】

ある態様では、単位剤形は、約 35 mg から約 5,600 mg のアタルレン、約 35 mg から約 2800 mg のアタルレン、約 35 mg から約 1,400 mg のアタルレン、約 125 mg から約 1,000 mg のアタルレン、約 250 mg から約 1,000 mg のアタルレン、約 325 mg から約 1,000 mg のアタルレン、又は約 500 mg から約 1,000 mg のアタルレンを含む。

50

【0075】

ある態様では、単位剤形は、約35mg、約50mg、約70mg、約100mg、約125mg、約140mg、約175mg、約200mg、約250mg、約280mg、約325mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約560mg、約700mg、約750mg、約1,000mg、約1,400mg、約2800mg、又は約5600mgのアタルレンを含む。

【0076】

特定の態様において、単位剤形は、約125mg、約250mg、又は約1,000mgのアタルレンを含む。

【0077】

より特定の態様では、単位剤形は、125mg、250mg、又は1,000mgのアタルレンを含む。

【0078】

ある態様では、医薬組成物は、散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、微粉化散剤として製剤化される。一態様において、医薬組成物は、ナノ粒子として製剤化される。別の態様において、本明細書で提供される医薬組成物は、顆粒剤として製剤化される。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、小包又は小袋に包装される。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、熱封止されたアルミラミネートの小包又は小袋に包装される。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、チャイルド・レジスタンス小包又は小袋に包装される。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン (polyethylene)、アルミニウム箔、接着剤、及び封止フィルムの層を含む小包又は小袋に包装される。ある態様では、医薬組成物は、これらに限定されないが、高密度ポリエチレン (HDPE) 瓶などの瓶で提供され得る。

【0079】

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、再調製用の顆粒剤として製剤化される。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、経口懸濁剤としての再調製用の顆粒剤として製剤化される。

【0080】

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、これらに限定されないが、水、牛乳、炭酸飲料、ジュース、果汁、フルーツポンチ、アップルソース、ヨーグルト、プディング、アイスクリーム、ベビーフード、粉ミルク又はダイズもしくは穀物ベースの製品などの医薬として許容し得る液体又は半固体の溶媒和剤との懸濁剤となるように混合することによって投与前に再調製される。

【0081】

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、水との懸濁剤となるように混合することによって投与前に再調製される。一態様において、アタルレンの125mg単位用量製剤の再調製は、アタルレンを含有する瓶に少なくとも約5mLの水を直接加えて、懸濁剤の全量中で少なくとも約25mg/mLの名目濃度を達成することによってなされる。別の態様において、250mg単位用量製剤アタルレンの再調製は、アタルレンを含有する瓶に少なくとも約10mLの水を直接的加えて、懸濁剤の全量中で少なくとも約25mg/mLの名目濃度を達成することによってなされる。別の態様において、500mg単位用量製剤アタルレンの再調製は、アタルレンを含有する瓶に少なくとも約20mLの水を直接加えて、懸濁剤の全量中で少なくとも約25mg/mLの名目濃度を達成することによってなされる。別の態様において、1000mg単位用量製剤アタルレンの再調製は、アタルレンを含有する瓶に少なくとも約40mLの水を直接加えて、懸濁剤の全量中で少なくとも約25mg/mLの名目濃度を達成することによってなされる。

【0082】

他の態様では、本明細書で提供される医薬組成物を含有する単位剤形は、用量調製の時点にのみ開封される。各単位剤形の全内容物が、液体又は半固体の溶媒和剤との懸濁剤とな

10

20

30

40

50

るよう混合され、ここで、該液体は、少なくとも30mL（1オンス）であり、又は該半固体は、少なくとも大さじ3杯分である。調製された用量は、投与前に十分に混合されたい。液体又は半固体の溶媒和剤の量は、患者の好みに応じて増量することが可能である。

【0083】

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、アタルレンを、遊離酸又は医薬として許容し得る塩として含み、ここで、該医薬として許容し得る塩は、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、L-リジン塩、L-アルギニン塩、N-メチルグルカミン塩、又はL-ヒスチジン塩である。

【0084】

（粒径）

ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、向上した溶解性を有する微粒子化形態のアタルレンを含む。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、向上した溶解性及び／又は溶解速度を有するナノ粒子形態のアタルレンを含む。

【0085】

特定の態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、微粒子化形態のアタルレンを含み、ここで、アタルレンの粒子の>90%が、向上した溶解性を有する約1~10ミクロンの直径（D₉₀値）を有する。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、向上した溶解性を有する約10ミクロン、約9ミクロン、約8ミクロン、約7ミクロン、約6ミクロン、約5ミクロン、約4ミクロン、約3ミクロン、約2ミクロン、又は約1ミクロンのD₉₀値を有する微粒子化形態のアタルレンを含む。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、向上した溶解性及び／又は溶解速度を有する約1~5ミクロンのD₉₀値を有する微粒子化形態のアタルレンを含む。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、向上した溶解性及び／又は溶解速度を有する約5ミクロン、約4ミクロン、約3ミクロン、約2ミクロン、又は約1ミクロンのD₉₀値を有する微粒子化形態のアタルレンを含む。ある態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、向上した溶解性を有するナノ粒子形態のアタルレンを含む。特定の態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、ナノ粒子形態のアタルレンを含み、ここで、アタルレンの粒子の>90%が、約0.1ミクロン、約0.09ミクロン、約0.08ミクロン、約0.07ミクロン、約0.06ミクロン、約0.05ミクロン、約0.04ミクロン、約0.03ミクロン、約0.02ミクロン、又は約0.01ミクロンのD₉₀値を有する。

【0086】

約2μmから約12μmの体積加重平均直径D_[4,3]を有する微粒子化形態のアタルレンが、本明細書で提供される。また、約1μmから約3μmの表面加重平均直径D_[3,2]を有する微粒子化形態のアタルレンも、本明細書で提供される。さらに、約5μmから約26μmの範囲のD₉₀粒径を有する形態、約1μmから約6μmの範囲のD₅₀粒径を有する形態、約0.1μmから約1.5μmの範囲のD₁₀粒径を有する形態のアタルレンが本明細書で提供される。

【0087】

（キット）

本明細書で提供される医薬組成物は、当業者にとって周知の包装材料を用いて製造した物品として提供可能である。医薬包装材料の例としては、プリスターパック、瓶、小包、小袋、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、コンテナ、シリンジ、点眼器、並びに選択した剤形と意図する投与及び治療の形式とに適した任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

医師が使用する場合に、対象に対して適正量の活性成分の投与を簡単化することが可能であるキットが、本明細書で提供される。ある態様では、本明細書で提供されるキットは、本明細書で提供される容器及びある剤形の医薬製剤、並びにその使用上の指示を含む。ある態様では、キットに含まれる該指示により、アタルレンの投与のための投与量及び／又は投与レジメンに関する案内が提供される。

