

明 細 書

発明の名称： 成長ホルモン分泌促進剤

技術分野

[0001] 本発明は、ソマトスタチン受容体サブタイプ5（以下、「SSTR5」と略記することがある）拮抗剤を有効成分として含有する成長ホルモン分泌促進剤等の実施形態に関するものであり、例えば、医薬の分野において有用である。

背景技術

[0002] ソマトスタチンは視床下部、膵 δ 細胞、消化管内分泌細胞等から分泌されるペプチドホルモンであり、7回膜貫通型G蛋白質共役型受容体である5種類のソマトスタチン受容体（SSTR1-5）を介して成長ホルモンや副腎皮質刺激ホルモン等の各種ホルモン分泌を抑制的に制御している。現在、臨床ではオクトレオチドやパシレオチドのようなソマトスタチンアナログ製剤が先端巨大症やクッシング病といったホルモン過剰分泌に伴う諸症状の改善に利用されている。しかし、既存のソマトスタチンアナログ製剤はSSTR1-5の全ての受容体に対して結合親和性を示すため、各種ホルモン分泌の抑制がどのSSTRの活性化に基づくものであるかは、必ずしも明確にはなっていない。

5種類の受容体のうち、SSTR5は主に小腸内分泌細胞や膵 β 細胞に発現している受容体であり、ソマトスタチンの結合によりグルカゴン様ペプチド-1およびペプチドYY等の消化管ホルモンやインスリンの分泌を抑制的に制御することが知られている。一方、ヒト下垂体腫瘍組織を用いた解析より、SSTR5は成長ホルモン産生細胞を含む各種下垂体前葉ホルモン産生細胞にも発現していることが報告されている。しかし、これらの細胞では他のSSTRも同様に発現しており、その受容体の発現プロファイルは細胞ごとに異なっていることも明らかになっている（非特許文献1）。SSTR5と成長ホルモン分泌制御との関連性については、培養細胞を用いた研究によ

りそれを示唆する報告もあるが、あくまで細胞レベルでその可能性を示すものに過ぎず、SSTR5が生体レベルで成長ホルモンを含む下垂体前葉ホルモンの分泌制御にどのように作用するかは依然として不明であった（非特許文献2）。また、SSTR5ノックアウトマウスでは血中副腎皮質刺激ホルモン濃度の上昇が認められるが、成長ホルモンにより産生が亢進するインスリン様成長因子1の血中濃度の上昇は認められなかったことから、SSTR5拮抗剤が成長ホルモン分泌亢進作用を発揮するのかは明らかでない状態であった（非特許文献3）。

また、上記の通りSSTR5は各種下垂体前葉ホルモン産生細胞での発現が報告されているため、SSTR5拮抗剤においても、複数の下垂体前葉ホルモンの分泌亢進が惹起されることで、目的とする成長ホルモン分泌亢進作用のみならず、他のホルモン分泌亢進に基づく意図しない副作用を伴うことが強く懸念されていた。

従って、現在まで複数のSSTR5拮抗剤が報告されてはいるが（例えば、特許文献1～22、非特許文献4）、いずれのSSTR5拮抗剤においても、抗糖尿病用途、抗肥満用途、抗NASH用途等として有用である旨の記載はあるが、成長ホルモン分泌促進作用を示すことや適応疾患として成長ホルモン分泌促進により改善される疾患が想定され得ることについての記載はない。また、SSTR5拮抗剤が、ヒトで成長ホルモン分泌促進作用を示したとの報告は、現在までなされていない。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2014/142363号

特許文献2：国際公開第2015/052910号

特許文献3：国際公開第2015/064083号

特許文献4：国際公開第2010/056717号

特許文献5：国際公開第2010/129729号

特許文献6：国際公開第2011/146324号

特許文献7：国際公開第2012/024183号
特許文献8：国際公開第2016/205032号
特許文献9：国際公開第2006/094682号
特許文献10：国際公開第2006/128803号
特許文献11：国際公開第2007/025897号
特許文献12：国際公開第2007/110340号
特許文献13：国際公開第2008/000692号
特許文献14：国際公開第2008/019967号
特許文献15：国際公開第2008/031735号
特許文献16：国際公開第2008/122510号
特許文献17：国際公開第2008/145524号
特許文献18：国際公開第2008/148710号
特許文献19：国際公開第2021/113362号
特許文献20：国際公開第2021/113363号
特許文献21：国際公開第2021/113368号
特許文献22：国際公開第2023/125486号

非特許文献

- [0004] 非特許文献1: Journal of Molecular Endocrinology (2014), 53, R1-R19
非特許文献2: J Clin Endocrinol Metab, September, 2003, 88 (9) : 4239-4245
非特許文献3: Mol Endocrinol, January 2003, 17 (1) : 93-106
非特許文献4: European Journal of Medicinal Chemistry 264 (2024) 116017

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明は、新規な成長ホルモン分泌促進剤等をその実施の形態として提供

することを課題とする。より具体的には、本発明は、ソマトスタチン受容体サブタイプ5（「SSTR5」）拮抗剤を有効成分として含有する成長ホルモン分泌促進剤を、その具体的な実施形態の一つとして提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、かかる状況下、ソマトスタチンが示す種々のホルモン分泌に関する作用について鋭意検討を重ねた結果、後記の実施例の項において詳述の通り、選択性の高いSSTR5拮抗剤を用いた試験において、当該薬剤がヒトにおいて明確な成長ホルモン分泌促進作用を有すると共に、意外にも、卵胞刺激ホルモン、黄体化ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、並びにプロラクチン等の、ソマトスタチンが寄与するとされる他の下垂体前葉ホルモンの分泌には影響しないことを発見した。

