(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6250389号
(P6250389)
(45)発行日　平成29年12月20日(2017.12.20)　(24)登録日　平成29年12月1日(2017.12.1)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 31/22 (2006.01)　　A61K 31/22 ZMD
A61P 27/02 (2006.01)　　A61P 27/02

請求項の数 53　(全 55 頁)

(21)出願番号　特願2013-505568(P2013-505568)
(86)(22)出願日　平成23年4月19日(2011.4.19)
(65)公表番号　特表2013-527844(P2013-527844A)
(43)公表日　平成25年7月4日(2013.7.4)
(86)国際出願番号　PCT/IB2011/001294
(87)国際公開番号　WO2011/132084
(87)国際公開日　平成23年10月27日(2011.10.27)
審査請求日　平成26年4月18日(2014.4.18)
(31)優先権主張番号　61/407,436
(32)優先日　平成22年10月27日(2010.10.27)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/325,763
(32)優先日　平成22年4月19日(2010.4.19)
(33)優先権主張国　米国(US)

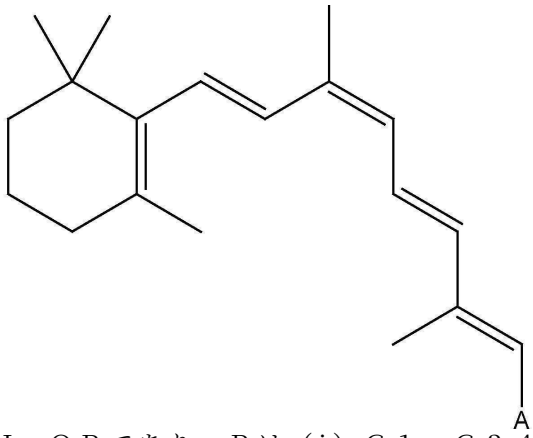
(73)特許権者　511026968
ノベリオン　セラピューティクス　インコーポレイテッド
カナダ国，ブリティッシュ　コロンビア州　ブイ６ビーＯエム３，バンクーバー　ウェスト　ジョージア　ストリート　１８００－５１０，ノートン　ローズ　フルブライト　カナダ　エルエルピー内
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉　良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫　敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口　昭彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】内因性レチノイド欠損に関連する視覚障害を治療する又は改善する治療計画及び治療方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
１１－シス－レチナールの不存在、欠損、又は枯渇したレベルを特徴とするレチノイド欠乏症を有するヒト対象における、視覚の喪失又は障害の治療のための、合成レチナール誘導体を含む医薬組成物であって、以下の投薬スケジュールにしたがって使用される、組成物：
（ａ）内因性に産生される１１－シス－レチナールを代替する合成レチナール誘導体の最初の治療上有効用量をヒト対象に投与し、前記最初の用量が毎日の分割用量で、
ａ）５～１４日間の期間にわたって投与され、
ｂ）７～１０日間の期間にわたって投与され、
ｃ）５日間の期間にわたって投与され、又は
ｄ）１週間の期間にわたって投与され；
（ｂ）少なくとも１ヵ月の休薬区間の間、追加の治療上有効用量の前記合成レチナール誘導体をヒト対象に投与することを控え；及び
（ｃ）前記追加の治療上有効用量の前記合成レチナール誘導体をヒト対象に投与する；
前記合成レチナール誘導体が式XIV若しくは式XXXの９－シス－レチニルエステル又は式XVの１１－シス－レチニルエステルである。
式XIV：

【化１】

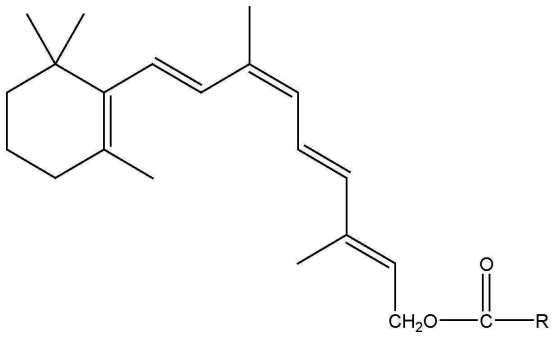


(XIV)

〔式中、ＡはＣＨ$_2$ＯＲであり、Ｒは（ｉ）Ｃ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアシル基から選択されるか、（ｉｉ）ジカルボン酸又は他のカルボン酸のアシル基である。〕

式XXX:

【化２】

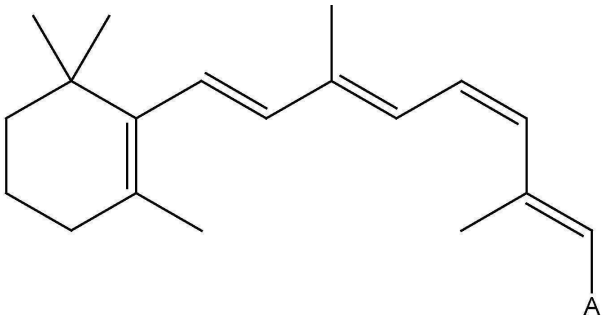


(XXX)

〔式中、Ｒはアルキル基又はアルケニル基である。〕

式XV：

【化３】



(XV)

〔式中、ＡはＣＨ$_2$ＯＲであり、Ｒは、モノカルボン酸又はポリカルボン酸のエステル形成部分である。〕

【請求項２】

前記最初の分割用量が、投与期間にわたって毎日同じ量で投与される、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

前記合成レチナール誘導体が９－シス－レチニルエステルである、請求項１又は２に記載の組成物。

【請求項４】

前記合成レチナール誘導体が式XVの１１－シス－レチニルエステルである、請求項１又は２に記載の組成物。

【請求項５】

前記合成レチナール誘導体が、ジカルボン酸の１１－シス－レチニルエステルである、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】
前記カルボン酸が、Ｃ１～Ｃ２２、Ｃ２～Ｃ２２、Ｃ３～Ｃ２２、Ｃ１～Ｃ１０、Ｃ２～Ｃ１０、Ｃ３～Ｃ１０、Ｃ４～Ｃ１０、Ｃ４～Ｃ８、Ｃ４～Ｃ６、若しくはＣ４のモノカルボン酸又はポリカルボン酸である、請求項４に記載の組成物。
【請求項７】
前記カルボン酸が、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸、シュウ酸、エタン二酸、マロン酸、プロパン二酸、コハク酸、ブタン二酸、フマル酸、ブテン二酸、リンゴ酸、２－ヒドロキシブテン二酸、グルタール酸、ペンタン二酸、アジピン酸、ヘキサン二酸、ピメリン酸、ヘプタン二酸、スベリン酸、オクタン二酸、アゼライン酸、ノナン二酸、セバシン酸、デカン二酸、クエン酸、オキサロ酢酸又はケトグルタール酸である、請求項４に記載の組成物。
【請求項８】
前記合成レチナール誘導体が、酢酸１１－シス－レチニルである、請求項４に記載の組成物。
【請求項９】
前記合成レチナール誘導体が、式ＸＩＶの９－シス－レチニルエステルである、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項１０】
Ｒは、Ｃ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアシル基である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
Ｒは、ジカルボン酸又は他のカルボン酸のアシル基である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１２】
Ｒは、シュウ酸、エタン二酸、マロン酸、プロパン二酸、コハク酸、ブタン二酸、フマル酸、ブテン二酸、リンゴ酸、２－ヒドロキシブテン二酸、グルタール酸、ペンタン二酸、アジピン酸、ヘキサン二酸、ピメリン酸、ヘプタン二酸、スベリン酸、オクタン二酸、アゼライン酸、ノナン二酸、セバシン酸、デカン二酸、クエン酸、オキサロ酢酸又はケトグルタール酸のアシル基である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
前記合成レチナール誘導体が、式ＸＸＸの９－シス－レチニルエステルである、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項１４】
Ｒは、Ｃ１～Ｃ４アルキルである、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
Ｒは、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル、ｔ－ブチル、３－メチルヘキシル又は２－メチルヘキシルである、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１６】
前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニル又はコハク酸９－シス－レチニルである、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項１７】
前記最初の用量が、
４９ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2、
７０ｍｇ／ｍ^2～５２５ｍｇ／ｍ^2、
７０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2、
２８０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2、
７０ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2、
２８０ｍｇ／ｍ^2、又は

４９ｍｇ／ｍ^2
である、請求項１から１６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１８】
前記最初の用量が、
１．２５ｍｇ／ｍ^2～４０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲の毎日の分割用量、又は、１０ｍｇ／ｍ^{2}又は４０ｍｇ／ｍ^{2}の毎日の分割用量で投与される、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項１９】
前記追加の治療上有効用量が、
ｉ）前記最初の用量より少ない、
ｉｉ）前記最初の用量と同じである、又は
ｉｉｉ）前記最初の用量より高い、
請求項１から１８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記組成物が、経口で投与される、請求項１から１９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記休薬区間が、
（ａ）１ヶ月から３ヶ月、１ヶ月から６ヶ月、１ヶ月から９ヶ月、１ヶ月から１年、又は１ヶ月から１４ヶ月の期間である、
（ｂ）３ヶ月から６ヶ月、３ヶ月から９ヶ月、又は３ヶ月から１年の期間である、又は
（ｃ）６ヶ月から９ヶ月の期間である、
請求項１から２０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２２】
前記休薬区間が、少なくとも３ヶ月、少なくとも６ヶ月、又は少なくとも９ヶ月の期間である、請求項１から２０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２３】
前記障害が、網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障、先天性停止性夜盲、白点状眼底、夜盲症又は加齢に関連した網膜機能不全である、請求項１から２２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２４】
前記加齢に関連した網膜機能不全が、光暴露後の桿体が介在する暗順応の機能障害、暗視の損傷、コントラスト感受性の損傷、視野の損傷、視力の損傷及び加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）のうち１又は２以上の状態を特徴とする、請求項２３に記載の組成物。
【請求項２５】
前記障害が、レーバー先天性黒内障又は網膜色素変性症である、請求項１から２３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記ヒト対象が、治療の開始時に１５歳未満である、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記レチノイド欠乏症が、ＬＲＡＴ遺伝子及びＲＰＥ６５遺伝子から選択される遺伝子の変異によって生じるものである、請求項１から２３、２５及び２６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２８】
前記組成物が、視力又は視野の改善に用いられる、請求項１から２７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２９】
前記組成物が、視野の改善に用いられ、前記視野の改善は、対象における側方向及び／又は鼻方向の視野の拡大を含み、最初の投与期間中の対象の視野の拡大が、鼻方向に少なくとも５度、又は少なくとも１０度、及び側方向に少なくとも２０度、又は少なくとも３０度、又は少なくとも４０度である、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】

前記組成物が、非常に視力の低い患者の視力の改善に用いられる、請求項２８に記載の組成物。

【請求項３１】

前記非常に視力の低いが、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）によって測定される光の知覚、手を振る、又はゼロ文字である、請求項３０に記載の組成物。

【請求項３２】

前記組成物が、視力の改善に用いられ、前記視力は糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）によって測定され、該組成物が、片眼又は両眼にベースラインを超える改善された視力を提供し、該改善は：

ｉ．前記対象のＥＴＤＲＳにおけるベースラインが２０～５０文字のとき、前記ＥＴＤＲＳにおける約３６文字までの増加；

ｉｉ．前記対象のＥＴＤＲＳにおけるベースラインが５０～７０文字のとき、前記ＥＴＤＲＳにおける約７文字までの増加；

ｉｉｉ．前記対象のＥＴＤＲＳにおけるベースラインが０～２０文字のとき、前記ＥＴＤＲＳにおける約１８文字までの増加；又は

ｉｖ．１～５ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも１０ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも１５ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも２０ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも２５ＥＴＤＲＳ文字の増加；少なくとも３０ＥＴＤＲＳ文字の増加；又は少なくとも３５ＥＴＤＲＳ文字の増加

を含む、請求項２８に記載の組成物。

【請求項３３】

前記合成レチナール誘導体が、合成レチナール誘導体と脂質ビヒクルを含む薬学上許容可能な組成物として配合される、請求項１から３２のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３４】

前記合成レチナール誘導体が、９－シス－レチニルエステルと脂質ビヒクルを含む経口投与製剤に製剤化された９－シス－レチニルエステルである、請求項３３に記載の組成物。

【請求項３５】

前記合成レチナール誘導体が、９－シス－レチニルエステルと大豆油を含む、薬学上許容可能な経口投与組成物に製剤化された９－シス－レチニルエステル、又は、皮下注射剤に製剤化された大豆油中の９－シス－レチニルエステルである、請求項３３に記載の組成物。

【請求項３６】

前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニルとＢＨＡを大豆油中に溶解させた薬学上許容可能な経口投与組成物中の酢酸９－シス－レチニルである、請求項３３に記載の組成物。

【請求項３７】

（ｉ）前記酢酸９－シス－レチニルは１．２５ｍｇ／ｍＬ、５．０ｍｇ／ｍＬ、及び２０ｍｇ／ｍＬから選択される量であり、（ｉｉ）ＢＨＡは０．１０％ｗ／ｗの量である、請求項３６に記載の組成物。

【請求項３８】

前記組成物が、前記対象に４９ｍｇ／ｍ^{2}から８４０ｍｇ／ｍ^{2}で投与するのに十分な量の前記合成レチナール誘導体を含む、請求項１から３７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３９】

前記障害が、ヒト対象における加齢に関連した網膜機能不全であって、前記治療計画の開始時に、前記対象が少なくとも４５歳、少なくとも５０歳、少なくとも６０歳、又は少なくとも６５歳である、請求項１から２４及び２８から３８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４０】

前記組成物が、２０歳以上、３０歳以上、４０歳以上、５０歳以上、６０歳以上、又は７０歳以上のヒト対象に用いられ、前記合成レチナール誘導体が、網膜色素変性症の治療に用いられる、請求項１から２３、２５及び２７から３８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４１】

１１－シス－レチナールの非存在、欠損又は枯渇したレベルを特徴とするレチノイド欠乏症を有するヒト対象において、ベースラインに比較して、視力及び視野の１つ以上を改善するために用いられる、合成レチナール誘導体を含む医薬製剤であって、前記合成レチナール誘導体は、請求項１及び９～１２のいずれか１項に記載の式ＸＩＶ及び請求項１及び１３～１６のいずれか１項に記載の式ＸＸＸで表される化合物より選択され、前記医薬製剤は、最初の用量と追加の用量の間に少なくとも１ヶ月の休薬区間を含む投薬スケジュールにしたがって、ヒト対象に投与される経口投与形態であり、前記最初の用量が毎日の分割用量で、

ａ）５～１４日間の期間にわたって投与される、

ｂ）７～１０日間の期間にわたって投与される、

ｃ）５日間の期間にわたって投与される、又は

ｄ）１週間の期間にわたって投与される、医薬製剤。

【請求項４２】

前記最初の用量が、５～１４日間の期間にわたって分割用量で投与される、請求項４１に記載の医薬製剤。

【請求項４３】

前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニル又はコハク酸９－シス－レチニルである、請求項４１又は４２に記載の医薬製剤。

【請求項４４】

前記製剤が、脂質ビヒクルを含む、請求項４１から４３のいずれか１項に記載の医薬製剤。

【請求項４５】

前記製剤が、大豆油を含む、請求項４１から４４のいずれか１項に記載の医薬製剤。

【請求項４６】

前記合成レチナール誘導体は、ＢＨＡと共に大豆油に溶解させた酢酸９－シス－レチニルであって、任意に（ｉ）前記酢酸９－シス－レチニルは１．２５ｍｇ／ｍＬ、５．０ｍｇ／ｍＬ、及び２０ｍｇ／ｍＬから選択される量であり、（ｉｉ）ＢＨＡは０．１０％ｗ／ｗの量である、請求項４１から４５のいずれか１項に記載の医薬製剤。

【請求項４７】

前記医薬製剤が、対象に以下の範囲で投与するのに十分な量の合成レチナール誘導体を含む、請求項４１から４６のいずれか１項に記載の医薬製剤：

４９ｍｇ／ｍ^2～８４０ｍｇ／ｍ^2；

４９ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2；

７０ｍｇ／ｍ^2～５２５ｍｇ／ｍ^2；

７０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2；

２８０ｍｇ／ｍ^2～４９０ｍｇ／ｍ^2；

７０ｍｇ／ｍ^2～２８０ｍｇ／ｍ^2；又は

２８０ｍｇ／ｍ^2。

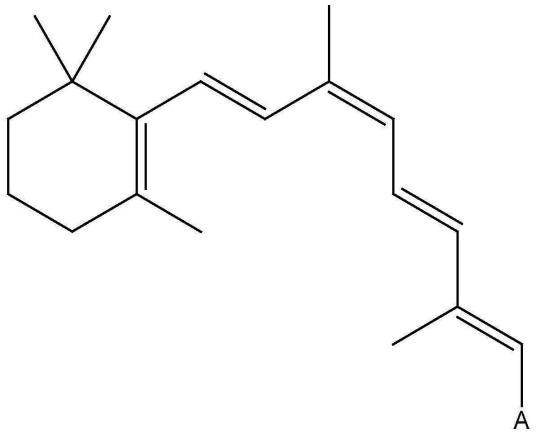
【請求項４８】

１１－シス－レチナールの非存在、欠損又は枯渇したレベルを特徴とするレチノイド欠乏症を有するヒト対象における視覚障害を治療又は改善するためのキットであって、

ａ）内因性に産生される１１－シス－レチナールの代替となり、式XIV若しくは式XXXの９－シス－レチニルエステル又は式XVの１１－シス－レチニルエステルである合成レチナール誘導体を含み、

式XIV：

【化４】

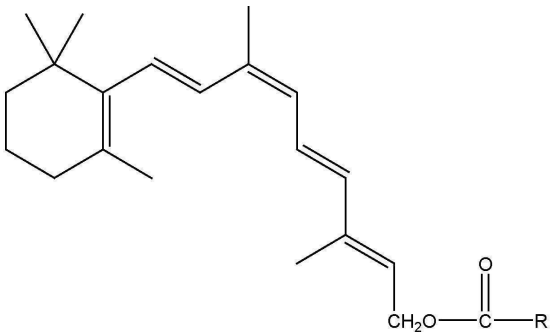


(XIV)

〔式中、ＡはＣＨ$_2$ＯＲであり、Ｒは（ｉ）Ｃ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアシル基から選択されるか、（ｉｉ）ジカルボン酸又は他のカルボン酸のアシル基である。〕

式XXX:

【化５】

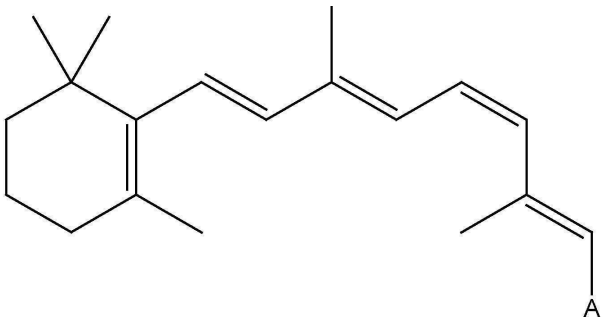


(XXX)

〔式中、Ｒはアルキル基又はアルケニル基である。〕

式XV：

【化６】



(XV)

〔式中、ＡはＣＨ$_2$ＯＲであり、Ｒは、モノカルボン酸又はポリカルボン酸のエステル形成部分である。〕

ｂ）以下の投薬スケジュールにしたがって使用されるキット：

（ｉ）内因性に産生される１１－シス－レチナールを代替する合成レチナール誘導体の最初の治療上有効用量をヒト対象に投与し、前記最初の用量が毎日の分割用量で、

ａ）５～１４日間の期間にわたって投与され、

ｂ）７～１０日間の期間にわたって投与され、

ｃ）５日間の期間にわたって投与され、又は

ｄ）１週間の期間にわたって投与され；

（ｉｉ）少なくとも１ヵ月の休薬区間の間、追加の治療上有効用量の前記合成レチナール誘導体をヒト対象に投与することを控え；及び

（ｉｉｉ）追加の治療上有効用量の前記合成レチナール誘導体をヒト対象に投与する。

【請求項４９】

前記視覚障害が、網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障、先天性停止性夜盲、白点状眼底、夜盲症、加齢性暗順応の鈍化、及び加齢性黄斑変性症からなる群より選択される、請求項４８に記載のキット。

【請求項５０】

前記視覚障害が、網膜色素変性症又はレーバー先天性黒内障である、請求項４９に記載のキット。

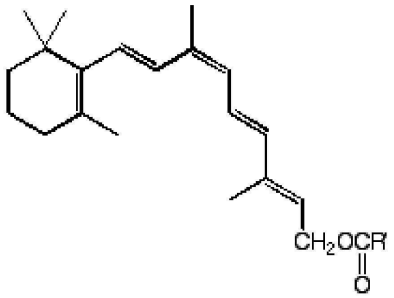
【請求項５１】

前記視覚障害が、網膜色素変性症又はレーバー先天性黒内障に関連するＲＰＥ６５遺伝子又はＬＲＡＴ遺伝子における遺伝性変異によるものである、請求項５０に記載のキット。

【請求項５２】

前記合成レチナール誘導体が、式ＸＸＸで表される、請求項４８から５１のいずれか１項に記載のキット：

【化７】



〔式中、Ｒ’はＣ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はアルケニル基を表す。〕

。

【請求項５３】

前記合成レチナール誘導体が、酢酸９－シス－レチニルを含み、該レチナール誘導体が、大豆油中に治療上有効用量の酢酸９－シス－レチニルと、ブチル化ヒドロキシアニソールを溶解させた医薬製剤として製剤化されている、請求項５２に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願への相互参照

本出願は、その開示があらゆる目的で参照によって本明細書に組み入れられる、２０１０年４月１９日に出願された米国仮特許出願番号６１／３２５，７６３、２０１０年１０月２７日に出願された米国仮特許出願番号６１／４０７，４３６及び２０１１年２月２８日に出願された米国仮特許出願番号６１／４４７，６１１の利益を主張する。

【０００２】

本発明は、対象に合成レチナール誘導体を投与することによって対象における内因性レチノイド欠損に関連する視覚障害を治療する治療計画及び治療方法を指向し、該治療計画及び治療方法は対象の視覚機能の改善を生じる。

【背景技術】

【０００３】

レチナールの欠損は、レチノイドサイクル又は視覚サイクルにおいて重要なビタミンＡ誘導体である１１－シス－レチナールの産生、変換及び／又は再生を中断し、又は妨害する。１１－シス－レチナールは、網膜色素上皮（ＲＰＥ）において又はそれによって全トランス－レチノール（食事に由来するビタミンＡ）の異性体化及び酸化から産生される内

因性レチノイドである。１１－シス－レチナールは、発色団として機能し、タンパク質オプシンに共有結合してロドプシンを形成する。１１－シス－レチナールによって光量子が捕捉されると視覚が起動され、その結果、全トランス－レチナールへの異性体化及びオプシンからの解離を生じる。視覚は、全トランス－レチナールの１１－シス－レチナールに戻る循環によって持続され、それは、レチノイドサイクル又は視覚サイクルにおける複数の酵素及びタンパク質が関与する複雑な一連の生化学反応によって生じる。

【０００４】

視覚サイクルで利用される酵素やタンパク質をコードする遺伝子における突然変異によって生じるもの又は加齢過程によって生じるもののような内因性レチノイドの欠損は、１１－シス－レチナールの合成を損傷し、その結果、１１－シス－レチナールの不足又は枯渇による視覚障害を招くことになる。

【０００５】

たとえば、出生時又は出生直後の小児を冒す遺伝性の小児失明の原因であるレーバー先天性黒内障（ＬＣＡ）は、網膜色素上皮のタンパク質６５（ＲＰＥ６５）をコードするＲＰＥ６５遺伝子における遺伝性の遺伝子突然変異及び／又は酵素、レシチン／レチノールアセチルトランスフェラーゼ（ＬＲＡＴ）をコードするＬＲＡＴ遺伝子における遺伝性の遺伝子突然変異に関係する。ＲＰＥ６５及びＬＲＡＴは双方とも、視覚サイクルには決定的である。ＬＣＡ患者は適正量で１１－シス－レチナールを生成する能力を欠くので、出生時の重篤な視覚喪失、眼振、乏しい瞳孔反応及び重篤に低下した網膜電図（ＥＲＧ）に悩まされる。

