

(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2018-524274

(P2018-524274A)

(43) 公表日 平成30年8月30日(2018.8.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 C 59/76 (2006.01)</b>	C 0 7 C 59/76 C S P	2 G 0 4 5
<b>A 6 1 K 31/202 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/202	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	4 H 0 0 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-559093 (P2017-559093)	(71) 出願人	514134169
(86) (22) 出願日	平成28年5月12日 (2016.5.12)		ディーエス バイオファーマ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年1月4日 (2018.1.4)		アイルランド国 ダブリン 18 レパー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/000732		ズタウン サウス カウンティ ビジネス
(87) 国際公開番号	W02016/181221		パーク トリンテック ビルディング
(87) 国際公開日	平成28年11月17日 (2016.11.17)	(74) 代理人	100097456
(31) 優先権主張番号	62/160,863		弁理士 石川 徹
(32) 優先日	平成27年5月13日 (2015.5.13)	(72) 発明者	メハル マンク
(33) 優先権主張国	米国 (US)		英国 バーミンガム ビー47 5ピーエ
			ス ハリウッド ドライブ 21
		(72) 発明者	ジョン クリマク
			アイルランド 18 ダブリン レパーズ
			タウン サウス カウンティ ビジネス
			パーク シー/オー トリンテック ビル
			ディング
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 15-オキソ-EPAまたは15-オキソ-DGLAを含む組成物、ならびにその作製及び使用方法

## (57) 【要約】

本開示は、15-オキソ-EPA及び15-オキソ-DGLA、15-オキソ-EPA及び/または15-オキソ-DGLAを含む組成物、ならびに15-オキソ-EPA及び/または15-オキソ-DGLAを投与することによって、線維症、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び/または予防を必要としている対象において、それを行う方法を提供する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(5Z, 8Z, 11Z, 13E, 17Z) - 15 - オキソイコサ - 5, 8, 11, 13, 17 - ペンタエン酸 (「15 - オキソ - EPA」)。

## 【請求項 2】

約 0.1g ~ 約 4g の (5Z, 8Z, 11Z, 13E, 17Z) - 15 - オキソイコサ - 5, 8, 11, 13, 17 - ペンタエン酸 (「15 - オキソ - EPA」) を含む組成物。

## 【請求項 3】

(5Z, 8Z, 11Z, 13E, 17Z) - 15 - オキソイコサ - 5, 8, 11, 13, 17 - ペンタエン酸 (「15 - オキソ - EPA」) と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。 10

## 【請求項 4】

(8Z, 11Z, 13E) - 15 - オキソイコサ - 8, 11, 13 - トリエン酸 (「15 - オキソ - DGLA」)。

## 【請求項 5】

約 0.1g ~ 約 4g の (8Z, 11Z, 13E) - 15 - オキソイコサ - 8, 11, 13 - トリエン酸 (「15 - オキソ - DGLA」) を含む組成物。

## 【請求項 6】

(8Z, 11Z, 13E) - 15 - オキソイコサ - 8, 11, 13 - トリエン酸 (「15 - オキソ - DGLA」) と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。 20

## 【請求項 7】

線維症、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び/または予防を必要としている対象において、それを行う方法であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、組成物、または医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

## 【請求項 8】

前記線維症は、肺、肝臓、心臓、縦隔、骨髄、後腹膜腔、皮膚、腸、関節、生殖器、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される臓器または組織と関連する、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記線維症は、肝線維症である、請求項 7 または請求項 8 に記載の方法。 30

## 【請求項 10】

前記線維症は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と関連する、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

NAFLD 活動性スコア (NAS) は、前記組成物の投与後に前記対象において低減され、任意に、

前記 NAS は、ベースラインと比較して前記対象において低減されるか、または

前記対象は、線維症療法を受けており、前記 NAS は、前記組成物を投与されていない第 2 の対象と比較して、前記対象において低減され、前記第 2 の対象は任意に、プラシーボを投与されており、かつ/または前記第 2 の対象は任意に、線維症療法を受けており、 40

任意に、前記線維症療法は、前記化合物、組成物、または医薬組成物の投与中に継続される、請求項 7 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記線維症療法は、C 型肝炎ウイルス (HCV) 非抗ウイルス薬、HCV 抗ウイルス薬、B 型肝炎ウイルス (HBV) 非抗ウイルス薬、HBV 抗ウイルス薬、原発性胆汁性硬変薬、アルコール性肝炎薬、原発性硬化性胆管炎薬、NASH 薬、自己免疫性肝炎薬、肺線維症薬、嚢胞性線維症薬、腎線維症薬、皮膚線維症、骨髄線維症薬、好酸球性食道炎薬、抗 TGF - 薬、抗 CTGF 薬、組み換えヒト血清アミロイド P 薬、抗 IL - 4 薬、抗 IL - 5 薬 (例えば、メボリズマブ)、抗 IL - 13 薬、神経化学受容体薬、抗 IL - 17 50

A薬、HhもしくはHh(R)SMOアンタゴニスト、CCR5アンタゴニスト、CCR4細胞動員阻害剤、CXCR4アンタゴニスト、抗CXCR4薬、CXCR3アンタゴニスト、抗CCL17薬、NOX阻害剤、コバキソン、アディポネクチン、AMPKアゴニスト、Yボックス結合タンパク質-1、筋線維芽細胞動員阻害剤、抗Th17 MMP誘導剤、抗細胞外マトリックス沈着化合物、アデノシン受容体アンタゴニスト、マイクロRNA(miR)薬、幹細胞、テノヒビル、抗コラーゲン架橋薬(例えば、シムツズマブ、モガムリズマブ)、またはバルサルタン、テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン、エプロサルタン、オルメサルタンからなる群から選択されるアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)、または上記のうちのいずれかの組み合わせの投与を含む、請求項11に記載の方法。

10

【請求項13】

前記15-オキソ-EPA、15-オキソ-EPAを含む前記組成物、15-オキソ-EPAを含む前記医薬組成物、前記15-オキソ-DGLA、15-オキソ-DGLAを含む前記組成物、または15-オキソ-DGLAを含む前記医薬組成物は、経口投与される、請求項7~12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記15-オキソ-EPAまたは前記15-オキソ-DGLAは、前記組成物中の唯一の活性成分である、請求項7~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記組成物は、前記線維症療法に影響を及ぼすための追加の薬剤をさらに含む、請求項11~13のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項16】

前記15-オキソ-EPA、15-オキソ-EPAを含む前記組成物、15-オキソ-EPAを含む前記医薬組成物、前記15-オキソ-DGLA、15-オキソ-DGLAを含む前記組成物、または15-オキソ-DGLAを含む前記医薬組成物を投与する前に、前記対象を、線維症があると特定することをさらに含む、請求項7~15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記15-オキソ-EPA、15-オキソ-EPAを含む前記組成物、15-オキソ-EPAを含む前記医薬組成物、前記15-オキソ-DGLA、15-オキソ-DGLAを含む前記組成物、または15-オキソ-DGLAを含む前記医薬組成物を投与する前に、前記対象を、線維症を発症するリスクが高いと特定することをさらに含む、請求項7~16のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項18】

前記特定ステップは、前記対象と関連したNASを決定することを含み、任意に、前記対象と関連した前記NASは、少なくとも3である、請求項16または請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記特定ステップは、前記対象と関連した核酸分子の遺伝子突然変異に関するスクリーニングを含む、請求項16~18のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項20】

前記特定ステップは、前記対象と関連した血液及び/または血清の分析を取得することを含む、請求項16~19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

前記特定ステップは、前記対象と関連した組織を検査することを含み、任意に、前記組織は、前記対象と関連した組織学的組織試料である、請求項16~20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

ある期間にわたって前記組成物を投与した後に、前記対象と関連した第2のより低いNAS値を決定することをさらに含む、請求項18~21のいずれか1項に記載の方法。

50

**【請求項 2 3】**

前記 1 5 - オキソ - E P A または前記 1 5 - オキソ - D G L A は、遊離酸形態である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、組成物、医薬組成物、または方法。

**【請求項 2 4】**

前記 1 5 - オキソ - E P A または前記 1 5 - オキソ - D G L A は、エステル化形態であり、

任意に、前記エステル化形態は、アルキルエステル形態であり、

任意に、前記エステル化形態は、トリグリセリド形態である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、組成物、医薬組成物、または方法。

**【請求項 2 5】**

前記 1 5 - オキソ - E P A または前記 1 5 - オキソ - D G L A は、エチルエステル形態である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、組成物、医薬組成物、または方法。

10

**【請求項 2 6】**

前記炎症性疾患は、尋常性座瘡、喘息、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、セリアック病、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、骨盤炎症性疾患、再灌流傷害、関節リウマチ、サルコイドーシス、移植拒絶反応、脈管炎、及び間質性膀胱炎から選択される、請求項 7 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

20

**【0 0 0 1】**

優先権の主張

本願は、2015年5月13日出願の米国仮特許出願第62/160,863号に対する優先権を主張し、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

**【0 0 0 2】**

本開示は、1 5 - オキソ - E P A または 1 5 - オキソ - D G L A を含む ( 5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 3 E , 1 7 Z ) - 1 5 - オキソイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 , 1 7 - ペンタエン酸 ( 1 5 - オキソ - E P A と称される ) 及び ( 8 Z , 1 1 Z , 1 3 E ) - 1 5 - オキソイコサ - 8 , 1 1 , 1 3 - トリエン酸 ( 1 5 - オキソ - D G L A と称される ) 組成物、製剤、及び投薬単位、ならびに 1 5 - オキソ - E P A もしくは 1 5 - オキソ - D G L A ( またはそれを含む医薬組成物 ) を、それを必要としている対象に投与することによって線維症 ( 例えば、肝線維症 ) 、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害を治療または予防するための方法を提供する。

30

**【発明の概要】****【0 0 0 3】**

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症 ( 例えば、肝線維症 ) 、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び / または予防を必要としている対象において、それを行う方法を提供し、方法は、1 5 - オキソ - E P A を含む組成物を対象に投与することを含む。

**【0 0 0 4】**

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症療法を受けている対象において線維症を治療する方法を提供し、方法は、1 5 - オキソ - E P A を含む組成物を対象に投与することを含む。

40

**【0 0 0 5】**

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症 ( 例えば、肝線維症 ) 、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害を治療及び / または予防するための組成物を必要としている対象において、それを提供し、組成物は、有効量の 1 5 - オキソ - E P A を含む。

**【0 0 0 6】**

いくつかの実施形態において、本開示は、対象において線維症 ( 例えば、肝線維症 ) 、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害を治療及び / または予防するための 1 5 - オ

50

キソ - E P A (または 15 - オキシ - E P A を含む医薬組成物) の使用を提供する。

【0007】

いくつかの実施形態において、本開示は、15 - オキシ - E P A を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症 (例えば、肝線維症)、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び / または予防を必要としている対象において、それを行う方法を提供し、方法は、15 - オキシ - D G L A を含む組成物を対象に投与することを含む。

【0009】

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症療法を受けている対象において線維症を治療する方法を提供し、方法は、15 - オキシ - D G L A を含む組成物を対象に投与することを含む。

【0010】

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症 (例えば、肝線維症)、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び / または予防するための組成物を必要としている対象において、それを提供し、組成物は、有効量の 15 - オキシ - D G L A を含む。

【0011】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象において線維症 (例えば、肝線維症)、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び / または予防するための 15 - オキシ - D G L A (または 15 - オキシ - D G L A を含む医薬組成物) の使用を提供する。

