

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7668227号
(P7668227)

(45)発行日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(24)登録日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4418(2006.01)	A 6 1 K	31/4418
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
請求項の数 25 (全44頁)			
(21)出願番号	特願2021-559442(P2021-559442)	(73)特許権者	507141273
(86)(22)出願日	令和2年4月8日(2020.4.8)		バイオクライスト ファーマシューティ
(65)公表番号	特表2022-526999(P2022-526999		カルズ, インコーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7
(43)公表日	令和4年5月27日(2022.5.27)		7 0 3, ダーラム, エンペラー ブー
(86)国際出願番号	PCT/US2020/027287		ルバード 4 5 0 5
(87)国際公開番号	WO2020/210368	(74)代理人	110001173
(87)国際公開日	令和2年10月15日(2020.10.15)		弁理士法人川口国際特許事務所
審査請求日	令和5年4月4日(2023.4.4)	(72)発明者	バブー, ヤーラガッタ
(31)優先権主張番号	62/830,802		アメリカ合衆国、アラバマ・3 5 2 4 4
(32)優先日	平成31年4月8日(2019.4.8)		、バーミングラム、サウスレイク・パーク
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ウェイ・4 8 3 6
			カンサラ, バイラル
			アメリカ合衆国、ジョージア・3 0 0 0
			5、アルファレッタ、ノース・ポイント
			最終頁に続く

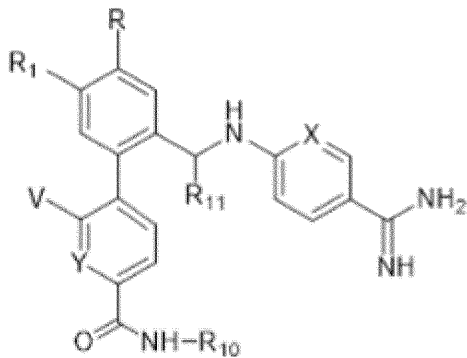
(54)【発明の名称】 血漿カリクレイン阻害剤および眼障害におけるその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における眼の疾患または状態を治療するための、以下の化学構造：

【化1】



I

(式中、Rは-CH=CH₂であり、Vは-C(O)OHであり、YはNであり、R¹⁰は-(CH₂)-シクロプロピルであり、R¹¹は=Oであり、XはCであり、R¹は-OC

H₃である）を有する式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物であって、前記治療が、有効量の式Ⅰの化合物を前記対象の眼の脈絡膜上腔（ＳＣＳ）に非外科的に投与することを含む、医薬組成物。

【請求項２】

前記薬学的に許容できる塩が、塩化水素（ＨＣＬ）塩である、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記組成物の投与が、投薬間隔の全体または実質的に全体にわたって、最小治療レベルを超える前記ＳＣＳまたは眼組織中の式Ⅰの化合物の濃度を提供する、請求項１または２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

前記投薬間隔が、毎月、２か月ごと、３か月ごと、４か月ごと、５か月ごと、６か月ごと、および１２か月ごとから成る群から選択される、請求項３に記載の医薬組成物。

【請求項５】

前記眼組織が後眼組織である、請求項３に記載の医薬組成物。

【請求項６】

前記組織が、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、網膜色素上皮（ＲＰＥ）、網膜、黄斑、末梢ＲＰＥ、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心ＲＰＥ、中心脈絡膜、中心強膜、中心網膜、または前述のものの組み合わせである、請求項５に記載の医薬組成物。

【請求項７】

前記組成物の投与が、投与後少なくとも３か月、投与後少なくとも４か月、または投与後少なくとも６か月の間、 20 ng/ml を超える前記ＳＣＳまたは眼組織中の式Ⅰの化合物の濃度を提供する、請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項８】

前記眼組織が後眼組織である、請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項９】

前記組織が、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、網膜色素上皮（ＲＰＥ）、網膜、黄斑、末梢ＲＰＥ、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心ＲＰＥ、中心脈絡膜、中心強膜、中心網膜、または前述のものの組み合わせである、請求項８に記載の医薬組成物。

【請求項１０】

投与される前記組成物の体積が約 $10\text{ }\mu\text{L}$ ～約 $200\text{ }\mu\text{L}$ である、請求項１～９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

前記組成物の投与が、局所性または全身性の副作用なく前記眼の疾患または状態の治療において治療上の利益を提供する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

前記組成物は、粘度が、剪断速度 0.01 s^{-1} で $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 未満である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

前記組成物が、前記ＳＣＳの約５０％以上を被覆する前記組成物の伸展を提供する、請求項１２に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

前記組成物は、粘度が、剪断速度 0.01 s^{-1} で $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 以上である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

前記組成物が、前記ＳＣＳの約３０％以上を被覆する前記組成物の伸展を提供する、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記組成物中の式Ⅰの化合物の有効量が約 0.01 mg ～約 20 mg 、約 0.1 mg ～約 3 mg 、約 0.2 mg ～約 2.5 mg 、約 0.3 mg ～約 2 mg 、約 0.4 mg ～約 1

10

20

30

40

50

．5mg、約0．05mg～約1．25mg、または約0．1mg～約1mgの範囲である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記眼の疾患または状態が眼の後区に影響する、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記眼の疾患または状態が糖尿病性眼疾患である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記眼の疾患または状態が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項20】

前記眼の疾患または状態が、網膜症、黄斑変性症、ブドウ膜炎、黄斑浮腫、強膜炎、網膜炎、または脈絡膜炎である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記黄斑変性症が、加齢性黄斑変性症、乾性加齢性黄斑変性症、滲出性加齢性黄斑変性症、加齢性黄斑変性症と関連付けられる地図状萎縮、新生血管（湿性）加齢性黄斑変性症、新生血管黄斑症および加齢性黄斑変性症、加齢性黄斑変性症における古典的脈絡膜血管新生を伴わない潜在性のもの、シュタルガルト病、中心窩下の湿性加齢性黄斑変性症、または新生血管加齢性黄斑変性症と関連付けられる硝子体黄斑癒着である、請求項20に記載の医薬組成物。

20

【請求項22】

前記網膜症が、糖尿病性網膜症、過敏性網膜症、鎌状赤血球網膜症、未熟児網膜症、または中心性漿液性網膜症である、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記眼の疾患または状態が、異常な眼血管新生、眼の新血管形成、脈絡膜新血管形成、またはポリープ状脈絡膜血管症である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記組成物が、中空マイクロニードルを介して前記眼の前記SCSに投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項25】

前記治療が、追加の治療薬を投与することをさらに含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

眼の前方領域は、眼の前部（すなわち、水晶体の前にあり、水晶体を含む眼の部分）を指し、角膜、虹彩、毛様体、および水晶体などの硝子体液の前にある構造を含む。眼の後区は、眼の後部（すなわち、水晶体の後ろにある眼の部分）を指し、硝子体液、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、網膜色素上皮、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網を含む。強膜（別称、白目）は、目の不透明で繊維状の保護外層である。強膜には、内力および外力に対する抵抗力を提供することにより目の形状を維持する結合組織が含まれる。脈絡膜上腔は、眼の後区の強膜と脈絡膜との間の領域である。

40

【0002】

眼への薬物の送達、特に眼の後区への送達は、極めて困難である。眼の後区における多くの炎症性および増殖性疾患は、長期の薬理治療を必要とする。そのような疾患の例としては、黄斑変性症、糖尿病性黄斑変性症、糖尿病性網膜症などが挙げられる。そのような障害の現在の長期の薬理治療は、眼中での局所性と全身性との両方で、様々な有害作用および有害臨床症状をもたらす得る。

50

【0003】

薬物を眼の後区に送達する方法は既知であるが、有効量の薬物を、従来の送達方法および薬物製剤を使用して眼の後区に送達することは困難である場合が多い。薬物製剤を眼に送達するための方法には、局所適用、硝子体内投与（I V T）、前房内投与、全身投与、および脈絡膜上腔への投与が含まれる。これらの方法の各々は、ある特定の疾患および状態の治療に臨床的有用性を提供するが、これらの方法のすべてが、眼の後区への薬物の送達に好適であるわけではない。点眼薬などの局所適用は、眼の外面または眼の前部の組織に影響を与える状態を治療するのに有用であるが、点眼薬は眼の後区には十分に伝達されない。硝子体内では多くの化合物の半減期が制限されるため、I V T投与は概して複数回の注射を必要とし、これにより、白内障、網膜剥離、眼圧上昇、出血、眼内炎のリスクが高まる。全身投与による眼の後区への薬物製剤の送達は、外側および内側の血液網膜関門と、薬物が眼の後区に到達する前に希釈および分解されることによる治療効力の低下とによって制限される。脈絡膜上腔への送達が、薬物を眼の後区に送達するための魅力的な方法である。しかしながら、この投与方法でも、多くの薬物の半減期は、繰り返しの注射が求められ（例えば、1～2か月ごと）、薬物の濃度は効果的な治療に必要とされるレベルを下回る。

10

【0004】

眼の後区の疾患および状態を含む様々な眼の疾患および状態の治療のために、より優れており、より安全性が高く、より効果的な療法を提供することが望ましい。本開示は、これらおよび他のニーズに対処する。

20

【発明の概要】

【0005】

本開示は、対象における眼の疾患または状態を治療するための方法を提供し、本方法には、有効量の本開示の化合物を含む薬物組成物を対象の眼の脈絡膜上腔（SCS）に非外科的に投与することが含まれる。いくつかの実施形態では、記載の方法は、本明細書に記載される本開示の化合物を含む新規の薬物組成物を取り入れる。

【0006】

本開示の化合物は血漿カリクレイン阻害剤である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は小分子血漿カリクレイン阻害剤である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物はBCX4161である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は阻害性ペプチドまたは抗血漿カリクレイン抗体である。いくつかの実施形態では、本薬物組成物は、マイクロニードルなどであるがこれに限定されない穿刺部材を介して眼のSCSに投与される。

30

【0007】

いくつかの実施形態では、対象における眼の疾患または状態を治療するための方法には、有効量の本開示の化合物を含む薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与し、局所性および／または全身性の副作用なく眼の疾患または状態の治療において治療上の利益を提供することが含まれる。

【0008】

いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において行う方法には、有効量の本開示の化合物を含む薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与し、好ましい眼PKプロファイル（例えば、SCSまたは眼組織における本開示の化合物の濃度の増加）を提供することが含まれる。

40

【0009】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に開示の方法を使用したSCSへの投与後に、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、網膜色素上皮、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網に到達する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に開示の方法を使用した投与後に、脈絡膜、網膜色素上皮、強膜、網膜、視神経、末梢網膜色素上皮、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心網膜色素上皮、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜に到達する。

【0010】

50

いくつかの実施形態では、高レベルの本開示の化合物は、本明細書に開示の方法を使用したSCSへの投与後に、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、網膜色素上皮、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網に到達する。いくつかの実施形態では、高レベルの本開示の化合物は、本明細書に開示の方法を使用したSCSへの投与後に、脈絡膜、RPE、強膜、網膜、および／または視神経に到達する。

【0011】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、脈絡膜、RPE、強膜、および／または網膜に長期間保持される。例えば、いくつかの実施形態では、本血漿カリクレイン阻害剤は、脈絡膜、RPE、強膜、および／または網膜に、投与後少なくとも約7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、90日、またはそれ以上の間保持される。いくつかの実施形態では、本血漿カリクレイン阻害剤は、本明細書に開示の方法を使用した投与後に、脈絡膜、網膜色素上皮、強膜、網膜、視神経、末梢網膜色素上皮、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心網膜色素上皮、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜に、投与後少なくとも約7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、90日、またはそれ以上の間保持される。

10

【0012】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、眼の後区を標的とする。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、硝子体液中では大量に保持されない。例えば、いくつかの実施形態では、硝子体液中の薬物レベルは、投与後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日までに低下する。このため、いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法は、眼の前区では露出が制限された状態で、眼の後区において高レベルの本開示の化合物を達成する。

20

【0013】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法により、本開示の化合物への全身性の曝露が最小限となるか、またはまったく生じなくなる。

【0014】

いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において行う方法には、有効量の本開示の化合物を対象の眼のSCSに非外科的に投与し、追加の治療薬を対象の眼に投与することが含まれる。

【0015】

いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態は、網膜症、黄斑変性症、ブドウ膜炎、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫(DME)、強膜炎、網膜炎、および脈絡膜炎からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、黄斑変性症は、加齢性黄斑変性症、乾性加齢性黄斑変性症、滲出性加齢性黄斑変性症、加齢性黄斑変性症と関連付けられる地図状萎縮、新生血管(湿性)加齢性黄斑変性症、新生血管黄斑症および加齢性黄斑変性症、加齢性黄斑変性症における古典的脈絡膜血管新生(CNV)を伴わない潜在性のもの、シュタルガルト病、中心窩下の湿性加齢性黄斑変性症、ならびに新生血管加齢性黄斑変性症と関連付けられる硝子体黄斑癒着からなる群から選択される。

30

【0016】

いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態は網膜症であり、網膜症は、糖尿病性網膜症、過敏性網膜症、鎌状赤血球網膜症、未熟児網膜症、または中心性漿液性網膜症からなる群から選択される。

40

【0017】

いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態は、眼の新生血管状態である。さらなる実施形態では、眼の新生血管状態は、異常な眼血管新生、眼の新血管形成、脈絡膜新血管形成、およびポリープ状脈絡膜血管症からなる群から選択される。

【0018】

いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態は眼の後区に影響する。いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態は糖尿病性眼疾患である。いくつかの実施形態では、眼の疾患または状態は黄斑変性症である。いくつかの実施形態では、眼疾患は糖尿病性黄斑変

50

性症である。いくつかの実施形態では、眼疾患は糖尿病性黄斑浮腫である。いくつかの実施形態では、眼疾患は糖尿病性網膜症である。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な末梢RPE/脈絡膜/強膜 (丸) および中心RPE/脈絡膜/強膜 (四角) における薬物濃度 (ng/組織1グラム) を示す。結果は、平均±平均の標準誤差 (SEM) として示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

【図2】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の末梢網膜 (丸) および中心網膜 (四角) における薬物濃度 (ng/組織1グラム) を示す。結果は、平均±SEMとして示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

10

【図3A】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な眼底 (BoE) 組織における薬物濃度 (μg/組織) を示す。結果は、平均±SEMとして示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

【図3B】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な末梢RPE/脈絡膜/強膜 (丸) および中心RPE/脈絡膜/強膜 (四角) における薬物濃度 (μg/組織) を示す。結果は、平均±SEMとして示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

【図3C】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な末梢網膜 (丸) および中心網膜 (四角) における薬物濃度 (μg/組織) を示す。結果は、平均±SEMとして示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

20

【図4A】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な硝子体液中の薬物濃度 (ng/ml) を示す。結果は、平均±SEMとして示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

【図4B】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な硝子体液中の薬物濃度 (ng/ml) を示す。別途記載のない限り、結果は、各時点について個々に示し、各時点でn=4である。

【図4C】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な房水中の薬物濃度 (ng/ml) を示す。結果は、平均±SEMとして示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

30

【図5】BCX4161 (0.5 mg/眼) のSCS注射後の経時的な全身薬物濃度 (ng/ml) を示す。結果は、平均±SEMとして示し、別途記載のない限り、各時点でn=4である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