【０００６】

ＬＲＡＴ遺伝子及びＲＰＥ６５遺伝子における突然変異はまた、常染色体劣性の網膜色素変性症（ａｒＲＰ）と関係し、それは、桿体及び錐体の光受容体の変性を特徴とする遺伝性の網膜色素変性症（ＲＰ）のサブセットである。ａｒＲＰ患者は、小児期又は中年期のいずれかで視覚を喪失し得る。視覚喪失の古典的なパターンには、青年期における暗順応の困難さ及び夜盲症、若年成人期における中間周辺部視野の喪失が挙げられる。ａｒＲＰは通常それ自体、錐体の二次変性を伴った一次桿体変性として現われるので、桿体の方が錐体よりも冒される桿体／錐体ジストロフィとして記載される。光受容体細胞の関与のこの順序によって、何故、ａｒＲＰ患者が当初夜盲症を呈し、後半生になってのみ昼間条件で視覚的に損傷されるのかが説明される（Hamel C, Orphanet Journal of Rare Diseases 1:40 (2006)）。ａｒＲＰは、ａｒＲＰの発症が中年の開始又は中年以降のいずれかで随分遅くでも発症し得る（「後期発症ａｒＲＰ」）が、１０歳以内で良好な中心視覚を有する光受容体の変性がある患者に与えられる診断である。疾患は進行するので、患者は周辺視覚を喪失し、いずれは視野狭窄を発症し、最終的に６０歳までに中心視覚を喪失する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

白点状網膜炎は網膜色素変性症の別の形態であり、桿体における１１－シス－レチナールの不足を呈する。加齢も１１－シス－レチナールの不足による暗視能力の低下及びコントラスト感度の喪失を招く。過剰の未結合のオプシンは、視覚伝達系を無作為に興奮させると考えられている。これは系にノイズを創り得るので、上手く見えるにはさらなる光とさらなるコントラストを必要とする。

【０００８】

先天性停止性夜盲（ＣＳＮＢ）及び白点状眼底は、夜盲として現れる疾患の群であるが、網膜色素変性症のような視覚の進行性の喪失はない。ＣＳＮＢの一部の形態は１１－シス－レチナールの再利用の遅延による。白点状眼底は最近まで、何百もの小さな白点が網膜に現れるＣＳＮＢの特殊な症例であると考えられていた。最近、これも、網膜色素変性症よりはるかに遅いが進行性の疾患であることが示されている。それは、１１－シス－レチナールの循環に遅延をもたらす遺伝子の欠陥が原因で生じる。

【０００９】
内因性レチノイドの欠損は、視覚サイクルで利用される酵素やタンパク質をコードする遺伝子の遺伝性の遺伝子突然変異が無くても加齢過程にも関係し得る。加齢に関連する視覚障害には、たとえば、１１－シス－レチナールの不足による暗視能力の喪失、夜盲症、及びコントラスト感度が挙げられる。これは、ヒトの加齢に関連する光暴露後の桿体が介在する暗順応の劇的な減速はロドプシン再生の遅延に関係するという知見と一致する（Jackson, G.R. et al,. J. Vision Research 39, 3975-3982 (1999)）。加えて、過剰な未結合のオプシン（１１－シス－レチナールの不足による）は、視覚伝達系を無作為に興奮させると考えられている。これは系にノイズを創り得るので、上手く見えるにはさらなる光とさらなるコントラストを必要とする。

【００１０】
脊椎動物の視覚系で光受容体の機能を修復する又は安定化する方法及び年齢関連の網膜機能不全を治療する方法における合成レチナール誘導体及びその組成物の使用は、国際公開特許出願番号ＷＯ２００４／０８２６２２、ＷＯ２００６／００２０９７及びＷＯ２０１１／０３４５５１並びに公開された米国特許出願番号２００４／０２４２７０４及び２０１０／００３５９８６にて開示されている。ＲＰＥ６５－／－マウスにおける合成レチナール誘導体である酢酸９－シス－レチニルの毎日投与及び間欠投与の効果を評価する試験は、Ｍａｅｄａ，Ｔら、Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ ＆ Ｖｉｓｕａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ（２００９），Ｖｏｌ．５０，Ｎｏ．９，ｐｐ．４３６８－４３７８にて開示されている。

【００１１】
動物モデルによって、高度に光感受性の化合物である合成レチノイドは、眼が覆われない限り、たった数時間以内に網膜からの光により光異性体化される又は「浄化される」ことが示されている。これらの試験は、合成レチノイドの光異性体化／浄化をできるだけ抑えるために合成レチノイドでの治療の間又は治療後、評価期間まで暗所で飼育した動物で実施した。Ｂａｔｔｅｎ、ＭＬら、”Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ ｒＡＡＶ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ Ｒｅｓｃｕｅ ｏｆ Ｖｉｓｃｕａｌ Ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ａ Ｂｌｉｎｄ Ｍｏｕｓｅ Ｍｏｄｅｌ ｏｆ Ｌｅｂｅｒ Ｃｏｎｇｅｎｉｔａｌ Ａｍａｕｒｏｓｉｓ”ＰＬｏ－Ｓ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ｖｏｌ．２，ｐ．３３３（２００５）；Ｍａｒｇａｒｏｎ，Ｐ．，Ｃａｓｔａｎｅｒ，Ｌ．，及びＮａｒｆｓｔｒｏｍ，Ｋ．”Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｎｔｒａｖｉｔｒｅａｌ ｃｉｓ－Ｒｅｔｉｎｏｉｄ Ｒｅｐｌａｃｅｍｅｎｔ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ａ Ｃａｎｉｎｅ Ｍｏｄｅｌ Ｏｆ Ｌｅｂｅｒ’ｓ Ｃｏｎｇｅｎｉｔａｌ Ａｍａｕｒｏｓｉｓ”Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ、２００９；５０：Ｅ－Ａｂｓｔｒａｃｔ ６２８０；Ｇｅａｒｈａｒｔ、ＰＭ，Ｇｅａｒｈａｒｔ、Ｃ，Ｔｈｏｍｐｓｏｎ、ＤＡ，Ｐｅｔｅｒｓｅｎ－Ｊｏｎｅｓ、ＳＭ．”Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ ｏｆ ｖｉｓｕａｌ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｗｉｔｈ ｉｎｔｒａｖｉｔｒｅａｌ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ ９－ｃｉｓ－ｒｅｔｉｎａｌ ｉｎ Ｒｐｅ６５－ｍｕｔａｎｔ ｄｏｇｓ”Ａｒｃｈ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ、２０１０；１２８（１１）：１４４２－８。

【００１２】
浄化効果を代償するためのレチノイドの頻繁な投与は、レチノイドの部類の化合物の周知の毒性に関わってくる。Ｔｅｅｌｍａｎｎ，Ｋ、”Ｒｅｔｉｎｏｉｄｓ：Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ Ｔｅｒａｔｏｇｅｎｉｃｉｔｙ ｔｏ Ｄａｔｅ，”Ｐｈａｒｍａｃ．Ｔｈｅｒ．，Ｖｏｌ．４０，ｐｐ２９－４３（１９８９）；Ｇｅｒｂｅｒ，ＬＥら、”Ｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ Ｌｉｐｉｄ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ Ｄｕｒｉｎｇ Ｒｅｔｉｎｏｉｄ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ”Ｊ．Ａｍｅｒ．Ａｃａｄ．Ｄｅｒｍ．，Ｖｏｌ．６，ｐｐ６６４－７４（１９８２）；Ａｌｌｅｎ、ＬＨ、”Ｅｓｔｉｍａｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｆｏｒ Ｖｉｔ Ａ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ｉｎ Ｗｏｍｅｎ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ Ｃｈｉｌｄｒｅｎ”Ｊ．Ｎｕｔｒ．，Ｖｏｌ．１３２，ｐｐ．２９０

７－１９（２００２）；Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ，ＡＫ、”Ｈｙｐｅｒｖｉｔａｍｉｎｏｓｉｓ Ａ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ：Ａ Ｐａｒａｄｉｇｍ ｏｆ Ｒｅｔｉｎｏｉｄ Ｓｉｄｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ”，Ｊ．Ａｍ．Ａｃａｄ．Ｄｅｒｍ．，Ｖｏｌ．１６，ｐｐ１０２７－３９（１９８７）；Ｚｅｃｈ、ＬＡら、”Ｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ Ｐｌａｓｍａ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ ａｎｄ Ｔｒｉｇｌｙｃｅｒｉｄｅ Ｌｅｖｅｌｓ Ａｆｔｅｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｗｉｔｈ Ｏｒａｌ Ｉｓｏｔｒｅｔｉｎｏｉｎ”Ａｒｃｈ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ，Ｖｏｌ．１１９，ｐｐ９８７－９３（１９８３）を参照のこと。レチノイドの慢性的な投与により生じる毒性は、脂質代謝の変化、肝臓への損傷、吐き気、嘔吐、かすみ目、骨への損傷、骨の発達の妨害及び幾つかのそのほかの深刻な望ましくない影響を引き起こし得る。

【００１３】

生涯治療を必要とする慢性の状態である、レチノイド欠損による視覚の喪失又は損傷を治療する文脈で、これらの毒性効果は非常に重要であり得る。これらの副作用は特に若い患者で懸念され、彼らの身体的発達に関する副作用への感受性は十分に立証されている。

【００１４】

浄化に対応して繰り返し投与する必要性と繰り返し投与の望ましくない深刻な副作用のこの組み合わせは、レチノイド欠損による視覚の喪失を治療するための合成レチノイドの使用に問題を引き起こす。最近の試験は、これら障害の治療としてのレチノイドの有用性を評価し、レチノイド及び類似の化合物が単純にレチノイド欠損障害の治療のための良好な臨床候補ではないと結論付けた。Ｆａｎ、Ｊ．ら、”Ｌｉｇｈｔ Ｐｒｅｖｅｎｔｓ Ｅｘｏｇｅｎｏｕｓ ｌ ｌ－ｃｉｓ Ｒｅｔｉｎａｌ ｆｒｏｍ Ｍａｉｎｔａｉｎｉｎｇ Ｃｏｎｅ Ｐｈｏｔｏｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｉｎ Ｃｈｒｏｍｏｐｈｏｒｅ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ Ｍｉｃｅ”，Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．Ｊａｎｕａｒｙ、１２，２０１１，１０－６４３７を参照のこと。

【００１５】

合成レチナール誘導体の特定の投与計画の使用によって、長く続く視覚の意味ある改善又は回復を生じることが可能である一方で慢性の毒性効果を大きく軽減することができる又は無くすことすらできることが今や発見されている。このことは全く予期しないことであったし、実際、当該技術の予想に全く反するものである。

【課題を解決するための手段】

【００１６】

本発明は、対象における内因性レチノイドの欠損に関連する視覚障害を治療する又は改善する治療計画及び治療方法を指向し、該治療計画及び治療方法は、以下の連続する工程：

（ａ）第１の治療上有効量の、内因性に産生される１１－シス－レチナールの置換を提供する合成レチナール誘導体又は第１の治療上有効量の合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物の第１の一服を対象に投与する工程と

（ｂ）その間、合成レチナール誘導体を対象に投与しない少なくとも１ヵ月の休薬期間を開始する工程と、

（ｃ）第２の治療上有効量の合成レチナール誘導体を対象に投与する工程と、

（ｄ）必要に応じて（ａ）～（ｃ）を繰り返す工程を含む。

【００１７】

上述の治療計画は、対象の視覚機能が有意義に改善されることを特徴とする。この改善は、臨床的に有用な持続時間のものであり、長期使用を妨げる又は限定する毒性効果とは関連しない。

【００１８】

本発明はまた、治療上有効量の合成レチナール誘導体又は治療上有効量の合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物と、本明細書で開示される治療計画に従って合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能な組成物を対象に投与するための指示書を含むキットも指向する。好ましくは、キットは対象における内因性レチノイドの欠損に関連する視

覚障害を治療する又は改善するのに使用するためのものである。
【００１９】
本発明の治療計画及び治療方法は、対象に投与された際、合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物の有効性を最大化する一方で、レチノイン酸誘導体に通常関連する毒性を最少限にする及び／又はそれに上手く対応する。
【００２０】
本発明のこれらの態様の特定の実施形態を以下でさらに詳細に説明する。
【図面の簡単な説明】
【００２１】
【図１】レチノイドサイクルを示す模式図である。
【図２】対象＃１からの７つのＧｏｌｄｍａｎｎ視野（ＧＶＦ）（Ａ～Ｇ）を示す図である。Ｖ４ｅ標的を用いて、実施例１の組成物による７日間の経口治療の開始後、スクリーニング（２Ａ）から７日目（２Ｂ）、１４日目（２Ｃ）、１ヵ月目（２Ｄ）及び４ヶ月目（２Ｅ）まで両眼で視野の進行性の拡張が見られる。小さい方の標的１４ｅに対する感度の上昇も見られる（２Ｅ）。
【図３】対象＃３についての８つのＧｏｌｄｍａｎｎ視野（ＧＶＦ）（Ａ～Ｈ）を示す図である。スクリーニングの際、Ｖ４ｅ標的を用いて視野は検出できなかった（３Ａ）が、３日目で小さな中央の島状に改善した（３Ｂ）。この中央の島は投与後１ヵ月間確実に検出された。
【図４Ａ】対象＃１（図４Ａ）と対象＃２（図４Ｂ）の右眼（ＯＤ）と左眼（ＯＳ）における治療中及び治療後のＥＴＤＲＳ／ＬｏｇＭＡＲ／スネレン等価視力での改善を示す図である。視覚機能の試験が予定されている間を除いて７日間の治療の間常に左眼を眼帯で覆った。眼帯は７日目に外した。
【図４Ｂ】同上。
【図５】投与後６ヵ月までの対象＃５の右眼（ＯＤ）と左眼（ＯＳ）における治療中及び治療後のＥＴＤＲＳ／ＬｏｇＭＡＲ／スネレン等価視力での改善を示す図である。
【図６】列記されるようにＬＲＡＴ遺伝子又はＲＰＥ６５遺伝子のいずれかでの突然変異によるレーバー先天性黒内障（ＬＣＡ）又は網膜色素変性症（ＲＰ）のいずれかの１１人の患者についての情報及びベースラインの視力（ＶＡ）を示す。各眼についてのベースラインからの最良のＶＡの変化を治療後の評価日と関連して記録する。
【図７】投与後９日目から８ヵ月目のベースライン（ＥＴＤＲＳ文字スコア）からの視力（ＶＡ）における最良の変化の全体的な要約を示す。ベースラインのＶＡの分類に基づいてデータを群分けしている。
【図８】４０ｍｇ／ｍ^2（４０ｍｇ）又は１０ｍｇ／ｍ^2（１０ｍｇ）いずれかの組成物で治療した後の、図６の１１人の対象におけるＥＴＤＲＳ／ＬｏｇＭＡＲ／スネレン等価視力を示す。片眼のみについて測定可能な文字スコアを示した対象４及び１１を除いて、データは両眼についての平均文字スコアを表す。
【図９】対象１～９についてのＧｏｌｄｍａｎｎ視野（ＧＶＦ）のＡＭＡ低視力格子分析を示す図である。分析は、１４日目の前及び１４日目に小さな１４ｅ標的（図９Ａ）又は大きい方のＶ４ｅ標的（図９Ｂ）のいずれかで観察したＧＶＦにて行った。
【図１０】１０ｍｇ／ｍ^{2}又は４０ｍｇ／ｍ^{2}の実施例１の組成物を投与した７日間、及び治療が完了した後のその後７日間、トリグリセリド、ＨＤＬ、コレステロール及びＬＤＬの平均レベルを評価した。トリグリセリドのレベルで上昇が認められたが、一時的であり、治療が完了した後、ベースラインに戻った。ＨＤＬレベルにおける一時的な低下も認められた。脂質代謝に対する影響は４０ｍｇ／ｍ^{2}治療群の方が顕著だった。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
一態様では、本発明は、合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物の投与によって、対象における視覚障害、特に視覚機能の喪失を治療する又は改善する治療計画を指向するが、それは、投与に先立って先ず、対象の視覚機能の

ベースラインを定めることと、次いで最初の投与期間の間、対象に治療上有効量の合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能なその組成物を投与することとを含み、その間、投与前の患者の視覚機能のベースラインと比べて患者の視覚機能は改善するが、その後、合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能なその組成物を投与しないが、患者の視覚機能は改善し続ける又は最初の投与期間の間で得られた患者の視覚機能における改善が持続する休薬期間が続き、その後で、休薬期間後の合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能なその組成物の投与が行われる。休薬期間と合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能なその組成物のその後の投与を必要に応じて繰り返し、最初の投与期間又は休薬期間の間に達成された対象の視覚機能における改善を維持することができる。任意で、その後の治療上有効量の合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能なその組成物が休薬期間の間に評価された対象の視覚機能に基づいて投与されるべきであるかどうかに関する決定が、最初の休薬期間の間に行われ得る。

【００２３】

一実施形態では、対象の視野、視力、生活課題を行う能力、網膜の感受性、動的瞳孔反応、眼振、皮質視力の機能、色覚及び暗順応の１以上を評価することによって、治療上有効量の合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能なその組成物を投与することに先立って、患者の視覚機能のベースラインを定める。さらなる実施形態では、患者の視野を評価することによって患者の視覚機能のベースラインを定める。別の実施形態では、患者の視力を評価することによって患者の視覚機能のベースラインを定める。別の実施形態では、患者の網膜の感受性を評価することによってベースラインを定める。別の実施形態では、患者の視野、視力及び網膜の感受性を評価することによってベースラインを定める。

【００２４】

別の実施形態では、視覚機能の患者のベースラインを定めることは、患者の視野、患者の視力、患者の網膜の感受性、患者の動的瞳孔反応、患者の眼振、患者の皮質視力の機能、患者の生活課題を行う能力、患者の色覚及び／又は患者の暗順応のベースラインを定めることを含む。好ましくは、視覚機能の患者のベースラインを定めることは、確立された試験によって患者の視野、患者の視力、患者の生活課題を行う能力及び患者の網膜の感受性のベースラインを定めることを含む。

【００２５】

一実施形態では、患者の視覚機能は第１の投与期間の間に、対象に第１の治療上有効量の合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能なその組成物を投与する前に定めた患者の視覚機能のベースラインから迅速に改善する。本発明の目的では、「迅速に」改善するは、第１の投与期間より短い時間での対象の視覚機能のベースラインに比べて患者の視覚機能における非臨床的に意味のある改善を指す。好ましくは、一実施形態では、対象の視覚機能は、第１の投与期間の開始の３日以内、２日以内又は１日以内に有意に改善される。別の実施形態では、対象の視覚機能は、第１の投与期間の間にベースラインに比べて改善し、第１の投与期間の完了後及び第１の休薬区間に向かって改善し続ける。さらなる実施形態では、第１の投与期間における対象の視覚機能の改善は、視野のベースラインに比べて対象の視野を拡大すること、視力のベースラインに比べて対象の視力を改善すること、及び／又はベースラインの網膜の感受性に比べて対象の網膜の感受性を改善することを含む。

【００２６】

一実施形態では、第１の投与期間の間における対象の視覚機能の改善は、ベースラインに比べた対象の視野の拡大を含む。

【００２７】

別の実施形態では、最初の休薬期間における対象の視覚機能の改善は、第１の投与期間の間における対象の視野の拡大に比べた対象の視野の拡大を含む。

【００２８】

別の実施形態では、第１の投与期間及び／又は休薬期間の間における対象の視覚機能の改善は、対象の視野の拡大を側面に向かって及び／又は鼻に向かって含む。本発明の一実

施形態では、第１の投与期間の間における対象の視野の拡大は、鼻に向かって少なくとも５度又は少なくとも１０度であり、側面に向かっては少なくとも２０度又は少なくとも３０度又は少なくとも４０度である。

【００２９】

別の実施形態では、第１の投与期間の間における対象の視覚機能の改善は、ベースラインに比べた対象の視力の改善を含む。

【００３０】

別の実施形態では、休薬期間の間における対象の視覚機能の改善は、第１の投与期間の間における対象の視力の改善に比べた対象の視力の改善を含む。

【００３１】

別の実施形態では、第１の投与期間の間における対象の視覚機能の改善は、ベースラインに比べた対象の網膜の感受性の改善を含む。

【００３２】

別の実施形態では、休薬期間の間における対象の視覚機能の改善は、第１の投与期間の間における対象の網膜の感受性の改善に比べた患者の網膜の感受性の改善を含む。

【００３３】

別の実施形態では、休薬期間の間における対象の視覚機能の改善は、第１の投与期間の間における対象の網膜の感受性の改善に比べた患者の生活課題を実行する対象の能力の改善を含む。一実施形態では、休薬期間は約１ヵ月以上からの任意の時間の長さであり得る。本発明の他の実施形態では、休薬期間は約１ヵ月～約１年である。休薬期間の長さは、治療上有効量の合成レチナール誘導体又は治療上有効量の投与されるレチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物に左右される。第１の休薬期間は約１ヵ月～３ヵ月であり得る。本発明の一実施形態では、休薬期間は、持続時間で１ヵ月～９ヵ月である。他の実施形態では、休薬期間は１ヵ月～６ヵ月、又は３ヵ月～６ヵ月である。

【００３４】

本発明の他の実施形態では、休薬期間は定められた期間ではない。代わりに、適正な臨床判断によって、対象において治療により生じている視覚の改善が、合成レチノイド誘導体の別の分量を投与する前に有意な程度に反転し始める又は反転しているまで待つことが好ましいことが示される。このように後者の分量が投与されると、臨床医は必要に応じて対象の視力を評価し、対象の全般的な健康と視力という観点からの適正な臨床判断の行使において、合成レチノイド誘導体の追加の分量が何時保証されるかを決定する。いずれにしても、合成レチノイド誘導体の追加の分量は、慢性のレチノイド毒性を引き起こすのに十分なくらい短い間隔では投与されない。

【００３５】

別の実施形態では、視覚能力の低下を生じるリスクを有する又はリスクにある対象の予防又は治療の方法が提供される。方法は一般に、標準の対象と比べて、対象が内因性レチノイドのレベルに欠陥を有する又はそれを生じるリスクにあるかどうかを判定することと、有効量の合成レチナール誘導体又はその医薬組成物を投与することを含む。

【００３６】

合成レチノイド誘導体の治療上の有効量は通常、体表面積の平方メートル当たり約４９ミリグラム（ｍｇ／ｍ^2）～約８４０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲である。この量を単一用量で又は２週間もの長さの期間にわたって分割された用量として投与することができる。用量の大きさ及び分割用量を投与する時間は、対象の全般的な健康、失明又は損傷の程度、年齢及びそのほかの因子という観点で適正な臨床判断の行使にて決定される。

【００３７】

一部の実施形態では、合成レチノイド誘導体の治療上の有効量は、約７０～５２５ｍｇ／ｍ^{2}の範囲内である。他の実施形態では、合成レチノイド誘導体の治療上の有効量は、約７０～４９０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲内である。他の実施形態では、合成レチノイド誘導体の治療上の有効量は、約７０～４２０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲内である。さらに他の実施形態では、合成レチノイド誘導体の治療上の有効量は、約４９～２８０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲内である

。一部の実施形態では、合成レチノイド誘導体の治療上の有効量は、約２８０～４９０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲内である。さらに他の実施形態では、合成レチノイド誘導体の治療上の有効量は、約７０～２８０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲内である。

【００３８】

上記の治療上の有効量は、たとえば、５日間～１４日間にわたって分割した用量で投与することもできる。一部の実施形態では、上記の治療上の有効量は、たとえば、７日間～１０日間にわたって分割した用量で投与することができる。通常、投与期間にわたって当量の毎日の量で分割用量を投与する。

【００３９】

治療の経過の間に治療上の有効量を調整することができる。一部の実施形態では、後者の投与の量を当初の投与の量から減らす。他の実施形態では、後者の投与の量は当初の投与の量と同一である一方で、他の実施形態では、後者の投与の量を当初の投与の量から増やし得る。後者の用量のサイズ及び分割用量を投与する時間は、対象の全般的な健康、失明又は損傷の程度、対象の視覚機能の改善、年齢及びそのほかの因子という観点で日常の適正な臨床判断の行使にて決定される。

【００４０】

一実施形態では、対象の視覚の喪失は、ＬＲＡＴ遺伝子又はＲＰＥ６５遺伝子の突然変異による。本発明の好ましい一実施形態では、対象はＬＲＡＴ遺伝子の突然変異を有する。本発明の別の好ましい実施形態では、対象はＲＰＥ６５遺伝子の突然変異を有する。本発明の別の好ましい実施形態では、対象はＬＲＡＴ遺伝子の突然変異とＲＰＥ６５遺伝子の突然変異を有する。

