

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2023-145581

(P2023-145581A)

(43)公開日 令和5年10月11日(2023.10.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/12

Z N A

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

審査請求 未請求 請求項の数 165 O L 外国語出願 (全103頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-119735(P2023-119735)

(22)出願日 令和5年7月24日(2023.7.24)

(62)分割の表示 特願2023-530551(P2023-530551)

)の分割

原出願日 令和3年11月19日(2021.11.19)

(31)優先権主張番号 63/116,568

(32)優先日 令和2年11月20日(2020.11.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/275,222

(32)優先日 令和3年11月3日(2021.11.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(71)出願人 397060175

ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.  
ベー.ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ペルセ  
トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(71)出願人 515092183

プロタゴニスト セラピューティクス,  
インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5  
6 0, ニューアーク, ゲートウェイ  
ブルバード 7 7 0 7, スイート 1  
4 0

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターロイキン-23受容体のペプチド阻害剤の組成物

(57)【要約】 (修正有)

【課題】自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害の治療のための、インターロイキン-23受容体（IL-23R）のペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の組成物、対応する医薬組成物、方法、及び／あるいは使用を提供する。

【解決手段】組成物であって、前記組成物の約0.1%～約15%（w/w）の量の特定の配列のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、1つ又は2つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、を含む、組成物とする。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

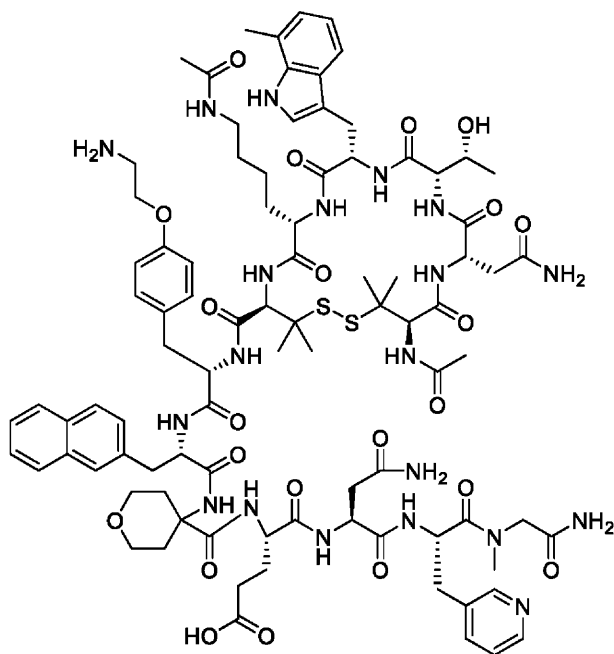
組成物であって、  
前記組成物の約 0.1 % ～ 約 15 % (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、  
1 つ又は 2 つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、  
を含む、組成物。

## 【請求項 2】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態が、以下の化学構造を有する、請求項 1 に記載の組成物。

10

## 【化 1】



20

## 【請求項 3】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態が、アセテート形態である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

30

## 【請求項 4】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の前記アセテート形態が、非晶質形態にある、請求項 3 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量が、約 1 mg ～ 約 1000 mg である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量が、約 10 mg ～ 約 300 mg である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

40

## 【請求項 7】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量が、約 25 mg ～ 約 150 mg である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 8】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量が、約 25 mg ～ 約 100 mg である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 9】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量が、約 25 mg である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

50

## 【請求項 10】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量が、約 100 mg である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 11】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量が、約 150 mg である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 12】

前記組成物が、微結晶性セルロースを更に含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 13】

前記微結晶性セルロースが、前記組成物の約 1 %～約 25 % (w/w) の量である、請求項 12 に記載の組成物。

## 【請求項 14】

前記組成物が、ケイ化微結晶性セルロースを更に含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 15】

前記ケイ化微結晶性セルロースが、前記組成物の約 25 %～約 60 % (w/w) の量である、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

前記組成物が、アルファセルロース、ベータセルロース、ガンマセルロース、デンプン、化エデンプン、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ニリン酸カルシウム、三リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウムのうちの 1 つ又は 2 つ以上を更に含む、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 17】

前記組成物が、ソルビトールを更に含む、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 18】

前記ソルビトールが、前記組成物の約 5 %～約 15 % (w/w) の量である、請求項 17 に記載の組成物。

## 【請求項 19】

前記組成物が、吸収促進剤を更に含む、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 20】

組成物であって、

前記組成物の約 0.1 %～約 15 % (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、

約 10 %～約 60 % (w/w) の量の吸収促進剤と、

1 つ又は 2 つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、

を含む、組成物。

## 【請求項 21】

前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、サルカプロザートナトリウム (SNAC)、カプリン酸及びカプリル酸のポリエチレングリコール (PEG) 修飾中鎖脂肪酸トリグリセリド、ラウリン酸スクロース、又はラウロイル-L-カルニチン (LC) である、請求項 19 又は 20 に記載の組成物。

## 【請求項 22】

前記吸収促進剤が、カプリン酸ナトリウムである、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 23】

前記吸収促進剤が、サルカプロザートナトリウムである、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 24】

前記吸収促進剤が、カプリン酸及びカプリル酸のポリエチレングリコール（PEG）修飾中鎖脂肪酸トリグリセリドである、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 25】

内相であって、

前記組成物の約 0.1%～約 15%（w/w）の量の配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、

前記組成物の約 20%～約 45%（w/w）の量のカプリン酸ナトリウム、  
を含む、内相と、

前記内相の上に配設された外相であって、

微結晶性セルロースを含む、外相と、

を含む、請求項 19～22 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 26】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態が、約 1%～約 5%（w/w）の量で存在する、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態が、約 1.8%（w/w）の量で存在する、請求項 25 又は 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態が、約 10mg～約 50mg の量で存在する、請求項 25～27 のいずれか一項に記載の組成物

20

【請求項 29】

前記カプリン酸ナトリウムが、約 30%～約 40%（w/w）の量で存在する、請求項 25～28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記カプリン酸ナトリウムが、約 35.7%（w/w）の量で存在する、請求項 25～29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記カプリン酸ナトリウムが、少なくとも 98% の純度を有する、請求項 25～30 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 32】

配列番号 1 の前記ペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及び前記カプリン酸ナトリウムが、顆粒化混合物を形成する、請求項 25～31 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記組成物が、崩壊剤を更に含む、請求項 25～32 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記崩壊剤が、前記組成物の約 1%～約 10%（w/w）の量である、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物が、親水性シリカを更に含む、請求項 25～34 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 36】

前記親水性シリカが、前記組成物の約 0.1%～約 1.5%（w/w）の量である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記内相が、

前記組成物の約 1%～約 10%（w/w）の量の崩壊剤、

前記組成物の約 1%～約 10%（w/w）の量の微結晶性セルロース、

前記組成物の約 0.1%～約 1.5%（w/w）の量の親水性シリカ、又は

50

前記組成物の約 5 % ~ 約 15 % (w/w) の量のソルビトール

のうちの少なくとも 1 つを更に含む、請求項 25 ~ 36 のいずれか一項に記載の組成物

。

【請求項 38】

前記外相の前記微結晶性セルロースが、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC) を含む、請求項 25 ~ 37 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記外相の前記微結晶性セルロースが、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC) である、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記ケイ化微結晶性セルロースが、SMCC 50、SMCC 50LD、SMCC 90、SMCC HD90、又は SMCC 90LM である、請求項 38 又は 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記ケイ化微結晶性セルロースが、前記組成物の約 25 % ~ 約 45 % (w/w) の量で存在する、請求項 38 ~ 40 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 42】

前記外相が、

前記組成物の約 0.1 % ~ 約 0.5 % (w/w) の量の滑剤、

前記組成物の約 1 % ~ 約 10 % (w/w) の量の崩壊剤、又は

前記組成物の約 0.1 % ~ 約 1.5 % (w/w) の量の親水性シリカ

のうちの少なくとも 1 つを更に含む、請求項 25 ~ 41 のいずれか一項に記載の組成物

。

【請求項 43】

前記組成物が、錠剤又はカプセル組成物である、請求項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 44】

前記組成物が、錠剤組成物である、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記錠剤組成物が、約 500 mg ~ 約 2000 mg の単位用量サイズを含む、請求項 43 又は 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

前記錠剤組成物が、約 1400 mg の単位用量サイズを含む、請求項 44 又は 45 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記内相が、

約 1.8 % (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態、及び

約 35.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウム

を含み、

前記外相が、

約 36.6 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD90

を含む、

請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 48】

前記内相が、

約 1.8 % (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態と、約 35.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、

約 3.9 % (w/w) の量の微結晶性セルロース、

約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、

約 5.0 % (w/w) の量の崩壊剤、及び

10

20

30

40

50

約 0.5 % (w/w) の量の親水性シリカ  
を含み、

前記外相が、

約 36.6 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、

約 5.0 % (w/w) の量の崩壊剤、

約 0.5 % (w/w) の量の親水性シリカ、及び

約 0.25 % (w/w) の量の滑剤

を含む、

請求項 47 に記載の組成物。

【請求項 49】

10

前記内相が、

約 1.8 % (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態と、約 3

5.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、

約 3.9 % (w/w) の量の微結晶性セルロース、

約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、

約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び

約 0.5 % (w/w) の量のコロイダル無水シリカ

を含み、

前記外相が、

約 36.6 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、

20

約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、

約 0.5 % (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び

約 0.25 % (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含む、

請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 50】

前記内相が、

約 1.8 % (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態と、約 3

5.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、

約 3.9 % (w/w) の量の Avicel PH101、

30

約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、

約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び

約 0.5 % (w/w) の量の Aerosil 200

を含み、

前記外相が、

約 36.6 % (w/w) の量の SMCC HD90、

約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、

約 0.5 % (w/w) の量の Aerosil 200、及び

約 0.25 % (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含む、

40

請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 51】

前記内相が、

約 7.1 % (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドの前記アセテート形態、及び

約 35.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウム

を含み、

前記外相が、

約 30.75 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD90

を含む、

請求項 25 に記載の組成物。

50

## 【請求項 5 2】

前記内相が、

約 7.1 % (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態と、約 3  
5.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、  
約 3.9 % (w/w) の量の微結晶性セルロース、  
約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、  
約 5.0 % (w/w) の量の崩壊剤、  
約 0.5 % (w/w) の量の親水性シリカ、及び  
約 0.25 % (w/w) の量の滑剤

を含み、

10

前記外相が、

約 30.75 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、  
約 5.0 % (w/w) の量の崩壊剤、  
約 0.5 % (w/w) の量の親水性シリカ、及び  
約 0.5 % (w/w) の量の滑剤

を含む、

請求項 2 5 に記載の組成物。

## 【請求項 5 3】

前記内相が、

約 7.1 % (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態と、約 3  
5.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、  
約 3.9 % (w/w) の量の Avicel PH101、  
約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、  
約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、  
約 0.5 % (w/w) の量の Aerosil 200、及び  
約 0.25 % (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含み、

20

前記外相が、

約 30.75 % (w/w) の量の SMCC HD90、  
約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、  
約 0.5 % (w/w) の量の Aerosil、及び  
約 0.5 % (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含む、

30

請求項 5 2 に記載の組成物。

## 【請求項 5 4】

前記内相が、

約 7.1 % (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態と、約 3  
5.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、  
約 3.9 % (w/w) の量の微結晶性セルロース、  
約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、  
約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、  
約 0.5 % (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び  
約 0.25 % (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含み、

40

前記外相が、

約 31.0 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、  
約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、  
約 0.5 % (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び  
約 0.25 % (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含む、

50

請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記内相が、

約 10.7% (w/w) の量の配列番号 1 の前記ペプチドの前記アセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、

約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、

約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、

約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び

約 0.5% (w/w) の量のコロイダル無水シリカ

を含み、

10

前記外相が、

約 27.7% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、

約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、

約 0.5% (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び

約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含む、

請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記組成物が、

約 16.3% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドの前記アセテート形態と、

20

約 50.0% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムと、

を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 57】

約 6.0% (w/w) の量のポリ(エチレングリコール)-ブロッカーポリ(プロピレングリコール)-ブロッカーポリ(エチレングリコール)と、

約 15.2% (w/w) の量のマンニトールと、

約 10.0% (w/w) の量の崩壊剤と、

約 1.0% (w/w) の量の親水性シリカと、

約 1.5% (w/w) の量の滑剤と、

を更に含む、請求項 56 に記載の組成物。

30

【請求項 58】

約 6.0% (w/w) の量の Kolliphor P188 と、

約 15.2% (w/w) の量のマンニトールと、

約 10.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウムと、

約 1.0% (w/w) の量の Aerosil 200 と、

約 1.5% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムと、

を更に含む、請求項 57 に記載の組成物。

【請求項 59】

前記内相が、

約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドの前記アセテート形態、及び

40

約 21.3% (w/w) の量の微結晶性セルロース、

約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、

約 2.5% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、

約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び

約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウム

を含み、

前記外相が、

約 59.6% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD90、

約 2.5% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、

約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び

50

約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含む、  
請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 60】

前記組成物の上に配設された、PVA-PEG グラフトコポリマーのサブコーティングを更に含む、請求項 1～59 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 61】

前記サブコーティングが、約 1%～約 10% (w/w) の量で存在する、請求項 60 に記載の組成物。

【請求項 62】

前記サブコーティングの上に配設された腸溶コーティングを更に含む、請求項 60 又は 61 に記載の組成物。

【請求項 63】

前記腸溶コーティングが、約 1%～約 15% (w/w) の量で存在する、請求項 62 に記載の組成物。

【請求項 64】

前記組成物が、少なくとも約 1～約 10% (w/w) のバイオアベイラビリティを有する、請求項 1～63 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 65】

前記組成物が、約 10%～約 50% (w/w) の範囲のバイオアベイラビリティを有する、請求項 1～63 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 66】

組成物であって、  
配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、  
50 mM の pH 7.4 リン酸緩衝水溶液と、  
を含む、組成物。

【請求項 67】

錠剤であって、  
配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、  
カプリン酸ナトリウムと、  
を含む、混合物を顆粒化するプロセスと、  
前記顆粒化混合物に、  
微結晶性セルロース、  
ソルビトール、  
崩壊剤、及び  
親水性シリカを添加して、内相を形成するプロセスと、  
外相を前記内相の上にコンプレッションするプロセスであって、前記外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、プロセスと、  
サブコーティングを前記外相の上に適用するプロセスと、  
腸溶コーティングを前記サブコーティングの上に適用して、錠剤を形成するプロセスと、  
によって作製される、錠剤。

【請求項 68】

方法であって、  
配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、  
カプリン酸ナトリウムと、  
を含む、混合物を顆粒化することと、  
前記顆粒化混合物に、  
微結晶性セルロース、  
ソルビトール、

10

20

30

40

50

崩壊剤、及び

親水性シリカを添加して、内相を形成することと、

外相を前記内相の上にコンプレッションすることであって、前記外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションすることと、

サブコーティングを前記外相の上に適用することと、

腸溶コーティングを前記サブコーティングの上に適用して、錠剤を形成することと、を含む、方法。

【請求項 69】

対象における炎症性疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1～66 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 67 に記載の錠剤を投与することを含む、方法。

10

【請求項 70】

前記炎症性疾患が、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、又は乾癬性関節炎である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

炎症性腸疾患（IBD）の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1～66 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 67 に記載の錠剤を投与することを含む、方法。

【請求項 72】

前記 IBD が、クローン病又は潰瘍性大腸炎である、請求項 71 に記載の方法。

20

【請求項 73】

炎症性腸疾患（IBD）を治療するための医薬の製造における、請求項 1～66 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 67 に記載の錠剤の使用。

【請求項 74】

乾癬又は乾癬性関節炎の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1～66 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 67 に記載の錠剤を投与することを含む、方法。

【請求項 75】

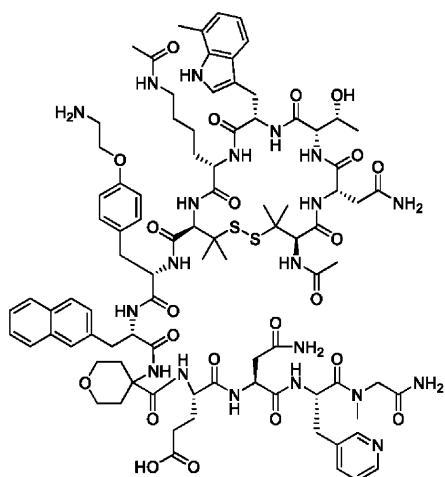
乾癬又は乾癬性関節炎を治療するための医薬の製造における、請求項 1～66 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 67 に記載の錠剤の使用。

30

【請求項 76】

炎症性疾患又は障害を治療するための IL-23 受容体阻害のための方法であって、これを必要としている患者に、全身的に活性のあるペプチド Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

【化 2】



、又は

40

50

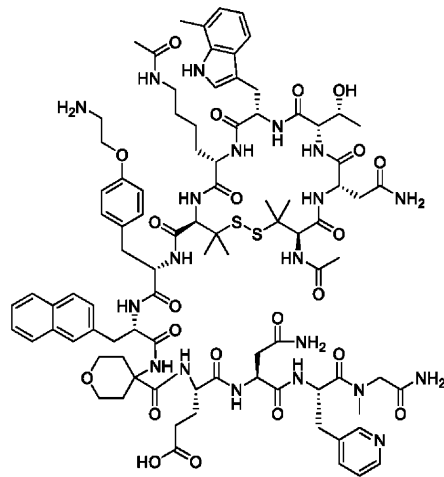
その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を送達することによって行われる、方法。

【請求項 77】

炎症性疾患又は障害を治療するための IL-23 受容体阻害のための方法であって、これを必要としている対象に、

[a] 治療有効量の全身的に活性のあるペプチド  $\text{Ac}-[\text{Pen}]^*-\text{N}-\text{T}-[\text{W}(7-\text{Me})]-[\text{Lys}(\text{Ac})]-[\text{Pen}]^*-\text{Phe}[4-(2-\text{アミノエトキシ})]-[2-\text{Nal}]-[\text{THP}]-\text{E}-\text{N}-[3-\text{Pal}]-\text{Sarc}-\text{NH}_2$  (\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

【化 3】



、又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、

[b] 任意選択で、吸収促進剤あり又はなしで、

[c] 少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤と、

を含む、医薬組成物を送達することによって行われる、方法。

【請求項 78】

前記全身的に活性のあるペプチド若しくはその医薬的に許容される塩又は医薬組成物が、経口投与される、請求項 76 又は 77 に記載の炎症性疾患又は障害を治療するための IL-23 受容体阻害のための方法。

【請求項 79】

前記全身的に活性のあるペプチド化合物若しくはその医薬的に許容される塩又はその対応する医薬組成物が、炎症性疾患又は障害の治療のために、血液、血液循環、組織、皮膚、若しくは関節に直接、又は血液、血液循環、組織、皮膚、若しくは関節を介して送達される、請求項 76 又は 77 に記載の炎症性疾患又は障害を治療するための IL-23 受容体阻害のための方法。

【請求項 80】

炎症性疾患又は障害の治療のために、

● IL-23 受容体、

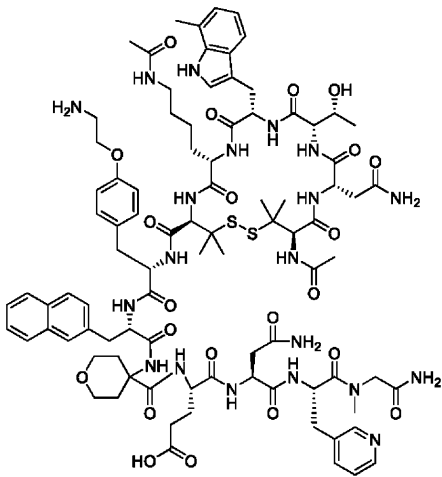
● IL-23 受容体を介する IL-23 シグナル伝達、又は

● IL-23 経路

を全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法であって、

これを必要としている患者に、治療有効量の全身的に活性のあるペプチド  $\text{Ac}-[\text{Pen}]^*-\text{N}-\text{T}-[\text{W}(7-\text{Me})]-[\text{Lys}(\text{Ac})]-[\text{Pen}]^*-\text{Phe}[4-(2-\text{アミノエトキシ})]-[2-\text{Nal}]-[\text{THP}]-\text{E}-\text{N}-[3-\text{Pal}]-\text{Sarc}-\text{NH}_2$  (\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

## 【化 4】



、又は

10

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を経口投与することを含む、方法。

## 【請求項 8 1】

炎症性疾患又は障害の治療のために、

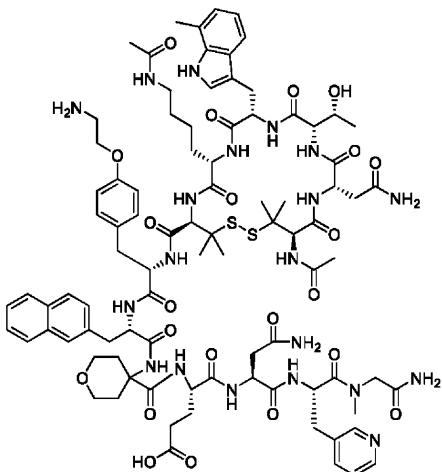
- I L - 2 3 受容体、
- I L - 2 3 受容体を介する I L - 2 3 シグナル伝達、又は
- I L - 2 3 経路

20

を全身的に阻害する又は薬理的に遮断するための方法であって、これを必要としている患者に、

[a] 治療有効量の全身的に活性のあるペプチド  $\text{Ac} - [\text{Pen}]^* - \text{N} - \text{T} - [\text{W}(7 - \text{Me})] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - [\text{Pen}]^* - \text{Phe}[4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{THP}] - \text{E} - \text{N} - [3 - \text{Pal}] - \text{Sarc} - \text{NH}_2$  (\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

## 【化 5】



、又は

30

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、

[b] 任意選択で、吸収促進剤あり又はなしで、

[c] 少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤と、

を含む、医薬組成物を経口投与することを含む、方法。

40

## 【請求項 8 2】

前記炎症性疾患又は障害が、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、又はクローン病である、請求項 8 0 又は 8 1 に記載の全身的に阻害する又は薬理的に遮断するための方法。

50

## 【請求項 8 3】

前記炎症性疾患又は障害が、中程度から重度の程度として特徴付けられる、請求項 8 2 に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

## 【請求項 8 4】

約 1 mg ～ 約 1 0 0 0 mg の用量範囲の前記治療有効量の前記全身的に活性のあるペプチドを投与することを含む、請求項 8 0 又は 8 1 に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

## 【請求項 8 5】

約 2 5 mg ～ 約 1 0 0 mg の用量範囲の量の前記全身的に活性のあるペプチドを投与することを含む、請求項 8 4 に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

10

## 【請求項 8 6】

必要に応じて、1 0 mg、2 5 mg、又は 5 0 mg の特定の用量の量の前記全身的に活性のあるペプチドを、1 日 1 回又は 1 日 2 回投与することを含む、請求項 8 3 ～ 8 5 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

## 【請求項 8 7】

1 0 mg を 1 日 1 回投与することを含む、請求項 8 3 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

## 【請求項 8 8】

1 0 mg を 1 日 2 回投与することを含む、請求項 8 3 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

20

## 【請求項 8 9】

2 5 mg を 1 日 1 回投与することを含む、請求項 8 3 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

## 【請求項 9 0】

2 5 mg を 1 日 2 回投与することを含む、請求項 8 3 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

## 【請求項 9 1】

5 0 mg を 1 日 1 回投与することを含む、請求項 8 3 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

30

## 【請求項 9 2】

5 0 mg を 1 日 2 回投与することを含む、請求項 8 3 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

## 【請求項 9 3】

5 0 mg の量の前記全身的に活性のあるペプチドが、1 日 1 回又は 2 回投与された後に、2 4 時間の期間にわたる 5 0 % 超の阻害が、観察される、請求項 8 0 ～ 9 2 のいずれか一項に記載の全身的に阻害する又は薬理学的に遮断するための方法。

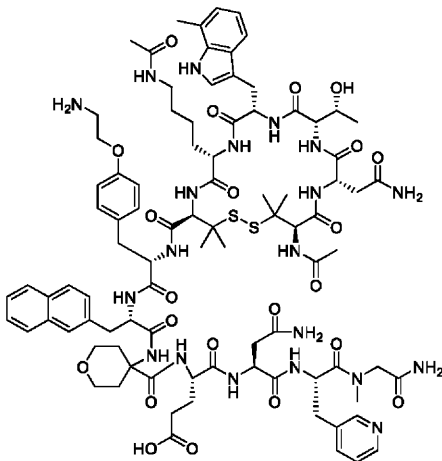
## 【請求項 9 4】

炎症性疾患又は障害の治療のための、血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法であって、

40

経口用量の治療有効量のペプチド A c - [ P e n ] \* - N - T - [ W ( 7 - M e ) ] - [ L y s ( A c ) ] - [ P e n ] \* - P h e [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) ] - [ 2 - N a l ] - [ T H P ] - E - N - [ 3 - P a l ] - S a r c - N H <sub>2</sub> ( \* P e n - P e n 形態ジスルフィド結合 ) ( 配列番号 1 )

## 【化 6】



、又は

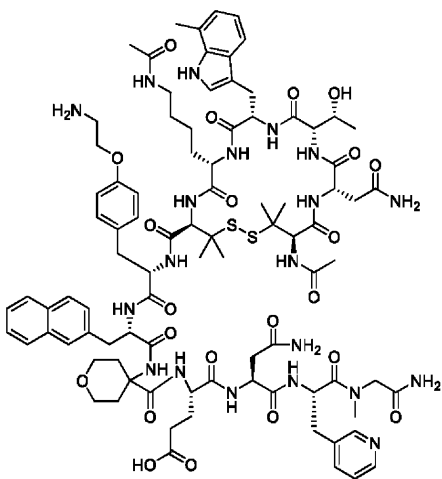
その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態  
を投与することを含む、方法。

## 【請求項 9 5】

炎症性疾患又は障害の治療のための、血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における  
IL-23 受容体の阻害又は遮断のための方法であって、  
これを必要としている患者に、

[a] 治療有効量の全身的に活性のあるペプチド  $\text{Ac} - [\text{Pen}]^* - \text{N} - \text{T} - [\text{W} (7 - \text{Me})] - [\text{Lys} (\text{Ac})] - [\text{Pen}]^* - \text{Phe} [4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{THP}] - \text{E} - \text{N} - [3 - \text{Pal}] - \text{Sarc} - \text{NH}_2$  (\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

## 【化 7】



、又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、

[b] 任意選択で、吸収促進剤あり又はなしで、

[c] 少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤と、

を含む、経口用量の治療有効量の医薬組成物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 9 6】

IL-23 受容体 (IL23R) 阻害又は遮断が、胃腸管を含みかつ越える組織において起こる、請求項 9 4 又は 9 5 に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における IL-23 受容体の阻害又は遮断のための方法。

## 【請求項 9 7】

炎症性疾患又は障害が、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、又はクローン病から選択される、請求項 9 4 又は 9 5 に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための

血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法。

【請求項 9 8】

炎症性疾患又は障害が、中程度から重度の程度である、請求項 9 7 に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法。

【請求項 9 9】

血液における全身性薬力学的活性が、ヒト対象における全身性曝露に正比例する、請求項 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法。

10

【請求項 1 0 0】

標的遮断のレベルが、I C 5 0 値によって予測される、請求項 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法。

【請求項 1 0 1】

前記全身的に活性のあるペプチドの十分な曝露レベルが、24 時間少なくとも I C 5 0 超である、請求項 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法。

20

【請求項 1 0 2】

標的遮断のレベルが、ピコモル範囲の I C 5 0 値によって決定される、請求項 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法。

【請求項 1 0 3】

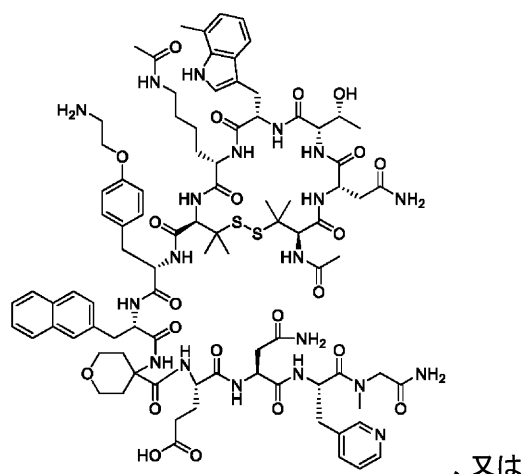
全身性曝露が、血液における阻害活性のために必要とされる、請求項 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の炎症性疾患又は障害の治療のための血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節における I L - 2 3 受容体の阻害又は遮断のための方法。

【請求項 1 0 4】

血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織における I L - 2 3 受容体を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド A c - [ P e n ] \* - N - T - [ W ( 7 - M e ) ] - [ L y s ( A c ) ] - [ P e n ] \* - P h e [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) ] - [ 2 - N a l ] - [ T H P ] - E - N - [ 3 - P a l ] - S a r c - N H 2 ( \* P e n - P e n 形態ジスルフィド結合 ) ( 配列番号 1 )

30

【化 8】



40

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法。

【請求項 1 0 5】

50

前記組織が、血液である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 106】

前記組織が、皮膚である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 107】

前記組織が、軟骨である、請求項 104 に記載の方法。

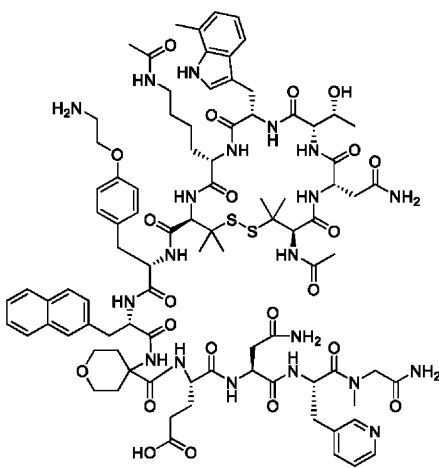
【請求項 108】

前記組織が、滑膜である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 109】

消化管組織における IL-23 受容体を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

【化 9】



、又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法。

【請求項 110】

前記組織が、口、食道、胃、小腸、大腸、十二指腸、及び肛門からなる群から選択される、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

前記組織が、口である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 112】

前記組織が、食道である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 113】

前記組織が、胃である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 114】

前記組織が、小腸である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 115】

前記組織が、大腸である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 116】

前記組織が、十二指腸である、請求項 109 に記載の方法。

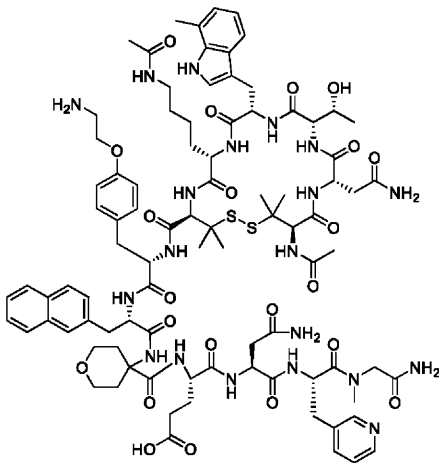
【請求項 117】

前記組織が、肛門である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 118】

血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織における IL-17A の産生を阻害する方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-

**Pal] – Sarc – NH<sub>2</sub> (\*Pen – Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)**  
**【化 1 0】**



10

又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法。

**【請求項 1 1 9】**

前記組織が、血液である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

**【請求項 1 2 0】**

前記組織が、皮膚である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

20

**【請求項 1 2 1】**

前記組織が、軟骨である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

**【請求項 1 2 2】**

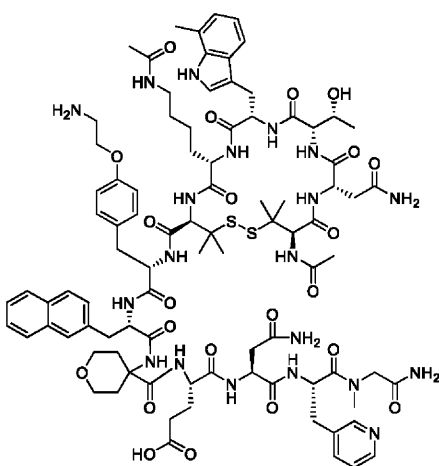
前記組織が、滑膜である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

**【請求項 1 2 3】**

消化管組織における IL – 1 7 A の産生を阻害する方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド Ac – [Pen] \* – N – T – [W (7 – Me)] – [Lys (Ac)] – [Pen] \* – Phe [4 – (2 – アミノエトキシ)] – [2 – NaI] – [THP] – E – N – [3 – Pal] – Sarc – NH<sub>2</sub> (\*Pen – Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

30

**【化 1 1】**



40

又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法。

**【請求項 1 2 4】**

前記組織が、口、食道、胃、小腸、大腸、十二指腸、及び肛門からなる群から選択される、請求項 1 2 3 に記載の方法。

**【請求項 1 2 5】**

前記組織が、口である、請求項 1 2 3 に記載の方法。

50

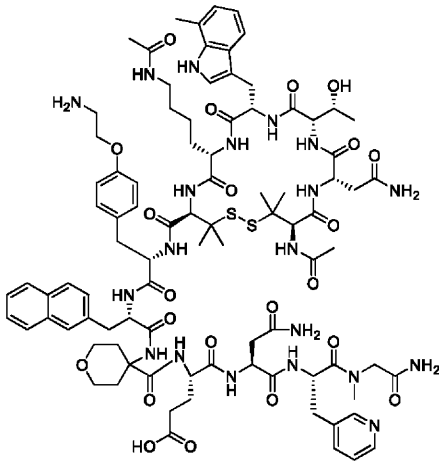
10

20



50

## 【化 1 3】



10

又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法。

## 【請求項 1 3 8】

前記組織が、口、食道、胃、小腸、大腸、十二指腸、及び肛門からなる群から選択される、請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 3 9】

前記組織が、口である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

20

## 【請求項 1 4 0】

前記組織が、食道である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 1】

前記組織が、胃である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 2】

前記組織が、小腸である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 3】

前記組織が、大腸である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 4】

前記組織が、十二指腸である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

30

## 【請求項 1 4 5】

前記組織が、肛門である、請求項 1 3 7 に記載の方法。

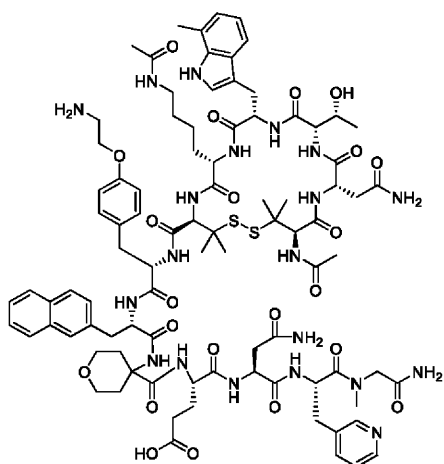
## 【請求項 1 4 6】

血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織における IL-22 の産生を阻害する方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合)(配列番号 1)

