

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-515472  
(P2023-515472A)

(43)公表日 令和5年4月13日(2023.4.13)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全55頁)

(21)出願番号	特願2022-549812(P2022-549812)	(71)出願人	519426911 ジャズ ファーマシューティカルズ アイ ルランド リミテッド
(86)(22)出願日	令和3年2月22日(2021.2.22)		アイルランド国, ダブリン 4, ウォー タールー ロード, ウォータールー エク スチェンジ
(85)翻訳文提出日	令和4年8月19日(2022.8.19)	(74)代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(86)国際出願番号	PCT/US2021/019024	(74)代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(87)国際公開番号	WO2021/168403	(74)代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦
(87)国際公開日	令和3年8月26日(2021.8.26)	(74)代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦
(31)優先権主張番号	62/979,667	(72)発明者	スコピエランダ, フランク
(32)優先日	令和2年2月21日(2020.2.21)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/993,381		
(32)優先日	令和2年3月23日(2020.3.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/069,811		

最終頁に続く

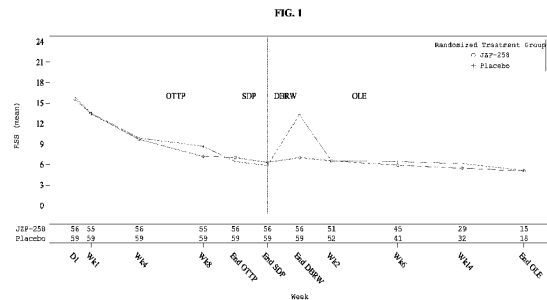
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 特発性過眠症の治療法

(57)【要約】

本開示は、特発性過眠症をオキシベートの塩の混合物(混合塩オキシベート)で治療する方法に関する。

【選択図】図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

特発性過眠症の治療を必要とする患者の特発性過眠症を治療する方法であって、前記方法は、  
治療有効量の混合塩オキシベートを前記患者に投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 2】

前記混合塩オキシベートが、ナトリウムオキシベート、カリウムオキシベート、マグネシウムオキシベート及びカルシウムオキシベートを含み、前記混合塩オキシベートが、約 5 ~ 40 % のナトリウムオキシベート (% モル当量) を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記混合塩オキシベートが、約 5 % ~ 40 % のナトリウムオキシベート、約 10 % ~ 40 % のカリウムオキシベート、約 5 % ~ 30 % のマグネシウムオキシベート、及び約 20 % ~ 80 % のカルシウムオキシベート (% モル当量) を含む、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記混合塩オキシベートが、8 % のナトリウムオキシベート、約 23 % のカリウムオキシベート、21 % のマグネシウムオキシベート、及び約 48 % のカルシウムオキシベート (% モル当量) を含む、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記方法が、  
(a) 前記混合塩オキシベートの初期 1 日量を前記患者に投与することと、  
(b) 前記治療有効量の前記混合塩オキシベートを提供するために前記量を用量設定することと、を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記初期 1 日量が、約 0.5 g ~ 約 4.5 g の前記混合塩オキシベートである、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記初期 1 日量が、約 4.5 g の前記混合塩オキシベートである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記用量設定工程 (b) が、漸増用量の前記混合塩オキシベートを投与することを含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

用量が週あたり約 0.5 g ~ 1.5 g ずつ増加する、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記用量設定工程 (b) が約 1 週間 ~ 約 10 週間である、請求項 5 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

1 日あたり約 0.25 g ~ 10.0 g、2.0 g ~ 10.0 g、約 3.0 g ~ 9.5 g、または、約 4.5 g 及び 9.0 g の前記混合塩オキシベートが投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 15】

10

20

30

40

50

1日あたり約2.25gの前記混合塩オキシベートが投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

1日あたり約6gの前記混合塩オキシベートが投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

約3gの前記混合塩オキシベートが1日2回投与される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

1日あたり約7.5gの前記混合塩オキシベートが投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

約3.75gの前記混合塩オキシベートが1日2回投与される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

1日あたり約9gの前記混合塩オキシベートが投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

約4.5gの前記混合塩オキシベートが1日2回投与される、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記混合塩組成物が液体である、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記液体中の前記混合塩の濃度が350mg/ml～650mg/ml、または約450mg/ml～550mg/mlである、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記液体中の前記混合塩の前記濃度が約0.5g/mLである、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

組成物が固体である、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記固体がコーティングされた顆粒で形成される、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記混合塩オキシベートが就寝時に投与される、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記混合塩オキシベートが就寝時及び前記就寝時投与の約2.5時間～4時間後に投与される、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

特発性過眠症の治療を必要とする患者の特発性過眠症を治療する方法であって、前記方法は、

前記患者に治療有効量の混合塩オキシベートを投与することを含み、前記混合塩オキシベートが、約8%のナトリウムオキシベート、約23%のカリウムオキシベート、21%のマグネシウムオキシベート、及び約48%のカルシウムオキシベート(%モル当量)を含む、前記方法。

【請求項30】

前記方法が、

(a)前記混合塩オキシベートの初期1日量を前記患者に投与することと、

(b)治療有効量の前記混合塩オキシベートを提供するために前記量を用量設定することと、を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

10

20

30

40

50

前記初期 1 日量が、1 日あたりに投与される約 0.5 g ~ 約 4.5 g の前記混合塩オキシペートである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記初期 1 日量が、1 日あたりに投与される約 4.5 g の前記混合塩オキシペートである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記用量設定工程 (b) が、漸増用量の前記混合塩オキシペートを投与することを含む、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

用量が週あたり約 0.5 g ~ 1.5 g ずつ増加する、請求項 33 に記載の方法。

10

【請求項 35】

前記用量設定工程 (b) が、減少用量の前記混合塩オキシペートを投与することを含む、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

用量が週あたり約 0.5 g ~ 9.0 g ずつ減少する、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記用量設定工程 (b) が、患者を 1 日 1 回の用量から 1 日 2 回の用量の前記混合塩オキシペートに切り替えることを含む、請求項 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記用量設定工程 (b) が、患者を 1 日 2 回の用量から 1 日 3 回の用量の前記混合塩オキシペートに切り替えることを含む、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 39】

前記用量設定工程 (b) が、患者を 1 日 2 回の用量から 1 日 1 回の用量の前記混合塩オキシペートに切り替えることを含む、請求項 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記用量設定工程 (b) が、患者を 1 日 3 回の用量から 1 日 2 回の用量の前記混合塩オキシペートに切り替えることを含む、請求項 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記用量設定工程 (b) が約 1 週間 ~ 約 14 週間である、請求項 30 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 42】

1 日あたり約 0.25 g ~ 10.0 g、2.0 g ~ 10.0 g、約 3.0 g ~ 9.5 g、または、約 4.5 g 及び 9.0 g の前記混合塩オキシペートが投与される、請求項 29 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記混合塩オキシペートが 1 日 2 回投与される、請求項 29 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記混合塩オキシペートが 1 日 1 回投与される、請求項 29 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 45】

前記混合塩オキシペートが 1 日 3 回投与される、請求項 29 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

1 日あたり約 4.5 g の前記混合塩オキシペートが投与される、請求項 29 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

約 2.25 g の前記混合塩オキシペートが 1 日 2 回投与される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

50

1日あたり約6gの前記混合塩オキシベートが投与される、請求項29～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

約3gの前記混合塩オキシベートが1日2回投与される、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

1日あたり約7.5gの前記混合塩オキシベートが投与される、請求項29～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

約3.75gの前記混合塩オキシベートが1日2回投与される、請求項50に記載の方法。

10

【請求項52】

1日あたり約9gの前記混合塩オキシベートが投与される、請求項29～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

約4.5gの前記混合塩オキシベートが1日2回投与される、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記混合塩組成物が液体である、請求項29～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記液体中の前記混合塩の濃度が、350mg/ml～650mg/ml、または約450mg/ml～550mg/mlである、請求項54に記載の方法。

20

【請求項56】

前記液体中の前記混合塩の前記濃度が約0.5g/mLである、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

前記混合塩が固体の形態である、請求項29～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

前記投与が適切な睡眠時間を提供する、請求項1～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

約4.5g～6.0gの前記混合塩オキシベートが1日1回投与される、請求項11または42に記載の方法。

30

【請求項60】

前記混合塩オキシベートが食物に関係なく投与される、請求項1～59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

前記患者は、前記患者の最後の食事の少なくとも2時間後に前記混合塩オキシベート組成物を投与される、請求項1～59のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

関連出願の相互参照

本願は、2021年1月28日出願の米国出願第63/142,738号、2020年10月7日出願の同第63/088,902号、2020年8月25日出願の同第63/069,811号、2020年3月23日出願の同第62/993,381、2020年2月21日出願の同第62/979,667に対する優先権を主張し、その内容は、あらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

「オキシベート」としても知られるガンマヒドロキシ酪酸(GHB)は、多くの人体組織に見られる内因性化合物である。GHBは、例えば哺乳類の脳やその他の組織に存在す

50

る。脳では、GHB濃度が最も高いのは視床下部と大脳基底核であり、GHBは抑制性神経伝達物質として機能すると仮定されている (Snead and Morley, 1981, Brain Res. 227(4): 579-89)。GHBの神経薬理的効果には、脳のアセチルコリンの増加、脳のドーパミンの増加、GABA-ケトグルタル酸トランスアミナーゼの阻害、及びグルコース利用の抑制が含まれるが、脳内の酸素消費は含まれない。GHB治療は、ナルコレプシーの兆候と症状、すなわち、日中の眠気、脱力発作、金縛り、及び催眠幻覚を大幅に軽減する。さらに、GHBは総睡眠時間及びレム睡眠を増加させ、GHBはレム潜時を減少させ、睡眠時無呼吸を減少させ、全身麻酔を改善する (米国特許第6,472,431号、同第6,780,889号、同第7,262,219号、同第7,851,506号、同第8,263,650号、及び同第8,324,275号を参照されたく、その各開示は、あらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれる)。

10

#### 【0003】

特発性過眠症 (IH) は、中枢性過眠症のまれな障害であり、少なくとも3か月間、ほぼ毎日発生する重度の日中の過度の眠気 (EDS) 及び夜間睡眠のタイミングを特徴とする。IHの患者は、雇用の確保と維持の困難、認知の変化、注意欠陥、自律機能障害の症状 (失神、体温調節の困難、頭痛、動悸)、自動車の運転時の重大な安全上のリスクなど、多くの障害関連の課題に直面する。

#### 【0004】

現在、IHの治療のために承認された薬がない。したがって、当技術分野では、IHを治療する方法が必要である。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0005】

一態様では、本開示は、オキシベート、好ましくはオキシベートの塩の混合物 (混合塩オキシベート) を使用して特発性過眠症を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、カルシウム、ナトリウム、カリウム、及びマグネシウム塩のうちの1つ以上を含む。

#### 【0006】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、8%のナトリウムオキシベート、約23%のカリウムオキシベート、約21%のマグネシウムオキシベート、及び約48%のカルシウムオキシベート (モル当量%) を含む。

30

#### 【0007】

いくつかの実施形態において、1日あたり約0.5g~9gの混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約0.5gの混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約0.25gの混合塩オキシベートが1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.17gの混合塩オキシベートが1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約1.0gの混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約0.5gの混合塩オキシベートが1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.33gの混合塩オキシベートが1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約1.5gの混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約0.75gの混合塩オキシベートが1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.50gの混合塩オキシベートが1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約2.0gの混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約1.0gの混合塩オキシベートが1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.66gの混合塩オキシベートが1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約2.5gの混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約2.5gの混合塩オキシベートが1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約1.25gの混合塩オキシベートが1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.83gの混合塩オキシベートが1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約3.

40

50

0 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 3 . 0 g の混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 1 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 1 . 0 g の混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 3 . 5 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 3 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 1 . 7 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 1 . 1 6 g の混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 4 . 0 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 4 . 0 g の混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 2 . 0 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 1 . 3 2 g の混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 4 . 5 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 4 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 2 . 2 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 1 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 5 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 2 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 5 . 5 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 5 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 2 . 7 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 6 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 6 g の混合塩オキシベートが 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態において、約 3 . 0 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 2 . 0 g の混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 7 . 5 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 3 . 7 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 2 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される。いくつかの実施形態において、1 日あたり約 9 . 0 g の混合塩オキシベートが投与される。いくつかの実施形態において、約 4 . 5 g の混合塩オキシベートが 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 3 . 0 g の混合塩オキシベートが 1 日 3 回投与される。

#### 【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、患者が眠りたいときに投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、就寝時及び就寝時投与の約 2 . 5 時間 ~ 4 時間後に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、一定期間の睡眠の後に投与される。

#### 【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは液体である。いくつかの実施形態において、液体中の混合塩の濃度は、約 0 . 5 g / m L である。他の実施形態では、混合塩オキシベートは固体である。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 0 1 0 】

【 図 1 】 J Z P - 2 5 8 で治療された患者及びプラセボで治療された患者について、実施例 1 に記述された研究中の平均エプワース眠気尺度 ( E S S ) スコアの変化を示している。

【 図 2 】 実施例 1 に記載された研究における、 J Z P - 2 5 8 で治療された患者及びプラセボで治療された患者の二重盲検無作為化離脱期間の終わりの患者の全般的な印象の変化 ( P G I c ) を示す ( p 値 < 0 . 0 0 0 1 ) 。 \* 治療間で P G I c で悪化した割合を比較するための p 値は、ベースライン投薬グループによって層別化されたコクラン - マンテル

- ヘンツェル ( C M H ) 試験からのもの。

【図 3】 J Z P - 2 5 8 で治療された患者及びプラセボで治療された患者について、実施例 1 に記述された研究中の平均特発性過眠症重症度スケール ( I H S S ) スコアを示す。

【図 4】 実施例 1 に記述された研究からの修正された治療意図 ( m I T T ) 集団における二重盲検無作為化離脱期間の終わりの、毎晩 1 回のサブセットの P G I c を示している ( J Z P - 2 5 8 で毎晩 1 回治療された患者 ( n = 1 5 ) 及びプラセボで毎晩 1 回治療された患者 ( n = 1 1 ) ) 。

【図 5】 安定用量段階中に J Z P - 2 5 8 で 1 晩 1 回治療された患者及び J Z P - 2 5 8 ( m I T T 集団 ) で 1 晩 2 回治療された患者についての実施例 1 に記載の研究中の平均 E S S スコアの変化を示す。

10

【 0 0 1 1 】

定義

本開示を通して、様々な特許、特許出願、及び刊行物が参照される。これらの特許、特許出願、及び刊行物のそれら全体の開示は、本開示の日付現在、当業者に知られているような最高水準をより完全に説明するためにあらゆる目的で参照によって本開示に組み込まれる。引用された特許、特許出願、及び刊行物と本開示との間に何らかの不一致がある場合は、本開示が優先する。

【 0 0 1 2 】

便宜上、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲で用いられる、ある特定の用語がここに集められる。特に定義されない限り、本開示で使用される専門用語及び科学用語はすべて、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るものと同じ意味を有する。

20

【 0 0 1 3 】

数値の直前の「約」という用語は、範囲 ( 例えば、その値の  $\pm 10\%$  ) を意味する。例えば、開示の文脈で別途指示のない限り、または、そのような解釈と矛盾しない限り、「約 50」は、45 ~ 55 を意味し得、「約 25, 000」は、22,500 ~ 27,500 などを意味し得る。例えば、「約 49、約 50、約 55、...」、「約 50」などの数値のリストでは、前値及び後値間の間隔 ( 複数可 ) の半分未満、例えば、49.5 超 ~ 52.5 未満、に及ぶ範囲を意味する。さらに、「約」値「未満」または「約」値「超」という語句は、本明細書で提供される「約」という用語の定義を考慮して理解されるべきである。同様に、一連の数値または値の範囲 ( 例えば、「約 10、20、30」または「約 10 ~ 30」) の前の「約」という用語は、それぞれ、一連の全ての値、または範囲の端点を指す。

30

【 0 0 1 4 】

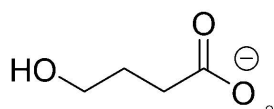
本明細書で使用されるとき「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、化合物もしくは該化合物の薬学的に許容される塩、または、該化合物もしくは該化合物の薬学的に許容される塩を含む組成物を患者に投与することを指す。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用される場合、「ガンマ - ヒドロキシ酪酸」 ( G H B ) または「オキシベート」という用語は、ガンマ - ヒドロキシ酪酸の負に帯電したまたは陰イオン形態 ( 共役塩基 ) を指す。G H B は以下の構造式を有する：

