

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-522820
(P2024-522820A)

(43)公表日 令和6年6月21日(2024.6.21)

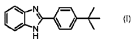
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14		
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全91頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-578189(P2023-578189)	(71)出願人	523475480
(86)(22)出願日	令和4年6月17日(2022.6.17)		トランクイス セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年2月15日(2024.2.15)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3
(86)国際出願番号	PCT/US2022/034012		0 3, パロ アルト, ジェン ロード
(87)国際公開番号	WO2022/266455		2 1 0 0, スイート 2 1 0, アレク
(87)国際公開日	令和4年12月22日(2022.12.22)		サンドリア パロ アルト リサーチ センター
(31)優先権主張番号	63/300,551		
(32)優先日	令和4年1月18日(2022.1.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	63/211,636	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和3年6月17日(2021.6.17)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100181641
最終頁に続く		最終頁に続く	

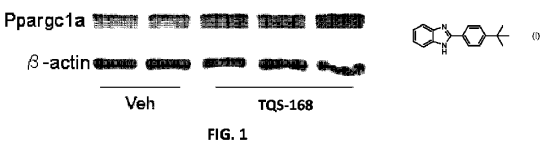
(54)【発明の名称】 2-アリールベンゾイミダゾールの治療上有効な経口投与

(57)【要約】

対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置するための方法を提供する。その方法は、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式 (I) の化合物



(TQS-168)、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後にTQS-168および／または活性代謝産物の規定の血漿および脳曝露量をもたらす量で経口投与することを含む。様々な実施形態で、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも1000ng/mL、少なくとも1250ng/mL、少なくとも1500ng/mL、または少なくとも1750ng/mLのTQS-168の平均血漿中Cmaxをもたらす量で投与する。



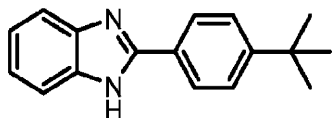
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置する方法であって：

神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式 (I) の化合物

【化 1 4】



式 (I)

10

(TQS-168) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の少なくとも 1 つの用量を、投与後に

少なくとも 750 ng/mL の血漿中 TQS-168 の平均ピーク濃度 (C_{max}) をもたらす量および／または投薬量で経口投与することを含む方法。

【請求項 2】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも 1000 ng/mL の TQS-168 の平均血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも 1250 ng/mL の TQS-168 の平均血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも 1500 ng/mL の TQS-168 の平均血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも 1750 ng/mL の TQS-168 の平均血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも $3000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ の TQS-168 AUC_{0-t} をもたらす量で投与する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも $4000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ の TQS-168 AUC_{0-t} をもたらす量で投与する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも $5000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ の TQS-168 AUC_{0-t} をもたらす量で投与する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも $5500 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ の TQS-168 AUC_{0-t} をもたらす量で投与する、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 10】

TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも $6000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ の TQS-168 AUC_{0-t} をもたらす量で投与する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

TQS-168 またはその塩を、投与後に約 $7000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ の TQS-168 AUC_{0-t} をもたらす量で投与する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

TQS-168 の血漿中 C_{max} までの時間 (T_{max}) が 2 時間以下である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 13】

前記 T_{max} が 90 分以下である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 T_{max} が 75 分以下である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

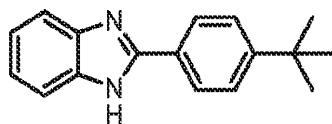
前記 T_{max} が約 60 分である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ヒト対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置する方法であって、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式 (I) の化合物

【化 15】

10

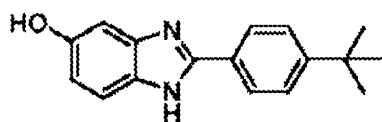


式 (I)

(TQS-168)、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に少なくとも 1000 ng/mL の式 (II) の化合物

【化 16】

20



式 (II)

(TQS-621) の平均ピーク血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす量で経口投与することを含む方法。

【請求項 17】

TQS-168 またはその塩を、投与後に $200 \sim 2750 \text{ ng/mL}$ の TQS-621 の血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する、請求項 16 に記載の方法。

30

【請求項 18】

TQS-168 またはその塩を、投与後に $300 \sim 2200 \text{ ng/mL}$ の TQS-621 の血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

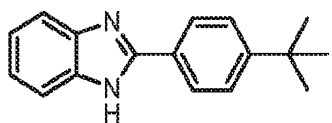
TQS-168 またはその塩を、投与後に $400 \sim 1800 \text{ ng/mL}$ の TQS-621 の血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

ヒト対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置する方法であって、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式 (I) の化合物

40

【化 17】

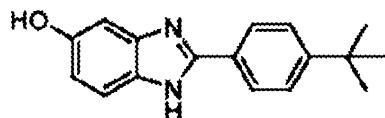


式 (I)

(TQS-168)、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に (a) 少なくとも 750 ng/mL の血漿中 TQS-168 の平均ピーク濃度 (C_{max}) を、

50

- (b) 75分以下の血漿中TQS-168の C_{max} までの平均時間(T_{max})と共に;
 および
 (c) 少なくとも1000ng/mLの血漿中の式(II)の化合物
 【化18】



式(II)

10

- (TQS-621)の平均ピーク濃度(C_{max})を、
 (d) 4時間以下の血漿中TQS-621の C_{max} までの平均時間(T_{max})
 と共にもたらす量で経口投与することを含む方法。

【請求項21】

TQS-168、またはその塩を200~800mgの1日経口用量で投与する、請求項1から20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

TQS-168、またはその塩を300~700mgの1日経口用量で投与する、請求項21に記載の方法。

20

【請求項23】

TQS-168、またはその塩を400~600mgの1日経口用量で投与する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

TQS-168、またはその塩を400~500mgの1日経口用量で投与する、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

TQS-168、またはその塩を400mgまたは450mgの1日経口用量で投与する、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

TQS-168またはその塩を液体懸濁液で投与する、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項27】

TQS-168またはその塩を液体溶液で投与する、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

TQS-168またはその塩を固体剤形で投与する、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

TQS-168またはその塩が結晶性である、請求項28に記載の方法。

40

【請求項30】

TQS-168またはその塩が非結晶性である、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

TQS-168またはその塩が噴霧乾燥分散物の形態である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

TQS-168またはその塩が熱熔融押出物の形態である、請求項30に記載の方法。

【請求項33】

前記固体剤形がサシェ剤である、請求項28から32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

50

前記固体剤形がカプセル剤である、請求項 28 から 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記固体剤形が錠剤である、請求項 28 から 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記対象が、運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、血管性認知症、前頭側頭骨変性（前頭側頭型認知症）、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、脱髄疾患、および多発性硬化症（MS）から選択される神経変性疾患を有する、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記対象が運動ニューロン疾患を有する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記対象が ALS を有する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記対象がアルツハイマー病を有する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 40】

前記対象が、少なくとも 40 歳であり、既に診断された神経変性疾患を有さない、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記対象が少なくとも 60 歳である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記対象が少なくとも 65 歳である、請求項 41 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、2021 年 6 月 17 日出願の米国仮出願第 63 / 211, 636 号、および 2022 年 1 月 18 日出願の米国仮出願第 63 / 300, 551 号に基づく利益および優先権を主張しており、そのそれぞれの仮出願は、あらゆる目的のために全体で参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

1. 発明の背景

以前は ZLN-005 として知られていた 2-アリールベンゾイミダゾール化合物 TQS-168（2-（4-tert-ブチルフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール）は、Ppargc1α（PGC-1α）遺伝子発現の活性化因子である。Zhang et al., Diabetes 62:1297-1307（2013）。マウスに 25～50mg/kg で経口投与されると、TQS-168 は、骨髄媒介性炎症を抑制し、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症（ALS）を含む神経変性疾患のマウスモデルにおいて疾患重症度を低下させることが示されている。米国特許第 10, 272, 070 号を参照されたい。25mg/kg でマウスに経口投与されると、TQS-168 は、高齢マウスにおいて小グリア細胞における代謝機能不全を抑制する、高齢マウスにおいて小グリア細胞における炎症性サイトカイン産生を阻害する、高齢マウスにおいて全身炎症を抑制する、および高齢マウスにおいて行動機能障害を緩和することも示されている。米国特許第 10, 653, 669 号を参照されたい。TQS-168 および構造的に関連する 2-アリールベンゾイミダゾールは、全身免疫活性化の処置において有効であることも示されている。WO2021/262617 を参照されたい。

TQS-168 は、高度に不溶性である。米国特許第 10, 272, 070 号および同第 10, 653, 669 号で報告された動物モデルの実験では、TQS-168 は経口懸濁剤として調製され、実験動物に強制経口投与により投与された。投与後の化合物の血漿および脑中濃度は報告されておらず、薬物動態（PK）情報は提供されていない。

10

20

30

40

50

ヒト患者に好適な有効な経口投与レジメンを樹立するために、薬力学的有益をもたらす TQS-168 の血漿および脳中濃度ならびに総曝露量を規定することが必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】米国特許第10,272,070号明細書

【特許文献2】米国特許第10,653,669号明細書

【特許文献3】国際公開第2021/262617号

【非特許文献】

10

【0004】

【非特許文献1】Zhang et al., Diabetes 62:1297-1307 (2013)。

【発明の概要】

【0005】

2. 発明の要旨

本発明者らは現在、TQS-168が $0.7\mu\text{M}$ (175.21ng/mL) $\sim$ $20\mu\text{M}$ (5006ng/mL) の範囲の濃度でマウス骨髄細胞系、BV2において *in vitro* でPGC-1 α タンパク質発現を誘発すること、およびTQS-168が $0.3\mu\text{M}$ (75.09ng/mL) $\sim$ $20\mu\text{M}$ (5006ng/mL) の範囲の濃度で *in vitro* でBV2細胞およびヒト一次骨髄細胞からの炎症誘発性サイトカインのLPS誘発分泌を抑制することを実証している。

20

【0006】

これらの *in vitro* 実験は、 $0.3\sim 20\mu\text{M}$ ($75.09\sim 5006\text{ng/mL}$) の範囲のTQS-168の血漿中遊離薬物および脳中濃度が骨髄媒介性神経炎症を抑制するはずであることを予測している。

【0007】

$25\sim 50\text{mg/kg}$ で経口投与された場合、TQS-168は、骨髄媒介性炎症を抑制し、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を含む神経変性疾患のマウスモデルにおいて疾患重症度を低下させることが以前に示されている。米国特許第10,272,070号。本発明者らは現在、マウスへの 25mg/kg の単回経口用量投与後のTQS-168の血漿、肝臓、および脳中濃度を測定しており、この用量は、治療効果をもたらすことが以前に見出されている。この以前に樹立された有効な用量では、TQS-168の平均血漿中 C_{max} は 93.4ng/mL 、または $0.37\mu\text{M}$ であり、平均脳中 C_{max} は、より高く 542.0ng/mL 、または $2.16\mu\text{M}$ であった。これらの濃度は、その濃度範囲内で、PGC-1 α タンパク質発現を誘発すること、*in vitro* でのLPS媒介性炎症性サイトカイン放出を減少させることが示されている。これらの *in vivo* データにより、 $0.3\mu\text{M}\sim 20\mu\text{M}$ の範囲のTQS-168の血漿中濃度が骨髄媒介性神経炎症を抑制するはずであることが確認される。脳における蓄積の証拠は、 $0.37\mu\text{M}$ 未満のTQS-168の血漿中濃度も神経炎症の処置において有効であり得ることを示唆している。

30

【0008】

本発明者らは、TQS-168の初期第1相代謝産物であるTQS-621が、一次ヒトPBM CからのLPS誘発性IL-6およびTNF α 分泌を強力に阻害することも実証している。これらのデータは、TQS-168の経口投与後に観察される治療効果の少なくとも一部が代謝産物TQS-621の活性に寄与し得る可能性があることを実証している。

【0009】

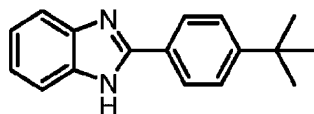
本発明者らは、第1相ヒト治験を行い、3つの異なる製剤でTQS-168および活性代謝産物TQS-621の血漿中濃度を測定して、薬力学的に関連する血漿中濃度がAPIのいくつかの固体製剤の経口懸濁剤で達成され得ることも実証している。

50

【0010】

したがって、第1の態様では、対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置するための方法を提供する。この方法は、神経炎症および／または神経生成（neurogenerative）疾患を有する対象に、式（I）の化合物

【化1】



式 (I)

10

（TQS-168）、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の少なくとも1つの用量を、投与後に

少なくとも750 ng/mLの血漿中でのTQS-168の平均ピーク濃度（C_{max}）をもたらす量で経口投与することを含む。

【0011】

様々な実施形態で、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも1000 ng/mL、少なくとも1250 ng/mL、少なくとも1500 ng/mL、または少なくとも1750 ng/mLのTQS-168の平均血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。

20

【0012】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも3000 ng・hr/mL、少なくとも4000 ng・hr/mL、少なくとも5000 ng・hr/mL、少なくとも5500 ng・hr/mL、少なくとも6000 ng・hr/mL、または少なくとも7,000 ng・hr/mLのAUC_{0-t}をもたらす量で投与する。特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に約6000 ng・hr/mLのAUC_{0-t}をもたらす量で投与する。

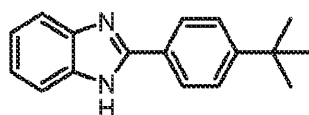
【0013】

様々な実施形態で、TQS-168の血漿中C_{max}までの時間（T_{max}）は、2時間以下、90分以下、または75分以下である。特定の実施形態では、TQS-168血漿T_{max}は約60分である。

【0014】

第2の態様では、ヒト対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置するための方法を提供する。この方法は、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式（I）の化合物

【化2】



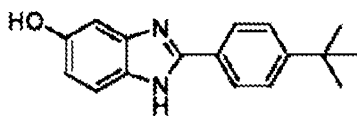
式 (I)

40

（TQS-168）、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に少なくとも1000 ng/mLの式（II）の化合物

50

【化 3】



式 (II)

(TQS-621) の平均ピーク血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす量で経口投与することを含む。

10

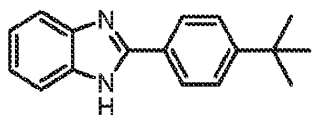
【0015】

一部の実施形態では、TQS-168 またはその塩を、投与後に $200 \sim 2750 \text{ ng/mL}$ 、 $300 \sim 2200 \text{ ng/mL}$ 、または $400 \sim 1800 \text{ ng/mL}$ の TQS-621 の血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する。

【0016】

別の態様では、対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置するための方法を提供する。この方法は、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式 (I) の化合物

【化 4】



式 (I)

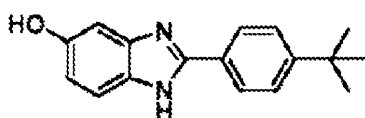
20

(TQS-168)、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に (a) 少なくとも 750 ng/mL の血漿中 TQS-168 の平均ピーク濃度 (C_{max}) を、

(b) 75 分以下の血漿中 TQS-168 の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) ; および (c) 少なくとも 1000 ng/mL の血漿中の式 (II) の化合物

30

【化 5】



式 (II)

(TQS-621) の平均ピーク濃度 (C_{max})、

(d) 4 時間以下の血漿中 TQS-621 の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) と共にもたらす量で経口投与することを含む。

40

【0017】

本明細書における方法の一部の実施形態では、TQS-168、またはその塩を $200 \sim 800 \text{ mg}$ 、 $300 \sim 700 \text{ mg}$ 、 $400 \sim 600 \text{ mg}$ 、または $400 \sim 500 \text{ mg}$ の一日経口用量で投与する。特定の実施形態では、TQS-168、またはその塩を 400 mg または 450 mg の一日経口用量で投与する。

【0018】

本明細書において記載されている方法の様々な実施形態で、TQS-168 またはその塩を液体懸濁液で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168 またはその塩を液体溶液で投与する。

50

【0019】

ある特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を固体剤形で投与する。特定の固体形態実施形態では、TQS-168またはその塩は結晶性である。特定の固体形態実施形態、実施形態では、TQS-168またはその塩は非結晶性であり、具体的な非結晶性実施形態では、噴霧乾燥分散物または熱溶融押出物である。ある特定の実施形態では、固体剤形はサシェ剤、カプセル剤、または錠剤である。

【0020】

様々な実施形態で、対象は、運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、血管性認知症、前頭側頭骨変性（前頭側頭型認知症）、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、脱髄疾患、および多発性硬化症（MS）から選択される神経変性疾患を有する。特定の実施形態では、対象は、運動ニューロン疾患を有する。具体的な実施形態では、対象はALSを有する。特定の実施形態では、対象はアルツハイマー病を有する。

10

【0021】

一部の実施形態では、対象は、少なくとも40歳であり、以前に診断された神経変性疾患を有さない。特定の実施形態では、対象は、少なくとも60歳または少なくとも65歳である。

【0022】

3. 図面の簡単な説明

本発明のこれら、および他の特徴、態様、および利点は、次の説明、および添付の図面に関してより良好に理解されることとなるであろう：

20

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、*in vitro*で20 μ MでTQS-168と共にインキュベーションした後のBV2マウスミクログリア細胞系におけるPGC-1 α タンパク質発現の誘発を示すウェスタンブロットである。

【0024】

【図2】図2は、*in vitro*でTQS-168と接触させたBV2細胞におけるPGC-1 α タンパク質発現の増加の用量応答を示すウェスタンブロットである。

【0025】

【図3】図3は、図2に示されているウェスタンブロットのスクリーンから測定されたタンパク質発現レベルを定量化する棒グラフである。「PD」は、PD169316、p38 MAPK阻害薬を示す。「Rosi」は、ロシグリタゾン（AVANDIA）、PPARYアゴニストを指す。

30

【0026】

【図4a-4f】図4a~4fは、2つの陽性対照、1つの陰性対照、および4つの異なる濃度のTQS-168の存在下でのLPS活性化後のBV2細胞によるサイトカインの*in vitro*分泌を示す。グラフは、様々な濃度のTQS-168によるLPS刺激TNF α およびIL-6サイトカイン放出の用量応答阻害を示す。サイトカイン分泌は、サイトカインビーズアレイ（CBA）蛍光標識細胞分取（FACS）アッセイを使用して測定された。

40

【0027】

【図5a-5b】図5a~5bは、それぞれ5 μ M（図5a）および20 μ M（図5b）TQS-168処理による、*in vitro*でのLPS刺激BV2骨髄細胞によるTNF α 産生の阻害を示す。

【0028】

【図6a-6d】図6a~6dは、ELISAを使用して、24時間目のLPS刺激小グリアBV2細胞からの炎症誘発性サイトカインTNF α 放出のTQS-168媒介性阻害の用量応答を示す。図6aおよび図6cは、LPS0.3 ng/mLで刺激されたBV2細胞によるTNF α 分泌の絶対（図6a）および相対（図6c）阻害を示す。図6bおよ

50

び図 6 d は、L P S 1 n g / m L で刺激された B V 2 細胞による T N F α 分泌の絶対（図 6 b）および相対（図 6 d）阻害を示す。

【0029】

【図 7】図 7 は、様々な濃度の T Q S - 1 6 8 で *i n v i t r o* で処理されたヒト P B M C 細胞における L P S 誘発性 T N F α 分泌の阻害を示す。

【0030】

【図 8 a - 8 c】図 8 a ~ 8 c は、マウスにおける T Q S - 1 6 8 2 5 m g / k g の単回経口投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の平均血漿（図 8 a）、肝臓（図 8 b）、および脳（図 8 c）中濃度を示す。

【0031】

【図 9 a - 9 c】図 9 a ~ 9 c は、野生型マウスにおける 5 0 m g / k g の単回経口投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の血漿中濃度を示す。

【0032】

【図 10】図 10 は、3 匹の個別のマウスにおける 0 . 5 m g / k g の単回静脈内（I V）投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の血漿中濃度を示す。

【0033】

【図 11】図 11 は、3 匹のマウスにおける 0 . 5 m g / k g の単回静脈内（I V）投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の平均血漿中濃度を示す。

【0034】

【図 12 A - 12 B】図 12 a は、ラットにおける 5 0、1 5 0、または 5 0 0 m g / k g の単回経口投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の血漿中濃度を示す。図 12 b は、ラットにおける 5 0 0 m g / k g の単回経口投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の平均脳中濃度を示す。

【0035】

【図 13】図 13 は、ラットにおける 5 0 m g / k g、1 5 0 m g / k g、および 5 0 0 m g / k g の経口投与後の T Q S - 1 6 8 の用量依存的 C_{max}（n g / m L）値を示す。

【0036】

【図 14】図 14 は、ラットにおける 5 0 m g / k g、1 5 0 m g / k g、および 5 0 0 m g / k g の経口投与後の T Q S - 1 6 8 の用量依存的 AUC（n g * m i n / m L）を示す。

【0037】

【図 15】図 15 は、3 匹のラットにおける 0 . 5 m g / k g の単回静脈内（I V）投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の血漿中濃度を示す。

【0038】

【図 16】図 16 は、ラットにおける 0 . 5 m g / k g の単回静脈内（I V）投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の平均血漿中濃度を示す。

【0039】

【図 17】図 17 は、3 匹のイヌにおける 0 . 5 m g / k g の単回静脈内（I V）投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の血漿中濃度を示す。

【0040】

【図 18】図 18 は、イヌにおける 0 . 5 m g / k g の単回静脈内（I V）投与後の様々な時点での T Q S - 1 6 8 の平均血漿中濃度を示す。

【0041】

【図 19 A】図 19 A は、マウスにおける 4 5 m g / k g の T Q S - 1 6 8 の経口投与後の T Q S - 1 6 8 の平均血漿中濃度を示す。

【図 19 B】図 19 B は、マウスにおける 4 5 m g / k g の T Q S - 1 6 8 の経口投与後の T Q S - 1 6 8 の平均脳中濃度を示す。

【0042】

【図 20】図 20 は、経口投与後の T Q S - 1 6 8 の肝臓代謝からの第 1 相代謝産物を図

10

20

30

40

50

示している。

【0043】

【図21A】図21Aは、第1の健康なヒトボランティアドナーから得られた以前に凍結されたPBM Cからの、TQS-168代謝産物TQS-621によるLPS刺激IL-6分泌の絶対阻害を示す。

【図21B】図21Bは、活性パーセンテージとして表されるIL-6阻害の相対阻害を示す。

【0044】

【図22A】図22Aは、第2の健康なヒトドナーから得られた以前に凍結されたPBM Cからの、TQS-168代謝産物TQS-621によるLPS刺激IL-6分泌の絶対阻害を示す。

【図22B】図22Bは、活性パーセンテージとして表されるIL-6阻害の相対阻害を示す。

【0045】

【図23A】図23Aは、第1のドナーの以前に凍結されたPBM Cからの、TQS-168および代謝産物TQS-621によるLPS刺激TNF α 分泌の絶対阻害を示す。

【図23B】図23Bは、活性パーセンテージとして表されるIL-6阻害の相対阻害を示す。

【0046】

【図24A】図24Aは、第2のドナーから得られた以前に凍結されたPBM Cからの、TQS-168および代謝産物TQS-621によるLPS刺激TNF α 分泌の絶対阻害を示す。

【図24B】図24Bは、活性パーセンテージとして表されるTNF α 阻害の相対阻害を示す。

【0047】

【図25A】図25A～25Cは、異なる製剤でTQS-168 50mg/mLを投与されたマウスにおけるTQS-168の単回経口投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている。

【図25B】図25A～25Cは、異なる製剤でTQS-168 50mg/mLを投与されたマウスにおけるTQS-168の単回経口投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている。

【図25C】図25A～25Cは、異なる製剤でTQS-168 50mg/mLを投与されたマウスにおけるTQS-168の単回経口投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている。

【0048】

【図26A】図26A～26Cは、異なる量でTQS-168 50mg/mLを投与されたマウスにおける単回経口投与後の経時的なTQS-621の血漿中濃度をプロットしている。

【図26B】図26A～26Cは、異なる量でTQS-168 50mg/mLを投与されたマウスにおける単回経口投与後の経時的なTQS-621の血漿中濃度をプロットしている。

【図26C】図26A～26Cは、異なる量でTQS-168 50mg/mLを投与されたマウスにおける単回経口投与後の経時的なTQS-621の血漿中濃度をプロットしている。

【0049】

【図27A-27B】図27A～Bは、ヒトにおけるTQS-168メチルセルロース粉末60mg、180mgまたは540mg懸濁液製剤の単回経口投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている。図27Aはリニアプロットである。図27Bは対数プロットである。

【0050】

10

20

30

40

50

【図 28 A - 28 B】図 28 A ~ B は、ヒトにおける T Q S - 1 6 8 メチルセルロース粉末 6 0 m g、1 8 0 m g または 5 4 0 m g 懸濁液製剤の単回経口投与後の経時的な代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度をプロットしている。図 28 A はリニアプロットである。図 28 B は対数プロットである。

【0051】

【図 29 A - 29 B】図 29 A ~ B は、ヒトにおける T Q S - 1 6 8 メチルセルロース粉末 6 0 m g 懸濁液経口製剤の単回経口投与後の経時的な T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度をプロットしている。図 29 A はリニアプロットである。図 29 B は対数プロットである。

【0052】

【図 30 A - 30 B】図 30 A ~ B は、ヒトにおける T Q S - 1 6 8 メチルセルロース粉末 1 8 0 m g 懸濁液経口製剤の単回経口投与後の経時的な T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度をプロットしている。図 30 A はリニアプロットである。図 30 B は対数プロットである。

【0053】

【図 31 A - 31 B】図 31 A ~ B は、ヒトにおける T Q S - 1 6 8 メチルセルロース粉末 5 4 0 m g 懸濁液経口製剤の単回経口投与後の経時的な T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度をプロットしている。図 31 A はリニアプロットである。図 31 B は対数プロットである。

【0054】

【図 32 A - 32 B】図 32 A ~ B は、絶食状態での経口懸濁剤用 T Q S - 1 6 8 メチルセルロース (M C) 粉末 6 0 m g、1 8 0 m g、もしくは 5 4 0 m g、食事摂取状態での経口懸濁剤用噴霧乾燥分散物 (S D D) 粉末 9 0 m g、絶食状態での経口懸濁剤用 S D D 粉末 1 8 0 m g、または絶食状態での熱溶融押出物 (H M E) 粉末 1 8 0 m g の単回投与後の経時的な T Q S - 1 6 8 の血漿中濃度をプロットしている。図 32 A はリニアプロットである。図 32 B は対数プロットである。

【0055】

【図 33 A - 33 B】図 33 A ~ B は、絶食状態での経口懸濁剤用 T Q S - 1 6 8 メチルセルロース (M C) 粉末 6 0 m g、1 8 0 m g、もしくは 5 4 0 m g、食事摂取状態での経口懸濁剤用噴霧乾燥分散物 (S D D) 粉末 9 0 m g、絶食状態での経口懸濁剤用 S D D 粉末 1 8 0 m g、または絶食状態での熱溶融押出物 (H M E) 粉末 1 8 0 m g の単回投与後の経時的な代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度をプロットしている。図 33 A はリニアプロットである。図 33 B は対数プロットである。

【0056】

【図 34 A - 34 B】図 34 A ~ B は、食事摂取状態のヒトにおける T Q S - 1 6 8 噴霧乾燥分散物 (S D D) 粉末 9 0 m g 懸濁液 (経口製剤) の単回投与後の経時的な T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度をプロットしている。図 34 A はリニアプロットである。図 34 B は対数プロットである。

【0057】

【図 35 A - 35 B】図 35 A ~ B は、食事摂取および絶食状態のヒトにおける噴霧乾燥分散物 (S D D) 粉末 9 0 m g 懸濁液 (経口製剤) の単回投与後の経時的な T Q S - 1 6 8 の血漿中濃度をプロットしている。図 35 A はリニアプロットである。図 35 B は対数プロットである。

【0058】

【図 36 A - 36 B】図 36 A ~ B は、食事摂取および絶食状態のヒトにおける噴霧乾燥分散物 (S D D) 粉末 9 0 m g 懸濁液 (経口製剤) の単回投与後の経時的な代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度をプロットしている。図 35 A はリニアプロットである。図 35 B は対数プロットである。

【0059】

【図 37 A - 37 B】図 37 A ~ B は、絶食状態のヒトにおける T Q S - 1 6 8 噴霧乾燥

10

20

30

40

50

分散物（SDD）粉末90mg懸濁液（経口製剤）の単回経口投与後の経時的なTQS-168および代謝産物TQS-621の血漿中濃度をプロットしている。図37Aはリニアプロットである。図37Bは対数プロットである。

【0060】

【図38A-38B】図38A～Bは、絶食状態のヒトにおけるTQS-168噴霧乾燥分散物（SDD）粉末90mg、180mgまたは270mg懸濁液（経口製剤）の単回投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている。図38Aはリニアプロットである。図38Bは対数プロットである。

【0061】

【図39A-39B】図39A～Bは、絶食状態のヒトにおけるTQS-168噴霧乾燥分散物（SDD）粉末90mg、180mgまたは270mg懸濁液（経口製剤）の単回投与後の経時的な代謝産物TQS-621の血漿中濃度をプロットしている。図39Aはリニアプロットを図示している。図39Bは対数プロットを図示している。

10

【0062】

【図40A-40B】図40A～Bは、それぞれ食事摂取および絶食状態のヒトにおける噴霧乾燥分散物（SDD）粉末90mgまたは120mg懸濁液（経口製剤）の単回投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている（1日目）。図40Aはリニアプロットである。図40Bは対数プロットである。

【0063】

【図41A-41B】図41A～Bは、それぞれ食事摂取および絶食状態のヒトにおける噴霧乾燥分散物（SDD）粉末90mgまたは120mg懸濁液（経口製剤）の連続7日間の1日1回投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている。図41Aはリニアプロットである。図41Bは対数プロットである。

20

【0064】

【図42A-42B】図42A～Bは、それぞれ食事摂取および絶食状態のヒトにおけるTQS-168噴霧乾燥分散物（SDD）粉末90mgまたは120mg懸濁液（経口製剤）の単回投与後の経時的な代謝産物TQS-621の血漿中濃度をプロットしている。図42Aはリニアプロットである。図42Bは対数プロットである。

【0065】

【図43A-43B】図43A～Bは、それぞれ食事摂取および絶食状態のヒトにおけるTQS-621噴霧乾燥分散物粉末90mgまたは120mg懸濁液（経口製剤）の連続7日間の1日1回投与後の経時的な代謝産物TQS-621の血漿中濃度をプロットしている。図43Aはリニアプロットである。図43Bは対数プロットである。

30

【0066】

【図44A-44B】図44A～Bは、ヒトにおける様々な用量でのTQS-168メチルセルロース（MC）粉末懸濁液製剤、噴霧乾燥分散物（SDD）粉末懸濁液製剤、または熱溶融押出物（HME）粉末懸濁液製剤の単回投与後の経時的なTQS-168の血漿中濃度をプロットしている。図44Aはリニアプロットである。図44Bは対数プロットである。

【0067】

【図45A-45B】図45A～Bは、様々な用量でのTQS-168メチルセルロース（MC）粉末懸濁液製剤、噴霧乾燥分散物（SDD）粉末懸濁液製剤、または熱溶融押出物（HME）粉末懸濁液製剤の単回投与後の経時的なTQS-621の血漿中濃度をプロットしている。図45Aはリニアプロットである。図45Bは対数プロットである。

40

【0068】

【図46A-46B】図46A～Bは、絶食状態のヒトにおけるTQS-168噴霧乾燥分散物（SDD）粉末180mg懸濁液（経口製剤）の単回投与後の経時的なTQS-168および代謝産物TQS-621の血漿中濃度をプロットしている。図46Aはリニアプロットである。図46Bは対数プロットである。

