

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-517509
(P2025-517509A)

(43)公表日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/06 (2006.01)	A 6 1 K 38/06	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全15頁)

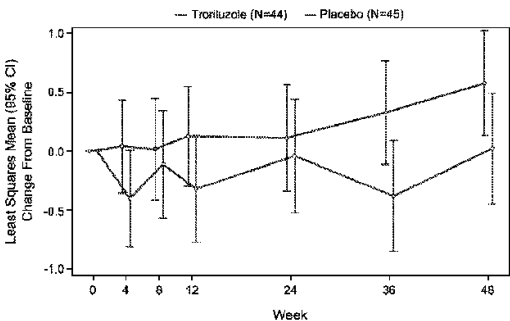
(21)出願番号	特願2024-569498(P2024-569498)	(71)出願人	524430862
(86)(22)出願日	令和5年5月23日(2023.5.23)		バイオヘイブン・セラピューティクス・
(85)翻訳文提出日	令和6年11月28日(2024.11.28)		リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2023/067326		Biohaven Therapeut
(87)国際公開番号	WO2023/230451		ics Ltd.
(87)国際公開日	令和5年11月30日(2023.11.30)		英国領バージン諸島ブイジー1110ト
(31)優先権主張番号	63/344,917		ルトラ、ロード・タウン、ピー・オー・
(32)優先日	令和4年5月23日(2022.5.23)		ボックス173、リッター・ハウス
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403
			弁理士 山尾 憲人
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100156144
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		弁理士 落合 康
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(	(72)発明者	コリック, ウラジーミル
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		アメリカ合衆国06510コネチカット
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 脊髄小脳失調症を治療する方法

(57)【要約】

有効量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者における脊髄小脳性運動失調症遺伝子型3を治療するための方法が提供される。また、治療を必要とする患者における脊髄小脳性運動失調症遺伝子型3を治療するのに有効な量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形も提供される。

FIG. 2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療を必要とする患者における脊髄小脳失調症遺伝子型 3 型を治療する方法であって、有効量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形を、治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、48 週間毎日前記患者に投与され、48 週目で前記患者が、プラセボと比較して -0.55 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示す（公称 p 値 = 0.053 、95% CI: -1.12 、 0.01 ）、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、ベースライン時に補助なしで歩行可能であった前記患者に、48 週間毎日投与され、48 週目で前記患者が、プラセボと比較して -0.71 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示す（公称 p 値 = 0.031 、95% CI: -1.36 、 -0.07 ）、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記剤形がカプセルの形態である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記剤形が錠剤の形態である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記錠剤が、口腔内崩壊錠である、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記剤形が、200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含み、前記剤形が、前記患者に毎日投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記剤形が、100 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含み、前記剤形が、前記患者に 1 日 2 回投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記剤形が、少なくとも 4 週間毎日投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、4 週間毎日前記患者に投与され、4 週目で前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.46 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示す、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、ベースライン時に補助なしで歩行可能であった前記患者に、4 週間毎日、投与され、4 週目で前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.67 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示す、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記剤形が、少なくとも 8 週間毎日投与される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、8 週間毎日前記患者に投与され、8 週目に前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.12 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示す、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、8 週間毎日前記患者に投与され、8 週目の前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.33 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示す、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記剤形が、少なくとも 12 週間毎日投与される、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 16】

200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、12週間毎日前記患者に投与され、12週目に前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.46 の最小二乗〔LS〕平均変化差を示す、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、12週間毎日前記患者に投与され、12週目に前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.71 の最小二乗〔LS〕平均変化差を示す、請求項15に記載の方法。

【請求項 18】

前記剤形が、少なくとも24週間毎日投与される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 19】

200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、24週間毎日前記患者に投与され、24週目に前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.17 の最小二乗〔LS〕平均変化差を示す、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、24週間毎日前記患者に投与され、24週目に前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.40 の最小二乗〔LS〕平均変化差を示す、請求項18に記載の方法。

