

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7547215号
(P7547215)

(45)発行日 令和6年9月9日(2024.9.9)

(24)登録日 令和6年8月30日(2024.8.30)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
請求項の数 6 (全22頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2020-566737(P2020-566737)	(73)特許権者	519189843
(86)(22)出願日	令和1年5月30日(2019.5.30)		ピーティーシー セラピューティクス エムピー, インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-525746(P2021-525746 A)		アメリカ 07059 ニュージャージー
(43)公表日	令和3年9月27日(2021.9.27)		ウォレン ウォレン コーポレート センター ドライブ 500
(86)国際出願番号	PCT/US2019/034515		500 Warren Corporate Center Drive Warren, New Jersey 07059 (US)
(87)国際公開番号	WO2019/232126	(74)代理人	110001139
(87)国際公開日	令和1年12月5日(2019.12.5)		SK弁理士法人
審査請求日	令和4年5月26日(2022.5.26)	(74)代理人	100130328
(31)優先権主張番号	62/822,365		弁理士 奥野 彰彦
(32)優先日	平成31年3月22日(2019.3.22)	(74)代理人	100130672
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/677,926		
(32)優先日	平成30年5月30日(2018.5.30)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 テトラヒドロピオプテリン血漿曝露を増加させるための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

それを必要とする対象におけるテトラヒドロピオプテリン(BH4)関連疾患の治療に使用するための、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記治療は有効量の前記組成物を食品と共に前記対象に投与する工程を含み、前記BH4関連疾患はBH4欠乏症又はフェニルケトン尿症であり、前記対象への投与は食品を摂取する30分未満前に又は食品と同時に行われる、組成物。

【請求項2】

前記有効量が、投与10時間以内に対象の血漿中に少なくとも50ng/mlのBH4濃度を生成するのに十分な量である、請求項1に記載の使用のための組成物。

【請求項3】

前記有効量が投与1回あたり2.5mg/kg~100mg/kgである、請求項1又は2に記載の使用のための組成物。

【請求項4】

前記対象への前記投与が、食品と同時に行われる、請求項1~3のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項5】

前記有効量が、食品を伴わない投与の場合と比較して、BH4の最大血漿中濃度(Cmax)の増加をもたらす、請求項1~4のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項6】

前記有効量が、食品を伴わない投与の場合と比較して、BH4の時間ゼロから最終濃度(AUC_{0-last})までの濃度時間曲線の下での面積の増加をもたらす、請求項1~5のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

セピアプテリンは、重要な細胞内酵素(フェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)(Kauffman, 1958)、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)(Nagatsu et al, 1964)、トリプトファンヒドロキシラーゼ(TPH)(Ichiyama et al, 1970)、ニトリックオキシドシンターゼ(NOS)(Kwon et al, 1989)、(Mayer et al, 1991)、及びアルキルグリセロールモノオキシゲナーゼ(AGMO)(Tietz et al, 1964)を含むがこれらに限定されない)の天然に存在する必須補因子であるテトラヒドロピオプテリン(BH4)の天然に存在する前駆体である。セピアプテリンのBH4への急速な変換は、BH4合成のためのサルベージ経路における2段階の還元を介して生じる(Sawabe, 2008)。BH4の合成フォーム(例えば、サプロプテリンジヒドロクロリド)は、フェニルケトン尿症(PKU)等の高血漿フェニルアラニンに関連する疾患のための療法として使用される。PKUは、主にPAH遺伝子の変異によって引き起こされる先天性代謝異常である。BH4はまた、PKUに関連する種々の中枢神経症状及び他の疾患の治療法として試験されたが、おそらくBH4が血液脳関門を効果的に通過することができないために効果は限られていた(Klaiman et al, 2013、Grant et al, 2015)。

10

20

【0002】

最近の研究は、BH4と比較して、末梢投与されたセピアプテリンは膜を通過するより高い透過性を有し、その結果として、肝臓、腎臓、及び脳細胞により容易にアクセスできることを示唆している。セピアプテリンは細胞内で急速にBH4に変換され、それによって肝臓、腎臓、及び脳のBH4レベルが上昇することが報告されている(Sawabe, 2008年)。結果として、セピアプテリンは、低細胞内BH4レベル又は様々なBH4依存性代謝経路の機能不全に関連する疾患のための有用な治療薬として役立つ。

【発明の概要】

【0003】

本発明は、セピアプテリンを食品と共に対象に投与すると、予期せずBH4の生成が増加し、さらに、対象のBH4血漿(plasma)曝露、CSF曝露、及び/又は脳曝露が生じるという発見に向けられている。理論に縛られないが、BH4血漿曝露の増加は、胃滞留時間の増加によるセピアプテリンの吸収の遅延、又は前腸滞留時間の増加によるセピアプテリンの吸収速度の延長、又はセピアプテリン還元酵素又はジヒドロ葉酸還元酵素の酵素活性の最大速度(V_{max})を下回るか、同じか、又はわずかに上回る延長したセピアプテリンの細胞内濃度、又は上記の組み合わせに起因し、投与されたセピアプテリンのより多くの割合が、排出及び/又は排除のための循環への受動的又は能動的輸送の前にBH4に変換されることをもたらし得る。本発明は、セピアプテリン又はその塩を含む組成物、及びBH4関連疾患の治療方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、この組成物及び方法は、BH4の血漿曝露の増加をもたらす。

30

40

【0004】

当技術分野で知られているように、食品は化合物の吸収に影響を与え得る。吸収は遅延し得るが減少せず、又は吸収される薬物の総量は減少し得る。食品の影響は、胃滞留時間を遅くすること、前腸の滞留時間を遅くすること、吸収部位への化合物のアクセスを減少させること、化合物の溶解速度を変化させること、又は胃のpHを変化させることに起因し得る。この影響のため、食事とは別に又は食品と共に投与すべき薬物について、特定の投与スケジュールを確立することが重要である。

【0005】

一態様において、本発明は、有効量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を食品と共に投与することによる、それを必要とする対象におけるBH4関連疾患の治療方

50

法を特徴とする。

【0006】

別の態様において、本発明は、有効量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を食品と共に対象に投与することにより、セピアプテリン療法を受けている対象のBH4血漿曝露を増加させる方法の特徴とする。

【0007】

さらなる態様において、本発明は、その治療効果を必要とする対象において経時的に血漿中に到達するBH4濃度によって測定されるセピアプテリンの経口製剤の吸収速度を低下させる方法の特徴とする。方法は、有効量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を食品と共に対象に投与することを含む。

【0008】

上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態において、有効量は、食品と共に投与後10時間以内に対象の血漿中に少なくとも50ng/ml（例えば、少なくとも60ng/mL、少なくとも100ng/mL、少なくとも200ng/mL、少なくとも400ng/mL、少なくとも600ng/mL、少なくとも1000ng/mL、又は少なくとも2000ng/mL）のBH4濃度を生成するのに十分な投与量（例えば、投与1回のあたり2.5mg/kg～100mg/kg）である。有効量は、食品を伴わずにセピアプテリンを投与後10時間以内に対象の血漿中に少なくとも50ng/ml（例えば、少なくとも60ng/mL、少なくとも100ng/mL、少なくとも200ng/mL、少なくとも400ng/mL、少なくとも600ng/mL、少なくとも1000ng/mL、又は少なくとも2000ng/mL）の最大BH4血漿中濃度（Cmax）を生成するのに十分な投与量よりも少なくとも5%（少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも50%、少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、又は少なくとも150%）未満の投与量を含んでもよい。

【0009】

上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象への投与は、食品摂取の30分未満前又は食品摂取の後、例えば、食品摂取直前から摂取後1時間までに行われる。いくつかの実施形態では、対象への投与は、実質的に食品と同時にされる。上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は高蛋白質食品である。上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は高脂肪食品である（例えば、カロリーの少なくとも25、30、40又は50%が脂肪からのものである）。上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は、高蛋白質及び高脂肪食品である。いくつかの実施形態では、食品は高カロリー食品である（例えば、食品は、少なくとも100カロリー、例えば、少なくとも200カロリー、少なくとも300カロリー、少なくとも400カロリー、少なくとも500カロリー、例えば、500～1500又は800～1000カロリーを含む）。上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は、食事、例えば、朝食、昼食、又は夕食である。

