

(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2021-522247

(P2021-522247A)

(43) 公表日 令和3年8月30日 (2021. 8. 30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-559442 (P2020-559442)	(71) 出願人	519337927
(86) (22) 出願日	平成31年4月22日 (2019. 4. 22)		ピーエイチ・ファーマ・カンパニー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年12月1日 (2020. 12. 1)		PH PHARMA CO., LTD.
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/028551		大韓民国03142ソウル、チョンノグ、
(87) 国際公開番号	W02019/209738		チョンノ1ギル50、ザ・ケイ・ツインタワーズ・エイ、9フロア
(87) 国際公開日	令和1年10月31日 (2019. 10. 31)	(74) 代理人	100145403
(31) 優先権主張番号	62/662, 074		弁理士 山尾 憲人
(32) 優先日	平成30年4月24日 (2018. 4. 24)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 肝疾患における好中球エラスターゼ阻害薬の使用

(57) 【要約】

本発明は、慢性肝疾患、特に非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) を好中球エラスターゼ阻害薬で処置するための方法に関する。本発明はさらに、好中球エラスターゼ阻害薬を含む医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置を必要とする患者に、治療有効量の (4S) - 4 - [4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物を投与することを含む、慢性肝疾患を処置する方法。

【請求項 2】

前記慢性肝疾患が非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記慢性肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記治療有効量が 1 日 1 回 1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、または 20 mg の投薬量を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

さらに、1 種または複数の追加の治療薬を投与することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記追加の治療薬が好中球エラスターゼ阻害薬である、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記好中球エラスターゼ阻害薬がシルベスタットまたはアヴェレスタットである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記追加の治療薬が、好中球エラスターゼの阻害以外の機構により NAFLD または NASH を処置または寛解する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記追加の治療薬が GFT505、セラデルバル、セニクリビロク、GS-0976、GS-9674、セロンセルチブ、またはオベチコール酸である、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記追加の治療薬が抗糖尿病薬である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗糖尿病薬がピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リラグルチド、デュラグルチド、セマグルチド、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ルセオグリフロジン、またはイブラグリフロジンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

(4S) - 4 - [4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む、慢性肝疾患を処置するための医薬組成物。

40

【請求項 13】

錠剤として製剤化されている、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記錠剤が (4S) - 4 - [4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物と、1 種または複数の希釈剤、崩壊剤、界面活

50

性剤または滑沢剤とを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、または 20 mg の (4S)-4-[4-シアノー
2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(ト
リフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボ
ニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物を
含む、請求項 12～14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

慢性肝疾患の処置を必要とする患者において該疾患を処置する方法であって、前記患者
に治療有効量の請求項 12～15 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与することを含む、
方法。

10

【請求項 17】

前記慢性肝疾患が NAFLD である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記慢性肝疾患が NASH である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記医薬組成物が 1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、または 20 mg の (4S)-4-
[4-シアノー2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ
-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミ
ジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは
塩の溶媒和物を含む、請求項 16 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、非仮出願であり、米国特許法第 119 条 (e) の下に、その内容全体が参照
により本明細書に組み込まれる 2018 年 4 月 24 日出願の仮出願第 62/662,074
号に対する優先権を主張する。

【0002】

本発明は、慢性肝疾患、特に非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコ
ール性脂肪性肝炎 (NASH) を好中球エラスターゼ阻害薬で処置するための方法に関す
る。本発明はさらに、好中球エラスターゼ阻害薬を含む医薬組成物に関する。

30

【背景技術】

【0003】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、肝細胞脂肪症から非アルコール性脂肪
性肝炎 (NASH) を経て、線維症、及び不可逆的硬変にまで及ぶ徐々に重篤となる肝臓
障害の群を指す。肥満及び糖尿病の流行と並行して、NAFLD/NASH は今や、西洋
社会において慢性肝疾患の最も多い原因であり、次の 10～20 年以内に肝臓移植の主要
な原因となる可能性がある (Staelels, B., et al., Hepatol
ogy, 2013, 58:1941-1952; Charlton, M. R.,
et al., Gastroenterology, 2011, 141:124
9-1253)。インスリン抵抗性及びその結果生じる肝脂質蓄積 (脂肪症) が、NAFL
D/NASH における一次的な病態生理学傷害であると広く考えられており、肝臓細胞
損傷 (脂肪性肝炎) 及び線維症をもたらす炎症は、NAFLD から NASH へ、そして最
終的には硬変となる疾患進行を特徴づける重要な追加の病態生理学傷害であると考えられ
る (Chalasani, N., et al., Hepatology, 201
2, 55(6):2005-2023; Anderson, N. and Borl
ak, J., Pharmacological Reviews, 2008, 60
:311-357)。

40

【0004】

50

現在、NAFLD／NA SHのための承認された治療法は存在しない。これらの状態が35年以上前に最初に記載されたこと、及び全世界の研究者が15年以上にわたってこれらの疾患の病態生理及び診断を集中的に研究していることを考慮すると、この状況は意外である(Ratzui, V., et al., J. Hepatology, 2015, 62:S65-S75)。Ratzui et al. は、脂肪肝が糖尿病患者において観察される良性状態と歴史的に判断され、その結果、医薬研究が抗糖尿病薬に集中したと推測している(Ratzui 2015)。NAFLD／NA SHのより深刻な作用が今では認められており、これらの疾患の発病率が上昇していることを考慮して、安全かつ有効な処置が必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

一態様では、本発明は、慢性肝疾患を処置する方法であって、治療有効量の(4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物を、処置を必要とする患者に投与することを含む上記方法を提供する。一実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)である。別の実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪性肝炎(NA SH)である。さらなる一実施形態では、治療有効量は、1日1回1mg、2mg、5mg、10mg、または20mgの投薬量を含む。別の実施形態では、慢性肝疾患を処置する方法はさらに、1種または複数の追加の治療薬を投与することを含む。一実施形態では、追加の治療薬は好中球エラスターゼ阻害薬である。さらなる一実施形態では、好中球エラスターゼ阻害薬はシルベスタットまたはアヴェレスタット(avelestat)である。別の実施形態では、追加の治療薬は、好中球エラスターゼの阻害とは別の機構によりNAFLDまたはNA SHを処置または寛解する。さらなる一実施形態では、追加の治療薬は、GFT505、セラデルバル、セニクリビロク、GS-0976、GS-9674、セロンセルチブ、またはオベチコール酸である。別の実施形態では、追加の治療薬は抗糖尿病薬である。さらなる一実施形態では、抗糖尿病薬は、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リラグルチド、デュラグルチド、セマグルチド、カナグリフロジン、エンバグリフロジン、ルセオグリフロジン、またはイブラグリフロジンである。

【0006】

別の態様では、本発明は、(4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む、慢性肝疾患を処置するための医薬組成物を提供する。一実施形態では、上記医薬組成物は錠剤として製剤化されている。別の実施形態では、上記錠剤は、(4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物と、1種または複数の希釈剤、崩壊剤、界面活性剤または滑沢剤とを含む。さらなる一実施形態では、上記医薬組成物は、(4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物1mg、2mg、5mg、10mg、または20mgを含む。

【0007】

別の態様では、本発明は、そのような処置を必要とする患者において慢性肝疾患を処置する方法であって、上記患者に、治療有効量の(4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与することを含む上記方法を提供する。一実施形態では、慢性肝疾患はN A F L Dである。別の実施形態では、慢性肝疾患はN A S Hである。さらなる一実施形態では、上記医薬組成物は(4 S) - 4 - [4-シアノ-2-(メチルスルホニル) フェニル] - 3, 6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、または20 mgを含む。

【0008】

10

本発明の他の目的は、当業者には、次の説明及び特許請求の範囲を読むことで明らかであり得る。

【0009】

本発明の新規特徴は、添付の特許請求の範囲において詳細に記載する。本発明の原理を利用する例示的实施形態を記述する次の詳細な説明、及び添付の図面を参照することで、本発明の特徴及び利点のより良好な理解が得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】米国特許第8, 288, 402号(Von Nussbaum)に記載のとおり
の(4 S) - 4 - [4-シアノ-2-(メチルスルホニル) フェニル] - 3, 6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルの全合成が示されている。反応スキームは次のとおりである: Von Nussbaum特許のスキーム6ならびに実施例1 A、2 A方法B、及び3 A方法B及び4 A方法Bにおける式(I I)の化合物から式(I I I)、(I V)及び(V)の化合物を経て式(V I)の化合物に至る反応シーケンス; Von Nussbaum特許のスキーム1ならびに実施例3及び4における式(V I)の化合物から式(I X)の化合物を経て式(X)の化合物に至る反応シーケンス; ならびに Von Nussbaum特許のスキーム2ならびに実施例5 A、5及び6における式(X)の化合物から式(X I)及び(X I I)の化合物を経て(X I I I)の化合物に至る反応シーケンス。式(I)の化合物(本明細書の化合物1)の合成は、Von Nussbaum特許の実施例33方法Bに記載されている。

20

30

【0011】

【図2 A】ロシグリタゾン、3 mg/kgの化合物1、15 mg/kgの化合物1、またはビヒクルでの6週間の処置中のD I O(食事性肥満)マウスの体重変化が示されている。4つの処置群について体重(グラム)が処置日数に対してプロットされている。

【図2 B】ロシグリタゾン、3 mg/kgの化合物1、15 mg/kgの化合物1、またはビヒクルでの6週間の処置中のD I O(食事性肥満)マウスの体重変化が示されている。4つの処置群についての最終体重をグラフで描写する。

【図2 C】ロシグリタゾン、3 mg/kgの化合物1、15 mg/kgの化合物1、またはビヒクルでの6週間の処置中のD I O(食事性肥満)マウスの体重変化が示されている。4つの処置群について体重(パーセンテージ)が処置日数に対してプロットされている。

40

【図2 D】ロシグリタゾン、3 mg/kgの化合物1、15 mg/kgの化合物1、またはビヒクルでの6週間の処置中のD I O(食事性肥満)マウスの体重変化が示されている。4つの処置群についての体重増加率のパーセンテージをグラフで描写する。

【0012】

【図3 A】ロシグリタゾン、3 mg/kgの化合物1、15 mg/kgの化合物1、またはビヒクルでの6週間の処置中のD I Oマウスでのグルコース処分曲線が示されている。4つの処置群についての処置前日(-1日目)に決定されたグルコース攻撃の経口投与後のグルコース処分曲線を示す。

50

【図 3 B】ロシグリタゾン、3 mg / kg の化合物 1、15 mg / kg の化合物 1、またはビヒクルでの 6 週間の処置中の D I O マウスでのグルコース処分曲線が示されている。4 つの処置群についての処置 4 週間後 (28 日目) のグルコース処分曲線を示す。

【図 3 C】ロシグリタゾン、3 mg / kg の化合物 1、15 mg / kg の化合物 1、またはビヒクルでの 6 週間の処置中の D I O マウスでのグルコース処分曲線が示されている。4 つの処置群についての処置 6 週間後 (42 日目) のグルコース処分曲線を示す。

【図 3 D】4 つの処置群についての処置前 (-1 日目) 及び処置後 (28 日目及び 42 日目) の増分グルコース A U C をグラフで描写する。

【0013】

【図 4】ロシグリタゾン、3 mg / kg の化合物 1、15 mg / kg の化合物 1、またはビヒクルでの 6 週間の処置中の D I O マウスについての空腹時血清インスリンレベルの変化が示されている：A) 4 つの処置群について血清インスリン (ng / ml) が処置日数に対してプロットされている；B) 研究終了時の 4 つの処置群についての空腹時血清インスリンレベルをグラフで描写する。

10

【0014】

【図 5】3 mg / kg の化合物 1、15 mg / kg の化合物 1、またはビヒクルでの 6 週間の処置後の D I O マウスについての終末の肝臓及び精巣上体脂肪重量の比較が示されている：A) 4 つの処置群についての、体重に対するパーセンテージとして表されている終末の肝臓重量をグラフ描写する；B) 4 つの処置群についての、体重に対するパーセンテージとして表されている終末精巣上体脂肪重量をグラフ描写する。

20

【0015】

【図 6】15 mg / kg の化合物 1、30 mg / kg の化合物 1、またはビヒクルでの 4 週間の処置中の D I O マウスの体重変化が示されている：A) 3 つの処置群について体重 (グラム) が処置日数に対してプロットされている；B) 3 つの処置群について体重変化 (パーセンテージ) が処置日数に対してプロットされている。

【0016】

【図 7】15 mg / kg の化合物 1、30 mg / kg の化合物 1、またはビヒクルでの 4 週間の処置後の D I O マウスについての経口耐糖試験 (O G T T) からのグルコース処分曲線が示されている：A) 3 つの処置群についての処置から 4 週間後 28 日目のグルコース処分曲線；B) 3 つの処置群についての処置前 -1 日目及び処置から 4 週間後 28 日目のグルコース A U C のグラフ描写を示す。