【請求項 21】

前記剤形が、少なくとも36週間毎日投与される、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 22】

200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、36週間毎日前記患者に投与され、36週目に前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.72 の最小二乗〔LS〕平均変化差を示す、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む前記剤形が、36週間毎日前記患者に投与され、36週目に前記患者が、プラセボと比較して少なくとも -0.55 の最小二乗〔LS〕平均変化差を示す、請求項21に記載の方法。

【請求項 24】

前記剤形が、少なくとも48週間毎日投与される、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 25】

前記剤形が、さらに48週間毎日投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

治療を必要とする患者における脊髄小脳性運動失調症遺伝子型3型を治療するのに有効な量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む、剤形。

【請求項 27】

100mg以上の量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む、請求項26に記載の剤形。

【請求項 28】

140mg以上の量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む、請求項26に記載の剤形。

40

【請求項 29】

200mg以上の量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む、請求項26に記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2023年5月23日に提出された米国仮特許出願第63／344,917号、および米国特許法(35 U.S.C.)第119条に基づきそれらから生じるすべて

50

の利益に対する優先権を主張するものであり、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、脊髄小脳失調症を治療する方法に関する。特に、本出願は、脊髄小脳失調症遺伝子型3型を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

運動失調は中枢神経系の障害であり、患者は随意運動の実行のために筋肉を調整させることができない。例えば、Klockgether, T. “Ataxias” in Parkinsonism and Related Disorders 13, S391-S394, 2007を参照されたい。運動失調の典型的な症状は、歩行機能障害、不均衡、四肢協調障害、および発話の変化である。多くの運動失調障害では、運動失調は、小脳皮質の変性およびその異性または効果的な線維接続によるものである。典型的な罹患脳領域は、小脳、後支柱、錐体管、および脳幹神経節である。運動失調は、運動ニューロン機能の低下をもたらし得る。

【0004】

脊髄小脳失調症（SCA）は、一群の遺伝性脳障害であり、身体運動の協調に不可欠な脳の一部である小脳、および時には脊髄に影響を及ぼす。脊髄小脳失調症は、翻訳されたGAG反復拡張に関連する運動失調（SCAタイプ1、2、3、6、7、および17）、非コード領域における非翻訳反復拡張に関連する運動失調（SCAタイプ10および12）、点変異に関連する運動失調（SCAタイプ5、13、14、および27）に分類され得る。

【0005】

最も一般的なSCAとしては、タイプ1、2、3、6、7、8、および10が挙げられる。SCA1は、多くの場合、脳幹の関与を伴うが、認知異常はほとんどない歩行失調、四肢失調、および失動を生じる。SCA2は、緩徐な衝動性眼球運動と多発性神経障害を伴う運動失調と構音障害を伴うことが特徴である。SCA3（マチャド・ホセフ病としても知られる）は、眼瞼後退、まばたきの減少、外眼麻痺、異心症、嚥下障害、および時にはパーキンソニズムまたは末梢神経障害を伴うことが多い。SCA6は、他のSCAに比べ、比較的重症度が低く、典型的には、よりゆっくりと進行し、小脳関与に限定され、発症年齢が遅い。SCA7は、運動失調に加えて、失明に至る網膜変性によって区別される。全体として、これらのSCAの間には有意な症状の重複がある。SCAの共通した症状発現は、小脳プルキンエ線維に影響を及ぼす一般的な病理を反映し得る。

【0006】

現在、米国食品医薬品局（FDA）が承認したSCAの治療のための薬剤はない。様々なタイプのSCAならびにより広範な脊髄小脳失調症集団を治療するための有効な薬剤に対するニーズが依然として存在する。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、脊髄小脳失調症遺伝子型3型を治療する方法、およびそのような治療のための剤形に関する。

【0008】

一実施形態では、有効量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者における脊髄小脳失調症遺伝子型3を治療するための方法が提供される。

【0009】

別の実施形態では、治療を必要とする患者における脊髄小脳失調症遺伝子型3型を治療するのに有効な量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が提供される。