【0012】

いくつかの実施形態において、本開示は、15 - オキシ - D G L A を含む医薬組成物を提供する。

【0013】

本明細書に開示される技術の他の特徴及び利点は、以下の発明を実施するための形態から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

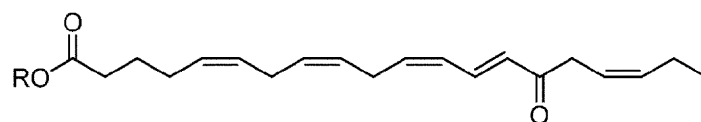
【0014】

一実施形態において、本開示は、15 - オキシ - E P A、15 - オキシ - D G L A、またはこれらの組み合わせを含む組成物と、線維症 (例えば、肝線維症)、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び / または予防を必要としている対象において、それを使用する方法とを提供する。

【0015】

15 - オキシ - E P A は、式 (I) に示される一般構造及び I U P A C 名を有する。

【化1】



R=H: (5Z, 8Z, 11Z, 13E, 17Z) - 15-オキシイコサ-5, 8, 11, 13, 17-ペンタエン酸 (penatenic acid)

式 (I)

【0016】

15 - オキシ - E P A は、当該技術分野において既知の方法に従って、エイコサペンタエン酸 (E P A) から合成され得る。本明細書で使用される場合、「15 - オキシ - E P A」という用語は、その遊離酸形態での 15 - オキシ - E P A、及び / あるいは式 (I) と一致する薬学的に許容されるエステル、抱合体、もしくは塩、または上記のうちのい

10

20

30

40

50

れかの混合物などのその誘導体 (R = H) (R はイオンである) を指し得る。いくつかの実施形態において、15 - オキソ - EPA は、遊離酸形態 (すなわち、R = H) で使用される。あるいは、15 - オキソ - EPA の薬学的に許容されるエステルまたは塩は、本開示のある特定の実施形態で使用される。いくつかの実施形態において、15 - オキソ - EPA は、メチルエステル (R = CH<sub>3</sub>) またはエチルエステル (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 形態などの C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルエステルの形態である。

#### 【0017】

本明細書で使用される場合、「EPA」は、20 : 5 n - 3、オメガ - 3 脂肪酸としても既知のエイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエン酸を指す。EPA は、商業的供給源を通じて容易に得ることができる。

10

#### 【0018】

15 - オキソ - DGLA は、式 (II) に示される一般構造及び IUPAC 名を有する。

#### 【化2】



20

R=H: (8Z, 11Z, 13E) - 15-オキソイコサ-8, 11, 13-トリエン酸  
式 (II)

#### 【0019】

15 - オキソ - DGLA は、当該技術分野において既知の方法に従って、ジホモ - ガンマ - リノレン酸 (DGLA) から合成され得る。本明細書で使用される場合、「15 - オキソ - DGLA」という用語は、その遊離酸形態での 15 - オキソ - DGLA、及び / あるいは式 (I) と一致する薬学的に許容されるエステル、抱合体、もしくは塩、または上記のうちのいずれかの混合物などのその誘導体 (R = H) (R はイオンである) を指し得る。いくつかの実施形態において、15 - オキソ - DGLA は、遊離酸形態 (すなわち、R = H) で使用される。あるいは、15 - オキソ - DGLA の薬学的に許容されるエステルまたは塩は、本開示のある特定の実施形態で使用される。いくつかの実施形態において、15 - オキソ - DGLA は、メチルエステル (R = CH<sub>3</sub>) またはエチルエステル (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 形態などの C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルエステルの形態である。

30

#### 【0020】

本明細書で使用される場合、「DGLA」は、20 : 3 n - 6、オメガ - 6 脂肪酸としても既知のエイコサ - 8, 11, 14 - トリエン酸を指す。DGLA は、商業的供給源を通じて容易に得ることができる。

#### 【0021】

それに応じて、本開示の一態様において、対象において線維症を治療及び / または予防する方法が提供され、治療有効量の 15 - オキソ - EPA または 15 - オキソ - EPA を含む組成物を対象に投与することを含む。

40

#### 【0022】

本開示の別の態様において、対象において線維症を治療及び / または予防する方法が提供され、治療有効量の 15 - オキソ - DGLA または 15 - オキソ - DGLA を含む組成物を対象に投与することを含む。

#### 【0023】

本開示は、線維症 (例えば、肝線維症)、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び / または予防で使用するための、15 - オキソ - EPA または 15 - オキソ - EPA を含む組成物を提供する。

50

## 【 0 0 2 4 】

本開示はまた、線維症（例えば、肝線維症）、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び／または予防で使用するための、１５ - オキシ - D G L Aまたは１５ - オキシ - D G L Aを含む組成物を提供する。

## 【 0 0 2 5 】

本開示は、線維症（例えば、肝線維症）、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び／または予防するための薬剤の製造における、１５ - オキシ - E P Aまたは１５ - オキシ - E P Aを含む組成物の使用を提供する。

## 【 0 0 2 6 】

本開示は、線維症（例えば、肝線維症）、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び／または予防するための薬剤の製造における、１５ - オキシ - D G L Aまたは１５ - オキシ - D G L Aを含む組成物の使用を提供する。

10

## 【 0 0 2 7 】

別の態様において、本開示は、治療有効量の１５ - オキシ - E P Aを含む医薬組成物を提供する。１５ - オキシ - E P Aは、本明細書に記述される医薬組成物中で、かつ方法及び使用において、唯一の活性成分（例えば、A P I）であってもよい。１５ - オキシ - E P Aは、唯一の活性成分であってもよい。あるいは、１５ - オキシ - E P Aは、線維症の治療及び／または予防するための別の薬剤（複数可）との共製剤化または共投与のために組み合わせられてもよい。追加の活性剤（複数可）が使用されることになっている場合、１５ - オキシ - E P Aは、単一の投薬単位として共製剤化され得るか、または１５ - オキシ - E P A及び追加の線維症治療薬は、協調投与、併用投与、もしくは同時投与のための２～複数の投薬単位として製剤化され得る。

20

## 【 0 0 2 8 】

別の態様において、本開示は、治療有効量の１５ - オキシ - D G L Aを含む医薬組成物を提供する。１５ - オキシ - D G L Aは、本明細書に記述される医薬組成物中で、かつ方法及び使用において、唯一の活性成分（例えば、A P I）であってもよい。１５ - オキシ - D G L Aは、唯一の活性成分であってもよい。あるいは、１５ - オキシ - D G L Aは、線維症の治療及び／または予防するための別の薬剤（複数可）との共製剤化または共投与のために組み合わせられてもよい。追加の活性剤（複数可）が使用されることになっている場合、１５ - オキシ - D G L Aは、単回投薬単位として共製剤化され得るか、または１５ - オキシ - D G L A及び追加の線維症治療薬は、協調投与、併用投与、もしくは同時投与のための２回～複数回投薬単位として製剤化され得る。

30

## 【 0 0 2 9 】

本開示はまた、１５ - オキシ - E P Aの製剤と、１５ - オキシ - E P Aを含む製剤と、線維症（例えば、肝線維症）、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び／または予防するためのこれらの製剤の使用法とを提供する。

## 【 0 0 3 0 】

本開示はまた、１５ - オキシ - D G L Aの製剤と、１５ - オキシ - D G L Aを含む製剤と、線維症（例えば、肝線維症）、皮膚疾患、炎症、腎臓病、または腎機能障害の治療及び／または予防するためのこれらの製剤の使用法とを提供する。

40

## 【 0 0 3 1 】

本開示は、１５ - オキシ - E P Aを含む、経口送達のための医薬組成物をさらに提供する。その組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。１５ - オキシ - E P Aは、本明細書で考察される任意の形態であってもよい。１５ - オキシ - E P Aは、約１ m g～約１ 0 , 0 0 0 m gの量の１つ以上の分割された投薬単位で存在してもよい。

## 【 0 0 3 2 】

本開示は、１５ - オキシ - D G L Aを含む、経口送達のための医薬組成物をさらに提供する。その組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。１５ - オキシ - D G L Aは、本明細書で考察される任意の形態であってもよい。１５ - オキシ - D G L Aは、約１ m g～約１ 0 , 0 0 0 m gの量の１つ以上の分割された投薬単位で存在してもよい。

50

## 【0033】

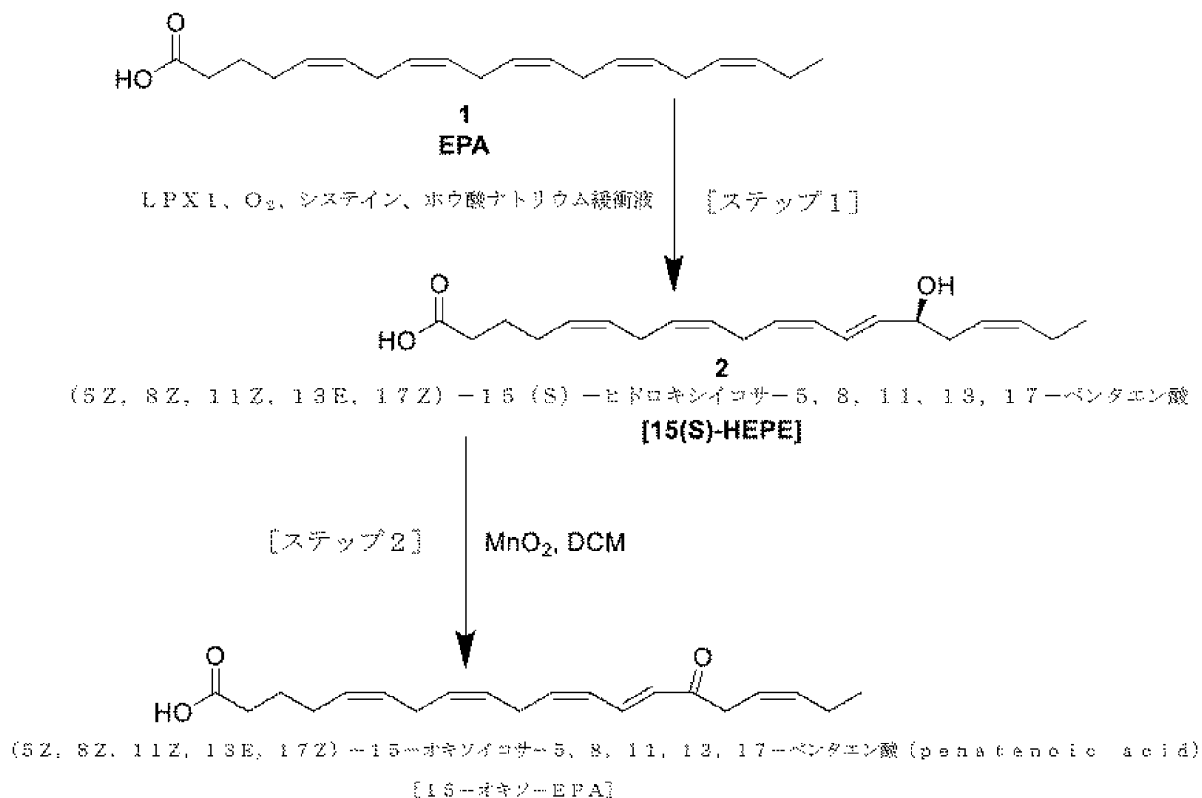
## 15 - オキソ - EPA

一実施形態において、本開示の組成物は、活性成分として15 - オキソ - EPAを含む。本明細書で使用される場合、「15 - オキソ - EPA」という用語は、その遊離酸形態での15 - オキソ - EPA、及び/あるいは薬学的に許容されるエステル、抱合体、もしくは塩、または上記のうちのいずれかの混合物を指す。15 - オキソ - EPAは、当該技術分野において既知の方法を介して合成され得る。一実施形態において、15 - オキソ - EPAは、スキーム1に示される2ステッププロセスにおいて、EPAから合成され得る。

スキーム1 .

