(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533182
(P2024-533182A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 215/227 (2006.01)		C07D	215/227	CSP　4C086
A61K 31/496 (2006.01)		A61K	31/496	
A61K 31/495 (2006.01)		A61K	31/495	
C07D 239/80 (2006.01)		C07D	239/80	
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全74頁）　最終頁に続く

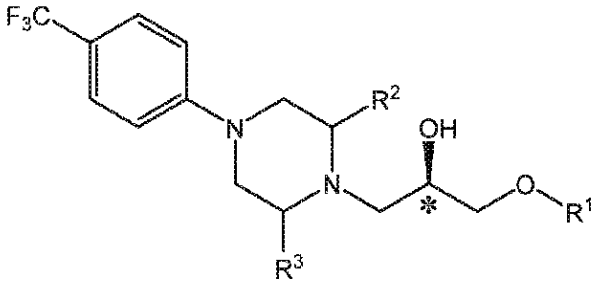
(21)出願番号　特願2024-514040(P2024-514040)
(86)(22)出願日　令和4年9月2日(2022.9.2)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月25日(2024.4.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/042496
(87)国際公開番号　WO2023/034589
(87)国際公開日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(31)優先権主張番号　63/240,125
(32)優先日　令和3年9月2日(2021.9.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,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　504391260
エモリー ユニバーシティー
アメリカ合衆国３０３２２ジョージア州アトランタ、クリフトン・ロード・ノースイースト１５９９、フォース・フロア、オフィス・オブ・テクノロジー・トランスファー
(71)出願人　524078044
ニューロプ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３０３－２９２１， アトランタ， エッジウッド ロード ５８
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　酸性ｐＨで増強された効力を有するＮ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸受容体のＧｌｕＮ２Ｂサブユニット選択的アンタゴニスト

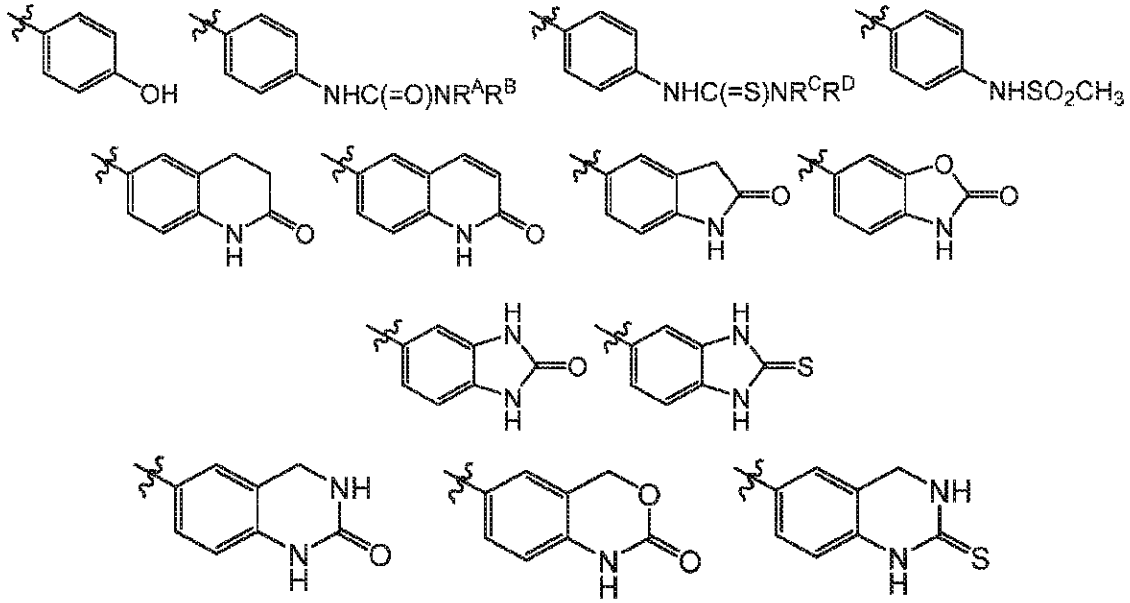
(57)【要約】
ＧｌｕＮ２Ｂ含有Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸受容体（ＮＭＤＡＲ）を選択的に阻害する化合物が開示される。ある場合には、化合物は、ＧｌｕＮ２Ａ、ＧｌｕＮ２Ｃ、および／またはＧｌｕＮ２ＤよりもＧｌｕＮ２Ｂを選択的に標的にする。一般的に、化合物は、生理的ｐＨと比較してより酸性のｐＨにおいて、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された効力を有する。化合物の１つまたは複数を含有する医薬製剤も開示される。加えて、化合物またはそれらの医薬製剤を使用して状態、障害または疾患を処置する方法が開示される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの構造
【化２８】

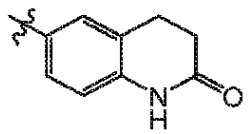


式Ｉ

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩
［式中、Ｒ^{1}は、
【化２９】

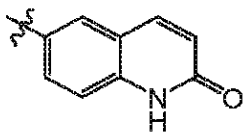


から選択され、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、Ｒ^{C}、およびＲ^{D}は、水素、メチル、およびハロメチルから独立に選択され、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、水素、メチル、およびハロメチルから独立に選択される］。
【請求項２】
Ｒ^{1}が、
【化３０】



である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、

【化３１】



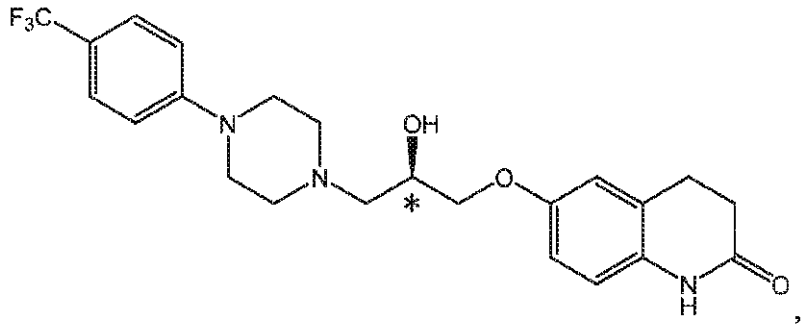
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

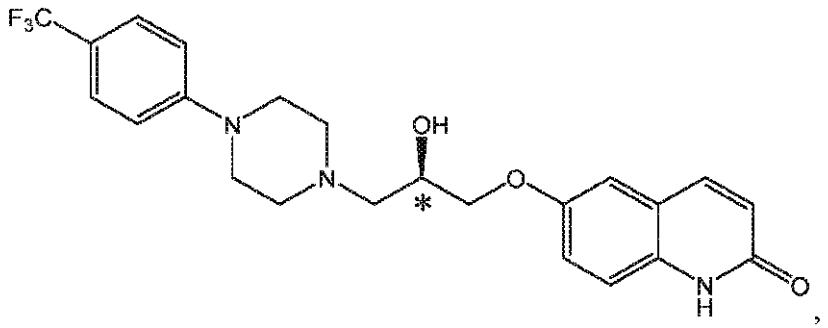
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、共に水素である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

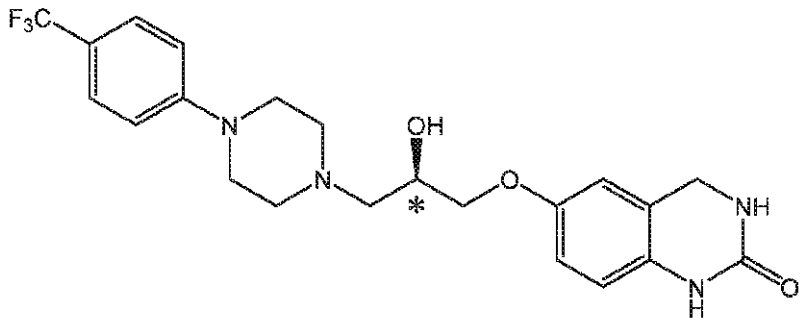
【化３２】



,



,

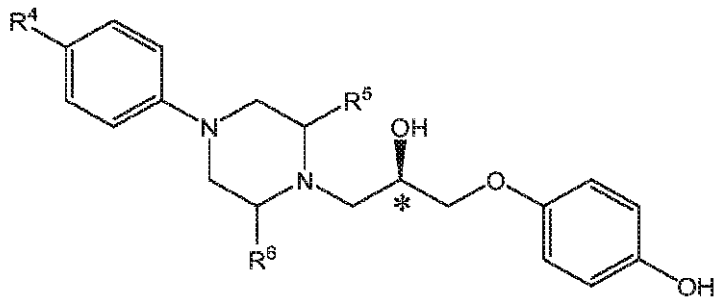


ならびにその薬学的に許容される塩、水和物および水和塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

式ＩＩの構造

【化３３】



式II

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩
［式中、Ｒ^{4}は、水素、メチル、ハロメチル、エチル、ハロエチル、イソプロピル、およびハロイソプロピルから選択され、
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、水素、メチル、およびハロメチルから独立に選択される］。
【請求項７】
Ｒ^{4}が、メチルおよびハロメチルから選択される、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、共に水素である、請求項６または７に記載の化合物。
【請求項９】
前記化合物が、式ＩおよびＩＩに図示される通り＊印によって標識された立体中心に関して、Ｒ立体配置が８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。
【請求項１０】
前記化合物が、式ＩおよびＩＩに図示される通り＊印によって標識された立体中心に関して、Ｒ立体配置が９５％超の鏡像体過剰率で存在する、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物または請求項９もしくは１０に記載の組成物を含む医薬製剤であって、前記医薬製剤が薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、医薬製剤。
【請求項１２】
前記医薬製剤が、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ビーズ剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、ゲル剤、クリーム剤、液剤、懸濁液剤、エマルション剤、およびナノ粒子製剤から選択される形態で存在する、請求項１１に記載の医薬製剤。
【請求項１３】
前記医薬製剤が、経口または静脈内製剤である、請求項１１または１２に記載の医薬製剤。
【請求項１４】
前記医薬製剤が、凍結乾燥散剤の形態で存在する、請求項１１または１２に記載の医薬製剤。
【請求項１５】
前記医薬製剤が、滅菌水溶液の形態で存在する、請求項１１または１２に記載の医薬製剤。
【請求項１６】
状態、障害または疾患を処置することを必要とする対象の状態、障害または疾患を処置する方法であって、有効量の請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物または請求項９もしくは１０に記載の組成物を前記対象に投与することを含み、前記状態、障害または疾患が、脳卒中、くも膜下出血、脳虚血、脳血管痙攣、低酸素症、急性ＣＮＳ傷害、脊髄傷害、外傷性脳傷害、冠動脈バイパスグラフト、持続性または慢性咳嗽、物質乱用障害、オピエート離脱、オピエート耐性、双極性障害、自殺念慮、疼痛、線維筋痛症、うつ病、産

後うつ病、静止時振戦、認知症、てんかん、発作障害、運動障害、および神経変性疾患から選択される、方法。
【請求項１７】
前記状態、障害または疾患が、疼痛、うつ病、脳卒中、またはくも膜下出血である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記疼痛が、神経障害性疼痛である、請求項１６または１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記疼痛が、慢性疼痛である、請求項１６または１７に記載の方法。
【請求項２０】
前記疼痛が、がん疼痛である、請求項１６または１７に記載の方法。
【請求項２１】
前記うつ病が、治療抵抗性うつ病である、請求項１６または１７に記載の方法。
【請求項２２】
前記神経変性疾患が、ハンチントン病、アルツハイマー病、またはパーキンソン病である、請求項１６に記載の方法。
【請求項２３】
前記てんかんが、遺伝的変異によって引き起こされる、請求項１６に記載の方法。
【請求項２４】
前記発作障害が、乳児性痙縮である、請求項１６に記載の方法。
【請求項２５】
前記認知症が、ＡＩＤＳ誘発性認知症である、請求項１６に記載の方法。
【請求項２６】
前記低酸素症が、呼吸不全、人工呼吸器の長時間使用、またはそれらの両方によって誘発される、請求項１６に記載の方法。
【請求項２７】
前記呼吸不全、人工呼吸器の長時間使用、またはそれらの両方が、ＣＯＶＩＤ－１９と関連している、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記化合物または組成物が、経口または静脈内投与される、請求項１６～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記対象が、ヒトである、請求項１６～２８のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本願は、２０２１年９月２日出願の米国仮出願第６３／２４０，１２５号の優先権を主張するものであり、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
技術分野
本開示は、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸受容体（ＮＭＤＡＲ）モジュレーターに関し、特に、生理的ｐＨよりも高い酸性のｐＨにおいて、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された効力を有するＮＭＤＡＲのＧｌｕＮ２Ｂサブユニット選択的アロステリックモジュレーターに関する。本開示はまた、そのようなＮＭＤＡＲモジュレーターを含有する医薬製剤、ならびにそのようなＮＭＤＡＲモジュレーターを使用して状態、障害、および疾患を処置するための方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景

脳虚血、脳卒中、くも膜下出血（ＳＡＨ）、および外傷性脳傷害（ＴＢＩ）はすべて、実質的な神経細胞死を生じ、それらは致命的というわけではなくとも、社会的に与える著しい影響を伴って長きにわたる能力障害を生じ得る。患者のあるサブセットにおける血餅溶解または大動脈において閉塞が生じる場合の血餅除去は別として、脳卒中に現在利用可能な治療選択肢はほとんどない。ＳＡＨは、カルシウムチャネル遮断薬で処置することができるが、かなりの割合の患者がその後の虚血エピソードおよび死亡に進行するので、治療を改善する機会はかなり残っている。ＴＢＩにおける神経保護のために承認されている薬理学的戦略はまだない。

【０００４】

細胞外グルタミン酸濃度は、急性傷害を有する動物モデルおよびヒト患者の損傷したＣＮＳ組織において上昇する（Yuan, et al., Neuron, 2015, 85(6):1305-1318の別添の表Ｓ１を参照されたい）。細胞外グルタミン酸の増加の結果の１つが、ＮＭＤＡＲの過剰活性化であり、これは神経毒性になり得る（Choi, et al., J Neurosci, 1988, 8:185-196）。論理的には、グルタミン酸を上昇させる侵襲中のＮＭＤＡＲの阻害は、神経保護をもたらすはずであるということになっており、いくつかのＮＭＤＡＲアンタゴニストの有効性が、傷害の動物モデルにおいて確認された。しかし、ＮＭＤＡＲアンタゴニストを使用する脳卒中またはＴＢＩの複数の臨床試験は、患者の転帰を改善することができていないか、または許容されない副作用と関連しているかのいずれかであったため、まだ有望な前臨床結果が臨床的成功につながっていない（Yuan, et al., Neuron, 2015, 85(6):1305-1318）。ＧｌｕＮ２Ｂ選択的アンタゴニストの発見以来、高度に選択的なＧｌｕＮ２Ｂ選択的アンタゴニストの様々な足場が報告されており、脳卒中（Yuan, et al., Neuron, 2015, 85(6):1305-1318）、ＴＢＩ（Yurkewicz, et al., J Neurotrauma, 2005, 22:1428-1443）、パーキンソン病（Michel, et al., PLoS One, 2014, 9(12):e114086、Michel, et al., PLoS One, 2015,10(8):e0135949）、うつ病（Bristow, et al., J Pharmacol Exp Ther, 2017, 363(3):377-93）、および疼痛（Swartjes, et al., Anesthesiology, 2011 115(1):165-74、Labas, et al., Eur J Med Chem, 2011, 46(6):2295-309）における使用について、前臨床および臨床研究で試験された。前臨床有効性の達成が明らかであるにも関わらず、臨床使用のためのＧｌｕＮ２Ｂ選択的阻害剤は承認されていない。

【０００５】

一部のＣＮＳ状態、障害、および疾患では、ｐＨは生理学において重要な役割を演じている。神経細胞の活動電位発火は、イオン勾配の使用によりエネルギーを消費し、このことは、細胞膜にわたる複数の有機および無機イオンの移動と関連している。神経細胞の高発火率は、細胞外ｐＨを変えることが公知であり（Kraig et al., J Neurophysiol, 1983, 49(3):831-50、Sykova et al., Ciba Found Symp, 1988, 139:220-35、Tong and Chesler, Brain Res., 1999, 815(2):373-81）、高頻度発火によって実質的なプロトン負荷が放出される（Theparambil, et al., Nat Commun, 2020, 11(1):5073）。これらのプロトンは、細胞外炭酸水素イオンによって緩衝されるが、発火率が高くなるか、または増加した細胞外カリウムによって達成される場合（Kraig et al., J Neurophysiol, 1983, 49(3):831-50）、発作、虚血、低酸素症、およびＴＢＩ中に生じる通り（例えば、Mutch and Hansen, J Cereb Blood Flow Metab, 1984, 4(1):17-27）、緩衝能をブーストする代償的機序が上手く働かず、実質的な酸性化がもたらされる（Theparambil, et al., Nat Commun, 2020, 11(1):5073）。小さい一次求心性疼痛線維の反復刺激は、多くの場合ワインドアップ（windup）と呼ばれる活動電位放電の進行性増加（Woolf and Thompson, Pain, 1991, 44(3):293-299）、および脊髄神経細胞の興奮性の持続的増大をもたらし得る。疼痛経路に沿って高レベルの活動電位発火を生じるこのような状況は、前述の通り細胞外空間へのプロトン転移をもたらすと予測される。一部の病理学的状況、例えば、慢性疼痛では、発火率は実施的なものとなり得、局所的酸性化を生

じ得、それによって、低ｐＨで増加した効力を有する阻害剤に対してＮＭＤＡＲが感度を示すようになる。

まとめると、特にＣＮＳ状態、障害、および疾患について改善された前臨床および／または臨床転帰を有するＧｌｕＮ２Ｂ選択的ＮＭＤＡＲアンタゴニストが緊急に必要である。さらに、生理的ｐＨよりも高い酸性のｐＨにおいて、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された効力を有するＧｌｕＮ２Ｂ選択的ＮＭＤＡＲアンタゴニストが緊急に必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Yuan, et al., Neuron, 2015, 85(6):1305-1318
【非特許文献２】Choi, et al., J Neurosci, 1988, 8:185-196
【非特許文献３】Yurkewicz, et al., J Neurotrauma, 2005, 22:1428-1443
【非特許文献４】Michel, et al., PLoS One, 2014, 9(12):e114086
【非特許文献５】Michel, et al., PLoS One, 2015,10(8):e0135949
【非特許文献６】Swartjes, et al., Anesthesiology, 2011 115(1):165-74
【非特許文献７】Labas, et al., Eur J Med Chem, 2011, 46(6):2295-309
【非特許文献８】Kraig et al., J Neurophysiol, 1983, 49(3):831-50
【非特許文献９】Sykova et al., Ciba Found Symp, 1988, 139:220-35
【非特許文献１０】Tong and Chesler, Brain Res., 1999, 815(2):373-81
【非特許文献１１】Theparambil, et al., Nat Commun, 2020, 11(1):5073
【非特許文献１２】Mutch and Hansen, J Cereb Blood Flow Metab, 1984, 4(1):17-27
【非特許文献１３】Theparambil, et al., Nat Commun, 2020, 11(1):5073
【非特許文献１４】Woolf and Thompson, Pain, 1991, 44(3):293-299

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

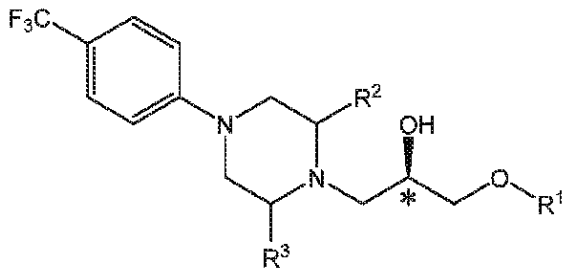
概要

本開示は、ＧｌｕＮ２Ｂサブユニットを含有するＮＭＤＡＲを選択的に阻害するネガティブアロステリックモジュレーターを記載する。ある場合には、ネガティブアロステリックモジュレーターは、ＧｌｕＮ２Ａ、ＧｌｕＮ２Ｃ、および／またはＧｌｕＮ２Ｄよりも ＧｌｕＮ２Ｂを選択的に標的にする。一般的に、ネガティブアロステリックモジュレーターは、生理的ｐＨと比較してより酸性のｐＨにおいて、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された効力を有する。

【０００８】

一部の実施形態では、本明細書で開示される化合物は、式Ｉの構造、または式Ｉの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を有する

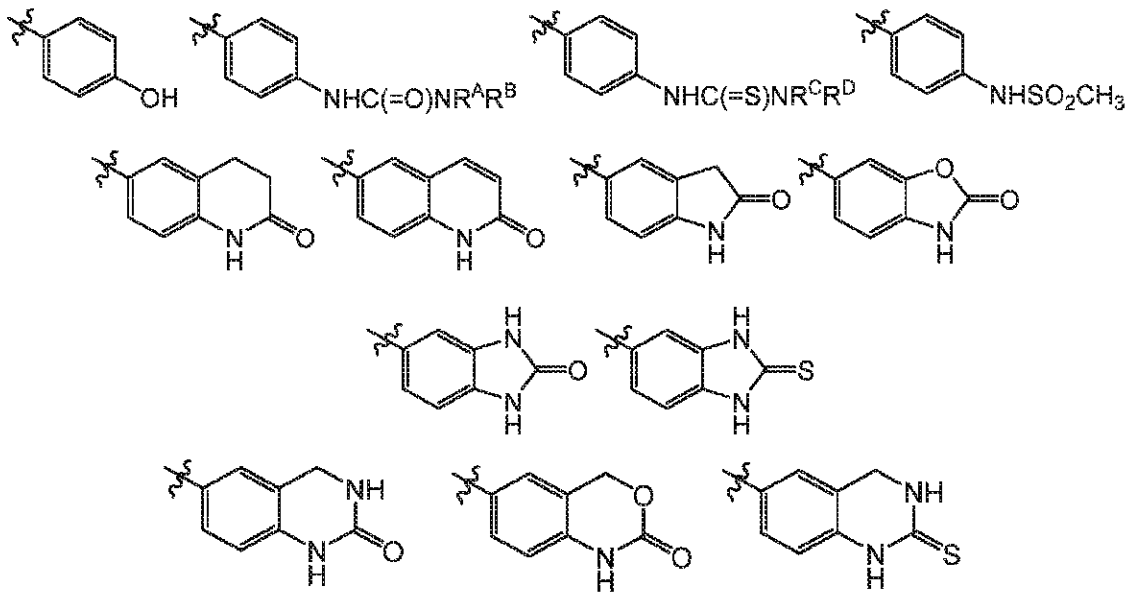
【化１】



式Ｉ

［式中、Ｒ１は、

【化２】

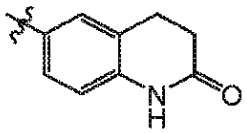


から選択され、R^A、R^B、R^C、およびR^Dは、水素、メチル、およびハロメチルから独立に選択され、
R^2およびR^3は、水素、メチル、およびハロメチルから独立に選択される］。

【０００９】

一部の実施形態では、R^1は、

【化３】

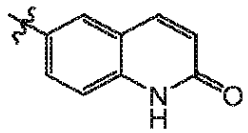


である。

【００１０】

一部の実施形態では、R^1は、

【化４】



である。

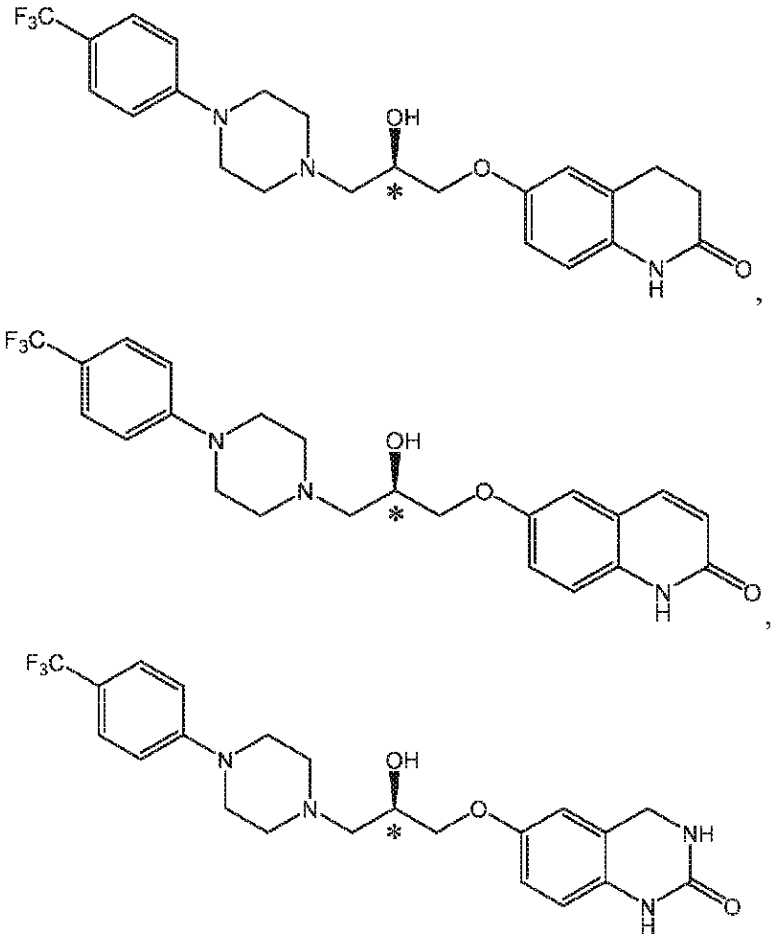
【００１１】

一部の実施形態では、R^2およびR^3は、共に水素である。

【００１２】

例示的な化合物として、

【化５】

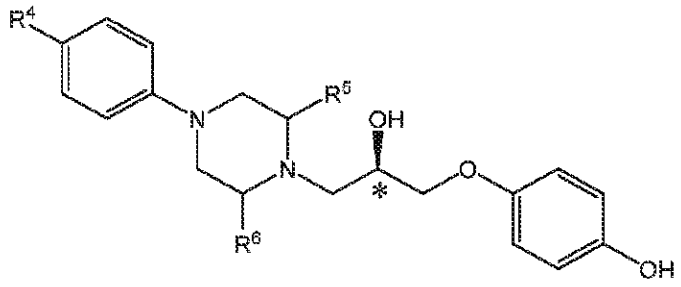


ならびにそれらの対応する薬学的に許容される塩、水和物および水和塩が挙げられる。

【００１３】

一部の実施形態では、本明細書で開示される化合物は、式ＩＩの構造、または式ＩＩの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を有する

【化６】



式Ⅱ

［式中、Ｒ^{4}は、水素、メチル、ハロメチル、エチル、ハロエチル、イソプロピル、およびハロイソプロピルから選択され、
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、水素、メチル、およびハロメチルから独立に選択される］。

【００１４】

一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、メチルおよびハロメチルから選択される。

【００１５】

一部の実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、共に水素である。

【００１６】

また、化合物が、本明細書で開示される対応する式の「＊」印によって標識された立体中心に関して、８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する、本明細書で記載される化合物を含有する組成物が開示される。一部の実施形態では、組成物における化合物は、本明細書で開示される対応する式の「＊」印によって標識された立体中心に関して、９５％超の鏡像体過剰率で存在する。

【００１７】

一部の実施形態では、組成物は、式Ｉの構造を有する化合物、または式Ｉの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を含有し、化合物は、式Ｉに図示される通り＊印によって標識された立体中心に関して、Ｒ立体配置が８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する。

【００１８】

一部の実施形態では、組成物は、式ＩＩの構造を有する化合物、または式ＩＩの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を含有し、化合物は、式ＩＩに図示される通り＊印によって標識された立体中心に関して、Ｒ立体配置が８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する。

【００１９】

また、開示される化合物または組成物の医薬製剤が開示される。一般的に、医薬製剤は、薬学的に許容される賦形剤も含有する。一部の実施形態では、医薬製剤は、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ビーズ剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、ゲル剤、クリーム剤、液剤、懸濁液剤、エマルション剤、およびナノ粒子製剤から選択される形態で存在する。一部の実施形態では、医薬製剤は、経口製剤である。一部の実施形態では、医薬製剤は、静脈内製剤である。一部の実施形態では、医薬製剤は、凍結乾燥散剤の形態で存在する。一部の実施形態では、医薬製剤は、滅菌水溶液の形態で存在する。