【0010】

いくつかの実施形態では、食品を伴う投与（例えば、食品摂取の30分未満前又は食品摂取後、例えば、食品摂取直前から摂取後1時間までに行う）は、食品を伴わない投与（例えば、食品摂取の2時間超後でさらなる食品摂取前30分前までに行う）と比較してBH4のCmaxの増加（例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、又は少なくとも150%）をもたらす。

【0011】

いくつかの実施形態では、食品を伴う投与（例えば、食品摂取の30分未満前又は食品摂取後、例えば、食品摂取直前から摂取後1時間までに行う）は、食品を伴わない投与（例えば、食品摂取の30分未満前又は食品摂取後、例えば、食品摂取直前から摂取後1時間までに行う）と比較して、BH4の生産の程度及びその結果として生じる血漿曝露（AUC_{0-last}）の増加（例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%

10

20

30

40

50

、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、又は少なくとも150%)をもたらす。

【0012】

上述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、セピアプテリンは、摂取される食品とは別個の組成物中に提供される(例えば、セピアプテリンは食品製品に組み込まれない)。上述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、食品の摂取は、セピアプテリンの投与前に行う(例えば、食品の摂取は、セピアプテリンの投与の直前までの1時間の間に行う)。いくつかの実施形態では、食品の摂取は、セピアプテリンの投与後に行う(例えば、食品の摂取は、投与直後から投与後30分までの間に行う)。

【0013】

さらなる態様では、本発明は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩の医薬組成物であって、食品を伴う投与の効果を模倣する、例えば、胃滞留時間を増加させるように製剤化された組成物を特徴とする(例えば、Radhakrishnan et al. Drug Delivery Letters, 2017, 7, 190-200に記載されている製剤であり、この製剤は参照により組み込まれる)。

【0014】

いくつかの実施形態では、組成物は、生体接着性製剤、高密度製剤、膨張性製剤、超多孔性ヒドロゲル製剤、又は浮遊性製剤(例えば、イオン交換樹脂、ラフトシステム、インフラダブルチャンパー、発泡性混合物、膨潤性ハイドロコロイド、又はマルチ粒子システムを含む組成物)として製剤化される。

【0015】

別の態様において、本発明は、それを必要とする対象におけるBH4関連疾患の治療方法であって、上記の医薬組成物のいずれかの有効量を対象に投与することによる方法を特徴とする。

【0016】

さらに別の態様において、本発明は、上記の医薬組成物のいずれかの有効量を対象に投与することにより、セピアプテリン療法を受けている対象においてBH4血漿曝露を増加させる方法を特徴とする。

【0017】

さらなる態様において、本発明は、上記の医薬組成物のいずれかの有効量を対象に投与することにより、その治療効果を必要とする対象者において経時的に血漿中に到達したBH4濃度によって測定されるセピアプテリンの経口製剤の吸収速度を遅延又は低減(例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、又は少なくとも50%低減)させる方法を特徴とする。

【0018】

一態様において、本発明は、対象におけるホモバニリン酸及び/又は5-ヒドロキシインドール酢酸のレベルを増加させる方法を特徴とし、この方法は、有効量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を食品と共に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、対象の脳脊髄液(CSF)中のホモバニリン酸及び/又は5-ヒドロキシインドール酢酸のレベルが増加する。いくつかの実施形態では、対象中のホモバニリン酸及び/又は5-ヒドロキシインドール酢酸のレベル(例えば、対象のCSF中)は、投与前のレベルと比較して、少なくとも5%増加する(例えば、投与前のレベルと比較して、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%増加する)。

【0019】

いくつかの実施形態では、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩の投与前に、対象は、平均的な対象のレベルの50%未満(例えば、40%未満、30%未満)であるホモバニリン酸及び/又は5-ヒドロキシインドール酢酸のレベルを有する(例えば、対象は、15ng/ml未満のホモバニリン酸のCSFレベルを有し、及び/又は5ng/ml未満の5-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シインドール酢酸のCSFレベルを有する)。いくつかの実施形態では、対象はBH4関連疾患と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象はBH4関連疾患の症状を有していない。いくつかの実施形態では、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩の投与後、対象におけるホモバニリン酸及び/又は5-ヒドロキシインドール酸のレベルは、平均的な対象のレベルの50%よりも大きい(例えば、対象は、15ng/mlを超えるホモバニリン酸のCSFレベルを有し、及び/又は5ng/mlを超える5-ヒドロキシインドール酢酸のCSFレベルを有する)。

【0020】

上述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象はBH4関連疾患を罹患しており、及び/又は診断されている。

10

【0021】

上述の側面のいずれかのいくつかの実施形態では、BH4関連疾患は、プライマリーBH4欠損症、GTPCH欠損症、6-ピルボイル-テトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損症、DHPR欠損症、セピアプテリン還元酵素欠損症、ドーパミン反応性ジストニア、瀬川症候群、チロシン水酸化酵素欠損症、フェニルケトン尿症、DNAJC12欠損症、パーキンソン病、パーキンソン病によるうつ病、パーキンソン病患者における衝動性、大うつ病、自閉症スペクトラム、ADHD、統合失調症、双極性障害、脳虚血、レストレスレッグシンドローム、強迫性障害、不安障害、アルツハイマー病における攻撃性、脳血管障害、くも膜下出血後の痙攣、心筋炎、コロナリーバソスパズム、心肥大、動脈硬化、高血圧、血栓症、感染症、エンドトキシンショック、肝硬変、肥厚性幽門狭窄症、胃粘膜損傷、肺高血圧症、腎機能障害、インポテンツ、又は低血糖症である。上述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、BH4関連疾患は、フェニルケトン尿症、BH4欠損症(例えば、プライマリーBH4欠損症)、CNS障害(例えば、瀬川症候群、うつ病、統合失調症、自閉症、又はパーキンソン病)、又は消化管運動障害(例えば、胃不全まひ及びプライマリー及びセカンダリー食道運動障害)である。いくつかの実施形態では、BH4関連疾患は、BH4欠損症又はフェニルケトン尿症である。

20

【0022】

定義

本出願において、文脈から他に明らかでない限り、(i)用語「a」は、「少なくとも1つ」を意味すると理解してもよく、(ii)用語「又は」は、「及び/又は」を意味すると理解してもよく、(iii)用語「含む」及び「包含する」という用語は、それ自体で提示されるか又は1つ以上の追加の構成要素もしくは工程と共に提示されるかにかかわらず、箇条書きされた構成要素又は工程を包含するものと理解してもよく、且つ(iv)「約」及び「およそ」という用語は、当業者によって理解されるように標準的な変形を可能にすると理解してもよく、且つ(v)範囲が提供されている場合は、終点が含まれる。

30

【0023】

本明細書中で使用される用語「投与」は、対象への組成物の投与を指す。動物対象(例えば、ヒト)への投与は、任意の適切な経路によるものであってもよい。例えば、一実施形態では、投与は気管支(気管支点滴注入を含む)、口腔内、経腸、インターダーマル、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、髄腔内、静脈内、脳室内、粘膜、経鼻、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管内(気管内点滴注入を含む)、経皮、腔内又は硝子体を含む。

40

【0024】

化合物の「有効量」は、個々の病状、年齢、性別、及び体重、並びに所望の反応を誘発するための化合物の能力等の要因によって異なってもよい。治療上有効量は、治療上有益な効果が化合物の任意の毒性又は有害な効果を上回っている量を包含する。有効量はまた、利益、例えば、臨床的利益を与えるのに十分な量も包含する。

