

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7270979号
(P7270979)

(45)発行日 令和5年5月11日(2023.5.11)

(24)登録日 令和5年4月28日(2023.4.28)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 P	35/00

請求項の数 2 (全10頁)

(21)出願番号	特願2019-565791(P2019-565791)	(73)特許権者	519420263 エヌ - ジーン リサーチ ラボラトリーズ 、アイエヌシー . アメリカ合衆国 1 0 0 2 2 ニューヨー ク州、ニューヨーク マディソン アベニ ュー 5 7 5 1 0 階
(86)(22)出願日	平成30年6月8日(2018.6.8)	(74)代理人	100091683 弁理士 吉 川 俊雄
(65)公表番号	特表2020-523296(P2020-523296 A)	(74)代理人	100179316 弁理士 市川 寛奈
(43)公表日	令和2年8月6日(2020.8.6)	(72)発明者	フェブライオ、マーク アンソニー オーストラリア国 2 0 3 5 ニュー サ ウス ウェールズ、マルブラ セバーン ストリート 2 / 2
(86)国際出願番号	PCT/IB2018/054155	(72)発明者	マンドル、ヨーゼフ
(87)国際公開番号	WO2018/225026		
(87)国際公開日	平成30年12月13日(2018.12.13)		
審査請求日	令和3年6月2日(2021.6.2)		
(31)優先権主張番号	62/516,681		
(32)優先日	平成29年6月8日(2017.6.8)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

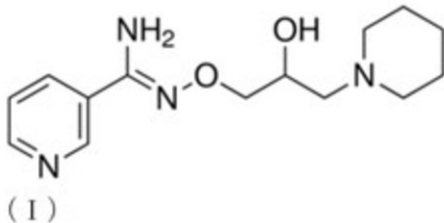
(54)【発明の名称】 N A S H 治療方法及び N A S H 誘発性 H C C 予防方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、その互変異性体、鏡像異性体又は薬学的に許容される塩を含む、N A S H の治療用医薬組成物。

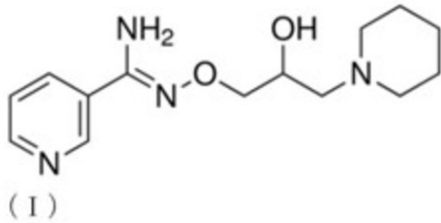
【化 1】



【請求項 2】

式 I の化合物、その互変異性体、鏡像異性体又は薬学的に許容される塩を含む、N A S H 誘発性 H C C の予防のための医薬組成物。

【化 2】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の治療方法及びNASH誘発性肝細胞癌（HCC）の予防方法に関する。これらの方法はO - （3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル） - ニコチンアミドオキシム（BGP15）を単独で、又はインターロイキン6受容体トランスシグナリング応答の阻害剤、特にgp130Fcとの併用で投与することを含む。

【背景技術】

【0002】

肝細胞癌（HCC）は、世界で最も一般的で致死的な癌の1つである。過去30年、先進国におけるHCCの発生率は3倍になっており、急速に増加している癌関連死の原因となっている（El-Seragら、2014年）。当初は、C型肝炎ウイルス（HCV）の出現が原因とみなされていた。しかし、注目すべきは、先進国におけるHCCの劇的な増加のうち、50%のみがHCVに関連していることである。新規HCCの最大で50%が「非ウイルス性」の患者であり（El-Serag, 2011年）、ごく最近までこの疾患の病因は不明であった（Starleyら、2010年）。「非ウイルス性」HCC患者の多くは、肥満、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を示す（Cohenら、2011年）。先進国では、人口の少なくとも25%がNAFLDに罹患し（Lazoら、2013年）、人口の最大8%がある程度のNASHを示す（Clarkら、2003年）ことが推定される。