10

20

30

40

50

【0089】

ある態様では、キットは、明細書に記載される1種以上の他の治療薬剤を含む容器中の本明細書で提供されるある剤形の医薬製剤を含む容器を含む。ある態様において、医薬製剤は、経口懸濁剤用の白色からオフホワイトの散剤として提供される。ある態様では、医薬製剤は、基剤並びに／又は懸濁化剤、界面活性剤、及び／もしくは賦形剤を含む。ある態様において、医薬製剤は、経口懸濁剤用の顆粒剤として提供される。ある態様では、経口懸濁剤用の医薬製剤は、125、250、又は1000mgの有効原薬を含有する用量力価でアルミニウム箔のチャイルド・レジスタンス小袋（小包）に包装される。ある態様では、キットは、1種以上の投与力価の経口懸濁剤用の医薬製剤（125、250、もしくは1000mg、又はマッチさせたプラセボ）を含む小包又は小袋を含む。

10

【0090】

本明細書で提供されるキットは、活性成分を投与するのに用いられるデバイスをさらに含むことが可能である。デバイスの例としては、シリンジ、無針注射器、点滴バッグ、パッチ、点眼器、及び吸入器が挙げられるが、これらに限定されない。

【0091】

本明細書で提供されるキットは、活性成分を投与するのに使用することができる医薬として許容し得るビヒクルをさらに含むことが可能である。例えば、活性成分が、非経口投与の際に再調製される必要がある固体形態で提供されている場合には、キットは、その中で活性成分が溶解して非経口投与に好適である無粒子の無菌溶液を形成することが可能であるか又は活性成分を経口投与用の懸濁剤として再調製することが可能である好適なビヒクルの密閉容器を含むことが可能である。医薬として許容し得るビヒクルの例としては：これらに限定されないが、米国薬局方注射用水、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射液、及び加乳酸リンゲル注射液などの水性ビヒクル；これらに限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどの水混和性ビヒクル；並びにこれらに限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなどの非水性ビヒクルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0092】

（使用方法）

アタルレンは、EU加盟国、アイスランド、リヒテンシュタイン、及びノルウェーでは2歳以上の年齢又はイスラエル、韓国、チリ、及びウクライナでは5歳以上の年齢の歩行可能患者におけるDMD遺伝子のナンセンス変異に起因するデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に適応とされており；ここでは、ジストロフィン遺伝子におけるナンセンス変異の存在を、遺伝学的な試験によって決定すべきである。対照的に、より年少の患者（例えば、5歳未満）での任意のジストロフィン回復療法の有効性を評価することは、この年齢範囲でnmDMDと診断される患者の数が少ないために困難である。さらに、5歳未満の小児は、成長及び成熟の結果として、筋機能の安定化及び向上を示す傾向がある。従って、筋機能を評価するのに用いられるルーチンの方法では、有益な薬物の作用が検出される可能性が低い¹⁴。また、 ≥ 2 歳から < 5 歳の年齢群で検証された有効性評価はない。ある例において、6分歩行距離（6MWD）などの評価は、患者の協力を必要とし、従って、若い小児での使用には受け入れられないこともある¹⁴。更に、自然経過データは、 ≥ 2 歳から < 5 歳年齢群のnmDMDの小児も、TFTなどの発達上の筋機能を評価するのにルーチンに用いられる手段の一部での向上及び／又は安定化を示し得ることを示唆している¹⁴。別の例において、4歳未満の男児について、片足立ち及び飛び跳ね（hopping）などの機能などの、nmDMDでよく使用される機能評価であるNorth Star歩行評価（NSAA）における機能の多くは、通常の発達の男児によっても未だ確実に行われない¹⁸。3歳までには、通常の発達の男児のうちの85%が、NSAAの17項目のうちの8項目（立つこと、10m歩行、椅子に着席した状態からの起立、右脚で段を上ること、左脚で段を上ること、座ること、跳躍、走行）を完全に行うことができ

30

40

50

、100%が、これらの項目のうちの3項目（立つこと、10m歩行、椅子に着席した状態からの起立）を行うことができ、4歳までには、通常の発達の男児の85%が、NSAAの17項目の全てを行うことができる。従って、 ≥ 2 歳から<5歳の年齢群の男児が確実に行うことができる項目のみを含むようにNSAAスケールを改訂すること（すなわち、8項目及び3項目NSAA）が、この若年群の機能評価に対する最も適切なアプローチである18。

【0093】

幼い男児でのジストロフィン回復療法が最大の長期的利益をもたらす可能性がある16という理由で、本明細書に記載されるNCT02819557第2相反復投与非盲検試験が行われ、 ≥ 2 歳から<5歳の年齢のnmDMDの男児においてアタルレンの安全性及びPKが評価された。このより年少の患者集団における同程度の安全性及びPKも、アタルレンの有効性データの推定を支持し得、より年少の小児においてnmDMDの治療を試験することに関連する難題の一部を克服するのに役立ち得る。このNCT02819557試験は、筋機能に対するアタルレンの影響の評価のみを考慮に入れていた。 ≥ 2 歳から<5歳の年齢の患者で有効性を実証すること及び対照薬群を欠くことという固有の難題を考慮するとそのような試験の実現性が限られているために、アタルレンの有効性の明確な評価は、推定できなかった。本明細書に記載される試験で用いられるTF T及びNSAAの副次的評価項目は、この年齢範囲の患者については慎重に解釈されなければならないものの、歩行運動の低下の速度及びそれに向かう悪化を含むnmDMD患者の機能低下の予測に用いることができる19。従って、TF T及びNSAAは、他の方法が存在しない場合に薬物の利益を評価するのに有用な手段である。

【0094】

まれな遺伝子条件のより年少の集団での有効性を評価することの困難さのために、受け入れられている実践では、より年少の患者集団に対して得られたPK及び安全性データは、相当するより年長の患者集団に相関していることがひとたび示されれば、該より年長の集団から得た有効性データの外挿を可能とするであろうことが示唆されている。この比較は、許容し得る方法体系であり、 ≥ 2 歳から<5歳のnmDMD患者集団における薬物の利益を実証する唯一の実現可能な方法であろう。より年長の小児でみられるものと比較して薬物の同程度の血漿レベル及び安全性は、より年少の集団における同程度の有効性及び好ましいベネフィットーリスクプロファイルのもっともらしい指標である。PK及び安全性データに加えて、有効性の外挿は、同じ試験薬の使用、同程度の用量レベル、作用機序、予想される疾患の悪化、及び測定可能なバイオマーカーの産生などの他の因子に基づくことができる。

【0095】

NCT02819557試験の限界は、試料規模が小さいこと及び正式な有効性評価のための対照薬群がないことなどであった。集団PK分析の使用と対にしたより年少の患者集団で推奨される疎PKサンプリングの使用は、PKパラメーターを従来法を用いて計算することができる範囲を制限した。さらに、問題の集団（2歳から5歳の年齢範囲のnmDMD患者）の有効性評価も、慎重に解釈されなければならない。これは、この年齢群の小児は、この期間に運動機能が向上しかつ／又は運動機能が安定化し始めることが期待されるためである。従って、どの程度の機能性向上を、アタルレン療法に帰すことができるかは、はっきりとしない14。さらに、本明細書に記載されるTF T及びNSAAの結果は、アタルレン治療の第28週及び第52週週に得られたデータに示されるより年少のnmDMD患者におけるアタルレン療法の利益を示唆している。1）．階段を4段下る時間、2）．階段を4段上る時間、3）．仰臥位から起立する時間、及び4）．10メートル歩行／走行する時間に関連する、本明細書に記載されるTF Tの結果によって実証されたアタルレン治療の作用は、それぞれ、試験期間の全体にわたってベースラインからの全体的な向上を示した。加えて、平均16項目NSAAスコアは、ベースラインに対して向上を示し、同様の向上がNSAA8項目及び3項目評価でもみられた（但し、後者の評価では天井効果を原因としてより低い程度であった）。

