

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-531802

(P2023-531802A)

(43)公表日 令和5年7月25日(2023.7.25)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全93頁) 最終頁に続く		

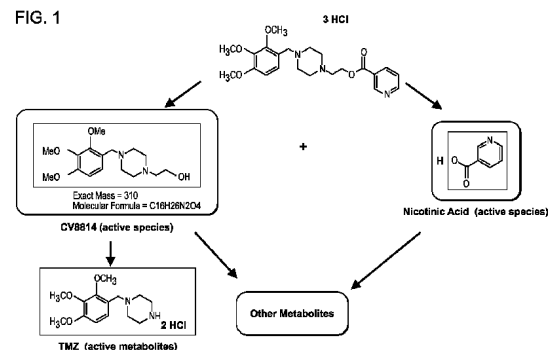
(21)出願番号	特願2022-581463(P2022-581463)	(71)出願人	519453777
(86)(22)出願日	令和3年6月28日(2021.6.28)		インブリア ファーマシューティカルズ,
(85)翻訳文提出日	令和5年2月27日(2023.2.27)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2021/039303		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号	WO2022/005926		1 1 0, ボストン, フランクリン ス
(87)国際公開日	令和4年1月6日(2022.1.6)		トリート 2 6 5, スイート ナンバー
(31)優先権主張番号	63/183,294		1 7 0 2
(32)優先日	令和3年5月3日(2021.5.3)	(74)代理人	100078282
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	63/183,299	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和3年5月3日(2021.5.3)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
(31)優先権主張番号	63/046,115		弁理士 飯田 貴敏
	最終頁に続く	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トリメタジジンの改変形態の調節放出製剤

(57)【要約】

本発明は、C V - 8 9 7 2 などの、トリメタジジンの改変形態の調節放出製剤を含む医薬組成物を提供する。本組成物は、身体におけるトリメタジジンの改変形態およびその代謝産物の持続放出を可能にする、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などの浸食性ポリマーを含む。本発明はまた、このような組成物を使用する、狭心症および心不全を含む状態を処置する方法を提供する。本発明は、C V - 8 9 7 2 などのトリメタジジンの改変形態、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などの浸食性ポリマーからなる混合物を含有する医薬組成物を提供する。

FIG. 1

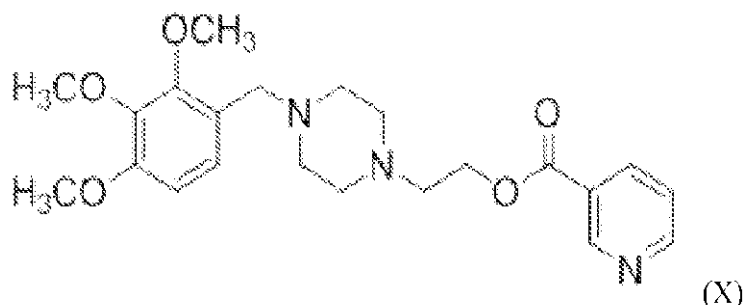


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (X) の化合物：

【化 8】



10

および

浸食性ポリマーを含む混合物を含む医薬組成物であって、前記浸食性ポリマーが、水性環境において、前記混合物の膨潤を促進する、医薬組成物。

【請求項 2】

前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3】

前記 H P M C が、第 1 の粘度を有する第 1 のポリマー形態、および前記第 1 の粘度よりも低い第 2 の粘度を有する第 2 のポリマー形態を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記第 1 の粘度が、20 において、H P M C の前記第 1 のポリマー形態の 2 % 水溶液の場合、少なくとも 75 , 000 c P である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記第 1 のポリマー形態が、前記 H P M C を少なくとも 50 重量 % 含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記第 1 のポリマー形態が、約 19 % ~ 約 24 % のメトキシ置換度を有する H P M C を含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7】

前記第 1 のポリマー形態が、約 7 % ~ 約 12 % のヒドロキシプロポキシル置換度を有する H P M C を含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記混合物が、少なくとも 10 重量 % の前記式 (X) の化合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

経口投与のために製剤化されている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 10】

約 10 m g ~ 約 500 m g の前記式 (X) の化合物を含む単位投与量である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

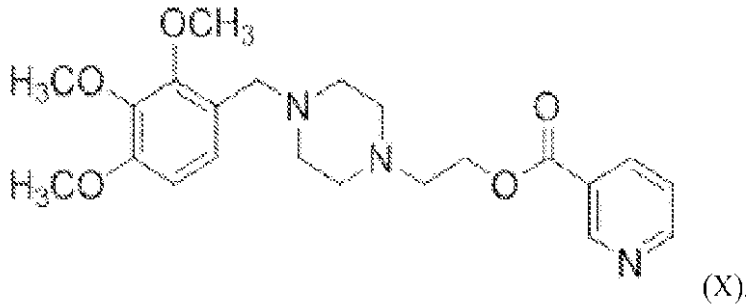
【請求項 11】

対象における、疾患、障害、状態を処置する方法であって、前記方法が、疾患、障害または状態を有する対象に、

式 (X) の化合物：

50

【化 9】



10

および

浸食性ポリマーを含む混合物であって、前記浸食性ポリマーが、水性環境において、前記混合物の膨潤を促進する、前記混合物を含む医薬組成物を提供するステップを含む、方法。

【請求項 1 2】

前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 HPMC が、第 1 の粘度を有する第 1 のポリマー形態、および前記第 1 の粘度よりも低い第 2 の粘度を有する第 2 のポリマー形態を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記第 1 の粘度が、20 において、HPMC の前記第 1 のポリマー形態の 2 % 水溶液の場合、少なくとも 75,000 cP である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記第 1 のポリマー形態が、前記 HPMC を少なくとも 50 重量%含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記混合物が、少なくとも 10 重量%の前記式（X）の化合物を含む、請求項 1 1 に記載の方法。

30

【請求項 1 7】

前記組成物が、前記対象に経口により投与される、請求項 1 1 に記載の方法。

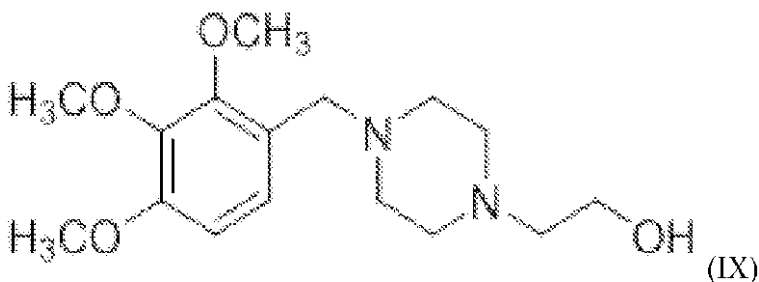
【請求項 1 8】

前記組成物が前記対象に投与される第 1 の時間点と、前記対象の血漿中の前記式（X）の化合物の代謝産物の最大レベルが達成される第 2 の時間点との間の間隔が、少なくとも 2 時間である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記式（X）の化合物の前記代謝産物が、式（IX）の化合物：

【化 1 0】



40

である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

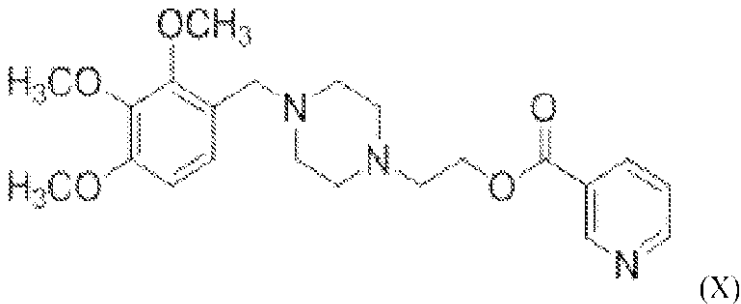
50

前記疾患、障害または状態が、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化、心筋症、脳血管疾患、先天性心疾患、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、冠状動脈性心疾患、糖尿病性心筋症、心臓発作、心臓疾患、心不全、高血圧（高血圧症）、虚血性心疾患、心膜疾患、末梢動脈疾患、難治性狭心症、リウマチ性心疾患、安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症または心臓弁膜症からなる群から選択される、請求項１１に記載の方法。

【請求項２１】

式（Ｘ）の化合物：

【化１１】



10

および

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）

20

を含む混合物を含む、医薬組成物であって、

前記混合物が、約１：１０～約１０：１の重量比で、前記式（Ｘ）の化合物およびＨＰＭＣを含む、医薬組成物。

【請求項２２】

前記混合物が、約１：５～約５：１の重量比で、前記式（Ｘ）の化合物および前記ポリマーを含む、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

前記混合物が、約１：３～約２：１の重量比で、前記式（Ｘ）の化合物および前記ポリマーを含む、請求項２２に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

30

約１０ｍｇ～約５００ｍｇの前記式（Ｘ）の化合物を含む単位投与量である、請求項２３に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

前記ＨＰＭＣが、第１の粘度を有する第１のポリマー形態、および前記第１の粘度よりも低い第２の粘度を有する第２のポリマー形態を含む、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

前記第１の粘度が、２０において、ＨＰＭＣの前記第１のポリマー形態の２％水溶液の場合、少なくとも７５，０００ｃＰである、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

前記第１のポリマー形態が、前記ＨＰＭＣを少なくとも５０重量％含む、請求項２５に記載の医薬組成物。

40

【請求項２８】

前記第１のポリマー形態が、約１９％～約２４％のメトキシ置換度を有するＨＰＭＣを含む、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２９】

前記第１のポリマー形態が、約７％～約１２％のヒドロキシプロポキシル置換度を有するＨＰＭＣを含む、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項３０】

経口投与のために製剤化されている、請求項２１に記載の医薬組成物。

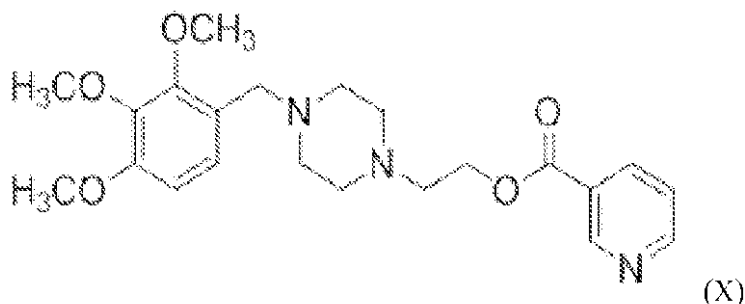
【請求項３１】

50

対象における、疾患、障害、状態を処置する方法であって、前記方法が、疾患、障害または状態を有する対象に、

式 (X) の化合物：

【化 1 2】



10

および

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)

を含む混合物を含む医薬組成物を提供するステップを含み、

前記混合物が、約 1 : 10 ~ 約 10 : 1 の重量比で、前記式 (X) の化合物および HPMC を含む、方法。

【請求項 3 2】

前記混合物が、約 1 : 5 ~ 約 5 : 1 の重量比で、前記式 (X) の化合物および前記ポリマーを含む、請求項 3 1 に記載の方法。

20

【請求項 3 3】

前記混合物が、約 1 : 3 ~ 約 2 : 1 の重量比で、前記式 (X) の化合物および前記ポリマーを含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 HPMC が、第 1 の粘度を有する第 1 のポリマー形態、および前記第 1 の粘度よりも低い第 2 の粘度を有する第 2 のポリマー形態を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記第 1 の粘度が、20 において、HPMC の前記第 1 のポリマー形態の 2 % 水溶液の場合、少なくとも 75,000 cP である、請求項 3 4 に記載の方法。

30

【請求項 3 6】

前記第 1 のポリマー形態が、前記 HPMC を少なくとも 50 重量 % 含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記組成物が、前記対象に経口により投与される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 8】

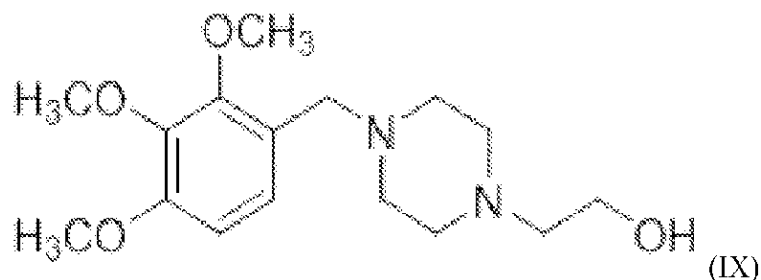
前記組成物が前記対象に投与される第 1 の時間点と、前記対象の血漿中の前記式 (X) の化合物の代謝産物の最大レベルが達成される第 2 の時間点との間の間隔が、少なくとも 2 時間である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

40

前記式 (X) の化合物の前記代謝産物が、式 (IX) の化合物：

【化 1 3】



50

である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記疾患、障害または状態が、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化、アテローム性動脈硬化、アテローム性動脈硬化、アテローム性動脈硬化、心筋症、脳血管疾患、先天性心疾患、冠動脈疾患、冠状動脈性心疾患、糖尿病性心筋症、心臓発作、心不全、高血圧、虚血性心疾患、心膜疾患、末梢動脈疾患、リウマチ性心疾患、脳卒中、一過性脳虚血発作、心臓弁膜症および心臓弁膜症からなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

関連出願への相互参照

本出願は、それらのそれぞれの内容が参照により組み込まれている、2020年6月30日出願の米国仮特許出願第63/046,115号、2020年6月30日出願の米国仮特許出願第63/046,117号、2021年5月3日出願の米国仮特許出願第63/183,294号および2021年5月3日出願の米国仮特許出願第63/183,299号に基づく利益ならびに優先権を主張する。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、トリメタジジンの改変形態の調節放出製剤を含有する医薬組成物、ならびに狭心症および心不全を含めた医療状態を処置するためのこのような組成物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

心疾患は、世界的に主要な死因であり、2015年には全世界で1500万の死亡数を数える。多くの形態の心疾患において、心臓の効率の低下は、ミトコンドリアのエネルギー代謝の変化から生じる。ミトコンドリアは、グルコースおよび脂肪酸から導かれた代謝産物が酸化されて高エネルギー分子が産生される細胞内区画である。心臓における脂肪酸酸化が増加していくと、グルコース酸化は減少し、逆もまた同様である。グルコース酸化は、より効率的なエネルギー源であるが、心不全、虚血性心疾患、糖尿病性心筋症などのある特定のタイプの心疾患では、心臓ミトコンドリアにおいて脂肪酸酸化が優勢である。結果として、心臓の汲み出し能力は低下する。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

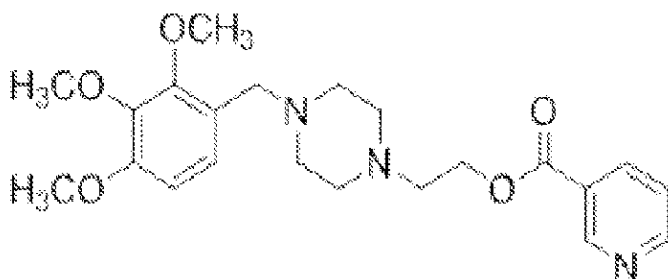
【0 0 0 4】

要旨

CV-8972（その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第10,556,013号）である、トリメタジジンの改変形態は、心血管状態の有望な治療剤候補として、最近、特定された。CV-8972は、IUPAC名2-[4-[(2,3,4-トリメトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]エチルピリジン-3-カルボキシレート、および以下の構造：

40

【化 1】



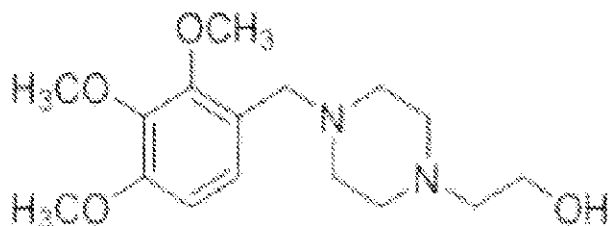
50

を有する。

【 0 0 0 5 】

いかなる特定の理論または作用機序によっても限定されないが、C V - 8 9 7 2 は、ヒトに投与されると、C V - 8 9 7 2 は、数種の特定の生物活性な代謝産物に、逐次的に分解すると考えられる。C V - 8 9 7 2 は、まず、ナイアシンおよびトリメタジジンの改変形態に分解され、トリメタジジンの改変形態は、以下の構造：

【 化 2 】



10

を有する、C V - 8 8 1 4 として、米国特許第 1 0 , 5 5 6 , 0 1 3 号にやはり特定されている。

【 0 0 0 6 】

続いて、C V - 8 8 1 4 は、身体内でトリメタジジンに変換される。重大なことに、トリメタジジンおよびC V - 8 8 1 4 はどちらも、3 - ケトアシル - C o A チオラーゼを遮断することによって、グルコース酸化を促進し、こうして、どちらも、医薬品有効成分（A P I）となる。したがって、C V - 8 9 7 2 は、身体内で個々の構成成分に代謝され、これらは、個別の生化学的作用を発揮して、グルコース酸化を促進し、心臓における総合的なミトコンドリア呼吸を改善する。C V - 8 9 7 2 は、相乗的に作用する様々な代謝産物を生じるので、C V - 8 9 7 2 は、脂肪酸酸化の増大を特徴とする心臓疾患を処置するための治療剤として有用である。C V - 8 9 7 2 から生成するC V - 8 8 1 4 およびトリメタジジンは、心臓代謝を脂肪酸酸化からグルコース酸化へとシフトさせて、一層効率的なエネルギー源の使用が可能となる。C V - 8 9 7 2 から生成するナイアシンは、グルコースと脂肪酸の両方の酸化に共通の代謝経路であって、心臓疾患を有する患者においてやはり損なわれていることがある代謝経路を刺激する。

20

30

【 0 0 0 7 】

本発明は、C V - 8 9 7 2 が、身体内で、ナイアシンおよびC V - 8 8 1 4 に迅速に分解されることを認識している。本発明はまた、身体内のナイアシンの量が多いと、顔面紅潮などのある特定の副作用を有する恐れがあることを認識している。本発明は、C V - 8 9 7 2 のナイアシンおよびC V - 8 8 1 4 への分解を遅くするおよび / またはこれを制御する製剤は、単回用量のC V - 8 9 7 2 の効力をやはり延ばすと同時に、いかなるナイアシンの副作用（例えば、顔面紅潮）の低減または解消という有益な効果をもたらし、これによって、投与頻度が少なくなることをさらに認識する。

【 0 0 0 8 】

このように、本発明は、消化管におけるC V - 8 9 7 2 の段階的な代謝を促進する、C V - 8 9 7 2 の調節放出製剤を提供する。本発明の調節放出製剤は、血液循環中で、C V - 8 9 7 2 の薬理学的活性生成物のそれほど急速ではなく、一層長期にわたる増加をもたらすので、治療特性を改善する。したがって、本明細書において提供される製剤は、このような有望な新規薬物候補の利用度をかなり高める。

40

【 0 0 0 9 】

本発明の組成物は、C V - 8 9 7 2 などのトリメタジジンの改変形態、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）などの浸食性ポリマーを含む混合物を含有する。このような組成物が対象に経口投与されると、上記の混合物は、消化管において水分を吸収して、ポリマーが徐々に分解する。したがって、対象の血漿中の医薬品有効成分の最大レベルは、該組成物を投与して 2 時間またはそれより長い時間の後に達成され、ピーク

50

レベルは、同じ用量の治療剤を含有する従来の製剤によって生じるピークレベルよりも約 50% 低い。したがって、本発明の組成物は、CV-8972 の代謝産物またはトリメタジジンの他の改変形態が、身体内において治療閾値よりも高く維持されながらも、高いピークレベルに起因する副作用を軽減する期間の長期化をもたらす。本発明は、本明細書に記載されている組成物を提供することによって、心臓状態を処置する方法をさらに提供する。

【0010】

本発明の医薬組成物は、心臓ミトコンドリア機能を改善することによって改善することができるあらゆる状態の処置に有用である。特に、本組成物は、狭心症および心不全などの心血管状態の処置に有用である。本組成物は、例えば、錠剤またはカプセル剤として、容易に経口投与することができる。さらに、本組成物は、治療剤の持続放出により、1日1回または1日2回の服用しか必要としない。

10

【0011】

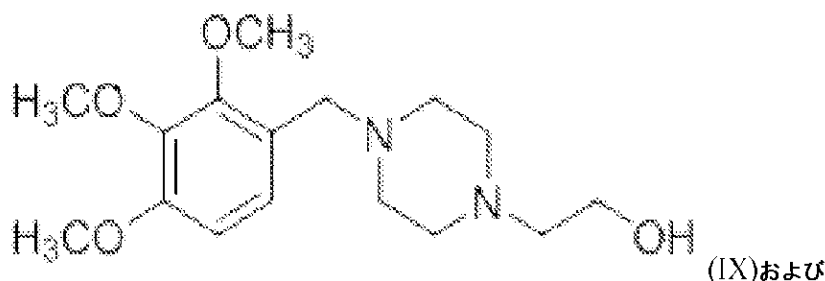
態様では、本発明は、トリメタジジンの改変形態および浸食性ポリマーを含む混合物を含有する医薬組成物であって、上記の浸食性ポリマーが水性環境において該混合物の膨潤を促進する、医薬組成物を提供する。

【0012】

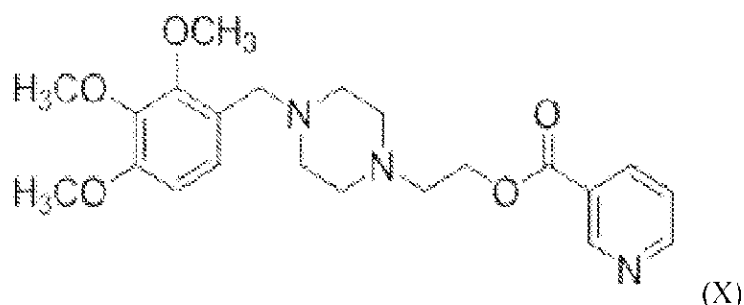
トリメタジジンの改変形態は、トリメタジジンに構造的に関連する、トリメタジジンと同様の生化学的機能を有する、または身体内で代謝されて、トリメタジジンを生成する、任意の化合物であってもよい。トリメタジジンの改変形態は、式 (IX) および (X) のうちの1つの構造：

20

【化3】



30



40

1 および
を有することができる。

【0013】

浸食性ポリマーは、身体内で分解して、トリメタジジンの改変形態を含有する混合物の膨潤を促進する、任意の生体適合性ポリマーとすることができる。ポリマーは、生分解性であってもよい。ポリマーは、親水性であってもよい。ポリマーは、ヒドロゲルの形成を促進することがある。ポリマーは、セルロース誘導体であってもよい。ポリマーは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムであってもよい。

50

【 0 0 1 4 】

混合物は、H P M C の複数のポリマー形態を含有してもよい。H P M C の異なるポリマー形態は、1 つまたは複数の特性が異なることがある。H P M C の異なるポリマー形態は、粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシル置換度および平均分子量のうちの1 つまたは複数が異なることがある。

【 0 0 1 5 】

H P M C の各ポリマー形態は、規定の粘度を独立して有することができる。粘度は、2 0 におけるポリマー形態の2 %水溶液の場合、約2 c P ~ 約4 c P、約4 c P ~ 約6 c P、約5 c P ~ 約8 c P、約12 c P ~ 約18 c P、約40 c P ~ 約60 c P、約80 c P ~ 約120 c P、約300 c P ~ 約500 c P、約1200 c P ~ 約2400 c P、約2500 c P ~ 約5000 c P、約9000 c P ~ 約18,000 c P、約12,000 c P ~ 約24,000 c P、約12,000 c P ~ 約24,000 c P、約75,000 c P ~ 約150,000 c P、少なくとも約2 c P、少なくとも約4 c P、少なくとも約5 c P、少なくとも約12 c P、少なくとも約40 c P、少なくとも約80 c P、少なくとも約300 c P、少なくとも約1200 c P、少なくとも約2500 c P、少なくとも約9000 c P、少なくとも約12,000 c P、少なくとも約12,000 c P、少なくとも約75,000 c P、約4 c P 未満、約6 c P 未満、約8 c P 未満、約18 c P 未満、約60 c P 未満、約120 c P 未満、約500 c P 未満、約2400 c P 未満、約5000 c P 未満、約18,000 c P 未満、約24,000 c P 未満、約24,000 c P 未満または約150,000 c P 未満とすることができる。

10

20

【 0 0 1 6 】

H P M C の各ポリマー形態は、規定のメトキシ置換度を独立して有することができる。メトキシ置換度は、約19 % ~ 約24 %、約22 % ~ 約24 %、約27 % ~ 約30 %、約27 % ~ 約30 %または約28 % ~ 約32 %であってもよい。

【 0 0 1 7 】

H P M C の各ポリマー形態は、規定のヒドロキシプロポキシル置換度を独立して有することができる。ヒドロキシプロポキシル置換度は、約4 % ~ 約8 %、約7 % ~ 約10 %、約7 % ~ 約12 %、約8 % ~ 約10 %、約8 % ~ 約11 %または約9 % ~ 約12 %であってもよい。

【 0 0 1 8 】

H P M C の各ポリマー形態は、規定の平均分子量を独立して有することができる。平均分子量は、約10 k D a、約13 k D a、約20 k D a、約26 k D a、約41 k D a、約63 k D a、約86 k D a、約110 k D a、約120 k D a、約140 k D a、約180 k D aまたは約220 k D aとすることができる。

30

【 0 0 1 9 】

H P M C の複数のポリマー形態を含有する混合物は、規定量で1種のポリマー形態を含有することができる。H P M C は、1種のポリマー形態を、重量基準で、約50 %、約60 %、約70 %、約80 %、約90 %、約95 %、約96 %、約97 %、約98 %、約99 %、少なくとも50 %、少なくとも60 %、少なくとも70 %、少なくとも80 %、少なくとも90 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %または少なくとも99 %含有することができる。

40

【 0 0 2 0 】

混合物は、規定量のトリメタジジンの改変形態を含有することができる。混合物は、重量基準で、少なくとも5 %、少なくとも10 %、少なくとも20 %、少なくとも30 %、少なくとも40 %、少なくとも50 %、少なくとも60 %、少なくとも70 %または少なくとも80 %のトリメタジジンの改変形態を含有することができる。

【 0 0 2 1 】

本医薬組成物は、特定の投与経路向けに製剤化され得る。本医薬品は、経口、経腸、静脈内または直腸投与向けに製剤化され得る。

【 0 0 2 2 】

50

本医薬組成物は、規定量のトリメタジジンの改変形態を含有する単位投与量として製剤化されてもよい。単位投与量は、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 500 mg、約 5 mg ~ 約 10 mg、約 5 mg ~ 約 20 mg、約 5 mg ~ 約 50 mg、約 5 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 200 mg、約 5 mg ~ 約 500 mg、約 10 mg ~ 約 20 mg、約 10 mg ~ 約 50 mg、約 10 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg ~ 約 200 mg、約 10 mg ~ 約 500 mg、約 20 mg ~ 約 50 mg、約 20 mg ~ 約 100 mg、約 20 mg ~ 約 200 mg、約 20 mg ~ 約 500 mg、約 50 mg ~ 約 100 mg、約 50 mg ~ 約 200 mg、約 50 mg ~ 約 500 mg、約 100 mg ~ 約 200 mg、約 100 mg ~ 約 500 mg または約 200 mg ~ 約 500 mg のトリメタジジンの改変形態を含有することができる。

10

【0023】

本医薬組成物は、対象に由来する試料中のトリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが、本医薬組成物が対象に投与された後の規定した間隔で達成されるように製剤化され得る。

【0024】

トリメタジジンの改変形態の代謝産物は、トリメタジジンの改変形態が身体内で代謝される場合に生成される任意の化合物であってもよい。トリメタジジンの改変形態の代謝産物は、式 (IX) の化合物、トリメタジジン、ニコチン酸、ニコチンアミドまたはニコチンアミドリボシドであってもよい。

【0025】

本組成物が対象に投与される時間点と対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点との間の間隔は、少なくとも 1 時間、少なくとも 1.5 時間、少なくとも 2 時間、少なくとも 2.5 時間、少なくとも 3 時間、少なくとも 4 時間、少なくとも 5 時間、少なくとも 6 時間、少なくとも 7 時間、少なくとも 8 時間、約 1 時間 ~ 約 8 時間、約 2 時間 ~ 約 8 時間、約 3 時間 ~ 約 8 時間、約 4 時間 ~ 約 8 時間、約 1 時間 ~ 約 7 時間、約 2 時間 ~ 約 7 時間、約 3 時間 ~ 約 7 時間、約 4 時間 ~ 約 7 時間、約 1 時間 ~ 約 6 時間、約 2 時間 ~ 約 6 時間、約 3 時間 ~ 約 6 時間、約 4 時間 ~ 約 6 時間、約 1 時間 ~ 約 5 時間、約 2 時間 ~ 約 5 時間、約 3 時間 ~ 約 5 時間または約 4 時間 ~ 約 5 時間とすることができる。

20

【0026】

トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物が測定される試料は、対象に由来する流体を含有する試料であってもよい。試料は、血漿試料、血液試料、血清試料、唾液試料、尿試料、唾試料、痰試料、便試料または胃内試料であってもよい。

30

【0027】

本医薬組成物は、該組成物が対象に投与されると、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される第 1 の時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大半数レベルが達成される第 2 の時間点との間の間隔が規定されるように製剤化され得る。

40

【0028】

対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大半数レベルが達成される時間点との間の間隔は、少なくとも 1 時間、少なくとも 1.5 時間、少なくとも 2 時間、少なくとも 2.5 時間、少なくとも 3 時間、少なくとも 4 時間、少なくとも 5 時間、少なくとも 6 時間、少なくとも 7 時間、少なくとも 8 時間、約 1 時間 ~ 約 8 時間、約 2 時間 ~ 約 8 時間、約 3 時間 ~ 約 8 時間、約 4 時間 ~ 約 8 時間、約 1 時間 ~ 約 7 時間、約 2 時間 ~ 約 7 時間、約 3 時間 ~ 約 7 時間、約 4 時間 ~ 約 7 時間、約 1 時間 ~ 約 6 時間、約 2 時間 ~ 約 6 時間、約 3 時間 ~ 約 6 時間、約 4 時間 ~ 約 6 時間、約 1 時間 ~ 約 5 時間、約

50

2 時間～約 5 時間、約 3 時間～約 5 時間または約 4 時間～約 5 時間とすることができる。

【0029】

本医薬組成物は、該組成物が対象に投与されると、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが規定値を超えないように製剤化され得る。

【0030】

対象に由来する試料における、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルは、約 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満または約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満とすることができる。

10

【0031】

別の態様では、本発明は、トリメタジジンの改変形態およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を規定重量比で含む混合物を含有する医薬組成物を提供する。

【0032】

混合物は、トリメタジジンの改変形態および HPMC を、約 1 : 5、約 1 : 4、約 1 : 3、約 1 : 2、約 1 : 1、約 3 : 2、約 2 : 1、約 3 : 1、約 4 : 1、約 5 : 1、約 1 : 100～約 100 : 1、約 1 : 100～約 50 : 1、約 1 : 100～約 20 : 1、約 1 : 100～約 10 : 1、約 1 : 100～約 5 : 1、約 1 : 100～約 2 : 1、約 1 : 50～約 100 : 1、約 1 : 50～約 50 : 1、約 1 : 50～約 20 : 1、約 1 : 50～約 10 : 1、約 1 : 50～約 5 : 1、約 1 : 50～約 2 : 1、約 1 : 20～約 100 : 1、約 1 : 20～約 50 : 1、約 1 : 20～約 20 : 1、約 1 : 20～約 10 : 1、約 1 : 20～約 5 : 1、約 1 : 20～約 2 : 1、約 1 : 10～約 100 : 1、約 1 : 10～約 50 : 1、約 1 : 10～約 20 : 1、約 1 : 10～約 10 : 1、約 1 : 10～約 5 : 1、約 1 : 10～約 2 : 1、約 1 : 5～約 100 : 1、約 1 : 5～約 50 : 1、約 1 : 5～約 20 : 1、約 1 : 5～約 10 : 1、約 1 : 5～約 5 : 1、約 1 : 5～約 2 : 1、約 1 : 3～約 100 : 1、約 1 : 3～約 50 : 1、約 1 : 3～約 20 : 1、約 1 : 3～約 10 : 1、約 1 : 3～約 5 : 1 または約 1 : 3～約 2 : 1 の重量比で含有することができる。

20

【0033】

トリメタジジンの改変形態は、上記のもののいずれかなどの、トリメタジジンに構造的に関係する任意の化合物であってもよい。

30

【0034】

混合物は、HPMC の複数のポリマー形態を含有してもよい。HPMC の異なるポリマー形態は、1 つまたは複数の特性が異なることがある。HPMC の異なるポリマー形態は、粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシル置換度および平均分子量のうちの 1 つまたは複数があることがある。

【0035】

HPMC の各ポリマー形態は、上記のそのようなパラメーターに関する値のいずれかなどの、規定した粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシル置換度または平均分子量を独立して有することができる。

【0036】

HPMC の複数のポリマー形態を含有する混合物は、上記の量のいずれかなどの、規定量で 1 種のポリマー形態を含有することができる。

40

【0037】

混合物は、上記の量のいずれかなどの、規定量のトリメタジジンの改変形態を含有することができる。

【0038】

本医薬組成物は、特定の投与経路向けに製剤化され得る。本医薬品は、経口、経腸、静脈内または直腸投与向けに製剤化され得る。

【0039】

本医薬組成物は、上記の量のいずれかなどの、規定量のトリメタジジンの改変形態を含

50

有する単位投与量として製剤化されてもよい。

【 0 0 4 0 】

本医薬組成物は、対象に由来する試料中のトリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが、本医薬組成物が対象に投与された後の規定した間隔で達成されるように製剤化され得る。

【 0 0 4 1 】

トリメタジジンの改変形態の代謝産物は、上記の化合物のいずれかであってもよい。

【 0 0 4 2 】

本組成物が対象に投与される時間点と対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点との間の間隔は、上記の間隔のいずれかとすることができる。 10

【 0 0 4 3 】

トリメタジジンの改変形態が測定される試料は、上記の試料のいずれかであってもよい。

【 0 0 4 4 】

本医薬組成物は、該組成物が対象に投与されると、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される第 1 の時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大半数レベルが達成される第 2 の時間点との間の間隔が規定されるように製剤化され得る。 20

【 0 0 4 5 】

対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大半数レベルが達成される時間点との間の間隔は、上記の間隔のいずれかとすることができる。

【 0 0 4 6 】

本医薬組成物は、該組成物が対象に投与されると、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが規定値を超えないように製剤化され得る。

【 0 0 4 7 】

対象に由来する試料における、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルは、上記の値のいずれかとすることができる。 30

【 0 0 4 8 】

別の態様では、本発明は、対象に、トリメタジジンの改変形態および浸食性ポリマーを含む混合物を含有する医薬組成物であって、上記の浸食性ポリマーが水性環境において該混合物の膨潤を促進する、医薬組成物を提供することによって、対象における疾患、障害、状態を処置する方法を提供する。

【 0 0 4 9 】

トリメタジジンの改変形態は、上記のもののいずれかなどの、トリメタジジンに構造的に関係する任意の化合物であってもよい。 40

【 0 0 5 0 】

浸食性ポリマーは、トリメタジジンの改変形態を含有する混合物の膨潤を促進する、生体適合性ポリマーとすることができる。本ポリマーは、生分解性であってもよい。ポリマーは、親水性であってもよい。ポリマーは、ヒドロゲルの形成を促進することがある。ポリマーは、セルロース誘導体であってもよい。ポリマーは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムであってもよい。

【 0 0 5 1 】

混合物は、H P M C の複数のポリマー形態を含有してもよい。H P M C の異なるポリマー形態は、1 つまたは複数の特性が異なることがある。H P M C の異なるポリマー形態は 50

、粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシル置換度および平均分子量のうちの1つまたは複数異なることがある。

【0052】

HPMCの各ポリマー形態は、上記のそのようなパラメーターに関する値のいずれかなどの、規定した粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシル置換度または平均分子量を独立して有することができる。

【0053】

HPMCの複数のポリマー形態を含有する混合物は、上記の量のいずれかなどの、規定量で1種のポリマー形態を含有することができる。

【0054】

混合物は、上記の量のいずれかなどの、規定量のトリメタジジンの改変形態を含有してもよい。

【0055】

本医薬組成物は、特定の投与経路によって対象に投与されてもよい。本医薬品は、対象に、経口、腸内、静脈内または直腸に投与されてもよい。

【0056】

本方法は、本医薬組成物が対象に投与された後の規定した間隔で、対象に由来する試料中のトリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルを生じることができる。

【0057】

トリメタジジンの改変形態の代謝産物は、トリメタジジンの改変形態が身体内で代謝される場合に生成される任意の化合物であってもよい。トリメタジジンの改変形態の代謝産物は、式(I X)の化合物、トリメタジジン、ニコチン酸、ニコチンアミドまたはニコチンアミドリボシドであってもよい。

【0058】

本組成物が対象に投与される時間点と対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点との間の間隔は、少なくとも1時間、少なくとも1.5時間、少なくとも2時間、少なくとも2.5時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、約1時間～約8時間、約2時間～約8時間、約3時間～約8時間、約4時間～約8時間、約1時間～約7時間、約2時間～約7時間、約3時間～約7時間、約4時間～約7時間、約1時間～約6時間、約2時間～約6時間、約3時間～約6時間、約4時間～約6時間、約1時間～約5時間、約2時間～約5時間、約3時間～約5時間または約4時間～約5時間とすることができる。

【0059】

トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物が測定される試料は、対象に由来する流体を含有する試料であってもよい。試料は、血漿試料、血液試料、血清試料、唾液試料、尿試料、唾試料、痰試料、便試料または胃内試料であってもよい。

【0060】

本方法は、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される第1の時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大半数レベルが達成される第2の時間点との間の規定間隔をもたらすことができる。

【0061】

対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態の最大半数レベルが達成される時間点との間の間隔は、少なくとも1時間、少なくとも1.5時間、少なくとも2時間、少なくとも2.5時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、

10

20

30

40

50

少なくとも 8 時間、約 1 時間～約 8 時間、約 2 時間～約 8 時間、約 3 時間～約 8 時間、約 4 時間～約 8 時間、約 1 時間～約 7 時間、約 2 時間～約 7 時間、約 3 時間～約 7 時間、約 4 時間～約 7 時間、約 1 時間～約 6 時間、約 2 時間～約 6 時間、約 3 時間～約 6 時間、約 4 時間～約 6 時間、約 1 時間～約 5 時間、約 2 時間～約 5 時間、約 3 時間～約 5 時間または約 4 時間～約 5 時間とすることができる。

【 0 0 6 2 】

本方法は、対象に由来する試料において、規定値を超えない、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルをもたらすことができる。

【 0 0 6 3 】

対象に由来する試料における、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルは、約 6 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 未満、約 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 未満、約 4 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 未満、約 3 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 未満、約 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 未満または約 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 未満とすることができる。 10

【 0 0 6 4 】

疾患、障害または状態は、心臓ミトコンドリア機能の改善により改善することができる、任意の状態であってもよい。疾患、障害または状態は、心血管状態であってもよい。疾患、障害または状態は、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化、心筋症、脳血管疾患、先天性心疾患、冠動脈疾患 (CAD)、冠状動脈性心疾患、糖尿病性心筋症、心臓発作、心臓疾患、心不全、高血圧 (高血圧症)、虚血性心疾患、心膜疾患、末梢動脈疾患、難治性狭心症、リウマチ性心疾患、安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症または心臓弁膜症であってもよい。 20

【 0 0 6 5 】

別の態様では、本発明は、対象に、トリメタジジンの改変形態およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含む混合物を含有する医薬組成物を提供することによって、対象における疾患、障害、状態を処置する方法であって、該混合物が、トリメタジジンの改変形態および HPMC を規定重量比で含む、方法を提供する。

【 0 0 6 6 】

混合物は、上記の比の 1 つでトリメタジジンの改変形態および HPMC を含有することができる。

【 0 0 6 7 】

トリメタジジンの改変形態は、上記のもののいずれかなどの、トリメタジジンに構造的に関係する任意の化合物であってもよい。 30

【 0 0 6 8 】

混合物は、HPMC の複数のポリマー形態を含有してもよい。HPMC の異なるポリマー形態は、1 つまたは複数の特性が異なることがある。HPMC の異なるポリマー形態は、粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシル置換度および平均分子量のうちの 1 つまたは複数があることがある。

【 0 0 6 9 】

HPMC の各ポリマー形態は、上記のそのようなパラメーターに関する値のいずれかなどの、規定した粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシル置換度または平均分子量を独立して有することができる。 40

【 0 0 7 0 】

HPMC の複数のポリマー形態を含有する混合物は、上記の量のいずれかなどの、規定量で 1 種のポリマー形態を含有することができる。

【 0 0 7 1 】

混合物は、上記の量のいずれかなどの、規定量のトリメタジジンの改変形態を含有してもよい。

【 0 0 7 2 】

本医薬組成物は、特定の投与経路によって対象に投与されてもよい。本医薬品は、対象に、経口、腸内、静脈内または直腸に投与されてもよい。 50

【 0 0 7 3 】

本方法は、本医薬組成物が対象に投与された後の規定した間隔で、対象に由来する試料中のトリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルを生じることができる。

【 0 0 7 4 】

トリメタジジンの改変形態の代謝産物は、上記の化合物のいずれかであってもよい。

【 0 0 7 5 】

本組成物が対象に投与される時間点と対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点との間の間隔は、上記の間隔のいずれかとすることができる。

10

【 0 0 7 6 】

トリメタジジンの改変形態が測定される試料は、上記の試料のいずれかであってもよい。

【 0 0 7 7 】

本方法は、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される第 1 の時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大半数レベルが達成される第 2 の時間点との間の規定間隔をもたらすことができる。

【 0 0 7 8 】

対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大半数レベルが達成される時間点との間の間隔は、上記の間隔のいずれかとすることができる。

20

【 0 0 7 9 】

本方法は、対象に由来する試料において、規定値を超えない、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルをもたらすことができる。

【 0 0 8 0 】

対象に由来する試料における、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルは、上記の値のいずれかとすることができる。

【 0 0 8 1 】

疾患、障害または状態は、上記のもののいずれかなどの、心臓ミトコンドリア機能の改善により改善することができる、任意の状態であってもよい。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 8 2 】

【 図 1 】 図 1 は、C V - 8 9 7 2 の加水分解および代謝の経路の概略図である。

【 0 0 8 3 】

【 図 2 】 図 2 は、不安定のために、動的方法によって生成した、p H の関数としての C V - 8 9 7 2 の水溶解度のグラフである。

【 0 0 8 4 】

【 図 3 】 図 3 は、C V - 8 9 7 2 のプロトタイプの乾燥圧縮 M R 錠剤製剤を製造するためのプロセス流れ図である。

40

【 0 0 8 5 】

【 図 4 】 図 4 は、パイロットロットに使用した、2 0 0 m g および 5 0 m g の C V - 8 9 7 2 の湿式造粒した M R 錠剤製剤を製造するためのプロセス流れ図である。

【 0 0 8 6 】

【 図 5 】 図 5 は、3 7 における、0 . 1 M H C l (p H 1 . 0) 中での、5 0 m g および 2 0 0 m g の 4 時間調節放出ヒドロゲル錠剤の溶出プロファイルを示すグラフである。

【 0 0 8 7 】

【 図 6 】 図 6 は、3 7 における、0 . 1 M H C l (p H 1 . 0) 中での、5 0 m g お

50

よび 200 mg の 8 時間調節放出ヒドロゲル錠剤の溶出プロファイルを示すグラフである。

【0088】

【図7】図7は、表示条件下で保管した後の、37 における、0.1 M HCl (pH 1.0) 中での、200 mg の 8 時間調節放出ヒドロゲル錠剤の溶出プロファイルを示すグラフである。

【0089】

【図8】図8は、空腹状態下、200 mg (遊離塩基当量) の CV-8972 を経口投与した後の、イヌにおける CV-8814 の血漿中レベルを示すグラフである。

【0090】

【図9】図9は、MAD 投与 (QD および BID) および摂食状態下、8 時間の放出錠剤として、200 mg の IMB-1018972 MR 錠剤を経口投与下した後の、ヒトにおいて推定した、CV-8814 およびトリメタジジンの血漿中レベルを一緒にしたシミュレーションを示すグラフである。

【0091】

【図10】図10は、IMB-1018972 の FIH 検討の対象の内訳の表である。

【0092】

【図11-1】図11は、IMB-1018972 の FIH 検討の単回用量 MR のパートに関して与えられた評価の表である。

【図11-2】図11は、IMB-1018972 の FIH 検討の単回用量 MR のパートに関して与えられた評価の表である。

【0093】

【図12-1】図12は、IMB-1018972 の FIH 検討の多回用量 MR のパートに関して与えられた評価の表である。

【図12-2】図12は、IMB-1018972 の FIH 検討の多回用量 MR のパートに関して与えられた評価の表である。

【0094】

【図13】図13は、IMB-1018972 の FIH 検討の単回用量 MR のパートに関する分析データセットの表である。

【0095】

【図14】図14は、IMB-1018972 の FIH 検討の多回用量 MR のパートに関する分析データセットの表である。

【0096】

【図15】図15は、人工統計学的特徴の要約の表である - IMB-1018972 の FIH 検討の単回用量 MR のパート (安全性設定)。

【0097】

【図16】図16は、人工統計学的特徴の要約の表である - IMB-1018972 の FIH 検討の多回用量 MR のパート (安全性設定)。

【0098】

【図17-1】図17は、曝露の範囲の表である - IMB-1018972 の FIH 検討の単回用量 MR のパート (安全性設定)。

【図17-2】図17は、曝露の範囲の表である - IMB-1018972 の FIH 検討の単回用量 MR のパート (安全性設定)。

【0099】

【図18】図18は、曝露の範囲の表である - IMB-1018972 の FIH 検討の多回用量 MR のパート (安全性設定)。

【0100】

【図19】図19は、幾何平均 IMB-1028814 の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (線形) である - IMB-1018972 の FIH 検討の単回用量 MR のパート (PK 設定)。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 1 】

【図 2 0】図 2 0 は、幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【 0 1 0 2 】

【図 2 1】図 2 1 は、幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【 0 1 0 3 】

【図 2 2】図 2 2 は、幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。 10

【 0 1 0 4 】

【図 2 3】図 2 3 は、幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【 0 1 0 5 】

【図 2 4】図 2 4 は、幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。 20

【 0 1 0 6 】

【図 2 5 - 1】図 2 5 は、 I M B - 1 0 2 8 8 1 4、トリメタジジンおよび I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中薬物動態パラメーターの要約統計幾何平均 [範囲] の表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【図 2 5 - 2】図 2 5 は、 I M B - 1 0 2 8 8 1 4、トリメタジジンおよび I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中薬物動態パラメーターの要約統計幾何平均 [範囲] の表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【 0 1 0 7 】

【図 2 6】図 2 6 は、 2 0 0 m g の 8 時間 M R I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の投与後の I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンに対する食物の影響の予備分析の表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（ P K 設定）。 30

【 0 1 0 8 】

【図 2 7】図 2 7 は、 1 日目 ~ 5 日目の幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【 0 1 0 9 】

【図 2 8】図 2 8 は、 1 日目 ~ 5 日目の幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【 0 1 1 0 】

【図 2 9】図 2 9 は、 1 日目 ~ 5 日目の幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート（ P K 設定）。 40

【 0 1 1 1 】

【図 3 0】図 3 0 は、 1 日目 ~ 5 日目の幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート（ P K 設定）。

【 0 1 1 2 】

【図 3 1】図 3 1 は、 1 日目 ~ 5 日目の幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F 50

I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 1 3 】

【 図 3 2 】 図 3 2 は、 1 日目 ~ 5 日目の幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (半対数尺度) である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 1 4 】

【 図 3 3 】 図 3 3 は、 1 日目後から 5 日目までの幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (線形) である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 1 5 】

【 図 3 4 】 図 3 4 は、 1 日目後から 5 日目までの幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (半対数尺度) である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 1 6 】

【 図 3 5 】 図 3 5 は、 1 日目後から 5 日目までの幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (線形) である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 1 7 】

【 図 3 6 】 図 3 6 は、 1 日目後から 5 日目までの幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (半対数尺度) である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 1 8 】

【 図 3 7 】 図 3 7 は、 1 日目後から 5 日目までの幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (線形) である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 1 9 】

【 図 3 8 】 図 3 8 は、 1 日目後から 5 日目までの幾何平均 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ (半対数尺度) である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 2 0 】

【 図 3 9 】 図 3 9 は、 I M B - 1 0 2 8 8 1 4 、 トリメタジジンおよび I M B - 1 0 2 8 8 1 4 + トリメタジジン血漿中薬物動態パラメーターの要約統計幾何平均 [範囲] の表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート (P K 設定)。

【 0 1 2 1 】

【 図 4 0 - 1 】 図 4 0 A および図 4 0 B は、器官別大分類、基本語および処置によるすべての T E A E の要約表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート (安全性設定)。

【 図 4 0 - 2 】 図 4 0 A および図 4 0 B は、器官別大分類、基本語および処置によるすべての T E A E の要約表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート (安全性設定)。

【 図 4 0 - 3 】 図 4 0 A および図 4 0 B は、器官別大分類、基本語および処置によるすべての T E A E の要約表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート (安全性設定)。

【 0 1 2 2 】

【 図 4 1 - 1 】 図 4 1 は、器官別大分類、基本語および処置によるすべての T E A E の要約表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート (安全性設定)。

【 図 4 1 - 2 】 図 4 1 は、器官別大分類、基本語および処置によるすべての T E A E の要約表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート (安全性設定)。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 3 】

【 図 4 2 】 図 4 2 は、処置、関連性および重症度によるすべての T E A E の要約表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の単回用量 M R のパート（安全性設定）。

【 0 1 2 4 】

【 図 4 3 】 図 4 3 は、処置、関連性および重症度によるすべての T E A E の要約表である - I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の F I H 検討の多回用量 M R のパート（安全性設定）。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 2 5 】

詳細な説明

本発明は、C V - 8 9 7 2 などのトリメタジジンの改変形態、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）などの浸食性ポリマーからなる混合物を含有する医薬組成物を提供する。ポリマーは、組成物が胃腸（G I）管などの水性環境にあると、水分を吸収して混合物の膨潤を促進する。さらに、このポリマーは、水性環境で徐々に分解して、トリメタジジンの改変形態の制御放出を可能にし、トリメタジジンの改変形態は、次に、制御されてナイアシンおよびC V - 8 8 1 4 へと分解し、これによって、身体内にナイアシンの制御放出および調節放出が実現する。したがって、本組成物が、対象に経口投与されると、血液中の医薬品有効成分（A P I）のレベルは、同じ投与量の同じトリメタジジンの改変形態が、慣用的な製剤で投与される場合よりも、最小限の治療閾値を超える低いピークおよび長い持続期間のどちらも示し、ナイアシンに起因する副作用が最小限になる。

10

20

【 0 1 2 6 】

本発明の調節放出製剤は、トリメタジジンの改変形態を経口送達するこれまでの製剤よりもいくつかの利点をもたらす。第 1 に、血液中の閾値よりも高い A P I の維持が長いために、本発明の医薬組成物は、これまでの組成物よりも少ない頻度で投与することができる。例えば、本明細書において提供される C V - 8 9 7 2 を含有する経口用製剤は、1 日あたり 1 回、または 1 日あたり 2 回の投与レジメンに好適である。さらに、血液中の A P I のピークレベルは、これまでの組成物を用いて達成されるレベルよりも 5 0 % も低いので、本発明の製剤により、ナイアシンに起因する副作用、および A P I と *in vivo* での意図しない標的との間の相互作用が低下する。最後に、上記の属性により、C V - 8 9 7 2 などのトリメタジジンの改変形態の総合的な治療的効力が改善される。

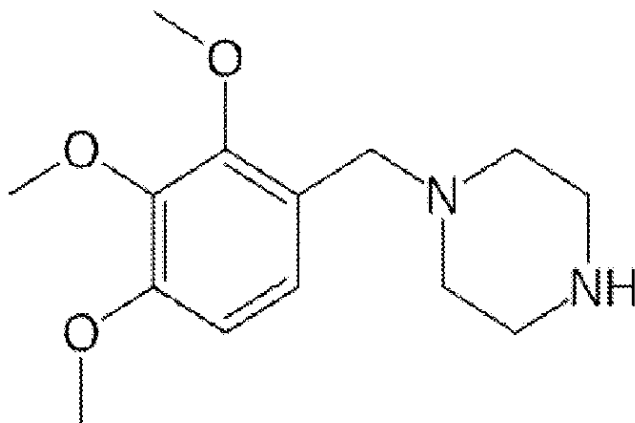
30

【 0 1 2 7 】

トリメタジジンの改変形態

本発明は、トリメタジジンの改変形態を含む混合物を含有する組成物を提供する。トリメタジジンは、以下の構造：

【 化 4 】



40

を有する。

【 0 1 2 8 】

50

トリメタジジンは、開発された最初の細胞保護性抗虚血剤と記されており、狭心症を処置するために長い間、使用されてきた。

【 0 1 2 9 】

トリメタジジンは、脂肪酸酸化を阻害することによってグルコース酸化を促進する。グルコース酸化と脂肪酸酸化は、基質を巡って互いに競合する、エネルギー産生代謝経路である。グルコース酸化では、細胞の細胞質ゾルにおいて、グルコースが解糖によってピルベートに分解される。次いで、ピルベートは、ミトコンドリアに入り、そこで、アセチル補酵素 A (アセチル C o A) に変換される。ミトコンドリアにおいて起こる脂肪酸のベータ酸化では、長鎖脂肪酸からの 2 炭素の単位が、アセチル C o A に順次変換される。グルコースまたは脂肪酸の酸化からのエネルギー産生における残りのステップは、2 つの経路に共通している。手短に述べると、それらは、クエン酸回路による、アセチル - C o A の二酸化炭素への分解、一連の酸素依存性電子輸送反応による、ミトコンドリア内膜にかかるプロトン勾配の同時発生、および A T P 合成を推進するためのプロトン勾配におけるエネルギー電位の使用を含む。トリメタジジンは、長鎖 3 - ケトアシル - C o A チオラーゼを遮断することによって脂肪酸酸化を阻害し、こうして、細胞は、エネルギー生成を支援するグルコース酸化に依存する。

10

【 0 1 3 0 】

心臓のミトコンドリアを、エネルギー源として脂肪酸よりもむしろグルコースの酸化に依存させることにより、心血管状態を有する多数の患者にとって治療利益がもたらされる。ある特定のタイプの心疾患では、部分的に、グルコース酸化より脂肪酸酸化への依拠が増しているため、心臓ミトコンドリアによるエネルギー産生の全体としての効率が低下している。グルコース酸化は、消費される O₂ 分子あたりの A T P 分子生成数によって測定されるとおり、脂肪酸酸化より効率のよい、エネルギー産生のための経路である。したがって、総合的な心臓効率は、トリメタジジンなどのグルコース酸化を促進する薬剤によって向上し得る。

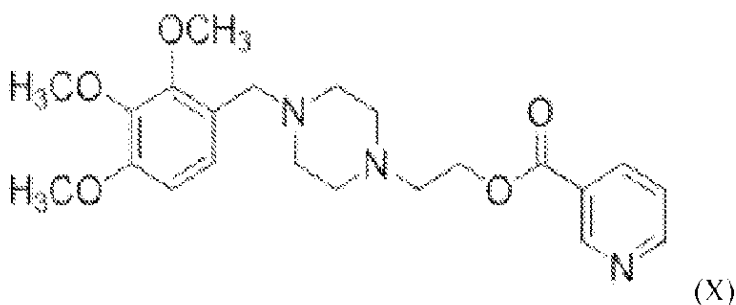
20

【 0 1 3 1 】

C V - 8 9 7 2 は、薬理学的特性が改善したトリメタジジン誘導体として、最近、特定された。C V - 8 9 7 2 は、I U P A C 名 2 - [4 - [(2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] エチルピリジン - 3 - カルボキシレート、および式 (X) の構造 :

30

【 化 5 】



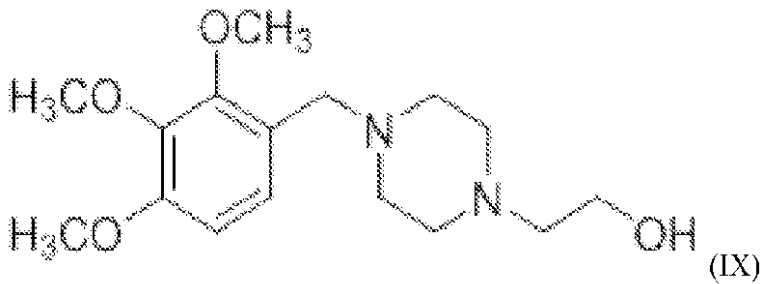
40

を有する。

【 0 1 3 2 】

C V - 8 9 7 2 が対象に投与されると、これはまず、ニコチン酸、ならびに I U P A C 名 2 - [4 - [(2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] エタノール、および式 (I X) の構造 :

【化 6】



10

を有する C V - 8 8 1 4 に分解される。

【 0 1 3 3 】

C V - 8 8 1 4 は、トリメタジジンのヒドロキシエチル誘導体であり、ヒドロキシエチル基は、続いて、身体内で除去されて、トリメタジジンをもたらす。C V - 8 9 7 2 およびその代謝産物は、その内容が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第 1 0 , 5 5 6 , 0 1 3 号に記載されている。

【 0 1 3 4 】

C V - 8 9 7 2 の治療特性の改善は、ニコチン酸の影響が一部、理由である。ニコチン酸は、ミトコンドリア電子輸送反応における必須補酵素の酸化形態である、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (N A D ⁺) の合成前駆体として働く。N A D ⁺ 前駆体の供給により、グルコースまたは脂肪酸の酸化が、クエン酸回路への供給に使用されるかどうかに関わらず、ミトコンドリアレドックス反応が確実に起こり、A T P 合成を推進することが確実となる。したがって、C V - 8 9 7 2 のニコチン酸生成物は、ミトコンドリアの呼吸を促進する。

20

【 0 1 3 5 】

C V - 8 9 7 2 から C V - 8 8 1 4 へ、次にトリメタジジンへの段階的な分解はまた、C V - 8 9 7 2 の治療特性の改善に寄与する。トリメタジジンのように、C V - 8 8 1 4 は、3 - ケトアシル - C o A チオラーゼを阻害し、その結果、C V - 8 9 7 2 は、2 種の異なる医薬品有効成分 (A P I) をもたらす。しかし、C V - 8 8 1 4 は、トリメタジジンと同じ望ましくない副作用を生じない。さらに、C V - 8 9 7 2 の逐次的な代謝のために、ある用量の C V - 8 9 7 2 後のトリメタジジンの循環レベルは、同等の用量のトリメタジジン自体の後のレベルよりもずっと低い。したがって、純粋なトリメタジジンに比べると、C V - 8 9 7 2 は、A P I の循環レベルの一層の持続をもたらし、副作用をほとんどもたらさない。

30

【 0 1 3 6 】

本発明の組成物において使用することができるトリメタジジンの他の改変形態は、例えば、それらの各々の内容が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第 4 , 1 0 0 , 2 8 5 号および同第 4 , 5 7 4 , 1 5 6 号に記載されている。

【 0 1 3 7 】

H P M C を含む浸食性ポリマー

40

本発明は、浸食性ポリマーを含む混合物を含有する組成物であって、上記の浸食性ポリマーが水性環境において該混合物の膨潤を促進する、組成物を提供する。浸食性ポリマーは、生理的に適切な時間枠内で、身体内部で分解する任意のポリマーである。浸食性ポリマーは、混合物からのトリメタジジンの改変形態の段階的な放出を促進する、他の特徴を有することができる。例えばおよび非限定的に、ポリマーは、以下：生体適合性、すなわち生存組織に有害ではないこと、親水性、吸湿性、ヒドロゲル形成傾向のうちの 1 つまたは複数とすることができる。

【 0 1 3 8 】

理論によって拘泥されることを望むものではないが、ポリマー含有混合物は、1 つまたは複数の機構による段階的な放出を促進することができる。例えば、水分の吸収による混

50

合物の膨潤は、混合物からのトリメタジジンの改変形態の拡散を促進することができる。ポリマーの分解はまた、トリメタジジンの改変形態が混合物から放出されることを可能にすることができる。混合物の内側と外側の間の化合物の濃度の高い勾配による浸透圧はまた、混合物からのトリメタジジンの改変形態の拡散に寄与することができる。

【0139】

例えばおよび非限定的に、ポリマーは、セルロース誘導体、ゼラチン誘導体、例えば、架橋ゼラチン誘導体またはポリエステル誘導体であってもよい。

【0140】

セルロースの誘導体は、直鎖 β (1 $\rightarrow$ 4) 連結したD-グルコース単位であり、各グルコース単位のヒドロキシル基の1つまたは複数に置換を含むポリマーを含む。置換基は、有機性であってもよく、または無機性であってもよく、エステル連結基またはエーテル連結基を介して、通常、結合している。セルロースエステル誘導体としては、カルボキシメチルセルロース(CMC)、例えば、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、エチルヒドロキシエチルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)およびメチルセルロースが挙げられる。セルロースエーテル誘導体としては、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、プロピオン酸酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、硫酸セルロース、三酢酸セルロースおよびニトロセルロースが挙げられる。生分解性ヒドロゲルを形成するセルロースをベースとするポリマーの使用は、当分野で公知であり、例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれている、Sannino, et al., Biodegradable Cellulose-based Hydrogels: Design and Applications, Materials 2009, 2, 353-373; doi: 10.3390/ma2020353に記載されている。

【0141】

混合物は、複数のポリマー、または同じポリマーからなる複数のポリマー形態を含有してもよい。例えば、HPMCポリマー形態は、粘度、メトキシ置換度、ヒドロキシプロポキシ置換度または平均分子量を含めた、様々な物理特性が異なり得る。

【0142】

HPMCポリマー形態の粘度は、溶液中のHPMCの濃度、および溶液の温度を含めた、標準条件下で試験することによって求めることができる。例えばおよび非限定的に、HPMC濃度は、1%、1.5%、2%、2.5%または3%とすることができる。例えばおよび非限定的に、溶液の温度は、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24または25とすることができる。

【0143】

HPMCなどのセルロース誘導体のポリマー形態は、規定粘度を有することができる。例えばおよび非限定的に、HPMCのポリマー形態は、20におけるポリマー形態の2%水溶液の場合、約2 cP ~ 約4 cP、約4 cP ~ 約6 cP、約5 cP ~ 約8 cP、約12 cP ~ 約18 cP、約40 cP ~ 約60 cP、約80 cP ~ 約120 cP、約300 cP ~ 約500 cP、約1200 cP ~ 約2400 cP、約2500 cP ~ 約5000 cP、約9000 cP ~ 約18,000 cP、約12,000 cP ~ 約24,000 cP、約75,000 cP ~ 約150,000 cP、少なくとも約2 cP、少なくとも約4 cP、少なくとも約5 cP、少なくとも約12 cP、少なくとも約40 cP、少なくとも約80 cP、少なくとも約300 cP、少なくとも約1200 cP、少なくとも約2500 cP、少なくとも約9000 cP、少なくとも約12,000 cP、少なくとも約12,000 cP、少なくとも約75,000 cP、約4 cP未満、約6 cP未満、約8 cP未満、約18 cP未満、約60 cP未満、約120 cP未満、約500 cP未満、約2400 cP未満、約5000 cP未満、約18,000 cP未満、約24,000 cP未満、約24,000 cP未満または約150,000 cP未満の粘度を有することができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 4 】

H P M C などのセルロース誘導体のポリマー形態は、グルコース単位の置換度が様々となり得る。置換度は、置換基の重量百分率として、またはグルコース単位に対する置換基のモル比として表すことができる。H P M C などの、2つの異なる置換基を有するセルロース誘導体の場合、ポリマー形態は、各置換基に関する置換度によって記載されてもよい。

【 0 1 4 5 】

H P M C の各ポリマー形態は、規定のメトキシ置換度を独立して有することができる。例えばおおよび非限定的に、メトキシ置換度は、約 1 9 % ~ 約 2 4 %、約 2 2 % ~ 約 2 4 %、約 2 7 % ~ 約 3 0 %、約 2 7 % ~ 約 3 0 % または約 2 8 % ~ 約 3 2 % であってもよい。

10

【 0 1 4 6 】

H P M C の各ポリマー形態は、規定のヒドロキシプロポキシル置換度を独立して有することができる。例えばおおよび非限定的に、ヒドロキシプロポキシル置換度は、約 4 % ~ 約 8 %、約 7 % ~ 約 1 0 %、約 7 % ~ 約 1 2 %、約 8 % ~ 約 1 0 %、約 8 % ~ 約 1 1 % または約 9 % ~ 約 1 2 % であってもよい。

【 0 1 4 7 】

H P M C の各ポリマー形態は、規定の平均分子量を独立して有することができる。平均分子量は、約 1 0 k D a、約 1 3 k D a、約 2 0 k D a、約 2 6 k D a、約 4 1 k D a、約 6 3 k D a、約 8 6 k D a、約 1 1 0 k D a、約 1 2 0 k D a、約 1 4 0 k D a、約 1 8 0 k D a または約 2 2 0 k D a とすることができる。

20

【 0 1 4 8 】

H P M C などのポリマーの複数の形態が存在する場合、1種または複数のポリマー形態は、規定量で存在することができる。例えばおおよび非限定的に、H P M C などのポリマーは、1種のポリマー形態を、重量基準で、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 % 含有することができる。

【 0 1 4 9 】

医薬組成物

30

本発明の医薬組成物は、トリメタジジンの1種または複数の改変形態を含む、調節放出製剤を含む。本製剤は、トリメタジジンの1種または複数の改変形態および1種または複数の浸食性ポリマーを含む混合物であって、1種または複数の浸食性ポリマーが、水性環境において該混合物の膨潤を促進する、混合物を含有する。ポリマーの吸湿特性および浸食特性のために、上記の混合物は、対象の消化管中でゆっくりと分解するヒドロゲルを形成することが可能である。したがって、上記の混合物は、血液循環へのトリメタジジンの改変形態およびその代謝産物の安定した放出を促進する。

【 0 1 5 0 】

混合物は、規定量のトリメタジジンの改変形態を含有することができる。混合物は、重量基準で、少なくとも 5 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 % または少なくとも 8 0 % のトリメタジジンの改変形態を含有することができる。

40

【 0 1 5 1 】

混合物は、トリメタジジンの改変形態およびポリマーを規定の重量比で含有することができる。例えばおおよび非限定的に、混合物は、トリメタジジンの改変形態およびポリマーを、約 1 : 5、約 1 : 4、約 1 : 3、約 1 : 2、約 1 : 1、約 3 : 2、約 2 : 1、約 3 : 1、約 4 : 1、約 5 : 1、約 1 : 1 0 0 ~ 約 1 0 0 : 1、約 1 : 1 0 0 ~ 約 5 0 : 1、約 1 : 1 0 0 ~ 約 2 0 : 1、約 1 : 1 0 0 ~ 約 1 0 : 1、約 1 : 1 0 0 ~ 約 5 : 1、約 1 : 1 0 0 ~ 約 2 : 1、約 1 : 5 0 ~ 約 1 0 0 : 1、約 1 : 5 0 ~ 約 5 0 : 1、約 1 : 5 0 ~ 約 2 0 : 1、約 1 : 5 0 ~ 約 1 0 : 1、約 1 : 5 0 ~ 約 5 : 1、約 1 : 5 0 ~ 約 2 : 1、

50

約 1 : 20 ~ 約 100 : 1、約 1 : 20 ~ 約 50 : 1、約 1 : 20 ~ 約 20 : 1、約 1 : 20 ~ 約 10 : 1、約 1 : 20 ~ 約 5 : 1、約 1 : 20 ~ 約 2 : 1、約 1 : 10 ~ 約 100 : 1、約 1 : 10 ~ 約 50 : 1、約 1 : 10 ~ 約 20 : 1、約 1 : 10 ~ 約 10 : 1、約 1 : 10 ~ 約 5 : 1、約 1 : 10 ~ 約 2 : 1、約 1 : 5 ~ 約 100 : 1、約 1 : 5 ~ 約 50 : 1、約 1 : 5 ~ 約 20 : 1、約 1 : 5 ~ 約 10 : 1、約 1 : 5 ~ 約 5 : 1、約 1 : 5 ~ 約 2 : 1、約 1 : 3 ~ 約 100 : 1、約 1 : 3 ~ 約 50 : 1、約 1 : 3 ~ 約 20 : 1、約 1 : 3 ~ 約 10 : 1、約 1 : 3 ~ 約 5 : 1 または約 1 : 3 ~ 約 2 : 1 の重量比で含有することができる。

【0152】

本医薬組成物は、特定の投与経路向けに製剤化され得る。本医薬品は、経口、経腸、静脈内または直腸投与向けに製剤化され得る。 10

【0153】

本医薬組成物は、規定量のトリメタジジンの改変形態を含有する単位投与量として製剤化されてもよい。単位投与量は、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 500 mg、約 5 mg ~ 約 10 mg、約 5 mg ~ 約 20 mg、約 5 mg ~ 約 50 mg、約 5 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 200 mg、約 5 mg ~ 約 500 mg、約 10 mg ~ 約 20 mg、約 10 mg ~ 約 50 mg、約 10 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg ~ 約 200 mg、約 10 mg ~ 約 500 mg、約 20 mg ~ 約 50 mg、約 20 mg ~ 約 100 mg、約 20 mg ~ 約 200 mg、約 20 mg ~ 約 500 mg、約 50 mg ~ 約 100 mg、約 50 mg ~ 約 200 mg、約 50 mg ~ 約 500 mg、約 100 mg ~ 約 200 mg、約 100 mg ~ 約 500 mg または約 200 mg ~ 約 500 mg のトリメタジジンの改変形態を含有することができる。 20

【0154】

本医薬組成物は、本発明の方法に関して以下に記載されている、1つまたは複数のパラメーターに関して、規定値を生じるよう製剤化され得る。例えばおおよび非限定的に、パラメーターは、 C_{max} 、投与と C_{max} の達成との間の間隔、 $T_{1/2}$ または AUC とすることができる。

【0155】

本発明の医薬組成物は、賦形剤を含有してもよい。例えばおおよび非限定的に、本組成物は、甘味剤、着香剤、着色剤または保存剤を含んでもよい。本組成物は、マンニトール、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムのうちの1つまたは複数を含んでもよい。 30

【0156】

処置の方法

本発明は、上記の組成物のいずれかを提供することによって、対象における、疾患、障害、状態を処置する方法を提供する。本発明の調節放出製剤は、従来の製剤よりもトリメタジジンの改変形態の安定した放出を実現する。優れた放出プロファイルは、以下に記載されている1つまたは複数のパラメーターに反映され得る。

【0157】

本発明の製剤と同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する他の組成物とを区別するために使用することができるパラメーターの1つは、ある用量の薬物の投与後であるが、第2の用量の投与前の、試料中における薬物または薬物の代謝産物の最大レベルである C_{max} である。本発明の製剤は、同じ投与量を含有する従来の製剤によって生じるものよりも低い C_{max} 値をもたらすことができる。本発明の方法では、より低い C_{max} は、相対期間、例えば、別の製剤の投与から生じる C_{max} との比較によって、または絶対期間、例えば、規定閾値との比較によって表すことができる。 C_{max} は、トリメタジジンの改変形態またはこの化合物の代謝産物に関するものであってもよい。例えば、式 (X) の化合物を含有する組成物の投与後に、式 (X) の化合物の C_{max} が決定されてもよく、または式 (IX) の化合物、トリメタジジンまたはニコチン酸の C_{max} が決定されてもよい。 40

