(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-507094
(P2023-507094A)
(43)公表日　令和5年2月21日(2023.2.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/496 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全47頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-535816(P2022-535816)
(86)(22)出願日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(85)翻訳文提出日　令和4年6月13日(2022.6.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/065452
(87)国際公開番号　WO2021/127070
(87)国際公開日　令和3年6月24日(2021.6.24)
(31)優先権主張番号　62/949,351
(32)優先日　令和1年12月17日(2019.12.17)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　517178900
バイオヘイブン・ファーマシューティカル・ホールディング・カンパニー・リミテッド
Ｂｉｏｈａｖｅｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｈｏｌｄｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ Ｌｔｄ．
アメリカ合衆国０６５１０コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート２１５番
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　コリック，ウラディミール
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＧＲＰ阻害剤の鼻腔内医薬組成物

(57)【要約】
鼻腔内送達のための医薬組成物であって、医薬組成物がＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性成分を含む、医薬組成物が提供される。ＣＧＲＰ阻害剤を対象に送達するための方法も提供され、方法は、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を対象に鼻腔内投与することを含む。
【選択図】図２Ｄ

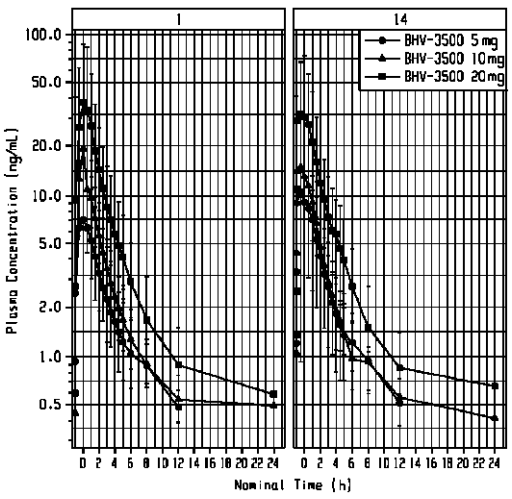


Fig. 2D

【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬組成物であって、前記医薬組成物が、鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む、医薬組成物。
【請求項２】
前記鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント（ｚａｖｅｇｅｐａｎｔ）、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記医薬組成物が、前記治療活性構成要素を可溶化するのに有効な量の薬学的に許容される可溶化剤をさらに含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記可溶化剤が、水、アルコール、またはそれらの組み合わせである、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記可溶化剤が、水である、請求項４または５に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記医薬組成物が、前記対象内または対象上での投与の部位において、またはそれに近接して、前記医薬組成物に対する望ましくない応答を緩和することができる受容剤（ｒｅｃｅｐｔｉｖｉｔｙ　ａｇｅｎｔ）をさらに含む、請求項４～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記受容剤が、天然甘味料、合成甘味料、香味料、芳香族化合物、矯味化合物、またはそれらの組み合わせを含む官能増強剤である、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
装置であって、（ａ）鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む噴霧可能な液体組成物を含むリザーバと、（ｂ）鼻孔内に挿入するように構成された噴霧化デバイスと、（ｃ）前記デバイスを作動させて前記組成物の液滴を前記鼻孔に送達するための手段と、を備える、装置。
【請求項１０】
前記鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤である、請求項９に記載の装置。
【請求項１１】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１０に記載の装置。
【請求項１２】
前記装置が、単回投与装置、二回投与装置、または複数回投与装置である、請求項８または９に記載の装置。
【請求項１３】
ＣＧＲＰ阻害剤を対象に送達するための方法であって、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を前記対象に鼻腔内投与することを含む、方法。
【請求項１４】
前記ＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和

剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
単回用量としての１０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、前記対象において少なくとも２２．５％の疼痛寛解をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
単回用量としての２０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、前記対象において少なくとも２３．１％の疼痛寛解をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
単回用量としての１０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、前記対象において最も煩わしい羞明、音声恐怖、または吐き気の症状の少なくとも４１．９％の寛解をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項１９】
単回用量としての１０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、前記対象において最も煩わしい羞明、音声恐怖、または吐き気の症状の少なくとも４２．５％の寛解をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項２０】
１０ｍｇまたは２０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、単回投与を使用して２時間で、疼痛寛解および最も煩わしい羞明、音声恐怖、または吐き気を含む症状の寛解の同時主要評価項目で、プラセボよりも統計的に優れている、請求項１５に記載の方法。
【請求項２１】
５ｍｇ、１０ｍｇ、または２０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、投薬後２～４８時間持続的な疼痛寛解をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項２２】
５ｍｇ、１０ｍｇ、または２０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、投薬後２～２４時間持続的な疼痛寛解をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項２３】
５ｍｇ、１０ｍｇ、または２０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、投薬後２～２４時間持続的な疼痛緩和をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項２４】
５ｍｇまたは１０ｍｇのザベジェパントの前記鼻腔内投与が、投薬後２～４８時間持続的な疼痛緩和をもたらす、請求項１５に記載の方法。
【請求項２５】
ＣＧＲＰの異常なレベルに関連する状態を治療または予防することを必要とする対象においてそれを行うための方法であって、治療有効量の、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を前記対象に鼻腔内投与することを含む、方法。
【請求項２６】
前記ＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記状態が、急性片頭痛、慢性片頭痛、群発頭痛、慢性緊張型頭痛、薬物過剰使用頭痛、外傷後頭痛、脳震盪後症候群、脳外傷、およびめまいから選択される障害である、請求

項２５～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記状態が、慢性疼痛、神経原性血管拡張、神経原性炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性末梢神経因性疼痛、小線維神経因性疼痛、モートン神経腫、慢性膝痛、慢性腰痛、慢性股関節痛、慢性指痛、運動誘発性筋肉痛、がん疼痛、慢性炎症性皮膚痛、火傷による疼痛、瘢痕による疼痛、複合性局所疼痛症候群、口腔灼熱症候群、アルコール性多発ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発神経根障害、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）または後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）関連ニューロパチー、薬剤誘発性ニューロパチー、産業性ニューロパチー、リンパ腫性ニューロパチー、骨髄腫性ニューロパチー、多巣性運動性ニューロパチー、慢性特発性感覚性ニューロパチー、がん性、ニューロパチー、急性疼痛自律神経性ニューロパチー、圧迫性ニューロパチー、血管炎／虚血性ニューロパチー、側頭下顎関節痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、慢性局所疼痛症候群、眼痛、および歯痛から選択される障害である、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記状態が、非インスリン依存性真性糖尿病、血管障害、炎症、関節炎、熱傷、循環性ショック、敗血症、アルコール離脱症候群、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、男性および女性のほてり、閉経に伴う潮紅、アレルギー性皮膚炎、乾癬、脳炎、虚血、脳卒中、てんかん、神経炎症性障害、神経変性疾患、皮膚疾患、神経原性皮膚発赤、皮膚酒さ、紅斑、耳鳴り、肥満、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、外陰部痛、多嚢胞性卵巣症候群、子宮線維症、神経線維腫瘍、肝線維症、腎線維症、巣状分節性糸球体硬化症、糸球体腎炎、ＩｇＡニューロパチー、多発性骨髄腫、重症筋無力症、シェーグレン症候群、変形性関節症、骨関節炎変性椎間板疾患、側頭下顎関節障害、むち打ち症、関節リウマチ、および間質性膀胱炎から選択される障害である、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記皮膚疾患が、再発性ヘルペス、接触過敏症、結節性痒疹、慢性そう痒、および尿毒症性そう痒から選択される、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記状態が、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、気管支過敏症、喘息、嚢胞性線維症、慢性特発性咳嗽、および毒性傷害から選択される障害である、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記毒性傷害が、塩素ガス傷害、マスタードガス傷害、アクロレイン傷害、煙傷害、オゾン傷害、戦争化学物質曝露、および工業化学物質曝露から選択される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
患者におけるＣＧＲＰの異常なレベルに関連する状態を治療するためのキットであって、
（ａ）請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物と、
（ｂ）前記医薬組成物を投与するための説明書と、を備える、キット。
【請求項３５】
前記医薬組成物を投与するための装置をさらに備える、請求項３４に記載のキット。
【請求項３６】
薬物過剰使用頭痛を治療するための方法であって、前記方法が、治療有効量の、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を前記対象に鼻腔内投与することを含む、方法。
【請求項３７】
前記ＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ

阻害剤である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
外傷後頭痛を治療するための方法であって、前記方法が、治療有効量の、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を前記対象に鼻腔内投与することを含む、方法。
【請求項４０】
前記ＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
脳震盪後症候群を治療するための方法であって、前記方法が、治療有効量の、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を前記対象に鼻腔内投与することを含む、方法。
【請求項４３】
前記ＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤である、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
めまいを治療するための方法であって、前記方法が、治療有効量の、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を前記対象に鼻腔内投与することを含む、方法。
【請求項４６】
前記ＣＧＲＰ阻害剤が、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤である、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬が、ザベジェパント、その溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項４６に記載の方法。
【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、２０１９年１２月１７日に出願された米国仮特許出願第６２／９４９３５１号の優先権、および米国特許法第１１９条の下でそこから生じるすべての利益を主張し、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（ＣＧＲＰ）拮抗薬の鼻腔内医薬組成物およびそれらの送達方法に関する。組成物および方法は、片頭痛などのＣＧＲＰ関連障害を治療するために使用され得る。
【背景技術】

【０００３】
片頭痛は、吐き気もしくは嘔吐、ならびに／または音に対する感受性（音声恐怖）および光に対する感受性（羞明）に関連する中程度から重度の疼痛強度の典型的には一側性の脈動性頭痛を含む、複数の症状を伴う４～７２時間にわたる再発性発作を特徴とする慢性および衰弱性の障害である。片頭痛は、多くの場合、前兆として知られる一過性の神経学的警告症状が先行し、これは、典型的には、点滅光などの視覚障害を伴うが、身体の一部にしびれまたは刺痛を伴う場合もある。片頭痛は、広範囲にわたるだけでなく障害ももたらす。Ｍｉｇｒａｉｎｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎは、片頭痛を世界で３番目に一般的な病気として位置付けており、Ｇｌｏｂａｌ　Ｂｕｒｄｅｎ　ｏｆ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｓｔｕｄｙ　２０１５は、片頭痛を世界で７番目に高い障害特異的原因として位置付けている。Ｍｉｇｒａｉｎｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎによると、米国では約３６００万人が片頭痛発作に苦しんでいる。ほとんどの罹患者は月に１～２回の片頭痛発作を経験するが、４００万人超の人が慢性片頭痛を患っている。慢性片頭痛は、３ヶ月超にわたって、月に少なくとも１５日間頭痛を経験し、そのうち少なくとも８日間が片頭痛であると定義される。他には、月に１５日未満の片頭痛を経験することを特徴とする突発性片頭痛がある。突発性片頭痛を有する人は、徐々に慢性片頭痛に進行する可能性がある。片頭痛発作は、４時間または最大３日間続くことがある。片頭痛発作に苦しんでいる個人の９０％超が、片頭痛発作中は働くことができないか、または正常に機能することができず、多くの人が、うつ病、不安、および不眠などの併存疾患を経験している。また、片頭痛を患っている人は、吐き気を伴うことが多く、発作中に食物または液体を摂取することを嫌う。

【０００４】
ＣＧＲＰ（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）は、３７アミノ酸神経ペプチドであり、カルシトニン、アドレノメデュリン、およびアミリンを含むペプチドファミリーに属する。ヒトでは、２つの形態のＣＧＲＰ（α－ＣＧＲＰおよびβ－ＣＧＲＰ）が存在し、同様の活性を有する。それらは３つのアミノ酸だけ異なり、差異的な分布を示す。少なくとも２つのＣＧＲＰ受容体サブタイプもまた、差異的な活性をもたらし得る。ＣＧＲＰ受容体は、疼痛シグナル伝達経路、頭蓋内動脈、およびマスト細胞内に位置し、その活性化は、片頭痛病態生理学に因果的役割を果たすと考えられている。例えば、研究および臨床研究は、片頭痛発作中にＣＧＲＰの血清レベルが上昇し、静脈内ＣＧＲＰの注入が片頭痛罹患者および非片頭痛罹患者に持続的な疼痛をもたらし、抗片頭痛薬による治療がＣＧＲＰ活性を正常化することを示している。

【０００５】
現在、臨床医は、片頭痛の急性治療のためにいくつかの薬理学的薬剤を使用している。Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｈｅａｄａｃｈｅ　Ｓｏｃｉｅｔｙが２０１５年に発表した研究では、片頭痛の急性治療に有効であると考えられている薬物は、次のクラス：トリプタン、エルゴタミン誘導体、非ステロイド性抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤ」）、オピオイド、および併用薬に分類されると結論付けた。片頭痛の急性治療のための現在の標準治療は、セロトニン５－ＨＴ$_{１Ｂ／１Ｄ}$受容体作動薬であるトリプタンの処方である。トリプタンは、過去２０年間にわたり、片頭痛の急性治療のために開発され、承認されている。トリプタンの初期導入は、片頭痛の疑われる病態生理学をより選択的に標的とする薬物への移行を示した。トリプタンは、医療提供者によりオフィス訪問で処方された抗片頭痛療法のほぼ８０％を占めているが、不十分な効果または頭痛の再発などの問題は、依然として重要な臨床的制限である。実際、臨床試験の患者の約３０％のみが、トリプタンを服用した後２時間で痛みがなくなる。加えて、トリプタンは、５－ＨＴ$_{１Ｂ}$媒介作用による潜在的な全身および脳血管収縮のために、心血管疾患、脳血管疾患、またはいずれかの重大な危険因子を有する患者に禁忌である。また、Ｈｅａｄａｃｈｅ誌で発表された２０１７年１月の研究によると、米国の推定２６０万人の片頭痛罹患者は、治療オプションとしてトリプタンの可能性を制限する心血管イベント、状態、または手順を有する。したがって、既存の療法と比較して向上した患者の利益を提供する新規の片頭痛特異的薬物に対する重要な満たさ

れていない医学的必要性が依然として存在する。

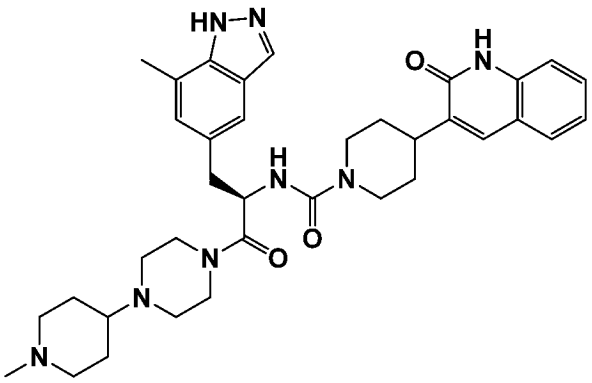
【０００６】

片頭痛におけるＣＧＲＰの関与の可能性は、例えば、Ｂｉｏｈａｖｅｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｈｏｌｄｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ Ｌｔｄ．，Ｎｅｗ Ｈａｖｅｎ，ＣＴによって開発される高度臨床候補のリメジェパント（ｒｉｍｅｇｅｐａｎｔ）（ＢＨＶ－３０００）およびザベジェパント（ｚａｖｅｇｅｐａｎｔ）（ＢＨＶ－３５００）を含む、いくつかの化合物の開発および臨床試験の基礎となってきた。

【０００７】

ザベジェパント（バゼジェパントとしても知られている）は、以下の式Ｉを有する第３世代の高親和性で選択的かつ構造的に独自の小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬である。

【化１】



Ｉ

【０００８】

ザベジェパントは、例えば、２００３年１２月１８日に公開されたＷＯ０３／１０４２３６および２０１３年７月９日に発行されたＵＳ８，４８１，５４６に記載されており、それらは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００９】

ザベジェパントは非常に可溶性の分子であるが、そのバイオアベイラビリティ特徴により、経口剤形で薬物を調製することが困難になる可能性がある。したがって、異なる投与経路によるザベジェパントおよび他のＣＧＲＰ阻害剤のバイオアベイラビリティを向上させることが望ましい。

【発明の概要】

【００１０】

本発明は、ＣＧＲＰ阻害剤を含む薬学的活性構成要素を含む医薬組成物を鼻腔内投与することによる、ＣＧＲＰ関連状態、例えば、片頭痛または非片頭痛関連障害の治療に関する。

【００１１】

実施形態において、医薬組成物が提供され、医薬組成物は、鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む。

【００１２】

別の実施形態において、装置であって、（ａ）鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む噴霧可能な液体組成物を有するリザーバと、（ｂ）鼻孔内に挿入するように構成された噴霧化デバイスと、（ｃ）デバイスを作動させて組成物の液滴を鼻孔に送達するための手段とを含む、装置が提供される。

【００１３】

別の実施形態において、ザベジェパントを対象に送達するための方法が提供され、方法は、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を対象に鼻腔内投与することを含む。

【００１４】
別の実施形態において、ＣＧＲＰの異常なレベルに関連する状態を治療または予防することを必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、治療有効量の、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を対象に鼻腔内投与することを含む。
【００１５】
別の実施形態において、患者におけるＣＧＲＰの異常なレベルに関連する状態を治療するためのキットが提供され、キットは、（ａ）鼻腔内送達のための上記の医薬組成物と、（ｂ）医薬組成物を投与するための説明書とを含む。キットは、医薬組成物を投与するための装置をさらに含んでもよい。
【図面の簡単な説明】
【００１６】
これらおよび／または他の態様は、添付の図面と併せて以下の実施形態の説明から明らかになり、より容易に理解されるであろう。
【００１７】
【図１Ａ】実施形態による組成物の鼻腔内投与のためのＡｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ　Ｕｎｉｄｏｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍの画像である。
【図１Ｂ】実施形態による組成物の鼻腔内投与のためのＡｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ　Ｕｎｉｄｏｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍの断面画像である。
【図２Ａ－２Ｆ】日による血漿濃度レベルおよび実施形態による組成物での治療を示す平均血漿濃度（１ミリリットル当たりのナノグラム、ｎｇ／ｍＬ）対公称時間（時間、ｈ）のグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
本発明の実施において当業者を支援するために、以下の詳細な説明が提供される。当業者は、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の実施形態に修正および変形を行うことができる。別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。説明で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図するものではない。一般的に使用される辞書で定義される用語などの用語は、関連する技術分野および本開示の文脈におけるそれらの意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであり、本明細書で明示的に定義されない限り、理想化されたまたは過度に形式的な意味で解釈されない。
【００１９】
本出願で使用される場合、本明細書で明示的に提供される場合を除き、以下の用語の各々は、以下に記載される意味を有するものとする。追加の定義は、本出願を通じて説明される。本明細書において用語が具体的に定義されていない場合、その用語は、本発明を説明する際のその用語の使用に関連してその用語を適用する当業者によって、当技術分野において認識される意味が与えられる。
【００２０】
冠詞「ａ」および「ａｎ」は、文脈により明らかにそうではないと指示されない限り、冠詞の文法的目的語の１つまたは２つ以上（すなわち少なくとも１つ）を指す。例として、「要素」は、１つの要素または２つ以上の要素を意味する。
【００２１】
用語「または」は、「および／または」を意味する。本明細書で使用される場合、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および／もしくは「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、または「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」および／もしくは「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は、記載された特徴、領域、整数、ステップ、動作、要素、および／または構成要素の存在を指定するが、１つ以上の他の特徴、領域、整数、ステップ、動作、要素、構成要素、および／またはそれらの群の存在または追加を排除しないことをさらに理解されたい。

