

(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2020-527582

(P2020-527582A)

(43) 公表日 令和2年9月10日 (2020.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-502586 (P2020-502586)	(71) 出願人	510302054
(86) (22) 出願日	平成30年7月13日 (2018.7.13)		レッド ヒル バイオファーマ リミテッ ド
(85) 翻訳文提出日	令和2年2月14日 (2020.2.14)		Red Hill Biopharma L t d.
(86) 国際出願番号	PCT/IB2018/000881		イスラエル国 6 4 7 3 9 テルアビブ ハアバ ストリート 2 1
(87) 国際公開番号	W02019/016595	(74) 代理人	100101454
(87) 国際公開日	平成31年1月24日 (2019.1.24)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	62/589, 734	(74) 代理人	100156144
(32) 優先日	平成29年11月22日 (2017.11.22)		弁理士 落合 康
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	レザ・ファシ
(31) 優先権主張番号	62/574, 449		アメリカ合衆国 0 7 6 4 9 ニュージャージ ー州オラデル、フォレスト・アベニュー 2 6 0 番
(32) 優先日	平成29年10月19日 (2017.10.19)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 非癌性医学的状態の治療のための WX-UK 1 及びそのプロドラッグ、WX-671 の使用

(57) 【要約】

本発明は、トリプシン阻害剤で治療することによって改善される非癌性医学的状態を有する動物を治療する方法に関し、この方法は、動物から生体試料を得ることと、試料を試験して、トリプシン濃度を得ることと、を含み、トリプシン濃度が正常性の上限を上回る場合、動物は、薬学的に許容可能な担体と、化合物 N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミノ - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、立体異性体、ラセミ混合物、代謝産物、薬学的に許容される塩、結晶、又はこれらの任意の組み合わせと、を含む治療有効量の医薬組成物を動物に投与することによって、適切な期間治療される。一実施形態において、非癌性医学的状態は、膵炎、胃炎、過敏性腸症候群、及び炎症性腸疾患からなる群から選択される炎症性消化器疾患である。一実施形態において、医薬組成物は、経口投与可能な形態である。

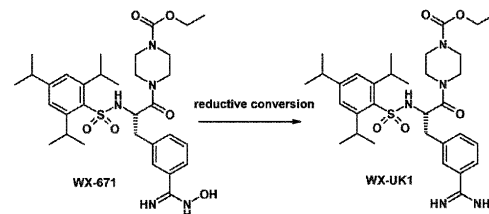


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非癌性医学的状态を有する動物から生体試料を得ることと、

前記試料を試験して、トリプシン濃度を得ることと、を含み、前記トリプシン濃度が正常性の上限を上回る場合、前記動物が、薬学的に許容可能な担体と、化合物 N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、立体異性体、ラセミ混合物、代謝産物、薬学的に許容される塩、結晶、又はこれらの任意の組み合わせと、を含む治療有効量の医薬組成物を前記動物に投与することによって、適切な期間治療される、方法。

【請求項 2】

前記生体試料が、血液、血清、尿、唾液、十二指腸液、及び腸粘膜生検からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記非癌性医学的状态が、膵炎、胃炎、過敏性腸症候群、及び炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記非癌性医学的状态が、過敏性腸症候群である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記過敏性腸症候群が、便秘優位型の過敏性腸症候群である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記過敏性腸症候群が、下痢優位型の過敏性腸症候群である、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記非癌性医学的状态が、炎症性腸疾患である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

前記炎症性腸疾患が、クローン病である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記非癌性医学的状态が、急性膵炎である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記医薬組成物が、経口投与可能な形態である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 12】

前記化合物が、硫酸塩又は硫酸水素塩として存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記化合物が、

N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、

N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (D) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、及び

N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (D , L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、

40

又はその生理学的に適合性の塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記化合物が、N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド硫酸水素塩である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物が、N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド又はその生理学的に適合性の塩の結晶形態である、請求項 13 に記載の方法。

50

【請求項 16】

前記動物が、ヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記生体試料を試験して、トリプシン - 3 のレベルを得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記生体試料を試験して、トリプシン - 2 のレベルを得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記医薬組成物が、前記非癌性医学的状态の治療のために承認された別の薬剤と同時投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

10

過敏性腸症候群を有するヒトから十二指腸流体の生体試料を得ることと、

前記試料を試験して、トリプシン - 3 濃度を得ることと、を含み、前記トリプシン - 3 濃度が正常性の上限を上回る場合、前記ヒトが、薬学的に許容可能な担体と、化合物 N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド硫酸水素塩と、を含む治療有効量の医薬組成物を前記ヒトに投与することによって、適切な期間治療される、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

20

本出願は、2017年7月21日に提出された米国仮特許出願第62/535,376号、2017年10月19日に提出された米国仮出特許願第62/574,449号、及び2017年11月22日に提出された米国仮特許出願第62/589,734号の利益及び優先権を主張するものであり、これらの出願の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

プロテアーゼは、病理につながる多数の生命維持に関するプロセスに関与する重要なシグナル伝達分子であり、これらのプロテアーゼを標的とする新規な治療戦略を見出すことは、医学の強く希求する目標である。低分子薬物に関しては、根底にある薬物治療効果を標的とする分子標的の同定及び発見の重要な課題が残っている。

30

【発明の概要】

【0003】

本明細書に示される態様によると、化合物 N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - アミジノ - (L) - フェニルアラニン 4 - エトキシカルボニルピペラジド (「WX - UK 1」) に対する高親和性標的は、健康及び疾患における重要な影響が特定されており、非癌性医学的状态の治療における WX - UK 1 の重要な使用を示す。一実施形態において、非癌性医学的状态は、トリプシン阻害剤による治療によって改善される消化器癌を除く、炎症性消化器疾患である。

【0004】

40

本明細書に示される態様によると、方法は、非癌性医学的状态を有する動物から生体試料を得ることと、試料を試験して、トリプシン濃度を得ることと、を含み、トリプシン濃度が正常性の上限を上回る場合、動物は、薬学的に許容可能な担体と、化合物 N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、立体異性体、ラセミ混合物、代謝産物、薬学的に許容される塩、結晶、又はこれらの任意の組み合わせと、を含む治療有効量の医薬組成物を動物に投与することによって、適切な期間治療される。一実施形態において、生体試料は、血液、血清、尿、唾液、十二指腸液、及び腸粘膜生検からなる群から選択される。一実施形態において、非癌性医学的状态は、膵炎、胃炎、過敏性腸症候群、及び炎症性腸疾患からなる群から選択される。一実施形態において、非癌性医学的状态は、過

50

敏性腸症候群である。一実施形態において、過敏性腸症候群は、便秘優位型の過敏性腸症候群である。一実施形態において、過敏性腸症候群は、下痢優位型の過敏性腸症候群である。一実施形態において、非癌性医学的状态は、炎症性腸疾患である。一実施形態において、炎症性腸疾患は、クローン病である。一実施形態において、炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎である。一実施形態において、非癌性医学的状态は、急性膵炎である。一実施形態において、医薬組成物は、経口投与可能な形態である。一実施形態において、化合物は、硫酸塩又は硫酸水素塩として存在する。一実施形態において、化合物は、N - α - (2 , 4 , 6 トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、n - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (D) フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、及び N - α - (2 , 4 , 6 トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (D , L) フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド、又はこれらの生理学的に適合性の塩からなる群から選択される。一実施形態において、化合物は、N - α - (2 , 4 , 6 トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド硫酸水素塩である。一実施形態において、化合物は、N - α - (2 , 4 , 6 トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド又はその生理学的に適合性の塩の結晶形態である。一実施形態において、動物は、ヒトである。一実施形態において、生体試料を試験して、トリプシン - 3 のレベルを得る。一実施形態において、生体試料を試験して、トリプシン - 2 のレベルを得る。一実施形態において、医薬組成物は、非癌性医学的状态の治療のために承認された別の薬剤と同時投与される。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

本明細書に示される態様によると、方法は、過敏性腸症候群を有するヒトから十二指腸流体の生体試料を得ることと、試料を試験して、トリプシン - 3 濃度を得ることと、を含み、トリプシン - 3 濃度が正常性の上限を上回る場合、ヒトは、薬学的に許容可能な担体と、化合物 N - α - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド硫酸水素塩と、を含む治療有効量の医薬組成物をヒトに投与することによって、適切な期間治療される。

【 0 0 0 6 】

本発明まで、W X - U K 1 がヒトトリプシン - 3 阻害剤であり、W X - U K 1 を使用して消化器性癌を除く炎症性消化器疾患を治療することができることは知られていなかった。本出願の出願日の前には、W X - U K 1 は、とりわけ、癌の治療において投与するために開示されていた。しかしながら、W X - U K 1 は、膵炎、胃炎、過敏性腸症候群、及び炎症性腸疾患を含むが、これらに限定されない炎症性非癌性消化器疾患の治療については知られていなかった。一実施形態において、以下に詳述するように、W X - U K 1 及びそのプロドラッグ W X - 6 7 1 は、現在承認されている治療法が存在しない急性膵炎の治療に使用することができる。一実施形態において、以下に詳述するように、W X - U K 1 及びそのプロドラッグ W X - 6 7 1 は、過敏性腸症候群の治療に使用することができる。一実施形態において、以下に詳述するように、W X - U K 1 及びそのプロドラッグ W X - 6 7 1 は、炎症性腸疾患の治療に使用することができる。一実施形態において、炎症性腸疾患は、クローン病である。一実施形態において、炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎である。

【 0 0 0 7 】

本明細書に示される態様によると、動物における膵炎を治療する方法が開示されており、このような治療を必要とする動物に、有効量の、式 (I)、式 (I I) 及び式 (I I I) からなる群から選択される化合物、又はこの化合物を含有する薬学的に許容される組成物を投与することを含む、方法が開示される。一実施形態において、本方法は、動物から生体試料を得ることと、試料を試験して、トリプシンのレベルを得ることと、を更に含む。一実施形態において、生体試料は、血液、血清、尿、唾液、十二指腸液、及び腸粘膜生

