

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6621534号  
(P6621534)

(45) 発行日 令和1年12月18日(2019.12.18)

(24) 登録日 令和1年11月29日(2019.11.29)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496

請求項の数 14 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-532045 (P2018-532045)	(73) 特許権者	517354560
(86) (22) 出願日	平成28年12月27日 (2016.12.27)		ネッレ セラピューティクス リミテッド
(65) 公表番号	特表2019-501162 (P2019-501162A)		NERRE THERAPEUTICS
(43) 公表日	平成31年1月17日 (2019.1.17)		LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/082698		イギリス国 ハートフォードシャー エス
(87) 国際公開番号	W02017/118584		ジー1 2エフェックス スティーブニッ
(87) 国際公開日	平成29年7月13日 (2017.7.13)		ジ ガネルズ ウッド ロード オフィス
審査請求日	平成30年8月10日 (2018.8.10)		エフ25 インキュベーター ビルディ
(31) 優先権主張番号	62/276, 237		ング スティーブニッジ バイオサイエン
(32) 優先日	平成28年1月8日 (2016.1.8)		ス キャタリスト
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100147485
			弁理士 杉村 憲司
(31) 優先権主張番号	62/408, 921	(74) 代理人	230118913
(32) 優先日	平成28年10月17日 (2016.10.17)		弁護士 杉村 光嗣
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 慢性咳の処置のためのオルブピタント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキシ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を含む、慢性咳の処置用医薬組成物。

【請求項2】

ニンタニブもしくはピルフェニドンから選択される、またはP2X3プリン受容体アンタゴニスト、ムスカリン受容体アンタゴニスト、もしくはベータ-2アドレナリン受容体アゴニストから選択される、1つまたは複数の治療薬と組み合わせた、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキシ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を含む、慢性咳の処置用医薬組成物。

【請求項3】

前記慢性咳は、難治性慢性咳である、請求項1または2に記載の処置用医薬組成物。

【請求項4】

前記慢性咳は、サルコイドーシス、肺気腫、もしくは突発性肺線維症 ( I P F ) を原因

とするかまたはそれに関連する、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

【請求項 5】

前記慢性咳は、喘息、慢性気管支炎、慢性後鼻漏、好酸球性気管支炎、もしくは慢性閉塞性肺疾患（COPD）を原因とするかまたはそれに関連する、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

【請求項 6】

前記慢性咳は、気管支拡張症、結核、もしくは嚢胞性線維症などの慢性感染症を原因とするかまたはそれに関連する、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

【請求項 7】

前記慢性咳は、気管支原性がん、細気管支肺胞上皮がん、良性上気道腫瘍、もしくは縦隔腫瘍などの肺腫瘍を原因とするかまたはそれに関連する、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

10

【請求項 8】

前記慢性咳は、左室不全、肺梗塞、もしくは大動脈瘤などの心血管疾患を原因とするかまたはそれに関連する、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

【請求項 9】

前記慢性咳は、逆流性食道炎、反復性誤嚥、気管支内縫合、後鼻漏症候群、もしくは副鼻腔炎を原因とするかまたはそれに関連する、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

【請求項 10】

20

前記オルブピタントの医薬的に許容される塩はマレイン酸塩である、請求項 1 ~ 9 の何れかに記載の処置用医薬組成物。

【請求項 11】

前記オルブピタントマレイン酸塩は、オルブピタントマレイン酸塩形態 1 である、請求項 10 に記載の処置用医薬組成物。

【請求項 12】

P2X3 プリン受容体アンタゴニストは、5 - ( 2 , 4 - ジアミノ - ピリミジン - 5 - イルオキシ ) - 4 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド ( AF - 219 ) または AF - 130 である、請求項 2 ~ 11 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

30

【請求項 13】

前記ベータ - 2 アドレナリン受容体アゴニストはサルブタモールである、請求項 2 ~ 11 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

【請求項 14】

前記ムスカリン受容体アンタゴニストはイプラトロピウム臭化物である、請求項 2 ~ 11 の何れか一項に記載の処置用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、化合物 2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキシ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ペペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩およびそれを含有する医薬組成物の、慢性咳、特に、特発性肺線維症 ( IPF ) を含む間質性肺疾患 ( IDL )、肺腫瘍、もしくは慢性閉塞性肺疾患 ( COPD ) を原因とするかまたはそれに関連する慢性咳の治療を目的とする新しい使用に関する。

【背景技術】

【0002】

国際公開第 2003 / 066635 号は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル -

50

フェニル) 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( 別名オルブピタントとしても知られる ) を含むいくつかのジアザピシクロ誘導体を、サブスタンス P ( S P ) 受容体またはNK受容体、特にNK - 1受容体としても知られるタキキニン受容体のアンタゴニストとして記載する。

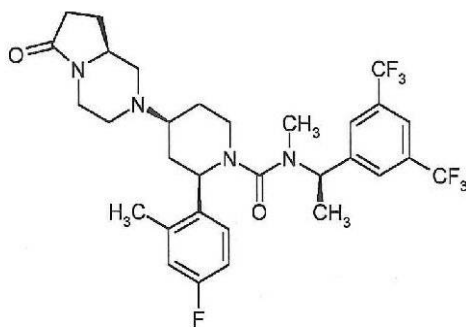
## 【 0 0 0 3 】

オルブピタント、別名 2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミドは、以下の化学構造 ( I ) を有する。

10

## 【 0 0 0 4 】

## 【 化 1 】



(I)

20

## 【 0 0 0 5 】

以後、オルブピタントへの言及はいずれも化合物 ( I ) を指す。

## 【 0 0 0 6 】

オルブピタントは、

## C A S 索引名

1 - ピペリジincarボキサミド、N - [ ( 1 R ) - 1 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル ] - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 4 - [ ( 8 a S ) - ヘキサヒドロ - 6 - オキソピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - イル ] - N - メチル - 、 ( 2 R , 4 S )

30

および

## I U P A C 名 :

( 2 R , 4 S ) - N - { ( 1 R ) - 1 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) N - メチル - 4 - [ ( 8 a S ) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - イル ] - 1 - ピペリジincarボキサミドとしても知られ得る。

## 【 0 0 0 7 】

化合物 ( I ) の好適な塩は、別名オルブピタント塩酸塩として知られる、その塩酸塩である。

40

## 【 0 0 0 8 】

化合物 ( I ) のさらなる好適な塩は、別名オルブピタントマレイン酸塩として知られる、そのマレイン酸塩である。

## 【 0 0 0 9 】

国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 4 9 9 6 号は、オルブピタントマレイン酸塩の新しい結晶形態、つまり、無水結晶形態 ( 形態 1 ) について記載する。

## 【 0 0 1 0 】

化合物 ( I ) 、その医薬的に許容される塩は、前記明細書において、in vitro

50

および *in vivo* の両方で、サブスタンス P (SP) 受容体または NK 受容体、特に NK-1 受容体としても知られるタキキニン受容体のアンタゴニストとして記載されており、したがって、SP および他のニューロキニンを含むタキキニンにより媒介される病気の処置に有用である。

【0011】

特に、化合物 (I)、その医薬的に許容される塩または溶媒和物は、中枢神経系 (CNS) の乱れの処置に有用であると記載されている。

【0012】

当社は、このたび、驚くべきことに、化合物 (I) またはその医薬的に許容される塩が慢性咳の処置にも有用であることを発見した。

【0013】

難治性慢性咳、未解明慢性咳、未診断慢性咳、突発性慢性咳、咳過敏性症候群、難治性慢性咳、または治療抵抗性慢性咳としても知られる難治性の慢性咳は、根本原因の客観的証拠が通例の臨床検討後に解明され得なかった 8 週間の慢性咳か、または、特定された根本原因に対する標準処置に対し、反応しなかった咳として定義される。

【0014】

咳は、上気道を一掃するために活性化される、呼吸器系の防御的反射作用である (Chung & Pavord, *Lancet* 2008; 371:1364-74)。しかしながら、過剰な咳は、患者が診療を求める最も一般的な理由であり (Burt & Schappert, *Vital and health statistics. Series 13, Data from the National Health Survey 2004*; (157):1-70; Schappert & Burt, *Series 13, Data from the National Health Survey 2006*; (159):1-66)、患者の生活の質 (QOL) に大きな影響を与える (French et al., *Archives of internal medicine* 1998; 158(15):1657-61; French et al., *Chest* 2005; 127(6): 1991-8)。

【0015】

咳は、上気道ウイルス感染症に最も一般的に関連するものであり、この症状は、通常は 3 週間内に自然に治癒する。しかしながら、(8 週間超の間、面倒な形で持続する) 慢性咳は、UK 人口の最大 12% (Ford et al., *Thorax* 2006; 61(11):975-9) および US 18% (Barbee et al., *Chest*. 1991; 99(1):20-6) に影響を与えている可能性があり、男性よりも女性をしばしば悩ませ、概して中年から発症する (Ford et al., *Thorax* 2006; 61(11):975-9; Irwin et al., *The American review of respiratory disease* 1981; 123 (4 Pt 1):413-7; Irwin et al., *Chest* 2006; 129(1 Suppl): 1S-23S; Jones et al., *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2001; 18(4): 647-54)。

【0016】

慢性咳は、肺気腫、特発性肺線維症 (IPF)、およびサルコイドーシスなどの間質性肺疾患 (実質疾患とも呼ばれる); 喘息、慢性気管支炎、慢性後鼻漏、好酸球性気管支炎、および慢性閉塞性肺疾患などの気道疾患; 気管支拡張症、結核、のう胞性線維症などの慢性感染症; 気管支原性がん、細気管支肺胞上皮がん、良性上気道腫瘍、縦隔腫瘍などの肺腫瘍; 左室不全、肺梗塞、大動脈瘤などの心血管疾患; 逆流性食道炎、反復性誤嚥、気管支内縫合、後鼻漏症候群、または副鼻腔炎などの他の疾患を含む多くの病気に関連し得る; アンギオテンシン変換酵素阻害薬の投与などの薬物関連でもあり得る (Chung & Pavord, *Lancet* 2008; 371: 1364-74)。

【0017】

慢性咳は、身体的、社会的、および精神的に著しい結果を有することが示されている (Birring et al., *Thorax* 2003; 58(4):339-43; French et al., *Chest* 2002; 121(4):1123-31)。患者は、しばしば、胸および腹部の痛み、レッチングおよび嘔吐、尿失禁、さらには咳失神などの合併症に悩まされる。多くはこの症状に困惑し、非難され、そのため、公的な場所および社会的な集まりを避ける。この患者集団における憂鬱スコアは、関節リウマチおよび鎌状赤血球症などの他の重大な慢性病で見られるスコアに匹敵することが分かっている (Dicpinigaitis et al., *Chest* 2006; 130(6): 1839-43)。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 8 】

臨床家は、患者の約 40% において慢性咳の治療可能な原因を特定することができず (Haque et al., Chest 2005; 127(5):1710-3); 結果として、これらの処置抵抗性慢性咳の患者に対する処置オプションは非常に限定される (Gibson & Vertigan, BMJ. 2015; 351:h5590)。これまで、この患者群におけるランダム化比較試験で有効であることが示された唯一の薬物治療は、モルヒネ (Morice et al., American journal of respiratory and critical care medicine 2007; 175(4):312-5) およびガバペンチン (Ryan et al., Lancet. 2012; 380(9853):1583-9) である。他の研究は、アミトリプチリンおよびプレガバリンなどの処置が役立つ可能性があることを示唆したが (Halum et al., The Laryngoscope 2009; 119(9):1844-7)、これらの利用可能な薬理的処置の選択肢は、しばしば、眠気、疲労、胃腸障害などの耐え難い副作用を伴い、例えばモルヒネなど、これらの薬剤のいくつかには中毒性もある。