【0010】

これらの態様および／または他の態様は、添付図面と併せて参照される、以下の実施形

10

20

30

40

50

態の説明から明らかになり、より容易に理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】図1は、すべてのSCA患者の治療群によるf-SARA合計スコアにおける、無作為化ベースラインから48週目までのf-SARA変化を示すグラフである（公称 $p = 0.76$ ）。

【図2】図2は、SCA3患者の治療群別のf-SARA合計スコアにおける無作為化ベースラインから48週目までのf-SARA変化を示すグラフである（ベースラインのf-SARA歩行項目スコアは共変量として含まれ、公称 $p = 0.53$ ）。

【図3】図3は、ベースライン時に補助なしで歩行可能であったSCA3患者の治療群別のf-SARA合計スコアにおける、無作為化ベースラインから48週目までのf-SARA変化を示すグラフである（公称 $p = 0.031$ ）。

【図4】図4は、様々な患者群間の転倒の治療下で生じる有害事象（TEAE）の頻度を示す表である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下の詳細な説明は、当業者が本発明の実施における際に役立つように提供される。例示的な実施形態は、以下に詳細に記載される。しかしながら、これらの実施形態は例示に過ぎず、本開示はそれらに限定されないが、むしろ添付の特許請求の範囲によって定義される。当業者は、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の実施形態の修正および変形をなし得る。

【0013】

したがって、実施形態は、本明細書の態様を説明するために、構造およびスキームを参照することによって、単に以下に説明する。本明細書で使用される場合、“および／または”という用語は、関連する列挙された品目のうちの一つ以上の任意の組み合わせおよびすべての組み合わせを含む。「または」という用語は、「および／または」を意味する。要素のリストの前にある「少なくとも一つ」のような表現は、要素のリスト全体を修正し、リストの個々の要素を修正しない。

【0014】

ある要素が他の要素の「上に」と称される場合、それは他の要素と直接接触している場合もあれば、間に介在要素が存在する場合もあることが理解されよう。対照的に、要素が「直接の」上にあると称される場合は、そこに介在する要素が存在しない。

【0015】

第一、第二、第三などの用語は、様々な要素、構成要素、領域、層、および／またはセクションを説明するために本明細書で使用され得るが、これらの要素、構成要素、領域、層、および／またはセクションは、これらの用語によって限定されるべきではないことが理解されよう。これらの用語は、一つの要素、構成要素、領域、層、またはセクションを別の要素、構成要素、領域、層、またはセクションと区別するためにのみ使用される。したがって、以下で論じる第一の要素、構成要素、領域、層、またはセクションは、本実施形態の教示から逸脱することなく、第二の要素、構成要素、領域、層、またはセクションと称され得る。

【0016】

本明細書において使用される場合、「含む」および／または「含む」、または「含む」および／または「含む」という用語は、記載された特徴、領域、整数、ステップ、動作、要素、および／または構成要素の存在を特定するが、一つ以上の他の特徴、領域、整数、ステップ、動作、要素、構成要素、および／またはそれらの群の存在または追加を妨げないことが理解される。

【0017】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本

10

20

30

40

50

明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、限定することを意図するものではない。一般的に使用される辞書に定義されるものなどの用語は、関連技術および本開示の文脈におけるそれらの意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであり、本明細書に明示的にそのように定義されない限り、理想化または過度に形式的な意味で解釈されないことがさらに理解されるであろう。

【0018】

本出願で使用される場合、本明細書に明示的に別段の定めがない限り、以下の用語の各々は、以下に記載される意味を有するものとする。追加の定義は、本出願全体を通して記載される。本明細書で用語が具体的に定義されていない場合、その用語は、本発明の説明におけるその使用に関連してその用語を適用する当業者によって当技術分野で認識されている意味を与えられる。

10

【0019】

冠詞「a」および「an」は、文脈が別途明確に示さない限り、物品の文法的な物体のうちの一つまたは二つ以上（すなわち、少なくとも一つ）を指す。一例として、「要素」とは、一つの要素または複数の要素を意味する。