眼の疾患および状態、特に後眼部の疾患および状態の治療を、そのような治療を必要とする対象において行うための方法および薬物組成物が本明細書で提供される。

【0021】

本明細書に記載の治療方法は、網脈絡膜組織、黄斑、網膜色素上皮 (RPE)、および眼の後区の視神経などであるがこれらに限定されない、眼の後区への薬物の局所送達に特に有用である。本明細書に記載の新規の薬物組成物により、高濃度の本開示の化合物が長期 (すなわち、数か月) にわたってSCSまたは眼組織に維持される結果をもたらす好ましいPKパラメーターが提供される。本明細書で提供される非外科的眼内薬物送達方法を使用して、薬物送達を眼の後区内または隣接組織中の特定の眼組織または領域に標的化することができる。例えば、本明細書に記載の非外科的眼内薬物送達方法を使用して、薬物送達を、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、網膜色素上皮、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、小柱網、および/またはヒト対象の眼の後区中の他の組織もしくは眼中の隣接組織に特化して標的化することができる。本明細書で提供される方法は、一実施形態では、薬物送達を特定の後眼組織または眼内もしくは隣接組織中の領域に標的化するために使用することができる。

40

50

【0022】

当業者であれば、脈絡膜上腔が、眼の何らかの病状を理由にまたは何らかの外傷もしくは外科的介入の結果として流体が蓄積することにより、高い頻度で拡張することを理解するであろう。しかしながら、本明細書では、流体の蓄積は、薬物組成物を脈絡膜上板に注入して脈絡膜上腔（本明細書に記載の薬物組成物で満たされる）を創出することにより意図的に創出する。理論に束縛されることを望むものではないが、SCS領域は、ぶどう膜強膜流出（すなわち、流体を眼のある領域から別の領域に移動させる眼の自然なプロセス）の経路として機能し、脈絡膜が強膜から剥離する場合、および薬物組成物が本明細書に記載のように投与されるときに、実空間となると考えられる。

【0023】

本開示の化合物は、本明細書に記載の非外科的眼内薬物送達方法によって投与されると、好ましいPKパラメーターを提供する。そのような好ましいPKパラメーターには、限定されないが、本薬物が数か月の期間にわたって眼の後区において高濃度（最小治療量を超えるなど）であることが含まれる。結果として、本開示の方法および組成物を使用することで、本明細書に記載の眼の疾患または状態に罹患している対象を、先行技術の治療方法と比較してより効果的に治療することができる。加えて、治療効果の増加には、優れた治療効果を達成するために求められる治療の回数の減少、および／または優れた治療効果を達成するために求められる薬物の濃度の減少が伴う。

【0024】

したがって、本開示は、当技術分野における既知の問題に対処し、本明細書に開示される優れた治療方法を提供する。

【0025】

定義

冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法的目的語の1つまたは1つ超（すなわち、少なくとも1つ）を指すように本明細書では使用される。例として、「要素（an element）」は、1つの要素または1つ超の要素を意味する。

【0026】

本明細書で使用する場合、「眼の前区」または「眼の前方領域」という用語は、眼の前部3分の1、および水晶体、角膜、虹彩、および毛様体を含む硝子体膜の前にある構造を指す。

【0027】

本明細書で使用する場合、「抗体」という用語は、IgG、IgM、IgA、IgD、およびIgEなどであるがこれらに限定されない、任意の免疫学的結合剤を広く指す。抗体は、モノクローナルであってもポリクローナルであってもよく、一実施形態では、ヒト化抗体である。抗体という用語はまた、Fab'、Fab、F(ab')₂、単ドメイン抗体、Fv、scFv（一本鎖Fv）、およびダイボディ、トリボディ、マルチボディなどの操作された多価抗体断片を含むがこれらに限定されない、抗原結合領域を有する任意の抗体様分子を指すように使用される。様々な抗体ベースの構築物および断片を調製および使用するための技法は、当技術分野で周知である（例えば、参照により本明細書に組み込まれるAntibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988を参照されたい）。

【0028】

本明細書で使用する場合、「本開示の化合物（複数可）」という用語は、血漿カリクレイン阻害剤を指す。特定の実施形態では、この用語は、本明細書に開示の血漿カリクレイン阻害剤を指す。本開示の好ましい化合物は、BCX-4161を含むがこれに限定されない、式Iおよび／またはIBの血漿カリクレイン阻害剤である。本開示の化合物は、いずれの薬学的に許容される形態で存在してもよい。

【0029】

本明細書で使用する場合、「対照組成物」という用語は、同じまたは同等の製剤中の同等量の本開示の化合物を有する組成物を指す。

10

20

30

40

50

【0030】

本明細書で使用する場合、「投薬間隔」という用語は、投薬間の期間を意味する。ある特定の実施形態では、投薬間隔は、毎月、2か月ごと、3か月ごと、4か月ごと、5か月ごと、6か月ごと、または最大で12か月ごとである。好ましい実施形態では、投薬間隔は、3か月ごと、4か月ごと、または6か月ごと以上である。濃度または他の特徴を投薬間隔に関連して考察する場合、この濃度／特徴は、投薬間隔全体または投薬間隔内の指定された点（例えば、投薬間隔の終了時）に関して決定され得る。

【0031】

本明細書で使用する場合、「薬物組成物」という用語は、本開示の化合物を含む製剤を指し、これは、典型的には、薬学的に許容される賦形剤および／または担体を含み、好ましい実施形態では、本薬物組成物は、有効量の本開示の化合物を含有する。

10

【0032】

本明細書で使用する場合、「有効量」、「十分な量」、または「治療有効量」という用語は、臨床結果を含む治療上の利益または所望の結果を提供するのに十分である本開示の化合物の量を指す。したがって、有効量は、例えば、本明細書に記載の眼の疾患または状態を治療するのに十分であり得る。ある特定の実施形態では、有効量は、望ましくない副作用を回避または実質的に軽減する本開示の化合物の量である。

【0033】

本明細書で使用する場合、「賦形剤」という用語は、本開示の化合物の取り扱い、安定性、分散性、湿潤性、薬物動態、および／または注射を容易にすることを意図した製剤の任意の非活性成分を指す。一実施形態では、賦形剤は、水または生理食塩水を含んでもよく、それらで構成されてもよく、それらからなってもよい。

20

【0034】

本明細書で使用する場合、「曝露」という用語は、一定期間にわたって測定した、対象のSCSまたは眼組織における本開示の化合物の濃度を指す。本開示の化合物への対象の曝露は、本開示の組成物を適切な形態で対象に投与し、所定の時間に試料を回収し、試料中の本開示の化合物の量を、液体クロマトグラフィーなどであるがこれに限定されない適切な分析技法を使用して測定することにより、測定することができる。ある特定の時間における試料中の本開示の化合物の量を決定し、すべての試料からの濃度および時間データをプロットして、曲線を提供する。この曲線の下面積を計算すると、本開示の化合物への対象の曝露が得られる。「曝露」、「曲線下面積」、および「濃度／時間曲線下面積」という用語は、同じ意味を有することを意図しており、全体をとおして同義に使用してもよい。

30

【0035】

本明細書で使用する場合、「中空」という用語は、マイクロニードルなどの本明細書に開示の送達デバイスの穿刺部材をとるまたはその内部にある開放した経路（すなわち、ボア）を指す。本用語には、穿刺部材の中心をとる単一の直線状のボアだけでなく、穿刺部材の中心をとる複数のボア、穿刺部材をとる複雑な経路をたどるボア、ボア（複数可）からの複数の入口および出口点、ならびに交差するボアまたはボアのネットワークが含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、中空穿刺部材は、穿刺部材の基部からシャフト内の出口点（開口部）および／または基部の遠位にある穿刺部材の先端部分までの1つ以上の連続経路を含む構造を有する。

40

【0036】

本明細書で使用する場合、「治療を必要とする」という用語は、対象が本開示の化合物による治療を必要とするか、またはそれから利益を得ることになるという、医療専門家によってなされた判断を指す。この判断は、本開示の方法または薬物組成物により治療可能である疾患または状態の結果として、対象が病気であるかまたは病気になるという知見などであるがこれに限定されない、医療専門家の専門知識の範疇にある様々な因子に基づいてなされる。

【0037】

50

本明細書で使用する場合、「マイクロニードル」という用語は、強膜および他の眼組織への挿入に好適な基部、シャフト、および先端を有する導管体を指し、本明細書に記載の低侵襲挿入および薬物組成物注入に好適な寸法を有する。好ましい実施形態では、マイクロニードルは中空マイクロニードルである。好適なマイクロニードルは、WO 2017/192565、WO 2014/179698、WO 2014/074823、WO 2011/139713、WO 2007/131050、およびWO 2007/004874に記載されている。

【0038】

本明細書で使用する場合、「微粒子」という用語は、数平均粒径が、 $1 \sim 100 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $1 \sim 25 \mu\text{m}$ である粒子を指し、ミクロスフェア、マイクロカプセル、マイクロバブル、およびビーズを含む。微粒子は、球形である場合もそうでない場合もある。

【0039】

本明細書で使用する場合、「マイクロカプセル」という用語は、別の材料のコアを取り囲む外側シェルを有する微粒子を指す。コアは、液体、ゲル、固体、気体、またはそれらの組み合わせであり得る。

【0040】

本明細書で使用する場合、「マイクロバブル」という用語は、気体のコアを取り囲む外側シェルを有するマイクロカプセルを指し、この場合、薬物は、外側シェルの表面上、外側シェル自体の中、またはコアの中に配置される。マイクロバブルは、診断のために当技術分野で知られているように音響振動に応答してもよく、かつ／またはマイクロバブルを破裂させて、その積載物を選択された眼組織部位で／に放出するために使用することができる。

【0041】

本明細書で使用する場合、「ミクロスフェア」という用語は、シェルと任意選択でシェルの内側のマトリックス材料とを含む球状微粒子を指す。固体であっても多孔質であってもよいミクロスフェア。多孔質ミクロスフェアには、マトリックス材料またはシェル中の細孔または空隙により形成されたスポンジ様構造またはハニカム構造が含まれても、マトリックス材料またはシェル中の複数の別個の空隙が含まれてもよい。シェルまたはマトリックス材料は、ポリマー、アミノ酸、糖類、または当技術分野で既知の他の材料であってもよい。

【0042】

本明細書で使用する場合、「最小治療レベル」という用語は、疾患または状態の効果的な治療を提供するために使用環境（例えば、SCSまたは眼組織、特に後眼組織）に存在することが求められる本開示の化合物の濃度を意味する。そのような「最小治療レベル」は、併発する疾患または状態の存在、他の薬剤の同時使用、ステロイドホルモンレベル、対象が曝露されている環境刺激、および／または対象の生活様式などであるがこれらに限定されない、対象に固有の状態に応じて変動してもよい。したがって、最小治療レベルは、対象間で変動してもよく、かつ／または所与の対象について、時間とともに変動してもよい。しかしながら、本明細書に記載の疾患または状態について本開示の化合物で治療されている対象については通例、最小治療レベルは、概して、 $20 \text{ ng/ml} \sim 60 \text{ ng/ml}$ の範囲である。一実施形態では、最小治療レベルは、最大約 40 ng/ml 、約 50 ng/ml 、または約 55 ng/ml である。しかしながら、最小治療レベルは、約 $20 \text{ ng/ml} \sim 30 \text{ ng/ml}$ と低くてもよく、約 60 ng/ml または約 70 ng/ml と高くてもよい。他の値が指定されていない場合、本明細書に記載の疾患または状態を治療するための本開示の化合物の「最小治療レベル」は、 30 ng/ml 以上、 70 ng/ml 未満であると定義される。

【0043】

本明細書で使用する場合、「ナノ粒子」という用語は、シェルとシェルの内側の任意選択のマトリックス材料とを含み、数平均粒径が $1 \sim 1000 \text{ nm}$ である粒子である。多孔質ナノ粒子には、マトリックス材料またはシェル中の細孔または空隙により形成されたス

10

20

30

40

50

ポンジ様構造またはハニカム構造が含まれても、マトリックス材料またはシェル中の複数の別個の空隙が含まれてもよい。シェルまたはマトリックス材料は、ポリマー、アミノ酸、糖類、または当技術分野で既知の他の材料であってもよい。ナノ粒子は、球形である場合もそうでない場合もある。

【0044】

本明細書で使用する場合、「非ニュートン流体」という用語は、ニュートンの粘性の法則、すなわち、応力とは無関係の一定の粘度に従わない流体を指す。非ニュートン流体では、力が加えられると粘度が変化して、粘度の低下（剪断減粘性流体）または粘度の上昇（剪断増粘性流体）のいずれかを呈し得る。

【0045】

本明細書で使用する場合、「非外科的」眼内薬物送達方法という用語は、全身麻酔および／または球後麻酔（球後ブロックとも称される）を必要としない薬物送達の方法を指す。ある特定の実施形態では、「非外科的」眼内薬物送達方法は、直径28ゲージ以下の穿刺部材を用いて行われる。ある特定の実施形態では、「非外科的」眼内薬物送達方法は、シャントまたはカニューレを介した眼内薬物送達に典型的に必要な誘導機構を必要としない。

【0046】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という用語は、組成物の他の成分と適合性があり、化合物または組成物を受ける対象に有害ではない化合物を指す。いくつかの実施形態では、「薬学的に許容される」という用語は、動物、より具体的にはヒトでの使用について、連邦もしくは州政府の規制当局により承認されたか、または米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

【0047】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される形態」という用語は、化合物の溶媒和物、水和物、プロドラッグ、同形体、多形体、仮像、中性形態、および塩形態を含むがこれらに限定されない、対象に投与され得る化合物の既知の形態を含むことを意味する。

【0048】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、例えば、塩酸、臭化水素酸塩、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン-2-スルホン酸、および他の酸を含む、無機または有機酸に由来する塩を含むことを意図する。薬学的に許容される塩形態はまた、塩を含む分子の割合が1:1ではない形態を含んでもよい。例えば、塩は、本開示の化合物の分子1個当たり2個の塩酸分子など、塩基の分子1個当たり1個超の無機または有機酸分子を含んでもよい。別の例として、塩は、酒石酸の分子1個当たり2個の本開示の化合物の分子など、塩基の分子1個当たり1個未満の無機または有機酸分子を含んでもよい。塩はまた、溶媒和物として存在しても水和物としても存在してもよい。

【0049】

本明細書で使用する場合、「眼の後区」、「眼の後方領域」という用語は、硝子体膜およびその背後にある構造を含む眼の後方3分の2を指す。したがって、「眼の後方組織」には、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、網膜色素上皮、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、および視神経が含まれるがこれらに限定されず、ある特定の実施形態では、「眼の後方組織」には、硝子体液が含まれない（後眼部組織における高濃度の本開示の化合物に言及する場合など）。本開示の目的では、本用語はまた、任意選択で、毛様体、小柱網、および／または輪部を含み、これらの組織は、SCSに隣接して位置し、本明細書に記載のように投与すると、本開示の化合物に曝露してもよい。

【0050】

本明細書で使用する場合、「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物、動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ブタなど）およびヒトを含むがこれらに限定されない動物界の

10

20

30

40

50

すべての成員を含む。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。

【0051】

本明細書で使用する場合、「実質的にすべて」という用語は、挙げられた期間の少なくとも80%以上、例えば、80%、85%、90%、または95%以上を意味する。

【0052】

本明細書で使用する場合、「脈絡膜上腔」、「SCS」、「脈絡上板 (suprachoroid)」、または「脈絡上板 (suprachoroidia)」という用語は、強膜と脈絡膜との間に配置された眼の領域における潜在空間を意味する。この領域は主に、2つの隣接する組織の各々に由来する長い色素沈着プロセスの密集した層で構成されるが、脈絡膜上腔および隣接組織における流体注入または他の物質の蓄積の結果として、この領域に空間が発達し得る。