【００２０】

本開示はまた、（１）本明細書で開示される状態、障害もしくは疾患の処置のため、または医薬としての使用のための、本明細書で開示される化合物、組成物、および医薬製剤、（２）本明細書で開示される状態、障害または疾患の処置における使用のための、本明細書で開示される化合物、組成物、および医薬製剤、あるいは（３）本明細書で開示される状態、障害または疾患の処置のための医薬の製造のための、本明細書で開示される化合物、組成物、および医薬製剤に関する。

【００２１】

本開示はまた、状態、障害または疾患を処置することを必要とする対象の状態、障害または疾患を処置する方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書で開示される化合物、組成物、および医薬製剤を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、化合物、組成物、または医薬製剤は、経口または静脈内投与される。

【００２２】

本開示に関連する例示的な状態、障害、および疾患として、脳卒中、くも膜下出血、脳虚血、脳血管痙攣、低酸素症、急性ＣＮＳ傷害、脊髄傷害、外傷性脳傷害、冠動脈バイパスグラフト、持続性または慢性咳嗽、物質乱用障害、オピエート離脱、オピエート耐性、双極性障害、自殺念慮、疼痛、線維筋痛症、うつ病、産後うつ病、静止時振戦、認知症、てんかん、発作障害、運動障害、および神経変性疾患が挙げられるが、それらに限定されない。

【００２３】

一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、疼痛、うつ病、脳卒中、またはくも膜下出血である。

【図面の簡単な説明】

【００２４】

【図１】図１は、マウスの一過性虚血のＭＣＡＯモデルにおける例示的な化合物（ＮＰ１０６７９）のＩＰ用量（ｍｇ／ｋｇ）に対してプロットした梗塞体積（mm^3）を示すグラフである。プロットは、３つの独立な実験にわたってプールされたデータである。デー

タは、ｎ＝９（０．２ｍｇ／ｋｇ）、１３（０．５ｍｇ／ｋｇ）、２１（１ｍｇ／ｋｇ）、１２（２ｍｇ／ｋｇ）、１２（５ｍｇ／ｋｇ）、２４（１０ｍｇ／ｋｇ）、および３４（Ｖｅｈ）のマウスについて平均±ＳＥＭで示される。＊＊ビヒクル対照からｐ＜０．０１（ＡＮＯＶＡ、ダネット）。

【００２５】

【図２Ａ】図２Ａは、マウスにおける１０ｍｇ／ｋｇの経口投与（黒色記号）または３ｍｇ／ｋｇのＩＶ投与（白色記号）後の時間（時）に対してプロットした例示的な化合物（ＮＰ１０６７９）の総血漿レベル（ｎｇ／ｍＬ）を示すグラフである。データは、平均±ＳＥＭで示される（データ点ごとにｎ＝３）。

【００２６】

【図２Ｂ】図２Ｂは、マウスにおける２ｍｇ／ｋｇ（白色記号）または５ｍｇ／ｋｇ（黒色記号）のＩＰ投与後の時間（時）に対してプロットした例示的な化合物（ＮＰ１０６７９）の遊離血漿レベル（ｎＭ）を示すグラフである。データは、平均±ＳＥＭで示される（データ点ごとにｎ＝３）。ｐＨ６．９におけるＧｌｕＮ２Ｂに対するＮＰ１０６７９のＩＣ$_{50}$、Ｈ１ヒスタミン受容体に対する機能的ＩＣ$_{50}$、およびｈＥＲＧに対する機能的ＩＣ$_{50}$を、グラフに点線として示す。

【００２７】

【図３】図３は、ロータロッドでのマウスの落下までの潜時（秒）を、時間（日）に対してプロットしたものを示すグラフである。マウスを、ロータロッドで２日連続（１日目および２日目）で訓練し、１日４回試行し、試行の間に２５分間の間隔を設けた。３日目に、マウスを群に無作為化し、ビヒクル対照（白色丸）、３０ｍｇ／ｋｇのイフェンプロジル（白色逆三角）、または２ｍｇ／ｋｇ（白色三角）、５ｍｇ／ｋｇ（黒色逆三角）もしくは１０ｍｇ／ｋｇ（バツ印）の例示的な化合物（ＮＰ１０６７９）を投与した。落下までの潜時を、群ごとに計算し、平均±ＳＥＭで示す（ｎ＝８）。＊３日目の個々の試行についてビヒクル対照からｐ＜０．０１（ＡＮＯＶＡ、ダネット）。

【００２８】

【図４】図４は、３つの処置群、すなわち、ビヒクル対照、ＭＫ－８０１、および例示的な化合物（ＮＰ１０６７９）の間のマウスの水平活動（２時間以内）を示す棒グラフである。マウスを、閉鎖された自発運動活動箱内で１時間慣らし、次に取り出し、ビヒクル（Ｖｅｈ、ｎ＝６）、ＭＫ－８０１（０．３ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝４）、またはＮＰ１０６７９（２０ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝６）をＩＰ注射によって投与し、次に箱に戻し入れた。水平自発運動活動を２時間測定した。＊ビヒクル対照からｐ＜０．０１（ＡＮＯＶＡ、ダネット）。試料時間中の水平移動を表す光線の遮断の総数を、横座標で報告する。

【００２９】

【図５】図５および６は、ヒト対象における単一静脈内投与後の例示的な化合物（ＮＰ１０６７９）の血漿曝露を示すグラフである。血漿収集および定量化を、本明細書に記載される通り実施した。ｎｇ／ｍＬで表されるデータは、５人の対象の平均であった１５０ｍｇ群を除いて、１用量につき６人の対象の平均を表す。

【図６】図５および６は、ヒト対象における単一静脈内投与後の例示的な化合物（ＮＰ１０６７９）の血漿曝露を示すグラフである。血漿収集および定量化を、本明細書に記載される通り実施した。ｎｇ／ｍＬで表されるデータは、５人の対象の平均であった１５０ｍｇ群を除いて、１用量につき６人の対象の平均を表す。

【発明を実施するための形態】

【００３０】

詳細な説明

本開示は、ＧｌｕＮ２Ｂサブユニットを含有するＮＭＤＡＲを選択的に阻害するネガティブアロステリックモジュレーターを記載する。一部の実施形態では、ネガティブアロステリックモジュレーターは、ＧｌｕＮ２Ａ、ＧｌｕＮ２Ｃ、および／またはＧｌｕＮ２ＤよりもＧｌｕＮ２Ｂを選択的に標的にする。一般的に、ネガティブアロステリックモジュレーターは、生理的ｐＨと比較してより酸性のｐＨにおいて、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強

された効力を有する。
【００３１】
本開示をより詳細に記載する前に、本開示は、本明細書に記載される特定の実施形態に限定されず、したがって当然のことながら、本開示の範囲に従って変わり得ることが理解されるべきである。別段定義されない限り、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、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。
【００３２】
本明細書で引用されるすべての刊行物および特許は、あたかもそれぞれ個々の刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的に個々に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。それらは、刊行物および特許と共に引用される方法および／または材料を開示し記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。
【００３３】
当業者が本開示を読む際に明らかになる通り、本明細書に記載され、説明される特定の実施形態のそれぞれは、本開示の範囲または精神から逸脱することなく、本明細書に記載されるその他の実施形態のいずれかの１つまたは複数の構成成分および／または特色から容易に分離することができるか、またはそれらと組み合わせることができる別個の構成成分および／または特色を有する。引用された任意の方法は、本明細書に引用された事象の順序で、または論理的に可能な任意の他の順序で行うことができる。
【００３４】
本開示の実施形態は、別段指定されない限り、当業者の範囲内にある医学、有機化学、医薬品化学、生化学、分子生物学、薬理学、神経学などの技術を用いる。そのような技術は、本明細書に引用されているものなどの文献において完全に説明されている。
【００３５】
Ｉ．定義
【００３６】
本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、状況によって別段明示されない限り複数の指示対象を含む。
【００３７】
本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含む動物を指す。非ヒト動物には、家庭用ペット、家畜および農場の動物、ならびに動物園の動物が含まれ得る。ある場合には、非ヒト動物は、非ヒト霊長類であり得る。
【００３８】
本明細書で使用される場合、「予防する」および「予防すること」という用語は、発生、開始、伝播、および／または再発の予防を含む。本開示は、完全な予防に限定されることを意図されない。例えば、予防は、発生が遅延する、開始の重症度が低減される、またはそれらの両方の場合に達成されたとみなされる。
【００３９】
本明細書で使用される場合、「処置する」および「処置すること」という用語は、当業者によって理解されるはずの対象の状態、障害または疾患の医学的管理を含む（例えば、ステッドマン医学大辞典を参照されたい）。一般的に、処置は、対象が治癒し、状態、障害または疾患が根絶された場合に限定されない。むしろ処置は、本開示の化合物、組成物または医薬製剤の１つを含有する処置レジメンが、改善された臨床転帰をもたらす場合も企図する。改善された臨床転帰には、以下の１つまたは複数が含まれ得る：処置される状態、障害または疾患から生じるか、またはそれと関連する１つまたは複数の症状の弱化、減少、および／または軽減；１つまたは複数の症状の発生の低減；生活の質の改善；状態、障害または疾患の程度の減少；状態、障害または疾患の安定化された状態を達するまたは達成すること（すなわち悪化させないこと）；状態、障害または疾患の進行の遅延または緩徐；状態、障害または疾患の状況の寛解または緩和；（検出可能であろうと検出不可能であろうと）部分的または全体的な軽快；ならびに生存期間の改善（全生存期間の延長

であろうと、対象が処置を受けなかった場合に予想される生存期間と比較した場合の生存期間の延長であろうと）。例えば、本開示は、本明細書に記載される神経学的状態、障害または疾患の１つもしくは複数の症状および／またはそれらと関連する認知障害を低減する処置を包含する。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「生理的ｐＨ」という用語は、病理学的状態がないヒトの身体において普通に見られるｐＨを指す。典型的に、生理的ｐＨは、７．３５～７．４５の間の範囲であり、平均７．４０である。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」および「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【００４２】

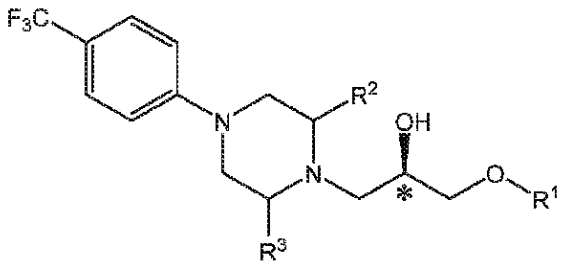
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、ある特定の国の規制機関、例えば米国の食品医薬局（ＦＤＡ）または米国以外の国のその対応する機関（例えば、欧州医薬品庁（ＥＭＡ））の指針に従って、正しい医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび非ヒト動物の組織と接触させて使用するのに好適な、合理的な損益比に見合う化合物、材料、組成物、および／または製剤を指す。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、元の化合物の酸塩または塩基塩を指す。ある場合には、塩は、元の化合物の調製中にその場で形成され、すなわち、指定された合成化学手順により、元の化合物の代わりに塩が生成される。ある場合には、塩は、元の化合物の修飾により得られる。ある場合には、塩は、元の化合物の既存の塩とのイオン交換により得られる。塩の例として、塩基性残基、例えばアミンの無機または有機酸塩、ならびに酸性残基、例えばカルボン酸およびリン酸のアルカリ塩または有機塩が挙げられるが、それらに限定されない。塩基性残基を含有する本来の化合物について、塩は、化合物を適切な量の非毒性の無機または有機酸で処理することによって調製することができ、代替的に、塩は、元の化合物の調製中にその場で形成することができる。塩基性残基の例示的な塩として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸から選択される無機酸との塩、または酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸から選択される有機酸との塩が挙げられる。酸性残基を含有する元の化合物について、塩は、化合物を適切な量の非毒性塩基で処理することによって調製することができ、代替的に、塩は、元の化合物の調製中にその場で形成することができる。酸性残基の例示的な塩として、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化物第一鉄、水酸化亜鉛、水酸化銅、水酸化アルミニウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、リシン、アルギニン、およびヒスチジンから選択される塩基との塩が挙げられる。必要に応じて、塩は、元の化合物の遊離酸または塩基形態を、水（水溶液を含む）、有機溶媒（有機溶液を含む）、またはそれらの混合物中で、化学量論量またはそれよりも多い適切な塩基または酸とそれぞれ反応させることによって調製することができる。例示的な薬学的に許容される塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000ならびにHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002に見出すことができる。

【００４４】
本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、活性成分（すなわち、本開示の化合物または組成物）以外の、本明細書で開示される医薬製剤に存在するすべての構成成分を指す。
【００４５】
本明細書で使用される場合、材料の「有効量」という用語は、所望の結果をもたらすのに十分な、材料の非毒性の量を指す。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および全身状態、処置される状態、障害または疾患の重症度、使用される活性成分または治療などに応じて、対象ごとに変わり得る。
【００４６】
ＩＩ．化合物
【００４７】
本開示は、ＧｌｕＮ２Ｂ含有ＮＭＤＡＲを選択的に阻害するネガティブアロステリックモジュレーターを記載する。一部の実施形態では、ネガティブアロステリックモジュレーターは、ＧｌｕＮ２Ａ、ＧｌｕＮ２Ｃ、および／またはＧｌｕＮ２Ｄサブユニットよりも ＮＭＤＡＲのＧｌｕＮ２Ｂサブユニットを選択的に標的にする。
【００４８】
一部の実施形態では、ＧｌｕＮ２Ｂに対するネガティブアロステリックモジュレーターの効力は、環境ｐＨが５．０～９．０、６．０～８．０、６．５～８．０、または６．９～７．６のｐＨ範囲に低下すると増大する。例えば、ネガティブアロステリックモジュレーターは、生理的ｐＨと比較してより酸性のｐＨにおいて、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された効力を有する。ＧｌｕＮ２Ｂに対する効力は、ＧｌｕＮ２Ｂに対するネガティブアロステリックモジュレーターのＩＣ$_{50}$値によって評定することができ、そのＩＣ$_{50}$値は、実施例に記載される方法によって容易に決定することができる。ＩＣ$_{50}$値が低いほど、高い効力に対応する。
【００４９】
本明細書で記載される化学式が１つまたは複数の不特定のキラル中心を含有する程度まで、その式は、すべての安定な立体異性体、鏡像異性体、およびジアステレオマーを包含することが意図される。そのような化合物は、単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、またはそれらの組合せとして存在することができる。また化学式は、互変異性体が生じ得る場合、すべての互変異性形態を包含することが理解される。
【００５０】
例示的な化合物を作製する方法は、実施例に開示される。その方法は、多種多様な官能基および化合物と適合性があり、したがって、開示される方法から多種多様な誘導体を得ることができる。
【００５１】
Ａ．一般構造
【００５２】
式Ｉ
一部の実施形態では、化合物は、式Ｉの構造、または式Ｉの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を有する

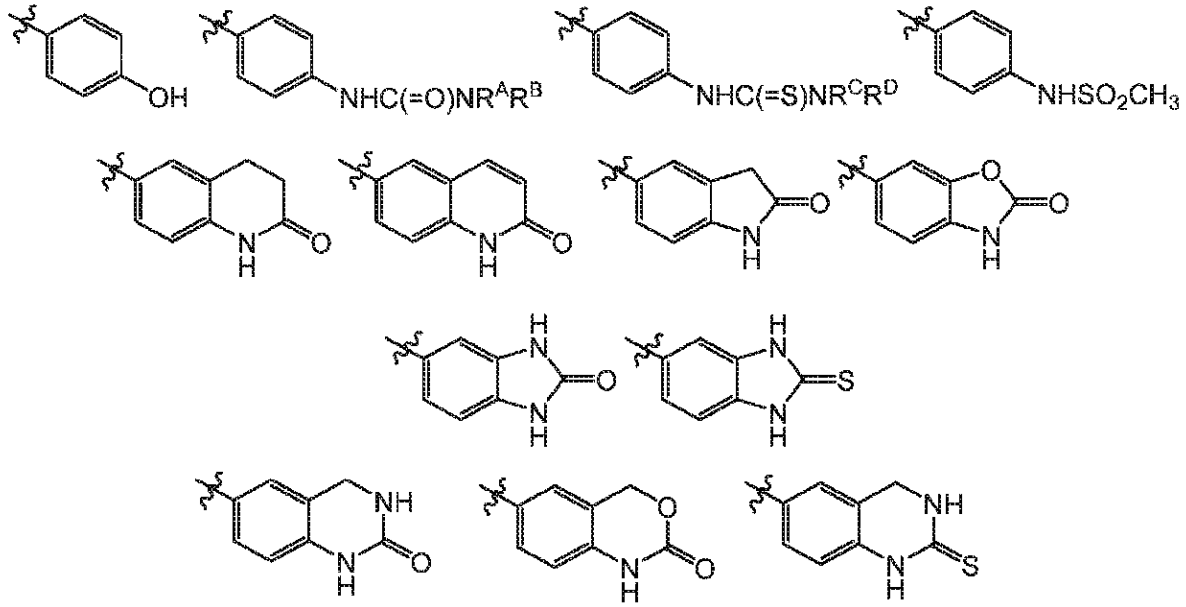
【化７】



式Ｉ

［式中、Ｒ^{1}は、

【化８】



から選択され、Ｒ^{A}、Ｒ^{B}、Ｒ^{C}、およびＲ^{D}は、水素、メチル、およびハロメチル（例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチル）から独立に選択され、

Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、水素、メチル、およびハロメチル（例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチル）から独立に選択される］。

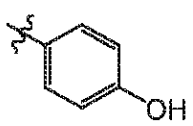
【００５３】

一部の実施形態では、化合物は、式Ｉに示される遊離塩基形態で存在する。一部の実施形態では、化合物は、式Ｉの薬学的に許容される塩である。

【００５４】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化９】

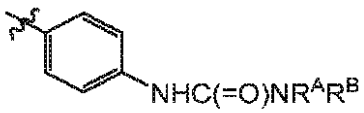


である。

【００５５】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１０】

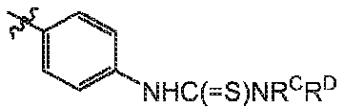


である。

【００５６】

一部の実施形態では、R^1は、

【化１１】

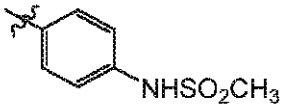


である。

【００５７】

一部の実施形態では、R^1は、

【化１２】

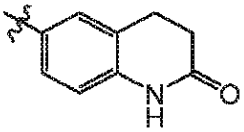


である。

【００５８】

一部の実施形態では、R^1は、

【化１３】

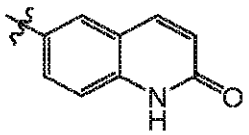


である。

一部の実施形態では、R^1は、

【００５９】

【化１４】

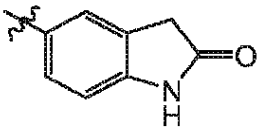


である。

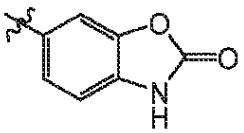
【００６０】

一部の実施形態では、R^1は、

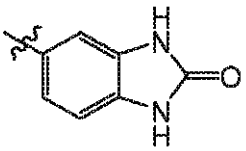
【化１５】



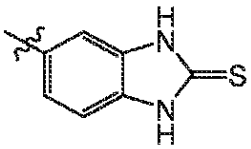
である。
【００６１】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化１６】



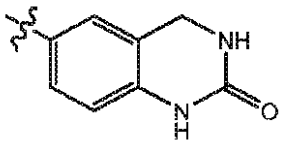
である。
【００６２】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化１７】



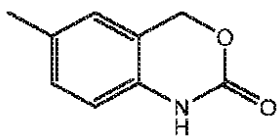
である。
【００６３】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化１８】



である。
【００６４】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化１９】

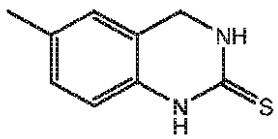


である。
【００６５】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化２０】



である。
【００６６】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２１】



である。

【００６７】

一部の実施形態では、R^Aは水素である。一部の実施形態では、R^Bは水素である。一部の実施形態では、R^AおよびR^Bは、それぞれ水素である。

【００６８】

一部の実施形態では、R^Cは水素である。一部の実施形態では、R^Dは水素である。一部の実施形態では、R^CおよびR^Dは、それぞれ水素である。

【００６９】

一部の実施形態では、R^2は水素である。一部の実施形態では、R^2はメチルである。一部の実施形態では、R^2は、ハロメチル、例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチルである。

【００７０】

一部の実施形態では、R^3は水素である。一部の実施形態では、R^3はメチルである。一部の実施形態では、R^3は、ハロメチル、例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチルである。

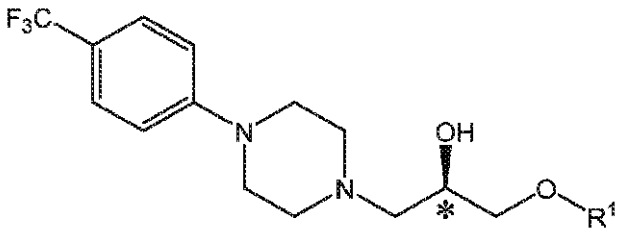
【００７１】

一部の実施形態では、R^2およびR^3は、それぞれ水素である。一部の実施形態では、R^2は水素であり、R^3は、メチルまたはハロメチルである。一部の実施形態では、R^2は、メチルまたはハロメチルであり、R^3は水素である。一部の実施形態では、R^2およびR^3は、独立に、メチルまたはハロメチルである。

【００７２】

一部の実施形態では、化合物は、式ＩＡの構造、または式ＩＡの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を有する

【化２２】



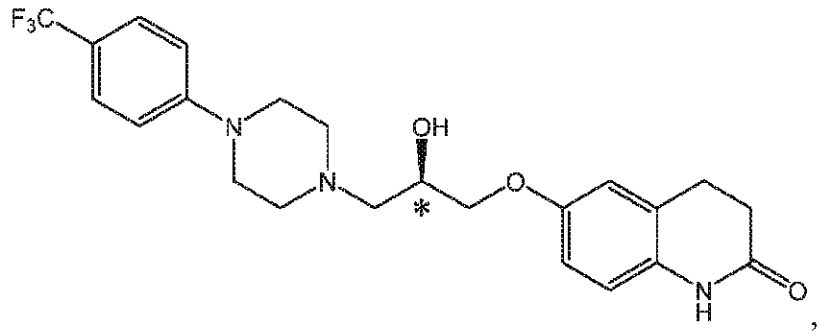
式 IA

［式中、R^1は、式Ｉについて前述したものと同じである］。

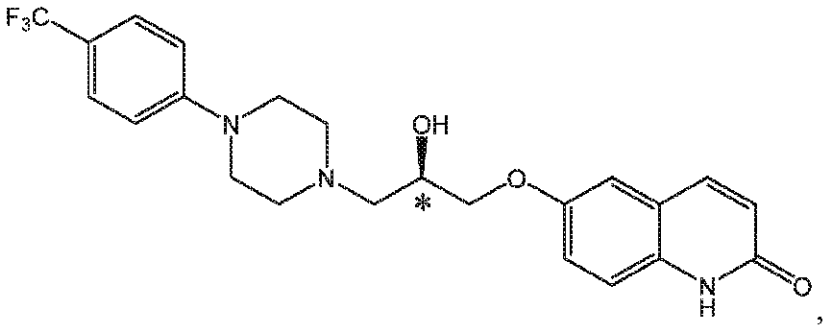
【００７３】

例示的な化合物として、

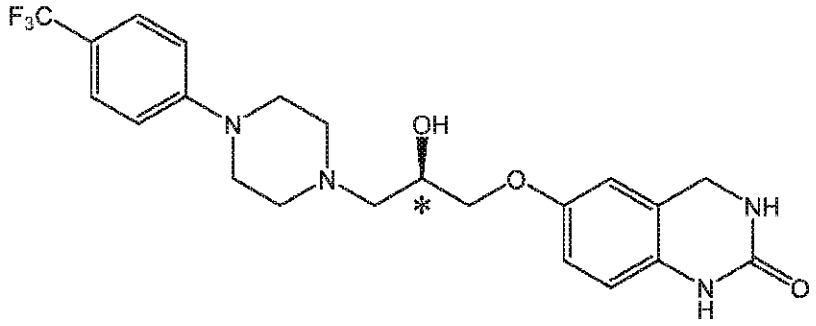
【化２３】



,



,



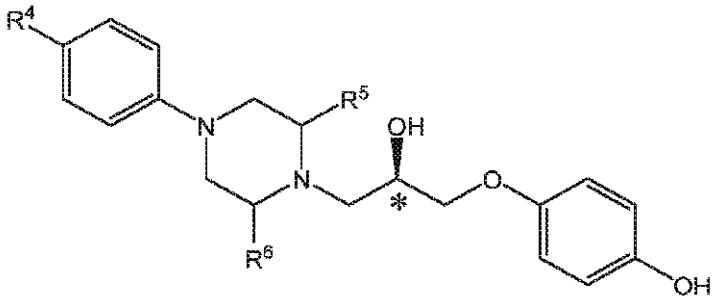
ならびにそれらの対応する薬学的に許容される塩、水和物および水和塩が挙げられる。

【００７４】

式ＩＩ

一部の実施形態では、化合物は、式ＩＩの構造、または式ＩＩの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を有する

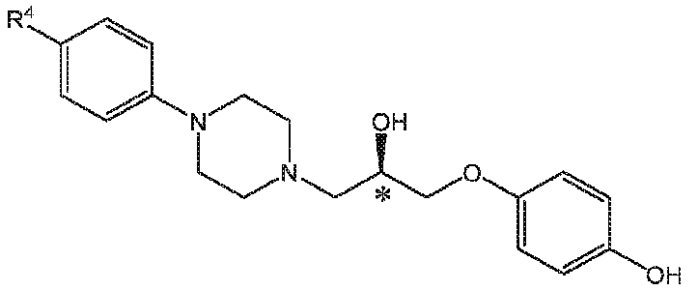
【化２４】



式Ⅱ

［式中、Ｒ^{4}は、水素、メチル、ハロメチル（例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチル）、エチル、ハロエチル（例えば、フルオロエチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロエチル）、イソプロピル、およびハロイソプロピル（例えば、フルオロイソプロピル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロイソプロピル）

から選択され、
R^5およびR^6は、水素、メチル、およびハロメチル（例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチル）から独立に選択される］。
【００７５】
一部の実施形態では、化合物は、式ＩＩに示される遊離塩基形態で存在する。一部の実施形態では、化合物は、式ＩＩの薬学的に許容される塩である。
【００７６】
一部の実施形態では、R^4は水素である。一部の実施形態では、R^4はメチルである。一部の実施形態では、R^4は、ハロメチル、例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチルである。一部の実施形態では、R^4はエチルである。一部の実施形態では、R^4は、ハロエチル、例えば、フルオロエチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロエチルである。一部の実施形態では、R^4はイソプロピルである。一部の実施形態では、R^4は、ハロイソプロピル、例えば、フルオロイソプロピル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロイソプロピルである。
【００７７】
一部の実施形態では、R^4は、メチルおよびハロメチル（例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチル）から選択される。
【００７８】
一部の実施形態では、R^5は水素である。一部の実施形態では、R^5はメチルである。一部の実施形態では、R^5は、ハロメチル、例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチルである。
【００７９】
一部の実施形態では、R^6は水素である。一部の実施形態では、R^6はメチルである。一部の実施形態では、R^6は、ハロメチル、例えば、フルオロメチル、例えば、モノ、ジ、およびトリフルオロメチルである。
【００８０】
一部の実施形態では、R^5およびR^6は、それぞれ水素である。一部の実施形態では、R^5は水素であり、R^6は、メチルまたはハロメチルである。一部の実施形態では、R^5は、メチルまたはハロメチルであり、R^6は水素である。一部の実施形態では、R^5およびR^6は、独立に、メチルまたはハロメチルである。
【００８１】
一部の実施形態では、化合物は、式ＩＩＡの構造、または式ＩＩＡの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を有する
【化２５】



式 IIA

［式中、R^4は、式ＩＩについて前述したものと同じである］。
【００８２】
Ｂ．立体化学およびｐＨ感度
【００８３】
前述の化合物は、式の「＊」印によって標識されたキラル中心に関してＲ立体配置で存在する。