20

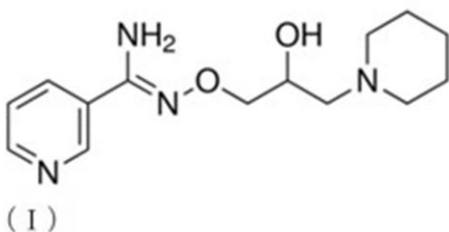
【0003】

NASHを治療することができ、NASH患者がHCCを発症するのを予防することができる薬剤が必要である。

30

【0004】

【化 1】



40

【0005】

式Iの化合物、O - （3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル） - ニコチンアミドオキシムは、BGP15としても知られ、当技術分野では主に糖尿病治療における使用で知られている（Literati-Nagyら、2014年）。国際公開第2013/024311号及びGehrigら（2012年）は、主に骨格筋線維症を低減することにより、筋萎縮を治療するBGP15の有用性を記載している。国際公開第2005/123049号はミトコンドリアの発生に対するBGP15の作用、及び筋再生におけるその活用可能性を記載している。国際公開第97/13504号は神経変性障害、ミオパ

50

シー及びミトコンドリア由来の様々な疾患に対するBGP15の使用を記載している。

【0006】

Nagyら(2010年)は、肝細胞においてBGP15がどのようにAIFのミトコンドリアから核への転移及びミトコンドリア脱分極を妨げるのかを記載している。国際公開第2005/123049号は、BGP15が様々な組織においてミトコンドリア数を増加させることができることを開示している。

【0007】

BGP15は、後天性筋ミオパチー及び横紋筋融解症(国際公開第2013/003593号)、外傷性脳損傷(Erogluら、2014年)、末梢神経障害(Bardosら、2003年)並びに心房細動及び心疾患(Sapraら、2014年)の治療でも知られている。Wuら(2015年)は、BGP15が卵母細胞におけるmtDNA含有量をどのように増加させるのかを記載している。Halmosira(2001年)及びSzabadosら(2000年)は、BGP15がそのPARP阻害作用により、心臓細胞をミトコンドリアの活性酸素種(ROS)誘発性不活性化からどのように保護するかを示している。Farkasら(2002年)は、その抗PARP活性に関し、皮膚ミトコンドリアに対するBGP15の作用を論じている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】国際公開第2013/024311号

国際公開第2005/123049号

国際公開第97/13504号

国際公開第2013/003593号

【非特許文献】

【0009】

【文献】El-Serag, H.B. & Kanwal, F., *Hepatology* 60, 1767-1775 (2014)

El-Serag, H.B., *N Engl J Med* 365, 1118-1127 (2011)

Starley, B.Q., Calcagno, C.J. & Harrison, S.A., *Hepatology* 51, 1820-1832 (2010)

Cohen, J.C., Horton, J.D. & Hobbs, H.H., *Science* 332, 1519-1523 (2011)

Lazo, M., et al., *Am J Epidemiol* 178, 38-45 (2013)

Clark, J.M., Brancati, F.L. & Diehl, A.M., *Am J Gastroenterol* 98, 960-967 (2003)

Literati-Nagy B et al., *Metabolic Syndrome and Related Disorders* (2014), 12(2)

Gehrig SM et al., *Nature (London)* 484(7394), 394-398 (2012)

Nagy et al., *Toxicology and Applied Pharmacology* 243, 96-103 (2010)

Eroglu B et al., *Journal of Neurochemistry* (2014), 130(5), 626-641

Bardos G et al., *Toxicology and Applied Pharmacology* (2003), 190(1), 9-16

Sapra, G., et al. *Nature communications* 5, 5705 (2014)

Wu et al., *Development*, 2015, 142, 681-691

10

20

30

40

50

Halmosi et al., Molecular Pharmacology, 2001, 59(6), 1497-1505

Szabados et al., Biochemical Pharmacology, 2000, 59, 937-945

Farkas et al., Biochemical Pharmacology, 2002, 63, 921-932

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

Nakagawaraら(2014年)及びMaurelら(2014年)に示すように、MUP-uPAマウスを高脂肪食(HFD)で飼育すると、ヒトのNASHの特徴を再現する肝疾患を発症する。最も重要なことに、これらのマウスは多くの肝損傷、著しい肝炎を有し、結果としてNASHを示し、典型的な脂肪性肝炎様HCCを発症する。

