

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508912
(P2025-508912A)

(43)公表日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全50頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-550866(P2024-550866)		(71)出願人	522196065	
(86)(22)出願日	令和5年3月1日(2023.3.1)			モダグ ゲーエムベーハー	
(85)翻訳文提出日	令和6年10月24日(2024.10.24)			ドイツ国 5 5 2 3 4 ヴェンデルスハイ	
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/055160			ム, ミクロフォルム・リング 3	
(87)国際公開番号	WO2023/166045		(74)代理人	100118902	
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)			弁理士 山本 修	
(31)優先権主張番号	22159408.8		(74)代理人	100106208	
(32)優先日	令和4年3月1日(2022.3.1)			弁理士 宮前 徹	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		(74)代理人	100196508	
				弁理士 松尾 淳一	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		(74)代理人	100196243	
	最終頁に続く			弁理士 運 敬太	
			(72)発明者	ギーゼ, アルミン	
				ドイツ国 5 5 2 3 4 ヴェンデルスハイ	
				ム, ミクロフォルム・リング 3	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ジフェニルジアゾール誘導体を含む医薬組成物および使用の方法

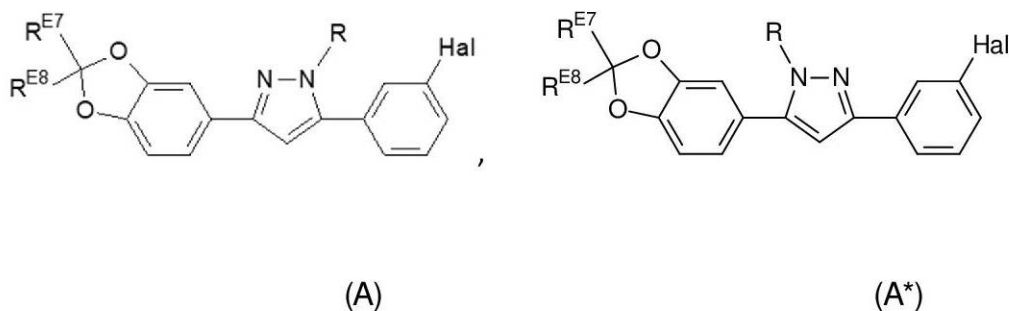
(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、一般式（A）または（A*）のジフェニルジアゾール化合物を含む医薬組成物および神経変性疾患、特にα-シヌクレイン病の治療のためのそれを使用する方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (A) または (A*) を有する少なくとも 1 つの化合物

【化 1】



10

またはその立体異性体、ラセミ体、水和物もしくは溶媒和物

(式中、

R は水素、C₁～4 アルキル、および C₁～4 アルキレンーハロゲンから選択され、

Hal は F、Cl、Br および I から選択され、

R^{E7} および R^{E8} は独立して H または F である)

および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、賦形剤は、脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのジエステルを含み、

脂肪酸は C₈～C₂₂ 脂肪酸から独立して選択され、

ポリエチレングリコールは、約 20～約 40 個のエチレンオキシド単位を含有するポリエチレングリコールから独立して選択される、

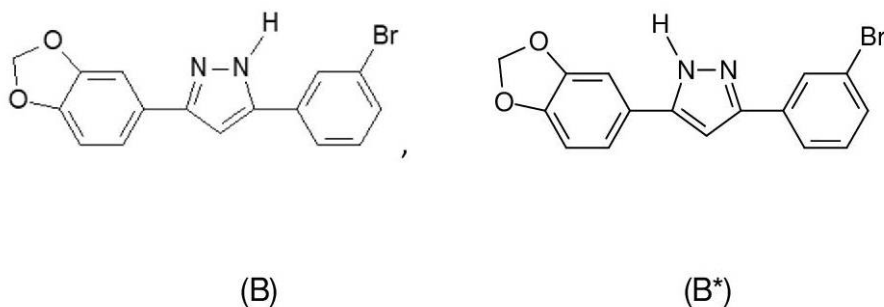
医薬組成物。

20

【請求項 2】

一般式 (B)、(B*) を有する化合物

【化 2】



30

またはそれらの混合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

賦形剤が、脂肪酸のモノグリセリド、脂肪酸のジグリセリドおよび／または脂肪酸のトリグリセリドをさらに含み、脂肪酸が C₈～C₂₂ 脂肪酸、好ましくは C₈～C₁₈ 脂肪酸から独立して選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 4】

ポリエチレングリコールが約 32 個のエチレンオキシド単位を含有する、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

賦形剤が、約 20～約 40 個のエチレンオキシド単位、好ましくは約 32 個のエチレンオキシド単位を含有するポリエチレングリコールをさらに含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 6】

脂肪酸がラウリン酸を含む、好ましくは、脂肪酸が脂肪酸の総重量に基づいて 30～50 重量%のラウリン酸を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

賦形剤が、脂肪酸とポリエチレングリコールとのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとのジエステルの混合物を含み、脂肪酸がヤシ油および／または水素化したヤシ油に由来する、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

賦形剤が、脂肪酸とポリエチレングリコールとのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとのジエステルの混合物を含み、脂肪酸が、

15 重量%までのカプリル酸（C8）、
12 重量%までのカプリン酸（C10）、
30～50 重量%のラウリン酸（C12）、
5～25 重量%のミリスチン酸（C14）、
4～25 重量%のパルミチン酸（C16）、および
5～35 重量%のステアリン酸（C18）

を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

賦形剤が、約 50 重量%～約 80 重量%、好ましくは約 60 重量%～約 75 重量%、より好ましくは約 72 重量%の、脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのジエステルを含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

賦形剤が、約 10 重量%～約 30 重量%、好ましくは約 15 重量%～約 25 重量%、より好ましくは約 20 重量%の、脂肪酸のモノグリセリド、脂肪酸のジグリセリドおよび／または脂肪酸のトリグリセリドを含む、請求項 3～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

賦形剤が、約 5 重量%～約 20 重量%、好ましくは約 5 重量%～約 10 重量%、より好ましくは約 8 重量%の、約 20～約 40 個のエチレンオキシド単位を含有するポリエチレングリコールを含む、請求項 5～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

賦形剤が、ポリエチレングリコールと脂肪酸のトリグリセリドとの間のアルコール分解反応により得られる、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

賦形剤が、約 33℃～約 64℃、好ましくは約 35℃～約 55℃、より好ましくは約 42.5℃～約 47.5℃、さらにより好ましくは約 44℃の範囲で融解範囲を有する、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

賦形剤が約 1～約 16、好ましくは約 7～約 14、約 11 または約 14 の親水性親油性バランス（HLB）を有する、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

医薬組成物合計の 100 重量%を基準として、約 3 重量%～約 5 重量%の一般式（A）または（A*）を有する化合物、および約 95 重量%～約 97 重量%の賦形剤を含む、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1～15 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む経口剤形であって、経口剤形は、約 1mg～約 100mg の前記化合物、または約 5mg～約 50mg の前記化合物、好ましくは約 10mg もしくは約 30mg の前記化合物を含む、経口剤形。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

カプセルの形態の、請求項 16 に記載の経口剤形。

【請求項 18】

タンパク質凝集と関係がある疾患および／または神経変性疾患の治療または予防における使用のための、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項 16 もしくは 17 に記載の経口剤形。

【請求項 19】

疾患が α -シヌクレイン病である、請求項 18 に記載の使用のための医薬組成物または経口剤形。

【請求項 20】

シヌクレイン病が多系統萎縮症 (MSA)、パーキンソン病 (PD)、またはレビー小体型認知症 (DLB)、好ましくは多系統萎縮症 (MSA) である、請求項 19 に記載の使用のための医薬組成物または使用のための経口剤形。

10

【請求項 21】

経口で投与され、食物摂取に関わることなく対象に投与される、請求項 18～20 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書では、一般式 (A) または (A*) を有する少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物、および神経変性疾患、特に α -シヌクレイン病の治療のためにそれを使用する方法が提供される。

20

【背景技術】

【0002】

多数の神経性および神経変性疾患が公知であり、これらの多くは現在治療不可能である。神経変性疾患には、ハンチントン病 (HD)、ハラールホルデンスパッツ症候群、アルツハイマー病 (AD)、老年認知症、クロイツフェルトーヤコブ病 (CJD)、動脈硬化性認知症、パーキンソン病 (PD)、脳閉塞性血栓性血管炎 (バージャー病)、および他の多数が含まれる。

【0003】

神経変性疾患の 1 つのクラスである α -シヌクレイン病は、主に α -シヌクレインを含有する、タンパク質の凝集体、オリゴマー、前原線維および原線維の細胞内蓄積によって特徴付けられる。 α -シヌクレイン病の例は、パーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症 (DLB) および多系統萎縮症 (MSA) である。

30

【0004】

疾患の表現型は病態変化の局所化に依存し、主として自律系、黒質線条体系、橋小脳系および皮質系に影響する場合がある。MSA 患者は、顕著なパーキンソニズム (MSA-P) または小脳失調症 (MSA-C) のいずれかと組み合わせられた自律神経障害を呈する (Gilman, 2008)。PD 患者は、運動低下性-固縮表現型を顕著に表し (Berg, 2018)、DLB を患う患者は、認知障害と運動障害との混合を示す (McKeith, 2017)。疾患の進行を遅らせる効果的な治療法は得られていない (Levin, 2016)。 α -シヌクレイン凝集の阻害は、 α -シヌクレイン病の主要な病理生理学的過程を標的とする、合理的な治療介入である (Wong, 2017; Meissner, 2019)。

40

【0005】

α -シヌクレイン病における神経細胞への病理学的影響は、 α -シヌクレインの小さな凝集体 (オリゴマー) の形成および続く膜ポアの形成により誘導されると考えられている。 α -シヌクレインオリゴマーは、最も関連する神経毒性種であることが示されており、国際特許出願、PCT/EP2009/004144 に開示される化合物により標的化されている。1 つの特定の化合物である anle138b は、低分子化合物であり、 α -シヌクレイン病の動物モデルにおいて強い疾患修飾効果を示す。これらの研究では、anle

50

e 1 3 8 b は、高い経口でのバイオアベイラビリティおよび血液脳関門透過を示し、脳内の a n l e 1 3 8 b は血漿中より 5 倍高いレベルとなった (W a g n e r、2 0 1 3)。一連の異なるマウスモデルでは、a n l e 1 3 8 b は、オリゴマー蓄積、神経変性、および疾患進行をインビボで強力に阻害した (W a g n e r、2 0 1 3; M a r t i n e z H e r n a n d e z、2 0 1 8; W a g n e r、2 0 1 5; B r e n d e l、2 0 1 9; L e v i n、2 0 1 4; H e r a s - G a r v i n、2 0 1 9; W e g r z y n o w i c z、2 0 1 9)。

【0006】

a n l e 1 3 8 b は高親油性分子であり、そのことが血液脳関門を通過し標的細胞に入るその能力を説明できるが、それは製剤開発にとっての課題である。ヒトへの投与に有用な経口医薬組成物は、摂食／絶食の影響が低く、有益である。

10

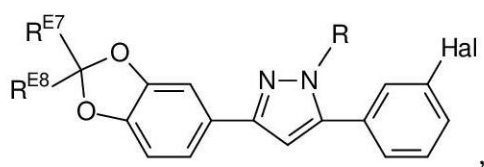
【発明の概要】

【0007】

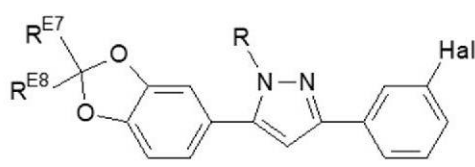
本明細書では、

一般式 (A) または (A*) を有する少なくとも 1 つの化合物

【化 1】



(A)



(A*)

20

またはその立体異性体、ラセミ体、水和物もしくは溶媒和物

(式中、

R は水素、C₁～4 アルキル、および -C₁～4 アルキレン-ハロゲンから選択され、

Hal は F、Cl、Br および I から選択され、

R^{E7} および R^{E8} は独立して H または F である)

30

および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、賦形剤は、脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのジエステルを含み、

脂肪酸は C₈～C₂₂ 脂肪酸から独立して選択され、

ポリエチレングリコールは、約 20～約 40 個のエチレンオキシド単位を含有するポリエチレングリコールから独立して選択される、

医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、PEG は約 32 個のエチレンオキシド単位を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は独立して C₈～C₁₈ 脂肪酸から選択される。

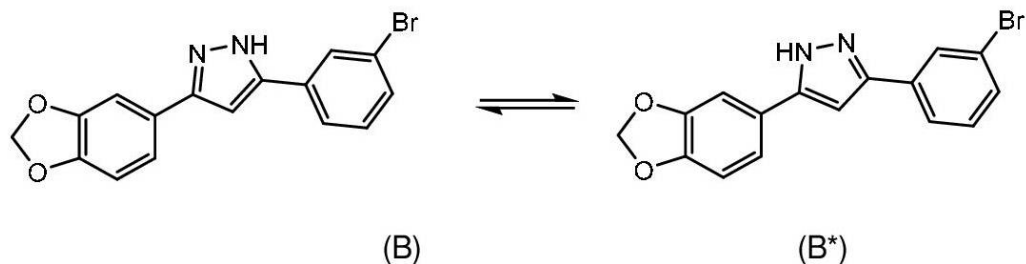
【0008】

40

特定の実施形態では、医薬組成物は、R、R^{E7} および R^{E8} がそれぞれ H であり、Hal が Br であり、一般式 (B)、(B*) を有する化合物

50

【化 2】



10

またはそれらの混合物を含む。

【0009】

賦形剤は、脂肪酸のモノグリセリド、脂肪酸のジグリセリド、および／または脂肪酸のトリグリセリドをさらに含むことができ、脂肪酸は独立してC₈～C₂₂脂肪酸から選択される。賦形剤は、約20～約40個のエチレンオキシド単位、また特定の実施形態では、約32個のエチレンオキシド単位を含有する、ポリエチレングリコール（PEG）をさらに含むことができる。一部の実施形態では、脂肪酸は独立してC₈～C₁₈脂肪酸から選択される。

【0010】

一部の実施形態では、賦形剤は、脂肪酸とポリエチレングリコールとのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとのジエステルの混合物を含み、ここで脂肪酸は、天然供給源、例えばヤシ油および／または水素化したヤシ油を含む植物供給源由来であり得る。特定の実施形態では、賦形剤は、脂肪酸とポリエチレングリコールとのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとのジエステルの混合物を含み、ここで脂肪酸は、15重量%までのカプリル酸（C₈）、最大12重量%までのカプリン酸（C₁₀）、30～50重量%のラウリン酸（C₁₂）、5～25重量%のミリスチン酸（C₁₄）、4～25重量%のパルミチン酸（C₁₆）、および5～35重量%のステアリン酸（C₁₈）を含む。

20

【0011】

一部の実施形態では、賦形剤は、約50重量%～約80重量%、好ましくは約60重量%～約75重量%、より好ましくは約72重量%の、脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも1つのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも1つのジエステルを含む。一部の実施形態では、賦形剤は、約10重量%～約30重量%、好ましくは約15重量%～約25重量%、より好ましくは約20重量%の、脂肪酸のモノグリセリド、脂肪酸のジグリセリドおよび／または脂肪酸のトリグリセリドをさらに含む。一部の実施形態では、賦形剤は、約5重量%～約20重量%、好ましくは約5重量%～約10重量%、より好ましくは約8重量%の、約20～約40個のエチレンオキシド単位、または約32個のエチレンオキシド単位を含有する、ポリエチレングリコールをさらに含む。

30

【0012】

賦形剤は、約33℃～約64℃、好ましくは約35℃～約55℃、より好ましくは約42.5℃～約47.5℃、さらにより好ましくは約44℃の範囲で融解範囲を有してよい。一部の実施形態では、賦形剤は約1～約16、好ましくは約7～約14、約11または約14の親水性親油性バランス（HLB）を有する。

40

【0013】

賦形剤を得る方法は限定されない。賦形剤は、例えばポリエチレングリコールと脂肪酸のトリグリセリドとの間のアルコール分解反応により、または水素化した植物油とPEG、例えば水素化したヤシ油もしくはパーム核油とPEG、例えばPEG-32とのポリグリコリスにより得られ得る。

【0014】

50

一部の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物合計の100重量%を基準として、約3重量%～約5重量%の一般式(A)もしくは(A*)を有する化合物またはそれらの混合物、および約95重量%～約97重量%の賦形剤を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物合計の100重量%を基準として、約3重量%～約5重量%の一般式(B)もしくは(B*)を有する化合物またはそれらの混合物、および約95重量%～約97重量%の賦形剤を含む。

【0015】

さらに提供されるのは、本明細書に記載する医薬を含む経口剤形である。経口剤形は、カプセル、例えばHPMCカプセルまたはゼラチンカプセルの形態であり得る。一部の実施形態では、経口剤形は、約1mg～約100mgの化合物、すなわち式(A)、(A*)の化合物、もしくはそれらの混合物、または式(B)、(B*)、もしくはそれらの混合物、約5mg～約50mgの化合物、または約10mg～約30mgの化合物を含む。

10

【0016】

本明細書でさらに提供されるのは、タンパク質凝集と関係がある疾患および／または神経変性疾患、例えば α -シヌクレイン病を治療または予防する方法であって、本明細書に開示する治療有効量の医薬組成物または経口剤形が、それを必要とする患者に投与される方法である。さらに提供されるのは、タンパク質凝集と関係がある疾患および／または神経変性疾患の治療または予防、例えば α -シヌクレイン病の治療または予防における使用のための、医薬組成物または経口剤形である。加えて提供されるのは、タンパク質凝集と関係がある疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための、例えば α -シヌクレイン病の治療または予防における、医薬の製造のための、式(A)、(A*)、もしくはそれらの混合物、または(B)、(B*)、もしくはそれらの混合物から選択される化合物および薬学的に許容される賦形剤であり、賦形剤は、脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも1つのモノエステル、および／もしくは脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも1つのジエステルを含み、