【００８４】
ある特定の実施形態では、化合物は、それらの対応するＳ鏡像異性体よりもＧｌｕＮ２Ｂに対して高い効力を有する。ＧｌｕＮ２Ｂに対する効力は、ＧｌｕＮ２Ｂに対する化合物のＩＣ$_{50}$値によって評定することができ、このＩＣ$_{50}$値は、実施例に記載される方法によって容易に決定することができる。ＩＣ$_{50}$値が低いほど、高い効力に対応する。
【００８５】
一部の実施形態では、ＧｌｕＮ２Ｂに対する化合物の効力は、環境ｐＨが５．０～９．０、６．０～８．０、６．５～８．０、または６．９～７．６のｐＨ範囲に低下すると増大する。例えば、化合物は、生理的ｐＨと比較してより酸性のｐＨにおいて、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された効力を有する。ここで、特定の化合物についてｐＨ６．９において決定されたＩＣ$_{50}$値に対するｐＨ７．６において決定されたＩＣ$_{50}$値の比は、化合物の「ｐＨブースト」として定義される。
【００８６】
一部の実施形態では、化合物は、それらの対応するＳ鏡像異性体と比較して同等のまたはそれよりも高いｐＨブーストを有する。本明細書で使用される場合、「同等の」は、比較値に対して２５％の変動以内の値を指す。一部の実施形態では、化合物は、それらの対応するＳ鏡像異性体のｐＨブーストの７５％に等しいかそれを上回るｐＨブーストを有する。一部の実施形態では、化合物は、それらの対応するＳ鏡像異性体のｐＨブーストの８０％に等しいかそれを上回るｐＨブーストを有する。一部の実施形態では、化合物は、それらの対応するＳ鏡像異性体のｐＨブーストの８５％に等しいかそれを上回るｐＨブーストを有する。一部の実施形態では、化合物は、それらの対応するＳ鏡像異性体のｐＨブーストの９０％に等しいかそれを上回るｐＨブーストを有する。一部の実施形態では、化合物は、それらの対応するＳ鏡像異性体のｐＨブーストの９５％に等しいかそれを上回るｐＨブーストを有する。
【００８７】
ＩＩＩ．組成物
【００８８】
本明細書で開示される化合物を含有する組成物が開示される。一部の実施形態では、組成物における化合物は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＩ、およびＩＩＡのいずれか１つの「＊」印によって標識された立体中心に関して、８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する。一部の実施形態では、組成物における化合物は、式Ｉ、ＩＡ、ＩＩ、およびＩＩＡのいずれか１つの「＊」印によって標識された立体中心に関して、９５％超の鏡像体過剰率で存在する。
【００８９】
一部の実施形態では、組成物は、式Ｉの構造を有する化合物、または式Ｉの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を含有し、組成物における化合物は、＊印によって標識された立体中心に関して、式Ｉによって図示されるＲ立体配置が８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する。一部の実施形態では、組成物における化合物は、＊印によって標識された立体中心に関して、式Ｉによって図示されるＲ立体配置が９５％超の鏡像体過剰率で存在する。
【００９０】
一部の実施形態では、組成物は、式ＩＡの構造を有する化合物、または式ＩＡの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を含有し、組成物における化合物は、＊印によって標識された立体中心に関して、式ＩＡによって図示されるＲ立体配置が８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する。一部の実施形態では、組成物における化合物は、＊印によって標識された立体中心に関して、式ＩＡによって図示されるＲ立体配置が９５％超の鏡像体過剰率で存在する。
【００９１】
一部の実施形態では、組成物は、式ＩＩの構造を有する化合物、または式ＩＩの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を含有し、組成物における化合物は、＊印によっ

て標識された立体中心に関して、式ＩＩによって図示されるＲ立体配置が８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する。一部の実施形態では、組成物における化合物は、＊印によって標識された立体中心に関して、式ＩＩによって図示されるＲ立体配置が９５％超の鏡像体過剰率で存在する。

【００９２】

一部の実施形態では、組成物は、式ＩＩＡの構造を有する化合物、または式ＩＩＡの薬学的に許容される塩、水和物もしくは水和塩を含有し、組成物における化合物は、＊印によって標識された立体中心に関して、式ＩＩＡによって図示されるＲ立体配置が８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超の鏡像体過剰率で存在する。一部の実施形態では、組成物における化合物は、＊印によって標識された立体中心に関して、式ＩＩＡによって図示されるＲ立体配置が９５％超の鏡像体過剰率で存在する。

【００９３】

開示される化合物は、塩形態および非塩形態の混合物で存在し得る。一部の実施形態では、塩形態および非塩形態の全重量に対する非塩形態の重量の比として計算して、混合物における５０％超、６０％超、７０％超、８０％超、９０％超、９５％超、または９８％超の化合物は、非塩形態で存在し得る。一部の実施形態では、混合物における９０％超の化合物は、非塩形態で存在し得る。一部の実施形態では、塩形態および非塩形態の全重量に対する塩形態の重量の比として計算して、混合物における５０％超、６０％超、７０％超、８０％超、９０％超、９５％超、または９８％超の化合物は、塩形態で存在し得る。一部の実施形態では、混合物における９０％超の化合物は、塩形態で存在し得る。

【００９４】

ＩＶ．製剤

【００９５】

本明細書に記載される化合物または組成物を含有する医薬製剤が開示される。一般的に、医薬製剤は、１種または複数種の薬学的に許容される賦形剤も含有する。

【００９６】

医薬製剤は、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、散剤、ビーズ剤、顆粒剤、細粒剤、クリーム剤、ゲル剤、液剤（例えば、水溶液、例えば、生理食塩水および緩衝食塩水）、エマルション剤、懸濁液剤（ナノおよびマイクロ懸濁液剤を含む）、ナノ粒子製剤などから選択される形態で存在し得る。一部の実施形態では、医薬製剤は、経口製剤である。一部の実施形態では、医薬製剤は、静脈内製剤である。一部の実施形態では、医薬製剤は、局所製剤である。

【００９７】

一部の実施形態では、医薬製剤は、凍結乾燥散剤の形態で存在する。一部の実施形態では、凍結乾燥散剤は、活性成分（すなわち、本明細書で開示される化合物または組成物）を水溶液に溶解させ、続いて凍結乾燥させることによって製造される。例えば、凍結乾燥散剤は、活性成分をリン酸緩衝ヒドロキシβシクロデキストリン溶液に溶解させ、続いて凍結乾燥させることによって調製することができる。

【００９８】

一部の実施形態では、医薬製剤は、滅菌水溶液の形態で存在する。一部の実施形態では、滅菌水溶液は、滅菌ＰＢＳである。一部の実施形態では、滅菌水溶液は、活性成分（すなわち、本明細書で開示される化合物または組成物）を含有する凍結乾燥散剤を水溶液に溶解させることによって製造される。例えば、滅菌水溶液は、活性成分を含有する凍結乾燥散剤を、用量に適した体積の滅菌ＰＢＳに溶解させることによって調製することができる。一部の実施形態では、活性成分を含有する凍結乾燥散剤は、上記段落に記載されるものと同じである。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「エマルション」は、一緒に均一にブレンドされた非混和性構成成分の混合物を指す。一部の形態では、非混和性構成成分は、親油性構成成分および水性構成成分を含む。例えば、エマルションは、ある液体が第２の液体全体に小球で分

布している調製物であり得る。分散液は不連続相であり、分散媒は連続相である。油または油性物質が分散液であり、水または水溶液が連続相である場合、これは水中油エマルションとして公知であり、一方、水または水溶液が分散相であり、油または油性物質が連続相である場合、これは油中水エマルションとして公知である。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「生体適合性」は、それら自体、ホスト（例えば、非ヒト動物またはヒト）に対する毒性がなく、ホストにおいて毒性濃度のモノマーもしくはオリゴマーサブユニットまたは他の副生成物を生じる速度で分解することもない材料（材料が分解する場合）を指す。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「生分解性」は、より小さい（例えば、非ポリマー）サブユニットへのポリマー材料の分解もしくは崩壊、またはより小さいサブユニットへの材料の消化を指す。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、「腸溶ポリマー」は、下部胃腸管のより高いｐＨ環境で可溶性になるか、または剤形が胃腸管を通過するときにゆっくり浸食されるポリマーを指す。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「ナノ粒子製剤」は、一般的に、約１ｎｍ～１０００ｎｍ、約１０ｎｍ～１０００ｎｍ、約１００ｎｍ～１０００ｎｍ、または約２５０ｎｍ～１０００ｎｍの直径を有する粒子である「ナノ粒子」を指す。一部の実施形態では、「ナノ粒子製剤」はまた、約１ミクロン～約１００ミクロン、約１～約５０ミクロン、約１～約３０ミクロン、約１ミクロン～約１０ミクロンの直径を有する粒子である「マイクロ粒子」を指すことができる。一部の実施形態では、ナノ粒子製剤は、上記で定義される通りのナノ粒子および上記で定義される通りのマイクロ粒子の混合物であり得る。

【０１０４】

本明細書で使用される場合、「界面活性剤」は、２つの不混和相の間の界面、例えば水（または水溶液）と有機溶媒（または有機溶液）との間の界面、水／空気の界面、および有機溶媒／空気の界面に優先的に吸収する任意の剤を指す。界面活性剤は、一般的に、親水性部分および親油性部分を有する。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、「ゲル」は、液体ビヒクルに溶解または懸濁させられた増粘剤またはポリマー材料の作用によって半固体にされている液体ビヒクル中の、活性成分、すなわち、本開示に従う化合物または組成物の分散液を含有する半固体システムである。液体ビヒクルは、親油性構成成分、水性構成成分またはそれらの両方を含み得る。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「ヒドロゲル」は、水不溶性である微細分散したポリマー鎖の、水を含有する膨潤した網目構造を指し、ここでポリマー分子は、外部相または分散相中に存在し、水（または水溶液）は内部相または分散相を形成する。ポリマー鎖は、化学的に架橋され得るか（化学ゲル）、または物理的に架橋され得る（物理ゲル）。化学ゲルは、共有結合を介して結合しているポリマー鎖を有し、一方、物理ゲルは、非共有結合性の相互反応、例えば、ファンデルワールス相互作用、イオン相互作用、水素結合相互作用、および疎水性相互反応によって連結したポリマー鎖を有する。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「ビーズ」は、活性成分（すなわち、本開示に従う化合物または組成物）および１種または複数種の薬学的に許容される賦形剤を用いて作製されたビーズを指す。ビーズ剤は、活性成分を不活性支持体に施与することによって生成することができ、例えば、ビーズ剤は、活性成分を不活性支持体に施与することによって生成することができ、例えば、活性成分でコーティングされた不活性糖コアによって生成することができる。代替的に、ビーズ剤は、活性成分と、１種または複数種の薬学的に許容され

る賦形剤の少なくとも１つとの両方を含む「コア」を製作することによって生成することができる。本明細書で使用される場合、「顆粒」は、１種または複数種の薬学的な許容される賦形剤を含んでいても含んでいなくてもよい活性成分（すなわち、本開示に従う化合物または組成物）の粒子を加工することによって作製された生成物を指す。典型的に、顆粒剤は、不活性支持体を含有せず、顆粒剤を生成するために使用される粒子と比較してサイズがより大きい。ビーズ剤、顆粒剤および細粒剤は、即時放出をもたらすように製剤化され得るが、ビーズ剤および顆粒剤は、通常、遅延放出をもたらすために用いられる。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、「酵素的に分解可能なポリマー」は、腸および／または下部胃腸管に存在する細菌酵素によって分解されるポリマーを指す。

【０１０９】

Ａ．物理的形状および単位投与量

【０１１０】

本明細書に記載される化合物または組成物は、導入方式に応じて様々なやり方で製剤化することができる。医薬製剤は、様々な形態、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、顆粒剤、散剤、ナノ粒子製剤、液剤（例えば、水溶液、例えば、生理食塩水および緩衝食塩水）、懸濁液剤（ナノおよびマイクロ懸濁液剤を含む）、エマルション剤、クリーム剤、ゲル剤などで調製することができる。

【０１１１】

一部の実施形態では、医薬製剤は、精確な投与量の簡単な、好ましくは経口投与に好適な固体剤形で存在する。経口投与のための固体剤形には、錠剤、軟もしくは硬ゼラチンまたは非ゼラチンカプセル剤、およびカプレット剤が含まれるが、それらに限定されない。しかし、液体剤形、例えば液剤、懸濁液剤（ナノおよびマイクロ懸濁液剤を含む）、およびエマルション剤を利用することもできる。静脈内製剤は、通常、液剤、エマルション剤、および懸濁液剤を含む液体剤形で存在する。好適な局所製剤には、クリーム剤およびゲル剤が含まれるが、それらに限定されない。

【０１１２】

一部の実施形態では、医薬製剤は単位剤形で存在し、好適には、例えば箱、ブリスター、バイアル、ボトル、小袋、アンプル、または任意の他の好適な単一用量もしくは複数用量ホルダーもしくは容器に、必要に応じて製品情報および／または使用説明書を含有する１つまたは複数のリーフレットと共に包装され得る。

【０１１３】

ある特定の実施形態では、単位投与量における本明細書で開示される化合物の量は、１日１回の投与に好適な量である。ある特定の実施形態では、所望の総１日投与量に達するために、複数の単位投与量が必要とされる。

【０１１４】

ある特定の実施形態では、単位投与量は、５～３００ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有し得る。ある特定の実施形態では、単位投与量における本明細書で開示される化合物の量は、約５～約３００ｍｇ、約１５～約３００ｍｇ、約２５～約３００ｍｇ、約５０～約３００ｍｇ、約７５～約３００ｍｇ、約５～約２５０ｍｇ、約１５～約２５０ｍｇ、約２５～約２５０ｍｇ、約５０～約２５０ｍｇ、約７５～約２５０ｍｇ、約５～約２００ｍｇ、約１５～約２００ｍｇ、約２５～約２００ｍｇ、約５０～約２００ｍｇ、約７５～約２００ｍｇ、約５～約１７５ｍｇ、約１５～約１７５ｍｇ、約２５～約１７５ｍｇ、約５０～約１７５ｍｇ、約７５～約１７５ｍｇ、約５～約１５０ｍｇ、約１５～約１５０ｍｇ、約２５～約１５０ｍｇ、約５０～約１５０ｍｇ、約７５～約１５０ｍｇ、または約１００～約１５０ｍｇの範囲である。

【０１１５】

一部の実施形態では、単位投与量は、５～２００ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。

【０１１６】

一部の実施形態では、単位投与量は、２５～２００ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。

【０１１７】

一部の実施形態では、単位投与量は、２５～１７５ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。一部の実施形態では、単位投与量は、２５～１５０ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。一部の実施形態では、単位投与量は、５０～２００ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。一部の実施形態では、単位投与量は、７５～２００ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。一部の実施形態では、単位投与量は、５０～１７５ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。一部の実施形態では、単位投与量は、７５～１５０ｍｇの間の本明細書で開示される化合物を含有する。

【０１１８】

ある特定の実施形態では、単位投与量における本明細書で開示される化合物の量は、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、または約３００ｍｇである。特定の一実施形態では、単位投与量における本明細書で開示される化合物の量は、約１００ｍｇである。特定の一実施形態では、単位投与量における本明細書で開示される化合物の量は、約１５０ｍｇである。

【０１１９】

一般的に、それを必要とするヒト対象に１つまたは複数の用量で投与されることになる総１日投与量は、５～３００ｍｇの間の本明細書で開示される化合物である。ある特定の実施形態では、本明細書で開示される化合物の総１日投与量は、約５～約３００ｍｇ、約１５～約３００ｍｇ、約２５～約３００ｍｇ、約５０～約３００ｍｇ、約７５～約３００ｍｇ、約５～約２５０ｍｇ、約１５～約２５０ｍｇ、約２５～約２５０ｍｇ、約５０～約２５０ｍｇ、約７５～約２５０ｍｇ、約５～約２００ｍｇ、約１５～約２００ｍｇ、約２５～約２００ｍｇ、約５０～約２００ｍｇ、約７５～約２００ｍｇ、約５～約１７５ｍｇ、約１５～約１７５ｍｇ、約２５～約１７５ｍｇ、約５０～約１７５ｍｇ、約７５～約１７５ｍｇ、約５～約１５０ｍｇ、約１５～約１５０ｍｇ、約２５～約１５０ｍｇ、約５０～約１５０ｍｇ、約７５～約１５０ｍｇ、または約１００～約１５０ｍｇの範囲である。

【０１２０】

一般的に、ヒト対象に１つまたは複数の用量で投与されることになる総１日投与量は、約１１～約６６７ｍｍｏｌの間の本明細書で開示される化合物である。ある特定の実施形態では、本明細書で開示される化合物の総１日投与量は、約１１～約６６７ｍｍｏｌ、約３３～約６６７ｍｍｏｌ、約５６～約６６７ｍｍｏｌ、約１１１～約６６７ｍｍｏｌ、約１６７～約６６７ｍｍｏｌ、約１１～約５５６ｍｍｏｌ、約３３～約５５６ｍｍｏｌ、約５６～約５５６ｍｍｏｌ、約１１１～約５５６ｍｍｏｌ、約１６７～約５５６ｍｍｏｌ、約１１～約４４５ｍｍｏｌ、約３３～約４４５ｍｍｏｌ、約５６～約４４５ｍｍｏｌ、約１１１～約４４５ｍｍｏｌ、約１６７～約４４５ｍｍｏｌ、約１１～約３８９ｍｍｏｌ、約３３～約３８９ｍｍｏｌ、約５６～約３８９ｍｍｏｌ、約１１１～約３８９ｍｍｏｌ、約１６７～約３８９ｍｍｏｌ、約１１～約３３４ｍｍｏｌ、約３３～約３３４ｍｍｏｌ、約５６～約３３４ｍｍｏｌ、約１１１～約３３４ｍｍｏｌ、約１６７～約３３４ｍｍｏｌ、または約２２２～約３３４ｍｍｏｌの範囲である。

【０１２１】

ある特定の実施形態では、処置過程は、１日または数日間にわたって１日当たりの負荷用量を含み、続いて、１日または数日間にわたって１日当たりの低減されたまたは通常の用量を含む。例えば、処置過程は、初日に負荷用量を含み、続いて、その過程の残りにわたって１日当たりの低減されたまたは通常の用量を含むことができる。好適な負荷用量は、前述の例示的な総１日投与量から選択することができる。好適な低減されたまたは通常の用量も、前述の例示的な総１日投与量から選択することができる。ある特定の実施形態では、負荷用量は約１５０ｍｇであり、低減されたまたは通常の用量は１００ｍｇである

。例えば、処置過程は、初日に１５０ｍｇの負荷用量を含み、続いて、その過程の残りにわたって１日当たり１００ｍｇの低減されたまたは通常の用量を含むことができる。

【０１２２】

Ｂ．薬学的に許容される賦形剤

【０１２３】

例示的な薬学的に許容される賦形剤として、希釈剤（充填剤）、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、ｐＨ修正剤または緩衝化剤、防腐剤、抗酸化剤、溶解性促進剤、湿潤剤または乳化剤、可塑剤、着色剤（例えば、顔料および染料）、香味剤または甘味剤、増粘剤、皮膚軟化薬（emollient）、保湿剤、安定剤、流動促進剤（glidant）、溶媒または分散媒、界面活性剤、細孔形成剤（pore former）、およびコーティングまたはマトリックス材料が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１２４】

一部の実施形態では、本明細書に記載される錠剤、ビーズ剤、顆粒剤、および細粒剤は、以下の薬学的に許容される賦形剤：希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、顔料、安定剤、および界面活性剤の１種または複数種を含有する。所望に応じて、錠剤、ビーズ剤、顆粒剤、および細粒剤は、少量の非毒性補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、染料、ｐＨ緩衝化剤、および防腐剤を含有することもできる。

【０１２５】

コーティングまたはマトリックス材料の例として、セルロースポリマー（例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートトリメリテート、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム）、ビニルポリマーおよびコポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート、ポリビニルアセテートフタレート、酢酸ビニル－クロトン酸コポリマー、およびエチレン－酢酸ビニルコポリマー）、アクリル酸ポリマーおよびコポリマー（例えば、アクリル酸、メタクリル酸、メチルアクリレート、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、および商標ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）で商業的に入手可能な他のメタクリル樹脂から形成されたもの）、酵素的に分解可能なポリマー（例えば、アゾポリマー、ペクチン、キトサン、アミロースおよびグアーガム）、ゼイン、セラック、ならびに多糖が挙げられるが、それらに限定されない。一部の実施形態では、コーティングまたはマトリックス材料は、１種または複数種の賦形剤、例えば、可塑剤、着色剤、流動促進剤、安定剤、細孔形成剤、および界面活性剤を含有し得る。

【０１２６】

一部の実施形態では、コーティングまたはマトリックス材料は、ｐＨ感度またはｐＨ応答性ポリマー、例えば、商標ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）で商業的に入手可能な腸溶ポリマーである。例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５およびＬ１００－５５は、ｐＨ５．５およびそれよりも高いｐＨで可溶性であり、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ１００は、ｐＨ６．０およびそれよりも高いｐＨで可溶性であり、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｓは、より高いエステル化度の結果として、ｐＨ７．０およびそれよりも高いｐＨで可溶性である。

【０１２７】

一部の実施形態では、コーティングまたはマトリックス材料は、異なる度合いの透過性および拡張性を有する水不溶性ポリマー、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＮＥ、ＲＬ、およびＲＳである。

【０１２８】

コーティングまたはマトリックス材料に応じて、胃腸管の異なる位置において医薬製剤の解体／分解または構造的変化が生じ得る。一部の実施形態では、コーティングまたはマトリックス材料は、医薬製剤が経口投与後に胃酸への曝露を切り抜け、腸内で活性成分を

放出し得るように選択される。

【０１２９】

希釈剤は「充填剤」とも呼ばれ、錠剤の圧縮、またはビーズ剤、顆粒剤もしくは細粒剤の形成のために実用的サイズが提供されるように、固体投与製剤の嵩を増すことができる。好適な希釈剤には、リン酸二カルシウム二水和物、硫酸カルシウム、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、加水分解デンプン、アルファ化デンプン、二酸化ケイ素、酸化チタン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、粉末化糖、およびそれらの組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【０１３０】

結合剤は、固体製剤に凝集性質を付与し、したがって、固体製剤の形成後に錠剤、ビーズ剤、顆粒剤、または細粒剤が確実に原形を保つために使用される。好適な結合剤材料には、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、ブドウ糖、ラクトース、およびソルビトール）、ポリエチレングリコール、ワックス、天然および合成ガム（例えば、アカシア、トラガカント、およびアルギン酸ナトリウム）、セルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびエチルセルロース）、ｖｅｅｇｕｍ、ならびに合成ポリマー（例えば、アクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、およびポリビニルピロリドン）、ならびにそれらの組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【０１３１】

滑沢剤は、錠剤の製造を容易にするために使用される。好適な滑沢剤には、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、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、タルク、および鉱物油が含まれるが、それらに限定されない。

【０１３２】

崩壊剤は、投与後の固体製剤の崩壊または「破砕（breakup）」を容易にするために使用され、崩壊剤には、一般的に、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ナトリウムカルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、アルファ化デンプン、粘土、セルロース、ガム、および架橋ポリマー、例えば架橋ポリビニルピロリドン（例えば、ＧＡＦ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｒｐ．製のＰＯＬＹＰＬＡＳＤＯＮＥ（登録商標）ＸＬ）が含まれるが、それらに限定されない。

【０１３３】

可塑剤は、普通は、可塑性および可撓性を生じるかまたは促進し、脆性を低減するために存在する。可塑剤の例として、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、ヒマシ油、およびアセチル化モノグリセリドが挙げられる。

【０１３４】

安定剤は、医薬製剤における活性成分の解体反応を阻害もしくは遅延するか、または分散液中の粒子を安定化するために使用される。例えば、解体反応が、医薬製剤における活性成分の酸化反応を伴う場合、安定剤は、抗酸化剤または還元剤になり得る。安定剤には、非イオン性乳化剤、例えば、ソルビタンエステル、ポリソルベート、およびポリビニルピロリドンも含まれる。

【０１３５】

流動促進剤は、フィルム形成および乾燥中の固着効果を低減するために使用される。例示的な流動促進剤として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、およびモノステアリン酸グリセリルが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１３６】

防腐剤は、医薬製剤の劣化および／または解体を阻害することができる。劣化または解体は、微生物成長、真菌成長、および望ましくない化学的または物理的変化の１つまたは

複数によってもたらされ得る。好適な防腐剤には、安息香酸塩（例えば、安息香酸ナトリウム）、アスコルビン酸、ヒドロキシ安息香酸メチル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸ｎ－プロピル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸ｎ－ブチル、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸、プロピオン酸塩（例えば、プロピオン酸ナトリウム）、クロロブタノール、ベンジルアルコール、およびそれらの組合せが含まれる。

【０１３７】

界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、両性または非イオン性表面活性剤であり得る。例示的なアニオン性界面活性剤として、カルボン酸イオン、スルホン酸イオン、または硫酸イオンを含有するものが挙げられるが、それらに限定されない。アニオン性界面活性剤の例として、長鎖（例えば、１３～２１）スルホン酸アルキルのナトリウム、カリウム、アンモニウム（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、アリールスルホン酸アルキルのナトリウム、カリウム、アンモニウム（例えば、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム）、およびジアルキルスルホコハク酸ナトリウム（例えば、ビス－（２－エチルチオキシル（ethylthioxyl））－スルホコハク酸ナトリウム）が挙げられる。カチオン性界面活性剤には、第四級アンモニウム化合物、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セトリモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、ポリオキシエチレン、およびココナッツアミンが含まれるが、それらに限定されない。非イオン性界面活性剤の例として、モノステアリン酸エチレングリコール、ミリスチン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、ポリグリセリル－４－オレエート、ソルビタンアシレート（sorbitan acylate）、スクロースアシレート（sucrose acylate）、ラウリン酸ＰＥＧ－１５０、モノラウリン酸ＰＥＧ－４００、モノラウリン酸ポリオキシエチレン、ポリソルベート、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ＰＥＧ－１０００セチルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリプロピレングリコールブチルエーテル、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー４０１）、ステアロイルモノイソプロパノールアミド、およびポリオキシエチレン水素化獣脂アミドが挙げられる。両性界面活性剤の例として、Ｎ－ドデシル－β－アラニンナトリウム、Ｎ－ラウリル－β－イミノジプロピオン酸ナトリウム、ミリストアンホアセテート（myristoamphoacetate）、ラウリルベタイン、およびラウリルスルホベタインが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１３８】

液体形態の医薬製剤は、典型的に、溶媒または分散媒、例えば、水、水溶液（例えば、食塩水、緩衝食塩水など）、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、油（例えば、植物油、例えば、ピーナッツ油、トウモロコシ油、ゴマ油など）、およびそれらの組合せを含有する。一部の実施形態では、液体形態の医薬製剤は、水性製剤である。静脈内製剤に好適な溶媒または分散媒には、水、食塩水、緩衝食塩水（例えば、リン酸緩衝食塩水）、およびリンゲル溶液が含まれるが、それらに限定されない。

【０１３９】

Ｃ．薬学的な許容される担体

【０１４０】

一部の実施形態では、医薬製剤は、本明細書で開示される化合物または組成物を被包、包埋、捕捉、溶解、分散、吸収、および／または結合する薬学的に許容される担体を使用して調製される。薬学的な許容される担体は、安全とみなされ、かつ望ましくない生物学的副作用または望まれない相互作用を引き起こすことなく対象に投与することができる材料から構成される。好ましくは、薬学的に許容される担体は、その機能を発揮する化合物または組成物の有効性を妨害しない。薬学的に許容される担体は、生分解性材料、非生分解性材料、またはそれらの組合せから形成され得る。前述の薬学的な許容される賦形剤は、薬学的な許容される担体に部分的または全体的に存在し得る。

【０１４１】

一部の実施形態では、薬学的な許容される担体は、制御放出担体、例えば、遅延放出担

体、持続放出（延長放出）担体、およびパルス式（pulsatile）放出担体である。

【０１４２】

一部の実施形態では、薬学的な許容される担体は、ｐＨ感度またはｐＨ応答性である。一部の形態では、薬学的な許容される担体は、ある特定のｐＨ範囲で解体または分解することができる。一部の形態では、薬学的な許容される担体は、ｐＨ変化を受けると構造的変化を受け得る。

【０１４３】

例示的な薬学的な許容される担体として、ナノ粒子、マイクロ粒子およびそれらの組合せ、リポソーム、ヒドロゲル、ポリマーマトリックス、ならびに溶媒システムが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１４４】