10

【0053】

本明細書で使用する場合、「毛様体上腔」という用語は、毛様体、小柱網、および輪部に隣接する脈絡膜上腔の最も前方の部分の意味する。

【0054】

本明細書で使用する場合、「治療上の利益」、「治療応答」、または「治療効果」という用語は、患者が治療を受けている眼の疾患もしくは状態の症状／臨床兆候の重症度の減少、または患者が治療を受けている眼の疾患もしくは状態の症状（複数可）／臨床兆候（複数可）の数の減少を指す。治療上の利益、治療応答、または治療効果の認識には、臨床症状の重症度および／または数の完全な減少は求められない。ある特定の実施形態では、症状／臨床兆候の重症度の減少は、少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または99%であってもよい。ある特定の実施形態では、症状（複数可）／臨床兆候（複数可）の数の減少は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個以上の症状（複数可）／臨床兆候（複数可）、またはすべての症状（複数可）／臨床兆候（複数可）の減少を意味してもよい。

20

【0055】

本明細書で使用する場合、「治療すること」または「治療する」という用語は、疾患または状態の症状を改善することを指し、疾患もしくは状態の治癒、疾患もしくは状態の発症の実質的な予防、対象の状態の改善、疾患もしくは状態から生じる1つ以上の症状もしくは実質的にすべての症状の緩和、または特定の疾患もしくは状態の治癒を含んでもよい。

30

【0056】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、専門用語であり、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を指す。ある特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖に約30個以下の炭素原子（例えば、直鎖の場合はC1～C10、分岐鎖の場合はC3～C30）、代替的に約20個以下の炭素原子を有する。一実施形態では、「アルキル」という用語は、C1～C10直鎖アルキル基を指す。一実施形態では、「アルキル」という用語は、C1～C6直鎖アルキル基を指す。一実施形態では、「アルキル」という用語は、C3～C12分岐鎖アルキル基を指す。一実施形態では、「アルキル」という用語は、C3～C8分岐鎖アルキル基を指す。一実施形態では、「アルキル」という用語は、環構造に約3～約10個の炭素原子、代替的に環構造に約3～6個の炭素を有するシクロアルキルを指す。

40

【0057】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、2～10個の炭素を含み、2つの水素の除去により形成される少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。アルケニルの代表的な例には、エテニル、2-プロペニ

50

ル、2-メチル-2-プロピニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニル、および3-デセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子を含み、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。アルキニルの代表的な例には、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、および1-ブチニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0059】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は当技術分野で認識されており、本明細書で使用する場合、上で定義したように、アルキル基の2つの水素原子を除去することによって得られるジラジカルに関する。一実施形態では、アルキレンは、二置換アルカン、すなわち、2つの位置で、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族もしくはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオロメチルなど）、または同様のものなどの置換基で置換されたアルケンを指す。つまり、一実施形態では、「置換アルキル」は「アルキレン」である。

【0060】

本明細書で使用する場合、「アシル」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、Rが任意の有機基、例えば、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルである、RCO-の形態の任意の基またはラジカルを指す。代表的なアシル基には、アセチル、ベンゾイル、およびマロニルが含まれる。

【0061】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、単環式、二環式、および多環式の芳香族炭化水素基、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、およびピレンを含むことを指す。芳香環は、1つ以上の環位置で、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族もしくはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオロメチルなど）、シアノ、または同様のものなどの1つ以上の置換基で置換されてもよい。「アリール」という用語はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環式環（環が「縮合環」である）を有する多環式環系を含み、ここで、環のうちの少なくとも1つは芳香族炭化水素であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および／またはヘテロシクリルであってもよい。一実施形態では、「アリール」という用語は、フェニル基を指す。

【0062】

本明細書で使用する場合、「アリールアルキル」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0063】

本明細書で使用する場合、「アミノ」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、非置換アミンと置換アミンとの両方、例えば、以下の一般式によって表され得る部分を指す。

10

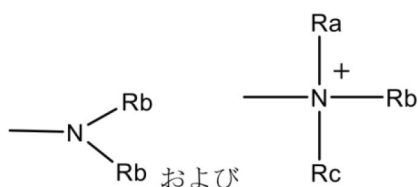
20

30

40

50

【化 1】



式中、 R_a 、 R_b 、および R_c は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_x-R_d$ を表すか、または R_a および R_b は、それらが結合する N と一緒になって、4～8 個の原子を環構造に有する複素環を完成させ、 R_d は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、またはポリシクリルを表し、 x は、ゼロまたは 1～8 の範囲の整数である。ある特定の実施形態では、 R_a または R_b のうち的一方のみが、カルボニルであってもよく、例えば、 R_a 、 R_b 、および窒素は、一緒になってイミドを形成しない。他の実施形態では、 R_a および R_b (および任意選択で R_c) は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_x-R_d$ を表す。一実施形態では、「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ を指す。

【0064】

本明細書で使用する場合、「アミノアルキル」という用語は、1 つ以上のアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態では、「アミノアルキル」という用語は、アミノメチル基を指す。

【0065】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義するアルキル基を意味する。アルコキシの代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、およびヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0066】

本明細書で使用する場合、「(シクロアルキル) アルキル」という用語は、1 つ以上のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。(シクロアルキル) アルキルの例は、シクロプロピルメチル基である。

【0067】

本明細書で使用する場合、「ハロ」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ を指す。

【0068】

本明細書で使用する場合、「(ヘテロシクリル) アルキル」という用語は、1 つ以上のヘテロシクリル基で置換されたアルキル基を指す。

【0069】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、完全に飽和することができるか、または 1 つ以上の不飽和単位を含むことができ (誤解を避けるために、不飽和度は、芳香環系をもたらない)、窒素、酸素、または硫黄などの少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 3～12 個の原子を有する、単環式、二環式、および三環式の環を含むがこれらに限定されない非芳香族環系のラジカルを指す。本開示の範囲を限定すると解釈されるべきではない例示を目的として、複素環式環の例は、アジリジニル、アジリニル、オキシラニル、チイラニル、チイレニル、ジオキシラニル、ジアジリニル、アゼチル、オキセタニル、オキセチル、チエタニル、チエチル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジオキセテニル、ジチエタニル、ジチエチル、フリル、ジオキサラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ

オキサジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリル、ベンズトリアゾリル、ナフチリジニル、アゼピン、アゼチジニル、モルホリニル、オキソピペリジジニル、オキソピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キニクルジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、およびテトラヒドロフラニルである。

【0070】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリアル」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、1つ以上のヘテロ原子を環構造に有する、単環式、二環式、および多環式の芳香族基、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどを指す。「ヘテロアリアル」は、1つ以上の環位置で、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族もしくはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオロメチルなど）、シアノ、または同様のものなどの1つ以上の置換基で置換されてもよい。「ヘテロアリアル」という用語はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環式環（環が「縮合環」である）を有する多環式環系を含み、ここで、環のうちの少なくとも1つは、1つ以上のヘテロ原子を環構造に有する芳香族基であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、および／またはヘテロシクリルであってもよい。

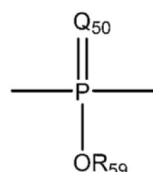
【0071】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、ヘテロアリアル基で置換されたアルキル基を指す。

【0072】

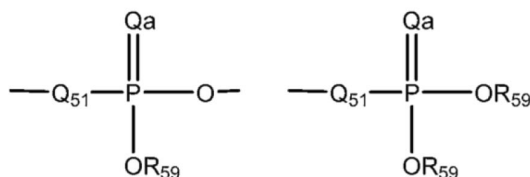
本明細書で使用する場合、「ホスホリル」という用語は、専門用語であり、本明細書で使用する場合、概して、以下の式で表されてもよい。

【化2】



式中、 Q_{50} は、SまたはOを表し、 R_{59} は、水素、低級アルキル、またはアリアル、例えば、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OMe})-$ または $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ を表す。例えばアルキルを置換するために使用される場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、以下の一般式で表されてもよい。

【化3】



式中、 Q_{50} および R_{59} は、各々独立して、上で定義したとおりであり、 Q_{51} は、O、S、またはN、例えば、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OMe}$ または $-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ を表す。 Q_{50} がSである場合、ホスホリル部分は「ホスホロチオエート」である。

【0073】

「置換」、「置換された」、または「～で置換された」は、そのような置換が置換された原子および置換基の許容される原子価に従うという暗黙の条件を含むこと、またこの置換により、安定な化合物、例えば、転位、断片化、分解、環化、除去、または他の反応などによる変質を自発的に受けない化合物が生じることが理解される。

【0074】

「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容可能な置換基を含むことが企図される。広範な態様では、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基には、例えば、本明細書で上に記載したものが含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物について、1つであってもそれ以上であってもよく、同じであっても異なってもよい。本開示の目的では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および／またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換基を有してもよい。この開示は、有機化合物の許容可能な置換基により、いかようにも制限されることを意図するものではない。

【0075】

ある特定の実施形態では、本開示で企図する任意選択の置換基には、ハロゲン、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル)アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル(例えば、-アルキレン-O(アルキル))、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン(例えば、-CO(アルキル))、アルデヒド(-C(O)H)、エステル(例えば、-COO(アルキル))、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、およびシアノが含まれる。

【0076】

本明細書で使用する場合、化学部分の列举に先行する場合の「任意選択で置換された」または「置換または非置換の」という用語は、後に続く化学部分の列举が各々置換または非置換であることを意味する。例えば、「置換または非置換アリール、ヘテロアリール、およびシクロアルキル」または「任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリール、およびシクロアルキル」は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、および置換または非置換シクロアルキルを意味する。

【0077】

本明細書の他の化学用語は、参照により本明細書に組み込まれる、The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parke, S. 編、1985)、McGraw-Hill, San Franciscoにより例示されるように、当技術分野における従来の使用法に従って使用される。別途定義のない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本開示が関係する分野の当業者により一般に理解される意味と同じ意味を有する。

【0078】

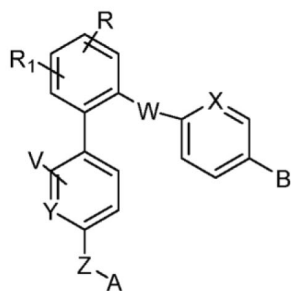
本開示の化合物

本開示の化合物は血漿カリクレイン阻害剤である。血漿カリクレイン阻害剤には、小分子阻害剤(例えば、BCX4161、BCX7353、KDV001、KDV818、KDV824、およびKDV900)が含まれる。血漿カリクレイン阻害剤には、阻害性ペプチド(エカランチドなどであるがこれに限定されない)および抗血漿カリクレイン抗体(ラナデルマブであるDX-2930などであるがこれに限定されない)、ならびにそれらの断片も含まれる。

【0079】

一実施形態では、本開示の化合物は、一般式Iの化合物、またはその薬学的に許容される形態であり、

【化 4】



I

10

式中、

XはCHまたはNであり、

YはCHまたはNであり、

Aは、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-(CH_2)_nCO_2R^2$ 、 $-C_{2-8}$ アルケニル $-CO_2R^2$ 、 $-O(CH_2)_nCO_2R^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -シクロアルキル、 $-C(O)NH$ -アルキル、 $-C(O)NR^2-C_{1-C_5}$ アルキル、 $-C(O)NR^2-(CH_2)_n-C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $-P(O)(OR^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n$ アリール、 $-NR^2R^3$ 、 $-(CH_2)_nOR^2$ 、 $-(CH_2)_nSR^2$ 、 $-N(R^2)C(O)R^3$ 、 $-S(O_2)NR^2R^3$ 、 $-N(R^2)S(O_2)R^3$ 、 $-(CHR^2)_nNR^2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-(CH_2)_nN(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^2)CR^2R^3$ 、または置換もしくは非置換 $(CH_2)_n$ -シクロアルキルであり、

20

Bは、 H 、 $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-C(=NR^4)NHR^5$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-NHR^4$ 、 $-(CH_2)_nNHC(=NR^4)NR^5$ 、 $-(CH_2)_n-OR^4$ 、 C_{1-8} 置換または C_{1-8} 非置換アルキルであり、

Zは、直接結合、 O 、 S 、 NR^2 、 $S(O)$ 、 $S(O_2)$ 、あるいは1個もしくは2個の C_{1-4} 置換もしくは非置換メチレン鎖または置換もしくは非置換 C_{1-4} メチレン鎖を含む、 $N(O)$ であり、

Wは、直接結合、 $-CHR^2-$ 、 $-CH=CR^2-$ 、 $-CR^2=CH-$ 、 $-CR^2=CR^2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-O-CHR^2-$ 、 $-CHR^2-O-$ 、 $-N(R^2)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^2)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-N(R^2)-CH-(R^3)-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-N(R^2)-$ 、 $-CH(R^1)-N(R^2)-$ 、 $-S-CHR^2-$ 、 $-CHR^2-S-$ 、 $-S(O_2)-N(R^2)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-(CHR^2)_n-$ 、 $-C(R^1R^2)_n-NR^2-$ 、 $-N(R^2)-S(O_2)-$ 、 $-R^2C(O)NR^2-$ 、 $-R^2NC(O)NR^2-$ 、 $-CONR^2CO-$ 、 $-C(=NR^2)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=NR^2)NR^2-$ 、 $-NR^2O$ 、 $-N=NCHR^2-$ 、または $-C(O)NR^2SO_2-$ であり、

30

Vは R_1 から選択され、

Rは、 $-CH=CH-R^2$ 、 $-C=C-R^2$ 、 $-C(R^2)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)$ 、 $-CH=NR^2$ 、または $-C(R^2)=N-R^3$ であり、

40

R^1 は、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-(CH_2)_nCO_2R^2$ 、 $-C_{2-8}$ アルケニル $-CO_2R^2$ 、 $-O(CH_2)_nCO_2R^2$ 、 $-C(O)NR^2R^3$ 、 $-P(O)(OR^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n$ アリール、 $-NR^2R^3$ 、 $-(CH_2)_nOR^2$ 、 $-O-C_{1-C_4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 $-OCH_3$ 、 $-(CH_2)_nSR^2$ 、 $-N(R^2)C(O)R^3$ 、 $-S(O_2)NR^2R^3$ 、 $-N(R^2)S(O_2)R^3$ 、 $-(CHR^2)_nNR^2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_nN(R^3)C(O)R^3$ 、または $-N(R^2)CR^2R^3$ であり、

R^2 が、 H 、 $-ハロ$ 、 $-アルキル$ 、 $-ハロアルキル$ 、 $-CO(CHR^1)_n-OR^1$ 、 $-(CHR^1)_n-NH-CO-R^1$ 、 $-(CHR^1)_n-NH-SO_2R^1$ 、 $-(CHR^1)_n$

50

$-\text{C}(\text{O})(\text{CHR}^1)-\text{NHR}^1$ 、 $-(\text{CHR}^1)_n-\text{C}(\text{S})(\text{CHR}^1)-\text{NHR}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}^3$ 、 $-\text{CF}^3$ 、 $-\text{C}_2-5$ アシル、 $-(\text{CHR}^1)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CHR}^1)_n\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-(\text{CHR}^1)_n-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{CHR}^1)_n$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CHR}^1)_n-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CHR}^1)_n-\text{S}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CHR}^1)_n-\text{S}(\text{O}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CHR}^1)_n-\text{S}(\text{O}_2)-\text{NHR}^3$ 、 $-(\text{CHR}^3)_n-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CHR}^3)_n\text{NHR}^4$ 、1～5個の二重結合を有する2～8個の炭素原子のアルケン鎖、1～5個の三重結合を有する2～8個の炭素原子のアルキン鎖、または飽和であっても不飽和であってもよい置換もしくは非置換 $-(\text{CHR}^3)_n$ -シクロアルキルであり、