20

脂肪酸は、C₈～C₂₂脂肪酸から独立して選択され、

ポリエチレングリコールは、約20～約40個のエチレンオキシド単位を含有するポリエチレングリコールから独立して選択される。 α -シヌクレイン病は、多系統萎縮症(MSA)、パーキンソン病(PD)、またはレビー小体型認知症(DLB)から選択され得、好ましくは多系統萎縮症(MSA)である。医薬組成物または医薬は経口で投与され得、食物摂取に関わることなく対象に投与される。

30

【0017】

さらに提供されるのは、以下の項のいずれかに記載される医薬組成物、単位剤形、および方法である。

1. 式(A)、(A*)の化合物またはそれらの混合物およびラウロイルポリオキシルー32グリセリドを含む賦形剤を含む医薬組成物であって、ラウロイルポリオキシルー32グリセリドは、モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの混合物、PEG脂肪酸モノエステルおよび／またはジエステル、ならびに遊離PEGを含む、医薬組成物。

2. 式(B)、(B*)の化合物またはそれらの混合物およびラウロイルポリオキシルー32グリセリドを含む、項1に記載の医薬組成物であって、ラウロイルポリオキシルー32グリセリドは、モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの混合物、PEG脂肪酸モノエステルおよび／またはジエステル、ならびに遊離PEGを含む、医薬組成物。

40

3. 約50mg～約300mgの式(B)、(B*)の化合物またはそれらの混合物を含む、項2に記載の医薬組成物。

4. 項1～3のいずれか一項、特に項2または3に記載の医薬組成物を含む、経口剤形。

5. 絶食した健常対象に単回用量投与した場合、50mgの化合物を含む経口剤形が約54.3ng/mLのanle138bの幾何平均血漿C_{max}をもたらし、100mgの化合物を含む経口剤形が約156ng/mLのanle138bの幾何平均血漿C_{max}をもたらし、200mgの化合物を含む経口剤形が約458ng/mLのanle138

50

bの幾何平均血漿Cmaxをもたらし、または300mgの化合物を含む経口剤形が約704ng/mLのanle138bの幾何平均血漿Cmaxをもたらし、項4に記載の経口剤形。

6. 絶食した健常対象に単回用量投与した場合、50mgの化合物を含む経口剤形が約113ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-24)をもたらし、100mgの化合物を含む経口剤形が約366ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-24)をもたらし、200mgの化合物を含む経口剤形が約1090ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-24)をもたらし、または300mgの化合物を含む経口剤形が約1650ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-24)をもたらし、項4または項5に記載の経口剤形。

10

7. 絶食した健常対象に単回用量投与した場合、50mgの化合物を含む経口剤形が約3.94hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、100mgの経口剤形を含む組成物が約10.79hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、200mgの化合物を含む経口剤形が約12.76hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、または300mgの化合物を含む経口剤形が約16.22hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、項4~6のいずれか一項に記載の経口剤形。

8. 絶食した健常対象に1日1回、少なくとも7日投与した場合、100mgの化合物を含む経口剤形が1日目に約135ng/mLおよび7日目に約70.9ng/mLのanle138bの幾何平均血漿Cmaxをもたらし、200mgの化合物を含む経口剤形が1日目に約447ng/mLおよび7日目に約128ng/mLのanle138bの幾何平均血漿Cmaxをもたらし、または300mgの化合物を含む経口剤形が1日目に約910ng/mLおよび7日目に約307ng/mLのanle138bの幾何平均血漿Cmaxをもたらし、項4に記載の経口剤形。

20

9. 絶食した健常対象に1日1回、少なくとも7日投与した場合、100mgの化合物を含む経口剤形が1日目に約261ng*h/mLおよび7日目に約141ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-tau)をもたらし、200mgの化合物を含む経口剤形が1日目に約905ng*h/mLおよび7日目に約308ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-tau)をもたらし、または300mgの化合物を含む経口剤形が1日目に約2210ng*h/mLおよび7日目に約633ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-tau)をもたらし、項4または項8に記載の経口剤形。

30

10. 絶食した健常対象に1日1回、少なくとも7日投与した場合、100mgの化合物を含む経口剤形が7日目に約4.23hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、200mgの化合物を含む経口剤形が7日目に約9.48hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、または300mgの化合物を含む経口剤形が7日目に約6.07hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、項4、または項8~9のいずれか一項に記載の経口剤形。

11. 絶食状態の健常対象に単回用量投与した場合、150mgの化合物を含む経口剤形が約442ng/mLのanle138bの幾何平均血漿Cmax、および/または約896ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-24)、および/または約11.3hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、項4に記載の経口剤形。

40

12. 摂食状態の健常対象に単回用量投与した場合、150mgの化合物を含む経口剤形が約196ng/mLのanle138bの幾何平均血漿Cmax、および/または約641ng*h/mLのanle138bの幾何平均血漿AUC(0-24)、および/または約15.22hrのanle138bの幾何平均血漿T1/2をもたらし、項4に記載の経口剤形。

13. 摂食状態の患者に1日1回、7日間連続で150mgの化合物を含む組成物を投与した場合、1日目に約462ng/mLのanle138bの幾何平均血漿Cmax、お

50

よび／または約 $1040 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の anle138b の $\text{AUC} (0-24)$ をもたらす、項 4 に記載の経口剤形。

14. 摂食状態の患者に 1 日 1 回、7 日間連続で 150 mg の化合物を含む経口剤形を投与した場合、7 日目に約 $160 \text{ ng} / \text{ mL}$ の anle138b の幾何平均血漿 C_{max} 、および／または約 $388 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の anle138b の $\text{AUC} (0-24)$ 、および／または約 11.7 h の anle138b の $\text{T}_{1/2}$ をもたらす、項 4 に記載の経口剤形。

15. 摂食状態の患者に 1 日 1 回、7 日間連続で 300 mg の化合物を含む組成物を投与した場合、1 日目に約 $933 \text{ ng} / \text{ mL}$ の anle138b の幾何平均血漿 C_{max} 、および／または約 $2500 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の anle138b の $\text{AUC} (0-24)$ をもたらす、項 4 に記載の経口剤形。

16. 摂食状態の患者に 1 日 1 回、7 日間連続で 300 mg の化合物を含む組成物を投与した場合、7 日目に約 $365 \text{ ng} / \text{ mL}$ の anle138b の幾何平均血漿 C_{max} 、および／または約 $722 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の anle138b の $\text{AUC} (0-24)$ 、および／または約 12.1 h の anle138b の $\text{T}_{1/2}$ をもたらす、項 4 に記載の経口剤形。

17. 絶食状態の患者に 1 日 2 回、7 日間連続で 150 mg の化合物を含む組成物を投与した場合、1 日目に約 $546 \text{ ng} / \text{ mL}$ の anle138b の幾何平均血漿 C_{max} 、および／または約 $993 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の anle138b の $\text{AUC} (0-24)$ をもたらす、項 4 に記載の経口剤形。

18. 絶食状態の患者に 1 日 2 回、7 日間連続で 150 mg の化合物を含む組成物を投与した場合、7 日目に約 $182 \text{ ng} / \text{ mL}$ の anle138b の幾何平均血漿 C_{max} 、および／または約 $297 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の anle138b の $\text{AUC} (0-24)$ 、および／または約 14.2 hr の anle138b の $\text{T}_{1/2}$ をもたらす、項 4 に記載の経口剤形。

19. タンパク質凝集と関係がある疾患および／または神経変性疾患の治療または予防における使用のための、項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物または項 4～18 のいずれか一項に記載の経口剤形。

20. 疾患が α -シヌクレイン病、例えばシヌクレイン病が多系統萎縮症 (MSA)、パーキンソン病 (PD)、またはレビー小体型認知症 (DLB)、好ましくは多系統萎縮症 (MSA) である、項 19 に記載の使用のための医薬組成物または経口剤形。

21. タンパク質凝集と関係がある疾患および／または神経変性疾患を治療または予防する方法であって、治療有効量の項 1～3 のいずれか一項の医薬組成物または項 4～18 のいずれか一項に記載の経口剤形を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

22. 疾患が α -シヌクレイン病、例えばシヌクレイン病が多系統萎縮症 (MSA)、パーキンソン病 (PD)、またはレビー小体型認知症 (DLB)、好ましくは多系統萎縮症 (MSA) である、項 21 に記載の方法。

【0018】

経口剤形は 1 つまたは複数の単位で投与され得、各単位は、約 10 mg ～約 50 mg 、または約 10 mg 、または 30 mg の式 (B)、(B*) の化合物もしくはそれらの混合物を含む。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1】図 1 は、ナノ粉碎された anle138b の粒径分布を示すグラフである。Y 軸は体積 (%)、x 軸は $\log$ スケールでの粒径 (μm) である。

【図 2 A】図 2 A～2 D は、実施例 1.2 に記載するラット製剤試験における各群の 3 匹の各ラットの PK C_{max} プロファイルを示すグラフである。

【図 2 B】図 2 A～2 D は、実施例 1.2 に記載するラット製剤試験における各群の 3 匹の各ラットの PK C_{max} プロファイルを示すグラフである。

【図 2 C】図 2 A～2 D は、実施例 1. 2 に記載するラット製剤試験における各群の 3 匹の各ラットの PK Cmax プロファイルを示すグラフである。

【図 2 D】図 2 A～2 D は、実施例 1. 2 に記載するラット製剤試験における各群の 3 匹の各ラットの PK Cmax プロファイルを示すグラフである。

【図 3】図 3 は、健常ボランティアにおける DP の単回投与に続く anle138b の血漿濃度の対数プロットである。

【図 4 A】図 4 A および 4 B は、健常ボランティアにおける 1 日目 (4 A) および 7 日目 (4 B) の anle138b DP の反復投与血漿濃度の対数プロットである。

【図 4 B】図 4 A および 4 B は、健常ボランティアにおける 1 日目 (4 A) および 7 日目 (4 B) の anle138b DP の反復投与血漿濃度の対数プロットである。

【図 5】図 5 は、anle138b DP の単回投与血漿濃度に対する食事の影響の対数プロットである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本開示は、一般式 (A) または (A*) を有する少なくとも 1 つの化合物

および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、賦形剤は、脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも 1 つのジエステルを含む、
医薬組成物に関する。

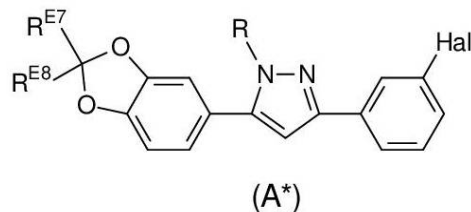
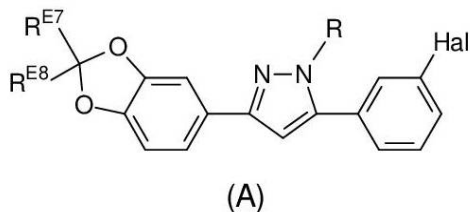
【0021】

本開示による組成物は、安全性、良好なバイオアベイラビリティおよび／または特に AUC により測定した場合、食物摂取のバイオアベイラビリティへの影響がわずかもしくは影響がないことを含む、有利な特性を有する。

【0022】

本明細書に開示する医薬組成物は、有効活性成分 (API) として、PCT/EP2009/004144 に開示された、一般式 (A) または (A*)

【化 3】



を有する二環式化合物

またはその立体異性体、ラセミ体、水和物もしくは溶媒和物

(式中、

R は水素、C₁～4 アルキル、または C₁～4 アルキレンーハロゲンから選択され、
Hal は F、Cl、I または Br であり、

R^{E7} および R^{E8} のそれぞれは独立して H または F である) を含む。

一部の実施形態では、R^{E7}、R^{E8} および R のそれぞれは水素 (H) である。

一部の実施形態では、Hal は Br である。

【0023】

一部の実施形態では、API は anle138b である。本明細書で使用する場合、「anle138b」は一般式 (A) および (A*) のジフェニルピラゾール亜種である。その化学名は、3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-(3-ブロモフェニル)-1H-ピラゾールであり、それは以下の式 (B) および (B*)

10

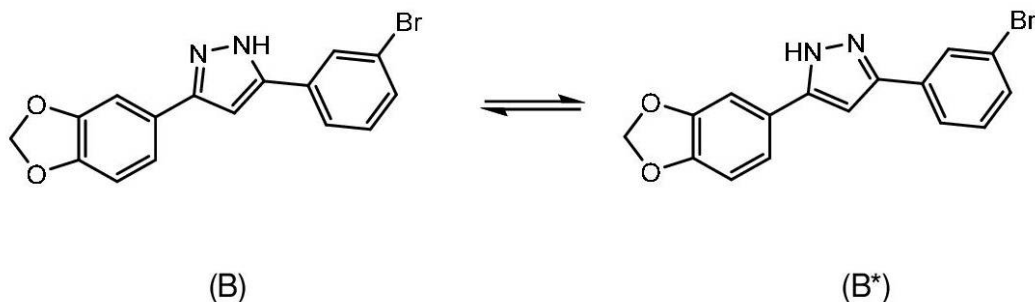
20

30

40

50

【化 4】



10

を有する互変異性体として存在する。

【0024】

anle138bは、アミロイド原性経路に沿ったミスフォールディングに関連する構造的エピトープへの高い親和性での結合に基づいて毒性オリゴマーを調節する、ファーストインクラスの化合物である。結合は毒性オリゴマーを不安定化し、膜内のオリゴマーポアの形成を防止し、 α -シヌクレイン凝集のプリオン様増殖を遮断することが示されている（Wagner、2013；Martinez Hernandez、2018；Camilleri、2020；Ghio、2019）。anle138bは、 α -シヌクレインならびにプリオンタンパク質、A β （アミロイドベータ、A β ）、およびタウなどの他の疾患関連アミロイド原性タンパク質に対して、インビトロおよびインビボにおいて病態的凝集体への構造依存的な結合を示し、病態的オリゴマーの形成を強力に阻害した（Wagner、2013；Martinez Hernandez、2018；Camilleri、2020；Ghio、2019；Deeg、2015；Reiner、2018；Wagner、2015）。anle138bの分子作用モードもまた、全原子分子動力学シミュレーションの手法により、マルチマイクロ秒タイムスケールで研究された。この研究は、anle138bの結合機序への洞察を与えている。anle138bが小オリゴマーに結合し、ペプチド凝集体形成の過程でこれらの構造を直接調節するその能力が示された。重要なことに、anle138bはモノマーには結合せず、したがってモノマーの生理学的機能には干渉しない。理論に縛られることを望むものではないが、anle138bは、オリゴマーにおける分子間水素結合の全体数を低減し、凝集状態のサンプリングを嫌い、小オリゴマーペプチド凝集体内で立体構造分布をリモデルすることが示された（Matthes、2017）。

20

30

【0025】

原則として、一般式（A）もしくは（A*）を有する少なくとも1つの化合物またはその任意の立体異性体、ラセミ体、水和物もしくは溶媒和物が、本明細書に開示する医薬組成物の調製において使用され得る。

【0026】

本明細書に開示する医薬組成物の調製では、一般式（A）または（A*）を有する少なくとも1つの化合物の任意の互変異性体、結晶形態または非晶形態が使用され得ることが理解される。

40

【0027】

好ましい実施形態では、本明細書に開示する医薬組成物の調製において、anle138b（式（B）、（B*）または混合物）が利用される。

【0028】

本発明に従って用語「製剤」および「医薬組成物」は互換的に使用され得、対象、好ましくはヒト患者への投与のための組成物を指す。「薬学的に許容される賦形剤」により意味されるのは、非毒性の固体、半固体または液体担体もしくは希釈剤である。一部の、実施形態では、賦形剤は組成物に対し、非製剤化合物に比較して増強されたバイオアベイラビリティを付与する。本明細書に開示する医薬組成物は、一般式（A）、（A*）を有する少なくとも1つの化合物またはそれらの混合物および薬学的に許容される賦形剤を含

50

み、賦形剤は、脂肪酸とポリエチレングリコール（PEG）との少なくとも1つのモノエステルおよび／または脂肪酸とポリエチレングリコール（PEG）との少なくとも1つのジエステルを含む。加えて賦形剤は、グリセリド、例えば脂肪酸のモノグリセリド、脂肪酸のジグリセリド、脂肪酸のトリグリセリドまたはそれらの混合物をさらに含み得る。さらに、賦形剤は、脂肪酸と反応しないポリエチレングリコール（PEG）（すなわち、「遊離ポリエチレングリコール」または「遊離PEG」）をさらに含み得る。

【0029】

一実施形態では、賦形剤は、ポリエチレングリコール（PEG）脂肪酸エステル（特に脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも1つのモノエステルおよび脂肪酸とポリエチレングリコールとの少なくとも1つのジエステル）、グリセリド（特に脂肪酸のモノ

10

【0030】

脂肪酸とポリエチレングリコールとのモノエステルおよび／またはジエステルに存在するポリエチレングリコールおよび脂肪酸、グリセリドならびに遊離ポリエチレングリコールは、それぞれ同一でも異なってもよい。製造を容易にするため、PEG脂肪酸エステルに存在するポリエチレングリコールおよび脂肪酸、グリセリドならびに遊離ポリエチレングリコールは、それぞれ同一である。