この新たな知見に基づいて、本発明者らは、SSTR5拮抗剤が成長ホルモン分泌促進作用を有し、SSTR5拮抗剤を成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防または治療等に供することができるという、本発明を完成した。

以下、本発明を具体的な実施の形態を挙げて説明する。但し、本発明はこれらの形態に限定されるものではない。

[0007] [1] SSTR5拮抗剤を有効成分として含有する、成長ホルモン分泌促進剤。

[2] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療剤である、上記[1]に記載の成長ホルモン分泌促進剤。

[3] 有効量のSSTR5拮抗剤をその投与を必要とするヒトまたは動物に投与することを含む、成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療方法。

[4] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療のために使用される、SSTR5拮抗剤。

[5] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治

療のための医薬を製造するための、SSTR5拮抗剤の使用。

〔6〕成長ホルモン分泌促進により改善される疾患が、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、成人成長ホルモン分泌不全症、がん悪液質、短腸症候群、脱毛症、皮膚創傷、加齢に伴う成長ホルモンの分泌低下、および不妊症から選択される1または2以上の疾患である、上記〔2〕に記載の成長ホルモン分泌促進剤、〔3〕に記載の予防および／または治療方法、〔4〕に記載のSSTR5拮抗剤、または〔5〕に記載のSSTR5拮抗剤の使用。

〔7〕成長ホルモン分泌促進により改善される疾患が、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、および成人成長ホルモン分泌不全症から選択される1または2以上の疾患である、上記〔2〕に記載の成長ホルモン分泌促進剤、〔3〕に記載の予防および／または治療方法、〔4〕に記載のSSTR5拮抗剤、または〔5〕に記載のSSTR5拮抗剤の使用。

〔8〕動物（好ましくは、家畜動物および／または水産動物）用の成長促進剤である、上記〔1〕に記載の成長ホルモン分泌促進剤（即ち、SSTR5拮抗剤を有効成分として含有する、動物（好ましくは、家畜動物および／または水産動物）用の成長促進剤）。

〔9〕有効量のSSTR5拮抗剤をその投与を必要とする動物（好ましくは、家畜動物および／または水産動物）に投与することを含む、動物の成長促進方法。

〔10〕動物（好ましくは、家畜動物および／または水産動物）の成長促進のために使用される、SSTR5拮抗剤。

〔11〕動物（好ましくは、家畜動物および／または水産動物）用の成長促

進剤を製造するための、SSTR5拮抗剤の使用。

[0008] [12] SSTR5拮抗剤が、国際公開第2014/142363号、国際公開第2015/052910号、国際公開第2015/064083号、国際公開第2010/056717号、国際公開第2010/129729号、国際公開第2011/146324号、国際公開第2012/024183号、国際公開第2016/205032号、国際公開第2006/094682号、国際公開第2006/128803号、国際公開第2007/025897号、国際公開第2007/110340号、国際公開第2008/000692号、国際公開第2008/019967号、国際公開第2008/031735号、国際公開第2008/122510号、国際公開第2008/145524号、国際公開第2008/148710号、国際公開第2021/113362号、国際公開第2021/113363号、国際公開第2021/113368号、国際公開第2023/125486号、およびEuropean Journal of Medicinal Chemistry 264 (2024) 116017に記載された化合物またはその塩から選択されたものである（好ましくは、SSTR5選択的拮抗剤である）、上記[1]に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記[2]に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記[3]に記載の予防および／または治療方法、上記[4]に記載のSSTR5拮抗剤、上記[5]に記載のSSTR5拮抗剤の使用、上記[8]に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記[9]に記載の成長促進方法、上記[10]に記載のSSTR5拮抗剤、または上記[11]に記載のSSTR5拮抗剤の使用。

[13] SSTR5拮抗剤が、国際公開第2015/052910号および国際公開第2015/064083号に記載された化合物およびその塩から選択されたものである（好ましくは、SSTR5選択的拮抗剤である）、上記[1]に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記[2]に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記[3]に記載の予防および／または治療方法、上記[4]に記載のSSTR5拮抗剤、上記[5]に記載のSSTR5拮抗剤の使用

、上記〔８〕に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記〔９〕に記載の成長促進方法、上記〔１０〕に記載のＳＳＴＲ５拮抗剤、または上記〔１１〕に記載のＳＳＴＲ５拮抗剤の使用。

〔１４〕ＳＳＴＲ５拮抗剤が、

６－（１－（（２－シクロプロピル－５－エトキシ－４’－フルオロビフェニル－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－オキソ－２－プロピル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－カルボン酸、

６－（１－（（６－シクロプロピル－３－エトキシ－２，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－オキソ－２－プロピル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－カルボン酸、

６－（１－（（２－シクロプロピル－５－エトキシ－２’，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－５－オキソ－２－プロピル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－カルボン酸、

６－（１－（（６－シクロプロピル－３－エトキシ－２，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－２－エチル－５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－カルボン酸、

１－（１－（（６－シクロプロピル－３－エトキシ－２，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－エチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸、

１－（１－（（６－シクロプロピル－２，４’－ジフルオロ－３－イソプロポキシビフェニル－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸、

１－（１－（（６－シクロプロピル－３－エトキシ－２，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メチル－２

ーオキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸、およびそれらの塩、から選択されたものである、上記 [1] に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記 [2] に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記 [3] に記載の予防および／または治療方法、上記 [4] に記載の SSTR5 拮抗剤、上記 [5] に記載の SSTR5 拮抗剤の使用、上記 [8] に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記 [9] に記載の成長促進方法、上記 [10] に記載の SSTR5 拮抗剤、または上記 [11] に記載の SSTR5 拮抗剤の使用。

