

(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2010-524910  
(P2010-524910A)

(43) 公表日 平成22年7月22日(2010.7.22)

(51) Int.Cl.

**A61K 38/00** (2006.01)  
**C07K 14/47** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

F 1

A 61 K 37/02  
C 07 K 14/47 Z N A  
A 61 P 17/02  
A 61 P 25/00  
A 61 P 9/10

テーマコード(参考)

4 C 08 4  
4 H 04 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-503583 (P2010-503583)  
(86) (22) 出願日 平成20年4月17日 (2008.4.17)  
(85) 翻訳文提出日 平成21年12月21日 (2009.12.21)  
(86) 国際出願番号 PCT/GB2008/001345  
(87) 国際公開番号 WO2008/125869  
(87) 国際公開日 平成20年10月23日 (2008.10.23)  
(31) 優先権主張番号 0707348.9  
(32) 優先日 平成19年4月17日 (2007.4.17)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 500588178  
レノボ・リミテッド  
RENOVO LTD.  
イギリス、エム13・9エックスエックス  
、マンチェスター、グラフトン・ストリー  
ト48番、マンチェスター・インキュベイ  
ター・ビルディング  
(74) 代理人 100099634  
弁理士 平井 安雄  
(74) 代理人 100087675  
弁理士 筒井 知

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 瘢痕の抑制に使用できる分泌性Frizzled関連タンパク質

## (57) 【要約】

分泌性Frizzled関連タンパク質3(sFRP3)、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体を、瘢痕の予防、軽減、または抑制のための薬剤として使用することを目的として提供する。この瘢痕は、創傷の治癒に関連するものでも、線維性疾患に関連するものでもよい。この瘢痕は、外科的創傷に関連するものでもよい。この瘢痕は、皮膚の瘢痕としてもよい。この薬剤は、局所薬剤とすることができる、局部注射に好適である。また、瘢痕の予防、軽減、または抑制する方法であって、治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体を、このような予防、軽減、または抑制を必要とする患者に投与する方法も提供する。

【選択図】 図1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

瘢痕の予防、軽減、または抑制のための薬剤として使用される

分泌性Frizzled関連タンパク質3 (sFRP3)、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

**【請求項 2】**

請求項1に記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、薬剤が、瘢痕を予防、軽減、または抑制しようとする部位に処方するための局所薬剤である

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

10

**【請求項 3】**

請求項1または請求項2に記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、薬剤が、局部注射に好適である

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

**【請求項 4】**

請求項1～請求項3のうちいずれかに記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、皮膚の瘢痕の予防、軽減、または抑制に使用される

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

20

**【請求項 5】**

請求項1～請求項4のうちいずれかに記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、創傷に関連する瘢痕の予防、軽減、または抑制のための薬剤として使用される

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

**【請求項 6】**

請求項5に記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、創傷が、皮膚の創傷；眼の創傷であって、レーザー屈折矯正角膜切除術 (PRK)、レーザー上皮細胞屈折矯正術 (LASEK)、生体内レーザー屈折矯正術 (LASIK)、または白内障手術のような眼の外科手術により生じる眼の創傷；前嚢収縮となり得る創傷；血管の創傷；中枢および末梢神経系の創傷；腱、靭帯または筋肉の創傷；口腔の創傷であって、唇および口蓋の創傷を含む口腔の創傷；内部器官の創傷であって、肝臓、心臓、脳、消化組織および生殖組織の創傷を含む内部器官の創傷；および、体内腔の創傷であって、腹腔、骨盤腔および胸腔を含む体内腔の創傷から成る群から選択される

30

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

**【請求項 7】**

請求項5または請求項6に記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、創傷が、外科的創傷である

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

**【請求項 8】**

上述の請求項のうちいずれかに記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、線維性疾患に関連する瘢痕の予防、軽減、または抑制のための薬剤として使用される

40

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

**【請求項 9】**

請求項8に記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、線維性疾患が、皮膚線維症；強皮症；結膜瘢痕化；進行性全身性線維症；肺線維症；筋線維症；腎臓線維症；糸球体硬化症；糸球体腎炎；子宮線維症；腎線維症；肝硬変、肝線維症；慢性閉塞性肺疾患；心筋梗塞の事後の線維症；中枢神経系線維症であって、脳卒中の事後の線維症のような中枢神経系線維症；神経変性疾患に関連する線維症であって、多発性硬化症のような神経変性疾患に関連する線維症；増殖性硝子体網膜症 (PVR) に関連する線維症；再狭窄；子宮内膜症；虚血性疾患および放射線線維症から成る群から選択さ

50

れる

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

【請求項 10】

上述の請求項のうちいずれかに記載のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体であって、薬剤が、創傷または線維症の1センチメートルあたり、約2.6フェムトモル(fmol)から40ピコモル(pmol)までのsFRP3、その断片または誘導体を投与する

sFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体。

【請求項 11】

請求項1～請求項10のうちいずれかに従って使用される

sFRP3。

10

【請求項 12】

請求項1～請求項10のうちいずれかに従って使用される、sFRP3のCRDから成る断片；sFRP3のC末端ドメインから成る断片；sFRP3のファルマコフォアから成る断片；および、sFRP3のグリコシリ化断片から成る群から選択される

sFRP3の治療に効果的な断片。

【請求項 13】

請求項1～請求項10のうちいずれかに従って使用される、sFRP3のファルマコフォアに基づく、治療に効果的な誘導体；sFRP3またはその断片の、治療に効果的なペプトイド誘導体；sFRP3またはその断片の、治療に効果的なD-アミノ酸誘導体；sFRP3またはその断片に基づく、治療に効果的なペプチド模倣剤；sFRP3またはその断片の、治療に効果的なペプチド類似体；sFRP3またはその断片に基づく、治療に効果的な擬ペプチド；sFRP3またはその断片に基づく、治療に効果的なレトロ-インベルソペプチド；sFRP3またはその断片の、治療に効果的なデプシペプチド誘導体；sFRP3またはその断片に基づく、治療に効果的な(-ペプチド誘導体；sFRP3またはその断片の、治療に効果的な小分子擬態剤；および、sFRP3またはその断片に基づく、治療に効果的なレトロペプトイド誘導体から成る群から選択される

20

sFRP3の治療に効果的な誘導体。

【請求項 14】

瘢痕の予防、軽減、または抑制する方法であって、治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片もしくはその誘導体を、このような予防、軽減、または抑制を必要とする患者に投与することを含む

30

方法。

【請求項 15】

請求項14に記載の方法であって、瘢痕が、創傷に関連するものである

方法。

【請求項 16】

請求項14または請求項15に記載の方法であって、瘢痕が、線維性疾患に関連するものである

方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、瘢痕(scarring)の予防、軽減、または抑制のための薬剤に関する。また、本発明は、瘢痕の予防、軽減、または抑制のための方法も提供する。本発明の薬剤または方法は、創傷に関連する瘢痕、または線維性疾患(fibrotic disorders)に関連する瘢痕の予防、軽減、または抑制に使用することができる。

【背景技術】

【0002】

創傷治療(wound management)に対する臨床的なアプローチは、一般的に、期待される成果に応じて決定される。この成果で考慮される点は、例えば、瘢痕発生の度合いであり、

50

創傷の治癒速度である。ある創傷治療では、発生した瘢痕の度合いを制御することを最重要とする一方で、創傷治癒の速さを促進させることはあまり重要でないものがある。また、他のある治療では、創傷治癒の速さを促進させることを最重要とする一方で、発生した瘢痕の度合いを制御することがあまり重要とされないものがある。本発明は、主な臨床的関心が、治癒の結果として生じた瘢痕の度合いに向けられている場合の創傷の治療に適用することが好ましい。

#### 【0003】

多くの異なるプロセスが、瘢痕に対する反応の間に作用しており、これまでに多くの研究が、これらのプロセスを媒介するものや、これらのプロセスが如何に相互作用して最終状態を生み出すか、ということを発見するためになされてきた。

10

#### 【0004】

創傷反応は、全ての成長した哺乳類で共通する。瘢痕は、創傷を治癒した結果として生じることもあり、線維性疾患 (fibrotic disorders) に関連する瘢痕組織の沈着 (deposition) として生じることもある。瘢痕反応は、大部分の組織タイプの間で保存されており、いずれの場合でも、同じ結果、すなわち「瘢痕 (a scar)」と称される線維性組織が形成することに繋がる。瘢痕とは、「身体組織の損傷または疾患の部位に生じた線維性結合組織 (fibrous connective tissue)」と定義することができる。

#### 【0005】

創傷の治癒により生じた瘢痕の場合では、瘢痕は、修復反応の結果として生じた構造体 (structure) を構成する。この修復プロセスは、負傷した動物が死亡することを防止しようとする生物学的本能に対する進化的な解決策として生じる。感染症 (infection) または出血による死亡リスクを抑えるために、身体は、損傷組織を再生しようとするよりも、損傷した領域を直ちに修復するように反応する。損傷組織は、創傷の発生前と同じ組織構造には再生されないために、瘢痕は、非損傷組織と比較した場合のその異常な形態 (morphology ; モルホルジー) から、識別することもできる。

20

#### 【0006】

瘢痕は、創傷の治癒中に生じることが最も多く生じ得るが、細胞外マトリックスでの同様の障害は、線維性疾患として知られる多くの医学的状況に関連する瘢痕も生じ得る。これらの疾患では、過剰の線維は、組織の病理学的な乱れ (derangement) および機能不全 (malfunctioning) を引き起こす。線維性疾患に関連する瘢痕は、線維性組織が、疾患領域内で異常に蓄積することにより特徴付けられる。このような線維性組織の蓄積は、様々な疾患プロセスから生じることがあり、これらは全て、瘢痕の生成をもたらし得る。

30

#### 【0007】

線維性疾患は、通常、慢性的 (chronic) である。線維性疾患の例としては、肝硬変 (cirrhosis of the liver)、肝線維症 (liver fibrosis)、糸球体腎炎 (glomerulonephritis)、肺線維症 (pulmonary fibrosis)、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease)、強皮症 (scleroderma)、心筋線維症 (myocardial fibrosis)、心筋梗塞 (myocardial infarction) を引き起こすような線維症、増殖性硝子体網膜症 (proliferative vitreoretinopathy ; PVR)、関節炎 (arthritis)、癒着 (adhesion) ( 例えば、腹部 (digestive tract)、骨盤 (abdomen) もしくは脊椎 (pelvis)、または腱 (spine) に発生する ) がある。線維性疾患に関連する瘢痕は、治療しないままでいれば、その病理学的作用として、臓器不全を引き起こすことがあり、最終的には死に至らしめることがある。

40

#### 【0008】

線維性疾患に関連する瘢痕に内在する生物学的および病理学的プロセスは、創傷の治癒により生じる瘢痕の形態に伴うものとよく似ていることから、一般に、ある形態に関連する瘢痕の予防、軽減、または抑制に使用され得る化合物は、他の形態の瘢痕に対しても同様の効果を発揮する。

#### 【0009】

瘢痕は、創傷の結果として生じるか、または線維性疾患の結果として生じるか、のいずれであっても、結合組織 (connective tissue) から成る。創傷の結果として生じる場合

50

には、この物質は、治癒プロセス(healing process)の間、堆積されるが、線維性疾患の結果として生じる場合には、疾患プロセス(disease process)の結果として生じる。瘢痕は、異常な構造を有する結合組織を構成することもあり、これは、皮膚の瘢痕で散見される。この他、瘢痕は、異常に増量した結合組織を構成することもある。大部分の瘢痕は、異常に組織化された結合組織、および過剰の結合組織の両方から成るが、これについては、以下に詳述する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

瘢痕の異常構造は、その内部構造(微視的解析で確定することができる)、およびその外観(巨視的に評価することができる)の両面から観察することができる。結合組織(例えば、皮膚)では、細胞外マトリックス(ECM)分子は、「正常(normal)」(未創傷(unwounded))の組織と、瘢痕状態の組織との両方の主要な構成成分から成る。正常の皮膚では、これらの分子は、微視的に観察した場合に、特徴的なランダム配列を有する線維を形成しており、この配列は、通称「バスケット(籠)織り(basket-weave)」と呼ばれる。当該バスケット織り配列は、瘢痕では崩れている。瘢痕の線維は、相互間で顕著な整列状態(alignment)を示し、これは、正常皮膚の線維のランダム配列とは対照的である。一般的に、瘢痕で観察される線維は、正常皮膚で見受けられる線維よりも直径が小さい。ECMの大きさおよび配列状態の両方は、正常の皮膚と比較した場合に、瘢痕の機械的性質を変化させる一因(最も顕著な点は硬度が増すこと)となることがある。

10

20

30

【0011】

巨視的に観察すれば、瘢痕は、組織の周辺の表面より下に押し下げられていることもあります、それらの周辺の損傷を受けていない表面より上に押し上げられていることもあります。瘢痕は、正常の組織よりも相対的に暗い(色素沈着過剰(hyperpigmentation))こともあります、その周囲と比較して、青白い(色素沈着低下(hypopigmentation))こともあります。皮膚の瘢痕の場合は、色素沈着過剰、または色素沈着低下の瘢痕は、いずれも、明白な美容的欠陥となり易い。また、瘢痕は、無傷の皮膚よりも赤くなることのために、目立つと共に美容的に受け入れ難いものとしても知られている。瘢痕の美容的外観は、瘢痕による心理的影響を患者に与える主な要因の1つであり、これらの影響は、瘢痕(創傷または線維性疾患のいずれのものでも)の原因が消失した後であっても、引き続き長期間にわたることが示されている。

【0012】

瘢痕は、その心理的な影響に加えて、患者に有害となる身体的な影響も与えることがある。これらの影響は、通常、瘢痕と正常の組織との間の物理的な相違から生じる。瘢痕に含まれる異常な構造および組成(composition)は、通常、それに対応する正常の組織よりも、柔軟性が乏しいという特徴がある。結果として、瘢痕は、正常な機能を障害する原因となることがあります(瘢痕が関節を覆うことで可動域を制限する場合のように)、さらに、若年者の場合には、正常な成長を阻害することがある。

【0013】

瘢痕は、多くの身体部位で発生し、これらの部位での瘢痕の影響は、一般的に、瘢痕領域の機能の損失または阻害である。皮膚の瘢痕に関連する幾つかの不利益は、上記で述べた。眼の瘢痕(事故による外傷、外科的介入(surgical intervention)、または線維性疾患のいずれの結果であっても)の場合には、視力を損ない、さらには失明に繋がる虞がある。内器官(internal organs)の瘢痕の場合には、該当する器官の機能の相当な部分、または全ての部分を損なわせるような狭窄(stricture)および癒着(adhesion)の形成を、引き起こすことがある。腱(tendons)および韌帯(ligaments)の瘢痕の場合には、これらの器官への損傷が長期間続くことがあります、このため、関連する関節の自動能(motility)または機能を、低下させることがある。血管(特に心臓弁)に関連する瘢痕は、外傷または外科手術の事後に発生することがある。血管の瘢痕は、再狭窄(restenosis)に至ることがあるが、これは、血管を細くし、瘢痕化した領域を流れる血流量を減少させてしま

40

50

う。中枢または末梢神経系の瘢痕は、神経伝達を阻害することがあり、さらに、損傷した神経組織および／または機能的神経伝達の再生を、阻害または抑制することがある。

#### 【0014】

これまで概説した効果のすべては、創傷治癒反応が正常に進行した結果として生じることがある（創傷の治癒により生じた瘢痕の場合について）。しかしながら、瘢痕反応が異常に変化し得ることが多々あり、このことは、さらなる有害な作用（異常に過剰な瘢痕（通称、病理学的瘢痕(pathological scarring)と呼ばれる）の生成により引き起こされる）と関連することも多い。頻度および重要性が最も高い病理学的瘢痕に分類されるものには、肥厚性瘢痕(hypertrophic scar)、ケロイド瘢痕(keloid scarring)、および翼状片(pterygium)が含まれるが、これらは、本明細書の他の箇所で述べている。

10

#### 【0015】

本明細書の大部分は、主にヒトの瘢痕（創傷治癒により生じた瘢痕または線維性疾患に関連する瘢痕のいずれの場合でも）への作用に向けられているが、この瘢痕に対する反応は、多くの点で、多種の動物の間で保存されている。このため、これまで概説した問題は、非ヒト動物、特に、家畜用動物またはペット（例えば、馬、牛、犬、猫など）にも適用できる。例として、腹部創傷の不適切な治癒により生じる癒着は、馬（特に競走馬）の家畜としての病死の主因であることは広く知られている。同様に、ペットまたは家畜動物の腱(tendons)および靭帯(ligaments)も損傷するが多く、これらの損傷に対する治癒も、動物の死亡率の増大に関わる瘢痕を引き起こすことがある。

20

#### 【0016】

瘢痕（平常もしくは異常な創傷治癒のいずれから生じる瘢痕、または線維性疾患に関連する瘢痕）の害は、広く知られているが、これらの害を軽減できる効果的な治療法は、これまでのところ無い。このように効果的な治療法が無いことから、瘢痕（創傷治癒により生じたか、または線維性疾患に関連するかのいずれであっても）の形成を、予防、軽減、または抑制できる治療および薬剤が、強く望まれていることが理解されるであろう。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0017】

分泌性フリツルド関連タンパク質(secreted Frizzled-related proteins ; sFRPs)とは、分泌性糖タンパク質(secreted glycoproteins)の一群であり、構造的には、タンパク質のFrizzledファミリー(WNTシグナリングタンパク質(WNT signalling proteins)の受容体(receptors ; レセプター))に近い。sFRPsは、システインリッチドメイン(cysteine-rich-domain; CRD)を有するが（これは、Frizzledタンパク質のCRDと相同する）、完全長(full length)のFrizzledタンパク質の膜貫通(transmembrane)ドメイン及び細胞基質(cytosolic)ドメインが欠如している。

30

#### 【0018】

sFRPsのCRDは、Frizzledタンパク質のCRDと、30%～50%の配列が類似しており、Frizzled CRDドメインと共に10個の保存されたシステイン残基を含み、さらに、別の保存残基（例えば、4つの残基のC末端がシステイン9(cysteine-9)に位置するプロリン(proline)）も含む。このドメインは、当該タンパク質のN末端近傍で、120個～125個のアミノ酸を含むように広がっている(Melkonyan et al., 1997; Jones and Jomary 2002; Dunn et al., 2001)

40

#### 【0019】

sFRPsの大部分は、すべてではないが、WNTシグナリングに拮抗(antagonise)する。この拮抗作用(antagonism)は、十分には解明されていないが、WNTと、CRDもしくはCRDの外部に位置するC末端ドメインとの間の直接的な相互作用により、引き起こされていると言われてきている。sFRPsが、WNTシグナリングをブロックし得ることは、WNTタンパク質と相互作用することで、WNTsがFrizzled受容体に化学結合(bind)することを妨げることによるか、または、Frizzled受容体自身で、非機能性複合体(non-functional complexes)を形成することによるかのいずれかである。

#### 【0020】

50

分泌性Frizzled関連タンパク質3 (Secreted Frizzled Related Protein 3 ; sFRP3) とは、sFRPファミリーのメンバーであり、Frizzled関連タンパク質1 (Frizzled-related protein 1)、FrzB-1、Frezzled、およびFritzとしても知られている。ヒトのsFRP3タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号No. 1で示される（当該配列は、登録番号Q92765として寄託済みである）。