【００２２】
本明細書で使用される場合、用語「約」は、当業者によって決定される特定の値または組成に対する許容誤差範囲内にある値または組成を指し、それは、その値または組成がどのように測定または決定されるか、すなわち測定システムの限界に一部依存する。例えば、「約」は、当該技術分野における慣例に従って、１以内のまたは１を超える標準偏差を意味し得る。代替として、「約」は、最大１０％または２０％（すなわち±１０％または±２０％）の範囲を意味し得る。例えば、約３ｍｇは、２．７ｍｇ～３．３ｍｇ（１０％の場合）または２．４ｍｇ～３．６ｍｇ（２０％の場合）の任意の数を含むことができる。さらに、特に生体系または生物学的過程に関して、この用語は、最大で１桁、または最大で５倍の値を意味し得る。本出願および特許請求の範囲において特定の値または組成物が提供される場合、別段の記載がない限り、「約」の意味は、その特定の値または組成について許容誤差範囲内であると考えるべきである。
【００２３】
本明細書で使用される場合、用語「投与」は、当業者に既知の種々の方法および送達系のいずれかを使用して、治療薬を含む組成物を対象に物理的に導入することを指す。投与はまた、例えば、１回、複数回、および／または１つ以上の長期間にわたって行われ得、治療有効用量またはサブ治療用量であり得る。
【００２４】
本明細書で使用される場合、用語「ＡＵＣ」（曲線下面積）は、対象に吸収されるかまたは曝露される薬物の総量を指す。一般に、ＡＵＣは、濃度が無視できるほどになるまでの経時的な対象における薬物濃度のプロットにおいて、数学的方法により得ることができる。用語「ＡＵＣ」（曲線下面積）はまた、指定された時間間隔での部分ＡＵＣを指すことができる。
【００２５】
本明細書で使用される場合、用語「ＡＵＣ［０－ｔ］」は、時間０から最後の測定可能な濃度までの濃度－時間曲線下面積を指す。
【００２６】
本明細書で使用される場合、用語「ＡＵＣ［０－ｉｎｆ］」は、時間０から無限大までの濃度－時間曲線下面積を指す。
【００２７】
本明細書で使用される場合、用語「C_{max}」は、第１の用量の投与と第２の用量の投与との間の、対象の血液、血清、特定の区画、または試験領域における薬物の最大濃度を指す。用語C_{max}はまた、指定された場合、用量正規化比を指し得る。
【００２８】
本明細書で使用される場合、用語「と組み合わせて」は、別の治療モダリティに加えた１つの治療モダリティの投与を指す。したがって、「と組み合わせて」とは、対象への他の治療モダリティの投与の前、間、または後に、１つの治療モダリティを投与することを指す。
【００２９】
本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物またはプロドラッグのうちの１つ以上の塩形態を指し、化合物の溶解およびバイオアベイラビリティを促進するために、患者の胃腸液または胃液への化合物の溶解性を増加させるために提示される。薬学的に許容される塩には、該当する場合、薬学的に許容される無機または有機塩基および酸に由来するものが含まれる。好適な塩としては、医薬分野で周知の多数の他の酸および塩基のうち、カリウムおよびナトリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムおよびアンモニウム塩等のアルカリ土類金属に由来するものが挙げられる。
【００３０】
本明細書で使用される場合、用語「対象」および「患者」は、任意のヒトまたは非ヒト動物を指す。用語「非ヒト動物」には、脊椎動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、

ならびにマウス、ラットおよびモルモットなどのげっ歯類が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。用語「対象」および「患者」は、本明細書において互換的に使用される。

【００３１】

本明細書で使用される場合、薬剤（本明細書において「薬物」とも称されることがある）の用語「有効量」、「治療有効量」、「治療有効投与量」、および「治療有効用量」は、単独でまたは別の薬剤と組み合わせて使用される場合、疾患の発症から対象を保護するか、疾患症状の重症度の減少、疾患症状のない期間の頻度および期間の増加、または疾患の苦痛に起因する機能障害もしくは身体障害の防止によって証明される疾患退行を促進する薬剤の任意の量を指す。薬剤の治療有効量は、例えば臨床試験中のヒト対象において、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系において、またはインビトロアッセイにおいて薬剤の活性をアッセイすることによって、当業者に既知の様々な方法を使用して評価することができる。

【００３２】

本明細書で使用される場合、用語「T_{max}」は、対象の血液、血清、特定の区画または試験領域において最大濃度（C_{max}）に達する薬物の投与後の時間または期間を指す。

【００３３】

本明細書で使用される場合、用語「ＢＩＤ」は、１日２回の投薬を指す。

【００３４】

本明細書で使用される場合、用語「ＣＶ」は、変動係数を指す。

【００３５】

本明細書で使用される場合、用語「ＧＭ」は、幾何平均を指す。

【００３６】

本明細書で使用される場合、用語「Ｋｅｌ」は、消失速度定数を指す。

【００３７】

本明細書で使用される場合、用語「ｍａｘ」は、「最大」を意味し、用語「ｍｉｎ」は、「最小」を意味する。

【００３８】

本明細書で使用される場合、用語「ＱＤ」は、１日１回の投薬を指す。

【００３９】

本明細書で使用される場合、用語「$t_{1/2\ el}$」は、見かけの排出半減期を指す。

【００４０】

本明細書で使用される場合、用語「治療」は、対象における状態または疾患の任意の治療を指し、（ｉ）疾患の素因があり得るが、まだそれを有すると診断されていない対象において疾患もしくは状態が発生するのを防止すること、（ｉｉ）疾患もしくは状態を阻害すること、すなわちその発症を阻止すること、疾患もしくは状態を軽減すること、すなわち状態の退行を引き起こすこと、または（ｉｉｉ）疾患によって引き起こされる状態、すなわち疾患の症状を改善もしくは軽減することを含み得る。治療は、他の標準的な療法と組み合わせることも、または単独で使用することもできる。対象の治療または「療法」には、疾患に関連する症状、合併症もしくは状態、または生化学的兆候の発症、進行、発達、重症度もしくは再発を逆転、緩和、改善、阻害、減速、または予防することを目的とする、対象に対して行われる任意の種類の介入もしくはプロセス、または対象への薬剤の投与も含まれる。

【００４１】

ＣＧＲＰ関連疾患に関して、「治療」または「治療すること」は、有益なまたは所望の臨床結果を得るためのアプローチである。本発明の目的のために、有益または所望の臨床結果には、以下のうちの１つ以上が含まれるが、これらに限定されない：疾患または障害の治癒、重症度の軽減、主要な症状および他の関連する症状の強度の緩和、再発の頻度の低減、症状に罹患している人々の生活の質の向上、ならびに症状の治療に必要な他の医薬

の用量の減少を含む、主要な症状の任意の態様の改善。

【００４２】

本明細書で使用される場合、用語「鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤」は、鼻腔内投与後に、１％以上、２％以上、３％以上、４％以上、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、または９５％以上のバイオアベイラビリティを有するＣＧＲＰ阻害剤を指す。

【００４３】

本明細書で使用する場合、用語「小分子」は、１０００ｇ／ｍｏｌ以下、９５０ｇ／ｍｏｌ以下、９００ｇ／ｍｏｌ以下、８５０ｇ／ｍｏｌ以下、８００ｇ／ｍｏｌ以下、７５０ｇ／ｍｏｌ以下、７００ｇ／ｍｏｌ以下、６５０ｇ／ｍｏｌ以下、６００ｇ／ｍｏｌ以下、５５０ｇ／ｍｏｌ以下、５００ｇ／ｍｏｌ以下、４５０ｇ／ｍｏｌ以下、４００ｇ／ｍｏｌ以下、３５０ｇ／ｍｏｌ以下、３００ｇ／ｍｏｌ以下、２５０ｇ／ｍｏｌ以下、または２００ｇ／ｍｏｌ以下のモル質量を有する分子を指す。

【００４４】

本発明は、鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤を含む、鼻腔内投与のための組成物を包含する。本発明はさらに、組成物を鼻腔内投与することによって、ＣＧＲＰを調節し、ＣＧＲＰまたはＣＧＲＰ受容体シグナル伝達の異常なレベルに関連する医学的状態を有する患者を治療するための方法を包含する。

【００４５】

本明細書で使用される場合、用語「ＣＧＲＰ阻害剤」は、ＣＧＲＰリガンドまたはＣＧＲＰ受容体の阻害剤であり得る化学物質を指す。したがって、用語「ＣＧＲＰ阻害剤」は、ＣＧＲＰ受容体阻害剤を包含する。ＣＧＲＰ阻害剤は、ＣＧＲＰ阻害剤またはＣＧＲＰ受容体阻害剤であり得る。ＣＧＲＰ（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）は、３７アミノ酸神経ペプチドであり、カルシトニン、アドレノメデュリン、およびアミリンを含むペプチドファミリーに属する。ＣＧＲＰが片頭痛の病態生理学に関与していることを示す実質的な証拠が収集されている。ＣＧＲＰ阻害剤が片頭痛の治療に有効であることを証明するための臨床試験が行われた。

【００４６】

ＣＧＲＰ阻害剤は、ＣＧＲＰ抗体、ＣＧＲＰ受容体抗体、ＣＧＲＰ抗体もしくはＣＧＲＰ受容体抗体からの抗原結合断片、ＣＧＲＰ注入阻害タンパク質、ＣＧＲＰ生体中和剤、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬、小分子ＣＧＲＰ阻害剤、またはポリペプチドＣＧＲＰ阻害剤であり得る。例えば、ＣＧＲＰ阻害剤は、小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬であり得る。

【００４７】

鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤は、すべての薬学的に許容される塩形態で組成物に含まれ得る。薬学的に許容される塩は、対イオンが化合物の生理学的活性または毒性に著しく寄与せず、そのため薬理学的等価物として機能するものである。これらの塩は、市販の試薬を用いる一般的な有機技術に従って作製され得る。いくつかの陰イオン塩形態には、酢酸塩、アシストレート（ａｃｉｓｔｒａｔｅ）、ベシル酸塩、臭化物、塩化物、クエン酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびシノフォエート（ｘｉｎｏｆｏａｔｅ）が含まれる。いくつかの陽イオン塩形態には、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、４－フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛が含まれる。

【００４８】

本発明は、ＣＧＲＰ阻害剤において発生する原子のすべての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例と

して、また限定されないが、水素の同位体は、重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体には^{13}Cおよび^{14}Cが含まれる。本発明の同位体標識化合物は、一般に、当業者に既知の従来の技術によって、または本明細書に記載されるものに類似プロセスによって、さもなければ用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製され得る。そのような化合物は、例えば、生物学的活性を決定する際の標準および試薬としての様々な潜在的用途を有し得る。安定した同位体の場合、そのような化合物は、生物学的、薬理学的、または薬物動態的特性を良好に修飾する可能性を有し得る。

【００４９】

治療活性構成要素は、２つ以上の化合物を含んでもよく、それらの各々は、鼻腔内で生物学的に利用可能な活性医薬成分（「ＡＰＩ」）、例えば、抗片頭痛薬であってもよい。

【００５０】

医薬組成物は、鼻腔内投与に適している。これは、組成物が、治療活性構成要素の鼻腔内送達に物理的に好適な形態であることを意味する。実施形態において、組成物は、噴霧可能な液体の形態である。他の実施形態において、組成物は、半固体形態、例えば、クリーム、ゲル、または軟膏である。特定の理論に拘束されることなく、鼻腔内投与された場合のＣＧＲＰ阻害剤の吸収の大部分は、鼻粘膜を介すると考えられる。

【００５１】

いくつかの実施形態によれば、ＣＧＲＰ阻害剤は、組成物中に、少なくとも約１ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約２ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約３ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約４ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約１５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約３０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約３５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約４５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約５５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約６０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約６５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約７０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約７５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約８０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約８５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約９０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約９５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約１００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約１２５ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約１５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも約１７５ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在し得る。ＣＧＲＰ阻害剤の濃度は、上記の値の任意の間の範囲であってもよい。例えば、ＣＧＲＰ阻害剤は、約１～約２００ｍｇ／ｍＬ、約２～約１００ｍｇ／ｍＬ、約５～約１００ｍｇ／ｍＬ、または約５～約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在し得る。

【００５２】

ＣＧＲＰ阻害剤は、１日当たり約１～１０００ｍｇの用量で投与され得る。例えば、ＣＧＲＰ阻害剤は、１日当たり約１、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、２５０、３００、４００、５００、７５０、または１０００ｍｇの用量で投与され得る。ＣＧＲＰ阻害剤の１日用量は、上記の値の任意の間の範囲であってもよい。ＣＧＲＰ阻害剤を含む組成物は、単回用量として投与され得る。

【００５３】

ＣＧＲＰ阻害剤は、少なくとも１週間、および必要な期間投与され得る。例えば、ＣＧＲＰ阻害剤は、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、または１２週間投与され得る。

【００５４】

本明細書で使用される場合、語句「単回用量として鼻腔内投与可能な組成物の量」は、単回用量のＣＧＲＰ阻害剤を提供するために、ヒトまたは非ヒト対象の片方または両方の鼻孔に好適に投与することができる組成物の総容積を意味する。そのような量は、実用的な容量であり、任意の既知のデバイスによる投与が不可能であるほど少なくはないが、用量のかなりの部分が鼻孔に保持されないほど大きくはない。例えば、各鼻孔に１つずつ、２つのアリコートでヒト対象に投与することを意図した噴霧可能な製剤に関しては、用量当たり約０．１ｍＬ～約０．５ｍＬの総量の、約０．０５～約０．２５ｍＬの容量を各鼻

孔に好適に投与することができる。一般に、鼻咽道を通るドレナージによって組成物が部分的に失われるあらゆる傾向を低減するために、可能な限り少ない容量を投与することが望ましい。したがって、特に好適な容量は、典型的には、鼻孔当たり約０．０５～約０．１５ｍＬである。しかしながら、所望される場合、全用量が１つの鼻孔に投与されてもよい。

【００５５】

本明細書の開示から明らかであろうように、医薬組成物は、任意の哺乳類種の対象、特にヒト対象への投与に有用である。

【００５６】

組成物は、可溶化剤を含んでもよい。可溶化剤は、ＣＧＲＰ阻害剤のための溶媒または溶媒系を含み得、１つ以上の溶媒を含むこの溶媒系自体は、ＣＧＲＰ阻害剤が溶解される培地の大部分を形成し得る。可溶化剤の性質および１つ以上の溶媒を含むかどうかにかかわらず、実質的にすべてのＣＧＲＰ阻害剤を可溶化するのに十分な量の可溶化剤が存在する。可溶化剤は、ＣＧＲＰ阻害剤を可溶化するために必要な量で存在する場合、薬学的に許容されるものでなければならない。例えば、可溶化剤は、鼻腔を覆う組織に対して毒性であってはならず、また過度の刺激を引き起こしてはならない。実施形態において、溶媒は、水、アルコール、またはそれらの組み合わせであり得る。別の実施形態において、溶媒は、水であり得る。

【００５７】

組成物は、任意選択で、受容剤をさらに含む。本明細書における、用語「受容剤」は、対象に投与される医薬組成物に含まれる場合、対象内または対象上の投与の部位において、またはその部位に近接して、組成物に対する望ましくない応答を緩和することができる薬剤を意味する。具体的には、投与の部位が鼻腔内である場合、緩和され得るそのような望ましくない応答には、くしゃみ、過度の鼻汁、もしくは鼻組織の刺激などの非自発的または反射的応答、および／または不快な味もしくは臭気などに対する認知的応答が含まれ得る。認知的応答は、組成物の使用を低減または終了するための意識的または潜在的な決定を含み得、したがって、患者のコンプライアンスに影響を与え得る。受容剤は、１つ以上のそのような望ましくない応答を緩和することができる。

【００５８】

いくつかの実施形態において、受容剤は、官能増強剤を含む。官能増強剤の例示的な例としては、天然および／もしくは合成甘味料、香味料、芳香族化合物、矯味化合物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【００５９】

いくつかの実施形態において、受容剤として含まれる官能増強剤には、甘味料が含まれる。例示的な甘味料としては、サッカリン、アスパルテーム、ネオテーム、シクラメート、グルコース、フルクトース、スクロース、キシリトール、タガトース、スクラロース、マルチトール、イソマルツロース、水素化イソマルツロース、ラクチトール、ソルビトール、マンニトール、トレハロース、マルトデキストリン、ポリデキストロース、グリセリン、エリスリトール、マルトール、アセスルファム、アセスルファムカリウム、アリテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ステビオシド、タウマチン、糖類、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【００６０】

実施形態において、受容剤は、くしゃみを阻害することができる薬剤、すなわち、抗くしゃみ誘発剤を含む。

【００６１】

医薬組成物は、任意選択で、１つ以上の薬学的に許容される成分、例えば、担体、防腐剤、希釈剤、安定剤、ｐＨ調節剤などとして有用な成分をさらに含む。実施形態によれば、組成物は、少なくとも１つの防腐剤を含む。防腐剤は、抗菌活性を有し得、かつ／または抗酸化剤として機能し得る。例示的な防腐剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限