【００４１】

一実施形態では、対象は、レーバー先天性黒内障（ＬＣＡ）、常染色体劣性の網膜色素変性症（ａｒＲＰ）、加齢に関連した網膜機能不全、夜盲症、白点状網膜炎、先天性停止性夜盲又は白点状眼底を有する。本発明の好ましい一実施形態では、対象はＬＣＡを有する。本発明の別の好ましい実施形態では、対象はａｒＲＰを有する。本発明の別の好ましい実施形態では、対象は、以下の状態：光暴露後の桿体か介在する暗順応の損傷、暗視の損傷、コントラスト感受性の損傷、視野の損傷、視力の損傷及び加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）の１以上を特徴とする加齢に関連した網膜機能不全を有する。

【００４２】

一実施形態では、対象は成人である。

【００４３】

別の実施形態では、対象は小児科の患者、たとえば、乳児、小児又は若者である。

【００４４】

別の実施形態では、患者は、１５歳未満である。好ましくは、対象はＬＣＡを有し、１５歳未満である。

【００４５】

別の実施形態では、対象は１歳未満である。好ましくは、対象はＬＣＡを有し、１歳未満である。

【００４６】

別の実施形態では、対象は１５歳以上である。好ましくは、対象はａｒＲＰを有し、好ましくは３０歳～４０歳の間である。

【００４７】

別の実施形態では、対象は５歳以上である。

【００４８】

一実施形態では、第１の治療上有効量及びそれに続く治療上有効量を対象に経口で投与する。

【００４９】

別の実施形態では、第１の治療上有効量及びそれに続く治療上有効量を対象の眼に局所的に投与する。

【００５０】
別の実施形態では、第１の治療上有効量及びそれに続く治療上有効量を対象の眼に局所的に投与する。
【００５１】
別の実施形態では、第１の治療上有効量及びそれに続く治療上有効量を対象に眼内に投与する。
【００５２】
別の実施形態では、第１の治療上有効量及びそれに続く治療上有効量を対象に皮下に投与する。
【００５３】
合成レチナール誘導体は、それが安定的に対象に送達され、投与の際効果的に放出される任意の薬理学的ビヒクルによって送達され得る。薬理学的ビヒクル技術は、レチノイド及びそのための薬理学的ビヒクルの製剤化の化学に精通する。これらの既知の送達ビヒクルには、合成レチナール誘導体を送達するのに適する物性、化学特性及び放出速度を有するものが挙げられる。たとえば、植物油（大豆油、オリーブ油及び菜種油又はキャノーラ油を含む）のような脂質送達ビヒクルを使用することができる。
【００５４】
一実施形態では、合成レチナール誘導体は、酢酸１１－シス－レチニル、コハク酸１１－シス－レチニル、クエン酸１１－シス－レチニル、ケトグルタル酸１１－シス－レチニル、フマル酸１１－シス－レチニル、リンゴ酸１１－シス－レチニル、又はオキサロ酢酸１１－シス－レチニルから選択される。好ましくは、合成レチナール誘導体は酢酸１１－シス－レチニルである。
【００５５】
好ましくは、９－シス－レチニルエステルは酢酸９－シス－レチニル又はコハク酸９－シス－レチニルである。
【００５６】
本態様の別の実施形態は、薬学上許容可能な組成物がさらに脂質ビヒクルを含む場合である。
【００５７】
本態様の別の実施形態は、薬学上許容可能な組成物が９－シス－レチニルエステルと大豆油を含む場合である。
【００５８】
本態様の別の実施形態は、９－シス－レチニルエステルが酢酸９－シス－レチニルである場合である。
【００５９】
本態様の別の実施形態は、対象がＬＲＡＴ又はＲＰＥ６５の突然変異を有する場合である。
【００６０】
本態様の別の実施形態は、対象がレーバー先天性黒内障、網膜色素変性症、加齢に関連した網膜機能不全、夜盲症、白点状網膜炎、先天性停止性夜盲又は白点状眼底を有する場合である。
【００６１】
別の実施形態は、加齢に関連した網膜機能不全が、以下の状態：光暴露後の桿体か介在する暗順応の損傷、暗視の損傷、コントラスト感受性の損傷、視野の損傷、視力の損傷及び加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）の１以上によって現れる場合である。
【００６２】
本態様の別の実施形態は、合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物が対象に経口で投与される場合である。
【００６３】
本態様の別の実施形態は、合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学

上許容可能な組成物が対象の眼に局所的に投与される場合である。
【００６４】
本態様の別の実施形態は、合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物が対象の眼に局所的に投与される場合である。
【００６５】
本態様の別の実施形態は、合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物が対象に眼内に投与される場合である。
【００６６】
本態様の別の実施形態は、合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物が対象に皮下で投与される場合である。
【００６７】
本発明の一実施形態では、本発明の治療計画は、対象における内因性レチノイドの欠損と関連する視覚障害を治療するための投与計画である。
【００６８】
本発明の別の態様は、内因性レチノイドの欠損を有する対象に投与するための薬物の調製における合成レチナール誘導体の使用である。好ましくは、薬物は本明細書で開示される治療計画によって対象に投与される。
【００６９】
本発明の別の態様は、治療上有効量の合成レチナール誘導体又は治療上有効量の合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物と、対象における内因性レチノイドの欠損と関連する視覚障害の治療又は改善のための本発明の治療計画又は治療方法にて合成レチナール誘導体又は治療上有効量の合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な組成物を使用するための指示書を含むキットを指向する。
【００７０】
本発明のこれらの実施形態及びそのほかの実施形態が本明細書でさらに詳細に開示される。
【００７１】
本明細書で特に定義されない限り、以下の用語及び語句は以下の意味を有するべきである。
【００７２】
本明細書で使用されるとき、「視覚障害」は、眼の光受容体、組織及び構造における障害を広く指す。視覚障害には、網膜変性、網膜ジストロフィ、光受容体機能の喪失、光受容体の細胞死及び構造的な異常が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の目的で、語句「視覚障害」は内因性レチノイドの欠損に関連する視覚障害を指す。本発明の視覚障害は通常、対象における損傷された視覚機能又は正常より低い視覚機能（完全な喪失を含む）を特徴とし、それには、たとえば、弱い視力、低い網膜感受性又はその欠損、狭い又は検出できない視野、などが挙げられる。
【００７３】
「治療上有効量」は、対象、好ましくはヒトに投与された場合、臨床的に意味のある治療効果を生じるのに十分である化合物の量を指す。
【００７４】
用語「治療効果」は、本明細書で使用されるとき、患者の片眼又は両眼における患者の視覚の改善又は回復を指す。
【００７５】
レチノイドの欠損による患者における視覚の喪失は通常重篤であるが、患者によって異なる程度及び形態で現れ得る。患者は周辺視野を喪失し得るし、彼らは微光又は中程度の光で見る能力を喪失し得るし、彼らの全体的な視覚が低下し得るし、又はそのほかの失明が生じ得る。この喪失は進行性であり（特に網膜色素変性症のようなレチノイドの欠損を成人で発症した症例では）、最終的には非常に弱い視覚又は完全な盲目に至る。進行性でない場合（たとえば、先天性停止性夜盲において）、ほぼ完全でなくても発症から視覚の

喪失は重篤であり得る。

【００７６】

喪失の種類及び程度は、レチノイド欠損の程度、冒された細胞の種類（たとえば、桿体又は錐体）及び／又は網膜におけるレチノイド欠損の局在に大まかに相関する。欠損の効果が網膜の周辺で最も強い場合、周辺の視覚喪失が最も早期に見られ、最も顕著である。欠損の効果が網膜全体にわたってさらに一般化する場合、視覚の全体的な喪失がさらに一般に認められる。欠損が大きく長く続く場合、視覚の喪失（どんな形態であれ）はさらに重篤であり、上手く治療するのはさらに難しい。レチノイド欠損患者における視覚喪失の性質、程度及び進行のこれらの変形はすべて臨床医に周知である。

【００７７】

レチノイド欠損障害が原因で生じる視覚喪失の性質及び程度は患者ごとに異なるので、視覚の意味のある改善又は回復の性質及び程度も患者ごとに異なる。たとえば、中程度の光で見る能力を取り戻すことは一部の患者で現れる意味のある改善であり得る。他の患者については、意味のある改善は、周辺視野の回復又は視覚の一般的な改善を達成することである。理想的には、視覚の進行性の喪失は本発明によって停止し、反転することができる。しかしながら、診断及び治療が早期に生じる症例では、本発明に係る治療は視覚喪失の進行を単に限定し得る又は遅らせ得る。

【００７８】

臨床的に意味のある改善は、視力、視野、光感受性、生活課題を実行する能力又はこれらの一部若しくはすべての組み合わせを含む、本出願で議論される幾つかの既知の臨床的な評価基準によって立証され得る。これらの評価基準及びそのほかはすべて臨床医に周知であり、臨床診療で日常的に使用される。臨床医は、レチノイド欠損患者の日常の臨床評価の一部としてこれらの変化を容易に特定し、監視することができる。その結果、臨床医は所与の患者の背景で意味のある視覚の改善を容易に監視し、特定することができる。

【００７９】

用語「対象」はヒト患者を指す。用語「患者」は、内因性のレチナールの欠損を有するヒト又は内因性のレチナールの欠損を有すると診断されているヒトを指す。

【００８０】

内因性レチノイドの欠損に関連する視覚障害

【００８１】

本発明の治療計画及び治療方法は、対象における内因性レチノイドの欠損に関連する視覚障害、好ましくは内因性レチノイドの欠損による視覚機能の喪失を治療する及び改善するためのものである。そのような欠損は、たとえば、１１－シス－レチナールのような１以上の内因性レチノイドの非存在、欠損又は枯渇したレベルを特徴とする。従って、「内因性レチノイドの欠損」は、同一種の対象の健常な眼で見られるレベルに比べて長期に低いレベルの内因性レチノイドを指す。対象の健常な眼が１１－シス－レチナールの一時的な不足を経験し、短期の失明を招いた後、視覚を回復する一方で、内因性レチノイドの欠損を持つ対象は１１－シス－レチナールの内因性レベルを確実に且つ迅速に再生する能力に欠陥があり、長期の及び／又は顕著な１１－シス－レチナールの不足を招く。

【００８２】

内因性レチノイドの欠損は、酵素の欠損及び光受容体と網膜色素上皮細胞（ＲＰＥ）の間の輸送過程の損傷を含む視覚サイクルにおける１以上の欠陥が原因で生じ得る。図１は、脊椎動物、好ましくはヒトの視覚サイクル（又はレチノイドサイクル）を模式的に示すが、それは、ＲＰＥと光受容体の外節の間で作動する。１１－シス－レチナールは、一連の酵素反応とＲＰＥへの及びそれからの輸送過程を介して再生され、その後、それは光受容体でオプシンに結合し、ロドプシンを形成する。次いで光によってロドプシンが活性化されメタ－ロドプシンを形成し、それが光情報伝達カスケードを活性化する一方で、結合したシス-レチナールは全トランス－レチナールに異性体化される（von Lintig, J. et al, Trends Biochem Sci Feb 24 (2010)）。

【００８３】

視覚サイクルの幾つかの生化学経路に関与するレチナールタンパク質をコードする１ダースを超える突然変異が特定されている。たとえば、レシチン：レチナールアセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子（ＬＲＡＴ遺伝子）及び網膜色素上皮タンパク質６５ｋＤａをコードする遺伝子（ＲＰＥ遺伝子）における突然変異は、レチノイドサイクルを破壊し、１１－シス－レチナールの欠損、過剰な遊離のオプシン、過剰なレチノイド不要（たとえば、分解）産物及び／又は全トランス－レチナールの再利用における中間体などを生じる。

【００８４】

対象の眼における内因性レチノイドのレベル及びそのようなレベルの欠損は、たとえば、米国公開特許出願第２００５／０１５９６６２号（その開示はその全体が参照によって本明細書に組み入れられる）にて開示された方法に従って測定され得る。脊椎動物の眼において内因性レチノイドのレベル及びそのようなレベルの欠損を測定する方法には、たとえば、対象からの血液試料におけるレチノイドの高圧液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）による分析が挙げられる。たとえば、血液試料を対象から得ることができ、順相高圧液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）（たとえば、１．４ｍｌ／分の流速で１０％酢酸エチルと９０％ヘキサンを用いたＨＰ　１１００　ＨＰＬＣ及びＢｅｃｋｍａｎ，Ｕｌｔｒａｓｐｈｅｒｅ－Ｓｉ，４．６ｍｍ×２５０ｍｍカラムによる）によって試料におけるレチノイドの種類とレベルを分離し、解析することができる。たとえば、ダイオード－アレイ検出器及びＨＰ　Ｃｈｅｍｓｔａｔｉｏｎ　Ａ．０３．０３ソフトウエアによってレチノイドを検出することができる。レチノイドの欠損は、たとえば、対照の対象（たとえば、正常の対象）からの試料と試料のレチノイドの特性を比較することによって判定することができる。

【００８５】

種々の状態によって対象は内因性レチノイドの欠損の素因を持ち得るし、又はそれを発症し得る。たとえば、ＲＰＥ６５遺伝子の変異又はＬＲＡＴ遺伝子の変異を有する対象は、最終的には完全な視覚喪失及び重篤なレチナールジストロフィを招く内因性レチノイド欠損及び視覚損傷の素因を遺伝的に持つ。特に、ＲＰＥ６５遺伝子とＬＲＡＴ遺伝子の突然変異はＬＣＡ患者及びａｒＲＰ患者双方に見い出される。視覚サイクルに遺伝的欠陥が存在しなくても、加齢対象はそれでも内因性レチノイドの欠損症を発症し得る。

【００８６】

内因性レチノイドの欠損に関連する視覚障害の例を以下で詳細に説明する。

【００８７】

Ａ．レーバー先天性黒内障（ＬＣＡ）

【００８８】

内因性レチノイドの欠損に関連する状態の１つはレーバー先天性黒内障（ＬＣＡ）である。ＬＣＡは早期発症の視覚喪失とレチナールジストロフィを伴った遺伝性の小児疾患である。常染色体劣性の網膜色素変性症（ａｒＲＰ）又はレーバー先天性黒内障の患者におけるＲＰＥ６５遺伝子の突然変異は、それぞれ０．５％及びＬＣＡ症例の６％の原因であることが報告されている（den Hollander, A. I. et al, Prog Ret Eye Res 27:391-419, (2008) and den Hollander, A.I. et al, Proc Natl Acad. Sci U S A 95:3088-93 (1998)）。これらの形態は、桿体と錐体のオプシンに結合して視覚色素（ロドプシン及び錐体色素）を形成する視覚発色団である１１－シス－レチナールの有意な欠損を特徴とする（Redmond, T.M. et al., Nat Gen 20:344-51 (1998) and Batten, M.L. et al, J. Biol. Chem 279: 10422-32 (2004)）。１１－シス－レチナールの慢性的な欠損は最終的には光受容体の変性を生じる（Travis, G.H. et al, Annu Rev Pharmacol Toxicol. 47:469-512 (2007)）。視覚機能の喪失とレチナール変性の間の隔たりは視覚を救済する機会を創ることになる。

【００８９】

ＲＰＥ６５遺伝子の突然変異によるＬＣＡを有する対象では、網膜色素上皮（ＲＰＥ）にてレチニルエステルが蓄積し（Thompson, D.A. et al, Nat Gen 28: 123-4 (2001) and

Gu S.M. et al, Nat Gen 17: 194-7 (1997))、それが最終的にはレチナール変性を生じる。

【００９０】

ＬＲＡＴ遺伝子の突然変異によるＬＣＡを有する対象は、エステルを作ることができず、それに続いて過剰のレチノイドを分泌し、それは、早期に発症する重篤なレチナールジストロフィ及びレチナール変性に関係する（Morimura H et al. Proc Natl Acad. Sci U S A 95:3088-93 (1998)）。

【００９１】

Ｂ．網膜色素変性症及び夜盲（夜盲症）

【００９２】

内因性レチノイドの欠損に関連する別の状態は、たとえば、網膜色素変性症（ＲＰ）又は先天性停止性夜盲（ＣＳＮＢ）が原因で生じる夜盲症である。

【００９３】

ＲＰは多数の異なった遺伝子における欠陥が原因で生じる状態である。今日まで、１９の既知の及び１７の性状分析されていない遺伝子の突然変異が特定されており、その疾患における大きな不均質性の原因となっている（Phelan, J.K. et al, Mol Vis. 6: 1 16-124 (2000)）。ＲＰ発症の年齢は、疾患の重症度と同様に遺伝様式の関数である。ＲＰは、常染色体優性の、常染色体劣性の又はＸ連鎖の形質によって遺伝し得る。常染色体劣性のＲＰ（ａｒＲＰ）はＲＰ症例全体の２０％に存在する。近年、ＬＲＡＴ遺伝子及びＲＰＥ６５遺伝子における突然変異がａｒＲＰを持つ患者で発見されている。これら特定の突然変異は視覚サイクルのレチノイド代謝の欠陥に連鎖しており、光受容体の変性を生じ得る（Morimura, H. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 95(6):3088-3093 (1998)）。

【００９４】

本明細書で言及されるように、ＲＰＥ６５遺伝子によってコードされるタンパク質はレチノール結合タンパク質と１１－シス－レチノール脱水素酵素との生化学的な会合を有し、１１－シス－レチナール産生に必須である（Gollapalli, D.R. et al, Biochemistry. 42(19):5809-5818 (2003) and Redmond, T.M. et al, Nat Genet. 20(4):344-351 (1998)）。前臨床及び臨床の情報によって、ＲＰＥ６５タンパク質の機能の喪失はビタミンＡのエステル化の後、膜脂質へのレチノイドの処理を阻止し、視覚喪失を生じる。

【００９５】

典型的なＲＰの早期段階は、夜盲と中間周辺部視野の喪失を特徴とし、初期の桿体の損傷を反映する。疾患が進行するにつれて、患者は周辺及び中央の視覚を失い、最終的に盲目に至る。目立った臨床的知見には、網膜における骨棘形状の色素及び減衰した／異常な網膜電図（ＥＲＧ）の応答が挙げられる。ＲＰＥ６５産物の非存在は光受容体の大規模で早期の変性の原因となる一方で、アミノ酸の置換によって変性の速度の鈍化がもたらされることが推測される（Marlhens, F. et al, Eur J Hum Genet. 6(5):527-531 (1998)）。

【００９６】

ＣＳＮＢ及び白点状眼底は、夜盲として現れるが、ＲＰにおけるように視覚の進行性の喪失はない疾患の一群である。ＣＳＮＢの一部の形態は１１－シス－レチナールの再利用における遅延による。最近まで、白点状眼底は、網膜に何百もの白い点が現れる網膜の外見が異常であるＣＳＮＢの特殊な症例であると考えられていた。最近になって、白点状眼底もＲＰよりははるかに遅いが、進行性の疾患であることが示されている。白点状眼底は、１１－シス－レチナールの循環に遅延をもたらす遺伝子の欠陥が原因で生じる。

【００９７】

Ｃ．加齢性の視覚障害

【００９８】

内因性レチノイドの欠損に関連する別の状態は、網膜の光受容体機能における加齢性の低下である。本明細書で議論されるように、ビタミンＡの視覚発色団である１１－シス－レチナールへの不適切な利用性及び／又は処理は、脊椎動物のロドプシン再生及び視覚情報伝達に有害に影響することが認識されている（McBee, J.K. et al, Prog Retin Eye Re

s 20, 469-529 (2001); Lamb, T.D. et al, Prog Retin Eye Res 23, 307-380 (2004); and Travis, G.H. et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol (2006)。加齢においては、光暴露後のロドプシンの再生は、食事での欠乏又は不適切な腸管吸収のためにビタミンＡが枯渇したヒト及びマウスでさらに遅延する（Lamb, T.D. et al,. J. Prog Retin Eye Res 23, 307-380 (2004)）。さらに、ビタミンＡ及びその誘導体による治療は、ソースビー眼底変性症及び網膜色素変性症のような加齢性疾患及び網膜の疾患にて有益な効果を有し得る（Jacobson, S.G., et al, Nat Genet 1 1, 27-32 (1995); and Berson, EX., et al, Arch Ophthalmol 11 1, 761-772 (1993)）。

【００９９】

加齢性の視覚障害には、光暴露後の桿体が介在する暗順応の鈍化、暗視の低下（夜盲）及び／又はコントラスト感受性の低下が挙げられる。加齢性の視覚障害にはまた、滲出型又は乾燥型の加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）も挙げられ得る。

【０１００】

ＡＭＤは眼球の後部に関連する特殊な視覚障害の１つであり、高齢者の間での失明の主な原因である。ＡＭＤは、網膜中央の小さな円形領域である黄斑に損傷を生じる。黄斑は、ヒトが小さな詳細を見定め、読み又は駆動するのを可能にする領域なので、その劣化は視力の低下及び失明さえももたらし得る。ＡＭＤの人々は中央の視覚の劣化を患うが、周辺の視覚は保持する。ＡＭＤでは、疾患の後期の合併症が、網膜の下で増殖する血管新生を起こす又は網膜萎縮を起こすと失明を生じる。

【０１０１】

Ｄ．対象集団

【０１０２】

内因性レチノイドの欠損に関連する視覚障害（本明細書で定義されるような）を有するどんな対象も本発明の治療計画及び治療方法によって治療され得る一方で、治療計画又は治療方法が対象に視覚機能を戻すのに最も効果的である生理的に絶好の機会が存在する。好ましくは、対象にて最も効果的である本発明の治療計画の絶好の機会は、特に光受容体細胞の変性に関して視覚機能の喪失と網膜変性の間の隔たりとして定義される。特定の年齢群の患者は本発明の治療計画から特に利益を得てもよい。さらに具体的には、網膜／光受容体の変性の程度が低い対象の方が、本発明の治療計画に対する良好な又は迅速な応答を有する傾向があり、及び／又はその後の投与期間が必要とされるまで長い休薬期間を有し得る。

【０１０３】

たとえば、特定の実施形態では、ＬＣＡ又はＲＰのために視覚機能を失った若い対象の方が、休眠状態の光受容体を高い比率で保持し得る。そのような休眠状態の光受容体は本発明の治療計画に応答することが可能である。特に、ＬＣＡ又はａｒＲＰのような早期発症のＲＰのような遺伝性の小児失明から生じる対象における視覚機能の喪失を治療することにおいて、若い対象の方が、網膜変性があまり進んでいないので、視覚機能の大きな回復を期待し得る。従って、本発明の一実施形態では、対象は治療計画の開始の際、小児、すなわち、１５歳未満である。本発明の他の実施形態では、対象は治療計画を開始するとき、新生児、又は１歳未満、１８ヵ月未満、２４ヵ月未満又は３６ヵ月未満の乳児である。他の実施形態では、対象は、治療計画を開始するとき、５歳以上のヒトである。さらなる実施形態では、ヒト対象は、治療計画を開始するとき、１０歳以上である。

【０１０４】

一部の例では、ＲＰは２０歳代又はそれ以降でさえ現われ得る。ヒトでａｒＲＰと診断される平均年齢は約３６歳である（Tsujikawa M. et al, Arch Ophthalmol 126(3) 337-340 (2008)）。従って、他の実施形態では、ヒト対象は治療計画を開始するとき、１５歳以上である。さらに特定の実施形態では、ヒト対象は治療計画を開始するとき、２０歳以上、３０歳以上、４０歳以上、５０歳以上、６０歳以上又は７０歳以上である。

【０１０５】

さらなる実施形態では、ヒト対象は、加齢性の網膜障害を患っている高齢対象である。

本明細書で使用されるとき、加齢ヒト対象は治療計画を開始するとき通常、少なくとも４５歳、又は少なくとも５０歳、又は少なくとも６０歳、又は少なくとも６５歳である。

【０１０６】

好ましくは、これらの対象のいずれについても、本発明の治療計画が対象における視覚障害を治療すること又は改善することに無効である時点に網膜、特に光受容体の変性が達しないように、本明細書で定義されるような視覚障害の診断が確かめられると直ちに本発明の治療計画及び治療方法が開始すべきである。