40

50

## 【化 1 4】



10

又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法。

## 【請求項 1 4 7】

前記組織が、血液である、請求項 1 4 6 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 8】

前記組織が、皮膚である、請求項 1 4 6 に記載の方法。

## 【請求項 1 4 9】

前記組織が、軟骨である、請求項 1 4 6 に記載の方法。

20

## 【請求項 1 5 0】

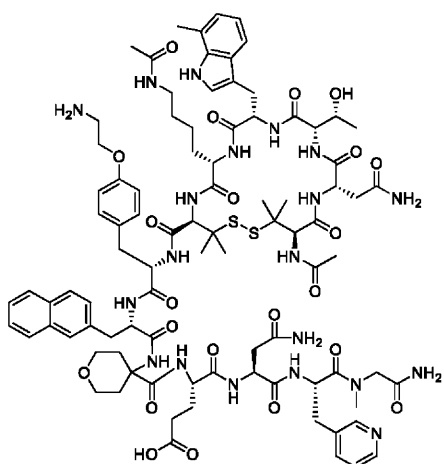
前記組織が、滑膜である、請求項 1 4 6 に記載の方法。

## 【請求項 1 5 1】

消化管組織における IL-22 の産生を阻害する方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

## 【化 1 5】

30



40

又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法。

## 【請求項 1 5 2】

前記組織が、口、食道、胃、小腸、大腸、十二指腸、及び肛門からなる群から選択される、請求項 1 5 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 5 3】

前記組織が、口である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 5 4】

50

前記組織が、食道である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記組織が、胃である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記組織が、小腸である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記組織が、大腸である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記組織が、十二指腸である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記組織が、肛門である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

前記経口用量が、10 mg ～ 25 mg である、請求項 1 0 4 ～ 1 0 8、1 1 8 ～ 1 2 2、1 3 2 ～ 1 3 6、又は 1 4 6 ～ 1 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

前記経口用量が、25 mg ～ 50 mg である、請求項 1 0 9 ～ 1 1 7、1 2 3 ～ 1 3 1、1 3 7 ～ 1 4 5、又は 1 5 1 ～ 1 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記経口用量が、10 mg である、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記経口用量が、25 mg である、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記経口用量が、25 mg である、請求項 1 6 1 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

前記経口用量が、50 mg である、請求項 1 6 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本出願は、それぞれ、2020年11月20日に提出された米国特許仮出願第63／116，568号、及び2021年11月3日に提出された米国特許仮出願第63／275，222号の優先権を主張し、これらは、これらの全体が全ての目的で本明細書に援用される。

【0002】

（配列表）

本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出済みの配列表を含み、当該配列表の全体を参照により本明細書に援用するものである。2021年11月9日に作成されたASCIIコピーは、056365\_\_518001WO\_\_SL\_\_ST25.txtと称され、1，202バイトのサイズである。

【0003】

（発明の分野）

本発明は、自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害の治療のための、インターロイキン-23受容体（Interleukin-23 Receptor、IL-23R）のペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、対応する医薬組成物、方法及び／あるいは使用に関する。

【背景技術】

【0004】

インターロイキン-23（Interleukin-23、IL-23）サイトカインは、多発性硬化

10

20

30

40

50

症、喘息、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、及び炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease、IBD）、例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病などの自己免疫性炎症並

びに関連疾患及び障害の発病機序において重要な役割を果たすとされている。IBDの急性及び慢性マウスモデルにおける研究によって、疾患の発病機序におけるIL-23R及び下流のエフェクタサイトカインの主な役割が明らかになった。IL-23Rは、様々な適応及び自然免疫細胞において発現され、適応及び自然免疫細胞は、腸において豊富に見出される、Th17細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、ナチュラルキラー（Natural Killer、NK）細胞

10

、樹状細胞、マクロファージ、及び自然リンパ系細胞を含み得るが、これらに限定されない。IBD患者では、腸粘膜表面においてIL-23Rの遺伝子発現及びタンパク質レベルが上昇することが見出されている。IL-23は、IL-6に応答してIL-22、IL-17、及び腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor、TNF）を産生する病原性CD4

+T細胞集団の発生を促進することによって、この効果を媒介すると考えられる。

【0005】

IL-23は、腸内で多く産生され、そこで、Tヘルパー1（T-helper 1、Th1）及び

Th17関連サイトカインに影響を与えることにより、腸炎のT細胞依存性及びT細胞非依存性経路を介して寛容と免疫との間のバランスの制御することに加えて、炎症に好都合な腸内の制御性T細胞応答の抑止において重要な役割を果たすと考えられる。加えて、IL-23受容体（IL-23 receptor、IL-23R）における多型は、炎症性腸疾患（IBD）

20

に対する易罹患性と関連付けられており、このことにより、腸ホメオスタシスにおけるIL-23経路の重要な役割が更に確立された。

【0006】

一般集団の約2%～3%が発症している慢性皮膚疾患である乾癬（Psoriasis、PsO）は、身体のT細胞炎症応答機構によって媒介されることが示されている。IL-23は、伝えられるところによれば、慢性自己免疫性炎症を、インターロイキン-17の誘導、Tメモリ細胞の制御、及びマクロファージの活性化を介して維持することによって、乾癬の発病機序におけるキープレーヤーとされているいくつかのインターロイキンのうちの1つを有する。IL-23及びIL-23Rの発現は、乾癬患者の組織において増加することが示されており、IL-23を中和する抗体は、乾癬の動物モデルにおける乾癬発生のIL-23依存性阻害を示した。加えて、IL-23抗体guselkumabは、ヒトにおける中程度から重度の尋常性乾癬を治療するためにFDAによって承認されている。

30

【0007】

IL-23は、固有のp19サブユニットと、インターフェロン- $\gamma$ （Interferon- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ ）産生Tヘルパー1（T Helper 1、Th1）細胞の発生に関与するサイトカインであるIL-12と共有されたp40サブユニットと、から構成されたヘテロ二量体である。IL-23及びIL-12はいずれもp40サブユニットを含有するが、異なる表現型特性を有する。例えば、IL-12が欠損している動物は、炎症性自己免疫疾患になりやすいが、IL-23欠損動物は、おそらく、IL-23欠損動物のCNSにおけるIL-6、IL-17、及びTNFを産生するCD4<sup>+</sup>T細胞の数の低減に起因して、抵抗性である。IL-23は、IL-12R $\beta$ 1及びIL-23Rサブユニットで構成されるヘテロ二量体受容体であるIL-23Rに結合する。IL-23のIL-23Rへの結合によって、Jak-statシグナル伝達分子、Jak2、Tyk2、並びにStat1、Stat3、Stat4、及びStat5が活性化されるが、IL-12と比較すると、Stat4の活性化は実質的に弱く、IL-23に応答して異なるDNA結合Stat複合体が形成される。IL-23Rは、Jak2とは構成的に会合し、Stat3とは

40

50

リガンド依存的に会合する。主にナイーブCD4(+)T細胞に作用するIL-12とは対照的に、IL-23は、メモリCD4(+)T細胞に優先的に作用する。

【0008】

IL-23に関連する疾患及び障害の治療に使用するための、IL-23経路を阻害する治療部分を同定する試みがなされてきた。IL-23又はIL-23Rに結合するいくつかの抗体が、同定されており、当該抗体は、IL-23のp40サブユニットに結合する抗体であるustekinumabを含み、ustekinumabは、中程度から重度の尋常性乾癬、活動性乾癬性関節炎、中程度から重度の活動性クローン病、及び中程度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の治療のために、承認されている。より最近では、IL-23Rに結合し、IL-23のIL-23Rへの結合を阻害するポリペプチド阻害剤が同定されている（例えば、米国特許出願公開第2013/0029907号を参照）。briaakinumab（すなわち、例えば、共通p40サブユニットも標的とする抗体）、並びにtildrakizumab、guselkumab、MED12070、及びBI-655066（すなわち、例えば、IL-23の固有のp19サブユニットを標的とする抗体）でのクローン病又は乾癬における臨床試験は、ヒト炎症性疾患の治療におけるIL-23シグナル伝達遮断の潜在性を強調する。これらの知見は有望であるが、このような医薬の標的への当該医薬の送達の成功に関して、課題が依然としてある。有効な送達は、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び関連障害を含む腸疾患などの腸炎症の治療を改善することができる。

10

【0009】

治療剤を送達して、IL-23及び／又はIL-23R関連疾患、特に、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病（Crohn's Disease、CD）、乾癬、又は乾癬性

20

関節炎などを含み得るがこれらに限定されない、腸管などにおける自己免疫性炎症と関連する疾患を治療及び防止するために、医薬組成物などの有効な医薬ビヒクルを開発する必要性が、当技術分野において依然としてある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、ペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の医薬組成物を提供することによって、これらの必要性に対処し、医薬組成物は、

30

－IL-23Rに結合して、IL-23結合、IL-23受容体を介するIL-23シグナル伝達、及び／又はIL-23経路を阻害して、炎症性疾患又は障害（すなわち、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、及びクローン病などを含み得るが、これらに限定されない炎症性疾患又は障害）を治療し、

－炎症性疾患又は障害は、中程度から重度の程度であり得、経口投与に好適であり得る上記の疾患又は障害を含むが、これらに限定されない。

【0011】

加えて、腸の管腔側からのIL-23Rの特異的標的のための医薬組成物、並びに対応する方法及び／又は使用は、治療利益を、腸組織の局所炎症を患っているIBD患者に提供することができる。

40

【0012】

本発明は、当技術分野において遭遇されるこれら及び他の課題を克服することに指向する。

【課題を解決するための手段】

【0013】

概して、本発明は、自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害の治療のための、インターロイキン-23受容体（IL-23R）のペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、対応する医薬組成物、方法及び／あるいは使用に関する。

【0014】

50

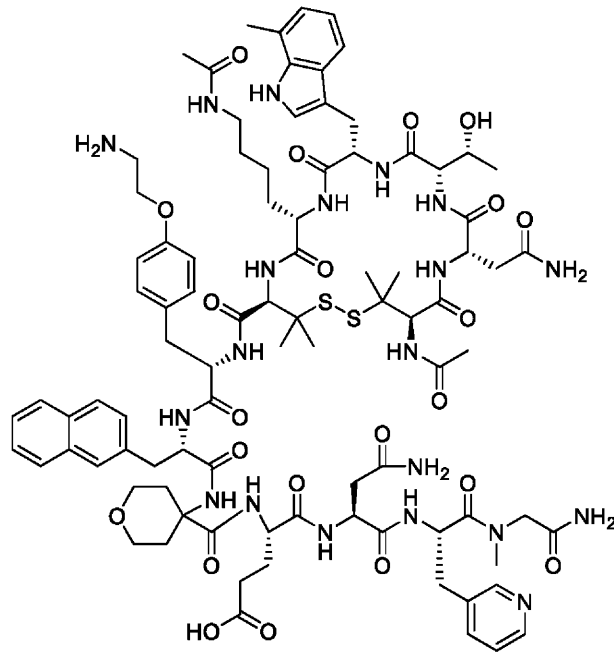
本発明は、本明細書に記載されるような組成物であって、以下の構造を有する配列番号 1 のペプチド：

Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号 1)、又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を含む、組成物に関する。

【0015】

【化1】



10

20

【0016】

本発明は、組成物であって、組成物の約0.1%~約15%(w/w)の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、1つ又は2つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、を含む、組成物を提供する。

30

【0017】

本発明は、インターロイキン-23受容体(IL-23R)のペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の組成物に関する。

【0018】

本発明は、組成物であって、組成物の約0.1%~約15%(w/w)の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、約10%~約60%(w/w)の量の吸収促進剤と、1つ又は2つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、を含む、組成物を提供する。

【0019】

本発明は、組成物であって、内相あって、組成物の約0.1%~約15%(w/w)の量の配列番号 1 のペプチド、及び組成物の約20%~約45%(w/w)の量のカプリン酸ナトリウムを含む、内相と、内相の上に配設された外相であって、微結晶性セルロースを含む、外相と、を含む、組成物を提供する。

40

【0020】

本発明は、組成物であって、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、50mMのpH7.4リン酸緩衝水溶液と、を含む、組成物を提供する。

【0021】

本発明は、錠剤を作製するための方法であって、

50

配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、カプリン酸ナトリウムと、  
を含む、混合物を顆粒化するステップと、  
顆粒化混合物に、  
微結晶性セルロース、  
ソルビトール、  
崩壊剤、及び  
親水性シリカ  
を添加して、内相を形成するステップと、  
外相を内相の上にコンプレッションするステップであって、  
外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションするステップと、  
サブコーティングを外相の上に適用するステップと、  
腸溶コーティングをサブコーティングの上に適用して、錠剤を形成するステップと、  
を含む、方法を提供する。

10

**【0022】**

いくつかの態様では、錠剤を作製するための方法は、  
配列番号 1 のペプチドと、カプリン酸ナトリウムと、  
を含む、混合物を顆粒化するステップと、  
顆粒化混合物に、  
微結晶性セルロース、  
ソルビトール、  
崩壊剤、及び  
親水性シリカ  
を添加して、内相を形成するステップと、  
外相を内相の上にコンプレッションするステップであって、  
外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションするステップと、  
サブコーティングを外相の上に適用するステップと、  
腸溶コーティングをサブコーティングの上に適用して、錠剤を形成するステップと、  
を含む。

20

**【0023】**

30

本発明は、炎症性疾患又は障害を治療するための製品であって、  
配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、カプリン酸ナトリウムと、を含む、混合物を顆粒化することと、  
顆粒化混合物に、  
微結晶性セルロース、  
ソルビトール、  
崩壊剤、及び  
親水性シリカ  
を添加して、内相を形成することと、  
外相を内相の上にコンプレッションすることであって、外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションすることと、  
サブコーティングを外相の上に適用することと、  
腸溶コーティングをサブコーティングの上に適用して、錠剤を形成することと、  
によって、調製される製品を提供する。

40

**【0024】**

本発明は、炎症性疾患を治療する方法であって、本明細書に記載されるように、対象に、治療有効量の本発明の組成物を、その治療を必要としている対象又は患者に投与することを含む、方法を提供する。

**【0025】**

本発明は、炎症性腸疾患（IBD）を治療する方法であって、その治療を必要としてい

50

る対象又は患者に、治療有効量の組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0026】

本発明は、炎症性腸疾患（IBD）を治療するための医薬の製造における、本発明の組成物の使用を提供する。

【0027】

本発明は、対象における乾癬又は乾癬性関節炎を治療する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に記載される組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0028】

本発明は、乾癬又は乾癬性関節炎を治療するための医薬の製造における、本発明の組成物の使用を提供する。

【0029】

本発明は、炎症性疾患又は障害を治療するためのIL-23受容体阻害のための方法であって、その阻害を必要としている対象又は患者に、配列番号1の全身的に活性のあるペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、又はその医薬組成物を送達することによって行われる、方法に関する。

【0030】

本発明は、炎症性疾患又は障害を治療するための、IL-23受容体、IL-23受容体を介するIL-23シグナル伝達、又はIL-23経路を全身的に阻害する又は薬理的に遮断するための方法であって、これを必要としている患者に、治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、又はその医薬組成物を経口投与することによって行われる、方法に関する。

【0031】

本発明は、炎症性疾患又は障害を治療するための、血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節におけるIL-23受容体の阻害又は遮断のための方法であって、これを必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、又はその医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。

【0032】

本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織におけるIL-23受容体を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、又はその医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。

【0033】

本発明は、消化管組織におけるIL-23受容体を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0034】

本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織におけるIL-17Aの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0035】

本発明は、消化管組織におけるIL-17Aの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0036】

本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織におけるIL-17Fの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0037】

10

20

30

40

50

本発明は、消化管組織におけるIL-17Fの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0038】

本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織におけるIL-22の産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0039】

本発明は、消化管組織におけるIL-22の産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】実施例1の手順によって調製されたような配列番号1のペプチドのX線粉末回折スペクトルを示す。

【図2】4 ng/mLのIL-23プラス4 ng/mLのIL-1βでのラット血液の刺激後の、ラット血液におけるインターロイキン-17Aレベル対(0.03~100 mg/kg、p.o.)の配列番号1のペプチドの経口用量のグラフを示す。

【図3】20 ng/mLのIL-23プラス4 ng/mLのIL-1βでのラット血液の刺激後の、ラット血液におけるインターロイキン-17Aレベル対(0.03~100 mg/kg、p.o.)の配列番号1のペプチドの経口用量のグラフを示す。

【図4】100 ng/mLのIL-23プラス4 ng/mLのIL-1βでのラット血液の刺激後の、ラット血液におけるインターロイキン-17Aレベル対(0.03~100 mg/kg、p.o.)の配列番号1のペプチドの経口用量のグラフを示す。

【図5】4 ng/mLのIL-1βでのラット血液の刺激後の、ラット血液におけるインターロイキン-17Aレベル対(0.03~100 mg/kg、p.o.)の配列番号1のペプチドの経口用量のグラフを示す。

【図6】IL-23で刺激されたラット血液におけるインターロイキン17Aレベル対投与の2時間及び6時間後の(「製剤(I)」と表示された)配列番号1のペプチドの10 mg/kg経口投与を示す。

【図7】ナイーブラットにおける、あるいは組換えラットIL-23の皮内投与、及びビヒクル若しくは配列番号1のペプチド(1、3、10、30、100、300 mg/kg BID)の経口投与、又は抗IL-23若しくはアイソタイプ抗体の腹腔内投与後のラットにおける、皮膚インターロイキン-17A (Interleukin-17A、IL-17A) 遺伝子発現の変化を示す。

【図8】ナイーブラットにおける、あるいは組換えラットIL-23の皮内投与、及びビヒクル若しくは配列番号1のペプチド(1、3、10、30、100、300 mg/kg BID)の経口投与、又は抗IL-23若しくはアイソタイプ抗体の腹腔内投与後のラットにおける、皮膚インターロイキン-17F (Interleukin-17F、IL-17F) 遺伝子発現の変化を示す。

【図9】ナイーブラットにおける、あるいは組換えラットIL-23の皮内投与、及びビヒクル若しくは配列番号1のペプチド(1、3、10、30、100、300 mg/kg BID)の経口投与、又は抗IL-23若しくはアイソタイプ抗体の腹腔内投与後のラットにおける、皮膚インターロイキン-22 (Interleukin-22、IL-22) 遺伝子発現の変化を示す。

【図10】ナイーブラットの耳部厚さ、あるいは組換えラットIL-23の皮内投与、及びビヒクル若しくは配列番号1のペプチド(1、3、10、30、100、300 mg/kg b.i.d.)の経口投与、又は抗IL-23若しくはアイソタイプ抗体の腹腔内投与後のラットの耳部厚さの変化を示す。

10

20

30

40

50

【図 1 1】 ナイーブラットにおける体重増加、又は T N B S の結腸内投与、及び水（－2 日目～6 日目）若しくは配列番号 1 のペプチド（0.03、0.1、0.3、1、3、及び 10 mg / kg / 日、－2 日目～6 日目）の経口投与後のラットにおける体重減少の経時変化を示す。

【図 1 2】 ナイーブラットにおける、又は T N B S の結腸内投与、及び水（－2 日目～6 日目）若しくは配列番号 1 のペプチド（0.03、0.1、0.3、1、3、及び 10 mg / kg / 日、－2 日目～6 日目）の経口投与後のラットにおける結腸重量／長さ比の変化を示す。

【図 1 3】 ナイーブラットにおける、又は T N B S の結腸内投与、及び水若しくは配列番号 1 のペプチド（0.03、0.1、0.3、1、3、及び 10 mg / kg / 日、－2 日目～6 日目）の経口投与後のラットにおける結腸炎症スコアの変化を示す。

10

【図 1 4】 ベースラインに対する、M A D コホートの 1 日目及び 10 日目の複数の示された時点からの I L－2 3 誘導性 I F N  $\gamma$  産生データのパーセント阻害（平均  $\pm$  S E）を示す。

【図 1 5】 25 mg の M A D コホートの 1 日目及び 10 日目の複数の示された時点からの I L－2 3 誘導性 p S T A T 3 データのパーセント阻害（平均  $\pm$  S E M）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0041】

#### I. 概要

概して、本発明は、自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害の治療のための、インターロイキン－23 受容体（I L－23 R）のペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、対応する医薬組成物、方法及び／あるいは使用に関する。

20

【0042】

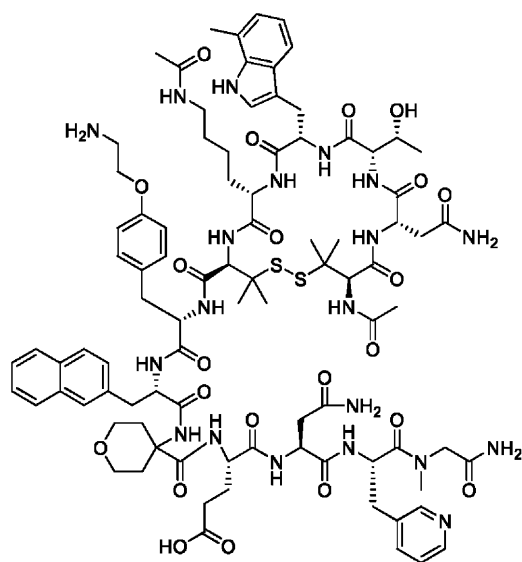
本発明は、本明細書に記載されるような医薬組成物であって、化学構造が以下に示される配列番号 1 のペプチド

A c－[P e n]＊－N－T－[W（7－M e）]－[L y s（A c）]－[P e n]＊－P h e [4－（2－アミノエトキシ）]－[2－N a l]－[T H P]－E－N－[3－P a l]－S a r c－N H<sub>2</sub>（＊P e n－P e n 形態ジスルフィド結合）（配列番号 1）

【0043】

30

【化 2】



、又は

40

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を含む、医薬組成物に関する。

【0044】

配列番号 1 のペプチドは、国際公開第 2021 / 146441 号及び米国特許出願公開

50

第 2 0 2 1 / 0 2 6 1 6 2 2 号においてペプチド # 1 0 4 として以前に記載されており、これらの開示は、これらの全体が参照により本明細書に援用される。

【 0 0 4 5 】

本発明は、本明細書に開示される医薬組成物であって、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病（CD）、乾癬、又は乾癬性関節炎などを含み得るがこれらに限定されない、様々な自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害の治療のための方法又は使用に好適である医薬組成物に関する。

【 0 0 4 6 】

このセクション又はいずれかの他のセクションで定義される本発明の各態様は、定義及び限定、例えば、本明細書のセクション I ~ V I に記載される定義及び限定、並びに最初に出願された開示、明細書、及び特許請求の範囲全体にわたって記載される定義及び限定を組み込み得る。

【 0 0 4 7 】

I I . 定義

「A」、「an」、又は「a (n)」は、置換基の群又は「置換基群」に関して本明細書で使用されるときに、少なくとも 1 つを意味する不定冠詞である。

【 0 0 4 8 】

値を指すときの「約」は、記載される値 + / - 記載される値の 1 0 % を含む。例えば、約 5 0 % は、4 5 % ~ 5 5 % の範囲を含み、約 2 0 モル当量は、1 8 ~ 2 2 モル当量の範囲を含む。したがって、範囲を指すときに、「約」とは、記載される範囲の各上限値及び下限値の、記載される値のそれぞれ + / - 1 0 % を指す。例えば、約 1 ~ 約 3 （重量 / 重量）の比は、0 . 9 ~ 3 . 3 の範囲を含む。しかしながら、質量単位の場合、「約」という用語は、プラス又はマイナス 5 m g を意味する。例えば、質量約 1 0 m g とは、5 m g ~ 1 5 m g の範囲を指し、約 5 0 m g の質量とは、4 5 m g ~ 5 5 m g の範囲を指す。

【 0 0 4 9 】

「吸収促進剤」（Absorption Enhancer、AE）とは、胃腸管における薬物の粘膜吸収

を改善又は容易にする構成成分、例えば、透過促進剤（Permeation Enhancer、PE）又

は腸透過促進剤を指す。当技術分野において従来から理解されているように、透過促進剤は、乏しいバイオアベイラビリティを有する治療薬の経口送達を改善することを目的とした薬剤である。PE は、薬物の傍細胞及び / 又は経細胞通過を増加させることが可能である。透過を増加させることができる医薬賦形剤は、「吸収調節賦形剤」（Absorption Mod

ifying Excipient、AME）と称されている。AME は、経口組成物において、例えば、

湿潤剤（ドデシル硫酸ナトリウム）、抗酸化剤（例えば、EDTA）、及び乳化剤（例えば、マクロゴールグリセリド）として使用され得、特に、組成物において、バイオアベイラビリティを改善するために PE として含まれ得る。PE は、どのように PE が傍細胞又は経細胞経路を介してバリア完全性を変化させるかに関して、分類され得る。本開示において、「吸収促進剤」又は AE という用語は、「透過促進剤」又は PE という用語と同義であると考えられる。

【 0 0 5 0 】

「投与する」とは、対象への本発明の組成物の投与を指す。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される「組成物」は、本明細書に記載されるような、特定の活性製品成分（Active Product Ingredient、API）、及び医薬的に許容される賦形剤、担体、又

は希釈剤を、例えば、最初に出願された開示全体にわたって定義される特定の量で含む、製品であって、本明細書に記載されるような特定の量の特定の成分などの特定の構成成分

10

20

30

40

50

の組み合わせから結果として生じる製品を包含することが意図されている。

【0052】

本明細書で使用される「消化管組織」とは、消化管の器官を含む全ての組織を指す。例としてのみで、「消化管組織」は、口、食道、胃、小腸、大腸、十二指腸、及び肛門の組織を含むが、これらに限定されない。

【0053】

「崩壊剤」とは、組成物が液体と接触したときに組成物の崩壊を促進するために、組成物に組み込まれる医薬賦形剤を指す。例えば、崩壊剤は、錠剤の調製において使用される医薬的に許容される薬剤であって、錠剤が水分との接触の際に崩壊し薬用物質を放出することを引き起こす薬剤である。崩壊剤の例としては、架橋ポリビニルピロリドン（クロス

10

【0054】

「の上に配設された」とは、1つの相又はコーティングの、別の相又はコーティングの上への配置を指す。このような配置は、下にある相又はコーティングの形状に適合することができ、これにより、相及びコーティングの層化は、相及びコーティング間に実質的な間隙を残さない。

【0055】

「腸溶コーティング」とは、活性成分の遅延放出のために使用される一般的に適用されるポリマーコーティングのうちのいずれかを指す。当技術分野において従来から理解されているように、腸溶コーティングは、概して、胃環境における経口薬の溶解又は崩壊を防止する経口薬に適用されるポリマーバリアである。これは、薬物を胃の酸性から保護すること、胃を薬物の有害効果から保護すること、又は胃の後に（通常、腸の上部管において）薬物を放出することのいずれかによって、役立つ。いくつかの薬物は、胃酸のpHで不安定であり、分解から保護される必要がある。腸溶コーティングはまた、（胃耐性薬物などの）薬物標的を得るための有効な方法である。このような遅延放出は、典型的には、pH依存性であり、pHが胃におけるpHと異なる腸管における活性成分の更なる放出を可能にする。概して、腸溶コーティングのために使用される好適な材料は、脂肪酸、ワックス、シェラック、プラスチック、及び植物繊維を含み得るが、これらに限定されず、この

20

30

ような腸溶材料は、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアルコールフタレート、シェラック、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートトリマレエート、及びフィルム樹脂などを含み得るが、これらに限定されない。本発明における使用のための腸溶コーティングの追加の例としては、アロイリチン酸のエステル、

酢酸フタル酸セルロース（Cellulose Acetate Phthalate、CAP）、ポリ（メタクリル

40

酸-c o -メタクリル酸メチル）、ポリ（ビニルアセテートフタレート）（Poly（Vinyl

【0056】

「外相」とは、組成物の内相と外層コーティングとの間に存在するコア構造のバルク部分を指す。外相自体は、コーティングと考えられ得るが、外相は、概して、単なるコーティングよりも厚くてもよく、それによって、有意な構造／寸法を組成物に付与する。

【0057】

「滑剤」とは、粉末の流動性及び／又は潤滑性を改善するために粉末に添加される物質を指す。滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ヒュームドシリカ、デンプン、

50

及びタルクなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0058】

「顆粒化混合物」とは、2つ又は3つ以上の薬剤の混合物であって、2つ又は3つ以上の薬剤を混合することと、その2つ又は3つ以上の薬剤と一緒に微粒子形態で顆粒化することと、によって作製された混合物を指す。このような混合物は、2つ又は3つ以上の薬剤から構成された微粒子材料を提供する。例えば、本発明において、組成物は、配列番号1のペプチドと、カプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物を含み得るが、これに限定されない。このような顆粒化混合物は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、カプリン酸ナトリウムと、を含有する粒子形態に形成される。

【0059】

「親水性シリカ」とは、流動剤（アンチケーキング）、吸着剤、及び乾燥剤として固体生成物形態で使用され得る医薬賦形剤を指す。親水性シリカはまた、組成物の機械的安定性及び崩壊速度を増加させるために使用され得る。親水性シリカは、ヒュームドであることができ、すなわち、これは、シリカの微粒子を生成するためのパイロジェニックプロセスによる親水性シリカの製造を指す。ヒュームドシリカの粒子のサイズは、変動し得、5 nm～100 nm又は5～50 nmなどのサイズを含み得るが、これらに限定されない。粒子は、多孔性でなくてもよく、50～1000 m<sup>2</sup>/g又は50～600 m<sup>2</sup>/gの表面積を有し得るが、これらに限定されない。親水性シリカの例としては、約200 m<sup>2</sup>/gの比表面積を有するAerosil 200が挙げられる。

【0060】

「内相」とは、組成物の最も中心の部分の部分を指す。本態様では、内相は、活性成分である本発明の配列番号1のペプチドが存在する又は存在し得る場所である。

【0061】

「腸透過促進剤（Intestinal Permeation Enhancer、IPE）」とは、乏しいバイオアベイラビリティを有する構成成分のバイオアベイラビリティを改善する構成成分を指す。本発明における使用に好適な代表的なIPEは、様々な界面活性剤、脂肪酸、中鎖グリセリド、ステロイド洗剤、アシルカルニチン及びアルカノイルコリン、N-アセチル化アルファアミノ酸及びN-アセチル化非アルファアミノ酸、並びにキトサン、他の粘膜付着性ポリマーなどを含むが、これらに限定されない。例えば、本発明における使用に好適なIPEは、カプリン酸ナトリウムであり得る。

【0062】

「関節（joint）」又は「関節（joints）」とは、ヒトの身体において1つの骨を別の骨に接続する組織を指す。「関節（joint）」又は「関節（joints）」という用語によって包含される組織の例としては、腱、軟骨、靭帯、及び滑膜が挙げられるが、これらに限定されない。上記の組織のうちのいずれかに隣接する滑液は、「関節」の一部であると本明細書で考えられる。

【0063】

「潤滑剤」とは、摩擦を低減するために、製剤に添加される物質を指す。潤滑剤として機能する化合物はまた、滑剤としての特性を有することができる。潤滑剤の例としては、タルク、シリカ、及び植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、又はステアリン酸などの脂肪などが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0064】

「微結晶性セルロース」又は「MCC（Microcrystalline Cellulose）」とは、精製木材パルプから製造された医薬的グレードのセルロースを指す。MCCは、非修飾又は化学的に修飾され得、例えば、ケイ化微結晶性セルロース（Silicified Microcrystalline Cellulose、SMCC）であることができる。MCCは、増量剤の機能を果たすことができ、MCCの好ましいコンプレッション性の特徴に起因して、錠剤形成を支援することができ

10

20

30

40

50

きる。

#### 【0065】

「患者」又は「対象」とは、生存生物を指し、生存生物は、本明細書で提供されるような医薬組成物の投与によって治療され得る疾患又は状態を患っている又は患いやすいヒト対象を含むが、これに限定されない。更なる非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、及び他の哺乳動物などが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、患者は、ヒトである。

#### 【0066】

「医薬的に許容される」とは、担体、希釈剤、又は賦形剤が、本発明の組成物の他の構成成分又は成分と適合性がなければならない、すなわち、有用、安全、非毒性であり、医薬的使用に許容されることを意味する。本発明によれば、医薬的に許容されるとは、動物における、特に、ヒトにおける使用のために、U. S. Pharmacopoeia又は他の一般に認識された薬局方に記載されているように、承認されている又は承認可能であることを意味する。

10

#### 【0067】

本発明の組成物又は医薬組成物は、異なる医薬的に許容される形態にあり得、異なる医薬的に許容される形態は、液体組成物、錠剤又はマトリックス組成物、及びカプセル組成物などを含むが、これらに限定されない。

#### 【0068】

組成物が錠剤組成物であるときに、錠剤は、2つ又は3つ以上の異なる相を含むことができ、2つ又は3つ以上の異なる相は、内相と、コアを含むことができる外相と、を含む。錠剤組成物はまた、1つ又は2つ以上のコーティングを含むことができるが、これに限定されない。

20

#### 【0069】

「ケイ化微結晶性セルロース」又は「SMCC」とは、共処理された微結晶性セルロース及び二酸化ケイ素の微粒子凝集体を指す。本発明における使用に好適なSMCCは、微結晶性セルロースの約0.1重量%～約20重量%の量の二酸化ケイ素を含み得るが、これに限定されず、二酸化ケイ素は、平均一次粒子サイズに基づいて約1ナノメートル(nm)～約100マイクロメートル( $\mu\text{m}$ )の粒子サイズを有することができる。例えば、二酸化ケイ素は、ケイ化微結晶性セルロースの約0.5%～約10%、又は微結晶性セルロースに対して約1.25重量%～約5重量%を含有することができる。また、二酸化ケイ素は、約5nm～約40 $\mu\text{m}$ 又は約5nm～約50 $\mu\text{m}$ の粒子サイズを有することができる。二酸化ケイ素は、約10m<sup>2</sup>/g～約500m<sup>2</sup>/g、又は約50m<sup>2</sup>/g～約500m<sup>2</sup>/g、又は約175m<sup>2</sup>/g～約350m<sup>2</sup>/gの表面積を有することができる。ケイ化微結晶性セルロースは、PROSOLV(登録商標)の商標でPenwest Pharmaceuticals, Inc.を含む、当業者に公知のいくつかの供給業者から市販されている。PROSOLV(登録商標)は、例えば、PROSOLV(登録商標)SMCC 50、PROSOLV(登録商標)SMCC 90、及びPROSOLV(登録商標)HDを含むいくつかのグレードで、入手可能である。他の製品は、SMCC 50LD、SMCC HD90、及びSMCC 90LMなどを含むが、これらに限定

