

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-505448
(P2020-505448A)

(43) 公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2019-559015 (P2019-559015)
 (86) (22) 出願日 平成30年1月18日 (2018.1.18)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年8月23日 (2019.8.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/014240
 (87) 国際公開番号 W02018/136635
 (87) 国際公開日 平成30年7月26日 (2018.7.26)
 (31) 優先権主張番号 62/447,741
 (32) 優先日 平成29年1月18日 (2017.1.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

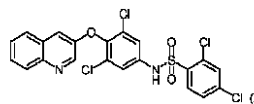
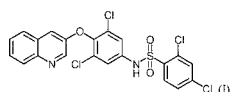
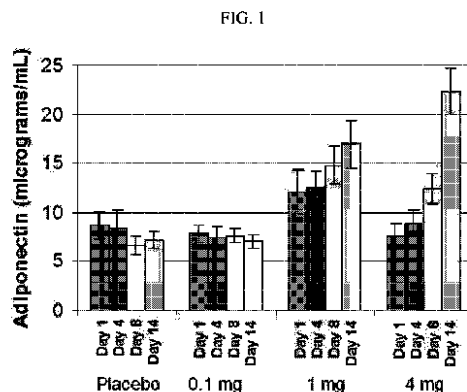
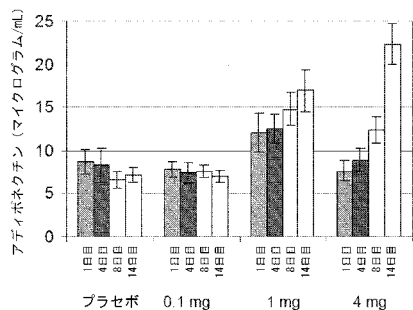
(71) 出願人 514097509
 コヒラス・バイオサイエンシズ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、94065 カリフォルニア州、レッドウッド・シティ、ツイン・ドルフィン・ドライブ、333、スウィート・600
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハンチントン病の治療のための PPAR γ アゴニスト

(57) 【要約】

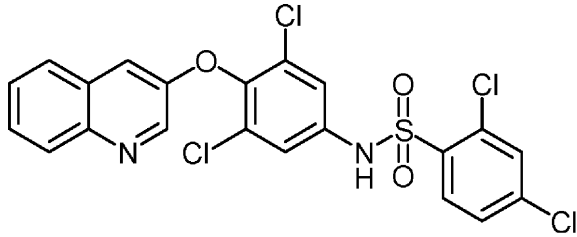
PPAR アゴニスト、具体的にはINT131として知られる式(1)の化合物による、ハンチントン病またはその症状の治療方法。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療を必要とする対象におけるハンチントン病の治療方法であって、治療有効量の式(1)の化合物

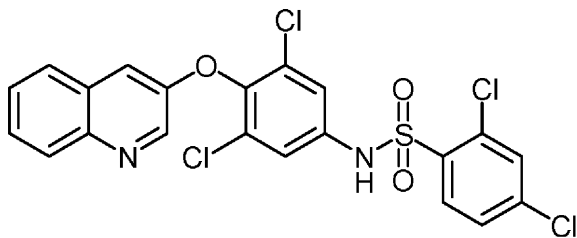


10

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を、該対象に投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 2】

治療を必要とする対象におけるハンチントン病の症状の治療方法であって、治療有効量の式(1)の化合物



20

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を、該対象に投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 3】

式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、または異性体が、予防的に与えられる、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

ハンチントン病の徴候および症状の発症を遅らせる、請求項3記載の方法。

30

【請求項 5】

式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

前記治療有効量が約0.1~約15ミリグラムである、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記治療有効量が約1~約10ミリグラムである、請求項6記載の方法。

【請求項 8】

前記治療有効量が約2~約6ミリグラムである、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

前記治療有効量が約3ミリグラムである、請求項8記載の方法。

40

【請求項 10】

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月2回、または毎月、前記対象に投与される、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

前記薬学的組成物が毎日、前記対象に投与される、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

前記薬学的組成物が毎日、前記対象に投与され、前記化合物の治療有効量が約3ミリグラムである、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

50

前記対象におけるアディポネクチンレベルの少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%の増加を提供する、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

前記増加が、少なくとも約175%である、請求項13記載の方法。

【請求項15】

脂肪細胞または脂肪組織の増加をもたらさない、請求項1~2のいずれか一項記載の方法

【請求項16】

脳細胞におけるグルコース代謝を増加させる、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項17】

脂肪組織におけるグルコース代謝を増加させる、請求項1~2のいずれか一項記載の方法

【請求項18】

前記対象の寿命が、式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、または異性体が投与されていないハンチントン病を有する対象の寿命よりも長くなる、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項19】

前記対象における代謝調節不全を緩和する、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項20】

前記対象の食欲を増加させる、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項21】

前記対象における体重減少を緩和する、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

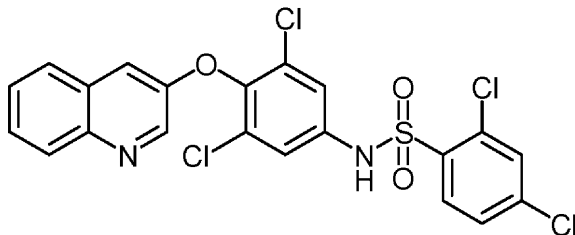
前記対象におけるインスリン抵抗性を低減する、請求項1~2のいずれか一項記載の方法