定されない。

【００６２】

組成物が水性媒体に製剤化される場合、組成物は、例えば、組成物を実質的に等張にする量の１つ以上の等張調節剤を含み得る。例えば、生理食塩水は、そのような組成物のベースを形成し得る。

【００６３】

ＣＧＲＰ阻害剤の鼻腔内投与のための装置も提供される。装置は、（ａ）鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む噴霧可能な液体組成物を有するリザーバと、（ｂ）鼻孔内に挿入するように構成された噴霧化デバイスと、（ｃ）デバイスを作動させて組成物の液滴を鼻孔に送達するための手段とを含み得る。

【００６４】

噴霧化デバイスは、デバイスが鼻孔に挿入され得る限り、組成物がリザーバから供給されたときに液体組成物の液滴を生成することができる任意のデバイスであり得る。実施形態において、デバイスは、液体組成物が圧力下でそれを通過するときに、液体を液滴に分けるノズルまたはくびれた通路を含む。噴霧化デバイスを作動させるための当該技術分野で既知の任意の手段、例えば、リザーバを圧迫することによって、もしくはプランジャを押し下げることによって、または電気的に操作されるデバイスの場合、スイッチを作動させることによって圧力を加えることを用いることができる。

【００６５】

装置によってもたらされる液滴サイズの範囲は、組成物の物理的特性、例えば、その粘度、噴霧化デバイスの性質（例えば、ノズル開口部のサイズ）、およびデバイスが組成物を排出するように作動される方法に依存する。液滴は一般に、吸入可能なエアロゾルを形成するほど微細であってはならないが、鼻粘膜に容易に付着しないほど粗くてはならない。

【００６６】

任意選択で、装置は、計量された量の組成物、例えば、約０．０５～約０．２５ｍＬ、より典型的には、約０．０５～約０．１５ｍＬの量を鼻孔に送達するように動作可能である。装置は、任意選択で、異なる計量された量を送達するように調整可能である。いくつかの実施形態において、装置は、ＡｐｔａｒＧｒｏｕｐ，Ｉｎｃ．の一部であるＡｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ（Ｃｒｙｓｔａｌ　Ｌａｋｅ，Ｉｌｌｉｎｏｉｓ，ＵＳＡ）によって販売されるものなどの市販されている鼻用スプレーデバイス、またはそれらの改良されたものを含む。装置は、単回投与装置、二回投与装置、または複数回投与装置であってもよい。

【００６７】

ＣＧＲＰ阻害剤を対象に送達するための方法も提供され、方法は、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を対象に鼻腔内投与することを含む。

【００６８】

ＣＧＲＰの異常なレベルに関連する状態を治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法も提供され、方法は、治療有効量の、ＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む組成物を対象に鼻腔内投与することを含む。

【００６９】

実施形態において、状態は、急性片頭痛、慢性片頭痛、群発頭痛、慢性緊張型頭痛、薬物過剰使用頭痛、外傷後頭痛、脳震盪後症候群、脳外傷、およびめまいから選択される疾患または障害であり得る。

【００７０】

別の実施形態において、状態は、慢性疼痛、神経原性血管拡張、神経原性炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、糖尿病性末梢神経因性疼痛、小線維神経因性疼痛、モートン神経腫、慢性膝痛、慢性腰痛、慢性股関節痛、慢性指痛、運動誘発性筋肉痛、がん疼痛、慢性炎症性皮膚痛、火傷による疼痛、瘢痕による疼痛、複合性局所疼痛症候群、口腔灼熱症候群、アルコール性多発ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発神経根障害、ヒト免疫不全ウ

イルス（ＨＩＶ）または後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）関連ニューロパチー、薬剤誘発性ニューロパチー、産業性ニューロパチー、リンパ腫性ニューロパチー、骨髄腫性ニューロパチー、多巣性運動性ニューロパチー、慢性特発性感覚性ニューロパチー、がん性、ニューロパチー、急性疼痛自律神経性ニューロパチー、圧迫性ニューロパチー、血管炎／虚血性ニューロパチー、側頭下顎関節痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、眼痛、および歯痛から選択される疾患または障害であり得る。

【００７１】

ある例では、状態は、薬物過剰使用頭痛（ＭＯＨ）であり得、状態を有する対象は、疼痛の治療を受けていてもよく、疼痛の治療は、急性疼痛薬および慢性疼痛薬から選択される薬物を含み得る。例えば、疼痛の治療は、トリプタン、麦角アルカロイド、鎮痛剤、およびオピオイドから選択される薬物を含む。トリプタンは、リザトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン、ドニトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、アビトリプタン、およびゾルミトリプタンから選択され得る。麦角アルカロイドは、クラビン、リゼルグ酸アミド、およびエルゴペプチンから選択され得る。麦角アルカロイドはまた、エルゴノビン、メチルエルゴノビン、メチセルギド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、ブロモクリプチン、メシル酸エルゴロイド、およびリゼルグ酸ジエチルアミド、またはそれらの組み合わせから選択され得る。

【００７２】

ＭＯＨは、１つ以上の疼痛薬の慢性的な使用に起因し得る。対象は、片頭痛、群発型頭痛、または緊張型頭痛から選択される原発性頭痛障害を有し得る。対象は、現在治療を受けているか、または原発性頭痛障害の治療を受けていた可能性がある。

【００７３】

疼痛の治療は、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナメート、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサレート、スリンダク、トルメチン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、メロキシカム、ルミラコキシブ、またはそれらの組み合わせから選択される薬物を含み得る。

【００７４】

ＭＯＨは、ケタミン、エスケタミン、アルフェンタニル、アリメマジン、アルプラゾラム、アンフェタミン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロナゼパム、コデイン、シクロベンザプリン、ジアゼパム、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ドロナビノール、エスタゾラム、エゾピクロン、フェンタニル、フルラゼパム、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ロラゼパム、メトバルビタール、メチルフェニデート、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、フェノバルビタール、セコバルビタール、テンパゼパム、トラマドール、トリアゾラム、ザレプロン、ゾピクロン、およびゾルピデムから選択される薬物での治療に起因し得る。

【００７５】

ＭＯＨは、アリメマジン、アルプラゾラム、アンフェタミン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロナゼパム、コデイン、シクロベンザプリン、ジアゼパム、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ドロナビノール、エスタゾラム、エゾピクロン、フェンタニル、フルラゼパム、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ロラゼパム、メトバルビタール、メチルフェニデート、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、フェノバルビタール、セコバルビタール、テンパゼパム、トラマドール、トリアゾラム、ザレプロン、ゾピクロン、およびゾルピデムから選択される薬物の慢性使用に起因し得る。

【００７６】

ＭＯＨは、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、メクロフェナメート、イソメテプテン、インドメタシン、コデイン、モルヒネ、ヒドロコドン、アセチルジヒドロコデイン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベリン、フェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、レミフェ

ンタニル、トラマドール、プロクロルペラジン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム、ピロキシカム、ＪＴＥ－５２２、Ｌ－７４５，３３７、ＮＳ３８８、デラコキシブ、バルデコキシブ、イウムイラコキシブ、エトリコキシブ、パレコキシブ、４－（４－シクロヘキシル－２－メチルオキサゾール－５－イル）－２フルオロベンゼンスルホンアミド、（２－（３，５－ジフルオロフェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２シクロペンテン－１－オン、Ｎ－［２－（シクロヘキシルオキシ）－４－ニトロフェニル］メタンスルホンアミド、２－（３，４ジフルオロフェニルｌ）－４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－５－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３（２Ｈ）ピリダジノン、２－［（２，４－ジクロロ－６－メチルフェニル）アミノ］－５－エチル－ベンゼン酢酸、（３Ｚ）３－［（４－クロロフェニル）［４－（メチルスルホニル）フェニル］メチレン］ジヒドロ－２（３Ｈ）－フラノン、（Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－（トリフルオロメチル）－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－カルボン酸、アモバルビタール、ブタルビタール、シクロバルビタール、ペントバルビタール、アロバルビタール、メチルフェノバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、ビニルビタール、ベラパミル、シルチアゼム、ニフェジピン、リドカイン、テトラカイン、プリロカイン、ブピビカイン、メピバカイン、エチドカイン、プロカイン、ベンゾカイン、フェヘルツィン、イソカルボキサジド、ジクロラルフェナゾン、ニモピジン、メトクロプラミド、カプサイシン受容体作動薬、カプトプリル、チオスピロン、ステロイド、カフェイン、メトクロプラミド、ドンペリドン、スコポラミン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、ジアゼパム、ロラゼパム、クロルプロマジン、メトトリメプラジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、プロメタジン、トリフルオペラジン、トリフルプロマジン、ベンズキナミド、次サリチル酸ビスマス、ブクリジン、シンナリジン、シクリジン、ジフェニドール、ドラセトロン、ドンペリドン、ドロナビノール、ドロペリドール、ハロペリドール、メトクロプラミド、ナビロン、チエチルペラジン、トリメトベンゼミド、および、エジオピタント（ｅｚｉｏｐｉｔａｎｔ）、メクリジン、ドンペリドン、オンダンセトロン、トロピセトロン　グラニセトロン　ドラセトロン、ヒドロドラセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、シランセトロン、シサプリド、レンザプリドメトクロプラミド、ガラノラクトン、フェンサイクリジン、ケタミン、デキストロメトルファン、ならびにその異性体、薬学的に許容される塩、エステル、コンジュゲート、またはプロドラッグから選択される薬物の慢性使用に起因し得る。

【００７７】

別の実施例において、状態は、外傷後頭痛（ＰＴＨ）頭痛であり得、状態を有する対象は、外傷事象の１、２、３、４、５、６または７日後にＰＴＨを経験し得る。外傷事象は、脳震盪または意識の喪失をもたらす可能性がある。対象は、めまい、不眠、集中力低下、記憶障害、羞明、音声恐怖、もしくは疲労、またはそれらの組み合わせに苦しむ可能性がある。

【００７８】

別の実施形態において、状態は、非インスリン依存性真性糖尿病、血管障害、炎症、関節炎、熱傷、循環性ショック、敗血症、アルコール離脱症候群、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、男性および女性のほてり、閉経に伴う潮紅、アレルギー性皮膚炎、乾癬、脳炎、虚血、脳卒中、てんかん、神経炎症性障害、神経変性疾患、皮膚疾患、神経原性皮膚発赤、皮膚酒さ、紅斑、耳鳴り、肥満、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、外陰部痛、多嚢胞性卵巣症候群、子宮線維症、神経線維腫瘍、肝線維症、腎線維症、巣状分節性糸球体硬化症、糸球体腎炎、ＩｇＡニューロパチー、多発性骨髄腫、重症筋無力症、シェーグレン症候群、変形性関節症、骨関節炎変性椎間板疾患、側頭下顎関節障害、むち打ち症、関節リウマチ、および間質性膀胱炎から選択される疾患または障害であり得る。皮膚疾患は、再発性ヘルペス、接触過敏症、結節性痒疹、慢性そう痒、および尿毒症性そう痒から選択され得る。

【００７９】

別の実施形態において、状態は、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、気管支過敏症、喘息、

嚢胞性線維症、慢性特発性咳嗽、および毒性傷害から選択される疾患または障害であり得る。毒性傷害は、塩素ガス傷害、マスタードガス傷害、アクロレイン傷害、煙傷害、オゾン傷害、戦争化学物質曝露、および工業化学物質曝露から選択され得る。

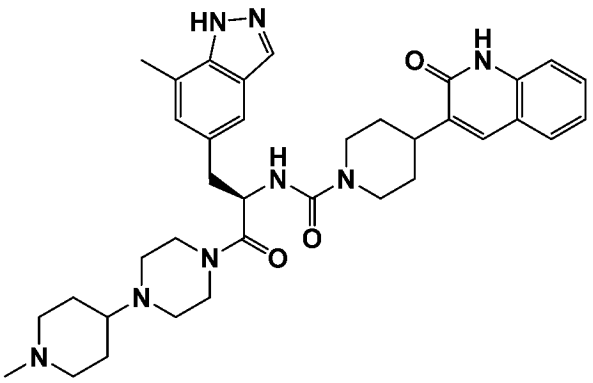
【００８０】

別の実施形態において、患者におけるＣＧＲＰの異常なレベルに関連する状態を治療するためのキットが提供され、キットは、（ａ）鼻腔内で生物学的に利用可能なＣＧＲＰ阻害剤を含む治療活性構成要素を含む上記の医薬組成物と、（ｂ）医薬組成物を投与するための説明書とを備える。キットは、医薬組成物を投与するための装置をさらに含んでもよい。

【００８１】

実施形態において、本発明は、（Ｒ）－Ｎ－（３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１－（４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）－４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド（ＢＨＶ－３５００、ザベジェパント、または式Ｉを有する化合物）を小分子ＣＧＲＰ受容体拮抗薬として含む、鼻腔内投与のための組成物を包含する。

【化２】



Ⅰ

【００８２】

ザベジェパントはまた、「バゼジェパント」としても知られており、「ザベジェパント」および「バゼジェパント」の両方とも、上記の式Ｉを有する同一の分子を指す。

【００８３】

次に、ザベジェパントの合成方法を記載する。

【００８４】

合成方法

略語は、一般に、当該技術分野で使用される規則に従う。本明細書および実施例で使用される化学物質の略語は以下のように定義される。ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドは「ＮａＨＭＤＳ」；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドは「ＤＭＦ」；メタノールは「ＭｅＯＨ」；Ｎ－ブロモスクシンイミドは「ＮＢＳ」；アリールは「Ａｒ」；トリフルオロ酢酸は「ＴＦＡ」；水素化アルミニウムリチウムは「ＬＡＨ」；「ＢＯＣ」、ジメチルスルホキシドは「ＤＭＳＯ」；時間は「ｈ」；室温または保持時間は「ｒｔ」（文脈によって異なる）；分は「ｍｉｎ」；酢酸エチルは「ＥｔＯＡｃ」；テトラヒドロフランは「ＴＨＦ」；エチレンジアミン四酢酸は「ＥＤＴＡ」；ジエチルエーテルは「Et_2O」；４－ジメチルアミノピリジンは「ＤＭＡＰ」；１，２－ジクロロエタンは「ＤＣＥ」；アセトニトリルは「ＡＣＮ」；１，２－ジメトキシエタンは「ＤＭＥ」；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物は「ＨＯＢｔ」；ジイソプロピルエチルアミンは「ＤＩＥＡ」；$CF_3(CF_2)_3SO_2-$は「Ｎｆ」、およびオルトギ酸トリメチルは「ＴＭＯＦ」である。

【００８５】

本明細書で使用される略語は、以下のように定義される。「１×」は１回、「２×」は２回、「３×」は３回、「℃」は摂氏度、「ｅｑ」は当量、「ｇ」はグラム、「ｍｇ」はミリグラム、「Ｌ」はリットル、「ｍＬ」または「ｍｌ」はミリリットル、「μＬ」はマイクロリットル、「Ｎ」は正常、「Ｍ」はモル、「ｍｍｏｌ」はミリモル、「ｍｉｎ」は分、「ｈ」は時間、「ｒｔ」は室温、「ＲＴ」は保持時間、「ａｔｍ」は気圧、「ｐｓｉ」はポンド／平方インチ、「ｃｏｎｃ．」は濃縮物、「ｓａｔ」または「ｓａｔ’ｄ」は飽和、「ＭＷ」は分子量、「ｍｐ」は融点、「ｅｅ」はエナンチオマー過剰率、「ＭＳ」または「Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃ」は質量分析、「ＥＳＩ」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「ＨＲ」は高分解能、「ＨＲＭＳ」は高分解能質量分析、「ＬＣＭＳ」は液体クロマトグラフィー質量分析、「ＨＰＬＣ」は高圧液体クロマトグラフィー、「ＲＰ　ＨＰＬＣ」は逆相ＨＰＬＣ、「ＴＬＣ」または「ｔｌｃ」は薄層クロマトグラフィー、「ＮＭＲ」は核磁気共鳴分光法、「１Ｈ」は陽子、「δ」はデルタ、「ｓ」は一重項、「ｄ」は二重項、「ｔ」は三重項、「ｑ」は四重項、「ｍ」は多重項、「ｂｒ」はブロード、「Ｈｚ」はヘルツであり、「α」、「β」、「Ｒ」、「Ｓ」、「Ｅ」、および「Ｚ」は、当業者によく知られている立体化学の呼称である。

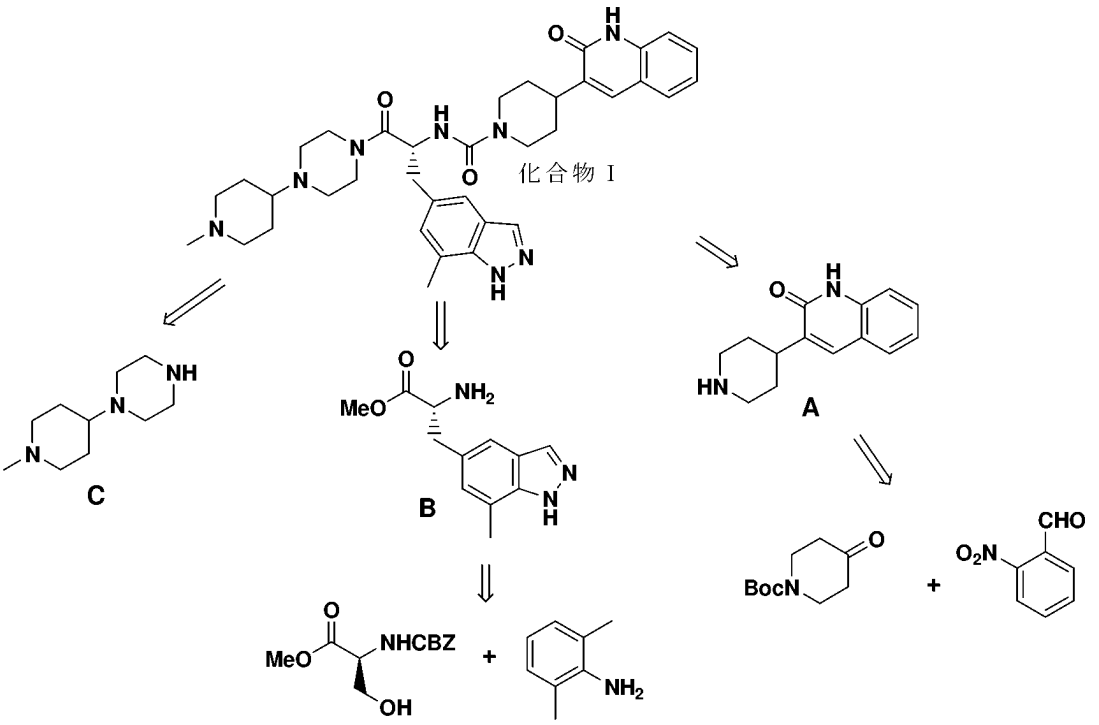
【００８６】

化合物Ｉは、スキーム１に従って調製することができる。この合成は、１４の化学ステップであり、非常に収束的であり、最後の３つのステップにおいて３つの主要な断片をカップリングする。したがって、合成は、主要断片Ａ（スキーム２）およびＢ（スキーム３）の調製から始まる。