一部の実施形態では、薬学的な許容される担体は、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはそれらの組合せである。一部の実施形態では、化合物または組成物は、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せの材料によって形成されたマトリックスに包埋される。

【０１４５】

ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せは、生分解性であり得、必要に応じて化合物または組成物の送達のために制御された速度で生分解することができる。ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せは、様々な材料から作製され得る。無機材料と有機材料の両方が使用され得る。ポリマー材料と非ポリマー材料の両方が使用され得る。

【０１４６】

例えば、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せは、１種または複数種の生体適合性ポリマーから形成される。一部の形態では、生体適合性ポリマーは生分解性である。一部の形態では、生体適合性ポリマーは非生分解性である。一部の形態では、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せは、生分解性ポリマーおよび非生分解性ポリマーの混合物から形成される。ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せを形成するために使用されるポリマーは、（ｉ）化合物の安定化および送達時の活性の保持をもたらすための、化合物とポリマーとの間の相互作用、（ｉｉ）ポリマー分解の速度およびそれにより放出速度、（ｉｉｉ）化学修飾による表面特徴および標的化能力、ならびに（ｉｖ）粒子の多孔性を含む、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せの様々な特徴を最適化するように調節され得る。

【０１４７】

例示的なポリマーとして、ラクトンから調製されたポリマー、例えば、ポリ（カプロラクトン）（ＰＣＬ）、ポリヒドロキシ酸およびそのコポリマー、例えば、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）、ポリ（グリコール酸）（ＰＧＡ）、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、およびそれらのブレンド、ポリアルキルシアノアクリレート（cyanoacralate）、ポリウレタン、ポリアミノ酸、例えば、ポリ－Ｌ－リシン（ＰＬＬ）、ポリ（吉草酸）、およびポリ－Ｌ－グルタミン酸、ヒドロキシプロピルメタクリレート（ＨＰＭＡ）、ポリ酸無水物、ポリオルトエステル、ポリ（エステルアミド）、ポリアミド、ポリ（エステルエーテル）、ポリカーボネート、エチレン酢酸ビニルポリマー（ＥＶＡ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、例えば、ポリ（酢酸ビニル）、ポリビニルハライド、例えば、ポリ（塩化ビニル）（ＰＶＣ）、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリスチレン（ＰＳ）、誘導体化セルロースを含むセルロース、例えば、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびカルボキシメチルセルロース、アクリル酸のポリマー、例えば、ポリ（メチル（メタ）アクリレート）（ＰＭＭＡ）、ポリ（エチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ヘキシル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソデシル（メタ）アクリレート）、ポリ（ラウリル（メタ）アクリレート）、ポリ（フェニル（メタ）アクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、およびポリ（オク

タデシルアクリレート）（本明細書では一緒に「ポリアクリル酸」と呼ばれる）、ポリジオキサノンおよびそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマレート、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポリ（酪酸）、トリメチレンカーボネート、ポリホスファゼン、多糖、ペプチドまたはタンパク質、ならびにそれらのブレンドが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１４８】

一部の実施形態では、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せを形成する１種または複数種の生体適合性ポリマーには、ＦＤＡにより承認されている生分解性ポリマー、例えば、ポリヒドロキシ酸（例えば、ＰＬＡ、ＰＬＧＡ、およびＰＧＡ）、ポリ酸無水物、ならびにポリヒドロキシアルカノエート、例えば、ポリ（３－ブチレート）およびポリ（４－ブチレート）が含まれる。

【０１４９】

ポリマー以外の材料を使用して、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せを形成することができる。好適な材料には、界面活性剤が含まれる。ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せにおける界面活性剤の使用は、例えば、粒子と粒子との相互作用を低減することによって表面特性を改善し、粒子表面の接着性を少なくすることができる。天然に存在する界面活性剤と合成界面活性剤の両方を、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せに組み込むことができる。例示的な界面活性剤として、ホスホグリセリド、例えば、ホスファチジルコリン（例えば、Ｌ－α－ホスファチジルコリンジパルミトイル）、ジホスファチジルグリセロール、ヘキサデカノール、脂肪アルコール、ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル、脂肪酸、例えば、パルミチン酸およびオレイン酸、ソルビタントリオレエート、グリココレート、サーファクチン、ポロキサマー（poloxomers）、ソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ソルビタントリオレエート、チロキサポール、ならびにリン脂質が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１５０】

ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せは、複数の層を含有し得る。それらの層は、活性成分のための類似のまたは異なる放出動態プロファイルを有することができる。例えば、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せは、１つまたは複数のさらなる層によって取り囲まれた制御放出コアを有することができる。１つまたは複数のさらなる層は、好ましくはナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せの表面上に即時放出層を含み得る。即時放出層は、投与直後に活性成分のボーラスをもたらし得る。

【０１５１】

ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せの組成および構造は、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せがｐＨ感度またはｐＨ応答性であるように選択され得る。一部の実施形態では、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せは、前述の通り、ｐＨ感度またはｐＨ応答性ポリマー、例えば、商標ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）で商業的に入手可能な腸溶ポリマーから形成される。粒子材料に応じて、胃腸管の異なる位置においてナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せの解体／分解または構造的変化が生じ得る。一部の実施形態では、粒子材料は、ナノ粒子、マイクロ粒子、またはその組合せが経口投与後に胃酸への曝露を切り抜け、腸内で活性成分を放出し得るように選択される。

【０１５２】

Ｄ．制御放出

【０１５３】

一部の実施形態では、医薬製剤は、制御放出製剤であり得る。制御放出製剤の例として、延長放出製剤、遅延放出製剤、およびパルス式放出製剤が挙げられる。

【０１５４】

１．延長放出

【０１５５】

一部の実施形態では、延長放出製剤は、例えば、"Remington-The science and practice of pharmacy" (20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins,

2000)に記載されている拡散または浸透圧システムとして調製される。

【０１５６】

拡散システムは、典型的に、一般的に活性成分を、ゆっくり溶解する担体と共に必要に応じて錠剤形態に合わせることによって調製された、マトリックスの形態で存在する。マトリックスの調製において使用される好適なタイプの材料には、プラスチック、親水性ポリマー、および脂肪化合物が含まれる。好適なプラスチックには、メチルアクリレート－メチルメタクリレートコポリマー、ポリ塩化ビニル、およびポリエチレンが含まれるが、それらに限定されない。好適な親水性ポリマーには、セルロースポリマー、例えば、メチルエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ＣＡＲＢＯＰＯＬ（登録商標）９３４、ポリエチレンオキシド、およびそれらの組合せが含まれるが、それらに限定されない。好適な脂肪化合物には、様々なワックス、例えば、カルナウバワックスおよびトリステアリン酸グリセリル、ワックスタイプの物質、例えば、水素化ヒマシ油および水素化植物油、ならびにそれらの組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【０１５７】

一部の実施形態では、プラスチックは、薬学的に許容されるアクリルポリマーである。一部の実施形態では、薬学的に許容されるアクリルポリマーは、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレートコポリマー、シアノエチルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミンコポリマー、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（メタクリル酸）、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ（メタクリル酸無水物）、およびグリシジルメタクリレートコポリマーから選択される。

【０１５８】

一部の実施形態では、薬学的に許容されるアクリルポリマーは、アンモニオメタクリレートコポリマーであり得る。アンモニオメタクリレートコポリマーは、当技術分野で周知であり、アクリル酸およびメタクリル酸エステルと低含量の第四級アンモニウム基との完全重合化コポリマーとして説明される。

【０１５９】

一部の実施形態では、薬学的に許容されるアクリルポリマーは、アクリル樹脂ラッカー、例えば、商標ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）で商業的に入手可能なものである。一部の実施形態では、薬学的に許容されるアクリルポリマーは、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ（例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ３０Ｄ）およびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ（ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ３０Ｄ）の、２種のアクリル樹脂ラッカーの混合物を含有する。ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ３０ＤおよびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ３０Ｄは、アクリル酸およびメタクリル酸エステルと低含量の第四級アンモニウム基とのコポリマーであり、アンモニウム基と残りの中性メタクリル酸エステルとのモル比は、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ３０Ｄでは１：２０であり、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ３０Ｄでは１：４０である。ＲＬ（高透過性）およびＲＳ（低透過性）のコード指定は、これらのポリマーの透過特性を指す。ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ／ＲＳ混合物は、水および消化液に不溶性である。しかし、その混合物を含むように形成されたマルチパーティクル（multi-particulate）システムは、水溶液および消化液に対して膨潤性かつ透過性である。ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ／ＲＳ混合物は、望ましい放出プロファイルを有する持続放出製剤を最終的に得るために、任意の所望の比で調製され得る。好適な持続放出マルチパーティクルシステムは、例えば、９０％ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ＋１０％ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳから、５０％ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ＋５０％ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ、および１０％ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ＋９０％ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳまでで得ることができる。一部の実施形態では、薬学的に許容されるアクリルポ

リマーはまた、他のアクリル樹脂ラッカー、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｓ－１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ－１００、およびそれらの混合物であり得るか、またはそれらを含み得る。

【０１６０】

様々な放出機序またはプロファイルを有するマトリックスを、単一単位または複数単位を含有する最終的な剤形に組み合わせることができる。複数単位の例として、活性成分のビーズ剤、顆粒剤、および／または細粒剤を含有する多層錠剤およびカプセル剤が挙げられるが、それらに限定されない。即時放出性部分は、コーティングプロセスもしくは圧縮プロセスを使用して延長放出性コアの最上部に即時放出性層を施与することによって、または複数単位システム、例えば延長放出性ビーズと即時放出性ビーズの両方を含有するカプセル剤でのいずれかで延長放出システムに加えることができる。

【０１６１】

親水性ポリマーの１つまたは複数を含有する延長放出錠剤は、当技術分野で一般に公知の技術、例えば直接圧縮、湿式造粒、および乾式造粒プロセスによって調製され得る。

【０１６２】

脂肪化合物の１つまたは複数を含有する延長放出錠剤は、当技術分野で公知の方法、例えば、直接ブレンド法、凝固法、および水性分散法を使用して調製され得る。凝固法では、活性成分は、脂肪化合物と混合され、スプレー凝固させられるかまたは凝固させられるかのいずれかで、ふるいにかけ、加工される。

【０１６３】

代替的に、延長放出製剤は、浸透圧システムを使用するか、または固体剤形に半透過性コーティングを施与することによって調製され得る。後者の場合、低透過性および高透過性コーティング材料を好適な割合で合わせることによって、所望の放出プロファイルを達成することができる。

【０１６４】

２．遅延放出

【０１６５】

遅延放出製剤は、固体剤形をコーティングでコーティングすることによって調製され得る。一部の実施形態では、コーティングは、胃の酸性環境では不溶性および不透過性であり、腸および／または下部胃腸管のより酸性度が低い環境では可溶性または透過性になる。一部の実施形態では、固体剤形は、カプセル剤に組み込むための錠剤、「コーティングされたコア」剤形の内核として使用するための錠剤、または錠剤もしくはカプセル剤のいずれかに組み込むための活性成分を含有する複数のビーズ剤、顆粒剤および／もしくは細粒剤である。

【０１６６】

好適なコーティング材料には、生体内分解性ポリマー、徐々に加水分解性になるポリマー、徐々に水溶性になるポリマー、および酵素的に分解可能なポリマー、例えば前述のものが含まれる。一部の実施形態では、コーティング材料は、腸溶ポリマーであるか、または腸溶ポリマーを含有する。異なるコーティング材料の組合せも使用され得る。異なるコーティング材料を使用する多層コーティングも適用され得る。

【０１６７】

コーティングまたはコーティング材料に好適な重量は、異なる分量のコーティング材料を用いて調製された製剤の個々の放出プロファイルを評価することによって、当業者によって容易に決定され得る。

【０１６８】

コーティング材料は、１種または複数種の従来の添加物質、例えば、可塑剤（必要に応じて、コーティング材料の乾燥重量に対して約１０ｗｔ％～５０ｗｔ％である）、着色剤、安定剤、流動促進剤など、例えば前述のものを含有することもできる。

【０１６９】

３．パルス式放出

【０１７０】
パルス式放出製剤は、複数用量の活性成分を相隔たる時間間隔で放出する。一般的に、パルス式放出製剤の投与、例えば、経口投与時には、初期用量が実質的に即座に放出され、例えば、第１の放出「パルス」が、投与の約３時間、２時間、または１時間以内に生じる。この初期パルスに、活性成分が製剤からごくわずかに放出されるか、または全く放出されない第１の時間間隔（遅延時間）が続くことができ、その後、第２の用量が放出され得る。同様に、第２の放出パルスと第３の放出パルスとの間の第２の遅延時間（ほとんど放出されない間隔）が設計され得る。遅延時間の持続期間は、製剤設計に応じて、特に投与間隔の長さ、例えば、１日２回の投与プロファイル、１日３回の投与プロファイルなどに応じて変わる。

【０１７１】
１日２回の投与プロファイルを提供するパルス式放出製剤については、それらの製剤は、活性成分の２つの放出パルスを送達する。一部の実施形態では、第１の放出パルスと第２の放出パルスとの間のほとんど放出されない間隔は、３時間～１４時間の間の持続期間を有することができる。

【０１７２】
１日３回の投与プロファイルを提供するパルス式放出製剤については、それらの製剤は、活性成分の３つの放出パルスを送達する。一部の実施形態では、近接する２つのパルスの間のほとんど放出されない間隔は、２時間～８時間の間の持続期間を有することができる。

【０１７３】
一部の実施形態では、パルス式放出製剤は、異なる放出動態を有する複数の薬学的に許容される担体を含有する。

【０１７４】
一部の実施形態では、パルス式放出製剤は、活性成分が負荷された複数の層を有する薬学的に許容される担体を含有する。一部の実施形態では、それらの層は、異なる放出動態を有することができる。一部の実施形態では、それらの層は、遅延放出コーティングによって分離され得る。例えば、パルス式放出製剤は、表面に活性成分が負荷された第１の放出パルスのための第１の層、および活性成分が負荷された第２の放出パルスのための第２の層、例えばコアを有することができ、第２の層は、遅延放出コーティングによって取り囲まれていてもよく、それによって、２つの放出パルスの間に遅延時間が生じる。

【０１７５】
一部の実施形態では、パルス式放出プロファイルは、少なくとも２つの「投与単位」が入れられた、閉鎖され、必要に応じて密封されたカプセル剤である製剤を用いて達成され、ここでカプセルの中の各投与単位は、異なる放出プロファイルをもたらす。一部の実施形態では、投与単位の１つの少なくともは、遅延放出性投与単位である。遅延放出性投与単位の制御は、投与単位上の制御放出性ポリマーコーティングによって、または活性成分を制御放出性ポリマーマトリックスに組み込むことによって達成され得る。一部の実施形態では、各投与単位は、圧縮または成型錠剤を含むことができ、ここでカプセルの中の各錠剤は、異なる放出プロファイルをもたらす。

【０１７６】
Ｅ．異なる投与経路のための例示的な製剤

【０１７７】
本明細書に記載される状態、障害または疾患に罹患している対象は、本明細書に記載される化合物または組成物を含有する医薬製剤の経口、吸入、局所、経粘膜もしくは粘膜下、皮下、非経口、筋肉内、静脈内、または経皮投与により、標的化または全身投与のいずれかによって処置され得る。一部の実施形態では、医薬製剤は、経口投与に好適である。一部の実施形態では、医薬製剤は、吸入または鼻腔内投与に好適である。一部の実施形態では、医薬製剤は、経皮または局所投与に好適である。一部の実施形態では、医薬製剤は、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、非経口、または粘膜下投与に好適である。

【０１７８】
一部の実施形態では、医薬製剤は、経口医薬製剤である。一部の実施形態では、活性成分は、前述の１種または複数種の薬学的に許容される賦形剤と共に組み込まれ、錠剤、丸剤、カプレット剤、またはカプセル剤の形態で使用され得る。例えば、対応する経口医薬製剤は、以下の薬学的に許容される賦形剤の１つもしくは複数、または類似の性質のものを含有し得る：前述の結合剤、前述の崩壊剤、前述の滑沢剤、前述の流動促進剤、甘味剤（例えば、スクロースおよびサッカリン）、および香味剤（例えば、サリチル酸メチルおよびフルーツ香味剤）。一部の実施形態では、経口医薬製剤がカプセル剤の形態である場合、その製剤は、上記で列挙された材料に加えて、液体担体（例えば、脂肪油）を含有し得る。一部の実施形態では、経口医薬製剤がカプセル剤の形態である場合、各カプセル剤は、活性成分の複数のビーズ、顆粒、および／または細粒を含有し得る。一部の実施形態では、経口医薬製剤は、投与単位の物理的形状または１つもしくは複数の薬学的特性を修正する他の１種または複数種の材料、例えば、以前の節に記載される多糖、セラック、または腸溶ポリマーのコーティングを含有し得る。

【０１７９】
一部の実施形態では、経口医薬製剤は、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウエハ剤、チューインガム剤などの形態であり得る。シロップ剤は、活性成分に加えて、１種もしくは複数種の甘味剤（例えば、スクロースおよびサッカリン）、１種もしくは複数種の香味剤、１種もしくは複数種の防腐剤、および／または１種もしくは複数種の染料もしくは着色料を含有し得る。

【０１８０】
一部の実施形態では、医薬製剤は、非経口医薬製剤である。一部の実施形態では、非経口医薬製剤は、ガラスもしくはプラスチックから作製された、アンプル、シリンジ、または単一もしくは複数用量バイアルに封入され得る。一部の実施形態では、非経口医薬製剤は、静脈内医薬製剤である。一部の実施形態では、静脈内医薬製剤は、活性成分のための薬学的に許容される液体担体を含有する。好適な薬学的に許容される液体担体には、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ、Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ、ＮＪ）、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、およびそれらの組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【０１８１】
一部の実施形態では、医薬製剤は、局所医薬製剤である。局所医薬製剤の好適な形態には、直腸、膣、鼻または口の粘膜への適用のための、ローション剤、懸濁液剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、チンキ剤、スプレー剤、散剤、ペースト剤、緩慢放出性経皮パッチ、および坐剤が含まれる。一部の実施形態では、増粘剤、皮膚軟化薬（例えば、鉱物油、ラノリンおよびその誘導体、ならびにスクアレン）、保湿剤（例えば、ソルビトール）、および／または安定剤を使用して、局所医薬製剤を調製することができる。増粘剤の例として、ワセリン、蜜蝋、キサンタンガム、およびポリエチレンが挙げられる。

【０１８２】
一部の実施形態では、医薬製剤は、鼻腔内医薬製剤である。一部の実施形態では、鼻腔内医薬製剤は、必要に応じてポンプスプレーボトルに入れることができる水性懸濁液の形態で存在する。水性懸濁液は、水以外に、１種または複数種の薬学的に許容される賦形剤、例えば、懸濁化剤（例えば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース）、保湿剤（例えば、グリセロールおよびプロピレングリコール）、酸、塩基、および／またはｐＨを調整するためのｐＨ緩衝化剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸ナトリウム、およびそれらの組合せ）、界面活性剤（例えば、Ｐｏｌｙｓｏｒｂａｔｅ　８０）、ならびに防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、フェニルエチルアルコール、およびソルビン酸カリウム）を含有し得る。

【０１８３】
一部の実施形態では、医薬製剤は、吸入医薬製剤である。一部の実施形態では、吸入医

薬製剤は、エアロゾル懸濁液剤、乾燥散剤、または液体懸濁液剤の形態であり得る。吸入医薬製剤は、送達のために、鼻腔用スプレーまたは吸入器、例えば、定量噴霧式吸入器（ＭＤＩ）として調製され得る。一部の実施形態では、ＭＤＩは、クロロフルオロカーボン噴射剤、例えば、ＣＦＣ－１１およびＣＦＣ－１２、または非クロロフルオロカーボンもしくは代替の噴射剤、例えば、フルオロカーボン（例えば、ＨＦＣ－１３４Ａ、ＨＦＣ－２２７など）に懸濁させたエアロゾル化粒子を、界面活性剤または好適な架橋剤を伴ってまたは伴わずに送達することができる。乾燥散剤吸入器を使用してもよく、呼吸により作動させるかまたは圧力によって送達を行うかのいずれかができる。

【０１８４】

一部の実施形態では、活性成分は、例えば以前の節に記載される制御放出製剤などの投与後、対象の身体からの急速な分解または排除に対して活性成分を保護する薬学的に許容される担体を用いて調製される。

【０１８５】

Ｖ．使用方法

【０１８６】

状態、障害または疾患を処置することを必要とする対象の状態、障害または疾患を処置する方法が開示される。その方法は、有効量の本明細書で開示される化合物、組成物または医薬製剤を対象に投与することを含む。

【０１８７】

化合物、組成物または医薬製剤は、局所投与が所望されるか全身投与が所望されるかに応じて、様々な方式で投与することができる。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、対象の特定の身体位置に、例えば、局所投与および鼻腔内投与により直接的に投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、全身方式で、例えば、経腸投与（例えば、経口投与）および非経口投与（例えば、注射、注入、および移植）で投与される。例示的な投与経路として、経口投与、静脈内投与、例えば、静脈内注射または注入、鼻腔内投与、および局所投与が挙げられる。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、経口投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、静脈内投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、鼻腔内投与される。

【０１８８】

一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、対象は、１８歳未満のヒトである。一部の実施形態では、対象は、非ヒト動物、例えば、家庭用ペット、家畜および家畜動物、ならびに動物園の動物である。一部の実施形態では、非ヒト動物は、非ヒト霊長類であり得る。

【０１８９】

Ａ．適応症

【０１９０】

正常なシナプス伝達は、検出可能な酸性化を生じない。むしろ、興奮性シナプス伝達は、典型的に短時間のアルカリ化を生じる（Tong, et al., J Neurophysiol, 2006, 95:3686-97、Makani and Chesler, J Neurosci, 2007, 27:7438-7446）。したがって、正常な興奮性シナプス伝達下では、本明細書で開示される化合物は、認識できるほどそれらのｐＨ感度を発揮しない。加えて、細胞外ｐＨの低下は、通常、正常な脳内のシナプス外ＮＭＤＡＲにおいては生じない。したがって、本明細書で開示される化合物は、正常な状態ではＧｌｕＮ２Ｂ含有ＮＭＤＡＲを阻害するのに効果が低い。

【０１９１】

本明細書で開示される化合物のｐＨ感度および高い効力は、ＧｌｕＮ２Ｂ含有ＮＭＤＡＲの細胞外環境の酸性化を伴う状態、障害および疾患に好適である。特に、化合物のｐＨ感度は、脳内に局所的酸性化をもたらし得るある範囲の適応症、例えば、脳卒中およびくも膜下出血において有用であり得る。

【０１９２】

酸性化された細胞外環境下でのＧｌｕＮ２Ｂ含有ＮＭＤＡＲに対する化合物の増強された効力は、急性傷害（例えば、虚血）後にそれらの神経保護効果を促進することができる。HCO_3^-およびH^+を生じるCO_2上昇と、乳酸生成を伴う嫌気性代謝へのシフトとの両方によって駆動される虚血は、典型的に、細胞外空間にわたってｐＨを低下させる。虚血中の梗塞および境界域の酸性化の強力なドライバーであるこれらの機構は、シナプスおよび非シナプスＧｌｕＮ２Ｂ含有ＮＭＤＡＲの両方に影響を及ぼし得る。

【０１９３】

本開示の化合物の実用性は、代謝的ｐＨ変化および局所的酸性化を生じる神経細胞の高頻度の発火を伴う状態、障害、および疾患、例えば、炎症性疼痛に適用することもできる。

【０１９４】

開示される化合物、組成物、および製剤によって処置することができる例示的な状態、障害、および疾患として、脳卒中、くも膜下出血、脳虚血、脳血管痙攣、低酸素症、急性ＣＮＳ傷害、脊髄傷害、外傷性脳傷害、冠動脈バイパスグラフト、持続性または慢性咳嗽、物質乱用障害、オピエート離脱、オピエート耐性、双極性障害、自殺念慮、疼痛、線維筋痛症、うつ病、産後うつ病、静止時振戦、認知症、てんかん、発作障害、運動障害、および神経変性疾患が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９５】

一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、疼痛、うつ病、脳卒中、およびくも膜下出血から選択される。

【０１９６】

一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、脳卒中である。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、脳卒中関連損傷を処置または予防するために使用される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、脳卒中、脳卒中の維持処置、および／または脳卒中のリハビリテーションのために救急ケアの下で投与される。

【０１９７】

一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、くも膜下出血（ＳＡＨ）、例えば、動脈瘤性ＳＡＨである。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、ＳＡＨ関連損傷を処置または予防するために使用される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、ＳＡＨ、ＳＡＨの維持処置、および／またはＳＡＨのリハビリテーションのために救急ケアの下で投与される。

【０１９８】

ＳＡＨは、脳を覆う膜であるくも膜の下に血液が集まる異常状態を指す。この領域は、くも膜下腔と呼ばれ、普通は脳脊髄液を含有している。くも膜下腔への血液の蓄積、およびそれから生じる血管の血管痙攣は、脳卒中、発作、および他の合併症をもたらし得る。ＳＡＨは、自然発生するか、または頭部損傷によって引き起こされ得る。化合物、組成物または医薬製剤を使用して、ＳＡＨを経験している対象を処置することができる。例えば、化合物、組成物または医薬製剤を使用して、例えば、ＳＡＨから生じ得る脳卒中および虚血を含むＳＡＨの毒性効果の１つまたは複数を予防または制限することができる。代替的に、化合物、組成物または医薬製剤を使用して、頭部損傷によって引き起こされた外傷性くも膜下出血を有する対象を処置することができる。

【０１９９】

ある特定の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤を使用して、ＳＡＨ、例えば動脈瘤性ＳＡＨから生じる神経学的欠損を寛解させることができる。ある特定の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、状態の処置の初期に、例えば頭蓋出血を停止させるための外科手術とほぼ同時に投与される。遅発性脳虚血（ＤＣＩ）は、動脈瘤性ＳＡＨ後の症例の約３０％において生じる。ある特定の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、ＳＡＨと関連するＤＣＩの予防のために投与される。ある特定の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、ＤＣＩのリスクが最も高い期間に、例えば初期出血の３～１４日後に投与される。

【０２００】
一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、疼痛である。一部の実施形態では、疼痛は、慢性疼痛である。一部の実施形態では、疼痛は、がん疼痛である。一部の実施形態では、疼痛は、神経障害性疼痛である。神経障害性疼痛の例として、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛、複合性局所疼痛症候群、末梢神経障害、関節リウマチ、化学療法誘発性神経障害性疼痛、がん神経障害性疼痛、神経障害性下背部痛、ＨＩＶ神経障害性疼痛、三叉神経痛、および中枢性脳卒中後疼痛が挙げられる。
【０２０１】
一部の実施形態では、神経障害性疼痛は、外傷、虚血、感染（例えば、ＨＩＶ感染、帯状疱疹、および帯状疱疹後神経痛）、代謝性疾患および内分泌学的障害（例えば、真性糖尿病、糖尿病性神経障害、アミロイドーシス、およびアミロイドポリニューロパチー（一次および家族性））、血管炎性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群と関連するニューロパチー、ファブリー病と関連するニューロパチー、解剖学的異常による絞扼、三叉神経痛および他のＣＮＳ神経痛、悪性腫瘍、潜因性原因のもの（例えば、特発性末梢小径線維ニューロパチー）、炎症状態または自己免疫障害（例えば、脱髄性炎症性障害、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、およびシェーグレン症候群）、神経線維の圧縮（例えば、神経根障害および手根管症候群）、毒素または薬物への曝露、食生活または吸収の異常、免疫グロブリン血症、ならびに遺伝的異常および切断（乳房切除を含む）を含むがそれらに限定されない末梢またはＣＮＳ病理学的事象から生じる。
【０２０２】
一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、うつ病または産後うつ病である。一部の実施形態では、うつ病は治療抵抗性うつ病である。
【０２０３】
一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、神経変性疾患である。一部の実施形態では、神経変性疾患は、ハンチントン病、アルツハイマー病、またはパーキンソン病である。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、神経変性疾患の１つまたは複数の症状を低減するために使用される。例示的な症状として、認知症（アルツハイマー病に関する）ならびにジストニアおよび関連運動障害（パーキンソン病に関する）が挙げられる。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、神経変性疾患に罹患している対象に認知の増強をもたらすために使用される。
【０２０４】
一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、てんかんまたは発作障害である。一部の実施形態では、処置を必要とする対象のてんかんまたは発作障害は、既存の医薬品によって適切に制御されないてんかん（すなわち、治療抵抗性てんかん）、乳児性痙縮、ならびにてんかん、発作、痙縮、異常過剰同期性（hypersynchronous）脳活動、および／または増強された神経活動の同期性と関連する他の状態を生じる希少疾患または遺伝状態（例えば、遺伝的変異）によって引き起こされたてんかんまたは発作障害が含まれ得る。一部の実施形態では、対象は、てんかんまたは発作障害に罹患している小児患者であり得る。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、対象のてんかんまたは発作障害の重症度および／または強度を低減するために使用される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、対象のてんかんまたは発作障害の頻度を低減するために使用される。
【０２０５】
一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、認知症である。一部の実施形態では、認知症は、ＡＩＤＳ誘発性認知症である。
【０２０６】
一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、低酸素症である。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、低酸素症関連損傷を処置または予防するために使用される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、低酸素事象、低酸素症の維持処置、および／または低酸素症のリハビリテーションのために救急ケアの下で投与

