

明 細 書

発明の名称：

ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含有する化合物製剤

技術分野

[0001] 本発明は、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含有する化合物製剤に関する。本発明はまた、当該製剤を使用した候補化合物のスクリーニング方法に関する。

背景技術

[0002] 一般的に分子量500以上の化合物は、経口投与時の膜透過性が低く、経口吸収性に課題があると考えられている（例えば、非特許文献1及び2）。また、溶解性及び膜透過性がいずれも低い化合物は、経口吸収性が低い傾向にある。これら化合物は、投与量を増やしても十分な吸収性が得られず、適切な薬効評価や安全性評価ができないケースが多い。このため、医薬品開発においてはスクリーニングの段階でこのような特性を有する化合物の選択は極力回避されてきた。

[0003] 一方、経口吸収性の低い化合物が医薬品の候補化合物として選択される場合には、製剤化技術又はドラッグデリバリー技術によって経口吸収性を高める工夫がなされてきた（例えば、非特許文献3）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1: Donovan, M. D. et al., Pharm. Res., 1990, 7, pp. 863-868.

非特許文献2: Lipinski, C. A., Adv. Drug Del. Rev., 1997, 23, pp3-25. (リピンスキ、rule of 5)

非特許文献3: Ghadi, R. et al., J. Control. Release, 2017, 248, pp. 71-95.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] しかし、化合物ごとに最適な添加剤及び／又は処方が異なり得る。被験化合物が多数存在する候補化合物のスクリーニングの初期の段階において、それぞれの被験化合物に対して最適な添加剤及び／又は処方などを選択し、それぞれ異なる添加剤及び／又は処方で被験化合物を投与することは、被験化合物の数の分だけそれぞれ異なる添加剤及び／又は処方を最適化する必要があり現実的ではない。
- [0006] また医薬のスクリーニングの初期段階において経口投与による動物試験を行う場合には、ある種の共通の添加剤を用いて調製された製剤により被験化合物の評価がなされるが、被験化合物と添加剤の相性によっては十分な経口吸収性が得られずに被験化合物の評価が適切になされないことが考えられる。そのため、候補化合物のスクリーニングのプロセスが偶然の要素に左右され、本来有用な被験化合物を偽陰性として見落としてしまう可能性があった。
- [0007] 本発明はこのような情況に鑑みてなされたものであり、同じ製剤条件で化合物の評価を可能にするため、汎用的に経口吸収性が高められた製剤を提供することを目的とする。本発明はまた、当該製剤を用いた候補化合物のスクリーニング方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明の一態様は製剤に関する。具体的には、例えば、本発明は、以下の各発明を包含する。

[A 1]

製剤であって、

化合物、及びポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含有し、前記製剤 100 体積％中に占める前記油性成分の含有量が、2.0 体積％以上 7.5 体積％以下である、前記製剤。

[A 2]

化合物の吸収促進剤であって、
ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を有効成分として含有し、
前記化合物を含む製剤 100 体積％中に占める前記油性成分の含有量が、
2.0 体積％以上 7.5 体積％以下で用いられる、吸収促進剤。

[A3]

化合物の溶解性向上剤であって、
ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を有効成分として含有し、
前記化合物を含む製剤 100 体積％中に占める前記油性成分の含有量が、
2.0 体積％以上 7.5 体積％以下で用いられる、溶解性向上剤。

[A4]

前記化合物の ClogP が 4 以上 25 以下である、[A1]～[A3]の
いずれかに記載の製剤、又は剤。

[A5]

前記化合物の ClogP が 8 以上 21 以下である、[A1]～[A4]の
いずれかに記載の製剤、又は剤。

[A6]

前記化合物の ClogP が 9 以上 20 以下である、[A1]～[A5]の
いずれかに記載の製剤、又は剤。

[A7]

前記化合物の ClogP が 13 以上 17 以下である、[A1]～[A6]
のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A8]

前記化合物の ClogP が 13 以上である、[A1]～[A7]のいずれ
かに記載の製剤、又は剤。

[A9]

前記化合物の ClogP が化合物 2 の ClogP 以上である、[A1]～
[A8]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A10]

前記化合物の $ClogP$ が化合物 2 の $ClogP$ 以上化合物 1 の $ClogP$ 以下である、[A 1] ~ [A 9] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 1]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $1.0E-9$ 以上である、[A 1] ~ [A 1 0] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 2]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $1.0E-7$ 以上である、[A 1] ~ [A 1 1] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 3]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $1.0E-4$ 以下である、[A 1] ~ [A 1 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 4]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $1.0E-5$ 以下である、[A 1] ~ [A 1 3] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 5]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $6.0E-6$ 以下である、[A 1] ~ [A 1 4] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 6]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $1.0E-9$ 以上 $1.0E-4$ 以下である、[A 1] ~ [A 1 5] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 7]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $1.0E-8$ 以上 $1.0E-5$ 以下である、[A 1] ~ [A 1 6] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 1 8]

前記化合物の $Caco-2$ $Papp$ (cm/sec) の値が $1.0E-7$ 以上 $1.0E-5$ 以下である、[A 1] ~ [A 1 7] のいずれかに記載の

製剤、又は剤。

[A 1 9]

前記化合物のCaco-2 Papp (cm/sec) の値が化合物9のPapp (cm/sec) の値以上である、[A 1] ~ [A 1 8] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 2 0]

前記化合物のCaco-2 Papp (cm/sec) の値が化合物2のPapp (cm/sec) の値以下である、[A 1] ~ [A 1 9] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 2 1]

前記化合物のCaco-2 Papp (cm/sec) の値が化合物9のPapp (cm/sec) の値以上化合物2のPapp (cm/sec) の値以下である、[A 1] ~ [A 2 0] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 2 2]

前記Caco-2 Papp (cm/sec) の値が、以下の条件による膜透過性評価により算出されたものである、[A 1 1] ~ [A 2 1] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(a) Caco-2細胞を96wellトランスウェル上で3週間培養した後、Apical側に評価対象とする化合物と、DMEM培地及びFaSSIF (1%DMSO) とを添加し、Basal側にDMEM培地を添加し、5%CO₂雰囲気下、37℃、80rpmで振盪しながら24時間プレインキュベーションし、

(b) プレインキュベーション後、Apical側及びBasal側のプレインキュベーション溶液を吸引除去及び洗浄し、Apical側に化合物を含むFaSSIF/HBSS緩衝液 (1%DMSO) (pH6.0) を添加し、Basal側にHBSS緩衝液 (4%BSA) (pH7.4) を添加し、

(c) 各wellは5%CO₂雰囲気下、37℃、80rpmで振盪し、振

邊開始180分後にBasal側のサンプルを採取し、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS)で化合物の透過量を測定し、

(d) 測定された透過量から透過係数($Caco-2$ Papp (cm/sec))を算出する。

[A23]

前記化合物の50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への25℃における溶解度が10mg/mL以下である、[A1]～[A22]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A24]

前記化合物の50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への25℃における溶解度が5mg/mL以下である、[A1]～[A23]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A25]

前記化合物の50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への25℃における溶解度が2.5mg/mL以下である、[A1]～[A24]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A26]

前記化合物の50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への25℃における溶解度が2mg/mL以下である、[A1]～[A25]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A27]

前記化合物の分子量が5000以下である、[A1]～[A26]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A28]

前記化合物の分子量が2000以下である、[A1]～[A27]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A29]

前記化合物の分子量が500以上である、[A1]～[A28]のいずれ

かに記載の製剤、又は剤。

[A 3 0]

前記化合物の分子量が1 0 0 0以上である、[A 1] ~ [A 2 9] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 3 1]

前記化合物の分子量が1 1 0 0以上である、[A 1] ~ [A 3 0] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 3 2]

前記化合物の分子量が1 2 0 0以上である、[A 1] ~ [A 3 1] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 3 3]

前記化合物が、以下の(i)及び(ii)の特徴を有する、[A 1] ~ [A 3 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 前記化合物の $C \log P$ が9以上である、

(ii) 前記化合物の $Caco-2$ P_{app} (cm/sec) の値が 1.0×10^{-5} 以下である。

[A 3 4]

前記化合物が、以下の(i)及び(ii)の特徴を有する、[A 1] ~ [A 3 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 前記化合物の $C \log P$ が10以上である、

(ii) 前記化合物の $Caco-2$ P_{app} (cm/sec) の値が 1.0×10^{-7} 以上、 1.0×10^{-5} 以下である。

[A 3 5]

前記化合物が、以下の(i)、(ii)及び(iii)の特徴を有する、[A 1] ~ [A 3 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 前記化合物の $C \log P$ が13以上である、

(ii) 前記化合物の $Caco-2$ P_{app} (cm/sec) の値が 4×10^{-7} 以上、 6×10^{-6} 以下である、

(i i i) 前記化合物の分子量が 1 0 0 0 以上である。

[A 3 6]

前記化合物がペプチド化合物である、[A 1] ~ [A 3 5] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 3 7]

前記化合物が非天然アミノ酸残基を含むペプチド化合物である、[A 1] ~ [A 3 6] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 3 8]

前記化合物が 5 以上 3 0 以下のアミノ酸残基を含むペプチド化合物である、[A 1] ~ [A 3 7] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 3 9]

前記化合物が 7 以上 2 5 以下のアミノ酸残基を含むペプチド化合物である、[A 1] ~ [A 3 8] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 0]

前記化合物が 8 以上 1 5 以下のアミノ酸残基を含むペプチド化合物である、[A 1] ~ [A 3 9] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 1]

前記化合物が 9 以上 1 3 以下のアミノ酸残基を含むペプチド化合物である、[A 1] ~ [A 4 0] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 2]

前記化合物が 1 1 のアミノ酸残基を含むペプチド化合物である、[A 1] ~ [A 4 1] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 3]

前記ペプチド化合物が 2 以上の N 置換アミノ酸残基を含む、[A 3 6] ~ [A 4 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 4]

前記ペプチド化合物が 3 以上の N 置換アミノ酸残基を含む、[A 3 6] ~ [A 4 3] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 5]

前記ペプチド化合物が4以上のN置換アミノ酸残基を含む、[A 3 6]～[A 4 4]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 6]

前記ペプチド化合物が5以上のN置換アミノ酸残基を含む、[A 3 6]～[A 4 5]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 7]

前記N置換アミノ酸残基がN-C₁-C₆アルキルアミノ酸残基である、[A 4 3]～[A 4 6]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 8]

前記N置換アミノ酸残基がN-メチルアミノ酸又はN-エチルアミノ酸残基である、[A 4 3]～[A 4 7]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 4 9]

前記N置換アミノ酸残基がN-メチルアミノ酸残基である、[A 4 3]～[A 4 8]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 0]

前記ペプチド化合物が環状部を有するペプチド化合物である、[A 3 6]～[A 4 9]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 1]

前記環状部を有するペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数が5以上15以下である、[A 5 0]に記載の製剤、又は剤。

[A 5 2]

前記環状部を有するペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数が6以上14以下である、[A 5 0]又は[A 5 1]に記載の製剤、又は剤。

[A 5 3]

前記環状部を有するペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数が7以上14以下ある、[A 5 0]～[A 5 2]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 4]

前記環状部を有するペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数が8以上12以下である、[A 5 0]～[A 5 3]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 5]

前記環状部を有するペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数が9以上11以下である、[A 5 0]～[A 5 4]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 6]

前記環状部を有するペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数が11である、[A 5 0]～[A 5 5]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 7]

前記環状部を有するペプチド化合物の環原子数が34以上46以下である、[A 5 0]～[A 5 6]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 8]

前記環状部を有するペプチド化合物の環原子数が34以上43以下である、[A 5 0]～[A 5 7]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 5 9]

前記環状部を有するペプチド化合物の環原子数が34以上40以下である、[A 5 0]～[A 5 8]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 6 0]

前記環状部を有するペプチド化合物の環原子数が34以上37以下である、[A 5 0]～[A 5 9]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 6 1]

前記環状部を有するペプチド化合物の環原子数が34以上36以下である、[A 5 0]～[A 6 0]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 6 2]

前記環状部を有するペプチド化合物の環原子数が34である、[A 5 0]

～ [A 6 1] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 6 3]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の (i) 及び (i i) の特徴を有する、[A 1] ～ [A 6 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 5 以上 12 以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 9 以上 13 以下である、

(i i) N 置換アミノ酸残基を少なくとも 2 つ含み、N 置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む。

[A 6 4]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の (i) 及び (i i) の特徴を有する、[A 1] ～ [A 6 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 9 以上 12 以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 9 以上 13 以下である、

(i i) N 置換アミノ酸残基を少なくとも 3 つ含み、N 置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む。

[A 6 5]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の (i) 及び (i i) の特徴を有する、[A 1] ～ [A 6 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 11 のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 11 である、

(i i) N 置換アミノ酸残基を少なくとも 4 つ含み、N 置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む。

[A 6 6]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の (i)、(i i)、(i i

i) 及び (iv) の特徴を有する、[A 1] ~ [A 6 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 5 以上 12 以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 9 以上 13 以下である、

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも 2 つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む、

(iii) ClogP が 9 以上である、

(iv) $Caco-2$ Papp (cm/sec) の値が 1.0×10^{-5} 以下である。

[A 6 7]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の (i)、(ii)、(iii) 及び (iv) の特徴を有する、[A 1] ~ [A 6 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 9 以上 12 以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 9 以上 13 以下である、

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも 3 つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む、

(iii) ClogP が 9 以上である、

(iv) $Caco-2$ Papp (cm/sec) の値が 1.0×10^{-5} 以下である。

[A 6 8]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の (i)、(ii)、(iii) 及び (iv) の特徴を有する、[A 1] ~ [A 6 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) 11 のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 11 である、

(i i) N置換アミノ酸残基を少なくとも4つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む、

(i i i) ClogP が11以上である、

(i v) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が 6.0×10^{-6} 以下である。

[A 6 9]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の(i)及び(i i)の特徴を有する、[A 1]～[A 6 2]のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) アミノ酸残基数が9以上13以下であり、環状部の環原子数が34である、

(i i) N置換アミノ酸残基を少なくとも2つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む。

[A 7 0]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の(i)、(i i)、(i i i)、(i v)及び(v)の特徴を有する、[A 1]～[A 6 2]のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) アミノ酸残基数が9以上13以下であり、環状部の環原子数が34である、

(i i) N置換アミノ酸残基を少なくとも2つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む、

(i i i) ClogP が9以上である、

(i v) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が 1.0×10^{-5} 以下である、

(v) 分子量が1000以上である。

[A 7 1]

前記化合物が、環状部を有するペプチド化合物であり、

前記環状部を有するペプチド化合物が、以下の (i)、(ii)、(iii)、(iv) 及び (v) の特徴を有する、[A 1] ~ [A 6 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤；

(i) アミノ酸残基数が 11 であり、環状部の環原子数が 34 である、

(ii) N 置換アミノ酸残基を少なくとも 4 つ含み、N 置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む、

(iii) ClogP が 1.3 以上である、

(iv) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が 1.4×10^{-7} 以上、 6.0×10^{-6} 以下である、

(v) 分子量が 1000 以上である。

[A 7 2]

前記ペプチド化合物の ClogP / アミノ酸残基数が 1.0 以上である、
[A 3 6] ~ [A 7 1] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 7 3]

前記ペプチド化合物の ClogP / アミノ酸残基数が 1.0 以上 1.8 以下である、
[A 3 6] ~ [A 7 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 7 4]

前記ペプチド化合物の ClogP / アミノ酸残基数が 1.1 以上 1.6 以下である、
[A 3 6] ~ [A 7 3] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 7 5]

液体製剤である、
[A 1] ~ [A 7 4] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 7 6]

ジメチルスルホキシド (DMSO) を更に含む、
[A 1] ~ [A 7 5] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 7 7]

前記製剤 100 体積%中に占める前記 DMSO の含有量が、1 体積%以上 30 体積%以下である、
[A 7 6] に記載の製剤、又は剤。

[A 7 8]

前記製剤 1 0 0 体積%中に占める前記 DMS O の含有量が、5 体積%以上 2 0 体積%以下である、[A 7 6] 又は [A 7 7] に記載の製剤、又は剤。

[A 7 9]

前記製剤 1 0 0 体積%中に占める前記 DMS O の含有量が、1 0 体積%である、[A 7 6] ~ [A 7 8] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 8 0]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分が、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも 1 つである、[A 1] ~ [A 7 9] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 8 1]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分が、ポリオキシエチレンヒマシ油である、[A 1] ~ [A 8 0] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 8 2]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数が 1 0 以上 9 0 以下である、[A 1] ~ [A 8 1] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 8 3]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数が 1 5 以上 6 0 以下である、[A 1] ~ [A 8 2] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 8 4]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数が 2 0 以上 5 0 以下である、[A 1] ~ [A 8 3] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 8 5]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分の酸化エチレンの平均付加モ

ル数が25以上40以下である、[A1]～[A84]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A86]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数が30以上39以下である、[A1]～[A85]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A87]

前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数が35である、[A1]～[A86]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A88]

前記製剤に含まれる成分が、実質的に水、化合物、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分及びDMSOからなる、[A1]～[A87]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A89]

前記製剤が、前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分以外の界面活性剤を含まない、[A1]～[A88]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A90]

前記製剤が、ラウロイル-L-カルニチンを含まない、[A1]～[A89]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A91]

前記化合物にシクロスポリン及びその類縁体を含まない、[A1]～[A90]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A92]

前記化合物にジヒドロシクロスポリンDを含まない、[A1]～[A91]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A93]

前記化合物に(5S, 8S, 11S, 15S, 18S, 23aS, 29S

, 35 S, 37 a S) - 8 - ((S) - sec - ブチル) - 18 - シクロペンチル - 29 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェネチル) - 36 - エチル - 11 - イソブチル - N, N, 5, 6, 12, 16, 19, 33 - オクタメチル - 35 - (4 - メチルベンジル) - 4, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 28, 31, 34, 37 - ウンデカオキソテトラトリアコンタヒドロ - 2 H, 4 H - スピロ [アゼト [2, 1 - u] ピロロ [2, 1 - i] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31] ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン - 21, 1' - シクロペンタン] - 15 - カルボキサミド、(5 S, 8 S, 11 S, 15 S, 18 S, 23 a S, 25 R, 29 S, 35 S, 37 a S) - 8 - ((S) - sec - ブチル) - 35 - (シクロヘキシルメチル) - 18 - シクロペンチル - 29 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェネチル) - 25 - エトキシ - 11 - イソブチル - N, N, 5, 6, 12, 16, 19, 33, 36 - ノナメチル - 4, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 28, 31, 34, 37 - ウンデカオキソテトラトリアコンタヒドロ - 2 H, 4 H - スピロ [アゼト [2, 1 - u] ピロロ [2, 1 - i] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31] ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン - 21, 1' - シクロペンタン] - 15 - カルボキサミド、(3 S, 9 S, 18 S, 21 S, 25 S, 28 S, 34 S) - 3 - [2 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] - 28 - シクロヘキシル - 9 - (シクロヘキシルメチル) - 21 - イソブチル - 7, 10, 13, 16, 22, 26, 29 - ヘプタメチル - 18 - [(1 S) - 1 - メチルプロピル] - 25 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) スピロ [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 26, 29, 32 - ウンデカザビシクロ [32. 3. 0] ヘプタトリアコンタン - 31, 1' - シクロペンタン] - 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 27, 30, 33 - ウンデカオン、(5 S, 8 S, 11 S, 15 S, 18 S, 23 a S, 29 S, 35 S, 37 a S) - 8 - ((S) - sec - ブチル) - 29 - (3 - クロロ -

4-（トリフルオロメチル）フェネチル）-35-（シクロヘキシルメチル）-18-シクロペンチル-11-イソブチル-5, 6, 12, 16, 19, 33, 36-ヘプタメチル-15-（モルホリン-4-カルボニル）ドコサヒドロ-2H, 4H-スピロ [アゼト [2, 1-u] ピロロ [2, 1-i]] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31] ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン-21, 1'-シクロペンタン]-4, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 28, 31, 34, 37 (14H, 22H)-ウンデカオン、及び(5S, 8S, 11S, 15S, 18S, 23aS, 29S, 35S, 37aS)-8-((S)-sec-ブチル)-29-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-18-シクロペンチル-36-エチル-11-イソブチル-5, 6, 12, 16, 19, 33-ヘキサメチル-35-(4-メチルベンジル)-15-(モルホリン-4-カルボニル)ドコサヒドロ-2H, 4H-スピロ [アゼト [2, 1-u] ピロロ [2, 1-i]] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31] ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン-21, 1'-シクロペンタン]-4, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 28, 31, 34, 37 (14H, 22H)-ウンデカオンを含まない、[A1]～[A92]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A94]

前記製剤は、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含まない前記製剤と比較して、前記化合物の吸収が促進されているものである、[A1]～[A93]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A95]

前記製剤が経口製剤である、[A1]～[A94]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A96]

前記製剤は、候補化合物のスクリーニング用である、[A1]～[A95]のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 9 7]

前記製剤 1 0 0 体積%中に占める前記油性成分の含有量が、2. 0 体積%以上 7. 5 体積%未満である、[A 1] ~ [A 9 6] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 9 8]

前記製剤 1 0 0 体積%中に占める前記油性成分の含有量が、2. 0 体積%以上 7. 0 体積%以下である、[A 1] ~ [A 9 6] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[A 9 9]

前記製剤 1 0 0 体積%中に占める前記油性成分の含有量が、2. 0 体積%以上 5. 0 体積%以下である、[A 1] ~ [A 9 6] のいずれかに記載の製剤、又は剤。

[0009] 本発明の一態様は、候補化合物のスクリーニング方法に関する。具体的には、例えば、本発明は、以下の各発明を包含する。

[B 1]

候補化合物のスクリーニング方法であって、

[A 1] ~ [A 9 9] のいずれかに記載の製剤を対象に投与することを含む、方法。

[B 2]

以下の(1)、(2)及び(3)からなる群より選択される少なくとも1つを指標として前記候補化合物を選択することを含む、[B 1]に記載の方法；

(1) 薬効、

(2) 毒性、

(3) 薬物動態学的特性。

[B 3]

前記指標が(3)薬物動態学的特性である、[B 2]に記載の方法。

[B 4]

複数の被験化合物から前記候補化合物を選択する、[B 1] ~ [B 3] のいずれかに記載の方法。

[B 5]

3以上の被験化合物から前記候補化合物を選択する、[B 1] ~ [B 4] のいずれかに記載の方法。

[B 6]

前記候補化合物が医薬の候補化合物である、[B 1] ~ [B 5] のいずれかに記載の方法。

[B 7]