40

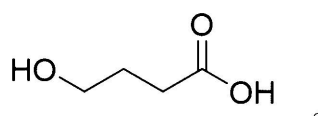
## 【化 1】



10

本明細書で使用される場合、「ガンマ - ヒドロキシ酪酸」(GHB)という用語は、ガンマ - ヒドロキシ酪酸のプロトン化形態(共役酸)を指す。GHBは以下の構造式を有する：

## 【化 2】



20

GHBの塩形態は、米国特許第8,591,922号、同第8,901,173号、同第9,132,107号、同第9,555,017号、及び同第10,195,168号に開示されており、これらは、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0016】

「有効量」及び「治療有効量」という用語は、本開示において相互交換可能に使用され、患者に投与された場合、意図される成績を実行することができる化合物またはその塩の量を指す。例えば、混合塩オキシベートの有効量は、患者の脱力発作を軽減するために必要な量である。「有効量」または「治療有効量」を含む実際の量は、障害の重症度、患者のサイズ及び健康、ならびに投与経路を含むがこれらに限定されない多くの状態に応じて変動する。熟練した医師であれば、当該医療分野で既知の方法を用いて適量を容易に決定することができる。

30

## 【0017】

Na・GHBと混合塩の形態を比較する場合の「同等の」という用語は、約5%(重量%)内で同量のGHBを含有する。好ましい実施形態では、混合塩の液体製剤は、Na・GHB含有液体製剤Xyrem(0.409g/mLのGHBを含む)と同等である。

## 【0018】

好ましい実施形態では、混合塩の液体製剤は、0.234g/mLのカルシウムオキシベート、0.130g/mLのカリウムオキシベート、0.096g/mLのマグネシウムオキシベート及び0.040g/mLのナトリウムオキシベートを含有する。

40

## 【0019】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、哺乳動物、特にヒトを指す。

## 【0020】

本明細書で使用されるとき「薬学的に許容される」という表現は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益/リスク比に見合う、化合物、材料、組成物及び/または剤形を指す。

50

## 【 0 0 2 1 】

本明細書で使用されるとき、「担体」は、あらゆる全ての溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張化剤及び吸収遅延剤などを包含する。医薬品有効成分のための担体の使用は、当技術分野でよく知られている。従来の媒体または薬剤が有効成分と適合しない限り、治療用組成物におけるその使用は適切ではない。

## 【 0 0 2 2 】

本明細書で使用されるとき「治療効果」という用語は、方法及び/または組成物によって提供される所望のまたは有益な効果を指す。例えば、IHを治療するための方法は、その方法が、日中の過度の眠気、睡眠後の目覚めの困難、または認知機能障害などのIHの症状の少なくとも1つを軽減する場合に治療効果を提供する。

10

## 【 0 0 2 3 】

患者に関して本明細書で使用されるとき「治療すること」という用語は患者の障害の少なくとも1つの症状を改善することを指す。治療とは、障害を治癒させること、改善すること、または少なくとも部分的に改善することであり得る。

## 【 0 0 2 4 】

「代替」、「切り替え」、「変更」、「移行」及び「交換」という用語は、本開示の文脈において交換可能に使用される。

## 【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される「塩」または「塩（複数可）」という用語は、酸と塩基との相互作用によって形成される化合物を指し、酸の水素原子は、塩基の陽イオンすなわちカチオンによって置き換えられる。薬学的に許容し得る塩には、例えば塩酸もしくはリン酸などの無機酸、またはリンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデリン酸等の有機酸を含む。形成される塩もまた、例えば、ナトリウム、カリウム、ケイ酸塩、アンモニウム、カルシウム、または水酸化第二鉄などの無機塩基、ならびにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカイン等の有機塩基に由来し得る。特定の好ましい実施形態では、塩は、金属、例えば、リチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム、バリウムなどのアルカリ土類金属、またはアルミニウムまたは亜鉛である無機塩基から形成される。他の塩はアンモニウムを含み得る。リチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属を、好ましくは酸とともに使用して、pH調整剤を形成することができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、または水酸化アンモニウムなどの無機塩基に由来するものが含まれる（例えば、Berge et al., 1977, J. Pharm. Sci., 66: 1、米国特許第6,472,431号および第8,591,922号を参照のこと）。

20

30

## 【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、本明細書で使用される「GHBの塩」または「GHBの塩（複数可）」という用語は、ガンマ-ヒドロキシ酪酸（GHBの共役酸）と塩基、例えば、NaOH、KOH、Mg(OH)<sub>2</sub>、及びCa(OH)<sub>2</sub>などとの相互作用によって形成される化合物を指し、酸の水素原子は、塩基の陽イオンすなわちカチオンによって置き換えられている。そのような塩には、例えば、ナトリウムオキシベート（「Na・GHB」）、カリウムオキシベート（「K・GHB」）、マグネシウムオキシベート（「Mg(GHB)<sub>2</sub>」）、及びカルシウムオキシベート（「Ca・(GHB)<sub>2</sub>」）などが含まれ得る。そのような塩は固体形態であり得るか、またはそのような塩は、例えば、水性媒体に溶解される場合のように、部分的または完全に溶媒和された形態であり得ることが当業者によって理解されよう。水性媒体中の塩の溶解度に応じて、塩が溶媒和カチオン（複数可）及びアニオン（複数可）として、または沈殿した固体として水性媒体中に存在し得ることが当業者によってさらに理解されよう。

40

## 【 0 0 2 7 】

「オキシベート投与強度」という用語は、特定の用量におけるGHBの量を指す（例えば、Xyremの各mLに0.5gのナトリウムオキシベートが含まれていると、それは

50

0.409 g/mL オキシベート投与強度に相当する)。本開示を通して、組成物中のオキシベート投与強度は、一般に、組成物中に存在するオキシベートの量に関して表されるが、本開示は、オキシベート投与強度が、用量に含まれる G B A の当量濃度で表される実施形態を企図している。

【0028】

組成物における G B A の当量濃度は、以下の式によって算出され得る：

【数1】

G B A の当量濃度＝

$$\frac{\text{GHBの濃度}(g/mL) \times 104.1 \left( \text{G B A の式重量、} \frac{g}{\text{モル}} \right)}{103.1 \left( \text{GHBの式重量} \left( \frac{g}{\text{モル}} \right) \right)}$$

10

【0029】

したがって、Xyremの各mLには、0.5gのナトリウムオキシベートが含まれており、これは、0.413 g/mLのG B A の当量濃度に相当する。

20

【0030】

本明細書で使用される「J Z P - 2 5 8」という用語は、約8%のナトリウムオキシベート、約23%のカリウムオキシベート、約21%のマグネシウムオキシベート、約48%のカルシウムオキシベート（G H B モル当量%）の混合塩オキシベートを含み、かつ0.409 g/mLのG H B 濃度（または、別の言い方をすれば、0.413 g/mLのG B A 当量濃度）を有する溶液を指す。次の表は、当量モル%、w t / v o l %、Z P - 2 5 8 の代表的な用量におけるナトリウムオキシベート、カリウムオキシベート、マグネシウムオキシベート及びカルシウムオキシベートの絶対量を記述する。

【表1】

30

	モル当量%	w t / w t %	J Z P - 2 5 8 1 g 中の量	J Z P - 2 5 8 9 g 中の量
Na. GH B	8	8	80 mg	720 mg
K. GHB	23	25.5	255 mg	2,295 mg
Mg. (G HB) <sub>2</sub>	21	19.5	195 mg	1,755 mg
Ca. (G HB) <sub>2</sub>	48	47	470 mg	4,230 mg

40

【0031】

本明細書で使用される「混合塩」または「混合塩オキシベート」という用語は、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の異なるカチオンが組成物中に互いに組み合わせて存在する

50

G H B の塩を指す。そのような塩の混合物は、例えば、N a . G H B、K . G H B、M g . ( G H B )<sub>2</sub>、及びC a . ( G H B )<sub>2</sub>からなる群から選択される塩を含み得る。混合塩オキシベートは、米国特許第 8 , 5 9 1 , 9 2 2 号、同第 8 , 9 0 1 , 1 7 3 号、同第 9 , 1 3 2 , 1 0 7 号、同第 9 , 5 5 5 , 0 1 7 号、及び同第 1 0 , 1 9 5 , 1 6 8 号に記述されており、その内容は、あらゆる目的のために参照により本明細書に完全に組み込まれる。

【 0 0 3 2 】

明細書で使用される用語「w t / w t %」は、本塩混合物中の特定の塩の正規化された重量パーセントを指す。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される用語「w t / w t % 比」は、塩混合物中のw t / w t % 比の値を指す。例えば、塩N a . G H B、K . G H B、M g . ( G H B )<sub>2</sub>、及びC a . ( G H B )<sub>2</sub>がそれぞれ 8 %、2 5 . 5 %、1 9 . 5 % 及び 4 7 % のw t / w t % で存在し、混合物中のN a . G H B、K . G H B、M g . ( G H B )<sub>2</sub>、及びC a . ( G H B )<sub>2</sub>のw t / w t % 比は 8 %、2 5 . 5 %、1 9 . 5 %、4 7 % である。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される「製剤」という用語は、本明細書に開示される医薬組成物の安定で薬学的に許容される調製物を指す。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される「液体製剤」という用語は、水ベースの製剤、特に水溶液である製剤を指す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 6 】

特発性過眠症

特発性過眠症 ( I H ) は、夜間の睡眠の質、量、タイミングが正常であるにもかかわらず、ほぼ毎日、少なくとも 3 か月間、重度の日中の過度の眠気 ( E D S ) が発生することを特徴とする、中枢性過眠症のまれな障害である ( A m e r i c a n A c a d e m y o f S l e e p M e d i c i n e I n t e r n a t i o n a l C l a s s i f i c a t i o n o f S l e e p D i s o r d e r s , T h i r d E d i t i o n [ A A S M 2 0 1 4 ] ) 。特発性過眠症の病態生理はまだ解明されていない。I H の臨床表現型は、補助症状の有無に基づいて異質であり、その中で最も顕著なのは、睡眠時間の延長と睡眠慣性である ( B a s e t t i a n d A l d r i c h ( 1 9 9 7 ) , I d i o p a t h i c h y p e r s o m n i a . A s e r i e s o f 4 2 p a t i e n t s , B r a i n : A J o u r n a l o f N e u r o l o g y , 1 2 0 ( 8 ) , 1 4 2 3 - 3 5 [ B a s e t t i a n d A l d r i c h 1 9 9 7 ] ; A n d e r s o n e t a l . ( 2 0 0 7 ) , I d i o p a t h i c h y p e r s o m n i a : a s t u d y o f 7 7 c a s e s , S l e e p , 3 0 ( 1 0 ) , 1 2 7 4 - 8 1 [ A n d e r s o n 2 0 0 7 ] ; A l i e t a l . ( 2 0 0 9 ) , I d i o p a t h i c h y p e r s o m n i a : c l i n i c a l f e a t u r e s a n d r e s p o n s e t o t r e a t m e n t , J o u r n a l o f C l i n i c a l S l e e p M e d i c i n e , 5 ( 6 ) , 5 6 2 - 6 8 [ A l i 2 0 0 9 ] ; A h m e d e t a l . ( 2 0 1 6 ) , O v e r v i e w o f C e n t r a l D i s o r d e r s o f H y p e r s o m n o l e n c e , R e f e r e n c e M o d u l e i n N e u r o s c i e n c e a n d B i o b e h a v i o r a l P s y c h o l o g y ; E v a n g e l i s t a e t a l . ( 2 0 1 8 ) , U p d a t e o n t r e a t m e n t f o r i d i o p a t h i c h y p e r s o m n i a , E x p e r t O p i n i o n o n I n v e s t i g a t i o n a l D r u g s , 2 7 ( 2 ) , 1 8 7 - 9 2 [ E v a n g e l i s t a 2 0 1 8 ] ; L e u - S e m e n e s c u e t a l . ( 2 0 1 6 ) , B e n e f i t s a n d r i s k o f s o d i u m o x y b a t e i n i d i o p a t h i c h y p e r s o m n i a v

10

20

30

40

50

ersus narcolepsy type 1: a chart review, *Sleep Medicine*, 17, 38 - 44 [Leu - Semenescu 2016]). IHの患者では、夜間の睡眠時間と24時間の睡眠時間が長くなることが多く(例えば、11時間以上)、診断を確定するために使用できる。(AASM 2014)。睡眠慣性または「睡眠の酔い」は、「睡眠への復帰の繰り返し、刺激性、自動行動、及び混乱による目覚めの長期化」として定義され、患者の36~66%で報告されている(AASM 2014; Vernet et al. (2010)、Subjective symptoms in idiopathic hypersomnia: beyond excessive sleepiness, *Journal of Sleep Research*, 19(4), 525 - 34; Roth et al. (1972), Hypersomnia with sleep drunkenness, *Archives of General Psychiatry*, 26(5), 456 - 62)。IHの患者が経験する睡眠慣性は、刺激性の薬物を服用するのに十分に覚醒することが困難な患者がいるため、臨床的な課題を示している(Trotti LM (2017), Idiopathic Hypersomnia, *Sleep Medicine Clinics* 12(3), 331 - 44 [Trotti 2017])。IHの他のあまり具体的でない特徴には、金縛りと睡眠幻覚(覚醒から睡眠への移行時または睡眠から覚醒への移行時に発生する催眠幻覚または催眠幻覚)が含まれ、それぞれ患者の約20%及び25%に存在する(Khan and Trotti (2015), Central disorders of hypersomnolence, *Chest*, 148(1), 262 - 73 [Khan and Trotti 2015])。IHの患者の大多数は、長年にわたって安定して症状があり、長期の治療を必要とするが、IHの患者の少数(11~33%)には、診断後最大5.5年内の自然寛解が見られる(Anderson 2007; Basetti and Aldrich 1997; Kim et al. (2016), Different fates of excessive daytime sleepiness: survival analysis for remission, *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(1), 35 - 41)。

#### 【0037】

特発性過眠症は、他の病気や物質と関連していない3つの持続性過眠症の中心的な障害のうちの1つであり、ナルコレプシー1型及びナルコレプシー2型がその他の2つを構成する(AASM 2014)。IHをナルコレプシー1型と区別する特徴には、ICSD-3による脱力発作の欠如と正常レベルのヒポクレチン、及びBilliard M (2017)による評価、Epidemiology of central disorders of hypersomnolence, Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology [Billiard 2017]が含まれる。IHとナルコレプシー2型を区別することは、臨床的特徴は非常に類似している可能性があるためより困難である。IHとナルコレプシー2型の診断基準は、抑制できない睡眠への欲求、または日中の過度の眠気と脱力発作の欠如に関して重複している。ナルコレプシー2型とIHの診断基準は、睡眠診断検査の結果に関して異なる。ナルコレプシー2型の診断基準には、睡眠ポリグラフ(PSG)で入眠時REM睡眠期(SOREMP)が出現するまたは多睡眠潜伏検査(MSLT)でSOREMPが2回以上出現するかのいずれか、及びのMSLTでの平均睡眠潜時が8分以下である必要があり、IHの診断基準では、PSGでSOREMPがなく、MSLTでSOREMPが1回以下であり、及びMSLTで平均睡眠潜時が8分以下、または合計24時間睡眠時間が660分以上のいずれかである必要がある(Billiard 2017、AASM 2014)。特発性過眠症は除外診断であり、医師が過眠症を引き起こす可能性のある他の状態(例えば、睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、サーカディアンリズム障害、睡眠不足、医学的及び精神的障害)を除外することが重要である(Khan and Trotti 2015)。

## 【0038】

IHの詳細については、以下の参考文献を参照されたく、これらの参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。Lopez et al. (2017), French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy?, *Revue Neurologique*, 173(1), 8-18; Pizza et al. (2013), Polysomnographic study of nocturnal sleep in idiopathic hypersomnia without long sleep time, *Journal of Sleep Research*, 22(2), 185-96.; Billiard and Sonka (2016), Idiopathic hypersomnia, *Sleep Medicine Reviews*, 29, 23-33; Delrosso et al. (2014), Manual Characterization of Sleep Spindle Index in Patients with Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia, *Sleep Disorders*, 2014; Evangelista et al. (2018) Update on treatment for idiopathic hypersomnia, *Expert Opin Investig Drugs*, 27(2): 187-192; Leu-Semenescu et al. (2016), Benefits and risk of sodium oxybate in idiopathic hypersomnia versus narcolepsy type 1: a chart review, *Sleep Med.*, 17: 38-44; Mignot EJ (2012), A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes, *Neurotherapeutic*, 9(4), 739~52; Ali et al. (2009), Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment, *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5(6), 562-68.