30

【0017】

【図 8】15 mg / kg の化合物 1、30 mg / kg の化合物 1、またはビヒクルでの 4 週間の処置後 29 日目の D I O マウスについての空腹時血清インスリンレベル (ng / ml) が示されている。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本出願の範囲は添付の特許請求の範囲及びそれらの均等物によりのみ限定されることとなるので、本出願は、記載の特定の方法または具体的な組成物に限定されない。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を記載することを目的としたものにすぎず、限定

40

【0019】

別段に定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術及び科学用語は、本出願が属する当業者が一般に理解する意味と同じ意味を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「a」、「and」、及び「the」は、文脈が別段に明確に規定しない限り、複数の指示物を含むことは特記されるべきである。

【0020】

次では、ある特定の好ましい処置方法、化合物及びこれらの化合物を投与する方法について詳細に言及する。本発明は、それらの好ましい化合物及び方法に限定されず、むしろ、本明細書から発行される特許請求の範囲により規定される。

50

【0021】

序文

本発明は、化合物1（4S）-4-[4-シアノ-2-（メチルスルホニル）フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物を使用して、慢性肝疾患、特に非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を処置するための方法を提供する。本発明はまた、NAFLD及びNASHの処置において使用するために適切な化合物1の医薬組成物を提供する。

【0022】

化合物1は、強力な好中球エラスターゼ（NE）阻害薬として以前に開示されている（Nagelschmitz, J., et al., European Respiratory J., 2014, 44, Suppl. 58, Abstract no. 3416）。これは、マウス好中球エラスターゼ（ K_i [M] = 8.0×10^{-11} ）についてよりも、ヒト好中球エラスターゼ（ K_i [M] = 8.0×10^{-11} ）についてほぼ100倍選択的である（Von Nussbaum, F., et al., ChemMedChem., 2015, 10:1163-1173）。ヒト好中球エラスターゼ（hNE、NE）は、炎症中に好中球により分泌される非常に活性なセリンプロテアーゼである。これは、ヒト白血球エラスターゼとしても公知である（HLE、EC 3.4.21.37）。このタンパク質分解酵素は、多形核白血球（PMN白血球）のアズール親和性顆粒中に見出される。細胞内エラスターゼは、食作用により取り込まれた外来粒子を破壊することにより、病原体に対する防御において重要な役割を果たす（Nagelschmitz, 2014年）。高度に活性なタンパク質分解酵素は、タンパク質のエラスチン、コラーゲン及びフィブロネクチンなどの多数の結合組織タンパク質を破壊し得る。エラスチンは、肺及び動脈においてなど、高い弾性を示すすべての組織種において高濃度で生じる。NEはまた、炎症プロセスの重要な調節物質である。過剰なhNE活性は、気管支拡張症、COPD及び肺高血圧のような炎症性肺疾患の病因に関係している。

【0023】

化合物1は、様々な肺疾患のための処置として、かつ慢性創傷を処置するために、いくつかの特許及び出願（それらの開示が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8,288,402号；米国特許第8,889,700号；米国特許第9,174,997号；PCT公報WO2017/081044）において開示されている。

【0024】

BAY85-8501としても公知の化合物1の安全性及び忍容性は、いくつかのヒト治験において評価されている。2つの第1相（健康な被験者での単回投与研究）、1つの第1相（健康な被験者での複数回投与研究）、及び1つの第2a相（非嚢胞性線維症気管支拡張症（nCfBE）の被験者での複数回の投与研究）を含む4つの臨床研究は、経口液剤及び／または即時放出（IR）錠剤として投与された化合物1の安全性、薬物動態（PK）、及び薬力学（PD）を評価している。3つの第1相研究に参加した健康な被験者では、最大1mgの用量で最大14日間にわたって投与された単回及び繰り返しの化合物1処置は、安全で、かつ忍容性が良好であった。第1相研究で報告された有害事象（AE）は一般に、軽度で、治験薬の投与とは関連がなく、重篤なAE（SAE）は報告されなかった。試験薬誘導実験室またはECG異常についての安全性シグナルは観察されなかった（Nagleschmitz, J., et al., European Respiratory J., 2014, 44:3416; Nagelschmitz, J., et al., European Respiratory J., 2014, 44:P1511を参照されたい）。

【0025】

非CfBEの被験者での多施設共同、第2a相、無作為化二重盲検プラセボ対照研究

は、化合物 1 の 28 日間経口投与を使用して行われた (www.clinicaltrials.gov; 識別子: NCT01818544)。94 人の患者 (平均年齢 66 歳、男性 53%) が処置に無作為化され、45 人の患者が IR 錠剤として投与される化合物 1 の 1.0 mg 経口用量を与えられた。薬物は一般に、28 日間にわたって安全で、かつ忍容性が良好であった。化合物 1 及びプラセボを与えられた被験者での安全性の結果は一般に、同様であった。AE は一般に、重症度において軽度または中等度であり、治験薬の投与とは関連がなく、試験薬とプラセボとの間で差はなかった。SAE の発生率及び AE による治験薬の投与の中止例は少なく、治験責任医師によると、SAE は薬物に起因するものではなかった。試験薬誘導実験室パラメーターまたは ECG 作用についての安全性シグナルは観察されなかった (Watz, H., et al., European Respiratory J., 2016, 48: PA4088 を参照されたい)。

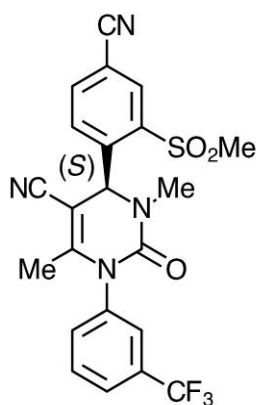
10

【0026】

化学的説明

化合物 1 である (4S) - 4 - [4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3, 6 - ジメチル - 2 - オキサ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルは次の化学構造を有する:

【化 1】



化合物 1

20

別法では、化合物 1 は、(4S) - 4 - [4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3, 6 - ジメチル - 2 - オキサ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - ピリミジンカルボニトリルと名付けられることもある。化合物 1 は一般に、文献では BAY 85 - 8501 として公知である。化合物 1 についてのこれらの呼称のいずれも互換的に使用され得、同じ意味を有することは理解される。

30

【0027】

化合物 1 及びその塩、多形体、溶媒和物、または塩の溶媒和物は、様々な立体異性体の形態で、すなわち、立体配置異性体の形態で、または適切な場合、立体配座異性体 (エナンチオマー及び/またはアトロプ異性体を含むジアステレオマー) としても存在し得る。したがって、化合物 1 は、エナンチオマー及びジアステレオマー、ならびにそれらのそれぞれの混合物も指す。立体異性的に純粋な成分を、そのようなエナンチオマー及び/またはジアステレオマーの混合物から既知の方法で単離することができる。化合物 1 は、任意の可能な互変異性型も包含する。

40

【0028】

化合物 1 は、これに限定されないが、複数の結晶形、非結晶アモルファス形、及び多形体を含む複数の物理的形態で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本明細書で企図される使用に関して均等であり、本開示の範囲内に包括されることが意図されている。多形性とは、結晶格子を持つ分子の構造配列及び/またはコンフォメーションが異なる可能性のある、2 つ以上の結晶形で存在する分子の能力を指す。多形構造は同じ化学組成を有するが、異なる格子構造及び/またはコンフォメーションが、溶解性、安定性、融点、密

50

度、生物学的利用能など、異なる物理的、化学的、または薬理学的特性をもたらし得る。非晶質形は、定義される結晶構造を有さない。化合物 1 のすべての多形体及び他の物理的形態は、本明細書で企図される使用に関して同等であり、本発明の範囲内に包括されることが意図されている。

【0029】

本発明の目的に好ましい塩は、化合物 1 の生理学的に許容される塩である。また、それ自体は医薬用途には不適切であるが、例えば、本発明による化合物の単離または精製に使用できる塩も包含される。塩は、これに限定されないが、複数の結晶形、非結晶アモルファス形、及び多形体を含む、複数の物理的形態で存在し得る。

【0030】

化合物 1 の生理学的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸及びスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸及び安息香酸の塩が含まれる。化合物 1 の生理学的に許容される塩には、例として、かつ好ましくは、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩及びマグネシウム塩）ならびにアンモニアまたは例として、かつ好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミン及びN-メチルピペリジンなどの1～16個の炭素原子を有する有機アミンから誘導されるアンモニウム塩などの従来の塩基の塩も含まれる。

【0031】

溶媒和物は、本発明の目的では、固体または液体状態で、溶媒分子との配位により錯体を形成する、本発明による化合物 1 のそれらの形態を指す。溶媒和物は、これに限定されないが、複数の結晶形態、非結晶アモルファス形態、及び多形を含む、複数の物理的形態で存在し得る。溶媒和物はまた、化合物 1 の薬学的に許容される塩と共に形成され得る。水和物は、水との配位が起こる特定の形態の溶媒和物である。これに限定されないが、1, 4-ジオキサン、1-プロパノール、1-ブタノール、1, 2-ジメトキシエタン、2-エトキシエタノール、2-メトキシエタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチルテトラヒドロフラン、3-メチル-1-ブタノール、酢酸、アセトン、アセトニトリル、アニソール、ブチルアセタート、クロロベンゼン、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、エチレングリコール、ギ酸、ヘプタン、イソブチルアセタート、イソプロピルエーテル、酢酸イソプロピル、メタノール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、N-メチルピロリドン、tert-ブタノール、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン及びトルエンを含む様々な有機溶媒が、化合物 1 と共に溶媒和物を形成し得る。

【0032】

化学合成

化合物 1 である (4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3, 6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる Von Nussbaum et al. 米国特許第 8, 288, 402 号) に記載のとおり調製することができる。別法では、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 2018/0072685 号に記載のとおり Schirmer et al. の方法を使用することもできる。

【0033】

Nussbaum et al. の方法は米国特許第 8, 288, 402 号に示されている。3-フルオロ-4-メチルベンゾニトリルから出発して、化合物 1 は、10 ステッ

10

20

30

40

50

ブで理論量の 4.45% の総収率で生成される。図 1 に、合成の中間ステップが詳細に示されている。最後のステップは、N-メチル化、それに続くカラムクロマトグラフィーである。S-エナンチオマーは、クロマトグラフィー画分の濃縮により、アモルファス固体として得られる。合成のさらなる詳細は、Von Nussbaum et al. の特許の実施例 33 において見出すことができる。

【0034】

Schrimer et al. は、米国特許出願公開第 2018/0072685 号に提示のスキームに図示されているとおり、改良された化合物 1 の合成を提供している。改良された方法は、2 つのバリエーションで利用可能であり、方法バリエーション (A) は、8 つのステップで (米国特許出願公開第 2018/0072685 号のスキーム 7、2 及び 3 を参照されたい)、中間体のクロマトグラフィー精製を伴わずに理論量の 17% 超の全体収率で化合物 1 をもたらす。方法バリエーション (B) (米国特許出願公開第 2018/0072685 号のスキーム 7、4、5 及び 6 を参照されたい) は、9 つのステップで、同様に中間体のクロマトグラフィー精製を伴わずに、米国特許出願公開第 2018/0072685 号に詳述されているとおり、反応管理に応じた全体収率で化合物 1 をもたらす。

【0035】

化合物 1 は白色から黄色の固体で、232℃ の融点を有する。これは中性であると考えられており、容易に塩を形成しない。化合物 1 は、通常の貯蔵条件下では吸湿性ではない。化合物 1 は水に実際的に不溶性であり、エタノールに非常にわずかに可溶性であり、アセトンに可溶性である。

【0036】

医薬組成物

(4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 1) またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物を活性成分として含有する組成物が、慢性肝疾患を処置するために有利に使用され得る。化合物 1 またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、もしくは塩の溶媒和物を単独で投与することは可能であるが、これを製剤として提供することが好ましい。組成物または剤形を、単独で、または 1 つまたは複数の希釈剤、崩壊剤、界面活性剤または滑沢剤を含む他の薬剤と組み合わせて投与または適用することができる。製剤はまた、別の薬学的に活性な薬剤と組み合わせて、化合物 1 を患者に送達してもよい。

【0037】

本明細書で使用する場合の「組成物」という用語は、規定の成分を所定の量または割合で含む生成物、さらには規定の量での規定の成分の組み合わせから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含することが意図されている。医薬組成物に関するこの用語は、1 種または複数の活性成分と、不活性な成分を含む任意選択の薬学的に許容される担体とを含む生成物、さらには、任意の 2 種以上の成分の組み合わせ、錯化もしくは凝集から、または上記成分の 1 種または複数の解離から、または上記成分の 1 種または複数の他の種類の反応または相互作用から直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含することが意図されている。一般に、医薬組成物は、活性成分を液体担体もしくは微粉化固体担体、またはそれらの両方と均一かつ密接に混和し、次いで、必要に応じて生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。医薬組成物には、活性目的化合物が、疾患のプロセスまたは容態に対して所望の効果を生み出すのに十分な量で含まれる。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを混合することにより作製される任意の組成物を包含する。上記組成物は、それぞれ、従来の混合、顆粒化、またはコーティング方法に従って調製され、活性成分 0.1~75%、好ましくは 1~50% を含有する。