される。一部の実施形態では、低酸素症は、呼吸不全、人工呼吸器の長時間使用、またはそれらの両方によって誘発される。一部の実施形態では、呼吸不全、人工呼吸器の長時間使用、またはそれらの両方は、ＣＯＶＩＤ－１９によって引き起こされた入院を含めて、ＣＯＶＩＤ－１９と関連している。

【０２０７】

一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、脳虚血である。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、脳虚血関連損傷を処置または予防するために使用される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、脳虚血事象、脳虚血の維持処置、および／または脳虚血のリハビリテーションのために救急ケアの下で投与される。一部の実施形態では、脳虚血は、外傷性脳傷害、冠動脈バイパスグラフト、頸動脈血管形成術、または低体温循環停止後の新生児虚血によって引き起こされる。

【０２０８】

一部の実施形態では、状態、障害または疾患は、脳血管痙攣である。一部の実施形態では、脳血管痙攣は、ＳＡＨによって引き起こされるかまたは誘発される。

【０２０９】

Ｂ．投与量および投与

【０２１０】

一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、処置される状態、障害または疾患と関連する１つもしくは複数の望ましくない症状および／または１つもしくは複数の臨床徴候を軽減するのに十分な期間にわたって投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、１日３回未満投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、１日１回または２回投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、１日１回投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、単一経口投与量で１日１回投与される。一部の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、単一静脈内投与量で１日１回投与される。

【０２１１】

投与ごとの化合物の用量は、５～３００ｍｇの間または前述の通りであり得る。一部の実施形態では、投与ごとの化合物の用量は、２５～２００ｍｇの間である。一部の実施形態では、投与ごとの化合物の用量は、２５～１７５ｍｇの間である。一部の実施形態では、投与ごとの化合物の用量は、２５～１５０ｍｇの間である。一部の実施形態では、投与ごとの化合物の用量は、５０～２００ｍｇの間である。一部の実施形態では、投与ごとの化合物の用量は、７５～２００ｍｇの間である。一部の実施形態では、投与ごとの化合物の用量は、５０～１７５ｍｇの間である。一部の実施形態では、投与ごとの化合物の用量は、７５～１５０ｍｇの間である。

【０２１２】

ある特定の実施形態では、化合物、組成物または医薬製剤は、１日または数日間にわたって１日当たりの化合物の負荷用量で投与され、次に処置過程を完了するために１日または数日間にわたって１日当たりの化合物の低減されたまたは通常の用量で投与される。例えば、化合物、組成物または医薬製剤は、初日に化合物の負荷用量で投与され、次にその過程の残りにわたって１日当たりの低減されたまたは通常の用量で投与される。化合物の好適な負荷用量は、前述の例示的な総１日投与量から選択することができる。化合物の好適な低減されたまたは通常の用量も、前述の例示的な総１日投与量から選択することができる。ある特定の実施形態では、化合物の負荷用量は約１５０ｍｇであり、化合物の低減されたまたは通常の用量は１００ｍｇである。例えば、化合物、組成物または医薬製剤は、初日に１５０ｍｇの化合物の負荷用量で投与され、次にその過程の残りにわたって１日当たり１００ｍｇの化合物の低減されたまたは通常の用量で投与される。

【実施例】

【０２１３】

以下の実施例は、ｐＨ７．６と比較してｐＨ６．９においてＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された効力を有するＧｌｕＮ２Ｂ選択的ネガティブアロステリックＮＭＤＡＲモジュレー

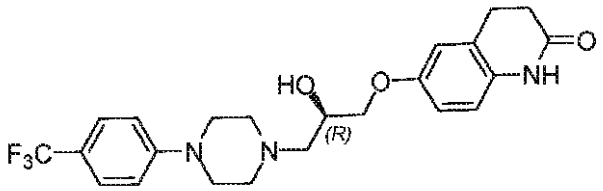
ターを製作し、評価するための研究を記載する。

【０２１４】

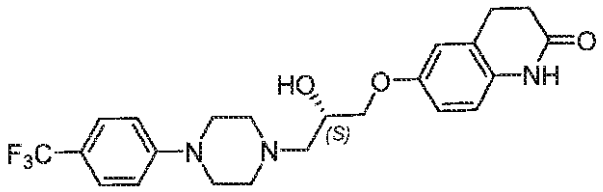
（実施例１）

例示的な化合物の合成および特徴付け

【化２６】



NP10679



NP10309

【０２１５】

Ａ．合成手順

エタノール（１Ｌ）中（Ｒ）－６－（オキシラン－２－イルメトキシ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（１００ｇ、０．４５６ｍｏｌ）および１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン（１０５ｇ、０．４５６ｍｏｌ）の懸濁液を、ＨＰＬＣによってモニタリングしながら７５℃で２１時間撹拌した。反応物は７５℃で１５分以内に透明な溶液になった。反応混合物を５０℃に冷却し、沈殿した固体を濾過し、エタノール（２００ｍＬ）で洗浄した。収集した固体を真空下で乾燥させて、粗製生成物（１７５ｇ、８５．３％）を得た。

【０２１６】

粗製ＮＰ１０６７９（複数のバッチから２６０ｇ）を５Ｌの丸底フラスコに入れ、それに、予め混合したメタノール：アセトン（１：１）の溶液を一定の撹拌を伴って添加した。懸濁液を、それが透明になるまで（およそ３０分）撹拌しながら５０℃に加熱し、次に２μＭフィルタを介して濾過した。透明な溶液を１５分間にわたって３０℃に冷却し、１０分間にわたって激しく撹拌しながら水（１３Ｌ）に添加した。沈殿した固体を３０℃で３０分間撹拌し、濾過し、水（７．８Ｌ）で洗浄し、真空トレイ式乾燥機中で、７０℃で４８時間乾燥させた。この再結晶化により白色の固体２５５ｇ（収率９８％）が生じる。再結晶化生成物の純度およびキラル純度は、それぞれ＞９９％（ＨＰＬＣにより）および＞９８％（キラルＨＰＬＣにより）であると決定された。

【０２１７】

ＮＰ１０３０９を、出発材料として（Ｓ）－６－（オキシラン－２－イルメトキシ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジンを用いて、類似の方法を使用して合成した。

【０２１８】

表１および２の他の化合物を、前述のものと類似の方法、ならびに米国特許第８，４２０，６８０号およびWang et al., Neurocrit Care, 2014, 20:119-131に記載されている方法を使用して合成した。一般的に、化合物のキラル中心を、対応するエポキシドの開環反応により生じさせた。

【０２１９】

例えば、ベンジル尿素含有化合物である１００７５の合成は、Wang et al., Neurocrit Care, 2014, 20:119-131に記載されていた。１０１３１、１０１６５、１

０１６６、１０１８９、１０２１４、１０２１５、１０２２２、１０２２４、１０２２５、１０２７２、および１０２９４を含む他のベンジル尿素含有化合物を、同じやり方で合成した。

【０２２０】

フェノール含有化合物である１００４５の合成は、米国特許第８，４２０，６８０号に記載されていた。ＮＰ１００３０、１００３９、１００４０、１００５２、１００８２、１０１７１、１０２３５、１０２４３、１０２４４、１０２４５、１０２４７、および１０２４９を含む他のフェノール含有化合物を、同じやり方で合成した。

【０２２１】

ベンゾイミダゾリノン含有化合物である１０１４６の合成は、米国特許第８，４２０，６８０号に記載されていた。他の縮合環（二環式）化合物、例えば１０２２８を、同じやり方で合成した。

【０２２２】

Ｂ．化学的特徴付け

ＮＰ１０６７９：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (brs, 1H), δ 7.50 (d, J=16Hz,1H), 7.05 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 3H), 4.90 (brd, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.30 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.82, 154.63, 153.09, 131.21, 130.04, 126.36, 124.94, 122.87, 121.22, 120.79, 120.36, 119.92, 116.30, 114.52, 113.95, 113.24, 70.70, 65.80, 60.48, 53.02, 47.98, 30.51, 25.58. $C_{23}H_{26}F_3N_3O_3$のｍ／ｚ計算値５００．４７；実測値５００．３０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２２３】

（実施例２）

ＧｌｕＮ２Ｂ効力およびｐＨ依存性の測定

【０２２４】

Ａ．材料および方法

ＮＰ１０６７９、ＮＰ１０３０９、ならびに表１および２の他の化合物のＧｌｕＮ２Ｂ効力およびｐＨ依存性を、アフリカツメガエル卵母細胞に発現されたヒトＧｌｕＮ１－１ａ／ＧｌｕＮ２Ｂ受容体（以下ＧｌｕＮ１／ＧｌｕＮ２Ｂ）に対して、それぞれｐＨ６．９および７．６におけるIC_{50}値を測定することによって評価した。

【０２２５】

アフリカツメガエル卵母細胞からの二電極電圧クランプ記録

ステージＶ～ＶＩのアフリカツメガエル未受精卵母細胞を、Ｅｃｏｃｙｔｅ（Ａｕｓｔｉｎ、Ｔｅｘａｓ）から購入し、５ｎｇのＧｌｕＮ１および１０ｎｇのＧｌｕＮ２Ｂ ｃＲＮＡを注入した。それぞれＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００７３２７．３およびＮＭ＿０００８３４．３をコードするヒトＧｌｕＮ１およびＧｌｕＮ２ＢのｃＤＮＡを直線化し、既に説明されている通りにｃＲＮＡを作製した（Traynelis et al., J Neurosci, 1998, 18(16):6163-75）。注入後に、卵母細胞をＢａｒｔｈの培養溶液（８８ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＫＣｌ、２．４ｍＭ $NaHCO_3$、１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．８２ｍＭ $MgSO_4$、０．３３ｍＭ $Ca(NO_3)_2$、０．４１ｍＭ $CaCl_2$、１０Ｕ／ｍＬ ＰｅｎＳｔｒｅｐ、および０．１ｍｇ／ｍＬゲンタマイシン、ｐＨ７．４）中、１８℃でインキュベートした。Ｗａｒｎｅｒ ＯＣ７２５Ｃ増幅器（V_{HOLD}＝－４０ｍＶ）を使用して、注入の２～７日後に二電極電圧クランプ（ＴＥＶＣ）記録を２２～２３℃で取った。簡潔には、卵母細胞を、それぞれＮａＯＨまたはＨＣｌの添加によってｐＨ７．６または６．９のいずれかに調整した記録溶液（９０ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＫＣｌ、１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．０１ｍＭ ＥＤＴＡ、および０．５ｍＭ $BaCl_2$）中でかん流させた（ｐＨ７．６溶液にＨＣｌを添加することによってｐＨ６．９溶液を調製して、両方の溶液において等濃度のNa^+イオンを維持した）。化合物の濃度応答曲線を、飽和アゴニスト濃度（すなわち、１００μＭグルタミン酸および３０μＭグリシ

ン）の存在下で定常状態条件が得られるまで、上昇濃度の個々の各化合物を適用することによって得た。一般的に、卵母細胞記録は、２回以上の実験から、実験（すなわち、卵母細胞の注入サイクル）ごとに４～１０個の卵母細胞から取った。卵母細胞ごとの濃度応答関係を、方程式（１）によってフィットさせた。

応答パーセント＝（１００－最小）／（１＋（［濃度］／ＩＣ$_{50}$）^{nH}）＋最小　（１）

ここで最小は、個々の各化合物の飽和濃度における残差応答であり（≧０になるように制約される）、ＩＣ$_{50}$は、最大半量阻害を引き起こす化合物の濃度であり、ｎＨは、ヒル勾配である。

【０２２６】

ＮＰ１０６７９について、ＮＰ１０６７９を３μＭの単一濃度で試験したことを除いてＧｌｕＮ２Ｂと類似の方式で、ＧｌｕＮ２Ａ（ＮＭ＿０００８３３）、ＧｌｕＮ２Ｃ（ＮＭ＿０００８３５）およびＧｌｕＮ２Ｄ（ＮＭ＿０００８３６）ＮＭＤＡＲにおいても活性を試験した。

【０２２７】

Ｂ．結果

ｐＨ６．９および７．６で測定したＧｌｕＮ２Ｂに対する化合物のＩＣ$_{50}$値を、表１および２に示す。

【０２２８】

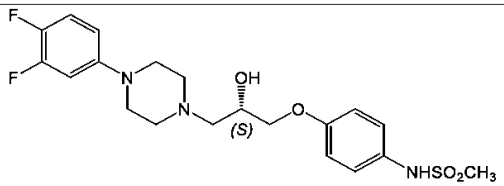
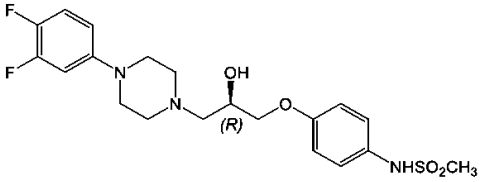
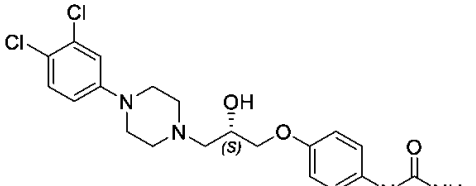
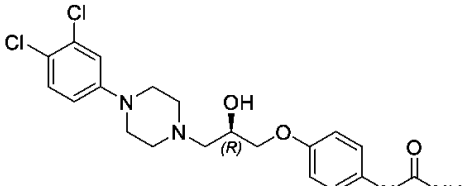
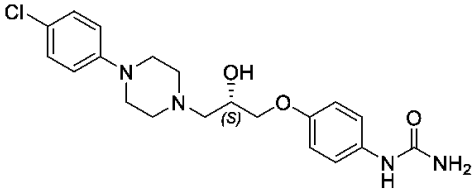
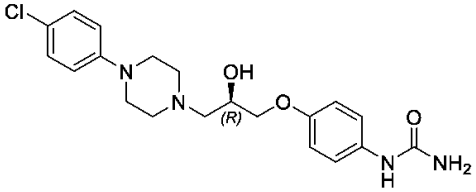
表１は、９対の鏡像異性体についてのＧｌｕＮ２Ｂに対するＩＣ$_{50}$値を示す。これらの化合物の中でも、Ｒ鏡像異性体は、それらの対応するＳ鏡像異性体と比較してはるかに低いｐＨブーストを示した。ここで、特定の化合物のｐＨブーストは、ｐＨ６．９において決定されたそのＩＣ$_{50}$値に対するｐＨ７．６において決定されたそのＩＣ$_{50}$値の比として定義される。

【０２２９】

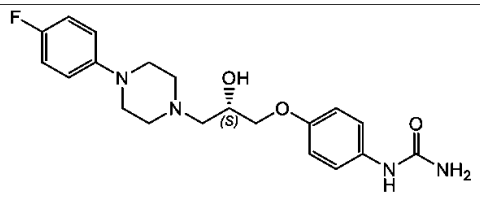
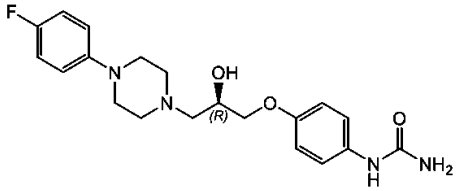
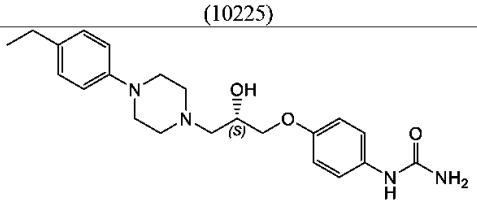
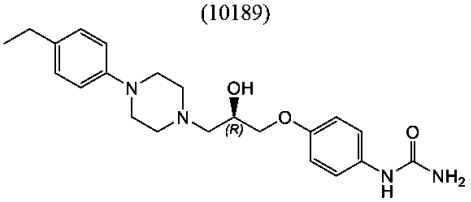
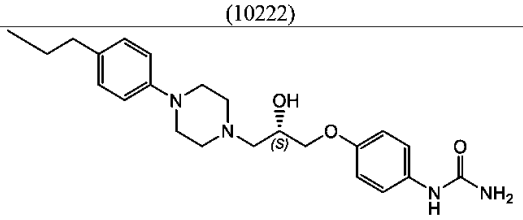
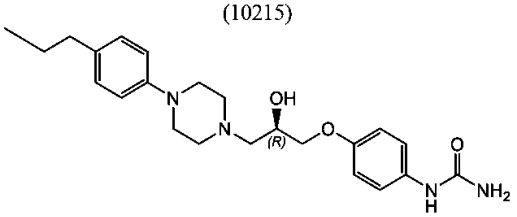
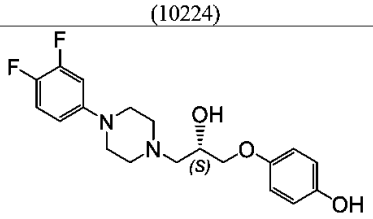
表１において、一部のＲ鏡像異性体、例えば１０２３３、１０２４９、および１０２２８は、ＧｌｕＮ２Ｂに対して、それらの対応するＳ鏡像異性体と比較してより低い効力（すなわち、より高いＩＣ$_{50}$）を示し、一方、他のＲ鏡像異性体は、ＧｌｕＮ２Ｂに対して、それらの対応するＳ鏡像異性体と比較して同等のまたはそれよりも高い効力を示した。

【表１－１】

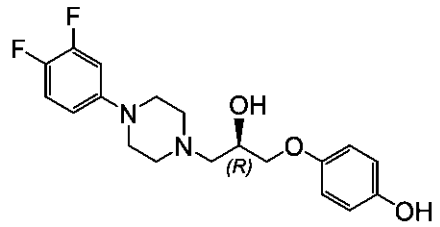
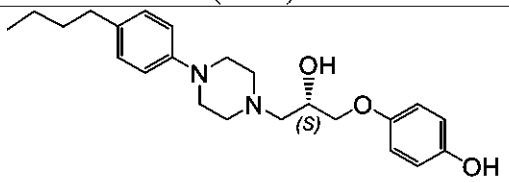
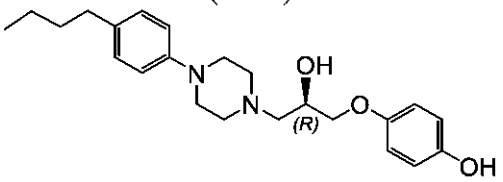
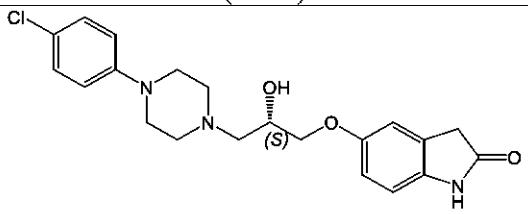
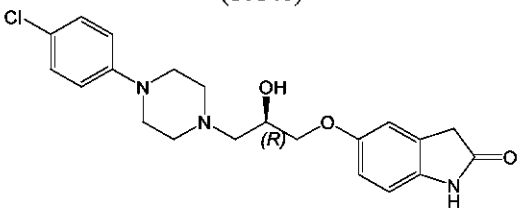
表 1.9 対の鏡像異性体についての GluN2B に対する活性

化合物	キラリティー	IC_{50} (μM) pH 6.9	IC_{50} (μM) pH 7.6	pH ブースト
 (93-108)	*S*	0.031	0.558	18.0
 (10233)	*R*	0.047	0.294	6.3
 (10131)	*S*	0.103	0.947	9.2
 (10166)	*R*	0.030	0.132	4.4
 (10075)	*S*	0.046	0.452	9.8
 (10165)	*R*	0.019	0.060	3.2

【表１－２】

 (10214)	*S*	0.221	2.180	9.9
 (10225)	*R*	0.097	0.527	5.4
 (10189)	*S*	0.094	1.000	10.6
 (10222)	*R*	0.052	0.183	3.5
 (10215)	*S*	0.130	1.300	10.0
 (10224)	*R*	0.034	0.171	5.0
 (10030)	*S*	0.087	0.978	11.2

【表１－３】

 (10052)	*R*	0.050	0.272	5.4
 (10235)	*S*	0.398	4.380	11.0
 (10249)	*R*	0.549	3.420	6.2
 (10146)	*S*	0.029	0.370	12.8
 (10228)	*R*	0.121	0.592	4.9
ツメガエル卵母細胞において発現されたヒト GluN1/GluN2B の阻害についての IC_{50} 値は、複合阻害曲線から上記の「材料および方法」節に記載される通りに決定した。 pH ブーストは、pH6.9 における IC_{50} 値に対する pH7.6 における IC_{50} 値の比として計算した。				

【０２３０】

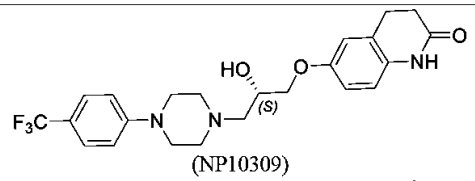
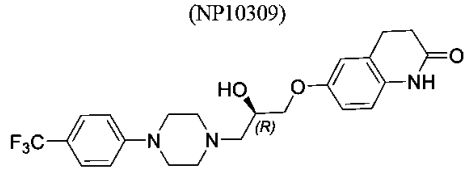
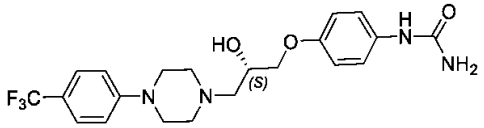
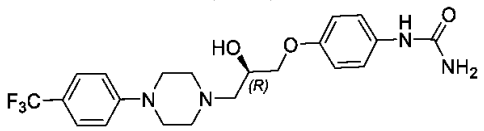
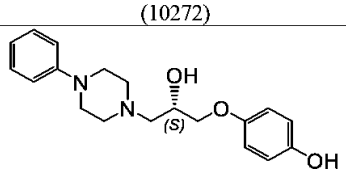
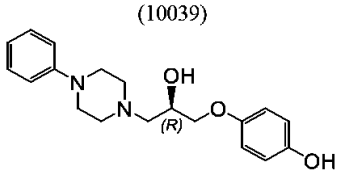
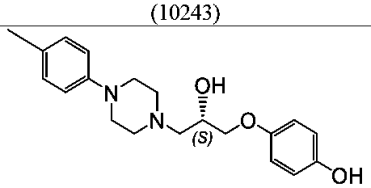
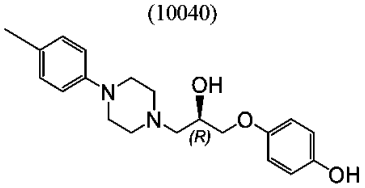
表２は、６対の鏡像異性体についてのＧｌｕＮ２Ｂに対するＩＣ５０値を示す。これらの化合物の中でも、構造と活性の関係は、表１から得られたものとは非常に異なっている。特に、Ｒ鏡像異性体は、それらの対応するＳ鏡像異性体と比較して同等のまたはさらにはそれよりも高いｐＨブーストを示した。さらに、すべてのＲ鏡像異性体が、ＧｌｕＮ２Ｂに対して、その対応するＳ鏡像異性体と同等のまたはそれよりも高い効力を示した。

【０２３１】

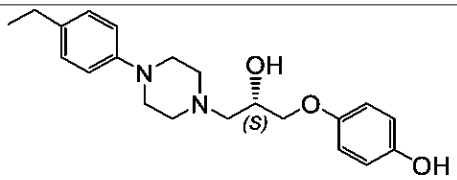
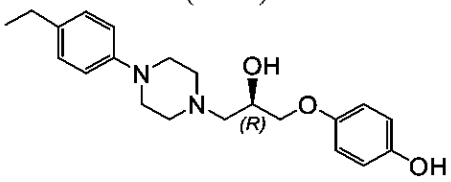
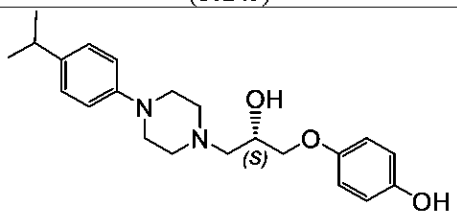
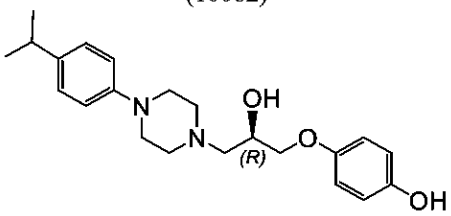
例えば、ＮＰ１０６７９は、ｐＨ６．９において２３ｎＭのＩＣ５０値およびｐＨ７．６において１４２ｎＭのＩＣ５０値を示し、６．２のｐＨブーストに対応していた。比較として、そのＳ鏡像異性体であるＮＰ１０３０９は、ｐＨ６．９において１１１ｎＭのＩＣ５０値およびｐＨ７．６において７１７ｎＭのＩＣ５０値を示し、６．５のｐＨブーストに対応していた。

【表２－１】

表 2. 6 対の鏡像異性体についての GluN2B に対する活性

化合物	キラリティー	IC_{50} (μM) pH 6.9	IC_{50} (μM) pH 7.6	pH ブースト
 (NP10309)	*S*	0.111	0.717	6.5
 (NP10679)	*R*	0.023	0.142	6.2
 (10294)	*S*	0.030	0.209	7.0
 (10272)	*R*	0.022	0.128	5.8
 (10039)	*S*	0.217	0.476	2.2
 (10243)	*R*	0.071	0.574	8.1
 (10040)	*S*	0.074	0.260	3.5
 (10244)	*R*	0.047	0.305	6.5

【表２－２】

 (10171)	*S*	0.046	0.316	6.9
 (10245)	*R*	0.025	0.385	15.4
 (10082)	*S*	0.356	1.370	3.8
 (10247)	*R*	0.144	0.675	4.7

ツメガエル卵母細胞において発現されたヒト GluN1/GluN2B の阻害についての IC_{50} 値は、複合阻害曲線から上記の「材料および方法」節に記載される通りに決定した。
pH ブーストは、pH6.9 における IC_{50} 値に対する pH7.6 における IC_{50} 値の比として計算した。

【０２３２】

さらに、ＧｌｕＮ２Ａ、ＧｌｕＮ２Ｃ、およびＧｌｕＮ２Ｄに対するＮＰ１０６７９の活性を、ｐＨ６．９において測定した。ＮＰ１０６７９は、ＧｌｕＮ２Ａ、ＧｌｕＮ２Ｃ、およびＧｌｕＮ２ＤよりもＧｌｕＮ２Ｂサブユニットについての選択性が高い。３μＭにおいてＧｌｕＮ２Ａ、ＧｌｕＮ２Ｃ、およびＧｌｕＮ２Ｄに対する注目すべきオフターゲット阻害はなかった（表３）。

【表３】

表 3. GluN2A、GluN2C、および GluN2D に対する NP10679 の活性

化合物	GluN2A 残留%[A]	GluN2C 残留%[A]	GluN2D 残留%[A]
NP10679	99.0 (pH 6.9)	100.1 (pH 6.9)	98.3 (pH 6.9)

