

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和6年3月5日(2024.3.5)

【国際公開番号】WO2021/174036

【公表番号】特表2023-515974(P2023-515974A)

【公表日】令和5年4月17日(2023.4.17)

【年通号数】公開公報(特許)2023-071

【出願番号】特願2022-551593(P2022-551593)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 25/08(2006.01)

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 P 3/02(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 25/18(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 1 2 N 15/12

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 3/02

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/18

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/712

C 0 7 K 14/47

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年2月26日(2024.2.26)

40

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

12～30個の結合されたヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、S C N 1 A 核酸の等長部分と少なくとも85%相補的であり、前記修飾されたオリゴヌクレオ

50

チドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

【請求項2】

12～30個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号41～889の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、または18個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

【請求項3】

a) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定された場合に、配列番号1または配列番号2の核酸塩基配列と少なくとも90%、95%、または100%相補的である核酸塩基配列を有する；ならびに/あるいは、

b) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、または少なくとも18個の隣接する核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有し、前記部分が、配列番号13に相補的である、

請求項1または2に記載のオリゴマー化合物。

【請求項4】

a) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾された糖部分を含む、任意に、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの二環式糖部分を含む、さらに任意に、前記二環式糖部分が、4'-2'架橋を有し、前記4'-2'架橋が、-CH<sub>2</sub>-O-及び-CH(CH<sub>3</sub>)-O-から選択される；ならびに/あるいは、

b) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの非二環式の修飾された糖部分を含む、任意に、前記非二環式の修飾された糖部分が、2'-MOE糖部分、2'-NMA糖部分、2'-OMe糖部分、または2'-F糖部分のうちいずれかである、請求項1～3のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項5】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾された糖部分を含む、任意に、

a) 各修飾された糖部分が、2'-MOE糖部分である、または、

b) 各修飾された糖部分が、2'-NMA糖部分である、

請求項4に記載のオリゴマー化合物。

【請求項6】

a) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、任意に、

i) 少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である；および/または、

i i) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む；および/または、

i i i) 各ヌクレオシド間結合が独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される；  
あるいは、

b) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、任意に、

i) 少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である；または、

i i) 各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 7】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾された核酸塩基を含む、任意に、前記修飾された核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 8】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、16、17 または 18 個の結合されたヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 9】

以下の化学表記：

10

a) (5' から 3' に)

$A_n s G_n s T_n s T_n s G_n s G_n s A_n s G_n s^m C_n s A_n s A_n s G_n s A_n s T_n s T_n s A_n s T_n s^m C_n$  (配列番号 41)

表記中、

- A が、アデニン核酸塩基であり、
- $m C$  が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、
- G が、グアニン核酸塩基であり、
- T が、チミン核酸塩基であり、
- n が、2' - NMA 糖部分であり、
- s が、ホスホリチオエートヌクレオチド間結合である；

20

あるいは、

b) (5' から 3' に) :

i)  $A_e s G_e o T_e o T_e s G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

ii)  $A_e s G_e o T_e s T_e o G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

iii)  $A_e s G_e o T_e s T_e s G_e s G_e o A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

iv)  $A_e s G_e o T_e s T_e s G_e s G_e s A_e s G_e o^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

30

v)  $A_e s G_e s T_e s T_e o G_e o G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

vi)  $A_e s G_e s T_e s T_e s G_e s G_e s A_e s G_e o^m C_e o A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

vii)  $A_e s G_e s T_e s T_e s G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e o A_e o G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

viii)  $A_e s G_e s T_e s T_e s G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e o A_e o T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

ix)  $A_e s G_e o T_e s T_e s G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e o A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

40

x)  $A_e s G_e o T_e s T_e s G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e o A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

xi)  $A_e s G_e o T_e s T_e s G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e o A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

xii)  $A_e s G_e s T_e o T_e s G_e s G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e o A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

xiii)  $A_e s G_e s T_e s T_e s G_e o G_e s A_e s G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e o A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

xiv)  $A_e s G_e s T_e s T_e s G_e s G_e o A_e o G_e s^m C_e s A_e s A_e s G_e s A_e s T_e s T_e s A_e s T_e s^m C_e$  (配列番号 41)、