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

HFD給餌MUP-uPAマウスをBGP15で治療すると、状態が改善する。

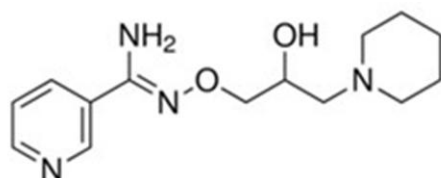
【0012】

従って、第1の実施形態において、対象におけるNASHの治療方法を提供し、本方法は対象に式Iの化合物、その互変異性体、鏡像異性体又は薬学的に許容される塩を投与することを含む。

20

【0013】

【化2】



(I)

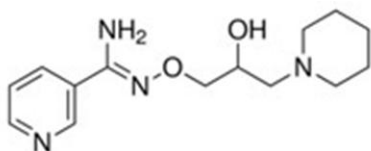
【0014】

第2の実施形態において、対象におけるNASH誘発性HCCの予防方法を提供し、本方法はNASHを患う対象に式Iの化合物、その互変異性体、鏡像異性体又は薬学的に許容される塩を投与することを含む。

30

【0015】

【化3】



(I)

40

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1A】図1AはBGP15で治療又は未治療のChow又はHFD食で飼育された野生型マウス、及びHFD食下MUP-uPAマウスにおける肝細胞のシリウスレッド染色による線維症のレベルを示す。

【図1B】図1BはBGP15で治療又は未治療のHFD食下MUP-uPAマウスのシリウスレッド染色を示す。

【図2】図2はChow又はHFD食で飼育され、BGP15で治療又は未治療の野生型(WT)及びMUP-uPAマウス(Mup)のALT濃度を示す。

50

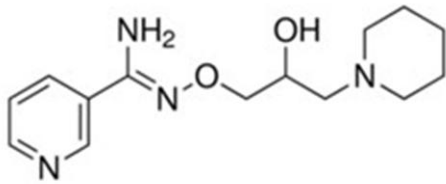
【発明を実施するための形態】

【0017】

上記の通り、第1の実施形態において、対象におけるNASHの治療方法を提供する。本方法はこのような対象に式Iの化合物、その互変異性体、鏡像異性体又は薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0018】

【化4】



(I)

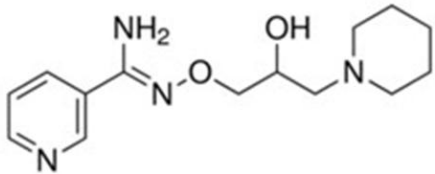
10

【0019】

上記の通り、第2の実施形態において、対象におけるNASH誘発性HCCの予防方法を提供する。本方法はNASHを患う対象に式Iの化合物、その互変異性体、鏡像異性体又は薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0020】

【化5】



(I)

20

【0021】

先行する研究は、インターロイキン6受容体トランスシグナリング応答を阻害することにより、HFD給餌マウスの肝炎を軽減することができることを明らかにしている(Kraakmanら、2015年)。

30

【0022】

インターロイキン6受容体トランスシグナリング応答阻害剤であるgp130Fcを用いた治療は、gp130タンパク質を過剰に発現する遺伝子導入マウスを用いることにより生体内で都合よく再現することができる(Kraakmanら、2015年)。