【０１０７】

本発明の合成レチナール誘導体

【０１０８】

本発明は、対象の視覚系における光受容体の機能を修復する又は安定化する方法を提供する。合成レチナール誘導体を投与して光受容体の機能を修復又は安定化し、及び／又はレチノイドのレベルの欠損の影響を改善する。たとえば、１１－シス－レチノイド代替物及び／又はオプシン作動薬として作用することができる合成レチノイドを提供することによって光受容体の機能を修復する又は安定化することができる。合成レチノイドはまた、対象の視覚系におけるレチノイド欠損の影響を改善することもできる。合成レチノイドを予防的に又は治療上、対象に投与することができる。

【０１０９】

合成レチナール誘導体は、１１－シス－レチナール又は９－シス－レチナールに由来するレチノイドである。特定の実施形態では、合成レチナール誘導体は合成９－又は１１－シス－レチナールである。他の実施形態では、合成レチノイド誘導体は、合成レチノイドが９－シス－レチナールではないという条件で１１－シス－レチナール又は９－シス－レチナールの誘導体である。一部の実施形態では、合成レチナール誘導体はたとえば、内因性レチノイドのレベルを補完するレチノイド代替物であり得る。

【０１１０】

特定の理論に束縛されることを意図しないで、本発明の治療計画で使用される合成レチナール誘導体は、内因性に産生される１１－シス－レチナールの代替を提供し、それによって視覚サイクルの重要な生化学的成分を修復する。本発明の治療計画に好適な合成レチナール誘導体は、９－シス－レチナール又は１１－シス－レチナールの誘導体であり得る。１１－シス－レチナールと同様に、９－シス－レチナールはオプシンに結合して光活性のイソロドプシンを形成し、それは、浄化されると、１１－シス－レチナールによって再生すされるロドプシンのように同一の光産物を介して構造変化を受ける（Yoshizawa, T. et al, Nature 214, 566-571 (1967) and Filipek S. et al, Annu Rev Physiol 65:851-79 (2003)）。９－シス－レチナール及びその誘導体は一般にその１１－シス－レチナールの相方よりも熱動力学的に安定である。

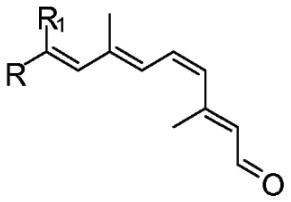
【０１１１】

合成レチナール誘導体は直接又は間接的にレチナール又は合成レチナール類似体に変換することができる。従って、一部の態様では、本発明に係る化合物をプロドラッグとして記載することができ、それは、代謝変換の際、９－シス－レチナール、１１－シス－レチナール又はその合成レチナール類似体に変換される。代謝変換は、たとえば、酸加水分解、エステラーゼ活性、アセチルトランスフェラーゼ活性、脱水素酵素活性などによって生じ得る。たとえば、理論に束縛されることを望まないで、合成９－シス－レチナール誘導体（たとえば、酢酸９－シス－レチニル）は、栄養経路にて９－シス－レチノールに変換され、血流を介して網膜に運ばれ、ＲＰＥにて９－シス－レチナールに変換されると考えられる。

【０１１２】

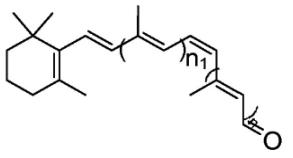
本開示の方法に好適な合成レチナール誘導体は、国際公開特許出願ＷＯ２００４／０８２６２２及びＷＯ２００６／００２０９７並びに公開された米国特許出願第２００４／０２４２７０４号及び同第２０１０／００３５９８６号で記載されたものであることができ、これらの出願は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。

【０１１３】
合成レチナール誘導体はオプシンに結合し、オプシン作動薬として機能することができる。本明細書で使用されるとき、用語「作動薬」は、オプシンに結合し、オプシン／合成レチナール誘導体の複合体の光に応答する能力を助長する合成レチナール誘導体を指す。オプシン作動薬として合成レチナール誘導体は、遮断されたレチノイドサイクルの薬理学的なバイパスを創ることができるので、内因性レチノイド（たとえば、１１－シス－レチナール）に対する要件をなしで済ます。
【０１１４】
合成レチナール誘導体には、たとえば、以下の非環状レチナール；修飾されたポリエン鎖長を持つレチナール、たとえば、トリエン酸レチナール又はテトラエン酸レチナール；たとえば、アルキル、ハロゲン又はヘテロ原子で置換されたポリエン鎖のような置換されたポリエン鎖を持つレチナール；たとえば、トランス－又はシス－固定のポリエン鎖のような修飾されたポリエン鎖を持つ、又はたとえば、アレン、アルカン、アルケン若しくはアルキンの修飾を持つレチナール；及びたとえば、複素環、ヘテロ芳香族又は置換されたシクロアルカン若しくはシクロアルケンの環のような環修飾を伴ったレチナールのような１１－シス－レチナール誘導体又は９－シス－レチナール誘導体が挙げられる。
【０１１５】
特定の実施形態では、合成レチナール誘導体は以下の式Ｉ：
【化１】



(I)

のレチナールであり得る。
【０１１６】
Ｒ及びＲ$_1$は独立して直鎖の、イソ－、ｔｅｒｔ－、及びそのほかの分枝鎖のアルキル基、並びに置換されたアルキル基、置換された分枝鎖アルキル、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミド等から選択することができる。Ｒ及びＲ$_1$は独立して、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル等のような１～６の炭素原子を持つ直鎖又は分枝鎖のアルキルを意味する低級アルキルであり得る。好適な置換されたアルキル及び置換された分枝鎖アルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、アミン、ハロゲン、ヘテロ原子又はそのほかの基によって置換されたアルキル、分枝鎖アルキル及びシクロアルキルが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。
【０１１７】
特定の追加の実施形態では、Ｒ及びＲ$_1$は、たとえば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、並びに置換されたシクロアルキルのようなシクロアルキルであり得る。好適な置換されたシクロアルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、ハロゲン、ヘテロ原子又はそのほかの基によって置換されたシクロアルキルが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。
【０１１８】
合成レチナール誘導体はまた、以下の式ＩＩ
【化２】



(II)

の修飾されたポリエン鎖長を有する１１－シス－レチナール又は９－シス－レチナールの誘導体でもあり得る。

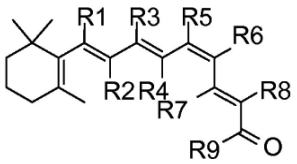
【０１１９】

ポリエン鎖長は、１、２、又は３のアルキル基、アルケン基又はアルキレン基によって伸長され得る。式ＩＩによれば、各ｎ及びｎ$_1$は、ｎ及びｎ$_1$の合計が少なくとも１であるという条件で１、２、又は３のアルキル基、アルケン基又はアルキレン基から独立して選択することができる。

【０１２０】

合成レチナール誘導体はまた、以下の式ＩＩＩ

【化３】



(III)

の置換されたポリエン鎖を有する１１－シス－レチナール又は９－シス－レチナールの誘導体であり得る。

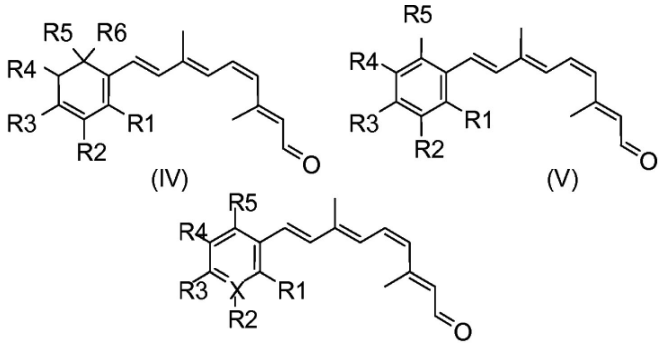
【０１２１】

Ｒ１～Ｒ９のそれぞれは独立して水素、アルキル、分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロ原子等から選択することができる。好適なアルキルには、たとえば、メチル、エチル、プロピル、置換されたアルキル（たとえば、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミドを伴ったアルカン）等が挙げられる。好適な分枝鎖アルキルは、たとえば、イソプロピル、イソブチル、置換された分枝鎖アルキル等であり得る。好適なシクロアルキルには、たとえば、シクロヘキサン、シクロヘプタン、及びそのほかの環状アルカン並びに置換された環状アルカン、たとえば、置換シクロヘキサン又は置換シクロヘプタンが挙げられる。好適なハロゲンには、たとえば、臭素、塩素、フッ素等が挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。好適な置換されたアルキル、置換された分枝鎖アルキル及び置換されたシクロアルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、アミン、ハロゲン、ヘテロ原子又はそのほかの基によって置換されたアルキル、分枝鎖アルキル及びシクロアルキルが挙げられる。例となる実施形態では、合成レチノイドは、９－エチル－１１－シス－レチナール、７－メチル－１１－シス－レチナール、１３－デスメチル－１１－シス－レチナール、１１－シス－１０－Ｆ－レチナール、１１-シス－１０－Ｃｌ－レチナール、１１-シス－１０－メチル－レチナール、１１－シス－１０－エチル－レチナール、９－シス－１０－Ｆ－レチナール、９－シス－１０－Ｆ－レチナール、９－シス－１０－Ｃｌ－レチナール、９－シス－１０－メチル－レチナール、９－シス－１０－エチル－レチナール、１１－シス－１２－Ｆ－レチナール、１１－シス－１２－Ｃｌ－レチナール、１１－シス－１２－メチル－レチナール、１１－シス－１０－エチル－レチナール、９－シス－１２－Ｆ－レチナール、９－シス－１２－Ｃｌ－レチナール、９－シス－１２－メチル－レチナール、１１－シス－１４－Ｆ－レチナール、１１－視し－１４－メチル－レチナール、１１－シス－１４－エチル－レチナール、９－シス－１４－Ｆ－レチナール、９－シス－１４－メチル－レチナール、９－シス－１４－エチル－レチナール、などである。

【０１２２】

合成レチナール誘導体はさらに、修飾された環構造を有する１１－シス－レチナール又は９－シス－レチナールの誘導体であり得る。好適な例には、たとえば、それぞれ、以下の式ＩＶ、Ｖ及びＶＩの環修飾、芳香族類似体及びヘテロ芳香族類似体を含有する誘導体が挙げられる。

【化４】



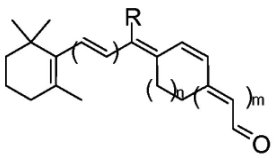
【０１２３】

Ｒ１～Ｒ５又はＲ６のそれぞれは、規定どおりに、独立して水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミド、ハロゲン、ヘテロ原子などから選択することができる。好適なアルキルには、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等が挙げられる。好適なハロゲンには、たとえば、臭素、塩素、フッ素などが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素又は窒素が挙げられる。加えて、Ｘは、たとえば、イオウ、珪素又は窒素のようなヘテロ原子であり得る。

【０１２４】

合成レチナール誘導体はさらに、修飾されたポリエン鎖を有する１１－シス－レチナール又は９－シス－レチナールの誘導体であり得る。好適な誘導体には、たとえば、トランス／シス固定構成を持つもの、６ｓ－固定類似体、並びにポリエン鎖における修飾されたアレン基、アルケン基、アルキン基又はアルキレン基が挙げられる。一例では、誘導体は、以下の式ＶＩＩ：

【化５】



(VII)

の１１－シス固定の類似体である。

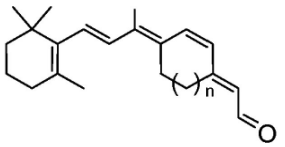
【０１２５】

Ｒは、たとえば、水素、ハロゲン、メチル、又はそのほかの低級アルカン若しくは分枝鎖アルカンであることができる。ｎは０～４であることができる。ｍ足す１は１、２又は３に等しい。

【０１２６】

特定の実施形態では、合成レチナール誘導体は以下の式ＶＩＩＩ：

【化６】



(VIII)

の１１－シス固定類似体である。

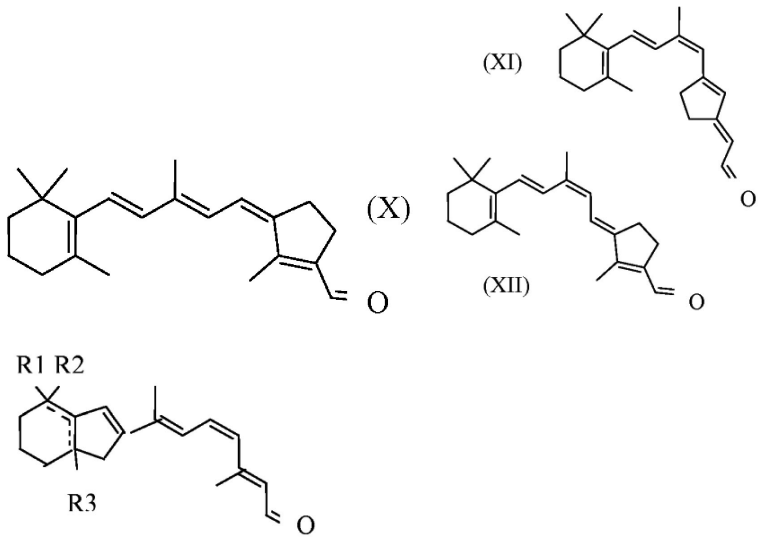
【０１２７】

ｎは０～４であることができる。

【０１２８】

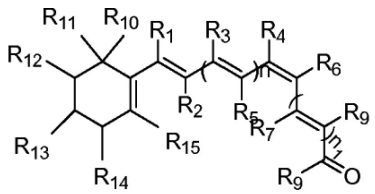
特定の例となる実施形態では、合成レチノイドは９，１１，１３－トリ－シス－７－環レチナール、１１，１３－ジ－シス－７－環レチナール、１１－シス－７－環レチナール、又は９，１１－ジ－シス－７－環レチナールである。

【０１２９】
別の例では、合成レチナール誘導体は、式ＩＸの６ｓ固定類似体である。Ｒ１及びＲ２は独立して水素、メチル及びそのほかの低級アルキル及び置換された低級アルキルから選択することができる。Ｒ３は独立して指示された位置のいずれかでアルケン基から選択することができる。
【化７】



(IX)

【０１３０】
他の実施形態では、合成レチノイドは、たとえば、式Ｘ～ＸＩＩに示されるもののような９－シス－環縮合誘導体である。
【０１３１】
さらに別の実施形態では、合成レチノイドは以下の式ＸＩＩＩのものである。
【化８】

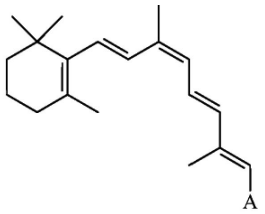


(XIII)

【０１３２】
R_1～R_{15}のそれぞれは独立して水素、アルキル、分枝鎖アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミド、ヘテロ原子などから選択することができる。好適なアルキルには、たとえば、メチル、エチル、プロピル、置換アルキル（たとえば、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミドを伴ったアルキル）などが挙げられる。好適な分枝鎖アルキルは、たとえば、イソプロピル、イソブチル、置換分枝鎖アルキル等であることができる。好適なハロゲンには、たとえば、臭素、塩素、フッ素などが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。好適な置換アルキル及び置換分枝鎖アルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、アミン、ハロゲン、ヘテロ原子又はそのほかの基で置換されたアルキル及び分枝鎖アルキルが挙げられる。ｎ及びｎ１のそれぞれは、ｎ及びｎ１の合計が少なくとも１であるという条件で、１、２又は３のアルキル基、アルケン基又はアルキレン基から選択することができる。加えて、R_{11}～R_{12}及び又はR_{13}～R_{14}は環状の炭素環におけるアルケン基を含むことができる。特定の実施形態では、R_5及びR_7は一緒になって、たとえば、式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、Ｘ、ＸＩ及びＸＩＩに示されるもののような５、６、７、又は８員環のシクロアルキル又は置換シクロアルキルのようなシクロアルキルを形成することができる。

【０１３３】
追加の実施形態では、合成レチナール誘導体はまた、９－シス－レチナールであることができる。或いは１１－シス－レチナールを使用することができる。
【０１３４】
追加の実施形態では、合成レチナール誘導体は、ポリエン鎖におけるアルデヒド基がエステル、エーテル、アルコール、ヘミアセタール、アセタール又はオキシムに変換される９－シス－レチナール又は１１－シス－レチナールの誘導体である。好適な合成レチナール誘導体には、さらに本明細書で記載されるような９－シス－レチニルエステル、９－シス－レチニルエーテル、９－シス－レチノール、９－シス－レチナールオキシム、９－シス－レチニルアセタール、９－シス－レチニルヘミアセタール、１１－シス－レチニルエステル、１１－シス－レチニルエーテル、１１－シス－レチノール、１１－シス－レチニルオキシム、１１－シス－レチニルアセタール、１１－シス－レチニルヘミアセタールが挙げられる。
【０１３５】
一態様では、合成レチナール誘導体はレチニルエステルである。一部の実施形態ではレチニルエステルは、９－シス－レチニルエステル又は１１－シス－レチニルエステルである。エステル置換基は、たとえば、たとえば、モノカルボン酸又はポリカルボン酸のようなカルボン酸であり得る。本明細書で使用されるとき、「ポリカルボン酸」はジー、トリー又はさらに高級のカルボン酸である。一部の実施形態では、カルボン酸は、Ｃ１～Ｃ２２、Ｃ２～Ｃ２２、Ｃ３～Ｃ２２、Ｃ１～Ｃ１０、Ｃ２～Ｃ１０、Ｃ３～Ｃ１０、Ｃ４～Ｃ１０、Ｃ４～Ｃ８、Ｃ４～Ｃ６又はＣ４のモノカルボン酸又はポリカルボン酸である。
【０１３６】
好適なカルボン酸基には、たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、又はリノール酸が挙げられる。カルボン酸はまた、たとえば、シュウ酸（エタン二酸）、マロン酸（プロパン二酸）、コハク酸（ブタン二酸）、フマル酸（ブテン二酸）、リンゴ酸（２－ヒドロキシブテン二酸）、グルタール酸（ペンタン二酸）、アジピン酸（ヘキサン二酸）、ピメリン酸（ヘプタン二酸）、スベリン酸（オクタン二酸）、アゼライン酸（ノナン二酸）、セバシン酸（デカン二酸）、クエン酸、オキサロ酢酸、ケトグルタール酸などでもあり得る。
【０１３７】
例となる実施形態では、レチニルエステルはＣ３～Ｃ１０のポリカルボン酸置換基を含む９－シス－レチニルエステル又は１１－シス－レチニルエステルである（この文脈で用語「置換基」又は「基」はポリエン鎖の末端酸素に共有結合するラジカルを指す）。別の例となる実施形態では、レチニルエステルは、Ｃ２～Ｃ２２又はＣ３～Ｃ２２のポリカルボン酸置換基を含む９－シス－レチニルエステル又は１１－シス－レチニルエステルである。ポリカルボン酸置換基は、たとえば、スクシネート、シトレート、ケトグルタレート、フマレート、マレート、又はオキサロアセテートであり得る。別の例となる実施形態では、レチニルエステルは、Ｃ３～Ｃ２２のジカルボン酸（二酸）置換基を含む９－シス－レチニルエステル又は１１－シス－レチニルエステルである。一部の実施形態では、ポリカルボン酸は酒石酸９－シス－レチニル又は酒石酸１１－シス－レチニルではない。一部の実施形態では、レチニルエステルは、眼にて正常に見つかる天然に存在するレチニルエステルではない。一部の実施形態では、レチニルエステルは、単離されたレチニルエステルである。本明細書で使用されるとき、「単離された」は、天然の環境とは離れて存在する分子なので、天然の産物ではない。単離された分子は精製された形態で存在してもよく、又は非天然の環境で存在してもよい。
【０１３８】
一態様では、レチナール誘導体は以下の式ＸＩＶ：

【化９】



(XIV)

の９－シス－レチニルエステル又はエーテルであり得る。

【０１３９】

一部の実施形態では、ＡはＣＨ$_2$ＯＲであり、式中Ｒはアルデヒド基であり、レチニルエステルを形成することができる。好適なアルデヒド基はＣ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアルデヒド基である。追加の実施形態では、アルデヒド基はＣ１～Ｃ１４の直鎖又は分枝鎖のアルデヒド基である。他の実施形態では、アルデヒド基はＣ１～Ｃ１４の直鎖又は分枝鎖のアルデヒド基、たとえば、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、ブチルアルデヒド、バレルアルデヒド、ヘキサナール、ヘプタナール、オクタナール、ノナナール、デカナール、ウンデカナール、ドデカナールである。他の実施形態では、ＲはＣ１～Ｃ１０の直鎖又は分枝鎖のアルデヒド基、Ｃ１～Ｃ８の直鎖又は分枝鎖のアルデヒド基、又はＣ１～Ｃ６の直鎖又は分枝鎖のアルデヒド基である（本明細書で使用されるとき、用語「基」は酸素に共有結合するラジカルを指す）。一部の実施形態では、レチニルエステルは、眼にて正常に見つけられる天然に存在するレチナールエステルではない。

【０１４０】

追加の実施形態では、Ｒは、たとえば、シュウ酸（エタン二酸）、マロン酸（プロパン二酸）、コハク酸（ブタン二酸）、フマル酸（ブテン二酸）、リンゴ酸（２－ヒドロキシブテン二酸）、グルタール酸（ペンタン二酸）、アジピン酸（ヘキサン二酸）、ピメリン酸（ヘプタン二酸）、スベリン酸（オクタン二酸）、アゼライン酸（ノナン二酸）、セバシン酸（デカン二酸）、クエン酸、オキサロ酢酸、ケトグルタール酸などのような、レチニルエステル（そのうちの一部はレチノイルエステルとも呼ばれる）を形成するジカルボン酸又はそのほかのカルボン酸（たとえば、ヒドロキシル酸）のアルデヒド基であり得る。

【０１４１】

Ｒはレチニルアルカンエーテルを形成するアルカン基であり得る。好適なアルカン基には、たとえば、メタン、エタン、ブタン、イソブタン、ペンタン、イソペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどのようなＣ１～Ｃ２４の直鎖又は分枝鎖のアルキルが挙げられる。一部の実施形態では、アルカン基は、直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ１～Ｃ６に及ぶ分枝鎖低級アルキルであり得る。他の実施形態では、アルカン基は直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ８～Ｃ１４に及ぶ分枝中鎖アルキルであり得る。追加の実施形態では、アルカン基は直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ１６～Ｃ２４に及ぶ分枝長鎖アルキルであり得る。

【０１４２】

Ｒはさらに、レチニルアルコールエーテルを形成するアルコール基であり得る。好適なアルコール基は、直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ１～Ｃ６に及ぶ分枝鎖低級アルコール、直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ８～Ｃ１４に及ぶ分枝鎖中鎖アルコール、又は直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ１６～Ｃ２４に及ぶ分枝鎖長鎖アルコールであり得る。一部の実施形態では、アルコール基は、たとえば、メタノール、エタノール、ブタノール、イソブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノールなどであり得る。

【０１４３】

Ｒはまた、レチニルカルボン酸エーテルを形成するカルボン酸でもあり得る。好適なアルコール基は、直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ１～Ｃ６に及ぶ分枝鎖低

級カルボン酸、直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ８～Ｃ１４に及ぶ分枝鎖中鎖カルボン酸、又は直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ又はそのほかのＣ１６～Ｃ２４に及ぶ分枝鎖長鎖カルボン酸であり得る。好適なカルボン酸基には、たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸、コハク酸、フマル酸などが挙げられる。

【０１４４】

別の実施形態では、レチニル誘導体はレチニルヘミアセタールであり、式中、ＡはＣＨ（ＣＨ）ＯＲである。Ｒは式ＸＩＶにて上記で示されたＲ基のいずれであることもできる。Ｒは通常、低級アルカン、たとえば、メチル基又はエチル基、又は本明細書で記載されるような、ヘテロ原子を伴った又は伴わないＣ１～Ｃ７の飽和及び不飽和の環状又は非環状のアルカンである。

【０１４５】

さらに他の実施形態では、レチニル誘導体はレチニルアセタールであり、式中ＡはＣＨ（ＯＲａ）ＯＲｂである。Ｒａ及びＲｂのそれぞれは独立して式ＸＩＶにて上記で示されたＲ基のいずれかから選択することができる。Ｒａ及びＲｂは通常、本明細書で記載されるような、ヘテロ原子を伴った又は伴わないＣ１～Ｃ７の飽和及び不飽和の環状又は非環状のアルカンである。