検からなる群から選択される。一実施形態において、平均血清トリプシン濃度が正常性の上限を超える場合、動物は処置される。一実施形態において、試料を試験して、トリプシンのレベルを得ることは、トリプシン及びそのプロ酵素のトリプシノーゲンの免疫学的濃度を測定し、酵素生物活性は測定しないラジオイムノアッセイを使用して行われる。

【0008】

本明細書に示される態様によると、膵炎の治療に好適かつ意図される薬剤の製造における、式(I)、式(II)、及び式(III)からなる群から選択される化合物の使用が開示される。

【0009】

本明細書に示される態様によると、動物における過敏性腸症候群を治療する方法が開示されており、このような治療を必要とする哺乳動物に、有効量の、式(I)、式(II)及び式(III)からなる群から選択される化合物、又はこの化合物を含有する薬学的に許容される組成物を投与することを含む、方法が開示される。一実施形態において、過敏性腸症候群は、下痢を伴う過敏性腸症候群である。一実施形態において、過敏性腸症候群は、便秘を伴う過敏性腸症候群である。一実施形態において、本方法は、動物がこのような治療を必要としているかどうかを判定することを更に含み、これには、動物から腸粘膜生検試料を得ることと、試料を試験して、PRSS3(トリプシン-3前駆体)の遺伝子発現のレベルを得ることと、が含まれ、PRSS3 mRNAが健康な試料からの対照値と比較して有意に上方調節される場合、この動物は、有効量の、式(I)又は式(II)のいずれかの化合物を投与することによって治療される。一実施形態において、試料を試験して、PRSS3の遺伝子発現のレベルを得ることは、PRSS3転写物の存在を検出することを含む。一実施形態において、試料を試験することは、インサイチュザイモグラフィを含む。

10

20

【0010】

本明細書に示される態様によると、過敏性腸症候群の治療に好適かつ意図される薬剤の製造における、式(I)、式(II)、及び式(III)からなる群から選択される化合物の使用が開示される。一実施形態において、過敏性腸症候群は、下痢を伴う過敏性腸症候群である。一実施形態において、過敏性腸症候群は、便秘を伴う過敏性腸症候群である。

【0011】

本明細書に示される態様によると、化合物N- α -(2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホニル)-3-アミジノ-(L)-フェニルアラニン4-エトキシカルボニルピペラジド(「WX-UK1」)に対する高親和性標的は、健康及び疾患における重要な影響が特定されており、肺癌を除くヒト炎症性肺疾患の治療におけるWX-UK1の重要な使用を示す。

30

【0012】

本発明まで、WX-UK1がヒトトリプシン-2阻害剤であり、WX-UK1を使用して肺癌を除く炎症性肺疾患を治療することができることは知られていなかった。本出願の出願日の前には、WX-UK1は、とりわけ、癌の治療において投与するために開示されていた。しかしながら、WX-UK1は、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome、ARDS)、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease、COPD)、気腫及び非結核菌(non-tuberculosis mycobacteria、NTM)が挙げられるが、これらに限定されない炎症性肺疾患の治療には知られていなかった。一実施形態において、以下に詳述するように、WX-UK1及びそのプロドラッグWX-671は、満たされていない医療ニーズがあるCOPDの治療に使用することができる。

40

【0013】

本明細書に示される態様によると、動物において肺疾患を治療する方法が開示されており、このような治療を必要とする動物に、有効量の、式(I)、式(II)及び式(III)からなる群から選択される化合物、又はこの化合物を含有する薬学的に許容される組

50

成物を投与することを含む、方法が開示される。

【0014】

一実施形態において、本方法は、動物がこのような治療を治療しているかどうかを判定することを更に含み、これには、動物から肺組織試料を得ることと、組織試料を試験して、PRSS2（トリプシン - 2 前駆体）の遺伝子発現のレベルを得ることと、が含まれ、PRSS2 mRNA が健康な組織試料からの対照値と比較して有意に上方調節される場合、この動物は、有効量の、式（I）、式（II）又は式（III）のいずれかの化合物のいずれかを投与することによって治療される。一実施形態において、組織試料を試験して、PRSS2 の遺伝子発現のレベルを得ることは、PRSS2 転写物の存在を検出することを含む。一実施形態において、組織試料を試験することは、インサイチュザイモグラフィを含む。

10

【0015】

本明細書に示される態様によると、肺損傷の治療に好適かつ意図される薬剤の製造における、式（I）、式（II）、及び式（III）からなる群から選択される化合物の使用が開示される。

【0016】

本明細書に示される態様によると、動物における α - 1 アンチトリプシン欠損症を治療する方法であって、このような治療を必要とする動物に、有効量の、式（I）、式（II）及び式（III）からなる群から選択される化合物、又はこの化合物を含有する薬学的に許容される組成物を投与することを含む、方法が開示される。一実施形態において、本方法は、動物がこのような治療を必要としているかどうかを判定することを更に含み、これには、動物から生体試料を得ることと、試料を試験して、 α - 1 アンチトリプシンの濃度を得ることと、が含まれる。一実施形態において、生体試料は、血液、血清、尿、唾液、十二指腸液、及び腸粘膜生検からなる群から選択される。一実施形態において、平均血清 α - 1 アンチトリプシン濃度が正常性の下限を下回る場合、動物は、有効量の式（I）、式（II）、又は式（III）の化合物のいずれかを投与することによって、治療される。一実施形態において、試料を試験して、 α - 1 アンチトリプシンのレベルを得ることは、 α - 1 アンチトリプシンの免疫学的濃度を測定するが酵素生物活性は測定しないラジオイムノアッセイを使用して行われる。

20

【0017】

本明細書に示される態様によると、 α - 1 アンチトリプシン欠損症の治療に好適かつ意図される薬剤の製造における、式（I）、式（II）、及び式（III）からなる群から選択される化合物の使用が開示される。

30

【0018】

動物における炎症性腸疾患を治療する方法は、このような治療を必要とする動物に、有効量の式（III）の化合物又はいずれかの実体を含有する薬学的に許容される組成物を経口投与することを含む。

【0019】

動物における炎症性腸疾患を治療する方法は、このような治療を必要とする動物に、有効量の式（III）の化合物又はいずれかの実体を含有する薬学的に許容される組成物を経口投与することを含む。一実施形態において、化合物は、経口投与される。

40

【0020】

動物における肺炎を治療する方法は、このような治療を必要とする動物に、有効量の式（III）の化合物又はいずれかの実体を含有する薬学的に許容される組成物を投与することを含む。一実施形態において、化合物は、経口投与される。

【0021】

動物における肺疾患を治療する方法は、このような治療を必要とする動物に、有効量の式（III）の化合物又はいずれかの実体を含有する薬学的に許容される組成物を投与することを含む。一実施形態において、化合物は、経口投与される。

【0022】

50

本明細書では、医療施術者によって使用されるとき、患者への本発明の剤形の適切な量の投与を単純化することができるキットも提供される。特定の実施形態において、本明細書に提供されるキットは、本明細書で提供されるWX-671の剤形を有する少なくとも1つの容器と、所与の非癌性医学的状态を治療するために剤形を使用する方法を示すラベルと、を含む。一実施形態において、剤形は、経口投与のために調製された固形の剤形である。一実施形態において、剤形は、吸入投与のために調製された剤形である。

【0023】

このセクション又は本出願の任意の他のセクションにおける任意の参照の引用又は識別は、このような参照が本出願の先行技術として利用可能であることを容認するものと解釈されるべきではない。

10

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】プロドラッグWX-671の薬理的に活性なWX-UK1への還元的変換を示す。

【図2】WX-UK1標的を識別するために使用されるプロセスの概略図である。

【図3】WX-UK1の活性部位内及びその周辺のウシトリプシン上の構造セグメントが、WX-UK1結合の主要な予測決定因子であることを示す。

【図4】ヒトリプシン-1阻害剤濃度に対するUK1活性のグラフである。

【図5】ヒトリプシン-2阻害剤濃度に対するUK1活性のグラフである。

【図6】ヒトリプシン-3阻害剤濃度に対するUK1活性のグラフである。

20

【図7】ヒトマトリプターゼ（触媒ドメイン）阻害剤濃度に対するUK1活性のグラフである。

【図8】対象となるリガンド（ヒトuPA）がセンサチップの表面上に固定化され、異なる濃度のWX-UK1を有する溶液がそれを超えて流れ、溶液とヒトuPAとの相互作用が特徴付けられる、表面プラズモン共鳴（surface plasmon resonance、SPR）実験の実験設定を示す概略図である。

【図9】ヒトuPAに対するWX-UK1結合の結合動態を示す。

【図10】対象となるリガンドがセンサチップの表面上に固定化され、異なる濃度のWX-UK1を有する溶液がそれを超えて流れ、溶液とヒトuPAとの相互作用が特徴付けられる、SPR実験の実験設定を示す概略図である。一実施形態において、対象となるリガンドは、ヒトリプシン-1、ヒトリプシン-3、又はヒトMT-SP1/マトリプターゼのうちの1つから選択される。

30

【図11】トリプシン-1に対するWX-UK1結合の結合動態を示す。

【図12】トリプシン-3に対するWX-UK1結合の結合動態を示す。

【図13】ヒトMT-SP1/マトリプターゼに対するWX-UK1結合の結合動態を示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