【0023】

gp130を過剰に発現するHFD給餌MUP-uPAマウスをBGP15で治療すると、疾患が改善する。

【0024】

従って、いくつかの実施形態において、本発明の方法は、対象にインターロイキン6受容体トランスシグナリング応答の阻害剤をBGP15と併用投与することをさらに含む。

40

【0025】

特定の実施形態において、インターロイキン6受容体トランスシグナリング応答阻害剤は、gp130Fc又はその機能的誘導体である。

【0026】

剤形

ここで提供される組成物は、従来の方法で作製される錠剤又はトローチ剤状であり得る。例えば、経口投与用錠剤及びカプセル剤は結合剤、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、及び湿潤剤を含むがこれらに限定されない従来の添加剤を含有し得る。錠剤は当技術分野で周知の方法によりコーティングされ得る。

50

【 0 0 2 7 】

ここで提供される組成物は、水性又は油性懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤及びエリキシル剤を含むがこれらに限定されない液体製剤でもあり得る。組成物は、使用前に水又は他の好適な媒体と構成される乾燥製品としても作製され得る。このような液体製剤は懸濁化剤、乳化剤、非水性媒体、及び防腐剤を含むがこれらに限定されない添加物を含有し得る。

【 0 0 2 8 】

ここで提供される組成物は、ココアバター又はグリセリド類を含むがこれに限定されない坐剤基剤を含有し得る坐薬としても作製され得る。

【 0 0 2 9 】

ここで提供される組成物は、吸入剤にも作製され得る。ジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタンなどの推薬を用いて乾燥粉末として、又はエアロゾール状で投与され得る液剤、懸濁剤、あるいは乳剤を含むがこれに限定されない剤形であり得る。

10

【 0 0 3 0 】

ここで提供される組成物は、クリーム剤、軟膏、ローション剤、ペースト剤、硬膏剤、貼付剤、又は膜を含むがこれに限定されない水性又は非水性媒体を含む経皮製剤としても作製され得る。

【 0 0 3 1 】

ここで提供される組成物は、注射又は持続注入を含むがこれに限定されない非経口投与用にも作製され得る。注射用製剤は油性又は水性媒体中の懸濁剤、液剤又は乳剤状であり得、懸濁化剤、安定剤及び分散剤を含むがこれらに限定されない配合剤を含有し得る。

20

【 0 0 3 2 】

投与

ここに記載した方法を用いた組成物は経口、非経口、舌下、経皮、経直腸、経粘膜、局所、吸入投与、頬側投与、又はその組み合わせで投与され得る。非経口投与は静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、鞘内、及び関節内を含むがこれらに限定されない。

【 0 0 3 3 】

本発明のいくつかの実施形態において、BGP15は1つ又は複数の他の医薬的活性剤と併用投与される。ここで用いられる「併用」という表現は、対象に同時に投与される薬剤を指す。2つ以上の薬剤は、対象が両方（又はそれ以上）の薬剤に同時に曝されるときは、「併用」投与されると見なされることを理解されたい。2つ以上の各薬剤は異なるスケジュールで投与され得、異なる薬剤の個別の用量は同時に、又は同じ組成中で投与される必要はない。むしろ、2つ（又はそれ以上の）薬剤が対象の体内に残留しさえすれば、「併用」投与とみなされる。

30

【 0 0 3 4 】

投与量

本方法は、治療有効量の組成物をそれを必要とする患者に投与することを含み得る。治療での使用に必要な治療有効量は、治療を受ける状態の性質、血流への造血幹細胞を増加させるのに望まれる時間の長さ、及び患者の年齢/状態により変わる。しかし、一般的に、成人の治療に用いられる用量は、通常1日当たり0.001mg/kgから約200mg/kgの範囲である。この用量は1日当たり約1µg/kgから約100µg/kgであり得る。所望の用量は単回投与、あるいは例えば1日当たり2、3、4又はそれ以上のサブ用量として適切な間隔で投与される複数回投与で都合よく投与され得る。複数回投与が望まれるか、又は必要とされ得る。