前記対象が、非ヒト動物である、[B 1] ~ [B 6] のいずれかに記載の方法。

[B 8]

前記対象が、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスからなる群より選ばれる少なくとも1つである、[B 1] ~ [B 7] のいずれかに記載の方法。

[B 9]

前記対象が、ラット及びマウスからなる群より選ばれる少なくとも1つである、[B 1] ~ [B 8] のいずれかに記載の方法。

[B 10]

前記対象がマウスである、[B 1] ~ [B 9] のいずれかに記載の方法。

[B 11]

前記投与が経口投与である、[B 1] ~ [B 10] のいずれかに記載の方法。

[B 12]

前記被験化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上1000 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 11] のいずれかに記載の方法。

[B 13]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上500 mg/kg以下であ

る、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 1 4]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上100 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 1 5]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上50 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 1 6]

前記被験化合物の投与用量が3 mg/kg以上30 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 1 7]

前記被験化合物の投与用量が10 mg/kg以上30 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 1 8]

前記被験化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上10 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 1 9]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上5 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 2 0]

前記被験化合物の投与用量が10 mg/kg以上100 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 2 1]

前記被験化合物の投与用量が15 mg/kg以上50 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 2 2]

前記被験化合物の投与用量が20 mg/kg以上40 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 2 3]

前記被験化合物の投与用量が25 mg/kg以上35 mg/kg以下である、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 2 4]

前記被験化合物の投与用量が3 mg/kgである、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[B 2 5]

前記被験化合物の投与用量が30 mg/kgである、[B 1] ~ [B 1 1] のいずれかに記載の方法。

[0010] 本発明の一態様は、被験化合物の比較方法に関する。具体的には、例えば、本発明は、以下の各発明を包含する。

[C 1]

複数の被験化合物の比較方法であって、

[A 1] ~ [A 9 9] のいずれかに記載の製剤を前記対象に投与すること、及び

以下の(1)、(2)及び(3)からなる群より選択される少なくとも1つを指標として複数の被験化合物を比較することを含み、

(1) 薬効、

(2) 毒性、

(3) 薬物動態学的特性、

ここで前記製剤又は剤には1の被験化合物を含む、方法。

[C 2]

前記指標が(3) 薬物動態学的特性である、[C 1] に記載の方法。

[C 3]

前記対象が、非ヒト動物である、[C 1] 又は[C 2] に記載の方法。

[C 4]

前記対象が、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスからなる群より選ばれる少なくとも1つである、[C 1] ~ [C 3] のいずれかに記

載の方法。

[C 5]

前記対象が、ラット及びマウスからなる群より選ばれる少なくとも1つである、[C 1] ~ [C 4] のいずれかに記載の方法。

[C 6]

前記対象がマウスである、[C 1] ~ [C 5] のいずれかに記載の方法。

[C 7]

前記投与が経口投与である、[C 1] ~ [C 6] のいずれかに記載の方法。

[C 8]

前記被験化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上1000 mg/kg以下である、[C 1] ~ [C 7] のいずれかに記載の方法。

[C 9]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上500 mg/kg以下である、[C 1] ~ [C 7] のいずれかに記載の方法。

[C 10]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上100 mg/kg以下である、[C 1] ~ [C 7] のいずれかに記載の方法。

[C 11]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上50 mg/kg以下である、[C 1] ~ [C 7] のいずれかに記載の方法。

[C 12]

前記被験化合物の投与用量が3 mg/kg以上30 mg/kg以下である、[C 1] ~ [C 7] のいずれかに記載の方法。

[C 13]

前記被験化合物の投与用量が10 mg/kg以上30 mg/kg以下である、[C 1] ~ [C 7] のいずれかに記載の方法。

[C 14]

前記被験化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上10 mg/kg以下である、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[C 1 5]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上5 mg/kg以下である、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[C 1 6]

前記被験化合物の投与用量が10 mg/kg以上100 mg/kg以下である、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[C 1 7]

前記被験化合物の投与用量が15 mg/kg以上50 mg/kg以下である、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[C 1 8]

前記被験化合物の投与用量が20 mg/kg以上40 mg/kg以下である、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[C 1 9]

前記被験化合物の投与用量が25 mg/kg以上35 mg/kg以下である、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[C 2 0]

前記被験化合物の投与用量が3 mg/kgである、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[C 2 1]

前記被験化合物の投与用量が30 mg/kgである、[C 1]～[C 7]のいずれかに記載の方法。

[0011] 本発明の一態様は、被験化合物の体内吸収を高める方法に関する。具体的には、例えば、本発明は、以下の各発明を包含する。

[D 1]

被験化合物の対象における体内吸収を高める方法であって、

[A 1]～[A 9 6]のいずれかに記載の製剤を前記対象に投与すること

を含む、方法。

[D 2]

前記体内吸収が、消化管吸収である、[D 1]に記載の方法。

[D 3]

前記対象が、非ヒト動物である、[D 1]又は[D 2]に記載の方法。

[D 4]

前記対象が、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスからなる群より選ばれる少なくとも1つである、[D 1]～[D 3]のいずれかに記載の方法。

[D 5]

前記対象が、ラット及びマウスからなる群より選ばれる少なくとも1つである、[D 1]～[D 4]のいずれかに記載の方法。

[D 6]

前記対象がマウスである、[D 1]～[D 5]のいずれかに記載の方法。

[D 7]

前記投与が経口投与である、[D 1]～[D 6]のいずれかに記載の方法。

[D 8]

前記被験化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上1000 mg/kg以下である、[D 1]～[D 7]のいずれかに記載の方法。

[D 9]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上500 mg/kg以下である、[D 1]～[D 7]のいずれかに記載の方法。

[D 10]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上100 mg/kg以下である、[D 1]～[D 7]のいずれかに記載の方法。

[D 11]

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上50 mg/kg以下である

、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 2〕

前記被験化合物の投与用量が3 mg/kg以上30 mg/kg以下である

、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 3〕

前記被験化合物の投与用量が10 mg/kg以上30 mg/kg以下である、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 4〕

前記被験化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上10 mg/kg以下である、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 5〕

前記被験化合物の投与用量が1 mg/kg以上5 mg/kg以下である、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 6〕

前記被験化合物の投与用量が10 mg/kg以上100 mg/kg以下である、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 7〕

前記被験化合物の投与用量が15 mg/kg以上50 mg/kg以下である、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 8〕

前記被験化合物の投与用量が20 mg/kg以上40 mg/kg以下である、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 1 9〕

前記被験化合物の投与用量が25 mg/kg以上35 mg/kg以下である、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

〔D 2 0〕

前記被験化合物の投与用量が3 mg/kgである、〔D 1〕～〔D 7〕のいずれかに記載の方法。

[D 2 1]

前記被験化合物の投与用量が30 mg/kgである、[D 1] ~ [D 7]のいずれかに記載の方法。

[0012] 本発明の一態様は、候補化合物のスクリーニングに用いる製剤の製造方法に関する。具体的には、例えば、本発明は、以下の各発明を包含する。

[E 1]

候補化合物のスクリーニングに用いる製剤の製造方法であって、被験化合物、及びポリオキシエチレン構造を含む油性成分を配合することを含み、

前記油性成分は、前記製剤100体積%中に占める含有量が2.0体積%以上7.5体積%以下となるように配合され、

前記被験化合物は、[A 1] ~ [A 9 6]のいずれかに記載の化合物であり、

前記製剤が、[A 1] ~ [A 9 6]のいずれかに記載の製剤である、製造方法。

[E 2]

前記製剤に含まれる成分が、実質的に水、被験化合物、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分及びDMSOからなる、[E 1]に記載の製造方法。

[E 3]

前記製剤が液体製剤である、[E 1]又は[E 2]に記載の製造方法。

[E 4]

前記製剤が経口製剤である、[E 1] ~ [E 3]のいずれかに記載の製造方法。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、化合物に対して、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を製剤100体積%中に占める含有量が2.0体積%以上7.5体積%以下の範囲で含む製剤を適用することで、汎用的に経口吸収性を高めることができる。これにより、同じ製剤条件で異なる化合物の評価が可能となる。そ

して、当該製剤を用いることで、本来有用な化合物を偽陰性として見落とすリスクを低減しつつ、候補化合物をスクリーニングすることができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]ポリオキシエチレンヒマシ油（酸化エチレンの平均付加モル数35）濃度とAUC ratio（30mg/kg）の関係を示すグラフである。グラフ中の破線は、2.0体積%及び7.5体積%のポリオキシエチレンヒマシ油（酸化エチレンの平均付加モル数35）濃度を表す。

[図2]ポリオキシエチレンヒマシ油（酸化エチレンの平均付加モル数35）濃度とAUC ratio（3mg/kg）の関係を示すグラフである。グラフ中の破線は、2.0体積%及び7.5体積%のポリオキシエチレンヒマシ油（酸化エチレンの平均付加モル数35）濃度を表す。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0016] 本明細書において「1つ又は複数の」とは、1つ又は2つ以上の数を意味する。「1つ又は複数の」が、ある基の置換基に関連する文脈で用いられる場合、この用語は、1つからその基が許容する置換基の最大数までの数を意味する。「1つ又は複数の」として具体的には、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、及び／又はそれより大きい数が挙げられる。

[0017] 本明細書において、範囲を示す「～」とはその両端の値を含み、例えば、「A～B」は、A以上であり、かつB以下である範囲を意味する。

[0018] 本明細書において、「約」という用語は、数値と組み合わせて使用される場合、その数値の+10%及び-10%の値範囲を意味する。

[0019] 本発明において、「及び／又は」との用語の意義は、「及び」と「又は」が適宜組み合わせられたあらゆる組合せを含む。具体的には、例えば、「A、B及び／又はC」には、以下の7通りのバリエーションが含まれる；(i) A、(ii) B、(iii) C、(iv) A及びB、(v) A及びC、(vi) B及びC、(vii) A、B及びC。

[0020] 〔製剤〕

本実施形態に係る製剤は、化合物、及びポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含み、製剤100体積%中に占めるポリオキシエチレン構造を含む油性成分の含有量が、2.0体積%以上7.5体積%以下である。

[0021] (化合物)

本実施形態に係る製剤に含まれる化合物としては、特に制限はなく、任意の化合物を使用できる。一方、本実施形態に係る製剤によれば、汎用的に化合物の経口吸収性を高めることができるため、本実施形態に係る製剤に含まれる化合物として、溶解性及び／又は膜透過性が低い化合物を好適に使用できる。

[0022] 一実施形態に係る化合物は、ClogPが4以上25以下であってよい。ClogPは、コンピューターで計算した分配係数であり、「CLOGP Reference Manual Daylight Version 4.9 (リリース日:2011年8月1日、<https://www.daylight.com/dayhtml/doc/clogp/>)」に記載の原則に則って求めることができる。ClogPを計算する方法の一例として、Daylight Chemical Information Systems, Inc.のDaylight Version 4.95 (リリース日:2011年8月1日、ClogPアルゴリズムversion 5.4、データベースversion 28、https://www.daylight.com/dayhtml/doc/release_notes/index.html)を用いて計算することが挙げられる。

[0023] 本実施形態に係る化合物のClogPは、例えば、24以下、23以下、22以下、21以下、20以下、19以下、18以下、17以下、又は16.1以下であってよい。本実施形態に係る化合物のClogPの下限は、例えば、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、11以上、12以上、13以上、又は13.2以上であってよい。本実施形態に係る化合物のClogPの範囲として、例えば、5以上24以下、6以上23以下、

7以上22以下、8以上21以下、9以上20以下、10以上20以下、11以上19以下、12以上18以下、13以上17以下、及び13.2以上16.1以下が例示される。本実施形態に係る化合物のClogPはまた、例えば、化合物2のClogP以上であってよく、化合物1のClogP以下であってよく、化合物2のClogP以上化合物1のClogP以下であってよい。

[0024] 一実施形態に係る化合物は、Caco-2 Papp (cm/sec) の値が 1.0×10^{-9} 以上であってよい。

[0025] Caco-2 Papp (cm/sec) の値は、細胞膜における膜透過性の指標になる値であり、以下の方法によって測定することができる。

(a) Caco-2細胞を96wellトランスウェル上で3週間培養した後、Apical側に評価対象とする化合物と、DMEM培地及びFaSSIF (1%DMSO) とを添加し、Basal側にDMEM培地を添加し、5%CO₂雰囲気下、37℃、80rpmで振盪しながら18～24時間プレインキュベーションする。

(b) プレインキュベーション後、Apical側及びBasal側のプレインキュベーション溶液を吸引除去及び洗浄し、Apical側に化合物を含むFaSSIF/HBSS緩衝液 (1%DMSO) (pH6.0) を添加し、Basal側にHBSS緩衝液 (4%BSA) (pH7.4) を添加する。

(c) 各wellは5%CO₂雰囲気下、37℃、80rpmで振盪し、振盪開始180分後にBasal側のサンプルを採取し、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) で化合物の透過量を測定する。

(d) 測定された透過量から透過係数 (Caco-2 Papp (cm/sec)) を算出する。

透過係数 (Caco-2 Papp (cm/sec)) は、数式1を使って算出される。

[数1]

$$P_{app} = \frac{1}{C_s(0) \times S} \times \frac{dQ}{dt} \quad (\text{数式 1})$$

dQ/dt は薬物の透過速度 (単位時間あたりに Basal 側に出現する薬物量)、 S は細胞全体の表面積、 $C_0(0)$ は Apical 側の薬物添加濃度。

なお、上記測定においては、F a S S I F／HBSS緩衝液（１％DMS O）（p H 6． 0）及びHBSS緩衝液（４％B S A）（p H 7． 4）にそれぞれP g p阻害剤（例えばZ o s q u i d a rなど）を添加することができる。

また、上記工程（d）で透過係数を計算する際に用いるドナー側評価対象化合物の濃度を初期に添加した化合物濃度とすることができる他、プレインキュベーションを開始する前や上記工程（c）で振盪を開始する前にA p i c a l 側の溶液を採取して測定した化合物濃度を用いることもできる。特に、プレインキュベーションを行う場合は、プレインキュベーション前までに採取したA p i c a l 側の化合物濃度を用いることが好ましい。

[0026] 本実施形態に係る化合物のCaco-2 Papp (cm/sec) の値は、例えば、 1.0×10^{-4} 以下、 9.0×10^{-5} 以下、 8.0×10^{-5} 以下、 7.0×10^{-5} 以下、 6.0×10^{-5} 以下、 5.0×10^{-5} 以下、 4.0×10^{-5} 以下、 3.0×10^{-5} 以下、 2.0×10^{-5} 以下、 1.0×10^{-5} 以下、 9.0×10^{-6} 以下、 8.0×10^{-6} 以下、 7.0×10^{-6} 以下、 6.0×10^{-6} 以下、又は 5.99×10^{-6} 以下であってよい。本実施形態に係る化合物のCaco-2 Papp (cm/sec) の値の下限は、例えば、 1.0×10^{-9} 以上、 1.0×10^{-8} 以上、 2.0×10^{-8} 以上、 3.0×10^{-8} 以上、 4.0×10^{-8} 以上、 5.0×10^{-8} 以上、 6.0×10^{-8} 以上、 7.0×10^{-8} 以上、 8.0×10^{-8} 以上、 9.0×10^{-8} 以上、 1.0×10^{-7} 以上、 1.1×10^{-7} 以上、 1.2×10^{-7} 以上、 1.3×10^{-7} 以上、又は 1.4×10^{-7} 以上であってよい。本実施形態に係る化合物のCaco-2 Papp (cm/sec) の値の範囲として、例えば、 1.0×10^{-9} 以上 1.0×10^{-4} 以下、 1.0×10^{-8} 以上 $1.0 \times$

-5 以下、 1.0×10^{-7} 以上 1.0×10^{-5} 以下、及び 1.4×10^{-7} 以上 9.9×10^{-6} 以下が例示される。なお、 $E-n$ (n は自然数) とは、 10^{-n} を意味する (例えば、 $1.0 \times 10^{-5} = 1.0 \times 10^{-5}$)。本実施形態に係る化合物の $Caco-2$ P_{app} (cm/sec) の値はまた、例えば、化合物 9 の P_{app} (cm/sec) の値以上であってよく、化合物 2 の P_{app} (cm/sec) の値以下であってよく、化合物 9 の P_{app} (cm/sec) の値以上化合物 2 の P_{app} (cm/sec) の値以下であってよい。

[0027] 一実施形態に係る化合物は、 50 mM リン酸緩衝液 ($pH 6.5$) への $25^\circ C$ における溶解度が 10 mg/mL 以下であってよい。本実施形態に係る化合物の 50 mM リン酸緩衝液 ($pH 6.5$) への $25^\circ C$ における溶解度は、例えば、 5 mg/mL 以下、 2.5 mg/mL 以下、 2 mg/mL 以下、 1 mg/mL 以下、 0.5 mg/mL 以下、 0.25 mg/mL 以下、 0.1 mg/mL 以下、 0.05 mg/mL 以下、 0.025 mg/mL 以下、 0.01 mg/mL 以下、 0.005 mg/mL 以下、 0.0025 mg/mL 以下、又は 0.001 mg/mL 以下であってよい。

[0028] 一実施形態に係る化合物は、生物薬剤学分類システム (Biopharmaceutics Classification System) でクラス I V に分類される化合物であってよい。BCS は、医薬品をその溶解性及び吸収率に基づいて 4 つのクラス (クラス I ~ クラス I V) に分類することで、当該医薬品の消化管吸収特性を予測する指針である。

[0029] BCS における溶解性 (D_o : Dose Number) は、 $D_o = 1$ を境界として、 $D_o \leq 1$ のときに溶解性が高い (高い溶解性) と判定され、 $D_o \geq 1$ のときに溶解性が低い (低い溶解性) と判定される。BCS における吸収率 (F_a : 消化管から吸収される率) は、 90% の吸収率を境界として、 $F_a \leq 0.9$ のときに吸収率が低い (低い吸収率) と判定され、 $F_a \geq 0.9$ のときに吸収率が高い (高い吸収率) と判定される。BCS のクラス I ~ クラス I V は、以下のように定義される。

クラスⅠ：高い溶解性 ($D_o \leq 1$) かつ高い吸収率 ($F_a \geq 0.9$)

クラスⅡ：低い溶解性 ($D_o \geq 1$) かつ高い吸収率 ($F_a \geq 0.9$)

クラスⅢ：高い溶解性 ($D_o \leq 1$) かつ低い吸収率 ($F_a \leq 0.9$)

クラスⅣ：低い溶解性 ($D_o \geq 1$) かつ低い吸収率 ($F_a \leq 0.9$)

[0030] 一実施形態に係る化合物は、分子量が5000以下であってよい。本明細書における分子量は、化合物分子を構成する原子の原子量の総和（単位：「g/mol」）を意味し、分子構造式に含まれる原子の原子量の総和を算出することで得られる（単位「g/mol」）。以下、本明細書においては分子量の単位を省略することがある。

[0031] 本実施形態に係る化合物の分子量は、特に限定されるものではないが、例えば、500以上、550以上、600以上、650以上、700以上、750以上、800以上、850以上、900以上、950以上であってよく、1000以上、1100以上、1200以上、1300以上、又は1400以上であってよい。本実施形態に係る化合物の分子量の上限としては、特に限定されるものではないが、5000以下、4000以下、3000以下、2500以下、2000以下、1900以下、1800以下、1700以下、又は1600以下であってよい。本実施形態に係る化合物の分子量の範囲として、例えば、500以上5000以下、750以上4000以下、1000以上3000以下、1100以上2000以下、1200以上1800以下、及び1400以上1600以下が例示される。

[0032] 一実施形態に係る化合物は、ペプチド化合物であってよい。本明細書において、「ペプチド化合物」は、アミノ酸残基がアミド結合又はエステル結合によって連結されるペプチド化合物であれば特に限定されないが、アミド結合により連結されていることが好ましい。ペプチド化合物のアミノ酸残基数は、特に制限はないが、5以上が好ましく、7以上がより好ましく、8以上が更に好ましく、9以上が更により好ましい。ペプチド化合物のアミノ酸残基数はまた、30以下が好ましく、25以下がより好ましく、15以下が更に好ましく、13以下が更により好ましい。ペプチド化合物のアミノ酸残基

数は、例えば、5以上30以下、7以上25以下、8以上15以下、9以上13以下、及び11であってもよい。ペプチド化合物は、分岐構造を有していてもよい。

[0033] 本明細書においてペプチド化合物を構成する「アミノ酸残基」を単に「アミノ酸」ということがある。

[0034] 本明細書において、「アミノ酸」には、天然アミノ酸、及び非天然アミノ酸が含まれる。また、本明細書において「アミノ酸」はアミノ酸残基を意味することがある。さらに、本明細書において、「アミノ酸残基」には、天然アミノ酸残基、及び非天然アミノ酸残基が含まれる。

[0035] 天然アミノ酸とは、グリシン (G l y)、アラニン (A l a)、セリン (S e r)、トレオニン (T h r)、バリン (V a l)、ロイシン (L e u)、イソロイシン (I l e)、フェニルアラニン (P h e)、チロシン (T y r)、トリプトファン (T r p)、ヒスチジン (H i s)、グルタミン酸 (G l u)、アスパラギン酸 (A s p)、グルタミン (G l n)、アスパラギン (A s n)、システイン (C y s)、メチオニン (M e t)、リシン (L y s)、アルギニン (A r g)、及びプロリン (P r o) を指す。

[0036] 非天然アミノ酸は特に限定されないが、 β -アミノ酸、D型アミノ酸、N置換アミノ酸 (P r oを除く。)、 α 、 α -ジ置換アミノ酸、側鎖が天然アミノ酸と異なるアミノ酸、ヒドロキシカルボン酸等が例示される。本明細書において、非天然のN置換アミノ酸は、P r o以外のN置換アミノ酸を意味する。

[0037] 本明細書におけるアミノ酸としては、任意の立体配置が許容される。アミノ酸の側鎖の選択は特に制限を設けないが、水素原子の他にも例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アララルキル基、ヘテロアララルキル基、シクロアルキル基、スピロ結合したシクロアルキル基から自由に選択される。それぞれには置換基が付与されていてもよく、それら置換基も制限されず、例えば、ハロゲン原子、O原子、S原子、N原子、B原子、S i原子、又はP原子を含む任意の置換基の中から独立

して1つ又は2つ以上自由に選択されてよい。すなわち、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基等、又はオキソ、アミノカルボニル、ハロゲン原子等が例示される。非限定の一態様において、本明細書におけるアミノ酸は、同一分子内にカルボキシル基とアミノ基を有する化合物であってよい（この場合であっても、プロリン、ヒドロキシプロリンのようなイミノ酸もアミノ酸に含まれる）。