【請求項23】

治療を必要とする対象におけるハンチントン病の治療方法であって、該対象におけるアディポネクチンレベルを増加させる工程を含み、

治療有効量の式(1)の化合物

30



(I)

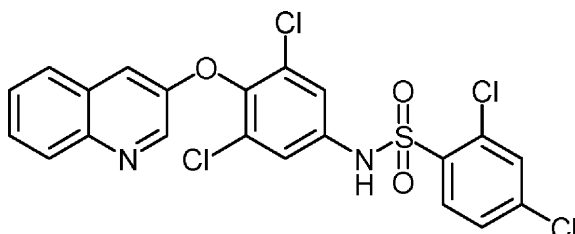
またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を、該対象に投与することにより、該アディポネクチンレベルを増加させる、前記方法。

【請求項24】

40

治療を必要とする対象におけるハンチントン病の症状の治療方法であって、該対象におけるアディポネクチンレベルを増加させる工程を含み、

治療有効量の式(1)の化合物



(I)

50

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を、該対象に投与することにより、該アディポネクチンレベルを増加させる、前記方法。

【請求項 25】

式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、または異性体が、予防的に与えられる、請求項23記載の方法。

【請求項 26】

ハンチントン病の徴候および症状の発症を遅らせる、請求項25記載の方法。

【請求項 27】

式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 28】

前記治療有効量が約0.1~約15ミリグラムである、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 29】

前記治療有効量が約1~約10ミリグラムである、請求項28記載の方法。

【請求項 30】

前記治療有効量が約2~約6ミリグラムである、請求項29記載の方法。

【請求項 31】

前記治療有効量が約3ミリグラムである、請求項30記載の方法。

【請求項 32】

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月2回、または毎月、前記対象に投与される、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 33】

前記薬学的組成物が毎日、前記対象に投与される、請求項32記載の方法。

【請求項 34】

前記薬学的組成物が毎日、前記対象に投与され、前記化合物の治療有効量が約3ミリグラムである、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 35】

前記対象におけるアディポネクチンレベルを少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加させる、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 36】

前記増加が、少なくとも約175%である、請求項35記載の方法。

【請求項 37】

脂肪細胞または脂肪組織の増加をもたらさない、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 38】

脳細胞におけるグルコース代謝を増加させる、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 39】

脂肪組織におけるグルコース代謝を増加させる、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 40】

前記対象の寿命が、式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、または異性体が投与されていないハンチントン病を有する対象の寿命よりも長くなる、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 41】

前記対象における代謝調節不全を緩和する、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 42】

前記対象の食欲を増加させる、請求項23~24のいずれか一項記載の方法。

50

【請求項43】

前記対象における体重減少を緩和する、請求項23～24のいずれか一項記載の方法。

【請求項44】

前記対象におけるインスリン抵抗性を低減する、請求項23～24のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ハンチントン病の治療方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ハンチントン病は、遺伝子HTTの欠陥を原因とする致死的な遺伝性疾患である。通常、この遺伝子は10～35個のCAGリピートを有する。ハンチントン病の場合、この遺伝子が36個以上のCAGリピートを有する。その結果、36個以上のグルタミン残基のリピートを有する異常なハンチンチンタンパク質が生じる。これらの変異タンパク質が脳（例えば、大脳皮質および線条体）に凝集し、神経細胞の分解を引き起こす。疾患が進行するにつれ、脳細胞は機能を失って死滅し、罹患者はこの疾患の表現型症状を発現し、最終的には死に至る。

20

【0003】

ハンチントン病の症状は通常、30～50歳で最初に現れ、患者が死亡するまでの約10～30年にわたり悪化し続ける。発症が20歳以前に始まる場合、この症例を若年型ハンチントン病と称し、通常は10年で死を迎える。ハンチントン病患者は一般的に、肺炎、心不全、または機能的な脳細胞の喪失および運動機能（例えば嚥下能力）の喪失を原因とする他の合併症により死亡する。

【0004】

ハンチントン病の徴候および症状は、運動障害、認知障害、および精神障害に分類される。ハンチントン病では随意運動および不随意運動が損なわれることがあり、これには、不随意的な痙攣または苦悶動作（舞踏運動）、固縮または筋拘縮（ジストニア）などの筋肉の問題、低速または異常な眼球運動、歩行障害、姿勢の障害、および平衡感覚の障害、身体的な発話の困難または嚥下の困難が含まれる。認知機能障害としては、作業に対する計画、優先順位設定、または集中の困難、柔軟性の欠如、すなわち思考、行為、または行動に執着する傾向（固執）、感情の爆発、無思慮に行動すること、および不特定多数との性的行為をもたらす可能性がある衝動制御の欠如、自己の行為および能力に関する認識の欠如、思考処理または言語「発見」の遅延、新情報の学習困難が挙げられる。精神障害としては、うつ病、過剰な怒り、悲しみ、または無関心といった感情、社会的引きこもり、不眠症、疲労感および気力喪失、死、臨終、または自殺の頻繁な想起、強迫性障害、躁病、双極性障害が挙げられる。加えて、特に疾患の進行に伴う体重減少は、ハンチントン病の一般的な症状である。

