

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-536384

(P2017-536384A)

(43) 公表日 平成29年12月7日(2017.12.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	4 C 0 7 6
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く

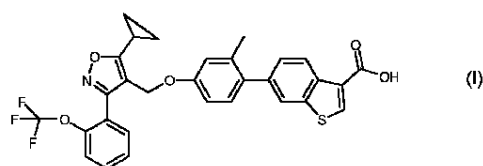
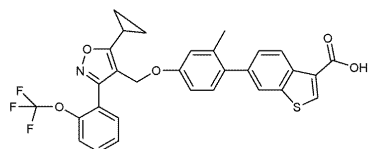
(21) 出願番号	特願2017-528788 (P2017-528788)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成27年11月24日 (2015.11.24)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月29日 (2017.5.29)		アメリカ合衆国 インディアナ州 462
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/062369		85 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02016/089668		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成28年6月9日 (2016.6.9)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	62/086, 278		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成26年12月2日 (2014.12.2)	(74) 代理人	100126778
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腎臓疾患治療方法

(57) 【要約】

ヒトと動物の腎臓疾患を治療する方法と製剤を提供し、それらには、式 I :



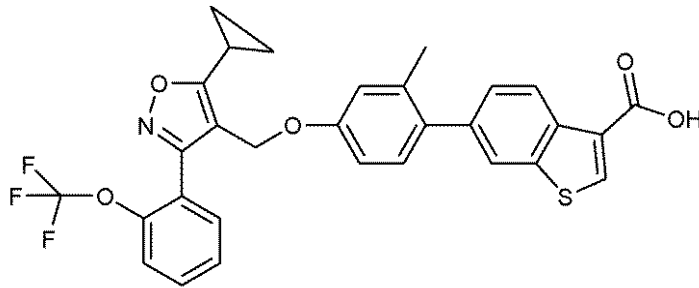
の化合物およびその薬学的に許容可能な塩の使用が含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療を必要とする患者の腎臓疾患を治療する方法であって、式：

【化 1】



I

10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記患者がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者がネコである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記投与が経口投与である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記投与が錠剤、カプセル剤、溶液、または懸濁剤中の前記化合物を使用して実施される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記腎臓疾患が、糸球体腎炎、間質性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎盂腎炎、ループス腎炎、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、逆流性腎症、糸球体ネフローゼ、または、多発性嚢胞腎である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

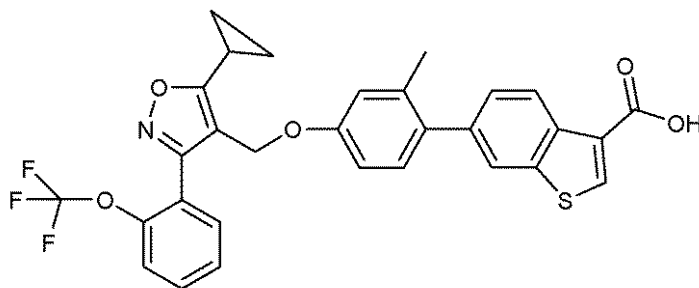
前記腎臓疾患が慢性腎疾患である、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

腎臓疾患の治療に使用するための、式：

【化 2】



I

40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

前記腎臓疾患がヒトにおけるものである、請求項 8 に記載の使用のための化合物。

【請求項 10】

前記腎臓疾患がネコにおけるものである、請求項 8 に記載の使用のための化合物。

【請求項 11】

前記化合物が経口投与される、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の使用のための化

50

合物。

【請求項 1 2】

前記化合物が錠剤、カプセル剤、溶液、または懸濁剤中にある、請求項 1 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3】

前記腎臓疾患が、糸球体腎炎、間質性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎盂腎炎、ループス腎炎、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、単状分節性糸球体硬化症、逆流性腎症、糸球体ネフローゼ、または、多発性嚢胞腎である、請求項 8 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