【0158】

例えばおよび非限定的に、対象に由来する試料中のトリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルは、約 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $12 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $0.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $0.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $0.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、約 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満または約 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であってもよい。

【0159】

例えばおよび非限定的に、対象に由来する試料中のトリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルは、同じ量のトリメタジジンの改変形態を含有する異なる組成物の投与から生じる最大レベルの、約 10% 未満、約 20% 未満、約 30% 未満、約 40% 未満、約 50% 未満、約 60% 未満、約 70% 未満、約 80% 未満、約 90% 未満となり得る。

10

【0160】

本発明の製剤と同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する他の組成物とを区別するために使用することができる別のパラメーターは、対象への組成物の投与と、対象に由来する試料中のトリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物がその C_{max} に到達する時間点との間の間隔である。本発明の調節放出製剤は、他の製剤よりも長い C_{max} までの間隔をもたらすことができる。 C_{max} までの間隔は、相対期間、例えば、別の製剤の場合の間隔と比較することによって、または絶対期間、例えば、規定時間との比較によって表すことができる。

20

【0161】

例えばおよび非限定的に、本組成物が対象に投与される時間点と対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点との間の間隔は、少なくとも 1 時間、少なくとも 1.5 時間、少なくとも 2 時間、少なくとも 2.5 時間、少なくとも 3 時間、少なくとも 4 時間、少なくとも 5 時間、少なくとも 6 時間、少なくとも 7 時間、少なくとも 8 時間、約 1 時間～約 8 時間、約 2 時間～約 8 時間、約 3 時間～約 8 時間、約 4 時間～約 8 時間、約 1 時間～約 7 時間、約 2 時間～約 7 時間、約 3 時間～約 7 時間、約 4 時間～約 7 時間、約 1 時間～約 6 時間、約 2 時間～約 6 時間、約 3 時間～約 6 時間、約 4 時間～約 6 時間、約 1 時間～約 5 時間、約 2 時間～約 5 時間、約 3 時間～約 5 時間または約 4 時間～約 5 時間とすることができる。

30

【0162】

例えばおよび非限定的に、本組成物が対象に投与される時間点と対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点との間の間隔は、同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する別の組成物の投与後の間隔よりも、少なくとも 10% 、少なくとも 20% 、少なくとも 30% 、少なくとも 40% 、少なくとも 50% 、少なくとも 60% 、少なくとも 70% 、少なくとも 80% 、少なくとも 90% 、少なくとも 100% 、少なくとも 120% 、少なくとも 150% 、少なくとも 200% 、少なくとも 250% 、少なくとも 300% 、少なくとも 400% 大きくなり得る。

40

【0163】

本発明の製剤と同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する他の組成物とを区別するために使用することができる別のパラメーターは、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の C_{max} が達成される時間点と、本化合物または代謝産物の濃度が、その半数最大値に到達する時間点との間の間隔である、 $T_{1/2}$ である。本発明の調節放出製剤は、より長い $T_{1/2}$ 値、すなわち同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する他の製剤によって生じるものよりも長い間隔をもたらすことができる。 $T_{1/2}$ は、相対期間、例えば、別の製剤の場合の $T_{1/2}$ と比較することによって、または絶対期間、例えば、規定時間との比較によって表すことができる。

50

【 0 1 6 4 】

例えばおよび非限定的に、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態の最大半数レベルが達成される時間点との間の間隔は、少なくとも1時間、少なくとも1.5時間、少なくとも2時間、少なくとも2.5時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、約1時間～約8時間、約2時間～約8時間、約3時間～約8時間、約4時間～約8時間、約1時間～約7時間、約2時間～約7時間、約3時間～約7時間、約4時間～約7時間、約1時間～約6時間、約2時間～約6時間、約3時間～約6時間、約4時間～約6時間、約1時間～約5時間、約2時間～約5時間、約3時間～約5時間または約4時間～約5時間とすることができる。

10

【 0 1 6 5 】

例えばおよび非限定的に、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物の最大レベルが達成される時間点と、対象に由来する試料において、トリメタジジンの改変形態の最大半数レベルが達成される時間点との間の間隔は、同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する別の組成物の投与後の間隔よりも、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも120%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも400%大きくなり得る。

20

【 0 1 6 6 】

本発明の製剤と同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する他の組成物とを区別するために使用することができる別のパラメータは、本化合物または代謝産物の濃度の時間の関数としての定積分値である、曲線下面積 (AUC) である。本発明の調節放出製剤は、同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する他の製剤によって生じるものよりも高いAUC値を生じることができる。AUCは、相対期間、例えば、別の製剤の場合のAUCと比較することによって、または絶対期間、例えば、規定閾値との比較によって表すことができる。

【 0 1 6 7 】

例えばおよび非限定的に、トリメタジジンの改変形態またはトリメタジジンの改変形態の代謝産物のAUCは、同じ投与量のトリメタジジンの改変形態を含有する別の組成物の投与後のAUCよりも、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも120%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも400%大きくなり得る。

30

【 0 1 6 8 】

トリメタジジンの改変形態が測定される試料は、対象に由来する流体を含有する試料であってもよい。試料は、血漿試料、血液試料、血清試料、唾液試料、尿試料、唾試料、痰試料、便試料または胃内試料であってもよい。

40

【 0 1 6 9 】

本組成物は、特定の投与経路によって対象に投与されてもよい。本医薬品は、対象に、経口、腸内、静脈内または直腸に投与されてもよい。

【 0 1 7 0 】

本組成物は、投与レジメンに準拠して投与されてもよい。投与レジメンは、投与量、投与頻度および期間のうちの1つまたは複数を含んでもよい。

【 0 1 7 1 】

用量は、任意の好適な間隔で投与されてもよい。例えばおよび非限定的に、用量は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日8回、48時間ごと

50

に 1 回、3 6 時間ごとに 1 回、2 4 時間ごとに 1 回、1 2 時間ごとに 1 回、8 時間ごとに 1 回、6 時間ごとに 1 回、4 時間ごとに 1 回、3 時間ごとに 1 回、2 日ごとに 1 回、3 日ごとに 1 回、4 日ごとに 1 回、5 日ごとに 1 回、毎週 1 回、毎週 2 回、毎週 3 回、毎週 4 回または毎週 5 回で投与されてもよい。

【0172】

用量は、単回投与量で投与されてもよく、すなわち、用量は、単一錠剤、カプセル剤、丸剤などとして投与されてもよい。代替的に、用量は、分割投与量で投与されてもよく、すなわち、用量は、複数の錠剤、カプセル剤、丸剤などとして投与されてもよい。

【0173】

投与は、規定期間の間、継続されてもよい。例えばおおよび非限定的に、用量は、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 6 週間、少なくとも 8 週間、少なくとも 10 週間、少なくとも 12 週間、少なくとも 4 か月間、少なくとも 5 か月間、少なくとも 6 か月間、少なくとも 8 か月間、少なくとも 10 か月間、少なくとも 12 か月間またはそれより長い間、投与されてもよい。

10

【0174】

疾患、障害および状態

本発明の方法は、対象における、疾患、障害または状態を処置するために使用されてもよい。疾患、障害または状態は、心臓ミトコンドリア機能の改善により改善することができる、任意の状態であってもよい。疾患、障害または状態は、心血管状態であってもよい。疾患、障害または状態は、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化、心筋症、脳血管疾患、先天性心疾患、冠動脈疾患 (CAD)、冠状動脈性心疾患、糖尿病性心筋症、心臓発作、心臓疾患、心不全、高血圧 (高血圧症)、虚血性心疾患、心膜疾患、末梢動脈疾患、難治性狭心症、リウマチ性心疾患、安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症または心臓弁膜症であってもよい。

20

【0175】

狭心症 (angina pectoris) (狭心症 (angina)) は、通常、心臓筋肉への血流が不十分であることが理由である、胸痛または圧力である。疼痛または不快感は、胸骨後部または左側にあり、左腕、首、顎または背中の方に広がることもある。狭心症のいくつかの分類が公知である。

【0176】

労作性狭心症とも呼ばれる安定狭心症は、心筋虚血症に関連する。安定狭心症では、胸部不快感および関連症状は、ランニングまたはウォーキングなどの、ある身体活動が、通常、引き金となるが、患者が休むか、または舌下ニトログリセリンを服用すると、症状は最小限になるか、または消える。症状は、通常、活動後、数分間で弱まり、活動を再開すると再発する。症状はまた、寒い天候、胃にもたれる食事、および情動性ストレスによって誘発されることもある。

30

【0177】

不安定狭心症は、変化または悪化する狭心症である。不安定狭心症は、以下の特徴：(1) 休息時に、または最小限の労作で起こり、通常、10 分を超えて続く、(2) 重度であり、新たに、すなわち過去 4 ~ 6 週間以内に発症する、および (3) クレッシュエンドパターンで、つまり、以前よりも明らかに重症で、長くまたは頻繁に発生する、のうちの少なくとも 1 つを有する。

40

【0178】

微小血管性狭心症とも呼ばれる心臓シンドローム X は、血管造影時の正常な心外膜冠動脈の状況では、狭心症の様な胸部痛である。その一次原因は、未知であるが、明らかに関与している因子は、内皮機能不全であり、心臓のわずかな抵抗血管における流れを低下させることである。微小血管性狭心症は、虚血性心疾患の病態生理学の一部であり得る。

【0179】

難治性狭心症は、狭心症が、(1) 冠動脈疾患 (CAD) の状況で起こる、(2) 最適医療的治療、血管形成術またはバイパス手術を組み合わせることにより制御することがで

50

きない、および（３）可逆的な心筋虚血症が症状の原因であることが臨床的に確立されている慢性状態（３か月の期間）である。

【実施例】

【０１８０】

（実施例１）

５０ｍｇまたは２００ｍｇの遊離塩基当量のＣＶ－８９７２を含有する湿式造粒製剤を、２００ｍｇの場合の表１に示されている組成に準拠して調製した。

【表１】

表 1.

原料	グレード	活性 MR 錠剤		プラセボ MR 錠剤	
		mg/錠	%組成物	mg/錠	%組成物
API	CV-8972	261.30 ^{1,2}	47.90	－	－
マンニトール USP/NF	Mannogem EZ	106.04 ³	18.89	507.30	89.0%
ヒプロメロース USP/NF	Methocel E5 LV	5.54	1.01	－	－
ヒプロメロース USP/NF	Methocel K100M	166.05	30.20	－	－
アルファ化デンプン USP/NF	デンプン 1500(部分 アルファ化トウモロ コシデンプン 2001)	－	－	57.0	10%
ステアリン酸マグ ネシウム NF,BP, JP	植物グレード	11.07	2.01	5.7	1.0%
合計		550.00 ⁴	100.00	570.00 ⁴	100.0

¹ C V - 8 9 7 2 は、遊離塩基の 3 H C l . 1 H ₂ O 塩（分子量 = 5 4 2 . 8 6 g / モル）である； 2 6 1 . 3 0 m g の塩は、 2 0 0 m g の遊離塩基 C V - 8 9 7 2 と当量である。

² 遊離塩基（分子量 = 4 1 5 . 4 9 g / モル）として投与 - 分子量の比 = 1 . 3 0 6 6

³ 各 A P I ロットの効力に合わせて調節

10

20

30

40

50

4 全錠剤充填重量は、 $\pm 5\%$ で変動し得る。

【0181】

これらの湿式造粒製剤は、これまでの直接圧縮に基づいており、ブレンドした散剤を手作業によって単発式打錠器に充填して、個々に圧縮する。2組の製剤は、規格および性能に関して同一であるが、湿式造粒に切り替えることが可能となるよう、組成が極わずかに異なる。

【0182】

錠剤中に存在する原薬（API）の量が多いこと（ほぼ50%）、および錠剤特徴へのその潜在的な影響が理由で、流動性、硬度および他の特徴をある程度良好に制御するよう、直接圧縮から湿式造粒への切り替えを慎重に検討した。製剤設計およびスケールアップ実験により、これは、ブレンド、粉末流動およびAPIのバルク密度のばらつきが、好適な直接圧縮製剤をもたらす際の問題となることが判明したので、妥当な決定であることが確認された。（現行の湿式造粒プロセスを置き換えて、スケールアップおよびハイスループット製造を一層容易にするために、商業的開発向けの乾式造粒プロセスを評価するためのさらなる作業を計画する）。

10

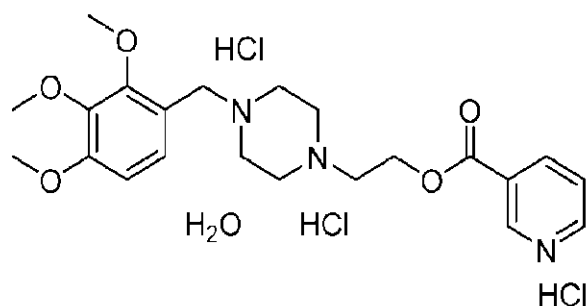
【0183】

200mgのMR 8時間の放出錠剤を、患者が1日2回（BID）を服用するよう設計する。

製剤に使用したCV-8972の形態は、以下の構造および特性を有する：

【化7】

20



化学名：2 - { 4 - [(2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } エチルピリジン - 3 - カルボキシレート三塩酸塩一水和物 30

分子式： $C_{22}H_{32}N_3O_5Cl_3 \cdot 1H_2O$

分子量：542.86 g / モル (3HCl · 1H₂O)

関連分子量：524.86 g / モル (3HCl 無水) ; 415.49 g / モル (遊離塩基、無水)

pKa (推定値) : 4.85 (ニコチン酸エステル) ; 約 5.50 (ピペラジン) ; 約 7.99 (ピペラジン)

cLogP (遊離塩基) : 1.26 ~ 1.63

融点：ロット 289 - MBA - 33 (毒性学用ロット) に関する DSC 測定から：

- ・ 208 から幅広いバンドがあり、その後 221 においてシャープに融解する (DSC) 40

- ・ 100 ~ 127 の間で、一水和物の水の大部分が失われる

- ・ 融点の計算値 = 218.41

- ・ 溶融エンタルピー = - 298 J / g

【0184】

この分子は、経口により吸収されて、CV-8814、ニコチン酸、トリメタジジン (TMZ) および潜在的に他の代謝産物を全身的に生成するので、加水分解による開裂および代謝を受ける、ハイブリッド NCE である。

【0185】

図 1 は、CV-8972 の加水分解および代謝の経路の概略図である。ヒトにおいて、 50

未だ評価されていない、他の潜在的な代謝経路が存在することに留意されたい。

【 0 1 8 6 】

塩としての C V - 8 9 7 2 は、大部分の有機溶媒に比較的不溶であるが、遊離塩基としてさらに一層不溶である。しかし、最も塩基性の pK_a の推定値は、約 7.9 であるので、この分子は、1 ~ 8 の生理的 pH 範囲では、荷電イオンとして、常に存在する。

【 0 1 8 7 】

図 2 は、不安定のために、動的方法によって生成した、pH の関数としての C V - 8 9 7 2 の水溶解度のグラフである。pH 6.1 ~ 9.2 の間で、溶解度が急激に低下することから、溶解動力学は、胃 (pH 1 ~ 2) から腸液 (pH 6.5 ~ 8) への経路で劇的に変化し得ることが示唆される。しかし、塩基の飽和溶解度が 5 ~ 10 mg / mL であることを考慮すると、200 mg の用量の塩基は、GI 管全体の浸漬条件下では溶解する可能性が高い。

10

【 0 1 8 8 】

23 における C V - 8 9 7 2 の 1 mg / mL の溶液の場合の pH 安定性プロファイルを表 2 に要約して示す。

【表 2】

表 2.

pH	媒体	25 時間 での減 少%	残量 (mg/ml)	1 次 K_{obs} (時間 -1)	$T_{1/2}$ (時間)	T10% (時間)	T5% (時間)
2.74	水	12.1	0.879	0.00516	134.3	20.4	9.9
3.52	20mM リン酸	6.6	0.934	0.00273	253.7	38.6	18.8
5.05	20mM 酢酸アン モニウム	2.6	0.974	0.00105	657.5	100.0	48.7
5.64	20mM リン酸	6.0	0.94	0.00248	279.9	42.6	20.7
6.5	20mM リン酸	24.4	0.756	0.01119	61.9	9.4	4.6
6.88	20mM リン酸	40.3	0.597	0.02064	33.6	5.1	2.5

20

30

40

【 0 1 8 9 】

加水分解は、ニコチン酸および C V - 8 8 1 4 が、生成した唯一の分解生成物であるので、図 1 に示されている第 1 の工程を経由して進む。溶液安定性に関する最適 pH は、1 mg / mL の溶液の場合、約 pH 5 ~ 5.1 であるように思われ、酸触媒加水分解は、5.0 未満の pH の値で増大し、塩基触媒加水分解は、pH 5.0 超で増大する。

【 0 1 9 0 】

製剤に使用される賦形剤は、調節放出製品を生成するための浸食性ヒドロゲル錠剤向けの標準品である。C V - 1 0 1 8 9 7 2 塩は溶解性が非常に高いので、様々な分子量および架橋度のヒプロメロースポリマーを使用してゲルを水和し、可溶性薬物をゆっくりと放出させる。水の製剤への進入を均衡させる可溶性糖として、マンニトールを含ませて、ス

50

テアリン酸マグネシウムを滑沢剤として使用する。プロトタイプの賦形剤ブレンドおよび製剤における薬物の詳細な安定性評価に加え、非常に多数の賦形剤を用いた薬物安定性の広範囲にわたるスクリーニングが以前に行われた。

【 0 1 9 1 】

(実施例 2)

ＩＣＵ薬局部において、第１相ＳＡＤ／ＭＡＤ試験を支援するため、パイロットおよび臨床用錠剤ロットを、手作業による直接ブレンドおよび圧縮によって製造した。これらの評価に使用した製剤を表３に示す。

【 表 ３ 】

表 3.

10

原料	グレード	組成(mg/錠)			
		50 mg ² - 4 時間放出	200 mg ² - 4 時間放出	50 mg ² - 8 時間放 出	200 mg ² - 8 時間放出
API	CV-8972 ¹	65.87	263.47	65.87	263.47
マンニトール USP/NF	Mannogem EZ ³	360.33	135.05	304.87	107.27
ヒプロメロース USP/NF	Methocel E5 LV	5.53	5.53	5.65	5.65
ヒプロメロース USP/NF	Methocel K4M	110.70	--	--	--
ヒプロメロース USP/NF	Methocel K100M	--		166.05	166.05
ヒプロメロース USP/NF	Methocel K100 LV		138.37		
ステアリン酸 マグネシウム USP/NF	植物グレード	11.07	11.07	11.07	11.07
合計 ⁴		553.50	553.50	553.51	553.51

20

30

40

¹ C V - 8 9 7 2 は、遊離塩基の 3 H C 1 . 1 H ₂ O 塩 (分子量 = 5 4 2 . 8 6 g / モ

50

ル)である；

² 遊離塩基(分子量 = 415.49 g / モル)として投与 - 分子量の比 = 1.3066

³ 各 A P I ロットの効力に合わせて調節

⁴ 全錠剤充填重量は、± 5 % で変動し得る。

【 0 1 9 2 】

検討に使用した製剤は直接圧縮物であり、ブレンドした散剤を、表 3 に示されている組成に従い、手作業によって単発式打錠器に充填して、50 mg および 200 mg の遊離塩基当量の C V - 8 9 7 2 で個々に圧縮した。

【 0 1 9 3 】

図 3 は、C V - 8 9 7 2 のプロトタイプの乾燥圧縮 M R 錠剤製剤を製造するためのプロセス流れ図である。 10

【 0 1 9 4 】

8 時間の M R 放出錠剤、および 200 mg の用量のみ、およびプラセボをさらなる検討に選択した。組成を表 4 に示す。

20

30

40

50

【表 4】

構成成分	%組成	mg/錠剤	%組成	mg/錠剤
	50mg 8 時間 MR 錠剤 ¹		200mg 8 時間 MR 錠剤 ¹	
	(ロット番号 A0012007)		(ロット番号 A0012017)	
高せん断粒内構成成分				
CV-8972 tris HCl 一水和物(API)	11.90%	65.45	47.50% ²	261.25 ²
マンニトール EZ(希釈剤)	55.10%	303.05	19.30% ²	106.15 ²
HPMC E5 premium LV(結合剤)	1.00%	5.5	1.00%	5.5
粒外構成成分				
HPMC K100M Premium DC2 (持続放出ポリマー)	30.00%	165	30.20%	166.1
ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤)	2.00%	11	2.00%	11.000
合計	100.00%	550.00	100.00%	550.00

表4.

¹ 合計で 5 5 0 m g の錠剤重量、および A P I 純度 1 0 0 % に基づく
² C V - 8 9 7 2 およびマンニトール E Z の量は、使用される A P I ロットの効力に合わせて調節する

【 0 1 9 5 】

パイロット実証ロットを、5 k g レベルの全回分サイズで製造し、今後の G M P ロットに関するスケールアップおよび設備トレイン適合性を含めた成績を評価した。

【 0 1 9 6 】

図 4 は、パイロットロットに使用した、2 0 0 m g および 5 0 m g の C V - 8 9 7 2 の湿式造粒した M R 錠剤製剤を製造するためのプロセス流れ図である。表 1 に記載されてい

10

20

30

40

50

る組成をわずかに変更して、湿式造粒を採用し、ほぼ43,000錠または全回分サイズ約24kgの各臨床供給ロットを製造するためスケールアップした。

【0197】

臨床用供給品の製造に使用される湿式造粒プロセスの概要をここに提示する。

- ・ APIを20メッシュのスクリーンに通して、ふるいにかける。
- ・ API、マンニトールおよびMethocel E5を、造粒サブロットを構成する4つの等しい区域で、HPDE広口ドラムに分配する。
- ・ 乾式ブレンドの各サブロットを25Lの高せん断造粒器に投入し、インペラー速度150rpm、チョッパー速度360rpmで1分間、混合する。
- ・ 405gの純水USPをペリスタティックポンプによりミキサーに噴霧し、インペラー150RPM/チョッパー1500RPMを使用して造粒する。 10
- ・ インペラー65RPM/チョッパー800RPMで乾燥粉末がなくなり、顆粒が形成され始めるまで継続して造粒する。
- ・ CoMill (スクリーン - 250 ; インペラー円形 ; ミル速度2500rpm) を介して高せん断造粒器から湿潤造粒物を取り出して、12Lの流動床乾燥器ボウルに入れ、乾燥し、適度な流動化およびNLT40の目標製品温度を維持する (入口60 ; 110Nm³/時の体積スルーット)。
- ・ スケールアップの間に、プロセス実験に基づいた設定時間で%LODを決定する。LODの目標は、85の目標LOD温度において、NMT2.0%である。
- ・ 乾式造粒物とCoMill (スクリーン - 50 ; インペラー正方形 ; 2500rpm) を取り出す。 20
- ・ 上記の工程を他のサブロットでさらに3回繰り返し、これらの造粒物を一緒にして、最終的な重量を求める ; 20メッシュスクリーンのふるいにかける ; Methocel (登録商標) K100M Premium DC2およびステアリン酸マグネシウムの量を計算してふるいにかけ、工程15~18に言及されている方法で顆粒物に加える。
- ・ 80Lのビンに、15rpmで5分間、ブレンドし、25錠の錠剤を使用して、錠剤重量および硬度に関して、事前に校正した設定を使用して、直接打錠する。
- ・ 理論重量 = 550mg (塩としてのAPI力価 - ファクターの調節)
- ・ 25錠の錠剤の平均重量 = 理論値の95~105%
- ・ 個々の重量範囲 = 理論値の90~110% 30
- ・ 錠剤硬度 = 15kp (目標) ; NLT 11kp
- ・ ポリバッグおよび20L HDPEドラムにアッセイおよび保管バルク錠剤をサンプリングする。
- ・ 品質の全公開および審査後に、バルク錠剤ドラムから患者のボトルに包装する。チャイルドレジスタントキャップ付きの60cc HDPE容器に室温で包装し、添加した乾燥剤を使用して、5、25 / 60% RHまたは40 / 75% RHの安定保管条件に置く。

錠剤の放出に以下の試験を適用する :

- ・ 錠剤の外観
- ・ CV - 8814であることの特定、アッセイ、純度、未知不純物および不純物の合計 40
- ・ 含有物の均質性
- ・ 溶出放出試験
- ・ 残留水分
- ・ 錠剤硬度
- ・ 微生物試験

【0198】

SAD/MAD試験において評価した50mgおよび200mg MR錠剤のロット、ならびに他のパイロットロットに関する溶出プロファイルを、0.1N HCl中で収集した。それらは、製剤に応じて、4時間または8時間のどちらか一方で、>80%の溶解を達成する。

【 0 1 9 9 】

図 5 は、37 における、0.1 M HCl (pH 1.0) 中での、50 mg および 200 mg の 4 時間調節放出ヒドロゲル錠剤の溶出プロファイルを示すグラフである。

【 0 2 0 0 】

図 6 は、37 における、0.1 M HCl (pH 1.0) 中での、50 mg および 200 mg の 8 時間調節放出ヒドロゲル錠剤の溶出プロファイルを示すグラフである。

【 0 2 0 1 】

これらのデータおよび得られた PK プロファイルに基づいて、暫定的な溶出規格および検証済み溶出アッセイを確立し、これらに対して、試料の放出および安定性を評価した。

【 0 2 0 2 】

25 / 60 % RH と 40 / 75 % RH の両方において使用される 200 mg の 8 時間 MR 錠剤の広範囲の安定性評価により、容器中で乾燥剤の使用または不使用のどちらか一方で保管した場合、並外れた一貫性のある放出が実証された。

【 0 2 0 3 】

図 7 は、表示条件下で保管した後の、37 における、0.1 M HCl (pH 1.0) 中での、200 mg の 8 時間調節放出ヒドロゲル錠剤の溶出プロファイルを示すグラフである。錠剤を、乾燥剤を使用して、または使用しないで、1 週間、2 週間、6 週間、3 か月間または 6 か月間、25 / 60 % RH または 40 / 75 % RH のどちらか一方で保管した。

【 0 2 0 4 】

規格は、放出の初期表面バーストとマトリックス侵食による一層長い期間の放出との組合せを制御して、一貫した経口送達を確実にするように設計される。表 5 は、提案した溶出試験の規格、および進行中の 6 か月にわたるパイロットロットの安定性試験で得られた平均値の範囲を示す。

【 表 5 】

表 5.

時間	放出規格	範囲(N=6 の平均値)	
		最低値	最高値
1 時間	≤50%	28.0	35.3
2 時間	30-65%	42.2	53.3
8 時間	≥80%	92.4	98.9

【 0 2 0 5 】

さらに、c GMP 条件下で作製した 3 つの臨床ロットについて、T = 0 における溶出データを表 6 に示す。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6.

ロット	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	10 時間	12 時間
DP-APS19-164	34.8	51.2	71.9	91.7	95.9	98.1
DP-APS19-165	34.5	51.3	73.1	92.8	96.3	98.5
DP-APS19-166	34.4	51.4	73.1	92.5	95.9	97.6

10

【0206】

200 mg の 8 時間 MR 溶出検討からの総合的な結論は、以下の通りである：

- ・ 放出製剤は、かなり一貫しており、ロバストである
- ・ 安定性の観点から、加速条件下でさえもほとんど変化が見られない
- ・ スケールアップして複数回、実施した場合、製剤の性能が再現可能である。

【0207】

（実施例 3）

先の実施例から分かる通り、CV-8972 は、塩および遊離塩基として非常に溶解性が高く、遊離塩基として約 10 mg/mL、および塩として > 100 mg/mL の最小溶解度を有する。したがって、中性 pH 水溶液の 250 mL の分量は、最大で 2.5 g の CV-8972 を溶解することができ、これは、250 ~ 500 mg の潜在的な最大 1 日用量の 5 ~ 10 × とかなり高い。

20

【0208】

CV-8972 の場合の $\log P$ の計算値は約 1.5 であり、*in vitro* の CaCO₂ 実験は、約 2.9×10^{-5} cm/秒において、 1×10^{-6} cm/s よりもかなり大きい透過性 (P_{app}) を示し、流出の証拠はほとんどなかった。比較によって、同じ検討では、CV-8814 は、類似挙動となることを実証した。

【0209】

したがって、CV-8972 は、それ自体が BCS クラス 1 と見なすことができるが、CV-8814 および恐らく他の代謝産物への全身前代謝は、ヒトにおいて観察される実際の生物医薬品吸収プロファイルを複雑にしてこれに影響を及ぼし得る。イヌにおける CV-8972 は、溶液として投与した場合、IV CV-8814 よりも、> 50 % の生体利用率を有すると推定される。

30

【0210】

CV-8972 の溶液安定性を、GI 管の様々な区域における溶出および安定条件をシミュレートするために現在、使用されている複数の媒体で評価した。CV-8972 は、GI 管中で溶解するにつれて、加水分解を受けるので、即時放出製剤および制御放出製剤の設計に関するこれらの動力学を理解することが重要である。HPLC 法をこれらの評価を行うために使用した。37 °C および 0.2 mg/mL における CV-8972 に関する分解速度対媒体の要約を表 7 に示す。

40

【表 7】

表 7.

媒体	pH	推定 K_{obs} (時間 ⁻¹) ⁴	$T_{1/2}$ (時間)	$T_{1/2}$ (分)	構成成分(mM) ³
0.1M HCl	1.0	0.221	3.13	188	界面活性剤なし
FaSSGF ¹	1.6	0.0143	48.5	2912	NaT(3); Lec(0.2)
FaSSIF ¹	6.5	0.05124	13.5	811	NaT(3); Lec(0.2)
FeSSIF ¹	5.8	0.00696	99.6	5974	NaT(10); Lec(2);GMO(5);NaO(0.8)
BiCarb adj ²	6-8.2	0.455994	1.52	91.2	界面活性剤なし

10

20

¹ J a n t r a t i d & D r e s s m a n により規定；

² 炭酸水素ナトリウム溶液で中和した、0.1 M H C l 溶液 (> 1 M)；

³ 界面活性剤構成成分タウロコール酸ナトリウム (N a T)；レシチン (L e c)；モノオレイン酸グリセリル (G M O)；オレイン酸ナトリウム (N a O)；酵素は存在せず。

⁴ K_{obs} は、C V - 8 9 7 2 の加水分解に関する一次速度定数の計算値である。

【0211】

表 7 におけるデータに関する留意すべき点は、以下である：

・ C V - 8 9 7 2 と、F a S S G F、F a S S I F および F e S S I F の構成成分とに、明らかに一層複雑な挙動 / 相互作用があり、これらはすべて、p H の差異によって説明することができない。

30

・ 胆汁酸、レシチンまたはモノ - オレイン酸グリセリルなどの界面活性剤が存在すると、C V - 8 9 7 2 を「保護する」、または恐らくは、複合体形成により、その加水分解速度を減速すると思われる。

・ 上記のことは、i n v i v o での潜在的に有益な食事の影響を示唆する可能性があるが、ヒトでは、200 mg の 8 時間 M R 錠剤の場合、空腹に対する摂食の影響は、実際に、ほとんど観察されなかった (以下の項目 5.1.2 を参照されたい)。

【0212】

要約すると、特に、p H 6 ~ 8 の 0.1 N H C l または炭酸水素またはリン酸緩衝液中での安定性に比べると、F a S S G F、F a S S I F および F e S S I F の構成成分のいくつかの保護作用がある可能性がある。肯定的な側面では、最も早い分解速度は依然として、1.5 時間の $T_{1/2}$ を有しており、これは、上部 G I 管における放出および吸収にとって十分な滞留時間をもたらすはずである。

40

【0213】

37 における 0.1 N H C l 中の安定性は、低いように思われるが、溶出試験に関して、i n v i t r o での放出および加水分解への耐性の最も厳しい試験を間違いなく提供する。C V - 8 9 7 2 は、親および C V - 8 8 1 4 の場合に説明される、p H 安定化および迅速なアッセイにより、このような条件を使用するのに十分に安定であると考えられる。0.1 N H C l、水および p H 6.8 リン酸緩衝液の間で溶解速度に差がないことが判明した。p H 5 の酢酸緩衝液、F a S S G F、F a S S I F および F e S S I F への溶解は、放出および H P L C による分析測定による妨害のため、分析面で複雑になるこ

50

とが判明した。I V I V C / I V I V R データの進行中の進歩と並行して、これを解決するための分析方法論が開発されるであろう。

【 0 2 1 4 】

様々な生物学的媒体中での C V - 8 9 7 2 の *i n v i t r o* クリアランスによって測定される、半減期に及ぼす G I 管、肝臓組織および血漿の影響を評価するために、化学種全体に追加の広範な *i n v i t r o* 安定性検討を実施した。C V - 8 9 7 2 は、G I 管内では比較的不安定である可能性が高いが（その設計による）、腸の刷子縁およびその中に存在する酵素では、無傷形態で十分な吸収が起こることが可能となるほど十分に安定となり得ることを示唆する。

【 0 2 1 5 】

ヒトにおける M R 製剤の評価および選択を可能にすることを目的として、*i n v i t r o* および *i n v i v o* での放出プロファイルがどのように良好に相関しているかを判定するために、空腹状態でイヌでの P K 研究を実施した。

【 0 2 1 6 】

図 8 は、空腹状態で、200 mg（遊離塩基当量）の C V - 8 9 7 2 を経口投与した後の、イヌにおける C V - 8 8 1 4 の血漿中レベルを示すグラフである。C V - 8 9 7 2 を、カプセル剤中の即時放出散剤、（b）4 時間の放出速度調節放出錠剤または 8 時間の放出速度調節放出錠剤として得た。

【 0 2 1 7 】

表 8 は、*i n v i t r o* での放出速度定数の計算値（ K_d 時間⁻¹）および 90 % を放出する時間（ $T_{90\%}$ 時間）と、対応する *i n v i v o* での吸収速度定数（ K_a 時間⁻¹）および W a g n e r - N e l s o n 法² によって計算した用量の 90 % を吸収する時間（ $T_{90\%}$ 時間）との比較を要約する。

【表 8】

表 8.