10

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 1 9 】

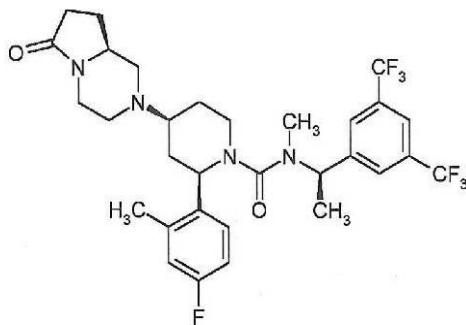
したがって、患者の苦痛を和らげるために、この身体を消耗させる病気に対する、新しく、有効で、耐容性良好な治療を特定する緊急のニーズが存在する。

## 【 0 0 2 0 】

本発明により提供する解決法は、以下の化学構造 (I) を有する 2 - (R) - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - (S) - ((8aS) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2-a] - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [1 - (R) - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - メチルアミド (別名オルブピタントとしても知られる)、

20

## 【 化 2 】



(I)

30

または、その医薬的に許容される塩を慢性咳の処置で使用するものである。

## 【 0 0 2 1 】

その第一態様では、本発明は、2 - (R) - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - (S) - ((8aS) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2-a] - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [1 - (R) - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - メチルアミド (オルブピタント) またはその医薬的に許容される塩を、慢性咳の処置のための薬物の製造に使用することを提供する。

40

## 【 0 0 2 2 】

さらなるその態様では、本発明は、2 - (R) - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - (S) - ((8aS) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [1, 2-a] - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [1 - (R) - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - メチルアミド (オルブピタント) またはその医薬的に許容される塩を、慢性咳の処置で使用するために提供する。

## 【 0 0 2 3 】

さらなる態様では、本発明は、慢性咳の処置を必要とするヒトに、有効量の 2 - (R) - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - (S) - ((8aS) - 6 - オキソ -

50

ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を投与するステップを含む、慢性咳の処置法を提供する。

【 0 0 2 4 】

別の態様では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、慢性咳の処置で使用するために提供する。

10

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、オルブピタントのマレイン酸塩を、慢性咳の処置において利用する。

【 0 0 2 6 】

さらなる実施形態では、オルブピタントマレイン酸塩形態 1 を、慢性咳の処置において利用する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 7 】

【 図 1 】客観的に測定した日中の咳頻度 ( 絶対値 ) を示す図である。凡例：ベースライン = 0 週目。4 週目が処置期間の終了である。8 週目は、フォローアップ訪問である。

【 図 2 】客観的に測定した日中の咳頻度 ( % 値 ) を示す図である。凡例：% C F B = ベースライン ( 0 週目 ) からの変化率。4 週目が処置期間の終了である。8 週目は、フォローアップ訪問である。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 8 】

本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミドまたはその医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を、慢性咳の処置のための薬物の製造に使用することに関する。

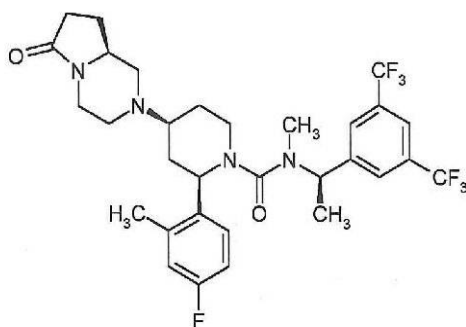
【 0 0 2 9 】

2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( 別名オルブピタントとしても知られる ) は、以下の化学構造 ( I ) を有する。

30

【 0 0 3 0 】

【 化 3 】



40

【 0 0 3 1 】

化合物 ( I ) またはその医薬的に許容される塩は、国際公開第 2 0 0 3 / 0 6 6 6 3 5

50

号、同第2009/124996号、および同第2007/048642号（これらは参照により本明細書に組み込まれるものとする）に記載されているプロセスによって、調製することができる。

【0032】

具体的には、国際公開第2003/066635号の実施例9aおよび11が、それぞれ、遊離塩基としておよび塩酸塩としての化合物(I)の合成について記載する。具体的な塩酸塩の結晶形態、つまり無水結晶形態および二水和物結晶形態が、実施例11aおよび11bそれぞれに記載される。実施例11cは、マレイン酸塩としての化合物(I)の合成について記載する。国際公開第2009/124996号の実施例2~8は、無水結晶形態(形態1)としての化合物(I)のマレイン酸塩の合成について記載する。

10

【0033】

オルピタントマレイン酸塩形態1は、2 角度で表され、CuK X線を用いる回折計で得られる、粉末X線回折(XRD)パターンにより特徴付けられ、XRDパターンは、実質上、 $7.3 \pm 0.1$ 度、 $7.5 \pm 0.1$ 度、 $10.9 \pm 0.1$ 度、 $12.7 \pm 0.1$ 度、 $16.5 \pm 0.1$ 度の2 角度ピークを含み、これらはそれぞれ、12.2、11.8、8.1、7.0、および5.4オングストローム( )の面間隔d(d-spacing)に対応する。

【0034】

国際公開第2007/048642号の実施例1は、化合物(I)の合成の中間体を調製するためのプロセスを開示する。

20

【0035】

薬で使用するためには、化合物(I)の塩は、医薬的に許容されなければならないことが理解されよう。適切な医薬的に許容される塩は当業者にとって明白であり、例えば、医薬的に許容される有機酸または無機酸を用いて形成された酸付加塩が含まれる。塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、アルキル-もしくはアリールスルホン酸塩、例えば、別名メシラートとして知られるメタンスルホン酸塩、または、(別名トシラートとして知られる)p-トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、およびマレイン酸塩が挙げられる。

【0036】

本発明に従って使用される化合物(I)のこのような医薬的に許容される塩の1つは、マレイン酸塩(オルピタントマレイン酸塩)である。

30

【0037】

化合物(I)のある塩は、立体異性体形態で存在する場合がある(例えば、前記塩は、1つまたは複数の不斉炭素原子を含有し得る)。個々の立体異性体(エナンチオマおよびジアステレオマ)ならびにその混合物は、本発明の範囲内に含まれる。同様に、化合物(I)の塩は互変異性形態でも存在し得、これも本発明の範囲内に含まれることが理解される。

【0038】

化合物(I)は、1つまたは複数の酸同等物を有する、酸付加塩を形成し得る。本発明は、本発明の製剤において、全ての可能性あるその化学量論形態および非化学量論形態を利用し得る。

40

【0039】

化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、溶媒和物の形態で存在し得る。

【0040】

多くの有機化合物が溶媒と錯体を形成し得、その中でその有機化合物が反応するまたはそこから有機化合物が沈殿もしくは結晶化することが理解されよう。これらの錯体は、「溶媒和物」として知られる。例えば、水との錯体は、「水和物」として知られる。溶媒和物を形成するために、沸点の高い溶媒および/または水素結合を形成する傾向の高い溶媒、例えば、水、エタノール、i s o - プロピルアルコール、およびN - メチルピロリジノンが使用され得る。溶媒和を特定する方法には、限定するわけではないが、NMRおよび

50

微量分析が含まれる。

【0041】

化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、異なる多形形態で存在し得る。

【0042】

多形性は、2つ以上の別個の結晶相で結晶化する成分または化合物の機能として定義される。したがって、多形体は、同一の分子式を共有する別個の固体であるが、任意の固体特性はその構造に左右されることから、異なる多形体は、別個の物理特性、例えば、異なる可溶性プロファイル、異なる融点、異なる分解プロファイル、異なる熱および/または光安定性、異なる保存可能期間、異なる懸濁特性、ならびに異なる生理学的吸収率などを呈し得る。結晶性固体中に溶媒が含まれると溶媒和物がもたらされ、水が溶媒である場合は水和物をもたらされる。

10

【0043】

化合物(I)に含まれるのは、全溶媒和物(水和物)と、化合物(I)の多形体またはその医薬的に許容される塩である。

【0044】

化合物(I)またはその医薬的に許容される塩もしくは水和物が、慢性咳の処置において有用であることが今や解明された。

【0045】

本発明の一実施形態では、本発明に従って使用する化合物は、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミドマレイン酸塩(オルブピタントマレイン酸塩)である。

20

【0046】

本発明の一実施形態では、本発明に従って使用する化合物は、無水結晶形態(形態1)である2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミドマレイン酸塩(オルブピタントマレイン酸塩形態1)である。

【0047】

[定義]

明細書および特許請求の範囲で使用する、量、百分率、または比率を表す全ての数字および他の数値は、いかなる場合も用語「約」により修正されていることを理解されたい。

30

【0048】

本明細書で使用する場合、用語「1つ(a)」および「1つ(an)」は、「1つまたは複数」の列挙した要素を指すことを理解されたい。単数形の使用には、明確に他を明記する場合を除き、複数の物が含まれることが、当業者には明らかであろう。

【0049】

本明細書で使用する場合、用語「処置(treatment)」および「処置すること(treating)」等は、所望の薬理的、生理学的、皮膚科学的、または美容的效果を得ることを指す。効果は、病気もしくは疾患もしくは障害もしくはその症状を完全にもしくは部分的に予防するという点で予防的であり得、ならびに/または、病気もしくは疾患もしくは障害、および/もしくは、その病気もしくは疾患もしくは障害に起因し得る有害な症状もしくは影響を、部分的にもしくは完全に治癒させるという点で治療的であり得る。

40

【0050】

したがって、「処置」は、例えば、哺乳類、特にヒトの病気または疾患の任意の処置を包含し、該「処置」には:(a)病気または疾患、障害、またはその症状が、その病気または疾患または障害を患いやすいものの、まだそれを患ったとは診断されていない対象において、生じることを防ぐこと;(b)病気または疾患、障害、またはその症状を抑制すること、例えば、その発症を阻止すること;および(c)病気または疾患または障害また

50



はその症状を軽減し、和らげ、または寛解させること、例えば、病気または疾患または障害またはその症状の後退を引き起こすことが含まれる。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、例えば、研究者、臨床家、または獣医によって求められている、組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的反応を引き出す薬物または医薬品の量を意味する。

【 0 0 5 2 】

用語「慢性咳」は、British Thoracic Society (Morice et al., Thorax. 2006 Sep;61 Suppl 1:i11-24) およびthe American College of Physicians (Irwin et al., Chest. 2006 Jan;129(1 Suppl): 1S-23S) の処置ガイドラインで定義されているように、8週間超の間、面倒な形で持続する咳を指す。

10

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する場合、用語「難治性慢性咳」は、8週間超の間面倒な形で持続し、通例の臨床検討後に解明されるような根本原因の客観的証拠がない咳か、または、特定された根本原因に対する標準処置に対し、反応しなかった咳を指す (Gibson & Vertigan, B MJ. 2015;351:h5590)。

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用する場合、用語「慢性難治性咳」は、用語「難治性慢性咳」、「未解明慢性咳」、「未診断慢性咳」、「突発性慢性咳」、「咳過敏性症候群」、または「治療抵抗性慢性咳」と互換性があり、同じ意味を有することを意図する。