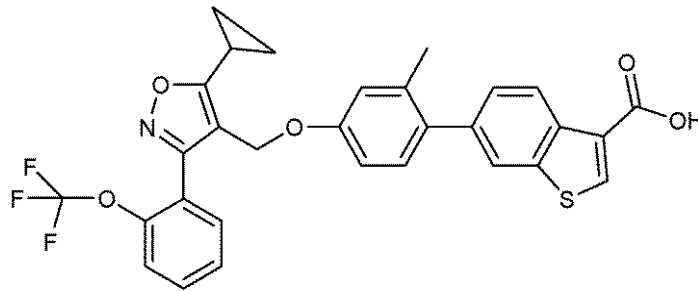
【請求項 1 4】

前記腎臓疾患が慢性腎疾患である、請求項 1 3 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 5】

腎臓疾患の治療薬の製造のための、式：

【化 3】



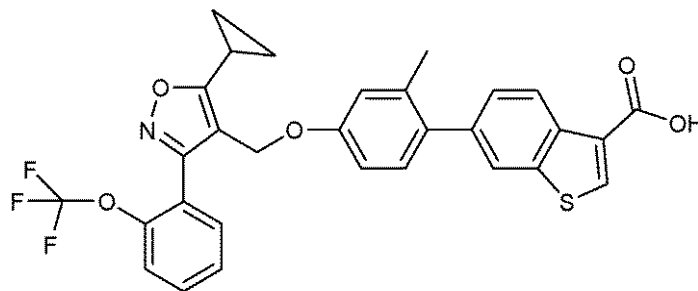
I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 6】

患者の腎臓疾患を治療するための医薬製剤であって、式：

【化 4】



I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および 1 又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む、医薬製剤。

【請求項 1 7】

前記医薬製剤が単位用量製剤である、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 8】

前記医薬製剤が経口投与形態である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 9】

前記医薬製剤が錠剤、カプセル剤、溶液、または懸濁剤である、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 2 0】

前記腎臓疾患が、糸球体腎炎、間質性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎盂腎炎、ループス腎炎、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、単状分節性糸球体硬化症、逆流性腎症、糸球体ネフロー

10

20

30

40

50

ぜ、または、多発性嚢胞腎である、請求項 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 21】

前記腎臓疾患が慢性腎疾患である、請求項 20 に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ヒトと動物の腎または腎臓疾患は、その腎臓の正常な生理と機能の変化に關与する。腎疾患は、広範囲の急性および慢性症状とイベント（例、物理的、化学的、もしくは生物学的な傷害、損傷または外傷、疾病、ならびに各種炎症性および自己免疫疾患）から生じる場合がある。腎臓疾患は、腎機能の減少、生活の質や寿命が重度に損なわれることに繋がる場合がある。初期の損傷または原因に関わらず、腎臓疾患は、腎実質の進行性破壊と機能的腎単位の喪失を特徴とする。この進行は、しばしば、慢性腎疾患（CKD）と末期腎疾患および不全（ESRD / ESRF）を導く。

10

【背景技術】

【0002】

CKDは、腎臓機能の進行性喪失を特徴とする。アルブミン尿が増加することと腎機能が徐々に進行的に喪失することは、CKDの一次的症状である。腎機能が減少すると、血中クレアチニンと血中尿素窒素（BUN）が増加する。CKD患者は、アルブミン尿、タンパク尿、血清クレアチニン、および腎臓の組織病理学的病変の増加を経時的に経験する。

20

【0003】

ヒトでは、CKDは、あらゆる先進国における重要な社会的および経済的問題であったし、今後もそうであることが継続する。米国では、2003年に102,567名の患者が透析を開始し（100万人に対し一年あたり341人の患者）、そして、同様な率が、複数の発展途上国と特定の人種グループにおいて見出された（非特許文献1；非特許文献2）。しかしながら、これらの数字は、なんらかの程度の腎機能障害を有すると考えられる多数の患者の内のわずかな部分である。米国では、慢性的に腎臓機能が減少する有病率は、成人の約10%であると推定されている（非特許文献3）。CKDが悪化すると、多くの患者ではESRDへと進展し、透析または腎臓移植のいずれかが必要となる。糸球体濾過速度（GFR）を使用して患者のCKDの重症度を分類する（GFRがより低いと、CKDの重症度がより高いことに対応する）。患者においてGFRが低下する率が減少すると、ESRDの発症を遅延または防止することが期待される。アンジオテンシン変換酵素阻害剤またはアンジオテンシンII受容体アンタゴニストは、CKDからESRDへの進行を減速させる現状での標準的ケアとして使用されるが、これらは透析への最終的進行を止めるのには不十分であることが示されている。