50

xv) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e o G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e s G e s A e s T e s T e o A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 4 1 )、

xvi) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e o A e s A e s G e s A e s T e o T e s A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 4 1 )、

xvii) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e o A e s A e s G e s A e s T e s T e o A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 4 1 )、

xviii) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e o G e s A e s T e s T e o A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 4 1 )、

xix) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e s G e o A e s T e o T e s A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 4 1 )、

xx) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e s G e s A e o T e s T e o A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 4 1 )、

xxi) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e s G e s A e s T e o T e o A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 4 1 )、

xxii) A e o A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e s G e s A e s T e s T e s A e s T e s <sup>m</sup> C e o <sup>m</sup> C e ( 配列番号 8 9 0 )、

xxiii) A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e s G e s A e s T e s T e s A e s T e s <sup>m</sup> C e o <sup>m</sup> C e ( 配列番号 8 9 1 )、

xxiv) A e o A e s G e s T e s T e s G e s G e s A e s G e s <sup>m</sup> C e s A e s A e s G e s A e s T e s T e s A e s T e s <sup>m</sup> C e ( 配列番号 8 9 2 )、

xxv) G n s G n s T n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s A n s A n s G n s G n s G n s G n s T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n ( 配列番号 8 8 1 )、

xxvi) A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s A n s A n s G n s G n s G n s G n s T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n ( 配列番号 8 8 5 )、

xxvii) G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s A n s A n s G n s G n s G n s G n s T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n ( 配列番号 8 8 8 )、

xxviii) <sup>m</sup> C n s A n s A n s A n s A n s G n s G n s G n s G n s T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n ( 配列番号 8 8 2 )、

xxix) A n s A n s A n s G n s G n s G n s G n s T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n ( 配列番号 8 8 0 )、

xxx) A n s A n s G n s G n s G n s G n s T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n ( 配列番号 8 8 3 )、

xxx i) G n s T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s A n s A n ( 配列番号 5 1 1 )、

xxx ii) T n s A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s A n s A n s T n ( 配列番号 7 5 0 )、

xxx iii) A n s A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s A n s A n s T n s A n ( 配列番号 7 3 6 )、

xxx iv) A n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s A n s A n s T n s A n s A n ( 配列番号 6 4 2 )、

xxx v) T n s A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s A n s A n s T n s A n s A n s A n ( 配列番号 5 1 9 )、

xxx vi) A n s <sup>m</sup> C n s A n s G n s T n s A n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s A n s A n s T n s A n s A n s A n s G n ( 配列番号 7 4 1 )、

xxx vii) <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n ( 配列番号 6 6 4 )、

xxx viii) <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n ( 配列番号 6 4 5 )、

xxx ix) <sup>m</sup> C n s A n s T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n ( 配列番号 5 5 0 )、

10

20

30

40

50

x l ) A n s T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s  
 G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s A n ( 配列番号 8 1 4 ) 、  
 x l i ) T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s G n  
 s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s A n s T n ( 配列番号 6 9 2 ) 、  
 x l i i ) <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup>  
 C n s A n s A n s G n s A n s T n s T n ( 配列番号 5 8 7 ) 、  
 x l i i i ) <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s  
 A n s A n s G n s A n s T n s T n s A n ( 配列番号 5 2 3 ) 、  
 x l i v ) A n s A n s G n s T n s T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n  
 s G n s A n s T n s T n s A n s T n ( 配列番号 7 7 8 ) 、  
 x l v ) T n s T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s A n s T n s  
 T n s A n s T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s T n ( 配列番号 5 1 0 ) 、  
 x l v i ) T n s G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s A n s T n s T n  
 s A n s T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s T n s A n ( 配列番号 8 1 6 ) 、  
 x l v i i ) G n s G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s A n s T n s T n s A  
 n s T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s T n s A n s T n ( 配列番号 6 9 6 ) 、または  
 x l v i i i ) G n s A n s G n s <sup>m</sup> C n s A n s A n s G n s A n s T n s T n s A n s  
 T n s <sup>m</sup> C n s <sup>m</sup> C n s T n s A n s T n s A n ( 配列番号 5 9 0 )