【0025】

本明細書で使用される「食品」という用語は、胃で急速に溶解及び吸収されないような十分な嵩高さ及び脂肪含有量を有する固体食品を指す。例えば、朝食、昼食、又は夕食の

50

ような食事である。本明細書で使用される「食品と共に (with food)」という用語は、食 (例えば、食事を食べる) 前約30分から食後約2時間までの間に組成物を投与することを指す。用語「食品を伴わない (without food)」、「絶食」、又は「空腹」は、さらに固体食品を摂取するより約30分前まで、少なくとも約2時間の間、固体食品を摂取していない状態を指す。

【0026】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化された本明細書に記載の化合物を含む組成物を表す。医薬組成物は、例えば、単位製剤の経口投与用 (例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ゲルキャップ、懸濁液、溶液、又はシロップ)、局所投与用 (例えば、クリーム、ゲル、ローション、又は軟膏剤として)、静脈内投与用 (例えば、粒状塞栓フリーで、静脈内使用に適した溶媒系の滅菌溶液として)、又は任意の他の薬学的に許容される製剤中で製剤化することができる。

10

【0027】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、セピアプテリンの任意の薬学的に許容される塩を意味する。例えば、セピアプテリンの薬学的に許容される塩は、妥当な医学的判断の範囲内にあるもの、過度の毒性、刺激、アレルギー反応なしにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適したもの、及び合理的な利益/リスク比が釣り合うものが含まれる。薬学的に許容される塩は当技術分野において周知である。例えば、薬学的に許容される塩は、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977、及び Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書に記載の化合物の最終的な単離及び精製の間 *in situ* で調製することができ、あるいはフリー塩基グループを適切な有機酸と反応させることによって別々に調製することができる。

20

【0028】

多くの場合、化合物は、薬学的に許容される酸の付加生成物として調製される薬学的に許容される塩として調製又は使用される。適切な薬学的に許容される酸、並びに適切な塩の調製方法は当技術分野において周知である。塩は、無機及び有機の酸を含む薬学的に許容される無毒性の酸から調製されてもよい。

【0029】

代表的な酸付加塩としては、アセテート、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ベシレート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、カンフォレート、カンファースルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルサルフェート、エタンズルホネート、フマレート、ゲンチセート、グルコヘプトネート、グリセロフォスフェイト、グリコレート、ヘミスルフェート、ヘプトネート、ヘキサネート、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロイオディド、2-ヒドロキシ-エタンズルホネート、ラクチンプロピオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルサルフェート、マレート、マレエート、マロネート、メタンズルホネート、2-ナフタレンズルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、バルミテート、バモエート、ベクチネート、パーサルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、サクシネート、サルフェート、ターレート、チオシアネート、トルエンズルホネート、ウンデカノエート、及びバレラート塩を含む。

30

40

【0030】

本明細書中で使用される用語「対象」又は「患者」は、例えば、実験、診断、予防、及び/又は治療目的のために、本発明に係る化合物又は組成物が投与され得る任意の生物をいう。典型的な対象は、任意の動物 (例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳動物) を含む。対象は、治療を必要としていてもよく、治療を受けていてもよく、将来治療を受けてもよく、又は特定の疾患又は状態について訓練を受けた専門家によってケアされているヒト又は動物であってもよい。

【0031】

50

本明細書で使用される「BH4関連疾患」という用語は、BH4のレベル又は活性の調節から治療上の利益を得ることができるあらゆる疾患又は障害を指す。BH4関連疾患は、限定されないが、プライマリーBH4欠損症、GTPCH欠損症、6-ピルボイル-テトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）欠損症、DHPR欠損症、セピアプテリン還元酵素欠損症、ドーパミン反応性ジストニア、瀬川症候群、チロシン水酸化酵素欠損症、フェニルケトン尿症、DN AJC12欠損症、パーキンソン病、パーキンソン病によるうつ病、パーキンソン病患者における衝動性、大うつ病、自閉症スペクトラム、ADHD、統合失調症、双極性障害、脳虚血、レストレスレッグシンドローム、強迫性障害、不安障害、アルツハイマー病における攻撃性、脳血管障害、くも膜下出血後の痙攣、心筋炎、コロナリーバソスパズム、心肥大、動脈硬化、高血圧、血栓症、感染症、エンドトキシンショック、肝硬変、肥厚性幽門狭窄症、胃粘膜損傷、肺高血圧症、腎機能障害、インポテンツ、又は低血糖症を含む。上述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、BH4関連疾患は、フェニルケトン尿症、BH4欠損症（例えば、プライマリーBH4欠損症）、CNS障害（例えば、瀬川症候群、うつ病、統合失調症、自閉症、又はパーキンソン病）、又は消化管運動障害（例えば、胃不全ま及びプライマリー及びセカンダリー食道運動障害）である。いくつかの実施形態では、BH4関連疾患は、BH4欠損症又はフェニルケトン尿症である。

10

【0032】

本明細書で使用される用語「治療する」、「治療された」、又は「治療すること」は、治療的処置及び予防又は抑制手段の両方を意味し、その目的は、望ましくない生理学的状態、障害、又は疾患を抑制又は減速（軽減）すること、あるいは有益又は望ましい臨床結果を得ることである。有益又は望ましい臨床結果は、症状の軽減、状態、障害、又は疾患の程度の減少、状態、障害、又は疾患の安定した（即ち悪化していない）様子、状態、障害、又は疾患の進行の発症又は遅延、検出可能であるか検出不可能であるかにかかわらず、状態、障害、又は病状又は寛解（部分的又は全体的）の改善、患者によって識別できることが必須ではない、少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善、又は状態、障害、又は疾患の改善又は向上が含まれるが、これらに限定されない。治療は、過度のレベルの副作用なしに臨床的に有意な反応を引き出すことを含む。治療はまた、治療を受けていない場合の予想生存期間と比較して生存期間を延長することを含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】図1は、摂食及び絶食対象の経時的なBH4の平均血漿中濃度を示すグラフである。
【図2】図2は、摂食及び絶食対象の経時的なセピアプテリンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明者らは、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を食品と共に投与すると、対象の血漿中のBH4曝露が予想外に増加することを発見した。従って、本発明は、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を含む組成物、及びBH4関連疾患の治療方法を特徴とする。この組成物及び方法は、BH4の血漿曝露の増加をもたらす得る。

【0035】

セピアプテリン

セピアプテリンは細胞内へ通過し、セピアプテリン還元酵素によって7,8-ジヒドロピオプテリンに変換される。7,8-ジヒドロピオプテリンは、ジヒドロ葉酸還元酵素による還元を介してBH4に変換される。

40

【0036】

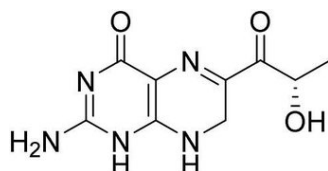
理論に縛られないが、セピアプテリンを食品と共に投与することは、例えば、セピアプテリンの吸収速度を低下させることによって、BH4の血漿曝露の増加をもたらす。投与されたセピアプテリン素早く吸収されると（例えば、空腹時に投与されることにより）、細胞内のセピアプテリン還元酵素及び/又はジヒドロ葉酸還元酵素が V_{max} を超えて飽和状態になり、その結果、投与されたセピアプテリンの少なくとも一部が7,8-ジヒドロピオプテ

50

リンに、続いてBH4に還元されずに細胞を離れ得る。この過剰なセピアプテリンはBH4に変換されることなく排泄され得、その結果、セピアプテリンの吸収速度を低下させる、又は吸収を延長させ、反応速度がセピアプテリン還元酵素及び/又はジヒドロ葉酸還元酵素の基質飽和度の V_{max} を下回る、同じ、又はわずかに上回る結果をもたらす、食品を伴う投与に比べて血漿中のBH4のレベルが低くなる。食品と共にセピアプテリンを投与すると、予期せず、食品を伴わずに投与した場合と比較して、BH4の血漿中最大濃度(C_{max})及び時間ゼロから最終濃度(AUC_{0-last})までの濃度時間曲線の下面積によって測定される曝露の程度が増加する。