30

【0004】

腎疾患の保有率はまた、ネコでも高く、慢性的腎不全が最も重要なものと考えられている。ネコCKDの保有率は、20%にまで到達することが報告されていて、そのようなネコの53%が7歳より年齢が高い（非特許文献4；非特許文献5）。軽度から中程度の高窒素血症と腎外臨床兆候（国際獣医腎臓病研究グループ（International Renal Interest Society）（IRIS）のステージ2および3）を有するネコの生存期間は1~3年の範囲である。腎機能を改善することによって、ネコのその疾患の進行を遅延させることを、現状の治療法は目的とする。この治療法には、飼料タンパク質の制限、飼料脂質摂取の調節、リン酸塩の制限、およびアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤を用いる治療が含まれる（非特許文献6）。

40

【0005】

特許文献1は、ファルネソイドX受容体（FXR）調節剤として記載される化合物を対象とする。特許文献1の化合物は、脂質異常症および関連疾患を治療するのに有益であると記載される。

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第7,863,302号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】2006, USRDS Am J Kidney Dis 47:1-286

【非特許文献2】Meguid El Nahas, A., and Bello, A.K. 2005. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet 365:331-340

10

【非特許文献3】<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/kustats/index.htm>, pages 1-4

【非特許文献4】Lefebvre, T. and Tainton 2004, J. Vet. Pharm. Therap. 27, 265-281

【非特許文献5】Wolf, North. Am. Vet Congress 2006

【非特許文献6】P. J. Barber (2004) The Kidney, in: Chandler E. A., Gaskell C. J., Gaskell R. M., (eds.) Feline Medicine and Therapeutics, 3rd edition, Blackwell Publishing, Oxford, UK

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

当該技術分野では、ヒトと動物の腎臓疾患を治療するための代替的治療法を提供する必要性がまだある。特に実現されていない必要性は、ヒトとネコのCKDを治療するための代替的治療法である。

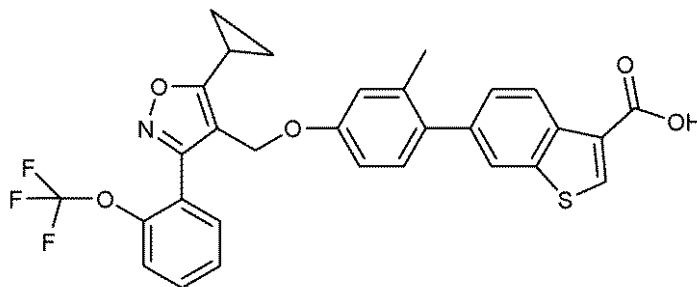
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、ヒトと動物における（CKDを含む）腎臓疾患を、式Iの化合物：

【化1】

30



I

(6 - { 4 - [5 - シクロプロピル - 3 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 4 - イルメトキシ] - 2 - メチル - フェニル } - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボン酸) またはその薬学的に許容可能な塩を使用して治療する代替的方法および製剤を提供する。式Iの化合物は、ヒトと動物の腎臓疾患の治療に有用性があることを示す活性プロフィールを有する。

40

【0010】

本発明のある実施形態で提供されるのは、治療の必要のある患者の腎臓疾患を治療する方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法である。本発明のある実施形態で提供されるのは、腎臓疾患の治療に使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明のある実施形態で提供されるのは、腎臓疾患の治療用の医薬の製造のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可

50

能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、腎臓疾患の治療用の、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者の腎臓疾患を治療するための医薬製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む医薬製剤である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者の腎臓疾患を治療する単位用量製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む単位用量製剤である。

【 0 0 1 1 】

本発明のある実施形態で提供されるのは、その必要のある患者のタンパク尿を減少させる方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法である。本発明のある実施形態で提供されるのは、タンパク尿を減少させるのに使用するための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明のある実施形態で提供されるのは、タンパク尿を減少させる医薬の製造のための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、タンパク尿を減少させるための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者のタンパク尿を減少させる医薬製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む医薬製剤である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者のタンパク尿を減少させる単位用量製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む単位用量製剤である。