#### 【0021】

sFRP-3のN末端のCRDドメインは、WNT1とWNT8との活性の結合および抑制が可能である。ヒトのsFRP3のCRDのアミノ酸配列は、保存システイン残基が含まれ、配列番号No. 2で示される。sFRP3は、免疫沈降実験 (immuno-precipitation experiments) で、WNT5Aと化学結合することも示されている（この相互作用が、WNT5A活性をブロックするのに十分ではないにも関わらず）。ヒトのsFRP3をコードするDNAは、配列番号No. 3で示される（当該配列は、登録番号NM#001463として寄託済みである）。

10

#### 【0022】

本発明は、1つの観点では、瘢痕の予防、および／または軽減、および／または抑制に適する薬剤を提供することを目的とする。また、本発明は、さらなる観点では、瘢痕の予防、および／または軽減、および／または抑制の使用に適する治療方法を提供することを目的とする。また、本発明は、1つの実施態様では、創傷治癒により生じた瘢痕の予防、および／または治療に適する薬剤を提供することを目的とする。また、本発明は、さらなる実施態様では、線維性疾患に関連する瘢痕の予防、および／または治療に適する薬剤を提供することを目的とする。また、本発明は、さらなる実施態様では、創傷治癒により生じた瘢痕の予防、および／または治療のための使用に適する治療方法を提供することを目的とする。また、本発明は、さらなる実施態様では、線維性疾患に関連する瘢痕の予防、および／または治療のための使用に適する治療方法を提供することを目的とする。本発明に係る薬剤および／または治療方法は、先行技術により提供される技術を含めることができる。しかし、本発明により提供される薬剤および／または治療方法は、先行技術を改善した技術を含むことが好ましい。

20

#### 【0023】

本発明の第1の観点によれば、瘢痕の予防、軽減、または抑制に用いられる薬剤の調製（製造）に際して、分泌性Frizzled関連タンパク質3 (Secreted Frizzled Related Protein 3 ; sFRP3)、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の使用が提供される。また、本発明のこの観点によれば、瘢痕の予防、軽減、または抑制に用いられる薬剤として使用されるsFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体も提供される。当該薬剤は、瘢痕を予防、軽減、または抑制しようとする部位に適用できる局所薬剤 (topical medicament) とすることもできる。当該薬剤は、創傷部位、または、創傷が形成されようとしている部位に、使用することが好ましい。このような薬剤は、局部注射 (localised injection)（例えば、皮内注射 (intradermal injection)）に適するであろう。

30

#### 【0024】

本発明の第2の観点によれば、瘢痕の予防、軽減、または抑制のための方法が提供されるが、これには、治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を、そのような予防、軽減、または抑制を必要としている患者に投与することが含まれる。sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、瘢痕を予防、軽減、または抑制すべき部位に投与することが好ましい。このような部位としては、創傷、または創傷が形成されようとしている部位であることが好ましい。本発明の薬剤または方法は、sFRP3そのものを利用することが好ましい。この場合に使用されるsFRP3は、一般的には、配列番号No. 1で示されるヒトのsFRP3である。

40

#### 【0025】

本発明の薬剤または方法により予防、軽減、または抑制が達成される瘢痕は、創傷またはそれに類するものの治癒で生じた瘢痕でもよく、線維性疾患に関連する瘢痕でもよい。

50

一般的には、予防、軽減、または抑制しようとする瘢痕は、創傷の治癒により生じた瘢痕であることが好ましい。

【0026】

本発明者らは、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を使用して、瘢痕を予防、軽減、または抑制することは、任意の身体部位および任意の組織もしくは器官で達成できると考えている。しかしながら、皮膚は、本発明の薬剤または方法を利用することで、瘢痕が、予防、軽減、または抑制できる好ましい部位である。皮膚のそのような瘢痕は、皮膚の創傷の治癒により生じること、および／または、皮膚に関わる線維性疾患に関連することもある。皮膚の創傷治癒により生じた瘢痕は、本発明、さらには本発明の薬剤または方法、に従う予防、軽減、または治療を行うことにより、特に有益となり得る瘢痕の一形態である。

10

【0027】

従って、皮膚の創傷、または皮膚の創傷が形成されようとしている部位は、本発明の薬剤または方法を使用することにより、有意に治療することができるということも理解されよう。

【0028】

本発明は、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を、瘢痕の予防、軽減、または抑制のために使用することができるという本発明者らによる新規で驚くべき発見に基づくものである。本発明者らは、このような抗瘢痕作用（anti-scarring effect）が、現在までに調べられてきた当該分子のあらゆる投与を用いて、発揮されることを発見した。特定の仮説に束縛されるものではないが、本発明者らは、観察された瘢痕の予防、軽減、または抑制は、sFRPsが、WNTシグナリングに拮抗（antagonise）する結果として生じていると考えている。この拮抗作用（antagonism）は、sFRP3のC RDの作用、または、C末端ドメインの他領域の作用により、起こり得る。sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、瘢痕の予防、軽減、または抑制に効果的に使用できることを、当業者に想起させるような先行技術報告は未だ無い。

20

【0029】

sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、瘢痕の予防、軽減、または抑制のために使用することができるという発見は、瘢痕の治療、処置または改善に使用することができる新規の薬剤および方法の基盤を与える。さらに、sFRPs、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、瘢痕の予防、軽減、または抑制に使用することができるという本発明者らの発見は、改良された薬剤および方法が、瘢痕の治療または処置に利用されることへの展望を与える。

30

【0030】

sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、瘢痕に関連し得る部位（本発明では、瘢痕が、既に発生したか、発生中か、または、発生することが予期される部位）に投与することが好ましい。例えば、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、そうしなければ、瘢痕が発生しそうな患者の創傷に投与することや、線維症の増加する可能性が認められる部位に投与することができる。

40

【0031】

sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、瘢痕のさらなる進行を予防するため、既に存在する瘢痕に投与することができる。sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を、既に存在する瘢痕に投与することにより、既に形成された瘢痕に関連する瘢痕の度合いも、軽減することができる。このように、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、線維性疾患に関連して、さらなる瘢痕を予防するため、および／または既に発生した瘢痕を軽減させるために、線維性疾患の部位に投与することができる。上記で検討したあらゆる実施態様に従い使用される好ましい投与経路としては、局所投与（topical administration）が挙げられ、特に、適切に活性な薬品（エージェント）の局所注入（t

50

opical injection)が挙げられる。

【0032】

本明細書で、本発明を説明するために使用した様々な用語について、以下に解説する。以下で説明する定義および指針(ガイダンス)は、適宜、特に文脈上必要な場合には、本明細書の他の箇所でさらに詳述することがある。

【0033】

「sFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体」(Therapeutically effective fragments or derivatives of sFRP3)

本発明では、「sFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体」とは、(特に記載のない限り)瘢痕を抑制できるsFRP3の任意の断片(フラグメント)または誘導体が含まれる。瘢痕に対するそのような抑制を評価すること(さらに必要に応じて定量化すること)ができる好ましい方法は、本明細書の他の箇所で検討している。

10

【0034】

特に記載のない限り、本発明の薬剤または方法に使用されるのに適する治療に効果的な誘導体は、sFRP3そのものから生じたものであっても、sFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)から生じたものであっても、いずれでもよい。本発明の薬剤および方法で使用されるsFRP3の断片(フラグメント)または誘導体は、ヒトのsFRP3(アミノ酸配列が配列番号No.1で示される)に基づくものが好ましい。sFRP3の生物学的活性は、sFRP3のCRDに起因すること、および/またはsFRP3のC末端ドメイン領域に起因することが多い。このため、本発明の薬剤または方法に使用するsFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)は、CRD(配列番号No.2で示される)もしくはsFRP3のC末端ドメインの全てまたは一部から構成されていることが好ましい。

20

【0035】

sFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体は、適切な対照(コントロール)と比較して、少なくとも10%の瘢痕を抑制する効果が得られる断片(フラグメント)または誘導体であろう。好ましくは、sFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体は、適切な対照(コントロール)と比較して、少なくとも20%の瘢痕を抑制できる量でもよく、より好ましくは、少なくとも50%、さらに好ましくは、少なくとも75%、さらに一層好ましくは、少なくとも90%の瘢痕を抑制できる量である。最も好ましくは、sFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体は、適切な対照(コントロール)と比較して、100%の瘢痕を抑制できる量である。

30

【0036】

特に、本発明の薬剤または方法に使用されるのに適するsFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体とは、治療された瘢痕に存在する細胞外マトリックス組成物(extracellular matrix components; ECM)(例えば、コラーゲン)の量および/または配向を変化させることができ、それにより瘢痕を抑制できるものである。本発明の薬剤または方法としての使用に適するsFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体とは、当該ECM構造が未創傷の組織のECM構造と類似している治療瘢痕を、生み出せるものである。

40

【0037】

sFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体は、sFRP3の断片(フラグメント)または誘導体が投与された部位で、瘢痕を抑制できることが好ましい。そのような部位は、創傷または創傷の治癒により生じた瘢痕とすることができます。また、この他としては、そのような部位は、線維性疾患の部位とすることができます。sFRP3のみならず、治療に効果的な断片(フラグメント)または誘導体に関しても、好適である治療に効果的な量は、本明細書の他の箇所で検討している。

【0038】

「治療に効果的な断片(フラグメント)」(Therapeutically effective fragments)

本発明に従う使用に適するsFRP3の治療に効果的な断片(フラグメント)は、配列番号がNo.1由来の10個以上のアミノ酸残基から構成され、好ましくは、100個までの

50

アミノ酸残基から構成され、より好ましくは、200個までのアミノ酸残基から構成され、さらに一層好ましくは、300個までのアミノ酸残基から構成される。本発明の薬剤および方法としての使用に適する断片（フラグメント）は、配列番号がNo.1由来の324個までのアミノ酸残基から成るものが含まれる。

#### 【0039】

本発明の薬剤または方法としての使用に適するsFRP3の治療に効果的な断片（フラグメント）は、sFRP3（配列番号がNo.2で定義される）のCRDドメインの一部または全てから成るもの、および/または、sFRP3のC末端ドメインの一部または全てから成るものが、含まれていることが好ましい。

#### 【0040】

本発明に従う使用に適するsFRP3の治療に効果的な断片（フラグメント）は、配列番号がNo.2由来の10個までの隣接アミノ酸残基から構成され、好ましくは、配列番号がNo.2由来の50個までの隣接アミノ酸残基から構成され、より好ましくは、100個までの隣接アミノ酸残基から構成され、さらに一層好ましくは、124個までの隣接アミノ酸残基から構成される。

#### 【0041】

断片（フラグメント）は、sFRP3を、その生物学的標的（例えば、WNT1およびWNT8のようなWNTs）に結合させることに関わるアミノ酸残基が含まれることが好ましい。治療に効果的なsFRP3の断片（フラグメント）または誘導体は、sFRP3のWNT結合領域（WNT-binding region）（例えば、sFRP3のCRD、またはsFRP3のC末端ドメイン）を（全部または一部のいずれであっても）、組み込んでいることが好ましい。本発明の薬剤または方法に使用されるsFRP3の治療に効果的な断片（フラグメント）は、sFRP3のCRDに、少なくとも5つの保存システィン残基から構成されるものが含まれ、好ましくは、これらの残基の少なくとも6つ、7つ、8つ、9つ、または、10個すべてから構成されるものが含まれる。

#### 【0042】

生物学的標的との結合を考える上で重要なことは、sFRP3の3次元構造であることから、標的結合に必須の3次元コンホメーション（three dimensional conformation）を形成する能力に基づいて、適切な断片（フラグメント）を選択しなければならない。

#### 【0043】

さらなる観点によれば、本発明は、瘢痕の予防、軽減、または抑制に用いられる薬剤の調製（製造）に際して、sFRP3のCRDの治療に効果的な部分（portion）から構成される薬品（エージェント）の使用が提供される。このsFRP3のCRDの治療に効果的な部分（portion）は、CRD（配列番号No.2で示される）の全体であることが好ましい。このような薬剤は、本明細書の他の箇所で述べる様々なタイプの瘢痕（創傷治癒により生じる瘢痕、または線維性疾患に関連する瘢痕のいずれでもよい）の予防、軽減、または抑制に使用することができる。本発明の当該実施態様の薬剤は、本明細書で提供される情報に従い、調剤および/または投薬することができる。

#### 【0044】

「治療に効果的な誘導体」（Therapeutically effective derivatives）  
sFRP3（配列番号がNo.1で定義される）の全てまたは一部から構成されるペプチドは、本発明の使用の好ましい薬品（エージェント）であるが、ペプチド分解に対する感受性（sensitivity）が、不利益をもたらすことがある。また、多くの公知技術には、ペプチド誘導体の生成時に、ペプチド誘導体が由来する親ペプチドよりも、分解に対する耐性が強くなるものがある。このような誘導体は、本発明の使用に適する活性な薬品（エージェント）として好ましい。

#### 【0045】

本発明の薬剤または方法に使用されるsFRP3の治療に効果的な誘導体は、sFRP3のCRDの全てもしくは一部、またはsFRP3のC末端ドメインに相当する誘導体を含むことが好ましい。（上記の治療に効果的な断片（フラグメント）に関して検討したことと同様である）

10

20

30

40

50

。 そのような断片（フラグメント）の治療に効果的な誘導体は、本発明の誘導体として好ましい。 本発明の薬剤または方法は、sFRP3のCRDから誘導できる治療に効果的なペプチドを利用することができます。

【 0 0 4 6 】

本発明の薬剤または方法に使用されるsFRP3の治療に効果的な適切な誘導体は、次から選択してもよい：すなわち、sFRP3のファルマコフォア（pharmacophore）に基づく、治療に効果的な誘導体；sFRP3またはその断片（フラグメント）の、治療に効果的なペプトイド誘導体（peptoid derivatives）；sFRP3またはその断片（フラグメント）の、治療に効果的なD-アミノ酸誘導体；sFRP3またはその断片（フラグメント）に基づく、治療に効果的なペプチド模倣剤（peptidomimetics）；sFRP3またはその断片（フラグメント）の、治療に効果的なペプチド類似体（peptide analogue）；sFRP3またはその断片（フラグメント）に基づく、治療に効果的な擬ペプチド（pseudopeptides）；sFRP3またはその断片（フラグメント）に基づく、治療に効果的なレトロ-インベルソ（retro-inverso）ペプチド；sFRP3またはその断片（フラグメント）の、治療に効果的なデプシペプチド（depsipeptide）誘導体；sFRP3またはその断片（フラグメント）に基づく、治療に効果的な（-ペプチド誘導体；sFRP3またはその断片（フラグメント）の、治療に効果的な小分子擬態剤（small molecule mimics）、および、sFRP3またはその断片（フラグメント）に基づく、治療に効果的なレトロペプトイド（retropeptoid）誘導体。

10

【 0 0 4 7 】

ペプトイド誘導体は、本発明のペプチド薬品（エージェント）よりも、分解への大きな耐性を有することとともに、その一方では、瘢痕を抑制する同等の能力を保持することを期待することができる。 適切なペプトイド誘導体は、sFRP3の配列および構造（特に、CRDおよびNまたはC末端ドメインの配列および構造）に関する知識に基づいて、容易に設計することができる。 市販のソフトウェア、および確立された手順を用いることで、本発明の使用に適するペプトイド誘導体を開発することができる。 ペプトイドおよび他の誘導体の治療効果は、ペプチドの断片（フラグメント）の治療効果を評価できる同様の技術を使用して調べることができる。

20

【 0 0 4 8 】

レトロペプトイド（sFRP3または治療に効果的なその断片（フラグメント）に基づく）は、全てのアミノ酸がペプトイド残基により逆順に置換されているものであり、本発明の薬剤または方法に使用することで、瘢痕を抑制することもできる。 レトロペプトイドは、自然発生ペプチドまたはペプトイド-ペプチド混成体（peptoid-peptide hybrid）（1つのペプトイド残基を含む）の反対方向の結合パートナーに結合することが予想される。

30

【 0 0 4 9 】

sFRP3または治療に効果的なその断片（フラグメント）を、D-アミノ酸形態として、瘢痕の抑制に必要な能力が得られる。 D-アミノ酸形態の場合には、この誘導体を含むアミノ酸残基の配列順序は、親ペプチドのそれとは逆転している。 L-アミノ酸ではなくD-アミノ酸を使用して誘導体を調製することで、標準代謝プロセスにより、このような薬品（エージェント）のあらゆる望まれない分解を著しく減少させることができ、投与頻度と共に、薬品（エージェント）の必要投与量を減少させることができる。

40

【 0 0 5 0 】

本発明の薬剤および方法の使用に適する誘導体には、完全長（full length）のsFRP3から誘導されるもの、および、sFRP3の治療に効果的な断片（フラグメント）から誘導されるものの両方が含まれる。

【 0 0 5 1 】

本発明の薬剤または方法の使用に適するsFRP3の誘導体は、瘢痕を抑制できるペプチド誘導体も含まれる。 そのようなペプチド誘導体は、sFRP3、またはその断片（フラグメント）に基づくことができ、この他には、自然発生アミノ酸配列のそれらで構成することができる。 sFRP3がWNTsに結合することに関わるアミノ酸残基は、本発明に使用されるペプチド誘導体のままであり得るが、WNTsとの結合に関わらないアミノ酸残基は、このような

50

誘導体の活性に悪影響を及ぼさずに置換され得る。

【0052】

sFRP3の治療に効果的な誘導体の群としては、sFRP3またはその断片（フラグメント）に基づく治療に効果的な小分子擬態剤（small molecule mimics）も含まれる。本発明では、sFRP3の小分子擬態剤とは、sFRP3活性を擬態でき、それにより瘢痕を抑制できる（例えば、WNTシグナリングを抑制することにより）あらゆる小分子化合物が含まれる。sFRP3の小分子擬態剤は、330kDa未満の重さの有機分子であることが好ましく、1kDa未満の重さの有機分子であることがさらに好ましい。本発明の薬剤または方法に使用することができるsFRP3の適切な小分子擬態剤は、それらが投じられた創傷の瘢痕を抑制できるものが含まれる。

10

【0053】

本発明の薬剤および方法の使用に適するsFRP3の治療に効果的な誘導体は、配列番号がNo.1の配列と少なくとも10%の相同性（homology；ホモロジー）があり、好ましくは、少なくとも25%の相同性、より好ましくは、少なくとも50%の相同性、さらに一層好ましくは、少なくとも75%の相同性がある。この誘導体は、特に好ましくは、配列番号がNo.1の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、またはそれより大きい相同性がある。

【0054】

本発明の薬剤および方法の使用に適するsFRP3の治療に効果的な誘導体は、配列番号がNo.1の配列と少なくとも10%の同一性（identity）があり、好ましくは、少なくとも25%の同一性、より好ましくは、少なくとも50%の同一性、さらに一層好ましくは、少なくとも75%の同一性がある。この誘導体は、特に好ましくは、配列番号がNo.1の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、またはそれより大きい同一性がある。

20

【0055】

「治療に効果的な量」（therapeutically effective amount）

sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療に効果的な量とは、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、瘢痕を抑制できるあらゆる量である。そのような瘢痕は、創傷に関連するものでもよいし、線維性疾患に関連するものでもよい。