30

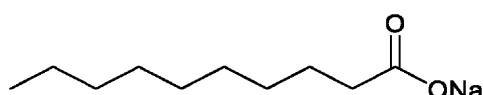
40

#### 【0070】

「カプリン酸ナトリウム」又は「NaC10」とは、分子式C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NaO<sub>2</sub>及び以下の構造式を有するIUPAC化合物デカン酸ナトリウムを指す。

#### 【0071】

#### 【化3】



50

## 【0072】

本明細書で使用される「溶媒和物」とは、本発明の化合物と1つ又は2つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む結合の程度の変動を伴う。ある事例では、溶媒和物は、単離可能である。「溶媒和物」という用語は、溶液相溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方を包含するものとする。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、水和物が挙げられる。

## 【0073】

「ソルビトール」とは、糖アルコールD-グルシトールを指し、糖アルコールD-グルシトールは、錠剤組成物における成分の接着を促進する結合剤として機能し得る。

## 【0074】

「サブコーティング」とは、外相の上に配設された任意の数のフィルム層を指し、フィルム層は、1つ又は2つ以上の利益を提供することができ、例えば、組成物の嚥下を容易にするために滑らかな錠剤表面を提供し、錠剤同定を支援するために着色を含み、水分バリアを提供し、錠剤の高い引張強度の外層を提供する。このようなサブコーティングは、ポリビニルアルコール (Polyvinyl Alcohol、PVA) とポリエチレングリコール (Polyethylene Glycol、PEG) とのグラフトコポリマーを含むことができるが、これらに限定

されない。サブコーティングを提供する市販製品は、OPADRY (登録商標) 及びOPAGLOS (登録商標) などの商品名での製品系列を含む。サブコーティングは、1つ又は2つ以上の追加のコーティングによって更に覆われ得る。

## 【0075】

「治療有効量」とは、同定された疾患若しくは状態を治療する若しくは寛解させる、又は検出可能な治療若しくは阻害効果を示すのに有用な化合物又は医薬組成物の量を指す。

「治療有効量」は、治療有効量の意味の範囲内で、特定の薬物の非毒性であるが十分な量を更に含み、治療有効量とは、所望の治療効果を提供するのに十分な当該量を指している。必要とされる正確な量は、患者の全般的な健康、患者の年齢などの要因に依存して、対象ごとに変動する。正確な量は、治療の目的に依存し、公知の技法を使用して当業者によって確認可能である (例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992)、Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい)。

## 【0076】

「治療する」、「治療すること」、及び「治療」とは、治療における成功、又は傷害、病態、若しくは状態の寛解のいずれかの兆候を指し、兆候は、いずれかの客観的又は主観的パラメータ、例えば、緩解、寛解、症状を低減するか、又は患者にとって傷害、病態、若しくは状態をより許容されるものにする、変性若しくは低下速度を減速させる、変性の最終ポイントを衰弱の少ないものにする、患者の身体的又は精神的健康状態を改善することを含む。症状の治療又は寛解は、客観的又は主観的パラメータに基づくことができ、客観的又は主観的パラメータは、身体検査、神経精神病的検査、及び／又は精神医学的評価の結果を含む。

## 【0077】

「(w/w)」という略語とは、「重量に対する重量 (weight for weight)」又は「重量による重量 (weight by weight)」という語句、すなわち、本明細書に開示される組

成物の総重量の量に対する、組成物の構成成分の重量若しくは質量又は重量の量によって

10

20

30

40

50

測定されるような、混合物中の特定の物質の割合を指す。したがって、量は、無単位 (unitless) 又は無単位 (unitless) であり、組成物の総重量に対する構成成分の重量百分率量を表す。例えば、2% (w/w) 溶液とは、2グラムの溶質が100グラムの溶液中に溶解していることを意味する。

【0078】

医学又は薬学分野において従来から理解されているような全身性投与経路とは、薬物、医薬組成物若しくは製剤、又は他の物質が、循環系内に入り、このため、様々な身体組織及び器官が、薬物、製剤又は他の物質に曝露されるような投与経路を指す、又は当該投与経路として定義される。当技術分野において従来から理解されているように、投与は、経口（薬物又は経口調製物が、口から摂取され、胃腸管を介して吸収される）、経腸投与（薬物の吸収がまた、胃腸管にわたって起こる）、又は非経口投与（概して、注射、注入、又は移植などによって、行われ得る。

10

【0079】

本発明に関する「全身的に活性のある」ペプチド薬物療法とは、概して、ペプチド活性成分を含む医薬組成物による治療を指し、治療において、当該ペプチドは、即時代謝及び／又は排出に抵抗して、心血管系、呼吸器系、胃腸系、神経系、又は免疫系などの様々な身体組織及び器官における当該ペプチドの曝露が、結果として生じる。

【0080】

本発明における全身性薬物活性とはまた、血流にわたって移動して様々な身体組織及び器官における細胞に達し影響を及ぼす物質を使用する治療を指す。全身性活性薬物は、全身性活性薬物の作用部位に輸送され、身体全体にわたって作用して、炎症性疾患を引き起こす生理的プロセスを攻撃する。

20

【0081】

バイオアベイラビリティとは、活性部分（薬物又は代謝産物）が、全身性循環に入り、それによって、作用部位にアクセスする程度及び率を指す。薬物のバイオアベイラビリティは、剤形の特性によって影響を受け、剤形の特性は、剤形のデザイン及び製造に部分的に依存する。

【0082】

#### III. 医薬組成物

概して、本発明は、本明細書で定義されるような自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害の治療のための、インターロイキン-23受容体 (IL-23R) のペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の組成物、対応する医薬組成物、方法、及び／あるいは使用に関する。

30

【0083】

一態様では、本発明は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の組成物を提供する。

【0084】

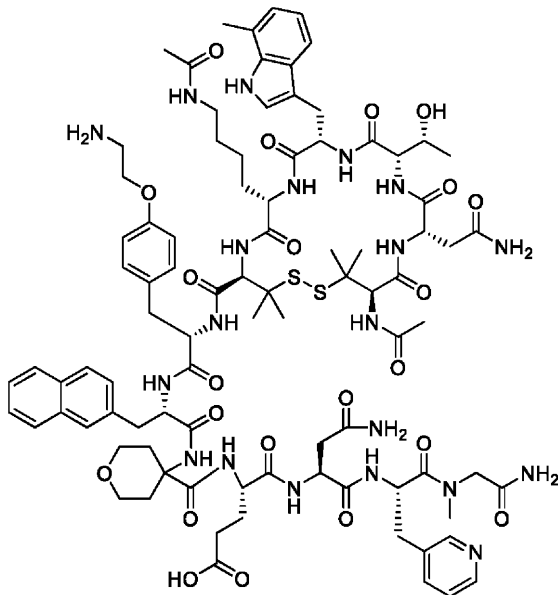
別の態様では、本発明の組成物は、

Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen\*形態ジスルフィド結合) として定義され、以下に示される以下の化学構造を有する配列番号1のペプチド

40

【0085】

## 【化 4】



、又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態に関する。

## 【0086】

別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、任意の形態、例えば、医薬的に許容される塩、水和物、又は他の溶媒和物で存在し得る。いくつかの態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、結晶形態、非晶質形態、又は半結晶形態で提供され得る。

## 【0087】

組成物の一態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、塩形態である。組成物の一態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、酢酸塩である。組成物の別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、ビス酢酸塩である。組成物の別の態様では、配列番号1のペプチドのアセテート形態又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、非晶質形態にある。組成物の別の態様では、配列番号1のペプチドのアセテート形態又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、酢酸塩である。組成物の別の態様では、配列番号1のペプチドのアセテート形態又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、ビス酢酸塩である。更に別の態様では、本発明の組成物の酢酸塩は、非晶質形態にある。組成物の別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、溶媒和物形態である。組成物の別の態様では、配列番号1のペプチドのアセテート形態は、アセテート溶媒和物である。

## 【0088】

本発明は、液体又は固体組成物にあり得る組成物に関する。

## 【0089】

本発明の組成物は、対象又は患者に、意図されている目的又は医薬的有効性を達成する治療的投与に従って、任意の手段によって、投与され得る。例としては、経口、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、局所、頬側、又は眼経路による投与が挙げられる。いくつかの態様では、本発明の組成物の投与は、経口投与に適合されている。いくつかの他の態様では、組成物の投与は、静脈内投与である。

## 【0090】

別の態様では、本発明は、組成物であって、組成物の約0.1%～約15% (w/w)の量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、1つ又は2つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、を含む、組成物を提供する。

## 【 0 0 9 1 】

別の態様では、本発明は、組成物であって、組成物の約 0.1%～約 20% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、1 つ又は 2 つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、を含む、組成物を提供する。

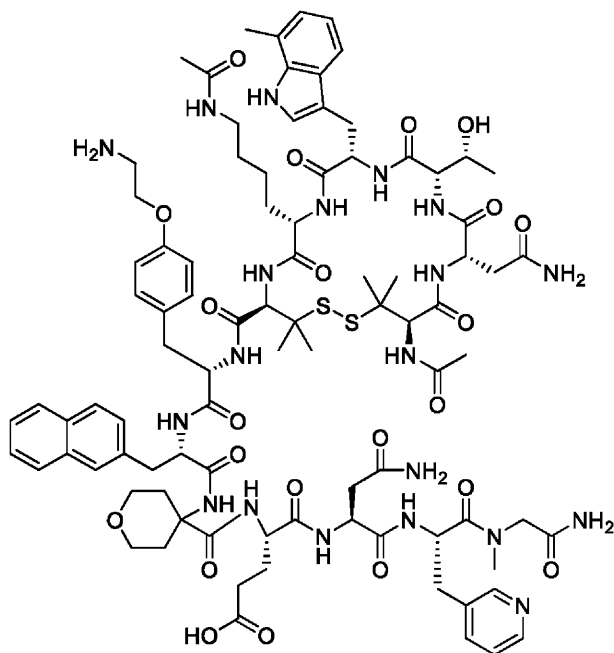
## 【 0 0 9 2 】

別の態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、以下の構造を有する。

## 【 0 0 9 3 】

## 【化 5】

10



20

## 【 0 0 9 4 】

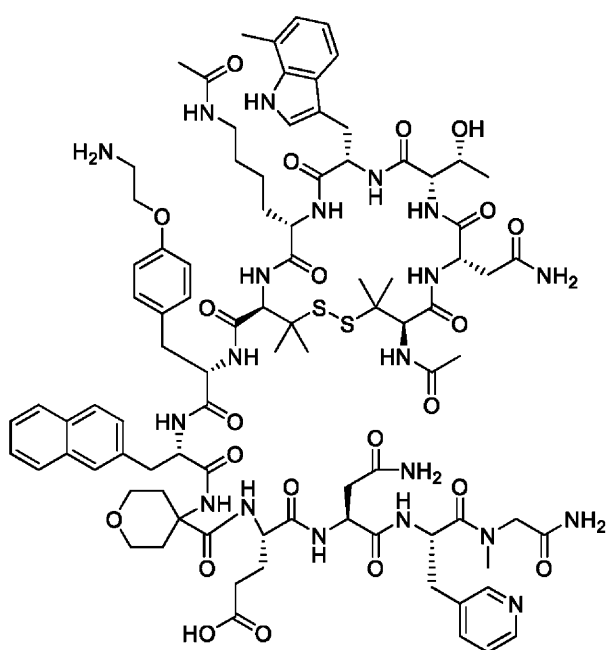
別の態様では、配列番号 1 のペプチドは、以下の構造を有する。

## 【 0 0 9 5 】

30

## 【化 6】

40



## 【 0 0 9 6 】

50

別の態様では、本発明は、組成物であって、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、50 mMのpH 7.4リン酸緩衝水溶液と、を含む、組成物を提供する。

【0097】

別の態様では、本発明は、組成物であって、配列番号1のペプチドと、50 mMのpH 7.4リン酸緩衝水溶液と、を含む、組成物を提供する。

【0098】

別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、組成物の約0.1%~約15% (w/w) のいずれかの量で存在し得る。例えば、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、組成物の約0.5%~約15% (w/w)、又は約1%~約10%、又は約0.5%~約5%、又は約0.5%~約3%、又は約1%~約3%、又は約1.5%~約2.5%、又は約1.5%~約2.0% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、約1%~約5% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、約1.8% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、約7.1% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、約10.7% (w/w) の量で存在し得る。

10

【0099】

別の態様では、配列番号1のペプチドは、組成物の0.1~15% (w/w) のいずれかの量で存在し得る。例えば、配列番号1のペプチドは、組成物の0.5~15% (w/w)、又は1~10%、又は0.5~5%、又は0.5~3%、又は1~3%、又は1.5~2.5%、又は1.5~2.0% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチドは、1~5% (w/w) の量で存在し得る。例えば、配列番号1のペプチドは、組成物の約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、又は約15% (w/w) を含む量、及びこれらの間のいずれかの分割量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチドは、約1.8% (w/w) の量で存在し得る。

20

【0100】

別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、任意の絶対量で存在し得る。例えば、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、1 mg~1000 mg、又は1~500 mg、又は1~100 mg、又は10~50 mg、又は20~30 mgの量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、10 mg~50 mgの量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、20~40 mgの量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、20~30 mgの量で存在し得る。更に別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、約10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、又は50 mg、100 mg、300 mg、又は1000 mgの量で存在し得、当該量は、これらの間のいずれかの量及びこれらの分数を含む。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、約25 mgの量で存在し得る。

30

【0101】

いくつかの態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態は、約1 mg~約1000 mg、又は約1~約500 mg、又は約1~約100 mg、又は約10~約50 mg、又は約20~約30 mgの量で存在し得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量は、約1 mg~約1000 mgであり得る。別の態様では、配列番号1のペプチド又はその

40

50

医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量は、約 10 mg ～ 約 300 mg であり得る。別の態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量は、約 25 mg ～ 約 150 mg である。別の態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量は、約 25 mg ～ 約 100 mg であり得る。別の態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量は、約 25 mg であり得る。いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量は、約 100 mg である。別の態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の量は、約 150 mg であり得る。

#### 【0102】

概して、本発明の医薬組成物は、薬学及び処方分野において公知の従来の材料及び技法を使用して調製された異なる剤形に形成され得、当該技法は、混合及びブレンドなどの技法、並びに本開示全体にわたって記載されるような技法を含むが、これらに限定されない。また、剤形を形成するために使用される医薬組成物はまた、好適なアジュバント、担体、賦形剤、又は安定剤などを含み得るが、これらに限定されず、固体又は液体剤形などの固体又は液体形態にあることができ、固体又は液体剤形は、錠剤、カプセル、粉末、溶液、懸濁液、又は乳剤などを含み得るが、これらに限定されない。本発明によれば、固体単位剤形は、当技術分野において公知の他の従来のタイプであり得る。

#### 【0103】

更に、溶液が、本発明における使用に好適であり、溶液は、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、及び関連する糖溶液、並びにグリコール緩衝液、例えば、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール緩衝液中にあり得るが、これらに限定されず、液体担体、特に、注射可能な溶液に好ましい液体担体である。通常の貯蔵及び使用条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防止するために、保存剤を含有する。

#### 【0104】

本発明の組成物は、様々な他の医薬的に許容される構成成分又は賦形剤を含み得、当該構成成分又は賦形剤は、例えば、滑剤、潤滑剤、崩壊剤、結合剤、乾燥剤、充填剤、及び他の構成成分又は賦形剤などを含むが、これらに限定されない。これらの構成成分は、本明細書に記載される。

#### 【0105】

本発明によれば、本明細書に記載されるような組成物は、本発明における使用に適合されたいずれかの量の少なくとも 1 つの充填剤を含み得る。いくつかの態様では、本発明の組成物は、アルファセルロース、ベータセルロース、ガンマセルロース、デンプン、化エデンプン、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ニリン酸カルシウム、三リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウムなどのうちの 1 つ又は 2 つ以上を含み得るが、これらに限定されない。

#### 【0106】

本発明の組成物における使用のための代表的な充填剤は、デンプン、ラクチトール、ラクトース、無機カルシウム塩、微結晶性セルロース、スクロース、及びこれらの組み合わせなどを含み得るが、これらに限定されない。本発明の組成物における使用のための追加の充填剤又は希釈剤は、典型的には、医薬化合物の製剤において使用される、当技術分野において従来から公知の充填剤又は希釈剤を含み得るが、これらに限定されない。本発明による使用のためのこのような充填剤又は希釈剤の例としては、糖、例えば、ラクトース、デキストロース、グルコース、スクロース、セルロース、デンプン、及び炭水化物誘導体、（デキストレート及びマルトデキストリンを含む）多糖、（マンニトール、キシリトール、及びソルビトールを含む）ポリオール、シクロデキストリン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、微結晶性セルロース、及びこれらの組み合わせなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、本発明における使用に好適なこのような充填剤又は希釈剤は、ラクトース、微結晶性セルロース、及びこれらの組み合わせなどを含み得るが、これらに限定されない。いくつかのタイプの微結晶性セルロースが、本明細書

10

20

30

40

50

に記載される組成物における使用に好適であり、例えば、微結晶性セルロースは、MICROCEL（登録商標）又はAVICEL（登録商標）タイプであるPH101、PH102、PH103、PH105、PH112、PH113、PH200、及びPH301、並びにケイ化微結晶性セルロースなどの他のタイプの微結晶性セルロースから選択され得るが、これらに限定されない。一態様では、本発明における使用に好適な充填剤は、微結晶性セルロース（AVICEL PH102）を含み得る。別の態様では、本発明における使用に好適な充填剤は、微結晶性セルロース（AVICEL PH101）を含み得る。

#### 【0107】

いくつかの態様では、本発明における使用のための充填剤は、本明細書に記載されるように、組成物の約1%～約99%（w/w）、又は組成物の約1%～約50%、若しくは約1%～約25%、若しくは約1%～約20%、若しくは約1%～約10%、若しくは2%～約8%、若しくは約3%～約5%（w/w）の量で存在し得る。

10

#### 【0108】

また、別の態様では、本発明における使用のための充填剤は、本明細書で定義されるように、組成物の1～99%（w/w）、又は組成物の1～50%、若しくは1～25%、若しくは1～20%、若しくは1～10%、若しくは2～8%、若しくは3～5%（w/w）の量で存在し得る。また、このような充填剤はまた、組成物の約1%（w/w）、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は約10%（w/w）の量で存在し得、当該量は、定義されるようなこれらの間のいずれかの分割量を含み得るが、これらに限定されない。

20

#### 【0109】

いくつかの態様では、組成物は、微結晶性セルロースを更に含むことができる。いくつかの態様では、組成物は、ケイ化微結晶性セルロースを更に含むことができるが、これに限定されない。いくつかの態様では、組成物は、アルファセルロース、ベータセルロース、ガンマセルロース、デンプン、化エデンプン、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ニリン酸カルシウム、三リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウムなどのうちの1つ又は2つ以上を更に含むことができる。いくつかの態様では、組成物は、マンニトールを更に含むことができる。いくつかの態様では、組成物は、ソルビトールを更に含むことができる。

30

#### 【0110】

いくつかの態様では、微結晶性セルロースは、組成物の約1～約25%（w/w）の量であることができる。いくつかの態様では、微結晶性セルロースは、組成物の内相において、組成物の約1%～約25%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、微結晶性セルロースは、組成物の内相において、組成物の約1%～約10%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、微結晶性セルロースは、組成物の内相において、組成物の約21.3%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、微結晶性セルロースは、組成物の内相において、組成物の約3.9%（w/w）の量で存在することができる。

#### 【0111】

いくつかの態様では、組成物は、ケイ化微結晶性セルロースを更に含むことができる。いくつかの態様では、ケイ化微結晶性セルロースは、SMCC 50、SMCC 50LD、SMCC 90、SMCC HD90、又はSMCC 90LMなどであり得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、ケイ化微結晶性セルロースは、SMCC 50、SMCC 50LD、SMCC 90、SMCC HD90、又はSMCC 90LMであり得るが、これらに限定されない。理論に束縛されないが、ケイ化微結晶性セルロースは、腸溶コーティングを、内相において存在するカプリン酸ナトリウムによる早期浸食から保護すると考えられる。ケイ化微結晶性セルロースは、本発明における使用に好適ないずれかの量で存在し得る。例えば、SMCCは、組成物の約1～約99%（w/w）、又は組成物の約10～約50%、若しくは約25～約60%、若しくは約20～約5

40

50

0%、若しくは約25～約45%、若しくは約30～約40%、若しくは約35～約37% (w/w) の量で存在することができる。SMCCは、組成物の約30% (w/w)、又は組成物の31%、32%、33%、34%、35%、36%、36.1%、36.2%、36.3%、36.4%、36.5%、36.6%、36.7%、36.8%、36.9%、37%、38%、39%、若しくは約40% (w/w) 超の量で存在することができる。いくつかの態様では、ケイ化微結晶性セルロースは、組成物の約25～約60% (w/w) の量であることができる。

#### 【0112】

組成物はまた、結合剤を含むことができる。本発明の組成物における使用のための結合剤は、医薬品の製剤において一般的に使用される結合剤を含む。本発明における使用のための結合剤の例としては、(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む) セルロース誘導体、グリコール、スクロース、デキストロース、コーンシロップ、(アカシア、トラガカント、グアー、アルギネート、及びデンプンを含む) 多糖、トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン、化エトウモロコシデンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリエチレングリコール、及びこれらの組み合わせなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。

#### 【0113】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、ソルビトールを含み得る。例えば、本発明における使用のために、ソルビトールは、組成物の約1%～約99% (w/w)、又は組成物の約1%～約50%、若しくは約1%～約25%、若しくは約5%～約25%、若しくは約5%～約20%、若しくは約5%～約15%、若しくは約8%～約12% (w/w) の量で存在し得る。いくつかの態様では、組成物はまた、組成物の約5%～約15% (w/w) の量のソルビトールを含む。

#### 【0114】

いくつかの態様では、本発明における使用のために、ソルビトールは、組成物の1～99% (w/w)、又は組成物の1～50%、若しくは1～25%、若しくは5～25%、若しくは5～20%、若しくは5～15%、若しくは8～12% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、ソルビトールは、組成物の約5% (w/w)、又は組成物の6%、7%、8%、9%、10%、10.1%、10.2%、10.3%、10.4%、10.5%、10.6%、10.7%、10.8%、10.9%、11%、12%、13%、14%、若しくは約15% (w/w) の量で存在することができる。いくつかの態様では、組成物はまた、組成物の5%～15% (w/w) の量のソルビトールを含む。いくつかの態様では、組成物はまた、組成物の約10.7% (w/w) の量のソルビトールを含む。

#### 【0115】

いくつかの態様では、滑剤は、ステアリン酸マグネシウムを含み得るが、これに限定されない。滑剤は、組成物の0.1%～10% (w/w)、又は組成物の0.1%～5%、若しくは0.1%～1%、若しくは0.1%～0.5% (w/w) の量で存在することができる。いくつかの態様では、滑剤は、組成物の0.1%～0.5% (w/w) の量で存在することができる。滑剤はまた、組成物の約0.10% (w/w)、又は組成物の0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%、0.20%、0.21%、0.22%、0.23%、0.24%、0.25%、0.26%、0.27%、0.28%、0.29%、若しくは約0.30% (w/w) の量で存在することができる。いくつかの態様では、滑剤は、約0.25% (w/w) の量で存在し得る。いくつかの態様では、滑剤は、約0.5% (w/w) の量で存在し得る。いくつかの態様では、滑剤は、約0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムである。

#### 【0116】

他の態様では、組成物が錠剤組成物であるときに、組成物は、二相構造を含むことができるが、これに限定されず、二相構造において、外相は、微結晶性セルロースを含み、内

10

20

30

40

50

相は、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を含む。

【0117】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、吸収促進剤の意図されている送達若しくは使用に依存して、かつ／又は本発明で定義されるような特定の適応症の治療のために、吸収促進剤の使用を含まなくてもよく、又は除外してもよい。

【0118】

他の態様では、本発明の好適な組成物は、腸透過促進剤などの吸収促進剤とともに投与されたときに、改善されたバイオアベイラビリティを示し得る。

【0119】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、吸収又は透過促進剤を含み得る。存在するときに、吸収又は透過促進剤は、以下の形態、双性イオン性、カチオン性、アニオン性、又は非イオン性であり得るが、これらに限定されない。一態様では、吸収又は透過促進剤は、腸透過又は吸収促進剤である。いくつかの態様では、吸収促進剤は、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、又はステアリン酸ナトリウム)などの塩形態を含む、カプレート、カプリレート、ミリステート、パルミテート、又はステアレートなどの中鎖飽和脂肪酸などから選択され得るが、これらに限定されない。

【0120】

他の吸収又は透過促進剤は、クエン酸若しくはクエン酸塩、例えば、クエン酸ナトリウム、酒石酸若しくは酒石塩、サリチル酸若しくはその誘導体若しくはサリチル酸塩、脂肪酸アシル化アミノ酸、アルキルサッカリド、C8-αアルキルポリサッカリド、n-オクチル-β-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-β-D-マルトシド、n-テトラデシル-β-D-マルトシド、トリデシル-β-D-マルトシド、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、ヤシ脂肪酸スクロース、スクロースモノデカノエート、スクロースモノトリデカノエート、スクロースモノテトラデカノエート、ココ-グルコシド、シクロデキストリン、アルカノイルカルニチン、例えば、ラウロイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、若しくはパルミトイルカルニチン、ラウロイルカルニチンクロリド、ミリストイルカルニチンクロリド、若しくはパルミトイルカルニチンクロリド；ラウリルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アラニン、ラウロイルアスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ラウロイルアスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ラウロイルシステインナトリウム、N-ドデカノイル-L-システイン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ラウロイルグリシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-グリシン、ラウロイルヒスチジンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ラウロイルイソロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ラウロイルロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ラウロイルメチオニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ラウロイルフェニルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ラウロイルプロピオン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-プロリン、ラウロイルセリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-セリン、ラウロイルトレオニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ラウロイルトリプトファンナトリウム、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ラウロイルチロシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-チロシン、ラウロイルバリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-バリン、ラウロイルサルコシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-サルコシン、カプリン酸アラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アラニン、カプリン酸アスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、カプリン酸アスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、カプリン酸システインナトリウム、N-ドデカノイル-L-システイン、カプリン酸グルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、カプリン酸グルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グル

10

20

30

40

50

タミン、カプリン酸グリシンナトリウム、N-デカノイル-L-グリシン、カプリン酸ヒスチジンナトリウム、N-デカノイル-L-ヒスチジン、カプリン酸イソロイシンナトリウム、N-デカノイル-L-イソロイシン、カプリン酸ロイシンナトリウム、N-デカノイル-L-ロイシン、カプリン酸メチオニンナトリウム、N-デカノイル-L-メチオニン、カプリン酸フェニルアラニンナトリウム、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、カプリン酸プロピオン酸ナトリウム、N-デカノイル-L-プロリン、カプリン酸セリンナトリウム、N-デカノイル-L-セリン、カプリン酸トレオニンナトリウム、N-デカノイル-L-トレオニン、カプリン酸トリプトファンナトリウム、N-デカノイル-L-トリプトファン、カプリン酸チロシンナトリウム、N-デカノイル-L-チロシン、カプリン酸バリンナトリウム、N-デカノイル-L-バリン、カプリン酸サルコシンナトリウム、N-デカノイル-L-サルコシン、オレオイルサルコシンナトリウム、N-デシルロイシンナトリウム、ステアロイルグルタミン酸ナトリウム（例えば、Amisoft HS-1 1 P）、ミリストイルグルタミン酸ナトリウム（例えば、Amisoft MS-1 1）、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム（例えば、Amisoft LS-1 1）、ココイルグルタミン酸ナトリウム（例えば、Amisoft CS-1 1）、ココイルグリシンナトリウム（例えば、Am-lite GCS-1 1）、N-デシルロイシンナトリウム、ココイルグリシンナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ラウロイルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アラニン、ラウロイルアスパラギンナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン、ラウロイルアスパラギン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-アスパラギン酸、ラウロイルシステインナトリウム、N-ドデカノイル-L-システイン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン酸、ラウロイルグルタミンナトリウム、N-ドデカノイル-L-グルタミン、ラウロイルグリシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-グリシン、ラウロイルヒスチジンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ヒスチジン、ラウロイルイソロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-イソロイシン、ラウロイルロイシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-ロイシン、ラウロイルメチオニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-メチオニン、ラウロイルフェニルアラニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-フェニルアラニン、ラウロイルプロピオン酸ナトリウム、N-ドデカノイル-L-プロリン、ラウロイルセリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-セリン、ラウロイルトレオニンナトリウム、N-ドデカノイル-L-トレオニン、ラウロイルトリプトファンナトリウム、N-ドデカノイル-L-トリプトファン、ラウロイルチロシンナトリウム、N-ドデカノイル-L-チロシン、ラウロイルバリンナトリウム、N-ドデカノイル-L-バリン、N-ドデカノイル-L-サルコシン、カプリン酸アラニンナトリウム、N-デカノイル-L-アラニン、カプリン酸アスパラギンナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン、カプリン酸アスパラギン酸ナトリウム、N-デカノイル-L-アスパラギン酸、カプリン酸システインナトリウム、N-デカノイル-L-システイン、カプリン酸グルタミン酸ナトリウム、N-デカノイル-L-グルタミン酸、カプリン酸グルタミンナトリウム、N-デカノイル-L-グルタミン、カプリン酸グリシンナトリウム、N-デカノイル-L-グリシン、カプリン酸ヒスチジンナトリウム、N-デカノイル-L-ヒスチジン、カプリン酸イソロイシンナトリウム、N-デカノイル-L-イソロイシン、カプリン酸ロイシンナトリウム、N-デカノイル-L-ロイシン、カプリン酸メチオニンナトリウム、N-デカノイル-L-メチオニン、カプリン酸フェニルアラニンナトリウム、N-デカノイル-L-フェニルアラニン、カプリン酸プロリンナトリウム、N-デカノイル-L-プロリン、カプリン酸セリンナトリウム、N-デカノイル-L-セリン、カプリン酸トレオニンナトリウム、N-デカノイル-L-トレオニン、カプリン酸トリプトファンナトリウム、N-デカノイル-L-トリプトファン、カプリン酸チロシンナトリウム、N-デカノイル-L-チロシン、カプリン酸バリンナトリウム、N-デカノイル-L-バリン、カプリン酸サルコシンナトリウム、オレオイルサルコシンナトリウム、及び上記の化合物のうちのいずれかの医薬的に許容される塩を含むが、これらに限定されない脂肪酸アシル化アミノ酸；又はアルカノイルサルコシネート（例えば、ラウロイルサルコシンナトリウムなどのラウロイルサ

ルコシネート)、若しくは $C_8 \sim C_{20}$ アルカン酸)でアシル化された、20個の標準タンパク質構成アルファアミノ酸のうちの1つ、アルキルサッカリド(例えば、Multi-trope(商標)1620-LQ-(MV)などの $C_1 \sim C_{20}$ アルキルサッカリド;又はn-オクチル-ベーター-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-ベーター-D-マルトシド、n-テトラデシル-ベーター-D-マルトシド、トリデシル-ベーター-D-マルトシド、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、ヤシ脂肪酸スクロース、スクロースモノドデカノエート、スクロースモノトリデカノエート、スクロースモノテトラデカノエート、ココ-グルコシド、アルキルサッカリド、シクロデキストリン(例えば、アルファ-シクロデキストリン、ベーター-シクロデキストリン、ガンマ-シクロデキストリン、メチル-ベーター-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベーター-シクロデキストリン)、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリレート、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム、「SNAC(Sodium

10

N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate)」とも称される)、カル

シウムキレート化合物(例えば、エチレンジアミン四酢酸(Ethylenediaminetetraacetic

Acid、EDTA)、cremophor EL(「Kolliphor EL」とも称される、CAS番号61791-12-6)、キトサン、N,N,N-トリメチルキトサン、塩化ベンザルコニウム、ベスタチン、若しくはアルカノール(例えば、エタノール、デカノール)、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド(例えば、カプリロカプロイルポリオキシ-8グリセリド、LABRASOL(登録商標)又はACCONON(登録商標)MC8-2として入手可能)、カプリル酸エチル、モノラウリン酸グリセリル、リゾホスファチジルコリン、メントール、 $C_{20}$ アルキルアミン、 $C_8 \sim C_{20}$ アルケニルアミン(例えば、オレイルアミン)、ホスファチジルコリン、ポロキサマー、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレン、ポリプロピレングリコールモノラウレート、ポリソルベート(例えば、ポリソルベート80)、コール酸(又はコール酸塩、例えば、コール酸ナトリウム)、デオキシコレート(例えば、デオキシコール酸ナトリウム)、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム(Sodium Lauryl Sulfate、SDS)、デシル硫酸ナトリウム、オクチル硫

20

30

酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、N-ラウリルサルコシネート、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムクロリド、ドデシルピリジニウムクロリド、若しくはデシルジメチルアンモニオプロパンスルホネートなどを含み得るが、これらに限定されない。

【0121】

いくつかの態様では、吸収又は透過促進剤は、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、サルカプロザートナトリウム(Sodium Salcaprozate、SNAC)

40

)、カプリン酸及びカプリル酸のポリエチレングリコール(PEG)修飾中鎖脂肪酸トリグリセリド(例えば、LABRASOL(登録商標)、Gattefosse, USAから入手可能)、ラウリン酸スクロース、又はラウロイル-L-カルニチン(Lauroyl-L-carnitine、LC、例えば、PEPTELLIGENCE(登録商標)、Enteris BioPharma, NJ, USAから入手可能)などを含み得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、吸収促進剤は、カプリン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、サルカプロザートナトリウム(SNAC)、カプリン酸及びカプリル酸のポリエチレングリコール(PEG)修飾中鎖脂肪酸トリグリセリド、ラウ

50

リン酸スクロース、又はラウロイル-L-カルニチン（LC）である。いくつかの態様では、吸収又は透過促進剤は、カプリン酸及びカプリル酸のポリエチレングリコール（PEG）修飾中鎖脂肪酸トリグリセリドであることができる。

【0122】

別の態様では、本発明は、組成物であって、組成物の約0.1%～約15%（w/w）の量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、約10%～約60%（w/w）の量の吸収又は透過促進剤と、1つ又は2つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、を含む、組成物に関する。

【0123】

別の態様では、本発明は、組成物であって、組成物の約0.1%～約15%（w/w）の量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、吸収促進剤と、1つ又は2つ以上の医薬的に許容される賦形剤と、を含む、組成物に関する。