10

20

【 0 0 1 2 】

本発明のある実施形態で提供されるのは、その必要のある患者のアルブミン尿を減少させる方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法である。本発明のある実施形態で提供されるのは、アルブミン尿を減少させるのに使用するための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明のある実施形態で提供されるのは、アルブミン尿を減少させる医薬の製造のための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、アルブミン尿を減少させるための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者のアルブミン尿を減少させる医薬製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む医薬製剤である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者のアルブミン尿を減少させる単位用量製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む単位用量製剤である。

30

【 0 0 1 3 】

本発明のある実施形態で提供されるのは、その必要のある患者の血清クレアチニンの増加に反映される糸球体濾過速度 (G F R) の低下を減少させる方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法である。本発明のある実施形態で提供されるのは、血清クレアチニンの増加に反映される G F R の低下を減少させるのに使用するための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明のある実施形態で提供されるのは、血清クレアチニンの増加に反映される G F R の低下を減少させる医薬の製造のための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、血清クレアチニンの増加に反映される G F R の低下を減少させるための、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者の血清クレアチニンの増加に反映される G F R の低下を減少させる医薬製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む医薬製剤である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者の血清クレアチニンの増加に反映される G F R の低下を減少させる単位用量製剤であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む単位用量製剤である。

40

【 0 0 1 4 】

50

本発明のある実施形態で提供されるのは、その必要のある患者における患者のESRDへの進行速度を減速させる方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者におけるESRDへの進行速度を減速させるのに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明のある実施形態で提供されるのは、ESRDへの進行速度を減速させる医薬の製造のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、ESRDへの進行速度を減速させるための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者におけるESRDへの進行速度を減速させる医薬製剤であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む医薬製剤である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者におけるESRDへの進行速度を減速させる単位用量製剤であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む単位用量製剤である。

【0015】

本発明のある実施形態で提供されるのは、その必要のある患者の腎臓の組織病理学的病変を保護する方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法である。本発明のある実施形態で提供されるのは、腎臓の組織病理学的病変を保護するのに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明のある実施形態で提供されるのは、腎臓の組織病理学的病変を保護する医薬の製造のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、腎臓の組織病理学的病変を保護するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者の腎臓の組織病理学的病変を保護するための医薬製剤であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む医薬製剤である。本発明のある実施形態で提供されるのは、患者の腎臓の組織病理学的病変を保護するための単位用量製剤であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩および一又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む単位用量製剤である。

【0016】

本発明の任意の実施形態では、患者はヒトである場合がある。本発明の任意の実施形態では、患者はネコである場合がある。本発明の任意の実施形態では、投与は経口投与であってもよい。本発明の任意の実施形態では、投与は、錠剤、カプセル剤、溶液、または懸濁剤で実施される場合がある。本発明の任意の実施形態では、腎臓疾患は、糸球体腎炎、間質性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎盂腎炎、ループス腎炎、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、逆流性腎症、糸球体ネフローゼ、または、多発性嚢胞腎であってもよい。本発明の任意の実施形態では、腎臓疾患は慢性腎疾患である場合がある。本発明の任意の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、前記患者の体重1kg当たり、約0.1~約500mgの量で投与可能である。本発明の任意の実施形態では、医薬製剤は経口投与形態のものである場合がある。本発明の任意の実施形態では、医薬製剤は錠剤、カプセル剤、溶液、または懸濁剤であってもよい。本発明の任意の実施形態では、医薬製剤は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、前記患者の体重1kg当たり、約0.1~約500mgの量で含む場合がある。本発明の任意の実施形態では、標準的ケアは、式Iの化合物を別々、同時、または経時的に組み合わせて投与可能である。標準的ケアには、限定はされないが、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤またはアンジオテンシンII受容体(ARB)アンタゴニストが含まれる。

【0017】

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供するが、それらは、患者においてタンパク尿の減少と同時に疾患進行の軽減を引き起こすと考えられている。さらに、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供するが、それらは、患者の腎臓疾患の治療に効果的であると考えられている。さらに、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供するが、それらは、患者の慢性腎疾患の治療

に効果的であると考えられている。本発明は、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供するが、それらは、患者においてアルブミン尿の減少と同時に疾患進行の軽減を引き起こすと考えられている。本発明は、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供するが、それらは、患者において血清クレアチニンの減少と同時に疾患進行の軽減を引き起こすと考えられている。