【0037】

セピアプテリンは下記の構造を有する。



セピアプテリン

【0038】

セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩は、医薬組成物中に配合できる。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、セピアプテリン又はその塩を総重量に対して20~30%、例えば、20%、22%、25%、27%、又は30%含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、セピアプテリンを総重量に対して20%超、例えば、25%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、又は90%超含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、セピアプテリンを総重量に対して20%未満、例えば、20%未満、15%未満、10%未満、又は5%未満含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、本発明は、セピアプテリン又はその塩、及び総重量に対して10%未満(例えば、9%、7%、5%、3%、1%、0.5%、0.25%、又は0.1%)の抗酸化剤を含む医薬組成物を特徴とする。抗酸化剤は、アスコルビン酸であってもよい。いくつかの実施形態では、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩と抗酸化剤との比率は、1:1、例えば、2:1、5:1、7:1、又は10:1である。医薬組成物は、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を総重量に対して20~30%、例えば、20%、22%、25%、27%、又は30%含んでもよい。医薬組成物は、分散剤、例えば、クロスカメロースナトリウムをさらに含んでもよい。医薬組成物は、分散剤を総重量に対して0.1~1.5%、例えば、0.1%、0.5%、1%又は1.5%含んでもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1つのアンチケーキング剤、例えば、コロイダル二酸化ケイ素又は微結晶セルロースを含む。医薬組成物は、アンチケーキング剤を総重量に対して65~75%、例えば、65%、67%、70%、73%、又は75%含んでもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コロイダル二酸化ケイ素及び微結晶セルロースの両方を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して60~65%の微結晶セルロース、及び総重量に対して5~7%のコロイダル二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、140 μ m未満(例えば、120 μ m、110 μ m、100 μ m、90 μ m、80 μ m、70 μ m、60 μ m、50 μ m、40 μ m、30 μ m、20 μ m、10 μ m、又は5 μ m)の粒子として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ラクトイルプテリンのような不純物を1%未満、例えば、0.9%未満、0.8%未満、0.7%未満、0.6%未満、0.5%未満、0.4%未満、0.3%未満、又は0.2%未満を含む。

【0040】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンは、セピアプテリンの塩、例えば、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、マロン酸、酒石酸(例えば、L-酒石酸)、リン酸、ゲンチシン酸、フマル酸、グリコール酸、酢酸、又はニコチン

10

20

30

40

50

酸との塩である。

【0041】

いくつかの実施形態では、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩は、結晶形である。結晶性セピアプテリンフリー塩基又はセピアプテリンの塩の結晶形は、無水物（例えば、任意の結合水又は溶媒又は水和又は溶媒和を持たない）として、又は水和物、部分水和物（例えば、半水和物、セスキ水和物など）として、二水和物、三水和物などとして生じ得る。ここで、結晶形は、セピアプテリン結晶形又はその塩に関連する水和水又は溶媒分子を結合する。一実施形態では、結晶性セピアプテリンは、一水和物又は半水和物として生じる。

【0042】

いくつかの実施形態では、セピアプテリンは結晶形で存在する。いくつかの実施形態では、セピアプテリン結晶形は、少なくとも約9.7°、約10.2°、及び約11.3°の2で表されるピークを有するCuK α X線の照射によって得られる粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。他の実施形態では、セピアプテリン結晶形は、少なくとも約9.7°、約10.2°、約11.3°、約14.0°、約14.6°、約19.9°、約22.2°、約25.3°、及び約32.4°の2で表されるピークを有するCuK α X線の照射によって得られる粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。

【0043】

本発明は、薬学的に許容される賦形剤と、有効量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0044】

薬学的に許容される賦形剤は、従来使用されてきたもののいずれであってもよく、溶解性や投与経路などの物理化学的な考慮事項によってのみ制限される。当業者であれば、以下に説明する医薬組成物に加えて、セピアプテリンは、シクロデキストリン包接複合体のような包接複合体、又はリポソームとして製剤化できることが理解されるであろう。

【0045】

本明細書に記載の薬学的に許容される賦形剤、例えば、ビヒクル、アジュバント、賦形剤、又は希釈剤は、当業者にはよく知られており、容易に入手可能である。薬学的に許容される賦形剤は、セピアプテリンに対して化学的に不活性であり、使用条件下で有害な副作用又は毒性を有さないものであることが好ましい。

【0046】

胃及び/又は前腸滞留時間を増加させる製剤

胃保持性薬物送達は、薬物放出が完了するまで、薬物製剤がより長く胃内に留まるように設計されているアプローチである。

【0047】

生体接着性製剤は、表面に接着することができ、薬剤の制御された放出をもたらすポリマーを利用する。生体接着性ポリマーは、アニオン性（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ポリアクリル酸、ペクチン、カラギーナン、ポリカルボフィル、又はカルボマー）、カチオン性（例えば、キトサン、ポリリシン、又はポリブレン）、又は非イオン性（例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）であってもよい。

【0048】

高密度製剤は、幽門括約筋よりも低いレベルで胃の中に存在するように設計されており、従って、空になることを避けることができる。高密度製剤に適した賦形剤としては、鉄粉、硫酸バリウム、酸化亜鉛、酸化チタンなどを含む。

【0049】

膨張性製剤は、胃の中で幽門括約筋よりも大きくなるように膨張し、従って、空腹を回避できるように設計されている。例えば、薬剤コア、膨潤性ハイドロコロイド、及び外側半透性ポリマーを含む製剤は、膨張性製剤に適している。

【0050】

10

20

30

40

50

超多孔性ヒドロゲル製剤は、膨張性製剤と同様に、胃の中で幽門括約筋よりも大きく膨張するように設計されている。超多孔性ヒドロゲル製剤は、クロスカルメロースナトリウムのようなポリマーを含んでもよい。

【0051】

浮遊性製剤は、胃液よりも低い密度を有するように設計されている。浮遊性製剤は、イオン交換樹脂、ラフトシステム、インフラタブルチャンバー、発泡性混合物、膨潤性ヒドロコロイド、又はマルチ粒子システムを含む組成物を含んでもよい。

【0052】

抗酸化剤

セピアプテリンは、空気にさらされると急速に酸化する傾向がある。従って、本発明の医薬組成物は、抗酸化剤を含んでもよい。抗酸化剤は、セピアプテリンの酸化的分解を最小限に抑えてもよい。抗酸化剤の例としては、限定されないが、アスコルビン酸、トコフェロール、レチノール、アスコルビルパルミテート、N-アセチルシステイン、グルタチオン、エチレンジアミン四酢酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオウレア、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、及びビタミンEを含む。いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、抗酸化剤として、アスコルビン酸、トコフェロール、レチノール、アスコルビルパルミテート、N-アセチルシステイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシトルエン、及び/又はブチル化ヒドロキシアニソールを含む。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤を10重量%未満、例えば、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、又は実質的に抗酸化剤を含まないものを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤を総重量に対して2~9%、例えば、2~4%、3~5%、4~6%、5~7%、6~8%、又は7~9%を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤のUSP最大1日投与量の5~100%を含み、例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤のUSP最大1日投与量の5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%を含む。いくつかの実施形態では、セピアプテリンと抗酸化剤の比率は、少なくとも1:1、例えば、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、又は10:1である。

20

【0054】

分散剤

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの分散剤を含む。分散剤は、製剤中の粒子を分離させてもよく、例えば、水分との接触でその薬効物質を放出させてもよい。分散剤の例としては、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース（例えば、クロスカルメロース塩、例えば、クロスカルメロースナトリウム）、澱粉（例えば、澱粉グリコール酸ナトリウム）、又はアルギン酸を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の分散剤は、クロスカルメロースの薬学的に許容される塩のようなカルボキシメチルセルロースである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して0.1~1.5%（例えば、0.1%、0.5%、1%、又は1.5%）の分散剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1.5%未満（例えば、1%未満、0.5%未満、又は0.1%未満）の分散剤を含む。