【００８７】

【化３】

スキーム１



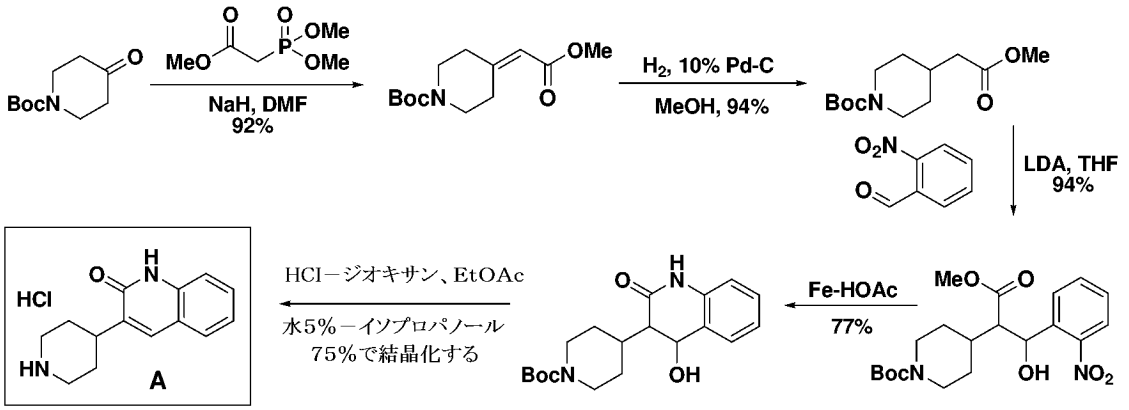
断片Ａの合成は、Ｎ－Ｂｏｃ－４－ピペリドンとトリメチルホスホノ酢酸から生成されたイリドとのＨｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応から開始して、高収率でｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレートを得る（スキーム２）。パラジウム炭素により媒介される触媒水素化は、不飽和二重結合を還元する。ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カル

ボキシレートＬＤＡで処理して、エノラートを生成し、２－ニトロベンズアルデヒドで捕捉することにより、ニトロアルコールを得る。酢酸中の鉄でニトロ基を還元し、続いてジオキサン中の塩化水素で処理すると、断片Ａの合成が完了する。

【００８８】

【化４】

スキーム２



インダゾールアミノ酸Ｂの合成は、一塩化ヨウ素の作用による２，６－ジメチルアニリンのヨウ素化から始まる（スキーム３）。この中間体は一時的に取っておいた。Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－セリンメチルエステルを、ワンポットメタンスルホニル化／脱離反応に供し、Ｎ－ＣＢＺ－デヒドロアラニンメチルエステルを得る。手元にあるヨウ化物およびデヒドロアラニンを用いて、それらを、ヘックカップリングにおいて酢酸パラジウム（ＩＩ）を使用して効率的にカップリングし、生成物を６５％の収率で得る。

【００８９】

この時点で、キラル中心を、（－）－１，２－ビス（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ）ベゼン（シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）テトラフルオロホウ酸塩および水素（６０ｐｓｉ）を利用する触媒不斉水素化によって設置して、約９６％ｅｅでキラルアミノ酸を得る。次に、亜硝酸イソ－アミルの作用によってインダゾール環が形成される。得られたインダゾールは非常に結晶性である。アセトン／ヘキサンからの１つの再結晶化は、高純度で、改善された９９．８％ｅｅを有するインダゾールアミノ酸をもたらす。水素化条件下でＣＢＺ保護基を除去することにより、断片Ｂの調製が完了する。

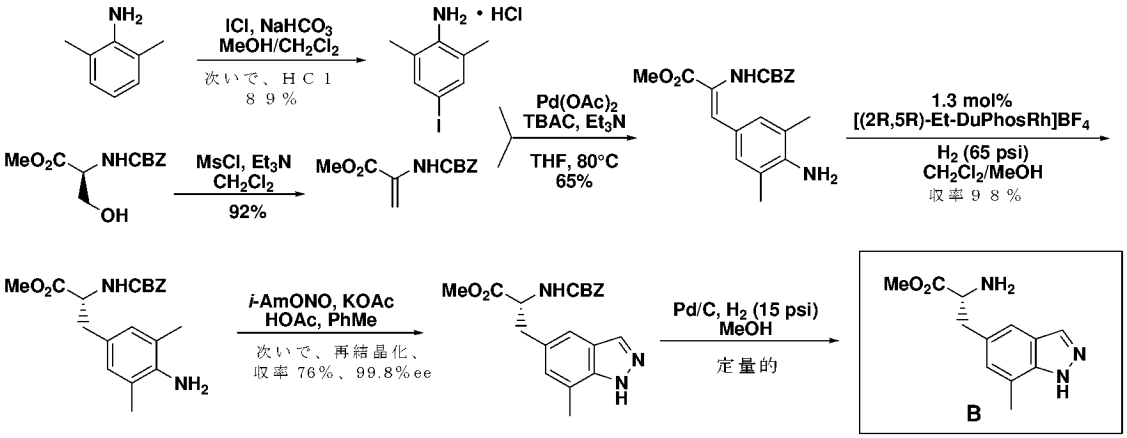
【００９０】

インダゾールアミノ酸Ｂはまた、ラセミアミノ酸またはケト酸の酵素分解能を使用して調製することができる（Ｈａｎｓｏｎ，Ｒｏｎａｌｄ Ｌ．；Ｄａｖｉｓ，Ｂｒｉａｎ Ｌ．；Ｇｏｌｄｂｅｒｇ，Ｓｔｅｖｅｎ Ｌ．；Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ｒｏｂｅｒｔ Ｍ．；Ｐａｒｋｅｒ，Ｗｉｌｌｉａｍ Ｌ．；Ｔｕｌｌｙ，Ｔｈｏｍａｓ Ｐ．；Ｍｏｎｔａｎａ，Ｍｉｃｈａｅｌ Ａ．；Ｐａｔｅｌ，Ｒａｍｅｓｈ Ｎ．Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ，Ｎｅｗ Ｂｒｕｎｓｗｉｃｋ，ＮＪ，ＵＳＡ．Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ&Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ（２００８），１２（６），１１１９－１１２９．）。

【００９１】

【化５】

スキーム３

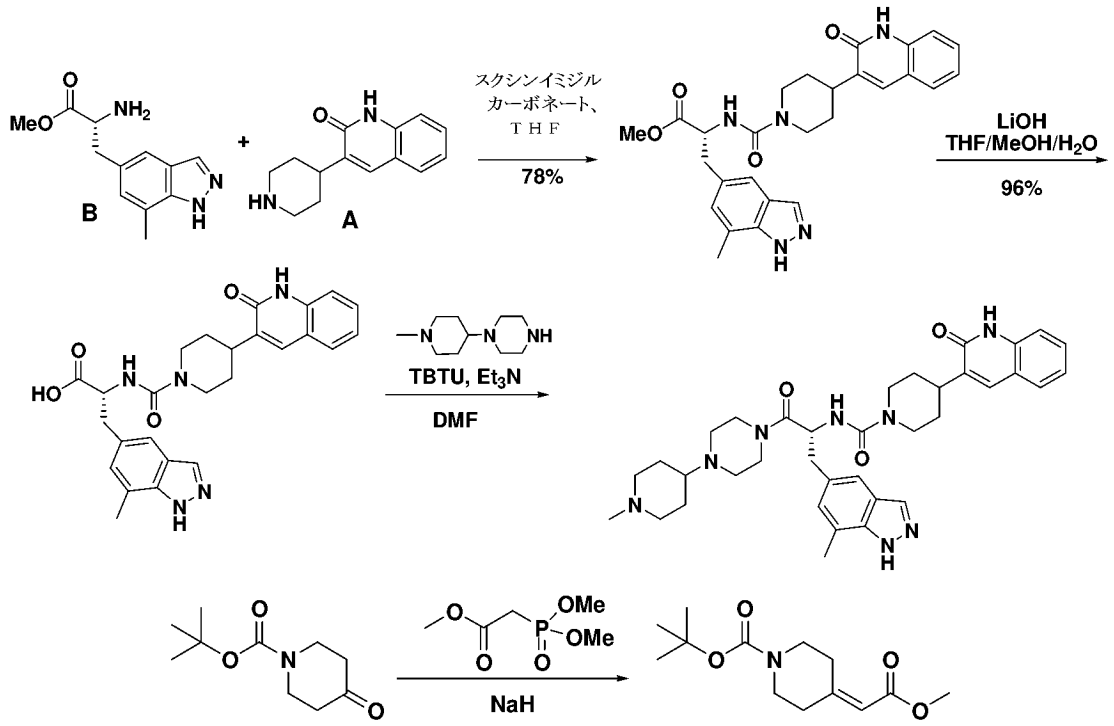


断片ＡおよびＢは、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカーボネートを使用して効率的にカップリングされ、７８％の収率で尿素部分を設置する（スキーム４）。メチルエステルを水酸化リチウムでけん化させることにより、ほぼ定量的収率のカルボン酸が得られる。酸と１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジンとのＴＢＴＵ（登録商標）媒介カップリングにより、化合物Ｉの合成が完了する。フラッシュクロマトグラフィーにより、生成物をアセトンから結晶化することができる非晶質粉末として得て、化合物Ｉを微細な白色の結晶性粉末として得る。

【００９２】

【化６】

スキーム４

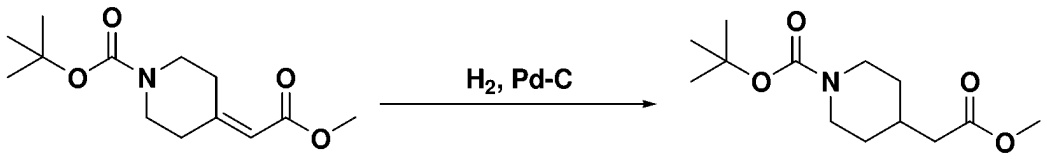


ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート。鉱油中の水素化ナトリウム（６０％、７．９２ｇ、１９８．０２ｍｍｏｌｅ）をヘキサンで洗浄し、次いで、ジメチルホルムアミド（２２０ｍＬ）中に懸濁した。

混合物を０℃に冷却した。トリメチルホスホノアセテート（２９．０ｍＬ、１８９．８２ｍｍｏｌｅ）を、撹拌反応混合物に滴下した。０℃で２０分後、ジメチルホルムアミド（８０ｍＬ）中のＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリドン（３０．４１ｇ、１５２．６２ｍｍｏｌｅ）の溶液を混合物に滴下した。反応物を、室温で３時間撹拌し、次いで、ジエチルエーテル（６５０ｍＬ）で希釈した。混合物を水で１回洗浄し、水層をジエチルエーテルで１回抽出した。合わせた有機層を水で４回洗浄し、水相を廃棄した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。表題化合物を、９２％の収率で、白色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝５．６８（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．５１（ｍ，４Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝５．４９，２Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝５．４９，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【００９３】

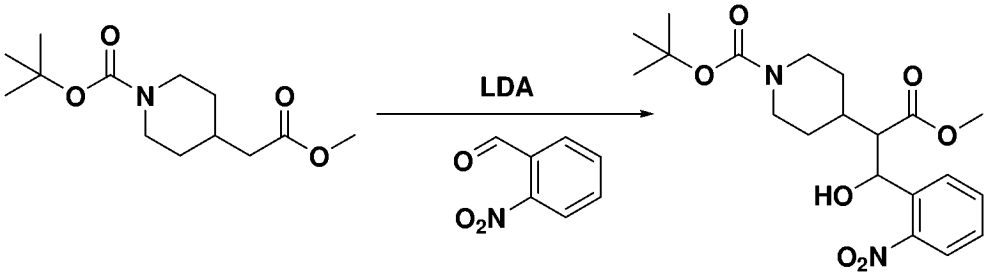
【化７】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート。１：１の酢酸エチル／メタノール（２２０ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート３５．７１ｇ、１４０ｍｍｏｌｅ）の溶液を、５０％含水１０％パラジウム炭素（３．３ｇ）で慎重に処理した。反応容器に５５ｐｓｉの水素ガスを充填し、混合物を、Ｐａｒｒ装置上で室温で１６時間振盪した。次いで、反応混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を真空中で濃縮した。表題化合物を、９７％の収率で、透明な無色の油状物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝４．０４（ｄ，Ｊ＝１０．２５，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝１２．４４，２Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝６．９５，２Ｈ），１．９８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１３．５４，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２５－０．９９（ｍ，２Ｈ）。

【００９４】

【化８】

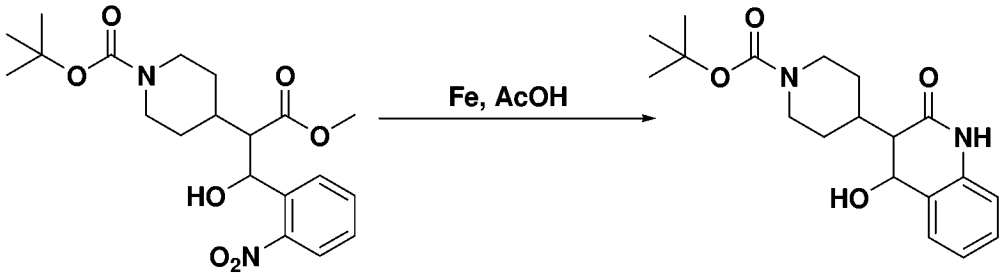


４－［２－ヒドロキシ－１－メトキシカルボニル－２－（２－ニトロ－フェニル）－エチル］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミン（４．４０ｍＬ、３１．３ｍｍｏｌｅ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解した。混合物を－７８℃に冷却した。ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ、１２．４ｍＬ、３１ｍｍｏｌｅ）を、撹拌溶液に滴下した。－７８℃で３０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．６５ｇ、２５．８ｍｍｏｌｅ）の溶液を、

混合物に滴下した。－７８℃で１時間、撹拌を続けた。次いで、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の２－ニトロベンズアルデヒド（３．９０ｇ、２５．８ｍｍｏｌｅ）の溶液を混合物に滴下し、次いで、－７８℃でさらに２．５時間、撹拌を続けた。反応物を、冷塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、次いで、水で希釈した。混合物を酢酸エチルで２回抽出し、水相を廃棄した。材料を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮乾固させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、９４％の収率で所望の生成物を薄黄色の発泡体として得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ－Ｃ$_4$Ｈ$_8$＋Ｈ）$^+$＝３５３．１。

【００９５】

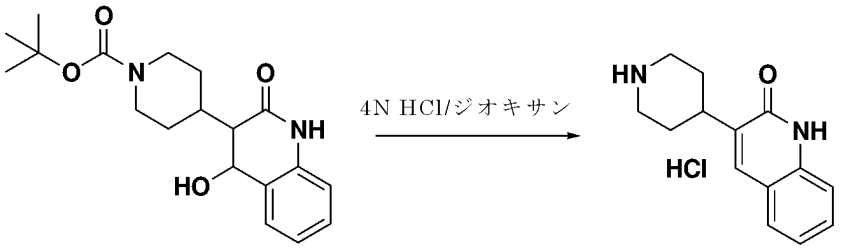
【化９】



４－（４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キノリン－３－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル。窒素入口、温度計、および機械的撹拌器を備えた３つ首フラスコで、４－［２－ヒドロキシ－１－メトキシカルボニル－２－（２－ニトロ－フェニル）－エチル］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９．９３ｇ、２４．３ｍｍｏｌｅ）を酢酸（１．７５ｍｏｌｅ、１００ｍＬ）に溶解した。撹拌しながら、鉄粉末（８．９０ｇ、１５９ｍｍｏｌｅ）を容器に添加した。撹拌した混合物を、３０分間、８０℃にゆっくり加熱し、次いで、室温に冷却した。次いで、酢酸エチルで希釈し、セライトパッドを通して濾過した。固体を、２０％メタノール／酢酸エチルで洗浄し、次いで、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。層を分離した。得られた水相を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせた。混合物を水で２回洗浄し、水相を廃棄した。材料を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮乾固させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物を、７７％の収率で薄黄色の発泡体として得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ－Ｈ）$^-$＝３４５．１。

【００９６】

【化１０】

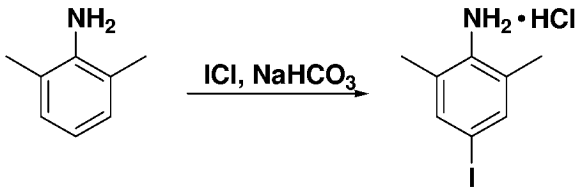


３－（ピペリジン－４－イル）キノリン－２（１Ｈ）塩酸塩。酢酸エチル（７０ｍＬ）中の４－（４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－キノリン－３－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．６０ｇ、１６．２ｍｍｏｌｅ）の撹拌溶液を、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｎ、４０ｍｍｏｌｅ、１０ｍＬ）で処理した。混合物を室温で４５分間撹拌した。次いで、より多くのジオキサン中のＨＣｌ（４Ｎ、１２０ｍｍｏｌｅ、３０ｍＬ）を添加し、室温で１６時間撹拌を続けた。得