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、置換アルキル、 $-\text{C}_2-8$ アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^2$ 、または5～6員の飽和置換もしくは非置換複素環式環であり、

R^4 および R^5 は、個々に、 H 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、または $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$ であり、

各 R^6 は、 H 、 R^7 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^9$ 、または $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^9$ であり、

各 R^7 、 R^8 、および R^9 は、個々に、 H 、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、または CH_2CO_2 アルキルであり、

n は0～4の整数である。

【0080】

特定の実施形態では、式Iの化合物は、

X が CH 、 Y が N であり、

X が N 、 Y が CH であり、

W が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、

W が $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、

R が $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、

R^1 が水素であり、

R^1 が $-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシであり、

R^1 が $-\text{OCH}_3$ であり、

V が $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ であり、

V が $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、

R が $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 R^1 が H 、 V が $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、

R が $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 R^1 が $-\text{OCH}_3$ 、 V が $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、

A が $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルであり、

A が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ イソブチルであり、

A が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)-$ シクロプロピルであり、

B が $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^5$ であり、

B が $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ であるものとして定義される。

【0081】

一実施形態では、 W は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、 Z は直接結合であり、 B は $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ であり、 A は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ イソブチルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)-$ シクロプロピルであり、 R は $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、 R^1 は H であり、 V は $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である。

【0082】

一実施形態では、 W は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、 Z は直接結合であり、 B は $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ であり、 A は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ イソブチルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)-$

シクロプロピルであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、 R^1 は $-\text{OCH}_3$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である。

【0083】

一実施形態ではXはCHであり、YはNであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ あり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2(\text{CH}_2)_n-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

【0084】

一実施形態では、XはCHであり、YはNであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ イソブチルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$ シクロプロピルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

【0085】

一実施形態では、XはCHであり、YはNであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2(\text{CH}_2)_n-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

【0086】

一実施形態では、XはCHであり、YはNであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ イソブチルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$ シクロプロピルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

【0087】

一実施形態では、XはNであり、YはCHであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2(\text{CH}_2)_n-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

【0088】

一実施形態では、XはNであり、YはCHであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ イソブチルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$ シクロプロピルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

【0089】

一実施形態では、XはNであり、YはCHであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2(\text{CH}_2)_n-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

【0090】

一実施形態では、XはNであり、YはCHであり、Zは直接結合であり、Wは $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり、 R^1 は水素またはメトキシであり、Rは $\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、Vは $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ であり、Aは $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ イソブチルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$ シクロプロピルである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はHである。前述したものの特定の実施形態では、 R^1 はメトキシである。

10

20

30

40

50

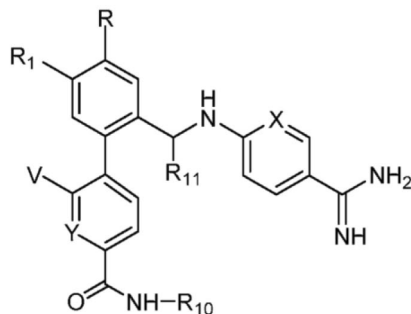
【0091】

一実施形態では、本開示で使用する化合物は、上で定義したとおり、式（I）の化合物であるが、但し、XがNであり、YがCHであり、Zが直接結合であり、Wが-C(O)NH-であり、R₁がメトキシであり、VがC(O)OHであり、Bが-C(=NH)NH₂であり、AがC(O)NH-アルキルである場合、アルキルはイソブチル以外のものである。

【0092】

一実施形態では、本開示の化合物は、一般式IBの化合物、またはその薬学的に許容される形態であり、

【化5】



IB

式中、

XはCHまたはNであり、

YはCHまたはNであり、

Rは、-CH=CH-R²、-C=C-R²、-C(R²)=CH₂、-CH=CH₂、-C(R²)=C(R³)、-CH=NR²、または-C(R²)=N-R³であり、

R¹は、-H、-R、-NO₂、-CN、-ハロ、-N₃、-C₁₋₈アルキル、-(CH₂)_nCO₂R²、-C₂₋₈アルケニル-CO₂R²、-C₂₋₄アルコキシ、-O(CH₂)_nCO₂R²、-C(O)NR²R³、-NR²R³、-(CH₂)_nOR²、-C(O)OH、-O-C_{1-C3}アルキル、-OCH₃、N(R²)C(O)R³、または-(CHR²)_nであり、

Vは独立してR¹から選択され、

R¹⁰は、-R²R³、-(CH₂)_n-シクロアルキル、-アルキル、-R²-C_{1-C5}アルキル、-R²-(CH₂)_n-C_{3-C6}-シクロアルキル、-(CH₂)_n-シクロプロピルまたは-イソブチルであり、

R¹¹は水素または=Oであり、

n、R²、およびR³は、上で定義したとおりである。

【0093】

好ましくは、R¹⁰は-(CH₂)_n-シクロプロピルまたは-イソブチルである。式IBの化合物のある特定の実施形態では、

Rは-CH=CH₂であり、Vは-C(O)OHであり、YはNであり、R¹⁰は-(CH₂)_n-シクロプロピルであり、R¹¹は=Oであり、XはCであり、R¹は-OCH₃である。

Rは-CH=CH₂であり、Vは-C(O)OHであり、YはNであり、R¹⁰は-(CH₂)_n-シクロプロピルであり、R¹¹は=Oであり、XはCであり、R¹はHである。

Rは-CH=CH₂であり、Vは-C(O)OHであり、YはNであり、R¹⁰は-イソブチルであり、R¹¹は=Oであり、XはCであり、R¹はHである。

Rは-CH=CH₂であり、Vは-C(O)OHであり、YはCであり、R¹⁰は-イソブチルであり、R¹¹はHであり、XはNであり、R¹はHである。

【0094】

いくつかの実施形態では、本血漿カリクレイン阻害剤はアボラルスタットである。アボ

10

20

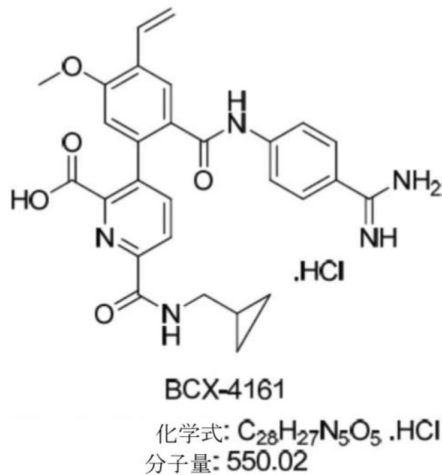
30

40

50

ラルスタットは、ヒト血漿カリクレイン活性の強力の特異性の高い阻害剤である。「BCX 4161」という用語は、本明細書ではアボラルスタットという用語と同義で使用される。アボラルスタットの化学構造および化学式を以下に提供する。表 1 に、アボラルスタットの一般的な特性を提供する。

【化 6】



10

【表 1】

表 1	
特性	結果
外観	白色から灰白色の固体
融点	溶融開始範囲224～229℃
水溶性 (脱イオン水)	室温で約0.02～0.04 mg/ml (事実上不溶性)
飽和水溶液のpH (室温)	約3.0
分配係数 (オクタノールリン酸緩衝液)	$\log D_{7.4} = 1.9$
pK _a 値	UV測定法により2.31および11.38

20

30

【0095】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物、特に小分子血漿カリクレイン阻害剤または式 I もしくは I B の化合物は、脱イオン水への水溶性が、0.5 mg/ml 以下および 0.005 mg/ml 超、例えば、限定されないが、0.25 mg/ml 以下、0.2 mg/ml 以下、0.15 mg/ml 以下、0.1 mg/ml 以下（前述の各々は室温で決定）である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物、特に小分子血漿カリクレイン阻害剤または式 I もしくは I B の化合物は、 $\log D_{7.4}$ が、1.5 以上、1.75 以上、または 2.0 以上である（前述の各々は USP 標準に従うオクタノールリン酸緩衝液中のもの）。ある特定の実施形態では、本開示の化合物、特に小分子血漿カリクレイン阻害剤または式 I もしくは I B の化合物は、水溶性が、記載した範囲にあり、 $\log D_{7.4}$ が記載した範囲にある。あり特定の実施形態では、水溶液への溶解度が低下した本開示の化合物は、驚くべきことに、本明細書に記載の好ましい PK パラメーターを提供し、その結果、高濃度の本開示の化合物を SCS または眼組織に長期間（すなわち、数か月）維持する能力をもたらすことが発見された前述のいずれにおいても、本開示の化合物は、ヒト血漿カリクレインについての IC₅₀ が、0.1～1000 ng/ml、1～500 ng/ml、または 1～250 ng/ml の範囲であってもよい。

40

【0096】

本開示の化合物がヒト血漿カリクレイン活性に与える効果は、Zhang et al. (Medicinal Chemistry, 2006, No. 6, p547) に記載さ

50

れている方法により決定する。端的には、血漿カリクレイン活性は、発色基質（S2302）を使用して決定する。これらの実験では、2 nMの血漿カリクレイン（Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA）を、80 μ MのS2302（H-D-Pro-Phe-Arg-p-ニトロアニリン）とともに、最終容量200 μ LのTris-HCl緩衝液（200 mMのNaCl、2.5 mMのCaCl₂、50 mMのTris-HCl、pH 7.8）中、漸増濃度の本開示の化合物の存在下または非存在下でインキュベートする。アッセイ反応は、阻害剤と基質との事前混合溶液に酵素を加えることにより開始した（酵素開始反応）。30 °Cでのインキュベーション後、血漿カリクレインの活性をOD 405 nmでの吸光度の変化として測定する（例えば、BioTek PowerWave X340 Microplate Reader, Winooski, VT, USAまたは同等のデバイスを使用）。データを適切なソフトウェア（例えば、Four Parameter Logistic Curve, SigmaPlot software, Systat Software, Inc., San Jose, CA, USAまたは同等のもの）を使用して分析する。

【0097】

本開示の化合物のいずれも、薬学的に許容される形態で調製および／または投与することができる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物の薬学的に許容される形態には、プロドラッグ、同形体、および／または仮像は含まれない。ある特定の実施形態では、本開示の化合物の薬学的に許容される形態は、薬学的に許容される塩、中性形態、溶媒和物、および水和物に限定される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物の薬学的に許容される形態は、薬学的に許容される塩および中性形態に限定される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物の薬学的に許容される形態は、薬学的に許容される塩に限定される。

【0098】

さらに、上に示した薬学的に許容される形態を含む本開示のいずれの化合物も、単独で、または先行技術の化合物と組み合わせて、薬物組成物を含む組成物の一部であってもよい。またさらに、上に示した薬学的に許容される形態を含む本開示のいずれの化合物も、本明細書に開示のいずれかの方法に使用することができる。

【0099】

PKパラメーター

本明細書で考察するように、本開示の化合物を含む薬物組成物は、本明細書に記載の非外科的眼内薬物送達方法によって投与されると、好ましいPKパラメーターを提供する。結果として、本開示の化合物は、眼組織、特に後眼組織において、数か月の期間にわたって高濃度に到達することができる。好ましいPK特性により、本明細書に記載するある数の利点が可能になる。結果として、本開示の方法および組成物を使用することで、本明細書に記載の眼の疾患または状態に罹患している対象を、先行技術の治療方法と比較してより効果的に治療することができる。

【0100】

一実施形態では、本明細書に記載の方法を介してSCSに送達された場合の本開示の化合物の眼内排出半減期（ $t_{1/2}$ ）は、硝子体内、前房内、局所的、または全身的に投与した対照組成物の眼内 $t_{1/2}$ よりも長い。

【0101】

この実施形態のある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 $t_{1/2}$ は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 $t_{1/2}$ よりも、最大約1.1倍長い、最大約2倍長い、最大約5倍長い、最大約10倍長い、最大約15倍長い、最大約20倍長い、最大約25倍長い、最大約30倍長い、最大約40倍長い、または最大約50倍長い。この実施形態のある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 $t_{1/2}$ は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 $t_{1/2}$ よりも、約1.1倍～約50倍長い、または約5倍～約50倍長い、または約10倍～約50倍長い、または約25倍～約50倍長い、または約2倍～約10倍長い、または

約2倍～約20倍長い、または約2倍～約40倍長い。

【0102】

$t_{1/2}$ の前述の実施形態のある特定の態様では、 $t_{1/2}$ の増加は、最大約1週間、最大約2週間、最大約3週間、最大約4週間、最大約2か月間、最大約3か月間、最大約4か月間以上、または最大約4か月間以上、観察される。 $t_{1/2}$ の前述の実施形態のある特定の態様では、 $t_{1/2}$ の増加は、本開示の化合物の用量を本明細書に記載の方法により対象に投与した後、約1週～約6か月間、約2週～約6か月間、約3週～約6か月間、約4週～約6か月間、約2か月～約6か月間、約3か月～約6か月間、約4か月～約6か月間、または約5か月～約6か月間、観察される。

【0103】

$t_{1/2}$ の前述の実施形態のいずれかの一態様では、本開示の化合物は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。 $t_{1/2}$ の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物は式Iの化合物または式IBの化合物である。 $t_{1/2}$ の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物はBCX4161である。

【0104】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法を介してSCSに送達された場合の本開示の化合物の眼内 C_{max} は、硝子体内、前房内、局所的、または全身的に投与した対照組成物の眼内 C_{max} よりも大きい。

【0105】

この実施形態のある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 C_{max} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 C_{max} よりも、最大約2倍大きい、最大約5倍大きい、最大約10倍大きい、最大約15倍大きい、最大約20倍大きい、最大約30倍大きい、最大約40倍大きい、最大約50倍大きい、または最大約60倍大きい。これのある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 C_{max} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 C_{max} よりも、約1.1～約60倍大きい、または約5～約60倍大きい、または約10～約60倍大きい、または約20～約60倍大きい、または約230～約60倍大きい、または約2～約10倍大きい、または約5～約15倍大きい、または約15～約30倍大きい、または約20～約40倍大きい、または約30～約60倍大きい。

【0106】

C_{max} の前述の実施形態のある特定の態様では、 C_{max} の増加は、本開示の化合物の用量を本明細書に記載の方法により対象に投与した後、最大約1週間、最大約2週間、最大約3週間、最大約4週間、最大約2か月間、最大約3か月間、または最大約4か月間、最大約5か月間、または最大約6か月間、観察される。 C_{max} の前述の実施形態のある特定の態様では、 C_{max} の増加は、本開示の化合物の用量を本明細書に記載の方法により対象に投与した後、約1週～約6か月間、約2週～約6か月間、約3週～約6か月間、約4週～約6か月間、約2か月～約6か月間、約3か月～約6か月間、約4か月～約6か月間、または約5か月～約6か月間、観察される。

【0107】

C_{max} の前述の実施形態のいずれかの一態様では、本開示の化合物は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。 C_{max} の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物は式Iの化合物または式IBの化合物である。 C_{max} の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物はBCX4161である。

【0108】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法を介してSCSに送達された場合の本開示の化合物の平均眼内曲線下面積(AUC_{0-t})は、硝子体内、前房内、局所的、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{0-t} よりも大きい。

10

20

30

40

50

【0109】

この実施形態のある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 AUC_{0-t} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{0-t} よりも、最大約1.1倍大きい、最大約2.5倍大きい、または最大約5倍大きい、または最大約10倍大きい、または最大約15倍大きい、または最大約20倍大きい、または最大約30倍大きい、または最大約50倍大きい。このある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 AUC_{0-t} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{0-t} よりも、約2.5倍～約50倍、または約5倍～約50倍、または約10～約50倍大きい、または約15～約50倍大きい、または約20～約50倍大きい、または約30～約50倍大きい、または約2～約10倍大きい、または約5～約15倍大きい、または約15～約30倍大きい、または約20～約40倍大きい、または約30～約50倍大きい。