【0069】

50

【図 47A-47B】図 47A~B は、絶食状態のヒトにおける TQS-168 熱溶融押出物 (HME) 粉末 180mg 懸濁液 (経口製剤) の単回投与後の経時的な TQS-168 および代謝産物 TQS-621 の血漿中濃度をプロットしている。図 34A はリニアプロットである。図 34B は対数プロットである。

【0070】

【図 48A-48B】図 48A~B は、絶食状態のヒトにおける様々な用量での TQS-168 メチルセルロース (MC) 粉末懸濁液製剤、噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末懸濁液製剤、または熱溶融押出物 (HME) 粉末懸濁液製剤の単回投与後の経時的な TQS-621 の血漿中濃度をプロットしている。図 48A はリニアプロットである。図 48B は対数プロットである。

10

【0071】

【図 49A-49B】図 49A~B は、絶食状態のヒトにおける、噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 120mg 懸濁液 (経口製剤) の連続する 1 日 1 回投与後の経時的な TQS-168 の血漿中濃度をプロットしている。図 49A はリニアプロットである。図 49B は対数プロットである。

【0072】

【図 50A-50B】図 50A~B は、絶食状態のヒトにおける TQS-168 噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 120mg 懸濁液 (経口製剤) の連続する 1 日 1 回投与後の経時的な代謝産物 TQS-621 の血漿中濃度をプロットしている。図 50A はリニアプロットである。図 50B は対数プロットである。

20

【0073】

【図 51A-51B】図 51A~B は、食事摂取/絶食状態のヒトにおける噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 90mg、120mg または 300mg 懸濁液 (経口製剤) の単回投与後の経時的な TQS-168 の血漿中濃度をプロットしている (1 日目)。図 51A はリニアプロットである。図 51B は対数プロットである。

【0074】

【図 52A-52B】図 52A~B は、それぞれ食事摂取/絶食状態のヒトにおける噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 90mg、120mg、または 300mg 懸濁液 (経口製剤) の連続 7 日間の 1 日 1 回投与後の経時的な TQS-168 の血漿中濃度をプロットしている。図 52A はリニアプロットである。図 52B は対数プロットである。

30

【0075】

【図 53A-53B】図 53A~B は、食事摂取/絶食状態のヒトにおける噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 90mg、120mg または 300mg 懸濁液 (経口製剤) の単回投与後の経時的な代謝産物 TQS-621 の血漿中濃度をプロットしている (1 日目)。図 53A はリニアプロットである。図 53B は対数プロットである。

【0076】

【図 54A-54B】図 54A~B は、食事摂取/絶食状態のヒトにおける TQS-168 噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 90mg、120mg または 300mg 懸濁液 (経口製剤) の連続 7 日間の単回投与後の経時的な代謝産物 TQS-621 の血漿中濃度をプロットしている (1 日目)。図 54A はリニアプロットである。図 54B は対数プロットである。

40

【0077】

【図 55A-55B】図 55A~B は、様々な用量での TQS-168 メチルセルロース (MC) 粉末懸濁液製剤、噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末懸濁液製剤、または熱溶融押出物 (HME) 粉末懸濁液製剤の単回投与後の経時的な TQS-168 の血漿中濃度をプロットしている。図 55A はリニアプロットである。図 55B は対数プロットである。

【発明を実施するための形態】

【0078】

4. 発明の詳細な説明

4.1. 定義

50

別段に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が共通して理解するのと同じ意味を有する。

【0079】

「個体」、「宿主」、および「対象」という用語は、互換的に使用され、これに限定されないが、ヒトおよび非ヒト霊長類；ラットおよびマウスを含むげっ歯類；ウシ；ウマ；ヒツジ；ネコ；ならびにイヌを含む処置される動物を指す。「哺乳動物」は、任意の哺乳動物種の1つのメンバーまたは複数のメンバーを意味する。非ヒト動物モデル、すなわち、哺乳動物、非ヒト霊長類、マウス、ウサギなどを実験調査のために使用することができる。

【0080】

「患者」は、健康なヒトドナーを含むヒト対象を指す。

【0081】

「処置すること」、「処置」という用語、およびその文法的変化形は、臨床分野で理解される最も広い意味で使用される。したがって、これらの用語は、疾患の治療または完全寛解を必要とせず、何らかの臨床的に所望の薬理学的および／または生理的效果を得ることを包含する。別段に指定されていない限り、「処置すること」および「処置」は予防を包含しない。

【0082】

「治療有効量」という語句は、疾患、病態、または障害を処置するために哺乳動物または他の対象に投与された場合に、疾患、病態、または障害の処置をもたらすために十分である化合物の量を指す。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度ならびに処置される対象の年齢、体重などに依存して変化し得る。

【0083】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象に投与するために許容される塩を指す。薬学的に許容される塩の例には、これに限定されないが：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩が含まれる。

【0084】

薬学的塩の他の例には、 N^+ 、 NH_4^+ 、および NW_4^- （式中、Wは $C_1 \sim C_8$ アルキル基であり得る）などの好適なカチオン、および同様のものと複合した本開示の化合物のアニオンが含まれる。治療用途では、本開示の化合物の塩は、薬学的に許容され得る。しかしながら、薬学的に許容されない酸および塩基の塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製において使用することができる。

【0085】

もともと塩基性である、本組成物および方法に含まれる化合物は、様々な無機および有機酸と共に広範囲の様々な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用することができる酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、これに限定されないが、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホネート、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-

10

20

30

40

50

トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）塩を含む、薬理的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。

【0086】

もともと酸性である、本組成物および方法に含まれる化合物は、様々な薬理的に許容されるカチオンと共に塩基塩を形成し得る。そのような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄塩が含まれる。

【0087】

塩基性または酸性部分を含む、本組成物および方法に含まれる化合物は、様々なアミノ酸と共に薬学的に許容される塩も形成し得る。本開示の化合物は、酸性および塩基性基の両方；例えば、1個のアミノおよび1個のカルボン酸基を含有し得る。そのような場合には、化合物は、酸付加塩、双性イオン、または塩基塩として存在し得る。

【0088】

範囲：本開示を通じて、本発明の様々な態様が範囲の形式で表される。範囲は、挙げられている終点を含む。範囲の形式での記載は単に簡便さと簡潔さのためのものであり、本発明の範囲に対する硬直した限定と解釈されるべきではないことは理解されるべきである。したがって、範囲の記載は、具体的に開示されているすべての考えられ得るサブ範囲、さらには、その範囲内の個々の数値を有すると判断されるべきである。例えば、1~6などの範囲の記載は、1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6などの具体的に開示されるサブ範囲、さらには、その範囲内の個々の数字、例えば、1、2、3、4、5、5.3、および6を有すると判断されるべきである。このことは、範囲の幅に関わらず当てはまる。

【0089】

本開示では、「含む (comprises)」、「含むこと (comprising)」、「含有すること (containing)」、「有すること (having)」、「含む (includes)」、「含むこと (including)」、およびその言語学的バリエーションは、米国特許法においてそれらに付与された意味を有し、明確に列挙されているものを超える追加の成分の存在を許容する。

【0090】

具体的に記述されていない、または文脈から明らかでない限り、本明細書において使用される場合、「または」という用語は、包括的であると理解される。

【0091】

具体的に記述されていない、または文脈から明らかでない限り、本明細書において使用される場合、「a」、「an」、および「the」という用語は、単数形または複数形であると理解される。すなわち、冠詞「a」および「an」は、その冠詞の文法的目的語の1つまたは1つより多く（すなわち、少なくとも1つ）を指すために本明細書において使用される。例として、「an element」は、1つの元素または1つより多い元素を意味する。

【0092】

具体的に記述されていない、または文脈から明らかでない限り、本明細書において使用される場合、「約」という用語は、当技術分野における正常な許容の範囲内、例えば平均から2標準偏差以内と理解され、記述された値から±20%または±10%、より好ましくは±5%、なおより好ましくは±1%、さらにより好ましくは±0.1%の変化を包含することが意味されている。パーセンテージが組成物中の成分または材料の量に関して提示されている場合、そのパーセンテージは、別段に述べられていない限り、重量に基づくパーセンテージであると理解されるべきであるか、または文脈から理解される。

【0093】

本開示が実施可能であり続ける限り、ステップの順番またはある特定の行為を行うための順番は重要ではないことは理解されるべきである。さらに、2つまたはそれより多いス

10

20

30

40

50

テップまたは行為を同時に行うことができる。

【0094】

「薬学的に許容される添加剤」、「薬学的に許容される希釈剤」、「薬学的に許容される担体」、および「薬学的に許容される補助剤」という用語は、互換的に使用され、概して安全で、非毒性で、かつ生物学的にも別段にも望ましくないものではない医薬組成物の調製において有用である添加剤、希釈剤、担体、または補助剤を指し、獣医学的使用、さらにはヒト医薬的使用のために許容される添加剤、希釈剤、担体、および補助剤を含む。

「薬学的に許容される添加剤」という語句は、1つおよび1つより多いそのような添加剤、希釈剤、担体、および／または補助剤を含む。

【0095】

本明細書において使用される場合、「持続放出」、「遅延放出」、および「制御放出」という用語は、医薬製剤の治療薬またはAPIの長時間または持続放出を指す。これらの用語は、治療有効量の明細書において記載されているとおりの医薬品有効成分を含む医薬組成物の薬物動態(PK)パラメーターなどの長時間または延長された作用持続時間をもたらす組成物をさらに指し得る。

【0096】

一般に、水素またはHなどのある特定の元素の言及または記述は、その元素のすべての同位体を含むことが意図されている。例えば、R基が水素またはHを含むと定義されているならば、それにはジウテリウムおよびトリチウムも含まれる。したがって、トリチウム、 ^{14}C 、 ^{32}P および ^{35}S などの放射性同位体を含む化合物は、本技術の範囲内である。本技術の化合物にそのような標識を挿入するための手順は、本明細書における開示に基づき、当業者には容易に明らかであろう。

【0097】

具体的な立体化学が明白に示されていない限り、化合物のすべてのキラル、ジアステレオマー、およびラセミ体が意図されている。したがって、本明細書において記載される化合物には、記述から明らかであるとおりの任意またはすべての不斉原子で濃縮または分割された光学異性体が含まれる。R-鏡像異性体およびS-鏡像異性体のラセミ混合物、ならびにR-およびS-鏡像異性体を含むエナンチオ濃縮された立体異性混合物、さらには個々の光学異性体を、それらの鏡像異性またはジアステレオ異性パートナーを実質的に非含有であるように単離または合成することができ、これらの立体異性体はすべて、本技術の範囲内である。

【0098】

本明細書において記載される化合物は、溶媒和物、特に水和物として存在し得て、別段に指定されていない限り、すべてのそのような溶媒和物および水和物が意図されている。水和物は、化合物または化合物を含む組成物の製造中に形成し得るか、または水和物は、化合物の吸湿性により経時的に形成し得る。本技術の化合物は、とりわけDMF、エーテル、およびアルコール溶媒和物を含む有機溶媒和物としても存在し得る。いずれか特定の溶媒和物の同定および調製は、合成有機または医薬品化学の当業者の技能の範囲内である。

【0099】

本明細書において記載されているとおり、本テキストは、本化合物、組成物、および方法の様々な実施形態に関する。記載されている様々な実施形態は、様々な実例を提示することを意味されたものであり、代替の種の記述として解釈されるべきではない。むしろ、本明細書において提供される様々な実施形態の記載は重複範囲のものであり得ることに留意すべきである。本明細書において論述される実施形態は単なる例示であり、本技術の範囲を限定することを意味されていない。

【0100】

4.2. 実験的観察の概要

本発明者らは、TQS-168が $0.7\text{ }\mu\text{M}$ ～ $20\text{ }\mu\text{M}$ の範囲の濃度で、マウス骨髄細胞系、BV2において*in vitro*でPGC-1 α 遺伝子およびタンパク質発現を誘

10

20

30

40

50

発すること、およびTQS-168が $0.3\mu\text{M}\sim 20\mu\text{M}$ の範囲の濃度で、*in vitro*でBV2細胞およびヒト一次骨髄細胞からの炎症誘発性サイトカインのLPS誘発性分泌を抑制することを実証している。

【0101】

これらの*in vitro*実験は、 $0.3\sim 20\mu\text{M}$ の範囲のTQS-168の血漿および脳中濃度が骨髄媒介性神経炎症を抑制するはずであることを予測している。

【0102】

25～50mg/kgで経口投与されると、TQS-168は、骨髄媒介性炎症を抑制し、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症（ALS）を含む神経変性疾患のマウスモデルにおいて、疾患重症度を低下させることが以前に示された。米国特許第10,272,070号。本発明者らは、マウスへの25mg/kgの単回経口用量投与後にTQS-168の血漿、肝臓、および脳中濃度を測定しており、この用量は、治療効果をもたらすことが以前に見出されている。この以前に樹立された有効な用量では、TQS-168の平均血漿中 C_{max} は 93.4ng/ml 、または $0.37\mu\text{M}$ であり、脳中 C_{max} は、より高く 542.0ng/ml 、または $2.16\mu\text{M}$ であったが、その濃度範囲内で、*in vitro*でPGC-1 α タンパク質発現を誘発すること、およびLPS媒介性炎症性サイトカイン放出を減少させることが示されている。これらの*in vivo*データにより、 $0.3\mu\text{M}\sim 20\mu\text{M}$ の範囲のTQS-168の血漿中濃度が骨髄媒介性神経炎症を抑制するはずであることが確認される。脳における優先的蓄積の証拠は、 $0.37\mu\text{M}$ 未満のTQS-168の血漿中濃度が神経炎症の処置においても有効であり得ることを示唆している。

【0103】

本発明者らは、TQS-168の初期第1相代謝産物であるTQS-621が、一次ヒトPBM CからのLPS誘発性IL-6およびTNF α 分泌を強力に阻害することも実証している。これらのデータは、TQS-168の経口投与後に観察される治療効果の少なくとも一部が代謝産物TQS-621の活性に帰せられ得る可能性があることを実証している。

【0104】

データは、溶液でのTQS-168の経口投与が、2種の異なる懸濁液製剤で見られるよりも高いTQS-168およびTQS-621 C_{max} および総薬物曝露量をもたらすことを実証している。

【0105】

本発明者らは、第1相ヒト治験を行い、3つの異なる製剤でのTQS-168および活性代謝産物TQS-621の血漿中濃度を測定して、薬力学的に関連する血漿中濃度がAPIのいくつかの固体製剤の経口懸濁剤で達成され得ることも実証している。

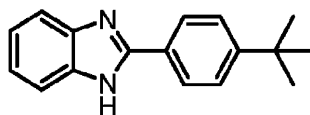
【0106】

4.3. 神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置する方法

4.3.1. 薬物動態用量レジメン

したがって、第1の態様では、対象において神経炎症を軽減する、および／または神経変性疾患を処置するための方法を提供する。その方法は、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式(I)の化合物

【化6】



式 (I)

(TQS-168) (MW 250.3)、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に(a)少なくとも50nM (12.515ng/mL)の平均ピーク血

液または血漿中 TQS-168 濃度 (C_{max}) をもたらす量で経口投与することを含む。ある特定の実施形態では、その量は、(a) 少なくとも 50 nM (12.515 ng/mL) の平均ピーク血液または血漿中 TQS-168 濃度 (C_{max}) を、(b) 360 分以下の血液または血漿中 TQS-168 の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) と共にもたらす。一部の実施形態では、 C_{max} および T_{max} を血漿中で測定する。

【0107】

一部の実施形態では、TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも 100 nM (25.03 ng/mL)、150 nM (37.545 ng/mL)、200 nM (50.06 ng/mL)、250 nM (62.575 ng/mL)、300 nM (75.09 ng/mL)、350 nM (87.605 ng/mL)、400 nM (100.12 ng/mL)、450 nM (112.635 ng/mL)、500 nM (125.15 ng/mL)、550 nM (137.665 ng/mL)、600 nM (150.18 ng/mL)、650 nM (162.695 ng/mL)、700 nM (175.21 ng/mL)、750 nM (187.725 ng/mL)、800 nM (200.24 ng/mL)、850 nM (212.755 ng/mL)、900 nM (225.27 ng/mL)、950 nM (237.785 ng/mL)、1 μ M (250.3 ng/mL)、2 μ M (500.6 ng/mL)、2.5 μ M (625.75 ng/mL)、3 μ M (750.9 ng/mL)、3.5 μ M (876.05 ng/mL)、4 μ M (1001.2 ng/mL)、4.5 μ M (1126.35 ng/mL)、5 μ M (1151.5 ng/mL)、5.5 μ M (1376.65 ng/mL)、6 μ M (1501.8 ng/mL)、6.5 μ M (1626.95 ng/mL)、7 μ M (1752.1 ng/mL)、7.5 μ M (1877.25 ng/mL)、8 μ M (2002.4 ng/mL)、8.5 μ M (2127.55 ng/mL)、9 μ M (2252.7 ng/mL)、9.5 μ M (2377.85 ng/mL)、10 μ M (2503 ng/mL)、10.5 μ M (2628.15 ng/mL)、11 μ M (2753.3 ng/mL)、11.5 μ M (2878.45 ng/mL)、12 μ M (3003.6 ng/mL)、12.5 μ M (3128.75 ng/mL)、13 μ M (3253.9 ng/mL)、13.5 μ M (3379.05 ng/mL)、14 μ M (3504.2 ng/mL)、14.5 μ M (3629.35 ng/mL)、15 μ M (3754.5 ng/mL)、15.5 μ M (3879.65 ng/mL)、16 μ M (4004.8 ng/mL)、16.5 μ M (4129.95 ng/mL)、17 μ M (4255.1 ng/mL)、17.5 μ M (4380.25 ng/mL)、18 μ M (4505.4 ng/mL)、18.5 μ M (4630.55 ng/mL)、19 μ M (4755.7 ng/mL)、19.5 μ M (4880.85 ng/mL)、20 μ M (5006 ng/mL)、20.5 μ M (5131.15 ng/mL)、21 μ M (5256.3 ng/mL)、21.5 μ M (5381.45 ng/mL)、22 μ M (5506.6 ng/mL)、22.5 μ M (5631.75 ng/mL)、23 μ M (5756.9 ng/mL)、23.5 μ M (5882.05 ng/mL)、24 μ M (6007.2 ng/mL)、24.5 μ M (6132.35 ng/mL)、または 25 μ M (6275.5 ng/mL) の TQS-168 の平均血液または血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する。

【0108】

ある特定の実施形態では、TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも 3.5 μ M (876.05 ng/mL)、4 μ M (1001.2 ng/mL)、4.5 μ M (1126.35 ng/mL)、5 μ M (1151.5 ng/mL)、5.5 μ M (1376.65 ng/mL)、6 μ M (1501.8 ng/mL)、6.5 μ M (1626.95 ng/mL)、7 μ M (1752.1 ng/mL)、7.5 μ M (1877.25 ng/mL)、または 8 μ M (2002.4 ng/mL) の TQS-168 の平均血液または血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する。

【0109】

具体的な実施形態では、TQS-168 またはその塩を、投与後に少なくとも 4 μ M (

1001.2 ng/mL)、4.5 μM (1126.35 ng/mL)、5 μM (1151.5 ng/mL)、または5.5 μM (1376.65 ng/mL) のTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。

【0110】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に2 μM (500.6 ng/mL) から8 μM (2002.4 ng/mL) の間、2.5 μM (625.75 ng/mL) から7.5 μM (1877.25 ng/mL) の間、3 μM (750.9 ng/mL) から7 μM (1752.1 ng/mL) の間、3.5 μM (876.05 ng/mL)、6.5 μM (1626.95 ng/mL)、または4 μM (1001.2 ng/mL) から6 μM (1501.8 ng/mL) までのTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。具体的な実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に4 μM (1001.2 ng/mL) から5 μM (1151.5 ng/mL) の間のTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。

10

【0111】

特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に約4.5 μM (1126.35 ng/mL) のTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。

【0112】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも700 ng/mL、750 ng/mL、800 ng/mL、850 ng/mL、900 ng/mL、950 ng/mL、1000 ng/mL、1500 ng/mLまたは2000 ng/mLのTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも900 ng/mL、950 ng/mL、1000 ng/mL、1500 ng/mLまたは2000 ng/mLのTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも1000 ng/mL、1100 ng/mL、1200 ng/mL、1300 ng/mL、1400 ng/mL、1500 ng/mL、1600 ng/mL、1700 ng/mL、1800 ng/mL、1900 ng/mL、または2000 ng/mLのTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に900 ng/mLから1300 ng/mLの間または1000 ng/mLから1200 ng/mLの間のTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。

20

30

【0113】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に約1100 ng/mLのTQS-168の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。

【0114】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも50 nM、100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM、5 μM、5.5 μM、6 μM、6.5 μM、7 μM、7.5 μM、8 μM、8.5 μM、9 μM、9.5 μM、10 μM、10.5 μM、11 μM、11.5 μM、12 μM、12.5 μM、13 μM、13.5 μM、14 μM、14.5 μM、15 μM、15.5 μM、16 μM、16.5 μM、17 μM、17.5 μM、18 μM、18.5 μM、19 μM、19.5 μM、20 μM、20.5 μM、21 μM、21.5 μM、22 μM、22.5 μM、23 μM、23.5 μM、24 μM、24.5 μM、または25 μMのTQS-168の平均脳中C_{max}をもたらす量で投与する。

40

【0115】

50

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に0.5～1.0のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168を、投与後に0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.25、3.5、3.75、4.0、4.25、4.5、4.75、または5のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168を、投与後に少なくとも1.0、少なくとも1.5、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3.0、少なくとも3.5、少なくとも4.0、少なくとも4.5または少なくとも5.0のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。

【0116】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも2000 ng·hr/ml、2500 ng·hr/ml、3000 ng·hr/ml、3500 ng·hr/ml、4000 ng·hr/ml、4500 ng·hr/ml、5000 ng·hr/ml、5500 ng·hr/ml、6000 ng·hr/ml、6500 ng·hr/ml、7000 ng·hr/ml、7500 ng·hr/ml、8000 ng·hr/ml、8500 ng·hr/ml、または9000 ng·hr/mlの、血漿中で測定されるTQS-168のAUC_{0-t}をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも4000 ng·hr/ml、4500 ng·hr/ml、5000 ng·hr/ml、5500 ng·hr/ml、6000 ng·hr/ml、6500 ng·hr/ml、または7000 ng·hr/mlの血漿中TQS-168のAUC_{0-t}をもたらす量で投与する。

【0117】

ある特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に4000 ng·hr/mlから8000 ng·hr/mlの間の血漿中TQS-168のAUC_{0-t}をもたらす量で投与する。特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に5000 ng·hr/mlから7000 ng·hr/mlの間の血漿中TQS-168のAUC_{0-t}をもたらす量で投与する。具体的な実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に約6000 ng·hr/mlの血漿中TQS-168のAUC_{0-t}をもたらす量で投与する。

【0118】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に360分以下の血液または血漿中TQS-168の平均T_{max}をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、360分、350分、340分、330分、320分、310分、300分、290分、280分、270分、260分、250分、225分、200分、または180分以下の血液または血漿中平均T_{max}をもたらす製剤で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、90分、60分、または45分以下の血液または血漿中平均T_{max}をもたらす製剤で投与する。

【0119】

特定の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に120分、90分または60分以下の血液または血漿中TQS-168の平均T_{max}をもたらす量で投与する。具体的な実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に約60分の平均T_{max}をもたらす量で投与する。

【0120】

別の態様では、対象において神経炎症を処置する、および／または神経変性疾患を処置するための方法を提供する。その方法は、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、TQS-168、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に(a)少なくとも50 nMの式(II)の化合物

10

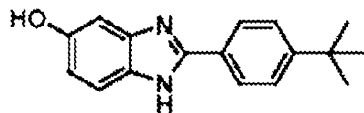
20

30

40

50

【化 7】



式 (II)

(TQS-621) (MW 266.3) の平均ピーク血漿中濃度 (C_{max}) を、(b) 360分以下の血漿中TQS-621の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) と共にもたらす量で経口投与することを含む。

10

【0121】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μ M、2 μ M、2.5 μ M、3 μ M、3.5 μ M、4 μ M、4.5 μ M、5 μ M、5.5 μ M、6 μ M、6.5 μ M、7 μ M、7.5 μ M、8 μ M、8.5 μ M、9 μ M、9.5 μ M、10 μ M、10.5 μ M、11 μ M、11.5 μ M、12 μ M、12.5 μ M、13 μ M、13.5 μ M、14 μ M、14.5 μ M、15 μ M、15.5 μ M、16 μ M、16.5 μ M、17 μ M、17.5 μ M、18 μ M、18.5 μ M、19 μ M、19.5 μ M、20 μ M、20.5 μ M、21 μ M、21.5 μ M、22 μ M、22.5 μ M、23 μ M、23.5 μ M、24 μ M、24.5 μ M、または25 μ MのTQS-621の平均血液または血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する。

20

【0122】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも75 ng/mL、100 ng/mL、125 ng/mL、150 ng/mL、175 ng/mL、200 ng/mL、225 ng/mL、250 ng/mL、250 ng/mL、300 ng/mL、350 ng/mL、400 ng/mL、450 ng/mL、500 ng/mL、550 ng/mL、または600 ng/mLのTQS-621の平均血液または血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する。

30

【0123】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に100~700 ng/mL、200~600 ng/mL、または300~500 ng/mLのTQS-621の平均血液または血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する。

【0124】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも50 nM、100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μ M、2 μ M、2.5 μ M、3 μ M、3.5 μ M、4 μ M、4.5 μ M、5 μ M、5.5 μ M、6 μ M、6.5 μ M、7 μ M、7.5 μ M、8 μ M、8.5 μ M、9 μ M、9.5 μ M、10 μ M、10.5 μ M、11 μ M、11.5 μ M、12 μ M、12.5 μ M、13 μ M、13.5 μ M、14 μ M、14.5 μ M、15 μ M、15.5 μ M、16 μ M、16.5 μ M、17 μ M、17.5 μ M、18 μ M、18.5 μ M、19 μ M、19.5 μ M、20 μ M、20.5 μ M、21 μ M、21.5 μ M、22 μ M、22.5 μ M、23 μ M、23.5 μ M、24 μ M、24.5 μ M、または25 μ MのTQS-621の平均脳中 C_{max} をもたらす量で投与する。

40

【0125】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に0.5~10のTQS

50

－ 6 2 1 の脳－対－血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、T Q S － 1 6 8 を、投与後に 0 . 5、0 . 7 5、1 . 0、1 . 2 5、1 . 5、1 . 7 5、2 . 0、2 . 2 5、2 . 5、2 . 7 5、3 . 0、3 . 2 5、3 . 5、3 . 7 5、4 . 0、4 . 2 5、4 . 5、4 . 7 5、または 5 の T Q S － 1 6 8 の脳－対－血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、T Q S － 1 6 8 を、投与後に少なくとも 1 . 0、少なくとも 1 . 5、少なくとも 2 . 0、少なくとも 2 . 5、少なくとも 3 . 0、少なくとも 3 . 5、少なくとも 4 . 0、少なくとも 4 . 5 または少なくとも 5 . 0 の T Q S － 1 6 8 の脳－対－血漿比をもたらす量で投与する。

【 0 1 2 6 】

一部の実施形態では、T Q S － 1 6 8 またはその塩を、投与後に 3 6 0 分以下の血液または血漿中 T Q S － 6 2 1 の平均 T_{max} をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、T Q S － 1 6 8 またはその塩を、3 6 0 分、3 5 0 分、3 4 0 分、3 3 0 分、3 2 0 分、3 1 0 分、3 0 0 分、2 9 0 分、2 8 0 分、2 7 0 分、2 6 0 分、2 5 0 分、2 2 5 分、2 0 0 分、または 1 8 0 分以下の血液または血漿中平均 T_{max} をもたらす製剤で投与する。ある特定の実施形態では、T Q S － 1 6 8 またはその塩を、9 0 分、6 0 分、または 4 5 分以下の血液または血漿中平均 T_{max} をもたらす製剤で投与する。

【 0 1 2 7 】

別の態様では、対象において神経炎症および／または神経変性疾患を処置する方法を提供する。その方法は、神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、T Q S － 1 6 8 またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に (a) 少なくとも 5 0 n M の血漿中 T Q S － 1 6 8 の平均ピーク濃度 (C_{max}) を、(b) 3 6 0 分以下の血漿中 T Q S － 1 6 8 の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) と共に；および (c) 少なくとも 5 0 n M の血漿中 (T Q S － 6 2 1) の平均ピーク濃度 (C_{max}) を、(d) 3 6 0 分以下の血漿中 T Q S － 6 2 1 の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) と共にもたらす量で経口投与することを含む。

【 0 1 2 8 】

一部の実施形態では、T Q S － 1 6 8 またはその塩を、投与後に少なくとも 1 0 0 n M、1 5 0 n M、2 0 0 n M、2 5 0 n M、3 0 0 n M、3 5 0 n M、4 0 0 n M、4 5 0 n M、5 0 0 n M、5 5 0 n M、6 0 0 n M、6 5 0 n M、7 0 0 n M、7 5 0 n M、8 0 0 n M、8 5 0 n M、9 0 0 n M、9 5 0 n M、1 μ M、2 μ M、2 . 5 μ M、3 μ M、3 . 5 μ M、4 μ M、4 . 5 μ M、5 μ M、5 . 5 μ M、6 μ M、6 . 5 μ M、7 μ M、7 . 5 μ M、8 μ M、8 . 5 μ M、9 μ M、9 . 5 μ M、1 0 μ M、1 0 . 5 μ M、1 1 μ M、1 1 . 5 μ M、1 2 μ M、1 2 . 5 μ M、1 3 μ M、1 3 . 5 μ M、1 4 μ M、1 4 . 5 μ M、1 5 μ M、1 5 . 5 μ M、1 6 μ M、1 6 . 5 μ M、1 7 μ M、1 7 . 5 μ M、1 8 μ M、1 8 . 5 μ M、1 9 μ M、1 9 . 5 μ M、2 0 μ M、2 0 . 5 μ M、2 1 μ M、2 1 . 5 μ M、2 2 μ M、2 2 . 5 μ M、2 3 μ M、2 3 . 5 μ M、2 4 μ M、2 4 . 5 μ M、または 2 5 μ M の T Q S － 1 6 8 の平均血液または血漿中 C_{max} をもたらす量で投与する。

【 0 1 2 9 】

一部の実施形態では、T Q S － 1 6 8 またはその塩を、投与後に少なくとも 5 0 n M、1 0 0 n M、1 5 0 n M、2 0 0 n M、2 5 0 n M、3 0 0 n M、3 5 0 n M、4 0 0 n M、4 5 0 n M、5 0 0 n M、5 5 0 n M、6 0 0 n M、6 5 0 n M、7 0 0 n M、7 5 0 n M、8 0 0 n M、8 5 0 n M、9 0 0 n M、9 5 0 n M、1 μ M、2 μ M、2 . 5 μ M、3 μ M、3 . 5 μ M、4 μ M、4 . 5 μ M、5 μ M、5 . 5 μ M、6 μ M、6 . 5 μ M、7 μ M、7 . 5 μ M、8 μ M、8 . 5 μ M、9 μ M、9 . 5 μ M、1 0 μ M、1 0 . 5 μ M、1 1 μ M、1 1 . 5 μ M、1 2 μ M、1 2 . 5 μ M、1 3 μ M、1 3 . 5 μ M、1 4 μ M、1 4 . 5 μ M、1 5 μ M、1 5 . 5 μ M、1 6 μ M、1 6 . 5 μ M、1 7 μ M、1 7 . 5 μ M、1 8 μ M、1 8 . 5 μ M、1 9 μ M、1 9 . 5 μ M、2 0 μ M、2 0 . 5 μ M、2 1 μ M、2 1 . 5 μ M、2 2 μ M、2 2 . 5 μ M、2 3 μ M、2 3 . 5 μ M、2 4 μ M、2 4 . 5 μ M、または 2 5 μ M の T Q S － 1 6 8 の平均脳中 C_{max} をもたら