【０１４６】

さらにさらなる実施形態では、レチニル誘導体はレチニルオキシムであり、式中ＡはＣＨ：ＮＯＨ又はＣＨ：ＮＯＲである。Ｒは、式ＸＩＶにて上記で示されたＲ基のいずれであることもできる。Ｒは通常、水素又はアルカンである。

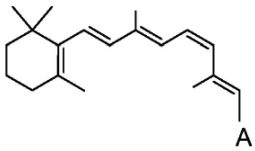
【０１４７】

好適なレチナール誘導体の例には、たとえば、酢酸９－シス－レチニル、ギ酸９－シス－レチニル、コハク酸９－シス－レチニル、クエン酸９－シス－レチニル、ケトグルタール酸９－シス－レチニル、フマル酸９－シス－レチニル、リンゴ酸９－シス－レチニル、オキサロ酢酸９－シス－レチニル、９－シス－レチナールオキシム、９－シス－レチナールＯ－メチルオキシム、９－シス－レチナールＯ－エチルオキシム、及び９－シス－レチナールメチルアセタール及びヘミアセタール、９－シス－レチニルメチルエーテル、９－シス－レチニルエチルエーテル、及び９－シス－レチニルフェニルエーテルが挙げられる。

【０１４８】

関連する態様では、レチナール誘導体は、以下の式ＸＶ：

【化１０】



(XV)

の１１－シス－レチニルエステル又はエーテルであり得る。

【０１４９】

Ａは式ＸＩＶにて上記で示された基のいずれかあることができる。

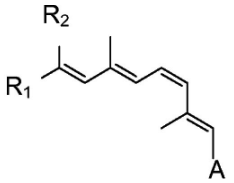
【０１５０】

好適な合成レチナール誘導体の例には、たとえば、酢酸１１－シス－レチニル、ギ酸１１－シス－レチニル、コハク酸１１－シス－レチニル、１１－シス－レチニル、クエン酸１１－シス－レチニル、ケトグルタール酸１１－シス－レチニル、フマル酸１１－シス－レチニル、リンゴ酸１１－シス－レチニル、１１－シス－レチナールオキシム、１１－シス－レチナールＯ－メチルオキシム、１１－シス－レチナールＯ－エチルオキシム、１１－シス－レチナールメチルアセタール及びヘミアセタール、１１－シス－レチニルメチルエーテル、１１－シス－レチニルエチルエーテルが挙げられる。

【０１５１】
追加の態様では、合成レチナール誘導体は、たとえば、９－シス－レチニルエステル、９－シス－レチニルエーテル、１１－シス－レチニルエステル、又は１１－シス－レチニルエーテルの誘導体、たとえば、アクリルレチニルエステル若しくはエーテル、修飾されたポリエン鎖長を持つレチニルエステル若しくはエーテル、たとえば、トリエン酸若しくはテトラエン酸レチニルエステル若しくはエーテル；置換されたポリエン鎖、たとえば、ハロゲン若しくはヘテロ原子で置換したポリエン鎖を持つレチニルエステル若しくはエーテル；修飾されたポリエン鎖、たとえば、トランス－若しくはシス－固定のポリエン鎖を持つ、又はアレン若しくはアルキンの修飾を持つレチニルエステル若しくはエーテル；及び環修飾、たとえば、複素環、ヘテロ芳香族又は置換されたシクロアルカン若しくはシクロアルケンの環を持つレチニルエステル若しくはエーテルであり得る。

【０１５２】
他の実施形態では、合成レチナール誘導体は、以下の式ＸＶＩ：

【化１１】



(XVI)

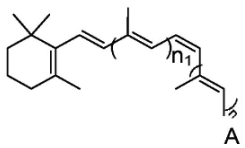
のレチニルエステル又はエーテルであることができる。

【０１５３】
Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。Ｒ$_1$及びＲ$_2$は独立して、直鎖、イソ、ｓｅｃ、ｔｅｒｔ、及びそのほかの分枝鎖のアルキル基、並びに置換されたアルキル基、置換された分枝鎖アルキル、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミドなどから選択することができる。Ｒ$_1$及びＲ$_2$は独立して、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのような１～６の炭素原子を持つ直鎖又は分枝鎖のアルキルを意味する低級アルキルであることができる。好適な置換されたアルキル基及び置換された分枝鎖アルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、アミン、ハロゲン、ヘテロ原子、又は他の基で置換されたアルキル、分枝鎖アルキル及びシクロアルキルが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。

【０１５４】
特定の追加の実施形態では、Ｒ$_1$及びＲ$_2$は、たとえば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼンのようなシクロアルキル、並びに置換されたシクロアルキルであることができる。好適な置換されたシクロアルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、アミン、ハロゲン、ヘテロ原子、又は他の基で置換されたシクロアルキルが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。

【０１５５】
合成レチナール誘導体はまた、たとえば、以下の式ＸＶＩＩ：

【化１２】



(XVII)

のような修飾されたポリエン鎖長を有することもできる。

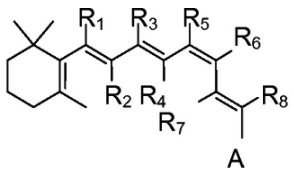
【０１５６】
Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。１、２、又は３のアルキル基、アルケン基又はアルキレン基によってポリエン鎖長を伸長すること

ができる。式（ＸＶＩ）によれば、各ｎ及びｎ$_1$は、ｎ及びｎ$_1$の合計が少なくとも１であるという条件で１、２、又は３のアルキル基、アルケン基又はアルキレン基から独立して選択することができる。

【０１５７】

合成レチナール誘導体は、以下の式ＸＶＩＩＩ：

【化１３】



(XVIII)

の置換されたポリエン鎖を有することもできる。

【０１５８】

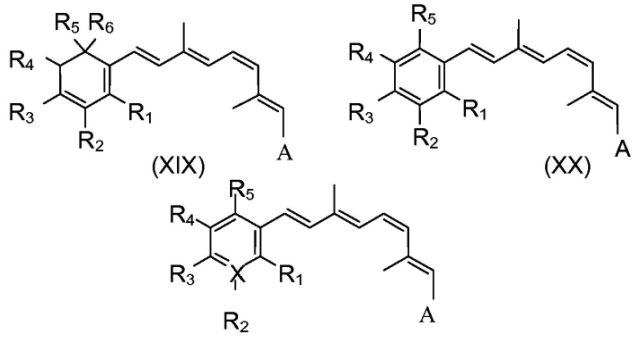
Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。Ｒ$_1$～Ｒ$_8$のそれぞれは独立して水素、アルキル、分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロ原子などから選択することができる。好適なアルキルには、たとえば、メチル、エチル、プロピル、置換されたアルキル（たとえば、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミドを伴ったアルキル）などが挙げられる。好適な分枝鎖アルキルは、たとえば、イソプロピル、イソブチル、置換された分枝鎖アルキルなどであることができる。好適なシクロアルキルには、たとえば、シクロヘキサン、シクロヘプタン、及びそのほかの環状アルカン、並びにたとえば、置換されたシクロヘキサン又は置換されたシクロヘプタンのような置換された環状アルカンを挙げることができる。好適なハロゲンには、たとえば、臭素、塩素、フッ素などが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。好適な置換されたアルキル、置換された分枝鎖アルキル及び置換されたシクロアルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、アミン、ハロゲン、ヘテロ原子又はそのほかの基によって置換されたアルキル、分枝鎖アルキル及びシクロアルキルが挙げられる。例となる実施形態では、合成レチナール誘導体は、以下：９－エチル－１１－シス－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；７－メチル－１１－シス－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１３－デスメチル－１１－シス－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１０－Ｆ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１０－Ｃｌ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１０－メチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１０－エチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１０－Ｆ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１０－Ｃｌ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１０－メチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１０－エチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１２－Ｆ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１２－Ｃｌ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１２－メチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１２－Ｆ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１２－Ｃｌ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１２－メチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１４－Ｆ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；１１－シス－１４－メチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセター

ル又はヘミアセタール；１１－シス－１４－エチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１４－Ｆ－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１４－メチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；９－シス－１４－エチル－レチニルエステル、エーテル、オキシム、アセタール又はヘミアセタール；などから選択される。

【０１５９】

合成レチナール誘導体は修飾された環構造をさらに有することができる。好適な例には、たとえば、それぞれ以下の式ＸＩＸ、ＸＸ及びＸＸＩ：

【化１４】



の環修飾、芳香族類似体及びヘテロ芳香族類似体を含有する誘導体が挙げられる。

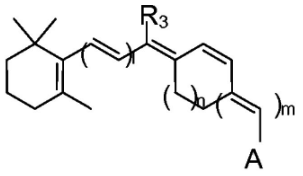
【０１６０】

Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。R_1～R_6のそれぞれは独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシル、アミン、アミド、ヘテロ原子などから選択することができる。好適なアルキルには、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどが挙げられる。好適なハロゲンには、たとえば、臭素、塩素、フッ素などが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、又は窒素が挙げられる。式ＶＩＩでは、Ｘは、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換であることができる。

【０１６１】

合成レチナール誘導体はまた修飾されたポリエン鎖を有することができる。好適な誘導体には、たとえば、ポリエン鎖にてシス／トランス固定の構造、６ｓ固定の類似体、並びに修飾されたアレン基、アルケン基、アルキン基、又はアルキレン基を伴ったものが挙げられる。一例では、誘導体は、以下の式ＸＸＩＩ：

【化１５】



(XXII)

の１１－シス固定の類似体である。

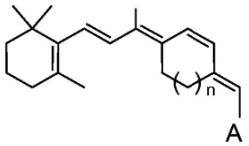
【０１６２】

Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。R_3は、たとえば、水素、メチル又は低級アルカン又は分枝鎖アルカンであることができる。ｎは０～４であることができ、ｍ＋１は１、２又は３に等しい。

【０１６３】

特定の実施形態では、合成レチナール誘導体は以下の式ＸＸＩＩＩ：

【化１６】



(XXIII)

の１１－シス固定の類似体である。

【０１６４】

ｎは０～４であることができる。Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。

【０１６５】

特定の例となる実施形態では、合成レチナール誘導体は、９，１１，１３－トリ－シス－７－環レチニルエステル若しくはエーテル、１１，１３－ジ－シス－７－環レチニルエステル若しくはエーテル、１１－シス－７－環レチニルエステル若しくはエーテル、又は９，１１－ジ－シス－７－環レチニルエステル若しくはエーテルである。

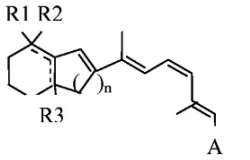
【０１６６】

別の例では、合成レチナール誘導体は、式ＸＸＩＶの６ｓ固定類似体である。Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。R_1及びR_2は独立して水素、メチル及びそのほかの低級アルキル及び置換された低級アルキルから選択することができる。

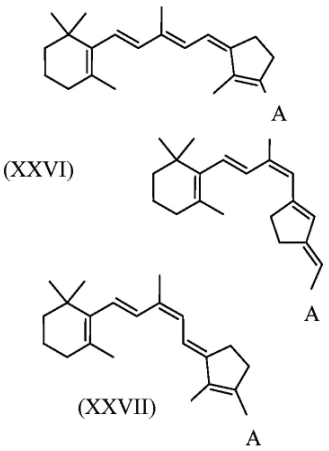
【０１６７】

R_3は独立して指示された位置のいずれかにてアルケン基から選択することができる。

【化１７】



(XXIV)



(XXVI)

(XXVII)

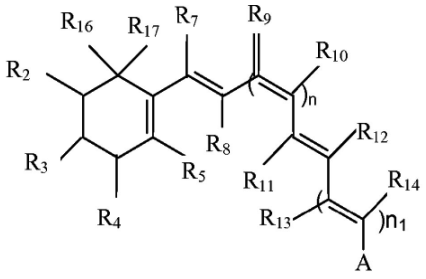
【０１６８】

他の実施形態では、合成レチナール誘導体は、たとえば、式ＸＸＶ～ＸＸＶＩＩで示すもののような９－シス－環縮合誘導体である。Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。

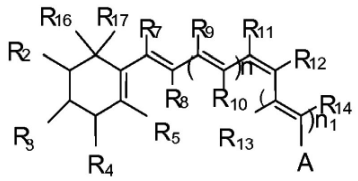
【０１６９】

さらに別の実施形態では、合成レチナール誘導体は、以下の式ＸＸＶＩＩ又はＸＸＩＸのものである。

【化１８】



(XXVIII)



(XXIX)

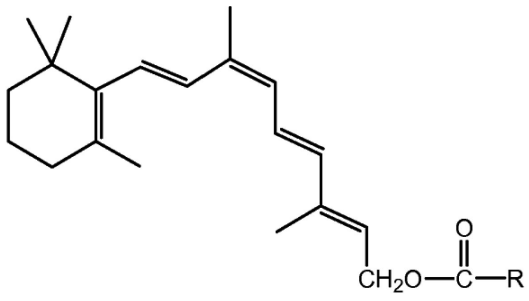
【０１７０】

Ａは、式（ＸＩＶ）について上記で示された基のいずれかあることができる。Ｒ$_{2}$～Ｒ$_{5}$、Ｒ$_{7}$～Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{16}$及びＲ$_{17}$は存在しないか、又は独立して水素、アルキル、分枝鎖アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミド、ヘテロ原子などから選択することができる。好適なアルキルには、たとえば、メチル、エチル、プロピル、置換されたアルキル（たとえば、ヒドロキシル、ヒドロアルキル、アミン、アミドを伴ったアルキル）が挙げられる。好適な分枝鎖アルキルには、たとえば、イソプロピル、イソブチル、置換された分枝鎖アルキルなどが挙げられる。好適なハロゲンには、たとえば、臭素、塩素、フッ素などが挙げられる。好適なヘテロ原子には、たとえば、イオウ、珪素、及びフルオロ－又はブロモ－置換が挙げられる。好適な置換されたアルキル及び置換された分枝鎖アルキルには、たとえば、酸素、ヒドロキシル、窒素、アミド、アミン、ハロゲン、ヘテロ原子又はそのほかの基によって置換されたアルキル及び分枝鎖アルキルが挙げられる。各ｎ及びｎ$_{1}$は、ｎ及びｎ$_{1}$の合計が少なくとも１であるという条件で１、２、又は３のアルキル基、アルケン基又はアルキレン基から独立して選択することができる。加えて、そういう場合には、Ｒ$_{3}$－Ｒ$_{4}$及び／又はＲ$_{2}$－Ｒ$_{1}$は環状炭素環にてアルケン基を含むことができる。特定の実施形態では、Ｒ$_{10}$及びＲ$_{13}$は一緒になって、たとえば、５、６、７若しくは８員環のシクロアルキル、又はたとえば、式ＸＸＩＩ、ＸＸＩＩＩ、ＸＸＶＩ、ＸＸＶＩ及びＸＸＶＩＩで示すようなもののような置換されたシクロアルキルのようなシクロアルキルを形成することができる。

【０１７１】

本発明の別の実施形態では、合成レチナール誘導体は、以下の式ＸＸＸ：

【化１９】



(XXX)

の９－シス－レチニルエステルである。

【０１７２】

式中、Ｒはアルキル基又はアルケニル基である。

【０１７３】

この実施形態では、「アルキル」は、不飽和を含有せず、２２までの炭素原子を有する炭素原子と水素原子のみから成る直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、アルキルは１２～１７の炭素原子を含んでもよい（「Ｃ１２～１７アルキル」とも呼ぶ）。特定の実施形態では、アルキルは１２～１５の炭素原子を含んでもよい（「

Ｃ１２～１５アルキル」とも呼ぶ）。特定の実施形態では、アルキルは１～８の炭素原子を含んでもよい（「Ｃ１～８アルキル」とも呼ぶ）。他の実施形態では、アルキルは１～６の炭素原子を含んでもよい（「Ｃ１～６アルキル」とも呼ぶ）。さらなる実施形態では、アルキルは１～４の炭素原子を含んでもよい（「Ｃ１～４アルキル」とも呼ぶ）。単結合、たとえば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなどによってアルキルを分子の残りに連結する。本明細書にて特に言及されない限り、アルキル基は任意で、１以上の以下の置換基：ハロ（－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｃｌ及び－Ｉを含む）、シアノ（－ＣＮ）、ニトロ（－NO_2）、オキソ（－Ｏ）及びヒドロキシル（－ＯＨ）によって置換されてもよい。

【０１７４】

「アルケニル」は、少なくとも１つの不飽和（Ｃ＝Ｃ）を含有し、２～２０の炭素原子を有する炭素原子と水素原子のみから成る直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。種々の実施形態では、Ｒは、Ｃ１２～１７アルケニル、Ｃ１～８アルケニル、Ｃ１～６アルケニル、又はＣ１～４アルケニルである。本明細書にて特に言及されない限り、アルキル基は任意で、１以上の以下の置換基：ハロ（－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｃｌ及び－Ｉを含む）、シアノ（－ＣＮ）、ニトロ（－NO_2）、オキソ（－Ｏ）及びヒドロキシル（－ＯＨ）によって置換されてもよい。

【０１７５】

特定の実施形態では、９－シス－レチニルエステルは、９－シス－レチナールのプロドラッグの前駆体（すなわち、プレドラッグ）として作用する人工的なレチノイドである。さらに具体的には９－シス－レチニルエステルは、肝臓によって代謝性プロドラッグ形態、すなわち、脂肪酸９－シス－レチニルエステルに変換され、それは肝臓脂質液滴で肝臓に貯蔵される。脂肪酸９－シス－レチニルエステル及びレチノールは肝臓から動員され、眼やＲＰＥに移動する循環系に入る。そこでそれらは、最終的に光受容体オプシンと結合して活性のある視覚色素を形成する９－シス－レチナールに変換される。

【０１７６】

好ましい９－シス－レチニルエステルは酢酸９－シス－レチニル（すなわち、Ｒがメチルである）である。「９－シス－Ｒ－Ａｃ」とも呼ばれる酢酸９－シス－レチニルは薬学上のプレドラッグであり、それは、肝臓によって、たとえば、パルミチン酸９－シス－レチニルのような脂肪酸９－シス－レチニルに代謝される。次いで脂肪酸９－シス－レチニル及びレチノールは、たとえば、１１－シス－レチナールのような欠損した発色団の代替物として眼やＲＰＥにて９－シス－レチナールに変換される。

【０１７７】

９－シス－Ｒ－Ａｃは、パラジウム触媒（たとえば、パラジウム塩、パラジウム酸化物）の存在下、最初に酢酸全トランス－レチニル（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を酢酸９－シス－レチニルと酢酸全トランス－レチニルの混合物に変換することによって調製することができる。次いで酢酸９－シス－レチニルと酢酸全トランス－レチニルの混合物を加水分解して９－シス－レチノールと全トランス－レチノールの混合物を生じる。選択的再結晶化によって純粋な９－シス－レチノールを単離することができ、さらに９－シス－Ｒ－Ａｃにエステル化することができる。９－シス－Ｒ－Ａｃを調製し、精製するための方法の詳細な記載は、たとえば、ＧＢ特許第１４５２０１２号に見つけることができる。

【０１７８】

他の実施形態では、レチニルエステルはプロドラッグであり（プロドラッグの前駆体ではなく）、眼やＲＰＥにおいて直接９－シス－レチナールに変換され得る。９－シス－レチニルエステルのプロドラッグ形態は通常、脂肪酸９－シス－レチニルエステルであり、ＲはＣ１１～１２アルキルである。本明細書で使用されるとき、「脂肪酸」は飽和されていてもよく（アルキル）又は不飽和であってもよい（アルケニル）長い脂肪族鎖を有するカルボン酸を指す。通常、脂肪族鎖は少なくとも１１の炭素を含有し、２１炭素もの長さであることができる。例となる脂肪酸には、限定しないでラウリン酸、パルミチン酸、パ

ルミトレイン酸、リノール酸及びリノレン酸が挙げられる。

【０１７９】

従って、一実施形態では、ＲはＣ１５アルキルであり、式（ＸＸＸ）の９－シス－レチニルエステルはパルミチン酸９－シス－レチニルである。

【０１８０】

さらなる実施形態では、ＲはＣ１７アルキルであり、式（ＸＸＸ）の９－シス－レチニルエステルはステアリン酸９－シス－レチニルである。

【０１８１】

他の実施形態では、ＲはＣ１７アルキルであり、式（ＸＸＸ）の９－シス－レチニルエステルはオレイン酸９－シス－レチニルである。

【０１８２】

本明細書で記載される９－シス－レチニルエステルは、９－シス－Ｒ－Ａｃの調製に類似する方法でエステル化剤を用いて９－シス－レチノールから調製することができるが、その方法は当業者の知識の範囲内である。

【０１８３】

合成レチナール及び誘導体を作製する方法は、たとえば、以下の参考文献に開示されている。Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２７２：２３２－４２（１９９９）；Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．３６：２０８９－９３（１９９７）；Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１４：３９３３－４１（１９７５）；Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２１：３８４－９３（１９８２）；Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２８：２７３２－３９（１９８９）；Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、３３：４０８－１６（１９９４）；Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、３５：６２５７－６２（１９９６）；Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２７：３７２－８２（１９９９）；Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｃｈｅｍ．５６：３１－３９（１９９５）；Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｊ．５６：１２５９－６５（１９８９）；Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｊ．８３：３４６０－６９（２００２）；Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、７：４１９８－２０４（２００１）；Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｅｕｒｏｐｅ）５：１１７２－７５（１９９９）；ＦＥＢＳ、１５８：１（１９８３）；Ｊ．Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０４：３２１４－１６（１９８２）；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０８：６０７７－７８（１９８６）；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０９：６１６３（１９８７）；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１２：７７７９－８２（１９９０）；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１９：５７５８－５９（１９９７）；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２１：５８０３－０４（１９９９）；Ｊ．Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２３：１００２４－２９（２００１）；Ｊ．Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２４：７２９４－３０２（２００２）；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：２６１４８－５３（２００１）；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７：４２３１５－２４（２００４）；Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．－Ｐｅｒｋｉｎ、Ｔ．１：１７７３－７７（１９９７）；Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．－Ｐｅｒｋｉｎ、Ｔ．１：２４３０－３９（２００１）；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．４９：６４９－５２（１９８４）；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５８：３５３３－３７（１９９３）；Ｊ．Ｐｈｙｓｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｂ１０２：２７８７－８０６（１９９８）；Ｌｉｐｉｄｓ、８：５５８－６５；Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ．Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．１３：２５９－８３（１９８６）；Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ．Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．４４：８０３－０７（１９８６）；Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ．Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．５４：９６９－７６（１９９１）；Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ．Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．６０：６４－６８（１９９４）；Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ．Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．６５：１０４７－５５（１９９１）；Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ．Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．７０：１１１－１５（２００２）；Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ．Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ．７６：６０６－６１５（２００２）；Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８８：９４１２－１６（１９９１）；Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、９０：４０７２－７６（１９９３）；Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、９４：１３４４２－４７（１９９７）；及びＰｒｏｃ．Ｒ．Ｓｏｃ．Ｌｏｎｄ．Ｓｅｒｉｅｓ、Ｂ，Ｂｉｏｌ．Ｓｃｉ．２３３（１２７０）：５５－７６１９８８）（その開

示は参照によって本明細書に組み入れられる）。

【０１８４】

レチニルエステルは、当該技術で既知の方法によって、たとえば、カルボン酸とのレチノールの酸触媒エステル化によって、レチノールとの酸ハロゲン化物の反応によって、カルボン酸とのレチニルエステルのトランスエステル化によって、レチノイン酸のカルボン酸塩との１級ハロゲン化物の反応によって、などによって形成することができる。例となる実施形態では、レチニルエステルは、たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸、コハク酸、フマル酸などのようなカルボン酸とのレチノールの酸が触媒するエステル化によって形成することができる。別の例となる実施形態では、レチニルエステルは、レチノールとのハロゲン化アシルの反応によって形成することができる（たとえば、Van Hooser et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97:8623-28 (2000)を参照）。好適なハロゲン化アシルには、たとえば、塩化アセチル、塩化パルミトイルなどが挙げられる。