10

【0110】

AUC_{0-t} の前述の実施形態のある特定の態様では、 t は、最大約1週間、最大約2週間、最大約3週間、最大約4週間、最大約2か月間、最大約3か月間、最大約4か月間、最大約5か月間、または最大約6か月間以上である（すなわち、 AUC_{0-t} の増加が0～ t の期間にわたって観察される）。

【0111】

AUC_{0-t} の前述の実施形態のいずれかの一態様では、本開示の化合物は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。 AUC_{0-t} の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物は式Iの化合物または式IBの化合物である。 AUC_{0-t} の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物はBCX4161である。

20

【0112】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法を介してSCSに送達された場合の本開示の化合物の投薬間隔にわたる平均眼内曲線下面積（ AUC_{tau} ）は、硝子体内、前房内、局所的、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{tau} よりも大きい。

【0113】

この実施形態のある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 AUC_{tau} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{tau} よりも、最大約1.1倍大きい、最大約2.5倍大きい、または最大約5倍大きい、または最大約10倍大きい、または最大約15倍大きい、または最大約20倍大きい、または最大約30倍大きい、または最大約50倍大きい。この実施形態のある特定の態様では、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 AUC_{tau} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{tau} よりも、約2.5倍～約50倍、または約5倍～約50倍、または約10～約50倍大きい、または約15～約50倍大きい、または約20～約50倍大きい、または約30～約50倍大きい、または約2～約10倍大きい、または約5～約15倍大きい、または約15～約30倍大きい、または約20～約40倍大きい、または約30～約50倍大きい。

30

40

【0114】

AUC_{tau} の前述の実施形態のある特定の態様では、投薬間隔は、約1週間ごと、約2週間ごと、約3週間ごと、約4週間ごと、約2か月ごと、約3か月ごと、約4か月ごと、約5か月ごと、または約6か月ごとである。

【0115】

AUC_{tau} の前述の実施形態のいずれかの一態様では、本開示の化合物は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。 AUC_{tau} の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物は式Iの化合物または式IBの化合物である。 AUC_{tau} の前述の実施形態のいずれかの

50

別の態様では、本開示の化合物はBCX4161である。

【0116】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法を介してSCSに送達された場合の本開示の化合物の最大濃度までの時間 (T_{max}) は、硝子体内、前房内、局所的、または全身的に投与した対照組成物の T_{max} と比較して遅く、本開示の化合物の AUC_{0-t} または AUC_{tau} は、硝子体内、前房内、局所的、または全身的に投与した対照組成物の AUC_{0-t} または AUC_{tau} よりも大きい。

【0117】

この実施形態のある特定の態様では、 T_{max} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物と比較して約2倍～約20倍遅く、任意選択で、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の AUC_{0-t} または AUC_{tau} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{0-t} または AUC_{tau} よりも、最大約1.1倍大きい、最大約2.5倍大きい、または最大約5倍大きい、または最大約10倍大きい、または最大約15倍大きい、または最大約20倍大きい、または最大約30倍大きい、または最大約50倍大きい。この実施形態のある特定の態様では、 T_{max} までの時間は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物と比較して、約2倍～約20倍遅く、本明細書に記載の方法を介してSCSに投与した場合の本開示の化合物の眼内 AUC_{tau} は、局所的、前房内、硝子体内、または全身的に投与した対照組成物の眼内 AUC_{0-t} または AUC_{tau} よりも、約2.5倍～約50倍、または約5倍～約50倍、または約10～約50倍大きい、または約15～約50倍大きい、または約20～約50倍大きい、または約30～約50倍大きい、または約2～約10倍大きい、または約5～約15倍大きい、または約15～約30倍大きい、または約20～約40倍大きい、または約30～約50倍大きい。

【0118】

AUC_{tau} の前述の実施形態のある特定の態様では、投薬間隔は、約1週間ごと、約2週間ごと、約3週間ごと、約4週間ごと、約2か月ごと、約3か月ごと、約4か月ごと、約5か月ごと、または約6か月ごとである。

【0119】

AUC_{0-t} の前述の実施形態のある特定の態様では、 t は、最大約1週間、最大約2週間、最大約3週間、最大約4週間、最大約2か月間、最大約3か月間、最大約4か月間、最大約5か月間、または最大約6か月間以上である（すなわち、 AUC_{0-t} の増加が0～ t の期間にわたって観察される）。

【0120】

T_{max} の前述の実施形態のいずれかの一態様では、本開示の化合物は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。 T_{max} の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物は式Iの化合物または式IBの化合物である。 T_{max} の前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物はBCX4161である。

【0121】

別の実施形態では、本開示の化合物を含む薬物組成物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、1～12か月の投薬間隔を提供する。例えば、投薬間隔は、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、または最大12か月であってもよい。好ましくは、投薬間隔は3か月～6か月である。

【0122】

別の実施形態では、本開示の化合物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、1～12か月の投薬間隔を提供し、ここで、SCSまたは眼組織中の本開示の化合物の濃度は、投薬間隔の全体または実質的に全体にわたって、最小治療レベルを超える。例えば、投薬間隔は、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、または12か月であってもよい。好ましくは、投薬間隔は3か月～6か月である。この実施形態のある特定の態様では、最小治療濃度は、約20 ng/ml～約60 ng/ml、約30～約55 n

g/ml、または約40 ng/ml～約50 ng/mlである。

【0123】

投薬間隔に関する前述の実施形態のいずれかの一態様では、本開示の化合物は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。投薬間隔に関する前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物は式Iの化合物または式IBの化合物である。投薬間隔に関する前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物はBCX4161である。

【0124】

別の実施形態では、本開示の化合物を含む薬物組成物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、投与後最大約1か月、投与後最大約2か月、投与後最大約3か月、投与後最大約4か月、投与後最大約5か月、投与後最大約6か月、または投与後最大約12か月間、SCSまたは眼組織において、最小治療レベルを超える本開示の化合物の濃度を提供する。好ましくは、本開示の化合物の濃度は、少なくとも3か月～6か月間、SCSまたは眼組織において最小治療レベルを超える。この実施形態のある特定の態様では、最小治療濃度は、約20 ng/ml～約60 ng/ml、約30～約55 ng/ml、または約40 ng/ml～約50 ng/mlである。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網である。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜である。

【0125】

別の実施形態では、本開示の化合物を含む薬物組成物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、投与後最大約1か月、投与後最大約2か月、投与後最大約3か月、投与後最大約4か月、投与後最大約5か月、投与後最大約6か月、または投与後最大約12か月間、SCSまたは眼組織において30 ng/mlを超える本開示の化合物の濃度を提供する。好ましくは、本開示の化合物の濃度は、少なくとも3か月～6か月間、SCSまたは眼組織において30 ng/mlを超える。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網である。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜である。

【0126】

別の実施形態では、本開示の化合物を含む薬物組成物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、投与後最大約1か月、投与後最大約2か月、投与後最大約3か月、投与後最大約4か月、投与後最大約5か月、投与後最大約6か月、または投与後最大約12か月間、SCSまたは眼組織において40 ng/mlを超える本開示の化合物の濃度を提供する。好ましくは、本開示の化合物の濃度は、少なくとも3か月～6か月間、SCSまたは眼組織において40 ng/mlを超える。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網である。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜である。

【0127】

別の実施形態では、本開示の化合物を含む薬物組成物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、投与後最大約1か月、投与後最大約2か月、投与後最大約3か月、投与後最大約4か月、投与後最大約5か月、投与後最大約6か月、または投与後最大約12か月間、SCSまたは眼組織において50 ng/mlを超える本開示の化合物の濃度を提

供する。好ましくは、本開示の化合物の濃度は、少なくとも3か月～6か月間、SCSまたは眼組織において50 ng/mlを超える。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網である。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜である。

【0128】

別の実施形態では、本開示の化合物を含む薬物組成物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、投与後最大約1か月、投与後最大約2か月、投与後最大約3か月、投与後最大約4か月、投与後最大約5か月、投与後最大約6か月、または投与後最大約12か月間、SCSまたは眼組織において100 ng/mlを超える本開示の化合物の濃度を提供する。好ましくは、本開示の化合物の濃度は、少なくとも3か月～6か月間、SCSまたは眼組織において100 ng/mlを超える。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網である。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜である。

【0129】

別の実施形態では、本開示の化合物の本明細書に記載の方法を介したSCSへの投与は、投与後最大約1か月、投与後最大約2か月、投与後最大約3か月、投与後最大約4か月、投与後最大約5か月、投与後最大約6か月、または投与後最大約12か月間、SCSまたは眼組織において250 ng/mlを超える本開示の化合物の濃度を提供する。好ましくは、本開示の化合物の濃度は、少なくとも3か月～6か月間、SCSまたは眼組織において250 ng/mlを超える。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網である。この実施形態のある特定の態様では、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜である。

【0130】

本開示の化合物の濃度に関する前述の実施形態のいずれかの一態様では、本開示の化合物は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。本開示の化合物の濃度に関する前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物は式Iの化合物または式IBの化合物である。本開示の化合物の濃度に関する前述の実施形態のいずれかの別の態様では、本開示の化合物はBCX4161である。

【0131】

脈絡膜上腔への投与のためのデバイス

本開示の化合物または本開示の薬物組成物をSCSに送達するために、ある数のデバイスを使用することができる。そのようなデバイスは、当技術分野で既知のものであっても、将来開発されるものであってもよい。

【0132】

一実施形態では、本開示の化合物または本開示の薬物組成物をSCSに送達するために使用するデバイスは、当技術分野で既知であり、例えば、WO2017/192565、WO2014/179698、WO2014/074823、WO2011/139713、WO2007/131050、およびWO2007/004874に記載されている。他の好適なデバイスは、米国公開第2018/0256393号または第2017/0273825号、米国特許第10,226,379号または第9,084,662号に記載されている。

【0133】

本明細書に記載のSCS薬物送達方法およびデバイス（マイクロニードルを組み込んだデバイスを含む）を用いることで、本方法は、有利にも、眼組織への挿入深度の正確な制御を含み、その結果、薬物組成物が、SCS、およびいくつかの実施形態ではSCSを取り囲む後眼組織に流入するようになる。一実施形態では、穿刺部材の挿入は、眼の強膜になされる。一実施形態では、SCSへの薬物の流入は、脈絡膜および網膜組織などの下層組織にマイクロニードルを接触させることなく達成される。

【0134】

本開示の好ましい実施形態では、本開示の薬物組成物をSCSに送達するために使用するデバイスは、以下の特徴のうちの1つ以上を有するか、またはデバイスと本薬物製剤との組み合わせにより、以下の利益のうちの1つ以上が提供される。

10

1. 本装置は、本薬物組成物をSCSに送達するための穿刺部材を提供する。好ましい穿刺部材は、マイクロニードル、より好ましくは中空マイクロニードルである。

2. 本装置は、眼組織への穿刺部材の挿入深度の正確な制御を提供する。

3. 本装置は、脈絡膜および網膜組織などの下層組織に穿刺部材を接触させることなく、本薬物組成物のSCSへの投与を提供する。

4. 本装置は、本薬物組成物を、1つ以上の眼組織、特に、RPE、黄斑、および／または網膜下腔などであるがこれらに限定されない後眼組織に投与し局在化させることを提供する。

5. 本明細書に記載の方法による本開示の化合物を含む薬物組成物の送達は、全身的、前房内、局所的、および／またはIVTなどであるがこれらに限定されない別の方法により送達される対照組成物中の有効量と比較して、減少した薬物組成物中の有効量を提供する。

20

6. 本明細書に記載の方法による本開示の化合物を含む薬物組成物の送達は、全身的、前房内、局所的、および／またはIVTなどであるがこれらに限定されない別の方法により投与される開示の対照組成物の化合物と比較して、持続した1つ以上の眼組織への本開示の化合物の放出を提供する。

7. 本明細書に記載の方法による本開示の化合物を含む薬物組成物の送達は、全身的、前房内、局所的、および／またはIVTなどであるがこれらに限定されない別の方法により投与される開示の対照組成物の化合物により引き起こされる副作用または臨床兆候の数と比較して、本開示の化合物の投与時の有害な副作用または臨床兆候の数の減少を提供する。

30

【0135】

いくつかの実施形態では、本デバイスは、穿刺部材を介した本開示の化合物または本開示の薬物組成物の送達を提供する。好適な穿刺部材の例には、穿刺部材が中空の内部を画定する、マイクロニードル、ニードル、トロカール、カニューレ、および類似の構造が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、穿刺部材は、遠位端部分に開口部を有しない。好ましい実施形態では、穿刺部材はマイクロニードルである。マイクロニードルは、基部と、シャフトと、基部の反対側にある先端とを有する物体を指し、先端は、本開示の化合物または本開示の薬物組成物がSCSに送達されるように、眼組織、例えば、強膜への挿入に好適である。

40

【0136】

好ましい実施形態では、マイクロニードルは、寸法が、眼組織への低侵襲挿入および／または本開示の化合物または本開示の薬物組成物の注入に好適なものである。好ましい寸法は、WO2017/192565、WO2014/179698、WO2014/074823、WO2011/139713、WO2007/131050、およびWO2007/004874に記載されている。ある特定の実施形態では、マイクロニードルは、28ゲージのマイクロニードル、32ゲージのマイクロニードル、または34ゲージのマイクロニードルである。ある特定の実施形態では、マイクロニードルの形状および／またはサイズは、少なくとも部分的に、標的組織の少なくとも一部分に対応し得る。例えば、

50

ある特定の実施形態では、マイクロニードルの長さは、マイクロニードルが眼組織に挿入されるときに、マイクロニードルの少なくとも一部分が眼の強膜または脈絡膜上腔内に配置されるように、眼組織の一部分の厚さに対応し得る。

【0137】

ある特定の実施形態では、マイクロニードルは、長さまたは有効長さが約2000ミクロンを超えず、直径が約600ミクロンを超えない。マイクロニードルの「長さ」および「有効長さ」の両方は、マイクロニードルのシャフトの長さおよびマイクロニードルの斜角の高さを包含する。ある特定の実施形態では、マイクロニードルは中空のマイクロニードルである。他の実施形態では、他の種類のマイクロニードル（例えば、中実マイクロニードル）が本明細書で提供される方法に有用である。

【0138】

一実施形態では、マイクロニードルは、有効長さが約50 μm ～約2000 μm である。別の特定の実施形態では、マイクロニードルは、有効長さが、約150 μm ～約1500 μm 、または約300 μm ～約1250 μm 、または約500 μm ～約1250 μm 、または約500 μm ～約1500 μm 、または約600 μm ～約1000 μm 、または約700 μm ～約1000 μm である。一実施形態では、マイクロニードルの有効長さは、約600 μm 、または約700 μm 、または約800 μm 、または約1000 μm である。様々な実施形態では、マイクロニードルの近位部分は、最大幅または断面寸法が、約50 μm ～約600 μm 、または約50 μm ～約400 μm 、または約50 μm ～約500 μm 、または約100 μm ～約400 μm 、または約200 μm ～約600 μm 、または約100 μm ～約250 μm であり、開口直径が約5 μm ～約400 μm である。特定の実施形態では、マイクロニードルの近位部分は、最大幅または断面寸法が約600 μm である。しかしながら、当業者であれば、マイクロニードルの先端が斜角になっている実施形態では、開口直径がマイクロニードルの近位部分の外径より大きくてもよいことを理解するであろう。

