

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-528075

(P2020-528075A)

(43) 公表日 令和2年9月17日 (2020.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/325 (2006.01)	A 6 1 K 31/325	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁)		

(21) 出願番号 特願2020-516785 (P2020-516785)
 (86) (22) 出願日 平成30年6月1日 (2018.6.1)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年1月27日 (2020.1.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/035532
 (87) 国際公開番号 W02018/222954
 (87) 国際公開日 平成30年12月6日 (2018.12.6)
 (31) 優先権主張番号 62/514, 176
 (32) 優先日 平成29年6月2日 (2017.6.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519426911
 ジャズ ファーマシューティカルズ アイ
 ルランド リミテッド
 アイルランド国, ダブリン 4, ウォータ
 ーレー ロード, ウォーターレー エクス
 チェンジ
 (71) 出願人 519426922
 カーター, ローレンス パトリック
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94
 304, パロ アルト, 3180 ポータ
 ー ドライブ

最終頁に続く

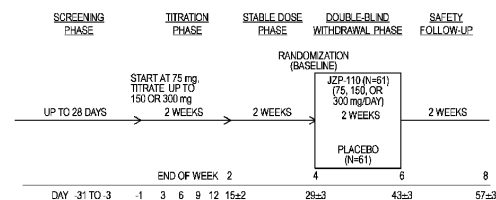
(54) 【発明の名称】 過度の眠気を処置するための方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、カルバモイルフェニルアラニノール化合物、および同物質を使用して障害を処置する方法に関する。さらに本発明は、「正常な」レベルの覚醒が、標準的な、客観的および主観的な眠気の検査に基づき達成された驚くべきアウトカムを伴う、たとえばナルコレプシーまたは閉塞性睡眠時無呼吸による、対象の過度の眠気を処置するための方法の開発に関する。

【選択図】 図 1

FIG. 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、(R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメート(APC)またはその薬学的に許容される塩を、前記対象のESS(Epworth Sleepiness Scale)に関するスコアを5ポイント以上下げるために十分な量で前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 2】

前記量が、前記対象のESSに関するスコアを10以上下げるために十分な量である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記量が、前記対象のESSに関するスコアを10以下に下げるために十分な量である、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

対象において10以下のESS検査スコアを達成する方法であって、治療有効量のAPCを投与するステップを含む、方法。

【請求項 5】

前記対象のESSスコアが10以下となるまで、ESSスコアを再度測定し、APCを投与するステップをさらに含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6】

対象において10以下のESSスコアを達成する方法であって、12～24、たとえば14～24、16～24、18～24、または20～24のESSスコアを有する対象を選択するステップと、前記対象が10以下のESS検査スコアを有するまで治療有効量のAPCを投与するステップとを含む、方法。

20

【請求項 7】

その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、APCまたはその薬学的に許容される塩を、前記対象の覚醒維持検査(MWT)に関するスコアを少なくとも5分間増大させるために十分な量で前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 8】

前記量が、前記対象のMWTに関するスコアを少なくとも10分間増大させるために十分な量である、請求項7に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記量が、前記対象のMWTに関するスコアを少なくとも15分間増大させるために十分な量である、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

対象のMWTスコアを少なくとも5分間、たとえば少なくとも10分間または15分間増大させる方法であって、治療有効量のAPCを投与するステップを含む、方法。

【請求項 11】

前記対象のMWTスコアが少なくとも5分間増大するまで、MWTスコアを再度測定し、APCを投与するステップをさらに含む、請求項7～10のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項 12】

対象のMWTスコアを少なくとも5分間、たとえば少なくとも10分間または15分間増大させる方法であって、30分未満、たとえば25分未満、20分未満、15分未満、10分未満、または5分未満のMWTスコアを有する対象を選択するステップと、前記対象が少なくとも5分間増大したMWTスコアを有するまで、治療有効量のAPCを投与するステップとを含む、方法。

【請求項 13】

その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、前記対象の就寝の少なくとも12時間前までに、治療有効量のAPCまたはその薬学的に許容される塩

50

を前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 1 4】

A P C またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与するステップを含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

A P C またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与するステップを含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記組成物が剤形である、請求項 1 4 または 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記組成物が、即時放出型の経口剤形である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記組成物が、錠剤またはカプセル剤である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記組成物が、即時放出型圧縮錠であり、前記錠剤が、

前記錠剤の約 9 0 ~ 9 8 重量 % の量の A P C またはその薬学的に許容される塩と、

前記錠剤の約 1 ~ 5 重量 % の量の少なくとも 1 種の結合剤と、

前記錠剤の約 0 . 1 ~ 2 重量 % の量の少なくとも 1 種の潤沢剤と

を含み、

前記錠剤が、前記錠剤を前記対象に投与してから 1 5 分未満の期間以内に、前記錠剤の中に含まれる A P C またはその薬学的に許容される塩の少なくとも 8 5 % を放出する、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

A P C またはその薬学的に許容される塩の量が、約 3 0 0 m g である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

A P C またはその薬学的に許容される塩の量が、約 1 5 0 m g である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

A P C またはその薬学的に許容される塩の量が、約 7 5 m g である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

A P C またはその薬学的に許容される塩の量が、約 3 7 . 5 m g である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

A P C またはその薬学的に許容される塩を、1 日 1 回、投与する、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

A P C またはその薬学的に許容される塩を、1 日 1 回超、投与する、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

有効な用量が、約 1 ~ 約 2 0 0 0 m g である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】

有効な用量が、約 1 0 ~ 約 1 0 0 0 m g である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

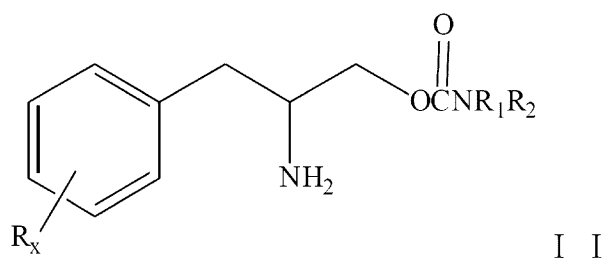
【請求項 2 8】

有効な用量が、約 2 0 ~ 約 5 0 0 m g である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、式 I I :

【化 1】



10

(式中、

R は、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、F、Cl、Br、および I から選択されるハロゲン、1～3 個の炭素原子を含むアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ならびに 1～3 個の炭素原子を含むチオアルコキシからなる群から選択されるメンバーであり；

x は、1～3 の整数であり、但し x が 2 または 3 である場合、R は、同じかまたは異なるものであってもよく；

R₁ および R₂ は、互いに同じかまたは異なってもよく、独立して、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、アリール、アリールアルキル、および 3～7 個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択され；

20

または R₁ および R₂ は、水素、アルキル、およびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換された 5～7 員の複素環を形成するように結合でき、前記環状の化合物は、1～2 個の窒素原子および 0～1 個の酸素原子を含み得、窒素原子は、互いに直接結合していないか、または酸素原子と直接結合していない）

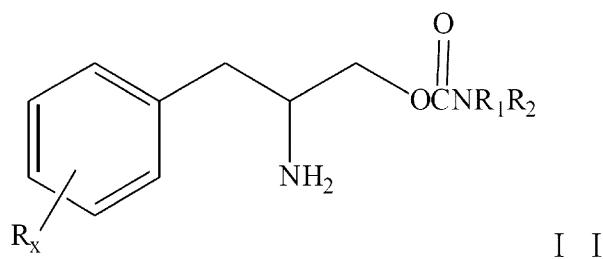
の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルを、前記対象の ESS (E p w o r t h S l e e p i n e s s S c a l e) に関するスコアを、5 ポイント以上、たとえば少なくとも 10 ポイント下げるために十分な量で、前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 30】

対象において 10 以下の ESS 検査スコアを達成する方法であって、式 I I :

30

【化 2】



40

(式中、

R は、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、F、Cl、Br、および I から選択されるハロゲン、1～3 個の炭素原子を含むアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ならびに 1～3 個の炭素原子を含むチオアルコキシからなる群から選択されるメンバーであり；

x は、1～3 の整数であり、但し x が 2 または 3 である場合、R は、同じかまたは異なるものであってもよく；

R₁ および R₂ は、互いに同じかまたは異なってもよく、独立して、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、アリール、アリールアルキル、および 3～7 個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択され；

または R₁ および R₂ は、水素、アルキル、およびアリール基からなる群から選択され

50

るメンバーで置換された 5 ～ 7 員の複素環を形成するように結合でき、前記環状の化合物は、1 ～ 2 個の窒素原子および 0 ～ 1 個の酸素原子を含み得、窒素原子は、互いに直接結合していないか、または酸素原子と直接結合していない)の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルを、治療有効量で前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 3 1】

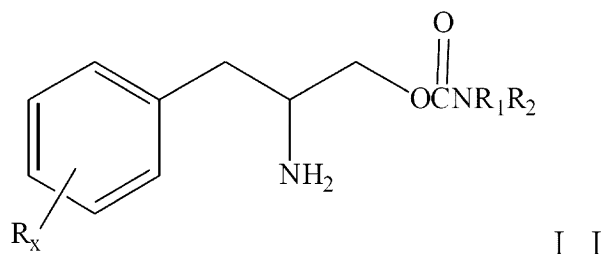
対象において 10 以下の ESS スコアを達成する方法であって、

12 ～ 24、たとえば 14 ～ 24、16 ～ 24、18 ～ 24、または 20 ～ 24 の ESS スコアを有する対象を選択するステップと、

式 I I :

10

【化 3】



(式中、

20

R は、水素、1 ～ 8 個の炭素原子の低級アルキル、F、Cl、Br、および I から選択されるハロゲン、1 ～ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ならびに 1 ～ 3 個の炭素原子を含むチオアルコキシからなる群から選択されるメンバーであり；

x は、1 ～ 3 の整数であり、但し x が 2 または 3 である場合、R は、同じかまたは異なるものであってもよく；

R₁ および R₂ は、互いに同じかまたは異なってもよく、独立して、水素、1 ～ 8 個の炭素原子の低級アルキル、アリール、アリールアルキル、および 3 ～ 7 個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択され；

または R₁ および R₂ は、水素、アルキル、およびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換された 5 ～ 7 員の複素環を形成するように結合でき、前記環状の化合物は、1 ～ 2 個の窒素原子および 0 ～ 1 個の酸素原子を含み得、窒素原子は、互いに直接結合していないか、または酸素原子と直接結合していない)

30

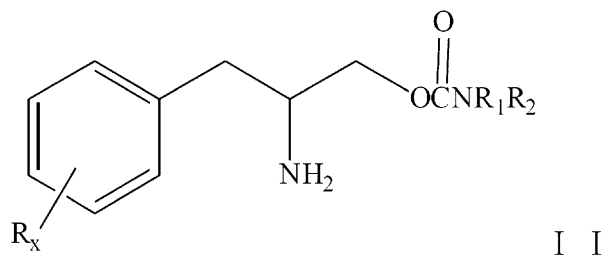
の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルを、前記対象が 10 以下の ESS 検査スコアを有するまで、治療有効量で前記対象に投与するステップとを含む、方法。

【請求項 3 2】

その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、式 I I :

【化 4】

40



(式中、

R は、水素、1 ～ 8 個の炭素原子の低級アルキル、F、Cl、Br、および I から選択されるハロゲン、1 ～ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフル

50

オロメチル、ならびに 1 ~ 3 個の炭素原子を含むチオアルコキシからなる群から選択されるメンバーであり；

x は、1 ~ 3 の整数であり、但し x が 2 または 3 である場合、R は、同じかまたは異なるものであってもよく；

R₁ および R₂ は、互いに同じかまたは異なってもよく、独立して、水素、1 ~ 8 個の炭素原子の低級アルキル、アリール、アリールアルキル、および 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択され；

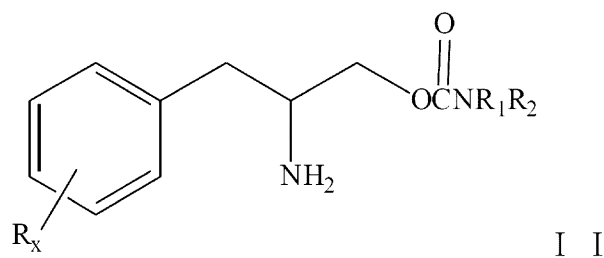
または R₁ および R₂ は、水素、アルキル、およびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換された 5 ~ 7 員の複素環を形成するように結合でき、前記環状の化合物は、1 ~ 2 個の窒素原子および 0 ~ 1 個の酸素原子を含み得、窒素原子は、互いに直接結合していないか、または酸素原子と直接結合していない）

の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルを、前記対象の覚醒維持検査（MWT）に関するスコアを少なくとも 5 分間増大させるために十分な量で前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 33】

対象の MWT スコアを少なくとも 5 分間、たとえば少なくとも 10 分間、または 15 分間増大させる方法であって、式 I I：

【化 5】



（式中、

R は、水素、1 ~ 8 個の炭素原子の低級アルキル、F、Cl、Br、および I から選択されるハロゲン、1 ~ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ならびに 1 ~ 3 個の炭素原子を含むチオアルコキシからなる群から選択されるメンバーであり；

x は、1 ~ 3 の整数であり、但し x が 2 または 3 である場合、R は、同じかまたは異なるものであってもよく；

R₁ および R₂ は、互いに同じかまたは異なってもよく、独立して、水素、1 ~ 8 個の炭素原子の低級アルキル、アリール、アリールアルキル、および 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択され；

または R₁ および R₂ は、水素、アルキル、およびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換された 5 ~ 7 員の複素環を形成するように結合でき、前記環状の化合物は、1 ~ 2 個の窒素原子および 0 ~ 1 個の酸素原子を含み得、窒素原子は、互いに直接結合していないか、または酸素原子と直接結合していない）

の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルを、治療有効量で前記対象に投与するステップを含む、方法。

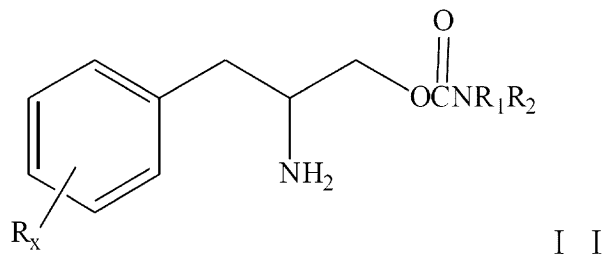
【請求項 34】

対象の MWT スコアを少なくとも 5 分間、たとえば少なくとも 10 分間、または 15 分間増大させる方法であって、

30 分未満、たとえば 25 分未満、20 分未満、15 分未満、10 分未満、または 5 分未満の MWT スコアを有する対象を選択するステップと、

式 I I：

【化 6】



(式中、

10

R は、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、F、Cl、Br、および I から選択されるハロゲン、1～3 個の炭素原子を含むアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ならびに 1～3 個の炭素原子を含むチオアルコキシからなる群から選択されるメンバーであり；

x は、1～3 の整数であり、但し x が 2 または 3 である場合、R は、同じかまたは異なるものであってもよく；

R₁ および R₂ は、互いに同じかまたは異なってもよく、独立して、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、アリール、アリールアルキル、および 3～7 個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択され；

20

または R₁ および R₂ は、水素、アルキル、およびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換された 5～7 員の複素環を形成するように結合でき、前記環状の化合物は、1～2 個の窒素原子および 0～1 個の酸素原子を含み得、窒素原子は、互いに直接結合していないか、または酸素原子と直接結合していない）

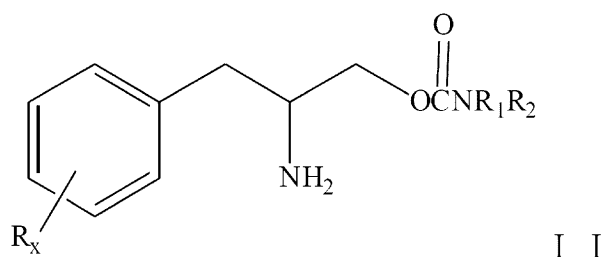
の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルを、前記対象が少なくとも 5 分間増大した MWT スコアを有するまで、治療有効量で前記対象に投与するステップとを含む、方法。

【請求項 35】

その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、前記対象の就寝の少なくとも 12 時間前までに、式 I I：

【化 7】

30



(式中、

40

R は、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、F、Cl、Br、および I から選択されるハロゲン、1～3 個の炭素原子を含むアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ならびに 1～3 個の炭素原子を含むチオアルコキシからなる群から選択されるメンバーであり；

x は、1～3 の整数であり、但し x が 2 または 3 である場合、R は、同じかまたは異なるものであってもよく；

R₁ および R₂ は、互いに同じかまたは異なってもよく、独立して、水素、1～8 個の炭素原子の低級アルキル、アリール、アリールアルキル、および 3～7 個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択され；

または R₁ および R₂ は、水素、アルキル、およびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換された 5～7 員の複素環を形成するように結合でき、前記環状の化合物

50

は、１～２個の窒素原子および０～１個の酸素原子を含み得、窒素原子は、互いに直接結合していないか、または酸素原子と直接結合していない)

の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルの治療有効量を前記対象に投与するステップを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権の申立

本発明は、米国特許法第１１９（ｅ）条の下、２０１７年６月２日に出願の米国特許仮出願第６２／５１４，１７６号の利益を主張するものであり、この内容全体は本明細書中参照により組み込まれている。

10

【０００２】

発明の分野

本発明は、カルバモイルフェニルアラニノール化合物、および同物質を使用して障害を処置する方法に関する。

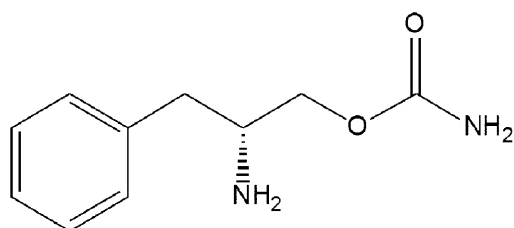
【背景技術】

【０００３】

（Ｒ）-２-アミノ-３-フェニルプロピルカルバメート（ＡＰＣ）は、日中の過度の眠気、カタプレキシー、ナルコレプシー、疲労、うつ状態、双極性障害、線維筋痛症、およびその他を含む様々な障害の処置に有用であることが証明されているフェニルアラニン類縁体である。たとえば、米国特許第８，２３２，３１５号；同８，４４０，７１５号；同８，５５２，０６０号；同８，６２３，９１３号；同８，７２９，１２０号；同８，７４１，９５０号；同８，８９５，６０９号；同８，９２７，６０２号；同９，２２６，９１０号；および同９，３５９，２９０号、ならびに米国特許公開公報第２０１２／０００４３００号および同２０１５／００１８４１４号を参照されたい。ＡＰＣの遊離塩基の構造を、式Ⅰとして以下に提供する。

