

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年12月1日(01.12.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/190420 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/437 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/065765
- (22) 国際出願日: 2016年5月27日(27.05.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-109207 2015年5月28日(28.05.2015) JP
- (71) 出願人: 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 福井 健人 (FUKUI, Kenji); 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 篠崎 雄一 (SHINOZAKI, Yuichi); 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 稲垣 浩二 (INAGAKI, Koji); 〒5691125 大阪府高槻市紫町1番1号 日

本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内
Osaka (JP).

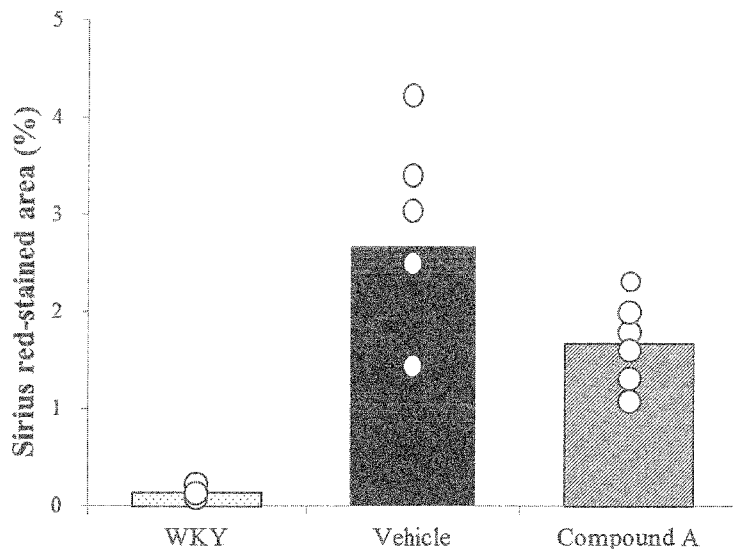
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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),

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR TREATING OR PREVENTING DIABETIC NEPHROPATHY

(54) 発明の名称: 糖尿病性腎症を治療又は予防する方法

[図1]



(57) Abstract: Provided are: a method for treating or preventing renal disorder-related diseases such as diabetic nephropathy, said method comprising administering a therapeutically effective amount of 2-({[7-hydroxy-5-(2-phenylethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]carbonyl}amino)acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal; and a novel medicinal use of the aforesaid compound such as a medicinal composition for treating or preventing renal disorder-related diseases, said medicinal composition comprising the aforesaid compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2016/190420 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸 (2-({[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]carbonyl}amino)acetic acid) 又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糖尿病性腎症等の腎障害関連疾患を治療又は予防する方法、及び前記化合物又はその製薬上許容される塩を含む、腎障害関連疾患の治療又は予防用医薬組成物などの前記化合物の新規医薬用途を提供する。

明 細 書

発明の名称：糖尿病性腎症を治療又は予防する方法

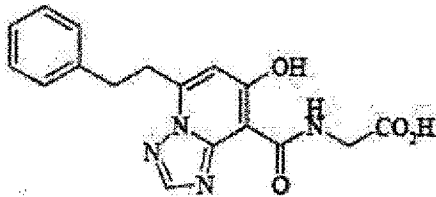
技術分野

[0001] 本発明は、2-({[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}アミノ)酢酸 (2-({[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]carbonyl}amino)acetic acid) (以下、化合物Aと表す) の新規医薬用途に関する。より詳細には、本発明は、化合物A又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糖尿病性腎症等の腎障害関連疾患を治療又は予防する方法及び尿細管間質の線維化を抑制する方法に関する。また、本発明は、化合物A又はその製薬上許容される塩を含む、腎障害関連疾患の治療又は予防用医薬組成物及び尿細管間質の線維化抑制剤に関する。

背景技術

[0002] 化合物Aは、下記化学構造式：

[0003] [化1]



[0004] で示される。

[0005] 化合物A及びその製造方法は、特許文献1に報告されている。

[0006] 特許文献1には、化合物Aが、プロリル水酸化酵素 (prolyl hydroxylase) (PHD) の阻害作用を有し、低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor) (HIF) を安定化する旨、また、PHDを阻害し、HIFを安定化することにより、腎性貧血 (腎不全に伴う貧血) を含む貧血の他、虚血性心疾患 (狭心症、心筋梗塞等)、虚血性脳血管障害 (脳梗塞、脳塞栓症、一過性脳虚血発作等)、慢性腎不全 (虚血性腎症、尿細管間質性障害等)、糖尿病合併症 (糖尿病性創傷等)、認知障害 (認知症、アルツハイマー病、パーキン

ソン病、ハンチントン病等)等の疾病の改善が期待される旨が、記載されている。

[0007] 慢性腎臓病 (chronic kidney disease) (CKD) は、従来の腎臓病の疾患名体系 (糖尿病性腎症、慢性腎不全等) とは異なり、末期腎不全 (end-stage renal disease) (ESRD) への移行及び心血管疾患の発症を抑制すべく、比較的最近に導入された、広い病態又は症候を含む概念である (非特許文献1)。CKDは、蛋白尿 (ミクロアルブミン尿を含む) に代表される腎障害の存在若しくは糸球体濾過量 (glomerular filtration rate) (GFR) が $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満の腎機能の低下、又はそれらの両方が3ヶ月以上持続するものと定義される。GFRは正確にはイヌリンクリアランス又はクレアチンクリアランスの実測値から得られるが、血清クレアチニン値又は血清シスタチンC値に基づく推算GFR (eGFR) をGFRとして用いることもできる。CKDの主な原因としては、糖尿病性腎症の他に、高血圧性の腎硬化症、並びに原発性及び続発性の糸球体症 (糸球体腎炎を含む) が挙げられる。