## 【0039】

IHの患者が経験するEDS及びその他の症状は、生活の質、雇用を維持する能力に悪影響を及ぼし、自動車を運転する際の安全上のリスクを生み出す可能性がある。対照と比較して、IHの患者は、身体能力と精神的問題の両方による活動制限の増加、エネルギーの減少、社会的機能の減少、一般的な健康問題の認識の増加、及び鬱病と不安感の増加を報告している (Ozaki et al. (2008), Health-related quality of life among drug-naive patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4(6), 572 [Ozaki 2008])。IHの患者は、昼寝、睡眠時間の増加、または目覚まし時計の使用、光の露出、またはルーチンなど朝覚醒するための典型的な戦略では効果的に軽減できないEDSの衰弱や睡眠慣性による遅刻や欠席など、雇用を確保及び維持する能力を妨げる多くの障害関連の課題に直面している。(Philip (2001) Is there a link between subjective daytime somnolence and sickness absenteeism? A study in a working population, *J Sleep Res.* 10(2): 111-5; Vernet et al. (2010), Subjective symptoms in idiopathic hypersomnia: beyond excessive sleepiness, *Journal of Sleep Research*, 19(4), 525-34 [Vernet 2010])。職場での欠勤の可能

性に加えて、E D S や、認知機能の変化、注意力の欠如、及び自律神経機能障害の症状（失神、体温調節の困難頭痛及び動悸）を含む障害プロセスの他の側面により、I H 患者の職場でのパフォーマンスが低下する可能性がある（Oosterloo et al. (2006) Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder, *Psychiatry Res.* 143 (2-3): 293-7; Vernet 2010)。最後に、I H に関連する症状は、自動車を運転するときに重大なリスクをもたらす可能性がある。282人の過眠症の中枢性障害のある患者と470人の健康な対照を対象とした大規模な横断的研究では、過眠症の中枢性障害のある患者の過去5年間の自動車事故の発生率は、対照と比較して2倍増加していることが報告されている（Pizza et al. (2015), *Car Crashes and Central Disorders of Hypersomnolence: A French Study*, *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129386. Published 2015 Jun 8)。同じ研究で、I H 患者の最近の自動車事故のリスクは健康な対照集団の2.04倍であった。別の日本の研究では、長い睡眠時間のないI薬物ナイーブ性のI H 患者の50%が、過去5年以内に事故またはニアミスを経験している（Ozaki 2008）。

10

#### 【0040】

現在、I H の治療のために承認された薬が無い。病態生理学は不明であり、障害は対症的に治療されている。I H におけるE D S の治療法を評価した大規模な無作為化対照試験はほとんどなく、治療は専門家の意見に基づいている（Khan and Trotti 2015; Saini and Rye (2017), *Hypersomnia: evaluation, treatment, and social and economic aspects*, *Sleep Medicine Clinics*, 12(1), 47-60; Trotti 2017; Evangelista 2018)。したがって、I H とナルコレプシーの患者の臨床的特徴は多少異なるが、ナルコレプシーの治療に使用されるものと同じ薬物療法と治療アプローチが適応外で、I H のE D S の管理に使用することが推奨されている（Evangelista 2018, Morgenthaler et al. (2007), *Practice Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin* An American Academy of Sleep Medicine Report, *Sleep*, 30(12), 1705-1711。これらには、覚醒促進剤及びモダフィニルやアルモダフィニルなどの従来の刺激薬が含まれる（Lavault et al. (2011), *Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy* *Sleep Medicine*, 12(6), 550-56; Anderson 2007), amphetamine, and methylphenidate (Anderson 2007)。I H 患者の臨床試験で使用またはテストされた他の薬剤には、ナトリウムオキシベート（Leu-Semenescu 2016）、ピトリサント（Leu-Semenescu et al., (2014), *Effects of pitolisant, a histamine H3 inverse agonist, in drug-resistant idiopathic and symptomatic hypersomnia: a chart review*, *Sleep Med.* 15(6): 681-7)、ラリスロマイシン（Trotti et al. (2014), *Improvement in daytime sleepiness with clarithromycin in patients with GABA-related hypersomnia: Clinical experience*, *J Psychopharmacol.* 28(7): 697-702.)、フルマゼニル（Trotti et al. (2016), *Flumazenil for*

20

30

40

50

the Treatment of Refractory Hypersomnolence Clinical Experience with 153 Patients, Journal of clinical sleep medicine, 12(10)1389-1394.)、レボチロキシン(Shinno et al. 2009)、Successful treatment with levothyroxine for idiopathic hypersomnia patients with subclinical hypothyroidism, General Hospital Psychiatry, 31(2), 190-93)、マジンドール(Nittur et al. (2013)、Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia a refractory to stimulants: a long-term chart review, Sleep Medicine, 14(1), 30-36)、及びペンテトラゾール(Clinicaltrials.gov NCT02512588)が含まれる。

10

## 【0041】

## オキシベート

Xyrem(登録商標)として市販されているナトリウムオキシベート(Na.GHB)は、7歳以上のナルコレプシー患者の脱力発作または日中の過度の眠気の治療に承認されている。Xyrem(登録商標)の承認された1日量(1日あたり6~9グラムを経口投与)を投与すると、患者は1日あたり1100~1638mgのナトリウムを摂取することになる。アメリカ心臓協会は、1日あたりのナトリウム摂取量を2300mg未満、及び「理想的な」1日あたりの摂取量を1500mgで推奨している(AHA 2017([https://www.heart.org/-/media/data-import/downloadables/8/2/0/pe-abh-why-should-i-limit-sodium-ucm\\_\\_300625.pdf](https://www.heart.org/-/media/data-import/downloadables/8/2/0/pe-abh-why-should-i-limit-sodium-ucm__300625.pdf)); Whelton et al. (2012), Sodium, blood pressure, and cardiovascular disorder: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations, Circulation, 126(24):2880-9)。また、The National Academies of Science, Engineering, and Medicine(2019)からの最近の報告では、成人に「2300mg/日を超える場合は摂取量を減らす」ようにアドバイスしており、これはこれよりも高いレベルと心血管障害のリスクと強力な因果関係の証拠に基づいている。したがって、Xyrem(登録商標)を投与することで、推奨される1日の摂取目標のかなりの量を占めるナトリウム摂取量することになり、これにより、Xyremを考慮しなくても、2歳以上のアメリカ人の1日の平均ナトリウム摂取量は3400mg超であり、1日あたりのナトリウム摂取量の目標を守ることが困難となる(US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Nutrient intakes from food: mean amounts consumed per individual, by gender and age, in the United States, 2009~2010. In: What We Eat in America, NHANES 2009~2010. Washington, DC: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2012)。

20

30

40

## 【0042】

## 混合塩オキシベート

JZP-258(本開示の好ましい実施形態)は、実質的により少ないナトリウムで、Xyremと同じ治療利益を提供するために開発された。

## 【0043】

50

JZP-258は、カルシウムオキシベート、マグネシウムオキシベート、カリウムオキシベート、及びナトリウムオキシベートを含む混合塩オキシベートであり、毎晩6～9グラムの用量範囲で投与すると87～131mgのナトリウムを提供する。この量は、同等の用量でのXyrem（登録商標）の投与によって提供されるナトリウム量よりも92%少ない。すべての人にとって重要ではあるが、高血圧、うつ血性心不全、心筋梗塞を含む複数の心血管合併症の存在が増加していることを考えると、毎日のナトリウム摂取目標は、生涯にわたるナルコレプシーを患うすべての患者にとって重要な考慮事項である（Jennum et al. (2013), Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study. *Sleep*, 36(6), 835-40; Ohayon MM (2013), Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population, *Sleep Medicine*, 14(6), 488-92; and Black et al. (2017), Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study, *Sleep Medicine*, 33, 13-18)。

10

## 【0044】

以下の特許、刊行物及び出願は、本開示に関連しており、すべての目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。米国特許第6,472,431号、同第6,780,889号、同第7,262,219号、同第8,263,650号、同第8,461,203号、同第8,859,619号、同第9,539,330号、同第7,851,506号、同第8,324,275号、同第8,952,062号、同第8,731,963号、同第8,772,306号、同第8,952,029号、同第9,050,302号、同第9,486,426号、同第10,213,400号、同第8,591,922号、同第8,901,173号、同第9,132,107号、同第9,555,017号、同第10,195,168号、同第8,778,301号、同第9,801,852号、同第8,771,735号、同第8,778,398号、同第9,795,567号、米国特許公開番号US2018/0042855、及び米国出願第16/688,797号、同第62/769,380号及び同第62/769,382号。

20

30

## 【0045】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、ナトリウムオキシベートまたはオキシベート混合塩を、それを必要とする患者（IHに罹患した患者など）に投与することを含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、ガンマ-ヒドロキシ酪酸（GHB）及びアルカリ金属またはアルカリ土類金属の3つまたは4つ以上の薬学的に許容されるカチオンを含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、GHB及びアルカリ金属またはアルカリ土類金属の2つ以上の薬学的に許容されるカチオンを含む。

## 【0046】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、GHB、並びに $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{+2}$ 、及び $\text{Ca}^{+2}$ からなる群から選択される2つ、3つ、または4つのカチオンを含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、GHB、並びに $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{+2}$ 、及び $\text{Ca}^{+2}$ からなる群から選択される3つ全てのカチオンを含む。いくつかの実施形態では、混合塩オキシベートは $\text{Na}^+$ を含まない、または100%未満の $\text{Na}^+$ を含む。

40

## 【0047】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩（ $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ）、ガンマ-ヒドロキシ酪酸のカリウム塩（ $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ）、ガンマ-ヒドロキシ酪酸（ $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ ）、及びガンマ-ヒドロキシ酪酸のカルシウム塩（ $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ ）からなる群から選択される2つ、3つ、または4つの塩を含む。いくつ

50

かの実施形態では、混合塩オキシベートは、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の異なる重量 / 重量パーセント (wt / wt %) を含む。

【0048】

いくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$  塩、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  塩または  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩などのいずれかの塩が約 1 % ~ 5 %、約 5 % ~ 10 %、約 10 % ~ 15 %、約 15 % ~ 20 %、約 20 % ~ 25 %、約 25 % ~ 30 %、約 30 % ~ 35 %、約 35 % ~ 40 %、約 40 % ~ 45 %、約 45 % ~ 50 %、約 50 % ~ 55 %、約 55 % ~ 60 %、約 60 % ~ 65 %、約 65 % ~ 70 %、約 70 % ~ 75 %、約 75 % ~ 80 %、約 80 % ~ 85 %、約 85 % ~ 90 %、約 90 % ~ 95 %、または約 95 % ~ 100 % (wt / wt %) で存在する。いくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩が、約 1 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 % (wt / wt %) で存在する。いくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩が存在しない。

10

【0049】

混合塩オキシベートが  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の混合物を含むいくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩が約 1 % ~ 15 %、5 % ~ 10 %、または約 8 % の wt / wt % で存在し、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$  塩が約 10 % ~ 30 %、15 % ~ 25 %、または約 25 . 5 % の wt / wt % で存在し、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  塩が、約 10 % ~ 30 %、15 % ~ 25 %、または約 19 . 5 % の wt / wt % で存在し、 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩が、約 30 % ~ 60 %、40 % ~ 50、または約 47 % (wt / wt %) の wt / wt % で存在する。

20

【0050】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、8 % のナトリウムオキシベート (wt / wt %)、約 25 . 5 % のカリウムオキシベート (wt / wt %)、約 19 . 5 % のマグネシウムオキシベート (wt / wt %)、及び約 47 % のカルシウムオキシベート (wt / wt %) を含む。混合塩オキシベートが  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の混合物を含むいくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩は、それぞれ約 8 : 25 . 5 : 19 . 5 : 47 の wt / wt % 比で存在する。

30

【0051】

いくつかの実施形態において、本開示の混合塩オキシベートは、液体 (水など) に溶解されて医薬組成物を提供し、混合塩オキシベートの濃度は、wt / vol % で表される。混合塩オキシベートが  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の混合物を含むいくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩が約 1 % ~ 15 %、5 % ~ 10 %、または約 8 % の wt / vol % で存在し、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$  塩が約 10 % ~ 30 %、15 % ~ 25 %、または約 26 % の wt / vol % で存在し、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  塩が、約 10 % ~ 30 %、15 % ~ 25 %、または約 19 . 2 % の wt / vol % で存在し、 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩が、約 30 % ~ 60 %、40 % ~ 50、または約 46 . 8 % (wt / vol %) の wt / vol % で存在する。

40

【0052】

いくつかの実施形態では、混合塩オキシベートを含む液体医薬組成物は、8 % のナトリウムオキシベート (wt / vol %)、約 26 . 0 % のカリウムオキシベート (wt / vol %)、約 19 . 2 % のマグネシウムオキシベート (wt / vol %) 及び約 46 . 8 % のカルシウムオキシベート (wt / vol %) を含む。

【0053】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の % モル当量 (% モル当量) で表される、様々なパーセンテージのオキシベートを含む。明細書で使用される用語「モル当量 %」及び「% モル当量」は、GHB 当量のパーセントとして表される塩のモル組成を指す。当業者

50

は、各 G H B 単位が 1 モル当量であると見なされるため、一価カチオン、 $\text{Na}^+$  及び  $\text{K}^+$  が 1 塩ごとに 1 モル当量、及び 2 価カチオン  $\text{Mg}^{+2}$  及び  $\text{Ca}^{+2}$  が 1 塩ごとに 2 モル当量を有することを理解するであろう。本開示において有用である % モル当量の量については、米国特許第 8, 591, 922 号、同第 8, 901, 173 号、同第 9, 132, 107 号、同第 9, 555, 017 号、同第 10, 195, 168 号を参照されたい。

【0054】

いくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$  塩、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  塩または  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩などのいずれかの塩が約 1% ~ 5%、約 5% ~ 10%、約 10% ~ 15%、約 15% ~ 20%、約 20% ~ 25%、約 25% ~ 30%、約 30% ~ 35%、約 35% ~ 40%、約 40% ~ 45%、約 45% ~ 50%、約 50% ~ 55%、約 55% ~ 60%、約 60% ~ 65%、約 65% ~ 70%、約 70% ~ 75%、約 75% ~ 80%、約 80% ~ 85%、約 85% ~ 90%、約 90% ~ 95%、または約 95% ~ 100% (モル当量%) で存在する。いくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩は、約 1%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、または約 100% (%モル当量) のモル当量% で存在する。いくつかの実施形態では、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩は存在しない。

【0055】

混合塩オキシベートが  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の混合物を含むいくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩が約 1% ~ 15%、5% ~ 10%、または約 8% のモル当量% で存在し、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$  塩が約 10% ~ 30%、15% ~ 25%、または約 25.5% のモル当量% で存在し、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  塩が、約 10% ~ 30%、15% ~ 25%、または約 19.5% のモル当量% で存在し、 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩が、約 30% ~ 60%、40% ~ 50%、または約 48% (%モル当量) のモル当量% で存在する。

【0056】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、約 8 モル当量% のナトリウムオキシベート、約 23 モル当量% のカリウムオキシベート、約 21 モル当量% のマグネシウムオキシベート及び約 48 モル当量% のカルシウムオキシベートを含む。混合塩オキシベートが  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の混合物を含むいくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩は、それぞれ約 8 : 23 : 21 : 48 のモル当量% 比で存在する。

【0057】

医薬組成物が  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  の混合物を含むいくつかの実施形態において、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  塩は、約 5 モル当量% ~ 40 モル当量%、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$  塩が約 10 モル当量% ~ 40 モル当量%、及び  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  塩が約 20 モル当量% ~ 80 モル当量% で存在する。

【0058】

医薬組成物

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、本開示の方法における投与に適した医薬組成物の形態である。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、溶液を含む。他の製剤は、固形製剤であり得る。

【0059】

いくつかの実施形態において、液体溶液中の G H B の塩の混合物の濃度は、約 50 mg / mL ~ 950 mg / mL、約 250 mg / mL ~ 750 mg / mL、約 350 mg / mL ~ 650 mg / mL、または約 450 mg / mL ~ 550 mg / mL である。いくつかの実施形態において、溶液中の G H B の塩の混合物の濃度は、約 500 mg / mL である。いくつかの実施形態において、薬学的組成物の pH は、約 7.0 ~ 9.0、約 7.0 ~ 8.5、または約 7.3 ~ 8.5 である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、化学的に安定であり、微生物の増殖に対して耐性がある。いくつかの実施形態において、医薬調製物は、防腐剤を必要とせず、かつ含まない。pHとGH B濃度の関係、及び微生物の増殖に対するそれらの影響については、米国特許第6,472,431号、同7,262,219号、同8,263,650号、同8,461,203号を参照されたい。