製剤	K_d (時間 ⁻¹) 溶解	K_a (時間 ⁻¹) PK	T_{90} 溶解 (時間)	T_{90} 吸収 (時間)
	In Vitro	In Vivo	In Vitro	In Vivo
200 mg IR	5.6	3.1	0.4	0.7
200 mg 4 時間ヒドロ ゲル	0.7	2.0	3.4	1.2
200 mg 8 時間ヒドロ ゲル	0.3	0.6	7.7	3.6

【 0 2 1 8 】

一般に、4 時間および 8 時間の放出錠剤の場合、*i n v i v o* でのデータは、*i n v i t r o* でのデータによって予測されるよりも、約 2 × 倍速い吸収を示すように思われる。イヌとヒトとの間の代謝の差異のために、ヒトに対するこれらのデータの予測値は限定的となり得るが、吸収動態パラメータの推定は、このような開発段階では有用と思われる。この手法は、吸収 P K 曲線をデコンボリュートして、*i n v i v o* および *i n v i t r o* での放出速度を相関付けるため、ヒトにおいて同様に使用される。

【 0 2 1 9 】

摂食 / 空腹を含めた、SAD / MAD試験においてヒトから得られた最近のデータが、現在、評価されている最中である。予備的な評価により、50 mgおよび200 mgの4時間ならびに8時間の放出錠剤の挙動は、イヌにおいて観察されるものと類似することが示されるが、有効な比較を行うためには、一層の徹底分析を必要とする。ヒトPKに及ぼす食物の影響はほとんどまたはまったく観察されないように思われ、これは、患者への投与に関して、このような検討の有益な転帰となるように思われる。

【0220】

200 mgの8時間MR錠剤投与後の、定常状態における C_{min} 対 C_{max} レベルの推定に関する、あるモデル化が既に行われている。この製剤について、QD投与に対するBIDの影響および利益は、CV-8814の場合にはっきりと観察され、QD投与に対してBID投与の C_{max} / C_{min} 比が10分の1に低下したことを示している。この比較は、TMZ（約2分の1の比の低下）および一緒にしたレベル（約3分の1の比の低下）の場合、それほどではない。やはり、これは、この製剤の場合、BID投与が有益であることを支持し、これが裏付けられる。

10

【0221】

活性種CV-8814およびトリメタジジン（TMZ）の両方の範囲に及ぶ、ヒトにおいて読み取られた初期のIV / IVCを評価するための、さらなる評価が現在、着手されている。

【0222】

図9は、MAD投与（QDおよびBID）および摂食状態下、8時間の放出錠剤として、200 mgのIMB-1018972 MR錠剤を経口投与下した後の、ヒトにおいて推定した、CV-8814およびトリメタジジンの血漿中レベルを一緒にしたシミュレーションを示すグラフである。

20

【0223】

表9は、ヒトにおける、MAD投与（QDおよびBID）および摂食状態下、8時間の放出錠剤として、200 mgのIMB-1018972 MR錠剤の経口投与後の、CV-8814、トリメタジジン、およびそれらの両方に関する、推定した C_{max} 、 C_{min} および C_{max} / C_{min} 比を示している。

【表9】

表 9.

30

化合物	CV-8972 投与頻度	C_{max} (μ mol/ml)	C_{min} (μ mol/ml)	C_{max} / C_{min} 比
CV-8814	BID	0.825	0.169	4.9
TMZ	BID	0.646	0.407	1.6
CV-8814 + TMZ	BID	1.471	0.576	2.6
CV-8814	QD	0.758	0.015	51.1
TMZ	QD	0.439	0.113	3.9
CV-8814 + TMZ	QD	1.197	0.127	9.4

40

【0224】

（実施例4）

検討設計

50

健常な対象における、IMB-1018972の安全性、耐容性および薬物動態（食物の影響を含む）を検討するための、第1相のファーストインヒューマンの無作為化二重盲検検討。

【0225】

目的

一次目的は、健常な対象における、IMB-1018972の単回経口用量の調節放出（MR）製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤の安全性ならびに耐容性を評価することである。

【0226】

二次目的は、以下を含む：健常な対象における、IMB-1018972の単回経口用量のMR製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤の薬物動態（PK）プロファイルを評価すること；健常な対象における、食物と共に服用する、多回経口用量後の、IMB-1018972の200mgの8時間MR製剤の吸収およびPKプロファイルを評価すること；および健常な対象における、食物と共に服用する多回経口用量後の、IMB-1018972の200mgの8時間MR製剤の安全性および耐容性を評価すること。

【0227】

設計および処置

これは、トリメタジジンのMR製剤の単回経口用量、IMB-1018972の単回経口用量のMR製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤の安全性、耐容性およびPKを評価するための、単回用量および多回用量MRのパートからなる、二重盲検の無作為化検討であった。

【0228】

単回用量MRのパート

単回用量MRのパートでは、12名の健常な対象からなる1つの群（全員が活性薬を服用）が含まれた。対象は、すべての対象に対して同じ固定順序で、1、4、7および10日目に、空腹状態下（少なくとも10時間の一晚の絶食）、IMB-1018972の4種のMR製剤の1種の単回経口用量の投与を受けた。摂食状態下、13日目に投与されるIMB-1018972のMR製剤は、空腹状態下、1、4、7および10日目に投与される4種のMR製剤の1種とした。13日目の投与に選択した製剤は、4種のMR製剤の入手可能な安全性、耐容性およびPKの結果に基づいて治験依頼者によって決定された、200mgの8時間MR製剤とした。

【0229】

以下の処置を、単回用量MRのパートにおいて行った：

1日目：空腹状態下、IMB-1018972の単回経口用量の50mg 8時間MR製剤（n=12）

4日目：空腹状態下、IMB-1018972の単回経口用量の50mg 4時間MR製剤（n=12）

7日目：空腹状態下、IMB-1018972の単回経口用量の200mg 8時間MR製剤（n=12）

10日目：空腹状態下、IMB-1018972の単回経口用量の200mg 4時間MR製剤（n=12）

13日目：摂食状態下、IMB-1018972の単回経口用量の200mg 8時間MR製剤（n=12）

【0230】

多回用量MRのパート

多回用量MRのパートでは、12名の健常な対象からなる1つの群（全員が活性薬を服用）が含まれた。対象は、5日間、連続して、摂食状態下、IMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤（q12h）の投与を受けた；5日目には、朝の分の用量を1回だけ投与した。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 1 】

検討スケジュール

スクリーニング： - 3 5 日目 ~ - 1 日目（入院）の間

拘束期間：単回用量 M R のパート： - 1 日目（入院）から 1 3 日目に治験薬を投与後のほぼ 7 2 時間まで（1 6 日目）、クリニックにおいて 1 期間 多回用量 M R のパート： - 1 日目（入院）から 5 日目に治験薬を投与後のほぼ 4 8 時間まで（7 日目）、クリニックにおいて 1 期間

経過観察：単回用量 M R のパート：最後の P K 血液サンプリング後、7 ~ 1 4 日間（2 3 日目 ~ 3 0 日目の間）；多回用量 M R のパート：最後の P K 血液サンプリング後、6 ~ 8 日間（1 4 日目 ± 1 日間）；

10

【 0 2 3 2 】

対象

単回用量 M R のパート：1 2 名の健常な男性対象または女性対象；この群に関すると、男性対象および女性対象が 5 0 : 5 0 の比を有するよう全面的に努力したが、各性別の最小でも少なくとも 4 名の対象に投与した。

多回用量 M R のパート：1 2 名の健常な男性対象または女性対象；この群に関すると、男性対象および女性対象が 5 0 : 5 0 の比を有するよう全面的に努力したが、各性別の最小でも少なくとも 4 名の対象に投与した。

組み入れに関する主な基準

年齢：スクリーニング時に 1 8 歳 ~ 6 5 歳（これを含む）

20

肥満度指数（B M I）：1 8 . 0 k g / m² ~ 3 2 . 0 k g / m²（これを含む）

状態：健常な対象

【 0 2 3 3 】

治験薬

活性薬

薬物製品：I M B - 1 0 1 8 9 7 2

活性：脂肪酸酸化の阻害剤

開発目的：虚血性心血管疾患

強度：4 時間および 8 時間溶出プロファイルを有する、5 0 m g M R 製剤および 2 0 0 m g M R 製剤（遊離塩基基準）

30

剤形：M R パートに使用される経口 M R 錠剤

製造業者：P R A における薬局部

回分番号：2 4 7 9 - 1 8 1 0 - 0 0 4 4 1（原薬）

活性薬

薬物製品：V a s t a r e l M R（トリメタジジン二塩酸塩）

活性：脂肪酸酸化の阻害剤

開発目的：狭心症

強度：3 5 m g

剤形：経口調節放出錠剤

製造業者：S e r v i e r R e s e a r c h & P h a r m a c e u t i c a l s（P a k i s t a n）（P v t .）L t d .

40

回分番号：2 7 3 7 8 2（薬物製品）

【 0 2 3 4 】

変数

安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、1 2 誘導心電図、連続心臓モニタリング（遠隔測定法）および身体検査

薬物動態：I M B - 1 0 1 8 9 7 2、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンの血漿中濃度 I M B - 1 0 1 8 9 7 2、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンの尿中濃度 単回用量 M R のパート：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、% AUC_{extra}、k_{el}、t_{1/2}、CL/F（I M B - 1 0 2 8 8 1 4 のみ）および

50

V_z / F (I M B - 1 0 2 8 8 1 4 のみ) 。多回用量 M R のパートの 1 日目 : C_{max} 、 t_{max} および $AUC_{0-\tau}$ および多回用量 M R のパートの 5 日目 : C_{max} 、 t_{max} 、 C_{min} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\tau}$ 、 CL_{ss} / F (I M B - 1 0 2 8 8 1 4 のみ)、 V_z / F (I M B - 1 0 2 8 8 1 4 のみ)、および適宜、非区画解析を使用して推定した R_{ac} 尿の P K パラメーター : $Ae_{尿}$ 、 $Fe_{尿}$ および CL_R

【 0 2 3 5 】

統計学的方法

サンプルサイズの計算 : この F I H 検討の場合、統計学的検出力の予測計算を行わなかった。サンプルサイズは、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の単回用量の M R 製剤および I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の多回用量の 2 0 0 m g 8 時間 M R 製剤の安全性、耐容性および P K に関する情報が得られるように選別し、F I H 検討に典型的なものである。統計解析計画に準拠して計算した p 値のいずれも、この検討の探索的特徴の視点で解釈した。

安全性パラメーター : 記述統計学

P K パラメーター : すべての関連する P K パラメーターに関する記述統計学 : n、平均値、標準偏差、最小値、メジアン、最大値、幾何平均および変動係数 ; 用量比例性および F E を決定するための C_{max} および AUC パラメーターに関する分散分析

【 0 2 3 6 】

結果

対象の内訳

単回用量 M R のパートの 1 名の対象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) の上昇という中度の処置中に発生した有害事象 (T E A E) のために (恐らく、関連性がある ; 1 1 日目に最大で 1 4 9 I U / L)、この検討から離脱し、1 3 日目の摂食状態下での、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の最後の単回経口用量の 2 0 0 m g 8 時間 M R 製剤の投与を受けなかった。このような中止した対象の入れ替えはしなかった。8 8 名の対象の全員が、P K および安全性設定に含まれた。

【 表 1 0 】

表10:対象の内訳

	対象数	
スクリーニングを受けた志願者	220	30
スクリーニングに不合格	78	
合格したが、治験薬の投与を受けず	54	
予備	24	
群が満杯	9	
個人的理由	9	
群の取り消し	8	
クリニックにおいて不合格	3	
志願者の病気	1	
治験薬の少なくとも1用量の投与を受けた対象	88	
IBM-1018972のいずれかの用量	66	40
プラセボ用量	14	
トリメタジジン用量	8	
中止した対象		
有害事象	2	
対象による離脱	1	
完了した対象	85	

【 0 2 3 7 】

人口統計

単回用量 M R のパート

1 2 名の対象を含み、その 6 名が女性であり、6 名が男性であった。平均年齢は、3 2 歳であり、平均 B M I は、2 5 . 8 k g / m 2 であった。個々の年齢は、1 9 ~ 6 2 歳の間の範囲であり、個々の B M I は、2 1 . 5 ~ 3 1 . 0 k g / m 2 の間の範囲であった。

11名の対象は、白人であり、1名の対象は、黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。

【0238】

多回用量MRのパート

12名の対象を含み、その6名が女性であり、6名が男性であった。平均年齢は、45歳であり、平均BMIは、 25.1 kg/m^2 であった。個々の年齢は、24～64歳の間の範囲であり、個々のBMIは、 $20.0 \sim 29.2 \text{ kg/m}^2$ の間の範囲であった。

11名の対象は、白人であり、1名の対象は、アジア人であった。

【0239】

安全性

単回用量MRのパートでは、空腹状態下、4時間および8時間溶出プロファイルを有する、50mg MR製剤および200mg MR製剤、続いて、摂食状態下、IMB-1018972の200mg 8時間MR製剤による処置は、2個の単回用量の50mg MR製剤および2個の用量の200mg MR製剤の後にALTが上昇した（149IU/Lまで）1名の対象を除き、健常な男性および女性対象によって十分に耐容された。顔面紅潮というTEAEは、単回用量MRのパートでは報告されなかった。

【0240】

多回用量MRのパートでは、摂食状態下、IMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤（q12h）による5日間の処置は、健常な男性および女性対象によって十分に耐容された。軽度の重症度である顔面紅潮が、2名の対象によって報告され、これらの対象は、閉経後の女性であり、そのうちの1名が、医療歴の部分として、現在「一過性熱感」があると報告した。脱落した対象はなく、顔面紅潮というTEAEのために、用量の変更は必要なかった。

【0241】

全体として、本検討の間の死亡は報告されなかった。報告されたTEAEの大部分は、一過性であり、経過観察によって、後遺症なく解決された。大部分のTEAEは、軽度の重症度であり、重度のTEAEは、本検討中に報告されなかった。中度の重症度のTEAEは、上記の顔面紅潮という5件のTEAEであり、1件のTEAEがそれぞれ、情緒不安、背痛、吐き気、扁桃炎、手技後の出血、ALTの上昇およびインフルエンザ様疾病であった。ALTの上昇という中度のTEAEは、単回用量MRのパートの対象によって報告された。この対象は、このTEAEの結果として、この検討から離脱した。ALTの上昇（11日目に最大で149IU/L）というTEAEは、治験薬に関連している可能性がある」と治験責任医師は考えた。

【0242】

単回用量MRのパートでは、TEAEの数および出現率に関して、空腹時と摂食時のIMB-1018972投与間に明確な差異はなかった。

【0243】

検討中に報告のあった最も頻度の高いTEAEは、器官別大分類の血管障害（主に、顔面紅潮というTEAE）、一般障害、ならびに投与部位の状態、神経系障害、胃腸障害および筋骨格障害および結合組織障害であった。

【0244】

検討中に報告されたTEAEの大部分は、治験薬と関連性がないと治験責任医師は考えた。

【0245】

臨床検査、バイタルサイン、12誘導ECG、連続心臓モニタリング（遠隔測定法）または身体検査に関して、臨床的関連性の所見はなかった。

【0246】

薬物動態

この検討においてIMB-1018972の投与を受けた対象のすべての血液試料の血漿中IMB-1018972を分析したが、IMB-1018972は、わずか数個の血

10

20

30

40

50

漿試料中にしか測定することができなかった。したがって、IMB - 1018972 濃度しか列挙されておらず、記述統計学または濃度 - 時間プロファイルは、この治験総括報告書に提示されていない。さらに、血漿中IMB - 1018972 に関するPKパラメーターは、計算していない。その結果、尿試料のIMB - 1018972 濃度は、分析しなかった。

【0247】

IMB - 1028814 およびトリメタジジンの薬力学効果は同じであるので、データには、IMB - 1028814 およびトリメタジジンを個別に、およびIMB - 1028814 およびトリメタジジン濃度の合計が提示されている。

【0248】

単回用量MRのパート

IMB - 1018972 の50mgと200mgの空腹時単回経口用量のどちらを投与した後も、IMB - 1028814 の t_{max} は、4時間MR製剤(50mg IMB - 1018972 の場合、5時間、および200mg IMB - 1018972 の場合、3時間)の場合よりも8時間MR製剤(50mgおよび200mg IMB - 1018972 の場合、2時間)場合の方が早かった。IMB - 1018972 の50mgと200mgの空腹時単回経口用量のどちらを投与した後も、トリメタジジンの t_{max} は、4時間MR製剤(50mg IMB - 1018972 の場合、6時間、および200mg IMB - 1018972 の場合、3時間)の場合よりも8時間MR製剤(50mg IMB - 1018972 の場合、8時間、および200mg IMB - 1018972 の場合、5時間)の場合の方が遅かった。IMB - 1018972 の50mgと200mgの空腹時単回経口用量のどちらを投与した後も、IMB - 1028814 + トリメタジジンの t_{max} は、8時間MR製剤(50mg IMB - 1018972 の場合、5時間、および200mg IMB - 1018972 の場合、2.5時間)および4時間MR製剤(50mg IMB - 1018972 の場合、5時間、および200mg IMB - 1018972 の場合、3時間)では類似した。

【0249】

IMB - 1018972 の50mgおよび200mgの空腹時単回経口用量の投与後、8時間MR製剤の場合、4時間MR製剤に比べて、IMB - 1028814 の C_{max} は、それぞれ、35%および32%低く、トリメタジジンの C_{max} は、それぞれ、20%および24%低く、IMB - 1028814 + トリメタジジンの C_{max} は、それぞれ、21%および34%低かった。

【0250】

IMB - 1018972 の50mgの空腹時単回経口用量の投与後では、4時間MR製剤後よりも8時間MR製剤後の方が、IMB - 1028814 の AUC_{0-t} は、26%低く、トリメタジジンの AUC_{0-t} は、12%低く、IMB - 1028814 + トリメタジジンの AUC_{0-t} は、18%低かった。IMB - 1018972 の200mgの空腹時単回経口用量後では、4時間MR製剤後よりも8時間MR製剤後の方が、IMB - 1028814 の AUC_{0-t} は、6%高く、トリメタジジンの AUC_{0-t} は、4%高く、IMB - 1028814 + トリメタジジンの AUC_{0-t} は、5%高かった。

【0251】

空腹状態で、4時間および8時間溶出プロファイルを有する50mg MR製剤および200mg MR製剤の投与後、IMB - 1028814 の場合、幾何平均 $t_{1/2}$ は、3.35時間~4.27時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、8.11時間~9.35時間の間の範囲となり、IMB - 1028814 + トリメタジジンの場合、6.95時間~7.96時間の間の範囲となった。したがって、分析対象の各々について、4種の空腹時処置間で、 $t_{1/2}$ に差異は観察されなかった。

食物の影響

【0252】

IMB - 1028814 およびトリメタジジンのPKに及ぼす食物の影響の可能性を、

10

20

30

40

50

FDAにより規定された高脂肪朝食の後と空腹状態下での、8時間の溶出プロファイルを有するIMB-1018972の単回経口用量の200mg MR製剤の投与を比較することによって探索した。

【0253】

両方の条件下で、投与後の3時間時に、IMB-1028814 t_{max} のメジアンに到達した。トリメタジジン t_{max} のメジアンは、空腹状態下、投与後の3時間に対し、投与後5時間で到達した。

【0254】

IMB-1028814およびトリメタジジンの食物の影響を、 C_{max} 、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に関して探索した。IMB-1028814曝露パラメーター AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に対する食物の影響に関する証拠は観察されなかった（どちらも、1.16の推定値、および1.05～1.28の範囲の90%CIであった）。しかし、 C_{max} は、空腹状態下で投与した場合に比べて、FDAにより規定された高脂肪朝食後では、IMB-1018972の単回用量の200mg 8時間MRの投与後、ほぼ42%高かった（1.42の推定値：90%CIは、1.24～1.63の範囲）。

10

【0255】

IMB-1018972の単回用量の200mg 8時間MRの投与後の、トリメタジジン曝露パラメーター C_{max} （推定値1.10；90%CIは、0.99～1.21の範囲）、 AUC_{0-t} （推定値0.99；90%CIは、0.91～1.09の範囲）および AUC_{0-inf} （推定値0.97；90%CIは、0.88～1.07の範囲）に食物が影響したことを示す証拠は観察されなかった。

20

【0256】

多回用量MRのパート

IMB-1018972の200mgの8時間MR用量の投与後、メジアンIMB-1028814の t_{max} は、1日目および5日目には2時間となり、トリメタジジンの場合、メジアン t_{max} は、1日目および5日目にそれぞれ、5.5時間および5時間となった。

【0257】

幾何平均血漿中濃度-時間プロファイルおよび幾何平均トラフ濃度の目で見えた検査に基づくと、200mg 8時間MR IMB-1018972の多回用量の投与後、IMB-1028814濃度とトリメタジジン濃度のどちらの定常状態も5日目までに到達したと結論付けることができる。

30

【0258】

IMB-1028814、トリメタジジンおよびIMB-1028814+トリメタジジンの場合の幾何平均 R_{ac} は、5日目には1日目に比べ、1.22、2.28および1.66となった。これは、血漿中のIMB-1028814は最低の蓄積量、血漿中のトリメタジジンは、中度の蓄積量、および血漿中のIMB-1028814+トリメタジジンは、中度の蓄積量であることを示している。IMB-1028814、トリメタジジンおよびIMB-1028814+トリメタジジンの場合の、200mg 8時間MR用量のIMB-1018972の幾何平均半減期は、それぞれ、3.85時間、9.52時間および8.64時間であった。

40

【0259】

結論

安全性

・ 全体として、単回用量および多回用量のMR製剤は、健常な男性および女性対象によって、一般に十分に耐容された。臨床検査、バイタルサイン、12誘導ECG、連続心臓モニタリング（遠隔測定法）または身体検査に関して、臨床的関連性の所見はなかった。MR製剤としてIMB-1018972を投与した後に、血行動態変化の所見もなく、QTc間隔の変化もなかったことが留意される。

50

・ 本検討中に死亡の報告はなかった。大部分の T E A E は、軽度の重症度であり、重度の T E A E は、本検討中に報告されなかった。全体として、合計で 1 8 1 件の T E A E のうちの 1 2 件が、中度の重症度であった。

・ 2 名の対象：インフルエンザ様疾病という中度の S A E のため（恐らく、無関係）に 1 名の対象、および A L T の上昇（恐らく、関係がある）という中度の T E A E のために 1 名が、本検討から離脱した。

・ 全体として、T E A E の数および出現率の明確な用量依存性はなかった。

・ 摂食状態下での投与では、単回用量 M R のパートには、T E A E の数および出現率に関して、空腹時および摂食時 I M B - 1 0 1 8 9 7 2 投与の間に明確な差異は観察されなかった。

10

【 0 2 6 0 】

薬物動態

・ この検討の間に採取したわずか数個の血漿試料中でしか、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 は測定することができなかった。

・ 空腹および摂食状態下での、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の単回用量と多回用量の M R 製剤の結果を合わせると、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 から I M B - 1 0 2 8 8 1 4 への最初の加水分解と、その後の I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の全身性生体利用は、比較的、速やかであり、メジアン t_{max} は、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の場合、投与後、0 . 5 時間 ~ 5 時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、投与後、1 . 5 時間 ~ 8 時間の間の範囲であった。メジアン t_{max} は、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 用量が増加するにつれて、増大し

20

・ 単回用量の I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 2 0 0 m g 8 時間 M R の投与後、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 曝露パラメーター AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に対して、食物が影響する証拠は観察されなかった。しかし、 C_{max} は、空腹状態下で投与した場合に比べて、摂食状態下、単回用量の I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 2 0 0 m g 8 時間 M R の投与後では、ほぼ 4 2 % 高かった。

・ 単回用量の I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 2 0 0 m g 8 時間 M R の投与後、トリメタジジン曝露パラメーター C_{max} 、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に対して、食物が影響する証拠は観察されなかった。

・ 空腹および摂食状態下での、単回用量と多回用量の I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の結果を合わせると、幾何平均 $t_{1/2}$ は、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の場合、2 . 5 時間 ~ 4 . 5 時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、6 . 5 時間 ~ 9 . 5 時間の間の範囲であった。幾何平均 $t_{1/2}$ は、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 用量が増加するにつれて、増大し

30

・ 単回経口用量の I M B - 1 0 1 8 9 7 2 を 5 0 m g ~ 4 0 0 m g の範囲にわたり投与した後の 4 8 時間以内に、平均で、3 . 9 9 % ~ 5 . 7 4 % の間の用量が、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 として尿中に排出され、平均で、2 3 . 1 1 % ~ 3 2 . 5 5 % の間の用量が、トリメタジジンとして排出された。

・ 単回経口用量の 3 5 m g のトリメタジジンの投与後の 4 8 時間以内に、平均で 5 4 . 4 7 % の用量が、トリメタジジンとして尿中に排出された。

40

・ 摂食状態下、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 2 0 0 m g 8 時間 M R を 1 日 2 回で 5 日間、投与した後、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の関連蓄積は観察されなかった（ $Rac1$. 2 2）一方、トリメタジジンの蓄積量は中程度であった（ $Rac2$. 2 8）。

【 0 2 6 1 】

全体

この F I H 検討において、I M B - 1 0 1 8 9 7 2、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 の代謝産物およびトリメタジジンのポジティブリスク / 利益プロファイルならびに観察された P K 特徴を鑑みると、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 のさらなる臨床開発は当然である。

【 0 2 6 2 】

概論

50

IMB-1018972は、虚血性心血管疾患および関連する細胞エナジェティクスの異常に対する処置として開発中の経口投与される低分子である。潜在的な適応症としては、狭心症、心不全および末梢血管疾患が挙げられる。IMB-1018972は、低酸素または虚血に晒された細胞におけるエネルギー代謝を保存または増強するよう作用する、部分脂肪酸酸化（pFOX）阻害剤の薬物クラスの新規化学物質（NCE）である。他のpFOX阻害剤としては、ラノラジン（Ranexa）、ペルヘキシリンおよびトリメタジジンが挙げられる。グルコース酸化は、脂肪酸酸化に比べると、消費される酸素分子あたりの効率が一層高い、アデノシン三リン酸の生成体である。

【0263】

IMB-1018972は、投与後に加水分解を受け、加水分解生成物は、ニコチン酸（ナイアシンまたはビタミンB3としても公知である）、およびIMB-1028814と命名される3-ケトアシルCoAチオラーゼ（3-KAT）の阻害剤である。IMB-1018972に加えて、IMB-1028814が検討されており、非臨床検討において、広範囲に特徴付けられている。IMB-1028814は、さらに代謝を受け、代謝産物の1つは、狭心症の処置のために、1987年以来、欧州で上市されている薬物であるトリメタジジンである。

【0264】

IMB-1028814の一次作用機序は、心筋における、脂肪酸酸化からグルコース酸化への基質利用のシフトをもたらす、3-KATの競合的阻害と考えられる。ニコチン酸の送達は、細胞エナジェティクスをさらに増強するよう働くことができる。

【0265】

CSPを終了したときに収集した非臨床的な薬理学的および毒物学的データにより、ヒトにおいて、その安全性、耐容性、PKおよび薬力学を評価するため、最大で4週間、IMB-1018972を投与する臨床検討の実施が支援された。

【0266】

この検討において投与されるトリメタジジンは、狭心症の処置のために、1978年以来、欧州で上市されている薬物である。

【0267】

検討の論理的根拠

IMB-1018972を用いた臨床検討は、このCSRにおいて記載されている検討以前には行われてこなかった。したがって、このファーストインヒューマン検討（FIH）は、調節放出（MR）製剤としてのIMB-1018972の安全性、耐容性およびPKを評価するために行った。

【0268】

検討中に、単回用量MRのパートを追加して、単回経口用量の新規に開発したIMB-1018972のMR製剤の安全性、耐容性およびPKプロファイルを評価した。これらは、以下の4種のMR製剤：各々が、4時間溶出プロファイルおよび8時間溶出プロファイルを有する、IMB-1018972の50mgおよび200mgの用量強度に関するものであった。これらのMR製剤の目的は、2点であった：第1の目的は、IMB-1018972およびその後の代謝産物のC_{max}を低くすることであり、第2の目的は、吸収時間を延ばすこと、およびAUCによって測定される全曝露を維持することであった。期待することは、より低いC_{max}は、総合的な耐容性を改善すること、および維持されたAUCによる吸収時間の延長は、IR製剤の曝露において観察されるばらつきを低下させることが期待されることであった。単回用量MRのパートにおいて、空腹状態で投与された4種のMR製剤の入手可能な安全性、耐容性およびPKの結果に基づくと、単回用量MRのパートにおいて、摂食状態で投与するための、治験依頼者によって選別された製剤は、200mg 8時間MR製剤とした。2020年に開始される予定の第2相概念実証研究において、この製剤を使用することが計画されているので、このMR製剤の試験は重要であった。

【0269】

10

20

30

40

50

最終部分（多回用量MRのパート）を追加して、食物と共に服用する、200mgの用量強度および8時間の溶出プロファイルを有する、多回用量のMR製剤（200mg 8時間MR製剤）の安全性、耐容性およびPKプロファイルを評価した（5日間、連続して12時間ごと、[q12h]）。この用量および製剤は、単回用量MRのパートでは、空腹状態および摂食状態で試験した。この用量および製剤は、後の検討における患者集団に使用することを目的とし、この最終パートにおける対象コホートから収集したデータは、その決定に情報を提供すると思われる。

【0270】

検討目的

一次

健常な対象における、IMB-1018972の単回経口用量のMR製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤の安全性および耐容性を評価すること。

二次

- ・ 健常な対象における、IMB-1018972の単回経口用量のMR製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤のPKプロファイルの評価すること

- ・ 健常な対象における、食物と共に服用する、多回経口用量後の、IMB-1018972の200mg 8時間MR製剤の吸収およびPKプロファイルの評価すること

- ・ 健常な対象における、食物と共に服用する、多回経口用量後の、IMB-1018972の200mg 8時間MR製剤の安全性および耐容性を評価すること

【0271】

検討計画

検討設計および計画の全体

検討のタイプ

これは、IMB-1018972の単回経口用量のMR製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤の安全性、耐容性およびPKを評価するための、単回用量のMRのパートおよび多回用量MRのパートからなる、二重盲検の無作為化検討とした。本検討はSADパートから始めた。

【0272】

単回用量MRのパート

単回用量MRのパートでは、12名の健常な対象からなる1つの群（全員が活性薬を服用）が含まれた。対象は、すべての対象に対して同じ固定順序で、1、4、7および10日目に、空腹状態下（少なくとも10時間の一晚の絶食）、IMB-1018972の4種のMR製剤の1種の単回経口用量の投与を受けた。4種のMR製剤の入手可能な安全性、耐容性およびPK結果に基づいて、治験依頼者によって決定された、摂食状態下、13日目に投与されるIMB-1018972のMR製剤は、空腹状態下、1、4、7および10日目に投与される4種のMR製剤の1種とした。

単回用量MRのパートは、以下からなった：

- ・ 最大で35日間の適格性スクリーニング期間

- ・ 1、4、7、10および13日目における単回用量のIMB-1018972の投与を含む1検討期間

- ・ 1日目の投与前から最後の薬物投与後の最大で48時間まで、PK目的のための安全性評価および血液サンプリング

- ・ 最後の治験薬投与後、72時間時に退院

- ・ 最後のPK血液試料後の7～14日間の経過観察のための訪問

【0273】

多回用量MRのパート

多回用量MRのパートでは、12名の健常な対象からなる1つの群（全員が活性薬を服用）が含まれた。対象は、5日間、連続して、摂食状態下、IMB-1018972の多

10

20

30

40

50

回経口用量のMR製剤（q 1 2 h）の投与を受けた；5日目には、朝の分の用量を1回だけ投与した。投与したIMB - 1 0 1 8 9 7 2のMR製剤は、空腹状態と摂食状態下の両方で、単回用量MRのパートにおいて投与したMR製剤と同じであった。

多回用量MRのパートは、以下からなる：

- ・ 最大で35日間の適格性スクリーニング期間
- ・ 1日目～5日目の、IMB - 1 0 1 8 9 7 2の多回用量の200mg 8時間MR製剤の投与を含む、1検討期間
- ・ 1日目の投与前から最後の薬物投与後の最大で48時間まで、PK目的のための安全性評価および血液サンプリング
- ・ 最後の薬物投与後、48時間時に退院
- ・ 最後のPK血液試料後の6～8日間の経過観察のための訪問

10

【0274】

スクリーニング期間

対象は、（最初の）治験薬投与前の5週間以内の適格性スクリーニングを医療スクリーニング施設に報告した。

対象は、いずれの検討指定のスクリーニング手順が行われる前に、検討指定ICFに署名した。検討に適格性があるかに関わらず、すべての対象に関する書面のインフォームドコンセントを得た。署名されたICFは保管され、PRAにアーカイブし、コピーを対象に提出した。

20

【0275】

処置期間

対象は、1処置期間、クリニックにいた。対象は、- 1日目の午後に臨床研究施設に入院した。1日目は、（最初の）薬物を投与した日とした。

【0276】

単回用量MRのパートの対象は、評価の完了後、16日目（13日目に最後の治験薬投与をして72時間後）に退院した。多回用量MRのパートの対象は、評価の完了後、7日目（5日目に最後の治験薬投与をして48時間後）に退院した。

【0277】

経過観察

単回用量MRのパートに関すると、経過観察評価は、最後のPK血液試料（23日目～30日目の間）後、7～14日間、行った。多回用量MRのパートに関すると、経過観察評価は、最後のPK血液試料（14日目±1日間）後、6～8日間行った。

30

【0278】

検討設計の議論

食物の影響

単回用量MRのパートでは、12名の健常な対象（全員が活性薬を服用）は、すべての対象に対して同じ固定順序で、1、4、7および10日目に、空腹状態下（少なくとも10時間の一晚の絶食）、IMB - 1 0 1 8 9 7 2の4種のMR製剤の1種の単回経口用量の投与を受けた。13日目に、これら4種の製剤の1種を、摂食状態下（投与前に、FDAにより規定された高脂肪朝食）、同一対象に投与するよう選択し、IMB - 1 0 1 8 9 7 2のPKに及ぼす食物の影響の可能性を評価した。これによって、対象間で、空腹状態および摂食状態における、このMR製剤の投与後の血漿中のIMB - 1 0 1 8 9 7 2のPKおよび耐受性の比較が可能となる。

40

【0279】

多回用量MRのパートでは、12名の健常な対象が、5日間、連続して、摂食状態下、IMB - 1 0 1 8 9 7 2の多回経口用量のMR製剤（q 1 2 h）の投与を受けた；5日目には、朝の分の用量を1回だけ投与した。投与したIMB - 1 0 1 8 9 7 2のMR製剤は、単回用量MRのパートにおいて投与したMR製剤と同じであった。食物と共に服用する、多回用量のこのMR製剤の安全性、耐受性およびPKを評価した。

【0280】

50

その他

計画した拘束期間、退院日、および経過観察期間は、発生した検討結果に応じて適応することができた。同様に、安全性およびPK評価の時期、タイプおよび数は、本検討の間に変更することができた。

【0281】

経口避妊薬との相互作用に関して、*in vitro*検討（シトクロムP450 [CYP] 3A4 / GT1A1 / CYP2C19 / CYP2C9）から示すものはなかった。適正な避妊を使用していた妊娠可能な女性は、女性の標的患者集団に適したこのようなFIH検討の転帰をもたらすため、本検討に含ませた。

【0282】

疾患状態および/または併用薬の変化に起因する交絡因子はなかったので、患者ではなく健常な対象を使用して、一層明確な検討結果の解釈が可能になった。

【0283】

本検討は、試験する用量の数、およびこれらのセッションに関連するすべての評価が、繰り返し参加する対象の単一群で実施するには範囲が広すぎると考えられたので、異なる対象の群で実施した。

治験責任医師は、新規薬物開発の初期に研究に必要な通常の予防措置のすべてを講じた。

【0284】

検討集団の選択

検討集団の全体は、88名の対象からなった。

【0285】

単回用量および多回用量MRのパートでは、合計で24名の健常な男性対象または女性対象（各パートに12名）が含まれた。男性対象および女性対象が50：50の比を有するように全面的に努力したが、各パートにおいて、各性別の最小でも少なくとも4名の対象に投与した。

【0286】

組み入れ基準

対象が、以下の組み入れ基準のすべてを満たした場合、対象を本検討の組み入れに適格性があつた。

1. 性別：男性または女性。
2. 年齢：スクリーニング時に18歳～65歳（これを含む）。
3. 肥満度指数（BMI）：18.0 kg/m²～32.0 kg/m²（これを含む）。
4. 状態：健常な対象
5. スクリーニング時には、女性は、妊娠可能である（しかし、妊娠はしていないか、または授乳していない）、または妊娠が可能ではない（外科的に不妊処置を受けているか、または生理的に妊娠することができないか、または閉経後、少なくとも1年間[12か月間、連続の無月経期間]であるかのいずれか）とすることができる。妊娠していないことは、スクリーニング時および各入院時に行われる、血清妊娠検査によって、全女性について確認した。
6. 生殖能のある男性の性交渉パートナーを有した妊娠可能な女性対象は、スクリーニングから経過観察のための訪問後の90日間まで、適正な避妊を使用することに同意しなければならなかった。適正な避妊は、以下の避妊の形態の少なくとも1つ：ペッサリー、子宮頸管キャップまたはコンドームを組み合わせ、ホルモン避妊薬または子宮内デバイスを使用することと定義した。対象のライフスタイルによる完全な禁欲も許可された。
7. 男性対象は、外科的に不妊処置されていない場合、適正な避妊の使用、および臨床研究施設への（最初の）入院から経過観察のための訪問後の90日間まで、精子を提供しないことに同意しなければならなかった。男性対象（およびその女性パートナー）の適正な避妊は、以下の避妊の形態の少なくとも1つ：ペッサリー、子宮頸管キャップまたはコンドームを組み合わせ、ホルモン避妊薬または子宮内デバイスを使用することと定義した