す量で投与する。

【0130】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に0.5~10のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168を、投与後に0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.25、3.5、3.75、4.0、4.25、4.5、4.75、または5のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168を、投与後に少なくとも1.0、少なくとも1.5、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3.0、少なくとも3.5、少なくとも4.0、少なくとも4.5または少なくとも5.0のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。

10

【0131】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM、5 μM、5.5 μM、6 μM、6.5 μM、7 μM、7.5 μM、8 μM、8.5 μM、9 μM、9.5 μM、10 μM、10.5 μM、11 μM、11.5 μM、12 μM、12.5 μM、13 μM、13.5 μM、14 μM、14.5 μM、15 μM、15.5 μM、16 μM、16.5 μM、17 μM、17.5 μM、18 μM、18.5 μM、19 μM、19.5 μM、20 μM、20.5 μM、21 μM、21.5 μM、22 μM、22.5 μM、23 μM、23.5 μM、24 μM、24.5 μM、または25 μMのTQS-621の平均血液または血漿中C_{max}をもたらす量で投与する。

20

【0132】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に少なくとも50 nM、100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM、5 μM、5.5 μM、6 μM、6.5 μM、7 μM、7.5 μM、8 μM、8.5 μM、9 μM、9.5 μM、10 μM、10.5 μM、11 μM、11.5 μM、12 μM、12.5 μM、13 μM、13.5 μM、14 μM、14.5 μM、15 μM、15.5 μM、16 μM、16.5 μM、17 μM、17.5 μM、18 μM、18.5 μM、19 μM、19.5 μM、20 μM、20.5 μM、21 μM、21.5 μM、22 μM、22.5 μM、23 μM、23.5 μM、24 μM、24.5 μM、または25 μMのTQS-621の平均脳中C_{max}をもたらす量で投与する。

30

【0133】

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を、投与後に0.5~10のTQS-621の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168を、投与後に0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.25、3.5、3.75、4.0、4.25、4.5、4.75、または5のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。ある特定の実施形態では、TQS-168を、投与後に少なくとも1.0、少なくとも1.5、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3.0、少なくとも3.5、少なくとも4.0、少なくとも4.5または少なくとも5.0のTQS-168の脳-対-血漿比をもたらす量で投与する。

40

【0134】

末梢における炎症の阻害は、神経炎症の処置において利益をもたらし得る。例えば、再発寛解型多発性硬化症(MS)を処置するために現在承認されているフィンゴリモドは、

50

リンパ節からのリンパ球脱出を減少させることによりMS病理を軽減するように作用する。したがって、一部の実施形態では、TQS-168を、末梢および中枢コンパートメントの両方においてTQS-168および代謝産物TQS-621の最適な濃度をもたらす量で投与する。

【表 1-1】

親 代謝産物	血漿	脳
	TQS-168	TQS-168
	TQS-621	TQS-621

10

様々な実施形態で、TQS-168を、
血漿中TQS-168：脳中TQS-168
血漿中TQS-621：脳中TQS-621
血漿中TQS-168：血漿中TQS-621
脳中TQS-168：脳中TQS-621
の1つまたは複数の最適な濃度比をもたらす量で投与する。

【0135】

4.3.2. 経口用量

様々な実施形態で、TQS-168の1日経口用量は少なくとも0.5mg/kgである。様々な実施形態で、TQS-168の経口用量は少なくとも1mg/kgである。ある特定の実施形態では、用量は、少なくとも2mg/kg、少なくとも3mg/kg、少なくとも4mg/kg、少なくとも5mg/kg、少なくとも6mg/kg、少なくとも7mg/kg、少なくとも8mg/kg、少なくとも9mg/kg、または少なくとも10mg/kgである。

20

【0136】

様々な実施形態で、TQS-168の1日経口用量は少なくとも10mg/kgである。ある特定の実施形態では、用量は、少なくとも15mg/kg、少なくとも20mg/kg、少なくとも25mg/kg、30mg/kg、少なくとも35mg/kg、少なくとも40mg/kg、少なくとも45mg/kg、少なくとも50mg/kg、少なくとも55mg/kg、少なくとも60mg/kg、少なくとも65mg/kg、少なくとも70mg/kg、少なくとも75mg/kg、少なくとも80mg/kg、少なくとも85mg/kg、少なくとも90mg/kg、少なくとも95mg/kg、少なくとも100mg/kg、少なくとも150mg/kg、少なくとも175mg/kg、または少なくとも200mg/kgである。ある特定の実施形態では、用量は、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、600mg/kg、650mg/kg、700mg/kg、750mg/kg、800mg/kg、850mg/kg、900mg/kg、950mg/kg、または1000mg/kgである。ある特定の実施形態では、経口用量は、1日あたり0.5mg/kg~100mg/kgである。ある特定の実施形態では、経口用量は、1日あたり2mg/kg~100mg/kgである。ある特定の実施形態では、経口用量は、1日あたり25mg/kg~1000mg/kgである。

30

40

【0137】

様々な実施形態で、TQS-168の経口1日用量は25mg/kgである。ある特定の実施形態では、用量は少なくとも25mg/kgである。ある特定の実施形態では、用量は、少なくとも50mg/kg、少なくとも100mg/kg、少なくとも150mg/kg、少なくとも175mg/kg、または少なくとも200mg/kgである。ある特定の実施形態では、用量は、250mg/kg、500mg/kg、750mg/kg、または1000mg/kgである。ある特定の実施形態では、経口用量は、1日あたり25mg/kg~1,000mg/kgである。

50

【0138】

様々な実施形態で、経口1日用量は、10～5000mgである。ある特定の実施形態では、用量は、10mg、15mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、または1000mgである。ある特定の実施形態では、用量は、1500mg、2000mg、2500mg、3000mg、3500mg、4000mg、4500mg、または5000mgである。

【0139】

様々な実施形態で、1日用量は、25～2000mgである。ある特定の実施形態では、用量は、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、900mg、925mg、950mg、975mg、または1000mgである。

【0140】

ある特定の実施形態では、経口1日用量は、200～800mgである。特定の実施形態では、経口1日用量は、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、または500mgである。特定の実施形態では、用量は、400mgまたは450mgである。ある特定の実施形態では、1日経口用量は、噴霧乾燥分散物製剤では400mgまたは450mgである。

【0141】

4.3.3. 経口剤形

一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を懸濁液で投与する。他の実施形態では、TQS-168またはその塩を溶液で投与する。一部の実施形態では、TQS-168またはその塩を固体剤形で投与する。特定の実施形態では、固体剤形はカプセル剤である。特定の実施形態では、固体剤形は錠剤である。具体的な実施形態では、TQS-168は結晶または非結晶形である。特定の実施形態では、TQS-168は非結晶形である。

【0142】

4.3.4. 患者

様々な実施形態で、対象は神経炎症を有する。ある特定の実施形態では、対象は診断された神経変性疾患を有さない。特定の実施形態では、対象は、診断された神経変性疾患を有さず、少なくとも40、45、50、55、60、65、70、または75歳である。特定の実施形態では、対象は、診断された神経変性疾患を有さないが、認知障害の1つまたは複数の徴候または症状を有する。具体的な実施形態では、対象は軽度認知障害(MCI)を有する。

【0143】

様々な実施形態で、対象は神経変性疾患を有する。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、血管性認知症、前頭側頭骨変性(前頭側頭型認知症)、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、脱髄疾患、および多発性硬化症(MS)から選択される。

【0144】

特定の実施形態では、対象は運動ニューロン疾患を有する。具体的な実施形態では、対象はALSを有する。特定の実施形態では、対象はアルツハイマー病を有する。特定の実施形態では、対象は血管性認知症を有する。特定の実施形態では、対象は前頭側頭型認知症(FTD)を有する。特定の実施形態では、対象はレビー小体型認知症(レビー小体病

10

20

30

40

50

）を有する。特定の実施形態では、対象はパーキンソン病を有する。特定の実施形態では、対象はハンチントン病を有する。また追加の実施形態では、対象は脱髄疾患を有する。一実施形態では、対象はMSを有する。

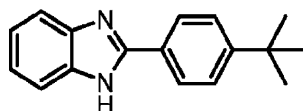
【0145】

4.3.5. さらに実施形態

次のナンバリングされた条項において、さらに実施形態を提供する。

1. 対象において神経炎症および／または神経変性疾患を処置する方法であって：
神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式(I)の化合物

【化8】



式 (I)

10

(TQS-168) またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に

(a) 少なくとも50 nMの血漿中TQS-168の平均ピーク濃度 (C_{max}) を、

(b) 360分以下の血漿中TQS-168の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) と共に

もたらす量で経口投与することを含む方法。

20

2. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも100 nM、250 nM、または500 nMの平均血漿中TQS-168 C_{max}

をもたらす量で投与する、条項1に記載の方法。

3. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも750 nMの平均血漿中TQS-168 C_{max}

をもたらす量で投与する、条項2に記載の方法。

4. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも1 μ Mの平均血漿中TQS-168 C_{max}

をもたらす量で投与する、条項3に記載の方法。

30

5. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも5 μ Mの平均血漿中TQS-168 C_{max}

をもたらす量で投与する、条項4に記載の方法。

6. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも7.5 μ Mの平均血漿中TQS-168 C_{max}

をもたらす量で投与する、条項5に記載の方法。

7. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも10 μ Mの平均血漿中TQS-168 C_{max}

をもたらす量で投与する、条項6に記載の方法。

8. TQS-168 またはその塩を、

(b) 275分以下の平均血漿中TQS-168 T_{max}

をもたらす製剤で投与する、条項1～7のいずれか1つに記載の方法。

40

9. TQS-168 またはその塩を、

(b) 250分以下の平均血漿中TQS-168 T_{max}

をもたらす製剤で投与する、条項8に記載の方法。

10. TQS-168 またはその塩を、

(b) 225分以下の平均血漿中TQS-168 T_{max}

をもたらす製剤で投与する、条項9に記載の方法。

11. TQS-168 またはその塩を、

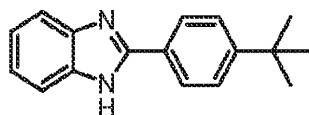
(b) 180分、90分、60分または45分以下の平均血漿中TQS-168 T_{max}

50

をもたらす製剤で投与する、条項 10 に記載の方法。

12. 対象において神経炎症および／または神経変性疾患を処置する方法であって：
神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式 (I) の化合物

【化 9】

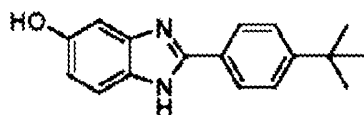


式 (I)

10

(TQS-168)、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、投与後に
(a) 少なくとも 50 nM の式 (II) の化合物

【化 10】



式 (II)

20

(TQS-621) の平均ピーク血漿中濃度 (C_{max}) を、

(b) 360 分以下の血漿中 TQS-621 の C_{max} までの平均時間 (T_{max}) と共に
もたらす量で経口投与することを含む方法。

13. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも 100 nM、250 nM、または 500 nM の平均血漿中 TQS-621 C_{max}

をもたらす量で投与する、条項 12 に記載の方法。

14. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも 750 nM の平均血漿中 TQS-621 C_{max}
をもたらす量で投与する、条項 13 に記載の方法。

15. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも 1 μ M の平均血漿中 TQS-621 C_{max}
をもたらす量で投与する、条項 14 に記載の方法。

30

16. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも 5 μ M の平均血漿中 TQS-621 C_{max}
をもたらす量で投与する、条項 15 に記載の方法。

17. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも 7.5 μ M の平均血漿中 TQS-621 C_{max}
をもたらす量で投与する、条項 16 に記載の方法。

18. TQS-168 またはその塩を、投与後に

(a) 少なくとも 10 μ M の平均血漿中 TQS-621 C_{max}
をもたらす量で投与する、条項 17 に記載の方法。

40

19. TQS-168 またはその塩を、

(b) 275 分以下の平均血漿中 TQS-621 T_{max}
をもたらす製剤で投与する、条項 12～18 のいずれか 1 つに記載の方法。

20. TQS-168 またはその塩を、

(b) 250 分以下の TQS-168 の平均血漿 T_{max}
をもたらす製剤で投与する、条項 19 に記載の方法。

21. TQS-168 またはその塩を、

(b) 225 分以下の TQS-168 の平均血漿 T_{max}
をもたらす製剤で投与する、条項 20 に記載の方法。

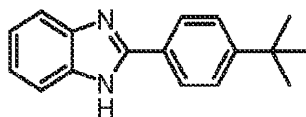
50

22. TQS-168 またはその塩を、

(b) 180分、90分、60分または45分以下のTQS-168の平均血漿 T_{max} をもたらす製剤で投与する、条項21に記載の方法。

23. 対象において神経炎症および／または神経変性疾患を処置する方法であって：
神経炎症および／または神経生成疾患を有する対象に、式(I)の化合物

【化11】



式 (I)

10

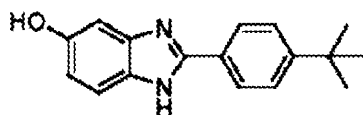
(TQS-168)、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、
投与後に

(a) 少なくとも50 nMの血漿中TQS-168の平均ピーク濃度(C_{max})を、

(b) 360分以下の血漿中TQS-168の C_{max} までの平均時間(T_{max})と共に；および

(c) 少なくとも50 nMの血漿中の式(II)の化合物

【化12】



式 (II)

20

(TQS-621)の平均ピーク濃度(C_{max})を、

(d) 360分以下の血漿中TQS-621の C_{max} までの平均時間(T_{max})と共に
もたらす量で経口投与することを含む方法。

24. TQS-168 またはその塩を懸濁液で投与する、条項1～23のいずれか1
つに記載の方法。

30

25. TQS-168 またはその塩を溶液で投与する、条項1～23のいずれか1つ
に記載の方法。

26. TQS-168 またはその塩を固体剤形で投与する、条項1～23の ずれ
か1つに記載の方法。

27. 固体剤形がカプセル剤である、条項26に記載の方法。

28. 固体剤形が錠剤である、条項26に記載の方法。

29. TQS-168 が結晶または非結晶形である、条項1～24または26～28
のいずれか1つに記載の方法。

30. TQS-168 が非結晶形である、条項1～24または26～28のいずれか
1つに記載の方法。

40

31. 対象が、運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマ
ー病、血管性認知症、前頭側頭骨変性(前頭側頭型認知症)、レビー小体型認知症、パー
キンソン病、ハンチントン病、脱髄疾患、および多発性硬化症(MS)から選択される神
経変性疾患を有する、条項1～30のいずれか1つに記載の方法。

32. 対象が運動ニューロン疾患を有する、条項31に記載の方法。

33. 対象がALSを有する、条項31に記載の方法。

34. 対象がアルツハイマー病を有する、条項31に記載の方法。

35. 対象が血管性認知症を有する、条項31に記載の方法。

36. 対象が前頭側頭型認知症(FTD)を有する、条項31に記載の方法。

37. 対象がレビー小体型認知症(レビー小体病)を有する、条項31に記載の方法。

50

38. 対象がパーキンソン病を有する、条項31に記載の方法。
39. 対象がハンチントン病を有する、条項31に記載の方法。
40. 対象が脱髄疾患を有する、条項31に記載の方法。
41. 対象がMSを有する、条項31に記載の方法。
42. TQS-168の用量が少なくとも0.5mg/kgである、条項1～41のいずれか1つに記載の方法。
43. TQS-168の用量が少なくとも2mg/kgである、条項42に記載の方法。
44. TQS-168の用量が少なくとも4mg/kgである、条項43に記載の方法。
45. TQS-168の用量が少なくとも8mg/kgである、条項44に記載の方法。
46. TQS-168の用量が少なくとも12mg/kgである、条項45に記載の方法。
47. TQS-168の用量が少なくとも14mg/kgである、条項46に記載の方法。
48. TQS-168の用量が少なくとも16mg/kgである、条項47に記載の方法。
49. 用量が2mg/kgである、条項48に記載の方法。
50. 用量が4mg/kgである、条項49に記載の方法。
51. 用量が8mg/kgである、条項50に記載の方法。

10

20

【実施例】

【0146】

5. 実験例

【0147】

下記は、本発明を実施するための具体的な実施形態の実施例である。実施例は、例示を目的として提供されているにすぎず、本発明の範囲を何らかの方法で限定することを意図されたものではない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関して正確度を保証するような努力は成されているが、もちろん、多少の実験誤差および偏差は許容されるべきである。

30

【0148】

本発明の実行では、別段に示されていない限り、当分野の技能の範囲内のタンパク質化学、生化学、組換えDNA技術および薬理学の従来の方法を用いることとする。そのような技術は、文献において十分に説明されている。

【0149】

5.1.

（実施例1）

TQS-168は20μMで、*in vitro*でマウス骨髄細胞系においてPGC-1αタンパク質発現を誘発する

凍結BV2マウス小グリア細胞を解凍し、増殖速度が対数期に達するまで、完全培地（RPMI、熱不活化FBS10%、L-グルタミン1%、Pen-Strep1%）中で増殖させた。

40

【0150】

タンパク質発現分析のために、DMSO（最終希釈1：1000）または20μMのDMSO中のTQS-168（最終希釈1：1000）を細胞培養物に添加した。24時間の刺激後に、上清を廃棄し、細胞溶解バッファー（Cell Signal）を接着細胞に添加して、タンパク質を抽出した。BCAアッセイにより、すべての試料について総タンパク質を定量化し、正規化した。

【0151】

未処理培養物の2つの反復試験およびTQS-168処理培養物の3つの反復試験を調

50

査したが、各反復試験は5,000,000のBV2骨髄細胞からの溶解産物を含有した。

【0152】

PGC1 α 発現を、抗PGC-1 α 抗体(SC13067、Santa Cruz Biotechnology、1:500希釈)を用いるウェスタンブロットにより検出した。抗 β -アクチン抗体(SC8432、Santa Cruz Biotechnology、1:2000希釈)を、その発現レベルがTQS-168により影響を受けることが公知ではないハウスキーピング遺伝子であるベータ-アクチンを定量化するために使用した。代表的なウェスタンブロットが図1に示されている。

【0153】

示されているとおり、TQS-168は20 μ Mで、*in vitro*でマウスBV2小グリア細胞においてPGC-1 α タンパク質発現を誘発する。

【0154】

5.2.

(実施例2)

TQS-168は0.7~20 μ Mの濃度で、*in vitro*でマウス骨髄細胞系においてPGC-1 α タンパク質発現を誘発する

タンパク質発現分析のために、DMSO(最終希釈1:1000)または20 μ M、6.8 μ M、2.2 μ M、および0.7 μ MのDMSO中のTQS-168(最終希釈1:1000)をBV2細胞培養物に添加した。24時間の刺激後に、上清を廃棄し、細胞溶解バッファー(Cell Signal)を接着細胞に添加して、タンパク質を抽出した。BCAアッセイにより、すべての試料について総タンパク質を定量化し、正規化した。続いて、PGC-1 α を、抗PGC-1 α 抗体(SC13067、Santa Cruz Biotechnology、希釈1:500)を使用するウェスタンブロットにより検出した。 β -アクチンを抗 β -アクチン抗体(SC8432、Santa Cruz Biotechnology、希釈1:2000)で検出した。結果は図2に示されている。すべての手順を、タンパク質発現研究のための標準的な分子生物学プロトコールで行った。

【0155】

図3は、図2に示されているウェスタンブロットのスキャンから測定されたタンパク質発現レベルを定量化する棒グラフである。PDは、PD169316、p38 MAPK阻害薬を指す。

【0156】

図2および3は、TQS-168が0.7 μ M~20 μ Mの範囲の濃度で、*in vitro*でマウスBV2細胞においてPGC-1 α タンパク質発現を誘発することを実証している。

【0157】

5.3.

(実施例3)

TQS-168は1 μ M~20 μ Mの範囲の濃度で、*in vitro*でLPS刺激BV2細胞からの炎症性サイトカイン分泌を阻害する(CBAアッセイ)

リポ多糖(LPS)は、骨髄細胞上に高度に発現されるTLR4/CD14複合体の天然リガンドである。

【0158】

LPSを使用して、BV-2細胞からのサイトカイン分泌を誘発した。細胞を様々な濃度のTQS-168と共にインキュベートして、TQS-168が*in vitro*細胞培養物からの様々なサイトカインのLPS促進放出を抑制し得るかどうかを評価した。サイトカイン分泌を、サイトメトリービーズアレイ(CBA)蛍光標識細胞分取(FACS)により測定した。

【0159】

簡単に述べると、BV2凍結ストックのバイアル（完全培地中1mLあたり100万の細胞）を、合計4バイアルで1バイアルあたり完全培地10mLへと解凍した。次いで、バイアルを1800rpmで3分間遠心分離して、凍結培地を洗浄除去した。次いで、4つのバイアルを完全培地25mLに貯留した。TQS-168をDMSO中で調製した。
【0160】

細胞を、培地（陰性対照）、LPS（陽性対照）、DMSO+LPS（陽性対照、TQS-168ストック溶液中のDMSOの存在を加えた対照）、またはLPS+1μM、5μM、10μM、および20μMの最終濃度のTQS-168の存在下で24時間、インキュベートした。

【0161】

ウェルプレートを終夜24時間インキュベートした後に、それらを1800rpmで5分間遠心分離した。次に、各ウェルからの150μLをプレートの新たなセットに移したが、そのうち、50μLはCBAのために使用した。次いで、プレートを細胞と共に遠心分離し、続いて、DAPI100μL（1:5000希釈でPBS50mL+DAPIストック10μL）を添加した。次いで、プレートを暗所で5分間インキュベートし、続いて、PBS100μLを添加し、1800rpmで5分間遠心分離した。最後に、プレートをPBS200μLに再懸濁し、試験した。

【0162】

分泌されたマウスTNFα、IL-6、IFNγ、IL-12、単球走化性タンパク質1（MCP-1）、およびIL-10の細胞培養培地における存在を検出するための標準的な技術により、多重化サイトメトリービーズアレイ（CBA）アッセイを行った。

【0163】

結論

図4に示されているとおり、LPS100ng/mLで処理されたBV2細胞はTNFαおよびIL-6炎症誘発性サイトカインの強い放出を示したが、INF-γ、IL-10、IL-12およびMCP-1の分泌は有意に誘発されなかった。TQS-168は1μM~20μMの範囲の濃度で、BV2細胞からのTNFαおよびIL-6のLPS誘発性分泌を減少させ得た。TQS-168によるTNFα（図4a）およびIL-6（図4b）の両方の減少は、濃度依存的であった。

【0164】

5.4.

（実施例4）

TQS-168は5μMおよび20μMで、in vitroでのBV2骨髓細胞からのLPS誘発性TNFα分泌を阻害する（CBAアッセイ）

異なる条件でのBV2培養物の合計4~11の反復試験を調査した。凍結BV2小グリア細胞系を解凍し、増殖速度が対数期に達するまで、完全培地（RPMI、熱不活性化FBS10%、L-グルタミン1%、Pen-Strep1%）中で増殖させた。

【0165】

TNFα刺激のために、細胞をLPS100ng/mLで24時間刺激した。DMSO（最終希釈1:1000）または5μMまたは20μMのDMSO中のTQS-168（最終希釈1:1000）を細胞培養物に添加した。24時間の刺激後に、製造者プロトコールによるCBAアッセイ（BD Biosciences）でのサイトカイン分析のために、上清を収集した。TNFα発現をDMSO処理条件に対して正規化した。

【0166】

ANOVAを、p値<0.05の有意な閾値を用いる統計的分析のために使用した。

【0167】

結論

図5aおよび5bに示されているとおり、それぞれ5μMおよび20μMのTQS-168は、対照と比較して、LPS刺激BV-2骨髓細胞によるTNFα産生を抑制し得る。

10

20

30

40

50

【0168】

5.5.

(実施例5)

TQS-168は0.3 μ M~10 μ Mの濃度で、*in vitro*でLPSで刺激されたBV2細胞によるTNF α 放出を阻害する(ELISA)

TNF α ELISA手順

初めに、上清100 μ Lを細胞プレートから取り出し、希釈プレートに移し、次いで、それを、216 x gで10分間遠心分離して、微粒子を除去した。希釈プレートを直ちにアッセイするか、またはアリコットを取り、-20℃以下で貯蔵した；繰返しの凍結解凍サイクルを回避した。

10

【0169】

次に、初めに校正希釈液RD5K900 uLを700 pg/mL管に、続いて適切な校正希釈液200 μ Lを残りの管にピペティングすることにより、標準曲線を作成した。ストック溶液を使用して、希釈液を生産した。次いで、生じた管を十分に混合した。マウスTNF α 標準(700 pg/mL)は高度標準として役立ち、校正希釈液RD5Tは0 pg/mLでゼロ標準として役立った。

【0170】

次いで、アッセイ希釈液RD1-63(50 uL)を各ウェルの中心に添加し、その使用前および使用中に混合した。次いで、標準、対照、または試料のいずれか50 uLを各ウェルの中心に添加し、粘着性ストリップでカバーした。次いで、プレートを1分間混合し、2時間、室温でインキュベートした。

20

【0171】

次いで、各ウェルを吸引し、各ウェルに洗浄バッファー(400 uL)を5回充填することにより洗浄した。最後の洗浄の後に、残りの洗浄バッファーを、吸引またはデカンテーションにより除去した。次いで、TNF α IL-6 コンジュゲート(100 uL)を各ウェルに添加し、粘着性ストリップでカバーし、2時間、室温でインキュベートし、5回洗浄および／または吸引した。

【0172】

次いで、基質溶液(100 uL)を各ウェルに添加し、暗所で30分間、室温でインキュベートし、続いて、停止液100 μ Lを添加し、混合した。各ウェルの光学密度を、450 nmに設定されたマイクロプレートリーダーを使用することにより30分以内に決定した。

30

【0173】

測定設定およびパラメーターおよびデータ処理

ビルトインMARSデータ分析を備えたSpectrostar Nano機で、450 nMおよび570 nMでプレートを読み取った。

【0174】

最適化パラメーター

アッセイダイナミックレンジを最適化するために、LPS刺激の用量設定を行った。

【0175】

TNF α ELISAでは、BV-2細胞は、低濃度のLPSに非常に応答性であった。0.1 ng/mLから1,000 ng/mLの濃度範囲を試験した。LPS 0.3 ng/mLは、ELISA検出システムの線形範囲を飽和させることなく、22時間の刺激後に、これらの細胞からの十分なTNF α 放出(バックグラウンドの8~10倍)をもたらした。より高いLPS濃度をBV-2細胞を刺激するために使用するならば、試料溶液を検出システムの線形範囲内にとどめるようにアドバイスする。現行のTNF α プロトコルは、96ウェルプレートのウェルあたり10,000の細胞を使用する。細胞カウント用量設定はS/B比を最適化し得る。96ウェルから384ウェルまでの小型化も、このアッセイで実行可能である。

40

【0176】

50

結論

図 6 a ~ 6 d は、E L I S A を使用して 2 4 時間目の小グリア B V 2 細胞からの炎症誘発性サイトカイン T N F α 放出の T Q S - 1 6 8 媒介性減少の用量応答を示している。図 6 a および図 6 c は、L P S 0 . 3 n g / m L で刺激された B V 2 細胞による T N F α 分泌の絶対 (図 6 a) および相対 (図 6 c) 阻害を示している。図 6 b および図 6 d は、L P S 1 n g / m L で刺激された B V 2 細胞による T N F α 分泌の絶対 (図 6 b) および相対 (図 6 d) 阻害を示している。

【 0 1 7 7 】

L P S 0 . 3 n g / m L で処理された B V - 2 細胞では、T Q S - 1 6 8 の投与は濃度依存的に T N F α 産生を抑制し、1 0 μ M の T Q S - 1 6 8 を投与された細胞では、約 2 5 % までの抑制が観察された。

10

【 0 1 7 8 】

同様に、L P S 1 n g / m L で処理された B V - 2 細胞では、T Q S - 1 6 8 の投与は濃度依存的に T N F α 産生を抑制し、1 0 μ M の T Q S - 1 6 8 を投与された細胞では、約 3 5 % まで阻害された。

【 0 1 7 9 】

5 . 6 .

(実施例 6)

T Q S - 1 6 8 は、一次ヒト骨髓細胞による L P S 誘発性 T N F - α 産生を阻害する
研究方法

20

この研究では、4 人の異なる健康なボランティアからの末梢血単核細胞 (P B M C) を使用した。新鮮な血液試料を S t a n f o r d B l o o d C e n t e r で収集し、F i c o l l 勾配を用いて P B M C 単離のためにプロセッシングした。その後の T N F - α 産生の分析のために、P B M C 試料を - 8 0 $^{\circ}$ C の液体窒素中で貯蔵した。

【 0 1 8 0 】

T N F - α 刺激では、凍結 P B M C 試料を解凍し、3 7 $^{\circ}$ C で休ませ、その後、細胞を L P S 1 0 0 n g / m l で 2 4 時間刺激した。D M S O (最終希釈 1 : 1 0 0 0) または D M S O 中の様々な濃度の T Q S - 1 6 8 (最終希釈 1 : 1 0 0 0) を L P S 刺激 P B M C の細胞培養物に添加して、ヒト一次骨髓細胞による T N F - α 産生に対する T - 1 6 8 の効果を評価した。2 4 時間の刺激後に、様々な条件からの上清試料を収集し、上清中の T N F - α 濃度を、B D B i o s c i e n c e s からプロトコールによりサイトメトリービーズアレイ (C B A) アッセイで分析した。T N F - α を蛍光強度中央値示度 (M F I) により定量化した。染色直後に、L S R I I フローサイトメーターで試料を分析した。

30

【 0 1 8 1 】

図 7 に示されているとおり、L P S 1 0 0 n g / m L で処理されたヒト P M B C 細胞において、5 μ M および 2 0 μ M の T Q S - 1 6 8 の投与は、無処置と比較して、T N F α 産生の統計学的に有意な抑制をもたらした。

【 0 1 8 2 】

5 . 7 .