40

【 0 0 3 5 】

本投与量は、約0.1µg/kg、0.2µg/kg、0.3µg/kg、0.4µg/kg、0.5µg/kg、0.6µg/kg、0.7µg/kg、0.8µg/kg、0.9µg/kg、1µg/kg、2.5µg/kg、5.0µg/kg、7.5µg/kg、10.0µg/kg、12.5µg/kg、15.0µg/kg、17.5µg/kg、20.0µg/kg、22.5µg/kg、25.0µg/kg、27.5µg/kg、30.0µg/kg

50

、 3 2 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 3 5 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 3 7 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 4 0 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 4 2 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 4 5 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 4 7 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 5 0 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 5 2 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 5 5 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 5 7 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 6 0 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 6 2 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 6 5 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 6 7 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 7 0 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 7 2 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 7 5 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 7 7 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 8 0 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 8 2 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 8 5 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 8 7 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 9 0 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 9 2 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 9 5 0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、 9 7 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 又は1 mg / kgを含むがこれに限定されない任意の投与量であり得る。

【実施例】

【0036】

以下、本発明を非限定的実施例により説明する。

10

【0037】

実施例1：HFD下のMUP - uPAマウスのBGP15を用いた治療

水を含有するBGP15を用い、HFD食下のMUP - uPAマウスを飼育して、BGP15血清濃度をこの化合物が活性である200から400 ng / mLとする。このようなマウス10匹の12群を用い、NASHの治療、NASH誘発性HCCの予防におけるBGP15の有効性を決定する。

【0038】

腫瘍の無い肝臓サンプル、血液サンプル及び尿サンプルを約6週齢のコホートから得て、基準値を確立する。これらのサンプルは、腫瘍はなくNASH及び線維症を発症している約24カ月齢で採取した同様のサンプル、腫瘍を発症している約32カ月齢で採取したサンプルと比較される。Kraakmanら2015年及びUmamuraら2016年に記載されたように、採取したサンプルをRNAseqにより分析する。NASHのマーカーは、血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ(ALT)濃度及び血清アラントランスアミナーゼ(AST)濃度、アポトーシスのTUNEL染色、細胞浸潤のH&E染色、線維症のシリュスレッド染色、細胞増殖及びケラチンのKi67及びK19染色である。

20

【0039】

コントロールとして、低脂肪食であるChow食で飼育したマウスを用いることができる。

【0040】

図1A及び1Bに、18週間BGP15で治療又は未治療のHFD食下24カ月齢MUP - uPAのシリュスレッド染色を示す。図1Bでは、濃い領域は線維化した領域を示し、BGP15を用いた治療は線維症を劇的に低減する。

30

【0041】

図2に示す通り、HFD給餌マウスをBGP15で治療すると、ALT濃度が低減する。

【0042】

実施例2：MUP - uPA * sgp130マウスのBGP15を用いた治療

Kraakmanら2015年に記載されたsgp130Tgマウスを用いて異種交配したMUP - uPAマウスに、上記実施例1に記載の同じ手順を実施して、MUP - uPA * sgp130マウスを得、NASHの治療、NASH誘発性HCCの予防におけるsgp130及びBGP15の併用による有効性を決定する。

40

【0043】

参考文献

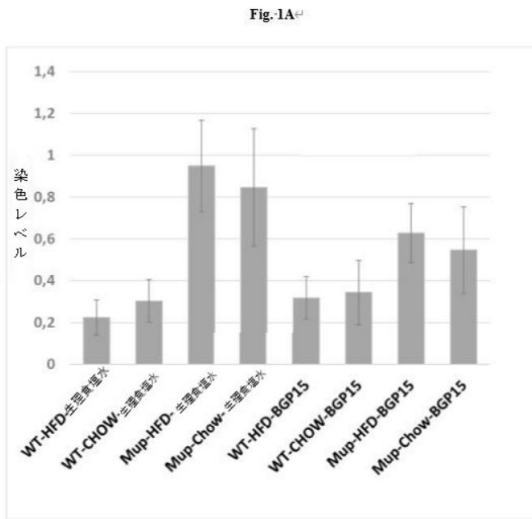
Bardos G et al., Toxicology and Applied Pharmacology (2003), 190(1), 9 - 16
 Clark, J.M., Brancati, F.L. & Diehl, A.M., Am J Gastroenterol 98, 960 - 967 (2003)
 Cohen, J.C., Horton, J.D. & Hobbs, H.H., Science 332, 1519 - 1523 (2011)
 El-Serag, H.B. & Kanwal, F., Hepatology 60, 1767 - 1775 (2014)