定義

「患者」は、ヒトなどの霊長類などの任意の動物を指す。任意の動物は、本発明の方法及び組成物を用いて治療され得る。動物、例えば齧歯類、イヌ、及びサルにおける疾患又は障害の予防又は治療に有効であると決定されたWX-UK1及びWX-671は、ヒトにおける疾患の治療においても有用であり得る。ヒトにおける疾患治療の当業者であれば、動物研究において得られたデータに基づいて、ヒトへの化合物の投与量及び投与経路が分かるであろう。獣医学的使用のために、本発明の化合物又はその非毒性塩は、通常の獣医学的实践に従って好適に許容される製剤として投与され、獣医師は、特定の動物にとって最も適切である投与レジメン及び投与経路を決定するであろう。

40

【0026】

本発明で使用される場合、「好適な期間」という用語は、対象が本開示の方法を使用して疾患に対する治療を始めるときに開始し、治療を通して、対象が治療を停止するときま

50

での期間を指す。一実施形態において、好適な期間は、1週間である。一実施形態において、好適な期間は、1週間～2週間である。一実施形態において、好適な期間は、2週間である。一実施形態において、好適な期間は、2週間～3週間である。一実施形態において、好適な期間は、3週間である。一実施形態において、好適な期間は、3週間～4週間である。一実施形態において、好適な期間は、4週間である。一実施形態において、好適な期間は、4週間～5週間である。一実施形態において、好適な期間は、5週間である。一実施形態において、好適な期間は、5週間～6週間である。一実施形態において、好適な期間は、6週間である。一実施形態において、好適な期間は、6週間～7週間である。一実施形態において、好適な期間は、7週間である。一実施形態において、好適な期間は、7週間～8週間である。一実施形態において、好適な期間は、8週間である。一実施形態において、好適な期間は、1週間～2年間である。一実施形態において、好適な期間は、2年を超える。最終的に、処方者が、適切な期間を決定することになる。

10

【0027】

「治療上許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、及びアレルギー応答なしに患者の組織に接触して使用するために好適であり、適度な利益/リスク比に相応し、それらの意図された使用に有効である化合物（又は塩、プロドラッグ、互変異性体、双性イオン形態など）を指す。

【0028】

「有効量」又は「有効量 (efficacious amount)」又は「治療有効量」又は「治療有効用量」とは、非癌性医学的状态の進行を阻害するか、又は非癌性医学的状态の1つ以上の症状を少なくとも部分的に緩和する、 $WX - UK1$ 又は $WX - 671$ の量を意味する。治療有効量は、予防的に有効な量であり得る。治療有効量は、患者のサイズ及び性別、治療される非癌性医学的状态、疾患の重症度、並びに求められる結果に依存する。一実施形態において、治療有効用量は、患者における症状の改善をもたらす、 $WX - UK1$ 又は $WX - 671$ の量を指す。所与の患者について、治療有効量は、当業者に既知の方法によって決定され得る。疾患によって引き起こされる病態の治療的処置のために、本発明を実施するために使用される $WX - UK1$ 又は $WX - 671$ の十分な量は、投与の様式、患者の年齢、体重、及び全身健康状態に応じて異なる。最終的に、処方者が、適切な量及び投与レジメンを決定することになる。

20

【0029】

本発明によれば、生物、特に人におけるトリプシン阻害の1つの可能性は、有効量の本発明による化合物の投与によって提供される。投与される用量は、治療される疾患の性質及び重症度に依存する。一実施形態において、1日用量は、体重当たり $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ の活性物質の範囲である。一実施形態において、1日用量は、体重当たり $0.1 \sim 50 \text{ mg/kg}$ の活性物質の範囲である。一実施形態において、1日用量は、体重当たり $0.5 \sim 40 \text{ mg/kg}$ の活性物質の範囲である。一実施形態において、1日用量は、体重当たり $1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ の活性物質の範囲である。一実施形態において、1日用量は、体重当たり $5 \sim 25 \text{ mg/kg}$ の活性物質の範囲である。

30

【0030】

本明細書で使用され得る場合、「剤形」は、経口、皮下、静脈内、又は吸入投与を目的とする形態である。「固形経口剤形」としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、及び粉剤が挙げられるが、これらに限定されない。「吸入剤形」としては、吸入器及びネブライザが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0031】

本明細書で使用される場合、「阻害剤」という用語は、酵素の活性に影響を及ぼす分子を指す。本発明の阻害剤は、可逆的であり、それらが、それらの標的酵素との弱い相互作用を形成し、容易に除去されることを意味する。可逆的阻害剤は、酵素との一過性相互作用を形成する。酵素と可逆的阻害剤との間の結合の強度は、解離定数 (K_d) によって定義される。 K_d の値が小さいほど、酵素と阻害剤との間の相互作用が強くなり、阻害効果が大きくなる。酵素阻害について言及する場合、 K_d は、 K_i と称される。

50

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される場合、「消化器疾患」という用語は、胃腸管又は副消化管（肝臓、膵臓、及び胆嚢）に關与する任意の疾患を指す。本開示の消化器疾患の例としては、過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome、IBS）、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease、IBD）、胃炎及び膵炎が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、炎症性消化器疾患を有する患者は、トリプシンの血清レベルによって決定されるように、増加／上方調節されたトリプシン様活性を有する。一実施形態において、トリプシン様活性の増加は、トリプシン - 2 の上方調節である。一実施形態において、トリプシン様活性の増加は、トリプシン - 3 の上方調節である。

10

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される場合、「インサイチュザイモグラフィー」という用語は、消化時に容易に可視であるように改変されたプロテアーゼアッセイに特異的な基質を使用してプロテアーゼのタンパク質分解活性を測定する技術を指す。基質を組織切片上に配置し、次いで、試料を湿度チャンバ内において最適温度でインキュベートし、それにより、活性化酵素による基質の本来の位置での消化を可能にする。組織固定のために、固定されていない凍結組織（冷凍切片）又はエタノール若しくは亜鉛に基づく固定剤を使用することができる。可視化のために、いくつかの異なるアプローチを使用することができる。例えば、ヒト結腸組織試料に対するWX - UK 1 インキュベーションの効果は、インサイチュザイモグラフィーにより測定することができる。ヒト結腸組織の例としては、例えば、Rome III又はRome IV基準を使用して定義されたIBS患者から得られるもの、及び健康な対照から得られるものが挙げられる。

20

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される場合、「増加／上方調節トリプシン様活性」という用語は、正常性の上限よりも著しく上昇した平均トリプシンレベルを指す。一実施形態において、消化器疾患を有する患者における平均トリプシンは、正常性の上限よりも著しく高い（0.001未満のP）。一実施形態において、平均トリプシンレベルは、血清中で検出される。

【 0 0 3 5 】

本発明によれば、生物、特に人におけるトリプシン阻害の1つの可能性は、有効量の本発明による化合物の投与によって提供される。投与される用量は、治療される疾患の性質及び重症度に依存する。一実施形態において、1日用量は、体重当たり0.01～100 mg/kgの活性物質、より大いに好ましくは、0.1～50 mg/kg、より大いに好ましくは、0.5～40 mg/kg、より大いに好ましくは、1～30 mg/kg、より大いに好ましくは5～25 mg/kgの範囲である。

30

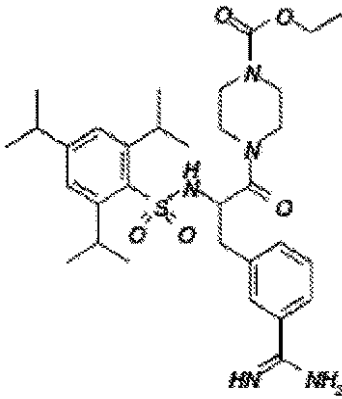
【 0 0 3 6 】

WX - UK 1 及びWX - 671

本明細書で使用される場合、WX - UK 1 という用語は、立体異性体、ラセミ混合物、代謝産物、薬学的に許容される塩、結晶、又はこれらの任意の組み合わせを含む、以下の式Iに示されるセリンプロテアーゼの合成小分子阻害剤を指す。

【 0 0 3 7 】

【化 1】



式 (I)

10

【0038】

WX - UK 1 は、ラセミ体及び L 型又は D 型の化合物として存在し得る。一実施形態において、本発明の方法で使用される WX - UK 1 は、L 型のみ化合物である。一実施形態において、WX - UK 1 は、無機酸、好ましくは塩酸との塩として、又は適切な有機酸との塩として存在する。一実施形態において、WX - UK 1 は、経口投与、皮下投与、又は静脈内投与可能な薬物の調製のために、少なくとも 1 つの適切な医薬添加剤と共に使用することができる。

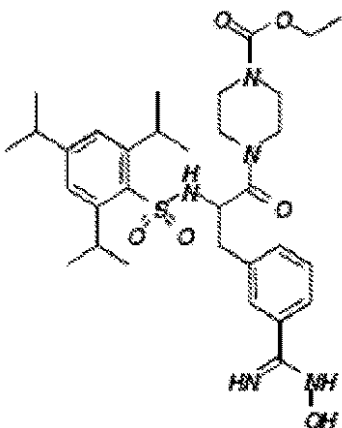
20

【0039】

本明細書で使用される場合、WX - 671 という用語は、立体異性体、ラセミ混合物、代謝産物、薬学的に許容される塩、結晶、又はこれらの任意の組み合わせを含む、以下の式 II に示される WX - UK 1 の経口プロドラッグを指す。WX - 671 の化学名は、N - α - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジドである。

【0040】

【化 2】



式 (II)

30

【0041】

WX - 671 は、その粉末、塩、及び結晶形態として存在し得る。本発明による化合物は、任意に、医薬の製造に好適な医薬賦形剤及び / 又はビヒクルと共に使用することができる、好適な医薬製剤、例えば、錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、香錠剤、粉剤、シロップ、懸濁液、溶液などとして調製することができる。図 1 は、プロドラッグ WX - 671 の薬理的に活性な WX - UK 1 への還元的変換を示している。

