

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-537864

(P2024-537864A)

(43)公表日 令和6年10月16日(2024.10.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 H 0 4 5
A 6 1 K	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全96頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-520855(P2024-520855)	(71)出願人	591003013
(86)(22)出願日	令和4年10月4日(2022.10.4)		エフ・ホフマン - ラ ロシュ アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和6年5月23日(2024.5.23)		F . HOFFMANN - LA ROCH
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/077494		E AKTIENGESELLSCHA
(87)国際公開番号	WO2023/057404		FT
(87)国際公開日	令和5年4月13日(2023.4.13)		スイス・シーエイチ - 4 0 7 0 パーゼル
(31)優先権主張番号	21201211.6		・グレンツァーヘルストラツセ 1 2 4
(32)優先日	令和3年10月6日(2021.10.6)	(74)代理人	110001508
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士法人 津国
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ヘルバツハ, ニコル
			スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
		(72)発明者	クレツツル, ハイデマリー
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規併用投与

(57)【要約】

本発明は、GYM329とともに、脊髄性筋萎縮症(SMA)の処置に使用するための、リスジプラムとしても知られている7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン、SMAの処置に使用するためのその医薬組成物、SMAの処置方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む抗ミオスタチン抗体と組み合わせて使用する場合、特に患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラムであって、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、リスジブラム。

【請求項 2】

6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む抗ミオスタチン抗体と組み合わせてSMAの処置に使用するためのリスジブラムであって、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、SMAの処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 3】

前記抗ミオスタチン抗体がミオスタチンの活性化を阻害する、請求項1または2に記載のSMAの処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 4】

前記抗ミオスタチン抗体が、成熟ミオスタチンのタンパク質分解性放出を遮断する、請求項1～3のいずれか一項に記載のSMAの処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 5】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 6】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 7】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖領域と、配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖領域とを含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 8】

前記抗ミオスタチン抗体がGM329である、請求項1～7のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 9】

患者(特に、処置を必要とする患者)における、請求項1～8のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラムであって、特に、前記患者がヒト(男性または女性のヒトなど)である、リスジブラム。

【請求項 10】

前記抗体の初回用量が前記患者に投与される前に、処置される前記患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジブラムで最初に処置されている、請求項1～9のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 11】

リスジブラムの1日の総用量が、2ヶ月と2歳間の患者については0.2mg/kgで、2歳より上で体重が20kg未満の患者については0.25mg/kgで、体重が20kg以上の患者については5mgで、前記患者に投与される、請求項1～10のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項12】

前記抗ミオスタチン抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については7.4mgまたは24mgで、体重が20kg以上の患者については10.6mgまたは36mgで前記患者に投与され、特に、前記抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については24mgで、体重が20kg以上の患者については36mgで4週間ごとに前記患者に投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

10

【請求項13】

前記抗ミオスタチン抗体が4週間ごとに投与される、請求項1～12のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項14】

前記患者がSMAを有する、請求項1～13のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項15】

SMAが、I型SMA、II型SMAまたはIII型SMAである、請求項1～14のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

20

【請求項16】

抗ミオスタチンが最初に投与される前に、処置される前記患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジブラムで最初に処置されている、請求項1～15のいずれか一項に記載のSMAの処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項17】

リスジブラムが、

- ・1～10重量%のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
 - ・2～15重量%、特に4～6重量%の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは
 - ・単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸；
 - ・40～90重量%の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；
 - ・0.5～4重量%の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；
 - ・0.2～2重量%の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；
 - ・0.5～2重量%の滑沢剤、具体的にはPEG6000；
 - ・1～8重量%、特に1～4重量%の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；
 - ・0～3重量%の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および
 - ・0～20重量%の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、
- 成分の総量が100重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項1～16のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

30

40

【請求項18】

リスジブラムが、

- ・1～5重量%のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
- ・2～8重量%、特に4～6重量%の酒石酸塩緩衝系；
- ・第一の希釈剤としての60～75重量%のマンニトール、および第二の希釈剤として

50

の 10 ~ 15 重量%のイソマルト；

- ・酸化防止剤としての 0.5 ~ 1.5 重量%のアスコルビン酸；
- ・安定剤としての 0.25 ~ 0.75 重量%のエデト酸二ナトリウム；
- ・滑沢剤としての 0.5 ~ 2 重量%のPEG6000；
- ・防腐剤としての 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量%の安息香酸ナトリウム；
- ・甘味料としての 0.5 ~ 1 重量%のスクラロース；および
- ・5 ~ 10 重量%のイチゴ香料、を含み、

成分の総量が 100 重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 19】

リスジブラムと、6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む抗ミオスタチン抗体との組み合わせであって、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、組み合わせ。

【請求項 20】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVHおよび配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、SMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するための請求項19に記載の組み合わせ。

【請求項 21】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項19または20に記載の組み合わせ。

【請求項 22】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項19 ~ 21のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 23】

患者(特に、それを必要とする患者)における、請求項19 ~ 21のいずれか一項に記載の組み合わせであって、特に、前記患者がヒト(男性または女性のヒトなど)である、組み合わせ。

【請求項 24】

前記抗体の初回用量が前記患者に投与される前に、処置される前記患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジブラムで最初に処置されている、請求項19 ~ 23のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 25】

リスジブラムの1日の総用量が、2ヶ月と2歳間の患者については0.2mg/kgで、2歳より上で体重が20kg未満の患者については0.25mg/kgで、体重が20kg以上の患者については5mgで、前記患者に投与される、請求項19 ~ 24のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 26】

前記抗ミオスタチン抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については7.4mgまたは24mgで、体重が20kg以上の患者については10.6mgまたは36mgで前記患者に投与され、特に、前記抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については24mgで、体重が20kg以上の患者については36mgで4週間ごとに前記患者に投与される、請求項19 ~ 25のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

前記抗ミオスタチン抗体が G M 3 2 9 である、請求項 1 9 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 2 8】

前記抗ミオスタチン抗体が 4 週間ごとに投与される、請求項 1 9 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 2 9】

前記患者が S M A を有する、請求項 1 9 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 3 0】

S M A が、I 型 S M A、I I 型 S M A または I I I 型 S M A である、請求項 1 9 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

10

【請求項 3 1】

リスジブラムが、

- ・ 1 ~ 1 0 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
- ・ 2 ~ 1 5 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸；

- ・ 4 0 ~ 9 0 重量% の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；

- ・ 0 . 5 ~ 4 重量% の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；

20

- ・ 0 . 2 ~ 2 重量% の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；

- ・ 0 . 5 ~ 2 重量% の滑沢剤、具体的には P E G 6 0 0 0 ；

- ・ 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；

- ・ 0 ~ 3 重量% の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および

- ・ 0 ~ 2 0 重量% の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、

成分の総量が 1 0 0 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項 1 9 ~ 2 1 または 2 3 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 3 2】

30

リスジブラムが、

- ・ 1 ~ 5 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；

- ・ 2 ~ 8 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の酒石酸塩緩衝系；

- ・ 第一の希釈剤としての 6 0 ~ 7 5 重量% のマンニトール、および第二の希釈剤としての 1 0 ~ 1 5 重量% のイソマルト；

- ・ 酸化防止剤としての 0 . 5 ~ 1 . 5 重量% のアスコルビン酸；

- ・ 安定剤としての 0 . 2 5 ~ 0 . 7 5 重量% のエデト酸二ナトリウム；

- ・ 滑沢剤としての 0 . 5 ~ 2 重量% の P E G 6 0 0 0 ；

- ・ 防腐剤としての 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の安息香酸ナトリウム；

- ・ 甘味料としての 0 . 5 ~ 1 重量% のスクラロース；および

40

- ・ 5 ~ 1 0 重量% のイチゴ香料、を含み、

成分の総量が 1 0 0 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項 1 9 ~ 2 1 または 2 3 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 3 3】

S M A の処置、予防、進行の遅延および / または改善を必要とする対象における S M A の処置、予防、進行の遅延および / または改善のための方法であって、前記患者が

a) 少なくとも 2 週間、具体的には少なくとも 3 週間、より具体的には少なくとも 4 週間、さらにより具体的には少なくとも 6 週間、最も具体的には少なくとも 8 週間、リスジブラムで処置され、次いで、

b) リスジブラムと、6 つの相補性決定領域 (C D R) : C D R H 1、C D R H 2、C

50

CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、抗ミオスタチン抗体とで処置される、方法。

【請求項34】

SMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善のための方法であって、リスジブラムと、6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、抗ミオスタチン抗体との組み合わせを投与することを含む、方法。

10

【請求項35】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、請求項33または34に記載の方法。

【請求項36】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項33～35のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項37】

リスジブラムの1日の総用量が、2ヶ月と2歳の間の患者については0.2mg/kgで、2歳より上で体重が20kg未満の患者については0.25mg/kgで、体重が20kg以上の患者については5mgで、前記患者に投与される、請求項33～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については7.4mgまたは24mgで、体重が20kg以上の患者については10.6mgまたは36mgで4週間ごとに前記患者に投与され、特に前記抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については24mgで、体重が20kg以上の患者については36mgで4週間ごとに前記患者に投与される、請求項33～37のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項39】

前記患者が、I型SMA、II型SMAまたはIII型SMAを有する、請求項33～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

患者(特に、それを必要とする患者)における、請求項33～39のいずれか一項に記載の方法であって、特に、前記患者がヒト(男性または女性のヒトなど)である、方法。

【請求項41】

前記抗体の初回用量が前記患者に投与される前に、処置される前記患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジブラムで最初に処置されている、請求項34～40のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項42】

リスジブラムの1日の総用量が、2ヶ月と2歳の間の患者については0.2mg/kgで、2歳より上で体重が20kg未満の患者については0.25mg/kgで、体重が20kg以上の患者については5mgで、前記患者に投与される、請求項33～41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】

前記抗ミオスタチン抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については

50

7. 4 mg または 24 mg で、体重が 20 kg 以上の患者については 10.6 mg または 36 mg で前記患者に投与され、特に、前記抗体の用量が、2歳より上で体重が 20 kg 未満の患者については 24 mg で、体重が 20 kg 以上の患者については 36 mg で4週間ごとに前記患者に投与される、請求項 33 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記抗ミオスタチン抗体が GM329 である、請求項 33 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記抗ミオスタチン抗体が4週間ごとに投与される、請求項 33 ~ 44 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 46】

前記患者が SMA を有する、請求項 33 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

SMA が、I 型 SMA、II 型 SMA または III 型 SMA である、請求項 33 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

リスジブラムが、

- ・ 1 ~ 10 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
- ・ 2 ~ 15 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸；

20

- ・ 40 ~ 90 重量% の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；

- ・ 0.5 ~ 4 重量% の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；

- ・ 0.2 ~ 2 重量% の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；

- ・ 0.5 ~ 2 重量% の滑沢剤、具体的には PEG 6000；

- ・ 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；

- ・ 0 ~ 3 重量% の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および

30

- ・ 0 ~ 20 重量% の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、

成分の総量が 100 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項 33 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

リスジブラムが、

- ・ 1 ~ 5 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；

- ・ 2 ~ 8 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の酒石酸塩緩衝系；

- ・ 第一の希釈剤としての 60 ~ 75 重量% のマンニトール、および第二の希釈剤としての 10 ~ 15 重量% のイソマルト；

40

- ・ 酸化防止剤としての 0.5 ~ 1.5 重量% のアスコルビン酸；

- ・ 安定剤としての 0.25 ~ 0.75 重量% のエデト酸二ナトリウム；

- ・ 滑沢剤としての 0.5 ~ 2 重量% の PEG 6000；

- ・ 防腐剤としての 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の安息香酸ナトリウム；

- ・ 甘味料としての 0.5 ~ 1 重量% のスクラロース；および

- ・ 5 ~ 10 重量% のイチゴ香料、を含み、

成分の総量が 100 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項 33 ~ 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

SMA の処置のための医薬の製造におけるリスジブラムの使用であって、リスジブラム

50

で処置される対象が、6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、抗ミオスタチン抗体を含む抗ミオスタチン抗体でさらに処置される、使用。

【請求項51】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、請求項50に記載の使用。

10

【請求項52】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項50に記載の使用。

【請求項53】

SMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するための、リスジブラムおよびGYM329。

【請求項54】

患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するための、リスジブラムおよびGYM329。

【請求項55】

処置される前記患者が、既にリスジブラムで処置されている、請求項53または54に記載の使用するためのリスジブラムおよびGYM329。

20

【請求項56】

GYM329がリスジブラムとともに最初に投与される前に、処置される前記患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジブラムで最初に処置されている、請求項53～55のいずれか一項に記載の使用するためのリスジブラムおよびGYM329。

【請求項57】

6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む抗体を含む抗体と組み合わせて使用する場合は、患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラムであって、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラム。

30

【請求項58】

配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、請求項57に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

40

【請求項59】

前記抗体が、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項57または58に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項60】

前記抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項57～59のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項61】

50

前記患者が処置されている、請求項 57 ~ 60 のいずれか一項に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【請求項 62】

患者の SMA の処置におけるリスジブラムおよび GYM329 の使用。

【請求項 63】

前記患者がヒト（男性または女性のヒトなど）である、請求項 62 に記載の使用。

【請求項 64】

SMA が、I 型 SMA、II 型 SMA または III 型 SMA である、請求項 62 または 63 に記載の使用。

【請求項 65】

リスジブラムの 1 日の総用量が、2 ヶ月と 2 歳間の患者については 0.2 mg / kg で、2 歳より上で体重が 20 kg 未満の患者については 0.25 mg / kg で、体重が 20 kg 以上の患者については 5 mg で、前記患者に投与される、請求項 62 ~ 64 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 66】

前記抗体の用量が、2 歳より上で体重が 20 kg 未満の患者については 7.4 mg または 24 mg で、体重が 20 kg 以上の患者については 10.6 mg または 36 mg で 4 週間ごとに前記患者に投与され、特に前記抗体の用量が、2 歳より上で体重が 20 kg 未満の患者については 24 mg で、体重が 20 kg 以上の患者については 36 mg で 4 週間ごとに前記患者に投与される、請求項 62 ~ 65 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 67】

(a) 場合により容器内の、リスジブラム、および (b) 請求項 62 ~ 66 のいずれか一項に記載の使用のための添付文書、包装ラベル、指示書、またはその他のラベル付けを含む、包装またはキット。

【請求項 68】

(c) GYM329 をさらに含む、請求項 67 に記載の包装またはキット。

【請求項 69】

特に患者においてリスジブラムと組み合わせて使用する場合の、SMA の処置、予防、進行の遅延および / または改善に使用するための抗ミオスタチン抗体であって、6 つの相補性決定領域 (CDR) : CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 および CDRL3 を含み、CDRH1 が配列番号 1 に示される配列を含み、CDRH2 が配列番号 2 に示される配列を含み、CDRH3 が配列番号 3 に示される配列を含み、CDRL1 が配列番号 4 に示される配列を含み、CDRL2 が配列番号 5 に示される配列を含み、CDRL3 が配列番号 6 に示される配列を含む、SMA の処置、予防、進行の遅延および / または改善に使用するための抗ミオスタチン抗体。

30

【請求項 70】

リスジブラムと組み合わせて SMA の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体であって、6 つの相補性決定領域 (CDR) : CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 および CDRL3 を含み、CDRH1 が配列番号 1 に示される配列を含み、CDRH2 が配列番号 2 に示される配列を含み、CDRH3 が配列番号 3 に示される配列を含み、CDRL1 が配列番号 4 に示される配列を含み、CDRL2 が配列番号 5 に示される配列を含み、CDRL3 が配列番号 6 に示される配列を含む、SMA の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

40

【請求項 71】

ミオスタチンの活性化を阻害する、請求項 69 または 70 に記載の SMA の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項 72】

成熟ミオスタチンのタンパク質分解性放出を遮断する、請求項 69 ~ 71 のいずれか一項に記載の SMA の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項 73】

50

配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、請求項69～72のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項74】

配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項69～73のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項75】

配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖領域、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖領域を含む、請求項69～74のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

10

【請求項76】

GM329である、請求項69～75のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項77】

患者（特に、処置を必要とする患者）における、請求項69～76のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体であって、特に、前記患者がヒト（例えば、男性または女性のヒト）である、抗ミオスタチン抗体。

【請求項78】

前記抗体の初回用量が前記患者に投与される前に、処置される前記患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジプラムで最初に処置されている、請求項69～77のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

20

【請求項79】

リスジプラムの1日の総用量が、2ヶ月と2歳の子供の患者については0.2mg/kgで、2歳より上で体重が20kg未満の患者については0.25mg/kgで、体重が20kg以上の患者については5mgで、前記患者に投与される、請求項69～78のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項80】

前記抗ミオスタチン抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については7.4mgまたは24mgで、体重が20kg以上の患者については10.6mgまたは36mgで前記患者に投与され、特に、前記抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については24mgで、体重が20kg以上の患者については36mgで4週間ごとに前記患者に投与される、請求項69～79のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

30

【請求項81】

前記抗ミオスタチン抗体が4週間ごとに投与される、請求項69～80のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項82】

前記患者がSMAを有する、請求項69～81のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

40

【請求項83】

SMAが、I型SMA、II型SMAまたはIII型SMAである、請求項69～82のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項84】

リスジプラムが、
 ・1～10重量%のリスジプラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
 ・2～15重量%、特に4～6重量%の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的

50

には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸；

・ 40 ~ 90 重量%の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；

・ 0.5 ~ 4 重量%の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；

・ 0.2 ~ 2 重量%の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；

・ 0.5 ~ 2 重量%の滑沢剤、具体的にはPEG 6000；

・ 1 ~ 8 重量%、特に1 ~ 4 重量%の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；

・ 0 ~ 3 重量%の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および

・ 0 ~ 20 重量%の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、成分の総量が100重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項69 ~ 83のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項85】

リスジブラムが、

・ 1 ~ 5 重量%のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；

・ 2 ~ 8 重量%、特に4 ~ 6 重量%の酒石酸塩緩衝系；

・ 第一の希釈剤としての60 ~ 75 重量%のマンニトール、および第二の希釈剤としての10 ~ 15 重量%のイソマルト；

・ 酸化防止剤としての0.5 ~ 1.5 重量%のアスコルビン酸；

・ 安定剤としての0.25 ~ 0.75 重量%のエデト酸二ナトリウム；

・ 滑沢剤としての0.5 ~ 2 重量%のPEG 6000；

・ 防腐剤としての1 ~ 8 重量%、特に1 ~ 4 重量%の安息香酸ナトリウム；

・ 甘味料としての0.5 ~ 1 重量%のスクラロース；および

・ 5 ~ 10 重量%のイチゴ香料、を含み、

成分の総量が100重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、請求項69 ~ 84のいずれか一項に記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【請求項86】

上述したとおりの発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GYM329とともに脊髄性筋萎縮症(SMA)の処置に使用するための、リスジブラムとしても知られている7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン、SMAの処置に使用するためのその医薬組成物、SMAの処置方法に関する。

【0002】

本発明は、リスジブラム、およびミオスタチン阻害剤であるGYM329の併用投与に関する。別の実施形態では、本発明は、GYM329と組み合わせて脊髄性筋萎縮症を処置する際に使用するためのリスジブラムである。

【背景技術】

【0003】

潜在性ミオスタチンに結合し、成熟ミオスタチンに結合しない単離された抗体であって、この抗体が、潜在性ミオスタチンからの成熟ミオスタチンの非タンパク質分解的自発放出を遮断し、ミオスタチンの活性化を阻害し、6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される

10

20

30

40

50

配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含み、SMAの処置に使用するためのリスジプラムを含む、単離された抗体。

【0004】

潜在性ミオスタチンに結合し、成熟ミオスタチンに結合しない単離された抗体であって、この抗体が、潜在性ミオスタチンからの成熟ミオスタチンの非タンパク質分解的自発放出を遮断し、かつ、ミオスタチンの活性化を阻害し、抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVHおよび配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを、SMAを処置する際に使用するためのリスジプラムとともに含む、単離された抗体。

10

【0005】

潜在性ミオスタチンに結合し、成熟ミオスタチンに結合しない単離された抗体であって、この抗体が、潜在性ミオスタチンからの成熟ミオスタチンの非タンパク質分解的自発放出を遮断し、かつ、ミオスタチンの活性化を阻害し、抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖領域および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖領域を、SMAを処置する際に使用するためのリスジプラムとともに含む、単離された抗体。

【0006】

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、その最も広範な意味において、筋力低下および筋萎縮を引き起こす、脊髄および脳幹における進行性の運動ニューロン喪失によって特徴付けられる、一連の遺伝性および後天性中枢神経系(CNS)疾患を表す。SMAの最も一般的な形態は、生存運動ニューロン(SMN)遺伝子の突然変異によって引き起こされ、成人を介して乳児に影響を及ぼす広範囲の重症度で現れる(CrawfordおよびPardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97)。

20

【0007】

乳児SMAは、この神経変性障害の最も重篤な形態である。症状としては、筋力低下、弱い筋緊張、弱い泣き声、弛緩または転倒傾向、吸啜または嚥下困難、肺または咽頭における分泌物の蓄積、哺乳困難、および呼吸器感染症の易罹患者の増加が挙げられる。脚が腕より弱い傾向があり、頭の持ち上げまたは座位といった発達のマイルストーンを達成できない。一般に、症状が早く現れるほど、寿命は短くなる。運動ニューロン細胞が悪化すると、症状はその直後に現れる。疾患の重篤な形態は致死的であり、全ての形態の治療法が知られているわけではない。SMAの経過は、運動ニューロン細胞の悪化の速度およびその結果としての脱力の重篤度に直接関係する。重症型のSMAを有する乳児は、呼吸を補助する筋肉の衰弱のために呼吸器疾患で死亡することがある。より軽度のSMAを有する小児はそれよりもかなり長く生存するが、特にそのスペクトル内で重症側の場合は、広範な医学的支援を必要とすることがある。SMA障害の臨床スペクトルは以下の5つのグループに分割されている。

30

1) 0型SMA(子宮内SMA)は、疾患の最も重篤な形態であり、出生前に始まる。通常、0型SMAの最初の症状は、妊娠30~36週で最初に観察され得る、胎児の運動減少である。出生後、これらの新生児はほとんど運動せず、嚥下および呼吸が困難である。

40

2) 1型SMA(乳児SMAまたはウェルドニヒ・ホフマン病)は、0~6ヶ月の間で症状を呈する。この形態のSMAも非常に重症である。患者は座る能力を達成することはなく、通常、人工呼吸なしでは、最初の2年以内に死亡する。

3) 2型SMA(中間型SMA)の発症年齢は、7~18ヶ月である。患者は、支えなしに座る能力を達成するが、ひとりで立ったり歩いたりすることはない。このグループの予後は、呼吸器系合併症の程度に大きく依存する。

4) 3型SMA(若年性SMAまたはクーゲルベルグ・ウェランダー病)は、一般に、18ヶ月後に診断される。3型SMAの個体は、この疾患の経過中のある時点ではひとりで歩くことが可能であるが、若年期または成人期に車椅子生活になる場合が多い。

5) 4型SMA(成人発症SMA)。脱力は通常、青年期後期に、舌、手、または足で

50

始まり、次に身体の他の領域に進行する。成人 SMA の経過ははるかに遅く、平均余命にはほとんどまたは全く影響しない。

【 0 0 0 8 】

S MN 遺伝子は、連鎖分析によって染色体 5 q の複合体領域にマッピングされている。ヒトでは、この領域は、約 5 0 0 , 0 0 0 塩基対 (k b) の逆位重複を含み、S MN 遺伝子の 2 つのほぼ同一のコピーをもたらす。S MA は、両方の染色体における遺伝子 (S MN 1) の不活性化突然変異またはテロメアコピーの欠失によって引き起こされ、S MN 1 遺伝子機能の喪失をもたらす。しかし、全ての患者が遺伝子 (S MN 2) のセントロメアコピーを保持しており、S MA 患者における S MN 2 遺伝子のコピー数は、一般に、疾患重症度と逆相関する。すなわち、より重症度の低い S MA を有する患者では、S MN 2 コピー数が多い。それにもかかわらず、S MN 2 は、エクソン 7 における翻訳的にサイレントな C から T への突然変異によって引き起こされるエクソン 7 の選択的スプライシングのために、S MN 1 機能の喪失を完全に補償し得ない。結果として、S MN 2 から産生された転写物の大部分は、エクソン 7 を欠損しており (7 S MN 2)、機能障害を有し、急速に分解される切断型 S MN タンパク質をコードする。

10

【 0 0 0 9 】

S MN タンパク質は、RNA プロセッシングおよび代謝において役割を果たすと考えられており、snRNP と呼ばれる特定のクラスの RNA - タンパク質複合体の集合を媒介する機能は十分に特徴付けられている。S MN は運動ニューロンにおいて他の機能を有し得るが、運動ニューロンの選択的変性を防止することにおけるその役割は十分に確立されていない。

20

【 0 0 1 0 】

ほとんどの場合、S MA は、臨床症状に基づいて、および S MN 1 遺伝子検査の少なくとも 1 つのコピーの存在によって診断される。しかし、症例の約 5 % において、S MA は、S MN 1 の不活性化以外の遺伝子における変異によって引き起こされ、公知のものもあり、他はまだ定義されていない。場合によっては、S MN 1 遺伝子検査が実行不可能であるか、または異常を示さない場合、筋電図検査 (E M G) または筋生検などの他の検査が適応となる場合がある。

【 0 0 1 1 】

いくつかの S MA のマウスモデルが開発されている。特に、S MN デルタエクソン 7 (7 S MN) モデル (Leira, Hum. Mol. Genet., 2005, 14: 845) は、S MN 2 遺伝子および数コピーの 7 S MN 2 cDNA の両方を保有し、1 型 S MA の表現型特徴の多くを再現している。7 S MN モデルは、S MN 2 の発現研究ならびに運動機能および生存の評価の両方に使用し得る。C / C 対立遺伝子マウスモデル (Jackson Laboratory strain # 008714, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) は、S MN 2 完全長 (FL S MN 2) mRNA および S MN タンパク質の両方のレベルが低下している、それほど重症でない S MA 疾患モデルを提供する。C / C 対立遺伝子マウス表現型は、S MN 2 遺伝子、および選択的スプライシングを受けるハイブリッド m S MN 1 - S MN 2 遺伝子を有するが、明白な筋力低下を示さない。C / C 対立遺伝子マウスモデルを S MN 2 発現研究に使用する。

30

40

【 0 0 1 2 】

S MA の遺伝的基礎および病態生理学の理解が改善された結果、いくつかの処置戦略が検討され、3 つの処置法 Nusinersen (スピナラザ (登録商標))、S MN 2 遺伝子を標的とする髄腔内送達アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、オナセムノゲン・アベバルボク x i o i (Zolgensma (登録商標))、運動ニューロン 1 (S MN 1) 遺伝子の生存のコピーを送達する IV 投与アデノ随伴ウイルスベクターに基づく遺伝子治療、およびリスジプラム (Evrysdi (登録商標))、運動ニューロン 2 (S MN 2) スプライシング修飾因子の経口生存が承認された。これらの利用可能な処置は、疾患に対する作用機序および投与手段によって異なる。リスジプラムは、S MA 患者

50

に利用可能な唯一の経口処置である。リスジブラムは、ほとんどの主要市場で承認されている。

【0013】

成長分化因子 - 8 (G D F 8) と呼ばれるミオスタチンは、分泌タンパク質であり、タンパク質のトランスフォーミング成長因子 - ベータ (T G F - ベータ) スーパーファミリーのメンバーである。このスーパーファミリーのメンバーは、成長調節特性および形態形成特性を有する (例えば、非特許文献 1、非特許文献 2、および特許文献 1 を参照されたい)。ミオスタチンは、主に発達中および成体骨格筋で発現しており、筋成長の負の調節因子として機能している。成体マウスにおけるミオスタチンの全身的過剰発現は筋肉疲労をもたらす (例えば、非特許文献 3 を参照されたい) が、逆に、ミオスタチンノックアウトマウスは骨格筋の肥大および過形成を特徴とし、その結果、それらの野生型同腹子よりも筋肉量が 2 ~ 3 倍多くなる (例えば、非特許文献 4 を参照されたい)。

10

【0014】

T G F - ベータファミリーの他のメンバーと同様に、ミオスタチンは、N末端プロペプチドドメインおよび活性分子と考えられるC末端ドメインを含む大きな前駆体タンパク質として合成される (例えば、非特許文献 5 ; 特許文献 2 を参照されたい)。ミオスタチン前駆体の2つの分子は、C末端成長因子ドメインに存在する単一のジスルフィド結合を介して共有結合している。活性な成熟ミオスタチン (C末端成長因子ドメインからなるジスルフィド結合ホモ二量体) は、タンパク質分解プロセッシングの複数の工程を介してミオスタチン前駆体から遊離する。ミオスタチン活性化経路の第1のステップでは、N末端プロペプチドドメインとC末端成長因子ドメイン A r g 2 6 6 - A s p 2 6 7 との間のペプチド結合が、ホモ二量体前駆体の両鎖においてフリント型プロタンパク質転換酵素によって切断される。しかし、得られた3つのペプチド (2つのプロペプチドおよび1つの成熟ミオスタチン (すなわち、成長因子ドメインからなるジスルフィド結合ホモ二量体)) は会合したままであり、「潜在性ミオスタチン」と呼ばれる非共有結合性不活性複合体を形成する。その後、成熟型ミオスタチンは、プロペプチドの分解によって潜在性ミオスタチンから遊離され得る。メタロプロテイナーゼの骨形成タンパク質 1 (B M P 1) ファミリーのメンバーは、プロペプチド A r g 9 8 - A s p 9 9 内の単一ペプチド結合を切断し、同時にホモ二量体である成熟した活性ミオスタチンが放出される (例えば、非特許文献 6 を参照されたい)。さらに、潜在性ミオスタチンは、酸または熱処理のいずれかで複合体を解離させることによってインビトロで活性化し得る (例えば、非特許文献 7 を参照されたい)。