【０１８５】

レチニルエステルは、たとえば、ハロゲン化１級アルキルとのレチノールの反応のような当該技術で既知の方法によって形成することができる。

【０１８６】

特定の実施形態では、ＵＶ光への暴露によってトランス－レチノイドをシス－レチノイドに異性体化することができる。たとえば、全トランス－レチナール、全トランス－レチノール、全トランス－レチニルエステル又は全トランス－レチノイン酸をそれぞれ９－シス－レチナール、９－シス－レチノール、９－シス－レチニルエステル又は９－シス－レチノイン酸に異性体化することができる。たとえば、約３６５ｎｍの波長を有し、本明細書でさらに記載されるようなシス－レチノイドの分解の原因となるさらに短い波長を実質的に含まないＵＶ光に暴露することによってトランス－レチノイドを９－シス－レチノイドに異性体化することができる。

【０１８７】

たとえば、酸触媒の存在下で９－シス及び１１－シス－レチナールをアルコールで処理することによってレチニルアセタール及びヘミアセタールを調製することができる。反応中に形成される水は、たとえば、分子篩のAl_2O_3によって取り除かれる。

【０１８８】

レチニルオキシムは、たとえば、ヒドロキシルアミン、Ｏ－メチル－又はＯ－エチル－ヒドロキシルアミンなどとのレチナールの反応によって調製することができる。

【０１８９】

レチニルエステルは、当該技術で既知の方法によって、たとえば、カルボン酸とのレチノールの酸触媒エステル化によって、レチノールとの酸ハロゲン化物の反応によって、カルボン酸とのレチニルエステルのトランスエステル化によって、レチノイン酸のカルボン酸塩との１級ハロゲン化物の反応によって、レチノールとの無水物の酸が触媒する反応によって、などによって形成することができる。一例では、レチニルエステルは、たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸、コハク酸、フマル酸などのようなカルボン酸とのレチノールの酸が触媒するエステル化によって形成することができる。別の例では、レチニルエステルは、レチノールとのハロゲン化アシルの反応によって形成することができる（たとえば、Van Hooser et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97:8623-28 (2000)を参照）。好適なハロゲン化アシルには、たとえば、塩化アセチル、塩化パルミトイルなどが挙げられる。

【０１９０】

本発明の別の実施形態では、合成レチナール誘導体はレチニルエステルである。レチニルエーテルは、たとえば、ハロゲン化１級アルキルとのレチノールの反応のような当該技術で既知の方法によって形成することができる。

【０１９１】
本発明の別の実施形態では、ＵＶ光への暴露によってトランス－レチノイドをシス－レチノイドに異性体化することができる。たとえば、約３６５ｎｍの波長を有し、本明細書でさらに記載されるようなシス－レチノイドの分解の原因となるさらに短い波長を実質的に含まないＵＶ光に暴露することによって全トランス－レチナール、全トランス－レチノール、全トランス－レチニルエステル又は全トランス－レチノイン酸をそれぞれ９－シス－レチナール、９－シス－レチノール、９－シス－レチニルエステル又は９－シス－レチノイン酸に異性体化することができる。
【０１９２】
本発明の別の実施形態では、合成レチナール誘導体はレチニルアセタール又はヘミアセタールであり、それは、たとえば、酸触媒の存在下で９－シス及び１１－シスレチナールをアルコールで処理することによって調製することができる。反応中に形成される水は、たとえば、分子篩のAl_2O_3によって取り除かれる。
【０１９３】
本発明の別の実施形態では、合成レチナール誘導体はレチニルオキシムであり、それは、たとえば、ヒドロキシルアミン、Ｏ－メチル－又はＯ－エチル－ヒドロキシルアミンなどとのレチナールの反応によって調製することができる。
【０１９４】
本発明の合成レチナール誘導体は、それが約５％未満又は約１％未満又は約０．１％未満のそのほかのレチノイドを含有するという点で実質的に純粋であり得る。本発明の治療計画に１以上の合成レチナール誘導体を使用してもよい。
本発明の薬学上許容可能な組成物
【０１９５】
たとえば、眼への局所投与のための及び／又はたとえば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、腸内投与、非経口投与又は経口投与のような全身性投与のための薬学上許容可能な組成物として本発明の合成レチナール誘導体を製剤化することができる。
【０１９６】
当該技術で日常的に使用される技術と同様に薬学上許容可能なビヒクルを用いて投与のために本発明の合成レチナール誘導体を製剤化することができる。合成レチナール誘導体の溶解性に従ってビヒクルを選択することができる。好適な薬学上許容可能な組成物には、たとえば、点眼剤、注射剤などのような局所的に投与可能であるものが挙げられる。点眼剤の場合、製剤は任意で、たとえば、眼科的に適合する剤、たとえば、塩化ナトリウム、濃縮グリセリンなどのような等張化剤；リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどのような緩衝剤；たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート８０とも呼ばれる）、ポリオキシステアレート４０、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油などのような界面活性剤；たとえば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどのような安定化剤；たとえば、塩化ベンザルコニウム、パラベン、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）などのような保存剤；及びそのほかの成分を含むこともできる。保存剤は、たとえば、約０．００１～約１．０％重量／体積のレベルで用いることができる。製剤のｐＨは普通、たとえば、約ｐＨ４～８の範囲内であるような眼科製剤に許容可能な範囲内である。
【０１９７】
本発明の治療計画で使用される合成レチナール誘導体は、好適な手段によって、たとえば、経口、静脈内、筋肉内又は局所の投与によって眼に送達することができる。局所投与の方式には、たとえば、点眼、眼内注射又は眼周囲注入、又は制御された放出送達の製剤及び／又は装置を介して送達が挙げられる。眼周囲注入には通常、結膜又はテノン嚢（眼に重層された線維組織）への合成レチナール誘導体の注入が含まれる。眼内注射には通常、硝子体内への合成レチナール誘導体の注射が含まれる。投与は、たとえば、点眼剤又は経口剤形によるように非侵襲性であり得る。
【０１９８】

特定の実施形態では、眼への経口送達又は局所送達に好適な製剤に合成レチナール誘導体を製剤化する。合成レチナール誘導体のほとんどは油性物質であり、親油性なので１以上の脂質ビヒクルと混和し易い。

【０１９９】

本発明の特定の合成レチナール誘導体（たとえば、９－シス－レチニルエステル）は光及び酸素に感受性である。従って、安定性を維持し、製剤の有効性及び半減期を最大化することが望ましい。その中に懸濁する又は可溶化する９－シスレチニルエステルを安定化する能力に基づいて好適な脂質ビヒクルを選択してもよい。本明細書で使用されるとき、「脂質」又は「脂質ビヒクル」は脂肪酸エステルの１つ又は脂肪酸エステルの混合物を指す。種々の実施形態では、脂質ビヒクルは１以上のトリグリセリドを含み、それは単一のグリセロールが３つの脂肪酸によってエステル化される際に形成される。トリグリセリドは植物油及び動物脂肪の双方を含む。種々の実施形態では、脂質ビヒクルは５０重量％を超えるポリ不飽和脂肪酸を含み、ポリ不飽和脂肪酸は１５未満の（重量）比でオメガ－６－脂肪酸とオメガ－３－脂肪酸を含む。

【０２００】

好まれる実施形態では、合成レチナール誘導体は、９－シス－レチニルエステルと脂質ビヒクルを含む経口製剤に製剤化される。さらなる実施形態では、９－シス－レチニルエステルは酢酸９－シス－レチニルであり、脂質ビヒクルは大豆油である。追加の脂質ビヒクルの記載は、たとえば、ＱＬＴ社の名のもとでの国際特許出願ＰＣＴ／ＵＳ２００９／０５９１２６に見つけることができ、その関連開示は、その全体が本明細書に組み入れられる。

【０２０１】

本発明はまた、本発明の合成レチナール誘導体又は本発明の薬学上許容可能な組成物を含有するキットも提供する。キットはまた、本発明の治療計画及び治療方法で合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能な組成物を使用するための指示書も含む。好ましくは、包装商品は、本発明の治療計画及び治療方法で使用するための合成レチナール誘導体又は薬学上許容可能な組成物の１以上の単位用量を含有する。たとえば、そのような単位用量は、眼内注射の調製に有効な量であってもよい。或いは、そのような単位用量は、ヒト対象に投与した際、視覚障害の治療又は改善を達成するのに十分な量であってもよい。光及び／又は空気に感受性である本発明の合成レチナール誘導体又は本発明の薬学上許容可能な組成物は、特定の包装及び又は製剤化を必要とすることが当業者にとって明らかである。たとえば、光に対して不透明である及び／又は周囲空気との接触から密封される及び／又は好適なコーティング又は賦形剤と共に製剤化される包装がキットに用いられてもよい。

投与量、投与回数及び投与方式

【０２０２】

本発明の治療計画で使用される合成レチナール誘導体又は合成レチナール誘導体を含む薬学上許容可能な医薬組成物は経口投与の形態であってもよい。一実施形態では、合成レチナール誘導体を含む本発明の薬学上許容可能な組成物及び脂質ビヒクルは、本発明の治療計画にて対象に経口投与される。本発明の別の実施形態では、経口投与される本発明の薬学上許容可能な組成物は９－シス－レチニルエステル及び大豆油を含む。本発明の別の実施形態では、経口投与される薬学上許容可能な組成物は、酢酸９－シス－レチニル又はコハク酸９－シス－レチニル及び大豆油（ＵＳＰ等級）を含む。

【０２０３】

本発明の合成レチナール誘導体の経口投与は、治療法に対して本発明の治療計画を受けている対象の両眼の光受容体すべての暴露、外科的介入の欠如及び投与の任意の停止を含む幾つかの可能な利点を有する。好まれる実施形態では、治療は、出生直後ＬＣＡと診断された対象で開始し、対象の生涯を通して継続してもよい。他の実施形態では、本発明の治療計画は、たとえば、対象における内因性レチノイドの欠損に関係する視覚障害を治療する又は改善する方法として既に遺伝子療法を受けている対象において、対象における視覚サイクルと関係する１以上の遺伝子、たとえば、ＲＰＥ６５又はＬＲＡＴを置き換える

ためのベクターが介在する遺伝子導入療法と併用して使用されてもよい。

【０２０４】

本発明の合成レチナール誘導体の追加の投与形態には、注射用に製剤化されたものが挙げられる。たとえば、本発明の治療計画で使用するための合成レチナール誘導体は、注射等級の生理食塩水溶液にて、注射可能なリポソーム溶液又はそのほかのキャリア若しくはビヒクルの形態にて提供され得る。特定の実施形態では、本明細書で記載される合成レチナール誘導体は眼への局所注入のために製剤化することができる。眼内又は眼周辺への注入は当業者に既知であり、たとえば、Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｓｕｒｇｅｒｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｅｄ．，Ｇ．Ｌ．Ｓｐａｅｔｈ，Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ Ｃｏ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，Ｕ．Ｓ．Ａ．，８５－８７ページ（１９９０）を含む多数の出版物に記載されている。他の実施形態では、合成レチナール誘導体は皮下注射を介した全身性送達用に製剤化することができる。一実施形態では、皮下注射については、たとえば、大豆油のような脂質ビヒクルにて９－シス－レチニルエステルを製剤化してもよい。

【０２０５】

持続放出型の製剤及び／又は装置、たとえば、徐放性ポリマーを含む、又は持続放出、遅延放出若しくは徐放性放出の送達方法を介して１以上の投与位相時間の経過にわたる合成レチナール誘導体の送達を得る組成物にて、合成レチナール誘導体を本発明の治療計画で投与することもできる。そのような方式は本開示で記載される組成物の反復投与を回避することができる。眼組織の中で又は近傍で、たとえば、強膜に隣接して、涙点の中で、若しくは硝子体内で設置するのに好適な位置取りのために設計され、持続放出、又は遅延放出又は徐放性放出の方式で本発明の合成レチナール誘導体を送達することが可能である眼科用薬剤送達装置を含む多数の薬剤放出送達方式が当業者に既知である。本発明の治療計画で使用するための合成レチナール誘導体は、埋め込み及び微小カプセル送達方式を含む制御放出方式のような、即時放出に対して化合物を保護するキャリアと共に調製することができる。たとえば、酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステル、ポリ酢酸及びポリ酢酸ポリグリコール酸コポリマー（ＰＬＧ）のような生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製する多数の方法が当業者に既知である。

【０２０６】

本発明の治療計画は長く続く視覚の意味のある改善又は回復を生じる一方で、慢性の毒性効果を大きく軽減することができるので、一実施形態では、本発明の治療計画は長期の（慢性の）治療計画として好適であり得る。

【０２０７】

最初の投与期間とそれに続く投与期間の間の時間の長さは、本明細書で定義されるように対象の視覚機能のパラメータの１以上の持続又は上昇に基づいて任意であってもよい。対象の視覚機能における投与に応じた効果又は改善を個人ベースで観察し、評価して対象の投与要件を特注することが可能であってもよい。或いは、その後の投与期間の開始は、最初の投与期間と休薬期間の間での前の有効性評価に比べた対象の１以上の視覚機能パラメータの低下に基づいてもよい。たとえば、対象の投与の有効性は、たとえば、最初の投与の後、１ヵ月、４ヵ月、６ヵ月、８ヵ月、１１ヵ月で評価してもよい。評価の任意の時点で、休薬期間の間での対象の視覚機能の１以上のパラメータのベースラインへの退行又は復帰に基づいてその後の投与期間が開始してもよい。

治療効果の評価

【０２０８】

内因性レチノイドの欠損に関連する対象にて視覚障害を治療する又は改善することにおける本発明の治療計画の有効性は、以下に記載されるものを含む視覚機能の幾つかの測定に基づいて評価することができる。

【０２０９】

片眼又は両眼における対象の視覚機能の改善は、視野、視力及び網膜感受性の試験の測

定、並びに網膜電図、動的な瞳孔反応、眼振、皮質視力の機能、色覚、視覚運動性試験、及び生活の質／生活課題を実行する能力についての患者が報告する予後に基づいて評価されてもよい。本発明の治療計画の間での片眼又は両眼における対象の視覚機能の改善は、治療を受けていない比較可能なヒトの視覚系と対象の各眼の視覚機能を比較することによって本発明の治療計画による治療の前の対象の各眼の視覚機能のベースラインと対象の各眼の視覚機能を比較することにより判定することができる。

【０２１０】

そのすべてがＬＲＡＴ遺伝子にて遺伝変異を有する３人のＬＣＡ患者にて以下に列記する視覚機能パラメータの１以上が迅速に改善することが示された（以下の実施例２及び３を参照）。特に視野及び視力におけるこれらの改善は、１週間の最初の投与期間の後、１１ヵ月まで持続することができた。従って、内因性レチノイドの欠損を持つ対象については、本発明の治療計画によって、すなわち、本明細書で記載されるような合成レチナール誘導体の投与によって提供される外的操作に対して、休止状態の光受容体の集団が迅速に応答可能であることが特定されている。ＲＰである対象（実施例７及び８）と同様にＲＰＥ６５遺伝子に変異のあるＬＣＡの対象（実施例４及び５）においても有効性が認められる。

１．視野

【０２１１】

視野は、各眼の中央の視覚及び周辺の視覚を含む視覚の個々の全体的な範囲である。正常なヒトの視野は、各眼において鼻に対して（鼻に向かって、又は内向きに）およそ６０度、側面に対して（鼻から離れて、又は外向きに）およそ１００度、及び水平経線の上下でおよそ６０度広がる。

【０２１２】

本明細書で記載されるような視覚障害を有する対象は、検出不能な視野から有意に狭い視野に及ぶことができる種々の程度の損傷を有し得る。

【０２１３】

従って、本発明の治療計画の一実施形態では、最初の投与期間に先立って得られた対象の視野のベースラインに比べて、対象の視野は最初の投与期間にて側面に向かって及び／又は鼻に向かって改善する。特定の実施形態では、対象の視野は、最初の投与期間の間での対象の視野の改善に比べて休薬中、改善し続ける。特定の実施形態では、最初の投与期間の間に認められた対象の視野の改善は休薬期間の間持続する。

【０２１４】

本発明の種々の実施形態では、たとえば、ＬＣＡ又はａｒＲＰの患者を含むが、これらに限定されないＬＲＡＴ又はＲＰＥ６５の突然変異を持つ対象については、対象の視野は、最初の投与期間の間に鼻に向かって少なくとも５度又は少なくとも１０度、及び側面に向かって少なくとも２０度又は少なくとも３０度又は少なくとも４０度広がる。

【０２１５】

最初の投与期間の間及び休薬期間の間における対象の視野の改善の評価で、その後の投与期間の開始が始まり得る。たとえば、対象の視野が最初の投与期間の前のレベルに戻る又は最初の休薬期間の間に所定のレベルに戻るのであれば、その後の投与期間を開始し得る。

【０２１６】

視野は、たとえば、Ｇｏｌｄｍａｎｎ視野試験（ＧＶＦ）による動的視野測定法又はＨｕｍｐｈｒｅｙ視野分析器（ＨＦＡ）による静的視野測定法のような当該技術で認められた技法及び標準法によって調べることができる。

２．視力

【０２１７】

視力は、眼の中の網膜焦点の鋭さ及び脳の解釈能力の感度に左右される視覚、特に形態視覚の鋭さ又は明瞭さを指す。視力は、視覚処理系の空間的解像の測定であり、普通、状態を最適化し、標準化する方法で調べられる。

【０２１８】
視力検査は、対象の視覚機能を評価する最も一般的な方法であり、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）の方法が臨床試験での治療効果を測定する代表的な方法である。しかしながら、この方法は、高コントラストで標準の室内照明の条件下で視力を測定する。ＬＣＡの対象は通常、低い照度の条件下では視覚に最も困難を有する。Ｓｍｉｔｈ－Ｋｅｔｔｌｅｗｅｌｌ研究所低輝度（ＳＫＩＬＬ）チャートは、標準の室内照明で実施される試験を通して低い照明を模倣する低コントラストの条件下で視覚を評価するように設計された。ＳＫＩＬＬチャートは、一方の面で高コントラストの近見視力表（白地に黒文字）を有し、他方の面で低輝度、低コントラスト表（暗い背景に灰色文字）を有する。表の暗い面での低い反射率は薄暗い環境での試験を模倣する。ＳＫＩＬＬカードによる視力検査の再現性はスネレン視力表の再現性と同じくらい良好であることが示されている。
【０２１９】
本発明の特定の実施形態では、ベースラインを超える視力の改善の程度は対象のベースラインの視力に左右され得る。非常に視力の低い（光の知覚又はごまかす行為、ゼロ文字）患者については、臨床的改善は、１～５のＥＴＤＲＳ文字の改善に関連し得る。高いベースラインＶＡ（２０～５０の文字）を持つ患者はその全体的な網膜の健康と構造に基づいたベースラインからの改善のさらに高い可能性を有し得る。
【０２２０】
従って、本発明の治療計画の一実施形態では、最初の投与期間の間の治療に先立つ対象の視力レベル、すなわち、対象の視力のベースラインに比べて対象の視力は最初の治療期間の間に改善する。特定の実施形態では、最初の投与期間の終了時に観察された対象の視力レベルの改善に比べて休薬期間の間、対象の視力は改善し続ける。特定の実施形態では、対象の視力における改善は、最初の投与期間の終了時の対象のおよその視力レベルにて休薬期間の間持続する。
３．網膜の感受性
【０２２１】
網膜の感受性は、絶対的な強度閾値、すなわち、視覚を生じるのに必要とされる試験スポットの最低輝度を決定することによって測定することができる。網膜の感受性は明暗の種々のレベルを調整し、コントラストを検出する眼の能力に関係する。
【０２２２】
凝視できない患者にて市販の機器を用いて暗順応感受性を測定するために全視野刺激試験（ＦＳＴ）が開発された（Roman, A.J. et al, Physiol. Meas. 28(8):N51-N56 (2007)）。試験は、市販のＥＲＧドーム（Ｄｉａｇｎｏｓｙｓ）にて入手可能な全視野（Ｇａｎｚｆｅｌｄ）白色フラッシュ刺激提示を用い、利用可能なソフトウエアによって対数輝度（ｌｏｇｃｄ／ｍ^2）で表される絶対閾値の信頼できる、効率的な心理物理的な測定が可能になる。ＦＳＴは、ＥＲＧの応答に限界がある又はＥＲＧの応答がないＲＰＥ６５欠損のＬＣＡ患者にて白色、青色及び赤色の刺激に対する桿体と錐体の感受性を測定することが以前示されている（Jacobson, S.G. et al, Invest Ophthalmol Vis Sci. 50(5):2368-2375 (2009)）。従って、ＦＳＴは、ＬＣＡ若しくはＲＰの患者又はＬＲＡＴもしくはＲＰＥ６５に変異を有する対象を含む、内因性レチノイドの欠損に関連する視覚障害を有する対象にて視覚機能を測定するのに有用な試験である。
【０２２３】
従って、本発明の治療計画の一実施形態では、対象の網膜の感受性は、最初の投与期間の間の治療に先立つ対象の網膜の感受性のベースラインに比べて最初の投与期間の間で改善する。特定の実施形態では、対象の網膜の感受性は、最初の投与期間の終了時での対象の網膜の感受性の改善に比べて休薬期間の間、改善し続ける。特定の実施形態では、対象の網膜の感受性の改善は、最初の投与期間の終了時の対象のおよその網膜の感受性レベルにて休薬期間の間持続する。
４．網膜電図（ＥＲＧ）
【０２２４】

ＥＲＧ試験は十分に受け入れられている標準試験であり、ＬＣＡを含むほとんどの遺伝性の網膜疾患（ＩＲＤ）の進行を診断し、モニターするのに日常的に使用される。ＩＲＤを専門とする医師は、ＥＲＧの応答における有意な、再現性のある改善が視覚機能の改善を示すことを認めている。

【０２２５】

一般的な網膜の応答を評価する従来の広範囲の又は全視野のＥＲＧの３つの主な型は、暗順応試験、明所視試験及び点滅ライト試験である。全視野ＥＲＧの限界は、記録が網膜全体からの凝集した可能性であることである。網膜の２０％以上が病的な状態に冒されていなければ、ＥＲＧの記録は普通正常である（たとえば、黄斑変性症、拡大した盲目スポット又はそのほかの中央暗点を持つ定義上盲目のヒトは正常な広範囲ＥＲＧを有し得る）。ＬＣＡ及びＲＰの対象はほとんど実際に測定可能なＥＲＧ記録を有さず、さらにこれら対象の多くは依然として全く良好に見え得る。ＬＣＡに対する最近の遺伝子治療試験は、全視野ＥＲＧでの変化を報告しなかったが、それは、これら試験の方法が、網膜の１０％未満を治療したので、ＥＲＧの成績は変化することが予想されなかったためである。

５．動的瞳孔反応（瞳孔測定法）

【０２２６】

瞳孔反応（明るい光刺激に応答した瞳孔の収縮）は、本明細書で記載されるような視覚障害を有する対象では異常であり得る。動的瞳孔測定法は、瞳孔反応を記録し、治療に応答する変化の可能性をモニターする非侵襲性の方法である。遺伝子治療を受けた後、ＲＰＥ６５欠損のＬＣＡ対象にて瞳孔反射は改善した（Maguire, A.M. et al, New Engl J Med. 358:2240-2248 (2008)）。この手順は適当な瞳孔測定器のよって実施してもよい。

【０２２７】

従って、本発明の治療計画の一実施形態では、対象の瞳孔反応は、最初の投与期間の間の治療に先立つ対象の瞳孔反応のベースラインレベルに比べて最初の投与期間の間で改善する。特定の実施形態では、対象の瞳孔反応は、最初の投与期間の終了時での対象の瞳孔反応レベルに比べて休薬期間の間、改善し続ける。特定の実施形態では、対象の瞳孔反応の改善は、最初の投与期間の終了時の対象のおよその瞳孔反応レベルにて休薬期間の間持続する。

６．眼振

【０２２８】

眼振は、ＬＣＡを含む視覚損傷に頻繁に関連する不随意の眼の動きの形態である。眼振の大きさ及び頻度は非侵襲性に測定され、たとえば、患者の振動及び斜視の量的臨床解析のために眼の動きを録画することによって治療に応答した変化の可能性をモニターするのに使用することができる（aguire, A.M. et al, New Engl J Med. 358:2240-2248 (2008)）。

【０２２９】

従って、本発明の治療計画の一実施形態では、対象は最初の投与期間の間、眼振の大きさ及び頻度の低下を示す。別の実施形態では、対象は休薬期間の間、眼振の大きさ及び頻度の低下の継続を示す。