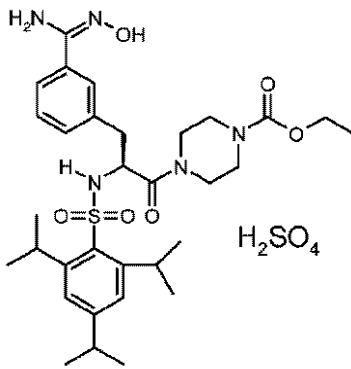
【0042】

一実施形態において、WX - 671 は、本明細書において「WX - 671 . 1」又は「アパモスタット硫酸水素塩」又は「式 (III)」と表記される硫酸水素塩として入手可能である。

50

【 0 0 4 3 】

【 化 3 】



式 (I I I)

【 0 0 4 4 】

WX - 671 . 1 の分子式は、 $C_{32}H_{47}N_5O_6S \times H_2SO_4$ であり、ジメチルスルホキシドに自由に可溶性であり、 727.91 g/mol の相対分子質量を有するエタノールに可溶性である、非吸湿性の白色から黄色がかった粉末である (MW遊離塩基： 629.83 g/mol)。薬物物質は、水又は 0.1 M の HCl に非常にわずかに可溶性であり、硬ゼラチンカプセル (Ph. Eur) に充填することができる。

【 0 0 4 5 】

以前に、非臨床動物腫瘍モデルにおいて、非経口投与 WX - UK 1 が、移植された腫瘍の増殖速度を低下させ、近くのリンパ節への浸潤、及び転移の遠位標的器官へのその拡散を阻害することが示されている。同じ動物腫瘍モデルにおいて、プロドラッグ WX - 671 の経口投与は、非経口 WX - UK 1 としての腫瘍関連エンドポイントの低減において同様に有効であった。プロドラッグとして、WX - 671 は、インビトロでセリンプロテアーゼ阻害剤として不活性であり、腸管吸収後に WX - UK 1 に活性化される。以前に、活性代謝産物 WX - UK 1 は、それぞれ $0.65 \sim 0.9 \mu\text{M}$ 及び $1.46 \sim 2.4 \mu\text{M}$ の K_i 値を有するウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子 (uPA) 及びプラスミンを阻害したことが示された。加えて、WX - UK 1 は、 $0.037 \mu\text{M}$ の K_i 値を有するウシのトリプシンを阻害した。以下で論じられるように、WX - UK 1 は $0.037 \mu\text{M}$ の K_i 値を有していたため、特異性 (K_i 値) は、ヒトトリプシンなどの他の哺乳動物と同じであろうことを意味しない。

【 0 0 4 6 】

本明細書に示される態様によると、ヒトセリンプロテアーゼと WX - UK 1 との間の阻害定数 (K_i 値) は、 $0.25 \mu\text{M}$ 以下、 $0.20 \mu\text{M}$ 以下、 $0.15 \mu\text{M}$ 以下、及び $0.10 \mu\text{M}$ 以下である。一実施形態において、ヒトトリプシン - 1 と WX - UK 1 との間の K_i 値は、 $0.50 \mu\text{M} \sim 0.10 \mu\text{M}$ 、 $0.30 \mu\text{M} \sim 0.2 \mu\text{M}$ 、約 $0.19 \pm 0.01 \mu\text{M}$ である。一実施形態において、ヒトトリプシン - 2 と WX - UK 1 との間の K_i 値は、 $0.050 \mu\text{M} \sim 0.010 \mu\text{M}$ 、 $0.60 \mu\text{M} \sim 0.090 \mu\text{M}$ 、 $0.070 \mu\text{M} \sim 0.080 \mu\text{M}$ 、約 $0.075 \pm 0.003 \mu\text{M}$ である。一実施形態において、ヒトトリプシン - 3 と WX - UK 1 との間の K_i 値は、 $0.005 \mu\text{M} \sim 0.030 \mu\text{M}$ 、 $0.010 \mu\text{M} \sim 0.025 \mu\text{M}$ 、 $0.015 \mu\text{M} \sim 0.020 \mu\text{M}$ 、約 $0.019 \pm 0.004 \mu\text{M}$ である。一実施形態において、ヒト MT - SP 1 / マトリプターゼと WX - UK 1 との間の K_i 値は、 $0.50 \mu\text{M} \sim 0.10 \mu\text{M}$ 、 $0.40 \mu\text{M} \sim 0.3 \mu\text{M}$ 、約 $0.20 \pm 0.01 \mu\text{M}$ である。

【 0 0 4 7 】

セリンプロテアーゼ

セリンプロテアーゼは、実質的に全ての生物中に存在し、細胞の内側及び外側の両方で機能し、これらは、2つのファミリー、「トリプシン様」及び「サブチリシン様」として存在する。哺乳類セリンプロテアーゼは、共通の 3D 構造を有するが、表面の一部の領域には非常に有意な差があり、異なる生理学的機能を反映し、異なる分子との異なる相互作用

10

20

30

40

50

用をもたらす。

【0048】

トリプシンは哺乳動物の間で大きく変化し、したがって、ウシトリプシンは、ヒトトリプシン1に対するセリンプロテアーゼホモログ (serine protease homolog、SPH) であるが、これと同じではない。異なる哺乳動物間のトリプシンは、同様ではない。例えば、マウスは8個のトリプシンを有し、6個のヒトトリプシンのいずれとも類似していない。

【0049】

予想外に、現時点まで固体腫瘍に対する治療的使用のための潜在的な抗腫瘍、抗転移剤として知られていたWX-UK1が、膵炎、胃炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、炎症性肺疾患、及び炎症性血管疾患が挙げられるが、これらに限定されない、トリプシン駆動炎症性疾患の治療に潜在的な使用を有することが今では判明している。

10

【0050】

WX-UK1とトリプシン-2との間の会合速度は、WX-UK1とuPAとの間の会合速度よりも速く、WX-UK1の既知の標的であることが今では分かっている。更に、薬物結合動態試験により、WX-UK1とトリプシン-2との間の解離速度は、WX-UK1とuPAとの間の会合速度よりも遅いことが今では分かっている。

【0051】

WX-UK1とトリプシン-3との間の会合速度は、WX-UK1とuPAとの間の会合速度よりも速く、WX-UK1の既知の標的であることが今では分かっている。更に、薬物結合動態試験により、WX-UK1とトリプシン-3との間の解離速度は、WX-UK1とuPAとの間の会合速度よりも遅いことが今では分かっている。

20

【0052】

一実施形態において、遅い解離は、多くの場合、高い結合親和性に関連するため、このような解離特性は、選択性及び毒性の問題に対するより大きな制御を提供する可能性があり、WX-UK1は、顕著な標的選択性及び広い治療用ウィンドウを表示する可能性が高い。逆に、WX-UK1は、副次的な標的に対するその潜在的な低い親和性のために、望ましくない有害事象媒介物からより速く解離する可能性がある。このような場合、薬の有益な効果が有害事象より長く続く可能性が高いように、薬物一次標的複合体は望ましくない複合体よりも長持ちする。

30

【0053】

トリプシン-2及びトリプシン-3がWX-UK1の高親和性標的であることを発見することによって、癌を治療するために教示されているWX-UK1 (又はそのプロドラッグWX-671) の用量と比較して、WX-UK1又はそのプロドラッグWX-671のよりも低い用量が、トリプシン駆動炎症性疾患を治療するために必要とされ得ると考えられる。

【0054】

一実施形態において、トリプシン駆動炎症性疾患のために患者を治療するとき、WX-671は、治療有効性を高めるために他の医薬品と同時投与される。一実施形態において、トリプシン駆動炎症性疾患のために患者を治療するとき、WX-UK1は、治療有効性を高めるために他の医薬品と同時投与される。

40

【0055】

ヒトトリプシン-2及びヒトトリプシン-3

トリプシンは、通常、上部胃腸管に放出された消化酵素とみなされる。トリプシンの3つのアイソフォームは、すなわち、カチオン性トリプシンのPRSS1、アニオン性トリプシンのPRSS2、及びメソトリプシンのPRSS3は、膵臓からクローニングされている。従来、膵臓酵素と考えられていたが、ニューロン、上皮、及び内皮細胞などの多数の異なる細胞型によって合成された異なる形態のトリプシンは、他の組織内で放出される。特に、メソトリプシンは、正常な結腸粘膜に由来する上皮細胞株 (NCM-460) で発現される。トリプシン様活性の有意な増加は、炎症性腸疾患 (IBD) の動物モデル

50

の結腸内腔洗浄液及び結腸組織において検出された。IBD患者の組織生検から収集されたデータは、健康な個体において検出された活性と比較して、トリプシン様酵素と同様の増加したセリンプロテアーゼ活性を示した。これらの結果は、腸内トリプシン活性の制御されていない増加が、慢性的に炎症した腸内で起こり、IBDの病因において役割を果たし得ることを強く示唆している。更に、膵臓内のトリプシンの早期活性化は、自己消化を通しての自己破壊をもたらす。トリプシンは、プロテイナーゼ活性化受容体2 (proteinase-activated receptor 2、 PAR_2) の強力な活性化因子であり、身体全体に広く分布し、炎症において重要な役割を果たすと考えられるGタンパク質結合受容体である。 PAR は、受容体を刺激するテザリガンドのタンパク質分解性アンタゴニストを含む固有の活性化機構によって特徴付けられる。

10

【0056】

ヒト膜型セリンプロテアーゼ1 (MT-SP1) /マトリプターゼ

予想外に、現時点まで固体腫瘍に対する治療的使用のための潜在的な抗腫瘍、抗転移剤として知られていたWX-UK1が、両方とも非癌性適応症である炎症性皮膚疾患及び炎症性血管疾患が挙げられるが、これらに限定されない、MT-SP1 /マトリプターゼ駆動炎症性疾患の治療に潜在的な使用を有することが今では判明している。

