

(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2021-504479  
(P2021-504479A)

(43) 公表日 令和3年2月15日(2021.2.15)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>A61K 31/4412 (2006.01)</b>	A 61 K 31/4412	4 C 076	
<b>A61K 31/198 (2006.01)</b>	A 61 K 31/198	4 C 086	
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 61 P 43/00	1 2 1	4 C 206
<b>A61K 9/20 (2006.01)</b>	A 61 K 9/20		
<b>A61K 9/08 (2006.01)</b>	A 61 K 9/08		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-546307 (P2020-546307)	(71) 出願人	516326575 アイガー・バイオファーマシューティカル ズ・インコーポレイテッド E i g e r B i o p h a r m a c e u t i c a l s, I n c. アメリカ合衆国 94306 カリフォルニア 州 パロ・アルト、パーク・ブルバード 2155番
(86) (22) 出願日	平成30年11月27日 (2018.11.27)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 阜二
(85) 翻訳文提出日	令和2年7月22日 (2020.7.22)	(74) 代理人	100156144 弁理士 落合 康
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/062645		
(87) 国際公開番号	W02019/108551		
(87) 国際公開日	令和1年6月6日 (2019.6.6)		
(31) 優先権主張番号	62/591,667		
(32) 優先日	平成29年11月28日 (2017.11.28)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非アルコール性脂肪性肝炎の処置のための方法および医薬組成物

## (57) 【要約】

ある態様において、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置または非アルコール性脂肪肝疾患(NALD)のNASHへの進行を予防または遅延させるための方法が提供される。いくつかの実施態様において、方法は治療有効量のピルフェニドンの投与を含む。いくつかの実施態様において、方法は組み合わせ療法の一部として、治療有効量のピルフェニドンおよびウベニメクスの投与を含む。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

処置を必要とする対象に治療有効量のピルフェニドンを投与することを含む、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置方法。

**【請求項 2】**

対象が初期段階または中期段階のNASHを有する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

ピルフェニドンが100mg～3600mgの範囲の総一日用量で投与される、請求項1または2に記載の方法。

**【請求項 4】**

ピルフェニドンが約300mg～約2403mgの一日用量で投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5】**

ピルフェニドンが約801mg～約2403mg QDの用量で投与される、請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

ピルフェニドンが約400.5mg～約1201.5mg BIDの用量で投与される、請求項4に記載の方法。

**【請求項 7】**

ピルフェニドンが約267mg～約801mg TIDの用量で投与される、請求項4に記載の方法。

**【請求項 8】**

ピルフェニドンが少なくとも15週間投与される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9】**

ピルフェニドンが少なくとも52週間投与される、請求項8に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記処置が対象における血漿CK-18レベルの低減をもたらす、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記処置が対象における肝細胞バルーニングの低減をもたらす、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 12】**

ピルフェニドンがウベニメクスと組み合わせて投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

ピルフェニドンが801mg TIDの用量で投与され、ウベニメクスが150mg TIDの用量で投与される、請求項12に記載の方法。

**【請求項 14】**

ピルフェニドンおよびウベニメクスが即時放出製剤を構成する、請求項12または13に記載の方法。

**【請求項 15】**

ピルフェニドンおよびウベニメクスが経口投与のための固体製剤を構成する、請求項12～14のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 16】**

ピルフェニドンおよびウベニメクスの少なくとも一方が液体製剤を構成する、請求項12に記載の方法。

**【請求項 17】**

少なくとも1つの液体製剤がリポソームを含む、請求項16に記載の方法。

**【請求項 18】**

10

20

30

40

50

少なくとも 1 つ の 液 体 製 剂 が 経 口 投 与 に 適 切 な も の で あ る 、 請 求 項 1 6 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 1 9 】

少 な く と も 1 つ の 液 体 製 剂 が 非 経 腸 投 与 に 適 切 な も の で あ る 、 請 求 項 1 6 に 記 載 の 方 法 。

。

【 請 求 項 2 0 】

治 療 有 効 量 の ピ ル フ ェ ニ ド オ ン を 対 象 に 投 与 す る こ と を 含 む 、 非 ア ル コ ー ル 性 脂 肪 肝 疾 患 (N A F L D) を 有 す る 対 象 に お け る N A F L D の N A S H へ の 進 行 を 遅 延 さ せ る ま た は 予 防 す る 方 法 。

【 請 求 項 2 1 】

處 置 が 対 象 に お け る 肝 細 胞 バ ル ー ニ ン グ の 低 減 を も た ら す 、 請 求 項 2 0 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 2 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 1 0 0 m g ~ 4 0 0 5 m g の 範 囲 の 一 日 用 量 で 投 与 さ れ る 、 請 求 項 2 0 ま た は 2 1 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 3 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 約 1 0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g の 一 日 用 量 で 投 与 さ れ る 、 請 求 項 2 0 ~ 2 2 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 4 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 約 8 0 1 m g ~ 約 2 4 0 3 m g Q D の 用 量 で 投 与 さ れ る 、 請 求 項 2 3 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 5 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 約 4 0 0 . 5 m g ~ 約 1 2 0 1 . 5 m g B I D の 用 量 で 投 与 さ れ る 、 請 求 項 2 3 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 6 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 約 2 6 7 m g ~ 約 8 0 1 m g T I D の 用 量 で 投 与 さ れ る 、 請 求 項 2 3 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 7 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 少 な く と も 1 5 週 間 投 与 さ れ る 、 請 求 項 1 4 ~ 2 7 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 8 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 少 な く と も 5 2 週 間 投 与 さ れ る 、 請 求 項 2 7 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 2 9 】

