(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-522100
(P2025-522100A)
(43)公表日　令和7年7月10日(2025.7.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7068(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7068		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/7072(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7072		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０７	
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全34頁）

(21)出願番号　特願2025-501685(P2025-501685)
(86)(22)出願日　令和5年7月12日(2023.7.12)
(85)翻訳文提出日　令和7年3月6日(2025.3.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/027508
(87)国際公開番号　WO2024/015453
(87)国際公開日　令和6年1月18日(2024.1.18)
(31)優先権主張番号　63/388,470
(32)優先日　令和4年7月12日(2022.7.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　525013509
ユーシービー バイオサイエンシス、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ２７５６０ ノースカロライナ、モリスヴィル、パラマウント パークウェイ ４０００、スイート ２００
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　ミトゥール、アラヴィンド
アメリカ合衆国 ９４６０８ カリフォルニア、エメリービル、ホートン ストリート ５９５９、スイート ５００、ゾジェニックス エムディーエス、インコーポレーテッド 気付
Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 EA17 MA02
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ヌクレオシド薬剤のバイオアベイラビリティを増加させる方法

(57)【要約】
ミトコンドリア枯渇症候群を治療する上でヌクレオシド薬剤のバイオアベイラビリティを増加させる方法を提供する。特に、方法は、治療有効量のデオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与することによってデオキシシチジンおよびデオキシチミジンのバイオアベイラビリティを増加させることに関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ミトコンドリア枯渇症候群（ＭＤＳ）の治療を受けている患者に対するデオキシシチジン（ｄＣ）およびデオキシチミジン（ｄＴ）の経口バイオアベイラビリティを増加させる方法であって、それを必要とする前記患者に、治療有効量のｄＣおよびｄＴを食物と共に投与すること、または患者の介護士に、治療有効量のｄＣおよびｄＴを食物と共に投与するように指示することを含む、方法。
【請求項２】
患者の身体に吸収されるデオキシシチジン（ｄＣ）の量を増加させる方法であって、ｄＣおよびデオキシチミジン（ｄＴ）の総合重量が約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇであり、等量のｄＣおよびｄＴを含有する用量を投与することを含み、前記投与が食物と共に行われる、方法。
【請求項３】
ｄＣおよびｄＴの総合重量が約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇである前記用量が、１日３回投与される、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
ｄＣおよびｄＴの総合重量の前記治療有効量が、約２００ｍｇ／ｋｇ／日～約８００ｍｇ／ｋｇ／日である、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
ｄＣおよびｄＴの総合重量の前記治療有効量が、８００ｍｇ／ｋｇ／日である、請求項１または４に記載の方法。
【請求項６】
前記ｄＣおよびｄＴが、一定用量の組合せ医薬組成物として投与される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項７】
前記ｄＣおよびｄＴが、一方がｄＣを含み、他方がｄＴを含む２つの医薬組成物を等しい重量部で合わせた後に投与される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項８】
ｄＣおよびｄＴの吸収速度を増加させる、請求項１または２に記載の方法。
【請求項９】
ｄＣおよびｄＴの吸収量を増加させる、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１０】
ｄＣおよびｄＴの循環半減期を増加させる、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１１】
前記ｄＣおよびｄＴが、食物の経口投与と同時から食物の経口投与の約３０分後までに投与される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１２】
前記食物が、高脂質で高カロリーの食事である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１３】
前記ｄＣおよびｄＴの用量が１日１回から３回投与され、１回分以上の用量が食物と共に投与される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１４】
ｄＣおよびｄＴが食物と共に投与された場合、それを必要とする前記対象におけるデオキシシチジンおよびデオキシチミジンの平均最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）および血漿中濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ０－ｔ）が、ｄＣおよびｄＴを絶食状態で投与した場合と比較して増加する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１５】
ｄＣのＣｍａｘが、少なくとも約７９％増加する、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
ｄＣのＡＵＣ０－ｔが、少なくとも約１３７％増加する、請求項１４に記載の方法。

【請求項１７】
ｄＴのＣｍａｘが、少なくとも約２７％増加する、請求項１４に記載の方法。
【請求項１８】
ｄＴのＡＵＣ０－ｔが、少なくとも約７４％増加する、請求項１４に記載の方法。
【請求項１９】
前記患者がミトコンドリア枯渇症候群（ＭＤＳ）を有する、請求項２に記載の方法。
【請求項２０】
前記ＭＤＳが、ＴＫ２欠損障害またはＰＯＬＧ欠損障害である、請求項１または１９に記載の方法。
【請求項２１】
ミトコンドリア枯渇症候群患者を治療する方法であって、治療有効量のデオキシシチジン（ｄＣ）および治療有効量のデオキシチミジン（ｄＴ）を前記患者に投与することと、前記ｄＣおよびｄＴを食物と共に摂取するように前記患者を誘導することとを含む、方法。
【請求項２２】
前記患者への前記投与が、前記食物の摂取と実質的に同時に行われる、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記患者への前記投与が、食物摂取の約３０分前から約２時間後までの間に行われる、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記患者への前記投与が、食物摂取の直後から食物摂取の１時間後までに行われる、請求項２１に記載の方法。
【請求項２５】
前記ｄＣおよびｄＴが、水または分泌液中で再構成させるための粉末組成物の形態である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２６】
前記粉末が、ｄＣおよびｄＴの一定用量の組合せ医薬組成物の形態である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記ｄＣおよびｄＴが、組成物の形態であり、食物と共に投与すると、食物なしでの投与と比較して最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）および吸収量（ＡＵＣ（ｌａｓｔ））の増加をもたらし、前記組成物を食物と共に摂取すべきであることを勧める印刷されたラベルを含む容器を備える、請求項１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、２０２２年７月１２日に出願された米国仮特許出願第６３／３８８，４７０号の優先権を主張する。
【０００２】
本発明は、ミトコンドリア病の分野に関する。いくつかの態様では、本発明は、ミトコンドリア枯渇症候群の治療において、ヌクレオシド薬剤、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンのバイオアベイラビリティを増加させる方法を対象とする。
【背景技術】
【０００３】
ミトコンドリア病は、電子中のエネルギーをアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）に変換する生化学的経路であるミトコンドリア呼吸鎖（ＲＣ）および酸化的リン酸化の欠如に起因する臨床的に異種性の疾患である。呼吸鎖は、電子を伝達してミトコンドリアの内膜を横切るプロトン勾配を生成する４つのマルチサブユニット酵素（複合体Ｉ～ＩＶ）で構成され

、複合体Ｖを通るプロトンの流れがＡＴＰ合成を促進する（ＤｉＭａｕｒｏ　ａｎｄ　Ｓｃｈｏｎ　２００３、ＤｉＭａｕｒｏ　ａｎｄ　Ｈｉｒａｎｏ　２００５）。補酵素Ｑ１０（ＣｏＱ１０）は、複合体ＩおよびＩＩから複合体ＩＩＩへ電子をシャトルする必須分子である。呼吸鎖は、ミトコンドリアＤＮＡ（ｍｔＤＮＡ）および核ＤＮＡ（ｎＤＮＡ）の２つのゲノムによって制御されることにより真核（例えば、哺乳類）細胞において特異的である。結果として、いずれかのゲノムにおける突然変異がミトコンドリア病を引き起こし得る。ほとんどのミトコンドリア病は、身体の多器官に影響を及ぼし、最も重症な罹患患者において非常に高い死亡率を有し、早期発症の患者では、疾患の経過の進行が急速である。ミトコンドリア病には承認された治療法はなく、呼吸鎖の活性の強化および機能不全の呼吸鎖酵素の有毒副産物である活性酸素種（ＲＯＳ）の解毒のためのＣｏＱ１０およびその類似体の投与などの支持療法しかない。

【０００４】

ミトコンドリア病は、ミトコンドリア枯渇症候群およびミトコンドリアＤＮＡ欠失症候群として分類することができる。いくつかのミトコンドリア病では、ｍｔＤＮＡ枯渇および欠失の両方が起こり得る。

【０００５】

ミトコンドリアＤＮＡ枯渇症候群（ＭＤＳ）は、典型的には早期または若年発症の劣性遺伝性疾患であり、ｍｔＤＮＡ含有量の重度の減少を特徴とする、臨床的に特異な症候群の臨床的および遺伝的に異質の群である。

【０００６】

ミトコンドリアＤＮＡ欠失症候群は、ほとんどの場合、自発的（デノボ）遺伝子欠失によって引き起こされ、遺伝性ではないが、ミトコンドリアＤＮＡ複製に関与する核遺伝子のデノボ変異もｍｔＤＮＡ欠失を引き起こす。

【０００７】

枯渇症候群および欠失症候群は両方とも、少ないミトコンドリアエネルギー産生をもたらし、脳、肝臓、および筋肉などの高エネルギー要求型器官および組織に発症する症状を伴う。罹患組織および該組織のｍｔＤＮＡ含有量に基づき、ＭＤＳの臨床像は、３つの主な表現型：脳筋症、筋症、および肝脳に分類され得る。

【０００８】

ＭＤＳは、組織内のミトコンドリアＤＮＡ（ｍｔＤＮＡ）コピー数の減少およびミトコンドリアＲＣ複合体の不十分な合成によって特徴付けられる重度小児脳筋症の原因になることが多い（Ｈｉｒａｎｏ，ｅｔ　ａｌ．２００１）。ミトコンドリアゲノムは、２個のｒＲＮＡ、２２個のｔＲＮＡ、および１３個のタンパク質サブユニットをコードする３７個の遺伝子を含み、すべてが動物細胞および植物細胞の「発電所」として作用する酸化的リン酸化プロセスに関与している。

【０００９】

対照的に、適切なレベルの機能的ｍｔＤＮＡの維持に関与する複製および維持タンパク質の多くは、核ＤＮＡでコードされる。ＤＮＡ合成に必要なヌクレオチドプールのミトコンドリア維持において機能する核遺伝子は、非限定的な例として、ＴＫ２、ＳＵＣＬＡ２、ＳＵＣＬＧ１、ＲＲＭ２Ｂ、ＤＧＵＯＫおよびＴＹＭＰであり、ｍｔＤＮＡ複製において機能する核遺伝子は、非限定的な例として、ＰＯＬＧおよびＣ１０ｏｒｆ２である。一遺伝子は、例えば、核遺伝子産物のチミジンキナーゼ２（ＴＫ２）である。ＴＫ２欠損（ＴＫ２ｄ）は、チミジンキナーゼ２遺伝子における常染色体性劣性遺伝的欠陥によって引き起こされ、超希少なＤＮＡ枯渇および欠失症候群をもたらす［Ｄｏｍｉｎｇｕｅｚ－Ｇｏｎｚａｌｅｚ　Ｃ，ｅｔ　ａｌ．Ｏｒｐｈａｎｅｔ　Ｊ　Ｒａｒｅ　Ｄｉｓ．２０１９；１４（１）：１００、Ｈｉｒａｎｏ　Ｍ，ｅｔ　ａｌ．Ｅｓｓａｙｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．２０１８；６２（３）：４６７－４８１］。

【００１０】

通常、ＴＫ２翻訳の発現産物は、ミトコンドリア中に局在化し、そこで、このタンパク質は、デオキシチミジンのリン酸化を触媒し、ある程度まで、デオキシシチジンに各モノ

ホスファートを形成させる［Ｓａａｄａ　Ａ，ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ　Ｇｅｎｅｔ．２００１；２９（３）：３４２－３４４］。したがって、この遺伝子における変異は、最終的にｍｔＤＮＡ複製に必要なデオキシリボヌクレオチド三リン酸（ｄＮＴＰ）成分を形成するためのこれらのモノホスファート前駆体の有用性を損なう。