20

30

【0015】

ミオスタチンは、膜貫通セリン/トレオニンキナーゼヘテロテトラマー受容体ファミリーを介してその効果を発揮し、その活性化は受容体トランスリン酸化を増強し、セリン/トレオニンキナーゼ活性の刺激をもたらす。ミオスタチン経路は、高い親和性でアクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) に結合する活性なミオスタチン二量体を含み、次いで、低親和性受容体、アクチビン様キナーゼ 4 (A L K 4) またはアクチビン様キナーゼ 5 (A L K 5) のトランスホスホリル化を動員および活性化することが示されている。タンパク質 S m a d 2 および S m a d 3 が続いて活性化され、S m a d 4 と複合体を形成し、次いで標的遺伝子転写の活性化のために核に転座することも示されている。マウスにおける A c t R I I B のドミナントネガティブ型の発現がミオスタチン遺伝子ノックアウトを模倣するので、A c t R I I B がインビボでミオスタチンの影響を媒介し得ることが実証されている (例えば、非特許文献 8 を参照されたい)。

40

【0016】

筋ジストロフィー (M D ; デュシェンヌ型筋ジストロフィーを含む)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症 (S M A) ; 1 型呼吸窮迫を伴う脊髄性筋萎縮症 ; スティッフパーソン症候群 ; トロイヤー症候群 ; ギラン・バレー症候群、臓器萎縮、虚弱、うっ血性閉塞性肺疾患 (C O P D)、サルコペニア、およびがんまたは他の障害に起因する悪液質、ならびに腎疾患、心不全または心疾患、および肝疾患等の多くの疾患

50

または状態が、筋肉疲労（すなわち、筋組織の喪失または機能障害と関連している。患者は、筋肉量および/または筋力の増加から利益を得るであろう。しかし、これらの障害に利用可能な処置は現在限られている。したがって、骨格筋成長の負の調節因子としてのその役割のために、ミオスタチンは、そのような障害もしくは状態に対する、またはそのような障害もしくは状態の進行をモニタリングするための治療的または予防的介入のための望ましい標的となる。特に、ミオスタチンの活性を阻害する薬剤は、治療上有益である可能性がある。

【0017】

ミオスタチン発現の阻害は、筋肉肥大および過形成のいずれをももたらす（非特許文献9）。ミオスタチンは、損傷後の筋再生を負に調節し、ミオスタチンヌルマウスにおけるミオスタチンの欠損のため、筋再生が促進される（例えば、非特許文献10を参照されたい）。例えば、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6および特許文献7、ならびに特許文献8、特許文献9および特許文献10に記載される抗ミオスタチン（GDF8）抗体はミオスタチンに結合し、骨格筋量の負の調節に関連するミオスタチン活性を含めて、インビトロおよびインビボでミオスタチン活性を阻害することが示されている。ミオスタチン中和抗体は、野生型マウス（例えば、非特許文献11を参照されたい）および筋ジストロフィーのモデルであるmdxマウス（例えば、非特許文献12；非特許文献13を参照されたい）の体重、骨格筋量、ならびに骨格筋の筋肉サイズおよび強度を増加させる。しかし、これらの先行技術の抗体は全て、成熟ミオスタチンに特異的であるが、潜在性ミオスタチンには特異的でなく、ミオスタチン活性を阻害するために記載された戦略は、成熟ミオスタチンに結合し、それを中和し得る抗体を利用している。

【0018】

抗体は、血液中での安定性が高く、副作用が少ないことから医薬として注目されている（例えば、非特許文献14および非特許文献15を参照されたい）。現在市販されているほとんど全ての治療用抗体は、ヒトIgG1サブクラスの抗体である。IgGクラスの抗体の既知の機能の1つは、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（以下、ADCC活性と表記する）である（例えば、非特許文献16を参照されたい）。抗体がADCC活性を示すためには、抗体Fc領域は、キラー細胞、ナチュラルキラー細胞および活性化マクロファージなどのエフェクター細胞の表面に存在する抗体結合受容体であるFcガンマ受容体（以下、FcガンマRと表記する）に結合しなければならない。

【発明の概要】

【0019】

簡単な概要

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】試験デザインこの図は、GYM329またはビヒクル単独で、またはSMNの発現上昇と組み合わせて処置した7マウスと、WT同腹仔とを含む、この試験で調べた群を示す。

【図2】増殖曲線WT：n = 11、SMAビヒクル：n = 10、SMA GYM329：n = 11。WT：野生型同腹仔；SMAビヒクル：デルタ7マウス + 低用量SMN - C1 + ビヒクル；SMA GYM329：デルタ7マウス + 低用量SMN - C1 + GYM329。

【図3】PND52における体重および筋肉重量A．体重。B．腓腹筋重量。C．ヒラメ筋重量。D．TA重量。E．EDL重量。F．咬筋の重量。WT：n = 11、SMAビヒクル：n = 10、SMA GYM329：n = 11。WT：野生型同腹仔；SMAビヒクル：デルタ7マウス + 低用量SMN - C1 + ビヒクル；SMA GYM329：デルタ7マウス + 低用量SMN - C1 + GYM329。

【図4】PND52における足底屈筋機能。最大トルク。WT：n = 11、SMAビヒクル：n = 10、SMA GYM329：n = 11。WT：野生型同腹仔；SMAビヒクル：デルタ7マウス + 低用量SMN - C1 + ビヒクル；SMA GYM329：デルタ7マ

ウス + 低用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

【図 5】PND 5 2 における咬筋の機能。最大力。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 1。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

【図 6】足底屈筋線維および断面積 (CSA)。A . 筋線維型。B . 平均線維 CSA。C . I 型線維 CSA。D . I I A 型線維 CSA。E . I I B 型線維 CSA。F . I I X 型線維 CSA。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 1。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

10

【図 7】皮質骨パラメータ : 脛骨。A . 断面厚さ。B . 平均総断面組織面積。C . 平均総断面組織周囲長。D . 平均総断面骨面積。E . 平均総断面骨周囲長。F . 皮質空隙率。WT : n = 1 0、SMA ビヒクル : n = 8、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 0。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

【図 8】骨梁パラメータ : 脛骨。A . 骨量。B . 小柱の厚さ。C . 小柱の数。D . 小柱の分離。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 8、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 0。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

【図 9】増殖曲線。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 0。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量の SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

20

【図 10】PND 5 2 における体重および筋肉重量。A . 体重。B . 腓腹筋重量。C . ヒラメ筋重量。D . TA 重量。E . EDL 重量。F . 咬筋の重量。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 0。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量の SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

【図 11】PND 5 2 における足底屈筋機能。最大トルク。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 0。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量の SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

30

【図 12】PND 5 2 における咬筋の機能。最大力。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 0。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量の SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

【図 13】足底屈筋線維および断面積 (CSA)。A . 筋線維型。B . 平均線維 CSA。C . I 型線維 CSA。D . I I A 型線維 CSA。E . I I B 型線維 CSA。F . I I X 型線維 CSA。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 0。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量の SMN - C 1 + GYM 3 2 9。

40

【図 14】皮質骨パラメータ : 脛骨。A . 断面厚さ。B . 平均総断面組織面積。C . 平均総断面組織周囲長。D . 平均総断面骨面積。E . 平均総断面骨周囲長。F . 皮質空隙率。WT : n = 1 0、SMA ビヒクル : n = 9、SMA GYM 3 2 9 : n = 9。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ 7 マウス + 低 ~ 高用量の SMN - C 1 + GYM 3 2 9。* p < 0 . 0 5 対 SMA ビヒクル。

【図 15】骨梁パラメータ : 脛骨。A . 骨量。B . 小柱の厚さ。C . 小柱の数。D . 小柱の分離。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 9、SMA GYM 3 2 9 : n = 9。W

50

T : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 低 ~ 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 低 ~ 高用量の SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。

【図 1 6】増殖曲線。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 5、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 4。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。

【図 1 7】PND 5 2 における体重および筋肉重量。A . 体重。B . 腓腹筋重量。C . ヒラメ筋重量。D . TA 重量。E . EDL 重量。F . 咬筋の重量。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 5、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 4。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。 * p < 0 . 0 5 対 SMA ビヒクル。

【図 1 8】PND 5 2 における足底屈筋機能。最大トルク。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 5、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 4。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。

【図 1 9】PND 5 2 における咬筋の機能。最大力。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 5、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 4。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。 * p < 0 . 0 5 SMA GYM 3 2 9 対 SMA ビヒクル。

【図 2 0】足底屈筋線維および断面積 (CSA)。A . 筋線維型。B . 平均線維 CSA 。C . I 型線維 CSA 。D . I I A 型線維 CSA 。E . I I B 型線維 CSA 。F . I I X 型線維 CSA 。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 5、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 4。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。 * p < 0 . 0 5 対 SMA ビヒクル。

【図 2 1】皮質骨パラメータ : 脛骨。A . 平均総断面組織周囲長。B . 平均総断面組織面積。C . 平均組織断面骨周囲長。D . 平均総断面骨面積。E . 断面厚さ。F . 皮質空隙率。WT : n = 1 0、SMA ビヒクル : n = 1 0、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 3。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。 * p < 0 . 0 5 対 SMA ビヒクル。

【図 2 2】骨梁パラメータ : 脛骨。A . 骨体積率。B . 小柱の厚さ。C . 小柱の数。D . 小柱の分離。WT : n = 1 1、SMA ビヒクル : n = 1 4、SMA GYM 3 2 9 : n = 1 4。WT : 野生型同腹子 ; SMA ビヒクル : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + ビヒクル ; SMA GYM 3 2 9 : デルタ7 マウス + 高用量 SMN - C 1 + GYM 3 2 9 。 * p < 0 . 0 5 対 SMA ビヒクル。

【図 2 3】パート 1 の臨床試験スキーム。OLE = オープン・ラベル拡張 ; ^aリスジプラム未投与の参加者は、2 4 週間の二重盲検期間のためのランダム化の前に、導入期間において少なくとも 8 週間、リスジプラムで処置されるであろう。本試験に参加する直前の少なくとも 8 週間連続してリスジプラムで処置された参加者は、直ちに併用療法に無作為化され得るか、または導入期間に参加し、無作為化までリスジプラム単剤療法を受け続ける。^bスクリーニング時の年齢。^c盲検 GYM 3 2 9 または GYM 3 2 9 適合プラセボ。^d参加者が 2 4 週間の二重盲検処置期間の終わりに達し、ピボタル用量がまだ決定されていない場合、参加者は、ピボタル用量が決定されるまで、それぞれの処置コホートの用量で GYM 3 2 9 を投与される。ピボタル用量が選択されると、参加者はこのピボタル用量に切り替えられる。

【図 2 4】パート 2、OLE = 非盲検拡張の臨床試験スキーム。a スクリーニング時の年齢 ; b パート 1 で選択された用量 (ピボタル用量) の GYM 3 2 9 ; c 盲検 GYM 3 2 9 または GYM 3 2 9 適合プラセボ。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0021】

詳細な説明

本明細書で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、参照によりその全体が援用される。

【0022】

本出願で用いる命名法は、別段の指示がない限り、I P U A C 系統的命名法に基づく。

【0023】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。S i n g l e t o n ら, D i c t i o n a r y o f M i c r o b i o l o g y a n d M o l e c u l a r B i o l o g y 第2版, J . W i l e y & S o n s (N e w Y o r k , N . Y . 1 9 9 4) , および M a r c h , A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y R e a c t i o n s , M e c h a n i s m s a n d S t r u c t u r e 第4版, J o h n W i l e y & S o n s (N e w Y o r k , N . Y . 1 9 9 2) は、当業者に、本出願で使用される用語の多くに対する一般的なガイドを提供している。特許出願および刊行物を含む本明細書に引用される全ての参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【0024】

本明細書を解釈する目的で、以下の定義が適用され、適切な場合にはいつでも、単数形で使用される用語は、複数形も含み、その逆に、複数形で使用される用語は、単数形も含む。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、限定することを意図するものではないことを理解するべきである。別段の記述がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に示される意味を有する。

【0025】

互換可能に使用される「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物としては、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌおよびウマ）、霊長類（例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類、例えば、サル）、ウサギおよびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、個体または対象はヒトである。本発明の特定の実施形態では、対象は脊髄性筋萎縮症（S M A ）を有するヒトである。別の具体的な実施形態では、対象は、両方の染色体上の S M N 1 遺伝子の不活性化突然変異または欠失によって引き起こされ、S M N 1 遺伝子機能の喪失をもたらす S M A を有するヒトである。

【0026】

「脊髄性筋萎縮症」（または S M A ）という用語は、両方の染色体上の S M N 1 遺伝子の不活性化突然変異または欠失によって引き起こされ、S M N 1 遺伝子機能の喪失をもたらす疾患に関する。S M A の症状としては、S M A の種類に依存して、筋力低下、不十分な筋緊張、弱い泣き声、弱い咳、跛行または転倒傾向、吸引または嚥下の困難、呼吸困難、肺または咽喉における分泌物の蓄積、手の汗ばみを伴うかためたこぶし、舌のちらつき／振動、横になったときも頭が頻繁に片側に傾く、腕よりも弱い傾向のある脚、脚が頻繁に「カエル脚」の位置をとる、摂食困難、気道感染症に対する感受性の上昇、腸／膀胱の衰弱、正常より低い体重、支えなしで座れないこと、歩行できないこと、這い這いできないこと、および緊張低下、食欲不振、ならびに前角細胞（a n t e r i o r h o r n c e l l s ）喪失に関連する多発性先天性拘縮（関節拘縮症）が挙げられる。

【0027】

「脊髄性筋萎縮症（S M A ）を処置する」または「脊髄性筋萎縮症（S M A ）の処置」という用語は、以下の効果の1つ以上を含む：（i）S M A の重症度の軽減または改善；（i i）S M A の発現の遅延；（i i i）S M A の進行の阻害；（i v）対象の入院の減少；（v）対象の入院期間の短縮；（v i）対象の生存率の増加；（v i i）対象の生活の質の改善；（v i i i）S M A に伴う症状の数の減少；（i x）S M A に伴う1つ以上

の症状の重症度の軽減または改善；(x) SMAに伴う症候の持続期間の短縮；(xi) SMAに伴う症状の再発防止；(xii) SMAの発症または発症の抑制；(xiii) SMAに伴う症状の進行の抑制；および/または(xiv) SMAに伴う症状の数の安定化。さらに詳細には、「SMAを処置する」とは、以下の有益な効果のうちの1つ以上を意味する：(i)筋力低下の減少；(ii)筋力の増大；(iii)筋萎縮の軽減；(iv)運動機能の損失の減少；(v)運動ニューロンの増加；(vi)運動ニューロンの喪失の減少；(vii)SMN欠損運動ニューロンの変性からの保護；(ix)運動機能の増大；(x)肺機能の増大；および/または(xi)肺機能の喪失の減少；および/または(xii)運動機能の安定化。

【0028】

10

具体的には、「SMAを処置すること」は、ヒト乳児もしくはヒト幼児が補助なしで座ること、またはヒト乳児、ヒト幼児、ヒト小児もしくはヒト成人が補助なしで立ち上ること、補助なしで歩くこと、補助なしで走ること、補助なしで呼吸すること、補助なしで睡眠中に寝返りを打つこと、または補助なしで嚥下するための機能的能力をもたらすか、またはそのような機能的能力を保持することを助ける。

【0029】

「mg/kg」という用語は、処置対象の体重1kgあたりに使用される7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンのミリグラムでの用量を指す。例えば、0.25mg/kgは、処置される患者の体重1kgあたり0.25ミリグラムの7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの用量を意味する。

20

【0030】

「患者」という用語は、SMAと診断されたヒト(男性または女性のヒトなど)を指す。

【0031】

「有効医薬成分」(または「API」という用語は、特定の生物学的活性を有する医薬組成物中の化合物または分子を表す。

【0032】

30

「薬学的に許容され得る賦形剤」、「薬学的に許容され得る担体」および「治療的に不活性な賦形剤」という用語は、互換性をもって使用可能であり、医薬の調合において使用される、医薬組成物中の、治療活性を有せず、かつ投与される対象に対して無毒性である任意の薬学的に許容され得る成分、例えば、崩壊薬、結合剤、充填剤、溶媒、バッファー、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤、または滑沢剤を意味する。

【0033】

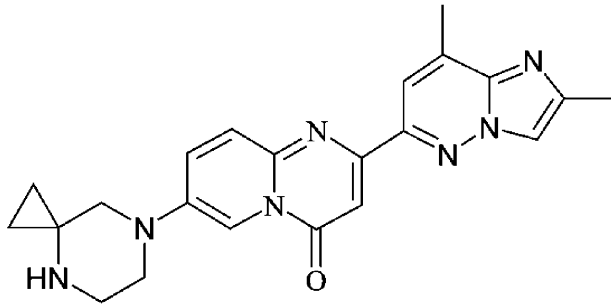
「医薬組成物」という用語は、その中に含まれる活性成分の生物活性を有効にするような形態の調製物であって、該組成物が投与される対象にとって許容できないほど有毒の追加成分を含まない調製物を指す。「医薬組成物」という用語は、その中に含まれる活性成分の生物活性を有効にするような形態の調製物であって、該組成物が投与される対象にとって許容できないほど有毒の追加成分を含まない調製物を指す。

40

【0034】

本発明によれば、交換可能に使用される「リスジプラム」または「7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン」は、式(I)

【化 1】



(I)

10

の化合物を指し、E v r y s d i (登録商標)、R G 7 9 1 6、R O 7 0 3 4 0 6 7、C A S 番号 1 8 2 5 3 5 2 - 6 5 - 5 としても知られている。本発明によるリスジプラムは、その化学名、化学構造、または本明細書で言及される任意の代替的な参照に言及し得る。特に、リスジプラムは、その化学名 7 - (4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - イル) - 2 - (2 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オンと交換可能に使用し得る。化合物を作製および使用する方法は、欧州特許第 3 1 4 3 0 2 5 号明細書に記載されている。医薬組成物を作製および使用する方法は、国際公開第 2 0 1 7 0 8 0 9 6 7 号および国際公開第 2 0 2 0 7 9 2 0 3 号に記載されている。

20

【 0 0 3 5 】

「 C m a x 」 (単位 n g / m L で表される) という用語は、観察された最大血漿濃度を意味する。

【 0 0 3 6 】

「 T m a x 」 (時間の単位で、または試験集団の T m a x に関する時間の中央値として表される) という用語は、薬物投与後 C m a x に達するまでの観察時間を意味し ; 複数の時点でそれが起こる場合、T m a x はこの値を有する最初の時点と定義される。

【 0 0 3 7 】

「 A U C _{T0-24h} 」 (n g · h / m L の単位で表される) という用語は、血漿濃度時間曲線下面積 (A U C) を意味する。

30

【 0 0 3 8 】

「緩衝液」または「緩衝系」という用語は、医薬調製物の p H を安定化させる、薬学的に許容される賦形剤または賦形剤混合物を意味する。適切な緩衝液は当技術分野で周知であり、文献に見出し得る。特定の薬学的に許容され得る緩衝液は、クエン酸塩緩衝液、リンゴ酸塩緩衝液、マレイン酸塩緩衝液または酒石酸塩緩衝液、最も具体的には酒石酸塩緩衝液を含む。本発明の特定の緩衝系は、有機酸とその選択された塩との組み合わせ、例えば三塩基性クエン酸ナトリウムとクエン酸、リンゴ酸とリンゴ酸ナトリウム、酒石酸ナトリウムカリウムと酒石酸、または酒石酸二ナトリウムと酒石酸、特に酒石酸ナトリウムカリウムと酒石酸を含む。あるいは、有機酸 (特に酒石酸) は、酸と対応する塩との組み合わせの代わりに、「酸性化剤」として単独で使用してもよい。使用される緩衝液とは無関係に、p H は、当技術分野で公知の酸または塩基、例えば塩酸、酢酸、リン酸、硫酸およびクエン酸、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムで調整し得る。特定の酸性化剤は酒石酸である。

40

【 0 0 3 9 】

「抗酸化剤」という用語は、医薬品有効成分の酸化を防止する、薬学的に許容される賦形剤を意味する。酸化防止剤は、アスコルビン酸、グルタチオン、システイン、メチオニン、ビタミン E T P G S、E D T A を含む。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される場合、「治療的有効量」という用語は、特定された疾患または状

50

態を処置、改善、もしくは予防するため、または検出可能な治療効果、予防効果、もしくは抑制効果を呈するために十分な化合物の量を指す。効果は、例えば、臨床状態の改善、または症状の軽減により検出し得る。対象に対する正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康状態；状態の性質および範囲；ならびに投与のために選択された治療薬または治療薬の組み合わせに依存する。薬物が米国食品医薬品局（FDA）によって承認済みである場合、「治療的有效量」は、特定された疾患または状態の処置のためにFDAまたはそれと同等の外国機関によって承認された投与量を指す。

【0041】

本明細書で使用される場合、「リスジプラム療法を必要とする」患者は、リスジプラムの投与の恩恵を受けるであろう患者である。この患者は、リスジプラム療法が症状の改善に有用であり得るいずれかの疾患または状態に苦しんでいる可能性がある。リスジプラムは、脊髄性筋萎縮症の処置のために開発中である。

10

【0042】

本明細書で使用される場合、「GYM329療法を必要とする」（または「抗ミオスタチン抗体療法を必要とする」）患者は、GYM329の投与から利益を得る患者である。この患者は、リスジプラム療法が症状の改善に有用であり得るいずれかの疾患または状態に苦しんでいる可能性がある。GYM329は、リスジプラムと組み合わせて脊髄性筋萎縮症を処置するために開発されている。

【0043】

本発明によるRO7204239としても知られている「GYM329」は、「抗ミオスタチン抗体」を指し、抗体は、6つの相補性決定領域（CDR）：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1は配列番号1に示される配列を含み、CDRH2は配列番号2に示される配列を含み、CDRH3は配列番号3に示される配列を含み、CDRL1は配列番号4に示される配列を含み、CDRL2は配列番号5に示される配列を含み、CDRL3は配列番号6に示される配列を含む。GYM329は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域によっても定義し得る。GYM329を作製および使用する方法は、国際公開第2016098357号および国際公開第2017/104783号に従って製造し得る。GYM329は、血漿から抗原を除去することを可能にするように操作されたFcであることが知られている。

20

30

【0044】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、および「宿主細胞培養物」という用語は、互換的に使用され、外因性核酸が導入された細胞とその子孫を指す。宿主細胞には、「形質転換体」および「形質転換細胞」が含まれ、これらには、初代形質転換細胞および、継代の数に関係なく、それに由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸含量が親細胞と完全に同じでなくてもよく、変異を含んでもよい。本明細書では、最初に形質転換された細胞においてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物学的活性を有する変異体の子孫が、含まれる。

【0045】

「抗ミオスタチン抗体」および「ミオスタチンに結合する抗体」という用語は、ミオスタチンを標的とする際の診断薬および/または治療薬として有用であるような十分な親和性でミオスタチンに結合し得る抗体を指す。一実施形態では、抗ミオスタチン抗体の、無関係な非ミオスタチンタンパク質への結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定される場合、ミオスタチンへの抗体の結合の約10%未満である。特定の実施形態では、ミオスタチンに結合する抗体は、1 μ M以下、100 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、0.1 nM以下、0.01 nM以下または0.001 nM以下（例えば、10⁻⁸ M以下、例えば10⁻⁸ M ~ 10⁻¹³ M、例えば10⁻⁹ M ~ 10⁻¹³ M）の解離定数（K_d）を有する。特定の実施形態では、抗ミオスタチン抗体は、様々な種由来のミオスタチン間で保存されているミオスタチンのエピトープに結合する。

40

【0046】

50

「抗体」という用語は、本明細書では最も広い意味で使用され、限定されるものではないが、それらが所望の抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗体断片を含めた、様々な抗体構造を包含する。

【0047】

「抗体断片」は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体の一部を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；直鎖状抗体；単鎖抗体分子（例えばscFv）；および抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0048】

参照抗体としての「同じエピトープに結合する抗体」は、競合アッセイにおいてその抗原に対する参照抗体の結合を遮断する抗体、および/または逆に、競合アッセイにおいてその抗原に対する抗体の結合を遮断する抗体を指す。例示の競合アッセイが本明細書に提供される。

【0049】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生された抗体のアミノ酸配列、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。このヒト抗体の定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を明確に除外する。

20

【0050】

「ヒト化」抗体とは、非ヒトHVRからのアミノ酸残基およびヒトFRからのアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。特定の実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、HVR（例えばCDR）の全てまたは実質的に全てが、非ヒト抗体に対応し、FRの全てまたは実質的に全てが、ヒト抗体に対応する。ヒト化抗体は、任意に、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでいてもよい。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、ヒト化を受けた抗体を指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は同一であり、かつ/または同じエピトープに結合するが、例えば、自然発生突然変異を含有するか、またはモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる、起こり得るバリエーション抗体は例外であり、かかるバリエーションは一般的に少量で存在する。モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、種々の決定基（エピトープ）に対する種々の抗体を通常含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、抗原上の単一の決定基に対するものである。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られる抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするように解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組み換えDNA法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部または一部を含むトランスジェニック動物を利用する方法を含むがこれらに限定されない種々の技法によって作製され得、モノクローナル抗体を作製するためのこのような方法および他の例示的な方法は、本明細書に記載される。

30

40

【0052】

「キメラ」抗体という用語は、重鎖および/または軽鎖の一部が、特定の供給源または種に由来し、一方、重鎖および/または軽鎖の残りが、異なる供給源または種に由来する抗体を指す。

【0053】

抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメインまたは定常領域のタイプを指す。抗体には、次の5種類の主要なクラス：IgA、IgD、IgE、IgGおよび

50

び I g M が存在し、これらのいくつかは、サブクラス (アイソタイプ)、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 および I g A 2 にさらに分類され得る。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマおよびミューと呼ばれる。

【0054】

本明細書で使用される用語「細胞毒性剤」は、細胞機能を阻害もしくは防止し、かつ/または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害剤としては、放射性同位体 (例えば、A t 2 1 1、I 1 3 1、I 1 2 5、Y 9 0、R e 1 8 6、R e 1 8 8、S m 1 5 3、B i 2 1 2、P 3 2、P b 2 1 2、および L u の放射性同位体) ; 化学療法剤または薬物 (例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ピンカアルカロイド (ピンクリスチン、ピンブラスチン、エトポシド)、ドキシソルピシン、メルファラン、マイトマイシン C、クロラムブシル、ダウノルピシンまたは他の挿入剤) ; 成長阻害剤; 酵素およびその断片、例えば核分解酵素; 抗生物質; 細菌、真菌、植物または動物由来の低分子毒素または酵素的活性毒素などの毒素 (その断片および/またはバリエーションを含む) ; ならびに下記に開示される様々な抗腫瘍剤または抗癌剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0055】

「エピトープ」という用語は、抗体によって結合され得る任意の決定基を含む。エピトープは、その抗原を標的とする抗体によって結合される抗原の領域であり、抗体と直接接触する特定のアミノ酸を含む。エピトープ決定基は、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリルまたはスルホニル基などの分子の化学的に活性な表面基を含むことがあり、特定の三次元構造特性および/または特定の電荷特性を有し得る。一般に、特定の標的抗原に特異的な抗体は、タンパク質および/または高分子の複合混合物中の標的抗原上のエピトープを優先的に認識する。

20

【0056】

本明細書で、「Fc領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部分を含有する免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。この用語は、天然配列Fc領域およびバリエーションFc領域を含む。一実施形態では、ヒトI g G重鎖Fc領域は、C y s 2 2 6 から、またはP r o 2 3 0 から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、Fc領域のC末端リジン (L y s 4 4 7) は、存在していてもよく、または存在していなくてもよい。本明細書で特に明記されない限り、Fc領域または定常領域におけるアミノ酸残基のナンバリングは、K a b a t e t a l . , S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t , 5 t h E d . P u b l i c H e a l t h S e r v i c e , N a t i o n a l I n s t i t u t e s o f H e a l t h , B e t h e s d a , M D , 1 9 9 1 に記載される、E U インデックスとも呼ばれる、E U ナンバリングシステムに従う。

30

【0057】

「Fc領域含有抗体」という用語は、Fc領域を含む抗体を指す。Fc領域のC末端リジン (E U 番号付けシステムに従って残基447) は、例えば、抗体の精製中に、または抗体をコードする核酸の組み換え操作により除去され得る。したがって、本発明によるFc領域を有する抗体を含む組成物は、K 4 4 7 を有する抗体、K 4 4 7 が全て除去された抗体、またはK 4 4 7 残基を有する抗体とK 4 4 7 残基を有しない抗体との混合物を含む得る。