30

40

【0005】

若年型ハンチントン病を有する若年層における症状は、成人におけるハンチントン病とは発症および進行が異なる場合がある。疾患過程の初期における症状として、既に学習した学問的または身体的技能の喪失、全体的な学習成績の急速で大幅な低下、問題行動などの行動上の変化；ならびに歩行に影響を及ぼす筋肉の拘縮および硬直（特に幼年期）、手書きなどの技能に顕著な場合がある繊細な運動技能の変化、振戦または軽微な不随意運動、および痙攣などの身体的変化が挙げられる。

【0006】

ハンチントン病の進行は、初期、中期、および後期の3段階に分かれる。初期には、ハンチントン病を有する人は、協調性の軽微な変化、何らかの舞踏運動、問題洞察の困難、

50

および頻繁な気分の苛立ちまたはうつ状態を患う場合がある。一般に、この段階では、患者が習熟するレベルでは作業を行いづらく、定期的な活動において機能低下がみられる。

【0007】

中期には、通常の活動の実施がますます困難になる。運動障害がより顕著になり、発話および嚥下がより困難になる。不随意運動を抑制するために舞踏運動に対する投薬が処方されることが多い。思考能力および推論能力が低下すると同様に、随意運動の制御が低下する。これらの症状に対して、機能の存続を助けるために作業療法および理学療法が必要となる場合がある。

【0008】

後期ハンチントン病は、他者への全面的な依存状態を特徴とする。身体障害により、患者の歩行、発話、または嚥下が不可能となる場合がある。その場合、窒息が懸念される。ハンチントン病を有する患者は典型的には、窒息または感染症など、身体障害に関連する合併症により死亡する。

10

【0009】

ハンチントン病のいくつかの症状を軽減するために利用可能な療法はあるが、脳を防御する、または神経細胞の劣化を遅らせるものは存在しない。また、疾患が進行し、症状が悪化するとともに、投薬では、症状を十分に軽減できないこともある。

【0010】

インビトロモデルおよびマウスモデルの前臨床データは、ロシグリタゾン (Avandia (登録商標)) およびピオグリタゾン (Actos (登録商標)) (いずれもペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR) 完全アゴニスト) が、ハンチントン病を有する患者に利益をもたらすことを示している。このようなデータがあるにもかかわらず、これらの化合物のいずれも、ハンチントン病の臨床試験には選ばれていない。

20

【0011】

とりわけ、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンによりヒトを治療することには欠点がある。Avandiaは、2型糖尿病患者の治療用にのみ承認されており、心不全、心不全を有する個体の心血管事象、浮腫、体重増加、黄斑浮腫、骨折、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値の減少、ならびに他の有害事象のリスクが増加する。2016年9月、Avandia添付文書。血液脳関門を通過するのは、ロシグリタゾンの9~14%のみであるため、ハンチントン病などの神経疾患を十分に治療するには有効性が限定されるか、または高頻度および高用量を必要とする場合がある。Avandiaと同様、Actosも2型糖尿病患者の治療用にのみ承認されている。Actosについても、うっ血性心不全につながる体液貯留、低血糖症、時に致死的な肝不全、膀胱癌、浮腫、骨折、黄斑浮腫、およびその他の有害事象のリスクの増加を含め、いくつかの重大な警告および事前注意が記載されている。2016年12月、Actos添付文書。

30

【0012】

したがって、ハンチントン病の新たな安全かつ有効な治療が必要とされている。

【発明の概要】

【0013】

現在では、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR) アゴニスト INT131 が、ハンチントン病の治療に有効であることが発見されている。PPAR は、ステロイド/甲状腺/レチノイド受容体スーパーファミリーに属する転写因子である。現在に至るまで、PPAR アゴニストは、肥満、糖尿病、および脂質異常症などの障害の治療剤となっている。

40

【0014】

一局面において、本発明は、ハンチントン病およびその症状を治療する方法を提供する。この方法は、典型的には、米国特許第7,601,841号に記載の化合物 INT131 の治療有効量を、それを必要とする対象に投与する工程を含む。INT131は、全身性免疫抑制のエビデンスを伴わずに、中枢神経系に強力な抗炎症作用を発揮し、非常に限られた数の PPAR 経路の選択的活性化因子であるという点で、PPAR アゴニストの中でも独特である。このよう

50

なINT131感受性経路には、ホルモンアディポネクチンによって制御される経路を含む代謝経路がある。

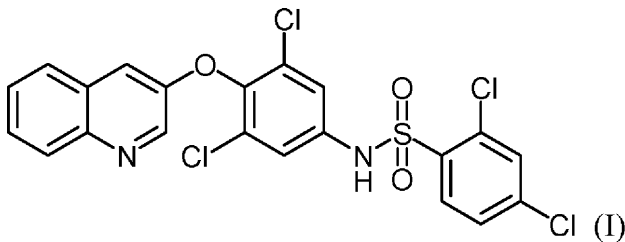
【0015】

この選択的活性化の結果、患者へのINT131の投与により、他のPPAR アゴニストの投与よりも副作用が低減する。例えば、INT131は、HbA1cレベルの低減においてピオグリタゾン45mgと同程度に有効であったが、INT131を摂取した対象には、ピオグリタゾンを摂取した対象よりも、浮腫、体重増加、および血液希釈があまりみられなかった。DePaoli, et al. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7): 1918-23を参照のこと。したがって、INT131は、副作用を限定しつつ、ハンチントン病を治療するために投与することができる。副作用を限定することは、投薬を受ける対象の生活の質を維持する効果があり、それにより投薬を受ける対象の服薬遵守が改善されるため有利である。