【0020】

追加の態様は、以下の説明に部分的に記載され、部分的には、説明から明らかであろう。

【0021】

本発明の医薬組成物を作製するのに有用な出発材料は、容易に市販されているか、または当業者によって調製され得る。

20

【0022】

一実施形態では、有効量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者における脊髄小脳失調症遺伝子型3を治療するための方法が提供される。

【0023】

一態様では、剤形は、カプセルの形態であってもよい。別の態様では、剤形は、錠剤の形態であってもよい。錠剤は、経口的に崩壊する錠剤であってもよい。

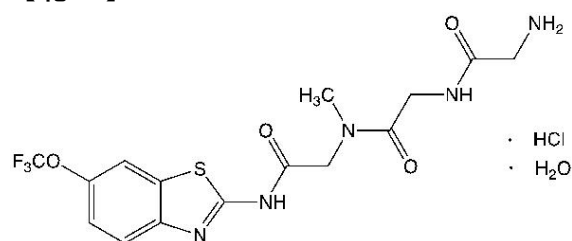
【0024】

トリルゾール塩酸塩一水和物は、ベンゾチアゾール化学クラスのメンバーであり、リルゾールのトリペプチドプロドラッグコンジュゲートである。トリルゾール塩酸塩一水和物は2-アミノ-N-（{メチル-〔（6-トリフルオロメトキシ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル）-メチル]-カルバモイル}-メチル）-アセトアミド一水和物一塩酸塩として化学的に記載され、その構造式は、以下である。

30

【0025】

【化1】



40

トロリルゾール塩酸塩一水和物の分子式は、 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ であり、 473.85 g/mol の分子量を表す（無水遊離塩基形態の分子量は 419.40 g/mol である）。薬物は水に自由に溶解する。

【0026】

一態様では、剤形は、 200 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含んでもよく、患者に毎日（QD）投与されてもよい。別の態様では、剤形は、 100 mg のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含んでもよく、一日二回（BID）患者に投与されてもよい。

50

【0027】

一態様では、剤形は、少なくとも48週間、毎日投与され得る。例えば、剤形は、48週間毎日投与されてもよい。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、48週間毎日患者に投与されるとき、48週目の患者は、プラセボと比較して、 -0.55 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る（公称p値 = 0.053 、95%CI： -1.12 、 0.01 ）。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形がベースライン時に補助なしで歩行可能であった患者に、48週間毎日投与され、48週目で、患者はプラセボと比較して、 -0.71 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る（公称p値 = 0.031 、95%CI： -1.36 、 -0.07 ）。

【0028】

別の態様では、剤形は、少なくとも4週間、毎日投与され得る。例えば、剤形は、4週間毎日投与されてもよい。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、4週間毎日患者に投与される場合、4週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.46 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が患者に投与され、ベースライン時に補助なしで歩行可能であった患者に、4週間毎日投与された場合、4週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.67 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。

【0029】

別の態様では、剤形は、少なくとも8週間毎日投与され得る。例えば、剤形は、8週間毎日投与されてもよい。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、8週間毎日患者に投与されるとき、8週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.12 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、8週間毎日患者に投与されるとき、8週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.33 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。

【0030】

別の態様では、剤形は、少なくとも12週間、毎日投与され得る。例えば、剤形は、12週間毎日投与されてもよい。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が12週間毎日患者に投与されるとき、12週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.46 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が12週間毎日患者に投与されるとき、12週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.71 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。

【0031】

別の態様では、剤形は、少なくとも24週間、毎日投与されてもよい。例えば、剤形は、24週間毎日投与されてもよい。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、24週間毎日患者に投与されるとき、24週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.17 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、24週間毎日患者に投与されるとき、24週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.40 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。

【0032】

別の態様では、剤形は、少なくとも36週間、毎日投与され得る。例えば、剤形は、36週間毎日投与されてもよい。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、36週間毎日患者に投与されるとき、36週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.72 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。200mgのトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が、36週間毎日患者に投与されるとき、36週目の患者は、プラセボと比較して、少なくとも -0.55 の最小二乗 [LS] 平均変化差を示し得る。