30

40

【0055】

アンチケーキング剤

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも1つのアンチケーキング剤を含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも2つのアンチケーキング剤を含む。例示的なアンチケーキング剤には、コロイダル二酸化ケイ素、微結晶セルロース、リン酸三カルシウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、コロイダル二酸化ケイ素、ケイ酸カ

50

ルシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルカムパウダー、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカリウム、アルミノケイ酸カルシウム、ベントナイト、ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸、及びポリジメチルシロキサンを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアンチケーキング剤は、コロイダル二酸化ケイ素又は微結晶セルロースである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して65~75%（例えば、65%、67%、70%、73%、又は75%）のアンチケーキング剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コロイダル二酸化ケイ素及び微結晶セルロースの両方を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、総重量に対して60~65%の微結晶セルロース、及び総重量に対して5~7%のコロイダル二酸化ケイ素を含む。

【0056】

投与ビヒクル

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、投与前に投与用ビヒクルと組み合わせられる（例えば、約50~1750センチポイズ（cP）の粘度を有する投与ビヒクル）。使用することができる懸濁剤の1つのタイプは、水中のグリセリンとショ糖の組み合わせである（例えば、2.5%のグリセリン及び27%のショ糖を水中に含むMEDISCA^(R) oral mix）。適切な量の組成物を投与ビヒクル混合物に添加し、投与直前に組成物を懸濁させるために攪拌できる。

【0057】

また、他の懸濁剤を投与ビヒクルとして使用してもよい。例示的な懸濁剤としては、アガー、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、デキストリン、ゼラチン、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ハイプロメロース、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポビドン、トラガカンス、キサンタンガム、又は当技術分野で知られている他の懸濁剤を含む。

【0058】

用量

セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩は、任意の適切な用量で使用できる。適切な用量及び用量レジメンは、従来技術の範囲で決定できる。一般に、治療は、最適な用量よりも小さい用量で開始される。その後、状況下で最適な効果が得られるまで、投与量を小刻みに増加させる。便宜上、1日の総投与量は、所望であれば、1日の間に分割して投与できる。適切な用量及び特定の化合物の適切な投与では、本発明は広い範囲の応答を提供する。典型的には、投与量は、治療される患者の約2.5~約150mg/kg体重/日の範囲である。例えば、実施形態では、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩を、所望の治療効果を得るために、約20mg/kg~約150mg/kg、約40mg/kg~約100mg/kg、約100mg/kg~約150mg/kg、約60mg/kg~約120mg/kg、約80mg/kg~約100mg/kg、約40mg/kg~約60mg/kg、約2.5mg/kg~約20mg/kg、約2.5mg/kg~約10mg/kg、又は約2.5mg/kg~約5mg/kg対象体重/日で、1日に1回以上投与できる。

【0059】

いくつかの実施形態では、投与量は、例えば、CSFで測定されるCNS（例えば、脳）においてBH4のレベルを生成するのに十分な量であり、及び/又は治療結果及び/又は応答、例えば、CNSのセロトニン又はドーパミンの増加をもたらすのに十分な量である。いくつかの実施形態では、CNS中のBH4の増加は、CSF中のモノアミン、例えば、セロトニン及び/又はドーパミン（例えば、ホモバニリン酸又は5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA））の代謝物のレベルを決定することによって測定される。ここで、CSFにおける代謝物の増加は、CNS（例えば、脳）におけるBH4レベルの増加を示す。いくつかの実施形態では、投与量は、血漿又は対象の器官（例えば、対象の肝臓）で測定されるHB4のレベルを投与前のBH4のレベルの少なくとも2倍超（例えば、少なくとも10倍超、少なくとも20倍超、少なくとも50倍超、少なくとも100倍超、又は少なくとも150倍超）に増加させるのに十分な量である。

【0060】

いくつかの実施形態において、セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩は、粒子

10

20

30

40

50

のような単位固形経口投与製剤として製剤化できる。これらの実施形態では、各単位固形経口投与製剤は、任意の適当な量のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を含むことができる。例えば、各単位固形経口投与製剤は、約2.5mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、又は約500mgを含み得る。

【0061】

セピアプテリン又はその薬学的に許容される塩は、溶液、懸濁液又はエマルションの形態のような液体製剤の調製に使用できる。経口投与に適した製剤は、(a)カプセル、サシェ、錠剤、ロゼンジ、及びトローチのような、それぞれが所定量の活性成分を含む、固形又は顆粒、(b)粉末、(c)水、生理食塩水、又はオレンジジュースのような希釈剤に溶解した有効量の化合物のような液剤、(d)適当な液体中の懸濁液、及び(e)適当なエマルションからなることができる。好ましくは、カプセル形態、錠剤形態、及び粉末形態のような固形経口製剤である。カプセル形態は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、及び不活性充填剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸カルシウム、及びコーンスターチを含む、通常の硬い又は軟らかい殻状ゼラチンタイプのものであり得る。錠剤形態は、ラクトース、ショ糖、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸、微結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーガム、コロイダル二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及び他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、防腐剤、香料、及び薬理学的に適合する賦形剤のうち1種以上を含むことができる。ロゼンジ形態は、活性成分に加えて、フレーバー（通常はショ糖及びアカシア又はトラガカンズ）内に活性成分を含むことができ、同様にパステールはゼラチン及びグリセリン、又はショ糖及びアカシア、エマルション、ゲル等の不活性基剤内に活性成分を含むことができ、そのような賦形剤は当技術分野で知られている。

【0062】

経口及び/又は非経口投与に適した製剤は、水性及び非水性の等張性無菌注射液を含み、これらは抗酸化剤、緩衝剤、バクテリオスタツツ、及び製剤を対象のレシピエントの血液と等張性にする溶質、及び懸濁剤を含むことができる水性及び非水性の無菌懸濁液、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び防腐剤を含むことができる。本発明の化合物は、水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液及び関連する糖液、エタノール、ベンジルアルコール、又はヘキサデシルアルコール等のアルコール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール及びポリエチレンアルコール等のグリコール類、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール等のグリセロールケタール類、ポリ（エチレングリコール）400等のエーテル類、油、脂肪酸、脂肪酸エステル又はグリセリド、又はソープ又はデタージェント等の薬学的に許容される界面活性剤の添加又は無添加のアセチル化脂肪酸グリセリド、ペクチン等の懸濁化剤、カーボマー類、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロース、又は乳化剤、及びその他の製薬アジュバントを含む無菌液体又は液体の混合物などの製薬用賦形剤中の生理学的に許容される希釈剤中で投与できる。

【0063】

本発明は、治療上有効な量のセピアプテリン及び10%未満の抗酸化剤を含む、経口許容可能な処方医薬組成物を特徴とする。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤に分散された顆粒製剤であり、例えば、組成物は、水に混合され、患者に摂取され得る（例えば、5分から10分の間に）。本発明で使用するための好適な製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA 22nd ed., 2010に記載されている。任意の従来賦形剤が活性成分と適合しない場合を除き、本発明の医薬組成物におけるその使用が企図される。さらに、動物（例えば、ヒト）投与のために、製剤は、FDAオフィスの生物学的基準によって要求されるように、無菌性、発熱性、一般的な安全性及び純度の基準を満たすべきであることが理解され

10

20

30

40

50

るであろう。

【0064】

非経口製剤に用いることができる油類としては、石油、動物、植物、合成油等が挙げられる。油の具体例としては、ピーナッツ、ダイズ、ゴマ、綿実、トウモロコシ、オリーブ、ペトロラタム、及びミネラルを含む。非経口製剤に使用するのに適した脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸を含む。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、好適な脂肪酸エステル例である。非経口製剤で使用するための好適なソープ類には、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウム、及びトリエタノールアミン塩が含まれ、好適なデタージェント類には、(A)カチオン性デタージェント（例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、及びアルキルピリジニウムハライド等）、(b)アニオン性デタージェント（例えば、アルキル、アリール、及びオレフィンスルホネート類、アルキル、オレフィン、エーテル、及びモノグリセリドサルフェイト類、及びスルホスクシネート等）、(c)の非イオン性デタージェント（例えば、脂肪アミン酸化物類、脂肪酸アルカノールアミド類、及びポリオキシエチレン-ポリプロピレンコポリマー類等）、(d)両性デタージェント（例えば、アルキル-アミノプロピオネート類、及び2-アルキル-イミダゾピク第4級アンモニウム塩類等）、及びそれらの混合物を含む。