(実施例 7)

マウスにおける単回経口投与後の T Q S - 1 6 8 組織濃度

研究方法

40

第 1 の実験では、合計 3 ~ 4 匹の雄の C 5 7 B L 6 / J マウスに、単回用量の T Q S - 1 6 8 を 2 5 m g / k g で、強制経口投与により投与した。T Q S - 1 6 8 を、P B S 中 0 . 5 % メチルセルロースを用いる懸濁液として、強制経口投与のために調製した。

【 0 1 8 3 】

組織を投与後の様々な時点で収集し、T Q S - 1 6 8 濃度の L C - M S 分析のためにプロセッシングした。分析される組織には、血漿、脳、および肝臓が含まれる。動物を、脳および肝臓収集の前に氷冷 P B S 2 0 m L で十分に灌流して、汚染血液を除去した。データ

50

は表 1 に示されている（ ng/mL での TQS-168 濃度）。

【表 1】

表 1								
時間(分)	0.0	15.0	60.0	120.0	240.0	480.0	1440.0	2880.0
血漿 1	0.5	18.8	107.0	110.0	46.8	6.0	0.0	0.0
血漿 2	0.1	12.6	47.0	43.8	175.0	2.7	0.0	0.0
血漿 3	0.0	18.6	57.4	88.6	3.4	1.8	0.0	0.0
血漿 4		14.6	86.0	131.0	14.0	10.9	0.0	0.0
血漿 平均	0.2	16.2	74.4	93.4	59.8	5.3	0.0	0.0
時間(分)	0.0	15.0	60.0	120.0	240.0	480.0	1440.0	2880.0
脳 1	22.8	35.2	630.0	242.5	10.6	18.2	55.5	0.7
脳 2	4.2	40.2	253.0	269.5	399.0	34.8	36.3	0.0
脳 3	10.7	21.6	755.0	282.0	143.0	20.9	8.5	3.0
脳 4		42.0	530.0	150.5	188.0	5.3	10.5	2.5
脳平均	12.6	34.7	542.0	236.1	185.2	19.8	27.7	1.5
時間(分)	0.0	15.0	60.0	120.0	240.0	480.0	1440.0	2880.0
肝臓 1	2.4	268.0	1060.0	305.5	60.5	431.5	4.0	0.0
肝臓 2	0.4	496.0	2725.0	2080.0	1520.0	50.5	2.6	1.0
肝臓 3	0.7	575.0	1940.0	1070.0	216.5	37.6	0.8	0.0
肝臓 3		431.5	2175.0	1725.0	680.0	147.5	8.7	0.0
肝臓平均	1.2	442.6	1975.0	1295.1	619.3	166.8	4.0	0.3

10

20

30

40

50

【0184】

結論

平均血漿中 $C_{\max}$ は 93.4 ng/mL 、または $0.37 \mu\text{M}$ であった。平均脳中 $C_{\max}$ は 542.0 ng/mL 、または $2.16 \mu\text{M}$ であった。TQS-168 の平均濃度（ ng/mL ）は図 8 で、血漿（図 8 a）、肝臓ホモジネート（図 8 b）、および脳ホモジネート（図 8 c）についてグラフ化されている。

【0185】

第 2 の実験では、マウスに、 50 mg/kg の TQS-168 を強制経口投与により投与した。群 1 では、TQS-168 を PBS 中 0.5% メチルセルロースを用いる懸濁液で、 5.0 mg/mL の濃度で調製した。群 2 では、TQS-168 を、ポリエチレングリコール（PEG）400 10% / Kleptose（Roquette）30% / 水 60% 中の溶液として 5.0 mg/mL の濃度で調製した。

【0186】

血漿曝露量（ ng/mL ）を群 1 マウスでは表 2 に、群 2 マウスでは表 3 に示す。

【表 2】

表 2 群 1 – TQS-168、経口 50 mg/kg						
時間(時)	T168 で算出された濃度 (ng/mL)					
	マウス #1	マウス #2	マウス #3	平均	SD	CV (%)
0.25	586	887	485	653	209	32.0
0.5	848	1380	619	949	390	41.1
1	1280	1310	704	1098	342	31.1
2	839	1050	440	776	310	39.9
4	435	479	391	435	44	10.1
8	254	603	480	446	177	39.7
12	18.0	450	93.9	187	231	123.1
24	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA	NA	NA

10

【表 3】

表 3 群 2 – TQS-168、経口 50 mg/kg						
時間(時)	T168 で算出された濃度 (ng/mL)					
	マウス #4	マウス #5	マウス #6	平均	SD	CV (%)
0.25	656	874	1170	900	258	28.7
0.5	1950	2070	1860	1960	105	5.4
1	1520	2390	2070	1993	440	22.1
2	1810	1830	1630	1757	110	6.3
4	1330	1330	949	1203	220	18.3
8	374	329	579	427	133	31.2
12	185	110	187	161	44	27.3
24	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA	NA	NA

20

【 0 1 8 7 】

図 9 a ～ 9 c は、群 1 マウスおよび群 2 マウスにおける T Q S – 1 6 8 の血漿中濃度を経時的に示している。

【 0 1 8 8 】

結論

骨髄媒介性炎症を抑制し、かつパーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症（ALS）を含む神経変性疾患の動物モデルにおいて疾患重症度を低下させることが以前に実証されていた用量の 2 倍である 5 0 m g ／ k g の単回経口投与後に、血漿中 C m a x は、5 0 分の C m a x までの時間（T m a x）で、2 1 3 7 n g ／ m L、または 8 . 5 4 μ M であった。

40

【 0 1 8 9 】

5 . 8 .

（実施例 8）

マウスにおける単回経口投与後の T Q S – 1 6 8 血漿および脳中濃度

マウスに、4 5 m g ／ k g の T Q S – 1 6 8 の単回経口用量を投与した。T Q S – 1 6 8 を、ポリエチレングリコール（PEG）4 0 0 1 0 % ／ K l e p t o s e （R o q u e t t e ） 3 0 % ／ 水 6 0 % 中の溶液として 5 . 0 m g ／ m L の濃度で調製した。

【 0 1 9 0 】

下の表 4 および 5 に、ならびに図 1 9 A および 1 9 B において示されているとおり、血漿および脳中の濃度を様々な時点で測定し、様々な薬物動態パラメーターを算出した。

50

【表 4】

表 4 血漿										
$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (hr ^α ng/mL)	AUC_{inf} (hr ^α ng/mL)	AUC_{extr} (%)	MRT_{inf} (hr)	$AUC_{inf/D}$ (hr ^α kg ^α ng/mL/mg)	AUC_{last} (hr) の最終時点	$t_{1/2}$ (hr)の時点	Rsq
3.26	0.5	2313	13569	13595	0.188	3.35	302	24	8, 12, 24	0.932

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5 図										
$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/g)	AUC_{last} (hr [*] ng/g)	AUC_{inf} (hr [*] ng/g)	AUC_{Extc} (%)	MRT_{inf} (hr)	$AUC_{inf/D}$ (hr [*] kg ⁻¹ ng/g/mg)	AUC_{last} (hr) の最終時点	$t_{1/2}$ (hr) の時点	Rsq
3.66	1	4262	24592	24668	0.308	3.45	548	24	8, 12, 24	0.938

【0191】

TQS-168の脳-対-血漿中C_{max}比は1.842であった。TQS-168の脳-対-血漿AUC比は1.814であった。

【0192】

5.9.

(実施例9)

代謝産物TQS-621は、ヒトPBMCからの炎症誘発性サイトカインのLPS刺激放出を阻害する

経口投与後のTQS-168の肝臓代謝からの主な代謝産物は記載されている。参照に

より本明細書に援用されるSun et al., Rapid Commun. Mass Spectrom. 32:480-488 (2018)を参照されたい。本発明者らは、図20に図示されているTQS-168の肝臓代謝からの第1相代謝産物を合成し、*in vitro*での炎症誘発性サイトカインのLPS刺激分泌を阻害する能力についてそれらを試験した。

【0193】

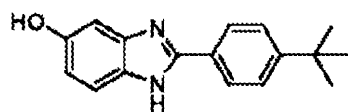
簡略に述べると、20,000のヒトPBMCを各ウェルにアリコットした。LPSを1 ng/mLで添加し、細胞を24時間、LPSおよびTQS-168またはその代謝産物の1種の存在下でインキュベートした。読出しは、ヒトIL-6 ELISAおよびヒトTNF α ELISAであった。アッセイでは、上清を培養培地中で希釈した。IL-6 ELISAでの上清希釈は1:8であり、ヒトTNF α ELISAでは1:2であった。結果は図21Aおよび21Bに示されている。

10

【0194】

図21Aは、TQS-168代謝産物TQS-621による、第1のドナーから得られたPBMCからのLPS刺激IL-6分泌の絶対阻害を示している。図21Bは、活性パーセンテージとして表されるIL-6阻害の相対阻害を示している。TQS-621の構造は下に、式II:

【化13】



TQS-621
式(II)

20

として示される。

【0195】

図22Aは、TQS-168代謝産物TQS-621による、第2のドナーから得られたPBMCからのLPS刺激IL-6分泌の絶対阻害を示している。図22Bは、活性パーセンテージとして表されるIL-6阻害の相対阻害を示している。

30

【0196】

図23Aは、TQS-168および代謝産物TQS-621による、第1のドナーのPBMCからのLPS刺激TNF α 分泌の絶対阻害を示している。図23Bは、活性パーセンテージとして表されるTNF α 阻害の相対阻害を示している。図24Aは、TQS-168および代謝産物TQS-621による、第2のドナーから得られたPBMCからのLPS刺激TNF α 分泌の絶対阻害を示している。図24Bは、活性パーセンテージとして表されるTNF α 阻害の相対阻害を示している。

【0197】

データは、第1相代謝産物TQS-621がヒトPBMCからのLPS刺激IL-6およびTNF α 分泌の強力な阻害薬であることを示しており、TQS-168の経口投与後に観察される治療効果の少なくとも一部が、活性な代謝産物TQS-621の活性に帰せられ得る可能性があることを実証している。

40

【0198】

5.10.

(実施例10)

マウスにおけるTQS-168の単回経口投与後のTQS-168および活性代謝産物TQS-621の血漿中濃度

雄のC57BL/6マウスに、3つの製剤のうちの1つを使用して50 mg/kgでTQS-168の単回用量を投与した: 群1 - PBS中0.5%メチルセルロース中の5.0 mg/mL懸濁液; 群2 - PEG400 (Fluka) 10% / K le p t o

50

se (Roquette) 30% / 滅菌水 60% 中の 5.0 mg / mL 溶液 ; 群 3 - Labrafil M 1944 CS (Gattefosse) 30% / Masine CC (Gattefosse) 5% / Miglyol 812 N 10% / 滅菌水 55% 中の 5.0 mg / mL 懸濁液。

【0199】

TQS-168 および TQS-621 の血漿中濃度を経時的に測定した。

【0200】

表 6 は、群 1 マウスでの TQS-168 血漿中濃度データを表し ; 表 7 は、群 2 マウスでの TQS-168 血漿中濃度データを表し ; 表 8 は、群 3 マウスでの TQS-168 血漿中濃度データを示す。

【表 6-1】

表 6 群 1: TQS-168 血漿中濃度					
動物	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)
マウス #1	1.74	1	1280	5040	5085
マウス #2	9.47	0.5	1380	8046	14196
マウス #3	1.70	1	704	4822	5052
N	3	3	3	3	3
平均	4.30	0.833	1121	5969	8111
SD	4.48	0.289	365	1802	5270

【表 6-2】

表 6 群 1: TQS-168 血漿中濃度					
動物	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)
CV%	104.0	34.6	32.5	30.2	65.0

【表 7】

表 7 群 2: TQS-168 血漿中濃度					
動物	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)
マウス #4	2.81	0.5	1950	10606	11357
マウス #5	2.22	1	2390	11058	11411
マウス #6	3.41	1	2070	10525	11446
N	3	3	3	3	3
平均	2.82	0.833	2137	10730	11404
SD	0.59	0.289	227	287	45
CV%	21.1	34.6	10.6	2.7	0.4

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 群 3: TQS-168 血漿中濃度					
動物	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)
マウス #7	1.47	1	611	4109	4247
マウス #8	2.23	0.5	752	3924	4336
マウス #9	1.43	8	420	3753	3877
N	3	3	3	3	3
平均	1.71	3.17	594	3929	4153
SD	0.45	4.19	167	178	243
CV%	26.6	132.4	28.0	4.5	5.86

10

溶液製剤、群 2 は、懸濁液製剤、群 1 (1121 ng/mL) (4.5 μ M) および群 3 (611 ng/mL) (2.4 μ M) よりも高い TQS-168 C_{max} (1950 ng/mL) (7.9 μ M) を、かつ懸濁液製剤、群 1 (8111) および群 3 (4153) よりも高い曝露量 ($AUC_{inf} = 11404 \text{ hr} * \text{ng/mL}$) をもたらした。結果は、図 25A (群 1)、25B (群 2)、および 25C (群 3) にプロットされている。

20

【0201】

表 9 は、群 1 マウスでの TQS-621 血漿中濃度データを表し；表 10 は、群 2 マウスでの TQS-621 血漿中濃度データを表し；表 11 は、群 3 マウスでの TQS-168 血漿中濃度データを示している。

【表 9】

表 9 群 1: TQS-621 血漿中濃度							
動物	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	C_{max} 比 (代謝産物/親)	AUC_{last} 比 (代謝産物/親)
マウス #1	1.88	1	239	1148	1163	0.187	0.228
マウス #2	80.8	2	309	2355	22064	0.224	0.293
マウス #3	2.08	1	156	1267	1379	0.222	0.263
N	3	3	3	3	3	3	3
平均	28.3	1.33	235	1590	8202	0.211	0.261
SD	45.5	0.58	77	665	12005	0.021	0.033
CV%	161.1	43.3	32.6	41.8	146.4	9.9	12.5

30

40

50

【表 1 0】

表 10 群 2: TQS-621 血漿中濃度							
動物	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{Inf} (hr*ng/mL)	C _{max} 比 (代謝産物/親)	AUC _{last} 比 (代謝産物/親)
マウス #4	2.92	2	487	2884	3114	0.250	0.272
マウス #5	2.17	1	483	2862	2962	0.202	0.259
マウス #6	3.61	2	378	2513	2817	0.183	0.239
N	3	3	3	3	3	3	3
平均	2.90	1.67	449	2753	2964	0.211	0.256
SD	0.72	0.58	62	208	149	0.035	0.017
CV%	24.9	34.6	13.8	7.6	5.0	16.3	6.5

10

【表 1 1 – 1】

表 11 群 3: TQS-621 血漿中濃度							
動物	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{Inf} (hr*ng/mL)	C _{max} 比 (代謝産物/親)	AUC _{last} 比 (代謝産物/親)
マウス #7	3.43	1	98.9	564	612	0.162	0.137
マウス #8	2.93	1	117	532	621	0.156	0.136
マウス #9	1.38	8	58.7	504	519	0.140	0.134

20

【表 1 1 – 2】

N	3	3	3	3	3	3	3
平均	2.58	3.33	92	533	584	0.152	0.136
SD	1.07	4.04	30	30	56	0.011	0.002
CV%	41.4	121.2	32.6	5.6	9.6	7.5	1.1

30

【 0 2 0 2 】

溶液製剤を与えられた群 2 マウスの T Q S − 6 2 1 血漿中 C_{max} は 4 4 9 n g / m L であり、 0 . 1 5 2 の代謝産物 T Q S − 6 2 1 の親 T Q S − 1 6 8 に対する C_{max} 比、および 0 . 1 3 6 の A U C_{last} 比をもたらした。

【 0 2 0 3 】

結果は、図 2 6 A（群 1）、2 6 B（群 2）、および 2 6 C（群 3）にプロットされている。

【 0 2 0 4 】

5 . 1 1 .

（実施例 1 1）

マウスにおける T Q S − 1 6 8 の単回経口投与後の脳中 T Q S − 6 2 1 濃度

T Q S − 1 6 8 を、P E G 4 0 0 1 0 % / K l e p t o s 3 0 % / 滅菌水 6 0 % 中の 4 . 5 m g / m l 溶液として調製した。4 5 m g / k g の単回経口用量を投与した。T Q S − 6 2 1 の濃度を血漿および脳において経時的に測定した。データを下の表 1 2 および 1 3 に示す。

40

50

【表 1 2】

表 12 TQS-621の血漿中レベル					
$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	$C_{\max}$ 比 (代謝産物/ 親)	AUC_{last} 比 (代謝産物/親)
4	692	4278	4311	0.299	0.315

10

【表 1 3】

表 13 TQS-621の脳中レベル						
$t_{1/2}$ (hr)	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/g)	AUC_{last} (hr*ng/g)	AUC_{inf} (hr*ng/g)	$C_{\max}$ 比 (代謝産物/ 親)	AUC_{last} 比 (代謝産物/親)
4.85	4	678	4234	4282	0.159	0.172

【0 2 0 5】

20

5 . 1 2 .

(実施例 1 2)

ラットにおける単回経口投与後の血漿および脳中の T Q S - 1 6 8 濃度

研究方法

雄 ($n = 3$) および雌 ($n = 3$) 両方の S p r a g u e - D a w l e y ラットに、T Q S - 1 6 8 の単回用量を 5 0 、 1 5 0 、または 5 0 0 m g / k g の T Q S - 1 6 8 で強制経口投与により投与した。T Q S - 1 6 8 を、P B S 中 0 . 5 % メチルセルロースを用いる懸濁液として調製した。

【0 2 0 6】

血漿試料を投与後 3 0 、 6 0 、 1 2 0 、 2 4 0 、および 1 4 4 0 分目に収集した。脳試料を一部の動物で、5 0 0 m g / k g の T Q S - 1 6 8 の単回経口投与後 6 0 、 2 4 0 、および 1 4 4 0 分目に収集した。試料を T Q S - 1 6 8 濃度の L C - M S 分析のためにプロセッシングした。

30

【0 2 0 7】

データを血漿 (図 1 2 a) および脳ホモジネート (図 1 2 b) における T Q S - 1 6 8 の濃度 (n g / m l) として表す。図 1 2 a および 1 2 b は、T Q S - 1 6 8 が、処置されたラットの血漿および脳組織の両方で検出されたことを示している。T Q S - 1 6 8 の最高濃度 ($C_{\max}$) は血漿および脳の両方において、T Q S - 1 6 8 の経口投与後 2 4 0 分目に検出された。

【0 2 0 8】

40

P K S o l v e r を用いて、血漿組織からの $C_{\max}$ および AUC_{0-t} 値を算出し (C o m p u t e M e t h o d s P r o g r a m s B i o m e d . 2 0 1 0 S e p ; 9 9 (3) : 3 0 6 - 1 4 . d o i : 1 0 . 1 0 1 6 / j . c m p b . 2 0 1 0 . 0 1 . 0 0 7 . E p u b 2 0 1 0 F e b 2 1) 、基礎となったデータは図 1 2 a にプロットした。結果はそれぞれ、図 1 3 ($C_{\max}$) および 1 4 (A U C) に示されており、値は表 1 4 にまとめる。

50

【表 1 4】

表14 ラットにおける単回経口投与後の血漿中 C _{max} および AUC _{0-t} 値			
用量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	AUC _{0-t} (min*ng/mL)
50 mg/kg	60	833	50,000
150 mg/kg	120	1,833	110,000
500 mg/kg	170	3,333	200,000

10

【0209】

結論

ラットにおける50、150、および500mg/kgでの単回経口用量の投与後に、TQS-168が血漿および脳組織の両方において用量依存的C_{max}およびAUCで検出された。

【0210】

5.13.

20

(実施例13)

マウスにおける単回静脈内投与後のTQS-168血漿中濃度

研究方法

Lingchangからの3匹の雄の7~9週齢の雄CD-1マウスを0.5mg/kgのTQS-168で静脈内処置した。TQS-168をDMAC31.6%+エタノール36.8%+プロピレングリコール31.6%の溶液中で調製した。血液をTQS-168の単回投与後0.5、3、10、30、60、120、240、480および720分目に収集し、次いで、プロセッシングした。血液試料を、伏在静脈穿刺を介してK₂EDTA管に収集し、4℃で、4600rpmで5分間遠心分離し、血漿を収集し、TQS-168濃度についてLC-MSにより分析する前に-20℃未満で貯蔵した。データは、それぞれ図10（個別のマウス）および図11（平均）に示されているとおり、血漿の体積あたりのTQS-168の濃度および平均濃度（ng/mL）として表されている。

30

【0211】

結論

マウスにおける0.5mg/kgのTQS-168の静脈内投与後に、TQS-168が血漿で検出された。終末相消失半減期は0.14時間（8.4分）であった。

【0212】

5.14.

(実施例14)

ラットにおける単回静脈内投与後の血漿中TQS-168の検出

40

研究方法

Vital Riverからの合計3匹の雄の7~9週齢Sprague Dawleyラットに、0.5mL/kgの体積で、0.5mg/kgでTQS-168の単回静脈内用量を投与した。TQS-168をDMAC31.6%+エタノール36.8%+プロピレングリコール31.6%の溶液中で調製した。

【0213】

血液試料をTQS-168の単回投与後0.5、3、10、30、60、120、240、480および720分目に収集し、次いでプロセッシングした。血液試料を伏在静脈穿刺を介してK₂EDTA管に収集し、4℃で、4600rpmで5分間遠心分離し、血漿を収集し、TQS-168濃度についてLC-MSにより分析する前に-20℃未満で貯

50

蔵した。データは、血漿中 T Q S - 1 6 8 の濃度 (n g / m L) として表されており、図 1 5 (個別のラット) および図 1 6 (平均) においてグラフ化されている。

【 0 2 1 4 】

結論

ラットにおける 0 . 5 m g / k g の単回静脈内用量の投与後に T Q S - 1 6 8 が血漿中で検出された。半減期は、 9 . 2 9 のクリアランス速度 (L / h r / k g) で 0 . 1 6 2 時間 (9 . 7 2 分) であった。

【 0 2 1 5 】

5 . 1 5 .

(実施例 1 5)

イヌにおける単回静脈内投与後の血漿中 T Q S - 1 6 8 の検出

研究方法

B e i j i n g M a r s h a l l B i o t e c h n o l o g y , L t d からの合計 3 匹の雄の 1 ~ 3 歳のビーグル犬を 0 . 5 m l / k g で 0 . 5 m g / k g の T Q S - 1 6 8 で静脈内処置した。T Q S - 1 6 8 を、D M A C 3 1 . 6 % 、エタノール 3 6 . 8 % 、およびプロピレングリコール 3 1 . 6 % を含有する溶液中で調製した。

【 0 2 1 6 】

血液試料を、T Q S - 1 6 8 の単回投与後 0 . 5 、 3 、 1 0 、 3 0 、 6 0 、 1 2 0 、 2 4 0 、 3 6 0 、 4 8 0 、 7 2 0 および 1 4 4 0 分目に収集し、次いで、プロセッシングした。血液試料を K ₂ E D T A 管に収集し、4 ° C で 4 6 0 0 r p m で 5 分間遠心分離し、血漿を収集し、T Q S - 1 6 8 濃度について L C - M S により分析する前に - 2 0 ° C 未満で貯蔵した。データは、血漿体積あたりの T Q S - 1 6 8 の濃度 (n g / m L) として表され、図 1 7 および 1 8 に示されている。

【 0 2 1 7 】

5 . 1 6 .

(実施例 1 6)

パート 1 : S A D 第 1 相試験 - T Q S - 1 6 8 またはプラセボの単回漸増用量を与えられる対象の二重盲検無作為化試験。

5 . 1 6 . 1 . 試験の設計

健康な対象において 3 つの異なる製剤、またはプラセボで提供される T Q S - 1 6 8 の単回漸増投与後の T Q S - 1 6 8 およびその代謝産物 T Q S - 6 2 1 の薬物動態 (P K) プロファイルを特徴付け、比較するために、二重盲検、無作為化、プラセボ対照臨床試験を行った。

【 0 2 1 8 】

対象：この無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 1 相単回漸増用量 [S A D] 試験を、スクリーニング時に測定したときに肥満指数 (B M I) 1 8 . 0 ~ 3 2 . 0 k g / m ² を有する 1 8 ~ 5 5 歳の健康な男性対象で行った。対象は全員、スクリーニング時に体重が少なくとも 5 5 k g であった。除外の重要な基準は、現在 S A R S - C o V - 2 感染の証拠、重大な心臓血管、腎臓、肝、皮膚、慢性呼吸もしくは胃腸疾患の臨床症状、または正常上限 (U L N) の 1 . 5 倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) を有する対象であった。対象は、英国において単一地点で募集した。各対象は、文書によるインフォームド・コンセントを提供した。

【 0 2 1 9 】

試験の設計：試験をそれぞれ最低 7 人の対象を含む複数のコホートで行った。パート 1 のコホート 1 ~ 3 では、対象は、絶食状態で T Q S - 1 6 8 メチルセルロース (M C) 懸濁剤、または噴霧乾燥分散物 (S D D) 懸濁剤、もしくは熱溶融押出物 (H M E) 懸濁剤の単回経口用量またはプラセボを与えられた。対象は研究治療に、コホートあたり 6 の T Q S - 1 6 8 対 2 のプラセボの比で割り振られた。コホート 1 の対象は、レジメン A 、 T Q S - 1 6 8 M C 6 0 m g を与えられた。コホート 2 の対象は、レジメン B 、 T Q S - 1

10

20

30

40

50

68 180 mg を与えられた。コホート 3 は、3 つの別々のピリオドに分けられ、その対象は、単一レジメンの受容者であった。コホート 3、ピリオド 1 の対象は、1 日目にレジメン C、TQS-168 MC 540 mg 懸濁剤を与えられた。コホート 3、ピリオド 2 の同じ対象は、1 日目にレジメン D、TQS-168 SDD 180 mg 懸濁剤を与えられ、パート 1、コホート 3、ピリオド 2 では、同じ対象が、3 日目にレジメン E、TQS-168 HME 180 mg 懸濁剤を与えられた。表 15 を参照されたい。

【表 15 - 1】

表 15 パート1 レジメンの説明					
コホート	ピリオド (投与日)	レジメン	IMP	用量	投与経路
1	N/A	A	経口懸濁液製剤用 TQS-168 MC 粉末またはプラセボ	60 mg	経口、絶食
2	N/A	B	経口懸濁液製剤用 TQS-168 MC 粉末またはプラセボ	180 mg	経口、絶食
3	1	C	経口懸濁液製剤用 TQS-168 MC 粉末またはプラセボ	540 mg	経口、絶食
	2 (1日目)	D	経口懸濁液製剤用 TQS-168 SDD 粉末またはプラセボ	180 mg	経口、絶食

【表 15 - 2】

表 15 パート1 レジメンの説明					
コホート	ピリオド (投与日)	レジメン	IMP	用量	投与経路
	2 (3日目)	E	経口懸濁液製剤用 TQS-168 HME 粉末またはプラセボ	180 mg	経口、絶食

IMP: 治験薬; N/A: 該当なし。

【0220】

コホート 1 ~ 3、ピリオド 1 では、スクリーニング期間は 4 週間までであった。適格性を確認した後、各コホート内の対象を、活性 (TQS-168) またはプラセボ処置のいずれかを与えられるように無作為に割り当てた。これが、TQS-168 がヒトに投与される初回であり、したがって、センチネル投与設計が続くことに注意されたい。各コホートをセンチネル群および主要な群に分割した。センチネル群は、各コホートの最初の 2 人の対象からなった。彼らは、残りの対象である、主要な群の前に投与された。投与後 24 時間までのセンチネル群の安全性データのプラスのレビューの後に初めて、コホート内の主要群対象は投与された。第 1 日目に投与された対象の 1 人が TQS-168 懸濁剤を与えられ、1 人がプラセボを与えられるように、無作為化スケジュールを行った。プロトコールによって、食物の作用が評価されるコホートを除いて、すべての処置が、終夜絶食 (10 時間以上の絶食) の後に 1 日 1 回服用されるようにした。コホート 1 ~ 3、ピリオド 1 では、対象を投与の前日 (-1 日目) の朝に入院させ、退院する投与後 48 時間 (3 日目) まで施設内に滞在させた。コホート 3、ピリオド 2 では、対象を投与の前日 (-1 日目) の朝に入院させ、退院する投与後 48 時間 (5 日目) まで施設内に滞在させた。プロトコールによって、割り当てられたレジメンに応じて、対象に 1 日目の朝に、終夜絶食 (10 時間以上) 後の絶食状態で、または投与 30 分前に与えられる高脂質朝食後の食事摂

取状態のいずれかで投与した。

【0221】

コホート1～3、ピリオド1の投与後、およびコホート3、ピリオド2の対象に投与する前に、暫定期間を観察し、安全性調査を行った。調査により、対象にSDDおよびHME製剤を、MC製剤と同様の投薬量で投与することは安全であると結論付けられた。結果として、センチネルは、コホート3、ピリオド2では必要とされなかった。

【0222】

コホート4～6では、各対象は、食事摂取または絶食状態でTQS-168SDD懸濁剤またはプラセボの単回経口用量を与えられた。対象をコホートごとに5：1の比で研究治療対プラセボに無作為に割り振られた。コホート4はレジメンFを与えられ、TQS-168 90 mgが食事摂取状態の対象に投与された。コホート5はレジメンGを与えられ、TQS-168 90 mgが絶食状態の対象に投与された。コホート6はレジメンHを与えられ、TQS-168 270 mgが絶食状態の対象に投与された。プロトコールごとに、対象に1日目の朝に、終夜絶食（10時間以上）後の絶食状態で、または投与30分前に与えられる高脂質朝食後の食事摂取状態のいずれかで投与した。表16を参照されたい。

【0223】

安全性を有害事象および併用薬の使用、心電図（ECG）、生命徴候、実験室安全性評価および理学的検査をモニタリングすることにより、試験を通じて継続的に評価した。薬物動態評価のための血液試料を各対象から、-1日目から、各用量の前（1時間以内）、および研究を通じて間隔をあけて適用可能であれば投与後48時間まで収集した。コホート1～5では、いずれの個々の対象においても、試験前に設計されたCmax 305 ng/mLおよび2750 ng・h/mLのAUC（0-24）の曝露キャップを超えると予測された用量は使用しなかった。プロトコール修正後に、この曝露キャップをCmax 1121 ng/mLおよびAUC 5969 ng・h/mLまで上昇させた。

【表16】

表16 パートI、レジメンの説明					
コホート	ピリオド (投与日)	レジメン	IMP	用量	投与経路
4	N/A	F	経口懸濁液製剤用 TQS-168 SDD 粉末またはプラセボ	90 mg	経口、食事摂取
5	N/A	G	経口懸濁液製剤用 TQS-168 SDD 粉末またはプラセボ	90 mg	経口、絶食
6	N/A	H	経口懸濁液製剤用 TQS-168 SDD 粉末またはプラセボ	270 mg	経口、絶食

IMP: 試験薬; N/A: 該当なし。

【0224】

コホート1～3のすべての対象で、安全性を有害事象および併用薬の使用、心電図（ECG）、生命徴候、実験室安全性評価および理学的検査をモニタリングすることにより、試験を通じて継続的に評価した。薬物動態評価のための血液試料を各対象から、-1日目から、各用量の前（1時間以内）、および研究を通じて間隔をあけて適用可能であれば投与後48時間まで収集した。

【0225】

薬物動態の評価：血漿PK分析のための血液試料を定期的な時間間隔で収集した。静脈

血試料を対象から、臨床チームの熟練したメンバーが収集した。用量前試料を投与前1時間以内に採取した。タイムスタンプ0から投与後1時間試料を、基準投与後サンプリング時間から±2分以内に採取した。タイムスタンプ投与後1.5～12時間後試料を、基準投与後サンプリング時間から±10分以内に採取した。タイムスタンプ投与後16～48時間後試料を、基準投与後サンプリング時間から±30分以内に採取することになる。試料を適切な容器に収集し、プロセッシングして血漿を単離した。有効な生化学分析方法を使用して、PK分析を血漿試料で実施した。

【0226】

統計的分析：研究のための試料サイズを、同様の設計の先行の研究からの現実的な検討および経験に基づき選択した。各コホート（群）における対象人数は、各研究の主な目的を評価するために適正であると判断された。WinNonlinソフトウェアのバージョン8.0またはそれより上（Certara USA, Inc., USA）を使用して、薬物動態パラメーターを非コンパートメント技術により決定した。すべてのデータを列挙し、記述統計を使用して対象群でまとめた。SASバージョン9.4またはそれより上を使用して、すべての統計的分析を行った。

5.16.2. TQS-168メチルセルロース（MC）粉末懸濁液製剤

2-（4-tert-ブチルフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール（TQS-168；式Iの化合物）のメチルセルロース（MC）粉末懸濁液製剤を、表17のメチルセルロースビヒクル製剤（「ビヒクル製剤」）中で懸濁液として再構成することにより調製した。

【表17-1】

表 17 式Iの化合物のMC粉末懸濁液製剤を調製するためのビヒクル製剤		
成分	% w/w	量 (g)
メチルセルロース (DuPontが供給するMethocel A4C Premium, 400 cPの降伏粘度)	0.5	10.0