【0096】

このnmDMD患者集団においては、 ≥ 2 歳から < 5 歳の患者において最適なアタルレンの血漿濃度範囲を達成することは、 ≥ 5 歳の患者で認められるものと同様の長期的な治療的利益を示すことが期待される。従って、本試験で得られるような、より年少の患者集団（ ≥ 2 歳かつ < 5 歳）でのアタルレンの安全性及びPK結果を、以前の試験でより年長のnmDMD集団（ ≥ 5 歳）から得られたアタルレンの安全性及びPK結果と比較することによって、より年少の集団に対する有効性の可能性を、外挿することができる。

【0097】

治療選択肢が、より年少のnmDMD患者集団に対して不足しているために、より年長のnmDMD患者集団から得たアタルレンの安全性、有効性、及びPK結果の外挿によって、より年少のnmDMD患者集団に対するジストロフィン回復療法が、DMDに伴う避けられない機能低下にもかかわらず機能性がより長い期間維持されることを確実なものとして示され得ること、従って、急を要する未だ満たされていない医学的必要性を満たすことが期待される。

【実施例】

【0098】

（実施例）

以前の試験でより年長のnmDMD集団（ ≥ 5 歳）から得られたアタルレンの安全性、有効性、及びPK結果の比較は、より年少のnmDMD集団に対して得られた安全性及びPK結果に基づいてより年少のnmDMD集団（ ≥ 2 歳から < 5 歳）に対する有効性の可能性を示すのに統計学的に許容し得る手段である。

【0099】

より年長の小児でみられるものと比較した、より年少の集団におけるアタルレンの血漿レベル及び安全性は、類似していると決定された。従って、同程度の有効性及びベネフィットリスクプロファイルを期待し得る。本試験の制限は、試料規模が小さいこと及び正式な有効性評価のための対照薬群を欠くことであった。初期PK（0、1、2、4、6、8、10時間で採取されたもの）の使用、及びそれに続く集団PK分析（24時間の期間にわたる推定された曝露に基づき平均血漿濃度を決定）によって、従来法を用いて計算することができたPKパラメーターが、制限された。いずれの場合でも、小児のnmDMD集団に対するいかなる有効性評価は、この年齢群の患者が達成すると期待される発達上のマイルストーンと比較考量されなければならない。これは、運動機能がこれらの早期の年齢での間に安定化し始めるためである。従って、そのような同時的な因子は、（本明細書に記載され示されるTF T及びNSAAの結果におけるもののよう）より年少の患者が年をとるにつれて経験する運動機能の不可避免的に進行性の低下を考慮して評価されなければならない。

【0100】

以下に示されるような小児患者を、以下の表Iに簡単に記載されるNCT02819557臨床試験によるアタルレンでの治療に関連する安全性及びPKに関して調査した：

（表1： 臨床プロトコル概要）

10

20

30

40

50

【表 2】

事項	概略
相：	≥2歳から<5歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男性でのアタルレンの第2相試験
試験期間：	52の試験期間:PKサンプリングのためにアタルレンの投与を行う4週間の初期治療期間、及びそれに続く48週間のアタルレンでの治療期間を含む。
目的：	NCT02819557試験の主要目的は、nmDMDの小児患者でアタルレンの薬物動態(PK)及び長期安全性プロファイルを特性評価することであった。
診断及び主要選択基準：	≥2歳から<5歳の年齢、男性、第0週で>12kgの体重を有し、血清クレアチンキナーゼ（CK）試験の上昇及びジストロフィン異常症の遺伝子型の証拠に基づいてDMDと診断されている。 DMDシーケンシングのための血液試料の検証を伴うDMD遺伝子におけるナンセンス変異の存在の書類による証明も、試験への参加に必要とされた。
試験薬、用量、経路、レジメン：	アタルレン（懸濁剤用顆粒剤） 用量： 1日3回（朝、昼、及び夕、それぞれ、10mg、10mg、及び20mg/kg） 用量調節：なし 最大用量：1日3回（朝、昼、及び夕、それぞれ、10mg、10mg、20mg/kg）
投与期間：	各患者は、合計で52週間の活性薬物（アタルレン）を与えられた（試験のPK部分の間の4週間及び延長期間の間の48週間を含む）；延長期間は、この患者集団でのアタルレンの長期的安全性及び有効性を評価するように設計され、その時間枠の間に、患者は、さらなる機能性の利益分析のためのNSAAの情報を提供した。

10

20

30

【0101】

（試験薬）

本試験で用いられる試験薬アタルレンは、チャイルド・レジスタンスアルミニウム箔小包又は小袋に包装された懸濁剤用の白色からオフホワイトの粉末／顆粒の形態であった。各小包又は小袋には、製剤重量全体の25%として原薬が入っていた。

【0102】

（試験設計）

40mg/kg/日の試験薬の総用量を、1日あたり3つに分けた用量で投与した。投与された第1の用量は：朝の10mg/kgであり、投与された第2の用量は、昼の10mg/kgであり、投与された第3の用量は、夕方の20mg/kgであった。

40

【0103】

投薬は、ベースラインでの患者の体重に基づくものとした。体重を、クリニック来院の度に評価した。患者の体重が、ベースラインから≥10%変化した場合は、実際の用量を、再計算した。

【0104】

試験薬の第1の用量が、クリニックで投与され、投与の日付及び時間が、記録された。投薬は、試験のPK部分の間の4週間及び延長期間の間の追加の48週間継続された。延長期間は、本患者集団でのアタルレンの長期的安全性及び有効性を評価するように設計され

50

た。

【0105】

評価には、遺伝子シーケンシングのための採血、アタルレンPKのための採血、バイタルサイン、身長、体重、理学的検査、血液学的検査尿検査、12誘導ECG、嗜好性調査票、有害事象(AE)、併用薬、及び非DMD関連AEを含めた。単回用量定常状態血漿濃度については、血液試料を、第1日(2回目来院)及び第28日(3回目来院)の投与前並びに投与後1、2、4、6、8、及び10時間に採取した。アタルレン血漿濃度を、定量下限(LOQ)が $0.500\mu\text{g/mL}$ のバリデーション済みの液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析(LC-MS/MS)法を用いて決定した。有効性評価には、以下に示されるように改変されたTFT及びNSAAを含めた。

10

【0106】

(治療レジメン)

患者は、上述の通り52週間のアタルレンを与えられた。各患者は、自身のキログラムでの体重に基づく用量から始めた。試験薬を、朝に 10mg/kg の用量、昼に 10mg/kg の用量、及び夕方に 20mg/kg の用量の1日3回(TID)で投与した。用量は、125、250、又は1000mgの試験薬が入った1つ以上の箔小包又は小袋から選択される単位用量パッケージの組合せから、患者の体重基準で投与された。

【0107】

投薬は、ベースラインでの患者の体重に基づくものとした。体重を、クリニック来院の度に評価した。患者の体重が、ベースラインから $\geq 10\%$ 変化した場合は、投与される用量を、再計算した。