【００１１】

ＴＫ２ｄの臨床像は、ほとんどの患者において、進行性近位筋脱力、呼吸不全、および早死によって特徴付けられる。［Ｇａｒｏｎｅ　２０１８　ｎａｔｌ　ｈｘ／ｐ２ｐａｒａ５；Ｗａｎｇ　２０１８　ｎａｔｌ　ｈｘ／ｐ５ｐａｒａ３－４］ＴＫ２ｄ患者および該患者の介護士は、移動、呼吸機能、および入院が最も実質的な健康関連の影響であり、疲労がクオリティオブライフに最も実質的な影響を及ぼすことを報告している。［Ｊｅｎｓｅｎ　ＭＰ，ｅｔ　ａｌ．Ｐｏｓｔｅｒ　ｐｒｅｓｅｎｔｅｄ　ａｔ　Ｗｏｒｌｄ　Ｍｕｓｃｌｅ　Ｓｏｃｉｅｔｙ　ｍｅｅｔｉｎｇ，Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ　２０－２４，２０２１　ｈｔｔｐｓ：／／ｚｏｇｅｎｉｘ－ｐｈａｒｍａｗｒｉｔｅ．ｉｐｏｓｔｅｒｓｅｓｓｉｏｎｓ．ｃｏｍ／Ｄｅｆａｕｌｔ．ａｓｐｘ？ｓ＝Ｃ５－４０－１Ｆ－９３－Ｃ３－２２－Ｆ７－１９－Ｅ２－Ｄ１－Ｄ２－９７－Ｄ７－３３－５８－７Ａ］。現在のところ、規制認可を受けた疾患特異的療法はなく、したがって、治療は支持的または実験的である。

【００１２】

ＴＫ２ｄ患者を治療するための例外的使用プロトコル下での、化学グレードピリミジンデオキシヌクレオチド（すなわち、非ＧＭＰグレード（医薬品適正製造基準下で製造されていない））、およびその後のデオキシヌクレオシドの使用についての報告が発表されている。［Ｄｏｍｉｎｇｕｅｚ－Ｇｏｎｚａｌｅｚ　Ｃ，ｅｔ　ａｌ．Ｏｒｐｈａｎｅｔ　Ｊ　Ｒａｒｅ　Ｄｉｓ．２０１９；１４（１）：１００］。最初に、欠損ＴＫ２酵素の回避ならびにミトコンドリアへのデオキシチミジンモノホスファートおよびデオキシシチジンモノホスファートの直接的な補充を目的として、患者をデオキシヌクレオチドのデオキシチミジンモノホスファートおよびデオキシシチジンモノホスファート（ｄＣＭＰ／ｄＴＭＰ）で処置した。例えば、米国特許第１０，２９２，９９６号明細書を参照されたい。その後、予想外にも、デオキシシチジンとデオキシチミジンとのデオキシヌクレオシドの組み合わせでより良好な結果が得られた。例えば、これらのピリミジンヌクレオシドによるＴＫ２欠損の治療を記載する米国特許第１０，４７１，０８７号明細書を参照されたい。不均衡なヌクレオシドプールはｍｔＤＮＡ複製における忠実度の喪失をもたらし、有害な突然変異を導入する可能性があるため、組み合わせたヌクレオシド投与が重要である。

【００１３】

ＭＴ１６２１と称する開発中の治験薬は、デオキシシチジンとデオキシチミジンとの組み合わせである。ＭＴ１６２１は、等しい重量のｄＣおよびｄＴを含む一定用量の医薬品（以下、「一定用量の製品」）であり、水または分泌液中での再構成による経口投与用の粉末として製剤化される。ＭＴ１６２１は、２つの機構によってｄＮＴＰプールを回復するための等しい重量比のｄＣおよびｄＴのヌクレオシド治療を提供する。［Ｂｌａｚｑｕｅｚ－Ｂｅｒｍｅｊｏ　Ｃ，ｅｔ　ａｌ．Ａｇｅ－ｒｅｌａｔｅｄ　ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ｃｈａｎｇｅｓ　ｌｉｍｉｔ　ｅｆｆｉｃａｃｙ　ｏｆ　ｄｅｏｘｙｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ－ｂａｓｅｄ　ｔｈｅｒａｐｙ　ｉｎ　ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ　ｋｉｎａｓｅ　２－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ　ｍｉｃｅ．ＥＢｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅ．２０１９；４６：３４２－３５５、Ｌｏｐｅｚ－Ｇｏｍｅｚ　Ｃ，ｅｔ　ａｌ．Ｄｅｏｘｙｃｙｔｉｄｉｎｅ　ａｎｄ　Ｄｅｏｘｙｔｈｙｍｉｄｉｎｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｆｏｒ　Ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ　Ｋｉｎａｓｅ　２　Ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ．Ａｎｎａｌｓ　ｏｆ　Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ．２０１７；８１（５）：６４１－６５２，Ｌｏｐｅｚ－Ｇｏｍｅｚ　Ｃ，ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ　ａｎｄ　ｃｙｔｏｓｏｌｉｃ　ｋｉｎａｓｅｓ　ｍｏｄｕｌａｔｅ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｔｏ　ｄｅｏｘｙｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ　ｔｈｅｒａｐｙ　ｉｎ　ＴＫ２　ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ．ＥＢｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅ．２０１９；４６：３５６－３６７］。第１の機構は、ミトコンドリア中の残りのＴＫ２活性を最大にし、ｍｔ

ＤＮＡ複製を回復するためのヌクレオシド補充の追加である。第２に、ＭＴ１６２１は、サイトゾル中のチミジンキナーゼ１（ＴＫ１）／デオキシシチジンキナーゼ（ｄＣＫ）サルベージ経路を利用して、ｄＮＴＰプールを回復する。外因性ｄＴおよびｄＣは、膜輸送体を介してミトコンドリアに入ることができるｄＴおよびｄＣのＴＫ１／ｄＣＫ媒介リン酸化によるデオキシヌクレオチドｄＣＭＰおよびｄＴＭＰの形成を促進し、したがってＴＫ２酵素を迂回する機構によってｍｔＤＮＡ複製を回復させる。

【００１４】

十分な用量のヌクレオシドを与えることは、下痢および消化器不調などの起こり得る用量制限副作用によって制限され得るため、毎日投与する必要があるヌクレオシドの数グラムの量は必ずしも可能ではないという点で、ヌクレオシド補充治療は多くのＴＫ２ｄ患者に課題をもたらす。副作用を回避するための一戦略は、結果として投与ごとにより少ない量で１日３回の投与を行うものであった。例えば、副作用を低減するための改善された投与が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【００１５】

本明細書に記載される本発明の特定の態様は、薬物吸収を増加させ、用量を制限する副作用を低減させる改善された方法を提供する。

【００１６】

いくつかの態様では、本開示は、デオキシシチジン（ｄＣ）およびデオキシチミジン（ｄＴ）の投与量を減少させる方法を提供する。

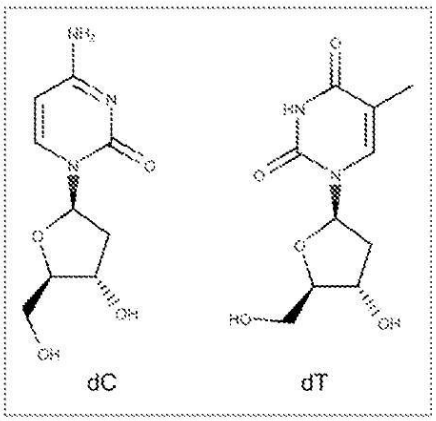
【００１７】

いくつかの態様では、本開示は、食事の直前、食事中、または食事の直後に薬の組合せを摂取させるための患者への指示と共に、ｄＣまたはｄＴまたは両方のヌクレオシドを患者に与えることによって、デオキシシチジン（ｄＣ）およびデオキシチミジン（ｄＴ）の吸収および忍容性を増加させる方法を提供する。

【００１８】

２’－デオキシシチジン（β－Ｄ－２’－デオキシシチジン）および２’－デオキシチミジン（β－Ｄ－２’－デオキシチミジン）の構造を以下に示す。内因性ヌクレオシド（β－Ｄ－２’－デオキシシチジンなど）は、標準的ヌクレオシドと称され、非内因性ヌクレオシド（β－Ｌ－２’－デオキシシチジンなど）と同じ分子式および反対の立体化学構造を有する。

【化１】



【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】本明細書に記載される４つの処置計画のｄＴおよびｄＣの吸収量（ＡＵＣ０－ｔとして測定）のプロットを示す（表２も参照）。破線＝各処置群に対するデオキシチミジン（ｎｇ＊ｈ／ｍＬ）曝露、実線＝各処置群に対するデオキシシチジン曝露（ｎｇ＊ｈ／ｍＬ）。

【００２０】
【図２】本明細書に記載される４つの処置計画のｄＴおよびｄＣの吸収量（ＡＵＣ０－ｉｎｆとして測定）のプロットを示す（表３も参照）。破線＝各処置群に対するデオキシチミジン（ｎｇ＊ｈ／ｍＬ）曝露、実線＝各処置群に対するデオキシシチジン曝露（ｎｇ＊ｈ／ｍＬ）。
【００２１】
【図３】線形スケールでの、絶食状態での単回用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ）の投与後または摂食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ）の投与後のベースライン調整した算術平均血漿中ｄＣ濃度－時間プロフィールのプロットを示す。
【００２２】
【図４】絶食状態での単回用量４３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、４３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび４３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ）の投与後、絶食状態での８６．７ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、８６．７ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび８６．７ｍｇ／ｋｇのｄＴ）の投与後、絶食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ）の投与後、または摂食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ）の投与後のベースライン調整した算術平均血漿中ｄＴ濃度－時間プロフィールのプロットを示す。
【００２３】
【図５】例２に記載されるようなＴＫ２欠損対象において測定されたデオキシシチジン（ｄＣ）についての投与後の公称時間（時間）対血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）のプロットを示す。
【００２４】
【図６】例２に記載されるようなＴＫ２欠損対象において測定されたデオキシチミジン（ｄＴ）についての投与後の公称時間（時間）対血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）のプロットを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２５】
本発明の特定の態様は、デオキシチミジンおよびデオキシシチジンが、食物と共に投与されたときに吸収速度および血漿曝露の薬物動態学的測定値を有意に変化させたという驚くべき発見に基づいている。デオキシチミジンの国際一般名（ＩＮＮ）および米国一般名（ＵＳＡＮ）はドクスリブチミンであり、デオキシシチジンのＩＮＮおよびＵＳＡＮはドキセシチンである。
【００２６】
定義
本明細書で使用される用語は、一般的に、本発明の文脈内、および各用語が使用される特定の文脈内で、当技術分野における通常の意味を有する。特定の用語は、本発明の方法およびそれをどのように使用するかを説明する上で実践者に追加の手引きを提供するために、以下または本明細書の他の箇所で論じられる。その上、同じことを２つ以上の方法で言えることが理解されよう。
【００２７】
したがって、代替的な言語および同義語が、本明細書で論じられている任意の１つ以上の用語に使用されてもよく、用語が本明細書で詳述または議論されているか否かに何らかの特別な意味を置くべきではない。特定の用語の同義語が提供される。１つ以上の同義語の列挙は、他の同義語の使用を排除しない。本明細書で論じられる任意の用語の例を含む本明細書の任意の箇所での例の使用は、例示にすぎず、本発明または任意の例示された用語の範囲および意味を決して限定するものではない。同様に、本発明はその好ましい実施形態に限定されない。