【0139】

マイクロニードルは、アスペクト比（幅：長さ）が約1：1.5～約1：10であるように製造してもよい。一実施形態では、マイクロニードルのアスペクト比は約1：3～約1：5である。別の実施形態では、マイクロニードルのアスペクト比は約1：4～約1：10である。

【0140】

マイクロニードルは、直線状または先細のシャフトを有し得る。一実施形態では、マイクロニードルの直径は、マイクロニードルの基部で最大であり、基部の遠位にある先端の点に向かって先細になっている。マイクロニードルはまた、直線状（すなわち、先細ではない）部分と先細の（例えば、斜角になった）部分との両方を含むシャフトを有するように製造することができる。様々な実施形態では、マイクロニードルは、斜角度が、約5度～約30度、約5度～約25度、約5度～約20度、約10度～約20度、および約10度～約30度のベベル角度である。マイクロニードルは、垂直に円形の断面を有するシャフトで形成することができ、または断面を非円形にすることができる。マイクロニードルの先端部分は、様々な構成にすることができる。マイクロニードルの先端は、シャフトの縦軸に対して対称または非対称にすることができる。先端は、斜角になっていても、先細であっても、四角になっていても、丸みを帯びていてもよい。様々な実施形態では、マイクロニードルは、斜角の高さが、約50 μm ～500 μm 、約100 μm ～約500 μm 、約100 μm ～約400 μm 、約200 μm ～約400 μm 、および約300 μm ～約500 μm である。特定の実施形態では、マイクロニードルは、マイクロニードルの先端部分が、眼組織に挿入される実質的に唯一のマイクロニードルの部分であるように設計してもよい（すなわち、先端部分は、マイクロニードルの全長の75%を超える、マイクロニードルの全長の85%を超える、またはマイクロニードルの全長の約95%を超える）。他の特定の実施形態では、マイクロニードルは、先端部分が、眼組織に挿入される唯一のマイクロニードルの部分であり、長さが、概して、マイクロニードルの全長の約75%

未満、マイクロニードルの全長の約50%未満、またはマイクロニードルの全長の約25%未満であるように設計してもよい。例えば、一実施形態では、マイクロニードルは、全有効長さが、500 μ m~1500 μ mであり、先端部分は、長さが、約400 μ m未満、約300 μ m未満、または約200 μ m未満である。

【0141】

一実施形態では、斜角の高さは、約100 μ m~約500 μ mである。別の実施形態では、斜角の高さは、約500 μ m以下、約450 μ m以下、約400 μ m以下、または約350 μ m以下である。別の実施形態では、斜角の高さは、約200 μ m~約500 μ m、または約100 μ m~約700 μ m、または約200 μ m~約700 μ mである。さらに他の実施形態では、斜角の高さは、約500 μ m~約900 μ m、または約500 μ m~約800 μ m、または約500 μ m~約700 μ mである。このように、斜角の配置は、遠位縁が、(i) 標的組織を実質的に弾性変形させることなく、または(ii) 眼の内部構造、例えば、水晶体もしくは網膜を損傷することなく、標的組織を貫通して眼組織に浸透するように十分に鋭利であるようにすることができる。

【0142】

一実施形態では、マイクロニードルは、基部から延在する。基部は、マイクロニードルと一体であっても別々であってもよい。基部は、剛性であっても可撓性であってもよい。基部は、実質的に平面であってもよく、または例えば注射部位での眼組織表面の形状で湾曲していてもよく、または例えば、基部と眼組織との間の接触を最小限にするように眼表面から離れて湾曲していて(例えば、凸状であって)もよい。望ましくは、基部は、挿入点での眼の表面との接触が最小限になるように成形される。例えば、一実施形態では、基部は、実質的に垂直にマイクロニードルシャフトから最小距離のみ延在してもよい。別の実施形態では、基部は、眼組織のたわみに対抗し、マイクロニードルの眼組織への挿入を容易にするように、眼組織をマイクロニードルに向かって持ち上げるように成形されてもよい(例えば、基部は、眼組織を「つまむ」ように、マイクロニードルの先端部分に向かってマイクロニードルから延在してもよい)。いくつかのそのような実施形態は、少なくとも部分的に、米国特許第6,743,211号に記載されているデバイスに基づいてもよい。

【0143】

マイクロニードルは、眼への挿入に好適な任意の角度でマイクロニードルデバイスの基部から延在し得る。特定の実施形態では、マイクロニードルは、約90度の角度で基部から延在して、眼の表面へのマイクロニードルのほぼ垂直な挿入を提供する。別の特定の実施形態では、マイクロニードルは、約60度~約110度、または約70度~約100度、または約80度~約90度、または約85度~約95度の角度で、基部から延在する。

【0144】

デバイスまたはマイクロニードルデバイスは、マイクロニードルを制御可能に眼組織に挿入し、任意選択で眼組織から引き出すための手段を備えてもよい。加えて、デバイスまたはマイクロニードルは、マイクロニードルが眼組織に挿入される角度を制御する手段を含んでもよい。一実施形態では、この制御するための手段により、マイクロニードルを約90度の角度で眼組織の表面に挿入できるようになる。

【0145】

眼組織へのマイクロニードルの挿入深度は、マイクロニードルの長さ、およびマイクロニードルの他の幾何学的特徴により制御することができる。例えば、フランジまたはマイクロニードル幅の他の突然の変化を使用して、マイクロニードル挿入の深度を制限することができる。マイクロニードルの挿入は、マイクロニードルを眼組織内に制御された距離だけ進入させるギアまたは他の機械的構成要素を含む機械的微小位置決めシステムを使用して制御することもでき、同様に、例えば逆に操作して、マイクロニードルを制御された距離だけ引き出すことができる。挿入深度は、マイクロニードルが眼組織に挿入される速度によっても制御することができる。引き出し距離は、マイクロニードルが挿入される眼組織の弾性収縮力によって、または挿入力が解放された後にマイクロニードルを指定され

た距離だけ引き戻す弾性要素をマイクロニードルデバイス内に含めることによって制御することができる。

【0146】

挿入角度は、マイクロニードルをマイクロニードル基部に対して第1の角度に位置付け、基部を眼の表面に対して第2の角度に位置付けることによって方向付けることができる。一実施形態では、第1の角度は約90°であることができ、第2の角度は約0°であることができる。挿入角度は、マイクロニードルを、デバイスハウジングから、指定された角度で配向されたそのハウジング内のチャンネルをとおして突き出すことによって方向付けることもできる。

【0147】

中空マイクロニードルをとおした薬物組成物の輸送は、例えば、1つ以上のバルブ、ポンプ、センサー、アクチュエーター、およびマイクロプロセッサを使用して、制御および／または監視することができる。一実施形態では、デバイスまたはマイクロニードルは、マイクロポンプ、マイクロバルブ、およびポジショナーを含んでもよく、マイクロプロセッサは、マイクロポンプまたはマイクロバルブを制御して、マイクロニードルをとおした眼組織への薬物組成物の送達速度を制御するようにプログラムされる。マイクロニードルをとおした流動は、拡散、毛細管現象、機械的ポンプ、電気浸透、電気泳動、対流、または他の駆動力によって駆動されてもよい。デバイスおよびマイクロニードルの設計は、これらの駆動因子を利用するように既知のポンプおよび他のデバイスを使用して調整することができる。一実施形態では、マイクロニードルデバイスは、本薬物組成物の眼組織への送達を強化するために、米国特許第6,319,240号に記載されているものに類似したイオン導入デバイスをさらに含んでもよい。別の実施形態では、デバイスまたはマイクロニードルは、マイクロニードルをとおした流動を監視し、ポンプおよびバルブの使用を連携させるための流量計または他の手段をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、マイクロニードルをとおした薬物組成物または生体液の輸送は、全体が参照により本明細書に組み込まれるWO2014/179698に開示されている方法およびデバイスを使用して制御または監視することができる。

【0148】

しかしながら、当業者であれば、他の種類のマイクロニードル（例えば、中実マイクロニードル）、および本薬物組成物を脈絡膜上腔に送達する他の方法を、本明細書に記載の送達方法の代わりに、またはそれらと組み合わせて使用してもよいことを理解するであろう。そのような代替方法の非限定的な例には、脈絡膜上腔に挿入されたマイクロニードルから薬物組成物のコーティングを少なくとも部分的に溶解させること、薬物組成物のコーティング（実質的に無傷のスリーブとしてまたは1つ以上の破片としてのいずれか）を少なくとも部分的にマイクロニードルから脈絡膜上腔の中へと分離させること、マイクロニードルを、マイクロニードルが一体的に形成されているかもしくは接続している基部から、破断もしくは溶解させること、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0149】

薬物組成物

本明細書に記載の方法により送達される薬物組成物は、一実施形態では、有効量の本開示の化合物を含む。本開示の好ましい化合物はBCX4161である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は小分子血漿カリクレイン阻害剤である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は阻害性ペプチドまたは抗血漿カリクレイン抗体である。様々な実施形態では、本薬物組成物は、流体組成物、半固体組成物、ゲル組成物、または固体組成物であってもよい。一実施形態では、本薬物組成物は、注射時には流体組成物であり、脈絡膜上腔への注射時または注射後に半固体組成物のゲル組成物に変換される。

【0150】

液体薬物組成物を含む薬物組成物は、いずれの生体適合性液体製剤を含んでもよく、水、または1つ以上の塩を含む水性製剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、液体製剤は、ハックス平衡塩類溶液HBSSまたは別の生理食塩水である。いくつかの実施形態

10

20

30

40

50

では、液体製剤は水である。液体製剤の体積は、強膜と脈絡膜とを分離する最小の力を低減することができるいずれの体積であってもよい。いくつかの実施形態では、液体製剤の体積は、約50 μ L～約500 μ L、約50 μ L～約275 μ L、約50 μ L～約250 μ L、約50 μ L～約225 μ L、約50 μ L～約200 μ L、約50 μ L～約175 μ L、約50 μ L～約150 μ L、約60 μ L～約140 μ L、約70 μ L～約130 μ L、約80 μ L～約120 μ L、約90 μ L～約110 μ L、または約100 μ Lである。

【0151】

ある特定の実施形態では、本薬物組成物は、投与当たりの有効量の開示の化合物を含む。ある特定の実施形態では、本薬物組成物中の本開示の化合物の有効量は、約0.01mg～約20mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.05mg～約15mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.1mg～約10mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.2mg～約8mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.3mg～約7mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.4mg～約6mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.5mg～約5mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.6mg～約4mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.7mg～約3mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.8mg～約2mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.9mg～約1.5mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.1mg～約3mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.2mg～約2.5mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.3mg～約2mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.4mg～約1.5mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.5mg～約1.25mgの範囲である。ある特定の実施形態では、有効量は、約0.1mg～約1mgの範囲である。

【0152】

ある特定の実施形態では、有効量は、全身的、前房内、局所的、および／またはIVTなどであるがこれらに限定されない別の方法により送達される有効量よりも少ない。ある特定の実施形態では、SCS有効量は、全身的、前房内、局所的、および／またはIVTなどであるがこれらに限定されない別の方法により送達される有効量よりと比較して、約90%、または約75%、または約50%以下（例えば、約半分以下）である。

【0153】

上記の投与当たりの有効量は、単回投与または複数回投与で投与してもよい。好ましくは、投与当たりの有効量は、単回投与でなされる。

【0154】

一実施形態では、薬物組成物、特に流体薬物組成物は、粘度が、本明細書に記載の条件下で測定して、100s⁻¹の剪断速度で10Pa*s以下である。別の実施形態では、薬物組成物、特に流体薬物組成物は、粘度が、本明細書に記載の条件下で測定して、100s⁻¹の剪断速度で1～5Pa*s以下である。

【0155】

一実施形態では、好適な薬物組成物は、約0.1～約5%の量の本開示の化合物と、約95%～99.9%の賦形剤とを含む。別の実施形態では、好適な薬物組成物は、約0.1～約5%の量の本開示の化合物と、約90%～99%の水と、約1%～約10%の追加の賦形剤とを含む。別の実施形態では、好適な薬物組成物は、約0.1～約2.5%の量の本開示の化合物と、約90%～99%の水と、約1%～約10%の追加の賦形剤とを含む。別の実施形態では、好適な薬物組成物は、約0.1～約1%の量の本開示の化合物と、約90%～99%の水と、約1%～約10%の追加の賦形剤とを含む。好適な薬学的に許容される賦形剤は当技術分野で既知である。上記の実施形態のある特定の態様では、賦形剤は、少なくとも1つのポリマーを含有する。好適なポリマーには、ポリビニルピロリドン（例えば、PVP K30）、チロキサポール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG200～1000）、HA、MC、およびCMCが含まれるが、これらに限定され

ない。

【0156】

ある特定の実施形態では、本薬物組成物は、投与部位への本開示の化合物の送達を局所化する（例えば、SCSの30%未満に分布させる）ため、または本開示の化合物の50%以上への分布を提供するために使用される。送達を投与部位に局所化するために、薬物組成物は、強剪断減粘性の非ニュートン薬剤を含むことで、注射中に低粘度（すなわち、高剪断）を提供し、続いて、注射後により高い粘度（すなわち、低剪断）を提供して、さらなる移動を防止してもよい。薬物組成物をSCS全体に広く分布させるために、本薬物組成物は、中剪断減粘性の非ニュートン剤を含むことで、注射中に低粘度を提供するが、注射後には中程度のみの粘度を提供してもよい（例えば、そのような薬物組成物は、黄斑変性症、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、および他の脈絡膜網膜疾患の治療に使用されてもよい）。

10

【0157】

この実施形態の一態様では、薬剤（例えば、ポリマーまたは流体）は、粘度（Pa・s単位）が剪断速度 0.01 s^{-1} で100もしくは200以上である場合、または粘度が 0.01 s^{-1} の剪断速度で100 Pa・s以上および3000 Pa・s以下である場合に、強剪断減粘性の非ニュートン流体であるとみなされる。この実施形態の一態様では、ポリマーまたは他の流体は、粘度（Pa・s単位）が剪断速度 1.0 s^{-1} で50未満である場合、または粘度が 1.0 s^{-1} の剪断速度で1以上および50 Pa・s未満である場合に、強剪断減粘性の非ニュートン流体であるとみなされる。ポリマーの粘度を決定するとき、溶液中のポリマーのパーセンテージ（重量対重量）は、1%～50%の範囲、好ましくは1%～20%または1%～10%の範囲であってもよい。ポリマーのいずれの分子量を使用してもよい。

20

【0158】

この実施形態の一態様では、薬剤（例えば、ポリマーまたは流体）は、粘度（Pa・s単位）が剪断速度 0.01 s^{-1} で100未満である場合、または粘度が 0.01 s^{-1} の剪断速度で1 Pa・s以上および100 Pa・s未満である場合に、中剪断減粘性の非ニュートン流体であるとみなされる。この実施形態の一態様では、ポリマーまたは他の流体は、粘度（Pa・s単位）が剪断速度 1.0 s^{-1} で50以上である場合、または粘度が 1.0 s^{-1} の剪断速度で50 Pa・s以上および100 Pa・s未満である場合に、中剪断減粘性の非ニュートン流体であるとみなされる。ポリマーの粘度を決定するとき、溶液中のポリマーのパーセンテージ（重量対重量）は、1%～50%の範囲、好ましくは1%～20%または1%～10%の範囲であってもよい。ポリマーのいずれの分子量を使用してもよい。