【0031】

賦形剤における脂肪酸とPEGとの少なくとも1つのモノエステルおよび／またはジエステルの量は特に限定されず、好ましくは約50重量％～約80重量％、より好ましくは約60重量％～約75重量％、さらにより好ましくは約72重量％の範囲である。好ましい実施形態では、賦形剤は約10重量％～約30重量％、より好ましくは約15重量％～約25重量％、さらにより好ましくは約20重量％のグリセリドを含む。好ましくは、賦形剤は約5重量％～約20重量％、より好ましくは約5重量％～約10重量％、さらにより好ましくは約8重量％の遊離ポリエチレングリコール、例えばPEG1500を含む。一部の実施形態では、賦形剤は脂肪酸とPEGとの約72重量％の少なくとも1つのモノエステルおよび／またはジエステル、約20重量％のグリセリドならびに約8重量％の遊離PEGを含む。

20

【0032】

本発明の医薬組成物における脂肪酸とPEGとの少なくとも1つのモノエステルおよび／またはジエステル、グリセリドならびに遊離ポリエチレングリコールの全ては、賦形剤の部分と考えられ、上記の量が決定される際には考慮に入れられる。

30

脂肪酸は、脂肪族鎖を有するモノカルボン酸である。脂肪族鎖は、分岐状または直鎖状であり得、典型的には直鎖状である。一実施形態では、脂肪族鎖はヒドロキシ基置換基を含み得る。一種類の脂肪酸または脂肪酸の混合物が、本発明における脂肪酸として利用され得る。入手が容易であるため、脂肪酸の混合物が選ばれ得る。

【0033】

脂肪酸は、不飽和（すなわち、炭素－炭素二重結合を含む）または飽和であり得、典型的には飽和である。脂肪酸の混合物が使用される場合、脂肪酸は好ましくは主に飽和であり、例えば混合物は少なくとも75重量％の飽和脂肪酸、より好ましくは少なくとも80重量％の飽和脂肪酸を含有する。

40

【0034】

脂肪酸の組成物は、特にその脂肪族鎖の長さにより特定される。脂肪酸は典型的に、炭素8～22（C₈～C₂₂）の長さ、特定の実施形態では炭素8～18（C₈～C₁₈）の長さの脂肪族鎖を有する。好適な脂肪酸の例には、カプリル酸（C₈:0）、カプリン酸（C₁₀:0）、ラウリン酸（C₁₂:0）、ミリスチン酸（C₁₄:0）、パルミチン酸（C₁₆:0）、ステアリン酸（C₁₈:0）、オレイン酸（C₁₈:1）、リノレン酸（C₁₈:2）、γ-リノレン酸（C₁₈:3）、リシノール酸（C₁₈:1、（OH））、アラキドン酸（C₂₀:0）、および／またはベヘン酸（C₂₂:0）が挙げら

50

れる。好ましくは、脂肪酸はラウリン酸（C 1 2 : 0）を含む。より好ましくは、脂肪酸は、ラウリン酸（C 1 2 : 0）を、ミリスチン酸（C 1 4 : 0）、パルミチン酸（C 1 6 : 0）、および／またはステアリン酸（C 1 8 : 0）との組合せで、ならびに任意選択でカプリル酸（C 8 : 0）および／またはカプリン酸（C 1 0 : 0）との組合せで含む。さらにより好ましくは、脂肪酸は、ラウリン酸（C 1 2 : 0）、ミリスチン酸（C 1 4 : 0）、パルミチン酸（C 1 6 : 0）、およびステアリン酸（C 1 8 : 0）を、ならびに任意選択でカプリル酸（C 8 : 0）および／またはカプリン酸（C 1 0 : 0）を含む。さらに好ましくは、脂肪酸は、カプリル酸（C 8 : 0）、カプリン酸（C 1 0 : 0）、ラウリン酸（C 1 2 : 0）、ミリスチン酸（C 1 4 : 0）、パルミチン酸（C 1 6 : 0）、およびステアリン酸（C 1 8 : 0）を含む。（C x : y）は、脂肪酸について使用される表記であり、x は脂肪酸鎖における炭素原子の数を指し、y は脂肪酸鎖における不飽和炭素結合の数を指す。

10

【0035】

以下で、重量パーセンテージは脂肪酸の総重量に基づく。

【0036】

カプリル酸は非存在であり得る。好ましい実施形態では、脂肪酸はカプリル酸を、好ましくは少なくとも0.5重量%、より好ましくは少なくとも1重量%、さらにより好ましくは少なくとも3重量%の量で含有する。好ましくは、脂肪酸は、最大で20重量%、より好ましくは最大で15重量%、さらにより好ましくは最大で10重量%の量でカプリル酸を含有する。脂肪酸は、好ましくは最大で15重量%のカプリル酸を含有する。

20

【0037】

カプリン酸は非存在であり得る。好ましい実施形態では、脂肪酸はカプリン酸を、好ましくは少なくとも0.5重量%、より好ましくは少なくとも1重量%、さらにより好ましくは少なくとも3重量%の量で含有する。好ましくは、脂肪酸は、最大で20重量%、より好ましくは最大で15重量%、さらにより好ましくは最大で10重量%の量でカプリン酸を含有する。脂肪酸は、好ましくは最大で12重量%のカプリン酸を含有する。

【0038】

好ましい実施形態では、脂肪酸はラウリン酸を、好ましくは少なくとも20重量%、より好ましくは少なくとも30重量%、さらにより好ましくは少なくとも40重量%の量で含有する。好ましくは、脂肪酸は、最大で60重量%のラウリン酸、より好ましくは最大で50重量%のラウリン酸を含有する。脂肪酸は、好ましくは30~50重量%のラウリン酸を含む。

30

【0039】

好ましい実施形態では、脂肪酸はミリスチン酸を、好ましくは少なくとも1重量%、より好ましくは少なくとも5重量%、さらにより好ましくは少なくとも10重量%の量で含有する。好ましくは、脂肪酸は、最大で40重量%、より好ましくは最大で30重量%、さらにより好ましくは最大で25重量%の量でミリスチン酸を含有する。脂肪酸は、好ましくは5~25重量%のミリスチン酸を含む。

【0040】

好ましい実施形態では、脂肪酸は、好ましくは少なくとも1重量%、より好ましくは少なくとも4重量%、さらにより好ましくは少なくとも5重量%、さらに好ましくは少なくとも10重量%の量でパルミチン酸を含有する。好ましくは、脂肪酸は、最大で40重量%、より好ましくは最大で30重量%、さらにより好ましくは最大で25重量%の量でパルミチン酸を含有する。脂肪酸は、好ましくは4~25重量%のパルミチン酸を含む。

40

好ましい実施形態では、脂肪酸は、好ましくは少なくとも1重量%、より好ましくは少なくとも5重量%、さらにより好ましくは少なくとも10重量%の量でステアリン酸を含有する。好ましくは、脂肪酸は、最大で40重量%、より好ましくは最大で35重量%、さらにより好ましくは最大で30重量%、さらに好ましくは最大で25重量%の量でステアリン酸を含有する。脂肪酸は、好ましくは5~35重量%のステアリン酸を含む。

【0041】

50

上に記載した脂肪酸の1つまたは複数の混合物も想定される。

【0042】

典型的な組成物中の脂肪酸の混合物は、以下のように例示することができる（脂肪酸総重量に基づく重量パーセント、重量%）：

- 15重量%までのカプリル酸、
- 12重量%までのカプリン酸、
- 30～50重量%のラウリン酸、
- 5～25重量%のミリスチン酸、
- 4～25重量%のパルミチン酸、および
- 5～35重量%のステアリン酸。

10

【0043】

脂肪酸は、天然起源または合成起源であり得、好ましくは天然起源である。一部の脂肪酸は植物性および動物性脂肪に豊富である。非限定的な例としては、ヤシ油、パーム核油、サンプラワー油、米ぬか油、サフラワー油、ゴマ油、落花生油、パーム油、オリーブオイル、ダイズ油、グレープシードオイル、亜麻仁油、ダイズ油、獣脂、トール油、マメ科植物油、カカオバター、シアバターおよびそれらの混合物が挙げられる。好ましくは、脂肪酸はヤシ油、パーム核油またはそれらの混合物であり、より好ましくはヤシ油である。水素化したヤシ油または水素化したパーム核油などの水素化した脂肪酸、好ましくは水素化したヤシ油を使用することも可能である。

【0044】

20

ポリエチレングリコール（PEG）は、式 $H-(O-CH_2CH_2)_n-OH$ を有する化合物である。また、ポリエチレンオキシドまたはマクロゴールとしても公知である。エチレンオキシド繰り返し単位（ n ）の平均数は変化し得、幅をもち得るが、例えば約6～約200個、好ましくは約6～約100個、より好ましくは約6～約40個、さらにより好ましくは約20～40個である。一部の実施形態では、PEGは平均で約32個のエチレングリコール単位を有する（すなわち、PEG-32）。脂肪酸とPEGとのモノエステルおよび／またはジエステルのPEGは、異なる長さのPEG鎖、すなわち異なる量のエチレングリコール（エチレンオキシド、EO）単位を含み得る。本明細書に開示される脂肪酸とPEGとのモノエステルおよび／またはジエステルは、約300～約2000 g/mol（Da）の分子量を有するPEGを有し得る。一部の実施形態では、PEGは約260～約10,000 g/mol、好ましくは約260～約4,400 g/mol、より好ましくは約260～約1,800 g/mol、さらにより好ましくは約880～1,800 g/molの分子量を有する。一部の実施形態では、PEGは約1500 g/molの分子量を有する。

30

【0045】

一部の実施形態では、賦形剤は脂肪酸とPEGとのモノエステルおよびジエステルを含み、それぞれが上で定義された約32個のエチレングリコール単位および脂肪酸をもつPEGを有する。脂肪酸は、カプリル酸（ C_8 ）、カプリン酸（ C_{10} ）、ラウリン酸（ C_{12} ）、ミリスチン酸（ C_{14} ）、パルミチン酸（ C_{16} ）、および／またはステアリン酸（ C_{18} ）であり得る。一部の実施形態では、好ましい脂肪酸はラウリン酸（ C_{12} ）を含む。一部の実施形態では、モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドは、グリセロールならびに、カプリル酸（ C_8 ）、カプリン酸（ C_{10} ）、ラウリン酸（ C_{12} ）、ミリスチン酸（ C_{14} ）、パルミチン酸（ C_{16} ）、および／またはステアリン酸（ C_{18} ）、好ましくはラウリン酸（ C_{12} ）を含む、脂肪酸成分を含む。

40

【0046】

賦形剤は一般に、非水性である。賦形剤は、本来は両親媒性である半固体の蠟状物質の形態であり得る。その構造に起因して、賦形剤は表面活性である。

【0047】

賦形剤は、典型的には、特定の融点ではなく、それが融解する範囲があるように、混合物である。賦形剤の融解範囲は、約33℃～約64℃、好ましくは約35℃～約55℃、

50

より好ましくは約 42.5℃～約 47.5℃、さらにより好ましくは約 44℃の範囲であり得る。賦形剤が化合物の混合物を含有する場合、賦形剤は典型的には定義された融点ではなく、融解範囲を呈する。一部の実施形態では、本明細書に開示する賦形剤は、混合物、例えばモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドならびに PEG 脂肪酸エステルを含有し、約 38℃の融解開始温度および約 43℃のピーク融解温度である融解範囲を呈する。

【0048】

賦形剤はまた、その HLB 値（親水性－親油性バランス）によっても特徴付けることができる。HLB 値は、例えば、約 1～約 16、好ましくは約 7～約 14、より好ましくは約 11～14 の範囲、または 11 もしくは 14 であり得る。

10

【0049】

送達特性（例えば即時放出、持続放出）は、当業者が適切な融点および HLB を選択することで修正され得る。特定の実施形態では、賦形剤および API は体温でエマルジョンとして存在する。

【0050】

賦形剤の好ましい種類はポリオキシグリセリドである。ポリオキシグリセリドは、例えば Gelucire（登録商標）43/01（脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドエステル（C₈～C₁₈ USP「硬い脂肪」））、Gelucire（登録商標）44/14（ラウロイルポリオキシ－32グリセリド）、Gelucire（登録商標）48/16（ポリエチレングリコールモノステアレート）、Gelucire（登録商標）50/13（ステアロイルポリオキシ－32グリセリド）および Gelucire（登録商標）59/14（ラウロイルポリオキシ－32グリセリドと PEG 6000 との混合物）などの商品名 Gelucire（登録商標）で入手可能である。好ましい実施形態では、賦形剤は Gelucire（登録商標）44/14 である。

20

【0051】

ラウロイルポリオキシグリセリドおよび他の関連するポリマーについての情報は、例えば Panigrahi、2017、Jannin、2009 および Strickley、2004 において見出され得る。

【0052】

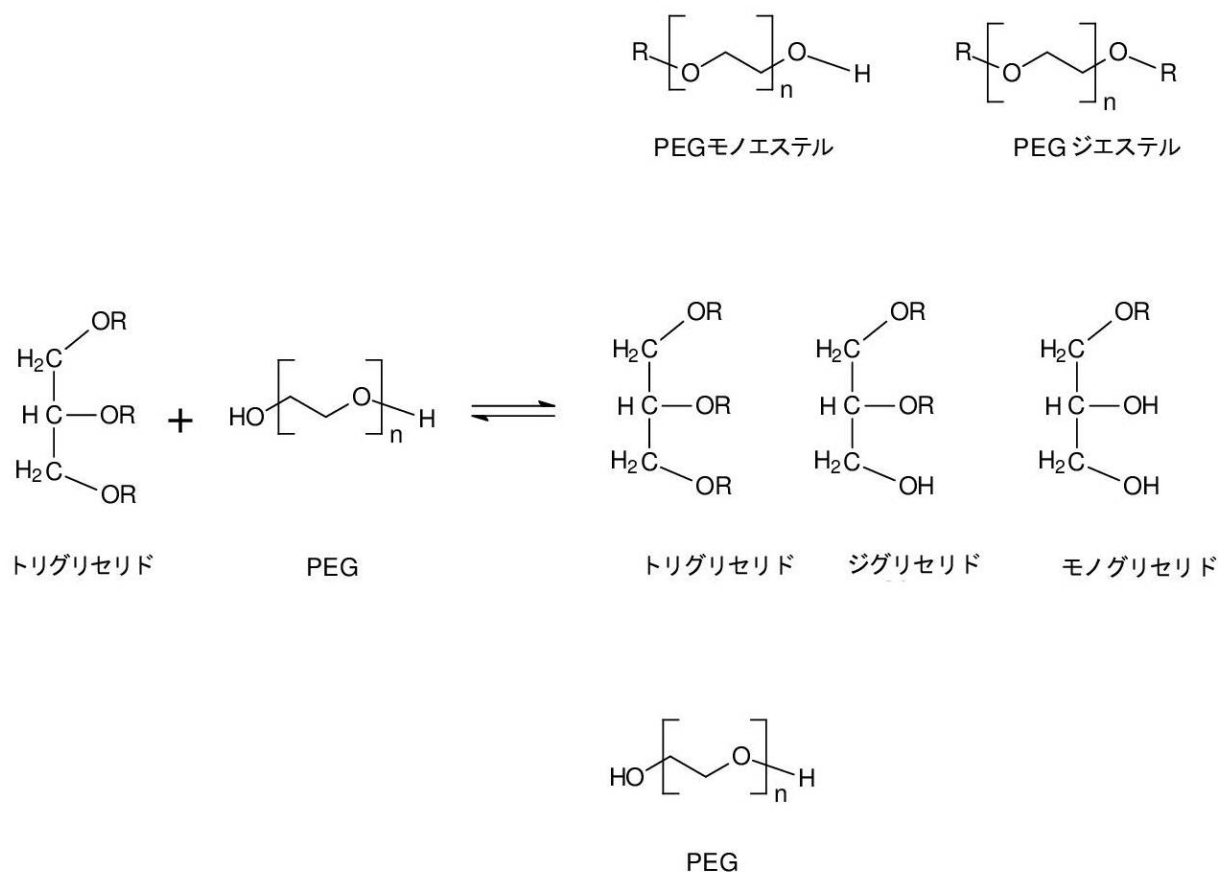
賦形剤は任意の好適な方法で合成され得る。一実施形態では、賦形剤は、脂肪酸のグリセリドとポリエチレングリコールとの間の部分的アルコール分解、例えば任意選択で水素化したヤシ油および／または任意選択で水素化したパーム核油と PEG-32 などのポリエチレングリコールとの間の部分的アルコール分解により調製され得る。起こり得る反応は以下のスキームに示される。

30

40

50

【化 5】



10

20

30

40

50

「PEGモノエステル」 脂肪酸とポリエチレングリコールとのモノエステル

「PEGジエステル」 脂肪酸とポリエチレングリコールとのジエステル

「トリグリセリド」 脂肪酸のトリグリセリド

「ジグリセリド」 脂肪酸のジグリセリド

「モノグリセリド」 脂肪酸のモノグリセリド

「PEG」 ポリエチレングリコール

【0053】

スキーム中、Rは少なくとも1つの脂肪酸（すなわち、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^*$ の R^* が脂肪酸の脂肪族鎖であり、任意選択でヒドロキシ基により置換される）の残基を意味し、nはPEG中のエチレンオキシド繰り返し単位の数を意味する。脂肪酸 $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^*$ は、上で定義された通りである。

【0054】

特定の実施形態では、賦形剤は、水素化した植物油とPEGとの、例えば任意選択で水素化したヤシ油または任意選択で水素化したパーム核油とPEG-32などのポリエチレングリコールとのポリグリコリスにより得られる。別の実施形態では、賦形剤はポリオールと脂肪酸とのエステル化により得られ得る。例えばグリセロールと脂肪酸とのエステル化、ポリエチレングリコール（PEG）と脂肪酸とのエステル化および混合である。遊離PEGが賦形剤中に存在し得る。所望の場合、さらなる遊離ポリエチレングリコールが添加され得る。