【0057】

WX-UK1とマトリプターゼとの間の会合速度は、WX-UK1とuPAとの間の会合速度よりも速く、WX-UK1の既知の標的であることが今では分かっている。更に、薬物結合動態試験により、WX-UK1とマトリプターゼとの間の解離速度は、WX-UK1とuPAとの間の会合速度よりも遅いことが今では分かっている。

20

【0058】

一実施形態において、遅い解離は、多くの場合、高い結合親和性に関連するため、このような解離特性は、選択性及び毒性の問題に対するより大きな制御を提供する可能性があり、WX-UK1は、顕著な標的選択性及び広い治療用ウィンドウを表示する可能性が高い。逆に、WX-UK1は、副次的な標的に対するその潜在的な低い親和性のために、望ましくない有害事象媒介物からよりも速く解離する可能性がある。このような場合、薬の有益な効果が有害事象より長く続く可能性が高いように、薬物一次標的複合体は望ましくない複合体よりも長持ちする。

【0059】

マトリプターゼがWX-UK1の高親和性標的であることを発見することによって、癌を治療するために教示されているWX-UK1 (又はそのプロドラッグWX-671) の用量と比較して、WX-UK1又はそのプロドラッグWX-671のより低い用量が、マトリプターゼ駆動炎症性疾患を治療するために必要とされ得ると考えられる。

30

【0060】

MT-SP1 /マトリプターゼは、II型膜貫通型セリンプロテアーゼ (transmembrane serine protease、TSP) ファミリーのメンバーであり、広範なヒト組織において検出される全てのTSPの最も広い発現パターンを有する。MT-SP1 /マトリプターゼは、凝固カスケードを上皮シグナル伝達及びタンパク質分解に結びつけることが示されている。マトリプターゼと凝固開始との間の関連は、炎症における外因性経路活性化の病原性効果に寄与し得る。研究は、マトリプターゼが、炎症刺激に応答して活性化されることを示している。マトリプターゼは、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子 (urokinase-type plasminogen activator、uPA)、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor、HGF)、及び PAR_2 のプロフォームを切断かつ活性化する。

40

【0061】

マトリプターゼとその阻害剤である肝細胞増殖因子活性化因子阻害剤 (hepatocyte growth factor activator inhibitor、HAI-1) は、正常な表皮バリア機能に必要であり、マトリプターゼ活性はプロセス中に厳密に調節される。マトリプターゼが皮膚バリア形成及びマトリプターゼ活性の非常に厳密な調節において果たす役割を考慮すると、不適切な上昇は、表皮分化に悪影響を及ぼし、疾患表現型を強化するか、又は皮膚疾患から

50

の回復を延長する可能性がある。多くの皮膚疾患は、サイトカイン放出をもたらす炎症性白血球の動員に関連する炎症を伴う。

【0062】

更に、最近の研究では、そのタンパク質分解活性に依存して、内皮細胞におけるPAR2の活性化を通して、炎症誘発性サイトカインIL-8及びIL-6の新たな合成を刺激することが判明している。更に、PAR₂は、MT-SP1/マトリプターゼ誘導IL-8発現のメディエーターとして同定されている。MT-SP1/マトリトリプターゼは単球で発現され、したがって、内皮PAR2との単球MT-SP1/マトリトリプターゼとの相互作用は、動脈炎及びアテローム性動脈硬化症を含むが、これらに限定されない炎症性血管疾患に寄与し得る。

10

【0063】

恐らく、マトリプターゼは、皮膚障害、動脈炎、アテローム性動脈硬化症、変形性関節症、及びある特定のウイルス表面糖タンパク質の活性化を含むが、これらに限定されない、いくつかの生理学的及び病態生理学的機能に関与する。

【0064】

過敏性腸症候群を治療するための本発明の化合物

過敏性腸症候群（「IBS」）は、根本的な損傷の証拠がない腹部痛及び排便のパターンの変化を含む、症状の群を有する機能性胃腸障害を指す。トリプシン-3は、刺激された腸上皮細胞及びIBS患者からの組織内で上方調節されることが示されている。この上方調節は、全てプロテアーゼ活性化受容体-2依存性機構によって、ヒト粘膜下腸内ニューロン及びマウス感覚ニューロンへのシグナル伝達を引き起こし、インビボでの内臓過敏症を誘発させる。トリプシン-3は、IBS患者における上皮機能不全のマーカーとして使用することができる。一実施形態において、有効量のWX-UK1又はそのプロドラッグWX-671は、過敏性腸症候群を有する患者に好適な期間にわたって投与される。一実施形態において、WX-UK1又はそのプロドラッグWX-671は、単独療法として単独で投与される。一実施形態において、WX-UK1又はそのプロドラッグWX-671は、別の薬剤と同時投与される。

20

【0065】

膵炎を治療するための本発明の化合物

膵消化酵素は、膵臓腺細胞において不活性化された前駆体として保存され、通常、小腸に到達した後にのみ活性化される。通常の条件下では、消化酵素の活性化は厳密に制御されている。トリプシノーゲンは、膵臓により高濃度で産生される。胃腸管への分泌後、これらは、エンテロキナーゼによってトリプシンに活性化される。トリプシンは主要な消化酵素であり、これらは他の膵臓酵素を更に活性化する。膵臓内の膵臓細胞は、膵臓内のトリプシン活性化に対する安全保護として機能するトリプシン阻害剤のセリンプロテアーゼインヒビターKazalタイプ1（SPINK1）を分泌する。トリプシノーゲン3は、膵臓内の微量のトリプシノーゲンアイソフォームである。トリプシン1及び2とは対照的に、トリプシン3は、膵SPINK1を分解し、これは、過剰な活性トリプシン及び膵炎の発症をもたらし得る。トリプシノーゲン活性化は、膵炎の重症度を決定する因子である。一実施形態において、有効量のWX-UK1又はそのプロドラッグWX-671は、膵炎を有する患者に好適な期間にわたって投与される。一実施形態において、WX-UK1又はそのプロドラッグWX-671は、単独療法として単独で投与される。一実施形態において、WX-UK1又はそのプロドラッグWX-671は、別の薬剤と同時投与される。

30

40

【0066】

肺損傷を治療するための本発明の化合物

一実施形態において、有効量のWX-UK1又はそのプロドラッグWX-671は、動物の肺損傷に関連する症状を停止又は軽減することができる好適な期間にわたって投与される。理論に束縛されるものではないが、トリプシンは、補体系を活性化することによって、及び白血球活性化を生成することによって、肺血管損傷を誘発する場合がある。活性

50

化された白血球及び酸素ラジカル、プロテアーゼ、及びサイトカインを含むそれらの分泌産物は、その後、組織破壊において重要であり得る。トリプシン及び循環トリプシノーゲンの活性化は、膵炎関連肺損傷 (pancreatitis-associated lung injury、P A L I) に寄与する。急性肺損傷 (acute lung injury、A L I) は、肺内で流体が蓄積する状態である。血流及び生命維持に重要な臓器内に十分な酸素を得ることが困難になる。急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome、A R D S) は、肺における広範な炎症を特徴とする A L I の例である。肺において、トリプシンは、マトリックス分解タンパク質分解カスケードを開始するだけでなく、炎症誘発性作用によっても組織損傷を誘発し得る。活性化されたトリプシンは、肺血管系への損傷を引き起こし、内皮透過性を増加させる。以前の実験室実験では、トリプシンは、肺血管系内に白血球うっ滞を引き起こすことが示されており、したがって活性化されたトリプシンは、肺微小循環中の血管内凝固を強化することができる。死後研究では、急性膵炎を有する患者は、肺を含む異なる組織に血管内フィブリン血栓を有することが示されている。トリプシンは、異なる補体因子を直接活性化することができ、これは、細胞分解及び走化性白血球を刺激することができる。補体は、呼吸不全を発症する可能性を高める A R D S を生成することが示されている。一実施形態において、有効量の W X - U K 1 又はそのプロドラッグ W X - 6 7 1 は、肺損傷を有する患者に好適な期間にわたって投与される。一実施形態において、W X - U K 1 又はそのプロドラッグ W X - 6 7 1 は、単独療法として単独で投与される。一実施形態において、W X - U K 1 又はそのプロドラッグ W X - 6 7 1 は、別の薬剤と同時投与される。

10

20

【0067】

本発明の化合物の、ヒトセリンプロテアーゼの阻害剤としての有効性は、関連する精製セリンプロテアーゼ、及び適切な合成基質を使用して決定することができる。関連するセリンプロテアーゼによる発色性又は蛍光性基質の加水分解速度は、本発明の化合物の非存在下及び存在下の両方で測定することができる。アッセイは、室温又は37℃で行うことができる。基質の加水分解は、アミノトリフルオロメチルクマリン (amino trifluoromethylcoumarin、A F C) の放出をもたらし、これは、405 nmでの励起による510 nmでの発光の増加を測定することによって、分光光度測定によりモニターした。阻害剤の存在下での蛍光変化率の減少は、酵素阻害を示す。このような方法は、当業者に既知である。このアッセイの結果は、阻害定数、 K_i として表される。

30

【0068】

一実施形態において、W X - U K 1 は、80 kgの患者に対して、約0.1 mg/kg ~ 約4.0 mg/kg、約0.3 mg/kg ~ 約3.5 mg/kg、約0.6 mg/kg ~ 約2.8 mg/kg、約1.0 mg/kg ~ 約2.1 mg/kg、及び約1.1 mg/kg ~ 約1.6 mg/kgの投与量で、静脈内投与され得る。静脈内注入は、中心静脈又は末梢静脈カテーテルを介して投与されてもよい。1000 mLの総体積は、注入ポンプによって500 mL/時間の速度で2時間にわたって投与され得る。一実施形態において、W X - U K 1 注入は、適切な期間にわたって週1回投与されてもよい。一実施形態において、W X - U K 1 注入は、適切な期間にわたって週2回投与されてもよい。一実施形態において、W X - U K 1 注入は、適切な期間にわたって週3回投与されてもよい。一実施形態において、W X - U K 1 注入は、適切な期間にわたって週4回投与されてもよい。一実施形態において、W X - U K 1 注入は、適切な期間にわたって週5回投与されてもよい。