【0038】

「薬学的に許容される」は、担体、希釈剤、または添加剤が、製剤の他の成分と適合性

でなければならない、そのレシピエントにとって有害ではないことを意味する。経口使用が意図される医薬組成物は、医薬組成物の製造者にとって当技術分野で既知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬学的に優れていて味の良い製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び防腐剤から選択される1種または複数の薬剤を含有してもよい。

【0039】

錠剤は、これに限定されないが、希釈剤、崩壊剤、界面活性剤及び滑沢剤を含む、錠剤の製造に適切な非毒性の薬学的に許容される添加剤と混合された活性成分を含有する。これらの添加剤は例えば、不活性な希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム、及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤はコーティングされていなくてもよいし、または消化管での崩壊及び吸収を遅延させ、それにより、長期にわたる持続作用を得るための公知の技術によりコーティングされていてもよい。錠剤は、活性成分を任意選択で1種または複数の薬学的に許容される成分と共に圧縮または成形することにより作製することができる。圧縮された錠剤は、適切な機械内で、任意選択で結合剤、滑沢剤、不活性な希釈剤、界面活性剤、または分配剤と混合された、粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を圧縮することにより調製することができる。成形された錠剤は、適切な機械内で、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化活性成分及び適切な担体の混合物を成形することにより作製することができる。錠剤は、下の実施例に記載されているとおりに、またはその全体が参照により本明細書に組み込まれるPCT出願WO2017/081044 (May et al.)に記載されているとおりに調製することができる。

【0040】

経口使用のための組成物は、活性成分が不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水または油性媒体、例えばラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセル剤として提供することもできる。特に、本発明の医薬組成物は、活性成分が液体及び半固体賦形剤のある特定の組み合わせ中で溶液となっている液体充填カプセル剤形を含み得る。

【0041】

経口投与用の組成物を、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性成分を含有する水性懸濁液として製剤化することもできる。油性懸濁液は、活性成分を適切な油に懸濁することにより製剤化することができる。水中油型エマルジョンも使用することができる。水の添加により水性懸濁液を調製するために適切な分散性粉末及び顆粒は、分散もしくは湿潤剤、懸濁剤、及び1種または複数の防腐剤と混合された活性成分を提供する。化合物1の経口懸濁液は、PCT出願WO2017/081044 (May et al.)に記載のとおり調製することができる。

【0042】

本発明の活性成分は、経口即時放出 (IR) 製剤または持続放出製剤で投与することができる。「持続放出」は、薬剤の従来の製剤の経口投与により達成されるものと比較して、長期間にわたって全身性血液循環において治療量の薬剤またはその活性代謝物を達成するのに有効な速度で剤形から活性薬剤を放出することを指す。薬剤の放出は、長期間にわたって、例えば、少なくとも6時間にわたって、少なくとも8時間にわたって、少なくとも12時間にわたって、または少なくとも24時間にわたって起こる。

【0043】

化合物1は、静脈内 (i. v.) 注入により投与することができる。静脈内投与に適した化合物1の溶液は、PCT公開出願WO2017/081044 (May et al.)に記載されているとおりに調製することができる。

【0044】

Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, 2005)に記載されているとおり、適切な局所製剤及び剤形には、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、ペースト剤などが含まれる。軟膏剤は、典型的にはワセリンまたは他の石油誘導体をベースとする半固体製剤である。当業者には理解されるであろうとおり、使用される具体的な軟膏基剤は、最適な薬物送達を提供し、好ましくは、他の所望の特性、例えば、エモリエンシーなども提供するものである。クリーム剤は、粘稠性液体または水中油型もしくは油中水型のいずれかの半固体乳剤である。クリーム基剤は水洗可能であり、油相、乳化剤、水相を含む。「内部」相とも呼ばれる油相は一般に、ワセリンと、セチルまたはステアリンアルコールなどの脂肪アルコールから構成される。水相は通常、必ずしもそうではないが、体積が油相よりも多く、一般に保湿剤を含む。クリーム製剤中の乳化剤は一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性の界面活性剤である。ゲル剤は半固体の懸濁液タイプの系である。単相ゲルは、担体液体全体に実質的に均一に分布した有機高分子（ポリマー）を含み、これは典型的には、水性であるが、好ましくは、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール、及び任意選択で油も含む。均一なゲル剤を調製するために、アルコールまたはグリセリンなどの分散剤を添加することができるか、またはゲル化剤を粉砕、機械的混合もしくは攪拌、またはそれらの組み合わせにより分散させることができる。ローション剤は、摩擦なしに皮膚表面に塗布される製剤であり、典型的には、活性剤を含む固体粒子が水またはアルコール基剤中に存在する液体または半液体の製剤である。ローション剤は通常、細かく分割された固形物の懸濁液であり、典型的には、より良好な分散液を生成するための懸濁化剤、さらには活性剤を局所化して皮膚と接触させて保持するのに有用な化合物を含む。ペースト剤は、活性剤が適切な基剤に懸濁されている半固体剤形である。基剤の性質に応じて、ペースト剤は油脂ペースト剤と単相水性ゲルから作られたペースト剤とに区別される。

10

20

【0045】

当業者に公知の様々な添加剤を局所製剤に含めることができる。例えば、比較的少量のアルコールを含む溶媒を使用して、特定の薬物物質を可溶化することができる。他の任意選択の添加剤には、乳白剤、酸化防止剤、芳香剤、着色剤、ゲル化剤、増粘剤、安定剤、界面活性剤などが含まれる。貯蔵時の腐敗を防ぐために、すなわち酵母やカビなどの微生物の増殖を阻害するために、抗菌剤などの他の薬剤を添加することもできる。皮膚または粘膜組織を通る浸透速度が異常に低い薬物では、製剤に浸透促進剤を含めることが望ましいことがある。製剤はまた、剤形の薬物、増強剤、または他の成分に起因する皮膚刺激または皮膚損傷の可能性を最小化または排除するための刺激緩和添加剤を含んでもよい。製剤はまた、エーテル生理学的に許容される賦形剤または他の少量の添加剤、例えば、芳香剤、染料、乳化剤、緩衝剤、冷却剤（例えば、メントール）、抗生物質、安定剤などを含んでもよい。場合により、1つの構成成分が複数の機能を果たすことがあり得る。

30

【0046】

局所製剤中の活性薬剤の濃度は大きく変動し得、処置される疾患または容態、活性薬剤の性質及び活性、所望の作用、起こり得る有害反応、意図されている標的に到達する活性薬剤の能力及び速度、ならびに患者及び医師の特定の知識内の他の因子を含む様々な因子に依存することとなる。製剤は典型的に、活性薬剤0.1重量%～50重量%、好ましくは活性薬剤0.1重量%～5重量%、最適には活性薬剤5重量%～20重量%を含有するであろう。

40

【0047】

本発明の医薬組成物は、筋肉内または皮下注射を介して投与するためのデポー製剤として製剤化することができる。デポー製剤は、活性成分の効率的で、忍容性が高く、持続放出または遅延放出の組成物であり、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5週間、または少なくとも6週間以上などの数週間にわたって治療的に有効である。活性薬剤に加えて、界面活性剤、可溶化剤、乳化剤、防

50

腐剤、等張剤、分散剤、湿潤剤、充填剤、溶媒、緩衝剤、安定剤、滑沢剤、及び増粘剤を含む追加の成分を本発明のデポー製剤で 사용할 ことができる。追加の成分の組み合わせも使用することができる。デポー製剤中の活性成分の量は、処置される慢性肝疾患の重症度に依存することとなる。

【0048】

本発明の組成物は単位剤形で提供することができ、薬学の分野で周知の方法のいずれかにより調製することができる。「単位剤形」という用語は、すべての活性成分と不活性成分が適切なシステムで組み合わせられ、患者または患者に薬物を投与する人がそこに含まれる全用量で単一の容器またはパッケージを開けることができ、2つ以上の容器またはパッケージからのいずれかの成分と一緒に混合する必要がない単一用量を意味すると解釈される。単位剤形の典型的な例は、経口投与用の錠剤またはカプセル剤である。単位剤形のこれらの例は、決して限定することを意図するものではなく、単に単位剤形の薬局技術における典型的な例を表すことを意図している。

10

【0049】

本発明の組成物をまた、キットとして提示することもでき、それにより、活性または不活性成分、担体、希釈剤などであり得る2つ以上の成分が、患者または患者に薬物を投与する人による実際の剤形の調製のための指示書と共に提供される。そのようなキットを、そこに含まれるすべての必要な材料及び成分と共に提供してもよいし、またはそれらは、患者または患者に薬物を投与する人により独立して入手されなければならない材料または構成成分を使用または製造するための指示書を含んでもよい。

20

【0050】

N A F L D 及び N A S H

非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D) は本質的に、脂肪が肝臓に蓄積している状態 (脂肪症) である。この用語は、単純な脂肪症から非アルコール性脂肪性肝炎、線維症、肝硬変までの疾患の進行スペクトラムをカバーしている。非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) は、肝臓の炎症及び肝細胞傷害 (脂肪性肝炎) と共存する脂肪症 (肝臓の脂質蓄積) の存在として定義される。N A S H は、肝障害が発生した N A F L D のより進行した形態であり、単純な良性脂肪症が線維症及び肝硬変に進展し、肝細胞癌の発症を含む末期肝疾患につながり得る (S t a e l s , B . , e t a l . , H e p a t o l o g y , 2 0 1 3 , 5 8 : 1 9 4 1 - 1 9 5 2) 。

30

【0051】

N A F L D は、全世界で最も多い肝疾患の形態であり、西欧人口では15%~30%の有病率であり、肝臓内のトリグリセリドの蓄積により引き起こされる。しかしながら、有病率は過体重集団では58%、肥満集団では98%に上昇する。N A F L D の成人の4分の1超は、血清アミノトランスフェラーゼレベルの上昇と肝障害の他の特定可能な原因の欠如に基づき、N A S H を患っていると推定されている。N A S H の確定診断は現在、肝細胞における脂肪蓄積 (脂肪症) だけでなく、肝細胞の損傷や死、炎症細胞の蓄積に関する組織学的証拠に基づく。N A S H を伴う肝臓は、孤立した脂肪症の肝臓よりも損傷を受けているため、N A S H は、孤立した脂肪症よりも進行性の肝線維症及び最終的な肝関連の病気や死につながる可能性が高くなる (D i e h l , A . M . a n d D a y , C . , N . E n g l . J . M e d . , 2 0 1 7 , 3 7 7 : 2 0 6 3 - 7 2) 。

40

【0052】

いくつかの研究は、肥満が慢性脂肪組織の炎症に関連していることを示唆しており、脂肪組織は、肥満の初期段階でリンパ球、肥満細胞、天然キラー細胞、好中球などの炎症誘発性細胞により浸潤されることが示されている (E l g a z a r - C a r m o n , V . , e t a l . , J . L i p i d R e s e a r c h , 2 0 0 8 , 4 9 : 1 8 9 4 - 1 9 0 3 ; F e u e r e r , M . , e t a l . , N a t u r e M e d i c i n e , 2 0 0 9 , 1 5 : 9 3 0 - 9 3 9 ; L i u , J . , e t a l . , N a t u r e M e d i c i n e , 2 0 0 9 , 1 7 (8) : 9 4 0 - 9 4 6 ; N i s

50

himura, S., et al., *Nature Medicine*, 2009, 15 (8): 914-921; Weisberg, S. P., et al., *J. Clin. Invest.*, 2003, 112: 1796-1808; Winer, D. A., et al., *Nature Medicine*, 2011, 17 (5): 610-618; and Xu, J., et al., *J. Clin. Invest.*, 2003, 112: 1821-1830)。脂肪炎症はまた、インスリン抵抗性の発生にもつながっている (Ouchi, N., et al., *Nature Reviews Immunol.*, 2011, 11: 85-97; Osborn, O. and Olefsky, J. M., *Nature Medicine*, 2012, 18 (3): 363-374; and Sun, S., et al., *Annu. Rev. Nutr.*, 2012, 32: 261-286)。次いで、インスリン抵抗性は独立して、炎症誘発性及び線維化促進性の状態に寄与し、NASH/NAFLDをもたらす。好中球は肥満を特徴付ける炎症に関与し、NEは脂肪組織と肝臓の炎症の好中球媒介調節を変調するために重要である。NE阻害薬として、化合物1は、NASH/NAFLDの処置において有用なインスリン感受物質と抗炎症作用の両方を示すことが期待される (Talukdar, S., Olefsky, J. M., et al., *Nature Medicine*, 2012, 18 (9): 1407-1412)。

【0053】

組換えマウスNEで処置されたマウスはグルコース不耐性を示すが、高脂肪食 (HFD) を給餌されたNEノックアウトマウス (NEKO) は、野生型対照と比較して保護された表現型、すなわち、体重増加の減少、低い白色脂肪組織及び肝臓重量、高い耐糖能、低い空腹時インスリン濃度、高い肝臓及び脂肪組織のインスリン感受性、ならびに脂肪及び肝臓の好中球浸潤の減少を示した (Talukdar, et al., 2012)。同じ研究で、NE阻害薬GW311616AでのHFDマウスの処置はまた、正常な表現型を保護し、耐糖能を改善し、クランプ/トレーサー研究においてブドウ糖における末梢及び肝臓のインスリン感受性の増加を示した。同様に、Mansuy-Aubert et al. は、NEヌル (Ela2^{-/-}) マウス及びA1ATトランスジェニックマウスが、高脂肪食 (HFD) 誘導体重増加、インスリン抵抗性、炎症、脂肪肝に対して抵抗性があることを見出した。NE阻害薬のGW311616Aは、HFD給餌マウスにおいてインスリン抵抗性及び体重増加を逆転させた (Mansuy-Aubert, V., et al., *Cell Metabolism*, 2013, 17: 534-548)。