20

【化１】



30

ＡＰＣ（他の名称をも有する）および関連する化合物を生成するための方法は、米国特許第５，９５５，４９９号；同５，７０５，６４０号；同６，１４０，５３２号、および同５，７５６，８１７号で見出すことができる。上記特許および出願の全ては、全ての目的のため、その全体において本明細書中参照により組み込まれている。

【０００４】

過度の眠気の処置に関して、他の化合物が承認されてはいるが、ほとんどの化合物が、眠気の検査で「正常」とみなされるレベルまで対象の眠気のレベルを改善させる特性を示してはいない。

40

【０００５】

本発明は、覚醒の「正常な」レベルが達成されるように過度の眠気を処置するための方法および組成物を提供することにより、当該分野における欠点を克服する。

【発明の概要】

【０００６】

本発明は、「正常な」レベルの覚醒が、標準的な、客観的および主観的な眠気の検査に基づき達成された驚くべきアウトカムを伴う、たとえばナルコレプシーまたは閉塞性睡眠時無呼吸による、対象の過度の眠気を処置するための方法の開発に関する。

50

【 0 0 0 7 】

よって、本発明の一態様は、その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、(R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピルカルバメートまたはその薬学的に許容される塩を、前記対象のESS (Epworth Sleepiness Scale) に関するスコアを5ポイント以上、たとえば10ポイント以上下げるために十分な量で前記対象に投与するステップを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本方法は、対象のESSに関するスコアを、「正常なレベル」、たとえば10以下に下げるために有効である。

【 0 0 0 8 】

本発明の別の態様は、その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、(R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピルカルバメートまたはその薬学的に許容される塩を、前記対象の覚醒維持検査(MWT)に関するスコアを、少なくとも5分間、たとえば少なくとも10分間または15分間増大させるために十分な量で、前記対象に投与するステップを含む、方法に関する。

10

【 0 0 0 9 】

本発明のさらなる態様は、その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、前記対象の就寝の少なくとも12時間前までに、(R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピルカルバメートまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む、方法に関する。

20

【 0 0 1 0 】

本発明を、本明細書中の図面および以下に記載される明細書においてより詳細に説明する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

【図1】図1は、閉塞性睡眠時無呼吸を有する患者の過度の眠気の処置のための試験設計を示す。

【図2】図2は、3つの試験の段階を介した患者の内訳を示す。

【図3A - 3B】図3A ~ 3Bは、二重盲検の脱落段階(withdrawal phase)に入った患者のMWTおよびESSの値(コプライマリーエンドポイント: co-primary endpoint)を示す。値は、改変された治療企図集団に関する値である($n = 122$)。ESS, Epworth Sleepiness Scale; MWT, 覚醒維持検査。

30

【図4A - 4B】図4A ~ 4Bは、二重盲検の脱落段階におけるMWTおよびESSの値(コプライマリーエンドポイント)に関する、4週目から6週目までの変化を示す。値は、改変された治療企図集団に関する値である($n = 122$)。* $P < 0.0001$ vs プラセボ。ESS, Epworth Sleepiness Scale; LS, 最小二乗, MWT, 覚醒維持検査。

【図5】図5は、二重盲検の脱落段階で病態の全般的な悪化を有した患者のパーセンテージを示す。* $P < 0.0001$ vs プラセボ。値は、改変された治療企図集団に関する値である。CGI-C, Clinician Global Impression of Change; PGIC, Patient Global Impression of Change。

40

【図6】図6は、FOSQ-10の総スコアにおけるベースラインから12週目までの変化を示す。値は、改変された治療企図集団に関する値である($n = 459$)。FOSQ-10, Functional Outcomes of Sleep questionnaire short version; LS, 最小二乗; SE, 標準誤差。

【図7】図7は、健康上の問題として特定されたOSAを伴う、WPAI: SHPにより測定される、過去一週間の生産性の損失および活動の障害のパーセンテージを示す。値は、改変された治療企図集団に関する値である($n = 459$)。アブセンティズム、プレゼンティズム、および総労働損失(Overall work impairment)を

50

、雇用した対象に沿って評価した (N =)。OSA, 閉塞性睡眠時無呼吸; WPAI: SHP, Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for Specific Health Problems。

【図8】図8は、SF-36v2の身体的サマリースコア (Physical Component Summary) および精神的サマリースコア (Mental Component Summary) に関する、12週目でのベースラインからの変化を示す。値は、改変された治療企図集団に関する値である (n = 459)。水平な破線は、SF-36v2スコアの変化に関するMCIDを表す¹⁰。* P < 0.05。LS, 最小二乗; MCID, minimal clinically important difference; SE, 標準誤差; SF-36v2, 36-item Short Form Health Survey version 2。

【図9】図9は、個々のSF-36のドメインのスコアに関する12週目でのベースラインからの変化を示す。値は、改変された治療企図集団に関する値である (n = 459)。水平な破線は、SF-36スコアの変化に関するMCIDを表す¹⁰。* P < 0.05 v プラセボ。LS, 最小二乗; MCID, minimal clinically important difference; MCS, 精神的サマリースコア; PCS, 身体的サマリースコア; SE, 標準誤差; SF-36v2, 36-item Short Form Health Survey version 2。

【図10A-10B】図10A~10Bは、EQ-5D-5Lスコアの12週目でのベースラインからの変化を示す。値は、改変された治療企図集団に関する値である (n = 459)。EQ-5D-5L, 5-dimension, 5-level EuroQol; LS, 最小二乗; SE, 標準誤差; VAS, 視覚的評価スケール。

【図11】図11は、ナルコレプシー試験の患者の内訳を示す。

【図12】図12は、覚醒維持検査に関するベースラインからの変化の平均値を示す。

【図13】図13は、Epworth Sleepiness Scaleに関するベースラインからの変化の平均値を示す。

【図14】図14は、PGI-Cの尺度に関して改善が報告された患者のパーセンテージを示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、異なる形態で具体的に表現することができ、本明細書中記載される実施形態に限定されると解釈すべきではない。むしろこれら実施形態は、本開示が徹底して完全であるように提供されており、当業者に本発明の範囲を完全に伝達するであろう。たとえば、一実施形態に関連して例示された特性は、他の実施形態に組み込むことができ、特定の実施形態に関して例示された特性は、この実施形態から削除することができる。さらに、本明細書中示唆されている実施形態に対する多くのバリエーションおよび追加は、本開示の観点から当業者に明らかであり、本発明から逸脱するものではない。

【0013】

特段定義されていない限り、本明細書中使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者が一般に理解する意味と同じ意味を有する。本明細書中において本発明の説明に使用される専門用語は、単に特定の実施形態を説明する目的のためにあり、本発明の限定を意図してはいない。

【0014】

文脈が他の意味を記載しない限り、本明細書中記載される本発明の様々な特性は、任意の組み合わせで使用できることが、特に意図されている。

【0015】

さらに本発明はまた、本発明の一部の実施形態では、本明細書中記載されるいずれかの特性または特性の組み合わせが、排除または除外され得ることをも企図している。

【0016】

例として、本明細書が、ある複合体が成分 A、B、および C を含むと記載している場合、A、B、C、またはそれらの組み合わせのいずれかが、単独または任意の組み合わせで除外され得、請求されない場合があることが特に意図されている。

【0017】

本明細書中言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、全ての目的のため、それら全体が本明細書中参照により組み込まれている。

【0018】

本明細書中使用される場合、「a」、「an」、または「the」は、1 または 1 超を意味し得る。たとえば、「a」cell は、単一の細胞または多数の細胞を意味し得る。

【0019】

また、本明細書中使用される場合、「および/または」は、関連する列挙した項目のうちの 1 つ以上の可能性のあるあらゆる組み合わせ、ならびに別の意味で解釈される場合（「or」）は組み合わせの欠損を表し、包有する。

【0020】

さらに、用語「約」は、本明細書中使用される場合、本発明の化合物または作用物質の量、用量、時間、温度などの測定可能な値を表す際に、その特定の量の $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、またはさらには $\pm 0.1\%$ の変分を包有することを意味する。

【0021】

用語「～から本質的になる」（および文法上の異綴語）は、本発明の組成物に適用される場合、本組成物が、追加的な成分を、本組成物を実質的に変えない追加的な成分である限り、含み得ることを意味する。用語「実質的に変えた（materially altered）」は、組成物に適用される場合、記載される成分からなる組成物の有効性と比較して少なくとも約 20% 以上の、組成物の治療に関する有効性の増加または減少を表す。

【0022】

用語「治療有効量」または「有効量」は、本明細書中使用される場合、たとえば、当該分野でよく知られているであろう、対象の病態（たとえば 1 つ以上の症状）の改善、病態の進行の遅延もしくは低減、障害の発症の防止もしくは遅延、および/または臨床パラメータ、疾患、もしくは疾病の変化などを含む、障害、疾患、または疾病を罹患した対象に対して有益な作用であり得る調節作用を提供する、本発明の組成物、化合物、または作用物質の量を表す。たとえば、治療有効量または有効量は、少なくとも 5%、たとえば少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または少なくとも 100%、対象の病態を改善する組成物、化合物、または作用物質の量を表し得る。

【0023】

「処置する（treat）」または「処置した（treating）」または「処置（treatment）」は、たとえば、当該分野でよく知られているであろう、対象の病態（たとえば 1 つ以上の症状）の改善、病態の進行の遅延もしくは低減、および/または臨床パラメータ、疾患、もしくは疾病の変化などを含む、障害、疾患、または疾病に罹患した対象に対する有益な作用であり得る調節作用を提供する、いずれかの種類の作用を表す。

【0024】

「薬学的に許容される」は、本明細書中使用される場合、実質的な有害な生体作用を引き起こすことがないかまたは含まれている組成物の他の成分のいずれかと有害な方法で相互作用することのない、生物学的または他の意味で望ましくない物質、すなわち本発明の組成物に加えて個体に投与され得る物質を意味する。必然的に、この物質は、当業者によく知られているように、有効成分のいずれの分解をも最小限にするためおよび対象におけ

10

20

30

40

50

るいずれの有害な副作用も最小限にするために、選択される（たとえば Remington's Pharmaceutical Science; 21st ed., 2005 を参照されたい）。

【0025】

「同時に (Concurrently)」は、複合効果をもたらすように十分に時間が近いことを意味する（すなわち、「同時に」は、同時に (simultaneously) であり得、またはこれは、短い期間の中で互いの前または後で起こる 2 つ以上の事象であり得る）。一部の実施形態では、「同時に」2 つ以上の化合物を投与することは、2 つの化合物を、一方の存在が、他方の生体作用を変えるように時間的に十分近くで投与されることを意味する。2 つの化合物は、同じ製剤もしくは異なる製剤で、または順次、投与され得る。同時投与は、投与の前に上記 2 つ以上の化合物を混合することにより行うことができ、または、たとえば時間においては同じ時点であるが異なる解剖学的部位であるかもしくは異なる投与経路を使用して、上記 2 つ以上の化合物を 2 つの異なる製剤で投与することにより行うことができる。

10

【0026】

「APCでの処置に適している障害」は、対象への APC の投与が対象の障害の 1 つ以上の症状の処置をもたらす、いずれかの障害を表す。

【0027】

「日中の過度の眠気」または「EDS」は、個体が覚醒 (awake および alert) していると予測される時間での持続的な眠気、さらには明らかに適切であるかまたはさらには長期間の夜間の睡眠の後の日中の間の持続的な眠気を表す。EDS は、睡眠障害の結果、またはナルコレプシー、睡眠時無呼吸、概日リズム睡眠障害、もしくは特発性過眠症などの別の基礎障害の症状の結果であり得る。この名称は、「日中」を含むが、眠気は、たとえば対象が夜勤を行っている場合といった、夜間または他の時間などの対象が覚醒すべき他の時間でも起こり得ることが理解されている。また、EDS は、疲労および疲労に関連する障害とは医療上異なることが理解されている。

20

【0028】

本発明は、その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、(R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメート (APC) またはその薬学的に許容される塩を、前記対象の ESS (Epworth Sleepiness Scale) に関するスコアを、5 ポイント以上、たとえば 10 ポイント以上、たとえば 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20、またはそれ以上のポイント、またはその中のいずれかの範囲だけ下げるために十分な量で前記対象に投与するステップを含む、方法に関する。一部の実施形態では、投与される APC の量は、正常、たとえば 10 以下とみなされるレベルまで、前記対象の ESS に関するスコアを下げるために十分である。特定の実施形態では、処置した対象の少なくとも約 5 %、たとえば少なくとも約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、またはそれ以上が、特定のスコアを達成する。

30

【0029】

ESS は、当該分野でよく知られている主観的な眠気の検査であり、対象の眠気のレベルを測定するために日常的に使用されている。この尺度は、日常生活の最中にほとんどの人々が携わる 8 つの異なる状況に対して対象がうとうとする可能性を 0 から 3 まで増加する可能性の尺度で対象に評価させる短いアンケートの使用を介して、日中の眠気を測定するように意図されている。8 つの質問に関するスコアは、対象の APS (average sleep propensity) を推定する単一の数を得るためにまとめて合算される。0 ~ 10 の範囲の数が正常とみなされ、11 ~ 12 が、軽度の過度の眠気を表し、13 ~ 15 が、中程度の過度の眠気を表し、16 以上が、重篤な過度の眠気を表す。ナルコレプシー患者は、平均で約 17 のスコアを有する。過度の眠気を有する閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は、平均で約 15 のスコアを有する。

40

50

【0030】

特定の医薬が、対象の過度の眠気を改善させ、ESSスコアを改善させることが示されているが、医薬が、ESSスコアを、正常な範囲である10以下に改善させることは稀である。本発明の予期せぬ利点のうちの1つは、臨床試験において例証されるように、ナルコレプシー患者およびOSA患者のESSスコアを10以下に改善させる特性である。

【0031】

本発明の別の態様は、その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、(R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメートまたはその薬学的に許容される塩を、前記対象の覚醒維持検査(MWT)に関するスコアを、少なくとも5分間、たとえば少なくとも10分間または15分間、たとえば少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30分、またはそれ以上、またはその中のいずれかの範囲だけ、増加させるために十分な量で、前記対象に投与するステップを含む、方法に関する。特定の実施形態では、処置した対象の少なくとも約5%、たとえば少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上が、特定のスコアを達成する。

【0032】

MWTは、どのように対象が日中の間覚醒するかを測定するために使用される、客観的な検査である。この検査は、検査間に2時間を挟む、4回の入眠検査からなる。最初の検査は、対象が正常に起床した時間から1.5~3時間後に行われる。いつ対象が検査の間入眠し起床するかを検出するためのセンサが、頭部、顔、および頤に配置される。対象は、背中および頭部が枕により支援された状態でベッドにゆっくりと座り、可能な限り覚醒を維持するように試みながら、座り続け、まっすぐ前を見るように求められる。各検査は、40分間持続するか、または対象が90秒間入眠するまで続けられる。検査の合間では、対象は、ベッドから出て、自身を覚醒させ続ける。平均8分未満の入眠(Falling asleep)が、異常であるとみなされる。正常に睡眠を行っている対象の約40~60%は、4つ全ての検査の40分全てで覚醒したままである。

【0033】

特定の医薬は、対象の過度の眠気を改善し、MWTスコアを改善することが示されているが、MWTスコアを、本発明で観察される度合いまで改善する医薬は、稀である。

【0034】

ESSおよびMWTなどの検査結果の変化を決定するためのベースラインの測定は、対象にAPCを投与する前か、またはベースラインの決定が望ましいAPCの処置過程の最中の時点にて、行われ得る。1つ以上のその後の検査結果の決定が、1つ以上の用量のAPCの投与後のいずれかの時点でなされ得る。たとえば、検査結果の変化の決定は、APCの投与を開始するかまたはベースラインの決定がなされてから1、2、3、4、5、もしくは6日後、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10週間後に、なされ得る。

【0035】

本発明のさらなる態様は、その必要がある対象の日中の過度の眠気を処置するための方法であって、対象の就寝の少なくとも12時間前までに、(R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメートまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む、方法に関する。本発明者らによる研究は、起床から数時間以内のAPCの投与が、不眠症などのこの処置の副作用を最小限にすることを見出した。一部の実施形態では、APCは、起床の直後、たとえば起床から約0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、または3時間以内に投与される。APCが、起床後真っ先に投与されない場合、対象の就寝よりも少なくとも10時間前、たとえば就寝よりも少なくとも10、11、12、13、14、15、または16時間、またはそれ以上の時間の前までに、投与されることが好ましい。

【0036】

本発明の方法は、EDSの原因に関係なく有効であり得る。一部の実施形態では、EDSの原因は、限定するものではないが、中枢神経系(CNS)病変、脳卒中、ナルコレプシー、特発性CNS過眠症；睡眠不足(sleep deficiency)、睡眠時無呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸、不十分な夜間の睡眠、慢性疼痛、急性疼痛、パーキンソン病、尿失禁、多発性硬化症疲労、注意欠陥多動障害(ADHD)、アルツハイマー病、大うつ病、双極性障害、心虚血；環境による身体の概日調節の誤整列、時差ぼけ、交代勤務、または鎮静薬であり得る。

【0037】

また本発明の方法は、覚醒(wakefulnessおよび/またはalterness)をその必要がある対象で増大させるために使用され得る。

10

【0038】

本発明の方法は、本明細書中提供される化合物、製剤、および剤形を使用して行われ得る。一部の実施形態では、製剤および剤形は、APC、ならびにAPCの薬学的に許容される塩、水和物、互変異性体を含む異性体、溶媒和物、および複合体の即時放出を達成するように、利用することができる。