40

【0069】

本明細書に示される態様によると、化合物 N - α - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - アミジノ - (L) - フェニルアラニン 4 - エトキシカルボニルピペラジド (「W X - U K 1」) に対する高親和性標的は、健康及び疾患における重要な影響が特定されており、ヒト炎症性血管疾患の治療における W X - U K 1 の重要な使用を示す。本出願の出願日の前には、W X - U K 1 は、とりわけ、癌の治療において投与するために開示されていた。しかしながら、W X - U K 1 は、動脈炎及びアテローム性動脈硬

50

化症を含むが、これらに限定されない血管炎の治療には知られていなかった。一実施形態において、以下に詳述するように、WX - UK 1 及びそのプロドラッグ WX - 671 は、動脈炎の治療に使用することができる。一実施形態において、WX - UK 1 及びそのプロドラッグ WX - 671 は、アテローム性動脈硬化症の治療に使用することができる。

【0070】

PAR₂ は、トリプシンなどの炎症誘発性プロテアーゼによって活性化され、またTF - 依存性FVII / Xa / マトリプターゼ経路によっても活性化される。一実施形態において、WX - UK 1 は、ヒトトリプシン及びヒトマトリプターゼが、ヒトプロテアーゼ活性化受容体 - 2 (PAR₂) の細胞外N末端ドメインを切断することを阻害し、その結果PAR₂ が活性化されないと考えられている。一実施形態において、PAR₂ の活性化を遮断することにより、炎症性プロセスは低減又は停止される。一実施形態において、WX - UK 1 は、ヒトトリプシン及びヒトマトリプターゼを阻害し、次いで、一次求心神経及び粘膜下腸ニューロンなどの感覚ニューロンのシグナル伝達に関与するPAR₂ 依存機構を遮断し、したがって、神経新生炎症及び疼痛の減少をもたらすと考えられている。本明細書に示される態様によれば、WX - UK 1 又はそのプロドラッグWX - 671 は、PAR₂ 障害の治療のための治療効果のある化合物として使用することができる。

10

【0071】

本明細書に示される態様によると、化合物N - α - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - アミジノ - (L) - フェニルアラニン4 - エトキシカルボニルピペラジド (「WX - UK 1」) に対する高親和性標的は、健康及び疾患における重要な影響が特定されており、ヒト α - 1アンチトリプシン欠損症 (A1AD) の治療におけるWX - UK 1 の重要な使用を示す。A1ADは、 α - 1アンチトリプシン (A1AT)、最も豊富なヒトセリンプロテアーゼインヒビターの産生不良を引き起こす遺伝子障害であり、血液及び肺におけるA1AT活性の低下、並びに肝臓細胞における過剰な異常A1ATタンパク質の沈着をもたらす遺伝子障害である。本出願の出願日の前には、WX - UK 1 は、とりわけ、癌の治療において投与するために開示されていた。しかしながら、WX - UK 1 は、A1ADの治療については知られていなかった。一実施形態において、WX - UK 1 及びそのプロドラッグWX - 671 は、満たされていない医療ニーズがあるヒトA1ADの治療に使用することができる。

20

【0072】

一実施形態において、疾患を治療するためにトリプシン - 3 阻害剤を必要とする患者で使用するためのキットは、複数の固形形態のN - α - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) - フェニルアラニン4 - エトキシカルボニルピペラジド (「WX - 671」) を含む1つ以上の容器を含み、固形形態は、患者を治療するために治療有効量のWX - 671 を含む。一実施形態において、固形形態は、薬学的に許容される賦形剤又は担体を更に含む医薬組成物の一部である。一実施形態において、医薬組成物は、単一の単位剤形である。一実施形態において、医薬組成物は錠剤である。一実施形態において、医薬組成物はカプセル剤である。

30

【0073】

一実施形態において、疾患を治療するためにトリプシン - 2 阻害剤を必要とする患者で使用するためのキットは、複数の固形形態のN - α - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) - 3 - ヒドロキシアミジノ - (L) - フェニルアラニン4 - エトキシカルボニルピペラジド (「WX - 671」) を含む1つ以上の容器を含み、固形形態は、患者を治療するために治療有効量のWX - 671 を含む。一実施形態において、固形形態は、薬学的に許容される賦形剤又は担体を更に含む医薬組成物の一部である。一実施形態において、医薬組成物は、単一の単位剤形である。一実施形態において、医薬組成物は錠剤である。一実施形態において、医薬組成物はカプセル剤である。

40

【実施例】

【0074】

実施例 1

50

バイオインフォマティクス分析

図 2 に概略的に示されるように、選択プロセスの出発点は、ヒトプロテアソームの約 200 個のトリプシン様セリンプロテアーゼであり、そのほとんどは恒常性及び疾患において、並びに WX - UK 1 による阻害のために様々な効力を有する全ての潜在的標的において、重要な役割を果たす。反復プロセスの適用により、潜在的な高親和性標的の選択が徐々に小さくなった。トリプシン様特異性を有する全てのヒトキモトリプシン様セリンプロテアーゼの配列データベース及び利用可能な構造情報を完全に分析することによって、WX - UK 1 阻害の構造及び配列に基づく基準を、選択されたプロテアーゼの WX - UK 1 阻害を測定することによって試験する循環反復プロセスを実行し、図 3 に示すようにキー構造成分を解明した。これらの中でも、可能性のある WX - UK 1 : プロテアーゼ複合体の計算された 3D 構造モデルの検査からの結合の可能性の高い評価に基づいて、生化学分析のサブセットを選択し、相互作用表面の残基に着目した配列アラインメントを選択した。選択されたプロテアーゼの試料を調製し、WX - UK 1 - 1 による阻害の阻害定数 (K_i) 及び相互作用の親和性 (K_d) に関して生化学的に特徴付けた。 K_i 値は、一連の酵素活性アッセイから決定され、ここでは、WX - UK 1 濃度を増加させた存在下でのアルブミンの存在下で、37 で発色基質の代謝回転により監視した。可能な場合、結合の解離定数 K_d は、最新の表面プラズモン共鳴 (BIACORE) を使用して決定し、全て 25 で会合速度定数及び解離速度定数のリアルタイム動態を監視した。

10

20

30

40

50

【0075】

実施例 2

様々なヒトプロテアーゼに対する WX - UK 1 の阻害定数

K_i 値は、発色基質のヒトセリンプロテアーゼ開裂に対する WX - UK 1 の効果を測定することによって決定した。 K_i 値の決定については、発色基質を添加して反応を開始する前に、一連の濃度の WX - UK 1 を標的ヒトセリンプロテアーゼと共にプレインキュベートした。反応速度を、線形回帰を使用して勾配から決定し、これらを非阻害反応のものに正規化した。正規化された活性を WX - UK 1 濃度に対してプロットした後、 K_i 値を、等式 1 を用いて非線形回帰によって得た。

【0076】

【数 1】

$$\text{式 1 : } \frac{v_i}{v_0} = \frac{K_i \cdot KM + [S]}{(K_i \cdot [S]) + KM \cdot (K_i + [I])}$$

【0077】

KM - パラメータは、標準的なミカエリス・メンテン速度式によって得られた。セリンプロテアーゼを、実験 V_{max} 値を得るのに十分に高い好適な濃度の基質に添加した。その後の反応速度を、基質濃度に対してプロットした後、ミカエリス・メンテンの式 (2) を用いて KM 値を導出した。

【0078】

【数 2】

$$\text{式 2 : } v = \frac{v_{max} \cdot [S]}{K_M + [S]}$$

【0079】

全ての実験は、HBS (30 mM の HEPES、pH = 7.4 ; 150 mM の NaCl ; 0.5 % の BSA) 中、37 で少なくとも 3 回実施した。反応を、405 nm において、2 読み取り / 分で、少なくとも 45 分間監視した。WX - UK 1 を 100 % の DMSO 中に保存したため、プロテアーゼ活性に対する望ましくない DMSO 効果を排除するために、全ての実験には阻害されていない DMSO - 対照が含まれた。WX - UK 1 の水への溶解度が低いため、最大最終 WX - UK 1 濃度は 250 μ M であった。基質濃度を、1 回の実行当たり約 10 % の代謝回転を維持するために、高く保った。

【 0 0 8 0 】

W X - U K 1 によるヒトトリプシン - 1 の阻害

図 4 は、ヒトトリプシン - 1 阻害剤濃度に対する U K 1 活性のグラフである。

【 0 0 8 1 】

W X - U K 1 によるヒトトリプシン - 2 の阻害

図 5 は、ヒトトリプシン - 2 阻害剤濃度に対する U K 1 活性のグラフである。

【 0 0 8 2 】

W X - U K 1 によるヒトトリプシン - 3 の阻害

図 6 は、ヒトトリプシン - 3 阻害剤濃度に対する U K 1 活性のグラフである。

【 0 0 8 3 】

W X - U K 1 によるヒト M T - S P 1 / マトリプターゼの阻害

図 7 は、ヒトマトリプターゼ（触媒ドメイン）阻害剤濃度に対する U K 1 活性のグラフである。

10

【 0 0 8 4 】

上述したように、ヒトプロテアソームの約 2 0 0 個のトリプシン様セリンプロテアーゼのバイオインフォマティクス分析を実施したが、そのほとんどは恒常性及び疾患において、並びに W X - U K 1 による阻害のために様々な効力を有する全ての潜在的標的において、重要な役割を果たす。これらの中でも、我々は、可能性のある W X - U K 1 : プロテアーゼ複合体の計算された 3 D 構造モデルの検査からの結合の可能性の高い評価に基づいて、生化学分析のサブセットを選択し、相互作用表面の残基に着目した配列アラインメントを選択した。様々な基準に基づいて、サブセットの選択を絞り込んだ。