【0054】

さらに、NEがインスリン抵抗性を媒介する機構が解明されている。肝臓好中球浸潤及びその結果生じるNE活性がHFD給餌マウスでは上昇し (Talukdar, 2012)、これはNASHの肥満患者の肝臓における観察と一致する (Rensen, S., et al., *Am. J. Pathol.*, 2009, 175: 1473-1482)。より具体的には、門脈炎症性浸潤における好中球の存在は、NASHへのヒト疾患の進行と相関する (Gadd, V. L., et al., *Hepatology*, 2014, 59 (4): 1393-1405)。この観察と一致して、好中球とリンパ球との比が、NAFLDの患者においてNASH及び進行線維症を予測するための有望な新規バイオマーカーとして提案されている (Alkhoury, N., et al., *Liver International*, 2012, 32 (2): 297-302)。NEでの肝細胞の処置は、細胞のインスリン抵抗性につながる。細胞外NEは、細胞内空間に入り、インスリン受容体基質1 (Irs1) の分解を媒介することが示されている (Houghton, A. M., et al., *Nature Med.*, 2010, 16 (2): 219-223; Houghton, A. M., *Cell Cycle*, 2010, 9 (9): 1732-1737)。インスリン反応研究において、WT対照と比較してAktリン酸化が増加することにより明らか

証拠付けられたとおり、NEKO動物はインスリンシグナル伝達の測定値が高いことが示されている（Talukdar 2012）。逆に、組換えNEの投与は、マウス肝臓及び脂肪組織、ならびに初代マウス及びヒト肝細胞における基礎及びインスリン刺激Irs1及びp-Aktシグナル伝達の減少をもたらし、インスリンがグルカゴン刺激肝細胞グルコース出力を阻害する能力を妨げた。

【0055】

現在までに、ヒト治験により、提案されたいずれのNAFLD/NA SHの処置の有効性も証明されていない。しかしながら、これらの疾患を模倣する多くの動物モデルは開発されている。肥満とNAFLDとの間の強い関連性が、NA SHの病因と天然履歴を模倣するさまざまな食事性肥満（DIO）げっ歯類モデルの開発に拍車をかけている。さまざまな系統のマウスが、高脂肪、高コレステロール（肥満誘発性）の食事を給餌されたときにNA SHに対してさまざまな感受性を示す。最も多く使用される株は、肥満誘発性の食餌に対して高い感受性を示すC57BL/6マウスである。これらのマウスはまた、一般的に使用されるBALB/c及びC3H/HeNマウスと比較して、食事性肝壊死性炎症及び線維症を発症し易い。Hansen, H. H., et al. (Drug Discovery Today, 2017, 22(11):1707-1718.)を参照されたい。

【0056】

Zang et al. は、高脂肪、高コレステロール食を給餌されたC57BL/6JアポE^{-/-}マウスにおいて、好中球及びNE阻害薬シベレスタットの役割を調査した（Zang, S. F., et al., Cell Biochemistry Biophysics, 2015, 73(2):479-487; Zang, S. F., et al., Chinese J. Hepatology, 2017, 25(5):371-376）。同じ研究グループが、好中球エラスターゼ及びその天然阻害薬であるα1-アンチトリプシン（A1AT）の不均衡、ならびに罹患患者と正常患者におけるNAFLDの組織学的進行を研究した。彼らは、NE:A1AT比の上昇がNA SH患者の肝臓の炎症と緊密に関連していることを発見した（Zang, S. F., et al., Clinical Exper. Pharm. Physiology, 2016, 43(1):13-21）。

【0057】

治療投与と投与量

化合物1の「投与」または「投与すること」という用語は、処置を必要とする個体に、(4S)-4-[4-シアノー-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルまたは塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、または多形体を、これに限定されないが、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁剤などの経口剤形を含む、治療上有効な形態及び治療有効量で、その個体の身体に導入することができる形態で与えることを意味すると理解されるべきである。

【0058】

慢性肝疾患を「処置する」、「処置すること」及び「処置」という用語はすべて、慢性肝疾患の症状または徴候の頻度を減らす（それらを完全に排除することを含む）、慢性肝疾患の発生を回避する、及び／または慢性肝疾患の症状や兆候の重症度を軽減することを指す。「慢性肝疾患」という用語には、これに限定されないが、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NA SH）が含まれる。

【0059】

「治療有効量」という用語は、記載された病状を処置するための適切な組成物及び適切な剤形中の十分な量の化合物1を指す。「治療有効量」は、化合物、慢性肝疾患をもたらしている状態の重症度、及び処置される患者の年齢、体重などに依存して変化するであろう。

【0060】

慢性肝疾患を処置するための本方法は、そのような処置を必要とする患者への化合物 1、または化合物 1 または塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、もしくは多形体を含む医薬組成物の投与を必要とする。上記化合物及び／または医薬組成物は、好ましくは経口投与される。様々な送達システムが公知であり（例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル、カプセルなどへの封入）、化合物 1 及び／または組成物を投与するために使用することができる。上記化合物及び／または医薬組成物を即時放出（I R）または持続放出剤形を介して送達してもよい。

【0061】

患者の慢性肝疾患の処置に有効である化合物 1、その薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、または塩の溶媒和物の量は疾患の特定の性質に依存し、当技術分野で公知の標準的な臨床技術により決定することができる。加えて、最適な投与量範囲を特定するのに助けるために、インビトロまたはインビボアッセイを任意選択で使用するすることができる。任意の特定の個体での特定の用量レベルは、組成物の活性、年齢、体重、全身の身体的及び精神的健康、遺伝的要因、環境の影響、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄測定、ならびに処置される溶剤の重症度を含む様々な因子に依存する。

【0062】

好ましくは、剤形は、患者に 1 日 3 回、2 回、または 1 回投与されるように適合される。より好ましくは、治療有効量を 1 日 1 回服用する。別法では、用量を 1 日おき、3 日おき、4 日おき、または週に 1 回服用することもできる。投与を単独で、または他の薬物と組み合わせて与えてもよく、かつ慢性肝疾患の有効な処置に必要とされる限り、継続してよい。

【0063】

化合物 1 を、1 種または複数の追加の治療薬と組み合わせて投与してもよい。一実施形態では、化合物 1 を、他の NE 阻害薬と共に投与することができる。そのような NE 阻害薬には、これに限定されないが、シルベスタット（ONO-5046；Elaspol（登録商標）；Ono Pharmaceutical）；内因性セリンプロテアーゼ阻害薬（SERPIN）；アルファ-1 アンチトリプシン（AAT）；エラフィン（Tiprellestat；Proteo, Inc.）；アルファ-1 プロテアーゼ阻害薬（アルファ-1 PI；Prolastin（登録商標）、Grifols USA；Zemaira（登録商標）、CLS Behring LLC；Aralast（登録商標）、Baxter）；MR-889（ミDESTAイン）；GW311616A（GlaxoWellcome）；GW475151（GlaxoWellcome）；1, 2, 5-チアゾリジン-3-オン（ICI 200, 880）；AX-9657；フレセレスト（freselést）（ONO-6818；Tocris Bioscience）；アヴェレスタット（AZD9668；AstraZeneca）；及び BAY-678（Tocris Bioscience）が含まれる。

【0064】

別の実施形態では、化合物 1 を、好中球エラスターゼの阻害以外の機構を介して NAF LD または NASH を処置または寛解する別の 1 種または複数の薬剤と組み合わせて投与してもよい。そのような治療薬には、これに限定されないが、Elafibranor（登録商標）（GFT505；Genfit）、PPAR アルファ及びデルタアゴニスト；セラデルパル（MBX-8025；Cymabay Therapeutics）、選択的 PPAR デルタアゴニスト；Regenerate（登録商標）（オベチコール酸；Intercept Pharmaceuticals, Inc.）、ファルネソイド X 受容体アゴニスト；Aramachol（商標）（Galmed Pharmaceuticals）、ステアロイル CoA デサチュラーゼ-1 阻害薬；セニクリビロク（CVC；Allergan）、CCR2 及び CCR5 ケモカイン阻害薬；エイコサペンタン酸（EPA-E、Mochida Pharmaceutical）、ROS 産生の阻害；エムリカサン（Conatus Pharmaceutical）、カスパーゼ阻害薬；Crestor（登録商標）（ロスバスタチン；AstraZeneca）；GR-MD-0

10

20

30

40

50

2 (G a l e c t i n T h e r a p e u t i c s)、ガレクチン-3阻害薬;GS-0976 (G i l e a d)、アセチルCoAカルボキシラーゼ阻害薬;セロンセルチブ (GS-4997; G i l e a d)、ASK1阻害薬;GS-6624 (シムツズマブ、G i l e a d)、LOXL2の阻害薬;GS-9674 (G i l e a d)、ファルネソイドX受容体アゴニスト;LJN452及びLMB763 (N o v a r t i s)、ファルネソイドX受容体アゴニスト;L i p i t o r (登録商標) (アトルバスタチン、P f i z e r)、脂質低下薬;MGL-3196 (M a d r i g a l)、選択的甲状腺ホルモン受容体-ベータアゴニスト;BMS-986036 (B r i s t o l M y e r s S q u i b b)、ペグ化FGF21;NGM282 (NGM B i o p h a r m a c e u t i c a l s)、ヒトFGF19の非腫瘍発生性類似体;P r a v a c o l (登録商標) (プラバスタチン、B r i s t o l - M y e r s S q u i b b) 脂質低下薬;P r o c y s b i (登録商標) (酒石酸水素システアミン、H o r i z o n);T E R N - 1 0 1 (T e r n s P h a r m a c e u t i c a l I n c.)、ファルネソイドX受容体 (FXR) アゴニスト;T E R N - 2 0 1 (T e r n s P h a r m a c e u t i c a l I n c.)、セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ (SSAO) 阻害薬;チペルカスト (MN-001; M e d i c i N o v a, I n c.)、ロイコトリエン (LT) 受容体アンタゴニスト;ポリキシバット (SHP-626; S h i r e)、回腸胆汁酸ナトリウム共輸送体阻害薬;及びX e n i c a l (登録商標) (オルリスタット、R o c h e)、脂質低下薬が含まれる。

10

【0065】

20

慢性肝疾患NAFLD及びNASHは多くの場合に、糖尿病に罹患している患者で発生する。したがって、化合物1を、糖尿病を処置する、またはその作用を寛解することが意図されていて、インスリンまたはその誘導体以外である薬物と組み合わせて投与することは、特にそれらの薬剤がNAFLDまたはNASHの処置においても有効性を示すならば、特に適切であり得る。一実施形態では、適切な抗糖尿病薬には、これに限定されないが、リラグルチド (例えば、Novo Nordisk製のVictoza (登録商標); Novo Nordisk製のSaxenda (登録商標));デュラグルチド (T r u l l i c i t y (登録商標); E l i L i l l y);アカルボース (P r e c o s e (登録商標); B a y e r);アルビグルチド (T a n z e u m (登録商標); G l a x o S m i t h K l i n e);アログリプチン (N e s i n a (登録商標); T a k e d a);

プロモクリプチンメシラート (C y c l o s e t (登録商標); S a l i x P h a r m a c e u t i c a l s);カナグリフロジン (I n v o k a n a (登録商標); J a n s s e n P h a r m a c e u t i c a l s);ダバグリフロジン (F a r x i g a (登録商標); A s t r a Z e n e c a);エンパグリフロジン (J a r d i a n c e (登録商標); B o e h r i n g e r I n g e l h e i m);イブラグリフロジン (S u g l a t (登録商標); A s t e l l a s P h a r m a);グリメピリド (A m a r y l (登録商標); S a n o f i - A v e n t i s);グリブリド (D i a B e t a (登録商標); S a n o f i - A d v e n t i s);ルセオグリフロジン (L u s e f i (登録商標); T a i s h o P h a r m a c e u t i c a l s);メトホルミン;ミグリトール (G l y s e t (登録商標); P f i z e r);プロブコール;レバグリニド (P r a n d i n (登録商標); N o v o N o r d i s k);ピオグリタゾン (A c t o s (登録商標));ロシグリタゾン (A v a n d i a (登録商標));サクサグリプチン (O n g l y z a (登録商標); A s t r a Z e n e c a);セマグルチド (O z e m p i c (登録商標); N o v o N o r d i s k);及びシタグリプチン (J a n u v i a (登録商標); M e r c k)が含まれる。

30

40

【0066】

経口投与のための化合物1の投与量範囲は、特定の投与頻度にわたって投与される薬物の総量に関して記載され得る。上記の因子に応じて、一定量の活性成分を適切に1日1回または複数回投与することができる。例えば、用量は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、またはそれ以上服用することができる。適切な投与量は、1日1回または複数