られた固体を濾過により収集し、酢酸エチルで洗浄した。次いで、５％水－イソプロパノール（１００ｍＬ）に懸濁し、混合物を温めて還流し、２０分間撹拌した。混合物を室温に冷却し、室温で１６時間撹拌した。固体を濾過により収集し、イソプロパノールで洗浄し、高真空下で乾燥させた。表題化合物を、７５％の収率で、白色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８５（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｂｓ，１Ｈ），８．８８（ｂｓ，１Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝３．８１Ｈｚ，２Ｈ），７．５３－７．３０（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．４８Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝１２．５１Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１３．４３Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２２９．０。

【００９７】

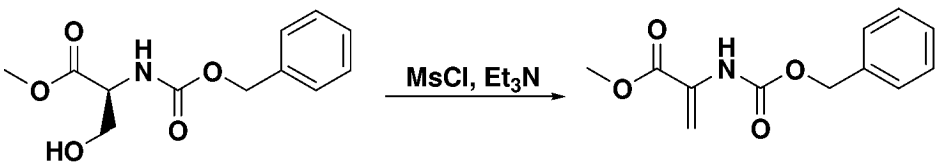
【化１１】



４－ヨード－２，６－ジメチルベンゼンアミン塩酸塩。メタノール（７００ｍＬ）中の炭酸水素ナトリウム（１２６ｇ、１．５モル）および２，６－ジメチルアニリン（６１．５ｍＬ、５００ｍｍｏｌｅ）の懸濁液に、一塩化ヨウ素（ジクロロメタン中１．０Ｍ、５５０ｍＬ、５５０ｍｍｏｌｅ）を１時間にわたって室温で添加した。添加が完了した後、撹拌を３時間続けた。反応物を濾過して、過剰な炭酸水素ナトリウムを除去し、溶媒を真空中で除去した。残留物をジエチルエーテル（１．５Ｌ）に再溶解し、塩酸（エーテル中２Ｍ、３７５ｍＬ、７５０ｍｍｏｌｅ）で処理した。得られた懸濁液を、冷凍庫（－１５℃）内で一晩保管した。固体を濾過し、無色になるまでジエチルエーテルで洗浄して、１２６．５ｇ（８９％）を灰緑色の粉末として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．３３（ｓ，６Ｈ），７．４８（ｓ，２Ｈ），９．０５（ｂｓ，３Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１７．４，９１．５，１３３．１，１３１．２，１３６．９。

【００９８】

【化１２】

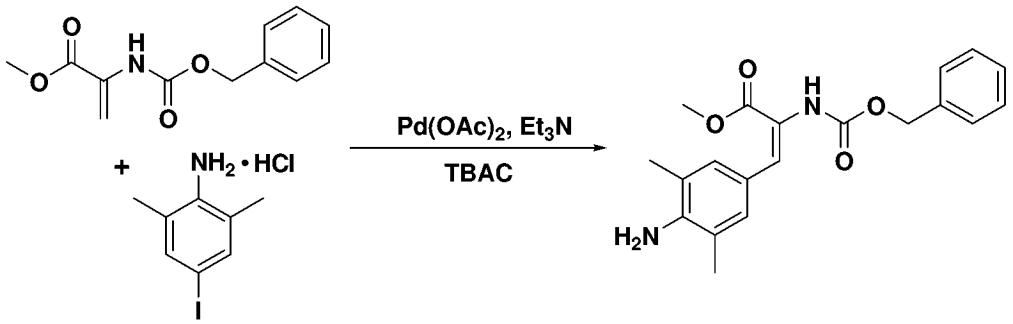


メチル２－（ベンジルオキシカルボニル）アクリレート。機械的撹拌器を装備した炎乾燥させた３つ首丸底フラスコに、（Ｓ）－メチル２－（ベンジルオキシカルボニル）－３－ヒドロキシプロパノエート（１２９ｇ、５０９ｍｍｏｌｅ）、無水ジクロロメタン（２Ｌ）、および塩化メタンスルホニル（４９．３ｍＬ、６３６ｍｍｏｌｅ）を添加した。混合物を－１５℃に冷却し、トリエチルアミン（２１３ｍＬ、１５２７ｍｍｏｌｅ）液滴で処理して、反応混合物の温度が０℃を超えないようにした。最初の当量のトリエチルアミンの添加は発熱的であった。トリエチルアミンの添加後、混合物を０℃で３０分間撹拌した。冷却浴を取り外し、混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応物を、メタノール（２１ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物を、洗浄液がｐＨ５になるまで、０．５％

硫酸水素カリウム水溶液で洗浄し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム、およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１：９酢酸エチル／ヘキサン）により、１１１ｇ（９２％）を粘性の無色の油状物として得、これは、静置すると結晶化した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７１（ｓ，３Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，５Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ５２．３，６５．９，１２７．８，１２８．１，１２８．３，１２８．８，１３３．３，１３６．３，１５３．５，１６３．７。

【００９９】

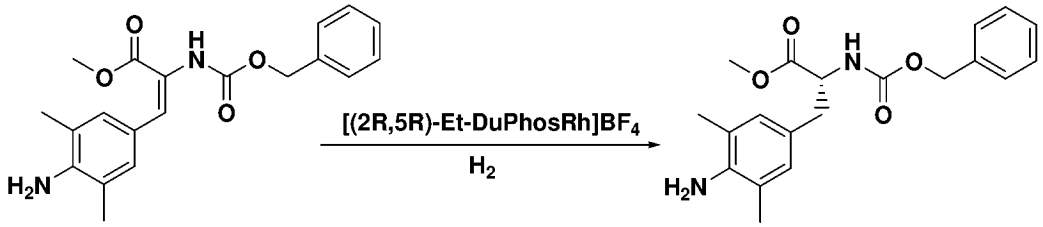
【化１３】



（Ｚ）－メチル３－（４－アミノ－３，５－ジメチルフェニル）－２－（ベンジルオキシカルボニル）アクリレート。２Ｌの丸底フラスコに、４－ヨード－２，６－ジメチルベンゼンアミン塩酸塩（５５ｇ、１９４ｍｍｏｌｅ）、メチル２－（ベンジルオキシカルボニル）アクリレート（５９．２ｇ、２５２ｍｍｏｌｅ）、塩化テトラブチルアンモニウム（５９．２ｇ、２１３ｍｍｏｌｅ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（４．３４ｇ、１９．４ｍｍｏｌｅ）、およびテトラヒドロフラン（１．２Ｌ、窒素流によって３０分間脱気）を充填した。混合物を、懸濁液が形成されるように撹拌し、次いで、窒素流によって３０分間脱気した。トリエチルアミン（１１０ｍＬ、７８９ｍｍｏｌｅ）を添加し、得られた混合物を還流で３時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、テトラヒドロフラン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、水（３回）およびブライン（２回）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１：９酢酸エチル／ジクロロメタンを使用）により、黄褐色の固体を得た。固体を、温メタノール（２１０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）から再結晶した。混合物を室温で一晩、次いで、０℃で２時間、最後に－１５℃で２時間保持した。得られた固体を濾過し、氷冷１：１メタノール／水で洗浄し、高真空下で一晩乾燥させて、Ｚ／Ｅ異性体（７３：２７）の混合物である薄黄褐色の固体として４４．７ｇ（６５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ，２．０５（ｓ，６Ｈ），３．６１（ｓ，０．８Ｈ），３．６８（ｓ，２．２Ｈ），５．００（ｓ，０．５４Ｈ），５．１３（ｓ，１．４６Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），７．４０－７．２１（ｍ，８Ｈ），８．５１（ｓ，０．２７Ｈ），８．７９（ｓ，０．７３Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１７．８，５１．７，６５．３，１１９．４，１２０．０，１２０．３，１２７．３，１２７．７，１２８．３，１３０．９，１３５．８，１３７．２，１４６．９，１５４．７，１６６．０。

【０１００】

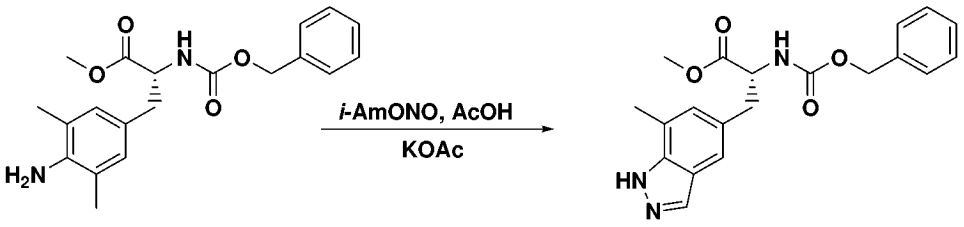
【化１４】



（Ｒ）－メチル３－（４－アミノ－３，５－ジメチルフェニル）－２－（ベンジルオキシカルボニル）プロパノエート。炎乾燥させた２ＬのＰａｒｒ水素化ボトルに、（Ｚ）－メチル３－（４－アミノ－３，５－ジメチルフェニル）－２－（ベンジルオキシカルボニル）アクリレート（８４．５ｇ、２３９ｍｍｏｌｅ）、ジクロロメタン（３００ｍＬ）、およびメタノール（３００ｍＬ）を充填した。薄茶色の懸濁液が形成されるようにボトルを旋回させた。混合物を、窒素流を使用して３０分間脱気した。これに、（－）－１，２－ビス（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ）－ベゼン（シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）テトラフルオロホウ酸塩（［（２Ｒ，５Ｒ）－Ｅｔ－ＤｕＰｈｏｓＲｈ］ＢＦ$_4$）（２．１１ｇ、３．２０ｍｍｏｌｅ）を速やかに添加した。ボトルをすぐにＰａｒｒ水素化装置に取り付けた。５サイクルの水素（６０ｐｓｉ）および真空後、ボトルを６５ｐｓｉに加圧し、懸濁液を室温で１６時間撹拌した。反応物は均質になった。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１：９酢酸エチル／ジクロロメタン）により精製して、８２．９ｇ（９８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．０４（ｓ，６Ｈ），２．６５（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），６．６８（ｓ，２Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１７．７，３５．９，５１．７，５６．１，６５．３，１２０．４，１２４．０，１２７．５，１２７．７，１２８．２，１２８．３，１３６．９，１４２．６，１５５．９，１７２．５。

【０１０１】

【化１５】

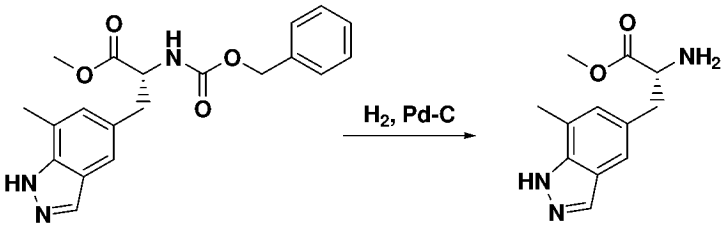


（Ｒ）－メチル２－（ベンジルオキシカルボニル）－３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）プロパノエート。（Ｒ）－メチル３－（４－アミノ－３，５－ジメチルフェニル）－２－（ベンジルオキシカルボニル）プロパノエート（５０．０ｇ、１４０ｍｍｏｌｅ）を、炎乾燥させた５Ｌの３つ首丸底フラスコに量り入れ、続いて、トルエン（２．４Ｌ）および氷酢酸（１２０ｍＬ、２．１ｍｍｏｌｅ）を添加した。混合物を機械的に撹拌して透明な溶液を形成し、次いで、酢酸カリウム（１０３ｇ、１．０５モル）を添加した。得られた白色の懸濁液に、室温で亜硝酸イソ－アミル（２０．７ｍＬ、１５４ｍｍｏｌｅ）を滴下し、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム（１Ｌ）を添加し、続いて、固体の炭酸水素ナトリウムを慎重に添加して、酢酸を中

和した。混合物を、ジクロロメタン（２Ｌ）およびブライン（１．５Ｌ）の混合物で抽出した。分離後、水層をジクロロメタン（５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を除去して、黄褐色の固体を得、これをヘキサン（２Ｌ）およびトルエン（１５０ｍＬ）で洗浄した。固体を、熱アセトン（２６０ｍＬ）およびヘキサン（７００ｍＬ）から再結晶した。わずかに濁った混合物を、ゆっくりと室温に、次いで１．５時間０℃に、最後に１．５時間－１５℃に冷却した。得られた固体を濾過し、氷冷アセトン／ヘキサン（１：１、２００ｍＬ）で洗浄して、３９．１ｇを得た（収率７６％）。分析ＨＰＬＣは、９８％超のＵＶ純度を示した。エナンチオマー過剰率（ｅｅ）は、９９．８％であると決定された（条件：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラム、４．６×２５０ｍｍ、１０μｍ；Ａ＝エタノール、Ｂ＝０．０５％ジエチルアミン／ヘプタン；８５％Ｂ@１．０ｍＬ／分、５５分間。Ｒの保持時間は４４．６分、Ｓの保持時間は２８．８分であった）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．４８（ｓ，３Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），４．３２－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），１３．１（ｓ，１Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６．７，３６．５，５１．８，５６．０，６５．３，１１７．６，１１９．６，１２２．７，１２７．２，１２７．４，１２７．６，１２８．２，１２９．３，１３３．４，１３６．８，１３９．２，１５５．９，１７２．４。質量分析：３６８．１６（ＭＨ）$^{+}$。

【０１０２】

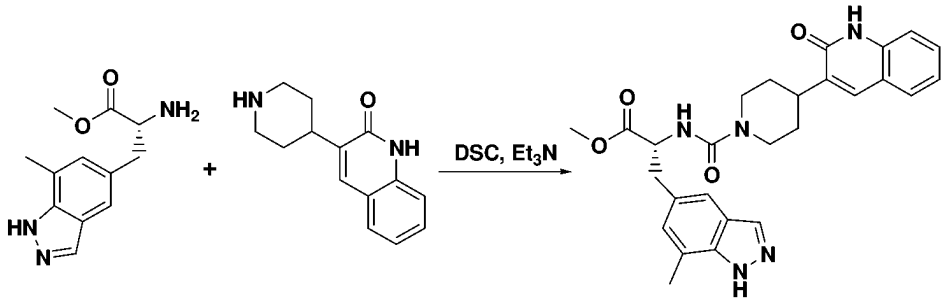
【化１６】



（Ｒ）－メチル２－アミノ－３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）プロパノエート。Ｐａｒｒ水素化ボトルに、（Ｒ）－メチル２－（ベンジルオキシカルボニル）－３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）プロパノエート（１１．０ｇ、２９．９ｍｍｏｌｅ）およびメタノール（７５ｍＬ）を充填した。懸濁液を窒素でパージし、パラジウム（木炭１０％、７００ｍｇ）で処理した。ボトルを、水素下（１５ｐｓｉ）で、一晩振盪した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、触媒を除去した。溶出液の濃縮により、７．７ｇ（定量的）を油状物として得、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ２．５４（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．０，６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ）。質量分析：２３２．３４（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【０１０３】

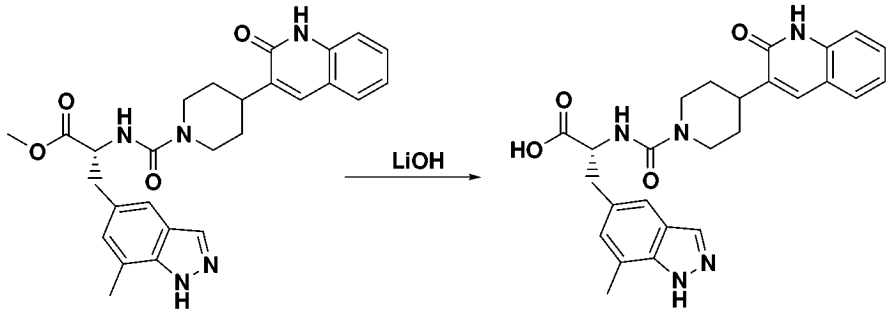
【化１７】



（Ｒ）－メチル３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド）プロパノエート。室温でジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の（Ｒ）－メチル２－アミノ－３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）プロパノエート塩酸塩（７．２６ｇ、２７．０ｍｍｏｌｅ）の溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカーボネート（７．６０ｇ、２９．７ｍｍｏｌｅ）、続いて、トリエチルアミン（１１．２９ｍＬ、８１ｍｍｏｌｅ）を添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、少しずつ３－（ピペリジン－４－イル）キノリン－２（１Ｈ）－オン（６．７７ｇ、２９．９ｍｍｏｌｅで処理した。反応物を２４時間撹拌した。混合物を、濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水、ブライン、および０．５Ｎ　ＨＣｌ（２回）で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０：１酢酸エチル／メタノール）により精製して、１１．９ｇ（７８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ１３．０（ｓ，１Ｈ），１１．８（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，２Ｈ）。質量分析：４８８．５２（ＭＨ）$^{+}$。

【０１０４】

【化１８】

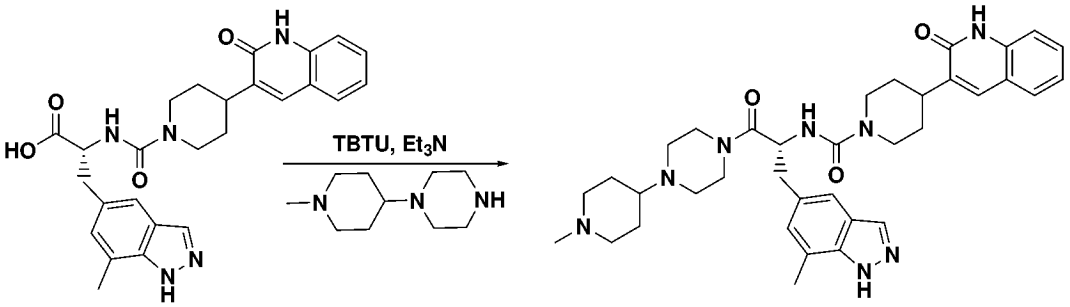


（Ｒ）－３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド）プロパン酸。テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－メチル３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド）プロパノエート（５．５０ｇ、１１．３ｍｍｏｌｅ）の溶液を、０℃に冷却した。これに、水（２０ｍＬ）中