10

【0124】

他の態様では、使用される吸収又は透過促進剤は、サルカプロザートナトリウムであり得る。いくつかの態様では、使用される吸収又は透過促進剤は、カプリン酸及びカプリル酸のポリエチレングリコール（PEG）修飾中鎖脂肪酸トリグリセリドなどを含み得るが、これらに限定されない。

【0125】

いくつかの態様では、本発明の組成物において使用される吸収又は透過促進剤は、カプリン酸ナトリウムであり得るが、これに限定されない。

20

【0126】

別の態様では、本発明は、組成物であって、組成物の約0.1%～約15%（w/w）の量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、組成物の約20%～約45%（w/w）の量のカプリン酸ナトリウムと、微結晶性セルロースと、を含む、組成物を提供する。

【0127】

別の態様では、本発明は、組成物であって、組成物の0.1%～15%（w/w）の量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩と、組成物の20%～45%（w/w）の量のカプリン酸ナトリウムと、微結晶性セルロースと、を含む、組成物を提供する。

30

【0128】

いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、組成物の約1%～約99%（w/w）、又は組成物の約5%～約50%（w/w）、若しくは約10%～約50%（w/w）、若しくは約20%～約50%（w/w）、若しくは約30%～約50%（w/w）、若しくは約30%～約40%（w/w）、若しくは約32%～約38%（w/w）、若しくは約35%～約36%（w/w）の量で組成物において存在することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、約30%～約40%（w/w）の量で存在する。

【0129】

いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、組成物において、組成物の1～99%（w/w）、又は組成物の5～50%（w/w）、若しくは10～50%（w/w）、若しくは20～50%（w/w）、若しくは30～50%（w/w）、若しくは30～40%（w/w）、若しくは32～38%（w/w）、若しくは35～36%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、30～40%（w/w）の量で存在する。例えば、カプリン酸ナトリウムは、組成物の約30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、又は40%（w/w）の量で存在することができ、当該量は、これらの間のいずれかの分割量を含む。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、約32%～約38%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、約35.7%（w/w）の量で存在することができる。

40

50

## 【0130】

一態様では、本発明の組成物における使用のために、カプリン酸ナトリウムは、少なくとも98%、98.2%、98.4%、98.6%、98.8%、99.0%、99.5%、又は少なくとも99.9%の純度を有し得る。いかなる理論にも束縛されないが、カプリン酸ナトリウムのより高い純度は、より低いテクニカルグレードのカプリン酸ナトリウム、例えば、90%又は95%純度のカプリン酸ナトリウムと比較して、改善されたバイオアベイラビリティを提供することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、本発明における使用のために、少なくとも98%の純度を有する。

## 【0131】

別の態様では、本発明における使用のために、カプリン酸ナトリウムは、約10nm～約150マイクロメートルの平均粒子サイズを有し得る。いくつかの態様では、本発明における使用に好適なカプリン酸ナトリウム粒子は、約1マイクロメートル～約150マイクロメートルの平均直径を有し得る。いくつかの態様では、このようなカプリン酸ナトリウム粒子は、約50マイクロメートル～約150マイクロメートルの平均直径を有し得る。他の態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、約10nm～約5マイクロメートルの平均直径を有し得る。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、約50nm～約1マイクロメートルの平均直径を有し得る。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、約100nm～約800nmの平均直径を有し得る。

## 【0132】

いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、様々な粒子サイズで提供され得る。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、10nm～150マイクロメートルの平均直径を有することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、1マイクロメートル～150マイクロメートルの平均直径を有することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、50マイクロメートル～150マイクロメートルの平均直径を有することができる。他の態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、10nm～5マイクロメートルの平均直径を有することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、50nm～1マイクロメートルの平均直径を有することができる。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウム粒子は、100nm～約800nmの平均直径を有することができる。

## 【0133】

別の態様では、カプリン酸ナトリウムは、本発明の組成物における使用に適合されるいずれかの形態で存在し得る。いくつかの態様では、カプリン酸ナトリウムは、結晶形態、非晶質形態、又は半結晶形態にあることができる。いくつかの態様では、結晶性カプリン酸ナトリウムの使用は、配列番号1のペプチドのバイオアベイラビリティを増強することができる。いくつかの態様では、非晶質カプリン酸ナトリウムの使用は、配列番号1のペプチドのバイオアベイラビリティを増強することができる。いくつかの態様では、半結晶性カプリン酸ナトリウムの使用は、配列番号1のペプチドのバイオアベイラビリティを増強することができる。

## 【0134】

いくつかの態様では、結晶性カプリン酸ナトリウムの使用は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態のバイオアベイラビリティを増強し得る。いくつかの態様では、非晶質カプリン酸ナトリウムの使用は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態のバイオアベイラビリティを増強し得る。いくつかの態様では、半結晶性カプリン酸ナトリウムの使用は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態のバイオアベイラビリティを増強し得る。

## 【0135】

別の態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及びカプリン酸ナトリウムは、本発明における使用又は適合のために、本明細書で定義されるようないずれかの好適な形式で組み合わせられ得る。いくつかの態様では、配列

番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及びカプリン酸ナトリウムは、混合物又は顆粒化混合物を形成し得る。

【0136】

いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及びカプリン酸ナトリウムは、混合物又は顆粒化混合物を形成する。

【0137】

いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及びカプリン酸ナトリウムは、混合物を形成する。

【0138】

いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及びカプリン酸ナトリウムは、顆粒化混合物を形成する。いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド及びカプリン酸ナトリウムは、顆粒化混合物であることができる。

10

【0139】

したがって、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及びカプリン酸ナトリウムは、混合されて、顆粒化混合物を形成することができる。顆粒化混合物は、本発明の組成物における使用に好適ないずれかの平均直径を有する粒子から形成され得る。例えば、顆粒化混合物の粒子は、約 100 nm～約 5 マイクロメートルの平均直径を有することができる。粒子はまた、約 1 マイクロメートル～約 150 マイクロメートルの平均直径を有することができる。いくつかの態様では、本発明の組成物の顆粒化混合物の粒子は、約 200 ナノメートル～約 1 マイクロメートルの平均直径を有し得る。

20

【0140】

いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド及びカプリン酸ナトリウムは、混合されて、顆粒化混合物を形成することができる。いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド及びカプリン酸ナトリウムは、顆粒化混合物を形成する。いくつかの態様では、顆粒化混合物の粒子は、100 nm～5 マイクロメートルの平均直径を有することができる。粒子はまた、1 マイクロメートル～150 マイクロメートルの平均直径を有することができる。いくつかの態様では、顆粒化混合物の粒子は、200 ナノメートル～1 マイクロメートルの平均直径を有することができる。

30

【0141】

他の態様では、組成物が錠剤組成物であるときに、組成物は、二相構造を含み得るが、これに限定されず、二相構造において、外相は、微結晶性セルロースを含み、微結晶性セルロースは、内相において存在するカプリン酸ナトリウムと、適切な腸送達を確実にし得る腸溶コーティングとの間の保護バリアとして作用し得る。

【0142】

別の態様では、内相は、約 1.8 % (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及び約 35.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含むことができる。

【0143】

別の態様では、内相は、約 1.8 % (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド、及び約 35.7 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含むことができる。

40

【0144】

いくつかの態様では、本発明は、組成物であって、内相であって、組成物の約 0.1 %～約 15 % (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及び組成物の約 20 %～約 45 % (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含む、内相と、内相の上に配設された外相であって、微結晶性セルロースを含む、外相と、を含む、組成物を提供する。

【0145】

いくつかの態様では、本発明は、組成物であって、内相であって、組成物の約 0.1 %

50

～約 10% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及び組成物の約 20%～約 45% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含む、内相と、内相の上に配設された外相であって、微結晶性セルロースを含む、外相と、を含む、組成物を提供する。

【0146】

いくつかの態様では、本発明は、組成物であって、内相であって、組成物の 0.1%～10% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド、及び組成物の 20%～45% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含む、内相と、内相の上に配設された外相であって、微結晶性セルロースを含む、外相と、を含む、組成物を提供する。

【0147】

内相は、様々な他の医薬的に許容される構成成分又は賦形剤を含み得、当該構成成分又は賦形剤は、例えば、滑剤、潤滑剤、崩壊剤、結合剤、乾燥剤、充填剤、及び他の構成成分又は賦形剤などを含むが、これらに限定されない。

【0148】

本発明における使用に好適な代表的な崩壊剤は、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリカルリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム（ジェランなど）、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、又はこれらの混合物などを含み得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、本発明における使用に好適な崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムを含み得るが、これに限定されない。このような崩壊剤は、本発明の組成物の約 1%～約 99% (w/w)、又は組成物の約 1%～50%、若しくは約 1%～約 25%、若しくは約 1%～約 20%、若しくは約 1%～約 10%、若しくは約 2%～約 8%、若しくは約 4%～約 6% (w/w) の量で存在し得る。本発明における使用に好適な崩壊剤はまた、組成物の約 1% (w/w)、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は約 10% (w/w) の量で存在し得、当該量は、これらの間のいずれかの分割量を含むが、これらに限定されない。いくつかの態様では、崩壊剤は、本発明の組成物の約 1%～約 10% (w/w) の量で存在し得る。

【0149】

いくつかの態様では、崩壊剤は、組成物の 1～99% (w/w)、又は組成物の 1～50%、若しくは 1～25%、若しくは 1～20%、若しくは 1～10%、若しくは 2～8%、若しくは 4～6% (w/w) の量で存在し得る。本発明における使用のための崩壊剤はまた、組成物の約 1% (w/w)、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は約 10% (w/w) の量で存在し得、該量は、これらの間のいずれかの分割量を含むが、これらに限定されない。いくつかの態様では、崩壊剤は、組成物の内相において、組成物の 1～10% (w/w) の量で存在し得る。いくつかの態様では、崩壊剤は、組成物の内相において、本発明の組成物の約 5% (w/w) の量で存在し得る。

【0150】

別の態様では、本発明の組成物はまた、本発明の目的でのいずれかの量の親水性シリカを含み得るが、これに限定されない。特に、親水性シリカは、約 200 m<sup>2</sup>/g の比表面積を有する Aerosil 200 によって例示される。親水性シリカの代替物は、タルク、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、二酸化ケイ素、沈降シリカ、アルミノケイ酸ナトリウム、及びこれらの組み合わせなどを含み得るが、これらに限定されない。

【0151】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、親水性シリカを更に含み得る。一態様では、親水性シリカは、本発明の組成物において、本発明の組成物の約 0.1%～約 10% (w/w)、又は組成物の約 0.1%～約 5%、若しくは約 0.1%～約 2%、若しくは約 0.1%～約 1.5%、若しくは約 0.1%～約 1%、若しくは約 0.3%～約 0.7% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、本発明の組成物は、組成物の約 0.1%～約

10

20

30

40

50

1. 5% (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。別の態様では、本発明の組成物は、組成物の約 1.0% (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。

【0152】

一態様では、親水性シリカは、本発明の組成物において、本発明の組成物の 0.1~10% (w/w)、又は組成物の 0.1%~5%、若しくは 0.1%~2%、若しくは 0.1%~1.5%、若しくは 0.1%~1%、若しくは 0.3%~0.7% (w/w) の量で存在し得る。例えば、本発明における使用の親水性シリカは、組成物の約 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、又は 1.5% (w/w) の量で存在し得、当該量は、定義されるようなこれらの間のいずれかの分割量を含む。別の態様では、本発明の組成物は、組成物の 0.1%~1.5% (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。更なる態様では、本発明の組成物は、組成物の約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。

10

【0153】

いくつかの態様では、組成物は、内相において、親水性シリカを更に含み得る。いくつかの態様では、組成物は、組成物の約 0.1%~約 1.5% (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。いくつかの態様では、組成物は、組成物の約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。

【0154】

内相は、本発明により決定されるような、組成物における使用のための有効治療量の少なくとも 1 つの崩壊剤を含み得るが、これに限定されない。本発明における使用に好適な代表的な崩壊剤は、デンプン、粘土、セルロース、アルギネート、及びガム、及び架橋デンプン、セルロース、及びポリマー、並びにこれらの組み合わせなどを含むが、これらに限定されない。本発明における使用に好適な追加の代表的な崩壊剤は、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、クロスポビドン、セルロース、寒天及び関連ガム、デンプングリコール酸ナトリウム、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、V e e g u m H V、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、グアーガム、並びにこれらの組み合わせなどを含み得るが、これらに限定されない。

20

【0155】

いくつかの態様では、崩壊剤は、内相において、本発明の組成物の約 1%~約 10% (w/w) の量で存在し得る。いくつかの態様では、崩壊剤は、内相において、本発明の組成物の約 5.0% (w/w) の量で存在し得る。

30

【0156】

別の態様では、本発明の組成物の内相は、組成物の約 1%~約 10% (w/w) の量の崩壊剤、組成物の約 1%~約 10% (w/w) の量の微結晶性セルロース、組成物の約 0.1%~約 1.5% (w/w) の量の親水性シリカ、又は組成物の約 5%~約 15% (w/w) の量のソルビトールのうちの少なくとも 1 つを更に含み得る。

【0157】

更に別の態様では、組成物の内相は、組成物の約 1%~約 10% (w/w) の量の崩壊剤、組成物の約 1%~約 10% (w/w) の量の微結晶性セルロース、組成物の約 0.1%~約 1.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び組成物の約 5%~約 15% (w/w) の量のソルビトールを更に含み得る。

40

【0158】

別の態様では、本発明の組成物の内相は、組成物の 1%~10% (w/w) の量の崩壊剤、組成物の 1%~10% (w/w) の量の微結晶性セルロース、組成物の 0.1%~1.5% (w/w) の量の親水性シリカ、又は組成物の 5%~15% (w/w) の量のソルビトールのうちの少なくとも 1 つを更に含み得る。

【0159】

更に別の態様では、組成物の内相は、組成物の 1%~10% (w/w) の量の崩壊剤、組成物の 1%~10% (w/w) の量の微結晶性セルロース、組成物の 0.1%~1.5

50

% (w/w) の量の親水性シリカ、及び組成物の 5 % ~ 15 % (w/w) の量のソルビトールを更に含み得る。

【0160】

いくつかの態様では、本発明の組成物の内相は、約 3.9 % (w/w) の量の微結晶性セルロース、約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、約 5.0 % (w/w) の量の崩壊剤、及び約 0.5 % (w/w) の量の親水性シリカのうちの少なくとも 1 つを更に含み得る。

【0161】

いくつかの態様では、組成物の内相は、約 3.9 % (w/w) の量の微結晶性セルロース、約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、約 5.0 % (w/w) の量の崩壊剤、及び約 0.5 % (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。

10

【0162】

いくつかの態様では、組成物の内相は、

約 3.9 % (w/w) の量の Avicel PH101、約 10.7 % (w/w) の量のソルビトール、約 5.0 % (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び約 0.5 % (w/w) の量の Aerosil 200 を更に含み得る。

【0163】

外相の微結晶性セルロースは、当技術分野において公知のいずれかの微結晶性セルロースを含むことができる。いくつかの態様では、外相の微結晶性セルロースは、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC) を含み得る。いくつかの態様では、ケイ化微結晶性セルロースは、SMCC 50、SMCC 50LD、SMCC 90、SMCC HD90、又は SMCC 90LM などを含み得るが、これらに限定されない。

20

【0164】

いくつかの態様では、本発明における使用のために、外相の微結晶性セルロースは、ケイ化微結晶性セルロース (SMCC) であり得、任意の粒子サイズ (すなわち、本発明のための使用に適合されているような粒子サイズ) を有し得る。いくつかの態様では、外相は、組成物の約 25 % ~ 約 45 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロースを含む。いくつかの態様では、外相は、組成物の約 27.7 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロースを含む。いくつかの態様では、外相は、組成物の約 31.0 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロースを含む。いくつかの態様では、外相は、組成物の約 59.6 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロースを含む。

30

【0165】

いくつかの態様では、外相は、組成物の 25 ~ 45 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロースを含む。いくつかの態様では、外相は、組成物の約 36.6 % (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロースを含む。

【0166】

外相は、様々な他の医薬的賦形剤又は構成成分を含むことができ、当該医薬的賦形剤又は構成成分は、滑剤、崩壊剤、結合剤、乾燥剤、充填剤、及び他の構成成分などを含み得るが、これらに限定されない。本発明における使用のために、崩壊剤は、組成物において、組成物の 0.1 ~ 10 % (w/w)、又は組成物の 0.1 ~ 5 %、若しくは 0.1 ~ 2 %、若しくは 0.1 ~ 1.5 %、若しくは 0.1 ~ 1 %、若しくは 0.1 ~ 0.4 % (w/w) の量で存在し得る。例えば、親水性シリカは、組成物の約 0.1 %、0.2 %、0.25 %、0.3 %、0.4 %、0.5 %、0.6 %、0.7 %、0.75 %、0.8 %、0.9 %、1.0 %、又は 1.5 % (w/w) の量で存在することができ、当該量は、本明細書で定義されるようなこれらの間のいずれかの分割量を含む。いくつかの態様では、外相は、崩壊剤を更に含み得る。いくつかの態様では、外相は、組成物の 0.1 % ~ 1.5 % (w/w) の量の親水性シリカを更に含み得る。いくつかの態様では、外相は、組成物の約 0.25 % (w/w) の量の崩壊剤を更に含み得る。

40

【0167】

本発明において、外相は、本明細書に記載されるような組成物における使用に好適ない

50

ずれかの量の滑剤を含み得る。本発明における使用に好適な滑剤の例としては、炭酸マグネシウム、ラウリル硫酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、フュード二酸化ケイ素、及びこれらの組み合わせなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。他の有用な好適な滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、コロイダル二酸化ケイ素、酸化マグネシウム、微結晶性セルロース、デンプン、鉱油、ワックス、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及びこれらの組み合わせなどを含み得るが、これらに限定されない。

#### 【0168】

外相は、本発明によるいずれかの好適な量の少なくとも1つの崩壊剤を含むことができる。一態様では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムを含み得る。本発明における使用のために、崩壊剤は、組成物において、組成物の約0.1%～約10% (w/w)、又は組成物の約0.1%～約5%、若しくは約0.1%～約2%、若しくは約0.1%～約1.5%、若しくは約0.1%～約1%、若しくは約0.1%～約0.4% (w/w) の量で存在し得る。別の態様では、好適な崩壊剤は、組成物の約1% (w/w)、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は約10% (w/w) の量で存在し得るが、これらに限定されず、当該量は、本発明で定義されるようなこれらの間のいずれかの分割量を含む。本発明の別の態様では、崩壊剤は、組成物の外相において、組成物の約1%～約10% (w/w) の量で存在し得るが、これに限定されない。他の態様では、崩壊剤は、組成物の外相において、組成物の約5.0% (w/w) の量で存在し得る。

#### 【0169】

別の態様では、外相はまた、本発明によるいずれかの量の親水性シリカを含み得る。親水性シリカは、約200m<sup>2</sup>/gの比表面積を有するAerosil 200によって例示される。本発明における使用のための親水性シリカの好適な代替物は、タルク、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、二酸化ケイ素、沈降シリカ、アルミノケイ酸ナトリウム、及びこれらの組み合わせなどを含むが、これらに限定されない。親水性シリカは、組成物において、組成物の約0.1～10% (w/w)、又は組成物の約0.1～5%、若しくは約0.1～2%、若しくは約0.1～1.5%、若しくは約0.1～1%、若しくは約0.3～0.7% (w/w) の量で存在し得る。例えば、親水性シリカは、組成物の約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、又は1.5% (w/w) の量で存在することができ、当該量は、これらの間のいずれかの分割量を含む。

#### 【0170】

いくつかの態様では、本明細書に開示される組成物の外相は、組成物の約0.1重量%～約0.5重量%の量の滑剤、組成物の約1重量%～約10重量%の量の崩壊剤、又は組成物の約0.1重量%～約1.5重量%の量の親水性シリカのうちの少なくとも1つを更に含むことができる。

#### 【0171】

いくつかの態様では、組成物の外相は、組成物の約0.1重量%～約0.5重量%の量の滑剤、組成物の約1重量%～約10重量%の量の崩壊剤、及び組成物の約0.1重量%～約1.5重量%の量の親水性シリカを更に含むことができる。

#### 【0172】

いくつかの態様では、本明細書に開示される組成物の外相は、組成物の0.1重量%～0.5重量%の量の滑剤、組成物の1重量%～10重量%の量の崩壊剤、又は組成物の0.1重量%～1.5重量%の量の親水性シリカのうちの少なくとも1つを更に含むことができる。

#### 【0173】

いくつかの態様では、組成物の外相は、組成物の0.1重量%～0.5重量%の量の滑

剤、組成物の1重量%～10重量%の量の崩壊剤、及び組成物の0.1重量%～1.5重量%の量の親水性シリカを更に含むことができる。

【0174】

いくつかの態様では、本明細書に開示される組成物の外相は、約5.0% (w/w)の量の崩壊剤、約0.5% (w/w)の量の親水性シリカ、及び約0.25% (w/w)の量の滑剤のうちの少なくとも1つを更に含むことができる。

【0175】

いくつかの態様では、組成物の外相は、約36.6% (w/w)の量のケイ化微結晶性セルロース、約5.0% (w/w)の量の崩壊剤、約0.5% (w/w)の量の親水性シリカ、及び約0.25% (w/w)の量の滑剤を含む。

【0176】

いくつかの態様では、組成物の外相は、約36.6% (w/w)の量のSMCC HD 90、約5.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量のAerosil 200、及び約0.25% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムを含むことができる。

【0177】

いくつかの態様では、本発明の組成物は、錠剤又はカプセル剤形であり得るがこれらに限定されない剤形にあり得る。いくつかの態様では、組成物は、錠剤又はカプセル組成物であり得る。いくつかの態様では、組成物は、錠剤組成物であることができる。いくつかの態様では、このような錠剤組成物は、単位用量サイズの量を含み得、単位用量サイズの量は、約25mg～約2000mg、約500mg～約2000mgの量を含み得るが、これらに限定されない。本発明の組成物は、本発明によるいずれかの好適なサイズのもの、例えば、25、50、75、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950、又は2000ミリグラム (milligram、mg)などの用量又は量の錠剤又はカプセルであり得るが、これらに限定されない。一態様では、本発明の組成物は、それぞれ、25mg、50mg、100mg、又は1400mgの錠剤としてであり得、当該錠剤は、1日1回若しくは2回、又は医療必要性によって決定されるように投与され得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、組成物は、約500mg～約2000mgの単位用量サイズであり得る。いくつかの態様では、組成物は、約1400mgの単位用量サイズであり得る。

【0178】

いくつかの態様では、このような錠剤組成物は、500mg～約2000mgの単位用量サイズを含み得る。錠剤組成物は、本発明によるいずれかの好適なサイズのもの、例えば、25、50、75、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950、又は2000mgの錠剤であり得るが、これらに限定されない。いくつかの態様では、組成物は、1400mgの錠剤である。

【0179】

本発明の組成物から形成された錠剤は、患者によって必要とされ許容されるような投与及び頻度に依存して、単回又は複数回投与で投与され得、このような錠剤は、特定の疾患状態を有効に治療するのに十分な量 (quantity) 又は量 (amount) の活性薬剤を含有する。

。したがって、一態様では、本発明は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容され

10

20

30

40

50

る塩若しくは溶媒和物形態の経口投与のための組成物であって、約 0.05～約 30 mg/kg 体重/日の 1 日量で摂取され得る組成物に関する。いくつかの態様では、投与量は、約 0.1 mg/kg 体重/日であることができる。他の態様では、投与量は、約 0.1 mg/kg 体重/日であることができる。別の態様では、投与量は、約 0.1 mg/kg 体重/日であることができる。

【0180】

いくつかの態様では、本発明は、配列番号 1 のペプチドの経口投与のための組成物であって、0.05～30 mg/kg 体重/日の 1 日量で摂取され得る組成物に関する。いくつかの態様では、投与量は、0.1 mg/kg 体重/日であることができる。別の態様では、投与量は、0.1 mg/kg 体重/日であることができる。別の態様では、投与量は、0.1 mg/kg 体重/日であることができる。

10

【0181】

いくつかの態様では、本発明は、内相であって、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態、及び約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含む、内相と、外相であって、約 36.6% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD 90 を含む、外相と、を含む、組成物を提供する。

【0182】

いくつかの態様では、本発明は、内相であって、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチド、及び約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含む、内相と、外相であって、約 36.6% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD 90 を含む、外相と、を含む、組成物を提供する。

20

【0183】

いくつかの態様では、組成物は、

内相であって、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドと、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、及び約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカを含む、内相と、

コアの上に配設された外相であって、約 36.6% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量の滑剤を含む、外相と、

30

を含むことができる。

【0184】

いくつかの態様では、組成物は、

内相であって、約 7.1% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、

約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含む、内相と、

40

外相であって、約 31.0% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含む、外相と、

を含むことができる。

【0185】

いくつかの態様では、組成物は、

内相であって、約 10.7% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、

50

約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び約 0.5% (w/w) の量のコロイダル無水シリカを含む、内相と、

外相であって、約 27.7% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含む、外相と、

を含むことができる。

【0186】

いくつかの態様では、組成物は、

内相であって、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドと、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の Avicel PH101、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び約 0.5% (w/w) の量の Aerosil 200 を含む、内相と、

外相であって、約 36.6% (w/w) の量の SMCC HD90、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量の Aerosil 200、及び約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含む、外相と、

を含むことができる。

【0187】

いくつかの態様では、組成物の内相は、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態、及び約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含むことができ、外相は、約 36.6% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD90 を含む。

【0188】

本発明の組成物はまた、ケイ化微結晶性セルロースを使用し得るが、これに限定されず、ケイ化微結晶性セルロースは、カプリン酸ナトリウムと腸溶コーティングとの間の接触を有効に低減して、適切な腸送達のための腸溶コーティング完全性を保存することによって、特定の安定性を組成物に付与し得る。また、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態のバイオアベイラビリティは、吸収促進剤、例えば、カプリン酸ナトリウムなどの透過促進剤の使用による改善されたバイオアベイラビリティを実証することができる。特に、98% よりも大きい純度を有するカプリン酸ナトリウムは、バイオアベイラビリティを改善し得る。バイオアベイラビリティはまた、カプリン酸ナトリウム粒子の特定のサイズの使用及びカプリン酸ナトリウム供給源の結晶化度によって、改善され得る。

【0189】

いくつかの態様では、内相は、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、及び約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカを含むことができ、外相は、約 36.6% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量の滑剤を含む。

【0190】

いくつかの態様では、組成物は、

内相であって、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び約 0.5% (w/w) の量

10

20

30

40

50

のコロイダル無水シリカを含む、内相と、

外相であって、約 36.6% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量のコロイダル無水シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含む、外相と、

を含むことができる。

【0191】

いくつかの態様では、内相は、約 1.8% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の Avicel PH101、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、及び約 0.5% (w/w) の量の Aerosil 200 を含むことができ、外相は、約 36.6% (w/w) の量の SMCC HD90、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量の Aerosil 200、及び約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0192】

いくつかの態様では、内相は、約 7.1% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態、及び約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含むことができ、外相は、約 30.75% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD90 を含む。

【0193】

いくつかの態様では、内相は、約 10.0% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態、及び約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムを含むことができ、外相は、約 30.75% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース HD90 を含む。

【0194】

いくつかの態様では、内相は、約 7.1% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量の滑剤を含むことができ、外相は、約 30.75% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び約 0.5% (w/w) の量の滑剤を含む。

【0195】

いくつかの態様では、内相は、約 10.0% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の微結晶性セルロース、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び約 0.25% (w/w) の量の滑剤を含むことができ、外相は、約 30.75% (w/w) の量のケイ化微結晶性セルロース、約 5.0% (w/w) の量の崩壊剤、約 0.5% (w/w) の量の親水性シリカ、及び約 0.5% (w/w) の量の滑剤を含む。

【0196】

いくつかの態様では、内相は、約 7.1% (w/w) の量の配列番号 1 のペプチドのアセテート形態と、約 35.7% (w/w) の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約 3.9% (w/w) の量の Avicel PH101、約 10.7% (w/w) の量のソルビトール、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量の Aerosil 200、及び約 0.25% (w/w) の量のステアリン酸マグネシウムを含むことができ、外相は、約 30.75% (w/w) の量の SMCC HD90、約 5.0% (w/w) の量のクロスカルメロースナトリウム、約 0.5% (w/w) の量の Aerosil、及び約 0.5% (w/w) の量のステアリン酸マグネ

シウムを含む。

【0197】

いくつかの態様では、内相は、約10.0% (w/w)の量の配列番号1のペプチドのアセテート形態と、約35.7% (w/w)の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約3.9% (w/w)の量のAvicel PH101、約10.7% (w/w)の量のソルビトール、約5.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量のAerosil 200、及び約0.25% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムを含むことができ、外相は、約30.75% (w/w)の量のSMCC HD90、約5.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量のAerosil、及び約0.5% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0198】

いくつかの態様では、内相は、約7.1% (w/w)の量の配列番号1のペプチドのアセテート形態と、約35.7% (w/w)の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約3.9% (w/w)の量の微結晶性セルロース、約10.7% (w/w)の量のソルビトール、約5.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量のコロイダル無水シリカ、及び約0.25% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムを含むことができ、外相は、約31.0% (w/w)の量のケイ化微結晶性セルロース、約5.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量のコロイダル無水シリカ、及び約0.25% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【0199】

いくつかの態様では、内相は、約10.7% (w/w)の量の配列番号1のペプチドのアセテート形態と、約35.7% (w/w)の量のカプリン酸ナトリウムとの顆粒化混合物、約3.9% (w/w)の量の微結晶性セルロース、約10.7% (w/w)の量のソルビトール、約5.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、及び約0.5% (w/w)の量のコロイダル無水シリカを含むことができ、外相は、約27.7% (w/w)の量のケイ化微結晶性セルロース、約5.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量のコロイダル無水シリカ、及び約0.25% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0200】

いくつかの態様では、組成物は、約16.3% (w/w)の量の配列番号1のペプチドのアセテート形態と、約50.0% (w/w)の量のカプリン酸ナトリウムと、を含むことができる。いくつかの態様では、組成物は、約6.0% (w/w)の量のポリ(エチレングリコール)-ブロッカーポリ(プロピレングリコール)-ブロッカーポリ(エチレングリコール)と、約15.2% (w/w)の量のマンニトールと、約10.0% (w/w)の量の崩壊剤と、約1.0% (w/w)の量の親水性シリカと、約1.5% (w/w)の量の滑剤と、を更に含む。いくつかの態様では、組成物は、約6.0% (w/w)の量のKolliphor P188と、約15.2% (w/w)の量のマンニトールと、約10.0% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウムと、約1.0% (w/w)の量のAerosil 200と、約1.5% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムと、を更に含むことができる。

40

【0201】

いくつかの態様では、内相は、約1.8% (w/w)の量の配列番号1のペプチドのアセテート形態、及び約21.3% (w/w)の量の微結晶性セルロース、約10.7% (w/w)の量のソルビトール、約2.5% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量の親水性シリカ、及び約0.25% (w/w)の量のステアリン酸マグネシウムを含むことができ、外相は、約59.6% (w/w)の量のケイ化微結晶性セルロースHD90、約2.5% (w/w)の量のクロスカルメロースナトリウム、約0.5% (w/w)の量の親水性シリカ、及び約0.25% (w/w)の量のステ

50

アリン酸マグネシウムを含む。

【0202】

コーティング

いくつかの態様では、組成物は、組成物の上に配設されたPVA-PEGグラフトコポリマーのサブコーティングを更に含むことができる。いくつかの態様では、組成物は、外相の上に配設されたPVA-PEGグラフトコポリマーのサブコーティングを含むことができる。このコーティングは、錠剤の嚥下を支援するための滑らかな表面として機能することができる。コーティングはまた、更なる層のためのプラットフォームを提供することができる。更なる層は、サブコーティングの上に配設された腸溶コーティングを含むことができる。いくつかの態様では、サブコーティングはまた、錠剤同定のための着色のためのビヒクルを提供することができる。他のコーティングは、HPMC、HPC、PVA、及びEudragit Eベースのコーティングなどを含み得るが、これらに限定されない。

10

【0203】

サブコーティングは、OPADRY（登録商標）クラスの製品を含むことができ、任意の所望の量で存在することができる。いくつかの態様では、サブコーティングは、約1%～約10%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、サブコーティングは、組成物の組み合わせられた内相及び外相に対して約1%～約3%（w/w）の量で存在することができる。例えば、サブコーティングは、約1%、1.5%、2.0%、2.5%、及び約3%を含む量で存在することができ、当該量は、これらの間のいずれかの分割量を含む。一態様では、サブコーティングは、約3%の量で存在することができる。

20

【0204】

いくつかの態様では、サブコーティングは、1%～10%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、サブコーティングは、組成物の組み合わせられた内相及び外相に対して1%～3%（w/w）の量で存在することができる。例えば、サブコーティングは、約1%、1.5%、2.0%、2.5%、及び3%を含む量で存在することができ、当該量は、これらの間のいずれかの分割量を含む。

【0205】

いくつかの態様では、組成物は、外相の上に配設されたサブコーティングを含むことができる。いくつかの態様では、組成物は、サブコーティングの上に配設された腸溶コーティングを更に含むことができる。これらの組み合わせられたコーティングは、水分バリアを提供することができ、腸溶コーティングの場合、腸管への錠剤内容物の送達を可能にすることができ、腸管において、pHの変化が、錠剤内容物の放出を可能にする。

30

【0206】

いくつかの態様では、組成物は、サブコーティングの上に配設された腸溶コーティングを含む。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、約5～約8のpH範囲での錠剤内容物の放出を提供するように選択される。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、pH 5.5腸溶コーティングである。腸溶コーティングは、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ポリ（メタクリル酸-c o -メタクリル酸メチル、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ポリ（ビニルアセテートフタレート）（PVAP）、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）などをベースとするものを含むことができるが、これらに限定されない。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、約1%～約15%（w/w）の量で存在することができる。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、組成物の組み合わせられた内相及び外相に対して約5%～約15%（w/w）を構成することができる。一態様では、腸溶コーティングは、約12%の量で存在することができる。

40

【0207】

いくつかの態様では、腸溶コーティングは、5～8のpH範囲での錠剤内容物の放出を提供するように選択される。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、pH 5.5腸溶コーティングである。腸溶コーティングは、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ポリ（