10

【0065】

非経口製剤は、典型的には約20重量%～約30重量%のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩を溶液中に含み得る。適切な防腐剤及び緩衝剤は、そのような製剤で使用できる。注射部位での刺激を最小化又は排除するために、そのような組成物は、約12～約17の親水性-親油性バランス（HLB）を有する1つ以上の非イオン性界面活性剤を含んでもよい。そのような組成物中の界面活性剤の量は、約5重量%～約15重量%の範囲である。適切な界面活性剤には、ソルビタンモノオレート等のポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、及びプロピレンオキサイドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される、疎水性塩基とエチレンオキサイドの高分子量付加物を含む。非経口製剤は、アンプル及びバイアルのような単位用量又は多用量の密封容器内に設置することができ、使用の直前に注射用の滅菌液体賦形剤、例えば、水の添加のみを必要とする凍結乾燥（凍結乾燥）状態で保存できる。即席の注射液及び懸濁液は、前に記載された種類の無菌粉末、顆粒及び錠剤から調製できる。

20

【0066】

本発明のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩は、注射可能な製剤として製造できる。注射可能な組成物のための有効な医薬的賦形剤の要件は、当業者にはよく知られている。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2012)、及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 2006, Marcel Dekker, New Yorkを参照（これらは参照として本明細書に組み込まれる）。

30

【0067】

経皮的薬物放出に有用なものを含む局所製剤は、当技術分野の当業者にはよく知られており、本発明の文脈においては皮膚への適用に適している。局所的に適用される組成物は、典型的には、液体、クリーム、ペースト、ローション及びゲルの形態である。局所投与は、口腔粘膜への適用を含み、これには口腔、口腔上皮、口蓋、歯肉、及び鼻粘膜を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、セピアプテリン、又はその薬学的に許容される塩、及び適切なビヒクル又は賦形剤を含む。それはまた、抗刺激剤などの他の成分を含んでもよい。賦形剤は、液体、固体又は半固体であり得る。実施形態において、組成物は水溶液である。代替的に、組成物は、様々な成分の分散体、エマルション、ゲル、ローション又はクリームビヒクルであり得る。一実施形態では、プライマリービヒクルは、水又は実質的に中性であるか、又は実質的に中性化された生体適合性溶媒である。液体ビヒクルは、所望のpH、不変性及び粘度を得るために、当技術分野で知られているような様々な乳化剤又は分散剤とともに、緩衝剤、アルコール、グリセリン、ミネラル油等の他の材料を含むことができる。組成物は、粉末又は顆粒のような固形物として製造できる。この固形物

40

50

は、使用前に直接塗布するか、又は水又は生体適合性溶媒に溶解して、実質的に中性であるか、又は実質的に中性化された溶液を形成し、それを標的部に塗布できる。本発明の実施形態では、皮膚への局所適用のためのビヒクルは、水、バッファー溶液、各種アルコール類、グリセリン等のグリコール類、脂肪酸等の脂質材料、ミネラル油、ホスホグリセリド、コラーゲン、ゼラチン、及びシリコンベースの材料を含み得る。

【0068】

セピアプテリン又はその塩は、単独で、又は他の適切な成分と組み合わせて、吸入を介して投与するためのエアロゾル製剤として製造できる。このエアロゾル製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などのような加圧された許容される推進剤に設置することができる。また、それらは、ネブライザーやアトマイザーのような非加圧製剤用の医薬品として製剤化してもよい。

10

【0069】

さらに、本発明のセピアプテリン又はその薬学的に許容される塩は、乳化性塩基又は水溶性塩基などの各種塩基と混合して坐薬として製造してもよい。膣投与に適した製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤として、有効成分に加えて、当技術分野で適切であることが知られているような賦形剤を含む製剤として存在してもよい。

【0070】

経口投与用固形製剤

経口使用のための製剤は、非毒性の薬剤学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含む粒子を含み、そのような製剤は当業者に知られている（例えば、U.S. Patent Nos.: 5,817,307, 5,824,300, 5,830,456, 5,846,526, 5,882,640, 5,910,304, 6,036,949, 6,036,949, 6,372,218。これらは参照として本明細書に組み込まれる。）。賦形剤は、例えば、不活性希釈剤又は充填剤（例えば、ショ糖、ソルビトール、砂糖、マンニトール、微結晶セルロース、ポテトスターチを含む澱粉、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、又はリン酸ナトリウム）、造粒・崩壊剤（例えば、微結晶セルロースを含むセルロース誘導体、ポテトスターチを含む澱粉、クロスカルメロースナトリウム、アルギネート類又はアルギン酸）、結合剤（例えば、ショ糖、グルコース、ソルビトール、アカシア、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、澱粉、プレゼラチン化澱粉、微結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はポリエチレングリコール）、及び潤滑剤、滑剤、付着防止剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、水添植物油、又はタルク）、及びアンチケーキング剤（例えば、コロイダル二酸化ケイ素、微結晶セルロース、リン酸三カルシウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、コロイダル二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルカムパウダー、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカリウム、アルミノケイ酸カルシウム、ベントナイト、ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸、ポリジメチルシロキサン）であ

20

30

40

【0071】

本発明の固体組成物は、組成物を望ましくない化学変化（例えば、活性物質の放出前の化学的分解）から保護するように適合されたコーティングを含んでもよい。コーティングは、上記のEncyclopedia of Pharmaceutical Technologyに記載されているのと同様の方法で固体投与形態に適用されてもよい。

【0072】

50

上記成分を用いて、従来の方法で、例えば、ミキサー、流動層装置、溶融凝固装置、ローター造粒機、押出/球状化装置、又は噴霧乾燥装置等を用いて、粉体、顆粒を調製してもよい。

【0073】

治療方法

セピアプテリンは、細胞内BH4レベルの低下に関連した疾患、又はプライマリーBH4欠損症、GTPCH欠損症、6-ピルポイル-テトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）欠損症、DHPR欠損症、セピアプテリン還元酵素欠損症、ドーパミン反応性ジストニア、瀬川症候群、チロシン水酸化酵素欠損症、フェニルケトン尿症、DNAJC12欠損症、パーキンソン病、パーキンソン病によるうつ病、パーキンソン病患者における衝動性、大うつ病、自閉症スペクトラム、ADHD、統合失調症、双極性障害、脳虚血、レストレスレッグシンドローム、強迫性障害、不安障害、アルツハイマー病における攻撃性、脳血管障害、くも膜下出血後の痙攣、心筋炎、コロナリーバソスパズム、心肥大、動脈硬化、高血圧、血栓症、感染症、エンドトキシンショック、肝硬変、肥厚性幽門狭窄症、胃粘膜損傷、肺高血圧症、腎機能障害、インポテンツ、及び低血糖症を含むがこれらに限定されない様々なBH4依存性代謝経路の機能不全に関連した疾患の治療に有用であり得る。そのため、本発明の様々な形態のセピアプテリン、又はその塩は、疾患、障害又は状態の治療又は改善を得るために、有効量で患者に投与できる。

10

【0074】

上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は高蛋白食品である。上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は高脂肪食品（例えば、カロリーの少なくとも25、30、40又は50%が脂肪からのものである）である。上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は、高蛋白及び高脂肪食品である。いくつかの実施形態では、食品は高カロリー食品（例えば、食品は、少なくとも100カロリー、例えば、少なくとも200カロリー、少なくとも300カロリー、少なくとも400カロリー、少なくとも500カロリー、例えば、500～1500又は800～1000カロリーを含む）である。上述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、食品は、食事、例えば、朝食、昼食、又は夕食である。