[0008] 近年、CKDの予後及びGFRの低下は、糸球体病変よりもむしろ、尿細管間質病変とよく相関することが明らかになりつつあり、末期腎不全に至る最終共通経路 (final common pathway) の主座は尿細管間質にあると考えられるようになってきている (非特許文献2、3及び4)。腎臓は、その豊富な血流量にもかかわらず、酸素の取り込み効率が悪く、中でも特に尿細管は、酸素の消費量が多く需要が高いことから、低酸素に対して脆弱である (非特許文献3及び4)。CKD患者の腎臓においては、低酸素化、線維化及び腎機能の低下が並行的に進行することが示されている (非特許文献5)。すなわち、腎機能の低下が進行して末期腎不全に至る最終共通経路として、低酸素状態により尿細管間質病変が悪化して線維化が進み、毛細血管の減少による酸素供給の低下に加えて酸素拡散能の低下をも生じ、更に低酸素に陥るとの悪循環が提唱されている (非特許文献4)。

[0009] 糖尿病性腎症は、糖尿病の代謝的及び血行動態的な変化に起因する糸球体

の硬化及び線維化であり、ネフローゼ症候群及び末期腎不全の原因として一般的なものの一つである。また、糖尿病性腎症は、前記のように、CKDの代表的な原因の一つでもある。糖尿病性腎症において、GFRは、発症時には上昇し（すなわち、過剰濾過が認められ）、次いで早期の腎障害（renal injury）及び軽度の高血圧に伴い正常化した後、時間とともに悪化する。引き続いて、ルーチンの尿検査では検出不可能な30-300mg/日のアルブミンが尿中に排泄される状態、いわゆるミクロアルブミン尿が起こる。その後、ミクロアルブミン尿は0.5g/日を超える蛋白尿に進行する。これら早期の段階での糖尿病性腎症は無症候性であり、ルーチンの尿検査で検出可能な蛋白尿がしばしばもっとも早期の警告である。

[0010] 糖尿病性腎症の患者で、尿細管間質の線維化と腎機能の低下が相関することは、従来から知られている（非特許文献6）。よって、糖尿病性腎症で、腎障害が更に進行すると、前記の最終共通経路（すなわち、低酸素状態による尿細管間質病変の悪化及び線維化）を経て、GFRは低下し末期腎不全へと至ると考えられる。

[0011] SHR/NDmcr-cpラット（SHR/NDmcr-cp(cp/cp) rat）は、自然発症型の高血圧、並びに過食及びそれに伴う肥満、高血糖、高脂血症、高インスリン血症等のヒト2型糖尿病と同様の代謝異常を呈する動物モデルである（非特許文献7）。SHR/NDmcr-cpラットは、27週齢において、血漿中クレアチニン濃度は変動しないものの、尿中タンパク質の著しい上昇（すなわち蛋白尿）を示し、組織学的に明白な糸球体の障害及び尿細管間質の損傷を発現させ、糖尿病性腎症の特徴と一致する（非特許文献7）。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際公開第2011/007856号

非特許文献

[0013] 非特許文献1：日本腎臓学会編 エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009。

非特許文献2 : Nangaku, M. and Eckardt, K. “Hypoxia and the HIF system in kidney disease.” J. Mol. Med. (2007) Vol. 85, pages 1325-1330.

非特許文献3 : Nangaku, M. et al. “Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease.” Nephron Exp. Nephrol. (2008) Vol. 110, pages e1-e7.

非特許文献4 : 南学正臣「腎臓病のfinal common pathway : 低酸素障害」. 日本小児腎臓病学会雑誌 Vol. 25 (2012), pages 132-136.

非特許文献5 : Inoue, T. et al. “Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging.” J. Am. Soc. Nephrol. (2011) Vol. 22, pages 1429-1434.

非特許文献6 : Taft, J.L. et al. “Clinical and histological correlations of decline in renal function in diabetic patients with proteinuria.” Diabetes (1994) Vol. 43, pages 1046-1051.

非特許文献7 : Nangaku, M. et al. “In a type 2 diabetic nephropathy rat model, the improvement of obesity by a low calorie diet reduces oxidative/carbonyl stress and prevents diabetic nephropathy.” Nephrol. Dial. Transplant. (2005) Vol. 20, pages 2661-2669.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 発明が解決しようとする課題は、化合物Aの新規医薬用途を提供することである。

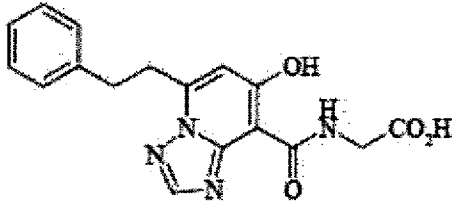
課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、化合物Aが、局所低酸素状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制すること、及び高血糖状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制することを見出した。また、本発明者は、化合物Aが、低酸素に起因する尿細管間質の線維化の抑制に基づき、糖尿病性腎症及び糖尿病を併発する慢性腎臓病に対して有効であることを見出した。

[0016] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 下記化学構造式 :

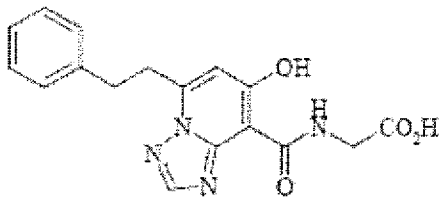
[0017] [化2]



[0018] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糖尿病性腎症を治療又は予防する方法。

[2] 下記化学構造式 :

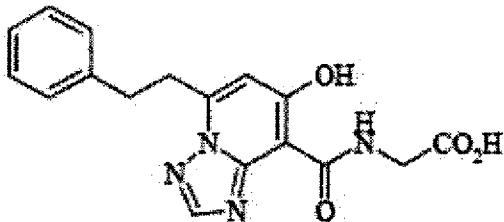
[0019] [化3]



[0020] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糖尿病を併発する慢性腎臓病を治療又は予防する方法。

[3] 下記化学構造式 :

[0021] [化4]