10

【0016】

具体的には、本発明は、治療を必要とする対象におけるハンチントン病またはその症状を治療する方法であって、治療有効量の式(1)の化合物



20

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を、該対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【0017】

一態様では、式(1)の化合物(すなわちINT131)はベシル酸塩の形態で提供される。

【0018】

一態様では、治療有効量は、約0.1~約15mg、より好ましくは約1~約10mg、さらにより好ましくは約2~約6mg、および最も好ましくは約3mgである。別の態様では、治療有効量は、約15mg、約14mg、約13mg、約12mg、約11mg、約10mg、約9mg、約8mg、約7mg、約6mg、約5mg、約4mg、約3mg、約2mg、または約1mgである。

30

【0019】

本発明の方法に使用される薬学的組成物は、1日2回、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月2回、または毎月、前記対象に投与することができる。

【0020】

好ましくは、本発明の方法は、前記対象におけるアディポネクチンレベルを少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加させる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】

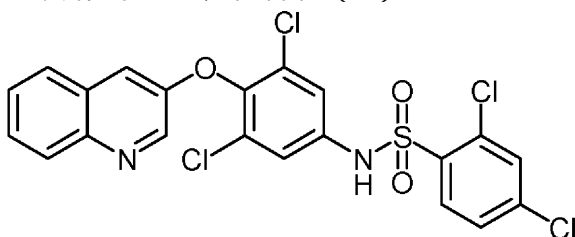
【発明を実施するための形態】

40

【0022】

発明の詳細な説明

具体的には、化合物(1)



が、ハンチントン病の治療に予想外に有効であることが判明している。この化合物は、IN

50

T131またはCHS131としても公知である。

【0023】

定義

用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」とは、疾患および/またはその付随症状を軽減するかまたは抑止する方法を指す。別の態様では、治療とは、疾患の進行を遅延または停止させることを意味する。さらに別の態様では、治療とは、疾患を有する対象の寿命を延長させることを意味する。

【0024】

用語「ハンチントン病」とは、ハンチンチン(Htt)遺伝子におけるCAGトリヌクレオチド伸張を原因とする常染色体優性の神経変性疾患を指す。ハンチントン病は遺伝性であるため、表現型の徴候および症状の有無を問わず、変異遺伝子をもつ対象に疾患が存在する。

10

【0025】

用語「治療有効量」とは、疾患を治療するのに十分である、投与される化合物の量を指す。一態様では、治療有効量は、治療される病態もしくは障害の症状のうちの1つまたは複数の発現を予防するか、またはある程度軽減するのに十分である。

【0026】

本明細書において、用語「対象」は、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むがこれらに限定されない哺乳動物などの動物を含むと定義される。好ましい態様では、対象はヒトである。

20

【0027】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本明細書に記載の化合物にみられる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が相対的に酸性の官能基を含む場合、中性形態であるそのような化合物を十分量の望ましい塩基と、未希釈でまたは好適な不活性溶媒中のいずれかで接触させることによって塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能基を含む場合、中性形態であるそのような化合物を十分量の望ましい酸と、未希釈でまたは好適な不活性溶媒中のいずれかで接触させることによって酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギン酸などのようなアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる(例えば、Berge, S. M., et al., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照)。本発明のある特定の化合物は、この化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれにも変換させることが可能である塩基性と酸性両方の官能基を含む。

30

40

【0028】

塩を塩基または酸と接触させ、従来法にて親化合物を単離することにより、化合物の中性形態を得てもよい。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解性などの特定の物理的特性において種々の塩形態とは異なるが、それ以外は本発明の目的とする化合物の親形態と塩は同等である。

【0029】

塩形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受け、本発明の化合物を提供するような化合物である。さらに、プロドラッグは、エクスピボ環境中で化学的また

50

は生化学的方法によって本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは好適な酵素または化学試薬を有する経皮パッチ式リザーバー内に配置された場合、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。場合によって、プロドラッグは親薬物よりも投与しやすい場合があるため、有用であることが多い。親薬物がそうではなくとも、プロドラッグは経口投与による生体利用が可能である場合もある。プロドラッグはまた、親薬物と比べて、薬理的組成物において改善された溶解性を有することがある。プロドラッグの加水分解切断または酸化活性化を利用するもののような、多種多様のプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。限定されないが、プロドラッグの例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後活性な実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される本発明の化合物であると考えられる。さらなる例として、本発明の化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

10

【0030】

本発明のある特定の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に包含されると意図される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在し得る。一般に、あらゆる物理的形態が、本発明で企図される用途に関して等価であり、本発明の範囲内であると意図される。

【0031】

本発明のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、および個々の異性体はすべて本発明の範囲内に包含されると意図される。

20

【0032】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する原子の1つまたは複数に、非天然比の原子同位体を含んでもよい。例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素125（ ^{125}I ）、または炭素14（ ^{14}C ）などの放射性同位体を用いて、化合物が放射性標識されていてもよい。本発明の化合物の同位体のバリエーションはすべて、放射性であるか否かを問わず、本発明の範囲内に包含されると意図される。

【0033】

本発明の態様

現在では、PPAR を調節する公知の化合物の新たな使用法が発見されている。具体的には、PPAR アゴニスト、および特にINT131は、ハンチントン病を治療することに有効であることが発見されている。