40

【0058】

「フレームワーク」または「FR」は、超可変領域 (H V R) 残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、一般的に、F R 1、F R 2、F R 3 および F R 4 の4つのFRドメインからなる。したがって、H V R および F R 配列は、一般的に、V H (または V L) 中において以下の配列で現れる: F R 1 - H 1 (L 1) - F R 2 - H 2 (L 2) - F R 3 - H 3 (L 3) - F R 4。

【0059】

50

「完全長抗体」、「インタクトな抗体」および「全抗体」という用語は、本明細書で互換的に使用され、天然抗体構造と実質的に類似した構造を有する抗体、または本明細書で定義されるFc領域を含む重鎖を有する抗体を指す。

【0060】

「機能的Fc領域」は、天然配列Fc領域の「エフェクター機能」を有する。例示的な「エフェクター機能」には、C1q結合；CDC；Fc受容体結合；ADCC；ファゴサイトーシス；細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体；BCR）のダウンレギュレーションなどが含まれる。そのようなエフェクター機能は、一般に、Fc領域が結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）と結合することを必要とし、そして、例えば、本明細書の定義に開示されているように、様々なアッセイを使用して評価し得る。

10

【0061】

参照ポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」は、配列アラインメントを行い、必要であれば、最大の配列同一性パーセントを達成するためにギャップを導入した後、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一であり、いかなる保存的置換も配列同一性の一部として考慮しない、候補配列中のアミノ酸残基の割合として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のための整列は、当該技術分野における技術の範囲内にある種々の方法において、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign(DNASTAR)ソフトウェア等の公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを用いて達成され得る。当業者であれば、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列のアラインメントのための適切なパラメータを決定し得る。しかしながら、本明細書での目的のために、アミノ酸配列同一性%値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を用いて生成している。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc.によって書かれたものであり、ソースコードは、米国著作権登録番号TXU510087として登録されている20559年ワシントンD.C.の米国著作権局にユーザ文書とともに提出されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc. (South San Francisco, California)から公的に入手可能であり、またはそのソースコードからコンパイルし得る。ALIGN-2プログラムは、デジタルUNIX V4.0Dを含め、UNIXオペレーティングシステムで使用するためにコンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定され、変化しない。

20

30

【0062】

本明細書で使用される場合、「ミオスタチン」という用語は、霊長類（例えば、ヒト）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然ミオスタチンを指し得る。別途示される場合を除き、「ミオスタチン」という用語は、配列番号11に示されるアミノ酸配列を有し、かつ、配列番号12または13に示されるようなヒトミオスタチンの末端プロペプチドドメインを含有するヒトミオスタチンタンパク質を指す。この用語は、「全長」、プロセッシングされていないミオスタチン、ならびに細胞におけるプロセッシングから生じる任意の形態のミオスタチンを包含する。この用語はまた、ミオスタチンの天然に存在するバリエーション、例えばスプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションを包含する。例示的なヒトミオスタチン（プロミオスタチン）のアミノ酸配列を配列番号11に示す。ヒトミオスタチンの例示的なN末端プロペプチドドメインのアミノ酸配列を配列番号12または13に示す。活性な成熟ミオスタチンは、2つのC末端成長因子ドメインからなるジスルフィド結合ホモ二量体である。不活性な潜在性ミオスタチンは、2つのプロペプチドおよび成熟ミオスタチンの非共有結合性会合複合体である。本明細書に開示されるように、本発明の抗体は、不活性な潜在性ミオスタチンに結合するが、成熟した活性なミオスタチンホモ二量体には結合しない。いくつかの実施形態では、本発明の抗体は、ミオスタチンプロペプチド（配列番号13）のアミノ酸21~100からなる断片内のエピトープに結合するが、成熟した活性なミオスタチンホモ二量体には結合しない。

40

50

【0063】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に關与する抗体の重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然の抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれVHおよびVL）は、一般に、類似の構造を有しており、各ドメインは、4つの保存されたフレームワーク領域（FR）と、3つの超可変領域（HVR）とを含む。（例えば、Kindtら、Kuby Immunology, 6th ed., W. H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照されたい）。抗原結合特異性を付与するためには、単一のVHドメインまたはVLドメインで十分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体を、その抗原に結合する抗体のVHドメインまたはVLドメインを用いて単離し、相補的なVLドメインまたはVHドメインそれぞれのライブラリーをスクリーニングし得る。例えば、Portolanoら、J. Immunol. 150: 880 - 887, 1993; Clarkson et al. Nature 352: 624 - 628, 1991.を参照されたい。

10

【0064】

「バリエーションFc領域」は、少なくとも1つのアミノ酸修飾（変化）、好ましくは1つ以上のアミノ酸置換によって天然配列Fc領域のアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。好ましくは、バリエーションFc領域は、天然配列のFc領域または親ポリペプチドのFc領域と比較して、少なくとも1つのアミノ酸置換を有し、例えば、天然配列のFc領域または親ポリペプチドのFc領域における約1～約10のアミノ酸置換、好ましくは約1～約5のアミノ酸置換を有する。本明細書のバリエーションFc領域は、好ましくは、天然配列Fc領域および/または親ポリペプチドのFc領域と少なくとも約80%の同一性、最も好ましくは、少なくとも約90%の同一性、より好ましくは、それと少なくとも約95%の同一性を有するであろう。

20

【0065】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、それが連結している別の核酸を増殖させ得る核酸分子を指す。この用語は、自己複製する核酸構造としてのベクター、およびベクターが導入された宿主細胞のゲノム内へと組み込まれたベクターを含む。特定のベクターは、それらが機能的に連結されている核酸の発現を指示し得る。そのようなベクターを、本明細書では「発現ベクター」と呼ぶ。

【0066】

本明細書中で使用される場合、「超可変領域」または「HVR」という用語は、配列が超可変性であり（「相補性決定領域」または「CDR」）、かつ/または構造的に定義されたループ（「超可変ループ」）を形成し、かつ/または抗原に接触する残基（「抗原接触」）を含む、抗体可変ドメインの領域の各々のことを指す。一般的に、抗体は、6つのHVRを含み、VHに3つ（H1、H2、H3）、VLに3つ（L1、L2、L3）含む。本明細書中の例示的なHVRとして、以下のものが挙げられる：（a）アミノ酸残基26～32（L1）、50～52（L2）、91～96（L3）、26～32（H1）、53～55（H2）および96～101（H3）で生じる超可変ループ（ChothiaおよびLesk, J. Mol. Biol. 196: 901 - 917 (1987)）；（b）アミノ酸残基24～34（L1）、50～56（L2）、89～97（L3）、31～35b（H1）、50～65（H2）および95～102（H3）で生じるCDR（Kabataら、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版、Public Health Service, NIH, Bethesda, MD (1991)）；（c）アミノ酸残基27c～36（L1）、46～55（L2）、89～96（L3）、30～35b（H1）、47～58（H2）および93～101（H3）で生じる抗原接触（MacCallumら、J. Mol. Biol. 262: 732 - 745 (1996)）；（d）HVRアミノ酸残基46～56（L2）、47～56（L2）、48～56（L2）、49～56（L2）、26～35（H1）、26～35b（H1）、49～65（H2）、93～102（H3）および94～102（H3）を含む（a）、（b）および/または（c）の組み合わせ。特に示

30

40

50

されない限り、HVR残基および可変ドメイン中の他の残基（例えば、FR残基）は、Kabata et al.（前出）に従って本明細書ではナンバリングされている。

【0067】

RHSの頭字語としても知られている「改訂Hammer Smithスケール」という用語は、3型SMAの歩行能力の高い患者から2型SMAの歩行能力の低い患者までの身体能力を評価するために特別に設計された、精神測定学および臨床的に頑強な機能的転帰測定値である。このスケールは、拡大Hammer Smith運動機能評価スケール（HF MSE）を基礎として開発された。臨床診療において、臨床試験において、およびSMAの自然歴およびSMAの疾患経過の軌跡を文書化するために国際的に広く使用されている。RHSの重要な強みの1つは、既に十分に開発され確立されたスケールが基礎として使用され、補正の臨床的関連性を保証するために専門家パネルが全体を通して関与した堅牢な開発プロセスである。いくつかの国際的なパイロットによって促進された心理測定分析の結果、堅牢なSMA特異的臨床転帰評価ツールが構築された（Ramseyら、PLOS One 2017; 12:e0172346）。RHSは36個の項目からなる。他の機能的スケールで見られる天井効果を回避するために、RHSは、2つの時限試験（RHS項目19[歩行時間/走行10m]および項目25[床から立ち上がる時間]）を含むノースター歩行能力評価（NSAA）の改訂項目を含む。これらの項目の追加により、この試験の集団などのSMAの強力な外来患者を評価するためのスケール範囲が拡大され、両方の項目で使用される順序スコアリングは、臨床的に異なる能力の間のさらなる識別を可能にすることが示されている（ $p < 0.05$; Ramseyら、PLOS One 2017; 12:e0172346）。RHSには、SMAにおける内容の妥当性および構成の妥当性および評価者間の信頼性の証拠が公開されている（Ramseyら、Neuromuscular Disord 2015; 25:S195; PLOS One 2017; 12:e0172346）。

【0068】

「運動機能測定値 - 32項目」（MFM32）という用語は、神経筋疾患における運動機能能力の有効で信頼できる臨床医によって報告された評価を指す。評価は、2歳以上のSMAを含む神経筋疾患を有する個体において検証され（Bernard et al. Neuromuscul Disord 2005; 15:463-70; Trundell et al. Neurol Ther 2020; 9:575-584）、患者は、それが日常生活動作に関連することを確認している（Duong et al. BMC Neurol 2021; 21:143）。MFM32は、運動機能の3つのドメインで評価される、以下の32個の項目を含む：ドメイン1（D1）（直立および移動）、ドメイン2（D2）（軸方向および近位運動機能）、およびドメイン3（D3）（遠位運動機能）。各ドメインを独立して検討する場合、各ドメインは、患者の能力に応じて変化を検出する能力が異なっている。Vuillerotら（Arch Phys Med Rehabil 2013; 94:1555-61）は、D2が2型SMA患者において良好な反応性を示すこと、およびD1が3型SMA患者において良好な反応性を示すことを報告した。この試験に含まれるような歩行できる集団では、これらの参加者は、起立および歩行する能力ならびに軸および近位機能を評価する項目を含むD1およびD2の改善能力がより高いと仮定される。逆に、遠位運動機能は、疾患の後期段階まで比較的保存されたままであるので、D3は、これらの歩行できる患者において変化に対する感受性が低いであろう。

【0069】

第II/III相試験は、脊髄性筋萎縮症（SMA）を有する、歩行可能な小児患者（2~10歳）において、リスジブラム（EverySDI（登録商標））と組み合わせてヒト潜在性ミオスタチンに結合する本明細書に記載のヒト化モノクローナル抗体であるGYM239の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学および有効性を評価することである。3つの処置が既にSMA患者に利用可能であるにもかかわらず、既存の疾患修飾療法で処置された患者が骨格筋系に関連する著しい運動機能不全を抱えたままである可能性があるため

、満たされていない医学的必要性が依然として存在する。

【0070】

患者の運動機能を改善するための治療アプローチは、骨格筋を直接標的化して筋萎縮症を軽減し、その結果、SMAなどの筋状態を有する対象の筋力を改善することである。ミオスタチン（成長および分化因子8またはGDF-8としても知られている）の阻害により、SMA患者などの筋肉状態を有する患者において筋肉量および機能を増加させるための有望なアプローチが提供される。ミオスタチンは、TGFスーパーファミリーのメンバーであり、筋肉成長の重要な負の調節因子である。ミオスタチンの遺伝的喪失は、筋肉量の有意な増加をもたらし、筋細胞肥大および過形成の両方に起因する（A. C. McPherron et al. Nature 387, 83-90, 1997）。ミオスタチンの機能喪失変異と同様に、ミオスタチンの薬理的阻害も筋肉量を増加させ、筋肉肥大を介して媒介されるが過形成を介さない（S. J. Lee et al. Proc Natl Acad Sci USA 98, 9306-9311, 2001）。

10

【0071】

本出願による発明は、リスジプラムなどのスプライシング調整剤とGYM329との処置の組み合わせがSMAの処置に及ぼす驚くべき効果を示した。意外なことに、リスジプラムなどのスプライシング調整剤による有効な前処理なしでは、GYM329は、SMAにほとんど影響を及ぼさないことがわかった。

【0072】

本発明は、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む抗体と組み合わせて使用する場合の、SMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジプラムに関する。

20

【0073】

特定の実施形態では、本発明は、配列番号7のアミノ酸配列と配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列と配列同一性を有するVLを含む抗体と組み合わせて使用する場合のSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジプラムに関する。

【0074】

さらなる実施形態では、本発明は、配列番号7のアミノ酸配列と配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列と配列同一性を有するVLを含む抗体と組み合わせて使用する場合のSMAの処置に使用するためのリスジプラムに関する。

30

【0075】

特定の実施形態では、リスジプラムと組み合わせて使用される抗体は抗ミオスタチン抗体である。より具体的には、本発明による抗体は、表1、表2に記載されるものから選択される、1つ以上のCDR配列、可変重鎖および軽鎖配列または重鎖および軽鎖配列を含む。

【表1】

表1：抗ミオスタチン抗体CDR配列

CDR	抗体GM329	配列番号
CDRH1	HDDI	配列番号1
CDRH2	IISYAGSTYYASWAKG	配列番号2
CDRH3	GVPAYSHGGDL	配列番号3
CDRL1	TTSQSVYHENWLS	配列番号4
CDRL2	WASTLAY	配列番号5
CDRL3	AGGYGGGRYA	配列番号6

40

【表 2】

表 2 : 抗ミオスタチン抗体配列GYM329

	アミノ酸配列	配列番号
重鎖可変領域	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSDHDDI SWVRQAPGKGLEWVSIISYAGSTYYASWAKGRLT ISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATATYYCARGVPAY SHGGDLWGQGTLVTVSS	配列番号 7
軽鎖可変領域	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCTTSQSVYHENW LSWFQQKPGQPPKLLIYWASTLAYGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSSLQPEDAATYYCAGGYGGGRYAFG QGTKVEIK	配列番号 8
重鎖	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSDHDDI SWVRQAPGKGLEWVSIISYAGSTYYASWAKGRLT ISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATATYYCARGVPAY SHGGDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NPKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEYLG GDSVFLFPPKPKDVLMI SRTPEVTCVVIDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLPVLRDLWLNKEYKCKVSNKALPKPIEKTISK AKGQRREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHAHTTRKE LSLSP	配列番号 9
軽鎖	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCTTSQSVYHENW LSWFQQKPGQPPKLLIYWASTLAYGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSSLQPEDAATYYCAGGYGGGRYAFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	配列番号 10

10

20

30

【0076】

いくつかの実施形態では、本発明の単離された抗ミオスタチン抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、本発明の単離された抗ミオスタチン抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、本発明の単離された抗ミオスタチン抗体は、ミオスタチンに結合する抗体断片である。いくつかの実施形態では、本発明の単離された抗ミオスタチン抗体は、潜在性ミオスタチンに結合する抗体断片である。いくつかの実施形態では、本発明の単離された抗ミオスタチン抗体は、完全長IgG抗体である。

【0077】

本発明のバリエーションFc領域を含む抗体またはポリペプチド（および場合により任意の追加の治療薬）は、非経口、肺内および鼻腔内、ならびに局所処置について所望される場合、病巣内投与を含む任意の適切な手段によって投与し得る。非経口輸液には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。投与は、その投与が短期または長期であるかに部分的に依存して、任意の好適な経路、例えば、静脈内または皮下注射などの注射によるものであり得る。本明細書では、単回投与または様々な時点にわたる複数回投与、ボラス投与、およびパルス注入を含むがこれらに限定されない種々の投薬スケジュールが企図される。

40

【0078】

本発明のバリエーションFc領域を含む抗体またはポリペプチドは、優れた医療行為と一致する様式で製剤化、投与および投与し得る。これに関連して考慮すべき因子には、処置さ

50

れる特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療施術者に知られている他の因子が含まれる。抗体は、必ずしもそうである必要はないが、任意選択的に、問題の障害を予防または処置するために現在使用されている1つ以上の薬剤とともに製剤化される。有効量のそのような他の作用物質は、製剤中に存在する抗体の量、障害または処置の種類、および上述の他の要因に依存する。これらは、一般に、ここに記載されている投与量と同じ投与量で、またはここに記載されている投与量の約1~99%、または経験的/臨床的に適切であると判断される任意の投与量で、および任意の投与経路で使用される。

【0079】

疾患の予防または処置のために、本発明の抗体の適切な投与量は、疾患の経過および抗体が予防目的または治療目的のどちらで投与されるか、以前の治療に依存する。本発明のバリエーションFc領域を含む抗体またはポリペプチドは、一度にまたは一連の処置にわたって患者に適切に投与される。疾患の種類および重症度に応じて、約1マイクロg/kg~15mg/kg(例えば、0.1mg/kg~10mg/kg)の抗体が、例えば、1回または複数回の別個の投与によるか、または連続注入によるかにかかわらず、患者への投与のための初期候補投与量であり得る。特に、抗ミオスタチンは、断続的に、毎週、3週間ごとに、または具体的には4週間ごとに、より具体的には4週間ごとに投与され得る。最初のより高い負荷用量、続いて1回以上のより低い用量を投与し得る。この治療法の進行は、従来技術およびアッセイによって容易にモニタリングされる。

10

【0080】

本発明によれば、抗ミオスタチンは、抗体および薬学的に許容され得る担体を含む医薬製剤に製剤化され得る。

20

【0081】

例示的な凍結乾燥した抗体製剤は、米国特許第6,267,958号に記載される。水性抗体製剤としては、米国特許第6,171,586号および国際公開第2006/044908号に記載されるものが挙げられ、後者の製剤は、酢酸ヒスチジン緩衝液を含む。

【0082】

さらなる態様では、本発明は、例えば、リスジプラムと組み合わせてSMAにおいて使用するための、本明細書中に提供される抗ミオスタチン抗体を含む医薬製剤を提供する。一実施形態では、医薬製剤は、本明細書で提供される抗ミオスタチン抗体および薬学的に許容され得る担体を含む。

30

【0083】

さらなる態様では、本明細書に記載されるような抗ミオスタチンの医薬製剤は、SMAを処置するためのものである。本発明の抗ミオスタチン抗体は、pH依存的な結合特性を示し得る。さらなる実施形態では、医薬製剤は、血漿からのミオスタチンのクリアランスを増強するためのものである。一実施形態では、医薬製剤を、SMAを有する個体に投与する。

【0084】

本発明のバリエーションFc領域を含む抗体またはポリペプチドは、非経口、肺内および鼻腔内、ならびに局所処置のために所望される場合、病巣内投与を含む任意の適切な手段によって投与し得る。非経口注入としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が挙げられる。投与は、その投与が短期または長期であるかに部分的に依存して、任意の好適な経路、例えば、静脈内または皮下注射などの注射によるものであり得る。本明細書では、単回投与または様々な時点にわたる複数回投与、ボラス投与、およびパルス注入を含むがこれらに限定されない種々の投薬スケジュールが企図される。より具体的には、抗ミオスタチン抗体の本発明による投与は、4週間ごとに、より具体的には皮下注射によって投与されることになる。

40

【0085】

さらなる態様では、本発明は、医薬または医薬製剤を調製する方法であって、本明細書で提供される抗ミオスタチン抗体を、例えばSMAの処置に使用するための薬学的に許容

50

され得る担体と混合することを含む方法を提供する。

【0086】

本明細書で提供されるバリエーションFc領域を含むポリペプチドは、治療方法に使用され得る。さらなる態様では、本発明は、例えばSMAの処置に使用するための、本明細書に提供されるバリエーションFc領域を含むポリペプチドのいずれかを含むポリペプチドを含む医薬製剤を提供する。一実施形態では、医薬製剤は、本明細書に提供されるバリエーションFc領域を含むポリペプチドのいずれかを含むポリペプチドと、薬学的に許容され得る担体とを含む。

【0087】

筋萎縮は、SMAにおける疾患進行の重要な臨床的特徴である。より重度の疾患を有する患者では、そのような進行は、上肢および下肢の機能性筋の減少をもたらす (Chabanonら, PLoS One 2018; 13:e0201004)。神経筋疾患を有する患者からのデータは、ミオスタチンの血中濃度が疾患進行とともに低下することを示している (Burchら, J Neurol 2017; 264:541-553)。ミオスタチンがGYM329の標的であることを考慮すると、歩行可能なSMA亜集団は、より進行していない疾患の結果としてのより大きな機能的な筋肉保存のために、臨床研究環境におけるSMAにおける抗ミオスタチン治療の利益を実証する最大の可能性を有すると考えられた。

10

【0088】

思春期に起こる身体的変化との交絡結果を避けるために、10歳を超える患者はこの特定の臨床試験に含まれなかった。これは、併用処置が10歳未満の患者に限定されることを必ずしも意味しない。処置は、高齢のSMA患者に利用可能であるべきである。

20

【0089】

本発明によれば、筋状態を処置するためのミオスタチン阻害剤の有効量は、臨床的有効性および安全性の両方を達成する量である。いくつかの実施形態では、有効量は、力の発生および運動機能などの筋機能を増強する量である。いくつかの実施形態では、有効量は、速筋線維 (例えば、II型線維) を必要とする運動機能を増強する量である。いくつかの実施形態では、運動機能は、筋肉の遠心性収縮を含む。いくつかの実施形態では、ミオスタチン治療の有効量は、疾患 (例えば、筋萎縮症) の進行を遅延または緩和し; 疾患状態を維持し (例えば、適切な運動機能検査、血漿タンパク質マーカー、代謝マーカーなどによって測定/モニタリングされる); 運動ニューロンの遅延損失; 未成熟筋肉マーカーの発現を防止または遅延させ; 筋肉内の脂肪沈着 (例えば、筋肉組織の脂肪置換) を予防、緩和、または遅延させ; 代謝調節不全を防止し; 骨の損失または骨折の頻度を防止または低減する; ミオスタチン阻害剤を投与されない対照と比較して、拡大Hammer Smith機能性運動スケールスコアを1ポイント1超増加させ; 劣化速度を遅くする; 12ヶ月、24ヶ月または36ヶ月の期間にわたる、拡大Hammer Smith機能性運動スケールの回帰 (例えば、漸進的減少) を遅らせ; および/または、ミオスタチン阻害剤を受けない対と比較して、CHOP INTENDスコアを1ポイント超増加させ; および/または、ミオスタチン阻害剤を受けない対と比較して、MFM-32スコアを1ポイント超増加させるのに十分な量である。

30

40

【0090】

いくつかの実施形態では、ミオスタチン阻害剤で処置される筋状態は、神経筋疾患に関連し、それには以下が含まれるが、これらに限定されない: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS); 先天性筋無力症候群; 先天性ミオパシー; 痙攣線維束攣縮症候群; デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD); II型糖原貯蔵障害; 遺伝性痙攣性対麻痺; 封入体筋炎 (IBM); イザック症候群; カーンズ・セイアー症候群; ランバート-イトン筋無力症候群; ミトコンドリアミオパシー; 筋ジストロフィー; 重症筋無力症; 筋緊張性ジストロフィー; 末梢神経障害; 脊髄性および球脊髄性筋萎縮症; 脊髄性筋萎縮症 (SMA); 呼吸困難を伴う脊髄性筋萎縮症1型; ステッフパーソン症候群; トロイヤー症候群; ギラン・バレー症候群。

50

【0091】

本明細書に記載される発明により、本発明のさらに詳細な実施形態が以下に記載される。

【0092】

実施形態1．6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む抗ミオスタチン抗体と組み合わせて使用する場合の、特に患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラムであって、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、リスジブラム。

10

【0093】

実施形態2．6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む抗ミオスタチン抗体と組み合わせてSMAの処置に使用するためのリスジブラムであって、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、SMAの処置に使用するためのリスジブラム。

【0094】

実施形態3．抗ミオスタチン抗体がミオスタチンの活性化を阻害する、実施形態1または2に記載のSMAの処置に使用するためのリスジブラム。

20

【0095】

実施形態4．抗ミオスタチン抗体が、成熟ミオスタチンのタンパク質分解性放出を遮断する、実施形態1～3のいずれか1つに記載のSMAの処置に使用するためのリスジブラム。

【0096】

実施形態5．抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、実施形態1～4のいずれか1つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

30

【0097】

実施形態6．抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態1～5のいずれか1つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【0098】

実施形態7．抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖領域、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖領域を含む、実施形態1～6のいずれか1つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【0099】

実施形態8．抗ミオスタチン抗体がGM329である、実施形態1～7のいずれか1つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

40

【0100】

実施形態9．患者(特に、処置を必要とする患者)における、実施形態1～8のいずれか1つに記載の処置に使用するためのリスジブラムであって、患者がヒト(男性または女性のヒトなど)である、リスジブラム。

【0101】

実施形態10．抗体の初回用量が患者に投与される前に、処置される患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジブラムで最初に

50

処置されている、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【 0 1 0 2 】

実施形態 1 1 . リスジブラムの 1 日の総用量が、2 ヶ月と 2 歳の間患者については 0 . 2 m g / k g で、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 0 . 2 5 m g / k g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 5 m g で、患者に投与される、実施形態 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【 0 1 0 3 】

実施形態 1 2 . 抗ミオスタチン抗体の用量が、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 7 . 4 m g または 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 1 0 . 6 m g または 3 6 m g で患者に投与され、特に、抗体の用量が、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 3 6 m g で 4 週間ごとに患者に投与される、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

10

【 0 1 0 4 】

実施形態 1 3 . 抗ミオスタチン抗体が 4 週間ごとに投与される、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【 0 1 0 5 】

実施形態 1 4 . 患者が S M A を有する、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

20

【 0 1 0 6 】

実施形態 1 5 . S M A が、I 型 S M A、I I 型 S M A または I I I 型 S M A である、実施形態 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム

【 0 1 0 7 】

実施形態 1 6 . 抗ミオスタチンが最初に投与される前に、処置される患者が、少なくとも 2 週間、具体的には少なくとも 3 週間、より具体的には少なくとも 4 週間、さらにより具体的には少なくとも 6 週間、最も具体的には少なくとも 8 週間、リスジブラムで最初に処置されている、実施形態 1 ~ 1 5 のいずれか 1 つに記載の S M A の処置に使用するためのリスジブラム。

【 0 1 0 8 】

30

実施形態 1 7 . リスジブラムが、

- ・ 1 ~ 1 0 重量%のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
- ・ 2 ~ 1 5 重量%、特に 4 ~ 6 重量%の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは
- ・ 単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸；
- ・ 4 0 ~ 9 0 重量%の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；
- ・ 0 . 5 ~ 4 重量%の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；
- ・ 0 . 2 ~ 2 重量%の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；
- ・ 0 . 5 ~ 2 重量%の滑沢剤、具体的には P E G 6 0 0 0 ；
- ・ 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量%の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；
- ・ 0 ~ 3 重量%の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および
- ・ 0 ~ 2 0 重量%の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、

40

成分の総量が 1 0 0 重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【 0 1 0 9 】

実施形態 1 8 . リスジブラムが、

50

- ・ 1 ~ 5 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
- ・ 2 ~ 8 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の酒石酸塩緩衝系；
- ・ 第一の希釈剤としての 60 ~ 75 重量% のマンニトール、および第二の希釈剤としての 10 ~ 15 重量% のイソマルト；
- ・ 酸化防止剤としての 0.5 ~ 1.5 重量% のアスコルビン酸；
- ・ 安定剤としての 0.25 ~ 0.75 重量% のエデト酸二ナトリウム；
- ・ 滑沢剤としての 0.5 ~ 2 重量% の PEG 6000；
- ・ 防腐剤としての 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の安息香酸ナトリウム；
- ・ 甘味料としての 0.5 ~ 1 重量% のスクラロース；および
- ・ 5 ~ 10 重量% のイチゴ香料、を含み、

10

成分の総量が 100 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【0110】

・ リスジブラムと、6 つの相補性決定領域 (CDR) : CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 および CDRL3 を含む抗ミオスタチン抗体との組み合わせであって、CDRH1 が配列番号 1 に示される配列を含み、CDRH2 が配列番号 2 に示される配列を含み、CDRH3 が配列番号 3 に示される配列を含み、CDRL1 が配列番号 4 に示される配列を含み、CDRL2 が配列番号 5 に示される配列を含み、CDRL3 が配列番号 6 に示される配列を含む、組み合わせ。

【0111】

実施形態 19 . 抗ミオスタチン抗体が、配列番号 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する VH および配列番号 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する VL を含む、SMA の処置、予防、進行の遅延および / または改善に使用するための請求項 19 に記載の組み合わせ。

20

【0112】

実施形態 20 . 抗ミオスタチン抗体が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 19 または 20 に記載の組み合わせ。

【0113】

実施形態 21 . 抗ミオスタチン抗体が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態 19 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ。