10

## 【化3】



20

30

## 【0034】

ステップ1において、EPA(1)は、適切な濃度の試薬、酸素、硼砂、L - システイン、及び特異的酵素LPX1を使用して、その対応する15(S) - ヒドロキシ化合物(化合物2)(15 - (S) - HEPE)に変換される。ステップ2において、ステップ1から得られる15 - (S) - HEPE(化合物2)は、ジクロロメタン(DCM)中のMnO<sub>2</sub>を用いた酸化を受けて、15 - オキソ - EPAを得る。

## 【0035】

40

15 - オキソ - EPAの誘導体が代わりに使用されてもよいが、「15 - オキソ - EPAの誘導体」という用語は、15 - オキソ - EPAのオキソ基を欠いているいかなる誘導体化合物も含まない。本文脈における「薬学的に許容される」という用語は、当該の物質が、対象に対する許容できない毒性または組成物の他の構成成分との相互作用をもたらさないことを意味する。

## 【0036】

一実施形態において、15 - オキソ - EPAは、エチルエステルなどのエステルの形態である(本明細書において、E - 15 - オキソ - EPAまたはエチル - 15 - オキソ - EPAとも称される)。いくつかの実施形態において、15 - オキソ - EPAは、15 - オキソ - EPAのC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>アルキルエステルを含む。別の実施形態において、15 - オキ

50



ソ - E P A は、15 - オキソ - E P A メチルエステル、15 - オキソ - E P A プロピルエステル、または15 - オキソ - E P A ブチルエステルを含む。

【0037】

別の実施形態において、15 - オキソ - E P A は、リチウム15 - オキソ - E P A、モノ、ジ、もしくはトリグリセリド15 - オキソ - E P A、または15 - オキソ - E P A の任意の他のエステルもしくは塩、または15 - オキソ - E P A の遊離酸形態を含む。

【0038】

様々な実施形態において、本開示は、15 - オキソ - E P A を含む医薬組成物、例えば、経口送達可能な組成物を提供する。一実施形態において、組成物は、治療有効量の15 - オキソ - E P A を含む。一実施形態において、医薬組成物は、重量で約0.1% ~ 約99%、約1% ~ 約95%、約5% ~ 約90%の15 - オキソ - E P A を含む。

【0039】

一実施形態において、医薬組成物は、重量で約少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の15 - オキソ - E P A を含む。一実施形態において、医薬組成物は、重量で少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の15 - オキソ - E P A を含む。

【0040】

別の実施形態において、15 - オキソ - E P A は、約1mg ~ 約10,000mg、25mg ~ 約7500mg、約25mg ~ 約5000mg、約50mg ~ 約5000mg、約50mg ~ 約3000mg、約75mg ~ 約2500mg、または約100mg ~ 約1000mg、例えば、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、約2400mg、約2425mg、約2450mg、約2475mg、約2500mg、約2525mg、約2550mg、約2575mg、約2600mg、約2625mg、約2650mg、約2675mg、約2700mg、約2725mg、約2750mg、約2775mg、約2800mg、約2825mg、約2850mg、約2875mg、約2900mg、約2925mg、約2950mg、約2975mg、約3000mg、約3025mg、約3050mg、約3075mg、約3100mg、約3125mg、約3150mg、約3175mg、約3200mg、約3225mg、約3250mg、約3275mg、約3300mg、約3325mg、約3350mg、約3375mg、約3400mg、約3425mg、約3450mg、約3475mg、約3500mg、約3525mg、約3550mg、約3575mg、約3600mg、約3625mg、約3650mg、約3675mg、約3700mg、約3725mg、約3750mg、約3775mg、約3800mg、約3825mg、約3850mg、

10

20

30

40

50

約 3 8 7 5 m g、約 3 9 0 0 m g、約 3 9 2 5 m g、約 3 9 5 0 m g、約 3 9 7 5 m g、  
約 4 0 0 0 m g、約 4 0 2 5 m g、約 4 0 5 0 m g、約 4 0 7 5 m g、約 4 1 0 0 m g、  
約 4 1 2 5 m g、約 4 1 5 0 m g、約 4 1 7 5 m g、約 4 2 0 0 m g、約 4 2 2 5 m g、  
約 4 2 5 0 m g、約 4 2 7 5 m g、約 4 3 0 0 m g、約 4 3 2 5 m g、約 4 3 5 0 m g、  
約 4 3 7 5 m g、約 4 4 0 0 m g、約 4 4 2 5 m g、約 4 4 5 0 m g、約 4 4 7 5 m g、  
約 4 5 0 0 m g、約 4 5 2 5 m g、約 4 5 5 0 m g、約 4 5 7 5 m g、約 4 6 0 0 m g、  
約 4 6 2 5 m g、約 4 6 5 0 m g、約 4 6 7 5 m g、約 4 7 0 0 m g、約 4 7 2 5 m g、  
約 4 7 5 0 m g、約 4 7 7 5 m g、約 4 8 0 0 m g、約 4 8 2 5 m g、約 4 8 5 0 m g、  
約 4 8 7 5 m g、約 4 9 0 0 m g、約 4 9 2 5 m g、約 4 9 5 0 m g、約 4 9 7 5 m g、  
約 5 0 0 0 m g、約 5 0 2 5 m g、約 5 0 5 0 m g、約 5 0 7 5 m g、約 5 1 0 0 m g、  
約 5 1 2 5 m g、約 5 1 5 0 m g、約 5 1 7 5 m g、約 5 2 0 0 m g、約 5 2 2 5 m g、  
約 5 2 5 0 m g、約 5 2 7 5 m g、約 5 3 0 0 m g、約 5 3 2 5 m g、約 5 3 5 0 m g、  
約 5 3 7 5 m g、約 5 4 0 0 m g、約 5 4 2 5 m g、約 5 4 5 0 m g、約 5 4 7 5 m g、  
約 5 5 0 0 m g、約 5 5 2 5 m g、約 5 5 5 0 m g、約 5 5 7 5 m g、約 5 6 0 0 m g、  
約 5 6 2 5 m g、約 5 6 5 0 m g、約 5 6 7 5 m g、約 5 7 0 0 m g、約 5 7 2 5 m g、  
約 5 7 5 0 m g、約 5 7 7 5 m g、約 5 8 0 0 m g、約 5 8 2 5 m g、約 5 8 5 0 m g、  
約 5 8 7 5 m g、約 5 9 0 0 m g、約 5 9 2 5 m g、約 5 9 5 0 m g、約 5 9 7 5 m g、  
約 6 0 0 0 m g、約 6 0 2 5 m g、約 6 0 5 0 m g、約 6 0 7 5 m g、約 6 1 0 0 m g、  
約 6 1 2 5 m g、約 6 1 5 0 m g、約 6 1 7 5 m g、約 6 2 0 0 m g、約 6 2 2 5 m g、  
約 6 2 5 0 m g、約 6 2 7 5 m g、約 6 3 0 0 m g、約 6 3 2 5 m g、約 6 3 5 0 m g、  
約 6 3 7 5 m g、約 6 4 0 0 m g、約 6 4 2 5 m g、約 6 4 5 0 m g、約 6 4 7 5 m g、  
約 6 5 0 0 m g、約 6 5 2 5 m g、約 6 5 5 0 m g、約 6 5 7 5 m g、約 6 6 0 0 m g、  
約 6 6 2 5 m g、約 6 6 5 0 m g、約 6 6 7 5 m g、約 6 7 0 0 m g、約 6 7 2 5 m g、  
約 6 7 5 0 m g、約 6 7 7 5 m g、約 6 8 0 0 m g、約 6 8 2 5 m g、約 6 8 5 0 m g、  
約 6 8 7 5 m g、約 6 9 0 0 m g、約 6 9 2 5 m g、約 6 9 5 0 m g、約 6 9 7 5 m g、  
約 7 0 0 0 m g、約 7 0 2 5 m g、約 7 0 5 0 m g、約 7 0 7 5 m g、約 7 1 0 0 m g、  
約 7 1 2 5 m g、約 7 1 5 0 m g、約 7 1 7 5 m g、約 7 2 0 0 m g、約 7 2 2 5 m g、  
約 7 2 5 0 m g、約 7 2 7 5 m g、約 7 3 0 0 m g、約 7 3 2 5 m g、約 7 3 5 0 m g、  
約 7 3 7 5 m g、約 7 4 0 0 m g、約 7 4 2 5 m g、約 7 4 5 0 m g、約 7 4 7 5 m g、  
約 7 5 0 0 m g、約 7 5 2 5 m g、約 7 5 5 0 m g、約 7 5 7 5 m g、約 7 6 0 0 m g、  
約 7 6 2 5 m g、約 7 6 5 0 m g、約 7 6 7 5 m g、約 7 7 0 0 m g、約 7 7 2 5 m g、  
約 7 7 5 0 m g、約 7 7 7 5 m g、約 7 8 0 0 m g、約 7 8 2 5 m g、約 7 8 5 0 m g、  
約 7 8 7 5 m g、約 7 9 0 0 m g、約 7 9 2 5 m g、約 7 9 5 0 m g、約 7 9 7 5 m g、  
約 8 0 0 0 m g、約 8 0 2 5 m g、約 8 0 5 0 m g、約 8 0 7 5 m g、約 8 1 0 0 m g、  
約 8 1 2 5 m g、約 8 1 5 0 m g、約 8 1 7 5 m g、約 8 2 0 0 m g、約 8 2 2 5 m g、  
約 8 2 5 0 m g、約 8 2 7 5 m g、約 8 3 0 0 m g、約 8 3 2 5 m g、約 8 3 5 0 m g、  
約 8 3 7 5 m g、約 8 4 0 0 m g、約 8 4 2 5 m g、約 8 4 5 0 m g、約 8 4 7 5 m g、  
約 8 5 0 0 m g、約 8 5 2 5 m g、約 8 5 5 0 m g、約 8 5 7 5 m g、約 8 6 0 0 m g、  
約 8 6 2 5 m g、約 8 6 5 0 m g、約 8 6 7 5 m g、約 8 7 0 0 m g、約 8 7 2 5 m g、  
約 8 7 5 0 m g、約 8 7 7 5 m g、約 8 8 0 0 m g、約 8 8 2 5 m g、約 8 8 5 0 m g、  
約 8 8 7 5 m g、約 8 9 0 0 m g、約 8 9 2 5 m g、約 8 9 5 0 m g、約 8 9 7 5 m g、  
約 9 0 0 0 m g、約 9 0 2 5 m g、約 9 0 5 0 m g、約 9 0 7 5 m g、約 9 1 0 0 m g、  
約 9 1 2 5 m g、約 9 1 5 0 m g、約 9 1 7 5 m g、約 9 2 0 0 m g、約 9 2 2 5 m g、  
約 9 2 5 0 m g、約 9 2 7 5 m g、約 9 3 0 0 m g、約 9 3 2 5 m g、約 9 3 5 0 m g、  
約 9 3 7 5 m g、約 9 4 0 0 m g、約 9 4 2 5 m g、約 9 4 5 0 m g、約 9 4 7 5 m g、  
約 9 5 0 0 m g、約 9 5 2 5 m g、約 9 5 5 0 m g、約 9 5 7 5 m g、約 9 6 0 0 m g、  
約 9 6 2 5 m g、約 9 6 5 0 m g、約 9 6 7 5 m g、約 9 7 0 0 m g、約 9 7 2 5 m g、  
約 9 7 5 0 m g、約 9 7 7 5 m g、約 9 8 0 0 m g、約 9 8 2 5 m g、約 9 8 5 0 m g、  
約 9 8 7 5 m g、約 9 9 0 0 m g、約 9 9 2 5 m g、約 9 9 5 0 m g、約 9 9 7 5 m g、  
または約 1 0 , 0 0 0 m g の量で本開示の組成物中に存在する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 1 】