【表 1 7 - 2】

表 17 式Iの化合物のMC粉末懸濁液製剤を調製するためのビヒクル製剤		
成分	% w/w	量 (g)
ドデシル硫酸ナトリウム (Kolliphor SLS Fine, BASF 151-21-3)	0.10	2.0
30% シメチコンエマルジョン (Dow-Corning供給、ポリジメチルシロキサン (PDMS) 30.4%, SiO ₂ 粒子 1.2~2.1% を含む Q7- 2587 オイルインウォーター (O/W) エマルジョン)	0.10	2.0
水	100 まで適量	2000.0 g まで適量
合計	100	2000

【 0 2 2 7 】

水（1 9 8 6 g）を 8 0 °C（+ 5 °C）に加熱し、次いでメチルセルロース（1 0 g）を添加し、メチルセルロースが完全に分散するまで 3 0 分またはそれを超えて攪拌することにより、ビヒクル製剤を調製した。次いで、ドデシル硫酸ナトリウム（2 g）および 3 0 %シメチコンエマルジョン（2 g）を添加し、半透明白色／オフホワイト色のやや粘稠性の懸濁液、自由形態微粒子が形成するまで、混合物を攪拌した。得られたビヒクル製剤の pH は 5 . 3 であった（目標 pH は 6 . 0 + / - 3 . 0 であった）。

【 0 2 2 8 】

表 1 7 のビヒクル製剤中で式 I の化合物を再構成するための一般手順

2 - （ 4 - t e r t - ブチルフェニル） - 1 H - ベンゾイミダゾール（化合物 1 ； T Q S - 1 6 8 ）の必要量（例えば、6 0 m g ~ 1 0 0 0 m g）をバイアルに秤量した。ビヒクル製剤（1 0 0 m L）を、式 I の化合物を含有するバイアルに添加して、式 I の化合物メチルセルロース（M C）粉末懸濁液製剤を得た。

【 0 2 2 9 】

5 . 1 6 . 3 . メチルセルロース（M C）の結果

健康な男性対象に T Q S - 1 6 8 メチルセルロース（M C）粉末の単回経口用量を絶食状態で次の用量のうちの 1 つ：6 0 m g、1 8 0 m g または 5 4 0 m g で投与した。T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度を経時的に測定し、重要な薬物動態パラメーターを決定した。

【 0 2 3 0 】

表 1 8 および表 1 9 は、T Q S - 1 6 8 の経口投与後の対象における、T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の重要な薬物動態パラメーターの相乗平均を表す。

【表 18】

表 18 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) メチルセルロース製剤							
処置パート1	分析物	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
コホート1、 レジメンA、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末60 mg	TQS-168	1.00 (0.5-2.0)	26.7 (46.6)	71.2 (52.2)	67.6 (54.2)	72.7 (53.4)	3.06 (61.1)
	TQS-621	2.50 (1.0-4.0)	65.3 (37.5)	383 (76.4)	401 (81.7)	410 (81.4)	4.89 (69.7)
コホート2、 レジメンB、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末180 mg	TQS-168	1.00 (1.00-4.00)	53.1 (55.0)	163 (46.3)	168 (51.8)	180 (53.1)	7.36 (75.5)
	TQS-621	1.50 (1.00-4.00)	199 (33.5)	1210 (42.2)	1320 (45.9)	1350 (45.1)	9.10 (85.2)
コホート3、ピリオド1、 レジメンC、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末540 mg	TQS-168	2.25 (1.00-10.0)	323 (70.0)	1440 (74.5)	1540 (71.0)	1600 (67.6)	10.1 (81.8)
	TQS-621	4.00 (2.00- 12.00)	1110 (42.5)	10800 (68.2)	12000 (68.9)	12700 (64.9)	11.3 (73.0)

*: 中央値(最小-最大)

【表 19 - 1】

表 19 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) メチルセルロース製剤					
処置パート1	分析物	Cmax (ng/mL)	MPR Cmax	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	MPR AUC(0-inf)
コホート1 (レジメンA)、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末60 mg	TQS-168	26.7 (46.6)	-	72.7 (53.4)	-
	TQS-621	65.3 (37.5)	2.44 (53.0)	410 (81.4)	5.63 (38.5)
コホート2 (レジメンB)、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末180 mg	TQS-168	53.1 (55.0)	-	180 (53.1)	-
	TQS-621	199 (33.5)	3.74 (65.1)	1350 (45.1)	7.52 (29.4)

【表 19 - 2】

表 19 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) メチルセルロース製剤					
処置パート1	分析物	Cmax (ng/mL)	MPR Cmax	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	MPR AUC(0-inf)
コホート3、ピリオド1、 (レジメンC)、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末540 mg	TQS-168	323 (70.0)	-	1600 (67.6)	-
	TQS-621	1110 (42.5)	3.43 (40.3)	12700 (64.9)	7.91 (19.1)

TQS-168 単回漸増用量 (SAD) PKプロファイル: コホート3、ピリオド1はTQS-168 540mg (レジメンC) を与えられ、323 ng/mL (1.29 μM) の最高のTQS-168 C_{max} をもたらした。コホート2はTQS-168 180mg (レジメンB) を与えられ、53.1 ng/mL (0.21 μM) のTQS-168 C_{max} をもたらした。コホート1はTQS-168 60mg (レジメンA) を与えられ、26.7 ng/mL (0.11 μM) のTQS-168 C_{max} をもたらした。結果は図27にプロットされている。コホート3、ピリオド1は、コホート2 ($AUC_{0-24} = 163 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 180 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$) およびコホート1 ($AUC_{0-24} = 71.2 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 72.7 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$) よりも高い曝露量 ($AUC_{0-24} = 1440 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 1600 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$) も示した。

10

【0232】

代謝産物TQS-621 PKプロファイル: コホート3、ピリオド1は、コホート2 (199 ng/mL) (0.75 μM) およびコホート1 (65.3 ng/mL) (0.25 μM) よりも高い代謝産物TQS-621 C_{max} (1110 ng/mL) (4.17 μM) を示した。結果は図28にプロットされている。同様に、コホート3は、コホート2 ($AUC_{0-24} = 1210 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 1350 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$) およびコホート1 ($AUC_{0-24} = 383 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 410 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$) よりも高い代謝産物曝露量 ($AUC_{0-24} = 10800 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 12700 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$) も示した。

20

【0233】

研究では、TQS-168 (C_{max}) での最大血漿中濃度、およびTQS-168 曝露量 (AUC_{0-24}) および $AUC_{0-\infty}$ が、TQS-168 60および180mgの単回投与後に、用量に対してやや逆比例的に上昇するよう見えた。しかしながら、180mgから540mgの間のTQS-168用量では、TQS-168での C_{max} 、 AUC_{0-24} および $AUC_{0-\infty}$ は超比例的に (supra-proportional manner)、用量の3倍の増加でそれぞれ6.1、8.8および9.5倍上昇したことに注意されたい。60mgから540mgまでの全用量範囲を観察すると、 C_{max} 、 AUC_{0-24} および $AUC_{0-\infty}$ はすべて、それぞれ12.1倍、20.2倍および21.2倍で超比例的に上昇した。図27、29~31を参照されたい。

30

【0234】

代謝産物TQS-621に関しては、血漿中 C_{max} 、 AUC_{0-24} および $AUC_{0-\infty}$ は、TQS-168 60~180mg単回投与後に用量に比例して上昇するよう見えた。180から540mgの間の用量では、 C_{max} 、 AUC_{0-24} および $AUC_{0-\infty}$ は、用量の3倍の増加でそれぞれ5.6、8.9および9.4倍の上昇で、超比例的に上昇した。さらに、全用量範囲で、60mgから540mgまでの用量の9倍増加で、血漿中 C_{max} 、 AUC_{0-24} および $AUC_{0-\infty}$ が、それぞれ17.0、28.2および31.0倍と超比例的に上昇した。図28~31を参照されたい。

40

【0235】

【0236】

60mgの投与後に、最大血漿中TQS-168濃度は、TQS-168の投与後1時間の中央値 T_{max} で、投与後0.5から2時間の間に生じた。最大血漿代謝産物TQS-621濃度は、投与後2.5時間の中央値 T_{max} で、投与後1から4時間の間に生じた。

【0237】

TQS-168 180mgの投与後に、TQS-168の最大血漿中濃度は、投与後1および4時間の間に生じた。投与後1時間の中央値 T_{max} が観察された。最大血漿中代謝産物TQS-621濃度は、投与後1.5時間の中央値 T_{max} で、投与後1から4

50

時間の間に生じた。

【0238】

TQS-168 540mgの投与後に、TQS-168の最大血漿中濃度は、投与後2.25時間の中央値T_{max}で、投与後1から10時間の間に生じた。代謝産物TQS-621は、投与後4時間の中央値T_{max}で、投与後2から12時間の間に最大血漿中濃度を示した。

【0239】

TQS-168のすべての投与された用量で、代謝産物TQS-621の濃度は、短いラグ後にTQS-168の濃度を上回った。

【0240】

TQS-168 60mg投与、180mg投与および540mg投与後のTQS-168の相乗平均終末相半減期は、それぞれ3.06、7.36および10.1時間で用量依存的であった。TQS-168投与60mg、180mgおよび540mgでの代謝産物TQS-621の相乗平均終末相半減期は、それぞれ4.89、9.10および11.3時間であった。TQS-168のすべての用量について、TQS-168の血漿中濃度は投与後0.5時間から定量可能であり、投与後48時間の最終サンプル時点まで定量可能であり続けたことが特記される。TQS-621の濃度も、投与後0.5時間から定量可能であり、投与後48時間の最終サンプリング時点まで定量可能であり続けた。

【0241】

5.16.4. 噴霧乾燥分散物(SDD)製剤およびその経口懸濁剤

5.16.4.1 2-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(式Iの化合物)のSDD製剤の調製

表20に示された組成を有する2-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(式Iの化合物；TQS-168)の噴霧乾燥分散物(SDD)を、表21に示された供給原料配合物を噴霧乾燥することにより調製した。

【表20】

表 20: 式iの化合物の噴霧乾燥分散物(SDD)製剤		
成分	% w/w	量 (g)
式Iの化合物 (TQS-168)	30	45.0
ポリビニルプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコ-ポリマー (Soluplus)	40	60.0
非結晶性二酸化ケイ素 (Syloid(登録商標) 244 FP)	30	45.0
合計	100	150

【表 2 1】

表 21: 噴霧乾燥供給原料配合物		
成分	% w/w	量 (g)
式 I の化合物	2.3	45.0
ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコ-ポリマー (Soluplus)	3.1	60.0
非結晶性二酸化ケイ素 (Syloid (登録商標) 244 FP)	2.3	45.0
2-プロパノール	92.3	1797.1
合計	100	1947.1

10

【 0 2 4 2 】

5 . 1 6 . 4 . 2 噴霧乾燥供給原料配合物のための製造手順

式 I の化合物（45 . 0 g）を攪拌しながら2-プロパノール（1791 . 1 g）にゆっくりと添加し、ホモジナイザー（Silver son SL2ホモジナイザー）下に設置し、式 I の化合物が完全に溶解するまで5分間またはそれを超えて攪拌した。次いで、反応混合物をホモジナイザーから取り出し、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコ-ポリマー（Soluplus）（60 . 0 g）を攪拌しながらゆっくりと添加し、ホモジナイザーに戻し置き、Soluplusが完全に溶解するまで10分間またはそれを超えて攪拌した。次いで、反応混合物をホモジナイザーから取り出し、非結晶性二酸化ケイ素（Syloid（登録商標）244 FP）を攪拌しながらゆっくりと添加し、ホモジナイザーに戻し置き、非結晶性二酸化ケイ素が完全に分散するまでさらに15分間またはそれを超えて攪拌した。得られた懸濁液を本明細書において「供給原料配合物」と称する。

20

【 0 2 4 3 】

5 . 1 6 . 4 . 3 式 I の化合物の噴霧乾燥分散物（SDD）製剤のための製造手順

スプレードライヤーユニット（ProCepT 4M8 Spray Dryer）を圧縮空気供給と共に用意した。出口温度が安定したら、供給ポンプを起動し、2-プロパノール（ブランク溶液）を、ノズルを介して微細な噴霧として、収集チャンバーに噴霧した。スプレードライヤーパラメーターを、下の表 2 2 に示された範囲内の供給速度が達成されるように調節した。

30

【 0 2 4 4 】

供給原料配合物をホモジナイザー下で、気泡を生じさせずに均一な分散液を維持するために適切な速度で攪拌した。次いで、供給原料配合物を、ノズルを介して微細な噴霧として、スプレードライヤーユニット（ProCepT 4M8 Spray Dryer、ブランク溶液で準備され、表 3 に概説されているとおりのパラメーターを使用）の収集チャンバーに噴霧したが、その際、溶媒はすぐに蒸発して、式 I の化合物、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコ-ポリマー（Soluplus）および二酸化ケイ素（Syloid（登録商標）244 FP）（化合物 1 の SDD 製剤）を含有する粒子を生成した。すべての供給原料配合物を噴霧して収集したら、供給原料配合物を2-プロパノール（ブランク溶液）に取り換え、空気流内のいずれの残りの「供給原料配合物」も収集できるように、5分間またはそれを超えて、スプレードライヤーのノズルを介して噴霧した。

40

50

【表 2 2】

表 22: スプレードライヤーのための目標プロセスパラメーター	
プロセスパラメーター	目標
入口空気流	0.45 m ³ /min
入口空気温度	88 °C
懸濁液供給速度	4-7 g/min
ぜん動チュービング	50513 Tygon MHLL ID 2.79 mm (2ストップ、紫-白色)
ノズル直径	0.6 mm
ノズルキャップ	キャップ付き
ノズル圧	2 バール
サイクロンガス圧	0.3 バール

10

20

5 . 1 6 . 4 . 4 2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (化合物 1) の噴霧乾燥分散物 (S D D) 製剤の経口懸濁剤

表 2 0 に示された組成を有する 2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (化合物 1) の噴霧乾燥分散物 (S D D) (例えば、6 0 ~ 1 0 0 0 m g) を、洗浄用の滅菌水 (1 0 0 g まで適量) 中の P E G 3 0 0 (1 0 g) 、グリセロールモノカプリロカプレート (C a p m u l M C M 、 0 . 4 0 m g) からなるビヒクル 1 0 0 g 中で経口懸濁剤として再構成した。

30

【 0 2 4 5 】

5 . 1 6 . 5 . S D D 結果

健康な男性対象に T Q S - 1 6 8 S D D 粉末経口懸濁剤の単回経口用量を 9 0 m g または 1 8 0 m g または 2 7 0 m g で、食事摂取または絶食状態で投与した。T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度を経時的に測定し、重要な薬物動態パラメーターを決定した。

【 0 2 4 6 】

表 2 3 および表 2 4 は、T Q S - 1 6 8 S D D 製剤の経口投与後の対象における T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の重要な薬物動態パラメーターを表す。

40

【表 2 3】

表 23 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) SDD 製剤							
処置パートI	分析物	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng・h/mL)	AUC(0-last) (ng・h/mL)	AUC(0-inf) (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
コホート3、パート2、 レジメンD 絶食状態で経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 180 mg	TQS-168	1.00 (0.50-2.00)	218 (77.2)	608 (78.5)	611 (78.8)	621 (77.4)	5.64 (32.4)
	TQS-621	2.00 (1.50-3.00)	742 (39.9)	4860 (37.3)	5110 (35.8)	5170 (35.2)	7.12 (32.4)
コホート4、 レジメンF 食事摂取状態(高脂質朝食) での経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 90 mg	TQS-168	1.50 (0.50-3.00)	47.1 (39.1)	168 (53.5)	166 (54.2)	171 (53.3)	3.52 (35.8)
	TQS-621	3.50 (1.50-6.00)	122 (36.1)	848 (57.6)	894 (61.6)	901 (61.5)	5.17 (47.5)
コホート5、 レジメンG 絶食状態で経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 90 mg	TQS-168	0.50 (0.50-4.00)	111 (92.2)	192 (58.5)	189 (60.0)	195 (58.3)	4.85 (45.1)
	TQS-621	1.25 (1.00-3.00)	214 (44.7)	1170 (50.4)	1190 (52.5)	1200 (52.4)	4.79 (58.3)
コホート6、 レジメンH 絶食状態で経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 270 mg	TQS-168	1.50 (0.500-4.00)	237 (245.4)	736 (170.3)	801 (151.2)	836 (137.3)	10.4 (41.6)
	TQS-621	2.00 (1.50-4.00)	621 (96.0)	4250 (106.4)	4760 (101.0)	4950 (97.1)	10.4 (21.9)

*: 中央値(最小-最大)

【表 2 4 - 1】

表 24 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) SDD 製剤					
処置パートI	分析物	Cmax (ng/mL)	MPR Cmax	AUC(0-inf) (ng・h/mL)	MPR AUC(0-inf)
コホート3、パート2、 レジメンD 絶食状態で経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 180 mg	TQS-168	218 (77.2)	-	621 (77.4)	-
	TQS-621	742 (39.9)	3.41 (52.9)	5170 (35.2)	8.32 (42.8)
コホート4、 レジメンF	TQS-168	47.1 (39.1)	-	171 (53.3)	-

10

20

30

40

50

【表 24 - 2】

表 24 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) SDD 製剤					
処置パート1	分析物	C _{max} (ng/mL)	MPR C _{max}	AUC(0-inf) (ng·h/mL)	MPR AUC(0-inf)
食事摂取状態(高脂質朝食)で経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 90 mg	TQS-621	122 (36.1)	2.60 (42.4)	901 (61.5)	5.26 (34.4)
コホート5、 レジメン G 絶食状態で経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 90 mg	TQS-168	111 (92.2)	-	195 (58.3)	-
	TQS-621	214 (44.7)	1.93 (52.0)	1200 (52.4)	6.16 (10.5)
コホート6、 レジメン H 絶食状態で経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 270 mg	TQS-168	237 (245.4)	-	836 (137.3)	-
	TQS-621	621 (96.0)	2.62 (69.3)	4950 (97.1)	5.92 (32.8)

10

【0247】

TQS-168 単回漸増用量 (SAD) PK プロファイル: コホート3、パート2は、レジメンD、経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末180mgを絶食状態で与えられ、 218 ng/mL ($0.87 \mu\text{M}$) のTQS-168 C_{max}をもたらした。コホート4は、レジメンF、経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末90mgを食事摂取状態で与えられ、 47.1 ng/mL ($0.19 \mu\text{M}$) のTQS-168 C_{max}をもたらした。コホート5は、レジメンG、経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末90mgを絶食状態で与えられ、 111 ng/mL ($0.44 \mu\text{M}$) のTQS-168 C_{max}をもたらした。コホート6は、レジメンH、経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末270mgを絶食状態で与えられ、 237 ng/mL ($0.95 \mu\text{M}$) の最も高いTQS-168 C_{max}をもたらした。結果は図44にプロットされている。レジメンHの受容者は、レジメンD ($AUC_{0-24} = 608 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 621 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$)、レジメンG ($AUC_{0-24} = 192 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 195 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$) およびレジメンF ($AUC_{0-24} = 168 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 171 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$) の受容者よりも高い曝露量 ($AUC_{0-24} = 736 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 836 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$) も示した。

20

30

【0248】

代謝産物TQS-621 PK プロファイル: レジメンD (180mgのTQS168) は、レジメンH (621 ng/mL 、 $2.33 \mu\text{M}$)、レジメンG (214 ng/mL 、 $0.80 \mu\text{M}$) およびレジメンF (122 ng/mL 、 $0.46 \mu\text{M}$) よりも高い代謝産物TQS-621 C_{max} (742 ng/mL 、 $2.79 \mu\text{M}$) をもたらした。結果は図45にプロットされている。同様に、レジメンDの受容者は、レジメンH ($AUC_{0-24} = 4250 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 4950 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$)、レジメンG ($AUC_{0-24} = 1170 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 1200 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$) およびレジメンF ($AUC_{0-24} = 848 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 901 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$) の受容者よりも高い代謝産物曝露量 ($AUC_{0-24} = 5110 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 5170 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$) も示した。

40

【0249】

絶食状態での経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末270mgの投与 (レジメンH) を同じく絶食状態での経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末90mgの投与 (レジメンG) と比較することで、用量の3倍の増加がTQS-168 C_{max}およびAUC (0-inf) の2.14および4.29倍の上昇、ならびにTQS-621 C_{max}およびA

50

UC (0 - inf) の 2.90 および 4.13 倍の上昇をもたらしたことが明らかになった。図 38 ~ 39 を参照されたい。

【0250】

注目すべき比較で、絶食状態での経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 90 mg の投与 (レジメン G) 対 食事摂取状態での同じ投与 (レジメン F) において、絶食状態での投与は、およそ 136 % および 14 % の TQS-168 Cmax および AUC (0 - inf)、ならびに 75 % および 33 % の TQS-621 Cmax および AUC (0 - inf) の上昇を明らかにした。図 35 ~ 36 を参照されたい。

【0251】

絶食状態での経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 270 mg の投与 (レジメン H) を同じく絶食状態での TQS-168 180 mg の投与 (レジメン D) と比較することで、およそ 8.7 % および 26 % の TQS-168 Cmax および AUC (0 - inf) の上昇、ただし、およそ 16 % および 4.3 % の TQS-621 Cmax および AUC (0 - inf) の低下を明らかにした。図 38 および 46 を参照されたい。

【0252】

レジメン D、絶食状態での TQS-168 SDD 180 mg の経口投与後に、最大血漿中 TQS-168 濃度は、投与後 1 時間の中央値 T_{max} で、投与後 0.5 から 2 時間の間で生じた。最大血漿中代謝産物 TQS-621 濃度は、投与後 2 時間の中央値 T_{max} で投与後 1.5 から 3.0 時間の間で生じた。図 46 A ~ B を参照されたい。

【0253】

レジメン F、食事摂取状態での TQS-168 SDD 90 mg の経口投与後に、最大血漿中 TQS-168 濃度は、投与後 1.5 時間の中央値 T_{max} で、投与後 0.5 から 3 時間の間に生じた。最大血漿中代謝産物 TQS-621 濃度は、投与後 3.5 時間の中央値 T_{max} で、投与後 1.5 から 6.0 時間の間に生じた。図 34 A ~ B を参照されたい。

【0254】

レジメン G、絶食状態での TQS-168 SDD 90 mg の経口投与後に、TQS-168 の最大血漿中濃度は、投与後 0.5 から 2.0 時間の間に生じた。投与後 0.5 時間の中央値 T_{max} が観察された。最大血漿中代謝産物 TQS-621 濃度は、投与後 1.25 時間の中央値 T_{max} で、投与後 1.0 および 3.0 時間の間に生じた。図 37 A ~ B を参照されたい。

【0255】

レジメン H、絶食状態での TQS-168 SDD 270 mg の経口投与後に、TQS-168 の最大血漿中濃度は、投与後 1.50 時間の中央値 T_{max} で投与後 0.5 から 4 時間の間に生じた。代謝産物 TQS-621 は、投与後 2 時間の中央値 T_{max} で、投与後 1.5 から 4 時間の間に最大血漿中濃度を示した。図 38 ~ 39 を参照されたい。

【0256】

食事摂取状態で 90 mg、絶食状態での 90 mg、絶食状態での 180 mg および絶食状態での 270 mg の TQS-168 SDD 後の TQS-168 の終末相半減期 (T_{1/2}) はそれぞれ、3.52、4.85、5.64 および 10.4 時間で用量依存的であった。食事摂取状態で 90 mg、絶食状態で 90 mg、絶食状態で 180 mg および絶食状態で 270 mg の用量での TQS-168 代謝産物 TQS-621 の終末相半減期はそれぞれ、5.17、4.79、7.12 および 10.4 時間であった。TQS-168 のすべての用量について、TQS-168 の血漿中濃度は投与後 0.5 時間から定量可能であり、投与後 48 時間の最終サンプリング時点まで定量可能であり続けたことが特記される。TQS-621 の濃度も、投与後 0.5 時間から定量可能であり、投与後 48 時間の最終サンプリング時点まで定量可能であり続けた。

【0257】

5.16.6. HME 製剤およびその経口懸濁剤

5.16.6.1 2- (4-tert-butylphenyl) -1H-benzimidazole

ル（化合物 1）の熱溶融押出物（HME）製剤の HME 調製

表 2 4 に示された組成を有する 2-（4-tert-ブチルフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール（式 I の化合物；TQS-168）の熱溶融押出物（HME）製剤を下に示されているとおりに調製した。

【表 2 5】

表 25 式 I の化合物の熱溶融押出物(HME)製剤			
成分	% w/w	60 mg 用量での量 (mg)	1000 mg 用量での量 (mg)
式 I の化合物	25	60	1000
ポビドン (Kollidon 17PF)	25	60	1000
コポビドン (Kollidon VA64)	25	60	1000
ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコ-ポリマー (Soluplus)	25	60	1000
合計	100	240	4000

【 0 2 5 8 】

表 2 5 による化合物 1、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコ-ポリマー（Soluplus）、ポビドン（Kollidon 17PF）およびコポビドン（Kollidon VA64）の必要量を秤量し、850 μm 篩に通し、2 L ブレンダーシェルに移した。得られたブレンダーシェルをブレンダー（Pharmatech blender）に固定し、20 分間ブレンドし、次いで、二重のポリエチレン（PE）バッグ（「式 I の化合物ブレンド」）に添加し、HME コンテインメントシステムに移した。チラーユニットを HME に接続し、チラー温度が 15 °C に達したら、押出プロセスを、表 2 6 に概説されたパラメーターを使用して開始した。式 I の化合物ブレンドをフィーダーに添加して、フィーダーのおよそ 3 / 4 まで充填し、押出物を収集し、押出プロセスの最初のおよそ 5 分間は廃棄した。フィーダーを、プロセスを通じてフィーダーのおよそ 50 % 体積が維持されるように再充填し、すべての式 I の化合物ブレンドを押出すまで押出を継続し、収集した（「式 I の化合物 HME 押出物」）。

【表 2 6 - 1】

表 26 HME パラメーター								
供給速度	0.110 ~ 0.175 kg/時							
温度(全帯域)	帯域 2	帯域 3	帯域 4	帯域 5	帯域 6	帯域 7	帯域 8	ダイ
	50-70 °C	80-170 °C	200-220 °C	220-240 °C	220-240 °C	220-240 °C	220-240 °C	170 - 195 °C

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

表 26 HME パラメーター	
スクリー速度	30 rpm
ダイ寸法	1.0 mm
チラー温度	15 °C

10

【0 2 5 9】

すべての押出物が 4 5 7 mmスクリーンを通過して、式 I の化合物の微粉碎された顆粒が得られるまで、収集された式 I の化合物 HME 押出物を U 5 Q u a d r o ミル（4 5 7（mm）のスクリーンサイズおよび 5 0 0 0 R P M のインペラー速度に設定）に添加した。次いで、化合物 1 の微粉碎された顆粒を、3 0 0 ミクロン篩を使用して篩掛けし、ブレンダーシェル（P h a r m a t e c h 2 L ブレンダーシェル）に移した。得られたブレンダーシェルをブレンダー（P h a r m a t e c h b l e n d e r）に固定し、5 分間ブレンドし、収集した。

【0 2 6 0】

5 . 1 6 . 6 . 2 2 - (4 - t e r t - b u t y l p h e n y l) - 1 H - b e n z o i m i d a z o l e（式 I の化合物）の熱溶融押出物（HME）製剤の経口懸濁剤

表 2 5 に示された組成を有する 2 - (4 - t e r t - b u t y l p h e n y l) - 1 H - b e n z o i m i d a z o l e（式 I の化合物）の熱溶融押出物（HME）（例えば、6 0 ~ 1 0 0 0 m g）を、P e r r i g o P h a r m a c e u t i c a l s により製造された市販の経口懸濁ビヒクルであるビヒクル O r a - B l e n d S F（登録商標）（精製水、スクロース、グリセリン、ソルビトール、香味剤、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、カラゲナン、クエン酸、リン酸ナトリウム、シメチコン、ソルビン酸カリウムおよびメチルパラベン）1 0 0 m L 中で、経口懸濁剤として再構成した。

【0 2 6 1】

5 . 1 6 . 7 . H M E 結果

健康な男性対象に、T Q S - 1 6 8 H M E 粉末経口懸濁剤の単回経口用量を 1 8 0 m g で、絶食状態で投与した（レジメン E）。T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の血漿中濃度を経時的に測定し、重要な薬物動態パラメーターを決定した。

【0 2 6 2】

表 2 7 および表 2 8 は、T Q S - 1 6 8 S D D 製剤の経口投与後の対象における T Q S - 1 6 8 および代謝産物 T Q S - 6 2 1 の重要な薬物動態パラメーターの相乗平均を表す。

40

50

【表 27】

表 27 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%)							
HME 製剤							
処置パート1	分析物	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng・h/mL)	AUC(0-last) (ng・h/mL)	AUC(0-inf) (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
コホート3、ピリオド2、 レジメンE、 絶食状態で 経口懸濁剤用 TQS-168 HME 粉末 180 mg	TQS-168	1.50 (1.00-1.50)	123 (66.9)	358 (59.5)	360 (60.9)	370 (60.2)	7.25 (54.4)
	TQS-621	2.00 (1.50-4.00)	481 (50.8)	3090 (42.8)	3250 (42.2)	3290 (42.2)	9.17 (32.3)

10

【表 28】

表 28 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%)					
HME 製剤					
処置パート1	分析物	Cmax (ng/mL)	MPR Cmax	AUC(0-inf) (ng・h/mL)	MPR AUC(0-inf)
コホート3、ピリオド2、 レジメンE、 絶食状態で 経口懸濁剤用 TQS-168 HME 粉末 180 mg	TQS-168	123 (66.9)	-	370 (60.2)	-
	TQS-621	481 (50.8)	3.90 (33.9)	3290 (42.2)	8.88 (30.2)

20

【0263】

TQS-168 単回漸増用量 (SAD) PK プロファイル: コホート3、ピリオド2は、レジメンE、絶食状態で経口懸濁剤中のTQS-168 HME 粉末180 mgを与えられた。単回用量は、123 ng/mL (0.49 μM) のTQS-168 Cmax および 358 hr*ng/mL のAUC0-24をもたらした。データは図47A~Bにプロットされている。

30

【0264】

代謝産物TQS-621 PK プロファイル: レジメンEは、481 ng/mL (1.81 μM) の代謝産物TQS-621 Cmax および 3090 hr*ng/mL のAUC0-24をもたらした。図47A~Bに図示されている。

【0265】

5.16.8. MC対SDD対HMEのPK結果の比較

この処置のパート1では、対象は絶食状態で、TQS-168 180 mgを次の製剤で与えられた: メチルセルロース (MC)、経口懸濁剤中の噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末、または経口懸濁剤中の熱溶融押出物 (HME) 粉末。TQS-168 および代謝産物TQS-621の血漿中濃度を経時的に測定し、重要な薬物動態パラメーターを既に示されているとおりに決定した。便宜的に、表29~31で、結果を比較する。図45A~Bを参照されたい。

40

【表 29】

表 29 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) MC, SDDおよびHME 製剤							
処置パートI	分析物	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
コホート2、 レジメンB、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末 180 mg	TQS-168	1.00 (1.00-4.00)	53.1 (55.0)	163 (46.3)	168 (51.8)	180 (53.1)	7.36 (75.5)
	TQS-621	1.50 (1.00-4.00)	199 (33.5)	1210 (42.2)	1320 (45.9)	1350 (45.1)	9.10 (85.2)
コホート3 (レジメンD)、 経口懸濁剤用 TQS-168SDD 粉末 180 mg	TQS-168	1.00 (0.50-2.00)	218 (77.2)	608 (78.5)	611 (78.8)	621 (77.4)	5.64 (32.4)
	TQS-621	2.00 (1.50-3.00)	742 (39.9)	4860 (37.3)	5110 (35.8)	5170 (35.2)	7.12 (32.4)
コホート3、 レジメンE、 経口懸濁剤用 TQS-168HME 粉末 180 mg	TQS-168	1.50 (1.00-1.50)	123 (66.9)	358 (59.5)	360 (60.9)	370 (60.2)	7.25 (54.4)
	TQS-621	2.00 (1.50-4.00)	481 (50.8)	3090 (42.8)	3250 (42.2)	3290 (42.2)	9.17 (32.3)