30

【0159】

一実施形態では、中および強剪断減粘性の薬剤は、好ましくは、粘度が、本明細書に記載の条件下で測定して、 100 s^{-1} の剪断速度で10 Pa・s以下である。別の実施形態では、中および強剪断減粘性の薬剤は、好ましくは、粘度が、本明細書に記載の条件下で測定して、 100 s^{-1} の剪断速度で1～5 Pa・s以下である。

【0160】

本明細書で粘度測定値を付与する場合、これらは、温度制御用のペルチ素子と、コンプレート配置において昇温でポリマー溶液の測定を可能にする蒸発ブロッカーとを備えたMCR300応力制御型レオメーター（Anton Paar, Ashland, VA）を使用して決定する。試料の粘度は、 0.01 s^{-1} ～ 100 s^{-1} の剪断速度で、20℃の温度で測定する（脱イオン水に希釈した試料）。

40

【0161】

中剪断減粘性ポリマーの例は、ヒアルロン酸（HA）であり、これは、眼に広く使用され、優れた安全性が記録されている。一実施形態では、HAを本明細書に記載の薬物組成物に使用して、本薬物組成物を、投与後少なくとも20日、少なくとも40日、少なくとも60日、もしくは少なくとも90日、またはそれ以上の期間、SCSの50%超に分布

50

させてもよい。この実施形態の一態様では、HAは、分子量が、約300～約2000 kDa、約500～約1500 kDa、または約700～約1200 kDaである。この実施形態の別の態様では、HAは、分子量が、約900～約1000 kDaまたは約950 kDaである。この実施形態の一態様では、HAは、約0.5%～約10%、約1%～7.5%、約1%～約5%、または約2.2%の濃度で本薬物組成物に存在する（前述の各々は本薬物組成物の他の成分との重量対体積を基準として決定する）。別の態様では、HAは、分子量が上で指定した範囲内であり、上で指定したパーセンテージで本薬物組成物に存在する。別の態様では、HAは、分子量が、約500～約1500 kDaであり、約1%～約5%の濃度で存在する。そのような薬物組成物は、HBSS、生理食塩水、または水などの希釈液をさらに含んでもよい。

10

【0162】

本開示の好ましい化合物であるBCX4161について、非限定的で例示的な薬物組成物を以下に示す。

【表2】

表2		
化合物	% w/v	% w/v
BCX4161	0.50%	0.50%
HA (MW 950 kDa)	2.2%	2.2%
塩化ナトリウム	0.83%	--
リン酸二ナトリウム	0.12%	--
WFI	96.35%	--
HBSS	--	97.3%

20

【0163】

強剪断減粘性ポリマーの例は、カルボキシメチルセルロース（CMC）またはメチルセルロース（MC）であり、これらは、眼に広く使用され、優れた安全性が記録されている。一実施形態では、CMCを本明細書に記載の薬物組成物に使用して、本薬物組成物を、投与後少なくとも5～20日の期間にわたってSCSの50%未満に分布させてもよい。この実施形態の一態様では、CMCは、分子量が、約25～約1500 kDa、約100～約1200 kDa、または約500～約1000 kDaである。この実施形態の別の態様では、CMCは、分子量が、約600～約800 kDaまたは約700 kDaである。この実施形態の別の態様では、CMCは、分子量が、約50～約200 kDaまたは約90 kDaである。この実施形態の一態様では、CMCは、約0.5%～約10%、約1%～7.5%、約1%～約5%、または約1.7%の濃度で本薬物組成物に存在する（前述の各々は本薬物組成物の他の成分との重量対体積を基準として決定する）。別の態様では、CMCは、分子量が上で指定した範囲内であり、上で指定したパーセンテージで本薬物組成物に存在する。別の態様では、CMCは、分子量が、約500～約1000 kDaであり、約1%～約5%の濃度で存在する。別の態様では、CMCは、分子量が、約50～200 kDaであり、約1%～約5%の濃度で存在する。そのような薬物組成物は、HBSS、生理食塩水、または水などの希釈液をさらに含んでもよい。

30

40

【0164】

本開示の好ましい化合物であるBCX4161について、非限定的で例示的なCMCを含む薬物組成物を以下に示す。

50

【表 3】

表 3				
化合物	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v
BCX4161	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
CMC (MW 700 kDa)	1.7%	1.7%	--	--
CMC (MW 90 kDa)	--	--	1.7%	1.7%
塩化ナトリウム	0.83%	--	0.83%	--
リン酸二ナトリウム	0.12%	--	0.12%	--
WFI	96.85%	--	96.85%	--
HBBS	--	97.8%	--	97.8%

10

【0165】

一実施形態では、MCを本明細書に記載の薬物組成物に使用して、本薬物組成物を、投与後少なくとも5～20日の期間にわたってSCSの50%未満に分布させてもよい。この実施形態の一態様では、MCは、分子量が、約25～約1500kDa、約100～約1200kDa、または約500～約1000kDaである。この実施形態の別の態様では、MCは、分子量が、約50～約200kDaまたは約90kDaである。この実施形態の一態様では、MCは、約0.5%～約10%、約1%～7.5%、約1%～約6%、または約3.0%の濃度で本薬物組成物に存在する（前述の各々は本薬物組成物の他の成分との重量対体積を基準として決定する）。別の態様では、MCは、分子量が上で指定した範囲内であり、上で指定したパーセンテージで本薬物組成物に存在する。別の態様では、MCは、分子量が、約50～約200kDaであり、約1%～約6%の濃度で存在する。そのような薬物組成物は、HBSS、生理食塩水、または水などの希釈液をさらに含んでもよい。

20

【0166】

本開示の好ましい化合物であるBCX4161について、非限定的で例示的なMCを含む薬物組成物を以下に示す。

30

【表 4】

表 4		
化合物	% w/v	% w/v
BCX4161	0.50%	0.50%
MC (MW 90 kDa)	3.0%	3.0%
塩化ナトリウム	0.83%	--
リン酸二ナトリウム	0.12%	--
WFI	95.55%	--
HBSS	--	96.5%

40

【0167】

いくつかの実施形態では、本流体薬物組成物は、微粒子またはナノ粒子を含み、それらの各々は、少なくとも1つの本開示の化合物と任意選択で追加の治療薬とを含み得る。使用する場合、微粒子またはナノ粒子により、本開示の化合物および任意選択で追加の治療薬が眼組織に制御放出されるようになってよい。

【0168】

微粒子またはナノ粒子を、水性または非水性の液体賦形剤に懸濁させてもよい。液体ビ

50

ヒクルは、薬学的に許容される水溶液であってもよく、任意選択で、界面活性剤をさらに含んでもよい。微粒子またはナノ粒子自体が、そのような微粒子またはナノ粒子からの薬物放出の動態を制御することが当技術分野で知られている、ポリマー、多糖、界面活性剤などのような賦形剤物質を含んでもよい。

【0169】

ある特定の実施形態では、本薬物組成物は、眼組織の成分を分解するための薬剤をさらに含む。一実施形態では、薬剤は、強膜中のコラーゲン繊維またはグリコサミノグリカン繊維を分解する。この目的に好適な薬剤には、ヒアルロニダーゼ、コラゲナーゼ、またはそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。そのような分解により、眼組織への薬物組成物の本開示の化合物の浸透／放出が強化されてもよい。あるいは、眼組織の成分を分解する薬剤は、本開示の化合物または薬物組成物の注射とは別個のステップで眼組織に投与されてもよい。そのような別個のステップは、薬物製剤の本開示の化合物の注射に先行および／または後続し得る。好ましくは、眼組織の成分を分解する薬剤と本開示の化合物または薬物組成物とは、同じ部位に投与される。

【0170】

ある特定の実施形態では、本薬物組成物は、相変化を受けるか、または本薬物組成物投与の注射後（好ましくは1時間以内）。例えば、液体薬物組成物は、中空の穿刺部材をとおして脈絡膜上腔に注射されてもよく、そこでその後、液体薬物組成物はゲル化する。続いて、本開示の化合物は、ゲル化した薬物組成物から拡散するかまたは放出されて、本開示の化合物の制御放出を達成する。この実施形態のある特定の態様では、相変化は、pHの変化などであるがこれに限定されない化学変化によって誘起される。この実施形態のある特定の態様では、相変化は、特定の波長の光を含む光、または特定の周波数を含む音への曝露などであるがこれらに限定されない外部刺激によって誘起される。

【0171】

本薬物組成物の体積も、本薬物組成物が脈絡膜上腔にどのように拡散するかに影響を及ぼし得る。一般に、投与される薬物組成物の体積が小さいほど、投与部位から拡散する薬物組成物は少なくなる（同じ条件下、より大きな体積で投与される同じ製剤の薬物組成物と比較した場合）。例えば、50 μL の HBS S 中 5 $\mu\text{g} / \mu\text{L}$ の本開示の化合物を含む薬物製剤（製剤1）と、150 μL の HBS S 中 5 $\mu\text{g} / \mu\text{L}$ の本開示の化合物を含む薬物製剤（製剤2）とを、同じ条件下で脈絡膜上腔に投与する場合には、製剤2は、製剤1と比較して、脈絡膜上腔のより大きな部分に分布すると予想される。

【0172】

一実施形態では、本明細書に記載の方法で脈絡膜上腔に投与される薬物組成物の体積は、約10 μL ～約200 μL 、例えば、非限定的に、約50 μL ～約150 μL 、50 μL 、100 μL 、または150 μL である。別の実施形態では、約50 μL ～約500 μL 、例えば、非限定的に、約50 μL ～約300 μL 、200 μL 、250 μL 、または300 μL の薬物組成物を、脈絡膜上腔に投与する。そのような体積は、中空マイクロニードルを組み込んだデバイスを含むがこれに限定されない、本明細書に記載のデバイスのうちのいずれにより投与してもよい。

【0173】

治療方法

本開示は、対象における眼の疾患または状態を治療する改善された方法を提供する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法により投与される薬物組成物は、眼の脈絡膜上腔への本開示の化合物の送達を達成し、それにより、薬物が、眼組織、特に、局所、全身、前房内、または硝子体内の薬物送達によっては得られない後眼組織にアクセスすることができるようになる。前に考察したように、薬物製剤は、SCSに入ると、挿入部位から、眼の後区の網膜脈絡膜組織、黄斑、および視神経に向かって円周方向に、ならびにブドウ膜および毛様体に向かって前方向に流れると考えられる。加えて、注入された薬物製剤の一部は、デポー剤としてSCSに留まるか、または投与部位の近くのSCSを覆う組織、例えば、強膜に留まり、後にSCSおよび他の隣接眼組織、特に後眼組織に拡

散することができる本開示の化合物の追加のデポー剤として機能してもよい。

【0174】

さらに、本明細書で提供される方法で治療されるヒト対象において治療応答を達成するのに十分な脈絡膜上薬物用量は、同じまたは実質的に同じ治療応答を引き出すのに十分な、局所、全身、前房内、または硝子体内薬物用量より少ない。

【0175】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、以前から知られている方法と比較して、定義した眼組織領域、特に定義された後眼組織領域にわたる、および標的化がより困難な組織への薬物製剤の単回投与での送達を可能にする。

【0176】

第1の実施形態では、本開示は、対象における眼の疾患または状態を治療するための方法を提供し、本方法には、有効量の血漿カリクレイン阻害剤を含む薬物組成物を対象の眼の脈絡膜上腔（SCS）に非外科的に投与することが含まれる。

【0177】

この実施形態のある特定の態様では、眼の疾患または状態は、網膜症、黄斑変性症、ブドウ膜炎、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、強膜炎、網膜炎、および脈絡膜炎からなる群から選択される。

【0178】

いくつかの実施形態では、黄斑変性症は、加齢性黄斑変性症、乾性加齢性黄斑変性症、滲出性加齢性黄斑変性症、加齢性黄斑変性症と関連付けられる地図状萎縮、新生血管（湿性）加齢性黄斑変性症、新生血管黄斑症および加齢性黄斑変性症、加齢性黄斑変性症における古典的脈絡膜血管新生（CNV）を伴わない潜在性のもの、シュタルガルト病、中心窩下の湿性加齢性黄斑変性症、ならびに新生血管加齢性黄斑変性症と関連付けられる硝子体黄斑癒着からなる群から選択される。

【0179】

この実施形態のある特定の態様では、網膜症は、糖尿病性網膜症、過敏性網膜症、鎌状赤血球網膜症、未熟児網膜症、または中心性漿液性網膜症からなる群から選択される。

【0180】

この実施形態のある特定の態様では、新生血管状態は、異常な眼血管新生、眼の新血管形成、脈絡膜新血管形成、およびポリープ状脈絡膜血管症からなる群から選択される。

【0181】

この実施形態のある特定の態様では、眼の疾患または状態は後眼組織の疾患または状態である。

【0182】

この実施形態のある特定の態様では、眼の疾患または状態は糖尿病性眼疾患または状態である。

【0183】

第2の実施形態では、本開示は、対象における新生血管状態を治療するための方法を提供し、本方法には、有効量の血漿カリクレイン阻害剤を含む薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与することが含まれる。

【0184】

この実施形態のある特定の態様では、新生血管状態は、異常な眼血管新生、眼の新血管形成、脈絡膜新血管形成、およびポリープ状脈絡膜血管症からなる群から選択される。

【0185】

第3の実施形態では、本開示は、対象における網膜症を治療するための方法を提供し、本方法には、有効量の血漿カリクレイン阻害剤を含む薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与することが含まれる。

【0186】

この実施形態のある特定の態様では、網膜症は、糖尿病性網膜症、過敏性網膜症、鎌状赤血球網膜症、未熟児網膜症、または中心性漿液性網膜症からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0187】

第4の実施形態では、本開示は、対象における黄斑変性症を治療するための方法を提供し、本方法には、有効量の血漿カリクレイン阻害剤を含む薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与することが含まれる。

【0188】

第5の実施形態では、本開示は、対象における糖尿病性網膜症を治療するための方法を提供し、本方法には、有効量の血漿カリクレイン阻害剤を含む薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与することが含まれる。

【0189】

第6の実施形態では、本開示は、対象における黄斑浮腫を治療するための方法を提供し、本方法には、有効量の血漿カリクレイン阻害剤を含む薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与することが含まれる。

【0190】

第7の実施形態では、本開示は、対象における血漿カリクレイン活性を阻害するための方法を提供し、本方法には、血漿カリクレイン阻害剤を含む有効量の薬物組成物を対象の眼のSCSに非外科的に投与することが含まれる。第7の実施形態の一態様では、阻害ステップは、第1の実施形態で指定された眼の疾患または状態を治療するために使用される。

【0191】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、対象は、治療を必要としていると決定される。

【0192】

前述の第1から第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物は、1年に1回～12回、好ましくは1年に2回～6回、より好ましくは1年に2回または3回投与される。

【0193】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物は、ある投薬間隔で投与される。好適な投薬間隔には、毎月、2か月ごと、3か月ごと、4か月ごと、5か月ごと、6か月ごと、または最大で12か月ごとが含まれる。前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物は、3か月、4か月、5か月、または6か月の投薬間隔で投与される（すなわち、本薬物組成物は、1年に2回～4回投与される）。

【0194】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投薬間隔の全体または実質的に全体にわたって、最小治療レベルを超えるSCSまたは眼組織（後眼組織など）中の本開示の化合物の濃度を提供する。そのような投薬間隔は、毎月、2か月ごと、3か月ごと、4か月ごと、5か月ごと、6か月ごと、または最大で12か月ごとであってもよい。そのような最小治療レベルは、約20 ng/ml～約60 ng/ml、約30～約55 ng/ml、または約40 ng/ml～約50 ng/mlであってもよい。