20

【 0 0 8 5 】

以下の表 1 は、現在までのこのサブセット中のプロテアーゼの一部の K_i 値を掲載する。

【 0 0 8 6 】

【表 1】

表 1 : K_i 値

プロテアーゼ	$K_i (\mu m)$ 平均値 $\pm$ SD(n)
ヒトリブシン-3	0.019 $\pm$ 0.004(6)
ヒトリブシン-2	0.075 $\pm$ 0.003(6)
ヒトリブシン-6	0.10 $\pm$ 0.01(4)
ヒトリブシン-1	0.19 $\pm$ 0.01(3)
ヒマトリプターゼ-1	0.20 $\pm$ 0.01(3)
ヒトHATL5	0.7 $\pm$ 0.1(3)
ヒトエンテロキナーゼ	0.71 $\pm$ 0.04(4)
ヒトロンピン	0.8 $\pm$ 0.1(3)
ヒトuPA	0.9 $\pm$ 0.1(3)
ヒトFXIa	0.9 $\pm$ 0.1(6)
ヒト2本鎖tPA	1.4 $\pm$ 0.1(3)
ヒトHAT	1.5 $\pm$ 0.1(6)
ヒトプラスミン	2.4 $\pm$ 0.3(4)
ヒトFXIa	2.5 $\pm$ 0.2(3)
ヒトFXa	2.6 $\pm$ 0.4(3)
ヒトC1s	3.1 $\pm$ 0.4(3)
ヒト活性化タンパク質C	3.9 $\pm$ 0.2(3)
ヒトヘプシン	4.3 $\pm$ 0.5(5)
ヒマトリプターゼ-2	6.4 $\pm$ 0.3(4)
ヒトスピネシン	7.7 $\pm$ 0.5(3)
ヒトリプターゼ-ε	11 $\pm$ 2(3)
ヒトDESC-1	13 $\pm$ 2(3)
ヒトPRSS27(IC50)	19 $\pm$ 4(3)
ヒト血漿カリクレイン	26 $\pm$ 1(3)
ヒトHGFA	28 $\pm$ 5(4)
ヒトグランザイムA	>250(3)
ヒトカリクレイン-8	>250(3)
ヒトカリクレイン-1	>250(3)
ヒトカリクレイン-11	>250(3)
ヒトプロスタシン(IC50)	>250(3)

10

プロテアーゼ	$K_i (\mu m)$ 平均値 $\pm$ SD(n)
ラットuPA	0.4 $\pm$ 0.1(3)
ウシカチオン性トリブシン-1	0.5 $\pm$ 0.1(6)
イヌuPA	0.7 $\pm$ 0.1(4)
ウサギuPA	0.8 $\pm$ 0.1(3)
ヒトuPA(培地中のQ192A)	2.9 $\pm$ 0.1(3)
ヒトuPA(培地中のH99A)	14 $\pm$ 0.4(3)
マウスuPA	45 $\pm$ 6(3)

20

30

【0087】

実施例 3

WX - UK 1 の様々なヒトプロテアーゼへの結合動態

表面プラズモン共鳴 (SPR) は、入射光によって刺激された負の誘電材料と正の誘電率材料との間の界面における伝導電子の共振振動である。SPR は、平面金属 (典型的には金又は銀) 表面上又は金属ナノ粒子の表面上への材料の吸着を測定するための多くの標準的なツールの基礎である。多色ベースのバイオセンサ用途及び異なるラボオンチップセンサーの背後にある基本原理である。表面プラズモン波が、粗面などの局所的な粒子又は不規則性と相互作用するとき、エネルギーの一部は、光として再放射され得る。この放射された光は、金属膜の後方で様々な方向から検出することができる。

40

【0088】

2つのリガンドの親和性が決定されなければならない場合、結合定数は決定される必要がある。これは、生成物の商の平衡値である。この値はまた、動的 SPR パラメータを使用して見出すことができ、任意の化学反応のように、会合速度を解離速度で除算したものである。このため、釣り餌 (bait) リガンドは、SPR 結晶のデキストラン表面上に固定化される。マイクロフローシステムを介して、餌食 (prey) 分析物を有する溶液が、釣り餌層の上に注入される。餌食分析物が釣り餌リガンドに結合すると、SPR シグナル (応

50

答単位、 RU で表される)の増加が観測される。所望の会合時間後、餌食分析物を含まない溶液(通常は緩衝液)が、マイクロ流体に注入され、これは、釣り餌リガンドと餌食分析物との間の結合した複合体を解離させる。餌食分析物が釣り餌リガンドから解離すると、 SPR シグナル(応答単位、 RU で表される)の減少が観測される。これらの会合(「オンレート」、 k_a)及び解離速度(「オフレート」、 k_d)から、平衡解離定数(「結合定数」、 K_D)を計算することができる。

【0089】

実際の SPR シグナルは、入射光の電磁「結合」によって、金属の表面プラズモンによって説明することができる。このプラズモンは、金-溶液界面にわたる、すなわち、釣り餌タンパク質、及び場合によっては餌食タンパク質にわたるわずかなナノメートルの層によって影響され得る。結合は、反射角を変化させる。

【0090】

*Biacore*は、タンパク質-タンパク質相互作用、小分子/断片タンパク質相互作用を含む生体分子相互作用の測定を専門とする。その技術は、結合親和性だけでなく、速度定数及び熱力学も測定するために使用されることが多い。この技術は、 SPR に基づいている。 SPR ベースのバイオセンサは、活性濃度の決定、並びに親和性及び化学的動態の両方の観点から分子相互作用の特性評価に使用することができる。

【0091】

様々なセリンプロテアーゼに対する $WX-UK1$ の結合速度を決定するために、以下の実験を実施した。

*Biacore*用の緩衝組成物及び希釈方法:

・固定化緩衝液(0.5 L):

- 30 mMのHEPES pH 7.4
- 140 mMのNaCl

・ランニング緩衝液(0.5 L):

- 30 mMのHEPES pH 7.4
- 140 mMのNaCl
- 0.5%のBSA
- 0.1%のTween 20
- 0.05%のDMSO(後に添加)

・希釈:

- DMSOを添加する前に、50 mLのランニング緩衝液を除去する(「-DMSO」と呼ばれる)。

- 225 μ LのDMSOをランニング緩衝液に添加する。

- DMSOを含む50 mLのランニング緩衝液を除去する(「+DMSO」と呼ばれる)

- 4 μ M ~ 0 μ Mの一連の濃度の $WX-UK1$ ストック:

- 100%のDMSO中の8 mMの $WX-UK1$ のストックを調製する。

- 「-DMSO」ストックを使用して4 μ Mに希釈する。この後、「+DMSO」緩衝液を使用して全ての希釈液を作製する。

【0092】

図8は、ヒトuPAの設定を示す概略図であり、図9は、ヒトuPAに対する $WX-UK1$ 結合の結合動態を示す。

【0093】

図10は、ヒトトリプシン-1、ヒトトリプシン-3、及びヒトMT-SP1/マトリプターゼの設定を示す概略図である。図11は、トリプシン-1に対する $WX-UK1$ 結合の結合動態を示す。図9及び11を比較すると、 $WX-UK1$ が、uPAよりも10倍速くトリプシン-1に会合し、uPAよりも2倍遅くトリプシン-1から解離することが分かる。図12は、トリプシン-3に対する $WX-UK1$ 結合の結合動態を示す。図9及び12の比較は、 $WX-UK1$ が、uPAよりも3倍速くトリプシン-3に会合し、uP

10

20

30

40

50

Aよりも100倍遅くトリプシン-3から解離することを示している。図13は、ヒトMT-SP1/マトリプターゼに対するWX-UK1結合の結合動態を示す。図9及び13の比較は、WX-UK1がuPAよりも3倍速くMT-SP1/マトリプターゼに会合し、uPAよりも10倍遅くMT-SP1/マトリプターゼから解離することを示している。

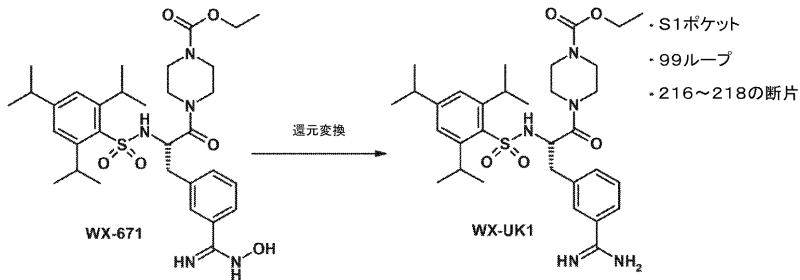
【0094】

当業者であれば、本明細書に記載される化合物、組成物、及びその使用方法に対する多数の等価物を認識するか、又は確認することができるであろう。このような等価物は、本開示の範囲内であると考えられ、以下の実施形態によって網羅される。

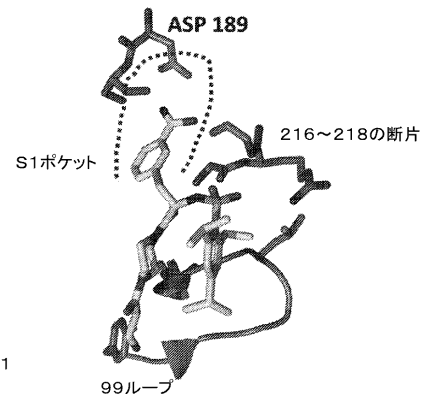
【0095】

当業者であれば、広範に記載される本発明の範囲から逸脱することなく、特定の実施形態に示されるように、多数の変形及び/又は修正が本発明になされ得ることが理解されるであろう。したがって、本実施形態は、全ての点で限定的ではなく、例示的なものとして考慮されるべきである。