## 【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、pH調整剤または緩衝剤が医薬組成物に添加され得る。pH調整剤または緩衝剤の選択は、GH Bの減少によって測定される、微生物の攻撃に対する耐性及び/またはGH Bの安定性に影響を与え得る。リンゴ酸でpH調整または緩衝されたGH Bの医薬組成物は、GH Bの微生物増殖及び化学的分解の両方に耐性があり、好ましい。他のpH調整剤または緩衝剤を選択することができる。これに基づいて選択されたpHを調整する薬剤は、味覚試験の研究を受ける。しかしながら、本明細書に開示される、または当業者に知られているような任意のpH調整剤または緩衝剤は、本明細書に開示される組成物または製剤から有用であると考えられる。もちろん、本明細書に記載される、または当業者に知られている任意の塩、香味料、賦形剤、または他の薬学的に許容される添加物は、本明細書に開示される組成物または製剤に有用であると考えられる。

10

## 【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、pH調整剤または緩衝剤は酸である。いくつかの実施形態において、pH調整剤または緩衝剤は、無機酸または有機酸である。特定の実施形態において、pH調整剤または緩衝剤は、リンゴ酸、クエン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、塩酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、硝酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、pH調整剤または緩衝剤はリンゴ酸である。米国特許第6,472,431号を参照されたい。

20

## 【 0 0 6 3 】

本明細書に開示される水溶液は、典型的には、有効量のGH Bを含み、これは、薬学的に許容される担体及び/または水性媒体に溶解または分散され得る。

## 【 0 0 6 4 】

製剤

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、本開示の方法での投与に適した製剤で提供される。

30

## 【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、製剤は、液体製剤である。いくつかの実施形態において、製剤は、固体製剤である。いくつかの実施形態において、製剤は、経口投与に適した形態であり得る。例えば、参照により組み込まれる米国特許第6,472,431号、同第6,780,889号、同第7,262,219号、同第8,263,650号、同第8,461,203号、同第8,591,922号、同第8,901,173号、同第9,132,107号、同第9,555,017号、同第9,795,567号、同第10,195,168号、米国特許出願第16/688,797号、同第62/769,380号及び同第62/769,382号、並びに米国特許公開第2018/0263936号を参照されたい。これらの特許は、香味料、甘味料、着色剤、界面活性剤、担体、賦形剤、結合剤、緩衝化合物または薬剤、及び他の配合成分の例を示している。

40

## 【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態において、製剤は、化学的に安定であり、微生物の増殖に対して耐性がある。いくつかの実施形態では、製剤は防腐剤を含まない。いくつかの実施形態では、ガンマーチロラクトン(GBL)のレベルは、製剤の0.1%以下である。

## 【 0 0 6 7 】

好ましい実施形態では、製剤は液体製剤であり、製剤は0.234g/mLのカルシウムオキシベート、0.130g/mLのカリウムオキシベート、0.096g/mLのマグネシウムオキシベート、及び0.040g/mLのナトリウムオキシベート(0.41

50

3 g / mL の G H B を含有する ) を含む。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態において、製剤は、1日あたりの単回または複数回の投与レジメンでの投与に適している。米国特許出願第 1 6 / 6 8 8 , 7 9 7 号、同第 6 2 / 7 6 9 , 3 8 0 号及び同第 6 2 / 7 6 9 , 3 8 2 号を参照されたい。

【 0 0 6 9 】

上記の製剤のいずれも経口投与の前に水性媒体と混合するために粉末または乾燥形態として調製及び/または包装することができるか、またはそれらは水性媒体中で調製されて包装され得る。水性媒体と混合した後、好ましくは溶液を調製するために、これらの製剤は、微生物増殖及び G H B から G B L への化学的変換の両方に耐性があり、それにより、水性媒体中の G H B の治療用製剤の貯蔵寿命を延ばす。次に、これらの製剤は、患者に投与される G H B の投与量を測定するための容易に用量設定可能な液体媒体を提供する。

10

【 0 0 7 0 】

G H B は、必要に応じて、所望のビヒクルまたは媒体へのより容易な製剤のために凍結乾燥され得る。活性化化合物は、非経口投与用に製剤化され得、例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、病巣内、腹腔内またはその他の非経口的な経路のために製剤化され得る。G H B 製剤を活性化化合物または材料として含有する液体溶液を含む組成物の調製は、本開示を考慮すれば、当業者に知るところとなろう。典型的には、そのような組成物は、液体溶液または懸濁液のいずれかとして、注射剤として調製することができる。注射前に液体を添加することによって溶液または懸濁液を調製するために使用するのに好適な固体の形態もまた調製可能であり、調製物はまた、乳化されてもよい。例えば、非経口投与に関する詳しい情報については、米国特許第 6 , 4 7 2 , 4 3 1 号、同第 6 , 7 8 0 , 8 8 9 号、同第 7 , 2 6 2 , 2 1 9 号、同第 8 , 2 6 3 , 6 5 0 号、同第 8 , 4 6 1 , 2 0 3 号、同第 8 , 5 9 1 , 9 2 2 号、同第 8 , 9 0 1 , 1 7 3 号、同第 9 , 1 3 2 , 1 0 7 号、同第 9 , 5 5 5 , 0 1 7 号、同第 9 , 7 9 5 , 5 6 7 号、同第 1 0 , 1 9 5 , 1 6 8 号、米国特許出願第 1 6 / 6 8 8 , 7 9 7 号、同第 6 2 / 7 6 9 , 3 8 0 号及び同第 6 2 / 7 6 9 , 3 8 2 号、並びに米国特許公開第 2 0 1 8 / 0 2 6 3 9 3 6 号を参照されたい。

20

【 0 0 7 1 】

溶液は、配合されたら、剤形と適合した様式により、治療上有効な量で投与される。製剤は、上述される注射液剤などの様々な剤形で容易に投与されるが、薬物放出カプセル等

30

【 0 0 7 2 】

経口治療投与の場合、活性化化合物は賦形剤とともに組み込まれ、錠剤、頬側錠剤またはタブ、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハーなどの形態で使用され、水性媒体と混合され得る。そのような組成物及び調製物は、少なくとも 0 . 1 % の活性化化合物を含むべきである。組成物及び調製物のパーセンテージは、もちろん、変化させることができ、都合よく、ユニットの重量の約 2 ~ 7 5 % 、または好ましくは、2 5 ~ 6 0 % であり得る。そのような治療上有効な組成物中の活性化化合物の量は、適切な投薬量が得られるようなものである。例えば、米国特許第 6 , 4 7 2 , 4 3 1 号、同第 6 , 7 8 0 , 8 8 9 号、同第 7 , 2 6 2 , 2 1 9 号、同第 8 , 2 6 3 , 6 5 0 号、同第 8 , 4 6 1 , 2 0 3 号、同第 8 , 5 9 1 , 9 2 2 号、同第 8 , 9 0 1 , 1 7 3 号、同第 9 , 1 3 2 , 1 0 7 号、同第 9 , 5 5 5 , 0 1 7 号、同第 9 , 7 9 5 , 5 6 7 号、同第 1 0 , 1 9 5 , 1 6 8 号、米国特許出願第 1 6 / 6 8 8 , 7 9 7 号、同第 6 2 / 7 6 9 , 3 8 0 号及び同第 6 2 / 7 6 9 , 3 8 2 号、並びに米国特許公開第 2 0 1 8 / 0 2 6 3 9 3 6 号を参照されたい。

40

【 0 0 7 3 】

本開示の方法

一態様では、本開示は特発性過眠症 ( I H ) を治療するための方法を提供し、本方法はそれを必要とする患者に治療有効量の混合塩オキシペートに患者に投与することによる。いくつかの実施形態において、混合塩オキシペート ( J Z P - 2 5 8 など ) は、I H に罹

50

患した患者を治療するため、IHを治療するため、IHの症状を治療するため、IHに罹患した患者における日中の過度の眠気を治療するため、IHに罹患した患者における睡眠慣性を治療するため、及び、IHに罹患した患者における適切な睡眠時間を達成するために使用される。いくつかの実施形態では、患者は成人患者である。

【0074】

本開示は、IHに罹患した患者を治療する方法を提供する。IHに罹患した患者を診断する方法は、当業者に知られている。いくつかの実施形態では、患者は、国際睡眠障害国際分類第3版(ICSD-3)に記載されている基準を使用してIHと診断される。いくつかの実施形態において、患者は、睡眠障害の国際分類の以前のバージョン(例えば、睡眠障害の国際分類：診断及びコーディングマニュアル、第2版(ICSD-2))に記載された基準を使用してIHと診断される。いくつかの実施形態では、患者は、精神障害の診断及び統計マニュアル-第5版(DSM-5)に記載されている基準を使用してIHと診断される。いくつかの実施形態では、患者は、精神障害の診断及び統計マニュアルの以前のバージョンに記載されている基準を使用してIHと診断される。

10

【0075】

本開示の方法によれば、投与される混合塩オキシベートは、本明細書に記載の混合塩オキシベート組成物のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、投与される混合塩オキシベート中の各塩の相対量は、wt/wt%で表される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、ナトリウムオキシベート、カリウムオキシベート、マグネシウムオキシベート及びカルシウムオキシベートを含み、混合塩オキシベートは、5%~40%のナトリウムオキシベート(wt/wt%)を含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、5%~40%のナトリウムオキシベート(wt/wt%)、約10%~40%のカリウムオキシベート(wt/wt%)、約5%~30%のマグネシウムオキシベート(wt/wt%)及び約20%~80%のカルシウムオキシベート(wt/wt%)を含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、8%のナトリウムオキシベート(wt/wt%)、約25.5%のカリウムオキシベート(wt/wt%)、約19.5%のマグネシウムオキシベート(wt/wt%)、及び約47%のカルシウムオキシベート(wt/wt%)を含む。

20

【0076】

いくつかの実施形態では、液体医薬組成物で投与される混合塩オキシベート中の各塩の相対量は、wt/vol%で表される。いくつかの実施形態において、液体医薬組成物は、ナトリウムオキシベート、カリウムオキシベート、マグネシウムオキシベート及びカルシウムオキシベートを含む混合塩オキシベートを含み、混合塩オキシベートは、5%~40%のナトリウムオキシベート(wt/vol%)を含む。いくつかの実施形態では、混合塩オキシベートを含む液体医薬組成物は、約5%~40%のナトリウムオキシベート(wt/vol%)、約10%~40%のカリウムオキシベート(wt/vol%)、約5%~30%のマグネシウムオキシベート(wt/vol%)及び約20%~80%のカルシウムオキシベート(wt/vol%)を含む。いくつかの実施形態では、混合塩オキシベートを含む液体医薬組成物は、8%のナトリウムオキシベート(wt/vol%)、約26.0%のカリウムオキシベート(wt/vol%)、約19.2%のマグネシウムオキシベート(wt/vol%)及び約46.8%のカルシウムオキシベート(wt/vol%)を含む。

30

40

【0077】

いくつかの実施形態では、投与される混合塩オキシベート中の各塩の相対量は、モル当量%で表される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、ナトリウムオキシベート、カリウムオキシベート、マグネシウムオキシベート及びカルシウムオキシベートを含み、混合塩オキシベートは、5モル当量%~40モル当量%のナトリウムオキシベートを含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、約5モル当量%~40モル当量%のナトリウムオキシベート、約10モル当量%~40モル当量%のカリウムオキシベート、約5モル当量%~30モル当量%のマグネシウムオキシベート及び約20

50

モル当量%～80モル当量%のカルシウムオキシベートを含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、8%モル当量のナトリウムオキシベート、約23モル当量%のカリウムオキシベート、約21モル当量%のマグネシウムオキシベート及び約48モル当量%のカルシウムオキシベートを含む。

【0078】

いくつかの実施形態において、治療的に有効な用量は、患者を初期1日量で開始し、有効量（すなわち、IHを有する患者が治療される）及び、耐量が達成されるまで混合塩オキシベートの1日の投与量を徐々に増加または減少させることによって、有効かつ許容的用量に設定することによって達成される。いくつかの実施形態において、有効量は、治療前のベースラインと比較した患者のエプワース眠気尺度（ESS）スコアの減少によって測定されるように、患者の日中の過度の眠気（EDS）を改善する用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、治療前のベースラインと比較して、患者のESSが少なくとも1、2、3、4、5、または6減少することによって測定されるように、EDSを改善する。いくつかの実施形態において、有効量は、治療された患者において11未満のESSを提供する用量である。

10

【0079】

いくつかの実施形態において、有効量は、治療前のベースラインと比較した患者の特発性過眠症重症度スケール（IHSS）スコアの改善によって測定されるように、患者のIHの少なくとも1つの症状を改善する用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、治療された患者において22未満のIHSSスコアを提供する用量である。

20

【0080】

いくつかの実施形態において、有効な用量は、治療前のベースラインと比較して、患者の患者全般印象度-変化（PGIc）、臨床全般印象度-変化（CGIc）、睡眠アンケートの機能的転帰、ショートバージョン（FOSQ-10）、睡眠慣性のビジュアルアナログスケール（VAS）、毎日の睡眠日誌からの総睡眠時間（TST）、または作業生産性と活動障害のアンケート：特定の健康問題（WPAI：SHP）の改善によって測定される、患者のIHの少なくとも1つの症状を改善する用量である。

【0081】

いくつかの実施形態において、本開示は、現在ナトリウムオキシベートを投与されているIHに罹患した患者を治療有効量の混合塩オキシベートに切り替えるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、切り替えは、IHを有し、ナトリウムオキシベートで治療されている患者に混合塩オキシベートを投与することを含み、ナトリウムオキシベート及び混合塩オキシベートの投与量及びスケジュールは同じである。例えば、1日1回0.5gのナトリウムオキシベートで治療されている患者は、1日1回の0.5gの混合塩オキシベートに切り替えられる。いくつかのさらなる実施形態において、患者をナトリウムオキシベートから混合塩オキシベートに切り替えた後、この方法は、有効量及び耐量が達成されるまで混合塩オキシベートの1日の投与量を徐々に増加または減少させることによって、有効かつ許容的用量に設定することによって達成される。いくつかの実施形態において、患者をナトリウムオキシベートから混合塩オキシベート組成物に切り替えた後、混合塩オキシベート組成物は食物と共に投与される。いくつかの実施形態において、患者をナトリウムオキシベートから混合塩オキシベート組成物に切り替えた後、混合塩オキシベート組成物は食物を伴わずに投与される。

30

40

【0082】

いくつかの実施形態において、患者をナトリウムオキシベートから混合塩オキシベート組成物に切り替えた後、混合塩オキシベート組成物は食物の有無にかかわらず投与される。いくつかの実施形態において、患者は、患者の最後の食事の少なくとも2時間後に混合塩オキシベート組成物を投与される。いくつかの実施形態において、患者は、患者の最後の食事の少なくとも2時間後に、混合塩オキシベート組成物の最初の用量（すなわち、患者がナトリウムオキシベートから混合塩オキシベート組成物に移行する用量）を投与される。いくつかの実施形態において、患者は、患者の最後の食事の少なくとも2時間後、少

50

なくとも 1.5 時間後、約 1.0 時間後、約 0.5 時間後、または約 15 分後に、混合塩オキシベート組成物の最初の用量が投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、本明細書に記載される用量設定期間後（すなわち、混合塩オキシベート組成物の安定した用量が達成されるとき）、食物の有無にかかわらず投与される。

【0083】

いくつかの実施形態において、本開示は、ナトリウムオキシベート及び追加の刺激薬または覚醒薬を投与されている IH 患者を治療有効量の混合塩オキシベートに切り替えるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、刺激薬である。いくつかの実施形態において、刺激薬は CNS 刺激薬である。

【0084】

いくつかの実施形態において、IH を治療するための方法は、少なくとも 1 つの追加の治療薬を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、治療薬は、ナトリウムオキシベート、追加の刺激薬または覚醒薬、並びにナトリウムオキシベート及び刺激薬または覚醒薬からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、刺激薬である。いくつかの実施形態において、刺激薬は CNS 刺激薬である。

【0085】

いくつかの実施形態において、本開示は、特発性過眠症の治療を必要とする患者における特発性過眠症を治療するための方法を提供し、本方法は、特発性過眠症の治療のためにナトリウムオキシベートを投与されていない患者（すなわち、ナトリウムオキシベートタイプ）に治療有効量の混合塩オキシベートを投与することを含む。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートによる治療が開始されたとき、患者はナトリウムオキシベートで治療されていない。いくつかの実施形態において、患者は、混合塩オキシベートによる治療の前に、少なくとも約 2 週間、ナトリウムオキシベートを投与されていない。いくつかの実施形態において、患者は、混合塩オキシベートによる治療の前に、少なくとも約 14 ~ 30 日間、ナトリウムオキシベートを投与されていない。いくつかの実施形態において、患者は、混合塩オキシベートでの治療の前に、以前にナトリウムオキシベートを投与されたことがない。