*: 中央値(最小-最大)

【表 30 - 1】

表 30 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) MC, SDDおよびHME 製剤					
処置パートI	分析物	Cmax (ng/mL)	MPR Cmax	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	MPR AUC(0-inf)
コホート2 (レジメンB)、 経口懸濁剤用 TQS-168 MC 粉末 180 mg	TQS-168	53.1 (55.0)	-	180 (53.1)	-
	TQS-621	199 (33.5)	3.74 (65.1)	1350 (45.1)	7.52 (29.4)
コホート3 (レジメンD)、	TQS-168	218 (77.2)	-	621 (77.4)	-

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 2】

表 30 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%) MC, SDDおよびHME 製剤					
処置パート1	分析物	C _{max} (ng/mL)	MPR C _{max}	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	MPR AUC(0-inf)
経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 180 mg	TQS-621	742 (39.9)	3.41 (52.9)	5170 (35.2)	8.32 (42.4)
コホート3 (レジメン E)、 経口懸濁剤用 TQS-168 HME 粉末 180 mg	TQS-168	123 (66.9)	-	370 (60.2)	-
	TQS-621	481 (50.8)	3.90 (33.9)	3290 (42.2)	8.88 (30.2)

10

【表 3 1】

表 31 TQS-168の経口投与後の経口懸濁剤用SDD粉末およびHME粉末の相対生物学的利用能の相乗平均(相乗CV%)							
処置パート1	分析物	Frel C _{max} /D ^a (%)	Frel AUC(0-last)/D ^a (%)	Frel AUC(0-inf)/D ^a (%)	Frel C _{max} / ^b (%)	Frel AUC(0-last)/ ^b (%)	Frel AUC(0-inf)/ ^b (%)
コホート3 (レジメン D)、 経口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 180 mg	TQS-168	218 (84.9)	120 (80.9)	118 (74.6)	-	-	-
	TQS-621	203 (18.8)	122 (56.5)	119 (53.3)			
コホート3 (レジメン E)、 経口懸濁剤用 TQS-168 HME 粉末 180 mg	TQS-168	124 (82.9)	70.9 (67.0)	70.4 (60.7)	56.6 (33.9)	58.9 (30.6)	59.6 (30.0)
	TQS-621	132 (23.2)	77.7 (50.1)	75.7 (46.3)	64.9 (16.4)	63.5 (13.8)	63.6 (13.9)

20

^a: レジメンC:経口懸濁剤用TQS-168 MC 粉末540 mgに対して用量正規化された比較
^b: レジメンD、経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末180 mgに対する比較

30

【0 2 6 6】

経口懸濁剤用TQS-168 MC粉末180 mg（レジメンB）を投与された対象は、投与後0.5時間から定量可能なTQS-168の血漿中濃度を示し、投与後10から48時間の間まで定量可能であり続けた。TQS-621の濃度も、投与後0.5時間から定量可能であり、投与後24から48時間の間まで定量可能であり続けた。

【0 2 6 7】

最大血漿中TQS-168濃度は、投与後1時間の中央値T_{max}で、投与後1から4時間の間に生じた。得られたT_{1/2}は7.36時間であった。相乗平均（CV%）C_{max}およびAUC（0-inf）値はそれぞれ、53.1 ng/mL（55%）および180 ng*h/mL（53.1%）であった。

40

【0 2 6 8】

最大血漿中TQS-621濃度は、投与後1.5時間の中央値T_{max}で、投与後1から4時間の間に生じた。得られた相乗平均T_{1/2}は9.10時間であった。相乗平均（CV%）C_{max}およびAUC（0-inf）値はそれぞれ、199 ng*h/mL（33.5%）および1350 ng*h/mL（45.1%）であった。

【0 2 6 9】

経口懸濁剤用TQS-168 SDD粉末180 mg（レジメンD）の投与後に、TQS-168の血漿中濃度は、投与後0.5時間から定量可能であり、投与後24から36時間の間まで定量可能であり続けた。対象1人が、先行する投与レジメンからの多少のキャ

50

リーオーバーの結果として、用量前に定量可能なTQS-168の血漿中濃度を示したことが特記される。TQS-621の濃度は、先行する投与レジメンからの多少のリーオーバーの結果として、すべての対象において用量前から定量可能であった。これは、投与後48時間の最終サンプリング時点（5日目）まで定量可能であり続けた。すべての定量可能な用量前濃度がCmaxの5%未満であったことが特記される。

【0270】

最大血漿中TQS-168濃度は、投与後1時間の中央値Tmaxで、投与後0.5から2時間の間に生じた。得られた相乗平均 $T_{1/2}$ は5.64時間であった。最大血漿中TQS-621濃度は、投与後2時間の中央値Tmaxで、投与後1.5から3時間の間に生じた。得られた相乗平均 $T_{1/2}$ は7.12時間であった。

【0271】

経口懸濁剤用SDD粉末180mgの投与後のTQS-168の相乗平均Cmax、AUC(0-last)およびAUC(0-inf)をそのMCカウンターパート（レジメンB）と比較すると、それぞれ4.11、3.64、および3.45倍の上昇が生じた。経口懸濁剤用SDD粉末180mgの投与後のTQS-621の相乗平均Cmax、AUC(0-last)およびAUC(0-inf)を、そのMCカウンターパート（レジメンB）と比較すると、それぞれ3.73、3.87および3.83倍の上昇が生じた。

【0272】

経口懸濁剤用TQS-168HME粉末180mg（レジメンE）の投与後に、対象は、投与後0.5時間から定量可能なTQS-168の血漿中濃度を示し、16から投与後48時間の最終サンプリング時点（5日目）の間まで定量可能であり続けた。TQS-621の濃度も、すべての対象において投与後0.5時間から定量可能であり、投与後48時間の最終サンプリング時点まで定量可能であり続けた。

【0273】

最大血漿中TQS-168濃度は、投与後1.5時間の中央値Tmaxで、投与後1から1.5時間の間に生じた。得られた相乗平均 $T_{1/2}$ は7.25時間であった。最大血漿中TQS-621濃度は、投与後2時間の中央値Tmaxで、投与後1.5から4時間の間に生じた。得られた相乗平均 $T_{1/2}$ は9.17時間であった。

【0274】

Cmax、AUC(0-last)およびAUC(0-inf)に基づくHME180mg（レジメンE）の投与後のTQS-168の相対生物学的利用能の相乗平均（相乗CV%）は、SDD180mg（レジメンD）の投与と比較すると、56.6%（33.9%）、58.9%（30.6）および59.6%（30.0%）であった。Cmax、AUC(0-last)およびAUC(0-inf)に基づくTQS-168HME180mgの投与後の代謝産物TQS-621の相対生物学的利用能の相乗平均（相乗CV%）は、SDD180mgの投与と比較すると、64.9%（16.4%）、63.5%（13.8）および63.6%（13.9%）であった。HME180mg（レジメンE）の投与後のTQS-168の相乗平均Cmax、AUC(0-last)およびAUC(0-inf)は、そのMCカウンターパート（レジメンB）と比較すると、それぞれ2.32、2.14、および2.06倍の上昇をもたらした。

【0275】

HME180mgの投与後のTQS-621の相乗平均Cmax、AUC(0-last)およびAUC(0-inf)は、そのMCカウンターパートと比較すると、それぞれ2.42、2.46、および2.44倍の上昇をもたらした。

【0276】

まとめると、SDD製剤は、同じTQS-168投薬量のMCおよびHME製剤を上回る曝露量において、さらには代謝産物TQS-621の曝露量においても有意な改善を示した。図48A～Bを参照されたい。

【0277】

5.17.

(実施例 17)

パート2：複数回投与第1相試験－複数の用量のTQS-168またはプラセボを投与される対象の二重盲検無作為化研究

5.17.1. 試験の設計

パート2は、健康な対象において経口懸濁液製剤用TQS-168噴霧乾燥分散物（SDD）粉末の複数の投与後のTQS-168およびその代謝産物TQS-621の薬物動態（PK）プロファイルを特徴付けて比較するために行われた二重盲検、無作為化、プラセボ対照臨床試験である。投与レジメンの説明については表32を参照されたい。

【表32】

表32 レジメンの説明					
コホート	ピリオドおよび頻度 (投与日)	レジメン	IMP	用量	投与経路
1	1-7 QD	I	経口懸濁液製剤用 TQS-168 SDD 粉末	120 mg	経口、絶食
2	1-7 QD	J	経口懸濁液製剤用 TQS-168 SDD 粉末	90 mg	経口、食事摂取
3	1-7 QD	K	経口懸濁液製剤用 TQS-168 SDD 粉末	300 mg	経口、食事摂取

IMP: 治験薬; N/A: 該当なし。

10

20

30

40

50

【0278】

この無作為化、二重盲検、プラセボ対照第1相複数回投与試験を、スクリーニング時に測定したときに肥満指数（BMI） $18.0 \sim 32.0 \text{ kg/m}^2$ を有する18～55歳の健康な男性対象で行った。対象は全員、スクリーニング時に体重が少なくとも55kgであった。除外の重要な基準は、現在SARS-CoV-2感染の証拠、重大な心臓血管、腎臓、肝、皮膚、慢性呼吸もしくは胃腸疾患の臨床症状、または正常上限（ULN）の1.5倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を有する対象であった。対象は、英国において単一地点で募集した。各患者は、文書によるインフォームド・コンセントを提供した。

【0279】

試験を3つのコホートで行った。すべての対象を投与の前日（-1日目）の朝に入院させ、最終投与後48時間（9日目）まで施設内に滞在させた。スクリーニング期間は4週間であった。適格性を確認した後に、対象を、IMP（TQS-168）またはプラセボ処置のいずれかを与えるために無作為に割り当てた。対象に1～7日目の朝に（およそ24時間間隔で）IMPまたはプラセボを投与した。投与は、終夜絶食（最低10時間）後の絶食状態（レジメンI）で、または食事摂取状態（投与30分前に与えられる標準的な投与前または高脂質食の後）で行った。安全性を有害事象および併用薬の使用、心電図（ECG）、生命徴候、実験室安全性評価および理学的検査をモニタリングすることにより、試験を通じて継続的に評価した。薬物動態評価のための血液試料を各対象から、-1日目から、各投与前（1時間以内）、および研究を通じて間隔をあけて適用可能であれば最終投与後48時間まで収集した。

【0280】

薬物動態の評価：血漿PK分析のための血液試料を定期的な時間間隔で収集した。静脈血試料を対象から、臨床チームの熟練したメンバーが収集した。用量前試料を投与前1時間以内に採取した。タイムスタンプ投与後0～1時間試料を、基準投与後サンプリング時間から±2分以内に採取した。タイムスタンプ投与後1.5～12時間後試料を、基準投与後サンプリング時間から±10分以内に採取した。タイムスタンプ投与後16～48時間後試料を、基準投与後サンプリング時間から±30分以内に採取した。試料を適切な容器に収集し、プロセッシングして血漿を単離した。有効な生化学分析方法を使用して、PK分析を血漿試料で実施した。

【0281】

統計的分析：研究のための試料サイズを、同様の設計の先行の研究からの現実的な検討および経験に基づき選択した。各コホート（群）における対象人数は、各研究の主な目的を評価するために適正であると判断された。WinNonlinソフトウェアのバージョン8.0またはそれより上（Certara USA, Inc., USA）を使用して、薬物動態パラメーターを非コンパートメント技術により決定した。すべてのデータを列挙し、記述統計を使用して対象群でまとめた。SASバージョン9.4またはそれより上を使用して、すべての統計的分析を行った。

【0282】

5.17.2. 噴霧乾燥分散物（SDD）製剤およびその経口懸濁剤

5.17.2.1 2-（4-tert-ブチルフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール（式Iの化合物）のSDD製剤の調製

表20に示された組成を有する2-（4-tert-ブチルフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール（式Iの化合物）の噴霧乾燥分散物（SDD）を、表21に示された供給原料配合物を噴霧乾燥することにより調製した。

【表20-2】

表 20: 式 I の化合物の噴霧乾燥分散物(SDD)製剤		
成分	% w/w	量 (g)
式 I の化合物	30	45.0
ポリビニルプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー (Soluplus)	40	60.0
非結晶性二酸化ケイ素 (Syloid(登録商標) 244 FP)	30	45.0
合計	100	150

【表21-2】

表 21: 噴霧乾燥供給原料配合物		
成分	% w/w	量 (g)
式 I の化合物	2.3	45.0
ポリビニルプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー (Soluplus)	3.1	60.0
非結晶性二酸化ケイ素 (Syloid(登録商標) 244 FP)	2.3	45.0
2-プロパノール	92.3	1797.1
合計	100	1947.1

【0283】

5.17.2.2 噴霧乾燥供給原料配合物のための製造手順

式Ⅰの化合物（45.0 g）を攪拌しながら2-プロパノール（1791.1 g）にゆっくりと添加し、ホモジナイザー（Silver son SL2ホモジナイザー）下に設置し、式Ⅰの化合物が完全に溶解するまで5分間またはそれを超えて攪拌した。次いで、反応混合物をホモジナイザーから取り出し、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（Soluplus）（60.0 g）を攪拌しながらゆっくりと添加し、ホモジナイザーに戻し置き、Soluplusが完全に溶解するまで10分間またはそれを超えて攪拌した。次いで、反応混合物をホモジナイザーから取り出し、非結晶性二酸化ケイ素（Syloid（登録商標）244 FP）を攪拌しながらゆっくりと添加し、ホモジナイザーに戻し置き、非結晶性二酸化ケイ素が完全に分散するまでさらに15分間またはそれを超えて攪拌した。得られた懸濁液を本明細書において「供給原料配合物」と称する。

10

【0284】

5.17.2.3 式Ⅰの化合物の噴霧乾燥分散物（SDD）製剤のための製造手順

スプレードライヤーユニット（ProCepT 4M8 Spray Dryer）を圧縮空気供給と共に用意した。出口温度が安定したら、供給ポンプを起動し、2-プロパノール（ブランク溶液）を、ノズルを介して微細な噴霧として、収集チャンバーに噴霧した。スプレードライヤーパラメーターを、下の表22に示された範囲内の供給速度が達成されるように調節した。

20

【0285】

供給原料配合物をホモジナイザー下で、気泡を生じさせずに均一な分散液を維持するために適切な速度で攪拌した。次いで、供給原料配合物を、ノズルを介して微細な噴霧として、スプレードライヤーユニット（ProCepT 4M8 Spray Dryer、ブランク溶液で準備され、表3に概説されているとおりのパラメーターを使用）の収集チャンバーに噴霧したが、その際、溶媒はすぐに蒸発して、式Ⅰの化合物、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（Soluplus）および二酸化ケイ素（Syloid（登録商標）244 FP）を含有する粒子（式Ⅰの化合物のSDD製剤）を生成した。すべての供給原料配合物を噴霧して収集したら、供給原料配合物を2-プロパノール（ブランク溶液）に取り換え、5分間またはそれを超えて、スプレードライヤーのノズルを介して噴霧して、空気流内のいずれの残りの「供給原料配合物」も収集した。

30

【表22-2】

表 22: スプレードライヤーのための目標プロセスパラメーター	
プロセスパラメーター	目標
入口空気流	0.45 m ³ /min
入口空気温度	88 °C
懸濁液供給速度	4-7 g/min
ぜん動チュービング	50513 Tygon MHLL ID 2.79 mm (2 ストップ、紫-白色)
ノズル直径	0.6 mm
ノズルキャップ	キャップ付き
ノズル圧	2 バール
サイクロンガス圧	0.3 バール

40

5.17.2.1 2-（4-tert-ブチルフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール（式Ⅰの化合物）の噴霧乾燥分散物（SDD）製剤の経口懸濁剤

50

表 20 に示された組成を有する 2-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (式 I の化合物) の噴霧乾燥分散物 (SDD) (例えば、60~1000 mg) を、洗浄用の滅菌水 (100 g まで適量) 中の PEG 300 (10 g)、グリセロールモノカプリロカプレート (Capmul MCM、0.40 mg) からなるビヒクル 100 g 中で経口懸濁剤として再構成した。

【0286】

レジメン I : 対象は、経口懸濁剤での TQS-168 噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 120 mg の経口用量、またはプラセボを 1 日 1 回で連続 7 日間、絶食状態で与えられた。

【0287】

レジメン J : 対象は、経口懸濁剤での TQS-168 噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 90 mg の経口用量、またはプラセボを 1 日 1 回で連続 7 日間、食事摂取状態で与えられた。対象に、1 および 7 日目には高脂肪朝食を、および 2~6 日目には標準的な朝食を与えた。

【0288】

レジメン K : 対象は、経口懸濁剤での TQS-168 噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 300 mg の経口用量、またはプラセボを 1 日 1 回で連続 7 日間、食事摂取状態で与えられた。対象に、1 および 7 日目には高脂肪朝食を、および 2~6 日目には標準的な朝食を与えた。

【0289】

5.17.3. 結果

健康な男性対象に、絶食状態での TQS-168 噴霧乾燥分散物 (SDD) 粉末 120 mg (レジメン I) または食事摂取状態での TQS-168 SDD 90 mg (レジメン J) のいずれかの複数の経口用量を投与した。TQS-168 および代謝産物 TQS-621 の血漿中濃度を経時的に測定し、重要な薬物動態パラメーターを決定した。

【0290】

表 33 は、TQS-168 の経口投与後の対象における、TQS-168 および代謝産物 TQS-621 の重要な薬物動態パラメーターの相乗平均を表す。

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 1】

表 33 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%)										
処置パート2	分析物	日	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0- tau) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	MPR Cmax (N/A)	MPR AUC(0- tau) (N/A)	AR Cmax (N/A)	AR AUC (N/A)
コホート1、 レジメンI、 絶食状態、 QDでの経口懸 濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 120 mg	TQS- 168	1	1.00 (0.50- 2.00)	172 (49.3)	438 (51.5)	-	-	-	-	-
		7	0.750 (0.500- 1.50)	273 (105.8)	692 (89.8)	7.70 (39.0)	-	-	1.59 (88.1)	1.58 (51.6)
	TQS- 621	1	1.50 (1.00- 4.00)	331 (40.3)	2270 (35.7)	-	1.93 (32.7)	5.19 (26.1)	-	-
		7	1.75 (1.00- 4.00)	340 (39.5)	3320 (42.1)	10.2 (35.5)	1.24 (57.3)	4.79 (40.4)	1.03 (38.7)	1.46 (30.8)
コホート2、 レジメンJ、 食事摂取状態、 QDでの経 口懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 90 mg	TQS- 168	1	3.00 (1.50- 4.00)	47.4 (27.4)	223 (30.9)	-	-	-	-	-
		7	3.00 (1.00- 4.00)	48.8 (48.3)	227 (46.7)	4.46 (36.5)	-	-	1.03 (37.5)	1.24 (22.8)
	TQS- 621	1	4.00 (4.00- 6.00)	189 (30.1)	1400 (42.6)	-	3.99 (26.6)	6.28 (20.6)	-	-
		7	5.00 (4.00- 6.00)	218 (37.6)	2060 (54.8)	8.65 (10.3)	4.47 (14.9)	7.43 (10.7)	1.15 (12.4)	1.47 (18.0)

【表 3 3 - 2】

表 33 重要な薬物動態パラメーターの相乗平均(CV%)										
処置パート2	分析物	日	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC(0- tau) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	MPR Cmax (N/A)	MPR AUC(0- tau) (N/A)	AR Cmax (N/A)	AR AUC (N/A)
コホート3、 レジメンK、 食事摂取状態、 QDでの経口 懸濁剤用 TQS-168 SDD 粉末 300 mg	TQS- 168	1	2.00 (1.50- 4.00)	229 (38.3)	1210 (55.1)	-	-	-	-	-
		7	4.00 (0.50- 4.00)	400 (79.3)	2010 (88.3)	5.67 (52.2)	-	-	1.74 (54.6)	1.66 (29.5)
	TQS- 621	1	4.00 (4.00- 10.00)	1000 (24.6)	9730 (39.9)	-	4.37 (26.1)	8.06 (18.1)	-	-
		7	5.00 (4.00- 6.00)	1300 (36.7)	14900 (61.2)	7.29 (42.4)	3.26 (43.4)	7.41 (25.5)	1.30 (32.9)	1.53 (26.1)

* 中央値(最小-最大)
Tau = 24h
N/A = 該当なし。

TQS-168 レジメンI PKプロファイル：コホート1の対象は、絶食状態でQDで、単回TQS-168 SDD 120mgを連続7日間経口で与えられた。

【0292】

1日目に、レジメンIの単回投与後に、TQS-168の血漿中濃度は、すべての対象で投与後0.5時間から定量可能であり、投与後16から24時間の間まで定量可能であり続けた。1日目のTQS-621の濃度も、すべての対象で投与後0.5時間から定量可能であり、投与後24時間まで定量可能であり続けた。

【0293】

1日目の最大血漿中TQS-168濃度は、投与後1.0時間の中央値Tmaxで、投与後0.5から2.0時間の間に生じた。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、172ng/mL(49.3%)および438ng*h/mL(55.1%)。1日目の最大血漿中TQS-621濃度は、投与後1.5時間の中央値Tmaxで、投与後1.0から4.0時間の間に生じた。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、331ng/mL(40.3%)および2270ng*h/mL(35.7%)。図49～50を参照されたい。

【0294】

複数回の投与後に、TQS-168および代謝産物TQS-621の7日目の血漿中濃度は、投与後0.5時間目に定量可能となった対象1人を除くすべてで、投与前に定量可能であった。対象はすべて、16から投与後48時間の最終サンプリング時点の間まで定量可能であり続けた。

【0295】

7日目の最大血漿中TQS-168濃度は、投与後0.75時間の中央値Tmaxで、投与後0.5から1.5時間の間に生じた。次いで、濃度は低下して、7.7時間の平均排出半減期をもたらした。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、273ng/mL(105.8%)および692ng*h/mL(89.8%)であった。相乗平均(CV%)集積比は、それぞれCmaxおよびAUC(0-tau)に基づき1.59(88.1%)および1.58(51.6%)であった。図49～50を参照されたい。

【0296】

7日目の最大血漿中TQS-621濃度は、投与後1.75時間の中央値Tmaxで、投与後1.0から4.0時間の間に生じた。次いで、濃度は低下して、10.2時間の平均排出半減期をもたらした。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、340ng/mL(39.5%)および3320ng*h/mL(42.1%)であった。相乗平均(CV%)集積比は、それぞれCmaxおよびAUC(0-tau)に基づき1.30(38.7%)および1.46(30.8%)であった。図49～50を参照されたい。

【0297】

レジメンI PK概略。コホート1の対象はレジメンIを投与され、TQS-168 SDD 120mgをQDで連続7日間、絶食状態で与えられた。1日目に、172ng/mL(0.69μM)のTQS-168 Cmaxが得られた。連続投与の7日目に、273ng/mL(1.09μM)のかなり高いTQS-168 Cmaxが得られた。結果は図40～41にプロットされている。同様の上昇がAUC測定曝露量において観察された(1日目AUC(0-tau)=438hr*ng/mL、7日目AUC(0-tau)=692hr*ng/mL)。代謝産物TQS-621 PKプロファイル：コホート1は、331ng/mL(1.24μM)の1日目代謝産物TQS-621 Cmaxおよび340ng/mL(1.27μM)の7日目Cmaxを示した。結果は図42～43にプロットされている。AUC(0-tau)=2270hr*ng/mLの代謝産物曝露量が1日目で記録された。7日目に、AUC(0-tau)=3220hr*ng/mLの代謝産物曝露量が得られた。図49～50を参照されたい。

【0298】

TQS-168レジメンJ PKプロファイル：コホート2の対象は、単回のTQS-168SDD90mgを経口、QDで、食事摂取状態で、連続7日間与えられた。

【0299】

1日目に、経口懸濁剤用TQS-168噴霧乾燥分散物(SDD)粉末90mgの単回投与後に、TQS-168の血漿中濃度は、すべての対象で投与後0.5時間から定量可能であり、投与後16から24時間の間まで定量可能であり続けた。1日目のTQS-621の濃度も、すべての対象において投与後0.5時間から定量可能であり、投与後24時間まで定量可能であり続けた。

【0300】

1日目の最大血漿中TQS-168濃度は、投与後3.0時間の中央値Tmaxで、投与後1.5から4.0時間の間に生じた。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、47.4ng/mL(27.4%)および223ng·h/mL(30.9%)であった。レジメンIとの比較は、図40A~Bに図示されている。

10

【0301】

1日目の最大血漿中TQS-621濃度は、投与後4.0時間の中央値Tmaxで、投与後4.0から6.0時間の間に生じた。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、189ng/mL(40.1%)および1400ng·h/mL(42.6%)であった。レジメンIとの比較は、図42A~Bに図示されている。

【0302】

1日目に、最大許容Cmaxまたは最大許容AUC(0-24)(AUC(0-tau)に基づき、tau=24時間)値を超える個別の対象はいなかった。1日目で最大の個別TQS-168Cmaxは65.8ng/mLであり、これは、Cmax曝露限界の21.6%の割合であった。最大の個別TQS-168AUC(0-tau)は299ng·h/mLであり、これは、AUC(0-24)曝露限界の10.9%の割合であった。

20

【0303】

食事摂取状態の健康な対象への7日間の経口懸濁剤用TQS-168噴霧乾燥分散物(SDD)粉末90mgの複数回の投与後に、TQS-168の血漿中濃度が、投与後0.5時間目に定量可能となった対象3人を除くすべてで、用量前に定量可能であり、投与後16から36時間の間まで定量可能であり続けた。TQS-621の濃度は、すべての対象で投与前時点で定量可能であり、投与後48時間の最終サンプリング時点まで定量可能であり続けた。

30

【0304】

7日目の最大血漿中TQS-168濃度は、投与後3.0時間の中央値Tmax、4.46時間の相乗平均排出半減期で投与後1.0から4.0時間の間に生じた。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、48.8ng/mL(48.3%)および227ng·h/mL(46.7%)であった。相乗平均(CV%)集積比は、それぞれCmaxおよびAUC(0-tau)に基づき、1.03(37.5%)および1.24(22.8%)であった。レジメンIとの比較は、図41A~Bに図示されている。

【0305】

7日目の最大血漿中TQS-621濃度は、投与後5.0時間の中央値Tmaxで、投与後4.0から6.0時間の間に生じた。次いで、濃度は全般的に二相で低下して、8.65時間の相乗平均排出半減期をもたらした。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、218ng/mL(37.6%)および2060ng·h/mL(54.8%)であった。相乗平均(CV%)集積比はそれぞれ、CmaxおよびAUC(0-tau)に基づき1.15(12.4%)および1.47(18.0%)であった。レジメンIとの比較は、図43A~Bに図示されている。

40

【0306】

7日目に、TQS-168について最大許容Cmax値または最大許容AUC(0-24)(AUC(0-tau)に基づき、tau=24時間)値を超える個別の対象はいな

50

かった。7日目で最大の個別TQS-168Cmaxは94.1ng/mLであり、これは、Cmax曝露限界の30.9%の割合であった。最大の個別TQS-168AUC(0-tau)は535ng・h/mLであり、これは、AUC(0-24)曝露限界の19.5%の割合であった。

【0307】

レジメンJ PK概略。コホート2の対象はレジメンJを投与され、TQS-168SDD90mgの1日1回用量を食事摂取状態で与えられ、47.4ng/mL(0.19μM)の1日目のTQS-168Cmaxをもたらした。食事摂取状態でTQS-168SDD90mgの連続投与の7日目に、48.8ng/mL(0.19μM)のTQS-168Cmaxが観察された。結果は、図40~41にプロットされている。同様の図が曝露プロファイルの比較で観察された(1日目AUC(0-tau)=223hr*ng/mL、7日目AUC(0-tau)=227hr*ng/mL。TQS-621PKプロファイルに関して、コホートは、189ng/mL(0.71μM)の1日目代謝産物TQS-621Cmaxおよび218ng/mL(0.82μM)の7日目Cmaxを示した。結果は、図42~43にプロットされている。AUC(0-tau)=1400hr*ng/mLの代謝産物曝露量が1日目に記録された。7日目は、AUC(0-tau)=2060hr*ng/mLの代謝産物曝露量をもたらした。

10

【0308】

TQS-168レジメンK PKプロファイル：コホート3の対象は、単回のTQS-168SDD300mgをQD、食事摂取状態で連続7日間与えられた。

20

【0309】

1日目に、経口懸濁剤用TQS-168噴霧乾燥分散物(SDD)粉末300mgの単回投与後に、TQS-168の血漿中濃度は、すべての対象について投与後0.5時間から定量可能であり、すべての対象において投与後24時間の最終サンプリング時点まで定量可能であり続けた。

【0310】

1日目の最大血漿中TQS-168濃度は、投与後2.0時間の中央値Tmaxで、投与後1.5から4.0時間の間に生じた。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、229ng/mL(38.3%)および1210ng* h/mL(55.1)であった。レジメンIおよびJとの図示比較については、図51A~Bを参照されたい。

30

【0311】

1日目の最大血漿中TQS-621濃度は、投与後4.0時間の中央値Tmaxで、投与後4.0から10.0時間の間に生じた。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、1000ng/mL(24.6%)および9730ng* h/mL(39.9%)。レジメンIおよびJとの図示比較については、図53A~Bを参照されたい。

【0312】

複数回の投与後に、TQS-168および代謝産物TQS-621の7日目血漿中濃度は、すべての対象において用量前に定量可能であり、投与後24から48時間の間まで定量可能であり続けた。TQSの濃度も、すべての対象において用量前時点で定量可能であり、投与後48時間の最終サンプリング時点まで定量可能であり続けた。

40

【0313】

7日目の最大血漿中TQS-168濃度は、投与後4.0時間の中央値Tmaxで、投与後0.50から4.0時間の間で生じた。次いで、濃度は低下して、5.67時間の平均排出半減期をもたらした。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、400ng/mL(79.3%)および2010ng* h/mL(88.3%)であった。相乗平均(CV%)集積比はそれぞれ、CmaxおよびAUC(0-tau)に基づき、1.74(54.6%)および1.66(29.5%)であった。レジメンIおよびJとの図示比較については、図52A~Bを参照されたい。

50

【0314】

7日目の最大血漿中TQS-621濃度は、投与後5.0時間の中央値Tmaxで、投与後4.0から6.0時間の間に生じた。次いで、濃度は低下して、7.29時間の平均排出半減期をもたらした。相乗平均(CV%)CmaxおよびAUC(0-tau)値はそれぞれ、1300ng/mL(36.7%)および14900ng*h/mL(61.2%)であった。相乗平均(CV%)集積比はそれぞれ、CmaxおよびAUC(0-tau)に基づき、1.30(32.9%)および1.53(26.1%)であった。レジメンIおよびJとの図示比較については、図54A~Bを参照されたい。