【００２８】
投与試験で計算される薬物動態パラメータの略語および本明細書で使用されるものとしてそれらを説明する短い定義は以下の通りである：
【００２９】
「Ｔｍａｘ」は、血漿などの体液中の最高濃度に対する時間を指す。
【００３０】
「Ｃｍａｘ」は、血漿などの体液中の観察された最高濃度を指す。
【００３１】
「Ｋｅｌ」は、血漿中濃度／時間の曲線の末端線形部分の勾配を指す。
【００３２】
「Ｔ１／２」は、血漿などの体液中の原薬の半減期を指す。
【００３３】
「ＡＵＣ（０－ｔ）」または「ＡＵＣ０－ｔ」は、時間０から測定可能な最終時点までの濃度が測定されたＡＵＣを指す。
【００３４】
ＡＵＣ（ｌａｓｔ）」またはＡＵＣｌａｓｔは、最終時点の定量化可能な濃度までの曲線下面積を指す。
【００３５】
「ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）」、「ＡＵＣ０－ｉｎｆ」、または「ＡＵＣ（０－無限大）」は、無限大に挿入されたＡＵＣ値を指す。
【００３６】
「曲線下面積」または「ＡＵＣ」という語句は、血漿などの体液または組織中の薬物への総曝露を説明するために使用される薬物動態統計量を指す。より具体的には、これは、分析された体液（血漿、血液または血清など）中を循環する薬物の時間平均濃度である。ＡＵＣの標準的な計算は、非コンパートメント技術を使用して、時間０から測定可能な最終時点までの濃度のＡＵＣ（$AUC_{0.t}$）を計算することを要し、薬物に対する観察された全体的な曝露を表す。
【００３７】
本明細書で使用される場合、「健康な対象」という語句は、ミトコンドリア枯渇症候群を有さない人間を指す。
【００３８】
「治療有効量」という語句は、疾患を治療するために対象に投与されたとき、治療される疾患の症状の１つ以上をある程度緩和するか、または疾患の進行の阻害もしくは少なくとも部分的な好転をもたらすのに十分な化合物の量を指す。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度ならびに治療される対象の年齢、体重などに応じて変化し得る。
【００３９】
「バイオアベイラビリティ」という用語は、全身に吸収され、それによって生物学的効果を生むことが可能な薬物の吸収量を指す。
【００４０】
経口バイオアベイラビリティの割合は、$F_{oral}=F_{ABS}\times F_{G}\times F_{H}$であり、これは、活性な未変化の形態で循環に到達する経口用量の割合である。F_{oral}は、３つの理由：薬物が消化管を通して吸収されず、糞便中に排泄されるために；薬物が腸の細胞によって（不活性代謝産物に）生体内変化するために；または薬物が、生体内変化および／もしくは胆汁中への輸送のいずれかによって、肝臓の細胞により除去されるために、経口用量中で１００％未満の活性成分である。したがって、「経口バイオアベイラビリティ」は、吸収される経口用量の割合（F_{ABS}）、消化管の血液側に成功裏に到達する吸収用量の割合（F_{G}）、および肝臓の心臓側に到達する消化管系の血液供給における薬物の割合（F_{H}）の積である。
【００４１】
「食物効果」という語句は、食物または特定の種類の食物が、経口投与後、消化管から

の薬物の吸収に影響を及ぼし得る予測できない現象を指す。いくつかの態様では、本明細書で使用される食物効果は、活性物質またはその製剤、例えば錠剤もしくはカプセル剤がヒト対象に食物と同時に経口投与される場合、または換言すれば摂食状態で投与される場合、同じ製剤が絶食状態で投与される場合と比較して、前記物質のＡＵＣ（曲線下面積）、Ｃｍａｘ（最高血漿中濃度）および／またはＴｍａｘ（最高濃度での時間）の少なくとも２０％の相対差を指す。米国食品医薬品局および欧州医薬品庁の基準およびガイドラインは、被験薬の経口バイオアベイラビリティにおける迅速な食物供給の変動性を確認するために、約８５０～１０００ｋｃａｌの大量のカロリー摂取量の投与を規定している。この食事は、約１５０ｋｃａｌのタンパク質、２５０ｋｃａｌの炭水化物、および約５００～６００ｋｃａｌの脂肪を供給すべきである。Ｒａｎｇａｒａｊ，Ｎ．ｅｔ　ａｌ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ　１４（９）：１８０７（２０２２）を参照されたい。

【００４２】

食物効果は、吸収が減少すると負を示し、または吸収が増加し、（総曝露に反映されるように）経口バイオアベイラビリティの増加として現れると正を示すことができる。

【００４３】

あるいは、食物効果は、全体的な吸収とは無関係に、最高濃度の変化、または最高濃度に到達するまでの時間を指し得る。結果として、いくつかの薬物は、最適な効果を達成するために絶食状態または摂食状態のいずれかで摂取することが推奨される。例えば、患者は、食事と共に、食事の前（例えば、食事の１時間前）、または食事の後（例えば、食事の２時間後）に薬物を摂取するように指示され得る。多くの薬物の薬物動態は食物によって影響されず、ＡＵＣ、Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、およびＴ１／２などの吸収速度および吸収量の測定値ならびに曝露などの薬物動態パラメータに明らかな影響を及ぼすことなく、絶食状態または摂食状態のどちらでも摂取することができる。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「絶食」という用語は、食事から少なくとも４時間後の投与を指す。さらに、絶食状態はまた、投与後、少なくとも２時間、絶食を継続することも必要とする。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「高脂肪」という用語は、少なくとも５００ｋｃａｌの脂肪を供給する食物の摂取を指す。

【００４６】

「食物と共に」という語句は、胃内で迅速に溶解および吸収されない十分な嵩および脂肪分を有する固形食を摂取する状態を指す。いくつかの実施形態では、食物は、朝食、昼食、または夕食などの食事である。

【００４７】

ピリミジンヌクレオシドの食物効果は、先行して報告されているテルビブジンの研究に基づいて予想されなかった。テルビブジンは、デオキシチミジン（β－Ｄ－２’－デオキシチミジン）の非天然エナンチオマーであるβ－Ｌ－２－デオキシチミジンであり、Ｂ型肝炎ウイルス感染の治療にＦＤＡ承認およびＥＭＡ承認された。研究発表は、テルビブジン（６００ｍｇの経口用量）を摂食状態および絶食状態で投与した場合にＣｍａｘ、Ｔｍａｘ、およびＡＵＣの値が同等であり、Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、ＡＵＣ（０－ｔ）、およびＡＵＣ（０－無限大）によって測定されるテルビブジンの吸収が経口投与直前の食物摂取によって変化しなかったことを報告した。［Ｚｈｏｕ　ＸＪ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００６　Ｍａｒ；４６（３）：２７５－８１］。

【００４８】

いくつかの実施形態では、ｄＣのＣｍａｘは、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約５０％から約１００％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＣのＣｍａｘは、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約５０％～

約１００％、約５０％～約９０％、約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９０％、約６０％～約８０％、約６０％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９０％、約７０％～約８０％、約８０％～約１００％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＣのＣｍａｘは、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、または少なくとも約１００％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＣのＣｍａｘは、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約７９％増加する。

【００４９】

いくつかの実施形態では、ｄＣのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約１１０％から約１６０％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＣのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約１１０％～約１６０％、約１１０％～約１５０％、約１１０％～約１４０％、約１１０％～約１３０％、約１１０％～約１２０％、約１２０％～約１６０％、約１２０％～約１５０％、約１２０％～約１４０％、約１２０％～約１３０％、約１３０％～約１６０％、約１３０％～約１５０％、約１３０％～約１４０％、約１４０％～約１６０％、約１４０％～約１５０％、または約１５０％～約１６０％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＣのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約１１０％、少なくとも約１２０％、少なくとも約１３０％、少なくとも約１４０％、少なくとも約１５０％、または少なくとも約１６０％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＣのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約１３７％増加する。

【００５０】

いくつかの実施形態では、ｄＴのＣｍａｘは、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約１０％から約６０％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＣのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約１０％～約６０％、約１０％～約５０％、約１０％～約４０％、約１０％～約３０％、約１０％～約２０％、約２０％～約６０％、約２０％～約５０％、約２０％～約４０％、約２０％～約３０％、約３０％～約６０％、約３０％～約５０％、約３０％～約４０％、約４０％～約６０％、約４０％～約５０％、または約５０％～約６０％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＴのＣｍａｘは、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、または少なくとも約６０％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＴのＣｍａｘは、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約２７％増加する。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ｄＴのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約５０％から約１００％増加する。いくつかの実施形態では、

ｄＴのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して約５０％～約１００％、約５０％～約９０％、約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９０％、約６０％～約８０％、約６０％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９０％、約７０％～約８０％、約８０％～約１００％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＴのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、または少なくとも約１００％増加する。いくつかの実施形態では、ｄＴのＡＵＣ$_{0-t}$は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを食物と共に投与したとき、デオキシシチジンおよびデオキシチミジンを絶食状態で投与した場合と比較して少なくとも約７４％増加する。

【００５２】

本発明の一態様は、ヌクレオシドの組み合わせが食物と共に投与される場合、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬を摂取しているヒト患者においてデオキシシチジンのバイオアベイラビリティを増加させる方法である。一実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食事と実質的に同時に投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食前３０分以内に投与される。いくつかの態様では、患者への投与は、食物の摂取と共に、または食物の摂取前３０分以下の範囲内（例えば、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、８、７、６、５、４、３、２または１分以内）に行われる。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食後２時間以内に投与される。いくつかの態様では、患者への投与は、食物の摂取の約１時間前～約２時間後、食物の摂取の約１時間前～約１．５時間後、食物の摂取の約１時間前～約１時間後、食物の摂取の約１時間前～約３０分後、食物の摂取の約３０分前～約２時間後、食物の摂取の約３０分前～約１．５時間後、食物の摂取の約３０分前～約１時間後、または食物の摂取の約３０分前～約３０分後に行われる。いくつかの態様では、患者への投与は、食物の摂取と共に、または食物の摂取の直後から前記摂取の１時間後までに（例えば、０分～１時間）行われる。

【００５３】

本発明の別の態様は、ヌクレオシドの組み合わせが食物と共に投与される場合、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬を摂取しているヒト患者においてデオキシシチジンの吸収速度を増加させる方法である。一実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食事と実質的に同時に投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食前３０分以内に投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食後２時間以内に投与される。一実施形態では、食事は、高脂肪で高カロリーの食事である。別の実施形態では、食事は、可能な限り多くの脂肪およびカロリー量を供給することを目的として、個々の患者の消化器の健康に適合される。

【００５４】

本発明の別の態様は、ヌクレオシドの組み合わせが食物と共に投与される場合、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬を摂取しているヒト患者においてデオキシチミジンのバイオアベイラビリティを増加させる方法である。一実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食事と実質的に同時に投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食前３０分以内に投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食後２時間以内に投与される。

【００５５】

本発明の別の態様は、経口投与を介して薬物を投与されている患者の経時的な血流中で

達成される薬物濃度によって測定される吸収速度および吸収量を増加させる方法であって、治療有効量のデオキシシチジンを食物と共に患者に投与することを含む方法を提供している。

【００５６】

本発明の別の態様は、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬で患者を治療し、治療薬を食物と共に投与することによって胃腸への副作用を軽減または排除する方法を提供している。一実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食事と実質的に同時に投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食前３０分以内に投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は、食後２時間以内に投与される。別の実施形態では、胃腸への副作用は、悪心、嘔吐、および下痢のうちの１つ以上である。