【0086】

いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートタイプ患者は、混合オキシベートの初期用量（例えば、1 日 1 回または 2 回）を投与される。いくつかのさらなる実施形態において、初期 1 日量の混合塩オキシベートを患者に投与した後、この方法は、有効量及び耐量が達成されるまで混合塩オキシベートの 1 日の投与量を徐々に増加させることによって、有効かつ許容的用量に設定することによって達成される。

【0087】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、  
(a) 初期 1 日量の混合塩オキシベートを患者に投与することと、  
(b) 治療有効量の混合塩オキシベートを提供するために用量設定することと、を含む。

【0088】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、  
(a) ナトリウムオキシベートタイプの患者にオキシベート混合塩の初期 1 日量を投与することと、  
(b) 治療有効量の混合塩オキシベートを提供するために用量設定することと、を含む。

【0089】

いくつかの実施形態において、初期 1 日量は、約 0.5 g ~ 約 4.5 g の混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期 1 日量は、約 4.5 g 未満の混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期 1 日量は、約 3.0 g 未満の混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期 1 日量は、約 0.25 g の混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期 1 日量は、約 0.50 g の混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期 1 日量は、約 1.0 g の混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期 1 日量は、約 1.5 g の

10

20

30

40

50

混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期1日量は、約2.0gの混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期1日量は、約3.0gの混合塩オキシベートである。いくつかの実施形態において、初期1日量は、約4.5gの混合塩オキシベートである。

【0090】

いくつかの実施形態において、用量設定は、患者を1日1回の用量から1日2回の混合塩オキシベートの用量に切り替えることを含む。いくつかの実施形態において、用量設定は、患者を1日2回の用量から1日3回の混合塩オキシベートの用量に切り替えることを含む。いくつかの実施形態において、用量設定は、患者を1日2回の用量から1日1回の混合塩オキシベートの用量に切り替えることを含む。いくつかの実施形態において、用量

10

【0091】

いくつかの実施形態において、用量設定は、漸増用量の混合塩オキシベートを投与することを含む。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を隔週増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を3週間ごとに増加させる。

【0092】

いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を週単位で増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週1回増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週2回増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週3回増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週4回増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週5回増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週6回増加させる。いくつかの実施形態において、総週用量は、約1.5g未満の混合塩オキシベートだけ増加する。

20

【0093】

いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎日増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を1日おきに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日または3日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を3日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、または4日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を4日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、4日、または5日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を5日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、4日、5日または6日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を6日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、4日、5日、6日または7日ごとに増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を7日ごとに増加させる。

30

40

【0094】

いくつかの実施形態において、用量設定は、混合塩オキシベートの1日量を約1.5g未満増加させることを含む。いくつかの実施形態において、用量設定は、混合塩オキシベートの1日量を約0.25g、約0.5g、約0.75g、約1.0g、約1.25g、約1.5g、約1.75g、または約2.0g増加させることを含む。いくつかの実施形態において、用量設定は、混合塩オキシベートの初期1日量を約1.0g~1.5g増加

50

させることを含む。

【0095】

いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約0.5g~1.5g増加させる。  
いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約0.25g~1.5g増加させる。  
いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約1.5g未満増加させる。

【0096】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、例えば、有意な睡眠慣性または長い睡眠時間（例えば、約9時間超の睡眠時間、約11時間超の睡眠時間、または約11時間~約24時間（その間のすべての値と範囲を含む））によって覚醒が困難な患者の亜集団に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、覚醒が困難な患者に毎晩1回の投与レジメンで投与される。

10

【0097】

いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩増加する。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラム以下であり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたりわずか約1.5グラム/晩増加する。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラム以下であり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩以下増加する。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週間隔で約1.5グラム増加する。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの有効量及び耐量が、ナトリウムオキシベートナীব患者において達成された後、投与される用量は、患者の治療を最適化するためにさらに調整される。用量は、本明細書に記載の方法によって最適化することができる（例えば、用量の増加または減少、毎日の投与回数の変更、患者の投与量の増加、または1晩の総投与量の分割の変更）。いくつかの実施形態において、用量は、毎晩1回の投与から1晩2回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシベートの毎晩の総用量は、最初に、前の毎晩の総用量を週あたり約1.5g/毎より多く超えない。いくつかの実施形態において、用量は、1晩2回の投与から1晩1回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシベートの1回の毎晩の用量は、最初に、前の1回の1晩の用量を週あたり約1.5g/毎より多く超えない。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの最大1日量は、約6グラム以下であり、毎晩1回投与される。

20

30

【0098】

いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシベート（JZP-258など）の初期1日量は、毎晩1回投与される約3グラム以下であり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩以下の量だけ増加し、最大用量は、毎晩1回投与される約6グラム以下である。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩増加する。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラム以下であり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたりわずか約1.5グラム/晩増加する。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者への混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラム以下であり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩以下増加する。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約3グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1

40

50

．5グラム増加する。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの有効量及び耐量が、特発性過眠症を有する成人患者において達成された後、投与される用量は、患者の治療を最適化するためにさらに調整される。用量は、本明細書に記載の方法によって最適化することができる（例えば、用量の増加または減少、毎日の投与回数の変更、患者の投与量の増加、または1晩の総投与量の分割の変更）。いくつかの実施形態において、用量は、毎晩1回の投与から毎晩2回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシベートの毎晩の総用量は、最初に、前の毎晩の総用量を週あたり約1.5g/晩より多く超えない。いくつかの実施形態において、用量は、毎晩2回の投与から毎晩1回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシベートの1回の毎晩の用量は、最初に、前の1回目の毎晩の用量を週あたり約1.5g/晩より多く超えない。いくつかの実施形態において、特発性過眠症の成人患者に投与される混合塩オキシベートの最大1日量は、約6グラム以下である。いくつかの実施形態において、特発性過眠症の成人患者に投与される混合塩オキシベートの最大1日量は、約6グラム以下であり、毎晩1回投与される。

10

**【0099】**

いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約4.5グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩増加する。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約4.5グラム以下であり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩以下増加する。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの初期1日量は、約4.5グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週間隔で約1.5グラム増加する。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの最初の1日量は、約4.5グラム以下であり、毎晩投与される2回の用量に均一にまたは不均一分けられる。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの有効量及び耐量が、ナトリウムオキシベートナীব患者において達成された後、投与される用量は、患者の治療を最適化するためにさらに調整される。用量は、本明細書に記載の方法によって最適化することができる（例えば、用量の増加または減少、毎日の投与回数の変更、患者の投与量の増加、または1晩の総投与量の分割の変更）。いくつかの実施形態において、用量は、毎晩1回の投与から毎晩2回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシベートの毎晩の総用量は、最初に、前の毎晩の総用量を週あたり1.5g/晩より多く超えない。いくつかの実施形態において、用量は、毎晩2回の投与から毎晩1回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシベートの1回の毎晩の用量は、最初に、前の第1の用量を週あたり1.5g/晩より多く超えない。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの最大1日量は、約9グラム以下である。いくつかの実施形態において、ナトリウムオキシベートナীব患者に投与される混合塩オキシベートの最大1日量は、約9グラム以下であり、毎晩投与される2回の用量に均一にまたは不均一分けられる。

20

30

40

**【0100】**

いくつかの実施形態において、特発性過眠症の成人患者に投与される混合塩オキシベート（JZP-258など）の初期1日量は、約4.5グラム以下であり、毎晩投与される2回の用量に均一にまたは不均一分割され、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩以下増加し、2回の用量に均一にまたは不均一分けられ、最大用量は、毎晩投与される2回の用量に均一にまたは不均一分割された約9グラム以下である。いくつかの実施形態では、毎晩の用量は、均一分割される。いくつかの実施形態では、毎晩の用量は、不均一分割される。いくつかの実施形態において、第1の用量は、就寝時または初期の睡眠

50

期間の後に投与され、第2の用量は、約2.5時間～約4時間後に投与される。いくつかの実施形態において、第1の用量は、就寝時に投与され、第2の用量は、約2.5時間～約4時間後に投与される。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシペートの初期1日量は、約4.5グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩増加する。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシペートの初期1日量は、約4.5グラム以下であり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム/晩以下増加する。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシペートの初期1日量は、約4.5グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週あたり約1.5グラム増加する。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシペートの最初の1日量は、毎晩投与される2回の用量に均一にまたは不均一に分けられた約4.5グラム以下である。いくつかの実施形態において、混合塩オキシペートの有効量及び耐量が、特発性過眠症を有する成人患者において達成された後、投与される用量は、患者の治療を最適化するためにさらに調整される。用量は、本明細書に記載の方法によって最適化することができる（例えば、用量の増加または減少、毎日の投与回数の変更、患者の投与量の増加、または毎夜総投与量の分割の変更）。いくつかの実施形態において、用量は、毎晩1回の投与から毎晩2回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシペートの毎晩の総用量は、最初に、前の毎晩の総用量を週あたり1.5g/晩より多く超えない。いくつかの実施形態において、用量は、毎晩2回の投与から毎晩1回の投与に変更することによって最適化され、混合塩オキシペートの毎晩の総用量は、最初に、前の毎晩の総用量を週あたり1.5g/晩より多く超えない。いくつかの実施形態において、特発性過眠症の成人患者に投与される混合塩オキシペートの最大1日量は、約9グラム以下である。いくつかの実施形態において、特発性過眠症を有する成人患者に投与される混合塩オキシペートの最大1日量は、毎晩投与される2回の用量に均一にまたは不均一に分けられた約9グラム以下である。

#### 【0101】

いくつかの実施形態では、初期1日量は4.5グラムであり、効果的で許容される用量が達成されるまで、週に1回、1晩あたり1.5グラム増加させる。いくつかの実施形態では、初期1日量は4.5グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週間隔で1.5グラム増加させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成された後、投与される用量は、患者の治療を最適化するためにさらに調整される。用量は、本明細書に記載の方法によって最適化することができる（例えば、用量の増加または減少、毎日の投与回数の変更、患者の投与量の増加、または毎夜総投与量の分割の変更）。

#### 【0102】

いくつかの実施形態において、用量設定は、減少させた用量の混合塩オキシペートを投与することを含む。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を隔週減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を3週間ごとに減少させる。

#### 【0103】

いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を週単位で減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週1回減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週2回減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週3回減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週4回減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週5回減少させる。いくつかの実施形態において、有

効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎週6回減少させる。

【0104】

いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を毎日減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を1日おきに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日または3日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を3日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、または4日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を4日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、4日、または5日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を5日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、4日、5日または6日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を6日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を2日、3日、4日、5日、6日または7日ごとに減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成されるまで、1日量を7日ごとに減少させる。

10

【0105】

いくつかの実施形態において、用量設定は、混合塩オキシベートの1日量を約1.5g未満減少させることを含む。いくつかの実施形態において、用量設定は、混合塩オキシベートの1日量を約0.25g、約0.5g、約0.75g、約1.0g、約1.25g、約1.5g、約1.75g、または約2.0g減少させることを含む。いくつかの実施形態において、用量設定は、混合塩オキシベートの初期1日量を約1.0g - 1.5g減少させることを含む。

20

【0106】

いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約0.5g ~ 1.5g減少させる。いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約0.25g ~ 1.5g減少させる。いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約1.5g未満増加させる。いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約0.5g ~ 9.0g減少させる。いくつかの実施形態において、1日量を、週あたり約0.25g ~ 9.0g減少させる。

30

【0107】

いくつかの実施形態では、初期1日量は4.5グラムであり、効果的で許容される用量が達成されるまで、週に1回、1晩あたり1.5グラム増加する。いくつかの実施形態では、初期1日量は4.5グラムであり、有効量及び耐量が達成されるまで、週間隔で1.5グラム減少させる。いくつかの実施形態において、有効量及び耐量が達成された後、投与される用量は、患者の治療を最適化するためにさらに調整される。用量は、本明細書に記載の方法によって最適化することができる(例えば、用量の増加または減少、毎日の投与回数の変更、患者の投与量の増加、または毎夜総投与量の分割の変更)。

【0108】

本開示のいくつかの実施形態において、本開示の方法は、特発性過眠症を治療するための治療上有効なオキシベートの血漿レベルを提供する(すなわち、オキシベートの有効な血漿レベルは、JZP-258などの混合塩オキシベートの投与後に達成される)。オキシベートの血漿レベルは、例えば、定常状態の血漿レベル、AUC、C<sub>max</sub>及びC<sub>min</sub>のような当業者に知られている薬物動態パラメータを用いて表され得る。

40

【0109】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの投与は、有効なC<sub>max</sub>に関して表されるように、治療的に有効なオキシベートの血漿レベルを提供する。いくつかの実施形態では、混合塩オキシベート(例えば、JZP-258)の投与は、約10µg/mL、約20µg/mL、約30µg/mL、約40µg/mL、約50µg/mL、約60µg/mL、約70µg/mL、約80µg/mL、約90µg/mL、約100µg/mL、

50

mL、約110 μg/mL、約120 μg/mL、約130 μg/mL、約140 μg/mL、約150 μg/mL、約160 μg/mL、約170 μg/mL、約180 μg/mL、約190 μg/mL、約200 μg/mL、約210 μg/mL、約220 μg/mL、約230 μg/mL、約240 μg/mL、約250 μg/mL、約260 μg/mL、約270 μg/mL、約280 μg/mL、約290 μg/mL、約300 μg/mLを含む、約10 μg/mL～約300 μg/mLのCmaxを提供し、それらの間のすべての値と範囲が含まれる。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）は1日1回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）は1日2回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）は1日3回投与される。

10

【0110】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）は、それを必要とする患者に1日1回（例えば、毎晩1回）投与され、投与は、約20 μg/mL、約25 μg/mL、約30 μg/mL、約35 μg/mL、約40 μg/mL、約45 μg/mL、約50 μg/mL、約55 μg/mL、約60 μg/mL、約65 μg/mL、約70 μg/mL、約75 μg/mL、約80 μg/mL、約85 μg/mL、約90 μg/mL、約95 μg/mL、約100 μg/mL、約105 μg/mL、約110 μg/mL、約115 μg/mL、約120 μg/mL、約125 μg/mL～約130 μg/mLを含む、約20 μg/mL～約130 μg/mLのCmaxを提供し、それらの間のすべての範囲と値が含まれる。いくつかの実施形態では、1日1回の投与は患者に約40 μg/mL～約110 μg/mLのCmaxを提供する。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）の1日1回の投与は、患者に約85 μg/mLの中央値Cmaxを提供する。

20

【0111】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）は、それを必要とする患者に1日2回（例えば、毎晩2回）投与され、投与は、約20 μg/mL、約30 μg/mL、約40 μg/mL、約50 μg/mL、約60 μg/mL、約70 μg/mL、約80 μg/mL、約90 μg/mL、約100 μg/mL、約110 μg/mL、約120 μg/mL、約130 μg/mL、約140 μg/mL、約150 μg/mL、約160 μg/mL、約170 μg/mL、約180 μg/mL、約190 μg/mL、約200 μg/mL、約210 μg/mL～約220 μg/mLを含む、約30 μg/mL～約220 μg/mLのCmaxを提供し、それらの間のすべての範囲と値が含まれる。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの1日2回の投与は、約40 μg/mL～約210 μg/mL、または約50 μg/mL～約200 μg/mLのCmaxを提供する。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）の1日2回の投与は、患者に約85 μg/mLの中央値Camを提供する。

30

【0112】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベート（例えば、JZP-258）のそれを必要とする患者への投与は、約50 μg/mL・h、約60 μg/mL・h、約80 μg/mL・h、約100 μg/mL・h、約120 μg/mL・h、約140 μg/mL・h、約160 μg/mL・h、約180 μg/mL・h、約200 μg/mL・h、約220 μg/mL・h、約240 μg/mL・h、約260 μg/mL・h、約280 μg/mL・h、約300 μg/mL・h、約320 μg/mL・h、約340 μg/mL・h、約360 μg/mL・h、約380 μg/mL・h、約400 μg/mL・h、約420 μg/mL・h、約440 μg/mL・h、約460 μg/mL・h、約480 μg/mL・h、約500 μg/mL・h、約520 μg/mL・h、約540 μg/mL・h、約560 μg/mL・h、約580 μg/mL・h、約600 μg/mL・h、約620 μg/mL・h、約640 μg/mL・h、約660 μg/mL・h、約680 μg/mL・h、約700 μg/mL・h、約720 μg/mL・h、約740 μg/mL