【発明を実施するための形態】

【0018】

用語「腎臓疾患」は、腎臓の正常な生理と機能に任意の変化がある任意の腎疾患、腎病、または腎臓病を意味する。この疾患は、幅広い急性および慢性症状やイベント（例、物理的、化学的、もしくは生物学的な傷害、損傷、外傷、または疾病（例、高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、ループス、鎌状赤血球貧血および各種炎症、感染症および自己免疫疾患、HIV（または関連疾患）に付随する腎症等））から生じる場合がある。この用語には、限定はされないが、以下の疾患および症状、例えば、腎臓移植、腎症；CKD；糸球体腎炎；遺伝性疾患（例、多発性嚢胞腎疾患）；腎肥大症（腎臓の一つまたは両方の極端な肥大）；ネフローゼ症候群；ESRD；急性および慢性腎不全；間質性疾患；腎炎；例えば、疾患または傷害に起因する炎症を含む原因から生じる組織および/または血管の硬変（sclerosis）、硬結（induration）または硬化（hardening）；腎線維症と腎癒痕化；腎関連増殖性疾患；ならびに他の原発性または二次的腎原性症状が含まれる。腎不全後の透析とカテーテル設置に関連する線維症（例、腹腔内と血管アクセスの線維症）もまた、含まれる。

10

20

【0019】

いくつかの実施形態では、腎臓疾患は一般的に、「腎症（複数可）」として定義可能である。用語「腎症（複数可）」は、腎臓における全ての臨床-病理的变化を含む。その変化は、腎臓の線維症および/または糸球体疾患（例、糸球体硬化症、糸球体腎炎）および/または慢性腎機能不全を生じる可能性があり、そして、末期腎疾患および/または腎不全を引き起こす場合がある。いくつかの実施形態では、用語「腎症（複数可）」は、被験体の尿にタンパク質が存在する（すなわち、タンパク尿）および/または腎機能不全が存在する疾患または疾病を具体的に指す。

【0020】

用語「線維症」は、線維組織処理異常または類線維性もしくは線維性変性を指す。線維症は各種傷害または疾患から生じる場合があるが、しばしば、各種器官の移植に関連する慢性移植拒絶が原因となる場合がある。線維症は、典型的には、細胞外マトリックスの生産、蓄積、または沈着の異常（例、コラーゲンとフィブロネクチンの過剰生産と沈着増加を含むもの）に関与する。本明細書中で使用される用語「腎臓線維症」、「腎線維症」、または、「腎臓の線維症」は、腎臓機能の劣化または障害を導く、細胞外マトリックス成分（特に、コラーゲン）の過剰生産と沈着異常に付随する疾病または疾患を指す。

30

【0021】

用語「患者」には、腎臓疾患が起こり得るか、または、腎臓疾患に罹患する可能性のある生物が含まれる。この用語には、ヒトおよび非ヒト動物（例、哺乳動物（ネコ科/ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、齧歯類（ネズミ、ラット）、ウサギ、リス、クマ、霊長類（チンパンジー、サル、ゴリラ）；鳥類（ニワトリ、カモ、北京ダック、ガチョウ）；およびそのトランスジェニック種）が含まれる。好ましくは、患者は哺乳動物である。より好ましくは、患者はヒトまたはネコである。

40

【0022】

式 I の化合物およびその塩は、当該技術分野で既知または当業者に明白なプロセスによって作製可能である。式 I の化合物の調製の記載が、米国特許第 7,863,302 号明細書中に、特に実施例 101 として見いだされる。米国特許第 7,863,302 号明細書に注記されるように、式 I の化合物は、二種類の結晶形を有することが知られていて、これらの結晶形も任意の他のものと同様に本発明に含まれる。

【0023】

50

用語「治療」、「治療する」および「治療すること」等は、疾患の進行を減速または逆転させることを含むような意味である。これらの用語はまた、疾患若しくは状態が実際には除去されなくても及び疾患若しくは状態の進行がそれ自体減速若しくは逆転されないとしても、前記疾患若しくは状態の一又は複数の症状を緩和し、改善し、減弱し、除去し、または軽減することを含む。