10

表記中、

20

A が、アデニン核酸塩基であり、

<sup>m</sup>C が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、

G が、グアニン核酸塩基であり、

T が、チミン核酸塩基であり、

e が、2' - MOE 糖部分であり、

n が、2' - NMA 糖部分であり、

o が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、そして、

s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、

に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物。

【請求項 10】

a) 前記オリゴマー化合物が、一本鎖オリゴマー化合物である；および/または、

30

b) 前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる；および/または、

c) コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基を含む、任  
意に、前記コンジュゲート基が、1 ~ 3 個の GalNAc リガンドを含む GalNAc ク  
ラスターを含む；および/または、

d) 末端基を含む；および/または、

e) 前記オリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含まない、

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

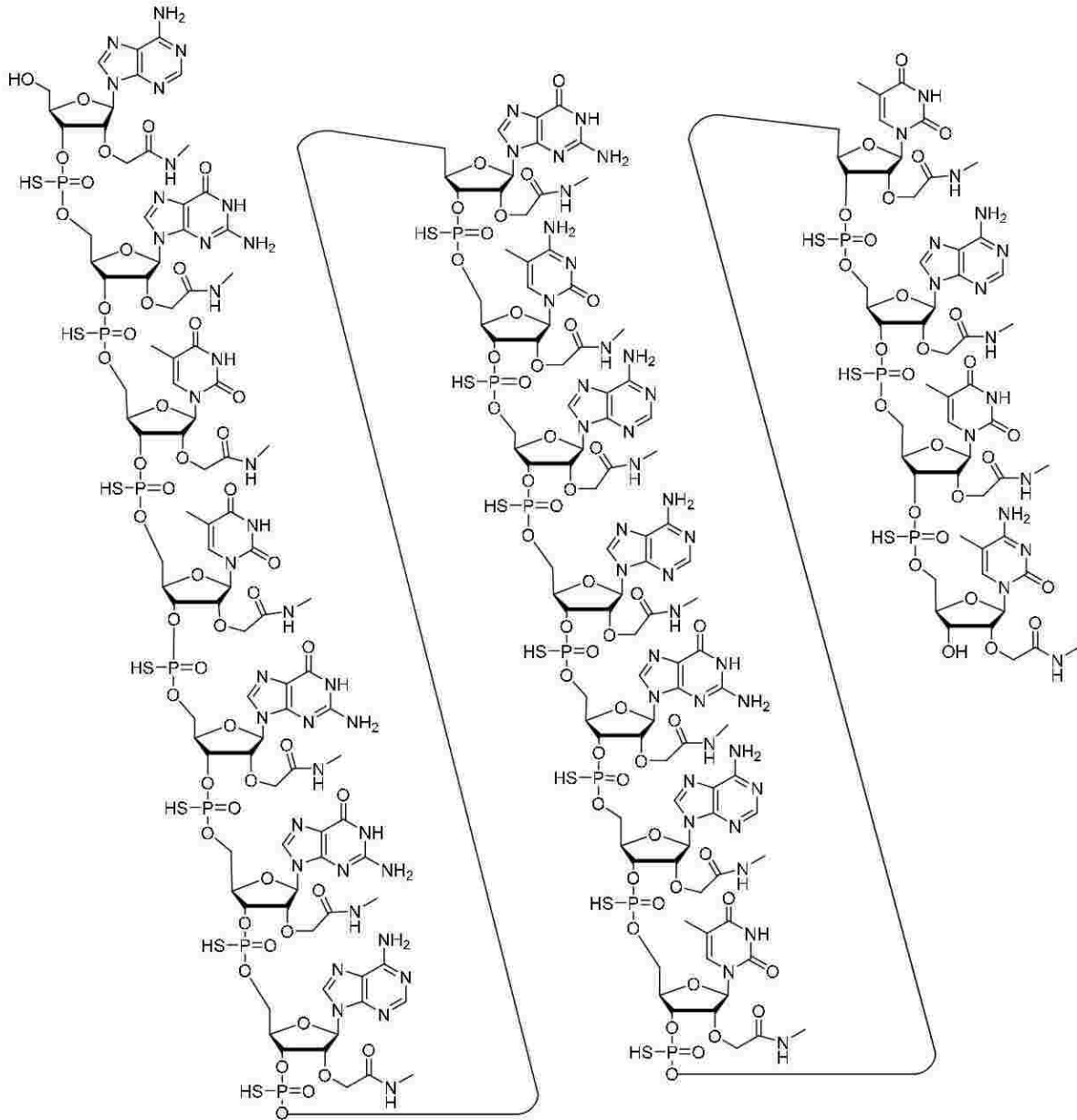
【請求項 11】

a) 以下の化学構造：

40

50

【化 1】



10

20

30

(配列番号 4 1) に従う、またはその塩である、任意に、ナトリウム塩またはカリウム塩である。

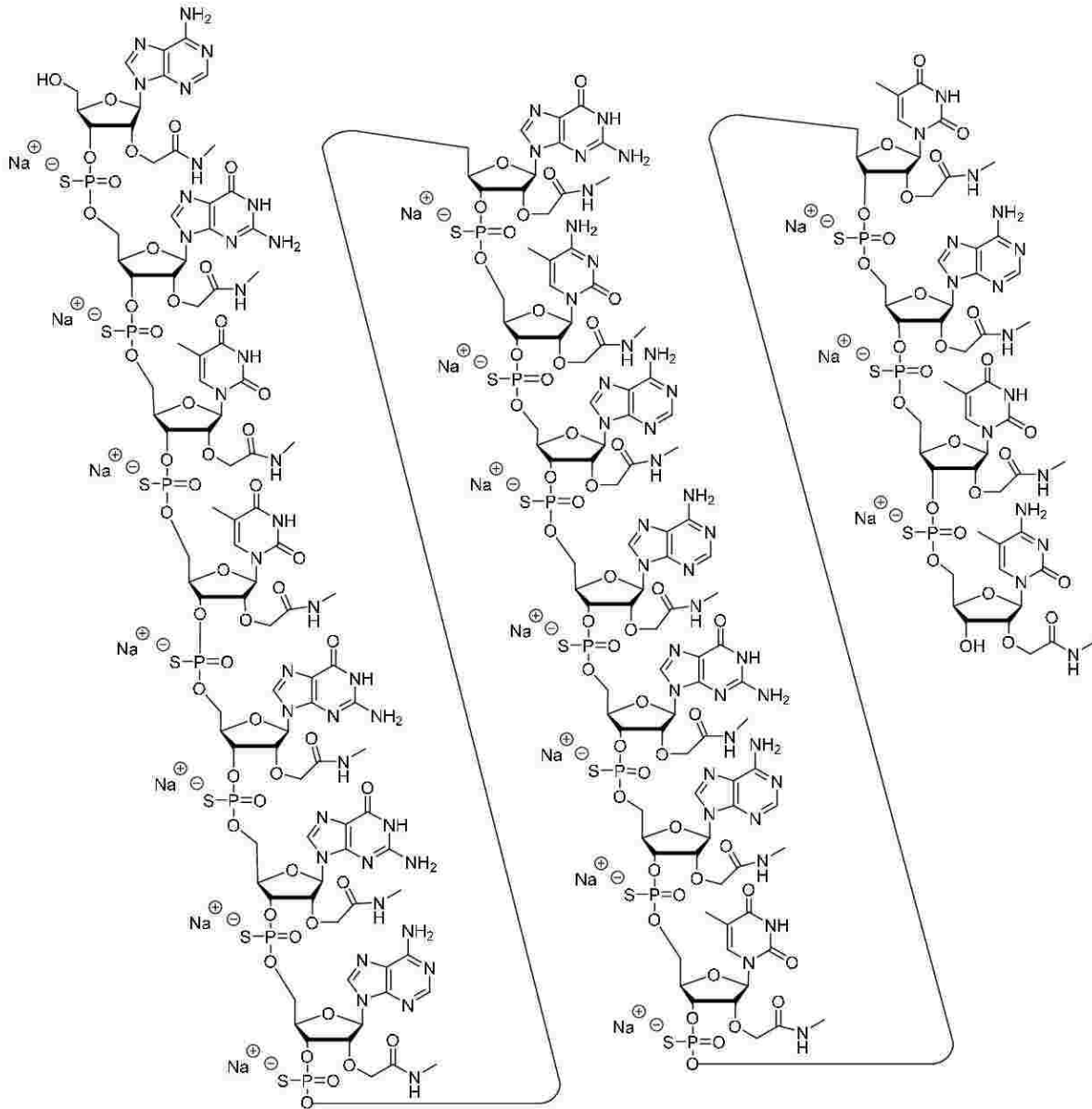
あるいは、

b) 以下の化学構造：

40

50

## 【化 2】



10

20

30

(配列番号 41) に従う、  
修飾されたオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 12】

請求項 11 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドのキラル的に濃縮された集団であって

40

前記集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、任意に、

i) 前記集団が、(Sp) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている；または、  