20

【0108】

各用量は、食事後約30分以内に摂取された。投薬の間隔は、朝用量と昼用量との間は約6時間(± 1 時間)、昼用量と夕方用量との間は約6時間(± 1 時間)、夕方用量と翌日の朝用量との間は約12時間(± 1 時間)であった。各調製された用量は、調製後直ちに投与された。調製された用量は、冷蔵して($2\sim 8^{\circ}\text{C}$)保管された場合においては調製の24時間以内に消費されない場合、又は室温($15\sim 30^{\circ}\text{C}$)で保管された場合においては調製の3時間以内の場合には、廃棄されるものとした。クリニックのスタッフは、各用量について各キットから取り出す摂取すべき具体的な小袋の数について各患者又は親／介護者に対して説明し、薬物調製に関して口頭で詳細に指示した。加えて、薬物の供給品が分配される際に、詳細な書面による薬物の混合及び投薬の説明を、患者又は親／介護者に提供した。

30

【0109】

(統計学的考察)

本試験の12名の患者という目標試料規模は、正式の統計学的考察に基づくものではない。集団PKシミュレーションからの予備的な結果から、試験設計(試料規模及び疎サンプリング方針)が、対象の脱落及び／又は試料の欠品が生じる通常の可能性があったとしてもPKパラメーター(C_L/F及びV_d/F)の予測のための十分な精度を提供するであろうことが示された20, 21。

【0110】

アタルレンの血漿濃度の観測値を、各来院及び時点で用量レベルごとにまとめた。記述統計(n、平均、標準偏差[SD]、変動係数[CV%]、中央値、最小値、及び最大値)、並びに幾何平均及びそのCV%を計算した。PKパラメーター(AUC₀₋₆、AUC₀₋₁₀、C_{max}(0~6時間)Cトラフ(0~6時間)、t_{max}(0~6時間)、蓄積率(AR)(AUC)、AR(C_{max}))を、実際のサンプリング及び投薬時間を用いて導出した。LOQ未満の濃度は、ノンコンパートメント解析(NCA)パラメーターの計算に関してはゼロに設定した。

40

【0111】

時限機能試験(TFT)については、ベースライン値(試験第1日)、ベースライン後値、及びベースライン値からの変化をまとめた結果を、i). 10メートル歩行／走行する

50

、*i i*)。階段を4段上る、*i i i*)。階段を4段下る、及び*i v*)。仰臥位から起立するのに要する時間を含む4つの試験のそれぞれについて別々に解析した。10m歩行／走行試験は、1回評価を行った。TFTを行うのに要する時間が、30秒を超えた場合、又は疾患の悪化を原因として対象が、TFTを行うことができなかった場合には、30秒の値を、解析サマリーに設定した。秒での時間値を、記述統計：*n*、平均、SD、中央値、範囲、及び95%信頼区間を用いてまとめた。TFTにおける観測値及びベースラインからの変化を、評価可能な集団についてしかるべくまとめた。

【0112】

NSAA 16ポイントスケールでのいくつかの評価は、小児患者集団の発達段階を反映するように改訂し、例えば、「頭部をあげる」を、全体から除き、NSAAスケールの項目3及び項目8を、小児のより年少の群での変化を検出するようにさらに改訂した18, 22。同じ分析を、全ての対象(*n* = 14)に使用した。

【0113】

(結果)

合計で14名のnmDMD小児患者をスクリーニングし登録した。全員を、安全性、PK、及び評価可能な集団に含め、全員が、PK及び継続相を含む試験を完了した。全ての対象は、平均年齢が3.4歳(2歳から4歳の範囲)の男性であり；該対象のうちの6名(42.9%)は、ベースラインにおいてコルチコステロイドを摂取中であった。アタルレンの投薬は、12週毎に評価される患者の体重のキログラム(kg)あたりの薬物のミリグラム(mg)に基づくものとした。全ての患者は、アタルレンの40mg/kg/日の用量を、試験のPK部分の間の4週間及び延長期間の間の48週間、朝、昼、及び夕に、それぞれ、10、10、及び20mg/kgの1日あたり3回の量で投与された。延長期間は、本患者集団でのアタルレンの長期的な安全性及び有効性を評価するように設計された。得られた結果によって、この小児集団で52週の期間にわたって投与されたアタルレンの安全性、PK、及び可能性のある臨床的利益の必要とされる評価が提供された。

【0114】

(既存集団薬物動態学的モデル)

この拡大モデル(2013/2014)を、該モデルを開発するのに以前用いられたデータとともにプールされた試験026及び030のデータ(nmCFの患者由来のデータを除く)を含む時間順データセットにあてはめた23。2013/2014の集団PK分析では、健康な成人、nmDMD患者、及びnmCF患者由来のプールされたデータへの最も堅固なあてはめが、1次の吸収及び線形クリアランスを有する2コンパートメントモデルを用いて達成されることが分かった。吸収速度は、用量に依存し、相対的バイオアベイラビリティは、時間(時間とともに減少)、製剤(第1日)、又は疾患の状態(定常状態時に依存した。見かけの経口クリアランス及び中央コンパートメントの容積は、体重に関連しており、日内変動の作用が、クリアランスに対して含まれていた。本明細書では、このモデルを、「nmDMD相対的Fモデル(2017)(nmDMD Relative F Model (2017))と称し、健康な志願者及び2歳以上の年齢のnmDMDの小児のための最終集団PKモデルとみなす。

【0115】

(nmDMD相対的Fモデル(2017)及びnmDMDクリアランスモデル(2017)を用いる定常状態での曝露の比較)

nmDMDの患者で予測されるアタルレン曝露の感受性を評価するために、AUC₀₋₂₄、C_{ave}、及びC_{max}の事後推定を、双方のモデル：nmDMD相対的Fモデル(2017)及びnmDMDクリアランスモデル(2017)を用いて計算した。表2に示されるように、競合モデルは、第1日にはより低い曝露定常状態ではより高い曝露を予測する傾向がある。どちらのモデルがより正確な曝露を提供しているかを明確に評価することは不可能であるが、この2つのモデルから予測される曝露の差が、総合的に言えば比較的小さいことに留意することは重要である。従って、C_{ave}の総合的な分布は、該2つのモデルを比較した場合、定常状態では劇的には異ならない。

(表 2 : 曝露の個々の推定における百分率での差)