50

回で0.1mgから100mgの範囲であり、好ましくは1mgから20mgの範囲である。適切な投与量は典型的には、1日1回または複数回で0.10mg、0.15mg、0.20mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、または100mgである。好ましくは1mg、2mg、5mg、10mgまたは20mgの用量が1日1回投与される。

【0067】

別法では、経口投与のための化合物1の投与量範囲は、体重依存性投与量に関して記載され得る。適切な用量は一般に、1日に1回または複数回で体重1キログラムあたり薬物0.001mgから1mg (mg/kg) である。適切な体重依存の投与量は典型的に、1日1回または複数回で0.001mg/kg、0.0015mg/kg、0.002mg/kg、0.0025mg/kg、0.005mg/kg、0.0075mg/kg、0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.025mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kg、0.05mg/kg、0.06mg/kg、0.07mg/kg、0.08mg/kg、0.09mg/kg、0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg、0.25mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kgまたは1mg/kg、好ましくは1日に1回で0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.05mg/kg、0.1mg/kg、または0.2mg/kgである。投与量範囲は、当業者に公知の方法により容易に決定され得る。例えば、単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、処置される患者及び特定の投与方法に応じて変わり得る。

【0068】

治療効果の決定

本発明の方法及び組成物の有効性は、当業者に公知の慢性肝疾患の実験動物モデルで試験することができる。特に、上記のNAFLD及びNASHの食事性肥満(DIO)げっ歯類モデルが適切である。これらのモデルは典型的に、肥満誘発性の食餌に対して高い感受性を示すC57BL/6マウスを利用する。これらのマウスはまた、ヒトの同じ状態と同様に、食事性肝壊死性炎症及び線維症を発症し易い。Hansen, H. H., et al. (Drug Discovery Today, 2017, 22(11): 1707-1718.) を参照されたい。

【0069】

例えば、あるモデルでは、DIOマウスに化合物1を毎日強制経口投与(QDまたは BID)で投与する。マッチした対照DIOマウスはビヒクルのみを与えられる。動物を、体重及び他のパラメーターのモニタリングを含め、数週間から数ヶ月の範囲の期間にわたって観察する。マウスを人道的に犠牲にし、最終血液サンプルを収集し、肝臓及び他の臓器を2つの群のマウスでの違いについて調べる。肝酵素、血漿脂質、さまざまなマーカー遺伝子の発現、炎症のマーカー、及び線維症形成の程度を含むNAFLDアクティブスコアを含む、多くのパラメーターを比較することができる。

【0070】

慢性肝疾患の処置における本発明の方法及び組成物の有効性は、米国食品医薬品局(FDA)及び他の国際機関により定められた適切な基準及び倫理的ガイドラインの下で実施されるヒト治験において評価することもできる。典型的には健康なボランティアで実施される第1相治験で薬物の一般的な安全性と薬物動態が決定された後に、処置されるべき容態または標的疾患を有する患者における薬物の安全性と有効性を評価する第2相試験が実施される。典型的には、そのような試験は二重盲検法であり、対照され、用量設定試験であってよい。第3相の研究では、安全性に関するより多くの情報を収集し、特定の投与量で標的集団を研究し、任意選択で上記薬物を他の薬物と組み合わせて使用することにより、有効性を証明することを試みる。

【0071】

下記の実施例は、例示であって、限定するために示されているものではない。

【実施例】

【0072】

実施例1：錠剤の調製

化合物1である(4S)-4-[4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを経口使用のための錠剤として製剤化することができる。これらの錠剤の製造では、標準的な製薬プロセス技術を利用する。以下の例のすべての不活性医薬品成分は、記載のとおり米国薬局方(USP)、国民医薬品集(NF)、欧州薬局方(Ph. Eur.)及び/または日本薬局方(Ph. Jap.)の要件に従っており、示された標準に指定の各成分のモノグラフに従って試験及び公開される。バッチサイズは、特定の臨床目的に必要な量に従って異なる。下の2つの例は、例示的投与量の定性的/定量的組成を示しており、例示を目的とするものである。追加の投与量サイズ及びバッチ量が本発明により企図されることが理解される。

【0073】

実施例1a：0.5mg錠の調製

0.5mg経口錠剤のバッチ組成を表1に示す。

表1

【表1】

組成	品質基準に関する言及	ブレンドに対するパーセント	量(g)
顆粒内			
微粉化合物1	社内	0.588%	17.50
ヒドロキシプロピルセルロース5cp	Ph. Eur.、USP/NF	2.00%	59.50
クロスカルメロースナトリウム	Ph. Eur.、USP/NF、Ph. Jap.	4.00%	119.0
ラクトース水和物	Ph. Eur.、NF	92.41%	2,749.3
バルク中の精製水 ¹	該当なし	該当なし	該当なし
顆粒外			
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur.、Ph. Jap.	1.00%	29.8
フィルムコーティング			
白色ラッカー	Opadry(商標)白色 ²	該当なし	122.50
バルク中の精製水 ¹	該当なし	該当なし	該当なし
合計			3,097.6

¹ バルク中の精製水は、製造プロセス中に除去される溶媒として使用される。

² 含有物：ヒプロメロース15cp、Ph. Eur.、NF、Ph. Jap；マクロゴール、Ph. Eur.、USP、Ph. Jap.；二酸化チタン、Ph. Eur.、Directive 95/45/EC、USP、Ph. Jap.

【0074】

表 1 に指定された量を使用して、微粉化された化合物 1、クロスカルメロースナトリウム及びラクトース一水和物を流動床造粒機で混合する。ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を顆粒化液として添加する。顆粒化、乾燥、粉碎及びスクリーニングの後、顆粒外ステアリン酸マグネシウムを添加する。最終ブレンドを錠剤に圧縮し、質量、厚さ、及び破碎に対する耐性の均一性について試験する。錠剤を、水中の Opadry（商標）の溶液でコーティングする。コーティングされた錠剤を、欠陥がないか視覚的に検査する。目に見えるコーティング欠陥を有する錠剤を除去する。

【 0 0 7 5 】

例 1 b : 1 及び 5 m g 錠剤の調製

1 m g 及び 5 m g 経口錠剤のバッチ組成をそれぞれ表 2 及び 3 に示す。

表 2

【表 2】

構成成分	品質基準に関する言及	ブレンドに対するパーセント	量(g)
顆粒内			
微粉化合物 1	社内	1. 19%	40. 4
ラクトース一水和物	USP/NF、Ph. Eur.、 Ph. Jap	45. 91%	1, 560. 8
ヒドロキシプロピルセルロース	USP/NF、Ph. Eur.、 Ph. Jap	2. 00%	68. 0
クロスカルメロースナトリウム	Ph. Eur.、Ph. Jap.	4. 00%	136. 0
バルク中の精製水 ¹	該当なし	該当なし	該当なし
顆粒外			
微結晶性セルロース	NF、Ph. Eur.、Ph. Jap.	45. 91%	1, 560. 8
ステアリン酸マグネシウム	NF、BP/Ph. Eur.、Ph. Jap.	1. 00%	34. 0
フィルムコーティング			
白色ラッカー	Opadry(商標) II 白色 ²	該当なし	140. 0
バルク中の精製水 ¹	該当なし	該当なし	該当なし
合計			3, 400. 0

¹ バルク中の精製水は、製造プロセス中に除去される溶媒として使用される。

² 含有物：ポリビニルアルコール、Ph. Eur.、USP、FCC、Ph. Jap.；マクロゴール、Ph. Eur.、USP、FCC、JECFA、Ph. Jap.；二酸化チタン、Ph. Eur.、USP、FCC、Ph. Jap.、Chp, GB；タルク、USP、FCC、Ph. Eur.、Ph. Jap.、JECFA。

表 3

10

20

30

40

【表 3】

構成成分	品質基準に関する言及	ブレンドに対するパーセント	量(g)
顆粒内			
微粉化合物 1	社内	5.96%	60.8
ラクトース一水和物	USP/NF、Ph. Eur.、 Ph. Jap	43.52%	443.9
ヒドロキシプロピルセル ロース	USP/NF、Ph. Eur.、 Ph. Jap	2.00%	20.4
クロスカルメロースナト リウム	Ph. Eur.、NF、 Ph. Jap.	4.00%	40.8
バルク中の精製水 ¹	該当なし	該当なし	該当なし
顆粒外			
微結晶性セルロース	NF、Ph. Eur.、 Ph. Jap.	43.52%	443.9
ステアリン酸マグネシウ ム	NF、BP/Ph. Eur.、 Ph. Jap.	1.00%	10.2
フィルムコーティング			
白色ラッカー	Opadry(商標) II 白色 ²	該当なし	42.0
バルク中の精製水 ¹	該当なし	該当なし	該当なし
合計			1,062.0

¹ バルク中の精製水は、製造プロセス中に除去される溶媒として使用される。

² 含有物：ポリビニルアルコール、Ph. Eur.、USP、FCC、Ph. Jap.；マクロゴール、Ph. Eur.、USP、FCC、JECFA、Ph. Jap.；二酸化チタン、Ph. Eur.、USP、FCC、Ph. Jap.、Chp、GB；タルク、USP、FCC、Ph. Eur.、Ph. Jap.、JECFA。

【0076】

表 2 及び 3 に指定された量を使用して、微粉化された化合物 1、クロスカルメロースナトリウム及びラクトース一水和物を高剪断造粒機で混合する。ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を顆粒化液として添加する。顆粒化、乾燥、粉碎及びスクリーニングの後、顆粒外微結晶性セルロース及びステアリン酸マグネシウムを添加し、ステアリン酸マグネシウムの添加前にブレンドの均一性を試験する。最終ブレンドを錠剤に圧縮し、質量、厚さ、及び破碎に対する耐性の均一性について試験する。錠剤を、水中の Opadry（商標）II の溶液でコーティングする。コーティングされた錠剤を、欠陥がないか視覚的に検査する。目に見えるコーティング欠陥を有する錠剤を除去する。

【0077】

実施例 2：DIO マウスにおける耐糖能に対する化合物 1 の作用
方法

10

20

30

40

50

雄のDIO（食事性肥満）マウス（C57BL/6NTac DIO MPF、n=35）をTaconic Biosciences（Rensselaer、NY）から購入した。DIOマウスを、雄のC57BL/6マウスに6～16週齢から高脂肪食（HFD、D12492；Research Diets, Inc.、New Brunswick, NJ）を給餌することにより調製した。研究期間を通じて、12時間の光サイクルを維持した。室温を毎日モニターし、22～25℃に維持した。DIOマウスを個別に飼育し、7日間の施設順化期間中及び研究期間を通じてHFDで維持した。順応期間中には、すべてのマウスにビヒクル（5%DMSO/3%エタノール/92%ラッカセイ油）を1日1回投与した。

【0078】

7日間の施設順応後に、DIOマウスを、体重及び空腹時（6時間）血糖に基づき8匹ずつの4つの群に無作為化し、ビヒクル、ロシグリタゾン30mg/kg/日、または3.0mg/kg/日もしくは15mg/kg/日の化合物1を投与するために割り当てた。化合物を、6週間にわたって強制経口投与により1日1回午前中に投与した。投与体積を研究を通じて5ml/kgに維持した。化合物1を粉末形態で提供し、毎週新たに製剤化した。ロシグリタゾン（ロット#FOJ407）はCBINにより提供され；ロシグリタゾンも毎週新たに製剤化された。ロシグリタゾン（Avandia（登録商標））は、チアゾリジンジオンクラスの抗糖尿病薬である。

【0079】

最初の投与後7日目、14日目、21日目、及び35日目に、テールクリップにより、非空腹時血糖値の測定（StatStrip（登録商標）；Nova Biomedical, Waltham, MA）のために、食後動物から全血を毎週採取した。基線時及びその後は毎週、グルコース測定前に体重を記録した。基線（-1日目）、その後は28日目及び42日目に、絶食マウスで経口耐糖能試験を実施した。ロシグリタゾンまたは化合物1を絶食期間に入って1時間で投与した。6時間の絶食期間の終了時に、マウスをグルコース攻撃した（2g/kg、10ml/kg、強制経口投与による）。血液サンプルをテールクリップにより、StatStripによる血糖値の評価のために、グルコース負荷の0、20、40、60、90、及び120分後に得た。血清インスリンを、OGTTの時間0の血液サンプルから、Mouse/Rat Insulin Kit（MSD #K152BZC；Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD）を使用して測定した。

【0080】

CO₂吸入と気胸の誘導を使用して、動物を終了させた。各処置群からの4匹のマウスは投与後0.5時間目に犠牲にし、4匹は投与後4時間目に犠牲にした。終末の血液サンプル（K2EDTA）を心臓穿刺により採取し、化合物濃度を決定するために血漿に処理した。臓器重量（肝臓、精巣上体脂肪）を記録した。