30

【0056】

sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療に効果的な量とは、sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、それらが投与された創傷（もしくは創傷が形成されようとしている部位）または線維性疾患（もしくは線維性疾患が発生しそうな部位）の瘢痕を抑制できる量であることが好ましい。

【0057】

本発明の薬剤の治療に効果的な量とは、瘢痕を抑制できる本発明の薬剤のあらゆる量である。この瘢痕の抑制は、本発明の薬剤が投与された部位でなされることが好ましい。

【0058】

sFRP3もしくは本発明の薬剤の断片（フラグメント）または誘導体に関する治療に効果的な量は、関連する対照（コントロール）と比較して、瘢痕を少なくとも10%抑制する効果が得られる断片（フラグメント）またはその誘導体の量であることが好ましい。sFRP3、または、sFRP3もしくは本発明の薬剤の断片（フラグメント）もしくは誘導体の治療に効果的な量は、好ましくは、関連する対照（コントロール）と比較して、瘢痕を少なくとも20%抑制できる量であり、より好ましくは、瘢痕を少なくとも50%、さらに好ましくは、瘢痕を少なくとも75%、さらに一層好ましくは、瘢痕を少なくとも90%抑制できる量である。sFRP3、または、sFRP3もしくは本発明の薬剤の断片（フラグメント）もしくは誘導体の治療に効果的な量は、最も好ましくは、関連する対照（コントロール）と比較して瘢痕を100%抑制できる量である。

40

【0059】

50

適切な対照（コントロール）を選定することは、当業者にとっては自明であるが、その方針として、治療した創傷の治癒に伴う瘢痕の抑制を評価したい場合には、適切な対照（コントロール）としては、未治療または対照（コントロール）治療の創傷を含むことができる。sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を、既に存在する瘢痕に投与することで達成される瘢痕の抑制を評価したい場合には、未治療の瘢痕を、適切な対照（コントロール）として含めることができる。

【0060】

従って、sFRP3、または、sFRP3もしくは本発明の薬剤の治療に効果的な断片（フラグメント）もしくは誘導体に関する治療に効果的な量は、未治療または対照（コントロール）の創傷の治癒で生じた瘢痕と比較して、治療された創傷の治癒から生じた瘢痕を、少なくとも10%抑制する効果が得られる量とすることができる。「治療された創傷（treated wounds）」および「未治療の創傷（untreated wounds）」もしくは「対照（コントロール）創傷（control wounds）」とは、本明細書の他の箇所で定義している。治療に効果的な量は、未治療または対照（コントロール）の創傷の治癒で生じた瘢痕と比較して、治療創傷の治癒により生じた瘢痕を、好ましくは、20%抑制できる量であり、より好ましくは、少なくとも50%抑制できる量であり、さらに好ましくは、少なくとも75%抑制できる量であり、さらに一層好ましくは、少なくとも90%抑制できる量である。

10

【0061】

これとは別に、線維性疾患に関連する瘢痕の場合では、sFRP3もしくは本発明の薬剤の断片（フラグメント）または誘導体の治療に効果的な量は、比較可能な線維症の未治療部位に存在するすべての瘢痕と比較して、線維症の治療部位の瘢痕を、少なくとも10%軽減する効果が得られる量とすることができる。「線維症の治療部位（treated site of fibrosis）」および「線維症の未治療部位（untreated site of fibrosis）」とは、本明細書の他の箇所で定義している。治療に効果的な量は、比較可能な線維症の未治療部位に存在する瘢痕と比較して、瘢痕を、少なくとも20%軽減できる量が好ましく、より好ましくは、少なくとも50%軽減できる量であり、さらに好ましくは、少なくとも75%軽減できる量であり、さらに一層好ましくは、少なくとも90%軽減できる量である。

20

【0062】

瘢痕（さらには瘢痕の抑制）を評価するための適切な実験モデルまたは臨床モデルは、当業者には公知なものである。適切な例は、本明細書の他の箇所で述べている。

30

【0063】

当業者であれば、生来的な治療活性がほとんど無いsFRP3の断片（フラグメント）または誘導体であっても、治療に効果的な量が投与されれば、やはり治療に効果があるということは理解されるであろう。

【0064】

sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療に効果的な量は、治療された瘢痕のECM組成物（例えば、コラーゲン）の総量および/または配向を治療的に変化できる量であることが好ましい。

40

【0065】

本発明者らは、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、瘢痕を抑制できることに加えて、創傷の治癒を促進できることも発見した。このことから、sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療に効果的な量は、瘢痕を抑制でき、さらに創傷の治癒も促進できる量が好ましい。

【0066】

本発明の薬剤は、治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を提供する。本発明の薬剤は、1回以上の服用単位(dosage units)の形態で与えられることが好ましい。各々の服用単位は、治療に効果的な量のsFRP3、治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体、または、このような治療に効果的な量を既知の割合で分けたもの、もしくは複合したものから成る。

50

【0067】

本発明者らは、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、これまで調べたあらゆる服用で、瘢痕を抑制できることを発見した。

【0068】

本発明者らは、創傷または線維症の1センチメートルあたり、およそ0.1ngから1500ngまでのsFRP3を投与すること（治療の1回分として）が、本発明の治療に効果的な量に含まれると考えている。sFRP3の治療に効果的な量は、治療の1回分として、創傷または線維症の1センチメートルあたり、約1ngから約1000ngまでが好ましい；さらに好ましくは、約10ngから約1000ngまで；さらに一層好ましくは、約10ngから約100ngまで、最も好ましくは、約10ngである。

【0069】

sFRP3の断片（フラグメント）または誘導体を利用したい場合には、治療に効果的な量は、創傷または線維症の1センチメートルあたり、およそ2.6フェムトモル(fmol)から40ピコモル(pmol)までのその断片（フラグメント）または誘導体を投与することができる（治療の1回分として）。sFRP3の断片（フラグメント）または誘導体の治療に効果的な量は、治療の1回分として、創傷または線維症の1センチメートルあたり、約0.026pmolから約2.6pmolまでが好ましい；さらに好ましくは、約0.26pmolから約26pmolまで；さらに一層好ましくは、約0.26pmolから約2.6pmolまで、最も好ましくは、約0.26pmolである。

【0070】

これまでに検討したsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療に効果的な量は、およそ24時間にわたって（およそ24時間の間に）創傷または線維症部位に、2回投与されることが好ましい。本発明者らは、これらの治療に効果的な量（すなわち、およそ5.2fmolから80pmolまで；好ましくは、約0.052pmolから約52pmolまで；さらに好ましくは、約0.52pmolから約52pmolまで；さらに一層好ましくは、約0.52pmolから約5.2pmolまで、さらに最も好ましくは、約0.52pmol）が、一度の治療（regime of treatment）全体を通して投与されるべき治療に効果的な好ましい量となると考えている。

【0071】

sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療に効果的な好ましい量は（一般的なものか、または、特定の選択された断片（フラグメント）もしくは誘導体に関するかのいずれであっても）、インビトロモデル、インビボモデル、および、瘢痕を測定するための様々なパラメタに関して作成された適切な効能評価（本明細書の他の箇所で述べている）を利用して調べることができる。

【0072】

sFRP3の断片（フラグメント）または誘導体が、原sFRP3(native sFRP3)とは異なる数の受容体（レセプター）結合部位から成る場合では、治療に効果的な量を提供するために必要なそのような断片（フラグメント）または誘導体のモル数が変わることもある。例えば、sFRP3の誘導体が、原sFRP3(native sFRP3)の2倍の数の結合部位から成る場合では、治療に効果的な量を提供するのに必要な誘導体の量は、一般的に、上記に述べた量の半分となる。他のこのような変形例は、当業者にとっては自明なことである。

【0073】

当業者であれば、上記の提案は、指針として提示していることが理解されるであろう。特に、sFRP3、または治療に効果的な断片（フラグメント）もしくはその誘導体の量は、局所投与（topical administration）で投与する場合には、組織または器官（局所組成物が投与される）の透過性（permeability）に応じて変更することができる。従って、相対的に不透過（impermeable）な組織または器官の場合には、sFRP3、または治療に効果的な断片（フラグメント）もしくはその誘導体の投与量を、増やすことが好ましい。このように増やされたsFRP3、または治療に効果的な断片（フラグメント）もしくはその誘導体の量も、やはり治療に効果的な量となり得るが、これには、瘢痕を抑制しようとする組織または器官に取り込まれた薬品（エージェント）の量が、治療に効果的であることが必要である（すなわち、より多量で非治療量の薬品（エージェント）が、治療している組織または器官の表面上に停滞して浸透できないような事実とは無関係に、治療に効果的な量が、

10

20

30

40

50

瘢痕を抑制しようとする組織または器官に浸透することが必要である)。

使用される活性な薬品(エージェント)の服用および量に関して、上記に提示した指針は、本発明の薬剤、さらには本発明の方法のどちらにも適用できる。

#### 【0074】

本発明者らは、sFRP3が、10ng/100μl濃度の水薬(solution)の形態で、このような水薬の100μl(創傷または線維症の1センチメートルあたり)を、24時間あたりに投与することが、特に好ましいことを見出している。水薬は、皮内注射(intradermal injection)で与えられることが好ましい。

#### 【0075】

これまでの例では、薬剤の具体量(創傷の直線cmあたり)の投与を検討してきたが、この量の投与は、治療しようとする創傷の片端、または両端のいずれに対しても行うことができる。(すなわち、100μlの薬剤という場合、100μlを創傷の両縁に投与することができ、また、50μlを創傷のそれぞれの縁(互いに接合する縁)に投与することもできる。)

#### 【0076】

当業者であれば、これまでに提示した情報は、sFRP3、または治療に効果的なその断片(フラグメント)もしくはその誘導体の量に関するもので、瘢痕を抑制するために、創傷または線維性疾患の部位に投与する場合のものであるが、これらは、熟練した開業医(practitioner)により、患者ごとの特定の臨床的要求に応じて変更され得ることは、理解される。これらの要求は、次のような幾つかの要素(これらに限定されないが)により決定することができる。すなわち、この要素としては、治療しようとする組織の特性、治療しようとする創傷もしくは線維症の面積および/もしくは深さ、創傷もしくは線維症の重症度、および病理学的瘢痕の形成しやすさに関わる要素の有無が含まれる。例えば、特別な深さまたは幅のある創傷の場合では、上記の指針で示した投与量は、より高値に変化することがあるが、その場合でもやはり、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片(フラグメント)もしくはその誘導体が提供される。上記に述べた指針に基づく適切な変形例は、当業者には自明なことである。

#### 【0077】

「創傷または線維症のセンチメートル」(centimetre of wound or fibrosis)

本発明に関連して「創傷のセンチメートル」(centimetre of wound)または「線維症のセンチメートル」(centimetre of fibrosis)とは、予防、軽減、または抑制しようとする部位の大きさを測定することができる単位である。本発明では、創傷のセンチメートルとは、創傷が形成されようとしている部位のみならず、創傷が生じた部位、または、創傷が生じた部位の両方の縁(margins)(そのような縁が存在する場合には)について言及するものとする。

#### 【0078】

本発明に関連する創傷のセンチメートルは、治療しようとする創傷の大きさを測定することができる単位となる。創傷のセンチメートルは、全体または一部に創傷を受けた身体表面の平方センチメートルから成るものとする。例えば、2センチメートルの長さおよび1センチメートルの幅(すなわち、総表面積が2平方センチメートル)の創傷は、「2創傷センチメートル(two wound centimetres)」となり、2センチメートルの長さおよび2センチメートルの幅(すなわち、総表面積が4平方センチメートル)の創傷は、4創傷センチメートルとなる。さらに、2センチメートルの長さを有するが、幅が無視できる(すなわち、表面積が無視できる)直線状の創傷が、2平方センチメートルの身体表面を通って存在している場合には、本発明では「2創傷センチメートル」とみなす。

#### 【0079】

線維症のセンチメートルも同様に説明することができ、これには、瘢痕が発生した身体の平方センチメートル(線維性疾患の結果、または創傷治癒の結果としてかのいずれでもよい)だけでなく、瘢痕が線維性疾患の結果として生じることが予想される平方センチメートルが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0080】

創傷センチメートルまたは線維症のセンチメートルで示す部位の大きさは、一般的に、その創傷が、緩和状態(*relaxed state*)（すなわち、身体が安静な状態のもとで、測定部位のある身体部位が、所定の位置に置かれた状態）で、評価を行うべきである。皮膚の創傷の場合には、当該大きさは、その皮膚が外部からの張力を受けていない場合に評価を行うべきである。

## 【0081】

「活性な薬品（エージェント）」（active agent）

「活性な薬品（エージェント）」（active agent）とは、本発明では、sFRP3、または治療に効果的なあらゆるその断片（フラグメント）もしくはその誘導体である。活性な薬品（エージェント）は、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の発現(expression)または活性を促進するあらゆる薬品（エージェント）も含まれる。

10

## 【0082】

当業者であれば、2つ以上の異なる活性な薬品（エージェント）の混合物が、本発明の薬剤または方法として、瘢痕の抑制に使用することができるということは容易に理解されることである。むしろ、そのような使用は、本発明の好ましい実施態様となる。

## 【0083】

当業者であれば、本発明の薬剤または方法としての使用に適する多くの活性な薬品（エージェント）が、瘢痕を抑制しようとする部位（または、それらの生成物が、瘢痕を抑制しようとする部位に利用できる起点となる部位）での細胞発現(*cellular expression*)に適するということは容易に理解されることである。このような適用方法は、「遺伝子治療」(gene therapy)と呼ばれるが、これに関しては、さらに本明細書の他の箇所で一層詳しく述べる。上記の観点から、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の細胞発現（瘢痕を抑制しようとする部位で）は、本発明の好ましい実施態様となる。そのような発現は、一過性であることが好ましく、さらには、瘢痕が一旦望ましく抑制されれば、用済みにできることが好ましい。例えば、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体をコードする核酸構築体（nucleic acid construct）は、本発明の薬剤または方法として使用することができる。また、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体をコードする核酸構築体から成る細胞も、本発明の薬剤または方法として使用することができる。

20

## 【0084】

「本発明の薬剤」（Medicaments of the invention）

本発明では、本発明の薬剤とは、本発明のあらゆる観点または実施態様に従って調製（製造）されるあらゆる薬剤が含まれる。

本発明の薬剤は、一般的に、薬学的に許容し得る賦形剤（excipient；ベヒクル）、希釈剤(diluent)、または基材(carrier)を、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体に加えて構成される。本発明の薬剤は、別の方法としては、sFRP3（または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体）をコードする核酸構築体、またはこのような構築体から成る細胞から構成することができる。

30

## 【0085】

本発明の薬剤は、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体から成る注射用溶液(injectable solution)の形態が好ましい。局部注射（localised injection）（特に、皮内注射（intradermal injection））に適する溶液は、本発明の薬剤の特に好ましい形態となる。

40

## 【0086】

「好ましい身体部位」

本発明者らは、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を使用することによる瘢痕の予防、軽減、または抑制は、あらゆる身体部位およびあらゆる組織もしくは器官でもたらされると考えている。皮膚は、本発明の薬剤または方

50

法を利用することで、その瘢痕が、予防、軽減、または抑制され得る好ましい部位である。本発明を限定するものではないが、以下の段落では、特定の組織および身体部位（本発明の薬剤または方法を使用する瘢痕の抑制により恩恵を受けることができる箇所）に関する指針を提供する。

【0087】

瘢痕を抑制する本発明の方法および薬剤の使用は、以下に述べるような治療を施された外傷領域の美容的外観に、顕著な改善をもたらし得る。美容に関する考察は、多くの臨床状況(clinical context)で重要である（特に、瘢痕が、人目につきやすい身体部位（例えば、顔、首および手）に形成されるような場合）。このため、さらに好ましい実施態様としては、本発明の薬剤および方法が、形成された瘢痕の美容的外観を改善することが望まれている部位の瘢痕の抑制に使用される。

10

【0088】

このような美容的影響に加えて、皮膚の瘢痕は、このような瘢痕を受ける患者を悩ます多くの害の原因となる。例えば、皮膚の瘢痕は、物理的および機械的機能の低下と関連することがあるが、これは特に、収縮性瘢痕(contractile scars)（例えば、肥大性瘢痕(hypertrophic scars)）の場合、および／または、瘢痕が関節(joint)を横断して形成される場合である。この種の収縮性瘢痕(contractile scar)で見られる収縮(contraction)は、治癒プロセスの正常部分として生じる創傷収縮よりも明確であることから、このような正常に生じた収縮と鑑別することは、治癒プロセスが完了した後（すなわち、創傷の閉塞後）も長期にわたり残存しているかという見方でも行える。関節部位の瘢痕の場合では、瘢痕化した皮膚の機械的特性が変質し（瘢痕化していない皮膚と対比して）、さらに瘢痕の収縮(contraction)が起き、それらの結果として、関節(joint / articulation)の可動域が大幅に制限され得る。このため、好ましい実施態様としては、本発明の適切な薬剤および方法は、身体の関節を覆う創傷の瘢痕を抑制するために使用することができる（このような瘢痕は、関節を覆う創傷の治癒により生じたもの、または、関節を覆う線維性疾患に関連するもののいずれでもよい）。その他の好ましい実施態様としては、本発明の適切な薬剤および方法は、収縮性瘢痕の形成リスクが高い瘢痕を抑制するために使用することができる。（創傷の治癒により生じた瘢痕の場合には、子供の創傷、および／または、火傷で生じた創傷が含まれる）

20

【0089】

瘢痕形成の程度、さらには、美容に関する程度もしくは他の損傷の程度（瘢痕により引き起こされ得る）は、瘢痕が形成された部位の張力（さらに、創傷を治癒することにより生じる瘢痕の場合では、創傷が形成された部位の張力）のような要素にも影響され得る。例えば、相対的に強い張力をもつ皮膚（例えば、胸部を覆う皮膚、または、張力線(line of tension)に関連する皮膚）は、他の身体部位よりも、さらに危険な瘢痕を生成しやすいということが知られている。このようなことから、好ましい実施態様として、本発明の適切な薬剤および方法は、皮膚張力の強い部位の瘢痕を、抑制するために使用することができる。例えば、本発明の薬剤または方法は、皮膚張力の強い部位にある創傷の治癒により生じた瘢痕を、抑制するために使用することができる。

30

【0090】

腹膜(peritoneum)（内部器官の上皮膜(epithelial covering)、および／または、体腔(body cavity)内部）に関係する創傷を治癒することで、癒着(adhesions)が引き起こされることが多い。このような瘢痕は、帯状の線維性瘢痕組織により形成され、腸(intestines)のループ(loops)を互いに結合させるか、腸を他の腹部の臓器と結合させるか、または、腸を腹壁(abdominal wall)と結合させてしまう。癒着は、腸の切片(section)を外部に引き抜くことがあることから、食物の通過を塞ぐことがある。癒着は、婦人科医学的組織(gynaecological tissues)に関連する通常の手術結果である。癒着形成の発生頻度は、感染（例えば、バクテリア感染）または放射能被爆を受けた創傷で増加し得る。