【表 3】

レジメン	試験	時点	方法の間の 百分率での差に関する中央値 (5番目～95番目)		
			AUC ₀₋₂₄	C _{ave}	C _{max}
10:10:20	4	第 1 日	-0.0332 (-6.65 - 8.56)	-0.0332 (-6.65 - 8.56)	-6.10 (-14.5 - 6.46)
10:10:20	7	第 1 日	-18.4 (-33.5 - -3.08)	-18.4 (-33.5 - -3.08)	-33.8 (-44.6 - -23.8)
10:10:20	30	第 1 日	0.303 (-7.31 - 7.18)	0.303 (-7.31 - 7.18)	-9.99 (-17.6 - -2.72)
10:10:20	4	定常状態	-3.61 (-8.40 - 5.73)	-3.61 (-8.40 - 5.73)	2.45 (-7.29 - 21.1)
10:10:20	7	定常状態	33.5 (26.2 - 43.9)	33.5 (26.2 - 43.9)	22.2 (9.70 - 36.4)
10:10:20	30	定常状態	12.2 (4.28 - 22.9)	12.2 (4.28 - 22.9)	30.9 (11.5 - 54.6)
20:20:40	4	第 1 日	-6.74 (-8.90 - 1.02)	-6.74 (-8.90 - 1.02)	-10.4 (-27.5 - -1.55)
20:20:40	7	第 1 日	-17.0 (-24.8 - -1.73)	-17.0 (-24.8 - -1.73)	-25.5 (-35.1 - -16.6)
20:20:40	4	定常状態	25.4 (13.1 - 29.7)	25.4 (13.1 - 29.7)	36.2 (16.2 - 40.7)
20:20:40	7	定常状態	29.8 (22.1 - 38.5)	29.8 (22.1 - 38.5)	24.9 (14.1 - 38.0)
4:4:8	4	第 1 日	0.847 (-1.95 - 4.57)	0.847 (-1.95 - 4.57)	-12.0 (-19.1 - -3.11)
4:4:8	4	定常状態	-3.59 (-9.31 - 5.15)	-3.59 (-9.31 - 5.15)	-0.981 (-11.5 - 13.7)

注：略語は、略語リストに記載される。

【0116】

(薬物動態)

平均 (SD) 血漿アタルレン濃度-時間プロファイルを、表 3 に示す。このプロファイルは、第 1 日及び第 28 日で同様のパターンに従っており、大部分の対象で、ピーク濃度が、朝用量の約 2 時間後、及び朝用量の 8 時間後 (すなわち、昼用量の 2 時間後) に見られた。アタルレンの第 2 の用量は、第 1 の用量の 6 時間後に投与された。表 3 に示されるように、いくつかの PK パラメーターの値は、来院の間で類似しており、用量の間で薬物の蓄積がないことを支持しており、ここで、AUC は、(hr * μg / mL) として表され、血漿濃度は、(μg / mL) として表され、t_{max} (0 - 6 時間) は、(hr) として表され、AUC₀₋₆ 及び C_{max} (0 - 6 時間) の蓄積率 (AR) は、それぞれ、0.99 及び 1.02 であり、明らかな蓄積は示されなかった。

(表 3. アタルレン血漿薬物動態学的結果)

10

20

30

40

50

【表 4】

来院ごとの統計	AUC ₀₋₆	AUC ₀₋₁₀	C _{max}	C _{トラフ-6時間}	t _{max}	AR AUC ₀₋₆	AR C _{max}
第0週-第1日							
n	14	14	14	14	14	N/A	N/A
算術平均	53.03	101.64	15.95	9.12	3.84	N/A	N/A
SD	30.18	58.52	9.51	8.88	1.82	N/A	N/A
算術 CV%	56.91	57.58	59.60	97.34	47.45	N/A	N/A
最小	20.67	34.94	6.44	1.47	1.92	N/A	N/A
最大	112.32	232.60	37.90	32.00	6.02	N/A	N/A
第4週-第28日							
n	14	14	14	14	14	14	14
算術平均	43.63	82.13	12.54	5.43	2.72	0.99	1.02
SD	14.65	27.43	4.43	3.15	1.98	0.47	0.64
算術 CV%	33.57	33.40	35.35	58.09	72.90	47.60	62.40
最小	11.91	26.24	4.91	1.79	1.00	0.37	0.25
最大	66.79	137.09	20.50	9.98	6.05	2.07	2.71

【0117】

(薬物動態学的結果)

アタルレンのPKを、14名の対象全てについて計算した。AUC₀₋₆、AUC₀₋₁₀、C_{max} (0-6時間)、C_{トラフ@6h}、及びt_{max} (0-6時間)のデータが、2回目来院及び3回目来院について提供された。平均血漿濃度対時間曲線は、双方のPK来院で同様のパターンに従っていた。AUC₀₋₆及びC_{max}の蓄積率は、それぞれ、0.99及び1.02であった。

【0118】

(有効性評価)

28週間及び52週間の治療後のアタルレン有効性の評価を、図面に示す。アタルレンでの治療は、第28週及び第52週においてベースラインからの時限機能試験での向上を示した。これらの分析において、1名の患者は、第28週の時点でどのTF Tも完了することができず、従って、第28週TF T分析のいずれにも含めなかった。この患者に加えて、2人目の患者は、階段を4段下るベースライン時間を有せず、第28週及び第52週のいずれの階段を4段下る分析にも含めなかった。

【0119】

機能性の結果を、図1A、図1B、図1C、及び図1Dに示されるような試験で得た。図1Aに示されるように、階段を4段下るのに要する平均時間(SD)は、それぞれ、第28週の時点で、この分析に含めた12名の患者の間で、平均ベースラインである7.1秒から0.6(±1.93)秒減少し、第52週の時点で、分析に含めた13名の患者の間で、平均ベースラインである7.5秒から2.2(±2.58)秒減少した。第28週及び第52週の結果を比較すると、それぞれ、7.17(±26.43)パーセント及び24.22(±28.32)パーセントの各々の平均パーセント向上(SD)が示される。

【0120】

図1Bに示されるように、階段を4段上る平均時間は、データを収集した13名の患者について第28週(N=13)で及びデータを収集した14名の患者について第52週(N=14)で、それぞれ、1.8(±4.85)秒及び2.6(±5.0)秒減少した。第28週及び第52週の結果を比較すると、それぞれ、9.10(±29.63)パーセント及び23.36(±26.25)パーセントの各々の平均パーセント向上(SD)が示

される。

【0121】

図1Cに示されるように、仰臥位から起立する評価におけるベースラインからの平均の向上は、第28週で評価された患者（N=13）及び第52週で評価された患者（N=14）の間で類似していた。

【0122】

図1Dに示されるように、ベースラインでの10m歩行／走行評価の平均時間は、評価された13名の患者の間で6.7（±2.46）秒であり、第28週で0.8（±1.54）秒及び評価された14名の患者について第52週で1.1（±1.35）秒のベースライン値からの平均減少をそれぞれ示した。第28週及び第52週の結果を比較すると、第28週で8.35%及び第52週で14.54%の各々の平均パーセント向上が示される。

10

【0123】

North Star歩行評価（NSAA）結果を、図2A、図2B、及び図2Cに示されるような試験で得た。TFT分析で述べた結果に対してと同様に、第28週でNSAAを完了できなかった患者は、分析から除外した。しかしながら、全ての患者を、ベースライン及び第52週の評価に含めた。

【0124】

図2Aに示されるように、第28週及び第52週に得られた16項目NSAAについての結果を比較した。第28週でのNSAA総スコアの平均（SD）値は、データを収集した13名の患者について19.8（±6.17）（N=13）であり、16.2（±4.76）のベースライン値からの3.5（±3.43）ポイント又は24.88%の向上であった。第52週でのNSAA総スコアの平均（SD）値は、データを収集した14名の患者について21.5（±6.48）（N=14）であり、16.0（±4.66）のベースライン値からの5.5（±4.43）ポイント又は36.63%の向上であった。