【0024】

「有効量」は、研究者、医師、獣医、若しくは他の医療従事者が対象としている組織、系、若しくは患者への所望の治療効果またはそれらの生物学的若しくは医学的応答を誘発する本発明の方法および使用のための化合物の量を意味する。化合物の有効量は、複数の因子（例、関与する特定疾患；患者の疾患状態、年齢、性別、および体重；患者において所望の応答を誘発する化合物の能力；個々の患者の応答；投与する特定化合物；投与形態；投与される調剤のバイオアベイラビリティ特性；選択される投薬計画；および任意の併用医薬の使用）に応じて変化する場合がある。有効量はまた、治療的薬効が、化合物の任意の毒性または有害作用をも上回るものである。投与頻度もまた、いくつかの因子に依存し、そして、単回または複数回用量投与であってもよい。患者における使用に関しては、式Iの化合物またはその塩の投与の典型的な一日当たりの用量は、患者の体重1キログラム当たり約0.1～約500ミリグラムの範囲にあり、より望ましくは、患者の体重1キログラム当たり約1～約250ミリグラムの範囲である。その用量が、単回投薬または複数回投薬として、担当診断医により決定される投薬計画（一日、一週、一月、当たり一回または複数回である場合がある）または他の投与計画において投与可能である。いくつかの例では、前記した範囲の下限以下の投与量レベルが、充分以上である場合がある。一方で、他のケースでは、それよりずっと多い用量が採用される場合もある。

10

20

【0025】

用語「単位用量製剤」は、患者への単位投与量として適する物理的に分離した単位を指す。各単位には、所望の治療効果を生み出すように計算された量の式Iの化合物またはその塩を、適切な医薬担体と合わせて含む。ある実施形態では、本発明に係る組成物は、単位用量形態で処方される。各投与量には、約0.1mg～約3500mg、好ましくは約1mg～約500mg、より好ましくは約1mg～約100mgの式Iの化合物またはその塩が含まれる。本発明の投与単位形態の明細は異なってもよく、多数の因子（例、達成される特定の治療効果、患者の種；患者のサイズ、年齢、および一般的健康状態；関与する特定疾患；疾患の程度と重症度；個々の患者の応答；投与される特定化合物；投与の態様；投与される調剤のバイオアベイラビリティ特性；選択される投薬計画；および任意の併用医薬の使用）により規定され且つ直接に依存する。経口単位用量製剤が好ましい。

30

【0026】

例えば、塩と製剤成分（例、担体）に関して本出願で使用される「薬学的に許容可能」には、「獣医学的に許容可能」が含まれ、従って、ヒトと非ヒト動物への適用が独立して含まれる。

【0027】

本発明の化合物の塩（例、薬学的に許容可能な塩）とそれらを調製するための一般的な方法論は当該分野で既知である。例えば、P. Stahlら、Handbook of Pharmaceutical Salts (医薬塩のハンドブック)：Properties, Selection and Use (特性、選択、及び使用)、(VCHA/Wiley-VCH、2002年)；S.M. Bergeら、「Pharmaceutical Salts (医薬塩)」、Journal of Pharmaceutical Sciences、Vol. 66、No. 1、1977年1月を参照されたい。

40

【0028】

式Iの化合物またはその塩は、投与用の医薬組成物として処方可能である。そのような医薬組成物とそれを製造する方法は、ヒトと非ヒト動物の両者に関して当該分野で既知である。例えば、Remington：THE SCIENCE AND PRACTICE

50

E O F P H A R M A C Y (A . G e n n a r o ら 編、第 19 版、M a c k P u b l i s h i n g 社、1995 年) を参照されたい。製剤は、各種手段 (例、限定はされないが、経口投与 ; 非経口投与 (例、注射 (筋中、皮下、静脈内、腹腔内)) ; および局所適用) を介して投与可能である。経口製剤が好ましく、経口製剤には、錠剤、カプセル剤、溶液、および懸濁剤が含まれる。本明細書中で使用される担体を、製剤の活性成分 (複数可) 以外の任意の成分として記載する。担体の選択は、複数の因子 (例、投与または適用の特定態様、可溶性と安定性への担体の効果、および投与形態の性状) に大きく依存する場合がある。