40

【0091】

本発明の薬剤または方法は、眼の瘢痕を抑制する使用に適することから、この状況での

50

使用は、本発明の好ましい実施態様となる。本発明者らは、本発明の薬剤または方法が、眼の創傷を治癒することにより生じた瘢痕の抑制、および／または、眼の線維性疾患に関連する瘢痕の抑制にも使用することができると考えている。単なる例示に過ぎないが、本発明の薬剤または方法は、緑内障濾過手術 (glaucoma filtration surgery)、角膜手術 (corneal surgery) (例えば、レーザー屈折矯正角膜切除術 (photorefractive keratectomy ; PRK)、レーザー上皮細胞屈折矯正術 (laser epithelial keratomileusis ; LASEK)、または生体内レーザー屈折矯正術 (laser assisted in situ keratomileusis ; LASIK)、白内障手術 (cataract surgery) (瘢痕が水晶体囊 (lens capsule) の収縮 (contraction) に関連することも多い)、または、結膜瘢痕化 (conjunctival cicatrisation) に関連する瘢痕の抑制に使用することができる。

10

#### 【0092】

末梢神経および中枢神経組織の瘢痕も、本発明の薬剤を使用することにより抑制することができる。このような瘢痕は、外科手術または（心的）外傷 (trauma ; トラウマ) から生じることがあり、さらには、神経機能の可能性分析 (future assays) (例えば、知覚または運動テスト) を用いて評価することができる。瘢痕の抑制は、このような可能性の結果を改善することができる。

#### 【0093】

血管の瘢痕 (例えば、吻合手術 (anastomotic surgery) の事後に生じる) は、筋内膜肥厚 (myointimal hyperplasia) および血管内腔 (blood vessel lumen) の体積減少 (再狭窄 (restenosis)) をもたらす可能性がある。治療に効果的な量の sFRP3、または治療力のあるその断片 (フラグメント) もしくはその誘導体は、あらゆる適切な手段を用いて、血管に投与することができる。

20

#### 【0094】

本発明の薬剤または方法は、腱 (tendons) および靭帯 (ligaments) の瘢痕を抑制するために使用することができる。このような瘢痕は、外科手術または（心的）外傷 (このタイプの組織と関連する) の事後に生じ得るものである。

#### 【0095】

本発明の薬品 (エージェント) は、例えば、各種の「内部 (internal)」の創傷または線維性疾患 (すなわち、体外表面ではなく体内で発生する創傷または線維性疾患) の瘢痕を、抑制するために使用することができる。内部創傷の例としては、浸透性創傷 (penetrative wounds) (皮膚を通過し、より内部の組織にまで達している創傷)、および、体内で実施される外科手術処置に関連する創傷が挙げられる。

30

#### 【0096】

##### 「好ましい創傷」

本発明者らは、本発明の薬剤または方法により、あらゆるタイプの創傷の瘢痕を、有意に抑制することができると考えている。

特定の創傷の例として、その瘢痕を、本発明の薬剤および方法を使用して抑制することができるものには、次のようなものが挙げられるが、これらに、本発明が限定されるものではない：すなわち、皮膚の創傷；眼の創傷 (LASIK外科手術、LASEK外科手術、PRK外科手術、または白内障手術 (cataract surgery) (水晶体囊 (lens capsule) が瘢痕化し得る状況) のような眼の外科手術により生じる瘢痕の抑制が含まれる) (例えば、結膜瘢痕化 (conjunctival cicatrisation) を引き起こすもの)；前囊収縮 (capsular contraction) (豊胸手術 (breast implant) の周辺にも共通する) となり得る創傷；血管の創傷；中枢および末梢神経系の創傷 (瘢痕の予防、軽減、または抑制により、神経細胞の再結合 (neuronal reconnection) を促進し得る箇所)；腱 (tendons)、靭帯 (ligaments) または筋肉の創傷；口腔 (oral cavity) の創傷 (唇 (lips) および口蓋 (palate) の創傷 (例えば、唇または口蓋の治療により生じる瘢痕の抑制を行う創傷) が含まれる)；内部器官 (例えば、肝臓、心臓、脳、消化組織 (digestive tissues) および生殖組織 (reproductive tissues)) の創傷；体内腔 (body cavities) (例えば、腹腔 (abdominal cavity)、骨盤腔 (pelvic cavity) および胸腔 (thoracic cavity)) (瘢痕の抑制が、癒着形成率および／または形成され

40

50

た癒着の大きさを、低下し得る箇所)の創傷; 外科的創傷(特に、美容的処置(例えば、瘢痕整形手術(scar revision))に関連する)。本発明の薬剤および方法は、皮膚の創傷に関連する瘢痕を予防、軽減、または抑制するために使用することが特に好ましい。また、本発明の薬剤または方法は、心臓以外の組織の瘢痕を予防するために使用することが好ましい。

#### 【0097】

本発明者らは、本発明の薬剤および方法が、瘢痕を抑制する効能により、癒着(adhesion)(例えば、骨盤(abdomen)、脊椎(pelvis)、胸部(thorax)または腱(spine)に発生する)の発生を低減することができると考えている。このため、本発明の薬剤または方法を使用して、癒着の形成を予防することは、本発明の好ましい実施態様となる。また、本発明の薬剤または方法を使用して、腹膜(peritoneum)に関わる瘢痕を抑制することは、本発明の好ましい他の実施態様となる。

10

#### 【0098】

本発明の薬剤および方法は、感染創または放射能被爆創傷の治癒で生じ得る瘢痕を抑制することにも有用となり得る。

切開創(incisional wounds)は、そこから生じた瘢痕が、本発明の方法または薬剤を用いて、抑制することができる好ましい創傷に含まれる。外科的切開創は、その瘢痕が、本発明の薬剤および方法を使用して抑制することができるという点で、創傷の特に好ましいグループに含まれる。

20

#### 【0099】

本発明の薬剤および方法が、美容的手術に関連する瘢痕の抑制に使用されることは、好ましい実施態様である。美容的手術の大部分が、待期的手術(elective surgical procedures)から成ることから、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片(フラグメント)もしくはその誘導体を、手術前に投与すること、および/または、引き続き直ちに創傷を閉塞すること(例えば、縫合(sutures)を用いる)が直ちに可能となり、このような使用は、本発明の特に好ましい実施態様となる。待期的手術の場合では、sFRP3、または治療に効果的なその断片(フラグメント)もしくはその誘導体の投与経路は、皮内注射(intradermal injection)が好ましい。このような注射は、隆起した小疱(bleb)を形成することがあるが、これらは、その後に手術の一環として切開することができる。あるいはまた、小疱は、創傷が閉塞した後に(例えば、縫合による)、創傷の縁に注射されることで隆起することがある。

30

#### 【0100】

外科処置による美容に関する成績は、形成外科(plastic surgery)でも重視されている。このようなことから、本発明の方法または薬剤を使用して、形成外科に関連する瘢痕を抑制することは、本発明のさらに好ましい実施態様となる。

#### 【0101】

瘢痕の整形手術に利用し得る外科処置として、創傷および瘢痕の再統合(realignment)を、その張力を低減させるようにして可能とする多くのものがある。おそらく、これらのうち最もよく知られているものは、「Z-plasty」(Z形成術)であるが、これは、2つのV字型の皮弁(flaps of skin)を置き換えて、張力線(line of tension)を張り替えるものである。さらに好ましい実施態様として、本発明の方法または薬剤は、美観を損なう瘢痕の外科整形中に、創傷の瘢痕を抑制するために使用することができる。

40

#### 【0102】

病理学的瘢痕を既に患っている人々は、さらに過剰な瘢痕形成を被り易いことに悩まされることがあるにも関わらず、肥厚性瘢痕またはケロイドを外科的に整形すること(重大な病理学的瘢痕の形成リスクを伴うもの)が臨床的に必要とされる場合も多い。このようなことから、本発明のさらに好ましい実施態様としては、ここで述べた薬剤または方法は、病理学的瘢痕の外科整形で生じた創傷で発生した瘢痕の抑制に使用することもできる。

#### 【0103】

病理学的瘢痕は、正常の瘢痕が、相対的に重症となった結果として生じるものよりも、

50

さらに著しく有害となり得る。病理学的瘢痕の一般例としては、ケロイド (keloids)、肥厚性瘢痕 (hypertrophic scars)、および翼状片 (pterygium) が挙げられる。あるタイプの創傷、または、ある人種では、病理学的瘢痕が形成されやすいと考えられている。例えば、アフリカ大陸系集団 (African Continental Ancestry Group) の人々、アジア大陸系集団 (Asian Continental Ancestry Group) の人々、または、病理学的瘢痕の家族歴のある人々では、肥厚性瘢痕またはケロイドの形成リスクが高いと考えられる。

また、子供の創傷、特に子供の火傷の創傷も、肥厚性瘢痕の形成の増加と関連している。翼状片の発現率は、強い日差しまたは埃に、眼が晒されることが多い人々には増加し得る。このようなことから、本発明の好ましい実施態様としては、適切な薬剤および方法が、病理学的瘢痕の形成リスクが高い創傷の瘢痕を、抑制するために使用することができる。

10

#### 【0104】

ケロイド瘢痕 (または、ケロイド) とは、病理学的瘢痕の注目すべき一例である。これは、隆起した瘢痕であり、本来の創傷の縁を越えて拡大し、周囲の正常皮膚に侵入 (浸潤) するものである。ケロイドは、時間の経過とともに成長し続け、自然に退縮することなく、さらには手術による摘出後に再発することも多い。ケロイド瘢痕は、男女とも同じ頻度で発症し (主に10歳から30歳まで)、ピアス、手術、ワクチン接種 (vaccination)、入れ墨、刺し傷、鈍的外傷 (blunt trauma) および火傷により生じることがある。多くの研究では、ケロイド形成に関する潜在的な遺伝子素因 (genetic predisposition) が存在するということが示されているが、これは、ケロイド瘢痕が、色の黒い人種、すなわち、アフリカ大陸系集団 (African Continental Ancestry Group) またはアジア大陸系集団 (Asian Continental Ancestry Group) の人々に、より蔓延しているためである。

20

#### 【0105】

ケロイドは、隆起した瘢痕として現れ、典型的には、周囲の皮膚との兼ね合いで、色素沈着過剰 (hyperpigmented)、または色素沈着低下 (hypopigmented) となっている。ケロイドは、創傷の本来の (それらが発生した) 境界を超えて成長するという傾向に基づいて、特徴付けることができる。顕微鏡レベルでは、ケロイドは、コラーゲンが広範な渦巻状となっていること、および、病変部の内部が主に無細胞となっていることにより、特徴付けることができる。

30

#### 【0106】

肥厚性瘢痕は、隆起した瘢痕であるが、これは、ケロイド病変と非常に似た外観を示すことがある。ケロイドとは異なり、肥厚性瘢痕は、本来の外傷の境界を越えて拡大することではなく、さらに、摘出後に再発する傾向は無い。肥厚性瘢痕は、収縮を起こすことが多いことから、肥厚性瘢痕の収縮特性は、筋線維芽細胞 (myofibroblasts) (これらのタイプの瘢痕として報告されることも多い) の数の上昇に関連しているとも考えられている。肥厚性瘢痕は、一般的には、火傷または熱傷の結果として生じるものであり、特に、子供の間でよく見られる。

30

#### 【0107】

翼状片 (pterygium) とは、結膜下組織 (subconjunctival tissue) が、角膜との境界まで、またはそれを超えて、肥大化した派生物である。この派生物は、通常、三角形状であり、その先端が瞳孔 (pupil) を向いている。翼状片は、視界を遮ることがあり、肥厚組織を切除する手術が必要となることもある。さらに、この組織は、切除後に再生することも多いことから (ケロイド瘢痕と同様に)、複数回の手術が必要なこともある。

40

#### 【0108】

火傷 (本発明では、次の熱傷も含まれる; 熱い液体または気体; 「冷凍焼け (freezer burn)」外傷 (極低温にさらされることによる); 放射線熱傷 (radiation burns); 化学熱傷 (chemical burns); 腐蝕剤 (caustic agents) により引き起こされる外傷) により生じた創傷は、人々を苦しめながら広い領域に拡大し得るものと認識されている。このため、火傷は、瘢痕形成を引き起こすことがあり、その範囲は、患者の身体の大部分にまで及んでしまう。このように火傷が広い範囲に拡大することは、形成された瘢痕が美容的に重要な領域 (例えば、顔、首、腕、または手) または機械的に重要な領域 (特に、関節を

50

覆う領域または囲む領域)を覆ってしまうリスクを増大させる。熱い液体により引き起こされた火傷は、子供を苦しめることも多く(例えば、なべ、やかんまたは同類のものをひっくり返した結果として)、子供は相対的に体格が小さいがために、特に、身体領域の広い範囲にわたり、大きな損傷を被る傾向がある。さらに、火傷、そのうち特に子供が被るものには、以下で述べるタイプの病理学的な肥大性瘢痕を生じるリスクが高い。このような肥大性瘢痕は、美容的および機械的な損傷(火傷後の瘢痕に関連する)の両方を、増大させ得る。このようなことから、本発明の薬剤および方法は、好ましい実施態様として、火傷により生じた瘢痕の抑制に使用することができる。

#### 【0109】

sFRP3、および、治療に効果的なその断片(フラグメント)およびその誘導体が、瘢痕を抑制する効能は、移植処置(grafting procedures)に関連する瘢痕を抑制することに、非常に有用となる。特に、本発明の薬剤および方法は、移植処置に関連する創傷により生じた瘢痕を、抑制するために使用することができる。本発明の薬剤および方法を使用して瘢痕を抑制することは、移植提供(ドナー)部位および移植受容(レシピエント)部位の両方に対して有効である。本発明の薬剤および方法の瘢痕抑制効果は、移植の際に組織が切除された部位で発生し得る瘢痕か、または、移植組織の治癒および融合に関連し得る瘢痕も抑制できることである。本発明者らは、本発明の方法および薬剤が、移植利用皮膚(grafts utilising skin)、人工皮膚(artificial skin)、または皮膚代用物(skin substitutes)に関連し得る瘢痕の抑制にも有益であると考えている。

#### 【0110】

また、本発明者らは、本発明の薬剤および方法が、被包化(encapsulation)に関連する瘢痕の抑制にも、使用することができると考えている。被包化とは、瘢痕の一形態であり、これは、移植組織片物質(implant materials; インプラント)(例えば、生体材料(biomaterial; バイオマテリアル))が、体内導入された部位の周囲で発生する。被包化は、豊胸(breast implants)に関連して高頻度で起きる合併症であることから、本発明の薬剤または方法を使用して、このような状況のもとで、被包化を抑制することは、本発明の好ましい実施態様となる。

#### 【0111】

本発明の薬剤または方法は、眼(特に、角膜(cornea)または網膜(retina))の瘢痕の抑制に有益となり得る。角膜の瘢痕は、角膜創傷により生じることがあるが、この創傷は、(心的)外傷(trauma)によって、角膜に、事故の結果または外科手術(例えば、LASIK、LASEK、またはPRK処置)の結果として、生じ得る。眼に関する他の瘢痕(例えば、緑内障手術(glaucoma surgery)で形成された血圧低下小胞(pressure relieving blebs)部位)、または増殖性硝子体網膜症(proliferative vitreoretinopathy)に関連する網膜(retina)の瘢痕も、本発明の薬剤および方法を用いて抑制することができる。

#### 【0112】

本発明の薬剤および方法、創傷の治癒により生じる瘢痕を抑制することができるが、この創傷としては、次のような創傷が挙げられる: すなわち、(一般的に「搔爬(擦り傷)」(scratches)と呼ばれ、これは、相対的に広範囲に及ぶことが多い浅い傷である); 裂離(avulsion)(体構造の全体または一部が、その部位から強制的に引っ張られる場合); 圧挫創(crush wounds); 切開創(incisional wounds); 裂傷(lacerations); 穿刺(punctures); 銃弾創(missile wounds)。すべてのこれらの異なるタイプの創傷は、皮膚(他の組織または器官の間にある)を傷つけ、さらには、程度の大小に違いこそあれ、瘢痕化してしまうことがある。

#### 【0113】

外科処置により生じる創傷は、最も一般的には、切開創(incisional wounds)であり、これらは、瘢痕の原因となることが多い。このようなことから、本発明の薬剤および方法は、好ましい実施態様としては、切開創(例えば、外科的創傷)により生じた瘢痕の抑制に使用することができる。

#### 【0114】

10

20

30

40

50

本発明者らは、本発明の薬剤または方法が、全層 (full thickness) または中間層 (partial thickness) の創傷 (その上皮層 (epithelial layer) が、全部的または部分的に易感染性 (compromised) となっている各々の創傷) に関連する瘢痕の抑制に有益となり得ると考えている。中間層創傷の好ましい例としては、それに関連する瘢痕が、本発明の薬剤または方法を使用して抑制することができるものであり、次のようなものが挙げられる：すなわち、「皮膚剥離」 (skin peels) (例えば、「化学剥皮 (Chemical peel)」 (例えば、アルファヒドロキシ酸剥皮、トリクロロ酢酸剥皮、またはフェノール剥皮)、または「レーザー剥皮 (Chemical peel)」)；皮膚切除術 (dermabrasion) に関連する創傷；および、dermplaningに関連する創傷。本発明の薬剤または方法は、美容に関して重要な部位 (例えば、顔) に生じる中間層創傷 (皮膚剥皮治療 (skin peel treatment) の対象となることが多い) に関する瘢痕を抑制することが特に好ましい。

10

#### 【0115】

##### (好ましい線維性疾患)

本発明の薬剤または方法は、あらゆる線維性疾患 (fibrotic disorders) に関連する瘢痕の予防、軽減、または抑制に使用することができる。保護を求める範囲を限定するものではないが、本発明の薬剤または方法は、例として、次のような線維性疾患の治療に使用することが好ましい：すなわち、皮膚線維症 (skin fibrosis)；強皮症 (scleroderma)；進行性全身性線維症 (progressive systemic fibrosis)；肺線維症 (lung fibrosis)；筋線維症 (muscle fibrosis)；腎臓線維症 (kidney fibrosis)；糸球体硬化症 (glomerulosclerosis)；糸球体腎炎 (glomerulonephritis)；子宮線維症 (uterine fibrosis)；腎線維症 (renal fibrosis)；肝硬変 (cirrhosis of the liver)、肝線維症 (liver fibrosis)；慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease)；心筋梗塞 (myocardial infarction) の事後の線維症；中枢神経系線維症 (central nervous system fibrosis) (例えば、脳卒中 (stroke) の事後の線維症)；神経変性疾患 (neuro-degenerative disorders) に関連する線維症 (例えば、多発性硬化症 (multiple sclerosis))；増殖性硝子体網膜症 (proliferative vitreoretinopathy；PVR)；再狭窄 (restenosis)；子宮内膜症 (endometriosis)；虚血性疾患 (ischemic disease) および放射線線維症 (radiation fibrosis)。

20

#### 【0116】

##### (瘢痕の予防、軽減、または抑制)

瘢痕の予防、軽減、または抑制とは、本発明では、対照 (コントロール) 治療もしくは未治療創傷の治癒により生じた瘢痕、未治療の瘢痕、または、線維性疾患の未治療部位のレベルと比較した場合に、治療創傷の治癒が達成された瘢痕、治療された瘢痕、または、線維性疾患の治療部位を、どのような程度であれ、予防、軽減、または抑制することが含まれると理解されるべきである。本明細書中、瘢痕の「予防 (prevention)」、「軽減 (reduction)」、または「抑制 (inhibition)」とは、通常、特に記載の無い限り、sFRP3、または、その断片 (フラグメント) もしくはその誘導体が介在することで、そのあらゆる場合に抗瘢痕活性 (anti-scarring activity) が顕著となることと、実質的に等価な活性 (等価なメカニズムを含む) を示すことを意味する。