20

【0125】

図2Bに示されるように、第28週及び第52週で得られた8項目NSAAの結果を比較した。第28週での8項目NSAAスコアの平均（SD）値は、12.1（+3.12）（N=13）であり、10.5（±2.67）のベースライン値から15.14%の向上であった。第52週での8項目NSAAスコアの平均（SD）値は、12.8（+3.12）（N=14）であり、10.5（±2.56）のベースライン値から23.31%の向上であった。

30

【0126】

図2Cに示されるように、第28週及び第52週で得られた3項目NSAAの結果を比較した。第28週での3項目NSAAスコアの平均（SD）値は、5.8（±0.38）（N=13）であり、5.4（±0.65）のベースライン値から10.26%の向上であった。第52週での3項目NSAAスコアの平均（SD）値は、5.6（+0.63）（N=14）であり、5.4（±0.63）のベースライン値から6.31%の向上であった。

40

【0127】

（有効性結果）

全ての時限機能試験評価が、ベースラインからの総合的な向上を示した。

【0128】

標準的な階段を4段下るのに要する平均（SD）時間が、第28週（5回目の来院）及び第52週（7回目の来院）で、それぞれ、7.17（26.433）パーセント及び24.22（28.322）パーセント減少した。同様の傾向が、階段上り試験でも見られ、これは、第28週及び第52週で、それぞれ、9.10（29.630）パーセント及び23.36（26.249）パーセントの平均（SD）向上を示した。

【0129】

仰臥位から起立する評価における向上は、第28週及び第52週で同様であった。10×

50

ートルの走行／歩行評価は、第 28 週で 8.35 (22.778) パーセント及び第 52 週で 14.54 (14.862) パーセントの平均 (SD) 向上を示した。平均 (SD) 16 項目 NSAA 総スコアにおいて、16.0 (4.66) のベースライン値からの向上がみられた。

【0130】

第 28 週での総スコアの平均 (SD) 値は、19.8 (6.17) であり、24.88 (27.203) パーセントの向上であった。第 52 週での総スコアの平均 (SD) 値は、21.5 (6.48) であり、36.63 (29.956) パーセントの向上であった。

【0131】

同様の向上が、8 項目及び 3 項目 NSAA サブスケールを用いてより低い程度で見られた。嗜好性的特徴の観点から、回答者のうちの 10 名 (71.5%) は、この薬物療法が、小児の反応に基づいて心地良いものであったことに同意又は強く同意のいずれかであったが、2 名は (14.3%) 不同意であった。2 名 (14.3%) の回答者のみが、該薬物を患者に与える際に問題があったと報告した。

【0132】

以下に示されるような小児患者を、以下の表 2 に簡単に記載される臨床試験に従いアタルレンでの治療に関連する安全性及び PK について調査し得る：

(表 2： 臨床プロトコール概要)

10

20

30

40

50

【表 5】

事項	概略
相：	6ヶ月以上の月齢/年齢の患者において、 ≥ 6 ヶ月から<2歳の月齢/年齢のナンセンス変異デュシェンヌ型筋ジストロフィー（nmDMD）の男性小児におけるアタルレンの安全性及び薬物動態を評価する第2相非盲検試験。
目的：	主要目的： ≥ 6ヶ月から<2歳の月齢/年齢の小児におけるアタルレンの安全性及び認容性を評価すること。 副次的目的： ≥ 6ヶ月から<2歳の月齢/年齢の小児におけるアタルレンの薬物動態（PK）を評価すること - 身体及び運動の発達をモニタリングすること
試験 評価項目：	主要目的： - 総合的な安全性プロファイル 副次的目的： - 濃度曲線下面積（AUC）、最高血漿濃度までの時間（$T_{\max}$）、最高濃度（$C_{\max}$）、半減期（$t_{1/2}$）（可能であれば）を含むPK評価が、第1日、第4週、及び試験の終了時（第52週）に行われるものとする。各用量の後の高頻度採血が採用されるものとする。 他の評価項目 身体所見、臨床検査、又は心電図（ECG）の異常。 乳幼児の発達のBayleyスケール(the Bayley Scales of Infant and Toddler Development)に基づく身体及び運動の発達の評価。
試料規模：	6名の対象
方法 ／試験設計	これは、経口投与されたアタルレン10、10、20 mg/kg（それぞれ、朝、昼、及び夕方用量）で52週間毎日治療を受けた≥ 6ヶ月から<2歳の月齢/年齢の小児において安全性、認容性、身体及び運動の発達、並びにPKを評価する第2相非盲検試験である。 - 本試験は、3回のPKプロファイル評価（ベースライン時[1回目の来院]、第4週、及び試験の最後[第52週/早期中止]）を含むものとする。 - PKパラメーターは、高頻度採血に基づいて調査され、朝及び昼のアタルレン用量の投与前、及び該アタルレン用量の投与後1、2、3、及び4時間、並びに夕方のアタルレン用量の投与前、該アタルレン用量の1、2、3、4、及び12（翌日の用量の前）時間後に行われるものとする。 - 安全性評価は、AE、SAE、中止に至るAE、臨床検査、ECG、バイタルサイン、理学的検査を含むものとする。

10

20

30

40

50

事項	概略
	PKパラメーターは、AUC_{0-24}、T_{max}、$t_{1/2}$、C_{max}、$C_{トラフ}$、並びに CL/F 及び V_c/F（可能であれば）を含むものとする。
主要選択基準	1. ≥ 6ヶ月から<2歳の月齢／年齢の男性 2. 体重≥ 7.5 kg 3. 上昇した血清クレアチンキナーゼ（CK）及びジストロフィン異常症の遺伝子型の証拠に基づくDMDの診断。ジストロフィン異常症の表現型の証拠の医学的な文書が、PTC Therapeuticsのメディカルモニターによる要求に応じて提供される必要がある。 4. ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異の存在の書類による証明。 5. 血液試料が、ジストロフィン遺伝子の配列決定のために採取されたことの証明。
主要除外基準：	1. 過去又は同時のコルチコステロイドの使用。 2. 以下の薬物を使用中である： ● 全身アミノグリコシド療法及び／又はIVバンコマイシン。 ● クマリンベースの抗凝固剤（例えば、ワルファリン）、フェニトイン、トルブタミド、又はパクリタキセル。 ● UGT1A9の誘導因子（例えば、リファンピシン）、又はOAT1もしくはOAT3の基質（例えば、シプロフロキサシン、アデホビル、オセルタミビル、アシクロビル、カプトプリル、フロセミド、ブメタニド、バルサルタン、ブラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン）。
試験処置：	アタルレン治療は、体重に基づくものであり、10、10、20mg/kg TIDで52週間の投薬レジメンでのアタルレンの毎日の投与を含むものとする。 朝の第1の用量(10mg/kg)、昼の第2の用量(10mg/kg)、及び夕方の第3の用量(20mg/kg)の1日あたり3用量を、服用すべきものとする。 治験薬の説明：アタルレンは、白色からオフホワイトの経口懸濁剤用の顆粒剤として提供されるものとする。 この経口懸濁剤用の顆粒剤は、アルミニウム箔の小袋に包装され、125又は250mgの有効原薬を含有する用量力価で提供される。 治験薬の保管及び調製： 小袋の全内容物：治験薬の小袋は、再調製の時までラベルに記載された保存条件で保管すべきものとする。 投与時には、小袋内の粉末を、水、牛乳（脱脂、1%脂肪、2%脂肪、全乳、又は乳糖不含牛乳）、母乳、果汁（リンゴ果汁を除く）、もしくはフルーツポンチと、又は半固体食品（ヨーグルト、プディング、もしくはアップルソース）中に混合し得る。各小包の全内容物は、少なくとも30mL（1オンス）の液体又は大匙3杯の半固体食品とよく混合されるべきものとする。 再調製されたアタルレン懸濁剤は、冷蔵下で最長24時間保管し得る。 構成された懸濁剤からの二次サンプリング：小袋全体を投与することができない体重が<10kgの患者の場合は、NeoMed経口