【0039】

APCの適切な塩として、限定するものではないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘミスルファート、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩(pectinate)、過硫酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル化物、およびウンデカノアートが挙げられる。それ自体が薬学的に許容可能ではない、シュウ酸などの他の酸もまた、本発明の化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩を得る際の間接体として有用な塩の調製に使用することができる。特定の実施形態では、この塩は、塩酸塩である。

20

【0040】

APC化合物は、その中に何等かの塩基性窒素含有基の4級化を有する化合物を含む。

30

【0041】

本明細書中の論述は、簡便さのために、立体異性および重水素原子の付加に言及することなく提供されている。当業者は、APCが、1つ以上の不斉中心を含み得、よって、ラセミ体およびラセミ混合物および単一の光学異性体として存在し得ることを理解している。よって、このような、これら化合物の異性体および重水素化した形態の全てが、明らかに本発明に含まれている。

【0042】

また本明細書中の論述は、本化合物の多形、水和物、クラスレート、溶媒和物、包有化合物(inclusion compound)、異性体、または他の形態に言及することなく提供されている。このようなAPCの形態の全てが、明らかに本発明の中に含まれている。

40

【0043】

さらに本発明の化合物は、in vivoにおいて有効な化合物に変換する化合物のプロドラッグを含む。たとえば本化合物は、(たとえば極性基のエステル化により)細胞透過性を高めるように修飾され、次に有効な作用物質をもたらすように細胞の酵素により変換され得る。プロドラッグとして荷電した部分または反応性の部分を遮断する方法は、当業者によく知られている(たとえばP. Korgsgaard-Larsen and H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development, Reading U.K., Harwood Academic Publishers, 1991を参照されたい)。

50

【0044】

用語「プロドラッグ」は、*in vivo*で迅速に変換され、たとえば血中の加水分解により上記の式の本化合物をもたらす化合物を表す。たとえば両方ともが本明細書中参照により組み込まれているT. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series and in Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照されたい。また米国特許第6,680,299号を参照されたい。例示的なプロドラッグとして、対象により、本明細書中記載される化合物の活性を有する有効な医薬へと*in vivo*で代謝されるプロドラッグが挙げられる。ここでこのプロドラッグは、たとえば米国特許第6,680,324号および同6,680,322号に記載されるものなどの、当該基が本化合物に存在する場合は、アルコール基もしくはカルボン酸基のエステルであり；当該基が本化合物に存在する場合は、アミン基もしくはカルボン酸基のアミドであり；当該基が本化合物に存在する場合は、アミン基のウレタンであり；当該基が本化合物に存在する場合は、アルコール基のアセタールもしくはケタールであり；当該基が本化合物に存在する場合は、アミン基のN-マンニヒ塩基もしくはイミンであり；または、当該基が本化合物に存在する場合は、カルボニル基のシッフ塩基、オキシム、アセタール、エノールエステル、オキサゾリジン、もしくはチアゾリジンである。

【0045】

用語「薬学的に許容されるプロドラッグ」（および同様の用語）は、本明細書中使用される場合、妥当な医学的判断の範囲の中で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わず、合理的なリスク/利点の比にかなっており、かつ意図する使用にとって有効である、ヒトおよび/または他の動物の組織との接触に使用することに適している、本発明の化合物のAPCのプロドラッグならびに可能である場合は双性イオンの形態を表す。

【0046】

APCまたはその薬学的に許容される塩は、当業者に知られている方法により、本明細書中記載されるように、入手または合成され得る。APCを合成するための反応スキームの詳細は、全ての全体が本明細書中参照により組み込まれている米国特許第5,705,640号；同5,756,817号；同5,955,499号；および同6,140,532号に記載されている。

【0047】

本発明の別の態様は、本発明の方法での使用に適しているAPCを含む組成物、たとえば剤形に関する。一部の実施形態では、本組成物は、APCと薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。一部の実施形態では、剤形は、経口剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤、たとえば即時放出型の剤形である。

【0048】

一部の実施形態では、剤形は、錠剤を対象に投与してから15分未満の期間以内に、錠剤に含まれているAPCの少なくとも85%、たとえば少なくとも85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%を放出する即時放出型の剤形である。

【0049】

即時放出型の製剤を含むAPCの製剤は、たとえば充填型カプセル剤、圧縮錠剤もしくはカプレット、または従来技術を使用した経口投与に適した他の剤形などの、経口投与に適した単位剤形へと処理され得る。記載されるように調製した即時放出型の剤形は、経口投与が、あらかじめ選択された間隔にわたり本化合物の処置レベルを達成および維持するように、適合されていてもよい。特定の実施形態では、本明細書中記載される即時放出型の剤形は、円形、卵円、長方形(*oblong*)、円柱状、または多角形を含む任意の望ましい形状および大きさの固体の経口剤形を含み得る。このような一実施形態では、即時放出型の剤形の表面は、平坦であるか、丸みがあるか、凹状であるか、または凸状であ

り得る。

【 0 0 5 0 】

特に、即時放出型の製剤が錠剤として調製される場合、即時放出型の錠剤は、相対的に大きなパーセンテージおよび絶対量の本化合物を含み、よって、大量の液体または液体 / 固体の懸濁物を摂取する必要性にとって代わることにより、患者のコンプライアンスおよび利便性を改善することが予測される。本明細書中記載される 1 つ以上の即時放出型の錠剤は、経口摂取により、たとえば比較的短期間で対象に本化合物の治療有効量を提供するために狭い間隔で、投与することができる。

【 0 0 5 1 】

望ましいかまたは必要である場合、即時放出型の剤形の外面は、当該分野で知られている材料および方法を使用して、たとえば色のついたコーティングまたは防水層で、コーティングされ得る。

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、本組成物は、即時放出型圧縮錠であって、
錠剤の約 90 ~ 98 重量 % の量の APC またはその薬学的に許容される塩と、
錠剤の約 1 ~ 5 重量 % の量の少なくとも 1 種の結合剤と、
錠剤の約 0.1 ~ 2 重量 % の量の少なくとも 1 種の潤沢剤と
を含み、
錠剤が、対象へ錠剤を投与してから 15 分未満の期間以内に錠剤に含まれている APC
またはその薬学的に許容される塩の少なくとも 85 % を放出する、
即時放出型圧縮錠である。

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、本錠剤は、
錠剤の約 91 ~ 95 重量 % の量の APC またはその薬学的に許容される塩と、
錠剤の約 2 ~ 3 重量 % の量の少なくとも 1 種の結合剤と、
錠剤の約 0.1 ~ 1 重量 % の量の少なくとも 1 種の潤沢剤と、
任意選択で、錠剤の約 3 ~ 4 重量 % の量の表面的なフィルムコーティングと
を含み、
この錠剤は、対象へ錠剤を投与してから 15 分未満の期間以内に錠剤に含まれている A
PC またはその薬学的に許容される塩の少なくとも 85 % を放出する。

【 0 0 5 4 】

一実施形態では、本錠剤は、
錠剤の約 93.22 重量 % の量の APC またはその薬学的に許容される塩と、
錠剤の約 2.87 重量 % の量の少なくとも 1 種の結合剤（たとえばヒドロキシプロピル
セルロース）と、
錠剤の約 0.52 重量 % の量の少なくとも 1 種の潤沢剤（たとえばステアリン酸マグネ
シウム）と、
任意選択で、錠剤の約 3 ~ 4 重量 % の量の表面的なフィルムコーティング（たとえば O
p a d r y（登録商標）I I y e l l o w）と
を含み、
この錠剤は、対象へ錠剤を投与してから 15 分未満の期間以内に錠剤に含まれている A
PC またはその薬学的に許容される塩の少なくとも 85 % を放出する。

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、本組成物は、APC の即時放出型経口剤形であり、前記経口剤形
が、
経口剤形の約 90 ~ 98 重量 % の量の APC またはその薬学的に許容される塩と、
経口剤形の約 1 ~ 5 重量 % の量の少なくとも 1 種の結合剤と、
経口剤形の約 0.1 ~ 2 重量 % の量の少なくとも 1 種の潤沢剤と
を含み、
この経口剤形は、対象へ経口剤形を投与してから 15 分未満の期間以内に経口剤形に含

10

20

30

40

50

まれている A P C またはその薬学的に許容される塩の少なくとも 85 % を放出する。

【0056】

特定の実施形態では、本錠剤は、崩壊剤を含まない、用語「崩壊剤」は、本明細書中使用される場合、水系の環境での錠剤の崩壊を促進するために錠剤に添加される作用物質を表す。本発明の錠剤は、崩壊よりは溶解する点において好適である。本発明では、製剤における崩壊剤の存在は、A P C の放出を実際に遅延させ得る。

【0057】

特定の実施形態では、A P C またはその薬学的に許容される塩は、錠剤の約 90 重量 %、90.5 重量 %、91 重量 %、91.5 重量 %、92 重量 %、92.5 重量 %、93 重量 %、93.5 重量 %、94 重量 %、94.5 重量 %、95 重量 %、95.5 重量 %、96 重量 %、96.5 重量 %、97 重量 %、97.5 重量 %、または 98 重量 %、またはその中のいずれかの値もしくは範囲の量で存在する。特定の実施形態では、A P C またはその薬学的に許容される塩は、約 90 % ~ 約 98 %、約 92 % ~ 約 98 %、約 94 % ~ 約 98 %、約 96 % ~ 約 98 %、約 90 % ~ 約 92 %、約 90 % ~ 約 94 %、約 90 % ~ 約 96 %、約 92 % ~ 約 94 %、約 92 % ~ 約 96 %、または約 94 % ~ 約 96 % の量で存在する。

10

【0058】

特定の実施形態では、少なくとも 1 種の結合剤は、錠剤の約 1 重量 %、1.5 重量 %、2 重量 %、2.5 重量 %、3 重量 %、3.5 重量 %、4 重量 %、4.5 重量 %、もしくは 5 重量 %、またはその中のいずれかの値もしくは範囲の量で存在する。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の結合剤は、約 1 % ~ 約 5 %、約 2 % ~ 約 5 %、約 3 % ~ 約 5 %、約 4 % ~ 約 5 %、約 1 % ~ 約 2 %、約 1 % ~ 約 3 %、約 1 % ~ 約 4 %、約 2 % ~ 約 3 %、約 2 % ~ 約 4 %、または約 3 % ~ 約 4 % の量で存在する。錠剤は、少なくとも 1 種の結合剤、たとえば 1 種、2 種、3 種、4 種、5 種、またはそれ以上の結合剤を含み得る。

20

【0059】

特定の実施形態では、少なくとも 1 種の結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、コポビドン、アルファ化デンプン、デキストリン、ゼラチン、マルトデキストリン、デンプン、ゼイン、アカシア、アルギン酸、カルボマー（架橋したポリアクリレート）、ポリメタクリレート（polymethacrylate）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、グアーガム、水素付加植物油（1 型）、メチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、およびアルギン酸ナトリウム、またはそれらのいずれかの組み合わせのうちの少なくとも 1 つから選択される。一部の実施形態では、少なくとも 1 種の結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。

30

【0060】

特定の実施形態では、少なくとも 1 種の潤沢剤は、錠剤の約 0.1 重量 %、0.2 重量 %、0.3 重量 %、0.4 重量 %、0.5 重量 %、0.6 重量 %、0.7 重量 %、0.8 重量 %、0.9 重量 %、1.0 重量 %、1.1 重量 %、1.2 重量 %、1.3 重量 %、1.4 重量 %、1.5 重量 %、1.6 重量 %、1.7 重量 %、1.8 重量 %、1.9 重量 %、もしくは 2.0 重量 %、またはその中のいずれかの値もしくは範囲の量で存在する。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の潤沢剤は、約 0.1 % ~ 約 2.0 %、約 0.5 % ~ 約 2.0 %、約 1.0 % ~ 約 2.0 %、約 1.5 % ~ 約 2.0 %、約 0.1 % ~ 約 0.5 %、約 0.1 % ~ 約 1.0 %、約 0.1 % ~ 約 1.5 %、約 0.5 % ~ 約 1.0 %、約 0.5 % ~ 約 1.5 %、または約 1.0 % ~ 約 1.5 % の量で存在する。本錠剤は、少なくとも 1 種の潤沢剤、たとえば 1 種、2 種、3 種、4 種、5 種、またはそれ以上の潤沢剤を含み得る。即時放出型製剤が、錠剤の剤形として提供される場合、さらに低い潤沢剤のレベルが、錠剤化の間に「puffer」系を使用して達成され得る。このような系は、当該分野で知られており、市販されており、潤沢剤を、製剤化全体よりはパンチおよびダイの表面に直接使用する。

40

【0061】

50

特定の実施形態では、少なくとも1種の潤沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、水素付加ヒマシ油、水素付加植物油、軽質鉱油 (light mineral oil)、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸亜鉛、またはそれらのいずれかの組み合わせのうちの少なくとも1つから選択される。一部の実施形態では、少なくとも1種の潤沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。他の実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、1種以上の他の潤沢剤または界面活性剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウムと併用して使用され得る。特に、ステアリン酸マグネシウムの潜在的な疎水性の特性を開示する必要がある場合、ステアリン酸マグネシウムを使用する場合にラウリル硫酸ナトリウムが含まれ得る (Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000))。 10

【0062】

一部の実施形態では、少なくとも1種の結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。一部の実施形態では、少なくとも1種の潤沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。一部の実施形態では、少なくとも1種の結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースであり、少なくとも1種の潤沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0063】

特定の実施形態では、本錠剤は、コーティングされている。このコーティングは、限定するものではないが、外面を着色したコーティングであり得る。 20

【0064】

一部の実施形態では、APCまたはその薬学的に許容される塩は、APCの塩酸塩である。

【0065】

本錠剤は、即時放出に適しており、対象に錠剤を投与してから15分未満の期間以内に錠剤に含まれるAPCまたはその薬学的に許容される塩の少なくとも85%の放出を可能にする、いずれかの形態であり得る。一部の実施形態では、本錠剤は、迅速な溶解を促進するために、体積に対する表面積の比率を最大限にしている。一部の実施形態では、本錠剤は、長方形の形状である。 30

【0066】

本錠剤は、単位剤形としての投与に適したいずれかの量のAPCまたはその薬学的に許容される塩を含み得る。一部の実施形態では、本錠剤は、約1mg～約1000mgまたはその中のいずれかの範囲もしくは値、たとえば約100mg～約500mg、たとえば約37.5mg、約75mg、約150mg、または約300mgの医薬を含む。

【0067】

「即時放出」は、本明細書中使用される場合、摂取から約15分未満、通常は約1分～約15分の期間以内に、使用者の消化管の中に実質的に完全に、APCまたはその薬学的に許容される塩、水和物、異性体、互変異性体、溶媒和物、または複合体を放出する組成物を表す。このような送達速度は、経口液剤に生物学的に相当する方法で、医薬を消化管により吸収させることができる。このような迅速な吸収は、このような剤形に含まれる医薬が消化管の上部で溶解する場合、通常、錠剤、カプレット、またはカプセル剤などの即時放出型の単位剤形で起こる。 40

【0068】

放出速度は、標準的な溶解試験方法を使用して測定することができる。たとえば、標準的な条件は、FDAのガイドラインに記載されたものであり得る (たとえば50rpm、37°C、USP 2つのパドル、pH1.2およびpH6.8の培地、900ml、容器あたり1つの試験物品)。

【0069】

経口投与に適した即時放出型製剤は、錠剤、カプレット、または充填型カプセル剤など 50

の単位剤形を含み得、これにより、上記剤形の1つ以上を患者が摂取すると治療上有効な用量のAPCを送達することができ、それぞれ、たとえば約1～約1000mgのAPCといった用量を提供し得る。さらに、即時放出型剤形は、錠剤の分割を介した用量の調節を容易にするように成形またはスコア付けすることができる。

【0070】

本明細書中開示される即時放出型剤形の処方および構造は、特定の投与の必要性に適合する即時放出の特性を提供するように調節することができる。特に、本明細書中記載される剤形の処方および構造は、本明細書中記載される即時放出の特性の特徴のいずれかの組み合わせを提供するように調節することができる。特定の実施形態では、たとえば、本明細書中開示される即時放出型剤形は、投与から15分未満、12分未満、10分未満、およ

10

【0071】

さらに、本明細書中開示される即時放出型剤形からの医薬放出の速度は、目的の投与レジメンを容易にするかまたは目的の投与を達成するために、必要に応じて調節され得る。一実施形態では、即時放出型剤形は、1000mg程度のAPCを送達するために製剤化され得る。特定の実施形態では、本明細書に係る即時放出型剤形の中に含まれる医薬の総量は、約50mg～約500mgであり得る。たとえば、このような特定の実施形態では、医薬の総量は、約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1000mg、またはその中のいずれかの範囲もしくは値から選択され得る。このような特定の実施形態では、医薬の総量は、約10mg～約1000mg、約10mg～約500mg、約10mg～約300mg、約30mg～約1000mg、約30mg～約500mg、約30mg～約300mg、約100mg～約1000mg、約100mg～約500mg、約100mg～約300mg、約150mg～約1000mg、約150mg～約500mg、または約150mg～約300mgであり得る。

20

【0072】

本明細書中提供される即時放出型製剤は、全般的に、APCと、製剤の単位剤形への処理を容易にするためのいくつかのレベルの潤沢剤とを含む。よって一部の実施形態では、本明細書中記載される製剤は、本明細書中記載されるAPCおよび潤沢剤の組み合わせを含み、このような特定の実施形態では、即時放出型の製剤は、他の賦形剤またはアジュバントを実質的に含まない。他の実施形態では、本明細書中記載される即時放出型製剤は、本明細書中記載される、APC、潤沢剤、および結合剤の組み合わせを含み、このような特定の実施形態では、即時放出型製剤は、他の賦形剤またはアジュバントを実質的に含まない。本明細書中記載される即時放出型の製剤は、医薬と、潤沢剤および結合剤のうちの1つ以上との組み合わせを使用して製剤化され得るが、特定の実施形態では、本明細書中記載される組成物は、たとえば充填剤、圧縮助剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料(fla

30

40

【0073】

本明細書中記載される即時放出型製剤は、湿式造粒、ローラー圧縮、流動層造粒、および粉末混合などの標準的な技術を使用して、製造され得る。本明細書中記載される即時放出型製剤および単位剤形の製造に適した方法は、たとえばRemington, 20th edition, Chapter 45(Oral Solid Dosage Forms)に提供されている。さらに結合剤または非潤沢性の賦形剤、たとえば圧縮助剤を用いることがない場合であっても、湿式造粒技術は、本明細書中記載される単位剤形の形成に適した圧縮特徴を伴う流動性のある顆粒を提供し得る。よって、特定の実施形態