10

20

30

40

50

。対象のライフスタイルによる完全な禁欲も許可された。

8．すべての処方薬は、臨床研究施設への（最初の）入院の少なくとも30日前に、止めなければならなかった。ホルモン避妊薬は例外にされ、これは、本検討全体を通して、使用することができた。

9．店頭薬、ビタミン調製物および他の栄養補助食品またはハーブ薬（例えば、セントジョーンズワート）のすべてを、臨床研究施設に（最初に）入院する少なくとも14日前に止めなければならない。パラセタモールが除外され、これは、臨床研究施設への入院まで許可された。

10．臨床研究施設への（各）入院前の48時間から、アルコール、メチルキサンチン含有飲料または食物（コーヒー、茶、コーラ、チョコレート、エネルギー飲料）、グレープフルーツ（ジュース）およびタバコ製品を進んで控える。

10

11．治験責任医師によって判断される、医療歴、身体検査、臨床検査およびバイタルサインに基づいた、良好な身体的および精神的健康。

12．スクリーニング時に、臨床的に重要な12誘導ECGの異常（不完全右脚ブロックは許容された）を有さなかった：男性および女性の場合、PR間隔<210ms、QRS期間<120msおよびQTc-間隔（Fridericia）450ms。

13．ICFに進んで署名し、そうすることができる。

【0287】

除外基準

対象は、以下の除外基準のいずれかが該当する場合、参加から除外した。

20

1．本検討に以前に参加した。

2．PRAまたは治験依頼者の被雇用者。

3．関連する薬物および/または食物アレルギー歴がある。

4．（最初の）薬物投与前の3か月以内にタバコ製品を使用している。

5．アルコール乱用または薬物依存（大麻製品のようなソフトドラッグを含む）歴がある。

6．スクリーニング時および臨床研究施設への（各）入院時に、薬物およびアルコール（アヘン剤、メタドン、コカイン、アンフェタミン[エクスタシーを含む]、カンナビノイド、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、三環系抗うつ剤およびアルコール）のスクリーニングに陽性である。

30

7．1週間あたり24単位を超えるアルコールを平均して摂取している（アルコール1単位は、ビール約250mL、ワイン100mLまたは蒸留酒35mLに相当する）。

8．B型肝炎表面抗原（HBsAg）、抗C型肝炎ウイルス（HCV）抗体または抗HIV1および2抗体に関するスクリーニングに陽性であること。

9．本検討において、（最初の）薬物投与前の60日以内に、治験に参加したこと。本検討において、（最初の）薬物投与前の12か月間に、4件を超える他の治験に参加したこと。

10．（最初の）薬物投与前の60日以内に、100mLを超える血液を献血または喪失した。本検討の（最初の）薬物投与前の10か月間で、1.5リットルを超える血液（男性対象の場合）/1.0リットルを超える血液（女性対象の場合）を献血または喪失した。

40

11．治験責任医師の意見で、安全性評価に影響し得る（最初の）薬物投与前の5日以内に、深刻なおよび/または急性の疾病があった。

12．静脈が、注入または血液サンプリングに適していない。

【0288】

対象は、偽陽性の薬物スクリーニング結果を回避するため、臨床研究施設へのスクリーニング前の48時間（2日間）以内に、ケシの実を含むいかなる食物の摂取も控えたことに留意されたい。さらに、激しい運動は、臨床検査値の異常をもたらす恐れがあるので、スクリーニング前の96時間（4日間）以内に、激しい運動を控えた。

【0289】

50

評価からの対象の除外

検討への参加は、厳格に任意とした。対象は、いかなる理由のためでも、任意の時に本検討から離脱する権利を有した。

【0290】

治験責任医師は、以下の理由：血液試料の採取が困難、プロトコルの違反行為、重度のAEもしくはSAEのうちのいずれかのため、または対象の安全性もしくは検討データの完全性に関連するいかなる他の理由のために、対象の参加を終了する権利を有した。

【0291】

対象が、本検討から離脱した場合、治験依頼者に、速やかに情報提供された。離脱に医療的理由があった場合、その対象は、満足な健康が戻るまで、治験責任医師の管理下に留まった。 10

【0292】

すべてのスクリーニング評価を首尾よく完了することなく、何らかの理由のために脱落した、または離脱した対象は、スクリーニングに不合格と見なした。

【0293】

治験薬に関連するか否かに関わらず、対象番号を受け取った後に、何らかの理由のために、本検討から離脱した対象または自発的に離脱した対象は、早期中止対象と見なした。対象が、治験責任医師の判断に従い、治験薬に関係する理由のための離脱した場合、早期中止対象を交代しなかった。対象が、治験薬に関係しない理由のために検討を完了しなかった場合、早期中止対象は、治験依頼者とPRAとの間で相互に同意した後に、交代することができた。 20

【0294】

対象の交代に関する決定は、文書化した。

【0295】

PRAは、治験薬の投与を受けた早期中止対象が安全性経過観察評価を完了したことを確実とするためにあらゆる努力をした。

【0296】

個々の対象に関する停止規則

対象への投与は、以下のいずれかの状況が起きた場合、検討中のいかなる時点でも停止した： 30

- ・ 重篤な有害反応（すなわち、治験薬投与に少なくとも関係している可能性があると考えられるSAE）。
- ・ 安全性懸念とまとめて表される、個々の事象に関するが、治験依頼者または治験責任医師の意見では、軽微と思われるいずれかの安全性パラメーターの臨床的に重要な変化（例えば、> 1名の対象における、中度または重度のAE）の総合的なパターンがある。
- ・ 治験責任医師および/または治験依頼者の医療モニターの自由裁量において、さらなる投与を停止すべきであることが示された他の所見。

【0297】

処置

単回用量MRのパート 40

13日目の投与に選択した製剤は、空腹状態下、1、4、7および10日目に投与された4種のMR製剤の入手可能な安全性、耐容性およびPK結果に基づいて、治験依頼者によって決定された、200mgの8時間MR製剤とした。

【0298】

以下の処置を、単回用量MRのパートにおいて行った：

1日目：空腹状態下、IMB - 1018972の単回経口用量の50mg 8時間MR製剤（n = 12）

4日目：空腹状態下、IMB - 1018972の単回経口用量の50mg 4時間MR製剤（n = 12）

7日目：空腹状態下、IMB - 1018972の単回経口用量の200mg 8時間MR 50

製剤 (n = 1 2)

1 0 日 目 : 空 腹 状 態 下 、 I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 単 回 経 口 用 量 の 2 0 0 m g 4 時 間 M

R 製 剤 (n = 1 2)

1 3 日 目 : 摂 食 状 態 下 、 I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 単 回 経 口 用 量 の 2 0 0 m g 8 時 間 M

R 製 剤 (n = 1 2)

【 0 2 9 9 】

多 回 用 量 M R の パ ー ト

1 2 名 の 対 象 は 、 5 日 間 、 連 続 し て 、 摂 食 状 態 下 、 I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 多 回 経 口
用 量 の 2 0 0 m g の 8 時 間 M R 製 剤 (q 1 2 h) の 投 与 を 受 け た ; 5 日 目 に は 、 朝 の 分 の
用 量 を 1 回 だ け 投 与 し た 。

10

【 0 3 0 0 】

検 討 製 品 の 特 定

活 性 薬

薬 物 製 品 : I M B - 1 0 1 8 9 7 2

活 性 : 脂 肪 酸 酸 化 の 阻 害 剤

開 発 目 的 : 虚 血 性 心 血 管 疾 患

強 度 : 4 時 間 お よ び 8 時 間 溶 出 プ ロ フ ァ イ ル を 有 す る 、 5 0 m g M R 製 剤 お よ び 2 0 0
m g M R 製 剤 (遊 離 塩 基 基 準)

剤 形 : M R パ ー ト に 使 用 さ れ る 経 口 M R 錠 剤

製 造 業 者 : P R A に お け る 薬 局 部

20

回 分 番 号 : 2 4 7 9 - 1 8 1 0 - 0 0 4 4 1 (原 薬)

【 0 3 0 1 】

活 性 薬

薬 物 製 品 : V a s t a r e l M R (ト リ メ タ ジ ジ ン ニ 塩 酸 塩)

活 性 : 脂 肪 酸 酸 化 の 阻 害 剤

開 発 目 的 : 狭 心 症

強 度 : 3 5 m g

剤 形 : 経 口 M R 錠 剤

製 造 業 者 : S e r v i e r R e s e a r c h & P h a r m a c e u t i c a l s (P a
k i s t a n) (P v t .) L t d .

30

回 分 番 号 : 2 7 3 7 8 2 (薬 物 製 品)

【 0 3 0 2 】

治 験 薬 は 、 連 続 的 に モ ニ タ リ ン グ し な が ら 、 必 要 な 保 管 条 件 下 で 、 鍵 を か け た 施 設 中 に
お け る 、 P R A の 薬 局 部 に お い て 保 管 し た 。 治 験 薬 は 、 薬 剤 師 に よ っ て 治 験 責 任 医 師 ま た
は 正 式 な 被 指 名 人 に 配 ら れ た 。

【 0 3 0 3 】

処 置 群 へ の 対 象 の 割 り 当 て 方 法

イ ン フ ォ ー ム ド コ ン セ ン ト を 得 た 後 に 、 対 象 は 、 組 み 入 れ 基 準 お よ び 除 外 基 準 に 準 拠 し
て ス ク リ ー ニ ン グ さ れ た 。 す べ て の 適 格 基 準 を 満 た し た 対 象 は 、 本 検 討 へ の 組 み 入 れ 時 に
対 象 番 号 を 受 け 取 っ た 。 対 象 者 ら は 、 P R A の B i o s t a t i s t i c s D e p a r
t m e n t に よ っ て 生 成 さ れ た 無 作 為 コ ー ド に 従 い 、 投 与 直 前 に 対 象 番 号 を 受 け 取 っ た 。
対 象 番 号 に よ り 、 本 検 討 全 体 を 通 し て 、 特 定 が 確 実 に な っ た 。

40

【 0 3 0 4 】

対 象 番 号 は 、 単 回 用 量 M R の パ ー ト の 場 合 、 5 0 1 ~ 5 1 2 で あ り 、 多 回 用 量 M R の パ
ー ト の 場 合 、 5 1 3 ~ 5 2 4 で あ る 。

【 0 3 0 5 】

い ず れ の 交 代 対 象 も 、 交 代 し た 対 象 の 2 0 0 だ け 増 え た 番 号 を 受 け 取 り 、 同 じ 処 置 を 行
わ れ る こ と に し た 。 対 象 は 、 そ の 利 用 可 能 性 に 基 づ い た 検 討 パ ー ト お よ び 群 に 割 り 当 て た
。 あ る 群 内 の 処 置 は 、 P R A の B i o s t a t i s t i c s D e p a r t m e n t に よ
っ て 生 成 さ れ た 無 作 為 コ ー ド に 従 い 、 割 り 当 て た 。

50

【0306】

どちらのMRパートでも、全員で12名の対象が、IMB-1018972の投与を受けた。

【0307】

すべてのスクリーニング評価を首尾よく完了することなく、何らかの理由のために脱落した、または離脱した対象は、スクリーニングに不合格と見なした。このような対象、およびやはり本検討への組み入れに適格であったが、治験薬の投与を受けなかった対象は、対象番号を受け取らず、適用可能なデータのみをeCRFに入力した。

【0308】

本検討における用量の選択

10

非臨床的毒物学データに基づいて、この臨床検討における対象は、有害作用の不合理的リスクにはないと考えた。28日間のイヌ無毒性量（NOAEL）が200mg/kg/日（経口）であることに基くと、ヒト等価用量（HED）の計算値は、108mg/kg/日となる。60kgの個体の場合、NOAEL用量は、6480mgと思われる。10倍の安全係数を適用した場合、これによって、最大推奨開始用量（MRSD）が648mg/日とすることができる。7、8。現行の第1相試験における計画開始用量は、60kgの対象の場合、0.83mg/kg/日当量の50mgになった。この開始用量は、イヌNOAELから求めたMRSDの10%未満、およびイヌNOAELの1%未満である。

【0309】

20

健常な志願者では、この検討における1600mgという最大計画用量は、6480mgであるHED NOAEL用量の25%であり、MRSDよりもわずかに2.5倍しか高くはなかった。従来の投与マージンは、例えば、腎障害もしくは肝障害を有する患者、またはIMB-1018972と薬物相互作用の可能性がある場合に、潜在的な超治療曝露を包含することが期待された。これらの曝露レベルにおける健康な志願者のこのようなリスクは、センチネル安全バイオマーカーを使用しないで、非可逆的な毒性または深刻な毒性がないことに基いて、許容されると判定した。

【0310】

関連する動物の検討は、IMB-1018972の場合のNOAELが200mg/kg/日であった、28日間のイヌの検討とした。この用量での26日目のIMB-1028814のAUC_{0-8x2}は、男性および女性の場合、それぞれ、417, 733および652, 849ng*時/mLであった。この用量での26日目のトリメタジジンのAUC_{0-8x2}は、男性および女性の場合、それぞれ、15, 042および13, 834ng*時/mLであった。

30

【0311】

コホートは、トリメタジジン（Vastarel）の単回用量の35mg MRを試験する、治験依頼者によって追加された。狭心症を処置する際に最も一般に使用されるトリメタジジンの用量であり、したがって、有効なPKプロファイルを有することが公知であるので、この用量を選択した。

【0312】

40

本検討における用量の時期

治験薬は、直立位の対象に240mLの水道水と一緒に投与した。必要な場合、快適にカプセル剤/錠剤を服用することができるよう、さらなる量の水も許可された。この追加量をeCRFに文書化した。用量は、午後/夜の用量に、08:00h~11:00hの間、および20:00h~23:00hの間に投与した。個々の対象のそれぞれへの投与は、各投与日に、ほぼ同一時間（±15分間）とした。治験薬を噛み砕かなかった。

【0313】

治験薬の投与は、治験責任医師または正式な被指名人によって管理された。薬物投与の後、口および手の検査を行った。

【0314】

50

空腹状態下での投与

単回用量 M R のパート

投与前（単回用量 M R のパートにおいて、1、4、7および10日目）に、対象は、夕方前の軽い食事後、少なくとも10時間、一晚、絶食した。投与後、昼食までの4時間、対象は絶食した。絶食の間、水以外の液体も許可されなかった。しかし、水は、投与前の2時間から投与後1時間まで（用量を服用する水は別である）許されなかった。

【0315】

単回用量 M R のパートの対象は、実施することが必要な評価を行うことが必要な場合を除き、投与後4時間、横になることは許可されなかった。

【0316】

10

摂食状態下での投与

単回用量 M R のパート

13日目の投与前に、対象は、夕方前のスナック後、少なくとも10時間、一晚、絶食した。13日目に、対象は、20分以内に消費しなければならない F D A により規定された高脂肪朝食を取った。朝食を開始して30分後に、投与を行った。投与後、昼食まで、4時間、対象は絶食した。絶食中に、水以外の液体は許可されなかった。対象は、実施することが必要な評価を行うことが必要な場合を除き、投与後4時間、横になることは許されなかった。

【0317】

多回用量 M R のパート

20

朝の用量

各朝の用量の前に、対象は、夕方前のスナック後、少なくとも10時間、一晚、絶食した。1日目および5日目に、対象は、20分以内に消費しなければならない標準朝食を取った。朝食を開始して30分後に、投与を行った。投与後、昼食まで、4時間、対象は絶食した。絶食中に、水以外の液体は許されなかった。2～4日目は、朝食を標準化せず、投与前の1時間以内に最大限、与えられ、投与前に消費された。対象は、これらの日には、投与後に絶食しなかった。

【0318】

夕方の用量

1日目から4日目まで、夜のスナックが、投与前の1時間以内に最大限、与えられて、投与前に消費された。対象は、スナックを消費後、少なくとも10時間、一晚絶食した。

30

【0319】

対象は、実施することが必要な評価を行うことが必要な場合を除き、朝または夕方の投与後の4時間、横になることは許可されなかった。

【0320】

検討中の食事

臨床検査用試料を得る前に、少なくとも4時間の絶食期間が、すべての時間点において必要であった。

【0321】

絶食しない場合、P R A 標準操作手順（S O P）に準拠して、食事およびスナック（カフェイン抜きのコヒー、ハーブティー、フルーツおよびビスケットなど）が提供された。昼食時間まで絶食を必要とする（空腹状態）日の前の夕方に軽食が提供された。F D A により規定された高脂肪朝食または朝食（摂食状態）まで絶食を必要とする日の前の夕方に、スナックが提供された。

40

【0322】

単回用量 M R のパートの13日目の間、918 k c a l の F D A により規定された高脂肪朝食は、以下からなった：

- ・ 2個の目玉焼き（15 g のバター / マーガリン中）（ほぼ100 g）
- ・ ベーコン1人前（40 g）（または、ベジタリアンの場合、ブリチーズ60 +）
- ・ フライドポテト1人前（115 g）

50

- ・ 15 g のマーガリン付きの 2 枚の (トーストした) (小麦) パン (ほぼ、70 g)
- ・ コップ 1 杯の全乳 (240 mL)

合計で 918 kcal (菜食主義者のバージョンは 915 kcal) は、以下の通り分類することができる。

- ・ 39 g タンパク質 = 156 kcal
- ・ 59 g 脂肪 = 527 kcal
- ・ 59 g 炭水化物 = 235 kcal

【0323】

盲検化

どちらの MR パートでも、全員で 12 名の対象が、IMB - 1018972 の投与を受けた。 10

【0324】

PK 試料が分析される PRA の生物学的分析実験室は、活性薬 IMB - 1018972 の投与を受けた対象の試料しか分析しなかったため、薬局部によって無作為コードのコピーの提供を受けた。

【0325】

以前の治療法および同時治療法、ならびに検討中の他の制限

すべての処方薬品の使用は、(最初の) 臨床研究施設への入院から経過観察まで許可されなかった。ホルモン避妊薬は例外にされ、これは、本検討全体を通して許された。店頭薬、ビタミン調製物および他の栄養補助食品またはハーブ薬 (例えば、セントジョンズワート) のすべての使用は、(最初の) 臨床研究施設への入院から経過観察まで許可されなかった。パラセタモールは例外にされた。(最初の) 入院以降、治験責任医師は、頭痛または任意の他の疼痛の処置に、限定量のパラセタモールを許可することができた。治験責任医師によって必要であると考えられた場合、AE を処置する他の薬物だけ処方することができた。医薬が使用される場合、薬物の名称、用量および投与レジメンは、eCRF に記録した。 20

【0326】

臨床研究施設に滞在中、アルコール、メチルキサンチン含有飲料、または食物 (コーヒー、茶、コーラ、チョコレート、エネルギー飲料)、グレープフルーツ (ジュース) およびタバコ製品の使用は許可されなかった。 30

【0327】

激しい運動は、(各) 入院前の 96 時間 (4 日間) 以内、および臨床研究施設での滞在中には許可されなかった。

【0328】

ケシの実を含むいかなる食物も、偽陽性の薬物スクリーニング結果を引き起こす恐れがあるので、対象は、臨床研究施設への (各) 入院前の 48 時間 (2 日間) 以内に、これを摂取することは許可されなかった。

【0329】

生殖能のある男性性交渉パートナーを有する妊娠可能な女性対象は、スクリーニングから経過観察のための訪問後の 90 日間まで、適正な避妊 (以下の説明を参照されたい) を使用することが必要であった。 40

【0330】

男性対象は、外科的に不妊処置されていない場合、適正な避妊 (以下の説明を参照されたい) の使用、および臨床研究施設への (最初の) 入院から経過観察のための訪問後の 90 日間まで、精子を提供しないことが要求された。

【0331】

適正な避妊は、以下の避妊の形態の少なくとも 1 つ：ペッサリー、子宮頸管キャップまたはコンドームを組み合わせ、ホルモン避妊薬または子宮内デバイスを使用することと定義した。対象のライフスタイルによる完全な禁欲も許可された。

【0332】

対象は、経過観察のための訪問まで、検討中に献血（この検討のために計画した血液サンプリング以外）することは許可されなかった。

【0333】

処置服薬遵守

治験薬は、臨床研究施設において投与された。処置服薬遵守を確実にするため、治験薬の投与は、治験責任医師または正式な被指名人によって管理された。服薬遵守は、血漿試料および尿試料中の、IMB-1018972、IMB-1028814およびトリメタジジンの生物学的分析評価によってさらに確認した。

【0334】

治験薬投与の正確な時間および投与した単位数は、eCRFに記録した。CSPにおいて指定される治験薬管理手順に従った。 10

【0335】

安全性および薬物動態測定および変数

本検討は、IMB-1018972の単回経口用量のMR製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤の後の安全性、耐容性およびPKを評価するために行った。この検討は、効力または薬力学評価を含まなかった。

【0336】

有害事象

AEは、（最初の）入院から経過観察のための訪問の完了までを記録した。臨床検査、12誘導ECG、バイタルサインまたは身体検査の結果におけるいずれの臨床的に重要な観察は、AEとして記録した。 20

【0337】

処置により発生したAE（TEAE）は、治験薬の（最初の）投与前には現れなかったあらゆる事象、または既に現れているあらゆる事象であって、治験薬への曝露後に、重症度または頻度の一方が悪化したあらゆる事象と定義した。

【0338】

治験薬の（最初の）投与前に発生したAEは、事前処置AEと見なした。

【0339】

薬物投与前およびその後のいくつかの時間点において、対象に非誘導質問を行い、AEの発生を判定した。対象は、検討中、定期的に何らかのAEに関する一般用語で質問を受けた。さらに、検討過程の間に自発的に報告されたすべてのAEを記録した。詳細には、事象の説明、発生日時、終了日時、全期間、重症度、治験薬との関係、介入、深刻度および転帰が含まれた。回答はすべて、治験責任医師によって解釈され、eCRFに記録された。AEはすべて、AEに関する医薬規制用語集（MedDRA；バージョン22.0）に従って分類した。 30

【0340】

AEの重症度は、軽度、中度または重度と等級付けした。AEと治験薬との間の関係は、ない、可能性が低い、可能性がある、可能性が高い、または確実と表示した。可能性がある、可能性が高い、または確実と評価した有害事象は、治験薬に関係があると考えた。ない、または可能性が低いと評価したAEは、治験薬に関係がないと考えられた。 40

【0341】

いかなるAEの場合でも必要な併用薬または他の治療法を記録した。併用薬は、世界保健機関医薬品辞書（バージョン22.0）に従って分類した。

【0342】

AEはすべて、その解決または安定化まで経過観察した。

【0343】

臨床検査

臨床検査評価用の血液試料および尿試料は、PRASOPに準拠して採集した。

【0344】

以下のパラメーターを測定した：

・ 臨床化学（血清定量）：総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、乳酸デヒドロゲナーゼ、クレアチニン、ウレア、総タンパク質、グルコース、無機リン酸塩、ナトリウム、カリウム

・ カルシウムおよび塩化物

・ 血液学（血液定量）：白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、部分自動分化（リンパ球、単球、好酸球、好塩基球および好中球）、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビンおよび平均赤血球ヘモグロビン濃度

・ 凝固（血液定量）：プロトロンビン時間（秒単位で、国際標準化比として報告）、活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノゲン

10

・ 尿検査（尿、質）：ヘモグロビン、ウロビリノーゲン、ケトン、グルコースおよびタンパク質

・ 血清学：HBsAg、抗HCVおよび抗HIV1および2

・ 薬物およびアルコールのスクリーニング：アヘン剤、メタドン、コカイン、アンフェタミン（エクスタシーを含む）、カンナビノイド、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、三環系抗うつ剤およびアルコール

・ 妊娠検査（女性のみ）：血清中の β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン

【0345】

尿検査用の尿は、採集間隔の終了時に、PK尿採集容器から採取した。

【0346】

20

臨床検査の値が説明できないか、または予想外の場合、できる限り速やかにこの検査を繰り返し、結果が正常範囲に戻るまで、および/または異常の適切な説明が判明するまで経過観察を行った。臨床検査は、正常範囲外のすべての臨床検査値をはっきりと記し、治験責任医師は、これらの偏差のいずれが臨床的に重要であることを示した。臨床的に重要な臨床検査結果の逸脱は、AEとして記録し、処置との関係を示した。

【0347】

バイタルサイン

対象が、仰臥位で少なくとも5分間、休んだ後に、収縮期および拡張期血圧、ならびに脈拍を記録した。これらの評価は、自動化デバイスを使用して行った。続いて、体温および呼吸速度を測定した。

30

【0348】

心電図

対象が、仰臥位で少なくとも5分間、休んだ後に、標準12誘導ECGを記録した。ECGは、コンピュータを装備したECG機器をベースとする区間測定を使用して記録した（手順による乱れはない/最小限である）。以下のECGパラメーターを記録した：心拍数、PR間隔、QRS期間、QT間隔、QTcF間隔、および治験責任医師によるECGプロファイルの解釈。

【0349】

連続心臓モニタリング（遠隔測定法）

単回用量および多回用量MRのパートでは、遠隔測定法は行われなかった。

40

【0350】

すべての適切な、または顕著な不整脈事象をリズムストリップ（10秒）で記録した。ECGは、臨床的に重要な事象に関して治験責任医師によって評価された。

【0351】

身体検査

身体検査は、PRA SOPに準拠して行った。さらに、体重および身長は、PRA SOPに準拠して測定した。

【0352】

薬物動態測定

血液サンプリング

50

血漿試料中の I M B - 1 0 1 8 9 7 2、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンを分析するため、評価のスケジュールに規定した時間点に、時間点あたり 3 m L の血液試料を採取した。血液試料は、静脈内カテーテルの留置により、または直接静脈穿刺によって採取した。血液サンプリングの正確な時間を e C R F に記録した。

【 0 3 5 3 】

遠隔測定法を使用している日の間には、対象は、P K サンプリングの直前に計画された各 E C G 評価のため、1 0 分間、次いで、最大で 5 分間、静かに仰臥位の状態をとった（手順による乱れはない / 最小限である）。1 5 分間の開始時間および停止時間（合計）を記録した。

【 0 3 5 4 】

試料採取、試料の等量分割、試料の取り扱い、試料の保管および試料の輸送に関する詳細は、P R A によって用意された実験室マニュアルに見出すことができる。

【 0 3 5 5 】

血漿試料はまた、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 およびトリメタジジンの活性の評価、活性を予測する探索的バイオマーカーの特定、シトクロム P 4 5 0 のプロファイリング、または I M B - 1 0 1 8 9 7 2 およびトリメタジジンの分子機構を特徴付ける一助となり得る他の探索的評価などの研究目的に（将来）使用されてもよい。試料は、この目的のため、最大で 1 5 年間、保管される。

【 0 3 5 6 】

尿採集

I M B - 1 0 1 8 9 7 2、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンを分析するため、評価のスケジュールに規定した間隔の間に、尿を採取した。対象は、治験薬投与前および各採取間隔の終了時に膀胱を完全に空にするよう指示された。ブランク尿試料は、治験薬投与前の 1 2 時間以内に採取した。間隔全体（使用される場合、尿安定剤のいずれかの添加前および添加後）の尿採取の正確な時間および尿重量を e C R F に記録した。

【 0 3 5 7 】

試料採取、試料の等量分割、試料の取り扱い、試料の保管および試料の輸送に関する詳細は、P R A によって用意された実験室マニュアルに見出すことができる。

【 0 3 5 8 】

尿試料は、未知の代謝産物が血漿中に発見されることに備え、尿中の代謝産物をさらに分析するため、最大で 1 年間、保持することができる。

【 0 3 5 9 】

遺伝子型決定

P K データに及ぼす C Y P アレルなどの遺伝子型の影響を良好に理解するため、評価のスケジュールに規定されている時間点に、遺伝子型決定用に最大で 7 m L の血液試料を採取した。この血液試料は、プロトコルバージョン 3 . 0（2 0 1 9 年 3 月 2 5 日）の I E C 承認前に既にスクリーニングした対象の場合、任意である一方、プロトコルバージョン 3 . 0（2 0 1 9 年 3 月 2 5 日）の I E C 承認後にスクリーニングしたこの検討に参加した対象の場合、必須であった。

【 0 3 6 0 】

血液試料は、二連でコード化し（P R A に 1 つコードし、治験依頼者において 1 つコードした）、試料は、検討を完了して 1 5 年後まで保持した。

【 0 3 6 1 】

血液試料は、静脈内カテーテルの留置により、または直接静脈穿刺によって採取した。血液サンプリングの正確な時間を e C R F に記録した。

【 0 3 6 2 】

試料採取、試料の等量分割、試料の取り扱い、試料の保管および試料の輸送に関する詳細は、P R A によって用意された実験室マニュアルに見出すことができる。

【 0 3 6 3 】

安全性および薬物動態変数

10

20

30

40

50

測定する安全性変数は以下を含んだ：

- ・ A E
- ・ 臨床検査
- ・ バイタルサイン
- ・ 12誘導ECG
- ・ 連続心臓モニタリング（遠隔測定法）
- ・ 身体検査

薬物動態変数

薬物動態変数は、IMB-1018972、IMB-1028814およびトリメタジジンの血漿中濃度および尿中濃度、ならびにそれらのPKパラメーターとした。非区画解析を使用して求めた、または計算したPKパラメーターを表に示す。

10

【表11-1】

表11:血漿中IMB-1018972、IMB-1028814およびトリメタジジンのパラメーター

パラメーター	SD-MR	MD-MR 1日目	MD-MR 5日目	説明
C_{max}	X	X	X	最大血漿中濃度。内挿なしに実験データから直接得られた、濃度単位で表される、観測された分析対象のピーク濃度。
C_{min}			X	最小血漿中濃度(投与前濃度を除外)。
t_{max}	X	X	X	最大血漿中濃度までの時間。内挿なしに実験データから直接得られた、時間単位で表される、分析対象のピーク濃度に到達するまでの最初に観測される時間。
AUC_{0-t}	X			血漿中濃度-時間曲線下面積(時間0から最後の定量可能な濃度の時間まで)。
AUC_{0-inf}	X			血漿中濃度-時間曲線下面積(時間0から無限まで)。信頼のある AUC_{0-inf} を得るためには、20%未満またはこれに等しい外挿%が要求される。
$\%AUC_{extra}$	X			$([AUC_{0-inf}-AUC_{0-t}]/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ として計算される、 AUC_{0-inf} の計算の推定部分の百分率。

20

30

40

【表 1 1 - 2】

パラメータ	SD-MR	MD-MR 1日目	MD-MR 5日目	説明
$AUC_{0-\tau}$		X	X	朝の用量後の0～12時間の投与間隔にわたる、血漿中濃度-時間曲線下面積。
k_{el}	X		X	濃度対時間曲線の終末対数線形部分の線形回帰によって計算される終末期消失速度定数。信頼性のある k_{el} を得るためには、少なくとも3点の線形回帰および0.80より大きな調整後の r^2 が必要であった。
$t_{1/2}$	X		X	時間単位で表される終末期消失半減期。信頼性のある $t_{1/2}$ を得るためには、20%未満またはこれに等しい外挿%および0.80より大きな調整後の r^2 が必要であった。
CL/F	X			IMB-1018972の100%が、IMB-1028814に変換されたと仮定した、IMB-1028814だけの用量/ AUC_{0-inf} として計算される見かけの経口クリアランス。
CL_{ss}/F			X	用量/ $AUC_{0-\tau}$ として計算される、定常状態における見かけの経口クリアランス。朝の用量後の $AUC_{0-\tau}$ をこの計算に使用した。IMB-1018972の100%が、IMB-1028814に変換されたと仮定し、IMB-1028814のみ。
V_z/F	X		X	$(CL/F)/k_{el}$ (SAD/FE/MR)として、または $(CL_{ss}/F)/k_{el}$ (MAD)として計算される、終末期の見かけの分布容積。IMB-1028814だけの場合。

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

パラメータ	SD-MR	MD-MR 1日目	MD-MR 5日目	説明
R_{ac}			X	1日目(朝の用量後の AUC_{0-T})に対する 14日目の AUC_{0-T} に基づく蓄積比。
FE=食物の影響;MAD=多回漸増用量;SAD=単回漸増用量;MD=多回用量;MR=調節放出;SD=単回用量				

10

【0364】

IMB-1028814およびトリメタジジン濃度の和、およびPKパラメーターは、IMB-1028814の場合、310kDaの分子量、およびトリメタジジンの場合、266kDaの分子量に補正して計算した。

【0365】

IMB-1018972、IMB-1028814およびトリメタジジンの血漿のトラフレベルも求めた(MADパートのみ)。

20

【0366】

AUCは、濃度×時間の単位で表される、線形アップ/対数ダウン台形法則を使用して計算した。

【表 1 2】

表12:尿中のIMB-1018972、IMB-1028814およびトリメタジジンのパラメーター

パラメーター	SAD/FE (最初の期間)	説明
$Ae_{尿}$	X	各採取間隔にわたり排出された量を添加することによって得られる、時間t(最後に測定可能な濃度の時間)まで変化しないで尿に排出された薬物の総量。
$Fe_{尿}$	X	変化しないまま尿に排出された投与用量の割合(%)。 $Fe_{尿} = (Ae_{尿}/用量) \times 100$ として計算される。
CL_R	X	腎クリアランス。 $Ae_{尿}/AUC_{0-t}$ として計算。

30

40

【0367】

薬物濃度測定

検証済み液体クロマトグラフィー - 質量分析法 / 質量分析法を使用して、PRAの生物学的分析実験室において、血漿試料および尿試料中のIMB1018972、IMB-1028814およびトリメタジジンの分析を行った。校正試料および品質管理試料に由来する結果は、実験期間全体を通じて、本方法の性能が許容されることを実証した。本方法および安定性の性能に関するデータは、報告された試料結果には信頼性があることを示す

50

。

【0368】

安全性および薬物動態進化 (Evolution) の統計学的計画および分析計画
安全性設定

IMB101897またはトリメタジジンの少なくとも1用量の投与を受けたすべての対象

【0369】

薬物動態設定

IMB-1018972またはトリメタジジンの少なくとも1用量の投与を受け、PKパラメーターの信頼性のある推定値を計算するために十分な生物学的分析評価結果をもたらしたすべての対象。

10

【0370】

安全性および薬物動態評価の統計学的計画および分析計画

一覧表および要約表および図面の調製に関する詳細は、SAPに見出すことができ、PRAのBiostatistics Departmentによって生成した。SAPは、データベースロックの前にファイナライズした（および、検討処置コードの非盲検化）

。

【0371】

安全性およびPKデータのすべてを列挙した。さらに、データのすべてを表形式および/またはグラフ形式で要約し、適宜、記述統計学を提示した。

20

【0372】

安全性および耐容性の進化

安全性および耐容性は、AE、臨床検査、バイタルサイン、ECG、連続心臓モニタリング（遠隔測定法）および身体検査の所見、および安全性評価に適切な任意の他のパラメーターにより評価した。

【0373】

個々の安全性結果のすべてを列挙し、ベースラインからの変化を含めた記述統計学を必要に応じて計算した。

【0374】

薬物動態評価

記述統計学（数、算術平均、標準偏差、変動係数、最小値、最大値、メジアンおよび幾何平均）は、必要に応じて、PK集団において、IMB-1028814、トリメタジジンおよびIMB-1028814+トリメタジジンの血漿および尿のPKパラメーターに関して計算した。