20

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される賦形剤」または「医薬的に許容される担体」は、投与形態に関係するまたは医薬組成物と整合性のある、医薬的に許容される物質、組成物、またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与する際に本発明の化合物の有効性を実質的に低減させる相互作用および医薬的に許容されない医薬組成物を生じさせる相互作用を避けるように、混合する際、医薬組成物の他の成分との親和性がなければならない。加えて、各賦形剤は、当然、医薬的に許容される、例えば、十分に高純度でなければならない。

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用する場合、用語「組み合わせ」は、1つの単位剤形中の固定の組み合わせか、または非固定の組み合わせの何れかを指す。

30

【 0 0 5 7 】

用語「固定の組み合わせ」は、有効成分、例えば式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩と、組み合わせのパートナーが、両方とも、単一実体また単回用量の形態で、患者に同時に投与されることを意味する。

【 0 0 5 8 】

用語「非固定の組み合わせ」は、有効成分、例えば、例えば化合物 (I) またはその医薬的に許容される塩と、組み合わせのパートナー (例えば、「治療薬」または「助剤 (co-agent)」ともいう、以下で説明する別の薬物) の両方が、別々の実体として、同時に、併用して、または、特定の時間制限なく経時的に、患者に投与されることを意味し、このような投与は、患者の体内で、治療的に有効なレベルの2つの化合物を提供する。後者は、また、カクテル療法、例えば、3つ以上の有効成分の投与にも適用される。

40

【 0 0 5 9 】

本明細書で利用する場合、用語「共投与」または「組み合わせ投与」等は、化合物 (I) と、選択された組み合わせパートナーを、それを必要とする単一対象 (例えば、患者) に投与することを包含することを意味し、薬剤が、必ずしも同一の投与経路でも、同時に投与されるわけではない処置レジメンを含むことを意図する。

【 0 0 6 0 】

本明細書に記載の発明を使用して処置される患者は、好適にはヒトである。

【 0 0 6 1 】

50

本発明の一実施形態では、慢性咳は難治性慢性咳である。

【 0 0 6 2 】

慢性咳は、間質性肺疾患（ILD）を発症した人に共通する症状である（Brown, 2006; 129(1 Suppl): 180S-185S）。

【 0 0 6 3 】

用語、間質性肺疾患（ILD）は、びまん性実質性肺疾患（DPLD）としても知られるが、これは、間質（肺の気嚢周りの組織および空間）に影響を与える、肺疾患群を指す。

【 0 0 6 4 】

間質は、両肺に広がるレース状の組織ネットワークである。間質は、肺の微小な気嚢（肺胞）に対し支えを提供する。非常に小さい血管が間質を通り、肺における血液と空気間のガス交換を可能にする。通常、間質はとても薄いため、胸部X線でもコンピュータ断層撮影（CT）スキャンでも見ることができない。

【 0 0 6 5 】

ILDの全ての形態で、間質の肥大化が起きる。肥大化は、炎症、瘢痕、または余分な体液（浮腫）が原因であり得る。いくつかの形態のILDは一時的であり；他は慢性的かつ不可逆的である。

【 0 0 6 6 】

ILDには、特発性肺線維症（IPF）、慢性的で進行性の形態の間質線維症（瘢痕）が含まれる。咳は、IPFの患者の84%にあると推定され、かつて喫煙したことがないまたはより進行した疾患にかかっている患者でより多く見られ、疾患進行の独立予測因子である（Ryerson et al., *Respirology* 2011;16: 969-75）。

【 0 0 6 7 】

IPFは進行性で、通常は致命的な経過をたどり、中位生存は診断後2～3年であり；その原因は知られていない。IPF患者は、通常50～70歳であり、発生率は男性（毎年100,000人中10.7症例）より女性（毎年100,000人中7.4症例）でより低い。発生率、有症率、および死亡は、年齢と共に増加する。現在、薬理的治療では、この疾患を治すことはできず、ほとんどの処置戦略は炎症性要素を排除するまたは抑制することに基づいているが、病気の免疫抑制療法に対する反応は不十分である。しかしながら、最近、抗線維化活性を有する2つの薬物、ピルフェニドンおよびニンテダニブが、プラセボ比較臨床試験において、疾患の進行を止めはしないものの遅らせることが示された。

【 0 0 6 8 】

ILDには、また：

- 特発性間質性肺炎（IPP）、例えば非特異性間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、急性間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ性間質性肺炎、気腫合併肺線維症（CPFE）など；
- 過敏症を原因とする環境職業病、例えば：石綿症、珪肺、および、粉炭、ベリリウム、硬質金属粉塵への暴露を原因とする塵肺、ならびに外在アレルギー性肺胞炎、例えば愛鳥家肺、放射線線維症、または、肺炎マイコプラズマなどのバクテリアおよびカビへの暴露を原因とするもの；
- 自己免疫疾患と関連する多臓器疾患、例えば：全身性強皮症などの膠原病、サルコイドーシス、関節リウマチ、ウェゲナー肉芽腫症；多発筋炎、皮膚筋炎、抗ARS抗体症候群などの、ある筋肉疾患、または、例えばアミオダロン、メトトレキセートおよびブレオマイシンの薬物反応の結果としてのもの；
- 稀な肺疾患、例えば：肺胞蛋白症、肺組織球症、肺好酸球増加症、および特発性肺ヘモジデロシス、ヘルマンスキー・パドラック症候群、結節性硬化症（リンパ脈管筋腫症）；
- 遺伝性疾患または遺伝病、例えば：家族性肺線維症（FPF）、また家族性間質性肺炎（FIP）；

10

20

30

40

50

- 肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群が含まれる。

【 0 0 6 9 】

間質性肺疾患（ILD）の慢性咳の処置は、患者と医師の双方にとって問題であり、それは、激しい息切れと関連している場合がある。そのような場合、オピエート由来の製剤などの従来の鎮咳薬を使用する緩和療法は、しばしば、限られた利益しかないことが分かっている。

【 0 0 7 0 】

したがって、本発明のさらなる実施形態では、慢性咳は、間質性肺疾患（ILD）を原因とするか、またはILDに関連する。

【 0 0 7 1 】

別の実施形態では、本発明は、サルコイドーシス、肺気腫、もしくはIPFを原因とするかまたはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 7 2 】

別の実施形態では、本発明は、サルコイドーシスを原因とするかまたはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態では、本発明は、肺気腫を原因とするかまたはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 7 4 】

別の実施形態では、本発明は、肺線維症を原因とするかまたはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、本発明は、IPFを原因とするかまたはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 7 6 】

慢性咳は、また、喘息、慢性気管支炎、慢性後鼻漏、好酸球性気管支炎および慢性閉塞性肺疾患などの気道疾患；気管支拡張症、結核、嚢胞性線維症などの慢性感染症；気管支原性がん、細気管支肺胞上皮がん、良性上気道腫瘍、縦隔腫瘍などの肺腫瘍；左室不全、肺梗塞、大動脈瘤などの心血管疾患；逆流性食道炎、反復性誤嚥、気管支内縫合、後鼻漏症候群、または副鼻腔炎などの他の疾患を発症した人に共通の症状であり；アンギオテンシン変換酵素阻害薬の投与などの薬物関連であり；逆流性食道炎、反復性誤嚥、気管支内縫合、後鼻漏症候群、または副鼻腔炎などの他の疾患を発症した人に共通の症状であり；アンギオテンシン変換酵素阻害薬の投与などの薬物関連である。

【 0 0 7 7 】

したがって、本発明のさらなる実施形態では、慢性咳は、喘息、慢性気管支炎、慢性後鼻漏、好酸球性気管支炎、および慢性閉塞性肺疾患を原因とするか、またはそれらに関連する。

【 0 0 7 8 】

さらなる実施形態では、本発明は、喘息、慢性気管支炎、慢性後鼻漏、好酸球性気管支炎、および慢性閉塞性肺疾患を原因とするかまたはそれらに関連する慢性咳の処置で使用するための、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 7 9 】

したがって、本発明のさらなる実施形態では、慢性咳は、気管支拡張症、結核、嚢胞性線維症などの慢性感染症を原因とするか、またはそれに関連する。

【 0 0 8 0 】

さらなる実施形態では、本発明は、気管支拡張症、結核、嚢胞性線維症などの慢性感染症を原因とするか、またはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 1 】

したがって、本発明のさらなる実施形態では、慢性咳は、気管支原性がん、細気管支肺胞上皮がん、良性上気道腫瘍、縦隔腫瘍などの肺腫瘍を原因とするか、またはそれに関連する。

## 【 0 0 8 2 】

さらなる実施形態では、本発明は、気管支原性がん、細気管支肺胞上皮がん、良性上気道腫瘍、縦隔腫瘍などの肺腫瘍を原因とするか、またはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 8 3 】

したがって、本発明のさらなる実施形態では、慢性咳は、左室不全、肺梗塞、または大動脈瘤などの心血管疾患を原因とするか、またはそれに関連する。

10

## 【 0 0 8 4 】

別の実施形態では、本発明は、左室不全、肺梗塞、または大動脈瘤などの心血管疾患を原因とするか、またはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 8 5 】

したがって、本発明のさらなる実施形態では、慢性咳は、逆流性食道炎、反復性誤嚥、気管支内縫合、後鼻漏症候群、または副鼻腔炎を原因とするか、またはそれに関連する。

## 【 0 0 8 6 】

さらなる実施形態では、本発明は、逆流性食道炎、反復性誤嚥、気管支内縫合、後鼻漏症候群、または副鼻腔炎を原因とするか、またはそれに関連する慢性咳の処置で使用するための、式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

20

## 【 0 0 8 7 】

さらなる実施形態では、本発明は、サルコイドーシス、肺気腫、または突発性肺線維症を、喘息、慢性気管支炎、慢性後鼻漏、好酸球性気管支炎、および慢性閉塞性肺疾患 ( COPD ) を、気管支拡張症、結核、嚢胞性線維症などの慢性感染症を、気管支原性がん、細気管支肺胞上皮がん、良性上気道腫瘍、縦隔腫瘍などの肺腫瘍を、左室不全、肺梗塞、大動脈瘤などの心血管疾患を原因とするかまたはそれらに関連する慢性咳の処置で使用するための、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を提供する。

30

## 【 0 0 8 8 】

さらなる実施形態では、本発明は、突発性肺線維症 ( IPF )、または、気管支原性がん、細気管支肺胞上皮がん、良性上気道腫瘍、縦隔腫瘍などの肺腫瘍、または、慢性閉塞性肺疾患 ( COPD ) を原因とするか、またはそれらに関連する慢性咳の処置で使用するための、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を提供する。

40

## 【 0 0 8 9 】

さらに、式 ( I ) の化合物およびその塩は、間質性肺疾患 ( ILD ) を処置する、特に、突発性肺線維症 ( IPF ) などの肺線維症を処置する方法での使用に適切である。

## 【 0 0 9 0 】

したがって、さらなる態様において、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント

50

) またはその医薬的に許容される塩を、ILDの処置で使用するために提供する。

【0091】

さらなる態様において、本発明は、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)マレイン酸塩を、ILDの処置で使用するために提供する。

【0092】

さらなる態様において、本発明は、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)マレイン酸塩を、無水結晶形態(形態1)として、ILDの処置で使用するために提供する。