[15] SSTR5 拮抗剤が、6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソー-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸またはその塩である、上記 [1] に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記 [2] に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記 [3] に記載の予防および／または治療方法、上記 [4] に記載の SSTR5 拮抗剤、上記 [5] に記載の SSTR5 拮抗剤の使用、上記 [8] に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記 [9] に記載の成長促進方法、上記 [10] に記載の SSTR5 拮抗剤、または上記 [11] に記載の SSTR5 拮抗剤の使用。

[0009] 上記の実施形態 [12] ~ [15] では、好適な成長ホルモン分泌促進により改善される疾患は、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、SGA 性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、成人成長ホルモン分泌不全症、がん悪液質、短腸症候群、脱毛症、皮膚創傷、加齢に伴う成長ホルモンの分泌低下、および不妊症から選択される 1 または 2 以上の疾患であり、より好適な成長ホルモン分泌促進により改善される疾患は、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群に

おける低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、および成人成長ホルモン分泌不全症から選択される1または2以上の疾患である。

[0010] [16] SSTR5拮抗剤が、6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸またはその塩であり、

成長ホルモン分泌促進により改善される疾患が、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、成人成長ホルモン分泌不全症、がん悪液質、短腸症候群、脱毛症、皮膚創傷、加齢に伴う成長ホルモンの分泌低下、および不妊症から選択される1または2以上の疾患である、

上記[2]に記載の成長ホルモン分泌促進剤、上記[3]に記載の予防および／または治療方法、上記[4]に記載のSSTR5拮抗剤、または上記[5]に記載のSSTR5拮抗剤の使用。

[17] SSTR5拮抗剤が、6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸またはその塩であり、

成長ホルモン分泌促進により改善される疾患が、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、および成人成長ホルモン分泌不全症から選択される1または2以上の疾患である、

上記[2]に記載の成長ホルモン分泌促進剤、[3]に記載の予防および／または治療方法、[4]に記載のSSTR5拮抗剤、または[5]に記載のSSTR5拮抗剤の使用。

発明の効果

[0011] 本発明により、その実施形態として、新規な成長ホルモン分泌促進剤等が提供される。より具体的には、本発明により、ソマトスタチン受容体サブタイプ5（「SSTR5」）拮抗剤を有効成分として含有する成長ホルモン分泌促進剤が、その具体的な実施形態の一つとして提供される。当該成長ホルモン分泌促進剤は、ソマトスタチンが関与する他の下垂体前葉ホルモン（卵胞刺激ホルモン、黄体化ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、プロラクチン等の全てまたは一部）の分泌には実質的に影響を与えることなく、選択的に成長ホルモンの分泌促進作用を奏することが期待される。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、後記実施例3において評価された、血中の成長ホルモン濃度の経時変化を示す。

[図2]図2は、後記実施例3において評価された、血中の卵胞刺激ホルモン濃度の経時変化を示す。

[図3]図3は、後記実施例3において評価された、血中の黄体化ホルモン濃度の経時変化を示す。

[図4]図4は、後記実施例3において評価された、血中の甲状腺刺激ホルモン濃度の経時変化を示す。

[図5]図5は、後記実施例3において評価された、血中の副腎皮質刺激ホルモン濃度の経時変化を示す。

[図6]図6は、後記実施例3において評価された、血中のプロラクチン濃度の経時変化を示す。

発明を実施するための形態

[0013] 本明細書では、SSTR5拮抗剤を有効成分として含有する、成長ホルモン分泌促進剤、並びに成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療剤である、当該成長ホルモン分泌促進剤；有効量のSSTR5拮抗剤をその投与を必要とするヒトまたは動物に投与することを含む、

成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療方法；成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療のために使用される、SSTR5拮抗剤；成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療のための医薬を製造するための、SSTR5拮抗剤の使用；等の上記した実施の形態が開示される。

[0014] 以下、その実施形態に応じて詳述するが、特に断らない限り、本明細書で用いるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味をもつ。

[0015] (SSTR5拮抗剤について)

ソマトスタチン受容体は、7回膜貫通型G蛋白質共役型受容体の1つであり、現在までに5種類のサブタイプが見出されており、それぞれSSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4およびSSTR5と命名されている。本明細書中、「SSTR5拮抗剤」とは、当該SSTR5に拮抗作用を有する化合物全般をいう。既に多くの「SSTR5拮抗剤」が当技術分野では知られており、当業者にはこれら一群の化合物を指す包括的な技術用語として「SSTR5拮抗剤」が認識され、広く用いられている。

本発明の実施形態においては、有効性、安全性等の観点から当業者であれば適宜好ましいSSTR5拮抗剤を選択することができる。とりわけ、5つのSSTRの中でも、SSTR5に対し高い選択性（SSTR5選択的拮抗作用）を有するもの（SSTR5選択的拮抗剤）を選択することが好ましい。かかるSSTR5拮抗作用やSSTR5への選択性は、当技術分野で公知の方法に従って確認することができる。

[0016] このようなSSTR5拮抗剤としては、例えば、国際公開第2014/142363号、国際公開第2015/052910号、国際公開第2015/064083号、国際公開第2010/056717号、国際公開第2010/129729号、国際公開第2011/146324号、国際公開第2012/024183号、国際公開第2016/205032号、国際公開第2006/094682号、国際公開第2006/128803号、国