[0022] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病及び高血圧を併発する慢性腎臓病からなる群から選択される低酸素に起因する慢性腎臓病を治療又は予防する方法。

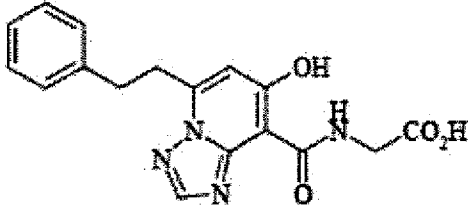
[4] 低酸素に起因する慢性腎臓病が、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢

性腎臓病である、[3]に記載の方法。

[5] 低酸素に起因する慢性腎臓病が、高血圧を併発する慢性腎臓病である、[3]に記載の方法。

[6] 下記化学構造式：

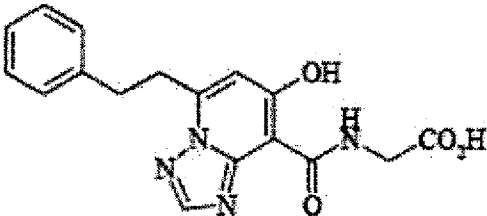
[0023] [化5]



[0024] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糸球体腎炎を治療又は予防する方法。

[7] 下記化学構造式：

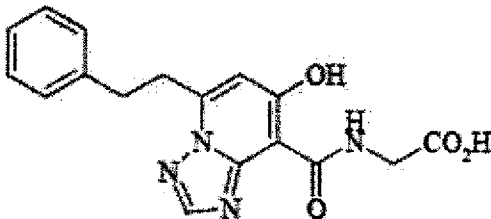
[0025] [化6]



[0026] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、腎硬化症を治療又は予防する方法。

[8] 下記化学構造式：

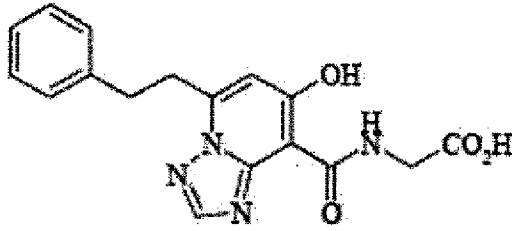
[0027] [化7]



[0028] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、尿細管間質の線維化を抑制する方法。

[9] 下記化学構造式：

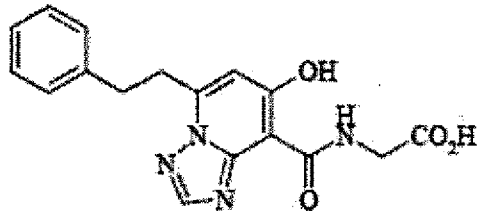
[0029] [化8]



[0030] で示される化合物又はその製薬上許容される塩を含む、糖尿病性腎症、糖尿病を併発する慢性腎臓病、糸球体腎炎、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、腎硬化症、及び高血圧を併発する慢性腎臓病からなる群から選択される腎障害関連疾患の治療又は予防用医薬組成物。

[10] 下記化学構造式：

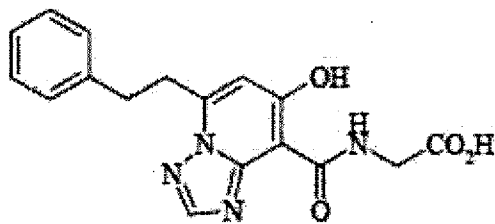
[0031] [化9]



[0032] で示される化合物又はその製薬上許容される塩を含む、尿細管間質の線維化抑制剤。

[11] 糖尿病性腎症、糖尿病を併発する慢性腎臓病、糸球体腎炎、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、腎硬化症、及び高血圧を併発する慢性腎臓病からなる群から選択される腎障害関連疾患の治療又は予防剤を製造するための、下記化学構造式：

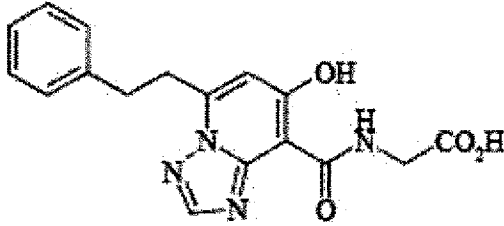
[0033] [化10]



[0034] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[12] 尿細管間質の線維化抑制剤を製造するための下記化学構造式：

[0035] [化11]



[0036] で示される化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

発明の効果

[0037] 化合物Aは、高血糖状態又は局所低酸素状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制するので、糖尿病性腎症、糖尿病を併発する慢性腎臓病、その他の低酸素に起因する慢性腎臓病等の様々な腎障害関連疾患を治療又は予防するために使用することができる。

図面の簡単な説明

[0038] [図1]ラット糖尿病性腎症モデルにおける、化合物Aの混餌投与（12週齢から28週間）による、28週間投与終了後の、尿細管間質の線維化の抑制効果を示した図である（実施例1）。縦軸はシリウスレッド染色面積比（%）を示す。

[図2]ラット糖尿病性腎症モデルにおける、化合物Aの混餌投与（12週齢から28週間）による、28週間投与終了後の、尿細管間質の線維化の抑制効果に係る、代表的な染色画像を示した図である（実施例1）。

[図3]ラット腎臓虚血再灌流モデルにおける、化合物Aの経口反復投与（虚血再灌流処置前後6日間）による、4週間経過後の、尿細管間質の線維化の抑制効果を示した図である（実施例2）。縦軸はシリウスレッド染色面積比（%）を示す。

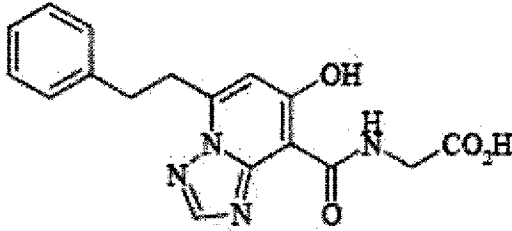
発明を実施するための形態

[0039] 本明細書における用語の定義は以下のとおりである。

化合物Aは、2-({7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル}カルボニル)アミノ)酢酸 (2-({7-Hydroxy-5-(2-

phenylethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl]carbonyl}amino)acetic acid) であり、下記化学構造式：