【0033】

別の態様では、剤形は、48週間毎日投与され、次いで、さらに48週間毎日再び投与され得る。

【0034】

別の実施形態では、治療を必要とする患者における脊髄小脳失調症遺伝子型3型を治療するのに有効な量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含む剤形が提供される。一態様では、剤形は、100mg以上の量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含み得る。別の態様では、剤形は、140mg以上の量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含み得る。さらに別の態様では、剤形は、200mg以上の量のトロリルゾール塩酸塩一水和物を含み得る。本発明は、以下の非限定的な実施例によってさらに例示される。

【実施例】

【0035】

脊髄小脳失調を有する成人対象におけるトリルゾールの第III相臨床試験

簡潔な要約：

本試験の目的は、脊髄小脳失調症（SCA）を有する対象において、48週間の治療後のトロリルゾール（200mg、1日1回）の有効性をプラセボと比較することである。

【0036】

状態または疾患：

脊髄小脳失調症
脊髄小脳失調症1型
脊髄小脳失調症2型
脊髄小脳失調症3型
脊髄小脳失調症6型
脊髄小脳失調症7型
脊髄小脳失調症8型
脊髄小脳失調症10型

【0037】

介入／治療：

トロリルゾール
プラセボ

【0038】

試験デザイン：

試験タイプ： 介入（臨床試験）
実際の登録： 218人の参加者
割り当て： 無作為化
介入モデル： 並行割り当て
マスキング： 三重（参加者、ケア提供者、治験責任医師）
主な目的： 治療

正式なタイトル： 脊髄小脳失調症を有する成人対象におけるトリルゾールの第III相長期無作為化二重盲検プラセボ対照試験。

【0039】

治療群および介入：

治療群

実験：第1群：BH V-4157
経口トロリルゾール200mg
プラセボ対照薬：第2群：プラセボ
経口によるプラセボ200mg

介入／治療

薬物：トロリルゾール
経口により200mg
薬物：プラセボ
経口により200mg

【0040】

評価項目

主要評価項目

1. 48週間の投与後の運動失調の評価および評価のための改変機能尺度（f-SARA）の総スコアのベースラインからの変化。〔時間枠：基準時から48週目まで〕
合計スコアの増加は、症状の悪化を示す。

【0041】

副次的評価項目

1. 無作為化第48週における機能および日常生活スケール（PITAS）スコアの患者印象のベースラインからの変化。〔時間枠：基準時から48週目まで〕
合計スコアの増加は、症状の悪化を示す。

2. 無作為化48週目でのフリードライヒ運動失調評価尺度（FARS-ADL）からの毎日の生活尺度の活動のベースラインからの変化。〔時間枠：基準時から48週目まで〕

合計スコアの増加は、症状の悪化を示す。

3. 無作為化48週目でのフリードライヒ運動失調評価尺度（FARS-FUNC）からの運動失調の機能段階のベースラインからの変化。〔時間枠：基準時から48週目まで〕

合計スコアの増加は、症状の悪化を示す。

4. 症例報告フォームから識別された以下の有害事象（AE）を有する被験者の頻度：AE（重篤度別、治験薬との関係別、全体的）、SAE、および治療中止につながるAE。〔時間枠：基準時から48週目まで〕

【0042】

適格基準

組み入れ基準

1. 以下の特定の遺伝性失調症の既知または疑いのある対象：SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA8、およびSCA10；現在、SCA1、SCA2、SCA3、SCA7、およびSCA10のみを登録している（SCA6およびSCA8に対して上限が満たされている（2019年5月31日））；

a. 対象は、CLIA認定実験室から確認された遺伝子型診断を受けている必要がある（試験結果を生成できる）対象であること；または

b. CLIA認定ラボで遺伝子型診断が確認された（検査結果が得られる）家族があり、SCA診断の基礎となる遺伝子検査を受ける意思がある対象；または

c. CLIA認定されていないラボから遺伝子型診断が確認されており、基礎となるSCA診断を確認するために遺伝子検査を受ける意思がある対象；または

d. 対象は、前述のSCA遺伝子型のいずれかの診断を支持する臨床的証拠を有するが、CLIA認定ラボからの生産可能な検査結果を家族または本人から得ておらず、SCA診断を確認するためにそのような検査を受ける意思がなければならない（この場合、施設は無作為化の前に遺伝子型検査の結果を待たなければならない）。