【0055】

本医薬組成物における一般式（A）および／または（A*）を有する化合物ならびに賦形剤の量は、特に限定されない。医薬組成物は、例えば約2重量%～約10重量%、好ましくは約3重量%～5重量%の一般式（A）および／または（A*）を有する化合物を含有する。医薬組成物は、医薬組成物合計の100重量%を基準として、約90重量%～約

98重量%（好ましくは約95重量%～約97重量%）の賦形剤を含み得る。

【0056】

一部の実施形態では、医薬組成物は、約90重量%～約98重量%、好ましくは約95重量%～約97重量%のラウロイルポリオキシル-32グリセリドである賦形剤、ならびに約2重量%～約10重量%、好ましくは約3重量%～約5重量%の一般式（A）および／または（A*）を有する化合物を含有する。特定の実施形態では、医薬組成物は、約90重量%～約98重量%、好ましくは約95重量%～約97重量%のラウロイルポリオキシル-32グリセリドである賦形剤、ならびに約2重量%～約10重量%、好ましくは約3重量%～約5重量%の一般式（B）および／または（B*）を有する化合物を含有する。

10

【0057】

医薬組成物は、良好な医療行為に一致した様式で、個々の患者の臨床状態、医薬組成物の送達部位、投与の方法、投与のスケジュール作成、および医師に公知の他の要因を考慮に入れて製剤化および投与される。したがって、本明細書の目的のための医薬組成物の「有効量」は、そのような考えによって決定される。

【0058】

本明細書に開示する医薬組成物は、好ましくは経口投与のために製剤化され、錠剤、カプセル、カプレットなど、好ましくはカプセルの形態の単位用量であり得る。

【0059】

一実施形態では、単位剤形は、一般式（A）、（A*）またはそれらの混合物を有する、5mg～100mg、または10mg～75mg、または10mg～50mgまたは10mgまたは30mgの化合物を含有する。特定の実施形態では、単位剤形は、一般式（B）、（B*）またはそれらの混合物を有する、5mg～100mg、または10mg～75mg、または10mg～50mgまたは10mgまたは30mgの化合物を含有する。

20

【0060】

本発明の医薬組成物は、医学における使用のためのものである。特に、本発明の医薬組成物は、タンパク質凝集に関連する疾患および／または神経変性疾患の治療または予防における使用のためのものである。

【0061】

一般式（A）および／または（A*）を有する化合物は、本発明の医薬組成物の調製のために使用され得、医薬組成物はタンパク質凝集に関連する疾患および／または神経変性疾患を治療または予防するためのものである。特定の実施形態では、一般式（B）および／または（B*）を有する化合物は、本発明の医薬組成物の調製のために使用される。

30

【0062】

さらなる実施形態では、本発明は、タンパク質凝集と関係がある疾患および／または神経変性疾患を治療または予防する方法であって、治療有効量の本発明の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、方法を対象とする。特定の実施形態では、方法は、一般式（B）および／もしくは（B*）を有する化合物を含有する医薬組成物を投与するステップを含む。

40

【0063】

タンパク質凝集と関係がある疾患は、タンパク質が α -シヌクレイン、プリオンタンパク質、A β （アミロイド β 、A β ）、タウ、アミロイド前駆体タンパク質（APP）、スーパーオキシドジスムターゼ、免疫グロブリン、アミロイド α 、トランスサイレチン、 β 2-ミクログロブリン、シスタチンC、アポリポプロテインA1、TDP-43、隣島アミロイドポリペプチド、ANF、ゲルソリン、インスリン、リゾチーム、フィブリノゲン、ハンチンチンおよびアタキシンならびに他のポリグルタミン伸長を伴うタンパク質からなる群から選択される、少なくとも1つのタンパク質またはその断片もしくは誘導体の凝集形態の存在により特徴付けられる。好ましくは、 α -シヌクレイン、プリオンタンパク質、A β （アミロイド β 、A β ）、およびタウ、より好ましく

50

は α -シヌクレイン。

【0064】

疾患の例には、限定されないが、パーキンソン病、多系統萎縮症、レビー小体型認知症（DLB）、プリオン病、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋委縮性側索硬化症、ハンチントン病、脊髄小脳失調症および他のポリグルタミン病、遺伝性脳アミロイド血管症、家族性アミロイド多発神経炎、原発性全身性アミロイドーシス（ALアミロイドーシス）、反応性全身性アミロイドーシス（AAアミロイドーシス）、2型糖尿病、注射部位限局性アミロイドーシス、ベータ2ミクログロブリンアミロイドーシス、遺伝性非神経炎アミロイドーシス、フィンランド型遺伝性全身アミロイドーシスが挙げられる。好ましくは、疾患はパーキンソン病、多系統萎縮症（MSA）、またはレビー小体型認知症（DLB）である。

10

【0065】

本明細書で使用する用語「治療すること」および「治療の方法」は、それらの異なる語形と同様に、予防的（例えば予防の）、治療的、または対症的なものを含む。本明細書で使用する用語「治療すること」は、状態、疾患または障害の有害なもしくは負の影響または症状の少なくとも1つを緩和または低減することを含む。この状態、疾患または障害は、 α -シヌクレイン病、例えばMSA、PD、DLBなどを含む、神経変性疾患であり得る。

【0066】

用語「投与すること」は、本発明の医薬組成物または単位剤形を患者に与えることを意味する。

20

【0067】

用語「治療有効量」は、例えば一般式（A）および／もしくは（A*）または一般式（B）および／もしくは（B*）を有する化合物が、投与された場合に医師により求められる細胞、組織、器官、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発するのに十分な化合物の量を指す。

【0068】

用語「対象」および「患者」は、本明細書では互換的に使用され、例えば哺乳動物対象、好ましくはヒトまたはヒト患者を指す。

【0069】

単数形の「a」、「an」および「the」は、特段他の言及がない限り、複数の冠詞を指し得る。

30

【0070】

用語「重量%」は、総重量、例えば医薬組成物の総重量の重量パーセンテージを指す。一部の実施形態では、単位用量は、単位用量の医薬組成物合計の100重量%を基準として、約2重量%～約10重量%の本明細書に開示する化合物を含有する。特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物合計の100重量%を基準として、約3重量%～約5重量%の本明細書に開示する化合物、および約95重量%～約97重量%の賦形剤を含有する。

【0071】

本明細書で使用する場合、カプセルの場合、剤形の総重量への言及は、カプセル自体の重量を除外したカプセル含有物の総重量を指す。カプセルの種類は限定されず、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含む天然物質または合成物質から製造され得る。

40

【0072】

本明細書で使用する用語「1日1回」および「QD」は、1日1回、約24時間ごとに1回の用量投与を指す。本明細書で使用する用語「1日2回」および「BID」は、1日2回、典型的には朝に1回および夜に1回の用量投与を指す。

【0073】

本明細書で使用する用語「約」は、それが修飾する数値を認証し、そのような値が許容

50

誤差内で可変であることを示すことを意味する。特定の許容誤差、例えばデータのグラフまたは表で与えられる平均値への標準偏差が示されていない場合、用語「約」は、有効数字を考慮し、切り上げまたは切り下げることによりその数に含まれる示された値および範囲を包含する範囲を意味することが理解されるべきである。

【0074】

用語「併用療法」は、本明細書に記載する治療上の障害を治療するための2つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、これらの治療剤を実質的に同時の方式で、例えば固定の有効成分比を有する単回剤形で、または各有効成分について反復、別個の剤形で共投与することを包含する。加えてそのような投与はまた、それぞれの種類の治療剤の逐次的方式での使用も包含する。いずれの場合においても、治療レジメンは、本明細書に記載する障害の治療における薬物の組合せの有益な影響をもたらす。非限定的な例は、パーキンソン病の治療におけるものであり、ここで一般式(A)および／もしくは(A*)または一般式(B)および／もしくは(B*)を有する化合物は、例えば脳内でのドパミン関連作用を増大させるドパミン作動性有効活性成分(API)または抗パーキンソン病APIとの組合せで投与され得る。そのようなAPIは、例えばドパミン前駆体、ドパミンアゴニスト、ドパミン分解および／またはドパミンアゴニストの阻害剤、ドパデカルボキシラーゼ阻害剤、ならびに他のAPI(Cacabelos, 2017)から選ばれ得る。一般式(A)または(A*)を有する化合物とともに投与され得る治療化合物には、レボドパ、カルビドパ、オピカポン、ラサジリンなどが含まれる。

10

【0075】

薬物動態(PK)用語「Tmax」、「Cmax」、「T1/2」、「AUC_{0-t}」、「AUC₀₋₂₄」、および「AUC_{0-inf}」は、当業者には公知の用語である。Tmaxは、観察される最大濃度の時間を指し、Cmaxは観察される最大濃度を指し、T1/2はCmaxが半分に低下するのにかかる時間を指し、AUC_{0-t}は血漿濃度対ゼロ時間から設定時間tまでの時間曲線下面積であり、AUC₀₋₂₄は血漿濃度対ゼロ時間から24時間までの時間曲線下面積であり、AUC_{0-inf}はゼロ時間から無限までの濃度-時間曲線下面積である。特定の実施形態では、一般式(B)および／または(B*)の化合物(すなわちanle138b)は、血漿で測定され、本明細書に開示するPKパラメーターはanle138bの測定値を指す。

20

【0076】

用語「バイオアベイラビリティ」または「BA」と略される用語は、体内に吸収されて医薬効果を有する薬物、すなわち一般式(A)または(A*)を有する化合物の量を指す。例えばバイオアベイラビリティは、摂食または絶食状態での対象または患者への投与に続く、全身循環における薬物の分画を指し得る。

30

【0077】

医薬製剤の分野では、一部の組成物の薬物動態(PK)的性能が胃腸管(GI)系での食物の有無により影響されることは十分に理解されている。「食事の影響試験」は、薬物のバイオアベイラビリティ(BA)への食事の影響を、摂食と絶食処置との間で観察するために典型的には実施される。したがって、食事の影響を呈する経口剤形の投与は、好ましくは「絶食」条件で、例えば食事の1時間前または2時間後に行われ得る。本明細書で使用する用語「食物に関わることなく」または「食事に関わることなく」は、ヒトの薬物への曝露が食物に実質的に影響されないこと、および薬剤、すなわち本発明の医薬組成物が、ヒト対象の摂食状態に無関係に投与され得ることを意味する。一部の実施形態では、式(B)、(B*)の化合物またはそれらの混合物の単回用量が健常対象に投与される場合、anle138bの絶食AUC(0-24)の摂食AUC(0-24)に対する比率は1.5未満、好ましくは1.4未満である。

40

【0078】

US FDAの食事の影響試験への要件、および絶食状態および「摂食状態」の定義は、<https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2001-D-0040-0003> (2020年7月22日)で見出され得、そ

50

の全体が本明細書に参照として組み込まれる。

【0079】

先行する実施形態について、本明細書に開示するそれぞれの実施形態は、開示する他の実施形態のそれぞれにも適用可能であることが企図される。例えば本明細書に記載する組成物実施形態に述べられた特徴は、使用実施形態において使用され得、逆も同様である。

【0080】

特定の好ましい実施形態に関して開示を記載した場合、他の実施形態は本明細書についての考察から当業者に明らかとなろう。本開示は、本開示の組成物の調製および使用の方法を詳細に記載する以下の実施例への参照により、さらに例示される。当業者には、物質および方法の両方について、多くの修正が本開示の範囲から逸脱することなく実施され得ることが明らかである。

10

【実施例】

【0081】

実施例1.1: anle138b 製剤化試験

anle138bは親油性化合物である。製剤開発のため、anle138bの溶解性を増大させるためのアプローチを評価するため、試験を実施した。

製剤をゼラチンカプセルとして調製し、バイオ関連溶解媒体0.1N HCl、模擬胃液(SGF)および絶食状態模擬腸液(FaSSIF)中のインビトロ溶解液ならびにインビボ(ラットでのPK)で、薬剤負荷についてテストした。

【0082】

20

初回の賦形剤スクリーニングでは、anle138bが溶解性を呈した3種の製剤を調製した。製剤の組成および0.1N HCl溶液からの溶解データを表1に示す。

【0083】

30

40

50

【表 1】

表1: anle138b試験製剤

ビヒクル#	製剤(各原料、%)	負荷(mg)	0h* %	2h* %	4h* %
1	PEG400 + Kolliphor(登録商標) RH40 + TPGS + エタノール(42:42:7:9)	25	94.7	92.5	84.1
1	PEG400 + Kolliphor(登録商標) RH40 + TPGS + エタノール(42:42:7:9)	50	91.0	43.8	12.3
2	Transcutol + Solutol HS + TPGS (20:60:20)	25	93.2	90.2	87.9
2	Transcutol + Solutol HS + TPGS (20:60:20)	50	91.0	76.6	41.4
3	PEG400 + Caprylol(登録商標) 90 + Kolliphor(登録商標) RH40 (35:20:45)	50	94.5	94.2	47.5

* 0.1N HCl溶解溶液中の製剤からのanle138b放出パーセント、h= 時間

Caprylol(登録商標) 90 = プロピレングリコールモノカプリレート(タイプII);

Kolliphor(登録商標) RH40 = PEG-40水素化ヒマシ油;

Solutol = ポリエチレングリコール(15)ヒドロキシステアレート;

TPGS = ビタミンE, D-α-トコフェリルポリエチレングリコールコハク酸;

Transcutol = ジエチレングリコールモノエチルエーテル

【0084】

ビヒクル1、2および3を、良好な溶解性を有するとして選択し、0.1N HCl媒体での溶解についてさらにテストした。溶解データは、ビヒクル1が25mg用量では緩慢な溶解を、50mg用量では迅速過ぎる溶解を呈したことを示している。ビヒクル2は、25mg用量で緩慢な溶解を、50mg用量で迅速過ぎる溶解を呈した。ビヒクル3は、50mg用量で良好な溶解プロファイルを呈し、模擬胃液（SGF）および絶食状態模擬腸液（FaSSIF）中でさらにテストした。両方の媒体において、試料は大型のフレークを呈し始め、これは経時的に増大し、60分後に観察された迅速な放出プロファイルの原因である可能性がある。

【0085】

表2Aおよび2Bは、ビヒクル3を伴う製剤の溶解速度を、SGF中およびFaSSIF中の3つの試料それぞれの平均として示す。

【0086】

10

20

30

40

50

【表 2 A】

表2A:anle138bビヒクル3製剤のSGF中の溶解

ビヒクル3中の50 mg/mL anle138b。SGF中の放出%					
時間(分)	容器1	容器2	容器3	平均	RSD%
5	29.293	43.893	66.454	46.547	40.222
15	59.634	59.182	70.950	63.255	10.541
30	84.425	79.404	84.882	82.904	3.666
45	72.357	93.465	41.047	68.956	38.247
60	72.765	86.934	58.712	72.804	19.382
90	47.701	50.821	49.848	49.457	3.228
120	51.712	49.143	39.873	46.909	13.276
無限	45.141	49.329	35.425	40.238	12.298

10

【0087】

【表 2 B】

表2B:anle138bビヒクル3製剤のFaSSIF中の溶解

ビヒクル3中の50 mg/mL anle138b。FaSSIF中の放出%					
時間(分)	容器1	容器2	容器3	平均	RSD%
5	94.030	114.596	108.047	105.557	9.954
15	106.864	111.794	101.109	106.589	5.017
30	107.077	112.012	95.475	104.855	8.096
45	73.405	91.249	56.471	73.708	23.594
60	51.508	87.395	47.848	62.250	35.105
90	66.738	76.173	41.934	61.615	28.703
120	40.946	44.224	31.375	38.848	17.185
無限	37.827	40.422	31.784	36.677	12.084

20

30

【0088】

両媒体での目視観察（SGFおよびFaSSIF）：試料は、微細な懸濁物から大型のフレーク／塊へと外見を変化させ始め、それらは溶解開始から45～60分後に経時的に増大した。これは、この時点の後にみられた%表記での低下と一致している。

【0089】

第2のアプローチでは、APIをナノ粉碎することによる溶解性の増大をテストした。ビヒクルを、1w/v %のHPMC Pharmacoat 603（信越化学工業）および0.25w/v %のラウリル硫酸ナトリウム（SLS）を純水に溶解することで調製し、anle138bを添加し、懸濁液に直径0.6mmのイットリウムジルコニウムビーズを使用するRetsch Mill MM200を用いた粉碎の3連続サイクル（各99分）を実施し、その後、結果として得られた懸濁液を回収し、用量投与まで一定の磁気攪拌下に維持した。ナノ粉碎した試料の平均粒径分布（PSD）は以下の通りである：D（10） 0.07 μm、D（50） 0.156 μm、およびD（90） 1.57 μm。図1は、ナノ粉碎した製剤の2つのバッチの粒径分布グラフを示す。

40

【0090】

表3Aおよび3Bは、ナノ粉碎した製剤の溶解速度を、SGF中およびFaSSIF中の3つの試料それぞれの平均として示す。

【0091】

50

【表 3 A】

表3A:anle138bナノ粉砕製剤のSGF中の溶解

50 mg/mL anle138bナノ粉砕製剤のSGF中の放出					
時間(分)	容器1	容器2	容器3	平均	RSD%
5	1.195	1.950	1.928	1.931	0.916
15	1.1663	1.581	1.650	1.631	2.702
30	1.226	1.288	1.284	1.631	2.702
45	1.105	0.925	0.955	0.955	9.692
60	0.907	0.319	0.928	0.718	48.148
90	0.705	0.514	0.610	0.610	15.664
120	0.637	0.599	0.516	0.584	10.596
無限	0.884	0.469	0.431	0.595	42.257

10

【0092】

【表 3 B】

表3B:anle138bナノ粉砕製剤のFaSSIF中の溶解

ビヒクル3中の50 mg/mL anle138b。FaSSIF中の放出%					
時間(分)	容器1	容器2	容器3	平均	RSD%
5	8.656	8.607	8.843	8.702	1.433
15	8.826	8.848	8.665	8.779	1.138
30	8.972	9.240	9.031	9.081	1.550
45	9.027	8.980	8.911	8.973	0.653
60	9.040	8.818	9.000	8.953	1.321
90	9.593	9.371	9.388	9.451	1.308
120	9.201	9.334	9.370	9.302	0.957
無限	9.287	9.242	9.399	9.310	0.868

20

30

【0093】

ナノ粉砕した製剤は、緩慢かつ安定した放出プロファイルを呈し、2時間後に放出するのはAPIの10%未満である。これは、許容できない放出プロファイルとみなされた。薬剤の外観は、溶解実施を通じて微細な懸濁物である。

第3のアプローチでは、anle138bは単独の可溶化剤、脂肪酸の1つのモノエステルおよび／またはジエステル、脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドならびに遊離PEGの混合物である、商品名Gelucire（登録商標）44/14としても公知のラウロイルポリオキシシルー32グリセリドに製剤化した。

【0094】

表4Aおよび4Bは、カプセル中のanle138bラウロイルポリオキシシルー32グリセリド製剤の溶解速度を、SGF中およびFaSSIF中の3つの試料それぞれの平均として示す。

40

【0095】

50

【表 4 A】

表4A:anle138bラウロイルポリオキシシル-32グリセリドのSGF中の溶解

SGF中の50 mg/mL anle138bラウロイルポリオキシシル-32グリセリド					
時間(分)	容器1	容器2	容器3	平均	RSD%
5	6.335	6.987	11.501	8.274	34.001
15	35.601	54.012	46.824	45.479	20.401
30	71.137	93.224	72.555	78.972	15.655
45	91.814	109.075	71.892	90.927	20.464
60	98.409	111.684	81.575	97.223	15.521
90	99.598	108.475	85.179	97.751	12.028
120	93.646	99.305	80.709	92.422	12.065
無限	88.403	99.305	79.128	88.945	11.355

10

【0096】

【表 4 B】

表4B:anle138bラウロイルポリオキシシル-32グリセリドのFaSSIF中の溶解

FaSSIF中の50 mg/mL anle138bラウロイルポリオキシシル-32グリセリド					
時間(分)	容器1	容器2	容器3	平均	RSD%
5	8.853	8.059	9.341	8.751	7.392
15	58.037	63.880	60.453	60.790	4.830
30	96.011	104.515	102.318	100.948	4.373
45	107.572	113.679	113.458	111.570	3.105
60	111.606	113.454	113.458	112.872	0.973
90	112.110	113.409	113.194	112.904	0.617
120	111.288	112.338	111.845	111.823	0.470
無限	112.159	110.403	111.572	111.378	0.803

20

30

【0097】

表 4 A および 4 B は、カプセルが溶解実行の約 15 ～ 30 分後に溶解し、生体関連模擬流体（模擬胃液（SGF）および模擬絶食状態腸液（FaSSIF））中の安定した放出プロファイルをもたらし、臨床使用に好適であるとみなされたことを示す。

【0098】

ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド（「Gelucire（登録商標）44／14」）を含む製剤を、さらなる臨床前および臨床開発のために選択した。試験では結果として、賦形剤としてのラウロイルポリオキシシル-32グリセリド（Gelucire（登録商標）44／14）を含む、00サイズのカプセルシェル中のカプセル製剤中の半固体からなる製剤（2種の用量含量、カプセル当たりそれぞれ10mgおよび30mgのanle138b、およびプラセボ1種）が特定された。

40

【0099】

実施例 1.2 ラットでの製剤試験

ラットの試験を、雄性Sprague Dawleyラット（n=3／群）でのanle138bの異なる製剤の単回経口投与に続くanle138bの薬物動態を評価するため、以下、表5の通りに行った。

【0100】

50

【表 5】

表5:ラット試験で使用されたanle138b製剤

製剤	Anle138 (10 mg/kg; 2 mL/kg)	組成
A		PEG400 (35%) (Sigma) Capryol(登録商標) 90 (20%) (Gattefosse) Kolliphor(登録商標) RH40 (45%) (Sigma)
B	ナノ粉碎	HPMC Pharmacoat 603 (1% w/v) (信越化学工業)中懸濁液
C		PEG400 (Sigma)
D		ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド(Gattefosse)

10

Capryol(登録商標) 90 = プロピレングリコールモノカプリレート(タイプII);

Kolliphor(登録商標) RH40 = PEG-40水素化ヒマシ油

【0101】

20

製剤Aの調製：ビヒクルを、Kolliphor（登録商標）RH40（Sigma Aldrich、最終体積の45%）、PEG400（Sigma Aldrich、最終体積の35%）およびCaprylol90（Gattefosse、最終体積の20%）を秤量することにより調製した。混合液を攪拌し、およそ50℃に約15分間、透明な液体が得られるまで加温した（サーモスタットで制御したバスを使用）。anle138bを、50℃での継続攪拌下に維持したビヒクルに添加した。混合液をさらに15分間攪拌し、目視で透明な溶液が得られるまで10分間ソニケーションした。

【0102】

投与製剤Bの調製：ビヒクルを、1w/v %のHPMC Pharmacoat 603（信越化学工業）および0.25w/v %のラウリル硫酸ナトリウム（SLS）を純水に溶解することで調製し、anle138bを添加し、懸濁液に0.6mm直径のイットリウムジルコニウムビーズを使用するRetsch Mill MM200を用いた粉碎の3連続サイクル（各99分）を実施し、その後、結果として得られた懸濁液を回収し、用量投与まで一定の磁気攪拌下に維持した。ナノ粉碎した試料の平均粒径分布（PSD）は以下の通りである：D（10） 0.07 μm、D（50） 0.156 μm、およびD（90） 1.57 μm。

30

【0103】

投与製剤Cの調製：anle138bを、テスト物質の完全な溶解が得られるまで一定の磁気攪拌下、PEG400（Sigma Aldrich）に添加した。

【0104】

投与製剤Dの調製：ビヒクル（Gattefosse；ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド）を、その融点を少なくとも20℃上回るまで加温し、一定の磁気攪拌下、anle138bを添加した。サーモスタットで制御した水浴中、40℃で製剤を維持し、処置室のシリンジおよびカニューレをやはり事前に集め、投与に先立って加温した。

40

【0105】

anle138bを、1日先に調製した調合物Cを除き、投与日に製剤化した。

【0106】

Charles River Italiaから調達した雄性Sprague Dawley（SD）ラット（n=3／製剤）を、馴化のために5日間飼育した。摂食レジメンは自由とし、投与日のみ投与の4時間後に食物を供給し、夕方分を予め除去した。動物に

50

、上の通りに製剤化した *anle138b* ($10\text{mg}/\text{kg}$) を経口投与した。個々の連続的な血漿プロファイルは、投与の後 24 時間の期間にわたり、各動物から得た。

【0107】

実際の体重は、用量投与の日に記録した。投与量は、用量投与の時点での動物の体重を考慮に入れて調整した。

【0108】

投与製剤を、胃管栄養を介して経口投与し ($2\text{mL}/\text{kg}$)、投与後に残存した製剤はいずれも廃棄した。

【0109】

経口投与の後、詳細化した時点に各ラットの尾静脈から血液試料を採取した：投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8 および 24 時間後

10

【0110】

おおよそ $150\mu\text{L}$ の血液を抗凝固剤 (K3 EDTA) を含有するチューブに採取し、砕いたウェットアイス上に配置し、次いで実行可能になり次第、またいずれの場合にも 1 時間以内に遠心分離 (2000g 、 $+4^\circ\text{C}$ で 10 分間) した。結果として得られた血漿は、赤血球ペレットから分離し、次いで一意的に標識した透明なポリプロピレンチューブへと移し、固体二酸化炭素または冷凍庫で名目 -20°C で即時凍結させた。

【0111】

PK プロファイリングは、*Phoenix* (商標) *WinNonlin* を使用したノンコンパートメント分析により実施した。全ての計算に名目サンプリング時間を利用した。実施可能な場合には、*anle138b* への全身曝露は、投与開始から最後の定量可能時点 (AUC_{0-t} 、 $t=8\text{h}$) までの血漿濃度時間曲線下面積 (AUC) を、線形対数台形法を使用して計算することで決定した。観察された最高のピーク血漿中濃度 (C_{max}) およびそれが観察された時間 (T_{max}) は、観察されたデータの検査により決定した。

20

【0112】

anle138b の投与製剤間の相対バイオアベイラビリティ (遊離%) は、全身曝露 (AUC_{0-t}) を比較することで計算し、少なくとも有効数字 2 桁まで四捨五入して報告する。親化合物 *anle138b* について、全ての用量レベル、血漿中濃度および薬物動態パラメーターを示す。

30

【0113】

結果：雄性ラットへの *anle138b* $10\text{mg}/\text{kg}$ の単回経口投与に続き、*anle138b* は投与後 8 時間まで、全動物の血漿中で定量可能であった。 T_{max} は投与後 2 ~ 8 時間の間に生じた。*anle138b* への全身曝露における顕著な差異は、 C_{max} および AUC_{0-t} の平均として、評価した 4 種の製剤間で観察された。PK 値 (平均および範囲) は表 6 に示す。

【0114】

40

【表 6】

表6:ラット製剤試験からのPKデータ

製剤	AUC0-t (ng*h/mL) 平均/範囲	Cmax (ng/mL) 平均/範囲	Tmax (h) 平均/範囲
A	3440	673	4.00
	2820-3810	567-751	2.00-4.00
B	861	244	2.00
	791-947	224-279	2.00-2.00
C	1700	417	6.00
	476-2770	221-647	4.00-8.00
D	4800	1050	4.00
	3850-5390	902-1160	4.00-4.00

AUC0-t = 投与開始(0)から8時間であった最後の定量可能時点(t)までの血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)。

【0115】

anle138bへの全身曝露における差異は、CmaxおよびAUC0-8hの平均として、4種の製剤間で観察された。製剤AおよびDはAUCおよびCmaxについて最高の成績であり、製剤Dの投与ではanle138の平均AUC0-8hが、製剤B、CおよびAそれぞれの投与後に得られた値よりおよそ5.6、3および1.4倍高い結果であった。

【0116】

製剤Aを参照点として使用すると、製剤化されたanle138bのB対A（参照）としての相対バイオアベイラビリティ（Frel%）はおよそ25%であり、C対A（参照）はおよそ49%、およびD対A（参照）はおよそ140%であった。ラットのPKデータは、単回投与の後、製剤AおよびDが、ナノ粉碎されたanle138bの懸濁物またはPEG400中のanle138bより優れたAUCおよび高いCmaxを呈したことを示している。製剤D（Gelucire44/14）は、全体としてより良好なAUCおよびTmaxを呈し、さらなる開発および試験のために選択された。

【0117】

図2A～2Dは、各群の動物3匹それぞれのPK Cmaxプロファイルを示すグラフである。図2Aは製剤AについてのPK結果を表し、図2Bは製剤BについてのPK結果を表し、図2Cは製剤CについてのPK結果を表し、図2Dは製剤DについてのPK結果を表す。

【0118】

実施例1.3 第1相薬剤（DP）

表7はanle138bの第1相DPの原料を示す。

【0119】

10

20

30

40

50

【表 7】

表7: 10 mgおよび30 mg薬剤の原料

原料		10 mg	30 mg
Anle138b	API	10.0 mg	30.0 mg
ラウロイルポリオキシル-32 グリセリド	欧州薬局方	250.0 mg	750.0 mg
合計		260.0 mg	780.0 mg
ハードゼラチンカプセル、00 サイズ	欧州薬局方	1個	1個
ゼラチン	欧州薬局方	q.s.	q.s.
精製水*	欧州薬局方	N/A	N/A

*水分はカプセルバンディング乾燥中に蒸発

【0120】

D Pは、不正開封防止式キャップで閉じられた白色の高密度ポリエチレン（H D P E）
ボトルに充填した。

【0121】

ラウロイルポリオキシルー32グリセリド中の溶解性評価：溶解状態のラウロイルポリ
オキシルー32グリセリド中A P Iの可視の溶解性は55℃で評価した。異なる濃度（飽
和まで）での6種の溶液を調製し、次いで室温まで冷却した。ラウロイルポリオキシルー
32グリセリド50mg（A P I）／gの濃度を参照開始とみなした。

【0122】

カプセルの調製およびストレス安定性試験：2種のA P I用量（10mgおよび30m
g）を選択し、対応するA P Iの溶液を溶解したラウロイルポリオキシルー32グリセリ
ド中に調製し、カプセルに充填した。これらのカプセルの原型をバンディングし、40℃
／75％RHおよび50℃／周囲RH条件で保管し、15日後および30日後にアッセイ
および不純物についてテストし、不適合性の有無を調べた（RH：相対湿度）。

【0123】

テクニカルバッチ製造での規模拡大：カプセル製剤中の半固体の製造（2種の用量含量
）を、臨床用製造の代表的なバッチサイズ（1000～3000単位）まで規模拡大した
。プラセボのバッチも調製した。

【0124】

溶液の調製：ラウロイルポリオキシルー32グリセリドを55℃で融解することにより
、ビヒクルを調製した。次いでA P Iを添加し、完全な可溶化まで混合した。

【0125】

カプセルの調製：溶液（プラセボのための純粋な溶解ビヒクル）をH I B A R－P 0 4
5 0機械により適切な充填重量でカプセルに充填し、次いでカプセルをB O N A P A C E
－B D 3 0 0 0バンディングマシーンを使用して、適切な水中のゼラチン液を用いてバン
ディングした。バンディング後、可視的に損傷したおよび／または不適格に密封されたカ
プセルを廃棄した。

【0126】

カプセルを少なくとも24時間乾燥させ、次いで真空下（T＝55℃およびP<100
mbar、H e r a e u s V T 6 1 3 0 M）、シェルおよびバンディングの一体性につ
いて、ならびに漏出の可能性について点検した。物質の漏出を示すカプセルは廃棄した。

【 0 1 2 7 】

テクニカルバッチに対する形式的安定性試験：典型的な一次包装（すなわち乾燥剤付きのHDP Eボトルパック）に包装された2種の活性バッチおよび1種のプラセボバッチの安定性試験を、下の表8に示すスケジュール内の詳細の通りに遂行した。

【 0 1 2 8 】

【表8】

表8:DPの安定性試験

保管条件	時間(月)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
5 °C	T*	-	-	(T)	-	(T)	-	(T)	
25 °C/60 %RH		T	T	T	(T)	(T)	(T)	(T)	T
30 °C/65 %RH		(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	-	(T)	
40 °C/75 %RH		T	T	T	-	-	-	-	

凡例: T = 外観および薬剤関連不純物(単一HPLC法により)、溶解およびカールフィッシャー滴定により水分含量について試験した。

(T) = 任意選択での試験(すなわち、保管のみ)。T* = 初期値についてはQC放出試験結果を使用することを想定する(すなわち、安定性試験はQC放出試験の30日以内に定められる)。

【 0 1 2 9 】

a n l e 1 3 8 b のカプセル（DPテストおよびプラセボ）を、長期条件（25 °C／60 %RH）下で36カ月、および加速化条件（40 °C／75 %RH）下で6カ月の期間、ICH適合の安定性試験において試験した。薬剤安定性は、含有物一体性、不純物、外観、水分含有量、溶解を含む標準的なアッセイを使用してテストする。

【 0 1 3 0 】

本明細書に記載する a n l e 1 3 8 b DP は、25 °C／60 %RH で少なくとも18カ月間、好ましくは少なくとも24カ月間、より好ましくは少なくとも36カ月間、安定である。

【 0 1 3 1 】

続く臨床試験のため、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセルを使用する薬剤を、上に記載した通りにHPMCカプセルをゼラチンカプセルに替えて製造した。

【 0 1 3 2 】

実施例2：ヒト試験

実施例2.1 第1相：a n l e 1 3 8 b の安全性、忍容性および薬物動態：ファーストインヒューマン（FIH）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照第1相試験。

【 0 1 3 3 】

a n l e 1 3 8 b を、健常対象において単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照単回投与漸増（SAD）および反復投与漸増（MAD）試験で試験した。適格な参加者を

プラセボまたは *anle138b* に、ランダムにそれぞれ割り付けた（センチネル対象は 1 : 1、主要グループは 1 : 5）（用量は 1 日 50 mg ~ 300 mg の範囲）。加えて健康対象における *anle138b* の薬物動態（PK）への食事の影響を、1 日 150 mg の用量で調査した（FES、食事の影響試験）。参加者は、処置の順番（摂食→絶食）または（絶食→摂食）にランダム化された。試験の SAD、MAD および FES 群への処置は、賦形剤（すなわちラウロイルポリオキシル-32 グリセリド）を伴う 10 mg または 30 mg の *anle138b* または賦形剤のみのいずれかを含有するハードゼラチンカプセルで経口投与された。主要評価項目は安全性および忍容性であり、副次的評価項目は薬物動態であった。全てのランダム化された個人からのデータを評価した [Clinicaltrials.gov-identifier: NCT04208152, EudraCT-number: 2019-004218-33]。

10

【0134】

所見：196 名の健康ボランティアをスクリーニングし、68 名の参加者を登録した。これらのうち、全員がプロトコルに従って試験を完了した。この健康ボランティア試験での有害事象は大半が軽いものであり、全て完全に回復または解消した。いずれの器官別大分類においても異常な傾向はみられなかった。試験薬物は全ての用量レベルで安全であり、十分に忍容され、ヒトにおいて、最近確立された α -シヌクレイン病げっ歯類モデルである MI2 マウスで完全な治療有効性に求められるよりも有意に高い血漿レベルを達成した (Wegrzynowicz, 2019; Levin 2022)。

【0135】

20

方法

試験デザイン：単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回投与漸増（SAD）および反復投与漸増（MAD）、健康対象における 1 日 300 mg までの用量での *anle138b* の試験。健康対象における *anle138b* の PK への食事の影響（FES）を、150 mg の用量を使用して調査した。参加者は Quotient Sciences（「CRO」、Nottingham, UK）ボランティアデータベースから募集した。倫理審査委員会および医薬品医療製品規制庁（UK）からの承認を得た。本試験は、プロトコルおよび以下の法令に従って実施した：統合補遺 E6 を含む最新版の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）調和国際会議、補正 No. 1928、2984 および 941 を含むヒトの使用のための医薬品（臨床試験）規則。加えて試験は、世界医師会ヘルシンキ宣言およびその補正に概説されている倫理原則に従って実施された。試験データはモニターした。独立した試験モニターが指名され、試験が現行の GCP、規制要件、プロトコルに従って実施されたこと、およびデータが真正、正確かつ完全であることを検証した。

30

【0136】

参加者は年齢 18 ~ 55 の健康ボランティアであり、試験の性格および参加に伴ういずれのリスクも理解することが可能であった。参加者は、協力する用意があり、プロトコルの規制および要件に応じ、書面の説明同意文書を与える能力と意志があることが必要であった。試験には、健康な男性ボランティアおよび妊娠の可能性のない女性の健康ボランティアを含んだ。適格な参加者は、スクリーニングで $18.5 \sim 30.0 \text{ kg/m}^2$ のボディマスインデックス（BMI）を有している必要があった。食事の影響試験に参加するには、参加者はベーコンを含む米国食品医薬品局（FDA）の承認した高脂肪朝食の 90 % を食べることができなければならなかった。

40

【0137】

ランダム化およびマスキング：試験の SAD および MAD パートにおいて、投与コホートごとに 8 名の参加者を登録した。参加者を、プラセボ（N = 2）または *anle138b*（N = 6）にランダムに割り付けた。センチネル対象を 1 : 1 に、主要グループを 1 : 5 に、それぞれプラセボまたは *anle138b* にランダム化した。コンピューターの生成したランダム化スケジュールが使用された。全ての参加者および参加者と直接に接する試験スタッフは、処置の割り付けについて盲検化した。医薬品キットは連続方式で番号付

50

けした。

【0138】

FESでは、参加者（N＝12）は、このコホートがプラセボを含まなかったため、処置に対して非盲検化したが、ツーウェイのクロスオーバーデザインでは一連の処置に1：1の割合でランダム化した。したがって、6名のボランティアは、初めに摂食し次いで絶食した食事状態で、残り6名のボランティアは、初めに絶食状態、次いで摂食状態の処置順にランダム化した。

【0139】

安全な開始用量および曝露限度の正当化：この試験は、ファーストインヒューマン試験における用量知見について、EMA（欧州医薬品庁）（EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1；2017年7月20日）およびFDA（食品医薬品局）（業界への指針：成人健常ボランティアにおける治療薬についての初期臨床試験における最大安全開始用量の評価。米国保健福祉省食品医薬品局医薬品評価研究センター（CDER）2005年7月）の勧告に従った。安全な開始用量は、動物での毒性試験に基づいて設定された。28日間のラットでの毒性試験では、無毒性量（NOAEL）は、50mg/kg/日と決定された（ヒト等用量8.1mg/kg）。今回試験の用量範囲は、50mgで開始することとデザインした。投与間での拡大は、生じる結果に依存して柔軟とするが、2倍の増加を超えないことが計画された。

【0140】

手順：試験医薬はイタリアのAptuit社により製造された。カプセル内のanle138bを、前述の実施例1.3に記載された通りに調製した。

【0141】

対象は、試験への登録について投与の28日前までにスクリーニングし、投与前日（-1日）の朝に臨床施設に入所し、投与の48h後まで施設にとどまった。安全および健康をモニターするため、試験後のフォローアップ来所が最終投与から5～7日後に行われた。ボランティアのスクリーニングは、完全な身体検査、病歴の聴取および医療報告書のレビュー、ボディマスインデックス（BMI）を算出するための体重および身長チェック、安全な血液（血液学、臨床化学およびウイルス学、血清妊娠テスト）などの安全手順、12誘導心電図、バイタルサイン（血圧、心拍、および口腔内体温）、呼気一酸化炭素テスト、乱用薬物についての薬物スクリーニング、呼気アルコールテストおよび尿検査を含んだ。

【0142】

SADでは、対象は、投与の少なくとも8時間前からあらゆる食物および飲料（水を除く）を絶った後、anle138bまたはプラセボの単回投与を受けた。4つのSADコホートにおける投与量は、コホートA、B、CおよびDそれぞれ1日1回、50mg、100mg、200mgおよび300mgの遊離anle138b等量であった。MADパートでは、対象は、投与の少なくとも8時間前からあらゆる食物および飲料（水を除く）を絶った後、anle138bまたはプラセボを1日1回（QD）、7日間受けた。3つのMADコホートにおける投与量は、コホートAM、BMおよびCMそれぞれ、100mg、200mgおよび300mgの遊離anle138b等量であった。カプセルが飲み込まれたことを確実にするため、投与後の口および手のチェックを行った。試験内決定は、主任調査官、出資者の医療モニターおよびPK専門家を含む安全性諮問委員会（SAC）によりなされた。用量の増加を進めるためには、少なくとも4対象が活性IMPを受けたことを確実にするため、投与後48時間までのプロトコルに従った安全性およびPK審査を完了したコホート当たり少なくとも6対象からのデータが入手可能である必要があった。次のより高い用量レベルへと進める決定は、安全性、忍容性および入手可能な投与後48時間までのPKデータに基づいた。以下のデータを分析した：有害事象、バイタルサイン、安全性研究室、ECG、身体検査、anle138bの血漿濃度、暫定PKパラメーター予測値（Tmax、Cmax、AUC0-24、AUC0-tau、AUC0-lastおよび、適用可能な場合T1/2）。SACへのデータは、暫定用量決定および用量

増加についてのCROの標準作業手順書（SOP）に従って提供した。

【0143】

食事の影響試験（FES）では、anle138bのPKへの食事の影響を、SADコホートおよびMADコホートにおいて安全かつ良好に忍容されたと以前にみなされた用量レベルである単回用量150mgのanle138bを使用して探索した。この用量を、i）標準的なFDA承認高脂肪朝食の後、またはii）絶食、すなわち投与の少なくとも8時間前からあらゆる食物および飲料（水を除く）を絶った状態のいずれかで投与した。全体で、12対象の1コホートを、2種類の処置順（摂食→絶食）または（絶食→摂食）に1：1の比率でランダム化した。各投与の間、anle138bの少なくとも5半減期が最小ウォッシュアウトであることが確認された。

10

【0144】

アウトカム尺度：主要目標は、絶食状態での健常対象に対するanle138bの単回（SAD）および反復（MAD）投与漸増の安全性および忍容性を評価すること、ならびに絶食および摂食の両方の状態でのanle138bの単回投与の安全性および忍容性を評価すること（FES）であった。この目的のため、有害事象（AE）、臨床研究室テスト、バイタルサイン、心電図（ECG）、Fridericia式を使用して心拍について補正したQT間隔（QTcF）、および身体検査の所見が記録された。参加者は、全ての潜在的なAEについて即座にその場のスタッフに報告し、試験薬物の各投与前に医師の評価を受けるよう指示された。加えて、対象があらゆる新たな症状またはAEを報告した場合には、関連する身体系の身体検査が実施された。AEは、プロトコルに記載された標準的な基準に従って定義された。PKパラメーターの詳細は下の表9～10に示す。ベースラインからの変化を含む、これらの評価におけるあらゆる臨床上有意な異常は、AEとして報告される必要があった。

20

【0145】

副次的なアウトカムの尺度は、絶食状態での単回（SAD）および反復（MAD）投与漸増のanle138bの経口PK、ならびに食事とのanle138bの共投与のPKへの影響であった。この目的のため、1日目（およびMADについては7日目）の投与前ならびに投与0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16および20h後、2～6日目の投与前のみ（MAD）ならびに最終投与の24、30、36および48h後にPK血液試料を採取した。血漿中anle138bの分析はAptuitで行った。定量可能データの最終時点は以下のような用量の増加を伴って増加したことを示した：SAD：用量50mg（8～24hの範囲の対象）～用量300mg（36～48hの範囲の対象）。MAD：用量100mg（8～36hの範囲の対象）～用量300mg（20～48hの範囲の対象）。FESにおいては、対象は24～48hの範囲であった。

30

【0146】

データの管理はCROにより、検証された電子症例報告書（eCRF）データベースシステムを使用して実施され、データの一貫性および妥当性確認に供された。データクエリは試験のeCRFデータベース内でデータ管理スタッフにより行われ、臨床スタッフの支援を得て解決された。

【0147】

AEおよび医薬品は、国際医薬用語集（MedDRA）（v22.1）を使用してコード化された。独立したコードのレビューをデータサイエンス部門内で実施した。臨床化学および血液学データ（および他の安全性研究室データ）は中央研究室（The Doctors Laboratory）により回収され、電子的にCROへ移送された。全ての人口動態学的詳細およびサンプリング日は研究データベース上の対応するデータと相互参照した。データは外部主体（Wirral Clinical Consultancy Ltd、Heswall、UK）によりモニターされた。モニターには、施設への初回訪問、中間のモニター訪問および終回訪問の実施が含まれた。データベースは、全てのクエリが解決された後に閉じられた。

40

【0148】

50

統計分析：試験は調査目的のものであり、形式的なサンプルサイズの計算は行わなかった。類似のデザインの以前の試験からの経験に基づき、コホートにつき8対象をパート1（SAD）およびパート2（MAD）に、パート3（FES）には合計12対象を登録した。安全性およびPKデータのための集団および分析セットは、報告および分析計画において定義された基準を使用して、データベースロックの後に決定した。SADおよびMADのための安全性集団および安全性分析セットは、データベースロックの後であるが試験の非盲検化の前に定義した。ベースラインからの変化を含む全ての安全性データ（AE、バイタルサイン、ECGおよび安全性研究室評価）についての統計分析ならびに要約表、図面およびリストの作成は、この試験で求められる通り、統計パッケージSAS（v9.4）を使用して実施した。変化の係数（CV%）、幾何平均、幾何CV%および幾何n（すなわち、自然対数変換に含まれる観察下の対象の数）を含むPK関連データについては、追加の統計が提供された。SADおよびMADにおいて、用量の比例性が評価された。用量の比例性を評価するために、対数変換されたPKパラメーター、SAD（1日目）についてのAUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、およびC_{max}、ならびにMAD（1日目および7日目）についてのAUC_{0-tau}およびC_{max}に対して、以下のパワーモデルを使用して形式的統計分析が実施された。

$$\log_e(\text{AUCまたはC}_{\text{max}}) = \mu + \beta x \quad \log_e(\text{用量})$$

【0149】

PKパラメーター（y）と用量との間の関係は、以下のように定義する：

$$y = \alpha * \text{用量}^\beta \quad (\text{式中、} y \text{ は AUC または } C_{\text{max}} \text{ である})。$$

用量の比例性は、用量依存性パラメーターについて $\beta = 1$ であることを求める。これは、対数変換の後、直線関係となる：

$$\log(y) = \mu + \beta * \log(\text{用量})$$

【0150】

ここで、 $\mu = \log(\alpha)$ は切片であり、 β は線形モデルからの傾きである。このモデルを使用して、 β （用量比例性の尺度）を推定し、 β について90%信頼区間（CI）を得ることが可能である（Gough、1995；Smith、2000）。 β の推定値およびその90%CI（ β I、 β u）は、非比例性の度合を定量化するために使用された。MADにおいて、PKパラメーターであるAUC_{0-tau}およびC_{max}に対して、形式的統計分析を実施して用量蓄積を評価した。Log変換したAUC_{0-tau}およびC_{max}を、処置（用量レベル）、日（1日目または7日目）および日による処置との相互作用を固定効果として、対象をランダム効果として、混合効果モデルに供した。各目的の比較についての差および関連する90%CIを含むモデルから得られた調整平均を、ログスケールで逆変換し、調整幾何平均、調整幾何平均比（GMR）および比の90%CIを得た。GMRおよび90%CIが、各処置について、および全体について、すなわち7日目／1日目について与えられた。FESでは、PKパラメーターであるC_{max}、AUC_{0-last}およびAUC₀₋₂₄に対して形式的統計分析を実施し、anle138bに対する食事の影響を評価した。PKパラメーターは自然対数変換を行い、期間と順番とを固定効果として、および順番の中で階層化した対象をランダム効果として、処置の条件（すなわち、食事の状態）を用いた混合効果モデルを使用して分析した。調整されたGMRおよび調製されたGMRについての90%CIが、摂食と絶食状態との間の比較のために与えられ、比は摂食／絶食として定義される。

【0151】

結果 適格性について評価された個人196名のうち、89名がスクリーニング不合格、39名は補欠対象とされ、68名が試験に含まれた。含まれた参加者のうち、32対象（8名の4投与グループ）がSADパートに、24対象（8名の3投与グループ）がMADパートに、12対象がFESに含められた。SADパートでは、8名の参加者がプラセボを受けた。MADパートでは、6名の参加者がプラセボを受けた。全ての参加者がプロトコルに従って計画された通りに試験を完了した。脱落者や早期の中断はなかった。ベースラインでの試験集団の人口動態的特徴は、全てのコホートおよび群について類似してい

た。SADパートの32名の参加者のうち、3名(9%)が女性であり、MADパートおよびFESを含む全ての他の参加者は男性であった。調査医薬品の100%が全ての群において予定された通りに服用された。

【0152】

この試験の主要リードアウトは安全性および忍容性であった。試験のいずれのパートでも、試験医薬品の取り下げにつながるような重篤な有害事象(SAE)およびAEはなかった。処置上緊急のAEは処置グループおよびプラセボグループの両方で同等の数報告された。AE報告に関して、用量依存はなかった。全てのAEは完全に回復した。要約すると、anle138bの毎日の経口投与は、対象当たり1日の最大用量300mgまでを連続7日まで投与した場合、安全で良好に忍容されることが示された。副次的リードアウトはPKであった。

10

【0153】

anle138b-P1-01試験パート1(SAD)

表9は、anle138b DPの単回用量経口投与に続く、健常ボランティアでのanle138bの主要な薬物動態パラメーターの幾何平均(CV%)を示す。Tmaxについては、中央値(範囲)が示される。略語：Tmax：最大ピークまでの時間；Cmax：最大濃度；AUC：曲線下面積(=曝露)；T_{1/2}：血漿半減期；h：時間；ng：ナノグラム；mL：ミリリットル；NA：該当なし。最大濃度は、投与後0.5~2時間の間に達成された(Tmax中央値は投与後1~1.5時間)。

20

【0154】

【表9】

表9: 絶食した健常ボランティアでのanle138b DP単回経口投与に続くanle138b主要薬物動態パラメーターの幾何平均(CV%)

処置	T _{max} * (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL)	AUC _(0-last) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
コホートA 50 mg	1.00 (0.50-2.00)	54.3 (58.5)	113 (66.0)	109 (68.4)	3.942 (201.3)
コホートB 100 mg	1.50 (0.50-2.00)	156 (30.5)	366 (23.4)	372 (26.6)	10.799 (57.6)
コホートC 200 mg	1.50 (1.00-2.00)	458 (56.3)	1090 (55.8)	1130 (57.2)	12.761 (30.9)
コホートD 300 mg	1.50 (1.50-2.00)	704 (49.5)	1650 (48.6)	1720 (47.1)	16.221 (32.3)

30

*中央値(範囲)

【0155】

全体としてPKデータは、薬物が経口投与に続いて迅速な吸収と二相での消失を伴って全身に行き届いていたことを示した。実際の末端消失半減期は約12hであった。潜在的な治療的曝露(非臨床インビボモデルに基づく)はanle138bの単回100mg投与の後、既に達成された。増加した用量の200または300mgでは、治療的曝露が対応して増大し、何らの関連する安全性の懸念はなかった。

40

【0156】

DPの経口投与に続いて、全ての対象においてanle138bの血漿濃度は投与後0.5時間で定量可能となり、低用量群では投与後24時間まで、高用量群では投与後48時間まで定量可能であり続けた。anle138bの単回用量血漿濃度(図3、対数プロット)。

50

【0157】

C_{max} 値は、50～200mg 用量範囲を超えて比例以上に増大し、200～300mg では比例して増大した。50mg から100mg への2倍の用量増加の結果、C_{max} はおよそ2.9倍増加し、AUC は3.3倍増加した。100mg から200mg へのさらなる2倍の用量増加の結果、C_{max} はおよそ2.9倍増加し、AUC は3.0倍増加した。200mg から300mg への1.5倍の用量増加の結果、C_{max} はおよそ1.5倍増加し、AUC は1.5倍増加した。

【0158】

a n l e 1 3 8 b の消失半減期は可変であった。T_{1/2} は50mg コホートで3.9時間、ならびに100mg および200mg コホートでそれぞれ10.8h および12.8h であった。T_{1/2} は300mg 群で16.2h に増加した。T_{1/2} の可変性は、対象間の最終定量可能濃度の時間の差が、特に50mg コホートでは真の末端消失相の不正確な特徴付けにつながっていることに起因すると疑われる。用量の変化も、CYP1A2 など薬物の代謝経路の自己阻害が原因であり得る。

10

【0159】

a n l e 1 3 8 b - P 1 - 0 1 試験パート2 (MAD)

カプセル形態の a n l e 1 3 8 b の経口投与に続いて、全ての対象において a n l e 1 3 8 b の血漿濃度は投与後0.5時間で定量可能となり、全ての用量群で投与後24時間まで定量可能であり続けた。これは1日目および7日目の両方にみられた（それぞれ図4A および4B）。

20

【0160】

T_{max} は反復投与により相対的に影響を受けなかった模様であった。最大濃度は、投与後1.0～2.0時間の間に達成された（T_{max} 中央値は投与後1～1.5時間）。1日目に、C_{max} 値は100～300mg の用量範囲にわたり、比例を超えて増加した。100mg から200mg への2倍の用量増加の結果、C_{max} は3.3倍増加し、AUC は3.5倍増加した。用量を200mg から300mg へと1.5倍増加した結果、C_{max} は2.0倍増加し、AUC は2.4倍増加した（表10）。絶食状態で a n l e 1 3 8 b カプセルを繰り返し投与した結果、C_{max} およびAUC 曝露は低減した。例えば1日目と比較して、C_{max} およびAUC は100mg 群で約53%低減し、200mg 群でのC_{max} およびAUC は約70%低減し、ならびに300mg 群でのC_{max} およびAUC は66%および71%低減した。したがって、蓄積比率はコホート当たり0.54未満であった。7日目の個々のC_{max} およびAUC 値は、用量増加に伴ってほぼ用量比例的に増加した。

30

【0161】

反復投与もまた、試験のパート1における単回投与漸増と比較して半減期が減少する結果となったが、例外として200mg 群でのT_{1/2} は約10時間であり、したがって、MAD およびSADでのものとおおむね類似していた。この様子は、薬物の代謝経路の自己誘導に関連している可能性がある。

【0162】

40

【表 10】

表 10: 絶食した健常ボランティアでのカプセル形態 anle138b 反復経口投与に続く
anle138b 主要薬物動態パラメーターの幾何平均(CV%)

処置		T _{max} * (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-tau) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
コホートA _M 100 mg	1日目	1.00 (1.00–1.50)	135 (38.9)	261 (42.5)	NA
	7日目	1.25 (1.00–1.50)	70.9 (55.4)	141 (40.7)	4.231 (119.6)
コホートB _M 200 mg	1日目	1.50 (1.00–2.02)	447 (58.0)	905 (60.7)	NA
	7日目	1.00 (1.00–1.50)	128 (55.5)	308 (34.1)	9.484 (78.8)
コホートC _M 300 mg	1日目	1.50 (1.50–2.00)	910 (94.9)	2210 (81.1)	NA
	7日目	1.50 (1.00–1.50)	307 (55.9)	633 (37.3)	6.068 (0.1)

*中央値(範囲); NA = 該当なし

【0163】

全体として、毎日の繰り返し投与の結果、anle138bのC_{max}およびAUCは約50～約70%減少した。反復投与に伴うこれらの減少は、動物試験での繰り返し投与でみられた結果と一致している。曝露の減少は、代謝酵素、例えばCYP1A2（酸化代謝）の誘導の結果とみられる。anle138bのレベル低減も、底（すなわち、投与前）レベルについて観察された。注目すべきは、底レベルを基準とした安定した曝露状態は、5日目までに到達したとみられたことである。

【0164】

要約すると、PKデータは、全ての用量レベルで試験薬物が安全かつ良好に忍容されたことを示した。実際の消失半減期は約12hであった。anle138bの単回投与に続くC_{max}およびAUCは、用量とともに増加した。潜在的な治療的曝露レベル（AUC₍₀₋₂₄₎ > 300 ng* h / ml）は100mgの用量で得られた。最大濃度は、投与後0.5～2時間の間に達成された（T_{max}中央値は投与後1～1.5時間）。末端消失半減期は約12時間であった。試験のMADパートは、全体としてT_{max}を裏付けた。7日間の毎日投与に続くC_{max}およびAUC値は、おおよそ50%～70%減少したが、それは代謝するCYP酵素、特にCYP1A2の誘導に起因するとみられる。

【0165】

全体として、非臨床インビボモデルに基づいて、100mg単回投与後に潜在的な治療的曝露が達成された。増加した用量の200または300mgでは、曝露レベルは対応して増大し、何らの安全性の懸念はなかった。

【0166】

試験パート3：食事の影響

絶食および摂食両方の状態でのanle138bの経口投与に続き、anle138bの血漿濃度は投与後0.5～1.0時間の間に定量可能となり、投与後24～48時間後まで定量可能であり続けた（図5）。

【0167】

最大濃度は、絶食状態では投与後1～2時間の間で（T_{max}中央値は投与後1.25時間）、摂食状態では投与後1.5～3時間の間で（T_{max}中央値は投与後3.00時

間) 達成された (表 10)。絶食から摂食への食事状態の変化は、結果として、絶食状態と比較して摂食状態では、用量のおおよそ 74% (90% CI: 61%, 84%) がバイオアベイラブルとなった。 C_{max} は、食事を伴うと約半分 (摂食時の C_{max} 平均値は 196 ng/mL (110~479 の範囲)、絶食時は 442 ng/mL (225~1420 の範囲)) 減少し、 T_{max} の遅れと一致していた。総曝露は、食事を伴う投与に続いては影響が少なかった (絶食時の AUC_{0-24} 平均値は $896 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ (433~2720 の範囲)、摂食時は $641 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ (378~1920 の範囲))。曝露 (C_{max} および AUC) に関連した対象内の変動性は、両方のレジメンにわたって中等度であった。全体として、観察された曝露の範囲は、摂食および絶食投与について重複していた。

10

【0168】

anle138b の消失半減期は食事状態においてわずかに高いのみであり、幾何平均値は絶食および摂食レジメンにおける投与後、それぞれ 11.3 および 15.2 時間であった。

【0169】

【表 11】

表11:絶食および摂食状態の健常ボランティアでのanle138b単回経口投与に続くanle138b

主要薬物動態パラメーターの幾何平均(CV%)

処置	T_{max}^* (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng.h/mL)	$AUC_{(0-last)}$ (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
コホートA 150 mg、絶食	1.25 (1.00–2.00)	442 (58.7)	896 (54.7)	888 (55.8)	11.341 (17.4)
コホートB 150 mg、摂食	3.00 (1.50–3.08)	196 (48.6)	641 (49.0)	668 (50.0)	15.218 (28.3)

20

【0170】

全体として、PK データは、絶食および摂食状態の両方に続いて試験薬物が安全かつ良好に忍容されたことを示した。摂食状態下での処置は最大濃度への時間の遅れにつながり、それは空の胃に比較して満たされた胃では IMP 取込みの動態が変化することに基づき、予想が可能である。 C_{max} は、食事を伴うと約半分減少し、 T_{max} の遅れと一致した。

30

【0171】

anle138b の食事を伴う投与は総曝露の若干の減少につながったが、摂食および絶食での投与について曝露のレベルはおおむね重複した範囲が観察されたため、減少が投与について臨床関係するとは考えられない。

【0172】

実施例 2. 2 PD 患者における第 1 相臨床試験

試験タイトル: anle138b の反復漸増経口投与の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学を評価し、軽度から中等度のパーキンソン病を患う患者における anle138b の薬物動態への食事の影響を特徴付けるための単独パート試験。

40

【0173】

これは、2 施設、二重盲検化、ランダム化、プラセボ対照試験であり、コホート (すなわち、レジメン) A~C での二十二 (22) 名の参加者を登録した。全員がプロトコルに従って試験を完了した。コホート A~C の完了後、コホート D および E の 24 対象を追加することが決定された。コホート D は以前の投与レジメン 150 mg および 300 mg QD のサンプルサイズを拡大し、コホート E は anle138b の 300 mg を 28 日間、非絶食状態で投与するためであった。

【0174】

50

使用した薬剤は上記のセクション1.3に記載しており、プラセボはカプセル中のビヒクルであった。対象は50～80歳で、運動障害疾患学会基準（「臨床上確立されたPD」についてまたは「臨床上あり得るPD」についてのいずれかの基準を満たす）により定義される通りの特発性PDと診断されている。対象は、ホーン－ヤールのステージⅠ～Ⅲ（すなわち、支援されずに歩行可能）、ならびに参加に先立つ1カ月の間および試験期間にわたり予期される安定した薬物治療を示す必要があった。対象は、以下の通りのA、BまたはCの3つの薬物レジメンのうち1つを受けるよう、ランダムに割り付けられた：

【0175】

レジメンA－150mg（5×30mg）のanle138b経口カプセルまたはマッチングプラセボQD、絶食状態で7日間連続、続いて9日目に摂食状態で150mgのanle138b経口カプセルまたはマッチングプラセボの単回投与。

10

【0176】

レジメンB－300mg（10×30mg）のanle138b経口カプセルまたはマッチングプラセボQD、絶食状態で7日間連続、続いて9日目に摂食状態で300mgのanle138b経口カプセル（10×30mgカプセル）またはマッチングプラセボの単回投与。

【0177】

レジメンC－150mg（5×30mg）のanle138b経口カプセルまたはマッチングプラセボBID（合計1日300mg）、絶食状態で7日間連続。

20

【0178】

レジメンEの対象は、300mg（10×30mg）のanle138b経口カプセルまたはマッチングプラセボのいずれかのQD投与を、非絶食状態で28日間連続で受けるよう、ランダムに割り付けた。

【0179】

摂食状態は、24%の脂肪を含む570kcalの標準サイズの朝食を伴う中等度であると考えられた。

【0180】

主要評価項目は、AE、バイタルサイン、ECG、身体検査および研究室での安全性テストを評価することにより、テスト製品の安全性および忍容性情報を提供し、さらに、AE、バイタルサイン、ECG、身体検査および研究室での安全性テストを評価することにより、摂食状態においてもテスト製品の安全性および忍容性の追加情報を提供した。

30

【0181】

副次的評価項目は、絶食および摂食状態での血漿曝露を評価することにより、テスト製品についてのPD患者におけるPK情報を提供した。

【0182】

薬力学評価は、運動障害疾患学会が提供した改訂版統一PD評価尺度（MDS－UPDRS）を含んだ。進行および次のコホートの投与レベルについて合意するため、各コホートをフォローする中間データレビューが実施された。

【0183】

ファーストインヒューマン（FIH）試験でテストされた最大用量（すなわち300mg）と比較して、追加の安全性因子2を許容するため、試験の第1投与コホートのためにanle138bの用量150mgを選択した（上の実施例2.1を参照のこと）。

40

【0184】

結果：データは、テストした条件では300mgまでのanle138bの用量が安全かつ良好に忍容されたことを示している。さらに、PKデータは、健常ボランティア試験のFIHで得られたPKデータと類似していた。表12は、1日目および7日目の絶食状態での患者におけるカプセル形態のanle138bの反復経口投与に続くanle138bの主要な薬力学パラメーターの幾何平均（CV%）を示す。

【0185】

50

28日目のanle138bの300mg投与は、7日目の投与に続いて観察されたものと同様のPK傾向を有する。濃度は類似の範囲にあることが予想される。したがって、有効性応答は脅かされず、全体的に良好に忍容される安全性プロファイルを保つことが予想される。

【0186】

【表12】

表12: 1日目および7日目の絶食状態の患者でのカプセル形態anle138b反復経口投与に続

くanle138b主要薬物動態パラメーターの幾何平均(CV%)

	日	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Ctau ^{ab} (ng/mL)	AUC(0-tau) ^{ab} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	AR Cmax	AR AUC ^{ab}
レジメンA [n=6活性] 150 mg、 摂食、QD	1	1.25 (1.00-1.50)	462 (66.4)	3.76 (44.3)	1040 (54.6)	N/A	N/A	N/A
	7	1.00 (1.00-2.00)	160 (43.5)	1.86 (53.0)	388 (40.7)	16.25, 17.10 ^c [n = 2]	0.346 (62.8)	0.371 (39.8)
レジメンB [n=6活性] 300mg、摂 食、QD	1	1.50 (1.00-4.00)	933 (70.3)	6.81 (29.6%) [n = 5]	2080 (29.4%) [n = 5]	N/A	N/A	N/A
	7	1.6 (1.00-2.00) [n = 5]	323 (46.2%) [n = 5]	3.19 (21.3%) [n = 5]	729 (22.9%) [n = 5]	11.815 (26.6%) [n = 4]	0.428 (80.7) [n = 5]	0.351 (50.7%) [n = 5]
レジメンC [n=5活性] 150mg、絶 食、BID	1	1.00 (1.00-2.00)	546 (47.5)	7.41 (88.6%)	993 (56.0)	N/A	N/A	N/A
	7	1.00 (1.00-1.50)	182 (56.0)	4.05 (55.2)	297 (31.7)	14.1 (45.7)	0.333 (53.9)	0.299 (37.4)

*中央値(範囲), a: QD投与の場合の24h tauに基づく、b:BID投与の場合の12h tauに基づ

く、N/A – 該当なし; ^c 個々の対象の値

【0187】

表13は、9日目の摂食状態での患者における、カプセル形態のanle138bの単回経口投与に続くanle138bの主要な薬物動態パラメーターの幾何平均(CV%)を示す。

【0188】

10

20

30

40

50

【表 13】

表13: 9日目の摂食状態の患者でのカプセル形態anle138b単回経口投与に続くanle138b主

要薬物動態パラメーターの幾何平均(CV%)

	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	C24 (ng/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	^a Frel Cmax (%)	^a Frel AUC(0-24) (%)
レジメン A150mg [n=6活性]	3.00 (1.50 - 4.00)	167 (43.2)	1.87 (41.6)	513 (30.9)	542 (31.8)	599 (15.7%) [n = 3]	15.9 (26.8%) [n = 3]	104 (38.9)	132 (16.8)
レジメン B 300mg [n=6活性]	3.00 (3.00- 4.00) [n = 5]	231 (26.1%) [n = 5]	2.88 (40.5%) [n = 5]	795 (30.3%) [n = 5]	831 (30.9%) [n = 5]	826 (33.1%) [n = 4]	13.0 (14.4%) [n = 4]	71.4 (34.3) [n = 5]	109 (12.9) [n = 5]

*中央値(範囲) ^a Frel:9日目、摂食対7日目QD、絶食の比較。注:9日目の摂食投与はレジメンAおよびBのみで調査された。

【0189】

1日目の絶食状態でのカプセル形態のanle138bの150mg（レジメンA〔QD〕およびレジメンC〔BID〕）および300mg（レジメンB〔QD〕）での単回経口投与に続き、anle138bのピーク血漿濃度（Cmax）は、投与後1.00～1.50時間（h）の間、投与後1.00～4.00hおよび投与後1.00～2.00hでそれぞれ生じ、Tmaxの中央値は、レジメンA、BおよびCについて、投与後1.25h、1.50hおよび1.00hでそれぞれ生じた。

【0190】

1日1回のカプセル形態のanle138bの150mg（レジメンA〔QD〕およびレジメンC〔BID〕）および300mg（レジメンB〔QD〕）での7日間の経口投与に続き、anle138bのピーク血漿濃度は、投与後1.00～2.00hの間、投与後1.00～2.00hおよび投与後1.00～1.50hの間でそれぞれ生じ、Tmaxの中央値は、レジメンA、BおよびCについて、投与後1.00h、1.50hおよび1.00hでそれぞれ生じた。

【0191】

7日間の1日1回および2回の経口投与に続き、3つ全てのレジメンで全身曝露は減少した模様で、レジメンA、BおよびCについて、7日目の幾何平均蓄積比はそれぞれCmaxが0.346、0.428および0.333、AUC（0-tau）が0.371、0.351および0.299の値であった。レジメンBおよびCについて、幾何平均T_{1/2}値はそれぞれ11.8hおよび14.1hであった。7日間のanle138b QD 150mgの投与（レジメンA）に続く個々の最終半減期は、16.25hおよび17.10hであった。

【0192】

摂食状態での150mgおよび300mgでの9日目のDPの単回経口投与に続き、anle138bのピーク血漿濃度（Cmax）は、投与後1.50～4.00hの間および投与後3.00h～4.00hの間でそれぞれ生じた。両方のレジメンの投与に続き、Tmaxの中央値は投与後3.00hに生じた。幾何平均末端T_{1/2}は、150mgおよび300mgの用量レベルでそれぞれ15.9hおよび13.0hであった。

【0193】

食事の存在下で投与した場合、9日目の単回投与に続くanle138bの幾何平均相

対バイオアベイラビリティは、絶食していた7日目に対して、150mgおよび300mgの用量レベルで、それぞれC_{max}に基づいて104%および71.4%、AUC(0-24)に基づいて132%および109%であった。

【0194】

カプセル形態のanle138bの150mg(レジメンA-QDおよびレジメンC-BID)ならびに300mg(レジメンB-QD)で1日目の絶食状態での単回経口投与に続き、最大個別C_{max}およびAUC(0-24)値は、レジメンA、BおよびCについて、プロトコルに概説されたanle138bの曝露限度のそれぞれおおよそ24.9%および6.19%、75.8%および8.4%ならびに26.4%および4.94%であった(レジメンCについては、この投与機会のAUC(0-tau)は、AUC(0-24)に基づいた曝露限度で、AUC(0-12)と等価であったことに留意されたい)。

10

【0195】

軽度から中等度のPDを患う男性および女性患者への絶食状態での300mgのanle138b反復QD経口投与に続いて、5日目の投与後3hでの幾何平均(幾何CV%)CSF anle138b濃度は0.3186ng/mL(108.1%)であり、幾何平均(幾何CV%)血漿anle138b濃度は132.593ng/mL(58.5%)であった。幾何平均(幾何CV%)CSF/血漿anle138b濃度比は0.00240(45.0%)であった。

20

【0196】

参照

Berg D, et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(10): 1643-6.

Brendel M, et al. Late-stage Anle138b treatment ameliorates tau pathology and metabolic decline in a mouse model of human Alzheimer's disease tau. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1): 67.

Cacabelos R., Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017, 18(3):551

Camilleri A, et al. Tau-induced mitochondrial membrane perturbation is dependent upon cardiolipin. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2020; 1862(2): 183064.

30

Deeg AA, et al. Anle138b and related compounds are aggregation specific fluorescence markers and reveal high affinity binding to alpha-synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850(9): 1884-90.

Ghio S, et al. Cardiolipin Promotes Pore-Forming Activity of Alpha-Synuclein Oligomers in Mitochondrial Membranes. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10(8): 3815-29.

Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670-6.

Gough et al., "Assessment of Dose Proportionality: Report from the Statisticians in the Pharmaceutical Industry/Pharmacokinetics UK Joint Working Party", *Drug Information Journal*, 1995, 29: 1039-1048.

40

Heras-Garvin A, et al. Anle138b modulates alpha-synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2019; 34(2): 255-63.

Jannin, V. Lauroyl polyoxylglycerides, functionalized coconut oil, enhancing the bioavailability of poorly soluble active substances. *OCL J*. 2009. 16:4, 267-272.

Levin J, et al. The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started aft

50

er disease onset. *Acta Neuropathol* 2014; 127(5): 779-80.

Levin J, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(5): 61-9.

Levin J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oligomer modulator anle138b with exposure levels sufficient for therapeutic efficacy in a murine Parkinson model: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1a trial. *EBioMedicine*. 2022; 80: 104021; doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104021.

Martinez Hernandez A, et al. The diphenylpyrazole compound anle 138b blocks Abeta channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol Med* 2018; 10(1): 32-47.

Matthes D, et al. Resolving the Atomistic Modes of Anle138b Inhibitory Action on Peptide Oligomer Formation. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8(12): 2791-808.

McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89(1): 88-100.

Meissner WG, et al. Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord* 2019; 34(11): 1629-42.

Panigrahi KC et al. Gelucire: a versatile polymer for modified release drug delivery system. *Future J Pharma Sci* 2018. 4:102-108.

Reiner AM, et al. Photophysics of diphenyl-pyrazole compounds in solutions and α -synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018; 1862(4): 800-7.

Smith, B. et al., "Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality", *Pharmaceutical Research*, 2000 17(10): 1278-1283.

Strickley, RG. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. *Pharma Res*, 2004. 21(2):201-230.

Wagner J, et al. Reducing tau aggregates with anle138b delays disease progression in a mouse model of tauopathies. *Acta Neuropathol* 2015; 130(5): 619-31.

Wagner J, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2013; 125(6): 795-813.

Wegrzynowicz M, et al. Depopulation of dense α -synuclein aggregates is associated with rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model. *Acta Neuropathol* 2019; 138(4): 575-95.

Wong YC, and D. Krainc. α -Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med* 2017; 23(2): 1-13.

本明細書に開示する全ての特許文献および刊行物は、各別個の刊行物が参照として具体的かつ個別に組み込まれるかのように、同一の程度まで本明細書に参照として組み込まれる。

本明細書に例示的に記載する本発明は、本明細書に具体的に開示されない任意の要素の不在下で好適に実践することができる。したがって、例えば本明細書のそれぞれの場面において、用語「含むこと (comprising)」および「からなる (consisting of)」のいずれも、2つの用語のもう一方で置き換えることができる。

先行する実施形態について、本明細書に開示するそれぞれの実施形態は、開示する他の実施形態のそれぞれにも適用可能であることが企図される。例えば本明細書に記載する組成物実施形態に述べられた特徴は、使用実施形態において使用することができ、逆も同様

10

20

30

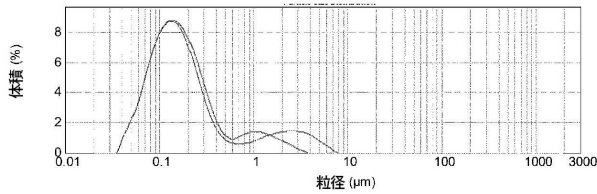
40

50

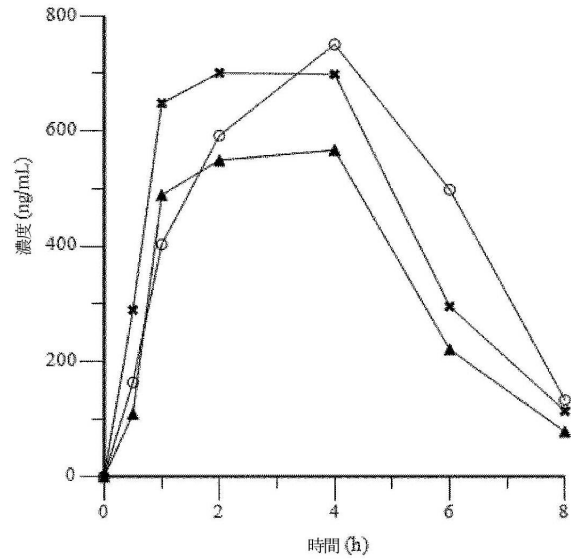
である。使用される用語および表現は、限定ではなく記載の用語として使用され、そのような用語および表現の使用において、示され記載される特徴またはそれらの部分のいかなる等価物も除外する意図はなく、特許請求される本発明の範囲内で様々な修正が可能であることが認識される。したがって、本発明は好ましい実施形態および任意選択の特徴により具体的に開示されるが、本明細書に開示される概念の修正およびバリエーションは当業者により企図され得、そのような修正およびバリエーションは、添付される特許請求の範囲により定義される通りのこの発明の範囲内にあると考えられることが理解されるべきである。

【図面】

【図 1】



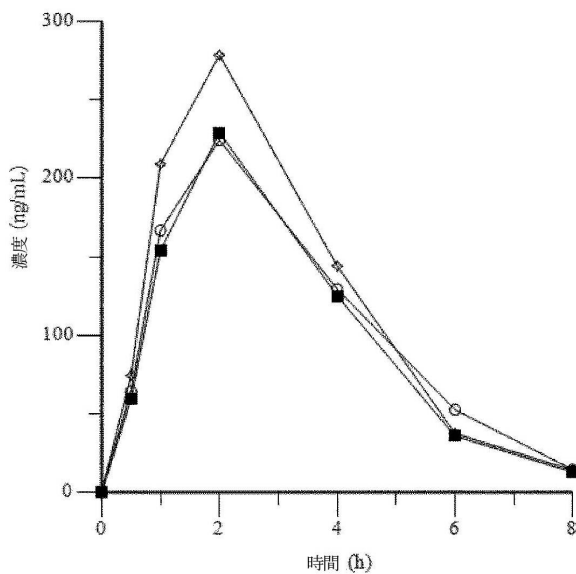
【図 2 A】



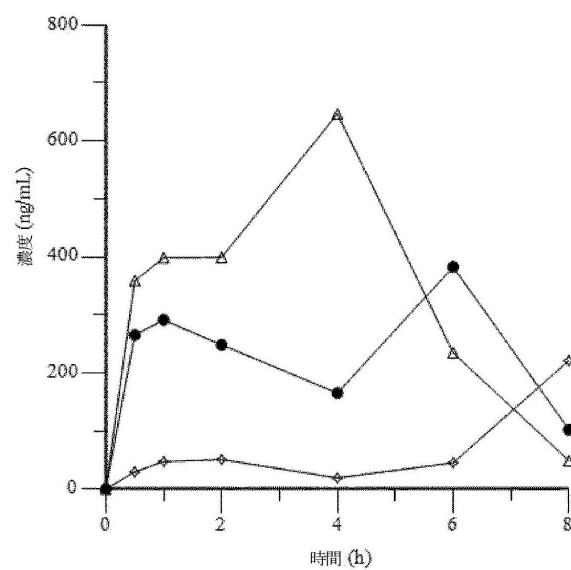
10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

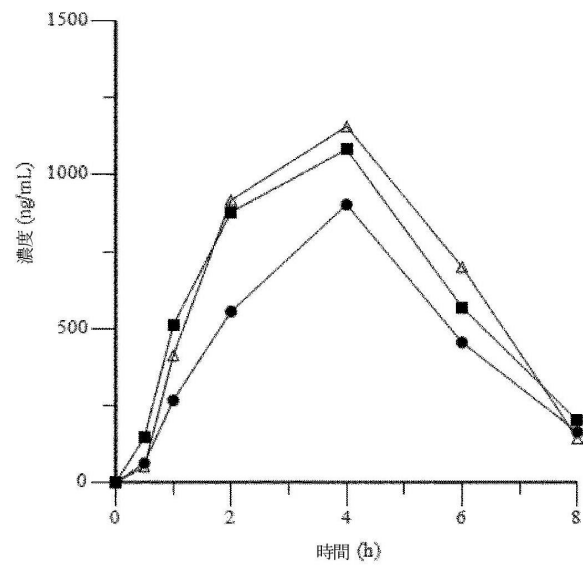


30

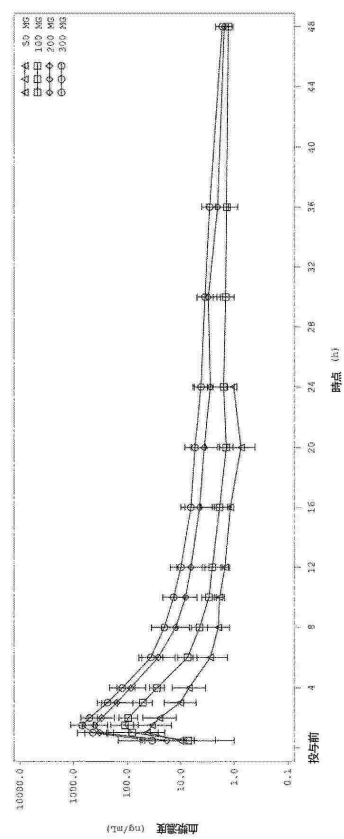
40

50

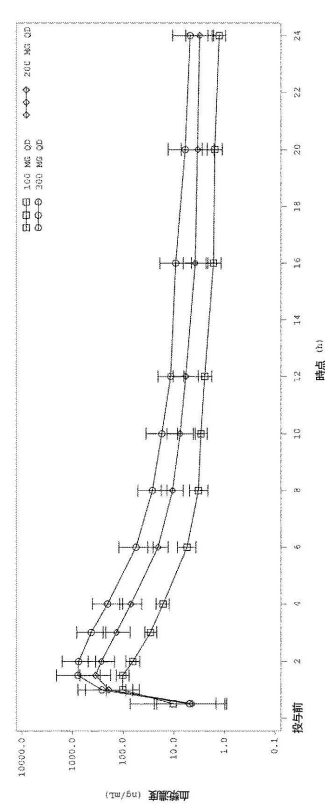
【図 2 D】



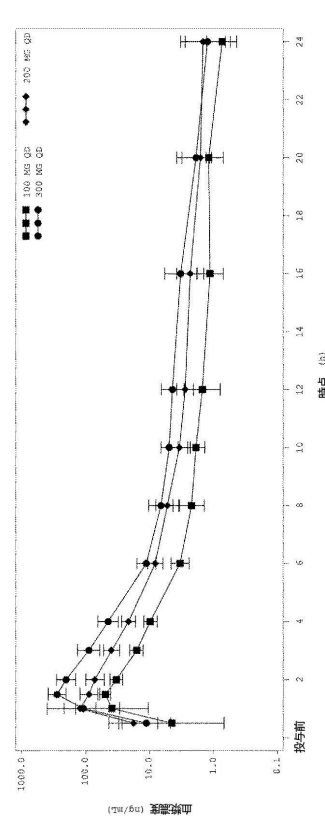
【図 3】



【図 4 A】



【図 4 B】



10

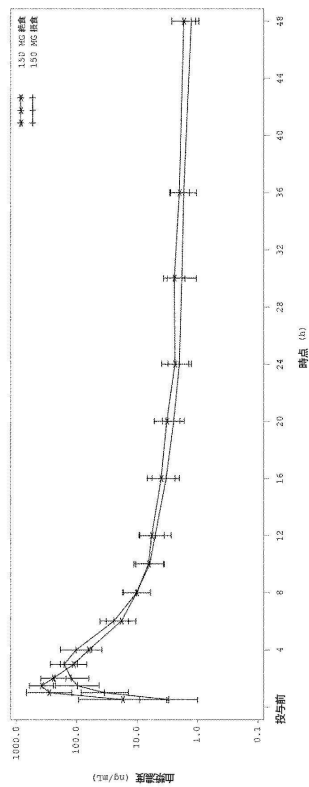
20

30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4155 A61K9/48 A61P25/16 ADD.		
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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/102893 A1 (LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN [DE] ET AL.) 22 June 2017 (2017-06-22) page 3, lines 20-44 figure 4; example 12 see the first formulation in the table on that page; page 28	1-21
A	----- WO 2010/000372 A2 (UNIV MUENCHEN L MAXIMILIANS [DE]; MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE] ET AL.) 7 January 2010 (2010-01-07) the whole document ----- -/--	1-21
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 27 April 2023		Date of mailing of the international search report 11/05/2023
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 Renard, Delphine

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055160

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STRICKLEY R G: "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 21, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 201-230, XP009035738, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/B:PHAM.0000016235.32639.23 cited in the application the whole document -----	1-21
A,P	LEVIN JOHANNES ET AL: "Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oligomer modulator anle138b with exposure levels sufficient for therapeutic efficacy in a murine Parkinson model: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1a trial", EBIOMEDICINE , vol. 80 29 April 2022 (2022-04-29), page 104021, XP055941421, NL ISSN: 2352-3964, DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104021 Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396422002055?via%3Dihub the whole document -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/055160

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017102893 A1	22-06-2017	AU 2016372408 A1	21-06-2018
		BR 112018011994 A2	04-12-2018
		CA 3008334 A1	22-06-2017
		CL 2018001570 A1	28-12-2018
		CN 108473516 A	31-08-2018
		DK 3390412 T3	21-06-2021
		EP 3390412 A1	24-10-2018
		ES 2873510 T3	03-11-2021
		HU E054815 T2	28-10-2021
		IL 260011 A	31-07-2018
		JP 6898931 B2	07-07-2021
		JP 2019501167 A	17-01-2019
		KR 20180089511 A	08-08-2018
		NZ 742979 A	27-05-2022
		PH 12018501276 A1	28-01-2019
		PL 3390412 T3	25-10-2021
		PT 3390412 T	22-06-2021
		RU 2018125590 A	20-01-2020
		US 2018370997 A1	27-12-2018
		WO 2017102893 A1	22-06-2017
		ZA 201803865 B	24-04-2019
WO 2010000372 A2	07-01-2010	AU 2009266098 A1	07-01-2010
		BR PI0913609 A2	24-11-2015
		BR 122019022071 B1	29-12-2020
		CA 2726999 A1	07-01-2010
		CL 2010001369 A1	17-06-2011
		CL 2014000270 A1	17-10-2014
		CN 102056903 A	11-05-2011
		DK 2307381 T3	15-03-2021
		DK 2684873 T3	01-04-2019
		EP 2307381 A2	13-04-2011
		EP 2684873 A1	15-01-2014
		EP 2687513 A1	22-01-2014
		ES 2714453 T3	28-05-2019
		ES 2862923 T3	08-10-2021
		HU E043090 T2	28-08-2019
		HU E053352 T2	28-06-2021
		IL 208377 A	30-11-2017
		JP 5896739 B2	30-03-2016
		JP 6276744 B2	07-02-2018
		JP 6307060 B2	04-04-2018
		JP 2011522810 A	04-08-2011
		JP 2016102126 A	02-06-2016
		JP 2016121136 A	07-07-2016
		KR 20110022666 A	07-03-2011
		MX 339144 B	13-05-2016
		NZ 588442 A	25-01-2013
		PL 2307381 T3	05-07-2021
		PL 2684873 T3	31-07-2019
		PT 2307381 T	15-03-2021
		PT 2684873 T	26-04-2019
		RU 2010154272 A	20-07-2012
		TR 201904041 T4	22-04-2019
		US 2011293520 A1	01-12-2011
		US 2016185730 A1	30-06-2016
		US 2018346426 A1	06-12-2018
		WO 2010000372 A2	07-01-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No
Information on patent family members			PCT/EP2023/055160
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ZA 201008820 B 28-12-2011			

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/00

テーマコード (参考)

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,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,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,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

(72)発明者 レビン, ヨハネス

ドイツ国 5 5 2 3 4 ヴェンデルスハイム, ミクロフォールム・リング 3

(72)発明者 デル・ヴェスコ, エマヌエラ

ドイツ国 3 7 1 3 5 ベローナ, ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 4, キャンパス・レーヴ
イーモンタルチャーニ

F ターム (参考) 4C076 AA54 BB01 CC01 DD39 DD46 DD59 EE23 EE42 FF04

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA02 GA07 MA02 MA05 MA37 MA52
NA03 NA14 ZA01