30

【0114】

実施形態 22 . 患者 (特に、それを必要とする患者) における、実施形態 19 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の組み合わせであって、患者がヒト (男性または女性のヒトなど) である、組み合わせ。

【0115】

実施形態 23 . 抗体の初回用量が患者に投与される前に、処置される患者が、少なくとも 2 週間、具体的には少なくとも 3 週間、より具体的には少なくとも 4 週間、さらにより具体的には少なくとも 6 週間、最も具体的には少なくとも 8 週間、リスジブラムで最初に処置されている、実施形態 19 ~ 23 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ。

40

【0116】

実施形態 24 . リスジブラムの 1 日の総用量が、2 ヶ月と 2 歳の間患者については 0.2 mg / kg で、2 歳より上で体重が 20 kg 未満の患者については 0.25 mg / kg で、体重が 20 kg 以上の患者については 5 mg で、患者に投与される、実施形態 19 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ。

【0117】

実施形態 25 . 抗ミオスタチン抗体の用量が、2 歳より上で体重が 20 kg 未満の患者については 7.4 mg または 2.4 mg で、体重が 20 kg 以上の患者については 10.6 mg または 3.6 mg で患者に投与され、特に、抗体の用量が、2 歳より上で体重が 20 kg

50

g未満の患者については24mgで、体重が20kg以上の患者については36mgで4週間ごとに患者に投与される、実施形態19～25のいずれか1つに記載の組み合わせ。

【0118】

実施形態26．抗ミオスタチン抗体がGM329である、実施形態19～26のいずれか1つに記載の組み合わせ。

【0119】

実施形態27．抗ミオスタチン抗体が4週間ごとに投与される、実施形態19～27のいずれか1つに記載の組み合わせ。

【0120】

実施形態28．患者がSMAを有する、実施形態19～28のいずれか1つに記載の組み合わせ。 10

【0121】

実施形態29．SMAがI型SMA、II型SMAまたはIII型SMAである、実施形態19～29のいずれか1つに記載の組み合わせ。

【0122】

実施形態30．リスジブラムが、

- ・1～10重量%のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
- ・2～15重量%、特に4～6重量%の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸； 20

- ・40～90重量%の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；

- ・0.5～4重量%の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；

- ・0.2～2重量%の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；

- ・0.5～2重量%の滑沢剤、具体的にはPEG6000；

- ・1～8重量%、特に1～4重量%の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；

- ・0～3重量%の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および 30

- ・0～20重量%の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、

成分の総量が100重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態19～21または23～30のいずれか1つに記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【0123】

実施形態31．リスジブラムが、

- ・1～5重量%のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；

- ・2～8重量%、特に4～6重量%の酒石酸塩緩衝系；

- ・第一の希釈剤としての60～75重量%のマンニトール、および第二の希釈剤としての10～15重量%のイソマルト；

- ・酸化防止剤としての0.5～1.5重量%のアスコルビン酸； 40

- ・安定剤としての0.25～0.75重量%のエデト酸二ナトリウム；

- ・滑沢剤としての0.5～2重量%のPEG6000；

- ・防腐剤としての1～8重量%、特に1～4重量%の安息香酸ナトリウム；

- ・甘味料としての0.5～1重量%のスクラロース；および

- ・5～10重量%のイチゴ香料、を含み、

成分の総量が100重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態19～21または23～31のいずれか1つに記載の組み合わせ。

【0124】

実施形態32．SMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善を必要とする対象におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善のための方法であって、患 50

者が

a) 少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジプラムで処置され、次いで、

b) リスジプラムと、6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、抗ミオスタチン抗体とで処置される、方法。

10

【0125】

実施形態33．SMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善のための方法であって、リスジプラムと、6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、抗ミオスタチン抗体との組み合わせを投与することを含む、方法。

【0126】

実施形態34．抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、実施形態33または34に記載の方法。

20

【0127】

実施形態35．抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態33～35のいずれか1つに記載の方法。

【0128】

実施形態36．リスジプラムの1日の総用量が、2ヶ月と2歳間の患者については0.2mg/kgで、2歳より上で体重が20kg未満の患者については0.25mg/kgで、体重が20kg以上の患者については5mgで、患者に投与される、実施形態33～36のいずれか1つに記載の方法。

30

【0129】

実施形態37．抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については7.4mgまたは24mgで、体重が20kg以上の患者については10.6mgまたは36mgで4週間ごとに患者に投与され、特に抗体の用量が、2歳より上で体重が20kg未満の患者については24mgで、体重が20kg以上の患者については36mgで4週間ごとに患者に投与される、実施形態33～37のいずれか1つに記載の方法。

【0130】

実施形態38．患者が、I型SMA；II型SMAまたはIII型SMAを有する、実施形態33～38のいずれか1つに記載の方法。

40

【0131】

実施形態39．患者(特に、それを必要とする患者)における、実施形態33～39のいずれか1つに記載の方法であって、患者がヒト(男性または女性のヒトなど)である、方法。

【0132】

実施形態40．抗体の初回用量が患者に投与される前に、処置される患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジプラムで最初に処置されている、実施形態34～40のいずれか1つに記載の方法。

【0133】

50

実施形態 4 1 . リスジブラムの 1 日の総用量が、2 ヶ月と 2 歳間の患者については 0 . 2 m g / k g で、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 0 . 2 5 m g / k g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 5 m g で、患者に投与される、実施形態 3 3 ~ 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 4 】

実施形態 4 2 . 抗ミオスタチン抗体の用量が、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 7 . 4 m g または 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 1 0 . 6 m g または 3 6 m g で患者に投与され、特に、抗体の用量が、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 3 6 m g で 4 週間ごとに患者に投与される、実施形態 3 3 ~ 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【 0 1 3 5 】

実施形態 4 3 . 抗ミオスタチン抗体が G M 3 2 9 である、実施形態 3 3 ~ 4 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 6 】

実施形態 4 4 . 抗ミオスタチン抗体が 4 週間ごとに投与される、実施形態 3 3 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 7 】

実施形態 4 5 . 患者が S M A を有する、実施形態 3 3 ~ 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 8 】

実施形態 4 6 . S M A が I 型 S M A 、 I I 型 S M A または I I I 型 S M A である、実施形態 3 3 ~ 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【 0 1 3 9 】

実施形態 4 7 . リスジブラムが、
 ・ 1 ~ 1 0 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
 ・ 2 ~ 1 5 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸；

・ 4 0 ~ 9 0 重量% の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；

30

・ 0 . 5 ~ 4 重量% の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；

・ 0 . 2 ~ 2 重量% の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；

・ 0 . 5 ~ 2 重量% の滑沢剤、具体的には P E G 6 0 0 0 ；

・ 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；

・ 0 ~ 3 重量% の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および

・ 0 ~ 2 0 重量% の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、

成分の総量が 1 0 0 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態 3 3 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【 0 1 4 0 】

実施形態 4 8 . リスジブラムが、

・ 1 ~ 5 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；

・ 2 ~ 8 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の酒石酸塩緩衝系；

・ 第一の希釈剤としての 6 0 ~ 7 5 重量% のマンニトール、および第二の希釈剤としての 1 0 ~ 1 5 重量% のイソマルト；

・ 酸化防止剤としての 0 . 5 ~ 1 . 5 重量% のアスコルビン酸；

・ 安定剤としての 0 . 2 5 ~ 0 . 7 5 重量% のエデト酸二ナトリウム；

・ 滑沢剤としての 0 . 5 ~ 2 重量% の P E G 6 0 0 0 ；

50

- ・防腐剤としての1～8重量%、特に1～4重量%の安息香酸ナトリウム；
- ・甘味料としての0.5～1重量%のスクラロース；および
- ・5～10重量%のイチゴ香料、を含み、

成分の総量が100重量%を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態33～48のいずれか1つに記載の方法。

【0141】

実施形態49．SMAの処置のための医薬の製造におけるリスジブラムの使用であって、リスジブラムで処置される対象が、6つの相補性決定領域(CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含み、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、抗ミオスタチン抗体を含む抗ミオスタチン抗体でさらに処置される、使用。

10

【0142】

実施形態50．抗ミオスタチン抗体が、配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、実施形態50に記載の使用。

【0143】

実施形態51．抗ミオスタチン抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態50に記載の使用。

20

【0144】

実施形態52．SMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラムおよびGYM329。

【0145】

実施形態53．患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラムおよびGYM329。

【0146】

実施形態54．処置される患者が、既にリスジブラムで処置されている、実施形態53または54に記載の使用するためのリスジブラムおよびGYM329。

【0147】

実施形態55．GYM329がリスジブラムとともに最初に投与される前に、処置される患者が、少なくとも2週間、具体的には少なくとも3週間、より具体的には少なくとも4週間、さらにより具体的には少なくとも6週間、最も具体的には少なくとも8週間、リスジブラムで最初に処置されている、実施形態53～55のいずれか1つに記載の使用するためのリスジブラムおよびGYM329。

30

【0148】

実施形態56．6つの相補性決定領域：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む抗体を含む抗体と組み合わせて使用する場合は、患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラムであって、CDRH1が配列番号1に示される配列を含み、CDRH2が配列番号2に示される配列を含み、CDRH3が配列番号3に示される配列を含み、CDRL1が配列番号4に示される配列を含み、CDRL2が配列番号5に示される配列を含み、CDRL3が配列番号6に示される配列を含む、患者におけるSMAの処置、予防、進行の遅延および/または改善に使用するためのリスジブラム。

40

【0149】

実施形態57．配列番号7のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH、および配列番号8のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVLを含む、請実施形態57に記載の処置に使用するためのリスジブラム。

【0150】

実施形態58．抗体が、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番

50

号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 5 7 または 5 8 に記載の処置に使用するためのリスジプラム。

【 0 1 5 1 】

実施形態 5 9 . 抗ミオスタチン抗体が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態 5 7 ~ 5 9 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジプラム。

【 0 1 5 2 】

実施形態 6 0 . 患者が処置されている、実施形態 5 7 ~ 6 0 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するためのリスジプラム。

【 0 1 5 3 】

実施形態 6 1 . 患者の S M A の処置におけるリスジプラムおよび G Y M 3 2 9 の使用。

【 0 1 5 4 】

実施形態 6 2 . 患者がヒト（男性または女性のヒトなど）である、請求項 6 2 に記載の使用。

【 0 1 5 5 】

実施形態 6 3 . S M A が、I 型 S M A、I I 型 S M A または I I I 型 S M A である、請求項 6 2 または 6 3 に記載の使用。

【 0 1 5 6 】

実施形態 6 4 . リスジプラムの 1 日の総用量が、2 ヶ月と 2 歳の間患者については 0 . 2 m g / k g で、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 0 . 2 5 m g / k g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 5 m g で、患者に投与される、実施形態 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

【 0 1 5 7 】

実施形態 6 5 . 抗体の用量が、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 7 . 4 m g または 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 1 0 . 6 m g または 3 6 m g で 4 週間ごとに患者に投与され、特に抗体の用量が、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 3 6 m g で 4 週間ごとに患者に投与される、実施形態 6 2 ~ 6 5 のいずれか 1 つに記載の使用。

【 0 1 5 8 】

実施形態 6 6 . (a) 場合により、容器内のリスジプラム、および (b) 添付文書、包装ラベル、指示書、または実施形態 6 2 ~ 6 6 のいずれか 1 つに記載の使用のためのその他のラベル付けを含む、包装またはキット。

【 0 1 5 9 】

実施形態 6 7 . (c) G Y M 3 2 9 をさらに含む、請求項 6 7 に記載の包装またはキット。

【 0 1 6 0 】

実施形態 6 8 . 本明細書中に記載される実施形態のいずれかによれば、処置される患者は、2 歳 ~ 1 0 歳の間処置（特に、リスジプラム + 抗ミオスタチン抗体）を開始する。

【 0 1 6 1 】

実施形態 6 9 . 特に患者においてリスジプラムと組み合わせて使用する場合は、S M A の処置、予防、進行の遅延および / または改善に使用するための抗ミオスタチン抗体であって、6 つの相補性決定領域 (C D R) : C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2 および C D R L 3 を含み、C D R H 1 が配列番号 1 に示される配列を含み、C D R H 2 が配列番号 2 に示される配列を含み、C D R H 3 が配列番号 3 に示される配列を含み、C D R L 1 が配列番号 4 に示される配列を含み、C D R L 2 が配列番号 5 に示される配列を含み、C D R L 3 が配列番号 6 に示される配列を含む、S M A の処置、予防、進行の遅延および / または改善に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 6 2 】

実施形態 7 0 . リスジプラムと組み合わせて S M A の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体であって、6 つの相補性決定領域 (C D R) : C D R H 1、C D R H 2、C D R

10

20

30

40

50

H 3、C D R L 1、C D R L 2 および C D R L 3 を含み、C D R H 1 が配列番号 1 に示される配列を含み、C D R H 2 が配列番号 2 に示される配列を含み、C D R H 3 が配列番号 3 に示される配列を含み、C D R L 1 が配列番号 4 に示される配列を含み、C D R L 2 が配列番号 5 に示される配列を含み、C D R L 3 が配列番号 6 に示される配列を含む、S M A の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 6 3 】

実施形態 7 1 . ミオスタチンの活性化を阻害する、実施形態 6 9 または実施形態 7 0 に記載の S M A の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体の使用。

【 0 1 6 4 】

実施形態 7 2 . 成熟ミオスタチンのタンパク質分解性放出を遮断する、実施形態 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 つに記載の S M A の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。 10

【 0 1 6 5 】

実施形態 7 3 . 配列番号 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する V H、および配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する V L を含む、実施形態 6 9 ~ 7 2 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 6 6 】

実施形態 7 4 . 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 6 9 ~ 7 3 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。 20

【 0 1 6 7 】

実施形態 7 5 . 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖領域、および配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖領域を含む、実施形態 6 9 ~ 7 4 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 6 8 】

実施形態 7 6 . G M 3 2 9 である、実施形態 6 9 ~ 7 5 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 6 9 】

実施形態 7 7 . 患者（特に、処置を必要とする患者）における、実施形態 6 9 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体であって、特に、患者がヒト（例えば、男性または女性のヒト）である、抗ミオスタチン抗体。 30

【 0 1 7 0 】

実施形態 7 8 . 抗体の初回用量が患者に投与される前に、処置される患者が、少なくとも 2 週間、具体的には少なくとも 3 週間、より具体的には少なくとも 4 週間、さらにより具体的には少なくとも 6 週間、最も具体的には少なくとも 8 週間、リスジプラムで最初に処置されている、実施形態 6 9 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 7 1 】

実施形態 7 9 . リスジプラムの 1 日の総用量が、2 ヶ月と 2 歳の間患者については 0 . 2 m g / k g で、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 0 . 2 5 m g / k g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 5 m g で、患者に投与される、実施形態 6 9 ~ 7 8 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。 40

【 0 1 7 2 】

実施形態 8 0 . 2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 7 . 4 m g または 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 1 0 . 6 m g または 3 6 m g で、抗ミオスタチン抗体の用量が、患者に投与され、特に、2 歳より上で体重が 2 0 k g 未満の患者については 2 4 m g で、体重が 2 0 k g 以上の患者については 3 6 m g で 4 週間ごとに、抗体の用量が、患者に投与される、実施形態 6 9 ~ 7 9 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 7 3 】

実施形態 8 1 . 抗ミオスタチン抗体が 4 週間ごとに投与される、実施形態 6 9 ~ 8 0 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 7 4 】

実施形態 8 2 . 患者が S M A を有する、実施形態 6 9 ~ 8 1 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 7 5 】

実施形態 8 3 . S M A が、 I 型 S M A、 I I 型 S M A または I I I 型 S M A である、実施形態 6 9 ~ 8 2 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 7 6 】

実施形態 8 4 . リスジブラムが、

- ・ 1 ~ 1 0 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
 - ・ 2 ~ 1 5 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の緩衝系、具体的にはクエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、または酒石酸塩、より具体的にはリンゴ酸塩または酒石酸塩、最も具体的には酒石酸塩から選択される緩衝系；あるいは単独で酸性化剤としての緩衝系の対応する酸、具体的には酒石酸；
 - ・ 4 0 ~ 9 0 重量% の希釈剤、具体的にはマンニトールまたはマンニトールとイソマルトとの混合物、より具体的にはマンニトール；
 - ・ 0 . 5 ~ 4 重量% の酸化防止剤、具体的にはアスコルビン酸；
 - ・ 0 . 2 ~ 2 重量% の安定剤、具体的にはエデト酸二ナトリウム；
 - ・ 0 . 5 ~ 2 重量% の滑沢剤、具体的には P E G 6 0 0 0 ；
 - ・ 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の、ソルビン酸カリウムまたは安息香酸ナトリウムから選択される防腐剤；
 - ・ 0 ~ 3 重量% の甘味料、具体的にはスクラロースまたはサッカリンナトリウム、最も具体的にはスクラロース；および
 - ・ 0 ~ 2 0 重量% の香料、具体的にはイチゴ香料またはバニラ香料、を含み、
- 成分の総量が 1 0 0 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態 6 9 ~ 8 3 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 7 7 】

実施形態 8 5 . リスジブラムが、

- ・ 1 ~ 5 重量% のリスジブラムまたはその薬学的に許容され得る塩；
- ・ 2 ~ 8 重量%、特に 4 ~ 6 重量% の酒石酸塩緩衝系；
- ・ 第一の希釈剤としての 6 0 ~ 7 5 重量% のマンニトール、および第二の希釈剤としての 1 0 ~ 1 5 重量% のイソマルト；
- ・ 酸化防止剤としての 0 . 5 ~ 1 . 5 重量% のアスコルビン酸；
- ・ 安定剤としての 0 . 2 5 ~ 0 . 7 5 重量% のエデト酸二ナトリウム；
- ・ 滑沢剤としての 0 . 5 ~ 2 重量% の P E G 6 0 0 0 ；
- ・ 防腐剤としての 1 ~ 8 重量%、特に 1 ~ 4 重量% の安息香酸ナトリウム；
- ・ 甘味料としての 0 . 5 ~ 1 重量% のスクラロース；および
- ・ 5 ~ 1 0 重量% のイチゴ香料、を含み、

成分の総量が 1 0 0 重量% を超えない、医薬組成物中で投与される、実施形態 6 9 ~ 8 4 のいずれか 1 つに記載の処置に使用するための抗ミオスタチン抗体。

【 0 1 7 8 】

以下の実施例は、本発明の実施を例示するためのものに過ぎず、限定として提供されるものではない。

【 0 1 7 9 】

以下の略語および定義が使用される： A D A (抗薬物抗体)、 A S O (アンチセンスオリゴヌクレオチド)、 A U C (濃度時間曲線下面積)、 B W (体重)、 C a G I - C (介護者の変化に対する全体的な印象)、コホート (C H)、 C m a x (最大濃度)、 C P K - M B (クレアチンホスホキナーゼキナーゼ心筋バンド)、 C R F (症例報告書形態)、 C R S (サイトカイン放出症候群)、 C S A (断面積)、 c T n I (心臓トロポニン I)

10

20

30

40

50

、cTnT (心臓トロポニンT)、D1 (ドメイン1)、D2 (ドメイン2)、D3 (ドメイン3)、DXA (二重エネルギーX線吸収測定法)、EC (倫理委員会)、eCOA (電子臨床転帰評価)、eCRF (電子症例報告書)、EDC (電子データ捕捉)、EIH (ヒトへの導入)、EQ-5D-5L (EuroQoL 5次元-5レベル)、GDF-8 (成長分化因子-8)、HDAC (ヒストンデアセチラーゼ)、HFMS (拡大Hammer smith運動機能評価スケール)、ICH (医薬品規制調和国際会議)、IDCC (independent Data Coordinating Center)、iDMC (独立データモニタリング委員会)、IMC (内部モニタリング委員会)、IMP (治験薬)、IRB (施設内倫理委員会)、ITT (包括解析)、IXRS (対話型音声またはウェブベースの応答システム)、mAb (モノクローナル抗体)、MAR (無作為に欠落)、MATE (多剤および毒素排出)、MFM32 (運動機能測定-32項目)、MMRM (混合モデル反復測定)、MRI (磁気共鳴画像法)、NCICTCAE (国立がん研究所有害事象共通用語規準)、NIMP (非治験薬製品)、NONMEM (非線形混合効果モデリング(ソフトウェア))、NSAA (ノースター歩行能力評価)、ObsRO (観察者報告結果)、OLE (オープン・ラベル拡張)、OTC (店頭)、PD (薬力学)、PROMIS (患者報告結果測定情報システム)、PK (薬物動態)、QTcB (バジェット式の使用により補正されたQT間隔)、QTcF (フリデリシア式を用いて補正したQT間隔)、RHS (改訂Hammer smithスケール)、SAD (単回漸増用量)、SAP (統計解析計画)、SMA (脊髄性筋萎縮症)、SMAIS (SMA独立スケール)、SMN (運動ニューロンの生存)、SMN1 (運動ニューロン1 (遺伝子)の生存)、SMN2 (運動ニューロン2 (遺伝子)の生存)、SMN7 (エクソン7を含まないSMN2 mRNA)、SPA (統計的プログラミングおよび解析)、TGF- (トランスフォーミング増殖因子)、ULN (正常の上限)、VAS (視覚的アナログスケール)

10

20

30

40

50

【実施例】

【0180】

実施例1: SMA (II/III型)のマウスモデル

本明細書の前臨床試験で使用されているSMAのマウスモデル(薬理学的モデル)は、Naryshkinら, Science 345, 688-693, 2014に記載されているように、SMN発現上昇調節化合物SMN-C1の準最大用量で処置されたデルタ7マウスである。この処置の結果、マウスは成体期まで生存し、SMNレベルが低下し、SMA様神経筋表現型を示した(Z. Fengら, Hum Mol Genet 25, 964-975 2016)。このモデルの利点は、既存の軽症モデルよりも重度の表現型を有するが、成人期まで生存し、疾患発症後のSMA処置の試験を可能にすることである。

【0181】

この試験では、薬理学的モデルの3つの異なるバージョンを使用して、GYM329をSMN-C1と組み合わせて筋肉量および機能の増加をもたらすことが示された。(1)単剤療法、(2)疾患の発症時に投与されるSMN発現上昇化合物との併用療法、および(3)SMAの軽度モデルで投与した。ミオスタチン阻害剤の投与をPND24において開始し、PND52まで28日間続けた。これらのモデルの全てにおいて、GYM329を3mg/kgで週に1回投与した(4回の皮下注射)。ビヒクルで処置した野生型(WT)同腹仔のコホートを参照群として含めた。試験の結論として、インビボ筋力頻度、筋肉重量、筋肉組織病理検査、骨形態計測、および自発的ランニングについて評価した。

【0182】

方法

実験デザイン

この試験で調査したコホートを図1に示す。試験ビヒクルおよび処置を表3に示す。

【表 3】

表 3：群の指定および用量レベル

群	マウス	登録	SMN-C 1用量PND 1-PND 2 3 (mg/kg IP QD)	SMN-C 1用量PND 2 4-PND 5 2 (mg/kg IP QD)	ミオスタチン阻害剤用量
WT	WT	1 1	ビヒクル (DMSO)	ビヒクル (DMSO)	ミオスタチン ビヒクルPND 2 4、3 1、3 8、4 5
CH1	Δ 7	1 0	0. 1	0. 1	ミオスタチン ビヒクルPND 2 4、3 1、3 8、4 5
CH2	Δ 7	1 1	0. 1	0. 1	ミオスタチン阻害剤 (3 mg/kg GYM3 2 9) PND 2 4、3 1、3 8、4 5
CH3	Δ 7	1 0	0. 1	3. 0	ミオスタチン ビヒクルPND 2 4、3 1、3 8、4 5
CH4	Δ 7	1 0	0. 1	3. 0	ミオスタチン阻害剤 (3 mg/kg GYM3 2 9) PND 2 4、3 1、3 8、4 5
CH5	Δ 7	1 5	3. 0	3. 0	ミオスタチン ビヒクルPND 2 4、3 1、3 8、4 5
CH6	Δ 7	1 4	3. 0	3. 0	ミオスタチン阻害剤 (3 mg/kg GYM3 2 9) PND 2 4、3 1、3 8、4 5

10

20

【0 1 8 3】

動物モデル

薬理学的モデルは、デルタ7マウス [FVB・Cg-Tg (SMN2*デルタ7) 4 2 9 9 Ahmb Tg (SMN2) 8 9 Ahmb、Smn1を完全に欠くホモ接合ノックアウトマウス] をある用量のSMN発現上昇化合物、SMN-C 1で処置することによって作製した。CH1およびCH2については、マウスに、試験期間中、最適以下の用量のSMN-C 1 (0. 1 mg/kg/日) を与えた。CH3およびCH4については、マウスにPND 1 - 2 3から最適以下の用量のSMN-C 1 (毎日0. 1 mg/kg) を与え、PND 2 4 - 5 2からより高い用量 (毎日3 mg/kg) に切り替えた。CH5およびCH6については、試験期間中、マウスを高用量のSMN-C 1 (3 mg/kg 毎日) で処置した。野生型 (WT) マウス [FVB・Cg-Tg (SMN2*デルタ7) 4 2 9 9 Ahmb Tg (SMN2) 8 9 Ahmb、マウスSmn1遺伝子についてホモ接合性] を参照として使用した。

30

【0 1 8 4】

薬物処置

SMNの発現上昇および抗ミオスタチン治療による処置に関する詳細を表4に示す。

40

【表 4】

表 4：投与溶液の体積および濃度

化合物	用量	ビヒクル	用量体積 (mL/kg)	投与溶液濃度 (mg/mL)
SMN-C1	0.1 mg/kg (IP, QD)	100%DMSO	2.5	0.04
SMN-C1	3.0 mg/kg (IP, QD)	100%DMSO	2.5	1.2
ミオスタチン阻害剤、 GYM329	3 mg/kg (SQ、毎週)	PBS	1	3

10

【0185】

インビボ筋機能

後肢筋力性能を、305C筋レバーシステム(Aurora Scientific Inc. カナダ、オーロラ)を用いてインビボで測定した。マウスを吸入(約4~5%イソフルラン、または効果に応じて)によって麻酔し、麻酔を鼻コーン(約2%のイソフルラン、または効果に応じて)によって維持した恒温制御されたテーブルに置いた脱毛クリームを3分間塗布し、続いて生理的緩衝液で徹底的にすすいで、下腿から体毛を除去した。次いで、脚を5%ポビドンヨード溶液、続いて70%イソプロピルアルコールで拭いた。脛骨頭を貫通するピンを使用して膝を分離し、足をモータシャフト上のフットプレート

20

【0186】

咬筋機能を評価するために、マウスを吸入(約4~5%イソフルラン、または効果に応じて)によって麻酔し、麻酔が鼻円錐(約2%のイソフルラン、または効果に応じて)によって維持される恒温制御されたテーブル上に置いた。マウスを、試験のための顎へのアクセスを確実にするために特別設計の拘束を伴って仰臥位に置いた。305C筋レバーシステム(Aurora Scientific Inc. カナダ、オーロラ)のレバーアームを下顎骨の拡張期に配置し、縫合糸をマウスの中切歯下に通し、レバーアームに取り付けた。表面電極を用いた電気刺激によって、咬筋を収縮させた。

30

【0187】

両筋肉について、力周波数応答を行った。簡単に説明すると、刺激の周波数(0.2msのパルス、500msのトレイン持続時間(train duration)):1、10、20、40、60、80、100、および150Hzを増加させて一連の刺激を行った後、1Hzで最終刺激を行った。

【0188】

自主走行ホイールの性能

PND45を開始し、マウスを走行ホイールを備えた生存チャンバーに7日間収容した。各ケージは、一匹のマウス用に設計され、長さ8.4インチ、幅、14.25インチおよび高さ5.6インチであり、3グラム未満の力で回転する直径5院議の走行ホイールを備え、マウスが容易かつ快適に走行することを可能にする。ホイールには、活動を継続的に監視するためのコンピュータインターフェースに接続された電子カウンタが装備されている。動物を、インビボにおける筋機能の終了点および安楽死の前に1週間走行させた。

40

【0189】

組織学的検査および筋線維型分類

組織学的検査のために凍結した足底屈筋(腓腹筋、足底およびヒラメ筋)サンプルを、軟コルク表面上のクリオマトリックスに包埋して、容易な切片化を可能にした。簡単に説明すると、凍結され包埋された組織をクリオトームに取り付け、線維軸に垂直に連続的に切片化した(厚さ10μm)。筋肉の異なる部分で複数のスライス片(5~10個)を採取した。次いで、スライス片を氷冷パラホルムアルデヒド中で固定し、さらに使用するまで-80で保存した。

50

【0190】

断面積を決定するために、筋肉の中央腹からの固定切片を、フルオロフォアにコンジュゲートさせた小麦胚芽凝集素 (WGA) で染色して、細胞膜を可視化した。蛍光顕微鏡を使用して切片をデジタル化し、予測ソフトウェアを使用して細胞境界を追跡し、偏りのない自動測定によって断面積を決定した。筋線維型の決定のために、ヒラメ筋および腓腹筋の中央腹から組織学的切片を採取した。次いで、SuperBlock PBSブロッキング緩衝液 (Thermo Fisher) を用いて室温で1時間、固定した組織切片をブロッキングした。次いで、スライドをPBSで洗浄し、MyHC-I、MyHC-IIaまたはMyHC-IIbのいずれかに対する一次抗体 (1:20希釈; Developmental Studies Hybridoma Database) で覆い、4