20

【0075】

患者に投与される本発明の組成物の実際の投与量は、体重、状態の重症度、治療される疾患の種類、以前の治療的介入又は同時治療的介入、患者のイデオパシー、及び投与経路等の物理的及び生理学的要因によって決定され得る。投与量及び投与経路に応じて、好ましい投与量及び/又は有効量の投与回数は、対象の反応に応じて変化し得る。投与の責任者は、いかなる場合でも、組成物中の有効成分の濃度及び個々の対象に対する適切な投与量を決定し得る。

30

【0076】

いくつかの実施形態では、患者は、2.5mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、20mg/kg/日、40mg/kg/日、60mg/kg/日、又は80mg/kg/日を受ける。患者は、セピアプテリンを含む医薬組成物を、治療の間、1日1回、1日2回、又は1日3回受けてもよい。いくつかの実施形態では、患者は、BH4サプリメント（BH4を服用している場合）を除き、BH4関連疾患に対する他の現在の薬剤（例えば、処方されたL-ドパ/カルビドパ、5HTP、メラトニン、MAO阻害剤、及びドーパミン受容体アゴニスト）を継続する。患者は、葉酸合成を阻害することが知られている薬物（例えば、メトトレキサート、ペメトレキサド、トリメトレキサートなど）の服用を許可されてもよい。

40

【0077】

いくつかの実施形態では、BH4を服用している患者は、BH4の投与を中止する（即ち、BH4ウォッシュアウト）。Phe濃度のための血液サンプルを、本発明の医薬組成物による治療の7日前、5日前、3日前、及び1日前のBH4ウォッシュアウト期間中に、又はBH4ウォッシュアウト中の任意の時点で血中Phe濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ になるまで得てもよい。いくつかの実施形態では、投与前の血液サンプルは、セピアプテリン、Phe、BH4、及

50

びチロシン(Tyr)について試験される。

【0078】

同等物及び範囲

当業者は、本明細書に記載の本発明に基づく特定の実施形態と同等のものを多く認識し、又はルーテイン実験のみを使用して確認できる。本発明の範囲は、上記の説明に限定されることを意図したものではなく、むしろ、添付の特許請求の範囲に記載されている通りである。

【0079】

さらに、先行技術に該当する本発明の任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲のいずれか1つ以上から明示的に除外され得ることが理解される。そのような実施形態は、当該技術における当業者に知られているものとみなされるので、除外が本明細書に明示的に規定されていなくても、除外できる。本発明の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の化合物、任意の生産方法、任意の使用方法など）は、先行技術の存在に関連するか否かにかかわらず、任意の理由で、1つ以上の請求項から除外できる。

【実施例】

【0080】

実施例1. セピアプテリン投与時の食品の影響の評価

方法：対象に絶食及び摂食状態で1週間に分けてセピアプテリン（10mg/kg）を2回経口投与した。8日目にセピアプテリンの2回目の経口投与を行う30分前から、標準的な高脂肪（食事の総カロリー量の約50パーセント）及び高カロリー（約800～1000カロリー）の食事を対象に与えた。

【0081】

PK分析のためのサンプリングを、1日目と8日目の投与前（投与前30分以内）、及び1日目と8日目の投与後0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、24時間に行った。

【0082】

セピアプテリンとBH4の血中濃度はMNGラボで分析した。

【0083】

選択した対象の脳脊髄液（CSF）を、1日目（投与前）と7日目（即ち、7日間の毎日の投与後）に、血液分析で決定した最大観察血漿中BH4濃度（Tmax）の時点から約30分後に腰椎穿刺によって収集する。

【0084】

脳脊髄液（CSF）はMNGラボで分析した。1日目と7日目のサンプル結果の間の神経伝達物質代謝の変化を特徴づけるために記述統計が提供される。

【0085】

結果：以下の表1及び2並びに図1に示されるように、驚くべきことに、血漿中のBH4のCmaxは、投与前に絶食した対象と比較して、投与前に摂食した対象の方が非常に高かった。さらに、セピアプテリンを摂食状態対絶食状態で投与した場合、血漿セピアプテリン濃度は減少したが、BH4濃度は増加した（図1）。血漿セピアプテリンの幾何平均比（絶食/摂食、90%CI）は、AUC_{last}で1.29（0.84～2.00）及びC_{max}で1.57（1.21～2.0）であった。血漿BH4の対応する比率（90%CI）は、AUC_{0-inf}で0.58（0.47～0.71）及びC_{max}で0.55（0.45～0.68）であった。AUC_{0-inf}及びAUC_{last}で測定したBH4の全体的な曝露は、セピアプテリンを摂食状態で投与した場合、絶食状態と比較して1.7倍増加した。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. 絶食対象の血漿中の BH4 濃度のサマリー

	時間 (時)							
	0	0.5	1	2	4	8	12	24
平均値 (nM)	7.62	25.65	154.63	413.48	624.34	248.09	85.87	18.33
SD (nM)	1.26	14.20	42.65	104.49	210.24	118.04	39.26	8.65
中央値 (nM)	7.75	22.85	147.30	370.40	635.05	232.55	75.30	15.35
最小値 (nM)	5.00	13.80	98.50	271.40	379.00	90.20	38.90	8.50
最大値 (nM)	9.00	66.50	223.10	617.90	1127.90	457.30	162.00	37.40

10

【表 2】

表 2. 摂食対象の血漿中の BH4 濃度のサマリー

	時間 (時)							
	0	0.5	1	2	4	8	12	24
平均値 (nM)	8.43	33.32	165.79	586.90	1098.85	520.33	161.39	19.27
SD (nM)	1.45	21.70	82.02	249.26	289.74	192.50	58.43	8.20
中央値 (nM)	8.50	30.95	160.00	554.00	1010.60	485.00	142.30	16.15
最小値 (nM)	6.00	8.90	42.30	298.90	750.80	252.70	90.40	12.10
最大値 (nM)	11.00	76.40	369.00	1199.90	1566.70	926.30	261.10	40.10

20

【0086】

さらに、下記の表3及び4並びに図2に示すように、驚くべきことに、血漿中のセピアプテリンのCmaxは、投与前に絶食した対象と比較して、投与前に摂食した対象では非常に低かった。

【表 3】

表 3. 絶食対象の血漿中のセピアプテリン濃度のサマリー

	時間 (時)							
	0	0.5	1	2	4	8	12	24
平均値 (nM)	0	2.85	5.43	4.63	1.88	0	0	0
SD (nM)	0	2.67	2.22	1.36	1.48	0	0	0
中央値 (nM)	0	2.32	4.82	4.71	2.37	0	0	0
最小値 (nM)	0	0	3.15	2.52	0	0	0	0
最大値 (nM)	0	7.23	10.19	6.65	3.93	0	0	0

30

【表 4】

表 4. 摂食対象の血漿中のセピアプテリン濃度のサマリー

	時間 (時)							
	0	0.5	1	2	4	8	12	24
平均値 (nM)	0	0.63	2.38	2.96	2.96	0.18	0	0
SD (nM)	0	1.17	1.66	1.88	1.53	0.63	0	0
中央値 (nM)	0	0	2.42	2.91	2.50	0	0	0
最小値 (nM)	0	0	0	0	0	0	0	0
最大値 (nM)	0	3.22	4.57	5.92	5.56	2.19	0	0

40

【0087】

実施例 2. 摂食及び絶食対象における有害事象の比較

50

方法：12の対象に対して、絶食条件下でセピアプテリンの単回投与（10mg/kg）を与え、その後、7日後に摂食条件下で与えた。有害事象（AE）の標準的な定義を使用した。全要因のAEはいつでも生じたものであり、治療で生じた有害事象（TEAE）は、試験治療の投与時又は投与後に発生したものであった。試験薬に関連するTEAEsは、インベスティゲーターの意見に基づいた。重篤なAEは、生命を脅かす、又は死亡、入院、もしくは既存の入院の延長を引き起こすこと、あるいは正常な生活機能を遂行する能力の持続的もしくは重大な障害/不能、又は実質的な崩壊、又は先天性異常/出生異常として定義された。