30

#### 【0117】

簡潔化のために、本明細書では、主に、sFRP3、または、治療に効果的なその断片 (フラグメント) もしくはその誘導体を利用し、瘢痕を「抑制」することに言及する。しかしながら、このような言及は、特に記載のない限り、その一方では、そのような活性な薬品 (エージェント) を利用した瘢痕の予防または軽減も含んでいる。同様に、sFRP3、または、治療に効果的なその断片 (フラグメント) もしくはその誘導体を使用した瘢痕の「予防」に言及することは、特に記載のない限り、そのような薬品 (エージェント) を使用して瘢痕を治療することも含んでいる。

40

#### 【0118】

本発明の方法および薬剤を使用して達成される瘢痕の抑制は、治療瘢痕の微視的および / または巨視的外観に関して、評価および / または測定することができる。また、瘢痕の抑制は、治療瘢痕の微視的および / または巨視的外観に関して、未治療瘢痕の微視的およ

50

び／または巨視的外観と比較することでも、適切に評価することができる

瘢痕（したがって瘢痕のあらゆる抑制）が、治療瘢痕または対照（コントロール）瘢痕で評価することができる適切な方法およびパラメタは、本明細書の他の箇所で述べてあり、（必要な場合には、）このような評価は、保存したり定量化したりすることができる。「治療された創傷」、「未治療の創傷」、「線維症の治療部位」、「線維症の未治療部位」、「治療された瘢痕」、および「未治療の瘢痕」

治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくは誘導体を用いて創傷を治療することにより、未治療創傷を治癒するに際して発生が予測される瘢痕を抑制することもできる。

#### 【0119】

本発明では、「未治療の創傷」(untreated wound)とは、治療に効果的な量のsFRP3、または、治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体と接触していないあらゆる創傷を意味する。また、「希釈剤対照（コントロール）治療創傷」(diluent control-treated wound)とは、未治療の創傷であって、対照（コントロール）希釈剤が投与された創傷であり、「未投薬対照（コントロール）」(naive control)とは、未治療の創傷であって、sFRP3、または、治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が投与されることなく、さらに適切な対照（コントロール）希釈剤を使用することなく形成され、治療処置を介すことなく治癒した創傷である。

#### 【0120】

これに対して、「治療された創傷」(treated wound)とは、治療に効果的な量のsFRP3、または、治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体と接触している創傷とすることができる。このため、治療された創傷とは、例えば、本発明の薬剤を施された創傷か、または、本発明の方法に従う治療を受けた創傷とすることができる。

#### 【0121】

本発明では、「治療された瘢痕」とは、次のようなものが含まれる。

i) 治療された創傷（すなわち、治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体を使用して治療された創傷）の治癒により生じた瘢痕；および／または

ii) 線維性疾患の部位で生じた瘢痕（線維性疾患は、治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体により治療されたものである）；および／または

iii) 治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体が投与された瘢痕。

#### 【0122】

これに対して、「未治療の瘢痕」とは、次のようなものが含まれる。

i) 未治療創傷の治癒により生じた瘢痕（この創傷としては、例えば、プラシーボ治療、対照（コントロール）治療、または、標準治療により治療されたものである）；および／または

ii) 治療に効果的な量のsFRP3、または、治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、未だ投与されていない瘢痕。

#### 【0123】

未治療の瘢痕は、通常、コンパレータ（比較測定）として、治療された瘢痕で、明白な瘢痕が抑制されたかを評価することに使用される。このタイプの適切なコンパレータ（比較測定）としての未治療の瘢痕は、1または複数の評価基準に関して、該当する治療された瘢痕と整合することが好ましく、この評価基準は、次の中から選ぶことができる：すなわち、瘢痕の経年数；瘢痕の大きさ；瘢痕の部位；患者の年齢；患者の人種および患者の性別。

#### 【0124】

線維性疾患の部位の治療を、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を用いて行うことにより、瘢痕を抑制でき、さらに「線維症の治

10

20

30

40

50

療部位」（治療された瘢痕から構成される）がもたらされる。このような線維症の治療部位は、線維性疾患の未治療または対照（コントロール）の部位（すなわち、治療に効果的な量のsFRP3、または、治療に効果的なその断片（フラグメント）が未だ施されていない部位）に生じるものと比較することができる。

【0125】

本発明者らは、本手法を用いた線維性疾患の治療は、線維性疾患に関連する瘢痕の巨視的、および／または微視的外観に影響を与え、その結果、線維症の治療部位での瘢痕の巨視的、および／または微視的な構造が、正常の非線維組織（non-fibrotic tissue）で見受けられるものに、より類似してくると考えている。例えば、皮膚に関連する線維症の場合には、治療された瘢痕は、微視的には、ECM分子（例えば、コラーゲン）の存在量と配向性を示し、これは、未治療の瘢痕で見受けられるものよりも正常の皮膚で見受けられるものに近い。

【0126】

（瘢痕のモデル）

創傷の治癒で生じた瘢痕を抑制する場合では、sFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療有効性を評価することができ、さらに活性な薬品（エージェント）の治療に効果的な量を決定することができる適切な動物モデルでは、sFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体を、実験対象（ヒト対象または非ヒト対象（例えば、マウス（mice）、ラット（rats）、もしくは豚（pigs））のいずれでもよい）の切開（incisional）または切除（excisional）創傷に投与すること、および、そのような創傷の治癒で生じた瘢痕を評価することが含まれる。

【0127】

線維性疾患に関連する瘢痕を抑制する場合、瘢痕の根底にある生物学的メカニズムの共有性から、このような瘢痕も、切開（incisional）または切除（excisional）された創傷の治癒モデル（上記に概要を述べたタイプ）を使用することで調べることができる。

【0128】

しかしながら、当業者であれば、線維性疾患の特殊な実験モデルであって、本発明のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体の治療有効性を、さらに調べることに使用できるようなモデルも案出するであろう。

【0129】

例えば、実験動物の肺または皮膚に、ブレオマイシン（bleomycin）を投与することにより、肺または皮膚の線維症の実験モデルを構築することができるが、これは、肺線維症（lung fibrosis）または皮膚線維症（dermal fibrosis）に関連する瘢痕を抑制する場面で、sFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体の実効性の評価に使用することができる。また、実験動物に、CC1<sub>4</sub>を投与することにより、肝臓の線維症の実験モデルを構築することができるが、これは、肝線維症（liver fibrosis）に関連する瘢痕を抑制する場面で、WNT3A、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体の実効性の評価に使用することができる。さらに、糸球体腎炎（glomerulonephritis）の実験モデルは、実験動物に適切な血清タンパク質（serum protein）を注入するか、または、腎毒性血清（nephrotoxic serum）を注入するかのいずれかを用いて構築することができ、これらの各々の動物モデルは、sFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、腎臓線維症（kidney fibrosis）に関連する瘢痕を抑制することに対する評価に有用となり得る。

【0130】

上記に述べた実験モデルは、sFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体の投与に関して、特に効果的な経路または投与計画（regime）を同定（identification）することもできる。これらの経路または投与計画は、本発明の薬剤および方法に関連する顕著な利点を提供することができ、本発明のさらなる特徴を与える。

【0131】

治療効果を達成するために必要とされ得る瘢痕の抑制範囲は、患者のケアに責任を持つ

10

20

30

40

50

臨床医にとっては明らかであり、当該臨床医により、容易に判定され得る。臨床医は、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を使用して達成された瘢痕の抑制範囲を適切に判定することができ、治療効果が達成されたか否か、または、達成されている最中であるかを評価する。このような評価は、必ずしも必要ではないが、本文中で提案した測定方法を参照して行うことができる。

【0132】

sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を使用して達成される瘢痕の抑制範囲は、このような活性な薬品（エージェント）が、本発明の方法または薬剤を処置されたヒトの患者で達成する効果に関して、評価することができる。これとは別に、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体により達成される瘢痕の抑制は、適切なインビトロまたはインビオモデルを使用した臨床試験に沿って評価することもできる。瘢痕の抑制を調べるための実験モデルの使用は、sFRP3の特定の断片（フラグメント）または誘導体の治療効果を評価する場合、または、そのような断片（フラグメント）または誘導体の治療に効果的な量を確立する場合になされることが、特に好ましい。

10

【0133】

瘢痕の動物モデルは、本発明の薬剤または方法を使用して達成することができる瘢痕抑制の範囲を、インビオ評価できる好ましい実験モデルとなる。好適なモデルを用いることにより、特に、創傷の治癒により生じた瘢痕を調べることができ、さらには、線維性疾患に関連する瘢痕を調べることもできる。この両タイプで好適なモデルは、当業者には公知なものである。このようなモデルの例は、例示のみを目的とし、以下に詳述する。

20

【0134】

本発明の薬剤および方法を使用する瘢痕の抑制は、現在までに調べられたあらゆる身体部位、および、あらゆる組織もしくは器官を、対象とすることができます。なお、説明のために、本発明の薬剤および方法の瘢痕を抑制する活性は、主に、皮膚（身体のなかで最も広い器官）に発生し得る瘢痕の抑制に関して述べる。しかしながら、当業者であれば、皮膚の瘢痕の抑制を考慮する場合に関連する多くの要素が、他の組織または器官の瘢痕の抑制にも関連することは、直ちに理解されるであろう。従って、当業者であれば、特に記載の無い限り、以下で検討する皮膚の瘢痕のパラメタおよび評価が、皮膚以外の組織の瘢痕にも適用することは、理解されるであろう。

30

【0135】

皮膚では、治療により、瘢痕の巨視的および微視的外観を改善することができる；瘢痕は、巨視的には、あまり目立たずに周囲の皮膚と馴染んでいることがあり、微視的には、瘢痕中のコラーゲン線維が、周囲の皮膚とよく似た形態（morphology；モルホルジー）および組織（organisation）を有することがある。

【0136】

本発明の方法および薬剤を使用して達成される瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の巨視的または微視的外観のいずれかに関して、未治療瘢痕の外観と比較することで、評価および測定することができる。また、瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の巨視的および微視的外観の両方に関してても、適切に評価することができる

40

【0137】

治療した創傷により生じた瘢痕の巨視的外観を考慮する場合には、瘢痕の範囲、さらに、達成された瘢痕のあらゆる抑制の程度は、多くのパラメタのいずれかに関して評価することができる。最も好ましくは、瘢痕の包括的評価（holistic assessment）であり、これは、独立専門パネリスト（independent expert panel）により巨視的な写真を用いて行うか、独立設置パネリスト（independent lay panel）により行うか、または、臨床的に、患者自身の臨床医による巨視的評価を用いて行われる。評価（アセスメント）は、視覚尺度（Visual Analogue Scale；VAS）またはカテゴリー化スケール（categorical scale）を用いて表す。

【0138】

50

瘢痕の巨視的な特性は、以下のように客観的に評価することができる：

i) 瘢痕の色。瘢痕は、通常、周囲の皮膚との兼ね合いで、色素沈着過剰 (hypopigmented)、または色素沈着低下 (hyperpigmented) となっている。瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の色素沈着 (pigmentation) が、未治療の瘢痕の色素沈着よりも、瘢痕化していない皮膚のそれに近似していることにより、示すことができる。同様に、瘢痕は、周囲の皮膚よりも赤みを帯びていることがある。この場合には、瘢痕の抑制は、未治療の瘢痕と比較して、治療瘢痕の赤みがより早く、もしくはより完全に退色する場合、または周囲の皮膚の外観に類似していることにより示すことができる。非侵襲性比色分析 (non-invasive colorimetric) に関する装置 (デバイス) は多くあり、これらは、瘢痕および瘢痕化していない皮膚の色素沈着 (pigmentation) のみならず、皮膚の赤み (瘢痕または皮膚に現れている血管分布 (vascularity) の指標とすることができる) に関するデータを提供できる。このような装置の例としては、エックスライト (X-rite) SP-62 分光光度計、ミノルタ (Minolta) クロノメーター CR-200/300; Labscan 600; Dr. Lange Micro Colour; Derma 分光器; レーザードップラー血流計; および Spectrophotometric intracutaneous Analysis (SIA) スコープが含まれる。

10

【0139】

ii) 瘢痕の高さ。瘢痕は、通常、周囲の皮膚と比較して、隆起しているか、または窪んでいるかのいずれかである。瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の高さが、未治療の瘢痕の高さよりも瘢痕化していない皮膚 (すなわち、隆起しているか、または、窪んでいるかのいずれでもない皮膚) に、より近似していることにより示すことができる。瘢痕の高さは、患者から測定することができ、直接的な測定には、プロフィロメトリー (profilometry) を用いることができ、間接的な測定には、瘢痕から得られるモールド (moulds) のプロフィロメトリー (profilometry) を用いることができる。

20

【0140】

iii) 瘢痕の表面テクスチャ (surface texture)。瘢痕は、周囲の皮膚よりも相対的に滑らかな表面となっていることがある (瘢痕に「艶のある (shiny)」外観を生じさせる)、また、周囲の皮膚よりも粗くなっていることもある。瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の表面テクスチャが、未治療の瘢痕の表面テクスチャよりも、瘢痕化していない皮膚のそれに近似していることにより、示すことができる。表面テクスチャは、患者から測定することができ、直接的な測定には、プロフィロメトリーを用いることができ、間接的な測定には、瘢痕から得られるモールド (moulds) のプロフィロメトリーを用いることができる。

30

【0141】

iv) 瘢痕の硬直 (stiffness)。瘢痕の異常な組成および構造は、通常、瘢痕の周囲にある無傷状態の皮膚よりも硬直していることで示される。このような場合には、瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の硬直が、未治療の瘢痕の硬直よりも瘢痕化していない皮膚のそれに、より近似していることにより、示すことができる。

治療された瘢痕は、瘢痕の抑制が、本明細書で述べる巨視的評価のパラメタのうち少なくとも 1 つに関する評価として示されることが好ましい。

【0142】

さらに好ましくは、治療された瘢痕は、瘢痕の抑制が、これらのパラメタのうち少なくとも 2 つに関して示され、さらに一層好ましくは、少なくとも 3 つのパラメタに関し、最も好ましくは、これらのパラメタのうち少なくとも 4 つ (例えば、上記に述べたパラメタのうちの 4 つすべて) に関して示される。上記に述べたパラメタは、瘢痕の巨視的評価を行うための視覚尺度 (Visual Analogue Scale; VAS) で使用することができる。VAS の実施に関しては、以下に詳述する。

40

【0143】

微視的評価は、治療された瘢痕、および、未治療もしくは対照 (コントロール) 瘢痕の特性を比較することができる適切な手段も提供することができる。瘢痕の特性を微視的評価することは、通常、瘢痕の組織片 (histological sections) を使用して実施される。

瘢痕を微視的評価するための適切なパラメタとしては、以下のものが含まれる：

50

## 【0144】

i) 細胞外マトリックス(ECM)線維の厚さ。瘢痕には、通常、周囲の皮膚の中で見受けられるよりも薄いECM線維が含まれている。この性質は、ケロイドおよび肥厚性瘢痕の場合に、さらに一層顕著となる。瘢痕の抑制は、治療された瘢痕のECM線維の厚さが、未治療瘢痕で見受けられるECM線維の厚さよりも、瘢痕化していない皮膚で見受けられるECM線維に近似していることにより、示すことができる。

## 【0145】

ii) ECM線維の配向性(orientation)。瘢痕で見受けられるECM線維は、その傾向として、瘢痕化していない皮膚で見受けられるものよりも、その相互間で一層明確な整列状態となっている(この線維は、ランダムな配向性があり、「バスケット(籠)織り(basket-weave)」と呼ばれることが多い)。病理学的な瘢痕(例えば、ケロイドおよび肥厚性瘢痕)のECMは、さらに一層、異常な配向性を示すことがあり、ECM分子からなる大きな「渦(swirls)」または「カプセル(capsules)」を形成することが多い。従って、瘢痕の抑制は、治療された瘢痕でのECM線維の配向性が、未治療の瘢痕で見受けられるそのような線維の配向性よりも、瘢痕化していない皮膚で見受けられるECM線維に近似していることにより、示すことができる。

10

## 【0146】

iii) 瘢痕のECM組成(composition)。瘢痕に存在するECM分子の組成は、正常の皮膚で見受けられるものとは異なっているが、これは、瘢痕のECMに存在するエラスチン量が減少しているためである。このため、瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の真皮(dermis)のECM線維の組成が、未治療の瘢痕で見受けられる組成よりも、瘢痕化していない皮膚で見受けられるそのような線維の組成に近似していることにより、示すことができる。

20

## 【0147】

iv) 瘢痕の細胞(充実)性(cellularity)。瘢痕は、瘢痕化していない皮膚よりも、相対的に少ない細胞(セル)が含まれる傾向がある。従って、瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の細胞性が、未治療の瘢痕の細胞性よりも、瘢痕化していない皮膚の細胞性に近似していることにより、示すことができる。

## 【0148】

瘢痕の微視的な特性を評価する際に考慮できる他の特徴としては、周囲の瘢痕化していない皮膚と比較して、瘢痕が隆起しているか、もしくは、窪んでいるかということを含み、さらに、瘢痕が、瘢痕化していない皮膚との界面で、突出しているか、もしくは、目立っているかということを含む。

30

## 【0149】

上記に述べたパラメタは、瘢痕の微視的評価を行うための視覚尺度(Visual Analogue Scale;VAS)を作成するのに使用することができる。このようなVASは、コラーゲン組織を評価することができ、さらに、乳頭真皮(papillary dermis)および網状真皮(reticular dermis)の存在量から、瘢痕の特性に関する有益な指標を得ることもできる。瘢痕の抑制は、治療された瘢痕の特性が、未治療または対照(コントロール)の瘢痕の特性よりも、瘢痕化していない皮膚の特性に近似していることにより、示すことができる。

40

## 【0150】

驚くべきことは、瘢痕(例えば、皮膚の瘢痕)の全体的な外観が、瘢痕が表皮(epidermal)を覆うことによる影響を、あまり受けていないということである(但し、瘢痕のうち、観察者に観察される部分について)。

## 【0151】

それよりむしろ、本発明者らが発見したことによれば、瘢痕に内在する結合組織(例えば、真皮(dermis)、または新生真皮(neo-dermis)を構成している)の特性が、より重大な影響を与えるのは、瘢痕として認識される範囲のみならず、瘢痕化した組織の機能にまで及ぶということである。従って、結合組織(例えば、表皮よりも真皮)に関する評価基準は、瘢痕の抑制を評価することに最も役立つものとなろう。

## 【0152】

50

ECM線維の厚さおよび配向性は、瘢痕の抑制を評価するための有意なパラメタとなり得る。治療された瘢痕は、改善されたECM配向性（すなわち、未治療の瘢痕の配向性よりも、瘢痕化していない皮膚に近似している配向性）を有することが好ましい。