2. 人の支援なしに8メートル歩行する能力（杖およびその他の装置は許容）。

3. スクリーニングf-SARA合計スコア ≥ 3 。

4. f-SARAの歩行副次的なスコア ≥ 1 。

5. 既往歴、身体検査、臨床検査結果、および心電図検査によって治験責任医師がベースライン時／無作為化時に医学的に安定していると判定した場合。

【0043】

除外基準

1. スクリーニングとベースラインとの間の改変機能的SARAスコアの ≥ 2 点の差。

2. MMSEスコア < 24 。

3. 対象者の運動失調の症状を主に説明し、または著しく寄与し得る、選択基準に特定された遺伝性運動失調のうちの一つ以外の任意の医学的状態。

4. 治験責任医師の意見において、基礎となる運動失調の重症度を評価するSAR

10

20

30

40

50

A 機器の能力を損なう顕著な伸張またはジストニア。

5. f-SARA の個々の項目（項目 1～4）のいずれかについて 4 点。

6. 運動失調の重症度の変化を正確に反映する SARA の能力を混乱させるような病状が生じた場合、または病状の変化があった場合は、スクリーニングまたはベースライン時に被験者を除外すべきである。

7. 活動性肝疾患または治験責任医師の判断で医学的に重要であると判断した薬剤に対する肝不耐性の既往歴。

【0044】

結果

主要評価項目である、運動失調の評価および評価のための修正された機能尺度（f-SARA）のベースラインから 48 週目までの変化については、試験過程にわたって疾患進行が予想よりも少なかったため、SCA 集団全体において統計的有意性に達しなかった。全試験集団（N=213）において、トロリルゾール群およびプラセボ群はそれぞれ、f-SARA で平均ベースラインスコアが 4.9 点であり、48 週時点のエンドポイントで、両群は f-SARA スコアがそれぞれ 5.1 および 5.2 点であり、最小限の変化を示した（ $p=0.76$ ）。結果を図 1 に示す。

10

【0045】

遺伝子型による有効性評価基準の事後解析により、SCA の最も一般的な形態を表す SCA3 型（SCA3）遺伝子型を有する患者において治療効果があることが示唆される。SCA3 サブグループ（図 2）では、トロリルゾールは、f-SARA スコアのベースラインから 48 週目までの変化において、プラセボと比較して、数値治療利益を示した（最小二乗 [LS] 平均変化差 -0.55、名目 p 値 = 0.053、95% CI: -1.12、0.01）。さらに、ベースライン時に補助なしで歩行可能であった SCA3 サブグループの患者（すなわち、f-SARA 歩行項目スコア = 1）（図 3）において、f-SARA スコアのベースラインから第 48 週までの変化において、トロリルゾールはプラセボと比較して、より大きな数値治療利益を示した（LS 平均変化差 -0.71、公称 p 値 = 0.031、95% CI: -1.36、-0.07）。注目すべきは、f-SARA が本試験の主要評価項目として FDA と共同で開発した新規の 16 段階評価尺度であり、この尺度は、主観的な尺度を制限し、疾患の機能的側面に焦点を当て、有意な変化が臨床的に意義があるとみなされるように設計された。

20

30

【0046】

SCA3 遺伝子型解析はまた、プラセボと比較して、トロリルゾール処置患者における転倒の相対リスクの低減を示した（名目 $p=0.04$ ）。有害事象によって測定された場合、患者が報告した転倒は、トロリルゾール群において転倒リスクが約 50% 低減した（トロリルゾール群およびプラセボ群における転倒の AE 発生率は、それぞれ 16% 対 32%）。