７．皮質視力の機能

【０２３０】

機能的磁気共鳴画像解析（ｆＭＲＩ）により測定する皮質視力の機能に対する対象の視力の効果を用いて本発明の治療計画の治療有効性をモニターしてもよい。機能的走査は、コントラスト感受性のチャレンジ、運動刺激のチャレンジ及び高レベル認知のチャレンジから成る。データは通常、ＭＲＩシグナルにおけるベースラインからの変化の比率として示される。各個人の再構成された皮質表面にて統計的有意性のマップが示される。活性化の程度及び大きさという点で、治療前及び治療後の走査を直接比較する。

【０２３１】

従って、本発明の治療計画の一実施形態では、対象の皮質視力の機能は、最初の投与期間の間の治療に先立つ対象の皮質視力の機能のベースラインレベルに比べて最初の投与期

間の間で改善する。特定の実施形態では、対象の皮質視力の機能は、最初の投与期間の終了時での対象の皮質視力の機能レベルに比べて休薬期間の間、改善し続ける。特定の実施形態では、対象の皮質視力の機能の改善は、最初の投与期間の終了時の対象のおよその皮質視力の機能レベルにて休薬期間の間持続する。

８．色覚

【０２３２】

色覚試験は、異なった色を識別する対象の能力をチェックする。イシハラ表を用いて色覚における欠陥の程度を検出し、分類し、推定する。色覚試験を用いてまた、視神経の機能及び遺伝性の網膜疾患の評価も行う。

【０２３３】

色覚は、イシハラ色試験を含む当該技術で既知の方法によって評価され得る。試験は、多数の色板から成り、そのそれぞれが色及び大きさで無作為化されて見える丸い点を含有する。パターンの中に、正常な色覚を持つものには見える数を形成する点が存在する。

【０２３４】

従って、本発明の治療計画の一実施形態では、対象の色覚は、最初の投与期間の間の治療に先立つ対象の色覚のベースラインレベルに比べて最初の投与期間の間で改善する。特定の実施形態では、対象の色覚は、最初の投与期間の終了時での対象の色覚レベルに比べて休薬期間の間、改善し続ける。特定の実施形態では、対象の色覚の改善は、最初の投与期間の終了時の対象のおよその色覚レベルにて休薬期間の間持続する。

９．暗順応

【０２３５】

暗順応は、明るい光への暴露の後、暗所での網膜による光感受性の回復として定義される。暗順応を測定する方法は、その内容が参照によって本明細書に組み入れられる米国特許第７，４９４，２２２号及び同第７，７９８，６４６号にて定義された方法を含み、当該技術で既知である。

１０．視覚運動性

【０２３６】

視覚運動性は改善された網膜機能の評価基準として用いられ得る。視覚運動性の改善は、Ｂａｉｎｂｒｉｄｇｅら、Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．３５８：２２３１－９（２００８）及びＭａｇｕｉｒｅ，Ａ．Ｍら、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．３５８：２２４０－２２４８（２００８）に記載されたものを含む、標準化された障害コースと迷路を含む、当該技術で既知の方法によって測定することができる。コースを進む時間に基づいて、又は存在する障害物の総数に比べた対象が障害物にぶつかる又はコースを外れる回数に基づいて対象を評価することができる。

１１．視覚機能アンケート

【０２３７】

対象の視覚機能における改善を評価するのに使用され得る多数の既知の視覚機能アンケート（ＶＦＱ）がある。そのようなアンケートの１つは小児の視覚機能アンケート（ＣＶＦＱ）である（たとえば、Birch, E.E. et al, J. AAPOS. 11 :473-9 (2007を参照）。これは、幼児及び小児の親と共に使用するために設計された、視覚に特化した生活の質の指示書である。

【０２３８】

別のアンケートは低輝度アンケート（ＬＬＱ）である。これは、たとえば、夜間又は暗室のような低い照明条件での成人の視覚性能を評価するために特別に開発されたアンケートである（たとえば、Owsley, C. et al, Invest Ophthalmol Vis Sci 47:528-535 (2006を参照）。このアンケートは、以下に記載する臨床試験に適格な集団に類似する高齢対象の集団で正当性を認められたが、暗順応の桿体が介在するパラメータと相関する。

【０２３９】

ＶＦＱの使用は、特に本明細書に記載される治療計画による本発明の化合物の投与後の日常生活の活動性に関する視覚機能における対象の改善を特定するのに役立つ。

１２．スペクトラルドメイン光干渉断層撮影法
【０２４０】
光干渉断層撮影法（ＯＴＣ）／自己蛍光（ＦＡＦ）機器、たとえば、Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ Ｓｐｅｃｔｒａｌｉｓ（ドイツ、Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ）を用いて眼の断層撮影走査を実施してもよい。走査の解析によって、光受容体層の視覚化、及び網膜の厚さの測定値を含む網膜全体の健康に関する情報及び自己蛍光の存在若しくは非存在を評価する情報が提供され得る。
【０２４１】
以下の実施例は、本発明の種々の態様の説明として単に提供されるのであって、決して本発明を限定すると解釈されるべきではない。
実施例
実施例１
安全性試験
【０２４２】
２０人の健常な志願者にて本発明の経口で送達する薬学上許容可能な組成物の試験を実施して、大豆油（ＵＳＰ）に溶解した酢酸９－シス－レチニル（（２Ｅ，４Ｅ，６Ｚ，８Ｅ）－３，７－ジメチル－９－（２，６，６－トリメチルシクロヘクス－１－エン－１－イル）ノナ－２，４，６，８－テトラエン－１－イルアセテート）及びブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）を含む組成物の安全性を判定した。組成物における酢酸９－シス－レチニルの濃度は、投与される体積が好都合であるように調整した。試験の投与範囲については、大豆油（ＵＳＰ）中に０．１０重量％のＢＨＡを含有する１．２５ｍｇ／ｍＬ、５．０ｍｇ／ｍＬ及び２０ｍｇ／ｍＬの酢酸９－シス－レチニルの組成物を調製した。対象の６つのコホートが、１．２５ｍｇ／ｍ^{2}から４０ｍｇ／ｍ^{2}に上昇する用量の組成物を経口で服用した。組成物は上手く認容されることが見い出され、フェーズＩ試験センターでは７日間のモニター治療の後、重篤な有害事象はなかった。最も頻繁に報告された副作用は、頭痛（６人の対象で１２回）、顔面紅潮（２人の対象で７回）及び顔面の灼熱感（２人の対象で６回）であったが、それらは主として４０ｍｇ／ｍ^{2}の投与群で報告され、報告された４３の有害事象（ＡＥ）のうちまとめて２５を占めた（５８％）。全体で、４３のＡＥのうち４１が中程度の強度だった。対象の一部では、あらゆる投与量にて中程度で可逆的なトリグリセリドの上昇と１０～４０ｍｇ／ｍ^{2}投与量にて中程度で可逆的な高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）の低下があった。
実施例２
ＬＣＡ対象についての有効性試験
【０２４３】
ＬＣＡ（ＬＲＡＴ又はＲＰＥ６５のいずれかの突然変異が原因で生じる）を有するヒト対象に経口投与した実施例１の組成物の有効性を判定するように試験を設計した。対象は、１日１回の負荷用量（４０ｍｇ／ｍ^2）の組成物を７日間経口で服用した。対象は外来で治療したが、各治療日に医学的管理下にある研究クリニックにて試験治療を受けた。試験中、対象は、この試験における安全性の変数の評価に対するそのような因子の影響を低減するために激しい身体活動を制限し（臨床検査の変動を回避するために）、ビタミンＡの過剰な摂取を回避するように求められた。
【０２４４】
各対象の両眼を別々に評価した。視覚機能のプロトコールで規定した評価には、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）を用いた最良矯正視力試験、その後、低／高コントラストＳｍｉｔｈ－Ｋｅｔｔｌｅｗｅｌｌ研究所低輝度（ＳＫＩＬＬ）チャート；Ｇｏｌｄｍａｎｎ視野計を用いた視野試験；全視野網膜電図（ＥＲＧ）及び全視野刺激閾値試験（ＦＳＴ）が含まれた。ベースラインのＥＲＧ、ＥＴＤＲＳ及びＳＫＩＬＬの試験を２回繰り返した。治療中及び治療後、視覚機能試験は１、７、９／１０及び１４／１５日目に実施した。
【０２４５】

網膜に到達する光の量を限定するので浄化による活性のある発色団、９－シス－レチナールの損失を回避することによって組成物の最大効果を達成すると先ず考えられた。従って、最初の２人の対象にて、プロトコールで規定した視覚評価を受けるときを除いて、７日間まで常に、悪い視覚の方の片眼に眼帯を装着した。驚くべきことに及び予想外に、浄化は認められず、視覚機能における改善は７日目後、持続し、又は改善し続けた。その結果、最初の２人の対象からのデータが眼帯をした眼としなかった眼の間で差異を示さなかった後、眼帯の要件をプロトコールから外した。

【０２４６】

３人の対象についてのこの試験の有効性評価を以下の実施例３～５に示す。

実施例３

有効性評価

【０２４７】

実施例２に記載したように各対象の両眼を評価した。０日目から６日目までの投与の最初の日から視覚のプロトコールで規定した評価を実施した。経過観察の外来診療は少なくとも１３日目まで行った。１３日目で臨床的な利益が検出された場合、追加の任意での外来診療が２週間間隔で予定され、外来診療との間で２週間ごとの電話聞き取りが伴い、ベースラインへの戻りに気付くまで有益な効果の状態及び持続時間を評価し続けた。

【０２４８】

対象＃１は１００日を超えて経過観察し、対象＃２は７５日を超えて経過観察した。

【０２４９】

糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）の最良矯正視力は各対象について１メートルと４メートルで測定した。Ｓｍｉｔｈ－Ｋｅｔｔｌｅｗｅｌｌ研究所低輝度（ＳＫＩＬＬ）視力、イシハラ色表、Ｇｏｌｄｍａｎｎ視野（Ｖ４ｅとＩＶｅ標的、ＧＶＦ）、桿体、混合した桿体／錐体、３０Ｈｚの点滅ライト及び桿体が介在するＥＲＧ（Ｄｉａｇｎｏｓｙｓ，ＬＬＣ）を含むＩＳＣＥＶ標準錐体及び桿体網膜電図（ＥＲＧ）パラメータも測定した。公開されたプロトコールに係る全視野刺激試験（Ｄｉａｇｎｏｓｙｓ，ＬＬＣ）を実施した。最終的に、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって生体内の網膜顕微鏡検査を行い、Ｓｐｅｃｔｒａｌｉｓ（Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ）によって眼底自己蛍光を確認した。治療前の客観的な及び主観的な視覚機能試験の成績を実施例１の組成物の経口投与中及び投与後に得られた同じパラメータの成績と比較することによって有効性を測定した。

治療の前と後での対象＃１の視覚特性

【０２５０】

対象＃１はＬＣＡに罹った１０歳の白人女児である。ベースラインにて彼女は、定義上盲目であり、生涯にわたる夜盲、失明、眼振及び重度の減衰ＥＲＧを呈した。彼女のＧｏｌｄｍｅｎｎ視野（ＧＶＦ）は進行性に悪化した。彼女の糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）の視力はＯＤで３６文字及びＯＳで２６文字であった（スネレンの２０／２００及び２０／３２０にほぼ等しい）。軽い水平眼振があった。検眼鏡検査は、周辺網膜の網膜色素上皮（ＲＰＥ）における「白黒」の変化を除いて正常だった。彼女のＧＶＦはＶ４ｅ標的で３０°に両眼が収縮し、彼女は１４ｅ標的を見ることはできなかった（図２）。彼女は検出可能な桿体介在性の又は桿体／錐体介在性のＥＲＧを有さなかったが、若干の錐体介在性の活性（３．５μＶｂ－波）はあった。２つのベースライン全視野閾値感受性（ＦＳＴ）試験は平均０．５２０６ｌｏｇｃｄ／ｍ^2（ＯＤ）を示した一方で、眼のコンピュータ断層撮影は本質的に正常な網膜構造を明らかにした。

【０２５１】

組成物の最初の投与後１２時間以内に、対象は中程度の頭痛を発症し、嘔吐、その後の光恐怖症の症状の発現を体験した。頭痛は数時間後解消し、対象とその家族は、特に薄暗く照明された環境にて視覚機能の改善を報告した。これらの主観的な改善は組成物の投与を止めた後４ヵ月持続したと報告された。

【０２５２】

試験の間、検眼鏡検査では変化はなかった。ＧＶＦは有意に一貫して変化した（図２Ａ～Ｇ）。７日目では、彼女が１４ｅの（小さい方の）標的を見ることもできると記録された場合、１４日目に残ったＶ４ｅ標的を用いることによって新しい大きな側面の三日月形が両眼で記録された（図２Ｃ）。３０日目では、視野は側面に向かって３０°から７０°に、鼻に向かって３０°から４０°に拡大した（図２Ｄ）。最も予想しなかった変化は投与後４ヵ月で見られ、そのとき、Ｖ４ｅ標的による彼女のＧＶＦのサイズが正常に見える小児で予想されるサイズに近いと思われた（図２Ｅ）。ＥＳＴ感受性閾値は、ＯＤで２日目（最初の投与後２４時間）にて０．０９９０ｌｏｇｃｄ／ｍ^{2}に改善し、８、１０及び１５日目にて０．１４９６０．０９９０ｌｏｇｃｄ／ｍ^{2}のままであった（閾値は低い方が高い網膜感受性を表す）。ＥＲＧ測定、色覚及びＳｍｉｔｈ－Ｋｅｔｔｌｅｗｅｌｌ研究所低輝度（ＳＫＩＬＬ）チャート測定はベースラインから変化しなかった。

【０２５３】

ＥＴＤＲＳ視力は、治療の間改善し、１４ヵ月目までモニターした（図４Ａ）。継続した評価は、ベースライン（スクリーニング）に比べた改善が治療期間の終了を超えて維持されていることを示した。

治療の前と後での対象＃２の視覚特性

【０２５４】

対象＃２は対象＃１の１２歳の兄であり、出生時ＬＣＡと診断された。彼は生涯にわたる夜盲、眼振を有し、定義上盲目である。ＥＴＤＲＳ最良矯正視力は、ベースラインにてＯＤで９文字及びＯＳで７文字だった（スネレンの２０／８００に近似する）。検眼鏡検査は、細動脈狭窄、有意な周辺色素変性症及び中心視覚萎縮とＲＰＥ崩壊を伴った顕著な黄斑変性症を示した。ＧＶＦは大きな中心の欠陥を示したが、周辺視野は相対的に無傷だった。彼のＥＲＧは検出不能だった。黄斑のＯＣＴは網膜構造に異常を示し、光受容体と網状層の間に沈着を伴った。

【０２５５】

実施例１の組成物による治療の際、この対象は頭痛を発症しなかった。検眼鏡検査には変化はなかった。図４Ｂは、ＥＴＤＲＳ最良矯正視力が治療後有意に改善したことを示す。この改善は経過観察の間（７９日間）維持されていた。ＧＶＦ、色覚、ＳＫＩＬＬ、ＥＲＧ又はＦＳＴの知見に変化はなかった。

治療の前と後での対象＃３の視覚特性

【０２５６】

対象＃３は、最初の２人の対象とは無関係な３８歳のＬＣＡの女性である。彼女は定義上盲目であり、眼振を有し、歩き回るのに支援を必要とした。彼女は、ＥＴＤＲＳチャートの文字を見ることができなかった。彼女は、１メートルで指を数える能力はないが、「手の動き」を見ることはできた。同様に彼女の色覚及びＳＫＩＬＬ視力のスコアは０だった。彼女のＧＶＦは検出不能であり（図３Ａ）、ＥＲＧはＯＤで有意に減衰し（１．２μＶ）、ＯＳでは記録可能ではなかった。ＯＣＴ検査は、中心視覚ＯＳ／ＩＳ接合を伴った無傷の網膜構造を示し、中心の光受容体の存在を確認した。

【０２５７】

組成物の最初の投与の１２時間後、彼女は中程度の頭痛と光恐怖症を発症した。頭痛は数時間後解消し、彼女の光恐怖症は次の２日間にわたって低下した。治療の２日目、クリニックにて彼女はコンピュータモニター、トイレの鏡及び暗い机上の白い紙シートの輪郭をはっきりと見ることができることを報告したが、それらのいずれも試験の前には彼女は見ることができなかった。検眼鏡検査では変化はなかった。９日目、彼女はＥＴＤＲＳチャートを初めて読むことができ、ＯＳで２の文字スコアに達した（スネレンのほぼ２０／１０００）。３日目と７日目で彼女はＧＶＦ上の中央でＶ４ｅ標的を確実に読むことができたが、これは９日目及び１４日目で余り確実ではなくなった。網膜の感受性はＯＤでスクリーニング時の１．１９６６から１４日目にて０．９５０８ｌｏｇｃｄ／ｍ^{2}に、ＯＳで２．２７６３から２．０６８８ｌｏｇｃｄ／ｍ^{2}に改善した。彼女のそのほかの視覚機能試験はベースラインから変化しなかった。

対象＃１、２及び３による成績の要約

【０２５８】

すべてＬＲＡＴに遺伝子変異を有する１０歳と１２歳と３８歳の３人の対象が登録され、調べられた。３人の患者はすべて、ｐ．Ｍｅｔ７３ＡｓｐｆｓＸ４７のフレームシフトとＬＲＡＴタンパク質の成熟前切断をもたらす同一のホモ接合体ｃ．２１７＿２１８ｄｅｌＡＴの欠失を有したが、それは、ヌル対立遺伝子を表すと思われる。実施例１の経口組成物による治療の７日後、これらの患者はすべて、最良矯正視力、Ｇｏｌｄｍａｎｎ視野及び／又は全視野感受性閾値試験によって測定される網膜の感受性を含む１以上の視覚機能パラメータで臨床的に意味のある改善を体験した。対象はまた、日々の生活の作業に関連した彼らの視覚性能での意味のある改善も報告した。視覚変化の始まりは迅速であり、７日間の治療を超えて進行性の改善があったが、一部の効果は治療が完了した後、４ヵ月を超えて持続した。改善は最も年少の対象で最も顕著であったが、臨床的に関連した変化は今日まで治療した成人対象の１人でも言及された。試験治療は、上手く認容され、一時的な頭痛、光恐怖症およびトリグリセリドのレベルの上昇を含む軽度から中程度の有害事象が見られた。

考察

【０２５９】

上記実施例では、組成物による７日間の治療は、この重篤な及び失明に至る網膜の状態による生涯にわたる進行性の視覚喪失を有するＬＣＡ及びＬＲＡＴ変異を持つ３人の対象で両側性の視覚機能を有意に回復させた。ＥＴＤＲＳ視力、ＧＶＦサイズ及びＦＳＴによる網膜感受性を含む３つの視覚機能パラメータにおける改善を立証した。改善は、組成物の最初の経口投与後、早ければ１２時間で明らかになり、外来の経過観察にてすべて今日まで大きさで持続し、又は増大した（対象＃１は１４ヵ月にわたって、対象＃２は３ヵ月にわたって、対象＃３は２週間にわたって）。

【０２６０】

ＥＴＤＲＳ視力は３人の対象すべてにて改善し、ＧＶＦは対象＃１と対象＃３にて改善した。記録されたＦＳＴ試験は対象＃１と対象＃３にて網膜感受性を改善した。対象＃１では、閾値は０．５２０６から０．０９９０へ、次いで０．１４９６ｌｏｇｃｄ／ｍ^{2}へと改善した。重篤な網膜ジストロフィの類似の患者にてＫｌｅｉｎとＢｉｒｃｈによって試験／再試験変動性が０．３ｌｏｇｃｄ／ｍ^{2}にて測定されたので、この改善は有意であると思われる。Ｋｌｅｉｎ，Ｍ，ら、Ｄｏｃ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．１、１９：２１７－２４（２００９）。対象＃３における網膜感受性の改善は有意には達していない。対象の改善は臨床試験に限定されたのではなく：３人はすべて読む及び日々の生活の活動を実行する能力で有意な利得に気付いた。最も有意には、対象＃１は試験の間に、移動するのにもはや杖を必要とせず、薄暗く照明された領域で見え、壁の時計を読むことができ、今や自分の面倒を自分でみることができると報告した。対象＃３は試験の間に、視覚補助を用いて効果的に読むことができ、彼女が何年も見ることができなかった紙や鏡を含む形成された物体を見ることができた。

【０２６１】

特定の理論に束縛されることを望まないで、組成物の経口投与の後、薬剤は肝臓及びＲＰＥ（レチノソームと呼ばれる）における脂質液滴に取り込まれ、そこから動員されると考えられる。Ｉｍａｎｉｓｈｉ、Ｙ．ら、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．１６６：４４７－５３（２００４）。それは、レチノール結合タンパク質４（ＲＢＰ４）に結合されて肝臓から分泌され、末梢組織に送達されるが、眼では、レチノイドサイクルにフィードバックする９－シス－レチナールに酸化される。Ｍｏｉｓｅ、Ａ．Ｒ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、４６：４４４９－５８（２００７）。レチノイドはその異性体形態にかかわりなく、脂肪細胞に貯蔵され、必要に応じて循環に動員される。Ｏ’Ｂｙｒｎｅ、Ｓ．Ｍ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８０：３５６４７－５７（２００５）。従って、この発色団類似体の長期間の効果は、活性薬が末梢における脂肪細胞から緩やかに放出されるという事実に由来し得る。

【０２６２】
この試験で見られた結果は、少なくとも４０歳代の患者が利益を得る可能性があるように経口治療に迅速に応答し得る休眠状態の光受容体の存在を示唆した。さらに、対象＃１における知見は、組成物は以前不応答の光受容体に大きな領域に対して視覚機能を回復させ、１１４日目まで維持することを示唆した（図４Ａ）。継続した評価は、ベースライン（スクリーニング）に比べた改善が治療期間の終了を超えて１１ヵ月まで及び１１ヵ月を含んで持続することを示した。

実施例４

有効性評価

【０２６３】
対象＃５は、Ｌｅｕ６７Ａｒｇ／Ｔｙｒ３６８ＣｙｓにてＲＰＥ６５遺伝子のミスセンス変異によるＬＣＡに罹った１３歳のアジア系女児であった。ベースラインにて彼女の網膜構造は相対的に無傷であり（ＯＣＴ）、彼女の劣った網膜に少量のＦＡＦがあった。ベースラインにて、彼女は、軽度の進行性視覚喪失と共に、眼振、検出不能に桿体ＥＲＧ、及び重度に低下した錐体ＥＲＧを呈した。彼女のＧｏｌｄｍａｎｎ視野（ＧＶＦ）は高度の欠陥を有した。彼女の糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）視力はＯＤで３１文字及びＯＳで３４文字（スネレンの２０／２５０とほぼ同等）であった。

【０２６４】
実施例２に記載したように実施例１の組成物４０ｍｇ／ｍ^{2}で対象を７日間治療した。９日目では彼女の両眼の視力は２０／３０だった。投与後６ヵ月間患者をモニターした。ＥＴＤＲＳ視力はＯＤで６７文字及びＯＳで６２文字にて改善されたままである（図５）。ＩＶ４ｅ及び１４ｅの標的で認められたような上視野及び中央視野のＧＶＦの改善も持続した。ＥＲＧでは変化は認められなかった。

【０２６５】
対象はまた、治療後、日々の生活の活動における意味のある改善も報告した。彼女は、小さな画面上の画像を見る、花火の色を見る及び空の星を見る能力に気付いた。彼女は、薄明かりの中での改善された視力と運動性を報告した。ベースラインからの観察された改善は、治療後６ヵ月間モニターし、この期間持続した。

実施例５

有効性評価

【０２６６】
対象＃９は、Ａｒｇ９１Ｇｌｎ／Ｌｅｕ３４１ＳｅｒにてＲＰＥ６５遺伝子のミスセンス変異によるＬＣＡに罹った１４歳のヒスパニック系女児であった。ベースラインにて、網膜検査とＯＣＴによって網膜変性が認められ、相対的に無傷の中心構造（ＯＣＴ）を伴い、ＦＡＦは劣った網膜にてリポフスチンを示した。ベースラインにて彼女は軽度の眼振を呈した。彼女の糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）視力はＯＤで４１文字及びＯＳで４７文字（スネレンの２０／２００とほぼ同等）であった。