[0038] ハロゲン由来の置換基としては、フルオロ（ $-F$ ）、クロロ（ $-Cl$ ）、ブロモ（ $-Br$ ）、ヨウド（ $-I$ ）等が挙げられる。

[0039] O原子由来の置換基としては、ヒドロキシ（ $-OH$ ）、オキシ（ $-OR$ ）、カルボニル（ $-C(=O)-R$ ）、カルボキシ（ $-CO_2H$ ）、オキシカルボニル（ $-C(=O)-OR$ ）、カルボニルオキシ（ $-O-C(=O)-R$ ）、チオカルボニル（ $-C(=O)-SR$ ）、カルボニルチオ基（ $-S-C(=O)-R$ ）、アミノカルボニル（ $-C(=O)-NHR$ ）、カルボニルアミノ（ $-NH-C(=O)-R$ ）、オキシカルボニルアミノ（ $-NH-C(=O)-OR$ ）、スルホニルアミノ（ $-NH-SO_2-R$ ）、アミノスルホニル（ $-SO_2-NHR$ ）、スルファモイルアミノ（ $-NH-SO_2-NHR$ ）、チオカルボキシ（ $-C(=O)-SH$ ）、カルボキシルカルボニル（ $-C(=O)-CO_2H$ ）が挙げられる。

[0040] オキシ（ $-OR$ ）の例としては、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ等が挙げられる。

[0041] カルボニル（ $-C(=O)-R$ ）の例としては、ホルミル（ $-C(=O)-H$ ）、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アラルキルカルボニル等が挙げられる。

[0042] オキシカルボニル（ $-C(=O)-OR$ ）の例としては、アルキルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、

ル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0043] カルボニルオキシ ($-O-C(=O)-R$) の例としては、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0044] チオカルボニル ($-C(=O)-SR$) の例としては、アルキルチオカルボニル、シクロアルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、ヘテロアリールチオカルボニル、アラルキルチオカルボニル等が挙げられる。

[0045] カルボニルチオ ($-S-C(=O)-R$) の例としては、アルキルカルボニルチオ、シクロアルキルカルボニルチオ、アルケニルカルボニルチオ、アルキニルカルボニルチオ、アリールカルボニルチオ、ヘテロアリールカルボニルチオ、アラルキルカルボニルチオ等が挙げられる。

[0046] アミノカルボニル ($-C(=O)-NHR$) の例としては、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル等が挙げられる。これらに加えて、 $-C(=O)-NHR$ 中の N 原子と結合した H 原子が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0047] カルボニルアミノ ($-NH-C(=O)-R$) の例としては、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ等が挙げられる。これらに加えて $-NH-C(=O)-R$ 中の N 原子と結合した H 原子が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

- [0048] オキシカルボニルアミノ ($-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$) の例としては、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルコキシカルボニルアミノ、アルケニルオキシカルボニルアミノ、アルキニルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、アラルキルオキシカルボニルアミノ等が挙げられる。これらに加えて、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 中の N 原子と結合した H 原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。
- [0049] スルホニルアミノ ($-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$) の例としては、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ等が挙げられる。これらに加えて、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ 中の N 原子と結合した H 原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。
- [0050] アミノスルホニル ($-\text{SO}_2-\text{NHR}$) の例としては、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、アルケニルアミノスルホニル、アルキニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニル等が挙げられる。これらに加えて、 $-\text{SO}_2-\text{NHR}$ 中の N 原子と結合した H 原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。
- [0051] スルファモイルアミノ ($-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NHR}$) の例としては、アルキルスルファモイルアミノ、シクロアルキルスルファモイルアミノ、アルケニルスルファモイルアミノ、アルキニルスルファモイルアミノ、アリールスルファモイルアミノ、ヘテロアリールスルファモイルアミノ、アラルキルスルファモイルアミノ等が挙げられる。さらに、 $-\text{NHSO}_2-\text{NHR}$ 中の N 原子と結合した 2 つの H 原子はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

ル、アリール、ヘテロアリール、及びアラルキルからなる群より独立して選択される置換基で置換されていてもよく、またこれらの2つの置換基は環を形成してもよい。

- [0052] S原子由来の置換基として、チオール ($-SH$)、チオ ($-S-R$)、スルフィニル ($-S(=O)-R$)、スルホニル ($-S(O)_2-R$)、スルホ ($-SO_3H$)、ペンタフルオロスルファニル ($-SF_5$) 等が挙げられる。
- [0053] チオ ($-S-R$) の例としては、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ等が挙げられる。
- [0054] スルフィニル ($-S(=O)-R$) の例としては、アルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アラルキルスルフィニル等が挙げられる。
- [0055] スルホニル ($-S(O)_2-R$) の例としては、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニル等が挙げられる。
- [0056] N原子由来の置換基として、アジド ($-N_3$ 、「アジド基」ともいう)、シアノ ($-CN$)、1級アミノ ($-NH_2$)、2級アミノ ($-NH-R$)、3級アミノ ($-NR(R')$)、アミジノ ($-C(=NH)-NH_2$)、置換アミジノ ($-C(=NR)-NR'R''$)、グアニジノ ($-NH-C(=NH)-NH_2$)、置換グアニジノ ($-NR-C(=NR'R'')-NR'R''$)、アミノカルボニルアミノ ($-NR-CO-NR'R''$) 等が挙げられる。
- [0057] 2級アミノ ($-NH-R$) の例としては、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ等が挙げられる。
- [0058] 3級アミノ ($-NR(R')$) の例としては、例えばアルキル (アラルキ

ル) アミノなど、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル等の中からそれぞれ独立して選択される、任意の2つの置換基を有するアミノ基が挙げられ、これらの任意の2つの置換基は環を形成してもよい。

[0059] 置換アミジノ ($-C(=NR)-NR'R''$) の例としては、N原子上の3つの置換基R、R'、及びR''が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、例えばアルキル(アラルキル)(アリール)アミジノ等が挙げられる。

[0060] 置換グアニジノ ($-NR-C(=NR''')-NR'R''$) の例としては、R、R'、R''、及びR'''が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、及びこれらが環を形成した基等が挙げられる。

[0061] アミノカルボニルアミノ ($-NR-CO-NR'R''$) の例としては、R、R'、及びR''が、水素原子、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、及びこれらが環を形成した基等が挙げられる。

[0062] B原子由来の置換基として、ボリル ($-BR(R')$)、及びジオキシボリル ($-B(OR)(OR')$) 等が挙げられる。これらの2つの置換基R及びR'は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルなどの中からそれぞれ独立して選択された基、又はこれらが環を形成した基であってもよい。具体的には、環状ボリル基が挙げられ、さらに具体的には、ピナコラートボリル基、ネオペンタンジオラートボリル基、カテコラートボリル基等が挙げられる。

[0063] アミノ酸の主鎖アミノ基は、非置換 ($-NH_2$) でも、置換されていてもよい(すなわち、 $-NHR$ 。Rは、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラ

ルキル基、シクロアルキル基等を示し、またプロリンのようにN原子に結合した炭素鎖と α 位の炭素原子とが環を形成していてもよい。))。

- [0064] 本明細書において、主鎖アミノ基が置換されているアミノ酸を「N置換アミノ酸」と称する。本明細書における「N置換アミノ酸」としては、好ましくはN-アルキルアミノ酸、N-C₁-C₆アルキルアミノ酸、N-C₁-C₅アルキルアミノ酸、N-C₁-C₄アルキルアミノ酸、N-C₁-C₃アルキルアミノ酸、N-エチルアミノ酸、N-メチルアミノ酸、N-C₇-C₁₄アラルキルアミノ酸、N-ベンジルアミノ酸、N-フェネチルアミノ酸が例示されるが、これらに限定されるものではない。
- [0065] 本明細書におけるN置換アミノ酸の窒素原子上の置換基（上述した-NH RのR）として具体的には、アルキル基（好ましくはC₁-C₆アルキル基、より好ましくはC₁-C₄アルキル基、より好ましくはC₁-C₃アルキル基、更に好ましくはエチル基又はメチル基）、C₇-C₁₄アラルキル基、ベンジル基、フェネチル基等が例示される。N置換アミノ酸の窒素原子上の置換基としては、エチル基又はメチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい（すなわち、N置換アミノ酸として、Nメチルアミノ酸が特に好ましい）。
- [0066] 本明細書における「アミノ酸」にはそれぞれに対応する全ての同位体を含む。「アミノ酸」の同位体は、少なくとも1つの原子が、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子で天然の存在比とは異なる存在比で置換されたものである。本明細書の「アミノ酸」に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl等が含まれる。全ての割合の放射性又は非放射性の同位元素を含有する本明細書の化合物は、本発明の範囲に包含される。
- [0067] 本実施形態に係るペプチド化合物は、2以上のN置換アミノ酸残基を含むものであってよい。本実施形態に係るペプチド化合物に含まれるN置換アミノ酸残基の数は、例えば、3以上、4以上、又は5以上であってよい。

[0068] 本実施形態に係るペプチド化合物は、環状部を有するペプチド化合物（本明細書において「環状ペプチド化合物」と称することもある。）であってもよい。本明細書において、ペプチド化合物の「環状部」とは、2以上のアミノ酸残基が連結され、形成されている環状の部分の意味する。環状ペプチド化合物の環状部を構成するアミノ酸残基数は、5以上15以下、6以上15以下、7以上15以下、8以上15以下、9以上15以下、10以上15以下、5以上14以下、6以上14以下、7以上14以下、8以上14以下、9以上14以下、10以上14以下、5以上13以下、6以上13以下、7以上13以下、8以上13以下、9以上13以下、10以上13以下、5以上12以下、6以上12以下、7以上12以下、8以上12以下、9以上12以下、10以上12以下、5以上11以下、6以上11以下、7以上11以下、8以上11以下、9以上11以下、10以上11以下、又は11であってもよい。環状部は、アミド結合、炭素－炭素結合形成反応、S－S結合、チオエーテル結合、トリアゾール結合等の共有結合を介して形成されることが好ましく、アミノ酸残基が連結した直鎖状のペプチド化合物のN末端側の基とC末端側の基とを結合させて形成させることができる。具体的には、例えば、アミノ酸残基が連結した直鎖状のペプチド化合物のN末端側のアミノ基とC末端側のカルボキシル基とを結合させて形成させることができる。環化は、アミド結合のような炭素－窒素結合による環化、エステル結合及びエーテル結合のような炭素－酸素結合による環化、チオエーテル結合のような炭素－硫黄結合による環化、炭素－炭素結合による環化、硫黄－硫黄結合による環化、又は複素環構築による環化など、どのような形態であってもよい。これらのうちでは、アミド結合及び炭素－炭素結合などの共有結合を介した環化が好ましく、側鎖のカルボキシ基と主鎖のアミノ基によるアミド結合を介した環化がより好ましい。環化に用いられるカルボキシ基及びアミノ基等の位置は、主鎖上のものでも、側鎖上のものでもよく、環化可能な位置にあれば、特に制限されない。

[0069] 本実施形態に係る環状ペプチド化合物は、環原子数が15以上46以下で

あってよい。本明細書において「環原子数」とは、環の最も内側の部分を含む環式化合物の原子（環原子）の数を意味し、化合物が複数の環を有する場合は当該原子の数が最も多い環の当該原子の数として定義する。なお、2つの環が一部の原子を共有して存在している場合、共有する原子の数が小さい方を使用して、それぞれの環の環原子数を算出する。「環原子数」について具体例で更に説明すると、例えば、この方法を用いると、テトラヒドロフラン（THF）の環原子数は5であり、タクロリムス（FK506）の環原子数は21であり、実施例に記載の化合物1及び化合物9の環原子数は34である。

[0070] 本実施形態に係る環状ペプチド化合物の環原子数は、例えば、34以上46以下、34以上43以下、34以上40以下、34以上37以下、34以上36以下、又は34であってよい。環原子数の算出に使用される環原子は、炭素原子、水素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、リン原子、及びケイ素原子からなる群から選択されてもよく、炭素原子、水素原子、窒素原子、及び酸素原子からなる群から選択されてもよい。

[0071] 一実施形態に係るペプチド化合物は、 ClogP /アミノ酸残基数が1.0以上であってよい。ここで「アミノ酸残基数」は、ペプチド化合物を構成するアミノ酸残基の総数を意味する。例えば、環状部が10個のアミノ酸残基からなり、直鎖部が1アミノ酸残基からなる環状ペプチド化合物のアミノ酸残基数は11である。 ClogP /アミノ酸残基数は、ペプチド化合物の ClogP を該ペプチド化合物に含まれるアミノ酸残基数で除することにより算出される値である。例えば、ペプチド化合物の ClogP が14.0で、該ペプチド化合物に含まれるアミノ酸残基数が7のとき、該ペプチド化合物の ClogP /アミノ酸残基数は2.0と計算される。

[0072] 本実施形態に係るペプチド化合物の ClogP /アミノ酸残基数は、例えば、1.1以上、又は1.2以上であってよい。本実施形態に係るペプチド化合物の ClogP /アミノ酸残基数の上限は、例えば、1.8以下、1.7以下、1.6以下、又は1.5以下であってよい。本実施形態に係るペプ

チド化合物の ClogP / アミノ酸残基数の範囲として、例えば、1.0 以上 1.8 以下、1.0 以上 1.7 以下、1.1 以上 1.6 以下、及び 1.1 以上 1.5 以下が例示される。

[0073] 本実施形態に係る化合物は、上述した物性、特性及び構造等の特徴を 1 つ有するものであってもよく、2 つ以上を任意に組み合わせて有するものであってもよい。本実施形態に係る化合物の更なる具体例を以下に記載する。

[0074] 一実施形態に係る化合物は、以下の (i) 及び (ii) の特徴を有する。

(i) ClogP が 9 以上である。

(ii) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が $1.0 \text{E}-5$ 以下である。

[0075] 一実施形態に係る化合物は、以下の (i) 及び (ii) の特徴を有する。

(i) ClogP が 10 以上である。

(ii) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が $1.0 \text{E}-7$ 以上、 $1.0 \text{E}-5$ 以下である。

[0076] 一実施形態に係る化合物は、以下の (i)、(ii) 及び (iii) の特徴を有する。

(i) ClogP が 13 以上である。

(ii) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が $1.4 \text{E}-7$ 以上、 $6.0 \text{E}-6$ 以下である。

(iii) 分子量が 1000 以上である。

[0077] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の (i) 及び (ii) の特徴を有する。

(i) 5 以上 12 以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 9 以上 13 以下である。

(ii) N 置換アミノ酸残基を少なくとも 2 つ含み、N 置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む。

[0078] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の (i) 及び (ii) の特徴を有する。

(i) 9以上12以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が9以上13以下である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも3つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む。

[0079] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の(i)及び(ii)の特徴を有する。

(i) 11のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が11である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも4つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む。

[0080] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の(i)、(ii)、(iii)及び(iv)の特徴を有する。

(i) 5以上12以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が9以上13以下である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも2つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む。

(iii) ClogP が9以上である。

(iv) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が 1.0×10^{-5} 以下である。

[0081] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の(i)、(ii)、(iii)及び(iv)の特徴を有する。

(i) 9以上12以下のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が9以上13以下である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも3つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む。

(iii) ClogP が9以上である。

(iv) $\text{Caco-2 Papp (cm/sec)}$ の値が 1.0×10^{-5} 以下である。

[0082] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の (i)、(ii)、(iii) 及び (iv) の特徴を有する。

(i) 11 のアミノ酸残基からなる環状部を含み、アミノ酸残基数が 11 である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも 4 つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む。

(iii) ClogP が 11 以上である。

(iv) $Caco-2$ Papp (cm/sec) の値が 6.0×10^{-6} 以下である。

[0083] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の (i) 及び (ii) の特徴を有する。

(i) アミノ酸残基数が 9 以上 13 以下であり、環状部の環原子数が 34 である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも 2 つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む。

[0084] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の (i)、(ii)、(iii)、(iv) 及び (v) の特徴を有する。

(i) アミノ酸残基数が 9 以上 13 以下であり、環状部の環原子数が 34 である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも 2 つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも 1 つ含む。

(iii) ClogP が 9 以上である。

(iv) $Caco-2$ Papp (cm/sec) の値が 1.0×10^{-5} 以下である。

(v) 分子量が 1000 以上である。

[0085] 一実施形態に係る化合物は、環状部を有するペプチド化合物であり、かつ以下の (i)、(ii)、(iii)、(iv) 及び (v) の特徴を有する。

。

(i) アミノ酸残基数が11であり、環状部の環原子数が34である。

(ii) N置換アミノ酸残基を少なくとも4つ含み、N置換されていないアミノ酸残基を少なくとも1つ含む。

(iii) ClogPが13以上である。

(iv) $Caco-2$ P_{app} (cm/sec) の値が 1.4×10^{-7} 以上、 6.0×10^{-6} 以下である。

(v) 分子量が1000以上である。

[0086] 本実施形態に係る化合物は、例えば、シクロスポリン及びその類縁体を含まないものであってよい。シクロスポリンの類縁体は、シクロスポリンが有する生体作用を維持しつつ、シクロスポリンを化学修飾したものを意味する。シクロスポリンの類縁体としては、例えば、ジヒドロシクロスポリンDが挙げられる。

[0087] 本実施形態に係る化合物はまた、例えば、(5S, 8S, 11S, 15S, 18S, 23aS, 29S, 35S, 37aS) - 8 - ((S) - sec - ブチル) - 18 - シクロペンチル - 29 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェネチル) - 36 - エチル - 11 - イソブチル - N, N, 5, 6, 12, 16, 19, 33 - オクタメチル - 35 - (4 - メチルベンジル) - 4, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 28, 31, 34, 37 - ウンデカオキソテトラトリアコンタヒドロ - 2H, 4H - スピロ [アゼト [2, 1 - u] ピロロ [2, 1 - i] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31] ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン - 21, 1' - シクロペンタン] - 15 - カルボキサミド、(5S, 8S, 11S, 15S, 18S, 23aS, 25R, 29S, 35S, 37aS) - 8 - ((S) - sec - ブチル) - 35 - (シクロヘキシルメチル) - 18 - シクロペンチル - 29 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェネチル) - 25 - エトキシ - 11 - イソブチル - N, N, 5, 6, 12, 16, 19, 33, 36 - ノナメチル - 4, 7, 10, 13,

17, 20, 23, 28, 31, 34, 37-ウンデカオキソテトラトリア
 コンタヒドロ-2H, 4H-スピロ [アゼト [2, 1-u] ピロロ [2, 1-
 i] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31]
 ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン-21, 1'-シクロペンタン]
 -15-カルボキサミド、(3S, 9S, 18S, 21S, 25S, 28S,
 34S)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニ
 ル]エチル]-28-シクロヘキシル-9-(シクロヘキシルメチル)-2
 1-イソブチル-7, 10, 13, 16, 22, 26, 29-ヘプタメチル
 -18-[(1S)-1-メチルプロピル]-25-(ピペリジン-1-カル
 ボニル)スピロ [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 26, 2
 9, 32-ウンデカザビシクロ [32. 3. 0] ヘプタトリアコンタン-3
 1, 1'-シクロペンタン]-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23
 , 27, 30, 33-ウンデカオン、(5S, 8S, 11S, 15S, 18
 S, 23aS, 29S, 35S, 37aS)-8-((S)-sec-ブチ
 ル)-29-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-3
 5-(シクロヘキシルメチル)-18-シクロペンチル-11-イソブチル
 -5, 6, 12, 16, 19, 33, 36-ヘプタメチル-15-(モルホ
 リン-4-カルボニル)ドコサヒドロ-2H, 4H-スピロ [アゼト [2,
 1-u] ピロロ [2, 1-i] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 2
 2, 25, 28, 31] ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン-21,
 1'-シクロペンタン]-4, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 28,
 31, 34, 37 (14H, 22H)-ウンデカオン、及び(5S, 8S, 1
 1S, 15S, 18S, 23aS, 29S, 35S, 37aS)-8-((
 S)-sec-ブチル)-29-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル
)フェネチル)-18-シクロペンチル-36-エチル-11-イソブチル
 -5, 6, 12, 16, 19, 33-ヘキサメチル-35-(4-メチルベ
 ンジル)-15-(モルホリン-4-カルボニル)ドコサヒドロ-2H, 4
 H-スピロ [アゼト [2, 1-u] ピロロ [2, 1-i] [1, 4, 7, 1

0, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31] ウンデカアザシクロテトラトリアコンチン-21, 1'-シクロペンタン]-4, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 28, 31, 34, 37 (14H, 22H) -ウンデカオンを含まないものであってよい。

[0088] 本実施形態に係る化合物は、通常、1つの製剤に対し1種のみ含まれる。

[0089] (ポリオキシエチレン構造を含む油性成分)

本実施形態に係る製剤は、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分（単に「油性成分」ということがある。）を含む。ポリオキシエチレン構造は、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ （ n は、自然数。）で表される構造を意味する。

[0090] 本実施形態に係る油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数は、例えば、2以上150以下であってよい。本実施形態に係る油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数は、例えば、5以上、10以上、15以上、20以上、25以上、又は30以上であってよく、140以下、130以下、120以下、110以下、100以下、90以下、80以下、70以下、60以下、50以下、40以下、39以下、38以下、37以下、又は36以下であってよい。本実施形態に係る油性成分の酸化エチレンの平均付加モル数の範囲として、例えば、10以上90以下、15以上60以下、20以上50以下、25以上40以下、30以上39以下、又は35が例示される。

[0091] 本実施形態に係る油性成分としては、例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを挙げることができる。本実施形態に係る油性成分のより具体的な例として、酸化エチレンの平均付加モル数が30以上39以下であるポリオキシエチレンヒマシ油、酸化エチレンの平均付加モル数が35であるポリオキシエチレンヒマシ油が例示できる。

[0092] 本実施形態に係る油性成分は、1種単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0093] (製剤)

本実施形態に係る製剤は、上述した化合物、及びポリオキシエチレン構造

を含む油性成分を少なくとも含む。本実施形態に係る製剤100体積%中に占めるポリオキシエチレン構造を含む油性成分の含有量は、2.0体積%以上7.5体積%以下であればよい。