50

メタクリル酸-*c o*-メタクリル酸メチル、セルロースアセテートトリメリテート（C A T）、ポリ（ビニルアセテートフタレート）（P V A P）、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（H P M C P）をベースとするものを含むことができるが、これらに限定されない。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、1 % ~ 1 5 %（w / w）などの量で存在することができる。いくつかの態様では、腸溶コーティングは、組成物の組み合わせられた内相及び外相に対して5 % ~ 1 5 %（w / w）を構成することができる。例えば、腸溶コーティングの量は、約5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、又は1 5 %（w / w）の量であることができ、当該量は、これらの分数を含む。

【0208】

いくつかの態様では、組成物は、約3 %（w / w）の量のO P A D R Y（登録商標）Q Xピンクのサブコーティングと、約1 2 %（w / w）の量のA C R Y L - E Z E（登録商標）ホワイトの腸溶コーティングと、を更に含むことができる。

【0209】

いくつかの態様では、本発明の錠剤組成物は、少なくとも約1 % ~ 約1 0 %（w / w）のバイオアベイラビリティを有し得る。バイオアベイラビリティは、経口投与についての曲線下面積（Area Under Curve、A U C）対静脈内投与によるA U Cを使用して、測定さ

れ得る。例えば、バイオアベイラビリティは、約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、又は約1 0 %であり得る。いくつかの態様では、本発明の錠剤組成物は、約1 0 % ~ 約5 0 %の範囲のバイオアベイラビリティを有し得る。

【0210】

いくつかの態様では、本発明の錠剤組成物は、経口投与についての曲線下面積（A U C）対静脈内投与によるA U Cを使用して測定されるような、1 % ~ 1 0 %（w / w）のバイオアベイラビリティを有し得る。例えば、バイオアベイラビリティは、約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、又は約1 0 %であり得る。いくつかの態様では、バイオアベイラビリティは、1 0 % ~ 5 0 %の範囲であり得る。いくつかの態様では、組成物は、少なくとも1 ~ 1 0 %のバイオアベイラビリティを有する。

【0211】

I V．錠剤又は剤形を作製する方法又はプロセス

本発明によれば、組成物は、本開示全体にわたって定義されるように、活性主成分（すなわち、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態）と、追加の医薬的に許容される成分（すなわち、吸収促進剤を含み得るがこれに限定されない成分）、アジュバント、担体、賦形剤、又は安定剤などと、から構成されている。本発明の組成物における活性主成分（Active Principal Ingredient、A P I）の百分率又は

量は、もちろん、このような治療的に有用な組成物における活性化合物の量として変動し得、対象又は患者における投与に好適な投与量が得られるようなものである。本発明の組成物において使用されているA P Iの実際の好ましい投与量は、製剤化された特定の組成物、投与様式、投与の特定の部位、及び治療されている宿主に従って、変動することが理解されよう。特定の患者に最も適切な初期投与量の選択は、体重を含むがこれに限定されない周知の医療原理を使用する専門家によって決定される。

【0212】

また、本発明の経口錠剤剤形は、腸溶コーティングでコーティングされた表面層を有し得、腸溶コーティングは、本明細書の定義セクションに記載される腸溶コーティングであり得るが、これに限定されない。例えば、経口錠剤剤形は、コア構成成分、別個の連続層、又はこれらの組み合わせで製剤化され得るが、これらに限定されず、コア、他の層などの錠剤構成成分は、胃腸環境、p H、又は時間に基づいて、異なる放出調節構成成分特性を有し得る。したがって、本発明の経口錠剤剤形はまた、p H感受性ポリマーでコーティングされ得る。

10

20

30

40

50

## 【0213】

本発明の組成物を含む錠剤は、当技術分野において従来から公知の従来の錠剤形成装置を使用して調製され得、錠剤形成装置は、コンパクション及びローラーなどを使用し得る。

## 【0214】

いくつかの態様では、本発明は、方法であって、

配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、カプリン酸ナトリウムと、を含む、混合物を顆粒化することと、

顆粒化混合物に、微結晶性セルロース、ソルビトール、崩壊剤、及び親水性シリカを添加して、内相を形成することと、

外相を内相の上にコンプレッションすることであって、外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションすることと、

サブコーティングを外相の上に適用することと、

腸溶コーティングをサブコーティングの上に適用して、錠剤を形成することと、を含むことができる、方法を提供する。

## 【0215】

いくつかの態様では、本発明は、錠剤であって、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、カプリン酸ナトリウムと、を含むことができる、混合物を顆粒化するプロセスと、顆粒化混合物に、微結晶性セルロース、ソルビトール、崩壊剤、及び親水性シリカを添加して、内相を形成するプロセスと、外相を内相の上にコンプレッションするプロセスであって、外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションするプロセスと、サブコーティングを外相の上に適用するプロセスと、腸溶コーティングをサブコーティングの上に適用して、錠剤を形成するプロセスと、によって作製される、錠剤を提供する。

## 【0216】

いくつかの態様では、本発明は、方法であって、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、カプリン酸ナトリウムと、を含む、混合物を顆粒化することと、顆粒化混合物に、微結晶性セルロース、ソルビトール、崩壊剤、及び親水性シリカを添加して、内相を形成することと、外相を内相の上にコンプレッションすることであって、外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションすることと、サブコーティングを外相の上に適用することと、腸溶コーティングをサブコーティングの上に適用して、錠剤を形成することと、を含むことができる、方法を提供する。

## 【0217】

いくつかの態様では、本発明は、錠剤であって、

配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、

カプリン酸ナトリウムと、

を含む、混合物を顆粒化するプロセスと、

顆粒化混合物に、

微結晶性セルロース、

ソルビトール、

崩壊剤、及び

親水性シリカ

を添加して、内相を形成するプロセスと、

外相を内相の上にコンプレッションするプロセスであって、外相が、ケイ化微結晶性セルロースを含む、コンプレッションするプロセスと、

サブコーティングを外相の上に適用するプロセスと、

腸溶コーティングをサブコーティングの上に適用して、錠剤を形成するプロセスと、

によって作製される、錠剤に関する。

## 【0218】

このセクション又はいずれかの他のセクションで定義される本発明の各態様は、定義及

び限定、例えば、本明細書のセクションⅠ～ⅤⅠに記載される定義及び限定、並びに最初に出願された開示、明細書、及び特許請求の範囲全体にわたって記載される定義及び限定を組み込み得る。

【0219】

Ⅴ．治療の方法及び／又は使用

一態様では、本発明は、対象における炎症性疾患を治療するための方法又は使用であって、対象に、治療有効量の本明細書に開示される組成物を投与することを含む、方法又は使用に関する。いくつかの態様では、本発明は、対象における炎症性疾患を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の本発明の組成物を投与することを含む、方法を提供する。本発明の製剤又は組成物での治療に好適な炎症性疾患は、炎症性腸疾患（IBD）

10

）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis、UC）、乾癬（PSO）

）、又は乾癬性関節炎（Psoriatic Arthritis、pSA）などを含み得るが、これらに限定されない。

【0220】

いくつかの態様では、本発明は、IL-23又はIL-23Rと関連する状態又は適応症（例えば、IL-23／IL-23Rシグナル伝達経路の活性化）に罹患している対象を治療するための方法又は使用であって、対象に、本発明の組成物を投与することを含む、方法又は使用を提供する。いくつかの態様では、不適切な、制御解除された、又は増加したIL-23又はIL-23R活性又はシグナル伝達によって特徴付けられる状態又は適応症に罹患している対象を治療するための方法又は使用であって、個体に、対象におけるIL-23RへのIL-23の結合を（部分的に又は完全に）阻害するのに十分な量の

20

本発明の組成物を投与することを含む、方法又は使用が提供される。いくつかの態様では、IL-23RへのIL-23の結合の阻害は、特に、対象の特定の器官又は組織において起こり、すなわち、例えば、当該器官又は組織は、胃、小腸、大腸／結腸、腸粘膜、粘膜固有層、パイエル板、腸間膜リンパ節、又はリンパ管などの器官を含むが、これらに限定されない。

【0221】

いくつかの態様では、本発明の方法又は使用は、これを必要としている対象に、本発明の組成物を提供することを含むことができる。いくつかの態様では、これを必要としている対象は、IL-23／IL-23Rと関連する疾患又は障害を発症するリスクがあると診断又は決定されたことがある。

30

【0222】

概して、本発明は、

a．インターロイキン-23受容体（IL-23R）の全身的に活性のある経口ペプチド阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態の投与、

b．その対応する医薬組成物の投与、

c．それぞれ、ここで、上記a及びbの各々が、任意選択で、吸収促進剤（Absorption

40

Enhancer、AbE）ありで使用され得る、並びに

d．IL-23駆動性疾患の治療のための方法及び／又は使用であって、IL-23駆動性疾患が、本明細書で定義されるような自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害を含み得るが、これらに限定されない、方法及び／又は使用の施し

に関する。

【0223】

本発明によれば、全身性薬物活性又は薬理学的活性は、それぞれ、様々な程度の炎症性疾患又は障害重症度を有するものを目的とし、様々な程度の炎症性疾患又は障害重症度を有するものは、炎症性疾患又は障害を含むが、これらに限定されず、炎症性疾患又は障害は、乾癬、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、及び炎症性腸疾患などの疾患を含み得るが、これらに限定されない。

50

## 【0224】

特に、本発明は、

$\text{Ac} - [\text{Pen}]^* - \text{N} - \text{T} - [\text{W}(7 - \text{Me})] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - [\text{Pen}]^* - \text{Phe}[4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{THP}] - \text{E} - \text{N} - [3 - \text{Pal}] - \text{Sarc} - \text{NH}_2$  (\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号1) 又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物又は

その対応する医薬組成物に関し、これらは、全身性活性を有するペプチドであり、当該ペプチドは、IL-23受容体(IL-23R)、IL-23受容体を介するIL-23シグナル伝達、又はIL-23経路を全身的に阻害する又は薬理的に遮断する、すなわち、IL-23Rサブユニットに直接結合し、それによって、IL-23がIL-23の受容体に結合することを防止し、近位IL-23Rシグナル伝達及び下流エフェクタ機能(例えば、これは、サイトカイン分泌を含み得るが、これに限定されない)の阻害が、結果として生じる。

## 【0225】

また、本発明は、 $\text{Ac} - [\text{Pen}]^* - \text{N} - \text{T} - [\text{W}(7 - \text{Me})] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - [\text{Pen}]^* - \text{Phe}[4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{THP}] - \text{E} - \text{N} - [3 - \text{Pal}] - \text{Sarc} - \text{NH}_2$  (\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号1) 又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態(すなわち、インターロイキン-23受容体(IL-23R)の全身的に活性のあるペプチド阻害剤)の経口投与、対応する医薬組成物の経口投与、IL-23駆動性疾患の治療のための方法及び／又は使用に関し、IL-23駆動性疾患は、本明細書で定義されるような自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害を含み得るが、これらに限定されない。

## 【0226】

本発明によれば、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩及び／又は対応する製剤若しくは医薬組成物それぞれについての「全身性活性」とは、胃腸管を越える血液及び組織におけるIL-23受容体(IL-23R)を遮断し、このため、IL-23シグナル伝達が阻害されることとして定義される。

## 【0227】

一態様では、本発明は、身体における分布及び身体器官系の治療を介して有効性を実証する全身性活性に関し、有効性は、皮膚及び関節関連障害、すなわち、乾癬又は乾癬性関節炎治療などにおける「皮膚有効性又は関節有効性」を含み得るが、これらに限定されない。

## 【0228】

概して、従来から公知のペプチド療法は、静脈内又は筋肉内に投与されなければならない。ほとんどのペプチド医薬(例えば、インスリン)は、腸において代謝され、したがって、経口投与された場合、治療効果を有さない。対照的に、本明細書に開示される配列番号1のペプチドの製剤は、経口投与後に配列番号1のペプチドの十分な全身性濃度を達成して、IL-23Rを阻害し、薬理学的効果をもたらすことが示されている。

## 【0229】

また、本発明は、ペプチド阻害剤 $\text{Ac} - [\text{Pen}]^* - \text{N} - \text{T} - [\text{W}(7 - \text{Me})] - [\text{Lys}(\text{Ac})] - [\text{Pen}]^* - \text{Phe}[4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{THP}] - \text{E} - \text{N} - [3 - \text{Pal}] - \text{Sarc} - \text{NH}_2$  (\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号1) 又は医薬的に許容される塩を、本明細書に記載されるような透過促進剤あり及びなしで含有する医薬組成物又は製剤を更に包含し、このような製剤は、より高い血漿濃度が必要とされるいずれかの適応症において使用され得る。

## 【0230】

上記を支持する情報は、実施例でかつ本出願全体にわたって例示される。

## 【0231】

一態様では、本発明は、本明細書に記載されるような使用の様々な治療方法における、

Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物及び／又はその対応する医薬組成物の使用に関する。

【0232】

一態様では、本発明は、対象における全身性疾患又は障害を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物を経口投与し、それによって、対象における全身性疾患又は障害を治療することを含む、方法に関する。

10

【0233】

一態様では、本発明は、対象において、対象における全身性疾患又は障害を治療するのに十分な治療剤の全身性レベルをもたらす方法であって、対象に、治療有効量の治療剤を経口投与し、それによって、対象において、全身性疾患又は障害を治療するのに十分な治療剤の全身性レベルをもたらすことを含み、治療剤が、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、方法に関する。

【0234】

本発明のいくつかの態様では、全身性疾患又は障害は、乾癬又は乾癬性関節炎である。いくつかの態様では、全身性疾患又は障害は、乾癬である。いくつかの態様では、全身性疾患又は障害は、乾癬性関節炎である。

20

【0235】

一態様では、本発明は、対象の皮膚を、治療有効量の配列番号1のペプチドと接触させる方法であって、対象に、治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物を経口投与し、これにより、配列番号1のペプチドが、対象の皮膚と接触することを含む、方法に関する。

【0236】

一態様では、本発明は、乾癬又は乾癬性関節炎を患っている対象の皮膚の炎症を低減する方法であって、対象の皮膚を、治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と接触させることを含み、治療有効量の配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を経口投与し、これにより、配列番号1のペプチドが、対象の皮膚に接触し、それによって、対象の皮膚の炎症を低減することを含む、方法に関する。

30

【0237】

本発明のいくつかの態様では、配列番号1のペプチドは、全身性吸収及び循環を介して、対象の皮膚に接触する。

【0238】

一態様では、本発明は、炎症性疾患又は障害を治療するためのIL-23受容体阻害のための方法であって、これを必要としている患者に、全身的に活性のあるペプチド薬物

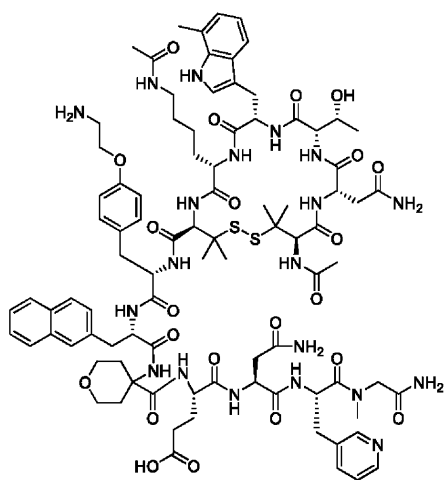
Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)

40

【0239】

50

## 【化 7】



、又は

10

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を経口送達することによって行われる、方法に関する。

## 【0240】

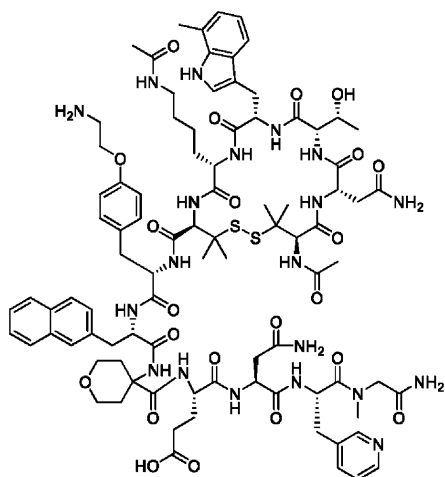
別の態様では、本発明は、炎症性疾患又は障害を治療するためのIL-23受容体阻害のための方法であって、これを必要としている患者に、

20

[a] 治療有効量の全身的に活性のあるペプチドAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)

## 【0241】

## 【化 8】



、又は

30

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、

[b] 任意選択で、吸収促進剤と、

[c] 少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と、

を含む、医薬組成物を経口送達することによって行われる、方法に関する。

## 【0242】

別の態様では、本発明は、炎症性疾患又は障害を治療するためのIL-23受容体阻害のための方法であって、

—全身的に活性のある配列番号1のペプチド若しくはその医薬的に許容される塩、又は—その対応する医薬組成物が、

炎症性疾患又は障害の治療のために、血液、血液循環、組織、皮膚、若しくは関節に直

50

接、又は血液、血液循環、組織、皮膚、若しくは関節を介して送達される、方法に関する。

【0243】

別の態様では、本発明は、炎症性疾患又は障害の治療のために、

●IL-23受容体 (IL-23R)、

●IL-23受容体を介するIL-23シグナル伝達、又は

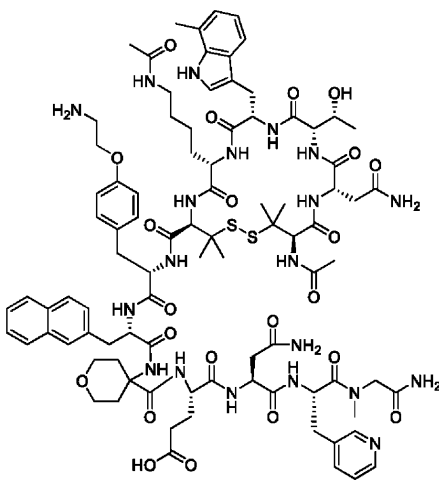
●IL-23経路

を全身的に阻害する又は薬理的に遮断するための方法であって、これを必要としている患者に、

治療有効量の全身的に活性のあるペプチド  $\text{Ac} - [\text{Pen}]^* - \text{N} - \text{T} - [\text{W} (7 - \text{Me})] - [\text{Lys} (\text{Ac})] - [\text{Pen}]^* - \text{Phe} [4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{THP}] - \text{E} - \text{N} - [3 - \text{Pal}] - \text{Sarc} - \text{NH}_2$  (\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号1)

【0244】

【化9】



、又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を経口投与することを含む、方法に関する。

【0245】

別の態様では、本発明は、炎症性疾患又は障害の治療のために、

●IL-23受容体 (IL-23R)、

●IL-23受容体を介するIL-23シグナル伝達、又は

●IL-23経路

を全身的に阻害する又は薬理的に遮断するための方法であって、これを必要としている患者に、

[a] 治療有効量の全身的に活性のあるペプチド  $\text{Ac} - [\text{Pen}]^* - \text{N} - \text{T} - [\text{W} (7 - \text{Me})] - [\text{Lys} (\text{Ac})] - [\text{Pen}]^* - \text{Phe} [4 - (2 - \text{アミノエトキシ})] - [2 - \text{Nal}] - [\text{THP}] - \text{E} - \text{N} - [3 - \text{Pal}] - \text{Sarc} - \text{NH}_2$  (\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号1)

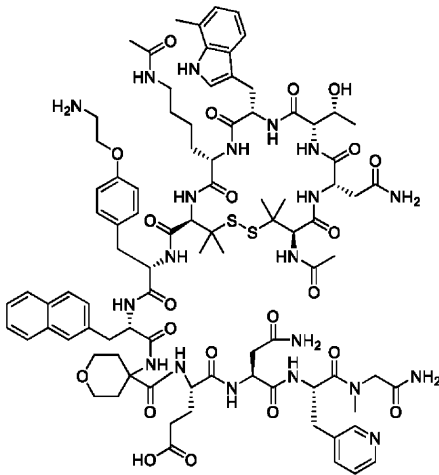
【0246】



e n - P e n 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1)

【0250】

【化12】



、又は

その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態と、

〔b〕任意選択で、吸収促進剤と、

〔c〕少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と、

を含む、経口用量の治療有効量の医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。

【0251】

他の態様では、炎症性疾患又は障害の治療のための、血液、血液循環、組織、皮膚、又は関節におけるIL-23受容体の阻害又は遮断のための方法、及びそうでなければ本明細書で考察されるような方法を含む、本発明のために定義される方法、例えば、本明細書で定義される方法は、以下の態様若しくは実施形態定義を含む若しくは包含する、又は以下の態様若しくは実施形態定義を組み込むことを企図すると理解される。

●IL-23受容体(IL-23R)阻害若しくは遮断は、胃腸管を含みかつ越える組織において起こる、

●血液における全身性薬力学的活性は、ヒト対象における全身性曝露に正比例する、

●標的遮断のレベルは、IC<sub>50</sub>値によって予測される、

●全身的に活性のあるペプチドレベルの十分な曝露は、24時間、少なくともIC<sub>50</sub>超である、

●標的遮断のレベルは、ピコモル範囲のIC<sub>50</sub>値によって決定される、

●全身性曝露は、血液における阻害活性のために必要とされる、並びに／又は

●血液、血漿、若しくは血清における薬物についての薬理学的活性は、薬物の全身性曝露及び効力の関数として、測定若しくは検出される。

【0252】

本発明の態様の各々は、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び／又は中程度から重度の程度である炎症性疾患若しくは障害から選択される炎症性疾患又は障害に適合されていることが企図されている。

【0253】

本開示全体にわたって定義されるような本発明の態様によれば、全身的に活性のあるペプチドは、

●約1mg～約1000mgの用量範囲で、

●約25mg～約100mgの用量範囲で、

●必要に応じて、1日1回若しくは1日2回の10mg、25mg、若しくは50mgの特定の用量で、

●1日1回の10mg若しくは1日2回の10mgの用量で、

●1日1回の25mg若しくは1日2回の25mgの用量で、

● 1日1回の50mg若しくは1日2回の50mgの用量で、投与され得、及び／又は  
 ● 50mgで1日1回若しくは2回投与されるが、これらに限定されず、24時間の期間にわたる50%超の阻害が、観察される。

#### 【0254】

本開示全体にわたって定義されるような本発明の態様によれば、全身的に活性のあるペプチドは、

● 必要に応じて、1日1回又は1日2回の約10mg、約25mg、又は約50mgの特定の用量で、

● 1日1回の約10mg又は1日2回の約10mgの用量で、

● 1日1回の約25mg又は1日2回の約25mgの用量で、

投与され得るが、これらに限定されない。

#### 【0255】

一態様では、本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織におけるIL-23受容体を阻害するための方法であって、これを必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチドAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

#### 【0256】

一態様では、本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から、それぞれ又は個別に選択される組織に関する。いくつかの態様では、本発明は、血液である組織に関する。いくつかの態様では、本発明は、皮膚である組織に関する。いくつかの態様では、本発明は、軟骨である組織に関する。いくつかの態様では、本発明は、滑膜である組織に関する。

#### 【0257】

別の態様では、本発明は、消化管組織におけるIL-23受容体を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチドAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

#### 【0258】

一態様では、消化管組織は、口、食道、胃、小腸、大腸、十二指腸、及び肛門からなる群から、合わせて、それぞれ、又は個別に選択される。いくつかの態様では、消化管組織は、口である。いくつかの態様では、消化管組織は、食道である。いくつかの態様では、消化管組織は、胃である。いくつかの態様では、消化管組織は、小腸である。いくつかの態様では、消化管組織は、大腸である。いくつかの態様では、消化管組織は、十二指腸である。いくつかの態様では、消化管組織は、肛門である。

#### 【0259】

一態様では、本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織におけるIL-17Aの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチドAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

#### 【0260】

別の態様では、本発明は、消化管組織におけるIL-17Aの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチドAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Ph

10

20

30

40

50

e [4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。  
【0261】

IL-17Aは、当技術分野において公知のいずれかの方法によって測定され得、抗体又は抗原結合生化学アッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay、ELISA)又は放射測定アッセイを含むことができ、本明細書に記載される方法、例えば、実施例の方法を含む。

【0262】

いくつかの態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の方法及び／又は使用は、これを必要としている対象において、IL-17Aレベルを低減する。いくつかの態様では、IL-17Aの低減は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の投与後のIL-17Aレベルを、投与前又は投与なしの対照IL-17Aレベルと比較することによって、測定される。いくつかの態様では、IL-17Aレベルは、インビボ、エキスビボ、又はインビトロで測定され得る。いくつかの態様では、IL-17Aレベルは、約5%～約95%、例えば、約10%～約90%、約20%～約80%、約30%～約80%、又は約30%～約70%低減される。例えば、IL-17Aレベルは、約20%～約80%低減され得る。いくつかの態様では、IL-17Aレベルは、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、又は約90%低減される。

【0263】

一態様では、本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織におけるIL-17Fの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチドAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0264】

別の態様では、本発明は、消化管組織におけるIL-17Fの産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチドAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

【0265】

IL-17Fは、当技術分野において公知のいずれかの方法によって測定され得、抗体又は抗原結合生化学アッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)又は放射測定アッセイを含むことができ、本明細書に記載される方法、例えば、実施例の方法を含む。

【0266】

いくつかの態様では、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の方法及び／又は使用は、これを必要としている対象において、IL-17Fレベルを低減する。いくつかの態様では、IL-17Fの低減は、配列番号1のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の投与後のIL-17Fレベルを、投与前又は投与なしの対照IL-17Fレベルと比較することによって、測定される。いくつかの態様では、IL-17Fレベルは、インビボ、エキスビボ、又はインビトロで測定され得る。いくつかの態様では、IL-17Fレベルは、約5%～約95%、例えば、約10%

～約 90%、約 20%～約 80%、約 30%～約 80%、又は約 30%～約 70% 低減される。例えば、IL-17F レベルは、約 20%～約 80% 低減され得る。いくつかの態様では、IL-17F レベルは、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、又は約 90% 低減される。

【0267】

一態様では、本発明は、血液、皮膚、軟骨、又は滑膜から選択される組織における IL-22 の産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1) 又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

10

【0268】

別の態様では、本発明は、消化管組織における IL-22 の産生を阻害するための方法であって、その阻害を必要としている患者に、経口用量の治療有効量のペプチド Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen 形態ジスルフィド結合) (配列番号 1) 又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物形態を投与することを含む、方法に関する。

20

【0269】

IL-22 発現は、当技術分野において公知のいずれかの方法によって測定され得、抗体又は抗原結合生化学アッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) 又は放射測定アッセイを含むことができ、本明細書に記載される方法、例えば、実施例の方法を含む。

【0270】

いくつかの態様では、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の方法及び／又は使用は、これを必要としている対象において、IL-22 発現レベルを低減する。いくつかの態様では、IL-22 発現の低減は、配列番号 1 のペプチド又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の投与後の IL-22 発現レベルを、投与前又は投与なしの対照 IL-22 発現レベルと比較することによって、測定される。いくつかの態様では、IL-22 発現レベルは、インビボ、エクスピボ、又はインビトロで測定され得る。いくつかの態様では、IL-22 発現レベルは、約 5%～約 95%、例えば、約 10%～約 90%、約 20%～約 80%、約 30%～約 80%、又は約 30%～約 70% 低減される。例えば、IL-22 発現レベルは、約 20%～約 80% 低減され得る。いくつかの態様では、IL-22 発現レベルは、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、又は約 90% 低減される。

30

【0271】

他の態様では、従来から公知のアッセイが、本発明での使用のために新たに開発され、当該アッセイは、PD バイオマーカーアッセイを含み得るが、これに限定されず、PD バイオマーカーアッセイは、薬物の全身性曝露及び効力の関数である、血液／血漿／血清における薬物についての薬理学的活性を検出／定量化するために、本発明の化合物又は医薬的に許容される塩又は対応する医薬組成物若しくは製剤で使用され得る。

40

【0272】

いくつかの態様では、疾患又は障害は、自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害であり、例えば、自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害は、多発性硬化症、喘息、リウマチ性関節炎、腸の炎症、炎症性腸疾患 (IBD)、若年性 IBD、青年期 IBD、クローン病、潰瘍性大腸炎、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎 (体軸性脊椎関節炎)、乾癬性関節炎、又は乾癬を含み得るが、これらに限定されない。

【0273】

いくつかの態様では、疾患又は障害は、乾癬 (例えば、尋常性乾癬、滴状乾癬、逆乾癬

50

、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、又は乾癬性紅皮症）、アトピー性皮膚炎、異所性ざ瘡、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病（非熱帯性スプルー）、血清陰性関節症と関連する腸症、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎／食道炎、放射線若しくは化学療法と関連する大腸炎、白血球粘着不全症－Ⅰにおけるような自然免疫の障害と関連する大腸炎、慢性肉芽腫性疾患、Ⅰb型糖原病、ハーマンスキー－ブドラック症候群、チェディアック－東症候群、ウィスコット－アルドリッチ症候群、囊炎、直腸結腸切除術及び回腸肛門吻合術後に結果として生じる囊炎、胃腸がん、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス関連腸症、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、ブドウ膜炎、又は移植片対宿主病から選択される又は選択され得る。

10

【0274】

一態様では、本発明は、自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害の治療のための方法及び／又は使用であって、自己免疫性炎症並びに関連疾患及び障害が、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、乾癬（PsO）、又は乾癬性関節炎（PsA）などを含み得るが、これらに限定されない、方法及び／又は使用に関する。いくつかの態様では、炎症性疾患は、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、又は乾癬性関節炎である。

【0275】

いくつかの態様では、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）の治療を必要としている対象におけるそれを治療するための方法又は使用であって、対象に、本発明の組成物を投与することを含む、方法又は使用を提供する。いくつかの態様では、本発明は、対象における炎症性腸疾患（IBD）を治療する方法であって、当該対象に、治療有効量の本発明の組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの態様では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。いくつかの態様では、IBDは、クローン病である。

20

【0276】

いくつかの態様では、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）を治療するための医薬の製造における、本発明の組成物の方法又は使用を提供する。

【0277】

別の態様では、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に開示される組成物を投与することを含む、方法に関する。いくつかの態様では、IBDは、クローン病又は潰瘍性大腸炎である。いくつかの態様では、IBDは、クローン病である。いくつかの態様では、IBDは、潰瘍性大腸炎である。

30

【0278】

いくつかの態様では、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）を治療するための医薬の製造における、本明細書に開示される組成物の使用を提供する。

【0279】

いくつかの態様では、本発明は、乾癬又は乾癬性関節炎の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、対象に、治療有効量の本発明の組成物を投与することを含む、方法に関する。

40

【0280】

いくつかの態様では、本発明は、乾癬又は乾癬性関節炎を治療するための医薬の製造における、本明細書に開示される組成物の使用を提供する。

【0281】

いくつかの態様では、本発明は、対象における炎症性腸疾患（IBD）を治療する方法又は使用であって、治療有効量の本明細書に開示される組成物を投与することを含む、方法又は使用に関する。いくつかの態様では、患者の治療に従って、錠剤形態の組成物を、1日1回、2回、又は3回経口投与することを含む、本発明の方法又は使用。いくつかの態様では、IBDは、クローン病又は潰瘍性大腸炎である。

【0282】

50

このセクション又はいずれかの他のセクションで定義される本発明の各態様は、定義及び限定、例えば、本明細書のセクションⅠⅠ～ⅤⅠに記載される定義及び限定、並びに最初に出願された開示、明細書、及び特許請求の範囲全体にわたって記載される定義及び限定を組み込み得る。

【実施例】

【0283】

ⅤⅠ.