#### 【0153】

治療された瘢痕は、瘢痕の抑制が、本明細書で述べる微視的評価のパラメタのうち少なくとも1つを用いた評価として示されることが好ましい。さらに好ましくは、治療された瘢痕は、これらのパラメタのうち少なくとも2つを用いて評価することで、瘢痕の抑制が示され、さらに一層好ましくは、少なくとも3つのパラメタを用い、最も好ましくは、これらのパラメタのうちの4つすべてを用いて、瘢痕の抑制が示される。

#### 【0154】

瘢痕の抑制が、本発明の薬剤または方法を使用することで達成されたということは、1または複数の適切なパラメタ（異なる評価スキームを組み合せたもの）が改善されたことで示すこともできる。（例えば、抑制の評価は、巨視的評価に使用される少なくとも1つのパラメタ、および、微視的評価に使用される少なくとも1つのパラメタに関してなされる）

10

#### 【0155】

瘢痕の臨床的な測定および評価に関する適切なパラメタのさらなる例は、様々な測定または評価に基づいて選択することができ、これらに関しては、Duncanら(2006)、Beausangら(1998)、およびvan Zuijlenら(2002)が、言及しているものが含まれる。特に記載のない限り、以下に挙げるパラメタの多くは、瘢痕の巨視的および/または微視的な評価に適用することができる。皮膚の瘢痕を評価する適切なパラメタの例としては、以下のものが含まれる：

20

#### 【0156】

##### 1. 視覚尺度(Visual Analogue Scale ; VAS)瘢痕スコアに関する評価（アセスメント）

瘢痕の予防、軽減、または抑制は、対照（コントロール）瘢痕と比較して、治療された瘢痕のVASスコアが低いことにより示すことができる。瘢痕の評価に使用できる適切なVASは、Duncanら(2006)またはBeausangら(1998)が述べた方法に基づくことができる。これは、通常、10cmのライン（直線）であり、このライン上で、0cmの位置では傷が認められないほどの瘢痕であることを示し、10cmの位置では非常に悪性な肥厚性瘢痕(hypertrophic scar)であることを示す。

30

#### 【0157】

##### 2. カテゴリー化スケール(categorical scale)に関する評価（アセスメント）

瘢痕の予防、軽減、または抑制は、瘢痕を、いくつかの文字表現に基づく異なるカテゴリー（例えば、「からうじて気付く程度の状態(barely noticeable)」、「正常の皮膚と混在した状態(blends well with normal skin)」、「正常の皮膚と明確に区別された状態(distinct from normal skin)」等）に、割当てることで測定することができ、この割当ては、治療された瘢痕、および、未治療もしくは対照（コントロール）の瘢痕を比較し、それらの間での何らかの違いを注意深く観察し、その違いを、選択されたカテゴリー（適切な例としては、「穏やかな違い(mild difference)」、「中程度の違い(moderate difference)」、「大きな違い(major difference)」等）に割当てることで行うことができる。この種の評価は、患者(patient)、研究者(investigator)、独立パネリスト(independent panel)、または、臨床医(clinician)により行うことができ、直接的には、患者か、患者から採取された写真もしくはモールド(moulds)か、のいずれかに基づいて行うことができる。瘢痕の抑制は、一般的に、治療された瘢痕が、未治療または対照（コントロール）の瘢痕よりも、より良好なカテゴリーに割当てられることとして示すことができる。

40

#### 【0158】

##### 3. 瘢痕の高さ、瘢痕の幅、瘢痕の周囲長、瘢痕の面積、または、瘢痕の体積

瘢痕の高さおよび幅は、患者から直接測定でき、この測定には、例えば、カルス(callipers)のような手動の測定装置を使用するか、または、プロフィロメータ(profilometers)を使用することで自動化することができる。瘢痕の幅、周囲長、および面積は、患者

50

から直接測定することができ、これには、瘢痕写真を画像分析するか、または、瘢痕から成形した石膏模型(plaster casts)を使用するかのいずれでも行うことができる。

また、当業者であれば、さらなる非侵襲性(non-invasive)な方法および手段(装置)も考えられ、これらは、適切なパラメタを調べるために使用することができ、シリコンモールド(silicone moulding)、超音波(ultrasound)、光学立体的側面分析法(optical three-dimensional profilimetry)、および、高解像度の磁気共鳴画像法(Magnetic Resonance Imaging)が含まれる。

瘢痕の抑制は、未治療の瘢痕と比較して、治療された瘢痕の高さ、幅、周囲長、面積、もしくは体積、または、これらのうちのいずれかの組み合わせが、低下することにより示すことができる。

10

#### 【0159】

##### 4. 瘢痕の歪みおよび機能的動態

瘢痕の歪み(distortion)は、瘢痕および瘢痕化していない皮膚を、視覚的に比較することにより、評価することができる。適切な比較としては、選択された瘢痕を、歪み無し(no distortion)、穏やかな歪み(mild distortion)、中程度の歪み(moderate distortion)、または、かなりの歪み(severe distortion)に分類することができる。

#### 【0160】

瘢痕の機械的動態(mechanical performance)は、多くの非侵襲的な方法および手段(装置)を使用して評価できるが、これらは、吸引(suction)、圧力(pressure)、ねじれ(torsion)、張力(tension)、および聴覚(acoustics)に基づくものである。瘢痕の機械的動態を評価することに使用できる手段(装置)の適切な例としては、インデントメーター(Indentometer)、皮膚粘弾性測定装置(Cutemeter; キュートメーター)、衝撃波伝播時間測定装置(Reviscometer; リビスコメーター)、粘弾性皮膚分析装置(Visco-elastic skin analysis)、Dermaflex、硬度計(Durometer)、皮膚トルク計(Dermal Torque Meter)、弾力計(Elastometer; エラストメーター)が挙げられる。

20

#### 【0161】

瘢痕の抑制は、未治療の瘢痕により生じたものと比較して、治療された瘢痕により生じた歪みが小さいこととして示すことができる。また、瘢痕の抑制は、瘢痕化していない皮膚の機械的動態が、未治療の瘢痕よりも治療された瘢痕に、より近似していることとしても、示すことができる。

30

#### 【0162】

(写真評価(Photographic Assessments))

(独立設置パネリスト(independent lay panel))

治療された瘢痕および未治療の瘢痕の写真評価は、評価者(assessors)で構成される独立設置パネリスト(independent lay panel)により実施することができ、この実施に際しては、標準化され且つ較正化された瘢痕の写真が使用される。瘢痕は、独立設置パネリストにより評価することができるが、この評価で規定されることは、分類的なランキングデータ(ranking data)(例えば、所与の治療された瘢痕は、未治療の瘢痕と比較して、「より良い(better)」、「より悪い(worse)」、または、「差異無し(no different)」に分類される)、および、定量データ(Duncanら(2006)およびBeausangら(1998)により述べられた方法に基づいて視覚尺度(Visual Analogue Scale; VAS)を使用する)がある。これらのデータを取得することは、適切なソフトウェアおよび/または電気的システムを使用することができるが、これについては、本出願人の同時出願中の特許出願(PCT/GB2005/004787)に記載している。

40

#### 【0163】

(専門パネリスト(Expert Panel))

治療された瘢痕および未治療の瘢痕の写真評価は、別の方法として、専門評価者(expert assessors)で構成されるパネリスト(Panels)により実施することができ、この実施に使用されるものは、評価を受ける瘢痕の標準化され且つ較正化された写真、および/または、シリコンモールド(silicone moulds)から成る実質的な石膏模型(casts)がある。専

50

門家から成るパネリストは、当業者である人々で構成されることが好ましく、その適切な例としては、形成外科医 (plastic surgeons)、皮膚科専門医(dermatologists)、または科学者(scientists)であって、関連技術のバックグラウンドを有する人々が挙げられる。

#### 【0164】

(臨床評価 (Clinical assessment) )

臨床医(clinician)、または、臨床医から成る独立パネリスト(independent panel)は、上述したパラメタ(例えば、VAS、色、カテゴリー化スケール等)をどれでも使用して、患者の瘢痕を評価することができる。適切な臨床医は、例えば、患者のケアに責任を持っている者か、または、瘢痕を抑制する治療の有効性を調べている者である。

#### 【0165】

(患者評価 (Patient assessment) )

患者(被験者)は、体系的に作成されたアンケート(questionnaire)を用いて、自身の瘢痕を評価すること、および/または、瘢痕を比較することができる。適切なアンケートは、次のようなパラメタを測定することができる：すなわち、瘢痕の状態に患者が納得(満足)しているか；瘢痕が、瘢痕化していない皮膚に、どの程度馴染んでいるか；さらには、日常生活での瘢痕の影響はどうか(適切な質問としては、衣服を使って瘢痕を隠しているか、また、この他に、瘢痕の露出を避けているかどうかということを考慮することができる)、および/または、瘢痕の兆候(その例として、痒み、痛み、または錯覚(paresthesia))。瘢痕の抑制は、未治療の瘢痕と比較して、治療された瘢痕が、患者からより高い評価を受けたこと、および/または、患者にあまり問題を引き起こさなかったこと、および/または、瘢痕の兆候が少なかったこと、および/または、患者の納得(満足)度が高いことにより示すことができる。

#### 【0166】

カテゴリー化データに加えて、定量データ(上記パラメタに関するものが好ましい)を作成することもでき、これには、適切な画像化技術と組み合わせた画像解析が使用される。瘢痕特性の評価に用いることができる適切な画像化技術の例としては、特定の組織染色(histological stains)または免疫標識(immuno-labelling)があり、それらは、染色(staining)または標識(labeling)の度合いを、画像解析を用いて定量的に確定することができる。

#### 【0167】

定量データは、次のパラメタに関して有意かつ迅速に生成することができる：

1. 瘢痕の幅、高さ、隆起、体積、および面積
2. コラーゲン組織、コラーゲン線維の厚さ、コラーゲン線維の密度
2. 線維芽細胞(fibroblasts)の数および配向性
4. 他のECM分子(例えば、エラスチン(elastin)、フィブロネクチン(fibronectin))の量および配向性

#### 【0168】

瘢痕の予防、軽減、または抑制は、上記で検討したいずれかのパラメタでの変化で示すことができるが、この変化とは、治療された瘢痕が、対照(コントロール)または未治療の瘢痕(または、他の適切なコンパレータ(比較測定)瘢痕)よりも、瘢痕化していない皮膚に近似していることである。

#### 【0169】

上記に述べた評価およびパラメタは、sFRP3、またはその断片(フラグメント)もしくはその誘導体の瘢痕形成に対する影響の評価に適し、この評価は、動物またはヒトに対する対照(コントロール)治療、 placebo治療または標準治療と比較することでなされる。これらの評価およびパラメタは、治療に効果的なsFRP3の断片(フラグメント)またはその誘導体(瘢痕を予防、軽減、または抑制しうるもの)を決定する際に利用することができる；さらには、sFRP3、またはその断片(フラグメント)もしくはその誘導体の治療に効果的な量を決定する際に利用することができる。また、適切な統計試験(statistical tests)を用いることで、異なる治療から得られた分析データセットを解析し

10

20

30

40

50

て、結果の有意性を調べることができる。

#### 【0170】

上記に述べた瘢痕を評価するためのパラメタの多くは、本来は、創傷の治癒により生じた瘢痕の評価に適するものとして前述したものである。しかしながら、本発明者らは、これらのパラメタの多くが、線維性疾患に関連する瘢痕の評価にも適すると考えている。別のパラメタとして、線維性疾患に関連する瘢痕の評価に考慮できるものは、当業者にとっては明らかである。以下に例を挙げるが、これらは、例示のみを目的とする。

#### 【0171】

線維性疾患に関連する瘢痕は、生検試料 (biopsy samples; バイオプシーサンプル) のトリクローム (三色) 染色 (trichrome staining) ( 例えは、マッソントリクローム染色 (Masson's trichrome) 、またはマロリトリクローム染色 (Mallory's trichrome) ) で評価することができ、この生検試料は、線維性疾患を受けていると考えられる組織から採取される。これらの試料 (サンプル) は、瘢痕化していない組織 (線維性疾患を受けていない組織から採取されたもの) と比較することができ、さらに、異なる大きさの瘢痕 (線維性疾患に関連する) を受けているものと同じ組織 (または連続する組織) を染色した代表試料である参照組織 (reference tissues) と比較することができる。そのような組織を比較することにより、調べたい組織にある線維性疾患に関連する瘢痕の存在および程度を評価することができる。なお、トリクローム (三色) 染色の手順は、当業者には既知なものであり、トリクローム (三色) 染色に使用することができるキットは、市販されている。

10

#### 【0172】

多くの場合、侵襲的処置 (invasive procedures) ( 例えは、バイオプシー採集 ) を回避することが好ましい。この事実の認識のもとで、多くの非侵襲的処置 (non-invasive procedures) が考案されており、これらは、線維性疾患に関連する瘢痕の評価を、生検試料 (バイオプシーサンプル) を必要とせずに行うことができる。このような処置の例としては、線維試験 (Fibrotest ; FT)、および作用試験 (Actitest ; AT) が挙げられる。

20

#### 【0173】

これらの市販の測定法 (アッセイ) では、線維性疾患に関連する瘢痕の 5 つまたは 6 つの生化学的マーカーを、患者の肝生検 (liver biopsy) の非観血性代替物として使用するが、このような患者としては、慢性C型肝炎もしくは慢性B型肝炎、アルコール性肝臓疾患、および新陳代謝性脂肪肝 (metabolic steatosis) ( 例えは、太り過ぎ、糖尿病、または高脂肪血症 (hyperlipidemia) ) の患者が挙げられる。このような生化学的マーカーの使用、および、選択したアルゴリズムを使用した分析を通じて、これらの手順により、肝線維症 (liver fibrosis) および壊死炎症活性 (necroinflammatory activity) のレベルを決定できる。このような試薬の使用は、生検 (バイオプシー) の代替物として、臨床的にますます受け入れられており、これらの試薬は、企業 ( 例えは、バイオプレディクティブ (BioPredictive) ) から市販されている。

30

#### 【0174】

当業者であれば、上記に述べたタイプの方法を、1 または複数の線維性疾患に関連する瘢痕の評価に使用することで、本発明の薬剤または方法を使用して、そのような瘢痕を予防、軽減、または抑制することが、有益であるか否かを決定できることは理解されるであろう。さらに、上記に述べたタイプの瘢痕評価方法は、線維性疾患に関連する瘢痕の抑制に適するsFRP3の治療に効果的な断片 (フラグメント) または誘導体を決定するために使用することができるだけでなく、sFRP3、またはその断片 (フラグメント) もしくは誘導体の治療に効果的な量を決定するためにも使用することができる。

40

#### 【0175】

角膜の瘢痕は、角膜の混濁 (opacity)、または、透過度 (transmitting) / 不応性 (refractory) に関する特性を測定することで評価することができる。そのような評価は、例えは、インビボの共焦点顕微鏡 (confocal microscopy) を使用して行える。

#### 【0176】

腱 (tendons) または靭帯 (ligaments) の瘢痕の抑制が成功したことは、本発明の薬剤また

50

は方法を処置した組織の機能回復によって示すことができる。機能が適切であることは、腱および靭帯が、耐加重性、伸展性、屈曲性などを有することが含まれる。

【0177】

血管の瘢痕の大きさは、直接的（例えば、超音波を使用する）、または、血流を用いて間接的に、測定することができる。本発明の薬剤または方法を使用して達成される瘢痕の抑制により、血管内腔(blood vessel lumen)の狭窄(narrowing)を低減することができ、より正常な血流にすることができる。

【0178】

(投与計画(Administration regimes))

本発明の方法または薬剤は、治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を、既に発生している瘢痕（創傷の結果として生じるもの、または、線維性疾患の結果として生じるもののはずでもよい）、または、瘢痕が発生しそうな部位（例えば、創傷、線維性疾患の部位、または、創傷もしくは線維性疾患が発生しそうな部位）に投与することに使用することができる。別の方法として、本発明の薬剤または方法は、予防的に（すなわち、瘢痕の形成前に）使用することができる。例えば、本発明の方法または薬剤は、創傷の形成前、または、線維性疾患の発症前に使用できる。

10

【0179】

創傷の治癒に関連する瘢痕を抑制する場合では、予防的使用とは、治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体の投与に際して、その投与部位が、未だ創傷は無いが、瘢痕を生じうる創傷が形成されようとしている部位であることが含まれる。例として、治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、待期的手術（例えば、外科手術）の結果として創傷が引き起こされた部位、または、創傷のリスクが高まっていると考えられる部位に対して投与することができる。

20

【0180】

本発明の薬剤は、創傷が発生したと思われる際に対象部位へ投与するか、もしくは、創傷形成前直ちに（例えば、創傷形成の6時間前までに）対象部位へ投与するか、または、創傷形成前の早い時期（例えば、創傷形成の48時間前までに）で対象部位へ投与することが好みしい。当業者であれば、創傷形成前の投与時期は、多くの要素に関して決定することが最も好みしく、この要素が、選択した薬剤の投与に関する処方(formulation)および経路、投与する薬剤の服用量、形成された創傷の大きさおよび特性、および、患者の生物学的状態（患者の年齢、健康状態、および、治癒合併症（healing complications）もしくは有害瘢痕の素因のような要素に関して決定することができる）を含むことは理解されるであろう。本発明の方法および薬剤の予防的使用は、本発明の好みしい実施態様であり、外科的創傷と関連する瘢痕を、予防、軽減、または抑制する際になされることが特に好みしい。

30

【0181】

線維性疾患に関連する瘢痕を抑制する場合では、本発明の薬剤は、線維性疾患の進行リスクが高まっている部位に対して、前記疾患の形成前に投与することができる。適切な部位としては、線維性疾患の進行リスクが高まっている部位と認知されている部位とすることができます。線維性疾患の高い進行リスクは、疾患の結果としてか、環境的要因（線維症病原体（fibrotic agents）への曝露を含む）の結果としてか、または、遺伝子素因の結果として生じ得る。

40

【0182】

線維性疾患に関連する瘢痕の抑制に使用する場合、治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、線維性疾患の発症前直ちに、または、早い時期に、投与することができる。当業者であれば、本発明の薬剤を、線維性疾患を治療する目的で投与する場合の最適な時期を見積ることは、標準技術を使用することにより可能であろう（標準技術とは、当業者に公知であり、且つ、線維性疾患に関連する瘢

50

痕の臨床的進行に馴染むものである)。

【0183】

本発明の方法および薬剤は、瘢痕が既に形成された後に投与される場合であっても、瘢痕を抑制できる。このような投与は、創傷の形成後からできるだけ早いことが好ましいが、本発明の薬品(エージェント)は、治癒プロセスが完了するまでの期間であればいつでも、瘢痕を抑制できる(すなわち、創傷が、既に部分的には治癒している状況であっても、本発明の方法および薬剤は、残りの未治癒部分に関する瘢痕の抑制に使用することができる)。本発明の方法および薬剤が、瘢痕の抑制に使用することができる「機会(window)」は、その対象となった創傷の特性(発生した損傷の程度、および創傷領域の大きさが含まれる)に依存する。このため、大きな創傷の場合には、本発明の方法および薬剤は、治癒反応の相対的に遅い時期に投与したとしても、瘢痕を十分に抑制できるが、これは、大きな創傷の治癒に必要な時期が、相対的に長期化しているためである。

10

【0184】

本発明の方法および薬剤は、例えば、創傷の形成から24時間以内に投与することが好ましいが、創傷の形成から10日以上までの投与であっても、やはり瘢痕を抑制することができる。