10

【0093】

さらに、さらなる態様において提供されるのは、IPFの処置で使用するための、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)またはその医薬的に許容される塩である。

【0094】

さらに、さらなる態様において提供されるのは、IPFの処置で使用するための、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)マレイン酸塩である。

20

【0095】

さらに、さらなる態様において提供されるのは、IPFの処置で使用するための、無水結晶形態(形態1)としての、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)マレイン酸塩である。

30

【0096】

一実施形態において、ヒトは、小児科の患者である。

【0097】

本発明に従って使用する医薬組成物は、人間医学および獣医学で使用するために、1つまたは複数の医薬的に許容される担体または賦形剤を使用して、従来の方法で製剤化することができる。

【0098】

したがって、化合物(I)およびその医薬的に許容される塩は、経口投与、口腔内投与、非経口投与、局所投与(経眼および経鼻を含む)、デポ型投与、もしくは経腸投与向けに、または、吸入もしくはガス注入(口もしくは鼻を通した)による投与に適切な形態で、製剤化することができる。

40

【0099】

経口投与向けに、医薬組成物は、例えば、結合剤(例えば、アルファー化トウモロコシデンプン、ポロビニルピロリドン、もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース); 充填剤(例えば、ラクトース、微晶質セルロース、もしくはリン酸水素カルシウム); 潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、もしくはシリカ); 崩壊剤(例えば、ジャガイモでんぷんもしくはグリコール酸ナトリウムでんぷん); または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)などの医薬的に許容される賦形剤を用いて従来手段により調

50

製された、錠剤またはカプセルの形態をとり得る。錠剤は、当技術分野で周知の方法によりコーティングされてもよい。経口投与向けの液体製剤は、例えば、液体、シロップ、または懸濁液の形態をとる場合もあるし、使用前に水または他の適切なビヒクルと構成するための乾燥製品として提示される場合もある。このような液体製剤は、沈殿防止剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、もしくは水素添加食用油）；乳化剤（例えば、レシチンもしくはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンドオイル、油性エステル、エチルアルコール、または精留植物油）；および保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル、p - ヒドロキシ安息香酸プロピル、もしくはソルビン酸）などの医薬的に許容される添加剤を用いて従来手段によって、調製することができる。製剤は、また、必要に応じて、緩衝塩、香料、着色料、および甘味料も含有し得る。

10

**【0100】**

経口投与用製剤は、適切に製剤化されて、活性化合物を制御放出することができる。

**【0101】**

口腔内投与のために、組成物は、錠剤または従来の方法で製剤化された形態をとり得る。

**【0102】**

化合物（I）またはその医薬的に許容される塩は、ボラス注射または持続注入により非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、単位剤形、例えば、添加保存剤と一緒に、アンプルで提供することも複数回投与容器で提供することもできる。組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンのような形態をとり得、懸濁剤、安定化剤、および/または分散剤などの製剤用剤を含有し得る。あるいは、活性成分は、使用前に適切なビヒクル、例えば、滅菌ピロジェンフリー水と構成するための粉末形態である場合がある。

20

**【0103】**

化合物（I）またはその医薬的に許容される塩は、皮膚投与用に製剤化することが可能である。

**【0104】**

皮膚投与には、局所適用または経皮投与が含まれ得る。経皮適用は、任意選択的に、特異的な透過性エンハンサの存在下で、活性薬剤の経皮送達のために特異的に設計された、当技術分野において一般的に既知である、適切な貼付剤、エマルジョン、軟膏、溶液、懸濁剤、ペースト、発泡体、エアロゾル、ローション、クリーム、またはゲルによって達成可能である。同様に、局所組成物は、これらの形態のうち1つまたは複数をとることができる。1つまたは複数の活性化合物が、賦形剤、補助剤（例えば、緩衝剤）、担体、不活性固体稀釈剤、懸濁化剤、保存剤、充填剤、安定化剤、抗酸化物質、食品添加剤、生物学的利用能エンハンサ、コーティング材料、造粒剤および崩壊剤、結合剤などの、非毒性で医薬的に許容される助剤の1つまたは複数と併せて、ならびに所望の場合、他の活性成分と併せて存在し得る。

30

**【0105】**

医薬組成物は、例えば、即放性、徐放性、パルス放出、2段階以上の段階放出、もしくはデポ剤、または任意の他の種類の放出用に製剤化することができる。

40

**【0106】**

本主題に従う医薬組成物の製造は、当技術分野で既知の方法に従って行われ得、下記でさらに詳細に説明する。意図する投与方法、および溶解度、生物学的利用能などの使用する活性化合物の特定の特徴に応じて、一般的に既知であり、かつ使用する医薬的に許容される助剤およびさらに適切な希釈剤、香料、甘味料、着色料などを使用することができる。

**【0107】**

非毒性、不活性、および効果的で、局所的、経口的などの医薬的に許容される担体のいずれも、本明細書に記載の組成物を製剤化するのに使用することができる。ヒトに投与するための他の局所治療組成物を製剤化するのに使用される周知の担体は、これらの組成物

50

において有用である。当業者に周知であるこれらの構成成分の例は、The Merck Index, Thirteenth Edition, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001) ; the CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Tenth Edition (2004) ; および the “Inactive Ingredient Guide” , U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management, January 1996に記載され、該文献の内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものとする。このような有用な美容的に許容される賦形剤、担体、および希釈剤の例としては、蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、ハंकス液、およびDMSOが挙げられ、これらは本明細書での使用に適しているものに含まれる。

10

**【0108】**

これらの他の付加的な不活性成分、および効果的な製剤、および投与手順は、当技術分野で周知であり、Goodman and Gillman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Press (1990)およびRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990)などの標準的な教科書に記載されており、両文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものとする。

**【0109】**

ある実施形態では、本局所組成物は、血清、ゲルクリーム、ローション、クリーム、軟膏、ゲル、エアロゾル、発泡体、発泡性液体、溶液（可溶性系）、ペースト、懸濁剤、分散体、エマルジョン、皮膚洗浄剤、ミルク、マスク、固形スティック、（棒状石鹸などの）棒、カプセル化製剤、マイクロカプセル化製剤、ミクロスフェアもしくはナノスフェアもしくは小胞性分散体、または他の美容的に許容される局所剤形で製剤化される。小胞性分散体の場合、小胞は脂質から構成され、イオン性タイプもしくは非イオン性タイプ、またはその混合物であり得る。

20

**【0110】**

製剤は水性製剤および/または無水製剤の1つまたは複数を含むことが可能である。

**【0111】**

別の実施形態では、本明細書に記載の主題に従う本局所的美容組成物は、無水製剤、水性製剤、またはエマルジョンを含むか、またはそれらから構成され得る。

30

**【0112】**

鼻腔内投与について、化合物（I）またはその医薬的に許容される塩は、適切な計量投与装置もしくは単位投与装置を介して投与するための溶液として、または代替的に、適切な送給装置を使用して投与するための、適切な担体との粉末混合物として製剤化され得る。

**【0113】**

化合物（I）の提案される投与量は、1日当たり約0.5～30mgである。好適には、その提案投与量は1日当たり1～30mgであり、より好適には1日当たり2.5～30mgである。

**【0114】**

一実施形態では、化合物（I）の投与量は、1日当たり10mg、1日当たり20mg、または1日当たり30mgである。

40

**【0115】**

患者の年齢および病気に応じて、投薬量を定期的に変化させる必要がある場合があり、厳密な投薬量は最終的には担当医師または担当獣医の裁量であることが理解されよう。また、投与量は投与経路にも左右されるであろう。

**【0116】**

所望の場合、他の治療薬を、上記組成物で提供されるものと併用して使用することが可能である。担体材料と組み合わせることで単回剤形を生成することができる活性成分の量は、治療される宿主、疾患、障害、または病気の性質、および活性成分の性質に応じて異なるだ

50

ろう。

【0117】

本発明の医薬組成物は、毎日、単回投与または複数回投与で与えてよい。

【0118】

一実施形態では、化合物(I)およびその医薬的に許容される塩は1日1回、経口で投与される。

【0119】

ある実施形態では、本組成物は1日1回または複数回、局所的に適用され得る。ある実施形態では、本組成物は1日1~4回局所的に適用される。例えば、1日1回で開始し、必要ならば、より多い頻度の適用に進むのが1つの戦略である。

10

【0120】

ある実施形態では、本組成物は1日1~6回、例えば、朝、正午、午後、および/または夕方に局所的に適用される。

【0121】

しかしながら、任意の特定の患者に対する具体的な投与レベルは、特定の有効薬剤の活性；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事；投与時間；排出速度；可能性のある薬物の組み合わせ；治療中の特定の病気の重症度；および投与の形態を含む種々の要因に応じて異なるであろうことが理解される。当業者なら、そのような要因のばらつきを理解し、単なる通常の実験を使用して具体的な投与レベルを確立できるであろう。

【0122】

生物学的利用能、吸収速度定数、見かけの分布容積、非結合率、総クリアランス、未変化体排泄率、初回通過代謝、消失速度定数、半減期、および平均滞留時間などの薬物動態パラメーターは、当技術分野で周知である。

20

【0123】

最適な製剤は、特定の成分および所望の投薬量などの考慮事項に応じて、当業者によって決定され得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), pp. 1435-1712, and "Harry's Cosmeticology", 8th ed. (2000, Chemical Publishing Co., Inc., New York, N.Y. 10016)を参照されたい。これらの各々の開示は本明細書における参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものとする。そのような製剤は、物理的状态、安定性、in vivo放出速度、およびin vivoクリアランス速度に影響を及ぼし得る。

30

【0124】

特に、適用前に予混合または配合する必要なく、長期保存できる組成物を製剤化する能力もまた企図される。具体的には、本組成物は予想外にも、約3か月~約3年、約3か月~約2.5年、約3か月~約2年、約3か月~約20か月を含む期間、および代替的に約6か月~約18か月の任意の期間の保管において、安定した状態を保つ。

【0125】

したがって、別の態様において、本発明は、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、慢性咳の処置で使用するために提供する。

40

【0126】

別の実施形態では、本発明は、2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)マレイン酸塩を含む医薬組成物を、慢性咳の処置で使用するために提供する。

【0127】

50



別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) マレイン酸塩を無水結晶形態 ( 形態 1 ) として含む医薬組成物を、慢性咳の処置で使用するために提供する。

【 0 1 2 8 】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) マレイン酸塩を含む医薬組成物を、難治性慢性咳の処置で使用するために提供する。

10

【 0 1 2 9 】

さらなる実施形態において、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、難治性慢性咳の処置で使用するために提供する。

【 0 1 3 0 】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) マレイン酸塩を無水結晶形態 ( 形態 1 ) として含む医薬組成物を、難治性慢性咳の処置で使用するために提供する。

20

【 0 1 3 1 】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、ILDの処置で使用するために提供する。

30

【 0 1 3 2 】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミドマレイン酸塩 ( オルブピタント ) またはその医薬的に許容される塩を含む経口投与用医薬組成物を、IPFの処置で使用するために提供する。

【 0 1 3 3 】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) マレイン酸塩を含む経口投与用医薬組成物を、ILDの処置で使用するために提供する。

40

【 0 1 3 4 】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) マレイン酸塩を

50

含む経口投与用医薬組成物を、I P Fの処置で使用するために提供する。

【0135】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミド ( オルブピタント ) マレイン酸塩を無水結晶形態 ( 形態 1 ) として含む経口投与用医薬組成物を、I L Dの処置で使用するために提供する。