10

【0191】

データおよび統計分析

筋肉機能データを、Aurora Scientific 615A Dynamic Muscle Analysis Software Suiteをハイスループットモードで使用して分析した。ソフトウェアは、ベースライン、最大値、および最小値を自動的に決定する。次いで、最大値からベースラインを減算して、最大発生力を得る。カーソルおよびフィットが適切に割り当てられ、必要に応じて修正されたことを確認するために、各データファイルを手動で検査した。次いで、データをグループ化し、平均および平均の標準誤差 (SEM) を計算した。足底屈筋群では、アッセイは足首の周りを回転する腓腹筋によって生成される力を測定するので、結果は単位 $\text{mN} \cdot \text{m}$ で表されるトルクとして示された。力は、質量計で直接測定し、単位グラムで表された。

20

【0192】

SigmaPlot v11を用いて統計解析を行った。筋肉性能データを、二元配置反復測定ANOVAを使用して分析した。Holm-Sidak検定を用いて、ペアワイズ比較のための事後分析を行った。体重、筋肉重量、筋線維型分類データ、ならびに皮質

30

【0193】

結果:

a) SMA単独療法: 低用量SMN-C1 PND1-52、コホート1およびコホート2

体重を、SMAマウスについては毎日、WTマウスについては毎週測定した。成長曲線を図2に示す。GYM329で処置したマウスでは体重は有意に増加しなかった。GYM329による処置は筋肉重量に有意に影響しなかった。しかしながら、GYM329で処置したマウスでは腓腹筋重量が増加する傾向があった ($p = 0.061$; 図3)。

40

【0194】

足底屈筋機能

足底屈筋機能をPND52で評価した。SMAビヒクルと比較して、GYM329処置 (主な効果: $p = 0.078$) で改善する傾向があった (図4)。

【0195】

咬筋の機能

咬筋はSMAで傷つきやすい筋肉であり、その性能をPND52で測定した。GYM329は、SMAビヒクルマウスと比較して、咬筋機能に影響を及ぼさなかった (図5)。

【0196】

筋肉断面積および線維型分類

50

組織検査を行って、筋線維の種類および断面積（CSA）を評価した。筋線維型割合または筋線維断面積に、処置による差はなかった（図6）。

【0197】

骨マイクロCT：脛骨。

骨マイクロCTスキャンは、PND52で収集した脛骨で実施した。皮質パラメータまたは小柱パラメータ（図7および図8）に対する処置の効果はなかった。

【0198】

b) SMA併用療法低用量SMN-C1 PND1-23、高用量SMN-C1 PND24-52、コホート3およびコホート4

目視観察：体重および筋肉重量

体重を、SMAマウスについては毎日、WTマウスについては毎週測定した。マウスの成長曲線を図9に示す。筋肉重量は処置によって影響されなかった（図10）。

【0199】

足底屈筋機能

足底屈筋機能をPND52で評価した。足底屈筋機能に対する処置の効果はなかった（図11）。

【0200】

咬筋の機能

咬筋の機能をPND52で評価した。これらのマウスでは、咬筋の機に対する処置の効果はなかった（図12）。

【0201】

筋肉断面積および線維型分類

筋線維型およびCSAを評価するために、取り付けられた足底屈筋スライスに対して組織検査を実施した。筋線維型の組成および筋線維断面積は、処置の影響を受けなかった（図13）。

【0202】

骨マイクロCT：脛骨。

脛骨の骨マイクロCTスキャンから、GYM329が皮質骨の断面厚さおよび平均総断面積を改善することが示された（図14）。小柱パラメータに対する処置の効果はなかった（図15）。

【0203】

c) SMA併用療法（軽症モデル）：高用量SMN-C1 PND1-52コホート5およびコホート6

目視観察：体重および筋肉重量

体重を、SMAマウスについては毎日、WTマウスについては毎週測定した。それらの成長曲線を図16に示す。試験の時点で、体重、腓腹筋重量、ヒラメ筋重量およびTA重量は、GYM329処置で有意に増加した（図17）。

【0204】

足底屈筋機能

PND52では、足底屈筋機能を評価し、その評価はGYM329処置によって有意に影響されなかった（図18）。

【0205】

咬筋の機能

GYM329処置によって、咬筋の機能が改善された（主な効果：SMAビヒクルに対して $p = 0.048$ ）。Holm-Sidak法によるペアワイズ比較から、80、100および150Hzで、SMAビヒクルと比較してGYM329処理によって最大力が増加したことが示された（図19）。

【0206】

筋肉断面積および線維型分類

足底屈筋切片に対して組織検査を実施して、筋線維の種類および断面積を評価した。処

10

20

30

40

50

置による筋線維型の有意差はなかった。しかしながら、GYM329処置により、SMAビヒクルマウスと比較して、平均線維およびIIB型線維断面積が増加した(図20)。

【0207】

骨マイクロCT：脛骨。

脛骨では、皮質および小柱骨パラメータを評価した。GYM329処置により、皮質断面厚および平均総断面骨面積(図21)、ならびに骨体積、小柱厚、小柱数および小柱分離(図22)が改善した。

【0208】

a)に記載される前臨床試験の結果によれば、GYM329が単一の処置平均として、SMA患者において所望の結果を有し得ないことを示唆しているようである。b)に記載される結果によれば、スプライシング修飾因子の有効な処置をしないGYM329が、SMA患者において所望の結果を有し得ない可能性がある。

10

【0209】

c)の結果は、有効用量のSMNスプライシング修飾因子による前処置とそれに続くGYM329処置により、SMA患者にとって予想外の結果がもたらされることを強く示している。パートa)に示すように、GYM329単独では筋肉にほとんど影響を及ぼさない。

【0210】

結論として、この試験により、SMAにおけるGYM329の潜在的な利益が示されている。GYM329の最も強い効果により、より軽度のSMAモデルで観察され、GYM329との併用処置前のSMN上方制御処置による神経支配の事前の救済が有益であることが示されている。

20

【0211】

実施例2：

第II/I相試験、2パート、非盲検試験を実施して、SMAを有する救急小児参加者(2~10歳)におけるGYM329と組み合わせたリスジプラムの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学および有効性を調査する。

【0212】

この研究は、以下の2つのパートからなる。

【0213】

パート1：探索的用量決定部

パート1は、SMAを有する救急小児参加者(2~10歳)におけるリスジプラムと組み合わせたGYM329の安全性、薬物動態および薬力学を評価し、試験のパート2の用量を決定するための二重盲検、無作為化、プラセボ対照、探索的試験である。併用処置の有効性が調査目的として評価されるであろう。

30

【0214】

試験のパート1には、約36名の参加者が登録され、6名の参加者は2~4歳、30名の参加者は5~10歳である。リスジプラム未投与の参加者は、24週間の二重盲検プラセボ対照処置期間のためのランダム化前の導入期間(2:1、GYM329+リスジプラム:プラセボ+リスジプラム)において少なくとも8週間、リスジプラムで処置されるであろう。本試験に参加する直前の少なくとも8週間連続してリスジプラムで処置された参加者は、直ちに併用療法に無作為化されるか、または導入期間に参加し、コホートで必要とされる患者の数を完了するために必要に応じて、無作為化までリスジプラムの単剤療法を受け続けられ得る。

40

【0215】

5歳~10歳の参加者では、2つのGYM329用量(7.4mg[体重<20kg]または10.6mg[体重20kg][低用量]、および24mg[体重<20kg]または36mg[BW20kg][高用量])を、図23に示すように、この小児集団での試験の安全な実施を確実にするために、互い違いの用量漸増戦略を使用して調査する。高用量は、4週間の1つの投与間隔にわたって385µg×d/mLの中央定常状態A

50

UC (濃度 - 時間曲線下面積) をもたらすと予測され、これは、健康な成人対象における試験において良好に忍容されると示され、総潜在性ミオスタチン、遊離潜在性ミオスタチン、および成熟ミオスタチンがほぼ完全に阻害されると予測される。

【0216】

5歳～10歳の参加者を最初にGYM329+リスジプラム、またはプラセボ+リスジプラム低用量試験処置に無作為化する(コホートA)。コホートAの全ての参加者において、安全性、忍容性、薬物動態および薬力学が少なくとも1つの投与間隔にわたって確認され(参加者が少なくとも最初の2回の盲検用量のGYM329を投与された後)、コホートAのランダム化が完了したら、GYM329+リスジプラムまたはプラセボ+リスジプラム高用量試験処置(コホートB)へのランダム化を開始し得る。コホートA、BおよびCmaxのGYM329用量は、パート1の新たに出現した安全性、PKおよびPDデータに基づいて、上記の現在予測された用量レベルから調整する。コホートBおよびCの目的は、血清の総潜在性ミオスタチン、遊離潜在性ミオスタチン、および成熟ミオスタチンの少なくとも90%の阻害を達成する用量を選択することである。

10

【0217】

2歳～4歳の参加者は、低用量および高用量の両方が5歳～10歳の参加者において少なくとも1つの投与間隔にわたって安全かつ忍容性が高いことが示され、コホートBのランダム化が完了し、コホートBの全ての参加者が少なくとも最初の2回の盲検用量のGYM329を受けた後にのみランダム化される。次いで、若年参加者を、コホートCのGYM329+リスジプラムまたはプラセボ+リスジプラムに無作為化し、コホートCの用量は、5～10歳の高齢患者において高用量(コホートB)と同様のPK(およびPD)を達成することを目的として選択される。

20

【0218】

コホートAおよびコホートBの全ての参加者が二重盲検期間に24週間の治療を完了し、少なくとも1つの投与間隔にわたるPKデータがコホートCの全ての参加者から利用可能である場合(コホートCの全ての参加者が最初の2回の盲検用量のGYM329を受けた)、IMCは、利用可能な全ての安全性、忍容性、PKおよびPDデータを再検討して、パート2(ピボタル用量)のGYM329用量を選択する。IMCによって選択されたピボタル用量がコホートCの用量と異なる場合、このコホートでGYM329を投与されている参加者は、24週間の二重盲検期間の残りの期間、盲検様式で選択されたピボタル用量に切り替えられる。

30

【0219】

パート1参加者が24週間の二重盲検処置期間を完了すると、パート1の全ての参加者は、セクション1.2に示すように、非盲検処置期間の一部として72週間、GYM329+リスジプラム併用療法を受ける。参加者が24週間の二重盲検処置期間の終わりに達し、ピボタル用量がまだ決定されていない場合、参加者は、ピボタル用量が決定されるまで、それぞれの処置コホートの用量でGYM329を投与される。ピボタル用量が選択されると、全てのパート1参加者はこのピボタル用量に切り替わる。非盲検併用処置期間が終了すると、参加者は、併用療法の開発が中止されない限り、全ての参加者がさらに2年間併用処置を受ける非盲検延長(OLE)期間に入る選択肢を有する。

40

【0220】

パート1に登録された各参加者の試験期間は、以下のように分割される。

- ・スクリーニング：試験日-30日目～-2日目
- ・登録導入-1日目。リスジプラム導入期間に参加している患者にのみ適用可能
- ・リスジプラム導入期間：無作為化への導入1日目(リスジプラムに対して未投与の参加者については最低8週間；本試験に参加する直前の少なくとも8週間連続してリスジプラムで処置された参加者は、すぐに併用処置に無作為化されるか、導入期間に参加し、コホートで必要とされる患者の数を完了するために必要に応じて、無作為化までリスジプラム単剤療法を受け続けられ得る。)

- ・ベースライン(併用療法の開始)：ベースライン1日目

50

- ・併用処置期間：24週間（二重盲検期間）+ 72週間（非盲検処置期間）
- ・非盲検延長期間：2年
- ・安全性のフォローアップ：併用処置の最終用量の3ヶ月後。

【表5】

表5 パート1の表の目的および対応する評価項目

主要目的	対応評価項目
パート2について、安全性、PKおよびPDデータに基づいてGYM329用量の選択：	
・リスジプラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジプラムと組み合わせたGYM329の安全性の評価	<ul style="list-style-type: none"> NCI CTCAE v5.0に従って決定される、重症度を伴う、AEの発生率、重症度、因果関係 バイタルサイン、身体所見、ECG、心エコー図、関連する心エコーパラメータ、および臨床検査結果のベースラインからの変化 局所注射反応および全身注射反応の発生率 異常な検査所見の発生率 異常なECGパラメータの発生率 関連心エコーパラメータzスコア>2の発生率 異常なバイタルサインの発生率
・リスジプラムと組み合わせて投与した場合のGYM329のPKパラメータの評価	<ul style="list-style-type: none"> 特定の時点におけるGYM329の血清中濃度 C_{max} AUC C_{トラフ} 必要に応じて、他のPKパラメータ
・GYM329と組み合わせて投与した場合のリスジプラムのPKパラメータの評価	<ul style="list-style-type: none"> 特定の時点におけるリスジプラム（およびその代謝産物M1）の血漿中濃度 C_{max} AUC C_{トラフ} 必要に応じて、他のPKパラメータ
・リスジプラムと組み合わせたGYM329の免疫応答の評価	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインにおけるADAの有病率、および試験中のADAの発生率
・リスジプラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジプラムと組み合わせたGYM329のPD有効性の評価	<ul style="list-style-type: none"> 総潜在性ミオスタチン、遊離潜在性ミオスタチン、および成熟ミオスタチンの血清中濃度のベースラインからの変化 併用処置24週目における、MRIで評価した大腿骨格筋の収縮面積のベースラインからの変化（参加者≥5歳） 併用処置24週目における、MRIで評価したふくらはぎの骨格筋の収縮面積のベースラインからの変化（参加者≥5歳）
・GYM329 PK/PD有効性の評価	<ul style="list-style-type: none"> PK/PD評価項目、ADAステータス、および安全性または有効性の関係
探索目的	対応評価項目
・リスジプラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジプラムと組み合わせたGYM329のPDおよび有効性の評価	<ul style="list-style-type: none"> 併用処置96週目における、MRIで評価した大腿骨格筋の収縮面積のベースラインからの変化（参加者≥5歳） 併用処置96週目における、MRIで評価したふくらはぎの骨格筋の収縮面積のベースラインからの変化（参加者≥5歳） 併用処置24週目および96週目における、MRIで評価した大腿筋の脂肪画分のベースラインからの変化（参加者≥5歳） 併用処置24週目および96週目における、MRIで評価したふくらはぎ筋の脂肪画分のベースラインからの変化（参加者≥5歳） 併用処置24週目および96週目における、MRIで評価した大腿筋の全CSAのベースラインからの変化（参加者≥5歳） 併用処置24週目および96週目における、MRIで評価したふくらはぎ筋の全CSAのベースラインからの変化（参加者≥5歳） 併用処置24週目および96週目における、MRIで評価した大腿骨格筋の非収縮面積がベースラインから≥2%増加した参加者の割合

10

20

30

40

50

	<p>(参加者\geq5歳)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用処置24週目および96週目における、MRIで評価したふくらはぎの骨格筋の非収縮面積がベースラインから\geq2%増加した参加者の割合 (参加者\geq5歳) ・併用処置96週目における、MFM D1+D2スコアのベースラインからの変化 ・併用処置96週目における、MFM32総スコアのベースラインからの変化 ・併用処置96週目における、RHS総スコアのベースラインからの変化 	
	<ul style="list-style-type: none"> ・併用処置96週目における、RHS Item25により測定した、フロアからの立ち上がり時間のベースラインからの変化 ・併用処置96週目における、RHS Item19により測定した、10メートルの歩行/走行にかかる時間のベースラインからの変化 ・併用処置96週目における、介護者が報告したSMAIS歩行可能モジュール総スコアのベースラインからの変化 ・併用処置96週目における、PROMIS (登録商標) Parent Proxy Fatigue-Short Form 10aスコアのベースラインからの変化 (参加者\geq5歳) 	10
	<ul style="list-style-type: none"> ・併用処置96週目における、介護者からCaregiver Global Impression of Change (CaGIC) スケールで変化なしまたは改善と評価された患者の割合。 ・併用処置96週目における、Caregiver Global Impression of Change (CaGIC) スケールで改善したと評価された患者の割合 	20
	<ul style="list-style-type: none"> ・併用処置24週および96週目における、筋力測定により評価された肘屈曲力のベースラインからの変化 (参加者\geq6歳) ・併用処置24週および96週目における、筋力測定により評価された肘伸展力のベースラインからの変化 (参加者\geq6歳) ・併用処置24週および96週目における、筋力測定により評価された肩外転強度のベースラインからの変化 (参加者\geq6歳) ・併用処置24週および96週目における、筋力測定により評価された膝屈曲力のベースラインからの変化 (参加者\geq6歳) ・併用処置24週および96週目における、筋力測定により評価された膝伸展力のベースラインからの変化 (参加者\geq6歳) ・併用処置24週および96週目における、全身DXAスキャンによって評価した除脂肪筋肉量のベースラインからの変化 (参加者\geq5歳) ・併用処置96週目における、EQ-5D-5Lインデックススペースのスコアのベースラインからの変化 	30

・ADA=抗薬物抗体；AUC=濃度-時間曲線下面積；C_{max}=最大観察濃度；C_{トラップ}=トラップ濃度；CSA=断面積；D1+D2=ドメイン1+ドメイン2；DXA=二重エネルギーX線吸収測定法；EQ-5D-5L=EuroQol5-次元、5レベルアンケート；MFM32=運動機能測定値-32項目；MRI=磁気共鳴画像法；NCICTCAE=がん研究所有害事象共通用語規準；PROMIS (登録商標)=患者報告アウトカム測定情報システム；PD=薬力学；PK=薬物動態；RHS=改訂Hammer Smithスケール；SMAIS=SMA独立スケール

40

【0221】

パート2用量選択の基準

PD基準：

- ・90%の血清中のミオスタチン抑制 (総潜在性ミオスタチンおよび遊離潜在性ミオスタチン、成熟ミオスタチン)

- ・24週間後の磁気共鳴画像法 (MRI) (患者 5歳) によって評価されるような、大腿またはふくらはぎにおける骨格筋の収縮領域におけるベースラインからの変化におけるGYM329+リスジプラムおよびプラセボ+リスジプラム間で2%の差。-プラセボ+リスジプラムと比較して、GYM329+リスジプラムのパート1用量の両方で2%

50

を超える筋成長の差が観察される場合、二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) スキャン、筋力測定関連評価項目および血清中のミオスタチン濃度からのデータを使用して、組み合わせの生物活性を評価する。

【0222】

安全性基準：

- ・心エコー図による GYM329 誘発性心肥大の証拠なし
- ・任意のコホートにおいて GYM329 で処置された 2 名以下の患者が、試験薬と明らかに関連しない限り、グレード 3 以上の全身注射反応 (アナフィラキシーを含む過敏症) を経験する。

【0223】

パート 2：パート 1 のデータに基づいて投与量が選択された後に開始する確認ピボット部

パート 2 は、二重盲検プラセボ対照無作為化 (1:1、GYM329 + リスジプラム：プラセボ + リスジプラム) 試験であり、SMA の歩行可能な小児参加者 (2 ~ 10 歳) に、GYM329 およびリスジプラムの組み合わせによる有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を調査する。

【0224】

試験のパート 2 には、約 144 人の参加者が登録される。スクリーニング時に 7 ~ 10 歳の 48 人以下の参加者が登録される。

【0225】

パート 2 の参加者は、リスジプラム単剤療法による処置の 8 週間の導入期間を完了し、その後、患者を GYM329 + リスジプラムまたはプラセボ + リスジプラムのいずれかに無作為化する 72 週間の二重盲検処置期間が続く。GYM329 に無作為化された参加者は、試験のパート 1 で得られたデータに基づいて選択された用量 (ピボタル用量) で GYM329 を投与される。パート 2 参加者が 72 週間の二重盲検処置期間を終えると、参加者は、併用処置の開発が中止されない限り、全ての参加者はさらに 2 年間 GYM329 + リスジプラム併用処置に再び同意するという OLE 期間に変更する選択肢を有する。パート 2 の検討スキームは、図 24 に見出し得る。

【0226】

本試験のパート 2 の主要な有効性目的は、併用処置の 72 週間後の改訂 Hammersmith スケール (RHS) 総スコアのベースラインからの変化によって測定した場合の、SMA を有する救急小児参加者におけるリスジプラムと組み合わせた GYM329 の有効性を評価することである。副次的有効性転帰および探索的評価項目を表 6 に示す。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6 パート 2 の目的および対応する評価項目

主要目的	対応評価項目
<ul style="list-style-type: none"> リスジプラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジプラムと組み合わせたGYM329の有効性の評価 	<ul style="list-style-type: none"> 併用処置 7 2 週目（試験 8 0 週目）における、RHS 総スコアのベースラインからの変化
副次的目的	
有効性およびPD目標	対応評価項目
<ul style="list-style-type: none"> リスジプラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジプラムと組み合わせたGYM329の有効性およびPDの評価 	<ul style="list-style-type: none"> 併用処置 7 2 週目（試験 8 0 週目）における、MFM D1 + D2スコアのベースラインからの変化 併用処置 7 2 週目（試験 8 0 週目）における、MFM32 総スコアのベースラインからの変化 併用処置 7 2 週目（試験 8 0 週目）における、RHS Item 25により測定した、フロアからの立ち上がり時間のベースラインからの変化 併用処置 7 2 週目（試験 8 0 週目）における、RHS Item 19により測定した、10メートルの歩行/走行にかかる時間のベースラインからの変化 併用処置 7 2 週目（試験 8 0 週目）における、全身DXAスキャンによって評価した除脂肪筋肉量のベースラインからの変化（参加者 ≥ 5 歳）
10	
安全性目的	対応する評価項目
<ul style="list-style-type: none"> リスジプラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジプラムと組み合わせたGYM329の安全性の評価 	<ul style="list-style-type: none"> NCI CTCAE v 5. 0 に従って決定される、重症度を伴う、AEの発生率、重症度、因果関係 バイタルサイン、身体所見、ECG、心エコー図、関連する心エコーパラメータ、および臨床検査結果のベースラインからの変化 局所注射反応および全身注射反応の発生率 異常な検査所見の発生率 異常なECGパラメータの発生率 関連心エコーパラメータ z スコア > 2 の発生率 異常なバイタルサインの発生率
20	
薬物動態学の目的	対応する評価項目
<ul style="list-style-type: none"> リスジプラムと組み合わせて投与した場合のGYM329のPKパラメータの評価 	<ul style="list-style-type: none"> 特定の時点におけるGYM329の血清中濃度 C_{max} AUC C_{トラフ} 必要に応じて、他のPKパラメータ
30	
<ul style="list-style-type: none"> GYM329と組み合わせて投与した場合のリスジプラムのPKパラメータの評価 	<ul style="list-style-type: none"> 特定の時点におけるリスジプラム（およびその代謝産物M1）の血漿中濃度 C_{max} AUC C_{トラフ} 必要に応じて、他のPKパラメータ
30	
免疫原性の目的	対応評価項目
<ul style="list-style-type: none"> リスジプラムと組み合わせたGYM329の免疫応答の評価 	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインにおけるADAの有病率、および試験中のADAの発生率；PK、PD、安全性、有効性パラメータに対するADAの影響
30	
探索目的	対応評価項目
<ul style="list-style-type: none"> 参加者の運動能力を評価することによる、リスジプラムと組み合わせたプラ 	<ul style="list-style-type: none"> 併用処置 7 2 週目（試験 8 0 週目）における、着用可能なデバイスで測定した歩幅速度 9 5 パーセントイルのベースラインからの変
40	

10

20

30

40

50

<p>セボと比較した、リスジブラムと組み合わせたGYM329の有効性の評価</p>	<p>化</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用処置72週目（試験80週目）における、着用可能なデバイスで測定した午前（午前8時～午後12時）および午後（午後2時～午後6時）の歩幅速度の中央値および95パーセンタイルの比のベースラインからの変化 併用処置72週目（試験80週目）における、着用可能なデバイスによる手首の垂直加速度パワーのベースラインからの変化 併用処置72週目（試験80週目）における、着用可能なデバイスによる手首角速度のベースラインからの変化 	<p>10</p> <p>20</p>
<p>・リスジブラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジブラムと組み合わせたGYM329の有効性の評価</p>	<ul style="list-style-type: none"> 併用処置72週目（試験80週目）における、介護者が報告したSMAIS歩行可能モジュール総スコアのベースラインからの変化 併用処置72週目（試験80週目）における、PROMIS（登録商標）Parent Proxy Fatigue-Short Form 10aスコアのベースラインからの変化（参加者≥5歳） <p>併用処置72週目（試験80週目）における、介護者からCaregiver Global Impression of Change (CaGIC) スケールで変化がなかったまたは改善と評価された患者の割合。</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用処置72週目（試験80週目）における、Caregiver Global Impression of Change (CaGIC) スケールで改善したと評価された患者の割合 <p>併用処置72週目（試験80週目）における、筋力測定により評価された肘屈曲力のベースラインからの変化（参加者≥6歳）</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用処置72週目（試験80週目）における、筋力測定により評価された肘伸展力のベースラインからの変化（参加者≥6歳） 併用処置72週目（試験80週目）における、筋力測定により評価された肩外転強度のベースラインからの変化（≥参加者6歳） 	

探索目的	対応評価項目
<p>・リスジブラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジブラムと組み合わせたGYM329の有効性の評価（続き）</p>	<ul style="list-style-type: none"> 併用処置72週目（試験80週目）における、筋力測定により評価された膝屈曲力のベースラインからの変化（参加者≥6歳） 併用処置72週目（試験80週目）における、筋力測定により評価された膝伸展力のベースラインからの変化（参加者≥6歳）
<p>・血清PDの評価（リスジブラムと組み合わせたGYM329の有効性）</p>	<p>・総潜在性ミオスタチン、遊離潜在性ミオスタチン、および成熟ミオスタチンの血清中濃度のベースラインからの変化</p>
<p>・GYM329 PK/PD有効性の評価</p>	<p>・PKおよび選択されたPD評価項目の関係、ADAの状態、および安全性または有効性</p>
<p>・リスジブラムと組み合わせたプラセボと比較した、リスジブラムと組み合わせたGYM329で処置した参加者の生活の質と関連する健康の評価</p>	<p>・併用処置72週目（試験80週目）における、EQ-5D-5L指標に基づくスコアのベースラインからの変化</p>

ADA=抗薬物抗体；AE=有害事象；AUC=濃度-時間曲線下面積；Cmax=最大観察濃度；Cトラフ=トラフ濃度；D1+D2=ドメイン1+ドメイン2；DXA=二重エネルギーX線吸収測定法；EQ-5D-5L=EuroQol5-次元、5レベルアンケート；MFM32=運動機能測定値-32項目；NICTCAE=国立がん研究所有害事象共通用語規準；PD=薬力学；PROMIS[®]=患者報告転帰測定情報システム；PK=薬物動態；RHS=改訂HammerSmithスケール；SMAIS=SMA独立スケール。注：パート2の主要評価項目の変更は、試験のパート1の盲検化されたベースライン運動機能スケールデータの検討後に検討される可能性がある。

【0227】

有害事象、重篤な有害事象、局所および全身注射反応、バイタルサイン、検査室パラメータ、ECG、および心エコー検査の性質、頻度、重症度、およびタイミングが、盲検化されていないiDMCによって定期的に評価されるであろう。

【0228】

PK、PDおよびADAデータの評価のための血液サンプルを全ての参加者から得ることになる。

【0229】

パート2に登録された各参加者の試験期間は、以下のように分割される。

10

20

30

40

50

試験日	試験日	登録	リスジプログラム 導入期間 ^b	ランダム化併用処置期間 (24週間)																							
				W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D
組み合わせ 処置期間	-	-	-	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D		
試験日 -30~-2	D	導入 D-1	導入 1日目	BL ^c D-1	BL ^c D-1	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D		
来院ウインドウ (日)	-	-	-	-	-	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1		
月経状態 ^m	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
妊娠検査 ^m	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
尿検査 (アイトップスライツク) ⁿ	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
MR I (大腸前および後) ^o				x	x																						
DXAスキャン ^o				x	x																						
筋力 (筋力測定) ^q	x			x	x																						
MEM32	x			x	x																						
RHS	x			x	x																						
SMAIS 歩行可能 モジュール				x	x																						
PROMIS (PROMIS) Parent Proxy Short Form - Fatigue 10a ^o				x	x																						
EQ-5D-5L ^r				x	x																						
CaGLC																											
リスジプログラム投与 ^s																											
リスジプログラム投与 スケジュール																											
RO7204239/ プラセボ投与 ^t																											
RO7204239 PKサンプル (血清) ^u																											