ii) 前記集団が、(Rp) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている；または

iii) 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の独立して選択される立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮され

50

ている、

さらに、任意に、

A) 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において (S p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて、または各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において (R p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている；または、

B) 前記集団が、1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合において (R p) 配置を有し、かつ残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において (S p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている；または、

C) 前記集団が、5' から 3' の方向に、S p 配置、S p 配置、及び R p 配置で少なくとも 10  
3 個の隣接するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、  
前記キラル的に濃縮された集団。

【請求項 1 3】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、請求項 1 1 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドの集団。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物、請求項 1 1 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 1 2 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドのキラル的に濃縮された集団、または請求項 1 3 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドの集団、及び薬学的に許容される希釈剤を含む、医薬組成物であって、

任意に、前記薬学的に許容される希釈剤が、人工 C S F ( a C S F ) または P B S である、

さらに任意に、

a) 前記医薬組成物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチド及び人工 C S F ( a C S F ) から本質的になる；あるいは、

b) 前記医薬組成物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチド及び P B S から本質的になる前記医薬組成物。

【請求項 1 5】

S C N 1 A に関連する疾患を治療するための、請求項 1 4 に記載の医薬組成物であって、

前記治療は、細胞内の S C N 1 A R N A のスプライシングを調節する、任意に、

a) N I E - 1 を含む S C N 1 A R N A の量が低減する；および / または、

b) N I E - 1 を含まない S C N 1 A R N A の量が増加する；および / または、

c) 前記治療は、細胞内の全長 S C N 1 A R N A の量を増加させる、

前記医薬組成物。

【請求項 1 6】

S C N 1 A に関連する疾患を改善するまたは治療するための、請求項 1 4 に記載の医薬組成物であって、

任意に、前記改善または治療は、S C N 1 A に関連する疾患を有するかまたはそれを発症する危険性のある対象を特定することを含む、任意に、S C N 1 A に関連する前記疾患が、発達性またはてんかん性脳症疾患である、

さらに任意に、

a) 前記発達性またはてんかん性脳症疾患が、ドラベ症候群である；あるいは、

b) 前記発達性またはてんかん性脳症疾患が、素因性てんかん熱性痙攣プラス ( G E F S + )、熱性痙攣、特発性 / 素因性全般てんかん ( I G E / G G E )、側頭葉てんかん、ミオクロニー失てんかん ( M A E )、レノックス・ガストー症候群、または乳児移動性部分てんかん ( M M P S I ) のうちのいずれかである、

前記医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記発達性またはてんかん性脳症疾患のうちの少なくとも1つの症状が改善される、請求項16に記載の医薬組成物であって、任意に、

a) 前記症状が、痙攣、行動及び発達の遅延、運動及びバランス機能障害、運動及び認知機能障害、言語及び発話の遅延、視覚運動統合機能障害、視知覚機能障害、実行機能障害、成長及び栄養の問題、睡眠障害、慢性感染症、感覚統合障害、または自律神経障害のうちのいずれかである、任意に、前記痙攣が、頻回性、または遷延性である；ならびに/あるいは、

b) 前記発作が、痙攣性、ミオクローヌス性、欠神性、焦点性、昏蒙状態、または強直性のうちのいずれかである、

前記医薬組成物。

10

【請求項18】

前記医薬組成物が、髄腔内、全身、皮下、または筋肉内に投与される、請求項15～17のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

30

40

50