一実施形態において、本開示の組成物中に存在する 15 - オキソ - E P A は、少なくとも 90 重量 % の 15 - オキソ - E P A を含む。15 - オキソ - E P A 組成物は、より高純度の 15 - オキソ - E P A、例えば、少なくとも 95 重量 % の 15 - オキソ - E P A または少なくとも 97 重量 % の 15 - オキソ - E P A を含むことができ、15 - オキソ - E P A は、本明細書に記載される 15 - オキソ - E P A の任意の形態である。15 - オキソ - E P A の純度は、本明細書で提供される 15 - オキソ - E P A の記載のうちのいずれかによってさらに定義され得る（例えば、不純物プロファイル）。

## 【 0 0 4 2 】

上記では、医薬組成物中の 15 - オキソ - E P A の量及びそれらの純度が考察される。必須脂肪酸及びそれらの合成の性質は、15 - オキソ - E P A 組成物が必須脂肪酸代謝カスケード中の他の必須脂肪酸からの部分を含み得るようなものである。

## 【 0 0 4 3 】

一実施形態において、本開示の組成物は、アルファリノレン酸、ステアリドン酸、ドコサヘキサエン酸（D H A）、またはこれらの誘導体を含む、重量で約 10 % 以下、約 9 % 以下、約 8 % 以下、約 7 % 以下、約 6 % 以下、約 5 % 以下、約 4 % 以下、約 3 % 以下、約 2 % 以下、約 1 % 以下、または約 0.5 % 以下の他のオメガ - 3 脂肪酸を含有する。他の実施形態において、そのような他のオメガ - 3 脂肪酸は実質的に存在しないか、または存在しない。

## 【 0 0 4 4 】

別の実施形態において、15 - オキソ - E P A は、本開示の組成物中に存在する、重量で少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または 100 % の全ての脂肪酸を表す。

## 【 0 0 4 5 】

15 - オキソ - E P A の合成からの多少の残留エイコサペンタエン酸が存在する場合がある。重量で約 10 % 以下、約 9 % 以下、約 8 % 以下、約 7 % 以下、約 6 % 以下、約 5 % 以下、約 4 % 以下、約 3 % 以下、約 2 % 以下、約 1 % 以下、または約 0.5 % の E P A があり得る。あるいは、オキソ形態に変性されていない形態での E P A は実質的にないか、またはない。

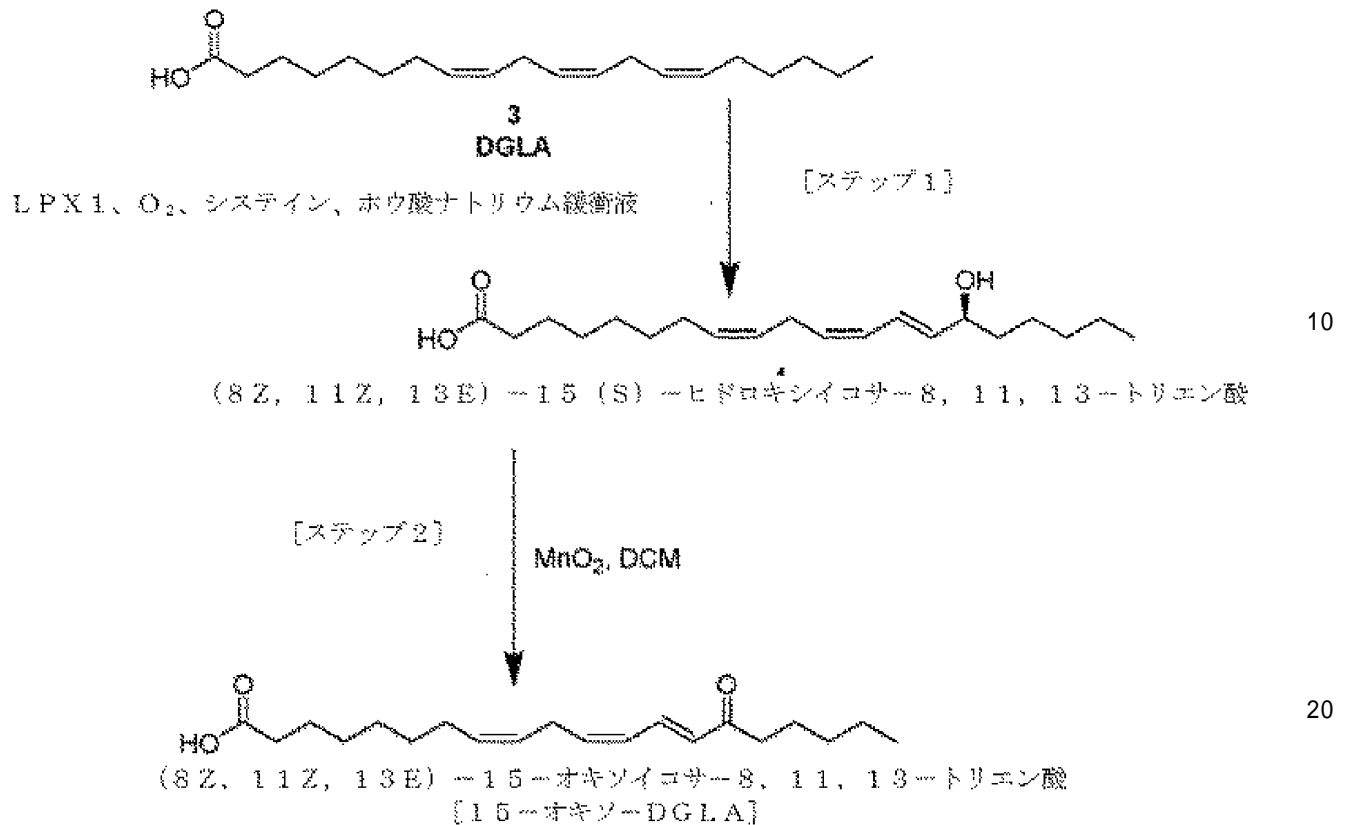
## 【 0 0 4 6 】

## 15 - オキソ - D G L A

一実施形態において、本開示の組成物は、活性成分として 15 - オキソ - D G L A を含む。本明細書で使用される場合、「15 - オキソ - D G L A」という用語は、その遊離酸形態での 15 - オキソ - D G L A、及び / あるいは薬学的に許容されるエステル、抱合体、もしくは塩、または上記のうちのいずれかの混合物を指す。15 - オキソ - D G L A は、当該技術分野において既知の方法を介して合成され得る。一実施形態において、15 - オキソ - D G L A は、スキーム 2 に示される 2 ステッププロセスにおいて、D G L A から合成され得る。

スキーム 2 .

## 【化 4】



## 【0047】

ステップ1において、DGLA（化合物3）は、適切な濃度の試薬、酸素、硼砂、L-システイン、及び特異的酵素LPX1を使用して、その対応する15（S）-ヒドロキシ化合物（化合物4）に変換される。ステップ2において、ステップ1から得られる化合物4は、ジクロロメタン（DCM）中のMnO<sub>2</sub>を用いた酸化を受けて、15-オキソ-DGLAを得る。

## 【0048】

15-オキソ-DGLAの誘導体が代わりに使用されてもよいが、「15-オキソ-DGLAの誘導体」という用語は、15-オキソ-DGLAのオキソ基を欠いているいかなる誘導体化合物も含まない。本文脈における「薬学的に許容される」という用語は、当該の物質が、対象に対する許容できない毒性または組成物の他の構成成分との相互作用をもたらさないことを意味する。

## 【0049】

一実施形態において、15-オキソ-DGLAは、エチルエステルなどのエステルの形態である（本明細書において、E-15-オキソ-DGLAまたはエチル-15-オキソ-DGLAとも称される）。いくつかの実施形態において、15-オキソ-DGLAは、15-オキソ-DGLAのC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルエステルを含む。別の実施形態において、15-オキソ-DGLAは、15-オキソ-DGLAメチルエステル、15-オキソ-DGLAプロピルエステル、または15-オキソ-DGLAブチルエステルを含む。

## 【0050】

別の実施形態において、15-オキソ-DGLAは、リチウム15-オキソ-DGLA、モノ、ジ、もしくはトリグリセリド15-オキソ-DGLA、または15-オキソ-DGLAの任意の他のエステルもしくは塩、または15-オキソ-DGLAの遊離酸形態を含む。

## 【0051】

様々な実施形態において、本開示は、15-オキソ-DGLAを含む医薬組成物、例えば、経口送達可能な組成物を提供する。一実施形態において、組成物は、治療有効量の1

10

20

30

40

50

5 - オキソ - D G L Aを含む。一実施形態において、医薬組成物は、重量で約 0 . 1 % ~ 約 9 9 %、約 1 % ~ 約 9 5 %、約 5 % ~ 約 9 0 %の 1 5 - オキソ - D G L Aを含む。

【 0 0 5 2 】

一実施形態において、医薬組成物は、重量で約少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、または少なくとも約 9 0 %の 1 5 - オキソ - D G L Aを含む。一実施形態において、医薬組成物は、重量で少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、または少なくとも約 9 0 %の 1 5 - オキソ - D G L Aを含む。