[0040] [化12]



[0041] で表され、自体公知の方法、例えば特許文献 1 に記載の方法で製造することができる。

[0042] 「製薬上許容される塩」とは、化合物 A と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0043] 無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等との塩が挙げられる。

[0044] 無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。

[0045] アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0046] 公知の方法に従って、化合物Aと無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸又はアミノ酸とを反応させることにより、各々の塩を得ることができる。

[0047] 化合物A又はその製薬上許容される塩は、好ましくは化合物Aである。

[0048] 「医薬組成物」とは、医薬品として利用可能な組成物を意味する。

本発明の腎障害関連疾患の治療又は予防用医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、化合物A又はその製薬上許容される塩を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって、製造される。該医薬組成物中の化合物A又はその製薬上許容される塩の含量は、剤形、投与量等により異なる。

[0049] 本発明の「医薬組成物」は、経口的又は非経口的に投与することができる。投与形態としては、経口投与、又は静脈内投与、経皮投与、局所投与等の非経口投与が挙げられる。経口投与に適した剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、非経口投与に適した剤形としては外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、眼軟膏、貼布剤、ゲル、挿入剤、経鼻剤、経肺剤等が挙げられる。これらは、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、調製することができる。

[0050] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、又は液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が用いられる。

[0051] 「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカ

ルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

[0052] 「溶剤」としては、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、例えば、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、D-マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0053] 「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が

挙げられる。

「着色剤」としては、例えば、食用色素（例えば食用赤色2号又は3号、食用黄色4号又は5号等）、 β -カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0054] 本発明の医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（例えばマウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）及びヒトに対しても、経口的又は非経口的（例えば局所投与、直腸投与、静脈内投与等）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人の患者（体重約60kg）に経口投与する場合、1日あたり、有効成分である化合物Aの約1mg～1gを、1日1回乃至数回に分けて投与することができ、食前、食後、食間を問わない。投与期間は特に限定されない。

[0055] 化合物A又はその製薬上許容される塩は、局所低酸素状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制し、且つ、高血糖状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制するので、糖尿病を併発する慢性腎臓病、又は糖尿病性腎症の、治療剤又は予防剤の有効成分として用いることができる。

[0056] 更に、化合物A又はその製薬上許容される塩は、局所低酸素状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制するので、免疫系若しくは炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、又は糸球体腎炎の、治療剤又は予防剤の有効成分としても用いることができ、また、高血圧を併発する慢性腎臓病、又は腎硬化症の、治療剤又は予防剤の有効成分としても用いることができる。

[0057] 「免疫系又は炎症性疾患」とは、免疫系異常又は炎症を原因とする疾患のうち、結果的に腎障害の原因となるものを意味し、「免疫系又は炎症性疾患」それ自体は、慢性、亜急性又は急性のいずれであってもよく、また、全身性又は局所性のいずれであってもよい。「免疫系又は炎症性疾患」として好ましくは、遺伝性腎炎、IgA腎症、全身性エリテマトーデス、ウイルス性感染症、細菌性感染症、及び寄生虫症である。

- [0058] 高血糖は、糖尿病性腎症の患者又は糖尿病を併発する慢性腎臓病の患者のいずれにおいても、その発症前から罹患末期まで一貫してみられる症状である。長期間継続する高血糖によりもたらされる腎障害 (renal injury) の進行、中でも特に、高血糖により損傷 (damage) を受けて生じる尿細管間質の線維化 (tubulointerstitial fibrosis) は、更なる腎機能の低下を促し、末期腎不全 (end-stage renal disease) に至らせる。
- [0059] したがって、高血糖状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制することは、糖尿病性腎症及び糖尿病を併発する慢性腎臓病において、末期腎不全への移行を抑制する意義がある。言い換えれば、本発明において、糖尿病性腎症の治療又は予防、及び糖尿病を併発する慢性腎臓病の治療又は予防は、それぞれ、発症前から罹患末期までのいずれかの段階での進行の抑制を意味し、好ましくは糖尿病性腎症又は糖尿病を併発する慢性腎臓病から末期腎不全への移行の抑制又は遅延を意味する。
- [0060] 更には、腎組織における局所低酸素状態は、高血糖により誘発される尿細管間質の線維化のみならず、免疫系異常又は炎症並びに高血圧のそれぞれにより誘発される尿細管間質の線維化をも介在し、最終共通経路 (final common pathway) の一端を担っている。よって、局所低酸素状態により誘発される尿細管間質の線維化を抑制することにより、糸球体腎炎、腎硬化症、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、及び高血圧を併発する慢性腎臓病のそれぞれの、発症前から罹患末期までにおいても、末期腎不全への移行を抑制することができる。
- [0061] 「低酸素に起因する慢性腎臓病」とは、腎組織における局所低酸素状態により、尿細管間質の線維化が誘発されているか又は誘発されるリスクがあり、末期腎不全へ移行する恐れがある慢性腎臓病を意味する。前記の、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、及び高血圧を併発する慢性腎臓病は、それぞれ、「低酸素に起因する慢性腎臓病」の一つである。また、糖尿病を併発する慢性腎臓病も、「低酸素に起因する慢性腎臓病」と位置づけられる。「低酸素に起因する慢性腎臓病」として好ましくは、免疫系又は炎症性