【0081】

結果

すべてのデータを、群平均±SEMとして表す。JMP（SASソフトウェア）を使用して、データを解析した。すべての正規化を、最終体重を使用して計算した。割り当てられたすべての動物が研究を完了した。3mg/kgで化合物1を投与された1匹の動物が、いくつかの測定パラメーターについて外れ値として同定され（マハラノビス、T²）、すべての解析から除外された。各動物に対応する0、30、60、90、及び120分の時点の間の台形面積の合計を合計して、OGTTデータからグルコースの曲線下面積（AUC）を得た。ビヒクルと比較した処置作用を、一元配置分散分析を使用して決定し（*、p<0.05）、必要に応じて、ダネット検定を続けた。

【0082】

体重

18週齢のDIOマウスの体重は平均42.5±0.4gであり、基線時ではどの処置群でもビヒクルと比較して有意な差はなかった（ビヒクル、ロシグリタゾン、ならびにそ

10

20

30

40

50

れぞれ 3 及び 15 mg/kg の化合物 1 で 42.2 ± 0.7 、 42.8 ± 1.0 、 42.8 ± 1.1 、 42.8 ± 1.0 。図 2 A に示されているとおり、6 週間の研究中、すべての処置群で、基線と比較して体重が増加した。ロシグリタゾンを投与されたマウスは、ビヒクルで処置された動物よりも、6 週間の処置後に有意に重かった (49.4 ± 0.7 対 55.0 ± 1.4 g)。図 2 B に示されているとおり、研究の終了時に、ビヒクルと比較して、体重に対する化合物 1 の統計的に有意な効果は認められなかったが (ビヒクルならびにそれぞれ 3 及び 15 mg/kg の化合物 1 で 49.4 ± 0.7 、 49.8 ± 0.9 及び 47.3 ± 1.1 g)、15 mg/kg の化合物 1 は、ビヒクルと比較して有意に低い体重増加率を示した (ビヒクル及び化合物 1 でそれぞれ $14 \pm 1.8\%$ 及び $6.9 \pm 1.8\%$)。図 2 C 及び 2 D を参照されたい。

10

【0083】

血糖値

18 週齢のマウスの血糖値 (絶食) は平均 163.1 ± 3.9 であり、研究開始時にはビヒクルと比較して有意な差はなかった (ビヒクル、ロシグリタゾン、ならびに 3 及び 15 mg/kg の化合物 1 でそれぞれ 163.0 ± 12.7 、 164.0 ± 4.0 、 160.3 ± 5.7 及び 164.6 ± 7.3 mg/dL)。研究が進むにつれて、空腹時血糖は、ビヒクル処置マウスを含むすべての処置群において基線値と比較して減少した。ロシグリタゾン処置マウスの空腹時血糖値は、6 週間の処置後に基線と比較して 23% 減少した (164.0 ± 4 から 125.8 ± 4.8 mg/dL へ)；しかしながら、35 日目の食後グルコースはビヒクルと比較して有意には異ならなかった (134.5 ± 6.9 対 125.5 ± 4.5 mg/dL)。空腹時血糖値は、6 週間の処置後に化合物 1 処置マウスで、15 mg/kg の用量では基線から 11% 減少した。同様に、35 日目の食後グルコースは、いずれの化合物 1 処置群でも、ビヒクルと比較して有意には異ならなかった (ビヒクルならびに 3 及び 15 mg/kg の化合物 1 でそれぞれ 134.5 ± 6.9 、 128.3 ± 3.4 及び 134.9 ± 4.7 mg/dL)。

20

【0084】

OGTT

ビヒクル、ロシグリタゾン、及び化合物 1 処置マウスでのグルコース処分曲線を、図 3 A に示されているとおり基線で重ね合わせたところ、図 3 D に示されているとおり、群間でグルコース AUC に有意な差は認められなかった (ビヒクル、ロシグリタゾン、ならびに 3 及び 15 mg/kg の化合物 1 でそれぞれ 34.12 ± 3.3 、 37.6 ± 2.6 、 36.3 ± 2.0 、及び 34.4 ± 2.2 mg/dL・min $\times 10^3$ mg/kg)。図 3 B に示されているとおり、28 日間の処置後、ロシグリタゾンと両方の化合物 1 処置群で、ビヒクルと比較するとグルコース処分曲線の変化が明らかであり；図 3 D に示されているとおり、28 日目のグルコース AUC は、ロシグリタゾン及び両方の化合物 1 処置群で、ビヒクルと比較して有意に低かった (ビヒクル、ロシグリタゾン、ならびに 3 及び 15 mg/kg の化合物 1 でそれぞれ 27.9 ± 1.1 、 20.7 ± 0.4 、 24.0 ± 0.9 及び 22.7 ± 0.7 mg/dL・分 $\times 10^3$ mg/kg)。グルコース処分曲線に対するロシグリタゾンの作用は 42 日目でも明らかなままであるが、図 3 C に示されているとおり、この時点ではそれらの曲線がビヒクルに近づいているので、化合物 1 の応答は一時的であるようである。実際に、ロシグリタゾンでのグルコース AUC は、ビヒクルと比較して有意に低いままであるが (27.8 ± 1.2 対 20.1 ± 0.5 mg/dL/分 $\times 10^3$)、図 3 D に示されているとおり、ビヒクルと比較した化合物 1 処置の有意性は失われた (ビヒクル、ならびに 3 及び 15 mg/kg/日の化合物 1 でそれぞれ 27.8 ± 1.2 、 28.6 ± 0.7 及び 26.3 ± 1.1 mg/dL/分 $\times 10^3$ mg/kg/日)。

30

40

【0085】

42 日目のグルコース AUC は、ロシグリタゾン ($44.9 \pm 3.9\%$)、3 mg/kg の化合物 1 ($20.0 \pm 4.5\%$) 及び 15 mg/kg の化合物 1 ($-21.9 \pm 5.0\%$) で、基線値と比較して減少を示した。ビヒクル処置動物における基線からの AUC

50

の減少は $12.6 \pm 10.3\%$ であった。この作用は、ロシグリタゾン処置動物でのみ、ビヒクルと比較して有意であった。

【0086】

空腹時血清インスリン

空腹時血清インスリンは、18週齢のDIOマウスでは基線時で平均 $4.7 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ であった；図4Aに示されているとおり、基線時の処置群間では、空腹時インスリンに差は認められなかった（ビヒクル、ロシグリタゾン、ならびに3及び15mg/kgの化合物1でそれぞれ 4.44 ± 0.8 、 5.2 ± 1.1 、 3.5 ± 0.5 及び $5.4 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ ）。42日目に、空腹時インスリンレベルは、ロシグリタゾンを投与されたマウスではビヒクルと比較して有意に低かった（ 8.2 ± 1.5 対 $1.3 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ ）。インスリンレベルは、低用量の化合物1では、ビヒクルと比較して高く（ 8.2 ± 1.5 対 $11.8 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ ）、高用量の化合物1で処置された動物では、ビヒクルと比較して低かったが（ 8.2 ± 1.5 対 $5.9 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$ ）、これらの作用は、図4Bに示されているとおり、ビヒクルと比較して有意ではなかった。

10

【0087】

臓器の重量

肝臓の重量（体重%）は、3mg/kgの化合物1を投与されたマウスにおいて、ビヒクルと比較して有意に高かった（ 5.6 ± 0.2 対 $6.8 \pm 0.3\%$ ）。図5Aに示されているとおり、ビヒクルと比較して、肝臓重量に対する他の有意な作用は認められなかった（ビヒクル、ロシグリタゾン及び15mg/kgの化合物1でそれぞれ 5.6 ± 0.2 、 5.0 ± 0.2 及び $6.4 \pm 0.2\%$ ）。図5Bに示されているとおり、ビヒクルと比較して、精巣上体脂肪重量に対する有意な作用は認められなかった（ビヒクル、ロシグリタゾンならびに3及び15mg/kgの化合物1でそれぞれ 3.4 ± 0.3 、 3.7 ± 0.2 、 3.1 ± 0.3 及び $3.5 \pm 0.2\%$ ）。

20

【0088】

概要

臨床観察に基づき、化合物1（3～15mg/kg/日）は一般的に、忍容性が良好であった。処置の6週間後、ロシグリタゾンを投与された動物は、体重増加及びインスリン感作に対する既知の作用と一致して、ビヒクル処置マウスと比較して重く、インスリンレベルが低く、グルコース処分が改善された。空腹時血糖値は研究期間を通じて、ロシグリタゾン及び15mg/kgの化合物1により減少し、食後血糖はすべての群で有意差を示さなかった。化合物1は、高用量で体重増加を減少させ、グルコースの取り扱い及び処分における一時的な改善が、3及び15mg/kgの化合物1の投与後に認められた。

30

【0089】

実施例3：肥満のDIOマウスモデルにおける化合物1の効果

方法

雄のDIOマウス（C57BL/6NTac DIO MPF、 $n=24$ ）をTaconic Biosciences（Rensselaer、NY）から購入した。DIOマウスをTaconicで、雄のC57BL/6マウスに6週齢から高脂肪食（HFD、D12492）を給餌することにより調製した。マウスは17週齢で研究施設に到着し、研究の終了時までHFDで維持された。研究期間中、午前6時から午後6時までの12時間の光サイクルを維持した。室温を毎日モニターし、 $22 \sim 25^\circ\text{C}$ に維持した。DIOマウスを個別に飼育し、7日間の施設順化期間中及び研究期間を通じてHFDで維持した。順応期間中には、すべてのマウスにビヒクル（5%DMSO/3%エタノール/92%ラッカセイ油）を1日1回投与した。

40

【0090】

7日間の施設順応後に、DIOマウスを体重及び空腹時（6時間）血糖に基づき8匹ずつの3つの群に無作為化し、ビヒクル、 3.0 mg/kg/日 または 15 mg/kg/日 の化合物1を投与するために割り当てた。表4に示されているとおり、化合物を午前（午前6時から午前8時）と少なくともその8時間後の投与との1日2回、強制経口投与によ

50

り4週間にわたって投与した。投与体積は研究を通じて5 mL/kgに維持した。化合物1は粉末形態で提供され、毎週月曜日、水曜日、及び金曜日に新鮮なビヒクル溶液で新たに製剤化された。

表4

【表4】

群番号	処置	動物の数	用量レベル (mg/kg)	用量濃度 (mg/mL)	(投薬体積) (mL/kg)	頻度	投与経路
1	ビヒクル	8	0	0	5	BID	P0
2	化合物1	8	15	3	5	BID	P0
3	化合物1	8	30	6	5	BID	P0

10

【0091】

7日目、14日目、及び21日目に、最初の午前の投与の直前にテールクリップにより、非空腹時血糖値の測定 (Stat Strip) のために食後動物から全血を毎週採取した。基線時及びその後は毎週、グルコース測定前に体重を記録した。

【0092】

基線 (-1日目) 及び28日目に、絶食 (0600-1200) マウスで経口耐糖能試験 (OGTT) を実施した。化合物1を、絶食期間に入って1時間、午前7時頃に投与した。6時間の絶食期間の終了時に、マウスをグルコース攻撃し (2 g/kg、10 mL/kg、強制経口投与による)、血液サンプルをテールクリップにより、Stat Strip による血糖値の評価のために、グルコース負荷の0、20、40、60、90、及び120分後に採取した。mouse/Rat Insulin Kit (MSD #K152BZC) を使用して、血清インスリンを、-1日目と29日目の6時間絶食血液サンプルから測定した。

20

【0093】

CO₂ 吸入と気胸の誘導を使用して、動物を終了させた。化合物濃度を決定するために、すべての動物を投与後4時間目に犠牲にした。終末の血液サンプル (KET) を心臓穿刺により得、血漿に処理した。

30

【0094】

結果

すべてのデータを、群平均±SEMとして表す。Prism 7.0 (Graphpad ソフトウェア) を使用して、データを解析した。すべての正規化を、最終体重を使用して計算した。割り当てられたすべての動物が研究を完了した。各動物に対応する0、20、40、60、90、及び120分の時点の間の台形面積の合計を合計して、OGTT データからグルコースの曲線下面積 (AUC) を取得しました。ビヒクルと比較した処置作用を、一元配置分散分析を使用して決定し (*, p<0.05; **, P<0.01) 必要に応じて、ダネットの検定を続けた。

【0095】

40

体重

18週齢のDIOマウスの体重は平均44.8±0.4 gであり、基線時ではどの処置群でもビヒクルと比較して有意な差はなかった (ビヒクル、15及び30 mg/kg の化合物1でそれぞれ44.7±0.9、44.8±0.7及び44.8±0.7)。図6Aに示されているとおり、4週間の研究中、すべての処置群で、基線と比較して体重が増加した。研究の終了時に、ビヒクルと比較して、体重に対する化合物1の統計的に有意な作用は認められなかったが (ビヒクル及び15及び30 mg/kg の化合物1でそれぞれ48.8±0.9、47.5±1.3及び46.0±1.2 g)、図6Bに示されているとおり、30 mg/kg の化合物1は、4週間の投与後に、ビヒクルと比較して有意に低い体重増加率を示した (研究の終了時にビヒクル、15及び30 mg/kg の化合物1でそ