【００５７】

別の態様では、食物と共に投与するための用量範囲は、約５０ｍｇ／ｋｇ／日（すなわち、約５０ｍｇ／ｋｇ／日のｄＣおよび約５０ｍｇ／ｋｇ／日のｄＴ）～約５００ｍｇ／ｋｇ／日（すなわち、約５００ｍｇ／ｋｇ／日のｄＣおよび５００ｍｇ／ｋｇ／日のｄＴ）である。用量は、対象における効果を最適にするために調整することができる。例えば、デオキシヌクレオシドは、１００ｍｇ／ｋｇ／日で投与を開始し、次いで、対象の応答および忍容性に応じて、３０ｍｇ／ｋｇ／日から２００ｍｇ／ｋｇ／日、４００ｍｇ／ｋｇ／日、８００ｍｇ／ｋｇ／日、最大１０００ｍｇ／ｋｇ／日まで経時的に増加させることができる。一実施形態では、デオキシヌクレオシドを約２００ｍｇ／ｋｇ／日から６００ｍｇ／ｋｇ／日まで投与することができる。本発明の一実施形態では、１日用量は、ｄＣとｄＴの実質的に等しい混合物（等しい重量）の標的用量または維持用量４００ｍｇ／ｋｇ／日までであり、食物と共に投与され、任意選択で患者の用量の忍容性に基づいて減少する。さらなる実施形態では、用量は、好ましい１日用量の約３分の１で分割され、食物と共に１日３回（ＴＩＤ）投与される。また、対象を、胃腸不耐性、例えば、下痢などの任意の有害作用についてモニターすることができ、治療薬を食物と共に投与したときの改善についてもモニターすることができる。いくつかの実施形態では、１日１回分以上の用量を食物と共に投与する。いくつかの実施形態では、１日２回分以上の用量を食物と共に投与する。いくつかの実施形態では、１日３回分の用量を食物と共に投与する。いくつかの実施形態では、１日に３回分の用量を投与するとき、少なくとも１回分の用量は食物と共に投与される。いくつかの実施形態では、１日に３回分の用量を投与するとき、少なくとも２回分の用量は食物と共に投与される。いくつかの実施形態では、１日に３回分の用量を投与するとき、３回分の用量は食物と共に投与される。いくつかの実施形態では、１日１回分の用量を食物と共に投与する。いくつかの実施形態では、１日２回分の用量を食物と共に投与する。いくつかの実施形態では、１日３回分の用量を食物と共に投与する。

【００５８】

いくつかの実施形態では、ｄＣおよびｄＴの１日当たりの総用量は、等しい重量部のｄＣおよびｄＴを含む。いくつかの実施形態では、等しい重量部のｄＣおよびｄＴを含有するｄＣおよびｄＴの総合重量の１日当たりの総用量は、約５０ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ～約８００ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ～約６００ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ～約４００ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約８００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約６００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約４００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約８００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約６００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約４００ｍｇ／ｋｇ、約４００ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ、約４００ｍｇ／ｋｇ～約８００ｍｇ／ｋｇ、約４００ｍｇ／ｋｇ～約６００ｍｇ／ｋ

ｇ、約４００ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、約５００ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ、約５００ｍｇ／ｋｇ～約８００ｍｇ／ｋｇ、約５００ｍｇ／ｋｇ～約６００ｍｇ／ｋｇ、約６００ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ、約６００ｍｇ／ｋｇ～約８００ｍｇ／ｋｇ、または約８００ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇである。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ｄＣおよびｄＴの１日当たりの総用量は、３つの別々の用量に等しく分割され、各用量のｄＣおよびｄＴが２４時間にわたって別々に投与される。いくつかの実施形態では、別々の各用量は等しい重量部のｄＣおよびｄＴを含み、ｄＣおよびｄＴは別々に、しかし実質的に同時に投与される。いくつかの実施形態では、各用量は等しい重量部のｄＣおよびｄＴを含み、ｄＣおよびｄＴは投与前に合わせられる。いくつかの実施形態では、各用量は等しい重量部のｄＣおよびｄＴを含み、ｄＣおよびｄＴは、単一のパケットで一定用量の組合せ医薬組成物として合わせられる。

【００６０】

いくつかの実施形態では、１日当たりの総用量は、３つの別々の用量のｄＣおよびｄＴを含み、各用量は２４時間の期間中の異なる時間に投与され、各用量は等しい重量部のｄＣおよびｄＴを含む。いくつかの実施形態では、各用量は、ｄＣおよびｄＴが等しい重量部であるｄＣおよびｄＴの総合重量として含み、約１５ｍｇ／ｋｇ～約３３０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約２６０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約１３３ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約３３ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ～約３３０ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ～約２６０ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ～約１３３ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約３３０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約２６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１３３ｍｇ／ｋｇ、約１３３ｍｇ／ｋｇ～約３３０ｍｇ／ｋｇ、約１３３ｍｇ／ｋｇ～約２６０ｍｇ／ｋｇ、約１３３ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１３３ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約３３０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約２６０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約３３０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約２６０ｍｇ／ｋｇ、または約２６０ｍｇ／ｋｇ～約３３０ｍｇ／ｋｇであり、３回分の用量が２４時間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、各用量は、ｄＣおよびｄＴが等しい重量部であるｄＣおよびｄＴの総合重量として含み、約３３０ｍｇ／ｋｇ、約２６０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１３３ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、または約１５ｍｇ／ｋｇであり、３回分の用量が２４時間にわたって投与される。

【００６１】

一態様では、ＭＤＳの患者に対する治療の有効性は、１日当たりの標的用量のｄＣおよびｄＴを食物と共に投与することによって増加する。

【００６２】

別の態様では、各ヌクレオシドの用量範囲は、食物と共に投与したときのデオキシヌクレオシドのバイオアベイラビリティの増加を考慮して減少させることができる。一実施形態では、デオキシヌクレオシドの１日用量の減少は、胃腸不耐性を低下させる。別の態様では、各ヌクレオシドの投与量は、食物と共に投与したときのデオキシヌクレオシドのバイオアベイラビリティの増加を考慮して減少させることができる。

【００６３】

投与経路

一実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬は経口投与される。別の実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシチミジン治療薬を水または分泌液に溶解して経口投与用の溶液を得る。一実施形態では、溶液は、様々な用量を測定し、医薬品溶液の用量を送達するのに有用なシリンジまたは目盛り付きピペットであり得る分注装

置を介して投与される。一実施形態では、分注装置は、一定量の医薬品溶液を分注することができる定量投与装置として使用される。一実施形態では、デオキシシチジンおよびデオキシシチミジン治療薬は、栄養管によって投与される。いくつかの実施形態では、栄養管は、経鼻胃栄養管または経腸栄養管である。

【００６４】

剤形／投与頻度

ＭＴ１６２１臨床開発プログラムでは、２つの製剤が検討された。第１の製剤は、別々のパケットで供給されるｄＣおよびｄＴからなり、これらは投与前に合わせられる。第２の製剤は、ＭＴ１６２１治療薬が臨床試験のために供給される製剤であり、単一のパケットで供給される一定用量のｄＣとｄＴの組み合わせからなる。臨床開発プログラムにおける薬物動態（ＰＫ）の考慮事項には、３分割された用量／日の投与頻度、ｄＣおよびｄＴの吸収速度および吸収量、ＰＫおよび忍容性に対する食物の効果、両方の製剤の用量比例性、ならびに腎クリアランスが含まれる。

【実施例】

【００６５】

例１．ＭＴ１６２１の安全性、忍容性、ＰＫ、および食物効果を評価するために設計された、成人の健康な対象における非盲検の、固定順序法による単回漸増投与試験

第Ｉ相試験は、ＭＴ１６２１（ｄＣおよびｄＴ）の安全性、忍容性、ＰＫ、および食物効果を評価するために設計された、成人の健康な対象における非盲検の、固定順序法による単回漸増投与試験として実施した。ＭＴ１６２１のＰＫを評価するために、組み合わせを３つの異なる用量で投与した。処置Ａは、絶食状態の健康な男性および女性対象における用量４３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、用量４３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび用量４３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ（それぞれ、１日用量１３０ｍｇ／ｋｇ（１日３回［ＴＩＤ］に分割）の１回分にほぼ等しい））であり、処置Ｂは、絶食状態の健康な男性および女性対象における用量８６．７ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、用量８６．７ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび用量８６．７ｍｇ／ｋｇのｄＴ（それぞれ、１日用量２６０ｍｇ／ｋｇ（ＴＩＤに分割）の１回分にほぼ等しい））であり、処置Ｃは、絶食状態の健康な男性および女性対象における用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ（それぞれ、１日用量４００ｍｇ／ｋｇ（ＴＩＤに分割）にほぼ等しい））であった。加えて、処置Ｄは、ＭＴ１６２１の単回投与ＰＫに対する高脂肪食の影響を決定するための、摂食状態の健康な男性および女性対象における用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（すなわち、用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＣおよび用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのｄＴ（それぞれ、１日用量４００ｍｇ／ｋｇ（ＴＩＤに分割）にほぼ等しい）であった。

【００６６】

非盲検の固定順序法による単回投与の用量漸増および食物効果の第Ｉ相試験の方法。十四（１４）名の健康な成人の男性および女性対象を、男性対象と女性対象との間でほぼ等しい分布（各性別、少なくとも４０％）で登録した。

【００６７】

対象のスクリーニングは、第１の投与前２８日以内に行われた。

【００６８】

各期間の１日目に、対象は、パートＡで、３つの期間にわたる漸増単回投与として絶食状態で３分の１の用量レベルのＭＴ１６２１を摂取し（期間１、２および３それぞれにおける処置Ａ、ＢおよびＣ）、パートＢにおいて摂食状態で最高用量を摂取した（期間４における処置Ｄ）。パートＡ（期間１～３）を完了した１４名の対象のうち４名は、最初の拘束中にパートＢ（期間４における処置Ｄ）を完了することができなかった。次いで、これらの対象は臨床部門に戻され、パートＢ（期間４における処置Ｄ）を完了するために試験を継続し、４名の対象のうち２名がパートＢを完了した。

【００６９】

各処置は、血漿および尿ＰＫ中のｄＣおよびｄＴを決定するための投与前および投与後

４８時間までの血液および尿ＰＫサンプリング、ならびにＰＤバイオマーカーのための血液の可能な将来の分析によって評価した。

【００７０】

次の用量レベル（すなわち、次の期間）への用量漸増は、前の用量レベルで十分な安全性および忍容性が実証されて次の用量レベルに進むことが可能になったと判断されるまで行われなかった。

【００７１】

各処置間で薬物投与なしの少なくとも２日間のウォッシュアウト期間が維持された。十四名の対象が試験に登録され、１２名の対象が試験を完了した。１４名の対象からのデータは、期間１、２、および３のＰＫ分析に含まれ、１２名の対象からのデータは、期間４のＰＫ分析に含まれた。

【００７２】

例１で投与された被験薬は、溶液用の０．５ｇのｄＣおよび０．５ｇのｄＴ粉末であり、分泌液または水中で再構成させた。

【００７３】

一定量の水または分泌液で再構成させた後、溶液を測定容積で投与して、試験Ａ、Ｂ、ＣおよびＤで指定された量を得た。

【００７４】

開発中の医薬品中の活性成分および賦形剤は、表１に示す通りである。

【００７５】

標的１日用量を供給し、１日１回水または分泌液に溶解されるパケットと、分割用量に必要とされるｍｇ／ｋｇに対応する容積とは、複数回投与のために休薬される。

【表１】

表１

成分		（混合小袋当たりのmg）	組成
2’ーデオキシシチジン	原薬	2000.00	48.25
2’ーデオキシチミジン	原薬	2000.00	48.25
シリカコロイド状無水物（Aerosil 200）	流動促進剤	124.352	3.00
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	20.725	0.50
合計:		4145.08	100.0

【００７６】

処置Ａ、Ｂ、およびＣでは、一晩の絶食後、１日目の時間０で、処置Ｄでは、標準とされた高脂肪の朝食（卵、ベーコン、およびバターを塗ったトーストを含んでいた）の摂食後５分以内に、ＭＴ１６２１を経口投与した。