疾患を併発する慢性腎臓病、及び高血圧を併発する慢性腎臓病である。

[0062] 本明細書において慢性腎臓病 (chronic kidney disease) は、適宜、CKDと表されることもある。

[0063] 以上から、本明細書における「腎障害関連疾患 (renal injury-related diseases)」は、本発明において治療又は予防の対象となる、尿細管間質の線維化が関与する全ての疾患を指す。「腎障害関連疾患」として好ましくは、糖尿病性腎症、糖尿病を併発する慢性腎臓病、糸球体腎炎、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、腎硬化症、及び高血圧を併発する慢性腎臓病である。

[0064] 本明細書において「併発」とは、ある疾患が他の疾患と同時に起こっている (one disease coexists or is concomitant with another disease) 状態を意味し、前者と後者の間に因果関係が存在するか否か、また、存在する場合に、前者又は後者のいずれが原因となっているかに限定されることはない。

[0065] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、更には再発の防止も含む。本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制することを意味する。

[0066] 本明細書において「有効量」とは、例えば、組織、系、動物若しくはヒトの生物学的若しくは医学的反応を惹起する、医薬又は薬剤の量を意味する。また、「治療上有効量」とは、かかる量を受容していない対応する対象と比較して、疾患、障害若しくは副作用の改善された、治療、治癒、予防若しくは改善をもたらすか、又は疾患の進行速度を減少させる任意の量を意味する。

[0067] 本発明の実施の一態様としては、化合物A又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、腎障害関連疾患を治療又は予防する方法、及び尿細管間質の線維化を抑制する方法が挙げられる。

[0068] 哺乳動物とは、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ

、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等であり、好ましくはヒトである。

[0069] 尿細管間質の線維化としては、高血糖状態又は局所低酸素状態により誘発される線維化が挙げられる。また、線維化抑制又は線維化を抑制するとは、尿細管間質が線維化するのを抑制または遅延させることを意味する。

[0070] 本発明の実施の一態様として、化合物A又はその製薬上許容される塩を含む、腎障害関連疾患の治療又は予防用医薬組成物、腎障害関連疾患の治療又は予防剤、及び尿細管間質の線維化抑制剤が挙げられる。定義等は既述に準ずる。

[0071] 本発明の実施の一態様として、腎障害関連疾患の治療剤又は予防剤、及び尿細管間質の線維化抑制剤の製造のための化合物A又はその製薬上許容される塩の使用が挙げられる。定義等は既述に準ずる。

[0072] 本発明の実施の一態様として、腎障害関連疾患の治療又は予防、及び尿細管間質の線維化抑制に使用されるための化合物A又はその製薬上許容される塩が挙げられる。定義等は既述に準ずる。

実施例

[0073] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0074] (実施例1)

実験1. ラット糖尿病性腎症モデルにおける、化合物Aの混餌投与(12週齢から28週間)による、尿細管間質の線維化の抑制効果

ラット糖尿病性腎症モデルを用いて、化合物Aによる尿細管間質の線維化抑制作用を評価した。実験動物は、SHR/NDmcrcpラット(日本エスエルシー株式会社)の雄性を用い、正常対照としてWKY/lzmラットの雄性を用いた(WKY群)。

上記した2系統のラットを6週齢で入手し、SHR/NDmcrcpラットが高血糖、高血圧、高脂血症であることを確認した後、化合物A投与群に化合物Aを0.01%の割合で粉末飼料と混合させて12週齢から40週

齢まで混餌投与し、Vehicle群には粉末飼料を同期間与えた。

40週齢の時点でイソフルラン麻酔下にて放血致死させてから腎臓を採取し、10%中性ホルマリン緩衝液で固定後にパラフィン切片を作製した。切片を脱パラフィン処理した後に鉄ヘマトキシリン液で8分間染色した。鉄ヘマトキシリン液は、ヘマトキシリン1gをエタノール100mLに溶かしたものを第1液、蒸留水95mLに塩化第二鉄($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)2gと25%塩酸1mLを溶解したものを第2液として、使用時に第1液と第2液を等量で混合して調製した。

鉄ヘマトキシリン染色後の切片をシリウスレッド液で1時間染色した。シリウスレッド液は、Direct Red 80 (Sigma-Aldrich Co.) 0.5gを飽和ピクリン酸水溶液500mLで溶解して調製した。

シリウスレッド染色した切片について、HSオールインワン蛍光顕微鏡 (BZ-9000、株式会社キーエンス) を用いて画像を取り込み、内蔵の画像解析機能により、腎スライス面積に対するシリウスレッド染色面積比 (%) を測定した。各個体のシリウスレッド染色面積比から平均値を算出し、その結果を図1に示した。また、代表的な染色画像を図2に示した。

[0075] (実施例2)

実験2. ラット腎臓虚血再灌流モデルにおける、化合物Aの経口反復投与 (虚血再灌流処置前後6日間) による、4週間経過後の、尿細管間質の線維化の抑制効果

ラット腎臓虚血再灌流モデルを用いて、化合物Aによる尿細管間質の線維化抑制作用を評価した。実験動物は、6週齢の雄性SDラット (日本チャールス・リバー株式会社) を用いた。

虚血再灌流実施の3日前から1日1回6日間、Vehicle群及びSham群に0.5% (w/v) メチルセルロース (MC) を、化合物A投与群に0.5% (w/v) MCに懸濁した0.2mg/mLまたは2mg/mLの化合物Aを5mL/kgの投与用量で経口投与した。

虚血再灌流実施の前日にイソフルラン麻酔下にて右側腎臓を摘出した。虚血再灌流実施日にイソフルラン麻酔下にて左側腎臓を露出させ、腎動脈及び腎静脈をクリップで挟んで虚血し、45分後にクリップを開放して血流を再開させた。Sham群には偽手術処置を施した。虚血再灌流実施の4週間後にイソフルラン麻酔下にて放血致死させてから腎臓を採取し、10%中性ホルマリン緩衝液で固定後にパラフィン切片を作製した。上記と同様の方法で染色及び画像解析を行った。各個体のシリウスレッド染色面積比から平均値を算出し、その結果を図3に示した。