【 0 0 5 3 】

別の実施形態において、1 5 - オキソ - D G L Aは、約 1 m g ~ 約 1 0 , 0 0 0 m g、  
 2 5 m g ~ 約 7 5 0 0 m g、約 2 5 m g ~ 約 5 0 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 0 m g  
 、約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g、約 7 5 m g ~ 約 2 5 0 0 m g、または約 1 0 0 m g ~ 約  
 1 0 0 0 m g、例えば、約 2 5 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 2 5  
 m g、約 1 5 0 m g、約 1 7 5 m g、約 2 0 0 m g、約 2 2 5 m g、約 2 5 0 m g、約 2  
 7 5 m g、約 3 0 0 m g、約 3 2 5 m g、約 3 5 0 m g、約 3 7 5 m g、約 4 0 0 m g、  
 約 4 2 5 m g、約 4 5 0 m g、約 4 7 5 m g、約 5 0 0 m g、約 5 2 5 m g、約 5 5 0 m  
 g、約 5 7 5 m g、約 6 0 0 m g、約 6 2 5 m g、約 6 5 0 m g、約 6 7 5 m g、約 7 0  
 0 m g、約 7 2 5 m g、約 7 5 0 m g、約 7 7 5 m g、約 8 0 0 m g、約 8 2 5 m g、約  
 8 5 0 m g、約 8 7 5 m g、約 9 0 0 m g、約 9 2 5 m g、約 9 5 0 m g、約 9 7 5 m g  
 、約 1 0 0 0 m g、約 1 0 2 5 m g、約 1 0 5 0 m g、約 1 0 7 5 m g、約 1 1 0 0 m g  
 、約 1 0 2 5 m g、約 1 0 5 0 m g、約 1 0 7 5 m g、約 1 2 0 0 m g、約 1 2 2 5 m g  
 、約 1 2 5 0 m g、約 1 2 7 5 m g、約 1 3 0 0 m g、約 1 3 2 5 m g、約 1 3 5 0 m g  
 、約 1 3 7 5 m g、約 1 4 0 0 m g、約 1 4 2 5 m g、約 1 4 5 0 m g、約 1 4 7 5 m g  
 、約 1 5 0 0 m g、約 1 5 2 5 m g、約 1 5 5 0 m g、約 1 5 7 5 m g、約 1 6 0 0 m g  
 、約 1 6 2 5 m g、約 1 6 5 0 m g、約 1 6 7 5 m g、約 1 7 0 0 m g、約 1 7 2 5 m g  
 、約 1 7 5 0 m g、約 1 7 7 5 m g、約 1 8 0 0 m g、約 1 8 2 5 m g、約 1 8 5 0 m g  
 、約 1 8 7 5 m g、約 1 9 0 0 m g、約 1 9 2 5 m g、約 1 9 5 0 m g、約 1 9 7 5 m g  
 、約 2 0 0 0 m g、約 2 0 2 5 m g、約 2 0 5 0 m g、約 2 0 7 5 m g、約 2 1 0 0 m g  
 、約 2 1 2 5 m g、約 2 1 5 0 m g、約 2 1 7 5 m g、約 2 2 0 0 m g、約 2 2 2 5 m g  
 、約 2 2 5 0 m g、約 2 2 7 5 m g、約 2 3 0 0 m g、約 2 3 2 5 m g、約 2 3 5 0 m g  
 、約 2 3 7 5 m g、約 2 4 0 0 m g、約 2 4 2 5 m g、約 2 4 5 0 m g、約 2 4 7 5 m g  
 、約 2 5 0 0 m g、約 2 5 2 5 m g、約 2 5 5 0 m g、約 2 5 7 5 m g、約 2 6 0 0 m g  
 、約 2 6 2 5 m g、約 2 6 5 0 m g、約 2 6 7 5 m g、約 2 7 0 0 m g、約 2 7 2 5 m g  
 、約 2 7 5 0 m g、約 2 7 7 5 m g、約 2 8 0 0 m g、約 2 8 2 5 m g、約 2 8 5 0 m g  
 、約 2 8 7 5 m g、約 2 9 0 0 m g、約 2 9 2 5 m g、約 2 9 5 0 m g、約 2 9 7 5 m g  
 、約 3 0 0 0 m g、約 3 0 2 5 m g、約 3 0 5 0 m g、約 3 0 7 5 m g、約 3 1 0 0 m g  
 、約 3 1 2 5 m g、約 3 1 5 0 m g、約 3 1 7 5 m g、約 3 2 0 0 m g、約 3 2 2 5 m g  
 、約 3 2 5 0 m g、約 3 2 7 5 m g、約 3 3 0 0 m g、約 3 3 2 5 m g、約 3 3 5 0 m g  
 、約 3 3 7 5 m g、約 3 4 0 0 m g、約 3 4 2 5 m g、約 3 4 5 0 m g、約 3 4 7 5 m g  
 、約 3 5 0 0 m g、約 3 5 2 5 m g、約 3 5 5 0 m g、約 3 5 7 5 m g、約 3 6 0 0 m g  
 、約 3 6 2 5 m g、約 3 6 5 0 m g、約 3 6 7 5 m g、約 3 7 0 0 m g、約 3 7 2 5 m g  
 、約 3 7 5 0 m g、約 3 7 7 5 m g、約 3 8 0 0 m g、約 3 8 2 5 m g、約 3 8 5 0 m g  
 、約 3 8 7 5 m g、約 3 9 0 0 m g、約 3 9 2 5 m g、約 3 9 5 0 m g、約 3 9 7 5 m g  
 、約 4 0 0 0 m g、約 4 0 2 5 m g、約 4 0 5 0 m g、約 4 0 7 5 m g、約 4 1 0 0 m g  
 、約 4 1 2 5 m g、約 4 1 5 0 m g、約 4 1 7 5 m g、約 4 2 0 0 m g、約 4 2 2 5 m g  
 、約 4 2 5 0 m g、約 4 2 7 5 m g、約 4 3 0 0 m g、約 4 3 2 5 m g、約 4 3 5 0 m g  
 、約 4 3 7 5 m g、約 4 4 0 0 m g、約 4 4 2 5 m g、約 4 4 5 0 m g、約 4 4 7 5 m g  
 、約 4 5 0 0 m g、約 4 5 2 5 m g、約 4 5 5 0 m g、約 4 5 7 5 m g、約 4 6 0 0 m g  
 、約 4 6 2 5 m g、約 4 6 5 0 m g、約 4 6 7 5 m g、約 4 7 0 0 m g、約 4 7 2 5 m g  
 、約 4 7 5 0 m g、約 4 7 7 5 m g、約 4 8 0 0 m g、約 4 8 2 5 m g、約 4 8 5 0 m g  
 、約 4 8 7 5 m g、約 4 9 0 0 m g、約 4 9 2 5 m g、約 4 9 5 0 m g、約 4 9 7 5 m g

10

20

30

40

50

、約 5 0 0 0 m g、約 5 0 2 5 m g、約 5 0 5 0 m g、約 5 0 7 5 m g、約 5 1 0 0 m g  
 、約 5 1 2 5 m g、約 5 1 5 0 m g、約 5 1 7 5 m g、約 5 2 0 0 m g、約 5 2 2 5 m g  
 、約 5 2 5 0 m g、約 5 2 7 5 m g、約 5 3 0 0 m g、約 5 3 2 5 m g、約 5 3 5 0 m g  
 、約 5 3 7 5 m g、約 5 4 0 0 m g、約 5 4 2 5 m g、約 5 4 5 0 m g、約 5 4 7 5 m g  
 、約 5 5 0 0 m g、約 5 5 2 5 m g、約 5 5 5 0 m g、約 5 5 7 5 m g、約 5 6 0 0 m g  
 、約 5 6 2 5 m g、約 5 6 5 0 m g、約 5 6 7 5 m g、約 5 7 0 0 m g、約 5 7 2 5 m g  
 、約 5 7 5 0 m g、約 5 7 7 5 m g、約 5 8 0 0 m g、約 5 8 2 5 m g、約 5 8 5 0 m g  
 、約 5 8 7 5 m g、約 5 9 0 0 m g、約 5 9 2 5 m g、約 5 9 5 0 m g、約 5 9 7 5 m g  
 、約 6 0 0 0 m g、約 6 0 2 5 m g、約 6 0 5 0 m g、約 6 0 7 5 m g、約 6 1 0 0 m g  
 、約 6 1 2 5 m g、約 6 1 5 0 m g、約 6 1 7 5 m g、約 6 2 0 0 m g、約 6 2 2 5 m g 10  
 、約 6 2 5 0 m g、約 6 2 7 5 m g、約 6 3 0 0 m g、約 6 3 2 5 m g、約 6 3 5 0 m g  
 、約 6 3 7 5 m g、約 6 4 0 0 m g、約 6 4 2 5 m g、約 6 4 5 0 m g、約 6 4 7 5 m g  
 、約 6 5 0 0 m g、約 6 5 2 5 m g、約 6 5 5 0 m g、約 6 5 7 5 m g、約 6 6 0 0 m g  
 、約 6 6 2 5 m g、約 6 6 5 0 m g、約 6 6 7 5 m g、約 6 7 0 0 m g、約 6 7 2 5 m g  
 、約 6 7 5 0 m g、約 6 7 7 5 m g、約 6 8 0 0 m g、約 6 8 2 5 m g、約 6 8 5 0 m g  
 、約 6 8 7 5 m g、約 6 9 0 0 m g、約 6 9 2 5 m g、約 6 9 5 0 m g、約 6 9 7 5 m g  
 、約 7 0 0 0 m g、約 7 0 2 5 m g、約 7 0 5 0 m g、約 7 0 7 5 m g、約 7 1 0 0 m g  
 、約 7 1 2 5 m g、約 7 1 5 0 m g、約 7 1 7 5 m g、約 7 2 0 0 m g、約 7 2 2 5 m g  
 、約 7 2 5 0 m g、約 7 2 7 5 m g、約 7 3 0 0 m g、約 7 3 2 5 m g、約 7 3 5 0 m g  
 、約 7 3 7 5 m g、約 7 4 0 0 m g、約 7 4 2 5 m g、約 7 4 5 0 m g、約 7 4 7 5 m g 20  
 、約 7 5 0 0 m g、約 7 5 2 5 m g、約 7 5 5 0 m g、約 7 5 7 5 m g、約 7 6 0 0 m g  
 、約 7 6 2 5 m g、約 7 6 5 0 m g、約 7 6 7 5 m g、約 7 7 0 0 m g、約 7 7 2 5 m g  
 、約 7 7 5 0 m g、約 7 7 7 5 m g、約 7 8 0 0 m g、約 7 8 2 5 m g、約 7 8 5 0 m g  
 、約 7 8 7 5 m g、約 7 9 0 0 m g、約 7 9 2 5 m g、約 7 9 5 0 m g、約 7 9 7 5 m g  
 、約 8 0 0 0 m g、約 8 0 2 5 m g、約 8 0 5 0 m g、約 8 0 7 5 m g、約 8 1 0 0 m g  
 、約 8 1 2 5 m g、約 8 1 5 0 m g、約 8 1 7 5 m g、約 8 2 0 0 m g、約 8 2 2 5 m g  
 、約 8 2 5 0 m g、約 8 2 7 5 m g、約 8 3 0 0 m g、約 8 3 2 5 m g、約 8 3 5 0 m g  
 、約 8 3 7 5 m g、約 8 4 0 0 m g、約 8 4 2 5 m g、約 8 4 5 0 m g、約 8 4 7 5 m g  
 、約 8 5 0 0 m g、約 8 5 2 5 m g、約 8 5 5 0 m g、約 8 5 7 5 m g、約 8 6 0 0 m g  
 、約 8 6 2 5 m g、約 8 6 5 0 m g、約 8 6 7 5 m g、約 8 7 0 0 m g、約 8 7 2 5 m g 30  
 、約 8 7 5 0 m g、約 8 7 7 5 m g、約 8 8 0 0 m g、約 8 8 2 5 m g、約 8 8 5 0 m g  
 、約 8 8 7 5 m g、約 8 9 0 0 m g、約 8 9 2 5 m g、約 8 9 5 0 m g、約 8 9 7 5 m g  
 、約 9 0 0 0 m g、約 9 0 2 5 m g、約 9 0 5 0 m g、約 9 0 7 5 m g、約 9 1 0 0 m g  
 、約 9 1 2 5 m g、約 9 1 5 0 m g、約 9 1 7 5 m g、約 9 2 0 0 m g、約 9 2 2 5 m g  
 、約 9 2 5 0 m g、約 9 2 7 5 m g、約 9 3 0 0 m g、約 9 3 2 5 m g、約 9 3 5 0 m g  
 、約 9 3 7 5 m g、約 9 4 0 0 m g、約 9 4 2 5 m g、約 9 4 5 0 m g、約 9 4 7 5 m g  
 、約 9 5 0 0 m g、約 9 5 2 5 m g、約 9 5 5 0 m g、約 9 5 7 5 m g、約 9 6 0 0 m g  
 、約 9 6 2 5 m g、約 9 6 5 0 m g、約 9 6 7 5 m g、約 9 7 0 0 m g、約 9 7 2 5 m g  
 、約 9 7 5 0 m g、約 9 7 7 5 m g、約 9 8 0 0 m g、約 9 8 2 5 m g、約 9 8 5 0 m g  
 、約 9 8 7 5 m g、約 9 9 0 0 m g、約 9 9 2 5 m g、約 9 9 5 0 m g、約 9 9 7 5 m g 40  
 、または約 1 0 , 0 0 0 m g の量で本開示の組成物中に存在する。