30

【0034】

したがって、一態様では、本発明は、治療を必要とする対象においてハンチントン病またはその症状を治療する方法であって、治療有効量のINT131、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは異性体を含む薬学的組成物を、該対象に投与する工程を含む方法に関する。

【0035】

特定の理論に束縛されることは望まないが、INT131は、脳細胞におけるPPAR 活性化を増強させ（PPAR 経路における要素の活性化を含む）、アディポネクチンレベルを増加させ、脳細胞におけるエネルギー代謝を改善し、かつ変異ハンチンチンの凝集を低減または予防し、したがってハンチントン病を治療すると考えられる。

40

【0036】

ハンチントン病のマウスモデルで脂肪組織の機能不全が観察された。これは若年例で検出可能であり、疾患が進行するにつれてより顕著になる。脂肪細胞は、脂肪蓄積遺伝子の異常発現を特徴とする「脱分化」された表現型を獲得する。このようなマウスは、食物摂取およびグルコース代謝を制御する脂肪組織由来ホルモンであるレプチンおよびアディポネクチンレベルの低下を示す。Phan et al., Adipose tissue dysfunction tracks disease progression in two Huntington's disease mouse models, Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 6. したがって、現在では、INT131が、アディポネクチンレベル

50

を増加させることによって、ハンチントン病を治療できると考えられている。INT131介在性のアディポネクチンの増加は、ハンチントン病を有する対象において、食欲を増加させる、グルコース代謝を増加させる、および体重減少を緩和または防止する。脳細胞内のグルコース代謝の異常を回復させることで、脳細胞の全体的な機能が改善し、発症が遅れるか、またはグルコース代謝の減少もしくは機能不全から生じるハンチントン病の徴候および症状が緩和される。

【0037】

ハンチントン病における完全PPAR アゴニスト（例えば、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾン）のデータはあるものの、INT131の選択的PPAR 経路の活性化により、ハンチントン病を治療できるかどうかは不明であったため、INT131の利点は驚くべきことである。

10

【0038】

したがって、INT131でハンチントン病を治療できることは驚くべきことであり、予想外である。

【0039】

一態様では、INT131はハンチントン病を予防的に治療する。別の態様では、INT131はハンチントン病の徴候および症状の発症を防止または遅らせる。別の態様では、INT131はハンチントン病の徴候および症状を緩和する。

【0040】

一態様では、INT131はハンチントン病を有する対象において神経保護作用がある。別の態様では、INT131は神経変性を治療する。別の態様では、INT131は、ハンチントン病を有する対象において脳の萎縮または変性を緩和する。さらなる態様では、INT131は、線条体、皮質、視床下部、または海馬の萎縮または機能低下を緩和する。別の態様では、INT131は、ハンチントン病を有する患者において肝臓を保護する。

20

【0041】

一態様では、INT131はハンチントン病を有する対象において体重減少を治療する。さらなる態様では、INT131は体重減少を緩和または防止する。別の態様では、INT131はハンチントン病を有する対象において食欲を増加させる。

【0042】

別の態様では、INT131はハンチントン病を有する対象において代謝不全を治療する。さらに別の態様では、INT131はハンチントン病を有する対象においてアディポネクチンレベルを増加させる。さらなる態様では、INT131はハンチントン病を有する対象において脂肪組織不全を緩和する。別の態様では、INT131はハンチントン病を有する対象においてグルコース代謝を改善または増加させる。別の態様では、INT131はハンチントン病を有する対象において高血糖を緩和する。

30

【0043】

別の態様では、本発明の方法は、脂肪細胞または脂肪組織の増加をもたらさない。

【0044】

別の態様では、本発明の方法は、脳細胞においてグルコース代謝を増加させる。

【0045】

別の態様では、本発明の方法は、脂肪組織においてグルコース代謝を増加させる。

40

【0046】

別の態様では、本発明の方法は、対象において代謝調節不全を緩和する。

【0047】

別の態様では、本発明の方法は、対象においてインスリン抵抗性を低減する。

【0048】

別の態様では、INT131は、ミトコンドリア機能を改善する。さらなる態様では、INT131は、ミトコンドリアのカルシウム処理、およびミトコンドリアの輸送を改善する。さらに別の態様では、INT131は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ活性化補助因子1-アルファ（PGC-1）およびミトコンドリア生合成の発現を増加させる。その結果、ハンチントン病を有する対象において、挙動の改善、生存率（すなわち寿命）の改善、なら

50

びに脳、筋肉、および褐色脂肪組織（BAT）の減少をもたらす。

【0049】

別の態様では、INT131は、ハンチントン病を有する対象において、変異ハンチンチンタンパク質、または変異ハンチンチンタンパク質の断片の凝集を減少させる。別の態様では、INT131は、ハンチントン病を有する対象においてタンパク質分解を改善または増加させる。さらなる態様では、INT131は、脳内の神経保護タンパク質の減少を改善する。さらに別の態様では、INT131は、脳由来神経栄養因子およびBcl-2の減少を緩和する。

【0050】

一態様では、INT131はベシル酸塩の形態である。

【0051】

別の態様では、治療有効量は、約0.1～約10ミリグラム、好ましくは約1～約4ミリグラム、およびさらにより好ましくは約2～約3ミリグラムである。

【0052】

別の態様では、治療有効量のINT131を含む組成物は、それを必要とする対象に、1日2回、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月2回、毎月、および隔月を含むが、これに限定されない間隔で投与される。