50

れぞれ $9.2 \pm 2.0\%$ 、 $5.9 \pm 1.6\%$ 及び $2.8 \pm 2.3\%$)。

【0096】

血糖値

18週齢のマウスの血糖値（絶食）は平均 $178.4 \pm 4.2 \text{ mg/dL}$ であり、試験開始時にはビヒクルと比較して有意な差はなかった（ビヒクルならびに 15 及び 30 mg/kg の化合物1でそれぞれ 182.9 ± 9.1 、 185.1 ± 8.3 、及び 180.1 ± 7.0 ）。研究が進むにつれて、ビヒクル処置マウスを含むすべての処置群において、血糖は基線値と比較して減少した。全研究期間中、すべての治療群で、血糖値に有意な差は見出されなかった（28日目でビヒクルならびに 15 及び 30 mg/kg の化合物1でそれぞれ 143.0 ± 7.1 、 151.9 ± 6.1 、及び $137.3 \pm 4.1 \text{ mg/dL}$)。

10

【0097】

OGTT

ビヒクル及び化合物1で処置されたマウスのグルコース処分曲線を基線で重ね合わせると、グループ間でグルコースAUCに有意な差は認められなかった（ビヒクルならびに 15 及び 30 mg/kg の化合物1でそれぞれ 33.0 ± 2.5 、 33.8 ± 0.9 及び $32.8 \pm 1.8 \text{ mg/dL} \cdot \text{分} \times 10^3 \text{ mg/kg}$ ）。図7Aに示されているとおり、28日間の処置後、ビヒクルと比較したグルコース処分曲線のピーク変化が、両方の化合物1処置群について明らかである。しかしながら、28日目のグルコースAUCは、両方の化合物1処置群についてビヒクルと比較して有意な差がなかった（ビヒクルならびに 15 及び 30 mg/kg の化合物1でそれぞれ 25.5 ± 1.4 、 24.7 ± 1.9 及び $22.4 \pm 1.0 \text{ mg/dL} \cdot \text{分} \times 10^3 \text{ mg/kg}$ ）。

20

【0098】

空腹時血清インスリン

図8に示されているとおり空腹時血清インスリンは基線時に18週齢のDIOマウスで平均 $5.3 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ であった：基線時の処置群間で空腹時インスリンに差は認められなかった（ビヒクルならびに 15 及び 30 mg/kg の化合物1でそれぞれ 6.1 ± 0.6 、 7.0 ± 1.1 及び $4.9 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ ）。28日目に、ビヒクル群が増加を示したときに、両方の化合物1群で処置されたマウスにおいて空腹時インスリンレベルが減少した（ビヒクルならびに 15 及び 30 mg/kg の化合物1でそれぞれ 7.7 ± 1.6 、 5.8 ± 1.4 及び $4.0 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$ ）。 30 mg/kg の化合物1で処置されたマウスの空腹時血清インスリンは、ビヒクルで処置されたマウスと比較して有意に低かった。

30

【0099】

概要

この研究では、化合物1（ $15 \sim 30 \text{ mg/kg/日}$ ）は一般的に忍容性が良好であった。4週間の処置中に、 15 mg/kg 及び 30 mg/kg の化合物1で処置されたマウスは両方とも、ビヒクル処置マウスと比較して、より少ない体重増加であった。この傾向は、3週間以上にわたって 30 mg/kg の化合物1で処置されたマウスで統計的に有意である。

40

【0100】

研究期間を通じて、すべての群で血糖値が低下し、この低下はすべての群間で有意な差を示さなかった。4週間の処置後のOGTT処分曲線は、 15 mg/kg 及び 30 mg/kg の化合物1で処置された両方のマウスでピークの減少を示した。したがって、ビヒクル処置マウスと比較して、これらの2つの処置群では、わずかに減少したOGTT AUCが存在した。しかしながら、基線と比較したビヒクル群でのOGTT AUCの同様の減少のため、OGTT AUCのこれらの減少はいずれも統計的に有意ではない。すべての群が、基線と比較してOGTT AUCの有意な減少を示した。

【0101】

化合物1は、ビヒクル処置マウスと比較して、空腹時血清インスリンを減少させる傾向

50

があった。30 mg/kg の化合物 1 で処置されたマウスの血清インスリンレベルは、処置の 28 日目のビヒクル処置マウスよりも有意に低かった。

【0102】

実施例 4：健康な患者における化合物 1 の第 1 相臨床試験
研究の説明

健康な被験者における化合物 1 の安全性、忍容性、及び薬物動態 (PK) を評価するために設計した、第 1 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の単一上昇用量 (SAD) 研究を、ヘルシンキ宣言に端を発する倫理原則である良き臨床上の基準 (Good Clinical Practice; GCP)、及びその他すべての適用可能な法律、規則、規制に従って実施した。

10

【0103】

各用量コホート内で、被験者を 3:1 の比 (活性が 6、プラセボが 2) で無作為化して、化合物 1 またはプラセボのいずれかを投与した。スクリーニングに続いて、被験者に治験薬の単回投与を投与し、診療期間中及び外来患者のフォローアップ期間中にモニターした。PK 及び安全性評価を収集するために、被験者を、研究 2 日目から 7 日目は研究サイトに拘束した。研究 7 日目に研究サイトから退院した後、被験者は研究 14、21、28、及び 35 日目に研究サイトに戻った。

【0104】

結果

合計 36 人の被験者が化合物 1 (1~40 mg の範囲の用量で) を投与され、12 人の被験者がプラセボを投与された。無作為化された元の 48 人の被験者のうち、3 人は管理上の理由で中止された。用量漸増審査委員会は、各コホートから入手可能なすべての安全性及び PK データを評価し、それぞれの場合に用量漸増が適切であることに同意した (計画された最大用量 40 mg まで)。

20

【0105】

処置に起因する有害事象 (TEAE) の全体的な分布は、各処置群で同等であり、29% (48 人中 14 人) の被験者が 1 つ以上の有害事象 (AE) を経験した。身体系による AE の発生に顕著な違いはなく、用量の明確な関係もなかった。化合物 1 の被験者の AE 率は、対照 (プラセボ) の被験者よりもやや低かった。他のどの AE よりも多く被験者が経験した頭痛は、1 人の化合物 1 被験者でのみ観察された。重篤な AE はなく、中止や死亡もなかった。実験室の安全性評価 (臨床化学及び血液学) に対する化合物 1 の明確な影響はなかった。

30

【0106】

化合物 1 の PK は、用量に比例して曝露量 (AUC 及び C_{max}) が増加すると、良好に作動すると考えられた。観察された PK は、化合物 1 の 1 日 1 回の投与を支持するであろう。

【0107】

実施例 5：肥満患者における化合物 1 の第 1 相臨床試験

過体重または肥満であるがそれ以外は健康な被験者における化合物 1 の安全性、忍容性、及び薬物動態 (PK) を評価するために設計した、第 1 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の複数上昇用量 (MAD) 試験を、ヘルシンキ宣言に端を発する倫理原則である良き臨床上の基準 (Good Clinical Practice; GCP)、米国連邦規制コード (US CFR) のタイトル 21、パート 50 (被験者保護)、及び 56 (治験審査委員会)、及び 312 (新薬治験開始新生)、及び調和国際会議 (International Conference on Harmonization) E6 (良き臨床上のガイドライン; Guideline for Good Clinical Practice) (ICH E6 R2) ならびにその他すべての適用可能な法律、規則、規制に従って実施した。

40

【0108】

各漸増用量コホート内及び全体で、被験者を 4:1 の比 (コホートあたり活性が 8、プ

50

ラセボが2)で無作為化して、化合物1またはプラセボのいずれかを投与した。スクリーニングと無作為化に続いて、被験者は4週間、治験薬で毎日処置され、参加の過程で部分的に診療所に拘束される。PK及び安全性評価を収集するために、被験者を、研究-2日目から7日目は研究サイトに拘束する。研究7日目に研究サイトから退院した後、被験者は自宅で治験薬投与を継続し、研究日11、14、18、21、23(±1日)に外来研究訪問のために研究サイトに戻る。その後、被験者は、研究28日目の最終用量投与を含め、研究27日から研究33日まで拘束される。フォローアップ訪問は、研究日42(±2日)及び56(±2日)に行われる。

【0109】

それぞれ10人の被験者からなる5つの漸増用量コホート(1mgから20mg)が計画される。開始用量について許容可能な安全倍数を確保することに加えて、用量漸増は、28日間の反復投与犬毒性試験における中枢神経系(CNS)血管周囲炎/血管炎の有害所見についてNOAEL曝露に対して5倍未満の安全倍数でヒトへの暴露をもたらすと(先行コホートから入手可能なすべてのpKデータの解析に基づき)予測されるいずれの用量にも進まない。

【0110】

コホートは独立して登録され、順次実施され、連続するコホートへの投与は最低5週間の間隔で開始される。少なくとも主任または副治験責任医師とスポンサー医療モニターで構成される用量漸増審査委員会は、各コホートから入手可能なすべての暫定安全性及びPKデータを盲検法で評価し、用量漸増の適切性を決定し、その後、必要に応じて、あらゆる用量制限毒性(DLT)を確認するために、個々の被験者の処置割り当てを盲検解除することができる。活性薬物を投与されている被験者の同じコホート内で2つ以上のDLTが発生した場合、用量漸増を停止してもよいし、中間用量を試験してもよい。DLTにより用量漸増が停止した場合、最大耐量(MTD)は、中間用量が同じアルゴリズムで後で試験されない限り、前のコホートの用量により定義される。薬物PKのレビューに基づき、用量漸増を停止することもある(例えば、連続する用量コホート間で曝露が増加しない場合)。特に、用量漸増は、28日間の反復投与犬毒性試験において(中枢神経系(CNS)血管周囲炎/血管炎の有害所見について)NOAEL曝露に対して5倍未満の安全倍数で暴露をもたらすと(利用可能なすべての以前のPKの分析に基づき)予測されるいずれかの用量に、またはそれを超えて進むことはない。

【0111】

適切な場合、AE/SAE、身体検査所見、臨床検査パラメーター、バイタルサイン、及びECGを含むすべての利用可能な安全性データの収集に基づき、MTDを含む安全性と忍容性の解釈を評価する。

【0112】

研究パラメーターを表5に要約する。

表5

10

20

30

【表 5】

研究タイトル：	他の点では健康な過体重または肥満の被験者における化合物 1 の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための第 1 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の複数回漸増用量試験
開発の相：	第 1 相：
研究目的：	過体重または肥満であるがそれ以外は健康な被験者において、4 週間にわたって 1 日 1 回経口投与される化合物 1 の安全性、忍容性、及び M A D の M T D を評価すること
	過体重または肥満であるがそれ以外は健康な被験者における化合物 1 の反復投与 P K を特徴づけること
研究計画：	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、M A D
サンプルサイズ	それぞれ 1 0 人の被験者からなる 5 つの漸増用量コホート
研究集団：	過体重または肥満だがそれ以外は健康な被験者
臨床試験用医薬品	0. 5 及び 5 m g の用量強度での即時放出（I R）経口錠剤
対照医薬品（S）：	一致するプラセボ錠
安全性評価基準：	治験責任医師により観察または報告されたすべての局所及び全身有害事象を評価する。すべての有害事象について、強度、期間、及び試験医薬品との因果関係を評価する。
統計的方法：	A E、生命徴候、理学的検査結果、臨床検査評価を含む安全性データをまとめる。必要に応じて、記述統計を提供する。安全性データに対する統計的検定は実行しない。個々の平均血漿濃度データを、用量レベル及び日ごとに経時的にプロットし、指定された時点で記述的にまとめる。インスリン及びグルコース要求性のバイオマーカーの処置前及び処置後のレベル、さらには処置前のレベルからの変化を、記述統計を使用して報告し、グラフで表示する。計画されている分析には、次のパラメーター：血中好中球エラスターゼ（N E）活性；空腹時血糖値、インスリン、レプチン、及びアディポネクチン；H O M A－I R；O G T T 後のブドウ糖エクスカッション（A U C ブドウ糖）；ならびに O G T T（A U C インスリン）後のインスリンエクスカッションが含まれる。
研究施設	単一施設

N A F L D または N A S H 患者の治療における化合物 1 の有効性を試験するために、臨床開発の段階に適した設計の追加の臨床試験を実施することができる。活性成分の異なる投与量レベルを利用するか、または最適な投与量もしくは投与スケジュールを区別するために、さらなる試験を実施することができる。さらに、高齢者、小児、または糖尿病もしくは他の病的状態の患者などの特定の集団における薬物の有効性を、同様の方法で実施される追加の治験で決定することができる。