#### 【 0 0 5 4 】

一実施形態において、本開示の組成物中に存在する 1 5 - オキシ - D G L A は、少なくとも 9 0 重量 % の 1 5 - オキシ - D G L A を含む。1 5 - オキシ - D G L A 組成物は、より高純度の 1 5 - オキシ - D G L A、例えば、少なくとも 9 5 重量 % の 1 5 - オキシ - D G L A または少なくとも 9 7 重量 % の 1 5 - オキシ - D G L A を含むことができ、1 5 - オキシ - D G L A は、本明細書に記載される 1 5 - オキシ - D G L A の任意の形態である。1 5 - オキシ - D G L A の純度は、本明細書で提供される 1 5 - オキシ - D G L A の記載のうちのいずれかによってさらに定義され得る（例えば、不純物プロファイル）。

#### 【 0 0 5 5 】

上記では、医薬組成物中の 15 - オキソ - D G L A の量及びそれらの純度が考察される。必須脂肪酸及びそれらの合成の性質は、15 - オキソ - D G L A 組成物が必須脂肪酸代謝カスケード中の他の必須脂肪酸からの部分を含み得るようなものである。

【0056】

一実施形態において、本開示の組成物は、アルファリノレン酸、ステアリドン酸、ドコサヘキサエン酸 (D H A)、またはこれらの誘導体を含む、重量で約 10 % 以下、約 9 % 以下、約 8 % 以下、約 7 % 以下、約 6 % 以下、約 5 % 以下、約 4 % 以下、約 3 % 以下、約 2 % 以下、約 1 % 以下、または約 0.5 % 以下の他のオメガ - 3 脂肪酸を含有する。他の実施形態において、そのような他のオメガ - 3 脂肪酸は実質的に存在しないか、または存在しない。

10

【0057】

別の実施形態において、15 - オキソ - D G L A は、本開示の組成物中に存在する、重量で少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または 100 % の全ての脂肪酸を表す。

【0058】

15 - オキソ - D G L A の合成からの多少の残留 D G L A が存在する場合がある。重量で約 10 % 以下、約 9 % 以下、約 8 % 以下、約 7 % 以下、約 6 % 以下、約 5 % 以下、約 4 % 以下、約 3 % 以下、約 2 % 以下、約 1 % 以下、または約 0.5 % の D G L A があり得る。あるいは、オキソ形態に変性されていない形態での D G L A は実質的にないか、または

20

【0059】

追加の活性剤

一実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 1 つ以上の追加の活性剤 (複数可) をさらに含む。一実施形態において、医薬組成物は、その薬剤に関して一般的に認識された治療有効量よりも少ない追加の活性剤の量を含む。一実施形態において、医薬組成物は、その薬剤に関して一般的に認識された治療有効量に等しいか、またはそれよりも多い追加の活性剤の量を含む。

【0060】

いくつかの実施形態において、追加の活性剤は、C 型肝炎ウイルス (H C V) 非抗ウイルス薬、H C V 抗ウイルス薬、B 型肝炎ウイルス (H B V) 非抗ウイルス薬、H B V 抗ウイルス薬、原発性胆汁性硬変薬、アルコール性肝炎薬、原発性硬化性胆管炎薬、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 剤、自己免疫性肝炎薬、肺線維症薬、嚢胞性線維症薬、腎線維症薬、皮膚線維症、骨髄線維症薬、好酸球性食道炎薬、抗 T G F - 剤、抗 C T G F 剤、組み換えヒト血清アミロイド P 薬、抗 I L - 4 剤、抗 I L - 5 剤 (例えば、メボリズマブ)、抗 I L - 13 剤、神経化学受容体薬、抗 I L - 17 A 剤、H h もしくは H h (R) S M O アンタゴニスト、C C R 5 アンタゴニスト、C C R 4 細胞動員阻害剤、C X C R 4 アンタゴニスト、抗 C X C R 4 剤、C X C R 3 アンタゴニスト、抗 C C L 17 剤、N O X 阻害剤、コパキソン、アディポネクチン、A M P K アゴニスト、Y ボックス結合タンパク質 - 1、筋線維芽細胞動員阻害剤、抗 T h 17 M M P 誘導剤、抗細胞外マトリックス沈着化合物、アデノシン受容体アンタゴニスト、マイクロ R N A (m i R) 薬、幹細胞、テノヒビル、抗コラーゲン架橋薬 (例えば、シムツズマブ、モガムリズマブ)、またはバルサルタン、テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン、エプロサルタン、オルメサルタンからなる群から選択されるアンジオテンシン I I 受容体遮断薬 (A R B)、または上記のうちのいずれかの組み合わせである。

30

40

【0061】

一実施形態において、1 つ以上の追加の活性剤 (複数可) は、テルミサルタンを含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる。

【0062】

一実施形態において、本開示は、15 - オキソ - E P A と、唯一の活性剤としてのテル

50

ミサルタンとを含む、組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。

【0063】

一実施形態において、本開示は、15 - オキソ - DGLA と、唯一の活性剤としてのテルミサルタンとを含む、組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。

【0064】

一実施形態において、15 - オキソ - EPA 及び1つ以上の活性剤（複数可）は、本開示の組成物中に存在するか、または約1 : 1000 ~ 約1000 : 1、約1 : 500 ~ 約500 : 1、約1 : 100 ~ 約100 : 1、約1 : 50 ~ 約50 : 1、約1 : 25 ~ 約25 : 1、約1 : 10 ~ 約10 : 1、約1 : 5 ~ 約5 : 1、約1 : 4 ~ 約4 : 1、約1 : 3 ~ 約3 : 1、約1 : 2 ~ 約2 : 1、もしくは約1 : 1の15 - オキソ - EPA : 追加の薬剤の重量比で共投与される。

10

【0065】

一実施形態において、15 - オキソ - DGLA 及び1つ以上の活性剤（複数可）は、本開示の組成物中に存在するか、または約1 : 1000 ~ 約1000 : 1、約1 : 500 ~ 約500 : 1、約1 : 100 ~ 約100 : 1、約1 : 50 ~ 約50 : 1、約1 : 25 ~ 約25 : 1、約1 : 10 ~ 約10 : 1、約1 : 5 ~ 約5 : 1、約1 : 4 ~ 約4 : 1、約1 : 3 ~ 約3 : 1、約1 : 2 ~ 約2 : 1、もしくは約1 : 1の15 - オキソ - DGLA : 追加の薬剤の重量比で共投与される。

【0066】

投薬形態

20

本開示に従って使用するための組成物は、1つ以上の投薬単位として製剤化され得る。本明細書の「投与単位」及び「投薬単位」という用語は、治療効果を提供するために単回投与に好適な量の治療薬を含有する医薬組成物の分量を指す。そのような投薬単位は、1日当たり1回 ~ 複数回（すなわち、1 ~ 約10、1 ~ 8、1 ~ 6、1 ~ 4、もしくは1 ~ 2回）、または治療反応を引き起こすために必要に応じて何度でも投与され得る。

【0067】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、経口送達可能な投与形態または単位の形態である。好適な投薬形態の非限定的な例としては、タブレット（例えば、懸濁タブレット、咀嚼懸濁タブレット、急速分散タブレット、チュアブルタブレットなど）、カプレット、カプセル（例えば、軟もしくは硬ゼラチンカプセルまたはHPMCカプセル）、のど飴、分包、カシェ剤、トローチ、ペレット、懸濁液、エリキシル剤、シロップ、または経口投与のために合理的に適合される任意の他の固体投与形態が挙げられる。本明細書の「経口送達」及び「経口投与」という用語は、飲み込まれるかどうかにかかわらず、薬剤または組成物が治療下の対象の口内に配置される、送達の任意の形態を含む。したがって、これは、口腔及び舌下投与、ならびに食道投与を含む。

30

【0068】

あるいは、本開示の組成物はまた、直腸、局所、または非経口（例えば、皮下、筋肉内、静脈内、及び内皮、または注入）送達のために製剤化され得る。

【0069】

本開示の組成物中の15 - オキソ - EPA または15 - オキソ - DGLA の量の考察において、これは、いくつかの投薬形態に分割されてもよい。経口投与のためのサイズに関して制限がある。例えば、対象が1日当たり1 ~ 4 g の15 - オキソ - EPA または1 ~ 4 g の15 - オキソ - DGLA を投与されることになっている場合、これは、最大で4カプセルによるものであってもよく、それぞれが1 g の15 - オキソ - EPA もしくは15 - オキソ - DGLA を提供する、または最大で8カプセルがそれぞれ、500 mg の15 - オキソ - EPA もしくは15 - オキソ - DGLA を提供する。

40

【0070】

本開示の組成物は、直接吸収される液体投薬形態もしくは投与単位の形態であってもよく、またはそれらは、摂取前に食物または飲料と混合され得る。好適な液体投薬形態の非限定的な例としては、懸濁液、エリキシル剤、シロップ、液体エアロゾル製剤などが挙げ

50



られる。

#### 【0071】

別の実施形態において、本開示の組成物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。本明細書の「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、対象への治療薬の送達のための担体もしくは媒体として使用されるか、または医薬組成物に添加されて、その取扱いもしくは貯蔵特性を改善するか、または組成物の単位用量の形成を可能にするか、もしくは容易にし、かつ許容できない毒性または組成物中の他の構成成分との相互作用をもたらさない、治療薬自体ではない任意の物質を意味する。ほんの一例として、本開示に従った医薬組成物は、抗酸化剤、界面活性剤、防腐剤、香味剤、共溶媒、粘性助剤、懸濁助剤、及び親油性相のうちの1つ以上を含んでもよい。

10

#### 【0072】

一実施形態において、医薬組成物は、アスコルビン酸、パルミチン酸、パルミチン酸アスコルビル、 $\alpha$ -トコフェノール、イデベノン、ユビキノン、フェルラ酸、コエンザイムQ10、リコピン、緑茶、カテキン、エピガロカテキン3-ガラート(EGCG)、緑茶ポリフェノール(GTP)、シリマリン、コーヒーベリー、レスベラトロール、グレープシード、ザクロ抽出物、ゲニステン、ピクノジェノール、ナイアシンアミド、ブチル化ヒドロキシルトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシルアニソール(BHA)などの1つ以上の抗酸化剤を含む。一実施形態において、医薬組成物は、約0.01重量%~約2重量%の抗酸化剤、例えば、約0.01重量%、約0.02重量%、約0.03重量%、約0.04重量%、約0.05重量%、約0.06重量%、約0.07重量%、約0.08重量%、約0.09重量%、約0.1重量%、約0.11重量%、約0.12重量%、約0.13重量%、約0.14重量%、約0.15重量%、約0.16重量%、約0.17重量%、約0.18重量%、約0.19重量%、約0.2重量%、約0.21重量%、約0.22重量%、約0.23重量%、約0.24重量%、約0.25重量%、約0.26重量%、約0.27重量%、約0.28重量%、約0.29重量%、約0.3重量%、約0.31重量%、約0.32重量%、約0.33重量%、約0.34重量%、約0.35重量%、約0.36重量%、約0.37重量%、約0.38重量%、約0.39重量%、約0.4重量%、約0.41重量%、約0.42重量%、約0.43重量%、約0.44重量%、約0.45重量%、約0.46重量%、約0.47重量%、約0.48重量%、約0.49重量%、約0.5重量%、約0.51重量%、約0.52重量%、約0.53重量%、約0.54重量%、約0.55重量%、約0.56重量%、約0.57重量%、約0.58重量%、約0.59重量%、約0.6重量%、約0.61重量%、約0.62重量%、約0.63重量%、約0.64重量%、約0.65重量%、約0.66重量%、約0.67重量%、約0.68重量%、約0.69重量%、約0.7重量%、約0.71重量%、約0.72重量%、約0.73重量%、約0.74重量%、約0.75重量%、約0.76重量%、約0.77重量%、約0.78重量%、約0.79重量%、約0.8重量%、約0.81重量%、約0.82重量%、約0.83重量%、約0.84重量%、約0.85重量%、約0.86重量%、約0.87重量%、約0.88重量%、約0.89重量%、約0.9重量%、約0.91重量%、約0.92重量%、約0.93重量%、約0.94重量%、約0.95重量%、約0.96重量%、約0.97重量%、約0.98重量%、約0.99重量%、約1重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%、または約2重量%の1つ以上の抗酸化剤を含む。