40

50



約780  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約800  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約820  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約840  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約860  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約880  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約900  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約920  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約940  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約960  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約980  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1000  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1020  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1040  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1060  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1080  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1100  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1120  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1140  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1160  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、約1180  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ ～約1200  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ 、または約1500  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ から約1100  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ を含む、約100  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ ～約1200  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ のAUC<sub>0-tラスト</sub>を提供する。いくつかの実施形態において、投与は、それは約479.3  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ の中央値AUC<sub>0-tラスト</sub>を提供する。

10

## 【0115】

いくつかの実施形態において、用量設定は、約1週間～約14週間行われる。

## 【0116】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは1日3回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは同量で1日3回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは不均一な量で1日3回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは1日2回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは同量で1日2回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは不均一な量で1日2回投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、1日1回投与され、米国出願第16/688,797号、同第62/769,380号及び同第62/769,382号を参照されたい。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは就寝時に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、初期の一定期間の睡眠の後に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、就寝時及び就寝時投与の約2.5時間～4時間後に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、初期の一定期間の睡眠の後、及び就寝時の投与の約2.5時間～4時間後に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、就寝時、または初期の一定期間の睡眠の後、及び就寝時の投与の約2.5時間～4時間後に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、一定期間の睡眠の後に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、一定期間の睡眠の後、及び約2.5時間～4時間後に投与される。

20

30

## 【0117】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの用量は、患者に投与される混合塩オキシベートの量に関して記載される。いくつかの実施形態では、1日あたり約0.25g～10.0g、約1.0g～9.0g、約2.0g～10.0g、約3.0g～9.5g、または、約4.5g～9.0gの混合塩オキシベートが投与される。

## 【0118】

いくつかの実施形態において、1日あたり約0.5g～9gの混合塩オキシベート（JZP 258など）が投与される（例えば、単回用量として、または2回または3回の均一または不均一の量に分割されて）、それには約0.5g、約1.0g、約1.5g、約2.0g、約2.5g、約3.0g、約3.5g、約4.0g、約4.5g、約5.0g、約5.5g、約6.0g、約6.5g、約7.0g、約7.5g、約8.0g、約8.5g～約9.0gを含む（それらの間のすべての値及び範囲を含む）（例えば、約6gが1日1回投与されるか、または約5g～約6gが1回1回投与される）。いくつかの実施形態において、約2.0g～9.0gの混合塩オキシベート（JZP 258など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約2.0g～6.0gの混合塩オキシベート（JZP 258など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約4.5g～6.0gの混合塩オキシベート（JZP 258など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約4.0g～9.0gの混合塩オキシベート（JZP 258など）が投与され、混合塩オキシベートは、2回の均一のまたは不均一の用量で投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約0.5gの混合塩オキ

40

50



の混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約5.5gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が投与される。いくつかの実施形態において、約5.5gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約2.75gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約1.8gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約6gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が投与される。いくつかの実施形態において、約6gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約3.0gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約2.0gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約7.5gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が投与される。いくつかの実施形態において、約7.5gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約3.75gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約2.5gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回投与される。いくつかの実施形態において、1日あたり約9.0gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が投与される。いくつかの実施形態において、約9.0gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約4.5gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約3.0gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回投与される。

【0119】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの用量は、患者に投与されるGHBの量に関して記載される。いくつかの実施形態において、約0.818g~7.362g、約1.636g~8.18g、約2.454g~7.771g、または約3.681g~7.362gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が毎日投与される。

【0120】

いくつかの実施形態において、1日あたり約0.818gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が投与される。いくつかの実施形態において、約0.818gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約0.409gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.273gの混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回投与される。

【0121】

いくつかの実施形態において、1日あたり約2.454gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が投与される。いくつかの実施形態において、約2.454gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約1.227gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.818gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回投与される。

【0122】

いくつかの実施形態において、1日あたり約3.681gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が投与される。いくつかの実施形態において、約3.681gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約1.841gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約1.227gのGHBを含有する混合塩オキシベート（J Z P 2 5 8 など）が1日3回

投与される。

【0123】

いくつかの実施形態において、1日あたり約4.908gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が投与される。いくつかの実施形態において、約4.908gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約2.454gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約1.636gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日3回投与される。

【0124】

いくつかの実施形態において、1日あたり約6.135gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が投与される。いくつかの実施形態において、約6.135gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約3.068gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約2.045gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日3回投与される。

【0125】

いくつかの実施形態において、1日あたり約7.362gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が投与される。いくつかの実施形態において、約7.362gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日1回投与される。いくつかの実施形態において、約3.681gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約2.454gのGHBを含有する混合塩オキシベート(JZP 258など)が1日3回投与される。

【0126】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、食物と共に投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、食物なしで投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは食物の有無に関係なく投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは食物に関係なく投与される。いくつかの実施形態において、患者は、患者の最後の食事の少なくとも2時間後に混合塩オキシベート組成物を投与される。いくつかの実施形態において、患者は、患者の最後の食事の少なくとも2時間後に、混合塩オキシベート組成物の最初の用量を投与される。いくつかの実施形態において、患者は、患者の最後の食事の少なくとも2時間後、少なくとも1.5時間後、約1.0時間後、約0.5時間後、または約15分後に、混合塩オキシベート組成物の最初の用量が投与される。いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートは、本明細書に記載される用量設定期間後(すなわち、混合塩オキシベート組成物の安定した用量が達成されるとき)、食物の有無にかかわらず投与される。

【0127】

本開示を通して、組成物中に投与されるオキシベートの量は、一般に、投与されるGHBの量に関して表されるが(上記を参照)、本開示は、オキシベート投与が、投与されるGBAの当量で表される実施形態を企図する。

【0128】

組成物におけるGBAの当量は、以下の式によって算出され得る：

【数2】

10

20

30

40

50

G B Aの当量＝

$$\frac{\text{GHBの量(g)} \times 104.1 \left( \text{G B Aの式重量、} \frac{\text{g}}{\text{モル}} \right)}{103.1 \left( \text{GHBの式重量} \left( \frac{\text{g}}{\text{モル}} \right) \right)}$$

10

【0129】

いくつかの実施形態において、混合塩オキシベートの用量は、患者に投与されるGHBの当量に関して記載される。いくつかの実施形態において、1日あたり約0.826g～7.434g、約1.652g～8.26g、約2.478g～7.847g、または約3.717g～7.434gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が投与される。

【0130】

いくつかの実施形態において、1日あたり約0.826gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が投与される。いくつかの実施形態において、約0.413gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.275gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日3回投与される。

20

【0131】

いくつかの実施形態において、1日あたり約2.478gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が投与される。いくつかの実施形態において、約1.239gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約0.826gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日3回投与される。

【0132】

いくつかの実施形態において、1日あたり約3.717gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が投与される。いくつかの実施形態において、約1.859gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約1.239gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日3回投与される。

30

【0133】

いくつかの実施形態において、1日あたり約4.956gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が投与される。いくつかの実施形態において、約2.478gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約1.652gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日3回投与される。

40

【0134】

いくつかの実施形態において、1日あたり約6.195gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が投与される。いくつかの実施形態において、約3.098gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日2回投与される。いくつかの実施形態において、約2.065gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が1日3回投与される。

【0135】

いくつかの実施形態において、1日あたり約7.434gのG B A当量を含む混合塩オキシベート（J Z P 258など）が投与される。いくつかの実施形態において、1

50

日あたり約 3.717 g の G B A 当量を含有する混合塩オキシベート ( J Z P 258 など ) が 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態において、約 2.478 g の G B A 当量を含有する混合塩オキシベート ( J Z P 258 など ) が 1 日 3 回投与される。

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、1 ~ 4.5 グラム / 日、または 6 ~ 10 グラム / 日の G H B を投与することを含む。いくつかの実施形態において、投与される製剤は、350 ~ 750 mg / mL、または 450 ~ 550 mg / mL の G H B、及び 6 ~ 10 または 6.5 ~ 8 の pH を有する。

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、複数回投与レジメンにおける混合塩オキシベート ( 本明細書に開示される ) を含む組成物または製剤の経口投与を含む。米国特許第 8,591,922 号を参照されたく、その全ての内容は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、複数回投与レジメンは、以下の 1 つまたは複数のステップを含む： ( i ) 約 500 mg / mL の混合塩オキシベートを含む水溶液を水性媒体と希釈して、約 1 ~ 10 グラムの塩の混合物の第 1 の用量を提供すること、 ( i i ) 該用量を患者に経口投与すること、 ( i i i ) 約 500 mg / mL の混合塩オキシベートを含む水溶液を希釈して、約 1 ~ 10 グラムの混合塩オキシベートの第 2 の用量を提供すること、及び ( i v ) 該第 2 の用量を患者に経口投与すること。患者に投与される用量は、約 0.25 ~ 9.0 グラムであり得る。(すべての量と数値は、NaGH B 当量として表示される)。

10

20

【 0 1 3 8 】

実施形態は混合塩オキシベート組成物を投与することに関して記述されているが、本開示はまた、本明細書に記載の組成物及び製剤における混合塩オキシベートの投与を企図している。いくつかの実施形態において、混合塩組成物は液体である。いくつかの実施形態において、液体中の塩混合物の濃度は、約 50 mg / mL ~ 950 mg / mL、約 250 mg / mL ~ 750 mg / mL、約 350 mg / mL ~ 650 mg / mL、または約 450 mg / mL ~ 550 mg / mL である。いくつかの実施形態において、液体中の混合塩の濃度は、約 0.5 g / mL である。

【 0 1 3 9 】

一態様では、本開示は、徐放性オキシベート組成物を I H に罹患した患者に投与することを含む、I H に罹患した患者を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、徐放性組成物は、混合塩オキシベートを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、米国出願第 16 / 025,487 号または U 米国出願第 16 / 688,797 号に記載されている徐放性組成物を含み、その内容は、あらゆる目的のために参照により本明細書に完全に組み込まれる。

30

【 0 1 4 0 】

本開示は、とりわけ、I H に罹患した患者に混合塩オキシベートを投与するための方法を提供する。ここに記載された方法に従って投与されたほとんどの I H に罹患した患者は、低ナトリウムオキシベート組成物での治療を示す心血管疾患または別の状態 (例えば、脳卒中、腎機能障害または高血圧のリスクが高い) を持っていない。しかしながら、いくつかの実施形態では、混合塩オキシベートを投与された患者は、高ナトリウム摂取に関連する望ましくない副作用のリスクがある患者である。いくつかの実施形態では、患者は心不全にある。いくつかの実施形態では、患者は高血圧症である。いくつかの実施形態では、患者は腎機能障害を有する。いくつかの実施形態では、患者は脳卒中のリスクがある。

40

【 0 1 4 1 】

いくつかの実施形態では、患者は、特発性過眠症の患者における日中の過度の眠気の治療を受ける。例えば、米国特許第 6,472,431 号、同第 6,780,889 号、同第 7,262,219 号、同第 8,263,650 号、同第 8,461,203 号、同第 8,591,922 号、同第 8,901,173 号、同第 9,132,107 号、同第 9,555,017 号、同第 9,795,567 号、同第 10,195,168 号、米国特

50

許出願第 16 / 688 , 797 号 , 同第 62 / 769 , 380 号及び同第 62 / 769 , 382 号、並びに米国特許公開第 2018 / 0263936 号を参照されたい。

【 0142 】

いくつかの実施形態では、薬局管理システムは、薬物配布プログラムの一部として必要とされるか、または好ましい場合がある。例えば、本発明は、GHB またはその塩を含む薬剤を承認された薬局に配布する方法を含み、この方法は (1) 該薬剤を処方された患者に対して、該薬剤に付随して MCT 阻害剤摂取に関連するリスクに関する情報を配布するための確立された管理システムを有する承認された薬局を特定すること、(2) リスクに関連する上記の情報を上記の薬局に提供すること、及び (3) 該薬局への該薬剤の配布を許可することを含み、該薬局は、該薬剤の処方箋を調合するときに、薬剤と一緒に前記情報を分配する。確立された管理システムは、処方箋を調合したときに該情報を該薬剤とともに分配するための従業員への電子アラートを含み得る。そのような情報は、書面にて、例えば、GHB とジクロフェナク、バルプロ酸、またはイブプロフェンまたはそれらの組み合わせなどの MCT 阻害剤との同時摂取のリスクを説明するパンフレットにて配布することができる。例えば、GHB と一緒に配布された情報は、患者がバルプロ酸も服用している場合、GHB の効力が高まる可能性があることを患者にアドバイスする場合がある。あるいは、またはそれに加えて、GHB と一緒に配布された情報は、患者がジクロフェナクも服用している場合、GHB の効力が低下する可能性があることを患者にアドバイスする場合がある。このような情報は、口頭で提供される場合もある。ディストリビューターは、承認された薬局のディレクトリを、例えばコンピューターで読み取り可能な記憶媒体に保持し、より確実に GHB が相加効果について知らされた患者にのみ調剤されるようにし得る。

10

20

【 0143 】

本発明の薬局管理システムは、米国特許第 7 , 895 , 059 号、同第 7 , 797 , 171 号、同第 7 , 668 , 730 及び 8 , 731 , 963 号に示されているような REMS システムであり得る。警告は、上記の特許に記載されている既存の薬局管理システムを介して管理され得る。

【 0144 】

作製方法

混合塩オキシベート、組成物及び製剤は、米国特許第 8 , 591 , 922 号、同第 8 , 901 , 173 ; 9 , 132 , 107 号、同第 9 , 555 , 017 号、同第 10 , 195 , 168 号、及び米国公開第 2018 / 0263936 号に記載されている方法を含み、当業者に知られている方法を使用して調製することができ、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

30

【 実施例 】

【 0145 】

実施例 1 :

これは、非盲検の安全性継続投与期間を伴う JZP - 258 経口液剤の有効性と安全性に関する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験である。

【 0146 】

この試験は、以下の期間で構成される :

- ・ 14 ~ 30 日間のスクリーニング期間、1 回の再スクリーニングのオプション
- ・ 10 ~ 14 週間の非盲検治療用量設定及び最適化期間
- ・ 2 週間の安定した投与期間
- ・ 2 週間の二重盲検無作為化離脱期間
- ・ 24 週間の非盲検安全性継続投与期間
- ・ 2 週間の安全性フォローアップ期間

40

【 0147 】

最大 30 人の被験者のサブセットが、非盲検治療用量設定及び最適化期間または非盲検安全性継続投与期間のいずれかで、一晚の PK 評価に参加する。

50

## 【 0 1 4 8 】

有効性のエンドポイントには、以下が含まれる：

- ・ エプワース眠気尺度 E S S ( 主要評価項目 ) 。安定用量期間の終了から二重盲検無作為化離脱期間の終了までの E S S スコアの変化によって評価される。
- ・ 患者の全般的な印象の変化 ( P G I c ; 最初の主要な副次的評価項目 ) 二重盲検無作為化離脱期間の終了時に症状の悪化 ( 最小限に悪化、はるかに悪化、または非常に悪化 ) を報告した被験者の割合によって評価される。
- ・ 特発性過眠症重症度スケール ( I H S S ; 2 番目の主要な副次的評価項目 ) : 安定用量期間の終了から二重盲検無作為化離脱期間の終了までの合計スコアの変化。
- ・ 臨床全般印象度 - 変化 ( C G I C ) : 二重盲検無作為化離脱期間の終了時に症状が悪化した被験者の割合によって評価される。
- ・ 睡眠アンケートショートバージョン ( F O S Q - 1 0 ) の機能的転帰 : S D P の終了から二重盲検無作為化離脱期間の終了までの合計スコアの変化によって評価される。

10

## 【 0 1 4 9 】

探索的有効性のエンドポイントには、以下が含まれる：

- ・ 睡眠慣性の視覚的アナログ尺度 ( V A S ) : S D P の先週から二重盲検無作為化離脱期間の先週までの平均日スコアの変化によって評価される。
- ・ 総睡眠時間 ( T S T ) : 毎日の睡眠日誌から : S D P の先週から二重盲検無作為化離脱期間の先週までの毎日の 2 4 時間 T S T の平均の変化。
- ・ 仕事の生産性と活動障害に関する質問票 : 特定の健康問題 ( W P A I : S H P ) : 次の項目について、S D P の終わりから D B R W P の先週までの作業生産性と活動障害の割合の変化 :
  - ・ I H のために逃した作業時間の割合の変化。
  - ・ I H による作業中の減損率の変化。
  - ・ I H による全体的な作業障害の割合の変化
  - ・ I H による活動障害の割合の変化。

20

## 【 0 1 5 0 】

安全性評価には、A E モニタリング、バイタルサイン、身体検査、1 2 誘導心電図、臨床検査、及びコロンビア自殺重症度評価尺度 ( C - S S R S ) が含まれる。

## 【 0 1 5 1 】

スクリーニング期間 ( 1 4 ~ 3 0 日 )