対 象 に 治 療 有 効 量 の ピ ル フ ェ ニ ド オ ン を 少 な く と も 1 5 週 間 投 与 す る こ と を 含 む 、 N A S H を 有 す る 対 象 に お け る 肝 細 胞 バ ル ー ニ ン グ を 低 減 す る 方 法 。

【 請 求 項 3 0 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 少 な く と も 5 2 週 間 投 与 さ れ る 、 請 求 項 2 9 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 3 1 】

対 象 に 治 療 有 効 量 の ピ ル フ ェ ニ ド オ ン を 少 な く と も 2 4 週 間 投 与 す る こ と を 含 む 、 N A S H を 有 す る 対 象 に お け る 炎 症 お よ び / ま た は 線 維 症 を 低 減 す る 方 法 。

【 請 求 項 3 2 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が 少 な く と も 5 2 週 間 投 与 さ れ る 、 請 求 項 3 1 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 3 3 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン が ウ ベ ニ メ ク ス と 組 み 合 わ せ て 投 与 さ れ る 、 請 求 項 1 4 ~ 3 1 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 3 4 】

ピ ル フ ェ ニ ド オ ン お よ び ウ ベ ニ メ ク ス を 含 む 組 合 せ 治 療 組 成 物 を 投 与 す る こ と を 含 む 、 N A S H を 处 置 す る N A F L D の N A S H へ の 進 行 を 遅 延 さ せ る 方 法 。

【 請 求 項 3 5 】

組 合 せ 治 療 組 成 物 が 少 な く と も 1 5 週 間 投 与 さ れ る 、 請 求 項 3 4 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 3 6 】

組 合 せ 治 療 組 成 物 が 少 な く と も 5 2 週 間 投 与 さ れ る 、 請 求 項 3 5 に 記 載 の 方 法 。

10

20

30

40

50

**【請求項 3 7】**

組合せ治療組成物が少なくとも 72 週間投与される、請求項 3 6 に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

ピルフェニドンの単位投与形態を含み、ウベニメクスの単位投与形態をさらに含む、医薬包装物。

**【請求項 3 9】**

各々のピルフェニドンの単位投与形態が約 267 mg ~ 約 801 mg の量でピルフェニドンを含み、各々のウベニメクスの単位投与形態が約 75 mg ~ 約 150 mg の量でウベニメクスを含む、請求項 3 8 に記載の医薬包装物。

**【請求項 4 0】**

ピルフェニドンおよびウベニメクスの少なくとも一方が即時放出のために製剤される、請求項 3 8 または 3 9 に記載の医薬包装物。

10

**【請求項 4 1】**

ピルフェニドンおよびウベニメクスの少なくとも一方が制御放出のために製剤される、請求項 3 8 または 3 9 に記載の医薬包装物。

**【請求項 4 2】**

ピルフェニドンおよびウベニメクスの少なくとも一方が錠剤、カプセル剤またはピル剤の形態の固体である、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬包装物。

**【請求項 4 3】**

ウベニメクスが経口投与のための液体である、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬包装物。

20

**【請求項 4 4】**

ピルフェニドンおよびウベニメクスの少なくとも一方が非経腸投与のための液体である、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬包装物。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置および肝線維症および肝硬変への進行の予防およびそれらに由来する肝細胞癌(HCC)の予防のための方法を提供し、よって本発明は医薬、薬学、薬理学、化学および生物学に関する。

30

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

脂肪肝疾患(FLD)または肝臓脂肪症としても知られる脂肪肝は、脂肪症の進行によりトリグリセリド脂肪の大きな空胞が肝細胞に蓄積する(すなわち、細胞中の脂質の異常な保持)可逆性の状態である。複数の原因を有するにもかかわらず、脂肪肝は過剰なアルコール消費および肥満と最も一般的に関連付けられる。脂肪代謝に影響を与える他の疾患と関連付けられるFLDは、「非アルコール性」FLDまたは「NAFLD」と称される。

**【0 0 0 3】**

脂肪変化はトリグリセリド(中性脂肪)の細胞質内蓄積を表す。FLDの開始時、肝細胞は核の周囲に小さな脂肪空胞(リポソーム)を呈示する(微小胞脂肪変化)。FLDの後期には、空胞のサイズが増加し、複数空胞が癒合して不可逆性の脂肪囊胞または病変を生じる。広範囲の炎症および重度の脂肪症を有する肝疾患は、しばしば、より重篤な形態の疾患へ進行する。