10

20

30

40

50

組み合わせ 処置週間	Scell. #	登録	リスジブラム 導入期間 ^b	ランダム化併用処置期間 (24週間)																							
				W 1	W 2	W 3	W 4	W 5	W 6	W 7	W 8	W 9	W 10	W 11	W 12	W 13	W 14	W 15	W 16	W 17	W 18	W 19	W 20	W 21	W 22	W 23	W 24
試験日 -30~-2	D	導入 D-1	導入 1日目	BL ^c D-1	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
来院ウインドウ (日)	-	-	-	-	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
リスジブラムPK サンプル (血漿) ^{s, v}		X		X ^d																							
ADAサンプル ^{h, w, x}		X		X ^e																							
SMNタンパク質 ^u		X		X ^f																							
ミオスタチンサンプル ^v		X		X ^g																							
臨床遺伝子型決定	X																										
ハイオマーカーサンプル	X																										
以前に服用していた薬 および併用薬 ^z	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
以前および同時の手術 および医療処置	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有書事象 ^{aa}		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

10

20

30

40

50

組み合わせ 処置週間	併用処置期間																完了/早期 WD				
	W		D		W		D		W		D		W		D			OLE			
	29	33	37	41	45	48	53	57	61	65	69	72	77	81	85	89			93	96	
試験日	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	>D	D	D
来院ウィンドウ	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	673	1	2
バイタルサイン ^g						x													x (Q6M)	x	-
体重						x													x (Q6M)	x	-
身長						x													x (Q6M)	x	-
人間ドック ^h						x													x (Q12M)	x	-
タナーステージング ⁱ						x													x (Q12M)	x	-
3連の12リード ECG						x													x (Q6M)	x	-
心エコー図						x													x (Q6M)	x ^l	-
血液検査*および 血液化学 ¹							x												x (Q6M)		x
凝固							x												x (Q6M)		x
月経状態 ^m	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x (Q4W)	x	x
妊娠検査 ^m	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x (Q4W)	x	x
尿検査 (ディップステ イック) ⁿ						x													x (Q6M)	x	-
MR I (大腿部および ふくらはぎ) ^{o, p}																					-
DXAスキャン ^{o, p}						x													x (Q6M)		x
筋力 (筋力測定) ^q						x													x (Q6M)	x	-
MF32						x													x (Q6M)		x

10

20

30

40

50

組み合わせ 処置期間	併用処置期間														完了/早期 WD					
	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	OLE					
	29	33	37	41	45	48	53	57	61	65	69	72	77	81	85	89	93	96	D	D
試験日	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	>D	D
来院ウィンドウ	197	225	253	281	309	336	365	393	421	449	477	504	533	561	589	617	645	673	673	1
RHS	X					X						X							X (Q6M)	X
SMA I S 実行可能 モジュール						X						X							X (Q6M)	X
PROMIS <small>BRAND</small> Parent Proxy Fatigue - Short Form 10a ^o						X						X							X (Q6M)	X
EQ-5D-5L ^r						X						X							X (Q6M)	X
CaGI-C						X						X							X (Q6M)	X
リスジブラム投与 ^s	X (毎日)														X ^{ce}	X ^{ce}				
リスジブラム投与 スケジュール	X (毎日)														X	X				
RO7204239/ プラセボ投与 ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^{ce}	X ^{ce}
RO7204239 PKサンプル (血清) ^u	X						X					X							X (Q6M)	X
リスジブラムPK サンプル (血漿) ^{s, v}																				
ADAサンプル ^{u, w, x}	X						X					X							X (Q6M)	X
SMNタンパク質 ^u																				
ミオスタチンサンプル ^u	X ^y						X ^y					X ^y								
臨床遺伝子型決定 ハイオマーカーサンプル																			X (Q6M)	

10

20

30

40

50

組み合わせ 処置期間	併用処置期間														完了/早期 WD						
	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	OLE					
	29	33	37	41	45	48	53	57	61	65	69	72	77	81	85	89	93	96			
試験日	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	>D	D	D
来院ウィンドウ	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	673	673	673
以前に服用していた 薬および併用薬*	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
以前に受けた手術 および処置、ならびに 付随する手術および 処置	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
有害事象**	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

ADA=抗薬物抗体；BL=ベースライン（来院）；CaGI-C=変化に対する介護者の全般的印象；D=日；DXA=二重エネルギー線吸収測定法；登録。=登録訪問；EQ-5D-5L=EuroQol 5次元、5レベルアンケート；IxRS=対話型音声またはウェブベースの応答システム；MPM32=運動機能測定値-32；MRI=磁気共鳴画像化；OLE=オーブンラベル拡張；PROMIS（登録商標）=患者報告転帰測定情報システム；PK=薬物動態；Q6M=6ヶ月毎；Q12M=12ヶ月毎；Q4W=4週間ごと；RHS=改訂Hammerwithスケール；Scrn。=スクリーニング；SFU=安全性フォローアップ；SMAIS=SMA独立スケール；SMN=運動ニューロンの生存；WD=休薬

- a. 本試験への参加基準を満たさない患者は、治療責任医師の裁量により、1回の再スクリーニング機会（患者あたり合計で計2回のスクリーニング）に適格となる可能性がある。
- b. リスジプログラム未投与の参加者は、24週間の二重盲検期間のためのランダム化の前に、導入期間において少なくとも8週間、リスジプログラムで処置されるであろう。本試験に参加する直前の少なくとも8週間連続してリスジプログラムで処置された参加者は、直ちに併用療法に無作為化され得るか、または導入期間に参加し、無作為化までリスジプログラム単剤療法を受け続ける。
- c. ベースライン来院は2日間にわたって完了する。ランダム化をベースライン（BL）-1日目に行う。
- d. 治療特異的スクリーニング手順を実施する前に、インフォームドコンセントを文書化しなければならぬ。
- e. 登録訪問/登録期間が適用されない場合のみ適用される。
- f. IxRSへのランダム化呼び出し。

- 8 バイタルサインは、体温（口腔または腋膜）、収縮期および拡張期血圧、呼吸数および脈拍数を含むであろう。バイタルサインを採血前に測定し、10分の休止後に仰臥位で測定するであろう。RO7204239投与日には、バイタルサインをRO7204239投与前に測定しなければならぬ。
- h 頭部、眼、耳、鼻、咽喉、頸部およびリンパ節、ならびに心臓血管系、皮膚系、筋骨格系、呼吸器系、胃腸系および神経系の評価を含む；臨床的に必要であれば、尿生殖器検査を行うこともよい。9歳より前にスクリーニングした場合は9歳の誕生日後に9〜10歳である全ての参加者においてタナーステージングを実施すること。参加者がステージ5に到達すると、もはやタナーステージングを実行する必要はない。
- i 離脱来院中、この来院が最後の心エコー検査の3ヶ月後に行われる場合、心エコー検査を行うべきである。
- k 血液検査には、WBCおよび白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、他の細胞）、REC数、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび血小板数が含まれる。
- l 化学パネル（血清または血漿）には、重炭酸塩、ナトリウム、カリウム、塩化物、グルコース、BUNまたは尿素、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、リン酸塩、カルシウム、総ビリルビンおよび直接ビリルビン、ALP、ALT、AST、尿酸塩、LDH、LDL、HDL、総コレステロールおよびトリグリセリドが含まれる。
- m 妊娠可能性を評価するために、全ての思春期前の女性参加者において月経状態を確認すべきである。妊娠の可能性がある全ての女性は、登録前（導入-1日目）またはベースライン（パート1参加者が登録訪問を完了していない場合）の14日以内に、スクリーニング時に血清妊娠検査を受けるであろう。尿妊娠検査は、処置中のRO7204239/プラセボの各投与前および処置中止訪問時に実施されるであろう。尿妊娠検査が陽性である場合、それは血清妊娠検査によって確認されなければならない。
- n デイツプスティック（pH、グルコース、タンパク質、血液）を含む。繰り返しデイツプスティックによって確認された血液またはタンパク質に臨床的に有意な陽性結果（沈殿物、RBC、WBC、円柱、結晶、上皮細胞、細菌）がある場合、尿を顕微鏡検査および培養のために検査室に送る予定である。肯定的なデイツプスティックの結果（例えば、月経）について説明がある場合、それは記録されるべきであり、顕微鏡検査および培養を行う必要はない。
- o 参加者ではスクリーニング時に≥5歳。
- p 品質上の理由から画像化を繰り返す必要がある場合、これはベースラインで撮影した画像については1週間以内に、また、併用処置の24週目またはそれ以降に撮影した画像については2週間以内に行われるべきである。
- q スクリーニング時の参加者における≥6歳の筋力。評価には、膝関節屈曲、膝関節伸展、肘屈曲、肘伸展および肩外転が含まれる。
- r EQ-5D-5Lの代理報告バージョンは、全ての参加者パート1の介護者によって完了されるであろう。
- s リスジプラムの第1の用量は臨床現場で投与されるであろう。これに続いて、リスジプラムPKサンプリングが計画されている訪問日以外に、リスジプラム投与を自宅で行い、リスジプラム投与は現地で行うであろう。

10

20

30

40

50

- t RO7204239投与を臨床現場で行うことになるであろう；参加者は、BL1日目、29日目および169日目に投与した後、注射後6時間およびその後の次の投与、ならびにその後の全ての投与について2時間（または治験責任医師/治験施設のスタッフが必要と考える場合はそれ以上）綿密にモニタリングされるであろう。
- u RO7204239が投与される日に、任意の予定されたRO7204239PK、PD（ミオスタチン、SMNタンパク質）および/またはADAサンプルを投与前に採取すべきである。ミオスタチンについて3つの別個のサンプルを収集することになる（遊離型潜在性ミオスタチン、全潜在性ミオスタチンおよび成熟ミオスタチン）。
- v 2、4および6時間で投与前および投与後に採取されるリズブリラムPKサンプル。
- w 注射反応を有する一部の参加者は、免疫反応の種類を決定するための追加の追加の手順に参加するように求められ得る。潜在的な候補は、医療モニターと相談して特定されるであろう。追加の処置は、血液サンプルおよび皮膚生検を含み得る。血液サンプルを使用して、ADA力価、血清肥満細胞トリプターゼ/ヒスタミン、および補体活性化産物（例えば、C3D、C3G）を評価するであろう。皮膚生検は、3mmパッチ生検器具およびホルマリン固定を使用して、局所手順に従って無菌的に収集されるべきであり、肥満細胞、好酸球および好中球浸潤を評価するであろう。
- x スケジュールされていないADAサンプルが必要な場合、適合RO7204239PKサンプルも必要となる。
- y 6歳以上の小児にのみ適用可能なミオスタチンサンプル。
- z 試験薬の開始の30日前から試験の完了まで、治験実施計画書に定められた処置に加えて参加者が使用した医薬（例えば、処方薬、市販薬、ワクチン、ハーブ療法またはホメオパシー療法、栄養補助食品）。
- aa インフォームドコンセントが得られた後であるが、試験薬の開始前に、治験実施計画書に規定された介入によって引き起こされた重篤な有害事象のみが報告されるべきである。試験薬の開始後、試験の完了まで全ての有害事象が報告されるであろう。この期間の後、試験者が試験薬への以前の曝露に関連すると考えられる何らかの重篤な有害事象を知った場合、試験依頼者に通知すべきである。
- bb 安全性のフォローアップは、参加者が受けた最後の併用処置の3ヶ月後に行われるであろう。
- cc 試験完了訪問の日に投与される試験薬の最終用量。治験責任医師の裁量で、適切な場合は早期離脱来院の日に投与してもよい。完了時/早期離脱来院時に、使用済みで未使用の試験薬瓶を現場に戻さなければならない。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 パート 2 (併用処置 3 2 回目までのスクリーニング) の活動スケジュール

	Sam ^a	登録	リスジブプログラム 導入期間	ランダム化併用処置期間 (7 2 週間)													
				W1		W5		W9		W13		W17		W21		W25	
				BL ^b D-1	D ±1	BL ^b D1	D 29	D 57	D 85	D 113	D 141	D 168	D ±7	D ±7	D ±7	D ±7	D ±7
併用処置週間	-	-	-	W1	W5	W9	W13	W17	W21	W25	W29	W32					
試験週間	-	-	1-8														
試験日	D-30 ~-2	導入 D-1	導入 D1~ 28	導入 D29~ 55													
来院ウィンドウ	-	-	-	-	±1	±1	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7			
インフォームドコンセント。	X																
人口統計データ	X																
医学的およびSMAの病歴および ベースライン状態	X																
適格性		X															
I x R S トランザクション		X			X ^d												
バイタルサイン。	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X			
体重	X	X															
身長	X	X															
人間ドック ^e	X	X															
タナーステージング ^f		X															
3 連の 1 2 リード ECG	X	X			X												
心エコー図 ^h	X	X			X												
血液検査 ⁱ および血液化学 ^j	X	X					X							X			
凝固	X	X					X							X			
月経状態 ^k	X	X					X							X			
妊娠検査 ^k	X	X					X							X			
尿検査 (デイツプスティック) ^l	X	X					X							X			

10

20

30

40

50

併用処置週間 試験週間 来院ウインドウ	Scm -4~-1	登録 -	リスジブラム 導入期間 1-8	ランダム化併用処置期間 (72週間)													
				W1		W5		W9		W13		W17		W21		W25	
				BL ^b D-1	BL ^b D-1	D 29	D 29	W9	W13	W17	W21	W25	W29	W32	W17	W21	W25
試験日	D-30 ~-2	導入 D-1	導入 D1~ 28	BL ^b D-1	BL ^b D-1	D 29	D 29	W9	W13	W17	W21	W25	W29	W32	D 168	D 169	
来院ウインドウ	-	-	-	±1	±1	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	
D X A スキヤン ^{m, n}				x												x	
筋力 (筋力測定)	x			x											x		
MFM32	x			x											x		
RHS	x			x											x		
SMA I S 移行可能モジュール				x											x		
PROMIS ^{exam} Parent Proxy Fatigue Short Form 10a ^{cm}				x											x		
着用可能なデバイス ^p			x														
着用可能なデバイスユーザー経験 アンケート				x											x		
EQ-5D-5L ^q				x											x		
CaGIC				x											x		
リスジブラム投与 ^r																	
リスジブラム投与スケジュール																	
RO7204239/ プラセボ投与 ^s					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
RO7204239 PKサンプル (血清) ^t					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
リスジブラムPK サンプル (血漿) ^{r, u}																x	
ADAサンプル ^{v, w}					x											x	
SMNタンパク質 ^t		x															
ミオスタチンサンプル ^t		x			x										x	x	

10

20

30

40

50

併用処置週間 試験週間 試験日	Scim #	登録	リスジブプラム 導入期間	ランダム化併用処置期間 (72週間)																	
				W1		W5		W9		W13		W17		W21		W25		W29		W32	
				BL ⁺ D-1	BL ⁺ D1	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
併用処置週間	-	-	-																		
試験週間	-4~-1	-	-																		
試験日	D-30 ~-2	導入 D-1	導入 D1~ 28	導入 D29~ 55	BL ⁺ D-1	BL ⁺ D1	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
来院ウィンドウ	-	-	-	-	±1	±1	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	
臨床遺伝子型決定	X																				
バイオマーカーサンブル	X				X															X ²	
以前に服用していた薬および併用薬 ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
以前および同時の手術および医療処置	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象 ²		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

10

20

30

40

50

併用処置期間	併用処置期間														完了/早期 WD	
	29	33	37	41	45	48	53	57	61	65	69	72	OLE			
	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目		
試験週間	37	41	45	49	53	56	61	65	68	73	77	80	>505			
試験日	197	225	253	281	309	336	365	393	421	449	477	504	505	1	2	
来院ウインドウ	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	-	-	
PROMIS (Sandoz) Parent Proxy Short Form - Fatigue 10a TM						X						X	X (Q5M)	X		
着用可能なデバイスP					X						X					
着用可能なデバイスアンケート						X						X				
EQ-5D-5L [®]						X						X	X (Q5M)	X		
CaGLC						X						X	X (Q5M)	X		
リスジブラム投与 [†]	X (毎日)														X [※]	X [※]
リスジブラム投与スケジュール	X (毎日)														X	X
RO7204239/プラセボ投与 [‡]	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X (Q4W)		X [※]
RO7204239 PKサンプル (血清) [†]			X			X			X			X	X	X (Q5M)		X
リスジブラムPKサンプル (血漿) ^{†, v}																
ADAサンプル ^{†, v, w}			X			X			X			X	X	X (Q5M)		X
SMNタンパク質 [†]																
ミオスタチンサンプル [†]			X [※]			X [※]			X [※]			X [※]	X [※]	X (Q5M) [*]		X
臨床遺伝子型決定																
バイオマーカーサンプル						X [※]						X [※]	X [※]	X (Q5M) [*]		

10

20

30

40

50

- h 離院来院中、この来院が最後の心エコー検査の3ヶ月後に行われる場合、心エコー検査を行うべきである。
- i 血液検査には、WBCおよび分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、他の細胞）、RBC数、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび血小板数が含まれる。
- j 化学パネル（血清または血漿）には、重炭酸塩、ナトリウム、カリウム、塩化物、グルコース、BUNまたは尿素、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）、リン酸塩、カルシウム、総ビリルビンおよび直接ビリルビン、ALP、ALT、AST、尿酸塩、LDH、LDL、HDL、総コレステロールおよびトリグリセリドが含まれる。
- k 妊娠可能性を評価するために、全ての思春期前の女性参加者において月経状態を確認すべきである。妊娠の可能性が全ての女性の、登録前の14日以内（導入1日目）にスクリーニングで血清妊娠検査を受けるであろう。尿妊娠検査は、処置中のRO7204239／プラセボの各投与前および処置中止訪問時に実施されるであろう。尿妊娠検査が陽性である場合、それは血清妊娠検査によって確認されなければならない。
- l ディップステイック（pH、グルコース、タンパク質、血液）を含む。繰り返しディップステイックによって確認された血液またはタンパク質に臨床的に有意な陽性結果（沈殿物、RBC、WBC、円柱、結晶、上皮細胞、細菌）がある場合、尿を顕微鏡検査および培養のために検査室に送る予定である。肯定的なディップステイックの結果（例えば、月経）について説明がある場合、それは記録されるべきであり、顕微鏡検査および培養を行う必要はない。
- m 参加者において、スクリーニング時に ≥ 5 歳。
- n 品質上の理由から画像化を繰り返す必要がある場合、これはベースラインで撮影した画像については1週間以内に、また、併用処置の24週目またはそれ以降に撮影した画像については2週間以内に行われるべきである。
- o スクリーニング時の ≥ 6 歳の参加者の筋力。評価には、膝関節屈曲、肘屈曲、肘伸展および肩外転が含まれる。
- p 参加者は、以下のための現場訪問の4週間前に、主手首および足首に着用可能なデバイスを毎日装着する：ベースライン（すなわち、最後の4週間の導入期間。導入29日目～55日目（同日を含む））；および141日目～167日目（同日を含む）；および309日目～335日目（同日を含む）、および477日目～503日目（同日を含む）。
- q EQ-5D-5Lの代理報告バージョンは、試験のパート2の全ての参加者について完了されるであろう。
- r リスジプララムの最初の用量は、導入1日目に臨床現場で投与されるであろう。これに続いて、リスジプララムPKサンプリングが計画されている訪問日以外に、リスジプララム投与を自宅で行い、リスジプララム投与は現場で行うであろう。
- s RO7204239投与を臨床現場で行うであろう；参加者は、BL1日目、29日目および169日目の投与後6時間およびその後の次の投与、ならびにその後の全ての後の投与について2時間（または治験責任医師／治験施設スタッフが必要と考える場合はそれ以上）、綿密にモニタリングされるであろう。
- t RO7204239が投与される日に、任意の予定されたRO7204239PK、PD（ミオスタチン、SMNタンパク質）および／またはADAサンプルを投与前に採取すべきである。ミオスタチンについては3つの別個のサンプルを収集することになる（遊離型潜在性ミオスタチン、全潜在性ミオスタチンおよび成熟ミオスタチン）。
- u 2、4および6時間で投与前および投与後に採取されるリスジプララムPKサンプル。

10

20

30

40

50

- v 注射反応を有する一部の参加者は、免疫反応の種類を決定するための追加の手順に参加するように求められ得る。潜在的な候補は、医療モニターと相談して特定されるであろう。追加の処置は、血液サンプルおよび皮膚生検を含む得る。血液サンプルを使用して、ADA力価、血清肥満細胞トリプターゼ/ヒスタミン、および補体活性化産物（例えば、C3D、C3G）を評価するであろう。皮膚生検は、3 mmパンチ生検器具およびホルマリン固定を使用して、局所手順に従って無菌的に収集されるべきであり、肥満細胞、好酸球および好中球浸潤を評価するであろう。
- * スケジュールされていないADAサンプルが必要な場合、適合RO7204239PKサンプルも同様に必要となるであろう。
- x ミオスタチンおよびバイオマーカーサンプルは、(特定の来院時に) ≥6歳の小児にのみ適用可能である。
- y 薬物のスクリーニングの30日前から試験の完了まで、試験実施計画書に定められた処置に加えて参加者が使用した投薬（例えば、処方薬、市販薬、ワクチン、ハーブ療法またはホメオパシー療法、栄養補助食品）。
- z インフォームドコンセントが得られた後であるが、試験薬の開始前に、試験実施計画書に規定された介入によって引き起こされた重篤な有害事象のみが報告されるべきである。試験薬の開始後、試験の完了まで全ての有害事象が報告されるであろう。この期間の後、治療責任医師が試験薬への以前の曝露に関連すると考えられる何らかの重篤な有害事象を知った場合、試験依頼者に通知すべきである。
- a a 安全性のフォローアップは、参加者が受けた最後の併用処置の3ヶ月後に行われるであろう。
- b b 試験完了訪問の日に投与される試験薬の最終用量、治療責任医師の裁量により、および適切な場合には試験薬を早期離脱来院院の日に投与してもよい。完了/早期離脱来院時には、リスタブラムを使用し、未使用の試験薬瓶を現場に返却しなければならない。

10

20

30

40

【 0 2 3 1 】

投 与 量

G Y M 3 2 9 の パ ー ト 1 の 各 コ ホ ー ト に つ い て 提 案 さ れ る 用 量 は 、 表 9 に 示 さ れ る 。

【表 9】

表 9 パート 1 の計画された G Y M 3 2 9 用量

処置 コホート	参加者年齢	RO7204239の予定投与量	計画された注入量 (mL) ^b
A	5～10歳	体重<20kgに対して7.4mg 体重≥20kgでは10.6mg	0.35 0.50
B	5～10歳	体重<20kgに対して24mg ^a 体重≥20kgに対して36mg ^a	0.30 0.45
C	2～4歳	体重<20kgに対して24mg ^a 体重≥20kgに対して36mg ^a	0.30 0.45

PD=薬力学；PK=薬物動態

^a この用量は変更される可能性がある；コホートBおよびCの最終用量は、本試験のパート1からの新たな安全性、PKおよびPDデータに基づいて決定されるであろう。

^b 計画された注入量は、Pharmacy Manualに記載されている80mg/mLのストックから1希釈工程後に得られる。最終選択用量に応じて調整される体積

10

【0232】

コホートAおよびコホートBの用量は、この小児患者集団での試験の安全な実施を確実にするために、交互の用量漸増様式で調査される。5～10歳の参加者を最初にGYM329+リスジプラムまたはプラセボ+リスジプラム低用量試験処置（コホートA）に無作為化する。安全性、薬物動態および薬力学が、コホートAの全参加者において少なくとも1つの投与間隔にわたって（少なくとも最初の2回の盲検用量のGYM329を投与した後に）確認され、コホートAの無作為化が完了したら、GYM329+リスジプラムまたはプラセボ+リスジプラム高用量試験処置（コホートB）への無作為化を開始し得る。

20

【0233】

2～4歳の参加者（コホートC）は、低用量コホートおよび高用量コホート（コホートAおよびB）の両方において5～10歳の参加者に投与された用量が少なくとも1回の投与間隔にわたって安全で忍容性が高いことが示され、コホートBの無作為化が完了し、コホートBの全参加者が少なくとも最初の2回の盲検用量のGYM329を受けた場合にのみ無作為化される。次いで、これらの若年参加者を、より高齢の患者において高用量コホートBと同じPK（およびPD）を達成することを目的として、コホートCのGYM329+リスジプラムまたはプラセボ+リスジプラム群に無作為化する。

30

【0234】

リスジプラムは、承認された投薬レジメンに従って、BW 20kgの参加者には5mgの用量で、BW < 20kgの参加者には0.25mg/kgの用量で1日1回投与される。

【0235】

停止基準

試験のパート1の停止規則基準

パート1では、前のコホートで以下の基準のいずれかが発生した場合、次の予定コホートへの登録は行われぬ：

40

- ・所与のコホートにおいてGYM329で処置された2人を超える患者は、試験薬と明らかに関連しない限り、グレード3以上の全身注射反応（アナフィラキシーを含む過敏症）を経験する。

- ・所与のコホートにおいてGYM329で処置された2人を超える患者は、試験薬に関連しないことが明らかでない限り、以下のいずれかを体験する。

- ・同じ種類のグレード3以上の有害事象
- ・同じ種類の臨床的に有意な異常なバイタルサイン
- ・同じ種類の臨床的に有意な検査異常
- ・同じ種類のECGの臨床的に有意な変化

50

【0236】

個々の停止規則

参加者は、以下のいずれかに該当する場合は、GYM329を恒久的に中止しなければならない。

- ・グレード3以上の全身注射反応（アナフィラキシーを含む過敏症）
- ・グレード3以上の局所注射部位反応

【0237】

参加者は、以下のいずれかを経験した場合は、GYM329および/またはリスジプラムを恒久的に中止しなければならない。

- ・ALTが $3 \times \text{ULN}$ 超、ALPが $2 \times \text{ULN}$ 超であり、ビリルビンの上昇（ $2 \times \text{ULN}$ 超）（すなわち、重度/重傷の肝機能障害のリスクを示す疑いのある「Hyの法則」）を伴う患者であって、異なる説明がない参加者
- ・患者に許容できないリスクをもたらす検査室パラメータ、ECGまたはバイタルサインの有意かつ臨床的に関連する変化
- ・投与を中止すべきであることを示す重篤な有害事象または任意の他の重篤な有害事象などの他の所見
- ・治験責任医師または治験依頼者が治験薬の投与を継続している場合、参加者の安全性が損なわれる可能性がある、治験責任医師または治験依頼者が判断した医学的状態
- ・治験責任医師または治験依頼者による、処置の中止が参加者にとって最も有益であるとの決定

【0238】

参加者は、以下が適用される場合、両方の処置を中止しなければならない：

- ・妊娠継続中
- ・研究要件を遵守し続け得ない。

【0239】

試験定義終了

参加者は、表1に示される試験のための活動スケジュールに示される最後の来院を含む試験の全ての段階を完了した場合、試験（パート1またはパート2）を完了したとみなされる。

【0240】

本試験の最後は、試験における最後の参加者の最後の来院の日付、または統計分析（すなわち、最終分析のために）もしくは安全性フォローアップに必要な最後のデータポイントが試験における最後の参加者から受信された日付のうちの遅い方として定義される。試験の終了は、最後の参加者がパート2に登録されてから約4年後に起こると予想される。

【0241】

さらに、治験依頼者はいつでも研究を終了することを決定し得る。

【0242】

参加期間

各個体に対する試験参加の総期間は、約4～4.5年であると予想される。

【0243】

試験集団

パート1：

SMAを有する2～10歳の約36人の救急小児参加者が試験のこのパートに登録されるであろう。

【0244】

パート2：

SMAを有する2～10歳の約144人の救急小児参加者が、この試験のピボタルパートに登録されるであろう。スクリーニング時に7歳～10歳の48人以下の参加者が登録されるであろう。

【0245】

10

20

30

40

50

組み入れ基準

参加者は、以下の基準の全てが当てはまる場合にのみ、試験に含まれる資格がある：

- ・スクリーニング時の年齢が2歳～10歳である参加者。
- ・5q-常染色体劣性SMAの遺伝子診断が確定している参加者
- ・治験責任医師の臨床判断による症候性SMA疾患
- ・歩行可能な参加者（ここで、歩行可能とは、スクリーニング時に30秒以内に10メートル歩行/走行し得ると定義される）
- ・以前にSMA疾患修飾療法を受けたことがある参加者が含まれてもよい。ただし、以下を条件とする。

- オナセムノゲン・アベバルボベクが、スクリーニングの少なくとも90日前に投与されている。参加者は、リスジプラムを投与される前にステロイドを漸減させるべきである。さらに、参加者は、肝機能検査、凝固パラメータ、血小板およびトロポニン-Iの正常レベルを、オナセムノゲン・アベバルボベク投与の90日後またはコルチコステロイド漸減後の少なくとも1ヶ月後のいずれか遅い方に行うべきである。

- ヌシネルセンの最終用量はスクリーニングの少なくとも90日前に投与された

- リスジプラムは、施設によって提供される非治験薬（NIMP）に切り替えられる

・付属書1に記載されているように参加者が同意し得る法的に権限を有する代表者を有する参加者。付属書1には、インフォームドコンセント用紙および本プロトコルに記載されている要件および制限の遵守が含まれる。また、可能な限り、同意を得なければならない

・試験プロトコルを遵守し、全ての試験手順、測定および来院を完了することが可能であり、その意思がある参加者

・妊娠の可能性がある女性、または試験中に妊娠の可能性に達する女性について：スクリーニング時に血液妊娠検査が陰性であり、以下に定義されるように禁欲（異性間の性交を控える）または避妊することに同意した参加者：