【0047】

すべての遺伝子型にわたって、ベースライン時に歩行可能であった患者（すなわち、f-SARA 歩行項目スコア = 1）では、トロリルゾール治療患者における転倒の相対リスクがプラセボと比較して低減した。有害事象によって測定される、患者が報告した転倒は、トロリルゾール群において落下リスクが約 59% 低減した（トロリルゾール群およびプラセボ群における転倒の AE 発生率は、それぞれ 10% 対 23%、名目 $p=0.043$ ）。全体的に、トロリルゾールは好ましい安全性および忍容性プロファイルを示し、過去の臨床試験経験と一致した。

40

【0048】

本出願全体を通して、様々な刊行物は、著者の氏名および日付、または特許番号もしくは特許公開番号によって参照される。これらの刊行物の開示は、本明細書に記述および特許請求される本発明の日付の時点で当業者に公知の最先端技術をより完全に記述するために、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。しかしながら、本明細書における参照の引用は、そのような参照が本発明の先行技術であるという認識として解釈されるべき

50

ではない。

【 0 0 4 9 】

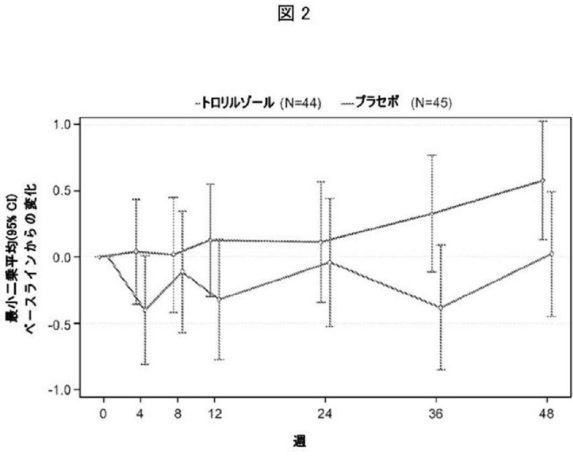
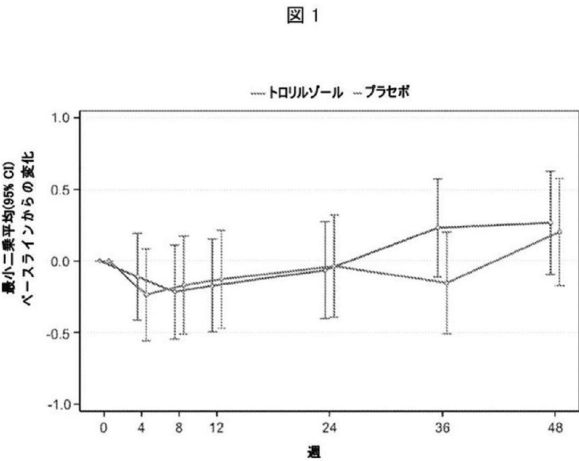
当業者であれば、本明細書に記載される特定の手順に対する多数の均等物を認識するか、または日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。こうした均等物は、本発明の範囲内であるとみなされ、以下の特許請求の範囲に包含される。例えば、本明細書の記載および実施例に具体的に開示される塩以外の薬学的に許容される塩を用いることができる。さらに、品目のリスト内の特定の品目、または品目のより大きなグループ内の品目のサブセットグループは、こうした組み合わせを識別する本明細書に特定の開示があるかどうかにかかわらず、他の特定の品目、品目のサブセットグループ、または品目のより大きなグループと組み合わせることができることが意図される。