本発明を記載する際に、本明細書で使用される略語及び記号は、化学及び生物学分野の当業者によるこのような略語及び記号の一般的な使用に従う。具体的には、以下の略語が、実施例でかつ本明細書全体にわたって使用され得る。

10

【0284】

【表1】

標準化学定義のリスト

| 頭字語又は略語 | 定義                      |
|---------|-------------------------|
| Ac      | アセテート                   |
| ACN     | アセトニトリル                 |
| AEF     | 4-(2-アミノエトキシ)フェニルアラニン   |
| Amu     | 原子質量単位                  |
| Asn、N   | L-アスパラギン                |
| BOC     | t-ブトキシー                 |
| DIC     | ジイソプロピルカルボジイミド          |
| DMF     | ジメチルホルムアミド              |
| Glu、E   | L-グルタミン酸                |
| Fmoc    | フルオレニルメチルオキシカルボニル       |
| HPLC    | 高圧液体クロマトグラフィー           |
| Lys     | L-リジン                   |
| MBHA    | 4-メチルベンズヒドリルアミン         |
| 2-Nal   | 2-ナフチル-L-アラニン           |
| 3-Pal   | 3-(3-ピリジル)-L-アラニン       |
| Pen     | ペニシラミン                  |
| Phe     | L-フェニルアラニン              |
| Sarc    | サルコシン                   |
| tBu     | t-ブチル                   |
| TFA     | トリフルオロ酢酸                |
| THP     | 4-アミノ-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 |
| TIPS    | トリイソプロピルシラン             |
| Thr、T   | L-トレオニン                 |
| Trp、W   | L-トリプトファン               |
| Trt     | トリチル                    |

20

30

【0285】

実施例1. 配列番号1のペプチドの非晶質アセテート形態の調製

Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)

40

【0286】

50



3回洗浄した。FMO C-3 P a l-OH (3当量、7.8 g)を、O x y m a (4.5当量、4.22 g)と一緒に、DMF中に溶解させた。15分間のD I C (3.9当量、4 mL)での予備活性化を、S a r c-アミド樹脂への添加の前に行った。15分後に、D I Cの追加のアリコート (2.6当量、2.65 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回再度洗浄した。

【0292】

ステップ3：FMO C-A s n (T r t)-OHの連結：FMO Cを、樹脂結合3 P a lのN末端から除去し、上記のように洗浄した。FMO C-A s n (T r t)-OH (2当量、8 g)を、O x y m a (3当量、2.81 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。D I C (2.6当量、2.65 mL)を、3 P a l-S a r c-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、D I Cの追加のアリコート (1.4当量、1.43 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回洗浄した。

10

【0293】

ステップ4：FMO C-G l u (O t B u)-OHの連結：FMO Cを、樹脂結合アスパラギンのN末端から除去し、樹脂を、上記のようにDMFで洗浄した。FMO C-G l u (O t B u)-OH (2当量、5.91 g)を、O x y m a (3当量、2.81 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。D I C (2.6当量、2.65 mL)を、A s n (T r t)-3 P a l-S a r c-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、D I Cの追加のアリコート (1.4当量、1.43 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回洗浄した。

20

【0294】

ステップ5：FMO C-T H P-OHの連結：FMO Cを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMO C-T H P-OH (3当量、7.36 g)を、O x y m a (4.5当量、4.22 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。D I C (3.9当量、4 mL)を、G l u (O t B u)-A s n (T r t)-3 P a l-S a r c-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、D I Cの追加のアリコート (2.6当量、2.65 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回洗浄した。

30

【0295】

ステップ6：FMO C-L-A l a (2-ナフチル)-OH (N a l)の連結：FMO Cを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMO C-L-A l a (2-ナフチル)-OH (3当量、8.66 g)を、O x y m a (4.5当量、4.22 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。D I C (3.9当量、4 mL)を、T H P-G l u (O t B u)-A s n (T r t)-3 P a l-S a r c-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、D I Cの追加のアリコート (2.6当量、2.65 mL)を添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回再度洗浄した。

40

【0296】

ステップ7：FMO C-4-[2-(B o c-アミノ-エトキシ)]-L-フェニルアラニン (FMO C-4-[2-(B o c-a m i n o-e t h o x y)]-L-P h e n y l a l a n i n e、FMO C-A E F)の連結：FMO Cを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMO C-4-[2-(B o c-アミノ-エトキシ)]-L-フェニルアラニン (3当量、10.8 g)を、O x y m a (4.5当量、4.22 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。D I C (3.9当量

50

、4 mL) を、NaI-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回洗浄した。

【0297】

ステップ8：FMOC-Pen(Trt)-OHの連結：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMOC-Pen(Trt)-OH(3当量、12.14 g)を、Oxyma(4.5当量、4.22 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。DIC(3.9当量、4 mL)を、AEF-NaI-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回再度洗浄した。

10

【0298】

ステップ9：FMOC-Lys(Ac)-OHの連結：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMOC-Lys(Ac)-OH(2当量、5.4 g)を、Oxyma(3当量、2.81 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。DIC(2.6当量、2.65 mL)を、Pen(Trt)-AEF-NaI-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回再度洗浄した。

20

【0299】

ステップ10：FMOC-7-Me-Trp-OHの連結：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMOC-7-Me-Trp-OH(2当量、5.81 g)を、Oxyma(3当量、2.81 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。DIC(2.6当量、2.65 mL)を、Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-NaI-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、DICの追加のアリコート(1.4当量、1.43 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回再度洗浄した。

30

【0300】

ステップ11：FMOC-Thr(tBu)-OHの連結：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMOC-Thr(tBu)-OH(4当量、10.5 g)を、Oxyma(6当量、5.62 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。DIC(5.2当量、5.3 mL)を、7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-NaI-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65 mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回再度洗浄した。

40

【0301】

ステップ12：FMOC-Asn(Trt)-OHの連結：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMOC-Asn(Trt)-OH(4当量、15.8 g)を、Oxyma(6当量、5.62 g)と一緒に、100 mLのDMF中に溶解させた。DIC(5.2当量、5.3 mL)を、Thr(tBu)

50

－7MeTrp－Lys(Ac)－Pen(Trt)－AEF－Nal－THP－Glu(OtBu)－Asn(Trt)－3Pal－Sarc－アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、次の脱保護／連結サイクルを開始する前に、DMFで3回再度洗浄した。

【0302】

ステップ13：FMOC－Pen(Trt)－OHの連結：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。FMOC－Pen(Trt)－OH(2当量、8.1g)を、Oxyma(3当量、2.81g)と一緒に、100mLのDMF中に溶解させた。DIC(2.6当量、2.65mL)を、Asn(Trt)－Thr(tBu)－7MeTrp－Lys(Ac)－Pen(Trt)－AEF－Nal－THP－Glu(OtBu)－Asn(Trt)－3Pal－Sarc－アミド樹脂への添加の前に、約15分間の酸の予備活性化のために添加した。約15分後に、DICの追加のアリコート(2.6当量、2.65mL)を、反応に添加した。カイザー試験によって決定されたように反応が完了すると、樹脂を、構築されたペプチドの最後の脱保護及び酢酸キャッピングの前に、DMFで3回再度洗浄した。

10

【0303】

ステップ14：アセチルキャッピング：FMOCを、樹脂結合ペプチドのN末端から除去し、樹脂を、上記のように洗浄した。150mLのCapping Reagent A(THF／無水酢酸／ピリジン、80：10：10)を、構築されたPen(Trt)－Asn(Trt)－Thr(tBu)－7MeTrp－Lys(Ac)－Pen(Trt)－AEF－Nal－THP－Glu(OtBu)－Asn(Trt)－3Pal－Sarc－アミド樹脂に添加し、30分間振盪した。樹脂を、DMFで3回洗浄し、続いて、DCMで5回洗浄した。樹脂を、5～50mLの遠心管内に分割し、TFAでの切断の前に、真空下に1.5時間置いた。

20

【0304】

ステップ15：TFA切断及びエーテル沈殿：200mLのTFA切断カクテル(90／5／2.5／2.5のTFA／水／TIPS／DODT)を調製した。40mLの切断カクテルを、保護された樹脂結合ペプチドを収容する5つの管の各々に添加し、2時間振盪した。使用済み樹脂を濾過して除去し、濾液を、沈殿のために、18～50mLの遠心分離管内に均等に分割した。冷ジエチルエーテルを、各々に添加して、白色の沈殿物を形成し、次いで、白色の沈殿物を、遠心分離した。エーテルを、デカントして廃棄し、更に2回の沈殿物のエーテル洗浄を実行した。結果として生じた白色の沈殿ケーキを、フード内で一晚乾燥させて、粗還元ペプチドを得た。

30

【0305】

ステップ16：ジスルフィド酸化：粗ペプチドを、酸化させ、4つの1Lのバッチ中で精製した。約2.5gの粗ペプチドを、1Lの20%ACN／水中に溶解させた。攪拌しながら、酢酸／メタノール中ヨウ素の飽和溶液を、I<sub>2</sub>の黄色／茶色が残り消失しなくなるまで、1Lのペプチド溶液に滴下した。明黄色の溶液を、過剰のI<sub>2</sub>を少量のアスコルビン酸でクエンチする前に、5分間静置した。

40

【0306】

ステップ17：RP－HPLC精製：RP－HPLC精製を、各々のI<sub>2</sub>酸化直後に実行した。分取精製カラム(Phenomenex、Luna、C18(2)、100Å、250×50mm)を、MPA中20%MPB(MPA=0.1%TFA／水、MPB=ACN中0.1%TFA)で、70mL／分で平衡化した。1Lのクエンチされた酸化ペプチドを、平衡化されたカラム上に、70mL／分でロードした。溶媒前端が溶出した後に、70mL／分での25～45%MPBの勾配を、60分にわたって行った。所望の材料を、画分に単離し、各々を、分析RPHPLCによって分析した。純粋な画分を、全ての4つの精製から組み合わせ、凍結乾燥させて、対イオン交換の準備済みの精製されたT

50

F A 塩を得た。

【0307】

ステップ18：アセテートへの対イオン交換：同じ分取RP-HPLCカラムを、MPA中5%MPB（MPA＝水中0.3%AcOH、MPB＝ACN中0.3%AcOH、MPC＝水中0.5MのNH<sub>4</sub>OAc）で、70mL／分で平衡化した。精製されたペプチドTFA塩を、50／50のACN／水中に溶解させ、15%ACNに希釈した。溶液を、平衡化されたカラム上に、70mL／分でロードし、溶媒前端を、溶出させた。捕捉されたペプチドを、MPA中5%MPBで、5分間洗浄した。次いで、捕捉されたペプチドを、MPC中5%MPBで、40分間70mL／分で洗浄して、対イオンをアセテート対イオンに交換した。捕捉されたペプチドを、MPA中5%MPBで、10分間70mL／分で洗浄して、全てのNH<sub>4</sub>OAcを、系から除去した。最後に、ペプチドを、MPA中5～70%MPBの勾配で、60分間にわたって溶出させ、画分に収集した。

10

【0308】

ステップ19：最後の凍結乾燥及び分析：収集された画分を、分析RP-HPLCによって分析し、95%超の純度の全ての画分を、組み合わせた。組み合わせられた画分の凍結乾燥によって、配列番号1を、RP-HPLCによって決定されたように95%超の純度を有する白色の粉末として得た。ペプチド同一性を、配列番号1のペプチドの精製された非晶質アセテート形態のLC/MSで確認して、2つの荷電状態のペプチド、950amuのM<sup>+</sup>2／2及び1899amuの分子イオンを得た。X線粉末回折スペクトルは、生成物の非晶質性を実証した（図1）。

20

【0309】

実施例2．リン酸緩衝組成物使用

配列番号1のペプチドのアセテート形態を、50mMのリン酸ナトリウム緩衝液中に取って、0.33mg／mL～33mg／mLの範囲の対象への送達のための濃度にした。結果として生じた溶液を、2～8℃で最大4週間貯蔵することができる。

【0310】

実施例3．配列番号1のペプチドのアセテート形態錠剤組成物

配列番号1を含む錠剤組成物を、以下に記載されるように調製した。

【0311】

【表2】

30

表1．錠剤組成物

| 成分             | 重量％(w／w) | 重量(mg) |
|----------------|----------|--------|
| 内相             |          |        |
| 配列番号1のアセテート形態  | 1.79     | 25.0   |
| カプリン酸ナトリウム     | 35.71    | 500.0  |
| Avicel PH101   | 3.93     | 55.0   |
| ソルビトール         | 10.71    | 150.0  |
| クロスカルメロースナトリウム | 5.00     | 70.0   |
| Aerosil 200    | 0.50     | 7.0    |
| 外相             |          |        |
| SMCC HD90      | 36.61    | 512.5  |
| クロスカルメロースナトリウム | 5.00     | 70.0   |
| Aerosil        | 0.50     | 7.0    |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.25     | 3.5    |
| 合計             | 100%     | 1400.0 |

40

【0312】

内相は、配列番号1のペプチドのアセテート形態を、吸収促進剤カプリン酸ナトリウムと一緒に含んでいた。内相の成分を混合する前に、ペプチド及びカプリン酸ナトリウムを

50

、一緒に顆粒化して、ペプチド及びカプリン酸ナトリウムを、非常に近接して置き、これら2つの試薬の混合物を、別個の顆粒として得た。次いで、内相の残りの成分を、添加した。次に、自体が共顆粒として生成された外相を全て、内相と一緒に押圧して、錠剤のコアを形成した。理論に束縛されないが、外相は、カプリン酸ナトリウムが最終的なpH感受性外側腸溶コーティングに移動するのを防止するバリアであると考えられる。したがって、外相は、pH感受性外側腸溶コーティングをカプリン酸ナトリウムからの物理的分離によって保護することによって、錠剤の安定性を改善すると考えられる。

#### 【0313】

その後、錠剤コアを構成する表1の上記の組み合わせられた内相及び外相を、3% (w/w) のOpadry QXピンクのサブコーティングでコーティングした。次いで、12% (内相プラス外相重量のコア重量に基づいてw/w) のAcryl-eze (登録商標) ホワイトである遅延放出腸溶コーティング (pH 5.5) の機能性コーティングを、サブコーティングの上に添加した。

10

#### 【0314】

##### 実施例4．配列番号1のペプチドのアセテート形態錠剤組成物

配列番号1のペプチドのアセテート形態を含む別の錠剤組成物を、同様の手順によって調製した。この錠剤は、内相及び外相の両方において、ステアリン酸マグネシウムを含む。

#### 【0315】

##### 【表3】

20

表2．錠剤組成物

| 成分             | 重量% (w/w) | 重量 (mg) |
|----------------|-----------|---------|
| 内相             |           |         |
| 配列番号1のアセテート形態  | 7.1       | 100.0   |
| カプリン酸ナトリウム     | 35.71     | 500.0   |
| Avicel PH101   | 3.93      | 55.0    |
| ソルビトール         | 10.71     | 150.0   |
| クロスカルメロースナトリウム | 5.00      | 70.0    |
| Aerosil 200    | 0.50      | 7.0     |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.25      | 3.5     |
| 外相             |           |         |
| SMCC HD90      | 30.75     | 430.5   |
| クロスカルメロースナトリウム | 5.00      | 70.0    |
| Aerosil        | 0.50      | 7.0     |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.5       | 7.0     |
| 合計             | 100%      | 1400.0  |

30

#### 【0316】

##### 実施例5．配列番号1のペプチドのアセテート形態錠剤組成物

40

配列番号1のペプチドのアセテート形態を含む別の錠剤組成物を、内相及び外相でなく単一相で、以下に記載されるように調製した。

#### 【0317】

50

## 【表 4】

表 3. 錠剤組成物

| 成分              | 重量% (w/w) | 重量 (mg) |
|-----------------|-----------|---------|
| 配列番号 1 のアセテート形態 | 16.3      | 32.6    |
| カプリン酸ナトリウム      | 50.0      | 100.0   |
| Kolliphor P188  | 6.0       | 12.0    |
| Pearlitol       | 15.2      | 30.4    |
| Vivasol GF      | 10.0      | 20.0    |
| Aerosil 200     | 1.0       | 2.0     |
| ステアリン酸マグネシウム    | 1.5       | 3.0     |
| 合計              | 100%      | 200.0   |

10

## 【0318】

錠剤は、配列番号 1 のペプチドのアセテート形態を、吸収促進剤カプリン酸ナトリウムと一緒に含む。ペプチド、カプリン酸ナトリウム、及び残りの成分を、一緒に混合して、ブレンドにした。ブレンドを、押圧して、コア錠剤を形成した。

## 【0319】

その後、錠剤コアを構成する表 3 の上記の組み合わせられた内相及び外相を、約 3 % (w/w) の Opadry ホワイトのサブコーティングでコーティングした。次いで、約 4 % (内相プラス外相重量のコア重量に基づいて w/w) の Acryl-eze (登録商標) である遅延放出腸溶コーティング (pH 5.5) の機能性コーティングを、サブコーティングの上に添加した。

20

## 【0320】

実施例 6. 促進剤ありの配列番号 1 のペプチドのアセテート形態の錠剤組成物

配列番号 1 のアセテート形態をカプリン酸ナトリウムありで含む錠剤組成物を、実施例 2 と同様の手順によって調製した。

## 【0321】

## 【表 5】

表 4. 錠剤組成物

| 成分              | 重量% (w/w) | 重量 (mg) |
|-----------------|-----------|---------|
| 内相              |           |         |
| 配列番号 1 のアセテート形態 | 1.8       | 25.00   |
| カプリン酸ナトリウム      | 35.7      | 500.00  |
| 微結晶性セルロース       | 3.9       | 55.00   |
| ソルビトール          | 10.7      | 150.00  |
| クロスカルメロースナトリウム  | 5.0       | 70.00   |
| コロイダル無水シリカ      | 0.5       | 7.00    |
| 外相:             |           |         |
| ケイ化微結晶性セルロース    | 36.6      | 512.50  |
| クロスカルメロースナトリウム  | 5.0       | 70.00   |
| コロイダル無水シリカ      | 0.5       | 7.00    |
| ステアリン酸マグネシウム    | 0.25      | 3.50    |
| 合計:             | 100%      | 1400.00 |

30

40

## 【0322】

その後、錠剤コアを構成する表 4 の上記の組み合わせられた内相及び外相を、3 % (w/w) の Opadry QX ピンクのサブコーティングでコーティングした。次いで、12 % (内相プラス外相重量のコア重量に基づいて w/w) の Acryl-eze (登録商標) ホワイトである遅延放出腸溶コーティングの機能性コーティングを、サブコーティングの上に添加した。

## 【0323】

50

**実施例 7．促進剤ありの配列番号 1 のペプチドのアセテート形態の錠剤組成物**

配列番号 1 のアセテート形態をカプリン酸ナトリウムありで含む錠剤組成物を、同様の手順によって調製した。

【0324】

【表 6】

表 5．錠剤組成物

| 成分              | 重量% (w/w) | 重量 (mg) |
|-----------------|-----------|---------|
| 内相              |           |         |
| 配列番号 1 のアセテート形態 | 7.1       | 100.00  |
| カプリン酸ナトリウム      | 35.7      | 500.00  |
| 微結晶性セルロース       | 3.9       | 55.00   |
| ソルビトール          | 10.7      | 150.00  |
| クロスカルメロースナトリウム  | 5         | 70.00   |
| コロイダル無水シリカ      | 0.5       | 7.00    |
| ステアリン酸マグネシウム    | 0.25      | 3.50    |
| 外相:             |           |         |
| ケイ化微結晶性セルロース    | 31.0      | 434.00  |
| クロスカルメロースナトリウム  | 5         | 70.00   |
| コロイダル無水シリカ      | 0.5       | 7.00    |
| ステアリン酸マグネシウム    | 0.25      | 3.50    |
| 合計:             | 100%      | 1400.00 |

10

20

【0325】

その後、錠剤コアを構成する表 5 の上記の組み合わせられた内相及び外相を、3% (w/w) の Opadry QX ピンクのサブコーティングでコーティングした。次いで、12% (内相プラス外相重量のコア重量に基づいて w/w) の Acryl-eze (登録商標) ホワイトである遅延放出腸溶コーティングの機能性コーティングを、サブコーティングの上に添加した。

【0326】

**実施例 8．促進剤ありの配列番号 1 のペプチドのアセテート形態の錠剤組成物**

配列番号 1 のアセテート形態をカプリン酸ナトリウムありで含む錠剤組成物を、同様の手順によって調製した。

30

【0327】

【表 7】

表 6．錠剤組成物

| 成分              | 重量% (w/w) | 重量 (mg) |
|-----------------|-----------|---------|
| 内相              |           |         |
| 配列番号 1 のアセテート形態 | 10.7      | 150.00  |
| カプリン酸ナトリウム      | 35.7      | 500.00  |
| 微結晶性セルロース       | 3.9       | 55.00   |
| ソルビトール          | 10.7      | 150.00  |
| クロスカルメロースナトリウム  | 5         | 70.00   |
| コロイダル無水シリカ      | 0.5       | 7.00    |
| 外相:             |           |         |
| ケイ化微結晶性セルロース    | 27.7      | 387.50  |
| クロスカルメロースナトリウム  | 5         | 70.00   |
| コロイダル無水シリカ      | 0.5       | 7.00    |
| ステアリン酸マグネシウム    | 0.25      | 3.50    |
| 合計:             | 100%      | 1400.00 |

40

【0328】

**実施例 9．促進剤なしの配列番号 1 のペプチドのアセテート形態の錠剤組成物**

配列番号 1 のアセテート形態をカプリン酸ナトリウムありで含む錠剤組成物を、同様の手順によって調製した。

50

## 【0329】

## 【表8】

表7. 錠剤組成物

| 成分             | 重量% (w/w) | 重量 (mg) |
|----------------|-----------|---------|
| 内相             |           |         |
| 配列番号1のアセテート形態  | 1.8       | 25.00   |
| 微結晶性セルロース      | 21.3      | 300.00  |
| ソルビトール         | 10.7      | 150.00  |
| クロスカルメロースナトリウム | 2.5       | 35.00   |
| コロイダル無水シリカ     | 0.5       | 7.00    |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.25      | 3.5     |
| 外相:            |           |         |
| ケイ化微結晶性セルロース   | 59.6      | 834.00  |
| クロスカルメロースナトリウム | 2.5       | 35.00   |
| コロイダル無水シリカ     | 0.5       | 7.00    |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.25      | 3.50    |
| 合計:            | 100%      | 1400.00 |

10

## 【0330】

その後、錠剤コアを構成する表7の上記の組み合わせられた内相及び外相を、3% (w/w) の Opadry QX ピンクのサブコーティングでコーティングした。次いで、12% (内相プラス外相重量のコア重量に基づいてw/w) の Acryleeze (登録商標) ホワイトである遅延放出腸溶コーティングの機能性コーティングを、サブコーティングの上に添加した。

20

## 【0331】

実施例10. 配列番号1のペプチドのアセテート形態の溶解度

実施例1に従って調製された配列番号1のアセテート形態を、様々な条件下での溶解度について評価した。結果を、表8に示す。

## 【0332】

## 【表9】

表8. 配列番号1のアセテート形態の溶解度

| 媒体         | 配列番号1のアセテート形態 (g/100mL) |
|------------|-------------------------|
| 0.1NのHCl   | 78                      |
| 0.01NのHCl  | 9.5                     |
| クエン酸緩衝液pH2 | 27                      |
| クエン酸緩衝液pH5 | 0.69                    |
| リン酸緩衝液pH7  | 0.75                    |
| ホウ酸緩衝液pH9  | 22超                     |
| リン酸緩衝液pH12 | 44超                     |
| 0.1NのNaOH  | 87超                     |
| 水          | 3.5                     |

30

40

## 【0333】

実施例11. 配列番号1のペプチドのアセテート形態の錠剤組成物の安定性

配列番号1のアセテート形態を含む錠剤組成物を、ストレス試験条件下で評価した。

## 【0334】

実施例12. ラットPK研究1

この実施例では、様々な吸収促進剤のスクリーニングを評価した。吸収促進剤の投与を、100mg/Kgの一定濃度で実施し、(10mg/Kgで投与された) 配列番号1のペプチドのアセテート形態と組み合わせて評価した。配列番号1のペプチドのアセテート

50

形態の溶液を、同じビヒクルを用いて、ただし対照として含まれた吸収促進剤（カプリン酸ナトリウム）なしで製剤化した。以下の吸収促進剤、カプリン酸ナトリウム（NaC10）、サルカプロザートナトリウム（SNAC）、ラウリン酸スクロース、Peptelligence（Enteris Pharmaからの特許技術－開示されていない組成物）、及びLabrasolを試験した。溶液を、ラットに、結腸内（Intracolonic、IC）又は十二指腸内（Intraduodenal、ID）注射によって投与した。結果

：試験された全ての吸収促進剤は、IC及びID投与後の両方で、配列番号1のペプチドのアセテート形態の経口バイオアベイラビリティを増加させた。NaC10は、最も高い全身性曝露を与え、続いてPeptelligence、次いでLabrasol、次いでSNAC、最後にラウリン酸スクロースであった。したがって、カプリン酸ナトリウムは、好ましい吸収促進剤であると決定された。ラットにおける観察された血漿濃度は、表14に提示されるIC<sub>50</sub>値を超えた（0.054～0.5 nM又は0.10～0.47 ng/mL）。したがって、全身性曝露は、全身性活性をもたらすのに十分に高い可能性がある。

10

### 【0335】

配列番号1のペプチドの薬物動態を、10 mg/kgの用量の配列番号1を高い用量の異なる吸収促進剤なし及びありで含有する50 mMのPBS溶液（pH 7.4）の単回十二指腸内（ID）及び結腸内（IC）投与後の絶食した雄Sprague Dawleyラット（各群においてn=3）において調査した。以下の吸収促進剤、カプリン酸ナトリウム（NaC10、100 mg/kg）、SNAC（100 mg/kg）、ラウリン酸スクロース（100 mg/kg）、Enteris A（Enteris Pharmaの特許技術）（60 mg/kg）、及びLabrasol（100 mg/kg）を評価した。追加の実験の詳細、並びにID及びIC投与後の、参照製剤（吸収促進剤なし）と、5つの異なる吸収促進剤を含有する組成物についての配列番号1の実際の平均血漿薬物動態パラメータの比較を、表9に示す。

20

### 【0336】

#### 【表10】

表9. ラットにおける吸収促進剤ありの配列番号1血漿濃度

30

| 吸収促進剤                                      | なし     | NaC10 | SNAC  | ラウリン酸スクロース | Enteris A | Labrasol |
|--------------------------------------------|--------|-------|-------|------------|-----------|----------|
| 吸収促進剤用量(mg/kg)                             | なし     | 100   | 100   | 100        | 60        | 100      |
| ID投与後のPKパラメータ                              |        |       |       |            |           |          |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 23.1   | 1225  | 209   | 107        | 988       | 625      |
| t <sub>max</sub> (h)                       | 0.667  | 0.250 | 0.250 | 0.250      | 0.250     | 0.250    |
| AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)               | 68.6   | 1188  | 215   | 145        | 964       | 621      |
| AUC <sub>last</sub> (h・ng/mL) <sup>a</sup> | 62.0   | 1186  | 210   | 141        | 958       | 617      |
| F <sub>abs</sub> (%)                       | 0.360  | 6.24  | 1.13  | 0.764      | 5.06      | 3.26     |
| IC投与後のPKパラメータ                              |        |       |       |            |           |          |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                   | 4.99   | 1031  | 309   | 191        | 626       | 976      |
| t <sub>max</sub> (h)                       | 0.583  | 0.333 | 0.333 | 0.250      | 0.250     | 0.250    |
| AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)               | 該当なし   | 1210  | 312   | 179        | 567       | 1108     |
| AUC <sub>last</sub> (h・ng/mL) <sup>a</sup> | 該当なし   | 1208  | 309   | 176        | 561       | 1105     |
| F <sub>abs</sub> (%)                       | 0.0531 | 6.36  | 1.64  | 0.939      | 2.98      | 5.82     |

40

<sup>a</sup> AUC<sub>last</sub>についての最終時点：2、4、6、8、又は24時間

### 【0337】

#### 実施例13. ラットPK研究2

この実施例では、NaC10の濃度の効果を研究した。様々な濃度のNaC10（20 mg/kg、50 mg/kg、及び200 mg/kg）と組み合わせての配列番号1のアセテート形態の溶液（10 mg/kg）を、ラットに、IC注射によって投与した。結果：NaC10は、試験された全ての濃度で、配列番号1のペプチドのアセテート形態の全

50

全身性曝露を増加させたが、 $20\text{ mg/Kg}$ で投与されたNaC10によって与えられた増加は、最小であった。最も高い吸収増強は、 $50\text{ mg/Kg}$ のNaC10の濃度で見られた。 $100\text{ mg/Kg}$ 又は $200\text{ mg/Kg}$ へのNaC10の量の増加は、ペプチドの経口バイオアベイラビリティを更に増加させなかった。

【0338】

#### 実施例14．イヌPK研究

この実施例は、 $50\text{ mg/Kg}$ の用量のNaC10を含む組成物が、配列番号1のペプチドのアセテート形態の全身性曝露を増加させる能力を示す。配列番号1のペプチドのアセテート形態( $10\text{ mg/Kg}$ )、NaC10( $50\text{ mg/Kg}$ )、及び他の不活性賦形剤を含有する、錠剤を製造した。また、Poloxamer P188を、潜在的な相乗作用を決定する目的で、NaC10と組み合わせて評価した。ペプチド及び吸収促進剤の近接を確実にするために、ペプチド及び吸収促進剤を、上記の実施例2に記載されるような乾式顆粒化によって共処理した。錠剤コアを、PVAベースのポリマーの即時放出保護層でフィルムコーティングした。また、5.5 (Acryl-EZE)又は7.0 (HPMC-AS)よりも大きいpH値で可溶性であるpH応答性ポリマーを有する追加のコーティングも適用した。また、吸収促進剤なしの対照錠剤コア(即時放出)も製造し、研究における対照として投与した。結果：NaC10は、全ての錠剤において、配列番号1のペプチドのアセテート形態の全身性曝露を増加させた。NaC10を含有し、Acryl-Eze (pH 5.5)でコーティングされた錠剤は、ペプチドの最も高いバイオアベイラビリティを与え、DR pH 7.0よりも大きく、次いで、DR pH 7.0は、IRよりも大きかった。P188の添加による追加の価値は、観察されなかった。

10

20

【0339】

配列番号1の血漿PKを、 $100\text{ mg}$ の配列番号1のアセテート形態を吸収促進剤なし(コーティングなし及びフィルムコーティングあり)及び吸収促進剤あり(フィルムコーティングありのみ)で含有する錠剤の単回PO投与後の絶食した雄イヌにおいて、調査した。配列番号1対吸収促進剤の比は、1:5 (w:w)であった。胃を安全に通過することを確実にする2つの異なる機能性DRフィルムコーティングであって、1つが、pH 5.5未満での崩壊を防止し(GIの上部、例えば、回腸における溶解を誘導し)、もう1つが、pH 7.0未満での崩壊を防止する(GIの下部、例えば、結腸における溶解を誘導する)、機能性DRフィルムコーティングを調査した。

30

【0340】

イヌPK研究からの例証となる結果を、以下の表10に示す。カプリン酸ナトリウムありの $100\text{ mg}$ のDR錠剤は、カプリン酸ナトリウムなしの $100\text{ mg}$ の錠剤又は $10\text{ mg/kg}$ の溶液のいずれかと比較して、イヌにおける投与後に、より高い $C_{\text{max}}$ 及びAUCを示した。カプリン酸ナトリウムありの $100\text{ mg}$ のDR錠剤は、約6%の経口バイオアベイラビリティを達成し、コーティングされていないIR錠剤と比較して、14倍の改善であった。絶食条件で、イヌに、配列番号1組成物を投与した。投与の10分後に、 $20\text{ mL}$ の0.1MのHCl/KCl緩衝液pH 1.4を、経管栄養によって投与した。錠剤の投与後に、 $10\text{ mL}$ の追加の水を与えた。通常の乾燥食餌を、投与の2時間後に再開した。

40

【0341】

## 【表 1 1】

表 1 0 . 単回投与イヌ研究からの薬物動態パラメータ

| 配列番号1組成物                                                 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (h) | AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 10mg/kgの経口溶液                                             | 169                      | 0.7                  | 581                           |
| 100mgのコーティングされていないIR錠剤                                   | 113                      | 1.7                  | 491                           |
| 100mgの配列番号1<br>+500mgのNaClO<br>コーティングされていないIR錠剤          | 518                      | 1.3                  | 1840                          |
| 100mgの配列番号1<br>+500mgのNaClO<br>pH5.5コーティングDR錠剤           | 2180                     | 2.7                  | 6790                          |
| 100mgの配列番号1<br>+500mgのNaClO+40mgのP188<br>pH5.5コーティングDR錠剤 | 1400                     | 4.3                  | 4290                          |
| 100mgの配列番号1<br>+500mgのNaClO<br>pH7.0コーティングDR錠剤           | 414                      | 4.0                  | 2040                          |

10

IR－即時放出錠剤、DR－遅延放出錠剤、1400mgの錠剤コア。

## 【0342】

## 実施例 15 . イヌPK研究#2

配列番号1のペプチドの薬物動態を、25mgの配列番号1のアセテート形態を500mgのNaClOあり及びなしで含有する(pH5.5以上で溶解する)1つのDRフィルムコーティング錠剤の単回経口投与後の絶食した及び摂食した雄イヌにおいて、調査した。少なくとも1週間のウォッシュアウトを2つの連続処置間に有するクロスオーバーデザインを、以下の12匹のイヌに適用した：(1)絶食したイヌ、NaClOなし、(2)摂食したイヌ、NaClOなし、(3)絶食したイヌ、NaClOあり、及び(4)摂食したイヌ、NaClOあり。絶食したイヌについて、投与の10分後に、イヌは、20mLの0.1MのHCl/KCl緩衝液pH1.4を受け取って、ヒト胃及び腸pHを模倣し、錠剤の投与後に、イヌに、10mLの追加の水を与えた。通常の乾燥食餌を、投与の4時間後に再開した。摂食したイヌについて、錠剤を投与する20分前に、イヌに、200mLの標準液体食を、経管栄養によって与えた。イヌには、その日それ以降、いかなる追加の食物も与えなかった。処置についての実際の平均血漿PKパラメータを、表11に示す。

20

30

## 【0343】

## 【表 1 2】

表 1 1 . 絶食した及び摂食したイヌ研究からの薬物動態パラメータ

| 群                          | PKパラメータ                     |                                      |                                  |                                 |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|                            | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) <sup>a</sup> | AUC <sub>last</sub><br>(ng・h/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng・h/mL) |
| 25mgの配列番号1(絶食)             | 8.48                        | 3.0                                  | 39.2                             | NC                              |
| 25mgの配列番号1(摂食)             | 24.9 <sup>a</sup>           | 6.8                                  | 159 <sup>a</sup>                 | 184 <sup>a</sup>                |
| 25mgの配列番号1+500mgのNaClO(絶食) | 636                         | 3.3                                  | 1940                             | 1950                            |
| 25mgの配列番号1+500mgのNaClO(摂食) | 466                         | 6.0                                  | 2120                             | 2170                            |

40

<sup>a</sup> データは、高い変動性を有した。

## 【0344】

## 実施例 16 . 配列番号1のペプチドの用量依存性ラット血液活性

ラット全血アッセイを使用して、経口投与された配列番号1のペプチドの全身性薬理的活性を評価した。Sprague-Dawleyラットに配列番号1のペプチドを経口

50

投与した後に、血液をラットから採取し、ラットIL-23プラスIL-1 $\beta$ で、エキスビボで刺激した。ELISAアッセイを使用して、IL-17Aの存在を測定した。IL-17Aの産生は、IL-23が阻害されている場合、抑制されると予想される。このアッセイは、経口投与された配列番号1のペプチドの全身性曝露が、より低いIL-17A産生によって測定されるような全身性活性と関連することを確認する。研究デザインの概要を、表12に示す。

【0345】

【表13】

表12. ラット研究デザイン

| 実験  | 試験物品       | 用量 (mg/kg) | 収集時間 | IL-23刺激 (ng/mL) * |
|-----|------------|------------|------|-------------------|
| # 1 | ビヒクル (水)   | 5mL/kg     | 2時間  | 4、20              |
|     | 配列番号1のペプチド | 10         |      |                   |
|     |            | 30         |      |                   |
|     |            | 100        |      |                   |
| # 2 | ビヒクル (水)   | 5mL/kg     | 2時間  | 4、20              |
|     | 配列番号1のペプチド | 0.03       |      |                   |
|     |            | 0.1        |      |                   |
|     |            | 0.3        |      |                   |
|     |            | 1          |      |                   |
|     |            | 3          |      |                   |
|     |            | 10         |      |                   |
|     |            | 30         |      |                   |
| # 3 | ビヒクル (水)   | 5mL/kg     | 2時間  | 4、20、100          |
|     | 配列番号1のペプチド | 0.3        |      |                   |
|     |            | 3          |      |                   |
|     |            | 30         |      |                   |
| # 4 | ビヒクル (水)   | 5mL/kg     | 2時間  | 4、20、100          |
|     |            |            | 6時間  |                   |
|     | 配列番号1のペプチド | 10         | 2時間  |                   |
|     |            |            | 6時間  |                   |
| # 5 | ビヒクル (水)   | 5mL/kg     | 2時間  | 4、20、100          |
|     | 配列番号1のペプチド | 10         |      |                   |

\* IL-23濃度プラス4ng/mLのIL-1β。

\*IL-23濃度プラス4ng/mLのIL-1 $\beta$ 。

【0346】

材料

実験において使用された材料及びキットの概要を、以下の表13に示す。

【0347】

【表14】

表13. ラット研究のための材料

| キット                         | 説明                                         | カタログ          | 供給元         |
|-----------------------------|--------------------------------------------|---------------|-------------|
| ラットIL-17A ELISAキット          | ラットIL-17Aタンパク質の定量測定のための96ウェルプレートフォーマットアッセイ | ab214028      | abcam       |
| 化学薬品/消耗品                    | 説明                                         | カタログ          | 供給元         |
| L-グルタミン及びHEPESを有するRPMI-1640 | アッセイ培地                                     | SH30255.01    | HyClone     |
| 組換えラットIL-23                 | サイトカイン                                     | 3136-RL       | R&D Systems |
| 組換えラットIL-1 $\beta$          | サイトカイン                                     | 501-RL-010/CF | R&D Systems |