【0136】

別の実施形態では、本発明は、2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - エチル ] - メチルアミドマレイン酸塩を無水結晶形態 ( 形態 1 ) として含む経口投与用医薬組成物を、I P Fの処置で使用するために提供する。

【0137】

本発明の化合物 ( I ) またはその医薬的に許容される塩は、1つまたは複数の他の治療薬、例えば、モンテルカストおよびザフィルルカストなどのロイコトリエン受容体アンタゴニスト；リドカイン、G S K - 2 3 3 9 3 4 5、ベンゾナテート、C N V 1 0 1 4 8 0 2などの電位開口型ナトリウムチャンネル阻害薬；デキストロメトルファンなどの、デュアルN - メチル - D - アスパルテート ( N M D A ) 受容体アンタゴニストおよびシグマ - 1 アゴニスト；メマンチンなどのN M D A受容体アンタゴニスト；コデインおよびモルヒネなどのオピオイド；G A B A類似体、例えば、ガバペンチンおよびブレガバリン；バクロフェンなどのG A B A - B受容体アゴニスト；ノルエピネフリン；アミトリプチリンなどのセロトニン / ノルエピネフリン再取り込み阻害薬；S C H 4 8 6 7 5 7などのノシセプチン / オルファニン F Q ( N O P ) - 1アゴニスト；A F - 2 1 9およびA F - 1 3 0などのP 2 X 3プリン受容体アンタゴニスト；クロルフェニラミン、アゼラスチン、ミゾラスチン、ロラタジンおよびセチリジンなどのヒスタミン - 1受容体アンタゴニスト；カラミフェンエジシラートなどの抗コリン薬；アンプロキソール、D W J - 1 3 4 0、およびH O B - 0 4 8などの分泌 / 粘液分解薬；P A C - 1 4 0 2 8、V R - 6 1 1、およびX E N D - 0 5 0 1などのバニロイド - 1 ( T R P V - 1 ) 受容体アンタゴニスト；G S K 2 1 9 3 8 7 4およびG S K 2 7 9 8 7 4 5などのバニロイド - 4 ( T R P V 4 ) 受容体アンタゴニスト；メントールなどのT R P M 8アゴニスト；エルドステインなどのホモシステイン類似体；ブデソニドおよびフルチカゾンなどのコルチコステロイド；H C - 0 3 0 0 3 1およびG R C - 1 7 5 3 6などのT R P A 1受容体アンタゴニスト；サルブタモールなどの 2 - アゴニスト；イプラトロピウム臭化物などのムスカリン受容体アンタゴニスト；ラニチジンおよびオメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬；テオフィリンなどのB K K +チャンネル阻害薬；ジソジウム・クロモグリケートなどのマスト細胞安定剤；ホスホジエステラーゼ - ( P D E ) - 4阻害薬、例えば、アプレミラスト；C P 5 5 9 4 0およびJ W H 1 3 3などのカンナビノイド受容体アゴニスト；N K - 1および / もしくはN K - 2もしくは / およびN K - 3のアンタゴニストまたはその認識リガンドN K - AおよびN K - Bの阻害薬、S Pの阻害薬、例えば、抗S P抗体；レボドロプロピジン、クロフェディアノール、カルベタペンタン ( ペントキシベリンとしても知られる )、レボクロベラスチン、モギステイン、A G - 1 3 2 1 0 0 1、C C P - 0 1 / 0 5 / 0 6 / 0 7 / 0 8、A G P P C - 7 0 9、およびL P C N - 1 0 8 7を含む、機序が特徴づけられていないもの、または未知のものと組み合わせて、有利に使用することができることが、当業者には理解されよう。

【0138】

一実施形態において、本発明は、( a ) 2 - ( R ) - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル ) - 4 - ( S ) - ( ( 8 a S ) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [ 1 - ( R ) - ( 3 , 5 - ビス

10

20

30

40

50

-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)またはその医薬的に許容される塩と、(b)第2原薬および任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤とを含む組み合わせを、慢性咳の処置のために提供する。

【0139】

一実施形態において、本発明は、(a)2-(R)-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4-(S)-((8aS)-6-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[1-(R)-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-メチルアミド(オルブピタント)またはその医薬的に許容される塩と、(b)第2原薬および任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤とを含む組み合わせを、難治性慢性咳の処置のために提供する。

10

【0140】

さらなる実施形態において、本発明は、化合物(I)(オルブピタント)またはその医薬的に許容される塩と、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、電位開口型ナトリウムチャンネル阻害薬、デュアルN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)受容体アンタゴニストおよびシグマ-1アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、オピオイド、GABA類似体、GABA-B受容体アゴニスト、セロトニン/ノルエピネフリン再取り込み、ノシセプチン/オルファニンFQ(NOP)-1、P2X3プリン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン-1受容体アンタゴニスト、抗コリン薬、分泌/粘液分解薬、パニロイド-1(TRPV-1)受容体アンタゴニスト、パニロイド-4(TRPV-4)受容体アンタゴニスト、ホモシステイン類似体、コルチコステロイドTRPA1受容体アンタゴニスト、2-アゴニスト;ムスカリン受容体アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害薬、BK<sub>K</sub>+チャンネル阻害薬、マスト細胞安定剤、ホスホジエステラーゼ-(PDE)-4阻害薬、カンナビノイド受容体アゴニスト、NK-1および/もしくはNK-2もしくは/およびNK-3のアンタゴニストまたはその認識リガンドNK-AおよびNK-Bの阻害薬、SPの阻害薬から選択される第2原薬、ならびに、任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤との組み合わせを、慢性咳の処置のために提供する。

20

【0141】

さらなる実施形態において、本発明は、化合物(I)(オルブピタント)またはその医薬的に許容される塩と、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、電位開口型ナトリウムチャンネル阻害薬、デュアルN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)受容体アンタゴニストおよびシグマ-1アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、オピオイド、GABA類似体、GABA-B受容体アゴニスト、セロトニン/ノルエピネフリン再取り込み、ノシセプチン/オルファニンFQ(NOP)-1、P2X3プリン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン-1受容体アンタゴニスト、抗コリン薬、分泌/粘液分解薬、パニロイド-1(TRPV-1)受容体アンタゴニスト、パニロイド-4(TRPV-4)受容体アンタゴニスト、ホモシステイン類似体、コルチコステロイドTRPA1受容体アンタゴニスト、2-アゴニスト;ムスカリン受容体アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害薬、BK<sub>K</sub>+チャンネル阻害薬、マスト細胞安定剤、ホスホジエステラーゼ-(PDE)-4阻害薬;カンナビノイド受容体アゴニスト、NK-1および/もしくはNK-2もしくは/およびNK-3のアンタゴニストまたはその認識リガンドNK-AおよびNK-Bの阻害薬、SPの阻害薬から選択される第2原薬、ならびに、任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤との組み合わせを、難治性慢性咳の処置のために提供する。

30

40

【0142】

さらなる実施形態において、本発明は、化合物(I)(オルブピタント)またはその医薬的に許容される塩と、AF-219もしくはAF-130などのP2X3プリン受容体アンタゴニスト、またはジソジウム・クロモグリケートなどのマスト細胞安定剤、またはガバペンチンもしくはプレガバリンなどのGABA類似体、またはコデインおよびモルヒネなどのオピオイドから選択される第2原薬、ならびに、任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤との組み合わせを、難治性慢性咳または難治性慢性咳の処置のために提供する。

50

## 【 0 1 4 3 】

A F - 2 1 9 は、化合物 5 - ( 2 , 4 - ジアミノ - ピリミジン - 5 - イルオキシ ) - 4 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミドに相当する。

## 【 0 1 4 4 】

一実施形態では、オルブピタントのマレイン酸塩が、上記の第 2 原薬との組み合わせで利用される。

## 【 0 1 4 5 】

さらなる実施形態では、オルブピタントマレイン酸塩形態 1 が、上記の第 2 原薬との組み合わせで利用される。

## 【 0 1 4 6 】

化合物 ( I ) またはその医薬的に許容される塩は、ILD の処置のために使用される場合、1 つまたは複数の他の治療薬、例えば：ピフェニドン広範囲スペクトル抗炎症薬および機序が未知である抗線維化薬；また、重水素置換ピルフェニドン；受容体キナーゼ受容体、血小板由来成長因子受容体 ( P D G F R )、線維芽細胞増殖因子受容体 ( F G F R )、およびニンテダニブなどの血管内皮細胞増殖因子受容体 ( V E G F R ) の阻害薬などの化合物：P B I - 4 0 5 0 機序が未知である抗線維化薬；A M 0 9 5、A M 1 5 2、A M 9 6 6、K i 1 6 4 2 5、S A R 1 0 0 8 4 2、B M S 9 8 6 0 2 0、および U D - 0 0 9 などのリゾホスファチジン酸 ( L P A ) - 1 アンタゴニスト；( R ) - 1 - フェニルエチル - 5 - ( 4 - ビフェニル - 4 - シクロプロパンカルボン酸 ) - 3 - メチルイソキサゾール - 4 - イルカルバマトナトリウム塩などの L P A - 2 受容体アゴニスト；H 2 L 5 1 8 6 3 0 3 などの L P A - 2 アンタゴニスト；G L X 3 5 1 3 2 2 および 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 C ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオンなどの N a d p h オキシダーゼ ( N O X ) - 4 阻害薬；G K T 8 3 1 などの N O X - 1 , 4 阻害薬；タンジセルチブ ( C C - 9 3 0 ) および C C - 9 0 0 0 1 などの c - J u n アミノ末端キナーゼ ( J N K ) 阻害薬；3 - ペンチルベンゼン酢酸ナトリウム塩などの機序が未知の化合物；アンプリセンタンなどの t y p e - A 選択的エンドセリン受容体アンタゴニスト；テトラチオモリブデートなどの銅キレート剤；デュピルマブなどの抗 I L - 4 受容体抗体 (これは、そのため、I L - 4 および I L 1 3 を標的にする)；S A R 1 5 6 5 9 7 などの二重特異性抗 I L - 4 / I L 1 3 抗体；ボセンタン、マシテンタン、テゾセンタン、マシテンタンなどの二重エンドセリン受容体アンタゴニスト；カルルマブ ( C N T O 8 8 8 ) などの抗 C C - ケモカインリガンド 2 ( C C L 2 ) 抗体；Q A X 5 7 6 I、レプリキズマブ、およびトラロキヌマブなどの抗 I L - 1 3 抗体；シントレデキンベストトクスなどの緑膿菌外毒素 A の変異型に結合した抗 L 1 3 抗体；フレソリムマブ ( G C 1 0 0 8 ) などの抗トランスフォーミング成長因子ベータ ( T G F ) 抗体；F G - 3 0 1 9 などの抗結合組織成長因子モノクローナル抗体；2 6 4 R A D および S T X - 1 0 0 などの抗 v 6 インテグリン抗体；G S K 3 0 0 8 3 4 8 などのインテグリン v 6 アンタゴニスト；シムツズマブなどの抗リシルオキシダーゼ様 2 ( L O X L 2 ) 抗体；C M - 1 0 1 などの抗ケモカイン ( C - C モチーフ ) C C L - 2 4 ( 骨髄系前駆細胞阻止因子 2 ( M P I F - 2 ) または好酸球走化タンパク質 2 ( エオタキシン - 2 ) としても知られる ) 抗体；I W 0 0 などの精製ウシタイプ V コラーゲン経口液剤；P R M - 1 5 1 などの組み換えヒトペントラキシン - 2 ( 血清アミロイド P としても知られる )；[ S a r 9 , M e t ( O 2 ) 1 1 ] - サブスタンス P ( N A S 9 1 1 B ) などの N K - 1 アゴニスト；マンガン ( I I I ) を含有するテトラ置換されたポルフィリン誘導体；ホスホジエステラーゼ ( P D E ) - 3 , 4 と組み合わさったロイコトリエン ( L T ) 受容体のアンタゴニスト；チペルカスト ( M N - 0 0 1 ) などの 5 - リポキシゲナーゼ ( 5 - L O ) 阻害薬；1 - ( 6 - ベンゾチアゾリルスルホニル ) - 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - プタン酸などのペルオキシソーム増殖因子活性化受容体パンアゴニスト；3 - [ 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル ) フェニル ] - 5 - ( 2 - メチルプロピル ) チオフェン - 2 - [ ( N - ブチルオキシシルカルバメート ) - スルホンアミド ] ナトリウム塩および化合物 2 1 などのアンジオテ