[0094] 本実施形態に係る製剤100体積%中に占めるポリオキシエチレン構造を含む油性成分の含有量は、例えば、2.1体積%以上、2.2体積%以上、2.3体積%以上、2.4体積%以上、2.5体積%以上、2.6体積%以上、2.7体積%以上、2.8体積%以上、2.9体積%以上、3.0体積%以上、3.1体積%以上、3.2体積%以上、3.3体積%以上、3.4体積%以上、3.5体積%以上、3.6体積%以上、3.7体積%以上、3.8体積%以上、3.9体積%以上、4.0体積%以上、4.1体積%以上、4.2体積%以上、4.3体積%以上、4.4体積%以上、4.5体積%以上、4.6体積%以上、4.7体積%以上、4.8体積%以上、4.9体積%以上、5.0体積%以上、5.1体積%以上、5.2体積%以上、5.3体積%以上、5.4体積%以上、5.5体積%以上、5.6体積%以上、5.7体積%以上、5.8体積%以上、5.9体積%以上、6.0体積%以上、6.1体積%以上、6.2体積%以上、6.3体積%以上、6.4体積%以上、6.5体積%以上、6.6体積%以上、6.7体積%以上、6.8体積%以上、6.9体積%以上、7.0体積%以上、7.1体積%以上、7.2体積%以上、7.3体積%以上、又は7.4体積%以上であってよい。

[0095] 本実施形態に係る製剤100体積%中に占めるポリオキシエチレン構造を含む油性成分の含有量は、例えば、7.4体積%以下、7.3体積%以下、7.2体積%以下、7.1体積%以下、7.0体積%以下、6.9体積%以下、6.8体積%以下、6.7体積%以下、6.6体積%以下、6.5体積%以下、6.4体積%以下、6.3体積%以下、6.2体積%以下、6.1体積%以下、6.0体積%以下、5.9体積%以下、5.8体積%以下、5.7体積%以下、5.6体積%以下、5.5体積%以下、5.4体積%以下、5.3体積%以下、5.2体積%以下、5.1体積%以下、5.0体積%以下、4.9体積%以下、4.8体積%以下、4.7体積%以下、4.6体積%以下、4.5体積%以下、4.4体積%以下、4.3体積%以下、4.2体積%以下、4.1体積%以下、4.0体積%以下、3.9体積%以下、3.8体積%以下、3.7体積%以下、3.6体積%以下、3.5体積%以下、3.4体積%以下、3.3体積%以下、3.2体積%以下、3.1体積%以下、3.0体積%以下、2.9体積%以下、2.8体積%以下、2.7体積%以下、2.6体積%以下、2.5体積%以下、2.4体積%以下、2.3体積%以下、2.2体積%以下、2.1体積%以下、2.0体積%以下、1.9体積%以下、1.8体積%以下、1.7体積%以下、1.6体積%以下、1.5体積%以下、1.4体積%以下、1.3体積%以下、1.2体積%以下、1.1体積%以下、1.0体積%以下、0.9体積%以下、0.8体積%以下、0.7体積%以下、0.6体積%以下、0.5体積%以下、0.4体積%以下、0.3体積%以下、0.2体積%以下、0.1体積%以下、0.0体積%以下、又は0.0体積%以下であってよい。

積%以下、4.5体積%以下、4.4体積%以下、4.3体積%以下、4.2体積%以下、4.1体積%以下、4.0体積%以下、3.9体積%以下、3.8体積%以下、3.7体積%以下、3.6体積%以下、3.5体積%以下、3.4体積%以下、3.3体積%以下、3.2体積%以下、3.1体積%以下、3.0体積%以下、2.9体積%以下、2.8体積%以下、2.7体積%以下、2.6体積%以下、2.5体積%以下、2.4体積%以下、2.3体積%以下、2.2体積%以下、又は2.1体積%以下であってよい。

[0096] 本実施形態に係る製剤100体積%中に占めるポリオキシエチレン構造を含む油性成分の含有量の範囲として、例えば、2.1体積%以上7.4体積%以下、2.2体積%以上7.3体積%以下、2.3体積%以上7.2体積%以下、2.4体積%以上7.1体積%以下、2.5体積%以上7.0体積%以下、2.6体積%以上6.9体積%以下、2.7体積%以上6.8体積%以下、2.8体積%以上6.7体積%以下、2.9体積%以上6.6体積%以下、3.0体積%以上6.5体積%以下、3.1体積%以上6.4体積%以下、3.2体積%以上6.3体積%以下、3.3体積%以上6.2体積%以下、3.4体積%以上6.1体積%以下、3.5体積%以上6.0体積%以下、3.6体積%以上5.9体積%以下、3.7体積%以上5.8体積%以下、3.8体積%以上5.7体積%以下、3.9体積%以上5.6体積%以下、4.0体積%以上5.5体積%以下、4.1体積%以上5.4体積%以下、4.2体積%以上5.3体積%以下、4.3体積%以上5.2体積%以下、4.4体積%以上5.1体積%以下、4.5体積%以上5.0体積%以下、また、2.0体積%以上3.9体積%以下、2.0体積%以上3.5体積%以下、4.1体積%以上4.9体積%以下、5.1体積%以上7.5体積%以下、5.5体積%以上7.5体積%以下、6.0体積%以上7.5体積%以下を例示できる。本実施形態に係る製剤100体積%中に占めるポリオキシエチレン構造を含む油性成分の含有量の範囲として、さらに、2.0体積%以上7.5体積%未満、2.0体積%以上7.0体積%以下、2.0体積%以上5.0体積%以下、2.5体積%以上7.5体積%以下、2.

． 5 体積％以上 5． 0 体積％以下を例示できる。

[0097] 本実施形態に係る製剤中の化合物の含有量は、特に制限されないが、例えば、0． 1 m g / m L 以上 1 0 0 m g / m L 以下であってよい。本実施形態に係る製剤中の化合物の含有量は、例えば、0． 2 m g / m L 以上、0． 3 m g / m L 以上、0． 4 m g / m L 以上、0． 5 m g / m L 以上、0． 6 m g / m L 以上、0． 7 m g / m L 以上、0． 8 m g / m L 以上、0． 9 m g / m L 以上、又は 1 m g / m L 以上であってよく、9 0 m g / m L 以下、8 0 m g / m L 以下、7 0 m g / m L 以下、6 0 m g / m L 以下、5 0 m g / m L 以下、4 0 m g / m L 以下、又は 3 0 m g / m L 以下であってよい。本実施形態に係る製剤中の化合物の含有量の範囲として、例えば、0． 2 m g / m L 以上 9 0 m g / m L 以下、0． 3 m g / m L 以上 8 0 m g / m L 以下、0． 4 m g / m L 以上 7 0 m g / m L 以下、0． 5 m g / m L 以上 6 0 m g / m L 以下、0． 6 m g / m L 以上 5 0 m g / m L 以下、0． 7 m g / m L 以上 4 0 m g / m L 以下、及び 0． 8 m g / m L 以上 3 0 m g / m L 以下を例示できる。

[0098] 本実施形態に係る製剤は、担体を含んでいてもよい。担体としては、例えば、食塩水、緩衝食塩水、水、及び等張水性緩衝液等の水性媒体、ジメチルスルホキシド（DMSO）並びにそれらの組み合わせが挙げられる。

[0099] 本実施形態に係る製剤が DMSO を含む場合、製剤 1 0 0 体積％中に占める DMSO の含有量は、例えば、1 体積％以上 3 0 体積％以下、3 体積％以上 2 5 体積％以下、5 体積％以上 2 0 体積％以下、7 体積％以上 1 5 体積％以下、又は 1 0 体積％であってよい。

[0100] 本実施形態に係る製剤は、本発明による効果を損なわない範囲において、上述した化合物、及びポリオキシエチレン構造を含む油性成分以下の成分（その他成分）を含んでいてもよい。その他成分としては、例えば、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分以外の界面活性剤（例えば、ラウロイルーレールカルニチン）、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、崩壊剤、賦形剤、結合剤、流動化剤・滑沢剤等が挙げられる。

- [0101] 本実施形態に係る製剤は、化合物及び特定濃度のポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含有することで、汎用的に化合物の経口吸収性が高められていることから、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分以外の界面活性剤を含まないものであってよい。より具体的には、本実施形態に係る製剤は、ラウロイル－Ｌ－カルニチンを含まないものであってよい。
- [0102] 本実施形態に係る製剤に含まれる成分は、実質的に水、化合物、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分及びＤＭＳＯからなってもよく、水、化合物、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分及びＤＭＳＯのみからなってもよい。本明細書において、「実質的に」とは、そこに挙げられた成分（水、化合物、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分、ＤＭＳＯなどが例示されるが、これらに限定されない。）が主たる成分であり、その他の成分については、本発明の一態様における効果に負の影響を与えない成分、又は負の影響を与えない量、若しくは態様であれば含んでいてもよいことを意味する。例えば、本発明の一態様における効果に負の影響を与えない成分、又は負の影響を与えない量、若しくは態様であれば、そこに挙げられていない成分（例えば、エタノール等）を含んでいてもよい。
- [0103] 本実施形態に係る製剤の剤型は、特に制限されないが、典型的には液体製剤である。
- [0104] 本実施形態に係る製剤は、化合物の経口吸収性が高められているため、経口製剤とするのが好ましい。
- [0105] 本実施形態に係る製剤を投与する対象は、特に制限されず、ヒト及び非ヒト動物であってよい。非ヒト動物としては、例えば、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスが挙げられる。対象としては、非ヒト動物が好ましく、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスがより好ましく、ラット及びマウスが更に好ましく、マウスが更により好ましい。
- [0106] 本実施形態に係る製剤を投与する方法は、特に制限されず、経口投与されてもよく、非経口投与されてもよい。一方、本実施形態に係る製剤は、化合物の経口吸収性が高められているため、経口投与されるのが好ましい。

- [0107] 本実施形態に係る製剤の投与量は、特に制限されず、例えば、対象の体重（kg）あたりの化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上1000 mg/kg以下になるように投与されてよい。化合物の投与用量は、例えば、1 mg/kg以上500 mg/kg以下、1 mg/kg以上100 mg/kg以下、1 mg/kg以上50 mg/kg以下、3 mg/kg以上30 mg/kg以下、10 mg/kg以上30 mg/kg以下、0.1 mg/kg以上100 mg/kg以下、1 mg/kg以上5 mg/kg以下、10 mg/kg以上100 mg/kg以下、15 mg/kg以上50 mg/kg以下、20 mg/kg以上40 mg/kg以下、25 mg/kg以上35 mg/kg以下、3 mg/kg、又は30 mg/kgであってよい。
- [0108] 本実施形態に係る製剤は、化合物、及びポリオキシエチレン構造を含む油性成分を配合することを含み、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分は、製剤100体積%中に占める含有量が2.0体積%以上7.5体積%以下となるように配合される、製造方法により得ることができる。
- [0109] 当該製造方法は、より具体的には、水等の水性媒体及び／又はDMSO等の担体と、化合物、及びポリオキシエチレン構造を含む油性成分を攪拌等により混合することを含んでいてもよい。また、必要に応じて、上述したその他成分を更に添加してもよい。
- [0110] 本実施形態に係る製剤において、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分は、化合物の吸収促進作用を発揮していると捉えることができ、化合物の吸収促進作用を発揮させ得る有効成分といえる。同様に、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分は、化合物の溶解性向上作用を発揮していると捉えることもでき、化合物の溶解性向上作用を発揮させ得る有効成分といえる。したがって、本発明の一態様として、化合物の吸収促進剤であって、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を有効成分として含み、化合物を含む製剤100体積%中に占める前記油性成分の含有量が、2.0体積%以上7.5体積%以下で用いられる、吸収促進剤が提供される。同様に本発明の他の一態様として、化合物の溶解性向上剤であって、ポリオキシエチレン構造を含む油

性成分を有効成分として含み、化合物を含む製剤100体積%中に占める前記油性成分の含有量が、2.0体積%以上7.5体積%以下で用いられる、溶解性向上剤が提供される。

[0111] 上記観点から、本実施形態に係る製剤は、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含まない製剤と比較して、化合物の吸収が促進されているものであるのが好ましい。また、本実施形態に係る製剤は、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含まない製剤と比較して、化合物の溶解性が向上しているものであるのが好ましい。ここで、比較対象とする「ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含まない製剤」は、本実施形態に係る製剤において、ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を担体（例えば、水）と置き換えた組成を有する製剤を意味する。

[0112] 本実施形態に係る製剤は、汎用的に化合物の経口吸収性が高められているため、候補化合物のスクリーニング用として、好適に使用することができる。候補化合物としては、特に医薬の候補化合物（臨床候補化合物）が挙げられる。本実施形態に係る製剤を使用した候補化合物のスクリーニング方法を次に説明する。

[0113] 「候補化合物のスクリーニング方法」

本実施形態に係る候補化合物のスクリーニング方法（以下、単に「スクリーニング方法」ともいう。）は、上述した本発明に係る製剤を対象に投与することを含む。なお、以下の説明において、製剤に含まれる化合物のことを特に「被験化合物」ということがある。

[0114] 本実施形態に係るスクリーニング方法は、以下の（１）、（２）及び（３）からなる群より選択される少なくとも１つを指標として候補化合物を選択することを含んでもよい。

（１）薬効

（２）毒性

（３）薬物動態学的特性

[0115] 本実施形態に係るスクリーニング方法では、対象に投与された被験化合物

の薬効及び／又は毒性を測定し、薬効が認められた、又は薬効が高い被験化合物を選択したり、毒性が低い、又は毒性がない被験化合物を選択することができる。被験化合物の薬効及び／又は毒性は、例えば、予め設定された閾値と比較することで評価してもよい。また、比較対照として薬効を有する化合物を使用して同様に測定を実施し、当該対照に比べて薬効が高い、又は毒性が低い被験化合物を選択することもできる。薬効としては、特に制限されるものではないが、例えば、細胞増殖抑制作用、細胞傷害作用、及び腫瘍増殖抑制作用等が挙げられる。毒性としては、特に制限されるものではないが、例えば、肝毒性、腎毒性、心毒性が挙げられる。

[0116] また、本実施形態に係るスクリーニング方法では、被験化合物を投与した対象において、被験化合物の血中濃度を測定することにより、被験化合物の薬物動態学的特性を評価することもできる。ここで「薬物動態学的特性」とは、対象の体内における被験化合物の有効血中濃度、血中半減期、及び／又は消失速度等の特性を意味する。被験化合物の薬物動態学的特性は、例えば、予め設定された閾値と比較することで評価してもよい。例えば、通常、有効血中濃度が高い、血中半減期が長い、又は消失速度が遅い物質ほど、薬物動態学的特性は優れていると判断されるが、これに限定されるものではない。また、被験化合物の血中濃度の測定の手法については特に限定されるものではない。

[0117] 本実施形態に係るスクリーニング方法は、（３）薬物動態学的特性を指標として候補化合物を選択することを含むものであってよい。

[0118] 本実施形態に係るスクリーニング方法は、複数の被験化合物から候補化合物を選択するものであってよい。この場合、複数の被験化合物は、それぞれ別の製剤として対象に投与される。被験化合物の数は、特に制限されるものではないが、例えば、２以上、３以上、４以上、５以上、６以上、７以上、又は８以上であってよい。なお、スクリーニングは、条件に合うものを選び出すことであるため、本実施形態に係るスクリーニング方法は、１の被験化合物に対しても実施できる。

[0119] 本実施形態に係るスクリーニング方法において、本発明に係る製剤を投与する対象は、特に制限されないが、非ヒト動物であってよい。対象としては、例えば、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスが挙げられる。対象としては、ラット及びマウスが好ましく、マウスがより好ましい。

[0120] 本実施形態に係るスクリーニング方法において、本発明に係る製剤を投与する方法は、特に制限されず、経口投与されてもよく、非経口投与されてもよい。一方、本発明に係る製剤は、化合物の経口吸収性が高められているため、経口投与されるのが好ましい。

[0121] 本実施形態に係るスクリーニング方法において、本発明に係る製剤の投与量は、特に制限されず、例えば、対象の体重（kg）あたりの被験化合物の投与用量が0.1 mg/kg以上1000 mg/kg以下になるように投与してよい。被験化合物の投与用量は、例えば、1 mg/kg以上500 mg/kg以下、1 mg/kg以上100 mg/kg以下、1 mg/kg以上50 mg/kg以下、3 mg/kg以上30 mg/kg以下、10 mg/kg以上30 mg/kg以下、0.1 mg/kg以上10 mg/kg以下、1 mg/kg以上5 mg/kg以下、10 mg/kg以上100 mg/kg以下、15 mg/kg以上50 mg/kg以下、20 mg/kg以上40 mg/kg以下、25 mg/kg以上35 mg/kg以下、3 mg/kg、又は30 mg/kgであってよい。

[0122] 〔被験化合物の比較方法〕

本実施形態に係る方法は、複数の被験化合物の比較方法であって、上述した本発明に係る製剤を対象に投与すること、及び以下の（１）、（２）及び（３）からなる群より選択される少なくとも１つを指標として複数の被験化合物を比較することを含む。

（１）薬効

（２）毒性

（３）薬物動態学的特性

[0123] 本実施形態に係る比較方法では、対象に投与された被験化合物の薬効及び

／又は毒性を測定し、被験化合物間で比較する。これにより、例えば、薬効が相対的に高い被験化合物を選択したり、毒性が相対的に低い被験化合物を選択したりすることができる。また、被験化合物として薬効を有する対照化合物を使用して同様に測定を実施し、当該対照に比べて薬効が高い、又は毒性が低い被験化合物を選択することもできる。薬効としては、特に制限されるものではないが、例えば、細胞増殖抑制作用、細胞傷害作用、及び腫瘍増殖抑制作用等が挙げられる。毒性としては、特に制限されるものではないが、例えば、肝毒性、腎毒性、心毒性が挙げられる。

[0124] また、本実施形態に係る比較方法では、被験化合物を投与した対象において、被験化合物の血中濃度を測定することにより、被験化合物の薬物動態学的特性を評価することもできる。ここで「薬物動態学的特性」とは、対象の体内における被験化合物の濃度を意味し、好ましくは対象の体内における被験化合物の有効血中濃度、血中半減期、及び／又は消失速度等の特性を意味する。被験化合物間で薬物動態学的特性を比較することで、薬物動態学的特性が相対的に優れる被験化合物を選択することができる。また、被験化合物として薬効を有する対照化合物を使用して同様に測定を実施し、当該対照に比べて薬物動態学的特性が優れる被験化合物を選択することもできる。例えば、通常、有効血中濃度が高い、血中半減期が長い、又は消失速度が遅い物質ほど、薬物動態学的特性は優れていると判断されるが、これに限定されるものではない。また、被験化合物の血中濃度の測定の手法については特に限定されるものではない。

[0125] 本実施形態に係る比較方法は、（３）薬物動態学的特性を指標として被験化合物を比較することを含むものであってよい。被験化合物の数は、特に制限されるものではないが、例えば、２以上、又は３以上であってよい。

[0126] 本実施形態に係る比較方法において、本発明に係る製剤を投与する対象は、特に制限されないが、非ヒト動物であってよい。対象としては、例えば、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスが挙げられる。対象としては、ラット及びマウスが好ましく、マウスがより好ましい。

[0127] 本実施形態に係る比較方法において、本発明に係る製剤を投与する方法は、特に制限されず、経口投与されてもよく、非経口投与されてもよい。一方、本発明に係る製剤は、化合物の経口吸収性が高められているため、経口投与されるのが好ましい。

[0128] 本実施形態に係る比較方法において、本発明に係る製剤の投与量は、特に制限されず、例えば、対象の体重（kg）あたりの被験化合物の投与用量が 0.1 mg/kg 以上 1000 mg/kg 以下になるように投与してよい。被験化合物の投与用量は、例えば、 1 mg/kg 以上 500 mg/kg 以下、 1 mg/kg 以上 100 mg/kg 以下、 1 mg/kg 以上 50 mg/kg 以下、 3 mg/kg 以上 30 mg/kg 以下、 10 mg/kg 以上 30 mg/kg 以下、 0.1 mg/kg 以上 10 mg/kg 以下、 1 mg/kg 以上 5 mg/kg 以下、 10 mg/kg 以上 100 mg/kg 以下、 15 mg/kg 以上 50 mg/kg 以下、 20 mg/kg 以上 40 mg/kg 以下、 25 mg/kg 以上 35 mg/kg 以下、 3 mg/kg 、又は 30 mg/kg であってよい。

[0129] 「被験化合物の体内吸収を高める方法」

本実施形態に係る方法は、被験化合物の対象における体内吸収を高める方法であって、上述した本発明に係る製剤を対象に投与することを含む。体内吸収は、消化管吸収であってよい。本発明に係る製剤は、化合物の経口吸収性に優れているため、被験化合物の対象における体内吸収を高める方法に好適に使用できる。

実施例

[0130] 以下、実施例に基づき本発明をより具体的に説明する。但し、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。全ての出発物質及び試薬は、商業的供給業者から入手するか、又は公知の方法を用いて合成した。

[0131] 実施例中では以下の略号を使用した。

BF_3OEt_2 : 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体

COMU : (1-シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキ

シ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロリン酸塩

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン

DCM : ジクロロメタン

DCE : 1, 2-ジクロロエタン

DIAD : アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DIC : N, N' -ジイソプロピルカルボジイミド

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA : ジメチルアセトアミド

DMA P : N, N-ジメチル-4-アミノピリジン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

dtbbpy : 4, 4' -ジ-tert-ブチル-2, 2' -ビピリジル

EDTA : エチレンジアミン四酢酸

EtOAc : 酢酸エチル

FA : 脂肪酸

Fmoc : 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基

Fmoc-OSu : N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニルオキシ)
) スクシンイミド

HATU : O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,
N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HBTU : O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N',
N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HMDS : 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン

H-SAR-OTBU HCl : サルコシンtert-ブチルエステル塩酸
塩

IPAC : 酢酸イソプロピル

MeOH : メチルアルコール

N s : 2-ニトロベンゼンスルホニル基

O x y m a : シアノ (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチル

p i p : ピペリジン

T B M E : t-ブチルメチルエーテル

T E S : トリエチルシラン

T f O H : トリフルオロメタンスルホン酸

T M S O T f : トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル

T H F : テトラヒドロフラン

T s O H : p-トルエンスルホン酸

T H P : テトラヒドロピラニル基

T r t : トリフェニルメチル基

W S C · H C l 、 W S C l : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

[0132] 〔実施例1〕環状ペプチド化合物の合成

表2に示した環状ペプチド化合物1～10（単に化合物1～10ともいう。）は、国際公開第2013/100132号又は国際公開第2018/225864号に記載のFmoc法によるペプチド合成法に従い、下記の基本ルートでペプチドの伸長を行った。すなわち、