30

## 【 0 1 5 2 】

すべての被験者は、1 4 日から 3 0 日の期間にわたって行われるスクリーニング期間中に適格性について評価される。

## 【 0 1 5 3 】

非盲検治療用量設定及び最適化期間 ( 1 0 ~ 1 4 週間 ) ( 「 O T T P 」 )

## 【 0 1 5 4 】

J Z P - 2 5 8 の用量設定と最適化の目的は、適切な夜間睡眠を確保し、安全性と忍容性に関連するリスクを最小限に抑えながら、有効性 ( E D S 、睡眠慣性、睡眠時間などの I H 症状の改善 ) を最大化することである。

40

## 【 0 1 5 5 】

試験の 1 日目は、ベースライン訪問で薬剤が調剤された日に行われる。非盲検治療の用量設定及び最適化期間中、被験者は、試験開始時の治療状態に基づいて、X y r e m から J Z P - 2 5 8 に移行するか、J Z P - 2 5 8 による治療を開始する。

## 【 0 1 5 6 】

試験開始時に安定した用量の X y r e m を服用している被験者は、X y r e m から J Z P - 2 5 8 の同じ投与レジメンに切り替える。J Z P - 2 5 8 の投与レジメンは、最適に効果的で許容できる投与レジメンが確立されるまで調整され得る。

## 【 0 1 5 7 】

試験開始時に X y r e m を使用していない被験者は、治験責任医師の裁量により、每晚

50

1回または2回の投与レジメンとしてJZP-258を開始する。JZP-258の投与レジメンは、最適に効果的で許容できる投与レジメンが確立されるまで調整され得る。

【0158】

投薬と用量設定に関連する質問がある場合は、医療モニターに連絡する必要がある。

【0159】

最適化された投与レジメンがより早く達成されたとしても、すべての被験者は少なくとも10週間の非盲検治療用量設定及び最適化期間を受ける。最初の8週間以内に最適に効果的で許容できる投与レジメンに用量設定し、安定用量期間に入る前の少なくとも2週間はJZP-258の投与量を変更せずに維持するためにあらゆる努力を払う必要がある。最初の10週間以内に有効で許容できる投薬計画が確立されていない被験者は、医療モニター 10  
の承認を得て最大4週間の追加の用量設定/調整を受ける可能性がある。14週間後に効果的で許容できる投薬計画を達成することができない被験者は、試験から離脱する。

【0160】

最適化された投与レジメンに到達し、非盲検治療用量設定及び最適化期間を完了した被験者は、2週間の安定用量期間に入り、安定用量期間を通してその投与レジメンを継続する。

【0161】

安定用量期間(2週間)(「SDP」)

【0162】

この2週間の間、被験者は安定したJZP-258の投与量を変更せずに維持される。安定用量期間が完了すると、被験者は無作為化の適格性について評価される。 20

【0163】

二重盲検無作為化離脱期間(2週間)(「DBRW」)

【0164】

安定用量期間の終了時に無作為化基準を満たす被験者は、2週間の二重盲検無作為化離脱期間中に以下の2つの治療のうちの1つを受けるため、1:1に無作為化される。

・JZP-258: 活性JZP-258は、安定した用量とレジメンで2週間二重盲検治療として継続する。

・プラセボ: プラセボは、JZP-258の用量とレジメンに相当する量とレジメンで2週間の二重盲検治療として開始する。 30

【0165】

無作為化は、被験者の刺激薬及び/または以下のベースライン投薬グループごとのベースラインでのXyremの使用によって層別化される: 1) Xyremのみの被験者、2) Xyrem及び追加の刺激薬または覚醒薬の被験者、3) 現在Xyremを服用していないが、刺激薬または覚醒薬を服用している被験者、または4) 現在Xyremまたは覚醒剤または覚醒薬を服用していない被験者。

【0166】

登録に基づいて、112人の計画された無作為化被験者の約60%が二重盲検無作為化離脱期間を完了したか、または早期に終了したときに、任意の中間分析(IA)が実施され得る。事前定義された有効性停止規則が満たされると、データ監視委員会(DMC)の連絡により、プラセボ治療への登録と無作為化が停止され得る。まだ無作為化されていないすべての被験者は、二重盲検無作為化離脱期間中に非盲検JZP-258を受ける。すでに二重盲検無作為化離脱期間に入ったすべての被験者は、計画通りにその期間を完了する。 40

【0167】

非盲検安全性継続投与期間(24週間)(「OLE」)

【0168】

二重盲検無作為化離脱期間を完了した被験者は、24週間の非盲検安全性継続投与期間に入る。被験者は、安定用量期間の終了時に受けた用量以下の用量で非盲検安全性継続投与期間を開始する。治験責任医師の裁量により、より低い開始用量が許可される。さらに 50

用量設定が必要な場合は、この期間中、1週間あたり1晩あたり1.5g以下の速度で進め、最大総投与量が9g/晩を超えないようにする。IA後にプラセボへの無作為化が中止された場合、被験者は非盲検安全性継続投与期間中も有効かつ許容できる用量を服用し続ける。

【0169】

安全性フォローアップ期間(2週間)

【0170】

安全性フォローアップ訪問は、非盲検安全性継続投与期間(試験の完了)の2週間後に行われる。

【0171】

薬物動態試験(非盲検治療の用量設定及び最適化期間または非盲検安全性継続投与期間中で一晩)

【0172】

最大30名の被験者のサブセットは、非盲検治療の用量設定及び最適化期間または非盲検安全性継続投与期間のいずれかで、単回での一晩のPK評価に参加するオプションがある。PK評価の夜は、2つの期間のうちの任意の1晩で行うことができるが、予定されている診療所訪問日の1晩が好ましい。毎晩1回または2回の投与レジメンでJZP-258を投与している被験者が参加可能であり得る。

【0173】

参加することを選択した被験者は、通常自宅で行われるものと同様の条件で、現在割り当てられている用量を服用する。被験者は通常就寝時に1回目の毎晩の服用をする。被験者がPK試験中に食事をする場合、食事、間食、及び服用のタイミングは、ソースドキュメントと電子ケースレポートフォーム(eCRF)に記録する必要がある。

【0174】

治療の開始と用量設定

【0175】

非盲検治療の用量設定及び最適化期間中、被験者は、試験開始時の治療状態に基づいて、XyremからJZP-258に移行するか、JZP-258による治療を開始する。1.試験開始時に安定した用量のXyremを服用している被験者は、XyremからJZP-258の同じ投与レジメンに切り替える。JZP-258の投与レジメンは、次に最適に効果的で許容できる投与レジメンが確立されるまで調整され得る。

【0176】

試験開始時にXyremを使用していない被験者は、治験責任医師の裁量により、毎晩1回または2回の投与レジメンとしてJZP-258を開始する。JZP-258の投与レジメンは、最適に効果的で許容できる投与レジメンが確立されるまで調整され得る。

【0177】

JZP-258の用量設定と最適化の目的は、適切な夜間睡眠を確保し、安全性と忍容性に関連するリスクを最小限に抑えながら、有効性(EDS、睡眠慣性、長い睡眠時間などのIH症状の減少)を最大化することである。投薬と用量設定に関連する質問がある場合は、医療モニターに連絡する必要がある。

【0178】

毎晩1回の投与レジメンから開始する被験者

【0179】

著しい睡眠慣性または長い睡眠時間(11時間超/24時間)の結果として目覚めが困難であると報告した被験者は、治験責任医師の裁量により、1晩1回の投与レジメンを検討され得る。JZP-258の投与を1晩1回の投与レジメンとして開始する被験者の場合、開始投与量は3gを超えてはならず、最大単回投与量は6gを超えてはならず、最大1晩投与量は9gを超えてはならない。用量設定は、週あたり1.5g/晩以下で、許容範囲内で数日ごとに段階的に増加する速度で進める必要がある。服用は就寝時に服用する必要がある。対象が1晩1回の用量で治療に関連する睡眠不足を発症した場合、その用量

10

20

30

40

50

は最初の睡眠期間の後に服用することができる。

【0180】

JZP-258を1晩1回の投与レジメンとして開始した被験者は、有効性と忍容性を最適化するため、または適切な睡眠時間を確保するために、1晩2回の投与レジメンに切り替えることができる。毎晩2回の投与レジメンに切り替える場合、毎晩の総投与量は、現在の投与量と同じであるか、または現在の投与量よりも1.5g以上高くあるべきではない。第1の用量は就寝時または最初の睡眠期間の後に投与され、第2の用量は2.5～4時間後に投与されるべきである。最適な有効性と忍容性のために必要な用量設定は週あたり1.5g/晩以下の速度で進める必要があり、用量の増加は、許容される程度の段階的に行うことができる。1晩の総投与量は9g/晩を超えてはならない。最大単回投与量は6g/晩を超えてはならない。忍容性に関して、必要に応じていつでも用量を減らすことができる。

10

【0181】

毎晩2回の投与レジメンから開始する被験者

【0182】

夜間の睡眠の乱れまたは睡眠の維持が困難であると報告した被験者は、治験責任医師の裁量により、毎晩2回の投薬計画を検討することができる。

【0183】

JZP-258を毎晩2回の投与レジメンとして開始する被験者の場合、開始用量は2回に分けた4.5g/晩を(各2.25g)を超えてはならない。第1の用量は就寝時または最初の睡眠期間の後に投与され、第2の用量は2.5～4時間後に投与されるべきである。最適な有効性と忍容性のために必要な用量設定は週あたり1.5g/晩以下の速度で進める必要があり、用量の増加は、許容される程度の段階的に行うことができる。最大単回投与量は6gを超えてはならず、1晩の総投与量は9gを超えてはならない。忍容性に関して、必要に応じていつでも用量を減らすことができる。被験者が十分な睡眠時間を達成していない場合は、最初の睡眠期間の後に最初の用量を服用することができる。

20

【0184】

JZP-258を1晩2回の投与レジメンとして開始した被験者は、2回目の投与を受けるために目覚めることができない場合、または朝の睡眠から目覚めることが困難な場合、1日1回に切り替えることができる。毎晩2回の投与レジメンで服用した第1の用量と同じ量が、1泊1回の投与レジメンに切り替えるときの開始用量であり得る。その後、用量設定は週あたり1.5g/晩以下で進めるべきである。毎晩1回の最大投与量は6gを超えてはならない。

30

【0185】

ほとんどの被験者は、1晩2回の投与レジメンで十分な睡眠時間を維持しながら、効果的で許容できる用量を達成できるはずであるが、場合によっては、まだ十分な睡眠時間を維持していない被験者がいる可能性があるがこれらの場合では、被験者は、適切な睡眠時間を確保するために、夜間の投与量を3回の投与に分割することができる。これらの場合、同じ投与間隔(2.5～4時間)、用量設定スケジュール(週あたり1.5g/晩未満)及び1晩あたりの総投与量(9g)が引き続き適用される(表1を参照)。

40

## 【表 2】

表 1 J Z P - 2 5 8 投与の推奨事項

投薬計画	開始夜間投与量 <sup>d</sup>	用量設定増分 <sup>a</sup>	最大夜間投与量 <sup>b</sup>
毎晩 1 回	≦ 3 g	週あたり ≦ 1. 5 g / 晩	6 g
毎晩 2 回	≦ 4. 5 g (分割)	週あたり ≦ 1. 5 g / 晩	9 g
毎晩 3 回 <sup>c</sup> (用量設定のみ、開始用量ではない)	該当なし	週あたり ≦ 1. 5 g / 晩	9 g

J Z P - 2 5 8 の用量設定と最適化の目的は、適切な夜間睡眠を確保し、安全性と忍容性に関連するリスクを最小限に抑えながら、有効性（E D S、睡眠慣性、睡眠時間などの I H 症状の減少）を最大化することであることが留意される。

<sup>a</sup> 1. 5 g 以下の夜の用量の増加を毎週許容されるように数日ごとに段階的に行うことができる。

<sup>b</sup> 最大単回投与量は 6 g を超えてはならず、最大夜間投与量は 2 回または 3 回の夜間投与で 9 g を超えてはならない。

<sup>c</sup> 参加者は、有効性、忍容性、または睡眠時間を最適化する必要がある場合、毎晩 2 回開始した後、毎晩 3 回の投与に調整できる（プロトコルでタイミングは指定されていない）。

E D S = 日中の過度の眠気； I H = 特発性過眠症

<sup>d</sup> 試験開始時にナトリウムオキシベートを服用していない参加者の場合

10

20

30

## 【 0 1 8 6 】

被験者は、ベッドにいる間は各用量を服用し、各用量の後もベッドにとどまるように指示される。被験者はまた、毎日の投薬日記を完成するように指示される。すべての投薬計画について、治験責任医師は、治験薬が被験者に悪影響（例えば、判断力、思考力、運動能力の低下）を及ぼさないことが合理的に確信できるまで、自動車や飛行機を含む危険な機械の操作について被験者に警告する必要がある。試験は食物に関係なく投薬できる。

40

## 【 0 1 8 7 】

## 結果

合計 1 5 4 人の特発性過眠症の患者が試験に登録され、1 1 5 人の患者が無作為化された（J Z P - 2 5 8 治療群の患者 5 6 人、プラセボ治療群の患者の 5 9 人）。試験の患者の人口統計学的及びベースラインの特徴を表 2 に示す。ベースラインでは、1. 3 % の患者が X y r e m のみを服用しており、2. 6 % の患者が X y r e m と追加の刺激薬または覚醒薬を服用しており、5 3 % の患者が現在 X y r e m を服用していないが、刺激薬または覚醒薬を服用しており、4 3 % は治療未経験であった。C N S 刺激薬が登録時に許可され、約 5 7 % の患者が、安定用量及び二重盲検期間を通して安定用量の刺激薬を服用し続け

50

た。この試験における患者のベースライン疾患の特徴を表3に示す。特徴は無作為化された治療群間でバランスが取れており、安全性分析セットと一致していた。

【表3】

表2： 人口統計学的及びベースライン特徴

	安全分析セット N = 1 54	
年齢 (歳)		10
平均 (SD)	40.3 (13.73)	
中央値 (最小、最大)	39.0 (19, 75)	
性別、n (%)		20
男性	49 (31.8)	
女性	105 (68.2)	
地域、n (%)		
北米	104 (67.5)	
ヨーロッパ	50 (32.5)	
試験登録時のベースライン投薬群、n (%)		30
Xyrem	2 (1.3)	
Xyrem + 刺激薬または覚醒薬	4 (2.6)	
覚醒剤または覚醒薬のみ	82 (53.2)	
未経験	66 (42.9)	

40

50

## 【表 4】

表 3 ベースライン疾患の特徴

安全分析セット N = 1 5 4	
ベースライン E S S	
平均 (SD)	1 6 . 1 ( 3 . 5 9 )
中央値 (最小、最大)	1 6 . 5 ( 0 , 2 3 )
ベースライン I H S S	
平均 (SD)	3 2 . 1 ( 7 . 9 7 )
中央値 (最小、最大)	3 3 ( 5 , 4 8 )
ベースライン C G I	
正常、まったく病気ではない	0
病気の境界	1 ( 0 . 6 )
3 = 軽度に病気	4 ( 2 . 6 )
4 = 中等度に病気	5 5 ( 3 5 . 7 )
5 = 顕著に病気	6 3 ( 4 0 . 9 )
6 = 重度に病気	3 0 ( 1 9 . 5 )
7 = 最も極度に病気	1 ( 0 . 6 )

10

20

30

## 【 0 1 8 8 】

J Z P - 2 5 8 の安全性プロファイルはオキシベートの安全性プロファイルと一致していた。

## 【 0 1 8 9 】

J Z P - 2 5 8 を毎晩 1 回または毎晩 2 回投与した安定用量群の患者の薬物動態パラメータを以下の表 4 に示す。

## 【 0 1 9 0 】

40

50

## 【表 5】

表 4 安定用量群における J Z P - 2 5 8 の PK パラメータ

安定用量群	中央値投与量 g / 晩 (最小、最大)	中央値 C m a x $\mu$ g / mL (最小、 最大)	中央値 A U C <sub>0-ラスト</sub> $\mu$ g / mL · h (最小、最 大)
毎晩 1 回	4. 0 (3, 6)	8 5. 9 (3 9. 7, 1 1 0)	2 2 9. 5 (7 9. 5, 4 2 1. 8)
毎晩 2 回	7. 5 (5. 3, 9)	1 2 6 (5 7. 1, 1 8 9)	4 7 9. 3 (1 9 0. 2, 1 0 3 3)

10

## 【 0 1 9 1 】

D B R W P の終わりを追加すると、23%の患者が3g~6gの範囲の用量を毎晩1回服用し、77%の患者が4.5g~最大9gの範囲の総用量を毎晩2回服用した。複数回投与レジメンでは、投与量を均一または不均一に分割し、第1投与量を就寝時に投与し、その後の投与量を2.5~4時間の間隔で投与した。