50

では、約 85 重量%、90 重量%、または 95 重量%を超える医薬含有量が、即時放出型製剤にとって望ましく、本明細書に記載される即時放出型製剤を調製するために、湿式造粒技術が使用され得る。このような実施形態では、本明細書中提供される実施例に示されるように、従来の有機溶媒または水系の溶媒が、湿式造粒プロセスに使用され得る。当該分野で知られているような、流動層による高せん断または低せん断（ウェット・マッシング（wet mashing））造粒技術としての、適切な湿式造粒プロセスを行うことができる。

【0074】

A P C、潤沢剤、および結合剤のうちの 1 つ以上に加えて、望ましい場合に、本明細書中記載される即時放出型製剤はまた、ラクトース、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、圧縮可能な糖、デキストレート、デキストリン、ブドウ糖、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、結晶セルロース、粉末のセルロース、およびスクロースのうちの少なくとも 1 つから選択される充填剤または圧縮助剤を含み得る。充填剤または圧縮助剤が使用される場合、特定の実施形態では、これは、約 1 重量% ~ 15 重量%の範囲の量で、即時放出型製剤に含まれ得る。

10

【0075】

本明細書中記載される即時放出型製剤は、たとえば充填型カプセル剤、圧縮錠、またはカプレット、または従来技術を使用した経口投与に適切な他の剤形などの、経口投与に適した単位剤形に、処理され得る。記載されるように調製した即時放出型剤形は、経口製剤があらかじめ選択した間隔にわたり A P C の治療レベルを達成および維持するように、適合され得る。特定の実施形態では、本明細書中記載される即時放出型の剤形は、円形、卵円、長方形（oblong）、円柱状、または多角形を含む任意の望ましい形状および大きさの固体の経口剤形を含み得る。このような一実施形態では、即時放出型の剤形の表面は、平坦であるか、丸みがあるか、凹状であるか、または凸状であり得る。一部の実施形態では、この形状は、たとえば剤形の溶解の速度を増大させるため、表面積を最大限にするように選択され得る。

20

【0076】

特に、即時放出型製剤が錠剤として調製される場合、即時放出型錠剤は、比較的大きなパーセンテージおよび絶対量の A P C を含み、よって、大量の液体または液体 / 固体の懸濁物を摂取する必要性にとって代わることにより、患者のコンプライアンスおよび簡便性を改善することが予測される。本明細書中記載される 1 つ以上の即時放出型錠剤は、経口摂取により、たとえば、比較的短期間で対象に治療有効量の A P C を提供するために狭い間隔で、投与され得る。たとえば、本明細書にしたがい調製された 10 mg ~ 1000 mg の錠剤の溶解は、約 10 ~ 15 分で A P C の約 80 ~ 100 % を対象に提供することができる。

30

【0077】

望ましいかまたは必要である場合、本明細書中開示される即時放出型剤形の外面は、当該分野で知られている材料および方法を使用して、防水層でコーティングされ得る。たとえば、単位剤形により送達された A P C が著しく吸湿性である場合、本明細書中開示される即時放出型剤形の上に防水層を提供することが望ましいとされ得る。たとえば、保管の間本明細書中開示される即時放出型剤形を水から保護することは、実質的に水に可溶性または不溶性のポリマーのコーティングで錠剤をコーティングすることにより、提供または増強され得る。有用な水に不溶または水に耐性のあるコーティングポリマーとして、エチルセルロースおよびポリビニルアセタートが挙げられる。さらなる水に不溶性または水に耐性のあるコーティングポリマーとして、ポリアクリラート、ポリメタクリラートなどが挙げられる。適切な水に可溶性ポリマーとして、ポリビニルアルコールおよび H P M C が挙げられる。さらなる適切な水に可溶性ポリマーとして、P V P、H P C、H P E C、P E G、H E C などが挙げられる。

40

【0078】

望ましいかまたは必要である場合、本明細書中開示される即時放出型剤形の外面は、当

50

該分野で知られている材料および方法を使用して、外面を着色したコーティングまたは他の審美的もしくは機能的な層でコーティングされ得る。

【0079】

本明細書中開示される剤形はまた、複数の即時放出型錠剤を含む、別々にパッケージングされた容器を含むキットであって、上記錠剤が、ホイル状の包装材料またはブリスターパックに個別にパッケージングされ得るキットとして、提供され得る。この錠剤は、水の侵入を予防するための乾燥剤または他の材料を伴うかまたは伴うことなく、多くの形態でパッケージングされ得る。たとえば、あらかじめ選択した病態を処置するために、あらかじめ選択した期間の間、*in vivo*で所望のレベルのAPCをもたらすような、あらかじめ選択された時間および/またはあらかじめ選択された間隔にわたる順次の投与といった、これらの投与のために、印刷されたラベルなどの説明のための資料または手段も含むことができる。

10

【0080】

約1～約2000mgのAPCまたはその薬学的に許容される塩の1日用量が、本明細書中開示される治療に関する結果を達成するために、投与され得る。たとえば、単回投与または分割した投与において、約10～1000mg、たとえば約20～50mgの1日用量が投与される。一部の実施形態では、1日用量は、体重1kgあたり約0.01～約150mg/kg、たとえば体重1kgあたり約0.2～約18mg/kgであり得る。

【0081】

本発明の一実施形態では、APCは、障害を処置するために必要に応じて対象に投与される。本化合物は、連続的または断続的に投与され得る。一実施形態では、本化合物は、たとえば1日に2、3、もしくは4回といった1日に1回超、または1、2、3、4、5、6、もしくは7日ごとに1回、対象に投与される。別の実施形態では、本化合物は、1週間に1回以下、たとえば2週間ごとに1回以下、1ヶ月に1回以下、2ヶ月ごとに1回以下、3ヶ月ごとに1回以下、4ヶ月ごとに1回以下、5ヵ月ごとに1回以下、6ヶ月ごとに1回以下、またはそれより長い間隔で、対象に投与される。さらなる実施形態では、本化合物は、2つ以上の異なるスケジュールを使用して、たとえば、最初は高頻度（たとえば特定のレベルまで高めるために、たとえば1日に1回以上）投与され、その後頻度を少なくして（たとえば1週間に1回以下）投与される。他の実施形態では、本化合物は、任意の非連続的な投与レジメンにより投与され得る。一例では、本化合物は、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごと、7日ごと、8日ごと、9日ごと、または10日ごと、またはそれ以上の期間ごとに1回以下で、投与され得る。投与は、1週間、2週間、3週間、もしくは4週間、または1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、もしくはそれ以上長い期間の間、続行され得る。任意選択で、休薬期間の後に、本化合物を、同じまたは異なるスケジュール下で投与することができる。休薬期間は、対象に及ぼす本化合物の薬力学的作用によって、1週間、2週間、3週間、または4週間、またはそれ以上長い期間であり得る。別の実施形態では、本化合物は、特定のレベルに達し、その後一定したレベルを維持し、*tailing dosage*となるように、投与され得る。

20

30

【0082】

本発明の一態様では、APCは、さらなる治療上の作用物質と同時に、対象に送達される。さらなる治療上の作用物質は、本化合物と同じ組成物において、または別々の組成物において、送達され得る。さらなる治療上の作用物質は、本化合物と比較して異なるスケジュールまたは異なる経路で、対象に送達され得る。さらなる治療上の作用物質は、対象に利点を提供する任意の作用物質であり得る。さらなる作用物質として、限定するものではないが、刺激物質、抗精神病薬、抗うつ薬、神経障害用の作用物質、および化学療法薬が挙げられる。同じ期間の間投与され得る治療上の作用物質の例として、ナルコレプシーおよびカタプレキシーを処置するために使用される、*Jazz Pharmaceuticals*により市販されている*Xyrem*（登録商標）がある。米国特許第8,952,062号および同9,050,302号を参照されたい。

40

【0083】

50

本発明は、研究、ならびに獣医学および医学への応用における使用が見いだされている。適切な対象は、全般的に、哺乳類の対象である。用語「哺乳類」は、本明細書中使用される場合、限定するものではないが、ヒト、非ヒトの霊長類、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ウサギ、げっ歯類（たとえばラットまたはマウス）などを含む。ヒトの対象として、新生児、乳幼児、青年、成年、および老齢期の対象が挙げられる。

【0084】

特定の実施形態では、対象は、日中の過度の眠気またはAPCでの処置に適した別の障害を有するヒトの対象である。他の実施形態では、本発明の方法に使用される対象は、日中の過度の眠気またはAPCでの処置に適した別の障害の動物モデルである。

【0085】

対象は、本発明の方法、たとえば本発明の方法の治療効果を「必要とする」対象であり得る。たとえば対象は、日中の過度の眠気もしくはAPCでの処置に適した別の障害を経験している対象、日中の過度の眠気もしくはAPCでの処置に適した別の障害を有する疑いがある対象、および/または日中の過度の眠気もしくはAPCでの処置に適した別の障害を経ると予測される対象であり得、本発明の方法および組成物は、治療上の処置および/または予防上の処置のために使用される。

【0086】

本発明を、以下の非限定的な実施例でより詳細に説明する。各実施例は、必要なものをそえた参考文献のリストを有する。

【0087】

実施例 1

閉塞性睡眠時無呼吸を有する対象における過度の眠気の処置に関するAPCの安全性および有効性のフェーズ3の試験

過度の眠気(ES)は、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)で提示される主訴のうちの1つであり、CPAP(持続陽圧呼吸: Continuous Positive Airway Pressure)療法を順守している場合であっても、患者の62.5%で持続すると推定されている(Weaver et al., Sleep 30(6):711(2007))。OSAにおけるESは、機能および労働生産性の低下の原因であり(Nena et al., J. Occup. Environ. Med. 52(6):622(2010); Hirsch Allen et al., Chest 147(5):1422(2015))、自動車事故および職業上の事故のリスクの上昇に関連している(Garbarino et al., Sleep 39(6):1211(2016); Rodenstein, Respiration 78(3):241(2009))。APCは、非臨床モデルおよびナルコレプシー患者でのフェーズ2の臨床試験において、強力な覚醒促進作用を有する、選択的なドーパミンおよびノルエピネフリンの再取り込み阻害剤である(Bogan et al., Sleep Med. 16(9):1102(2015); Ruoff et al., Sleep 39(7):1379(2016))。この試験は、OSAを有する成年におけるESの処置に関して、プラセボと比較して、1日1回投与したAPC塩酸塩(JZP-110)の安全性および有効性の維持を評価した。

【0088】

この試験は、プラセボ対照二重盲検の、強化された(enriched)ランダム化脱落設計であった(図1)。用量設定段階(Titration Phase)(1~2週目)では、患者は、1日1回の投与をAPC75mlで開始し、3日ごとに用量を増減させ、APC75mg、150mg、または300mgの最大耐量に達することができた。安定用量段階(3~4週目)では、患者に、用量設定段階で用量設定された用量を、2週間投与し続けた。二重盲検脱落段階(5~6週目)では、4週目に、PGI-C(Patient Global Impression of Change)の尺度(Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. US Department of H

10

20

30

40

50

health, Education, and Welfare publication (ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976)で「much」または「very much」の改善を報告した患者、ならびに覚醒維持検査(MWT)およびESS(Epworth Sleepiness Scale)(Johns, Sleep 14(6):540 (1991))で改善を有した患者を、1:1に無作為化して、JZP-100またはプラセボを現段階と同じ用量で2週間投与した。

【0089】

主な選択基準に、CPAP、口腔装置、または外科的な介入を含むOSAの一次療法の現在または以前の使用、ESS(Epworth Sleepiness Scale)(Johns, Sleep 14(6):540 (1991))に関するベースラインのスコア10、および5回の検査である40分のMWTのうち最初の4回の検査の平均のMWT睡眠潜時<30分、および通常の夜間の睡眠時間6時間に加えて、ICSD-3の基準(米国睡眠学会(American Academy of Sleep Medicine). 睡眠障害国際分類第3版(The International Classification of Sleep Disorders - Third Edition: ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014)により診断されたOSAを有する成年(18~75歳)を含めた。

10

【0090】

主な除外基準に、OSA以外の原因によるES、夜間または変則的なシフトでの勤務を必要とする職業、患者の安全性に影響し得るかまたは試験のアセスメントに干渉し得る病態または病歴、およびESの評価に影響し得る市販薬または処方薬の最近の使用を含めた。

20

【0091】

有効性は、MWTおよびESSのコプライマリーエンドポイントに関する4~6週目の変化、ならびにPGI-CおよびCGI-C(Clinician Global Impression of Change)において改善したと報告した患者のパーセンテージに基づくものであり; 1(非常に著しい改善)~7(非常に著しい悪化)までの7ポイントの尺度で評価した。

30

【0092】

MWTおよびESSのデータを、MMRM(mixed-effect model repeated measures)を使用して解析した; PGI-CおよびCGI-Cを、カイ二乗検定を使用して評価した。有効性の解析を、改変した治療企図(mITT)集団(無作為化され、1回以上の投薬を受け、4週目および4週目以降に1回以上のMWTまたはESSのアセスメントを有した患者)で行った; コプライマリーエンドポイントに対して、共分散の解析を、処置グループ、4週目での測定、および固定した作用としての無作為化階層因子を用いて行った。安全性および忍容性を、治療下で発現した有害事象(TEAE)、バイタルサイン、および臨床検査値に基づき評価した。

40

【0093】

スクリーニングした402名の患者のうち、174名が用量設定段階に登録され、1回以上JZP-110を投与され、安全性の解析対象に含められた(図2)。174名のうち17名の患者(10%)が、用量設定段階で中断した。157名のうち9名の患者(7%)が、安定用量段階で中断した。さらに21名の患者(14%)が、無作為化に関する改善基準を満たさなかった。4名の無作為化した患者は、mITT集団に含まれなかった。表1は、安全性の解析対象のベースラインのデモグラフィックおよび臨床的特徴を示す。

【0094】

ベースラインのデモグラフィックは、主に男性である、50代半ばの範囲の平均年齢および30以上のBMIを有する臨床上的OSA集団を表している(表1)。患者は、ペー

50

スラインで、15超の平均ESSスコア、および15～16分の平均MWT睡眠潜時により表されるESを有していた。ベースラインのデモグラフィックおよび臨床的特徴は、試験段階を通して、処置グループ間で類似していた。

【0095】

mITT集団におけるベースラインの値(図3Aおよび3B)は、安全性の解析対象における値と類似していた(表1)。4週間のAPCでの処置の後に、無作為化した患者において、MWTの平均睡眠潜時は、12.3から29.0分に、および13.1から31.7分に増加し(図3A)、ESSスコアは、16.0から5.9および15.3から6.4に減少した(図3B)。二重盲検脱落段階(4週目～6週目)の間に、APCで改善しJZP-100を投与され続けた患者は、MWTおよびESSにおいて依然として改善がみられたのに対し、プラセボに変えた患者は、両方の測定で悪化した(図3AおよびB)。増加のレベルによる結果の分析結果(breakdown)を表2に示す。

10

【0096】

平均MWT睡眠潜時は、4週目から6週目までにおいて、JZP-110を投与し続けた患者での-1.0分の変化と比較して、二重盲検脱落段階の間にプラセボに切り替えた患者では、12.1分減少した($P < 0.0001$; 図4A)。平均ESSスコアは、二重盲検脱落段階の間にプラセボに切り替えた患者では4.5増加し、対してAPCを続行した患者では平均で0.1減少した($P < 0.0001$; 図4B)。

【0097】

プラセボに切り替えた患者の有意に高いパーセンテージは、APCを続行した患者と比較して、PGI-CおよびCGI-Cに関する全身状態の悪化を経た(図5)。

20

【0098】

安定用量段階(10.2%)の間よりも用量設定段階(48.9%)の間に、多くのTEAEが起こった(表3)。用量設定段階の間の最も一般的なTEAEは、頭痛、口渇、吐き気、眩暈、不眠症、動悸、および不安であった。無作為化した脱落段階は、TEAEをほとんど有さなかった(表4)。無作為化した脱落段階におけるプラセボのグループでのAPCの突然の中止の後に、リバウンドされる過眠症または脱落の影響のエビデンスはなかった。試験において深刻なTEAEはなかった。

【0099】

結論として、この試験は、4週間の処置を完了しAPCを続行した患者は、処置の脱落に無作為化された患者と比較して有効性の欠如を示さなかったことを示した。リバウンドされる眠気または中断に関連する逆事象は、APCの脱落后には観察されなかった。

30

【0100】

これら結果は、OSAを有する成年におけるESの処置に関するAPCの有効性を裏付けている。APCの安全性および忍容性は、ナルコレプシーの処置に関する早期のフェーズ2の試験と一致している(Bogan et al., Sleep Med. 16(9):1102(2015); Ruoff et al., Sleep 39(7):1379(2016))。TEAEは、主に、最初の用量設定段階の間で報告された。用量設定段階の間最も高頻度に報告されたTEAE(5%)は、頭痛、口渇、吐き気、眩暈、不眠症であり、これらは安定用量段階の間では用量設定段階よりも少なく、脱落段階の間では存在しなかった。

40

【0101】

実施例2

閉塞性睡眠時無呼吸を有する対象における過度の眠気の処置に関するAPCの安全性および有効性のフェーズ3の試験における機能および労働生産性の測定

過度の眠気(ES)は、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)を有する患者の主訴のうちの1つであり、労働不能および生産性の低下に関連している(Nena et al., J. Occup. Environ. Med. 52(6):622(2010); Omachi et al., Sleep 32(6):791(2009); Mulgrew et al., Sleep Med. 9(1):42(2007)

50

); Hirsch Allen et al., Chest 147(5):1422 (2015)). APCは、OSA、ナルコレプシー、およびパーキンソン病を有する患者におけるESの処置で評価されている覚醒促進作用を伴う、選択的なドーパミンおよびノルエピネフリンの再取り込み阻害剤である。