10

20

30

40

50

事項	概略
	投薬シリンジ（12mL）を用いて、水、又は母乳を含む乳中に25 mg/mLの濃度の懸濁剤の一定分量を投与するものとする。
治療期間：	試験期間は、スクリーニングの4週間、52週間のアタルレン治療、及び4週間の治療後追跡の約60週とする。
統計学的方法：	1用量以上のアタルレンを与えられた全ての対象を、安全性の分析に含めるものとする。少なくとも1用量のアタルレンを与えられかつ少なくとも1つのPK濃度データを有する全ての対象を、PK集団に含めるものとする。 試験組み入れ時の対象の特徴を、カテゴリー変数については度数分布表を用いて、量的変数については適宜記述統計を用いてまとめるものとする。

10

【0133】

(参考文献)

1 Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, Wilton SD, Wolff JA, Wooddell CI, Xiao X, Tremblay JP. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. Mol Ther. 2011年5月;19(5):830-40. doi: 10.1038/mt.2011.59

20

【0134】

2 Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health, 2015年8月; 51(8):759-64. doi: 10.1111/jpc.12868

【0135】

3 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018年3月;17(3):251-267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3

30

【0136】

4 Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. Hum Mutat. 2015年4月;36(4):395-402

40

【0137】

5 Bello L, Pegoraro E. Genetic diagnosis as a tool for personalized treatment of Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol. 2

50

016年12月; 35 (3) : 122-127

[0138]

6 Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006年8月; 34 (2) : 135-44

[0139]

7 Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr Neurol*. 2007年1月; 36 (1) : 1-7

[0140]

8 European Medicines Agency. TranslarnaTM summary of product characteristics, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf

[0141]

9 Bushby K, Finkel R, Wong B⁵; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014年10月; 50 (4) : 477-87. doi: 10.1002/mus.24332

[0142]

10 McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE⁵; Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017年9月23日; 390 (10101) : 1489-1498. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2

[0143]

11 PTC Therapeutics. 2014. PTC Therapeutics receives conditional approval in the European Union for TranslarnaTM for the treatment of nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. Available from: <http://ir.ptcbio.com/releasedetail.cfm?releaseid=863914>

[0144]

12 Finkel RS, Flanigan KM, Wong B⁵. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2013; 8: e81302

[0145]

10

20

30

40

50

- 13 McDonald C, Reha A, Elfring G, Peltz S W, Spiegel R. Timed function tests and other physical function outcomes in untreated patients with nonsense mutation on Duchenne muscular dystrophy (nmDMD). *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 861-861. [Abstract T.P. 5]
[0146]
- 14 Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, Malcus EC, Schierbecker JR, Siener CA. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy; Results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord*. 2013年7月; 23(7): 529-539
[0147]
- 15 Merlini L, Sabatelli P. Improving clinical trial design for Duchenne muscular dystrophy. *BMC Neurol*. 2015年8月26日; 15: 153
[0148]
- 16 US Food and Drug Administration. Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies: developing drugs for treatment. Guidance for industry. 2015, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/UCM450229.pdf>
[0149]
- 17 Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, Eagle M, Flanigan KM, McDonald CM. One-year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development. *Pediatr Neurol*. 2014年6月; 50(6): 557-63
[0150]
- 18 Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, Pera MC, Albamonte E, Sivo S, Mazzone ES, Arnoldi MT, Fanelli L, De Sanctis R, Romeo DM, Vita GL, Battini R, Bertini E, Muntoni F, Pane M. Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS One*. 2016年8月5日; 11(8): e0160195. doi: 10.1371/journal.pone.0160195
[0151]
- 19 McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations of

ver 48 weeks from a multicenter study. Muscle Nerve, 2013; 48: 343-56

[0152]

20 US Food and Drug Administration. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. Guidance for industry. 2014. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm425885.pdf>

[0153]

21 Wang Y, Jadhav PR, Lala M, Gobburu J. Clarification on precision criteria to derive sample size when designing pediatric pharmacokinetic studies. J Clin Pharmacol. 2012; 52: 1601-1606. 2012

[0154]

22 Mayhew AG, Cano SJ, Scott E. Detecting meaningful change using the north star ambulatory assessment in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol. 2013; 55 (11): 1046-52

[0155]

23: Institute for Clinical Pharmacodynamics, Inc. Population pharmacokinetic analysis of ataluren in healthy subjects and patients with either nonsense mutations cystic fibrosis or nonsense mutation dystrophinopathy. Final Report. ICPD no. 00321-1. 2014年10月20日

[0156]

本明細書に記載される特定の態様は、説明のためのものであるが、記載が、本明細書で開示された特定態様によってその範囲を限定されるものではないことが認識されるであろう。これらの態様は、記載のいくつかの態様を説明するものとして意図されている。等価な態様はいずれも、本記載の範囲内にあるものであることを意図している。実際に、当業者にとっては、本明細書で示したものと記載したものに加えて、本記載の様々な変形例が、前述の説明から明らかとなることとなり、そうした変形例もまた、本記載の範囲内にあるものであることを意図している。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1 A】