20

## 【 0 1 9 2 】

エプワース眠気尺度(E S S)スコアの主要評価項目は、J Z P - 2 5 8 及びプラセボ治療群における安定用量期間の終了から二重盲検無作為化離脱期間の終了までのE S Sスコアの変化によって評価され、表5に評される。m I T T 集団における無作為化治療による研究全体の平均E S Sを図1に示す。

## 【 0 1 9 3 】

J Z P - 2 5 8 治療では、患者は無作為化前の非盲検用量設定期間中にE S Sスコアの大幅な改善を示した(図1)。

## 【 0 1 9 4 】

試験の無作為化された離脱部分の間、J Z P - 2 5 8 を投与された患者は、主要エンドポイントE S Sスコアの有効性の臨床的に意味のある維持を示した。E S SについてJ Z P - 2 5 8 に無作為化された患者と比較して、プラセボに無作為化された患者ではすべての投与レジメンにわたって統計的に有意な悪化が見られた(p値<0.0001)。

30

## 【 0 1 9 5 】

非盲検安全性継続投与期間中、J Z P - 2 5 8 に無作為化され、非盲検安全性継続投与期間中にJ Z P - 2 5 8 治療を継続した患者で有効性の維持が観察された(図1)。また、図1に示すように、試験の無作為化された離脱部分からのプラセボ治療を受けた患者が、非盲検安全性継続投与期間にJ Z P - 2 5 8 治療に切り替えたとき、平均E S Sの有意味かつ持続的な改善が観察された。

40

50

## 【表 6】

表 5 ESSの変化 (mITT集団)

一次有効性エンドポイントの分 析	J Z P - 2 5 8 N = 5 6	プラセボ N = 5 9	
安定用量期間の終了 (ベースラ イン)			10
平均 (SD)	6. 3 (4. 3 3)	5. 8 (3. 6 6)	
中央値 (Q 1、Q 3)	6. 5 (2. 0, 9. 5)	5. 0 (3. 0, 8. 0)	
最小、最大	0, 1 5	0, 1 7	
二重盲検無作為化離脱期間の終 了			20
平均 (SD)	7. 0 (5. 0 3)	1 3. 3 (4. 0 6)	
中央値 (Q 1、Q 3)	7. 0 (3. 0, 1 0. 0)	1 4. 0 (1 1. 0, 1 6. 0)	
最小、最大	0, 2 1	3, 2 1	
SDPからDBRWPに変更			30
平均 (SD)	0. 7 (3. 2 2)	7. 4 (5. 1 6)	
中央値 (Q 1、Q 3)	0. 0 (-0. 5, 1. 0)	8. 0 (3. 0, 1 1. 0)	
最小、最大	-6, 1 0	-4, 1 8	
LS平均差 (9 5%CI) *	-6. 5 1 (-7. 9 9, -5. 0 3)		
p 値	< 0. 0 0 0 1		

\* E n d S D P E S S、ベースライン投薬群、及び共変量としての治療を含むANCOVAモデル。治療共変量に対応するp値が報告される。LS平均差推定値J Z P - 2 5 8 - プラセボ

## 【0 1 9 6】

P G I cの二次有効性エンドポイントは、二重盲検無作為化離脱期間の終了時に症状の悪化 (最小限に悪化、はるかに悪化、または非常に悪化) を報告した被験者の割合によって評価した。 40

## 【0 1 9 7】

試験の無作為化された離脱部分の間、J Z P - 2 5 8を投与された患者は、主要なP G I c副次的評価項目において臨床的に意味のある有効性の維持を示した。図2及び表6に示すように、J Z P - 2 5 8に無作為化された患者と比較して、プラセボに無作為化された患者で全体的に特発性過眠症の有意な悪化があった。二重盲検無作為化離脱期間の終わりに、プラセボに無作為化された患者の88. 1%が症状の悪化を報告したが、J Z P - 2 5 8に無作為化された患者の21. 4%のみが症状の悪化を報告した (p値 < 0. 0 0 0 1)。

## 【表 7】

表 6 DBRWP 終了時の P G I c \*

主要な二次有効性エンドポイントの分析 P G I c	プラセボ	XYWAV
*特発性過眠症全体	(N = 59)	(N = 56)
少なくとも 1 回の調査を行った患者数 n	59	56
最低限、はるかにまたは非常に悪い、n (%)	52 (88.1)	12 (21.4)
p 値	< 0.0001 n/a	

10

P G I c は、二重盲検無作為化離脱期間の終了時に患者が症状の変化を評価した 7 ポイントの患者報告尺度である。応答は「非常に良い」から「非常に悪い」までの範囲である。  
\*DBRWP の終了/早期中止訪問、患者は、非盲検安定用量期間の終了以降の状態の変化を評価した。

## 【0198】

主要な I H S S の副次的有効性エンドポイントは、修正治療意図 ( m I T T ) 集団 J 中の Z P - 258 及びプラセボ治療群における安定用量期間の終了から二重盲検無作為化離脱期間の終了までのスコアの変化によって評価され、表 7 に示される。m I T T 集団における無作為化治療による研究全体の平均 I H S S を図 3 に示す。

20

## 【0199】

J Z P - 258 治療では、患者は無作為化前の非盲検用量設定期間中に平均 I H S S の大幅な改善を示した ( 図 3 ) 。

## 【0200】

試験の無作為化された離脱部分の間、J Z P - 258 を投与された患者は、特発性過眠症重症度スケール ( I H S S ) の主要な副次的評価項目において臨床的に意味のある有効性の維持を示した。I H S S について J Z P - 258 に無作為化された患者と比較して、プラセボに無作為化された患者では有意な悪化が見られた ( p 値 < 0.0001 ) 。

30

40

50

## 【表 8】

表 7 I H S S の変化 (m I T T 集団)

主要な二次有効性エンドポイントの分析	J Z P - 2 5 8 N = 5 6	プラセボ N = 5 9	
安定用量期間の終了 (ベースライン)			10
平均 (SD)	1 5 . 5 ( 9 . 2 0 )	1 5 . 2 ( 7 . 7 8 )	
中央値 (Q 1、Q 3)	1 4 . 0 ( 7 . 0、2 2 . 0 )	1 4 . 0 ( 1 0 . 0、2 1 . 0 )	
最小、最大	1、3 9	2、3 7	
二重盲検無作為化離脱期間の終了			20
平均 (SD)	1 6 . 9 ( 8 . 0 9 )	2 8 . 5 ( 8 . 9 6 )	
中央値 (Q 1、Q 3)	1 6 . 0 ( 1 1 . 0、2 3 . 0 )	2 9 . 0 ( 2 3 . 0、3 4 . 0 )	
最小、最大	1、3 4	8、4 9	
SDP から DBRWP に変更			30
平均 (SD)	1 . 5 ( 5 . 8 2 )	1 3 . 3 ( 9 . 2 9 )	
中央値 (Q 1、Q 3)	0 ( - 2 . 0、2 . 5 )	1 4 . 0 ( 4 . 0、1 9 . 0 )	
最小、最大	- 8、2 4	- 2、3 8	
推定中央値差 (9 5 % C I) *	- 1 2 . 0 0 ( - 1 5 . 0、- 8 . 0 )		
p 値 **	< 0 . 0 0 0 1		

\* J Z P - 2 5 8 - プラセボの H o d g e s - L e h m a n 推定\*\* E n d S D P I H S S、ベースライン投薬群、及び共変量としての治療を含むランクベースの ANCOVA モデル；治療共変量に対応する p 値が報告される。

## 【 0 2 0 1 】

睡眠慣性の視覚的アナログ尺度 ( V A S ) は、この研究で評価された副次的評価項目であり、安定用量期間の最後の週から DBRWP の最後の週までの 1 日の平均 V A S スコアの変化を測定した。J Z P - 2 5 8 治療により睡眠慣性が改善した。SDP 後にプラセボに無作為化された患者は、J Z P - 2 5 8 に無作為化された患者 ( 2 . 3、p < 0 . 0 0 0 1 ) と比較して、1 日平均 V A S スコア ( 2 2 . 5 ) が有意に増加 ( 悪化 ) した。

## 【 0 2 0 2 】

臨床全般印象度 - 変化 ( C G I c )、睡眠質問票の機能的結果 ( F O S Q )、睡眠慣性の視覚的アナログ尺度 ( V A S )、総睡眠時間 ( T S T )、及び仕事生産性と活動障害に関する質問票：特定の健康問題 ( W P A I : S H P ) を含む、他の二次的及び探索的エンドポイントに対する X Y W A V の効果は、プラセボと比較して J Z P - 2 5 8 の有効性をさらに支援する。

## 【 0 2 0 3 】

50

この研究では、J Z P - 2 5 8 治療は、1 回または2 回の夜間投与レジメンとして開始され、その後、レジメン内、他のレジメン、または1 回の夜間投与で最適に有効かつ許容できる用量まで用量設定された。安定用量期間に約7 5 %の参加者がJ Z P - 2 5 8 の毎晩2 回の投与レジメンであり、2 5 %は毎晩1 回の投与レジメンであった。m I T T 集団における安定用量レジメンによるE S S スコアの変化を表8 に示す。m I T T 集団における患者の毎晩1 回のサブセットにおけるP G I c が図4 に示されている。(8 1 . 8 % [ プラセボ ] v s 2 6 . 7 % [ J Z P - 2 5 8 ] ) . I H S S スコアもまた、毎晩1 回群でJ Z P - 2 5 8 を継続している参加者に対しと比較して、プラセボに無作為化された参加者は悪化した(推定中央値の差[ 9 5 % C I ] - 9 . 0 0 [ - 1 6 . 0 , - 3 . 0 ] ) . この試験は、D B R W P に対するE S S の変化が、毎晩2 回のレジメンの患者の変化と類似していることを示した。ベースラインでの疾病負荷は、毎晩1 回及び毎晩2 回のレジメンの患者で同様であった。O L O T T P 及びS D P に対するE S S の変化は、毎晩1 回及び毎晩2 回のレジメンの患者で同様であった(図5 ) . さらに、この試験の3 3 人の患者が4 . 5 g 未満の単回投与に曝露された。4 . 5 g 未満の用量に対する曝露期間の中央値(最小、最大)は、7 3 日(1、2 7 6 )であった。

10

【表9】

表8 安定用量レジメン(m I T T)によるE S S の変化のサブグループ分析

20

	毎晩1 回 N = 2 6		毎晩2 回 N = 8 8	
	J Z P - 2 5 8	プラセボ	J Z P - 2 5 8	プラセボ
n	1 5	1 1	4 1	4 7
平均(S D)	0 . 9 (2 . 2 2)	5 . 6 (3 . 0 7)	0 . 6 (3 . 5 4)	7 . 7 (5 . 4 5)
中央値	1 . 0	5 . 0	0 . 0	8 . 0
Q 1, Q 3	0 . 0, 3 . 0	3 . 0, 9 . 0	- 1 . 0, 1 . 0	4 . 0, 1 1 . 0
最小、最大	- 4, 4	1, 1 0	- 6, 1 0	- 4, 1 8

30

## 【0 2 0 4】

## 結論

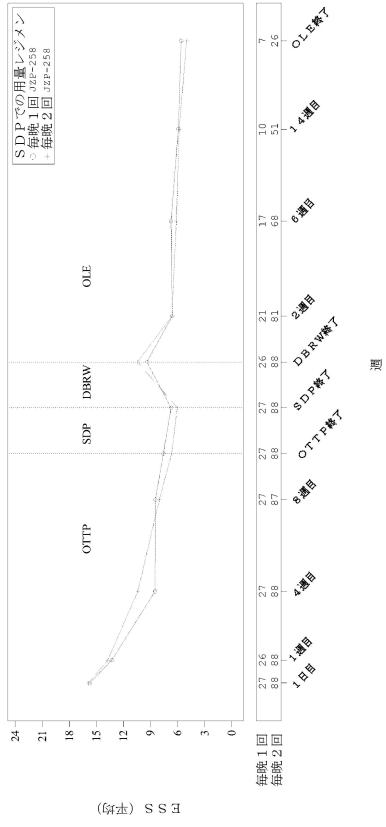
この試験の結果は、I H の治療に対するJ Z P - 2 5 8 の有効性を示している。すべての臨床エンドポイントが満たされた。試験に参加した患者は、特発性過眠症集団に典型的な日中の過度の眠気を持っていた。J Z P - 2 5 8 治療では、患者は無作為化前の非盲検用量設定期間中に大幅な改善を示した。試験のランダム化された離脱部分の間に、J Z P - 2 5 8 にランダム化された患者は、エプワース眠気尺度(E S S )スコアの主要エンドポイントおよび患者のグローバルな変化の印象(P G I c )スコア及び特発性過眠症重症度スケール(I H S S )の変化の主要な副次的エンドポイントに対して臨床的に意味のある有効性の維持を示した。E S S ( p 値 < 0 . 0 0 0 1 )、P G I c ( p 値 < 0 . 0 0 0 1 ) 及びI H S S ( p 値 < 0 . 0 0 0 1 ) について、J Z P - 2 5 8 と比較してプラセボを投与された患者で有意な悪化があった。I H の患者では、J Z P - 2 5 8 の新しい安全性シグナルは観察されず、J Z P - 2 5 8 の全体的な安全性プロファイルは、ナトリウムオキシベート(X y r e m )で報告されたものと一致していた。

40

50



【 図 5 】



10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2021/019024
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/19 A61P25/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEU-SEMENESCU SMARANDA ET AL: "Benefits and risk of sodium oxybate in idiopathic hypersomnia versus narcolepsy type 1: a chart review", SLEEP MEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 17, 19 October 2015 (2015-10-19), pages 38-44, XP029405316, ISSN: 1389-9457, DOI: 10.1016/J.SLEEP.2015.10.005 cited in the application abstract page 39, left-hand column, paragraph 1 page 41, left-hand column, paragraph 2 - page 43, right-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-61
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search  21 May 2021	Date of mailing of the international search report  02/06/2021	
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  Bazzanini, Rita	

2

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

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/019024

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEN C ET AL: "Pharmacokinetics, relative bioavailability and food effect of JZP-258 and sodium oxybate: results of two phase 1, open-label, randomised crossover studies in healthy volunteers", SLEEP MEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 64, 1 December 2019 (2019-12-01), XP085951527, ISSN: 1389-9457, DOI: 10.1016/J.SLEEP.2019.11.179 abstract	1-61
T	THORPY MICHAEL J.: "Recently Approved and Upcoming Treatments for Narcolepsy", CNS DRUGS, vol. 34, no. 1, 1 January 2020 (2020-01-01), pages 9-27, XP55791029, AUCKLAND, NZ ISSN: 1172-7047, DOI: 10.1007/s40263-019-00689-1 Retrieved from the Internet: URL:http://link.springer.com/article/10.1007/s40263-019-00689-1/fulltext.html> page 21, right-hand column, paragraph 4	1-61
A	Jazz Pharmaceuticals: "Jazz Pharmaceuticals Announces Positive Top-line Results from Phase 3 Study of JZP-258 in Adult Narcolepsy Patients with Cataplexy and Excessive Daytime Sleepiness", 26 March 2019 (2019-03-26), XP55791514, Retrieved from the Internet: URL:https://investor.jazzpharma.com/node/16206/pdf [retrieved on 2021-03-30] the whole document	1-61

10

20

30

40

2

## フロントページの続き

(32)優先日 令和2年8月25日(2020.8.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/088,902

(32)優先日 令和2年10月7日(2020.10.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/142,738

(32)優先日 令和3年1月28日(2021.1.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アイルランド国, ダブリン 4 ウォータールー ロード ウォータールー エクスチェンジ ジャズ  
ファーマシューティカルズ アイルランド リミテッド内

(72)発明者 チェン, ダン

アイルランド国, ダブリン 4 ウォータールー ロード ウォータールー エクスチェンジ ジャズ  
ファーマシューティカルズ アイルランド リミテッド内

(72)発明者 シュテルケル, アマンダ リー

アイルランド国, ダブリン 4 ウォータールー ロード ウォータールー エクスチェンジ ジャズ  
ファーマシューティカルズ アイルランド リミテッド内

(72)発明者 チェン, クイピン

アイルランド国, ダブリン 4 ウォータールー ロード ウォータールー エクスチェンジ ジャズ  
ファーマシューティカルズ アイルランド リミテッド内

(72)発明者 チャンドラー, パトリシア

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94304 パロ アルト ポーター ドライブ 3170

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DA07 KA12 MA01 MA04 MA72 NA06 ZA02