20

30

40

#### 【0073】

##### 治療方法

本明細書に開示される組成物及び製剤は、線維症、炎症及び炎症性障害、腎臓病及び腎機能障害の治療で使用され得る。一実施形態において、線維症は、肺、肝臓、心臓、腎臓、1つ以上の眼、縦隔、骨髄、後腹膜腔、皮膚、腸、関節、生殖器、またはこれらの組み合わせと関連した臓器または組織と関連する。いくつかの実施形態において、線維症は、肝組織と関連する。

50

## 【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態において、線維症は、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）と関連する。いくつかの実施形態において、N A F L D 活動性スコア（N A S）は、組成物の投与後に患者において低減される。いくつかの実施形態において、N A S は、ベースラインと比較して患者において低減される。いくつかの実施形態において、N A S は、組成物を投与されていない第 2 の対象と比較して低減される。いくつかの実施形態において、第 2 の対象は、プラシーボを投与されている。いくつかの実施形態において、第 2 の対象は、線維症療法を受けている。

## 【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態において、対象は、線維症療法を受けている。いくつかの実施形態において、線維症療法は、組成物の投与中に継続される。他の実施形態において、線維症療法は、組成物の投与中に中断される。例えば、いくつかの実施形態において、対象は、テルミサルタン療法を受けており、本明細書に開示される 1 5 - オキソ - E P A または 1 5 - オキソ - D G L A を含む組成物の投与を含む治療方法を開始した後、テルミサルタン療法は中断される。

10

## 【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態において、炎症性疾患は、特に、尋常性座瘡、喘息、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、セリアック病、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、骨盤炎症性疾患、再灌流傷害、関節リウマチ、サルコイドーシス、移植拒絶反応、脈管炎、及び間質性膀胱炎から選択される。

20

## 【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態において、組成物は、経口投与される。いくつかの実施形態において、1 5 - オキソ - E P A または 1 5 - オキソ - D G L A は、組成物中の唯一の活性成分である。他の実施形態において、組成物は、療法に影響を及ぼすための追加の薬剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の薬剤は、テルミサルタンである。

## 【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症療法を受けている対象において線維症を治療する方法を提供し、方法は、1 5 - オキソ - E P A を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、線維症は、肺、肝臓、心臓、腎臓、縦隔、骨髓、後腹膜腔、皮膚、腸、関節、生殖器、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される臓器または組織と関連する。いくつかの実施形態において、線維症は、肝線維症である。いくつかの実施形態において、線維症は、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）と関連する。いくつかの実施形態において、N A F L D 活動性スコア（N A S）は、組成物の投与後に患者において低減される。いくつかの実施形態において、N A S は、ベースラインと比較して患者において低減される。いくつかの実施形態において、N A S は、組成物を投与されていない第 2 の対象と比較して低減される。いくつかの実施形態において、第 2 の対象は、プラシーボを投与されている。いくつかの実施形態において、第 2 の対象は、線維症療法を受けている。いくつかの実施形態において、線維症療法は、H C V 非抗ウイルス薬、H C V 抗ウイルス薬、H B V 非抗ウイルス薬、H B V 抗ウイルス薬、原発性胆汁性硬変薬、アルコール性肝炎薬、原発性硬化性胆管炎薬、N A S H 薬、自己免疫性肝炎薬、肺線維症薬、嚢胞性線維症薬、腎線維症薬、皮膚線維症、骨髓線維症薬、好酸球性食道炎薬、抗 T G F - 剤、抗 C T G F 剤、組み換えヒト血清アミロイド P 薬、抗 I L - 4 剤、抗 I L - 5 剤（例えば、メボリズマブ）、抗 I L - 1 3 剤、神経化学受容体薬、抗 I L - 1 7 A 剤、H h もしくは H h（R）S M O アンタゴニスト、C C R 5 アンタゴニスト、C C R 4 細胞動員阻害剤、C X C R 4 アンタゴニスト、抗 C X C R 4 剤、C X C R 3 アンタゴニスト、抗 C C L 1 7 剤、N O X 阻害剤、コパキソン、アディポネクチン、A M P K アゴニスト、Y ボックス結合タンパク質 - 1、筋線維芽細胞動員阻害剤、抗 T h 1 7 M M P 誘導剤、抗細胞外マトリックス沈着化合物、アデノシン受容体アンタゴニスト、マイクロ R N A（m i R）薬、幹細胞、テノホビル、抗コラーゲン架橋薬（例えば、シムツズマブ、モガムリズマブ）、またはバルサルタン、テルミサルタン、ロサルタン、

30

40

50

イルベサルタン、アジルサルタン、エプロサルタン、オルメサルタンからなる群から選択されるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬（ARB）、または上記のうちのいずれかの組み合わせの投与を含む。いくつかの実施形態において、対象は、線維症療法を受けている。いくつかの実施形態において、線維症療法は、組成物の投与中に継続される。いくつかの実施形態において、第2の対象は、線維症療法を受けている。いくつかの実施形態において、組成物は、経口投与される。

【0079】

いくつかの実施形態において、方法は、15 - オキソ - EPAを含む組成物を投与する前に、対象を、線維症があると特定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、15 - オキソ - EPAを含む組成物を投与する前に、対象を、線維症を発症するリスクが高いと特定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対照と関連したNASを決定することを含む。いくつかの実施形態において、対象と関連したNASは、少なくとも3である。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対象と関連した核酸分子の遺伝子突然変異に関するスクリーニングを含む。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対象と関連した血液及び/または血清の分析を取得することを含む。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対照と関連した組織を検査することを含む。いくつかの実施形態において、検査ステップは、対照と関連した組織学的組織試料（例えば、生検）を分析することを含む。

【0080】

いくつかの実施形態において、本開示は、線維症療法を受けている対象において線維症を治療する方法を提供し、方法は、15 - オキソ - DGLAを含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、線維症は、肺、肝臓、心臓、腎臓、縦隔、骨髄、後腹膜腔、皮膚、腸、関節、生殖器、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される臓器または組織と関連する。いくつかの実施形態において、線維症は、肝線維症である。いくつかの実施形態において、線維症は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と関連する。いくつかの実施形態において、NAFLD活動性スコア（NAS）は、組成物の投与後に患者において低減される。いくつかの実施形態において、NASは、ベースラインと比較して患者において低減される。いくつかの実施形態において、NASは、組成物を投与されていない第2の対象と比較して低減される。いくつかの実施形態において、第2の対象は、プラシーボを投与されている。いくつかの実施形態において、第2の対象は、線維症療法を受けている。いくつかの実施形態において、線維症療法は、HCV非抗ウイルス薬、HCV抗ウイルス薬、HBV非抗ウイルス薬、HBV抗ウイルス薬、原発性胆汁性硬変薬、アルコール性肝炎薬、原発性硬化性胆管炎薬、NASH薬、自己免疫性肝炎薬、肺線維症薬、嚢胞性線維症薬、腎線維症薬、皮膚線維症、骨髄線維症薬、好酸球性食道炎薬、抗TGF- $\beta$  1剤、抗CTGF剤、組み換えヒト血清アミロイドP薬、抗IL-4剤、抗IL-5剤（例えば、メボリズマブ）、抗IL-13剤、神経化学受容体薬、抗IL-17A剤、HhもしくはHh（R）SMOアンタゴニスト、CCR5アンタゴニスト、CCR4細胞動員阻害剤、CXCR4アンタゴニスト、抗CXCR4剤、CXCR3アンタゴニスト、抗CCL17剤、NOX阻害剤、コパキソン、アディポネクチン、AMPKアゴニスト、Yボックス結合タンパク質-1、筋線維芽細胞動員阻害剤、抗Th17 MMP誘導剤、抗細胞外マトリックス沈着化合物、アデノシン受容体アンタゴニスト、マイクロRNA（miR）薬、幹細胞、テノヒピン、抗コラーゲン架橋薬（例えば、シムツズマブ、モガムリズマブ）、またはバルサルタン、テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン、エプロサルタン、オルメサルタンからなる群から選択されるアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬（ARB）、または上記のうちのいずれかの組み合わせの投与を含む。いくつかの実施形態において、対象は、線維症療法を受けている。いくつかの実施形態において、線維症療法は、組成物の投与中に継続される。いくつかの実施形態において、第2の対象は、線維症療法を受けている。いくつかの実施形態において、組成物は、経口投与される。

【0081】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、方法は、15 - オキシ - D G L Aを含む組成物を投与する前に、対象を、線維症があると特定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、15 - オキシ - D G L Aを含む組成物を投与する前に、対象を、線維症を発症するリスクが高いと特定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対照と関連したN A Sを決定することを含む。いくつかの実施形態において、対象と関連したN A Sは、少なくとも3である。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対象と関連した核酸分子の遺伝子突然変異に関するスクリーニングを含む。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対象と関連した血液及び/または血清の分析を取得することを含む。いくつかの実施形態において、特定ステップは、対照と関連した組織を検査することを含む。いくつかの実施形態において、検査ステップは、対照と関連した組織学的組織試料（例えば、生検）を分析することを含む。

10

#### 【0082】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、N A S値を対象において減少させる。いくつかの実施形態において、方法は、ある期間にわたって組成物を投与した後に、対象と関連した第2のより低いN A S値を決定することをさらに含む。

#### 【0083】

一実施形態において、本開示は、皮膚病または皮膚疾患の治療を必要としている対象において、それを行う方法を提供し、方法は、15 - オキシ - E P Aを含む医薬組成物を対象に経口投与することを含む。皮膚疾患及び皮膚病の非限定的な例としては、座瘡、アトピー性皮膚炎、乾癬、掻痒/かゆみ、放射線防護、乾燥皮膚、老化防止、及び光保護が挙げられる。

20

#### 【0084】

一実施形態において、本開示は、皮膚病または皮膚疾患の治療を必要としている対象において、それを行う方法を提供し、方法は、15 - オキシ - D G L Aを含む医薬組成物を対象に経口投与することを含む。皮膚疾患及び皮膚病の非限定的な例としては、座瘡、アトピー性皮膚炎、乾癬、掻痒/かゆみ、放射線防護、乾燥皮膚、老化防止、及び光保護が挙げられる。