【0102】

この試験の目的は、成年のOSAおよびESを有する患者における、日中の機能、労働生産性、および活動の障害に及ぼすAPC塩酸塩の効果を評価することである。

【0103】

この試験は、実施例1により詳細に記載されるような、12週間の、プラセボ対照二重盲検の並列設計の試験であった(Schweitzer et al., Sleep 40(Abtract Supplement):A237. Abstract 0641 (2017)). 患者は、12週間の間のAPC 37.5mg、75mg、150mg、300mg、またはプラセボに無作為化し(1:1:2:2:2)、OSAの一次療法へのアドヒアランスまたはノンアドヒアランスにより階層化した(アドヒアランスの定義は、夜間の70%以上での夜間あたり4時間以上の使用であった)。ベースライン、並びに1週目、4週目、8週目、および12週目での、機能の状態および労働生産性および活動の障害に及ぼすAPCの効果を評価するために、2名の患者により報告された測定を、二次的な有効性のアウトカムとして含めた。FOSQ-10(Functional Outcomes of Sleep questionnaire short version)(Chasens et al., Sleep 32(7):915 (2009))により、機能に及ぼすESの作用を評価した。WPAI:SHP(Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for Specific Health Problems)(Reilly et al., Pharmacoeconomics 4(5):353 (1993); Reilly, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem V2.0 (WPAI:SHP). www.reillyassociates.net/WPAI__SHP)により、過去7日間における、雇用した患者における労働の生産性の障害、および全患者における労働を除く全般的な活動の障害を評価した。4つのアウトカムが、WPAI:SHPから利用可能である: アブセンティズム(健康により損なわれた労働時間のパーセント); プレゼンティズム(健康による労働の間の機能不全のパーセント); 総労働損失(パーセント)(アブセンティズムおよびプレゼンティズムから計算); ならびに健康による活動の障害(パーセント)。FOSQ-10を、プラセボと比較した経時的な変化として評価し(最小二乗(LS)平均値); 4つのWPAIのアウトカムを、12週目にプラセボと比較して評価した。有効性解析は、改変された治療企图集団(mITT)に基づくものであり、FOSQ-10またはWPAI:SHPに対して多重度の調節を行わなかった。安全性および忍容性は、安全性の解析対象での、治療下で発現した有害事象(TEAE)、バイタルサイン、心電図検査、身体試験、コロンビア自殺重症度評価尺度、および室内試験に基づき評価した。

【0104】

ベースラインの特徴は、治療グループを通して類似していた。安全性の解析対象(n=474)は、主に白人の男性であり、おおよそ50代半ばであった(表5)。患者は、ESSスコア(14.8~15.6の範囲)および短いMWT睡眠潜時(12.0~13.6分の範囲)により表される中程度のESを有していた。患者の大部分は、中程度の疾病または著しい疾病であると臨床医によって評価されていた。mITTの集団は、459名の患者からなり、このうちの404名(88.0%)がこの試験を完了した。有害事象は、脱落の主な理由であり、有効性の欠如によっては中断しなかった。MWTおよびESSのコプライマリーエンドポイントは、全ての用量で一致していた(表6)。PGI-C(Patient Global Impression of Change)に基づく

10

20

30

40

50

鍵となるセカンダリーエンドポイントは、A P C 37.5 mgを除き全ての用量で一致した（表6）。

【0105】

A P Cは、プラセボと比較して、150 mgおよび300 mgの用量で統計的に有意な効果を伴い、12週目でF O S Q - 10スコアを用量依存的に増加させた（図6）。改善は、150 mgおよび300 mgの用量で、早くも1週目に観察された。

【0106】

雇用された224名（48.8%）の患者では、O S Aは、自己報告された労働および活動の障害に実質的な影響を有した（図7）。プレゼンティズム（労働時の間の生産性の損失）は、雇用された患者における総労働損失の主な要因であると思われた。アブセンティズムは相対的に少なく、ここでの患者は、ベースラインでは1週間あたり労働の0.5%～3.5%を行えていなかった、労働以外の活動の障害は、ベースラインで37.8%～44.3%の範囲にあった。12週目には、150 mgおよび300 mgの用量のA P Cは、プラセボと比較して、プレゼンティズム、総労働損失、および活動の障害（労働以外）を有意に減少させた。

【0107】

最も一般的なT E A Eは、頭痛、吐き気、食欲減少、不安、上咽頭炎、および不眠症であった（表7）。T E A Eの発生頻度およびT E A Eによる中断は、全般的に用量依存的であると思われた（表7）。7つの重篤なT E A Eが、5名の患者で観察された：プラセボにおける甲状腺腫（n = 1）および自動車事故からもたらされた背部痛/坐骨神経痛（n = 1）；J Z P - 110 37.5 mgにおける胆管閉塞症（n = 1）およびレンサ球菌性心内膜炎（n = 1）；ならびにJ Z P - 110 150 mgにおける高血糖（n = 1）。患者にJ Z P - 110 300 mgを投与する前に始まった、中程度の重症度の冠動脈疾患である、1つの非治療下で発現した有害事象が存在した；冠動脈ステントを挿入し、この患者を回復させた。A P Cは、血圧および脈拍数に中程度の作用を有した。ベースラインからの増加の平均値は、収縮期血圧で1～4 mm H gおよび拡張期血圧で1～3 mm H gあり、ならびに脈拍数におけるベースラインからの増加の平均値は2～5拍動/分であった。

【0108】

結論として、A P Cは、全ての用量でのM W TおよびE S Sのコプライマリーエンドポイント、ならびに37.5 mgを除く全ての用量での鍵となるP G I - Cのセカンダリーエンドポイントを満たした。A P C 150 mgおよび300 mgは、F O S Q - 10に関して、用量依存的であり統計的に有意な、患者が記録した機能および活動の改善をもたらした。A P C 150 mgおよび300 mgは、12週目に、プラセボと比較して有意に低い、W P A I : S H Pに関するプレゼンティズムおよび総労働損失を有した。A P Cは、12週目に、プラセボと比較して有意に少ない、通常の日中の活動（仕事での労働以外）を行う特性として定義される活動の障害を有していた。安全性および忍容性は、ナルコレプシー患者における以前のA P Cのフェーズ2の試験と一致していた（B o g a n e t a l . , S l e e p M e d . 16（9）：1102（2015）；R u o f f e t a l . , S l e e p 39（7）：1379（2016））。最も高頻度に報告されたT E A E（どのグループでも5%）は、頭痛、吐き気、食欲減少、不安、上咽頭炎、および不眠症であった。

【0109】

実施例3

閉塞性睡眠時無呼吸を有する対象における過度の眠気の処置に関するA P Cの安全性および有効性のフェーズ3の試験における、S F - 36およびE Q - 5 D - 5 Lの測定

過度の眠気（E S）は、O S Aの一次療法にも関わらず最大62.5%の患者において持続する、閉塞性睡眠時無呼吸（O S A）の頻出の症状である（W e a v e r e t a l . , S l e e p 30（6）：711（2007））。E Sは、O S A患者における健康に関連するクオリティオブライフ（H R Q o L）の特定のドメインに逆的に影響を

10

20

30

40

50

与える。SF-36 (36-item Short Form Health Survey) を使用した試験は、活力および日常役割機能が特に影響を受けたことを示している (Smith et al., J. Sleep Res. 4 (3): 183 (1995); Jenkinson et al., J. Sleep Res. 6 (3): 199 (1997); Bennett et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159 (6): 1884 (1999); Sin et al., Chest 122 (5): 1679 (2002))。APC は、OSA、ナルコレプシー、およびパーキンソン病を有する患者におけるESの処置に関して評価されている覚醒促進作用を伴う選択的なドーパミンノルエピネフリンの再取り込み阻害剤である。

10

【0110】

この試験は、SF-36 v2 (SF-36 version 2)⁷ およびEQ-5D-5L (5-dimension, 5-level EuroQol) (The EuroQol Group. EQ-5D-5L User Guide. Version 2.1. April 2015. www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documents/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf) を使用して、OSAおよびESを有する成年患者における患者が報告したHRQoLに及ぼすAPCの効果を評価した。

20

【0111】

これは、12週間の、プラセボ対照二重盲検の並列設計の試験であった。患者を、12週間の間のAPC 37.5mg、75mg、150mg、もしくは300mg、またはプラセボに無作為化し(1:1:2:2:2)、OSAの一次療法へのアドヒアランスまたはノンアドヒアランスにより階層化した。

【0112】

SF-36 v2 は、2つの概略的な尺度(身体的サマリースコアおよび精神的サマリースコア)、ならびに8つの特定の健康状態のドメイン(身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康)(Ware Jr et al., User's Manual for the SF-36 v2 (商標) Health Survey (2nd ed.). Quality Metric Incorporated (Lincoln, RI); 2007) からなる。EQ-5D-5L は、全般的なEQ-5D-5L インデックススコア(0 = 死亡、1 = 完全な健康)と、「想像できる最悪の健康」を0および「想像できる最良の健康」を100で定まる健康状態の視覚的評価スケール(VAS)とをもたらしするために使用される、5つの応答レベル(それぞれが、問題なし、わずかな問題、中程度の問題、重篤な問題、および著しい問題/行うことができない)を有する5つの質問/次元(移動、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、および不安/うつ状態)からなる(The EuroQol Group. EQ-5D-5L User Guide. Version 2.1. April 2015. www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documents/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf)。

30

40

【0113】

有効性の解析は、改変された治療企図(mITT)集団に基づくものであり; SF-36 v2 またはEQ-5D-5L に対する多重度の調節は行わなかった。SF-36 v2 スコアは、0~100に尺度付けされており(全ての尺度に関して、高いスコアは、良好な健康を表す)、SF-36 Manuals (Ware Jr et al., User's Manual for the SF-36 v2 (商標) Health Survey (2nd ed.) Quality Metric Incorporated (Lincoln, RI); 2007) からのUSの一般集団のデータを使

50

用して国民標準値に基づくスコアに変換させ；MMRM (mixed-effect model with repeated measures) を使用して解析し；有効性のエンドポイントのベースラインの値を使用して、ベースラインからの変化の差異を決定した。EQ-5D-5L VAS およびインデックススコアのデータは、MMRM モデルを使用して解析した。安全性および忍容性は、治療下で発現した有害事象 (TEAE)、バイタルサイン、心電図検査、身体試験、および室内試験に基づき評価した。

【0114】

ベースラインの特徴は、治療グループを通して類似していた。安全性の解析対象 (n = 474) は、主に白人 (76.2%) の男性 (52.7%) であり、平均年齢 (標準偏差 [SD]) は 53.9 (10.9) 歳であった (表 8)。患者は、ESS スコア (14.8 ~ 15.6 の範囲) および短い MWT の睡眠潜時 (12.0 ~ 13.6 分の範囲) により表される、中程度の ES を有していた。患者の大部分 (75.3%) は、中程度の疾病または著しい疾病であると臨床医によって評価されていた。MITT の集団は、459 名の患者からなり、このうちの 404 名 (88.0%) がこの試験を完了した。中断の主な理由は、有害事象であり、患者は、有効性の欠如によっては試験を中断しなかった。

10

【0115】

完全なプライマリーな結果は、実施例 1 に提示されている。全ての用量で、コプライマリーエンドポイント (MWT および ESS におけるベースラインから 12 週目までの変化) が満たされた (表 9)。鍵となるセカンダリーエンドポイントの、PGI-C (Patient Global Impression of Change) は、APC 37.5 mg を除く全ての用量で満たされた (表 9)。

20

【0116】

身体的サマリースコアの尺度における用量依存的な増加は、APC 150 mg および 300 mg で統計的に有意であった (図 8)。精神的サマリースコアは、APC 37.5 mg、75 mg、および 150 mg で類似しており、APC 150 mg のみが統計上の有意性に達した (図 8)。身体的サマリースコアおよび精神的サマリースコアに関する変化は、MCID (minimal clinically important difference) を超えなかった。

【0117】

個々の SF-36 ドメインにおいて、最も大きな APC の作用は、活力、次いで日常役割機能 (身体) において観察された (図 9)。これは 2 つのドメインは、全ての処置グループを通して最小のスコアを有することにより表されている、ベースラインでの最も大きな機能不全を示した。活力のドメインでは、APC 75 mg、150 mg および 300 mg で、MACID を超える用量依存的な応答があると思われる (図 9)、APC 150 mg および 300 mg ではプラセボと比較して統計上有意な改善がある。また APC 150 mg は、日常役割機能 (身体)、全体的健康感、社会生活機能、および日常役割機能 (精神) に関して、プラセボと比較して統計上大きなベースラインからの変化をもたらした (図 9)。

30

【0118】

EQ-5D VAS に及ぼす APC の作用は、用量依存的であると思われるが、プラセボと有意に異なるものではなかった (図 10A)。EQ-5D-5L インデックスの値に及ぼす有意な作用は存在しなかった (図 10B)。

40

【0119】

最も一般的な TEAE は、頭痛、吐き気、食欲減少、不安、上咽頭炎、および不眠症であった (表 10)。TEAE の発生頻度および TEAE による中断は、全般的に用量依存的であると思われる。300 mg と比較して低い APC 150 mg での TEAE の発生頻度は、少なくとも部分的に、高い用量と比較して大きな HRQoL の改善の要因であり得るとの可能性がある。7 つの深刻な TEAE が、5 名の患者で報告された：プラセボにおける甲状腺腫 (n = 1) および交通事故からもたらされた背部痛 / 坐骨神経痛 (n = 1)；APC 37.5 mg における胆管閉塞症 (n = 1)、およびレンサ球菌性心内膜炎 (

50

n = 1) ; J Z P - 1 1 0 1 5 0 m g における高血糖 (n = 1) 。患者に A P C 3 0 0 m g を投与する前に開始した、中程度の重症度の冠動脈疾患である、1 つの非治療下で発現した有害事象が存在した ; 冠動脈ステントを挿入し、この患者を回復させた。A P C は、血圧および脈拍数に中程度の作用を有した。ここでのベースラインからの増加の平均値は、収縮期血圧で 1 ~ 4 m m H g および拡張期血圧で 1 ~ 3 m m H g あり、ならびに脈拍数におけるベースラインからの増加の平均値は 2 ~ 5 拍動 / 分であった。

【 0 1 2 0 】

結論として、A P C は、3 7 . 5 m g を除く全ての用量で、E S を低減させる主要評価項目を満たした。最も一般的な T E A E は、頭痛、吐き気、食欲減少、不安、上咽頭炎、および不眠症であり、全般的に、N および O S A における A P C の安全性のプロファイルと一致した。A P C での処置は、S F - 3 6 v 2 で測定される際の H R Q o L の改善に関連していた。A P C 1 5 0 m g は、身体的サマリースコアおよび精神的サマリースコアの尺度、ならびに日常役割機能 (身体) 、全体的健康感、活力、社会生活機能、および日常役割機能 (精神) のドメインに関して統計的に有意な改善を伴い、S F - 3 6 v 2 の下位尺度に最も大きな影響を与えた。A P C 3 0 0 m g は、日常役割機能 (身体) および活力のドメイン、ならびに身体的サマリースコアの尺度に関して、プラセボと比較して統計的に大きな改善を示した。J Z P - 1 1 0 7 5 m g 、1 5 0 m g および 3 0 0 m g では、活力のドメインは、M C I D の閾値を超えた。E Q - 5 D - 5 L インデックスまたは V A S スコアでは、有意な変化は観察されず、この指標は、O S A (たとえば移動、身の回りの管理、痛み) への関連性の次元を捉えないことを示唆している。S F - 3 6 v 2 および E Q - 5 D - 5 L に関するベースラインのスコアは、国民標準値 (p o p u l a t i o n n o r m s) に近く、これら患者が、自身のベースラインの M W T 睡眠潜時および E S S スコアにより明示される実質的な E S を有していたにも関わらず、ベースラインで顕著な機能不全を示さなかった。

【 0 1 2 1 】

実施例 4

ナルコレプシーを有する対象における A P C のフェーズ 3 の試験

ナルコレプシーは、睡眠状態および覚醒状態の安定性を制御する神経生理学経路の調節不全からもたらされる慢性的な神経性の障害である (D a u v i l l i e r s e t a l . , L a n c e t 3 6 9 (9 5 6 0) : 4 9 9 (2 0 0 7)) 。過度の眠気 (E S) は、全てのナルコレプシー患者に存在する、衰弱症状である (A m e r i c a n A c a d e m y o f S l e e p M e d i c i n e . 睡眠障害国際分類第 3 版 (I C S D - 3) . D a r i e n , I L : A m e r i c a n A c a d e m y o f S l e e p M e d i c i n e ; 2 0 1 4) 。A P C は、ナルコレプシーのげっ歯類のモデルおよび成年のナルコレプシー患者における 2 つのフェーズ 2 の臨床試験において証明されている強力な覚醒推進作用を有する、選択的なドーパミンおよびノルエピネフリンの再取り込み阻害剤である (B o g a n e t a l . , S l e e p M e d . 1 6 (9) : 1 1 0 2 (2 0 1 5) ; R u o f f e t a l . , S l e e p 3 9 (7) : 1 3 7 9 (2 0 1 6)) 。

【 0 1 2 2 】

この試験の目的は、ナルコレプシー 1 型または 2 型 (それぞれ、過去にカタブレキシーを有するかまたは有していないナルコレプシー) の患者における E S および覚醒不全の処置に関する A P C 塩酸塩 (J Z P - 1 1 0) の有効性および安全性を評価することである。

【 0 1 2 3 】

この試験は、1 2 週間の、無作為化した、プラセボ対照二重盲検の並列設計の試験であった。患者を、プラセボ、または A P C 3 7 . 5 m g 、7 5 m g 、1 5 0 m g 、もしくは 3 0 0 m g を投与させるように無作為化し (1 : 1 : 1 : 1) ; 無作為化を、カタブレキシーの有無により階層化した。

【 0 1 2 4 】

主な選択基準に、18歳以上75歳以下の成人であって、ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 睡眠障害国際分類第3版 (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014) または DSM-5 (American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013) の基準によるナルコレプシー1型または2型と診断され、40分の覚醒維持検査 (MWT) である5回の試験のうち最初の4回の試験におけるベースラインの平均睡眠潜時 < 25分、およびベースラインのESS (Epworth Sleepiness Scale) (Johns, Sleep 14 (6): 540 (1991)) のスコア 10、通常の夜間の総睡眠時間 6時間、および $18 \sim 45 \text{ kg/m}^2$ のボディマス指数である成人を含めた。