の水酸化リチウム一水和物（０．９５ｇ、２２．６ｍｍｏｌｅ）の冷（０℃）溶液を、１５分間かけて滴下した。反応物を室温でさらに３時間撹拌した。混合物を濃縮して、有機溶媒を除去した。得られた残留物を、最小量の水に溶解し、０℃に冷却し、ｐＨ２に達するまで、冷（０℃）１Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた固体を、濾過により回収し、冷水およびエーテルで洗浄し、次いで、高真空下で一晩乾燥させて、白色の固体として、５．０ｇ（９４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０５（ｂｓ，１Ｈ），１１．７７（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，２Ｈ）。質量分析：４７４．３０（ＭＨ）$^{+}$。

【０１０５】

【化１９】



（Ｒ）－Ｎ－（３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１－（４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）－４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド（Ｉ）。フラスコに、（Ｒ）－３－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド）プロパン酸（２．９ｇ、６．１１ｍｍｏｌｅ）、トリエチルアミン（３．００ｍＬ、２１．５ｍｍｏｌｅ）、１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン（１．２３ｇ、６．７２ｍｍｏｌｅ）、およびジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）を充填した。得られた溶液を、少しずつ２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩（２．２６ｇ、７．０３ｍｍｏｌｅ）で処理した。反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を、真空下で濃縮して、ジメチルホルムアミドを除去した。粗生成物をジクロロメタン中７％のメタノールに溶解し、溶出液として２％の水酸化アンモニウム水溶液を含有するジクロロメタン中７％のメタノールを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、溶媒を真空下で除去した。所望の生成物を熱アセトンから結晶化して、７７％の収率で式Ｉを有する化合物を得た。分析ＨＰＬＣは、２３０ｎｍで９９．０％のＵＶ純度を示した。エナンチオマー過剰率（ｅｅ）は、９９．９％超であると決定された（条件：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラム４．６×２５０ｍｍ、１０μｍ；溶出液：７０％（０．０５％ジエチルアミン）／ヘプタン／３０％エタノール；@１．０ｍＬ／分、４５分間。保持時間は、Ｒが１８．７分、Ｓが２８．１分であった）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１３．０１（ｓ，１Ｈ），１１．７６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．１０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，１Ｈ

），４．７８（ｑ，Ｊ＝７．７９Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝１２．３７Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．１６，４．５８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｍ，４Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｍ，４Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｍ，Ｊ＝１１．２８，１１．２８，３．５５，３．４４Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｔ，Ｊ＝１２．０３Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｔ，Ｊ＝１１．１１Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｔ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｍ，２Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６．８０，２７．３０，３０．５１，３０．５１，３０．６７，３５．５０，３８．０４，４１．７４，４４．００，４４．１６，４５．３５，４５．７８，４８．１４，４８．３９，５１．４５，５４．７６，５４．７６，６０．６１，１１４．５３，１１７．７９，１１９．２９，１１９．３４，１２１．５７，１２２．７８，１２７．４６，１２７．７９，１２９．２９，１２９．７９，１３３．３１，１３３．７２，１３６．９８，１３７．４１，１３９．１２，１５６．５０，１６１．５０，１７０．４２。正確な質量分析：ｍ／ｚ６３９．３７７０、［ＭＨ］$^{+}$、Δ＝－０．２ｐｐｍ。旋光度：－２７．３６°@５８９ｎｍ、濃度＝メタノール中４．７１ｍｇ／ｍＬ。

【０１０６】

説明および剤形

ザベジェパント（ＢＨＶ－３５００）原薬一塩酸塩形態の物理的および化学的特性を表１に提供する。

【表１】

表１　物理的および化学的特性

Biohaven 番号	BHV-3500
分子式	$C_{36}H_{47}ClN_8O_3$
分子量	675.26(HCl 塩);638.82(遊離塩基)
外観	白からオフホワイト色の粉末
融点	約 178℃
pH 溶解度プロファイル	pH=8.2 で 105mg/mL、およびより低い pH で 300mg/mL 超
pKa	4.8 および 8.8
logD	1.21

【０１０７】

研究で使用される製剤を表２に提供する。

【表２】

表２　ザベジェパント点鼻液の提案された製剤および強度－
デバイス当たりの送達可能な内容量

	濃度、mg/mL						
成分	プラセボ	1.0	3.0	10.0	30.0	50.0	100.0	200.0
BHV-3500	0	0.11	0.32	1.06	3.17	5.29	10.57	21.46
(遊離塩基に相当)		(0.10)	(0.32)	(1.00)	(3.00)	(5.00)	(10.00)	(20.00)
コハク酸、USP/NF	0.59							
デキストロース一水和物、USP/NF	0.13							
NaOH 10N および/または HCl 1N	qs pH6.0±0.2							
注射用水、USP	qs							
合計	100μL							

【０１０８】
ザベジェパントの鼻腔内投与
製剤は、５０ｍＭのコハク酸溶液中、１ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬで調合され、ｐＨ６．０で１．２５％（ｗ／ｗ）のデキストロース（防腐剤不含）を含有するＢＨＶ－３５００を含む。製造は、必要な注射用水（ＷＦＩ）ＵＳＰの一部に賦形剤を可溶化し、水酸化ナトリウムまたは塩酸でｐＨを６．０±０．２に調整することを伴う。バッチを、ＷＦＩで標的容量にし、バイオバーデンについてサンプリングし、０．２２μｍフィルタを通して濾過して、バイオバーデンを低減する。
【０１０９】
次いで、濾過した溶液をタイプ１のガラスバイアルに充填し（１２５μＬ）、ゴム栓で密封して、１００μＬの製剤を提供する。次に、密封されたバイアルをＡｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ　ＵＤＳ（Ｕｎｉｄｏｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍ）デバイスに組み立て（図２）、次いで、適切な二次包装に入れられる。デバイスおよび二次包装の両方には、研究番号、製品名、強度、保管条件、製造元、ならびにＦＤＡが要求する治験使用および子供のアクセスを制限する注意書きを含む情報が片側または両側にラベル付けされている。市販品については、各ＢＨＶ－３５００製品は、剥離式の蓋を備える単一のブリスターにさらに包装され、次に、商品流通のために他の三次包装（例えば、カートン）に包装される。図２Ａは、すべての構成要素の位置を伴う断面図（図２Ｂ）のＡｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ　ＵＤＳ装置を示す。ＢＨＶ－３５００点鼻液は、室温保管を指定する２０℃～２５℃（６８°Ｆ～７７°Ｆ）で保管する必要がある。光から保護する付属の二次包装では、１５℃～３０℃の可動域が許可される。
【０１１０】
ＢＨＶ－３５００は、すぐに使用できる単位用量の使い捨て鼻用スプレー薬物－デバイスの組み合わせ製品である。組み合わせ製品のデバイス構成部品は、アクチュエータサブアセンブリ（鋼製カニューレを備えたポリプロピレン成形部品のサブアセンブリ、Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａから調達）およびバイアルホルダー（ポリプロピレン成形部品、Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａから調達）（すなわち、二次包装部品）とともに組み立てられた、ゴム栓（シリコン処理された黒色のクロロブチル栓、Ｗｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓから調達）を備えた透明ガラスバイアル（単位用量、透明、ＵＳＰタイプＩガラスバイアル、Ｎｉｐｒｏ　ＧｌａｓｓまたはＯｍｐｉのいずれかから調達）（すなわち、主要包装部品）を含む。
【０１１１】
ＢＨＶ－３５００鼻用スプレーデバイスは、以下のサブアセンブリおよび従属部品からなる。
アクチュエータＡＳＭ（サブアセンブリ）、以下から構成される：

・アクチュエータ（構造材－ポリプロピレン－ホワイトカラー、Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａから調達）
・スプレーピン（ポリプロピレン－ナチュラルカラー－Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａから調達）
・カニューレ（ステンレス鋼－ナチュラルカラー－Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａから調達）
●バイアルホルダー（ポリプロピレン－ホワイトカラー－Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａから調達）
●栓を備えた製剤充填バイアル
・ガラスバイアル－以下の２つの供給業者によって製造および供給される：
■Ｎｉｐｒｏ　Ｇｌａｓｓ、Ｇｅｒｍａｎｙ　ＡＧ
■Ｎｕｏｖａ　Ｏｍｐｉ

【０１１２】
両方の供給元のバイアルの構造材は、ＵＳＰタイプＩの透明のガラスである。両供給元のバイアルは、ＵＳＰ６６０に設定されている要件に準拠している：ガラス容器；ＵＳＰ２１１：Ａｒｓｅｎｉｃ；およびＵＳＰ　１６６０：ガラス容器の内面耐久性の評価。
・ゴム栓－Ｗｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．が製造および供給している。構造材はクロロブチルゴム（天然ゴムのラテックスは使用していない）であり、色は黒である。栓は、ＵＳＰ　３８１「Ｅｌａｓｔｏｍｅｒｉｃ　Ｃｌｏｓｕｒｅｓ　ｆｏｒ　Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎｓ」に記載されている生理化学試験に適合している。

【０１１３】
アクチュエータサブアセンブリは、Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａから事前に組み立て済みの状態で受け取る。サブアセンブリおよび部品の両方は、すべての性能要件が満たされていることを保証する供給業者の適合証明書および視覚的外観、アイデンティティ、寸法検査を含む入荷する部品検査に基づいてＲｅｎａｉｓｓａｎｃｅ（ＢＨＶ－３５００製品の製造元）によって受領され、リリースされる。

【０１１４】
臨床薬理学：単回漸増用量研究
ＢＨＶ３５００－１０１は、完了した第１相、単一施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、連続ＳＡＤ試験である。この研究は、最大１１のコホートからなった。各コホートにおいて、対象を無作為に割り当てて、単回用量のザベジェパントまたはプラセボのいずれかを３対１の比率で、合計８人の対象に与えた。本研究の主な目的は、健常な対象において、０．１ｍｇ～４０ｍｇの範囲の単回漸増用量のＩＮ投与後のザベジェパントの安全性および忍容性を評価することであった。副次的な目的は、単回投与後のザベジェパントのＰＫプロファイルを特徴付けること、４０ｍｇ未満の場合のザベジェパントの最大耐用量（ＭＴＤ）を特定すること、およびザベジェパントが心電図パラメータ（すなわち、ＱＴｃ、ＰＲ間隔、ＱＲＳ群、心拍数［ＨＲ］、およびＴ波形態）に及ぼす影響を説明することであった。

【０１１５】
ＢＨＶ３５００－１０１は、安全性、忍容性、およびＰＫ情報を収集して、化合物を用いたその後の臨床研究を裏付けるためにザベジェパントを用いて実施された最初の臨床試験であった。ザベジェパントは、単一の１００μＬスプレーを送達する使い捨てデバイスであるＡｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ　ＵＤＳを使用して投与された。ザベジェパント０．１ｍｇおよび０．３ｍｇを受けたすべての対象、ならびにザベジェパント１ｍｇコホートからの対象は、これらの対象が測定されたすべての時点で検出可能な血漿濃度（定量化［ＬＬＯＱ］の下限を下回る）を有しないため、ＰＫ分析から除外された。合計４１人の対象がＰＫ分析に含まれた。ＰＫ記述統計の要約を表１０に示し、結果の概要を以下に要約する。
●５ｍｇ～２０ｍｇの単回ＩＮ用量としてのザベジェパントの投与は、非臨床モデルか

ら有効性があると予測される治療範囲内の全身曝露をもたらした。

●吸収速度および程度は、低用量群および中用量群（ザベジェパント１ｍｇ、３ｍｇ、５ｍｇ、および１０ｍｇ）と比較して、２０ｍｇ用量群で大きかった。最高用量群（ザベジェパント４０ｍｇ［２×２０ｍｇ］）の吸収速度および程度は、ザベジェパント２０ｍｇ（１×２０ｍｇ）用量群よりも低かった。

●ザベジェパントは、単一ＩＮ用量（ザベジェパント１０ｍｇ）の投与後０．５４時間で観察されたピークザベジェパント濃度で急速に吸収され、T_{max}の中央値は、すべての用量にわたって０．５４～０．９６時間、５ｍｇ～２０ｍｇにわたって０．５４～０．７７時間の範囲であった。

●ザベジェパントの$t_{1/2}$の中央値は、すべての用量にわたって１．６～４．７時間、５ｍｇ～２０ｍｇにわたって２．５～４．４時間の範囲であった。

●ザベジェパントの平均残存面積は、１ｍｇ（３１．６６％）を除くすべての用量で２０％未満であり、９６時間のサンプリング期間がザベジェパントのＰＫプロファイルを特徴付けるのに十分であったことを示した。これは、８０％を超える平均ＡＵＣ［０－ｔ］対ＡＵＣ［０－ｉｎｆ］比に相当する。

【０１１６】

単回漸増用量研究の結果を表３に示す。

【表３】

表３　鼻腔内単回漸増用量投与後のザベジェパント薬物動態パラメータの要約統計

	鼻腔内用量(100μL[a])						
薬物動態パラメータ	1mg (n=5)	3mg (n=6)	5mg (n=6)	10mg (n=6)	20mg (n=6)	20mg (2×10mg スプレー) (n=6)	40mg (2×20mg スプレー) (n=6)
C_{max}(ng/mL)GM (CV%)	1.34 (43.69)	3.68 (49.37)	7.80 (67.73)	13.40 (52.87)	22.64 (142.17)	33.95 133.76	26.67 (42.70)
T_{max}(h)中央値 (最小、最大)	0.96 (0.37、1.59)	0.78 (0.38、1.59)	0.60 (0.56、0.73)	0.54 (0.38、0.59)	0.77 (0.38、1.26)	0.55 (0.34、1.29)	0.59 (0.36、1.31)
$AUC_{[0\text{-}t]}$ (ng・h/mL)GM (CV%)	2.34 (76.12)	7.85 (66.36)	18.78 (48.72)	26.19 (52.33)	56.33 (147.68)	84.68 (99.44)	81.51 (34.14)
$AUC_{[0\text{-}inf]}$ (ng・h/mL)GM (CV%)	3.50 (55.63)	9.75 (57.42)	20.90 (44.88)	28.51 (49.20)	58.91 (145.75)	89.10 (97.04)	85.75 (32.50)
$t_{1/2el}$(h)の中央値 (最小、最大)	1.64 (0.72、2.37)	2.24 (1.50、2.86)	2.36 (2.24、3.32)	2.92 (2.29、3.66)	2.39 (1.81、5.00)	4.03 (2.58、6.77)	4.40 (2.76、7.22)
残存面積(%) 平均 (CV%)	31.66 (50.24)	18.90 (56.27)	10.04 (39.35)	8.08 (37.99)	4.38 (42.69)	4.93 (51.83)	4.93 (35.39)
K_{el}(1/h)平均 (CV%)	0.52 (51.57)	0.33 (23.36)	0.28 (13.50)	0.25 (16.38)	0.28 (30.66)	0.18 (35.23)	0.17 (38.13)

[a]Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ　ＵＤＳデバイス

【０１１７】

臨床薬理学：複数回漸増用量研究

第１相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、連続複数回漸増用量（ＭＡＤ）研究を、２つの代替投薬群を用いて行った。ザベジェパント（およびプラセボ）は、単一の１００μＬスプレーを送達する使い捨てデバイスであるＡｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ　ＵＤＳを使用して投与された。研究のＭＡＤ部分は４つのコホートからなり、最大用量の２０ｍｇは、３つのコホートで１日１回最大１４日間投与され、第４のコホートでは２０ｍｇが１日２回最大８日間投与された。

【０１１８】

４つのＭＡＤコホートに加えて、２つの代替投薬コホートがあり、それぞれ１日の投薬からなる。第１の代替投薬コホートは、２０ｍｇの２回連続投与（別の鼻孔に２０ｍｇのスプレー［１００μＬの２００ｍｇ／ｍＬ］）の効果を評価し、投与間隔は３０分であった。第２の代替投薬コホートは、２０ｍｇの２回連続投与（別の鼻孔に２０ｍｇのスプレー［１００μＬの２００ｍｇ／ｍＬ］）の効果を評価し、■鼻および投与間隔は５分であった。

【０１１９】

ＰＫデータは、コホート１～４の対象から収集した。コホート１～４でザベジェパントを受けた３６人の対象全員が、ＰＫ分析に含まれた。ＰＫ記述統計の要約を表４に示し、結果を以下に要約する。

●ザベジェパントの単回用量ＩＮ投与（１日目）後、C_{max}の幾何平均は、５、１０、および２０ｍｇ用量レベルでそれぞれ１１．３７、１６．３１、および３４．７１ｎｇ／ｍＬである。AUC_{0-24}の幾何平均は、それぞれ２４．９５ｎｇ・ｈ／ｍＬ、２９．６１ｎｇ・ｈ／ｍＬ、および８０．０９ｎｇ・ｈ／ｍＬである。

●ザベジェパントの複数回用量ＩＮ投与（１４日目）後、C_{max}の幾何平均は、５、１０、および２０ｍｇ用量レベルでそれぞれ７．５８、１２．９８、および４０．９３ｎｇ／ｍＬである。AUC_{tau}の幾何平均は、それぞれ２０．６６、３２．８５、および９０．９８ｎｇ・ｈ／ｍＬである。

●T_{max}は、投与用量に関係なく、ＩＮ投与の約３０分後に発生した。

●平均排出半減期は、３．６９～４．９３時間の範囲であり、用量とともに増加する傾向があった。

●ザベジェパントのすべての尿濃度は、コホート１～３のすべての試料の定量限界を下回った。

【０１２０】

研究した用量レベルにわたって、ザベジェパントの蓄積なしから最小の蓄積が観察された（C_{max}およびAUC_{0-24}の１４日目対１日目の比は２倍未満であり、０．６７から１．１８の間の範囲であった）。