【0088】

結果：表5に示すように、驚くべきことに、セピアプテリンを摂食対象に投与した場合、絶食対象と比較して有害事象の発生率が低下した。

10

【表5】

表5. 絶食及び摂食状態における有害事象の比較

	セピアプテリン 10 mg/kg	
	絶食	摂食
≥1 AE	5	1
TEAE	4	1
試験薬関連 TEAE	1	0

20

【0089】

実施例3. セピアプテリン投与後の神経伝達物質のCSFレベルの決定

方法：セピアプテリン60mg/kg又はプラセボを投与した対象のCSFサンプルについて分析を行った。測定した分析物は、セピアプテリン、BH4、BH2、ホモバニリン酸（HVA）、及び5-ヒドロキシインドール酢酸（HIAA）である。これらの分析物に関する1日目及び7日目のT_{max}から+/-30分の記述統計（n、平均、SD、中央値、最小値、最大値）、及び7日目のベースラインからの変化を各分析物について決定した。

【0090】

結果：セピアプテリンは1日目又は7日目のBH4 T_{max}から+/-30分においてCSF中に検出されなかった。BH4のCSF濃度は、セピアプテリン投与群では4.102ng/ml上昇したが、プラセボ投与群では変化しなかった（ベースラインからの変化は0.010ng/ml）。同様に、BH2のCSF濃度は、セピアプテリン投与群では1.368ng/ml増加したが、プラセボ投与群では変化しなかった（ベースラインからの変化は0.020 ng/ml）。

30

【0091】

1日目からの神経伝達物質濃度の変化も、セピアプテリン投与群とプラセボ投与群では異なっていた。HVAの濃度はセピアプテリン投与群で1.378ng/ml増加したのに対し、プラセボ投与群では0.630 ng/ml減少した。5-HIAAの濃度は両群で低下したが、セピアプテリン投与群ではプラセボ投与群よりも少ない程度であった（-1.142ng/mL対-2.440ng/mL）。

40

【0092】

注目すべきことに、1日目の投与前のHVA（10.02ng/ml）及び5-HIAA（3.69ng/ml）の濃度は、1人の対象では、他の対象で観察された濃度の約3分の1であった（HVA：22.45ng/ml～44.72ng/ml、5-HIAA：9.49ng/ml～19.70ng/ml）。しかし、7日目には、この対象のHVA（29.93ng/ml）及び5-HIAA（9.53ng/ml）濃度は、他のセピアプテリン投与群で観察された範囲に近づいた（HVA：30.64ng/ml～43.19ng/ml、5-HIAA：10.10ng/ml～21.59ng/ml）。7日目の対象のHVA及び5-HIAA濃度は、いずれも7日目のプラセボ処置された対象の平均濃度よりも高かった。データを以下の表6にまとめた。

50

【表 6】

表 6. 対象の CSF 中の分析物濃度

分析物	日	処置	平均濃度 (ng/mL)
5-HIAA	1	セピアプテリン	14.6
		プラセボ	11.9
	7	セピアプテリン	13.4
		プラセボ	9.5
BH2	1	セピアプテリン	0.5
		プラセボ	0.5
	7	セピアプテリン	1.9
		プラセボ	0.5
BH4	1	セピアプテリン	4.4
		プラセボ	3.2
	7	セピアプテリン	8.5
		プラセボ	3.2
HVA	1	セピアプテリン	32.3
		プラセボ	25.1
	7	セピアプテリン	33.7
		プラセボ	24.5
セピアプテリン	1	セピアプテリン	0
		プラセボ	0
	7	セピアプテリン	0
		プラセボ	0

【0093】

実施例4. セピアプテリンの複数回投与の薬物動態解析

方法：8の摂食対象の3つのコホートをランダム化して、6：2の比率で1日1回セピアプテリン又はプラセボを7日間投与した。また、センチネル投与戦略を用いて、セピアプテリンの最高用量を投与した。

【0094】

結果：セピアプテリンとBH4の血漿時間濃度は、セピアプテリン投与1日後と7日後で同程度であり、薬物の蓄積は認められなかった。薬物動態データを以下の表7に示す。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7. セピアプテリンの複数回投与の薬物動態データのサマリー

パラメーター	化合物	日	セピアプテリン投与量 (mg/kg)		
			5	20	60
C _{max} (ng/mL)	セピアプテリン	1	0.6	1.2	2.7
		7	0.6	1.3	2.8
	BH4	1	147	496	597
		7	152	516	678
T _{max} (h)	セピアプテリン	1	3.0	2.6	3.3
		7	3.0	2.7	3.0
	BH4	1	4.0	4.0	4.6
		7	4.0	4.0	4.0
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	セピアプテリン	1	NC	NC	23
		7	NC	NC	23
	BH4	1	994	3031	4560
		7	1070	3718	4864
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	セピアプテリン	1	1.0	3.9	21.2
		7	0.7	4.3	16.0
	BH4	1	1014	3085	4668
		7	NC	NC	NC

NC=非計算

【 0 0 9 5 】

その他の実施形態

本明細書は、詳細な説明と関連して記載されているが、上記説明は、例示することを意図しており、添付の特許請求の範囲によって定義される本明細書の開示の範囲を限定するものではないことが理解されよう。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

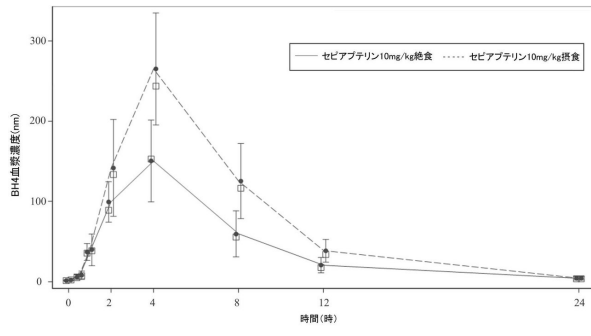


図1

【図 2】

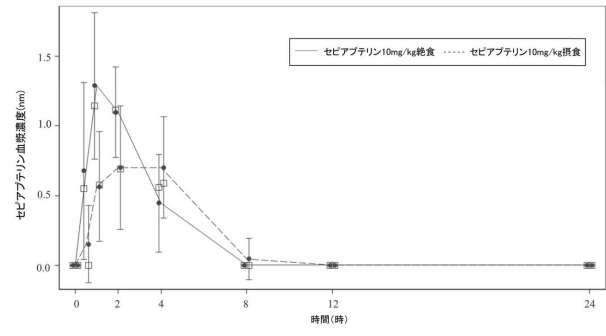


図2

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
C 0 7 D	475/04 (2006.01)	C 0 7 D	475/04

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/771,397

(32)優先日 平成30年11月26日(2018.11.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 2019-37662

(32)優先日 令和1年5月28日(2019.5.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

湾岸協力理事会特許庁(GC)

弁理士 伊藤 寛之

(72)発明者 スミス, ニール

アメリカ合衆国 0 2 4 8 1 マサチューセッツ, ウェルズリー ウィリアム ストリート 6 5 ス
イト # 2 0 0

(72)発明者 レイス, ジョナサン

アメリカ合衆国 0 2 4 8 1 マサチューセッツ, ウェルズリー ウィリアム ストリート 6 5 ス
イト # 2 0 0

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 2 4 3 5 (W O , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 0 8 6 9 4 (U S , A 1)

特表 2 0 1 0 - 5 2 3 7 0 8 (J P , A)

医薬品の臨床薬物動態試験について, 医薬審発第七九六号, 各都道府県衛生主管部(局)

長あて厚生労働省医薬局審査管理課長通知, 2001年06月01日

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)