【００７７】

薬物動態：

血漿中ｄＣおよびｄＴ濃度を決定するための血液試料を、投与前（０時間）ならびに被験薬投与の０．２５、０．５、１、１．５、２、３、４、５、６、８、１２、２４および４８後、各期間の１日目に採取した。期間４では、血液を４８時間ＰＫ試料のために採取し、期間１～３の場合、４８時間ＰＫ試料を、次の期間の投与前ＰＫ試料と同時に採取し、したがって両方のＰＫ時点に対して１つのみの試料を採取した。期間１～３がＰＫのために最長２４時間までのサンプリングを使用したのに対し、期間４は完全４８時間プロファイルを使用したことを指摘すべきである。

【００７８】

ｄＣおよびｄＴ濃度を決定するための尿試料を、投与前（投与の２時間前まで）ならびに投与から０～４時間後、４～８時間後、８～１２時間後、１２～２４時間後、および２４～４８時間後に採取した。

【００７９】

血漿中ｄＣおよびｄＴに関する以下の非コンパートメントＰＫパラメータ：時間ゼロから最後に観察／測定された非ゼロ濃度までの曲線下面積（ＡＵＣ０－ｔ）、時間ゼロから無限大まで外挿された濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ０－ｉｎｆ）、投与間隔ごとの濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣｔａｕ）、最高観察濃度（Ｃｍａｘ）、Ｃｍａｘに到達するまでの時間（Ｔｍａｘ）、単位時間当たりに消失される薬物の割合を表す見掛けの終末相消失速度定数（Ｋｅｌ）、血漿中薬物の見掛けの終末消失相半減期（ｔ１／２）、血管外投与後の見掛けの全血漿クリアランス（ＣＬ／Ｆ）、および血管外投与後の終末消失相の間の分布の見掛け容積（Ｖｚ／Ｆ）が決定された。

【００８０】

以下の尿中ＰＫパラメータ：採尿間隔ごとの尿中薬物濃度（Ｃｕｒ）、全採尿間隔にわたって採取された尿の容積（Ｖｕｒ）、尿中排泄された未変化体の量（Ａｅ）、尿中排泄された未変化体の累積量（Ａｅ、Ｃｕｍ）、尿中に排泄された用量の割合（パーセンテージ）（ｆｅ）、および尿中排泄された累積量と血漿曲線下面積との比として計算された腎クリアランス（ＣＬｒ）が、ｄＣおよびｄＴに関して提示された。

【００８１】

ＰＫパラメータの計算のために、大部分の対象が測定可能な投与前（内因性ベースライン）濃度を示す場合、定量下限値未満（ＢＬＱ）の生の（未調整の）血漿中ｄＣおよびｄＴ濃度を、ＰＫプロファイル全体を通してアッセイの定量限界値（ＬＯＱ）の１／２に設定した。すべての対象が測定可能な投与前（内因性ベースライン）濃度を有していたため、Ｋｅｌおよび関連するＰＫパラメータは、未調整データに対して計算しなかった。

【００８２】

血漿薬物動態パラメータのベースライン調整の方法

各用量レベル（各処置期間）のための投与前の血液試料は、用量レベル間の十分なウォッシュアウトの確認として役立ち、内因性ｄＣおよびｄＴの量を決定するためにも使用した。各対象は、３つの投与前試料（－２、－１、および－０．２５［－０．５８３］時間）を有していた。ベースライン調整を、それらの投与前の値の大きさに関係なく、すべての対象において行った。ｄＣおよびｄＴの予想される短いＴ１／２を考慮すると、この単回投与試験では、外因性ＭＴ１６２１投与からの持ち越し効果は予想されなかった。

【００８３】

ベースライン調整は、調整ＰＫパラメータを計算する前に、各投与後の血漿中ｄＣおよびｄＴ濃度から処置期間ごとの各対象における算術平均ベースライン（３つすべての投与前濃度の平均）を減算することによって行った。これは、対象ごとおよび期間ごとに行われた。ベースライン調整後のすべての負の値をゼロに設定した。

【００８４】

生物分析手順

血漿：ｄＣおよびｄＴを、有効な高速液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）法を用いて定量化した。ｄＣおよびｄＴは、単一固相抽出法によって血漿試料から抽出された。ｄＣについては、Ｓｙｎｅｏｓ　Ｈｅａｌｔｈ高速液体クロマト

グラフィー（ＨＰＬＣ）法ＴＭ．２５４１を使用して、抽出物を１回注入し、ｄＴについては、Ｓｙｎｅｏｓ　Ｈｅａｌｔｈ　ＨＰＬＣ法ＴＭ．２５４７を使用して再度注入した。ヒト血漿中のｄＣおよびｄＴを決定するための２つの方法は、生物学的分析法の検証に関する２０１８　ＦＤＡガイダンスおよび２０１１　ＥＭＡガイダンスに従って検証された。これらの方法は、それぞれ、内部標準物質（ＩＳ）として［１５Ｎ３］－デオキシシチジンおよび［Ｄ３］－デオキシチミジンを使用して、陽イオンモードでの液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析（ＬＣ／ＥＳＩ／ＭＳ／ＭＳ）による、安定化エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2ＥＤＴＡ）で処置されたヒト血漿の各分析物についての０．５００から２００ｎｇ／ｍＬの範囲にわたるｄＣおよびｄＴの定量化（０．２００ｍＬのテトラヒドロウリジンおよびクエン酸ナトリウム中０．５ｎｇ／ｍＬの定量下限［ＬＬＯＱ］）に許容される感受性、選択性、精度および正確度を実証する。

【００８５】

統計的方法：

ｄＣおよびｄＴの血漿中濃度および尿中濃度を列挙し、ＰＫ集団群の全対象についての処置および時点ごとに要約した。標本サイズ（Ｎ）、算術平均（Ｍｅａｎ）、標準偏差（ＳＤ）、変動係数（ＣＶ％）、最小値（Ｍｉｎ）、中央値、最大値（Ｍａｘ）、幾何平均（ＧＭ）、および幾何ＣＶ％（ＧＭＣＶ［％］）を含む要約統計量を、すべての公称濃度時点およびＰＫパラメータについて計算した。

【００８６】

食物効果の評価は、試験を完了した対象または一対比較に十分なデータを有していた対象からのデータのみに対して実施した。

【００８７】

分散分析（ＡＮＯＶＡ）を、元の血漿中ｄＣおよびｄＴ濃度ならびにベースライン調整した血漿中ｄＣおよびｄＴ濃度についての自然対数（ｌｎ）変換された血漿中ＰＫパラメータＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘに対して実施した。

【００８８】

ＡＮＯＶＡモデルは、母数効果としての食餌条件（絶食、摂食）および変量効果としての対象を含んでいた。各ＡＮＯＶＡは、最小二乗平均値（ＬＳＭ）、レジメンＬＳＭ間の差、およびこの差に関連する標準誤差の計算を含んでいた。

【００８９】

ＬＳＭの比は、絶食状態に対する自然対数変換についての分析からのＬＳＭの冪乗を使用して計算した。

【００９０】

用量比例性を、単回分用量（絶食状態での処置Ａ、Ｂ、およびＣ）の投与後の元のおよびベースライン調整した血漿中ｄＣおよびｄＴ、ＡＵＣ０－ｉｎｆ、ＡＵＣ０－ｔ、ならびにＣｍａｘパラメータについて評価した。

【００９１】

ＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘ。これらの比を、絶食状態に対するパーセンテージ（すなわち、処置Ｄ／処置Ｃ）として表した。

【００９２】

２つの片側検定と一致して、比の９０％信頼区間（ＣＩ）は、ｌｎ変換したＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘの分析から得られたレジメンＬＳＭ間の差について得られたＣＩの冪乗によって導出された。ＣＩは、絶食状態に対するパーセンテージとして表した。

【００９３】

用量比例性を、単回分用量（絶食状態での処置Ａ、Ｂ、およびＣ）の投与後の元のおよびベースライン調整した血漿中ｄＣおよびｄＴ、ＡＵＣ０－ｉｎｆ、ＡＵＣ０－ｔ、ならびにＣｍａｘパラメータについて評価した。

【００９４】

食物効果の評価

食物効果の評価は、試験を完了した対象または一対比較に十分なデータを有していた対象からのデータのみに対して実施した。

【００９５】

分散分析（ＡＮＯＶＡ）を、ベースライン補正した自然対数（ｌｎ）変換血漿中ＰＫパラメータＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘに対して実施した。ＡＮＯＶＡモデルは、母数効果としての食餌レジメン（絶食、摂食）および変量効果としての対象を含んでいた。各ＡＮＯＶＡは、最小二乗平均値（「ＬＳＭ」）、レジメンＬＳＭ間の差、およびこの差に関連する標準誤差の計算を含んでいた。

【００９６】

ＬＳＭの比は、ｌｎ変換されたＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘに対する分析からのＬＳＭの冪乗を使用して計算した。これらの比を、絶食状態に対するパーセンテージ（すなわち、処置Ｄ／処置Ｃ）として表した。

【００９７】

２つの片側検定と一致して、比の９０％信頼区間（ＣＩ）は、ｌｎ変換したＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘの分析から得られたレジメンＬＳＭ間の差について得られたＣＩの冪乗によって導出された。ＣＩを、絶食状態に対するパーセンテージ（すなわち、処置Ｄ／処置Ｃ）として表した。

【００９８】

ベースライン調整が適切であった場合（すなわち、投与前のｄＣおよびｄＴ濃度がほとんどの対象において測定可能であった場合）、この分析をベースライン調整ＰＫパラメータＡＵＣ０－ｔ、ＡＵＣ０－ｉｎｆ、およびＣｍａｘに対しても実施した。

【００９９】

用量比例分析

用量比例性を、単回分用量（絶食状態での処置Ａ、Ｂ、およびＣ）の投与後の元のおよびベースライン補正した血漿中ｄＣおよびｄＴ、ＡＵＣ０－ｔ、ならびにＣｍａｘパラメータについて評価した。用量比例性を評価するために、線形回帰およびパワーモデルアプローチを使用した。

【０１００】

先ず、一次（β１）および二次（β２）効果項の両方を含む回帰：

Ｙ＝α＋β１＊用量＋β２＊用量２＋ε

（式中、Ｙは、ＰＫパラメータＡＵＣ０－ｔ、ＡＵＣ０－ｉｎｆ、およびＣｍａｘの自然対数を表し、εは、独立変数の測定誤差を説明する）

を用いて、ＰＫパラメータＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘと用量との間の直線関係をフィッティングした。β２またはαがゼロから逸脱している場合、用量比例性を示さなかった。β２がゼロと有意に異ならない場合、線形回帰は以下のように簡易化された：

Ｙ＝α＋β＊用量＋ε

【０１０１】

勾配βは、用量と用量依存性ＰＫパラメータとの間の用量比例性を測定した。用量比例性は、β＝１を要した。

【０１０２】

したがって、第２のステップとして、ｌｎ変換されたＰＫパラメータに対応する勾配βの９５％ＣＩを計算した。９５％ＣＩが用量依存性パラメータ（ＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘ）に対して１の値を含んでいた場合、用量比例性が確立された。

【０１０３】

ベースライン調整が行われたため（すなわち、投与前のｄＣおよびｄＴ濃度がほとんどの対象において測定可能であったため）、この分析をベースライン調整ＰＫパラメータＡＵＣ０－ｔおよびＣｍａｘに対しても実施した。

【表２－１】

表２．絶食状態での４３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（Ａ）、絶食状態での８６．７ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（Ｂ）、絶食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（Ｃ）、および摂食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１の単回投与後のベースライン調整した血漿中ｄＣ薬物動態パラメータの要約－パート２（ＰＫ評価可能な集団）