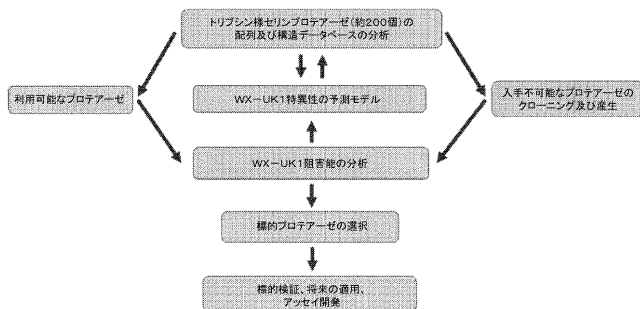
【図1】



【図3】

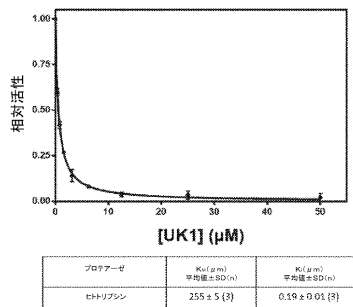


【図2】

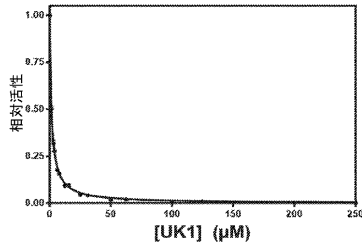


ウシトリプシン: WX-UK1
構造PDBID: 1F92

【図4】

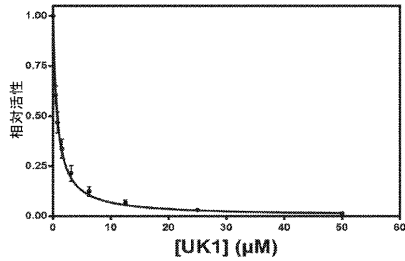


【図5】



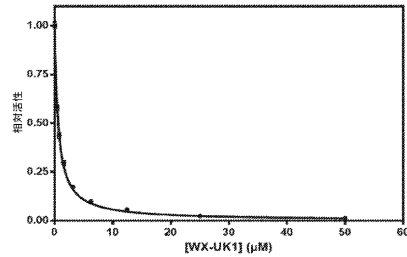
プロテアーゼ	$K_{0.5}$ (μM) 平均値±SD (n)	K_i (μM) 平均値±SD (n)
ヒトリプシン-2	53 ± 5 (6)	0.075 ± 0.009 (6)

【図6】



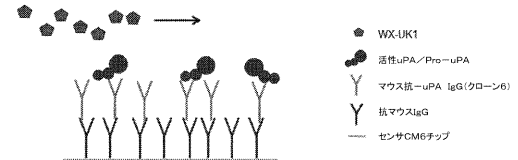
プロテアーゼ	$K_{0.5}$ (μM) 平均値±SD (n)	K_i (μM) 平均値±SD (n)
ヒトリプシン-3	13.3 ± 0.4 (4)	0.019 ± 0.004 (6)

【図7】



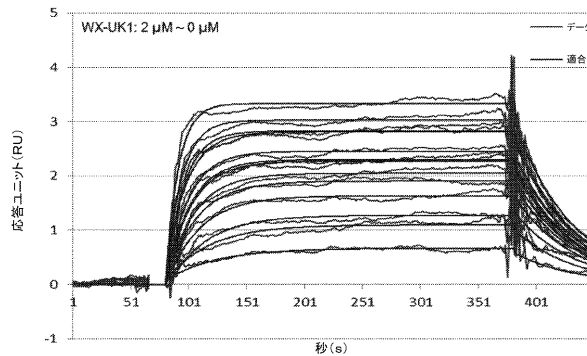
プロテアーゼ	$K_{0.5}$ (μM) 平均値±SD (n)	K_i (μM) 平均値±SD (n)
ヒトリプシン-2 (SPD)	340 ± 19 (3)	0.198 ± 0.009 (3)

【図8】



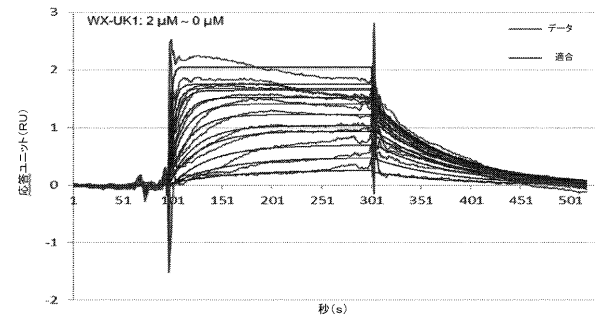
- 固定化: マウスIgG抗体(150,000Da)をおよそ8000RUの最終応答単位でチップ上に固定化した
- 捕捉1 (抗uPAクローン6 (150,000Da), 200 μg/mL): およそ950RU
- 捕捉2 (活性uPA (54,000Da), 5 μg/mL): およそ240RU
- 分析物 (WX-UK1 (668Da), 2 μM ~ 0.1 μM): 最大応答 = 2RU
- ランニング緩衝液: HBS+0.5%のBSA+0.05%のDMSO+0.1%のTween20、温度: 25℃

【図9】



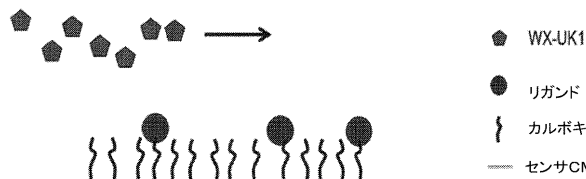
	k_a (1/Ms) (10^{-6})	k_d (1/s)
ヒトuPA	0.32 ± 0.63 (n=3)	0.23 ± 0.03 (n=3)

【図11】

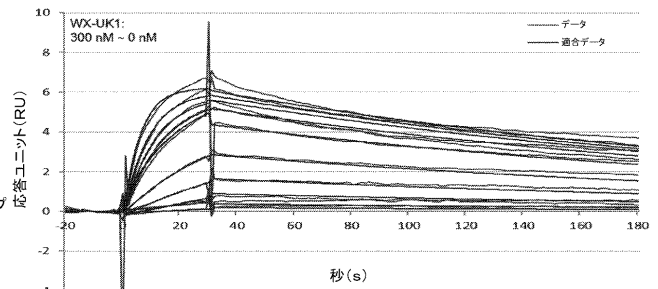


	k_a (1/Ms) (10^{-6})	k_d (1/s)
ヒトリプシン	1.77 ± 0.62 (n=3)	0.12 ± 0.008 (n=3)
	uPAよりも10倍速い	uPAよりも2倍速い

【図10】

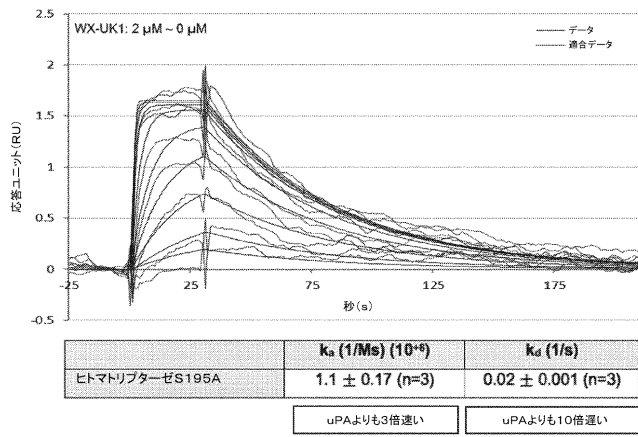


【図12】



	k_a (1/Ms) (10^{-6})	k_d (1/s)
ヒトリプシン-3	0.91 ± 0.38 (n=6)	0.007 ± 0.003 (n=6)
	uPAよりも3倍速い	uPAよりも100倍速い

【図 13】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB 18/00881
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4965; C07D 295/00; G01N 33/68 (2018.01) CPC - C07D 295/185; C07D 295/205; G01N 33/68; A61P 1/04		
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)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0199709 A1 (NESTEC S.A.) 17 July 2014 (17.07.2014) (para [0010]; [0042]; [0066]; [0252]; [0385]; [0389])	1-20
Y	US 7,608,623 B2 (SPERL et al.) 27 October 2009 (27.10.2009) Col. 5, in 1-4; Col 5, in 35-40; Col 5, in 51-57; Col 6, in 1-6; Col 12, in 47-52; Col 16, in 21	1-20
Y	Fourcade et al. 'Epithelial Expression and Function of Trypsin-3 in Irritable Bowel Syndrome', Gut, 2017, Vol. 68, pp. 1767-1778. [Published Online First 17 January 2017] abstract; pg. 1768, Col 1, para 1; pg. 1773, Figure 2	17; 18; 20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 30 NOVEMBER 2018		Date of mailing of the international search report 20 DEC 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpline: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00		

(31)優先権主張番号 62/535,376

(32)優先日 平成29年7月21日(2017.7.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 マーク・レビット

イスラエル7 3 1 2 7 ハシュモナイム、ハタボール・ストリート1 8 / 1 番

(72)発明者 テリー・ブラッセ

アメリカ合衆国1 0 1 2 8 ニューヨーク州ニューヨーク、ヨーク・アベニュー1 7 2 5 番

(72)発明者 ダニエル・エイブラムソン

アメリカ合衆国0 7 0 8 2 ニュージャージー州トゥワコ、フォレスト・ブレイス1 8 エイ番

Fターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZA661 ZA662 ZA681 ZA682 ZA721 ZA722 ZA731 ZA732

ZB111 ZB112 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC50 GA13 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05 ZA66

ZA68 ZA72 ZA73 ZB11 ZC75