10

【0125】

主な除外基準に、ナルコレプシー以外のいずれかの病態、夜間もしくは変則的なシフトでの勤務などの行動、またはESもしくはカタプレキシーの評価に影響し得る薬物の使用、および著しく不安定な病態、行動障害もしくは精神障害の病歴もしくは存在、または参加の安全性に影響し得る外科的な病歴を含めた。

20

【0126】

コプライマリーエンドポイントは、MWT平均睡眠潜時およびESSスコアにおける、ベースラインから12週目までの変化であった。鍵となるセカンダリーエンドポイントは、12週目での、PGI-C (Patient Global Impression of Change) (Guy, ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976) に関して改善を報告した患者のパーセンテージであった。他のセカンダリーエンドポイントおよび予備的なエンドポイントは、機能およびクオリティオブライフの変化、ならびに1週間当たりのカタプレキシーの発作の回数の変化を含んでいた。安全性の評価は、有害事象、室内試験、およびバイタルサインを含むものであった。

30

【0127】

有効性の解析は、無作為化され、少なくとも1つの用量の試験医薬を投与され、MWTおよびESSの両方のベースラインおよび少なくとも1つのベースライン後の評価を有する全ての患者として定義されている、改変された治療企図集団 (mITT) に基づくものであった。MWTおよびESSは、MMRM (mixed-effect repeated measures) モデルを使用して解析した。PGI-Cは、カイニ乗検定を使用して解析した。固定した階層テストの手法を使用して、コプライマリーエンドポイントおよび鍵となるセカンダリーエンドポイントに関してAPCの最も高い用量で開始し、多重度に対して補正を行い；その後、それぞれをこれよりも低い用量で処理することにより試験を処理した。

40

【0128】

無作為化された239名の患者のうち、236名に、少なくとも1つの用量の試験医薬を投与し、安全性の解析対象に含めた (図11)。中断の比率は、プラセボ (11.9%)、JZP-110 75mg (16.9%)、およびJZP-100 150mg (13.6%) と比較して、JZP-110 300mg (27.1%) で最も高かった (図11)。APC 300mgにおける中断の最も一般的な理由は、有効性の欠如 (10.2%; $n = 6$) および有害事象 (8.5%; $n = 5$) であった。mITTの集団は、231名の患者からなるものであった。プラセボに無作為化した1名の患者およびJZP-1

50

10 150 mg に無作為化した 4 名の患者が、MWT および ESS のベースラインおよび少なくとも 1 つのベースライン後の有効性の評価を有さなかった。

【0129】

患者の集団の 64.9% が女性、79.7% が白人であり、平均年齢（標準偏差）は 36.2（13.2）歳であった。患者の大部分（64.5%）は、中程度の疾病または著しい疾病であると臨床医によって評価されており、MWT 睡眠潜時のベースラインの平均値は 6.2 ~ 8.7 分であり、ESS スコアの平均値は、17.0 ~ 17.3 であった。デモグラフィックおよび臨床的特徴は、mITT 集団における処置グループにおいて類似していた（表 11）。

【0130】

この試験は、JZP-110 150 mg および 300 mg にて、MWT および ESS におけるベースラインからの変化であるコプライマリーエンドポイント、ならびに PGI-C の改善を伴う患者のパーセンテージである鍵となるセカンダリーエンドポイントを満たした（表 12）。

【0131】

APC は、12 週目に、150 mg および 300 mg にて、プラセボと比較して MWT 平均睡眠潜時を有意に増加させた（図 12；mITT 集団）。統計的に有意な効果が、早くも 1 週目に、全ての用量で観察された。MWT に及ぼす効果は、用量依存的であり、12 週間の試験にわたり安定していた。増加のレベルによる結果の分析結果（breakdown）を表 13 に示す。

【0132】

APC は、12 週目に、全ての用量で、プラセボと比較して ESS スコアを有意に減少させた（図 13；mITT 集団）。統計的に有意な効果が、早くも 1 週目に、APC 150 mg および 300 mg で観察された。ESS に及ぼす効果は、用量依存的であり、12 週間の試験にわたり安定していた。

【0133】

APC は、12 週目に、プラセボと比較して、全ての用量で全身状態の改善を報告した患者のパーセンテージを有意に増大させた（名目上の P 値 75 mg）（図 14；mITT 集団）。統計的に有意な作用が、早くも 1 週目に全ての用量で観察された。患者により評価された改善は、用量依存的であり、12 週間の試験にわたり安定していた。

【0134】

全ての JZP-110 グループで最も一般的な TEAE（5%）は、頭痛、吐き気、食欲減少、上咽頭炎、口渇、および不安であった（表 14）。全般的に、最も一般的な TEAE の発生頻度は、用量依存的であった。APC 150 mg のグループにおける 1 名の患者が、研究者により関連しないとみなされた、非心臓性の胸部疼痛および不安といった 2 つの深刻な TEAE を有していた；この患者は、この試験を続行した。TEAE による中断は、プラセボよりも APC 150 mg および 300 mg のグループで多かった。

【0135】

結論として、APC 150 mg および 300 mg は、12 週目に、MWT、ESS、および PGI-C に関して統計的有意性および強力な作用をもたらした、これは、ナルコレプシー患者における以前のフェーズ 2 の試験からの知見と一致していた^{3, 4}。75 mg では、ESS で有意な効果が観察されたが、MWT では観察されなかった。有効性は、全てのプライマリーエンドポイントおよび鍵となるセカンダリーエンドポイントに関して、用量に関連していた。効果は、早くも 1 週目に観察され、12 週間の試験にわたり維持されており、これは、12 週間の試験にわたり APC の覚醒促進作用に対する明らかな忍容性が存在しないことを示している。安全性および忍容性は、以前の、ナルコレプシー患者でのフェーズ 2 の試験と一致していた（Bogan et al., Sleep Med. 16(9):1102 (2015); Ruoff et al., Sleep 39(7):1379 (2016)）。一般的な TEAE（5%）は、頭痛、吐き気、食欲減少、上咽頭炎、口渇、および不安であった。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 6 】

上記は、本発明の例であり、本発明を限定すると解釈すべきではない。本発明は、以下の特許請求の範囲と、この中に含まれる特許請求の範囲の均等物とにより、定義されている。本明細書中引用されている全ての刊行物、特許出願、特許、特許公報、および他のいずれかの参考文献は、当該参考文献が提示されている文章および／または段落に関連する技術に関して、全体が参照により組み込まれている。

【表 1】

表 1. 安全性の解析対象のベースラインのデモグラフィックおよび臨床的特徴

変数	用量設定段階, 全て JZP-110 投与 (n = 174)	安定用量段階, 全て JZP-110 投与 (n = 157)	二重盲検 脱落段階	
			プラセボ (n = 62)	全て JZP-110 投 与 (n = 62)
ベースラインの特徴				
平均年齢 (SD)	54.8 (10.5)	55.4 (10.2)	56.2 (9.8)	56.3 (11.4)
性別, n (%)				
男性	107 (61.5)	97 (61.8)	41 (66.1)	36 (58.1)
女性	67 (38.5)	60 (38.2)	21 (33.9)	26 (41.9)
人種				
白人	137 (78.7)	121 (77.1)	45 (72.6)	50 (80.6)
黒人またはアフリカ 系アメリカ人	34 (19.5)	34 (21.7)	15 (24.2)	12 (19.4)
その他	3 (1.7)	2 (1.3)	2 (3.2)	0
BMI, kg/m ² , 平均値 (SD)	33.3 (5.4)	33.3 (5.2)	33.3 (5.5)	32.9 (5.0)
ベースライン 臨床的特徴				
MWT (分) 平均値 (SD)	13.2 (7.5)	12.9 (7.1)	12.3 (7.9)	13.0 (6.7)
ESS, 平均値 (SD)	15.4 (3.4)	15.5 (3.5)	16.0 (3.5)	15.3 (3.5)
CGI-S, n (%)				
1=正常	0	0	0	0
2=ボーダーラインの 疾病	6 (3.4)	6 (3.8)	3 (4.8)	2 (3.2)
3=軽度の疾病	21 (12.1)	18 (11.5)	7 (11.3)	6 (9.7)
4=中程度の疾病	71 (40.8)	61 (38.9)	23 (37.1)	23 (37.1)
5=著しい疾病	43 (24.7)	41 (26.1)	15 (24.2)	20 (32.3)
6=重篤な疾病	28 (16.1)	26 (16.6)	11 (17.7)	10 (16.1)
7=最重度の疾病患者	5 (2.9)	5 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)

BMI, ボディマス指数; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; ESS, Epworth Sleepiness Scale; MWT, 覚醒維持検査

【表 2】

表 2. MWT 平均睡眠潜時 (分) : 来診によるベースラインカテゴリからの変化の概要 (m I T T 集団)

パラメータ 来診	プラセボ N=114	37.5 mg N=56	75 mg N=58	150 mg N=116	300 mg N=115	組み合わせた JZP-110 N=345
ベースラインからの増加						
1 週目						
n	35	18	17	33	37	105
>= 5 分, (%)	11 (31.4)	4 (22.2)	11 (64.7)	27 (81.8)	28 (75.7)	70 (66.7)
>= 10 分, (%)	4 (11.4)	2 (11.1)	6 (35.3)	22 (66.7)	22 (59.5)	52 (49.5)
>= 15 分, (%)	2 (5.7)	2 (11.1)	4 (23.5)	13 (39.4)	19 (51.4)	38 (36.2)
>= 20 分, (%)	1 (2.9)	2 (11.1)	1 (5.9)	9 (27.3)	14 (37.8)	26 (24.8)
>= 25 分, (%)	0	0	1 (5.9)	4 (12.1)	7 (18.9)	12 (11.4)
>= 30 分, (%)	0	0	0	2 (6.1)	4 (10.8)	6 (5.7)
4 週目						
n	107	50	55	108	101	314
>= 5 分, (%)	29 (27.1)	21 (42.0)	34 (61.8)	83 (76.9)	79 (78.2)	217 (69.1)
>= 10 分, (%)	18 (16.8)	16 (32.0)	25 (45.5)	54 (50.0)	63 (62.4)	158 (50.3)
>= 15 分, (%)	10 (9.3)	7 (14.0)	11 (20.0)	40 (37.0)	47 (46.5)	105 (33.4)
>= 20 分, (%)	4 (3.7)	4 (8.0)	5 (9.1)	26 (24.1)	32 (31.7)	67 (21.3)
>= 25 分, (%)	2 (1.9)	0	2 (3.6)	13 (12.0)	15 (14.9)	30 (9.6)
>= 30 分, (%)	2 (1.9)	0	1 (1.8)	3 (2.8)	5 (5.0)	9 (2.9)
1 2 週目						
n	99	49	54	105	92	300
>= 5 分, (%)	22 (22.2)	18 (36.7)	35 (64.8)	71 (67.6)	69 (75.0)	193 (64.3)
>= 10 分, (%)	14 (14.1)	16 (32.7)	25 (46.3)	53 (50.5)	60 (65.2)	151 (51.3)
>= 15 分, (%)	8 (8.1)	10 (20.4)	15 (27.8)	39 (37.1)	40 (43.5)	104 (34.7)
>= 20 分, (%)	3 (3.0)	5 (10.2)	7 (13.0)	26 (24.8)	26 (28.3)	64 (21.3)
>= 25 分, (%)	2 (2.0)	0	3 (5.6)	13 (12.4)	12 (13.0)	28 (9.3)
>= 30 分, (%)	2 (2.0)	0	1 (1.9)	0	6 (6.5)	7 (2.3)

N = 各処置グループの中の対象の数

パーセンテージは、n - ベースライン時および特定の来診時に欠損のない値を有する対象の数に基づく

MWT - 覚醒維持検査

MWT 睡眠潜時は、0 ~ 40 分の範囲にあり、高いスコアは、覚醒し続ける特性が高いことを表し、ベースラインからの正の変化は、睡眠潜時の改善を表す。平均睡眠潜時は、最初の 4 回の MWT 検査の、このうちの 3 つまたは 4 つが欠けていない場合の測定値の平均値として、定義される。

10

20

30

【表 3】

表 3. 安全性の解析対象における用量設定段階および安定用量段階に起こる T E A E

ρ TEAE	ρ 発生頻度, n (%)	
	ρ 用量設定段階, ρ 安定用量段階,	
	ρ 全てJZP-110投与 ρ 全てJZP-110投与	
	ρ (n = 174)	ρ (n = 157)
ρ いずれかのTEAE	ρ 85 (48.9)	ρ 16 (10.2)
ρ 深刻なTEAE	ρ 0	ρ 0
ρ 脱落に至るTEAE	ρ 6 (3.4)	ρ 0
ρ 最も一般的なTEAE ^a	ρ	ρ
ρ 頭痛	ρ 17 (9.8)	ρ 2 (1.3)
ρ 口渇	ρ 12 (6.9)	ρ 1 (0.6)
ρ 吐き気	ρ 12 (6.9)	ρ 1 (0.6)
ρ 眩暈	ρ 10 (5.7)	ρ 3 (1.9)
ρ 不眠症	ρ 10 (5.7)	ρ 1 (0.6)
ρ 動悸	ρ 8 (4.6)	ρ 1 (0.6)
ρ 不安	ρ 7 (4.0)	ρ 1 (0.6)
ρ 胃腸障害	ρ 4 (2.3)	ρ 0
ρ 下痢	ρ 4 (2.3)	ρ 0

^a いずれかの処置グループにおける患者の 5 % で起こる。

T E A E, 治療下で発現した有害事象

10

20

30

【表 4】

表 4. 無作為化した脱落段階の間に起こる TEAE

ρ	TEAE	ρ 発生頻度, n (%)		
		ρ プラセボ (n = 62)	ρ 全てJZP-110投 与 (n = 62)	
ρ	いずれかのTEAE	ρ 6 (9.7)	ρ 18 (29.0)	10
ρ	深刻なTEAE	ρ 0	ρ 0	
ρ	脱落に至るTEAE	ρ 0	ρ 0	
ρ	最も一般的なTEAE ^a	ρ	ρ	
ρ	上咽頭炎	ρ 0	ρ 3 (4.8)	
ρ	アフタ性口内炎	ρ 0	ρ 1 (1.6)	
ρ	上気道感染症	ρ 0	ρ 1 (1.6)	20
ρ	咳	ρ 0	ρ 1 (1.6)	

^a いずれかの処置グループにおける患者の 5 % で起こる。

TEAE, 治療下で発現した有害事象

【表 5】

表 5. 安全性の解析対象のベースラインのデモグラフィックおよび臨床的特徴

変数	プラセボ (n = 119)	JZP-110			
		37.5 mg	75 mg	150 mg	300 mg
		(n = 58)	(n = 62)	(n = 117)	(n = 118)
ベースラインのデモグラフィック					
フィック					
平均年齢 (SD)	54.1 (11.4)	57.1 (10.2)	54.4 (11.5)	52.7 (10.6)	53.2 (10.6)
性別, n (%)					
男性	77 (64.7)	39 (67.2)	35 (56.5)	72 (61.5)	74 (62.7)
女性	42 (35.3)	19 (32.8)	27 (43.5)	45 (38.5)	44 (37.3)
人種, n (%)					
アジア人	4 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.6)	3 (2.6)	6 (5.1)
黒人またはアフリカ系 アメリカ人	26 (21.8)	10 (17.2)	14 (22.6)	18 (15.4)	21 (17.8)
白人	87 (73.1)	45 (77.6)	46 (74.2)	93 (79.5)	90 (76.3)
その他	2 (1.7)	0	1 (1.6)	3 (2.6)	1 (0.8)
BMI, kg/m ² , 平均値 (SD)	33.1 (5.2)	34.1 (5.3)	33.4 (5.7)	33.3 (4.8)	32.9 (5.6)
OSA の一次療法, n (%)					
アドヒアランス	83 (69.7)	40 (69.0)	45 (72.6)	80 (68.4)	86 (72.9)
ノンアドヒアランス	36 (30.3)	18 (31.0)	17 (27.4)	37 (31.6)	32 (27.1)
ベースラインの臨床的特徴					
MWT 睡眠潜時 (分) (平均	12.4	13.6	13.1	12.5	12.0

10

20

30

40

値 (SD))	(7.2)	(8.1)	(7.2)	(7.2)	(7.3)
ESS スコア (平均値 (SD))	15.6 (3.3)	15.1 (3.5)	14.8 (3.5)	15.1 (3.4)	15.2 (3.1)
ベースラインの CGI-S, n (%)					
1=正常, 全てが疾病状態にない	0	0	0	0	0
2=ボーダーラインの疾病	3 (2.5)	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)
3=軽度の疾病	8 (6.7)	5 (8.6)	4 (6.5)	7 (6.0)	10 (8.5)
4=中程度の疾病	48 (40.3)	28 (48.3)	31 (50.0)	53 (45.3)	44 (37.3)
5=著しい疾病	39 (32.8)	14 (24.1)	15 (24.2)	41 (35.0)	44 (37.3)
6=重篤な疾病	15 (12.6)	9 (15.5)	7 (11.3)	14 (12.0)	17 (14.4)
7=最重度の疾病	4 (3.4)	1 (1.7)	3 (4.8)	0	2 (1.7)
欠測	2 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0
FOSQ-10 (平均値 (SD)) ^a	13.5 (3.1)	14.0 (3.4)	13.6 (3.0)	14.1 (2.7)	14.2 (3.0)
労働の間の機能不全(パーセント), (平均値 (SD))	37.4 (26.0)	34.7 (23.6)	37.4 (26.2)	33.7 (24.6)	33.7 (26.7)

a

^a mITT 集団: プラセボ, n=114; JZP-110 37.5mg, n=56; 75mg, n=58; 150mg, n=116; 300mg, n=115。
 BMI, ボディマス指数; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity⁵; CPAP, 持続陽圧呼吸療法; ESS, Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10, Functional Outcomes of Sleep questionnaire short version; MWT, 覚醒維持検査; OSA, 閉塞性睡眠時無呼吸; SD, 標準偏差

10

20

30

40

【表 6】

表 6. 12週目で観察された値 (mITT集団)