10

【 図 面 】

【 図 1 】

【 図 2 】



20

【 図 3 】

【 図 4 】

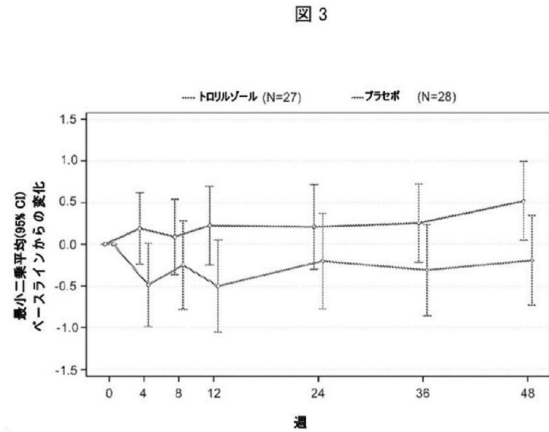


図 4

	プラセボ	トロリゾール	相対的リスク 対プラセボ	P 値
全体	24/109 (22%)	14/108 (13%)	0.5887	0.1073
BL 歩行 1	17/74 (23%)	7/72 (10%)	0.5114	0.1337
SCA3	14/44 (32%)	7/45 (16%)	0.4232	0.0424
SCA3 および BL 歩行 1	8/28 (29%)	2/27 (7%)	0.2593	0.0776

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/67326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61P 25/00, A61P 25/14, A61K 31/428 (2023.01) ADD. A61K 9/48 (2023.01) CPC - INV. A61P 25/00, A61P 25/14, A61K 31/428 ADD. A61K 9/485 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		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/0023061 A1 (BIOHAVEN PHARMACEUTICAL HOLDING COMPANY LTD.) 28 January 2021 (28.01.2021); entire document, especially abstract, [0019], [0029], [0035], [0037], [0054], [0061]-[0062]	1-25
A	WO 2021/151079 A1 (University Of Virginia Patent Foundation) 29 July 2021 (29.07.2021); entire document	1-25
A	US 2021/0308111 A1 (WITH GREAT POWER, LLC.) 07 October 2021 (07.10.2021); entire document	1-25
A	US 2020/0216857 A1 (CRISPR THERAPEUTICS AG) 09 July 2020 (09.07.2020); entire document	1-25
☐ 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 06 September 2023		Date of mailing of the international search report NOV 14 2023
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 Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/67326

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-25, directed to a method for treating spinocerebellar ataxia genotype type 3 in a patient.

Group II: Claims 26-29, directed to a dosage form.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

****See Supplemental Box****

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-25

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/67326

Continuation of Box III Observations where unity of invention is lacking

Special Technical Features:

Group I requires a method for treating spinocerebellar ataxia genotype type 3 in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a dosage form comprising an effective amount of troriluzole hydrochloride monohydrate, not required by group II.

Common Technical Features:

Groups I and II share the technical feature of a dosage form comprising troriluzole hydrochloride monohydrate in an amount effective to treat spinocerebellar ataxia genotype type 3 in a patient in need thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is obvious over US 2021/0023061 A1 to BIOHAVEN PHARMACEUTICAL HOLDING COMPANY LTD. (hereinafter "BIOHAVEN"). BIOHAVEN teaches a dosage form comprising troriluzole in an amount effective to treat spinocerebellar ataxia genotype type 3 in a patient in need thereof (abstract, "Disclosed are methods of treating ataxia by administering to a patient in need thereof a riluzole prodrug such as troriluzole"; para [0019], "In one aspect, the ataxia is Spinocerebellar ataxia ("SCA") selected from... SCA3"; para [0035], "In one aspect, the riluzole prodrug is administered to the patient in the form of a capsule"); but does not explicitly teach troriluzole as troriluzole hydrochloride monohydrate. However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use troriluzole hydrochloride monohydrate by routine experimentation to optimize delivery of stable and effective troriluzole (para [0054], "Pharmaceutically acceptable salts include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic or organic bases and acids"; para [0061]-[0062], "Certain preferred riluzole prodrugs have the structure... including... hydrates... pharmaceutically acceptable salts, and complexes thereof").

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I-II lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
ート 2 1 5、バイオハイブン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 バイナー，メリッサ

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 クレシ，イルファン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 リタリエン，ギルバート

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

F ターム (参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC01

4C084 AA02 BA15 BA31 CA59 DC50 NA14 ZA221 ZA222