【0185】

同様に、本発明の方法および薬剤は、線維性疾患が既に進行している部位に投与することで、線維性疾患に関連する瘢痕がさらに発症することへの予防を図ることができる。このような使用が、有利となる状況は、瘢痕の程度(瘢痕は、sFRP3、または治療に効果的なその断片(フラグメント)もしくはその誘導体の投与前に発症したもの)が、十分に低く、その線維組織(fibrotic tissue)が、その機能を維持している場合であることは明らかである。

20

【0186】

本発明の薬剤は、線維性疾患に関連する瘢痕が発症してから24時間以内に投与することが好ましいが、線維化プロセスの相当遅い時期に投与しても、十分な効果を奏し得る。例えば、本発明の薬剤は、線維性疾患が発症してから(または、線維性疾患に関連する瘢痕の発症が診断されてから)1ヶ月以内、6ヶ月以内、または1年以上であっても投与できるが、これらは、既に発生している瘢痕の大きさ、線維性疾患が生じている組織の割合、および、線維性疾患の進行速度に応じて決めることができる。

30

【0187】

本発明の方法および薬剤は、瘢痕を抑制するために、1回または複数回(必要に応じて)で投与することができる。

例えば、創傷の治癒により生じた瘢痕を抑制する場合では、治療に効果的な量のsFRP3、または、その断片(フラグメント)もしくはその誘導体は、治癒プロセスが完了するまで、必要な頻度で創傷に投与する。例として、本発明の薬剤は、毎日または2日ごとに創傷へ投与することを、創傷形成から少なくとも最初の3日間行う。特に好ましい実施態様としては、本発明の薬剤は、創傷形成前に投与し、さらに、創傷形成から約24時間が経過するまでに再び投与する。

40

【0188】

本発明の方法または薬剤は、創傷形成の前後の両時点で、投与することが最も好ましい。本発明者らが見出したことは、本発明の薬剤の投与を、創傷形成前に速やかに行い、それに引き続き、sFRP3、または、その断片(フラグメント)もしくはその誘導体の毎日の投与を、創傷形成から1日以上の間行うことが、瘢痕(創傷の治癒により生じたものか、または線維性疾患に関連するもの)の抑制に、特に効果的であるということである。

【0189】

sFRP3、または治療に効果的なその断片(フラグメント)もしくはその誘導体が、線維性疾患に関連する瘢痕の抑制に使用される場合では、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片(フラグメント)もしくはその誘導体は、多くの投与手段を用いて提供することができる。適切な投与計画(regimes)は、月1回、週1回、1日1回、または1日2回

50

の投与が挙げられる。

【0190】

本発明者らは、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、既に存在する瘢痕の軽減にも使用することができると考えている。これは、創傷の治癒により生じた既存の瘢痕、および／または線維性疾患に関連する既存の瘢痕に適用できる。すなわち、本発明の方法および薬剤の使用が、既に存在する瘢痕を軽減する場合は、本発明の好ましい使用となる。治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、あらゆる適切な投与手段を用いて、提供することができる。これらの投与の適切な投与計画（regimes）は、当業者であれば容易に考案することができるが、その際に使用される各種技法（インビトロ分野、動物およびヒト分野を含む）は、薬剤業界で既知なものであり、当業界内で確立されたものである。

10

【0191】

創傷または線維性疾患に与える本発明の薬剤の量は、治療に効果的な量の活性な薬品（エージェント）が、投与されるようにしなければならず、これは、多くの要素に依存する。これらには、本薬剤が存在する薬品（エージェント）の生物学的活性およびバイオアベイラビリティ（bioavailability；生体利用性）が含まれ、そして、これらは、他の要素の中でも、特に薬品（エージェント）の特性および薬剤の投与様式に依存している。薬剤の適切な治療量を決定する他の要素は、次のものが含まれる：

- A ) 処方物質に含まれる活性な薬品（エージェント）の半減期
- B ) 処方する特定条件（例えば、急性瘢痕（acute wounding）、または慢性線維性疾患（chronic fibrotic disorders））
- C ) 患者の年齢
- D ) 処方する部位の大きさ

20

投与頻度も、上記に述べた要素（特に、処方物質に含まれる選択された薬品（エージェント）の半減期）の影響を受ける。

【0192】

一般的に、本発明の薬剤が、既に存在する瘢痕（創傷の治癒により生じたものでも、線維性疾患に関連するものでもよい）の治療に使用される場合では、本薬剤は、瘢痕化プロセスのできるだけ早い時期、または、線維性疾患の発症時に、投与すべきである。創傷または線維性疾患が、外見上すぐには現れない場合（例えば、それらが体内部位に存在する場合）では、薬剤は、創傷または線維性疾患、つまり瘢痕のリスクが、診断された場合にはすぐに投与してよい。本発明の方法または薬剤を用いた治療法は、瘢痕の抑制が、臨床医の納得（満足）が得られる状態まで継続すべきである。

30

【0193】

投与頻度は、使用した薬品（エージェント）の生物学的な半減期に依存する。一般に、本発明の薬品（エージェント）を含む乳液または軟膏は、標的組織に投与されることにより、線維症の創傷または部位での薬品（エージェント）の濃度が、瘢痕を抑制するのに適するレベルを維持することを、図ることができる。このためには、毎日、または、さらに1日あたり数回の投与が必要となり得る。本発明者らは、本発明の薬品（エージェント）の投与に関して、創傷形成前には直ちに行い、創傷形成後には1日あたりにさらに投与することが、瘢痕（投与を行わなければ、このような創傷の治癒により生じ得た瘢痕）を抑制することに特に効果的であることを発見した。

40

【0194】

本発明の薬品（エージェント）の毎日の服用は、単一投与（例えば、毎日の処方が、局所処方または毎日の注射を用いる場合）として与えることができる。また、別の方法として、本発明の薬品（エージェント）は、1日2回以上の投与とすることができます。さらに別の方法としては、緩速型（slow）の送出手段（release device）を使用することで、本発明の薬品（エージェント）の最適な服用を、繰返し服用を必要とすることなく、患者に提供することができる。

【0195】

50

(投与経路)

治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片(フラグメント)もしくはその誘導体は、瘢痕抑制の望ましい効果を達成できるあらゆる適切な経路で投与することができる。しかし、治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片(フラグメント)もしくはその誘導体は、一般的には、組織(その瘢痕が抑制対象であるもの)に局所投与を用いて与えられることが好ましい。

【0196】

このような局所投与を十分に機能させることができるものには、対象の組織または器官の個々の特質(identity)に依存しており、さらに、抑制対象の瘢痕が、創傷の治癒から生じたものか、または、線維性疾患に関連する瘢痕かのいずれかであるかということによっても影響を受け得る。好ましい投与経路の選定は、治療しようとする組織または器官が、選択された薬剤に浸透され得るか否かということにも依存し得る。適切な投与経路は、次から選択することができる: すなわち、注射(injection); スプレー(sprays)、軟膏(ointments)または乳液(creams)の適用; 薬剤の吸入(inhalation); 生体材料(biomaterial; バイオマテリアル)または他の固形剤(縫合糸(suture)もしくは創傷包帯剤(wound dressings)が含まれる)からの放出。一般的に、好ましい投与経路には、局部注射(local injection)(例えば、皮膚の瘢痕を抑制しようとする場合に使用される皮内注射(intradermal injection))が含まれる。本発明のこれらの実施様態での使用としての適切な処方(formulations)は、本明細書の他の箇所で検討している。

10

【0197】

本発明の薬剤は、瘢痕(創傷の治癒により生じるものでも、線維性疾患に関連するもの)を抑制するために、局所的な形態で投与することができる。瘢痕(投与しなければ、創傷の治癒により生じた瘢痕)を抑制する場合では、このような投与は、創傷部位に関する初期および/または経過観察(フォローアップ)の治療の一部としてなされ得る。注射(injections)は、創傷または線維症部位の縁の周辺に投与することができる。予防的に使用する場合には、本発明の薬剤は、創傷または線維性疾患が起り得る部位に適用することができる。

20

【0198】

投与経路は、治療しようとする組織または器官に関して選択することができる。角膜瘢痕の場合には、本発明の薬剤は、眼の外側(例えば、角膜)に投与することができる。薬剤の処方としては、局所点眼(local eye drops)(粘性または準粘性の点眼を含む)、乳液(creams)、ゲル(gel)、軟膏(ointments)、またはその種の他のものを用いることができる、さらに、例えば、スポンジ(sponge applicator)を使用して投与できる。

30

【0199】

治療に効果的な量のsFRP3、またはその誘導体もしくはその断片(フラグメント)を、内部創傷、例えば、外科手術により引き起こされたもの(もし手術しなければ癒着(adhesion)を形成し得るもの)に与えたい場合には、薬剤は、洗浄(lavage)、非経口ゲル(parenteral gel)、点滴(instillate)、または、局所的に(例えば、手術時に挿入された薄膜(film)もしくは基材(carrier)から)投与することができる。

40

【0200】

線維性疾患(例えば、増殖性硝子体網膜症(proliferative vitreoretinopathy))に関連する瘢痕を抑制したい場合には、治療に効果的な量の活性な薬品(エージェント)は、適切な注射(例えば、硝子体内注射(intravitreal injection))、または、眼に埋め込む局所(例えば、眼球内)手段(device)により投与することができる。適切な注射は、手術または硝子体内移植処置の事後に行うことができる。

【0201】

血管の瘢痕の場合には、適切な投与経路としては、血管壁への直接注入(例えば、縫合(suturing)前に行う)、本sFRP3またはその断片(フラグメント)もしくはその誘導体からなる媒体を用いた吻合部位(anastomotic site)の洗浄(bathing)、または、局所処方手段(例えば、縫合またはステント)により活性な薬品(エージェント)の投与が含まれ

50

る。血管の瘢痕を効果的に抑制していることは、血管障害後の血流が、標準レベルに維持されていることで示すことができる。

#### 【0202】

線維性疾患に関連する瘢痕は、相対的に隔離された組織および器官で発症することも多いことから、線維性疾患に関連する瘢痕を抑制しようとする場合には、本sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、全身投与されることが好ましい。適切な投与経路としては、特に制約は無く、経口（oral）、経皮（transdermal）、吸入（inhalation）、非経口（parenteral）、経舌（sublingual）、直腸（rectal）、経腔（vaginal）および経鼻（intranasal）が含まれる。例として、固体物経口処方（例えば、錠剤（tablets；タブレット）またはカプセル剤（capsules））を用いて、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を与えることで、腎線維症（renal fibrosis）または肝硬変（cirrhosis of the liver）に関連する瘢痕の抑制に使用できる。吸入（inhalation）のための煙霧剤（aerosol；エアロゾル）処方は、sFRP3、または、治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を与える手段として、抑制が望まれる瘢痕が、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease）、または、肺（lungs）および気道（airways）の他の線維性疾患に関連する場合に、使用されることが好ましい。

10

#### 【0203】

上記に述べた投与経路の多くは、瘢痕を抑制したい組織への局所投与（topical administration）にも適している（例えば、吸入（inhalation）または経鼻（intranasal）投与があり、これらは、呼吸器系（respiratory system）の瘢痕を抑制するためになされるが、この瘢痕は、創傷の治癒により生じるものか、または、線維性疾患に関連するものかのいずれでもよい。）。

20

#### 【0204】

（本発明の使用での好適な処方）

一般的に、本発明の薬剤は、あらゆる手法で調合および製造することができるが、但し、この薬剤を患者に投与することで、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、瘢痕を予防、軽減、または抑制しようとする部位に与えられるものでなければならない。

30

#### 【0205】

本発明の薬剤は、多くの投与単位のうちの一形態で与えることができるが、これらの投与単位は、治療に効果的な量（または、治療に効果的な量を既知の割合で分けたもの、もしくは複合したもの）のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を与えることが好ましい。そのような投与単位の調製（調合）方法は、当業者にとって、既知である；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences 18<sup>th</sup> Ed. (1990)を参照することができる。

#### 【0206】

活性な薬品（エージェント）を含む組成物または薬剤は、多くの異なる形態をとれるが、その形態は、特に、それらが使用される方法に依存し得る。例えば、それらは、液体（liquid）、軟膏（ointment）、乳液（cream）、ゲル（gel）、ハイドロゲル（hydrogel）、粉末（powder）、または煙霧剤（aerosol；エアロゾル）の形態をとれる。そのような組成物のすべては、瘢痕部位（例えば、創傷または線維症のいずれであってもよい）への局所適用に適し、さらに、本発明の薬品（エージェント）を、治療を必要とする被験者（ヒトまたは動物）に投与するための好ましい手段となる。

40

#### 【0207】

本発明の薬品（エージェント）は、無菌包帯剤（sterile dressing）または吸収薬（patch；パッチ）として与えることができ、これらは、創傷または線維症部位（瘢痕を抑制しようとする箇所）を覆うように使用することができる。

#### 【0208】

本発明の薬品（エージェント）は、デバイスもしくはインプラント（implant）から放

50

出することができ、また、そのようなデバイス（例えば、ステント）、制御された放出手段（controlled release device）、創傷被覆材（wound dressing）、もしくは創傷閉塞に使用される縫合（sutures）を、被覆して使用することもできる。

【0209】

本発明の薬品（エージェント）を含む組成物の賦形剤（ベヒクル）は、患者が十分に耐えることができ、さらに、薬品（エージェント）を創傷または線維症の部位に放出できるものであるべきである。そのような賦形剤（ベヒクル）は、生分解性（biodegradeable）、生溶解性（bioresolveable）、生体吸収性（bioresorbable）、および／または非炎症性（non-inflammatory）のものが好ましい。

【0210】

組成物を、既に存在する創傷または線維症の部位に適用する場合には、薬学的に許容される賦形剤（ベヒクル）は、相対的に「低刺激性（mild）」なもの（すなわち、生分解性（biodegradeable）、生溶解性（bioresolveable）、生体吸収性（bioresorbable）、および非炎症性（non-inflammatory）のある賦形剤（ベヒクル））である。

【0211】

本発明の薬品（エージェント）、または、このような薬品（エージェント）をコードする核酸（以下で詳述する）は、緩速（slow）または遅延型（delayed）の送出手段（release device）の中に組み込むことができる。このような手段は、例えば、皮膚設置か、または、皮下挿入できて、本薬品（エージェント）または核酸を、数日、数週間、さらには数ヶ月にわたり放出することができる。

10

20

30

40

50

【0212】

遅延型送出手段（delayed release devices）が、特に有用となり得る患者は、広範囲もしくは病理学的な瘢痕、または、長期に及ぶ線維性疾患に関連する瘢痕を患う患者であって、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の長期投与を必要とする患者である。このような手段が、特に有益となり得るのは、薬品（エージェント）または核酸が、もしこのような手段がなければ、通常時には頻繁な投与が必要とされるような投与（例えば、他の経路による少なくとも毎日の投与）に対して使用される場合である。

【0213】

活性な薬品（エージェント）を含有する組成物の服用は、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体が、单一投与で十分に与えられるようになることが好ましい。しかし、それぞれの服用は、それ自体では、治療に効果的な量の本発明の薬品（エージェント）が与えられる必要はないが、その代わりに、治療に効果的な量は、適切な服用を繰返し投与することで累積して達成できるようにする。

【0214】

種々の適切な形態が、本発明の薬品（エージェント）を含む組成物に関して知られている。1つの実施態様では、活性な薬品（エージェント）を投与するための薬学的な賦形剤（ベヒクル）は、液体であり、この場合には、適切な病理学的組成物は、水溶液（solution）の形態となる。また、他の実施態様では、薬学的に許容される賦形剤（ベヒクル）は、固体であり、この場合には、適切な組成物は、粉末（powder）の形態となる。また、さらなる実施態様では、活性な薬品（エージェント）は、薬学的に許容される経皮送達システム（trans-epidermal delivery system）（例えば、パッチ（patch）／包帯剤（dressing））の一部として処方される。

【0215】

固体の賦形剤（ベヒクル）は、1以上の物質を含むことができ、これらの物質は、香味剤（flavouring agents）、潤滑剤（lubricants）、溶解剤（solubilizers）、懸濁剤（suspending agents）、注入剤（fillers）、流動促進剤（glidants）、圧縮補助剤（compression aids）、結合剤（binders）、または錠剤崩壊剤（tablet-disintegrating agents）として作用することができる；また、カプセル化物質（encapsulating material）を含むこともできる。粉末中では、本賦形剤（ベヒクル）は、細分化された固体となっており、本発明の細分化

された薬品（エージェント）が混ぜ合わせられている。錠剤（タブレット）中では、本発明の薬品（エージェント）は、賦形剤（ベヒクル）と混ぜ合わせられており、この賦形剤（ベヒクル）は、必要な圧縮特性（compression properties）を適切な割合で有しており、望ましい形状および大きさで小型化されている。粉末および錠剤（タブレット）は、本発明の薬品（エージェント）が99%まで含まれていることが好ましい。適切な固形の賦形剤（ベヒクル）としては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖（ラクトース）、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリジン、低融点ワックス、およびイオン交換樹脂が含まれる。

#### 【0216】

液状の賦形剤（ベヒクル）は、水薬（solutions）、懸濁液（suspensions）、乳剤（emulsions）、シロップ剤（syrups）、エリキシル剤（elixirs）および加圧された組成物（pressurized compositions）の調製に使用することができる。活性な薬品（エージェント）は、薬学的に許容される液状の賦形剤（ベヒクル）に溶解または懸濁できるが、この賦形剤（ベヒクル）としては、例えば、水、有機溶媒、その両方の混合物、または、薬学的に許容される油脂もしくは脂肪が挙げられる。液状の賦形剤（ベヒクル）は、他の適切な医薬添加剤を含むことができるが、これには、例えば、溶解剤（solubilizers）、乳化剤（emulsifiers）、緩衝剤（buffers）、防腐剤（preservatives）、甘味剤（sweeteners）、香味剤（flavouring agents）、懸濁剤（suspending agents）、增量剤（thickening agents）、着色剤（colours）、粘度調整剤（viscosity regulators）、安定剤（stabilizers）、または浸透圧調節剤（osmo-regulators）がある。経口または非経口投与のための液状の賦形剤（ベヒクル）の適切な例としては、水（部分的に上記添加物が含まれる（例えば、セルロース誘導体、好ましくは、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール（例えば、グリコール））およびその誘導体、および油脂（例えば、分留されたココナッツオイルやピーナッツオイル）がある。非経口投与では、賦形剤（ベヒクル）は、油性エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピル）とすることができます。無菌の液状の賦形剤（ベヒクル）は、無菌溶液形態の組成物を用いて、非経口投与を行う場合に有用である。加圧された組成物（pressurized compositions）としての液状の賦形剤（ベヒクル）は、ハロゲン化炭化水素、または、他の薬学的に許容された推進剤（propellant）とすることができます。