産業上の利用可能性

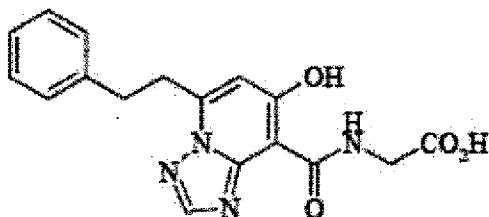
[0076] 本発明は、化合物Aの腎障害関連疾患を対象疾患とする新規医薬用途を提供する。

[0077] 本出願は日本で出願された特願2015-109207を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 下記化学構造式：

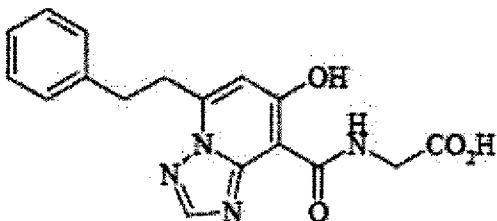
[化1]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糖尿病性腎症を治療又は予防する方法。

[請求項2] 下記化学構造式：

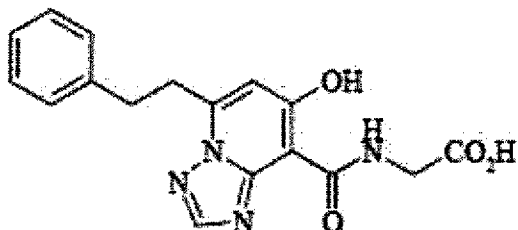
[化2]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糖尿病を併発する慢性腎臓病を治療又は予防する方法。

[請求項3] 下記化学構造式：

[化3]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、免疫系又は炎症性疾患を併発する

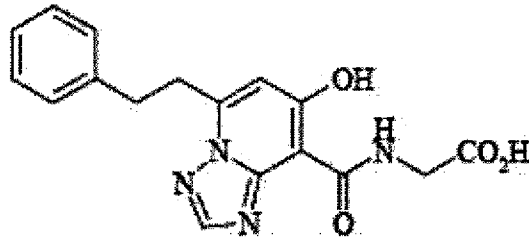
慢性腎臓病及び高血圧を併発する慢性腎臓病からなる群から選択される低酸素に起因する慢性腎臓病を治療又は予防する方法。

[請求項4] 低酸素に起因する慢性腎臓病が、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病である、請求項3に記載の方法。

[請求項5] 低酸素に起因する慢性腎臓病が、高血圧を併発する慢性腎臓病である、請求項3に記載の方法。

[請求項6] 下記化学構造式：

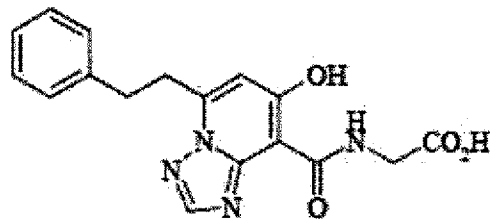
[化4]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、糸球体腎炎を治療又は予防する方法。

[請求項7] 下記化学構造式：

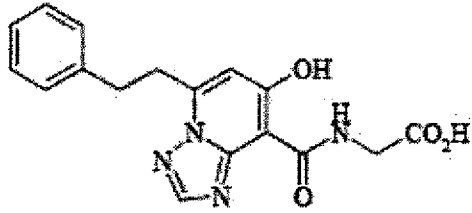
[化5]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、腎硬化症を治療又は予防する方法。

[請求項8] 下記化学構造式：

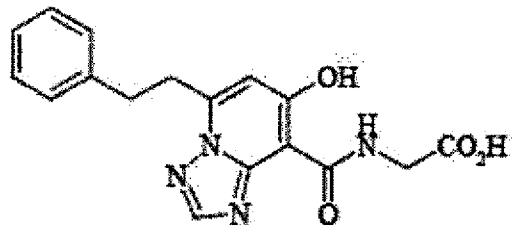
[化6]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを含んでなる、尿細管間質の線維化を抑制する方法。

[請求項9] 下記化学構造式：

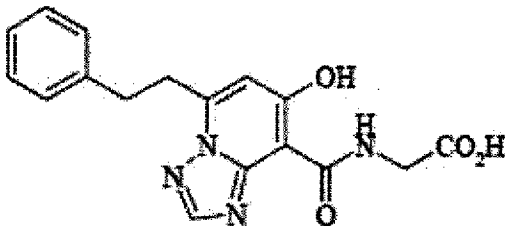
[化7]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩を含む、糖尿病性腎症、糖尿病を併発する慢性腎臓病、糸球体腎炎、免疫系又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、腎硬化症、及び高血圧を併発する慢性腎臓病からなる群から選択される腎障害関連疾患の治療又は予防用医薬組成物。

[請求項10] 下記化学構造式：

[化8]

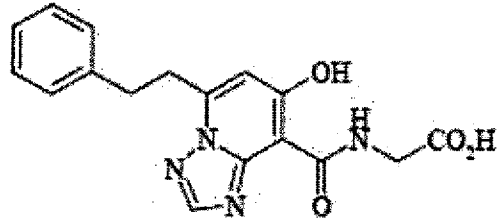


で示される化合物又はその製薬上許容される塩を含む、尿細管間質の線維化抑制剤。

[請求項11] 糖尿病性腎症、糖尿病を併発する慢性腎臓病、糸球体腎炎、免疫系

又は炎症性疾患を併発する慢性腎臓病、腎硬化症、及び高血圧を併発する慢性腎臓病からなる群から選択される腎障害関連疾患の治療又は予防剤を製造するための、下記化学構造式：

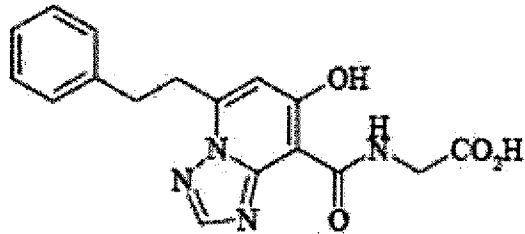
[化9]