50

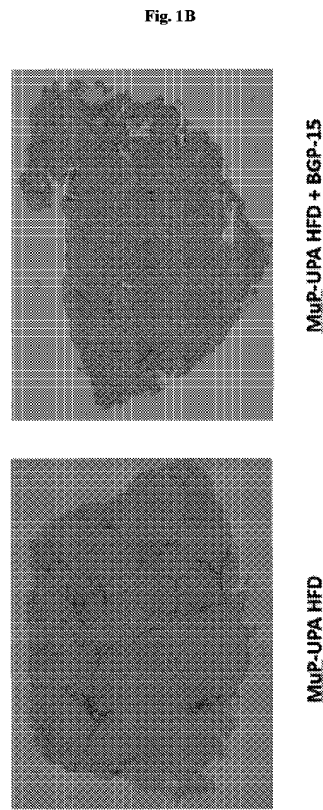
- El-Serag, H.B., N Engl J Med 365, 1118-1127 (2011)
- Eroglu B et al., Journal of Neurochemistry (2014), 130(5), 626-641
- Farkas et al., Biochemical Pharmacology, 2002, 63, 921-932
- Gehrig SM et al., Nature (London) 484(7394), 394-398 (2012)
- Halmosi et al., Molecular Pharmacology, 2001, 59(6), 1497-1505 10
- Kraakman, M.J., et al., Cell Metab 21, 403-416 (2015)
- Lazo, M., et al., Am J Epidemiol 178, 38-45 (2013)
- Literati-Nagy B et al., Metabolic Syndrome and Related Disorders (2014), 12(2)
- Maurel, M., Samali, A. & Chevet, . Cancer Cell 26, 301-303 (2014)
- Nagy et al., Toxicology and Applied Pharmacology 243. 96-103 (2010) 20
- Nakagawa, H., et al., Cancer Cell 26, 331-343 (2014)
- Sapra, G., et al. Nature communications 5, 5705 (2014)
- Starley, B.Q., Calcagno, C.J. & Harrison, S.A., Hepatology 51, 1820-1832 (2010)
- Szabados et al., Biochemical Pharmacology . 2000, 59, 937-945
- Umemura et al., Cancer Cell. 2016 Jun 13; 29(6):935-48. 30
- Wu et al., Development, 2015, 142, 681-691

【図面】

【図 1 A】



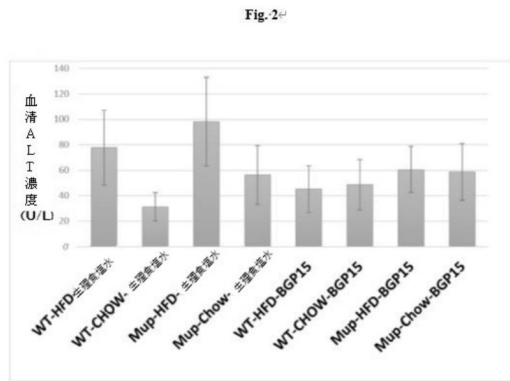
【図 1 B】



10

20

【図 2】



30

40

50

フロントページの続き

ハンガリー国 1132 ブダペスト, ヴィクトル ユーゴー ストリート 45

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開2004-182638(JP, A)

ANTICANCER RESEARCH, 2006年, 26, pp.1023-1028

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91(12), 2006年, pp.4753-4761

Horm Metab Res, 2009年, 41, pp.374-380

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)