【０１２１】

複数回漸増用量研究の結果は、表４および５ａ～５ｃに示される。

【表４】

表４　鼻腔内複数回漸増用量投与後のザベジェパント薬物動態パラメータの要約記述統計

	治療											
	BHV-3500 5mg(コホート 1)				BHV-3500 10mg(コホート 2)				BHV-3500 20mg(コホート 3)			
変数	N	平均*	SD	CV%*	N	平均*	SD	CV%*	N	平均*	SD	CV%*
1 日目												
$AUC_{0\ 24}$(ng*h/mL)	9	24.95	21.88	104.32	9	29.61	31.51	77.28	9	80.09	76.55	85.25
C_{max}(ng/mL)	9	11.37	11.28	91.31	9	16.31	13.91	61.79	9	34.71	22.59	72.80
T_{max}(h)	9	0.52	0.19	37.51	9	0.44	0.14	32.55	9	0.57	0.22	38.72
14 日目												
$AUC_{0\ \tau\ ss}$(ng*h/mL)	8	20.66	15.35	75.50	9	32.85	18.32	53.96	9	90.98	89.45	69.05
$AUC_{0\ t}$(ng*h/mL)	8	19.02	14.06	74.13	9	30.91	18.41	54.87	9	87.91	90.56	72.24
$AUC_{0\ inf}$(ng*h/mL)	8	22.41	14.08	60.16	9	33.85	19.29	51.42	9	92.44	91.87	69.82
C_{max}(ng/mL)	8	7.58	5.87	74.80	9	12.98	6.78	52.61	9	40.93	40.25	79.17
C_{min}(ng/mL)	8	0.00	0.00	NC	9	0.05	0.16	300.00	9	0.20	0.31	158.02
C_{avg}(ng/mL)	8	1.04	0.64	61.72	9	1.53	0.76	49.95	9	4.63	3.73	80.45
Fl%(%)	8	921.40	295.40	32.06	9	961.21	185.42	19.29	9	1094.77	226.75	20.71
T_{max}(h)	8	0.52	0.23	43.43	9	0.57	0.12	21.09	9	0.56	0.12	21.25
$T_{1/2\ el}$(h)	8	3.69	0.28	7.47	9	3.84	1.61	42.00	9	4.93	2.07	41.89
K_{el}(1/h)	8	0.19	0.01	7.40	9	0.20	0.06	29.96	9	0.16	0.06	35.88
Cl/F(L/h)	8	293.27	188.72	64.35	9	341.09	176.38	51.71	9	254.40	129.48	50.89
Vz/F(L)	8	1573.9	1073.24	68.19	9	1657.78	535.67	32.31	9	1741.37	1196.05	68.68

*$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}\tau\ ss}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、およびC_{max}の幾何平均およびCV%が提示された。

【表５－ａ】

表５ａ．鼻腔内複数回漸増用量投与後のザベジェパント血漿濃度の要約統計

				公称時間（ｈ）									
				0.00	0.083	0.167	0.333	0.500	0.667	0.833	1.00	1.50	2.00
分析物	治療	日目	統計	血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）									
BHV3500	BHV-3500 5 mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.00	0.89	4.95	12.49	13.80	12.15	10.84	9.14	6.94	5.39
			SD	0.00	0.84	4.36	11.10	11.06	9.08	7.48	6.12	4.83	3.87
			CV%	NC	94.22	88.12	88.89	80.10	74.70	68.98	66.98	69.53	71.81
BHV3500	BHV-3500 5 mg	14	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
			平均	0.00	1.17	3.12	7.34	8.08	7.57	7.22	6.44	5.08	3.96
			SD	0.00	1.54	2.95	4.90	4.42	4.32	4.78	4.70	3.63	2.64
			CV%	NC	131.65	94.34	66.82	54.67	57.15	66.19	72.96	71.43	66.58
BHV3500	BHV-3500 10 mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.00	0.80	5.18	16.21	18.25	16.49	14.65	11.65	8.21	5.85
			SD	0.00	0.77	2.47	9.01	13.94	14.18	12.91	10.88	6.98	4.74
			CV%	NC	96.85	47.63	55.56	76.39	85.97	88.14	93.43	85.04	80.94
BHV3500	BHV-3500 10 mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.05	1.01	2.85	10.36	13.42	13.39	12.22	10.73	7.96	6.04
			SD	0.16	0.79	1.33	4.32	5.14	6.61	6.97	5.74	4.16	2.70
			CV%	300.00	78.54	46.68	41.65	38.28	49.38	57.04	53.49	52.28	44.80
BHV3500	BHV-3500 20 mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.28	2.28	12.03	34.52	38.04	37.40	34.38	29.07	21.13	16.31
			SD	0.85	3.18	6.37	21.51	21.68	21.49	20.73	19.15	17.39	15.61
			CV%	300.00	139.63	52.92	62.31	57.01	57.44	60.30	65.89	82.32	95.72
BHV3500	BHV-3500 20 mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.27	3.90	11.98	32.50	47.31	49.29	43.65	35.57	25.34	18.19
			SD	0.33	2.90	7.50	21.70	36.35	40.72	38.43	32.66	24.48	16.96
			CV%	124.16	74.24	62.60	66.76	76.83	82.60	88.04	91.83	96.60	93.21

【表５－ｂ】

表５ｂ．鼻腔内複数回漸増用量投与後のザベジェパント血漿濃度の要約統計

				公称時間（ｈ）									
				2.50	3.00	3.50	4.00	4.50	5.00	6.00	8.00	12.0	24.0
分析物	治療	日目	統計	血漿濃度（ｎｇ／ｍＬ）									
BHV3500	BHV-3500 5 mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	4.31	3.59	2.80	2.31	1.90	1.63	1.29	0.66	0.24	0.00
			SD	3.50	2.83	2.18	1.59	1.15	1.05	0.98	0.58	0.30	0.00
			CV%	81.17	78.94	77.87	68.81	61.08	64.04	75.99	88.82	125.58	NC
BHV3500	BHV-3500 5 mg	14	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
			平均	3.13	2.64	2.19	1.91	1.62	1.39	1.16	0.57	0.31	0.00
			SD	1.94	1.62	1.36	1.13	0.89	0.73	0.58	0.51	0.27	0.00
			CV%	62.18	61.30	62.32	59.34	54.85	52.57	49.76	90.60	88.22	NC
BHV3500	BHV-3500 10 mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	4.50	3.53	2.96	2.36	2.01	1.69	1.22	0.56	0.27	0.05
			SD	3.52	2.69	2.39	1.84	1.56	1.34	1.03	0.65	0.37	0.14
			CV%	78.35	76.07	80.83	78.09	77.38	79.05	84.48	116.26	138.62	300.00
BHV3500	BHV-3500 10 mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	4.71	3.78	3.06	2.52	2.15	1.84	1.38	0.84	0.38	0.05
			SD	2.11	1.71	1.35	1.12	0.98	0.83	0.64	0.46	0.33	0.16
			CV%	44.82	45.13	44.18	44.38	45.57	45.09	45.92	54.78	87.84	300.00
BHV3500	BHV-3500 20 mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	13.04	10.54	8.59	7.77	6.43	5.44	3.56	1.90	0.89	0.23
			SD	13.96	11.66	9.52	7.84	6.90	5.86	3.50	1.62	0.73	0.36
			CV%	107.03	110.55	110.86	100.85	107.45	107.74	98.28	85.24	82.14	158.48
BHV3500	BHV-3500 20 mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	13.11	10.03	8.32	7.02	5.94	4.97	3.39	2.04	1.03	0.27
			SD	10.70	7.82	6.27	5.71	4.54	3.69	2.37	1.73	0.71	0.35
			CV%	81.63	78.00	75.38	81.41	76.41	74.29	69.69	84.67	69.69	129.91

【表５－ｃ】

表５ｃ．鼻腔内複数回漸増用量投与後のザベジェパント血漿濃度の要約統計

				公称時間(h)		
				48.0	72.0	96.0
分析物	治療	日目	統計	血漿濃度(ng/mL)		
BHV3500	BHV-3500 5mg	1	N	-	-	-
			平均	-	-	-
			SD	-	-	-
			CV%	-	-	-
BHV3500	BHV-3500 5mg	14	N	8	8	8
			平均	0.00	0.00	0.00
			SD	0.00	0.00	0.00
			CV%	NC	NC	NC
BHV3500	BHV-3500 10mg	1	N	-	-	-
			平均	-	-	-
			SD	-	-	-
			CV%	-	-	-
BHV3500	BHV-3500 10mg	14	N	9	9	8
			平均	0.00	0.00	0.00
			SD	0.00	0.00	0.00
			CV%	NC	NC	NC
BHV3500	BHV-3500 20mg	1	N	-	-	-
			平均	-	-	-
			SD	-	-	-
			CV%	-	-	-
BHV3500	BHV-3500 20mg	14	N	9	9	9
			平均	0.00	0.00	0.00
			SD	0.00	0.00	0.00
			CV%	NC	NC	NC

ＮＣ＝計算されず

【０１２２】

血漿濃度データを図２Ａ～２Ｆに示す。

【０１２３】

ＢＨＶ－３５００の有効性および安全性の評価

鼻腔内ザベジェパント５、１０、および２０ｍｇ対プラセボの有効性および安全性は、１，６７３人の患者が片頭痛の急性治療を受けた無作為化、用量範囲、プラセボ対照、中心的第２／３相臨床試験（ＢＨＶ３５００－２０１、または研究２０１）で評価された。

【０１２４】

試験２０１において、単回用量として投与された５、１０、および２０ｍｇのザベジェパントは、層別化ＣＭＨ試験ｍＩＴＴ対象を使用して、投与後早ければ１５分で疼痛緩和を示した（表６）。

【表６】

表６．層別化ＣＭＨ試験ｍＩＴＴ対象を使用した投与後１５分での疼痛緩和

無作為化層	統計	BHV-3500 5 mg (N=387)	BHV-3500 10 mg (N=391)	BHV-3500 20 mg (N=402)	プラセボ (N=401)
全体	n/N (%)	55/387 (14.2)	71/391 (18.2)	59/402 (14.7)	40/401 (10.0)
	ASE	1.8	1.9	1.8	1.5
	(98.3% CI)	(10.0, 18.5)	(13.5, 22.8)	(10.5, 18.9)	(6.4, 13.6)
	層別化されたパーセンテージ差（BHV-3500－プラセボ）	4.2	8.2	4.7	
	*				
	ASE	2.3	2.5	2.3	
	(98.3% CI)	(-1.3, 9.8)	(2.3, 14.1)	(-0.8, 10.2)	
	p 値	0.0673	0.0008	0.0428	
予防的片頭痛薬の使用：有	n/N (%)	6/54 (11.1)	12/50 (24.0)	13/57 (22.8)	5/54 (9.3)
	ASE	4.3	6.0	5.6	3.9
	(98.3% CI)	(0.9, 21.3)	(9.5, 38.5)	(9.5, 36.1)	(0.0, 18.7)
	パーセンテージ差（BHV-3500－プラセボ）	1.9	14.7	13.5	
	ASE	5.8	7.2	6.8	
	(98.3% CI)	(-12.1, 15.8)	(-2.5, 32.0)	(-2.8, 29.9)	
	p 値	0.7503	0.0410	0.0468	
予防的片頭痛薬の使用：無	n/N (%)	49/333 (14.7)	59/341 (17.3)	46/345 (13.3)	35/347 (10.1)
	ASE	1.9	2.0	1.8	1.6
	(98.3% CI)	(10.1, 19.4)	(12.4, 22.2)	(9.0, 17.7)	(6.2, 14.0)
	パーセンテージ差（BHV-3500－プラセボ）	4.6	7.2	3.2	
	ASE	2.5	2.6	2.4	
	(98.3% CI)	(-1.4, 10.7)	(1.0, 13.5)	(-2.6, 9.1)	
	p 値	0.0669	0.0057	0.1836	

*コクラン－マンテル－ヘンツェル(CMH)加重を用いた無作為化での予防的片頭痛薬の使用による層別化
(1)投与後 15 分のデータがない対象(NC=F)、または(2)投与後 15 分もしくはそれ以前に救済薬を服用した対象(RM=F)は、失敗とされる。

【０１２５】

また、研究２０１において、１０および２０ｍｇのザベジェパントは、単回用量を使用して２時間で、疼痛寛解および最も煩わしい症状（ＭＢＳ）の寛解の同時主要評価項目でプラセボより統計学的に優れていた（ｐ＜０．０５）（表７）。ザベジェパントの利点は、永続的であり、救済薬なしで４８時間まで持続した（公称ｐ＜０．０５）。これには、持続的疼痛寛解２～２４時間（５、１０、および２０ｍｇ）、持続的疼痛寛解２～４８時間（５、１０、および２０ｍｇ）、持続的疼痛緩和２～２４時間（５、１０、および２０ｍｇ）、持続的疼痛緩和２～４８時間（５および１０ｍｇ）が含まれる。

【表７】

表７．ザベジェパントは疼痛寛解および最も煩わしい症状からの寛解の同時主要評価項目を満たした

2時間評価項目	ザベジェパント 5mg (N=387)	ザベジェパント 10mg (N=391)	ザベジェパント 20mg (N=402)	プラセボ (N=401)
疼痛寛解	19.6%	22.5%*	23.1%*	15.5%
MBS からの寛解 1	39.0%	41.9%*	42.5%*	33.7%

1.最も煩わしい羞明、音声恐怖、または吐き気の症状　　*p<0.05

【０１２６】

ザベジェパントはまた、早期活性を示す複数の副次的評価項目においてプラセボよりも優れていた（公称ｐ＜０．０５）。ザベジェパントは、投与後１５分（１０および２０ｍｇ）での迅速な疼痛緩和の開始、投与後２～２４時間の持続的疼痛緩和（３つすべてのザベジェパント群）、投与後２～２４時間の持続的疼痛寛解（３つすべてのザベジェパント群）、投与後２～４８時間の持続的疼痛緩和（ザベジェパント５ｍｇおよび１０ｍｇ）、投与後２～４８時間の持続的寛解（３つすべてのザベジェパント群）を示し、早ければ３０分（２０ｍｇ）で正常な機能に戻る。１０および２０ｍｇの用量は、疼痛緩和および２時間で正常な機能に戻る両方の治療上の利点を示した（表８）。

【表８－１】

副次的評価項目	統計	ザベジェパント５ｍｇ群 (N=387)	ザベジェパント１０ｍｇ群 (N=391)	ザベジェパント２０ｍｇ群 (N=402)	プラセボ (N=401)
(1)投与後２時間で疼痛緩和	n/N (%)	224/387 (57.9)	237/391 (60.6)	246/402 (61.2)	215/401 (53.6)
	(98.3% CI)	(51.9, 63.9)	(54.7, 66.5)	(55.4, 67.0)	(47.7, 59.6)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	4.2	7.1	7.5	NA
	(98.3% CI)	(-4.2, 12.7)	(-1.3, 15.4)	(-0.8, 15.9)	NA
	p 値	0.2296	0.0439	0.0302	NA
(2)投与後２時間で正常機能に戻る[b]	n/N (%)	115/363 (31.7)	122/354 (34.5)	129/372 (34.7)	101/369 (27.4)
	(98.3% CI)	(25.8, 37.5)	(28.4, 40.5)	(28.8, 40.6)	(21.8, 32.9)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	4.3	7.1	7.3	NA
	(98.3% CI)	(-3.8, 12.3)	(-1.1, 15.3)	(-0.8, 15.4)	NA
	p 値	0.2039	0.0389	0.0305	NA
(3)投与後24時間以内に救済薬の使用[c]	n/N (%)	96/385 (24.9)	101/388 (26.0)	80/397 (20.2)	109/400 (27.3)
	(98.3% CI)	(19.7, 30.2)	(20.7, 31.4)	(15.3, 25.0)	(21.9, 32.6)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	-2.4	-1.1	-7.1	NA
	(98.3% CI)	(-9.8, 5.1)	(-8.7, 6.4)	(-14.3, 0.0)	NA
	p 値	0.4502	0.7154	0.0172	NA
(4)投与後２時間で羞明寛解[d]	n/N (%)	118/337 (35.0)	121/340 (35.6)	134/354 (37.9)	109/358 (30.4)
	(98.3% CI)	(28.8, 41.2)	(29.4, 41.8)	(31.7, 44.0)	(24.6, 36.3)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	4.6	5.1	7.4	NA
	(98.3% CI)	(-3.9, 13.1)	(-3.4, 13.6)	(-1.0, 15.9)	NA
	p 値	0.1986	0.1494	0.0352	NA

【表８－２】

副次的評価項目	統計	ザベジェパント５ｍｇ群 (N=387)	ザベジェパント１０ｍｇ群 (N=391)	ザベジェパント２０ｍｇ群 (N=402)	プラセボ (N=401)
(5)投与後２時間で音声恐怖寛解[d]	n/N (%)	115/260 (44.2)	107/239 (44.8)	114/263 (43.3)	94/276 (34.1)
	(98.3% CI)	(36.9, 51.6)	(37.1, 52.5)	(36.0, 50.7)	(27.2, 40.9)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	10.1	10.8	9.3	NA
	(98.3% CI)	(0.1, 20.1)	(0.6, 21.1)	(-0.6, 19.3)	NA
	p 値	0.0161	0.0115	0.0249	NA
(6)投与後60分で疼痛緩和	n/N (%)	182/387 (47.0)	180/391 (46.0)	200/402 (49.8)	168/401 (41.9)
	(98.3% CI)	(41.0, 53.1)	(40.0, 52.1)	(43.8, 55.7)	(36.0, 47.8)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	5.1	4.2	7.8	NA
	(98.3% CI)	(-3.4, 13.5)	(-4.2, 12.6)	(-0.6, 16.2)	NA
	p 値	0.1495	0.2274	0.0259	NA
(7)投与後60分で正常機能に戻る[b]	n/N (%)	82/363 (22.6)	67/354 (18.9)	70/372 (18.8)	63/369 (17.1)
	(98.3% CI)	(17.3, 27.8)	(13.9, 23.9)	(14.0, 23.7)	(12.4, 21.8)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	5.5	1.8	1.7	NA
	(98.3% CI)	(-1.6, 12.5)	(-5.0, 8.7)	(-5.1, 8.4)	NA
	p 値	0.0624	0.5222	0.5517	NA
(8)投与後30分で疼痛緩和	n/N (%)	103/387 (26.6)	117/391 (29.9)	107/402 (26.6)	99/401 (24.7)
	(98.3% CI)	(21.2, 32.0)	(24.4, 35.5)	(21.3, 31.9)	(19.5, 29.8)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパント－プラセボ）[a]	1.9	5.3	1.9	NA
	(98.3% CI)	(-5.5, 9.4)	(-2.3, 12.8)	(-5.5, 9.3)	NA
	p 値	0.5359	0.0953	0.5398	NA