【0315】

レジメンK PK概略、コホート1の対象は、レジメンKを投与され、TQS-168 SDD300mgをQDで連続7日間、食事摂取状態で与えられた。1日目に、229ng/mL(0.91μM)のTQS-168Cmaxが得られた。連続投与の7日目に、400ng/mL(1.60μM)のかなり高いTQS-168Cmaxが得られた。結果は、図40~41にプロットされている。同様の上昇が、AUC測定曝露量(1日目AUC(0-tau)=1210hr*ng/mL、7日目AUC(0-tau)=2010hr*ng/mL)で観察された。コホート1は、1000ng/mL(3.76μM)の1日目代謝産物TQS-621Cmaxおよび1300ng/mL(4.88μM)の7日目Cmaxを示した。結果は図42~43にプロットされている。AUC(0-tau)=9730hr*ng/mLの代謝産物曝露量が1日目で記録された。7日目に、AUC(0-tau)=14900hr*ng/mLの代謝産物曝露量が得られた。

10

20

【0316】

まとめると、この試験のパート2は、健康な男性対象に、TQS-168の連続7回のQD投与を食事摂取または絶食状態で、経口懸濁剤用TQS-168SDD粉末の異なる投薬量で与えた。データは、投与量の増加がTQS-168およびTQS-168代謝産物TQS-621の血漿中濃度の上昇と対応することを明らかにしている。

【0317】

6. 均等物および参照による援用

本発明を好ましい実施形態および様々な代替実施形態に関して詳細に示し、記載してきたが、本発明の意図および範囲から逸脱することなく、その形態および詳細の様々な変更が成され得ることは関連分野の当業者には理解されるであろう。

30

【0318】

本明細書の本文内で引用されたすべての参照文献、発行済みの特許および特許出願は、あらゆる目的のために、それらの全体で参照により本明細書に援用される。

40

50

【図面】
【図 1】

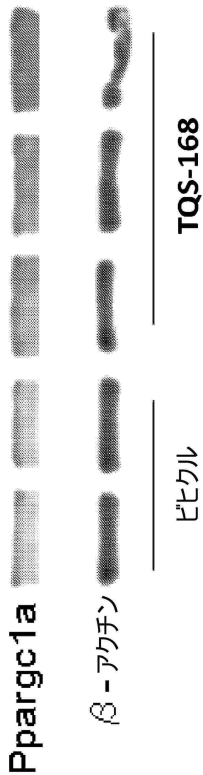


FIG. 1

【図 2】



FIG. 2

【図 3】

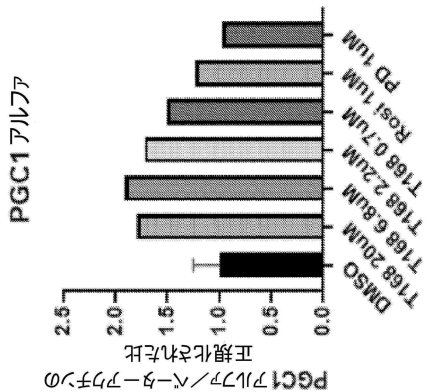
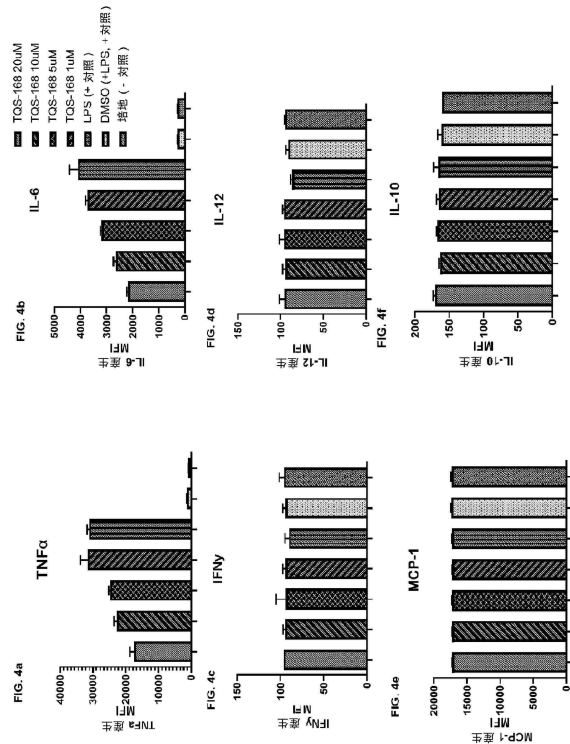


FIG. 3

【図 4 a - 4 f】



10

20

30

40

50

【図 5 a - 5 b】

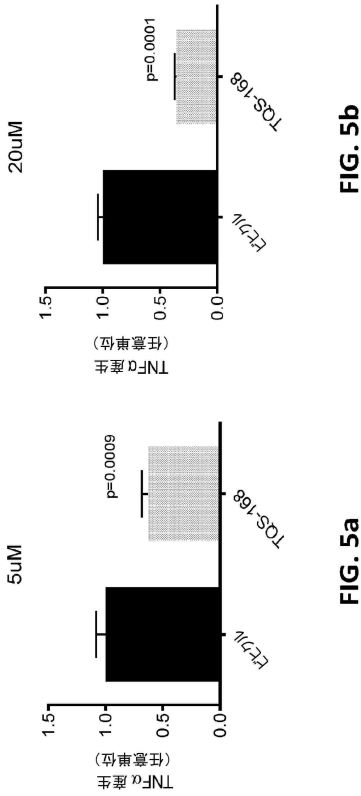


FIG. 5a

FIG. 5b

【図 6 a - 6 d】

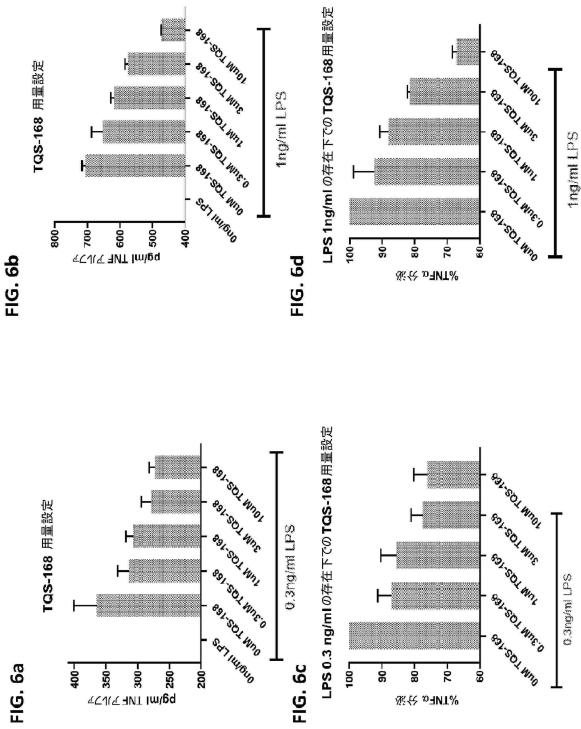


FIG. 6a

FIG. 6b

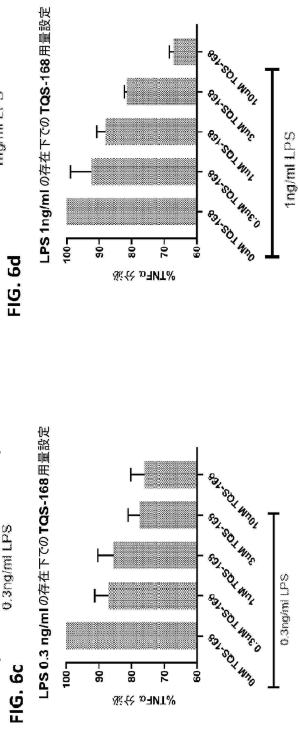


FIG. 6c

FIG. 6d

【図 7】

ヒトPBMC細胞におけるTQS-168によるTNFα阻害

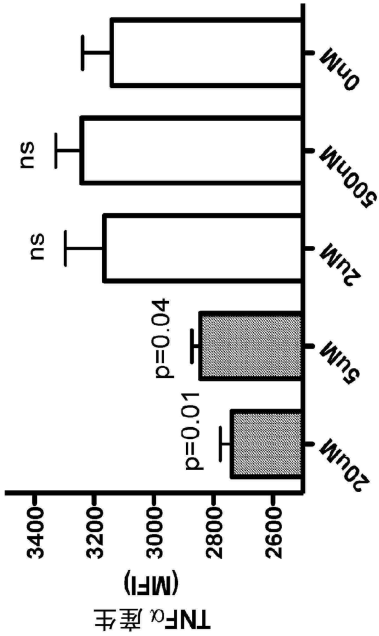


FIG. 7

【図 8 a - 8 c】

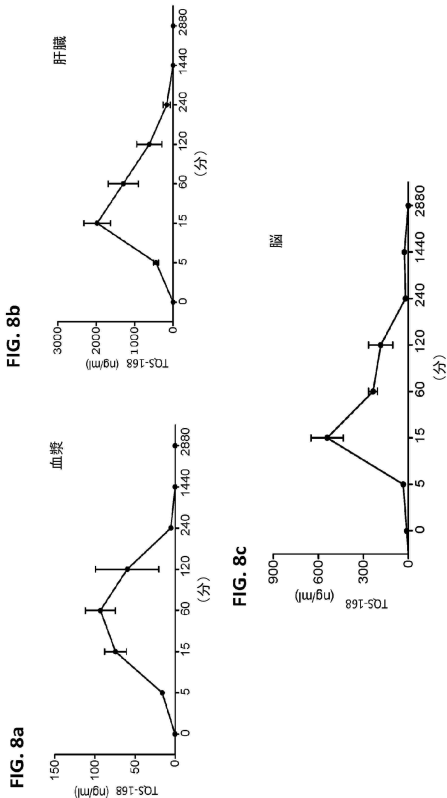
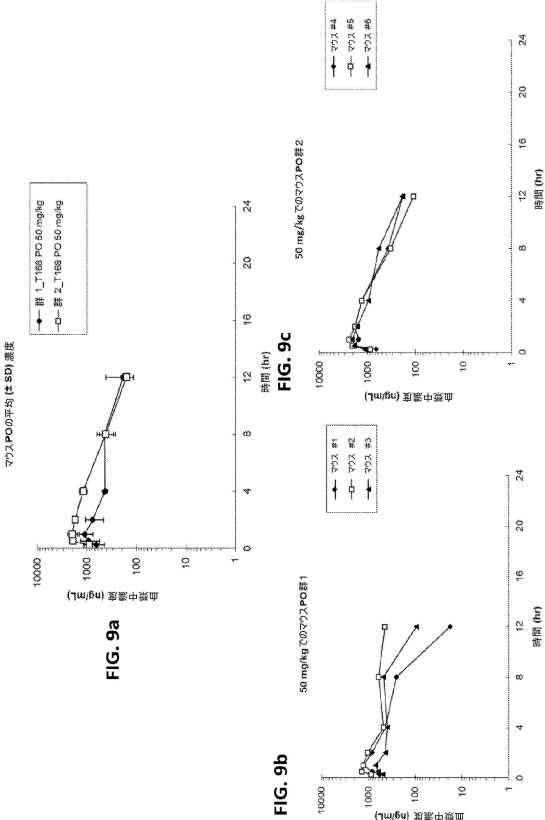


FIG. 8a

FIG. 8b

FIG. 8c

【図 9 a - 9 c】



【図 1 1 1】

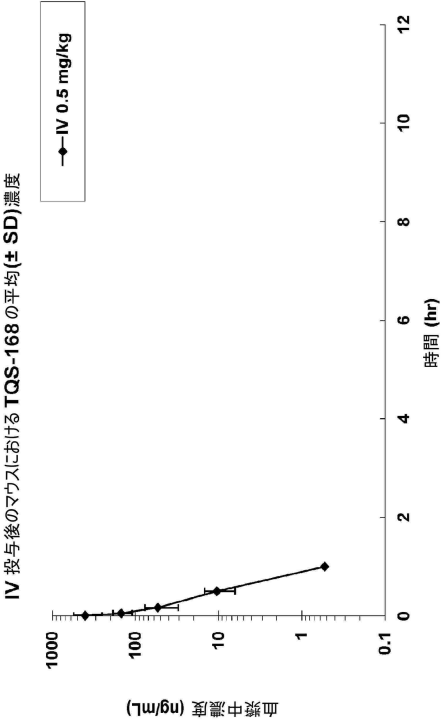


FIG. 11

【図 1 0】

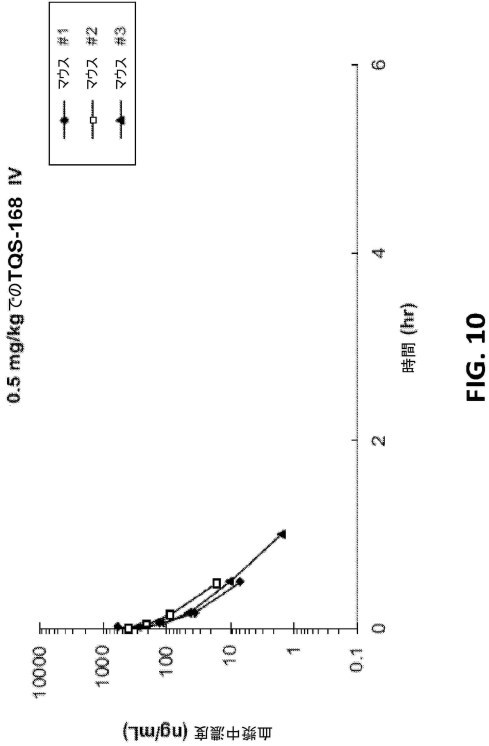


FIG. 10

【図 1 2 A - 1 2 B】

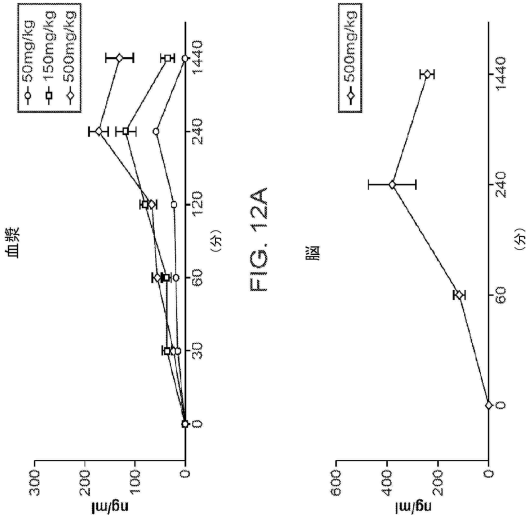


FIG. 12B

10

20

30

40

50

【 図 1 3 】

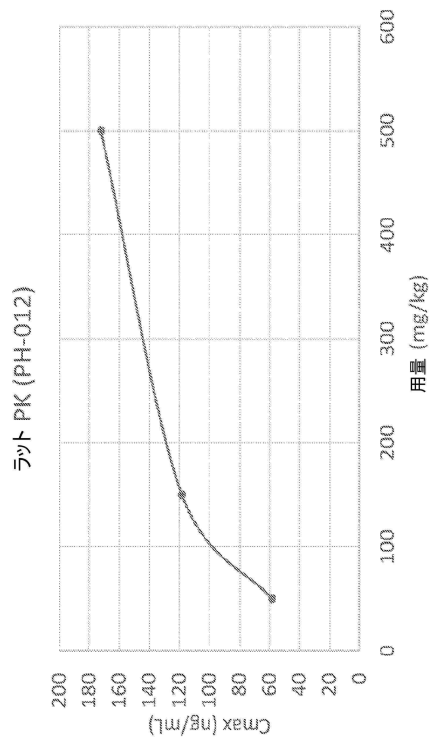


FIG. 13

【 図 1 4 】

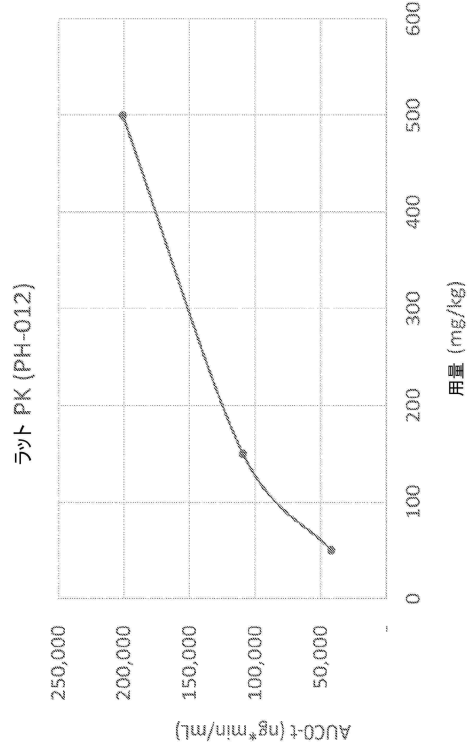


FIG. 14

【 図 1 5 】

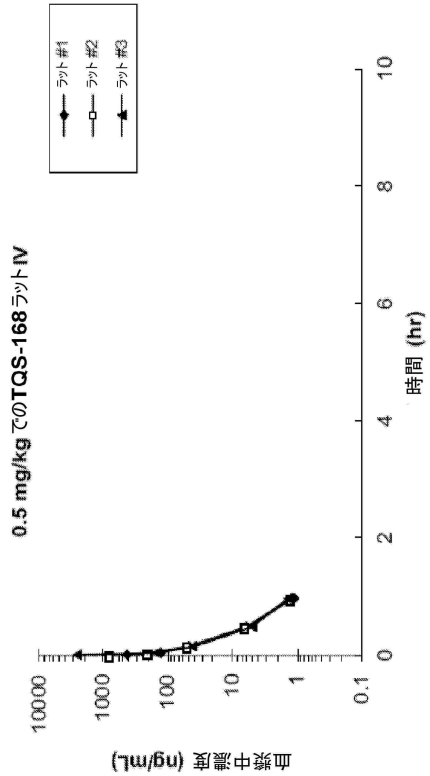


FIG. 15

【 図 1 6 】

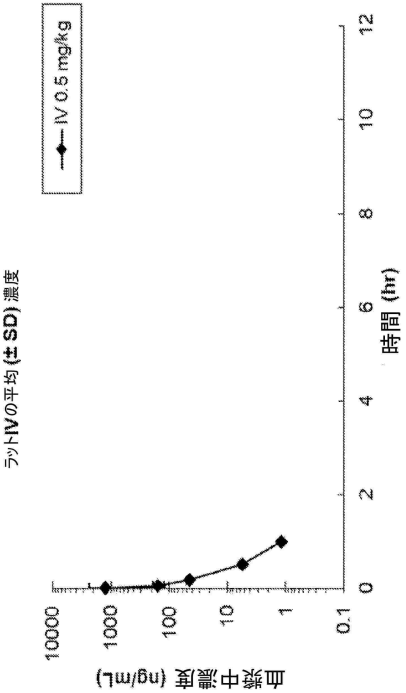


FIG. 16

10

20

30

40

50

【 図 1 7 】

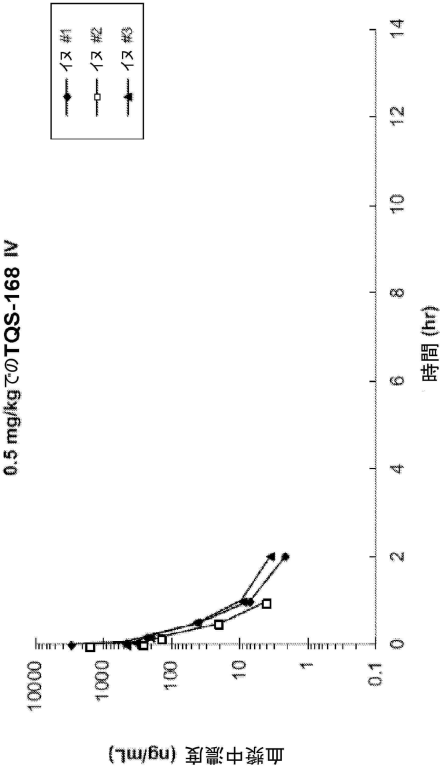


FIG. 17

【 図 1 8 】

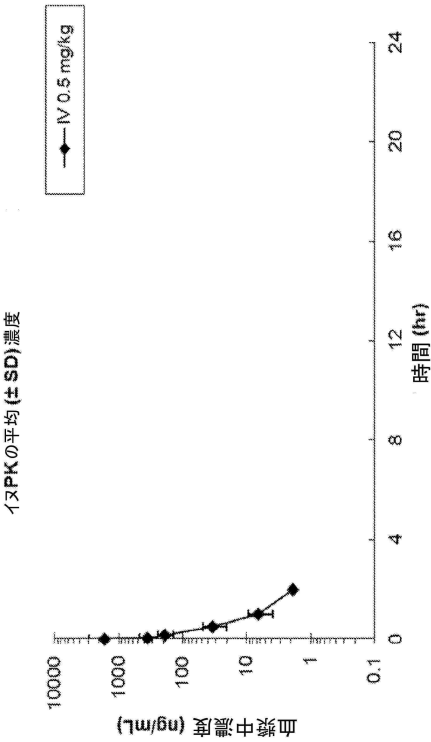


FIG. 18

【 図 1 9 A 】

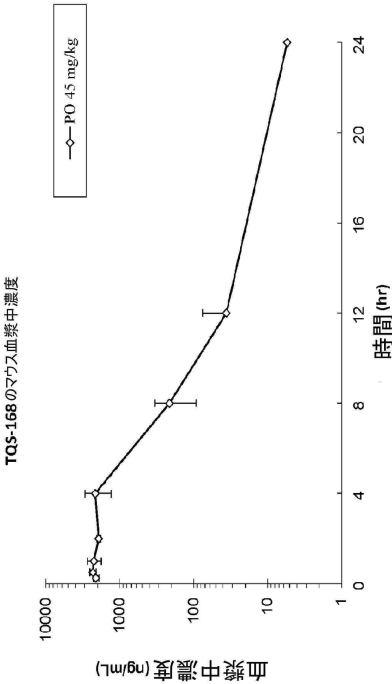


FIG. 19A

【 図 1 9 B 】

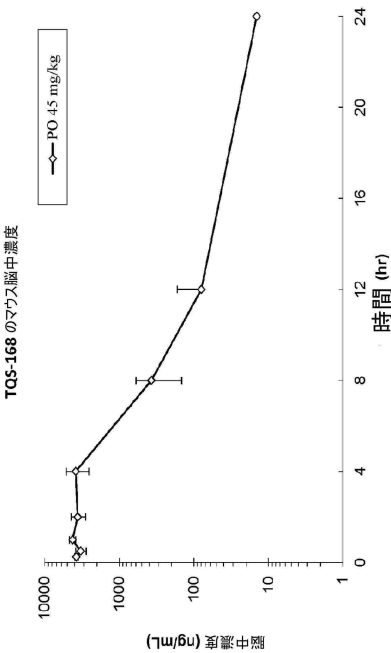


FIG. 19B

10

20

30

40

50

【図 2 0】

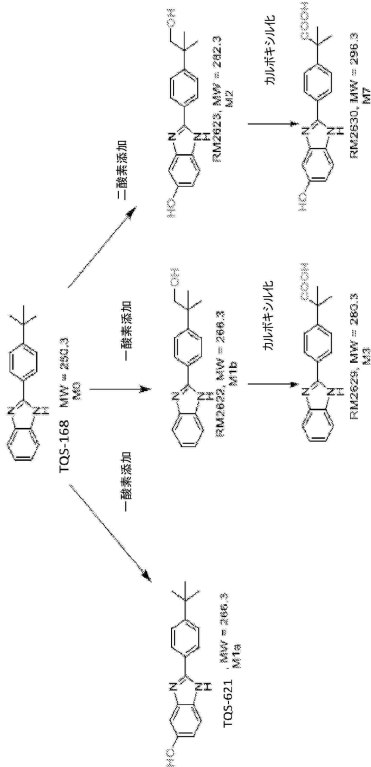


FIG. 20

【図 2 1 A】

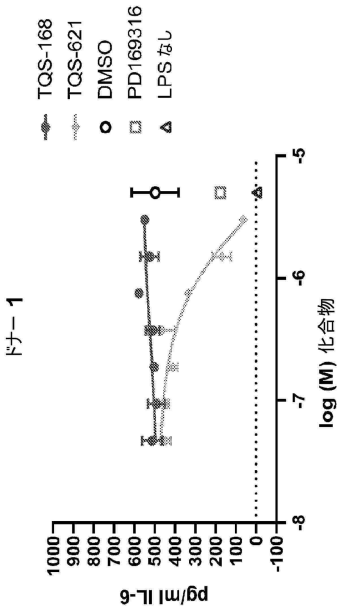


FIG. 21A

【図 2 1 B】

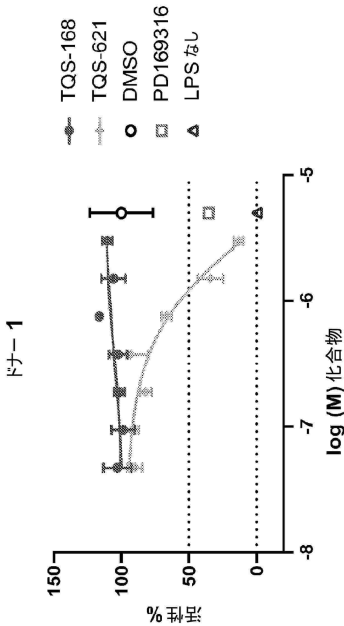


FIG. 21B

【図 2 2 A】

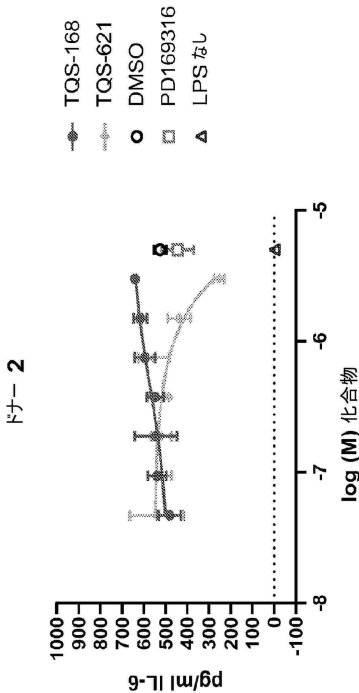


FIG. 22A

10

20

30

40

50

【図 2 2 B】

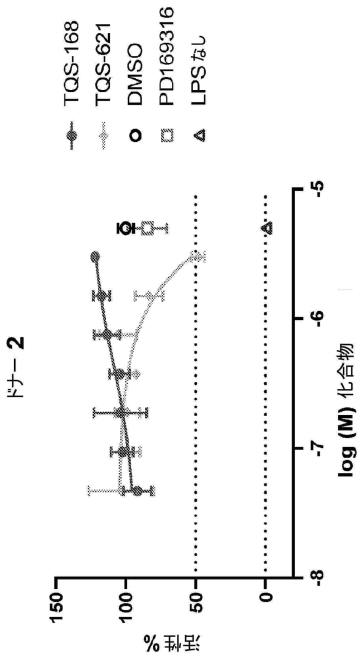


FIG. 22B

【図 2 3 A】

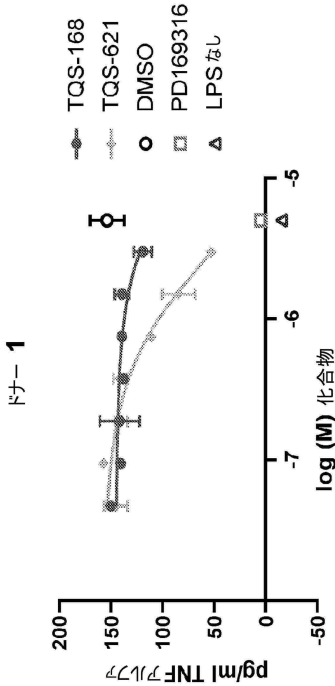


FIG. 23A

【図 2 3 B】

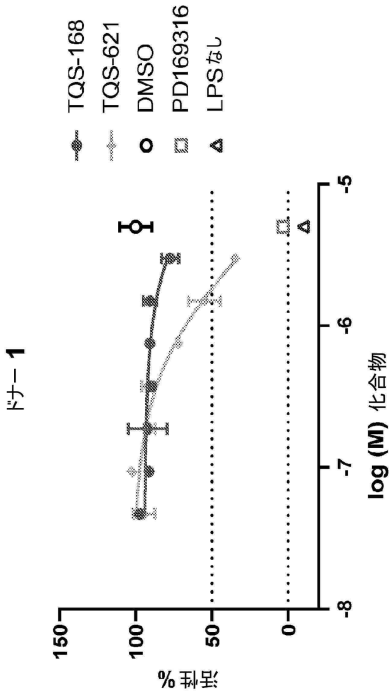


FIG. 23B

【図 2 4 A】

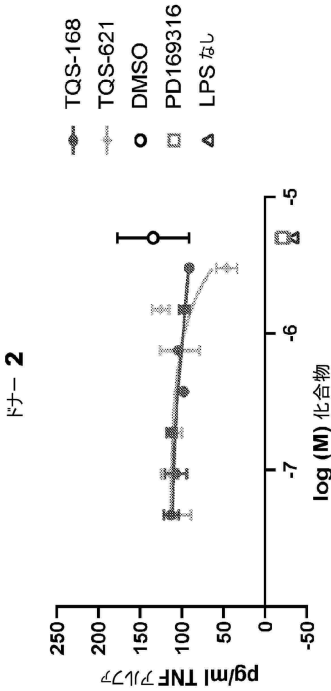


FIG. 24A

10

20

30

40

50

【図 2 6 A】

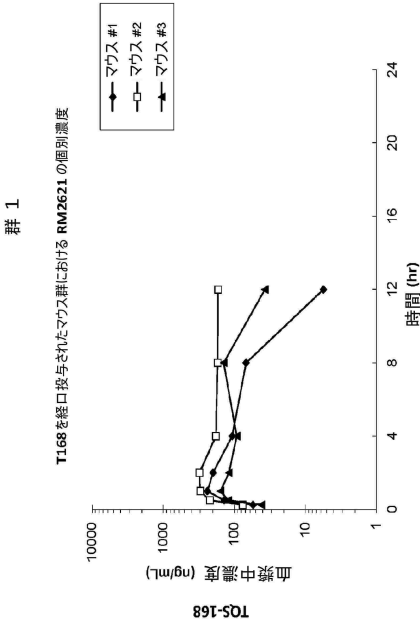


FIG. 26A

【図 2 6 B】

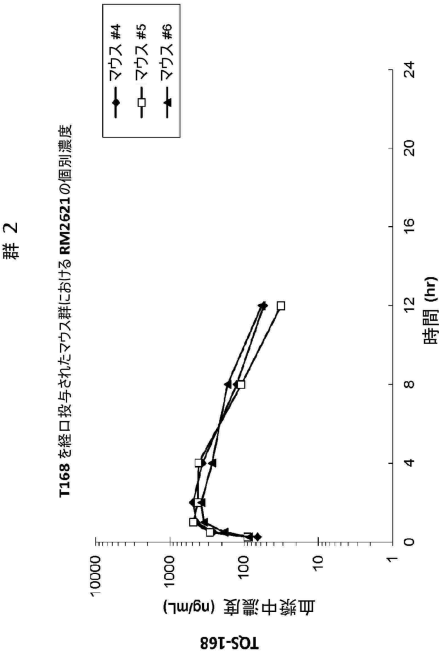


FIG. 26B

【図 2 6 C】

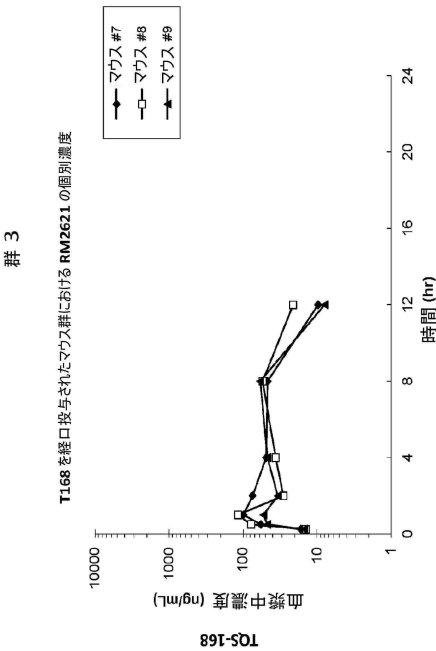
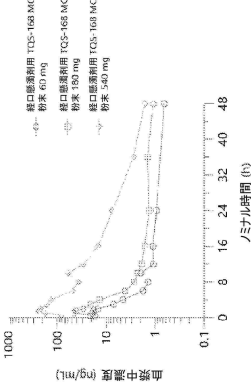
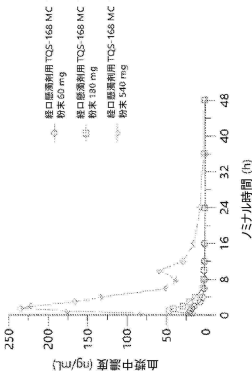