【0348】

方法

各実験において、5又は6匹の雌Sprague-Dawleyラットの群に、表12

の概要に示されるように、体重による配列番号1のペプチドの水溶液又はビヒクル（水）を投与した。投与の2又は6時間後に、動物を安楽死させ、血液を、以下に基づいて記載されるように収集した。

#### 【0349】

ラットを、最初に、CO<sub>2</sub>窒息によって安楽死させ、次いで、全血を、閉鎖心臓穿刺によって、個別のヘパリン処理されたバキューター管内に収集し、室温で保持した。ナイーブ又はビヒクルを投与されたラットからの全血におけるペプチド活性のインビトロ評価のために、個別の又はプールされた血液試料を、（グルタミン及びHEPESを有する）予熱されたRPMI-1640で、1部の血液対4部の培地の比で希釈した。希釈された血液を、ピペティングによって混合し、室温で保持しつつ、配列番号1のペプチド及びDMSOを、Tecan D300eを使用して、96ウェル丸底プレート内に分注した。血液を、再度混合し、1ウェル当たり240μLを、ペプチドがスポットティングされたアッセイプレート内にピペティングした。アッセイプレートを、5%CO<sub>2</sub>中37℃で、30～60分間インキュベートし、続いて、IL-23及びIL-1β刺激を、下記のように行った。

10

#### 【0350】

ペプチド濃度の決定のために、ペプチドで処置されたラットからの血液のアリコートをし、K<sub>2</sub>EDTAマイクロテイナー管内に蓄積させ、16,100×gでの5分間の遠心分離によって、血漿に処理した。血漿を、5%体積のプロテアーゼ阻害剤（Ca<sup>++</sup>及びMg<sup>++</sup>を有さない2mLのPBS中に溶解した1つのカクテル錠剤）中に蓄積させ、LCMSによる試験物品の生体分析のために、-80℃で貯蔵した。各血液試料の残りを、（グルタミン及びHEPESを有する）予熱されたRPMI-1640中で、1部の血液対4部の培地の比で別個に希釈した。希釈された血液を、ピペティングによって混合し、室温で保持しつつ、ラットIL-23及びIL-1βの作業ストックを、RPMI-1640中で調製した。血液を、再度混合し、1ウェル当たり240μLを、96ウェル丸底アッセイプレート内にピペティングし、続いて、IL-23及びIL-1β刺激を、下記のように行った。

20

#### 【0351】

##### IL-23及びIL-1β刺激

IL-23及びIL-1β又はIL-1βのみが補充された合計10μLの培地を、希釈された血液の各ウェルに添加し、これにより、IL-23の最終濃度は、100、20、又は4ng/mLであり、IL-1βの最終濃度は、4ng/mLであった。アッセイプレートを、5%CO<sub>2</sub>中37℃でインキュベートした。約24時間後に、アッセイプレートを、1,300rpmで、室温で6分間遠心分離し、少なくとも100μLの細胞培養上清を、96ウェルV底プレート内に収集した。上清を収容するプレートを密封し、IL-17Aの即時測定のために氷上に置くか、又は-80℃で凍結させた。

30

#### 【0352】

##### 分泌されたIL-17Aの測定のためのELISA

細胞培養上清におけるIL-17Aを測定するために、解凍された上清を、1,300rpmで、4℃で10分間遠心分離した。合計20μLの細胞培養上清を、（ラットIL-17A ELISAキットで提供された）80μLのNS緩衝液と混合した。ラットIL-17Aの希釈された試料、並びに（標準曲線のために）新たに調製された段階滴定用量を、（ラットIL-17A ELISAキットで提供された）96ウェルプレート内のアフィニティータグ標識捕捉及びレポーターコンジュゲート検出抗体と組み合わせた。振盪しながら室温で1時間インキュベートした後に、各ウェルを、350μL/ウェルの洗浄緩衝液で3回洗浄した。最後の洗浄後に、プレートを、反転させブロットして、過剰の液体を除去した。プレートを、光から保護して振盪しながら、TMB基質で10分間発色させた。発色反応を停止した後に、個別のウェル内の吸光度を、SpectraMax 340PCプレートリーダーを使用して、450nmで読み取った。

40

#### 【0353】

50

## データ分析

標準曲線を、各ELISAプレートについて、複製して生成した。標準曲線データを、SoftMax Proソフトウェアを使用して、 $1/y^2$  重み付けでの4パラメータ曲線適合で分析した。上清IL-17Aレベルを、SoftMax Proにおいて、バックグラウンドサブトラクション光学密度450nm (Optical Density at 450nm、OD

450) 値を使用して、プレート特異的標準曲線から内挿又は外挿し、Microsoft Excelにおいて、ELISAアッセイにおいて使用された希釈係数について補正した。

### 【0354】

血液を、段階滴定用量の配列番号1のペプチドでインビトロで処置した実験（実施例17）において、希釈調整されたIL-17Aレベルを、対数変換されたペプチド濃度に対してプロットし、インビトロIC<sub>50</sub>値を、非線形回帰（曲線適合）-対数[阻害剤] 対応答（3パラメータ）-最小2乗回帰を使用して、GraphPad Prismにおいて計算した。経口投与された配列番号1のペプチドについてのエクスピボIC<sub>50</sub>値を推定するために、IL-17Aレベルを、個別の（投与された）動物についての対数変換された血漿ペプチドレベルに対してプロットした。エクスピボIC<sub>50</sub>値を、非線形回帰（曲線適合）-対数[阻害剤] 対応答（4パラメータ）-ロバスト回帰を使用して、GraphPad Prismにおいて計算した。各エクスピボ曝露阻害曲線の上部を、対照（ビヒクル投与）動物からのIL-23/IL-1β刺激血液において検出された中央値IL-17Aレベルに制約した。

### 【0355】

比較統計のために、テクニカルレプリケートの算術平均を、最初に、対数変換して、不等分散性をオフセットし、一元配置ANOVAを使用して分析した。事後統計試験を、各投与群をビヒクルと比較するためのダネット多重比較、又は $p < 0.05$ の統計的に有意なp値閾値との選択された比較のためのシダック多重比較のいずれかを使用して、調整した。

### 【0356】

ラットにおける経口投与された配列番号1のペプチドの全身性活性結果

経口投与された配列番号1のペプチドの全身性活性を、上記の表12の概要に示されるように、5つの独立した実験において試験した。これらの実験を使用して、C<sub>max</sub>でのエクスピボ全血における配列番号1のペプチドの用量及び曝露応答関係を決定し、配列番号1のペプチド曝露がインビボで減少した後の持続性薬力学的効果の証拠があったかどうかを評価した。

### 【0357】

用量応答

投与の2時間後に、すなわち、経口投与された配列番号1のペプチドが、ラットにおける最大血漿濃度に達する時間後に、収集され、4、20、若しくは100ng/mLのIL-23プラス4ng/mLのIL-1βで又は4ng/mLのIL-1βのみで刺激された血液を使用して、全ての5つの実験からのデータを組み合わせることによって、エクスピボ用量応答プロファイルを、完全に定義した。細胞培養上清を、ELISAによる分泌されたIL-17Aの測定のために、約24時間後に収集した。

### 【0358】

配列番号1のペプチド（0.03~100mg/kg、p.o.）は、全血におけるIL-23及びIL-1β誘導性IL-17A分泌の用量依存性阻害を実証し、制限された効果が、1mg/kg以下の用量で達成され、完全又はほぼ完全な阻害が、30及び100mg/kgの用量で達成された（図2~図5）。テクニカルレプリケートを、算術平均によって平均した。エラーバーを、明確さのために省略した。5つの異なる実験（100ng/mLのIL-23条件についての3つの実験）からのデータを、組み合わせた（四分位数間範囲でボックス、最小/最大でバー）。各処置をビヒクルと比較するダネット事

10

20

30

40

50

後試験での対数正規化値における一元配置ANOVA ( $ns$  = 有意でない、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.0001$ )。

#### 【0359】

経口投与された配列番号1のペプチドについての希釈調整されたエキスピボ $IC_{50}$ 値は、 $4\text{ ng/mL}$ のIL-23でチャレンジされた血液において、 $0.032\text{ nM}$ であり、 $20\text{ ng/mL}$ のIL-23でチャレンジされた血液において、 $0.27\text{ nM}$ であった(図5)。

#### 【0360】

したがって、経口投与された配列番号1のペプチドによるIL-17A産生の曝露依存性エキスピボ阻害は、全血をより低い濃度のIL-23で刺激したときに、より強力であり、IL-23Rの競合的拮抗剤として作用する配列番号1のペプチドと一致した。

#### 【0361】

実施例17. インビトロで処置されたラット血液における配列番号1のペプチドの $IC_{50}$ 値と、経口投与後にエキスピボで収集されたラット血液からの $IC_{50}$ 値との比較

経口投与された配列番号1のペプチドが、ラット血液における用量依存性全身性曝露を有する場合、本発明者らは、経口投与されたラットからの血液において測定された曝露依存性阻害から生成されるような、配列番号1のペプチドのエキスピボIL-23刺激IL-17Aの阻害についての $IC_{50}$ が、投与されていないラットから採取された血液(除去された血液は、その後、配列番号1のペプチドで処置した)の $IC_{50}$ と一致するであろうことを予測した。

#### 【0362】

6匹のナイーブラットからのプールされた血液試料、又はビヒクルを投与されたラットからの個別の血液試料を、IL-23及びIL-1 $\beta$ での刺激前に、段階滴定用量のペプチドで処置することによって、配列番号1のペプチドのインビトロ効力を決定した。個別の動物からの全血によって産生されたIL-17Aの絶対量は、 $20\text{ ng/mL}$ のIL-23で刺激されたときに、 $536.0 \sim 2429\text{ pg/mL}$ の範囲であり、 $4\text{ ng/mL}$ のIL-23で刺激されたときに、 $409.4 \sim 2196\text{ pg/mL}$ の範囲であった。配列番号1のペプチドについてのインビトロ $IC_{50}$ 値の概要を、表14に示す。配列番号1のペプチドについてのインビトロ $IC_{50}$ 値は、 $4\text{ ng/mL}$ のIL-23及び $4\text{ ng/mL}$ のIL-1 $\beta$ で刺激されたときに、 $0.012 \sim 0.11\text{ nM}$ (平均 $IC_{50} = 0.054 \pm 0.034\text{ nM}$ )の範囲であり、血液を $20\text{ ng/mL}$ のIL-23で刺激したときに、 $0.16 \sim 0.34\text{ nM}$ (平均 $IC_{50} = 0.25 \pm 0.062\text{ nM}$ 、 $n = 6$ 匹のラット)の範囲であった。

#### 【0363】

##### 【表15】

表14: IL-23誘導性IL-17A分泌のラット全血アッセイにおける配列番号1のペプチドのインビトロ効力を決定するための実験の概要

| 実験           | $4\text{ ng/mL}$ のIL-23刺激での $IC_{50}$ (nM) | $20\text{ ng/mL}$ のIL-23刺激での $IC_{50}$ (nM) | プールされた血液( $n=6$ )又は個別のビヒクルを投与されたラット |
|--------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1            | 0.11                                       | ND                                          | プールされた                              |
| 2            | 0.10                                       | ND                                          | プールされた                              |
| 3            | 0.012                                      | 0.24                                        | 個別                                  |
|              | 0.027                                      | 0.16                                        |                                     |
|              | 0.045                                      | 0.22                                        |                                     |
|              | 0.013                                      | 0.23                                        |                                     |
|              | 0.06                                       | 0.34                                        |                                     |
|              | 0.066                                      | 0.29                                        |                                     |
| 平均 $IC_{50}$ | 0.054                                      | 0.25                                        |                                     |
| 標準偏差         | 0.034                                      | 0.062                                       |                                     |

#### 【0364】

経口投与された配列番号1のペプチドのエキスピボ効力は、経口投与された配列番号1

のペプチドのインビトロ活性と同様であった。実施例 17 で測定されたような、配列番号 1 のペプチドについてのインビトロラット全血  $IC_{50}$  値は、4 及び 20 ng/mL の IL-23 での刺激について、それぞれ、 $0.054 \pm 0.034$  nM 及び  $0.25 \pm 0.062$  nM であった。比較すると、実施例 16 で測定されたような、経口投与された配列番号 1 のペプチドについての希釈調整されたエキスピボ  $IC_{50}$  値は、血液を 4 及び 20 ng/mL の IL-23 で刺激したときに、それぞれ、 $0.032$  nM 及び  $0.27$  nM であった。

#### 【0365】

これらのデータは、経口投与された配列番号 1 のペプチドが、ラット血液における用量依存性全身性曝露を有することを実証し、ラット血液における用量依存性全身性曝露は、配列番号 1 のペプチドのエキスピボ IL-23 刺激 IL-17A の曝露依存性阻害についての  $IC_{50}$  を生成することによって、全身性薬力学的活性のレベルを予測するために使用され得、配列番号 1 のペプチドのエキスピボ IL-23 刺激 IL-17A の曝露依存性阻害についての  $IC_{50}$  は、投与されていないラットから採取された血液（除去された血液は、その後、配列番号 1 のペプチドで処置した）の  $IC_{50}$  と一致する。

10

#### 【0366】

##### 実施例 18 エクスピボ薬力学的阻害の経時変化

配列番号 1 のペプチドの投与後の異なる時間での IL-23 誘導性 IL-17A 分泌のエキスピボ阻害を決定するために、ラットに、10 mg/kg のペプチドを投与し、2 又は 6 時間後に採血し、続いて、IL-23 及び IL-1 $\beta$  でのエキスピボ刺激を行った。投与の 2 時間後に、配列番号 1 のペプチドを受け取ったラットからの血液における中央値 IL-17A 産生は、それぞれ 100、20、又は 4 ng/mL の IL-23 及び 4 ng/mL の IL-1 $\beta$  での刺激後に、（ビヒクル対照試料に対して）有意に低減された（図 6）。細胞培養上清を、ELISA による分泌された IL-17A の測定のために、約 24 時間後に収集した。テクニカルレプリケートを、算術平均によって平均した。エラーバーを、明確さのために省略した。四分位数間範囲にボックス、最小/最大にバー。各時点で処置をビヒクルと比較するシダック事後試験での対数正規化値における一元配置 ANOVA ( $n s$  = 有意でない、\*\*  $p < 0.01$ 、\*\*\*  $p < 0.001$ 、\*\*\*\*  $p < 0.0001$ )。

20

#### 【0367】

投与の 6 時間後に、経口投与された配列番号 1 のペプチドは、100 及び 20 ng/mL の IL-23 及び IL-1 $\beta$  へのエキスピボ応答に有意な効果を有さなかったが、4 ng/mL の IL-23 及び 4 ng/mL の IL-1 $\beta$  で処置された試料における中央値 IL-17A レベルの有意な減少を示した。投与の 2 時間後に対して投与の 6 時間後の減少した阻害は、この時点での血漿ペプチド曝露と一致した。したがって、ペプチド曝露がインビボで減少したときのエキスピボ持続性薬力学的効果の証拠はなかった。

30

#### 【0368】

実施例 19. ラット皮膚活性－配列番号 1 のペプチドの経口投与による IL-23 の下流遺伝子発現の阻害。

実施例 19 の実験の目的は、配列番号 1 のペプチドの経口投与後のラット皮膚における IL-23 の下流遺伝子発現、具体的には、IL-17A、IL-17F、及び IL-22 遺伝子の阻害を測定することによって、組織薬力学を測定することであった。

40

#### 【0369】

耳部炎症を、Sprague-Dawley ラットにおいて、研究 0～3 日目での組換えラット IL-23 の毎日の皮内注射によって誘導した。配列番号 1 のペプチドでの処置（経口経管栄養による用量応答、1、3、10、30、100、及び 300 mg/kg、1 日 2 回）を、予防的に開始して、炎症の誘導の 1 日前から開始し、炎症の誘導後 3 日目までにわたって続けた。全てのラットを、4 日目に人道的に安楽死させた。（－1 日目及び 3 日目に腹腔内投与された）抗 IL-23 モノクローナル抗体を、陽性対照及び比較薬として、全ての研究に含めた。

50

## 【0370】

## 材料及び方法

抗IL-23p19モノクローナル抗体及びIgG1アイソタイプモノクローナル抗体を、PBS中2mg/mLで使用準備済みで供給した。10.11gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 及び1.70gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を800mLの蒸留水に添加することによって、ビヒクル（50mMのリン酸緩衝液（Phosphate Buffer、PB））を、調製し

、HCl又はNaOHを使用して、7.4の最終pHに調整した。次いで、体積を、蒸留水を使用して最大1Lまでにし、4℃で貯蔵した。

## 【0371】

試験物品を、リン酸緩衝液中に適切な濃度で溶解し、各用量ごとにアリコートし、4℃で貯蔵した。各用量製剤の保持を、初期調製後にかつ3日目の最終用量後に、エッペンドルフ管内に得、LCMSによる試験物品の生体分析のために、-80℃で貯蔵した。

## 【0372】

組換えラットIL-23を、PBSで75µg/mLの濃度に希釈し、2.0mLのアリコートに分割し、-80℃で貯蔵した。毎日0日目～3日目に、ラットを、イソフルランで麻酔し、IL-23を、右耳部に皮内注射（intradermally、i.d.）した（20µLの体積中1.5µg）。対照群において、20µLのPBSを注射した。

## 【0373】

IL-23注射前の朝から開始して3日目の夕方までにわたって、ラットに、ビヒクル（リン酸緩衝液）又は配列番号1のペプチド化合物のいずれかを、経口経管栄養（p.o.）によって、5mL/kgの体積で、1日2回（1日の間に投与間を約10時間空けて）投与した。一実験において、また、配列番号1のペプチドを、5mL/kgの体積で、皮下（subcutaneously、s.c.）投与した。別の実験において、20mg/kgの配列番号1のペプチド化合物を朝に投与しビヒクル（PB）を夜に投与することによって、1日1回群を含めた。

## 【0374】

抗IL-23p19抗体又はアイソタイプ抗体を、腹腔内注射（intraperitoneal、i.p.）を介して、5mL/kgの体積で、-1及び3日目に投与した。

## 【0375】

研究の終了に、IL-23での誘導の4日後に（3日目の夕方投与の約16時間後に）、動物を、CO<sub>2</sub>窒息によって安楽死させた。耳部組織を、秤量し、瞬間凍結させ、炎症性遺伝子（IL-22、IL-17A、IL-17F、TNF）の遺伝子発現分析のために、-80℃で貯蔵した。追加の耳部組織を、LCMSによる配列番号1のペプチドの生体分析のために、同じ様式で処理した。更に、耳部組織を、10%中性緩衝ホルマリン（Neutral Buffered Formalin、NBF）中で、24時間固定し、次いで、組織学的処理及

び分析のために、70%エタノール中に移した。

## 【0376】

病理組織学的評価及びスコア付け：耳部からの皮膚試料を、以下のように処理した。5マイクロメートルの切片をスライド上に載せ、ヘマトキシリン及びエオシンで染色し、光学顕微鏡を使用して、処置条件を知らされていない、認定獣医学病理学者によって評価した。各耳部試料を、個別にスコア付けした。表皮厚さ（µm）を、0～4のスケール（0：正常範囲内、厚さ30µm以下、1：主に、50µmより少ない、2：主に、50～80µm、3：主に、80～110µm、4：110µm超）でスコア付けし、他の特徴（表皮排出物、びらん／潰瘍化、表皮肥厚、及び炎症）を、重症度の増加に従って、0～5のスケールでスコア付けした。

## 【0377】

## 結果

経口投与された配列番号 1 のペプチドは、IL-17A、IL-17F、及び IL-23 の IL-23 誘導性発現を、用量依存的に減弱した（それぞれ、図 7、図 8、及び図 9 を参照されたい）。

【0378】

図 7 は、ナイーブラットにおける、あるいは組換えラット IL-23 の皮内投与、及び ビヒクル若しくは配列番号 1 のペプチドの化合物（1、3、10、30、100、300 mg/kg b.i.d.、-1～3 日目）の経口投与、又は抗 IL-23 若しくはアイソタイプ抗体（-1 及び 3 日目に 4 mg/kg）の腹腔内投与後のラットにおける、皮膚 IL-17A 遺伝子発現の変化を示す。IL-23 は、中央値 IL-17A 発現の約 15 倍の増加を誘導し、当該中央値 IL-17A 発現は、全ての試験された用量及び 10 mg/kg（b.i.d.）以上の用量の配列番号 1 のペプチドの処置によって、抗 IL-23 抗体と同等の程度まで低減された。

10

【0379】

図 8 は、ナイーブラットにおける、あるいは組換えラット IL-23 の皮内投与、及び ビヒクル若しくは配列番号 1 のペプチド（1、3、10、30、100、300 mg/kg B.I.D.）の経口投与、又は抗 IL-23 若しくはアイソタイプ抗体の腹腔内投与後のラットにおける、皮膚インターロイキン-17F（IL-17F）遺伝子発現の変化を示す。

【0380】

図 9 は、ナイーブラットにおける、あるいは組換えラット IL-23 の皮内投与、及び ビヒクル若しくは配列番号 1 のペプチド（1、3、10、30、100、300 mg/kg B.I.D.）の経口投与、又は抗 IL-23 若しくはアイソタイプ抗体の腹腔内投与後のラットにおける、皮膚インターロイキン-22（IL-22）遺伝子発現の変化を示す。

20

【0381】

実施例 20. ラット皮膚活性－配列番号 1 のペプチドの経口投与による IL-23 誘導性耳部肥厚の阻害

ラット IL-23 誘導性皮膚炎症モデルを使用して、配列番号 1 のペプチドの IL-23 R ペプチド拮抗剤の組織薬力学活性を評価した。

ラット耳部肥厚実験の目的は、経口投与された配列番号 1 のペプチドが、皮膚組織における IL-23 R の阻害を提供するのに十分な全身性曝露を有するかどうかを決定し、したがって、乾癬皮膚組織における経口投与された治療有効性をモデリングすることである。実施例 19 からの動物を、実施例 20 のためにも使用した。0 日目に、IL-23 注射前に、同側性耳部は、平均約 0.4 mm であった。生理食塩水を注射されたラットにおいて、耳部は、反復皮内注射の結果として、4 日目までに平均 0.053 mm 腫脹した。比較すると、IL-23 の注射は、ビヒクルで処置されたラットとアイソタイプ抗体で処置されたラットとの両方の耳部の厚さが、漸進的に増加することを引き起こして、それぞれ、4 日目までに平均約 0.240～0.242 mm に達した。抗 IL-23 モノクローナル抗体処置による IL-23 の遮断は、耳部の腫脹を、4 日目までにわずか 0.133 mm に低減し、2～4 日目での差は全て、統計的に有意であった。配列番号 1 のペプチドでの処置はまた、IL-23 誘導性腫脹の低減を実証し、300 mg/kg、b.i.d. の最も高い用量で、4 日目の腫脹を、平均 0.120 mm に低減した。配列番号 1 のペプチドの用量を漸進的に低下させることによる肥厚の低減は、概して、最小 3 mg/kg、b.i.d. の用量までの用量応答性であった。1、3、10、100、及び 300 mg/kg、p.o.、b.i.d. の用量は、ビヒクル処置と比較して、耳部厚さを、3 及び 4 日目に統計的に有意な程度に低減し、30 mg/kg、p.o.、b.i.d. の用量は、2～4 日目に統計的に有意であった。2 mg/kg、s.c. 及び 20 mg/kg、p.o.、q.d. の用量での耳部厚さの低減は、統計的に有意でなかった（図 9 及び表 15）。

30

40

【0382】

結果

50

経口投与された配列番号1のペプチドは、IL-23誘導性耳部肥厚を防止した。10 mg/kg (p.o., b.i.d.) 以上の用量で、配列番号1のペプチドの有効性は、抗IL-23抗体処置の有効性と等しかったか又はこれを超えた。

【0383】

図10は、ナイーブラットの耳部厚さ (mm)、あるいは組換えラットIL-23の皮内投与、及びビヒクル若しくは配列番号1のペプチド化合物 (1、3、10、30、100、300 mg/kg b.i.d., 20 mg/kg q.d., -1~3日目) の経口投与、又は抗IL-23若しくはアイソタイプ抗体 (-1及び3日目に4 mg/kg) の腹腔内投与後のラットの耳部厚さ (mm) の変化を示す。IL-23は、ナイーブラット (中央値増加0.05 mm) と比較して、アイソタイプ抗体で処置されたラット (中央値増加0.25 mm) 及びビヒクルで処置されたラット (中央値増加0.20 mm) において、より大きな耳部肥厚を誘導した。配列番号1のペプチド (1、3、10、30、100、300 mg/kg, p.o., b.i.d., -1~3日目) は、ビヒクル処置と比較して、4日目に耳部肥厚の低減を示した (表15)。

【0384】

【表16】

表15. IL-23誘導性耳部肥厚、対照との比較

| 処置       | 用量                         | 対照     | 1日目 | 2日目 | 3日目  | 4日目  |
|----------|----------------------------|--------|-----|-----|------|------|
| 抗IL-23抗体 | 4mg/kg, i. p.              | アイソタイプ | ns  | **  | **** | **** |
| 配列番号1    | 1mg/kg, p. o. , b. i. d.   | ビヒクル   | ns  | ns  | **** | **** |
| 配列番号1    | 3mg/kg, p. o. , b. i. d.   | ビヒクル   | ns  | ns  | ***  | ***  |
| 配列番号1    | 10mg/kg, p. o. , b. i. d.  | ビヒクル   | ns  | ns  | ***  | **** |
| 配列番号1    | 30mg/kg, p. o. , b. i. d.  | ビヒクル   | ns  | *   | **** | **** |
| 配列番号1    | 100mg/kg, p. o. , b. i. d. | ビヒクル   | ns  | ns  | **** | **** |
| 配列番号1    | 300mg/kg, p. o. , b. i. d. | ビヒクル   | ns  | ns  | ***  | **** |
| 配列番号1    | 2mg/kg, s. c. , b. i. d.   | ビヒクル   | ns  | ns  | ns   | ns   |
| 配列番号1    | 20mg/kg, p. o. , q. d.     | ビヒクル   | ns  | ns  | ns   | ns   |

(ns = 有意でない、\*\* p < 0.01、\*\*\* p < 0.001、\*\*\*\* p < 0.0001)

【0385】

したがって、経口投与された配列番号1のペプチドは、耳部肥厚実験において測定されたような、ラット皮膚におけるIL-23の用量依存性阻害を実証した。

【0386】

実施例21第1相ファースト・イン・ヒューマン薬物動態 (Pharmacokinetics, PK)

健常参加者における化合物Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合) (配列番号1) の第1相ファースト・イン・ヒューマン (First In Human, FIH) を、試験された用量範囲 (10 mg ~ 1000 mg) にわたる当該化合物の安全性及び許容度を評価するために、現在行っている。全ての cohorts は、この研究から完了している。

【0387】

パート1 (単一漸増用量研究) 最高1000 mg までの単一用量としての投与、パート2 (複数漸増用量研究) 最高1000 mg までの用量、及びパート3 非盲検相対的BA/食物効果研究からの結果を、再調査した。

【0388】

薬物の全身性曝露 (観察された最大血清濃度 [C<sub>max</sub>] 及びAUC) は、現在までに評価された用量範囲にわたって、ほぼ用量比例である。複数の10 mg又は25 mgの1日1回投与後に、定常状態が、7日目までに達成され、これは、約10~12時間の観察

された平均終末相半減期と一致した。複数の1日1回投与後に、AUCについての13%～50%の平均蓄積が観察され、これは、半減期と一致した。

【0389】

進行中のF I H研究からのAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)の予備単一用量PKの概要を、表16に示す。

【0390】

表16. Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)についての平均(%CV)単一用量薬物動態パラメータ

10

パート1 絶食条件下での経口溶液製剤としての投与

【0391】

【表17】

| 治療          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> (h)中央値<br>(min, max) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|-------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| 10mg(n=6)   | 0.17(53.3)                  | 2.5(1, 5)                             | 1.56(47.1)                      | 5.0(10.9)            |
| 25mg(n=6)   | 0.79(69.7)                  | 1.5(0.5, 5)                           | 6.47(43.0)                      | 8.5(27.7)            |
| 100mg(n=5)  | 1.48(27.5)                  | 3.0(1, 6)                             | 20.8(31.3)                      | 11.7(46.3)           |
| 300mg(n=6)  | 3.97(47.2)                  | 4.0(3, 8)                             | 51.0(40.5)                      | 9.28(13.8)           |
| 1000mg(n=6) | 8.30(10.2)                  | 4.5(1, 8)                             | 140.9(12.6)                     | 8.73(14.5)           |

20

【0392】

食物効果評価を、AbEを含有する腸溶コーティング錠剤について、進行中のF I H研究の一部として、完了した。この研究からの研究デザイン及びトプライン結果の概要を、以下に示す。対象は、25mgの単一用量のAc-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-アミノエトキシ)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>(\*Pen-Pen形態ジスルフィド結合)(配列番号1)を、治療間に少なくとも5日間のウォッシュアウト期間を有して、4回受け取った。

30

【0393】

研究に登録された12人の参加者のうち、10人の対象が、クロスオーバーの全ての期間を完了した。当該10人の対象からのPKデータが、入手可能であり、当該PKデータの概要を、表17に示す。

【0394】

40

## 【表 18】

表 17. F I H研究パート 3 からの A c - [ P e n ] \* - N - T - [ W ( 7 - M e ) ] - [ L y s ( A c ) ] - [ P e n ] \* - P h e [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) ] - [ 2 - N a l ] - [ T H P ] - E - N - [ 3 - P a l ] - S a r c - N H 2 ( \* P e n - P e n 形態ジスルフィド結合 ) ( 配列番号 1 ) についての薬物動態パラメータ ( 幾何平均 ) 及び相対的バイオアベイラビリティ結果

| 治療 ( n = 10 )                           | C <sub>max</sub><br>( ng / mL ) | T <sub>max</sub> ( h ) 中央値<br>( min , max ) | AUC <sub>inf</sub><br>( ng . h / mL ) | 相対的<br>バイオアベイラビリティ |
|-----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| 25mg の経口溶液、絶食                           | 0. 359                          | 2 ( 1 , 8 )                                 | 4. 75                                 | 100                |
| カプリン酸ナトリウム ( NaC10 )<br>なしの 25mg の錠剤、絶食 | 0. 105                          | 7 ( 4 , 12 )                                | 2. 06                                 | 50. 7              |
| NaC10 ありの 25mg の錠剤、<br>絶食               | 6. 451                          | 4 ( 1 , 6 )                                 | 34. 12                                | 688. 4             |
| NaC10 ありの 25mg の錠剤、<br>摂食               | 1. 770                          | 12 ( 5 , 24 )                               | 34. 44                                | 435. 1             |

10

## 【 0 3 9 5 】

この研究からの結果は、絶食条件下で投与された、腸溶コーティング ( pH 感受性機能性コーティング ) ありの錠剤製剤が、経口溶液に対して、3 時間の中央値遅延時間及び約 50 % の平均経口バイオアベイラビリティを有したことを示す。対照的に、絶食条件下で投与された、A b E を含有する腸溶コーティングありの錠剤製剤は、経口溶液に対して、1. 5 時間の中央値遅延時間及び約 700 % の平均経口バイオアベイラビリティを有した。摂食条件下で投与された吸収増強腸溶コーティング錠剤製剤は、経口溶液に対して、7 時間の中央値遅延時間及び約 400 % の平均経口バイオアベイラビリティを有した。食物ありの吸収増強錠剤製剤の投与は、絶食状態で投与された同じ製剤 ( C V 約 57 % ) と比較して、増加した変動性 ( 変動係数 [ C V ] 約 90 % ) と関連した。

20

## 【 0 3 9 6 】

概要としては、この相対的研究の結果は、吸収促進剤 ( A b E ) カプリン酸ナトリウム ( NaC10 ) を含有するペプチドの錠剤製剤が、1 日総用量要件を最小化しつつ、A c - [ P e n ] \* - N - T - [ W ( 7 - M e ) ] - [ L y s ( A c ) ] - [ P e n ] \* - P h e [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) ] - [ 2 - N a l ] - [ T H P ] - E - N - [ 3 - P a l ] - S a r c - N H 2 ( \* P e n - P e n 形態ジスルフィド結合 ) ( 配列番号 1 ) の経口バイオアベイラビリティ及び全身性曝露を有意に増加させることができることを示す。吸収増強経口製剤を使用する目標は、投与される薬物の量を増加させることなくペプチドへの全身性曝露を増加させることであるため、曝露の約 5 倍の相対的増加は、既存の前臨床中毒学限度によって網羅される。

30

## 【 0 3 9 7 】

実施例 22 : 配列番号 1 のペプチドは、I B D の動物モデルにおける腸炎症を低減する配列番号 1 のペプチドのインビボ抗炎症活性を、I B D のラットトリニトロベンゼンスルホン酸 ( Trinitrobenzenesulfonic Acid、T N B S ) 誘導性大腸炎モデルにおいて評価

40

した。S p r a g u e - D a w l e y ラットにおける結腸内 T N B S 点滴注入は、I L - 23 / I L - 23 R シグナル伝達によって部分的に駆動される結腸炎症を誘導する ( C h e n g X , T a r a n a t h R , M a t t h e a k i s L , B h a n d a r i A , L i u D . T h e b i o m a r k e r p r o f i l e o f P T G - 200 , a n o r a l p e p t i d e a n t a g o n i s t o f I L - 23 r e c e p t o r , t r a c k s w i t h e f f i c a c y i n a p r e c l i n i c a l m o d e l o f I B D . J C r o h n s C o l i t i s . A G A A b s

50

tracts, 2017)。したがって、TNBSラットモデルは、IL-23/IL-23Rシグナル伝達への配列番号1の局所GI効果の尺度を提供する。これらの結果はまた、配列番号1のペプチドについてのヒト用量予測を支持した。

#### 【0398】

##### 研究デザイン

配列番号1のペプチドを、1日3回(0.03、0.1、0.3、1、3、10、mg/kg/日)の経口投与のみのラットTNBSモデルにおいて、3つの独立したラットTNBS実験において評価した。全ての研究において、配列番号1のペプチドを、TNBS誘導の2日前から開始して、6日目までにわたって投与し、安楽死を、7日目に予定した。