[A] 値は、3μM 化合物の適用後に残っている電流%であり、pH6.9 または 7.4 において記録された４つ以上の卵母細胞の平均であった。

【０２３３】

（実施例３）

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ薬物プロファイリング

【０２３４】

Ａ．材料および方法

肝ミクロソーム安定性、チトクロムＰ４５０阻害、および血漿タンパク質結合

【０２３５】
代謝安定性を、ヒトおよびマウス肝ミクロソーム（Ｘｅｎｏｔｅｃｈ、ＵＳＡ）を使用して評定した。アッセイの最終組成物は、ＤＭＳＯおよびアセトニトリルの最終濃度がそれぞれ０．２％および０．８％になるようにＤＭＳＯまたはアセトニトリルストックから調製された、１μＭの試験化合物または参照標準物質（イミプラミンおよびジクロフェナクナトリウム）を含んでいた。試験化合物を、０．５ｍｇ／ｍＬミクロソームタンパク質と共に、補因子を伴わずに（１００ｍＭリン酸カリウム緩衝剤単独で、ｐＨ７．４）または補因子を伴って（５．０ｍＭグルコース－６－ホスフェート、０．０６Ｕグルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、２．０ｍＭ $MgCl_2$、１．０ｍＭ $NADP^+$／ＮＡＤＰＨ）インキュベートした。試験化合物および標準物質を、ヒトおよびマウス肝ミクロソームと共に３７℃でインキュベートし、一定分量の反応混合物（１００μＬ）を０分、５分、１５分、３０分、６０分および１２０分において取り出した。一定分量における反応を、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル２．５ｍＬを添加することによって停止させ、試料を１５分間振とうさせた。その後、試料を４０００ｒｐｍにおいて１０℃で１５分間回転させ、有機相を蒸発乾固させ、次にＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析のために溶媒で再構成した。特定されたインキュベーション期間後に残っている試験化合物のパーセントを、時間０分における試験化合物のピーク面積に関して計算した。

【０２３６】
ＣＹＰ２Ｄ６およびＣＹＰ３Ａ４の阻害を、組換え型ヒトアイソフォームおよびＶｉｖｉｄ　ＣＹＰ青色スクリーニングキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＵＳＡ）を使用し、９６ウェルプレート中、製造社の方法に従って試験化合物の２倍系列希釈物（９つの試料）をキット試薬および反応緩衝剤と共にインキュベートすることによって達成した。次に、プレートを室温で３０分間インキュベートした後、蛍光をプレートリーダーで測定した。これらの研究については、参照標準物質であるケトコナゾール（ＣＹＰ３Ａ４）およびキニジン（ＣＹＰ２Ｄ６）を対照として使用した。

【０２３７】
血漿タンパク質結合を、８，０００ダルトンの分子量カットオフを有する透析膜を含有する急速平衡透析法（ＲＥＤ）デバイスを用いて、製造社の使用説明書（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、ＵＳＡ）に従って実施した。血漿試料（ｐＨ７．４）および試験化合物溶液（１μＭまたは５μＭ）または参照標準物質（ワルファリンおよびプロプラノロール、１０μＭ）を合わせた（ＤＭＳＯの最終濃度０．１％）。このスパイクした血漿試料３００μＬを試料チャンバに添加し、ブランクＰＢＳ緩衝剤（ｐＨ７．４）５００μＬを緩衝剤チャンバに添加した。ＲＥＤデバイスを接着性フィルムで密封し、次に３００ｒｐｍにおいて振とうしながら３７℃で４時間インキュベートした。インキュベーション後に、一定分量（５０μＬ）を各ウェルから取り出し（スパイクした血漿および緩衝剤側）、同体積の対応する反対側のマトリックス（ブランク緩衝剤またはブランク血漿）で希釈して、マトリックス効果を無効にし、次にＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる分析のために抽出した。遊離材料の量を、

遊離％＝（緩衝剤側の試験化合物のＬＣ－ＭＳ／ＭＳピーク面積／血漿側の試験化合物のＬＣ－ＭＳ／ＭＳピーク面積）×１００％

によって決定した。

【０２３８】
オフターゲットスクリーニング
ｈＥＲＧ（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子）カリウムチャネル電流（ＩＫｒ、急速活性化遅延整流心臓カリウム電流の代替）に対するＮＰ１０６７９のｉｎ　ｖｉｔｒｏ効果を、ｈＥＲＧを安定に発現するＨＥＫ哺乳動物細胞中でＱＰａｔｃｈ　ＨＴ（登録商標）（Ｓｏｐｈｉｏｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　Ａ／Ｓ、Ｄｅｎｍａｒｋ）および自動並列パッチクランプシステム（ＣｈａｎＴｅｓｔ、Ｃｌｅｖｅｌａｎｄ、ＯＨ）を使用して室温で評価した。ＮＰ１０６７９を、（ｍＭで）ＮａＣｌ、１３７；ＫＣｌ、４．０；$CaCl_2$、１．８；$MgCl_2$、１；ＨＥＰＥＳ、１０；グルコース、１０（ｐ

Ｈを７．４に調整した）から構成されたＨＢ－ＰＳ溶液で０．１μＭ、０．３μＭ、１μＭおよび３μＭに希釈して評価した。各試験濃度を、２つまたはそれよりも多い細胞（ｎ≧２）で試験した。各試験物品濃度への曝露持続期間は３分であった。陽性対照（０．５μＭ　Ｅ－４３０１）を使用して、ｈＥＲＧ阻害剤に対する細胞の感度を確認した。

【０２３９】

ＮＰ１０６７９のオフターゲット放射性リガンド結合置換研究を、チャペルヒルのノースカロライナ大学のＮａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｍｅｎｔａｌ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｐｓｙｃｈｏａｃｔｉｖｅ　Ｄｒｕｇ　Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｐｒｏｇｒａｍ（ＮＩＭＨ　ＰＤＳＰ）で実施した。簡潔には、化合物をＮＩＭＨ　ＰＤＳＰに提出し、哺乳動物の細胞膜中に発現した標的への特異的放射性リガンドの結合をｉｎ　ｖｉｔｒｏで置き換える能力について、平衡条件下で単一濃度（１０μＭ）の試験物品でスクリーニングした。各受容体の標的を四連でアッセイし、各標的における放射性リガンドの結合の阻害％をｐＨ７．４で決定した。阻害％が＞５０％であった場合、完全競合置換結合研究を実施してIC_{50}値を決定し、このIC_{50}値からＣｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ方程式（$K_i = IC_{50} / [1 + (L / K_d)]$）（Ｌは、競合結合アッセイにおいて使用した放射性リガンド濃度であり、K_dは、上記の飽和結合アッセイにおいて決定された放射性リガンド平衡結合親和性である）を使用してK_i値を決定した。

【０２４０】

以下の標的（括弧内は放射性リガンド）を試験した。５－ＨＴ１Ａ（[^{3}Ｈ]８－ＯＨ－ＤＰＡＴ）、５－ＨＴ１Ｂ（[^{3}Ｈ]５－カルボキシアミドトリプタミン）、５－ＨＴ１Ｄ（[^{3}Ｈ]５－カルボキシアミドトリプタミン）、５－ＨＴ１Ｅ（[^{3}Ｈ]５ＨＴ）、５－ＨＴ２Ａ（[^{3}Ｈ]ケタンセリン）、５－ＨＴ２Ｂ（[^{3}Ｈ]ＬＳＤ）、５－ＨＴ２Ｃ（[^{3}Ｈ]メスレルギン）、５－ＨＴ３（[^{3}Ｈ]ＬＹ２７８５８４）、５－ＨＴ５Ａ（[^{3}Ｈ]ＬＳＤ）、５－ＨＴ６（[^{3}Ｈ]ＬＳＤ）、５－ＨＴ７（[^{3}Ｈ]ＬＳＤ）、アルファ１Ａ（[^{3}Ｈ]プラゾシン）、アルファ１Ｂ（[^{3}Ｈ]プラゾシン）、アルファ１Ｄ（[^{3}Ｈ]プラゾシン）、アルファ２Ａ（[^{3}Ｈ]－ラウオルシン）、アルファ２Ｂ（[^{3}Ｈ]－ラウオルシン）、アルファ２Ｃ（[^{3}Ｈ]－ラウオルシン）、ベータ１（[^{125}Ｉ]ピンドロール）、ベータ２（[^{3}Ｈ]ＣＧＰ１２１７７）、ベータ３（[^{3}Ｈ]ＣＧＰ１２１７７）、ＢＺＰラット脳部位（[^{3}Ｈ]フルニトラゼパム）、Ｄ１（[^{3}Ｈ]ＳＣＨ２３３９０）、Ｄ２（[^{3}Ｈ]Ｎ－メチルスピペロン）、Ｄ３（[^{3}Ｈ]Ｎ－メチルスピペロン）、Ｄ４（[^{3}Ｈ]Ｎ－メチルスピペロン）、Ｄ５（[^{3}Ｈ]ＳＣＨ２３３９０）、ＤＡＴ（[^{3}Ｈ]ＷＩＮ３５４２８）、ＤＯＲ（[^{3}Ｈ]ＤＡＤＬＥ）、ＧＡＢＡＡ（[^{3}Ｈ]ムシモール）、Ｈ１（[^{3}Ｈ]ピリラミン）、Ｈ２（[^{3}Ｈ]チオチジン），Ｈ３（[^{3}Ｈ]アルファ－メチルヒスタミン）、Ｈ４（[^{3}Ｈ]ヒスタミン）、ＫＯＲ（[^{3}Ｈ]Ｕ６９５９３）、Ｍ１（[^{3}Ｈ]ＱＮＢ）、Ｍ２（[^{3}Ｈ]ＱＮＢ）、Ｍ３（[^{3}Ｈ]ＱＮＢ）、Ｍ４（[^{3}Ｈ]ＱＮＢ）、Ｍ５（[^{3}Ｈ]ＱＮＢ）、ＭＯＲ（[^{3}Ｈ]ＤＡＭＧＯ）、ＮＥＴ（[^{3}Ｈ]ニソキセチン）、ＰＢＲ（[^{3}Ｈ]ＰＫ１１１９５）、ＳＥＲＴ（[^{3}Ｈ]シタロプラム）、シグマ１（[^{3}Ｈ]ペンタゾシン（＋））、およびシグマ２（[^{3}Ｈ]ＤＴＧ）。

【０２４１】

機能的研究において一部の受容体標的を試験して、ＮＰ１０６７９がアゴニストまたはアンタゴニストとして作用するかについても確立した。これらの受容体標的には5-HT_{2A}受容体が含まれており、その機能的研究をｐＨ７．４で実施した（Porter, et al., Br J Pharmacol, 1999, 128:13-20; CEREP, France）。アゴニズムを評価するために、ヒト5-HT_{2A}をトランスフェクトしたＨＥＫ２９３細胞を、上昇濃度のＮＰ１０６７９（二連のウェル／濃度）と共に３７℃で３０分間インキュベートした。受容体の活性化を、ＨＴＲＦ（登録商標）方法によって検出されたＩＰ１レベルの変化によって決定した。１０μＭセロトニンで刺激した別個のウェルが、陽性対照としての役割を果たした。ＮＰ１０６７９によるアンタゴニズムを決定するために、細胞を、上昇濃度の化合物（１つの濃度につき二連のウェル）と共に３７℃で３０分間インキュベートした。

細胞を１００ｎＭセロトニンで刺激した。受容体の活性化を、ＨＴＲＦ（登録商標）方法によって検出されたＩＰ１レベルの変化によって決定した。対照阻害剤であるケタンセリンを別個に実施して、アッセイデータの正確性および信頼性を確認した。

【０２４２】

上昇濃度のＮＰ１０６７９（１つの濃度につき二連のウェル）と共にｐＨ７．４において室温でインキュベートしたヒトα$_{1A}$－アドレナリン受容体をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞で類似の研究を実施して、アゴニズムおよびアンタゴニズムを評価した（Vicentic, et al., J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302:58-65）。受容体の活性化を、ｆｕｒａ－２蛍光定量検出法（ＣＥＲＥＰ、フランス）によって細胞内変化［Ｃａ$^{2+}$］により決定した。陽性対照として３０ｎＭエピネフリンを用いて別個のウェルを刺激した。アンタゴニズムを評価するために、細胞を、上昇濃度のＮＰ１０６７９（二連のウェル／濃度）と共に室温でインキュベートし、次に細胞を３ｎＭエピネフリンで刺激した。受容体の活性化をｆｕｒａ－２蛍光定量検出法（ＣＥＲＥＰ、フランス）によって細胞内変化［Ｃａ$^{2+}$］により決定した。

【０２４３】

ヒトＨ$_1$－ヒスタミン受容体におけるアゴニズムおよびアンタゴニズムを評価するために、Ｈ$_1$受容体をトランスフェクトしたＨＥＫ２９３細胞を、上昇濃度のＮＰ１０６７９（１つの濃度につき二連のウェル）と共にｐＨ７．４において室温でインキュベートした（Miller, et al., J Biomol Screen, 1999, 4(5):249-258）。受容体の活性化を、ｆｕｒａ－２蛍光定量検出法によって細胞内変化［Ｃａ$^{2+}$］により決定した。陽性対照として１０μＭヒスタミンを用いて別個のウェルを刺激した。ＮＰ１０６７９によるアンタゴニズムを評価するために、細胞を、上昇濃度の化合物（１つの濃度につき二連のウェル）と共に室温でインキュベートし、次に細胞を３００ｎＭヒスタミンで刺激した。受容体の活性化をｆｕｒａ－２蛍光定量検出法によって細胞内変化［Ｃａ$^{2+}$］により決定した。対照阻害剤であるピリラミンを別個に実施して、アッセイデータの正確性および信頼性を確認した（ＣＥＲＥＰ、フランス）。

【０２４４】

Ｂ．結果

代謝安定性を、ＤＭＳＯストック（ＤＭＳＯ最終０．２％）から調製した１μＭ　ＮＰ１０６７９を用いて、ヒトおよびマウス肝ミクロソームを使用して行った。化合物および標準物質を、補因子を伴ってまたは伴わずにヒトおよびマウス肝ミクロソームと共にインキュベートし、試料を抽出し、前述の通りＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して分析した。ＮＰ１０６７９は、ヒトおよびマウス肝ミクロソームの両方において優れた安定性を示し、したがって補因子の存在下、３７℃で１時間インキュベートした後、ＮＰ１０６７９の７２％がヒトミクロソームとのインキュベーションにおいて残存し、５４％がマウス肝ミクロソームとのインキュベーションにおいて残存した。

【０２４５】

さらに、１μＭのＮＰ１０６７９は、ヒト組換え型チトクロム４５０アイソフォームであるＣＹＰ３Ａ４またはＣＹＰ２Ｄ６を阻害しなかった。

【０２４６】

さらに、ＮＰ１０６７９は、ヒト、マウス、およびイヌ血漿タンパク質にそれぞれ９７．７％（ｎ＝２）、９８．２％（ｎ＝２）、および９８．２％（ｎ＝１）で結合した。

【０２４７】

またＮＰ１０６７９を、競合的受容体結合アッセイにおける放射性リガンドの置換えにより、４１種の神経伝達物質受容体、酵素、およびチャネルへの結合について１０μＭで試験した。１０μＭ　ＮＰ１０６７９が放射性リガンドの５０％超を置き換えた標的を、完全用量効果の置換研究で追跡し、それによって、これらの標的のうちの５種、すなわち、５－ＨＴ$_{2A}$セロトニン受容体（０．６３８μＭ）、α$_{1A}$（０．６０３μＭ）およびα$_{1D}$（０．４９５μＭ）アドレナリン受容体、Ｈ$_1$ヒスタミン受容体（０．０４０μＭ）、ならびにセロトニン輸送体ＳＥＲＴ（０．１３５μＭ）についてマイクロモル以下の

Ｋｉ値が特定された。表４を参照されたい。また、３種の受容体（５－ＨＴ$_{2A}$、α$_{1A}$アドレナリン、およびＨ$_1$ヒスタミン）を機能的アゴニズムおよびアンタゴニズムについて試験し、すべての場合において、化合物はアンタゴニストとして挙動した（表４）。ヒト遅延整流心臓カリウム電流チャネル（ｈＥＲＧチャネル）の阻害を、ｈＥＲＧカリウムチャネルｃＤＮＡをトランスフェクトした哺乳動物ＨＥＫ細胞において、４つの濃度のＮＰ１０６７９にわたってパッチクランプ電気生理学により測定し、それによって阻害について０．６１７μＭのＩＣ$_{50}$が明らかになった（表４）。

【表４】

表 4. オフターゲットタンパク質における NP10679 の効力

標的	K_i (μM)	機能的 IC_{50} (μM)
5-HT1B	>10	nd
5-HT1D	2.29	nd
5-HT2A	0.638	1.71
5-HT2B	1.92	nd
アルファ 1A	0.603	0.154
アルファ 1B	1.92	nd
アルファ 1D	0.495	nd
アルファ 2C	3.09	nd
H1	0.040	0.073
SERT	0.135	nd
Sigma 2	1.98	nd
hERG	nd	0.617
すべてのアッセイを pH7.4 において実施した; 「nd」：行われず。		

【０２４８】

（実施例４）

ｉｎ　ｖｉｖｏ有効性および薬物動態研究

【０２４９】

Ａ．材料および方法

製剤および薬物投与

【０２５０】

ＭＣＡＯ、自発運動、およびロータロッド研究のために、ＮＰ１０６７９、ＭＫ－８０１、およびイフェンプロジルを、水中２％または１０％Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアセトアミド、１０％プロピレングリコール、および３０％２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン中、用量体積１０ｍＬ／ｋｇで製剤化し、腹腔内（ＩＰ）経路により投与した。薬物動態研究のための製剤では、水中２％または１０％Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアセトアミド、１０％プロピレングリコール、および３０％２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン、ならびに用量体積１０ｍＬ／ｋｇ（すべての投与経路）を使用した。

【０２５１】

一過性局所虚血のｉｎ　ｖｉｖｏモデル

動物を伴うすべてのプロトコールが、ジョージア州立大学のＩＡＣＵＣ、ＡＡＡＬＡＣ公認プログラムによって承認され、有資格獣医の監視の下で行われた。マウスを群で飼育し、巣材（nestlet）およびシェルターを提供し、１２時間の明／暗サイクルの下で食餌ペレットおよび水を自由に摂取させた。マウスを個別の部屋に入れ、外科手術の開始前に少なくとも３０分間飼育した。

【０２５２】

マウス（Ｃ５７Ｂｌ６、＞９０日齢、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｓ）を、一過性（６０分）中大脳動脈閉塞（ＭＣＡＯ）に晒し、梗塞体積を、既に記載されているものと同様に再かん流の２４時間後に測定した（Yuan, et al., Neuron, 2015, 85(6):1305-1

318）。この実験のために雄性マウスを使用して、神経保護作用を有し得る、発情周期によるプロゲステロン変動による潜在的交絡を低減した。簡潔には、一過性虚血を、ＭＣＡに腔内縫合を６０分間挿入することによって、麻酔下（２％イソフルラン／９８％O_2）のマウスにおいて誘発した（Junge, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 13019-13024）。各マウスの体温を直腸温度計でモニタリングし、恒温ブランケットを使用することにより３７℃で維持した。局所的な大脳血流の変化を、頭蓋のブレグマの４～６mm外側および２mm後側に接着剤で固定したレーザードップラー流量計プローブ（Ｐｅｒｉｍｅｄ）でモニタリングした。先端を火で炙って丸くした非吸収性の１１mmの５－０ ＤｅｒｍａｌｏｎまたはＬｏｏｋ（ＳＰ１８５）黒色ナイロン縫合糸を、縫合糸が１０．５～１１mm挿入されるまで外頸動脈断端を介して左内頸動脈に導入した。６０分間で血流が２０％未満に低下し、縫合糸の除去後に血流が９０％超に回復したマウスだけを研究に進めて完了させた。閉塞期間後、マウスを加温ブランケット（３７℃）上のケージに数時間戻し入れ、立ち上がる正向反射およびそっと触れた際に歩き回る能力についてモニタリングした。閉塞後２４時間目に、マウスを過量イソフルランによって安楽死させ、脳を速やかに取り出し、２mmの薄片にカットし、リン酸緩衝食塩水（ｐＨ７．４）中２％２，３，５－トリフェニルテトラゾリウムクロリド（ＴＴＣ）において３７℃で２０分間インキュベートし、次にイメージングのために４℃で置いておいた。次に、ＮＩＨ ＩＭＡＧＥソフトウェア（Ｓｃｉｏｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｂｅｔａ ４．０．２リリース）を使用して梗塞領域を測定した。各薄片の病変領域を、対側皮質で観察されたものよりも２０％以下の低強度へのＴＴＣ染色のデジタル閾値低下によって決定した。次に、梗塞領域を、カーソル（curser）で手動により輪郭を描き、切片ごとに梗塞の立方体積を決定し、次に各動物からのすべての４つのスライスを合計して、総梗塞体積を得た。同側半球体積に対する対側半球体積の比に、対応する梗塞薄片体積を掛けて、浮腫について補正した。外科手術の開始５分前（血管閉塞のおよそ１５分前）にＩＰ注射によって薬物を投与した。すべての薬物用量を無作為化し、外科手技から染色された薄片の分析を経て梗塞体積の測定まで、研究を通して研究者を盲検にした。

【０２５３】

統計

本発明者らは、歴史的変動性および４５～５０％の予測効果サイズに基づいて、１群当たりｎ＝１２（研究につき４群）が十分な検出力（β＝０．９０）で有意な効果（α＝０．０５）を検出するのに適していると推定した（Ｇ＊Ｐｏｗｅｒ ３．１）。薬物用量の投与後の梗塞体積を、一元ＡＮＯＶＡおよびダネット試験によってビヒクル対照と比較した（ｐ＜０．０５）。

【０２５４】

薬物動態研究

ＮＰ１０６７９での薬物動態研究は、Ａｎｔｈｅｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｂａｎｇａｌｏｒｅ、インド）に外部委託し、Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｅｔｈｉｃｓ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＩＡＥＣ）の認可を得た後にＣＰＣＳＥＡ指針に従って実施した。

【０２５５】

ＮＰ１０６７９特性の評価を、雄性ＢＡＬＢ／ｃマウス（８～１０週齢、２０～３０ｇ）で実施した。簡潔には、マウスに、２mg／kgまたは5mg／kg用量（それぞれｎ＝３）をＩＰ注射によって投与し（用量体積１０mL／kg）、血液試料を、投与後０．０８時間、０．２５時間、０．５時間、１時間、２時間、４時間、８時間および２４時間目にヘパリンナトリウムを含有する管に氷上で収集した。血漿１００μＬを内部標準（ハロペリドール、１０μg／mL）５０μＬと合わせ、次に、管を４０００ｇで１０分間（４℃）回転させ、血漿を清潔な管に移し、分析まで－８０℃で保存した。分析物であるＮＰ１０６７９をＡＰＩ ３２００ Ｑ－ｔｒａｐ ＬＣ－ＭＳ／ＭＳで定量化し、標準物質と比較し、データをＷｉｎＮｏｎｌｉｎ ６．３（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ）によって分析した。

【０２５６】
別個の研究において、ＢＡＬＢ／ｃマウスに、経口用量（１０ｍｇ／ｋｇ）または静脈内用量（３ｍｇ／ｋｇ）のいずれかのＮＰ１０６７９（注射体積１０ｍＬ／ｋｇ）を投与した。血液試料を、投与後０．０８時間、０．２５時間、０．５時間、１時間、２時間、４時間、８時間および２４時間目にヘパリンナトリウム管に氷上で収集した。試料を調製し、ここで、内部標準がフルコナゾール（１０μｇ／ｍＬ）であったことを除いて前述の通りに分析した。
【０２５７】
またＮＰ１０６７９を、前述の通り収集し調製した血液試料を用いる２つの別個の研究で、３ｍｇ／ｋｇのＩＶ投与後０．２５時間および１時間目に血液と比較して脳コンパートメントにおいて測定した。ここで、脳試料を、まず脱イオン水で洗浄して血液を除去し、重量を記録し、次に真水１ｍＬに移し、ホモジナイズし、分析まで－８０℃で保存した。次に、血液（ｍＬ）と比較した脳（ｇ）中の化合物の比を計算した。
【０２５８】
Ｂ．結果
サブユニットの組成に関わらずすべてのＮＭＤＡＲを遮断した非選択的ＮＭＤＡＲ阻害剤の過去の製作では、オフターゲット有害効果とオンターゲット有害効果の両方が生じ、それによって臨床開発が複雑化し、または中断させられた。報告された最も顕著な副作用には、運動機能不全、認知機能障害、ならびに精神異常発現効果、例えば、幻覚および支離滅裂な思考（disorganized thought）が含まれていた（Lees, et al., Lancet, 2000, 355:1949-1954、Sacco, et al., JAMA, 2001, 285:1719-1728、Diener, et al., J Neurol, 2002, 249:561-568、Rowland, Aviat Space Environ Med, 2005, 76:C52-C58、Blagrove, et al., Psychopharmacol, 2009, 203:109-120）。ＧｌｕＮ２Ｂ選択的ＮＭＤＡＲネガティブアロステリックモジュレーターは、競合的アンタゴニストまたはチャネル遮断薬よりも良好に忍容性が示されたように見えるが、まだ副作用を示し得る（Chaperon, et al., Behav Pharmacol, 2003, 14:477-487、DeVry and Jentzsch, Behav Pharmacol, 2003, 14:229-235、Yurkewicz, et al., J Neurotrauma, 2005, 22:1428-1443、Nicholson, et al., Behav Pharmacol, 2007, 18:731-743、Preskorn, et al., J Clin Psychopharmacol, 2008, 28:631-637、Nutt, et al., Mov Disord, 2008, 23: 1860-1866）。
【０２５９】
ＭＣＡＯ実験では、ＮＰ１０６７９を投与した後、中大脳動脈の閉塞によって一過性虚血を誘発した。ビヒクルで処置したマウスは、実質的な神経細胞死を示し、６０分間の一過性虚血の後、梗塞体積は１０１±８．７mm^3であった。比較として、ＮＰ１０６７９によって梗塞体積が用量依存方式で低減され、ED_{50}は１ｍｇ／ｋｇのＩＰ用量であり、最大梗塞体積低減は５２％であった（図１）。５ｍｇ／ｋｇ（５６±６．６mm^3）および１０ｍｇ／ｋｇ（４９±３．０mm^3）用量は、共にビヒクル対照と比較して梗塞体積を有意に低減した（図１）。
【０２６０】
薬物動態研究では、マウスに溶液を経口投与するか（１０ｍｇ／ｋｇ）またはＩＶ注射により投与して（３ｍｇ／ｋｇ）、ＮＰ１０６７９についての経口バイオアベイラビリティと血漿薬物動態との両方を決定した（図２Ａ、表５）。経口経路の血漿終末相半減期は７．０６時間であり、ＩＶ投与については８．５６時間であり、分布体積は１．５９Ｌ／ｋｇと高く、クリアランスは２．４４ｍＬ／分／ｋｇであり、経口バイオアベイラビリティが高かった（７５．７％）。表５を参照されたい。
【０２６１】
別個の研究において、ＭＣＡＯ神経保護研究で使用したものと同じ用量および投与経路に従ってマウスに２ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇのＮＰ１０６７９をＩＰ投与して、マウスの薬物体内動態情報を提供した。ここで、ＮＰ１０６７９は用量依存を示し、投与の

３０分後の血漿中ピークレベルは、それぞれ５８１ｎｇ／ｍＬおよび１４３１ｎｇ／ｍＬであり、血漿半減期は７．５～９．９時間であった（表５）。したがって、ＮＰ１０６７９の単一ＩＰ投与は、虚血期間後２４時間という長時間にわたって神経保護を推進するのに十分な曝露をもたらした。図２Ｂは、２ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇの両方のＩＰ用量で計算された遊離血漿レベル（非結合薬物）を示しており、５ｍｇ／ｋｇ用量後の遊離薬物レベルが、ｐＨ６．９においてＧｌｕＮ２Ｂに対するIC_{50}を上回ることを実証した。ＮＰ１０６７９の遊離血漿レベルを、前述の血漿結合研究によって決定された遊離薬物分率に基づいて計算した。

【０２６２】

さらに、脳コンパートメントにおける薬物動態研究は、ＮＰ１０６７９が脳への高い浸透を示し、ＩＶ投与の１時間後のマウスの血漿レベルと比較して１．３～２．６倍高い範囲のレベルが脳コンパートメントに見出されたことを示している（表５）。これらの脳：血漿比に基づいて、ＭＣＡＯ研究で使用された５ｍｇ／ｋｇのＩＰ用量後の脳内の遊離薬物濃度は、投与後１時間、２時間、４時間、および８時間目にそれぞれ６０～１３４ｎＭ、５１～１０３ｎＭ、３３～６６ｎＭ、および２８～５６ｎＭに達し得ると推定される。ｐＨ６．９におけるＧｌｕＮ２ＢについてのＮＰ１０６７９の効力が２３ｎＭであることを考慮すると、脳コンパートメントにおけるｐＨ６．９でのＧｌｕＮ２Ｂ受容体の占有率は、有意なＧｌｕＮ２Ｂ阻害を推進するのに十分に高い。