薬物動態パラメータ	A	B	C	D
AUC0-4 (ng*hr/mL)	7.840 (78.5) [n=14]	10.31 (60.6) [n=14]	17.15 (73.3) [n=14]	31.66 (68.8) [n=14]
AUC0-6 (ng*hr/mL)	9.580 (86.8) [n=14]	12.79 (60.0) [n=14]	21.10 (78.0) [n=14]	48.16 (73.0) [n=14]
AUC0-t (ng*hr/mL)	13.49 (94.1) [n=14]	23.23 (66.7) [n=14]	30.79 (76.5) [n=14]	73.03 (71.7) [n=14]
AUC0-48 (ng*hr/mL)	19.57 (82.2) [n=6]	29.43 (51.7) [n=9]	53.14 (61.1) [n=5]	55.80 (57.6) [n=9]
AUC0-inf (ng*hr/mL)	48.38 (73.8) [n=3]	26.62 (94.0) [n=5]	22.52 (34.6) [n=4]	137.9 (57.7) [n=2]
AUC%extrap (%)	11.36 ± 8.5281 [n=3]	12.46 ± 13.194 [n=5]	1.152 ± 1.0948 [n=4]	3.567 ± 5.0087 [n=2]

【表２－２】

Cmax (ng/mL)	3.527 (83.1) [n=14]	4.675 (65.9) [n=14]	7.168 (73.0) [n=14]	12.82 (77.9) [n=14]
Tmax (hr)	1.249 (0.25, 3.00) [n=14]	1.510 (0.26, 4.00) [n=14]	1.257 (0.50, 3.00) [n=14]	2.016 (0.51, 6.00) [n=14]
Kel (1/hr)	0.1280 ± 0.12759 [n=3]	0.2030 ± 0.19382 [n=5]	0.4884 ± 0.45579 [n=4]	0.7971 ± 0.38688 [n=2]
t½ (hr)	10.278 ± 8.1960 [n=3]	8.624 ± 8.6836 [n=5]	2.671 ± 1.9783 [n=4]	0.986 ± 0.4784 [n=2]
CL/F (L/hr/kg)	1033 ± 669.41 [n=3]	4184 ± 3366.0 [n=5]	6167 ± 1978.3 [n=4]	1037 ± 530.76 [n=2]
Vz/F (L/kg)	10330 ± 3402.8 [n=3]	38260 ± 32282 [n=5]	19790 ± 11151 [n=4]	1657 ± 1470.4 [n=2]

処置Ａ：（用量４３．３ｍｇ／ｋｇ）、１日目の０時間、一晩の絶食後

処置Ｂ：（用量８６．７ｍｇ／ｋｇ）、１日目の０時間、一晩の絶食後

処置Ｃ：（用量１３３．３ｍｇ／ｋｇ）、１日目の０時間、一晩の絶食後

処置Ｄ：用量（１３３．３ｍｇ／ｋｇ）、標準的な高脂肪の朝食を摂取してから５分以内、１日目の０時間

ＡＵＣおよびＣｍａｘは、幾何平均（幾何変動係数％（ＣＶ％））として提示される。

Ｔｍａｘは、中央値（最小値、最大値）として提示される。

他のパラメータは、算術平均±ＳＤとして提示される。

【表３－１】

表３．絶食状態での４３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（Ａ）、絶食状態での８６．７ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（Ｂ）、絶食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（Ｃ）、および摂食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１（Ｄ）の単回投与後のベースライン調整した血漿中ｄＴ薬物動態パラメータの要約－パート２（ＰＫ評価可能な集団）

薬物動態パラメータ	A	B	C	D
AUC0-4 (ng*hr/mL)	8.780 (142.5) [n=13]	21.03 (172.1) [n=14]	53.13 (168.0) [n=14]	74.39 (124.0) [n=14]
AUC0-6 (ng*hr/mL)	11.12 (122.2) [n=12]	23.15 (159.9) [n=14]	60.59 (166.3) [n=14]	118.7 (126.8) [n=14]

【表３－２】

AUC0-t (ng*hr/mL)	12.56 (124.9) [n=13]	31.71 (126.6) [n=14]	91.15 (94.1) [n=14]	158.9 (101.4) [n=14]
AUC0-48 (ng*hr/mL)	18.19 (102.9) [n=7]	82.09 (46.5) [n=2]	113.5 (31.4) [n=2]	140.8 (72.6) [n=5]
AUC0-inf (ng*hr/mL)	3.556 (NC) [n=1]	67.15 (51.2) [n=3]	144.1 (6.9) [n=3]	149.4 (135.7) [n=5]
AUC%extrap (%)	46.24 ± NC [n=1]	6.481 ± 5.9830 [n=3]	1.954 ± 1.6169 [n=3]	1.244 ± 1.1349 [n=5]
Cmax (ng/mL)	6.190 (107.8) [n=13]	14.18 (156.9) [n=14]	31.50 (119.6) [n=14]	40.13 (102.9) [n=14]
Tmax (hr)	0.516 (0.50, 2.00) [n=13]	1.059 (0.26, 2.05) [n=14]	1.255 (1.00, 12.02) [n=14]	4.001 (1.50, 8.00) [n=14]
Kel (1/hr)	0.1569 ± NC [n=1]	0.09320 ± 0.072046 [n=3]	0.09785 ± 0.060940 [n=3]	0.2445 ± 0.28626 [n=5]
t½ (hr)	4.417 ± NC [n=1]	10.420 ± 5.9502 [n=3]	8.755 ± 4.0359 [n=3]	5.349 ± 3.1148 [n=5]
CL/F (L/hr/kg)	12180 ± NC [n=1]	1384 ± 562.78 [n=3]	926.5 ± 63.855 [n=3]	1390 ± 1575.7 [n=5]
Vz/F (L/kg)	77600 ± NC [n=1]	23970 ± 18329 [n=3]	11920 ± 5975.6 [n=3]	6222 ± 2876.0 [n=5]

処置Ａ：（用量４３．３ｍｇ／ｋｇ）、１日目の０時間、一晩の絶食後

処置Ｂ：（用量８６．７ｍｇ／ｋｇ）、１日目の０時間、一晩の絶食後

処置Ｃ：（用量１３３．３ｍｇ／ｋｇ）、１日目の０時間、一晩の絶食後

処置Ｄ：用量１３３．３ｍｇ／ｋｇ）、標準的な高脂肪の朝食を摂取してから５分以内、１日目の０時間

ＮＣ＝算出せず

ＡＵＣおよびＣｍａｘは、幾何平均（幾何変動係数％（ＣＶ％））として提示される。

Ｔｍａｘは、中央値（最小値、最大値）として提示される。

他のパラメータは、算術平均±ＳＤとして提示される。

【表４】

表４．ベースライン調整した血漿中ｄＣ薬物動態パラメータの統計的比較：摂食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１対絶食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１－パート２（ＰＫ集団）

	摂食状態での133. 3mg／kgのMT1621（試験）		絶食状態での133. 3mg／kgのMT1621（参照）				
パラメータ	幾何LSM	n	幾何LSM	n	GMR (%)	90%信頼区間	対象内CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	73.03	14	30.79	14	237.18	182.93 - 307.51	42.5
Cmax (ng/mL)	12.82	14	7.168	14	178.88	142.21 - 224.99	37.2

処置Ｄ：用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１、標準的な高脂肪の朝食を摂取してから５分以内、１日目の０時間（試験）

処置Ｃ：用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１、１日目の０時間、一晩の絶食後（参照）

分析前にパラメータを１ｎ変換した。

幾何最小二乗平均比（ＬＳＭ）は、ＡＮＯＶＡからＬＳＭを冪乗することによって計算される。

幾何平均比（ＧＭＲ）＝１００＊（試験／参照）

対象内ＣＶ％を、１００＊平方根（ｅｘｐ［ＭＳＥ］－１）（式中、ＭＳＥ＝ＡＮＯＶＡからの残差分散）として計算した。

【表５】

表５．ベースライン調整した血漿中ｄＴ薬物動態パラメータの統計的比較：摂食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１対絶食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１－パート２（ＰＫ集団）

	摂食状態での133.3mg／kgのMT1621（試験）		絶食状態での133.3mg／kgのMT1621（参照）				
パラメータ	幾何LSM	n	幾何LSM	n	GMR (%)	90%信頼区間	対象内CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	158.9	14	91.15	14	174.38	135.73 - 224.03	40.9
Cmax (ng/mL)	40.13	14	31.50	14	127.39	99.16 - 163.65	40.9

処置Ｄ：用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１、標準的な高脂肪の朝食を摂取してから５分以内、１日目の０時間（試験）

処置Ｃ：用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１、１日目の０時間、一晩の絶食後（参照）。分析前にパラメータを１ｎ変換した。

幾何最小二乗平均比（ＬＳＭ）は、ＡＮＯＶＡからＬＳＭを冪乗することによって計算される。

幾何平均比（ＧＭＲ）＝１００＊（試験／参照）

対象内ＣＶ％を、１００＊平方根（ｅｘｐ［ＭＳＥ］－１）（式中、ＭＳＥ＝ＡＮＯＶＡからの残差分散）として計算した。

【０１０４】

この試験からの薬物動態の結果は、ＭＴ１６２１が体循環に吸収されたことを示し、より具体的には、最高ｄＣおよびｄＴ血漿中濃度（Ｃｍａｘ）が、絶食状態での１．０～１．２５時間の中央値（Ｔｍａｘ）および１．０時間（Ｔｍａｘ）、ならびに摂食状態での１．０および３．０で達成されたことを示した。ｄＣの幾何平均消失半減期の値は、４３．３ｍｇ／ｋｇ、８６．７ｍｇ／ｋｇ、および１３３．３ｍｇ／ｋｇの用量レベルで、それぞれ、２．１６時間、１．４４時間、および３．０１時間であった。ＰＫ変動は高く、ｄＣおよびｄＴの両方で＞３０％であった。ベースライン補正されたｄＣ　Ｃｍａｘは、３つの絶食時用量レベルにわたって、用量比例より低い割合で増加した。ｄＣの総曝露量（ＡＵＣ０－ｔおよびＡＵＣ０－ｉｎｆによって測定）は、用量比例より低い割合で増加した。