際公開第2007/025897号、国際公開第2007/110340号、国際公開第2008/000692号、国際公開第2008/019967号、国際公開第2008/031735号、国際公開第2008/122510号、国際公開第2008/145524号、国際公開第2008/148710号、国際公開第2021/113362号、国際公開第2021/113363号、および国際公開第2021/113368号、加えて国際公開第2023/125486号、並びにEuropean Journal of Medicinal Chemistry 264 (2024) 116017に記載された化合物またはその塩が挙げられる。

[0017] これらの中で好ましい具体的な化合物としては、

6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸(国際公開第2015/052910号、実施例4に記載の化合物)またはその塩、

6-(1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸(国際公開第2015/052910号、実施例67に記載の化合物)、

6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸(国際公開第2015/052910号、実施例35に記載の化合物)、

6-(1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-エチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カ

ルボン酸（国際公開第2015/052910号、実施例74に記載の化合物）、

1-（1-（（6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-3-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸（国際公開第2015/064083号、実施例44に記載の化合物）、

1-（1-（（6-シクロプロピル-2, 4'-ジフルオロ-3-イソプロポキシビフェニル-4-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸（国際公開第2015/064083号、実施例49に記載の化合物）、

1-（1-（（6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸（国際公開第2015/064083号、実施例50に記載の化合物）、

4-〔8-〔（2-（シクロプロピル）-5-トリフルオロメチルフェニル）メチル〕-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-イル〕安息香酸（国際公開第2012/024183号、実施例4-50に記載の化合物）、

6-〔8-〔（4-エトキシ-2', 3', 4'-トリフルオロビフェニル-2-イル）メチル〕-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-2-エン-3-イル〕ピリジン-3-カルボン酸（国際公開第2011/146324号、実施例30に記載の化合物）、

4-〔8-〔（2-シクロプロピル-5-エトキシ-4-メチルフェニル）メチル〕-2-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-3-イル〕安息香酸（国際公開第2016/205032号、実施例1に記載の化合物）、

N-〔1-（2, 6-ジエトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イルメチル）-ピペリジン-4-イル〕-5-メチルニコチンアミド（国際公

開第2006/128803号、実施例153に記載の化合物)、

6-[1-(4-クロロ-3,5-ジエトキシベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ニコチン酸(国際公開第2008/019967号、実施例70に記載の化合物)、および、

4-(8-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)ベンゼンスルホン酸(国際公開第2021/113362号、実施例1に記載の化合物)、加えて、
4-(7-(2-シクロプロピル-5-エトキシ-4-メチルベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル)-2-フルオロ安息香酸(国際公開第2023/125486号、実施例34に記載の化合物)、並びに4-(((1-((2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-2-メトキシ安息香酸(European Journal of Medicinal Chemistry 264(2024)116017、化合物23として記載の化合物)、

またはそれらの塩、

[0018] さらに、特に好ましい具体的な化合物としては、

6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸、

6-(1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2,4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸、

6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-

2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸、

6-(1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-エチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸、

1-(1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸、

1-(1-((6-シクロプロピル-2, 4'-ジフルオロ-3-イソプロポキシビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸、

1-(1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸、

またはそれらの塩、

[0019] 最も好ましい具体的な化合物としては、

6-(1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸またはその塩、

が挙げられる。

上記の「SSTR5拮抗剤」は、当業者であれば、上記の特許文献に記載された方法や当技術分野で公知の方法を適宜活用して製造し、本発明の実施形態において使用することができる。

[0020] 後記の実施例の項で代表的なSSTR5拮抗剤を用いて実証される通り、

「SSTR5拮抗剤」は、そのSSTR5への拮抗作用に基づいて所望の成長ホルモン分泌促進作用を発揮するものである。

[0021] 本発明の実施形態においては、「SSTR5拮抗剤」は、遊離の形態、またはその塩（好ましくは、その医薬として許容される塩）の形態のいずれにおいても使用することができる。使用される個々のSSTR5拮抗剤の特性を踏まえて当業者であれば両形態から適宜選択して本発明を実施することができる。

医薬として許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸との塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸との塩等の酸との塩；およびナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等の塩基との塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

[0022] 本発明の実施形態においては、SSTR5拮抗剤はそのプロドラッグの形態で使用することもできる。当業者であれば、適宜当該プロドラッグを設計することができる、また当該プロドラッグは自体公知の方法によって製造することができる。当該プロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で目的とするSSTR5拮抗剤に変化するものであってもよい。

[0023] （用途について）

（1）医薬としての用途

本発明者らは、鋭意検討の結果、SSTR5拮抗剤は、そのSSTR5拮抗作用によって、優れた成長ホルモンの分泌促進作用を奏することを初めて見出した。この成長ホルモン分泌促進作用により、成長ホルモンの分泌不全に起因する疾患および／または成長ホルモンが相対的に不足しており、その補充により改善が期待できる疾患（例えば、成長ホルモンの補充療法が適用されている疾患）において、SSTR5拮抗剤は下垂体からの成長ホルモン分泌を促し、成長ホルモン不足による病態を改善することができる。従って、SSTR5拮抗剤は、ヒトまたは動物における（特にヒトにおける）成長

ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療に有用である。かかる、成長ホルモン分泌促進により改善される疾患（特にヒトにおける疾患）としては、これらに限定されるものではないが、例えば、以下の疾患もしくは症状が挙げられる。

（疾患例）

小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、S G A性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、成人成長ホルモン分泌不全症、がん悪液質、短腸症候群、脱毛症、皮膚創傷（例えば、外傷、熱傷、褥瘡、糖尿病性足病変等）、加齢に伴う成長ホルモンの分泌低下（例えば、加齢に伴う、骨量低下、筋肉量低下、体脂肪増加、脂質代謝異常、脂肪肝、易疲労感、集中力低下、気力低下、情緒不安定、皮膚の乾燥・菲薄化等）、不妊症；等。