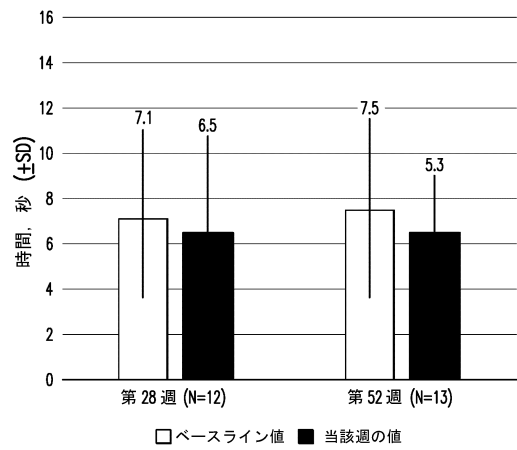


図 1A

【図 1 B】

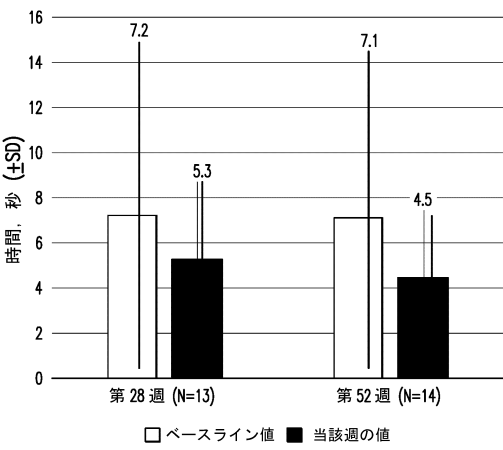


図 1B

【図 1 C】

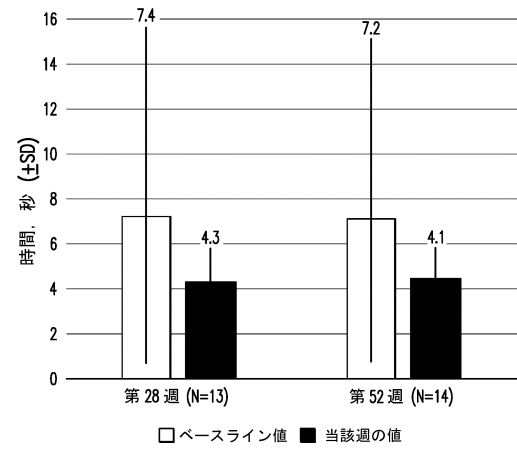


図 1C

【図 1 D】

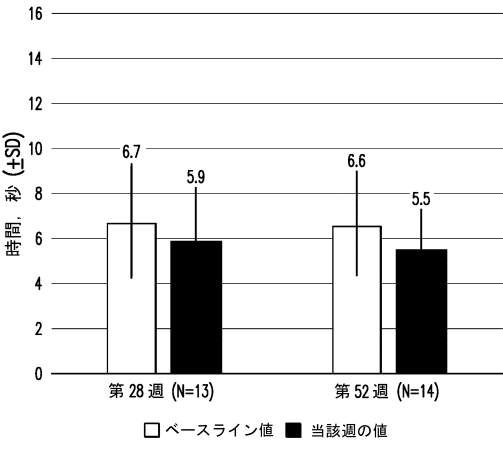


図 1D

10

20

30

40

50

【図 2 A】

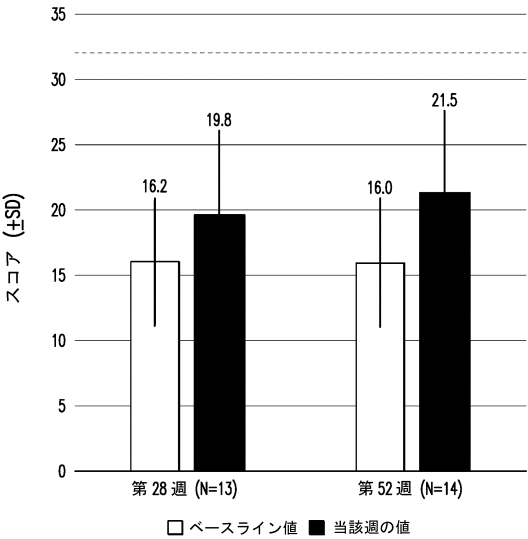


図 2A

【図 2 B】

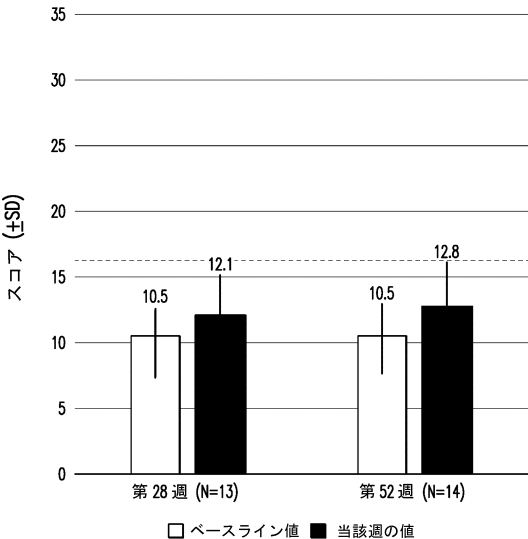


図 2B

【図 2 C】

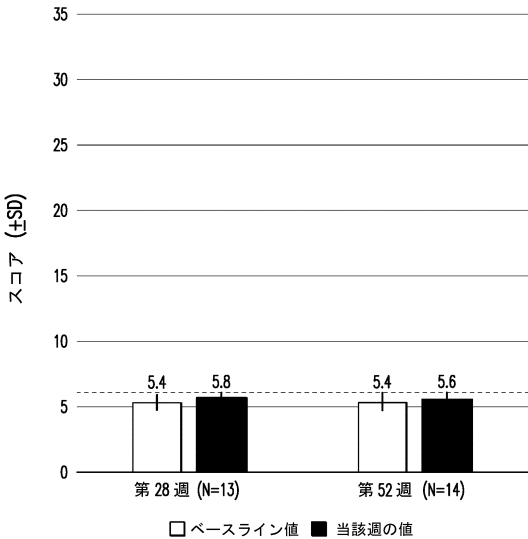


図 2C

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 20/27382															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/4245; A61P 25/08; A61K 31/535 (2020.01) CPC - A61K 31/4245; A61K 31/535; A61P 25/08																	
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) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Finkel et al, "Phase 2a Study of Ataluren-Mediated Dystrophin Production in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy", 11 December 2013 (11.12.2013), PLoS ONE 8(12): e81302. doi:10.1371/journal.pone.0081302; entire document, especially abstract, pg 2 col 2 para 1-2, pg 3 col 1 para 5, pg 8 col 1 para 1, pg 9 Fig 6</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2019/0022167 A1 (Wilson) 24 January 2019 (24.01.2019); entire document</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2016/0194630 A1 (Cold Spring Harbor Laboratory) 07 July 2016 (07.07.2016); entire document</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2014/0221458 A1 (Prosensa Technologies B.V.) 07 August 2014 (07.08.2014); entire document</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	Finkel et al, "Phase 2a Study of Ataluren-Mediated Dystrophin Production in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy", 11 December 2013 (11.12.2013), PLoS ONE 8(12): e81302. doi:10.1371/journal.pone.0081302; entire document, especially abstract, pg 2 col 2 para 1-2, pg 3 col 1 para 5, pg 8 col 1 para 1, pg 9 Fig 6	1-7	A	US 2019/0022167 A1 (Wilson) 24 January 2019 (24.01.2019); entire document	1-7	A	US 2016/0194630 A1 (Cold Spring Harbor Laboratory) 07 July 2016 (07.07.2016); entire document	1-7	A	US 2014/0221458 A1 (Prosensa Technologies B.V.) 07 August 2014 (07.08.2014); entire document	1-7
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	Finkel et al, "Phase 2a Study of Ataluren-Mediated Dystrophin Production in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy", 11 December 2013 (11.12.2013), PLoS ONE 8(12): e81302. doi:10.1371/journal.pone.0081302; entire document, especially abstract, pg 2 col 2 para 1-2, pg 3 col 1 para 5, pg 8 col 1 para 1, pg 9 Fig 6	1-7															
A	US 2019/0022167 A1 (Wilson) 24 January 2019 (24.01.2019); entire document	1-7															
A	US 2016/0194630 A1 (Cold Spring Harbor Laboratory) 07 July 2016 (07.07.2016); entire document	1-7															
A	US 2014/0221458 A1 (Prosensa Technologies B.V.) 07 August 2014 (07.08.2014); entire document	1-7															
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 18 June 2020		Date of mailing of the international search report 01 JUL 2020															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300															

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,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,N
I,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

ーギー州 ワイコフ クレセント アベニュー 290

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC71 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA94