

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539150

(P2024-539150A)

(43)公表日 令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	4 C 0 8 4
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4245(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全199頁)

(21)出願番号	特願2024-523648(P2024-523648)	(71)出願人	522012798
(86)(22)出願日	令和4年10月19日(2022.10.19)		ステルス バイオセラピューティクス インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年6月19日(2024.6.19)		STEALTH BIOTHERAPEUTICS INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2022/047172		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
(87)国際公開番号	WO2023/069549		2 4 9 4 ニーダム ハイランド アヴェ
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)		ニュー 1 2 3 スイート 2 0 1
(31)優先権主張番号	63/257,738	(74)代理人	100103610
(32)優先日	令和3年10月20日(2021.10.20)		弁理士 ▲吉▼田 和彦
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100109070
(31)優先権主張番号	63/331,412		弁理士 須田 洋之
(32)優先日	令和4年4月15日(2022.4.15)	(74)代理人	100119013
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山崎 一夫
(31)優先権主張番号	PCT/US2022/045908	(74)代理人	100111796
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 眼の状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるためのペプチド模倣物を含む方法及び組成物

(57)【要約】

本開示は、一般に、ヒトなどの哺乳動物対象における眼の疾患、障害、又は状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるための化合物（すなわち、ペプチド模倣物）、組成物（例えば、製剤又は薬剤）、方法、及び関連する使用に関する。いくつかの実施形態において、眼の疾患、障害、又は状態は、哺乳動物対象の1つ以上の眼のエリブソイドゾーンの健全性の悪化に関連し得る。方法及び使用は、有効量のペプチド模倣物（単独で、製剤化して、かつ／又は少なくとも1つの追加の治療剤と組み合わせる）を、それを必要とする哺乳動物対象に投与することを含む。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

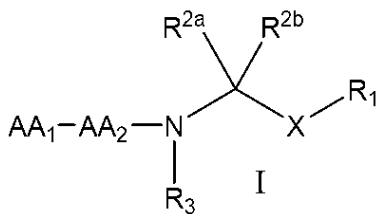
眼の疾患、障害、又は状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象においてそれを行うための方法であって、前記対象に、治療有効量の (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペンタンアミド、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などの少なくとも1つのペプチド模倣物を投与することを含む、方法。

10

【請求項 2】

前記ペプチド模倣物が、式 I のペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

【化 1】

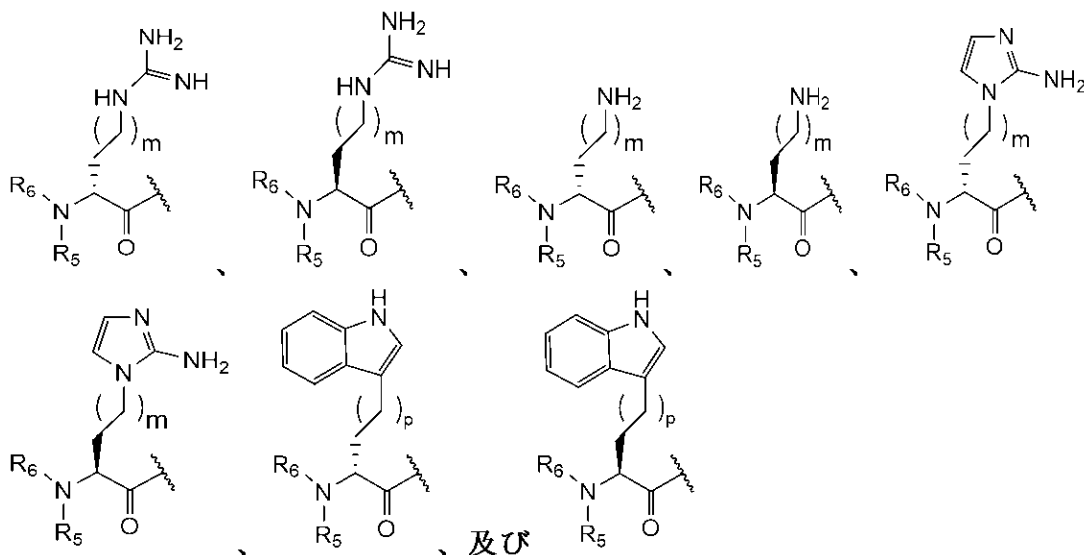


20

式中、

AA₁は、

【化 2】



30

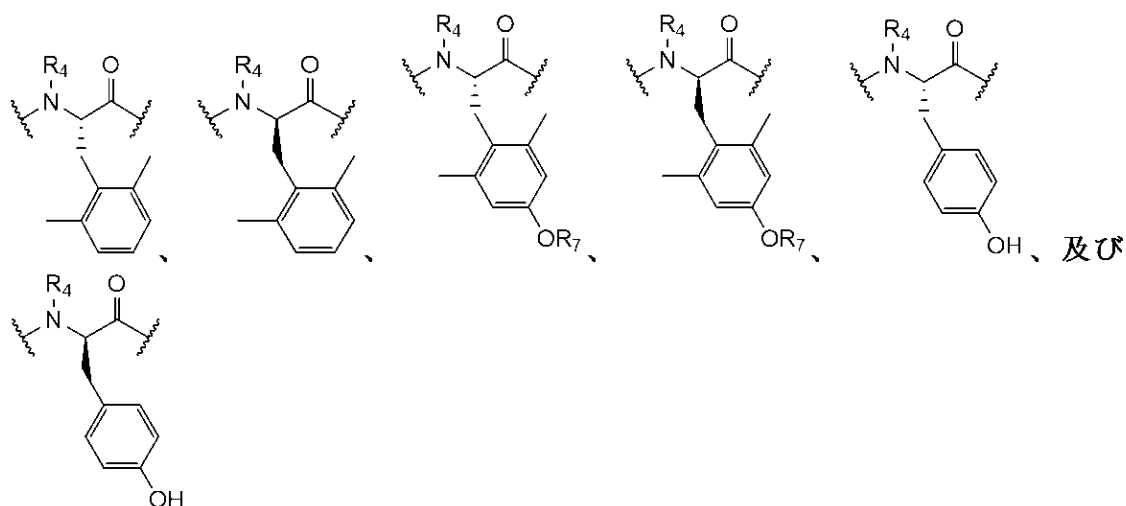
から選択され、

AA₂は、

40

50

【化 3】

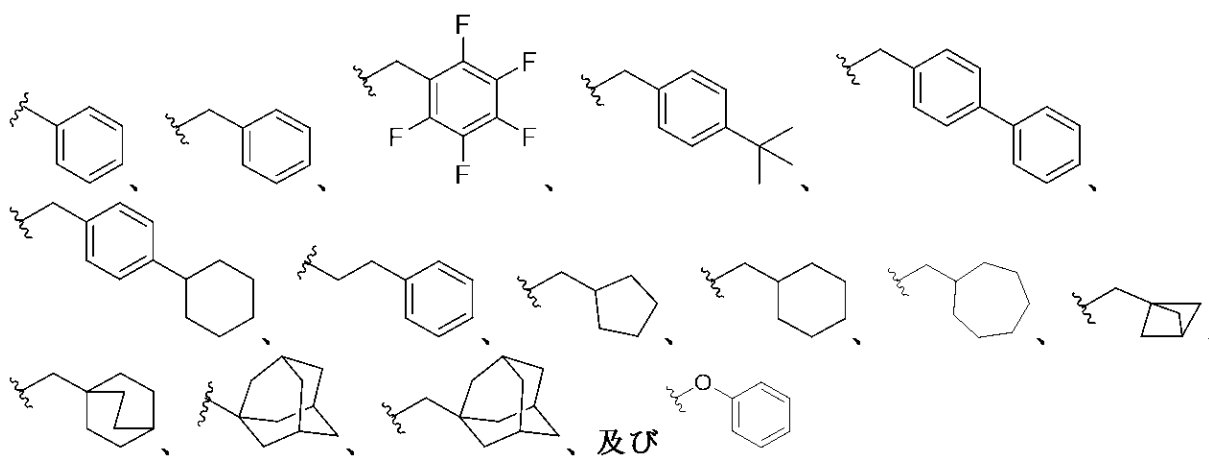


10

から選択され、

 R_1 は、

【化 4】

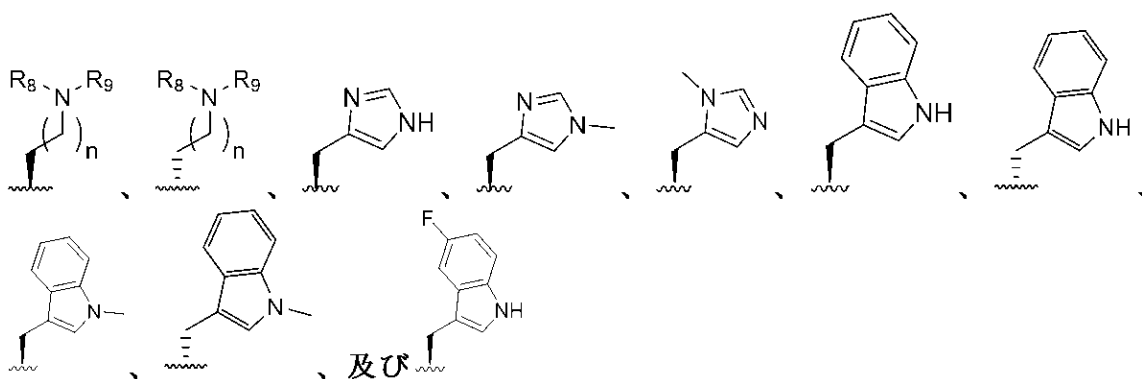


20

から選択され、

 R^{2a} は、

【化 5】



30

から選択され、

 R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4 ~ 6

40

50

員ヘテロシクリルを形成し、

R_7 は、H、(C_1-C_6)アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、(C_1-C_6)アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、

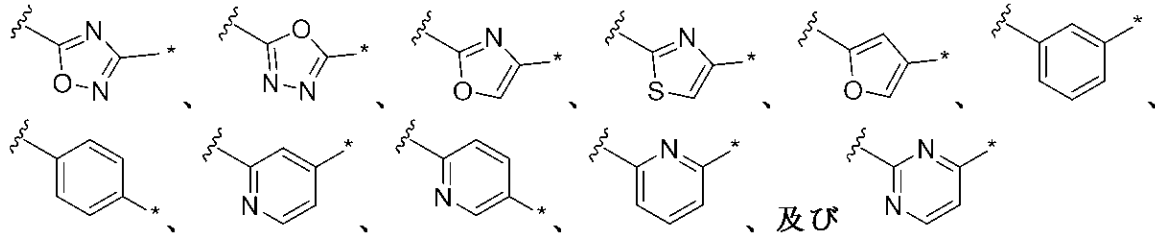
m は、1、2、又は3であり、

n は、1、2、又は3であり、

p は、0又は1であり、

Xは、

【化6】



10

から選択され、

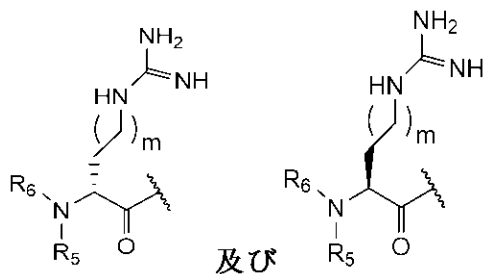
*は、Xの R_1 との結合点を示し、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項1に記載の方法。

20

【請求項3】

A A₁が、

【化7】

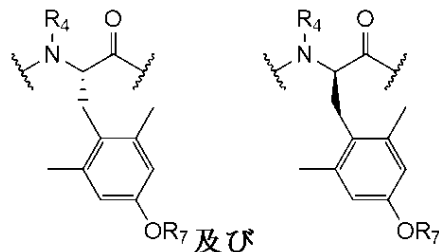


30

から選択され、

A A₂が、

【化8】

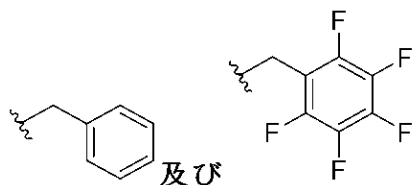


40

から選択され、

R_1 が、

【化9】

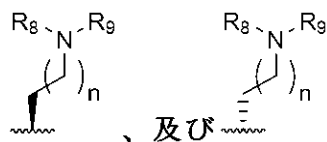


50

から選択され、

R^{2a} が、

【化10】



、及び

から選択され、

R^{2b} が、Hであり、

R_3 及び R_4 が、独立して、H及びメチルから選択され、

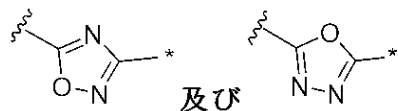
R_5 及び R_6 が、独立して、H及びメチルから選択され、

R_7 が、H及びメチルから選択され、

R_8 及び R_9 が、独立して、H及びメチルから選択され、

Xが、

【化11】



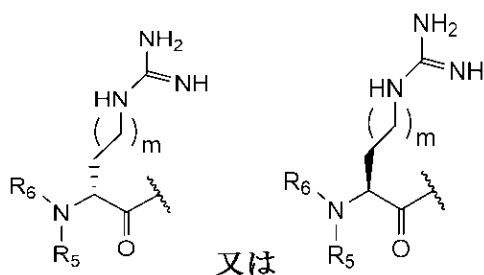
及び

から選択される、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

AA_1 が、

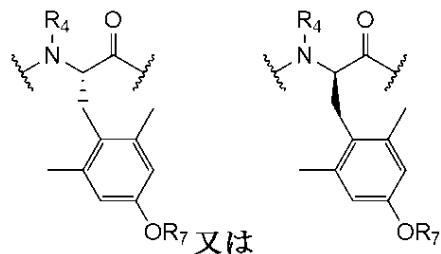
【化12】



又は

であり、 AA_2 が、

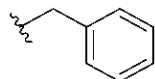
【化13】



又は

であり、 R_1 が、

【化14】



であり、 R^{2a} が、

10

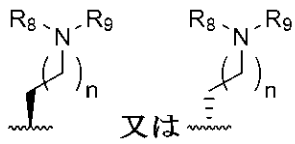
20

30

40

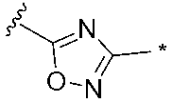
50

【化 1 5】



であり、R₇が、Hであり、Xが、

【化 1 6】



10

である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ペプチド模倣物が、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、又は式 X V のペプチド模倣物、

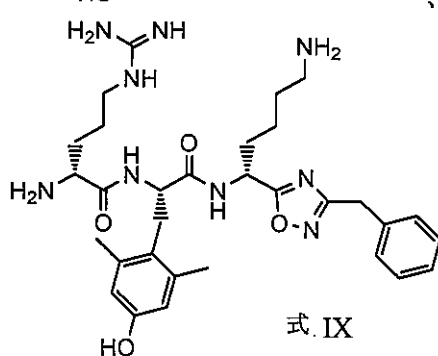
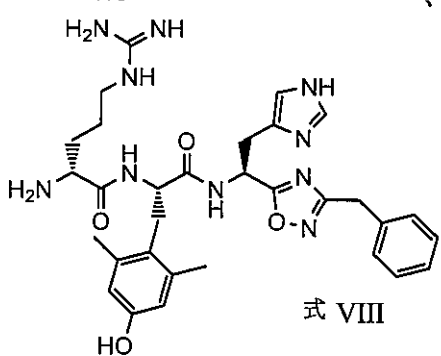
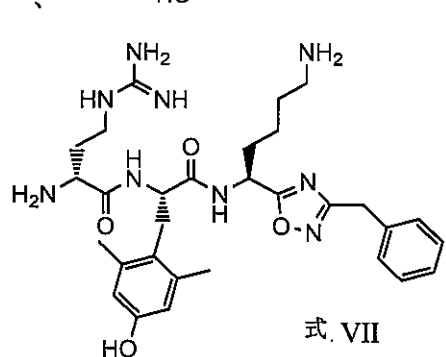
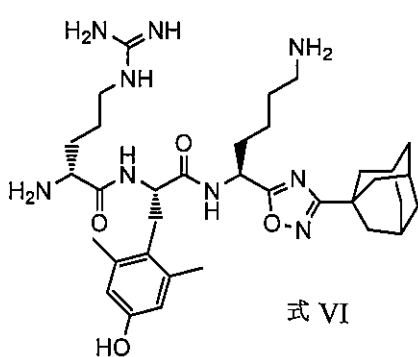
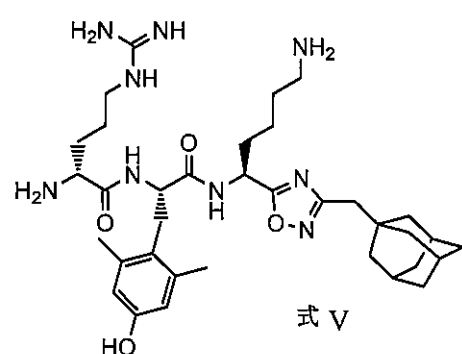
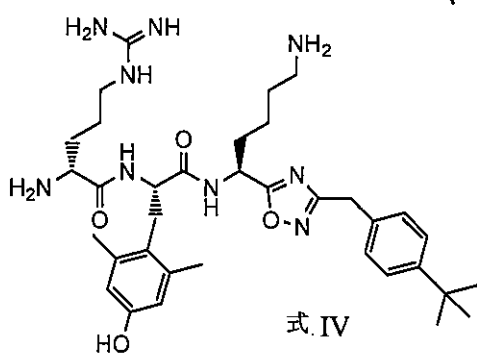
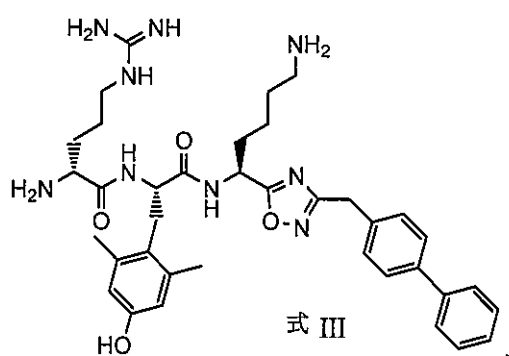
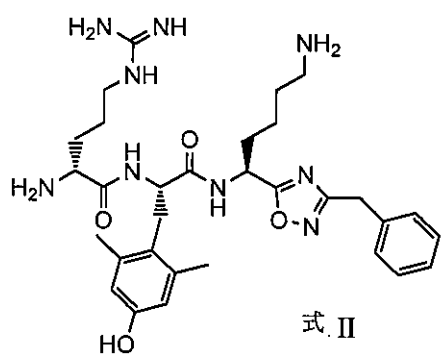
20

30

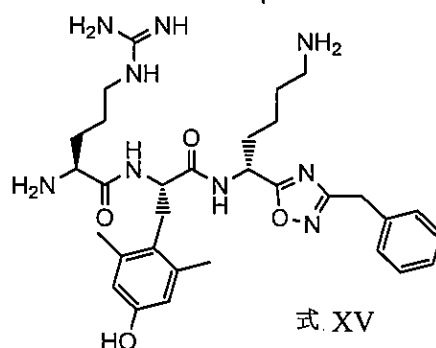
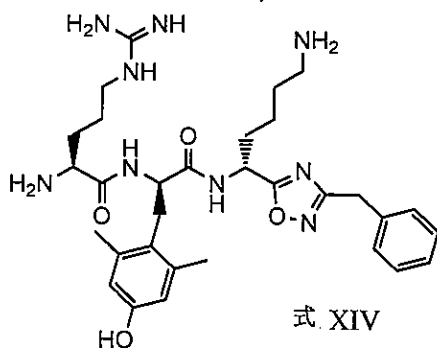
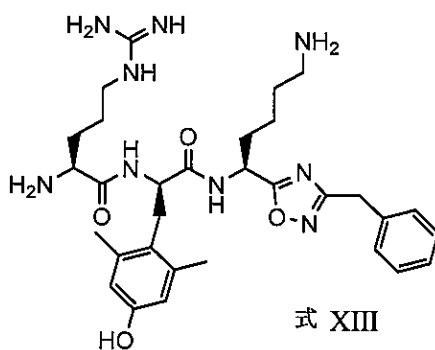
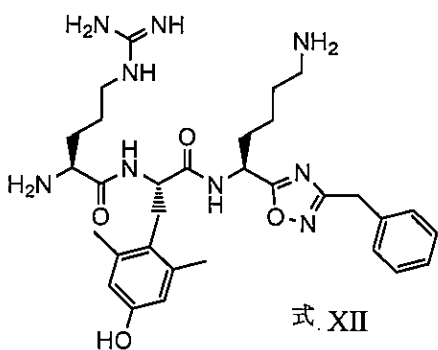
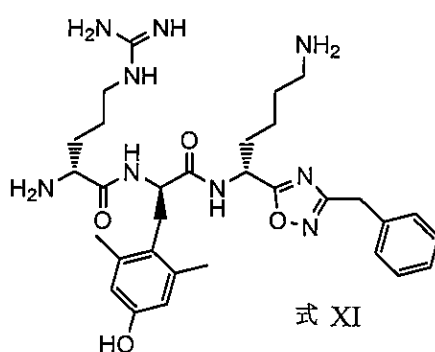
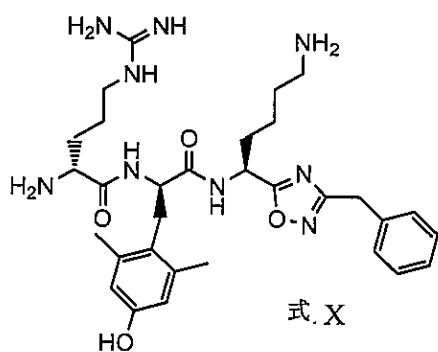
40

50

【化 17-1】



【化 17-2】



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記ペプチド模倣物が、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記眼の疾患、障害、又は状態が、黄斑変性症(加齢性黄斑変性症を含む)、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症(DOA)、レーバー遺伝性視神経症(LHON)、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺(例えば、カーンズ・セイヤー症候群)、及び／又はレーバー先天黒内障(LCA)からなる群から選択される、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が、ヒトである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記ペプチド模倣物が、皮下又は硝子体内に投与される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記ペプチド模倣物が、局所、眼内、又は眼に投与される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記ペプチド模倣物が、経口、鼻腔内、全身、静脈内、腹腔内、皮内、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、又は筋肉内に投与される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 12】

前記ペプチド模倣物が、2 週以上、12 週以上、24 週以上、52 週以上、又は 2 年以上の間、毎日投与される、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象に追加の治療を、別々に、連続して、又は同時に施すことを更に含む、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記追加の治療が、抗酸化剤、金属錯化剤、抗炎症剤、抗生物質、及び抗ヒスタミン剤からなる群から選択される治療剤の投与を含む、請求項 13 に記載の方法。

20

【請求項 15】

前記治療剤が、アセクリジン、アセタゾラミド、アネコルタブ、アブラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキシロール、ビマトプロスト、ブリモニジン、布林ゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントラート、シクロスポリン、ダピブラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ジクロルフェナミド、ジビペフリン、ドルゾラミド、エコチオフエート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキシゾラミド、ユーカトロピン、フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、フォミビルセン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケトロラク、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキシロール、レボブノロール、レボカバステチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテブレドノール、メドリゾン、メタゾラミド、メチプラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガブタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシシン、ポリミキシシン B、プレドニゾロン、プロパラカイン、ラニビズマブ、リメキシロン、スコポラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、トラボプロスト、トリアムシヌロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダルビン、キシロメタゾリン、その薬学的に許容される塩、及び上記のうちの 2 つ以上の組み合わせからなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

30

40

【請求項 16】

前記薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、モノ酢酸塩、ビスー酢酸塩、トリー酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビスートリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビスー塩酸塩、トリ塩酸塩、モノートシル酸塩、ビスーートシル酸塩、又はトリートシル酸塩を含む、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 17】

前記ペプチド模倣物が、トリス-HCl塩、ビス-HCl塩、又はモノ-HCl塩として製剤化される、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記対象が、加齢性黄斑変性症（AMD）を有すると診断されている、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象が、ドルーゼンを有する、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象が、幾何学的萎縮（GA）を有すると診断されている、請求項 18 又は 19 に記載の方法。 10

【請求項 21】

前記対象が、緑内障を有すると診断されている、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

（i）眼の疾患、障害、若しくは状態、又は

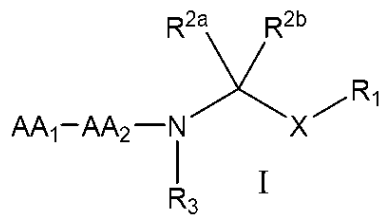
（ii）エリプソイドゾーン健全性（ellipsoid zone integrity）の悪化、

を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象において、それを行うための薬剤の調製における組成物の使用であって、前記組成物が、治療有効量の（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（式II）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式IIa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物を含む、使用。 20

【請求項 23】

前記ペプチド模倣物が、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

【化 18】



式中、

AA₁は、

10

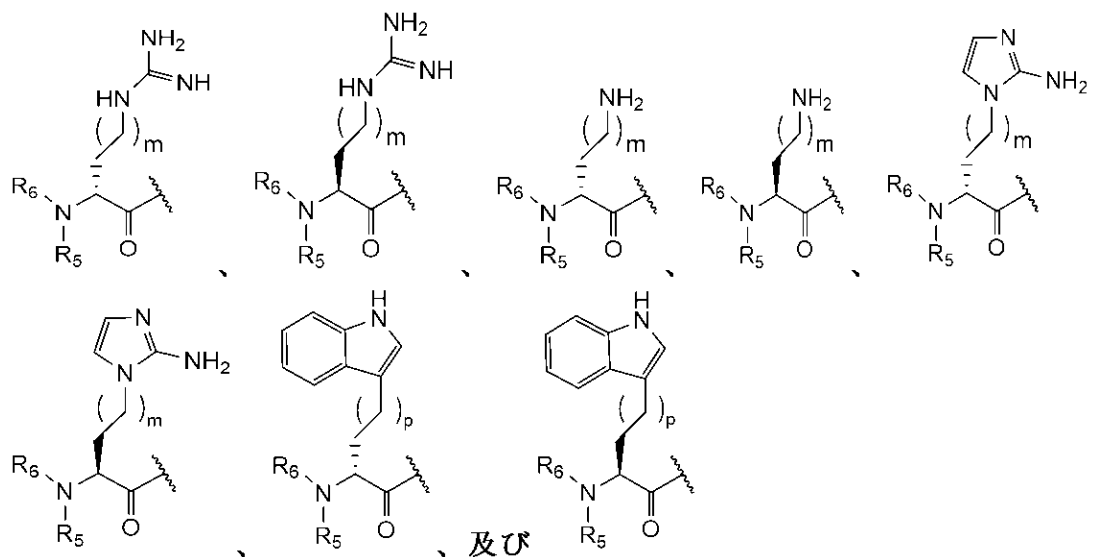
20

30

40

50

【化 1 9】



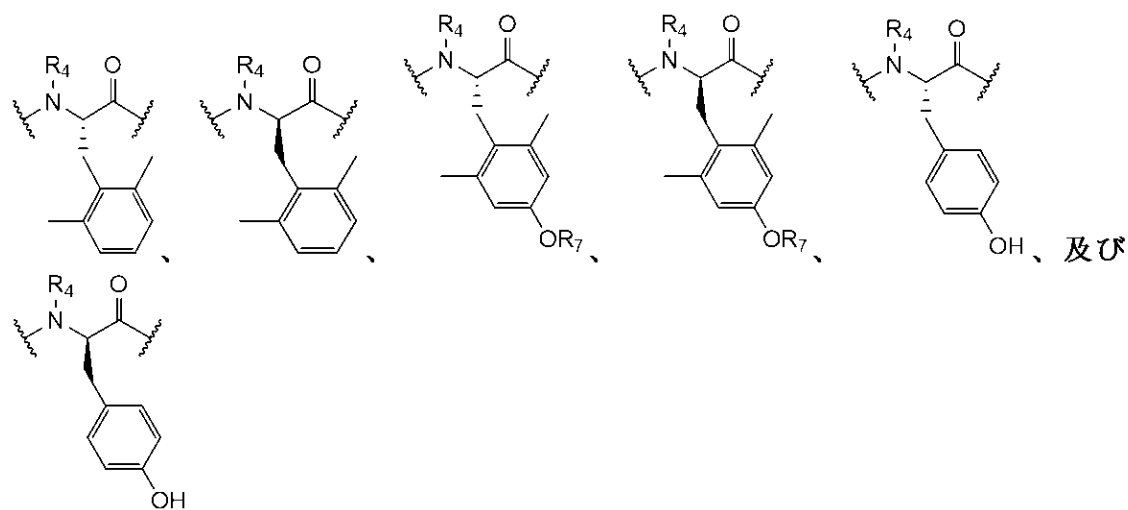
10

から選択され、

$A A_2$ は、

【化 2 0】

20

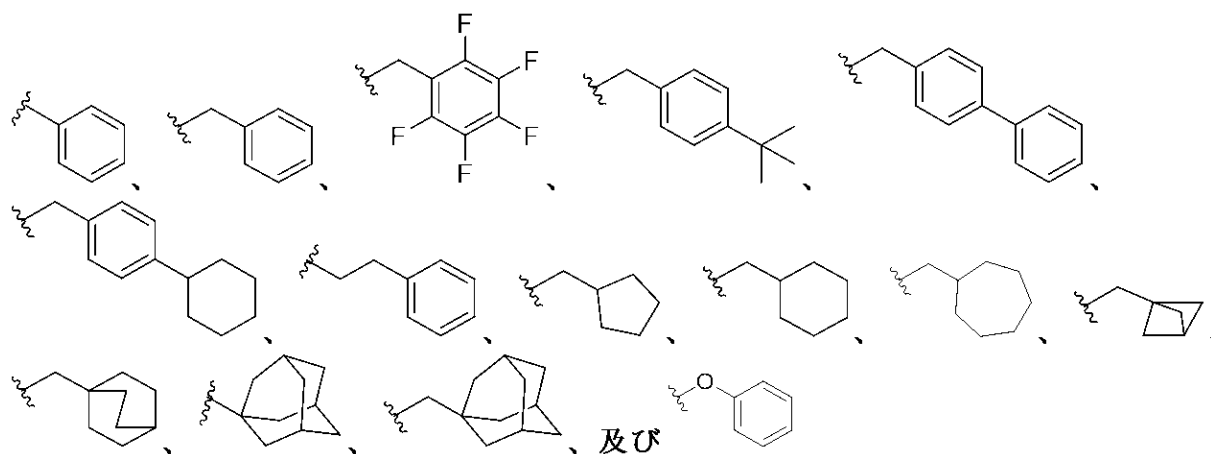


30

から選択され、

R₁は、

【化 2 1】



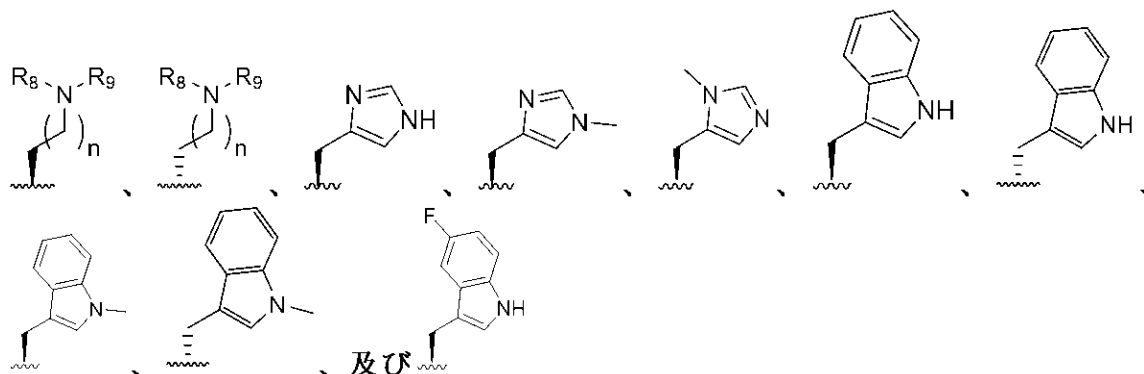
40

50

から選択され、

R^{2a} は、

【化 2 2】



10

から選択され、

R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、

R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

20

R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

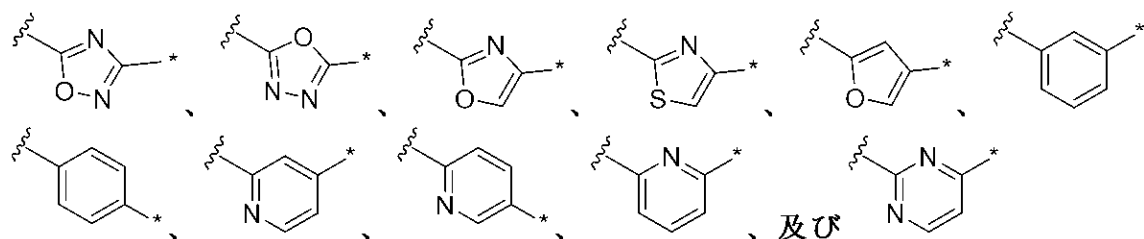
m は、1、2、又は 3 であり、

n は、1、2、又は 3 であり、

p は、0 又は 1 であり、

X は、

【化 2 3】



30

から選択され、

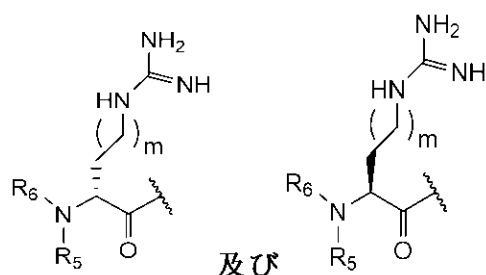
* は、X の R_1 との結合点を示し、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの 1 つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項 22 に記載の使用。

40

【請求項 2 4】

AA_1 が、

【化 2 4】

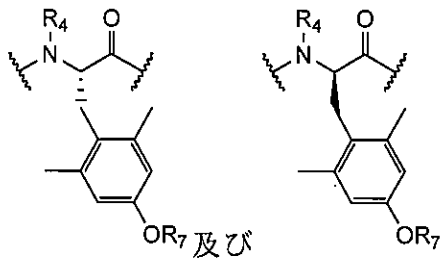


50

から選択され、

A A₂が、

【化 2 5】

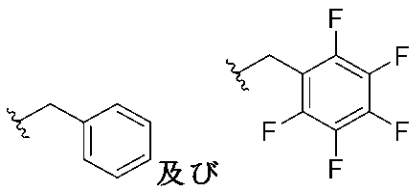


10

から選択され、

R₁が、

【化 2 6】

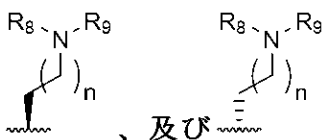


20

から選択され、

R^{2a}が、

【化 2 7】



30

から選択され、

R^{2b}が、Hであり、

R₃及びR₄が、独立して、H及びメチルから選択され、

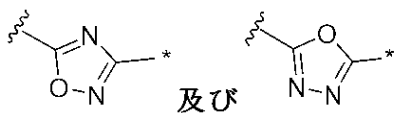
R₅及びR₆が、独立して、H及びメチルから選択され、

R₇が、H及びメチルから選択され、

R₈及びR₉が、独立して、H及びメチルから選択され、

Xが、

【化 2 8】



40

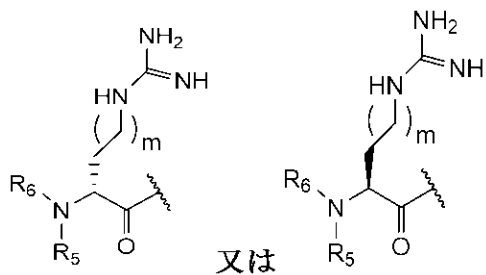
から選択される、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

A A₁が、

50

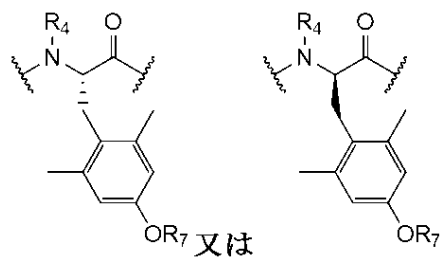
【化 2 9】



であり、 $A A_2$ が、

10

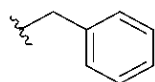
【化 3 0】



であり、 R_1 が、

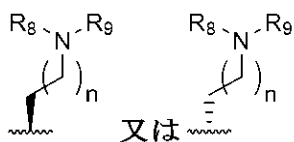
20

【化 3 1】



であり、 R^{2a} が、

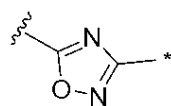
【化 3 2】



30

であり、 R_7 が、Hであり、Xが、

【化 3 3】



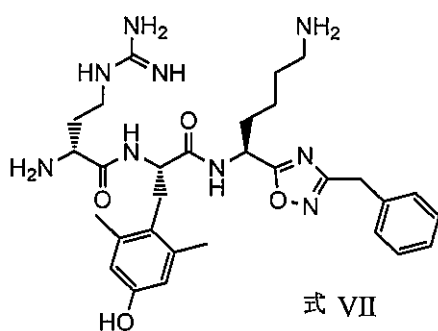
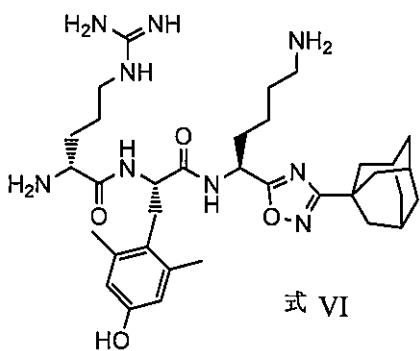
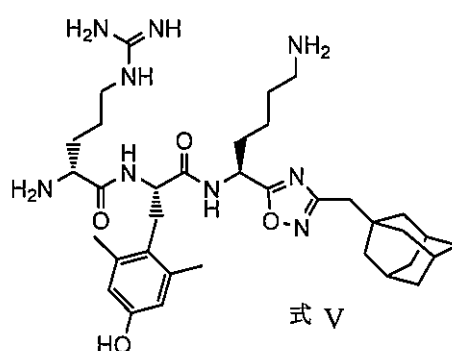
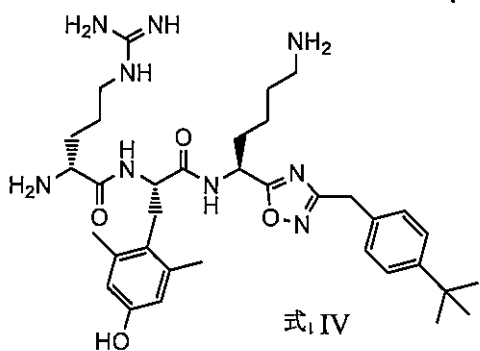
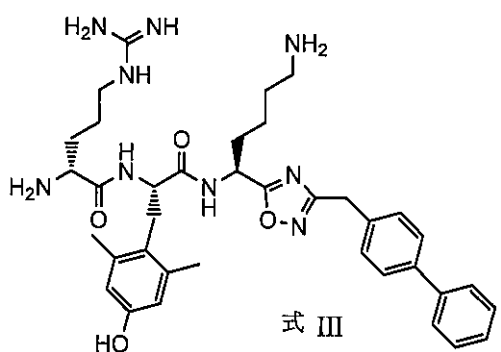
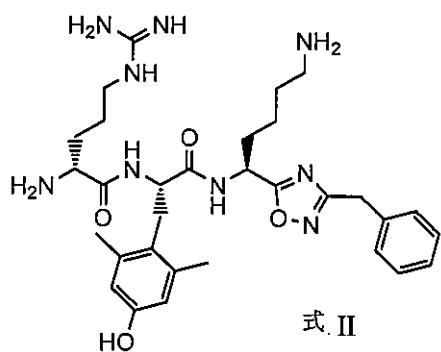
である、請求項 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記ペプチド模倣物が、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、又は式 X V のペプチド模倣物、

40

【化 3 4 - 1】



10

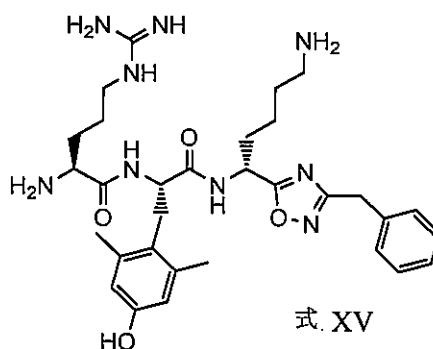
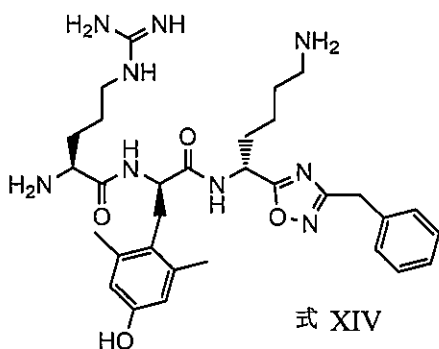
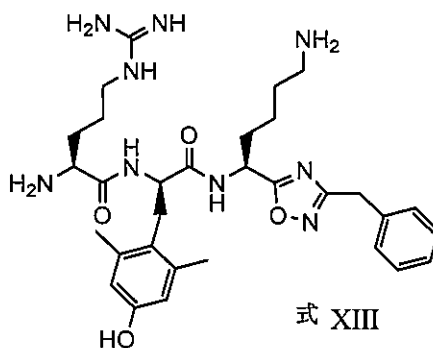
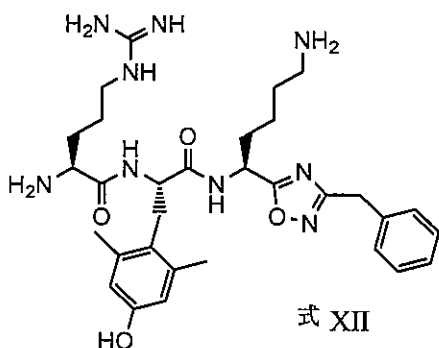
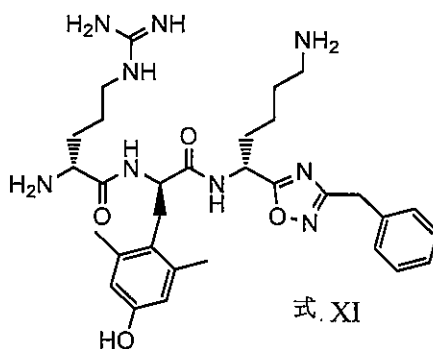
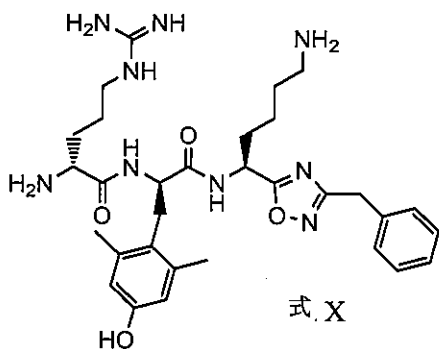
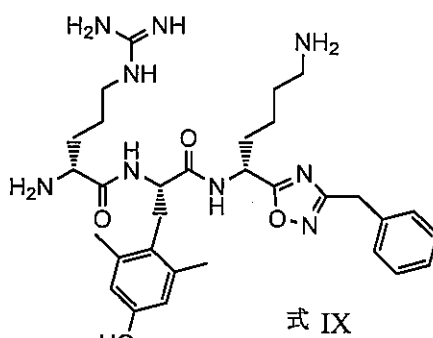
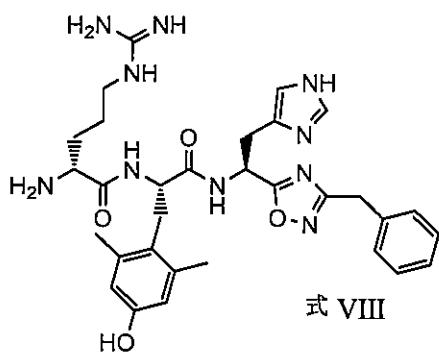
20

30

40

50

【化 3 4 - 2】



、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項22に記載の使用。

【請求項27】

前記ペプチド模倣物が、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前

記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項22に記載の使用。

【請求項28】

前記眼の疾患、障害、又は状態が、黄斑変性症（加齢性黄斑変性症を含む）、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症（DOA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺（例えば、カーンズ・セイヤー症候群）、及び／又はレーバー先天黒内障（LCA）からなる群から選択される、請求項22～27のいずれか一項に記載の使用。

【請求項29】

前記対象が、ヒトである、請求項22～28のいずれか一項に記載の使用。

【請求項30】

前記薬剤が、皮下又は硝子体内に投与される、請求項22～30のいずれか一項に記載の使用。

【請求項31】

前記薬剤が、局所、眼内、又は眼に投与される、請求項22～30のいずれか一項に記載の使用。

【請求項32】

前記薬剤が、経口、鼻腔内、全身、静脈内、腹腔内、皮内、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、又は筋肉内に投与される、請求項22～30のいずれか一項に記載の使用。

【請求項33】

前記薬剤が、2週以上、12週以上、24週以上、52週以上、又は2年以上の間、毎日投与される、請求項22～32のいずれか一項に記載の使用。

【請求項34】

前記対象が、加齢性黄斑変性症（AMD）を有すると診断されている、請求項22～33のいずれか一項に記載の使用。

【請求項35】

前記対象が、ドルーゼンを有する、請求項22～34のいずれか一項に記載の使用。

【請求項36】

前記対象が、幾何学的萎縮（GA）を有すると診断されている、請求項34又は35に記載の使用。

【請求項37】

前記対象が、緑内障を有すると診断されている、請求項22～33のいずれか一項に記載の使用。

【請求項38】

（i）眼の疾患、障害、若しくは状態、又は

（ii）1つ以上の眼におけるエリプソイドゾーン健全性の悪化、

を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象において、それを行うための製剤又は薬剤であって、前記製剤又は薬剤が、治療有効量の（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペントアンミド、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などの少なくとも1つのペプチド模倣物を含む、製剤又は薬剤。

【請求項39】

前記ペプチド模倣物が、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

10

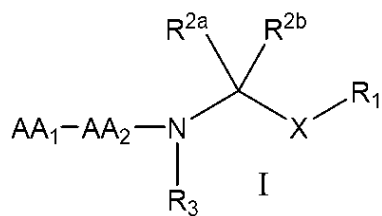
20

30

40

50

【化 3 5】

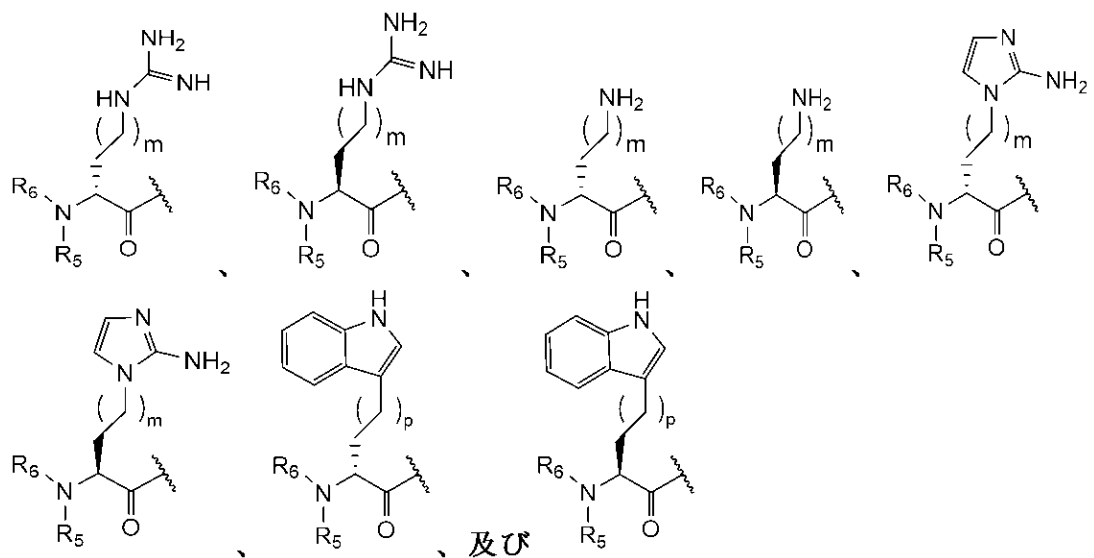


式中、

A A₁は、

10

【化 3 6】



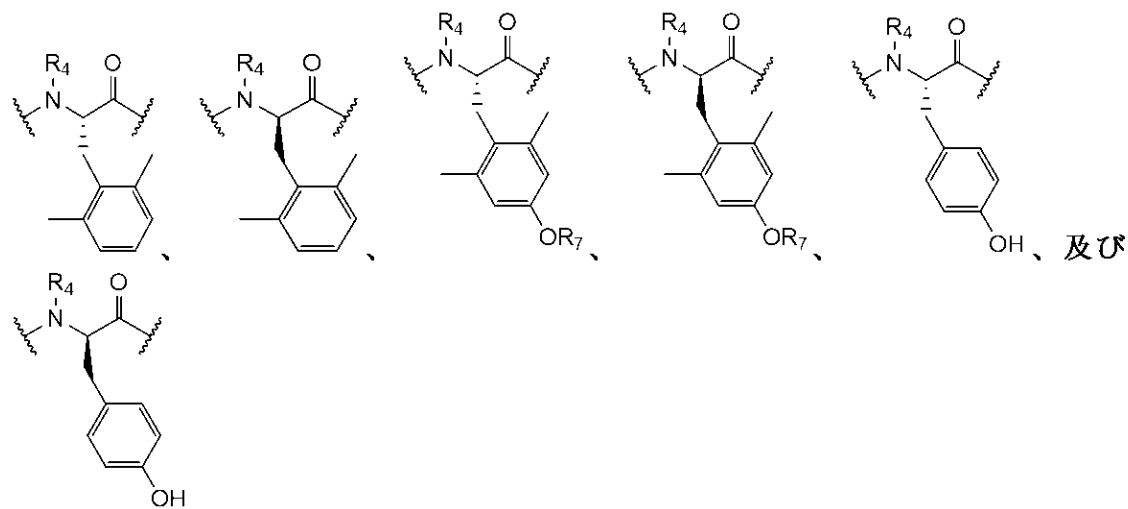
20

から選択され、

A A₂は、

30

【化 3 7】



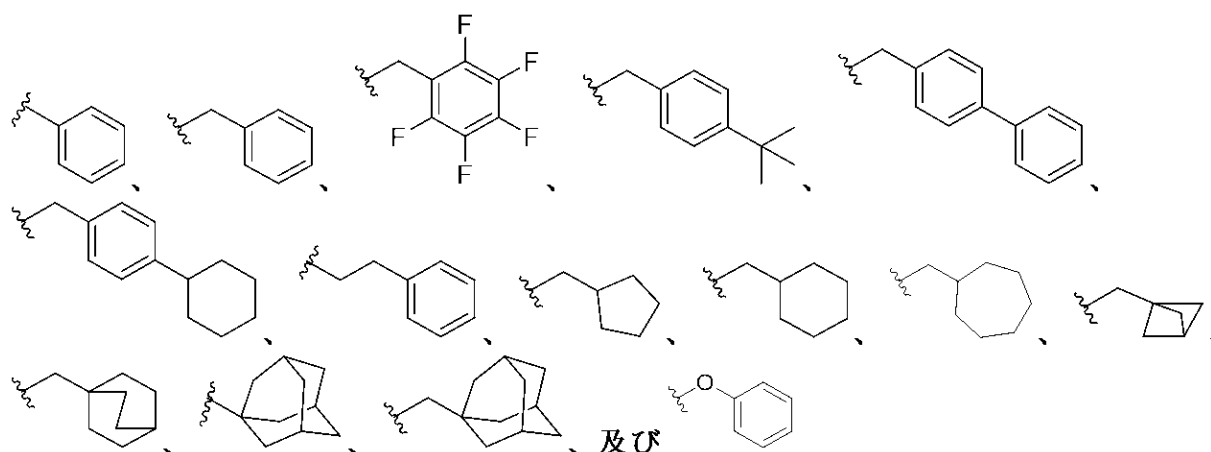
40

から選択され、

R₁は、

50

【化 3 8】

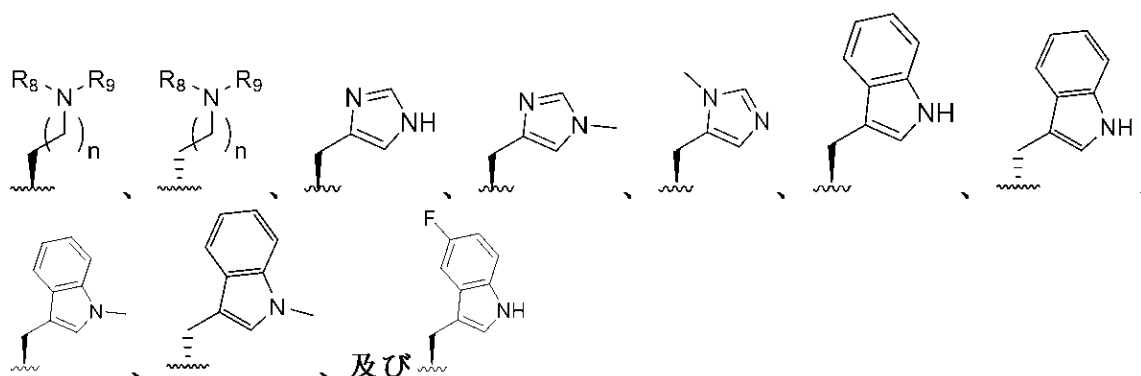


10

から選択され、

R^{2a} は、

【化 3 9】



20

から選択され、

R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、

R₃及びR₄は、独立して、H及び(C₁－C₆)アルキルから選択され、

R₅及びR₆は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又はR₅及びR₆は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、

R₇は、H、(C₁－C₆)アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R₈及びR₉は、独立して、H、(C₁－C₆)アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又はR₈及びR₉は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、

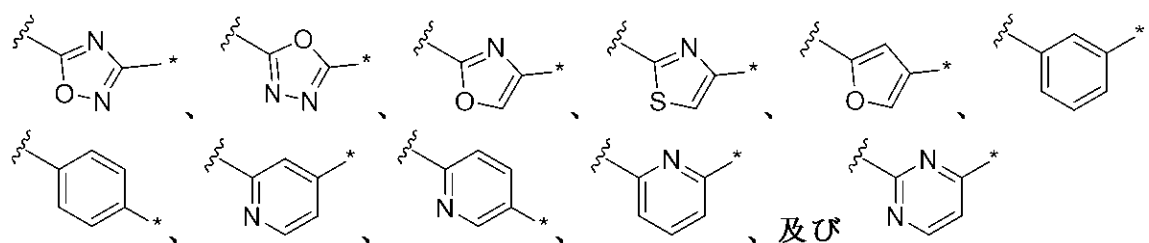
m は、1、2、又は3であり、

n は、1、2、又は3であり、

p は、 0 又は 1 であり、

X は、

【化 4 0】



50

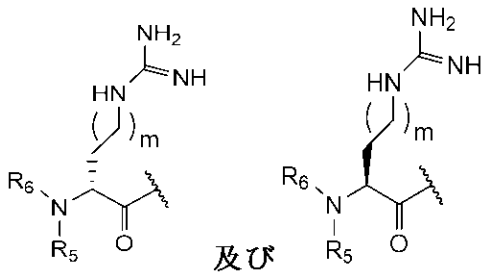
から選択され、

*は、XのR₁との結合点を示し、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項38に記載の製剤又は薬剤。

【請求項40】

AA₁が、

【化41】

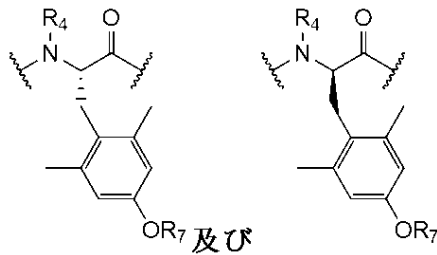


10

から選択され、

AA₂が、

【化42】

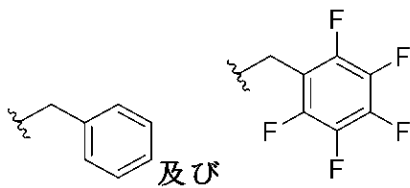


20

から選択され、

R₁が、

【化43】

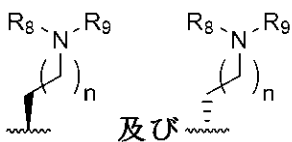


30

から選択され、

R^{2a}が、

【化44】



40

から選択され、

R^{2b}が、Hであり、

R₃及びR₄が、独立して、H及びメチルから選択され、

R₅及びR₆が、独立して、H及びメチルから選択され、

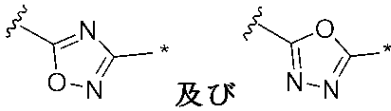
R₇が、H及びメチルから選択され、

R₈及びR₉が、独立して、H及びメチルから選択され、

Xが、

50

【化 4 5】

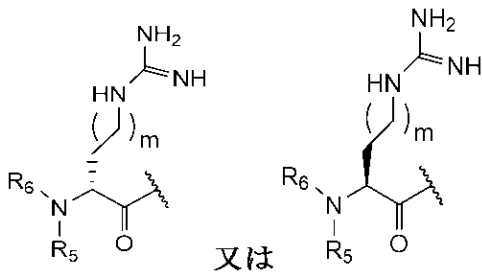


から選択される、請求項 39 に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 4 1】

A A₁が、

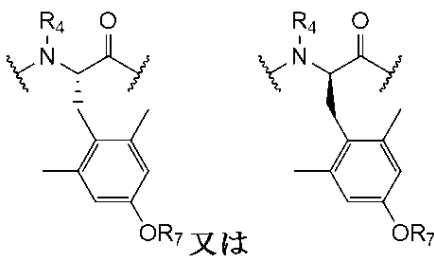
【化 4 6】



10

であり、A A₂が、

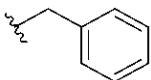
【化 4 7】



20

であり、R₁が、

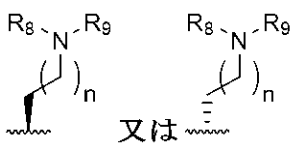
【化 4 8】



30

であり、R^{2a}が、

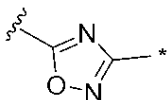
【化 4 9】



40

であり、R₇が、Hであり、Xが、

【化 5 0】



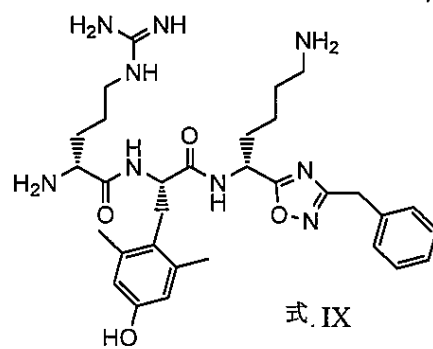
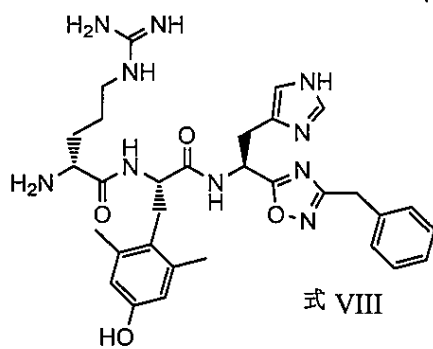
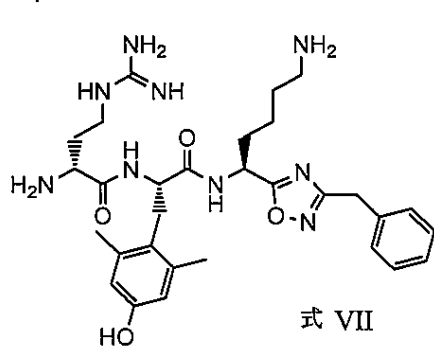
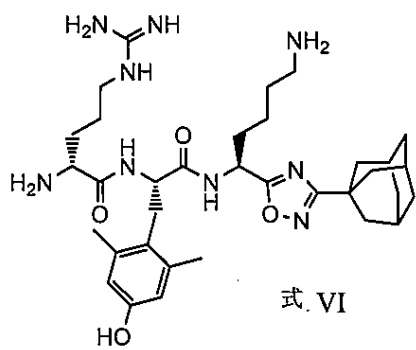
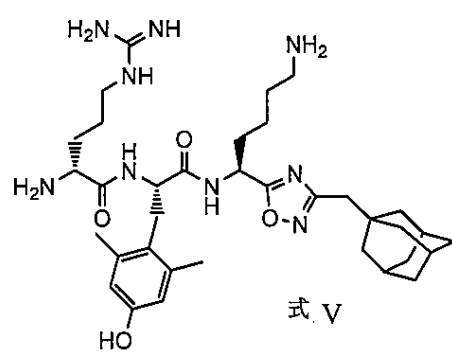
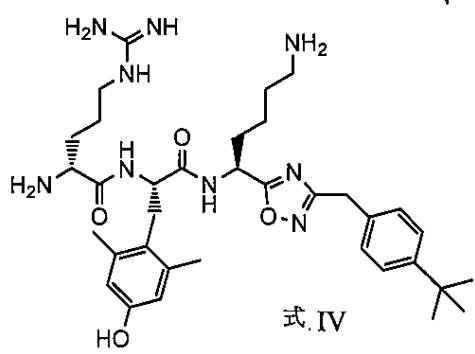
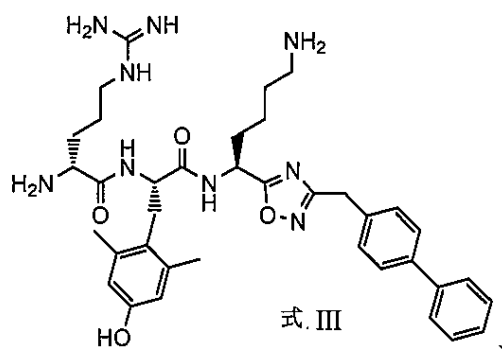
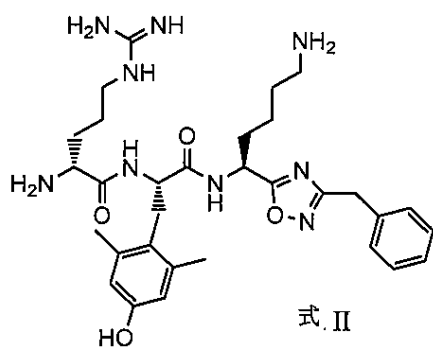
である、請求項 40 に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 4 2】

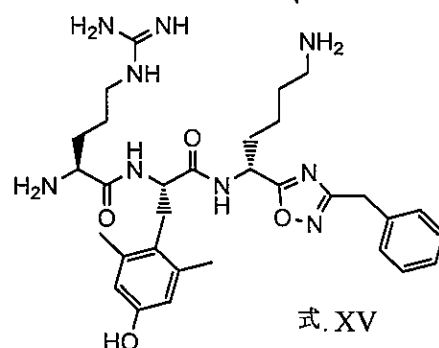
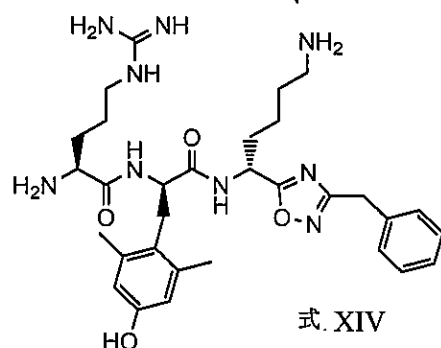
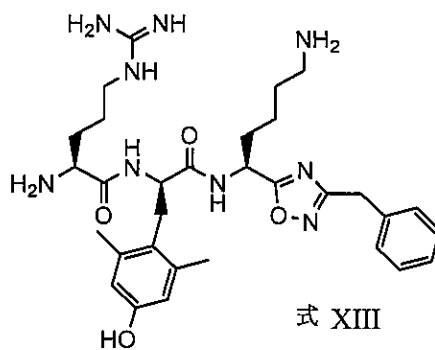
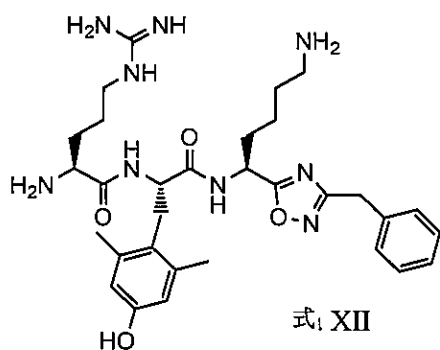
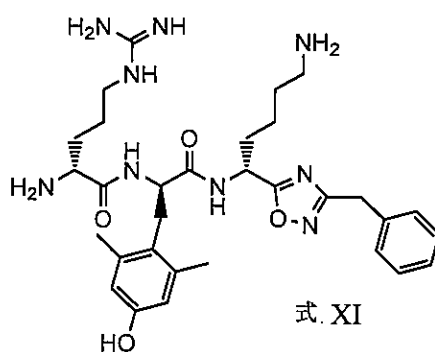
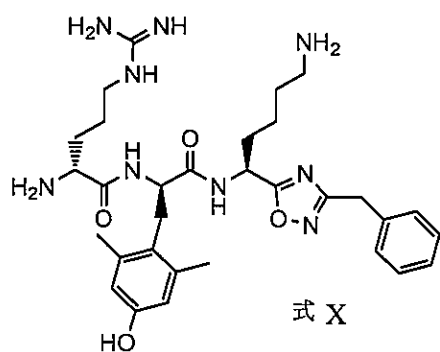
前記ペプチド模倣物が、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、又は式 X V のペプチド模倣物、

50

【化 5 1 - 1】



【化 5 1 - 2】



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項38に記載の製剤又は薬剤。

【請求項43】

前記ペプチド模倣物が、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、分子の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項38に記載の製剤又は薬剤。

【請求項44】

前記眼の状態が、黄斑変性症(加齢性黄斑変性症を含む)、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症(DOA)、レーバー遺伝性視神経症(LHON)、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺(例えば、カーンズ・セイヤー症候群)、及び／又はレーバー先天黒内障(LCA)からなる群から選択される、請求項38~43のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 45】

前記対象がヒトである、請求項 38～44 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 46】

前記製剤が、皮下又は硝子体内に投与される、請求項 38～45 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 47】

前記薬剤が、局所、眼内、又は眼に投与される、請求項 38～45 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 48】

前記製剤が、経口、鼻腔内、全身、静脈内、腹腔内、皮内、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、又は筋肉内に投与される、請求項 38～45 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

10

【請求項 49】

前記ペプチド模倣物が、2 週以上、12 週以上、24 週以上、52 週以上、又は 2 年以上の間、毎日投与される、請求項 38～48 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 50】

前記製剤又は薬剤が、前記ペプチド模倣物を、水又は水を含む溶媒混合物などの希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルに溶解又は懸濁することによって製造される、請求項 38～49 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

20

【請求項 51】

前記対象が、加齢性黄斑変性症（AMD）を有すると診断されている、請求項 38～50 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 52】

前記対象が、ドルーゼンを有する、請求項 38～51 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 53】

前記対象が、幾何学的萎縮（GA）を有すると診断されている、請求項 51 又は 52 に記載の製剤又は薬剤。

【請求項 54】

前記対象が、緑内障を有すると診断されている、請求項 38～50 のいずれか一項に記載の製剤又は薬剤。

30

【請求項 55】

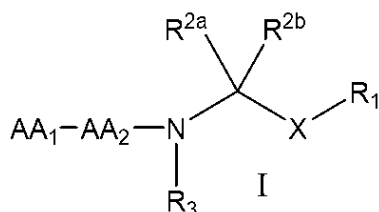
エリブソイドゾーン健全性の悪化を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象の 1 つ以上の眼においてそれを行うための方法であって、前記対象に、治療有効量の（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペントナンアミド、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などの少なくとも 1 つのペプチド模倣物を投与することを含む、方法。

40

【請求項 56】

前記ペプチド模倣物が、式 I のペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

【化 52】

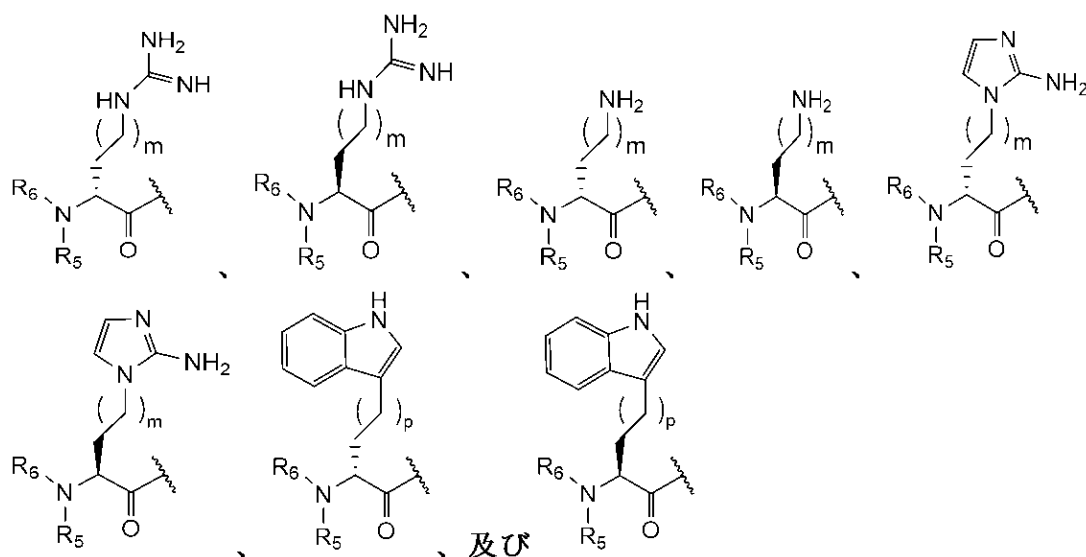


50

式中、

A A₁は、

【化 5 3】

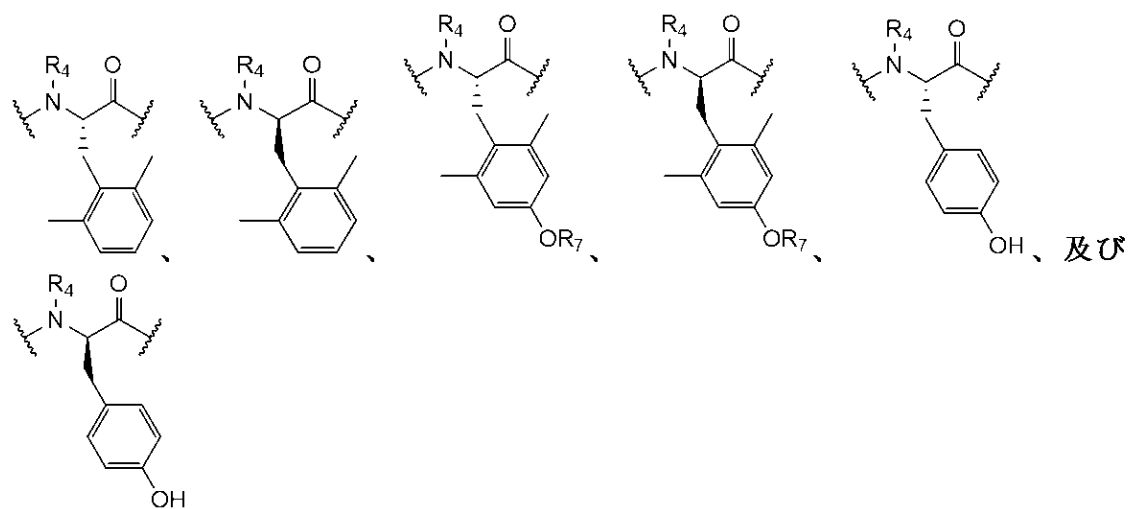


10

から選択され、

A A₂は、

【化 5 4】



30

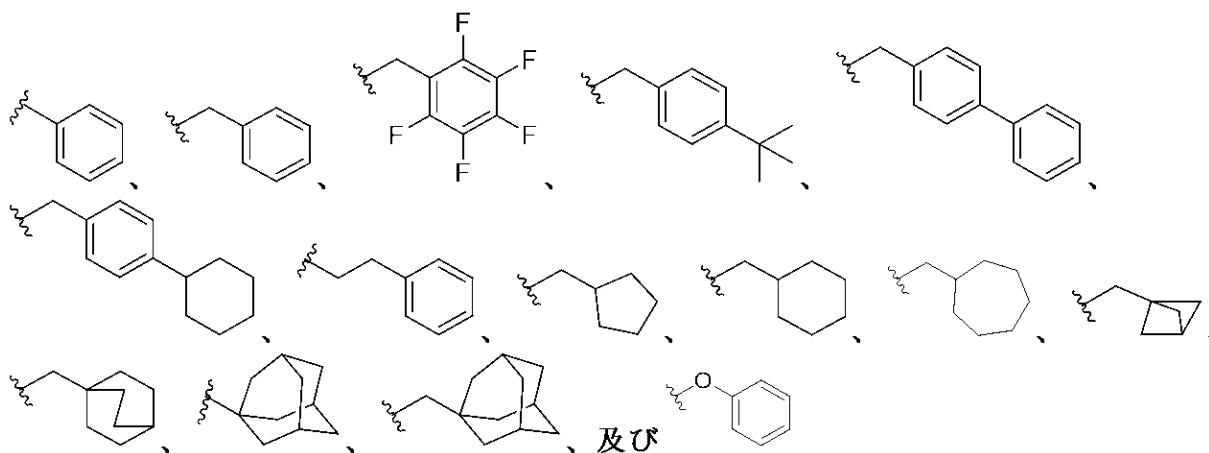
から選択され、

R₁は、

40

50

【化 5 5】

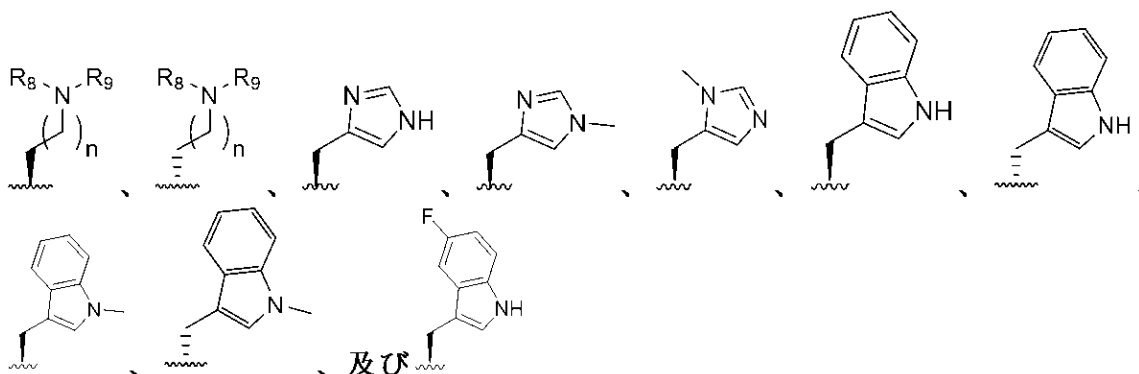


10

から選択され、

 R^{2a} は、

【化 5 6】



20

から選択され、

 R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

 R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

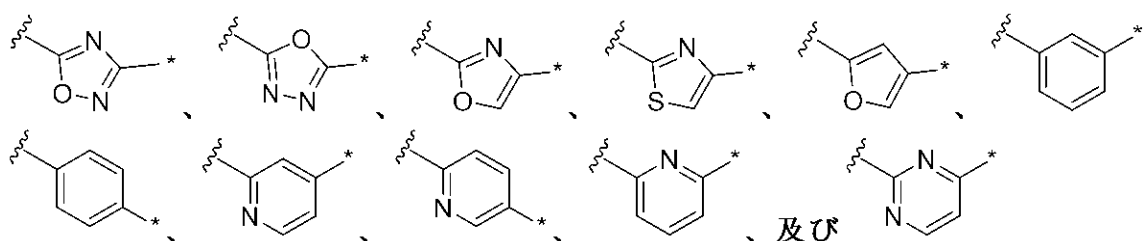
m は、1、2、又は 3 であり、

n は、1、2、又は 3 であり、

p は、0 又は 1 であり、

X は、

【化 5 7】



50

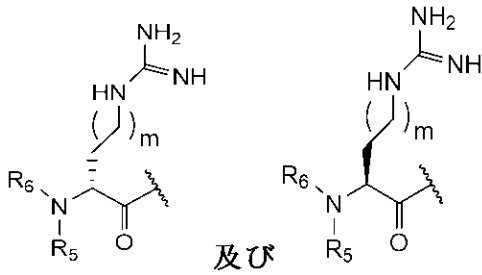
から選択され、

*は、Xの R_1 との結合点を示し、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

AA_1 が、

【化58】

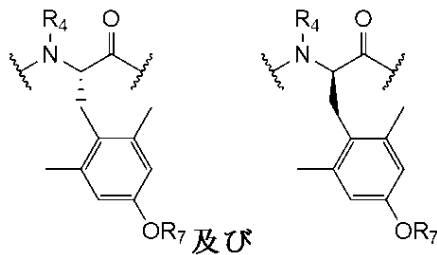


10

から選択され、

AA_2 が、

【化59】

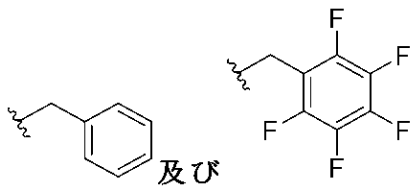


20

から選択され、

R_1 が、

【化60】

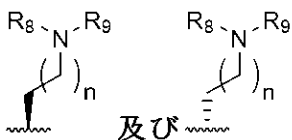


30

から選択され、

R^{2a} が、

【化61】



40

から選択され、

R^{2b} が、Hであり、

R_3 及び R_4 が、独立して、H及びメチルから選択され、

R_5 及び R_6 が、独立して、H及びメチルから選択され、

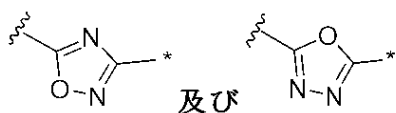
R_7 が、H及びメチルから選択され、

R_8 及び R_9 が、独立して、H及びメチルから選択され、

Xが、

50

【化 6 2】

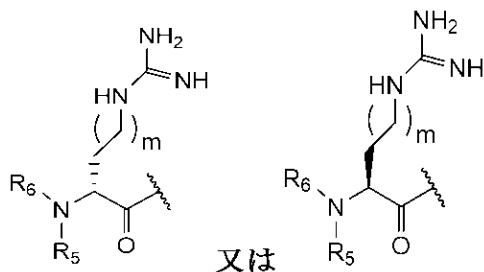


から選択される、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

A A₁が、

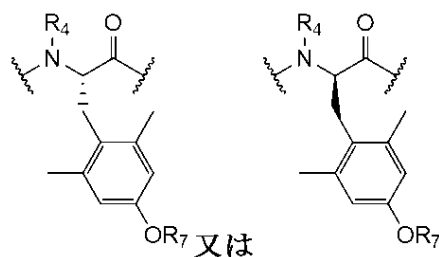
【化 6 3】



10

であり、A A₂が、

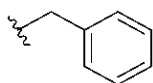
【化 6 4】



20

であり、R₁が、

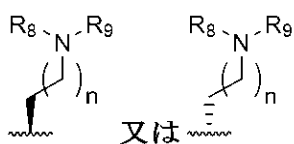
【化 6 5】



30

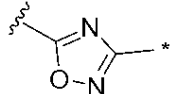
であり、R^{2a}が、

【化 6 6】



であり、R₇が、Hであり、Xが、

【化 6 7】



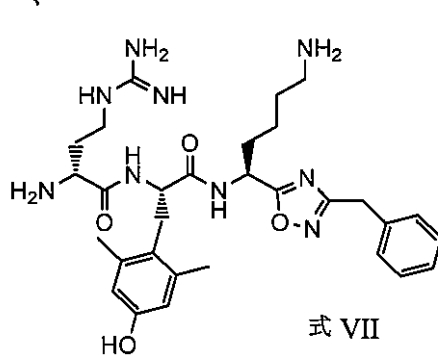
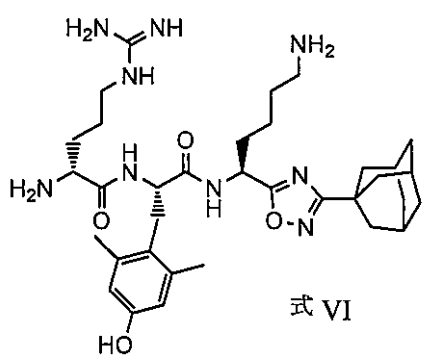
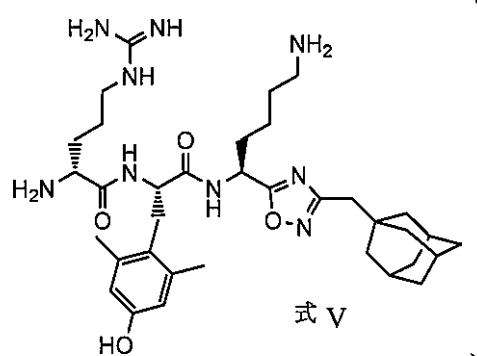
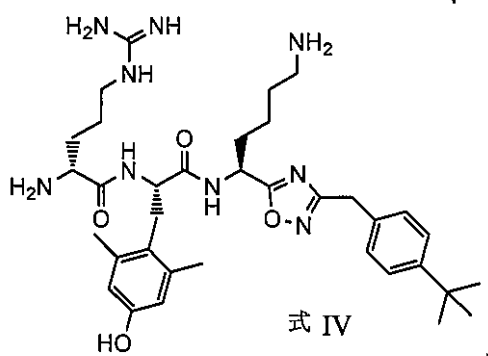
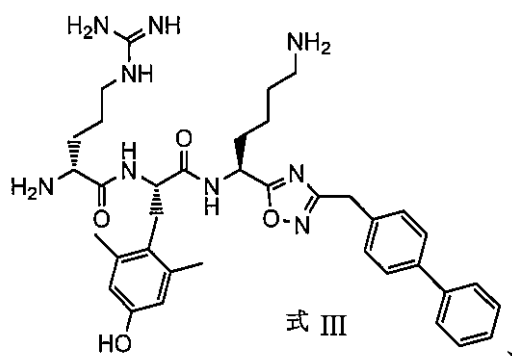
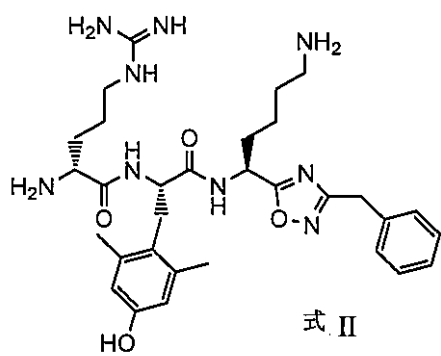
である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記ペプチド模倣物が、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、又は式 X V のペプチド模倣物、

50

【化 6 8 - 1】



10

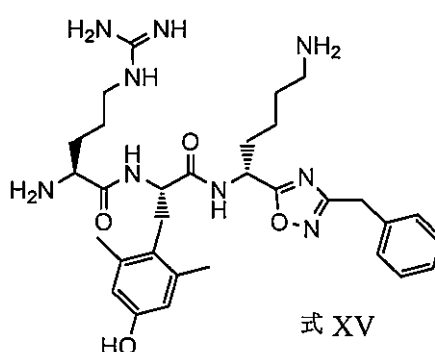
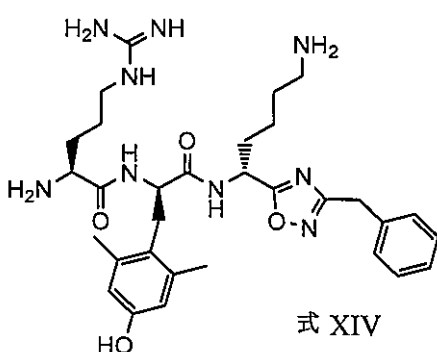
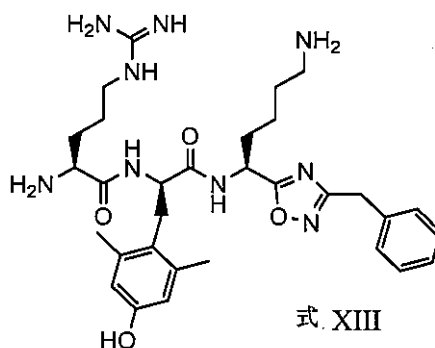
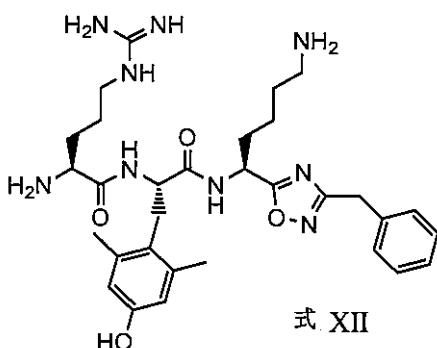
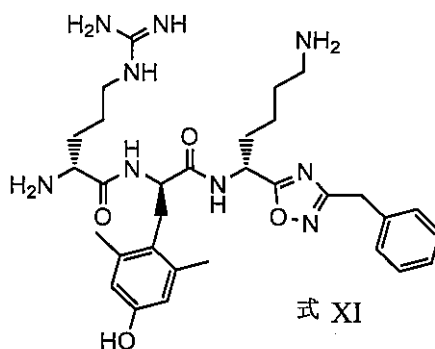
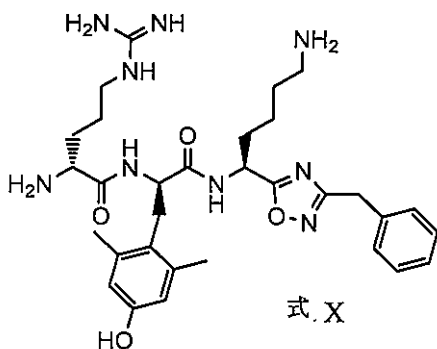
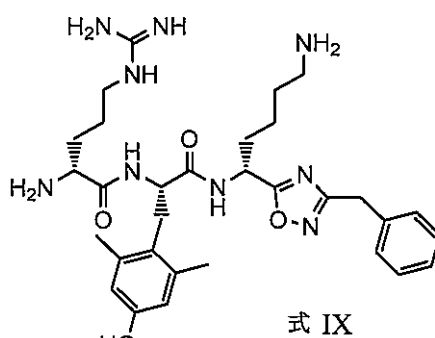
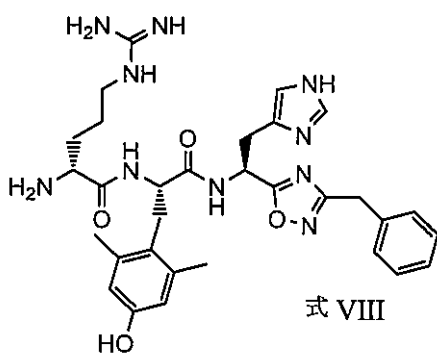
20

30

40

50

【化 6 8 - 2】



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項55に記載の方法。

【請求項60】

前記ペプチド模倣物が、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前

記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項55に記載の方法。

【請求項61】

エリブソイドゾーン健全性の悪化が、黄斑変性症（加齢性黄斑変性症を含む）、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症（DOA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺（例えば、カーンズ・セイヤー症候群）、及び／又はレーバー先天黒内障（LCA）からなる群から選択される眼の疾患、障害、又は状態に関連する、請求項55～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

前記対象が、ヒトである、請求項55～61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項63】

前記ペプチド模倣物が、皮下又は硝子体内に投与される、請求項55～61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

前記ペプチド模倣物が、局所、眼内、又は眼に投与される、請求項55～61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

前記ペプチド模倣物が、経口、鼻腔内、全身、静脈内、腹腔内、皮内、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、又は筋肉内に投与される、請求項55～61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項66】

前記ペプチド模倣物が、2週以上、12週以上、24週以上、52週以上、又は2年以上の間、毎日投与される、請求項55～65のいずれか一項に記載の方法。

【請求項67】

前記対象が、加齢性黄斑変性症（AMD）を有すると診断されている、請求項55～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

前記対象が、ドルーゼンを有する、請求項55～67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

前記対象が、幾何学的萎縮（GA）を有すると診断されている、請求項67又は68に記載の方法。

【請求項70】

前記対象が、緑内障を有すると診断されている、請求項55～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

幾何学的萎縮を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象においてそれを行うための方法であって、前記対象が加齢性黄斑変性症（AMD）を有すると診断されており、前記対象に、治療有効量の（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などの少なくとも1つのペプチド模倣物を投与することを含む、方法。

【請求項72】

前記ペプチド模倣物が、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

10

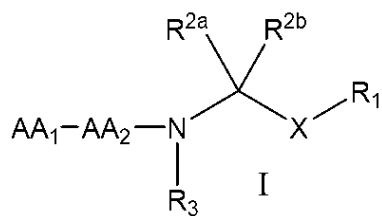
20

30

40

50

【化 6 9】

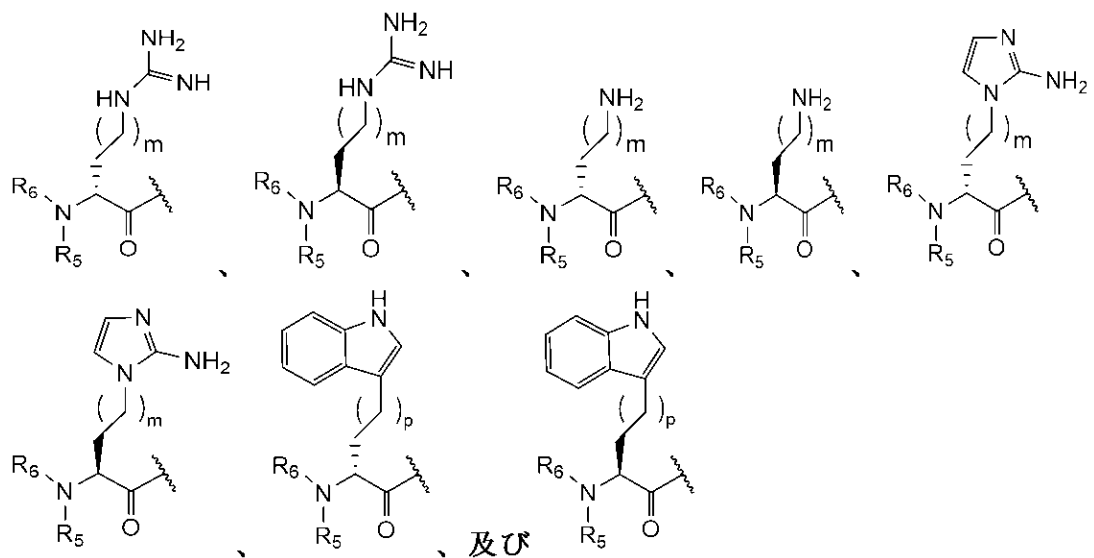


式中、

A A₁は、

10

【化 7 0】



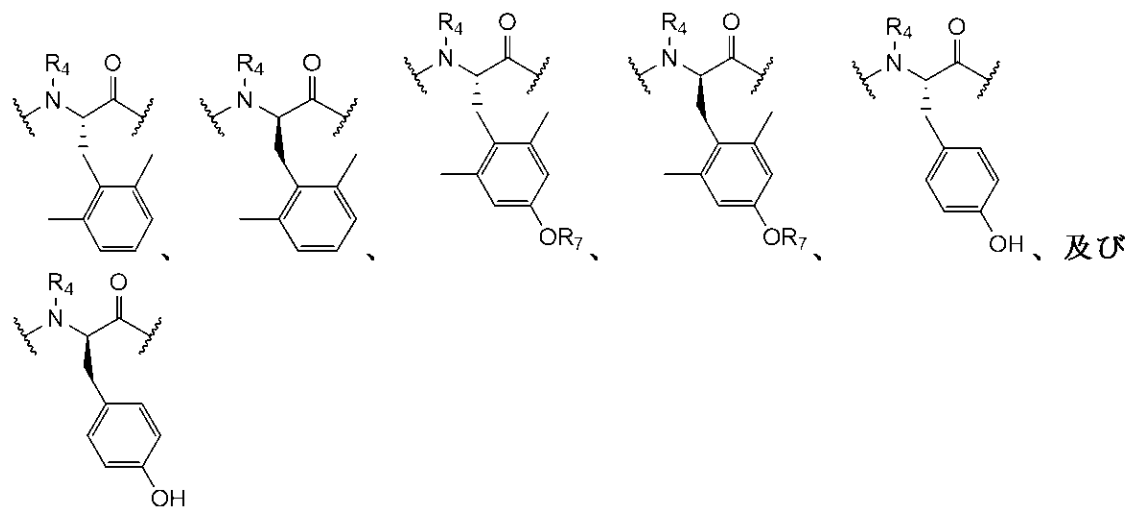
20

から選択され、

A A₂は、

30

【化 7 1】



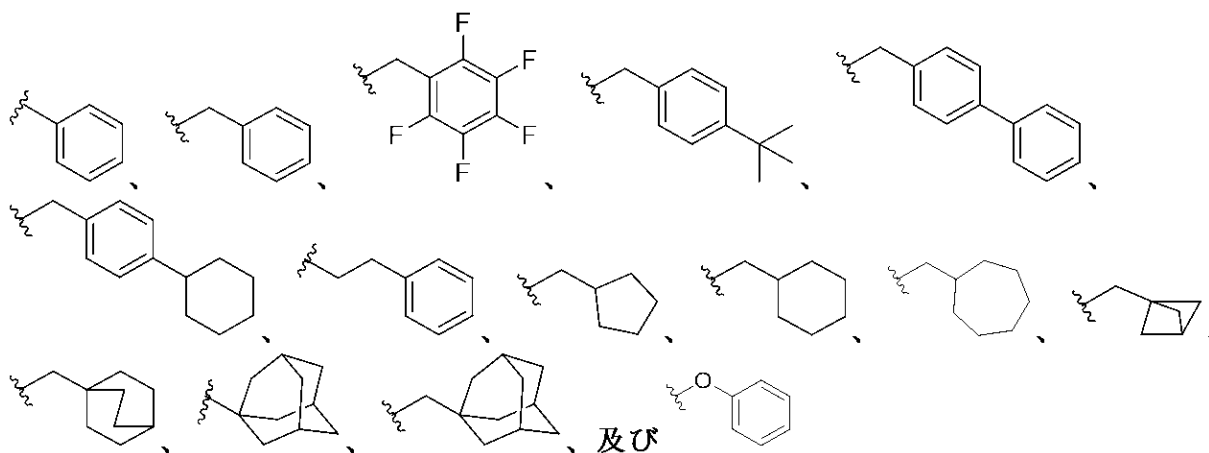
40

から選択され、

R₁は、

50

【化 7 2】

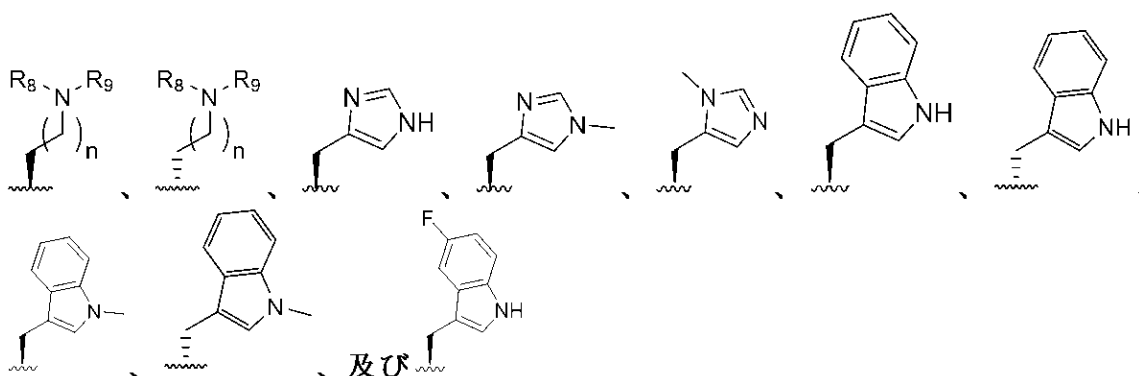


10

から選択され、

 R^{2a} は、

【化 7 3】



20

から選択され、

 R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

 R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

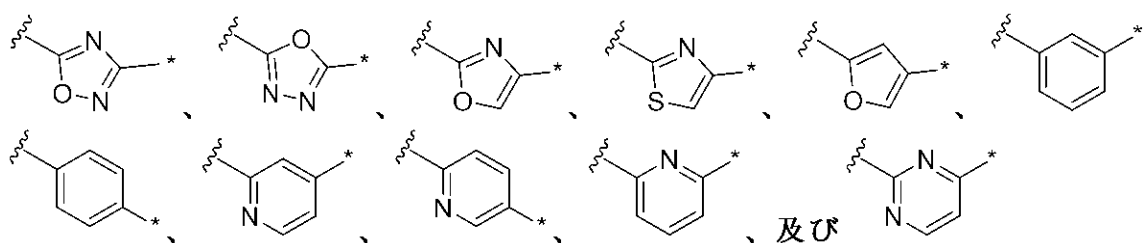
m は、1、2、又は 3 であり、

n は、1、2、又は 3 であり、

p は、0 又は 1 であり、

X は、

【化 7 4】



50

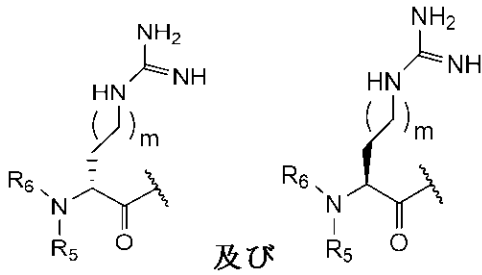
から選択され、

*は、XのR₁との結合点を示し、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項71に記載の方法。

【請求項73】

AA₁が、

【化75】

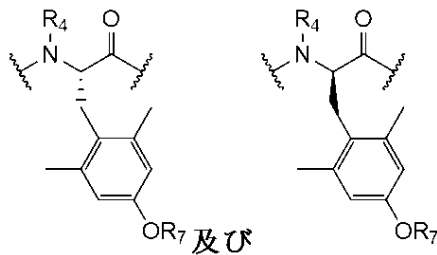


10

から選択され、

AA₂が、

【化76】

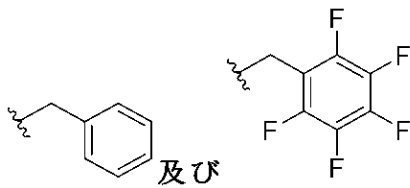


20

から選択され、

R₁が、

【化77】

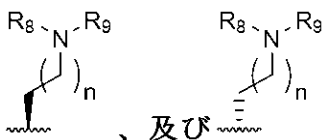


30

から選択され、

R^{2a}が、

【化78】



40

から選択され、

R^{2b}が、Hであり、

R₃及びR₄が、独立して、H及びメチルから選択され、

R₅及びR₆が、独立して、H及びメチルから選択され、

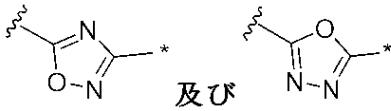
R₇が、H及びメチルから選択され、

R₈及びR₉が、独立して、H及びメチルから選択され、

Xが、

50

【化 7 9】

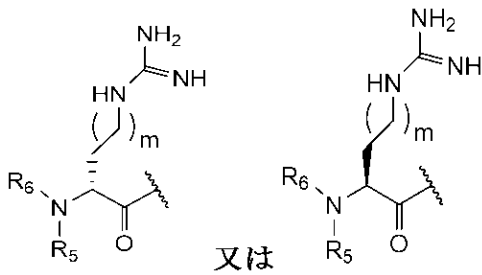


から選択される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

A A₁が、

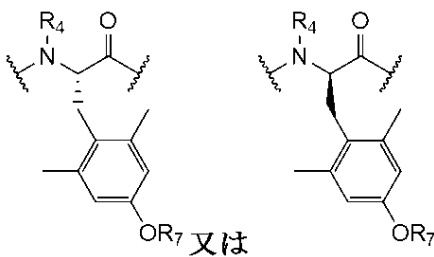
【化 8 0】



10

であり、A A₂が、

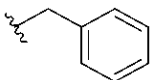
【化 8 1】



20

であり、R₁が、

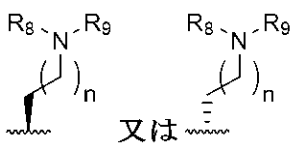
【化 8 2】



30

であり、R^{2a}が、

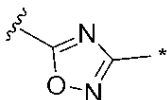
【化 8 3】



40

であり、R₇が、Hであり、Xが、

【化 8 4】



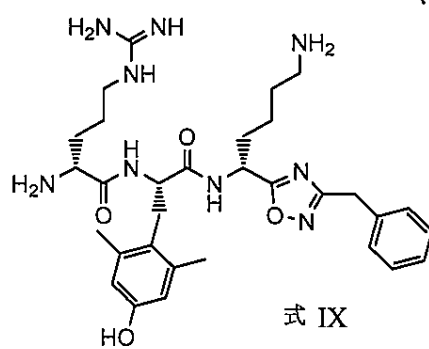
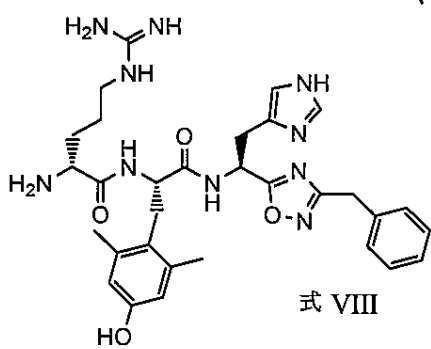
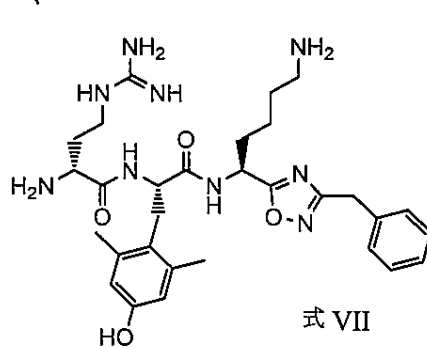
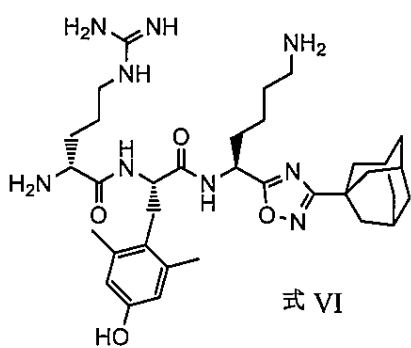
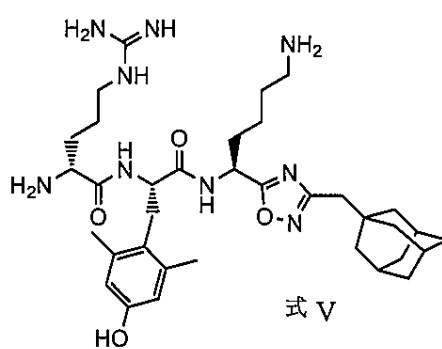
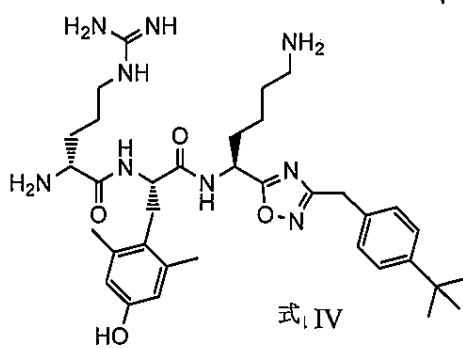
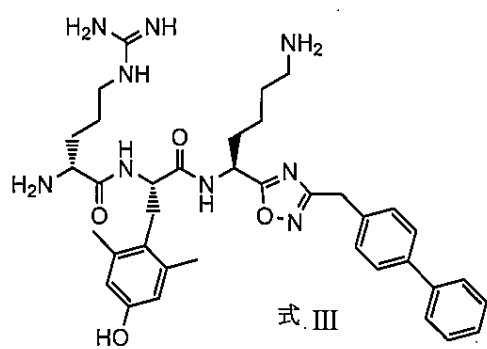
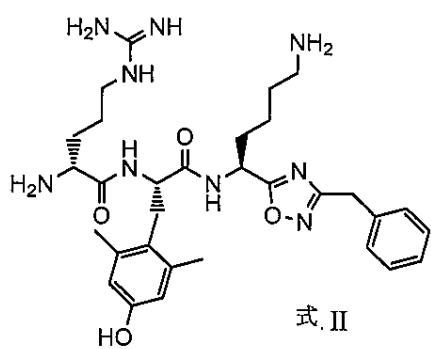
である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 5】

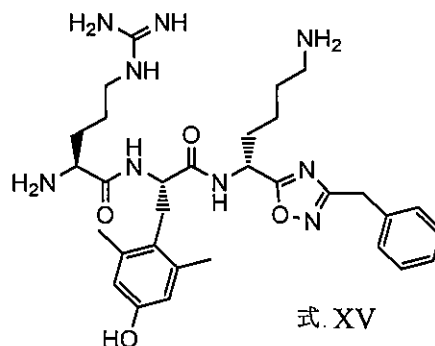
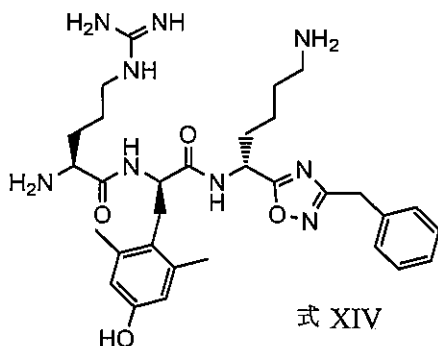
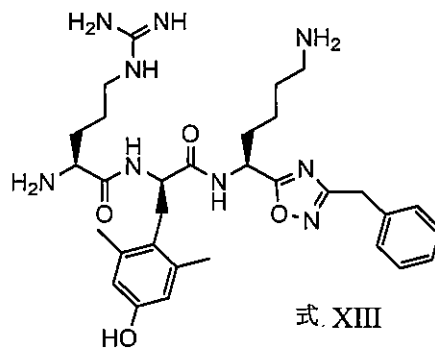
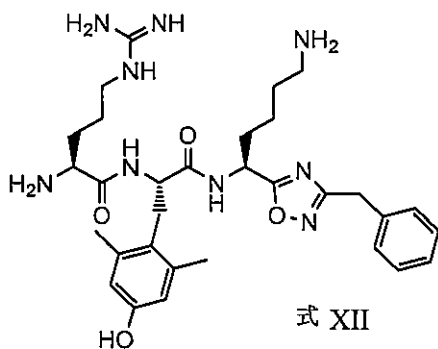
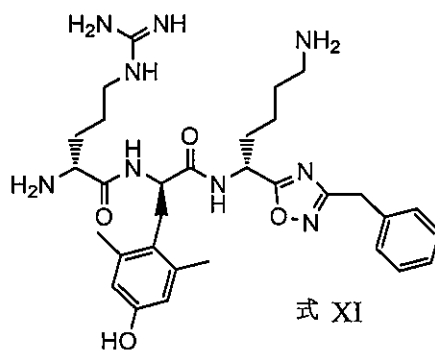
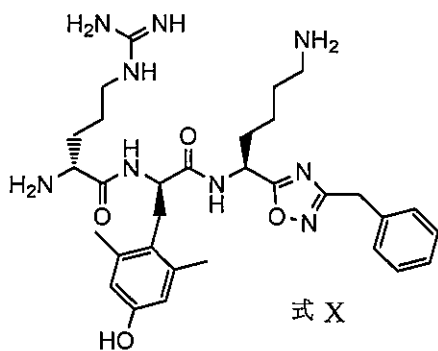
前記ペプチド模倣物が、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、又は式 X V のペプチド模倣物、

50

【化 8 5 - 1】



【化 8 5 - 2】



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項71に記載の方法。

【請求項76】

前記ペプチド模倣物が、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、前記ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている、請求項71に記載の方法。

【請求項77】

投与又は前記ペプチド模倣物が、前記対象の片方又は両方の眼におけるエリプソイドゾーン健全性の悪化の発症を遅延させる、請求項71～76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項78】

前記対象が、ヒトである、請求項71～77のいずれか一項に記載の方法。

【請求項79】

前記ペプチド模倣物が、皮下又は硝子体内に投与される、請求項71～78のいずれか

一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記ペプチド模倣物が、局所、眼内、又は眼に投与される、請求項 7 1～7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記ペプチド模倣物が、経口、鼻腔内、全身、静脈内、腹腔内、皮内、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、又は筋肉内に投与される、請求項 7 1～7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記ペプチド模倣物が、2 週以上、1 2 週以上、2 4 週以上、5 2 週以上、又は 2 年以上の間、毎日投与される、請求項 7 1～8 1 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 8 4】

前記対象が、ドルーゼンを有する、請求項 7 1～8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記対象が、幾何学的萎縮（GA）を有すると診断されている、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記ペプチド模倣物の投与が、加齢性黄斑変性症を有すると診断された哺乳動物対象における幾何学的萎縮の発症を遅延させる、請求項 7 1～8 3 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 8 7】

前記ペプチド模倣物の投与が、加齢性黄斑変性症を有すると診断された哺乳動物対象における幾何学的萎縮の発症を阻害する、請求項 7 1～8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記ペプチド模倣物の投与が、加齢性黄斑変性症を有すると診断された哺乳動物対象において幾何学的萎縮が発症することを防止する、請求項 7 1～8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記対象が、ドルーゼンを有する、請求項 8 6～8 8 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】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 2 1 年 1 0 月 2 0 日に出願された米国仮出願第 6 3 / 2 5 7 , 7 3 8 号、2 0 2 2 年 4 月 1 5 日に出願された米国仮出願第 6 3 / 3 3 1 , 4 1 2 号、及び 2 0 2 2 年 1 0 月 6 日に出願された国際特許出願第 P C T / U S 2 0 2 2 / 0 4 5 9 0 8 号の利益を主張し、これらの各々は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本技術は、全般的には、哺乳動物対象における眼の疾患、障害、又は状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるための化合物（すなわち、ペプチド模倣物）、組成物（例えば、薬剤）、及び方法に関する。いくつかの実施形態において、眼の疾患、障害、又は状態は、哺乳動物対象の 1 つ以上の眼のエリプソイドゾーンの健全性（*integrity of the ellipsoid zone*）の悪化に関連している。例えば、本技術は、眼の疾患、障害、又は状態（例えば、黄斑変性症（湿性又は乾性）加齢性黄斑変性症を含む）、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症（DOA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO 又は単に PEO、例えば、カーンズ・セイヤー症候群としばしば呼ばれる）、及び／又はレーバー先天黒内障（LCA）を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させ 40 50

るのに有効な量で1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物（単独で、製剤として、及び／又は他の活性医薬成分と組み合わせて）を投与することに関し得る。

【0003】

緒言

以下の緒言は、読者の理解を助けるために提供される。提供される情報又は引用される参考文献のいずれも、本技術に対する先行技術であるとして認められない。

【0004】

視神経及び網膜の疾患、障害、及び変性状態は、世界における盲目の主な原因である。多くの眼の疾患障害又は状態は、ミトコンドリア機能障害から生じるか、又はそれに関連する。

10

【0005】

網膜の著しい変性状態は、加齢性黄斑変性症（AMD）である。AMDは、米国における50歳を超える人々における盲目の最も一般的な原因であり、その有病率は年齢とともに増加する。AMDは、湿性（血管新生）又は乾性（非血管新生）のいずれかとして分類される。疾患の乾性形態が、より一般的である。黄斑変性症は、中心網膜が歪んで薄くなっているときに生じる。この変化は、通常、年齢に関連しているが、眼内炎症及び血管新生（湿性AMDのみ）及び／又は眼内感染症を特徴とする。フリーラジカルのそれに続く生成は、酸化的組織損傷、局所炎症、並びに成長因子（VEGF及びFGFなど）及び炎症メディエーターの産生をもたらし、AMDの湿性形態と共通して不適切な血管新生につながり得る。ミトコンドリア機能障害は、AMDなどの加齢性障害において役割を演じると考えられる。（Liu et al., Appl. Sci. (2021) 11:7385）。Pieramici & Ehlersは、「AMD眼におけるRPEミトコンドリアは、より顕著な変性変化を受け、より低いミトコンドリア密度、小器官面積、及びクリステ数を有する。」ことを報告している（Pieramici & Ehlers、第54回網膜学会年次会議（Annual Retina Society Meeting）で発表、2021年9月30日、スライド3）。

20

【0006】

網膜症は、I型糖尿病における盲目の主な原因であり、II型糖尿病においても一般的である。網膜症の程度は、糖尿病の継続期間に依存し、一般に、糖尿病の発症後10年以上で生じ始める。糖尿病性網膜症は、非増殖性として分類され得、網膜症は、増加した細血管透過性、浮腫及び滲出物、又は増殖性を特徴とし、網膜症は、網膜から硝子体に伸長する血管新生、瘢痕化、線維組織の沈着、及び網膜剥離の可能性を特徴とする。糖尿病性網膜症は、高血糖によるグリコシル化タンパク質の発達によって引き起こされ、眼内の小血管に損傷をもたらすと考えられる。糖尿病性網膜症（しばしば未治療のままの場合）は、糖尿病性黄斑浮腫に進行する可能性がある。糖尿病性黄斑浮腫は、網膜内の血管への損傷に関与し、それが黄斑に液体を漏出する地点まで進行し、それによって黄斑が腫れ、これがぼやけた視力をもたらす。ミトコンドリア機能障害は、糖尿病性網膜症の病因に関連している。（Wu et al. Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2018, Article 3420187）

30

40

【0007】

緑内障は、視神経及び網膜神経節細胞（RGC）の損傷によって視力喪失を引き起こす一連の眼疾患で構成される。視神経損傷を有せずに21mmHgを超える眼内圧（IOP）は、高眼圧症として知られている。不十分な眼ドレナージによる上昇したIOPは、緑内障の主な原因である。IOPを低下させることは、緑内障における進行性RGC損失のリスクを低減するが、しかしながら、現在利用可能な治療で、RGC損傷を直接防止するものはない。緑内障は、しばしば眼年齢とともに発症するか、あるいは眼の損傷、炎症、腫瘍の結果として、又は白内障若しくは糖尿病の進行した症例において生じ得る。これはまた、ステロイドによる治療によって引き起こされるIOPの増加によっても引き起こされ得る。緑内障に有効であることが証明されている薬物療法は、硝子体液産生を減少させ

50

ることによって、又は眼ドレナージを促進することによって、IOPを低減する。かかる薬剤は、しばしば血管拡張剤であり、したがって、交感神経系に作用し、アドレナリン作動性アンタゴニストを含む。「...ミトコンドリア機能障害は、神経変性疾患の病因において重要な役割を演じ...」そして「...ミトコンドリア損傷は、緑内障の治療のための潜在的な戦略を提供し得る...」ということが明言されている(Liu et al., Appl. Sci. (2021) 11:7385)。

【0008】

常染色体優性視神経萎縮症(DOA)は、視神経の両側変性を特徴とする遺伝的X連鎖性神経-眼の状態である。これは、およそ10,000人に1人(デンマーク)から30,000人に1人(世界)に影響を及ぼす。神経損傷は視力喪失を引き起こす。それは一般的に10歳までに現れ始め、その後進行する。疾患それ自体は、主に網膜神経節神経に影響を及ぼす。ミトコンドリア内膜タンパク質をコードするOPA1及びOPA3として知られる遺伝子における変異(ミトコンドリア機能障害をもたらす)は、概して、DOAと関連している。

【0009】

レーバー遺伝性視神経症(LHON)は、一般に15~35歳で現れ始める遺伝子学に基づく遺伝性疾患である。LHONにおいて、ミトコンドリア変異は、一般に、疾患発症の1年以内に、網膜神経節細胞(RGC)の選択的変性及び視神経萎縮をもたらす呼吸鎖内の複合体Iサブユニット遺伝子に影響を及ぼす。LHONは、MT-ND1、MT-ND4、MT-ND4L、及びMT-ND6遺伝子における変異によって引き起こされ、これらの全ては、ミトコンドリアゲノムコード化に関連している。LHONは、世界中でおよそ50,000人に1人に影響を及ぼす。一般的に、片方の眼で始まり、他方の眼に急速に進行する。LHONを有する対象は、多くの場合、50歳になる前に、最終的に法的に又は完全に盲目になり得る。LHONは、読書すること、運転すること、及び他を認識することなどの作業に必要とされる視力に影響を及ぼす。

【0010】

網膜色素変性症(RP)は、進行性視力喪失を特徴とする遺伝性網膜変性障害の群である。RPは、先進国における遺伝性盲目の主な原因である。臨床的には、RPは、杆体光受容体の死による夜間視力困難性、続いて錐体光受容体の二次喪失から中心視力障害に最終的につながる周辺視力の進行性喪失が現れる。RPは、少なくとも87個の遺伝子の変異によって引き起こされる。RPの病因は、十分には理解されていない。しかしながら、ミトコンドリア機能障害及び酸化的損傷は、RPにおける光受容体細胞死の病因において重要な役割を演じていると考えられている。(Gopalakrishnan et al., Scientific Reports (2020) 10:20382)

【0011】

色素性網膜症(PR)は、頻繁に起こる網膜色素変性症の特徴である。色素性網膜症は、神経原性脱力症、運動失調症、及び色素性網膜炎(NARP)などのいくつかのミトコンドリア疾患に見出され得る非特異的所見である。PRは、進行性光受容体損傷を特徴とする、網膜の遺伝性変性障害である。損傷は、光受容体の萎縮及び細胞死につながる。PRを有する患者は、常染色体優性、常染色体劣性、又はX連鎖劣性パターンに従い得る。罹患率は、約3~4千個体に約1個体である。この疾患の症状には、夜盲症(夜間盲目)、周辺視野狭窄、及び時には中心視力又は視野の喪失が含まれる。

【0012】

ブドウ膜炎は、不可逆的な視力喪失をしばしばもたらす数々の眼の眼内炎症性疾患である。ブドウ膜炎は、米国で毎年推定30,000例の法定的盲目の新規症例における原因である。この疾患は、損傷性免疫応答を誘因する過剰なミトコンドリア酸化ストレスを引き起こした網膜組織損傷に、少なくとも部分的に起因すると考えられている。

【0013】

慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)は、主に、眼及び眼瞼の動きを含む筋肉機能の喪失を主に特徴とする状態である。状態は典型的には、18~40歳の成人に現れ、時間経過

でゆっくり悪化する。CPEOは、ミトコンドリアDNA又は核DNAに位置し得るいくつかの遺伝子のうちのいずれかにおける遺伝子変化によって引き起こされ得る。CPEOは、運動失調性神経障害スペクトル及びカーンズ・セイヤー症候群などの他の根底にある状態の一部として発生し得る。これらの状態は、CPEOだけでなく、CPEOを有するほとんどの個体によって共有されない様々な追加的特徴に關与し得る。

【0014】

カーンズ・セイヤー症候群は、身体多くの部分、特に眼に影響を及ぼす状態である。カーンズ・セイヤー症候群の特徴は通常20歳前に現れ、症状はいくつかの特徴的な徴候及び症状によって診断される。カーンズ・セイヤー症候群を有する人々は、進行性の外眼筋麻痺を有する。罹患した個体はまた、色素性網膜症と呼ばれる眼の状態を有し、これは、網膜の分解（変性）から生じて、それを斑点及び縞模様の外観にする。

10

【0015】

レーバー先天黒内障（LCA）は、乳児に影響を及ぼすまれな遺伝性眼障害である。乳児は出生時にしばしば盲目である。LCAは、ミトコンドリア機能障害に關連し得る。（Castro-Gago et al., J. Child Neurol. (1996) 11(2):108-11）LCAで生まれた子供は、適切に機能しない網膜の集光細胞（杆体及び錐体）を有する。LCAは1～2例／100,000出生と推定されている。この障害は、男性及び女性に等しい数で影響を及ぼす。

【0016】

ドルーゼンは、網膜における網膜色素上皮とブルッフ膜との間の小さな黄色又は白色の斑点であり、拡張眼検査中又は網膜写真で眼科医によって検出することができる。ドルーゼンはまた、光干渉断層撮影（OCT）によって画像化及び監視することができる。ドルーゼンは、脂質及びタンパク質から構成される。ドルーゼンは、黄斑変性症を定義する特徴である。ドルーゼンは、硬性又は軟性であり得る。ドルーゼンの数が多いほど、並びによりサイズが大きいドルーゼンほど、将来的にいくらかの視力喪失でのリスクが高いことを示す。「硬性」ドルーゼンは小さく、「軟性」ドルーゼンよりも視力喪失のリスクが低いことを示す。「軟性」ドルーゼンは、一緒になる、より大きいクラスターであり、明確には定義されない縁を有する。軟性ドルーゼンは、視力喪失につながる可能性がより高い。

20

【0017】

幾何学的萎縮（GA）は、一般に、加齢性黄斑変性症（AMD）の後期段階の一部とみなされ、網膜の領域において、細胞が消耗して死に始める（すなわち、萎縮）地点までの疾患の進行を指す。

30

【0018】

最高矯正視力（BCVA）は、眼鏡又は矯正レンズを使用して眼が達成することができる最善と考えられる視力の尺度である。通常、視力検査表でスネレンラインを使用して測定される。BCVAの経時的な反復試験を使用して、対象の視力が安定して改善しているか、又は悪化しているかを決定することができる。

【0019】

低輝度視力（LLVA）は、低光条件下での標準的な視力検査を含む。これは、多くの場合、試験する眼の前に減光フィルタを加えることによって達成される。それは、地理的萎縮（GA）及び新生血管性加齢性黄斑変性症を有するものにおける有用な視覚機能マーカーである。LLVAの経時的な反復試験を使用して、対象の視力が、低い光条件下で、安定して改善しているか、又は悪化しているかを決定することができる。

40

【0020】

光干渉断層撮影（OCT）は、眼の後（すなわち網膜）の画像を生成するために使用される非侵襲的画像化方法である。OCTは、低出力レーザーを使用して、網膜及び視神経の層の像を生成する。断面画像は、三次元であり、色分けされている。OCTは、網膜及び視神経の厚さを測定することができる。OCTを使用して、緑内障、AMD、糖尿病関連網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、黄斑パッカー、及び黄斑円孔を診断及び管理することができ

50

る。

【0021】

スペクトルドメイン光干渉断層撮影（SDOCT）は、干渉縞のスペクトル分析によって、背面散乱光の大きさ及び遅延で符号化された深度分解した組織構造情報を提供する干渉測定技法である。SDOCTは、従来の（TD）OCTと比較して、軸方向分解能を2～3倍、スキャン速度を60～110倍増加させる。

【0022】

エリプソイドゾーンは、SCOCTを使用してマッピングすることができ、エリプソイドゾーンの健全性（又は変化）は、かかるマッピング／走査活動から決定することができる。（Ito et al., Br J Ophthalmol, (2016) 100 (3): 295-299）。この技術は、外境界膜（ELM）、エリプソイドゾーン（EZ）、インターディジテーションゾーン（IZ）、及び網膜色素上皮（RPE）の構造を評価することができる。同上。この技術の使用は、EZ健全性及びEZ-RPE変化にアクセスすることができる。同上。特に、EZ及びELMは、加齢性黄斑変性症（AMD）などの多数の黄斑状態における視覚の転帰及び予後に関連付けられている。同上。Ito et al. は、臨床試験及び疾患予後判定／管理におけるEZ健全性のための評価ツールとしてSDOCTの有用性が特に役立つことを証明し得ることを示唆する。

10

【0023】

スウェプトソースOCT（SS-OCT）及びOCT血管造影法（OCTA）は、網膜色素上皮（RPE）、ブルッフ膜（BM）、及び脈絡毛細管（CC）構造のより優れた分解が可能である比較的新しい技法である。（Zhou et al. Biomedical Optics Express (2020) 11 (4): 1834-1850）この技術を使用して、RPE-BM-CC複合体の相対距離及び厚さマップを生成することが可能である。同上。これらの技法の使用は、三次元におけるCCのより優れた理解を提供し得、RPE、BM、及びCCの間の潜在的な機能的関係、並びに加齢性眼疾患におけるそれらの関与を更に調査し得る。同上。

20

【0024】

眼のエリプソイドゾーン（EZ）は、ミトコンドリアが豊富な組織である（Ball et al., Sci. Adv. 8, eabn2070 (2022)）。エリプソイドゾーンは、光干渉断層撮影を使用して画像化することができる（Fujita et al., Scientific Reports (2019) 9: 12433）。EZの健全性は、定量化することができる。（Fujita et al.）。エリプソイドゾーンの健全性と視覚機能との間には明確な関係がある。（Fujita et al., 図3）。Ball et al. は、エリプソイドにおける密に詰め込まれたミトコンドリアが、外側セグメントへの侵入のために光の「焦点を合わせ」、健全なミトコンドリア構造（クリステ構造を含む）が、哺乳動物においてスタイルズ・クロフォード効果（SCE）を生成ため、及び哺乳動物における視覚分解能を維持するために重要であり得ることを示唆する。Pieramici & Ehlersは、エリプソイドゾーンをマッピングし、それによってエリプソイドゾーンを観察し、エリプソイドゾーンの健全性における変化を監視する可能性を報告している。（Pieramici & Ehlers、第54回網膜学会年次会議（Annual Retina Society Meeting）で発表、2021年9月30日）。Pieramici & Ehlersは、対象におけるドルーゼン形成及びRPE萎縮を発見及び監視する手段として、Sub-RPEコンパートメントマップの使用を更に報告した。報告されている試験では（エラミプレチドによる治療を伴うP2臨床試験からの結果を報告した）、Pieramici & Ehlersは、とりわけ：（i）「NCGA及びHRD患者における平均BCVA及びLLVAは、[エラミプレチドによる治療] 24週で著しく改善した」、並びに（ii）「EZ健全性などのベースラインの高次OCTパラメータは、エラミプレチド治療した眼における改善したLLVAと相関した」（Pieramici & Ehlersのスライド15）、と結論付けた。

30

40

50

【0025】

要するに、治療／療法又は改善した治療／療法が依然として必要とされている多くの眼の疾患が存在する。例えば、黄斑変性症（（湿性又は乾性）加齢性黄斑変性症を含む）、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症（DOA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺（例えば、カーンズ・セイヤー症候群）、及び／又はレーバー先天黒内障（LCA）などの眼の疾患、障害、又は状態に対処するための治療／療法、又は改善した治療／療法が依然として必要とされている。この先の考察は、これらの必要性に対処する。

【発明の概要】

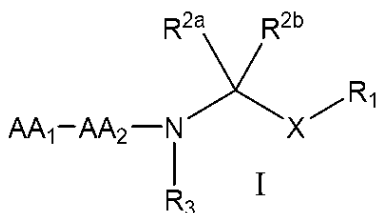
【0026】

本技術は、一般に、眼の疾患、障害、又は状態の治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させことを必要とする対象への治療有効量の少なくとも1つのペプチド模倣物の投与を介して、哺乳動物においてそれらを行うことに関する。かかるペプチド模倣物は、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物であることができる。例えば、かかるペプチド模倣物は、式Iの化合物（以下に定義される）、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であることができる。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式IIのトリスーHCl塩（式IIaとして以下に特定される）などの式IIの化合物（以下に定義される）である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式Vの化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。

【0027】

例えば、一態様において、本開示は、眼の疾患、障害、又は状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象においてそれを行う方法を提供し、方法は、対象に、治療有効量の少なくとも1つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（式I）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式IIa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

【化1】



式中、

AA₁は、

10

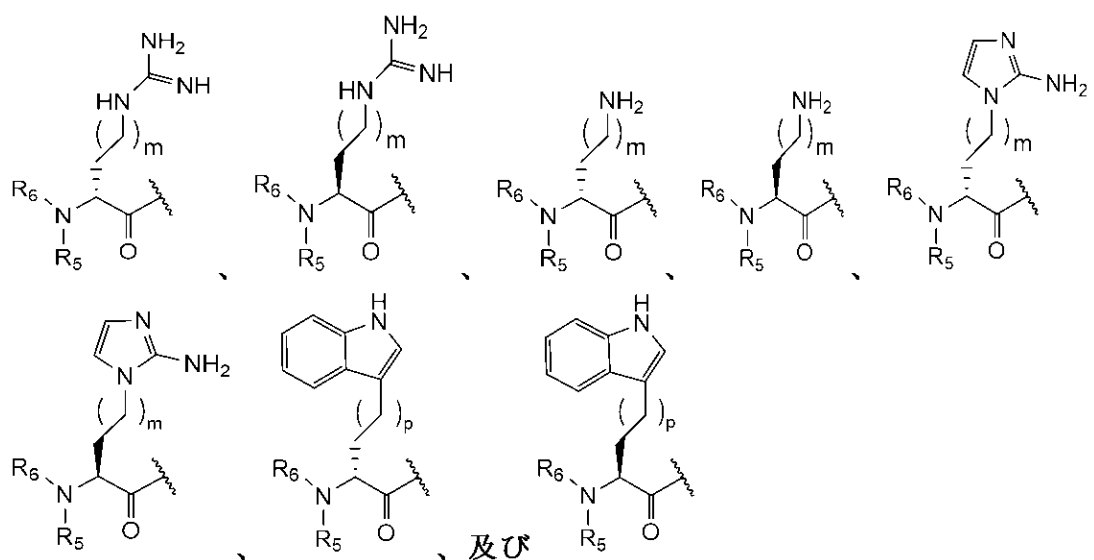
20

30

40

50

【化 2】

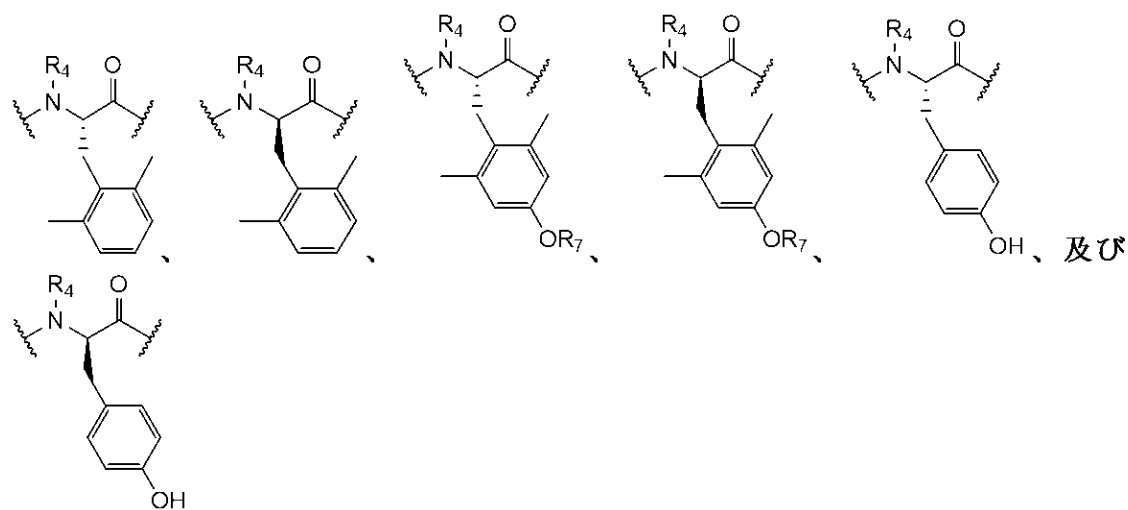


10

から選択され、

A A₂は、

【化 3】



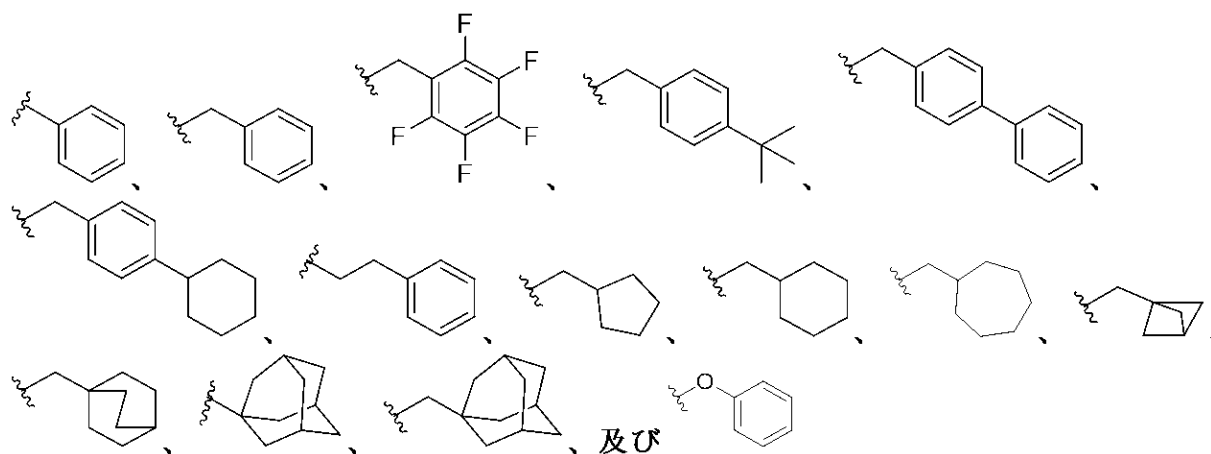
20

30

から選択され、

R₁は、

【化 4】



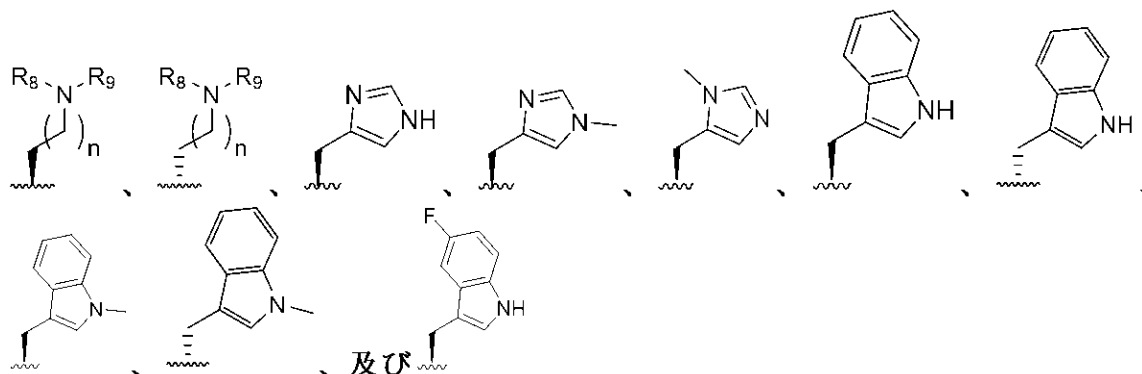
40

50

から選択され、

R^{2a} は、

【化 5】



10

から選択され、

R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、

R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

20

R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

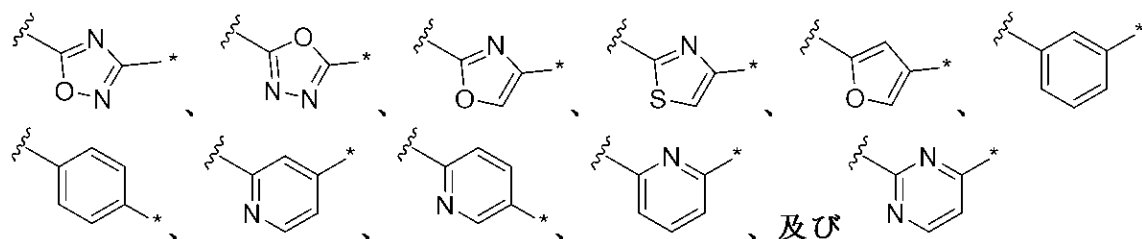
m は、1、2、又は 3 であり、

n は、1、2、又は 3 であり、

p は、0 又は 1 であり、

X は、

【化 6】



30

から選択され、

* は、X の R_1 との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの 1 つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0028】

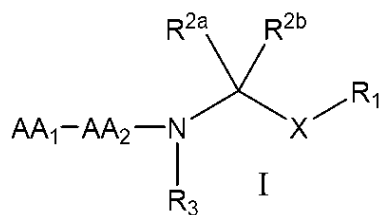
40

一態様において、本開示は、(i) 眼の疾患、障害、若しくは状態、又は (ii) 1 つ以上の眼におけるエリブソイドゾーン健全性の悪化、を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象において、それを行うための薬剤の調製における組成物の使用を提供し、組成物は、治療有効量の少なくとも 1 つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。例えば、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (式 II)、又はその薬学的に許容される塩 (例えば、式 IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若し

50

くは溶媒和物であることができる。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式 I のペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

【化 7】

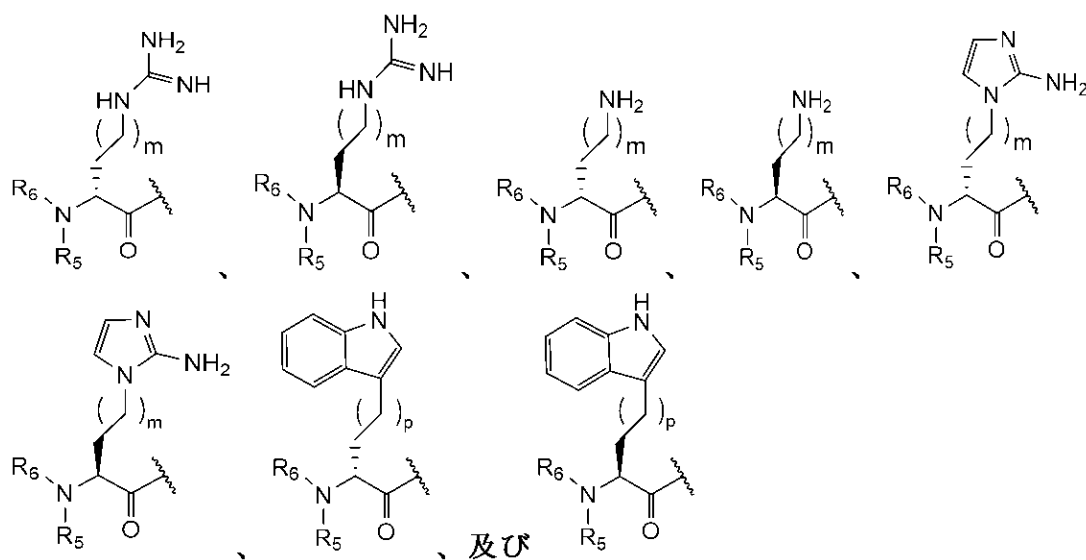


10

式中、

AA₁は、

【化 8】

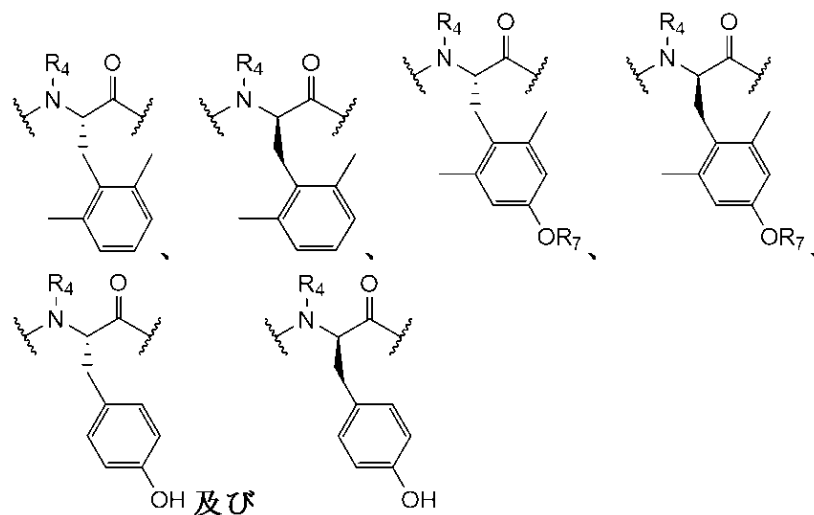


20

から選択され、

AA₂は、

【化 9】



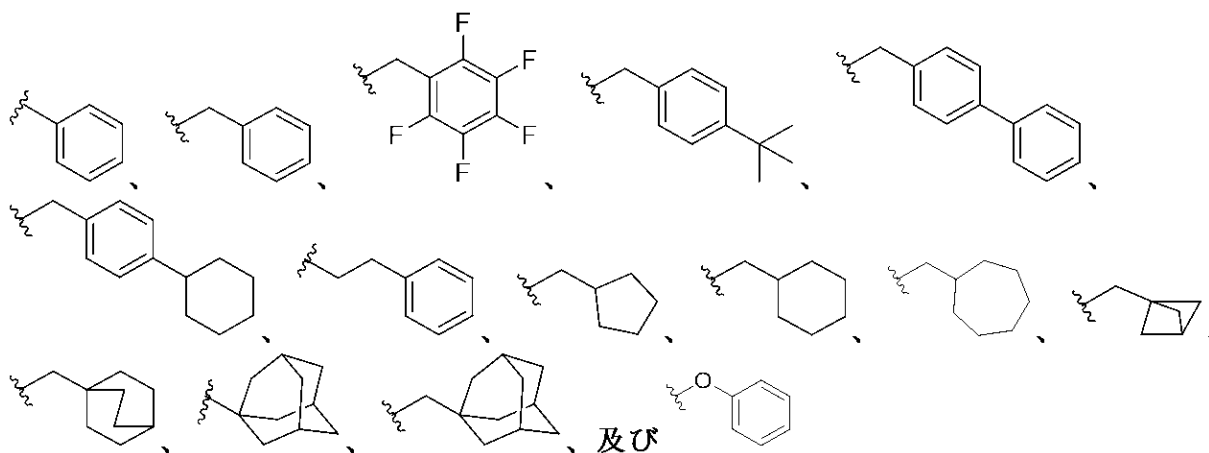
40

から選択され、

R₁は、

50

【化 1 0】

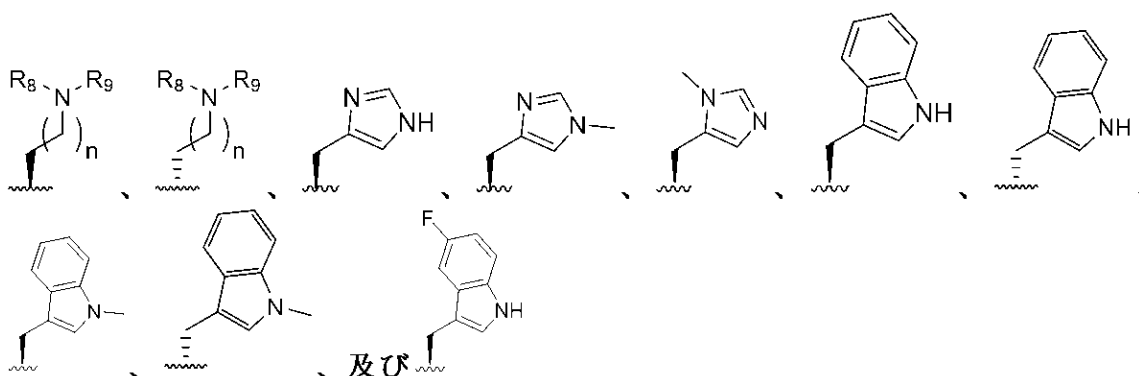


10

から選択され、

 R^{2a} は、

【化 1 1】



20

から選択され、

 R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、

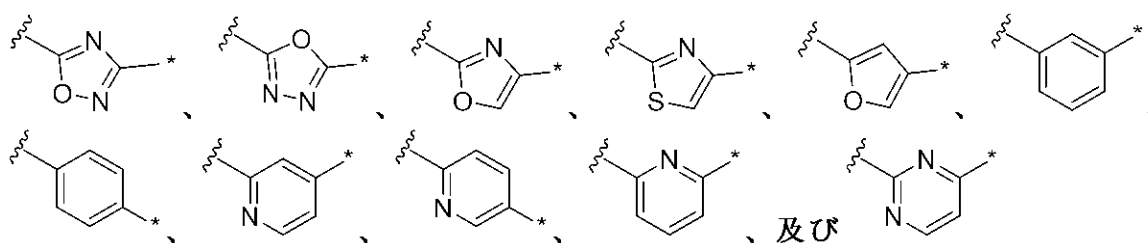
30

 R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、 R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、 m は、1、2、又は 3 であり、 n は、1、2、又は 3 であり、

40

 p は、0 又は 1 であり、 X は、

【化 1 2】



50

から選択され、

*は、XのR₁との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0029】

いくつかの実施形態において、組成物は、ペプチド模倣物を、水又は水を含む溶媒混合物などの希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルに溶解又は懸濁することによって生成される。いくつかの実施形態において、組成物又は薬剤は、保存剤を更に含む。いくつかの実施形態において、保存剤は、組成物又は薬剤中に1%（重量／体積）未満の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、組成物又は薬剤中に1%（重量／体積）未満の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、組成物又は薬剤中に0.5～1%（重量／体積）の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、組成物又は薬剤中に1～2%（重量／体積）の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、組成物又は薬剤中に2～3%（重量／体積）の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、薬剤中に3～5%（重量／体積）の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、薬剤中に5%（重量／体積）超の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、薬剤中に10%（重量／体積）超の濃度で存在する。

10

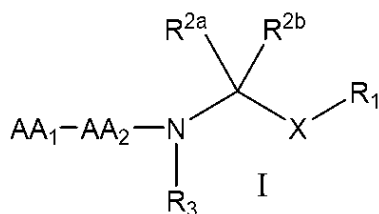
【0030】

一態様において、本開示は、（i）眼の疾患、障害状態、又は（ii）1つ以上の眼におけるエリブソイドゾーン健全性の悪化、を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象において、それを行うための製剤又は薬剤を提供し、当該製剤又は薬剤は、治療有効量の少なくとも1つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。例えば、製剤に使用されるペプチド模倣物は、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（すなわち、式II）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、（式IIa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であることができる。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

20

30

【化13】



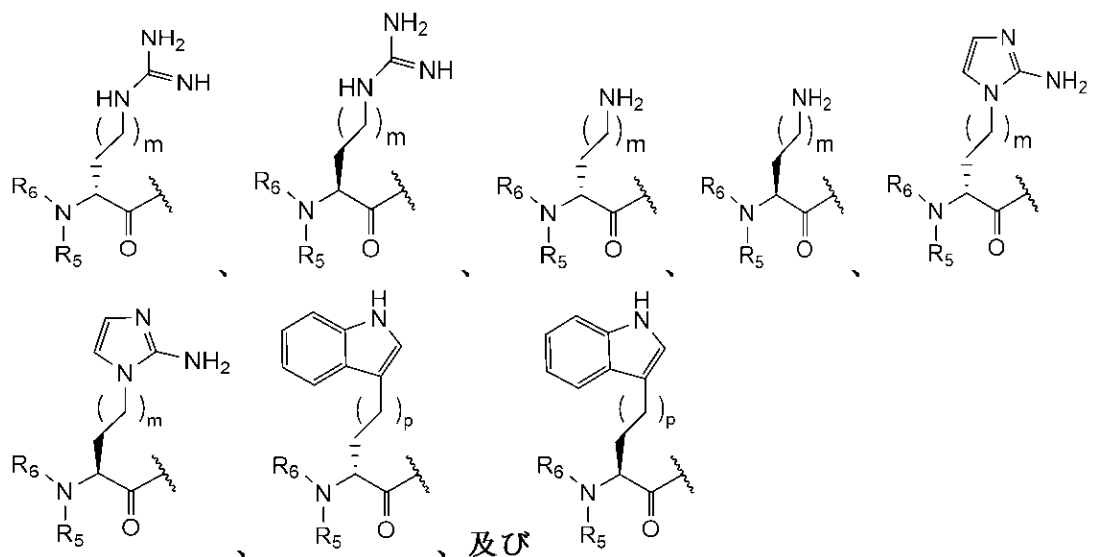
式中、

A A₁は、

40

50

【化 1 4】

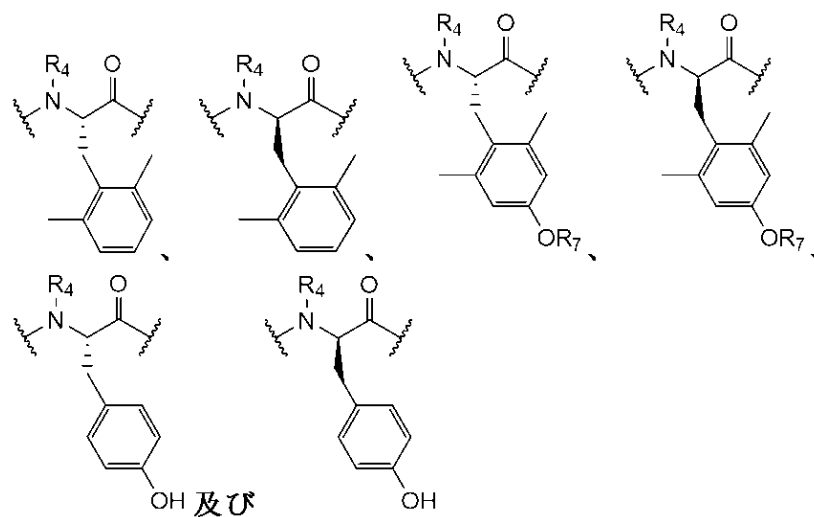


10

から選択され、

$A A_2$ は、

【化 1 5】



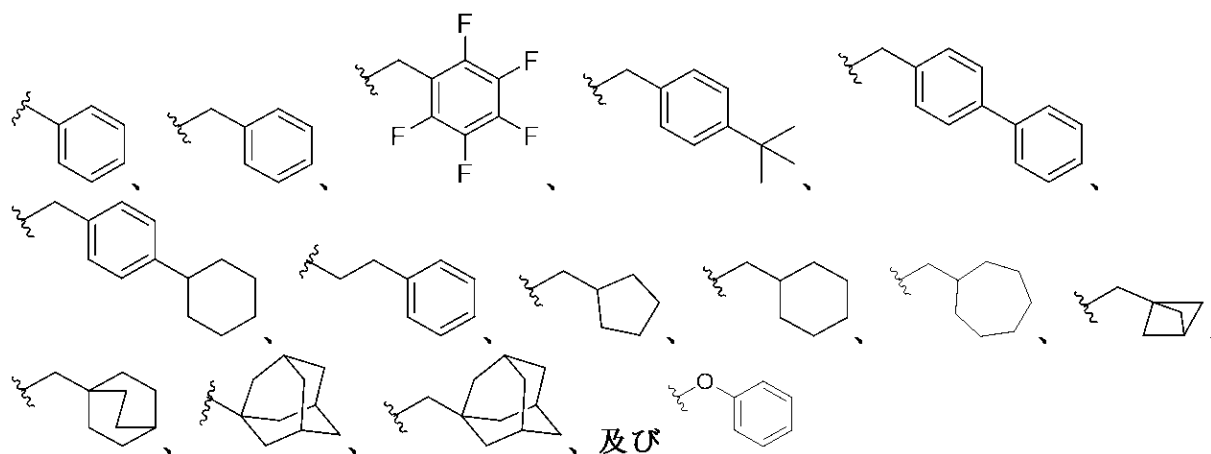
20

30

から選択され、

R₁は、

【化 1 6】



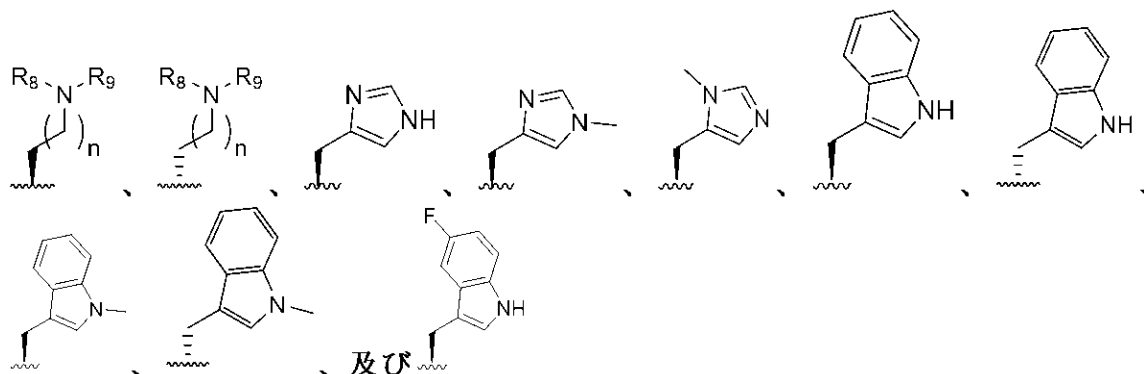
40

50

から選択され、

R^{2a} は、

【化 17】



10

から選択され、

R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、

R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

20

R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

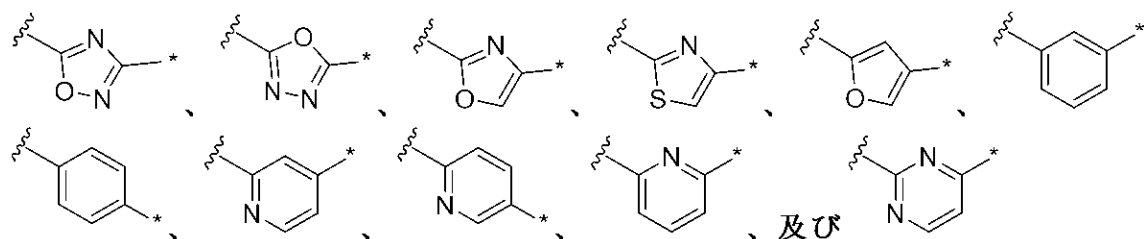
m は、1、2、又は 3 であり、

n は、1、2、又は 3 であり、

p は、0 又は 1 であり、

X は、

【化 18】



30

から選択され、

* は、X の R_1 との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの 1 つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0031】

いくつかの実施形態において、製剤又は薬剤は、ペプチド模倣物を、水又は水を含む溶媒混合物などの希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルに溶解又は懸濁することによって製造される。いくつかの実施形態において、製剤又は薬剤は、保存剤を更に含む。いくつかの実施形態において、保存剤は、製剤又は薬剤中に 1 % (重量/体積) 未満の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 1 % (重量/体積) 未満の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 0.5～1 % (重量/体積) の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 1～2 % (重量/体積) の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 2～3 % (重量/体積) の濃度で存在する。いくつかの実施

40

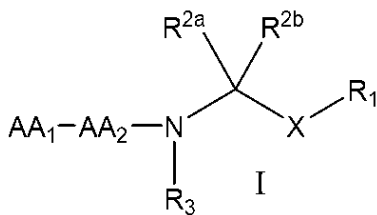
50

形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、製剤又は薬剤中に 3～5 %（重量／体積）の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、製剤又は薬剤中に 5 %（重量／体積）超の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物（複数可）は、製剤又は薬剤中に 10 %（重量／体積）超の濃度で存在する。

【0032】

一態様において、本開示は、エリプソイドゾーン健全性の悪化を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象の 1 つ以上の眼においてそれを行うための方法を提供し、方法は、対象に、治療有効量の少なくとも 1 つのペプチド模倣物を投与することを含む。例えば、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-(((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (II)、又はその薬学的に許容される塩（例えば、(IIa)）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であることができる。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式 I のペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

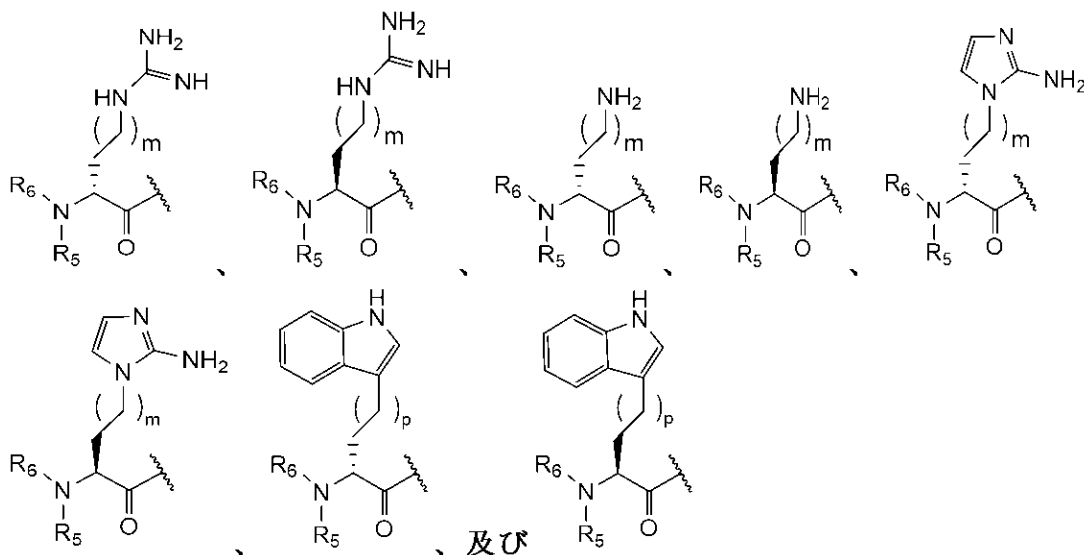
【化 19】



式中、

AA₁は、

【化 20】



から選択され、

AA₂は、

10

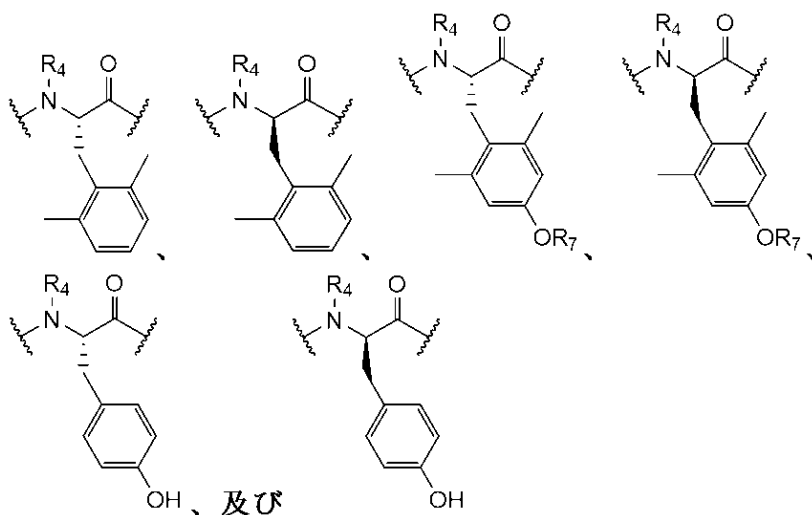
20

30

40

50

【化 2 1】

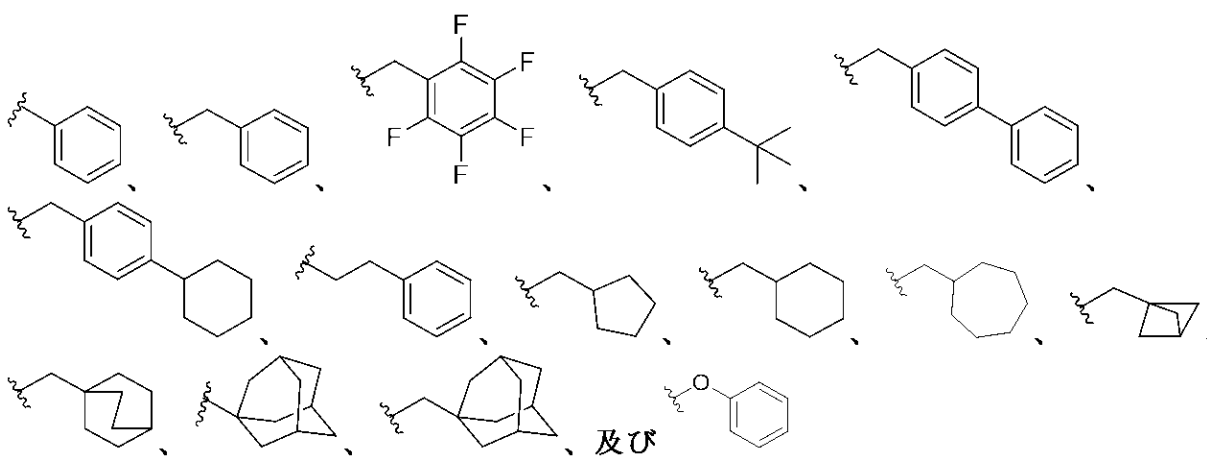


10

から選択され、

R₁は、

【化 2 2】

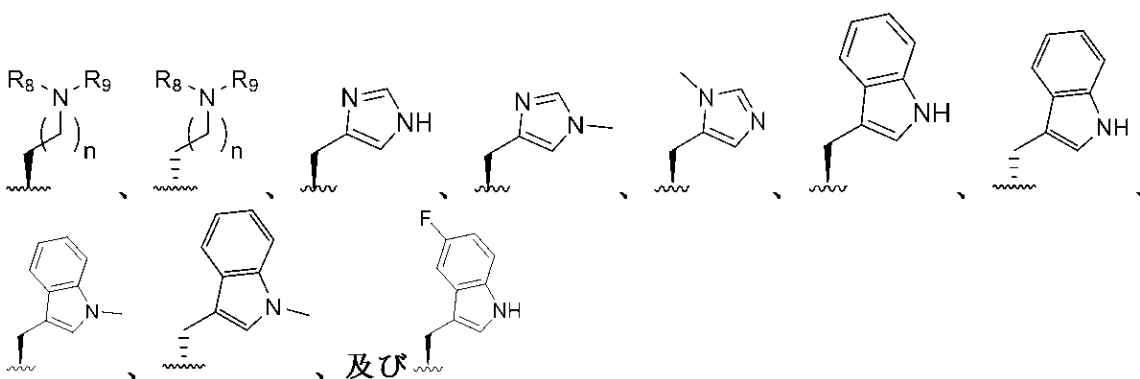


20

から選択され、

R^{2a}は、

【化 2 3】



40

から選択され、

R^{2b}は、H又はCH₃であり、R₃及びR₄は、独立して、H及び(C₁－C₆)アルキルから選択され、R₅及びR₆は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又はR₅及びR₆は、それらが結合するN原子とともに、4～6員

50

ヘテロシクリルを形成し、

R_7 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、

m は、1、2、又は3であり、

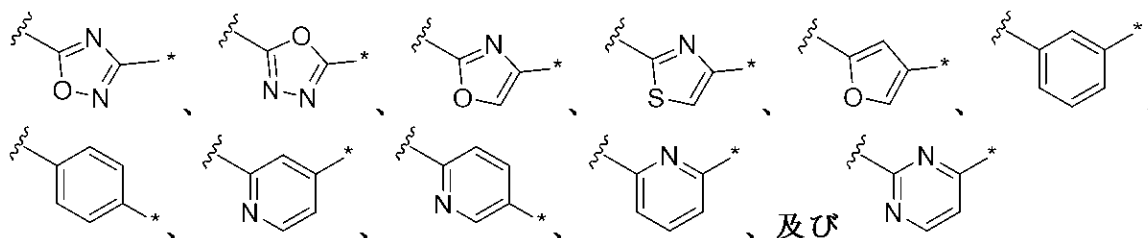
n は、1、2、又は3であり、

p は、0又は1であり、

X は、

【化24】

10



から選択され、

*は、 X の R_1 との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

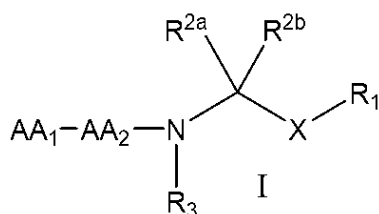
20

【0033】

一態様において、本開示は、幾何学的萎縮を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする対象においてそれを行うための方法を提供し、対象は、加齢性黄斑変性症（AMD）を有すると診断されており、方法は、対象に、治療有効量の少なくとも1つのペプチド模倣物を投与することを含む。例えば、ペプチド模倣物は、 $(R)-2$ -アミノ-N- $((S)-1-((S)-5$ -アミノ-1- $(3$ -ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3- $(4$ -ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド（II）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、（IIa））、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であることができる。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

30

【化25】

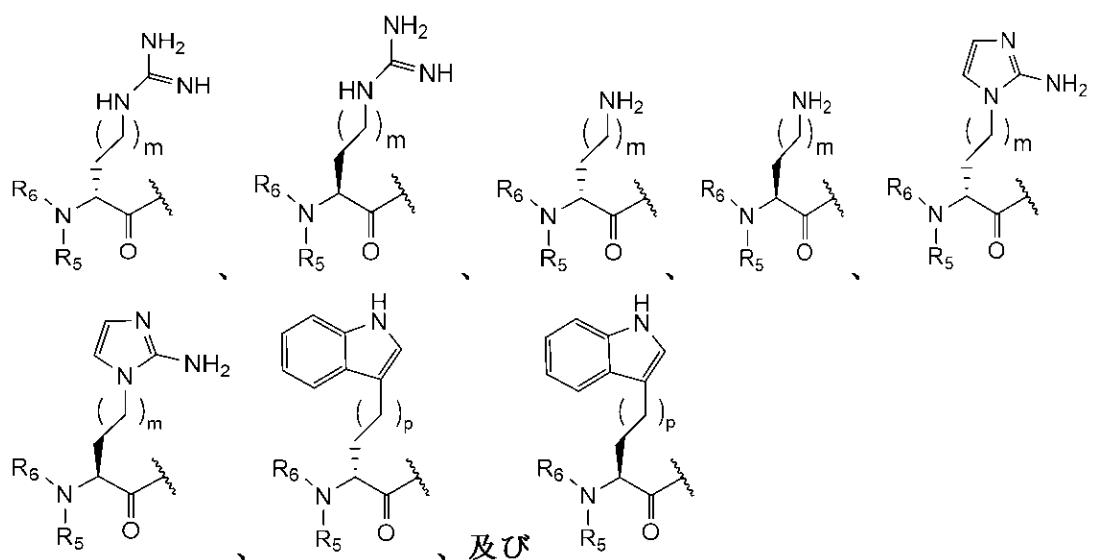


式中、

AA_1 は、

40

【化 2 6】

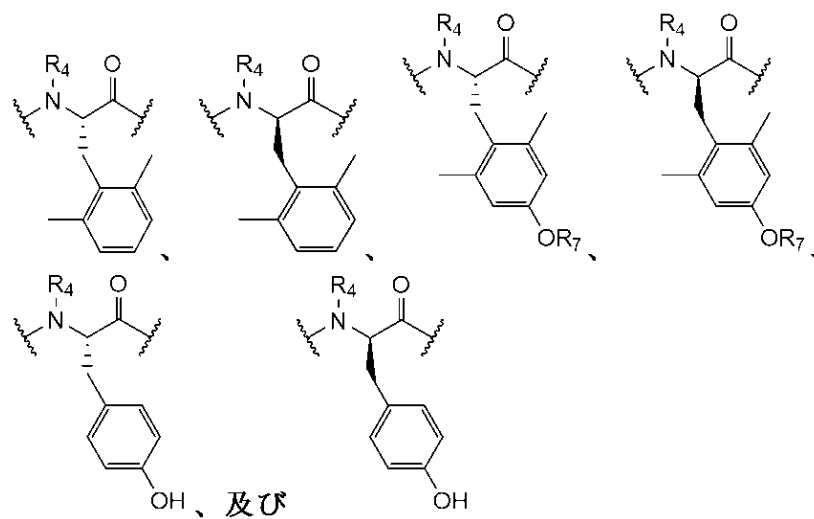


10

から選択され、

A A₂は、

【化 2 7】



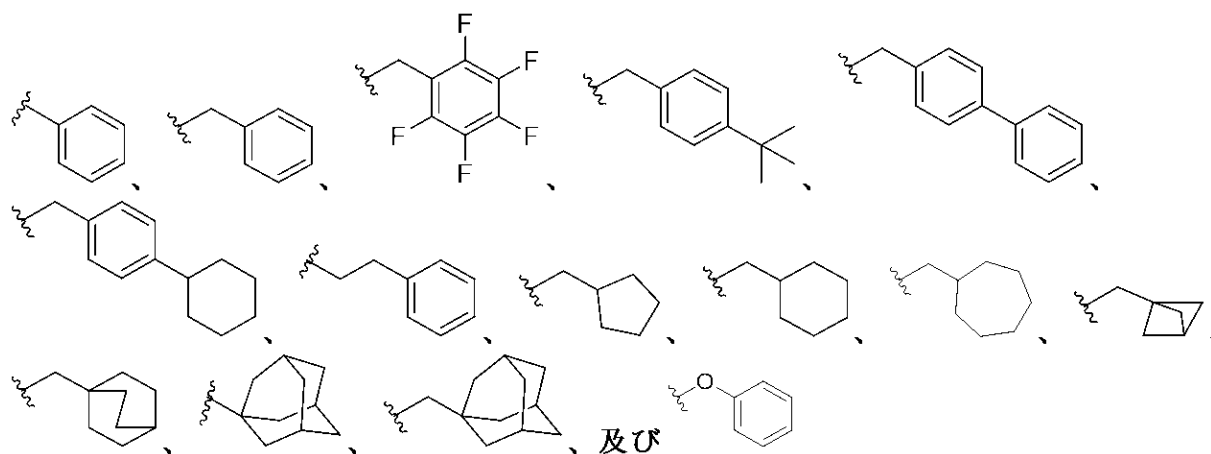
20

30

から選択され、

R₁は、

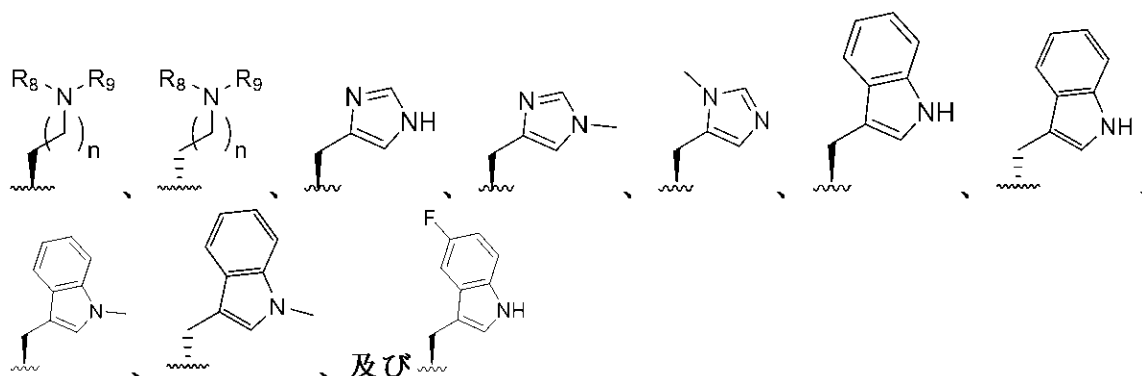
【化 2 8】



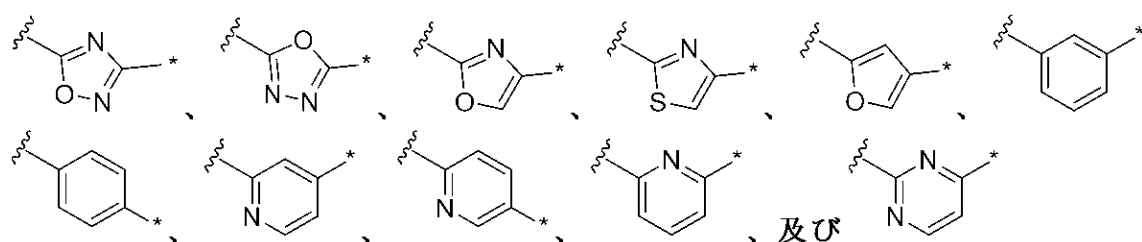
40

50

【化 2 9】



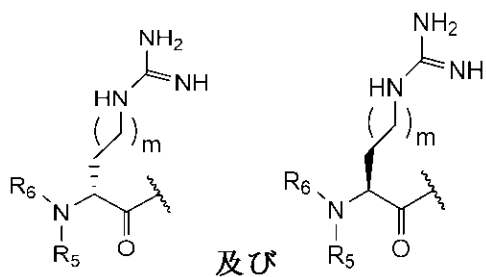
【化 3 0】



【 0 0 3 4 】

前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Iのペプチド模倣物であり、式中、AA₁は、

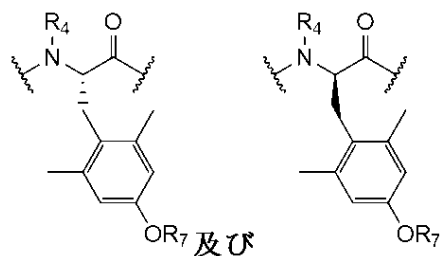
【化 3 1】



から選択され、 $A A_2$ は、

10

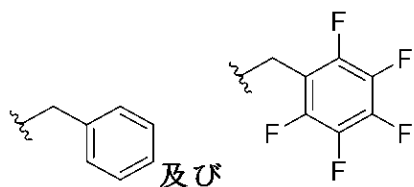
【化 3 2】



から選択され、 R_1 は、

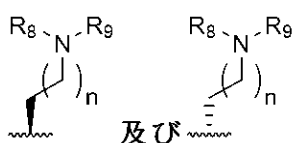
20

【化 3 3】



から選択され、 R^{2a} は、

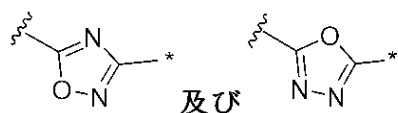
【化 3 4】



30

から選択され、 R^{2b} は、Hであり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H及びメチルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H及びメチルから選択され、 R_7 は、H及びメチルから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H及びメチルから選択され、 X は、

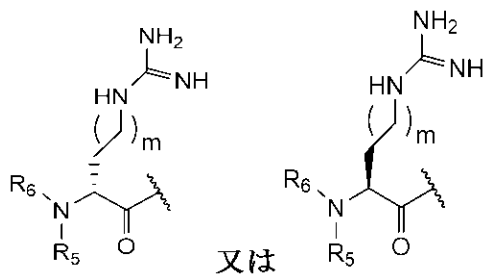
【化 3 5】



40

から選択される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式 I のペプチド模倣物であり、式中、 $A A_1$ は、

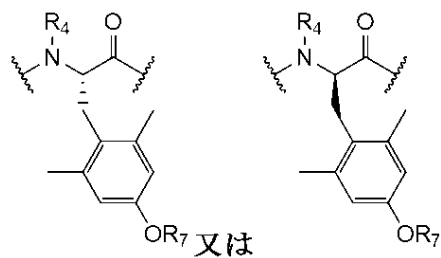
【化 3 6】



であり、 $A A_2$ は、

10

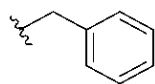
【化 3 7】



であり、 R_1 は、

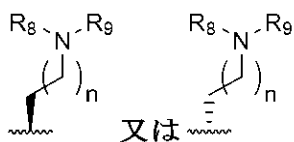
20

【化 3 8】



であり、 R^{2a} は、

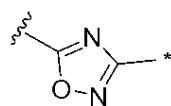
【化 3 9】



30

であり、 R_7 は、Hであり、Xは、

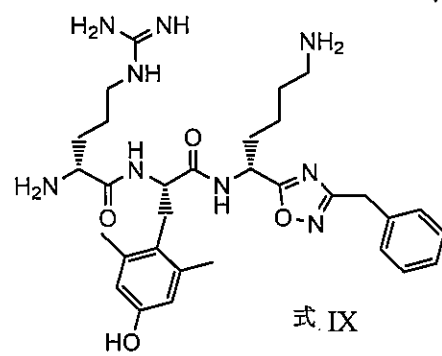
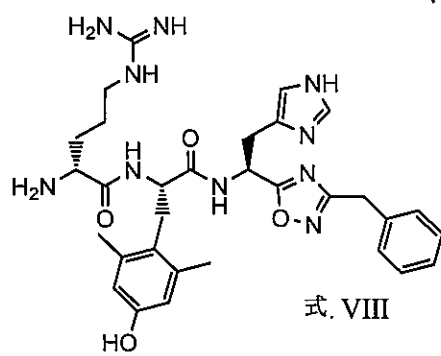
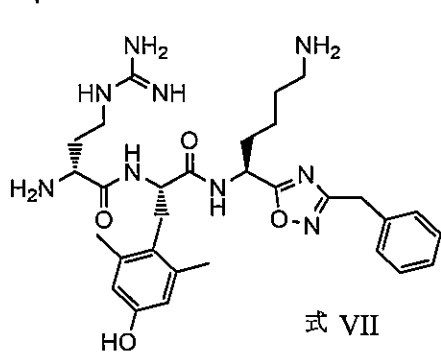
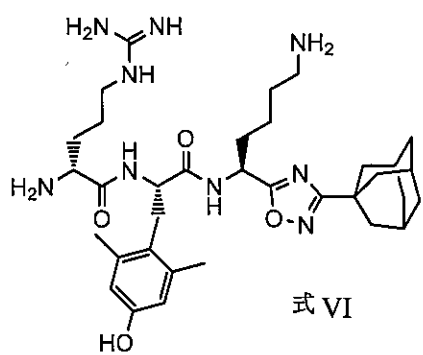
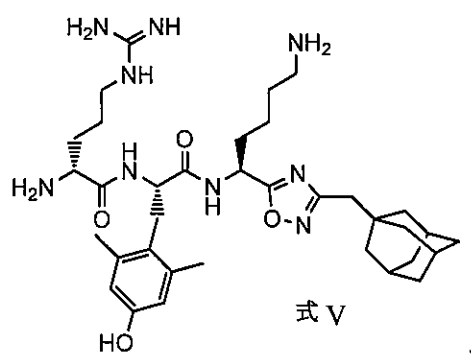
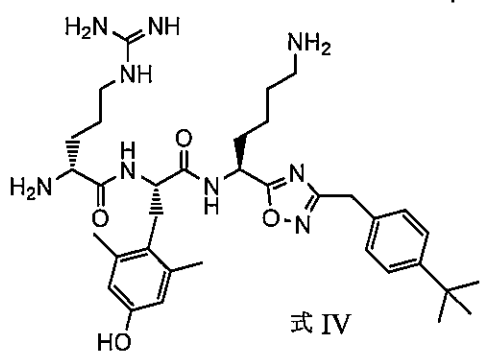
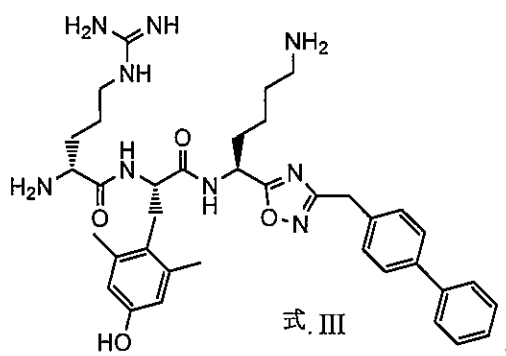
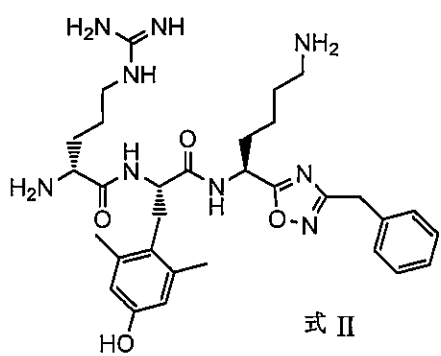
【化 4 0】



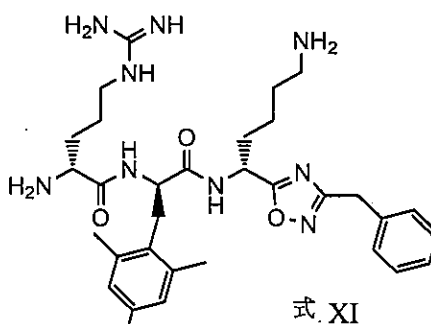
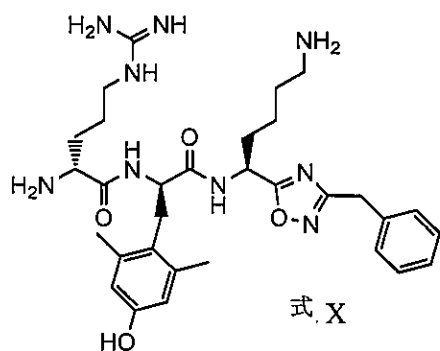
である。前述の方法、使用、組成物製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、又は式XVのペプチド模倣物、

40

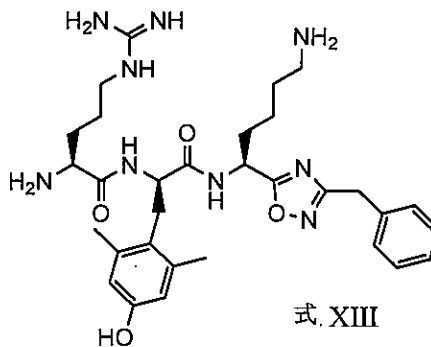
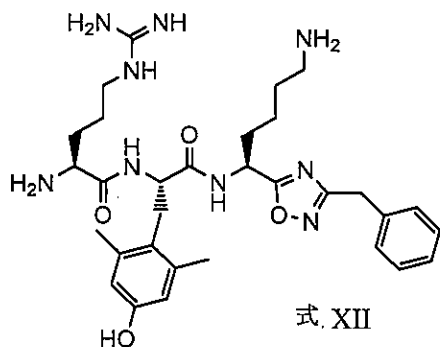
【化 4 1 - 1】



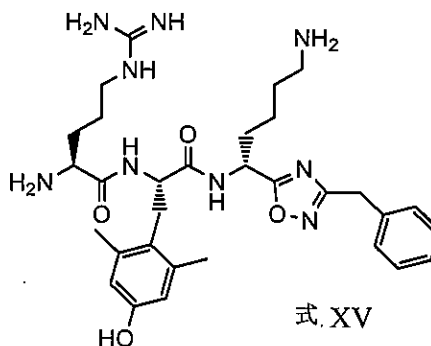
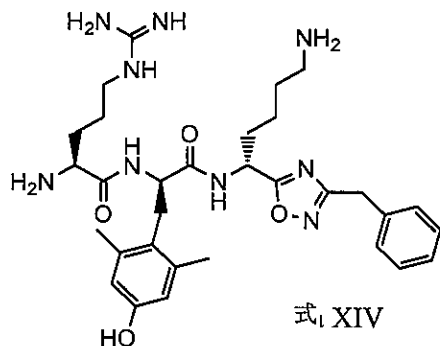
【化 4 1 - 2】



10



20



30

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0035】

前述の方法、使用、組成物製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、眼の疾患、障害、又は状態は、黄斑変性症（加齢性黄斑変性症を含む）、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症（DOA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺（例えば、カーズ・セイヤー症候群）、及び／又はレーバー先天黒内障（LCA）からなる群から選択される。

40

【0036】

前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。前述の方法のいくつかの実施において、対象は、加齢黄斑変性症（AMD）を有するとして診断されている。前述の方法のいくつかの実施において、対象は、ドルーゼンを有する。前述の方法のいくつかの実施において、対象は、幾何学的萎縮（GA）を有するとして診断されている。前述の方法のいくつかの実施において、対象は、緑内障を有するとして診断されている。

【0037】

50

前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、経口投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、皮下投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、局所投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、眼内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、眼に投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、鼻腔内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、全身投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、静脈内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、腹腔内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、皮内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、髄腔内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、脳室内に投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、イオントフォoresisによって (iontophoretically) 投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、経粘膜投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、硝子体内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、筋肉内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、局所投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、眼内投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物、製剤、又は薬剤は、眼に投与される。前述の方法、使用、組成物、製剤、又は薬剤のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物、組成物、製剤、又は薬剤は、2週以上、12週以上、24週以上、52週以上、又は2年以上の間、毎日投与される。

10

20

30

40

50

【0038】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される方法の実施は、（1つ以上のペプチド模倣物に加えて）追加の治療剤を投与することを更に含むことができる。当該追加の治療剤は、例えば、酸化防止剤、金属錯化剤 (metal complexer)、抗炎症薬、抗生物質、及び抗ヒスタミン剤からなる群から選択することができる。一実施形態において、抗酸化剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、リコピン、セレン、 α -リポ酸、コエンザイムQ、グルタチオン、又はカロテノイドである。一実施形態において、方法の実施は、 α -リポ酸、アセクリジン、アセタゾラミド、アネコルタブ、アプラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキソロール、ビマトプロスト、プリモニジン、プリンゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、クリソエリオール、シプロフロキサシン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントラート、シクロスポリン、ダビブラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ジクロルフェナミド、ジピペフリン、ドルゾラミド、エコチオフエート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキシゾラミド、ユーカトロピン、フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、フォミビルセン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、フマニ

ン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケト
 ロラク、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカ
 バスチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテプレドノール、メドリゾン、メトフォ
 ルミン、メタゾラミド、メチプラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマ
 イシン、ネクロスタチン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサ
 シン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガプタニブ、フェニレフリン
 、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンB、プ
 レドニゾン、プロパラカイン、PU-61、ラニビズマブ、レスベラトロール、リメキ
 ソロン、スコボラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、
 テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、ト
 ブラマイシン、TPP-Niacin、トラボプロスト、トリアムシヌロン、トリフルオ
 ロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビ
 ダルビン、キシロメタゾリン、ZLN005、その薬学的に許容される塩、及び上記のう
 ちの2つ以上の組み合わせからなる群から選択される追加の治療剤の投与を更に含むこと
 ができる。いくつかの実施形態において、追加の治療剤には、カルバチオール (carb
 achio l) (Carbastat (登録商標) 又は Carb optic (登録商標)
)、ポロカルピン (Salagen (登録商標))、チモロール (Timoptic (登
 録商標))、ベタキソロール (Betoptic (登録商標) 又は Keflone (登録
 商標))、カルテオロール (Cartrol (登録商標) 又は Ocupress (登録商
 標))、レボブノロール (Liquifilm (登録商標))、ブリモニジン (Lumi
 fy (登録商標) 又は Mirvaso (登録商標))、アブラクロニジン (Iopidi
 ne (登録商標))、ラタノプロスト (Xalatan (登録商標))、トラボプロスト
 (Travatan (登録商標))、ビマトプロスト (Lumigan (登録商標))
 、タルフルプロスト (Taflo tan (登録商標))、ウノプロストンイソプロピル (R
 escula (登録商標))、ドルゾラミド (Trusopt (登録商標))、ブリン
 ゾラミド (Azopt (登録商標))、アセタゾラミド (Diamox (登録商標))、
 メタゾラミド (Neptazane (登録商標))、ブリモニジン酒石酸塩／チモロール
 マレイン酸塩 (Combigan (登録商標))、チモロドルゾラミド (Cosopt (登
 録商標))、トラボプロストーチモロール (DuoTrav (登録商標))、並びに／
 又はラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩 (Xalacom (登録商標)) を含む
 ことができる、これらに限定されない。

10

20

30

【0039】

いくつかの実施形態において、組成物、製剤、又は薬剤は、追加の治療剤を更に含むこ
 とができる。当該追加の治療剤は、例えば、酸化防止剤、金属錯化剤、抗炎症薬、抗生物
 質、及び抗ヒスタミン剤からなる群から選択することができる。一実施形態において、抗
 酸化剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、リコピン、セレン、 α -リポ酸、コエ
 ンザイムQ、グルタチオン、又はカロテノイドである。一実施形態において、方法の実施
 は、 α -リポ酸、アセクリジン、アセタゾラミド、アネコルタブ、アブラクロニジン、ア
 トロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン
 、ベタキソロール、ビマトプロスト、ブリモニジン、ブリンゾラミド、カルバコール、カル
 テオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、クリソ
 エリオール、シプロフロキサシン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントラート
 、シクロスポリン、ダビプラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナク、
 ジクロルフェナミド、ジピベフリン、ドルゾラミド、エコチオフェート、エメダスチン、
 エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキシゾラミド、ユーカトロピン、
 フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、フォミビルセン、フラマ
 イセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、フマニ
 ン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケト
 ロラク、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカ
 バスチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテプレドノール、メドリゾン、メトフォ

40

50

ルミン、メタゾラミド、メチブラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネクロスタチン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガプタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンB、プレドニゾロン、プロパラカイン、PU-61、ラニビズマブ、レスベラトロール、リメキソロン、スコボラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、TPP-Niacin、トラボプロスト、トリアムシヌロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダルピン、キシロメタゾリン、ZLN005、その薬学的に許容される塩、及び上記のうちの2つ以上の組み合わせからなる群から選択される追加の治療剤の投与を更に含むことができる。いくつかの実施形態において、追加の治療剤には、カルバチオール（Carbastat（登録商標）又はCarboptic（登録商標））、ポロカルピン（Salagen（登録商標））、チモロール（Timoptic（登録商標））、ベタキソロール（Betoptic（登録商標）又はKeflone（登録商標））、カルテオロール（Cartrol（登録商標）又はOcupress（登録商標））、レボブノロール（Liquifilm（登録商標））、プリモニジン（Lumify（登録商標）又はMirvaso（登録商標））、アブラクロニジン（Iopidine（登録商標））、ラタノプロスト（Xalatan（登録商標））、トラボプロスト（Travatan（登録商標））、ビマトプロスト（Lumigan（登録商標））、タルフルプロスト（Taflootan（登録商標））、ウノプロストンイソプロピル（Rescula（登録商標））、ドルゾラミド（Trusopt（登録商標））、プリンゾラミド（Azopt（登録商標））、アセタゾラミド（Diamox（登録商標））、メタゾラミド（Neptazane（登録商標））、プリモニジン酒石酸塩／チモロールマレイン酸塩（Combigan（登録商標））、チモロドルゾラミド（Cosopt（登録商標））、トラボプロストーチモロール（DuoTrav（登録商標））、並びに／又はラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩（Xalacom（登録商標））を含むことができるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1A】ウサギ血漿中のエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、皮下（SC）注射後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図1B】ウサギ血漿中のエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、5日間の1日2回の点眼剤の局所投与後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図2A】ウサギの網膜におけるエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、皮下（SC）注射後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図2B】ウサギの網膜におけるエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、5日間の1日2回の点眼剤の局所投与後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図3】ウサギの結膜におけるエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、5日間の1日2回の点眼剤の局所投与後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図4】ウサギの角膜におけるエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、5日間の1日2回の点眼剤の局所投与後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図5】ウサギの眼房水におけるエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、5日間の1日2回の点眼剤の局所投与後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図6】ウサギの強膜におけるエラミプレチド又は式IIaの化合物のいずれかの濃度を、5日間の1日2回の点眼剤の局所投与後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

。

【図 7】ウサギの視神経乳頭におけるエラミプレチド又は式 I I a の化合物のいずれかの濃度を、5 日間の 1 日 2 回の点眼剤の局所投与後の様々な時点で比較するデータのグラフである。

【図 8 A】加齢化ブルッフ膜のモデルとしての細胞外マトリックス (ECM) の亜硝酸塩修飾を使用する実験アプローチの概略である。RPE 細胞＝網膜色素上皮細胞。

【図 8 B】ドナー線維芽細胞からの、ヒト誘導性多能性幹細胞 (iPSC) 由来の網膜色素上皮 (RPE) 細胞の分化を示す画像である。線維芽細胞 (図 8 B) を、未分化ヒト iPSC コロニーに再プログラミングした (図 8 C)。iPSC を、浮遊培養中で胚様体 (EB) になるように誘導した (図 8 D)。分化後 14 日目までの神経ロゼットの誘導 (図 8 E)、及び分化後 45 日までに形成された iPSC 由来 RPE 細胞の色素沈着した単層 (図 8 F 及び 8 G)。

10

【図 8 C】ドナー線維芽細胞からの、ヒト誘導性多能性幹細胞 (iPSC) 由来の網膜色素上皮 (RPE) 細胞の分化を示す画像である。線維芽細胞 (図 8 B) を、未分化ヒト iPSC コロニーに再プログラミングした (図 8 C)。iPSC を、浮遊培養中で胚様体 (EB) になるように誘導した (図 8 D)。分化後 14 日目までの神経ロゼットの誘導 (図 8 E)、及び分化後 45 日までに形成された iPSC 由来 RPE 細胞の色素沈着した単層 (図 8 F 及び 8 G)。

【図 8 D】ドナー線維芽細胞からの、ヒト誘導性多能性幹細胞 (iPSC) 由来の網膜色素上皮 (RPE) 細胞の分化を示す画像である。線維芽細胞 (図 8 B) を、未分化ヒト iPSC コロニーに再プログラミングした (図 8 C)。iPSC を、浮遊培養中で胚様体 (EB) になるように誘導した (図 8 D)。分化後 14 日目までの神経ロゼットの誘導 (図 8 E)、及び分化後 45 日までに形成された iPSC 由来 RPE 細胞の色素沈着した単層 (図 8 F 及び 8 G)。

20

【図 8 E】ドナー線維芽細胞からの、ヒト誘導性多能性幹細胞 (iPSC) 由来の網膜色素上皮 (RPE) 細胞の分化を示す画像である。線維芽細胞 (図 8 B) を、未分化ヒト iPSC コロニーに再プログラミングした (図 8 C)。iPSC を、浮遊培養中で胚様体 (EB) になるように誘導した (図 8 D)。分化後 14 日目までの神経ロゼットの誘導 (図 8 E)、及び分化後 45 日までに形成された iPSC 由来 RPE 細胞の色素沈着した単層 (図 8 F 及び 8 G)。

30

【図 8 F】ドナー線維芽細胞からの、ヒト誘導性多能性幹細胞 (iPSC) 由来の網膜色素上皮 (RPE) 細胞の分化を示す画像である。線維芽細胞 (図 8 B) を、未分化ヒト iPSC コロニーに再プログラミングした (図 8 C)。iPSC を、浮遊培養中で胚様体 (EB) になるように誘導した (図 8 D)。分化後 14 日目までの神経ロゼットの誘導 (図 8 E)、及び分化後 45 日までに形成された iPSC 由来 RPE 細胞の色素沈着した単層 (図 8 F 及び 8 G)。

【図 8 G】ドナー線維芽細胞からの、ヒト誘導性多能性幹細胞 (iPSC) 由来の網膜色素上皮 (RPE) 細胞の分化を示す画像である。線維芽細胞 (図 8 B) を、未分化ヒト iPSC コロニーに再プログラミングした (図 8 C)。iPSC を、浮遊培養中で胚様体 (EB) になるように誘導した (図 8 D)。分化後 14 日目までの神経ロゼットの誘導 (図 8 E)、及び分化後 45 日までに形成された iPSC 由来 RPE 細胞の色素沈着した単層 (図 8 F 及び 8 G)。

40

【図 8 H】分化後、加齢性黄斑変性症 (AMD) ドナーからの iPSC 由来の RPE 細胞株が ZO-1、NA-K ATPase、及び RPE65 について陽性で染色したことを示す画像である。DAPI で染色した核。スケールバー＝20 μ m。

【図 8 I】色素沈着した iPSC 由来 RPE 細胞の画像である。

【図 8 J】亜硝酸塩修飾 ECM での iPSC 由来 RPE 細胞生存率に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図である。* $p < 0.05$ 。

【図 8 K】亜硝酸塩修飾 ECM で培養した AMD 由来 RPE 細胞と、非修飾 ECM で培養

50

したAMD由来RPEとの階層クラスター分析（HCA）を示すヒートマップである。

【図8L】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8M】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8N】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8O】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8P】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8Q】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8R】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8S】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式IIaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD-非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8T】インビトロブルッフ膜モデルで培養したAMD由来RPE細胞における補体関

連遺伝子発現に対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図表である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD－非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8U】亜硝酸塩修飾ECMと非修飾ECMとで比較して培養したAMD由来RPE細胞における13個のミトコンドリアコード遺伝子のHCAを示すヒートマップである。

【図8V】亜硝酸塩修飾ECMと非修飾ECMとで比較して培養したAMD由来RPE細胞における293個のミトコンドリア関連遺伝子のHCAを示すヒートマップである。

【図8W】ミトコンドリア関連遺伝子からの遺伝子発現レベルに対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD－非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

10

【図8X】ミトコンドリア関連遺伝子からの遺伝子発現レベルに対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD－非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

20

【図8Y】ミトコンドリア関連遺伝子からの遺伝子発現レベルに対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD－非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

【図8Z】ミトコンドリア関連遺伝子からの遺伝子発現レベルに対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図である。各図表で左から右へ、以下の群が示される：AMD－非修飾、AMD亜硝酸塩、AMD亜硝酸塩146c 10nM、AMD亜硝酸塩146c 100nM、AMD亜硝酸塩146c 1000nM、AMD亜硝酸塩309 10nM、AMD亜硝酸塩309 100nM、及びAMD亜硝酸塩309 1000nM。

30

【図8AA】患者由来RPE細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図表である。ATP産生（図8AA～8AC）、基底呼吸（図8AD～8AF）、最大呼吸（図8AG～8AI）、及び予備呼吸能力（図8AJ～8AL）。

【図8AB】患者由来RPE細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図表である。ATP産生（図8AA～8AC）、基底呼吸（図8AD～8AF）、最大呼吸（図8AG～8AI）、及び予備呼吸能力（図8AJ～8AL）。

40

【図8AC】患者由来RPE細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図表である。ATP産生（図8AA～8AC）、基底呼吸（図8AD～8AF）、最大呼吸（図8AG～8AI）、及び予備呼吸能力（図8AJ～8AL）。

【図8AD】患者由来RPE細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド（309）及び式ⅠⅠaの化合物（146c）の効果を示す図表である。ATP産生（図8AA～8AC）、基底呼吸（図8AD～8AF）、最大呼吸（図8AG～8AI）、及び予備呼吸能力（図8AJ～8AL）。

【図8AE】患者由来RPE細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド（

50

309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 8 A F】患者由来 R P E 細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 8 A G】患者由来 R P E 細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 8 A H】患者由来 R P E 細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 8 A I】患者由来 R P E 細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 8 A J】患者由来 R P E 細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 8 A K】患者由来 R P E 細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 8 A L】患者由来 R P E 細胞におけるミトコンドリア機能に対するエラミプレチド (309) 及び式 I I a の化合物 (146c) の効果を示す図表である。A T P 産生 (図 8 A A ~ 8 A C)、基底呼吸 (図 8 A D ~ 8 A F)、最大呼吸 (図 8 A G ~ 8 A I)、及び予備呼吸能力 (図 8 A J ~ 8 A L)。

【図 9】実施例 4 に記載される注射部位の毎日のローテーションを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本技術のある特定の態様、様式、実施形態、変形及び特徴は、本技術の実質的な理解を提供するために、様々なレベルの詳細で以下に記載されることが理解されるべきである。本明細書において使用される特定の用語の定義を以下に提供する。別段の定義がない限り、本明細書で使われる全ての技術用語及び科学用語は、概して、本技術が属する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0042】

本技術の実践においては、分子生物学、タンパク質生化学、細胞生物学、免疫学、微生物学、及び組換え DNA における多くの従来の技法が使用される。これらの技法は周知であり、例えば、以下において説明されている。それぞれ、*Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. I-III, Ausubel, Ed. (1997)、*Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989)、*DNA Cloning: A Practical Approach*, Vols. I and II, Glover, Ed. (1985)、*Oligonucleotide Synthesis*, Gait, Ed

10

20

30

40

50

. (1984)、Nucleic Acid Hybridization, Hames & Higgins, Eds. (1985)、Transcription and Translation, Hames & Higgins, Eds. (1984)、Animal Cell Culture, Freshney, Ed. (1986)、Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986)、Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning, the series, Meth. Enzymol., (Academic Press, Inc., 1984)、Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, Miller & Calos, Eds. (Cold Spring Harbor Laboratory, NY, 1987)、及びMeth. Enzymol., Vols. 154 and 155, Wu & Grossman, and Wu, Eds.

10

【0043】

定義：

本明細書において使用される特定の用語の定義を以下に提供する。別段に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、概して、本技術が属する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。

【0044】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「a」、「an」及び「the」は、内容が明らかにそうではないと指示されない限り、複数の指示物を含む。例えば、「細胞 (a cell)」への言及は、2つ以上の細胞の組み合わせなどを含む。

20

【0045】

本明細書で使用される場合、「約」は、当業者によって理解され、それが使用される文脈に応じてある程度変化する。当業者には明らかでない用語の使用が存在する場合、それが使用される文脈を考慮すると、「約」は、列挙した値のプラス又はマイナス10%までを意味する。

【0046】

本明細書で使用される場合、対象への薬剤、薬物、治療剤、ペプチド又はペプチド模倣物の「投与」は、対象に、その企図された機能を実施するための化合物、組成物、又は製剤を導入又は送達する任意の経路を含む。投与は、経口投与などの任意の好適な経路によって実施され得る。投与は、皮下に実施され得る。投与は、ガラス体内に実施され得る。投与は、局所的に実施され得る。投与は、眼内に実施され得る。投与は、眼に実施され得る。投与は、全身的に実施され得る。代替的に、投与は、鼻腔内、静脈内、腹腔内、皮内、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、硝子体内、又は筋肉内に実施され得る。投与は、自己投与及び他者による投与を含む。

30

【0047】

本明細書で使用される場合、統計的試料又は特定の対象において疾患、障害、又は状態を「改善する」又は「改善すること」は、対照の試料又は対象と比較して、治療剤を投与された試料又は対象において、疾患、障害、又は状態（又はその徴候、症状、若しくは状態）の発生をより良好か又はより忍容性にする結果を指す。

40

【0048】

本明細書に使用される場合、「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同様の手段で機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣物を含む。「アミノ酸」という用語は、別段の指示がない限り、単離されたアミノ酸分子（すなわち、アミノ結合水素及びカルボニル炭素結合ヒドロキシルの両方を含む分子）及びアミノ酸の残基（すなわち、アミノ結合水素又はカルボニル炭素結合ヒドロキシルのいずれか1つ又は両方が除去される分子）の両方を含む。アミノ基は、アルファアミノ基、ベータアミノ基などであり得る。例えば、「アミノ酸アラニン」という用語は、単離されたアラニンH-Ala-OH、又はアラニン残基H-Ala-、-Ala-OH、又は-Ala-のうちのいずれか1つを指すことができる。別段の指示がない限

50

り、本明細書に記載される化合物中に見出される全てのアミノ酸は、D又はL配置のいずれかであり得る。D配置にあるアミノ酸は、「D」がアミノ酸の略語の前になるように書かれ得る。例えば、「D-Arg」は、D配置のアルギニンを表す。「アミノ酸」という用語は、薬学的に許容される塩を含む、その塩を含む。任意のアミノ酸は、保護され得るか、又は非保護であり得る。保護基は、アミノ基（例えば、アルファアミノ基）、骨格カルボキシル基、又は側鎖の任意の官能基に結合することができる。例として、アルファアミノ基上のベンジルオキシカルボニル基（Z）によって保護されたフェニルアラニンは、Z-Ph-OHとして表されるであろう。天然に存在するアミノ酸は、遺伝コードによってコードされたもの、並びに後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ-カルボキシグルタメート、及びO-ホスホセリンである。アミノ酸類似体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造（すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、及びR基に結合したα炭素、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウム）を有する化合物を指す。かかる類似体は、修飾されたR基（例えば、ノルロイシン）又は修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。アミノ酸模倣物は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と同様の方法で機能する化学化合物を指す。アミノ酸は、本明細書において、一般に知られている3文字記号、又はIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionによって推奨される1文字記号のいずれかによって言及することができる。

10

【0049】

20

「DMT」、「Dmt」、「2', 6'-DMT」、又は「2', 6'-Dmt」という用語は、2, 6-ジ（メチル）チロシン（例えば、2, 6-ジメチル-L-チロシン、CAS 123715-02-6）を指す。

【0050】

本明細書で使用される場合、「の発症を遅延させること」という語句は、統計的試料において、対照の試料又は対象と比較して、治療剤を投与された試料又は対象において、疾患、障害、若しくは状態の発生を延期、妨害すること、又は疾患、障害、若しくは状態の1つ以上の徴候若しくは症状を正常よりも遅く引き起こすことを指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、所望の治療効果及び／又は予防効果を達成するのに十分な量、例えば、眼の状態に関連する症状の予防、低減、又はその発症の遅延をもたらす量を指す。対象に投与される組成物の量は、疾患の種類及び重症度、並びに一般的な健康、年齢、性別、体重、及び薬物に対する忍容性などの個体の特徴に依存するであろう。それはまた、疾患の程度、重症度、及び種類にも依存するであろう。当業者は、これらの因子及び他の因子に応じて適切な投薬量を決定することができるであろう。組成物はまた、1つ以上の追加の治療用薬剤／化合物と組み合わせて投与することができる。本明細書に記載の方法では、ペプチド模倣物は、眼の状態の1つ以上の徴候又は症状を有する対象に投与され得る。例えば、ペプチド模倣物の「治療有効量」は、眼の状態の生理学的効果が、最低限、進行及び／又は重症度において改善されるか、又は遅延されるレベルを意味する。

30

40

【0052】

本明細書で使用される場合、「水和物」という用語は、水と会合した化合物を指す。化合物の水和物中に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して確定された比率であってもよい（又はそうでなくてもよい）。

【0053】

本明細書で使用される場合、「阻害する」又は「阻害すること」は、対照と比較して、客観的に測定可能な量又は程度による、疾患、障害、又は状態に関連する徴候、症状、又は状態（例えば、リスク因子）における低減を指す。一実施形態において、阻害する、又は阻害することは、対照（又は対照の対象）と比較して少なくとも統計的に有意な量までの低減を指す。一実施形態において、阻害する、又は阻害することは、対照（又は対照の

50

対象)と比較して少なくとも5パーセントまでの低減を指す。様々な個々の実施形態において、阻害する、又は阻害することとは、対照(又は対照の対象)と比較して、少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、33、40、50、60、67、70、75、80、90、95、又は99パーセントまでの低減を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「ペプチド模倣物」という用語は、2つ以上のアミノ酸を含むが、非ペプチド様改変も含む小さなペプチド様ポリマーを指す。ペプチド模倣物は、既存のペプチドの改変によって、又はペプチド機能を模倣する類似の分子を設計することによって生じ得る。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、本明細書で定義される、式I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、若しくはXV、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を有する。

10

【0055】

本明細書で使用される場合、疾患、障害、又は状態の「予防」又は「予防すること」は、統計的試料において、対照の試料又は対象と比較して、治療剤を投与された試料若しくは対象における疾患、障害、若しくは状態の発生における低減を示すか、又は対照の試料若しくは対象に対して、疾患、障害、若しくは状態の1つ以上の症状の発症における遅延を示す結果を指す。かかる予防は、ときとして予防的治療と呼ばれる。

【0056】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」及び「担体」という用語は、化合物とともに投与されるか、又は投与のために製剤化される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。そのような薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、水、生理食塩水、及び油などの液体、並びにアカシアガム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などの固体が挙げられる。加えて、補助剤、安定剤、増粘剤、潤滑剤、香味剤、及び着色剤を使用してもよい。好適な薬学的担体の他の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martinに記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0057】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に認められる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基によって調製することができる治療活性化合物の塩を指す。化合物が比較酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、このような化合物の中性形態を、ニート又は好適な不活性溶媒のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、若しくはマグネシウム塩、又は同様の塩が挙げられる。化合物が比較塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、このような化合物の中性形態を、ニート又は好適な不活性溶媒のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩には、アンモニウム、カルシウム、銅、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、第2マンガン、第1マンガン、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛塩などが含まれる。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩には、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン(piperazine)、ピペラジン(piperidine)、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリメチルアミン(NEt₃)、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなど、プロトン化された形態の有機塩基(例えば、[HNEt₃]⁺)を塩が含む場合など、置換アミン、環状アミン、天然アミンなどを含む、一級、二級、及び三級

30

40

50

アミンの塩が含まれる。薬学的に許容される無機酸に由来する塩には、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸（臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸又はヨウ化水素酸）、硝酸、リン酸、スルファミン酸及び硫酸の塩が含まれる。薬学的に許容される有機酸に由来する塩には、脂肪族ヒドロキシ酸（例えば、クエン酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、及び酒石酸）、脂肪族モノカルボン酸（例えば、酢酸、酪酸、ギ酸、プロピオン酸、及びトリフルオロ酢酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸及びグルタミン酸）、芳香族カルボン酸（例えば、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、ゲンチシン酸、馬尿酸、及びトリフェニル酢酸）、芳香族ヒドロキシ酸（例えば、o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸及び3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸）、アスコルビン酸、ジカルボン酸（例えば、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、及びコハク酸）、グルクロン酸、マンデル酸、粘液性、ニコチン酸、オロチン酸、パモン酸、パントテン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、エジシル酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2, 6-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸（PTSA））、キシナホ酸が含まれる。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される対イオンは、酢酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンファースルホン酸塩、塩化物、クロロテオフィリナート（chlorotheophyllinate）、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルコロナート（glucoronate）、馬尿酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、サプシラート（sapsyllate）、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩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、塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、又はトシル酸塩である。アルギネートなどのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトツロン酸等の有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al, Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) を参照）。本出願の特定の化合物は、化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含み得るか、又は双性イオン形態で存在し得る。これらの塩は、当該技術分野の当業者に既知の方法によって調製することができる。当業者に既知の他の薬学的に許容される担体も、本技術に好適である。

10

20

30

40

50

【0058】

治療的使用又は投与の文脈において、「別々の」又は「別々に」という用語は、異なる経路、製剤、及び／又は医薬組成物による少なくとも2つの活性成分の投与を指す。

【0059】

本明細書で使用される場合、「別々の」治療的使用という用語は、少なくとも2つの活性成分を、異なる経路によって、同じ時間に、又は実質的に同じ時間に投与することを指す。

【0060】

本明細書で使用される場合、「連続的」治療使用という用語は、異なる時間での少なくとも2つの活性成分の投与を指し、投与経路は同一であるか、又は異なる。より具体的には、連続的使用は、他（複数可）の投与が開始される前の活性成分のうちの1つの投与全体を指す。したがって、活性成分のうちの1つを、他の活性成分（複数可）を投与の数分、数時間、又は数日前にわたって投与することが可能である。この場合、同時治療はない。

【0061】

本明細書で使用される場合、「同時の」治療的使用という用語は、少なくとも2つの活

性成分を、同じ経路によって、かつ同じ時間に、又は実質的に同じ時間に投与することを指す。

【0062】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、通常は加溶媒分解反応によって溶媒と会合した化合物（例えば、ペプチド又はペプチド模倣物）の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含み得る。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、酢酸エチル、アセトン、ヘキサン（複数可）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどが挙げられる。

【0063】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、互換的に使用される。

10

【0064】

本明細書で使用される場合、「相乗的治療効果」は、少なくとも2つの薬剤の組み合わせによって生成され、そうでなければ、薬剤の個々の投与からの結果を上回る、相加的よりも大きい治療効果を指す。例えば、より低用量の1つ以上の薬剤を、ALS、 α シヌクレイン病、又はTDP-43タンパク質症の治療において使用することができ、治療効果の増加及び副作用の減少をもたらす。

【0065】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」という用語は、特定の化合物構造の交換可能な形態であり、水素原子及び電子の転位が変化する化合物を指す。したがって、2つの構造は、 π 電子及び原子（通常はH）の移動を介して平衡状態であり得る。例えば、エノール及びケトン、酸又は塩基のいずれかでの処置によって急速に相互変換されるため、互変異性体である。互変異性形態は、目的の化合物の最適な化学反応性及び生物活性の達成に関連し得る。

20

【0066】

本明細書で使用される場合、「治療すること」又は「治療」又は「緩和」は、治療的処置を指し、目的は、既存の疾患若しくは障害、又はその関連する徴候、症状、若しくは状態を低減するか、緩和するか、又は遅延させる（弱める）ことである。例として、限定するものではないが、有効量の化合物／組成物／薬物生成物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を受けた後、対象が、疾患、障害、又は状態に関連する1つ以上の徴候、症状、又は状態の観察可能な低減及び／若しくは測定可能な低減、又は不存在を示す場合、対象は、疾患について成功裏に「治療」されている。記載される医学的状態の治療の様々な様式は、疾患又は障害の状態、徴候、又は症状の全体的な緩和を含む、「実質的な」、並びにいくらかの生物学的又は医学的に関連する結果が達成される「部分的な」を意味することが意図されることも認識されるべきである。

30

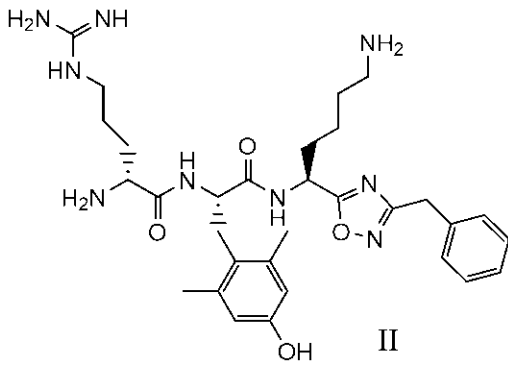
【0067】

本明細書で使用される場合、「(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド」、「(D-Arg-DMT-NH((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンター-1-イル)」、「(2R)-2-アミノ-N-[(1S)-1-{[(1S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル]カルバモイル}-2-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)エチル]-5-カルバムイミドアミドペンタンアミド」、「化合物7a」、及び「7a」という用語は、同じペプチド模倣物を指し、本明細書で交換可能に使用され、以下の式IIの化合物を指す、

40

50

【化 4 2】



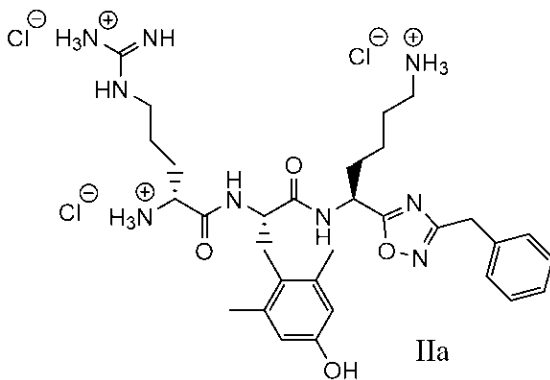
10

【0068】

「(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド」、(2R)-2-アミノ-N-[(1S)-1-{[(1S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル]カルバモイル}-2-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)エチル]-5-カルバムイミドアミドペンタンアミド、「(D-Arg-DMT-NH((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンター-1-イル)」、化合物 7a」、及び「7a」という用語は、以下の式 IIa のトリ-（又はトリス）-HCl 塩などの薬学的に許容される塩形態を含むことが意図される、

20

【化 4 3】



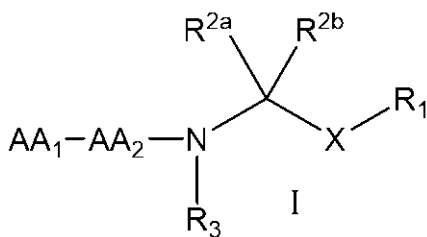
30

【0069】

ペプチド模倣物：

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を提供し、

【化 4 4】



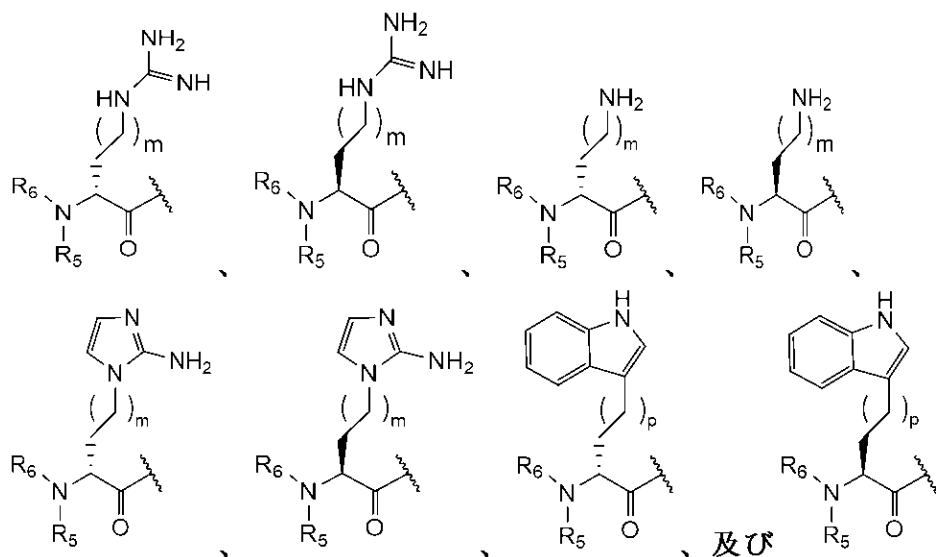
40

式中、

AA₁は、

50

【化 4 5】

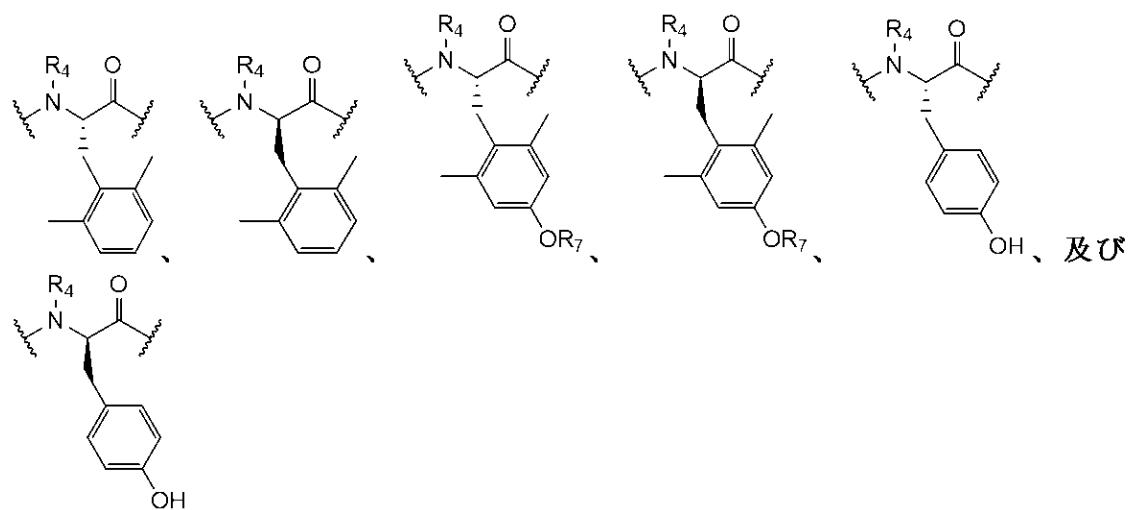


10

から選択され、

A A₂は、

【化 4 6】



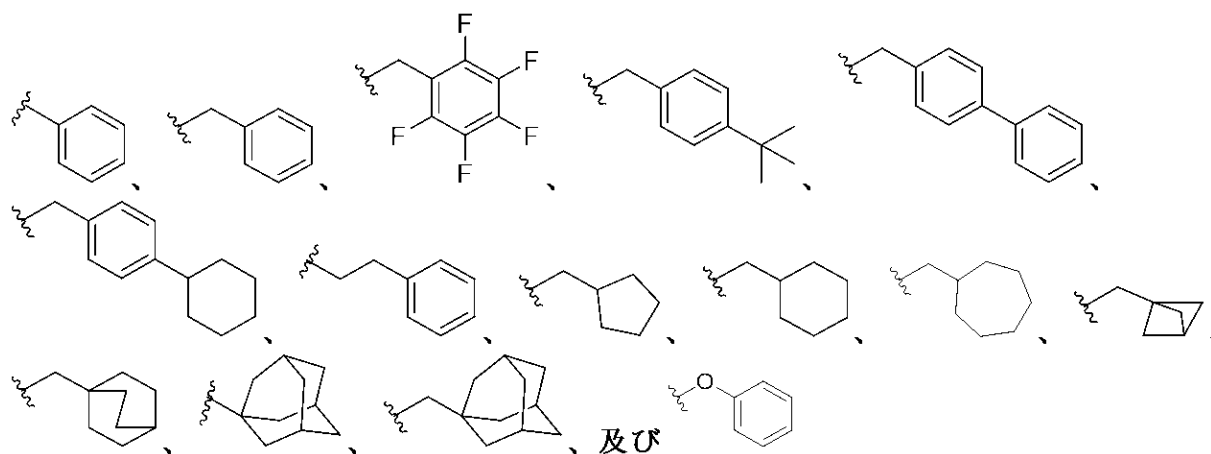
20

30

から選択され、

R₁は、

【化 4 7】



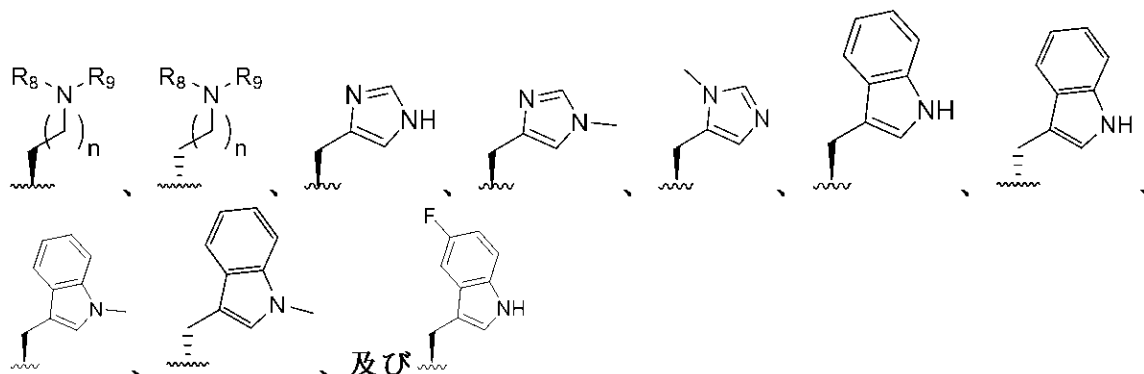
40

50

から選択され、

R^{2a} は、

【化 4 8】



10

から選択され、

R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、

R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

20

R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

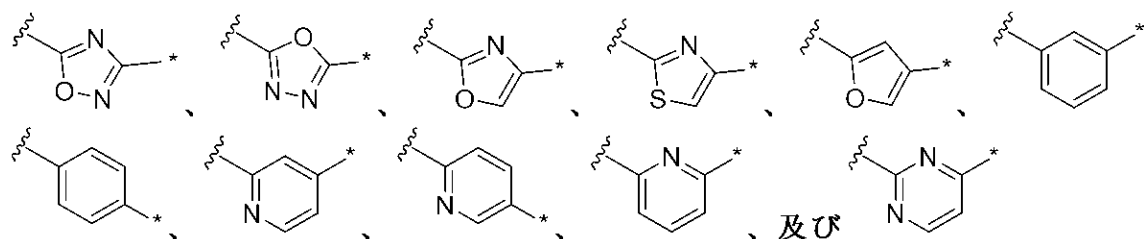
m は、1、2、又は 3 であり、

n は、1、2、又は 3 であり、

p は、0 又は 1 であり、

X は、

【化 4 9】



30

から選択され、

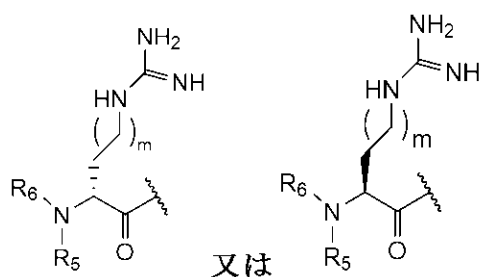
* は、X の R_1 との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの 1 つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0070】

40

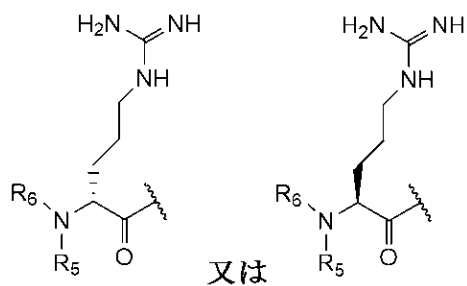
いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

【化 5 0】



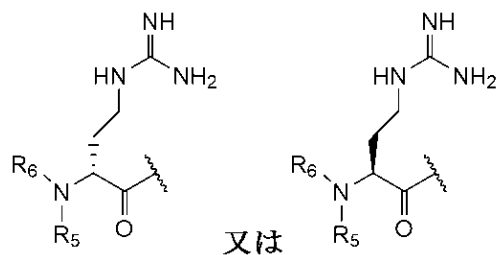
50

である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化51】



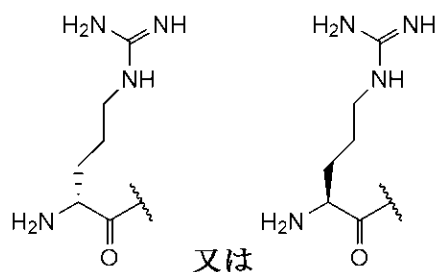
10

である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化52】



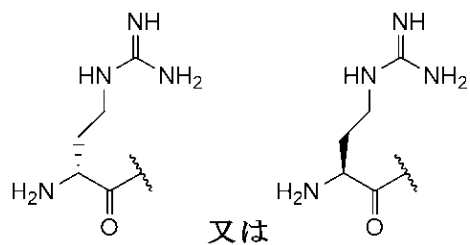
20

である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化53】



30

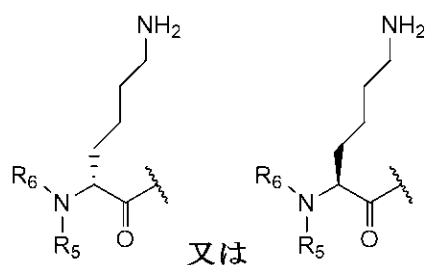
である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化54】



40

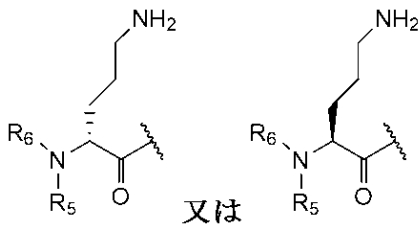
である。

いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化55】

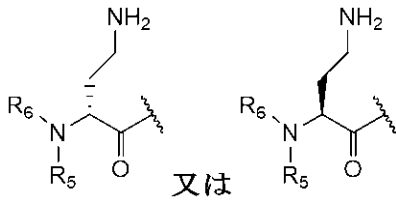


50

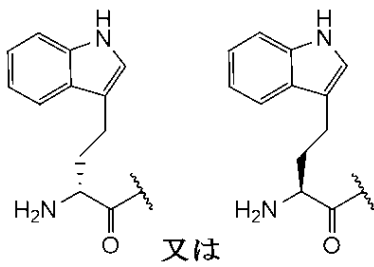
である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化56】



である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化57】



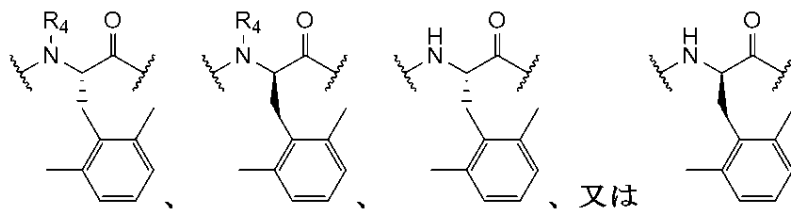
である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、
【化58】



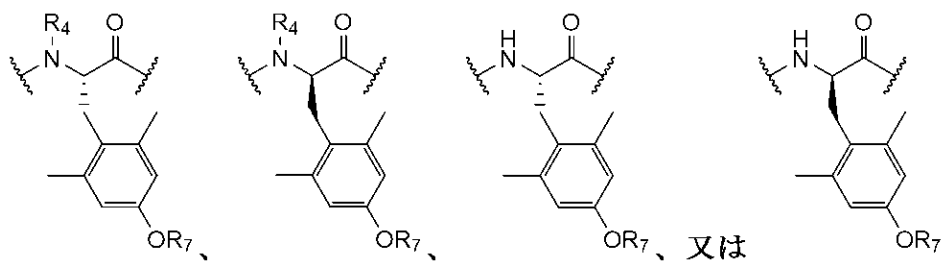
である。
【0071】

いくつかの実施形態において、 AA_2 は、

【化59】

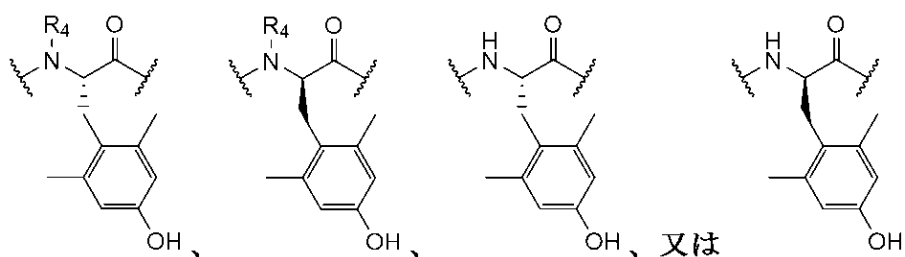


である。いくつかの実施形態は、 AA_2 は、
【化60】



である。いくつかの実施形態において、 AA_2 は、

【化 6 1】



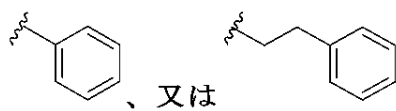
である。

10

【0 0 7 2】

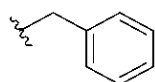
いくつかの実施形態において、 R_1 は、

【化 6 2】



である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、

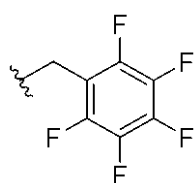
【化 6 3】



20

である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、

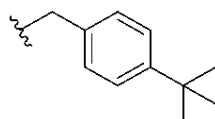
【化 6 4】



30

である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、

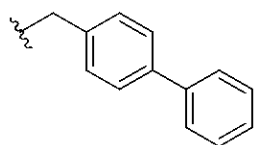
【化 6 5】



である。

いくつかの実施形態において、 R_1 は、

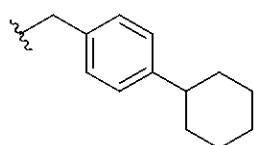
【化 6 6】



40

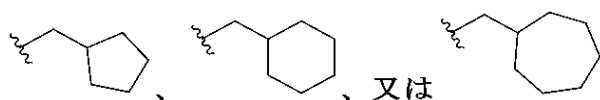
である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、

【化 6 7】



50

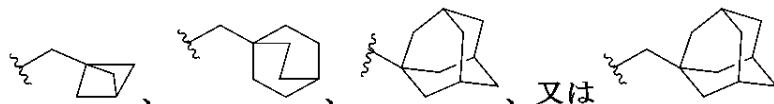
である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、
【化68】



である。

いくつかの実施形態において、 R_1 は、

【化69】

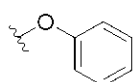


10

である。

いくつかの実施形態において、 R_1 は、

【化70】



である。いくつかの実施形態において、 R_1 は、
【化71】



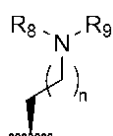
20

である。

【化72】

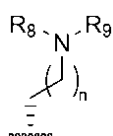
いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

【化72】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、
【化73】

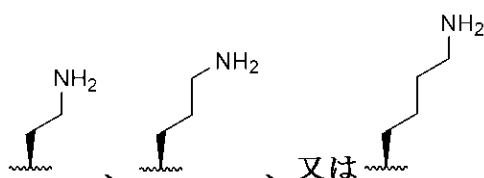


40

である。

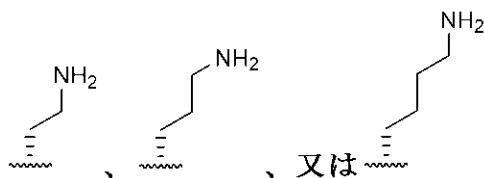
いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

【化74】

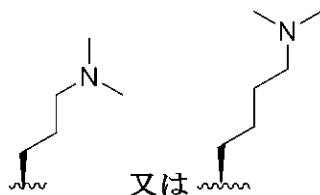


50

である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、
【化 7 5】

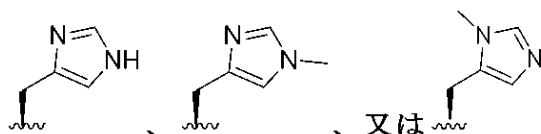


である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、
【化 7 6】



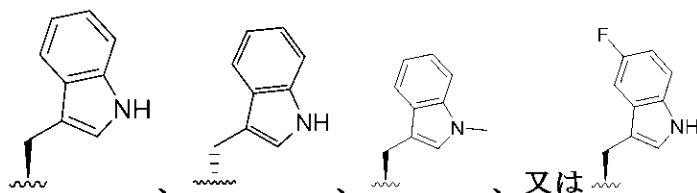
である。

いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、
【化 7 7】



である。

いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、
【化 7 8】



である。

【0074】

いくつかの実施形態において、 R^{2b} は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^{2b} は、メチルである。

【0075】

いくつかの実施形態において、 R_3 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R_3 は、 (C_1-C_6) アルキルである。いくつかの実施形態において、 R_3 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、又は t -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R_3 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R_3 は、エチルである。

【0076】

いくつかの実施形態において、 R_4 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R_4 は、 (C_1-C_6) アルキルである。いくつかの実施形態において、 R_4 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、又は t -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R_4 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R_4 は、エチルである。

【0077】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R_3 及び R_4 は、同じである。いくつかの実施形態において、 R_3 及び R_4 は、異なる。

【0078】

いくつかの実施形態において、 R_5 は、H である。いくつかの実施形態において、 R_5 は、メチルである。

【0079】

いくつかの実施形態において、 R_6 は、H である。いくつかの実施形態において、 R_6 は、メチルである。

【0080】

いくつかの実施形態において、 R_5 及び R_6 は、同じである。いくつかの実施形態において、 R_5 及び R_6 は、異なる。

10

【0081】

いくつかの実施形態において、 R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、4～6 員環である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。

【0082】

いくつかの実施形態において、 R_7 は、H である。いくつかの実施形態において、 R_7 は、(C_1-C_6) アルキルである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、又は t -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、メチルである。

20

【0083】

いくつかの実施形態において、 R_7 は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、又はシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、アリールである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、フェニルである。

【0084】

いくつかの実施形態において、 R_8 は、H である。いくつかの実施形態において、 R_8 は、(C_1-C_6) アルキルである。いくつかの実施形態において、 R_8 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、又は t -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R_8 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R_8 は、エチルである。

30

【0085】

いくつかの実施形態において、 R_8 は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_8 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、又はシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R_8 は、アリールである。いくつかの実施形態において、 R_8 は、フェニルである。

【0086】

いくつかの実施形態において、 R_9 は、H である。いくつかの実施形態において、 R_9 は、(C_1-C_6) アルキルである。いくつかの実施形態において、 R_9 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、又は t -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R_9 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R_9 は、エチルである。

40

【0087】

いくつかの実施形態において、 R_9 は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_9 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、又はシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R_9 は、アリールである。いくつかの実施形態において、 R_9 は、フェニルである。

【0088】

いくつかの実施形態において、 R_8 及び R_9 は、同じである。いくつかの実施形態にお

50

いて、 R_8 及び R_9 は、異なる。

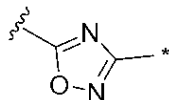
【0089】

いくつかの実施形態において、 R_8 及び R_9 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、4～6員環である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。

【0090】

いくつかの実施形態において、Xは、

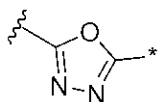
【化79】



10

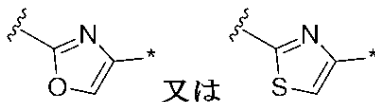
である。いくつかの実施形態において、Xは、

【化80】



である。いくつかの実施形態において、Xは、

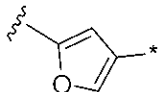
【化81】



20

である。いくつかの実施形態において、Xは、

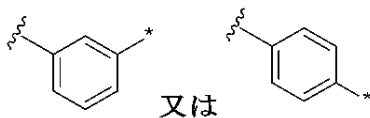
【化82】



30

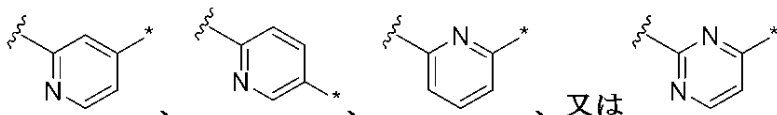
である。いくつかの実施形態において、Xは、

【化83】



である。いくつかの実施形態において、Xは、

【化84】



40

である。

【0091】

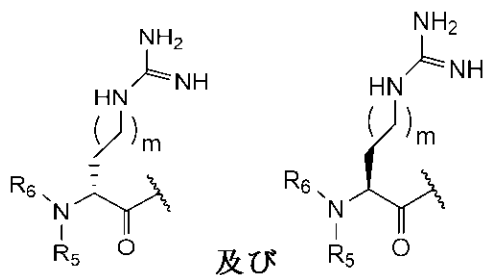
いくつかの実施形態において、 n は、1である。いくつかの実施形態において、 n は、2である。いくつかの実施形態において、 n は、3である。いくつかの実施形態において、 m は、1である。いくつかの実施形態において、 m は、2である。いくつかの実施形態において、 m は、3である。いくつかの実施形態において、 p は、0である。いくつかの実施形態では、 p は、1である。

50

【0092】

いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

【化85】

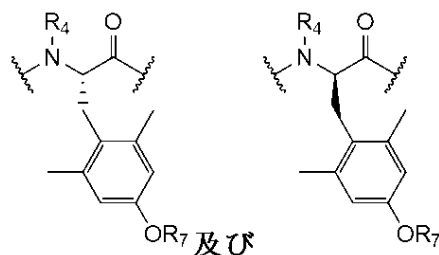


10

から選択され、

 AA_2 は、

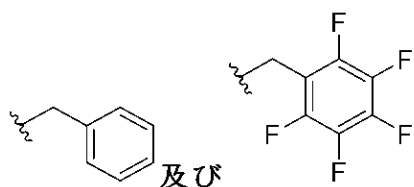
【化86】



20

から選択され、 R_1 は、

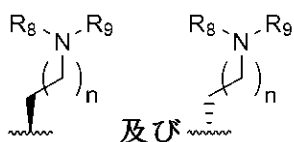
【化87】



30

から選択され、 R^{2a} は、

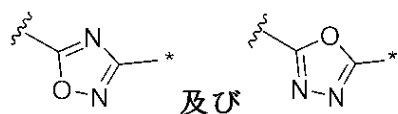
【化88】



から選択され、 R^{2b} は、Hであり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H及びメチルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H又はメチルであり、 R_7 は、H及びメチルから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H及びメチルから選択され、 X は、

40

【化89】



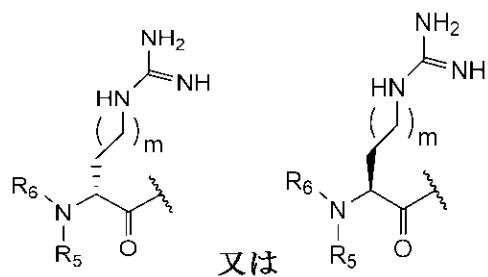
から選択される。

【0093】

いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

50

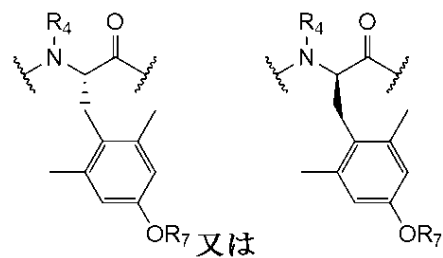
【化 9 0】



であり、 $A A_2$ は、

10

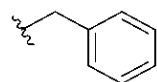
【化 9 1】



であり、 R_1 は、

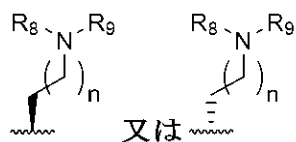
20

【化 9 2】



であり、 R^{2a} は、

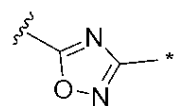
【化 9 3】



30

であり、 R_7 は、Hであり、Xは、

【化 9 4】



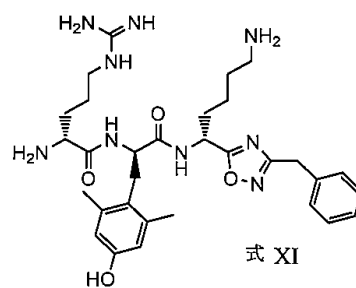
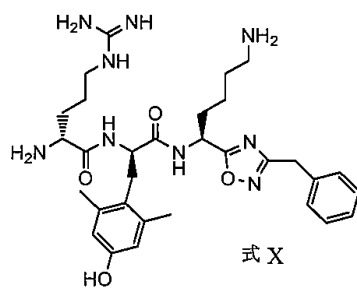
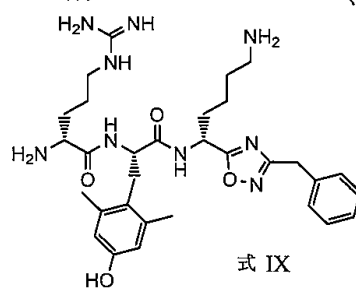
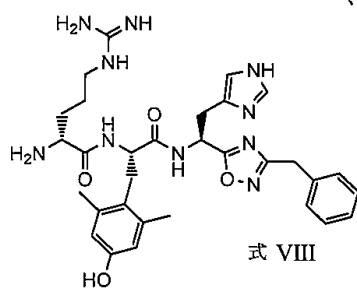
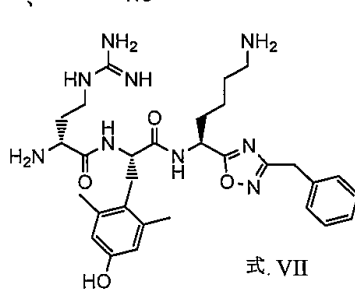
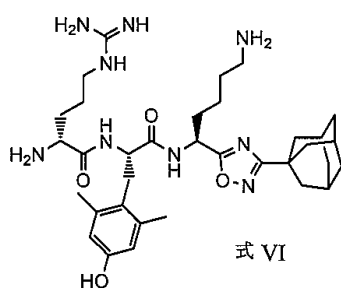
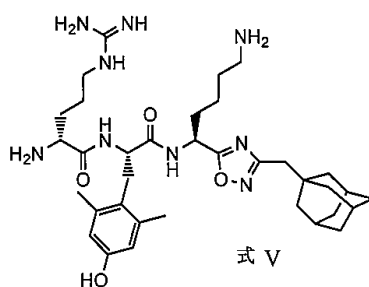
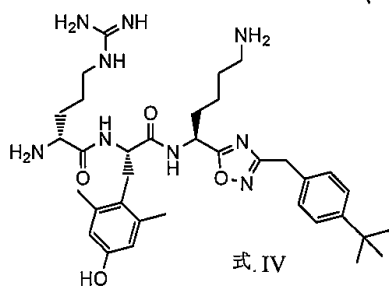
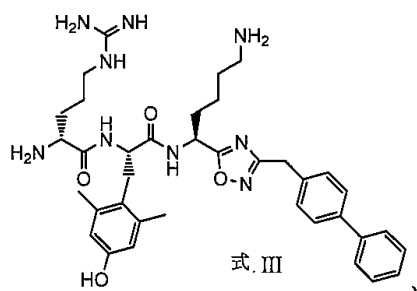
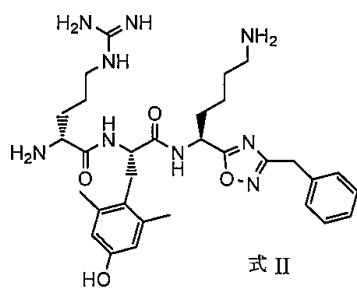
である。

【0094】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、又は式XVのペプチド模倣物、

40

【化 9 5 - 1】



10

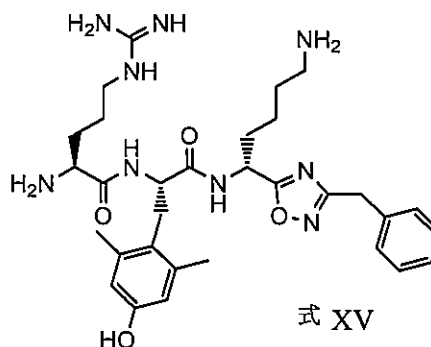
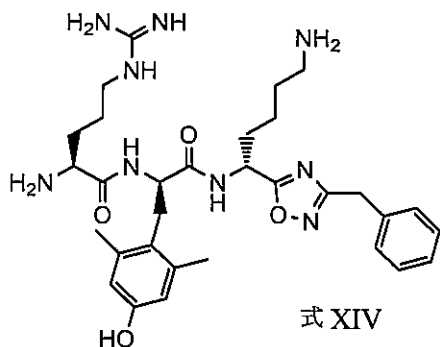
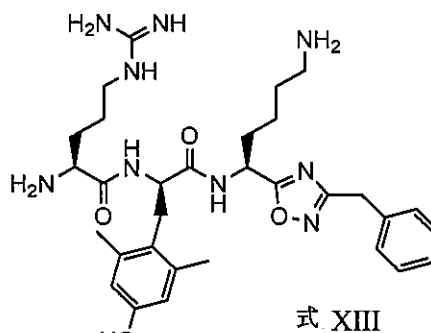
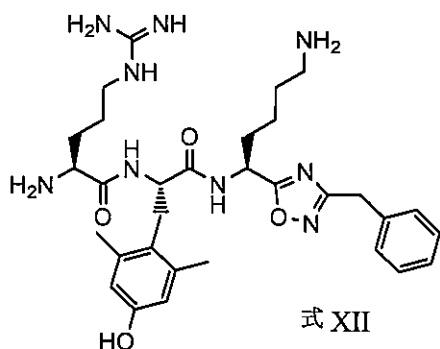
20

30

40

50

【化 9 5 - 2】



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0095】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、分子の水素原子のうちの1つ以上が、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0096】

本明細書で開示されるペプチド模倣物のキラル中心は、以下でより詳細に考察されるように、R又はS配置のいずれかにあってもよい。

【0097】

キラル／立体化学の考慮事項

本明細書に記載のペプチド模倣物は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、様々な異性体形態、例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー又は幾何異性体の形態であり得るか、又はラセミ混合物及び1つ以上の立体異性体に富む混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)及びキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離し得るか、又は好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilens et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Elie, Stereochemistry of Carbon Comp

ounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、及び Wilen, Table
s of Resolving Agents and Optical Resolu
tions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre
Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照されたい。追加
的に、ペプチド模倣物は、実質的に他の異性体を含まない個々の異性体として、代替的に
様々な異性体の混合物として本明細書に記載される化合物を包含する。

【0098】

本明細書で使用される場合、純粋なエナンチオマーペプチド模倣物は、化合物の他のエ
ナンチオマー又は立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰である
）。言い換えれば、化合物の「S」形態は、化合物の「R」形態を実質的に含まず、した
がって、「R」形態の鏡像異性体過剰である。アミノ酸（「D」及び「L」エナンチオマ
ーに関してより一般的に記載される）に関して、「D」アミノ酸については、配置が「R
」であり、「L」アミノ酸については、配置が「S」であることを理解される必要がある
（側鎖における硫黄の存在のために帰属が逆になるシステインを除く）。いくつかの実施
形態において、「実質的に含まない」とは以下を指す。（i）2%未満の「S」体を含む
「R」体化合物のアリコート、又は（ii）2%未満の「R」体を含む「S」体化合物の
アリコート。「エナンチオマー的に純粋な」又は「純粋なエナンチオマー」という用語は
、化合物が、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超
、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、99重量%超、99.5
重量%超、又は99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを意味する。特定の実施形
態において、重量は、化合物の全ての鏡像異性体又は立体異性体の総重量に基づいている
。

10

20

【0099】

本明細書に提供される組成物において、鏡像異性体的に純粋な化合物は、他の活性成分
又は不活性成分とともに存在することができる。例えば、エナンチオマー的に純粋な「R
」体化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%のエナンチオマ
ー的に純粋な「R」体化合物を含むことができる。ある特定の実施形態において、そのよ
うな組成物中のエナンチオマー的に純粋な「R」体化合物は、例えば、化合物の総重量に
対して、少なくとも約95重量%の「R」体化合物、及び最大約5重量%の「S」体化合
物を含むことができる。例えば、エナンチオマー的に純粋な「S」体化合物を含む医薬組
成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%のエナンチオマー的に純粋な「S」体化合
物を含むことができる。ある特定の実施形態において、そのような組成物中のエナンチ
オマー的に純粋な「S」体化合物は、例えば、化合物の総重量に対して、少なくとも約9
5重量%の「S」体化合物、及び最大約5重量%の「R」体化合物を含むことができる。
特定の実施形態において、活性成分は、ほとんど又は全く賦形剤又は担体を用いず製剤化
することができる。

30

【0100】

本明細書に記載のペプチド化合物を定義するために使用される命名法は、典型的には、
N末端のアミノ基が左側に現れ、C末端のカルボキシル基が右側に現れる当該技術分野に
おいて使用されるものであるが、ただし、本明細書で開示されるペプチド模倣物は、C末
端にカルボン酸部分又はアミド部分を含まないことを提供する。

40

【0101】

アミノ酸残基の略語と併せて使用される大文字「D」は、アミノ酸残基のD体を指す。
例えば、D-Argは、市販のD-アミノ酸である。

【0102】

本明細書で開示されるペプチド模倣物は、非溶媒和形態、並びに水和形態を含む溶媒和
形態で存在し得る。溶媒和形態は、例えば、合成後のペプチド模倣物から溶媒を全て除去
することが困難又は不可能であるために存在する可能性がある。概して、溶媒和形態は、
非溶媒和形態と相当であり、本出願の範囲内に包含される。本出願の特定のペプチド模倣
物は、複数の結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。本出願のある特定のペプチド模倣物

50

は、様々な互変異性形態で存在し得る。本出願のある特定のペプチド模倣物は、様々な塩形態で存在し得る。概して、全ての物理的形態は、本出願によって企図される使用について相当であり、本出願の範囲内であることが企図される。

【0103】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び/若しくは溶媒和物であり、対象は、眼の状態又は疾患を有するとして診断されている。本技術のペプチド模倣物のいくつかの実施形態において、治療すること又は予防することは、黄斑変性症(加齢性黄斑変性症を含む)、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症(DOA)、レーバー遺伝性視神経症(LHON)、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺(例えば、カーンズ・セイヤー症候群)、レーバー先天黒内障(LCA)の治療若しくは予防、又は哺乳動物対象における治療若しくは予防を含む。いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。

【0104】

本技術のペプチド模倣物のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、追加の治療剤又は追加の治療的処置と、別々に、連続して、又は同時に、対象に投与される(そのまま、又は製剤若しくは薬剤で)。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、酸化防止剤、金属錯化剤、抗炎症薬、抗生物質、及び抗ヒスタミン剤からなる群から選択される。一実施形態において、抗酸化剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、リコピン、セレン、 α -リポ酸、コエンザイムQ、グルタチオン、又はカロテノイドである。一実施形態において、治療剤は、アセクリジン、アセタゾラミド、アネコルタブ、アプラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキソロール、ビマトプロスト、ブリモニジン、プリンゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントラート、シクロスポリン、ダピブラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ジクロルフェナミド、ジピベフリン、ドルゾラミド、エコチオフエート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキシゾラミド、ユーカトロピン、フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、フォミビルセン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケトロラク、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカバステチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテプレドノール、メドリゾン、メタゾラミド、メチプラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガブタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンB、プレドニゾロン、プロパラカイン、ラニビズマブ、リメキソロン、スコボラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、トラボプロスト、トリアムシヌロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダルビン、キシロメタゾリン、その薬学的に許容される塩、及び上記のうちの2つ以上の組み合わせからなる群から選択される活性剤を更に含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、カルバチオール(Carbassat(登録商標)又はCarboptic(登録商標))、ポロカルピン(Salagen(登録商標))、チモロール(Timoptic(登録商標))、ベタキソロール(Betoptic(登録商標)又はKeflone(登録商標))

10

20

30

40

50

）、カルテオロール（Cartrol（登録商標）又はOcupress（登録商標））、レボブノロール（Liquifilm（登録商標））、プリモニジン（Lumify（登録商標）又はMirvaso（登録商標））、アプラクロニジン（Iopidine（登録商標））、ラタノプロスト（Xalantan（登録商標））、トラボプロスト（Travatam（登録商標））、ピマトプロスト（Lumigan（登録商標））、タルフルプロスト（Taflotan（登録商標））、ウノプロストンイソプロピル（Rescula（登録商標））、ドルゾラミド（Trusopt（登録商標））、プリンゾラミド（Azopt（登録商標））、アセタゾラミド（Diamox（登録商標））、メタゾラミド（Neptazane（登録商標））、プリモニジン酒石酸塩／チモロールマレイン酸塩（Combigan（登録商標））、チモロドルゾラミド（Cosopt（登録商標））、トラボプロストーチモロール（DuoTrav（登録商標））、並びにラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩（Xalacom（登録商標））を含むが、これらに限定されない。

10

【0105】

ペプチド模倣物の合成：

本技術のペプチド模倣化合物は、従来の液相（溶液相としても知られる）ペプチド合成若しくは固相ペプチド合成などのペプチド合成方法を使用して、又は自動化ペプチド合成装置によるペプチド合成によって、全体的又は部分的に調製され得る（Kelley et al., Genetics Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K. eds., Plenum Press N Y. (1990) Vol. 12, pp. 1 to 19, Stewart et al., Solid-Phase Peptide Synthesis (1989) W. H. Houghten, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82 : p. 5132）。このようにして生成されたペプチド模倣物を、慣例の方法、例えば、ゲル濾過クロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、逆相カラムクロマトグラフィー、及びHPLCなどのクロマトグラフィー、硫酸アンモニウム分画、限外濾過、並びに免疫吸着によって収集又は精製し得る。例えば、本明細書に記載のペプチド模倣物は、Mitochondrial-Targeting Peptidesと題されるWO2019/118878に記載されるように調製することができる。

20

30

【0106】

固相ペプチド合成において、ペプチドは、典型的には、アミノ酸鎖のカルボニル基側（C末端）からアミノ基側（N末端）に合成される。ある特定の実施形態において、アミノ保護されたアミノ酸は、アミノ酸のカルボキシル基を介して、典型的にはエステル又はアミド結合を介して、及び任意選択で連結基を介して、固体支持材料に共有結合される。アミノ基を脱保護し、カップリング試薬を使用して第2のアミノ保護されたアミノ酸のカルボニル基と反応させて（すなわち、「カップリング」させて）、固体支持体に結合したジペプチドを生成し得る。カップリング後、任意選択で樹脂をキャッピング試薬で処置し、それによって任意の未反応のアミン基をキャップする（後続のカップリングステップに向かって不活性にする）。これらのステップ（すなわち、脱保護、カップリング、及び任意選択でキャッピング）を繰り返して、所望のペプチド鎖を形成し得る。所望のペプチド鎖が完成すると、ペプチドは固体支持体から切断され得る。

40

【0107】

ある特定の実施形態において、アミノ酸残基（ペプチド及び／又はペプチド模倣物）のアミノ基に使用される保護基は、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Fmoc）及びtert-ブチルオキシカルボニル（Boc）を含む。Fmoc基は塩基でアミノ末端から除去され、Boc基は酸で除去される。代替的な実施形態において、アミノ保護基は、ホルミル、アクリリル（Acr）、ベンゾイル（Bz）、アセチル（Ac）、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシカルボニル（Z）、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メト

50

キシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、2-(p-ビフェニル)イソプロピルオキシカルボニル、2-(3,5-ジメトキシフェニル)イソプロピルオキシカルボニル、p-フェニルアゾベンジルオキシカルボニル、トリフェニルホスホニエチルオキシカルボニル又は9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基(Fmoc)などのアラルキルオキシカルボニル型の置換された又は非置換の基、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、tert-アミルオキシカルボニル、ジイソプロピルメチルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル又は2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基などのアルキルオキシカルボニル型の置換された又は非置換の基、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル又はイソボルニルオキシカルボニル基などのシクロアルキルオキシカルボニル型の基、及びベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メシチレンスルホニル、メトキシトリメチルフェニルスルホニル、2-ニトロベンゼンスルホニル、2-ニトロベンゼンスルフェニル、4-ニトロベンゼンスルホニル又は4-ニトロベンゼンスルフェニル基などのヘテロ原子を含む基であり得る。

10

20

30

40

50

【0108】

多くのアミノ酸は側鎖に反応性官能基を有する。ある特定の実施形態において、そのような官能基は、入ってくるアミノ酸と官能基とが反応することを予防するために保護される。これらの官能基とともに使用される保護基は、ペプチド及び／又はペプチド模倣物合成の条件に対して安定でなければならないが、固体支持体からのペプチドの切断(支持体が結合している場合)の前、後、若しくはそれに付随して、又は溶液相合成の場合には最終的な脱保護時に除去され得る。更に、以下についても参照される。ペプチド合成において一般的に使用される保護基の包括的なレビューとして、Isidro-Llobet, A., Alvarez, M., Albericio, F., "Amino Acid-Protecting Groups"; Chem. Rev., 109: 2455-2504 (2009) (この保護基は、ペプチド模倣物がペプチドに見られる官能基を含むペプチド模倣物合成においても使用できる)。

【0109】

ある特定の実施形態において、固相ペプチド合成方法において使用される固体支持体材料は、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、又はポリエチレングリコールなどのゲル型支持体である。代替的に、制御された孔ガラス、セルロース繊維、又はポリスチレンなどの材料は、それらの表面で官能化され、ペプチド合成のための固体支持体を提供し得る。

【0110】

本明細書に記載の固相(又は溶液相)ペプチド合成において使用され得るカップリング試薬は、典型的にはカルボジイミド試薬である。カルボジイミド試薬の例としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)及びそのHCl塩(EDC HCl)、N-シクロヘキシル-N'-イソプロピルカルボジイミド(CIC)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、N-tert-ブチル-N'-メチルカルボジイミド(BMC)、N-tert-ブチル-N'-エチルカルボジイミド(BEC)、ビス[[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソリル)]-メチル]カルボジイミド(BDDC)、及びN,N'-ジシクロペンチルカルボジイミドが挙げられるが、これらに限定されない。DCCは好ましいカップリング試薬である。他のカップリング試薬としては、概してN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)などの有機塩基及びルチジン又はコリジンなどのヒンダードピリジン型塩基と組み合わせて使用される、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)及び(2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)が挙げられる。

【0111】

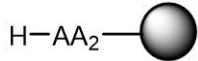
いくつかの実施形態において、Fuller et al., Urethane-Protected α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides and Peptide Synthesis, Biopolymers (Peptide Science), Vol. 40, 183-205 (1996) 及び WO2018/034901 に記載されているように、アミノ酸は、N-カルボキシ無水物を形成することによって、ペプチド又はペプチド模倣物へのカップリングに向けて活性化され得る。

【0112】

特定の例示的な実施形態において、本明細書に記載の治療方法に有用な化合物は、スキーム 1 に示される固相合成に従って収束的方法で合成され得る。

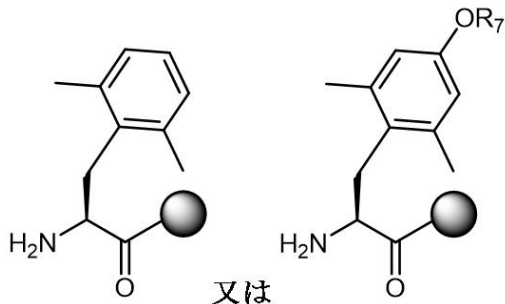
以下のスキームにおける参照のために、

【化 9 6】



は、

【化 9 7】



を示し、

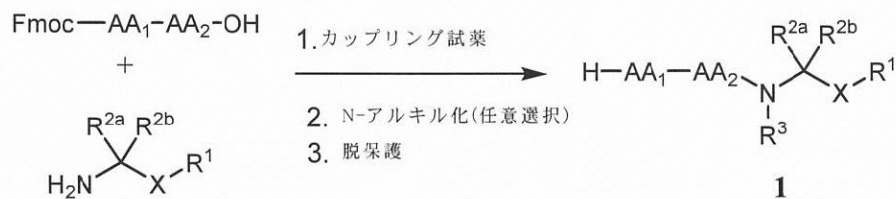
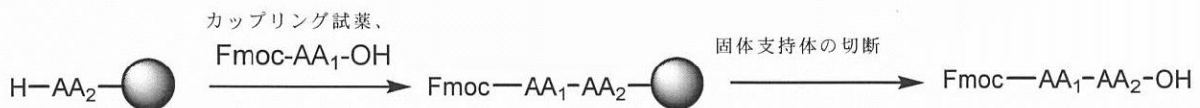
【化 9 8】



は、固体支持体及び任意選択で連結基を表す。

【化 9 9】

スキーム 1



【0113】

例えば、以下に示す化合物は、スキーム 2 に示すそのような方法で合成され得る。

10

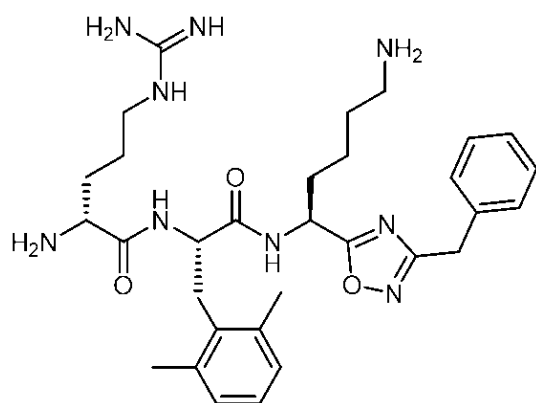
20

30

40

50

【化 1 0 0】



10

【 0 1 1 4】

スキーム 2

以下のスキームにおける参照のために、

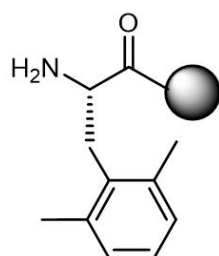
【化 1 0 1】



は、

20

【化 1 0 2】



を示し、

30

【化 1 0 3】

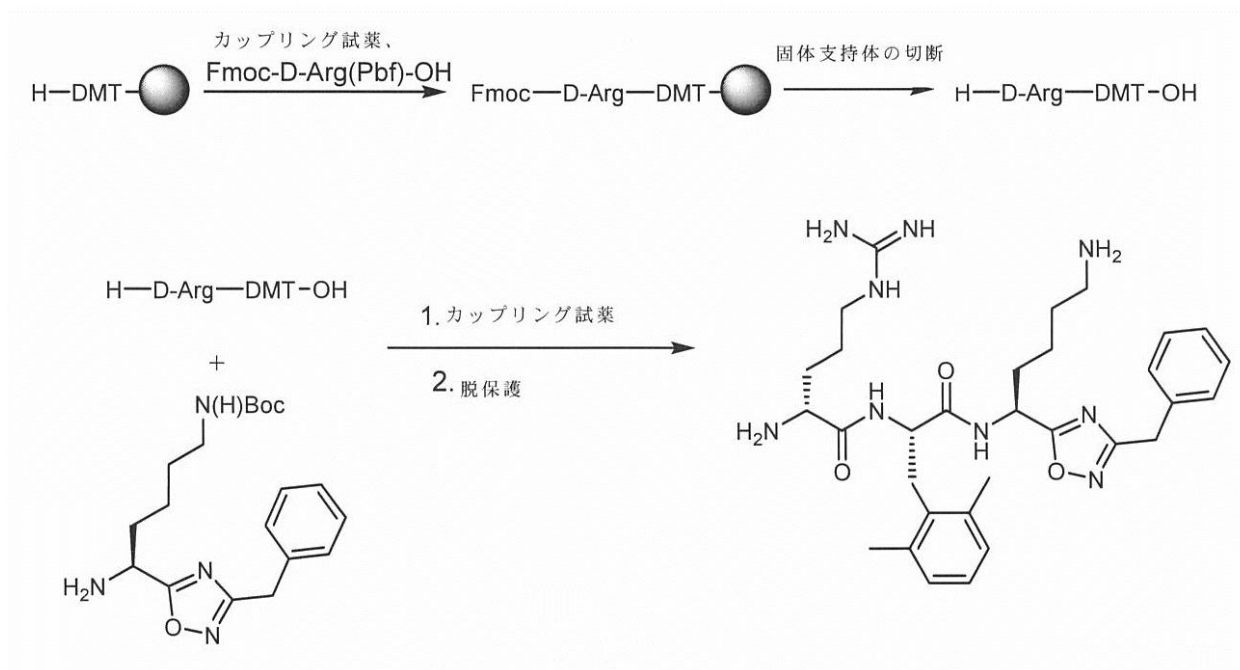


は、固体支持体及び任意選択で連結基を表す。

40

50

【化 1 0 4】



10

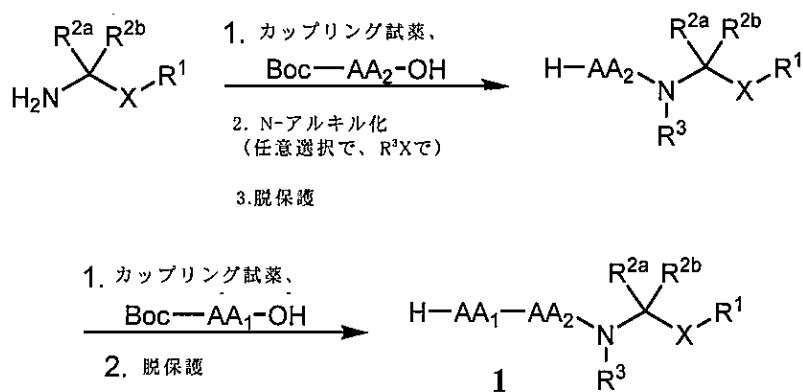
【 0 1 1 5】

20

本技術の化合物は、従来の液相ペプチド合成経路、例えば、スキーム 3 に従って合成することもできる。

【化 1 0 5】

スキーム 3



30

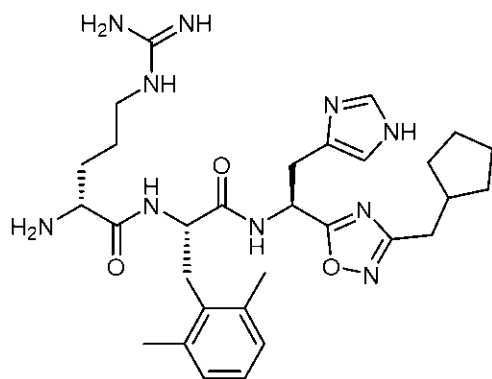
【 0 1 1 6】

40

例えば、以下に示す化合物は、スキーム 4 に示すそのような方法で合成され得る。

50

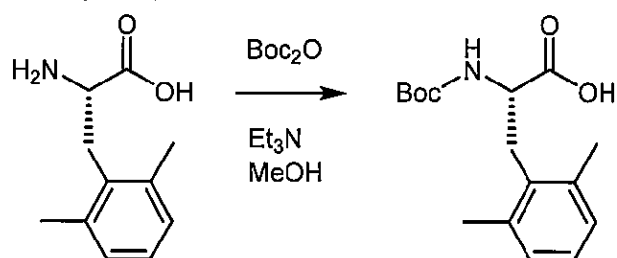
【化 1 0 6】



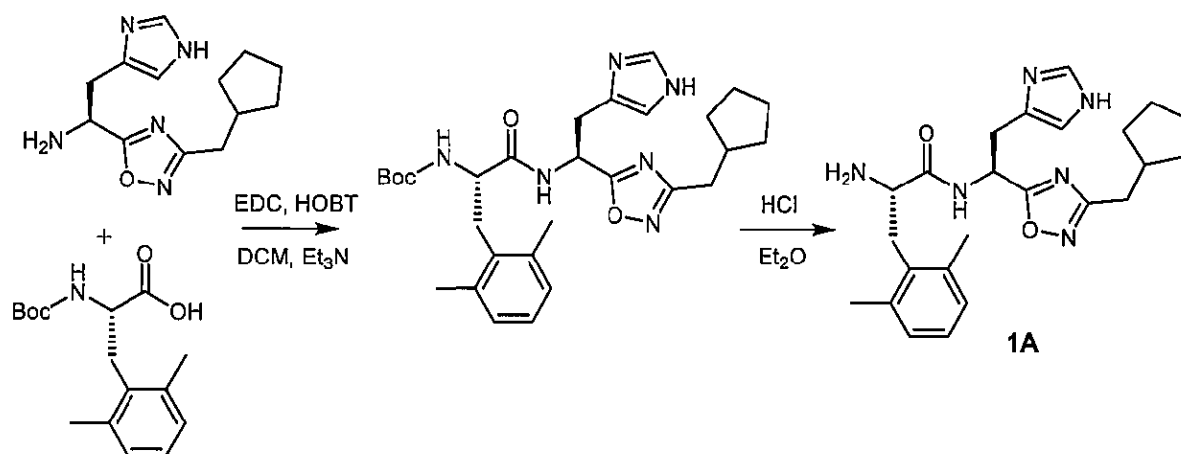
10

【化 1 0 7】

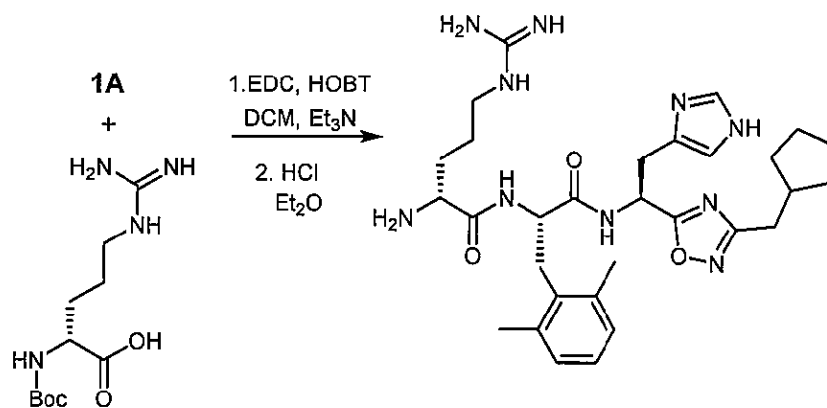
スキーム 4



20



30



40

【 0 1 1 7】

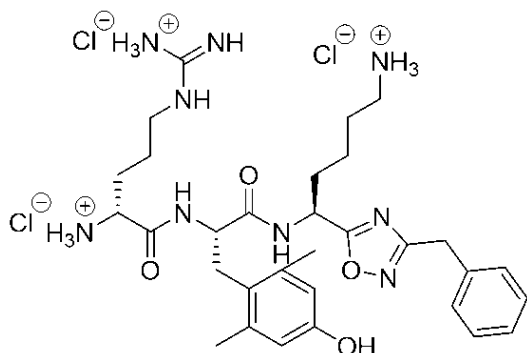
50

(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(D-Arg-DMT-NH((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタ-1-イル)、7a)(別名(式IIa))の合成、

いくつかの実施形態において、化合物7a(別名、式IIa)は、以下のスキーム5に示されるように合成され得る(参照により本明細書に組み込まれるWO2019/118878も参照されたい)。化合物12aは、以下のスキーム6に示されるように調製され得る。

10

【化108】

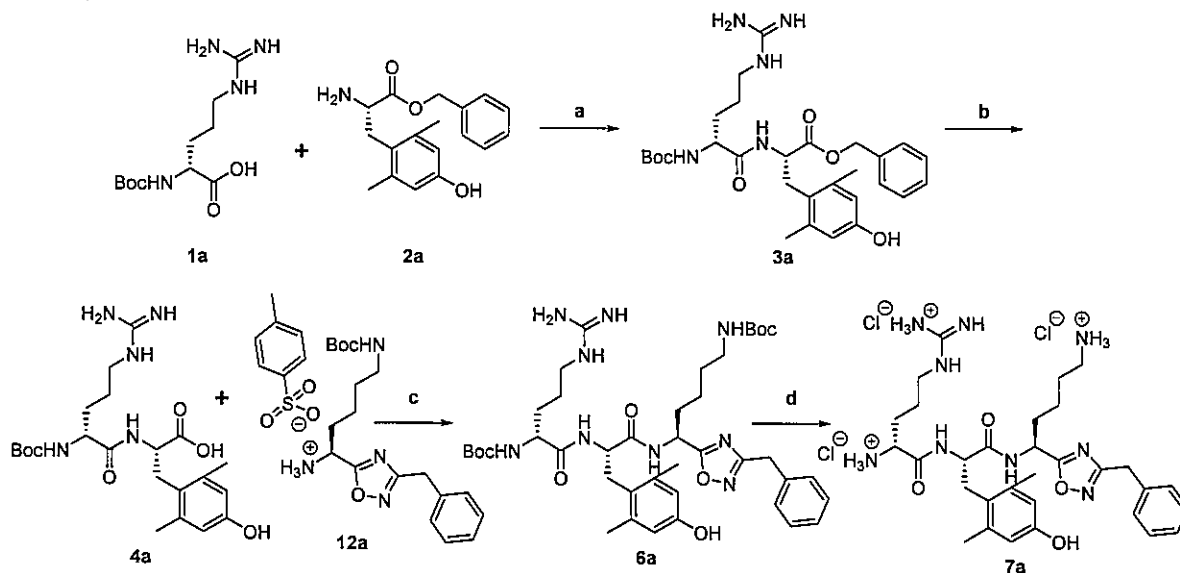


20

化合物7a

【化109】

スキーム5



30

40

【0118】

ステップa: (S)-2-((R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-グアニジノペンタンアミド)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)プロパノアート(3a)の合成。ACN中の2,6-Dmt-OBn·HCl(2a、45.0g、134mmol)の懸濁液(800mL)に、NMM(32.7mL、298mmol)を0℃で添加した。反応混合物が透明になるまで反応混合物を攪拌した。次に、Boc-D-Arg-OH·HCl(1a、46.3g、149mmol)及びHOBt·H₂O(9.11g、59.5mmol)を反応混合物に添加し、15分間攪拌し

50

た。最後に、EDC・HCl (38.5 g、201 mmol) を添加し、混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。次いで、EtOAc (450 mL)、ブライン中の 1 N の HCl (300 mL) を添加した。合わせた有機抽出物を、ブライン中の 1 N の HCl (7×150 mL)、NaHCO₃/ブライン (300 mL、及び水層の pH が約 pH = 6~7 になるまで) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、86.0 g (97%) の Boc-D-Arg-DMT-OBn (3a) を得、それを更に精製することなく使用した。¹H-NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.33-7.18 (m、5 H)、6.43 (s、2 H)、5.06 (s、2 H) 4.71 (t、J=7.8 Hz、1 H)、4.07 (t、J=6.7 Hz、1 H)、3.19-3.09 (m、3 H)、3.03-2.97 (m、1 H)、2.23 (s、6 H)、1.72-1.65 (m、1 H)、1.54-1.43 (m、3 H)、1.45 (s、9 H)。

10

【0119】

ステップ b: (S)-2-((R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-グアニジノペンタンアミド)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)プロパン酸 (4a) の合成。MeOH 中の Boc-D-Arg-DM-Tyr-OBn (3a、84.0 g、142 mmol) の溶液 (1000 mL) に Pd/C (10% w/w、14.0 g) を添加した。水素を室温で 4 時間、反応混合物中にパージした。次いで、反応混合物を濾紙に通して濾過し、MeOH (150 mL) で洗浄した。溶媒を蒸発によって除去した。白色泡生成物 4a を得て (74.0 g、93%)、更に精製することなく使用した。¹H-NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 6.44 (s、2 H)、4.68 (t、J=7.2 Hz、1 H)、4.04 (t、J=6.8 Hz、1 H)、3.15-3.09 (m、3 H)、3.02-2.94 (m、1 H)、2.29 (s、6 H)、1.74-1.59 (m、1 H)、1.54-1.43 (m、1 H)、1.45 (s、9 H)。

20

【0120】

ステップ c: tert-ブチル ((6R, 9S, 12S)-1-アミノ-12-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-9-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルベンジル)-1-イミノ-20,20-ジメチル-7,10,18-トリオキソ-19-オキサ-2,8,11,17-テトラアザヘニコサン-6-イル)カルバマート (6a) の合成。DMF (200 mL) を 4a (11.17 g、24 mmol) に添加し、室温で 15 分間攪拌した。得られた懸濁液に 12a (10.65 g、20 mmol) を添加し、室温で 20 分間攪拌した。HOBt (612 mg、4.00 mmol) の添加後、懸濁液を氷浴中で冷却した。EDC・HCl (5.38 g、28 mmol) を一度に添加し、反応混合物を氷浴中で冷却しながら 2.5 時間、次いで室温で 4.5 時間攪拌した。ほぼ均質な反応混合物を EtOAc (1500 mL) で抑え、得られた溶液をブライン/0.5 M の HCl 水溶液 (1:1、400 mL) で 10 回洗浄した。6 回目及び 9 回目の洗浄中に、水相中にゲルを形成した。iPrOH (各場合において 40 mL) を添加し、繰り返し振盪した後、層は再び明確になった。その後、有機相をブライン/NaHCO₃ 飽和水溶液 (9:1、400 mL) で 6 回洗浄した。4 回目の洗浄中に、水相中にゲルを形成した。iPrOH (40 mL) を添加し、繰り返し振盪した後、層は容易に分離した。有機相をブライン (200 mL) 及び水 (100 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。相分離の困難を回避するために、水で洗浄した際に激しい振盪を実施しなかった。結果として、16.8 g の粗生成物を得た (6a、HPLC による純度 97.0%、白色非晶質固体)。¹H-NMR (300 MHz、メタノール-d₄) ppm: δ = 7.33-7.16 (m、5 H)、6.38 (s、2 H)、5.18-5.07 (m、1 H)、4.64-4.55 (m、1 H)、4.10-3.92 (m、3 H)、3.18-2.77 (m、6 H)、2.20 (s、6 H)、1.97-1.76 (m、2 H)、1.75-1.14 (m、8 H)、1.43 (s、9 H)、1.41 (s、9 H)。

30

40

【0121】

ステップ d: (R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-

50

(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(7a、ただし、本明細書では(IIa-化合物Iのトリ塩酸塩)とも称される)の合成。6a(16.8g)をDCM(100mL)中に溶解し、0℃まで冷却した後、TFA(20mL)を滴下して添加し、溶液を0℃で10分間、次いで室温で3時間攪拌した(LC/MSは出発物質を示さない)。次いで、反応混合物を蒸発させ(0~5℃)、追加的にDCMから再蒸発させた(100mL、0~5℃)。逆相のフラッシュクロマトグラフィー(カートリッジC-18、120G)による精製を、4つに分割した粗物質に対して実施した。次いで、全ての溶媒を減圧下、<40℃で蒸発させた。白色の泡をイソプロパノール(100mL)に溶解し、5mLのイソプロパノール中のHCl(5~6M)を0℃で添加し、減圧下で蒸発させた。このステップを3回繰り返した。追加的に、100mLのACNを添加し、懸濁液をもう一度蒸発させた。結果として、7aの白色粉末をトリ塩酸塩として得た。¹H-NMR(300MHz、メタノール-d₄) δ 7.36-7.14(m、5H)、6.40(s、2H)、5.15(dd、J=8.5、6.3Hz、1H)、4.68(dd、J=8.7、7.5Hz、1H)、4.07(s、2H)、3.97(t、J=6.3Hz、1H)、3.18(t、J=6.9Hz、2H)、3.11(dd、J=14.2、8.8Hz、1H)、2.95-2.84(m、3H)、2.22(s、6H)、2.02-1.59(m、6H)、1.57-1.28(m、4H)。MS:EI-MS:m/z 608.4[M+1]。

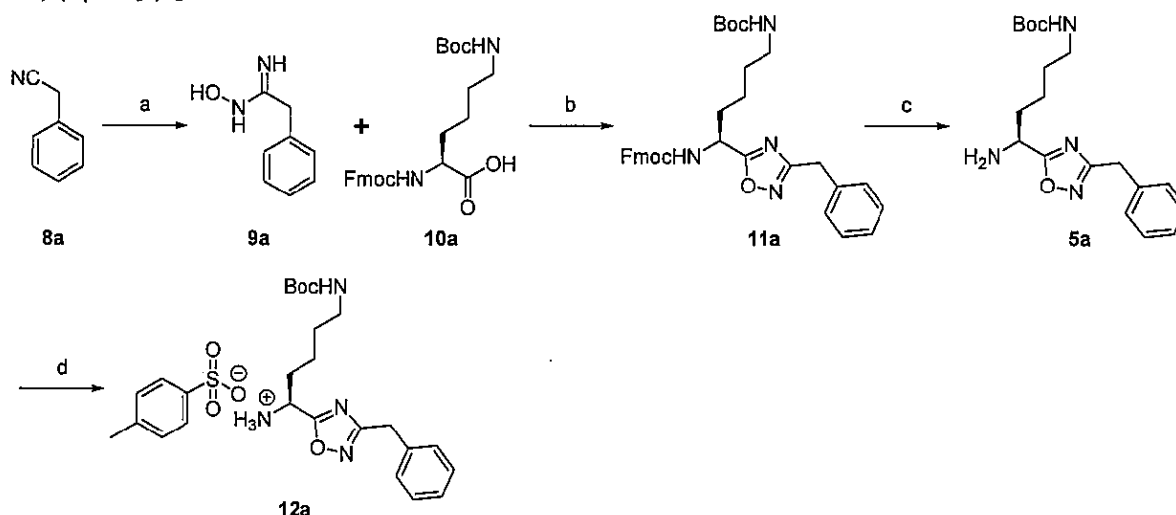
10

20

【0122】
(S)-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン-1-アミニウム4-メチルベンゼンスルホナート(12a)の合成

【化110】

スキーム6



30

40

ステップa: NH_2OH 、ステップb: T_3P 、 NaHCO_3 、ステップc: TEA、ステップd: PTSA

ステップa: N-ヒドロキシ-2-フェニルアセトイミドアミド(9a)の合成。EtOH中のニトリル8a(1.0mol)の溶液(1.2L)に、 NH_2OH (50%水溶液、130g、2.0mol)を添加した。溶液を加熱還流し、12時間(時間(hrs))攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をEtOH(350mL)に再溶解し、再び減圧下で濃縮した(この手順を3回繰り返した)。得られた固体をヘキサン(350mL)中で粉碎し、濾過し、ヘキサン(100mL)で洗浄した後、乾燥させて、所望の生成物9aを白色固体として得た。(10.5kg、KF=1295)良好な結果(HPLCによる純度、>98.9A%、アッセイ=22.2w%、収

50

率 = 91%) を有する。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.90 (s、1H)、7.28–7.18 (m、5H)、5.40 (s、2H)、3.25 (s、2H) ppm。MS : (M+H) $^+$: m/z = 151.1

【0123】

ステップb : (9H-フルオレン-9-イル) メチル tert-ブチル (1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ペンタン-1, 5-ジイル) (S)-ジカルバマート (11a) の合成。酢酸エチル中の保護されたエナンチオマー的に純粋な N2-((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル)-N6-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リジン (10a、4.31 kg、9.2 mol) 及びヒドロキシイミドアミド 9a (1.1 当量「当量 (equiv.)」又は「当量 (eq.)」) の溶液に、NaHCO₃ (3.0 当量) を添加した。混合物を 25℃で 20 分間 (分 (min.)) 攪拌した。次いで、プロパンホスホン酸無水物 (T₃P、酢酸エチル中の 50% 溶液、3.0 当量 (当量 (equiv.))) を添加し、反応混合物を 80℃に加熱し、4 時間攪拌した (HPLC に基づく化合物 10a の変換は約 60%)。次いで、化合物 9a (1.1 当量) を添加し、反応混合物を 80℃で更に 20 時間攪拌した。(約 10% の化合物 10a が残った)。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (2.0 L) を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 1.0 L)。次いで、合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗残留物を得、これを概してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル (PE) : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、ACN 中の粗生成物、(9H-フルオレン-9-イル) メチル tert-ブチル (1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ペンタン-1, 5-ジイル) (S)-ジカルバマート (11a)、溶液を得た (19.7 kg、アッセイ = 20%、キラル HPLC 純度 = 99.12 A%、収率 = 73%)。 ^1H -NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 7.78 (d、J = 7.5 Hz、2H)、7.61 (d、J = 6.3 Hz、2H)、7.42 (t、J = 7.5 Hz、2H)、7.35–7.30 (m、7H)、5.52 (br、1H)、5.09–5.05 (m、1H)、4.56–4.37 (m、3H)、4.22 (t、J = 6.6 Hz、1H)、4.08 (s、2H)、1.95–1.86 (m、2H)、1.48–1.42 (m、11H) ppm。MS : (M-100+H) $^+$: m/z = 483.2。

【0124】

ステップc : tert-ブチル (S)- (5-アミノ-5- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ペンチル) -カルバマート (5a) の合成。化合物 (9H-フルオレン-9-イル) メチル tert-ブチル (1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ペンタン-1, 5-ジイル) (S)-ジカルバマート (11a) の溶液に、TEA (2.5 当量) を添加した。混合物を機械的攪拌器で 20 ~ 25℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を水道水及び MTBE によって希釈した。分離した水層を MTBE で 1 回抽出した。両方の MTBE 層を合わせ、次いで NH₄Cl で洗浄した。次いで、無水 Na₂SO₄ を添加し、その溶液を少なくとも 2 時間攪拌し、次いで濾過し、MTBE で洗浄して、MTBE 中の tert-ブチル (S)- (5-アミノ-5- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ペンチル) -カルバマート (5a) 溶液で得た (32.9 kg、アッセイ = 6.5%、収率 = 88%)。 ^1H -NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.33–7.25 (m、5H)、6.78 (br、1H)、5.09–5.05 (m、1H)、4.56–4.37 (m、3H)、4.06 (s、2H)、3.98 (t、J = 6.6 Hz、1H)、2.87–2.84 (m、2H)、2.10 (s、2H)、1.38–1.34 (m、2H)、1.24 (s、9H)、1.20–1.15 (m、2H) ppm。MS : (M+H) $^+$: m/z = 361.1。

【0125】

ステップd : (S)-1- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -5- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタン-1-アミニウム 4-メ

チルベンゼンスルホナート (12a) の合成。p-トルエンスルホン酸 (PTSA) を、MTBE中の粗tert-ブチル (S) - (5-アミノ-5- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ペンチル) -カルバマート (5a) の溶液に添加して、(S) -1- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -5- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタン-1-アミニウム 4-メチルベンゼンスルホナート (12a) を白色固体として得た (2.7 kg、収率=85%、HPLC純度>99%、ee>99%)。¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.74 (br、3H)、7.48 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.37-7.26 (m、5H)、7.11 (d、J=8.0 Hz、2H)、6.77 (t、J=5.2 Hz、1H)、4.82 (t、J=6.8 Hz、1H)、4.17 (s、2H)、2.90-2.86 (m、2H)、2.29 (s、3H)、1.39-1.36 (m、11H)、1.35-1.28 (m、2H) ppm。MS: (M-172+H)⁺: m/z = 361.1。

【0126】

治療方法

本技術の一態様は、哺乳動物対象における眼の疾患、障害、又は状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるのに有用な方法を含む。したがって、一態様において、方法は、眼の疾患、障害、又は状態の管理を必要とする対象に、有効量の式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物を投与することによって、対象における眼の疾患、障害、又は状態の管理を提供する。例えば、対象は、眼の疾患、障害、又は状態に因与する因子又は態様の1つ以上を改善する取り組みにおいて、当該ペプチド模倣物 (又はペプチド模倣物を含む組成物、製剤、又は薬剤) が投与され得、例えば、疾患、障害、又は状態は、黄斑変性症 (加齢性黄斑変性症を含む)、ドライアイ、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、白内障、常染色体優性視神経萎縮症 (DOA)、レーバー遺伝性視神経症 (LHON)、色素性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、高眼圧症、ブドウ膜炎、慢性進行性外眼筋麻痺 (例えば、カーンズ・セイヤー症候群)、及び／又はレーバー先天黒内障 (LCA) である。疾患、障害、又は状態はまた、幾何学的萎縮 (GA) であり得る。疾患、障害、又は状態はまた、ドルーゼンであり得る。疾患、障害、又は状態はまた、緑内障であり得る。

【0127】

上記で考察されたように、眼のエリプソイドゾーン (EZ) は、ミトコンドリアが豊富である。本明細書で開示されるペプチド模倣物は、ミトコンドリアを標的化する。本明細書で開示されるペプチド模倣物は、実施例1において、式IIの化合物について実証されるように、眼 (及びその様々な区画／部分、例えば、脈絡膜、毛様体、角膜、中心窩、虹彩、水晶体、黄斑、視神経、瞳孔、網膜、強膜、及び硝子体液) に浸透することができる。したがって、別の態様において、以下の実施例2によって実証されるように、本明細書で開示されるペプチド模倣物は、眼の疾患、障害、及び状態、特にエリプソイドゾーンに影響を与えるものの治療及び管理における使用のため、潜在的に非常に有益な薬物である。したがって、本方法はまた、哺乳動物の対象の1つ以上の眼におけるエリプソイドゾーンの悪化 (すなわち、悪化又はエリプソイドゾーン健全性) の管理を提供することができる。

【0128】

したがって、本技術の一態様は、治療目的のために、対象の眼の疾患、障害、又は状態に対処する方法を含む。治療適用において、化合物、組成物、製剤、又は薬剤は、かかる疾患、障害、若しくは状態が疑われているか又は既に罹患している対象に、合併症及び疾患の発症において媒介する病理学的表現型を含む、疾患の症状を治療するか、又は少なくとも部分的に停止するのに十分な量で投与することができる。したがって、本開示は、眼の疾患、障害、又は状態に罹患している個体を管理するための方法を提供する。

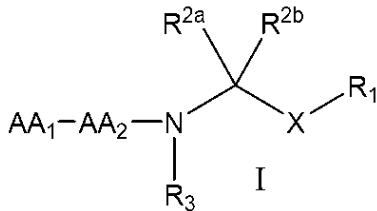
【0129】

したがって、一実施形態において、本技術は、眼の疾患、障害、又は状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象においてそれを

行う方法に関するものであり、方法は、対象に、治療有効量の少なくとも１つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、
 (R)－２－アミノ－N－((S)－１－((S)－５－アミノ－１－(３－ベンジル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル)ペンチル)アミノ)－３－(４－ヒドロキシ－２，６－ジメチルフェニル)－１－オキソプロパン－２－イル)－５－グアニジノペントナンアミド（すなわち、式ⅠⅠ）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式ⅠⅠa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Ⅰのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

10

【化１１１】

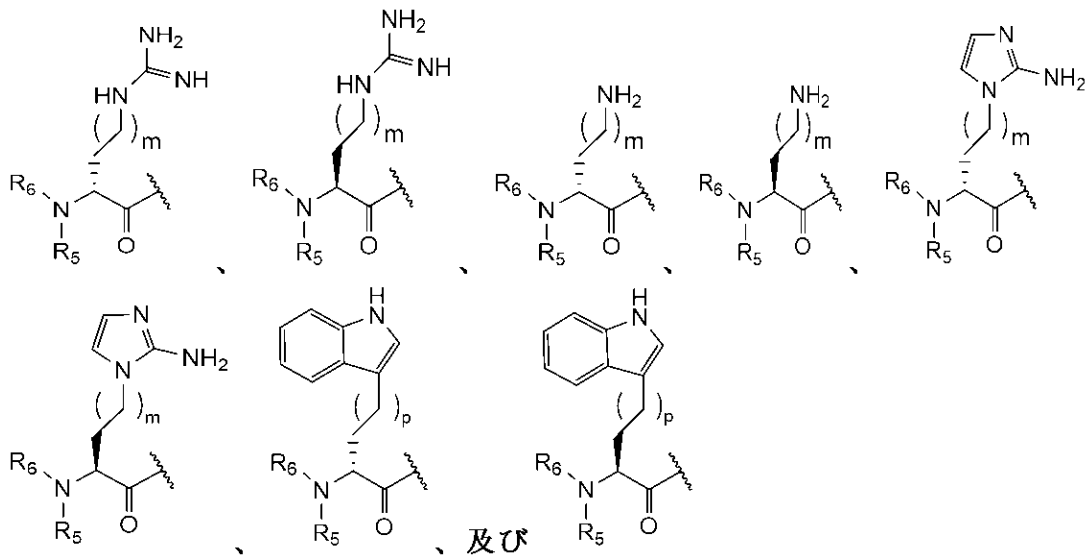


式中、

AA₁は、

20

【化１１２】



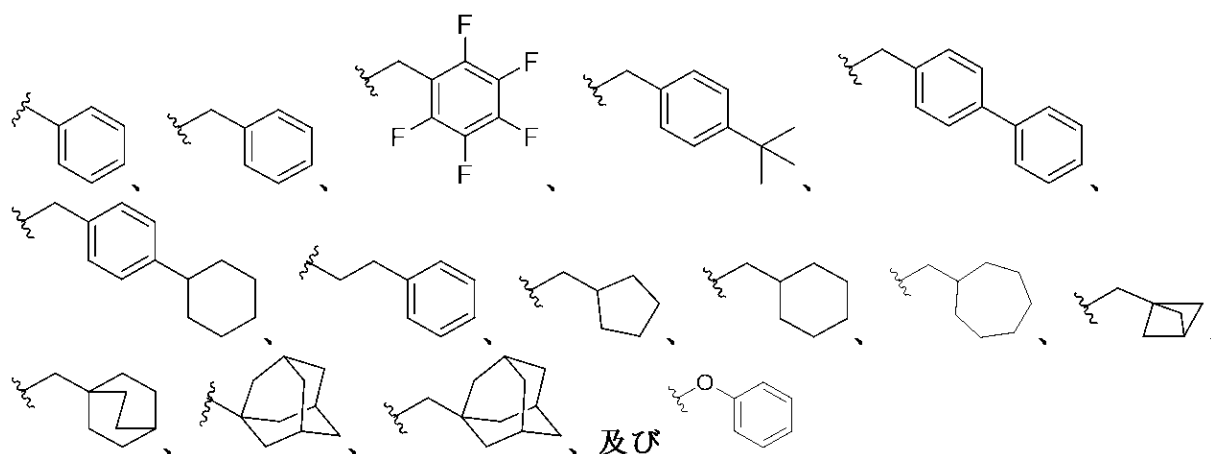
30

から選択され、AA₂は、

40

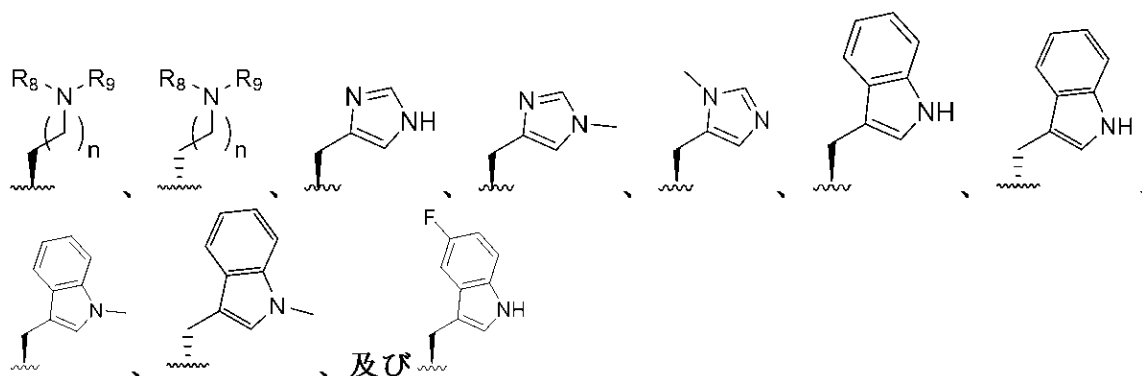
50

【化 1 1 4】



30

【化 1 1 5】

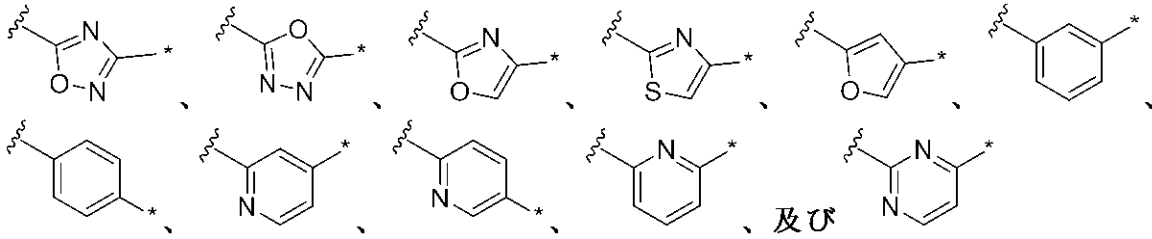


から選択され、 R^{2b} は、H又は CH_3 であり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H及び($C_1 - C_6$)アルキルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、 R_7 は、H、($C_1 - C_6$)アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$)アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、そ

50

れらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、mは、1、2、又は3であり、nは、1、2、又は3であり、pは、0又は1であり、Xは、

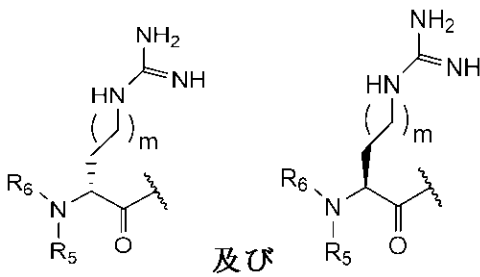
【化116】



10

から選択され、*は、XのR₁との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態において、A A₁は、

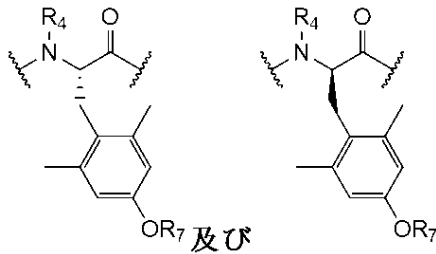
【化117】



20

から選択され、A A₂は、

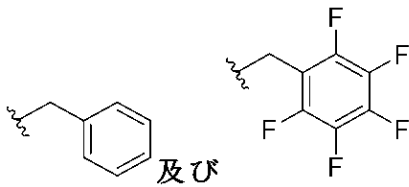
【化118】



30

から選択され、R₁は、

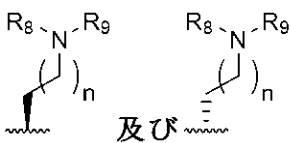
【化119】



40

から選択され、R^{2a}は、

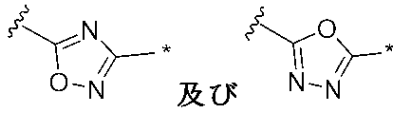
【化120】



から選択され、R^{2b}は、Hであり、R₃及びR₄は、独立して、H及びメチルから選択され、R₅及びR₆は、独立して、H及びメチルから選択され、R₇は、H及びメチルから選択され、R₈及びR₉は、独立して、H及びメチルから選択され、Xは、

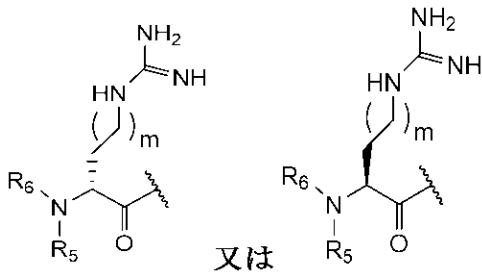
50

【化 1 2 1】



から選択される。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

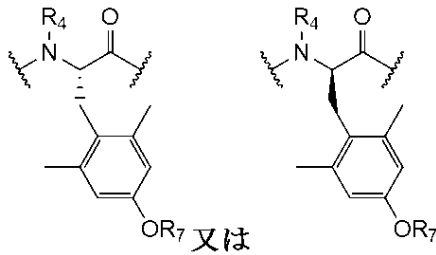
【化 1 2 2】



10

であり、 AA_2 は、

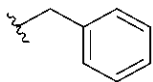
【化 1 2 3】



20

であり、 R_1 は、

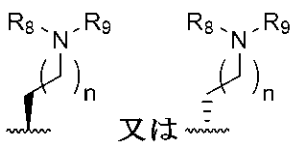
【化 1 2 4】



30

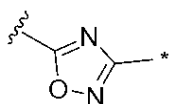
であり、 R^{2a} は、

【化 1 2 5】



であり、 R_7 は、Hであり、Xは、

【化 1 2 6】

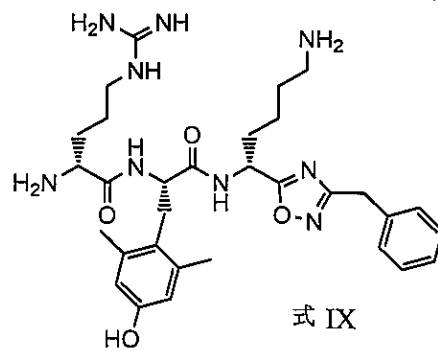
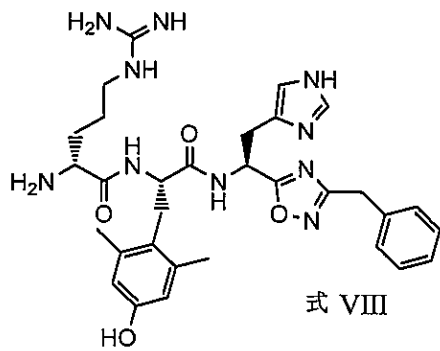
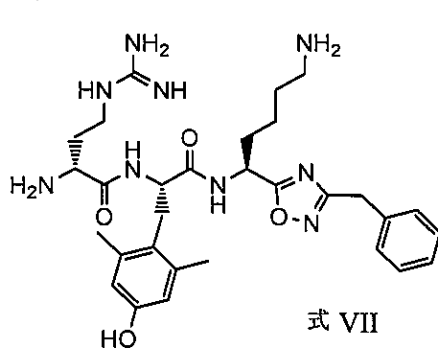
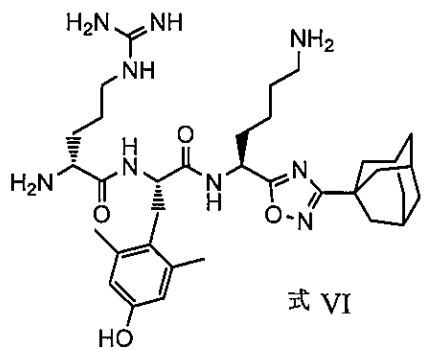
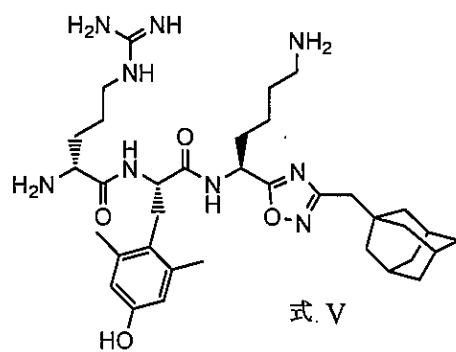
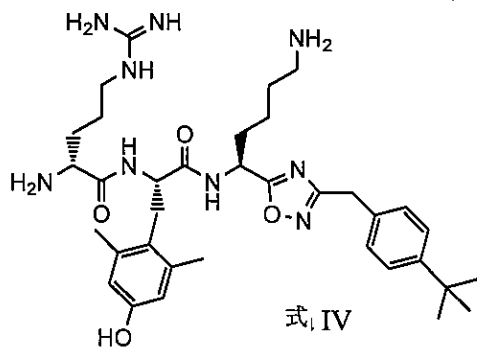
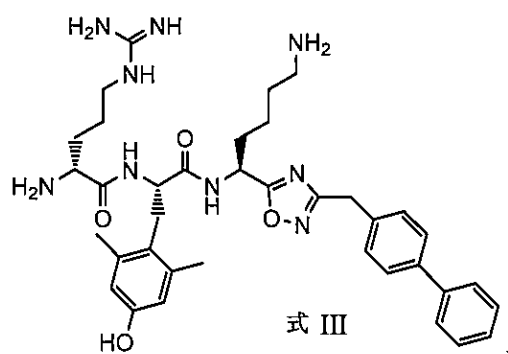
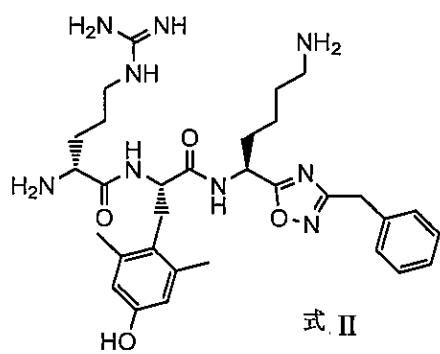


40

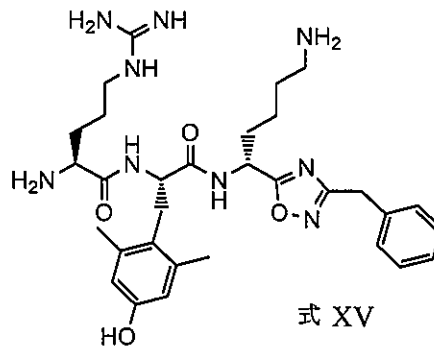
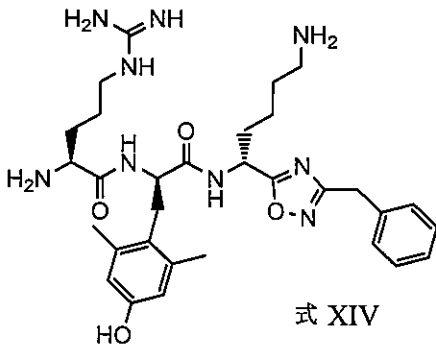
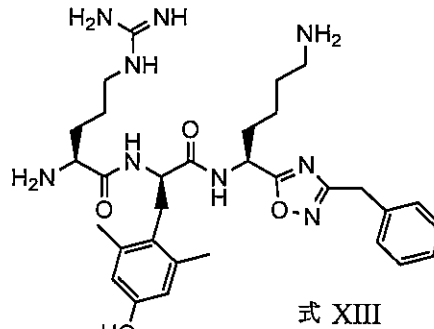
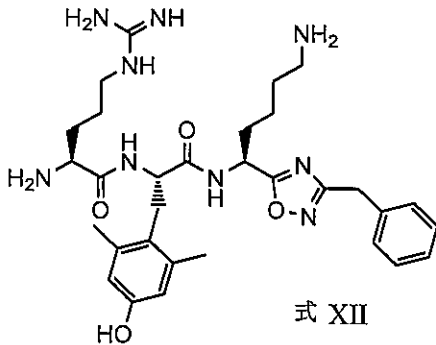
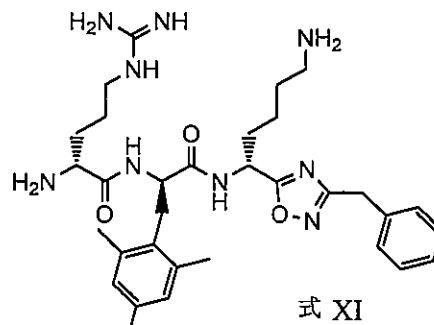
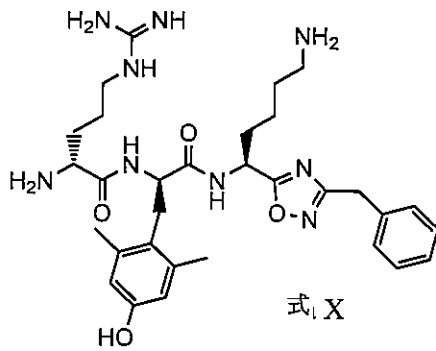
である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、又は式XVのペプチド模倣物、

50

【化 1 2 7 - 1】



【化 1 2 7 - 2】

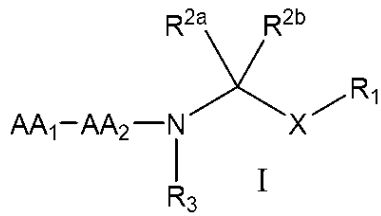


又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0130】

いくつかの実施形態において、本技術は、エリブソイドゾーン健全性の悪化を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象の1つ以上の眼においてそれを行うための方法に関するものであり、方法は、対象に、治療有効量の少なくとも1つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、式IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

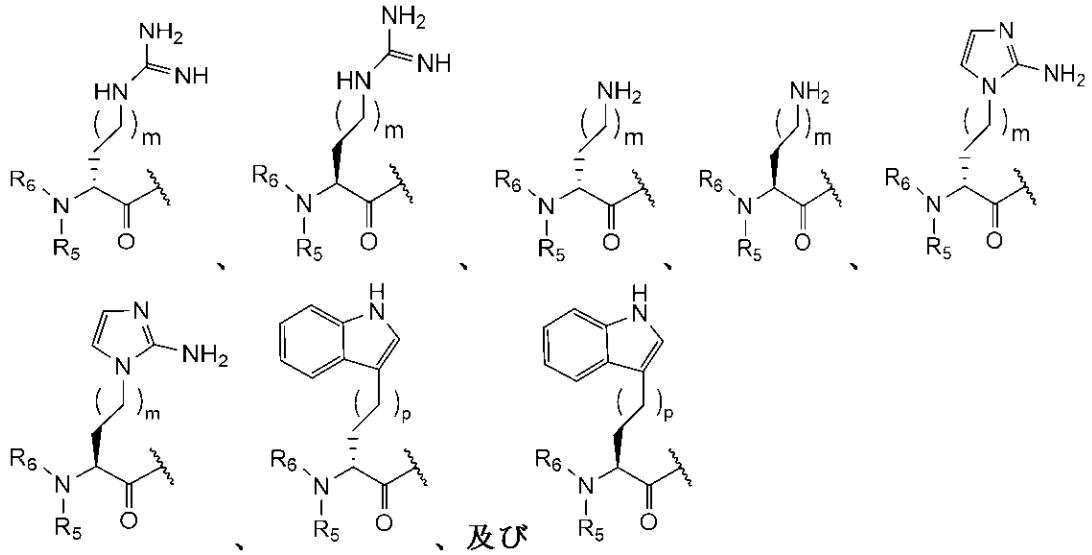
【化 1 2 8】



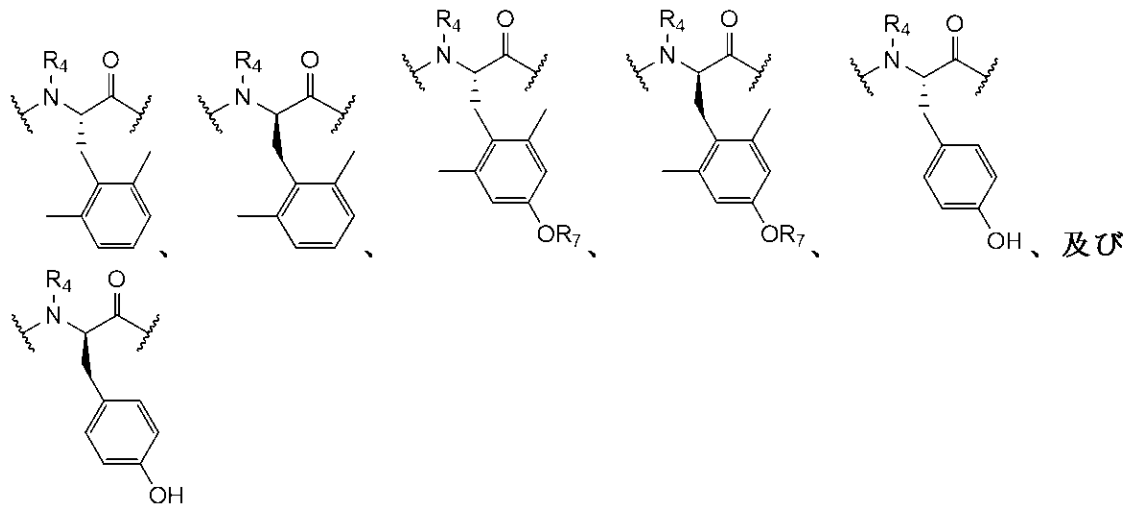
式中、

A A₁は、

【化 1 2 9】

から選択され、A A₂は、

【化 1 3 0】



から選択され、

R₁は、

10

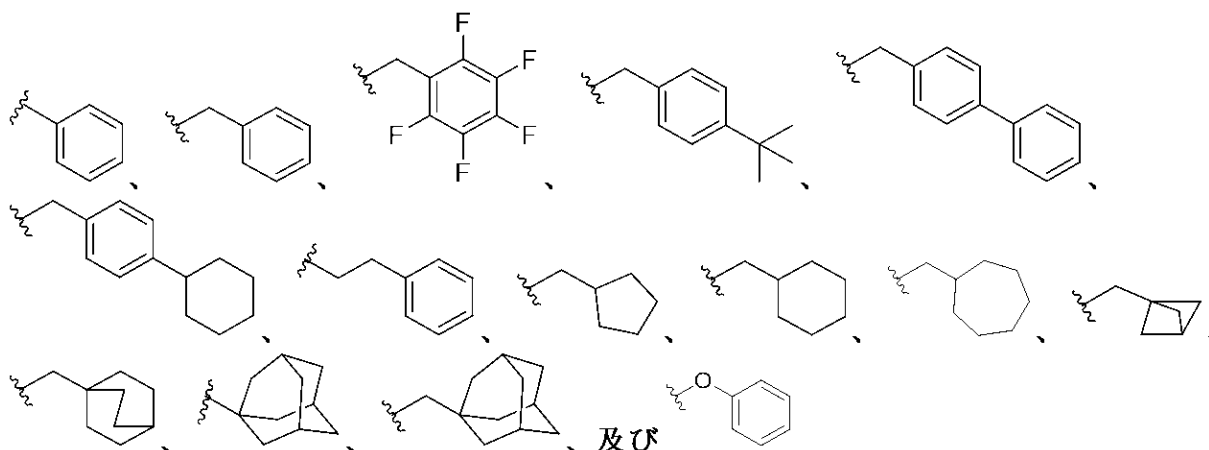
20

30

40

50

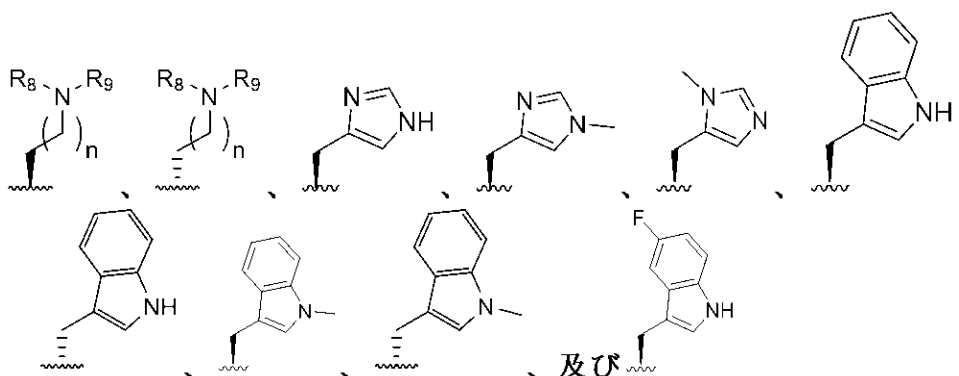
【化 1 3 1】



10

から選択され、 R^{2a} は、

【化 1 3 2】

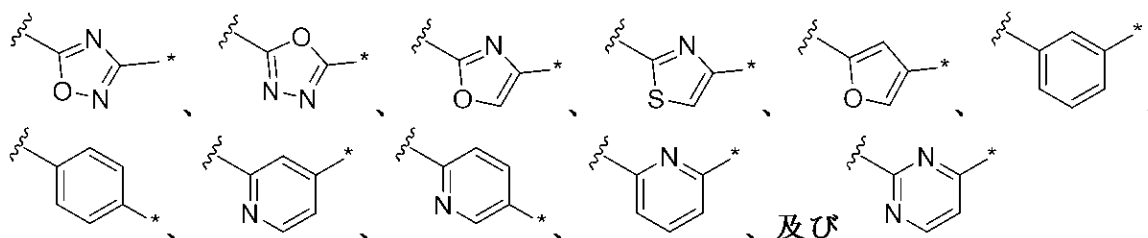


20

から選択され、 R^{2b} は、H又は CH_3 であり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H及び (C_1-C_6) アルキルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、 R_7 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、 m は、1、2、又は3であり、 n は、1、2、又は3であり、 p は、0又は1であり、 X は、

30

【化 1 3 3】

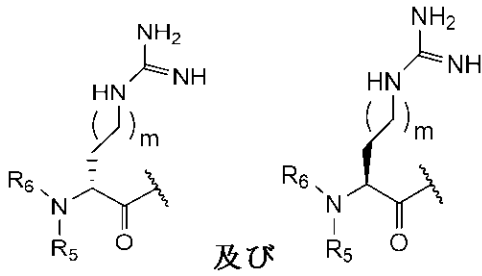


40

から選択され、*は、 X の R_1 との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

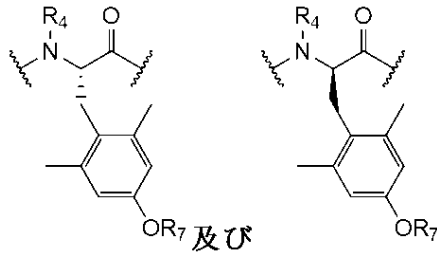
50

【化 1 3 4】

から選択され、 $A A_2$ は、

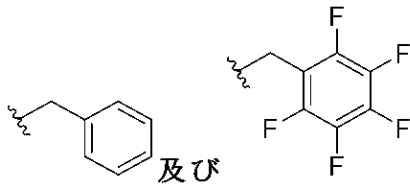
10

【化 1 3 5】

から選択され、 R_1 は、

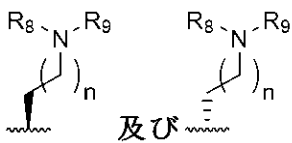
20

【化 1 3 6】

から選択され、 R^{2a} は、

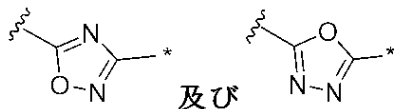
30

【化 1 3 7】



から選択され、 R^{2b} は、Hであり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H及びメチルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H及びメチルから選択され、 R_7 は、H及びメチルから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H及びメチルから選択され、 X は、

【化 1 3 8】

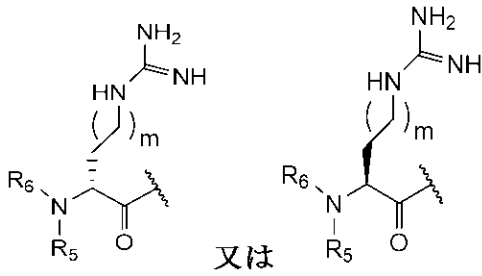


40

から選択される。いくつかの実施形態において、 $A A_1$ は、

50

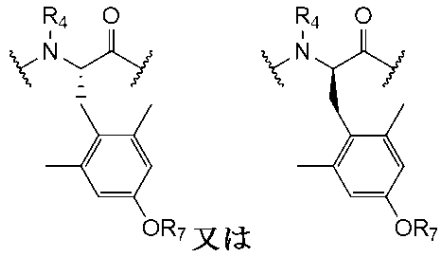
【化 1 3 9】



であり、 $A A_2$ は、

10

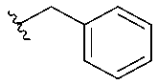
【化 1 4 0】



であり、 R_1 は、

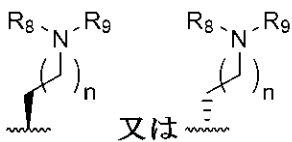
20

【化 1 4 1】



であり、 R^{2a} は、

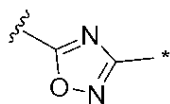
【化 1 4 2】



30

であり、 R_7 は、Hであり、 X は、

【化 1 4 3】

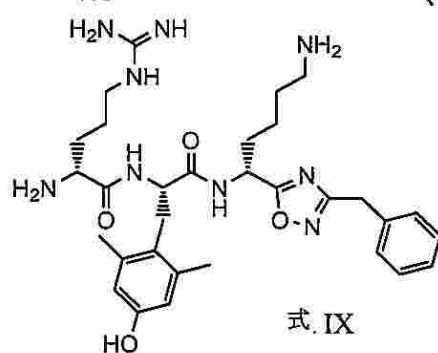
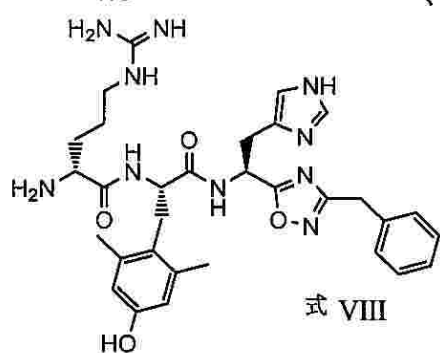
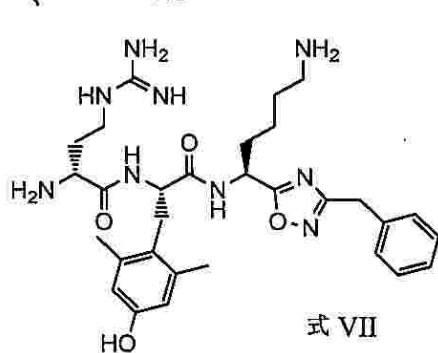
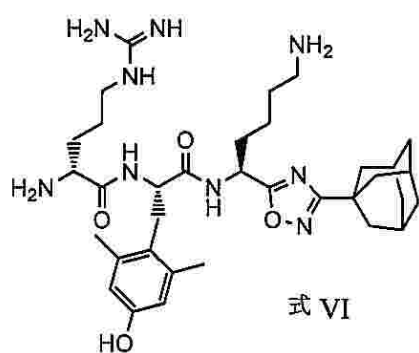
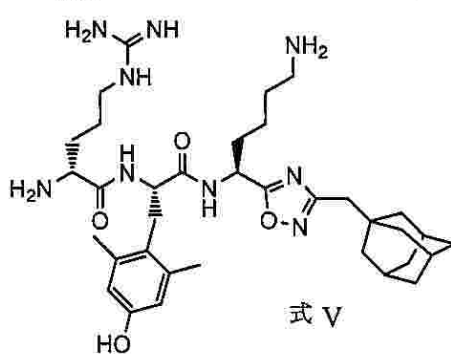
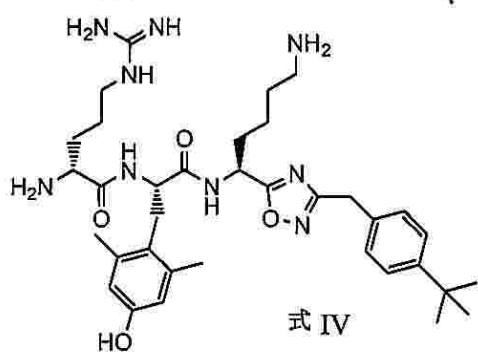
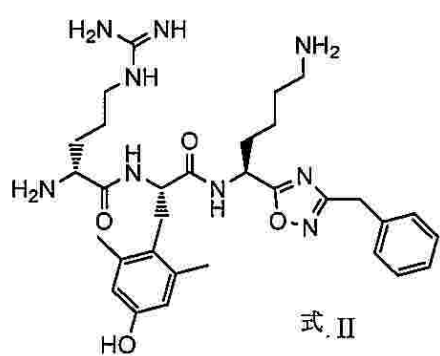


である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、又は式XVのペプチド模倣物、

40

50

【化 1 4 4 - 1】



10

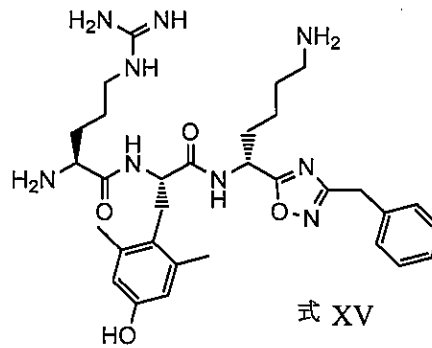
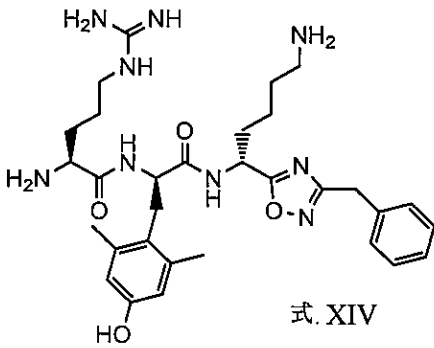
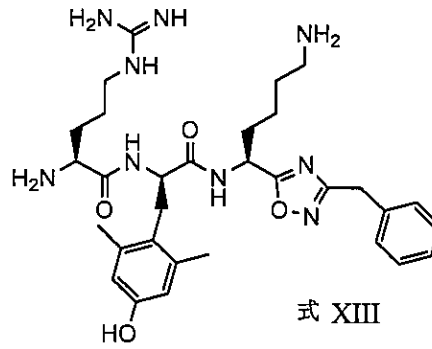
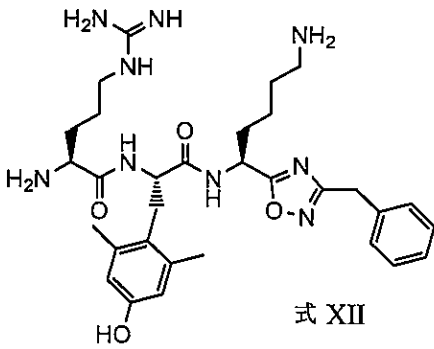
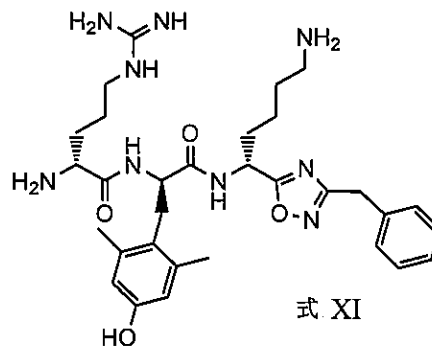
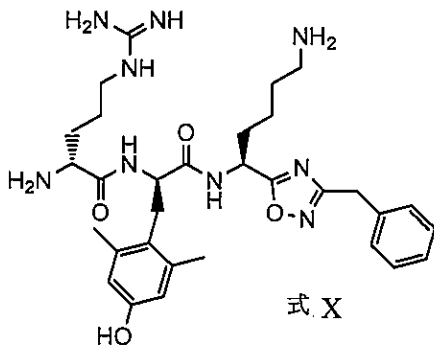
20

30

40

50

【化 1 4 4 - 2】

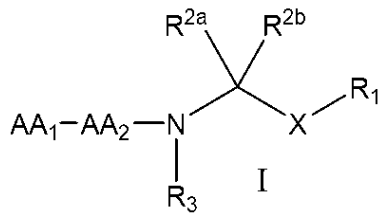


又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0131】

いくつかの実施形態において、本技術は、幾何学的萎縮を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象にそれを行うための方法に関するものであり、対象は、加齢性黄斑変性症（AMD）を有すると診断されており、方法は、対象に、治療有効量の少なくとも1つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（式II）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式IIa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

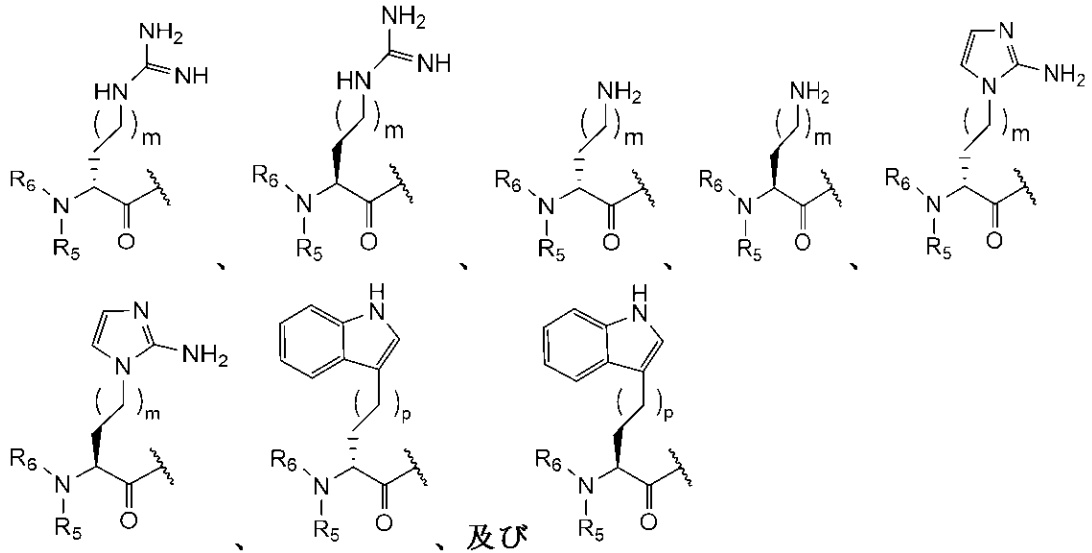
【化 1 4 5】



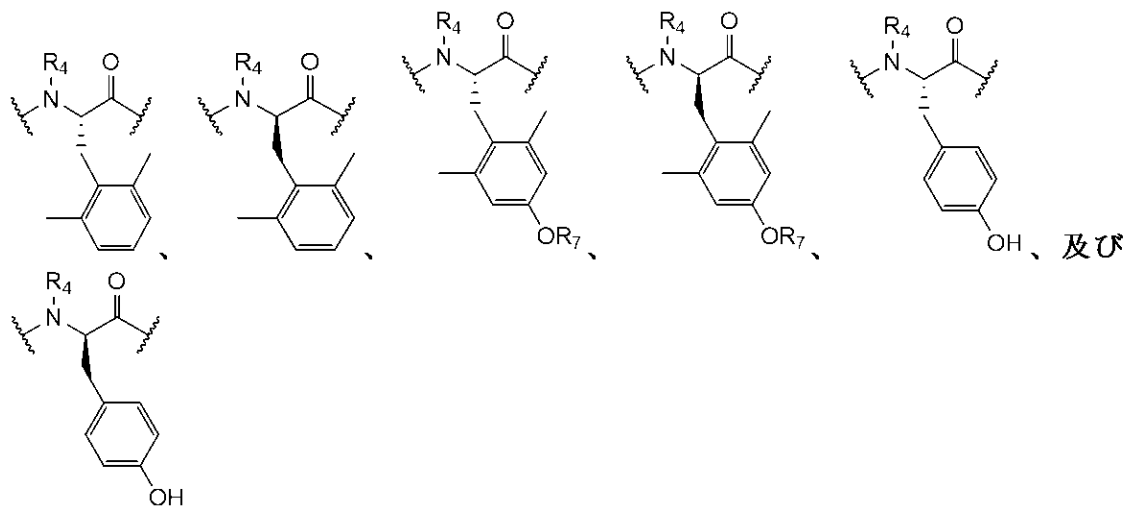
式中、

A A₁は、

【化 1 4 6】

から選択され、A A₂は、

【化 1 4 7】



から選択され、

R₁は、

10

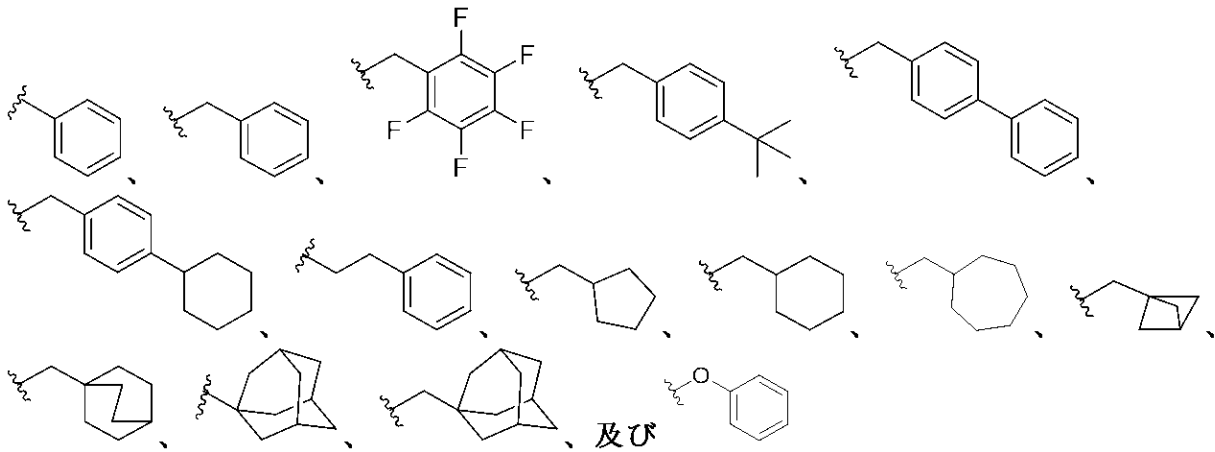
20

30

40

50

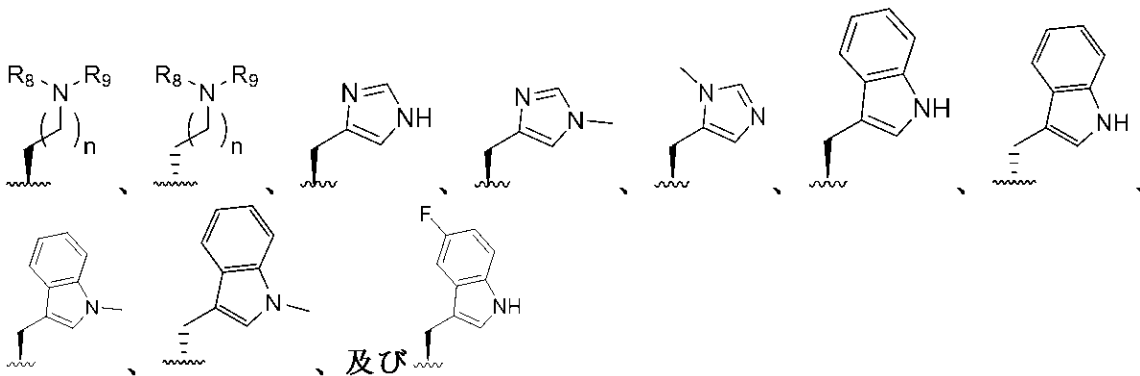
【化 1 4 8】



10

から選択され、 R^{2a} は、

【化 1 4 9】

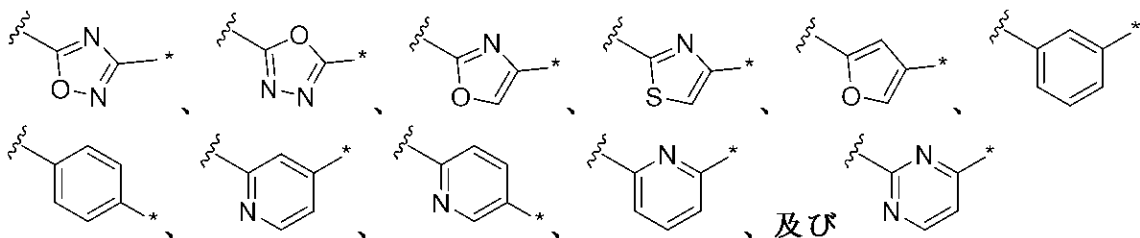


20

から選択され、 R^{2b} は、H又は CH_3 であり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H及び (C_1-C_6) アルキルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、 R_7 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成し、 m は、1、2、又は3であり、 n は、1、2、又は3であり、 p は、0又は1であり、 X は、

30

【化 1 5 0】

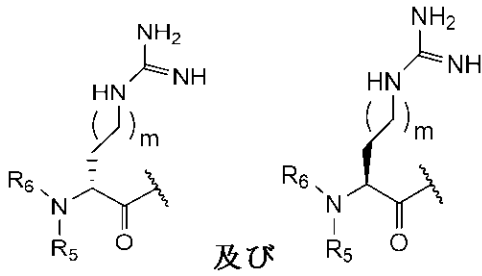


40

から選択され、*は、 X の R_1 との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

50

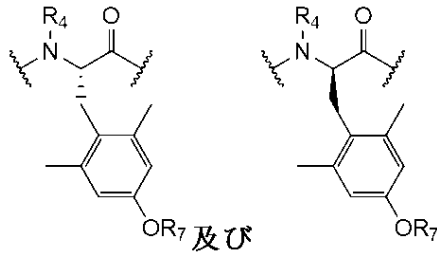
【化 1 5 1】



から選択され、 $A A_2$ は、

10

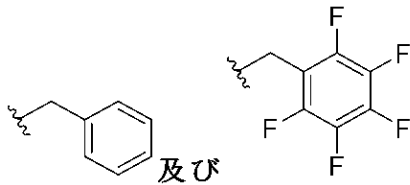
【化 1 5 2】



から選択され、 R_1 は、

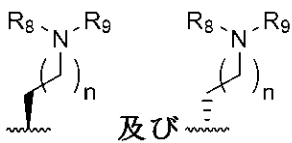
20

【化 1 5 3】



から選択され、 R^{2a} は、

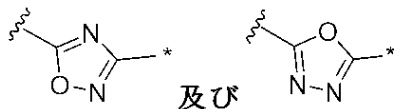
【化 1 5 4】



30

から選択され、 R^{2b} は、Hであり、 R_3 及び R_4 は、独立して、H及びメチルから選択され、 R_5 及び R_6 は、独立して、H及びメチルから選択され、 R_7 は、H及びメチルから選択され、 R_8 及び R_9 は、独立して、H及びメチルから選択され、 X は、

【化 1 5 5】

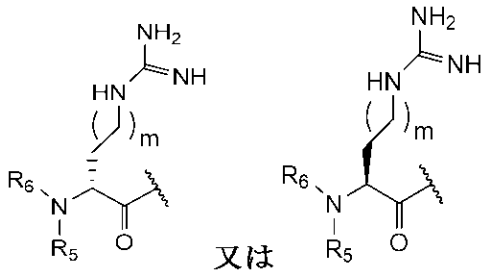


40

から選択される。いくつかの実施形態において、 $A A_1$ は、

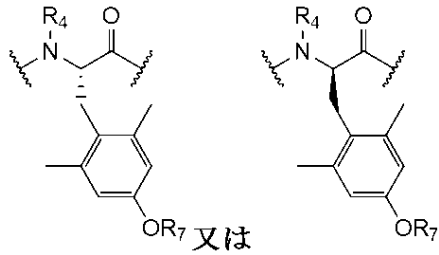
50

【化 1 5 6】



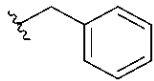
であり、 $A A_2$ は、

【化 1 5 7】



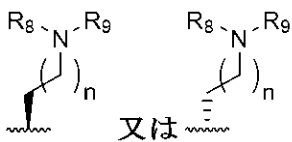
であり、 R_1 は、

【化 1 5 8】



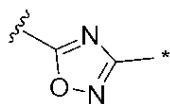
であり、 R^{2a} は、

【化 1 5 9】



であり、 R_7 は、Hであり、Xは、

【化 1 6 0】



である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、又は式XVのペプチド模倣物、

10

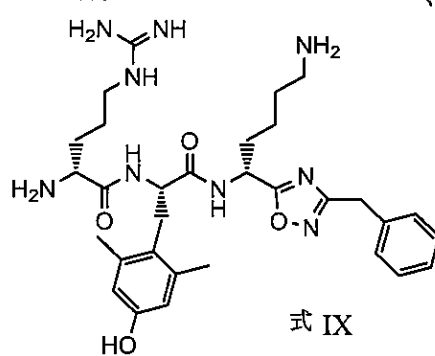
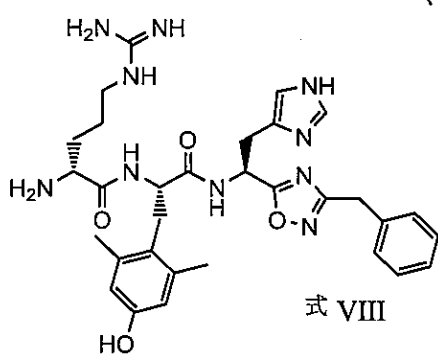
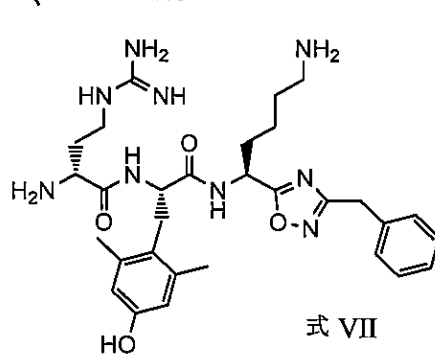
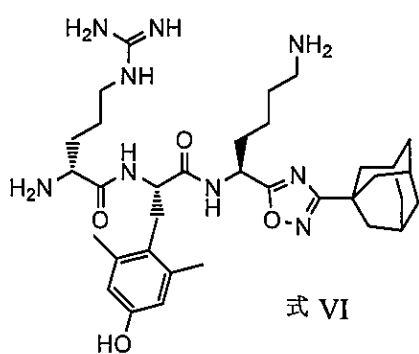
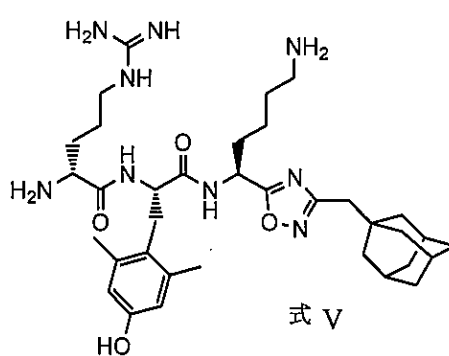
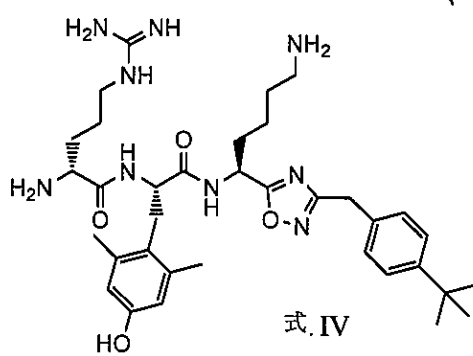
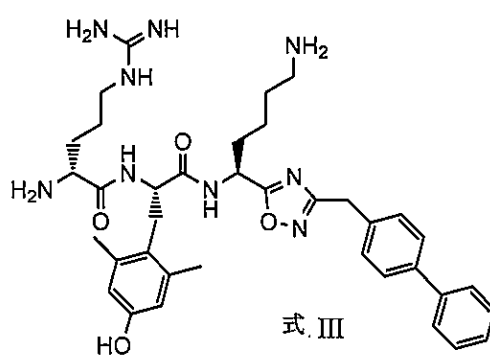
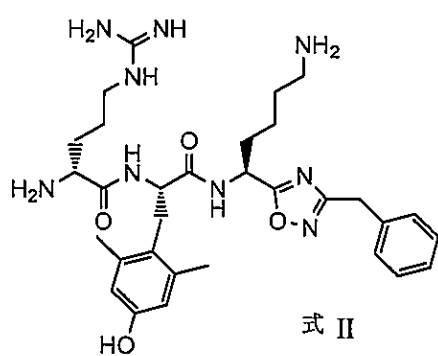
20

30

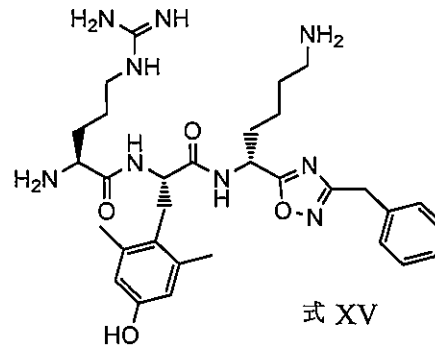
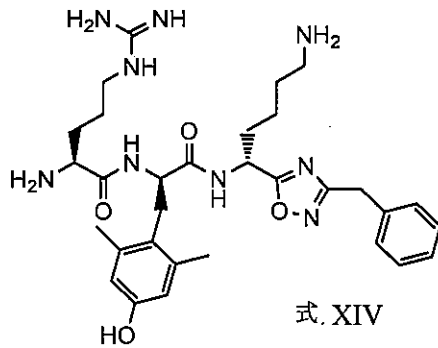
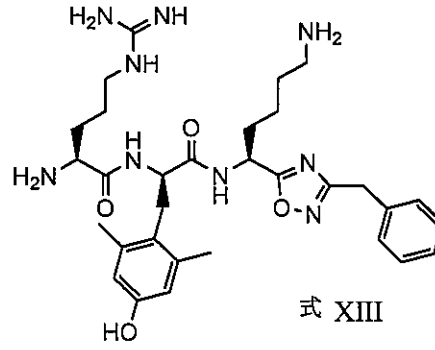
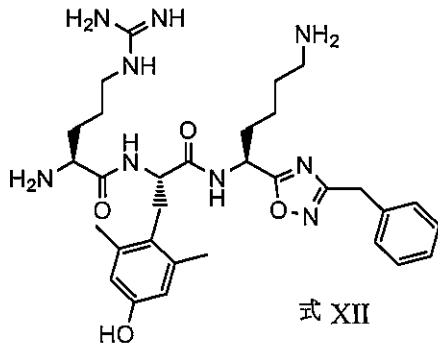
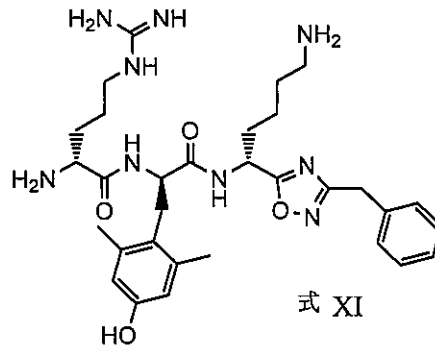
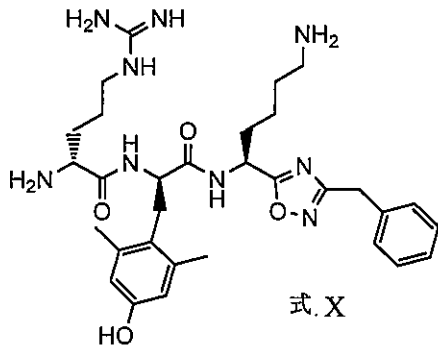
40

50

【化 1 6 1 - 1】



【化 1 6 1 - 2】



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0132】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、黄斑変性症（加齢性黄斑変性症を含むが、これに限定されない）を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。黄斑変性症は、典型的には、加齢性疾患である。黄斑変性症の一般的なカテゴリーには、湿性、乾性、及び非加齢性の黄斑変性症が含まれる。乾性黄斑変性症は、全症例の約80～90%を占め、萎縮性、非滲出性、又はドルセノイド黄斑変性症としても知られている。乾性黄斑変性症では、ドルーゼンが、典型的には網膜色素上皮組織の下に蓄積する。ドルーゼンが黄斑部における光受容体の機能を妨害するとき、視力喪失が続いて発生する。乾性黄斑発生症状には、歪んだ視力、中心視力の歪み、明若しくは暗の歪み、及び／又は色覚における変化が含まれるが、これらに限定されない。乾性黄斑変性症は、徐々に視力の喪失をもたらす。網膜色素上皮（RPE）細胞への特異的損傷は、加齢性黄斑変性症（AMD）の特徴であり、RPE細胞培養は、乾性AMDのインビトロモデルとして頻繁に使用される。

【0133】

湿性黄斑変性症は、血管新生、網膜下血管新生、滲出性、又は円盤状変性としても知られている。湿性黄斑変性症では、異常な血管が黄斑の下に成長する。血管は黄斑に液体を

漏出させ、光受容体細胞を損傷させる。湿性黄斑変性症は急速に進行し、中心視力に重度な損傷を引き起こす可能性がある。湿性及び乾性黄斑変性症は、同じ症状を有する。しかしながら、非加齢性黄斑変性症はまれであり、遺伝、糖尿病、栄養欠乏、傷害、感染症、又は他の要因に関連し得る。非加齢性黄斑変性症の症状にはまた、歪んだ視力、中心視力の歪み、明若しくは暗の歪み、及び／又は色覚における変化が含まれるが、これらに限定されない。

【0134】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、ドライアイを有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。およそ2千万人の米国人がドライアイ疾患に苦しんでいる。ドライアイ疾患を有する人々は、質の悪い涙を生じ、かつ／又は栄養を供給するため及び角膜を潤滑にするための十分な量の涙を生ぜず、赤く見え、慢性的に刺激され、砂が入ったように、ひりひりするように感じる眼をもたらし。ドライアイ疾患は、不十分な、かつ／又は質の悪い涙だけではない。この状態は、少なくとも部分的に酸化ストレスによって引き起こされると考えられる、炎症及び組織損傷に関連している。

10

【0135】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、糖尿病性網膜症を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。糖尿病性網膜症は、毛細血管微小動脈瘤及び点状出血を特徴とする。その後、微小血管閉塞が、網膜に綿花状白斑を形成させる。更に、網膜浮腫及び／又は硬性白斑が、増加した血管透過性に起因する糖尿病性網膜症を有する個体に形成され得る。その後、血管新生が出現し、網膜剥離が、硝子体に成長した結合組織の牽引によって引き起こされる。虹彩ルベオシス及び血管新生緑内障もまた発生し得、今度は、盲目をもたらし可能性がある。糖尿病性網膜症の症状には、読み取り困難、ぼやけた視力、片眼の突然の視力喪失、光の周りに見えるリング、暗く見える斑点、及び／又は点滅して見える光が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0136】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、糖尿病性黄斑浮腫を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。糖尿病性黄斑浮腫は、網膜内の血管への損傷に関与し、それが黄斑内に液体を漏出する地点まで進行し、それによって黄斑が腫れ、これがぼやけた視力をもたらし。

30

【0137】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、白内障を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。白内障は、本来の水晶体の透明度の低下を特徴とする先天性又は後天性の疾患である。白内障を有する個体は、水晶体の表面での曇り、水晶体の内側での曇り、及び／又は水晶体の腫脹を含むが、これらに限定されない、1つ以上の症状を示し得る。先天性白内障関連疾患の典型的な例は、偽白内障、膜性白内障、冠状白内障、板状白内障、点状白内障、及び糸状白内障である。後天性白内障関連疾患の典型的な例は、老年性白内障、二次性白内障、褐変白内障、併発性白内障、糖尿病性白内障、及び外傷性白内障である。後天性白内障はまた、感電、放射線、超音波、薬物、全身疾患、及び栄養障害によって誘導される。後天性白内障には、術後白内障が更に含まれる。

40

【0138】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、常染色体優性視神経萎縮症(DOA)を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。DOAは、視神経の両側変性を特徴とする遺伝的X連鎖性神経―眼の状態である。これは、およそ10,000人に1人(デンマーク)から30,000人に1人(世界)に影響を及ぼす。神経損傷は視力喪失を引き起こす。それは一般的に10歳までに現れ始め、その後進行する。疾患それ自体は、主に網膜神経節神経に影響を及ぼす。ミトコンドリア内膜タンパク質をコードするOPA1及びOPA3として知られる遺伝子における変異(ミトコンドリア機能障害をもたらし)は、概して、DOAと関連している

50

【0139】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、レーバー遺伝性視神経症（LHON）を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。LHONは、一般に15～35歳で現れ始める遺伝子学に基づく遺伝性疾患である。LHONにおいて、ミトコンドリア変異は、一般に、疾患発症の1年以内に、網膜神経節細胞（RGC）の選択的変性及び視神経萎縮をもたらす呼吸鎖内の複合体Iサブユニット遺伝子に影響を及ぼす。LHONは、MT-ND1、MT-ND4、MT-ND4L、及びMT-ND6遺伝子における変異によって引き起こされ、これらの全ては、ミトコンドリアゲノムコード化に関連している。LHONは、世界中でおよそ50,000人に1人に影響を及ぼす。一般的に、片方の眼で始まり、他方の眼に急速に進行する。LHONを有する対象は、多くの場合、50歳になる前に、最終的に法的に又は完全に盲目になり得る。LHONは、読書すること、運転すること、及び他を認識することなどの作業に必要とされる視力に影響を及ぼす。

10

【0140】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、色素性網膜症（PR）を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。PRは、網膜色素変性症の頻繁に起こる特徴である。色素性網膜症は、神経原性脱力症、運動失調症、及び色素性網膜炎（NARP）などのいくつかのミトコンドリア疾患に見出され得る非特異的所見である。PRは、進行性光受容体損傷を特徴とする、網膜の遺伝性変性障害である。損傷は、光受容体の萎縮及び細胞死につながる。PRを有する患者は、常染色体優性、常染色体劣性、又はX連鎖劣性パターンに従い得る。罹患率は、約3～4千個体に約1個体である。この疾患の症状には、夜盲症（夜間盲目）、周辺視野狭窄、及び時には中心視力又は視野の喪失が含まれる。

20

【0141】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、網膜色素変性症を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。網膜色素変性症は、杆体及び／又は錐体細胞損傷を特徴とする障害である。網膜中の暗い線の存在は、網膜色素変性症に罹患している個体に典型的である。網膜色素変性症を有する個体はまた、頭痛、四肢のしびれ若しくはひりひり感、光点滅、及び／又は視覚変化を含むが、これらに限定されない様々な症状を示す。例えば、Heckenlively et al., *Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa*. *Am J Ophthalmol*. 105 (5) : 504-511 (1988) を参照されたい。

30

【0142】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、緑内障を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。緑内障は、眼内圧における増加を特徴とする疾患であり、視力に低下をもたらす。上昇した圧力は、視神経だけでなく、網膜の網膜神経節細胞（RGC）にも影響を及ぼす。緑内障のための治療を評価するために使用することができるいくつかの可能なインビトロシステムは、インビトロRGCベースである。緑内障は、創傷、手術、及び他の構造的奇形などの個体に既に存在する様々な眼科学的状態から生じ得る。緑内障は、いずれの年齢でも生じ得るが、高齢な個体で頻繁に発症し、盲目につながる。緑内障患者は、典型的には、21mmHgを超える眼内圧を有する。しかしながら、正常な圧力緑内障は、緑内障の変化が視野及び視神経乳頭に見出される場合、かかる増加した眼内圧、すなわち、21mmHgを超える圧力の非存在下で生じ得る。緑内障の症状には、ぼやけた視力、重度の眼痛、頭痛、光の周りに見えるハロー、吐き気、及び／又は嘔吐が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0143】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、高眼圧症を有するか、又はそれを有すると疑われる対象に投与される。視神経損傷を有せずに21mmHgを超える眼内圧（IOP）は、高眼圧症として知られている。不十分な眼ド

50

レナージによる上昇したIOPは、緑内障の主な原因である。

【0144】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、ブドウ膜炎を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。ブドウ膜炎は、不可逆的な視力喪失をしばしばもたらす数々の眼の眼内炎症性疾患である。ブドウ膜炎は、米国で毎年推定30,000例の法定的盲目の新規症例における原因である。この疾患は、損傷性免疫応答を誘因する過剰なミトコンドリア酸化ストレスを引き起こした網膜組織損傷に、少なくとも部分的に起因すると考えられている。

【0145】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、脈絡膜血管新生を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。脈絡膜血管新生(CNV)は、眼の脈絡膜層における新しい血管の発達を特徴とする疾患である。新たに形成された血管は、ブルッフ膜を通して脈絡膜内で成長し、網膜下空間に侵入する。CNVは、視覚の障害又は完全な視力喪失につながる可能性がある。CNVの症状には、罹患した眼(複数可)に見える明滅、点滅、若しくは灰色の斑点、ぼやけた視力、歪んだ視力、及び／又は視力の喪失が含まれるが、これらに限定されない。

【0146】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、網膜変性症を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。網膜変性症は、網膜の分解に関連する疾患である。網膜組織は、動脈又は静脈閉塞、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、及び／又は水晶体後線維増殖症などの様々な理由で変性し得る。網膜変性症は、一般に、網膜分離症、網膜格子状変性を含み、進行性黄斑変性症に関連する。網膜分解の症状には、視力障害、視力喪失、夜盲症、トンネル視力、周辺視力喪失、網膜剥離、及び／又は光感受性が含まれるが、これらに限定されない。

【0147】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、シュタルガルト病を有するか、又は有すると疑われる対象に投与され、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、若年性黄斑変性、又は黄色斑眼底としても知られ、8~10千人に1人に影響を及ぼすまれな遺伝子疾患であり、黄斑の進行性変性を引き起こす。シュタルガルト病は、典型的には、小児期又は青年期に視力喪失を引き起こすが、いくつかの形態では、視力喪失は成人期の後半まで気付かれない可能性がある。ABCA4遺伝子における変異は、シュタルガルト病の最も一般的な原因である。この遺伝子は、通常、光受容体内のビタミンA副産物を除去するタンパク質を生成する。ABCA4タンパク質を欠く細胞は、黄色がかった斑点を形成する脂肪質物質であるリポフスシンの塊を蓄積する。リポフスシンの塊が黄斑内及びその周囲で増加するにつれて、中心視力が損なわれるようになる。最終的に、これらの脂肪質沈着は光受容体の死をもたらし、視力は更に損なわれるようになる。シュタルガルト病の他の形態は、ELOVL4遺伝子又はPROM1遺伝子における変異と関連付けられる。黄色斑眼底(FFM)は、ABCA4遺伝子及びPRPH2遺伝子における変異に関連付けられているシュタルガルト病の対立遺伝子サブタイプである。シュタルガルト病は、小児期における黄斑変性症の最も頻繁な原因の1つである。それは、7~12年の間の発症、急速な進行経過、及び最終的に乏しい視覚的転帰を有する。視力は重度に低下するが、周辺視野は生涯にわたって正常なままである。黄色斑眼底は、斑点眼底症の形態であり、その名称は、眼底わたってむしろ均一に分布する多くの黄色の斑点の発生に由来する。いくらかの高齢患者では、網膜色素上皮(RPE)の萎縮が増加するにつれて斑点は時間とともに消失する。円形、線形、又は魚形の病変は、後極に分布し、時には赤道に伸び、黄斑関与を有する。網膜色素上皮のネットワーク萎縮、及び脈絡膜血管萎縮が特徴である。中心視力喪失、色覚の喪失、羞明、傍中心暗点、及び遅い暗順応が特徴である。

【0148】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、カー

ンズ・セイヤー症候群を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。カーンズ・セイヤー症候群は、身体の多くの部分、特に眼に影響を及ぼす状態である。カーンズ・セイヤー症候群の特徴は通常20歳前に現れ、症状はいくつかの特徴的な徴候及び症状によって診断される。カーンズ・セイヤー症候群を有する人々は、進行性の外眼筋麻痺を有する。罹患した個体はまた、色素性網膜症と呼ばれる眼の状態を有し、これは、網膜の分解(変性)から生じて、それを斑点及び縞模様の外観にする。

【0149】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、レーバー先天黒内障(LCA)を有するか、又は有すると疑われる対象に投与される。LCAは、視力低下、眼振、及び重度の網膜機能障害を特徴とする早発性小児網膜ジストロフィーの群を含む。LCAは、進行性常染色体劣性疾患であり、光受容体の喪失、低下する視野、及び平坦な網膜電図検査(ERG)トレースによって表される。ほとんどの患者は、10代までに盲目が深刻になる。患者は通常、出生時に深刻な視力低下と振り子性眼振を呈する。網膜電図(ERG)の応答は通常、記録不可能である。他の臨床所見としては、高遠視、光不快(photodysphoria)、眼指徴候、円錐角膜、白内障、及び眼底の可変的な外観が挙げられ得る。LCAの異なるサブタイプが報告されている。異なるサブタイプは、異なる遺伝子における変異によって引き起こされる。これらのサブタイプのうちのいくつかは、視力喪失及び関連する眼の異常のそれらのパターンによっても区別される。治療には、矯正遠視、及び可能な場合は低視力補助具の使用が含まれる。いくつかの形態のLCAでは、根底にある欠陥は、RPE細胞で発現され、11-シスレチナールの生成に参与するイソメロヒドロラーゼをコードする、RPE65遺伝子にある。機能するRPE65がなければ、RPE細胞は、ビタミンAを光受容体に送達することができない。

【0150】

予防方法：

眼疾患は一般的に進行性であり、多くの場合、物体及び人を認識することが不可能になるほど完全な視力の喪失につながる。極端な場合、全盲を引き起こす可能性がある。時には疾患、障害、又は状態がゆっくりと、時にはより速く進行する。任意の視力低下の進行を遅延させる(すなわち、進行を予防する、進行を阻害する、進行を改善する、又は疾患若しくは障害の進行に関連する特定の状態の発症を遅延させる)薬物の投与は、進行性視力喪失をもたらす眼の疾患、障害、又は状態を有する対象に非常に有益であろう。

【0151】

したがって、上記に開示される方法による投与又はペプチド模倣物は、それらが対象の視力喪失の進行を遅延させるという意味で予防的であるとみなすことができる。したがって、一態様において、本技術は、対象に、ペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を投与することによって、進行性の視力喪失につながる対象の眼の疾患、障害、又は状態を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるための方法を提供する。

【0152】

眼の疾患、障害、又は状態のリスクにある対象は、例えば、診断若しくは予後アッセイのいずれか又は組み合わせによって特定することができる。予防的適用において、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物を含む薬学的化合物、組成物、又は薬剤は、疾患、障害、若しくは状態が疑われるか、又はさもなければそのリスクにある対象に、疾患の生化学的、組織学的、及び／又は行動的症状、その合併症、及び疾患の発症中に示す媒介する病理学的表現型を含む、疾患の発症のリスクを排除若しくは低減するか、重症度を軽減するか、又は発症を遅延させるのに十分な量で投与される。ペプチド模倣物の予防的投与は、常軌を逸した状態を特徴とする症状が現れる前に行うことができ、それによって、疾患若しくは障害が予防されるか、又は代替的に、その進行が阻害、改善、若しくは遅延される。常軌を逸した状態の種類に応じて、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的

に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物は、ミトコンドリア機能を増強若しくは改善するか、又は酸化的損傷を低減するように作用し、対象を治療するために使用することができる。適切な化合物は、当該技術分野で開示されるスクリーニングアッセイに基づいて決定することができる。

【0153】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、黄斑変性症(湿性又は乾性)加齢性黄斑変性症を含むが、これらに限定されない)に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

10

【0154】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、ドライアイに関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0155】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、糖尿病性網膜症に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

20

【0156】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、糖尿病性黄斑浮腫に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

30

【0157】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、白内障に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0158】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、常染色体優性視神経萎縮症(DOA)に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

40

【0159】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、レーバー遺伝性

50

視神経症（LHON）に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0160】

いくつかの実施形態において、式I、式（II）、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式V、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物（又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤）は、レーバー遺伝性視神経症（LHON）に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0161】

いくつかの実施形態において、式I、式（II）、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式V、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物（又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤）は、レーバー遺伝性視神経症（LHON）に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0162】

いくつかの実施形態において、式I、式（II）、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式V、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物（又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤）は、色素性網膜症に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0163】

いくつかの実施形態において、式I、式（II）、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式V、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物（又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤）は、網膜色素変性症に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0164】

いくつかの実施形態において、式I、式（II）、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式V、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物（又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤）は、緑内障に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0165】

いくつかの実施形態において、式I、式（II）、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式V、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物（又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤）は、高眼圧症に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0166】

いくつかの実施形態において、式I、式（II）、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、若しくは式V、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物（又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤）は、ブドウ膜炎に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0167】

。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、慢性進行性外眼筋麻痺に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0168】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、カーンズ・セイヤー症候群に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

10

【0169】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、レーバー先天黒内障(LCA)に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

20

【0170】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、脈絡膜血管新生に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

【0171】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、網膜変性症に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

30

【0172】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ、式(ⅠⅠ)、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠⅠⅠ、式ⅠⅩ、式Ⅹ、式ⅩⅠ、式ⅩⅠⅠ、式ⅩⅠⅠⅠ、式ⅩⅠⅤ、若しくは式Ⅴ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物(又はペプチド模倣物を含む製剤若しくは薬剤)は、シュタルガルト病に関連する視力喪失を予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるために対象に投与される。

40

【0173】

使用、組成物、製剤、及び薬剤：

本明細書で開示されるペプチド模倣物は、製剤又は薬剤(本明細書では組成物とも称される)で投与することができる。代替的に、組成物は、一般に、ペプチド模倣物を含有するが、溶媒などの他の化合物、又は製剤若しくは薬剤の調製するのを補助することが意図された成分も含有する混合物を指す。製剤又は薬剤は、上記の方法のいずれかに使用することができる。典型的には、製剤又は薬剤は、対処すべき特定の疾患、障害、又は状態の管理に使用するために特異的に調製される。

【0174】

50

いくつかの実施形態において、組成物、製剤、又は薬剤は、ペプチド模倣物を、水又は水を含む溶媒混合物などの希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルに溶解又は懸濁することによって製造される。いくつかの実施形態において、製剤又は薬剤は、保存剤を更に含む。いくつかの実施形態において、保存剤は、製剤又は薬剤中に 1 % (重量/体積) 未満の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 1 % (重量/体積) 未満の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 0.5 ~ 1 % (重量/体積) の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 1 ~ 2 % (重量/体積) の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 2 ~ 3 % (重量/体積) の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 3 ~ 5 % (重量/体積) の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 5 % (重量/体積) 超の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物 (複数可) は、製剤又は薬剤中に 10 % (重量/体積) 超の濃度で存在する。

10

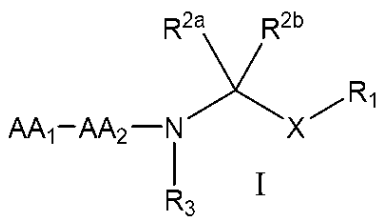
【0175】

したがって、一態様において、本開示は、(i) 眼の疾患、障害、若しくは状態、又は (ii) 1つ以上の眼におけるエリプソイドゾーン健全性の悪化、を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象において、それを行うための製剤又は薬剤の調製における組成物の使用を提供し、組成物は、治療有効量の少なくとも 1つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び/若しくは溶媒和物を含む。例えば、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (式 I I)、又はその薬学的に許容される塩 (例えば、式 I I a)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び/若しくは溶媒和物であることができる。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式 I のペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び/若しくは溶媒和物であり、

20

【化 162】

30



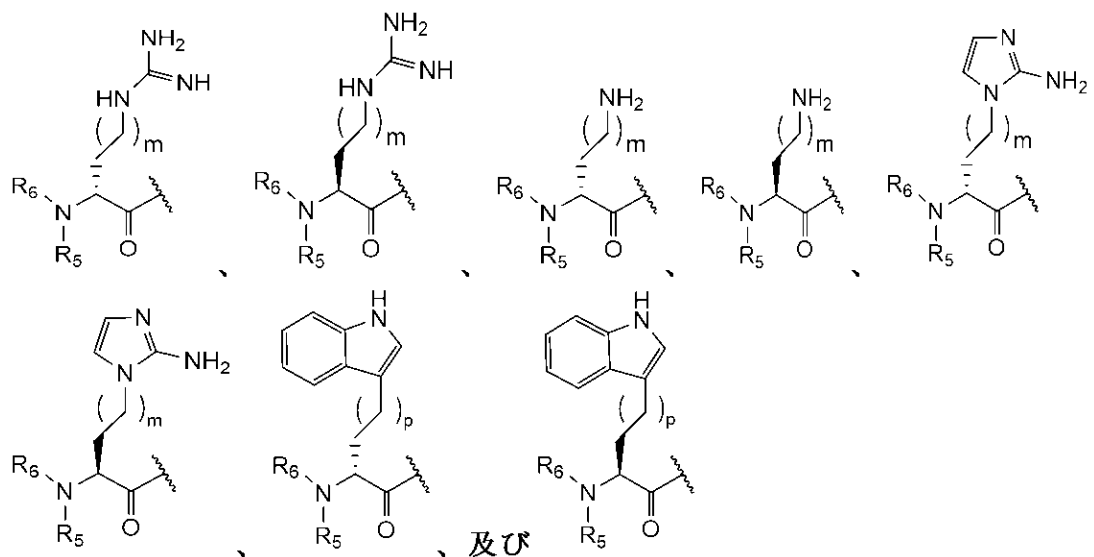
式中、

AA₁は、

40

50

【化 1 6 3】



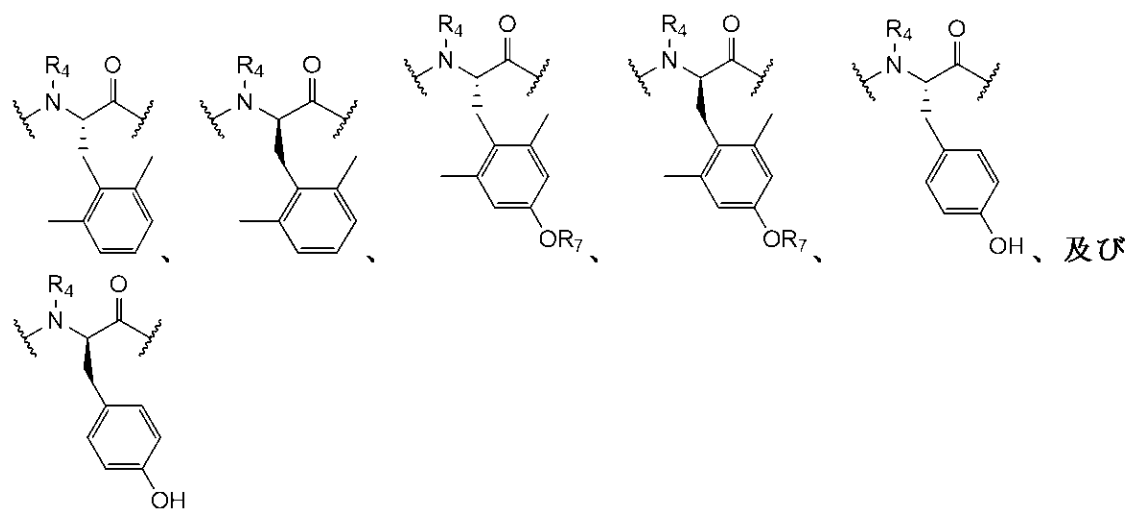
10

から選択され、

$A A_2$ は、

【化 1 6 4】

20

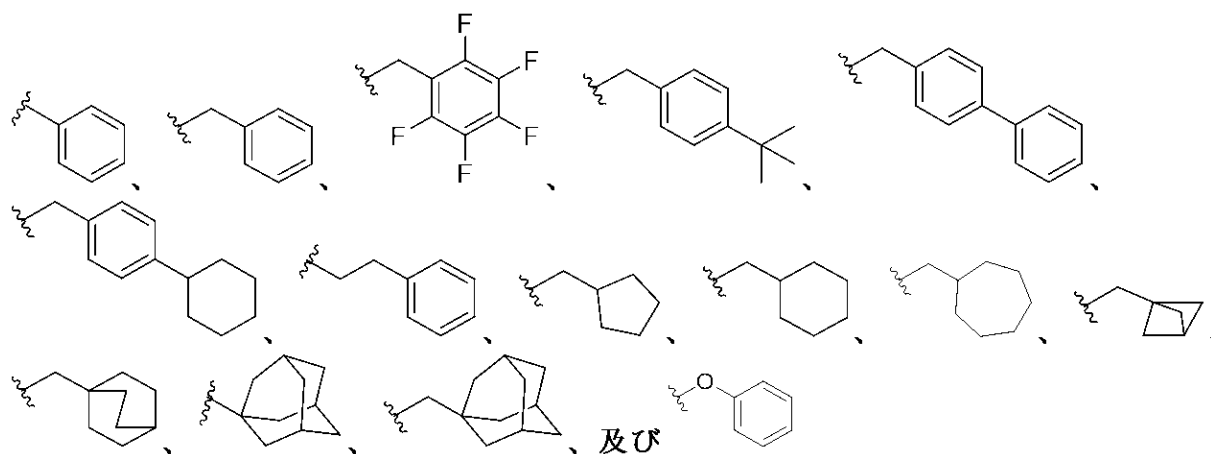


30

から選択され、

R₁は、

【化 1 6 5】



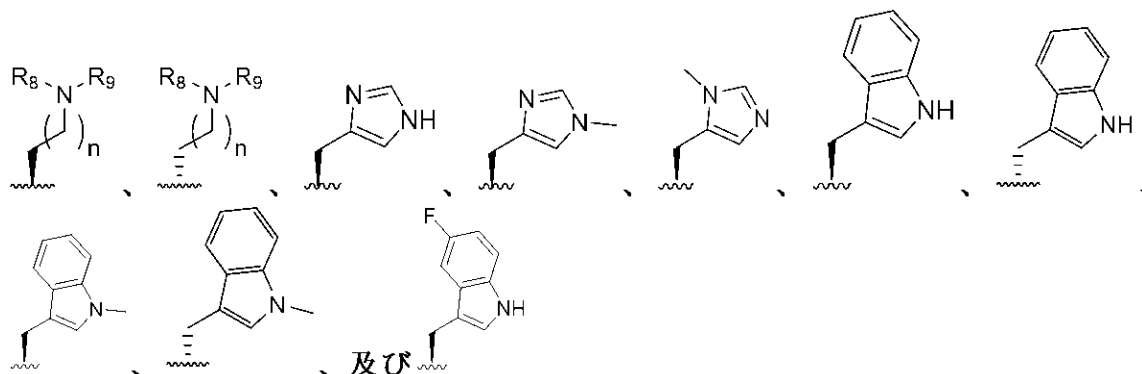
40

50

から選択され、

R^{2a} は、

【化 1 6 6】



10

から選択され、

R^{2b} は、H 又は CH_3 であり、

R_3 及び R_4 は、独立して、H 及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

R_5 及び R_6 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、若しくはシクロブチルであり、又は R_5 及び R_6 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

20

R_7 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、

R_8 及び R_9 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され、又は R_8 及び R_9 は、それらが結合する N 原子とともに、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

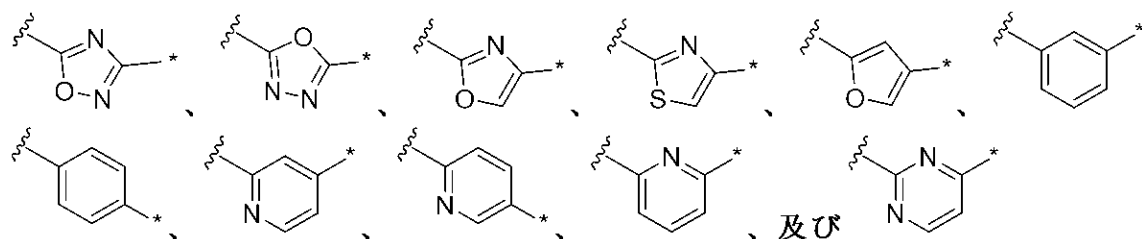
m は、1、2、又は 3 であり、

n は、1、2、又は 3 であり、

p は、0 又は 1 であり、

X は、

【化 1 6 7】



30

から選択され、

* は、X の R_1 との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの 1 つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0 1 7 6】

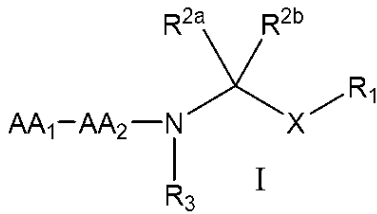
40

一態様において、本開示は、(i) 眼の疾患、障害状態、又は (ii) 1 つ以上の眼におけるエリブソイドゾーン健全性の悪化、を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象において、それを行うための製剤又は薬剤を提供し、当該製剤又は薬剤は、治療有効量の少なくとも 1 つのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物を含む。例えば、製剤に使用されるペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (すなわち、式 II)、又はその薬学的に許容される塩 (例えば、(式 II a)、立体異性体、互変異性体、水和物、

50

及び／若しくは溶媒和物であることができる。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、式Ⅰのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であり、

【化 1 6 8】

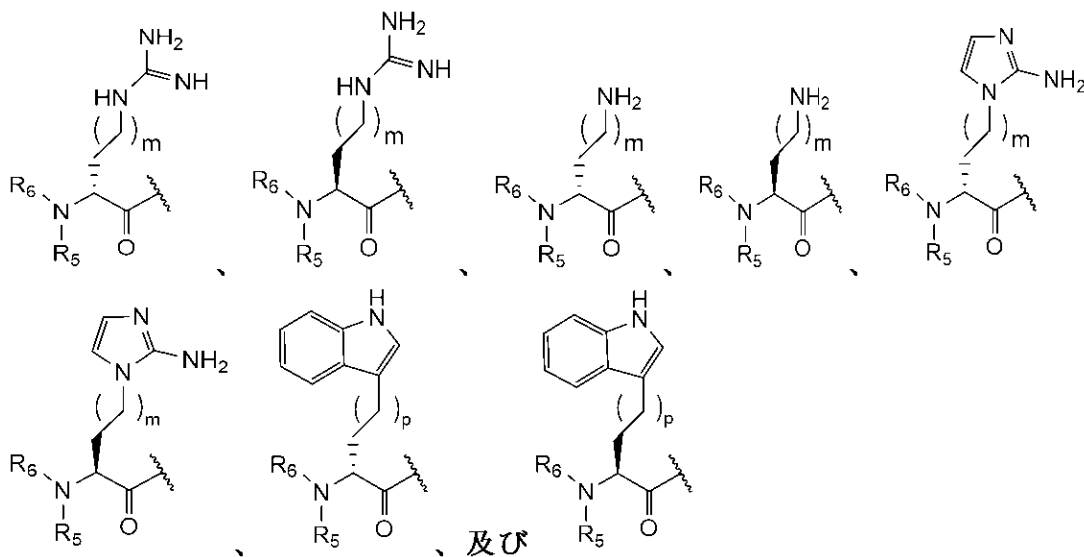


10

式中、

AA₁は、

【化 1 6 9】



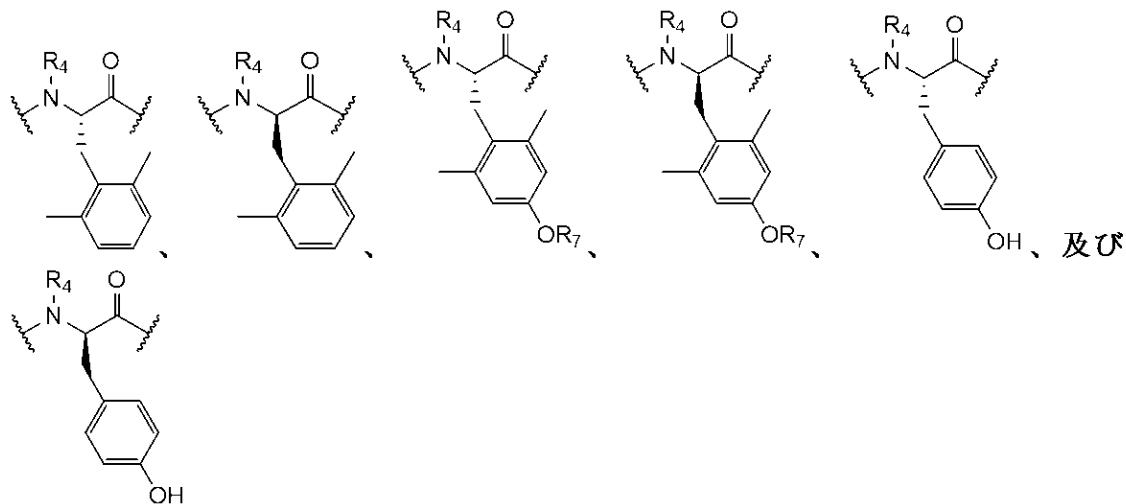
20

30

から選択され、

AA₂は、

【化 1 7 0】



40

から選択され、

R₁は、

50

から選択され、

*は、XのR₁との結合点を示し、ペプチド模倣物の水素原子のうちの1つ以上は、任意選択で、重水素又はフッ素原子で置換されている。

【0177】

ペプチド模倣物ベースの治療薬の生物学的効果の決定

様々な実施形態において、好適なインビトロ又はインビボアッセイを行って、特定のペプチド模倣物ベースの治療薬の効果、及びその投与が治療又は予防について必要と示されるか決定することができる。様々な実施形態において、インビトロアッセイを対象の障害に関与するタイプ（複数可）の代表的な細胞で行って、所与のペプチド模倣物ベースの治療薬が細胞タイプ（複数可）に所望の効果を発揮するかを決定することができる。療法又は予防での使用のための化合物は、好適な動物モデル系で試験することができる。同様に、インビボ試験のために、当該技術分野で既知の動物モデル系のうちのいずれかを、ヒト対象への投与前に使用することができる。一実施形態において、眼の状態に関連する症状を示す対象への式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、又はその薬学的に許容される塩（例えば、(IIa)）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物の投与は、対象が経験する疾患、障害、又は状態のうちの1つ以上に改善（又は予防、阻害、改善、その発症における遅延）を引き起こすであろう。

10

【0178】

対象における眼の疾患、障害、又は状態に対するペプチド模倣物ベースの治療薬の効果は、対象の1つ以上の眼の検査によって決定することができる。いくつかの実施形態において、かかる決定は、対象の視力が安定しているか、改善しているか、又は悪化しているかを決定するために、例えば、経時的に対象の最高矯正視力（BCVA）を測定するなどの検査技法を使用して行われ得る。いくつかの実施形態において、かかる決定は、対象の視力が安定しているか、改善しているか、又は悪化しているかを決定するために、例えば、経時的に対象の低輝度視力（LLVA）を測定するなどの検査技術を使用して行われ得る。いくつかの実施形態において、かかる決定は、対象の視力が安定しているか、改善しているか、又は悪化しているかを決定するために、例えば、経時的に対象の様々な形態の光干渉断層撮影（SDOCT、(TD)OCT、若しくはSS-OCT、又はOCTAを含む、OCT）のうちのいずれかの使用を伴う検査技法を使用して行われ得る。いくつかの実施形態において、これらの検査は、外境界膜（ELM）、ブルッフ膜（BM）、エリブソイドゾーン（EZ）、インターディジテーションゾーン（IZ）、及び網膜色素上皮（RPE）の構造を評価するために使用される。この技術（特に様々な形態のOCT）の使用は、EZ健全性及びEZ-RPE変化、並びにそれらの経時的な任意の悪化にアクセスすることができる。いくつかの実施形態において、眼の状態に関連する症状を示す対象への式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、又はその薬学的に許容される塩（例えば、(IIa)）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物のペプチド模倣物の投与は、いくつかの症例では、対象におけるエリブソイドゾーン健全性の悪化を含む、対象が経験する疾患、障害、又は状態のうちの1つ以上（又は予防、阻害、改善、その発症における遅延）に改善をもたらすであろう。

20

30

40

【0179】

実施例1、3、及び4に示されるデータは、式IIの化合物（具体的には、塩形態の式IIa）が、治療上有効であると予想される量で眼（眼の下部構造を含む）に蓄積することを実証する。実施例1におけるデータは、式IIaの化合物が、エラミプレチドよりも高い濃度でウサギの眼（及びそれらの下部構造）に蓄積することを示しており（局所投与又は皮下投与にかかわらず）、エラミプレチドは、改善されたEZ健全性と併せて改善されたLLVAに関連する相関を含む、最近のP1及びP2ヒト臨床試験で治療的に活性であることが示されている化合物である（上記の緒言を参照）。エラミプレチド及び式Iのペプチド模倣物の両方とも、ミトコンドリアを標的とする。実施例2は、エラミプレチド

50

及び式ⅠⅠaの化合物の両方が、AMDドナーに由来するRPE細胞におけるミトコンドリア機能を改善する同様の有益な効果を示すことを実証する。これらの理由から、ペプチド模倣物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、ⅩⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅤ、ⅩⅤ、又はそれらの薬学的に許容される塩）は、一般に、限定されないが、GA、緑内障、及び／又は湿性若しくは乾性の加齢性黄斑変性症を含む眼の疾患、障害、及び状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるのに有用であると予想される。更に、これらの結果に基づいて、ペプチド模倣物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、ⅩⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅤ、ⅩⅤ、又はそれらの薬学的に許容される塩）の投与は、（ミトコンドリアが豊富な）エリブソイドゾーン健全性の悪化を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象の1つ以上の眼においてそれを行うのに有用であることが予想される。

10

【0180】

動物モデル：

療法において使用するための化合物を、ヒト対象における試験の前に、ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ウサギなどを含むがこれらに限定されない好適な動物モデル系において試験することができる。同様に、インビボ試験のために、当該技術分野で既知の動物モデル系のうちのいずれかを、ヒト対象への投与前に使用することができる。いくつかの実施形態において、インビトロ又はインビボ試験は、式（ⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩（例えば、（ⅠⅠa））、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物の生物学的機能に向けられる。いくつかの実施形態において、インビトロ又はインビボ試験は、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（式ⅠⅠ）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、（ⅠⅠa））、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物の生物学的機能に向けられる。いくつかの実施形態において、動物モデルは、Sprague Dawleyラットである。

20

【0181】

投与様式及び有効投薬量：

細胞、器官、又は組織を、式（Ⅰ）のペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物と接触させるための当業者に既知の任意の方法。いくつかの実施形態において、細胞、器官、又は組織は、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（式ⅠⅠ）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、（式ⅠⅠa））、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物と接触させる。好適な方法には、インビトロ、エクスピボ、又はインビボの方法が含まれる。インビボの方法は、典型的には、ペプチド模倣物をヒトなどの哺乳動物に投与することを含む。治療のためにインビボで 사용되는場合、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（式ⅠⅠ）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式ⅠⅠa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物を使用することができる。用量及び投与レジメンは、対象における疾患、障害又は状態の程度、使用される特定のペプチド模倣物の特徴、例えば、その治療指数、対象、及び対象の病歴に依存するであろう。

30

40

【0182】

有効量は、前臨床試験及び臨床試験中に、医師及び臨床医に精通した方法によって決定

50

され得る。本方法において有用な有効量のペプチド模倣物は、薬学的化合物を投与するためのいくつかの周知の方法のいずれかによって、それを必要とする哺乳動物に投与され得る。例えば、ペプチド模倣物は、皮下、硝子体内、局所、眼内、眼、経口、鼻腔内、全身、静脈内、腹腔内、皮内、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、又は筋肉内に投与され得る。

【0183】

ペプチド模倣物は、薬学的に許容される塩として製剤化され得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳動物などの患者への投与のために許容される塩基又は酸から調製される塩（例えば、所与の投与レジメンについて許容される哺乳動物の安全性を有する塩）である。しかしながら、患者への投与を企図していない中間化合物の塩などの塩は、薬学的に許容される塩である必要はないことを理解されたい。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機又は有機塩基、及び薬学的に許容される無機又は有機酸に由来し得る。加えて、ペプチド又はペプチド模倣物が、アミン、ピリジン又はイミダゾールなどの塩基性部分、及びカルボン酸又はテトラゾールなどの酸性部分の両方を含むとき、双性イオンが形成され得、本明細書で使用される「塩」という用語内に含まれる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩には、アンモニウム、カルシウム、銅、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、第2マンガン、第1マンガン、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛塩などが含まれる。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペラジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン (piperazine)、ピペラジン (piperadine)、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリメチルアミン (N E t₃)、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなど、プロトン化された形態の有機塩基（例えば、[H N E t₃]⁺）を塩が含む場合など、置換アミン、環状アミン、天然アミンなどを含む、一級、二級、及び三級アミンの塩が含まれる。薬学的に許容される無機酸に由来する塩には、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸（臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸又はヨウ化水素酸）、硝酸、リン酸、スルファミン酸及び硫酸の塩が含まれる。薬学的に許容される有機酸に由来する塩には、脂肪族ヒドロキシル酸（例えば、クエン酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、及び酒石酸）、脂肪族モノカルボン酸（例えば、酢酸、酪酸、ギ酸、プロピオン酸、及びトリフルオロ酢酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸及びグルタミン酸）、芳香族カルボン酸（例えば、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、ゲンチシン酸、馬尿酸、及びトリフェニル酢酸）、芳香族ヒドロキシル酸（例えば、o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸及び3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸）、アスコルビン酸、ジカルボン酸（例えば、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、及びコハク酸）、グルクロン酸、マンデル酸、粘液性、ニコチン酸、オロチン酸、パモン酸、パントテン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、エジシル酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2, 6-ジスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸 (PTSA)）、キシナホ酸が含まれる。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される対イオンは、酢酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンファースルホン酸塩、塩化物、クロロテオフィリナート (chlorotheophyllinate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルコロナート (glucoronate)、馬尿酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、サブシラート (sapsylate)、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、

10

20

30

40

50

トシル酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩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、塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩若しくはマレイン酸塩（各場合においてモノー、ビスー又はトリー（トリスー）酸塩）、モノ酢酸塩、ビスー酢酸塩、トリー酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビスー塩酸塩、トリー（トリスー）塩酸塩（例えば、式ⅠⅠa）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、又はトリートシル酸塩である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、モノHCl、ビスHCl塩、又はトリ（又はトリス）HCl塩（例えば、式ⅠⅠa）として製剤化される。

【0184】

(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントアンミド(式ⅠⅠ)、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式ⅠⅠa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などの本明細書に記載のペプチド模倣物は、本明細書に記載の疾患、障害、又は状態の治療又は予防のために、対象に単独で、又は組み合わせて投与するための医薬組成物（例えば、製剤又は薬剤）に組み込むことができる。ペプチド模倣物は、治療剤、ペプチド、別のペプチド模倣物、又はそれらの混合物などの他の化合物とともに製剤化され得る。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントアンミド(式ⅠⅠ)、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式ⅠⅠa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物である。かかる医薬組成物は、典型的には、活性剤及び薬学的に許容される担体を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、眼の状態又は疾患に罹患している対象への投与のための薬剤として、又は薬剤の調製において使用することができる。薬学的に許容される担体には、生理食塩水、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれ、薬学的投与と適合する。また、補助的な活性化合物も組成物に組み込まれ得る。

【0185】

医薬組成物（例えば、製剤又は薬剤）は、その意図した投与経路と適合するように製剤化することができる。投与経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、皮内、腹腔内、又は皮下）、経口、全身、硝子体内、吸入、経皮（局所）、眼内、眼、髄腔内、脳室内、イオントフォoresis、経粘膜、硝子体内、及び筋肉内の投与が挙げられる。いくつかの実施形態において、投与経路は、経口である。いくつかの実施形態において、投与経路は、皮下である。いくつかの実施形態において、投与経路は、局所である。いくつかの実施形態において、投与経路は、眼内である。いくつかの実施形態において、投与経路は、眼である。

【0186】

非経口、皮内、皮下、又は眼内適用のために使用される溶液又は懸濁物（例えば、製剤又は薬剤）は、以下の成分：注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩などの緩衝剤、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張性の調整のための薬剤を含むことができる。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調整することができる。非経口調製物を、ガラス又はプラスチックで作製されたアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数用量バイアルに封入することができる。患者又は治療する医師の便宜のために、投薬する製剤は、単独で、又は治療経過（例えば、治療の7日間以上

10

20

30

40

50

）の間に必要な全ての備品（例えば、薬物のバイアル、希釈剤のバイアル、シリンジ、及び針）を含むキットで提供することができる。

【0187】

注射用の使用に好適な医薬組成物（例えば、製剤又は薬剤）は、滅菌水溶液（水溶性の場合）、又は滅菌注射用溶液若しくは分散液を即時調製するための分散液及び滅菌粉末を含むことができる。静脈内投与の場合、好適な担体として、生理食塩水、静菌水、CREMOPHOR EL（商標）（BASF、Parsippany, N. J.）、又はリン酸緩衝食塩水（PBS）が挙げられる。注射による投与のための組成物は、一般に無菌であり、容易に注射可能である範囲までの流体である必要がある。それは、製造及び保存条件下で安定である必要があり、また細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保護される必要がある。

10

【0188】

ペプチド模倣物含有組成物（例えば、製剤又は薬剤）は、担体を含み得、それは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物を含む溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合、必要とされる粒子サイズの維持によって、かつ界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チオメラゾールなどによって達成され得る。グルタチオン及び他の酸化防止剤を含んで酸化を予防することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、又は塩化ナトリウムを組成物中に含むことが有利である。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム又はゼラチンを含めることによってもたすことができる。

20

【0189】

滅菌注射用溶液（例えば、製剤又は薬剤）は、必要な量の活性化合物を、必要に応じて上記に列挙した成分の1つ又は組み合わせを含む適切な溶媒に組み込んだ後、濾過滅菌することによって調製され得る。概して、分散液は、基本の分散媒、及び上に列挙されるものから必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクルに活性化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、典型的な調製方法は、予め滅菌濾過したその溶液から活性成分に加えて任意の追加の所望の成分の粉末を得ることができる真空乾燥及び凍結乾燥を含む。

30

【0190】

経口組成物（例えば、製剤又は薬剤）は、一般に、不活性希釈剤又は可食性担体を含むであろう。経口治療投与の目的のために、活性化合物は、賦形剤とともに組み込まれ得、錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤の形態で使用され得る。経口組成物を、洗口液として使用するための流体担体を使用して調製することもできる。薬学的に適合する結合剤、及び／又はアジュバント材料は、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル、トローチ等は、以下の成分：微結晶性セルロース、トラガカントガム、若しくはゼラチン等の結合剤；デンプン若しくはラクトース等の賦形剤；アルギン酸、Primogel（登録商標）、若しくはトウモロコシデンプン等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム若しくはステレート（stearate）などの滑剤；コロイド状二酸化ケイ素等の流動剤；スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤；又はペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ香味料などの香味剤、あるいはそれらと同様の性質の化合物のうちのいずれかを含有することができる。

40

【0191】

化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物を不活性材料とともに含む製剤又は薬剤の体積を、希釈するか、又は増加させ得る。これらの希釈剤は、炭水化合物、特にマンニトール、ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、改変デキストラン、及びデンプンを含み得る。三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム及び塩

50

化ナトリウムを含む特定の無機塩もまた、充填剤として使用され得る。いくつかの市販の希釈剤は、Fast-Flow（登録商標）、Emdex（登録商標）、STARCH 1500（登録商標）、Emcompress（登録商標）、及びAvicel（登録商標）である。

【0192】

崩壊剤は、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物を不活性物質とともに固体剤形に含む製剤又は薬剤中に含まれ得る。崩壊剤として使用される材料には、デンプンに基づく市販の崩壊剤、例えば、ExploTab（登録商標）を含むデンプンが含まれるが、これらに限定されない。デンプングリコール酸ナトリウム、Amberlite（登録商標）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロペクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジピール、酸性カルボキシメチルセルロース、天然スポンジ、及びベントナイトは、全て崩壊剤として使用され得る。崩壊剤の別の形態は、不溶性陽イオン交換樹脂である。粉末ゴムは、崩壊剤及び結合剤として使用され得、これらには、寒天、カラヤ又はトラガカントなどの粉末ゴムが含まれ得る。アルギン酸及びそのナトリウム塩は、崩壊剤としても有用である。

10

【0193】

結合剤を使用して、製剤中の化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物を不活性材料とともに保持して硬質錠剤を形成し、アカシア、トラガカント、デンプン及びゼラチンなどの天然生成物由来の材料を含み得る。他には、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、及びカルボキシメチルセルロース（CMC）が含まれる。ポリビニルピロリドン（PVP）及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は、両方とも、製剤を造粒するためにアルコール溶液中で使用され得る。

20

【0194】

抗摩擦剤は、製剤化プロセス中の付着を予防するために、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物を含む製剤又は薬剤に含まれ得る。潤滑剤は、治療剤と打ち型の壁との間の層として使用され得、これらには、マグネシウム及びカルシウム塩を含むステアリン酸、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、液体パラフィン、植物油及びワックスが含まれ得るがこれに限定されない。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、様々な分子量のポリエチレングリコール、Carbowax（商標）4000及び6000などの可溶性潤滑剤も使用され得る。

30

【0195】

製剤化中に薬物の流動特性を改善し、圧縮中の再配置を補助し得る流動促進剤を添加し得る。流動促進剤は、デンプン、タルク、ヒュームドシリカ、焼成シリカ、及び水和シリコアルミナートを含み得る。

【0196】

化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物を水性環境に溶解させるのを助けるために、界面活性剤を湿潤剤として添加してもよい。界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、及びスルホン酸ジオクチルナトリウムなどの陰イオン性洗剤が含まれ得る。使用可能であり、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムを含むことができる陽イオン性洗剤。界面活性剤として製剤に含まれ得る潜在的な非イオン性洗剤には、ラウロマクロゴール400、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン水添ヒマシ油10、50、及び60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート40、60、65、及び80、スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースが含まれる。これらの界面活性剤は、この技術の化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、若しくはそれらの混合物又は誘導体を含む製剤又は薬剤中に、単独で又は異なる比率の混合物としてのいずれかで存在し得る。

40

【0197】

経口で使用され得る医薬調製物（製剤又は薬剤）には、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル、並びにゼラチンとグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤とで作ら

50

れた軟質の密封カプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、並びに任意選択で安定剤と混合した活性成分に含むことができる。軟質カプセルにおいて、活性化化合物を、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解又は懸濁し得る。加えて、安定剤を添加してもよい。経口投与用に製剤化したマイクロスフェアも使用し得る。そのような微粒子は、当該技術分野において十分に定義されている。経口投与のための全ての製剤又は薬剤は、そのような投与に好適な投薬量である必要がある。

【0198】

本出願による使用のための吸入による製剤、薬剤、又は化合物の投与では、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適なガスを使用して、加圧されたパック又はネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で便宜的に送達され得る。いくつかの実施形態において、製剤、薬剤、又は化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧された容器若しくはディスペンサー又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達され得る。そのような方法には、米国特許第6,468,798号に記載されているものが含まれる。加圧されたエアロゾルの場合、投薬単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。吸入器又は注入器においての使用のための例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物及びラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤の粉末混合物を含んで製剤化され得る。

【0199】

化合物、組成物（例えば、製剤又は薬剤）、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、吸入中に哺乳動物の肺に送達され、肺上皮内層を横断して血流にわたることができる。吸入された分子の他の報告には、Adjei et al., Pharm Res 7:565-569 (1990)、Adjei et al., Int J Pharmaceutics 63:135-144 (1990)（酢酸ロイプロリド）、Braquet et al., J Cardiovasc Pharmacol 13(suppl. 5):143-146 (1989)（エンドセリン-1）、Hubbard et al., Annal Int Med 3:206-212 (1989)（抗トリプシン）、Smith et al., 1989, J Clin Invest 84:1145-1146（a-1-プロテイナーゼ）、Osweil et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March,（組換えヒト成長ホルモン）、Debs et al., 1988, J Immunol 140:3482-3488（インターフェロンガンマ及び腫瘍壊死因子アルファ）及びPlatzら、米国特許第5,284,656号（顆粒球コロニー刺激因子、参照により組み込まれる）が挙げられる。全身効果のための薬物の肺内送達のための方法及び組成物は、Wongらに1995年9月19日に発行された米国特許第5,451,569号（参照により組み込まれる）に記載されている。

【0200】

本技術の実施において使用が企図されるのは、ネブライザー、計量用量吸入器、及び粉末吸入器が含まれるがこれらに限定されない治療用生成物の肺送達のために設計された広範囲の機械器具であり、これらは全て、当業者に精通している。

【0201】

本技術の実施に好適な市販の器具のいくつかの具体例は、Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo. によって製造されたUltravent（商標）ネブライザー、Marquest Medical Products, Englewood, Colo. によって製造されたAcorn II（登録商標）ネブライザー、Glaxo, Inc., Research Triangle Park, North Car

olinaによって製造されたVentolin（登録商標）計量用量吸入器、及びFisons Corp.、Bedford, Mass.によって製造されたSpinhaler（登録商標）粉末吸入器である。

【0202】

眼用又は眼内用製剤では、式Iのペプチド模倣物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物（治療剤、ペプチド、又は他のペプチド模倣物とともに、又は伴わずに）などのペプチド模倣物を眼又は眼付近の領域に送達する任意の好適な様式を使用することができる。例えば、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド（式II）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式IIa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物であることができる。眼科用製剤については、概してMitra(ed.), Ophthalmic Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y. (1993) 及びまた、Havener, W. H., Ocular Pharmacology, C. V. Mosby Co., St. Louis (1983)を参照されたい。眼内又は眼付近への投与に好適な製剤の非限定的な例としては、眼用インサート、ミニタブレット、及び点眼薬、軟膏、及びインサイチュゲルなどの局所製剤が挙げられるがこれに限定されない。一実施形態において、コンタクトレンズが、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド（式II）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式IIa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物でコーティングされる。いくつかの実施形態において、単回用量は、眼に投与される0.1 ng~5000 µg、1 ng~500 µg、又は10 ng~100 µgのペプチド模倣物を含む。

【0203】

点眼薬は、眼に直接的に投与することができる無菌液体製剤を含むことができる。いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド（式II）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式IIa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などの本明細書に記載の1つ以上のペプチド模倣物を含む点眼薬を使用することができ、1つ以上の保存剤を更に含み得る。いくつかの実施形態において、点眼薬の最適pHは、涙液のpHに等しく、約7.4である。

【0204】

インサイチュゲルは粘性のある液体であり、適切なpH、温度、及び電解質の存在などの外部要因によって影響を受けた場合に、ゾルからゲルへの転移する能力を示す。この特性は、眼球表面からの薬物排出が遅延し、活性成分の生物学的利用能が増加する。インサイチュゲル製剤に一般的に使用されるポリマーには、ジェランガム、ポロキサマー、ケイ素含有配合物、及び酢酸セルロースフタレートが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、（医薬組成物として）インサイチュゲルに製剤化される。

【0205】

局所的な眼投与の場合、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、当該技術分野で周知のように、溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして製剤化され得る。軟膏は、眼又は皮膚についての局所使用などの外部使用のための半固体剤形である。いくつかの実施形態において、軟膏は、ヒトの中心部温度に近い融点又は軟

化点の固体又は半固体炭化水素基材を含む。いくつかの実施形態において、眼に塗布された軟膏は、小さな滴に分解され、これは、結膜嚢内でより長い期間滞留し、したがって、生物学的利用能を増加させる。

【0206】

眼用インサートは、従来の眼科用薬物形態の欠点を有しない固体又は半固体剤形である。それらは、鼻涙管を通る流出のような防御機構に影響を受けにくく、結膜嚢に長期間滞留する能力を示し、従来の剤形よりも安定している。これらはまた、1つ以上のペプチド模倣物の正確な投薬、1つ以上のペプチド模倣物の一定の速度でのゆっくりとした放出、及び1つ以上のペプチド模倣物の全身吸収の制限などの利点を提供する。いくつかの実施形態において、眼用インサートは、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、式IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び/若しくは溶媒和物などの本明細書に記載の1つ以上のペプチド模倣物と、1つ以上のポリマー材料と、を含む。ポリマー材料は、メチルセルロース及びその誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC))、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン(PVP K-90)、ポリビニルアルコール、キトサン、カルボキシメチルキトサン、ゼラチン、並びに前述のポリマーの様々な混合物を含むことができるが、これらに限定されない。

【0207】

ミニタブレットは、生分解性の固体剤形であり、結膜嚢への適用後にゲル中に移行し、それによって活性成分と眼球表面との間の接触期間が延長され、次いで活性成分の生物学的利用能を増加させる。ミニタブレットの利点としては、結膜嚢への適用が容易であること、鼻涙管を通る涙又は流出のような防御機構への耐性があること、粘膜接着性ポリマーの存在によって引き起こされる角膜とのより長い接触、及び外側担体層の膨張により適用場所において製剤から活性成分が漸進的に放出されることが挙げられる。ミニタブレットは、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、式IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び/若しくは溶媒和物などの本明細書に記載の1つ以上のペプチド模倣物と、1つ以上のポリマーと、を含むことができる。ミニタブレット製剤中における使用に好適なポリマーの非限定的な例としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースのようなセルロース誘導体、アクリレート(例えば、ポリアクリル酸及びその架橋形態)、カルボポール又はカルボマー、キトサン、及びデンプン(例えば、ドラム乾燥蠟状トウモロコシデンプン)が挙げられる。いくつかの実施形態において、ミニタブレットは、1つ以上の賦形剤を更に含む。賦形剤の非限定的な例としては、マンニトール及びステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

【0208】

眼科用又は眼内用調製物は、使用中に非傷害性である抗菌成分、例えば、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、メチル及びプロピルパラベン、臭化ベンジルドデシニウム、ベンジルアルコール、又はフェニルエタノールなどの非毒性補助物質；塩化ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又はグルコン酸緩衝液などの緩衝成分；並びにソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミチレート、エチレンジアミン四酢酸などの他の従来の成分を含み得る。

【0209】

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル

）アミノ）－３－（４－ヒドロキシ－２，６－ジメチルフェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）－５－グアニジノペンタンアミド（式ⅠⅠ）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式ⅠⅠa）、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などの本明細書に記載の１つ以上のペプチド模倣物を含む眼用製剤の粘度を増加させて、角膜との接触及び眼内の生物学的利用能を改善する。粘度は、生体膜を介して拡散せず、水中で三次元ネットワークを形成する高分子量の親水性ポリマーを添加することによって増加させることができる。そのようなポリマーの非限定的な例としては、ポリビニルアルコール、ポロキサマー、ヒアルロン酸、カルボマー、並びに多糖、セルロース誘導体、ゲランガム、及びキサンタンガムが挙げられる。

【０２１０】

本明細書に記載の化合物、組成物（例えば、製剤又は薬剤）、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物の全身投与も、経粘膜又は経皮手段によるものであり得る。経粘膜又は経皮投与のために、浸透されるバリアに適した浸透剤を製剤において使用する。そのような浸透剤は、概して当該技術分野で既知であり、例えば、経粘膜投与用、洗剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻用スプレーの使用を介して達成することができる。経皮投与の場合、活性化合物は、概して当該技術分野で既知の、軟膏（o i n t m e n t s）、軟膏（s a l v e s）、ゲル、又はクリームに製剤化される。一実施形態において、経皮投与は、イオントフォoresisによって実施されてもよい。

【０２１１】

化合物、組成物（例えば、製剤又は薬剤）、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、担体系において製剤化され得る。担体はコロイド系であり得る。コロイド系は、リポソーム、リン脂質二重層ビヒクルであり得る。一実施形態において、化合物、組成物（例えば、製剤）、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物の完全性を維持しながら、リポソーム内に封入される。当業者は、リポソームを調製するための様々な方法があることを理解するであろう。（L i c h t e n b e r g , e t a l . , M e t h o d s B i o c h e m . A n a l . , 33 : 337 - 462 (1988)、Anselem, et al . , L i p o s o m e T e c h n o l o g y , C R C P r e s s (1993)を参照されたい）。リポソーム製剤は、クリアランスを遅延させ、細胞取り込みを増加させることができる（Reddy, Ann. Pharmacother . , 34 (7 - 8) : 915 - 923 (2000)を参照されたい）。例えば、活性剤はまた、可溶性、不溶性、透過性、不透過性、生分解性、又は消化促進性ポリマー又はリポソームを含むがこれらに限定されない、薬学的に許容される成分から調製される粒子内に担持され得る。そのような粒子には、ナノ粒子、生分解性ナノ粒子、マイクロ粒子、生分解性マイクロ粒子、ナノスフェア、生分解性ナノスフェア、マイクロスフェア、生分解性マイクロスフェア、カプセル、エマルジョン、リポソーム、ミセル、及びウイルスベクター系が含まれるが、これらに限定されない。

【０２１２】

担体はまた、ポリマー、例えば、生分解性の生体適合性ポリマーマトリックスであり得る。一実施形態において、化合物、組成物（例えば、製剤）、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、組成物の完全性を維持しながら、ポリマーマトリックスに埋め込まれ得る。ポリマーは、ポリペプチド、タンパク質若しくは多糖類などの天然物、又はポリα－ヒドロキシ酸などの合成物であってもよい。例としては、例えば、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、酢酸セルロース、硝酸セルロース、多糖類、フィブリン、ゼラチン、及びこれらの組み合わせで作られた担体が挙げられる。一実施形態において、ポリマーは、ポリ乳酸（PLA）又はコポリ乳酸／グリコール酸（PLGA）である。ポリマーマトリックスは、マイクロスフェア及びナノスフェアを含む様々な形態及びサイズで調製及び単離され得る。ポリマー製剤は、治療効果の持続期間の延長をもたらし得る。（Reddy, Ann. Pharmacother . , 34 (7 - 8) : 91

10

20

30

40

50

5-923 (2000) を参照されたい)。ヒト成長ホルモン (hGH) についてのポリマー製剤は、臨床試験において使用されている。(Kozarich and Rich, Chemical Biology, 2:548-552 (1998) を参照されたい)。

【0213】

ポリマーマイクロスフェア持続放出製剤の例は、PCT公開第99/15154号 (Tracyら)、米国特許第5,674,534号及び同第5,716,644号 (いずれもZaleら)、PCT公開第96/40073号 (Zaleら)、並びにPCT公開第00/38651号 (Shahら) に記載されている。米国特許第5,674,534号及び同第5,716,644号、並びにPCT公開第96/40073号は、塩との凝集に対して安定化されたエリスロポエチンの粒子を含むポリマーマトリックスを記載している。

10

【0214】

いくつかの実施形態において、治療用化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤など、体からの急速な排除から化合物、組成物 (例えば、製剤)、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物を保護する担体とともに調製される。生分解性の生体適合性ポリマー、例えば、酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸を使用することができる。そのような製剤は、既知の技法を使用して調製され得る。材料を、例えば、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に得ることもできる。リポソーム懸濁物 (細胞特異的抗原に対するモノクローナル抗体を有する特定の細胞に標的化されるリポソームを含む) もまた、薬学的に許容される担体として使用され得る。これらを、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されるように、当業者に既知の方法に従って調製し得る。

20

【0215】

治療用化合物もまた、細胞内送達を増強するために製剤化され得る。例えば、リポソーム送達系は、当該技術分野で既知であり、例えば、Chonn and Cullis, "Recent Advances in Liposome Drug Delivery Systems," Current Opinion in Biotechnology 6:698-708 (1995)、Weiner, "Liposomes for Protein Delivery: Selecting Manufacture and Development Processes," Immunomethods, 4(3):201-9 (1994)、及びGregoriadis, "Engineering Liposomes for Drug Delivery: Progress and Problems," Trends Biotechnol., 13(12):527-37 (1995) を参照されたい。Mizguchi, et al., Cancer Lett., 100:63-69 (1996) は、インビボ及びインビトロの両方で、タンパク質を細胞に送達するための融合リポソームの使用を記載している。

30

【0216】

上記の製剤に加えて、化合物、組成物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はこれらの混合物もまた、デポー調製物として製剤化され得る。そのような長時間作用型製剤は、好適なポリマーの又は疎水性の材料 (例えば、許容される油中のエマルションとして) 若しくはイオン交換樹脂で、又は難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化され得る。

40

【0217】

化合物、組成物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、粒子又はポリマーマイクロスフェア中で提供され得る。ポリマーマイクロスフェア持続放出製剤の例は、PCT公開第99/15154号 (Tracyら)、米国特許第5,674,534号及び同第5,716,644号 (いずれもZaleら)、PCT公開第96/40073号 (Zaleら)、並びにPCT公開第00/38651号 (Shahら) に記載

50

されている。米国特許第 5, 674, 534 号及び同第 5, 716, 644 号、並びに PCT 公開第 96/40073 号は、塩との凝集に対して安定化されたエリスロポエチンの粒子を含むポリマーマトリックスを記載している。粒子は、腸溶性コーティングを含むがこれらに限定されないコーティングによって囲まれた中心部内に治療剤（複数可）を含み得る。化合物、組成物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物はまた、粒子全体に分散され得る。化合物、組成物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物はまた、粒子内に吸着され得る。粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの任意の組み合わせなどを含む、任意の次数の放出動態であり得る。粒子は、化合物、組成物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物に加えて、薬学及び医薬の分野で慣例的に使用されるそれらの材料のうちのいずれかを含んでもよく、これらには、侵食性、非侵食性、生分解性、又は非生分解性の材料、又はそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。粒子は、溶液中又は半固体状態の本技術の化合物を含むマイクロカプセルであり得る。粒子は、実質的に任意の形状であってもよい。

10

20

30

40

50

【0218】

非生分解性及び生分解性ポリマー材料の両方を、化合物、組成物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物又はそれらの混合物を送達するための粒子の製造に使用し得る。そのようなポリマーは、天然又は合成ポリマーであり得る。ポリマーは、ポリペプチド、タンパク質若しくは多糖類などの天然物、又はポリ α -ヒドロキシ酸などの合成物であってもよい。例としては、例えば、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、酢酸セルロース、硝酸セルロース、多糖類、フィブリン、ゼラチン、及びこれらの組み合わせで作られた担体が挙げられる。特定の目的の生体接着性ポリマーには、Sawhney H S et al. (1993) *Macromolecules* 26:581-7 に記載されている生体侵食性ヒドロゲルが含まれ、これらの教示は本明細書に組み込まれる。これらには、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ酸無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、キトサン、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）及びポリカプロラクトンが含まれる。

【0219】

化合物、組成物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物は、制御放出系に含まれ得る。「制御放出」という用語は、製剤からの薬物放出の様式及びプロファイルが制御される任意の薬物を含む製剤を指すことが企図される。これは、即時並びに非即時放出製剤を指し、非即時放出製剤には、持続放出及び遅延放出製剤が含まれるが、これらに限定されない。「持続放出（sustained release）」（「徐放（extended release）」とも称される）という用語は、その従来の意味で使用され、長期間にわたって薬物の漸進的放出を提供し、好ましくは、必ずしもそうではないが、長期間にわたって薬物の実質的に一定の血中レベルをもたらす薬物製剤を指す。「遅延放出」という用語は、その従来の意味で使用され、製剤の投与とそこからの薬物の放出との間に時間の遅延がある薬物製剤を指す。「遅延放出」は、長期間にわたる薬物の漸進的放出を伴っても、又は伴わなくてもよく、したがって、「持続放出」であっても、又はそうでなくてもよい。

【0220】

長期持続放出性インプラントの使用は、慢性疾患の治療に特に好適であり得る。「長期」放出は、本明細書で使用する場合、インプラント（デポー）が、少なくとも 7 日間、少なくとも 30 日間、少なくとも 60 日間、少なくとも 90 日間、少なくとも 120 日間、少なくとも 180 日間、又は少なくとも 365 日間、治療レベルの活性成分（すなわち、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、又はそれらの混合物）を送達するように構

築及び配置されることを意味する。いくつかの実施形態において、「長期」放出は、30～60日、60～90日、90～120日、120～180日、又は180～365日を意味する。長期持続放出性インプラントは、当業者に周知であり、上述の放出系のいくつかを含む。

【0221】

任意の化合物、組成物（例えば、製剤）、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物又はそれらの混合物の投薬量、毒性及び治療有効性は、例えば、LD50（集団の50%に致死的な用量）及びED50（集団の50%に治療的有效な用量）を決定するために、細胞培養物又は実験動物における標準的な薬学的手順によって、決定され得る。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指標であり、それは、比LD50/ED50として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が有利である。毒性の副作用を示す化合物を使用してもよいが、未感染細胞への潜在的損傷を最小限に抑え、それによって副作用を低減するために、かかる化合物を罹患組織の部位に標的化する送達システムを設計するように注意する必要がある。

10

【0222】

細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータを、ヒトにおける使用のためのある範囲の投薬量を製剤化する際に使用することができる。そのような化合物の投薬量は、毒性がほとんどないか、又は全くないED50を含む循環濃度の範囲内であり得る。投薬量は、採用される投与形態及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で変化し得る。本方法において使用される任意の化合物の場合、治療有効な用量は、最初に細胞培養アッセイから推定され得る。用量は、細胞培養において決定されたIC50（すなわち、症状の最大半量の阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデルにおいて製剤化され得る。そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量を正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

20

【0223】

典型的には、治療又は予防効果を達成するために十分なペプチド模倣物の有効量は、1日当たり体重1キログラム当たり約0.000001mg～1日当たり体重1キログラム当たり約10,000mgの範囲である。好適には、用量範囲は、1日当たり体重1キログラム当たり約0.0001mg～1日当たり体重1キログラム当たり約100mgである。例えば、投薬量は、毎日、2日毎若しくは3日毎に0.5～1mg/kg体重若しくは1～10mg/kg体重、又は毎週、2週間毎若しくは3週間毎に1～10mg/kgの範囲内であり得る。一実施形態において、ペプチド又はペプチド模倣物の単回投薬量は、体重1kg当たり0.001～10,000マイクログラムの範囲である。一実施形態において、担体中のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物濃度は、送達された1ミリリットル当たり0.2～2000マイクログラムの範囲である。例示的な治療レジメンは、1日に1回又は1週間に1回の投与を伴う。治療用途において、疾患の進行が低減又は終結されるまで、又は対象が疾患の症状の部分的又は完全な改善を示すまで、比較的短い間隔での比較的高い投薬量が必要とされることがある。その後、患者は、予防レジメンを施され得る。

30

40

【0224】

いくつかの実施形態において、治療有効量のペプチド模倣物は、 10^{-12} ～ 10^{-6} モル、例えば、およそ 10^{-7} モルの標的組織でのペプチド模倣物の濃度として定義され得る。この濃度は、0.001～100mg/kgの全身用量又は体表面積による相当用量によって送達され得る。用量のスケジュールは、単回の毎日又は毎週の単回投与によってなど、標的組織での治療濃度を維持するように最適化されるだろうが、継続的投与（例えば、非経口注入又は経皮的適用）も含む。

【0225】

当業者であれば、特定の因子が、対象を効果的に治療するために必要な投薬量及び時機選択に影響を及ぼし得ることを理解するであろう。これには、疾患又は障害の重症度、以

50

前の治療、対象の一般的な健康及び／又は年齢、並びに存在する他の疾患が含まれるが、これらに限定されない。更に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物又はそれらの混合物での対象の治療は、単一の治療又は一連の治療を含むことができる。

【0226】

併用療法：

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントナンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、式IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物は、眼の状態又は疾患の予防又は治療のための1つ以上の追加の治療剤と組み合わせられ得る。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントナンアミド(式II)、その薬学的に許容される塩(例えば、式IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／又は溶媒和物である。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、カルバチオール(Carbastat(登録商標)又はCarboptic(登録商標))、ポロカルピン(Salagen(登録商標))、チモロール(Timoptic(登録商標))、ベタキソロール(Betoptic(登録商標)又はKeflone(登録商標))、カルテオロール(Cartrol(登録商標)又はOcupress(登録商標))、レボブノロール(Liquifilm(登録商標))、ブリモニジン(Lumify(登録商標)又はMirvaso(登録商標))、アブラクロニジン(Iopidine(登録商標))、ラタノプロスト(Xalatan(登録商標))、トラボプロスト(Travatan(登録商標))、ビマトプロスト(Lumigan(登録商標))、タフルプロスト(Taflostan(登録商標))、ウノプロストンイソプロピル(Rescula(登録商標))、ドルゾラミド(Trusopt(登録商標))、プリンゾラミド(Azopt(登録商標))、アセタゾラミド(Diamox(登録商標))、メタゾラミド(Neptazane(登録商標))、ブリモニジン酒石酸塩／チモロールマレイン酸塩(Combigan(登録商標))、チモロドルゾラミド(Cosopt(登録商標))、トラボプロスト-チモロール(DuoTrav(登録商標))並びにラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩(Xalacom(登録商標))を含むが、これらに限定されない。

【0227】

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントナンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、式IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物は、酸化防止剤、金属錯化剤、抗炎症薬、抗生物質、及び抗ヒスタミン剤から選択される1つ以上の追加の治療剤(単独又は製剤中)と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態において、抗酸化剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、リコピン、セレン、α-リポ酸、コエンザイムQ、グルタチオン、又はカロテノイドである。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、アセクリジン、アセタゾラミド、アネコルタブ、アブラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキソロール、ビマトプロスト、ブリモニジン、プリンゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントラート、シクロスポリン、ダピブラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフ

エナク、ジクロルフェナミド、ジピペフリン、ドルゾラミド、エコチオフェート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキシゾラミド、ユーカトロピン、フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、フォミビルセン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケトロラク、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカバスチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテブレドノール、メドリゾン、メタゾラミド、メチブラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガブタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンB、プレドニゾロン、プロパラカイン、ラニビズマブ、リメキソロン、スコポラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、トラボプロスト、トリアムシヌロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダルビン、キシロメタゾリン、その薬学的に許容される塩、及び上記のうちの2つ以上の組み合わせからなる群から選択される。

10

【0228】

いくつかの実施形態において、前述の追加の治療剤のうちのいずれか1つは、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物（複数可）と別々に、同時に、又は連続して投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤の用量は、約0.5mg/kg～約2mg/kg、約1mg/kg～約2mg/kg、約0.5mg/kg～約5mg/kg、約5mg/kg～約100mg/kg、約10mg/kg～約75mg/kg、又は約25mg/kg～約50mg/kgである。いくつかの実施形態において、レスベラトロールの用量は、0.8mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約40mg/kg、約50mg/kg、約60mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約110mg/kg、約120mg/kg、約125mg/kg、約130mg/kg、約140mg/kg、約150mg/kg、約160mg/kg、約175mg/kg、約180mg/kg、約190mg/kg、約200mg/kg、又はそれ以上である。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、1日に2回、毎日、48時間毎に、72時間毎に、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、又は6ヶ月に1回投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤の用量は、対象の体重及び/又は年齢に依存する。

20

30

【0229】

一実施形態において、追加の治療剤は、相乗的な治療効果が生成されるように、少なくとも1つのペプチド模倣物と組み合わせて対象に投与される。例えば、眼の状態又は疾患の予防又は治療のための1つ以上の追加の治療剤を伴う少なくとも1つのペプチド模倣物の投与は、状態又は疾患の予防又は治療における相加効果よりも大きい効果を有するであろう。したがって、低用量の任意の個々の治療剤のうちの1つ以上が、眼の状態又は疾患を治療又は予防する際に使用されて、増加した治療有効性及び低減した副作用をもたらし得る。

40

【0230】

いくつかの実施形態において、複数の治療剤は、任意の順序で、又は同時にさえ投与され得る。同時の場合、複数の治療剤は、単一の、統一された形態で、又は複数の形態で提供され得る（例としてのみ、単一の丸剤として、又は2つの別個の丸剤としてのいずれか）。治療剤のうちの1つは、複数の用量で与えられ得るか、又は両方が複数の用量として与えられ得る。同時でない場合、複数回投与の間の時機選択は、0週間超から4週間未満まで変化し得る。加えて、組み合わせの方法、組成物、及び製剤は、2つの薬剤のみの使用に限定されるものではない。

50

【0231】

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、(式IIa))、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物は、例えば、眼の単一遺伝子障害などの疾患の予防又は治療のための遺伝子治療を含む1つ以上の追加の治療技法と組み合わせられ得る。したがって、いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントンアミド(式II)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、式IIa)、立体異性体、互変異性体、水和物、及び／若しくは溶媒和物などのペプチド模倣物は、遺伝子療法と組み合わせる対象に投与され得る。

10

【実施例】

【0232】

本技術は、以下の実施例によって更に例示され、これは、いかなる形でも限定するものとして解釈されるべきではない。

実施例1-ウサギモデルにおける血漿及び眼の様々な区画中のエラミプレチド及び式IIaの化合物の取り込みの比較

20

A. 試験品：

(i) エラミプレチド

(ii) 式IIaの化合物

B. 試験した様々な群における製剤：

(i) 群1及び3：エラミプレチド(効力について補正)又は式IIaの化合物の皮下投与

【0233】

生理食塩水中の3mg/mLのエラミプレチド又は式IIaの化合物を、1.5mg/kgで皮下投与した。3mg/mLのエラミプレチド又は式IIa製剤の化合物は、81mgのエラミプレチドを全体積27mLの滅菌生理食塩水に溶解し、十分混合することによって調製した。

30

(ii) 群2及び4：エラミプレチド又は式IIaの化合物の投与のための局所眼用製剤

【0234】

各調製物(すなわち、エラミプレチド又は式IIaの化合物について、塩化ナトリウム(105mg)を、16mLの注射用水に混合しながら溶解させた。次いで、混合しながら82.8mgの一塩基性リン酸ナトリウム・一水和物を添加した。混合しながら、0.400mLの5mg/mL塩化ベンザルコニウム水溶液(水中の0.100mLの50%塩化ベンザルコニウム溶液を注射用水で10mLに希釈することによって調製される)を次いで添加した。次に、200(200)mgのエラミプレチド又は式IIaの化合物を混合しながら添加し、製剤pHを水溶液中の1M水酸化ナトリウムで5.8(+/-0.1)に調整した。次いで、製剤の最終体積を、注射用水を使用して20mLにした。各製剤(エラミプレチド又は式IIaの化合物)を、50µL/眼OUの用量で局所眼投与に使用した。

40

【0235】

全ての場合において、製剤は、その調製の日投与された。

【0236】

C. 動物及び動物の数：

合計48匹の雄ダッチベルテッドウサギを試験に使用した。各動物はおおよそ2kgだった。

50

【0237】

D. 飼育：

動物は、適用される全ての法律、規制、及びガイドラインに従って個別に飼育された。同じ部屋に他の種は維持されなかった。明サイクルとして12時間の明／12時間の暗に動物をさらしたが、任意の試験関連活動を行うために明かりを点けた暗サイクル期間を除く。室温は16～22℃に維持され、相対湿度は30～70%に維持された。

【0238】

全ての動物は、自由を基本にウサギ飼料にアクセスした。水は、シッパースチューブを備えた水ボトルを介して、各動物は自由に利用可能だった。動物は、投与の最初の日の前に施設に受領してから少なくとも5日間、それらの飼育に順応させた。

【0239】

E. 動物の試験前健康及びケア：

出荷前に、全ての試験動物の両眼について検査がベンダーによって行われ、それによって眼にいかなる異常又は欠陥もなかった。この試験のために受け取った全ての動物は、それらの一般的な健康状態について評価した。順応期間中、各動物は、異常又は感染症の発症について観察された。

【0240】

全ての動物は、試験プロトコルに従って処置した。プロトコルの手順は、Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) によって承認され、許容される標準的な動物愛護及び人道的ケアを遵守する。

【表1】

F. 表1 試験計画の要約：

群	試験品/ 経路	用量レベル/ 用量頻度	PK終了時 点 (投与後)	流体及び組織
1 (n=12)	エラミプレチ ド 皮下	3mg/mL 単回用量	0.5、1、2、4 、8、及び2 4時間	血漿、網膜、及び視神 経
2 (n=12)	エラミプレチ ド 眼局所 (両眼)	20mg/mL BID ^a	0.5、1、2、4 、8、及び2 4時間	血漿、眼房水、網膜、 結膜、角膜、強膜、及 び視神経
3 (n=12)	式IIa 皮下	3mg/mL 単回用量	0.5、1、2、4 、8、及び2 4時間	血漿、網膜、及び視神 経
4 (n=12)	式(IIa) 眼局所 (両眼)	20mg/mL BID ^a	0.5、1、2、4 、8、及び2 4時間	血漿、眼房水、網膜、 結膜、角膜、強膜、及 び視神経
^a 用量は、合計11用量について8～12時間毎に、両眼(すなわち、OU)に投与した。				

【0241】

G. 試験品投与／投薬：

皮下投与では、ウサギは、1.5mg/kgの単回皮下注射を介し、肩甲骨間の頸部の首筋に、27g×1/2インチ針(又は同様のもの)を取り付けたシリンジを使用して投薬した。投与直後に用量の漏れがないことを確実にするため、注射部位を確認した。

【0242】

局所投与では、校正したギルソン容積型ピペットを使用して、下瞼を眼球から引き離しながら、50 μ L の製剤を眼球上に投与した。投与は1日に2回（すなわち、B I D）だった。用量は、両眼に、合計11用量で、8～12時間毎に投与した。

【0243】

H. 終了手順：

動物は、指定された時点で、又は人道的理由のために必要なとき、バルビツール酸過剰用量によって安楽死させた。

【0244】

終了血液試料（およそ6 mL）を、投与後およそ0.5、1、2、4、8、及び24時間で、中央耳動脈を介して2匹の動物／群／時点から収集した。血液試料は、抗凝固剤としてK₂EDTAを含有するチューブに収集し、数回反転させて、血液と抗凝固剤の十分な混合を確実にし、氷上に置いた。収集から30分以内に、試料を遠心分離して血漿を採取し、分析するまで-80℃で保存した。

【0245】

血液収集後、指定された動物をバルビツール酸過剰用量によって安楽死させた。安楽死の後、各ウサギの両眼を採取し、眼組織及び液体の収集のために解剖した。視神経及び網膜を群1及び群3の動物から収集し、眼房水、網膜、結膜、角膜、強膜、及び視神経を群2及び群4の動物から収集した。解剖後、全ての流体及び組織を、予め重量測定したチューブに入れ、重量を収集し、次いでドライアイス上で急速凍結し、分析するまで-80℃以下の冷凍庫に入れた。眼組織（ng/g組織）における血漿中、及び流体（ng/mL体液）中の試験品の濃度は、CROによって以前に開発された方法を使用して決定した。

【0246】

I. 結果：

結果は、図1A～7にグラフによって示される。図1A及び1Bを参照すると、血漿中のエラミプレチド及び式IIaの化合物の濃度は、投与様式にかかわらず、ほぼ同等である。しかしながら、図2A及び2Bを参照すると、網膜に蓄積されているエラミプレチドの濃度は、投与様式（すなわち、局所又は皮下）にかかわらず、式IIaの化合物の濃度よりもはるかに低い。図3～図7（これらは全て局所投与のみについてである）を参照すると、強膜（図6）を除いて、全ての場合において、式IIaの化合物の濃度は、検査した眼組織中のエラミプレチドよりも高い。

【0247】

J. 要旨：

データは、式IIaの化合物が、局所投与又は皮下注射にかかわらず、エラミプレチドと比較して、概してほぼ同等の濃度でウサギの血漿中に蓄積することを示す。しかしながら、様々な眼組織（例えば、網膜、結膜、角膜、眼房水、及び視神経頭部）において、式IIaの化合物は、皮下又は局所（すなわち、点眼を介して）投与にかかわらず、エラミプレチドよりも高い濃度で蓄積する。

【0248】

実施例2－乾性AMDのiPSC由来RPE前臨床モデルにおけるエラミプレチド及び式IIaの化合物の有効性

緒言：

加齢性黄斑変性症（AMD）は、AMDの病因の重要な特徴である、ブルッフ膜における変化、続いて網膜色素上皮（RPE）細胞の機能障害及び萎縮を特徴とする。AMD患者から採取された体細胞は、再プログラミングしてRPEを形成し、患者特有の疾患をモデル化することができる。この実施例は、ブルッフ膜に対する加齢に関連する変化におけるインビトロモデルの使用を、AMDを有する患者からの誘導性多能性幹細胞（iPSC）由来のRPE細胞（Gong et al. STEM CELLS Transl Med. 9:364-376（2020）に記載され、以下に簡単に記載される）と組み合わせて、乾性AMDを治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるための方法におけるエラミプレチド及び式IIaの化合物の有効性を実証する。

【0249】

方法：

全般。iPSC由来RPEは、AMD患者（萎縮性2人、滲出性1人）及びAMDの病歴のない患者（n=3）から生成された。エラミプレチド及び式IIaの化合物の治療有効性を試験するために、細胞生存率を、加齢化ブルッフ膜の典型的な修飾である亜硝酸塩修飾細胞外マトリックス（ECM）で24時間分析した。DNAマイクロアレイを使用して、亜硝酸塩修飾ECMで培養したAMD由来RPEにおける遺伝子発現を解明した。

【0250】

初代線維芽細胞培養。AMD患者及びAMD病歴のない患者からの線維芽細胞を、Fields et al., PLoS One 12:e0177763 (2017)に記載されるように単離した。患者に関する詳細は、表2に提供される。培養を、10%ウシ胎児血清（FBS、Thermo Fisher Scientific）を含有するダルベッコ改変イーグル培地（DMEM、Thermo Fisher Scientific、Waltham, MA）で得て、加湿した37℃、5%CO₂インキュベーター中で培養した。

【表2】

表2. 患者ドナー属性

RPE細胞株	眼の病歴	ドナー年齢(歳)	性別	供給源	再プログラミング方法
AMD 1	GAを有する萎縮性AMD	89	女性	線維芽細胞	mRNA
AMD 2	両側滲出性AMD	74	男性	線維芽細胞	mRNA
AMD 3	早期萎縮性AMD いくつかはGAを有する	65	女性	線維芽細胞	mRNA
正常1	AMDの病歴なし	76	男性	線維芽細胞	mRNA
正常2	AMDの病歴なし	65	男性	線維芽細胞	mRNA
正常3	AMDの病歴なし	60	女性	線維芽細胞	mRNA

AMD：加齢性黄斑変性症、GA：地理的萎縮、RPE：網膜色素上皮

【0251】

フィーダーフリー及び非統合再プログラミング。線維芽細胞を5×10⁴個／ウェルまで増殖させ、次いで、全自動化プラットフォームNew York Stem Cell Foundation (NYSCF) Research Institute Global Stem Cell ArrayをPaul et al., Nat Methods 12:885-892 (2015)に記載されるように使用して、又はStemgent StemRNA 3rd Gen Reprogramming Kit (REPROCELL USA Inc., Beltsville, MD, www.reprocell.com)を製造業者のプロトコルに従って使用して、再プログラミング因子である、オクタマー結合転写因子3, 4 (Oct3/4)、SRY（性決定領域Y）-box 2 (Sox2)、クルッペル様因子4 (Klf4)、c-Myc、NANOGホメオボックスタンパク質 (NANOG)、及びLin-28ホモログA (Lin-28)をコードする改変メッセンジャーリボ核酸 (mRNA)を用いて処理した。iPSC培養は、Accutase (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, www.sigmaaldrich.com)を使用して5～7日毎に継代させることによって増殖させ、下流の実験で使用するために培養した。

【0252】

免疫蛍光。分化後、iPSC由来RPE細胞株を固定し、Fields et al. (2017)に記載されるように染色した。例示的な抗体が、表3に提供される。細胞核を4', 6-ジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI、Sigma-Aldrich)で標識した。細胞を、Zen顕微鏡ソフトウェア(Carl Zeiss、Oberkochen, Germany、www.zeiss.com)を使用して、Zeiss LSM800共焦点レーザー走査顕微鏡によって可視化した。

【表3】

表3. iPSC及びRPE細胞マーカーのために使用した抗体のリスト

抗体	会社	カタログ番号	標的細胞
ZO-1	Thermo Fischer Scientific, Waltham MA	33-9100	RPE細胞(密着結合)
Na-K ATPase	Thermo Fischer Scientific, Waltham MA	MA5-32184	RPE細胞
RPE65	Novus Biologicals, Littleton, CO	NB100-355	RPE細胞

10

20

iPSC：誘導性多能性幹細胞、RPE：網膜色素上皮、OCT4：オクタマー結合転写因子4、Sox2：SRY（性決定領域Y）-box2、SSEA-4：ステージ特異的胚性抗原4、TRA-1-60：ケラチン硫酸関連抗原-1-60、ZO-1：閉鎖帯-1、Na-K ATPase：ナトリウムカリウムATPase、RPE65：網膜色素上皮特異的65kDaタンパク質。

【0253】

ヒトiPSCのRPE細胞への分化。ヒトiPSC由来RPE細胞株は、Fields et al. (2017)及びGong et al., PLoS One 10:e0143272 (2015)に記載されるように分化させた。色素沈着したiPSC由来RPE細胞の班を顕微解離させ、密集までラミニンコーティングプレートに播種した。細胞培養をRPE細胞分化培地中で維持し、単層を形成させた。

30

【0254】

RPE細胞由来ECM及び亜硝酸塩修飾ECMの調製。RPE細胞由来ECMプレートは、Wang et al., Curr Eye Res. 30:691-702 (2005); Fields et al. (2017)、及びMoreira et al., Transl Vis Sci Technol. 4:10 (2015)に記載されるようにARPE-19細胞から調製した。96ウェルプレート上のECMを用いて、2つの実験的な播種表面（非処理ECM及び亜硝酸塩修飾ECM）を作製した。亜硝酸塩修飾ECMは、100mM亜硝酸ナトリウムをECMに添加し、続いて37℃で7日間のインキュベーションによって調製した。次いで、プレートをDPBSで洗浄し、DPBSとともに4時間インキュベートして、亜硝酸塩を完全に除去した。

40

【0255】

細胞生存率アッセイ。AMDドナー（n=3、GAを有する萎縮性2人、滲出性1人）からのiPSC由来RPE細胞を、以下に記載されるように薬物（エラミプレチド、式IIaの化合物、シクロピロックスオラミン、又はビヒクル）で処理し、非疾患対照（n=2）からのiPSC由来RPE細胞を、非処理ECM又はインビトロブルフ膜モデルである亜硝酸塩-処理ECMで24時間培養した。AMDドナー由来の細胞のみが薬物を受けた。実験的アプローチが、図8Aに示される。

実験群：

- AMDドナーのみ（n=3の個別ドナー）

50

○エラミプレチド（図では「309」とも称される）を10 nM、100 nM、及び1000 nMで用いて処理した細胞

○式IIaの化合物（図中で「146c」とも称される）を10 nM、100 nM、1000 nMで用いて処理した細胞

○陽性対照であるシクロピロックスオラミン（図で「シクロピロックス」とも称される）を最適化用量で用いて処理した細胞

○ビヒクル処理した細胞

●非疾患対照（n = 2）

【0256】

細胞生存率は、Real Time-Glo MT Cell Viability Assay（Promega、Madison, WI、www.promega.com）によって、製造業者のプロトコルに従って測定した。アッセイは、生存細胞の低下する電位を測定し、アデノシン三リン酸（ATP）非依存性である。発光シグナルは、BioTek FLx800プレートリーダー（BioTek）を使用して取得した。

【0257】

ミトコンドリア機能の測定。ミトコンドリア機能の分析は、XF96 Extracellular Flux Analyzer（Agilent Technologies、Santa Clara, California、www.agilent.com）及び Seahorse XF Cell Mito Stress Test（CMST）Kit（Agilent Technologies）を使用して、以下に記載されるように、薬物（エラミプレチド、式IIaの化合物、又はビヒクル）で処理したAMDドナー（n = 3、GAを有する萎縮性2人、滲出性1人）からの生のiPSC由来RPE細胞、及び非疾患対照（n = 2）からのiPSC由来RPE細胞で行われた。iPSC由来RPE細胞をラミニンコーティング Seahorse XFプレートに播種し、密集まで成長させた。データは、細胞数によって正規化した。薬物処理は、アッセイの24時間前に開始した。

実験群：

●AMDドナーのみ（n = 3の個別ドナー）

○エラミプレチド（図では「309」とも称される）を10 nM、100 nM、及び1000 nMで用いて処理した細胞

○式IIaの化合物（図中で「146c」とも称される）を10 nM、100 nM、1000 nMで用いて処理した細胞

○ビヒクル処理した細胞

●非疾患対照（n = 2）

【0258】

細胞をDAPIで染色し、ImageJソフトウェア（National Institute of Health、Bethesda, Maryland、www.nih.gov）によって計数した。次いで、細胞をCMSTアッセイ培地（2 mMグルタミン、5.5 mMグルコース、及び1 mMピルビン酸ナトリウムを補充したXF基礎培地DMEM、pH 7.4、Agilent Technologies）で洗浄し、続いて、非CO₂インキュベーター中で、37℃で1時間インキュベートした。酸素消費速度は、基礎条件下で検出し、オリゴマイシン、カルボニルシアニド4-（トリフルオロメトキシ）フェニルヒドラゾン（FCCP）、ロテノン、及びアンチマイシンAの連続添加を続けた。これらの連続添加から、以下のパラメータ：基底呼吸、ATP産生、最大呼吸、及び予備呼吸能力を引き出すことができた。

【0259】

マイクロアレイ分析。AMDドナー（n = 3、GAを有する萎縮性2人、滲出性1人）からのiPSC由来RPE細胞を、以下に記載されるように薬物（エラミプレチド又は式IIaの化合物）で処理し、インビトロのブルッフ膜モデルで24時間培養した。

実験群：

●AMDドナーのみ（n＝3の個別ドナー）

○エラミブレチド（図では「309」とも称される）を10nM、100nM、及び1000nMで用いて処理した細胞

○式IIaの化合物（図中で「146c」とも称される）を10nM、100nM、1000nMで用いて処理した細胞

【0260】

Affymetrix GeneChip Human Clariom（商標）S Assayを使用するマイクロアレイ試験は、Gong et al.（2020）に記載されるように行った。

【0261】

統計解析。データ、統計分析、及びグラフ化は、Gong et al.（2020）に記載されたように行った。

【0262】

結果：

ヒトiPSCのRPE細胞への分化。図8B～8Dに示されるように、線維芽細胞からのiPSCを誘導して胚様体（EB）を形成した。次いで、付着したEBは、RPE様細胞が培養に出現する前に神経口ゼットを形成した（図8E）。培養に形成されたRPE細胞の六角形の色素沈着単層（図8F及び8G）。これらのiPSC由来RPE細胞は、視覚サイクルタンパク質網膜色素上皮特異的65kDaタンパク質（RPE65）、密着結合タンパク質閉鎖帯-1（ZO-1）、及びナトリウム-カリウムATPase（NA-K ATPase）を含むRPEマーカーを発現した（図8H）。図8Iは、色素沈着したiPSC由来RPEを示す。

【0263】

亜硝酸塩修飾ECMでの細胞生存率。図8Jに示されるように、AMD由来RPEは、亜硝酸塩修飾ECM（「薬物なし」ビヒクル処理細胞）で低下した生存能力を示したが、エラミブレチド及び式IIaの化合物の両方は、亜硝酸塩修飾ECM（罹患したブルッフ膜のためのモデル）でAMD由来RPE細胞生存率を著しく増強した。

【0264】

亜硝酸塩修飾ECMでの遺伝子発現プロファイル。図8Kに示されるように、階層的クラスタ分析（HCA）は、ECMの亜硝酸塩修飾が、遺伝子発現プロファイルのクラスタ化を2つの異なる群に誘導することを実証する。

【0265】

エラミブレチド及び式IIaの化合物の補体関連遺伝子発現に対する影響を調べた。図8L～8Tに示されるように、ECMのニトロ化は、補体成分遺伝子、とりわけ、補体C1R（C1R）、補体成分3（C3）、及び補体C4A（C4A）の発現を増加させる。エラミブレチド及び式IIaの化合物の両方が、この傾向を逆転させる（図8L～8P）。エラミブレチド及び式IIaの化合物の両方が、C3代替経路を阻害する主要な補体調節因子である補体因子H関連タンパク質2（CFHR2）（図8S）を含む補体調節遺伝子の発現を増加させる。CFHR2欠損は、全身性補体活性化及びAMDの増加したリスクと相関することが示されている。例えば、Zhang et al., BMC Med Genet 9:51（2008）、Kubista et al., Mol Vis 17:2080-2092（2011）、Eberhardt et al., PLoS One 8:e78617（2013）、及びCantsilieris et al., Proc Natl Acad Sci USA 115:E4433-4442（2018）を参照されたい。

【0266】

ミトコンドリア関連遺伝子発現に対するエラミブレチド及び式IIaの化合物の効果。HCAは、ミトコンドリア遺伝子について、未修飾ECMと亜硝酸塩修飾ECMとのiPSC由来RPEを区別しないようである（図8U）が、しかしながら、この群内の個々の遺伝子に顕著な変化がある（図8V）。図8W～8Zに示されるように、エラミブレチド

10

20

30

40

50

及び式ⅠⅠaの化合物の両方が、CYP24A1（図8W）及びGLS（グルタミナーゼ、図8Z）などのミトコンドリア関連遺伝子の発現を変化させた。CYP24A1（ビタミンD経路の異化酵素をコードする遺伝子）における単一点変異体は、AMDに影響を及ぼすことが示されている。Morrison et al., Hum Genomics 5（6）：538－568（2011）を参照されたい。

【0267】

ミトコンドリア機能。図8AA～8ALに示されるように、エラミプレチド及び式ⅠⅠaの化合物の両方は、AMD由来RPE細胞におけるミトコンドリア機能（ATP産生（図8AA～8AC）、基底呼吸（図8AD～8AF）、最大呼吸（図8AG～8AI）、及び予備呼吸能力（図8AJ～8AL）を改善する際の有効性を実証する。

10

【0268】

結論：

要約すると、これらの結果は、エラミプレチド及び式ⅠⅠaの化合物による処理が、AMD由来RPE細胞が亜硝酸塩修飾ECMで生存する能力を著しく改善し、エラミプレチド及び式ⅠⅠaの化合物による処理が、ECMのニトロ化後にミトコンドリア及び補体関連遺伝子の発現を変化させることを実証する。したがって、これらの結果は、エラミプレチド及び式ⅠⅠaの化合物が、乾性AMDを含む加齢性黄斑変性症を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるための方法に有用であることを実証する。更に、眼の部分におけるペプチド模倣物、例えば、式ⅠⅠa）の結果及び既知の浸透、並びにミトコンドリアを標的とするその傾向を考慮すると、これらのペプチド模倣物は、一般に、GA、緑内障、及び／又は湿性若しくは乾性加齢性黄斑変性症を含むが、これらに限定されない眼の疾患、障害、及び状態を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させるのに有用であることが期待される。更に、これらの結果に基づいて、ペプチド模倣物の投与は、（ミトコンドリアが豊富な）エリブソイドゾーン健全性の悪化を治療、予防、阻害、改善、又はその発症を遅延させることを必要とする哺乳動物対象の1つ以上の眼においてそれを行うのに有用であることが予想される。

20

【0269】

実施例3－非ヒト霊長類モデルでの眼組織における式ⅠⅠaの化合物の取り込み

この実施例は、式ⅠⅠaの化合物が、カニクイザルに28日間の皮下注射によって投与されたときに、治療効果を生じるのに典型的に好適な濃度で眼組織によって取り込まれることを実証する。

30

【0270】

要旨

本試験は、カニクイザルの眼組織における式ⅠⅠaの化合物の取り込みを、1日に1回、皮下（SC）注射によって28日間投与されたときに評価した。

【0271】

雄及び雌のカニクイザルを4つの群（群1～4）に分けた。群1及び群4は、各々5匹の雄及び5匹の雌で構成され、群2及び群3は、各々3匹の雄及び3匹の雌で構成された。動物は、SC注射を介して、1日に1回、28日間連続して投与された。群1の動物は、対照品である0.9%塩化ナトリウム注射液、USP（生理食塩水）を受けた。群2、3、及び4の動物は、試験品、式ⅠⅠaの化合物を、それぞれ、2、5、及び15mg/kg/日の用量レベルで受けた。群1～3からの3匹の雄及び3匹の雌、並びに群4からの3匹の雄及び1匹の雌を、29日目に剖検した（終了剖検）。群1及び4からの2匹の雄及び2匹の雌を、13日間の処置なし期間後、42日目に剖検した（回復剖検）。15mg/kg/日の投薬（群4）は、25日目及び27日目の早期に剖検した2匹の雌では、十分に忍容されなかった。安全性エンドポイントには、毎日の臨床観察及び毎週の詳細な観察、食餌評価、注射部位の皮膚スコアリング、体重、眼科学、心電図（ECG）、血液学、凝固、血清化学、及び尿分析が含まれた。血液は、複数の時点で収集された。終了時に、肉眼観察及び器官重量を記録し、眼／視神経組織試料を顕微鏡評価及び生物学的分布アッセイのために収集した。

40

50

【0272】

方法

試験品。試験品は、式IIaの化合物だった。

【0273】

用量製剤の調製。用量製剤調製は、バイオセーフティキャビネット内でクリーン技法を使用して週に1回行った。試験品投与製剤は、100mg/mL（公称濃度）の式IIaの化合物のストック溶液を、適切な体積の0.9%塩化ナトリウム注射液、USPで希釈することによって調製した。全ての製剤（群1、対照を含む）は、0.22µmポリエーテルスルホン（PES）シリンジフィルタを使用して濾過した。浸透圧及びpHを測定して記録し、次いで投与製剤は、1週間にわたって毎日使用するのに十分な数の滅菌ガラスバイアルに小分けした。小分けは全て、4℃を維持するように設定された冷蔵庫内に保存し、調製後7日以内に使用した。

10

【0274】

使用の日に、使用される各容器を4℃保存から取り出し、投与のために動物室に移した。用量投与は、4℃保存から取り出した後、6時間以内に完了した。各日の後に「1日用」容器に残ったいずれの残存投与製剤も廃棄した。

【0275】

試験系。試験系は、カンボジア由来のカニクイザルであり、Worldwide Primatesによって供給された。動物は、固有の皮膚入れ墨によって特定された。動物の体重は、投与開始時に1.6~2.4kgであり、年齢は、投与開始時に2.0~3.1歳だった。馴化では、18匹の雄及び18匹の雌だった。投与では、16匹の雄及び16匹の雌を使用した。

20

【0276】

動物愛護。試験施設は、Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC)によって認定されており、Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW)によって承認されたAnimal Welfare Assurance（動物愛護保証）を有し、米国農務省（USDA）に登録されており、試験施設の人道的ケア及び実験動物の使用に関する適用法及び規制に対する試験施設の遵守について責任があるInstitutional Animal Care and Use Committee (IACUC)を有する。

30

【0277】

飼育及び環境条件。動物は、温度及び湿度について制御された環境で飼育された。温度及び相対湿度の目標範囲は、それぞれ、18~29℃及び30~70%だった。自動照明システムは、12時間の明／暗サイクルを提供するように設定した。暗サイクルは、試験—又は施設—関連の活動のために中断された。動物は、動物愛護法（Animal Welfare Act）及び実験動物の管理及び使用に関するガイド（Guide for the Care and Use of Laboratory Animals）（National Research Council, 2011）に示される推奨事項を遵守したケージで社会的に飼育した。

40

【0278】

食餌及び給餌。PMIのLabDiet（登録商標）Fiber-Plus（登録商標）Monkey Diet 5049を、適切な1日配給量で提供した。動物は、血清化学のための採血、尿収集の前、又は鎮静若しくは麻酔を伴う処置が行われるとき、絶食させた。飼料は、定期的に汚染物質について分析し、試験の結果に干渉するレベルでは存在しなかった。

【0279】

飲料水。新鮮な飲料水が自由に提供された。水は、定期的に汚染物質について分析し、試験の結果に干渉するレベルでは存在しなかった。

【0280】

50

環境エンリッチメント。果物、野菜、処遇、並びにエンリッチメントデバイスが、試験の経過を通して提供された。

【0281】

獣医学治療。下痢の治療（ペプト・ビスモル／ラクトバチルス／ファイバー及び／又はタイロシン）などの獣医学治療はいずれも、試験目的を達成するための試験系としてのいずれの動物にも影響を与えなかった。ヒスタミン作動性又はアレルギー反応の臨床的観察が認められた場合、必要に応じて、ジフェンヒドラミン又はジアゼパムをいくつかの動物に使用した。

【0282】

実験計画。動物は、試験施設のストックコロニーから試験に移した。移す前に、選択した動物を獣医スタッフによって検査して、好適な健康状態を確認した。動物は、投与開始前に14日間の最小期間にわたって実験室手順に順応させた。

【0283】

ランダム化及び動物割り当て。バイアスの制御のために、動物は、確立された社会的単位に基づいて群に無作為に割り当て、試験特有の動物番号を割り当てた。

【0284】

試験実験計画。試験計画が表4に示される。

【表4】

表4. 試験実験計画。

群	試験材料	用量レベル(mg/kg/日)	用量Conc.(mg/mL)	用量体積 ^a (mL/kg)	終了(29日目)		回復(42日目)		早期剖検
					M	F	M	F	
1	対照	0	0	0.15	1001 ~1003	1501 ~1503	1004, 1005	1504, 1505	NA
2	式IIaの化合物	2	13.3	0.15	2001 ~2003	2501 ~2503	NA	NA	NA
3	式IIaの化合物	5	33.3	0.15	3001 ~3003	3501 ~3503	NA	NA	NA
4	式IIaの化合物	15	100	0.15	4001 ~4003	4503	4004, 4005	4504, 4505	4501 (F, 25日目) 4502 (F, 27日目)

Conc. =濃度、F=雌、M=雄、NA=該当なし

^a個々の用量体積(mL)は、直近の体重に基づいて計算した。

【0285】

用量製剤の投与。用量製剤は、適切な動物に、使い捨てシリンジ及び針を使用して、肩甲骨間領域に皮下注射によって、1日に1回、28日間にわたって投与した。4つの皮下投与部位（上部左／右及び下部左／右）を、脊椎を避けて順応中に油性マーカー又は入れ墨を使用して配置して背中に指定し、重なる縁はなく、投与部位間に最大の実際的な間隔を有した。指定された投与部位を剃り、注射はそれらの間でローテーションさせた。指定された部位が投与に好適でなかった場合（例えば、創傷、かさぶた／痂皮などによる）、次に好適な部位を投与に使用し、適切に文書化した。

【0286】

曝露のSC投与経路は、ヒトにおける提案された投与経路と一致していた。

【0287】

臨床観察。死亡率チェックを1日に2回行い、全般的な動物健康及びウェルネスを評価した（少なくとも1回行われた生存期の最初及び最後の日を除く）。ケージサイドでの臨床観察を、順応の2日目に開始して、1日に1回行った。投与日に、臨床観察を投与の2時間後（±0.5時間）に行った。詳細な臨床検査は、-1日目、その後、生存期（7、14、21、28、29、35、及び42日目、投与日の投与前）を通して毎週行った。動物は、検査のために処置ケージに入れた。

【0288】

体重。体重は、順応期間中（-1日目を含む）に2回、次いで生存期中（7、14、21、28、35、及び41日目）に毎週、並びに対応する剖検の日（29日目又は42日目）に測定した。

【0289】

眼科学。眼科学的検査は、順応期間中（-12日目）に1回、及び24日目（4週目）に行った。局所散瞳薬を投与した。式IIaの化合物に関連した所見が4週目になかったため、回復期間中の検査は行わなかった。

【0290】

剖検。動物は、終了前に一晩絶食させた。剖検日の血液収集後、動物を鎮静させ、体重を量り、安楽死溶液の過剰用量によって安楽死させ、続いて、リン酸緩衝生理食塩水で全身灌流フラッシュした。動物を、完全な肉眼検査及び組織収集に供した。骨髓塗抹標本を、計画した剖検で胸骨から調製した。2匹の雌は、25日目及び27日目で早期に剖検した。血液試料（血液学、凝固、及び血清化学）を安楽死の前に収集し、その後、完全な肉眼検査を行った。

【0291】

組織収集及び保存。左の眼及び視神経は、2.5% NBF及び3% グルタルアルデヒドの溶液で固定し、右の眼及び視神経は、生体分布のために凍結した。

【0292】

生体分布分析—右の眼及び視神経。液体窒素中で10～20秒間急速凍結した後、標本をドライアイス上に置き、次いで-80℃を維持するように設定された冷凍庫内に保存した。全ての標本は、眼及び視神経における式IIaの化合物の生体分布分析のために、ドライアイス上で凍結させて夜間配達業者を介して試験施設に出荷した。

【0293】

合計32例のカニクイザルの眼が試験検査施設で受け取られた。眼は、組織採取まで-80℃で保存して、眼房水（AH）、硝子体ヒト（VH）、結膜、角膜、虹彩／毛様体（ICB）、水晶体、網膜、脈絡膜、視神経、及び強膜を収集した。方法は、タンパク質沈殿（PPT）、続いて、HPLC-MS/MSを用いた装置分析を利用した。

【0294】

組織均質化。眼組織試料を均質化するために、重量測定した量の対照のウシの結膜、ICB、水晶体、角膜、網膜、強膜、脈絡膜、及び視神経（PharmOptima、Portage, Michiganによって提供された）を、2.8mmのセラミックビーズを含むUSA科学的耐衝撃マイクロチューブ中で均質化した。未知のカニクイザルの結膜、ICB、水晶体、角膜、網膜、強膜、脈絡膜、及び視神経試料を、2.8mmのセラミックビーズを含有するUSA科学的耐衝撃マイクロチューブ中で均質化した。水：アセトニトリル：ギ酸（75：25：0.1、v/v/v）の希釈液を使用して、角膜及び結膜試料を1：19で希釈し（組織：希釈液）、網膜試料を1：4で希釈し、強膜、水晶体、及び視神経試料を1：9で希釈し、脈絡膜及びICB試料を1：14で希釈した。組織は、5500rpm、3×30秒サイクルで均質化し（4℃でのPrecellys（登録商標）展開温度）、サイクル間で20秒の休止を伴い、均質化させた。結膜、角膜、脈絡膜、及び強膜の試料は、4回の均質化を通して行い、ICB、水晶体、網膜、及び視神経

10

20

30

40

50

の試料は1回の均質化を通して行った。

【0295】

校正標準。ストック標準品は、秤量した量の式IIaの化合物を、水：ギ酸（1000：1、体積／体積）で個別に希釈することによって調製し、1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最終濃度を得た。作業ストックは、40 μL の1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ストック標準を360 μL の水：ギ酸（1000：1、v／v）で個別に希釈して、最終濃度100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の式IIaの化合物を調製した。式IIaの化合物の作業校正標準は、作業ストック標準を10.0 ng/mL ～20,000 ng/mL の範囲にわたって連続希釈することによって調製した。式IIaの化合物の作業校正標準は、水晶体試料のために、作業ストック標準を50.0 ng/mL ～100,000 ng/mL の範囲にわたって連続希釈することによ

10

【0296】

品質管理。ストック標準品は、秤量した量の式IIaの化合物を、水：ギ酸（1000：1、体積／体積）で個別に希釈することによって調製し、1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最終濃度を得た。作業QCストックは、20.0 μL の1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ストックを180 μL の水：ギ酸（1000：1 v／v）で希釈して、最終濃度100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の式IIaの化合物を調製した。QC試料は、6.00、100、及び1,600 ng/mL の低、中、及び高QCレベル用のマトリックス中の濃度のために、作業QCストックを連続的に希釈することによって調製した。硝子体液QCは、12.0、200、及び3,200 ng/mL の低、中、及び高QCレベル用のマトリックス中の濃度のために、作業QCストックを連続的に希釈することによって調製した。視神経QCは、15.0、500、及び8,000 ng/mL の低、中、及び高QCレベル用のマトリックス中の濃度のために、QCストックを連続的に希釈することによって調製した。

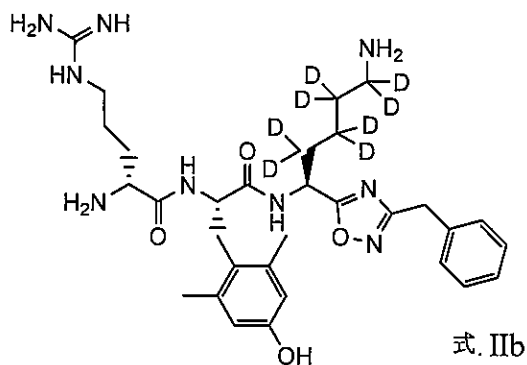
20

【0297】

眼房水、硝子体液、及び組織マトリックスにおけるブランク、ISを有するブランク、未知、及び抽出手順。2 mL 用96ウェルプレートに、100 μL の未知の硝子体液、眼房水、若しくは未知の組織ホモジネート、QC、標準、又はブランク対照マトリックスホモジネートを添加した。20（20） μL のWIS（水：アセトニトリル [1：1 v／v] 中に5000 ng/mL の式IIb）をブランクに添加したか、又は20 μL のアセトニトリル：水（1：1 v／v）を二重ブランク（内部標準なしのブランク）に添加した。200（200） μL のアセトニトリルを全ての試料に添加した。式IIbの化合物は、式IIaの化合物の重水素化型である。この化合物は、式IIの化合物及びその塩を作製するために使用される調製物における標準リーリジンについて、重水素化リーリジンの置換によって調製された。

30

【化174】



各Dは、水素を置換した重水素である

40

【0298】

視神経試料では、50.0 μL の未知の組織ホモジネート、QC、標準、又はブランク

50

コントロールマトリックスホモジネート)を添加した。20(20)μLのWIS(水:アセトニトリル[1:1v/v]中に5000ng/mLの式IIb)をブランクに添加したか、又は20μLのアセトニトリル:水(50:50v/v)を二重ブランク(内部標準なしのブランク)に添加した。200(200)μLのアセトニトリルを全ての試料に添加した。

【0299】

試料を5分間ボルテックス混合し、4000rpm(4℃)で10分間遠心分離した。100(100)μLの水:ギ酸(1000:2v/v)を96ウェル収集プレート中の100μLの上清に添加し、マルチチャンネルピペットで混合し、LC-MS/MSによって分析した。

【0300】

視神経試料を5分間ボルテックス混合し、4000rpm(4℃)で10分間遠心分離した。200(200)μLの水:ギ酸(1000:2v/v)を、96ウェル収集プレート中の50.0μLの上清に添加し、マルチチャンネルピペットで混合し、LC-MS/MSによって分析した。

【表5】

MS条件:

装置:	Thermo Quantum Ultra LC-MS/MS
データ収集システム:	LC Quan, バージョン2.5.6
極性:	陽性
MSモード:	選択的反応モニタリング(SRM)
スキャン時間:	300ミリ秒/遷移
イオン化:	加熱エレクトロスプレー(HESI)
遷移:	式IIaの化合物では608.5⇒303.3(CE33V) 式IIaの化合物では608.5⇒591.4(CE28V) 式IIbでは616.3⇒303.3(CE35V)
スプレー電圧:	4500V
気化器温度:	300℃
シースガス圧力:	10
補助ガス圧力:	40
キャピラリー温度:	270℃

10

20

30

40

50

【表 6】

HPLC条件：

注入体積：10 μ L

流速：0.400mL/分

移動相：A:水:ギ酸(1000:1, v/v)
B:アセトニトリル:ギ酸(1000:1, v/v)`勾配：0.0~0.2分:均一溶媒 0%B
0.2~2.5分:直線勾配 30%B
2.5~2.6分:直線勾配 90%B
2.6~4.4分::均一溶媒 90%B
4.4~4.5分:直線勾配 0%B
4.5~5.5分:再平衡化 0%Bカラム：Thermo Hypersil Gold, 50 $\times$ 2.1mm, 1.9ミクロン

ニードル洗浄1: アセトニトリル:ギ酸(1000:1, v/v)

ニードル洗浄2: アセトニトリル:水:ギ酸(50:50:0.1, v/v/v)

10

【0301】

20

計算。変動係数パーセントを精度の推定として使用した。変動係数パーセント (CV%) = (標準偏差 / 平均値) $\times$ 100。二次の最小二乗法分析：標準曲線フィッティングは、 $1/x^2$ の重み付けを有する二次方程式： $y = ax^2 + bx + c$ を使用して決定し、式中、 y = 内部標準に対する校正標準のピーク面積比、 x = 校正標準の濃度、 $a = x^2$ の二次係数、 $b = x$ の二次係数、及び c = 校正曲線の y 切片としての定数。二次分析物濃度：分析物の濃度は、上記で計算された校正曲線パラメータを使用して計算し、次いで x の値を解いた。

【0302】

結果

眼マトリックス中の薬物の濃度。様々な眼組織における式IIaの化合物の平均濃度が表5に示される。式IIaの化合物眼マトリックスについて、個々の濃度結果が表6～15に含まれる。

30

40

50

【表 7】

表 5. S C 投与後のカニクイザル眼組織における式 I I a の化合物の平均濃度。

マトリックス	性別	平均濃度(ng/mL, AH及びVH)(ng/g, その他全て)					
		日/投与経路/用量(mg/kg)					
		29日目 SC/0	29日目 SC/2	29日目 SC/5	29日目 SC/15	42日目 SC/0	42日目 SC/15
強膜	雄	<LLOQ	701	1820	2260	<LLOQ	3870
	雌	<LLOQ	446	837	7850	<LLOQ	4700
結膜	雄	10.9	603	3560	5430	9.75	4380
	雌	<LLOQ	835	1770	18900	<LLOQ	4540
角膜	雄	<LLOQ	39.3	64.0	195	<LLOQ	34.8
	雌	<LLOQ	27.2	56.1	3110	<LLOQ	149
水晶体	雄	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
	雌	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	10.7	<LLOQ	<LLOQ
ICB	雄	<LLOQ	354	1230	3910	<LLOQ	1410
	雌	<LLOQ	375	800	6870	<LLOQ	3160
眼房水	雄	<LLOQ	2.31	5.29	14.5	<LLOQ	3.82
	雌	<LLOQ	2.76	25.9	133	<LLOQ	9.83
硝子体液	雄	<LLOQ	11.2	13.3	48.8	<LLOQ	45.3
	雌	<LLOQ	13.1	23.3	34.6	<LLOQ	62.7
網膜	雄	<LLOQ	2770	5760	26100	<LLOQ	30200
	雌	<LLOQ	7390	20100	38900	<LLOQ	67000
脈絡膜	雄	<LLOQ	1890	4060	8790	<LLOQ	7880
	雌	<LLOQ	2500	3210	13000	<LLOQ	27600
視神経	雄	<LLOQ	22000	26300	60000	<LLOQ	91500
	雌	<LLOQ	17500	31800	63100	<LLOQ	40800

単位：ng/mL、AH及びVH；ng/g、強膜、結膜、角膜、水晶体、ICB、網膜、脈絡膜、及び視神経
 29日目－最終剖検
 42日目－回復剖検
 LLOQ＝定量下限

10

20

30

40

50

【表 8】

表 6. S C 投与後のカニクイザル眼房水における式 I I a の化合物の濃度。

動物ID	性別	眼	投与経路	濃度(ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)	標準偏差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		<LLOQ			
1003		OD		<LLOQ			
1501	雌	OD	皮下 0mg/kg	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		<LLOQ			
1503		OD		<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	4.00	2.31	2.07	89.6
2002		OD		<LLOQ			
2003		OD		2.94			
2501	雌	OD	皮下 2mg/kg	2.92	2.76	0.936	33.9
2502		OD		1.75			
2503		OD		3.60			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	5.05	5.29	3.90	73.7
3002		OD		1.51			
3003		OD		9.30			
3501	雌	OD	皮下 5mg/kg	1.34	25.9	24.9	96.1
3502		OD		51.1			
3503		OD		25.4			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	19.9	14.5	10.9	75.2
4002		OD		1.99			
4003		OD		21.7			
4501	雌	OD	皮下 15mg/kg	293	133	142	107
4502		OD		86.0			
4503		OD		19.9			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		<LLOQ			
1504	雌	OD	皮下 0mg/kg	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1505		OD		<LLOQ			
4004	雄	OD	皮下 15mg/kg	2.32	3.82	ISD	ISD
4005		OD		5.32			
4504	雌	OD	皮下 15mg/kg	3.76	9.83	ISD	ISD
4505		OD		15.9			

L L O Q = 1 . 0 0 n g / m L

I S D - 決定には不十分なデータ

10

20

30

40

50

【表 9】

表 7. S C投与後のカニクイザル硝子体液における式 I I a の化合物の濃度。

動物ID	性別	眼	投与経路	濃度(ng/mL)	平均濃度(ng/mL)	標準偏差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		<LLOQ			
1003		OD		<LLOQ			
1501	雌	OD		<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		<LLOQ			
1503		OD		<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	3.95	11.2	12.7	113
2002		OD		3.81			
2003		OD		25.8			
2501	雌	OD		6.59	13.1	8.56	65.3
2502		OD		9.94			
2503		OD		22.8			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	20.6	13.3	9.78	73.5
3002		OD		2.22			
3003		OD		17.2			
3501	雌	OD		9.35	23.3	24.8	106
3502		OD		52.0			
3503		OD		8.62			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	18.3	48.8	26.6	54.5
4002		OD		61.0			
4003		OD		67.0			
4501	雌	OD		44.5	34.6	13.1	37.9
4502		OD		19.8			
4503		OD		39.6			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		<LLOQ			
1504	雌	OD		<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1505		OD		<LLOQ			
4004	雄	OD	皮下 15mg/kg	44.1	45.3	ISD	ISD
4005		OD		46.5			
4504	雌	OD		109	62.7	ISD	ISD
4505		OD		16.3			

L L O Q = 1 . 0 0 n g / m L

I S D - 決定には不十分なデータ

【表 10 - 1】

表 8. SC投与後のカンクイザル結膜における式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積(μL)	濃度(ng/mL)	濃度(ng/g)	平均濃度(ng/g)	標準偏差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.01584	317	<LLOQ	<LLOQ	10.9	ISD	ISD
1002		OD		0.06110	1222	1.63*	32.6			
1003		OD		0.11808	1118	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.02026	405	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.08049	1080	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.03844	768	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.01940	388	42.3	846	603	381	63.2
2002		OD		0.00985	197	8.22	164			
2003		OD		0.04771	954	39.9	798			
2501	雌	OD		0.01487	298	14.4	289	835	705	84.4
2502		OD		0.02299	460	81.3	1630			
2503		OD		0.07795	1078	42.3	585			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.02870	574	287	5740	3560	1910	53.7
3002		OD		0.09456	1095	189	2190			
3003		OD		0.01853	371	138	2760			
3501	雌	OD		0.11489	1115	184	1790	1770	932	52.7
3502		OD		0.00628	206	82.0	2690			
3503		OD		0.00900	209	35.6	827			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.05108	1022	362	7240	5430	2020	37.2
4002		OD		0.02330	466	163	3260			
4003		OD		0.05279	1056	290	5800			

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

4501	雌	OD		0.06102	1220	1370	27400	18900	111300	59.8
4502		OD		0.04902	980	1160	23200			
4503		OD		0.02814	563	302	6040			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.09128	1091	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		0.02906	581	<LLOQ	<LLOQ			
1504	雌	OD		0.01454	291	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1505		OD		0.05920	1184	<LLOQ	<LLOQ			
4004	雄	OD		0.02202	440	388	7750	4380	ISD	ISD
4005		OD		0.04424	885	50.5	1010			
4504	雌	OD	皮下 15mg/kg	0.00864	209	74.4	1800	4540	ISD	ISD
4505		OD		0.04202	840	364	7280			

LLOQ = 1.00 ng/mL、20.0 ng/g
*反復分析で確認された値 (1.58 ng/mL)、最初の値が報告された。
ISD - 決定には不十分なデータ。

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 9. S C 投与後のカニクイザル強膜における式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積 (μL)	濃度(ng/mL)	濃度(ng/g)	平均濃度(ng/g)	標準偏 差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.15837	1583	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		0.15404	1540	<LLOQ	<LLOQ			
1003		OD		0.20470	2047	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.10905	1090	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.13311	1331	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.12368	1237	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.10724	1072	41.2	412	701	253	36.1
2002		OD		0.12749	1274	81.2	811			
2003		OD		0.12473	1248	88.0	880			
2501	雌	OD		0.12880	1288	54.5	545	446	158	35.4
2502		OD		0.12382	1238	26.4	264			
2503		OD		0.11471	1147	52.8	528			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.15106	1511	105	1050	1820	676	37.1
3002		OD		0.17929	1793	212	2120			
3003		OD		0.13237	1323	230	2300			
3501	雌	OD		0.14448	1444	73.5	735	837	668	79.8
3502		OD		0.13394	1339	22.6	226			
3503		OD		0.14243	1424	155	1550			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.13480	1348	200	2000	2260	227	10.0
4002		OD		0.13368	1337	236	2360			
4003		OD		0.11237	1123	242	2420			

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

4501	雌	OD		0.17247	1724	1100	7850	3620	46.1
4502		OD		0.09352	936	865			
4503		OD		0.13316	1331	390			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.14150	1416	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		0.10316	1031	<LLOQ			
1504	雌	OD		0.11099	1110	<LLOQ			
1505		OD		0.10879	1088	<LLOQ			
4004	雄	OD		0.11519	1152	609	3870	ISD	ISD
4005		OD		0.11358	1136	164			
4504	雌	OD	皮下 15mg/kg	0.10497	1050	514	4700	ISD	ISD
4505		OD		0.10101	1010	425			

LLOQ=1.00ng/mL、10.0ng/g

ISD-決定には不十分なデータ。

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 1 0. S C 投与後のカニクイザル角膜における式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積 (μL)	濃度 (ng/mL)	濃度 (ng/g)	平均濃度 (ng/g)	標準偏 差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.03190	638	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		0.04163	833	<LLOQ	<LLOQ			
1003		OD		0.04189	838	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.03234	646	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.04333	866	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.03616	723	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.04171	834	2.47	49.4	39.3	13.5	34.4
2002		OD		0.04631	926	1.20	24.0			
2003		OD		0.03693	739	2.23	44.6			
2501	雌	OD		0.03359	672	2.67	53.4	27.2	26.7	98.2
2502		OD		0.03786	757	1.41	28.2			
2503		OD		0.02741	548	<LLOQ	<LLOQ			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.04442	888	2.33	46.6	64.0	35.6	55.6
3002		OD		0.03917	783	2.02	40.4			
3003		OD		0.03535	707	5.24	105			
3501	雌	OD		0.03692	738	2.08	41.6	56.1	25.6	45.6
3502		OD		0.03418	683	4.29	85.7			
3503		OD		0.02924	585	2.05	41.0			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.02906	581	6.37	127	195	83.2	42.7
4002		OD		0.02956	592	8.55	171			
4003		OD		0.03385	677	14.4	288			

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

4501	雌	OD		0.05030	1006	169	3380	3110	2790	89.7
4502		OD		0.03667	734	288	5760			
4503		OD		0.03888	778	10.2	204			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.04224	845	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		0.03978	796	<LLOQ	<LLOQ			
1504	雌	OD		0.03373	675	<LLOQ	<LLOQ			
1505		OD		0.02377	476	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
4004	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.04040	808	1.73	34.6			
4005		OD		0.03529	706	1.75	35.0			
4504	雌	OD		0.02642	528	4.12	82.3	149	ISD	ISD
4505		OD		0.02139	427	10.8	216			

LLOQ=1.00ng/mL、20.0ng/g
ISD-決定には不十分なデータ

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

表 1 1 . S C 投与後のカニクイザル水晶体における式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積 (μ L)	濃度(ng/mL)	濃度 (ng/g)	平均濃度 (ng/g)	標準偏 差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.09493	949	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		0.08517	852	<LLOQ	<LLOQ			
1003		OD		0.09631	963	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.09556	956	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.09654	966	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.08834	883	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.09484	949	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
2002		OD		0.09088	909	<LLOQ	<LLOQ			
2003		OD		0.08764	877	<LLOQ	<LLOQ			
2501	雌	OD		0.09939	994	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
2502		OD		0.07119	712	<LLOQ	<LLOQ			
2503		OD		0.07500	750	<LLOQ	<LLOQ			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.09383	938	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
3002		OD		0.09761	976	<LLOQ	<LLOQ			
3003		OD		0.10021	1002	<LLOQ	<LLOQ			
3501	雌	OD		0.10242	1024	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
3502		OD		0.09142	914	<LLOQ	<LLOQ			
3503		OD		0.09525	952	<LLOQ	<LLOQ			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.08820	882	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
4002		OD		0.07775	778	<LLOQ	<LLOQ			
4003		OD		0.09096	910	<LLOQ	<LLOQ			

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

4501	雌	OD	0.09261	926	2.12	21.2	10.7	10.6	99.1
4502		OD		669	1.10	11.0			
4503		OD		920	<LLOQ	<LLOQ			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	918	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		886	<LLOQ	<LLOQ			
1504		OD		918	<LLOQ	<LLOQ			
1505	雌	OD	皮下 15mg/kg	918	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
4004		OD		1049	<LLOQ	<LLOQ			
4005		OD		1172	<LLOQ	<LLOQ			
4504	雌	OD	皮下 15mg/kg	786	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
4505		OD		757	<LLOQ	<LLOQ			

LLOQ=1.00ng/mL、10.0ng/g

ISD-決定には不十分なデータ

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 1 2. S C投与後のカニクイザル I C Bにおける式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積 (μ L)	濃度(ng/mL)	濃度(ng/g)	平均濃度 (ng/g)	標準偏差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.01944	291	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		0.05012	752	<LLOQ	<LLOQ			
1003		OD		0.03473	521	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.01891	284	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.04499	675	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.02953	443	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.01999	300	17.4	261	354	235	66.4
2002		OD		0.02079	312	12.0	180			
2003		OD		0.02774	416	41.5	622			
2501	雌	OD		0.02366	355	44.0	660	375	252	67.2
2502		OD		0.03316	497	18.9	283			
2503		OD		0.02763	415	12.2	183			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.03359	504	63.1	947	1230	462	37.6
3002		OD		0.01911	287	64.7	972			
3003		OD		0.03852	578	117	1760			
3501	雌	OD		0.02409	361	42.1	631	800	497	62.1
3502		OD		0.02885	433	27.3	410			
3503		OD		0.01935	290	90.6	1360			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.01940	291	119	1790	3910	2000	51.2
4002		OD		0.03403	510	385	5770			
4003		OD		0.01947	292	278	4170			

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

4501	雌	OD		0.02435	365	600	8990	6870	2510	36.5
4502		OD		0.01804	271	273	4100			
4503		OD		0.03638	545	502	7520			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.03422	513	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		0.03584	538	<LLOQ	<LLOQ			
1504		OD		0.04653	698	<LLOQ	<LLOQ			
1505	雌	OD		0.02848	427	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
4004	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.03600	540	99.1	1490	1410	ISD	ISD
4005		OD		0.03237	485	88.3	1320			
4504		OD		0.02727	409	333	4990			
4505	雌	OD		0.02791	419	88.1	1320	3160	ISD	ISD

LLOQ=1.00ng/mL、15.0ng/g
ISD-決定には不十分なデータ

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表 13. SC投与後のカニクイザル網膜における式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積 (μ L)	濃度(ng/mL)	濃度(ng/g)	平均濃度 (ng/g)	標準偏差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.07599	380	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		0.09446	472	<LLOQ	<LLOQ			
1003		OD		0.11117	556	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.05998	300	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.05769	289	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.04068	204	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.05432	271	896	4470	2770	1770	63.9
2002		OD		0.04763	239	188	943			
2003		OD		0.10395	520	580	2900			
2501	雌	OD		0.07038	352	2010	10100	7390	3340	45.2
2502		OD		0.07006	350	733	3660			
2503		OD		0.05618	281	1680	8400			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.06378	319	758	3790	5760	1980	34.4
3002		OD		0.08489	425	1150	5760			
3003		OD		0.03324	166	1550	7740			
3501	雌	OD		0.09487	474	2650	13200	20100	8500	42.3
3502		OD		0.05281	264	3500	17500			
3503		OD		0.05296	265	5910	29600			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.07686	384	4900	24500	26100	7780	29.8
4002		OD		0.05333	266	3870	19300			
4003		OD		0.06913	346	6910	34600			

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

4501	雌	OD	0.06873	344	6970	34900	38900	20500	52.7
4502		OD		299	12200	61100			
4503		OD		215	4160	20800			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	340	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		396	<LLOQ	<LLOQ			
1504		OD		224	<LLOQ	<LLOQ			
1505	雌	OD	皮下 15mg/kg	270	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
4004		OD		270	8390	41900			
4005		OD		296	3710	18500			
4504	雌	OD		254	11600	58000	67000	ISD	ISD
4505		OD		381	15200	75900			

LLOQ=1.00ng/mL、5.00ng/g

ISD一決定には不十分なデータ

10

20

30

40

50

【表 16 - 1】

表 14. SC投与後のカニクイザル脈絡膜における式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積 (μ L)	濃度(ng/mL)	濃度(ng/g)	平均 Conc. (ng/g)	標準偏 差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.02511	377	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		0.02507	376	<LLOQ	<LLOQ			
1003		OD		0.03129	469	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.02538	380	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.03532	529	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.03159	474	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.01768	266	146	2200	1890	344	18.2
2002		OD		0.02540	381	101	1520			
2003		OD		0.02160	324	130	1950			
2501	雌	OD		0.02538	380	380	5690	2500	2790	112
2502		OD		0.03876	582	35.9	539			
2503		OD		0.02732	409	84.0	1260			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.02404	361	139	2090	4060	2290	56.4
3002		OD		0.02852	428	234	3510			
3003		OD		0.02716	407	439	6580			
3501	雌	OD		0.02509	376	411	6160	3210	2550	79.4
3502		OD		0.03345	501	108	1620			
3503		OD		0.03600	540	124	1860			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.03082	462	426	6390	8790	2140	24.3
4002		OD		0.02489	373	633	9490			
4003		OD		0.02370	356	700	10500			

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

4501	雌	OD		0.03300	495	1080	16200	13000	3270	25.2
4502		OD		0.02288	343	881	13200			
4503		OD		0.02382	357	645	9670			
1004	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.02950	443	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD		0.02692	404	<LLOQ	<LLOQ			
1504		OD		0.02736	410	<LLOQ	<LLOQ			
1505	雌	OD		0.01983	298	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
4004	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.01977	297	488	7330	7880	ISD	ISD
4005		OD		0.02000	300	561	8420			
4504		OD		0.01896	284	2370	35500			
4505	雌	OD		0.02223	333	1310	19600	27600	ISD	ISD

LLOQ=1.00ng/mL、15.0ng/g
I S D - 決定には不十分なデータ

10

20

30

40

50

【表 17 - 1】

表 15. SC投与後のカニクイザル視神経における式 I I a の化合物の濃度

動物 ID	性別	眼	投与経路	組織重量(g)	総体積 (μL)	濃度(ng/mL)	濃度(ng/g)	平均 Conc. (ng/g)	標準偏 差	CV%
1001	雄	OD	皮下 0mg/kg	0.12456	1246	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1002		OD		0.05551	556	<LLOQ	<LLOQ			
1003		OD		0.07305	730	<LLOQ	<LLOQ			
1501	雌	OD		0.08786	879	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1502		OD		0.08249	824	<LLOQ	<LLOQ			
1503		OD		0.05285	529	<LLOQ	<LLOQ			
2001	雄	OD	皮下 2mg/kg	0.07550	755	1740	17400	22000	11200	50.9
2002		OD		0.07007	701	1380	13800			
2003		OD		0.04615	461	3470	34700			
2501	雌	OD		0.07818	782	1750	17500	17500	6550	37.4
2502		OD		0.02346	234	2410	24000			
2503		OD		0.00847	602	154	10900			
3001	雄	OD	皮下 5mg/kg	0.08826	882	2460	24600	26300	3000	11.4
3002		OD		0.04265	427	2980	29800			
3003		OD		0.13915	1391	2460	24600			
3501	雌	OD		0.06052	606	2950	29500	31800	2140	6.73
3502		OD		0.09825	982	3230	32300			
3503		OD		0.04694	469	3370	33700			
4001	雄	OD	皮下 15mg/kg	0.05417	542	5480	54800	60000	4700	7.83
4002		OD		0.07051	706	6380	63900			
4003		OD		0.02809	281	6140	61400			

10

20

30

40

50

【表 17-2】

4501	雌	OD	0.13749	1374	4800	48000	63100	13100	20.8
4502		OD	0.07085	709	7140	71500			
4503		OD	0.06603	660	6980	69800			
1004	雄	OD	0.04654	466	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1005		OD	0.02864	287	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ		
1504	雌	OD	0.07123	712	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	ISD	ISD
1505		OD	0.05747	574	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ		
4004	雄	OD	0.00789	602	1760	134000	91500	ISD	ISD
4005		OD	0.06702	670	4890	48900			
4504	雌	OD	0.04604	460	4350	43500	40800	ISD	ISD
4505		OD	0.03756	376	3800	38000			

LLOQ=5.00ng/mL、50.0ng/g

ISD-決定には不十分なデータ

10

20

30

40

【0303】

要旨

データは、式IIaの化合物が、皮下投与されたとき、カニクイザルの眼組織に用量依存的に蓄積することを示す。得られた濃度（数十～数百ng/g、又はそれ以上）は、治療効果をもたらすのに十分であると予想される。

【0304】

実施例4-非ヒト霊長類モデルでの網膜における式IIaの化合物の取り込み

この実施例は、式IIaの化合物が、カニクイザルに皮下注射によって10日間投与された場合、網膜に治療効果を生じるのに十分であると予想される濃度で取り込まれること

50

を実証する。

【0305】

要旨

試験計画が以下の表16に要約される。

【表18】

表16. 実験計画。

群No.	試験材料	用量レベル(mg/kg/日)	用量体積 ^a	用量濃度(mg/ mL)	動物 ^b 番号
1	式IIaの化合物	5	0.15	33.3	1001 1002 1003

^a直近の体重測定に基づく。

^bカニクイザル、動物供給業者:Charles River Laboratories, 531 Boul des Prairies, Laval, QC H7V 1B7, Canada、動物起源:アジア、雄の数:3、投与開始時の年齢:18~60ヶ月、投与開始時の体重:1.4~5.0kg。

10

【0306】

試験期間中に死亡はなかった。式IIaの化合物の投与に関連しているとみなされた、本試験の経過を通じて認められる体重における差異はなかった。皮下注射による式IIaの化合物の投与は、5mg/kg/日のレベルで、カニクイザルに十分忍容された。

20

【0307】

方法

動物のスクリーニング及び特定。コロニーから移す前に、全ての動物は健康評価に供され、動物が健康であり、試験での使用に好適であることが確認された。入れ墨及び／又は皮下に埋め込まれた電子識別チップは、動物識別のために訴えられた。

【0308】

環境馴化。動物移動と外科的処置との間で少なくとも5日間が許容された。少なくとも5日間の期間が、手術と投与開始との間で許容された。

30

【0309】

飼育。各動物は、別個のステンレス鋼ケージで飼育された。動物は、指定された手順／活動期間中に分離にされ、試験責任者又は臨床獣医師によって適切と判断されたとき、モニタリング及び／又は健康目的のために必要に応じて分離された。動物室環境は、18℃~24℃の範囲の温度、30%~70%の湿度、12時間の明及び12時間の暗が維持された（指定された処置中を除く）。動物は、指定された処置中を除いて、Envigo Teklad Certified Hi-Fiber Primate Diet No. 7195Cが1日2回給餌された。動物は、逆浸透及び紫外線照射によって処理された、自由に利用可能な自治体の水道水が提供された。

【0310】

獣医学ケアが試験の経過全体を通して利用可能であり、動物は、臨床徴候又は他の変化によって必要とされたとき、獣医スタッフによって検査された。

40

【0311】

式IIaの化合物の投与。試験剤（式IIaの化合物）は、肩甲骨及び背中領域に皮下注射を介して10日間毎日投与された。投与の初日を1日目として指定した。用量製剤は、必要に応じて、投与前に少なくとも30分間、周囲温度で加温させた。動物は、用量投与のために一時的に拘束し、鎮静させなかった。各用量での体積は、指定された領域内に、1回（好ましい）又は2回（必要に応じて）に分けた注射で投与された。注射部位は、図9に示されるように毎日ローテーションさせた。指定された注射部位が任意の日に所与の動物に対して利用可能でなかった場合、ローテーションで次の利用可能な試験部位が使

50

用された。注入領域は、投与部位の適切な可視化を可能にするために、必要な頻度でマークした。各象限での最後の注射のときに、注射の最後の部位を丸で囲み、丸で囲んだ部位を剖検のために収集した。

【0312】

生存中の手順、観察、及び測定。表17は、各動物になされた全般的な生存中評価を要約する。

【表19】

表17. 全般的な生存中評価—全ての動物。

パラメータ	頻度(最低限必要とされる)	注釈
死亡率	到着時から開始して終了まで、少なくとも1日2回(午前及び午後)。	所見の特定又は確認のために必要でない限り、動物はそれらのケージ内で観察された。
個々の体重	毎週、少なくとも-1週目からその後、週に2回	剖検の当日では絶食した体重。

10

【0313】

安楽死の方法。動物は、塩酸ケタミン及びアセプロマジンの組み合わせの筋肉内注射で鎮静化させ、次いで、ペントバルビタールナトリウムの静脈内過剰用量によって安楽死させ、続いて失血させた。

20

【0314】

組織収集、保存、及び分析。眼組織（網膜）を、10日目の最後の用量の約24時間後に収集した。生体分布分析のために収集した左側の眼（網膜）を液体窒素中で急速冷凍させ、ドライアイス中に配置し、-70℃で保存した。

【0315】

組織試料は、実施例3で上述したものと同様の方法によって調製及び分析した。要するに、網膜（ng/g組織）における試験品（式IIaの化合物）の濃度を、標準として式IIbを使用して、LC-MS/MSによって決定した。

30

【0316】

結果

結果が表18に示される。

【表20】

表18. 11日目の網膜における式IIaの化合物の濃度。

対象	濃度(ng/g)
1001	382
1002	336
1003	126

40

【0317】

要旨

データは、式IIaの化合物が、皮下投与されたとき、カニクイザルの網膜に蓄積することを更に示す。得られた濃度（数百ng/g）は、治療効果を生じるのに十分であると予想される。

50

【0318】

均等物

本技術は、本出願に記載される特定の実施形態に関して限定されるものではなく、本技術の個々の態様の単一の例示として企図される。当業者には明らかなように、本技術の多くの修正及び変形を、その趣旨及び範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書に列挙されるものに加えて、本技術の範囲内の機能的に等価な方法及び装置は、前述の説明から当業者には明白であろう。かかる修正及び変形は、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが企図される。本技術は、添付の特許請求の範囲の条件によってのみ、そのような特許請求の範囲が権利を与えられる均等物の全範囲とともに限定される。本技術は、特定の方法、試薬、化合物組成物、又は生物学的システムに限定されず、これは、もちろん、変動し得ることが理解されるべきである。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

10

【0319】

加えて、本開示の特徴又は態様がマーカッシュ群の観点から記載される場合、当業者は、本開示が、それによってマーカッシュ群のいずれかの個々のメンバー又はメンバーのサブグループの観点からも記載されることを認識するであろう。

【0320】

当業者によって理解されるであろうように、いずれか又は全ての目的のために、特に書面による説明を提供するという観点から、本明細書で開示される全ての範囲はまた、いずれか及び全ての可能な部分範囲並びにそれらの部分範囲の組み合わせを包含する。任意の列挙された範囲は、同じ範囲が少なくとも等しい半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分解されることを十分に説明し、可能にするものとして容易に認識することができる。非限定的な例として、本明細書で論じられる各範囲は、下3分の1、中3分の1、及び上3分の1などに容易に分解することができる。また、当業者によって理解されるように、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「より小さい」などの全ての言語は、列挙された数を含み、その後上述の部分的範囲に分解されることができる範囲を指す。最後に、当業者によって理解されるであろうように、範囲は、各個々のメンバーを含む。したがって、例えば、1～3個の細胞を有する群は、1、2、又は3個の細胞を有する群を指す。同様に、1～5個の細胞を有する群は、1、2、3、4、又は5個の細胞を有する群を指す。

20

30

【0321】

本明細書で言及又は引用される全ての特許、特許出願、仮出願、及び刊行物は、それらが本明細書の明示的な教示と矛盾しない限り、全ての図及び表を含む、それらの全体が参照により組み込まれる。

【0322】

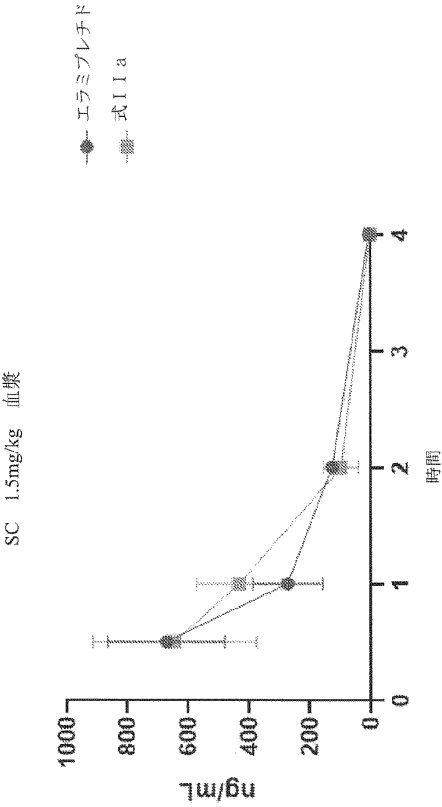
他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内に記載される。

40

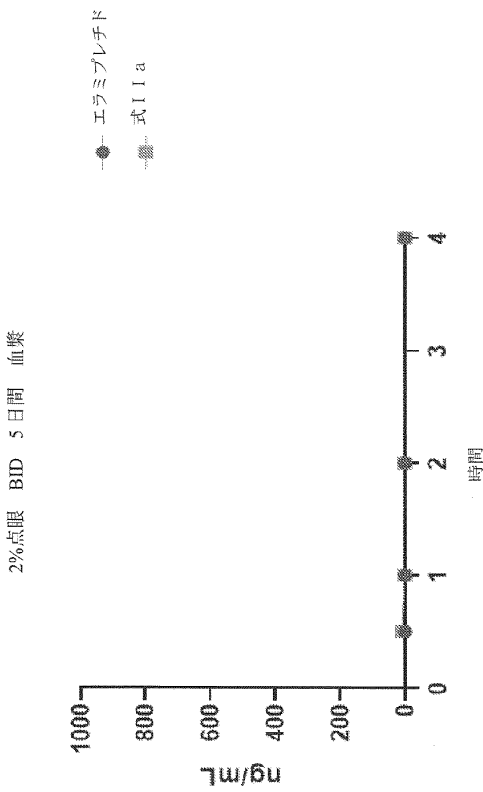
50

【図面】

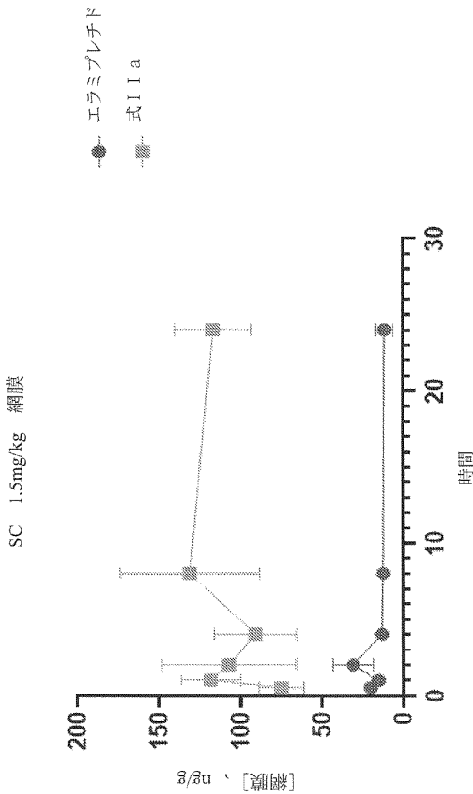
【図 1 A】



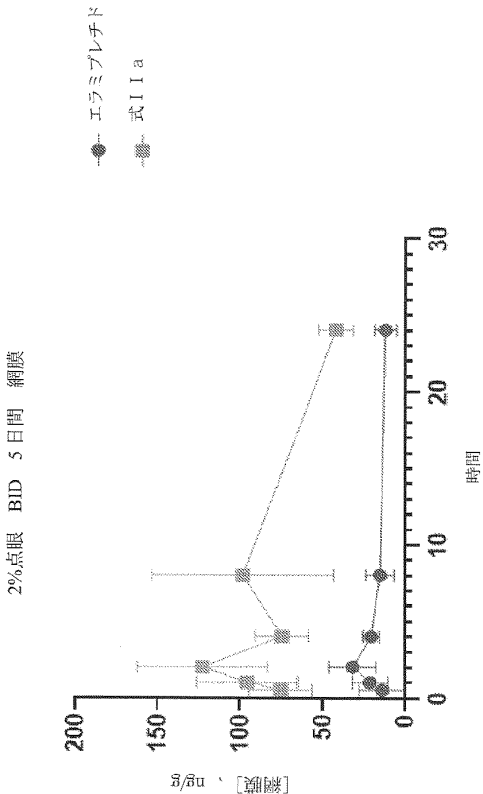
【図 1 B】



【図 2 A】



【図 2 B】



10

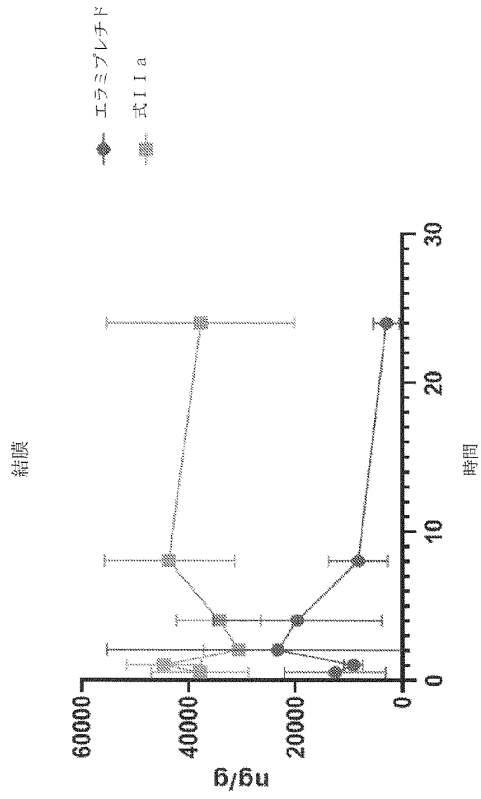
20

30

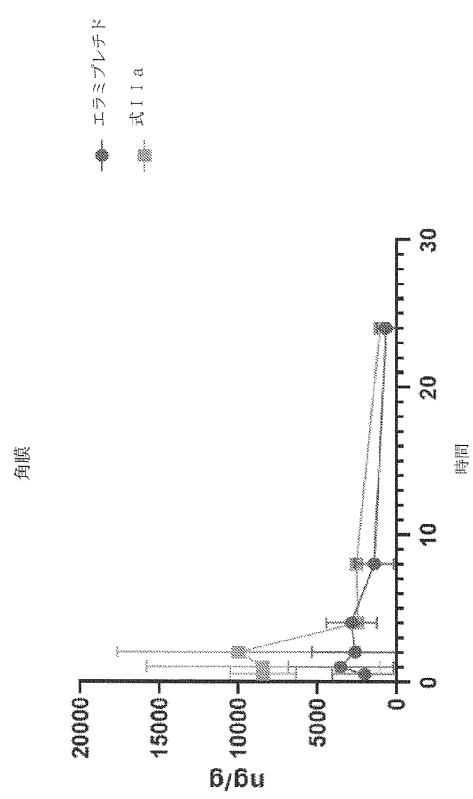
40

50

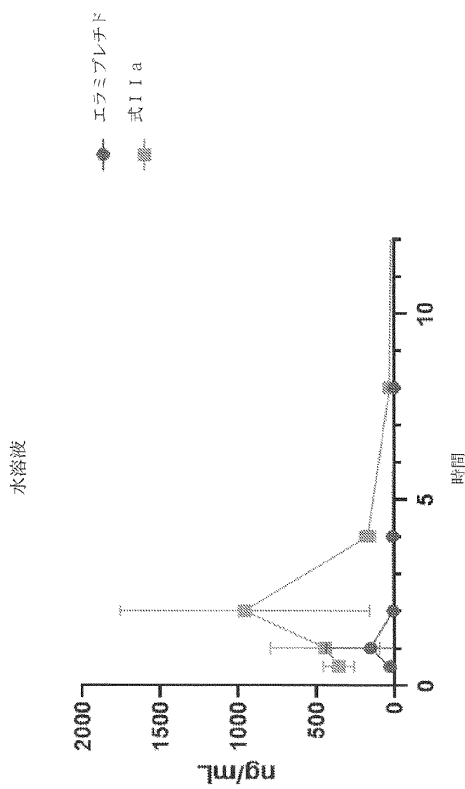
【図 3】



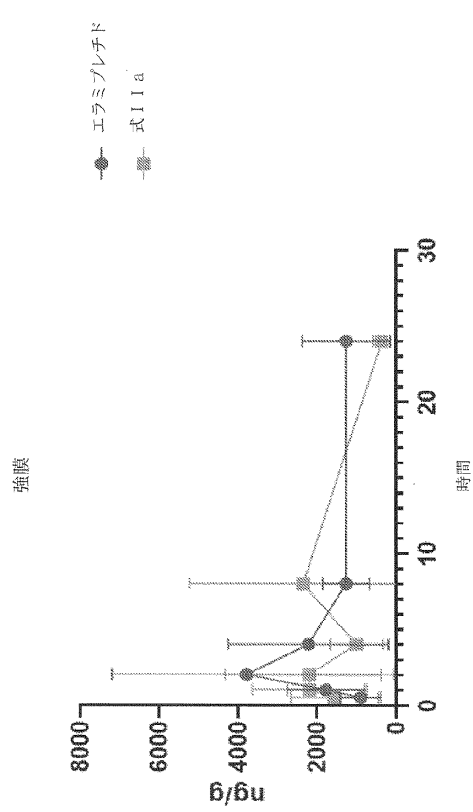
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

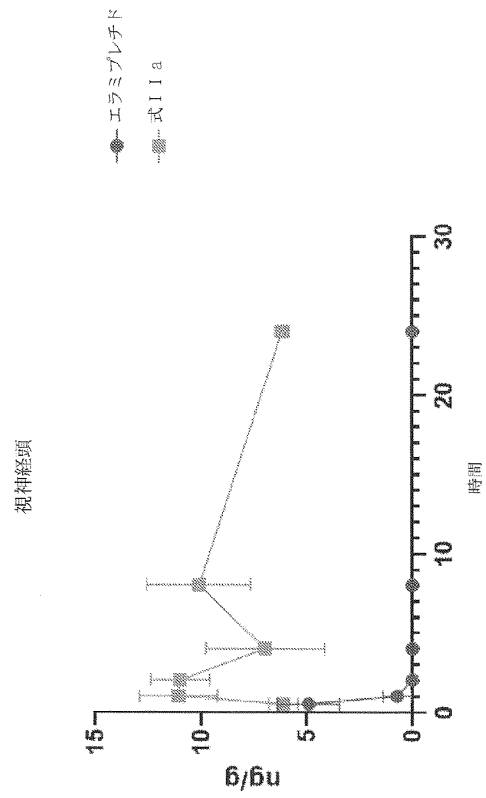
20

30

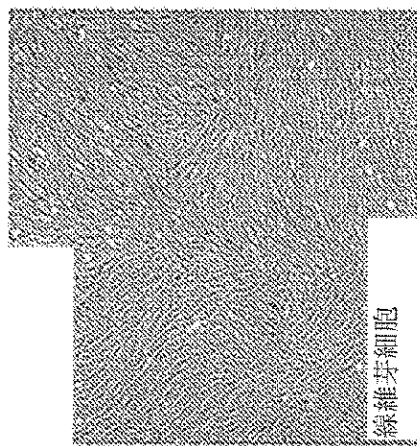
40

50

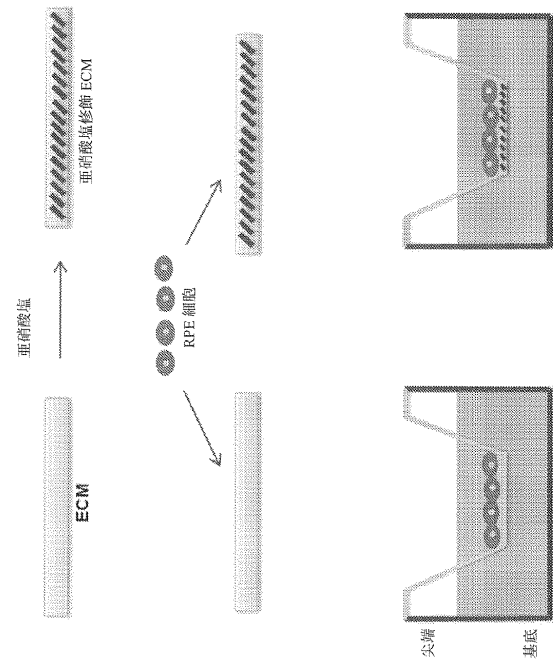
【図 7】



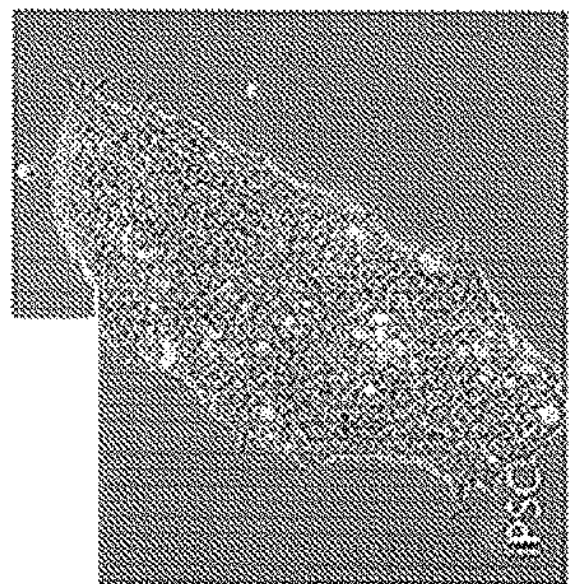
【図 8 B】



【図 8 A】



【図 8 C】



10

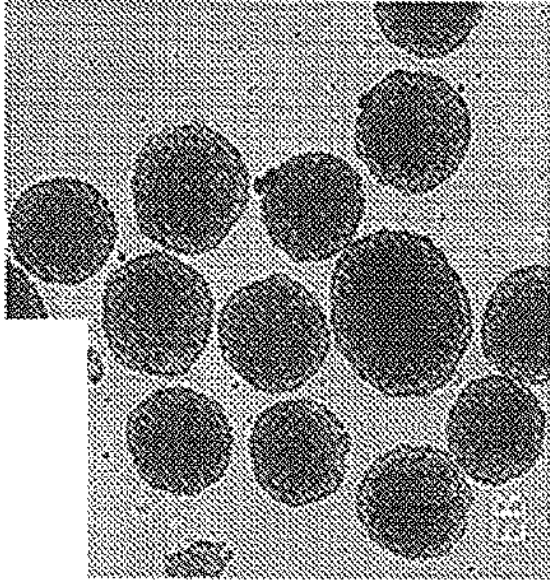
20

30

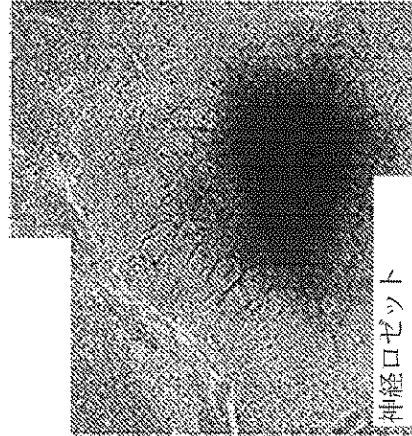
40

50

【図 8 D】



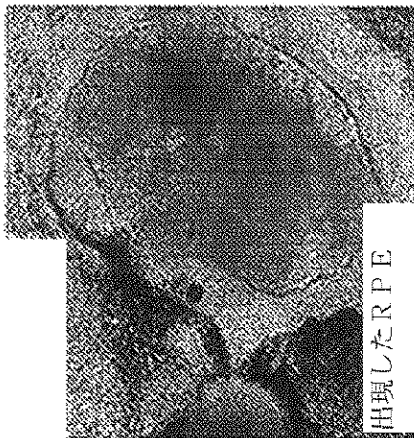
【図 8 E】



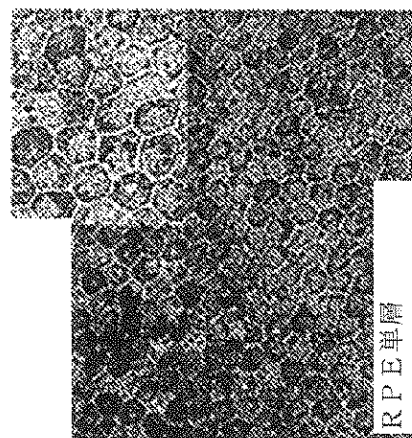
10

20

【図 8 F】



【図 8 G】

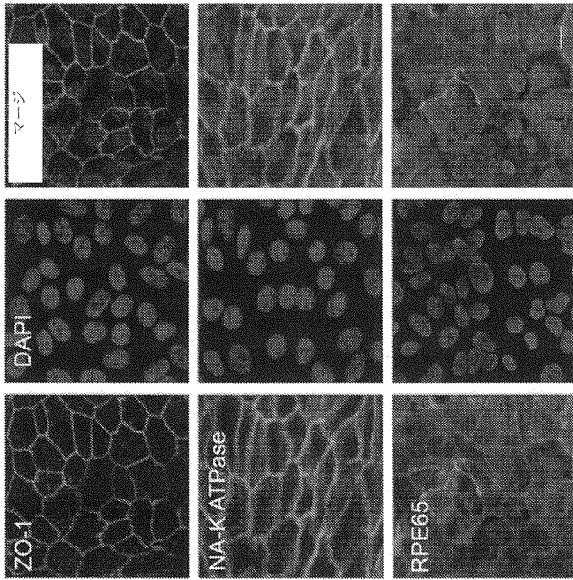


30

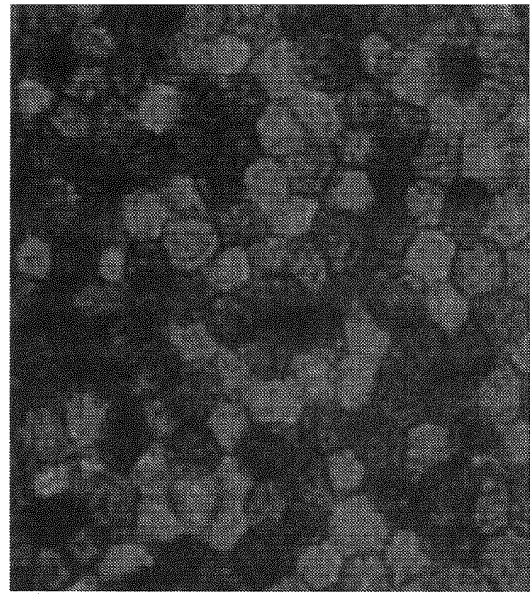
40

50

【図 8 H】



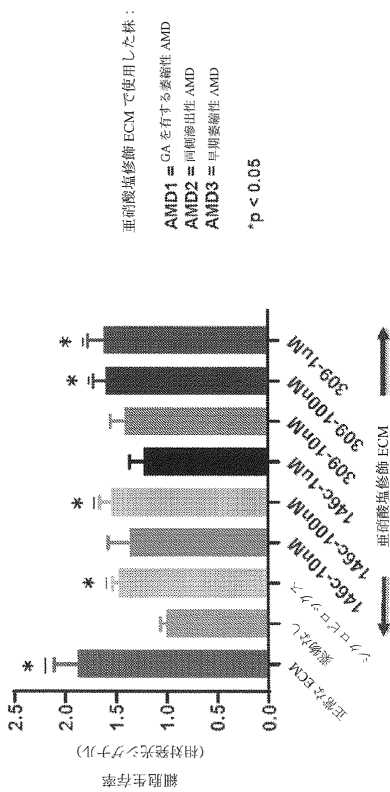
【図 8 I】



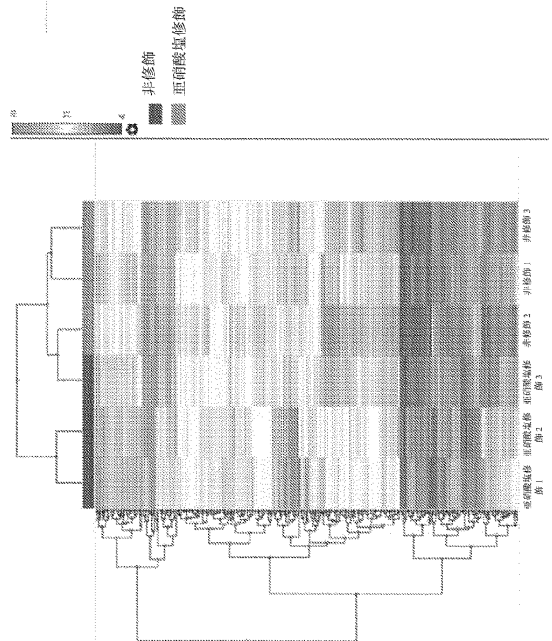
10

20

【図 8 J】



【図 8 K】

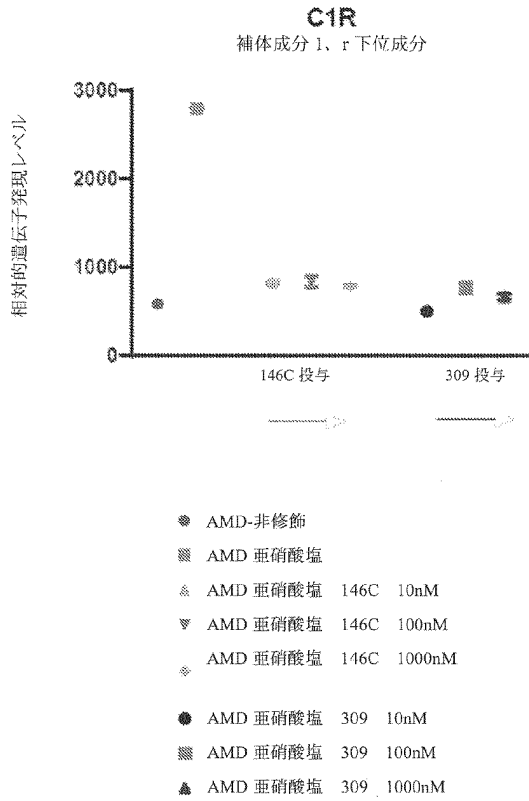


30

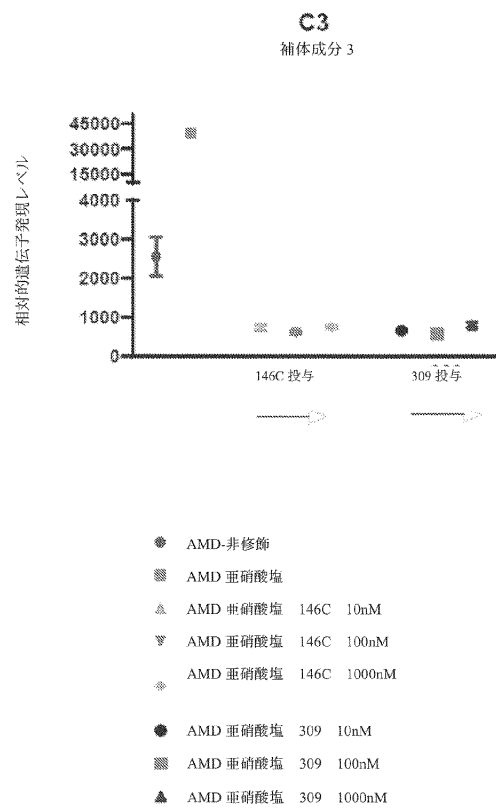
40

50

【図 8 L】



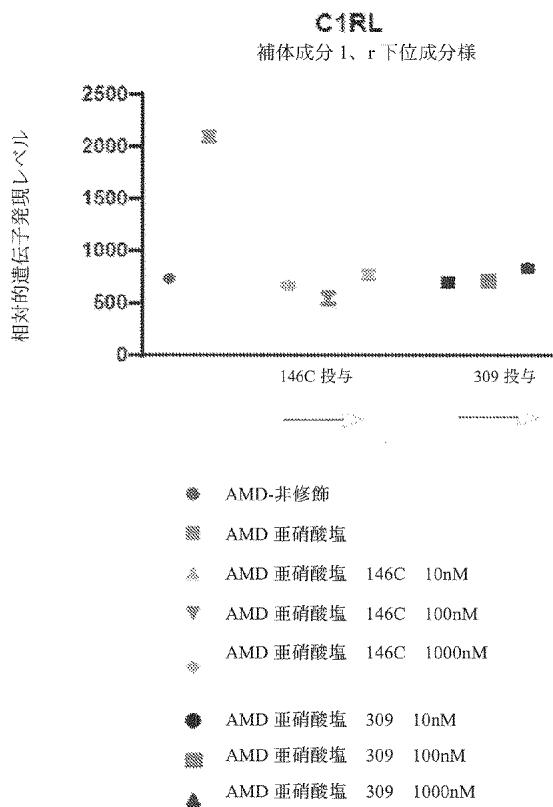
【図 8 M】



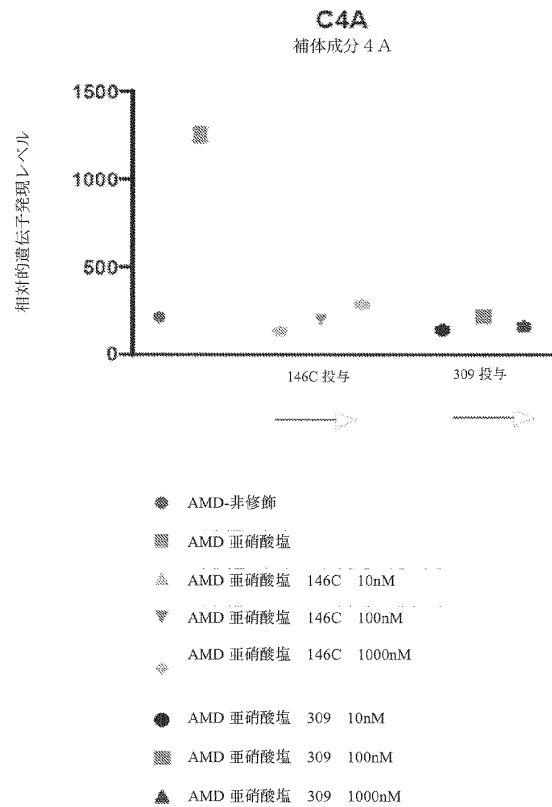
10

20

【図 8 N】



【図 8 O】

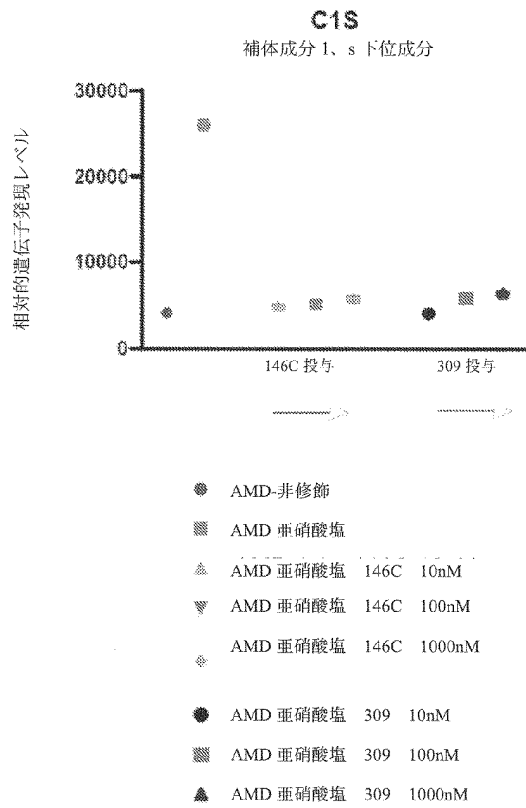


30

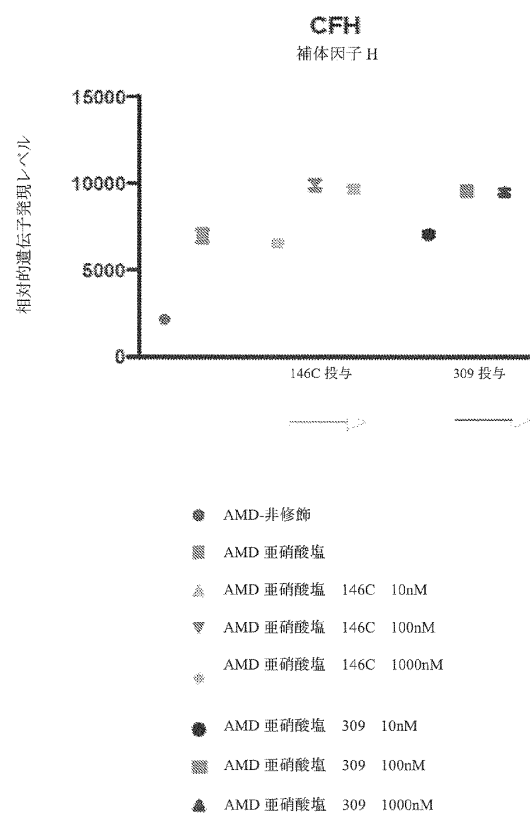
40

50

【図 8 P】



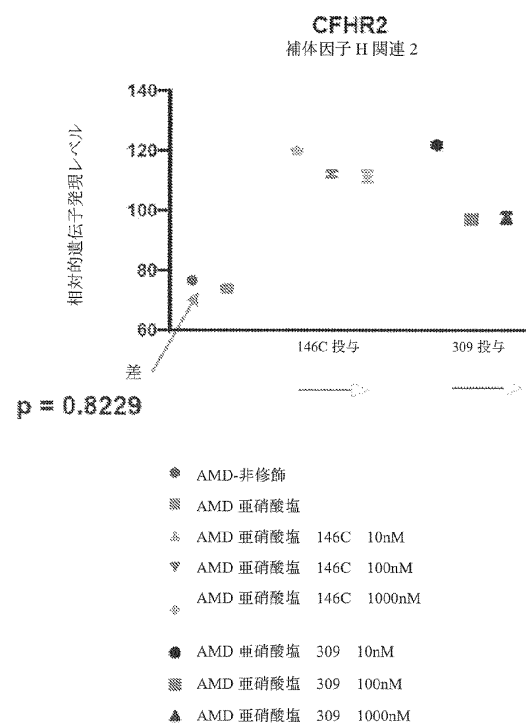
【図 8 Q】



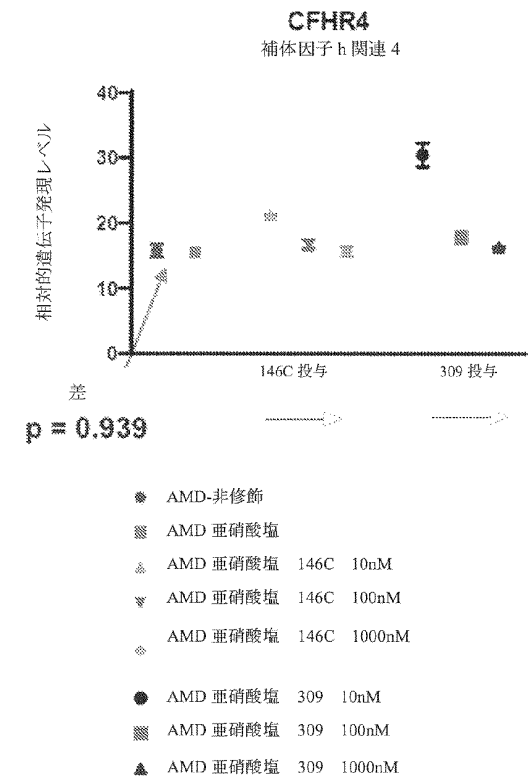
10

20

【図 8 R】



【図 8 S】

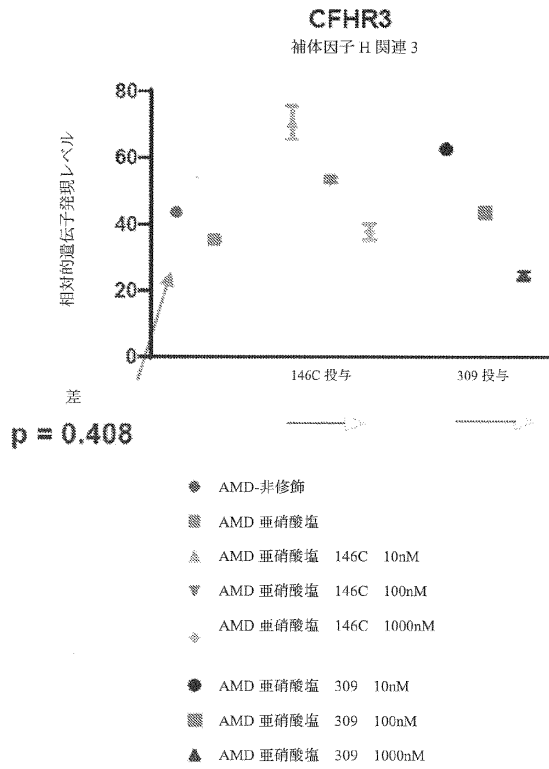


30

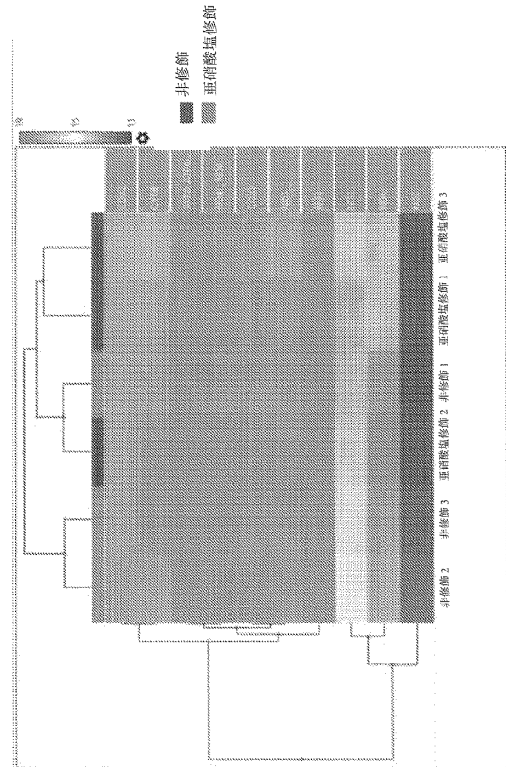
40

50

【図 8 T】



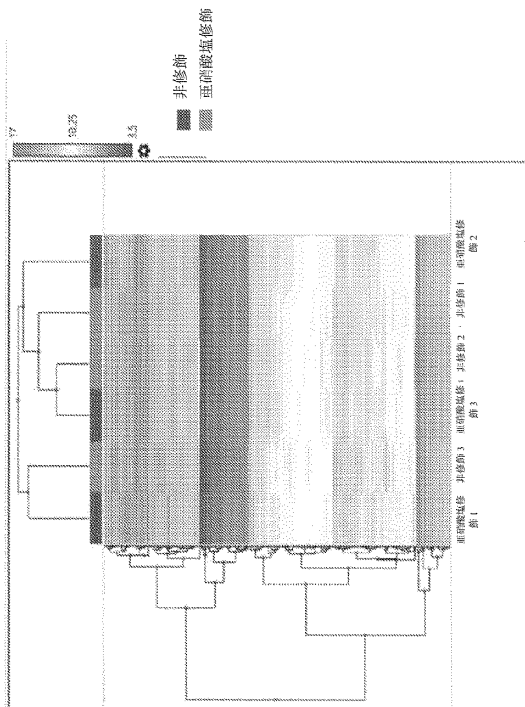
【図 8 U】



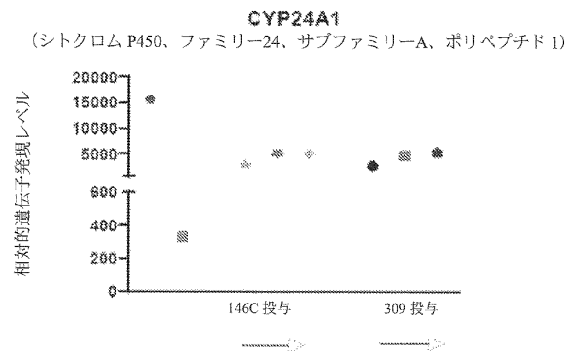
10

20

【図 8 V】



【図 8 W】

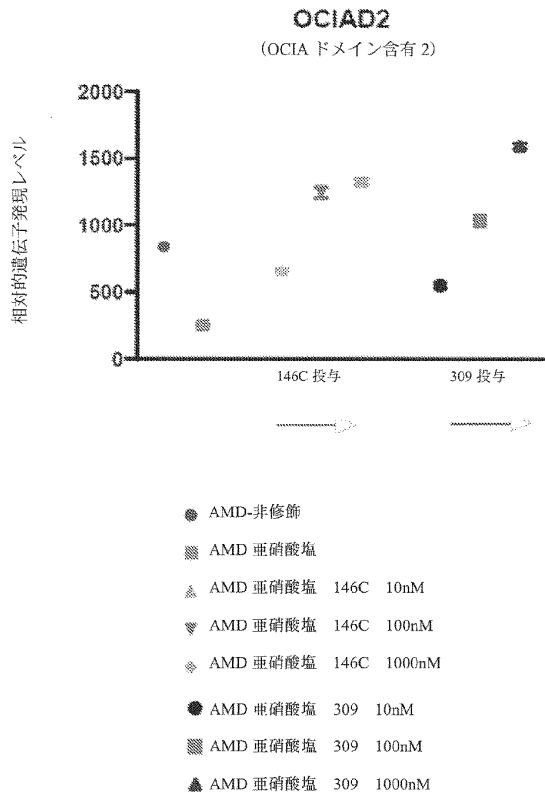


30

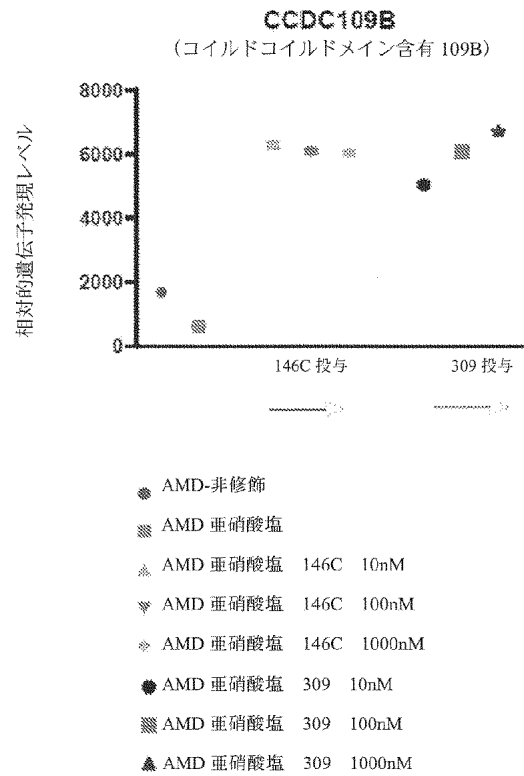
40

50

【図 8 X】



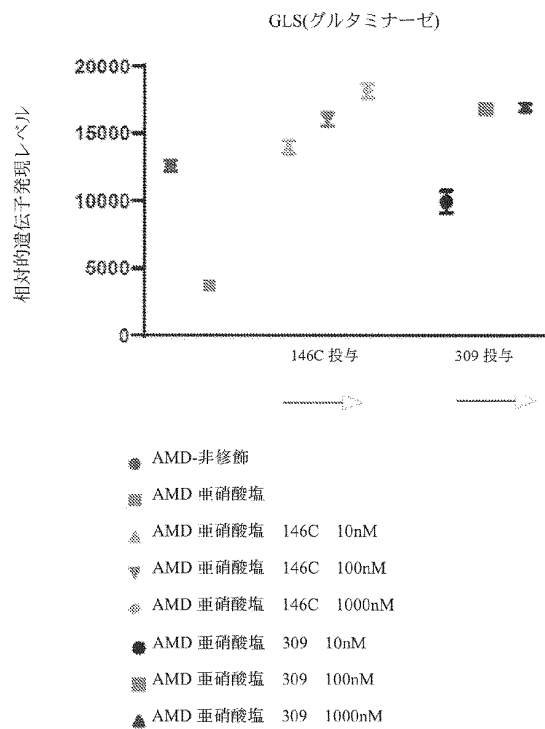
【図 8 Y】



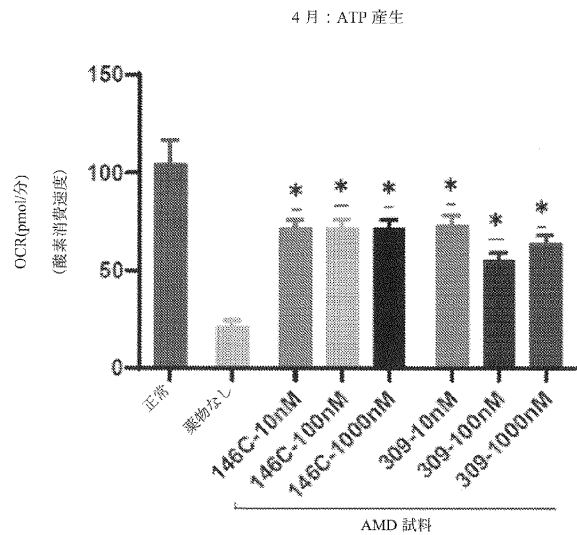
10

20

【図 8 Z】



【図 8 A A】



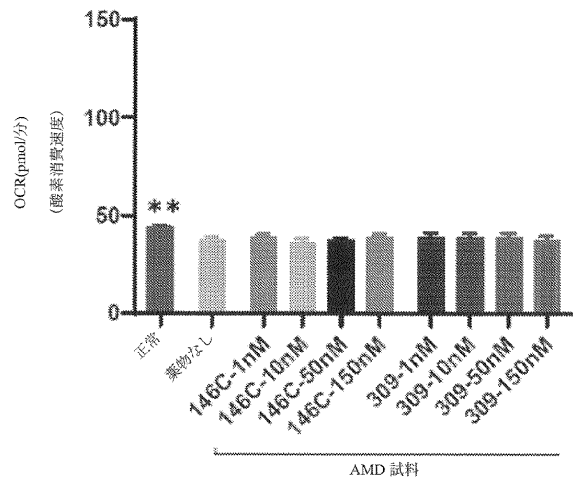
30

40

50

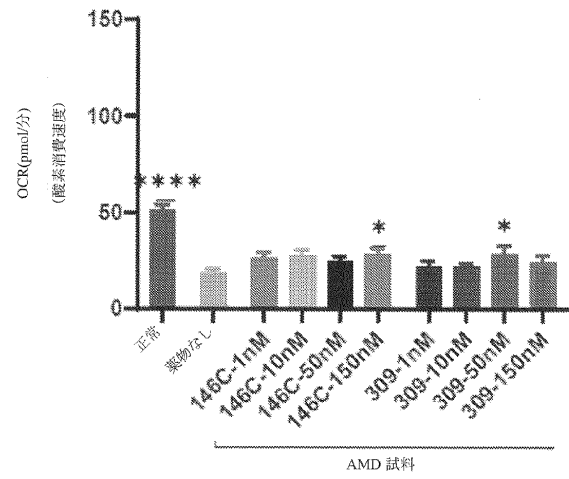
【図 8 A B】

7 月：ATP 産生



【図 8 A C】

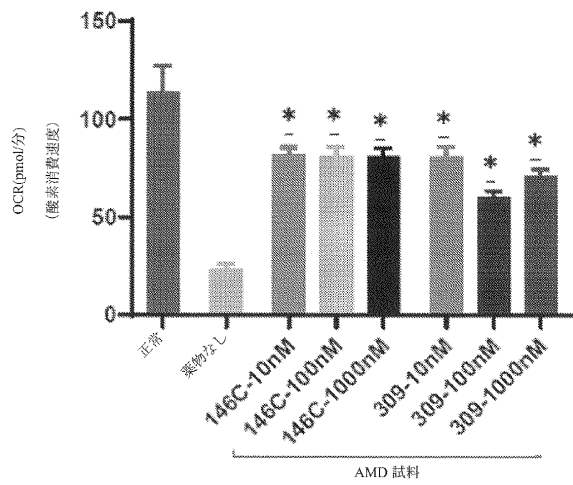
8 月：ATP 産生



10

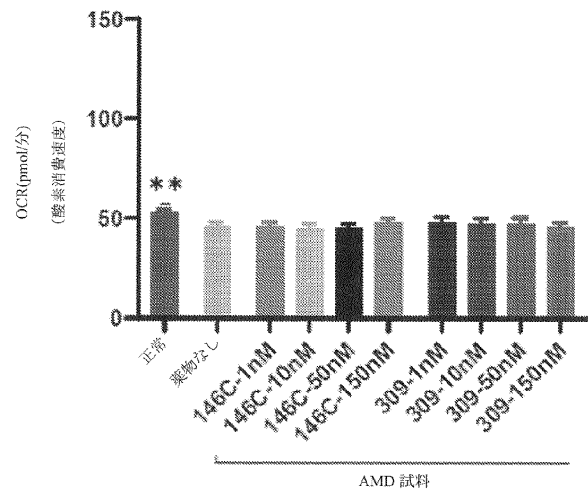
【図 8 A D】

4 月：基底呼吸



【図 8 A E】

7 月：基底呼吸

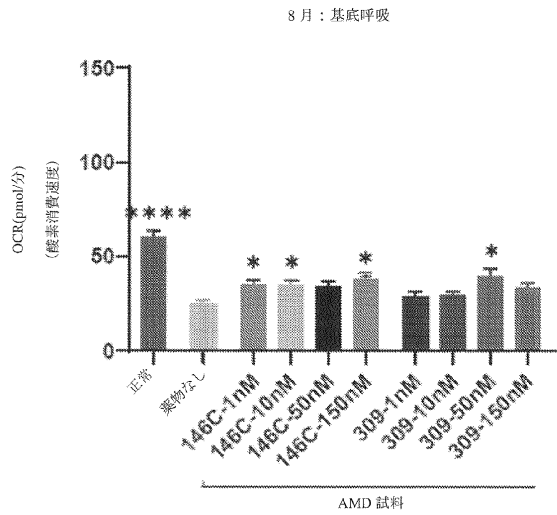


30

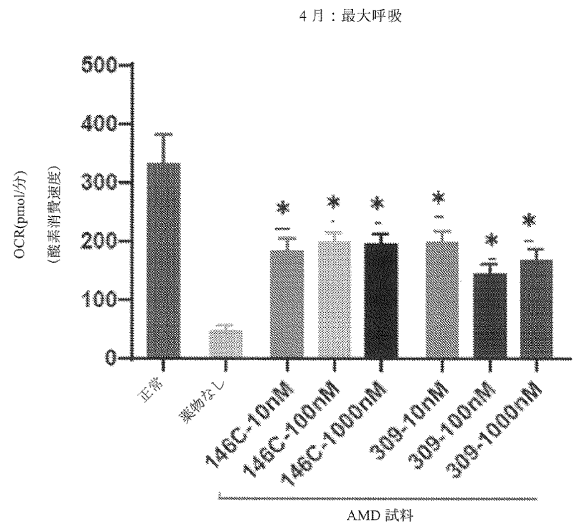
40

50

【図 8 A F】

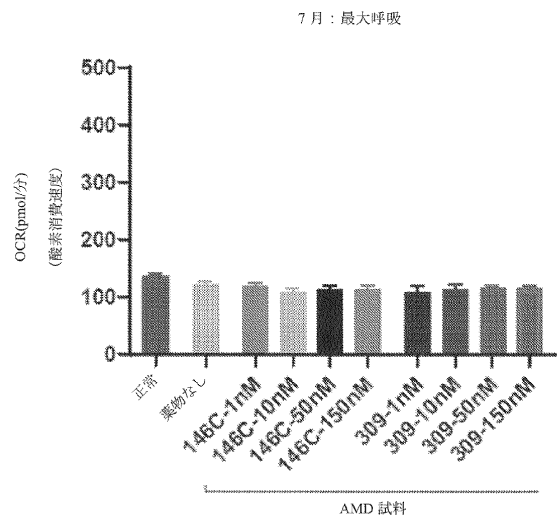


【図 8 A G】

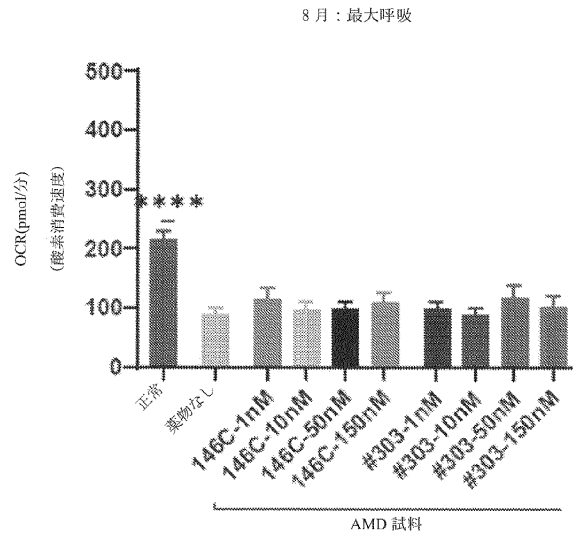


10

【図 8 A H】



【図 8 A I】



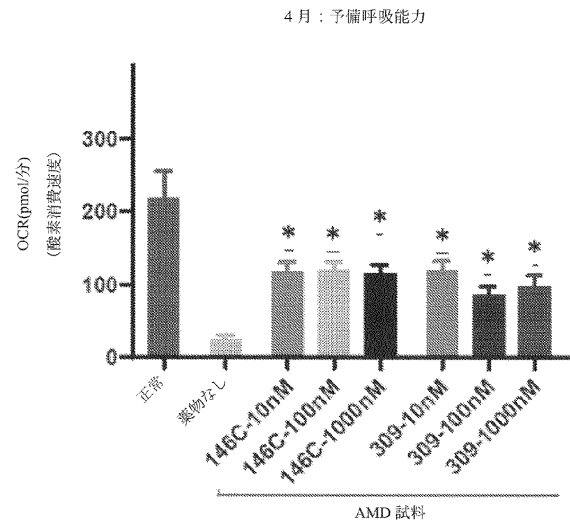
20

30

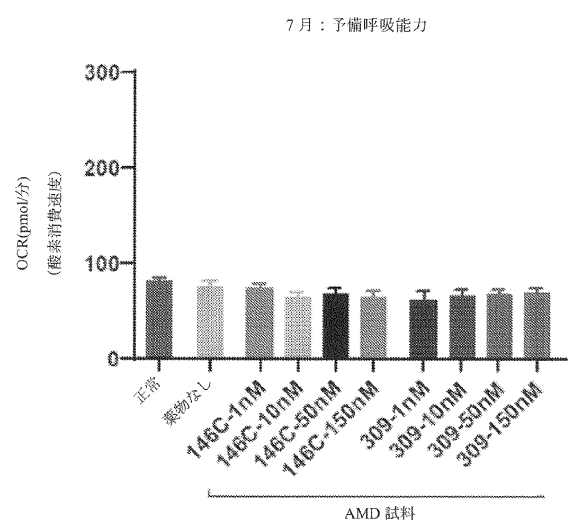
40

50

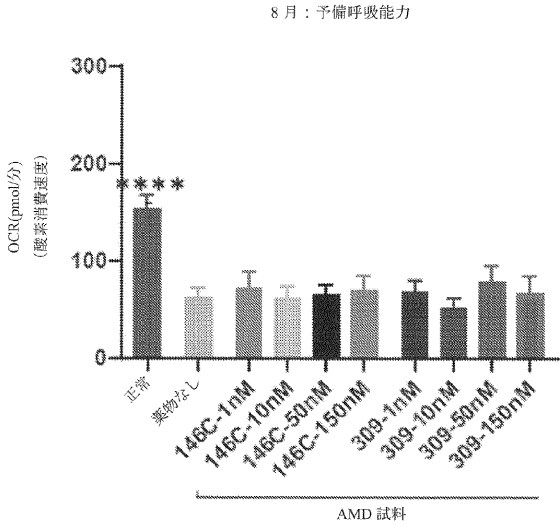
【図 8 A J】



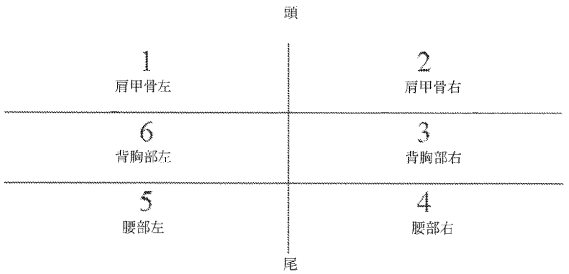
【図 8 A K】



【図 8 A L】



【図 9】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/07 A61P27/02
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/016462 A1 (STEALTH BIOTHERAPEUTICS CORP [MC]; KEEFE DENNIS [US] ET AL.) 28 January 2021 (2021-01-28) the whole document -----	1-17, 21-33, 38-50
A	WO 2019/118878 A1 (STEALTH BIOTHERAPEUTICS CORP [MC]) 20 June 2019 (2019-06-20) cited in the application the whole document -----	1-81, 83-89
X	WO 2015/103577 A1 (STEALTH PEPTIDES INT INC [MC]) 9 July 2015 (2015-07-09) claims ----- -/--	1, 7-17, 22, 28-33, 38, 44-50

☒ 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

1 February 2023

Date of mailing of the international search report

07/02/2023

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

Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047172

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/025734 A1 (STEALTH PEPTIDES INT INC [MC]; LIU LIPING [US] ET AL.) 3 March 2011 (2011-03-03) claims -----	1, 7-18, 21, 22, 28-34, 37, 38, 44-51, 54, 55, 61-67, 70
X	WO 2009/123761 A1 (MIMETOGEN PHARMACEUTICALS INC [CA]; CUMBERLIDGE GARTH [US] ET AL.) 8 October 2009 (2009-10-08) Formula (I); claims; examples -----	1, 7-17, 21, 22, 28-33, 38, 44-50
X	WO 2016/179007 A1 (ALLYSTA PHARMACEUTICALS INC [US]) 10 November 2016 (2016-11-10) claims; examples -----	1, 7-17, 21, 22, 28-33, 37, 38, 44-50, 54
X	WO 2019/182905 A1 (ARCH BIOSURGERY INC [US]) 26 September 2019 (2019-09-26) page 73, paragraph 3; claims; examples -----	1, 7-18, 21, 22, 28-34, 37, 38, 44-51, 54, 55, 61-67
X	CHARTERS LYNDA: "Elamipretide: a mitochondrial protector", OPHTHALMOLOGY TIMES / 15 June 2021 (2021-06-15), XP093016129, Retrieved from the Internet: URL: https://www.opthalmologytimes.com/view/elamipretide-a-mitochondrial-protector the whole document -----	1-81, 83-89
X	JI MARCO H. ET AL: "The Present and Future of Mitochondrial-Based Therapeutics for Eye Disease", TRANSLATIONAL VISION SCIENCE & TECHNOLOGY, vol. 10, no. 8, 7 July 2021 (2021-07-07), page 4, XP093016132, US ISSN: 2164-2591, DOI: 10.1167/tvst.10.8.4 table 1 ----- -/--	1, 7-18, 21, 22, 28-34, 37, 38, 44-51, 54, 55, 61-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047172

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALLINGHAM MICHAEL J ET AL: "Elamipretide, a mitochondrial-targeted drug, for the treatment of vision loss in dry AMD with high risk drusen: Results of the Phase 1 ReCLAIM Study", ARVO ANNUAL MEETING, 1 May 2019 (2019-05-01), XP093016135, Vancouver, Canada the whole document -----	1-81, 83-89
X,P	METTU PRIYATHAM S. ET AL: "Phase 1 Clinical Trial of Elamipretide in Dry Age-Related Macular Degeneration and Noncentral Geographic Atrophy", OPHTHALMOLOGY SCIENCE, vol. 2, no. 1, 1 November 2021 (2021-11-01), page 100086, XP093016139, ISSN: 2666-9145, DOI: 10.1016/j.xops.2021.100086 the whole document -----	1-81, 83-89
X	PARSONS DYLAN E. ET AL: "Peptidomimetics Therapeutics for Retinal Disease", BIOMOLECULES, vol. 11, no. 3, 24 February 2021 (2021-02-24), page 339, XP093016142, DOI: 10.3390/biom11030339 Point 3, page 8; page 11, 3rd paragraph -----	1,7-18, 21,22, 28-34, 37,38, 44-51, 54,55, 61-67
X	METTU PRIYATHAM S ET AL: "Effects of the Mitochondria-Targeted Drug Elamipretide on Leakage-Independent Vision Loss in Fellow Eyes with Neovascu... Effects of the Mitochondria-Targeted Drug Elamipretide on Leakage-Independent Vision Loss in Fellow Eyes with Neovascular AMD in the ReCLAIM Study", AVRO ANNUAL MEETING, vol. 60, 1 January 2019 (2019-01-01), XP093016143, the whole document -----	1,7-18, 21,22, 28-34, 37,38, 44-51, 54,55, 61-67
X	JOHN MICHAEL ET AL: "Elamipretide, a Mitochondrial-Targeted Drug, for the Treatment of Vision Loss in Dry AMD with High Risk Drusen: Results of the Phase 1 ReCLAIM Study", AVRO ANNUAL MEETING, vol. 60, 1 January 2019 (2019-01-01), XP093016144, the whole document ----- -/--	1,7-18, 21,22, 28-34, 37,38, 44-51, 54,55, 61-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047172

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HERNÁNDEZ CRISTINA ET AL: "SOCS1-Derived Peptide Administered by Eye Drops Prevents Retinal Neuroinflammation and Vascular Leakage in Experimental Diabetes", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES , vol. 20, no. 15 24 July 2019 (2019-07-24), page 3615, XP093016148, DOI: 10.3390/ijms20153615 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695852/pdf/ijms-20-03615.pdf the whole document -----	1, 7-17, 21, 22, 28-33, 38, 44-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/047172

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021016462 A1	28-01-2021	AU 2020316449 A1	10-02-2022
		BR 112022001123 A2	15-03-2022
		CA 3148090 A1	28-01-2021
		CN 114466656 A	10-05-2022
		EP 3986401 A1	27-04-2022
		IL 289874 A	01-03-2022
		JP 2022542882 A	07-10-2022
		KR 20220041118 A	31-03-2022
		US 2021023062 A1	28-01-2021
		US 2022265615 A1	25-08-2022
		WO 2021016462 A1	28-01-2021
WO 2019118878 A1	20-06-2019	AU 2018385690 A1	30-07-2020
		CA 3085772 A1	20-06-2019
		CN 111954539 A	17-11-2020
		EP 3723783 A1	21-10-2020
		IL 275298 A	30-07-2020
		JP 2021506823 A	22-02-2021
		KR 20200115493 A	07-10-2020
		WO 2019118878 A1	20-06-2019
WO 2015103577 A1	09-07-2015	CA 2936146 A1	09-07-2015
		US 2016317606 A1	03-11-2016
		US 2019328822 A1	31-10-2019
		US 2021401925 A1	30-12-2021
		WO 2015103577 A1	09-07-2015
WO 2011025734 A1	03-03-2011	CA 2772094 A1	03-03-2011
		CN 102625709 A	01-08-2012
		CN 105056206 A	18-11-2015
		CN 107412722 A	01-12-2017
		DK 2470191 T3	07-07-2014
		EP 2470191 A1	04-07-2012
		EP 2813235 A1	17-12-2014
		EP 2826487 A1	21-01-2015
		EP 2957291 A1	23-12-2015
		EP 2962695 A1	06-01-2016
		EP 2990049 A1	02-03-2016
		EP 3124036 A1	01-02-2017
		EP 3150215 A1	05-04-2017
		EP 3175862 A1	07-06-2017
		EP 3292868 A1	14-03-2018
		EP 3318264 A1	09-05-2018
		EP 3338788 A1	27-06-2018
		EP 3485896 A1	22-05-2019
		EP 3494983 A1	12-06-2019
		EP 3524256 A1	14-08-2019
		EP 3708178 A1	16-09-2020
		ES 2487633 T3	22-08-2014
		HK 1172833 A1	03-05-2013
		HK 1204958 A1	11-12-2015
		HK 1206258 A1	08-01-2016
		HK 1217900 A1	27-01-2017
		HK 1247821 A1	05-10-2018
		JP 6120399 B2	26-04-2017
		JP 6332757 B2	30-05-2018
		JP 6381737 B2	29-08-2018
		JP 2013502460 A	24-01-2013

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/047172

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2016026188 A	12-02-2016
		JP 2017141306 A	17-08-2017
		JP 2018162329 A	18-10-2018
		JP 2020128431 A	27-08-2020
		JP 2022001609 A	06-01-2022
		PL 2470191 T3	30-09-2014
		PT 2470191 E	12-06-2014
		SI 2470191 T1	29-08-2014
		US 2011177047 A1	21-07-2011
		US 2014044689 A1	13-02-2014
		US 2016058825 A1	03-03-2016
		US 2017326197 A1	16-11-2017
		US 2020061147 A1	27-02-2020
		US 2021154259 A1	27-05-2021
		WO 2011025734 A1	03-03-2011

WO 2009123761	A1	08-10-2009	AU 2009232352 A1
			CA 2720141 A1
			CN 102046166 A
			EP 2271337 A1
			ES 2521515 T3
			HK 1152898 A1
			JP 5480242 B2
			JP 5870348 B2
			JP 2011516477 A
			JP 2014080447 A
			KR 20110010712 A
			US 2011105410 A1
			US 2012322747 A1
			US 2014274910 A1
			US 2016082072 A1
			WO 2009123761 A1

WO 2016179007	A1	10-11-2016	AU 2016257724 A1
			AU 2018318008 A1
			AU 2021203254 A1
			CA 2981822 A1
			CA 3071670 A1
			CN 107530396 A
			CN 111032070 A
			DK 3288577 T3
			EP 3288577 A1
			EP 3668530 A1
			EP 4014985 A1
			ES 2903448 T3
			HK 1246178 A1
			IL 272449 A
			JP 2018514592 A
			KR 20170141692 A
			KR 20200039749 A
			SG 11202001140U A
			US 2018078616 A1
			US 2018161390 A1
			US 2020085907 A1
			US 2021128671 A1
			US 2022331393 A1
			WO 2016179007 A1
			WO 2019036223 A1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/047172

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019182905 A1	26-09-2019	CA 3095073 A1	26-09-2019
		CN 112165954 A	01-01-2021
		EP 3768296 A1	27-01-2021
		IL 277557 A	30-11-2020
		US 2019292223 A1	26-09-2019
		WO 2019182905 A1	26-09-2019

フロントページの続き

(32)優先日 令和4年10月6日(2022.10.6)

(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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(74)代理人 100136249

弁理士 星野 貴光

(72)発明者 キーフ デニス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 3 0 ベッドフォード スウィーニー リッジ ロード 2 2

(72)発明者 レドモン マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 1 ボストン エイブリー ストリート 2 # 1 9 ビー

(72)発明者 ホッチキス ブライアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 0 レキシントン ヒルクレスト アヴェニュー 2 5

(72)発明者 アブルスカト アンソニー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 5 1 ウォルサム パイン ヒル サークル 2 2 6

F ターム (参考) 4C084 AA02 BA01 BA08 BA14 BA32 CA59 NA14 ZA331 ZA332

4C086 AA01 AA02 BC71 MA01 MA04 NA14 ZA33