女性は、処置期間中、ならびにGYM329の最終投与後17ヶ月およびリスジプラムの最終投与後28日の両方において、禁欲したままであるか、少なくとも1つの避妊法（1%の失敗率を有する）を2つ使用しなければならない。

女性は、月経後であり、閉経後の状態に達しておらず（閉経以外の特定された原因のない12ヶ月以上の無月経が連続している）、手術（すなわち、卵巣、卵管、および/または子宮の除去）または調査者によって決定される別の原因（例えば、ミューラー誘発）のために永久に不妊症ではない場合、妊娠可能性があると考えられる。出産可能性の定義は、現地のガイドラインまたは規制との整合に適合させ得る。

【0246】

年間失敗率<1%の避妊方法の例としては、両側卵管結紮術、男性の不妊手術、排卵を阻害するホルモン避妊具、ホルモン放出子宮内避妊具、および銅付加子宮内避妊具が挙げられる。

【0247】

性的禁欲の信頼性は、臨床試験の期間および個体の好ましい通常的生活様式に関して評価されるべきである。周期性禁欲（例えば暦、排卵、症候体温法、または排卵後法）および禁断は、適切な避妊方法ではない。現地のガイドラインまたは規制に従って要求される場合、現地で認められている適切な避妊方法および禁欲の信頼性に関する情報は、現地のインフォームドコンセント用紙に記載される。

・試験中に性的成熟に達すると予想される男性の場合：以下に定義されるように、禁欲（異性間の性交を控える）または避妊方法の使用に同意し、精子の提供を控えることに同意する参加者：

妊娠していない妊娠可能な女性パートナーの場合、男性は禁欲したままであるか、またはコンドームを使用し、さらに処置期間中およびリスジプラムまたはGYM329の最終投与後4ヶ月間、合わせて年間1%の失敗率をもたらす追加の避妊方法を併用しなければならない。男性は、同期間中は精子提供をやめなければならない。

10

20

30

40

50

妊娠中の女性パートナーの場合、男性は、処置期間中、およびリスジブラムの最終投与後 28 日間および G Y M 3 2 9 の最後の投与後 4 ヶ月間、は禁欲したままであるか、またはコンドームを使用し、胚への暴露をさせないようにしなければならない。

【0248】

性的禁欲の信頼性は、臨床試験の期間および個体の好ましい通常的生活様式に関して評価されるべきである。周期性禁欲（例えば暦、排卵、症候体温法、または排卵後法）および禁断は、適切な避妊方法ではない。現地のガイドラインまたは規制に従って要求される場合、現地で認められている適切な避妊方法および禁欲の信頼性に関する情報は、現地のインフォームド Consent 用紙に記載される。

【0249】

除外基準

参加者は、以下の基準のいずれかが当てはまる場合、試験から除外される：

- ・スクリーニング前 90 日以内に任意の治験薬もしくはデバイス研究に同時もしくは以前に参加した参加者、または薬物の半減期が 5 半減期のいずれか長い方である参加者（ただし、リスジブラム試験を完了した参加者、またはヌシネルセンもしくはオナセムノゲン・アベパルボク試験に参加した参加者は除く）。

- ・抗ミオスタチン両方の投与を受けているか、または以前に投与されたことがある参加者

- ・5 ~ 10 歳のパート 1 参加者のみ：MRI スキャンに禁忌のある参加者（限定されないが、閉所恐怖症、ペースメーカー、人工心臓弁、人工内耳、脊髄ロッド、頭蓋内血管クリップ、インスリンポンプなどの心臓または体内の金属異物の存在を含む）、長時間の仰臥位を維持することが困難であり、または MRI と組み合わせて潜在的な危険をもたらす他の臨床歴もしくは検査所見を有する参加者。

- ・細胞療法の任意の病歴を有する参加者

- ・過去 2 ヶ月以内に肺イベントのために入院したか、またはスクリーニング時に入院を予定していた参加者

- ・スクリーニングの前 6 ヶ月以内に脊柱側弯症または股関節固定のための手術を受けたか、または今後の 9 ヶ月以内（パート 1）もしくは 21 ヶ月以内（パート 2）に手術を予定している参加者

- ・臨床的に有意であると考えられる不安定な胃腸、腎臓、肝臓、内分泌または心血管系疾患を有する参加者

- ・参加者の安全性リスクを示す三連測定の前平均または心血管疾患（例えば、心不全、冠動脈疾患、心筋症、うっ血性心不全、先天性 QT 延長症候群の家族歴、突然死の家族歴）からのスクリーニング（例えば、10 歳までの小児については Bazett の式 [QTcB] 460 ms の使用によって補正された QT 間隔であり、QTcB は、Bazett の補正が小児においてより適切であるために使用される）で臨床的に有意な ECG 異常を有する参加者

- ・スクリーニング時に心エコー検査で臨床的に有意な異常所見を有する参加者

- ・スクリーニング前 1 ヶ月以内に何らかの大きな病気を患った参加者

- ・スクリーニング前 2 週間以内に何らかの多剤および毒素押出 (MATE 1 / 2 K) 基質の投与を受けた参加者

- ・スクリーニング前 90 日以内に以下の薬剤のいずれかを使用した参加者：リルゾール、バルプロ酸、ヒドロキシ尿素、フェニル酪酸ナトリウム、酪酸誘導体、クレアチン、カルニチン、成長ホルモン、同化ステロイド、プロベネシド、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、筋力を増加または減少させる可能性のある薬剤、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害効果が既知または推定される薬剤（ネブライザーまたは吸入器のいずれかを介して投与される吸入コルチコステロイドを服用している参加者は、試験において許容されるであろう）

- ・パート 2 のみ：最近（スクリーニング前 6 ヶ月未満）、経口サルブタモールまたは別の経口投与の 2 - アドレナリン作動薬による処置を開始した参加者は許容されない。ス

10

20

30

40

50

クリーニング前に6ヶ月未満にわたって経口サルブタモール（または別の2-アドレナリン作動薬）を服用しており、良好な耐容性を示した参加者は許容される。2-アドレナリン作動薬の用量は、試験期間中、可能な限り安定なままとすべきである。吸入される2-アドレナリン作動性アゴニスト（例えば、喘息の処置用）の使用は許容される。

・臨床検査結果に臨床的に有意な異常、例えばALT値が正常値の上限（ULN）の1.5倍を超える参加者。ただし、ALTレベルの上昇が、クレアチンキナーゼおよびLDHの上昇によって裏付けられる筋起源（すなわち、肝疾患の他の証拠がない場合）であるとみなされる場合を除く。範囲外のクレアチンキナーゼレベルは、参加者の根底にあるSMA病理に照らしてレビューされるべきであり；レベルの上昇自体は、参加者を試験について不適格としない。不確実または疑わしい結果の場合、適格性を確認するために、スクリーニング中に実施された試験を登録前（導入1日目）に繰り返し得る。

・GYM329もしくはリスジプラムまたはそれらの製剤の成分に対する過敏症（例えば、アナフィラキシー反応）を確認または推定される参加者（Pharmacy Manualを参照されたい）

・試験の実施を妨げる可能性があるか、またはその処置が試験の実施を妨げる可能性があるか、またはこの試験の参加者に許容できないリスクをもたらす可能性がある付随疾患または状態を有する参加者

・何らかの悪性腫瘍の病歴を有する参加者

・強心剤の支援を必要とする臨床的に関連するアナフィラキシー反応の病歴を有する参加者

・SC注射を意図した領域（腹部）に何らかの異常な皮膚状態があり、色素沈着または病変があり、GYM329に対する潜在的な注射部位反応の可視化を妨げるであろう参加者

・スクリーニング前90日以内に上肢または下肢の固定、外科的処置、骨折または外傷を受けた参加者

・妊娠中もしくは授乳中であるか、または試験中もしくはGYM329の最終投与後17ヶ月以内もしくはリスジプラムの最終投与後28日以内のいずれかに妊娠することを意図している女性参加者。

妊娠可能な女性は、登録前（導入-1日目）またはベースライン（パート1参加者が登録訪問を完了していない場合）の14日以内に血清妊娠検査結果が陰性でなければならない。

【0250】

ライフスタイルの考察

食事および食事制限

この試験には食事制限（meal restrictions）も食事制限（dietary restrictions）もない。

【0251】

活動

理学療法、作業療法および他の形態の運動療法は許容され、頻度および強度は臨床試験中に同じままであるべきである。

【0252】

避妊の条件

試験中、思春期に達した参加者は、避妊を使用するか、または他の予防措置を取らなければならない。

【0253】

投与された試験処置

このプロトコルでは、「試験処置」は、この試験の一部として参加者に割り当てられた全ての処置を指す（すなわち、盲検および非盲検GYM329、盲検GYM329適合プラセボ、および非盲検リスジプラム）。表6は、この試験のための試験処置の説明を提供する。

10

20

30

40

50

【表 10】

表 6 試験処置の説明

	盲検および非盲検 RO7204239	盲検 RO7204239適合 プラセボ	リスジプラム
用途	活性リスジプラムと組み合わせた実験	活性リスジプラムの組み合わせと組み合わせたプラセボー比較薬	盲検および非盲検の実験的RO7204239または適合させたプラセボ比較薬と組み合わせ、導入期間中の単独療法として有効
医薬品の種類	IMP	IMP	NIMP
薬剤の形態	80mgのRO7204239を含有する、1.0mLの注射用滅菌保存料不含溶液	1.0mLの滅菌保存料不含注射溶液	経口溶液への構成のための粉末
単位投与強度	80mg/mL	該当なし	0.75mg/mLを含有する経口溶液を生成するために60mgが構成された
投与量	低用量コホート： 7.4mg Q4W（参加者<20kg）または10.6mg Q4W（参加者≥20kg） 高用量コホート： 24mg Q4W（参加者<20kg）または36mg Q4W（参加者≥20kg）；出現データに基づく最終用量TBD	該当なし	5mg QD （参加者≥20kg） または 0.25mg/kg QD （参加者<20kg）
製剤	治験責任医師のパフレットを参照	該当なし	治験責任医師のパフレットを参照
包装：	3mLのガラスバイアル	3mLのガラスバイアル	100mLの琥珀色ガラス瓶 ^a
投与経路	SC注入	SC注入	経口
供給源	治験依頼者 ^b	治験依頼者 ^b	治験依頼者 ^b

IMP＝治験薬；NIMP＝非治験薬；

Piba＝ボトルアダプタ内のプレス；Q4W＝4週間ごと；QD＝1日1回；TBD＝決定されるべきである

^a 100mLの琥珀色ガラス瓶＋Piba（ボトルアダプタ内のプレス）中の経口溶液用のリスジプラム粉末、および経口溶液を投与するためのエンフィットシリンジ。

^b 希釈剤も治験依頼者によって供給される。

【0254】

GYM329

GYM329は、80mg/mLを含有する3mLのガラスバイアルで提供され、適切な無菌条件下で投与するために調製されなければならない。溶液は必要に応じて希釈し、ニードルフィルタを使用して注射する前にフィルタにかけなければならない。注射準備のできた溶液は、好ましくは直ちに使用すべきである。詳細な説明書は、Pharmacy Manualに提供されている。

【0255】

GYM329は、腹部へのSC注射によって4週間ごとに投与される。パート1における投与量は、用量に応じて0.3～0.5mLの範囲になる（表5を参照されたい）。各注射は、この処置が投与される各試験来院時に腹部の回転四分円内の別個の位置に投与されるべきである。GYM329は、現場スタッフによって臨床現場で投与される。GYM

10

20

30

40

50

329は、全ての投与前評価が行われ、投与を一時的に遅延させる基準が検討された後に投与される（第6.6項参照）。参加者は、最初の2回の投与後少なくとも6時間、その後の投与のために2時間（または治験責任医師/治験施設のスタッフが必要と考える場合はそれ以上）、治験施設でモニタリングされる。

【0256】

試験に登録された参加者のみがGYM329を投与され得、認可されたスタッフのみがGYM329を供給し得、認可されたスタッフまたは訓練された試験担当者のみが試験薬を投与し得る。

【0257】

GYM329の過量投与または誤った投与は、試験薬投与の電子症例報告書（eCRF）に記載するべきである。GYM329の過剰投与または不正確な投与に関連する有害事象は、有害事象eCRFに記録するべきである。

【0258】

試験実施施設で受け、そこから分配され、処分されたGYM329の正確な記録は、薬剤説明責任日誌に記録するべきである。

【0259】

調製および保存を含むGYM329の取り扱いおよび説明責任に関する情報については、Pharmacy ManualおよびGYM329治験責任医師のパフレットを参照されたい。

【0260】

局所注射反応および全身注射反応の医学的管理のためのガイドラインを付属書5に提供する。これらの事象を処置するための薬剤の使用は、併用薬としてeCRFに記録しなければならない。

【0261】

リスジプラム

リスジプラムは、経口服液剤を構成するための粉末として供給される。各ボトルは、60mgのリスジプラムを含有し、精製水または注射用水で希釈され、0.75mg/mLのリスジプラムを含む経口服液剤となる。

【0262】

この試験の全ての参加者は、試験の処置期間に参加している間、リスジプラムを投与される。リスジプラムは、提供される再使用可能な経口シリンジを使用して、体重20kgの参加者には5mg、体重<20kgの参加者には0.25mg/kgの用量で1日1回投与される。治験依頼者は、参加者/介護者が溶液を投与するための経口シリンジを提供する。

【0263】

全ての投与前評価が行われた後、最初の用量のリスジプラムが臨床現場で投与されるであろう。本試験を通して、リスジプラムは、毎日ほぼ同じ時間に朝食後に、家庭で1日1回経口摂取するべきである。

【0264】

リスジプラムPKサンプリングが計画されている現場訪問の日に、リスジプラムを臨床現場で投与して、投与前および投与後の採血を可能にする（第1.3項を参照されたい）。これらの日には、参加者は現場に来る前に自宅で通常の朝食をとるべきである。この食事およびリスジプラム投与の間の時間が長い場合、リスジプラム投与の前に現場で参加者に軽食が与えられる。

【0265】

参加者は、リスジプラムを飲み込んだことを確認するために、リスジプラムを服用した後に水を飲むべきである。リスジプラムが皮膚に付着した場合、その領域は石鹸および水で洗浄するべきである。

【0266】

リスジプラムは、経口シリンジに引き上げられた直後に摂取するべきである。5分以内

10

20

30

40

50

に接種されない場合、経口シリンジから廃棄し、新しい用量を調製するべきである。

【0267】

試験に登録された参加者のみが、リスジプラムを投与され得、認可されたスタッフのみが、リスジプラムを供給し得、認可されたスタッフ、訓練された試験担当者、または訓練された参加者/介護者のみが、リスジプラムを投与し得る。

【0268】

リスジプラムの過量投与または誤った投与は、治験薬管理 e C R F に記載するべきである。リスジプラムの過剰投与または誤った投与に関連する有害事象は、有害事象 e C R F に記録するべきである。

【0269】

試験施設で受けとられた、試験実施施設から調剤された、および試験実施施設によって処分されたリスジプラムの正確な記録は、薬剤説明責任日誌に記録するべきである。

【0270】

調製および保存、ならびに報告義務を含む、リスジプラムの取り扱いに関する情報については、Pharmacy Manual およびリスジプラム調査員パンフレットを参照されたい。

【0271】

プラセボ

同一の外観、組成 (G Y M 3 2 9 を除く)、および G Y M 3 2 9 と同一の体積のプラセボは、プラセボ + リスジプラムに無作為化された全ての参加者に S C 注射によって投与され、同じ用量レジメン (4 週間ごと) で投与される。

【0272】

併用療法

試験スクリーニングの 30 日前から試験完了または早期中止訪問までの市販薬または処方薬、ビタミン、および/またはハーブサプリメントを含む任意の併用薬および/またはワクチンを治験責任医師に報告し、以下の情報とともに「併用薬」 e C R F に記録しなければならない：

- ・ 使用理由
- ・ 開始日および終了日を含む投与日
- ・ 用量および頻度を含む用量情報

【0273】

試験スクリーニングの 30 日前から試験完了または早期中止訪問までの治験実施計画書に定められた処置に加えて参加者が使用した薬物療法以外の介入 (例えば、個人心理療法、認知行動療法、理学療法およびリハビリテーション療法) は、治験責任医師に報告され、「非薬理的介入」 e C R F に記録されなければならない。

【0274】

併用療法または以前の治療に関する質問がある場合は、医療モニターに連絡するべきである。

【0275】

許可された治療

許容される医薬品の例としては、以下のものが挙げられる (以下で禁止されている場合を除く) :

・ 経口サルブタモールまたは経口摂取される別の 2 - アドレナリン作動薬による処置は、スクリーニング前の少なくとも 6 ヶ月間導入され、参加者が良好な耐容性を示している限り許容される。

- ・ 吸入 2 - アドレナリンアゴニスト (例えば、喘息の処置のため) の使用
- ・ 吸入コルチコステロイド
- ・ 閉塞性気道疾患のための他の吸入薬物 (例えば、抗コリン剤および抗アレルギー剤)
- ・ 閉塞性気道疾患のための他の全身薬 (例えば、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト)

)

10

20

30

40

50

- ・下剤および機能性胃腸障害のための他の薬物
- ・オピオイドを含む鎮痛薬（例えば、ヒドロモルホンまたはコデイン）
- ・抗生物質（下記を除く）
- ・抗ヒスタミン薬
- ・プロトンポンプ阻害剤
- ・局所注射反応または全身注射反応の処置に必要な任意の薬物
- ・ G Y M 3 2 9 S C 注射部位での局所鎮痛の使用は、局所ガイドラインに従って全ての参加者に提供され得る。

【 0 2 7 6 】

以下に特に明記しない限り、任意の慢性処置（最低 8 週間の処置として定義される）の場合、参加者はスクリーニング前の 6 週間安定したレジメンとすべきであり、試験の二重盲検期間を通して安定したレジメンに留まるべきである（慢性処置の体重 / 年齢に関連する用量調整は許容される）。 10

【 0 2 7 7 】

禁止される治療

試験スクリーニングから 30 日以内に服用された全ての薬物（処方薬および市販薬 [O T C] ）は、適切な e C R F に記録されるであろう。

【 0 2 7 8 】

スクリーニング前 90 日以内および試験全体を通して、臨床試験または医療行為のいずれであれ、のヌシネルセンの投与は明示的に禁止される。 20

【 0 2 7 9 】

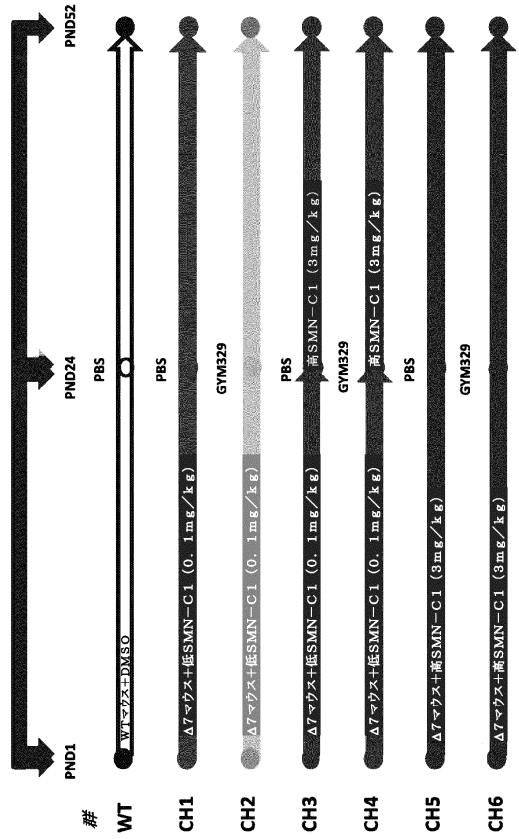
M A T E 1 / 2 K 基質は、スクリーニング前の 2 週間および試験全体を通して明示的に禁止される。

【 0 2 8 0 】

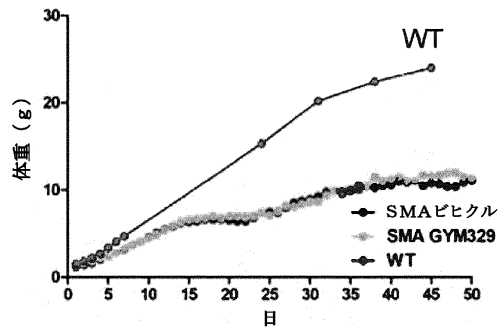
試験中およびスクリーニング前の少なくとも 90 日間は、以下の療法の使用を禁止する。

- ・リルゾール
- ・バルプロ酸
- ・ヒドロキシ尿素
- ・フェニル酪酸ナトリウム
- ・酪酸塩誘導体
- ・クレアチン
- ・カルニチン
- ・成長ホルモン
- ・同化ステロイド
- ・プロベネシド
- ・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤
- ・注射反応を管理するために必要とされない限り、コルチコステロイドの慢性的な経口または非経口使用（吸入コルチコステロイドの使用は、許容される）
- ・筋力を増加または減少させると予想される薬剤、または既知もしくは推定される H D A C 阻害活性を有する薬剤 40