ここで、本実施形態において好適なものとしては、

小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、S G A性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、成人成長ホルモン分泌不全症、がん悪液質、短腸症候群、脱毛症、皮膚創傷（例えば、外傷、熱傷、褥瘡、糖尿病性足病変等）、加齢に伴う成長ホルモンの分泌低下（例えば、加齢に伴う、骨量低下、筋肉量低下、体脂肪増加、脂質代謝異常、脂肪肝、易疲労感、集中力低下、気力低下、情緒不安定、皮膚の乾燥・菲薄化等）が挙げられ、

より好適なものとしては、

小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、S G A性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、および成人成長ホルモン分泌不全症が挙げられる。

[0024] 本明細書中、「予防」には、疾患（病態もしくは症状の全体、もしくは1つまたは複数の病態もしくは症状）の発症の防止、および当該疾患の発症の遅延が含まれる。「予防有効量」とは、かかる目的を達成するに足るSSTR5拮抗剤の用量をいう。

本明細書において、「治療」には、疾患（病態もしくは症状の全体、もしくは1つまたは複数の病態もしくは症状）の治癒、当該疾患の改善、および当該疾患の重篤度の進展の抑制が含まれる。「治療有効量」とは、かかる目的を達成するに足るSSTR5拮抗剤の用量をいう。

[0025] (2) 動物用成長促進剤としての用途

上記の通り、SSTR5拮抗剤が、そのSSTR5拮抗作用によって、優れた成長ホルモンの分泌促進作用を奏することから、動物用の成長促進剤（肥育剤等）としても用いることができる。

[0026] (投与形態について)

本発明の実施形態においては、SSTR5拮抗剤は、単独の形態で、またはSSTR5拮抗剤を有効成分として、医薬として許容される担体とともに含む医薬組成物の形態でのいずれの形態でも使用することができる。

[0027] かかる医薬組成物としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バツカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤（例、ボラス）、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等が挙げられる。

[0028] 本明細書において、「医薬として許容される担体」としては、製剤技術の分野で慣用されている各種の担体を用いることができる。

[0029] 「医薬として許容される担体」の具体例としては、例えば、固形製剤にお

いては、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイドシリカ等）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）および崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等）等を用いることができる。

[0030] 液状製剤においては、溶剤（例えば、注射用水、等張食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等）、等張化剤（例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等）、および無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）等を用いることができる。

[0031] 必要により、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸等）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等）、着色剤、甘味剤等の製剤添加物をさらに添加してもよい。

[0032] 上記の医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、S S T

R 5 拮抗剤を製剤全量に対して通常 0.01～99% (w/w)、好ましくは 0.1～85% (w/w) の割合で添加することにより、製造し得る。当該医薬組成物は、その形態に応じて、製剤技術の分野で慣用の方法により製造できる。当該医薬組成物は、有効成分を含む速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤に成形してもよい。

[0033] 動物用の成長促進剤として用いる場合は、動物の飼育における通常の使用形態により必要とする動物に SSTR5 拮抗剤を投与することができるが、例えば、SSTR5 拮抗剤単独を動物用飼料もしくは水と混合して投与することも可能である。

[0034] (投与対象について)

本発明の実施形態において使用される SSTR5 拮抗剤は、毒性が低く、かつ副作用も少ないことが期待でき、医薬品として優れた性質も有している。従って、SSTR5 拮抗剤は、ヒトまたは動物（例えば、家畜動物（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ニワトリ等）、水産動物（マグロ、タイ、サケ、マス、ブリ、フグ、クエ等）等）に対して（特に、ヒトに対して）、安全に投与し得る。

[0035] (投与経路について)

本発明の実施形態においては、SSTR5 拮抗剤は、単独で、または医薬組成物として、経口的又は非経口的（例、静脈内、点滴、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、経皮、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内投与、および病巣への投与）に投与し得る。

[0036] (投与量について)

SSTR5 拮抗剤の投与量は、投与対象、投与経路および投与対象の年齢や症状によって異なるが、特に限定されない。当業者であれば、適宜決定することができる。

例えば、ヒトへの投与の場合は、例えば、その投与量は有効成分である SSTR5 拮抗剤として 1 回当たり、経口投与する場合、0.1～320mg、好ましくは 1～160mg である。さらに好ましい投与量としては、1～

80 mg（より具体的な投与量としては、例えば、1 mg、3 mg、10 mg、20 mg、40 mg、または80 mg；別の具体的な投与量としては、例えば、15 mg、25 mg、35 mg、または75 mg）が挙げられる。当該投与量を1日当たり1～3回に分けて投与することができる。また、徐放性製剤の形態で投与する場合には、当該投与量に相当するように隔日投与あるいはそれ以上の間隔を空けて投与することも可能である。

[0037]（他剤との併用について）

本発明の実施形態においては、SSTR5拮抗剤は、他の薬剤と組み合わせて、対象疾患の予防または治療に用いることができ、他の薬剤との併用による優れた予防および／または治療効果が期待できる。また、かかる併用療法により他の薬剤の用量を下げて、これらが有する副作用を低減することも期待できる。このような、他の薬剤との併用も本発明の範囲内に包含される。