【0053】

別の態様では、治療有効量のINT131を含む組成物が対象に経口投与される。さらに別の態様では、本組成物は、その開示が参照により本明細書に明白に組み入れられる米国公開第2013-0243865号に開示されているものと実質的に同様である。

【0054】

一態様では、INT-131は、ハンチントン病の治療に、他の療法と同等に有効であるか、またはそれ以上に有効である。これらの療法には、ハンチントン病の治療用に承認された療法、およびハンチントン病の治療用に開発中のものを含む。このような療法としては、運動障害を治療するための薬物療法、精神障害を治療するための薬物療法、心理療法、言語療法、理学療法、および作業療法が挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0055】

運動障害を治療する薬剤としては、テトラベナジン、抗精神病薬、例えばハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドン、およびクエチアピンなど、ならびにアマンタジン、レベチラセタム、およびクロナゼパムなどの他の薬剤が挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0056】

精神障害を治療するための薬剤としては、シタロプラム、フルオキセチン、およびセルトラリンなどの抗うつ剤、クエチアピン、リスペリドン、およびオランザピンなどの抗精神病薬、ならびにバルプロ酸、カルバマゼピン、およびラモトリジンなどの抗痙攣薬を含む気分安定薬が挙げられるが、それに限定されるわけではない。

【0057】

心理療法には、対象の問題行動、うつ病、および自殺念慮を対象が管理するのに役立つ対話療法を含むが、それに限定されるわけではない。

【0058】

言語療法には、対象の明瞭な発話能力の改善、摂食および嚥下に使用される筋肉の機能および制御の改善を含むが、それに限定されるわけではない。

【0059】

理学療法には、体力、柔軟性、平衡感覚、および協調性の向上、転倒リスクの低減、ならびに姿勢を改善して運動障害の重症度を軽減することを含むが、それに限定されるわけではない。

【0060】

作業療法には、運動技能の低下した対象のための機能的能力を改善する支援装置、例えば手すりおよび飲食の道具などの利用を含むが、それに限定されるわけではない。

【0061】

10

20

30

40

50

別の態様では、INT-131は、本明細書に列挙する1つまたは複数の療法を組み合わせ、それを必要とする対象に投与される。

【実施例】

【0062】

実施例1：INT131は、アディポネクチンレベルの低下した患者のアディポネクチンの強力な上方制御因子である

方法

24週間の無作為化試験、二重盲検試験、プラセボ対照試験を実施し、アディポネクチンレベルを測定した。本試験では、2週間のリードイン期間、24週間の二重盲検治療期間、および2週間のフォローアップ期間を設けた。2型糖尿病（TD2）（患者のアディポネクチンレベルが減少する疾患）を有する367人の対象を無作為に割り当て、それぞれ0.5、1、2、または3ミリグラム（「mg」）のINT131ベシル酸塩、45mgのピオグリタゾン、またはプラセボのいずれかを毎日、24週間与えた。アディポネクチンレベルを測定するため、0週目、2週目、6週目、12週目、および24週目に血液を採取した。

【0063】

本試験の結果は、1mg、2mg、および3mg用量のINT131が、プラセボと比較してHbA_{1c}レベルの統計的有意な減少を引き起こすことを実証した。さらに、本試験は、2mgおよび3mg用量のINT131が、TD2のFDA承認治療であるピオグリタゾン45mgと少なくとも同様にHbA_{1c}レベルを減少させたことを実証した。DePaoli, et al. Diabetes Care 2014; 37: 1918-1923を参照のこと。したがって、2mgおよび3mg用量のINT131は、TD2の治療に有効であると考えられる。

【0064】

アディポネクチンの結果

ベースライン（0週目）の平均アディポネクチンレベルは、ミリリットルあたり1.94マイクログラム（「 $\mu\text{g/mL}$ 」）であった。ベースラインおよび24週目の平均アディポネクチンレベル、ならびにベースライン（0週目）から24週目までのアディポネクチンレベルの平均変化を以下の表1に開示する。各群で試験した試料の標準偏差を（括弧）内に列挙する。ベースラインのアディポネクチン平均値は各治療群で近似していた。

【0065】

（表1）アディポネクチン血清レベルの変化

平均アディポネクチン ($\mu\text{g/mL}$)	プラセボ	0.5 mg INT131	1 mg INT131	2 mg INT131	3 mg INT131	45 mg ピオグリタゾン
n	56	56	59	60	60	57
0週目	1.85 (1.153)	1.73 (1.190)	1.87 (1.217)	1.87 (1.098)	2.00 (1.215)	2.32 (2.185)
24週目	1.9 (1.510)	2.28 (1.540)	3.15 (2.533)	5.14 (3.650)	5.83 (4.826)	5.28 (3.222)
平均変化	0.05 (0.680)	0.56 (0.906)	1.28 (1.882)	3.27 (3.002)	3.83 (4.313)	2.96 (2.618)

【0066】

1mg、2mg、および3mg用量のINT131とプラセボとの治療比較は、統計的に有意であった（ $p = 0.0109$ ）。これは、INT131による治療が、アディポネクチンレベルが減少している疾患（例えばTD2）に罹患している患者のアディポネクチンレベルの統計的有意な増加をもたらしたことを示している。したがって、INT131は、アディポネクチンレベルが減少している疾患（例えばハンチントン病）を有する患者の治療において治療上の有効性がある。