【実施例】

【0029】

薬効に関する慢性腎不全齧歯類モデル

このアッセイの目的は、マウス慢性腎不全モデルにおける式 I の化合物、特に、アルブミン尿と腎臓の組織病理学的病変を改善する能力を解析することである。このアッセイは、マウスのレムナント腎臓モデルとして知られていて、そのモデルでは、一方側の腎摘出術後、残りの腎臓の約 1 / 3 を部分的に外科切除して、慢性腎不全を再現する。このモデルは、時々また、「5 / 6 腎摘出術」モデル (元々はラットで開発されたもの) と称される。このモデルの説明は、米国特許出願公開番号 US 2014 / 0271675 (Q i r a) および (L e e l a h a v a n i c h k u l ら (2010 年) K i d n e y I n t . 78 (11) : 1136 - 1153) に見出され得る。

【0030】

35 匹の 8 ~ 9 週齢のマウス (T a c o n i c 社製の 129 / S v e v 系統) をこのモデルで採用し、そして、全てに外科手術を施す。5 匹のマウスを有するシャム群では、腎臓を除去しない外科手術を施す。15 匹のマウスを有する残りの二群のマウスは、各々レムナント手術を実施する。本試験の投薬期間の約 3 週間前に、その手術を実施する。本試験の投薬期間は 85 日間に及ぶ。

【0031】

式 I の化合物をテストする経口ビヒクルは、5 % K o l l i p h o r (登録商標) H S 15、5 % E t O H、N a C M C 1 % / S L S 0 . 5 % / 消泡剤 0 . 05 % / ポビドン 0 . 085 % (R i c c a C h e m i c a l C o m p a n y 製) である。シャム群には、通常飼料 (P u r i n a F o r m u l a b D i e t 5008) を給仕し、そして、本試験の投薬期間中、ビヒクルまたは式 I の化合物を投薬しない。残り二群の一つは、一日一回経口でビヒクル (10 ml / k g) を投薬し、そして、他の群には、一日一回、ビヒクル中の 10 mg / k g の式 I の化合物を経口投薬する。両方の投薬群には、本試験の投薬期間中、通常飼料 (P u r i n a F o r m u l a b D i e t 5008) を与える。

【0032】

スポット尿サンプルを、本試験の投薬期間前の - 7 日目に回収する。尿サンプルを、本試験の投薬期間中一週間に一回採取する。体重を、15、29、43、57、64、71、および 78 日目に測定する。血液サンプルを、本試験の投薬期間の第 4 週目と本試験終了時 (84 日目) に採取する。本試験の投薬期間の第 4 週目では、10 mg / k g 投薬 24 時間後の式 I の化合物の平均血清濃度は、 49 ± 66 ng / ml である。

【0033】

腎臓の形態 尿細管中タンパク質と糸球体硬化症の発生頻度と重症度が、ビヒクル処置と比較して、式 I の化合物を投薬するマウスで顕著に減少する。尿細管変化 (拡張、萎縮) の発生頻度 (重症度ではない) がまた、ビヒクル処置と比較して、式 I の化合物を投薬するマウスで減少する。尿細管再生と間質性炎症が、式 I の化合物を使用する処置で軽度

【0034】

器官重量 心臓重量が、処置に関わらず、5 / 6 の腎臓を除去するマウスで増加する。この心臓重量の増加は、腎臓質量の減少により誘導される高血圧を反映する。腎臓重量は

10

20

30

40

50

、このレムナントモデルでの尿細管の肥大に起因して、外科手術または処置間で差異はない。

【0035】

式 I の化合物は、レムナントマウスにおける尿 A C R（アルブミン/クレアチニン比率）を減少させる。一般的には、尿 A C R における約 32 ~ 38 % の範囲の減少が、2 週間以内に観察され、そして、本試験の投薬期間の最後まで持続する。

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月29日(2017.5.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

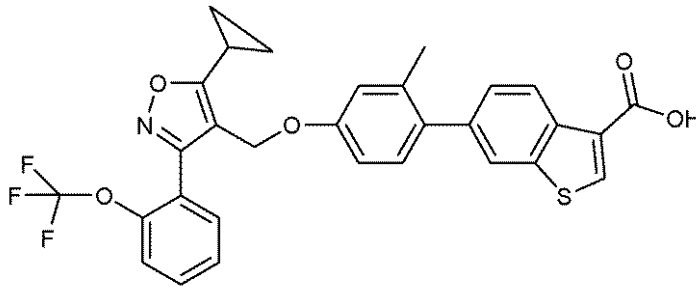
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の腎臓疾患の治療薬の製造における式：