このようなSSTR5拮抗剤と組み合わせて用いられ得る薬剤（以下、併用薬剤と略記する場合がある）は、患者の疾患の種類、その症状の重篤度等に鑑みて、適宜選択することができる。例えば、成長ホルモン製剤（ソマトロピン、ソマプシタン、ソムアトロゴン、ロナペグソマトロピン、PEG-somatropin等）、グレリン様作用薬（アナモレリン、LUM-201等）、ヒトC型ナトリウム利尿ペプチド製剤（ボソリチド等）、グルカゴン様ペプチド-2製剤（テデュグルチド等）、卵胞刺激ホルモン製剤（フォリトロピン アルファ、コリフォリトロピン アルファ等）ミノキシジル、フィナステリドとの併用が考えられる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、SSTR5拮抗剤と併用薬剤とが組み合わせられ得る。例えば、（1）SSTR5拮抗剤と併用薬剤とを組み合わせ含有する製剤の投与、（2）SSTR5拮抗剤と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時または別々の投与、（3）SSTR5拮抗剤と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時または別々の投与等の形態で用い

ることができる。好ましい形態は、医療現場の実態に応じて、適宜選択することができる。

上記のSSTR5拮抗剤と併用薬剤とを組み合わせる含有する製剤は、先に説明されたSSTR5拮抗剤を含有する医薬組成物に準じて、当業者であれば適宜製造することができる。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択し得る。また、SSTR5拮抗剤と併用薬剤との配合比は、投与対象の疾患や症状、投与経路、用いる併用薬剤の種類等により適宜選択し得る。通常は、用いる併用薬剤の一般的な臨床用量を基準にして医療現場の実態に応じて適宜決定し得る。

実施例

[0038] 以下、実施例に沿って本発明の実施形態をさらに詳細に説明するが、これら実施例は本発明の範囲を何ら限定するものではない。また、本発明において使用する試薬や装置、材料は特に言及されない限り、商業的に入手可能であるか、当業者であれば適宜調製することが可能である。

[0039] 実施例1 細胞内cAMP濃度を指標としたヒトSSTR5アンタゴニスト活性の評価

細胞内cAMP濃度の測定は、HTRF cAMP dynamic 2 kit (Cisbio) を用いて実施した。アッセイバッファー (5 mM HEPES (pH 7.5) (Invitrogen), 0.1% fatty-acid free BSA (Sigma), 500 μ M IBMX (Wako) 含有HBSS (Invitrogen)) にて希釈した被検化合物を384ウェル白プレート (Greiner) に最終濃度が1 μ Mとなるように2 μ L/wellずつ添加した。ヒトSSTR5遺伝子 (Accession No. NM_001053) を安定発現したCHO (dhfr-) 細胞の凍結ストックを37℃恒温槽にて融解し、10%透析血清 (Gemini)、50 μ g/mL gentamicin (Invitrogen) を含む継代培地 (MEM alpha (Wako)) にて懸濁した。細

胞懸濁液を遠心後、アッセイバッファーにて細胞を再懸濁し、約4,000 cells/wellとなるように各wellに2 μ Lずつ添加した。化合物と細胞を15分間インキュベーションした後、最終濃度0.1 nMのsomatostatin 28 (Toray Research Center) と0.3 μ Mのforskolin (Wako) を含むアッセイバッファーを2 μ L/wellずつ添加し、室温にて30分間インキュベーションした。cAMP-d2とanti-cAMP-cryptateを各3 μ L/wellずつ添加し、室温で60分間静置した後、Multi-label reader Envision (Perkin Elmer) を用いてfluorescence resonance energy transfer (FRET) 強度を測定した。アッセイバッファーに任意の濃度のcAMPを添加したウェル群のFRET強度から作成した検量線を用い、被検化合物群を添加したウェルのFRET強度をcAMP濃度に換算した。化合物の阻害活性は、以下の式にて算出した。

$$\text{阻害活性 (\%)} = (C - B) / (A - B) \times 100$$

A: 0.3 μ M forskolinを添加したウェルから算出したcAMP濃度

B: 0.3 μ M forskolin, 0.1 nM somatostatin 28を添加したウェルから算出したcAMP濃度

C: 0.3 μ M forskolin、0.1 nM somatostatin 28および1 μ M被検化合物を添加したウェルのcAMP濃度

試験化合物の1 μ MにおけるSSTR5に対する阻害率 (%) を表1に示す。

[0040]

[表1-1]

試験化合物	化合物名	1 μ MにおけるSSTR5 に対する阻害率 (%)
1	6-((1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸	87
2	6-((1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2,4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸	85
3	6-((1-((2-シクロプロピル-5-エトキシ-2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸	125

[0041]

[表1-2]

試験化合物	化合物名	1 μ M における SSTR5 に対する阻害率 (%)
4	6-((1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-エチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸	95
5	1-((1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸	87
6	1-((1-((6-シクロプロピル-2, 4'-ジフルオロ-3-イソプロポキシビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸	99
7	1-((1-((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸	87

[0042] 表1から明らかなように、本試験化合物は、優れたSSTR5拮抗作用を示した。

[0043] 実施例2 ヒトSSTRサブタイプに対する選択性の評価

ヒトSSTRサブタイプに対する試験化合物の選択性を放射性標識リガンド結合アッセイにより検討した。ヒトSSTR1-5を発現させたCHO-K1細胞の膜画分をアッセイバッファー(25 mM HEPES (pH 7.4), 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 10 μ g/mL saponin, 0.5% fatty-acid free BSA)に懸濁し、1 μ Mの試験化合物1および [¹²⁵I] Tyr¹¹-somatostatin 14 (Perkin Elmer) 存在下で1時間インキュベートした。その後、膜画分を含む溶液をフィルタープレート上に移動し、フィルターをウォッシュバッファー(25 mM HEPES, 5 mM MgCl₂, 1 mM C

aC l₂) で6回洗浄後、50 μLのMicroscint 20 (Packard) を添加し、TopCount (Perkin Elmer) で放射性を測定した。ヒトSSTRサブタイプと標識リガンドの結合に対する試験化合物の競合活性の結果を表2に示す。