30

【0375】

単一経口投与後のIMB-1018972の相対経口生体利用率に及ぼす食物の影響を調査した。これは、対象が、最初に空腹状態で、次に摂食状態で、同じ用量の投与を受けた、単回用量MRのパートにおいて行った。評価は、 C_{max} 、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} について対数変換したデータに基づいた、幾何平均の比に関する90%CIに基づいた。

40

【0376】

試料サイズの決定

このFIH検討の場合、統計学的検出力の予測計算は行われなかった。サンプルサイズは、IMB-1018972の単回用量のMR製剤およびIMB-1018972の多回用量の200mg 8時間MR製剤後の安全性、耐容性およびPKに関する情報が得られるように選別し、FIH検討に典型的なものである。SAPに準拠して計算されるp値のいずれも、この検討の探索的特徴の視点で解釈した。

【0377】

検討対象

単回用量MRのパートの対象505は、ALTの上昇という中度のTEAEのために（

50

恐らく、関連性がある；11日目に最大で149 IU/L）、この検討から離脱し、13日目の摂食状態下での、最後のIMB-1018972の単回経口用量の200 mg 8時間MR製剤の投与を受けなかった。このような中止した対象の入れ替えは行わなかった。88名の対象の全員が、PKおよび安全性設定に含まれた。

図10は、対象の内訳の表である。

【0378】

遺伝子型決定

対象はすべて、遺伝子型決定用の血液試料を提供した。PKデータの差異をよりよく理解するため、CYP2D6に関する特に関心のある対象の遺伝子型を調査するために血液試料を使用した。遺伝子型とPKデータとの間の関係の解析結果のいずれも、このCSR

10

【0379】

処置服薬遵守の測定

治験薬は、臨床研究施設において投与された。処置服薬遵守を確実にするため、治験薬の投与は、治験責任医師または正式な被指名人によって管理された。治験薬投与中に、観察に基づく服薬不遵守を示すものはなかった。さらに、血漿試料および尿試料中の、IMB-1018972、IMB-1028814およびトリメタジジンの生物学的分析評価により、処置服薬遵守が確認された。

【0380】

臨床検査評価

20

経時的な検査値

ベースラインからのいくつかの個々の変化が、臨床検査値に観察されたが、臨床的に重要な傾向は見られなかった。

【0381】

個々の対象の変化

対象の大部分は、本検討の間の様々な時間における、臨床検査の1つまたは複数の範囲外の値を有した。これらの大部分は、些細なものであり、治験責任医師によって、臨床的関連性がないと考えられた。1名の対象に対して測定したALTレベルのいくつかは、正常範囲より高く、臨床的に重要な異常と考えられた。

【0382】

30

バイタルサイン、ECG、身体所見、および安全性に関連する他の観察

バイタルサイン

ベースラインからのいくつかの個々の変化を観察したが、血圧、脈拍、体温および呼吸速度は、検討パートのいずれかの間に、傾向または臨床的に関連性のある変化を示さなかった。

【0383】

心電図

本検討パートのいずれの間でも、心拍数、PR間隔、QRS期間、QT間隔またはQTcF間隔に、臨床的有意性の変化または傾向は観察されなかった。12誘導ECG評価はすべて、正常として記録されるか、または異常な記録がある場合、これらは、臨床的に重要であると見なされなかった。

40

【0384】

連続心臓モニタリング（遠隔測定法）

SADおよびMADのパートにおいて得られた遠隔測定方式のECG評価はすべて、正常として記録されるか、または異常な記録がある場合、これらは、臨床的に重要であると見なされなかった。

【0385】

身体検査

スクリーニング時に観察されたすべての異常および身体検査のためのスクリーニング後に観察されたすべての変化に、臨床的重要性はないと考えられた。

50

【 0 3 8 6 】

調節放出製剤に関する表

図 1 1 は、以下の注記を伴う、単回用量 M R のパートに関して与えられた評価の表である：

- a . 身体検査：スクリーニング時、 - 1 日目（入院；これは、治験責任医師の自由裁量でのみ行われた指示された検査であった）および経過観察時。他の日に、身体検査は、治験責任医師の自由裁量でのみ指示に基づいて行うことができた。
- b . 臨床検査（臨床化学、血液学、凝固および尿検査を含む）：スクリーニング時、 - 1 日目（入院）、各用量後の 2 4 時間時、および経過観察時。
- c . 1 2 誘導 E C G：スクリーニング時、 - 1 日目（入院）、各用量前、ならびに各用量後の 1、4、6、1 2、2 4 および 4 8 時間の時間点での P K サンプルング直前、ならびに経過観察時。
- d . バイタルサイン（仰臥位収縮期および拡張期血圧、脈拍、体温および呼吸速度）：スクリーニング時、 - 1 日目（入院）、各用量前、ならびに各用量後の 1、4、6、1 2、2 4 および 4 8 時間時、ならびに経過観察時。
- e . 対象は、すべての対象に対して同じ固定順序で、1、4、7 および 1 0 日目に、空腹状態下（少なくとも 1 0 時間の一晚の絶食）、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 4 種の M R 製剤の 1 種の単回経口用量の投与を受けた。摂食状態下、1 3 日目に投与される I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の M R 製剤は、空腹状態下、1、4、7 および 1 0 日目に投与される 4 種の M R 製剤の 1 種とした。
- f . 血漿中の I M B - 1 0 1 8 9 7 2、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンの P K のための血液サンプルング：各用量前、ならびに各用量後の 0 . 2 5、0 . 5、1、2、3、4、5、6、8、1 0、1 2、1 6、2 4、3 6 および 4 8 時間時（および、1 3 日目の投与後の 7 2 時間時）。
- g . A E は、入院から経過観察のための訪問の完了まで記録した。
- h . 遺伝子型決定のための血液サンプルングは、必須であった。

10

20

【 0 3 8 7 】

図 1 2 は、以下の注記を伴う、多回用量 M R のパートに関して与えられた評価の表である：

- a . 身体検査：スクリーニング時、 - 1 日目（入院；これは、治験責任医師の自由裁量でのみ行われた指示された検査であった）および経過観察時。他の日に、身体検査は、治験責任医師の自由裁量でのみ指示に基づいて行うことができた。
- b . 臨床検査（臨床化学、血液学、凝固および尿検査を含む）：スクリーニング時、 - 1 日目（入院）、最後の用量後の 2 4 時間時、および経過観察時。
- c . 1 2 誘導 E C G：スクリーニング時、 - 1 日目（入院）、1 日目の最初の用量後の 1、4、6、1 2、2 4 および 4 8 時間の時間点の直前、および 5 日目の最後の用量後、および経過観察時。
- d . バイタルサイン（仰臥位収縮期および拡張期血圧、脈拍、体温および呼吸速度）：スクリーニング時、 - 1 日目（入院）、最後の用量前、最後の用量後の 1、4、6、1 2、2 4 および 4 8 時間時、ならびに経過観察時。
- e . 治験薬（2 0 0 m g 8 時間 M R 製剤）を 5 日間、1 日 2 回、投与した。5 日目には、朝の分の用量を 1 回だけ投与した。治験薬投与は、摂食状態下で行った。
- f . 1 日目における、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンの P K のための血液サンプルングは、投与前、ならびに投与後の 0 . 5、1、2、4、5、6、8、1 0 および 1 2 時間とした。夕方の用量の前に、1 2 時間時の試料を採取した。5 日目に、I M B - 1 0 2 8 8 1 4 およびトリメタジジンの P K のための血液サンプルングは、投与前、ならびに投与後の 0 . 5、1、2、4、5、6、8、1 0、1 2、1 6、2 4、3 6 および 4 8 時間とした。2 日目、3 日目および 4 日目に、朝の投与前試料も採取した。
- g . A E は、入院から経過観察のための訪問の完了まで記録した。
- h . 遺伝子型決定のための血液サンプルングは、必須であった。

30

40

50

図 1 3 は、単回用量 M R のパートに関する分析データセットの表である。

図 1 4 は、多回用量 M R のパートに関する分析データセットの表である。

【 0 3 8 8 】

人口統計学的特徴および他のベースライン特徴

単回用量 M R のパート

1 2 名の対象を含み、その 6 名が女性であり、6 名が男性であった。平均年齢は、3 2 歳であり、平均 B M I は、2 5 . 8 k g / m 2 であった。個々の年齢は、1 9 ~ 6 2 歳の間の範囲であり、個々の B M I は、2 1 . 5 ~ 3 1 . 0 k g / m 2 の間の範囲であった。

1 1 名の対象は、白人であり、1 名の対象は、黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。1 1 名の対象は、ヒスパニック系またはラテン系民族ではなかった一方、1 名の対象が、ヒスパニック系またはラテン系民族であった。P K 設定の要約は、安全性設定の要約と同じであった。

10

【 0 3 8 9 】

図 1 5 は、人工統計学的特徴の要約の表である - 単回用量 M R のパート（安全性設定）

。

【 0 3 9 0 】

多回用量 M R のパート

1 2 名の対象を含み、その 6 名が女性であり、6 名が男性であった。平均年齢は、4 5 歳であり、平均 B M I は、2 5 . 1 k g / m 2 であった。個々の年齢は、2 4 ~ 6 4 歳の間の範囲であり、個々の B M I は、2 0 . 0 ~ 2 9 . 2 k g / m 2 の間の範囲であった。

20

1 1 名の対象は、白人であり、1 名の対象は、アジア人であった。1 2 名の対象の誰も、ヒスパニック系でもラテン系民族でもなかった。P K 設定の要約は、安全性設定の要約と同じであった。

【 0 3 9 1 】

図 1 6 は、人工統計学的特徴の要約の表である - 多回用量 M R のパート（安全性設定）

。

【 0 3 9 2 】

他のベースライン特徴

対象はすべて、組み入れ基準および除外基準に適合した。医療歴またはこれまでの投薬に関して、臨床的に重要な所見はなかった。スクリーニング時および（各）入院時の薬物およびアルコールのスクリーニング結果は、すべての対象について陰性であった。血清学パラメーターに関する結果は、すべての対象に関して、スクリーニング時に陰性であった。この検討に参加したすべての女性の妊娠検査の結果は、スクリーニング時、（各）入院時、および経過観察時に陰性であった。

30

【 0 3 9 3 】

曝露の範囲

合計で 8 8 名の対象：単回用量 M R のパートでは、1 2 名の対象、および多回用量 M R のパートでは、1 2 名の対象が、この検討で投与を受けた。

【 0 3 9 4 】

単回用量 M R のパートでは、1 2 名の対象はすべて、空腹状態下、4 種の I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の単回用量の M R 製剤：1 日目に 5 0 m g 8 時間 M R 製剤、4 日目に 5 0 m g 4 時間 M R 製剤、7 日目に 2 0 0 m g 8 時間 M R 製剤、および 1 0 日目に 2 0 0 m g 4 時間 M R 製剤の投与を受けた。1 3 日目に、1 2 名の対象のうちの 1 1 名全員が、摂食状態下で、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 2 0 0 m g 8 時間 M R 製剤の投与を受けた。対象 5 0 5 は、A L T の上昇という中度の T E A E のために（恐らく、関連性がある；1 1 日目に最大で 1 4 9 I U / L）、この検討から離脱し、1 3 日目の摂食状態下での、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の最後の単回経口用量の 2 0 0 m g 8 時間 M R 製剤の投与を受けなかった。

40

図 1 7 は、曝露の範囲の表である - 単回用量 M R のパート（安全性設定）。

【 0 3 9 5 】

50

多回用量MRのパートでは、12名の対象の全員が、1日目～4日目まで、摂食状態下、IMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤(q12h)、次いで、5日目に朝の1用量分の投与を受けた。

図18は、曝露の範囲の表である - 多回用量MRのパート(安全性設定)。

【0396】

単回用量MRのパート

IMB-1018972の50mgと200mgの空腹時単回経口用量のどちらを投与した後も、IMB-1028814の t_{max} は、4時間MR製剤(50mg IMB-1018972の場合、5時間、および200mg IMB-1018972の場合、3時間)の場合よりも8時間MR製剤(50mgおよび200mg IMB-1018972の場合、2時間)の場合の方が早かった。IMB-1018972の50mgと200mgの空腹時単回経口用量のどちらを投与した後も、トリメタジジンの t_{max} は、4時間MR製剤(50mg IMB-1018972の場合、6時間、および200mg IMB-1018972の場合、3時間)の場合よりも8時間MR製剤(50mg IMB-1018972の場合、8時間、および200mg IMB-1018972の場合、5時間)の場合の方が遅かった。IMB-1018972の50mgと200mgの空腹時単回経口用量のどちらを投与した後も、IMB-1028814+トリメタジジンの t_{max} は、8時間MR製剤(50mg IMB-1018972の場合、5時間、および200mg IMB-1018972の場合、2.5時間)および4時間MR製剤(50mg IMB-1018972の場合、5時間、および200mg IMB-1018972の場合、3時間)の場合には類似した。

【0397】

IMB-1018972の50mgおよび200mg 空腹時単回経口用量の投与後、8時間MR製剤の場合、4時間MR製剤に比べて、IMB-1028814の C_{max} は、それぞれ、35%および32%低く、トリメタジジンの C_{max} は、それぞれ、20%および24%低く、IMB-1028814+トリメタジジンの C_{max} は、それぞれ、21%および34%低かった(表28)。

【0398】

IMB-1018972の50mg 空腹時単回経口用量の投与後では、4時間MR製剤後よりも8時間MR製剤後の方が、IMB-1028814の AUC_{0-t} は、26%低く、トリメタジジンの C_{max} は、12%低く、IMB-1028814+トリメタジジンの C_{max} は、18%低かった。IMB-1018972の200mg 空腹時単回経口用量後では、4時間MR製剤後よりも8時間MR製剤後の方が、IMB-1028814の AUC_{0-t} は、6%高く、トリメタジジンの C_{max} は、4%高く、IMB-1028814+トリメタジジンの C_{max} は、5%高かった。

【0399】

空腹状態下で、4時間および8時間溶出プロファイルを有する50mg MR製剤および200mg MR製剤の投与後、IMB-1028814の場合、幾何平均 $t_{1/2}$ は、3.35時間～4.27時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、8.11時間～9.35時間の間の範囲となり、IMB-1028814+トリメタジジンの場合、6.95時間～7.96時間の間の範囲となった。したがって、分析対象の各々について、4種の空腹時処置間で、 $t_{1/2}$ に差異は観察されなかった。

【0400】

食物の影響

IMB-1028814およびトリメタジジンのPKに及ぼす食物の影響の可能性を、FDAにより規定された高脂肪朝食の後と空腹状態下での、8時間の溶出プロファイルを有するIMB-1018972の単回経口用量の200mg MR製剤の投与を比較することによって探索した。

【0401】

摂食状態下で治験薬投与後、IMB-1028814の血漿中濃度の幾何平均は、最初

は、空腹状態下、治験薬投与後ほど迅速に増大しなかった。しかし、両方の条件下で、投与後3時間時に、メジアン t_{max} に到達した。

【0402】

摂食状態下でのトリメタジジン血漿中濃度は、空腹状態下、治験薬投与後ほど迅速に向上しなかった。 t_{max} のメジアンは、空腹状態下、投与後の3時間に対し、投与後5時間で到達した。

【0403】

IMB - 1028814 およびトリメタジジンの食物の影響を、 C_{max} 、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に関して探索した。IMB - 1028814 曝露パラメーター AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に対する食物の影響に関する証拠は観察されなかった（どちらも、1.16の推定値、および1.05～1.28の範囲の90%CIであった）。しかし、 C_{max} は、空腹状態下で投与した場合に比べて、FDAにより規定された高脂肪朝食後では、IMB - 1018972の単回用量の200mg 8時間MRの投与後、ほぼ42%高かった（1.42の推定値：90%CIは、1.24～1.63の範囲）。

10

【0404】

IMB - 1018972の単回用量の200mg 8時間MRの投与後の、トリメタジジン曝露パラメーター C_{max} （推定値1.10；90%CIは、0.99～1.21の範囲）、 AUC_{0-t} （推定値0.99；90%CIは、0.91～1.09の範囲）および AUC_{0-inf} （推定値0.97；90%CIは、0.88～1.07の範囲）に食物が影響したことを示す証拠は観察されなかった。

20

図19は、幾何平均IMB - 1028814の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

図20は、幾何平均IMB - 1028814の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

図21は、幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

図22は、幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

図23は、幾何平均IMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

30

図24は、幾何平均IMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

図25は、IMB - 1028814、トリメタジジンおよびIMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中薬物動態パラメーターの要約統計幾何平均 [範囲] の表である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

図26は、200mgの8時間MR IMB - 1018972の投与後のIMB - 1028814 およびトリメタジジンに対する食物の影響の予備分析の表である - 単回用量MRのパート（PK設定）。

【0405】

多回用量MRのパート

IMB - 1028814 およびトリメタジジンの血漿中濃度に関すると、1日目の投与前試料のすべてが、LLOQ未満であった。

【0406】

SADおよびMADのパートと同様に、1日目および5日目の、IMB - 1018972のIMB - 1028814への初期加水分解と、その後の200mg 8時間MR IMB - 1018972用量のIMB - 1028814の全身性生体利用は、比較的迅速であった。メジアンIMB - 1028814の t_{max} は、1日目および5日目には2時間となり、トリメタジジンの場合、メジアン t_{max} は、1日目および5日目にそれぞれ、5.5時間および5時間であった。

50

【 0 4 0 7 】

幾何平均血漿中濃度 - 時間プロファイルおよび幾何平均トラフ濃度の目で見たと見ると、200mg 8時間MR IMB - 1018972の多回用量の投与後、IMB - 1028814濃度とトリメタジジン濃度のどちらの定常状態も5日目までに到達したと結論付けることができる。

【 0 4 0 8 】

IMB - 1028814、トリメタジジンおよびIMB - 1028814 + トリメタジジンの場合の幾何平均Racは、5日目には1日目に比べ、1.22、2.28および1.66となった。これは、血漿中のIMB - 1028814は最低の蓄積量、血漿中のトリメタジジンは、中度の蓄積量、および血漿中のIMB - 1028814 + トリメタジジンは、中度の蓄積量であることを示している。

10

【 0 4 0 9 】

IMB - 1028814、トリメタジジンおよびIMB - 1028814 + トリメタジジンの場合の、200mg 8時間MR用量のIMB - 1018972の幾何平均半減期は、それぞれ、3.85時間、9.52時間および8.64時間であった。

図27は、1日目～5日目の幾何平均IMB - 1028814の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図28は、1日目～5日目の幾何平均IMB - 1028814の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図29は、1日目～5日目の幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

20

図30は、1日目～5日目の幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図31は、1日目～5日目の幾何平均IMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図32は、1日目～5日目の幾何平均IMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図33は、1日目後から5日目までの幾何平均IMB - 1028814の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

30

図34は、1日目後から5日目までの幾何平均IMB - 1028814の血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図35は、1日目後から5日目までの幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図36は、1日目後から5日目までの幾何平均トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図37は、1日目後から5日目までの幾何平均IMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（線形）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

図38は、1日目後から5日目までの幾何平均IMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフ（半対数尺度）である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

40

図39は、IMB - 1028814、トリメタジジンおよびIMB - 1028814 + トリメタジジン血漿中薬物動態パラメーターの要約統計幾何平均 [範囲] の表である - 多回用量MRのパート（PK設定）。

【 0 4 1 0 】

薬物動態に関する結論

・ この検討の間に採取したわずか数個の血漿試料中でしか、IMB - 1018972は測定することができなかった。

・ 空腹および摂食状態下での、MR製剤の結果を含めた、単回用量と多回用量のIM

50

B - 1018972の結果を合わせると、IMB - 1018972からIMB - 1028814への最初の加水分解と、その後のIMB - 1028814の全身性生体利用は、比較的、速やかであり、メジアン t_{max} は、IMB - 1028814の場合、投与後、0.5時間～5時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、投与後、1.5時間～8時間の間の範囲であった。メジアン t_{max} は、IMB - 1018972用量が増加するにつれて、増大しなかった。

- ・ それぞれ、男性および女性の場合の417, 733 ng * 時 / mLおよび652, 849 ng * 時 / mLとなるIMB - 1028814の血漿中曝露に関する予め規定された停止基準は、SADパートまたはMADパートの間、対象のいずれによっても到達されなかった。

10

- ・ 空腹状態下、50～400 mgの範囲の単回経口用量のIMB - 1018972の後、IMB - 1028814およびトリメタジジンへの全身性曝露は、 C_{max} 、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に関して、用量比例した。

- ・ 単回用量の150 mg IMB - 1018972の投与後に、IMB - 1028814の曝露パラメーター AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に対する食物の影響に関する証拠は、観察されなかった。しかし、 C_{max} は、空腹状態下で投与した場合に比べて、摂食状態下、単回用量の150 mg IMB - 1018972の投与後では、ほぼ36%低かった。

- ・ 単回用量の150 mg IMB - 1018972の投与後、トリメタジジン曝露パラメーター C_{max} 、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に対して、食物が影響する証拠は観察されなかった。

20

- ・ IMB - 1018972の単回用量の200 mg 8時間MRの投与後に、IMB - 1028814曝露パラメーター AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に食物が影響する証拠は観察されなかった。しかし、 C_{max} は、空腹状態下で投与した場合に比べて、摂食状態下、IMB - 1018972の単回用量の200 mg 8時間MRの投与後では、ほぼ42%高かった。

- ・ 単回用量のIMB - 1018972の単回用量の200 mg 8時間MRの投与後、トリメタジジン曝露パラメーター C_{max} 、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} に対して、食物が影響する証拠は観察されなかった。

- ・ 空腹および摂食状態下での、MR製剤の結果を含めた、単回用量と多回用量のIMB - 1018972の結果を合わせると、幾何平均 $t_{1/2}$ は、IMB - 1028814の場合、2.5時間～4.5時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、6.5時間～9.5時間の間の範囲であった。幾何平均 $t_{1/2}$ は、IMB - 1018972用量が増加するにつれて、増大しなかった。

30

- ・ 単回経口用量のIMB - 1018972を50 mg～400 mgの範囲にわたり投与した後の48時間以内に、平均で、3.99%～5.74%の間の用量が、IMB - 1028814として尿中に排出され、平均で、23.11%～32.55%の間の用量が、尿中にトリメタジジンとして排出された。

- ・ 単回経口用量の35 mgのトリメタジジンの投与後の48時間以内に、平均で54.47%の用量が、トリメタジジンとして尿中に排出された。□摂食状態下、150 mgおよび50 mg IMB - 1018972を1日2回、14日間投与した後に、IMB - 1028814の関連する蓄積は、観察されず (R_{ac} は、150 mgおよび50 mgの場合、それぞれ、1.18および1.10である)、トリメタジジンの適度な蓄積 (R_{ac} は、150 mgおよび50 mgの場合、それぞれ、1.63および1.89である) が観察された。摂食状態下、IMB - 1018972の200 mg 8時間MRを1日2回で5日間、投与した後、IMB - 1028814の関連蓄積は観察されなかった (R_{ac} 1.22) 一方、トリメタジジンの蓄積量は中程度であった (R_{ac} 2.28)。

40

【0411】

有害事象の要約

単回用量MRのパート

50

合計で 37 件の T E A E が、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の投与を受けた 12 名の対象のうちの 10 名 (83.3%) によって報告された。死亡は報告されなかった。単回用量 M R のパートの対象 505 は、A L T の上昇という中度の T E A E のために、本検討から離脱した。この T E A E を、以下の項目 12.2.2 に一層、広範囲に記載する。T E A E の大部分は、一過性であり、経過観察による後遺症なく、解決された。3 件の T E A E : アフタ性潰瘍、カテーテル部位の血腫およびカテーテル部位に関連する反応が、依然として経過観察時に進行中であった。37 件の T E A E のうちの 36 件が、軽度の重症度であり、1 件の T E A E が、中度の重症度であった。重度の T E A E は、報告されなかった。中度の T E A E は、治験薬に関連していないと治験責任医師によって考えられた A L T 上昇 (11 日目に最大で 149 I U / L) という事象であった。対象 (対象 505) は、この T E A E のためにこの検討から離脱し、13 日目の摂食状態下での、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 200 m g 8 時間 M R 製剤の最後の単回経口用量の投与を受けなかった。

【 0 4 1 2 】

37 件の T E A E のうち、6 件が、空腹状態下で I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 50 m g 8 時間 M R 製剤の投与を受けた 4 名の対象 (33.3%) によって報告され、9 件が、空腹状態下で I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 50 m g 4 時間 M R 製剤の投与を受けた 6 名の対象 (50%) によって報告され、6 件が、空腹状態下で I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 200 m g 8 時間 M R 製剤の投与を受けた 5 名の対象 (41.7%) によって報告され、11 件が、空腹状態下で I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 200 m g 4 時間 M R 製剤の投与を受けた 8 名の対象 (66.7%) によって報告され、5 件が、摂食状態下で I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 200 m g 8 時間 M R 製剤の投与を受けた 2 名の対象 (18.2%) によって報告された。T E A E の数および出現率の明白な用量依存性または溶出時間依存性はなかった。T E A E の数および出現率に関して、空腹時と摂食時との間で、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 200 m g 8 時間 M R 製剤の I M B - 1 0 1 8 9 7 2 投与にも何らかの明確な差異はなかった。

【 0 4 1 3 】

S O C によって報告のあった最も頻度の高い T E A E (すなわち、対象の 20% によって報告) は、以下であった :

- ・ 7 名の対象 (58.3%) によって報告された 11 名の T E A E を含む、一般障害および投与部位の状態 (5 件のカテーテル部位に関連する反応の T E A E、2 件のカテーテル部位の血腫の T E A E、ならびにカテーテル部位の疼痛、不快感、医療用装具部位の乾燥および医療用装具部位の刺激の T E A E が 1 件ずつ)。
- ・ 7 名の対象 (58.3%) によって報告された 8 件の T E A E を含む神経系障害 (頭痛の T E A E が 6 件、目眩の T E A E が 2 件)。
- ・ 4 名の対象 (33.3%) によって報告された 5 件の T E A E を含む胃腸障害 (腹痛の T E A E が 2 件、および上腹部痛、アフタ性潰瘍および下痢の T E A E が 1 件ずつ)。

○ 報告された 37 件の T E A E うち、12 名の対象のうちの 4 名 (33.3%) によって報告された 7 件の T E A E は、治験薬に関連すると治験責任医師によって考えられ、12 名の対象のうちの 10 名 (83.3%) によって報告された 30 件の T E A E は、治験薬に関連しないと治験責任医師によって考えられた。薬物に関連しない T E A E は、摂食状態下で、I M B - 1 0 1 8 9 7 2 の 200 m g 8 時間 M R 製剤後に報告された。報告された薬物関連 T E A E は、以下であった :

- ・ 2 名の対象 (16.7%) において、頻尿という 5 件の T E A E を含む腎障害および尿障害。
- ・ A L T の上昇という 1 件の T E A E を伴う調査。
- ・ 頭痛という 1 件の T E A E を含む神経系障害。

【 0 4 1 4 】

総合的な耐容性

空腹状態下、4 時間および 8 時間溶出プロファイルを有する、50 m g M R 製剤およ

び 200 mg MR 製剤、続いて、摂食状態下、IMB - 1018972 の 200 mg 8 時間 MR 製剤による処置は、2 個の単回用量の 50 mg MR 製剤および 2 個の用量の 200 mg MR 製剤の後に ALT が上昇した (149 IU/L まで) 1 名の対象を除き、健常な男性および女性対象によって十分に耐容された。

【0415】

多回用量 MR のパート

合計で 40 件の TEAE が、IMB - 1018972 の投与を受けた 12 名の対象のうちの 12 名 (100%) によって報告された。TEAE はすべて、軽度の重症度であり、死亡の報告はなかった。TEAE の大部分は一過性であり、経過観察による後遺症なく、解決された。4 件の TEAE は、経過観察時に依然として発生中であった：接触性皮膚炎、紅斑、インフルエンザ様疾病、口腔咽頭痛および医療用装具部位の刺激。 10

【0416】

SOC によって報告のあった最も頻度の高い TEAE (すなわち、対象の 30% によって報告) は、以下であった：

- ・ 7 名 (58.3%) の対象によって報告された 9 件の TEAE を含む神経系障害 (頭痛の TEAE が 6 件、目眩の TEAE が 2 件、および体位性目眩の TEAE が 1 件)。
- ・ 5 名の対象 (41.7%) によって報告された 9 件の TEAE を含む胃腸障害 (腹痛の TEAE が 2 件、ならびに下痢、消化不良、白色便、鼓腸、歯肉痛、口腔の不快感および歯痛の TEAE が 1 件ずつ)。
- ・ 4 名の対象 (33.3%) によって報告された 4 件の TEAE を含む一般障害および投与部位の状態 (カテーテル部位疼痛、インフルエンザ様疾病、医療用装具部位の刺激および渴きという TEAE が 1 件ずつ)。
- ・ 4 名の対象 (33.3%) によって報告された 4 件の TEAE を含む筋骨格障害および結合組織障害 (筋肉痛の TEAE が 2 件、および頭頸部痛および末梢部疼痛の TEAE が 1 件ずつ)。
- ・ 4 名の対象 (33.3%) において、頻尿という 4 件の TEAE を含む腎障害および尿障害。 20

【0417】

報告された 40 件の TEAE のうち、12 名の対象のうちの 7 名 (58.3%) によって報告された 10 件の TEAE は、治験薬に関連すると治験責任医師によって考えられ、12 名の対象のうちの 9 名 (75%) によって報告された 30 件の TEAE は、治験薬に関連しないと治験責任医師によって考えられた。SOC によって最も頻度が高く報告された薬物関連 TEAE (すなわち、対象の 15% によって報告) は、以下であった： 30

- ・ 4 名の対象 (33.3%) において、頻尿という 4 件の TEAE を含む腎障害および尿障害。
- ・ 2 名の対象 (16.7%) によって報告された 2 件の TEAE を含む神経系障害 (目眩および頭痛の TEAE が 1 件ずつ)。
- ・ 2 名の対象 (16.7%) によって報告された、顔面紅潮という 2 件の TEAE を含む血管障害。

【0418】

総合的な耐容性

摂食状態下、IMB - 1018972 の多回経口用量の 200 mg の 8 時間 MR 製剤 (q 12 h) による 5 日間の処置は、健常な男性および女性対象によって十分に耐容された。軽度の重症度である顔面紅潮の 2 例が、2 名の対象、すなわち対象 513 および 517 によって報告され、これらの対象は、閉経後の女性であり、そのうちの 1 名が、医療歴の部分として、現在「一過性熱感」があると報告したことに留意されたい。脱落した対象はなく、顔面紅潮という TEAE のために、用量の変更は必要ではなかった。

図 40A および図 40B は、器官別大分類、基本語および処置によるすべての TEAE の要約表である - 単回用量 MR のパート (安全性設定)。

図 41 は、器官別大分類、基本語および処置によるすべての TEAE の要約表である - 50

単回用量MRのパート（安全性設定）。

図42は、処置、関連性および重症度によるすべてのTEAEの要約表である - 単回用量MRのパート（安全性設定）。

図43は、処置、関連性および重症度によるすべてのTEAEの要約表である - 多回用量MRのパート（安全性設定）。

【0419】

死亡、他の重症な有害事象、および他の重要な有害事象

1名の対象が、検討中に離脱した。

【0420】

対象505は、BMI 21.5 kg/m²を有する、21歳の白人男性であった。対象は、単回用量MRのパートに参加し、1日目に、空腹状態下、IMB - 1018972の、50 mgの8時間MR製剤、4日目に、空腹状態下、50 mgの4時間MR製剤、7日目に、空腹状態下、200 mgの8時間MR製剤、10日目に、空腹状態下、200 mgの4時間MR製剤、および13日目に、摂食状態下、200 mgの8時間MR製剤の投与を受けるよう計画された。この対象は、関連する医療歴を報告しておらず、ベースライン時に併用薬の投与を受けなかった。この対象の場合に、4日目に4時間MR製剤50 mgを投与して1日後の5日目に始まったALTの上昇というTEAEが報告された。このTEAEは、中度の重症度であり、治験薬に関連している可能性が高いと治験責任医師によって考えられた。この対象はまた、7日目に、空腹状態下で、200 mgの用量の8時間MR製剤、および10日目に、空腹状態下で、200 mgの4時間MR製剤の投与も受けた。この対象の場合のALT値は、スクリーニング時（29 IU/L）、- 1日目（34 IU/L）および2日目（31 IU/L）には、正常範囲（0 ~ 68 IU/L）内にあった。ALTレベルは、5日目に72 IU/L、8日目に97 IU/L、および11日目に149 IU/Lという正常上限（68 IU/L）より高い値まで上昇し、次に、14日目に、102 IU/L、および16日目に84 IU/Lへと再度、低下した。24日目の経過観察までに、ALTレベルは42 IU/Lまで戻り、これは、正常範囲内にあった。これはまた、このTEAEは、回復したと記録された日でもあった。11日目の149 IU/Lという高いALTレベルは、臨床的に重要な異常であると治験責任医師によって考えられ、これに基づいて治験責任医師が、本検討から対象を離脱させる（さらなる用量の投与を受けない）と決断した。この全期間を通じて、ASTレベルは、正常範囲内にあった。離脱の結果として、この対象は、13日目の摂食状態下での、計画されたIMB - 1018972の200 mg 8時間MR製剤の最後の単回経口用量の投与を受けなかった。この対象は、11日目に離脱後、計画通りに行う安全性評価を含む経過観察のため、24日目に戻ってきた。この対象はまた、1日目に接触性皮膚炎（無関係）という軽度のTEAE、3日目～6日目に皮膚剥離（無関係）、および13日目～14日目に腹痛（無関係）を報告した。

【0421】

本検討からの対象505の離脱をもたらしたALTの上昇というTEAEは、治験薬投与との時間関係のために治験薬に関連している可能性が高いと治験責任医師によって考えられた。

【0422】

単回用量MRのパートの対象505は、ALTの上昇という中度のTEAEのために、本検討から離脱した。4日目に50 mgの4時間MR製剤を投与して1日後の5日目に、TEAEが始まった。この対象の場合のALT値は、スクリーニング時（29 IU/L）、- 1日目（34 IU/L）および2日目（31 IU/L）には、正常範囲（0 ~ 68 IU/L）にあった。ALTレベルは、5日目に72 IU/L、8日目に97 IU/L、および11日目に149 IU/Lという正常上限（68 IU/L）より高い値まで上昇し、次に、14日目に、102 IU/L、および16日目に84 IU/Lへと再度、低下した。24日目の経過観察までに、ALTレベルは42 IU/Lまで戻り、これは、正常範囲内にあった。これはまた、このTEAEは、回復したと記録された日でもあった。11日

目の149IU/Lという高いALTレベルは、臨床的に重要な異常であると治験責任医師によって考えられ、これに基づいて治験責任医師が、本検討から対象を離脱させると決断した。この全期間を通じて、対象505のASTレベルは、正常範囲内にあった。この検討の間のいずれの時点でも、臨床的に重要な検査パラメーターの異常の他の症例は記録されなかった。

【0423】

付随する処置

単回用量MRのパート

単回用量MRのパートにおける7名の対象は、併用薬の投与を受けたか、またはこれを服用した。この検討の間、5名の女性対象が避妊を使用した。さらに、4名の対象が、以下の併用薬の投与を受けた。