10

20

30

40

50

ンシンIIタイプ - 2受容体 (AT]<sub>2</sub>受容体アゴニスト; PD - 123319などのAT - 2受容体アンタゴニスト; オルメサルタンメドキシミルなどのAT - 1受容体アンタゴニスト; シルデナフィル、タダラフィル、およびバルデナフィルなどのPDE - 5阻害薬; パフェチニブ (INNO - 406)、ボスチニブ (SKI - 606)、ダサチニブ (BMS - 345825)、イマチニブ、ニロチニブ (AMN107) およびポタチニブ (AP24534) などのBCR - ABLチロシンキナーゼ阻害薬; イロプロストおよびシカプロストなどの合成プロスタサイクリン類似体; トレプロスチニルなどの抗血小板薬; レシチン化スーパーオキシドジスムターゼ; アルブテロールおよびサルブタモールなどのベータ - 2アドレナリン受容体アゴニスト; PXS - 25などのマンノース - 6 - リン酸誘導体; TD139などのガレクチン - 3阻害薬; PTL - 202などのペントキシフィリンとビタミンEの組み合わせ; MMI - 0100などのMAPKAPキナーゼ2 (MK2) 阻害薬; ビスモデギブなどのヘッジホッグ経路阻害薬; N - アセチルシステインなどのシステインプロドラッグおよびグルタチオン前駆体; アセビルスタット (acebilustat) (CTX 4430) などのロイコトリエンA<sub>4</sub>加水分解酵素 (LTA<sub>4</sub>H) 阻害薬; オメプラゾール、ランソプラゾール、デクスランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、およびエソメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬; PA101などのマスト細胞安定剤 (ジソジウム・クロモグリケート); GLPG1690などのオートタキシン阻害薬; ART - 123などの組み換えヒト可溶性リコンビナントトロポモデュリン; AF - 219およびAF - 130などのP2X<sub>3</sub>阻害薬; KD - 025などのROCK - 2阻害薬; エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、およびゴリムマブなどの抗TNF抗体; オミパリシブ (GSK2126458) などのPI3キナーゼ/mTOR阻害薬;GBT440などのヘモグロビン修飾因子; Refacell - IPFなどの間葉系幹細胞治療; AEO L - 10150などのメタロポルフィリン; APL - 1などの補体因子C3阻害薬、ならびにKAR - 5585などのトリプトファンヒドロキシラーゼ1 (TPH1) 阻害薬との組み合わせにおいて有利に使用され得ることが、当業者には理解されよう。

## 【0147】

一実施形態において、本発明は、(a) 2 - (R) - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - (S) - ((8aS) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - a] - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [1 - (R) - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - メチルアミド (オルブピタント) またはその医薬的に許容される塩と、(b) 第2原薬および任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤とを含む組み合わせを、ILDの処置のために提供する。

## 【0148】

一実施形態において、本発明は、(a) 2 - (R) - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - (S) - ((8aS) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - a] - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 [1 - (R) - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - メチルアミド (オルブピタント) またはその医薬的に許容される塩と、(b) 第2原薬および任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤とを含む組み合わせを、IPFの処置のために提供する。

## 【0149】

さらなる実施形態において、本発明は、化合物(I) (オルブピタント) またはその医薬的に許容される塩と、ピルフェニドンまたはニンテダニブから選択される第2原薬および任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤との組み合わせを、ILDの処置のために提供する。

## 【0150】

さらなる実施形態において、本発明は、化合物(I) (オルブピタント) またはその医薬的に許容される塩と、ピルフェニドンまたはニンテダニブから選択される第2原薬および任意選択的に1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤との組み合わせを、IPFの処置のために提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 1 】

－実施形態では、オルブピタントのマレイン酸塩が、上記の第2原薬との組み合わせで利用される。

## 【 0 1 5 2 】

さらなる実施形態では、オルブピタントマレイン酸塩形態1が、上記の第2原薬との組み合わせで利用される。

## 【 0 1 5 3 】

以下の例は、本発明の範囲を限定することなく、本発明を例示する。

## 【実施例】

## 【 0 1 5 4 】

臨床研究難治性慢性咳のための研究デザイン

男性患者および女性患者における多数回投薬の有効性を、3か月超にわたる慢性期処置難治性咳の診断で判断するために、オルブピタントマレイン酸塩形態1をオープンラベルパイロット試験で評価した。研究は、単一群（1日に1回、30mgのオルブピタントマレイン酸塩形態1）の、4週間のフォローアップ付き4週間研究だった。5回のクリニック訪問；スクリーニング訪問、ベースライン訪問、1週目訪問、4週目訪問（処置期間終了）、および8週目のフォローアップ訪問を予定した。

## 【 0 1 5 5 】

以下の手段を、有効性を評価するために使用した：

- ・対象に携帯型咳モニター（ACM）を装着して、スクリーニング時、1週目、4週目、および8週目に、24時間にわたり客観的な咳頻度を記録した。
- ・咳特異的QOL質問票（CQLQ）：対象に、スクリーニング時、1週目、4週目、および8週目に、この質問票に記入するように依頼した。
- ・咳の頻度および重症度スケールについての包括的变化評価：対象に、1週目、4週目、および8週目にこのスケールに記入するように依頼した。
- ・咳重症度VAS：対象に、咳重症度VASスコアの日録用日誌を支給した。

## 【 0 1 5 6 】

13人の対象が研究に登録し、該対象は、咳頻度、咳QOL、咳の頻度および重症度の変化についての全体評価、ならびに咳重症度VASについてのデータを提供したが、13人の対象のうち1人に、4週目の咳頻度（昼および夜）についてのデータ消失があった。

## 【 0 1 5 7 】

第1エンドポイントは、ベースラインと比較した、4週目の処置期間終了時における、客観的な日中の咳頻度の変化とした。

## 【 0 1 5 8 】

結果

本パイロット研究では、咳QOLおよび包括的变化評価アセスメントだけでなく、咳の頻度および重症度の客観的尺度および主観的尺度の両方で、統計的に著しい改善が見られた。

## 【 0 1 5 9 】

第1エンドポイント：

図1および2に示すように、負の二項分布回帰モデルより導かれるように、ベースラインと比較した4週目における日中の客観的な咳頻度の変化という第1エンドポイントについて、著しい減少（-18.9咳/時（-26%）は、ベースラインからの変化を意味する）が見られた（ $p < 0.001$ ）。

## 【 0 1 6 0 】

第2エンドポイント

日中の客観的咳頻度：図1および2で提供するように、1週目（-27.0咳/時（-38%）は、ベースラインからの変化を意味する）と、8週目（-20.4咳/時（-28%）は、ベースラインからの変化を意味する）において、日中の客観的な咳頻度に著し

10

20

30

40

50

い減少があったが（それぞれ、 $p = 0.001$ および $p = 0.02$ ）、4週目と比較した8週目には、日中の客観的な咳頻度に著しい変化はなかった（ $p = 0.86$ ）。

【0161】

夜間の客観的な咳頻度：ベースラインと比較して8週目に、夜間の客観的な咳頻度に著しい減少（-3.1咳/時（-66%）は、ベースラインからの変化を意味する）があったが（ $p = 0.017$ ）、ベースラインと比較した1週目と4週目、および4週目と8週目の間には、夜間の平均客観的な咳頻度に著しい減少はなかった（それぞれ、 $p = 0.19$ 、 $p = 0.65$ 、 $p = 0.10$ ）。

【0162】

咳QOL：CQLQの結果は、ベースラインと比較した1週目、4週目、および8週目において、全スコアの著しい減少を示し（-4.0、-4.4、および-3.4の平均変化；それぞれ、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.005$ 、および $p = 0.033$ ）、4週目と8週目の間では、全スコアに著しい差はなかった（ $p = 0.52$ ）。ベースラインからの著しい変化は、1週目または4週目において大部分の領域で見られ、1週目、4週目、および8週目には、心理的領域と極端な身体的領域の両方で、ベースラインからの著しい変化が見られた。感情領域に著しい変化は見られなかった。何れの領域でも、4週目から8週目に、著しい変化は観察されなかった。

【0163】

包括的变化評価：ベースラインと比較して、1週目（ $n = 9$ ）と4週目（ $n = 7$ ）において、咳頻度の点で、同じと感じる対象（それぞれ、 $n = 4$ および $n = 5$ ）よりも多くの対象が好転したと感じた。1週目と4週目の両方で、改善スコアの中央値は3（いくらか好転）だった。1週目と4週目に悪化したと感じた対象はいなかった。8週目までに、好転したと感じる対象の数は減り（ $n = 3$ ）、より多くが同じと感じ（ $n = 7$ ）、数人が悪化したと感じた（ $n = 3$ ）。周辺同等性テストを使用して8週目の「好転/同じ/悪化」結果を1週目および4週目と比較した場合、8週目で好転したと感じた対象は少なく、統計的有意性が見られた（それぞれ、 $p = 0.02$ および $p = 0.05$ ）。1週目は、ベースラインと比較し、咳の重症度の点で、同じと感じた対象（ $n = 5$ ）よりも多くの対象（ $n = 8$ ）が好転したと感じた。改善スコアの中央値は1週目で4（中程度に好転）、4週目で3（いくらか好転）だった。1週目でも4週目でも悪化したと感じた対象はいなかった。8週目までに、好転したと感じた対象の数は減り（ $n = 4$ ）、より多くが同じと感じ（ $n = 6$ ）、数人が悪化したと感じた（ $n = 3$ ）。8週目の結果を1週目と比較した場合、8週目で好転したと感じる対象は少なく、統計的有意性が見られた（ $p = 0.05$ ）。統計的有意性は見られなかった。アドホック解析により、咳の変化についての客観的評価および主観的評価の間の関連の証拠が示された。咳頻度および咳重症度という症状を、「好転した」と評価した対象は、それらの症状を同じ/悪化と評価した対象よりも、日中の1時間ごとの咳比率がより大きく減少する傾向があった。夜間の1時間ごとの咳比率との明白な関連性はなかった。