【０１０５】

ＭＴ１６２１投与後のｄＣおよびｄＴへの血漿曝露は、内因性（ベースライン）濃度と比較して、３つすべての用量レベルで一貫して高かった。この試験は、ＭＴ１６２１の単

回投与後のｄＣおよびｄＴの全身曝露の有意な増加を実証している。
【０１０６】
摂食状態での１３３．３ｍｇ／ｋｇのＭＴ１６２１の投与は、絶食状態と比較して、血漿中ｄＣでは、ベースライン調整ＣｍａｘおよびＡＵＣをそれぞれ７９％および１３７％増加し、血漿中ｄＴでは、それぞれ２７％および７４％増加し、ＭＴ１６２１に対して有意な食物効果を示した。
【０１０７】
血漿中ｄＣの用量比例性分析は、ＡＵＣが用量に比例しているように見えた（勾配［ｂ］の９５％ＣＩは１を含んでいた）が、Ｃｍａｘはそうではなかったことを示した。血漿中ｄＴの用量比例性分析結果は、ＡＵＣおよびＣｍａｘのいずれも用量比例性でなかったことを示した。
【０１０８】
例２．ＴＫ２欠損を有する試験参加者におけるＭＴ１６２１の非盲検の安全性および有効性試験
第ＩＩ相試験は、ＭＴ１６２１の安全性、忍容性、およびＰＫを評価するように設計された、ＴＫ２ｄを有する参加者におけるＭＴ１６２１（一定用量のｄＣとｄＴとの組み合わせを単一のパケットで供給）による非盲検継続治療として実施された。試験には、４７名の参加者が登録された。登録後、参加者は、現在の化学グレードの２’－デオキシシチジン一リン酸／２’－デオキシチミジン一リン酸（ｄＣＭＰ／ｄＴＭＰ）からデオキシシチジンおよびデオキシチミジンに移行した、またはデオキシシチジンおよびデオキシチミジンの使用を継続した。登録時に、４００ｍｇ／ｋｇ／日の安定維持用量にあった参加者を、同じ用量のデオキシシチジンおよびデオキシチミジンで１日３回（ＴＩＤ）処置した。総用量＜４００ｍｇ／ｋｇ／日にあった試験参加者は、どれが参加者の先の投与量に最も近いかに応じて、２６０ｍｇ／ｋｇ／日（１３０ｍｇ／ｋｇ／日のデオキシシチジンおよび１３０ｍｇ／ｋｇ／日のデオキシチミジン）ＴＩＤ、５２０ｍｇ／ｋｇ／日（２６０ｍｇ／ｋｇ／日のデオキシシチジンおよび２６０ｍｇ／ｋｇ／日のデオキシチミジン）ＴＩＤ、または８００ｍｇ／ｋｇ／日（４００ｍｇ／ｋｇ／日のデオキシシチジンおよび４００ｍｇ／ｋｇ／日のデオキシチミジン）ＴＩＤのいずれかに移行した。
【０１０９】
ベースラインにおける参加者の重要な共変量の要約統計量：
【０１１０】
年齢（歳）；Ｎ＝４７；平均（ＳＤ）＝１８．４（１８．７）；中央値（最小値、最大値）＝９．９０（０．９０、７５．６）；
【０１１１】
体重（ｋｇ）：Ｎ＝４７；平均（ＳＤ）＝３７．０（２２．６）；中央値（最小値、最大値）＝３１．５（６．００、９９．５）；
【０１１２】
絶対ｅＧＦＲ（ｍＬ／ｍｉｎ）：Ｎ＝４６；平均（ＳＤ）＝２８５（１２４）；中央値（最小値、最大値）＝２４８（１１１、６０６）；
【０１１３】
クレアチニンクリアランス（ｍＬ／ｍｉｎ）：Ｎ＝４７；平均（ＳＤ）＝２０３（１２０）；中央値（最小値、最大値）＝１７３（４２．９、５６１）；
【０１１４】
性別：男性＝２７（５７．４％）；女性＝２０（４２．６％）；および
【０１１５】
民族性：不明＝０（０％）；ヒスパニック系またはラテン系＝１４（２９．８％）；非ヒスパニック系またはラテン系＝３３（７０．２％）。
【０１１６】
デオキシシチジンおよびデオキシチミジン投与の初期プロトコルは、参加者が食物に関係なく医薬品を摂取することであった。その上、試験は、参加者が１日用量を摂取した時

およびＰＫサンプリング日に、参加者の食餌状況を注意深く記録しなかった。プログラムの後半で、予想されていなかったＰＫに対する食物効果が認められたとき、プロトコルが修正されて、参加者に医薬品を食物と共に摂取するように指示した。その時点までに、計画されたＰＫ試料が大部分の参加者において採取されていた。試験１日目の後、合計３つの血液試料を各個体から採取し、ｄＣ血漿中濃度を測定した。少量のＰＫ血液サンプリングおよびＰＤエンドポイント収集を以下のスケジュールに従って行った：１ヶ月目、投与の０．５、１、２、または３時間後にサンプリングし、３ヶ月目、投与の８、１０、１２、または１４時間後にサンプリングした。サンプリング中、投与１時間前から投与２時間後までに食物が摂取されたかを確認した。また、定量下限値（ＬＬＯＱ）は、ｄＣおよびｄＴの両方とも０．５ｎｇ／ｍＬであった。

【０１１７】

ＰＫパラメータの計算のために、定量下限値未満（ＢＬＱ）の生の（未調整の）血漿中ｄＣおよびｄＴ濃度を、アッセイの定量限界値（ＬＯＱ）の１／２に設定した。試験が投与前の血漿をサンプリングしなかったため、参加者の血漿中濃度をベースラインに調整することができなかった。すべての参加者が測定可能な投与前の濃度を有していたため、Ｋｅｌおよび関連するＰＫパラメータは、未調整データに対して計算されなかった。

【０１１８】

ＰＫデータの分析は、健常被験者（ＨＶ）における３つの第Ｉ相試験と、ＴＫ２ｄを有する成人および小児の両方の試験参加者を含む２つの非盲検の第ＩＩ相試験と、を含む５つの試験（例１および２に記載されるものを含む）から統合された。４４名の健康な試験参加者、１６名の腎機能障害（中等度または重度）を有する試験参加者、および５９名のＴＫ２ｄを有する参加者（０．９～７５．６歳の参加者を含む）からなる合計１１９名の試験参加者が含まれていた。

【０１１９】

統合集団ＰＫ分析により、摂食状態が、ＴＫ２欠損の参加者を含めて、ｄＣのＰＫの統計学的に有意な共変量であったことが確認された。表６は、ＴＫ２欠損の参加者のデータを含むすべてのｄＣのＰＫデータの分析を反映している。ｄＣの経口バイオアベイラビリティに対する食物のプラス効果の強さは１．４４、すなわち１４４％の増加であった。これは、ｄＣ曝露に対する食物効果を推定するための関連値である。これは、摂食状態が一般に、ＴＫ２欠損の参加者を含めて、ｄＣのバイオアベイラビリティの増加に関連していたことを示す。食物と共に吸収されるｄＣの吸収速度（表６のパラメータＫａ）の低下は、摂食状態でより低速の胃／腸運動に起因すると考えられている。ＴＫ２欠損の参加者におけるｄＴ濃度に対する食物効果は、高い変動性および限定されたＰＫサンプリングによって遮断された可能性がある。

【表６－１】

表６．ｄＣ最終薬物動態モデルの母集団パラメータ推定値およびブートストラップ結果

パラメータ(単位)	説明	NONMEM 推定値 (%RSE)	ブートストラップ中央値[c] [2.5～97.5 パーセンタイル]
dC BSL (ng/mL)	dC内因性ベースライン レベル	3.45 (3.29%)	3.45 (3.21, 3.65)
Ka(h−1) Kaに対する食物効果[a]	吸収速度定数	0.466 (11.5%) -0.441 (14.1%)	0.465 (0.361, 0.638) -0.438 (-0.549, -0.260)
F Fに対する食物効果[b]	相対的バイオアベイラビリティ	1 (FIXED) 1.44 (16.3%)	NA 1.40 (1.01, 1.89)
CL/F (L/h)	見掛けのクリアランス	392000 (11.0%)	392000 (318000, 492000)
V/F (L)	見掛けの分布容積	284000 (19.9%)	278000 (193000, 461000)
BSLに対するIIV(CV%) [シュリンケージ]		27.3% (15.0%) [12.4%]	26.9% (19.4%, 35.3%)

【表６－２】

Kaに対するIIV(CV%) [シュリンケージ]		65.9% (13.6%) [23.9%]	62.6% (36.1%, 81.8%)
Fに対するIIV(CV%) [シュリンケージ]		75.1% (19.8%) [26.0%]	73.3% (37.8%, 102%)
CL／Fに対するIIV(CV%) [シュリンケージ]		61.6% (18.0%) [35.1%]	60.3% (36.2%, 82.3%)
V／Fに対するIIV(CV%) [シュリンケージ]		77.3% (18.0%) [44.5%]	77.9% (39.3%, 107%)
Fに対するIOV(CV%)		31.5% (8.01%)	31.4% (26.3%, 37.9%)
比例RUV(%)		17.5% (3.76%)	17.4% (16.1%, 18.8%)

ＢＳＬ＝ベースライン；Ｋａ＝吸収速度定数；Ｆ＝相対的バイオアベイラビリティ；ＣＬ／Ｆ＝見掛けの経口クリアランス；Ｖ／Ｆ＝見掛けの口腔内分布容積；ＲＵＶ＝説明できない残差変動

ＩＩＶ＝個体間変動；ＩＯＶ＝時期間変動；％ＲＳＥ＝（標準誤差）／（推定値）＊１００で算出される相対標準誤差（パーセントとして表される）；ＩＩＶおよびＩＯＶは、ＣＶ％として表され、平方根（ω２）＊１００で算出される。

クリアランスおよび容積の項は、それぞれ０．７５および１の固定指数を使用して、体重は７０ｋｇを中心として相対成長でスケーリングされた。

[a]：ＫａＦｅｄ＝Ｋａ＊（１＋Ｋａに対する食物効果）

[b]：ＦＦｅｄ＝Ｆ＊（１＋Ｆに対する食物効果）

[c]：成功裏に最小化した１０００のブートストラップのうちの７３４からの要約。

【０１２０】

ｄＣのＰＫは、一次吸収および一次消失の１コンパートメントモデルによって説明され、以下が判明した：

・内因性ｄＣベースラインは、試験および集団全体にわたって同じであった、

・体重は、それぞれ０．７５および１の固定されたアロメトリック指数を使用して、見掛けの経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）および見掛けの口腔内分布容積（Ｖ／Ｆ）との間に正の相関があることが分かった、

・年齢は、有意の共変量であると判定されなかった、

・相対的バイオアベイラビリティ（Ｆ）は、食物摂取（標準または高脂肪食）によって約１５０％増加した、

・吸収速度定数（Ｋａ）は、食物摂取（標準または高脂肪食）によって約４４％低下した、

・ラテン系／ヒスパニック系の民族性は、有意の共変量であると判定されなかった、

・ＨＶ参加者とＴＫ２欠損参加者との間でＦの差は検出されなかった。

【０１２１】

ｄＴのＰＫは、２つの並行する（ラグタイムがある）一次吸収および一次消失の１コンパートメントモデルによって説明され、以下が判明した：
・内因性ｄＴベースラインは、試験全体にわたって異なっていた（０．２２０～１．１４ｎｇ／ｍＬの範囲）、
・体重は、ＣＬ／ＦまたはＶ／Ｆに対して有意の共変量であると判定されなかった、
・年齢は、有意の共変量であると判定されなかった、
・約８３％の相対的バイオアベイラビリティ（Ｆ）は、第１のデポコンパートメントに帰した、
・Ｆは、高脂肪分の食事によって約１２０％増加した、
・Ｆは、健康な試験参加者において、用量１３３．３ｍｇ／ｋｇのＦ値に対して用量４３．３ｍｇ／ｋｇで約０．４倍、用量８６．６ｍｇ／ｋｇで約０．７倍低下し、以前に、ＨＶの第Ｉ相試験の別の分析が、この用量範囲の単回漸増投与後のｄＴへの曝露が、用量に比例する増加より多く増加させたことを示した、
・第１の入力コンパートメントからの吸収速度定数（Ｋ１２）および第２の入力コンパートメントからのラグタイム（ＡＬＡＧ３）は両方とも、高脂肪分の食事によって約８０％減少した、
・Ｆは、ラテン系／ヒスパニック系集団において約５０％低下した、
・Ｆは、ＴＫ２欠損の参加者と比較して、健常被験者において（７０％～９０％）低下した。