【0067】

加えて、0.5mg、1mg、および3mg用量のINT131とピオグリタゾン45mgとの治療比較は、

統計的に有意であった ($p = 0.0408$)。したがって、INT131によるアディポネクチンレベルの用量依存的増加は、ピオグリタゾンに起因する増加とは無関係である。

【0068】

結論

血清アディポネクチンに対する治療効果を評価すると、INT131とピオグリタゾン45mgの選択的PPAR 調節薬としての相対力価をより直接的に比較することが可能であった。LOCF (last observation carried forward) によるベースラインから24週目までのアディポネクチンの平均変化は、プラセボ群で $0.05 \mu\text{g/mL}$ 、0.5mgのINT131群で $0.56 \mu\text{g/mL}$ 、1mgのINT131群で $1.28 \mu\text{g/mL}$ 、2mg群で $3.27 \mu\text{g/mL}$ 、3mgのINT131群で $3.83 \mu\text{g/mL}$ 、およびピオグリタゾン45mg群で $2.96 \mu\text{g/mL}$ であった。したがって、 HbA_{1c} に対する効果が定量的に異なる (この場合、ピオグリタゾン45mgにおおよそ相当するINT131の用量が2mg~3mgである) 様式において、アディポネクチンレベルの増加に関して、1mg~2mg用量のINT131がピオグリタゾン45mgに相当した。

10

【0069】

驚くべきことに、2mgまたは3mgいずれでもINT131の投与は、少なくとも22倍の量のピオグリタゾンの投与を行った場合よりも大きな血清アディポネクチンレベルの上方制御をもたらした。少量のINT131は、アディポネクチンレベルを減少させる疾患の治療において、アディポネクチンレベルを同様に増加させる他の薬剤と少なくとも同じ有効性がある。INT131は、他のPPAR アゴニストよりも容易に血液脳関門を通過し、同じアディポネクチンの増加を達成するのに必要とされるINT131がより少なく、かつINT131は他のPPAR アゴニストより副作用が少ないため、INT131は神経疾患にとって優れた治療である。

20

【0070】

1mg、2mg、または3mgのINT131の投与は、アディポネクチンレベルが減少している疾患 (例えばハンチントン病) に罹患している患者を治療する。

【0071】

実施例2：健康な対象において、INT131はアディポネクチンの強力な上方制御因子である方法

血清アディポネクチンレベルに対するINT131の効果を決定する試験を実施した。30人の健康な対象を無作為に選択し、プラセボ、0.1mgのINT131、1mgのINT131、または4mgのINT131のいずれかを、毎日14日間与えた。アディポネクチンレベルを測定するため、1日目、4日目、8日目、および14日目に血液を採取した。

30

【0072】

結果

1日目~14日目まで、プラセボおよび0.1mgのINT131の投与により、血清アディポネクチンレベルに有意な変化は生じず、さらに、0.1mgのINT131の投与により、プラセボを上回るアディポネクチンレベルの有意な変化が生じることはなかった。図1を参照のこと。しかしながら、1mgまたは4mgのINT131を投与すると、プラセボを上回る血清アディポネクチンレベルの有意な変化が生じ、1日目~14日目までに有意な変化が生じた。したがって、INT131の投与により、健康な個体のアディポネクチンの上方制御が可能である。

40

【0073】

疾患の徴候および症状が発現していないハンチントン病を有する対象におけるアディポネクチンの上方制御は、予防的効果を有する。徴候および症状が発現していないハンチントン病を有する対象に、INT131を投与すると、徴候および症状の発症が遅くなる。

【0074】

実施例3：INT131はハンチントン病を治療する

R6/2ハンチントンマウスにおいてINT-131を評価する。R6/2マウスは、HTT遺伝子の変異ヒトエクソン1を発現する。R6/2マウスはハンチントン表現型を発現し、これは時間が経過すると進行する。このようなマウスには、運動障害および認知障害、皮質細胞の変性および線条体の細胞形態変化に加え、皮質および線条体のシナプス伝達の変化が現れる。具体的には、協調性の欠如、振戦、運動低下、歩行異常、神経障害、および早死が、R6/

50

2マウスに現れる。

【 0 0 7 5 】

INT-131とプラセボとの比較

マウスがハンチントン症状を発現した後、そのマウスにINT-131またはプラセボをある期間にわたり定期的な投与間隔で投与する。INT-131の用量は、1mg/kg、3mg/kg、および6 mg/kgである。各群のハンチントン病の徴候および症状を前記期間にわたり評価する。

【 0 0 7 6 】

INT-131は、INT-131を投与した対象においてハンチントン病の進行および発症を遅らせる。INT-131を投与したマウスは、ハンチントン病の症状が緩和されている。

【 0 0 7 7 】

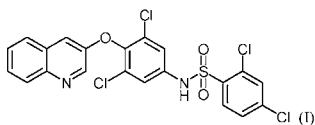
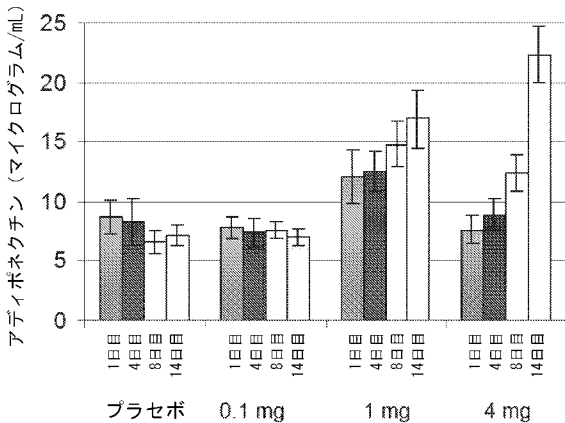
INT-131と他の療法との比較