【表５】

表 5. NP10679 についてマウスで決定された薬物動態パラメーター

	経口バイオアベイラビリティ		IP 投与		脳:血漿比 [A]		
種	マウス BALB/c		マウス BALB/c		マウス BALB/c		
用量 (mg/kg)	10	3	2	5	3		
経路	PO	IV	IP	IP	IV		
研究 [B]	-	-	-	-	1	2A	2B
血漿 C_{max} (ng/mL)	3600	2350	581	1470	2300	600	817
血漿 T_{max} (h)	1.0	0.08	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0
脳内濃度 (ng/g)	-	-	-	-	1740	1420	2100
脳:血漿比	-	-	-	-	1.3	2.4	2.6
血漿 AUC_{last} (h*ng/mL) (0～24h)	45000	17800	4750	11800	-	-	-
血漿 AUC_{inf} (h*ng/mL)	49500	-	5690	13100	-	-	-
血漿 AUC_{extrap} (%)	9.18	-	16.6	9.8	-	-	-
血漿 $T_{1/2}$ (h)	7.06	8.56	9.9	7.5	-	-	-
血漿 MRT_{last}	7.16	7.08	7.5	6.7	-	-	-
V_{ss} (L/kg)	-	1.59	-	-	-	-	-
CL (mL/分/kg)	-	2.44	-	-	-	-	-
バイオアベイラビリティ (F%)	75.7	-	-	-	-	-	-

データは有効桁数 3 桁まで与えられる。

[A] 脳:血漿比の研究は 1 時間目だけ報告された。

[B] 研究 2A で 2%DMA/10%PG/30%HPBCD/58%滅菌水を使用したことを除いて、すべての研究で 10%DMA/10%PG/30%HPBCD/50%滅菌水の製剤を使用した。

【０２６３】

（実施例５）

自発運動活動およびロータロッドパフォーマンス

【０２６４】

Ａ．材料および方法

自発運動活動およびロータロッドパフォーマンスの測定

【０２６５】
自発運動およびロータロッド研究は、ＡＡＡＬＡＣ公認施設であるジョージア州立大学のＩＡＣＵＣによって、有資格獣医の監視の下で承認された。マウスを群で飼育し、巣材およびシェルターを提供し、１２時間の明／暗サイクルの下で食餌ペレットおよび水を自由に摂取させた。
【０２６６】
自発運動活動測定のために、マウス（Ｃ５７Ｂｌ６、＞９０日齢、Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｓ）を、薬物試験の前に、閉鎖された（点灯）活動モニタリング箱に１時間入れて慣れさせた。１時間後、動物を取り出し、薬物を注射し（ＩＰ）、次に活動モニタリング箱に戻し、全自発運動活動を２時間モニタリングした。ケージ内の光線の遮断（水平）の総数をコンピューターによって決定し、結果を薬物ごとに平均化した。結果をＡＮＯＶＡおよびダネット事後試験によって分析して、ビヒクル対照に対する薬物処置群の水平活動を比較した。ＭＣＡＯ一過性虚血研究では雄性マウスだけを使用したことを考慮して、これらの行動学的試験では雄性動物を使用した。
【０２６７】
ロータロッド実験では、雄性Ｃ５７ＢＬ／６マウス（＞９０日齢）を、Ｒｏｔａｍａｘ ４／８ロータロッド（Ｃｏｌｕｍｂｕｓ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｃｏｌｕｍｂｕｓ、Ｏｈｉｏ）を使用して試験した。訓練および試験の前に、マウスを試験室に入れ、さらなる任意の取扱いの前に２時間順化させた。マウスを直径３．８ｃｍおよび幅８ｃｍｍの回転ロッド（５ｒｐｍ）上に置き、チャンバの床から３０ｃｍ上昇させた。固定速度で１０秒間回転させた後、回転を５分間にわたって５ｒｐｍから３５ｒｐｍにゆっくり加速させた。マウスが、３６０度の回転の間にぶら下がることも落下することもなくロータロッド上に居続けることができた持続時間を記録した。マウスを、２日間にわたって毎日４回訓練し、試験の間に２５分間の間隔を設けた。３日目に、マウスを処置群に無作為に割り当て、試験薬物またはビヒクルを投与してから（ＩＰ投与により）２５分後に試験を行った（４回の試行で、試験の間に２５分間の間隔を設けた）。実験を実施する個人は、各処置群の同一性に対して盲検にした。結果をＡＮＯＶＡおよびダネット事後試験によって分析して、薬物処置群の回転ロッド上での持続期間をビヒクル対照と比較した。
【０２６８】
Ｂ．結果
ＮＰ１０６７９が運動協調性または機能を撹乱するかどうかを評価するための研究を実施した。マウスを、ＮＰ１０６７９を投与した後にロータロッドチャレンジ研究で試験した。ここで、マウスを、回転し加速するバーの上に居続ける能力について、毎日４回の試行で（試験の間に２５分間の間隔を設けた）２日連続で訓練した。マウスは、図３に示される通り、１日に行われた試行の間で１日目から２日目へと改善されたパフォーマンスを示した。３日目に、マウスを処置群に無作為に割り当て、ビヒクルまたは薬物を投与し、次に投与の２５分後に開始して４回試験し、落下までの平均潜時を試行ごとに確立した（図３）。４回のすべての試行の間で、２ｍｇ／ｋｇまたは５ｍｇ／ｋｇで投与した場合のＮＰ１０６７９による有意な機能障害はなかった。１０ｍｇ／ｋｇのＮＰ１０６７９用量群は、４回目の試験で、落下までの潜時がビヒクル対照（１６８±１４秒）と比較して短縮した（８７±１３秒）。しかしこの処置群について、１回目、２回目、または３回目の試行ではビヒクル対照からの統計的に有意な変化は観察されなかった。それに対して、３０ｍｇ／ｋｇ用量のイフェンプロジルでは、試験した４回のすべての試行において落下までの潜時スコアが有意に低下した（図３）。イフェンプロジルについては、ＧｌｕＮ２Ｂに対してＮＰ１０６７９よりも強力でなく（Ｋｅｗ, ｅｔ ａｌ., Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ, １９９６, ４９７:７６１-７７２、Ｍｏｔｔ, ｅｔ ａｌ., Ｎａｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ, １９９８, １(８):６５９-６７）、ｉｎ ｖｉｔｒｏで神経保護を生じさせるためにはより高濃度が必要である（Ｃｈｅｎａｒｄ, ｅｔ ａｌ., Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ, １９９１, ３４(１０):３０８５-９０）ことを考慮して、より高用量が選択された。
【０２６９】

マウスの自発運動活動を変えるＮＰ１０６７９の単一用量の能力を、閉鎖された点灯チャンバ内で評定した（図４）。１時間の馴化期間の後、マウスに、２０ｍｇ／ｋｇ用量のＮＰ１０６７９または０．３ｍｇ／ｋｇのＭＫ－８０１を投与し、閉鎖された点灯チャンバに戻し、水平活動を２時間測定した。この用量のＮＰ１０６７９は、ビヒクル対照と比較してマウスの水平活動の任意の統計的に有意な減少をもたらさなかった（それぞれｎ＝６）。それとは対照的に、０．３ｍｇ／ｋｇのＭＫ－８０１の投与は、水平活動の有意な増加（ｐ＜０．０１）をもたらした（ｎ＝４）。

【０２７０】

まとめると、ＮＰ１０６７９は、ｐＨ７．６に対して細胞外酸性ｐＨ値（ｐＨ６．９）において、ＧｌｕＮ２Ｂに対して増強された阻害を示す。特にＮＰ１０６７９は、ｐＨブーストを維持しながら、ＧｌｕＮ２Ｂに対して、そのＳ鏡像異性体（ＮＰ１０３０９）と比較してはるかにより高い効力を示す。

【０２７１】

グルタミン酸含有小胞はそれらの内腔内では酸性なので、これらの特性により、ＮＰ１０６７９は、そのＳ鏡像異性体と比較して、高周波数の活動電位に応答するシナプスにおいてＮＭＤＡＲのより有効な阻害剤になる。加えて、虚血組織周辺の境界領域の酸性化も、改善された神経保護についてのＮＰ１０６７９の作用を増強することができる。

【０２７２】

非ヒト霊長類において急性投与後の認知的作業および学習パラダイムで試験した場合、２種のＧｌｕＮ２Ｂ阻害剤、すなわちトラキソプロジルおよびＢＭＴ－１０８９０８により、用量依存方式で認知機能障害が生じた（Weed, et al., Neuropsychopharm, 2016, 46:568-577）。トラキソプロジルは、受容体の阻害について、ｐＨ６．８とｐＨ７．５との間で有意なｐＨ感度を有していない（Mott, et al., Nat Neurosci, 1998, 1(8):659-67）。ＧｌｕＮ２Ｂに対するＮＰ１０６７９の高い効力および有意なｐＨブースト効果は、副作用を所望のオンターゲット活性と区別するのに、既存のＧｌｕＮ２Ｂ標的化薬物および薬物候補を上回る利点を提供する。

【０２７３】

さらに、ＮＰ１０６７９は、脳への優れた浸透と共に高い経口バイオアベイラビリティを有しており、したがって、ヒトにおける治療上の使用について静脈内投与でも経口投与でも好適である。

【０２７４】

（実施例６）

ヒト臨床研究

【０２７５】

Ａ．材料および方法

薬物物質および生成物

薬物生成物において使用するためのＮＰ１０６７９のＧＭＰ品質の薬理学的活性成分（ＡＰＩ）の合成を、ＤａｖｏｓＰｈａｒｍａ（Ｓａｄｄｌｅ Ｒｉｖｅｒ、ＮＪ）に外注した。薬物生成物の製造は、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｉｏｗａ、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（ＵＩ－Ｐ）によって、凍結乾燥生成物の製作について確立されている手順に従って実施された。薬物生成物を製剤化するために、ＡＰＩを、５０ｍＭ一塩基性リン酸カリウム緩衝剤（ｐＨ６．０）中２５％ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（ＨＰＢＣＤ）のビヒクルで、５ｍｇ／ｍＬの濃度まで可溶化させた。次に、この溶液を濾過し、滅菌し、凍結乾燥させて、それぞれ５０ｍｇのＡＰＩを含有する滅菌バイアルに入れた。凍結乾燥させたＡＰＩを、適切な量の０．９％生理食塩水中２．５％ＨＰＢＣＤを添加することによって、ＩＶ注入のための薬物生成物に臨床現場で製剤化した。

【０２７６】

方法

単一漸増用量（ＳＡＤ）と複数漸増用量（ＭＡＤ）研究の両方についてのプロトコールが、新薬治験開始申請（investigational new drug application）の下で米国食

品医薬局によって審査され、承認された。これらのプロトコールおよび対象のインフォームドコンセントパッケージも、研究のための施設内審査委員会（ＩＲＢ）、ＩｎｔｅｇＲｅｖｉｅｗ ＩＲＢ、Ａｕｓｔｉｎ ＴＸによって審査され、承認された。両方の研究のための臨床研究組織（ＣＲＯ）が、Ｐｈａｒｍａｒｏｎ ＣＰＣ、Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ、Ｍａｒｙｌａｎｄであった。すべての対象に、研究の性質および目的が知らされ、任意の研究関連手順を実施する前に、対象の書面によるインフォームドコンセントを得た。研究は、ヘルシンキ宣言に記載の原理および優良臨床試験基準（Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ）に基づくＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｎ Ｈａｒｍｏｎｉｚａｔｉｏｎ Ｔｒｉｐａｒｔｉｔｅ指針に従って実施した。

【０２７７】

組入れおよび除外基準

同意を提供することができ、訪問スケジュールおよび他のプロトコール要件を順守することができる１８～５５歳の健康な男性および女性対象が、研究に適格とされた。性的活動があり、潜在的に妊娠可能である場合（男性と女性の両方）、ボランティアは、研究持続期間にわたって２つの形態の避妊方法（一方はバリア式）を使用することに同意する必要があった。

【０２７８】

除外基準には、前腕静脈周辺への不適切なアクセス、妊娠または授乳、研究中のニコチン含有製品の使用、現在または最近（１２カ月以内）のアルコールまたは薬物乱用歴、最近（９０日以内）の献血、および過去９０日以内の臨床試験への関与が含まれていた。過度の傾眠を有する対象および７日間以内に眠気状態を引き起こすおそれがある医薬品または薬剤を使用した対象も除外された。病歴、検査、または臨床研究室試験により、研究結果に影響を及ぼすか、またはインフォームドコンセントおよび研究服薬遵守を妨げ得る著しい医学的または精神医学的疾病を有しているボランティアも除外された。

【０２７９】

臨床研究設計

ＳＡＤ研究（ＮＰ１０６７９－１０１）は、６つの漸増用量コホートの健康な成人ボランティアにおいてＮＰ１０６７９の安全性、忍容性、および薬物動態（ＰＫ）を調査するための、単一施設による無作為化二重盲検のプラセボ対照を含む単一用量の用量漸増治験であった。研究の一次目的は、単一用量のＮＰ１０６７９をＩＶ注入によって送達した場合の安全性、忍容性、およびＰＫをプラセボと比較して評定することであった。二次目的は、健康な成人ボランティアにおけるＮＰ１０６７９の最大耐性用量を得ること、およびＭＡＤ研究（ＮＰ１０６７９－１０２）のための安全な開始用量を確立することであった。

【０２８０】

研究は、３０日のスクリーニング期間、１日目（無作為化されたＮＰ１０６７９またはプラセボの単一ＩＶ注入）、２日目のクリニック内での／一晩の評定、および３日目の評定からなっていた。対象は１日目にクリニックに入院し、投与後４８時間を経て３日目の採血までクリニックに滞在し、その後退院した。対象は、退院後８日目に追跡調査訪問のためにクリニックに戻った。

【０２８１】

ＮＰ１０６７９－１０１では、６つの用量コホートが研究された。各コホートは、８人の対象からなっていた。各コホートの６人の対象にはＮＰ１０６７９を投与し、２人の対象はプラセボを受けた。用量を、次の用量レベルに漸増する前に順次上昇させた。研究に含まれていた用量は、５ｍｇ、１５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇおよび２００ｍｇであった。薬物およびプラセボを、投与ビヒクル７５ｍｌでＩＶ注入によって３０分間にわたって投与した。すべてのコホートについてセンチネル投与のアダプティブデザイン手法を使用し、最初の２人の対象（１人は活性、１人はプラセボ）に、１日目に投与し、４８時間または安全性を審査するのに十分な時間が経過するまで観察した。安全委員会（最小限で、治験責任医師（ＰＩ）および医療モニター（研究の実施とは独立な対象分野のＭＤ）が

進行しても安全であることに同意した場合、そのコホートの残りの６人の対象（５人は活性、１人はプラセボ）に、同じ用量レベルで投与した。次のコホートの対象への投与の前に、安全性／忍容性データおよび利用可能なＰＫデータを審査した。暫定的な安全性／忍容性審査の許容される結果により、次の用量コホートへの登録が促された。

【０２８２】

ＭＡＤ研究の目的は、定常状態に達するまで投与を反復した場合のＮＰ１０６７９の安全性および薬物動態を評価することであった。ＳＡＤ研究からの結果に基づいて、５日間の１日１回の投与により定常状態に至ることができたと決定された。ＭＡＤ研究（ＮＰ１０６７９－１０２）の対象は、ＮＰ１０６７９－１０１の対象と同じやり方で処置された。研究は、３０日のスクリーニング期間、１～５日目の投与（無作為化されたＮＰ１０６７９またはプラセボの７５ｍｌの３０分間にわたる単一ＩＶ注入）、および６日目のクリニック内での／一晩の評定、および７日目の退院前の評定からなっていた。対象は１日目にクリニックに入院し、投与後４８時間を経て７日目の採血までクリニックに滞在し、その後退院した。対象は、９日目に追跡調査訪問のためにクリニックに戻った。それぞれ８人の対象（６人は薬物および２人はプラセボ）の３つの用量コホートが動員され、用量決定はＮＰ１０６７９－１０１と同様に行われた。用量レベルには、２５ｍｇ、５０ｍｇおよび１００ｍｇが含まれていた。

【０２８３】

安全性評価

安全性／忍容性パラメーターを、評定のプロトコールスケジュールに従って評定し、そのパラメーターには、身体検査、注入部位の検査、研究室の知見、精神神経系の評定、バイタルサインおよび対象により報告された忍容性に基づく、処置により発生した有害事象の評定が含まれていた。エンドポイントには、血液検査、化学検査、尿検査および１２誘導ＥＣＧも含まれる。ハミルトンうつ病評価尺度（ＨＤＲＳ）、ミニメンタルステート検査（ＭＭＳＥ）、自殺行為に関する質問票－改訂版（ＳＢＱ－Ｒ）、７項目の一般化不安障害尺度（ＧＡＤ－７）および臨床医により管理される解離状態尺度（Clinician-Administered Dissociative States Scale）（ＣＡＤＳＳ）が、標準評定として含まれていた。観察者による覚醒／鎮静評定の改変版（Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation）（ＭＯＡＡ／Ｓ）およびＢｏｎｄ－Ｌａｄｅｒ ＶＡＳ眠気尺度も加えられた。

【０２８４】

少なくとも１用量の試験医薬品および安全性追跡調査を受けたすべての対象は、早計に中止されるかどうかに関わりなく安全性分析に含まれていた。カテゴリー別および順序別測定についての各カテゴリーの対象の数およびパーセンテージ、ならびに連続測定についての平均、ＳＤ、中央値および範囲を報告することによって、データをまとめた。安全性エンドポイントには、処置により発生したクリニックおよび研究室ベースの有害事象、ならびにそれらの重症度の概要が含まれていた。すべての有害事象を、医薬品規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ）に従って、器官別大分類（System Organ Class）および基本語（Preferred Term）によってコード化した。処置により発生した有害事象を、用量レベル、器官別大分類、および基本語によって作表した。

【０２８５】

薬物動態測定

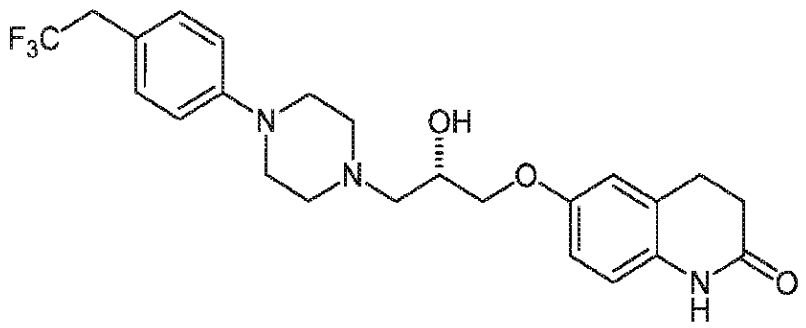
ＳＡＤ研究について、全身ＮＰ１０６７９レベルを決定するために、投与前および注入終了時（２０分±５分）、ならびに投与後０．５時間、１時間、２時間、４時間、６時間、８時間、１０時間、１２時間、１８時間、２４時間、３６時間、４８時間目に、注入した腕とは反対の静脈を介して（可能な場合）採血した。K_2ＥＤＴＡを含有する収集管を使用して、各時点において全血試料５ｍＬを収集した。収集直後に管を逆さにして、抗凝血剤を血液試料と混合した。次に、管を遠心力およそ３０００ｇの速度において４℃で１０分間遠心分離した。遠心分離の５分以内に、血漿画分を、２つの等しい一定分量（それぞれ１．２５ｍＬ）で２ｍＬのクライオバイアルに移し、次に凍結させ、発送まで－７０

℃（±１０℃）で保存した。ＭＡＤ研究については、やはり全身ＮＰ１０６７９レベルを決定するために、投与前および注入終了時（３０分±５分）、ならびに１～５日目の０．５時間、１時間、２時間、４時間、６時間、８時間、１０時間、１２時間、１８時間目、ならびに５日目の最終投与後２４時間、３６時間、４８時間および９６時間目に、注入した腕とは反対の静脈を介して（可能な場合）採血した。

【０２８６】

感度が高く特異的で再現性のある生体分析方法を開発し、ＭＰＩ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｍａｔｔａｗａｎ、ＭＩ）で検証してＮＰ１０６７９を定量化した。標準物質、対照、およびＮＰ１０６７９を含有する試験血漿試料を、タンパク質沈殿に続いて検証済みのＬＣ－ＭＳ／ＭＳアッセイによって定量化した。ＮＰ１０６７９の構造的アナログ（ＮＰ１０７６７、以下に示される構造）を内部標準（ＩＳ）として使用した。その方法を、ＴＭＤ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｎｅｗａｒｋ、ＤＥ）によって血漿試料を測定するために適応させ、使用した。ＮＰ１０６７９およびＩＳのクロマトグラフィーの保持を、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ １２０ ＥＣ－Ｃ１８、２．１×３０ｍｍ、２．７μｍカラム（Ｓａｎｔａ Ｃｌａｒａ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）で、流速０．３ｍＬ／分の勾配条件下で得た。分析物を、ＭＤＳ Ｓｃｉｅｘ ＡＰＩ ４０００質量分析計（ＡＢ Ｓｃｉｅｘ、Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ、ＭＡ）を正モードで使用して多重反応モニタリングによって検出した。得られたＬＣ－ＭＳ／ＭＳデータからの血漿濃度を、公知の濃度のＮＰ１０６７９から構築した６～１０点較正曲線を使用して計算した。ＮＰ１０６７９についての定量化下限（ＬＬＯＱ）は、希釈した血漿中２ｎｇ／ｍＬであった。

【化２７】



NP10767

【０２８７】

記述的薬物動態パラメーターを、ＮＰ１０６７９の血漿濃度に基づいて計算した。薬物動態分析を、ノンコンパートメント分析手法に基づいて(M. Garibaldi and D Perrier, Pharmacokinetics 2nd Edition, Chapter 11, Marcel Dekker Inc., New York, 1982)、ＭＳ Ｅｘｃｅｌ（登録商標）を使用して実施した。

【０２８８】

Ｂ．結果

４８人の対象がＮＰ１０６７９－１０１研究の６つのコホートに登録され（表６）、４７人の対象が完了した。１人の対象は、研究とは無関係の個人的な理由により研究から自発的に去った。この研究の年齢中央値は３３．５歳であった（最年少／最高齢 － ２２／５２歳）。研究には３０人の男性および１８人の女性が登録された。ほとんどの対象は黒人であり（３５人）、続いて、白人（１０人の非ヒスパニック系および３人のヒスパニック系を含む１３人）であり、１人がアジア人であった。

【表６】

表 6. 研究 NP10679-101 の人口統計

	NP10679								
	5 mg (N = 6)	15 mg (N = 6)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	150 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	合計 (N = 36)	プラセボ (N = 12)	合計 (N = 48)
同意時の年齢 (歳)									
n	6	6	6	6	6	6	36	12	48
平均	35.8	33.0	37.0	35.7	39.8	37.3	36.4	35.3	36.1
SD	11.92	8.17	8.15	4.93	12.02	11.13	9.25	10.34	9.43
中央値	34.5	30.5	37.5	35.5	40.5	37.0	33.5	32.0	33.5
最年少	23	23	28	29	27	22	22	22	22
最高齢	51	46	48	42	52	51	52	52	52
性別									
男性	4 (66.7%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	22 (61.1%)	8 (66.7%)	30 (62.5%)
女性	2 (33.3%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	14 (38.9%)	4 (33.3%)	18 (37.5%)
人種									
白人	0	1 (16.7%)	0	0	3 (50.0%)	3 (50.0%)	7 (19.4%)	3 (25.0%)	10 (20.8%)
黒色/アフリカ系アメリカ人	6 (100%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (100%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	26 (72.2%)	9 (75.0%)	35 (72.9%)
アジア人	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.8%)	0	1 (2.1%)
太平洋諸島民	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	0	0	0	0	0	0	0	0	0
混血/他	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	2 (5.6%)	0	2 (4.2%)

【０２８９】

ＮＰ１０６７９－１０２のＭＡＤ研究には、４つのコホートに２４人の対象が登録された（表７）。この研究の年齢中央値は４４．５歳であった（最年少／最高齢　－　２０／５４歳）。研究には、１５人の男性および９人の女性が登録された。ＳＡＤ研究と同様に、ほとんどの対象が黒人であり（１５人）、続いて白人（８人）およびアジア人（１人）であった。

【表７】

表 7. 研究 NP10679-102 の人口統計

	NP10679 25 mg (N = 6)	NP10679 50 mg (N = 6)	NP10679 100 mg (N = 6)	プラセボ (N = 6)
同意時の年齢 (歳)				
n	6	6	6	6
平均	40.8	42.5	41.0	41.3
SD	10.03	13.10	11.42	11.89
中央値	41.5	48.0	42.5	45.5
最年少	29	20	24	22
最高齢	54	53	53	53
性別, n (%)				
女性	4 (66.7%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)
男性	2 (33.3%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)
人種, n (%)				
白人	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)
アジア人	0	1 (16.7%)	0	0

【０２９０】

表８は、処置により発生した有害事象（ＴＥＡＥ）を器官別分類およびＮＰ１０６７９－１０１の用量によってまとめる。試験した最高用量の２００ｍｇで、処置により発生した最も一般的な有害事象（ＴＥＡＥ）は傾眠であった。

【表８－１】

表 8. 研究 NP10679-101 について処置により発生した有害事象の器官別大分類および基本語による概要

器官別大分類 基本語	NP10679							プラセボ (N = 12) n
	5 mg (N = 6) n	15 mg (N = 6) n	50 mg (N = 6) n	100 mg (N = 6) n	150 mg (N = 6) n	200 mg (N = 6) n	合計 (N = 36) n	
TEAE を有していた対象	1	4	5	5	5	6	26	3
神経系障害	1	1	5	5	5	6	23	0
傾眠	1	1	5	5	5	6	23	0
浮動性めまい	0	0	0	1	3	2	6	0
頭痛	0	1	0	1	0	3	5	0
失神性めまい	0	0	1	0	1	1	3	0
振顫	0	0	0	0	1	0	1	0
目の障害	0	0	0	1	0	4	5	0
結膜充血	0	0	0	0	0	4	4	0
強膜充血	0	0	0	0	0	4	4	0
かすみ目	0	0	0	1	0	0	1	0
全身性障害および投与部位の状態	0	1	0	1	1	1	4	2
疲労	0	1	0	0	1	0	2	0
無力症	0	0	0	0	1	0	1	0
不快感	0	0	0	0	0	1	1	0
熱感	0	0	0	1	0	0	1	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1
注射部位皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	1	1	1	1	0	0	4	0
貧血	1	1	1	1	0	0	4	0
皮膚および皮下組織の障害	0	1	1	1	1	0	4	0
接触皮膚炎	0	1	0	0	0	0	1	0
斑状出血	0	0	1	0	0	0	1	0
紅斑	0	0	0	0	1	0	1	0
多汗症	0	0	0	1	0	0	1	0
胃腸障害	0	0	0	1	0	1	2	1
悪心	0	0	0	0	0	1	1	1
腹痛	0	0	0	1	0	0	1	0
便秘	0	0	0	1	0	0	1	0
血管障害	0	0	0	0	0	1	1	1
潮紅	0	0	0	0	0	1	1	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	1
耳および内耳の障害	0	0	0	0	1	0	1	0
聴覚障害	0	0	0	0	1	0	1	0

【表８－２】

器官別大分類 基本語	NP10679							
	5 mg (N = 6) n	15 mg (N = 6) n	50 mg (N = 6) n	100 mg (N = 6) n	150 mg (N = 6) n	200 mg (N = 6) n	合計 (N = 36) n	プラセボ (N = 12) n
傷害、中毒および手技上の合併症	0	0	0	0	1	0	1	0
注入関連反応	0	0	0	0	1	0	1	0
検査値	0	0	0	0	0	1	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼの上昇	0	0	0	0	0	1	1	0
筋骨格および結合組織の障害	0	0	0	0	1	0	1	0
筋肉痛	0	0	0	0	1	0	1	0
精神障害	0	0	0	0	1	0	1	0
侵入思考	0	0	0	0	1	0	1	0
腎臓および膀胱の障害	0	0	1	0	0	0	1	0
排尿躊躇	0	0	1	0	0	0	1	0
呼吸器、胸部および縦隔の障害	0	0	0	0	0	1	1	0
鼻の不快感	0	0	0	0	0	1	1	0