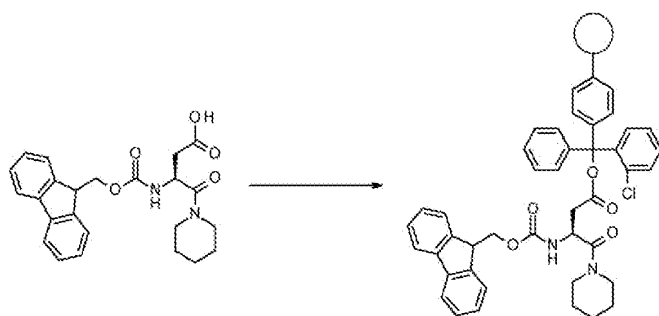
- 1) A s p 側鎖のカルボン酸を2-クロロトリチルレジンに担持させたものの、アミノ酸のN末からのFmoc法によるペプチド伸長反応、
- 2) 2-クロロトリチルレジンからのペプチドの切り出し過程、
- 3) 切り出し過程によって2-クロロトリチルレジンから外れて生じたA s p 側鎖のカルボン酸とペプチド鎖N末端のアミノ基との縮合によるアミド環化、
- 4) ペプチド鎖に含まれる側鎖官能基の保護基の脱保護、
- 5) p r e p a r a t i v e H P L C による化合物の精製、の5段階の工程である。

また、全ての出発物質および試薬は商業的供給業者から入手、もしくは公

知の方法を用いて合成した。

[0133] (S) - 3 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタン酸 - 2 - クロロトリチルレジン (Fmoc - Asp (O - Trt (2 - Cl) - Resin) - pip) の合成

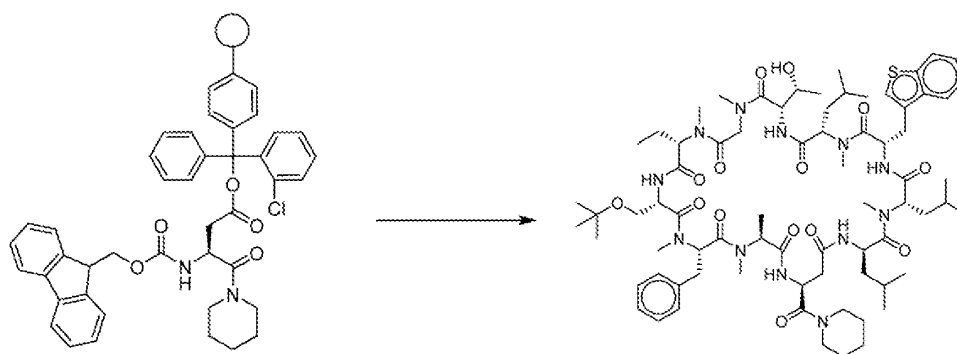
[化1]



(S) - 3 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタン酸より、国際公開第 2 0 1 3 / 1 0 0 1 3 2 号に記載の方法にて合成した。

[0134] 化合物 5 の合成

[化2]

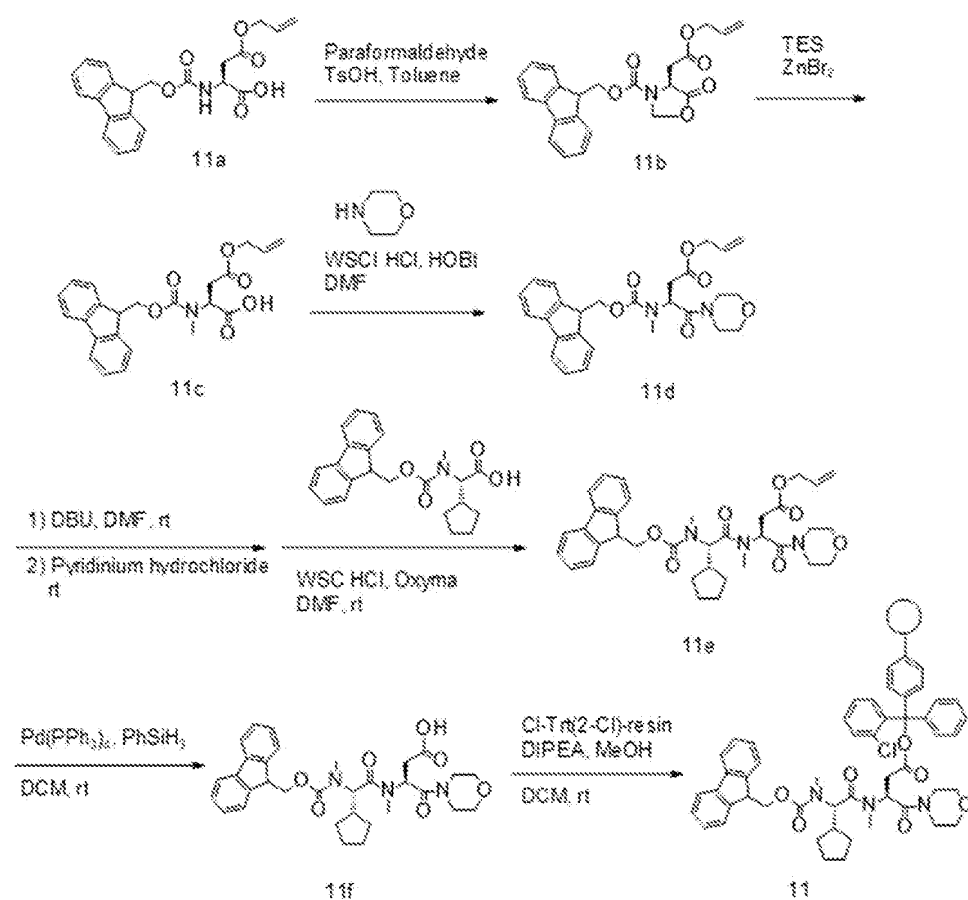


(S) - 3 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタン酸 - 2 - クロロトリチルレジン (Fmoc - Asp (O - Trt (2 - Cl) - Resin) - pip) (0. 2 6 9 mmol / g , 1 0 0 mg , 0. 0 2 6 9

mmol) を用い、Fmoc-MeAla-OH, Fmoc-MePhe-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-MeAbu-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-Thr(THP)-OH, Fmoc-MeLeu-OH, Fmoc-Ala(3-Bzt)-OH, 及び Fmoc-D-Leu-OH を用いた、上述のペプチド伸長反応、伸長したペプチドのレジンからの切り出し、切り出したペプチドの環化（環化試薬として $O-(7\text{-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル})-N,N,N,N\text{-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート}$ (HATU) を使用）、及び環状ペプチド化合物の精製を行い、目的とする化合物 5 (29.72 mg) を得た。

[0135] 化合物 9 の合成

[化3]



- [0136] Fmoc-Asp(OAl)-OH (化合物11a、(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-オキソ-4-プロプ-2-エノキシブタン酸、CAS番号146982-24-3) (200g, 506mmol), p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.7g, 0.05当量)、パラホルムアルデヒド (45.6g, 3当量) をトルエン (2000mL) に混合し、110℃にて16時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル、0/100~30/70) で精製し、化合物11b (9H-フルオレン-9-イルメチル (4S)-5-オキソ-4-(2-オキソ-2-プロプ-2-エノキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシラート) (175g, 85%) を得た。同様に合成した別のバッチを混合し、次の反応に用いた。

LCMS (ESI) m/z = 408 (M+H) +

保持時間: 1.407分 (分析条件 SMDmethod_20)

- [0137] 化合物11b (100g, 245mmol), 臭化亜鉛 (ZnBr₂) (110g, 496mmol), TES (56g, 481.6mmol) のDCM (1L) 混合溶液を、窒素雰囲気下、室温にて48時間撹拌した。同じスケールの4バッチの反応液を混合し、減圧下溶媒留去した。残渣をTBMEに溶解し、0.5Mリン酸バッファー (pH=約7.5) で10回抽出した。水層を混合し5N塩酸でpH2にし、酢酸イソプロピル (IPAC) で2回抽出した。有機層を混合し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。IPACを除くため、得られた残渣にTBMEを添加し減圧下溶媒留去することを6回繰り返し、化合物11c ((2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル (メチル) アミノ]-4-オキソ-4-プロプ-2-エノキシブタン酸) を得た (270g, 54%)。

LCMS (ESI) m/z = 410 (M+H) +

保持時間：1.956分（分析条件SMDmethod_05）

- [0138] WSCI·HCl（0.506g, 2.64mmol）をDMF（4.4mL）に溶解し、HOBt（0.356g, 2.64mmol）、化合物11c（（2S）-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ]-4-オキソ-4-プロプ-2-エノキシブタン酸、Fmoc-MeAsp（OAl）-OH）（0.9g, 2.2mmol）を加え、0℃で10分撹拌した。反応液にモルホリン（0.23mL, 2.64mmol）を滴下し、0℃で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（9mL）を加え、0.5N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液／水（1／1）、飽和食塩水／水（1／1）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、化合物11dを粗生成物として得た（522mg, 50%）。

LCMS（ESI）m/z = 479（M+H）+

保持時間：0.87分（分析条件SQDFA05）

- [0139] 窒素雰囲気下、化合物11d（10g, 20.90mmol）の脱水DMF（50mL）溶液にDBU（3.15mL, 20.90mmol）を室温で滴下し10分間撹拌した。反応混合物にピリジン塩酸塩（2.66g, 22.99mmol）を室温で添加して10分間撹拌した。この反応混合物に、別途調製した活性エステル溶液（後述）を室温で添加し、続いてDIPEA（4.01mL, 22.99mmol）を滴下した。得られた反応混合物を室温で4時間15分撹拌後、酢酸エチル（100mL）、ヘキサン（20mL）及び1N塩酸（100mL）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル-ヘキサン（5：1）で抽出し（有機相総量約300mL）、有機相を1N塩酸（100mL）、水（100mL）、炭酸水素ナトリウム水溶液（100mL×2）及び食塩水（100mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製した。これをTBME（100mL）に溶解し、炭酸カリウム水溶液（1w/v%, 50mL）で洗浄し

た。有機相を飽和食塩水／水（１／１、５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して化合物１１e（９．９８ｇ、８１％）を得た。

[0140] 活性エステル溶液の調製は以下の通りに実施した。

窒素雰囲気下、（ α S）- α -[[（９H-フルオレン-９-イルメトキシ）カルボニル]メチルアミノ]シクロペンタン酢酸（７．５３ｇ、１９．８５mmol）、WSCl・HCl（５．２１ｇ、２７．２mmol）及びOxyma（３．５６ｇ、２５．０８mmol）の混合物に室温で脱水DMF（５５ｍＬ）を添加し、４０分間攪拌して得られた反応混合物を活性エステル溶液として用いた。

LCMS（ESI） $m/z = 618$ （M+H）+

保持時間：０．９６分（分析条件SQDFA05）

[0141] 窒素雰囲気下、化合物１１e（９．９０ｇ、１６．０３mmol）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１８５ｇ、０．１６mmol）の混合物に脱水DCM（１５ｍＬ）を添加し、室温で攪拌した。得られた溶液にフェニルシラン（１．３８ｍＬ、１１．２２mmol）を滴下した。得られた反応混合物を３０分間攪拌後、TBME（１００ｍＬ）を加え、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液（飽和水溶液を２倍希釈したもの）（１００ｍＬ）をゆっくり滴下して反応を停止した。得られた混合物を水で２回抽出し（水相総量約１５０ｍＬ）、水相にDCM（１００ｍＬ）及びリン酸（５．６ｍＬ）を添加した。得られた混合物をDCMで２回抽出し（有機相総量約２００ｍＬ）、有機相を食塩水（８０ｍＬ×２）で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた化合物１１f（９．５７ｇ、quant.）を次の反応に用いた。

LCMS（ESI） $m/z = 578$ （M+H）+

保持時間：０．７９分（分析条件SQDFA05）

[0142] フィルター付きの反応容器（４００ｍＬ）に２-クロロトリチルクロライドジン（１．３６mmol／g、２０．５ｇ、１５．０７mmol）とD

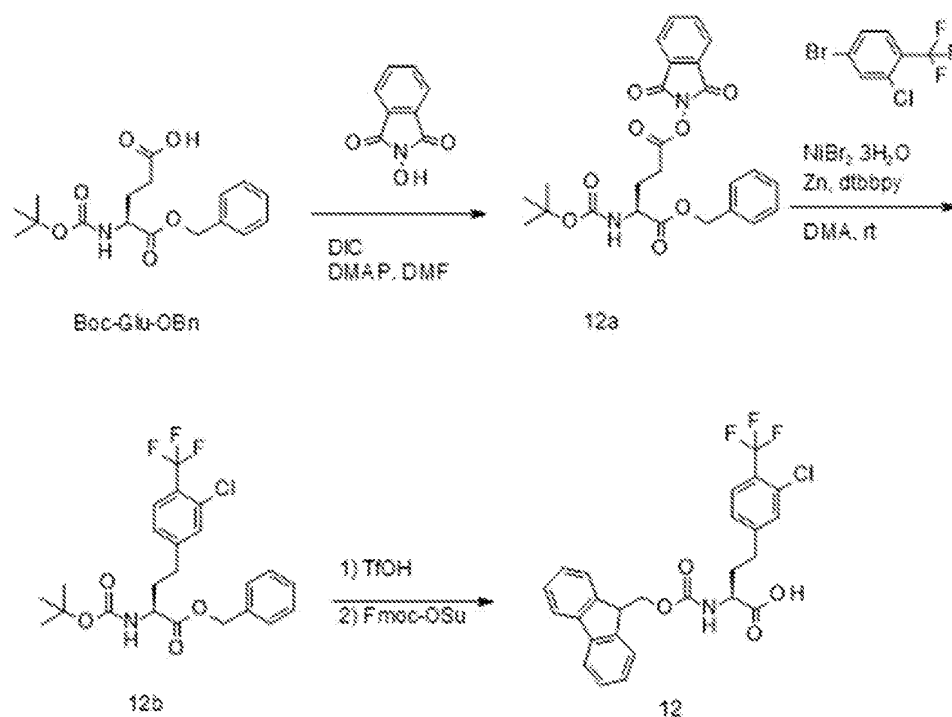
CM (140 mL) を入れ、室温にて1時間静置した。窒素圧をかけてDCMを反応容器から除いた後、化合物11f (9.50 g、16.45 mmol)、メタノール (5.32 mL、132 mmol) 及びDIPEA (13.8 mL、79 mmol) を含むDCM (140 mL) 溶液を反応容器に添加し、25℃、60 rpmにて反応容器を60分間振盪した。窒素圧をかけて反応容器から反応液を除いた後、メタノール (20 mL、493 mmol) 及びDIPEA (13.8 mL、79 mmol) のDCM (140 mL) 溶液を反応容器に添加し、25℃、60 rpmにて60分間振盪した。窒素圧をかけて反応液を除いた後、DCM (140 mL) を入れて混合後に窒素圧をかけて排出した。このDCMでのレジンの洗浄操作を計5回繰り返し、得られたレジンを減圧下で一日乾燥して、化合物11 (26.89 g) を得た。

[0143] レジン上のアミノ酸の担持量の算出は文献記載 (Letters in Peptide Science, 2002, 9, 203) の方法を参考にし、以下の通り実施した。

得られた化合物11 (10 mg) を反応容器に入れ、DMF (2 mL) を加えて、室温にて1時間静置した。その後、反応容器にDBU (40 μ L) を加えて25℃で30分間振とうした。その後、反応混合液にDMF (8 mL) を加え、その溶液1 mLをDMF (11.5 mL) で希釈した。得られた希釈溶液の吸光度 (294 nm) を測定し (Shimadzu、UV-1600PC (セル長1.0 cm) を用いて測定)、化合物11の担持量を0.415 mmol/gと算出した。

[0144]

[化4]



[0145] (4S)-4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-5-オキソ-5-フェニルメトキシペンタン酸 (Boc-Glu-OBn、CAS番号30924-93-7) (200g, 592.82mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド (106g, 649.78mmol, 1.10当量)、DMAP (3.6g, 29.47mmol, 0.05当量) のTHF (2L) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃にてDIC (138mL, 1.54当量) を滴下した。反応液を25℃で16時間攪拌し、固形物をろ過にて取り除き、ろ液を減圧下溶媒留去した。残渣をトルエンで希釈し、生じた固体をろ過にて取り除き、ろ液を減圧下溶媒留去した。残渣を再結晶 (アセトン/ヘプタン) にて精製し、化合物12a、(1-O-ベンジル 5-O-(1,3-ジオキソイソインドル-2-イル) (2S)-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ペンタンジオエート) を得た (230g, 80%)。

LCMS (ESI) $m/z = 505.2$ (M+Na) +

保持時間：0.992分（分析条件SMDmethod_16）

[0146] 臭化ニッケル三水和物 ($\text{NiBr}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (4 g, 0.07当量) 及び4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジル (dtbbpy, CAS番号72914-19-3) (3.9 g, 14.55 mmol, 0.07当量) をDMA (500 mL) に加え、窒素雰囲気下、50℃で2時間攪拌しニッケル溶液を調製した。

[0147] 化合物12a (100 g, 207.3 mmol)、亜鉛粉末 (70 g, 5当量) 及び4-ブロモ-2-クロロ-1-(トリフルオロメチル) ベンゼン (CAS番号467435-07-0, 160 g, 617 mmol, 3当量) のDMA (500 mL) 混合液に、先に調製したニッケル溶液を添加し、25℃で16時間攪拌した。反応液にEDTA・2Na水溶液 (10%) を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、化合物12bを得た (75 g, 77%)。

LCMS (ESI) $m/z = 494$ ($M + Na$) +

保持時間：2.863分（分析条件SMDmethod_17）

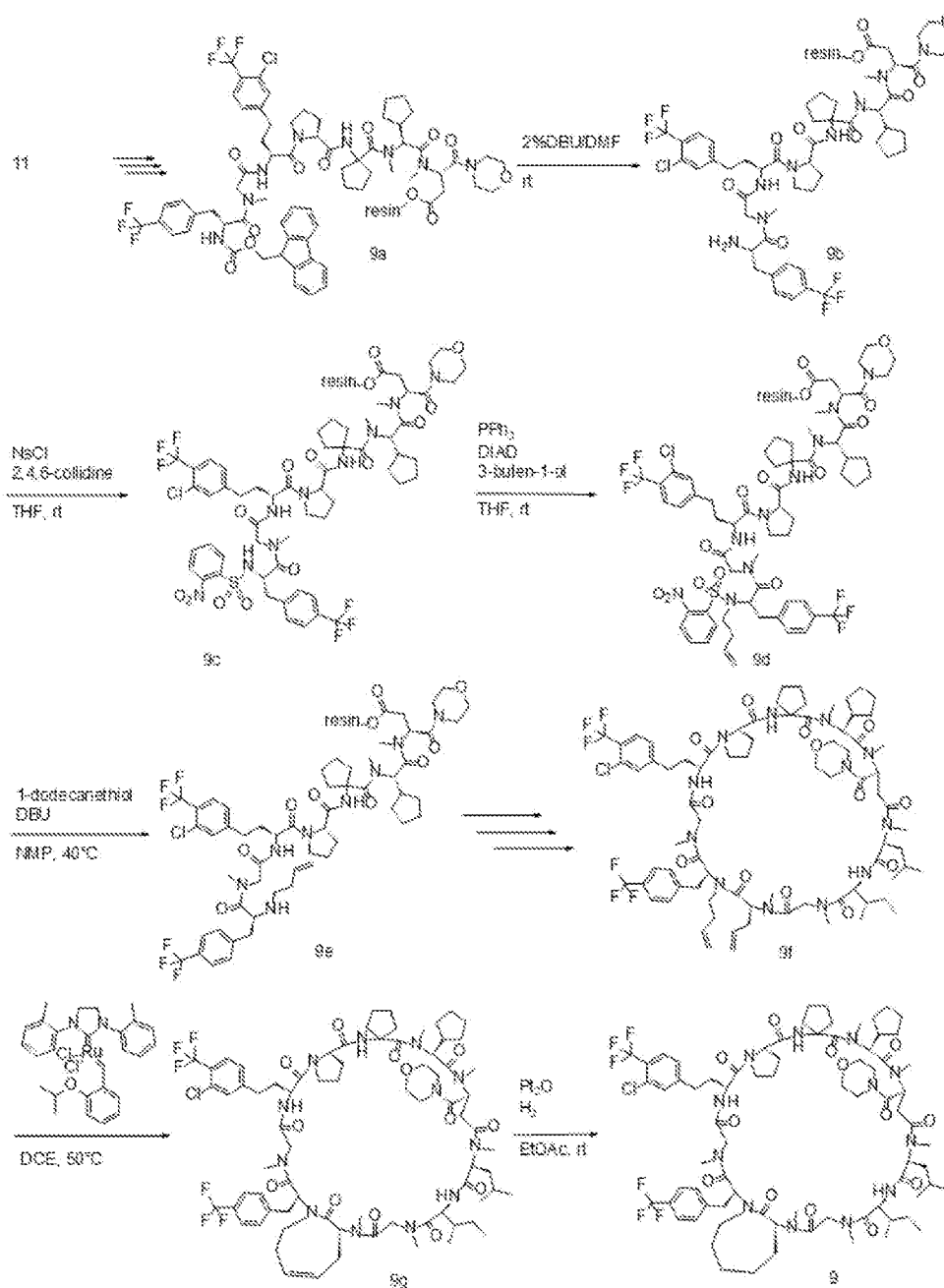
[0148] 化合物12b (75 g, 158.93 mmol) のトルエン溶液 (900 mL) を0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) (42 mL, 3.00当量) を滴下した。室温で1時間攪拌後、水 (75 mL) を加えた。この混合液を水で抽出し、合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣にアセトニトリル/水 (900/900 mL) を加え、水酸化ナトリウム水溶液 (48%) でpH7にした。この溶液にFmoc-OSu (51.2 g, 151.93 mmol, 0.95当量) を加え、pH7.8から8.0を維持しながら室温で16時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を6N塩酸でpH2にした。析出した固体を濾取後、50℃で乾燥して化合物12 ($\text{Fmoc-Hph}(4-\text{CF}_3-3-\text{Cl})-\text{OH}$) を得た (70 g)

, 87%)。

LCMS (ESI) $m/z = 526$ (M+Na) +

保持時間：2.180分 (分析条件SMDmethod_21)

[0149] [化5]