マウスがハンチントン症状を発現した後、そのマウスにINT-131またはハンチントン病を治療する別の療法を、ある期間にわたり定期的な投与間隔で投与する。INT-131の用量は、1mg/kg、3mg/kg、および6mg/kgである。他の療法には、ハンチントン病の治療用に承認されたもの、およびハンチントン病の治療用に開発されたものを含む。

【 0 0 7 8 】

INT-131は、ハンチントン病の進行または発症を遅らせる別の療法と同等に有効であるが、またはそれよりも有効である。INT-131は、ハンチントン病の徴候および症状を治療する別の療法と同等に有効であるか、またはそれよりも有効である。

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US18/14240
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K31/47, 31/4704; A61P 25/28 (2018.01) CPC - A61K31/47, 31/4704; A61P 25/28		
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.
Y	WO 2009/097996 A1 (SANOFI-AVENTIS) 13 August 2009, English translation; original, page 75, formula in line 3, column 2; original, page 139, paragraph 2; translation, page 1, paragraph 1; translation, page 14, paragraph 1; translation, page 15, paragraph 1; translation, page 16, paragraph 2; translation, page 17, paragraph 1; translation, page 99, paragraph 2	1-4, 5/1-2, 6/1-2, 7/6/1-2, 8/7/6/1-2, 9/8/7/6/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 12/1-2, 13/1-2, 14/13/1-2, 15/1-2, 16/1-2, 17/1-2, 18/1-2, 19/1-2, 20/1-2, 21/1-2, 22/1-2, 23-26, 27/23-24, 28/23-24, 29/28/23-24, 30/29/28/23-24, 31/30/29/28/23-24, 32/23-24, 33/32/23-24, 34/23-24, 35/23-24, 36/35/23-24, 37/23-24, 38/23-24, 39/23-24, 40/23-24, 41/23-24, 42/23-24, 43/23-24, 44/23-24
Y	US 2010/0087481 A1 (LEE, KM) 8 April 2010; paragraphs [0010], [0040], [0135], [0177]	1-4, 5/1-2, 6/1-2, 7/6/1-2, 8/7/6/1-2, 9/8/7/6/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 12/1-2, 13/1-2, 14/13/1-2, 15/1-2 (continued on the next page)
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 February 2018 (26.02.2018)		Date of mailing of the international search report 19 MAR 2018
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/14240

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
		16/1-2, 17/1-2, 18/1-2, 19/1-2, 20/1-2, 21/1-2, 22/1-2, 23-26, 27/23-24, 28/23-24, 29/28/23-24, 30/29/28/23-24, 31/30/29/28/23-24, 32/23-24, 33/32/23-24, 34/23-24, 35/23-24, 36/35/23-24, 37/23-24, 38/23-24, 39/23-24, 40/23-24, 41/23-24, 42/23-24, 43/23-24, 44/23-24
Y	WO 2015/095548 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD) 25 June 2015; abstract; page 15, paragraph 3	4, 26
Y	WALKER, GE et al. Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue Subcompartments: Potential Role in Rosiglitazone Effects. Obesity, Vol. 16, 2008, pp. 1983-1991; abstract; page 1984, column 1, paragraph 4; page 1987, column 2, paragraph 2; page 1987, figures 4, 5	13/1-2, 14/13/1-2, 17/1-2, 23-26, 27/23-24, 28/23-24, 29/28/23-24, 30/29/28/23-24, 31/30/29/28/23-24, 32/23-24, 33/32/23-24, 34/23-24, 35/23-24, 36/35/23-24, 37/23-24, 38/23-24, 39/23-24, 40/23-24, 41/23-24, 42/23-24, 43/23-24, 44/23-24
Y	US 2015/0224140 A1 (JDS THERAPEUTICS, LLC) 13 August 2015; paragraphs [0003], [0066], [0086]; claims 1, 11	15/1-2, 16/1-2, 22/1-2, 37/23-24, 38/23-24, 44/23-24
Y	CHERNY, RA et al. PBT2 Reduces Toxicity in a C. elegans Model of polyQ Aggregation and Extends Lifespan, Reduces Striatal Atrophy and Improves Motor Performance in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. Journal of Huntington's Disease, Vol. 1, 2012, pp. 211-219; abstract	18/1-2, 40/23-24
Y	US 8,202,893 B2 (MAKRIYANNIS, A et al) 19 June 2012; column 9, lines 50-55	20/1-2, 42/23-24
Y	US 2016/0287608 A1 (CARNAZZA, JA) 6 October 2016; abstract; paragraph [0009]; claims 9-10	21/1-2, 43/23-24

フロントページの続き

(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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 フィンク バーバラ
アメリカ合衆国 94065 カリフォルニア州 レッドウッド シティー ツイン ドルフィン
ドライブ 333 スイート 600 コヒーラス バイオサイエンシズ インコーポレイテッ
ド内

(72)発明者 ステインマン ローレンス
アメリカ合衆国 94065 カリフォルニア州 レッドウッド シティー ツイン ドルフィン
ドライブ 333 スイート 600 コヒーラス バイオサイエンシズ インコーポレイテッ
ド内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC28 GA14 MA01 MA04 NA14 ZA22