10

- ・ 1名の対象（対象501）が、頭痛のために、1000mgのパラセタモールの投与を1回受けた。

- ・ 1名の対象（対象509）が、断続的な頭痛（基本語：頭痛）のために、1000mgのパラセタモールの投与を1回受けた。

- ・ 1名の対象（対象510）が、頭痛のために、500mgのパラセタモールの投与を2回および1000mgのパラセタモールの投与を1回受けた。

- ・ 1名の対象（対象511）が、風邪（基本語：鼻咽頭炎）のために、1000mgのパラセタモールの投与を1回受けた。

【0424】

20

これらの医薬は、本検討の転帰に影響を及ぼすとは見なされなかった。

【0425】

多回用量MRのパート

多回用量MRのパートにおける5名の対象は、併用薬の投与を受けたか、またはこれを服用した。この検討の間、3名の女性対象が、避妊を使用した。さらに、3名の対象が、以下の併用薬の投与を受けた。

- ・ 1名の対象（対象514）が、頭痛のために、1000mgのパラセタモールの投与を2回受けた。

- ・ 1名の対象（対象519）が、インフルエンザ様症状（基本語：インフルエンザ様疾病）のために、2日間、1日3回、gelomyrtol、および2日間、1日3回、500mgのパラセタモールの投与を受けた。

30

- ・ 1名の対象（対象524）が、頭痛のために、500mgのパラセタモールの投与を1回受けた。これらの医薬は、本検討の転帰に影響を及ぼすとは見なされなかった。

【0426】

議論および総合的な結論

これは、トリメタジジンのMR製剤の単回経口用量、IMB-1018972の単回経口用量のMR製剤、およびIMB-1018972の多回経口用量の200mgの8時間MR製剤の安全性、耐容性およびPKを評価するための、単回用量のMRのパートおよび多回用量MRのパートからなる、二重盲検の無作為化検討であった。

【0427】

40

安全性議論

全体として、単回用量および多回用量のMR製剤は、健常な男性および女性対象によって、一般に十分に耐容された。臨床検査、バイタルサイン、12誘導ECG、連続心臓モニタリング（遠隔測定法）または身体検査に関して、臨床的関連性の所見はなかった。MR製剤としてIMB-1018972を投与した後に、血行動態変化の所見もなく、QTc間隔の変化もなかったことが留意される。

【0428】

ニコチン酸（ナイアシン）は、IMB-1018972の即時加水分解生成物であり、IMB-1018972の分子質量のほぼ30%を構成する。この検討では、その特徴が、ナイアシンを投与した場合に見られる顔面紅潮と一致した、顔面紅潮というTEAEが

50

報告された。事象のすべてが一過性であり、介入なしに解決した。脱落した対象はなく、顔面紅潮というT E A Eのために、用量の変更は必要ではなかった。

【0429】

多回用量MRのパートでは、軽度の重症度である顔面紅潮の2件の例が、2名の対象によって報告され、これらの対象は、閉経後の女性であり、そのうちの1名は、医療歴の部分として、現在「一過性熱感」があると報告した。脱落した対象はなく、T E A Eのために、用量の変更は必要ではなかった。MR製剤における散発性、一過性、自己限定的であり、軽度の重症度であるこれらのT E A Eの性質は、200mg 8時間MR製剤におけるIMB - 1018972の許容される耐容性プロファイルであることを示している。

【0430】

単回用量MRのパートの1名の対象は、ALTの上昇という中度のT E A Eのために、本検討から離脱した。ALT上昇(11日目に最大で149IU/L)というT E A Eは、治験薬に関連している可能性があるとして治験責任医師によって考えられ、介入なしに解決した。検討中に報告のあった最も頻度の高いT E A Eは、SOC血管障害(主に、顔面紅潮というT E A E)、一般障害、ならびに投与部位の状態、神経系障害、胃腸障害および筋骨格障害および結合組織障害であった。検討中に報告されたT E A Eの大部分は、治験薬と関連性がないと治験責任医師によって考えられた。

【0431】

薬物動態

200mgの8時間MR IMB - 1018972製剤は、第2相概念実証検討において使用するのに最適となるよう選択される。

【0432】

安全性 - 結論

・ 全体として、単回用量および多回用量のMR製剤は、健常な男性および女性対象によって、一般に十分に耐容された。臨床検査、バイタルサイン、12誘導ECG、連続心臓モニタリング(遠隔測定法)または身体検査に関して、臨床的関連性の所見はなかった。IRまたはMR製剤のどちらかとしてIMB - 1018972を投与した後に、血行動態変化の所見もなく、QTc間隔の変化もなかったことが留意される。

・ 本検討中に死亡の報告はなかった。大部分のT E A Eは、軽度の重症度であり、重度のT E A Eは、本検討中に報告されなかった。全体として、合計で181件のT E A Eのうちの12件が、中度の重症度であった。

・ 2名の対象が、本検討から離脱した：インフルエンザ様疾病という中度のS A Eのため(恐らく、無関係)に1名の対象、およびALTの上昇(恐らく、関係がある)という中度のT E A Eのために1名。

・ 全体として、T E A Eの数および出現率の明確な用量依存性はなかった。

・ 摂食状態下での投与では、単回用量MRのパートには、T E A Eの数および出現率に関して、空腹時と摂食時のIMB - 1018972投与の間には明確な差異は観察されなかった。

【0433】

薬物動態 - 結論

この検討の間に採取したわずか数個の血漿試料中でしか、IMB - 1018972は測定することができなかった。

・ 空腹および摂食状態下での、単回用量と多回用量のIMB - 1018972の結果を合わせると、IMB - 1018972からIMB - 1028814への最初の加水分解と、その後のIMB - 1028814の全身性生体利用は、比較的、速やかであり、メジアン t_{max} は、IMB - 1028814の場合、投与後、0.5時間~5時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、投与後、1.5時間~8時間の間の範囲であった。メジアン t_{max} は、IMB - 1018972用量が増加するにつれて、増大しなかった。

・ 空腹状態下、50~400mgの範囲の単回経口用量のIMB - 1018972の後、IMB - 1028814およびトリメタジジンへの全身性曝露は、C_{max}、AUC

10

20

30

40

50

0 - t および $AUC_{0-i n f}$ に関して、用量比例した。

- ・ 単回用量の $IMB-1018972$ の 200mg 8時間MRの投与後に、 $IMB-1028814$ の曝露パラメーター AUC_{0-t} および $AUC_{0-i n f}$ に食物が影響する証拠は観察されなかった。しかし、 C_{max} は、空腹状態下での投与に比べて、摂食状態下、 $IMB-1018972$ の単回用量の 200mg 8時間MRの投与後では、ほぼ42%高かった。

- ・ $IMB-1018972$ の単回用量の 200mg 8時間MRの投与後の、トリメタジジン曝露パラメーター C_{max} 、 AUC_{0-t} および $AUC_{0-i n f}$ に対して、食物が影響する証拠は観察されなかった。

- ・ 空腹および摂食状態下での、MR製剤の結果を含めた、単回用量と多回用量の $IMB-1018972$ の結果を合わせると、幾何平均 $t_{1/2}$ は、 $IMB-1028814$ の場合、2.5時間～4.5時間の間の範囲となり、トリメタジジンの場合、6.5時間～9.5時間の間の範囲であった。幾何平均 $t_{1/2}$ は、 $IMB-1018972$ 用量が増加するにつれて、増大しなかった。

- ・ 摂食状態下、 $IMB-1018972$ の 200mg 8時間MRを1日2回で5日間、投与した後、 $IMB-1028814$ の関連蓄積は観察されなかった ($R_{ac} 1.22$) 一方、トリメタジジンの蓄積量は中程度であった ($R_{ac} 2.28$)。

【0434】

全体

この単回用量および多回用量のFIH検討において、 $IMB-1018972$ 、 $IMB-1028814$ の代謝産物およびトリメタジジンの陽性リスク/利益プロファイルならびに観察されるPK特徴を鑑みると、 $IMB-1018972$ のさらなる臨床開発は当然である。

【0435】

参照による援用

本開示全体を通して、特許、特許出願、特許公報、雑誌、書籍、論文、ウェブコンテンツなどの他の文書の参照および引用がなされている。そのような文書はすべて、すべての目的で、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0436】

均等物

本明細書で引用した科学および特許文献の参照を含む本文書の完全な内容から、当業者には、本明細書において示し、記載したものに加えて、本発明の種々の変更形態および多数のそのさらなる実施形態が明白となる。本明細書における主題は、本発明の種々の実施形態およびその均等物の中に、本発明の実施に適合させることのできる重要な情報、例証、およびガイダンスを含んでいる。

10

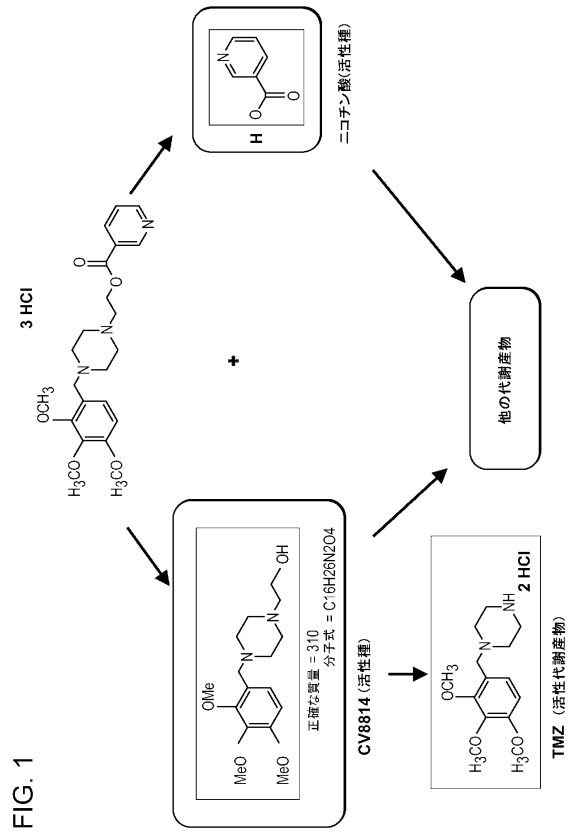
20

30

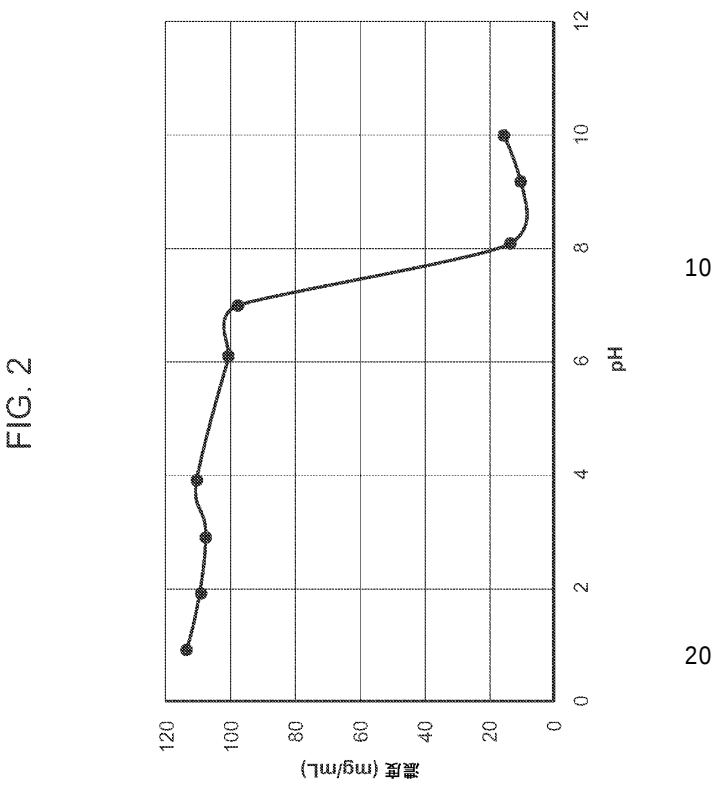
40

50

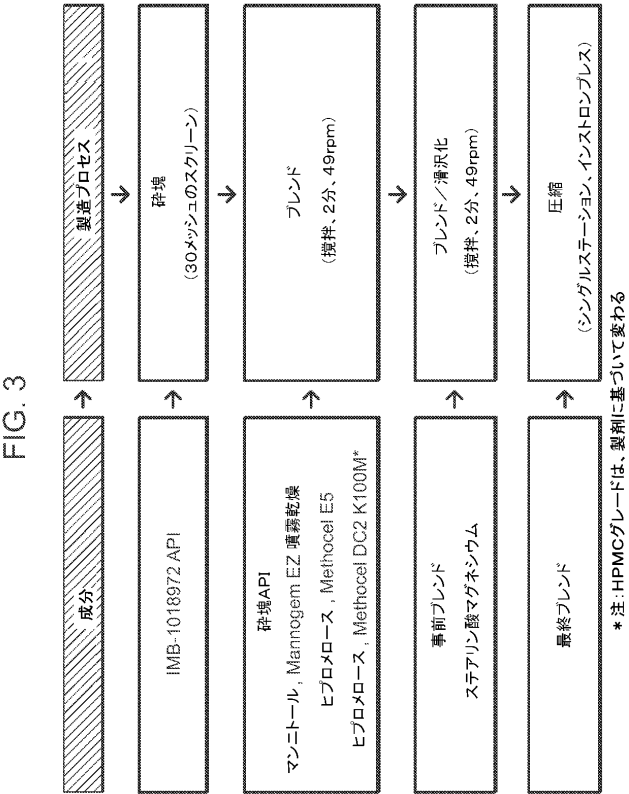
【 図 面 】
【 図 1 】



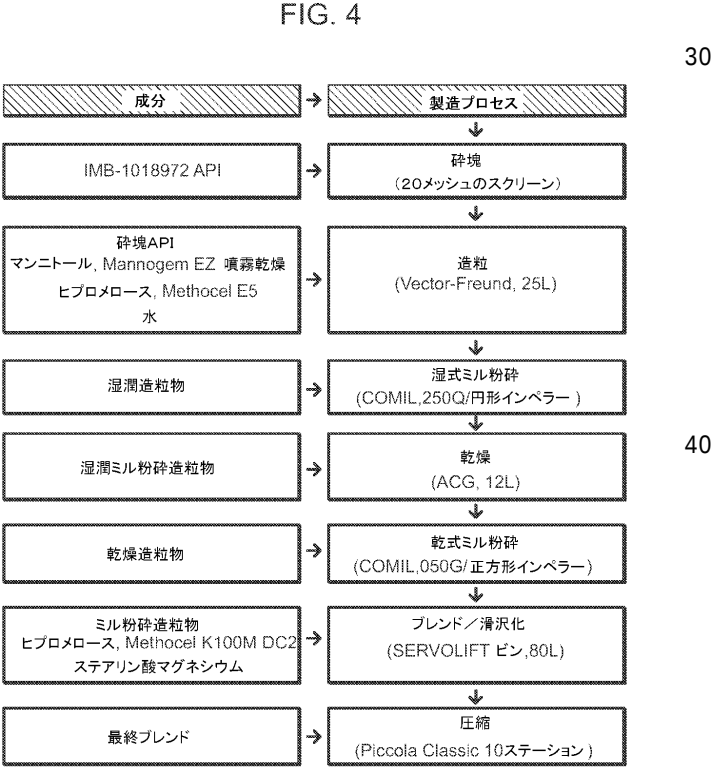
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



10

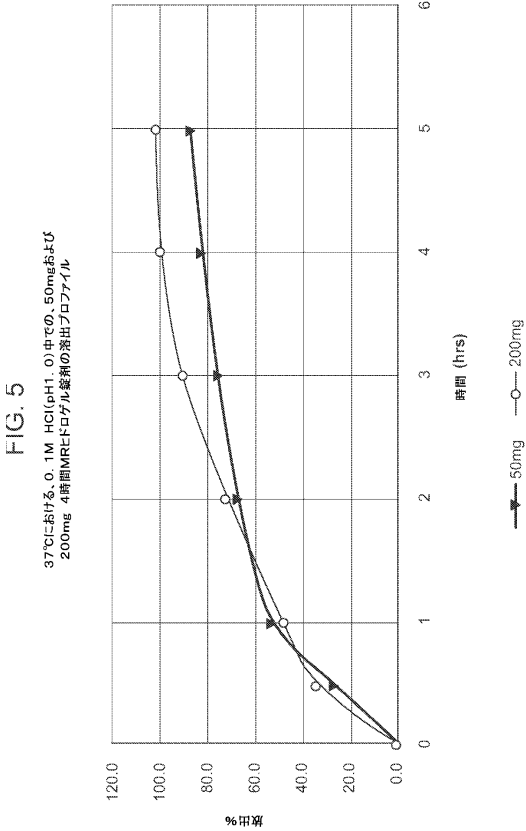
20

30

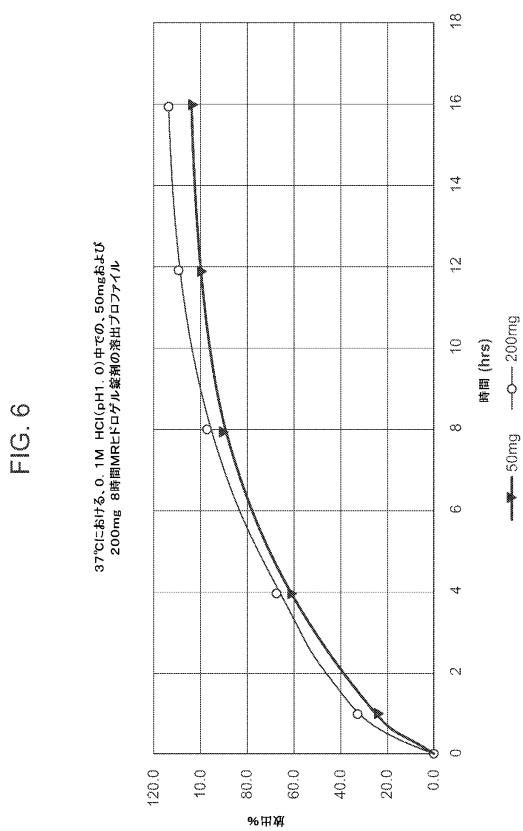
40

50

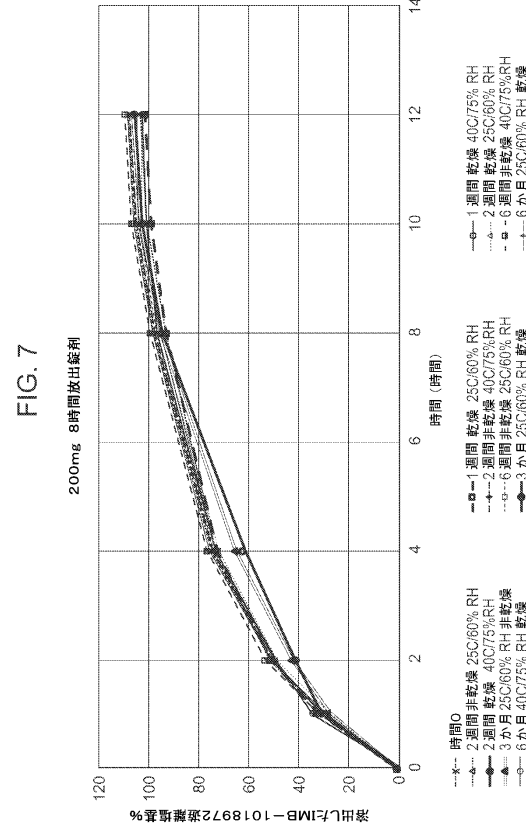
【 図 5 】



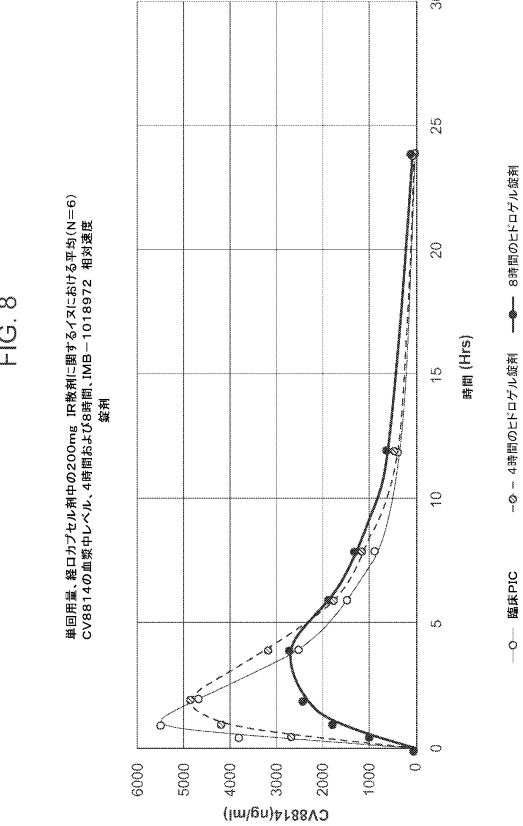
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



10

20

30

40

50

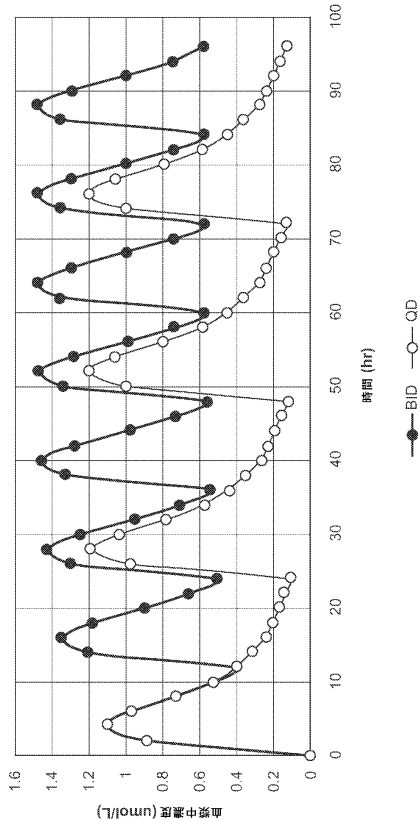
FIG. 11

訪問	スクリーニング	評価期間																		経過観察
		前処置		処置																
試験日	35 ~ -1	-1 (投与前)	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	23 ~ 30 (最後のPK血液 試料後、7 ~ 14日間)
拘束		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
外来	X																			X
入院		X																		
退院																		X		
インフォームドコンセント	X																			
医療歴	X																			
人口統計	X																			
身体検査 ^a	X	X																		X
身長、体重およびBMIの計算	X																			
血液学 (Hb、A/G、抗HCV、ならびに抗 HIV1および2)	X																			
薬物およびアルコールのスクリーニング	X	X																		
血清抗体検査 (女性のみ)	X	X																		X
臨床検査 ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

【 図 1 1 - 1 】

FIG. 9

摂食状態での IMB-1018972 200mg CR(8時間放出)OD
または BID 後の一軸にした IMB-1028814 および TNZ 濃度



【 図 9 】

FIG. 11 (続き)

12 時間 ECG ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
適性性の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為化																				
治療薬投与 ^e																				
PK 値の血液サンプル ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
過去の医療および併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象のモニタリング ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遠位子室決定用血液サンプル ^h																				

BM1=肥満度指数、ECG=心電図、HbSAg=B型肝炎表面抗原、HCV=C型肝炎ウイルス、MR=頭部放出、PK=薬物動態

FIG. 10

【 図 1 0 】

スクリーニングを受けた志願者	対象数
スクリーニングの不合格	220
バイタルサイン	
医療歴	38
臨床検査	13
静脈アクセスの不良	8
ECG	6
BMI	6
医薬品の使用	3
スクリーニングの不合格	2
広範囲の CYP2D6 メタボライザー	1
スクリーニングの不合格の合計	78
合格したが、治療を受けず	
予備	24
群が満杯	9
個人的理由	9
群の取り消し	8
クリニクにおいて不合格	3
志願者の病気	1
合格したが投与を受けなかったものの合計	54
少なくとも 1 用量の治療薬の投与を受けた対象	88
いずれかの用量の IMB-108972	66
プラセボ用量	14
トリメタジジン用量	8
中止した対象	
有言事象	2
対象による離脱	1
完了した対象	85

BMI=肥満度指数、ECG=心電図、CYP=シトクロム P450

【 図 1 1 - 2 】

FIG. 17

【図 17 - 1】

対象	処置	期間	対象あたりの IMB-1018972 への全曝露	曝露対象数
501, 502, 503, 504, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512	1日目：50mg IMB-1018972の8時間MR製剤 空腹時 4日目：50 mg IMB-1018972の4時間MR製剤 空腹時 7日目：200 mg IMB-1018972の8時間MR製剤 空腹時 10日目：200 mg IMB-1018972の4時間MR製剤 空腹時 13日目：200 mg IMB-1018972の8時間MR製剤 摂食時	13日間／ 5用量	700 mg	N=11

FIG. 15

【図 15】

パラメーター		統計／分類		MR IMB-1018972* (N=12)	
年齢(歳)	平均(SD)			32 (16)	
	メジアン			26	
体重(kg)	Min - Max			19 - 62	
	平均(SD)			80.5 (14.1)	
身長(cm)	メジアン			82.1	
	Min - Max			59.3 - 110.4	
BMI (kg/m ²)	平均(SD)			25.8 (3.6)	
	メジアン			25.2	
性別 . n (%)	Min - Max			21.5 - 31.0	
	女性			6 (50.0%)	
民族 n (%)	男性			6 (50.0%)	
	ヒスパニック系またはラテン系			1 (8.3%)	
人種 . n (%)	ヒスパニック系でもラテン系でもない			11 (91.7%)	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人			1 (8.3%)	
				白人	
				11 (91.7%)	

BMI= 肥満度指数; Max=最大値; Min=最小値; MR=調節放出; N=対象数
*. 1日目：50 mg 8h 空腹時、4日目：50 mg 4h 空腹時、7日目：200 mg 8h 空腹時、10日目：200 mg 4h 空腹時、
13日目：200 mg 8h 摂食時
年齢、身長、体重およびBMIは、スクリーニング時に決定した。PK設定の要約は、
安全性設定の要約と同じであった

FIG. 17 (続き)

【図 17 - 2】

505	1日目：50mg IMB-1018972の8時間MR製剤 空腹時 4日目：50 mg IMB-1018972の4時間MR製剤 空腹時 7日目：200 mg IMB-1018972の8時間MR製剤 空腹時 10日目：200 mg IMB-1018972の4時間MR製剤 摂食時	10日間／ 4用量	500 mg	N=1
MR=調節放出 N=曝露対象数				

FIG. 16

【図 16】

パラメーター		統計／分類		200 mg 8時間 q12h MR IMB-1018972 摂食時 (N=12)	
年齢(歳)	平均(SD)			45 (15)	
	メジアン			42	
体重(kg)	Min - Max			24 - 64	
	平均(SD)			76.1 (10.7)	
身長(cm)	メジアン			74.4	
	Min - Max			59.9 - 96.6	
BMI (kg/m ²)	平均(SD)			174 (5)	
	メジアン			175	
性別 . n (%)	Min - Max			163 - 182	
	平均(SD)			25.1 (2.7)	
民族 n (%)	メジアン			25.6	
	Min - Max			20.0 - 29.2	
人種 . n (%)	女性			6 (50.0%)	
	男性			6 (50.0%)	
人種 . n (%)	ヒスパニック系またはラテン系			12 (100%)	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人			1 (8.3%)	
				白人	
				11 (91.7%)	

BMI= 肥満度指数; Max=最大値; Min=最小値; MR=調節放出; N=対象数
年齢、身長、体重およびBMIは、スクリーニング時に決定した
PK設定の要約は、安全性設定の要約と同じであった

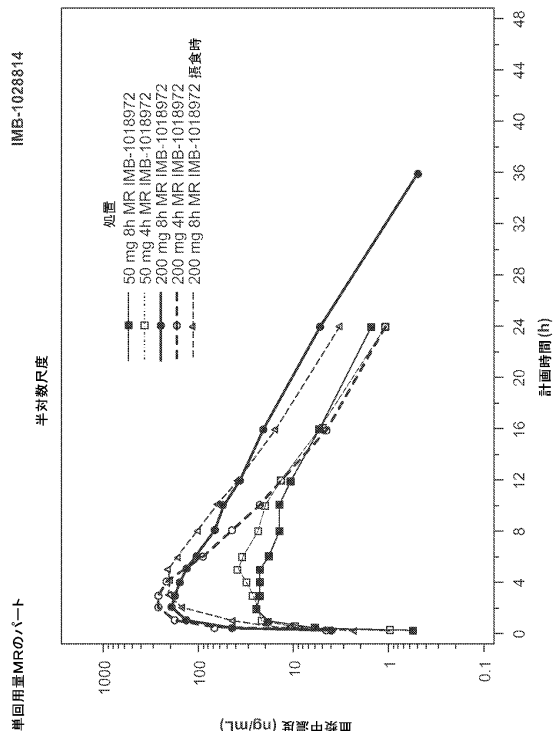
FIG. 18

表21 曝露の範囲 - 多回用量MRのバート (安全性設定)

対象	処置	期間	対象あたりの IMB-1018972 への全曝露	曝露対象数
513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524,	200 mg IMB-1018972の8時間MR製剤 q12h 摂食時	5日間/ 9用量	1800 mg	N=12

MR=調節放出; N=曝露対象数

FIG. 20



10

20

FIG. 19

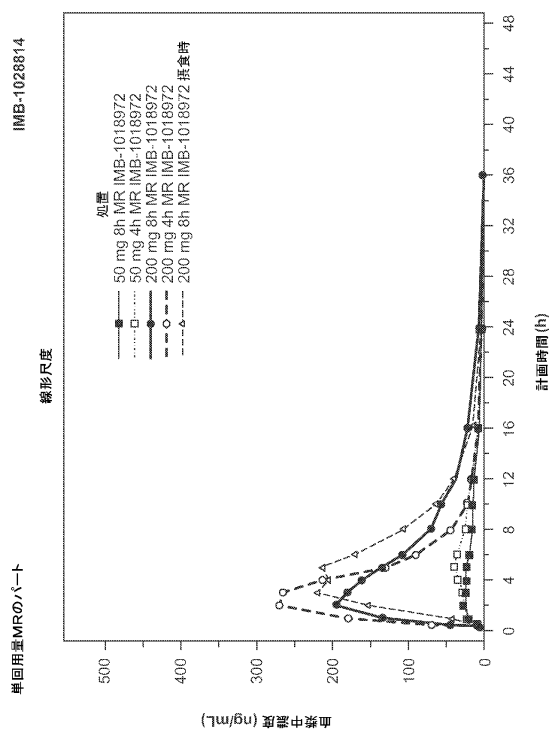
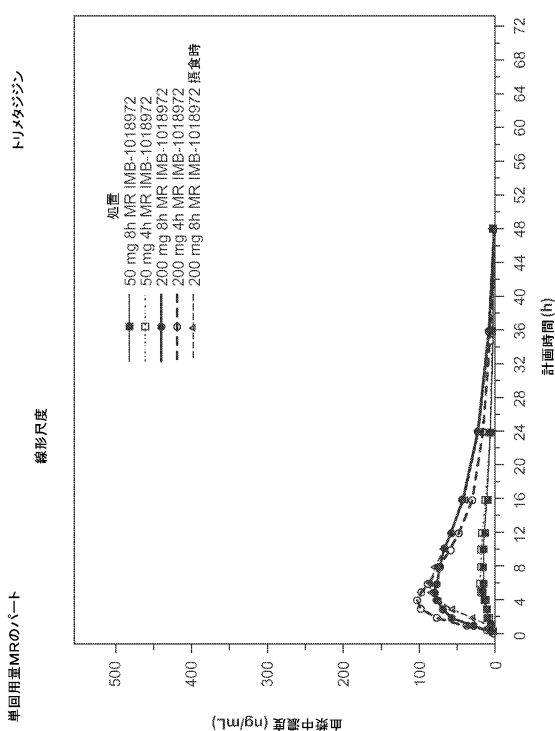


FIG. 21

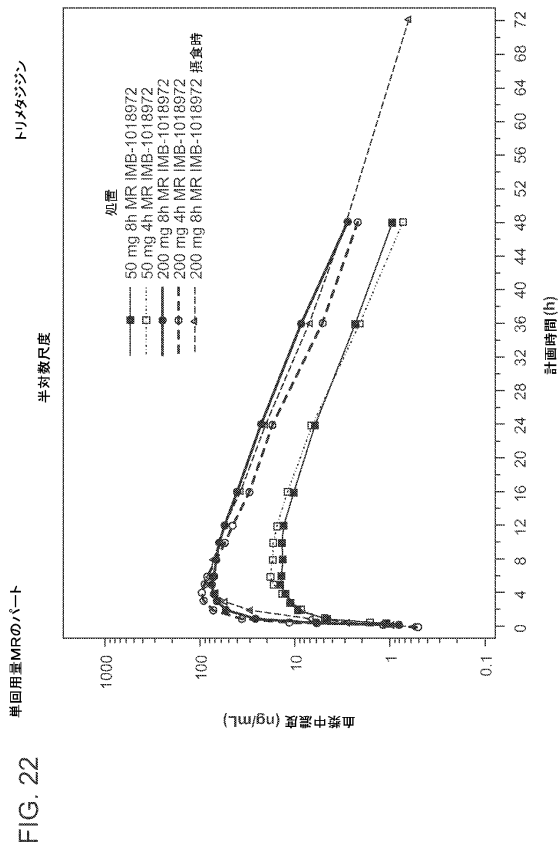


30

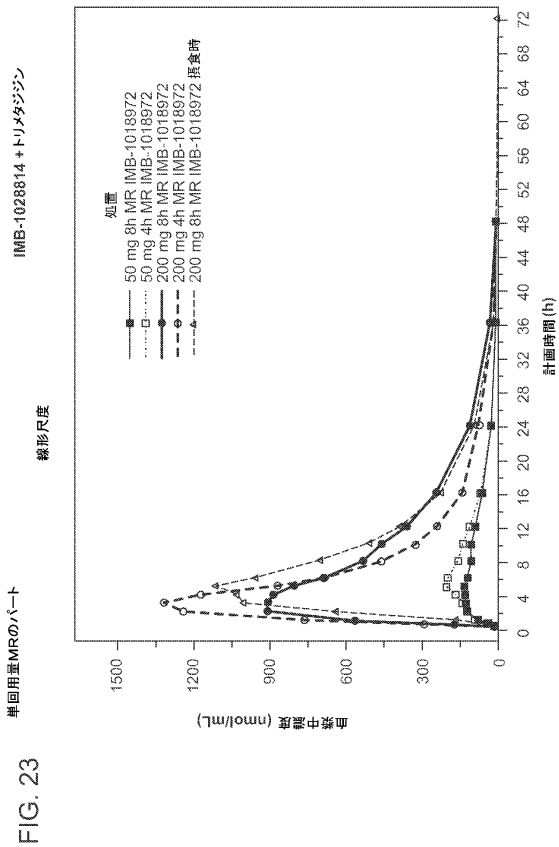
40

50

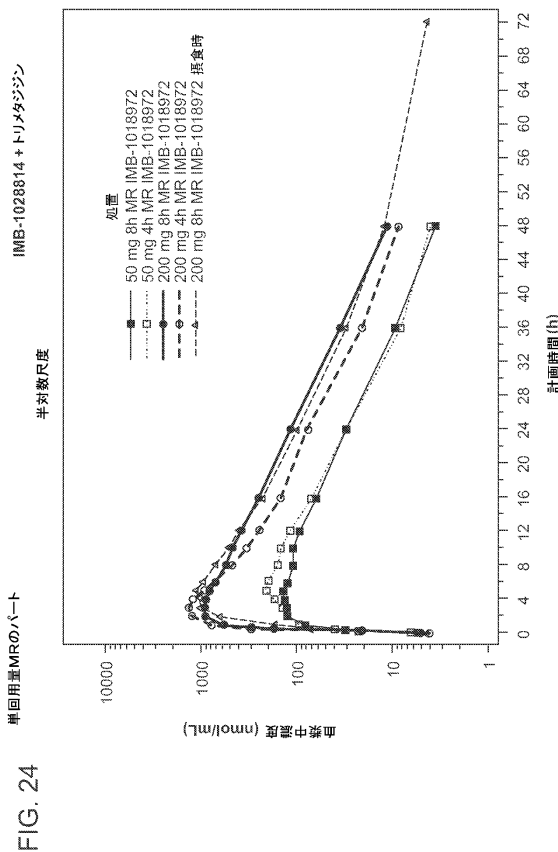
【図 2 2】



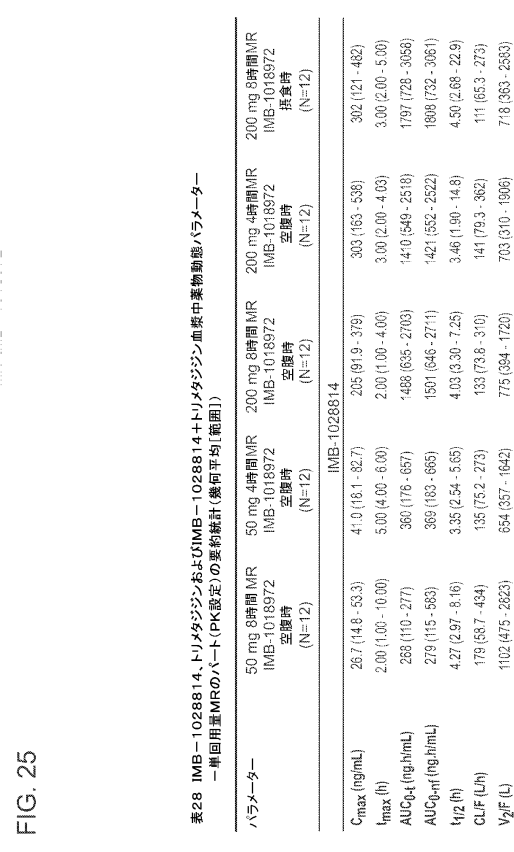
【図 2 3】



【図 2 4】



【図 2 5 - 1】



【 図 2 5 - 2 】

FIG. 25 (続き)