[0044] [表2]

	試験化合物 1
ヒトSSTRサブタイプ	1 μMにおける標識リガンド結合率 (%)
SSTR1	105.83
SSTR2	100.31
SSTR3	99.22
SSTR4	109.00
SSTR5	4.51

[0045] 表2から明らかなように、試験化合物1はヒトSSTRサブタイプのうちSSTR5に対して選択的に結合することが示された。

[0046] 後記の実施例3に示される通り、試験化合物1は、非常に優れた成長ホルモン分泌促進作用を奏する。このことから、前述の通り、本発明を実施するに当たっては、SSTR5への選択性の高い拮抗剤（SSTR5選択的拮抗剤）を用いることが好ましいと考えられる。求められるSSTR5への選択性の程度は、使用される具体的な化合物によっても異なり一様に定めることはできないが、当該化合物がSSTR5への所望の拮抗作用を奏する用量において、他のSSTRに実質的に作用しないことを一つの目安として、当業者であれば適宜選択することができる。ヒトSSTRサブタイプに対する選択性の程度は、例えば、本実施例2に記載の方法により評価することができる。

[0047] 実施例3 ヒトにおける試験化合物1の単回投与による成長ホルモン分泌亢進作用の評価

本項の実施例は、試験化合物1を単回投与した時の安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学的作用を検討するために実施した、健康成人を対象とした第

1 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（j R C T 2 0 5 1 2 1 0 0 2 7）のうち、日本人の健康成人男性を対象にした用量漸増試験の血液検体を用いて、血中下垂体前葉ホルモン濃度を測定した結果である。

試験概要：

7 コホートからなる無作為化、二重盲検、プラセボ対照、平行群間比較、用量漸増試験において、試験化合物 1（1、3、10、20、40、80 および 160 mg）又はプラセボを絶食下で被験者に単回経口投与した。各コホートには 8 例（実薬群 6 例、プラセボ群 2 例）の被験者が参加した。入院 28 日前から退院までの間、全ての医薬品の併用を禁止した。

選択基準：

治験同意取得時に 20 歳以上 45 歳以下、なおかつ体重が 50 kg 以上で BMI が 18.5 - 25.0 kg/m² の範囲内である日本人健康成人男性（被験者の両親及び祖父母が日本人）。

除外基準：

本治験時に心血管疾患、中枢神経系疾患、消化器系疾患、造血疾患、腎不全、代謝又は内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血症、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。スクリーニング時に臨床的に問題となる疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者。

試験スケジュール：

試験化合物 1 投与前 28 - 2 日以内および 1 日前に被験者の診察・検査を実施し、上記選択基準および除外基準に基づき適格性を確認した。全ての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者を無作為化し、治験実施医療機関において 9 時に試験化合物 1（1、3、10、20、40、80 および 160 mg）を経口投与した。投与前 10 時間および昼食までの投与後 4 時間は絶食とし、昼食を 13 時に摂取した。試験化合物 1 の投与 0.5 時間前、投与 1、2、4、6、8、10 時間後に採血を実施した。

血中ホルモン濃度測定

全コホートのプラセボ投与群及び試験化合物 1 を 1 mg または 10 mg 投

与した被験者の投与0、5時間前、投与2、4、6、8、10時間後の血液を用いて下垂体前葉ホルモンの濃度測定を実施した。血中の成長ホルモン、卵胞刺激ホルモン、黄体化ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、及びプロラクチン濃度はそれぞれHuman Growth Hormone Quantikine ELISA Kit (R&D Systems社製)、Follicle-Stimulating Hormone (Human) ELISA Kit (Cayman Chemical社製)、Luteinizing Hormone (Human) ELISA Kit (Cayman Chemical社製)、U-TSH ELISA (BIOCHECK社製)、ACTH ELISA Kit (MB Biosciences GmbH社製)、及びHuman Prolactin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems社製)を用いて、各キットの添付文書記載のプロトコールに従って測定した。

結果

プラセボ (n=14)、又は試験化合物1を1mgおよび10mg (それぞれn=6)の用量で経口投与した後の血中下垂体前葉ホルモン濃度の経時変化を図1-6に示す。

図1-6から明らかなように、試験化合物1はヒトにおいて明確な成長ホルモン分泌亢進作用を示すことが示された。この試験結果は、試験化合物1、並びにこれに代表されるSSTR5拮抗剤は、成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療に資することを明確に示すものである。

[0048] さらに、試験化合物1は、ソマトスタチンが関与する他の下垂体前葉ホルモンである、卵胞刺激ホルモン、黄体化ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、およびプロラクチンの分泌には実質的に影響を与えることがなかった。このことは、試験化合物1、並びにこれに代表されるSSTR5拮抗剤は、卵胞刺激ホルモン、黄体化ホルモン、甲状腺刺激ホルモン

、副腎皮質刺激ホルモン、プロラクチン等の下垂体前葉ホルモンの全てまたは一部の分泌には影響を与えることなく、選択的に成長ホルモンの分泌促進作用を奏することが期待できることを示すものである。