- [0150] 化合物 11 を用い、 $\text{Fmoc-Phe(4-CF}_3\text{)-OH}$ 、 Fmoc-MeGly-OH 、化合物 12 ($\text{Fmoc-Hph(4-CF}_3\text{-3-Cl)-OH}$)、 Fmoc-Pro-OH 、及び Fmoc-cLeu-OH を用いた、実施例 1 と同様のペプチド伸長反応を行い、レジンに担持された化合物 9a を得た。
- [0151] フィルター付きの反応容器に得られたレジンに担持された化合物 9a (4.2 g) と DCM (45 mL) を加えてレジンを膨潤させた。DCM を反応容器から除いた後、レジンを DMF (30 mL) にて 2 回洗浄した。DBU の DMF 溶液 (2% v/v、30 mL) を加えて室温にて 10 分振とうした後、反応容器から反応液を除いた。反応容器に残ったレジンを NMP (30 mL) にて 4 回洗浄し、トリエチルアミン塩酸塩 (520 mg、3.78 mmol) の DCM 溶液 (30 mL) で洗浄し、DCM (30 mL) で 4 回洗浄し、THF (30 mL) で 4 回洗浄してレジンに担持された化合物 9b を得た。
- [0152] 得られたレジンに担持された化合物 9b が入った反応容器にノシルクロライド (1.675 g、7.56 mmol) の THF 溶液 (27.5 mL) と 2,4,6-コリジン (2.5 mL、18.9 mmol) を加えて室温にて反応容器を 2 時間振とうした。その後反応液を除き、レジンを THF (30 mL) で 4 回洗浄し、DCM (30 mL) で 4 回洗浄してレジンに担持された化合物 9c を得た。
- [0153] 得られたレジンに担持された化合物 9c のうち 2 g を用いて DCM (20 mL) を加えて膨潤させた。DCM を除いた後、THF (14 mL) で 4 回洗浄した。トリフェニルホスフィン (1.18 g、4.50 mmol) の THF 溶液 (7 mL) と DIAD (0.876 mL、4.50 mmol) の THF 溶液 (7 mL) を混合して 15 分静置したものに 3-ブテン-1-オール (0.773 mL、9.00 mmol) を加えて 5 分静置した。これを上記のレジンに加えて室温にて 45 分間振とうした後、反応液を除いた。レジンを THF (14 mL) で 5 回洗浄し、DCM (14 mL) で 5 回洗浄して

レジンに担持された化合物 9 d を得た。

[0154] レジンに担持された化合物 9 d に DCM (20 mL) を加えて膨潤させた。DCM を除いた後、レジンを THF (14 mL) で 4 回洗浄した。DBU (0.678 mL、4.50 mmol) の NMP 溶液 (7 mL) と 1-ドデカンチオール (2.05 mL、0.262 mmol) の NMP 溶液 (7 mL) を加えて 40℃ にて 1 時間振とうした。その後反応液を除き、レジンを DMF (14 mL) で 5 回洗浄し、DCM (14 mL) で 5 回洗浄してレジンに担持された化合物 9 e を得た。

[0155] 得られたレジンに担持された 9 e を用い、Fmoc-MeLeu-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-MeGly-OH, 及び Fmoc-MeAlly-OH を用いた、実施例 1 と同様のペプチド伸長反応、伸長したペプチドのレジンからの切り出し、切り出したペプチドの環化（環化試薬として（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（COMU）を使用）、及び環状ペプチド化合物の精製を行い、化合物 9 f を得た。

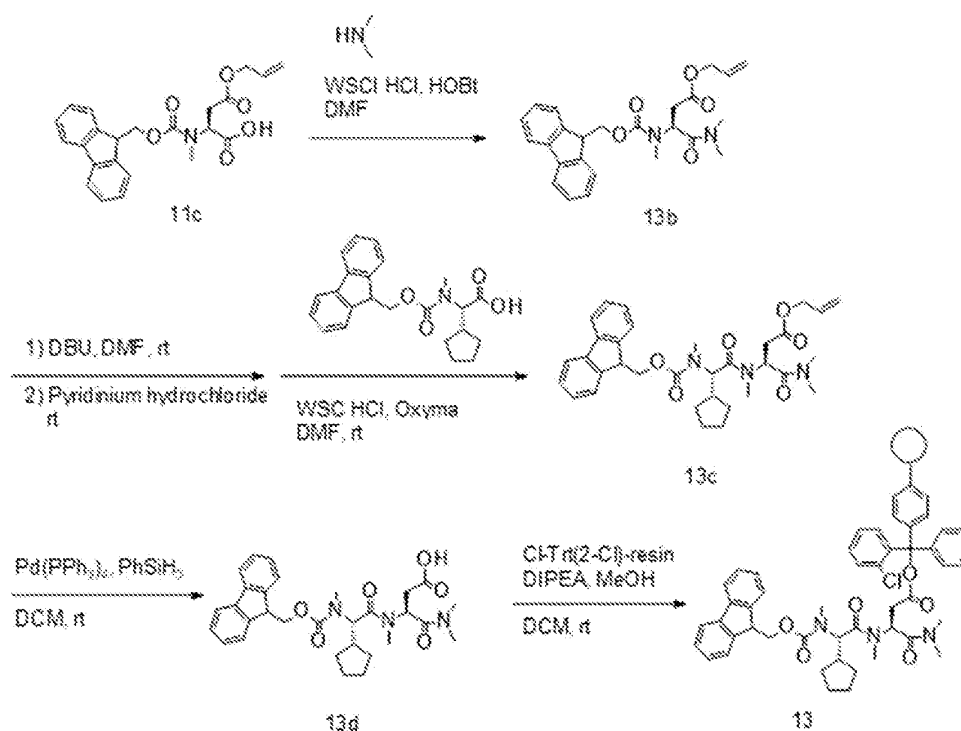
[0156] 化合物 9 f (78 mg、0.050 mmol) とスチュワートグラブス触媒 (7.1 mg、0.012 mmol) を DCE (10 mL) に溶解させ、脱気操作を行った後、窒素雰囲気下 50℃ で 6 時間攪拌した。スチュワートグラブス触媒 (7.1 mg、0.012 mmol) を加えて脱気操作を行った後、窒素雰囲気下 50℃ でさらに 15 時間攪拌し、その後減圧下溶媒を留去した。これを逆相クロマトグラフィー (0.1% -ギ酸入りアセトニトリル / 0.1% -ギ酸入り蒸留水) で精製し、化合物 9 g (18 mg、23%) を得た。

[0157] 化合物 9 g (16 mg、0.010 mmol) を酢酸エチル (1 mL) に溶解させ、酸化白金 (IV) (1.6 mg、0.007 mmol) を加えて水素雰囲気下室温にて 4 時間攪拌した。酸化白金 (IV) を濾去し、得られた濾液を減圧下にて留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー

(0.1%–ギ酸入りアセトニトリル／0.1%–ギ酸入り蒸留水)で精製し、化合物9(10mg、65%)を得た。

[0158] 化合物10の合成

[化6]



[0159] 化合物11c、((2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-オキソ-4-プロプ-2-エノキシブタン酸)(1.5g、3.66mmol)を出発原料とし、化合物11dの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりにジメチルアミンのTHF溶液(2mol/L)を用いることで化合物13bを得た(1.47g、92%)。

LCMS(ESI) $m/z = 437$ (M+H)⁺

保持時間: 0.88分(分析条件SQDFA05)

[0160] 化合物13bを出発原料とし、化合物11eの合成と同様の手法にて化合物13cを得た(5.0g、43%)。

LCMS (ESI) $m/z = 576.5$ ($M+H$) +

保持時間: 1.02分 (分析条件SQDFA05)

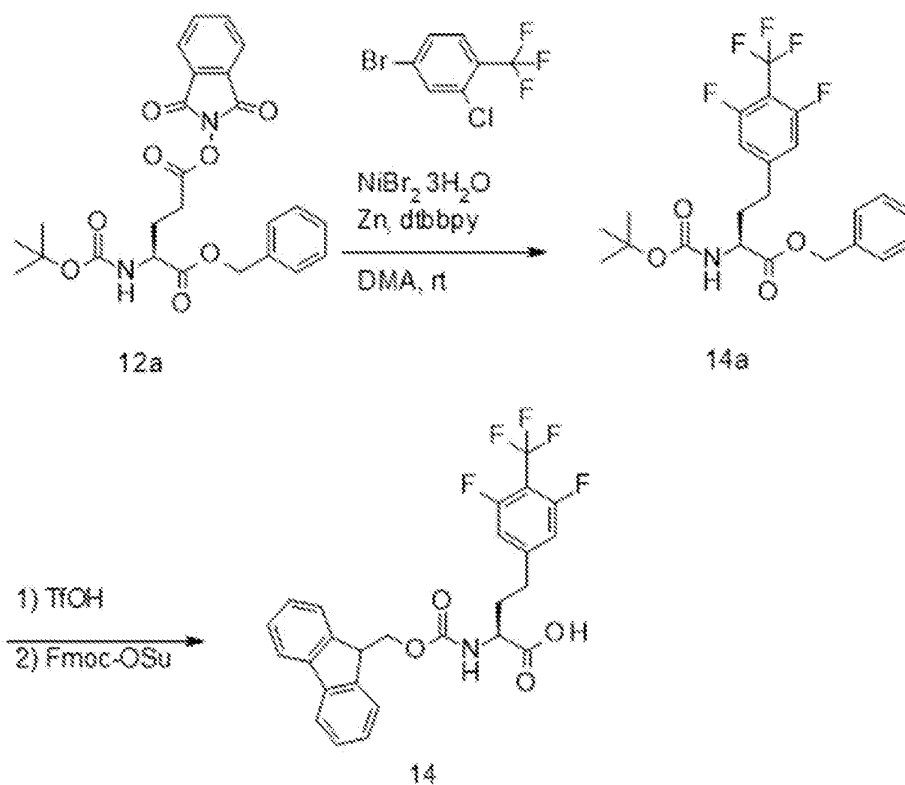
[0161] 得られた化合物13cを用いて、化合物11fの合成と同様の反応条件にてレジンに担持された化合物13dを得た (0.786g、92%)。

LCMS (ESI) $m/z = 536$ ($M+H$) +

保持時間: 0.85分 (分析条件SQDFA05)

[0162] 得られた化合物13dを用いて、化合物11の合成と同様の反応条件にて化合物13を得た (2.72g)。化合物11と同様にして担持量を0.345mmol/gと算出した。

[0163] [化7]



[0164] 臭化ニッケル三水和物 ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (13.5g, 49.7mmol, 0.3当量) 及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジル (dtbbpy, CAS番号72914-19-3) (13.3g

, 49.7 mmol, 0.3当量)をDMA (400 mL)に加え、窒素雰囲気下、50℃で3時間攪拌しニッケル溶液を調製した。

- [0165] 化合物12a、(1-O-ベンジル 5-O-(1,3-ジオキソイソインドル-2-イル) (2S)-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ペンタンジオエート) (80 g, 166 mmol)、亜鉛粉末 (54.2 g, 829 mmol, 5当量) 及び4-ブロモ-1,3-ジオフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (CAS番号156243-64-0, 86.6 g, 332 mmol, 2当量)のDMA (400 mL)混合液を窒素雰囲気下、室温にて1時間攪拌し、先に調製したニッケル溶液を添加し、室温で16時間攪拌した。反応液にEDTA・2Na水溶液 (800 mL, 10%)を加え、固体をろ過にて取り除いた。ろ液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、化合物14aを得た (57.2 g, 69%)。

LCMS (ESI) m/z = 496 (M+Na) +

保持時間: 1.544分 (分析条件SMDmethod_15)

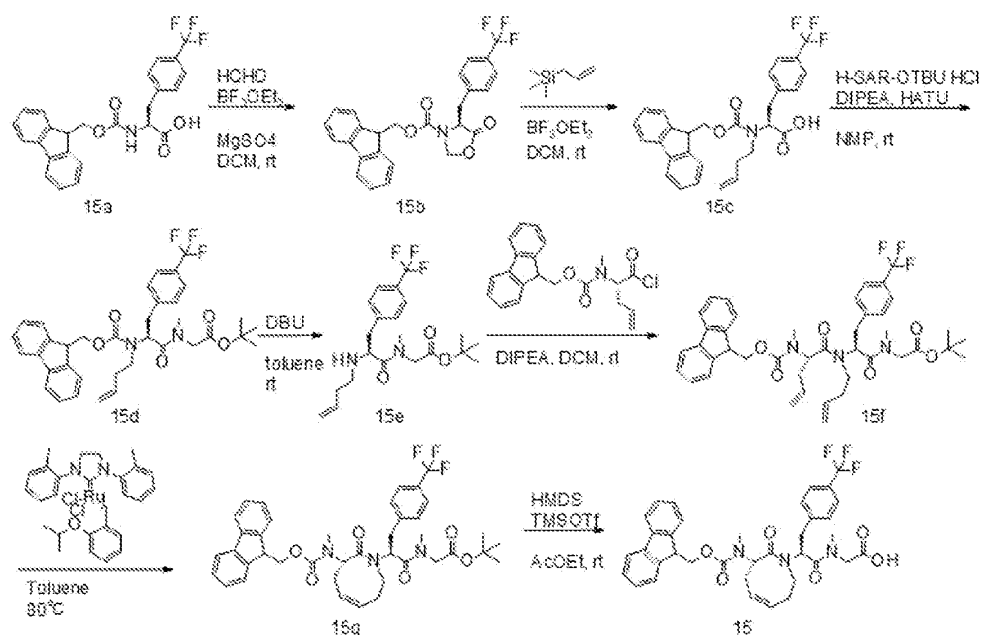
- [0166] 化合物14a (57.2 g, 121 mmol)のトルエン混合液 (690 mL)を0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) (54.4 g, 362 mmol, 3当量)を滴下した。室温で1時間攪拌後、水 (58 mL)を加えた。この混合液を水で抽出し、合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、60 gの残渣を得た。残渣にアセトニトリル/水 (400/400 mL)を加え、水酸化ナトリウム水溶液 (48%)でpHを7にした。この溶液にFmoc-OSu (36.6 g, 108.6 mmol, 0.9当量)を加え、水酸化ナトリウム水溶液 (48%)でpH8.0にした後、室温で16時間攪拌した。アセトニトリル/水 (1/1)で洗いこみながら反応液をろ過して固体成分を除去した。ろ液をアセトニトリルで希釈し

、6 N塩酸で酸性にすることで析出した固体をろ取して、化合物14を得た(52 g, 83%)。

LCMS (ESI) $m/z = 528$ ($M+Na$) +

保持時間: 3.538分(分析条件SMDmethod_14)

[0167] [化8]



[0168] 化合物15a (N-([(9H-フルオレン-9-イル) メトキシ] カルボニル) -4-(トリフルオロメチル) -L-フェニルアラニン) (10.0 g, 22.0 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、室温で硫酸マグネシウム (6.61 g, 54.9 mmol)、パラホルムアルデヒド (1.98 g, 65.9 mmol) を添加した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (2.78 mL, 22.0 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、反応液をシリカゲル (24 g) に通してろ過した後、減圧下で濃縮し、粗生成物15b (10.5 g, quant.) を得た。

LCMS (ESI) $m/z = 468$ ($M+H$) +

保持時間: 1.45分(分析条件SMD method_04)

[0169] 得られた粗生成物 15 b (10.3 g, 22.0 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下でアリルトリメチルシラン (12.2 mL, 77.0 mmol) を添加した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (7.0 mL, 54.9 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した後、アリルトリメチルシラン (12.2 mL, 77.0 mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (7.0 mL, 54.9 mmol) を加え、3 日間攪拌した。反応液に水 (40 mL) を加え、室温で 10 分攪拌した後、セライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をトルエン (24 mL) に溶解させた。有機層を水 (48 mL) で洗浄した後、ヘキサン (100 mL) を加え、3.5% 炭酸水素カリウム水溶液とアセトニトリルの混合溶液 (2:1, 300 mL) で抽出した。得られた水層に対し、pH 3 になるまでリン酸を添加した後、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行った。得られた溶液を減圧下濃縮することで、化合物 15 c (10.3 g, 92%) を得た。

LCMS (ESI) $m/z = 510$ (M+H) +

保持時間: 1.00 分 (分析条件 SMD method_08)

[0170] 化合物 15 c (67.5 g, 132 mmol) とサルコシン tert-ブチルエステル塩酸塩 (25.3 g, 139 mmol) の NMP (379 mL) 溶液に HATU (60.4 g, 159 mmol) を加えた後、DIPEA (69.2 mL, 397 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した後、トルエン (1.0 L, 15 v/w) を加え、有機層を水 (473 mL, 7 v/w)、3.5% 炭酸水素カリウム水溶液 (473 mL, 7 v/w)、1 M リン酸二水素カリウム水溶液 (473 mL, 7 v/w) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムパッドに通して乾燥させ、トルエン (67.5 mL, 1 v/w) で洗浄し、得られたろ液と洗浄液をまとめて化合物 15 d とし、溶液のまま次の反応に用いた。

LCMS (ESI) $m/z = 637$ (M+H) +

保持時間：1.66分（分析条件SMD method__10）

- [0171] 上記化合物15d（132mmol）のトルエン溶液に室温でDBU（1.97mL, 13.2mmol）を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌した後、1Mリン酸二水素カリウム水溶液（420mL, 5v/w）で洗浄した。得られた有機層をn-ヘキサン（840mL, 10v/w）で希釈した後、2M塩酸（99mL, 198mmol）と水（840mL, 10v/w）とアセトニトリル（588mL, 7v/w）の混合溶液で2回抽出した。得られた水層に3.3Mリン酸カリウム水溶液を加えてpH9.5にした後、酢酸エチル（840mL, 10v/w）で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル（840mL, 10v/w）に溶解させ、食塩水（420mL, 5v/w）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行った。得られた溶液を減圧下濃縮することで、化合物15e（49.0g, 90%）を得た。

LCMS（ESI）m/z=415（M+H）+

保持時間：1.31分（分析条件SMD method__10）

- [0172] 化合物15e（49.0g, 118mmol）のジクロロメタン（276mL）溶液にDIPEA（72.3mL, 414mmol）を添加した。得られた混合物を、別途調製した（S）-（1-クロロ-1-オキソペンター-4-エン-2-イル）（メチル）カルバミン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチル（後述）のジクロロメタン（276mL）溶液に30分かけて滴下した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した後、有機層を5%リン酸二水素ナトリウム水溶液（500mL, 10v/w）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行い、溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製することで化合物15f（45.0g, 51%）を得た。

- [0173] （S）-（1-クロロ-1-オキソペンター-4-エン-2-イル）（メチル）カルバミン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチルは、以下の様に調製した。

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)ペンター-4-エン酸(41.6g, 118mmol)のジクロロメタン(296mL)溶液に塩化チオニル(21.6mL, 296mmol)を添加した後、DMF(0.92mL, 11.8mmol)を滴下した。得られた反応混合物を室温で15分攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエン(20mL, 5v/w)を添加し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタン(276mL)に溶解させ、上述の反応に用いた。

LCMS (ESI) $m/z = 748$ (M+H) +

保持時間: 1.71分(分析条件SMD method_10)

[0174] 化合物15f(16.7g, 22.3mmol)、ベンゾキノン(0.24g, 2.23mmol)、STEWART-GRUBBS CATALYST(0.51g, 0.89mmol)のジクロロエタン(891mL)溶液を5回脱気し、窒素雰囲気下、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、得られた粗生成物を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製することで、化合物15g(33.9g, 39%)を得た。

LCMS (ESI) $m/z = 720$ (M+H) +

保持時間: 1.00分(分析条件SMD method_07)

[0175] 窒素雰囲気下、15g(33.9g, 47.1mmol)の酢酸エチル(236mL)溶液にヘキサメチルジシラザン(24.7mL, 118mmol)を添加した後、水浴(25℃)で冷却しながらトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(17.0mL, 94mmol)を滴下した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、氷浴で冷却しながら5%リン酸水素二ナトリウム水溶液(340mL, 10v/w)を加えて反応を停止した。得られた混合物に水(170mL, 5v/w)とリン酸を加えて水層をpH 3に調整した。分離した有機層を飽和食塩水(340mL, 10v/w)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行い、溶液を減圧下濃縮し

た。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸入りアセトニトリル／0.1%ギ酸入り蒸留水）にて精製し、集めたフラクションを逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／蒸留水）にて精製することで、化合物15（22.4 g, 72%）を得た。

LCMS (ESI) $m/z = 664$ (M+H) +

保持時間：0.63分（分析条件SMD method_06）

[0176] 化合物13を用い、Fmoc-MeAbu-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-MeGly-OH, 化合物15、化合物14（Fmoc-Hph（4-CF₃-3, 5-F₂）-OH）、Fmoc-Hyp（Et）-OH、及びFmoc-cVal-OHを用いた、実施例1と同様のペプチド伸長反応、伸長したペプチドのレジンからの切り出し、切り出したペプチドの環化（環化試薬として（1-シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（COMU）を使用）、及び環状ペプチド化合物の精製を行い、化合物10を得た。

[0177] アミノ酸の略号を表1に記載した。本明細書において、表1のアミノ酸の略号に加えて-OHの記載がある場合、そのアミノ酸のC末端がカルボキシル基であることを意味する。例えば、Gly-OHはグリシンのC末端がカルボキシル基であり、Fmoc-Gly-OHはグリシンのN末端のアミノ基がFmoc基で保護されており、C末端がカルボキシル基であることを意味する。

[0178]

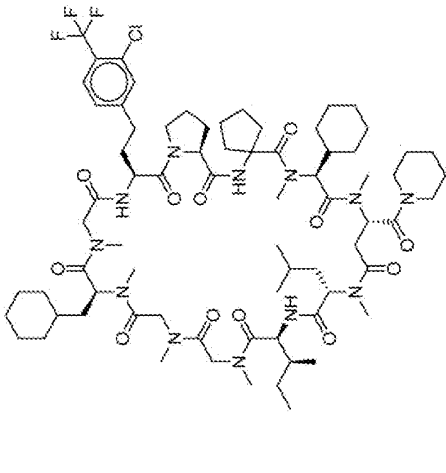
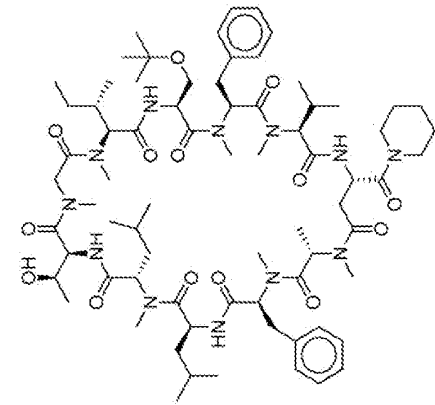
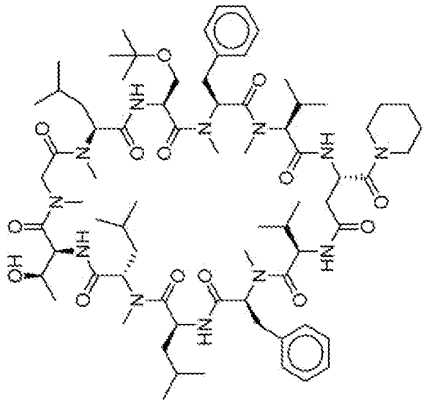
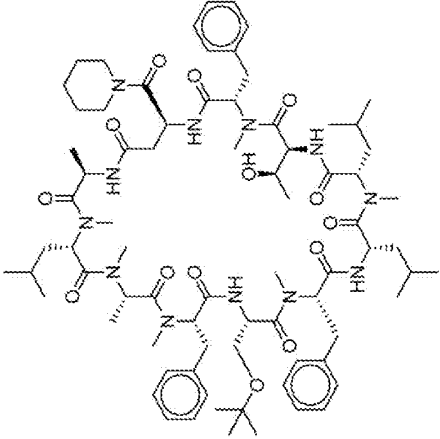
[表1]