【0114】

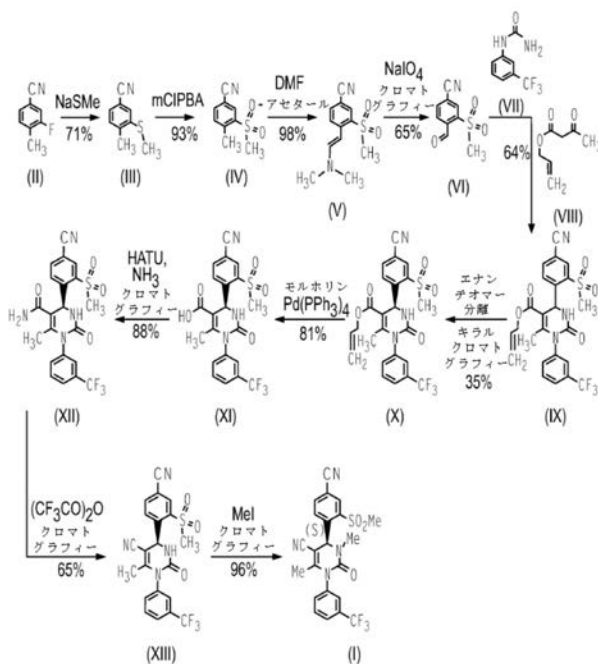
本明細書に記述されるすべての刊行物及び特許出願は、それぞれ個別の刊行物または特許出願が参照により組み込まれると明確かつ個別に示されているのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0115】

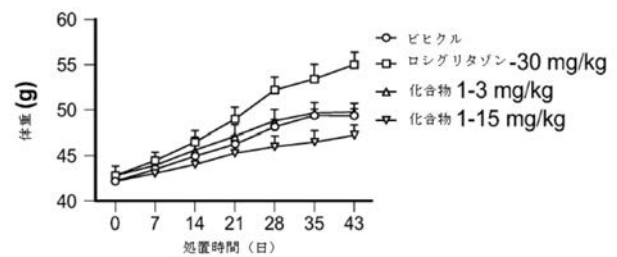
前述から、本発明の具体的な実施形態を例示の目的で本明細書に記載してきたが、本発明の意図及び範囲から逸脱することなく、種々の変更がなされ得ることは理解されるであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲による場合を除いて限定されない。

10

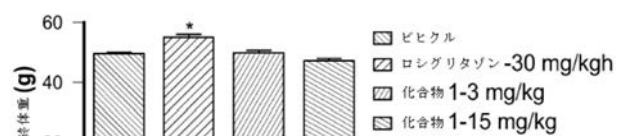
【図 1】



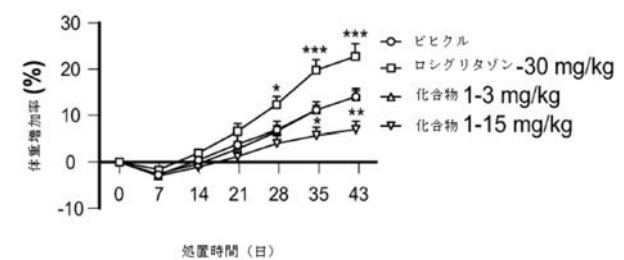
【図 2 A】



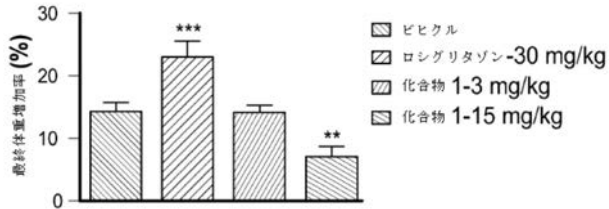
【図 2 B】



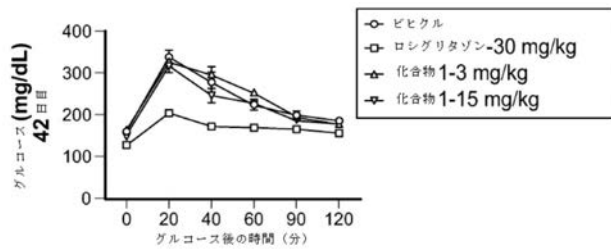
【図 2 C】



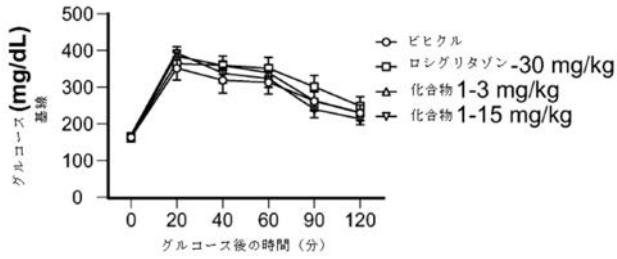
【図 2 D】



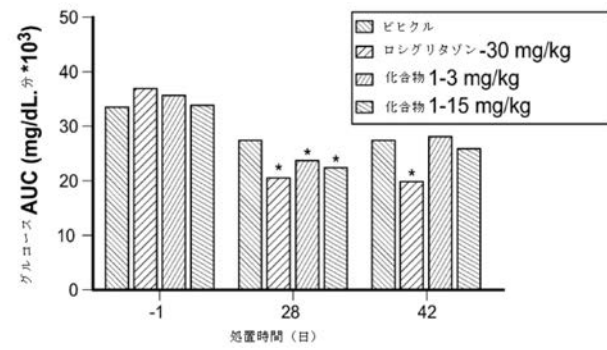
【図 3 C】



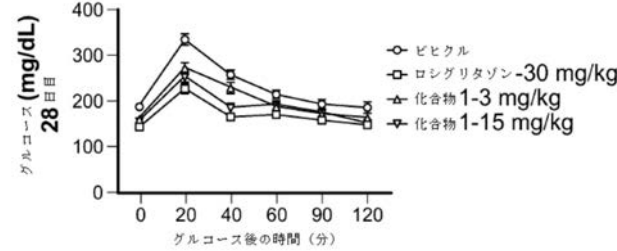
【図 3 A】



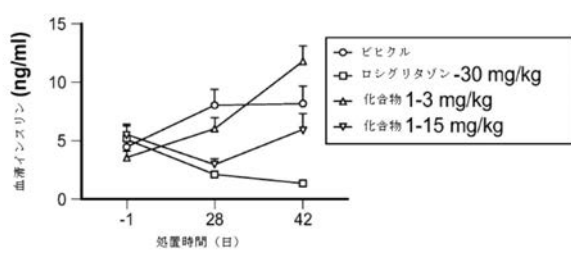
【図 3 D】



【図 3 B】

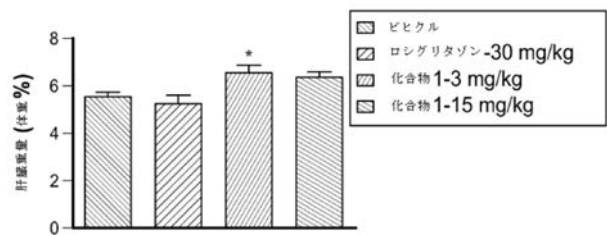


【図 4】

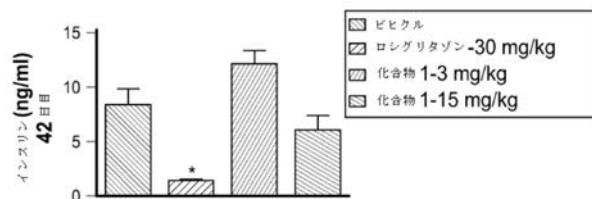


A

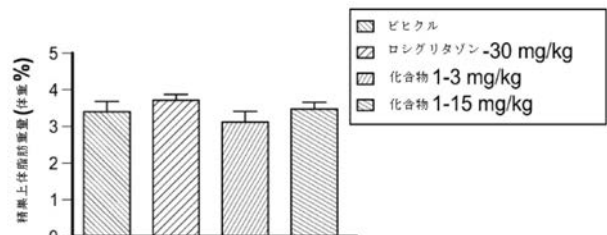
【図 5】



A

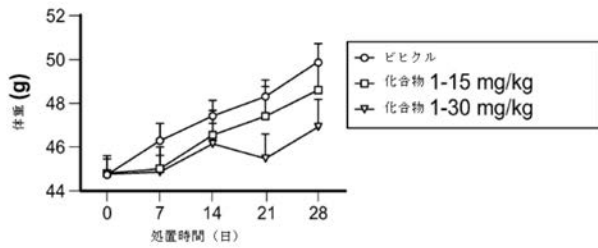


B



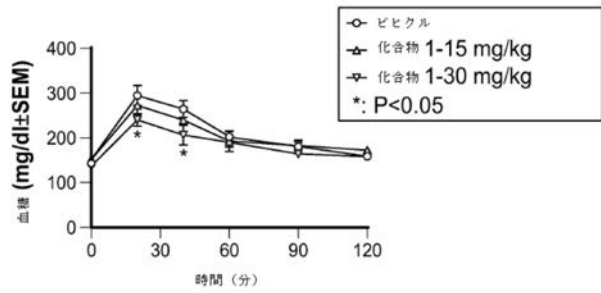
B

【図 6】

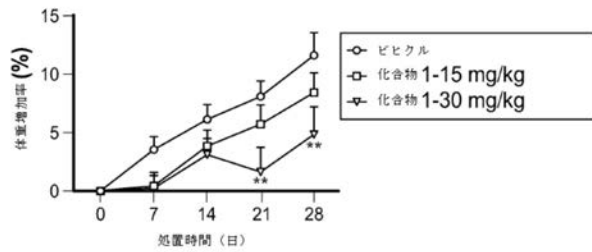


A

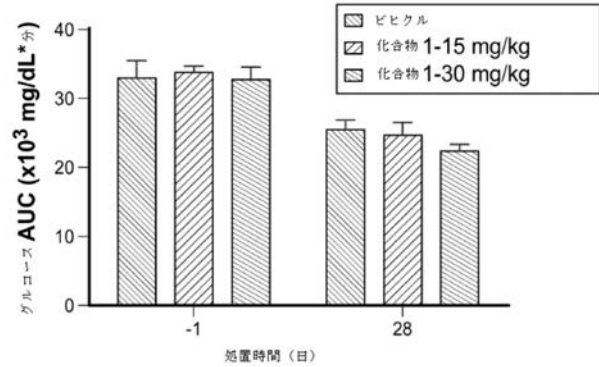
【図 7】



A

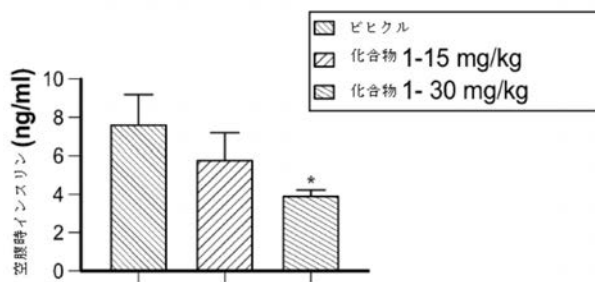


B



B

【図 8】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/28551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07D 239/70; C07D 401/10; C07D 403/10 (2019.01)
CPC - C07D 239/70; C07D 401/10; C07D 403/10

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	US 9,174,997 B2 (Bayer Intellectual Property GmbH) 03 November 2015 (03.11.2015); col 6, ln 19, col 35, ln 20-23, col 36, ln 20-22, 52-53, col 41, ln 57-65, col 42, ln 9-10, 13-15, 56-59, col 94, ln 50-65	1-4, 12-15
Y	Zang et al. "Neutrophils Play a Crucial Role in the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis via Neutrophil Elastase in Mice" Cell Biochemistry and Biophysics. 23 May 2015 (23.05.2015) vol 73, pg. 479-487; pg. 479, abstract, pg. 480, left col, para 2	1-4, 12-15
A	Zang et al. "Increased ratio of neutrophil elastase to alpha1-antitrypsin is closely associated with liver inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis" Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 07 October 2015 (07.10.2015) vol 43, pg. 13-21; pg. 13, right col, para 1	1-4, 12-15
A	US 2018/0072685 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 15 March 2018 (15.03.2018); entire document	1-4, 12-15
A	US 2016/0031829 A1 (Boehringer Ingelheim International GmbH) 04 February 2016 (04.02.2016); entire document	1-4, 12-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 July 2019

Date of mailing of the international search report

06 AUG 2019

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:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/28551

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:

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.: 5-11, 16-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
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.:

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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/35 (2006.01)	A 6 1 K 31/35	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 K 38/26 (2006.01)	A 6 1 K 38/26	
A 6 1 K 31/7034 (2006.01)	A 6 1 K 31/7034	

(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

(72)発明者 サンジーブ・サティアル
アメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォルニア州サン・カルロス、バックランド・アベニュー 9 6 5 番

(72)発明者 ブライアン・ロバーツ
アメリカ合衆国 9 4 5 2 6 カリフォルニア州ダンビル、ソレント・コート 3 8 番

(72)発明者 ワン・シュエヤン
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、ビーチ・パーク・ブルバード 3 3 0 番

(72)発明者 スコット・サベッジ
アメリカ合衆国 9 4 0 6 1 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、マドローン・ストリート 3 0 7 番

(72)発明者 ホヨン・ホ
アメリカ合衆国 9 4 0 2 8 カリフォルニア州ポートラ・バレー、レッドベリー・リッジ 6 番

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA19 BA44 DB35 NA05 ZA75 ZC202
4C086 AA01 AA02 BA06 BA12 BC42 BC60 BC67 BC82 DA11 EA08
GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA75
ZC20
4C206 AA01 AA02 JA13 JA32 MA02 MA04 NA05 ZB26