#### 【0217】

液状の薬学的に許容された組成物（無菌の水薬（solutions）または懸濁液（suspensions）は、例えば、筋肉内（intramuscular）、クモ膜下腔内（intrathecal）、硬膜外（epidural）、腹腔内（intraperitoneal）、皮内（intradermal）、基質内（intrastromal）（角膜）、外膜内（intraadventitial）（血管）、または、皮下（subcutaneous）注射により利用できる。無菌の水薬（solutions）は、静脈注射を用いても投与できる。本発明の薬品（エージェント）は、無菌の固体状組成物として調製することができ、この組成物は、投与時に、無菌の水、生理的食塩水、または他の適切な無菌の注射用媒体（例えばPBS）を使用することで、溶解または懸濁させることができる。賦形剤（ベヒクル）には、必要且つ不活性な結合剤（binders）、懸濁化剤（suspending agents）、潤滑剤（lubricants）、および防腐剤（preservatives）を含めることができる。

#### 【0218】

本発明の薬品（エージェント）が経口摂取（oral ingestion）により投与されることが望まれる場合では、選択される薬品（エージェント）は、分解抵抗（resistance to degradation）の度合いが高いものが好ましい。例えば、活性な薬品（エージェント）は、保護することができ（当業者に既知の技術を使用して）、これにより、消化路（digestive tract）での分解率（rate of degradation）の低減を図ることができる。

#### 【0219】

本発明の薬剤は、肺（lungs）または他の呼吸器系組織（respiratory tissues）の瘢痕の抑制に使用される場合には、吸入（inhalation）用に処方することができる。

10

20

30

40

50

## 【0220】

本発明の薬剤は、体腔（例えば、腹部（abdomen）または骨盤（pelvis））の瘢痕の抑制に使用される場合には、洗浄液（lavage）、ゲル（gel）、または点滴（instillate）として処方することができる。

## 【0221】

sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、本発明の薬剤および方法として使用する場合には、生体材料（biomaterial）と一体化することができ、そこから、瘢痕を抑制するために放出されることができる。

## 【0222】

活性な薬品（エージェント）と一体化した生体材料（biomaterial）は、多くの状況で、さらには多くの身体部位での使用に適するものであり、この部位としては、瘢痕を抑制することが望まれる部位であるが、sFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を、眼（例えば、網膜手術（retina surgery）または緑内障濾過手術（glaucoma filtration surgery）の施術後）に投与する場合、または、再狭窄（restenosis）もしくは癒着（adhesion）の抑制が望まれる部位に投与する場合に、特に有用となり得る。

10

## 【0223】

本発明者らは、活性な薬品（エージェント）と一体化した生体材料（biomaterial）が、縫合糸（suture）の作製時に使用することができ、さらに、このような縫合糸（suture）が、本発明の薬剤の好ましい実施態様となると考えている。

20

## 【0224】

既知の処置、例えば、従来より薬学業界で用いられてきたもの（例えば、インビボ実験、臨床試験など）を用いて、本発明の薬品（エージェント）が含まれる組成物を用いる対症処方（specific formulations）を確立することができ、さらに、そのような組成物を投与することにより、正確な治療プログラム（例えば、活性な薬品（エージェント）の毎日の服用量、および投与頻度に関して）を確立することができる。

30

## 【0225】

本発明の薬剤は、瘢痕を抑制するために、単剤療法（monotherapy）（例えば、本発明の薬剤のみを使用する治療）として使用することができる。あるいはまた、本発明の方法または薬剤は、瘢痕を抑制する他の化合物または治療と併用することができる。そのような併合治療の一部として使用し得る適切な化合物は、当業者には既知のものである。

30

## 【0226】

## (遺伝子治療（gene therapy）)

当業者であれば、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体は、瘢痕の抑制が望まれる部位への投与に、細胞発現（cellular expression）を利用し得ること（一般的に、遺伝子治療（gene therapy）と呼ばれる）が理解されるであろう。このような細胞発現（cellular expression）は、制御を受ける必要があるが、これは、このような活性な薬品（エージェント）の非治療量が蓄積すること、または、瘢痕もしくは線維症をさらに悪化させる量が蓄積することを予防するためである。従って、本発明は、瘢痕形成を抑制する方法であって、瘢痕を抑制しようとする部位に、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体の細胞発現（cellular expression）を誘導することを含む方法を提供する。そのような部位は、例えば、創傷であってもよく、または、線維性疾患の部位であってもよい。

40

## 【0227】

本明細書中で示唆する内容に基づいて、細胞を誘導して、治療に効果的な量のsFRP3（またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体）を発現させることのできる実験方法を案出することは、当業者にとっては、日常的で容易なことであろう。

## 【0228】

例えば、当業者であれば、治療に効果的な量のsFRP3のそのような細胞発現（cellular expression）が、このような分子の自然発現を、治療しようとする部位の近傍の細胞を用いた操作で達成することができるということは、理解されるであろう。

50

## 【0229】

別の好ましい手段として、当該薬品（エージェント）をコードする物質を導入することで、治療しようとする部位の近傍で細胞を誘導し、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を発現させることができる。好適な物質としては、通常、核酸（例えば、DNAまたはRNA）から構成されるものであり、これらは、本明細書に記載した配列に基づいて案出することができる。

## 【0230】

本発明のこのような実施態様に使用される核酸は、「原形のまま(as is)」投与され、例えば、弾丸導入(ballistic introduction)として投与されるか、またはより大きい構成体(construct; コンストラクト)の一部分として投与され、安定的に形質移入されて細胞に組み込まれる。適切な構成体は、制御（調節）要素も含み、これにより、治療に効果的な量のsFRP3、又はその断片もしくはその誘導体の発現(expression)を達成することができる。このような構成体も、本発明の別の側面を生み出す。

10

## 【0231】

このことから、本発明は、sFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体をコードする構造体(construct; コンストラクト)であって、瘢痕を抑制しようとする部位で発現でき、治療に効果的な量のsFRP3、または治療に効果的なその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を生じさせる構造体も提供する。また、本発明は、瘢痕を抑制する方法であって、構造体（上記に述べたもの）を、瘢痕を抑制しようとする部位に投与することで、治療に効果的な量のsFRP3、またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体を発現させることを含む方法も提供する。また、本発明は、瘢痕を抑制する薬剤の製造におけるこのような構造体の使用も提供する。

20

## 【0232】

ヒトの瘢痕を抑制する結果として得ることができる多くの利点は、他の動物、特に、家畜用動物またはペット（例えば、馬、牛、犬、猫など）にも適用することができる。従って、本発明の薬剤および方法は、非ヒト動物の瘢痕の抑制にも使用することができる。一般的に、ヒトの瘢痕の抑制に使用し得るものと同一の活性な薬品（エージェント）は、この場合にも使用することができるが、治療しようとする動物と同じタイプのものから誘導されたsFRP3（またはその断片（フラグメント）もしくはその誘導体）を使用することが好ましい（例えば、馬を治療する場合では、馬のsFRP3を使用する）。

30

ここで、下記の配列情報（Sequence Information）、実験結果および図面に沿って、本発明を、さらに詳述する：

## 【図面の簡単な説明】

## 【0233】

【図1】棒グラフで、巨視的VAS(Visual Analogue Scale；視覚尺度)スコア（治療された瘢痕の瘢痕レベルを示す）を、「非薬物処方（no drug）」の未投薬(naive)対照（コントロール）創傷（「\*」は、pが0.05であることを示す）の治癒から生じた瘢痕の巨視的VASスコアと比較し、どれも創傷形成から70日後に評価したものである。

30

【図2】棒グラフで、微視的VAS(Visual Analogue Scale；視覚尺度)スコア（治療された瘢痕の瘢痕レベルを示す）を、「非薬物処方（no drug）」の未投薬(naive)対照（コントロール）創傷（「\*」は、pが0.05であることを示す）の治癒から生じた瘢痕の微視的VASスコアと比較し、どれも創傷形成から70日後に評価したものである。

40

【図3】sFRP3で、治療された瘢痕（sFRP3の濃度10ng / 100μlの水薬を2度投与することで、総量20ngのsFRP3で治療した創傷の治癒により生じたもの）を左側に、「非薬物処方（no drug）」の未投薬(naive)対照（コントロール）創傷（「\*」は、pが0.05であることを示す）の治癒から生じた瘢痕を右側にして、巨視的外観を表す代表例を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0234】

## (実験結果)

無担体(carrier free)の分泌性Frizzled関連タンパク質3 (secreted Frizzled Related

50

Protein-3) (R&D Systems、カタログ番号#192-SF/CF)を、リン酸緩衝食塩水 (phosphate buffered saline ; PBS) で希釈し、以下濃度の本発明の薬剤を調製した：

- i) 1ng/100 μL (濃度0.26nMであり、薬剤の100 μLは、0.026pmolのsFRP3を提供する)；
- ii) 10ng/100 μL(濃度2.6nMであり、薬剤の100 μLは、0.26pmolのsFRP3を提供する)； および
- iii) 1000ng/100 μL(濃度263.0nMであり、薬剤の100 μLは、26.3pmolのsFRP3を提供する)

#### 【0235】

(瘢痕モデル)

0日目に、オトナのオスのスプレーグドーリー (Sprague Dawley) ラット (体重225-250g) に麻酔をかけ、剪毛し、創傷部位として、Renovoラット切開性創傷テンプレート (2つの創傷モデルがあり、2x1cm創傷が、各々のラットで、頭蓋骨(skull)の底部から5cm離れた位置のものと、正中線(midline)から1cm離れた位置のものとがある) に従って傷跡をつけた。sFRP3の100マイクロリットル (リン酸緩衝食塩水 (PBS, pH 7.2; GIBCO BRL, カタログ番号# 20012-019) に、sFRP3が、1ng、10ng、または1000ng含まれる) を、皮内注射を用いて、創傷の形成部位に注入した。皮内注射により、隆起した小疱(bleb)が形成されたが、これを直ちに切開して、長さ1cmの実験的創傷を作成した。創傷を受けているが、さらに治療を行わなかった別のラットの集団 (group) を、未投薬(naive) (非薬物処方 (no drug)) 対照 (コントロール) とした。すべての治療された創傷は、創傷形成後の1日に再注射し、適切な治療をこの注射により、その50 μLを、1cm創傷の2つの縁の各々に与え、創傷形成から70日目に組織回収(harvest)した。

#### 【0236】

(瘢痕の評価 (アセスメント))

創傷は、創傷形成後 (1日目および組織回収日の再注射前) に撮影した。瘢痕は、標準的な巨視的瘢痕評価を用いて評価し、この評価には、視覚尺度(Visual Analogue Scale; VAS)を使用したが、このVASは、左から右に、0(正常の皮膚に相当する)から10(酷い瘢痕を示す)に応じたスケール (尺度) を示す0-10cmのライン (直線) から構成される。

#### 【0237】

微視的評価として、瘢痕は、実験用ラットから切除し (少量の周囲の正常皮膚を含めて)、その瘢痕を、10% (v/v)の緩衝化された規定の生理的食塩水で固定化した。その後、この固定化組織に、ワックス組織処理(wax histology)を施し、マッソントリクローム染色 (Masson's trichrome) を使用して染色し、その瘢痕を、微視的な視覚尺度(Visual Analogue Scale; VAS)を使用して評価した。

#### 【0238】

(結果)

10ng/100 μL および 1000ng/100 μL を sFRP3 の皮内注射 (intradermal injection) すると、「非薬物処方 (no drug)」の未投薬(naive) 対照 (コントロール) 創傷により生じた瘢痕と比較して、全層型 (full thickness) 皮膚切開性創傷により生じた瘢痕の巨視的外観が改善した。sFRP3の10ng/100 μL の服用は、治療された創傷 (p<0.05) の巨視的外観に対して有意な改善を示した。

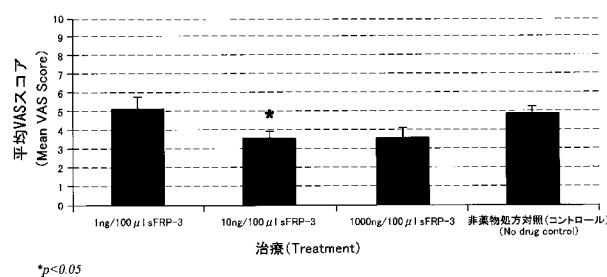
#### 【0239】

濃度1ng/100 μL、10ng/100 μL および 1000ng/100 μL の sFRP3 の皮内注射 (intradermal injection) も、「非薬物処方 (no drug)」の未投薬(naive) 対照 (コントロール) 創傷により生じた瘢痕と比較して、全層型 (full thickness) 皮膚切開性創傷により生じた瘢痕の巨視的外観が改善した。

#### 【0240】

これらの結果から、治療に効果的な量のsFRP3、さらに治療に効果的なその断片 (フラグメント) もしくはその誘導体は、インビボで、瘢痕を予防、軽減、または抑制できることが明示された。

【図1】



\*p&lt;0.05

【図2】

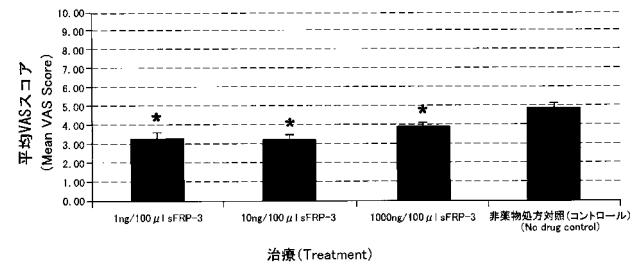
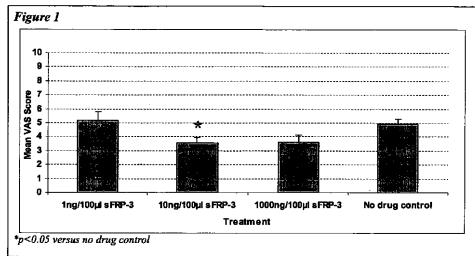
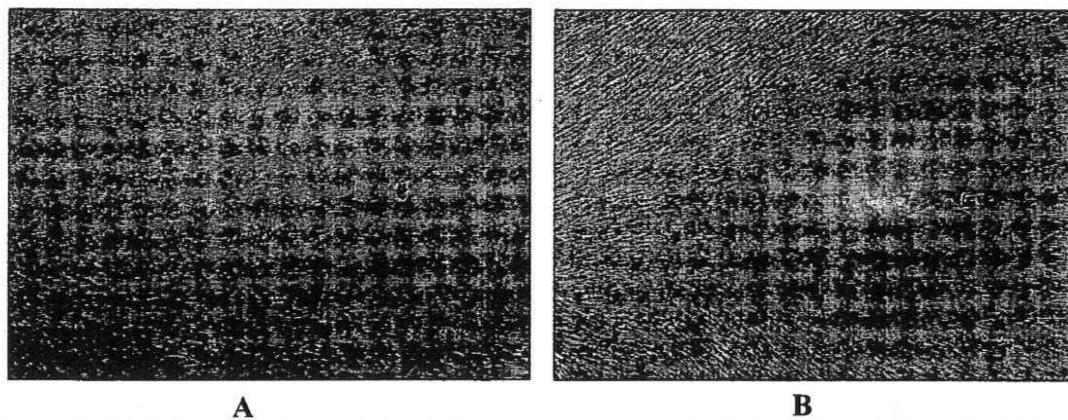


Figure 1



\*p&lt;0.05 versus no drug control

【図3】



A

B

【配列表】

2010524910000001.app

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2008/001345
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P17/02 A61K38/17		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/070448 A (FIVE PRIME THERAPEUTICS INC [US]; PIERCE KRISTEN [US]; COLLINS AMY L T) 4 August 2005 (2005-08-04) page 54, paragraphs 31,32,179,182,210	1-4, 8-14,16
Y	US 2003/009023 A1 (LUYTEN FRANK P [BE] ET AL LUYTEN FRANK P [BE] ET AL) 9 January 2003 (2003-01-09) paragraphs [0052], [0054]	1,4-7, 11,14,15
X	US 2003/009023 A1 (LUYTEN FRANK P [BE] ET AL LUYTEN FRANK P [BE] ET AL) 9 January 2003 (2003-01-09) paragraphs [0052], [0054]	1-7,11, 14,15
Y	WO 99/09152 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC [US]; RUBEN STEVEN M [US]; OLSEN HENRIK S [U] 25 February 1999 (1999-02-25) page 72, line 9 - line 10	1,4-7, 11,14,15
		1-16 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*&amp;* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  8 August 2008	Date of mailing of the international search report  22/08/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Habedanck, Robert	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/001345

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/113513 A (OTTAWA HEALTH RES INST [CA]; RUDNICKI MICHAEL [CA]; SEALE PATRICK [US]) 29 December 2004 (2004-12-29) page 64, paragraph 3 page 66, paragraph 3; claims 1,11-14	1-6,11, 14,15
Y	WO 2007/022515 A (UNIV DUKE [US]; DZAU VICTOR J [US]; MARIA MIROTSOU [DE]; GUO JIAN [US]) 22 February 2007 (2007-02-22) page 1 paragraph 4 page 4 paragraph 4	1,4-7, 11,14,15
T	ANON: "Systemic Sclerosis" THE MERCK MANUALS ONLINE MEDICAL LIBRARY, [Online] February 2008 (2008-02), XPO02490130 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.merck.com/mmpe/sec04/ch032/ch032h.html?qt=scleroderma&amp;alt=sh">http://www.merck.com/mmpe/sec04/ch032/ch032h.html?qt=scleroderma&amp;alt=sh</a> [retrieved on 2008-07-30] paragraphs [0004], [0005]	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2008/001345

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005070448 A	04-08-2005	NONE		
US 2003009023 A1	09-01-2003	NONE		
WO 9909152 A	25-02-1999	AU 9017598 A	08-03-1999	
		CA 2300390 A1	25-02-1999	
		EP 1012262 A1	28-06-2000	
		JP 2001514883 T	18-09-2001	
WO 2004113513 A	29-12-2004	AU 2004249812 A1	29-12-2004	
		CA 2570407 A1	29-12-2004	
		EP 1639097 A2	29-03-2006	
		JP 2007524611 T	30-08-2007	
		US 2006171931 A1	03-08-2006	
WO 2007022515 A	22-02-2007	CA 2619593 A1	22-02-2007	
		EP 1940445 A2	09-07-2008	
		US 2008176207 A1	24-07-2008	
		US 2007259425 A1	08-11-2007	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 15/00</b>	

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

(72) 発明者 マーク ウィリアム ジェイムズ ファーガソン  
イギリス、エム13・9エックスエックス、マンチェスター、グラフトン・ストリート48番、マンチェスター・インキュベイター・ビルディング レノボ・リミテッド内

(72) 発明者 ヒュー ラベルティ  
イギリス、エム13・9エックスエックス、マンチェスター、グラフトン・ストリート48番、マンチェスター・インキュベイター・ビルディング レノボ・リミテッド内

(72) 発明者 ニコラス オクレストン  
イギリス、エム13・9エックスエックス、マンチェスター、グラフトン・ストリート48番、マンチェスター・インキュベイター・ビルディング レノボ・リミテッド内

(72) 発明者 シャロン オケイン  
イギリス、エム13・9エックスエックス、マンチェスター、グラフトン・ストリート48番、マンチェスター・インキュベイター・ビルディング レノボ・リミテッド内

(72) 発明者 ケリー ニールド  
イギリス、エム13・9エックスエックス、マンチェスター、グラフトン・ストリート48番、マンチェスター・インキュベイター・ビルディング レノボ・リミテッド内

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 BA01 BA08 BA22 CA53 CA59 NA14 ZA022 ZA362  
ZA812 ZA892  
4H045 AA10 BA10 CA40 DA50 EA20