エンドポイント	プラセボ (n=114)	JZP-110 37.5 mg (n=56)	JZP-110 75 mg (n=58)	JZP-110 150 mg (n=116)	JZP-110 300 mg (n=115)
MWT 睡眠 潜時 (分) (平均値 (SD)) ^a	13.4 (10.3)	18.6 (12.3)*	21.8 (11.3) [†]	23.6 (11.0) [†]	25.3 (11.3) [†]
ESS スコア, (平均値 (SD))	12.2 (4.5)	9.7 (5.3)*	10.0 (5.2)*	7.5 (4.7) [†]	7.1 (4.8) [†]
PGI-C, % ^b	49.1	55.4	72.4*	89.7 [†]	88.7 [†]

* $P < 0.05$ および $^{\dagger} P < 0.0001$ プラセボと比較。^a 5つの試験のMWTのうち最初の4つの試験に関する。^b 「改善が最小限である」、「著しく改善した」、または「極めて著しく改善した」と報告した患者のパーセンテージ

ESS, Epworth Sleepiness Scale; mITT, 改変した治療企図; MWT, 覚醒維持検査; PGI-C, Patient Global Impression of Change; SD, 標準偏差

【表 7】

表 7. 安全性の解析対象におけるTEAEの発生頻度

TEAE	発生頻度, n (%)					
	プラセボ (n = 119)	JZP-110				
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	300 mg (n = 118)	全ての用量 (n = 355)
いずれかのTEAE	57 (47.9)	37 (63.8)	30 (48.4)	83 (70.9)	91 (77.1)	241 (67.9)
深刻なTEAE	2 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (0.8)
TEAEによる中断	4 (3.4)	3 (5.2)	2 (3.2)	5 (4.3)	15 (12.7)	25 (7.0)
最も一般的なTEAE ^a						
頭痛	10 (8.4)	4 (6.9)	5 (8.1)	10 (8.5)	17 (14.4)	36 (10.1)
吐き気	7 (5.9)	3 (5.2)	3 (4.8)	10 (8.5)	12 (10.2)	28 (7.9)
食欲減少	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	9 (7.7)	14 (11.9)	27 (7.6)
不安	0	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (5.1)	16 (13.6)	25 (7.0)
上咽頭炎	8 (6.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	7 (6.0)	8 (6.8)	18 (5.1)
下痢	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	5 (4.3)	8 (6.8)	17 (4.8)
口渇	2 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	5 (4.3)	9 (7.6)	16 (4.5)
不眠症	2 (1.7)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	11 (9.3)	15 (4.2)
神経痛	0	3 (5.2)	3 (4.8)	1 (0.9)	7 (5.9)	14 (3.9)
副鼻腔炎	3 (2.5)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	3 (2.5)	8 (2.3)
易刺激性	0	3 (5.2)	0	4 (3.4)	1 (0.8)	8 (2.3)
そう痒	0	3 (5.2)	0	1 (0.9)	0	4 (1.1)

^a どのTEAEの発生頻度も5%未満。TEAE, 治療下で発現した有害事象。

【表 8】

表 8. 安全性の解析対象のベースラインのデモグラフィックおよび臨床的特徴

◆ 変数	◆ プラセボ (n = 119)	◆ JZP-110			
		◆ 37.5mg (n=58)	◆ 75 mg (n = 62)	◆ 150 mg (n=117)	◆ 300 mg (n = 118)
◆ ベースラインのデモグラフィック	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 平均年齢 (SD)	◆ 54.1 (11.4)	◆ 57.1 (10.2)	◆ 54.4 (11.5)	◆ 52.7 (10.6)	◆ 53.2 (10.6)
◆ 性別, n (%)	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 男性	◆ 77 (64.7)	◆ 39 (67.2)	◆ 35 (56.5)	◆ 72 (61.5)	◆ 74 (62.7)
◆ 女性	◆ 42 (35.3)	◆ 19 (32.8)	◆ 27 (43.5)	◆ 45 (38.5)	◆ 44 (37.3)
◆ 人種, n (%)	◆	◆	◆	◆	◆
◆ アジア人	◆ 4 (3.4)	◆ 3 (5.2)	◆ 1 (1.6)	◆ 3 (2.6)	◆ 6 (5.1)
◆ 黒人またはアフリカ系アメリカ人	◆ 26 (21.8)	◆ 10 (17.2)	◆ 14 (22.6)	◆ 18 (15.4)	◆ 21 (17.8)
◆ 白人	◆ 87 (73.1)	◆ 45 (77.6)	◆ 46 (74.2)	◆ 93 (79.5)	◆ 90 (76.3)
◆ その他	◆ 2 (1.6)	◆ 0	◆ 1 (1.6)	◆ 3 (2.6)	◆ 1 (0.8)
◆ ボディマス指数, kg/m ² , 平均値 (SD)	◆ 33.1 (5.2)	◆ 34.1 (5.3)	◆ 33.41 (5.7)	◆ 33.3 (4.8)	◆ 32.9 (5.6)
◆ ベースラインの臨床的特徴	◆	◆	◆	◆	◆
◆ MWT 睡眠潜時 (分) (平均値 (SD))	◆ 12.4 (7.2)	◆ 13.6 (8.1)	◆ 13.1 (7.2)	◆ 12.5 (7.2)	◆ 12.0 (7.3)
◆ ESS スコア (平均値 (SD))	◆ 15.6 (3.3)	◆ 15.1 (3.5)	◆ 14.8 (3.5)	◆ 15.1 (3.4)	◆ 15.2 (3.1)
◆ ベースラインの CGI-S, n (%)	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 1= 正常, 全てが疾病状態にない	◆ 0	◆ 0	◆ 0	◆ 0	◆ 0
◆ 2= ボーダ	◆ 3 (2.5)	◆ 1	◆ 1 (1.6)	◆ 2 (1.7)	◆ 1 (0.8)

10

20

30

40

ーライン の疾病		(1.7)					
◆ 3=軽度の 疾病	◆ 8 (6.7)	◆ 5 (8.6)	◆ 4 (6.5)	◆ 7 (6.0)	◆ 10 (8.5)		
◆ 4=中程度 の疾病	◆ 48 (40.3)	◆ 28 (48.3)	◆ 31 (50.0)	◆ 53 (45.3)	◆ 44 (37.3)		
◆ 5=著しい 疾病	◆ 39 (32.8)	◆ 14 (24.1)	◆ 15 (24.2)	◆ 41 (35.0)	◆ 44 (37.3)		
◆ 6=重篤な 疾病	◆ 15 (12.6)	◆ 9 (15.5)	◆ 7 (11.3)	◆ 14 (12.0)	◆ 17 (14.4)		
◆ 7=最重度 の疾病	◆ 4 (3.4)	◆ 1 (1.7)	◆ 3 (4.8)	◆ 0	◆ 2 (1.7)		10
◆ 欠測	◆ 2 (1.7)	◆ 0	◆ 1 (1.6)	◆ 0	◆ 0		
◆ SF-36v2, (平均値 (SD)) ^a	◆	◆	◆	◆	◆		
◆ 身体機能	◆ 48.2 (8.5)	◆ 46.1 (8.6)	◆ 49.4 (7.8)	◆ 48.2 (8.3)	◆ 48.0 (8.2)		
◆ 日常役割 機能 (身 体)	◆ 44.9 (9.7)	◆ 43.2 (9.8)	◆ 45.4 (10.1)	◆ 45.2 (9.2)	◆ 43.0 (9.8)		
◆ 体の痛み	◆ 48.5 (8.0)	◆ 46.5 (10.3)	◆ 47.4 (8.8)	◆ 48.7 (9.6)	◆ 48.3 (9.7)		20
◆ 全体的健 康感	◆ 49.9 (9.6)	◆ 49.8 (8.4)	◆ 49.4 (9.2)	◆ 48.5 (9.1)	◆ 49.5 (8.8)		
◆ 活力	◆ 45.2 (8.6)	◆ 44.9 (10.4)	◆ 45.3 (9.7)	◆ 45.3 (8.1)	◆ 44.3 (9.8)		
◆ 社会生活 機能	◆ 48.2 (9.4)	◆ 47.4 (9.0)	◆ 48.4 (9.2)	◆ 49.0 (8.8)	◆ 47.5 (10.1)		
◆ 日常役割 機能 (精 神)	◆ 50.7 (8.9)	◆ 46.9 (11.6)	◆ 48.4 (10.2)	◆ 49.1 (9.4)	◆ 50.1 (9.0)		
◆ 心の健康	◆ 51.8 (7.9)	◆ 53.1 (7.6)	◆ 52.2 (7.5)	◆ 51.9 (6.9)	◆ 51.9 (7.7)		
◆ 身体的サ マリーヌ コア	◆ 46.3 (7.8)	◆ 44.5 (8.4)	◆ 46.9 (8.8)	◆ 46.3 (8.5)	◆ 45.9 (8.9)		30
◆ 精神的サ マリーヌ コア	◆ 50.7 (9.1)	◆ 50.3 (9.4)	◆ 49.8 (8.7)	◆ 50.3 (8.0)	◆ 50.3 (8.5)		
◆ EQ-5D-5L, (平均値 (SD)) ^a	◆	◆	◆	◆	◆		
◆ VAS	◆ 76.8 (15.8)	◆ 77.0 (16.4)	◆ 77.9 (13.1)	◆ 76.8 (14.8)	◆ 76.8 (14.9)		
◆ インデッ クススコ ア	◆ 0.85 (0.11)	◆ 0.83 (0.13)	◆ 0.84 (0.11)	◆ 0.84 (0.11)	◆ 0.84 (0.10)		40

^a mITT集団：プラセボ，n=114；JZP-110 37.5mg，n=56；75mg，n=58；150mg，n=116；300mg，n=115。

CGI-S, Clinical Global Impression of Severity⁹；EQ-5D-5L, 5-dimension, 5-level EuroQoL；mITT, 改変した治療企図；SF-36v2, 36-item Short Form Health Survey version 2；SD, 標準偏差；VAS, 視覚的評価スケール

【表 9】

表 9. 12 週目に観察された値 (m I T T 集団)

◆ エンドポイント	◆ プラセボ (n=114)	◆ JZP-110 37.5 mg (n=56)	◆ JZP-110 75 mg (n=58)	◆ JZP-110 150 mg (n=116)	◆ JZP-110 300 mg (n=115)
◆ MWT 睡眠 潜時 (分) (平均値 (SD)) ^a	◆ 13.4 (10.3)	◆ 18.6 (12.3)*	◆ 21.8 (11.3) [†]	◆ 23.6 (11.0) [†]	◆ 25.3 (11.3) [†]
◆ ESS スコア, (平均値 (SD))	◆ 12.2 (4.5)	◆ 9.7 (5.3)*	◆ 10.0 (5.2)*	◆ 7.5 (4.7) [†]	◆ 7.1 (4.8) [†]
◆ PGI-C, % ^b	◆ 49.1	◆ 55.4	◆ 72.4*	◆ 89.7 [†]	◆ 88.7 [†]

* P < 0.05 および † P < 0.0001 プラセボと比較

^a 5つの試験のMWTのうち最初の4つの試験に関する。^b 「改善が最小限である」、「著しく改善した」、または「極めて著しく改善した」と報告した患者のパーセンテージESS, Epworth Sleepiness Scale; m I T T, 変更した治療
企図; MWT, 覚醒維持検査; PGI-C, Patient Global Impression of Change; SD, 標準偏差。

10

20

【表 10】

表 10. 安全性の解析対象における TEAE の発生頻度

TEAE	発生頻度 n (%)					
	プラセボ (n = 119)	JZP-110				
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	300 mg (n = 118)	全ての用量 (n = 355)
いずれかの TEAE	57 (47.9)	37 (63.8)	30 (48.4)	83 (70.9)	91 (77.1)	241 (67.9)
深刻な TEAE	2 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (0.8)
TEAE による中断	4 (3.4)	3 (5.2)	2 (3.2)	5 (4.3)	15 (12.7)	25 (7.0)
最も一般的な TEAE ^a						
頭痛	10 (8.4)	4 (6.9)	5 (8.1)	10 (8.5)	17 (14.4)	36 (10.1)
吐き気	7 (5.9)	3 (5.2)	3 (4.8)	10 (8.5)	12 (10.2)	28 (7.9)
食欲減少	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	9 (7.7)	14 (11.9)	27 (7.6)
不安	0	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (5.1)	16 (13.6)	25 (7.0)
上咽頭炎	8 (6.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	7 (6.0)	8 (6.8)	18 (5.1)
下痢	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	5 (4.3)	8 (6.8)	17 (4.8)
口渇	2 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	5 (4.3)	9 (7.6)	16 (4.5)
不眠症	2 (1.7)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	11 (9.3)	15 (4.2)
神経過敏	0	3 (5.2)	3 (4.8)	1 (0.9)	7 (5.9)	14 (3.9)
副鼻腔炎	3 (2.5)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	3 (2.5)	8 (2.3)
易刺激性	0	3 (5.2)	0	4 (3.4)	1 (0.8)	8 (2.3)
そう痒	0	3 (5.2)	0	1 (0.9)	0	4 (1.1)

^a ≥ いずれかの処置グループの5%。TEAE, 治療下で発現した有害事象

30

40

【表 1 1】

表 1 1. m I T T 集団のベースラインのデモグラフィックおよび臨床的特徴

変数	プラセボ (n = 58)	JZP-110		
		75 mg (n = 59)	150 mg (n = 55)	300 mg (n = 59)
デモグラフィック				
平均年齢 (SD)	36.2 (15.2)	36.5 (12.8)	38.0 (13.0)	34.3 (11.5)
性別, n (%)				
男性	24 (41.4)	22 (37.3)	16 (29.1)	19 (32.2)
女性	34 (58.6)	37 (62.7)	39 (70.9)	40 (67.8)
人種, n (%)				
アジア人	0	0	3 (5.5)	3 (5.1)
黒人またはアフリカ 系アメリカ人	10 (17.2)	12 (20.3)	6 (10.9)	5 (8.5)
白人	46 (79.3)	46 (78.0)	44 (80.0)	48 (81.4)
その他	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
BMI, (kg/m ²) 平均値 (SD)	29.3 (5.8)	27.9 (5.4)	27.8 (5.8)	28.1 (6.3)
カタプレキシーの存在, n (%)	29 (50.0)	31 (52.5)	27 (49.1)	30 (50.8)
臨床的特徴				
MWT 睡眠潜時 (分) (平 均値 (SD))	6.2 (5.7)	7.5 (5.4)	7.9 (5.7)	8.7 (6.2)
ESS スコア (平均値 (SD))	17.3 (2.9)	17.3 (3.5)	17.0 (3.6)	17.2 (2.8)
ベースラインの CGI-S, n (%)				
1=正常, 全てが疾病 状態にない	0	0	0	0
2=ボーダーラインの 疾病	0	0	0	0
3=軽度の疾病	1 (1.7)	3 (5.1)	3 (5.5)	1 (1.7)
4=中程度の疾病	14 (24.1)	14 (23.7)	15 (27.3)	17 (28.8)
5=著しい疾病	25 (43.1)	20 (33.9)	23 (41.8)	21 (35.6)
6=重篤な疾病	13 (22.4)	17 (28.8)	12 (21.8)	12 (20.3)
7=最重度の疾病	4 (6.9)	5 (8.5)	2 (3.6)	8 (13.6)
欠測	1 (1.7)	0	0	0

BMI, ボディマス指数; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; ESS, Epworth Sleepiness Scale; m I T T, 改変した治療企图; MWT, 覚醒維持検査; SD, 標準偏差。

10

20

30

40

【表 1 2】

表 1 2. m I T T 集団におけるコプライマリーエンドポイントおよび鍵となる有効性のセカンダリーエンドポイントの階層化試験

エンドポイント	JZP-110 300 mg	JZP-110 150 mg	JZP-110 75 mg
MWT	<0.0001	<0.0001	.1595
ESS	<0.0001	<0.0001	0.0211
PGI-C	<0.0001	<0.0001	0.0023*

※階層の破綻を下回するため名目上の P 値

10

【表 1 3】

表 1 3. MWT 平均睡眠潜時 (分) : 来診によるベースラインのカテゴリからの変化の概要 (mITT 集団)

パラメータ	プラセボ	75 mg	150 mg	300 mg	組み合わせた JZP-110
来診	N=58	N=59	N=55	N=59	N=173

ベースラインからの
増加

1 週目

n	23	29	22	25	76
≥ 5 分, (%)	5 (21.7)	10 (34.5)	15 (68.2)	16 (64.0)	41 (53.9)
≥ 10 分, (%)	4 (17.4)	7 (24.1)	11 (50.0)	14 (56.0)	32 (42.1)
≥ 15 分, (%)	2 (8.7)	5 (17.2)	5 (22.7)	11 (44.0)	21 (27.6)
≥ 20 分, (%)	1 (4.3)	3 (10.3)	2 (9.1)	8 (32.0)	13 (17.1)
≥ 25 分, (%)	1 (4.3)	1 (3.4)	0	6 (24.0)	7 (9.2)
≥ 30 分, (%)	0	0	0	5 (20.0)	5 (6.6)

20

4 週目

n	52	50	49	52	151
≥ 5 分, (%)	12 (23.1)	21 (42.0)	30 (61.2)	36 (69.2)	87 (57.6)
≥ 10 分, (%)	5 (9.6)	12 (24.0)	21 (42.9)	28 (53.8)	61 (40.4)
≥ 15 分, (%)	1 (1.9)	6 (12.0)	15 (30.6)	19 (36.5)	40 (26.5)
≥ 20 分, (%)	1 (1.9)	3 (6.0)	8 (16.3)	13 (25.0)	24 (15.9)
≥ 25 分, (%)	0	0	5 (10.2)	9 (17.3)	14 (9.3)
≥ 30 分, (%)	0	0	0	7 (13.5)	7 (4.6)

30

1 2 週目

n	51	46	50	40	136
≥ 5 分, (%)	11 (21.6)	19 (41.3)	29 (58.0)	24 (60.0)	72 (52.9)
≥ 10 分, (%)	6 (11.8)	9 (19.6)	24 (48.0)	20 (50.0)	53 (39.0)
≥ 15 分, (%)	2 (3.9)	7 (15.2)	18 (36.0)	15 (37.5)	40 (29.4)
≥ 20 分, (%)	2 (3.9)	4 (8.7)	9 (18.0)	11 (27.5)	24 (17.6)
≥ 25 分, (%)	1 (2.0)	1 (2.2)	4 (8.0)	6 (15.0)	11 (8.1)
≥ 30 分, (%)	0	0	1 (2.0)	3 (7.5)	4 (2.9)