【0164】

咳重症度ビジュアルアナログスケール（VAS）。咳重症度VASにより測定されるように、日中の咳の重症度において、ベースラインからの著しい減少が研究の2週目までに観察され（ベースラインから平均して-39%変化、 $p = 0.002$ ）、研究の6週目まで続いた（ベースラインから平均して-14%変化、 $p = 0.001$ ）。同様に、夜間の咳の重症度において、ベースラインからの著しい減少が研究の1週目までにあり（ベースラインから平均して-14%変化、 $p = 0.01$ ）、これは、研究の6週目まで存続した（ベースラインから平均して-18%変化、 $p = 0.017$ ）。

【0165】

I P F 関連慢性咳のある患者における臨床研究

オルピタントマレイン酸塩形態1を、I P F 関連咳のある患者において、ランダム化二重盲検プラセボ比較試験で評価し；息切れを評価する。

【0166】

研究は、30mgのオルピタントマレイン酸塩形態1を用いた2群治験であり、プラセボを、2週間のフォローアップ付きで、1日に一度2週間の間投与する。各群には25人の対象がいる。4回のクリニック訪問；スクリーニング訪問、ベースライン訪問、2週目訪問（処置期間終了）、および4週目のフォローアップ訪問を予定する。

【0167】

以下の手段を、有効性を評価するために使用する：

- ・対象に携帯型咳モニター（ACM）を装着して、スクリーニング時（ベースライン値）および2週目に、24時間にわたり客観的な咳頻度を記録する。
- ・咳特異的QOL質問票：対象に、スクリーニング時、ベースライン時、2週目、および4週目に、この質問票に記入するように依頼する。
- ・咳の頻度および重症度スケールについての包括的变化評価：対象に、2週目および4週目にこのスケールに記入するように依頼する。
- ・咳重症度VAS：対象に、咳重症度VASスコアの日録用日誌を支給する。
- ・息切れスケール。サン・ディエゴ大学の呼吸困難質問票およびBorg CR10スケール。対象に、スクリーニング時、ベースライン時、2週目、および4週目に、この質問票に記入するように依頼する。

10

【0168】

第1エンドポイントは、ベースラインと比較した、2週目の処置期間終了時における客観的な日中の咳頻度の変化とする。

【0169】

肺腫瘍が原因の慢性咳のある患者における臨床研究

オルピタントマレイン酸塩形態1を、肺腫瘍が原因で慢性咳のある患者において、ランダム化二重盲検プラセボ比較試験で評価する。

【0170】

研究は、30mgのオルピタントマレイン酸塩形態1を用いた2群治験であり、プラセボを2週間のフォローアップ付きで1日に一度2週間の間投与する。各群には25人の対象がいる。4回のクリニック訪問；スクリーニング訪問、ベースライン訪問、2週目訪問（処置期間終了）、および4週目のフォローアップ訪問を予定する。

【0171】

以下の手段を、有効性を評価するために使用する：

【0172】

対象に携帯型咳モニター（ACM）を装着して、スクリーニング時（ベースライン値）および2週目に、24時間にわたり客観的な咳頻度を記録する。

【0173】

マンチェスター肺がん咳スケールスコア（MCLCS）- 肺がん患者のQOLスコア：対象に、スクリーニング時、ベースライン時、2週目、および4週目に、この質問票を完了するように依頼する。

【0174】

咳の頻度および重症度スケールについての包括的变化評価：対象に、2週目および4週目にこのスケールに記入するように依頼する。

40

【0175】

咳重症度VAS：対象に、咳重症度VASスコアの日録用日誌を支給する。

【0176】

息切れスケール。サン・ディエゴ大学の呼吸困難質問票または/およびBorg CR10スケールまたは/およびがん呼吸困難スケール。対象に、スクリーニング時、ベースライン時、2週目、および4週目に、この質問票に記入するように依頼する。

【0177】

第1エンドポイントは、ベースラインと比較した、2週目の処置期間終了時における客観的な日中の咳頻度の変化とする。

【0178】

50



I D L 治療指標i n v i t r o アッセイ

式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩の、抗 I P F 剤としての使用について、以下に記載するように、1 つまたは複数の i n v i t r o アッセイにおいて評価することが可能である。適切なヒト細胞株を、正常なドナーと I P F ドナーに由来するヒト初代肺細胞と一緒に、これらのアッセイで利用することができる。

## 【 0 1 7 9 】

肺上皮細胞活性化アッセイ

式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩の、「アラミン」および T G F - などの増殖因子を放出することにより応答する肺上皮細胞がサブスタンス P により活性化されるのを阻害する効果について、アッセイする。ヒートショックプロテイン 6 0 ( H S P - 6 0 )、h i g h - m o b i l i t y g r o u p b o x - 1 p r o t e i n ( H M G B 1 ) およびインターロイキン ( I L ) - 1 を含むこれらのアラミンは、損傷上皮細胞により放出される炎症性分子の「危険信号」であり、これらは、免疫細胞および他の細胞タイプを活性化することにより自然免疫応答の一因となり、増殖因子を含み得る線維芽細胞活性化メディエーターを放出させ得る。上皮細胞により放出されるアラミンおよび増殖因子は、また、線維芽細胞に対し直接的な刺激効果を有し得る。刺激された線維芽細胞は、筋線維芽細胞に分化すると共に遊走および増殖することにより、かつ、線維化マトリックスタンパク質を過剰発現し、線維化促進サイトカインおよび結合組織増殖因子 ( C T G F ) などの増殖因子のさらなる発現を誘発することにより応答し、結果として、細胞外マトリックスの堆積および進行性線維症を生じさせる。

## 【 0 1 8 0 】

使用したヒト上皮細胞株には、B E A S - 2 B、H 3 5 8、H P L 1 D、V A 1 0、1 6 H B E 1 4 o、および A 5 4 9、または、ヒト初代肺正常上皮細胞もしくは I P F ドナーからのヒト初代肺上皮細胞が含まれる。サブスタンス P によって誘発されるヒト上皮細胞の活性化により生じるアラミンおよび増殖因子の増量と、式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩の共投与によるその阻害を、例えば、m R N A プロファイリングまたは酵素結合免疫吸着測定 ( E L I S A ) 法を使用して測定する。

## 【 0 1 8 1 】

マクロファージなどの免疫細胞による炎症反応

式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩の、炎症性メディエーターおよび線維化促進メディエーターを放出することにより応答するヒト肺マクロファージがサブスタンス P により活性化されるのを阻害する効果について、アッセイする。

## 【 0 1 8 2 】

使用したヒトマクロファージ細胞株には、U 9 3 7 細胞、ヒト初代正常肺マクロファージ細胞、または I P F ドナーからのヒト初代肺マクロファージ細胞が含まれる。サブスタンス P によって活性化されたヒト肺マクロファージにより生じる、C C L - 1 7、C C L - 1 8、C C L - 2 2、I L - 6、I L - 1 0、および増殖因子 T G F - などの炎症性メディエーターの増量と、式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩の共投与によるその阻害を、例えば、m R N A プロファイリングまたは E L I S A 評価法を使用して測定する。

## 【 0 1 8 3 】

マスト細胞などの免疫細胞による炎症反応

式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩の、トリプターゼ、キマーゼ、T G F - 、I L - 1 3、C C L 2、C C L 5、I L - 4、P D G F、および F G F などの多くの線維化促進メディエーターを放出することにより応答するヒト肺マスト細胞がサブスタンス P により活性化されるのを阻害する効果について、アッセイする。

## 【 0 1 8 4 】

使用したヒトマスト細胞株には、H M C - 1、L A D 2、および L U V A 細胞、ヒト初代肺正常マスト細胞、または I P F ドナーからのヒト初代肺マスト細胞が含まれる。サブ

10

20

30

40

50

スタンスPによって活性化されたヒト肺マスト細胞により生じる、線維化促進メディエーターであるトリプターゼ、キマーゼ、TGF- $\beta$ 、IL-13、CCl2、CCl5、IL-4、PDGF、およびFGFのうち任意の1つまたは複数の増量と、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の共投与によるその阻害を、例えば、mRNAプロファイリングまたはELISA評価法を使用して測定する。

【0185】

T細胞などの免疫細胞による炎症反応

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の、IPFにおける自然細胞免疫反応および適応細胞免疫反応に必要であって、サブスタンスPにより促進されるT細胞の活性化、極性化、および生存を阻害する効果について、アッセイする。

10

【0186】

ヒトT細胞株、またはヒト初代肺単離T細胞、またはIPFドナーからのヒト初代肺単離T細胞を使用することが可能である。サブスタンスPによって活性化されたT細胞により生じる、エフェクター分子であるIFN- $\gamma$ 、IFN- $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-17、IL-23、およびTNF- $\alpha$ のうち任意の1つまたは複数の増量と、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の共投与によるその阻害を、例えば、mRNAプロファイリングまたはELISA評価法を使用して測定する。

【0187】

肺線維芽細胞の活性化、遊走、および分化

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の、ヒト肺線維芽細胞の増殖、遊走、および筋線維芽細胞への分化がサブスタンスPにより活性化されるのを阻害する効果について、アッセイする。

20

【0188】

使用するヒト肺線維芽細胞株には、WI38、MRC5、HFL1、HDF、およびIMR90、またはヒト初代肺正常線維芽細胞もしくはIPFドナーからのヒト初代肺線維芽細胞が含まれる。

【0189】

サブスタンスPにより誘発されるヒト肺線維芽細胞の増殖と、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の共投与によるその阻害については、増殖性線維芽細胞のDNA複製に組み込まれたチミジンまたは5-プロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)の量を測定することを含むいくつかの技法によって、アッセイすることが可能である。あるいは、ヒト肺線維芽細胞の代謝活性を、細胞増殖の基準として使用することができる。これらのアッセイは、代謝活性細胞の環境では減少し、後に媒体の色を変化させるホルマザン色素を形成する(これは、分光光度的に測定される)、テトラゾリウム塩またはアラマーブルー化合物の使用を伴う。

30

【0190】

ヒト肺線維芽細胞の遊走について、ボイデンチャンパーシステムでアッセイする。チャンパーの上部および下部はポアフィルタによって分離されており;ヒト肺線維芽細胞を上部チャンパーに置く一方、フィブロネクチンなどの化学誘因物質を下部チャンパーに置く。インキュベーション後、フィルタ上の細胞数を光学顕微鏡またはセルカウンターを使用して数えることにより、遊走を評価する。式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に、サブスタンスPにより促進されるヒト肺線維芽細胞による走化性を阻害する機能があるかを判断する。

40

【0191】

ヒト肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化について、ヒト肺線維芽細胞を、TGF- $\beta$ または/およびサブスタンスPまたはTGF- $\beta$ とサブスタンスPの共投与と共にインキュベーションし、例えば、mRNAプロファイリングまたはELISAまたは蛍光撮像法を使用することにより、筋線維芽細胞マーカー平滑筋アクチン( $\alpha$ -SMA)の発現についてアッセイすることにより、アッセイする。式(I)の化合物またはその医薬的に許

50

容される塩に、TGF- またはノおよびサブスタンスPまたはTGF- とサブスタンスPの共投与により促進されるヒト肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への移行を阻害する機能があるかを判断する。

【0192】

#### 肺線維芽細胞および筋線維芽細胞の細胞外マトリックス堆積

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の、サブスタンスPにより誘発される細胞外マトリックス(ECM)の堆積を阻害する効果について、アッセイする。