トリメタジン					
C _{max} (ng/mL)	16.1 (7.63 - 32.7)	20.2 (7.61 - 47.0)	84.0 (28.5 - 201)	111 (30.2 - 265)	93.1 (29.4 - 219)
t _{max} (h)	8.00 (5.00 - 12.02)	6.00 (4.00 - 10.00)	5.00 (1.05 - 12.00)	3.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (4.00 - 12.00)
AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	333 (1504 - 835)	379 (168 - 785)	1512 (635 - 3863)	1447 (624 - 3385)	1527 (596 - 3452)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	3.51 (164 - 873)	394 (779 - 810)	1565 (683 - 4037)	1488 (641 - 3447)	1549 (605 - 3497)
t _{1/2} (h)	9.35 (7.02 - 19.3)	8.13 (5.61 - 13.4)	8.44 (6.45 - 15.4)	8.11 (6.23 - 15.2)	9.23 (6.27 - 15.0)
IMB-1028814 + トリメタジン					
C _{max} (nmol/mL)	146 (92.5 - 206)	218 (110 - 331)	974 (644 - 1440)	1465 (924 - 2030)	1342 (806 - 1770)
t _{max} (h)	5.00 (2.00 - 10.00)	5.00 (4.00 - 6.00)	2.52 (1.05 - 5.00)	3.00 (2.00 - 4.03)	4.00 (2.00 - 5.00)
AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	2263 (1032 - 3784)	2774 (1933 - 4045)	11292 (6200 - 18222)	10769 (7113 - 15875)	12454 (8739 - 17263)
AUC _{0-∞} (nmol·h/mL)	2320 (1068 - 3946)	2822 (1963 - 4286)	11462 (6345 - 18494)	10926 (7156 - 16110)	12537 (8781 - 17319)
t _{1/2} (h)	7.96 (6.20 - 13.9)	6.95 (5.00 - 11.1)	7.31 (5.94 - 12.0)	7.71 (5.65 - 13.5)	8.86 (5.47 - 14.6)

MR = 調整放出 N-対数平均 PK=薬物動態
N=6に相当 (範囲)の代わりにはメタジンを示す

MR=顕微放出、N=対象数、PK=薬物動態
t_{max}に関しては、幾何平均(範囲)の代わりにメジアン(範囲)を示す

【 図 2 6 】

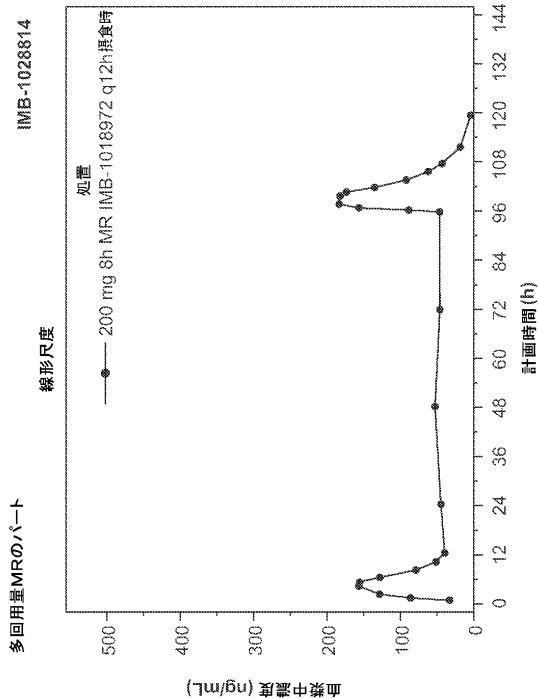
FIG. 26

分析対象	PK パラメーター	試験品(200 mg 8時間 MR IMB-1018972 摂食時)	参照品 (200 mg 8時間 MR IMB-1018972 空腹時)	推定値	比	
					下限値	上限値
IMB-1028814	C _{max} (ng/mL)	292	205	1.4239	1.2435	1.6306
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1731	1488	1.1636	1.0539	1.2848
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1744	1501	1.1619	1.0512	1.2844
トリメタジン	C _{max} (ng/mL)	92.2	84.0	1.0978	0.9946	1.2116
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1503	1512	0.9941	0.9076	1.0887
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1521	1565	0.9716	0.8842	1.0676

ANOVA=分散分析；PK=薬物動態
注：モデル、処置(摂食時、空腹時)に対する固定効果および対象に対するランダム効果によるANOVA

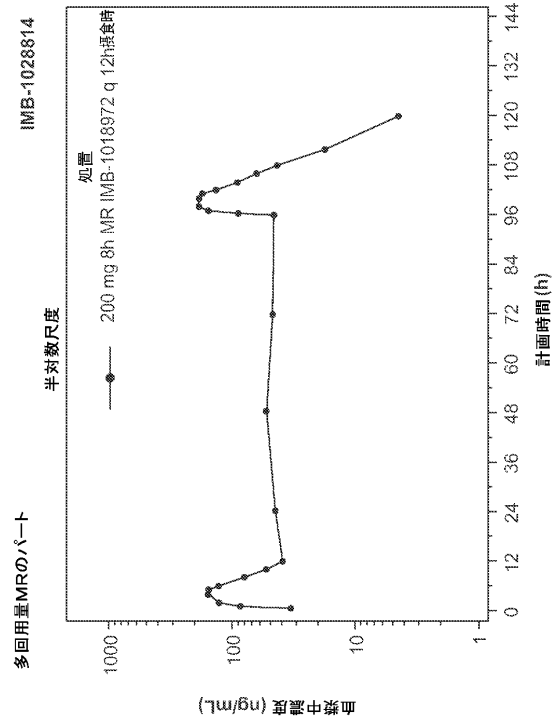
【 図 2 7 】

FIG. 27



【 図 2 8 】

FIG. 28



10

20

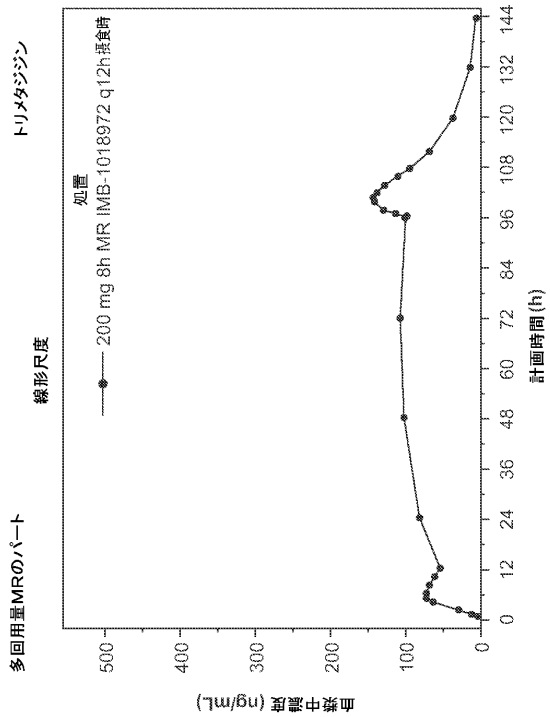
30

40

50

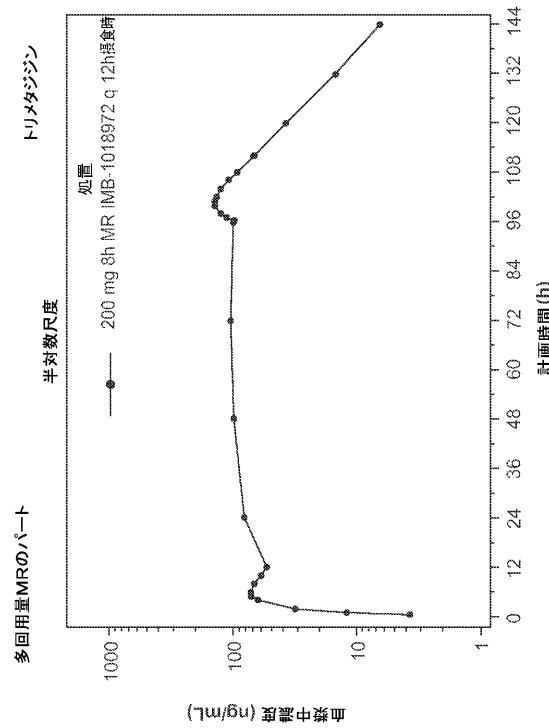
【図 29】

FIG. 29



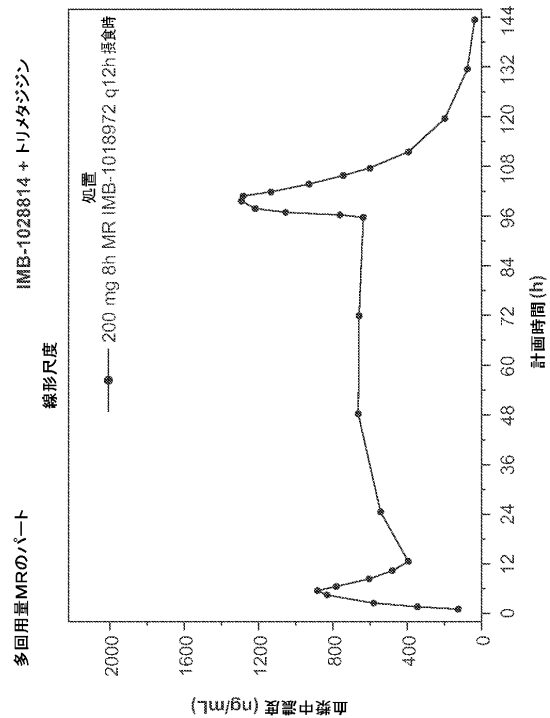
【図 30】

FIG. 30



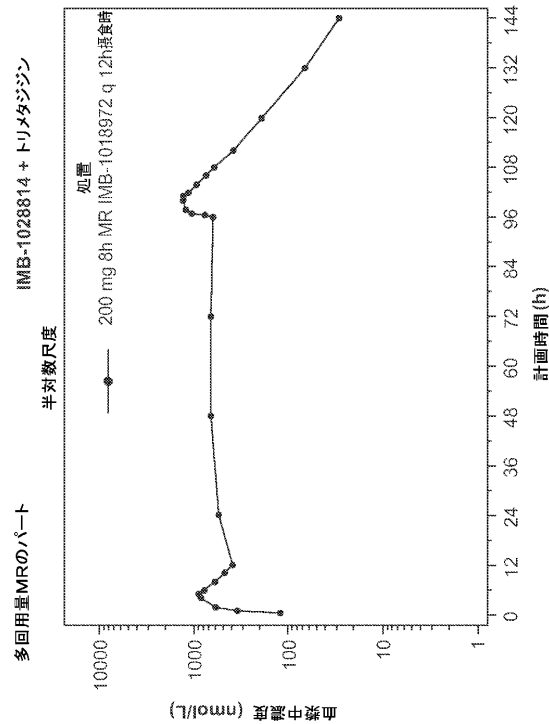
【図 31】

FIG. 31



【図 32】

FIG. 32



10

20

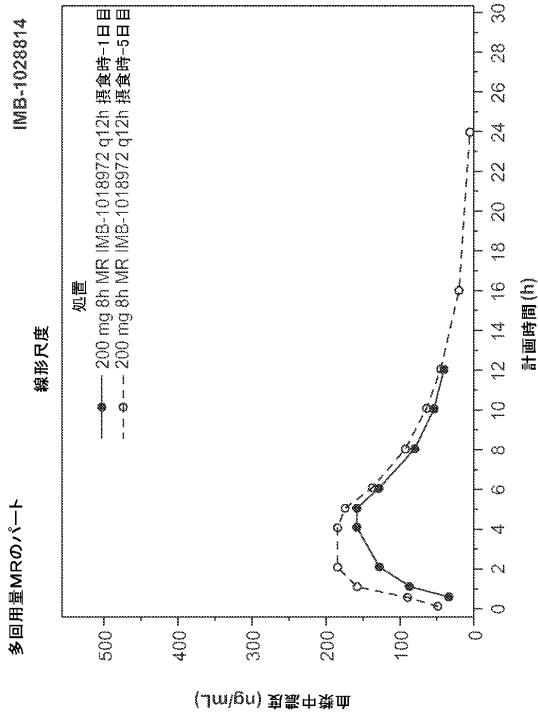
30

40

50

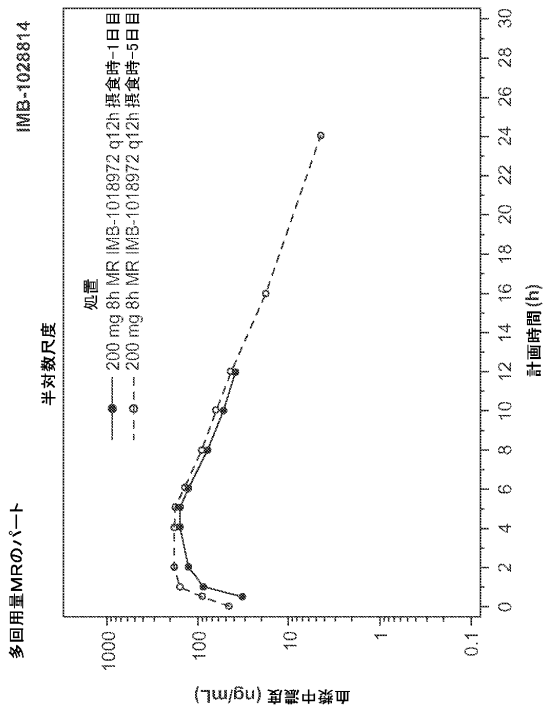
【 図 3 3 】

FIG. 33



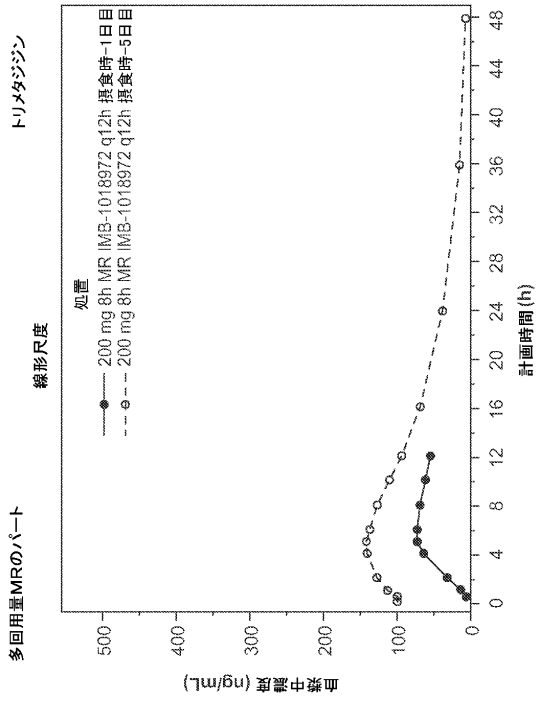
【 図 3 4 】

FIG. 34



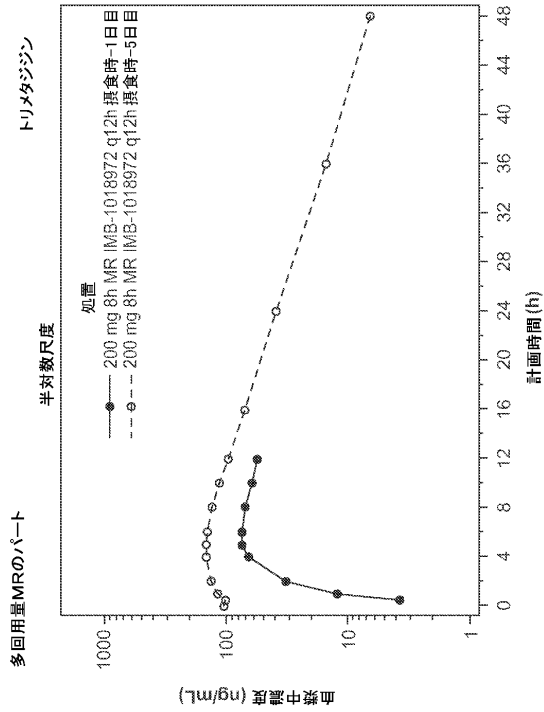
【 図 3 5 】

FIG. 35



【 図 3 6 】

FIG. 36



10

20

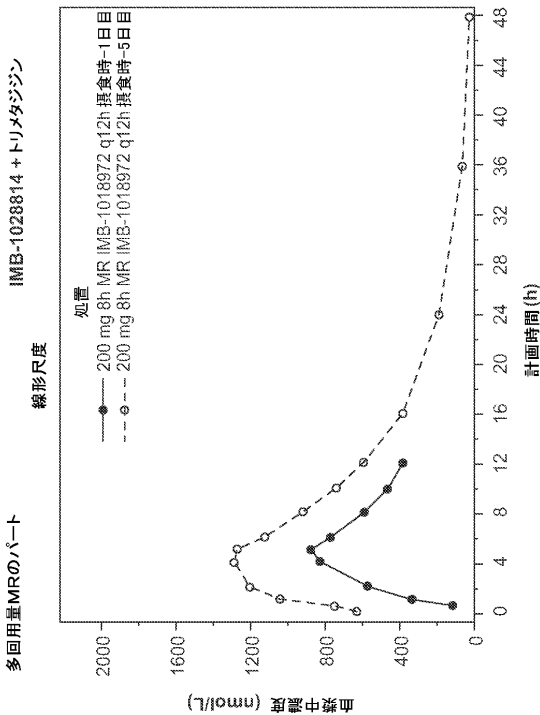
30

40

50

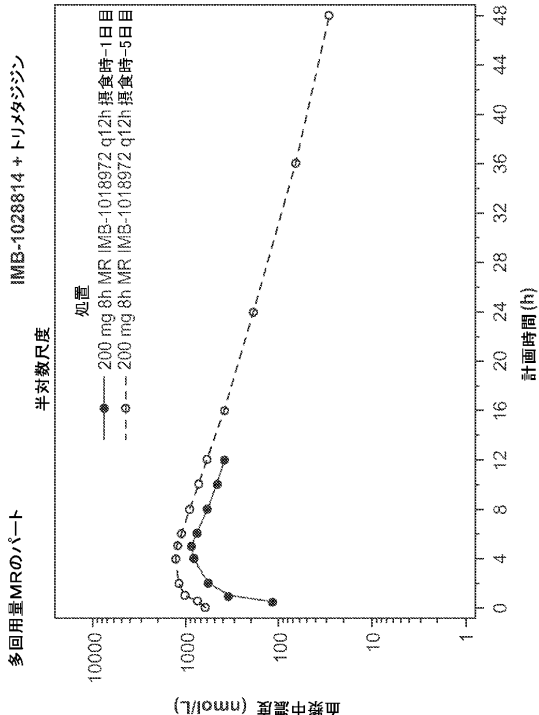
【 図 3 7 】

FIG. 37



【 図 3 8 】

FIG. 38



10

20

【 図 3 9 】

FIG. 39

日	パラメーター	200 mg 8時間・q12h MR IMB-1018972 摂取時 (N=12)
IMB-1028814		
1	C _{max} (ng/mL)	191 (82.3 - 341)
	t _{max} (h)	2.00 (0.50 - 5.00)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1203 (326 - 2097)
5	C _{max} (ng/mL)	213 (105 - 375)
	C _{min} (ng/mL)	41.4 (13.2 - 109)
	t _{max} (h)	2.00 (0.55 - 5.00)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1471 (634 - 2574)
	t _{1/2} (h)	3.85 (2.73 - 7.01)
	R _{ac}	1.22 (0.87 - 1.56)
	CL _{ss} /F (L/h)	136 (77.7 - 315)
	V _z /F (L)	756 (441 - 1512)
トリメタジジン		
1	C _{max} (ng/mL)	75.5 (6.48 - 168)
	t _{max} (h)	5.50 (5.00 - 11.92)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	707 [#] (52.8 - 1497)
5	C _{max} (ng/mL)	146 (11.1 - 457)
	C _{min} (ng/mL)	92.0 (7.71 - 320)
	t _{max} (h)	5.00 (2.00 - 6.00)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1484 (113 - 4874)
	t _{1/2} (h)	9.52 (7.13 - 15.0)
	R _{ac}	2.28 [#] (1.59 - 3.26)
IMB-1028814 + トリメタジジン		
1	C _{max} (nmol/L)	948 (660 - 1540)
	t _{max} (h)	5.00 (0.50 - 5.00)
	AUC _{0-t} (nmol·h/L)	7226 (5252 - 10741)
5	C _{max} (nmol/L)	1386 (994 - 2150)
	C _{min} (nmol/L)	583 (381 - 1290)
	t _{max} (h)	4.00 (1.00 - 5.00)
	AUC _{0-t} (nmol·h/L)	12021 (7793 - 21671)
	t _{1/2} (h)	8.64 (6.94 - 14.6)
	R _{ac}	1.66 (1.20 - 2.54)

MR=調節放出; N=対象数; PK=薬物動態
#: N=11 対象
t_{max}に関しては、幾何平均(範囲)の代わりにメジアン(範囲)を示す

【 図 4 0 - 1 】

FIG. 40A

器官別分類/基本語	50 mg 8時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=12) E n (%)	50 mg 4時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=12) E n (%)	200 mg 8時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=12) E n (%)	200 mg 4時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=12) E n (%)	200 mg 8時間 MR IMB-1018972 摂取時 (N=11) E n (%)	全 MR IMB-1018972 (N=12) E n (%)
いずれかのTEAE	6 4 (33.3)	9 6 (50.0)	6 5 (41.7)	11 8 (66.7)	5 2 (16.2)	37 10 (83.3)
眼障害					1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
眩の刺激					1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
胃腸障害					1 1 (9.1)	5 4 (33.3)
腹痛					1 1 (8.3)	2 2 (16.7)
上腹部痛					1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
アブタ性潰瘍					1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
下痢					1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
一般障害および投与部位の状態	1 1 (8.3)	3 3 (25.0)	2 2 (16.7)	3 3 (25.0)	2 2 (16.2)	11 7 (58.3)
CONDITION						
カテーテル部位に関連する反応		1 1 (8.3)	2 2 (16.7)	2 2 (16.7)		5 4 (33.3)
カテーテル部位の腫脹	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)				2 2 (16.7)
カテーテル部位の疼痛		1 1 (8.3)				1 1 (8.3)

30

40

50

【 図 4 0 - 2 】

FIG. 40A (続き)

不快感	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
医療用器具部位の乾燥	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
医療用器具部位の刺激	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
感染および侵襲	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
鼻咽頭炎	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
傷害、中毒および手技合併症	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
節足動物に噛まれる	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
調査	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)
アラニアミアトランスフェラーゼの上昇	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)

【 図 4 1 - 1 】

FIG. 41

器官別大分類／基本語	200 mg 8時間 q12h MR IMB-1018972 投与時 (N=12)	
	E	n (%)
TEAEのいずれか	40	12 (100)
眼障害	2	2 (16.7)
眼痛	1	1 (8.3)
眼の不快感	1	1 (8.3)
胃腸障害	9	5 (41.7)
腹痛	2	2 (16.7)
下痢	1	1 (8.3)
消化不良	1	1 (8.3)
白色便	1	1 (8.3)
鼓腸	1	1 (8.3)
筋肉痛	1	1 (8.3)
口腔の不快感	1	1 (8.3)
歯痛	1	1 (8.3)
一般障害および投与部位状態	4	4 (33.3)
カテーテル部位の疼痛	1	1 (8.3)
インフルエンザ様疾病	1	1 (8.3)
医療用器具部位の刺激	1	1 (8.3)
渴き	1	1 (8.3)
感染および侵襲	1	1 (8.3)
鼻咽頭炎	1	1 (8.3)
傷害、中毒および手技合併症	1	1 (8.3)
節足動物に噛まれる	1	1 (8.3)
筋骨格障害および結合組織障害	4	4 (33.3)
筋肉痛	2	2 (16.7)
頭頸部痛	1	1 (8.3)
末梢部疼痛	1	1 (8.3)
神経系障害	9	7 (58.3)
頭痛	6	5 (41.7)
目眩	2	2 (16.7)
体位性目眩	1	1 (8.3)
腎障害および尿障害	4	4 (33.3)
頻尿	4	4 (33.3)

【 図 4 0 - 3 】

FIG. 40B

器官別大分類／基本語	50 mg 8時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=12)		50 mg 4時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=12)		200 mg 8時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=11)		200 mg 4時間 MR IMB-1018972 空腹時 (N=11)		全MR IMB-1018972 (N=12) E n (%)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
筋骨格障害および結合組織障害	1	1 (8.3)							1	1 (8.3)
背痛	1	1 (8.3)							1	1 (8.3)
神経系障害	1	1 (8.3)	2	2 (16.7)	1	1 (8.3)	4	4 (33.3)	8	7 (58.3)
頭痛	1	1 (8.3)	2	2 (16.7)			3	3 (25.0)	6	5 (41.7)
目眩	1	1 (8.3)	2	2 (16.7)	1	1 (8.3)	1	1 (8.3)	2	2 (16.7)
腎障害および尿障害	1	1 (8.3)	2	2 (16.7)	1	1 (8.3)	1	1 (8.3)	5	2 (16.7)
頻尿	1	1 (8.3)	2	2 (16.7)	1	1 (8.3)	1	1 (8.3)	5	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (16.7)			1	1 (8.3)			3	2 (16.7)
接触性皮膚炎	1	1 (8.3)							2	2 (16.7)
皮膚剥脱	1	1 (8.3)							1	1 (8.3)

%=処置あたりの対象数(N)の百分率としての対象数(n); AE=有害事象; E=AEの数; MedDRA=医療規制用語集
MR=調節放出; N=曝露した対象の数; n=AEを経験した対象数; TEAE=処置中に発生した有害事象
有害事象は、MedDRA22.0に準拠して分類した
特定のMedDRA用語のうちの複数が発生した場合、対象は、基本語あたり1回と数えた

【 図 4 1 - 2 】

FIG. 41 (続き)

呼吸、胸部および縦隔障害	1	1 (8.3)
口腔咽頭痛	1	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (16.7)
接触性皮膚炎	1	1 (8.3)
紅斑	1	1 (8.3)
血管障害	3	2 (16.7)
顔面紅潮	2	2 (16.7)
血腫	1	1 (8.3)

%=処置あたりの対象数(N)の百分率としての対象数(n); AE=有害事象
E=AEの数; MedDRA=医療規制用語集; MR=調節放出; N=曝露した対象の数
n=AEを経験した対象数; q12h=12時間ごと;
TEAE=処置中に発生した有害事象
有害事象は、MedDRA22.0に準拠して分類した
特定のMedDRA用語のうちの複数が発生した場合、対象は、基本語あたり1回と数えた

10

20

30

40

50

FIG. 42

処置	全TEAE						関係のあるTEAE						無関係のTEAE					
	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)
50 mg 8時間 VR (MB-1018972 空腹時(N=12)	6 4 (33.3)	6 4 (33.3)		2 2 (16.7)	2 2 (16.7)		4 2 (16.7)	4 2 (16.7)		4 2 (16.7)	4 2 (16.7)		4 2 (16.7)	4 2 (16.7)		4 2 (16.7)	4 2 (16.7)	
50 mg 4時間 VR (MB-1018972 空腹時(N=12)	9 6 (50.0)	6 5 (41.7)	1 1 (8.3)	3 3 (25.0)	2 2 (16.7)	1 1 (8.3)	6 5 (41.7)	6 5 (41.7)		5 4 (33.3)	5 4 (33.3)		5 4 (33.3)	5 4 (33.3)		5 4 (33.3)	5 4 (33.3)	
200 mg 8時間 MR (MB-1018972 空腹時(N=12)	6 5 (41.7)	6 5 (41.7)		1 1 (8.3)	1 1 (8.3)		10 8 (66.7)	10 8 (66.7)		5 2 (18.2)	5 2 (18.2)		5 2 (18.2)	5 2 (18.2)		5 2 (18.2)	5 2 (18.2)	
200 mg 4時間 MR (MB-1018972 空腹時(N=12)	11 8 (66.7)	11 8 (66.7)		1 1 (8.3)	1 1 (8.3)		37 10 (83.3)	36 10 (83.3)	1 1 (8.3)	7 4 (33.3)	6 3 (25.0)	1 1 (8.3)	30 10 (83.3)	30 10 (83.3)		30 10 (83.3)	30 10 (83.3)	
200 mg 8時間 MR (MB-1018972 朝食時(N=12)	37 10 (83.3)	36 10 (83.3)		1 1 (8.3)	1 1 (8.3)													
全 MR (MB-1018972 (N=12)																		

%=処置あたりの対象数(N)の百分率としての対象数(n);AE=有害事象;E=AEの数;MR=調節放出;N=曝露した対象の数
n=AEを経験した対象数;TEAE=処置中に発生した有害事象
可能性がある、可能性が高いまたは評価された有害事象は、治療薬に関連すると考えられた一方、
なしまたは可能性が高いと評価されたAEは、治療薬に関連しないと考えられた
特定のMedDRA用語のうちの複数が発生した場合、対象は、基本語あたり1回と数えた

FIG. 43

処置	全TEAE						関係のあるTEAE						無関係のTEAE					
	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)	全重症度 E n (%)	軽度 E n (%)	中度 E n (%)
200 mg 8時間 q12h MR (MB-1018972 朝食時(N=12)	40 12 (100)	40 12 (100)		10 7 (58.3)	10 7 (58.3)		30 9 (75.0)	30 9 (75.0)		30 9 (75.0)	30 9 (75.0)		30 9 (75.0)	30 9 (75.0)		30 9 (75.0)	30 9 (75.0)	

%=処置あたりの対象数(N)の百分率としての対象数(n);AE=有害事象;E=AEの数;MR=調節放出;N=曝露した対象の数
n=AEを経験した対象数;q12h=12時間ごと;TEAE=処置中に発生した有害事象
可能性がある、可能性が高いまたは評価された有害事象は、治療薬に関連すると考えられた一方、なしまたは
可能性が高いと評価されたAEは、治療薬に関連しないと考えられた
特定のMedDRA用語のうちの複数が発生した場合、対象は、基本語あたり1回と数えた

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/39303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A01N 43/04; A61K 31/675; A61K 39/395 (2021.01) CPC - A61K 31/336; A61K 31/4458; A61K 31/455; A61K 31/495 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2019/0216936 A1 (IMBRIA PHARMACEUTICALS INC) 18 July 2019 (18.07.2019), especially: para [0005]; para [0020], formula (X); para [0164]; para [0167].	1-2,8-10,21-24,30 3-7,25-29
Y	KOTREKA et al. "Gastroretentive Floating Drug-Delivery Systems: A Critical Review", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. 2011. 28(1), pp 47-99, especially: pg 48, para 1, para 3; pg 64, para 3.	3-7,25-29
A	GALLAHER et al. "Viscosity and Fermentability as Attributes of Dietary Fiber Responsible for the Hypocholesterolemic Effect in Hamsters", J. Nutr. 1993. 123: pp 244-252, especially: pg 245, para 3; pg 245, para 4.	1-10,21-30
A	PubChem-CID-57503849, Create Date: 8 August 2012 (08.08.2012), pg 1.	1-10,21-30
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 November 2021 (02.11.2021)		Date of mailing of the international search report NOV 26 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/39303

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 10
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 30
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 40
1-10, 21-30

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/39303

-BOX III - LACK OF UNITY-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-10 and 21-30, directed to a pharmaceutical composition comprising a mixture comprising: a compound of Formula (X); and an erodible polymer that promotes swelling of the mixture in an aqueous environment.

10

Group II: Claims 11-20 and 31-40, directed to a method of treating a disease, disorder, condition in a subject, the method comprising providing to a subject having a disease, disorder, or condition a pharmaceutical composition comprising a mixture comprising: a compound of Formula (X); and an erodible polymer that promotes swelling of the mixture in an aqueous environment.

Special Technical Features

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Group II requires a method of treating a disease, disorder, condition in a subject, which is not required by Group I.

Shared Common Features

The only feature shared by Groups I and II that would otherwise unify the groups is a pharmaceutical composition comprising a mixture comprising: a compound of Formula (X); and an erodible polymer that promotes swelling of the mixture in an aqueous environment. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2019/0216936 A1 to Imbria Pharmaceuticals Inc (hereinafter 'IMBRIA').

20

Imbria teaches a pharmaceutical composition (para [0164]. The invention provides pharmaceutical compositions containing one or more of the compounds described above) comprising a mixture comprising: a compound of Formula (X): (para [0020], formula (X)) and an erodible polymer that promotes swelling of the mixture in an aqueous environment (para [0167] Aqueous suspensions may contain the compounds in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example... hydroxypropylmethylcellulose; see also instant specification pg 3, in 13-24. The compositions of the invention contain a mixture that includes a modified form of trimetazidine, such as CV-8972, and an erodible polymer, such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC); and pg 10, in 18-22. The erodible polymer may be any biocompatible polymer that promotes swelling of a mixture containing the modified form of trimetazidine... The polymer may be... hydroxypropyl methylcellulose).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
(32)優先日 令和2年6月30日(2020.6.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/046,117		
(32)優先日 令和2年6月30日(2020.6.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(74)代理人 230113332 弁護士 山本 健策		
(72)発明者 レビン, アンドリュウ ディー . アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 8 , ニュートン, エルドリッジ ストリート 3 8		
(72)発明者 パテル, ジャイクリシュナ アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 3 , ケーリー, オールドハム フォレスト クロッシング 1 1 1 0		
(72)発明者 ムーニー, ジョージ アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 0 , ボストン, フランクリン ストリート 2 6 5 , スイート ナンバー 1 7 0 2		
(72)発明者 ハービッグ, スコット アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 0 , ボストン, フランクリン ストリート 2 6 5 , スイート ナンバー 1 7 0 2		
F ターム (参考) 4C076 AA09 AA94 BB01 CC09 CC11 EE32G FF31 4C086 AA01 AA02 AA10 BC50 GA08 GA12 MA02 MA05 MA28 MA52 NA12 NA14 ZA02 ZA36 ZA42 ZA45 ZB15		