[0049] 医療の現場では、例えば外部から成長ホルモンを補充することにより（成長ホルモン補充療法）、成長ホルモンの分泌不全、および／または成長ホルモンの相対的な不足に起因する疾患に対する治療等が行われ、実績を上げている。SSTR5拮抗剤については、以上の臨床試験結果により、その代表化合物である試験化合物1が、ヒトにおいて「成長ホルモンの分泌を促進する効果」を明確に有することが実証された。更に、試験化合物1による血中成長ホルモン濃度上昇は、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に対する成長ホルモン補充療法で得られる血中成長ホルモン濃度（J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102（5）：1578－1587）に相当することを確認している。このことは、SSTR5拮抗剤が、成長ホルモン補充療法が適用されている疾患である小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリー症候群における低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長および成人成長ホルモン分泌不全症や、成長ホルモンの補充が病態及び症状の改善に繋がるがん悪液質、短腸症候群、脱毛症、皮膚創傷、加齢に伴う成長ホルモンの分泌低下、不妊症等の治療等に有効であることを明確に示すものであり、当業者であれば、かかるSSTR5拮抗剤が奏する「疾患に対する効果」は、医療現場での疾患の治療状況、並びに上記臨床試験結果に基づいて容易に理解することができるものである。

[0050] また、家畜動物に対しても、その成長促進を期待して、外部から成長ホルモンを補充することが行われている。そのため、試験化合物1の上記試験結果は、家畜動物や水産動物に対するSSTR5拮抗剤の投与においても、その成長ホルモン分泌作用により、動物の成長促進が期待できることを明確に示すものでもある。このSSTR5拮抗剤が奏する効果は、当業者であれば

、容易に理解することができる。

産業上の利用可能性

[0051] 本発明は、成長ホルモン分泌促進剤等を提供するものであり、例えば、医薬の分野において有用である。

[0052] 本出願は、日本で出願された特願2023-049987（出願日：2023年3月27日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] SSTR5拮抗剤を有効成分として含有する、成長ホルモン分泌促進剤。
- [請求項2] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療剤である、請求項1に記載の成長ホルモン分泌促進剤。
- [請求項3] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患が、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリ一症候群における低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、成人成長ホルモン分泌不全症、がん悪液質、短腸症候群、脱毛症、皮膚創傷、加齢に伴う成長ホルモンの分泌低下、および不妊症から選択される1または2以上の疾患である、請求項2に記載の成長ホルモン分泌促進剤。
- [請求項4] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患が、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長、小児慢性腎不全における低身長、プラダー・ウィリ一症候群における低身長、SGA性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、および成人成長ホルモン分泌不全症から選択される1または2以上の疾患である、請求項2に記載の成長ホルモン分泌促進剤。
- [請求項5] 動物用の成長促進剤である、請求項1に記載の成長ホルモン分泌促進剤。
- [請求項6] SSTR5拮抗剤が、国際公開第2014/142363号、国際公開第2015/052910号、国際公開第2015/064083号、国際公開第2010/056717号、国際公開第2010/129729号、国際公開第2011/146324号、国際公開第2012/024183号、国際公開第2016/205032号、国際公開第2006/094682号、国際公開第2006/128803号、国際公開第2007/025897号、国際公開第200

7/110340号、国際公開第2008/000692号、国際公開第2008/019967号、国際公開第2008/031735号、国際公開第2008/122510号、国際公開第2008/145524号、国際公開第2008/148710号、国際公開第2021/113362号、国際公開第2021/113363号、国際公開第2021/113368号、国際公開第2023/125486号、およびEuropean Journal of Medicinal Chemistry 264 (2024) 116017に記載された化合物またはその塩から選択されたものである、請求項1～5のいずれか1項に記載の成長ホルモン分泌促進剤。

[請求項7] SSTR5拮抗剤が、国際公開第2015/052910号および国際公開第2015/064083号に記載された化合物およびその塩から選択されたものである、請求項1～5のいずれか1項に記載の成長ホルモン分泌促進剤。

[請求項8] SSTR5拮抗剤が、
6- (1- ((2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロ
ビフェニル-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -5-オキ
ソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチ
リジン-3-カルボン酸、
6- (1- ((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフ
フルオロビフェニル-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -5
-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-
ナフチリジン-3-カルボン酸、
6- (1- ((2-シクロプロピル-5-エトキシ-2', 4'-ジ
フルオロビフェニル-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -5
-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6
-ナフチリジン-3-カルボン酸、
6- (1- ((6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフ

ルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-エチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸、

1-(1-(6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸

、

1-(1-(6-シクロプロピル-2, 4'-ジフルオロ-3-イソプロポキシビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸、

1-(1-(6-シクロプロピル-3-エトキシ-2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸

、

およびそれらの塩、から選択されたものである、請求項1～5のいずれか1項に記載の成長ホルモン分泌促進剤。

[請求項9] SSTR5拮抗剤が、6-(1-(2-シクロプロピル-5-エトキシ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5-オキソ-2-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸またはその塩である、請求項1～5のいずれか1項に記載の成長ホルモン分泌促進剤。

[請求項10] 有効量のSSTR5拮抗剤をその投与を必要とするヒトまたは動物に投与することを含む、成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療方法。

[請求項11] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または治療のために使用される、SSTR5拮抗剤。

[請求項12] 成長ホルモン分泌促進により改善される疾患の予防および／または

治療のための医薬を製造するための、S S T R 5 拮抗剤の使用。

[請求項13] 有効量のS S T R 5 拮抗剤をその投与を必要とする動物に投与することを含む、動物の成長促進方法。

[請求項14] 動物の成長促進のために使用される、S S T R 5 拮抗剤。

[請求項15] 動物用の成長促進剤を製造するための、S S T R 5 拮抗剤の使用。