【0193】

使用するヒト肺線維芽細胞株には、MRC5、またはヒト初代肺正常筋線維芽細胞、またはIPFドナーからのヒト初代肺筋線維芽細胞が含まれる。サブスタンスPにより誘発され、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の共投与により阻害される、線維状タンパク質コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、またはラミニンなどのECMの1つまたは複数の構成要素の、ヒト肺線維芽細胞またはノおよびヒト肺筋線維芽細胞によるタンパク質またはノおよびmRNAの発現を、それぞれ、様々なmRNAプロファイリングまたはELISA評価技法により、測定する。

【0194】

#### 血管新生

式(I)の化合物または医薬的に許容される塩の、サブスタンスPによって促進される内皮細胞による血管新生を阻害する効果について、アッセイする。

【0195】

使用するヒト肺内皮細胞株には、PCS-100-022、またはヒト初代肺正常内皮細胞、またはIPFドナーからのヒト初代肺内皮細胞が含まれる。サブスタンスPによって刺激され、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の共投与により阻害される、培養したヒト肺内皮細胞の血管新生を、matrigel(登録商標)内皮細胞チューブ形成アッセイを使用することにより、評価することができる。

【0196】

#### 共培養組み合わせ

ヒト肺：上皮細胞、線維芽細胞、筋線維芽細胞、マクロファージ、マスト、および内皮細胞のうち、2つ以上の異なる組み合わせの共培養を使用する。例えば、ヒト肺上皮細胞とヒト肺線維芽細胞；またはヒト肺マスト細胞とヒト肺線維芽細胞；またはヒト肺マクロファージとヒト肺線維芽細胞などである。これらのヒト肺細胞の2つ以上の組み合わせを、足場を使用して3次元モデルに構築する。このような共培養系に対するサブスタンスPの効果、例えば、肺上皮細胞の活性化、マクロファージおよびマスト細胞などの免疫細胞による炎症反応、線維芽細胞の増殖、遊走、および筋線維芽細胞への分化、ECM堆積、ならびに血管新生の促進などを、上記のアッセイフォーマットを使用して調査する。式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に、これらのサブスタンスPによって促進される有害な活性を抑える機能があるかを判断する。

【0197】

#### 臨床研究

単剤治療としての、または、患者に少なくとも3か月間安定して投与される標準治療のIPF処置、例えば、ピフェニドンもしくはニンテンダニブへの追加としての式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の有効性を、IPFと診断され、スクリーニング時に、努力肺活量(FVC)率が50%かつ100%の値と予測された患者において、52週間のプラセボ比較二重盲検ランダム化研究で評価する。

【0198】

有効性の第1エンドポイントを、予測FVC率の年間減少率の、ベースラインから52週目での変化として評価する。第2エンドポイントには、ベースラインから52週目での以下のものの変化が含まれる：

- ・無増悪生存(PFS)
- ・胸部高分解能コンピュータ断層診断装置による肺内線維症スコア；

10

20

30

40

50

- ・ F V C により測定される肺機能
- ・ F V C の年間変化率
- ・ 一酸化炭素に関する肺の拡散能
- ・ 健康に関連する Q O L スコア
- ・ 6 分間歩行テスト
- ・ ランダム化から I P F の急性増悪の最初の発症までの時間

【 0 1 9 9 】

#### 医薬組成物

オルブピタントマレイン酸塩形態 1 は、必ずというわけではないが、通常は、患者への投与の前に医薬組成物に製剤化される。一態様では、本発明は、オルブピタントマレイン酸塩形態 1 を含む医薬組成物を対象とする。

10

【 0 2 0 0 】

オルブピタントマレイン酸塩形態 1 の錠剤は、活性成分の即時放出を提供する、10 mg、20 mg、30 mg、50 mg、および 60 mg のオルブピタントを含有する、白色～オフホワイト色の、フィルムでコーティングされた経口投与向け円形錠剤として製剤化されている。

【 0 2 0 1 】

賦形剤のリストおよび錠剤の定量的組成を、以下の表 1 ~ 3 で報告する。

【 0 2 0 2 】

錠剤オルブピタントマレイン酸塩形態 1 の組成

20

【表 1】

成分	量 (mg/錠剤)				機能
	10 mg	30 mg	50 mg	60 mg	
錠剤核					
オルブピタントマレイン酸塩形態 <sup>1</sup>	11.85 <sup>1</sup>	35.54 <sup>2</sup>	59.23 <sup>3</sup>	71.09 <sup>4</sup>	有効
微結晶性セルロース	60.00	149.22	60.00	79.39	充填剤
ラクトース水和物	201.90	95.54	154.52	122.12	充填剤
クロスカルメロースナトリウム	9.00	5.92	9.00	11.85	崩壊剤
ヒプロメロース	15.00	10.78	15.00	12.55	結合剤
ステアリン酸マグネシウム	2.25	3.00	2.25	3.00	潤滑剤
純水 <sup>5</sup>	qs	qs	qs	qs	造粒液
総単位用量	300.00	300.00	300.00	300.00	-
コーティング					
Opadry® White OY-S-28876	9.00	9.0	9.00	9.0	コーティング剤
純水 <sup>5</sup>	qs	qs	qs	qs	沈殿防止剤

10

20

30

1. 10.0mgのオルブピタントに相当
2. 30.0mgのオルブピタントに相当
3. 50.0mgのオルブピタントに相当
4. 60.0mgのオルブピタントに相当
5. 処理中に除去。最終生成物には含まれない。

40

## 【0203】

オルブピタントマレイン酸塩形態 1 30% w/w 粒状化

【表 2】

材料および規格値	マスター単位処方量 (% w/w)
オルブピタントマレイン酸塩	30.00*
ヒプロメロース2910	5.00
ラクトースー水和物	33.50
微結晶性セルロース	30.00
クロスカルメロースナトリウム	1.50

\* 25.32%w/wの遊離塩基に相当

10

20

【 0 2 0 4 】

オルブピタントマレイン酸塩形態 1 錠剤の組成

【表 3】

成分	量 (mg/錠剤)			機能
	10 mg	20 mg	30 mg	
錠剤核				
表 2 のオルブピタント マレイン酸塩 <sup>1</sup> 顆粒剤 (30.00% w/w)	39.49 <sup>2</sup>	78.99 <sup>3</sup>	118.48 <sup>4</sup>	有効
ラクトース水和物	188.51	149.01	109.52	充填剤
微結晶性セルロース	60.00	60.00	60.00	充填剤
クロスカルメロース ナトリウム	9.00	9.00	9.00	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム <sup>5</sup>	3.00	3.00	3.00	潤滑剤
純水 <sup>6</sup>	qs	qs	qs	造粒液
総単位用量	300.00	300.00	300.00	-
被覆				
Opadry® White OY-S-28876 <sup>7</sup>	9.0 <sup>7</sup>	9.0 <sup>7</sup>	9.0 <sup>7</sup>	コーティング剤
純水 <sup>6</sup>	qs	qs	qs	沈殿防止剤

1. オルブピタントマレイン酸塩形態 1 の実際の量は、  
インプット原薬の純度に応じて調節され得る。
2. 10.0mgのオルブピタントに相当
3. 20.0mgのオルブピタントに相当
4. 30.0mgのオルブピタントに相当
5. 植物性
6. 処理中に除去。最終生成物には含まれない。
7. 錠剤ごとに適用されるフィルムコーティングの重さは、  
処理の効率に応じて変わり得るが、典型的には、錠剤核重量の3% w/wである。

## 【0205】

オルブピタントマレイン酸塩錠剤、10mg、20mg、30mg、50mg、および60mgを、湿式造粒法、乾式混合、錠剤圧縮、およびフィルムコーティングプロセスを使用して製造した。

## 【0206】

原薬としてのオルブピタントマレイン酸塩、ラクトース水和物、ヒプロメロース、微結晶性セルロース、およびクロスカルメロースナトリウムを篩にかけ、約5分間、高せん断攪拌造粒機に入れて乾式混合した。造粒水を、原薬、ラクトース水和物、ヒプロメロース、微結晶性セルロース、およびクロスカルメロースナトリウムの乾式混合物にスプレーした。湿式顆粒を流動層乾燥機に入れ、約45分間65度でおおよそ乾燥させ(<2% LOD)、コニカルミル(スクリーンサイズ813µm)を使用して粉碎し、ピンブレンダーに入れて、ラクトース水和物、微結晶性セルロース、およびクロスカルメロースナ

トリウムと共に、約20分間混ぜ合わせた。ステアリン酸マグネシウムを、潤滑のためにビンプレダに加え、混合物を約3分間混ぜ合わせた。

【0207】

混合物を、適切な回転錠剤圧縮機を使用して圧縮して、未コーティングの錠剤を得た。Opadry（登録商標）White OY-S-28876を、純水と共に混合容器に装填して、フィルムコーティング懸濁液を攪拌しながら調製した。錠剤を、適切なパンコーターに入れてフィルムコーティングした（約3%の重量増加）。

【0208】

以上の記載は、好適な実施形態を含め、本発明を完全に開示するものである。本明細書で特異的に開示する実施形態の修正および改善は、以下の特許請求の範囲内にある。さらなる説明なく、当業者は、先の記載を使用して、本発明を最大限に利用することが可能であると考えられる。そのため、本明細書の実施例は、単なる例示として解釈されるべきであり、本発明の範囲を多少なりとも限定するものとして解釈されるべきではない。

【図1】

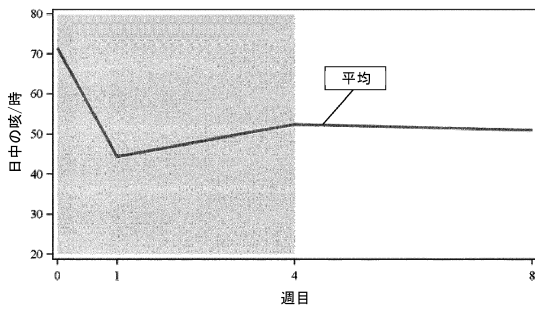


図1. 客観的に測定した日中の咳頻度（絶対値）

【図2】

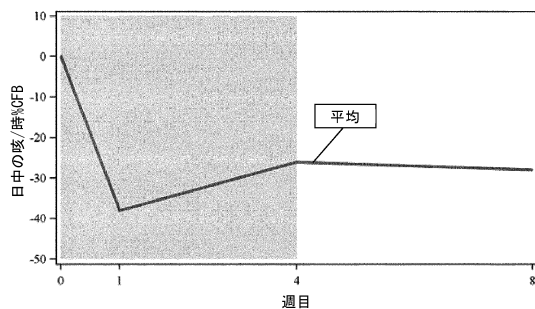


図2. 客観的に測定した日中の咳頻度（%値）



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P 11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(74)代理人 100181847  
弁理士 大島 かおり

(72)発明者 マイク トローワー  
イギリス国 ハートフォードシャー エスジー 1 2エフエックス スティーブニッジ ガネルズ  
ウッド ロード インキュベーター ビルディング スティーブニッジ バイオサイエンス キ  
ャタリスト ネット セラピューティクス リミテッド内

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表2005-524637(JP,A)  
特表2011-516532(JP,A)  
Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2004年, Vol.17, No.1, pp.11-18  
Thorax, 2004年, Vol.59, No.5, pp.438-440  
Lancet, 2008年, Vol.371, No.9621, pp.1375-1384

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S  
( S T N )