40

N=各処置グループの中の対象の数。パーセンテージは、ベースラインおよび特定の来診での値が欠けていない対象の数nに基づく。

MWT=覚醒維持検査

MWT 睡眠潜時は、0～40分の範囲にあり、高いスコアは、覚醒し続ける特性が高いことを表し、ベースラインからの正の変化は、睡眠潜時の改善を表す。平均睡眠潜時は、4回のMWT検査の測定、このうちの3つまたは4つが欠けていない場合の平均値である。

50

【表 1 4】

表 1 4. 安全性の解析対象における T E A E

イ ベ ント	発 生 頻 度 , n (%)				
	プ ラ セ ボ (n = 59)	J Z P - 110			
		All J Z P - 110 (n = 177)	75 mg (n = 59)	150 mg (n = 59)	300 mg (n = 59)
いずれかの TEAE	27 (45.8)	121 (68.4)	34 (57.6)	47 (79.7)	40 (67.8)
深刻な TEAE	0	1 (0.6)	0	1 (1.7)	0
TEAE による中断	1 (1.7)	9 (5.1)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (8.5)
最も一般的な TEAE*					
頭痛	3 (5.1)	38 (21.5)	6 (10.2)	14 (23.7)	18 (30.5)
吐き気	1 (1.7)	19 (10.7)	3 (5.1)	6 (10.2)	10 (16.9)
食欲減少	1 (1.7)	19 (10.7)	5 (8.5)	5 (8.5)	9 (15.3)
上咽頭炎	3 (5.1)	16 (9.0)	5 (8.5)	8 (13.6)	3 (5.1)
口渇	2 (3.4)	13 (7.3)	3 (5.1)	4 (6.8)	6 (10.2)
不安	1 (1.7)	9 (5.1)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (8.5)
下痢	1 (1.7)	8 (4.5)	2 (3.4)	3 (5.1)	3 (5.1)
胃腸障害	0	6 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.1)
眩暈	2 (3.4)	6 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.1)
疲労	0	5 (2.8)	0	2 (3.4)	3 (5.1)
体重減少	0	5 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.1)
上気道感染症	1 (1.7)	5 (2.8)	1 (1.7)	4 (6.8)	0
不眠症	0	5 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (5.1)
便秘	1 (1.7)	4 (2.3)	3 (5.1)	1 (1.7)	0
インフルエンザ	3 (5.1)	4 (2.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
心拍数増加	0	4 (2.3)	0	0	4 (6.8)
体重増加	3 (5.1)	3 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (1.7)

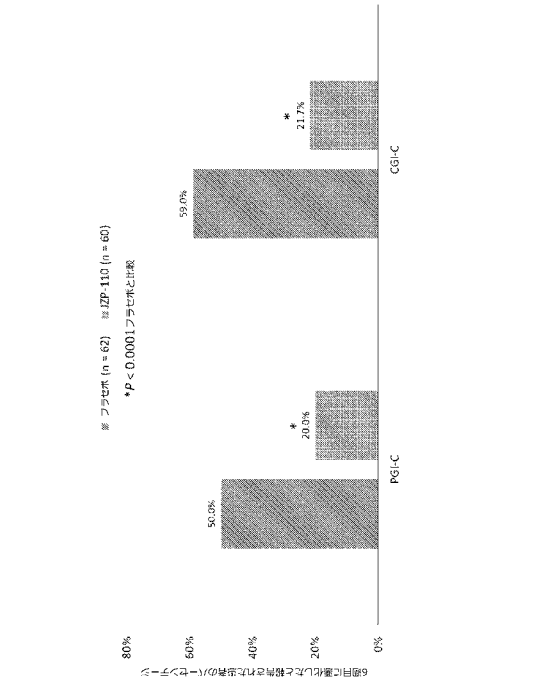
* ≥ いずれかの処置グループの 5 %。T E A E , 治療下で発現した有害事象

10

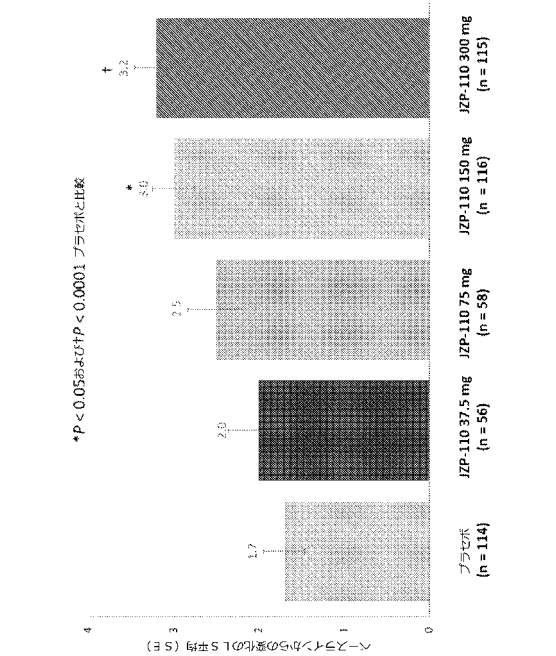
20

30

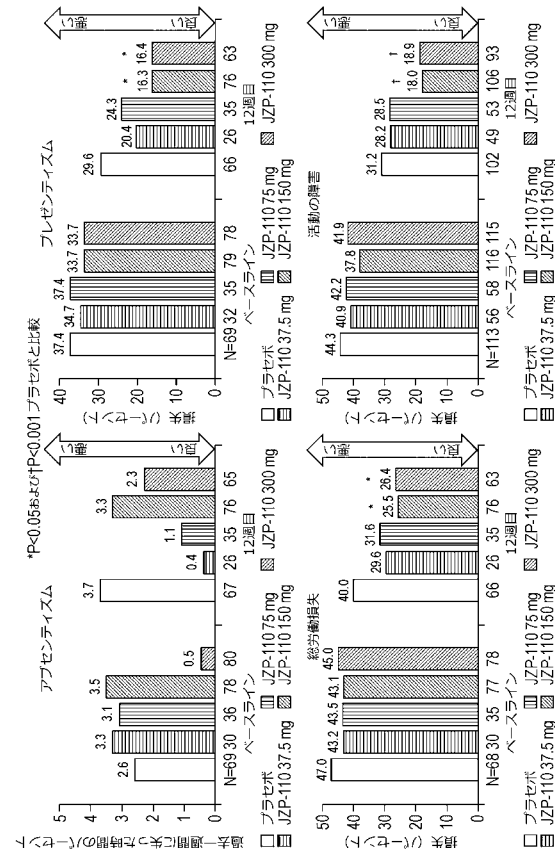
【図 5】



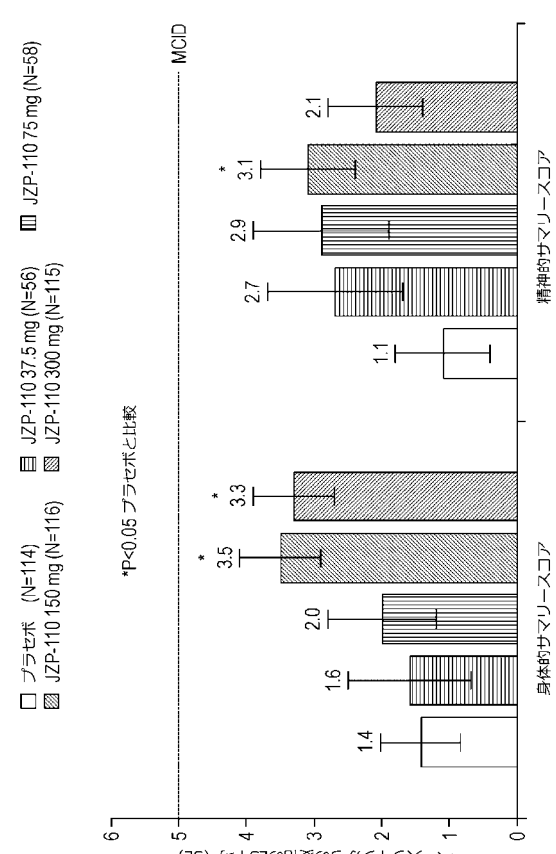
【図 6】



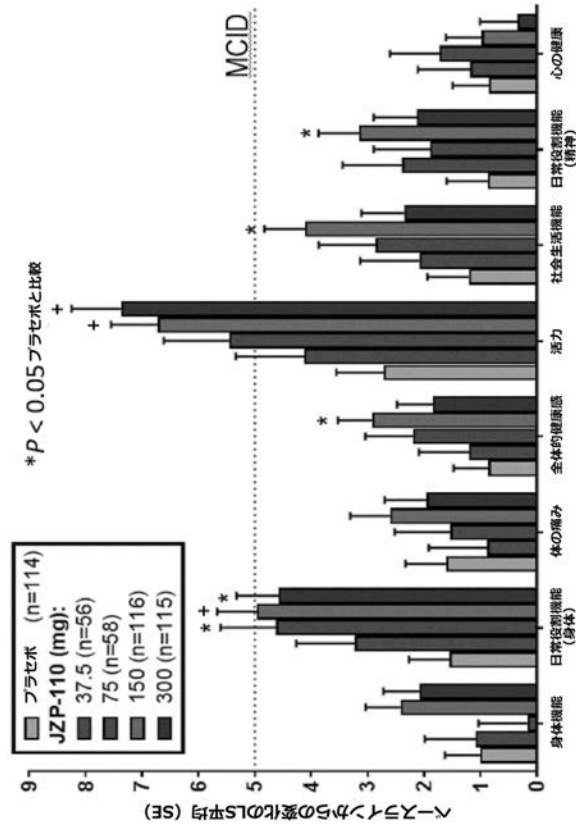
【図 7】



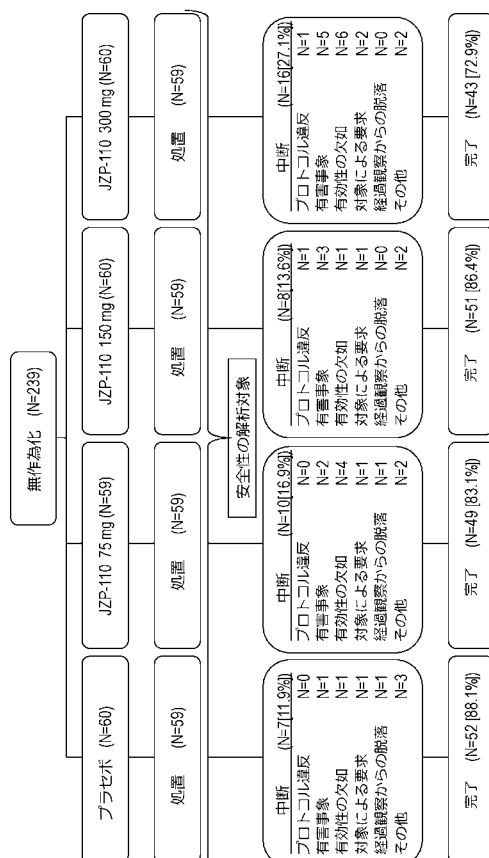
【図 8】



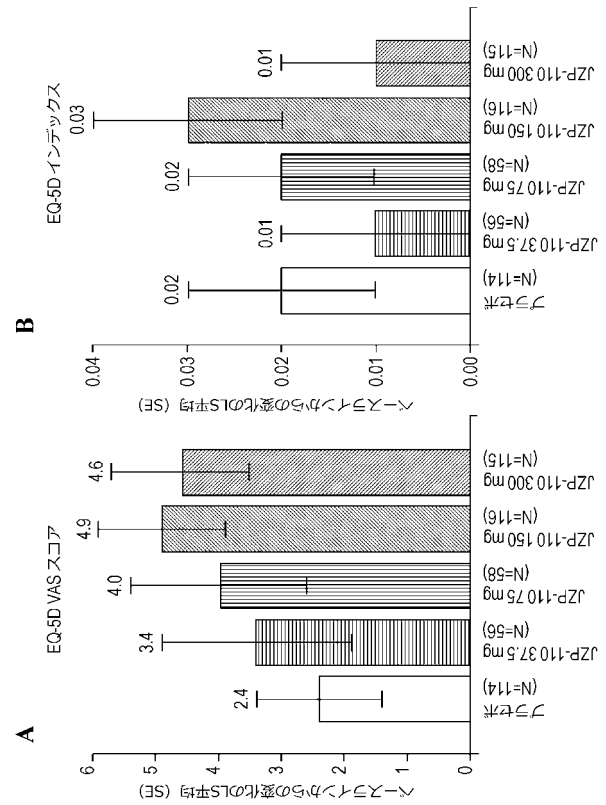
【図 9】



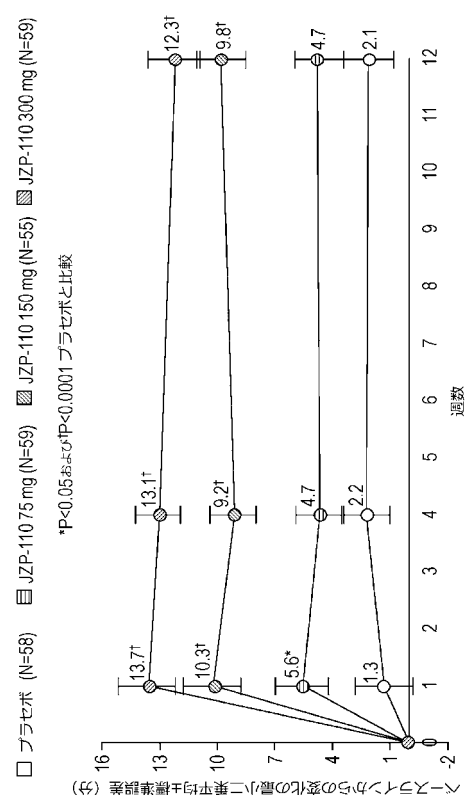
【図 11】



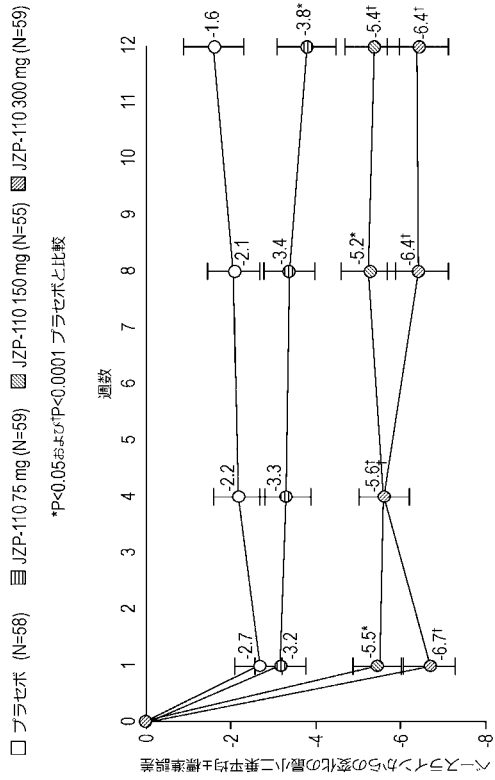
【図 10 A - 10 B】



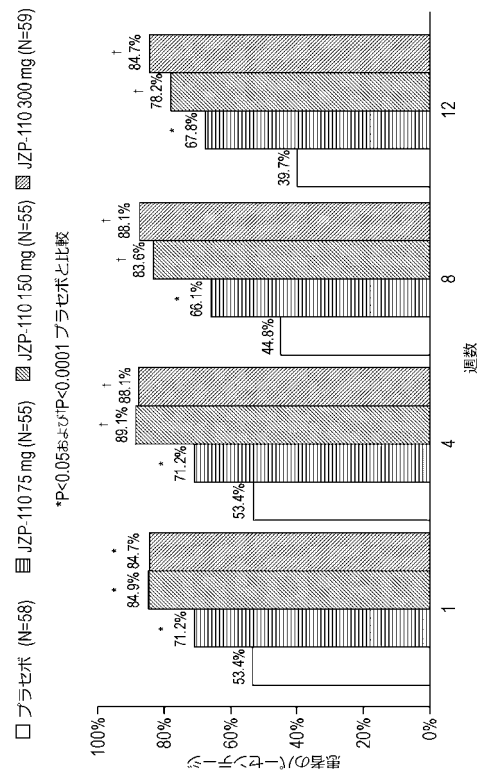
【図 12】



【図 13】



【図 14】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 2018/035532
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. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input type="checkbox"/> 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. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 14-28 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:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2018/035532
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <p style="text-align: center;"> <i>A61K 9/20 (2006.01)</i> <i>A61K 31/27 (2006.01)</i> <i>A61K 31/165 (2006.01)</i> <i>A61P 25/00 (2006.01)</i> </p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K 9/20, 31/27, 31/165, A61P 25/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
PatSearch, esp@cenet, USPTO, Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOGAN R.K. et al. Effect of oral JZP-110 (ADX-N05) treatment on wakefulness and sleepiness in adults with narcolepsy. Sleep Med. 2015 Sep;16(9):1102-1108	1-5, 7-13
Y		6, 29-35
Y	JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991 Dec;14(6):540-5	6, 31
Y	US 9359290 B2 (JAZZ PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL III LIMITED et al.) 07.06.2016, col. 1-10	6, 29-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 13 August 2018 (13.08.2018)		Date of mailing of the international search report 30 August 2018 (30.08.2018)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer L. Gubchenko Telephone No. 8 (495)-531-64-81

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, 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, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(71)出願人 519426933

ル, ユアン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 3 0 4, パロ アルト, 3 1 8 0 ポーター ドライブ

(74)代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 カーター, ローレンス パトリック

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 3 0 4, パロ アルト, 3 1 8 0 ポーター ドライブ

(72)発明者 ル, ユアン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 3 0 4, パロ アルト, 3 1 8 0 ポーター ドライブ

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC01 FF33 GG14

4C206 AA01 AA02 HA23 MA01 MA04 MA55 MA57 MA72 NA02 NA05

NA11 ZA01 ZA02