略称	アミノ酸構造式	略称	アミノ酸構造式	略称	アミノ酸構造式
Ala(3-Bct)		Ile		Met	
Asp(2)		Leu		MeLeu	
Butenyl(Phn(4-CF3))		MeAsu		MePhe	
cLeu		MeAla		MePhn(4-Me)	
cVal		MeAlgly		MeVal	
D-Ala		MeCha		Pro	
D-Leu		MeChg		Ser(tBu)	
D-Val		MeGly		Thr	
Hyp(Et)		MeGly(cPhen)			
Hph(3-CF3-35-F2)		Hph(4-CF3-3-Cl)			

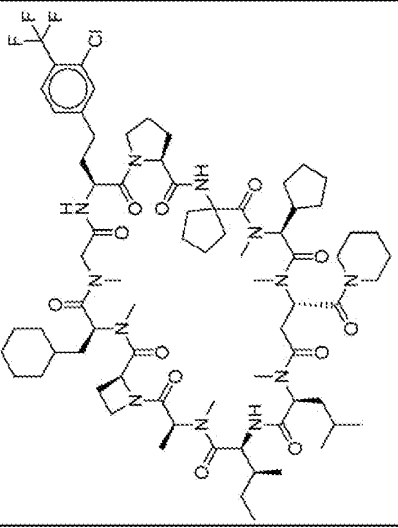
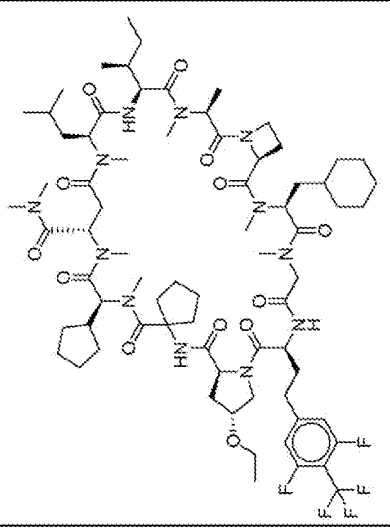
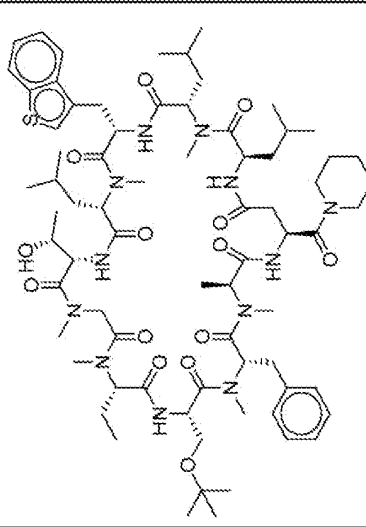
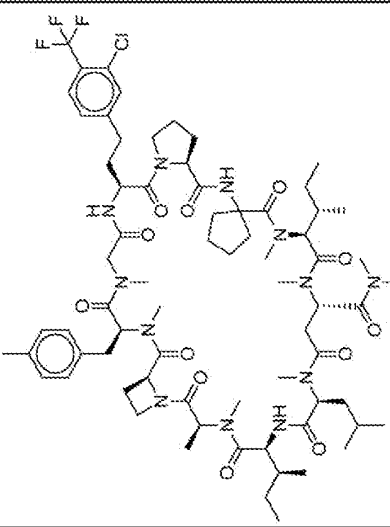
[0179] 化合物 1 ～ 10 の構造式を表 2 ～ 表 4 に示した。

[0180]

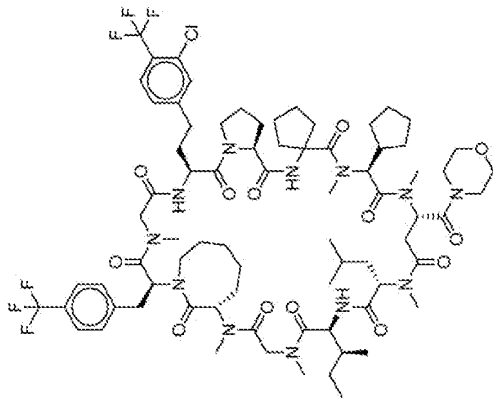
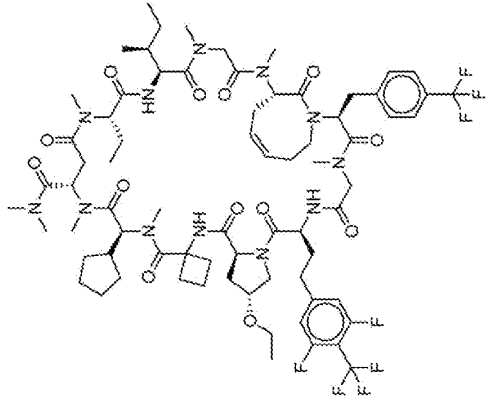
[表2]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
化合物1		化合物2	
化合物3		化合物4	

[表3]

化合物番号	構造式
化合物6	
化合物8	
化合物5	
化合物7	

[表4]

化合物番号	構造式
化合物9	
化合物10	

[0181] LC/MSの分析条件は表5に記載した。

[表5]

測定条件	装置	カラム (ID x長さ) (mm)	移動相	勾配 (A/B)	流速 (mL/分)	カラム温度 (°C)	波長
SQDA-A50	Acquity UPLC/SQLD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM AcONH ₄ H ₂ O B) MeCN	50/50⇒0/100 (0.7分) ⇒0/100 (0.7分)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDFA05	Acquity UPLC/SQLD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	95/5⇒0/100 (1.0分) ⇒0/100 (0.4分)	1.0	35	210-400nm PDA total
SSC-AF-00	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM AcONH ₄ H ₂ O B) MeCN	95/5⇒0/100 (1.75分) ⇒0/100 (1.25分)	1.0	35	210-400nm PDA total
SSC-A-FA-01	Nexera UC/2020	XSelect CSH C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	70/30⇒10/90 (7.5分) ⇒0/100 (0.01分) ⇒0/100 (2.49分)	0.5	50	210-400nm PDA total
SSC-FA-02	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	70/30⇒10/90 (7.5分) ⇒0/100 (0.01分) ⇒0/100 (2.49分)	0.5	50	210-400nm PDA total
SSC-FA-03	Nexera UC/2020	XSelect CSH C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	95/5⇒0/100 (1.75分) ⇒0/100 (1.25分)	1.0	35	210-400nm PDA total
SSC-TFA-07	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN	95/5⇒0/100 (1.5分) ⇒0/100 (0.5分)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_04	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	95/5⇒0/100 (1.5分) ⇒0/100 (0.5分)	1	35	210-400nm PDA total
SMD method_05	Nexera UC/2020	Ascentis Express RP-Amide (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	95/5⇒0/100 (1.5分) ⇒0/100 (0.5分)	1	35	210-400nm PDA total
SMD method_06	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	50/50⇒0/100 (1分) ⇒0/100 (1分)	1	35	210-400nm PDA total
SMD method_07	Nexera UC/2020	Ascentis Express RP-Amide (2.1x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	50/50⇒0/100 (1分) ⇒0/100 (1分)	1	35	210-400nm PDA total
SMD method_08	Nexera UC/2020	Accucore C18 (2.1x50)	A) 10mM NH ₄ CO ₃ in H ₂ O B) MeCN	95/5⇒5/95 (1.5分) ⇒5/95 (0.5分)	1	35	210-400nm PDA total
SMD method_10	Nexera UC/2020	Kinetex EVO C18 (2.1x50)	A) 10mM NH ₄ CO ₃ in H ₂ O B) MeCN	95/5⇒5/95 (1.5分) ⇒5/95 (0.5分)	1	35	210-400nm PDA total
SMD method_14	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3.0x50)	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN	95/5⇒0/100 (1.1分) ⇒0/100 (0.8分)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_15	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3.0x50)	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN	70/30⇒5/95 (3.8分) ⇒5/95 (0.8分)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_16	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3.0x50)	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN	95/5⇒5/95 (3.0分) ⇒5/95 (0.7分)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_17	Shimadzu LCMS-2020 LC-20ADXR	Kinetex XB-C18 (3.0x50)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	90/10⇒0/100 (1.2分) ⇒0/100 (0.5分) ⇒90/10 (1分)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_20	Shimadzu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN	95/5⇒5/95 (1.2分) ⇒5/95 (0.6分) ⇒95/5 (0.03分)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_21	Shimadzu LCMS-2020 LC-20AD	Ascentis Express C18 (4.6x100)	A) 0.1% FA, H ₂ O B) 0.1% FA, MeCN	95/5⇒70/30 (15.0分) ⇒70/30 (3.0分) ⇒5/95 (2.0分)	1	40	190-400nm PDA total

[0182] 得られた化合物 1 ～ 10 のマスペクトルの値と液体クロマトグラフィーの保持時間は表 6 に記載した。

[表6]

化合物番号	測定条件	保持時間(分)	MS found (m/z)	MS polarity
化合物 1	SSC-TFA-07	1.637	1441.8	(M+H)+
化合物 2	SQDAA50	0.86	1386	(M+H)+
化合物 3	SQDAA50	0.88	1398	(M-H)-
化合物 4	SQDFA05	1.15	1434	(M+H)+
化合物 5	SQDAA50	0.91	1413.8	(M+H)+
化合物 6	SSC-FA-03	2.02	1451.8	(M-H)-
化合物 7	SSC-AF-00	2.085	1407.9	(M-H)-
化合物 8	SSC-A-FA-01	5.771	1458.1	(M-H)-
化合物 9	SSC-FA-02	6.311	1544	(M-H)-
化合物 10	SSC-FA-03	5.619	1505.7	(M+H)+

[0183] なお、化合物 1 ～ 10 の分子量は以下のとおりである。

化合物 1 : 1442.2

化合物 2 : 1385.8

化合物 3 : 1399.8

化合物 4 : 1433.8

化合物 5 : 1413.8

化合物 6 : 1454.2

化合物 7 : 1410.1

化合物 8 : 1459.7

化合物 9 : 1546.2

化合物 10 : 1505.6

[0184] [実施例 2] 界面活性剤の効果

(実施例 2-1) *in vitro* 溶解性評価

化合物 1 及び 2 の溶解性評価を行った。凍結乾燥した化合物粉末に 50 mM リン酸緩衝液 (PPB: Phosphate buffer、pH 6.5) を添加し、混合液を振盪 (室温、1800 rpm、24 時間) 後、フィル

ター濾過し、LC／MS／MSでろ液の化合物濃度を測定した。化合物1及び2の界面活性剤存在下の溶解性評価を行った。化合物粉末にクレモフォルEL（CreEL）（Sigma-Aldrich社製、「Kolliphor EL」、一般名：ポリオキシエチレンヒマシ油、酸化エチレンの平均付加モル数35）、VitaminE TPGS（Sigma-Aldrich社製）、TW80（ナカライテスク社製）を1％含有する水溶液、Poloxamer 188（BASF社製）を1.5％含有する水溶液、又はTritonX-100を0.5％含有する水溶液を添加し、混合液をスターラー攪拌（室温、20時間）後、フィルター濾過し、LC／UVでろ液の化合物濃度を測定した。測定された化合物濃度から、溶解度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を算出した。結果を表7に示した。化合物1及び2においては、界面活性剤存在下において、界面活性剤非存在下よりも大きい溶解度が確認された。中でもCreEL又はVitaminE TPGS存在下において、他の界面活性剤存在下よりも大きい溶解度が確認された（表7）。このことから、CreELやVitaminE TPGSを用いることで、低膜透過性の化合物が、界面活性剤を用いない場合や他の界面活性剤を用いた場合と比較して、化合物に依存せずに優れた溶解性改善を示すことが確認された。以上より、化合物に依存せずに溶解性を改善する基材としてCreELやVitaminE TPGSを選択し、経口吸収性の評価を行った。

[0185] [表7]

化合物 番号	PPb	CreEL (1%水溶液)	VitaminE TPGS (1%水溶液)	Poloxamer 188 (1.5%水溶液)	TW80 (1% 水溶液)	TritonX-100 (0.5% 水溶液)
化合物 1	1	3385	3104	<13	1268	743
化合物 2	11	1053	1953	31	707	498

※数値は、溶解度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を表す。

[0186] （実施例2－2）製剤の調製

化合物1及び2、注射用水（（株）大塚製薬工場製）、ジメチルスルホキシド（DMSO）（和光純薬（株）製）及びクレモフォルELが表8に示す組成となるよう混合、攪拌して実施例製剤（1）及び（2）を調製した。なお、化合物1及び2はジメチルスルホキシドに3mg/mLとなるように

溶解させた状態で混合した。

[0187] 化合物 1 及び 2、注射用水（（株）大塚製薬工場製）、ジメチルスルホキシド（和光純薬（株）製）及び V i t a m i n E T P G S（S i g m a - A l d r i c h 社製）が表 8 に示すの組成となるよう混合、攪拌して比較製剤（1-1）～（2-2）を調製した。なお、化合物 1 及び 2 はジメチルスルホキシドに 3 m g / m L となるように溶解させた状態で混合した。

[0188] [表 8]

	溶質		溶媒			
	化合物 1	化合物 2	DMSO	VitaminETPGS	CreEL	注射用水
	mg/mL	mg/mL	体積%	重量%	体積%	体積%
比較製剤(1-1)	0.3	—	10	2	—	88
比較製剤(1-2)	0.3	—	10	10	—	80
実施例製剤(1)	0.3	—	10	—	2	88
比較製剤(2-1)	—	0.3	10	1	—	89
比較製剤(2-2)	—	0.3	10	6	—	84
実施例製剤(2)	—	0.3	10	—	2	88

[0189] （実施例 2-3）ラット PK 試験（3 m g / k g）

実施例製剤（1）及び（2）、並びに比較製剤（1-1）、（1-2）、（2-1）及び（2-2）のラットにおける経口投与後の血中動態を評価した。雄性ラット（W I S T、7 週齢、日本医科学動物資材研究所製：1 群 4 匹）に、実施例製剤（1）及び（2）、並びに比較製剤（1-1）、（1-2）、（2-1）及び（2-2）のいずれか 1 つを化合物 1 が 3 m g / k g となる用量で経口投与し、投与後 2 4 時間までの血液を抗凝固剤としてヘパリン処理済みの注射筒を用い、頸静脈より経時的に採取した。血液は遠心分離により血漿を分離し、アセトニトリルによる除タンパク処理後、L C / M S / M S 装置を用いて、化合物 1 及び 2 の血漿中濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移より、解析ソフト P h o e n i x W i n N o n l i n 8 . 2（C e r t a r a L . P . 社製）を用いて、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した結果を表 9 に示した。

[0190] 薬物動態パラメータとして、投与後 0 時間から定量限界を超えた濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（A U C l a s t ;

ng・h/mL)、投与後の最高血漿中濃度 (C_{max}; ng/mL) を算出した。化合物1及び2においては、実施例製剤(1)及び(2)投与群のAUC_{last}はいずれも、比較製剤(1-1)、(1-2)、(2-1)及び(2-2)投与群のAUC_{last}よりも大きいことが確認されたうえ、C_{max}の増加も認められた(表9)。このことから、クレモフォールE Lを用いることで、低膜透過性の化合物が、クレモフォールE Lを用いない場合と比較して、高い吸収性を示すことが確認された。

[0191] [表9]

製剤	AUC _{last} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
比較製剤(1-1)	13.1	5.85
比較製剤(1-2)	3.63	2.17
実施例製剤(1)	895	347
比較製剤(2-1)	778	163
比較製剤(2-2)	131	32.0
実施例製剤(2)	1470	345

[0192] [実施例3] 環状ペプチド化合物の物性評価

(実施例3-1) Caco-2膜透過性の評価

Caco-2細胞を96wellトランスウェル上に3週間培養した後に、Apical側にDMEM+FaSSIF(1% DMSO)+化合物、Basal側にDMEMを添加し、5%CO₂、37℃、80rpmで、振盪しながら18~24時間プレインキュベーションを実施した。プレインキュベーション後、Apical側及びBasal側のプレインキュベーション溶液を吸引除去・洗浄し、Apical側に化合物を含むFaSSIF/HBS緩衝液(1% DMSO)(pH6.0)を、Basal側にHBS緩衝液(4% BSA)(pH7.4)を添加し、膜透過性の測定を開始した。各wellは5%CO₂、37℃、80rpmで振盪し、振盪開始180分後にBasal側のサンプルを採取し、LC/MSで透過量を測定した。その透過量から膜透過係数(P_{app})を算出した。なお、本明細書の表中のカラムにおける「Caco-2(cm/sec)」との記載は、「P_{app}(cm/秒)」と同義で使用している。

[0193] 環状ペプチド化合物のCaco-2値

[表10]

	Caco2
	× E-6 cm/sec
化合物 1	0.71
化合物 2	5.99
化合物 3	4.07
化合物 4	1.45
化合物 5	1.42
化合物 6	0.61
化合物 7	2.96
化合物 8	2.39
化合物 9	0.14
化合物 10	0.70

[0194] (実施例3-2) 環状ペプチド化合物の脂溶性評価

化合物1～10のClogPは以下のとおりである。

[表11]

	ClogP
化合物 1	16.1
化合物 2	13.2
化合物 3	13.6
化合物 4	13.6
化合物 5	13.3
化合物 6	15.9
化合物 7	14.2
化合物 8	14.9
化合物 9	15.9
化合物 10	13.7

[0195] (実施例3-3) 環状ペプチド化合物の溶解性評価

環状ペプチド化合物の溶解性評価を行った。凍結乾燥させた化合物粉末に50mMリン酸緩衝液(PPB: Phosphate buffer、pH6.5)を添加し、振盪(37℃、1800rpm、22～24時間)後、フィルター濾過し、LC/MS/MSでろ液の化合物濃度を測定した。測定された化合物濃度から、溶解度を算出した。化合物3、4、6、7及び8の溶解度はそれぞれ11μg/mL、1μg/mL、1μg/mL、15μ

g/mL及び5 μ g/mLであった。この結果から、環状ペプチド化合物群は一様に低い溶解度を示すことが確認された。

[0196] 環状ペプチド化合物の界面活性剤存在下の溶解性評価を行った。凍結乾燥させた化合物粉末にクレモフォールEL (CreEL) を0.3%又は1%含有する水溶液を添加し、振盪(25°C、1000 rpm、22~24時間)後、フィルター濾過し、LC/UVでろ液の化合物濃度を測定した。測定された化合物濃度から、溶解度(μ g/mL)を算出した。結果を表12に示した。環状ペプチド化合物群はいずれもCreEL水溶液中で100 μ g/mL以上の溶解性を示した。この結果から、CreELを用いることで、低膜透過性の化合物が、界面活性剤を用いない場合と比較して、溶解性改善を示すことが確認された。

[0197] [表12]

	0.3%クレモフォール EL	1%クレモフォール EL
	μ g/mL	μ g/mL
化合物 3	101	395
化合物 4	214	789
化合物 5	295	1110
化合物 6	434	1453
化合物 7	492	1645
化合物 8	356	1337
化合物 9	450	1512
化合物 10	583	1683

[0198] [実施例4] 製剤の調製

(実施例4-1) クレモフォールELを使用した製剤の調製

環状ペプチド化合物、注射用水(Shanghai Pu Jin Lin Pharmaceutical Co., Ltd又は(株)大塚製薬工場製)、ジメチルスルホキシド(和光純薬(株)製)及びクレモフォールEL(Sigma-Aldrich社製、「Kolliphor EL」、一般名:ポリオキシエチレンヒマシ油、酸化エチレンの平均付加モル数35)が表13~33の組成となるよう混合、攪拌して実施例製剤及び比較製剤を調製した。

[0199] [表13]

	溶質	溶媒		
	化合物 3	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
実施例製剤 3-1	1.5	10	4	86
実施例製剤 3-2	1.5	10	5	85
実施例製剤 3-3	1.5	10	7	83
比較製剤 3-1	1.5	10	12	78
比較製剤 3-2	1.5	10	32	58

[0200] [表14]

	溶質	溶媒		
	化合物 4	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
実施例製剤 4-1	1.5	10	2	88
実施例製剤 4-2	1.5	10	2.7	87.3
実施例製剤 4-3	1.5	10	4	86
実施例製剤 4-4	1.5	10	6	84
比較製剤 4-1	1.5	10	19	71

[0201] [表15]

	溶質	溶媒		
	化合物 5	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 5-1	1.5	10	1.5	88.5
実施例製剤 5-1	1.5	10	2	88
実施例製剤 5-2	1.5	10	2.7	87.3
実施例製剤 5-3	1.5	10	2	88
比較製剤 5-2	1.5	10	10	80

[0202] [表16]

	溶質	溶媒		
	化合物 6	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 6-1	1.5	10	1.5	88.5
実施例製剤 6-1	1.5	10	2	88
実施例製剤 6-2	1.5	10	3.5	86.5

[0203]

[表17]

	溶質	溶媒		
	化合物 7	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 7-1	1.5	10	1	89
比較製剤 7-2	1.5	10	1.3	88.7
実施例製剤 7-1	1.5	10	2	88
実施例製剤 7-2	1.5	10	3	87
比較製剤 7-3	1.5	10	9	81

[0204] [表18]

	溶質	溶媒		
	化合物 8	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 8-1	1.5	10	1.2	88.8
比較製剤 8-2	1.5	10	1.5	88.5
実施例製剤 8-1	1.5	10	2	88
実施例製剤 8-2	1.5	10	4	86
比較製剤 8-3	1.5	10	12	78

[0205] [表19]

	溶質	溶媒		
	化合物 9	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 9-1	1.5	10	1.1	88.9
比較製剤 9-2	1.5	10	1.4	88.6
実施例製剤 9-1	1.5	10	2	88
実施例製剤 9-2	1.5	10	3	87
比較製剤 9-3	1.5	10	10	80

[0206] [表20]

	溶質	溶媒		
	化合物 10	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 10-1	1.5	10	1	89
比較製剤 10-2	1.5	10	1.25	88.75
実施例製剤 10-1	1.5	10	3	87