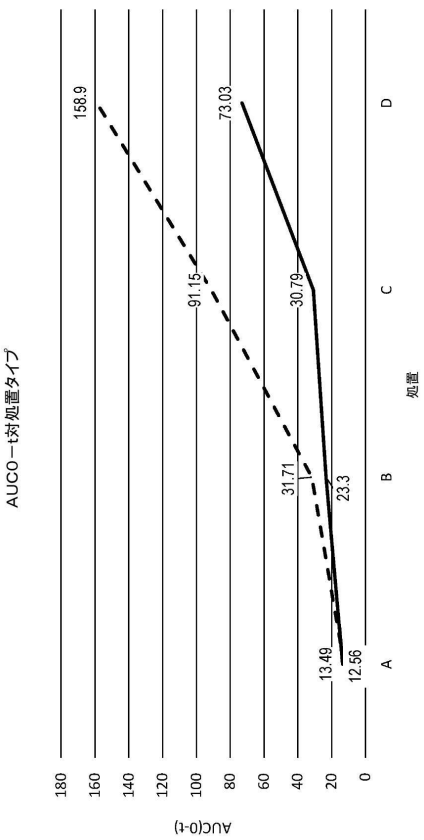
【０１２２】
ｄＣモデルは、良好な精度で、限定された偏りでまたは偏りなしで、ｄＣのＰＫを説明することができた。集団ＰＫモデルは、高い精度に関連する安定したＰＫパラメータ推定値を用いて、観察されたデータに対するロバストなあてはめを提供した。ｄＣモデルは、さらなる薬物動態／薬力学的分析または曝露反応分析のためにＴＫ２ｄを有する患者におけるｄＣ曝露を説明するのに適していると見なされた。

【０１２３】
ｄＴモデルは、良好な精度および限定された偏りで、ＨＶ、腎機能障害を有する試験参加者、およびＴＫ２ｄを有する参加者におけるｄＴのＰＫを適度に説明することができた。しかしながら、モデルにおける説明できない残差変動は、現在のデータセットに適し得るが、モデルの予測に用いるには限度があることを示唆する。したがって、モデルから誘導されるＴＫ２欠損の参加者におけるｄＴ曝露は、慎重に解釈されるべきである。

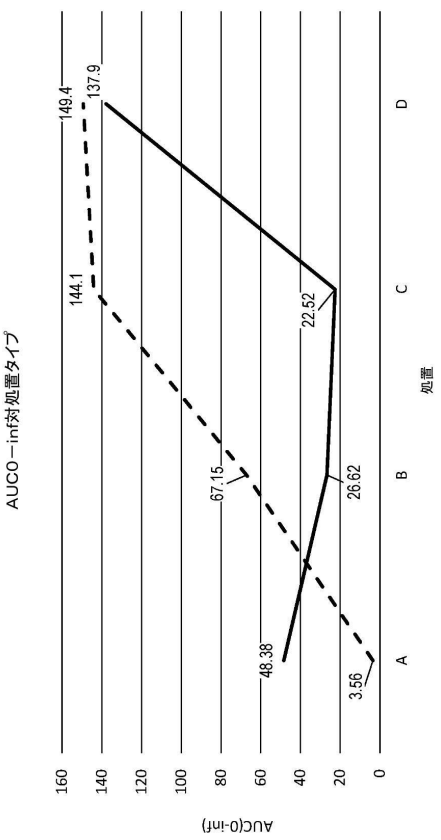
【０１２４】
結論として、標準とした高脂肪で高カロリーの食事によって誘導されるＰＫ変化は、胃腸生理学に対する最大の効果を反映する。薬物に対する経口バイオアベイラビリティへの、結果として得られた最大の効果は、健康な対象およびＴＫ２欠損を有する対象を含むすべての対象に一般化可能である。規制は、薬物ＰＫに対する食物効果を、好ましくは、高密度／豊富なＰＫサンプリングを伴う制御された条件下、適切な標本サイズの健康な成人の参加者において、標準とした高脂肪食で評価することを指示している。知る限り、基礎疾患（ＴＫ２欠損）が、健康な対象と比較して異なる食物効果をｄＣおよびｄＴのバイオアベイラビリティに与えると予想される生理学的根拠はない。したがって、健康な対象に対する専用試験（例１）からの結果は、標的患者集団に完全に適用可能な、ｄＣおよびｄＴの経口ＰＫに対する食物効果に関する決定的かつ信頼できる知見を提供する。母集団ＰＫモデルが、ＰＫの有意な共変量としての（健康な参加者およびＴＫ２欠損の参加者におけるｄＣの場合）食物および（健康な参加者におけるｄＴの場合）高脂質食を独立に特定する能力は、さらなる支持をもたらす。

【図面】

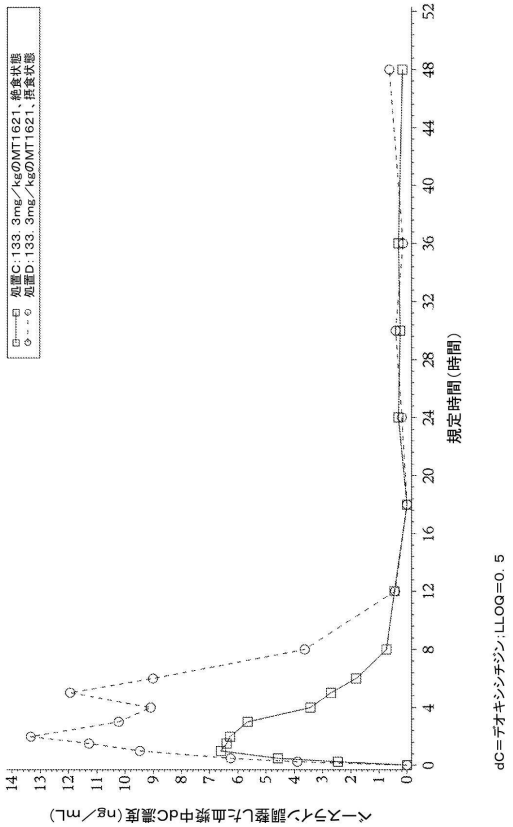
【図１】


AUCO－t対処置タイプ
AUC(0-t)
処置
A
B
C
D
158.9
91.15
73.03
31.71
30.79
23.3
13.49
12.56

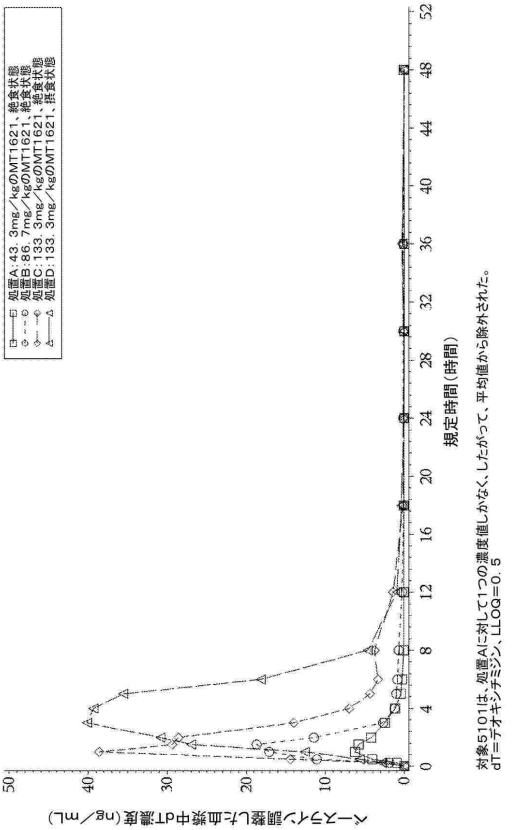
【図２】


AUCO－inf対処置タイプ
AUC(0-inf)
処置
A
B
C
D
149.4
144.1
137.9
67.15
48.38
26.62
22.52
3.56

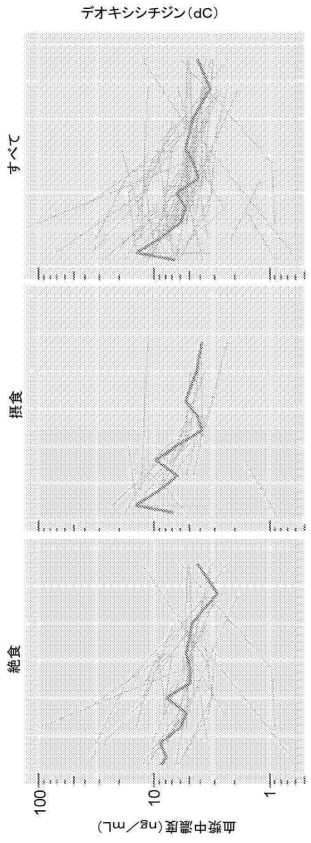
【図３】


処置C：133．3mg／kgのMT1621，絶食状態
処置D：133．3mg／kgのMT1621，摂食状態
ベースライン調整した血漿中dC濃度（ng／mL）
規定時間（時間）
dC＝デオキシシチジン；LLOQ＝0．5

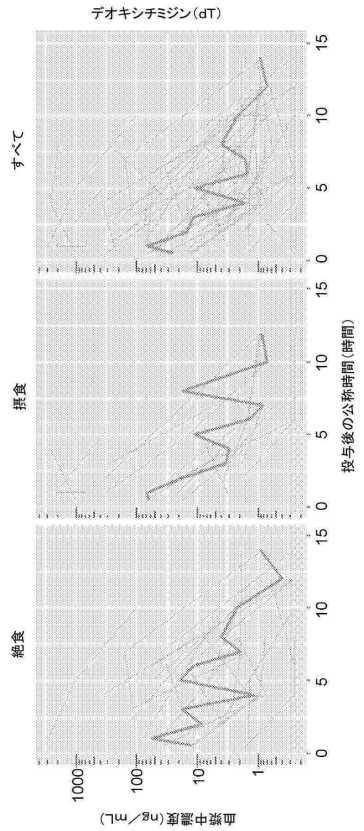
【図４】


処置A：43．3mg／kgのMT1621，絶食状態
処置B：86．7mg／kgのMT1621，絶食状態
処置C：133．3mg／kgのMT1621，絶食状態
処置D：133．3mg／kgのMT1621，摂食状態
ベースライン調整した血漿中dT濃度（ng／mL）
規定時間（時間）
対象5101は、処置Aに対して1つの濃度値しかなく、したがって、平均値から除外された。
dT＝デオキシチミジン、LLOQ＝0．5

【図５】


デオキシシチジン（dC）
すべて
摂食
絶食
100
10
1
血漿中濃度（ng／mL）

【図６】


デオキシチミジン（dT）
すべて
摂食
絶食
15
10
5
0
1000
100
10
1
血漿中濃度（ng／mL）
投与後の公称時間（時間）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/27508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/7068, A61P 21/00 (2023.01)
ADD. A61K 31/513 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/7068, A61P 21/00
ADD. A61K 2300/00, A61K 31/513, C12P 19/385

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 — A	US 2021/0244754 A1 (The Trustees of Columbia University in the City of New York) 12 August 2021 (12.08.2021); entire document, but especially: para [0003], para [0018], para [0067]- para [0069], para [0072], para [0079]	21-26 — 1-20, 27
L — A	Deng et al. "A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption" Drugs, Vol 77 (26 October 2017): pages 1833-1855; abstract, page 1836 col 1 para 4, page 1838 col 1 para 4, page 1838 col 2 para 1, page 1838 col 2 para 2, table 1	22-24 — 1-20, 27
A	Tinker et al. "Current and Emerging Clinical Treatment In Mitochondrial Disease" Molecular Diagnosis & Therapy, Vol 25 (01 March 2021): pages 181-206; entire document, but especially: page 188 col 2 para 2, page 189 col 1 para 2, page 189 col 1 para 3, table 3	1-20, 27
A	Gezmen-Karadag et al. "Role of food-drug interactions in neurological and psychological diseases" Acta Neurobiologiae Experimentals, Vol 78 Issue 3 (2018): pages 187-197; entire document	1-27

☒ 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	Date of mailing of the international search report
18 September 2023	OCT 12 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 Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/27508

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2022/0096514 A1 (Zogenix International Limited) 31 March 2022 (31.03.2022); entire document	1-27
A	Hernandez-Voth et al. "Deoxynucleoside therapy for respiratory involvement in adult patients with thymidine kinase 2-deficient myopathy" BMJ Open Respiratory Research, Vol 7 (2020): pages 1-6; entire document	1-27

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

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,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

Fターム（参考） MA03 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA94 ZB22 ZC75