【0195】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、20 ng/mlを超えるSCSまたは眼組織（後眼組織など）中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0196】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、30 ng/mlを超えるSCSまたは眼組織（後眼組織など）中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0197】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後

10

20

30

40

50

少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、40 ng/mlを超えるSCSまたは眼組織（後眼組織など）中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0198】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、50 ng/mlを超えるSCSまたは眼組織（後眼組織など）中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0199】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、100 ng/mlを超えるSCSまたは眼組織（後眼組織など）中の本開示の化合物の濃度を提供する。

10

【0200】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、250 ng/mlを超えるSCSまたは眼組織（後眼組織など）中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0201】

第1～第7の実施形態の一態様では、本薬物組成物は、HAなどであるがこれに限定されない、剪断減粘性が中等であるポリマーを含む。第1～第7の実施形態の一態様では、本薬物組成物は、SCSの約50%以上、SCSの約70%以上、またはSCSの約90%以上を被覆する本薬物組成物の分布を提供する。第1～第7の実施形態の別の態様では、そのような分布は、投与の10日以内に生じ、投与後少なくとも20日、少なくとも40日、少なくとも60日、もしくは少なくとも90日、またはそれ以上の期間維持される。第1～第7の実施形態の一態様では、本薬物組成物は、表2に記載するとおりである。

20

【0202】

第1～第7の実施形態の一態様では、本薬物組成物は、CMCまたはMCなどであるがこれに限定されない、剪断減粘性が強いポリマーを含む。第1～第7の実施形態の一態様では、本薬物組成物は、SCSの50%未満、SCSの約35%未満、またはSCSの約25%未満を被覆する本薬物組成物の分布を提供する。第1～第7の実施形態の別の態様では、そのような分布は、投与から投与後20日までの期間に限定される。第1～第7の実施形態の一態様では、本薬物組成物は、表3または表4に記載するとおりである。

30

【0203】

第1～第7の実施形態の一態様では、本薬物組成物の投与は、局所性および／または全身性の副作用なく眼の疾患または状態の治療において治療上の利益を提供する。

【0204】

第1～第7の実施形態の一態様では、本開示の化合物は、眼の後区を標的とする。第1～第7の実施形態の一態様では、本開示の化合物は、投与の14日、28日、56日、または84日後に、眼の後方組織において、房水と比較して少なくとも10倍～100倍高く存在する。

40

【0205】

実施形態の前述の態様のいずれかにおいて、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜下腔、網膜、黄斑、視神経乳頭、視神経、毛様体、および／または小柱網である。より好ましくは、前述の実施形態または実施形態の態様のいずれかにおいて、眼組織は、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜である。

【0206】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、20

50

ng/mlを超える、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0207】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、30 ng/mlを超える、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0208】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、40 ng/mlを超える、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0209】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、50 ng/mlを超える、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0210】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、100 ng/mlを超える、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0211】

前述の第1～第7の実施形態のいずれかの一態様では、本薬物組成物の投与は、投与後少なくとも3か月、投与後少なくとも4か月、または投与後少なくとも6か月の間、250 ng/mlを超える、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜中の本開示の化合物の濃度を提供する。

【0212】

第1～第7の実施形態の一態様では、本開示の化合物は、長期にわたって、強膜、脈絡膜、ブルッフ膜、RPE、網膜、黄斑、末梢RPE、末梢脈絡膜、末梢強膜、末梢網膜、中心RPE、中心脈絡膜、中心強膜、および／または中心網膜などであるがこれらに限定されない眼組織中に保持される。例えば、いくつかの態様では、本開示の化合物は、眼組織に、投与後少なくとも約7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、90日、またはそれ以上の間保持される。

【0213】

第1～第7の実施形態の一態様では、本血漿カリクレイン阻害剤は、小分子血漿カリクレイン阻害剤、阻害性ペプチド、もしくは抗血漿カリクレイン抗体、またはそれらの断片である。第1～第7の実施形態の一態様では、本血漿カリクレイン阻害剤は式Iの化合物または式IBの化合物である。第1～第7の実施形態の一態様では、本血漿カリクレイン阻害剤はBCX4161である。

【0214】

1つ以上の眼の疾患および状態の治療のために、本明細書に記載の方法、特に第1～第7の実施形態の方法を介してSCSに送達される血漿カリクレイン阻害剤は、1つ以上の追加の治療薬とともに投与することができる。1つ以上の追加の治療薬は、本血漿カリク

10

20

30

40

50

レイン阻害剤と同じ薬物組成物中に存在しても、別個の製剤で送達されてもよい。1つ以上の追加の治療薬は、SCSに送達されても、硝子体内、前房内、局所的、または全身的に対象に送達されてもよい。一実施形態では、VEGFアンタゴニストなどであるがこれに限定されない血管新生阻害剤が、本開示の化合物と併せて対象の眼のSCSに投与される。

【0215】

治療効果の決定

本明細書に記載の方法によって送達される本薬物組成物の治療効果および対象の治療応答は、当業者には既知であるように、当技術分野の標準的な手段によりアッセイすることができる。一般に、本開示の薬物組成物および／または化合物の治療効果は、本開示の薬物組成物および／または化合物の投与後の対象の応答を測定することにより評価することができる。治療効果が高い本開示の薬物組成物および／または化合物は、治療効果がより低い本開示の薬物組成物および／または化合物よりも大きな症状の改善および／または停止を示すことになる。治療効果は、本開示の薬物製剤および化合物だけでなく、治療される状態および治療される状態の重症度にも依存する。非限定的な例では、本明細書で提供される薬物組成物の効果は、例えば、疼痛の強さ、眼の病変（サイズまたは数）、細胞死、眼圧、炎症の変化（例えば、Hackett/McDonald眼スコアの変化を測定することにより）、高眼圧症、浮腫、網膜厚の変化（例えば、網膜厚および体積の光干渉断層映像法（OCT）測定値の変化）、羞明、フレア間の時間、角膜潰瘍、および／または視力を観察することにより測定することができる。

【実施例】

【0216】

実施例1：脈絡膜上投与後のBCX4161懸濁液のPKおよび眼耐容性の評価

この研究では、オランダのダッチベルテッド種のウサギを使用した。BCX4161の0.5% w/v懸濁液を以下の表5に示すように調製した。

【表5】

表5	
化合物	% w/v
BCX4161	0.50%
塩化ナトリウム	0.83%
ポビドン (K30)	2.07%
チロキサポール	0.31%
リン酸二ナトリウム	0.12%
塩酸	0.00%
水酸化ナトリウム	0.00%
WFI	96.17%

【0217】

100 μ Lの懸濁液を、0.5 mg/眼の用量で、眼の脈絡膜上腔に、両眼に投与した。3匹のウサギを処置した28日目を除いて、1時点につき2匹のウサギ（4眼）を処置した。血漿を、投薬後3時間、1日、3日、7日、10日、14日、21日、28日、56日、および84日で収集した。房水、硝子体液、末梢網膜、末梢強膜／脈絡膜／RPE、中心網膜、および中心強膜／脈絡膜／RPEのパunch組織を、投薬後1日、7日、14日、28日、56日、および84日で収集した。検眼および眼圧（IOP）も、投薬後1日、7日、14日、28日、56日、および84日で、前区および後区で評定した。発赤、結膜浮腫、分泌物、混濁、房水フレア、細胞フレア、硝子体フレア、網膜血管系、網膜

、および脈絡膜の病変を、これらの時点で評価した。

【0218】

試験の結果により、BCX4161の0.5%懸濁液は、耐容性が良好であり、単回SCS注射後のPKプロファイルが少なくとも3か月間非常に好ましかったため、血漿カリクレイン阻害剤のSCS投与が、様々な眼の疾患および状態の治療のための安全で耐久性のある治療であることが示された。

【0219】

軽度の結膜発赤および結膜浮腫が投薬後1日目に観察された。投与後7、14、28、56、または84日目には、有害事象は観察されなかった。検眼スコアは、すべての観察で0であった。

【0220】

SCS注射を介して投与したBCX4161は、図1～5に示すように、好ましい眼のPKプロファイルを示した。中心および末梢両方のRPE／脈絡膜／強膜で高い薬物レベルが達成された(図1)。BCX4161は、黄斑に近い視神経領域(中心RPE／脈絡膜／強膜)に到達し、SCS注射後少なくとも84日まで、中心および末梢両方のRPE／脈絡膜／強膜に高い薬物レベルで存在した。

【0221】

高レベルのBCX4161は、中心および末梢両方の網膜でも達成された(図2)。BCX4161は、SCS注射後少なくとも84日まで、中心および末梢両方の網膜に高い薬物レベルで存在した。図2の点線は、インビトロでの血漿カリクレインのBCX4161阻害についてのIC₉₉値を表し、得られた濃度が、血漿カリクレインの効果的な阻害に必要なレベルをはるかに上回ることを示している。IC₉₉値を超える血漿カリクレイン阻害剤の濃度は、インビボでの効果的な治療と相関することが以前に示されている。

【0222】

図3A～Cは、眼底組織の全体および選択した部分におけるBCX4161の薬物濃度を示す。図3Aは、眼底組織におけるBCX4161の濃度を示し、図3Bは、末梢および中心RPE／脈絡膜／強膜におけるBCX4161の濃度を示し、図3Cは、末梢および中心網膜におけるBCX4161の濃度を示す。

【0223】

硝子体液におけるBCX4161は中等レベル～低レベルであった(図4Aおよび4B)。加えて、房水中のBCX4161は低レベルであり(図4C)、眼の前区(前面)への薬物曝露が限定的であったことが示された。図4Bは、図4Aのグラフを生成するために使用した個々のデータ点を示し、84日目の2つの外れ値を示す。BCX4161はまた、好ましい全身性PKプロファイルを示した(図5)。全身曝露は最小限であったかまたはまったくなかったため、全身への影響のリスクは低減または排除される(ヒトでは、希釈係数がウサギよりも大幅に大きいことに留意されたい)。

【0224】

本明細書で引用されるすべての特許出願、特許、および印刷刊行物は、あらゆる定義、主題免責、または否認を除き、また組み込まれた資料が本明細書の明示的な開示と矛盾する場合を除いて(その場合は本開示の文言が支配する)、全体が参照により本明細書に組み込まれる。記載した発明は、その特定の実施形態を参照して説明してきたが、本開示の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができ、同等物を置き換えることができることを当業者は理解すべきである。加えて、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、プロセスステップ(単数または複数)を、記載した開示の目的の趣旨および範囲に適合させるために、多くの修正を行うことができる。そのような修正は、本明細書に添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。

10

20

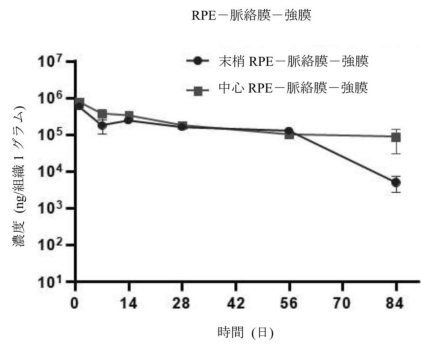
30

40

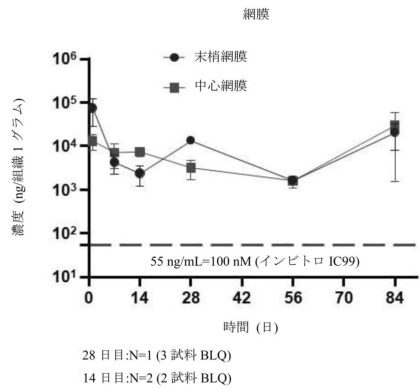
50

【図面】

【図 1】

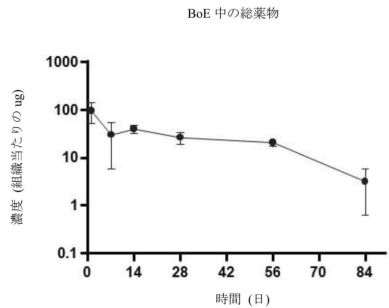


【図 2】

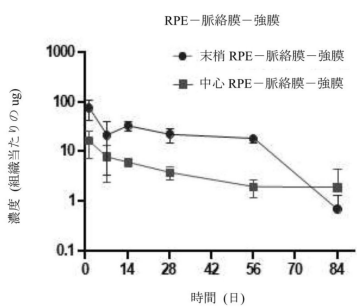


10

【図 3 A】

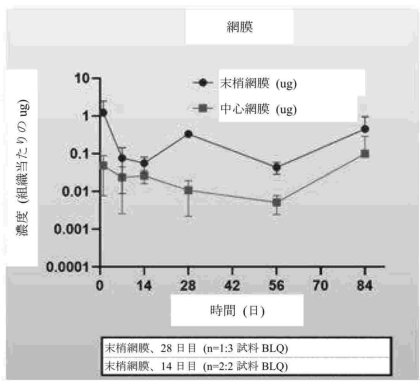


【図 3 B】

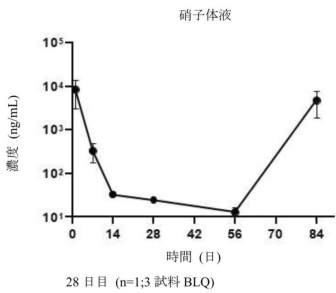


20

【図 3 C】



【図 4 A】

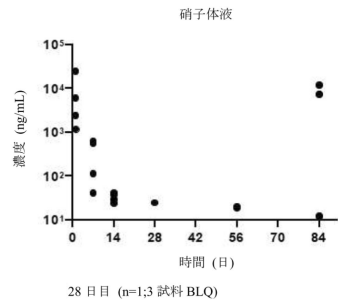


30

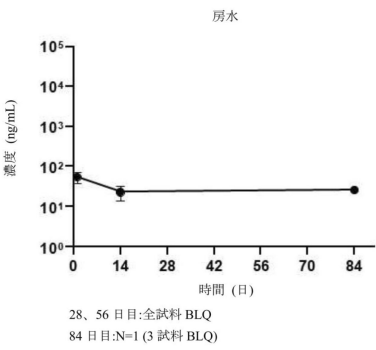
40

50

【図 4 B】

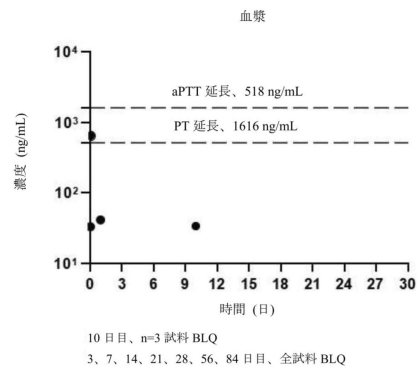


【図 4 C】



10

【図 5】



20

30

40

50

フロントページの続き

- ・パークウェイ・９００、スイート・２００
- (72)発明者 マケルヘニー, リック
アメリカ合衆国、ジョージア・３０００５、アルファレッタ、ノース・ポイント・パークウェイ・
９００、スイート・２００
- 審査官 原 大樹
- (56)参考文献 特表２０１７－５２５７１８（ＪＰ，Ａ）
ZHANG J; KRISHNAN R; ARNOLD C S; ET AL, DISCOVERY OF HIGHLY POTENT SMALL MO
LECULE KALLIKREIN INHIBITORS, MEDICINAL CHEMISTRY, NL, BENTHAM SCIENCE P
UBLISHERS LTD, 2006年, VOL:2, PAGE(S):545 - 553, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pu
bmed/17105435](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105435)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A 6 1 K
A 6 1 P
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)