で示される化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

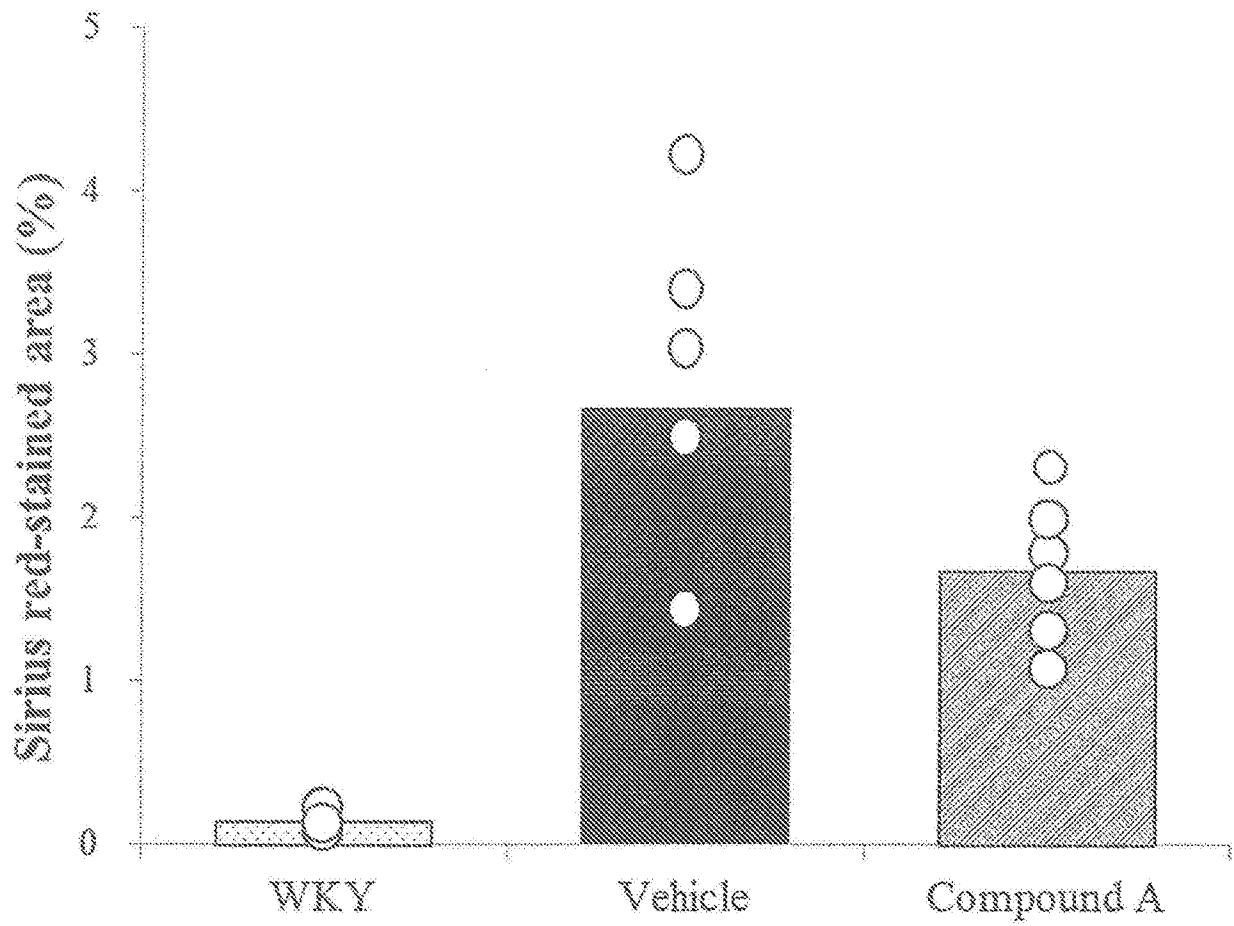
[請求項12] 尿細管間質の線維化抑制剤を製造するための下記化学構造式：

[化10]