【化1】



I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項2】

前記患者がヒトである、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記患者がネコである、請求項1に記載の使用。

【請求項4】

前記治療薬が経口投与用である、請求項1~3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項5】

前記治療薬が錠剤、カプセル剤、溶液、または懸濁剤の形態である、請求項4に記載の使用。

【請求項6】

前記腎臓疾患が、糸球体腎炎、間質性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎盂腎炎、ループス腎炎、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、逆流性腎症、糸球体ネフローゼ、または、多発性嚢胞腎である、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

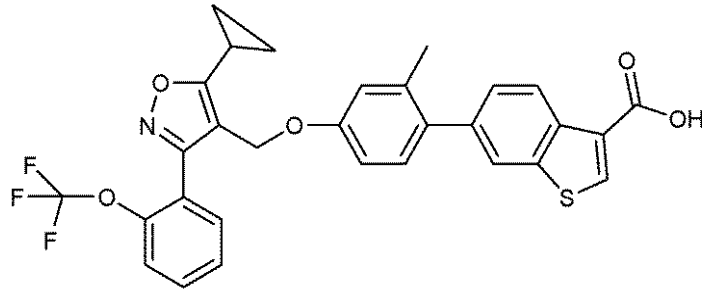
【請求項7】

前記腎臓疾患が慢性腎疾患である、請求項6に記載の使用。

【請求項8】

患者の腎臓疾患を治療するための医薬製剤であって、式：

【化 2】



I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および 1 又は複数の薬学的に許容可能な担体を含む、医薬製剤。

【請求項 9】

前記患者がヒトである、請求項 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記患者がネコである、請求項 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

前記医薬製剤が単位用量製剤である、請求項 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記医薬製剤が経口投与形態である、請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

前記腎臓疾患が、糸球体腎炎、間質性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎盂腎炎、ループス腎炎、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、逆流性腎症、糸球体ネフローゼ、または、多発性嚢胞腎である、請求項 8 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

前記腎臓疾患が慢性腎疾患である、請求項 13 に記載の医薬製剤。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/062369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/422 A61P13/12 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7 863 302 B2 (BELL MICHAEL GREGORY [US] ET AL) 4 January 2011 (2011-01-04) cited in the application the whole document, in particular example 101 and claim 5	1-21
Y	----- WO 2014/184271 A1 (TES PHARMA SRL [IT]) 20 November 2014 (2014-11-20) page 39, line 21 - line 24 claim 49	1-21
Y	----- WO 2012/087520 A1 (IRM LLC; TULLY DAVID C [US]; VIDAL AGNES [US]; MUTNICK DANIEL [US]; AL) 28 June 2012 (2012-06-28) paragraph [0014] paragraph [0078] claim 17	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 February 2016		19/02/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Albrecht, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/062369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 7863302	B2	04-01-2011	AU 2007212126 A1	16-08-2007
			BR P10707427 A2	03-05-2011
			CA 2640476 A1	16-08-2007
			CN 101374834 A	25-02-2009
			EP 1984360 A2	29-10-2008
			ES 2452031 T3	31-03-2014
			JP 5301286 B2	25-09-2013
			JP 2009525984 A	16-07-2009
			US 2008306125 A1	11-12-2008
			WO 2007092751 A2	16-08-2007
			WO 2014184271	A1
CA 2912139 A1	20-11-2014			
SG 11201509352X A	30-12-2015			
US 2014371190 A1	18-12-2014			
WO 2014184271 A1	20-11-2014			
WO 2012087520	A1	28-06-2012	CN 103370315 A	23-10-2013
			EP 2655368 A1	30-10-2013
			JP 2014500318 A	09-01-2014
			US 2013261108 A1	03-10-2013
			WO 2012087520 A1	28-06-2012

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/10 (2006.01) A 6 1 K 9/10

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

(72) 発明者 アシム・ピカシュ・デイ
 アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72) 発明者 マイケル・ジェームズ・ジェニン
 アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72) 発明者 ローラ・フレイ・マイケル
 アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA22 AA36 AA53 BB01 CC17
 4C086 AA01 AA02 BC67 GA04 GA10 MA01 MA04 MA17 MA23 MA35
 MA37 MA52 NA14 ZA81