#### 【0085】

本明細書の「座瘡」という用語は、丘疹、膿疱、嚢胞などの1つ以上の座瘡様発疹を呈する皮膚の任意の疾病または疾患を指す。座瘡の非限定的な例としては、尋常性座瘡、壊疽性座瘡、ハロゲン瘡、塩素座瘡、職業性座瘡、油性座瘡、タール座瘡、夏季座瘡、熱帯性座瘡、化粧品性座瘡、ポマード座瘡、頂部ケロイド性座瘡、機械的座瘡、皮膚剥離性座瘡、薬物性座瘡、小児座瘡、新生児座瘡、集簇性座瘡、電撃性座瘡、粟粒性壊死性座瘡、顔面播種状粟粒性狼瘡、及び座瘡様発疹と関連した他の皮膚疾患が挙げられる。

30

#### 【0086】

一実施形態において、本開示は、P . a c n e sと関連した座瘡の治療または予防を必要としている対象において、それを行う方法を提供する。一実施形態において、方法は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む。

#### 【0087】

一実施形態において、本開示は、例えば、その増殖、コロニー形成、及び/または感染を含むP . a c n e sの阻止を必要としている対象において、それを行う方法を提供する。一実施形態において、方法は、P . a c n e sを本明細書に開示される組成物と接触させることを含む。

40

#### 【0088】

一実施形態において、方法は、組成物を投与する前に、皮膚の患部（及び/または概して座瘡様発疹を発症しやすい皮膚の範囲）を洗浄することをさらに含む。本明細書で使用される場合、「洗浄すること」という用語は概して、皮膚をクレンジングすること、皮膚を剥離すること、皮膚から汚れ、油、死んだ皮膚細胞などを除去することなどのための当業者に既知の任意の方法を指す。

#### 【0089】

50

一実施形態において、本開示は、高血圧症（例えば、肺高血圧症）の治療を必要としている対象において、それを行う方法を提供し、方法は、本明細書に開示される１５－オキソ－ＥＰＡを含む医薬組成物を対象に経口投与することを含む。

【００９０】

一実施形態において、本開示は、高血圧症（例えば、肺高血圧症）の治療を必要としている対象において、それを行う方法を提供し、方法は、本明細書に開示される１５－オキソ－ＤＧＬＡを含む医薬組成物を対象に経口投与することを含む。

【００９１】

一実施形態において、方法は、１日当たり１回、１日当たり２回、１日当たり３回、または１日当たり４回以上、本明細書に開示される医薬組成物を対象に投与することを含む。

【００９２】

特に明記しない限り、本明細書で使用される全ての専門用語及び科学用語は、本開示が関連する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の方法及び材料が本開示の実施において使用され得るが、好適な方法及び材料は、以下に記載される。本明細書で言及される全ての出版物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が統制する。加えて、本明細書に記載される材料、方法、及び実施例は、例示的なものにすぎず、制限することを意図していない。

【００９３】

本開示は、様々な形態で具現化されることが可能であるが、いくつかの実施形態の以下の記載は、本開示が、本開示の例示と見なされるものであり、本明細書に開示される技術を例示された特定の実施形態に限定することを意図していないという理解のもとで行われる。見出しは、便宜上、提供されるだけであり、いかなる方法によっても本明細書に開示される技術を制限すると解釈されるべきではない。任意の見出しの下に例示される実施形態は、任意の他の見出しの下に例示される実施形態と組み合わせられ得る。

【００９４】

本願で指定される様々な定量値における数値の使用は、明示的な指示がない限り、まるで記述された範囲内の最小値及び最大値の両方に「約」という用語が先行するかのようになり、近似値として記述される。このようにして、記述された値と実質的に同一の結果を達成するために、記述された値からのわずかな変動が使用され得る。また、範囲の開示は、列挙される最小値と最大値との間の全ての値、ならびにそのような値によって形成され得る任意の範囲を含む、連続的な範囲として意図される。また、列挙された数値を任意の他の列挙された数値に分けることによって形成され得るありとあらゆる比（及び任意のそのような比の範囲）が、本明細書に開示される。したがって、当業者は、多くのそのような比、範囲、及び比の範囲が、本明細書に提示される数値から明確に導かれ得、全ての場合において、そのような比、範囲、及び比の範囲が、本開示の様々な実施形態を表すことを理解するであろう。

【００９５】

本明細書で使用される場合、疾病、疾患、または状態を「治療すること」またはそれらの「治療」は、少なくとも部分的に、（１）疾病、疾患、もしくは状態を予防すること、すなわち、疾病、疾患、もしくは状態の臨床症状を、疾病、疾患、もしくは状態にさらされるか、またはそれらにかかりやすいが、疾病、疾患、もしくは状態の症状をまだ経験しないか、または示さない哺乳動物において発症させないこと、（２）疾病、疾患、もしくは状態を阻止すること、すなわち、疾病、疾患、もしくは状態、またはその臨床症状の発症を停止もしくは低減すること、あるいは（３）疾病、疾患、もしくは状態を緩和すること、すなわち、疾病、疾患、もしくは状態、またはその臨床症状の後退を引き起こすこと、を含む。所与の疾病または疾患に関する「予防」という用語は、何も生じていない場合、疾病発症の開始を予防すること、疾病もしくは疾患にかかりやすい可能性があるが、疾病もしくは疾患を有するとまだ診断されていない対象において、疾病もしくは疾患が生じ

ることを予防すること、及び／またはすでに存在する場合、さらなる疾病／疾患の発症を予防すること、を意味する。

【0096】

本明細書で使用される場合、「有効量」は、対象に対する治療効果を付与するために必要とされる活性組成物の量を指す。本明細書で使用される場合、「治療有効量」は、治療されている疾病、疾患、または状態の症状のうちの1つ以上をある程度緩和する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。いくつかの実施形態において、結果は、疾病の兆候、症状、もしくは原因の低減及び／もしくは緩和、または生物系の任意の他の所望の変化である。例えば、いくつかの実施形態において、治療的使用のための「有効量」は、過度の有害な副作用なしで、疾病症状の臨床的に有意な減少を提供するために必要とされる、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。いくつかの実施形態において、任意の個々の場合における適切な「有効量」は、用量漸増試験などの技術を使用して決定される。「治療有効量」という用語は、例えば、予防有効量を含む。他の実施形態において、式(A)または式(I)の化合物などの本明細書に開示される化合物の「有効量」は、過度の有害な副作用なしで、所望の薬理学的効果または治療的改善を達成するために有効な量である。他の実施形態において、対象の代謝、年齢、体重、全身状態のばらつき、治療されている状態、治療されている状態の重症度、及び処方医師の判断により、「有効量」または「治療有効量」が対象によって異なることが理解される。本文脈における「薬学的に許容される」という用語は、当該の物質が、対象に対する許容できない毒性または組成物の他の構成成分との相互作用をもたらさないことを意味する。

10

20

【0097】

さらなる記載なしで、当業者が、前述の記載及び以下の例示的な実施例を使用して、本開示の薬剤を作製及び利用し、特許請求の範囲に記載された方法を実施することが可能であると考えられる。以下の実施例は、本開示の実施を容易にするために提供され、本開示の残りの部分をいかなる方法によっても制限すると解釈されるものではない。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2016/000732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/202	A61K31/232	A61K45/06
A61P13/12	A61P17/10	A61P19/02
A61P13/08	A61P13/10	A61P37/02
		C07C59/76
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 C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, 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 2014/118097 A1 (DIGNITY SCIENCES LTD [IE]) 7 August 2014 (2014-08-07) page 1, line 1 - line 8 page 13, last paragraph claims 1-10	1-25
X	WO 2014/105576 A1 (QUALITAS HEALTH LTD [IL]; WAIBEL BRIAN J [US]; SCHONEMANN HANS [US]; K) 3 July 2014 (2014-07-03) page 2, paragraph 7 page 47, paragraph 122 - page 48, paragraph 123 claims 1, 2, 40 page 49, paragraph 127	1-26
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  9 August 2016		Date of mailing of the international search report  05/09/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Terenzi, Carla

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2016/000732

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 2014/142364 A2 (MOCHIDA PHARM CO LTD [JP]) 18 September 2014 (2014-09-18) page 34, paragraph 146 page 79, paragraph 277 claims 1, 15 -----	1-25
X	US 2013/102575 A1 (MANKU MEHAR [GB] ET AL) 25 April 2013 (2013-04-25) page 11, paragraph 108 claim 1 -----	1-7,13, 14,23-26
X	HIRAHASHI JUNICHI ET AL: "Immunomodulation with eicosapentaenoic acid supports the treatment of autoimmune small-vessel vasculitis", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 4, September 2014 (2014-09), XP002760584, abstract -----	1-7,13, 14,23-26
X	ARMSTRONG MICHELLE M ET AL: "Inhibitory and mechanistic investigations of oxo-lipids with human lipoxygenase isozymes", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 22, no. 15, 21 May 2014 (2014-05-21), pages 4293-4297, XP029009852, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2014.05.025 abstract -----	1-7,13, 14,23-26



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/000732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014118097 A1	07-08-2014	AU 2014211628 A1 CA 2897343 A1 CN 105120872 A DK 2762143 T3 EP 2762143 A1 EP 3058943 A1 ES 2564025 T3 HK 1200351 A1 HR P20160203 T1 JP 2016511753 A KR 20150112995 A PH 12015501582 A1 PT 2762143 E SG 11201505457P A SI 2762143 T1 SM T201600069 B US 2015224076 A1 WO 2014118097 A1	30-07-2015 07-08-2014 02-12-2015 07-03-2016 06-08-2014 24-08-2016 17-03-2016 07-08-2015 25-03-2016 21-04-2016 07-10-2015 05-10-2015 28-03-2016 28-08-2015 29-04-2016 29-04-2016 13-08-2015 07-08-2014
WO 2014105576 A1	03-07-2014	AU 2013371074 A1 CA 2894709 A1 EP 2934505 A1 JP 2016504999 A KR 20150110555 A SG 11201504641S A WO 2014105576 A1	02-07-2015 03-07-2014 28-10-2015 18-02-2016 02-10-2015 30-07-2015 03-07-2014
WO 2014142364 A2	18-09-2014	AU 2014230444 A1 CA 2904129 A1 CN 105592846 A EP 2968245 A2 JP 2016510720 A KR 20150127599 A PH 12015502136 A1 SG 11201507288U A US 2016030378 A1 WO 2014142364 A2	06-08-2015 18-09-2014 18-05-2016 20-01-2016 11-04-2016 17-11-2015 25-01-2016 29-10-2015 04-02-2016 18-09-2014
US 2013102575 A1	25-04-2013	EP 2768495 A1 HK 1202415 A1 JP 2014530840 A US 2012232147 A1 US 2013102575 A1 WO 2013057284 A1	27-08-2014 02-10-2015 20-11-2014 13-09-2012 25-04-2013 25-04-2013

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
A 6 1 K 31/232 (2006.01)		A 6 1 K 31/232		
A 6 1 P 17/10 (2006.01)		A 6 1 P 17/10		
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)		A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 13/10		
G 0 1 N 33/50 (2006.01)		A 6 1 P 11/06		
		G 0 1 N 33/50	P	

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

(72)発明者 デビッド コウグフラン

アイルランド 1 8 ダブリン レパーズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク シー  
ノオー トリンテック ビルディング

Fターム(参考) 2G045 AA24 AA25 CA26 CB01 DA13 DA14  
4C084 AA19 NA05 ZA591 ZA592 ZA681 ZA682 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812  
ZA891 ZA892 ZA961 ZA962 ZB081 ZB082 ZC541 ZC542  
4C206 AA01 AA02 AA03 DA09 DB09 DB43 DB48 MA01 MA04 MA72  
NA14 ZA59 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11 ZC54  
4H006 AA01 AA03 AB20 BR10 BS10