FIG. 26C

【図 2 7 A - 2 7 B】



10

20

30

40

50

【図 28 A - 28 B】

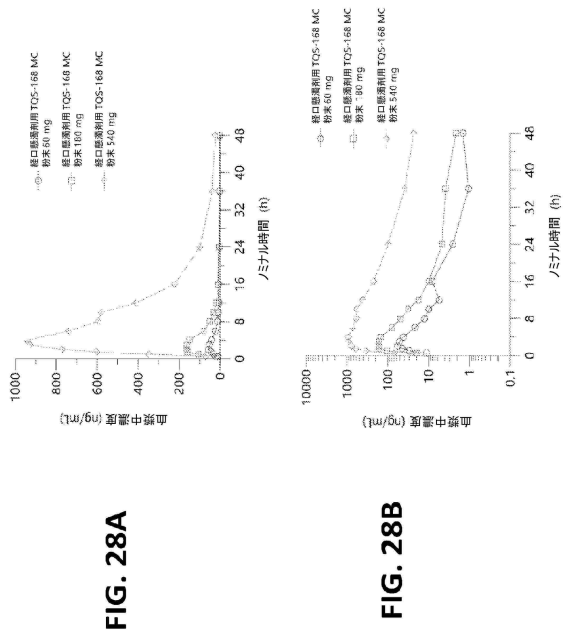


FIG. 28A

FIG. 28B

【図 29 A - 29 B】

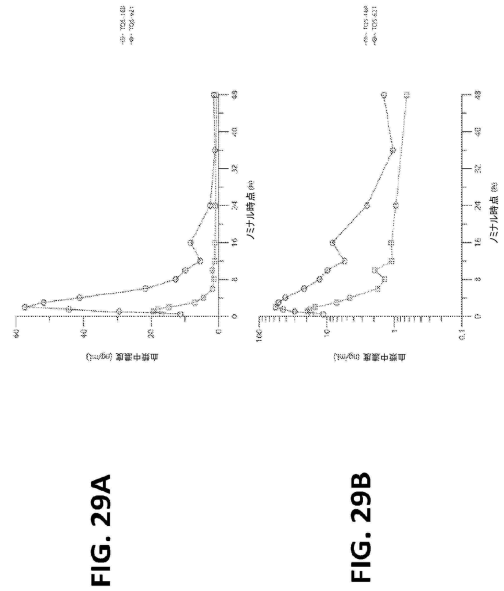


FIG. 29A

FIG. 29B

【図 30 A - 30 B】

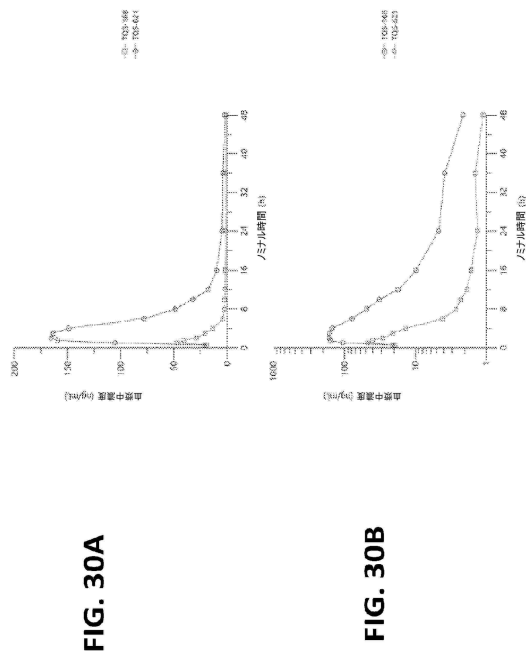


FIG. 30A

FIG. 30B

【図 31 A - 31 B】

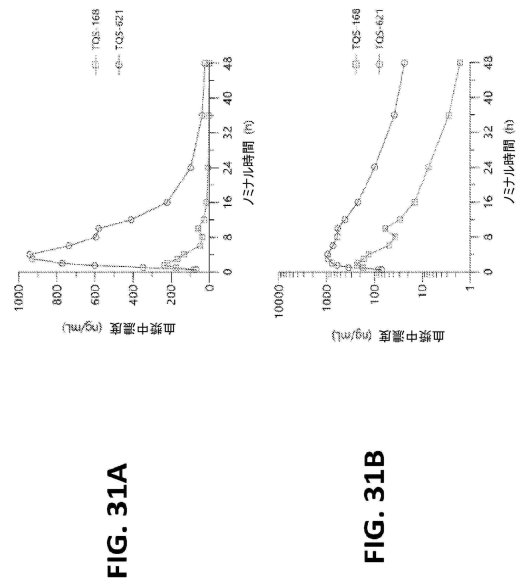


FIG. 31A

FIG. 31B

10

20

30

40

50

【図 3 2 A - 3 2 B】

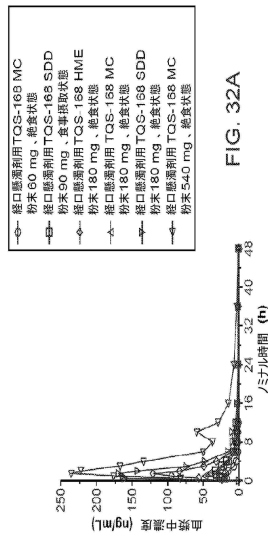


FIG. 32A

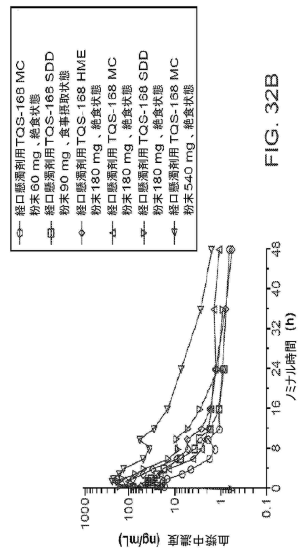


FIG. 32B

【図 3 3 A - 3 3 B】

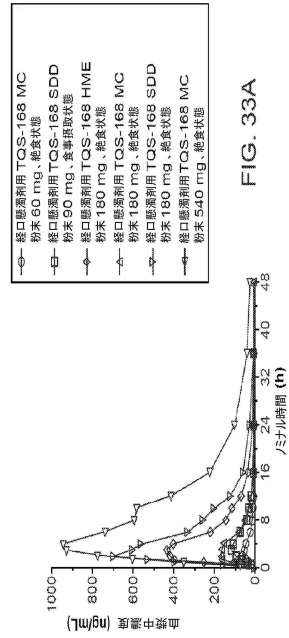


FIG. 33A

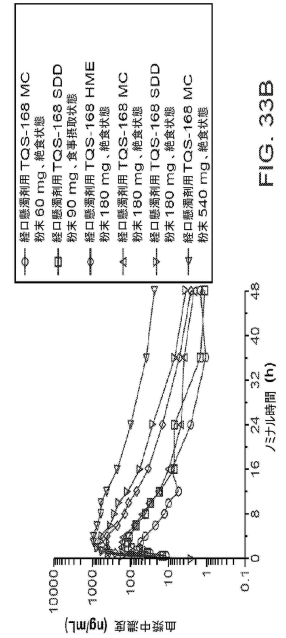


FIG. 33B

【図 3 4 A - 3 4 B】

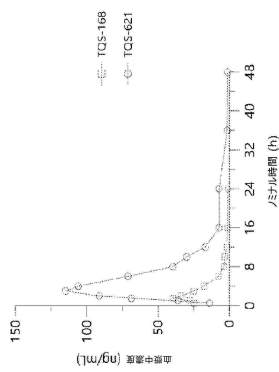


FIG. 34A

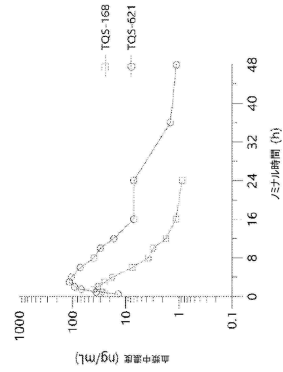


FIG. 34B

【図 3 5 A - 3 5 B】

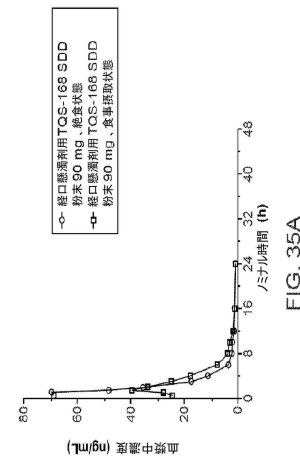


FIG. 35A

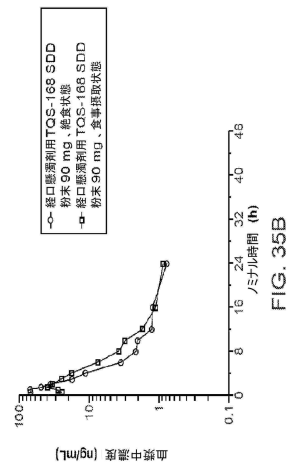
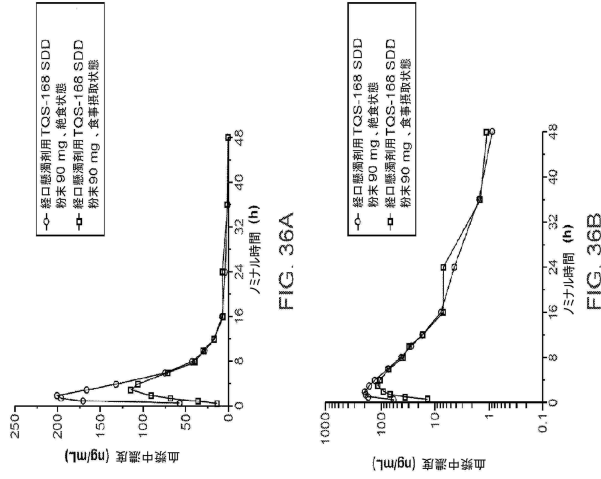
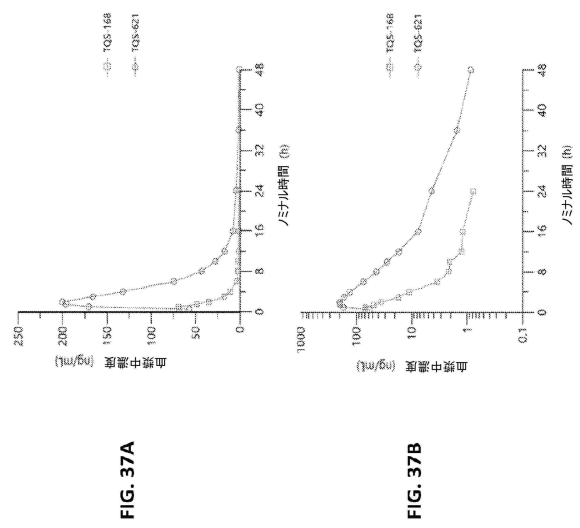


FIG. 35B

【図 36 A - 36 B】

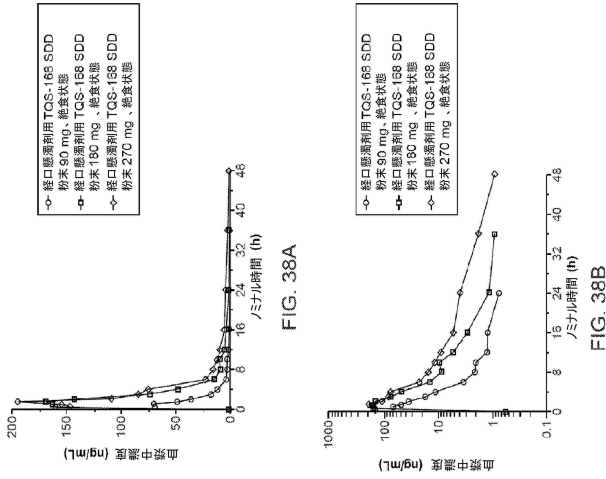


【図 37 A - 37 B】

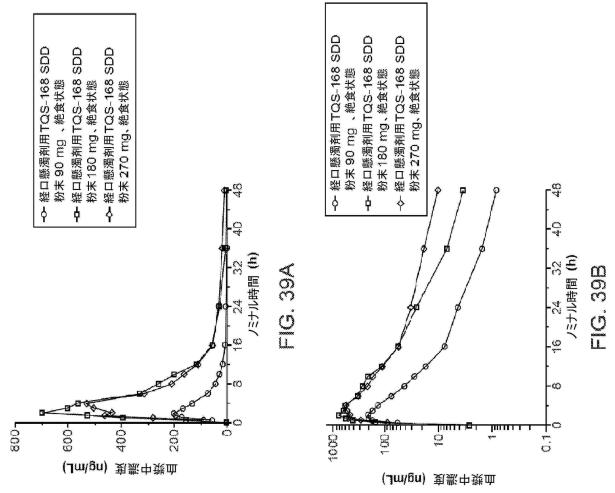


10

【図 38 A - 38 B】



【図 39 A - 39 B】



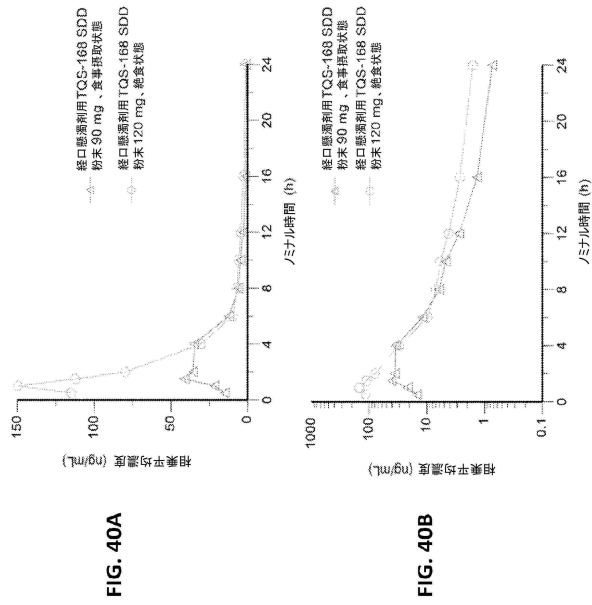
20

30

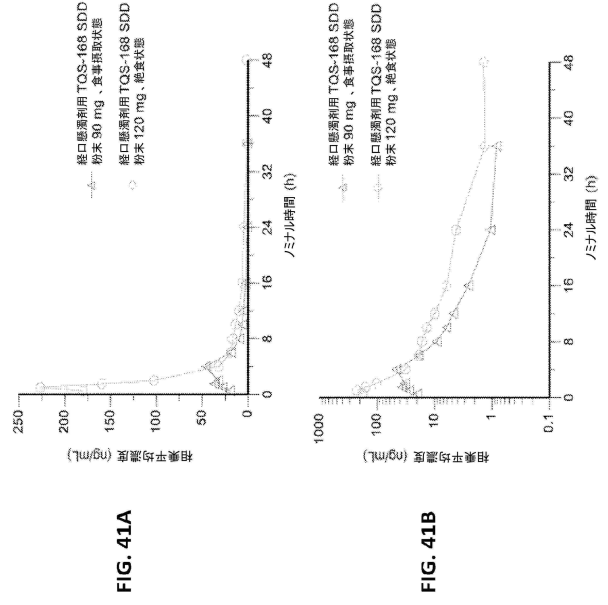
40

50

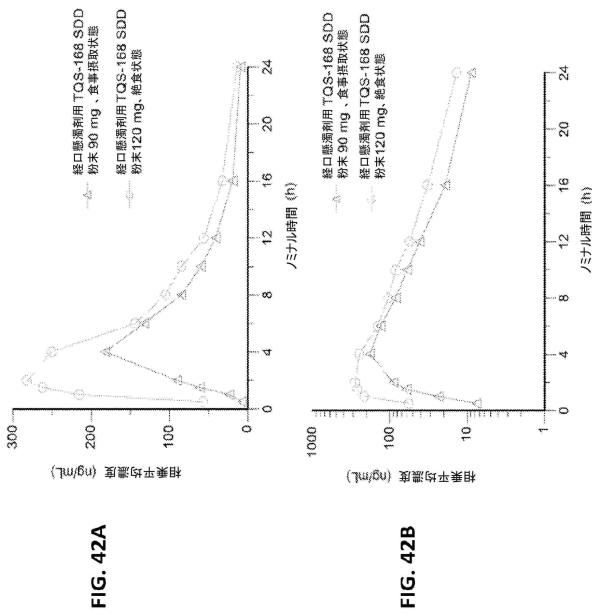
【図 40A - 40B】



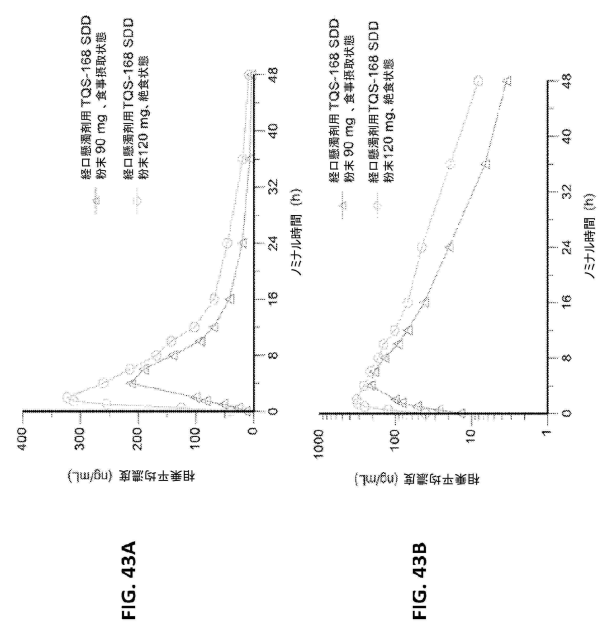
【図 41A - 41B】



【図 42A - 42B】



【図 43A - 43B】



10

20

30

40

50

【図 4 4 A - 4 4 B】

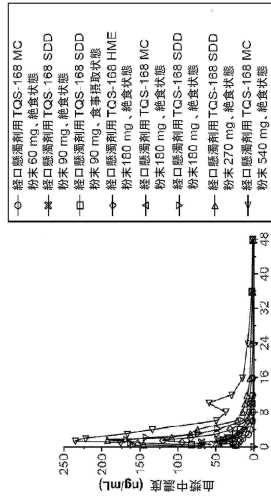


FIG. 44A

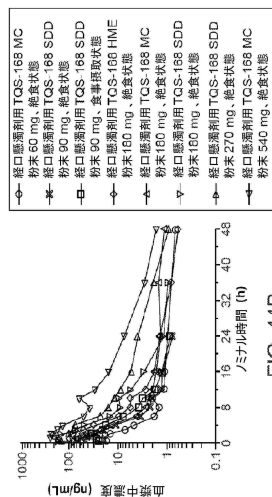


FIG. 44B

【図 4 5 A - 4 5 B】

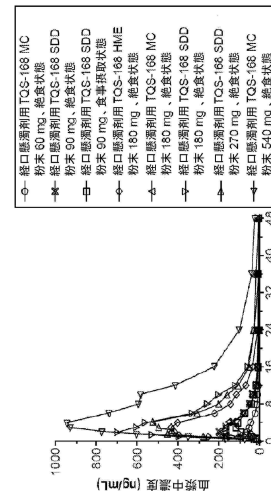


FIG. 45A

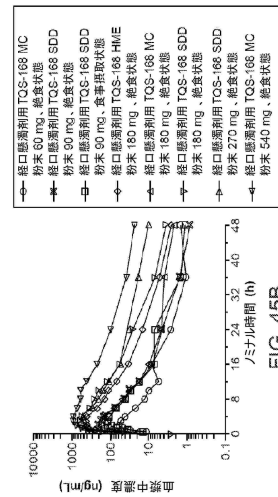


FIG. 45B

【図 4 6 A - 4 6 B】

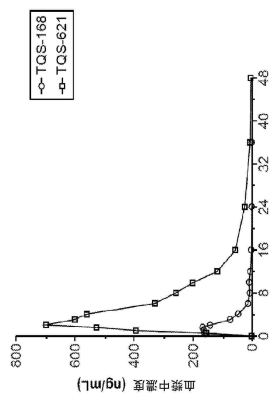


FIG. 46A

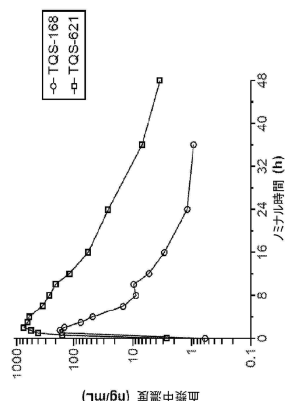


FIG. 46B

【図 4 7 A - 4 7 B】

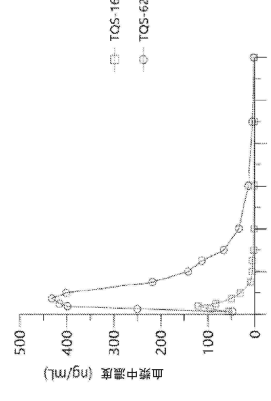


FIG. 47A

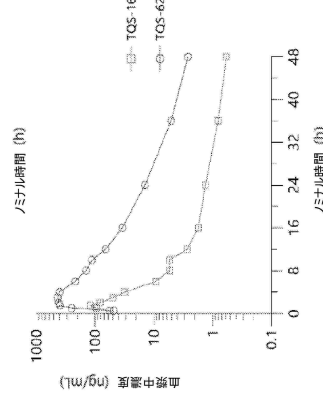


FIG. 47B

10

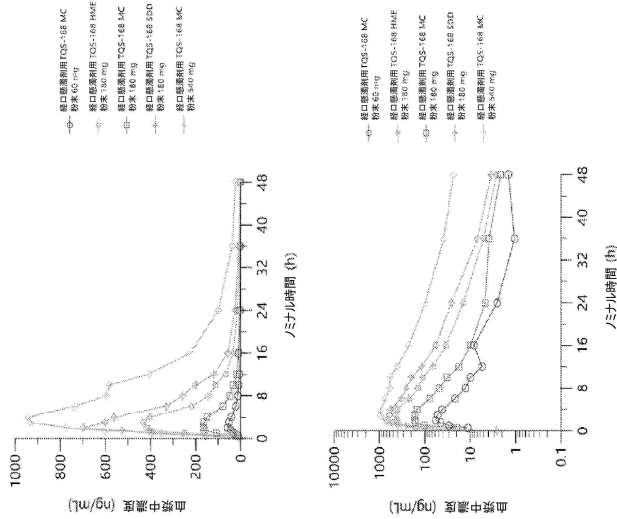
20

30

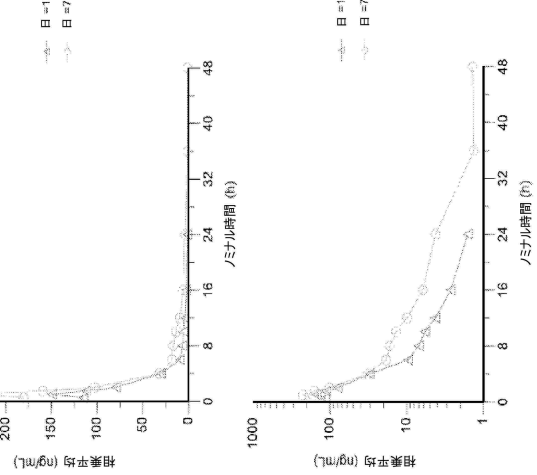
40

50

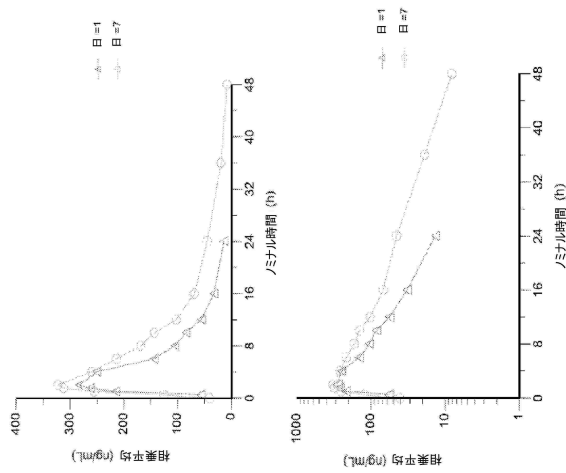
【図 48 A - 48 B】



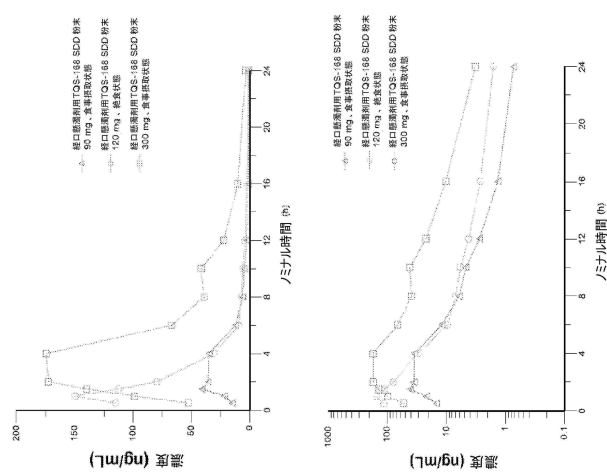
【図 49 A - 49 B】



【図 50 A - 50 B】



【図 51 A - 51 B】



10

20

30

40

50

【図 5 2 A - 5 2 B】

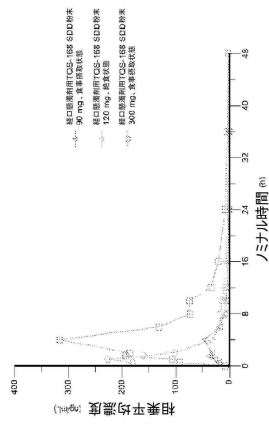


FIG. 52A

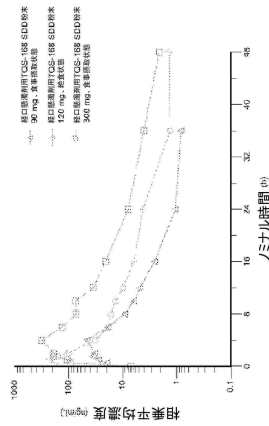


FIG. 52B

【図 5 3 A - 5 3 B】

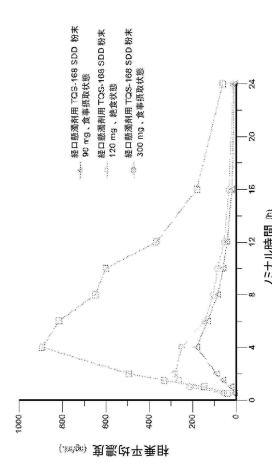


FIG. 53A

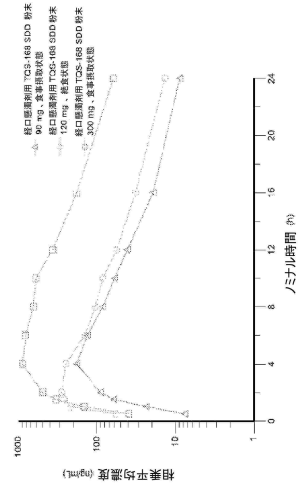


FIG. 53B

【図 5 4 A - 5 4 B】

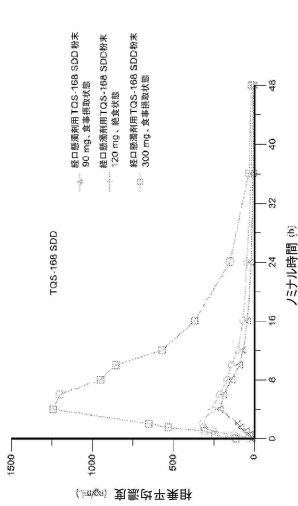


FIG. 54A

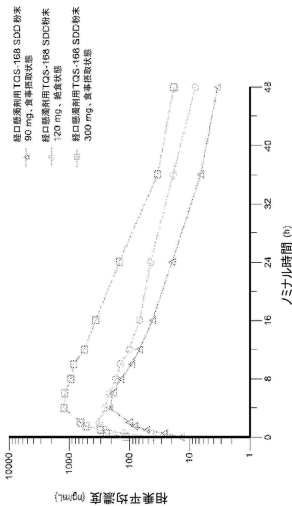


FIG. 54B

【図 5 5 A - 5 5 B】

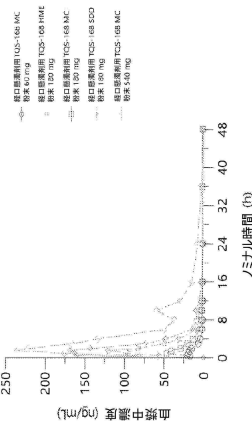


FIG. 55A

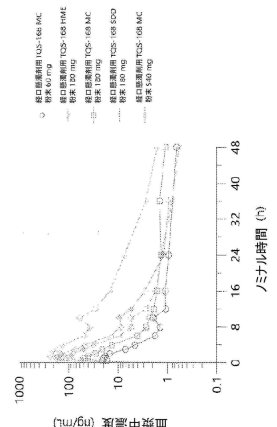


FIG. 55B

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/034012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 31/4184; A61P 25/28; A61P 29/00 (2022.01)

ADD. - A61K 9/00 (2022.01)

CPC - INV. - A61K 31/4184; A61P 25/28; A61P 29/00 (2022.08)

ADD. - A61K 9/0053 (2022.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/0059986 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document	1-11, 16-20
A	ZHANG et al., Novel Small-Molecule PGC-1alpha Transcriptional Regulator With Beneficial Effects on Diabetic db/db Mice, Diabetes, Vol. 62, April 2013 [retrieved on 11 August 2022]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343674/ >. Pgs. 1297-1307	1-11, 16-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 August 2022

Date of mailing of the international search report

SEP 19 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/034012

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 12-15, 21-42
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 9/12 (2006.01)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/28
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,
LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,
RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,Z
A,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ハンネスタッド, ジョナス オガーラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ジェン ロード 2 1 0 0, スイ
ート 2 1 0, アレクサンドリア パロ アルト リサーチ センター, トランクイス セラピュー
ティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スミス, スティーブン オーガスト

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ジェン ロード 2 1 0 0, スイ
ート 2 1 0, アレクサンドリア パロ アルト リサーチ センター, トランクイス セラピュー
ティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カッカー, サンジャイ クマール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ジェン ロード 2 1 0 0, スイ
ート 2 1 0, アレクサンドリア パロ アルト リサーチ センター, トランクイス セラピュー
ティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA24 AA36 AA53 BB01 CC01 CC04

4C086 AA01 AA02 BC39 MA01 MA04 MA13 MA16 MA34 MA35 MA37
MA52 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA22 ZB11 ZC52