【 図 面 】
【 図 1 】



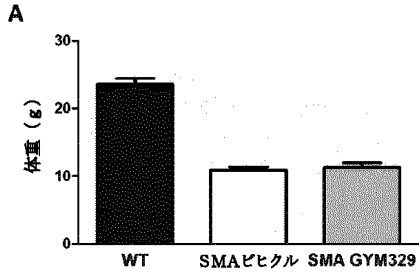
【 図 2 】



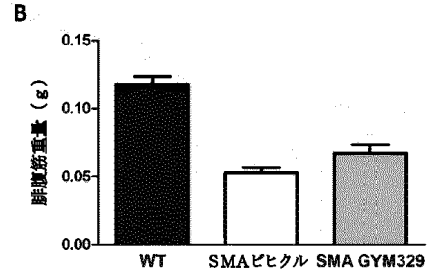
10

20

【 図 3 A 】



【 図 3 B 】

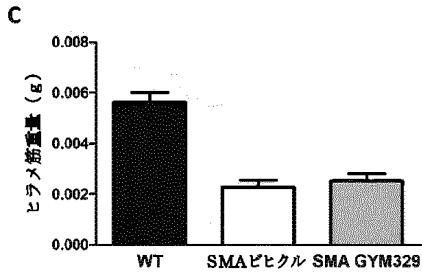


30

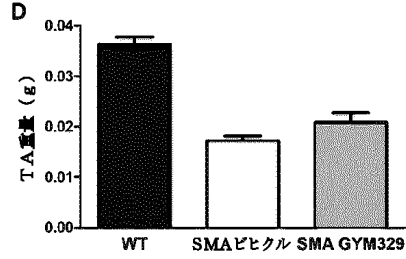
40

50

【 図 3 C 】

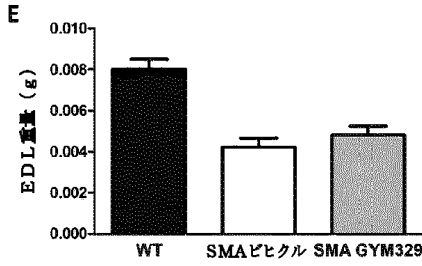


【 図 3 D 】

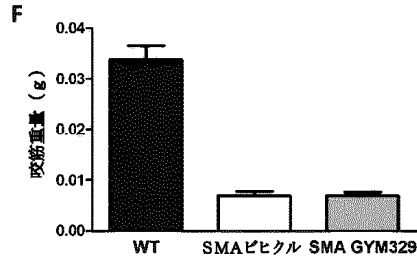


10

【 図 3 E 】

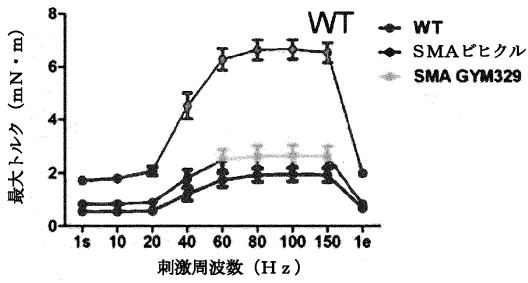


【 図 3 F 】

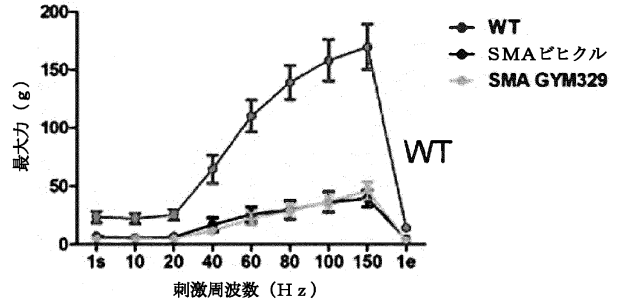


20

【 図 4 】



【 図 5 】

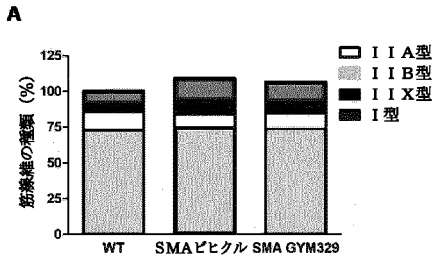


30

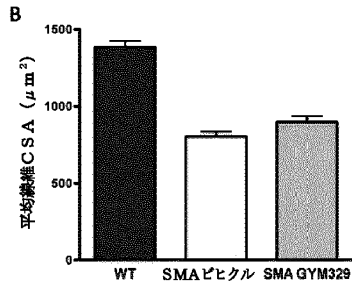
40

50

【 図 6 A 】

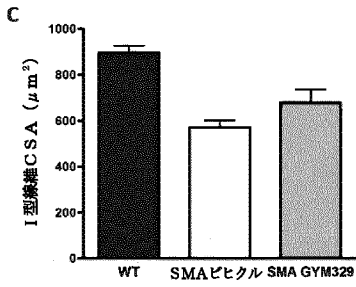


【 図 6 B 】

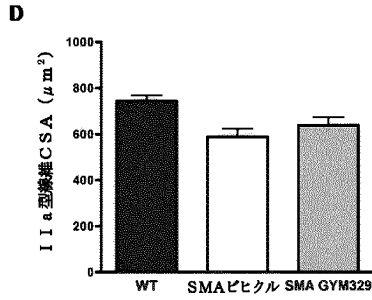


10

【 図 6 C 】

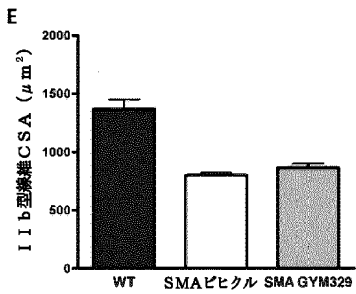


【 図 6 D 】

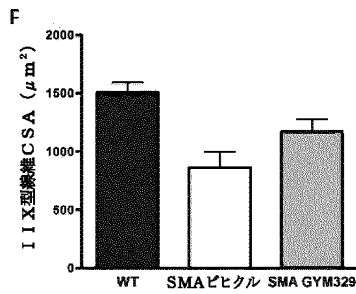


20

【 図 6 E 】



【 図 6 F 】

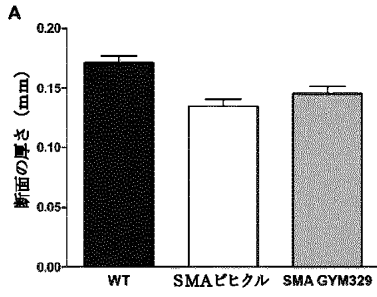


30

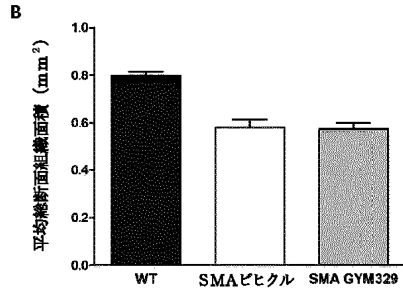
40

50

【 図 7 A 】

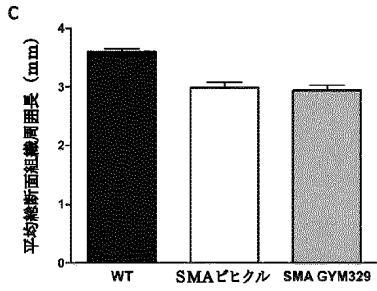


【 図 7 B 】

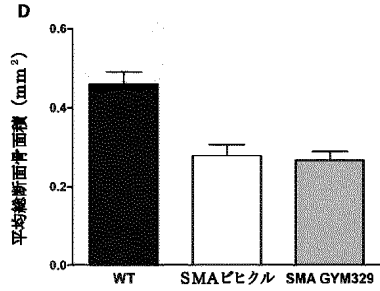


10

【 図 7 C 】

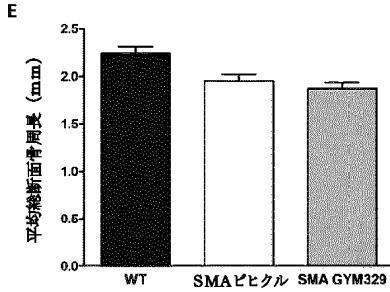


【 図 7 D 】

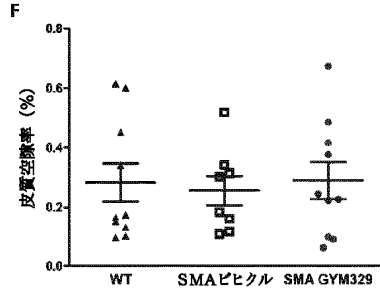


20

【 図 7 E 】



【 図 7 F 】

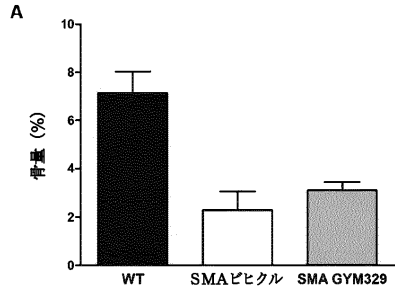


30

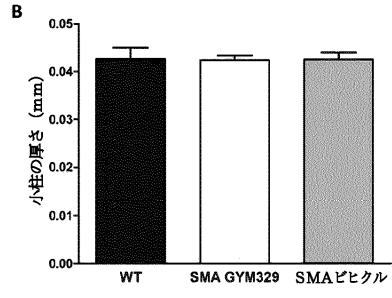
40

50

【 図 8 A 】

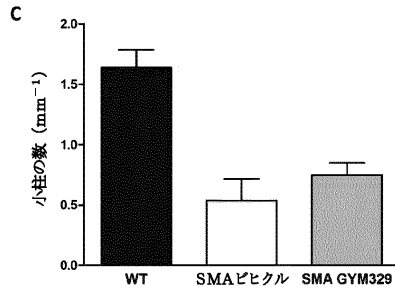


【 図 8 B 】

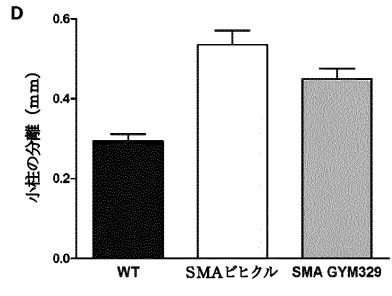


10

【 図 8 C 】

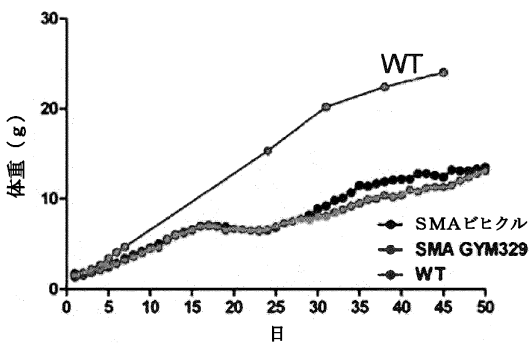


【 図 8 D 】

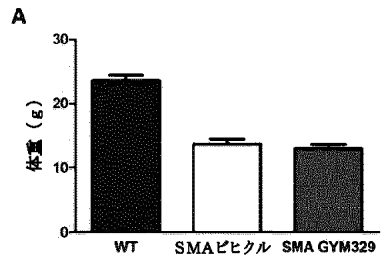


20

【 図 9 】



【 図 10 A 】

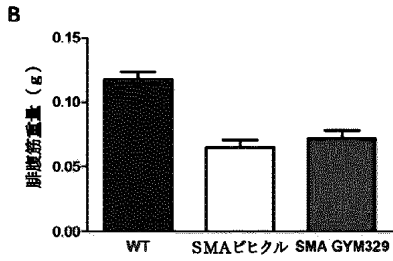


30

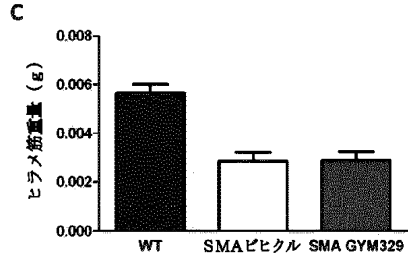
40

50

【図 10 B】

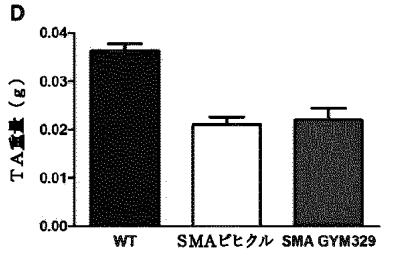


【図 10 C】

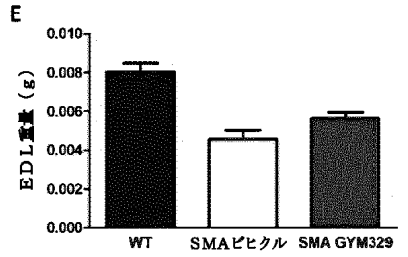


10

【図 10 D】

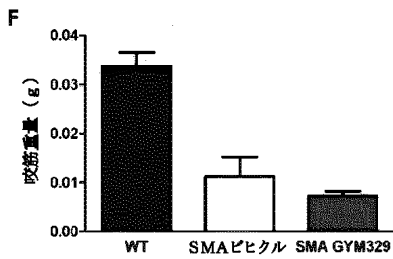


【図 10 E】

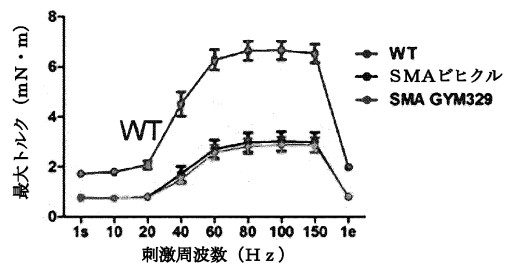


20

【図 10 F】



【図 11】

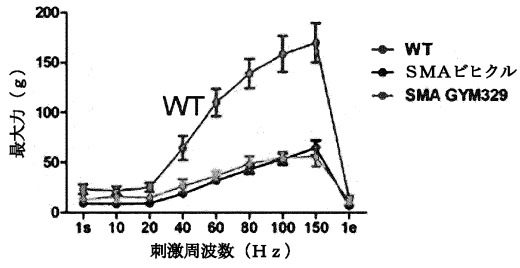


30

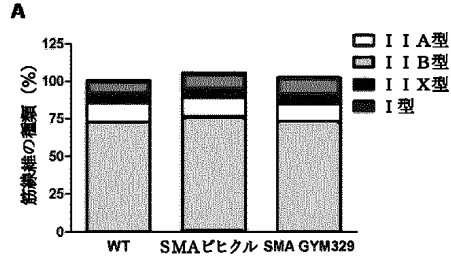
40

50

【図 1 2】

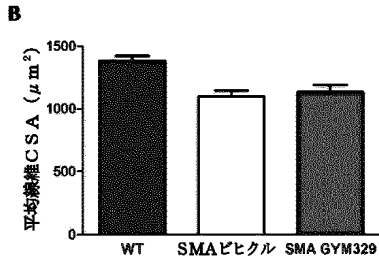


【図 1 3 A】

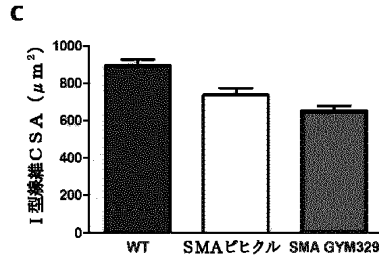


10

【図 1 3 B】

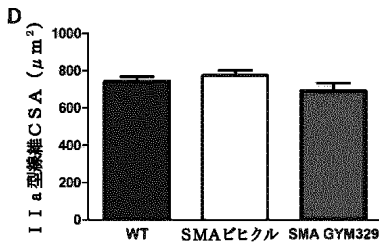


【図 1 3 C】

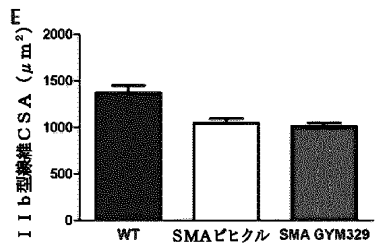


20

【図 1 3 D】



【図 1 3 E】

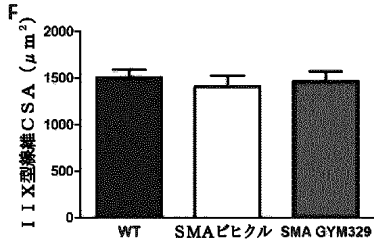


30

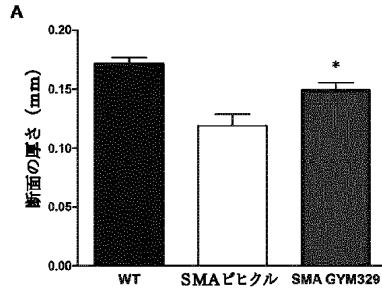
40

50

【 図 1 3 F 】

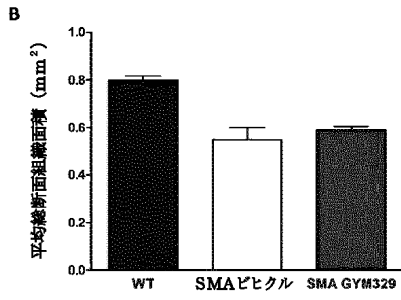


【 図 1 4 A 】

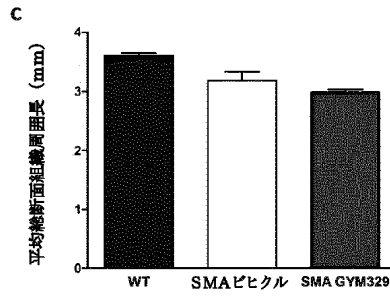


10

【 図 1 4 B 】

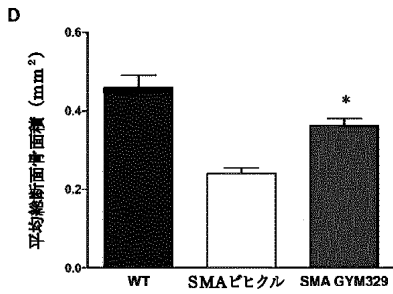


【 図 1 4 C 】

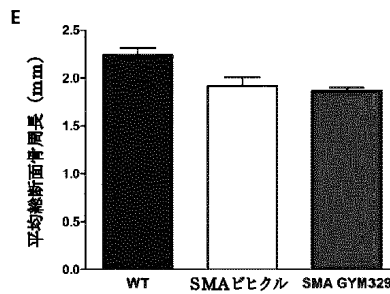


20

【 図 1 4 D 】



【 図 1 4 E 】

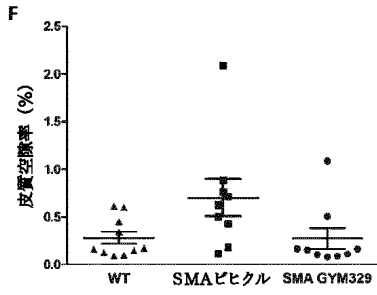


30

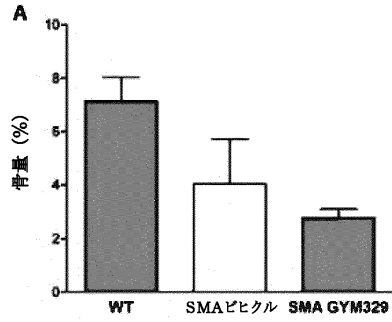
40

50

【 図 1 4 F 】

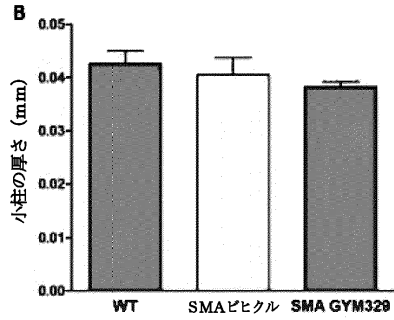


【 図 1 5 A 】

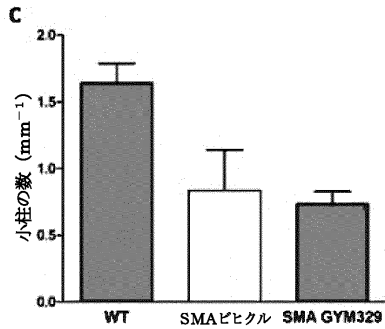


10

【 図 1 5 B 】

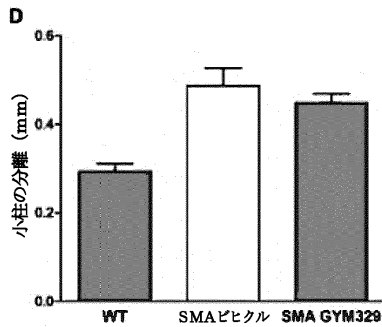


【 図 1 5 C 】

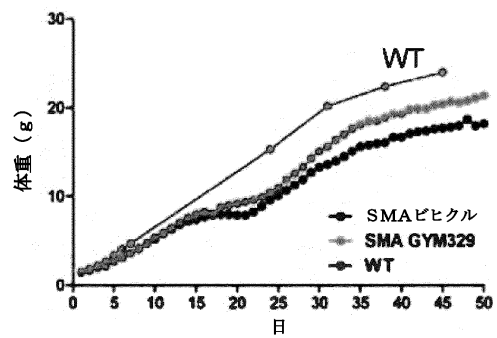


20

【 図 1 5 D 】




【 図 1 6 】

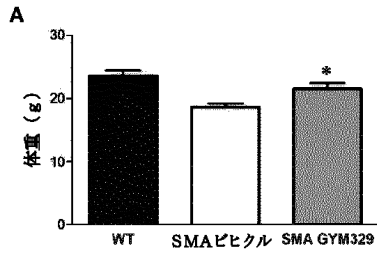



30

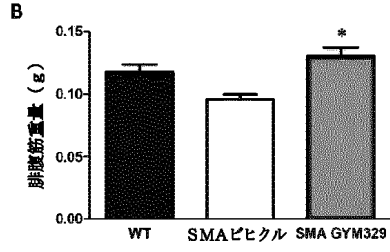
40


50

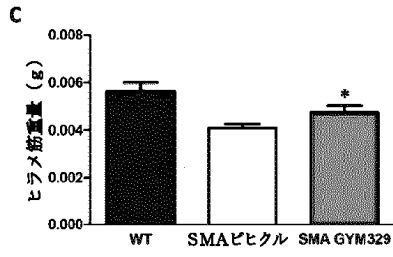
【 17 A】




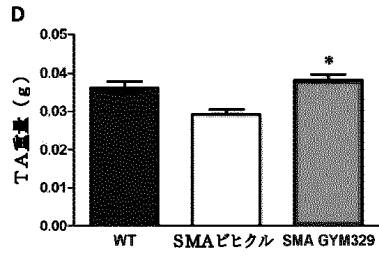
【 17 B】




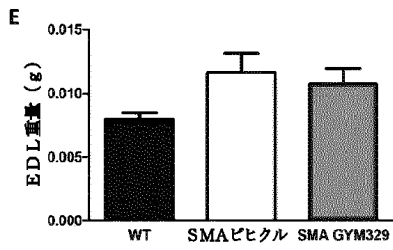
【 17 C】




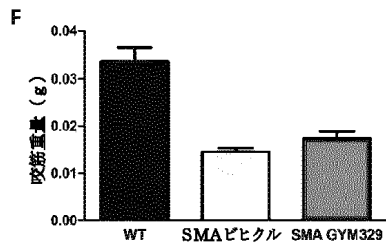
【 17 D】



【 17 E】



【 17 F】



10

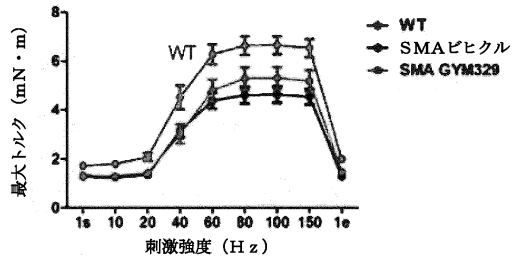
20

30

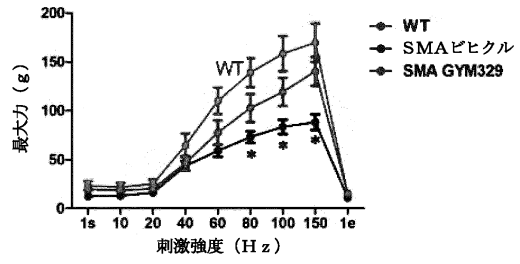
40

50

【図 18】

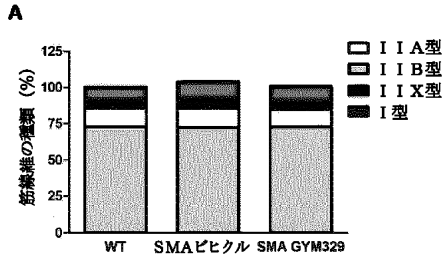


【図 19】

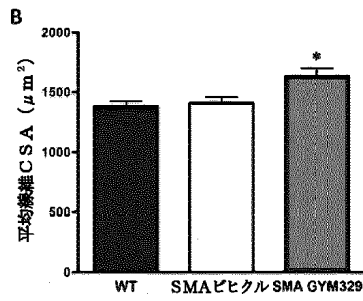


10

【図 20 A】

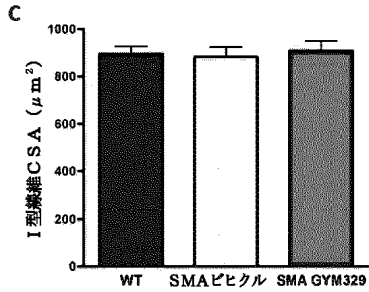


【図 20 B】

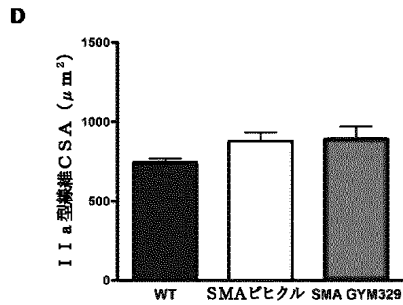


20

【図 20 C】



【図 20 D】

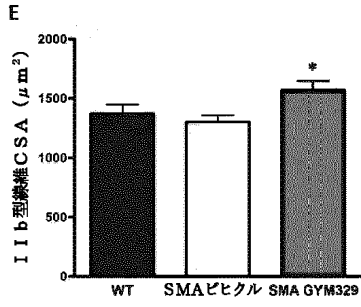


30

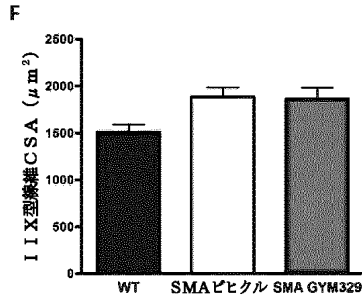
40

50

【図 2 0 E】

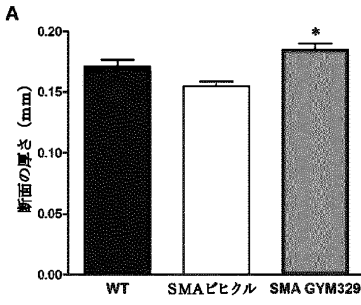


【図 2 0 F】

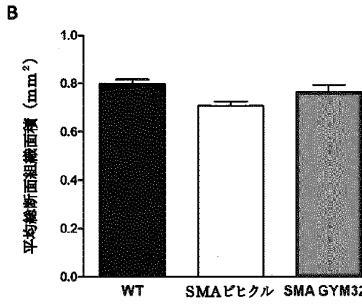


10

【図 2 1 A】

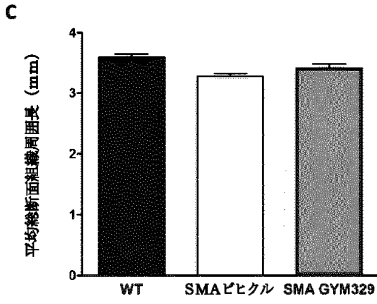


【図 2 1 B】

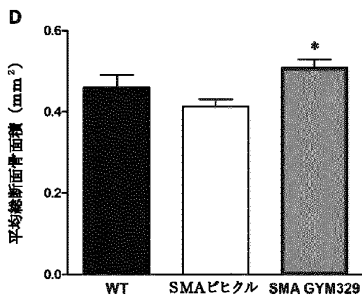


20

【図 2 1 C】



【図 2 1 D】

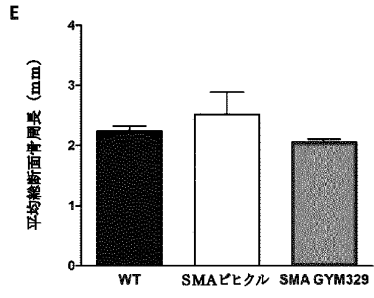


30

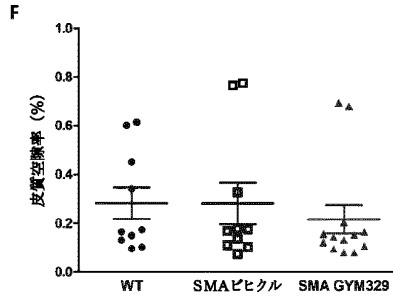
40

50

【 図 2 1 E 】

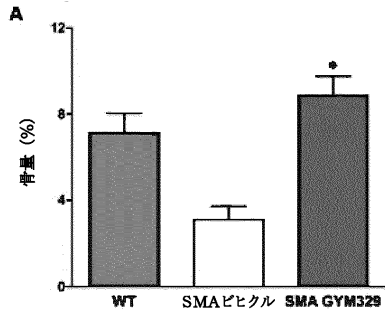


【 図 2 1 F 】

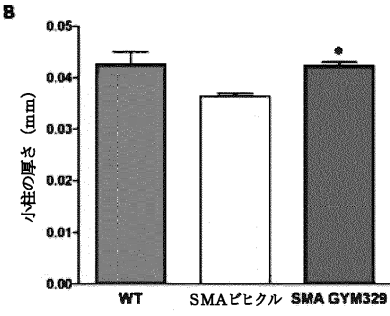


10

【 図 2 2 A 】

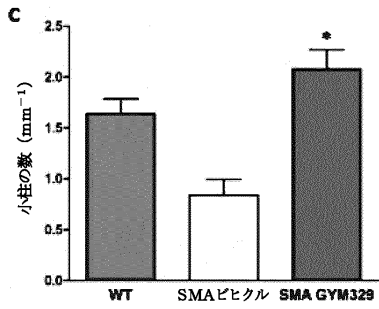


【 図 2 2 B 】

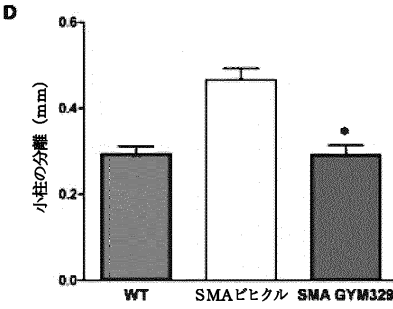


20

【 図 2 2 C 】



【 図 2 2 D 】

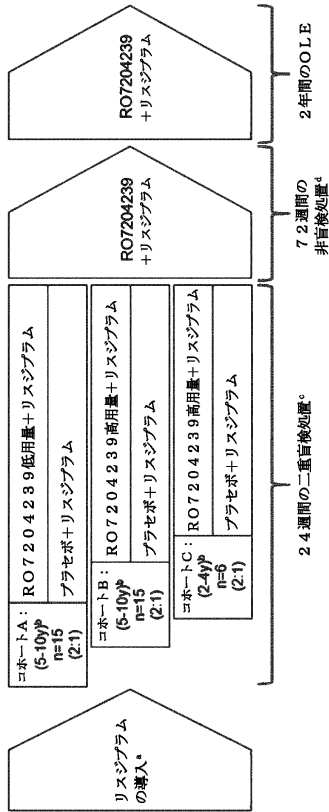


30

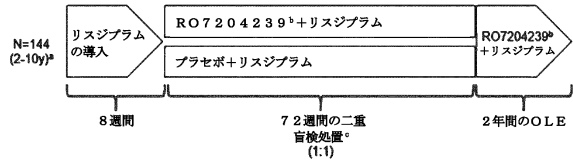
40

50

【 図 2 3 】



【 図 2 4 】



10

20

【 配列表 】

202453786400001.xml

30

40

50

【 国際調査報告 】

International application No.

PCT/EP2022/077494

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)
1.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: <ul style="list-style-type: none"> a. <input checked="" type="checkbox"/> forming part of the international application as filed. b. <input type="checkbox"/> furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)). <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2.	<input type="checkbox"/> With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3.	Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/077494
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/519	A61P21/00	A61K39/395
A61K47/12	A61K47/18	A61K47/22
C07K16/22		A61K9/00
		A61K47/26
		A61K47/10
		A61K39/00
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) A61K A61P		
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) EPO-Internal, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WILLIS TRACEY ANNE: "Therapeutic advances in spinal muscular atrophy", PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 29, no. 11, 26 August 2019 (2019-08-26), pages 463-467, XP085860772, ISSN: 1751-7222, DOI: 10.1016/J.PAED.2019.07.009 [retrieved on 2019-08-26] the whole document Risdiplam Myostatin inhibitors; pages 465-466 ----- -/--	1-86
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 18 January 2023	Date of mailing of the international search report 27/01/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Orlando, Michele	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/077494

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>MERCURI EUGENIO: "Spinal muscular atrophy: from rags to riches", NEUROMUSCULAR DISORDERS, ELSEVIER LTD, GB, vol. 31, no. 10, 1 October 2021 (2021-10-01), pages 998-1003, XP086846679, ISSN: 0960-8966, DOI: 10.1016/J.NMD.2021.08.009 the whole document pages 1000-1, paragraphs 3, 4</p>	1-86
Y	<p>MURAMATSU HIROYASU ET AL: "Novel myostatin-specific antibody enhances muscle strength in muscle disease models", SCIENTIFIC REPORTS , vol. 11, no. 1 25 January 2021 (2021-01-25), XP055903018, DOI: 10.1038/s41598-021-81669-8 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41598-021-81669-8.pdf the whole document abstract</p>	1-86
Y	<p>US 2021/283166 A1 (LONG KIMBERLY [US] ET AL) 16 September 2021 (2021-09-16) the whole document claims; examples; compounds SRK-015</p>	1-86
Y	<p>US 10 882 904 B2 (SCHOLAR ROCK INC [US]) 5 January 2021 (2021-01-05) the whole document claims; examples</p>	1-86
T	<p>Anonymous: "NCT05115110: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO7204239 in Combination With Risdiplam (RO7034067) in Ambulat Spinal Muscular Atrophy", , 1 November 2021 (2021-11-01), XP055903138, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05115110?V_1=View#StudyPageTop [retrieved on 2022-03-18] the whole document</p>	1-86

10

20

30

40

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/077494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2021283166 A1	16-09-2021	AU 2017283546 A1	20-12-2018		
		AU 2020210134 A1	13-08-2020		
		AU 2021261907 A1	02-12-2021		
		CL 2018003588 A1	01-03-2019		
		DK 3368069 T3	02-11-2020		
		EP 3368069 A1	05-09-2018		
		EP 3785728 A2	03-03-2021		
		ES 2830440 T3	03-06-2021		
		HR P20201764 T1	25-12-2020		
		HU E051480 T2	01-03-2021		
		IL 263510 A	31-01-2019		
		JP 6823167 B2	27-01-2021		
		JP 7161554 B2	26-10-2022		
		JP 2019523295 A	22-08-2019		
		JP 2021063107 A	22-04-2021		
		JP 2022101593 A	06-07-2022		
		KR 20190017933 A	20-02-2019		
		KR 20210082548 A	05-07-2021		
		LT 3368069 T	10-12-2020		
		MY 185614 A	25-05-2021		
		PE 20190205 A1	07-02-2019		
		PT 3368069 T	11-11-2020		
		SI 3368069 T1	31-03-2021		
		US 2019255093 A1	22-08-2019		
		US 2021283166 A1	16-09-2021		
		WO 2017218592 A1	21-12-2017		
		US 10882904 B2	05-01-2021	AU 2017206069 A1	19-07-2018
				CN 109071645 A	21-12-2018
EP 3400240 A2	14-11-2018				
JP 2019504064 A	14-02-2019				
KR 20180094110 A	22-08-2018				
SG 11201805709R A	30-07-2018				
US 2017198032 A1	13-07-2017				
US 2019218283 A1	18-07-2019				
US 2021332117 A1	28-10-2021				
WO 2017120523 A2	13-07-2017				

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
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,J
M,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,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. UNIX

スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 メッツガー, フリードリッヒ

スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 シチリアーニ・スカルコ, レナータ

スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

F ターム (参考) 4C076 BB11 CC09 DD38 DD41R DD42Z DD43Z DD49Q DD59S DD61T DD67T
EE23C FF09 FF36 FF39 FF52 FF61
4C085 AA14 BB11 CC23 EE01 GG04
4C086 AA01 AA02 CB09 MA02 MA04 NA05 ZA94 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 DA76 EA20