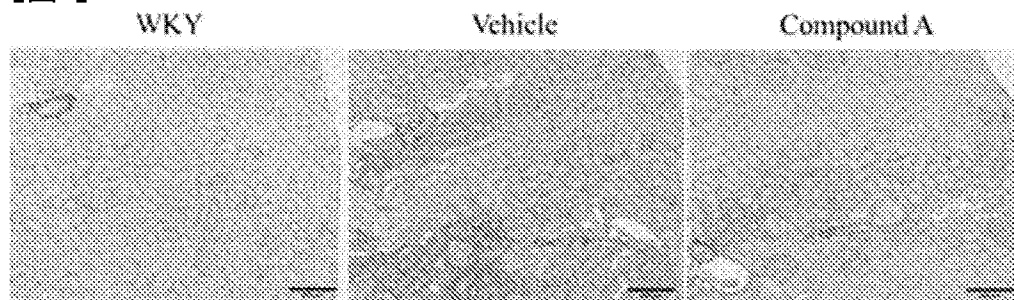


で示される化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

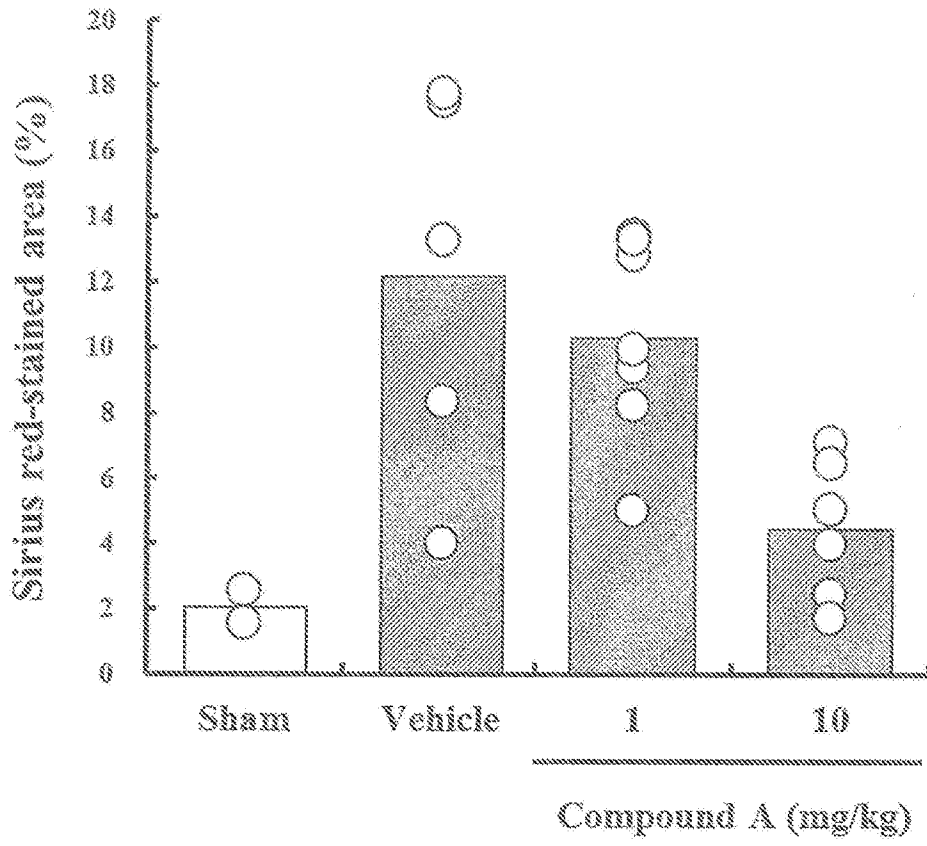
[図1]



[図2]



[Fig. 3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/065765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/437(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i

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)

A61K31/437, A61P3/10, A61P9/12, A61P13/02, A61P13/12, A61P29/00, A61P37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/007856 A1 (Japan Tobacco Inc.), 20 January 2011 (20.01.2011), claims; paragraphs [0007], [0136]; examples 2, 116 & US 2011/0077267 A1 claims; paragraphs [0010], [0147]; examples 2, 116 & EP 2455381 A1 & CA 2768505 A & AU 2010271732 A & CN 102471337 A & RU 2012105467 A & KR 10-2012-0051704 A	1-12
Y	JP 2014-024759 A (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) et al.), 06 February 2014 (06.02.2014), claims (Family: none)	1-12

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
28 June 2016 (28.06.16)

Date of mailing of the international search report
12 July 2016 (12.07.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/065765

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-168062 A (Hoechst AG.), 23 June 1998 (23.06.1998), claims & US 6020350 A claims & EP 846685 A1 & DE 19650215 A & AU 4679297 A & CA 2223366 A & AU 743750 B & CN 1184104 A	1-12
Y	JP 2000-509047 A (Hoechst AG.), 18 July 2000 (18.07.2000), claims & WO 1997/041103 A1 claims & EP 900202 A & NO 984878 A & AU 5762896 A & CA 2253282 A	1-12
Y	JP 11-302257 A (Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH), 02 November 1999 (02.11.1999), claims & US 6093730 A claims & EP 911340 A2 & DE 19746287 A & AU 8941398 A & CA 2250664 A & AU 755714 B & CN 1218802 A	1-12
Y	YU X. et al., Transient Hypoxia-inducible factor activation in rat renal ablation and reduced fibrosis with L-mimosine, Nephrology, 2012, Vol.17, p.58-67, Abstract, Discussion	1-12
Y	NANGAKU M., HIF AND RENAL DISEASE, Nephrology, 2010, Vol.15, Suppl.3, p.22-23, S08-3, 3rd paragraph	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/437(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/437, A61P3/10, A61P9/12, A61P13/02, A61P13/12, A61P29/00, A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2011/007856 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2011.01.20, 特許請求の範囲、【0007】、【0136】、実施例2、116 & US 2011/0077267 A1 (CLAIMS, [0010], [0147], EXAMPLE 2, 116) & EP 2455381 A1 & CA 2768505 A & AU 2010271732 A & CN 102471337 A & RU 2012105467 A & KR 10-2012-0051704 A	1-12
Y	JP 2014-024759 A (独立行政法人産業技術総合研究所, 他) 2014.02.06, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.06.2016

国際調査報告の発送日

12.07.2016

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 上條 のぶよ

4U 9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 10-168062 A (ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト) 1998.06.23, 特許請求の範囲 & US 6020350 A(CLAIMS) & EP 846685 A1 & DE 19650215 A & AU 4679297 A & CA 2223366 A & AU 743750 B & CN 1184104 A	1-12
Y	JP 2000-509047 A (ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト) 2000.07.18, 特許請求の範囲 & WO 1997/041103 A1(CLAIMS) & EP 900202 A & NO 984878 A & AU 5762896 A & CA 2253282 A	1-12
Y	JP 11-302257 A (ヘキスト・マリオン・ルセル・ドイチュラント・ ゲゼルシャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 1999.11.02, 特許請求の範囲 & US 6093730 A(CLAIMS) & EP 911340 A2 & DE 19746287 A & AU 8941398 A & CA 2250664 A & AU 755714 B & CN 1218802 A	1-12
Y	YU X. et al., Transient Hypoxia-inducible factor activation in rat renal ablation and reduced fibrosis with L-mimosine, Nephrology, 2012, Vol.17, p.58-67, Abstract, Discussion	1-12
Y	NANGAKU M., HIF AND RENAL DISEASE, Nephrology, 2010, Vol.15, Suppl.3, p.22-23, S08-3, 第3段落	1-12