TEAE = 処置により発生した有害事象; N = 安全性集団のそれぞれの用量レベルおよび処置における対象の数; n = 事象を有する対象の数。

【０２９１】

最も高頻度に見られるＴＥＡＥである傾眠については、用量応答があった（表９を参照されたい）。観察者による覚醒／鎮静評定の改変版（ＭＯＡＡ／Ｓ）尺度を、０～５でスコア化し、レベル５は最低レベルの鎮静を表す。レベル５では、対象は普通の話し口調に容易に応答し、レベル４は声に対して嗜眠状態での（lethargic）応答を示し、レベル３は応答を引き出すためにより大きい声が必要である。３未満のスコアは、対象を覚醒させるのに身体的刺激レベルの上昇が必要である。ＮＰ１０６７９は、ＭＯＡＡ／Ｓ尺度で、より高い用量レベルで中等度の効果を引き出した。５ｍｇおよび１５ｍｇの用量の６人の対象のうち１人、ならびに５０～２００ｍｇの用量の６人の対象のうち５人が、傾眠を示した。１００ｍｇおよび１５０ｍｇコホートのそれぞれの２人の対象は、ＭＯＡＡ／Ｓ尺度で一時的なレベル３のスコアに達した。しかし、最高用量群（２００ｍｇ）の対象は、このスコアに達しなかった。Ｂｏｎｄ－Ｌａｄｅｒ　ＶＡＳ尺度にも、５０ｍｇ用量で開始して２００ｍｇ用量まで絶えず中等度の上昇があった。研究で観察された傾眠は、典型的な鎮静睡眠薬で観察されるものとは現象学的に異なるように見えた。これにより、傾眠をスコア化するために使用したツールの全体的な信頼度が低下した。試験した最高用量でも、対象に刺激を与えると、対象は数秒以内にすぐさま対象の環境に慣れ、相対的に複雑なタスク、例えば、数字符号置換検査（Digit Symbol Substitution Test）（ＤＳＳＴ）を実施することができた。

【表９】

表 9. MOAA/S のベースラインからのシフトの NP10679-101 の概要

	ベースライン後最低値*					
処置	5	4	3	2	1	0
NP10679 5 mg (N = 6)	6	0	0	0	0	0
NP10679 15 mg (N = 6)	6	0	0	0	0	0
NP10679 50 mg (N = 6)	2	4	0	0	0	0
NP10679 100 mg (N = 6)	1	3	2	0	0	0
NP10679 150 mg (N = 6)	1	3	2	0	0	0
NP10679 200 mg (N = 6)	2	4	0	0	0	0
プラセボ (N = 12)	10	2	0	0	0	0

*ベースライン後最低値は、任意のスケジュールされた訪問、スケジュール外の訪問、および ET/FU 訪問を含むすべてのベースライン後訪問時の最低スコアである。

【０２９２】

１００ｍｇまたはそれよりも多くのより高い用量では、浮動性めまいのＴＥＡＥも頻度がより高くなる可能性があった。これは、１００ｍｇの対象で１人、１５０ｍｇおよび２００ｍｇの対象でそれぞれ２人において報告された。頭痛および失神寸前状態は、あまり一般的ではなく、用量応答を示すようには見えなかった。振顫のＴＥＡＥは、１００ｍｇを投与された対象で１回生じた。これらのＴＥＡＥのいずれも、対象の安全性に影響を及ぼすとは考えられなかった。神経系障害以外では、結膜および強膜充血が、２００ｍｇ用量の６人の対象のうち３人に観察された。これは、２つの最高用量で観察された臨床的に有意でない低血圧（収縮期および拡張期の両方）に関すると考えられた。しかし、低血圧は、２００ｍｇ用量（－７．２ｍｇ　Ｈｇ）よりも投与後４時間目の１５０ｍｇ用量のＮＰ１０６７９において、より顕著であった（－２３ｍｇ　Ｈｇ）。研究のバイタルサインまたはＥＣＧには臨床的に有意な変化はなかった。したがって、以前のＧｌｕＮ２Ｂ阻害剤で観察されたＱＴｃ間隔の増大または高血圧は、ＮＰ１０６７９－１０１研究では観察されなかった。

【０２９３】

研究では重篤な有害事象（ＳＡＥ）は観察されなかった。臨床医により管理される解離状態尺度（ＣＡＤＳＳ）または数字符号置換検査（ＤＳＳＴ）から示された通り、この研究ではＮＰ１０６７９に関する解離症状または認知機能障害を示唆するパターンは存在しなかった。１５０ｍｇの用量で、１人の対象が侵入思考を示したが、臨床医により管理される解離状態尺度（ＣＡＤＳＳ）から示された通り、この研究ではＮＰ１０６７９に関する解離症状を示唆したパターンは存在しなかった。

【０２９４】

表１０は、ＮＰ１０６７９－１０２について処置により発生した有害事象（ＴＥＡＥ）を器官別分類および用量によってまとめる。ＳＡＤ研究の場合と同様に、ＭＡＤ研究においてＳＡＥはなかった。最も頻繁に遭遇した有害効果は、やはりＳＡＤ研究と同様、傾眠であった。この副作用は、５０ｍｇ群と１００ｍｇ群の両方の３人の対象で観察された。

しかし、プラセボ群でも３人の対象に見られた。反復投与時には傾眠増加の徴候はなかった。この効果の観察はほとんどの部分が投与の初日および２日目だけに生じたので、傾眠効果にはいくらかの順応があった可能性があるが、確固たる結論を裏付けるのに十分なパターンがなかった。臨床医により管理される解離状態尺度（ＣＡＤＳＳ）から示された通り、この研究ではＮＰ１０６７９に関する解離症状を示唆するパターンはなかった。【表１０－１】

表 10. 処置により発生した有害事象の器官別大分類および基本語による NP10679-102 の概要

器官別大分類 基本語	NP10679 25 mg (N = 6) n (%)	NP10679 50 mg (N = 6) n (%)	NP10679 100 mg (N = 6) n (%)	プラセボ (N = 6) n (%)
少なくとも 1 つの TEAE を有する対象	5 (83.3%)	3 (50.0%)	6 (100%)	6 (100%)
神経系障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)
傾眠	0	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
頭痛	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)
味覚異常	1 (16.7%)	0	0	0
失神	0	0	1 (16.7%)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7%)
全身性障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
疲労	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)
疼痛	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
無力症	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
末梢性腫脹	0	1 (16.7%)	0	0
傷害、中毒および手技上の合併症	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
挫傷	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
頭部損傷	0	0	1 (16.7%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0
貧血	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0
血管障害	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
静脈炎	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
胃腸障害	0	0	1 (16.7%)	0
悪心	0	0	1 (16.7%)	0
検査値	1 (16.7%)	0	0	0
拡張期血圧低下	1 (16.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織の障害	0	1 (16.7%)	0	0
紅斑	0	1 (16.7%)	0	0
目の障害	0	0	0	1 (16.7%)
かすみ目	0	0	0	1 (16.7%)
筋骨格および結合組織の障害	0	0	0	1 (16.7%)
背部痛	0	0	0	1 (16.7%)

TEAE = 処置により発生した有害事象; N =安全性集団のそれぞれの処置における対象の数; n = 事象を有する対象の数; % = n/N*100。
有害事象は、MedDRA バージョン 21.1 を用いてコード化する。
同じ基本語の有害事象が複数出現している対象は、その基本語で 1 回だけカウントする。

【表１０－２】

同じ器官別大分類の有害事象が複数出現している対象は、その器官別大分類で１回だけカウントする。
器官別大分類および器官別大分類の下での基本語は、最初にNP10679群および次にプラセボの組合せで、降順頻度で分類する。

【０２９５】

ＮＰ１０６７９－１０１研究では、ＮＰ１０６７９血漿濃度（図５および表１１を参照されたい）は用量に伴って線形上昇し、平均C_{max}は、５ｍｇ用量における３０．０±１４．８ｎｇ／ｍＬ～２００ｍｇ用量における２０６６±７９８ｎｇ／ｍＬであった。その後、血漿濃度は、多指数関数的に低下し、終末相半減期は、それぞれ２７．６±１２．０時間～１７．４±２．８時間であった。全身クリアランスは、研究した用量にわたって９．８２Ｌ／時±２．８９～１０．４±２．５１Ｌ／時の範囲であった。ＮＰ１０６７９は、ヒトにおける８７Ｌ／時の肝血流量と比較して、肝血流量の１２％未満で体内からゆっくり排除された。ＮＰ１０６７９は、体中に広範に分布するように見え、分布体積は、全身の水空間の４．５倍に等しい２２１Ｌ超であった。

【０２９６】

パワーモデル手法に基づくと、ＡＵＣ（０～ｉｎｆ）と共に用量比例的な線形増加が存在しており、このことは、ＮＰ１０６７９が５～２００ｍｇで線形動力学に従うことを示唆している。

【表１１】

表 11. NP10679-101 における静脈内投与後の NP10679 薬物動態パラメーター

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	コホート 5	コホート 6
用量 (mg)	5	15	50	100	150	200
N	6	6	6	6	5	6
C_{max} (ng/mL)	26.96 ± 14.76	99.19 ± 66.60	415.40 ± 106.68	746.10 ± 222.79	953.76 ± 370.47	2066.00 ± 797.66
$AUC_{(0-T)}$ (ng*h/mL)	335 ± 46	1135 ± 233	3976 ± 544	9366 ± 3085	13555 ± 1220	19740 ± 4371
$AUC_{(0-inf)}$ (ng*h/mL)	533 ± 204	1278 ± 227	4676 ± 797	9865 ± 3223	13849 ± 1280	20158 ± 4605
$AUMC_{(0-T)}$ (ng*h²/mL)	5794 ± 807	18219 ± 5732	61442 ± 13054	201642 ± 103878	286984 ± 37671	407581 ± 138911
$AUMC_{(0-inf)}$ (ng*h²/mL)	35856 ± 43169	34553 ± 14287	114675 ± 34777	253651 ± 126027	323299 ± 49874	459611 ± 171457
CL (L/h)	9.82 ± 2.89	11.99 ± 1.83	11.00 ± 2.18	10.96 ± 3.07	10.90 ± 0.96	10.39 ± 2.51
Vss (L)	435 ± 178	306 ± 41	255 ± 20	259 ± 57	250 ± 23	221 ± 34
MRT (h)	52.9 ± 43.3	26.1 ± 5.9	23.8 ± 4.1	24.5 ± 4.8	23.0 ± 1.9	21.9 ± 4.0
λ (1/η)	0.0252 ± 0.0121	0.0339 ± 0.0058	0.0388 ± 0.0069	0.0351 ± 0.0026	0.0387 ± 0.0035	0.0397 ± 0.0062
$T_{1/2}$* (h)	27.6 ± 12.0	20.4 ± 3.5	17.8 ± 3.3	19.8 ± 1.5	17.9 ± 1.7	17.4 ± 2.8
r^2	0.9737 ± 0.0445	0.9652 ± 0.0403	0.9874 ± 0.0118	0.9972 ± 0.0025	0.9975 ± 0.0031	0.9955 ± 0.0037

*ジャックナイフ分散に基づいて調和平均および疑似 SD として表される。

【０２９７】

ＮＰ１０６７９－１０２のＭＡＤ研究では、５０ｍｇコホートの１人の対象を除いて、すべての対象が、最初の４回の投与の２４時間後（翌日の投与前の時点）までおよび５回目の投与（５日目）の９６時間後（最終ＰＫ時点）まで、血漿中に定量化できる濃度のＮＰ１０６７９を有していた。平均C_{max}は、用量の増大に伴って上昇した（図６）。研究した用量２５～１００ｍｇにわたって、１日目および５日目のC_{max}がそれぞれ５．９倍および２．７倍上昇した（薬物動態パラメーターについての表１２を参照されたい）。平均ＡＵＣも、用量の増大に伴って上昇した。２５～１００ｍｇで、１日目のAUC_{0-24h}が３．８倍増大し、５日目のAUC_{0-24h}およびAUC_{0-96h}についてはそれぞれ４．０倍および３．６倍増大した。したがって、C_{max}およびＡＵＣは共に、用量増大に伴ってほぼ線形であった。終末相半減期は、研究したすべての用量および日の間で類似しており、平均範囲は、２５ｍｇ、５０ｍｇ、および１００ｍｇコホートについてそれぞれ１５．４時間～３６．２時間、１５．５時間～２５．６時間、および１２．５時間～３４．０時間であった。定常状態におけるクリアランスは、研究した用量の間で類似しており、平均は、２５ｍｇ、５０ｍｇ、および１００ｍｇコホートについてそれぞれ１１．５Ｌ／時、１１．８Ｌ／時および１１．２Ｌ／時であった。定常状態における分布体積は、用量が増大するとわずかに低下し、平均は、２５ｍｇ、５０ｍｇ、および１００ｍｇコホートについてそれぞれ３６０Ｌ、３０２Ｌおよび２５２Ｌであった。

【表１２】

表 12. 血漿 NP10679 の NP10679-102 薬物動態パラメーター

NP10679 用量	日目	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-24\,h}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-96\,h}$ (h*ng/mL)	CL (L/h)	Vss (L)	$T_{1/2}$
25 mg	1	208 ± 72	0.5 ± 0.0	1471 ± 186				15 ± 3
	2	211 ± 57	0.9 ± 0.8	1920 ± 305				17 ± 2
	3	207 ± 35	0.8 ± 0.4	2088 ± 303				16 ± 3
	4	250 ± 34	0.5 ± 0.0	2170 ± 397				19 ± 5
	5	213 ± 26	0.5 ± 0.0	2255 ± 478	3877 ± 1143	12 ± 3	360 ± 51	36 ± 15
50 mg	1	376 ± 99	0.8 ± 0.8	2652 ± 283				18 ± 4
	2	276 ± 60	1.0 ± 0.4	3295 ± 479				18 ± 3
	3	335 ± 73	0.8 ± 0.5	3885 ± 424				26 ± 16
	4	389 ± 116	0.8 ± 0.5	4109 ± 485				16 ± 1
	5	394 ± 72	0.7 ± 0.4	4293 ± 500	6962 ± 1172	12 ± 1	302 ± 19	21 ± 3

【０２９８】

臨床試験に見られた有害事象は、軽度であり、軽度傾眠に限られていた。これは、ＳＡＤ研究の５０ｍｇの中用量から始まって用量関連的であるように見えた。傾眠の観察は、ＭＡＤ研究の５日間の投与過程にわたって悪化したようには見えなかった。観察された傾眠は、古典的鎮静剤で観察される傾眠とは類似していなかった。ＳＡＤ研究における最高用量（２００ｍｇ）でも、対象は容易に覚醒し、複雑なタスク、例えば、数字符号置換検査（ＤＳＳＴ）を完了することができた。

【０２９９】

注目すべきことに、ＳＡＤまたはＭＡＤ研究のいずれにおいても解離症状または認知能力の低下は観察されなかった。加えて、心血管系に関する臨床的に有意な事象は見られなかった。

【０３００】

ＳＡＤおよびＭＡＤ研究からの薬物動態データは、用量に伴う線形曝露および１日１回の投与に好適な半減期（約２０時間）を示している。

【０３０１】

結論として、初期ヒト研究ＮＰ１０６７９－１０１およびＮＰ１０６７９－１０２では、ＮＰ１０６７９が試験用量で安全であることが実証される。

【図面】

【図１】

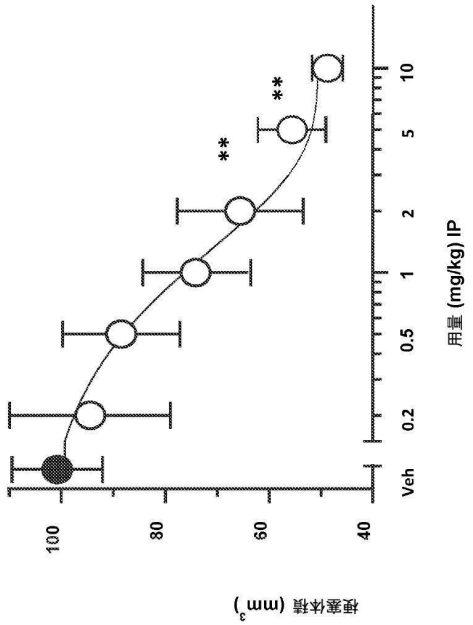


FIG. 1

【図２Ａ】

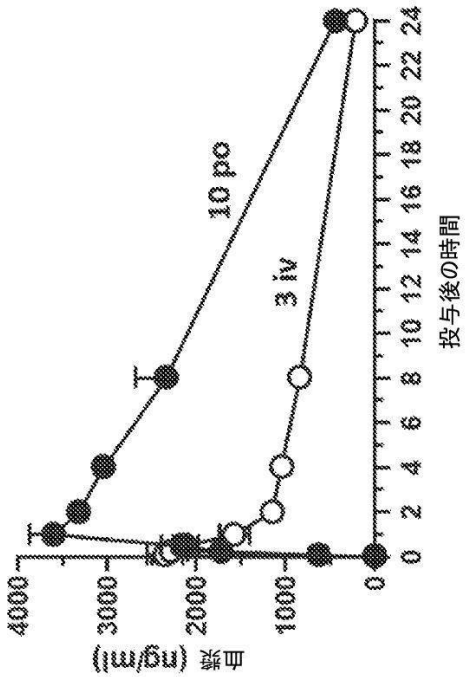


FIG. 2A

【図２Ｂ】

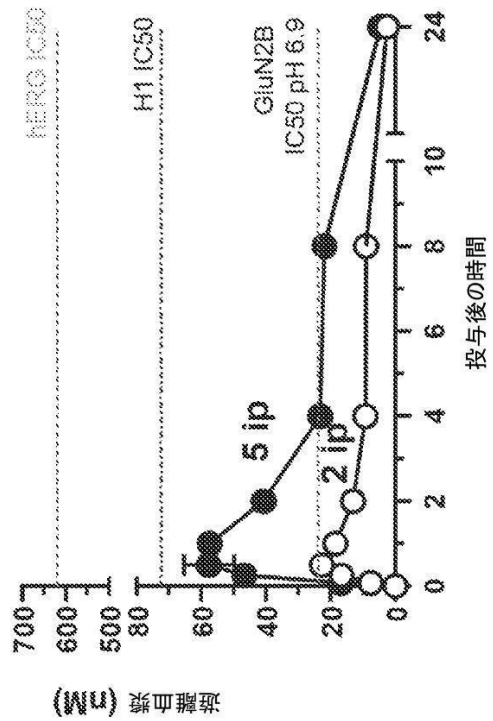


FIG. 2B

【図３】

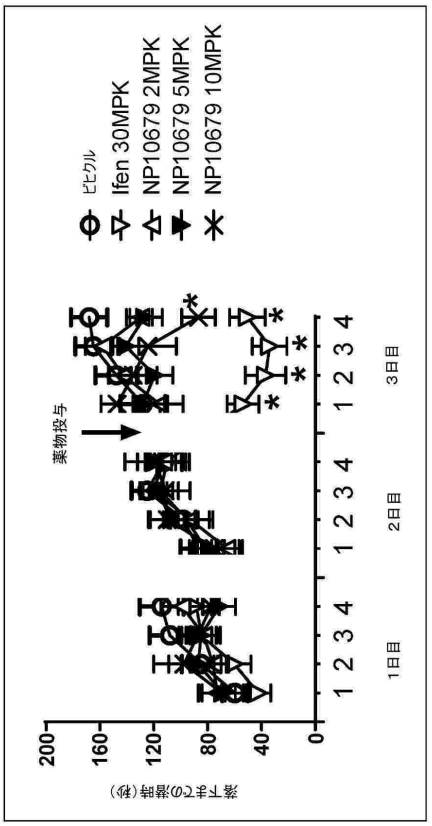


FIG. 3

【図４】

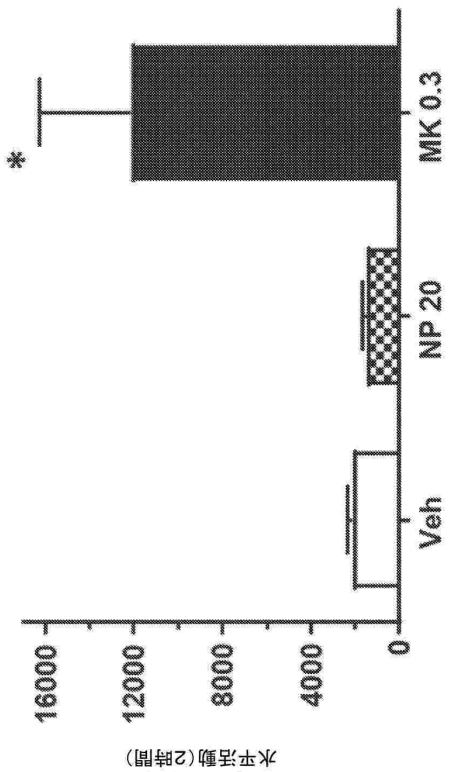


FIG. 4

【図５】

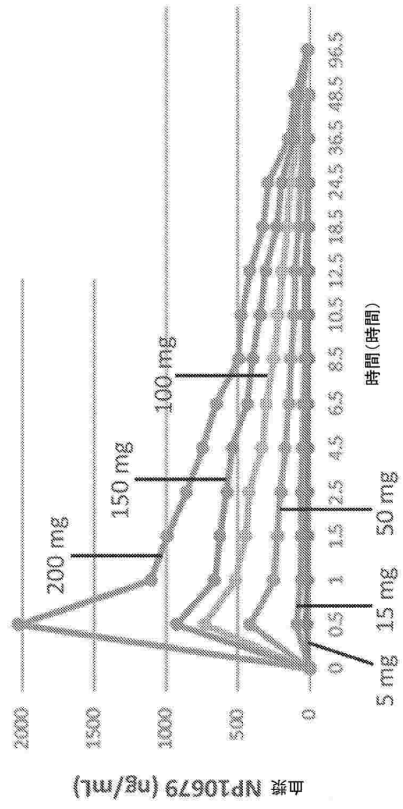


FIG. 5

【図６】

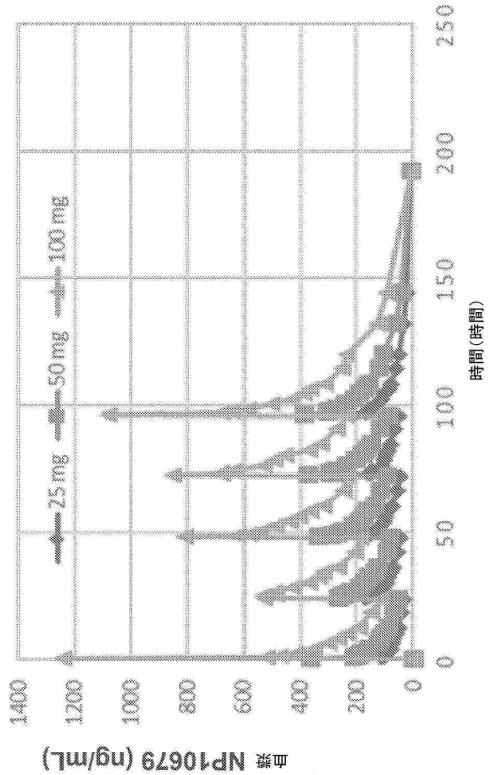

血漿 NP10679 (ng/mL)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
50
100
150
200
250
時間（時間）
25 mg
50 mg
100 mg

FIG. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/54, A61K 31/33, A61K 31/395 (2022.01)
ADD. A61K 31/407, A61K 31/496 (2022.01)
CPC - INV. A61K 31/54, A61K 31/33, A61K 31/395
ADD. A61K 31/407, A61K 31/496
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.
.	First Invention	.
X	"Pubchem CID 67249063", Create date: 19 August 2012 (19.08.2012), entire document, especially page 2, compound listed	1, 4, 6-8
A	US 2014/0031363 A1 (Liotta et al.),30 January 2014 (30.01.2014), entire document, especially para[0002], [0026]-[0030]; Tables 3-4	1, 4, 6-8
A	US 2006/0199864 A1 (Traynelis et al.), 07 September 2006 (07.09.2006), entire document, especially para[0046]-[0056], [0059]-[0060], [0080], [0153], [0216], [0236]	1, 4, 6-8
A	US 2004/0054013 A1 (Tai et al.), 18 March 2004 (18.03.2004), entire document, especially para[0019]-[0024]	1, 4, 6-8
A	US 2006/0241121 A1 (Greenlee et al.), 26 October 2006 (26.10.2006), entire document, especially para[0114]-[0120], [0256]	1, 4, 6-8

☒ 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
02 November 2022	JAN 30 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42496

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
.	Second Invention	.
X	Neurop Inc., "A Multiple Ascending Dose Study of Safety and Pharmacokinetics of NP10679 in Normal Healthy Volunteers", National Library of Medicine, 04 November 2019 (04.11.2019), pages 1-8, entire document, especially page 2, para 2	1-2, 4-5
A, P	"Pubchem CID 162823707", Create date: 16 February 2022 (16.02.2022), entire document, especially page1, Synonyms; page 2, compound listed	1-2, 4-5
A	US 2011/0160223 A1 (Dingledine et al.), 30 June 2011 (30.06.2011), entire document, especially para[0023]; Tables 1, 7	1-2, 4-5
A	US 2014/0031363 A1 (Liotta et al.),30 January 2014 (30.01.2014), entire document, especially para[0002], [0026]-[0030]; Table 7	1-2, 4-5
A	US 2006/0199864 A1 (Traynelis et al.), 07 September 2006 (07.09.2006), entire document, especially para[0046]-[0056], [0059]-[0060], [0080], [0153], [0216], [0236]	1-2, 4-5
A	US 2004/0054013 A1 (Tai et al.), 18 March 2004 (18.03.2004), entire document, especially para[0019]-[0024]	1-2, 4-5
A	US 2006/0241121 A1 (Greenlee et al.), 26 October 2006 (26.10.2006), entire document, especially para[0114]-[0120], [0256]	1-2, 4-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42496

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.: 9-29
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:
---see supplemental box---

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.:
1-2, 4-8

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42496

Box III: lack of unity

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

Group I+: Claims 1-8 are directed to a compound having having a structure of Formula I as seen in instant claim 1. Claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound wherein R1 is chosen from the first structure listed as seen in instant claim 1; R2 is H; R3 is H. It is believed that claims 1, 4, and 6-8 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of formula I wherein R1 is chosen from the first structure listed as seen in instant claim 1; R2 is methyl; R3 is H (i.e, claims 1, 6-7).

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

Special Technical Features:

Each invention in Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being anticipated by a document entitled "Pubchem CID 67249063" (hereinafter 'Pubchem-063'). Pubchem-063 teaches a compound of formula I as seen in instant claim 1 wherein R1 is the first structure listed; R2 is H; R3 is H (see page 2, compound listed).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note:
Claims 9-29 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		
Ａ６１Ｐ	*11/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/14		
Ａ６１Ｐ	*25/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/36		
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18		
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*25/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24		
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*25/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02		
Ａ６１Ｐ	*25/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14		
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		

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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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

弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　リオッタ， デニス
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３２２， アトランタ， クリフトン ロード １５９９， エヌイー， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　トレイネリス， スティーブン
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３２２， アトランタ， クリフトン ロード １５９９， エヌイー， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　ウィルソン， ローレンス
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３２２， アトランタ， クリフトン ロード １５９９， エヌイー， ４ティーエイチ フロア
(72)発明者　タヒロヴィッチ， イェシム アルタス
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３０３－２９２１， アトランタ， エッジウッド ロード ５８
(72)発明者　メナルディーノ， デイビッド
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３０３－２９２１， アトランタ， エッジウッド ロード ５８
(72)発明者　マイヤーズ， スコット
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３０３－２９２１， アトランタ， エッジウッド ロード ５８
(72)発明者　プアナチャリー， カマレシュ
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３０３－２９２１， アトランタ， エッジウッド ロード ５８

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC50 MA01 MA04 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA62 ZA81 ZA89 ZA94 ZB11 ZB21 ZC39 ZC51