[0207]

[表21]

	溶質	溶媒		
	化合物 3	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 3-2-1	0.15	10	0.45	89.55
比較製剤 3-2-2	0.15	10	0.6	89.4
比較製剤 3-2-3	0.15	10	0.85	89.15
比較製剤 3-2-4	0.15	10	1.4	88.6
実施例製剤 3-2-5	0.15	10	4	86
実施例製剤 3-2-6	0.15	10	5	85

[0208] [表22]

	溶質	溶媒		
	化合物 3	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 3-2-7	0.15	10	0.8	89.2
比較製剤 3-2-8	0.15	10	1.4	88.6
実施例製剤 3-2-9	0.15	10	2.5	87.5
実施例製剤 3-2-10	0.15	10	5	85
実施例製剤 3-2-11	0.15	10	7.5	82.5
比較製剤 3-2-12	0.15	10	15	75

[0209] [表23]

	溶質	溶媒		
	化合物 4	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 4-2-1	0.15	10	0.45	89.55
比較製剤 4-2-2	0.15	10	0.75	89.25
実施例製剤 4-2-3	0.15	10	2.5	87.5
実施例製剤 4-2-4	0.15	10	5	85
実施例製剤 4-2-5	0.15	10	7.5	82.5
比較製剤 4-2-6	0.15	10	15	75

[0210]

[表24]

	溶質	溶媒		
	化合物 6	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 6-2-1	0.15	10	0.12	89.88
比較製剤 6-2-2	0.15	10	0.15	89.85
比較製剤 6-2-3	0.15	10	0.2	89.8
比較製剤 6-2-4	0.15	10	0.35	89.65
比較製剤 6-2-5	0.15	10	1	89
実施例製剤 6-2-6	0.15	10	5	85

[0211] [表25]

	溶質	溶媒		
	化合物 6	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 6-2-7	0.15	10	0.2	89.8
比較製剤 6-2-8	0.15	10	0.35	89.65
実施例製剤 6-2-9	0.15	10	2.5	87.5
実施例製剤 6-2-10	0.15	10	5	85
実施例製剤 6-2-11	0.15	10	7.5	82.5
比較製剤 6-2-12	0.15	10	15	75

[0212] [表26]

	溶質	溶媒		
	化合物 7	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 7-2-1	0.15	10	0.11	89.89
比較製剤 7-2-2	0.15	10	0.15	89.85
比較製剤 7-2-3	0.15	10	0.2	89.8
比較製剤 7-2-4	0.15	10	0.3	89.7
比較製剤 7-2-5	0.15	10	1	89
実施例製剤 7-2-6	0.15	10	5	85

[0213]

[表27]

	溶質	溶媒		
	化合物 7	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 7-2-7	0.15	10	0.2	89.8
比較製剤 7-2-8	0.15	10	0.3	89.7
実施例製剤 7-2-9	0.15	10	2.5	87.5
実施例製剤 7-2-10	0.15	10	5	85
実施例製剤 7-2-11	0.15	10	7.5	82.5
比較製剤 7-2-12	0.15	10	15	75

[0214] [表28]

	溶質	溶媒		
	化合物 8	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 8-2-1	0.15	10	0.17	89.83
比較製剤 8-2-2	0.15	10	0.2	89.8
比較製剤 8-2-3	0.15	10	0.3	89.7
比較製剤 8-2-4	0.15	10	0.5	89.5
比較製剤 8-2-5	0.15	10	1.5	88.5
実施例製剤 8-2-6	0.15	10	5	85

[0215] [表29]

	溶質	溶媒		
	化合物 8	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 8-2-7	0.15	10	0.3	89.7
比較製剤 8-2-8	0.15	10	0.5	89.5
実施例製剤 8-2-9	0.15	10	2.5	87.5
実施例製剤 8-2-10	0.15	10	5	85
実施例製剤 8-2-11	0.15	10	7.5	82.5
比較製剤 8-2-12	0.15	10	15	75

[0216]

[表30]

	溶質	溶媒		
	化合物 9	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 9-2-1	0.15	10	0.11	89.89
比較製剤 9-2-2	0.15	10	0.15	89.85
比較製剤 9-2-3	0.15	10	0.2	89.8
比較製剤 9-2-4	0.15	10	0.35	89.65
比較製剤 9-2-5	0.15	10	1	89
実施例製剤 9-2-6	0.15	10	5	85

[0217] [表31]

	溶質	溶媒		
	化合物 9	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 9-2-7	0.15	10	0.2	89.8
比較製剤 9-2-8	0.15	10	0.35	89.65
実施例製剤 9-2-9	0.15	10	2.5	87.5
実施例製剤 9-2-10	0.15	10	5	85
実施例製剤 9-2-11	0.15	10	7.5	82.5
比較製剤 9-2-12	0.15	10	15	75

[0218] [表32]

	溶質	溶媒		
	化合物 10	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 10-2-1	0.15	10	0.03	89.97
比較製剤 10-2-2	0.15	10	0.04	89.96
比較製剤 10-2-3	0.15	10	0.05	89.95
比較製剤 10-2-4	0.15	10	0.08	89.92
比較製剤 10-2-5	0.15	10	0.25	89.75
実施例製剤 10-2-6	0.15	10	5	85

[0219]

[表33]

	溶質	溶媒		
	化合物 10	DMSO	CreEL	注射用水
	mg/mL	体積%	体積%	体積%
比較製剤 10-2-7	0.15	10	0.05	89.95
比較製剤 10-2-8	0.15	10	0.08	89.92
実施例製剤 10-2-9	0.15	10	2.5	87.5
実施例製剤 10-2-10	0.15	10	5	85
実施例製剤 10-2-11	0.15	10	7.5	82.5
比較製剤 10-2-12	0.15	10	15	75

[0220] [実施例5] PK試験

(実施例5-1) マウスPK試験 (30mg/kg)

実施例製剤、及び比較製剤のマウスにおける経口投与後の血中動態を評価した。雄性マウス (C57BL/6J、7~11週齢、SiBeiFu Laboratory Animal Technology Co. Ltd又は日本チャールス・リバー株式会社製：1群3匹) に、調製した実施例製剤及び比較製剤のいずれか1つを化合物3~10が30mg/kgとなる用量で経口投与し、投与後24時間までの血液を抗凝固剤としてヘパリンを用い、頸静脈及び後大静脈、又は背中足静脈及び心臓より経時的に採取した。血液は遠心分離により血漿を分離し、アセトニトリルによる除タンパク処理、又は酢酸エチルによる液液抽出処理後、LC/MS/MS装置を用いて、化合物3~10の血漿中濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移より、解析ソフトPhoenix WinNonlin 8.2 (Certara L. P. 社製) を用いて、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した結果を表34~42に示した。

[0221] 薬物動態パラメータとして、投与後0時間から定量限界を超えた濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last}; ng·h/mL)、投与後の最高血漿中濃度 (C_{max}; ng/mL) を算出した。AUC_{last ratio}は、同一試験内の同じ化合物投与時における、最大のAUC_{last}を示した実施例製剤のAUC_{last} (最大AUC) に対する実施例製剤又は比較製剤のAUC_{last} (比較対象AU

C) の比 (比較対象 AUC / 最大 AUC) として算出した。環状ペプチド化合物群において、実施例製剤投与群の AUClast はいずれも、比較製剤投与群の AUClast よりも大きい (AUClast ratio が 0.8 以上) ことが確認されたうえ、Cmax の増加も認められた。図 1 に示すとおり、全ての化合物において、製剤 100 体積%中に占めるクレモフォル EL の含有量が 2.0 体積%~7.5 体積%であるクレモフォル EL 製剤を用いることで、低膜透過性の化合物が、製剤 100 体積%中に占めるクレモフォル EL の含有量が 2.0 体積%未満及び 7.5 体積%より大きいクレモフォル EL 濃度の製剤を用いた場合と比較して、高い吸収性 (AUClast ratio が 0.8 以上) を示すことが確認された。

[0222] [表34]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
実施例製剤 3-1	4	47300	1.00	4030
実施例製剤 3-2	5	41500	0.88	3660
実施例製剤 3-3	7	45100	0.95	3920
比較製剤 3-1	12	33600	0.71	2570
比較製剤 3-2	32	8460	0.18	578

[0223] [表35]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
実施例製剤 4-1	2	78300	0.87	6300
実施例製剤 4-2	2.7	72500	0.80	6140
実施例製剤 4-3	4	78300	0.87	6030
実施例製剤 4-4	6	90200	1.00	7730
比較製剤 4-1	19	34400	0.38	3780

[0224] [表36]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
比較製剤 5-1	1.5	13300	0.52	3670
実施例製剤 5-1	2	25800	1.00	5320
実施例製剤 5-2	2.7	22300	0.86	4800

[0225] [表37]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
実施例製剤 5-3	2	23400	1.00	6040
比較製剤 5-2	10	8110	0.35	1990

[0226]

[表38]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
比較製剤 6-1	1.5	176000	0.75	14700
実施例製剤 6-1	2	224000	0.95	16700
実施例製剤 6-2	3.5	235000	1.00	17600

[0227] [表39]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
比較製剤 7-1	1	59500	0.76	8460
比較製剤 7-2	1.3	53400	0.68	7290
実施例製剤 7-1	2	70800	0.91	9800
実施例製剤 7-2	3	78200	1.00	11800
比較製剤 7-3	9	67800	0.87	9710

[0228] [表40]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
比較製剤 8-1	1.2	48200	0.62	7740
比較製剤 8-2	1.5	47400	0.61	7930
実施例製剤 8-1	2	77200	0.99	9490
実施例製剤 8-2	4	77800	1.00	15000
比較製剤 8-3	12	21200	0.27	2840

[0229] [表41]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
比較製剤 9-1	1.1	15700	0.69	2360
比較製剤 9-2	1.4	17500	0.77	2600
実施例製剤 9-1	2	19200	0.85	2740
実施例製剤 9-2	3	22600	1.00	2800
比較製剤 9-3	10	6920	0.31	1020

[0230] [表42]

Analyte	CreEL (体積%)	AUClast (ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax (ng/mL)
比較製剤 10-1	1	4580	0.60	1220
比較製剤 10-2	1.25	4500	0.59	1130
実施例製剤 10-1	3	7650	1.00	1850

[0231] 表43に、クレモフォルエル濃度毎の総プロットに対するAUClast ratio ≥ 0.8 に該当するプロット数の割合(%)をまとめた。

[表43]

	総プロットに対するAUClast ratio ≥ 0.8 に該当するプロット数の割合(%)
CreEL<2.0%	0
CreEL 2.0~7.5%	100
CreEL>7.5%	14

[0232] 表43に示すとおり、クレモフォールEL濃度が7.5体積%より大きい場合、AUClast ratioが0.8以上の確率は14%、クレモフォールEL濃度2体積%未満の場合、AUClast ratioが0.8以上の確率は0%に対し、クレモフォールEL濃度2.0~7.5体積%の場合は、AUClast ratioが0.8以上の割合が100%に改善する。すなわち、環状ペプチド化合物において、2.0~7.5体積%クレモフォールELを用いることで、低膜透過性の化合物が、2.0体積%未満及び7.5体積%より大きいクレモフォールEL濃度を用いた場合と比較して、高い吸収性（AUClast ratioが0.8以上）を示すことが確認された。

[0233] (実施例5-2) マウスPK試験 (3mg/kg)

実施例製剤、及び比較製剤のマウスにおける経口投与後の血中動態を評価した。雄性マウス (C57BL/6、10週齢、SiBeiFu Laboratory Animal Technology Co., Ltd又は日本チャールス・リバー株式会社製：1群3匹) に、調製した実施例製剤及び比較製剤のいずれか1つを化合物3、4及び6~10が3mg/kgとなる用量で経口投与し、投与後24時間までの血液を抗凝固剤としてヘパリンを用い、頸静脈及び後大静脈、又は背中足静脈及び心臓より経時的に採取した。血液は遠心分離により血漿を分離し、アセトニトリルによる除タンパク処理、又は酢酸エチルによる液液抽出処理後、LC/MS/MS装置を用いて、化合物3、4及び6~10の血漿中濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移より、解析ソフトPhoenix WinNonlin 8.2 (Certara L. P. 社製) を用いて、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した結果を表44~56に示した。

[0234] 薬物動態パラメータとして、投与後0時間から定量限界を超えた濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUClast ; ng·h/mL)、投与後の最高血漿中濃度 (Cmax ; ng/mL) を算出した。AUClast ratioは、同一試験内の同じ化合物投与時に

おける、最大のAUClastを示した実施例製剤のAUClast（最大AUC）に対する実施例製剤又は比較製剤のAUClast（比較対象AUC）の比（比較対象AUC／最大AUC）として算出した。環状ペプチド化合物群において、実施例製剤投与群のAUClastは、比較製剤投与群のAUClastよりも大きい（AUClast ratioが0.7以上）確率が高められることが確認されたうえ、Cmaxの増加も認められた。図2に示すとおり、全ての化合物において、2.0体積％～7.5体積％クレモフォルエルを用いることで、低膜透過性の化合物が、2.0体積％未満及び7.5体積％より大きいクレモフォルエル濃度を用いた場合と比較して、高い吸収性（AUClast ratioが0.7以上）を示すことが確認された。

[0235] [表44]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 3-2-1	0.45	1620	0.38	188
比較製剤 3-2-2	0.6	2350	0.56	292
比較製剤 3-2-3	0.85	3530	0.83	330
比較製剤 3-2-4	1.4	3370	0.80	439
実施例製剤 3-2-5	4	4230	1.00	400
実施例製剤 3-2-6	5	3670	0.87	378

[0236] [表45]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 3-2-7	0.8	1370	0.46	148
比較製剤 3-2-8	1.4	2840	0.95	305
実施例製剤 3-2-9	2.5	2760	0.92	314
実施例製剤 3-2-10	5	2400	0.80	309
実施例製剤 3-2-11	7.5	2990	1.00	297
比較製剤 3-2-12	15	1310	0.44	140

[0237] [表46]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 4-2-1	0.45	8620	0.85	1030
比較製剤 4-2-2	0.75	10100	1.00	1320
実施例製剤 4-2-3	2.5	8460	0.84	988
実施例製剤 4-2-4	5	7860	0.78	1110
実施例製剤 4-2-5	7.5	9130	0.90	1150
比較製剤 4-2-6	15	4260	0.42	524

[0238]

[表47]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 6-2-1	0.12	1380	0.39	164
比較製剤 6-2-2	0.15	2560	0.73	315
比較製剤 6-2-3	0.2	1740	0.50	227
比較製剤 6-2-4	0.35	2700	0.77	326
比較製剤 6-2-5	1	3270	0.93	350
実施例製剤 6-2-6	5	3500	1.00	407

[0239] [表48]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 6-2-7	0.2	428	0.33	60.6
比較製剤 6-2-8	0.35	535	0.41	66.8
実施例製剤 6-2-9	2.5	1180	0.91	162
実施例製剤 6-2-10	5	1290	1.00	173
実施例製剤 6-2-11	7.5	1280	0.99	310
比較製剤 6-2-12	15	586	0.45	71.1

[0240] [表49]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 7-2-1	0.11	442	0.50	88.8
比較製剤 7-2-2	0.15	327	0.37	73.1
比較製剤 7-2-3	0.2	411	0.46	83.9
比較製剤 7-2-4	0.3	604	0.68	145
比較製剤 7-2-5	1	707	0.80	194
実施例製剤 7-2-6	5	887	1.00	177

[0241] [表50]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 7-2-7	0.2	310	0.31	68.5
比較製剤 7-2-8	0.3	991	1.00	225
実施例製剤 7-2-9	2.5	734	0.74	176
実施例製剤 7-2-10	5	782	0.79	215
実施例製剤 7-2-11	7.5	472	0.48	92.8
比較製剤 7-2-12	15	449	0.45	104

[0242] [表51]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 8-2-1	0.17	1010	0.42	144
比較製剤 8-2-2	0.2	969	0.40	209
比較製剤 8-2-3	0.3	883	0.36	174
比較製剤 8-2-4	0.5	992	0.41	178
比較製剤 8-2-5	1.5	1400	0.58	226
実施例製剤 8-2-6	5	2420	1.00	335

[0243]

[表52]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 8-2-7	0.3	541	0.47	127
比較製剤 8-2-8	0.5	1070	0.93	164
実施例製剤 8-2-9	2.5	1150	1.00	215
実施例製剤 8-2-10	5	927	0.81	182
実施例製剤 8-2-11	7.5	689	0.60	161
比較製剤 8-2-12	15	564	0.49	86.1

[0244] [表53]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 9-2-1	0.11	307	0.68	65.5
比較製剤 9-2-2	0.15	450	1.00	127
比較製剤 9-2-3	0.2	314	0.70	80.3
比較製剤 9-2-4	0.35	154	0.34	38.3
比較製剤 9-2-5	1	276	0.61	71.7
実施例製剤 9-2-6	5	330	0.73	109

[0245] [表54]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 9-2-7	0.2	238	1.00	53.1
比較製剤 9-2-8	0.35	170	0.71	34.8
実施例製剤 9-2-9	2.5	214	0.90	61.3
実施例製剤 9-2-10	5	168	0.71	41.9
実施例製剤 9-2-11	7.5	156	0.66	48.0
比較製剤 9-2-12	15	83.0	0.35	17.6

[0246] [表55]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 10-2-1	0.03	106	0.70	33.2
比較製剤 10-2-2	0.04	151	1.00	35.2
比較製剤 10-2-3	0.05	142	0.94	34.7
比較製剤 10-2-4	0.08	86.7	0.57	24.6
比較製剤 10-2-5	0.25	145	0.96	34.6
実施例製剤 10-2-6	5	144	0.95	46.6

[0247] [表56]

Analyte	CreEL(体積%)	AUClast(ng·h/mL)	AUClast ratio	Cmax(ng/mL)
比較製剤 10-2-7	0.05	79.4	0.40	27.1
比較製剤 10-2-8	0.08	92.6	0.47	23.9
実施例製剤 10-2-9	2.5	197	1.00	55.9
実施例製剤 10-2-10	5	182	0.92	49.6
実施例製剤 10-2-11	7.5	113	0.57	38.9
比較製剤 10-2-12	15	82.5	0.42	21.9

[0248] 表57に、クレモフォルエル濃度毎の総プロットに対するAUClast

t r a t i o ≥ 0.7 に該当するプロット数の割合 (%) をまとめた。

[表57]

	総プロットに対する AUClast ratio ≥ 0.7 に該当するプロット数の割合 (%)
CreEL < 2.0%	42
CreEL 2.0~7.5%	86
Cre EL > 7.5%	0

[0249] 表57に示すとおり、投与用量が3mg/kgの場合には、例えば、クレモフォルEL濃度が7.5体積%より大きい場合、AUClast ratioが0.7以上の確率は0%、クレモフォルEL濃度2.0体積%未満の場合、AUClast ratioが0.7以上の確率は42%に対し、クレモフォルEL濃度2.0~7.5体積%の場合は、AUClast ratioが0.7以上の割合が86%に改善する。すなわち、環状ペプチド化合物において、2.0~7.5体積%クレモフォルELを用いることで、低膜透過性の化合物が、2.0体積%未満及び7.5体積%より大きいクレモフォルEL濃度を用いた場合と比較して、高い吸収性（AUClast ratioが0.7以上）を示すことが確認された。

[0250] 上記結果から所定のクレモフォルEL濃度で経口吸収性をスクリーニングすることで、高い経口吸収性、及び高い血漿中濃度（AUC及びCmax）を得ることができる。すなわち、創薬障壁となる経口吸収性が低い特性を有する化合物の経口吸収性をそのポテンシャルに応じて高めることが可能であるため、偽陰性による化合物の脱落率を低減しつつ、経口吸収性に優れた化合物をスクリーニングすることができ、最適な化合物の選択が可能となる。さらに、高い経口吸収性や高い血漿中濃度を得ることで、創薬開発に必須となる化合物の様々な特性として、経口バイオアベイラビリティ、経口投与時の薬理活性、経口投与時の安全性、経口投与時の薬物動態、化合物物性を精緻に評価することができ、創薬開発におけるよりよい医薬品の決定が可能となる。

請求の範囲

- [請求項1] 製剤であって、
化合物、及びポリオキシエチレン構造を含む油性成分を含有し、前記製剤100体積％中に占める前記油性成分の含有量が、2.0体積％以上7.5体積％以下である、前記製剤。
- [請求項2] 化合物の吸収促進剤であって、
ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を有効成分として含有し、
前記化合物を含む製剤100体積％中に占める前記油性成分の含有量が、2.0体積％以上7.5体積％以下で用いられる、吸収促進剤。
。
- [請求項3] 化合物の溶解性向上剤であって、
ポリオキシエチレン構造を含む油性成分を有効成分として含有し、
前記化合物を含む製剤100体積％中に占める前記油性成分の含有量が、2.0体積％以上7.5体積％以下で用いられる、溶解性向上剤。
- [請求項4] 前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分が、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1つである、請求項1～3のいずれか一項に記載の製剤、又は剤。
- [請求項5] 前記ポリオキシエチレン構造を含む油性成分が、ポリオキシエチレンヒマシ油である、請求項1～4のいずれか一項に記載の製剤、又は剤。
- [請求項6] 前記化合物がペプチド化合物である、請求項1～5のいずれか一項に記載の製剤、又は剤。
- [請求項7] 前記化合物が5以上30以下のアミノ酸残基を含むペプチド化合物である、請求項1～6のいずれか一項に記載の製剤、又は剤。
- [請求項8] 前記ペプチド化合物が環状部を有するペプチド化合物である、請求項6又は7に記載の製剤、又は剤。

- [請求項9] 前記製剤が経口製剤である、請求項1～8のいずれか一項に記載の製剤、又は剤。
- [請求項10] 前記製剤は、候補化合物のスクリーニング用である、請求項1～9のいずれか一項に記載の製剤、又は剤。
- [請求項11] 候補化合物のスクリーニング方法であって、
請求項1及び4～10のいずれか一項に記載の製剤を対象に投与することを含む、方法。
- [請求項12] 以下の(1)、(2)及び(3)からなる群より選択される少なくとも1つを指標として前記候補化合物を選択することを含む、請求項11に記載の方法；
(1) 薬効、
(2) 毒性、
(3) 薬物動態学的特性。
- [請求項13] 複数の被験化合物から前記候補化合物を選択する、請求項11又は12に記載の方法。
- [請求項14] 前記対象が、非ヒト動物である、請求項11～13のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項15] 前記被験化合物の投与用量が0.1mg/kg以上1000mg/kg以下である、請求項11～14のいずれか一項に記載の方法。