【０２６７】
対象は実施例２で概説したように治療したが、実施例１の組成物の低用量、１０ｍｇ／ｍ^{2}を７日間使用した。１４日目までに１４ｅ標的で認められたように彼女のＶＦがほぼ倍加するＧＶＦにおける小さな改善があった。１４日目でベースラインから１０文字（ＯＤ）の最高の改善を伴うＥＴＤＲＳ視力の改善が認められた。ｆＭＲＩを用いて薬剤治療の前後で皮質視力の機能の客観的試験を実施し、顕著な改善が認められ、対象は治療後ｆＭＲＩプロジェクター上の画像を見る能力を報告した。

【０２６８】
対象はまた、日々の生活の活動における意味のある改善も報告した。色覚、周辺視力及び低い照明（夜）における視力の改善を報告した。治療期間の終了を超えて２ヵ月患者をモニターし、ベースラインからの観察された改善は持続した。

実施例６

有効性評価

【０２６９】
ＲＰ（ＬＲＡＴ又はＲＰＥ６５の変異を伴う）を有するヒト対象にて実施例１の組成物の有効性を調べた。第１の投与群の対象は、１日１回の組成物の最初の用量（４０ｍｇ／ｍ^2）を７日間服用した。第２の投与群の対象は１日１回の組成物の最初の用量（１０ｍｇ／ｍ^2）を７日間服用した。対象は外来で治療したが、各治療日に医学的管理下にある研究クリニックにて試験治療を受けた。試験中、対象は、この試験における安全性の変数の評価に対するそのような因子の影響を低減するために激しい身体活動を制限し（臨床検査の変動を回避するために）、ビタミンＡの過剰な摂取を回避するように求められた。
【０２７０】
各対象の両眼を別々に評価した。視覚機能のプロトコールで規定した評価には、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）を用いた最良矯正視力試験、その後、低／高コントラストＳｍｉｔｈ－Ｋｅｔｔｌｅｗｅｌｌ研究所低輝度（ＳＫＩＬＬ）チャート；Ｇｏｌｄｍａｎｎ視野計を用いた視野試験；全視野網膜電図（ＥＲＧ）及び全視野刺激閾値試験（ＦＳＴ）が含まれた。ベースラインのＥＲＧ、ＥＴＤＲＳ及びＳＫＩＬＬの試験を２回繰り返した。治療中及び治療後、視覚機能試験は１、７、９／１０及び１４／１５日目に実施した。
【０２７１】
片眼又は両眼で患者が眼帯を装着する要件はなかった。
【０２７２】
この試験の有効性評価は、実施例２及び３で示した手順、並びに動的瞳孔反応、眼振、皮質視力の機能、視覚運動性及び生活の質に関する患者が報告する予後の評価に従って実施した。
【０２７３】
対象１０は、ｃ．５２５Ｔ＞Ａ；ｐ．Ｓｅｒ１７５ＡｒｇでのＬＲＡＴ遺伝子のホモ接合体変異によるＲＰを持つ２７歳のインド系男性であった。彼のＥＴＤＲＳ視力はベースラインにて補助なしで、ＯＤで７１文字及びＯＳで６０文字（スネレンの２０／４０及び２０／６２．５とほぼ同等）であった。
【０２７４】
実施例６に記載したように、４０ｍｇ／ｍ^{2}の組成物Ａで７日間、対象を治療した。ＥＴＤＲＳ視力では小さな改善が認められ、９日目にて１１．５文字（ＯＤ）及び１．５ヵ月目にてＯＳで１４．５文字のベースラインからの最高の改善があった。ＯＤでのＧＶＦで最大の改善が検出され、周辺視力の改善の主観的報告によって支持された。ｆＭＲＩを用いて治療の前後で皮質視力の機能の客観的試験を実施し、顕著な改善が認められた。錐体又は桿体のＥＲＧでは変化は見られなかった。
【０２７５】
対象は、日々の生活の活動における意味のある改善を報告した。日光及び蛍光の光に対する感受性に気付いた。暗順応時間も改善された。治療期間の終了を超えて１．５ヵ月患者をモニターし、ベースラインからの観察された改善は持続した。
有効性データの要約
【０２７６】
以下は上記実施例からの有効性のデータの成績を要約する。
【０２７７】
２種の変異型（ＬＡＲＴ及びＲＰＥ６５）、２種の疾患（レーバー先天性黒内障（ＬＣＡ）及び網膜色素変性症（ＲＰ））、様々な年齢範囲（６～１５歳の対象６人と２１～４１歳の対象５人）及び幅広い範囲の視覚機能ベースライン（図６）を含む合計１１人の対象を調べた。ＶＡのベースラインは４つの識別可能な範囲：手の動き及び光の認知、０～２０文字範囲のＶＡ、２０～５０文字範囲のＶＡ及び５０～７０文字範囲のＶＡが設定された。ＶＡの改善における最大の応答は、適度のレベルの網膜機能（２０～４０文字範囲のＶＡ）を持つ患者で認められ、その全員が４０ｍｇ／ｍ^{2}の組成物で治療された（図７）。最良の改善である３ラインの改善は、さらに若い（１０～１３歳）で見られた。１１

人の対象についてのベースラインを超える視力の相対的な改善を投与後１４ヵ月までモニターし、臨床的に意味のある改善の持続を立証した（図８）。

【０２７８】

治療した最初の９人の患者についての１４日目のＧＶＦのＡＭＡ低視覚格子分析は、９人のうち７人の患者が小さい方の１４ｅ標的（図９Ａ）又は大きい方のＶ４ｅ標的（図９Ｂ）のいずれかで検出されるような顕著な改善を明らかにすることを示した。

【０２７９】

小児の視覚機能アンケート（ＣＶＦＱ）又は低輝度アンケート（ＬＬＱ）の使用から得られた予備的データを日々の生活の活動における改善に関する主観的な報告と組み合わせ、視覚機能の迅速な改善及び組成物による治療の長く続く治療利益を支援する。

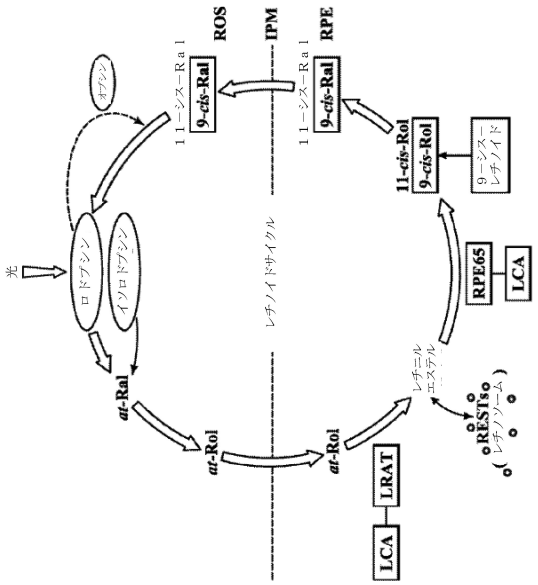
【０２８０】

試験治療は上手く認容された。治療に関する有害事象には、対象すべてにおける一時的な光恐怖症と頭痛、吐き気、トリグリセリドのレベルにおける中程度の上昇及びＨＤＬレベルの低下傾向が挙げられた。脂質代謝に対する効果、レチノイドについての認識クラスの効果は投与の７日目でピークに達することが見い出されたが（図１０）、治療が完了した後４週間以内にベースラインに戻った。概して、脂質代謝に対する効果を含む有害事象は、低用量の１０ｍｇ／ｍ^{2}群に比べて４０ｍｇ／ｍ^{2}群の方が顕著だった。

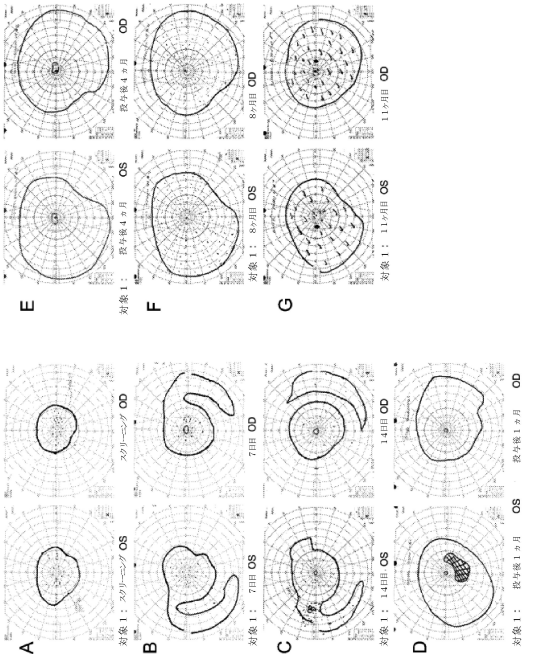
【０２８１】

前の実施例は、本願発明の範囲を説明するが、限定しないように提供される。本発明のそのほかの変異は当業者に容易に明らかであろうし、添付の特許請求の範囲によって包含される。本明細書で引用された出版物、特許、特許出願及びそのほかの参考文献はすべて参照によって本明細書に組み入れられる。

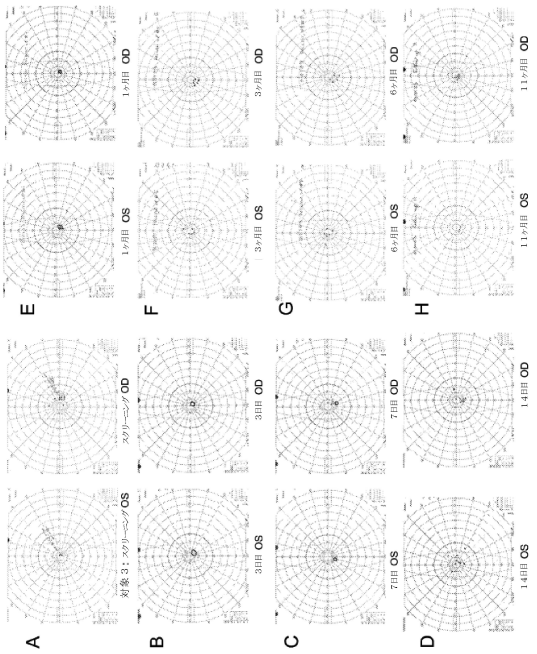
【図１】



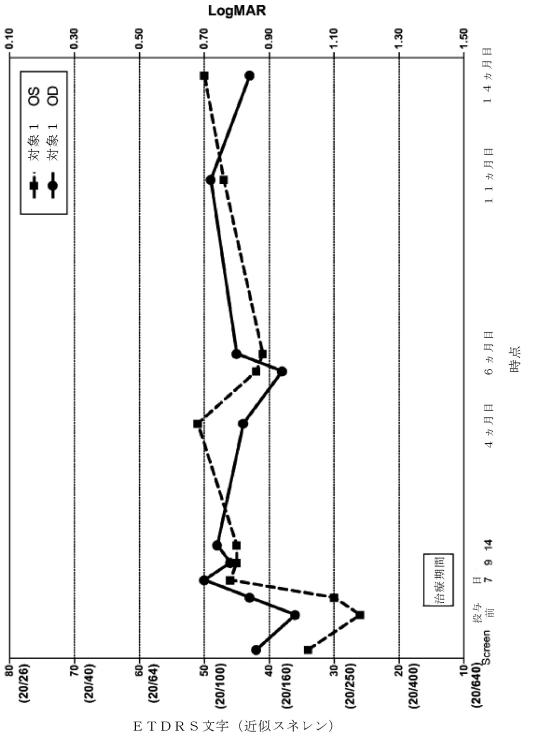
【図２】



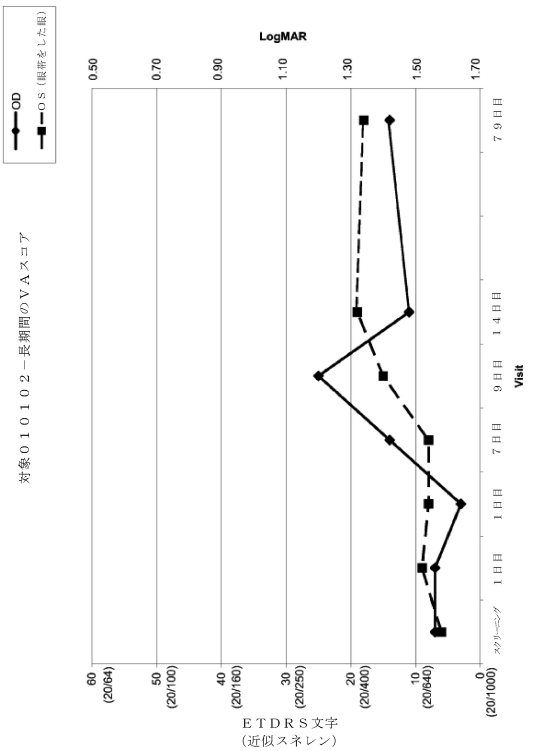
【図３】


対象３：スクリーニングOS
スクリーニングOD
A
B
C
D
E
F
G
H

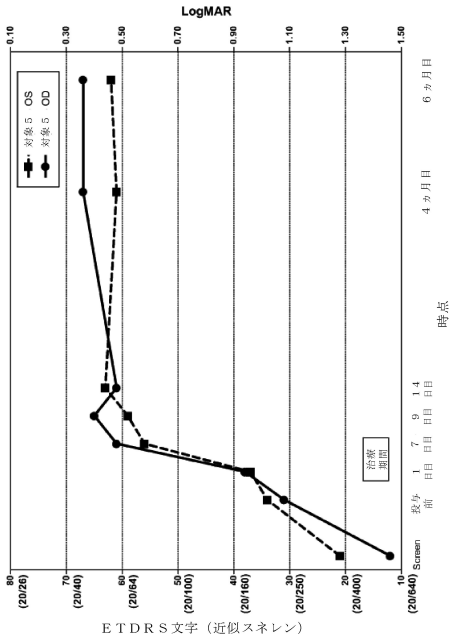
【図４Ａ】


LogMAR
対象１ OS
対象１ OD
治療期間
Screen
投与前
時点
ＥＴＤＲＳ文字（近似スネレン）

【図４Ｂ】


OD
ＯＳ（眼帯をした眼）
LogMAR
対象０１０１０２－長期間のＶＡスコア
Visit
ＥＴＤＲＳ文字
（近似スネレン）

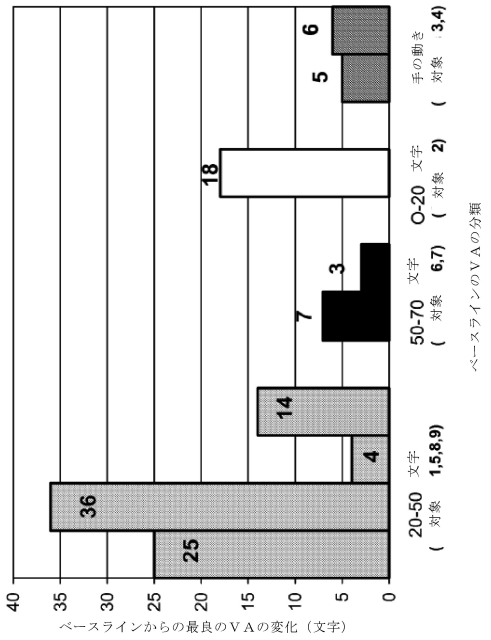
【図５】


LogMAR
対象５ OS
対象５ OD
治療期間
Screen
投与前
時点
ＥＴＤＲＳ文字（近似スネレン）

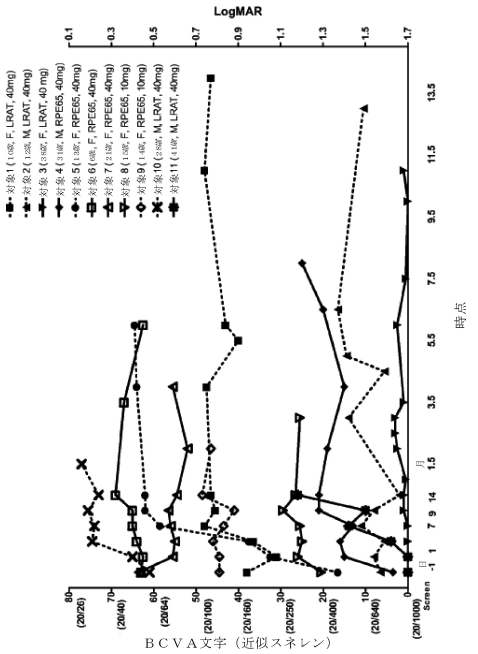
【図６】

対象	種類	年齢	性別	人種	投与量 (mg/m²)	ベースライン VA（文字）	ベースラインからの最良の変化	外来診察
1	*LRAT*	10	女性	白人	40	OD 36	OD 51 (+15)	8日目
LCA	ホモ接合体	C.217_218 欠失	P.MET73ASPFSX47			OS 26	OS 51 (+25)	4カ月目
2	*LRAT*	12	男性	白人	40	OD 9	OD 18 (+9)	6.5カ月目
LCA	ホモ接合体	C.217_218 欠失	P.MET73ASPFSX47			OS 7	OS 25 (+18)	9日目
3	*LRAT*	38	女性	白人	40	OD 0	OD 5 (+5)	6カ月目
LCA	ホモ接合体	C.217_218 欠失	P.MET73ASPFSX47			OS 0	OD 3 (+3)	2.5カ月目
4	*RPE65*	31	男性	インド人	40	OD 0	OD 1 (+1)	2.5カ月目
LCA	p.W331X (TGG>TAG) c.992G>A					OS 15	OS 21 (+6)	14日目
5	*RPE65*	13	女性	アジア人	40	OD 31	OD 67 (+36)	4カ月目
LCA	Leu67Arg CTG>CGG	ヘテロ接合体 - EPP=3				OS 34	OS 63 (+29)	14日目
6	*RPE65*	6	女性	アジア人	40	OD 64	OD 70 (+6)	14日目
LCA	Leu67Arg CTG>CGG	ヘテロ接合体 - EPP=3				OS 61	OS 68 (+7)	
7	*RPE65*	21	女性	シリア人	40	OD 60	OS 60 (0)	14日目
LCA	p.V19DEL28P NT 57+58					OS 52	OS 55 (+3)	9日目
8	*RPE65*	15	女性	ブラジル人	10	OD 28	OD 32 (+4)	
LCA	エクソン 4 272>A R91Q GA/CT	エクソン 10 1022T>C L341S TC/AG				OS 25	OS 27 (+2)	9日目
9	*RPE65*	14	女性	ヒスパニック	10	OD 37	OD 51 (+14)	
LCA	エクソン 4 272G	エクソン 10 1022T				OS 47	OD 46 (-1)	14日目
10	*LRAT*	26	男性	インド人	40	OD 71	OD 82 (+11.5)	9日目
RP	ホモ接合体エクソン	2 C.525T>A; P.SER175ARG				OS 60	OS 74 (+14.5)	1.5カ月目
11	*LRAT*	41	男性	白人	40	OD 0	変化なし	14日目
RP	ホモ接合体エクソン	2 C.181T>A3 P.TYR61ASP				OS 1.5	OD 26 (+24.5)	

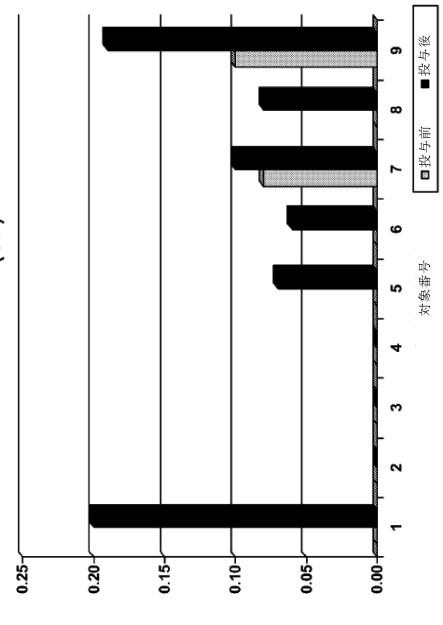
【図７】



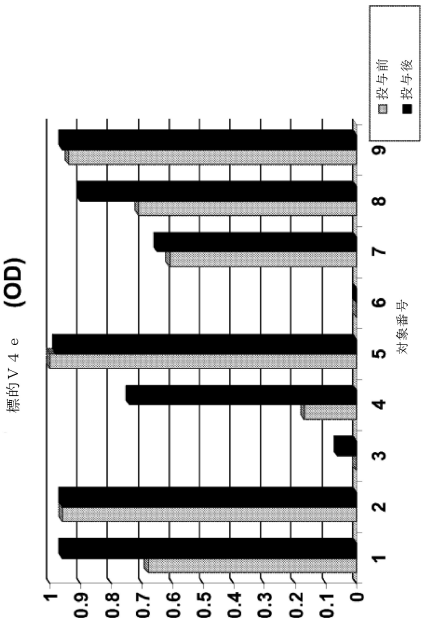
【図８】



【図９Ａ】



【図９Ｂ】



【図１０】

トリグリセリド	ベースライン	３日目	%変化	７日目	%変化	９日目	%変化	１４日目	%変化
10 mg/m2 (n=2)	0.3 ± 0.0	0.5 ± 0.3	57.1%	0.6 ± 0.2	66.1%	0.4	17.6%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	1.0 ± 0.5	1.5 ± 0.7	55.8%	2.0 ± 0.8	113.4%	1.6 ± 0.6	82.2%	1.2 ± 0.5	12.0%
Total (n=11)	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.8	56.0%	1.7 ± 1.0	103.9%	1.5 ± 0.8	73.0%	1.2 ± 0.5	12.0%

HDL	ベースライン	３日目	%変化	７日目	%変化	９日目	%変化	１４日目	%変化
10 mg/m2 (n=2)	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.2	-6.3%	1.2 ± 0.2	-2.5%	1.3	-2.9%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.2	-16.2%	0.8 ± 0.1	-20.1%	1.0 ± 0.1	-5.6%	1.1 ± 0.2	5.8%
Total (n=11)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	-13.7%	0.9 ± 0.2	-16.6%	1.0 ± 0.2	-5.0%	1.1 ± 0.2	5.8%

コレステロール	ベースライン	３日目	%変化	７日目	%変化	９日目	%変化	１４日目	%変化
10 mg/m2 (n=2)	4.3 ± 0.0	4.3 ± 0.2	-1.2%	4.5 ± 0.3	3.4%	4.5	2.8%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	4.0 ± 0.7	3.8 ± 0.6	-1.3%	4.3 ± 0.6	11.6%	4.5 ± 0.8	23.2%	4.7 ± 0.6	18.1%
Total (n=11)	4.1 ± 0.7	3.9 ± 0.6	-1.3%	4.3 ± 0.6	9.9%	4.5 ± 0.7	20.3%	4.7 ± 0.6	18.1%

LDL	ベースライン	３日目	%変化	７日目	%変化	９日目	%変化	１４日目	%変化
10 mg/m2 (n=2)	2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.3	-2.4%	3.0 ± 0.3	2.2%	2.9	4.6%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	2.5 ± 0.7	2.3 ± 0.4	-0.1%	2.6 ± 0.7	10.3%	3.0 ± 0.7	31.3%	3.0 ± 0.6	26.0%
合計 (n=11)	2.6 ± 0.6	2.4 ± 0.5	-0.6%	2.7 ± 0.6	8.7%	3.0 ± 0.6	26.0%	3.0 ± 0.6	26.0%

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/447,611
(32)優先日 平成23年2月28日(2011.2.28)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(74)代理人 100134120
弁理士 内藤 和彦
(72)発明者 ストロング エイチ. , アンドリュー
カナダ国, ブリティッシュ コロンビア州 ブイ７アール ３エス７, ノース バンクーバー, ライオンズ アベニュー ４４５９
(72)発明者 カデン, スザンヌ
カナダ国, ブリティッシュ コロンビア州 ブイ７ピー ２ジェイ７, ノース バンクーバー, オルデン レーン ２２３５

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 特表２０１１－５１１７８９（ＪＰ, Ａ）
国際公開第０９／１０２４１８（WO, Ａ１）
特開２００３－２９２４１４（ＪＰ, Ａ）
特開２０１１－２１３７３９（ＪＰ, Ａ）
特表２０１３－５０４６１７（ＪＰ, Ａ）
T.Maeda, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, Sep.2009, 50(9), pp4368-4378
T.Maeda, et al., Human Molecular Genetics, 2009, 18(12), pp2277-2287
改訂 医薬品添加物ハンドブック, 株式会社薬事日報社, ２００７年 2月２８日, 753-755

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／２３２
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）