【表８－３】

表８．（続き）

副次的評価項目	統計	ザベジェパント５ｍｇ群 (N=387)	ザベジェパント１０ｍｇ群 (N=391)	ザベジェパント２０ｍｇ群 (N=402)	プラセボ (N=401)
(9)投与後30分で正常機能に戻る[b]	n/N (%)	32/363 (8.8)	27/354 (7.6)	37/372 (9.9)	20/369 (5.4)
	(98.3% CI)	(5.3, 12.4)	(4.2, 11.0)	(6.2, 13.7)	(2.6, 8.2)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパントープラセボ）[a]	3.4	2.1	4.5	NA
	(98.3% CI)	(-1.2, 7.9)	(-2.3, 6.6)	(-0.2, 9.1)	NA
	p 値	0.0753	0.2445	0.0216	NA
(10)投与後2～24時間の持続的な疼痛緩和	n/N (%)	169/387 (43.7)	166/391 (42.5)	179/402 (44.5)	143/401 (35.7)
	(98.3% CI)	(37.6, 49.7)	(36.5, 48.4)	(38.6, 50.5)	(29.9, 41.4)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパントープラセボ）[a]	8.0	6.8	8.9	NA
	(98.3% CI)	(-0.3, 16.4)	(-1.5, 15.1)	(0.7, 17.1)	NA
	p 値	0.0205	0.0495	0.0098	NA
(11)投与後2～24時間の持続的な疼痛緩和	n/N (%)	55/387 (14.2)	59/391 (15.1)	63/402 (15.7)	36/401 (9.0)
	(98.3% CI)	(10.0, 18.5)	(10.8, 19.4)	(11.3, 20.0)	(5.6, 12.4)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパントープラセボ）[a]	5.3	6.1	6.7	NA
	(98.3% CI)	(-0.2, 10.7)	(0.6, 11.6)	(1.2, 12.2)	NA
	p 値	0.0210	0.0081	0.0036	NA
(12)投与後2～48時間の持続的な疼痛緩和	n/N (%)	155/387 (40.1)	155/391 (39.6)	156/402 (38.8)	131/401 (32.7)
	(98.3% CI)	(34.1, 46.0)	(33.7, 45.6)	(33.0, 44.6)	(27.1, 38.3)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパントープラセボ）[a]	7.4	7.0	6.2	NA
	(98.3% CI)	(-0.8, 15.6)	(-1.2, 15.1)	(-1.9, 14.2)	NA
	p 値	0.0297	0.0404	0.0676	NA

【表８－４】

表８．（続き）

副次的評価項目	統計	ザベジェパント５ｍｇ群 (N=387)	ザベジェパント１０ｍｇ群 (N=391)	ザベジェパント２０ｍｇ群 (N=402)	プラセボ (N=401)
(13)投与後2～48時間の持続的な疼痛緩和	n/N (%)	50/387 (12.9)	54/391 (13.8)	53/402 (13.2)	30/401 (7.5)
	(98.3% CI)	(8.8, 17.0)	(9.6, 18.0)	(9.1, 17.2)	(4.3, 10.6)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパントープラセボ）[a]	5.5	6.3	5.7	NA
	(98.3% CI)	(0.3, 10.6)	(1.1, 11.6)	(0.6, 10.8)	NA
	p 値	0.0111	0.0038	0.0075	NA
(14)投与後2時間で吐き気寛解[d]	n/N (%)	126/237 (53.2)	131/243 (53.9)	145/265 (54.7)	122/239 (51.0)
	(98.3% CI)	(45.4, 60.9)	(46.3, 61.6)	(47.4, 62.0)	(43.3, 58.8)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパントープラセボ）[a]	1.8	2.9	3.7	NA
	(98.3% CI)	(-9.2, 12.7)	(-8.0, 13.7)	(-7.0, 14.3)	NA
	p 値	0.6987	0.5279	0.4092	NA
(15)投与後2～48時間の疼痛再発[e]	n/N (%)	24/76 (31.6)	29/88 (33.0)	35/93 (37.6)	31/62 (50.0)
	(98.3% CI)	(18.8, 44.3)	(21.0, 45.0)	(25.6, 49.7)	(34.8, 65.2)
	層別化されたパーセンテージ差（ザベジェパントープラセボ）[a]	-18.9	-17.0	-12.5	NA
	(98.3% CI)	(-38.6, 0.9)	(-36.4, 2.5)	(-31.9, 7.0)	NA
	p 値	0.0221	0.0366	0.1242	NA

略語：ＣＩ＝信頼区間、ＮＡ＝該当なし。
時点でのまたはそれ以前に救助薬を服用している対象は、失敗とされた。
[a] ＣＭＨ加重を用いた無作為化での予防的片頭痛薬の使用による層別化。
[b] 研究中の片頭痛発作発症時に機能障害を有する対象。
[c] 救済薬開始日≦治験薬開始日＋１日およびレスキュー薬開始時間が不明の対象は除外する。
[d] 研究中の片頭痛発作発症時に症状が現れた対象。
[e] 投与後２時間で疼痛寛解を有する対象。

【０１２７】

この単回用量試験では、鼻腔内ザベジェパントは良好な忍容性を示し、安全であった。

５％を超える個々の有害事象（ＡＥ）は、味覚異常（ザベジェパント群では１３．５～１６．１％、プラセボ群では３．５％）および鼻不快感（ザベジェパント群では１．３～５．２％、プラセボ群では０．２％）であった。ＡＥの大部分（＞８０％）の強度は軽度であった。いずれの治療群においても、ＡＳＴもしくはＡＬＴ＞３ｘＵＬＮ、または総ビリルビン＞２ｘＵＬＮを有する対象がいなかったため、肝毒性のシグナルはなかった（表９）。

【表９】

表８．肝機能検査（ＬＦＴ）プロファイル

基準[1]	ザベジェパント				プラセボ
	5mg (N=388)	10mg (N=394)	20mg (N=403)	すべて (N=1185)	(N=403)
ALT または AST>3xULN	0	0	0	0	0
ビリルビン>2xULN	0	0	0	0	0

1.ALT アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ULN 正常の上限

【０１２８】

本出願を通じて、様々な刊行物は、著者の氏名および日付、または特許番号もしくは特許公開番号によって参照される。これらの刊行物の開示は、本明細書に記載および特許請求される本発明の日付時点での当業者に既知の技術の状態をより完全に説明するために、参照によりそれらの全体が本出願に組み込まれる。しかしながら、本明細書における参考文献の引用は、そのような参考文献が本発明の先行技術であるという認識として解釈されるべきではない。

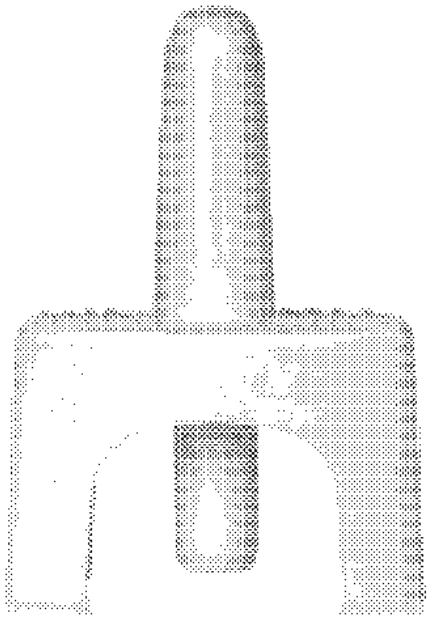
【０１２９】

当業者は、本明細書に記載される特定の手順に対する多数の均等物を、日常的な実験のみを使用して認識するか、または確認することができるであろう。かかる均等物は、本発明の範囲内であるとみなされ、以下の特許請求の範囲によってカバーされる。例えば、本明細書の説明および実施例で具体的に開示されるもの以外の薬学的に許容される塩を用いることができる。さらに、項目リスト内の特定の項目、またはより大きな項目の群内の項目のサブセットの群は、そのような組み合わせを特定する本明細書の特定の開示の有無にかかわらず、他の特定の項目、項目のサブセットの群、または項目のより大きな群と組み合わせることができることが意図される。

【図面】

【図１Ａ】

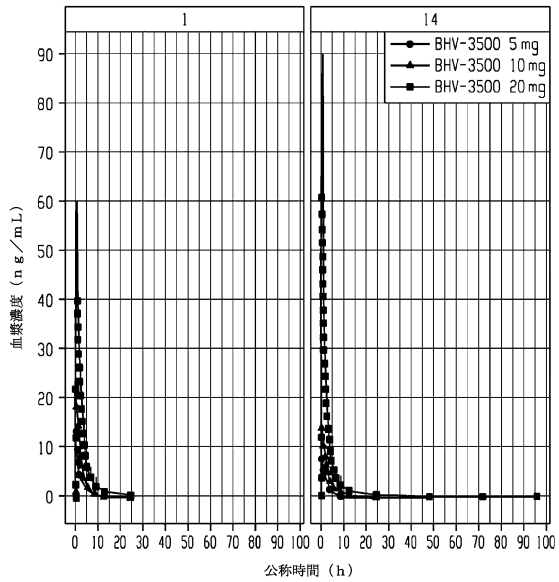
FIG. 1A



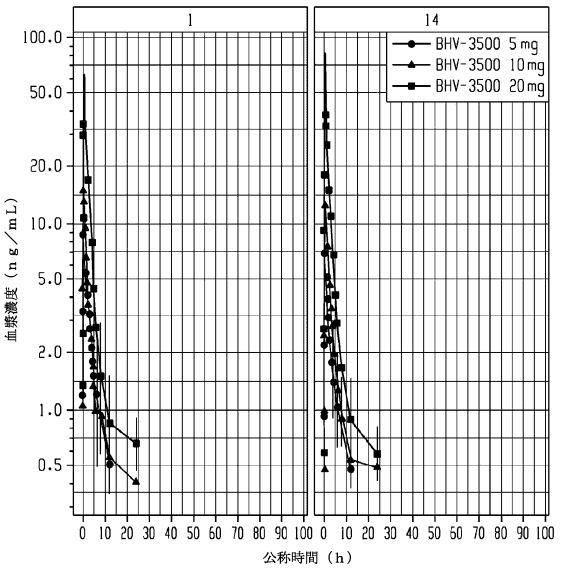
【図１Ｂ】



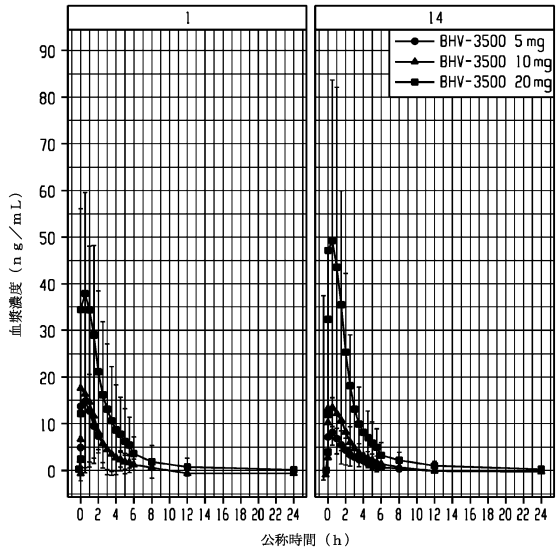
【図２Ａ】



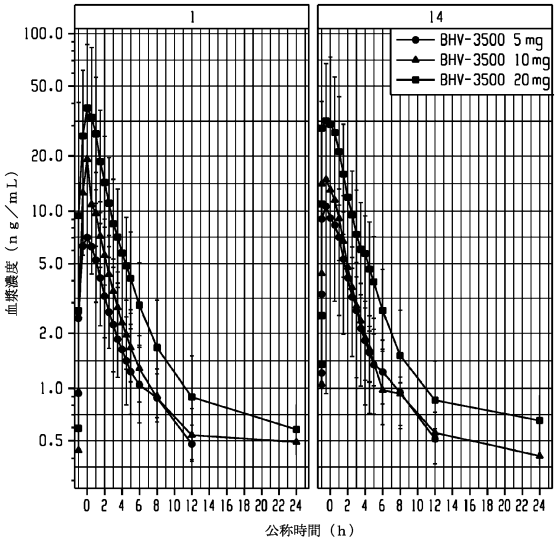
【図２Ｂ】



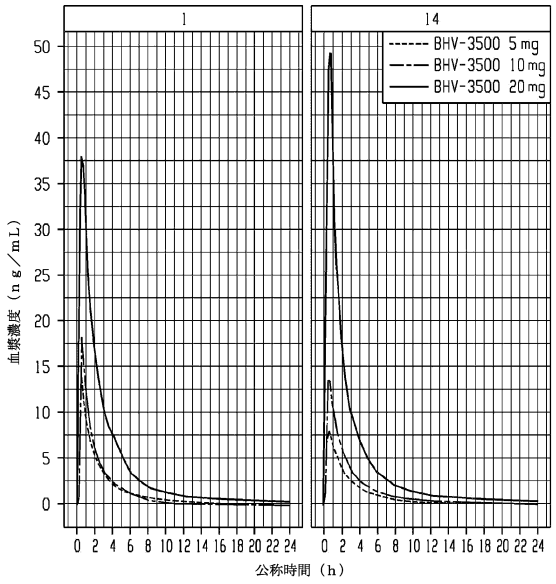
【図２Ｃ】



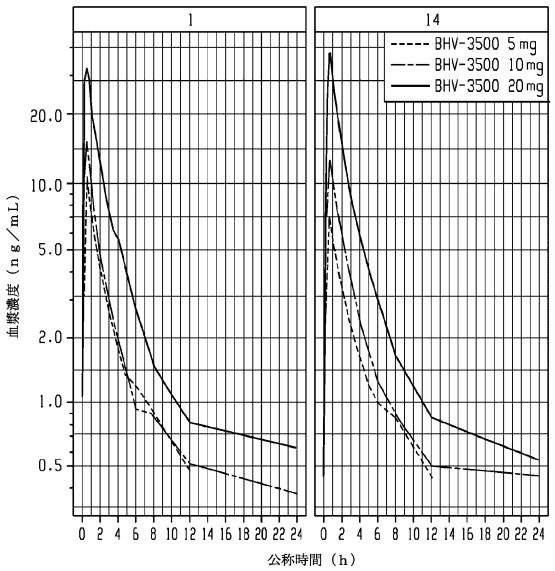
【図２Ｄ】



【図２Ｅ】



【図２Ｆ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/065452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 9/00; A61K 31/437; A61K 31/444; A61M 11/00; A61M 13/00; A61P 25/06 (2021.01)
CPC - A61K 9/0043; A61K 31/437; A61K 31/444; A61M 11/00; A61M 13/00; A61P 25/06; C07D 401/12; C07D 401/14 (2021.01)

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 2012/0059017 A1 (CHATURVEDULA et al) 08 March 2012 (08.03.2012) entire document	1-5, 13-15, 25-30, 32 --- 9-11, 16-24, 31, 33, 36-41, 44, 47
X — Y	US 2017/0239236 A1 (HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED) 24 August 2017 (24.08.2017) entire document	45, 46 --- 47
X — Y	US 2017/0298127 A1 (ALDER BIOPHARMACEUTICALS INC) 19 October 2017 (19.10.2017) entire document	42, 43 --- 44
Y	US 2016/0199600 A1 (BIXA RESEARCH AND HEALTH INC) 14 July 2016 (14.07.2016) entire document	9-11
Y	WO 2019/191008 A1 (BIOHAVEN PHARMACEUTICAL HOLDING COMPANY LTD) 03 October 2019 (03.10.2019) entire document	16-24
Y	US 2018/0185360 A1 (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT) 05 July 2018 (05.07.2018) entire document	31

☒ 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	Date of mailing of the international search report
30 January 2021	MAR 12 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/065452

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OSLUND et al., Activation of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor during Ozone Inhalation Contributes to Airway Epithelial Injury and Repair, Toxicologic Pathology, Vol. 37, No. 6, 2009 [retrieved on 28 January 2021]. Retrieved from the Internet: <URL: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0192623309345691>. Pgs. 805-813	33
Y	EP 3 459 941 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO LTD) 27 March 2019 (27.03.2019) entire document	36-41
P, X	US 2020/0383983 A1 (ALLERGAN SALES LLC) 10 December 2020 (10.12.2020) entire document	1-5, 9-11, 13-33, 36-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/065452

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.: 6-8, 12, 34, 35
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)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	1/16		
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/04		
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	15/00		
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P	*21/04*	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P	*25/06*	*(2006.01)*	A61P	21/04		
A61P	*25/04*	*(2006.01)*	A61P	25/06		
A61P	*25/08*	*(2006.01)*	A61P	25/04		
A61P	*25/36*	*(2006.01)*	A61P	25/08		
A61P	*25/32*	*(2006.01)*	A61P	25/36		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	25/32		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	101	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61K	*9/08*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61K	*9/72*	*(2006.01)*	A61K	9/08		
A61K	*47/10*	*(2017.01)*	A61K	9/72		
A61M	*11/00*	*(2006.01)*	A61K	47/10		
			A61M	11/00	D	

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,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６５１０，ニュー ヘイブン，チャーチ ストリート ２１５
(72)発明者 コンウェイ，チャールズ，エム．
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６５１０，ニュー ヘイブン，チャーチ ストリート ２１５
(72)発明者 クロープ，ロバート
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６５１０，ニュー ヘイブン，チャーチ ストリート ２１５
(72)発明者 クマール，ラジェシュ
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６５１０，ニュー ヘイブン，チャーチ ストリート ２１５

Ｆターム（参考） 4C076 AA12 AA93 BB25 CC01 CC04 CC09 CC11 CC15 CC16 CC17
CC18 CC27 DD37A FF12
4C084 AA17 MA13 MA16 MA59 NA10 ZA021 ZA061 ZA081 ZA341 ZA361
ZA591 ZA681 ZA701 ZA751 ZA811 ZA891 ZA941 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261
ZC351 ZC391 ZC421
4C085 AA13 BB11 EE01 GG10
4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 MA01 MA04 MA13 MA16 MA59 NA10
ZA02 ZA06 ZA08 ZA34 ZA36 ZA59 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89
ZA94 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC35 ZC39 ZC42