10

#### 【0399】

##### 結果

TNBS投与及び大腸炎の誘導後に、ラットは、体重の急な低下を示した(図11)。対照的に、ナীব動物は、実験時間枠にわたって、体重が増加し続けた。これらの差により、7日目までのナীব群とTNBS群との間での91.9g(95%CI:80.8、103g)の正味損失が、結果として生じ、これは、TNBS点滴注入の結果としての全体的な健康の低下を反映した。配列番号1のペプチド(0.03、0.1、0.3、1、3、及び10mg/kg/日)での処置の開始は、全ての3つの研究にわたって、TNBS誘導性体重減少を防止し、逆転させた。配列番号1のペプチドによる体重減少の減弱は、0.03~1mg/kg/日の範囲で、用量に関連した。3及び10mg/kg/日の効果は、1mg/kg/日で見られた効果と同等であった。3つのTNBS実験の組み合わせられた分析に基づいて、TNBSの5日目後と早くも、配列番号1のペプチド(1mg/kg/日、p.o.)は、体重減少の有意な低減を示し( $p=0.022$ )、7日目までに、0.3、1、3、及び10mg/kg/日の用量は、体重減少への有意な治療効果を提供した(それぞれ、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、及び $p=0.002$ )。研究エンドポイントとしての7日目に基づいて、0.3mg/kg/日の配列番号1のペプチドは、最小有効用量と考えられた(図11)。

20

#### 【0400】

図11は、ナীবラットにおける体重増加、又はTNBSの結腸内投与、及び水(-2日目~6日目)若しくは配列番号1のペプチド(0.03、0.1、0.3、1、3、及び10mg/kg/日、-2日目~6日目)の経口投与後のラットにおける体重減少の経時変化を示す。データは、平均体重を表す( $n=10\sim29$ 匹のラット、3つの研究について組み合わせられた)。エラーバーを、明確さのために省略した。配列番号1(0.3、1、3、及び10mg/kg/日)で処置されたラットにおける体重は、7日目までに、ビヒクル群と有意に異なった( $ns$ =有意でない、\*\* $p<0.001$ 、\*\*\*\* $p<0.0001$ )。

30

#### 【0401】

TNBS誘導性大腸炎は、結腸の短縮、浮腫の増加、及び結腸の肥厚において現れて、ナীবラットと比較して、TNBSで処置されたラットにおける結腸重量/長さ比の全体的な増加が、結果として生じる。ナীবラットにおける結腸重量/長さ比は、約0.1g/cmであり、TNBSで処置されたラットにおける約0.5g/cmに増加した(0.422g/cmの推定絶対差、95%CI:0.335、0.508g/cm)。配列番号1のペプチド(0.03、0.1、0.3、及び1mg/kg/日)は、結腸重量/長さ比の変化の減弱について、用量に関連する傾向を示し、同様の大きさの効果を、1、3、及び10mg/kg/日で示した(図12)。TNBS群と比較して、0.1、0.3、1、3、及び10mg/kg/日の用量の配列番号1のペプチドは、結腸重量/長さ比を低減する有意な治療効果(それぞれ、 $p=0.0019$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、及び $p=0.0073$ )を示し、0.1mg/kg/日が、最小有効用量と考えられた(図12)。

40

#### 【0402】

50

図12は、ナイーブラットにおける、又はTNBSの結腸内投与、及び水（-2日目～6日目）若しくは配列番号1のペプチド（0.03、0.1、0.3、1、3、及び10 mg/kg/日、-2日目～6日目）の経口投与後のラットにおける結腸重量/長さ比の変化を示す。3つの異なる研究からのデータを、組み合わせた（各用量レベルで、以下の記号の形状によって表される。研究1（△）、研究2（□）、研究3（○）、四分位数間範囲でボックス、最小/最大でバー。0.1、0.3、1、3、及び10 mg/kg/日の用量の配列番号1のペプチドは、結腸重量/長さ比を低減する有意な治療効果を示した（ns = 有意でない、\*\* p < 0.01、\*\*\* p < 0.0001）。

#### 【0403】

TNBSから結果として生じる疾患重症度を、上記のように、狭窄の形成、癒着、潰瘍化、及び壁厚の増加の定性的スコア付けによって評価することができる。合計結腸スコアは、ナイーブラットと比較して、TNBS群において、11の中央値（10～12の四分位数間範囲）で有意に増加する（図13）。最も低い用量（0.03 mg/kg/日）の配列番号1のペプチドにおける結腸スコアは、TNBSのみで見られた結腸スコアと同様であった。結腸スコアは、他の用量（0.1、0.3、1、3、及び10 mg/kg/日の配列番号1のペプチドでの処置によって低減され（それぞれ、p = 0.0187、p = 0.0002、p < 0.0001、p < 0.0001、及びp < 0.0001）、結腸炎症の重複した阻害レベルが、この用量範囲においてあった。この定性的スコア付けに基づいて、0.1 mg/kg/日の配列番号1のペプチドは、結腸スコアについて、最小有効用量であると考えられた（図13）。

#### 【0404】

図13は、ナイーブラットにおける、又はTNBSの結腸内投与、及び水若しくは配列番号1のペプチド（0.03、0.1、0.3、1、3、及び10 mg/kg/日、-2日目～6日目）の経口投与後のラットにおける結腸炎症スコアの変化を示す。3つの異なる研究からのデータを、組み合わせた（各用量レベルで、以下の記号の形状によって表される。研究1（△）、研究2（□）、研究3（○）、四分位数間範囲でボックス、最小/最大でバー）。結腸を、以下のパラメータ、癒着（0～2）、狭窄（0～3）、潰瘍（0～5）、及び壁厚（0～2）で、0～12の合計構成要素スコア範囲についてスコア付けした。結腸スコアは、3、10、30、及び100 mg/kg/日の用量の配列番号1のペプチドでの処置によって低減された（ns = 有意でない、\* p < 0.05、\*\*\* p < 0.0001、\*\*\*\* p < 0.0001）。

#### 【0405】

各研究の終了に、結腸内容物及び結腸組織試料を、各動物から収集し、LC-MS/MSによって、薬物濃度について分析した。高い濃度の配列番号1が、結腸内容物及び結腸組織において観察され、レベルは、投与された用量の増加とともに増加した（表18）。

#### 【0406】

#### 【表19】

表18：ラットトリニトロベンゼンスルホン酸誘導性大腸炎モデルにおける配列番号1の経口投与後の組織における配列番号1の平均濃度

| 配列番号1濃度 (ng/g [組織について]) (研究1) |           |           |          |          |        |         |         |        |   |
|-------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|--------|---------|---------|--------|---|
| 用量 (mg/kg) レジメン               | 0.033 TID | 0.1 TID   | 0.33 TID | 1 TID    | —      | —       | —       | —      | — |
| 組織                            | —         | —         | —        | —        | —      | —       | —       | —      | — |
| 1日総用量 (mg/kg)                 | 0.1       | 0.3       | 1        | 3        | —      | —       | —       | —      | — |
| 結腸                            | 24.2      | 48.2      | 160      | 632      | —      | —       | —       | —      | — |
| N (結腸)                        | 9         | 9         | 9        | 8        | —      | —       | —       | —      | — |
| 結腸内容物                         | 779       | 1,847     | 6,334    | 17,481   | —      | —       | —       | —      | — |
| N (結腸内容物)                     | 9         | 9         | 9        | 8        | —      | —       | —       | —      | — |
| 配列番号1濃度 (ng/g [組織について]) (研究2) |           |           |          |          |        |         |         |        |   |
| 用量 (mg/kg) レジメン               | 0.01 TID  | 0.033 TID | 0.1 TID  | 0.33 TID | 1 TID  | 3.3 TID | 0.5 BID | 1 QD   | — |
| 組織                            | —         | —         | —        | —        | —      | —       | —       | —      | — |
| 1日総用量 (mg/kg)                 | 0.03      | 0.1       | 0.3      | 1        | 3      | 10      | 1       | 1      | — |
| 結腸                            | BQL       | 31.9      | 90.1     | 319      | 889    | 2,681   | 375     | 549    | — |
| N (結腸)                        | 10 (9*)   | 10 (3*)   | 10       | 10       | 10     | 9       | 10      | 10     | — |
| 結腸内容物                         | 171       | 588       | 1,987    | 7,442    | 22,244 | 73,511  | 11,166  | 11,743 | — |
| N (結腸内容物)                     | 10 (1*)   | 10        | 10       | 10       | 10     | 9       | 10      | 10     | — |
| 配列番号1濃度 (ng/g [組織について]) (研究3) |           |           |          |          |        |         |         |        |   |
| 用量 (mg/kg) レジメン               | 0.033 TID | 0.1 TID   | 0.33 TID | 1 TID    | —      | —       | —       | —      | — |
| 組織                            | —         | —         | —        | —        | —      | —       | —       | —      | — |
| 1日総用量 (mg/kg)                 | 0.1       | 0.3       | 1        | 3        | —      | —       | —       | —      | — |
| 結腸                            | BQL       | 44.4      | 158      | 509      | —      | —       | —       | —      | — |
| N (結腸)                        | 10 (8*)   | 10 (2*)   | 10       | 10       | —      | —       | —       | —      | — |
| 結腸内容物                         | 567       | 3,181     | 6,046    | 20,829   | —      | —       | —       | —      | — |
| N (結腸内容物)                     | 10        | 10        | 10       | 10       | —      | —       | —       | —      | — |

10

20

30

40

50

注：3つの独立した実験を、TNBS誘導性大腸炎雄Sprague Dawleyラットにおいて行った。結果を、各実験について提示する。

<sup>a</sup> BQL値の数、半分以上の試料が、値を有する場合、BQLは、0に設定され、平均が計算される。

「－」＝該当なし、BID＝1日2回、BQL＝定量限界未満、N＝数、QD＝1日1回、TID＝1日3回、TNBS＝トリニトロベンゼンスルホン酸。

#### 【0407】

概要としては、ラットにおけるTNBS誘導性大腸炎モデルにおけるインビボ研究は、疾患パラメータの用量関連及びGI曝露関連減弱を示し、最小有効用量は、配列番号1のペプチドについて、0.3mg/kg/日であった。相関が、結腸組織、糞便濃度、及び薬理学的活性/有効性エンドポイント間で観察された。

10

#### 【0408】

実施例23：ファースト・イン・ヒューマン臨床研究、経口投与された配列番号1のペプチドとの全身性IL-23経路関与の証拠

エキスピボ全血IL-23誘導性IFN $\gamma$ 産生アッセイ

エキスピボ全血IL-23誘導性IFN $\gamma$ アッセイを使用して、ファースト・イン・ヒューマン研究において、経口投与された配列番号1のペプチドの全身性薬力学的活性を評価した。アッセイを、全ての複数漸増用量（Multiple Ascending Dose、MAD）コホー

トにおいて、1日目及び10日目の複数の時点で実施し、健常ボランティアに、プラセボ、又は配列番号1のペプチドの用量（10mg、25mg、100mg、300mg、1000mg）のうちの1つを、連続10日間、1日1回経口で与えた。1及び10日目に、アッセイを実行したときに、対象は、約10時間の一晚の絶食後に、対象の用量のプラセボ又は配列番号1のペプチドを受け取り、投与後に、約4時間絶食したままであった。1及び10日目の経口投与後に、対象からの全血を、IFN $\gamma$ の刺激のために、TruCulture（商標）管（Rules Based Medicine, Q<sup>2</sup>solutions company）内のIL-2（10ng/mL）及びIL-18（20ng/mL）、又はIL-2（10ng/mL）、IL-18（20ng/mL）、及びIL-23（0.5ng/mL）のいずれかで、エキスピボで刺激した。IFN $\gamma$ の産生は、IL-23Rシグナル伝達が阻害されている場合、抑制されることが予想される。したがって、アッセイにおけるより低いIFN $\gamma$ 産生は、経口投与された配列番号1のペプチドの全身性薬力学的（Pharmacodynamic、PD）活性を達成するのに十分な曝露と関連する。

20

30

#### 【0409】

##### 方法

全血を、製造業者使用説明書に従って、TruCulture（商標）管内に収集し、管を、ブロックサーモスタット内で、37℃で24時間（±1時間）インキュベートした。37℃でインキュベートした後に、上清を、TruCultube（商標）管製造業者使用説明書（Rules Based Medicine, Q<sup>2</sup>solutions company）に従って、回収した。ELISAアッセイを使用して、上清におけるIFN $\gamma$ のレベルを定量した。

40

#### 【0410】

##### 結果

25mg、100mg、300mg、及び1000mgのコホートについての平均全身性PD活性は、100%最大阻害近くに達し、50%超の阻害を、少なくとも約8時間維持した。本発明者らはまた、特に、配列番号1のペプチドが、10日目に定常状態レベルに達したときに、IFN $\gamma$ の阻害への用量依存性効果があったことを観察した（図14）。したがって、経口投与された配列番号1のペプチドは、ヒト全血におけるIL-23刺激IFN $\gamma$ 産生の用量依存性阻害を実証した。血液は、アッセイにおいて、3倍に希釈さ

50

れているため、IFN $\gamma$  阻害の測定されたレベルは、血液における配列番号 1 のペプチドのインビボ薬力学的活性を過小評価する。

#### 【0411】

プラセボに対する、10、25、100、300、及び1000mgのコホートについてのファースト・イン・ヒューマン研究全身性IFN $\gamma$  薬力学的データセットを、図14に示す。MADコホートの1日目及び10日目の複数の示された時点からのIL-23誘導性IFN $\gamma$  産生データのパーセント阻害（平均±SE）を、ベースラインに対して示す。プラセボ（Placebo、PBO）及び10mgのコホートからの1人の異常値の対象を除外した。IFN $\gamma$  =インターフェロンガンマ、時間（h）=時間（時間）。

#### 【0412】

##### STAT3のエキスピボ全血リン酸化アッセイ

また、エキスピボ全血IL-23誘導性STAT3リン酸化アッセイを使用して、ファースト・イン・ヒューマン研究において、経口投与された配列番号1のペプチドの全身性薬力学的活性を評価した。この近位IL-23Rシグナル伝達アッセイを、フローサイトメーターを使用して、STAT3のIL-23誘導性リン酸化を分析することによって、実行した。アッセイを、25mgのMADコホートにおいて、1日目及び10日目の複数の時点で実施し、健常ボランティアに、プラセボ又は25mgの配列番号1のペプチドを、連続10日間、1日1回経口で与えた。1及び10日目に、アッセイを実行したときに、対象は、約10時間の一晚の絶食後に、対象の用量のプラセボ又は配列番号1のペプチドを受け取り、投与後に、約4時間絶食したままであった。1及び10日目の経口投与後に、対象からの全血を、特定の免疫細胞サブセットにおけるSTAT3リン酸化の評価のために、IL-23あり又はなしで、エキスピボでインキュベートした。STAT3のIL-23誘導性リン酸化は、IL-23Rシグナル伝達が阻害されている場合、免疫細胞サブセットにおいて抑制されると予想される。したがって、アッセイによって読み出されるようなより低いSTAT3リン酸化は、経口投与された配列番号1のペプチドの全身性薬力学的活性を達成するのに十分な曝露と関連する。必要とされる血液の希釈がなく、読み出しが、IFN $\gamma$  産生よりも近位であり、応答が、IL-23に応答する免疫細胞の特定のサブセットにおいて測定されるため、pSTAT3アッセイは、IFN $\gamma$  よりも高感度な薬力学的読み出しである。

#### 【0413】

##### 方法

全血試料を、臨床治験現場での標準手順を使用して、リチウムヘパリンを有するvacuette管内に収集した。試料を、予熱されたプレート内にアリコートし、37℃のヒートブロック内で、30分間インキュベートした。インキュベートした後に、試料を、100ng/mLのIL-23で、37℃で30分間刺激した。次いで、試料を、予熱されたBD Phosflow（商標）溶解／固定緩衝液で、37℃で15分間固定した。その後、試料を、100%メタノール中で、4℃で15分間透過処理し、フローサイトメーターでの分析前に、pSTAT3（リン酸化部位、PY705／クローン、4／P-STAT3）、CD45（クローン、HI30）、CD3（クローン、UCHT1）、CD56（クローン、HCD56）、CD4（クローン、RPA-T4）、CD8（クローン、RPA-T8）、CD45RA（クローン、H1100）、及びCD26（クローン、M-A261）に対する抗体で、室温で60分間染色した。

#### 【0414】

##### 結果

25mgの配列番号1のペプチドを受け取った全ての3人の対象において、STAT3リン酸化のほぼ完全な阻害が、全ての分析された免疫細胞サブセット（メモリCD26<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞、メモリCD26<sup>high</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞、及びCD26<sup>high</sup>NKT細胞）において観察されたが、2人のプラセボ対象において、阻害は観察されなかった（図15）。これらのデータセットは、25mgのコホート対象の血液における配列番号1のペプチドのレベルが、血液におけるIL-23Rシグナル伝達を阻害するのに十

10

20

30

40

50

分であることを実証して、配列番号 1 のペプチドの全身性薬力学的活性を更に支持する。

【0415】

概要としては、これらのデータセットは、25 mg 以上の用量で、本発明者らが、経口投与された配列番号 1 のペプチドでの口バストな全身性薬力学的活性を見ていることを明確に実証する。

【0416】

プラセボに対する、25 mg のコホートについてのファースト・イン・ヒューマン第 1 相研究全身性 p S T A T 3 薬力学的データセットを、図 15 に示し、図 15 は、25 mg の M A D コホートの 1 日目及び 10 日目の複数の示された時点からの I L - 2 3 誘導性 p S T A T 3 データのパーセント阻害（平均 ± S E M）を示す。配列番号 1 のペプチドを投与された 4 人の対象が、25 mg のコホートにおいてあったが、0 時間の時点が入手不可能であったため、1 人の対象を、分析に含めることができなかった。C D 2 6 H i = 表面抗原分類 26 高、m C D 4 = メモリ表面抗原分類 4、m C D 8 = メモリ表面抗原分類 8、N K T = ナチュラルキラー T 細胞、p S T A T 3 = リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子 3。

10

【0417】

加えて、本明細書で参照される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許刊行物の全てを含む各参考文献は、本明細書と不一致しない程度まで、これらの全体が参照により本明細書に援用される。矛盾が本出願と本明細書で提供される参考文献との間に存在する場合に、本出願が優先される。

20

【0418】

上記の本発明は、実例及び例として、理解の明確さの目的で、ある程度詳細に記載されているが、ある変更及び修正が、添付の特許請求の範囲内でなされ得ることが、当業者には理解されよう。

【0419】

本発明は、本明細書の上記で例示された記載される態様に限定されず、権利は、例示された態様及び特許請求の範囲内に含まれる全ての修正に留保されることを理解されたい。

【0420】

加えて、本明細書で参照される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許刊行物の全てを含む各参考文献は、本明細書と不一致しない程度まで、これらの全体が参照により本明細書に援用される。矛盾が本出願と本明細書で提供される参考文献との間に存在する場合に、本出願が優先される。

30

【0421】

上記の本発明は、実例及び例として、理解の明確さの目的で、ある程度詳細に記載されているが、ある変更及び修正が、添付の特許請求の範囲内でなされ得ることが、当業者には理解されよう。

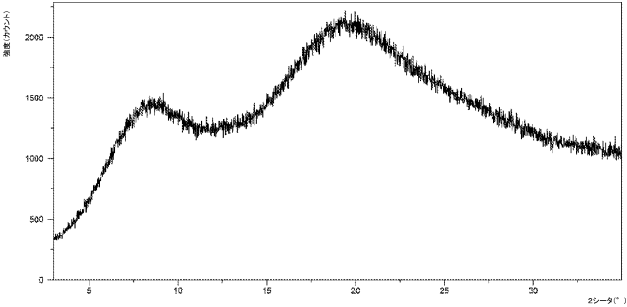
【0422】

本発明は、本明細書の上記で例示された記載される態様に限定されず、権利は、例示された態様及び特許請求の範囲内に含まれる全ての修正に留保されることを理解されたい。

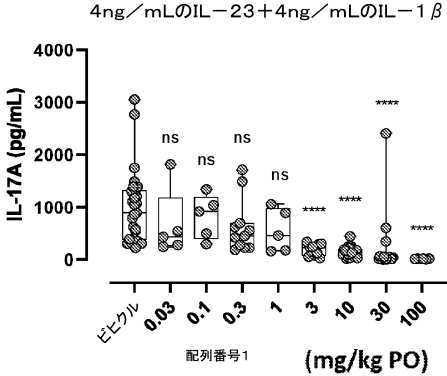
40

【図面】

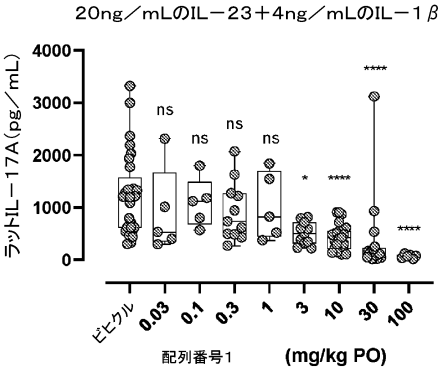
【図 1】



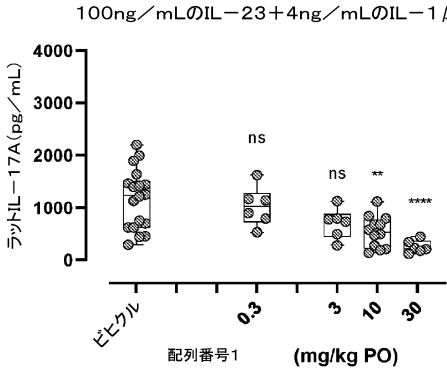
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

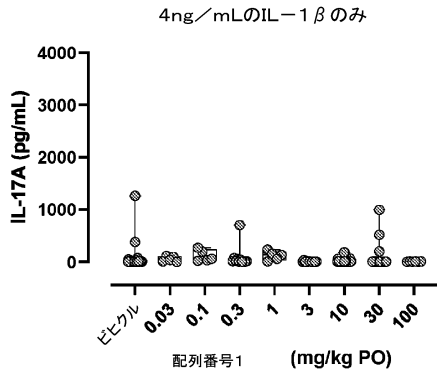
20

30

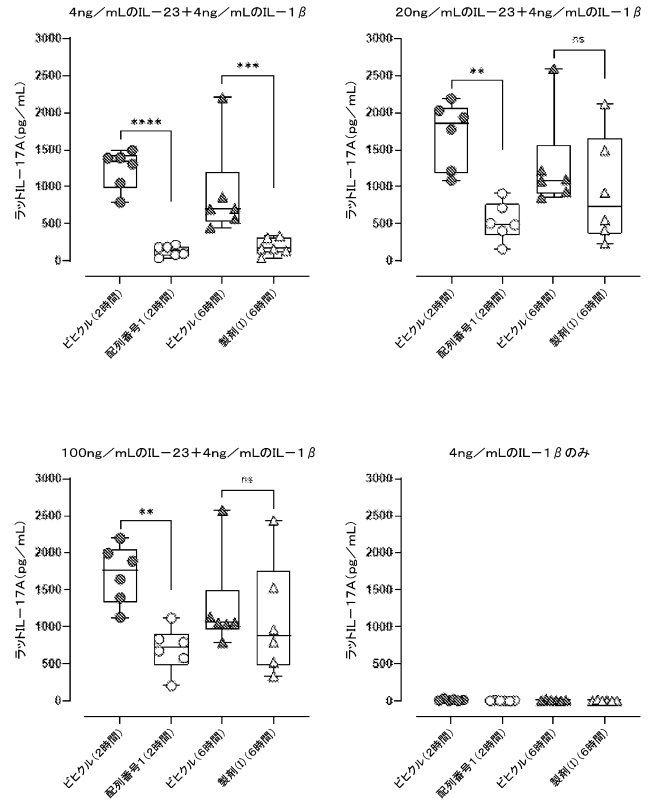
40

50

【図 5】



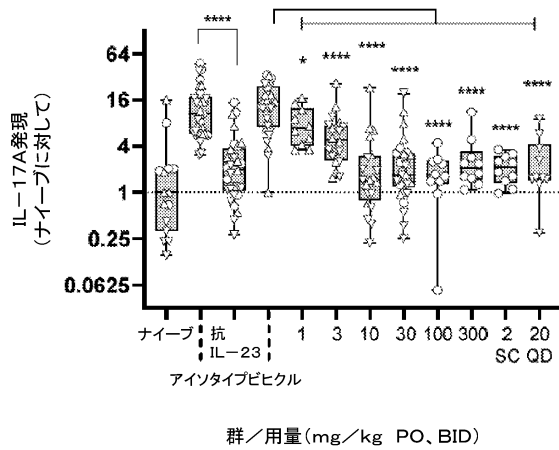
【図 6】



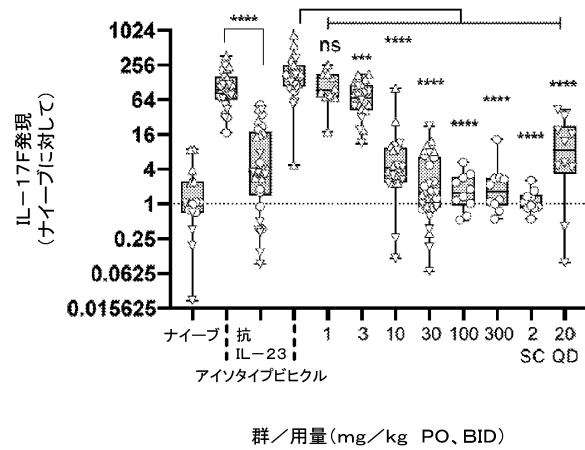
10

20

【図 7】



【図 8】

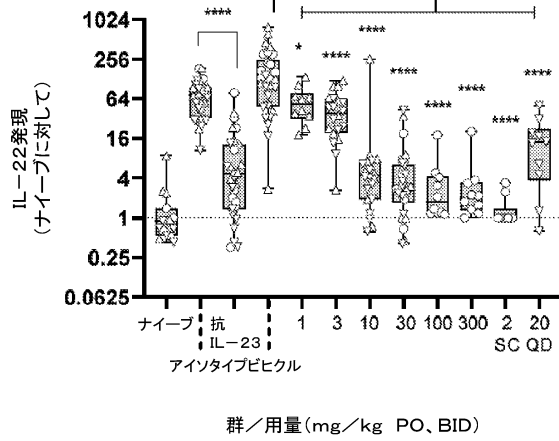


30

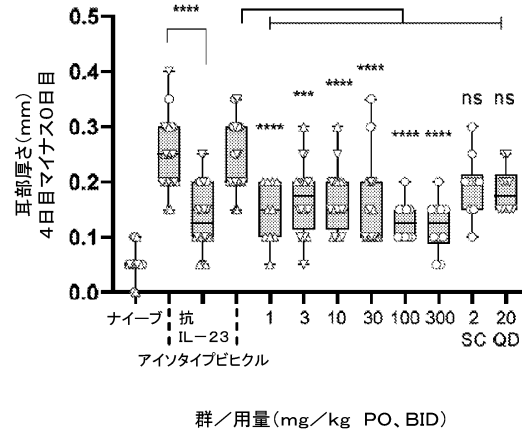
40

50

【図 9】

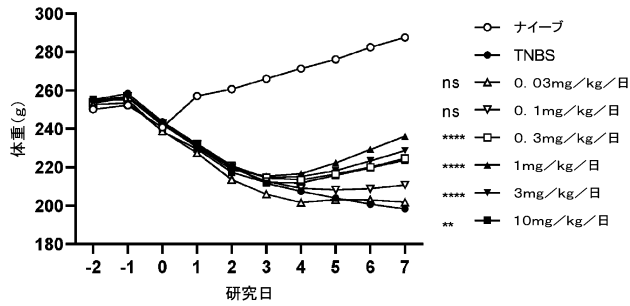


【図 10】

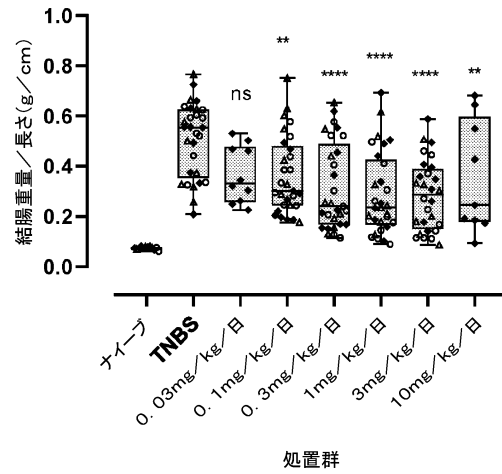


10

【図 11】



【図 12】



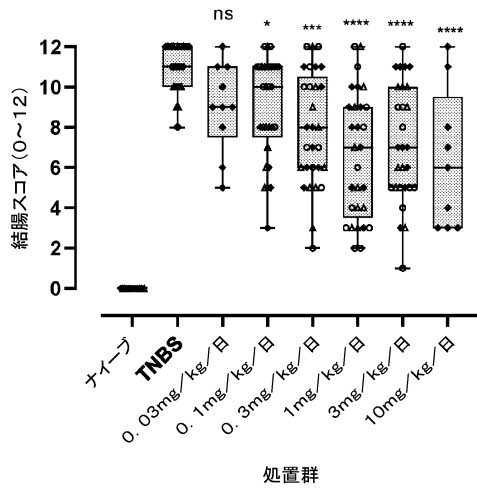
20

30

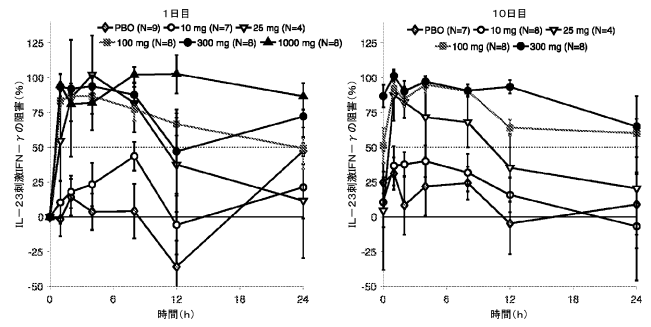
40

50

【図 1 3】

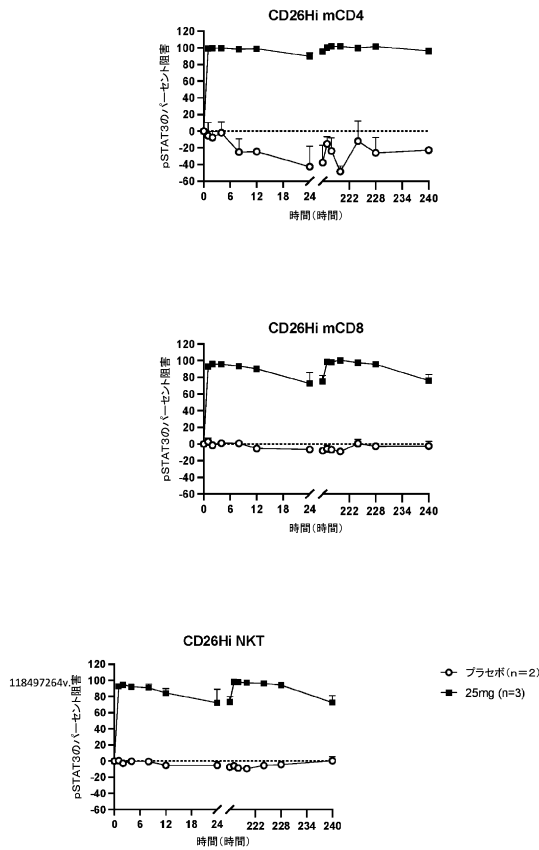


【図 1 4】



10

【図 1 5】



20

30

40

【配列表】

2023145581000001.app

【外国語明細書】

2023145581000063.pdf

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|         |       |           |         |       |       |
|---------|-------|-----------|---------|-------|-------|
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 K | 9/20  | (2006.01) | A 6 1 K | 9/20  |       |
| A 6 1 K | 9/48  | (2006.01) | A 6 1 K | 9/48  |       |
| A 6 1 K | 9/32  | (2006.01) | A 6 1 K | 9/32  |       |
| A 6 1 K | 9/58  | (2006.01) | A 6 1 K | 9/58  |       |
| A 6 1 K | 47/32 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/32 |       |
| A 6 1 K | 47/38 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/38 |       |
| A 6 1 K | 47/36 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/36 |       |
| A 6 1 K | 47/26 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/26 |       |
| A 6 1 K | 47/10 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/10 |       |
| A 6 1 K | 47/12 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/12 |       |
| A 6 1 K | 47/18 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/18 |       |
| A 6 1 K | 47/14 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/14 |       |
| A 6 1 K | 47/04 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/04 |       |
| A 6 1 K | 47/34 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/34 |       |
| C 0 7 K | 7/08  | (2006.01) | C 0 7 K | 7/08  |       |
| C 1 2 N | 15/11 | (2006.01) | C 1 2 N | 15/11 | Z     |

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100093676

弁理士 小林 純子

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100196966

弁理士 植田 渉

(72)発明者 ディ プレトロ, ギウスティーノ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(72)発明者 スン, ダジュン

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(72)発明者 ラジャン, ゴパル

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(72)発明者 ブロックス, ジェラルディン

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(72)発明者 マーテンス, ナタリー

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(72)発明者 リ, シュ

アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州, スイート 1 4 0 ニューアーク, ゲートウェイ  
ブーラバード 7 7 0 7

(72)発明者 ライ, フェリックス

アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州, スイート 1 4 0 ニューアーク, ゲートウェイ  
ブーラバード 7 7 0 7

(72)発明者 マスジェディザデー, モハマド

アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州, スイート 1 4 0 ニューアーク, ゲートウェイ  
ブーラバード 7 7 0 7

(72)発明者 バンダリ, アショク

アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州, スイート 1 4 0 ニューアーク, ゲートウェイ  
ブーラバード 7 7 0 7

(72)発明者 ニーラムカビル, サントシュ フランシス

アメリカ合衆国 1 9 4 7 7 ペンシルバニア州, マッキーン ロード スプリング ハウス 1 4 0 0

(72)発明者 ナイト, ベバリー エム.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, メリーフィールド ロウ サンディエゴ 3 2 1 0

- 
- (72)発明者    フーリー, アン エム.  
                 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, メリーフィールド ロウ サンディエゴ 3 2 1 0
- (72)発明者    ポリドリ, デイビッド  
                 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, メリーフィールド ロウ サンディエゴ 3 2 1 0
- (72)発明者    モディ, ニシット  
                 アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州, スイート 1 4 0 ニューアーク, ゲートウェイ  
                 ブールバード 7 7 0 7
- (72)発明者    チェン, シャオリ  
                 アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州, スイート 1 4 0 ニューアーク, ゲートウェイ  
                 ブールバード 7 7 0 7