**【0 0 0 4】**

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)はアルコール消費と関連せず、炎症(肝炎)をさらに伴う極端かつ進行型のNAFLDである。NASHは、その進行中に細胞のサイズの増加(すなわち、バルーニング)と称される肝細胞の風船様変性(「肝細胞バルーニング」とも称される)を伴い、これはアポトーシスの一形態であると考えられる。風船様細胞は典型的に、隣接する肝細胞の2~3倍の大きさであり、H&E染色薄片のうっすらとした透明な細胞質により特徴付けられる。肝細胞死および炎症性応答は、肝線維症において重要

40

50

な役割を果たす星細胞の活性化をもたらす。さらなる疾患進行は硬変そして肝細胞癌(HCC)に至り、肝不全および最終的に死をもたらす。

#### 【0005】

初期段階のNASHを有する患者について、相当な減量のようなライフスタイル介入は、脂肪症の進行を遅らせるか、逆行させるものでさえあり得る。しかしながら、進行したNASHを有する患者に対して利用可能な治療法は、現在存在しない。例えば、進行したNASHの処置のためのセニクリビロックの臨床試験は、処置一年後に炎症および肝臓損傷の改善の主要エンドポイントを満たさなかった。FLDおよびNASHの重篤度ならびに満たされない臨床的需要を考慮して、有効な治療的処置が緊急に必要とされる。

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

ある態様において、本発明は、FLDおよびNASHの進行を処置および予防するための方法、物質および医薬組成物を提供する。本明細書に記載の方法および組成物は、NAFLD患者のNASHへの進行を遅らせ得るか予防し得て、それらの患者において、NASH疾患を遅延させる、停止させる、回復させる有益な効果を伴う処置に使用され得ると考えられる。

#### 【0007】

ある態様において、本発明は、FLDおよびNASH患者を処置する、ならびに線維症、硬変、HCCおよび死亡への疾患の進行を予防および/または遅延させるための、ピルフェニドン(5-メチル-1-フェニル-2-1-(H)-ピリドン；5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドンとしても知られる、またはGenentech社によりEsbriet(登録商標)として販売されている)の送達のための医薬組成物および方法に関する。多くの実施態様において、経口投与のためのこれらの組成物は、即時放出製剤、例えば、錠剤、カプセル剤またはピル剤として製剤され、治療有効量で投与する患者または介添え人にとって都合の良いように、例えば、薬瓶またはプリスター包装の形態で包装される。

#### 【0008】

いくつかの実施態様において、本発明によるNASHの処置においてピルフェニドンは1日1回(QD投与)、2回(BID投与)または3回(TID投与)の投与頻度で、1日あたり300mg～1日あたり最大4005mgの範囲の用量の経口投与により投与される。いくつかの実施態様において、1日1～3回投与される約267mg～約1200mgの用量の投与は、FLDおよびNASH患者の大部分の処置において有効である。いくつかの実施態様において、801mgの推奨用量が1日3回投与される。ある実施態様において、2403mgの推奨用量が1日1回、持続放出製剤で投与される。

#### 【0009】

いくつかの実施態様において、患者は継続的なピルフェニドンの一日投与を受け、長期にわたり、少なくとも1日1回、治療有効用量を摂取する。いくつかの実施態様において、新たな患者は、14日の期間にわたって、用量設定のための投与量のピルフェニドンを受ける。例えば、患者は処置1～7日に267mg TID(801mg/日)の第一投与量、処置8～14日に534mg TID(1602mg/日)の第二投与量および処理15日以降に801mg TID(2403mg/日)の継続投与量を受け得る。いくつかの実施態様において、患者は3600mgまでの最大一日投与量を受ける。いくつかの実施態様において、患者は399mg TID(1197mg/日)の投与量を受ける。

#### 【0010】

測定可能な症状的改善または検出可能な疾患進行の遅延は、処置の数週間以後まで起こらないことがある。有効性を示すための臨床治験は、処置を少なくとも52週間継続する可能性があり、処置を72週間以上継続する可能性がより高い。従って、患者は対象が死ぬまでを含む複数の連続した日、週(例えば、少なくとも2週間)、月または年の間、処置され得る。

#### 【0011】

いくつかの実施態様において、患者は、ピルフェニドン療法を受ける期間の少なくとも

10

20

30

40

50

一部の間、組合せ療法でウベニメクスを含むロイコトリエンA4ヒドロラーゼ(LTA4H)阻害剤を投与される。いくつかの実施態様において、本発明によるこのような処置は、患者における肝細胞バルーニングおよび/または炎症を低減し、NASHにおける生化学的かつ組織学的改善を生じ得る。

【0012】

いくつかの実施態様において、処置を必要とする患者へのピルフェニドンの投与を含む、NASHの処置方法が提供される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは経口投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンはリポソーム製剤で非経腸投与により投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは3600mg、2403mgまたはそれ未満の一日投与量で投与される。いくつかの実施態様において、一日投与量は約801mg～約2403mgである。いくつかの実施態様において、一日投与量は約267mg～約2403mgの範囲であり、QD、BIDまたはTIDで投与され、ここで前記一日投与量は、267mg、399mgまたは801mgの量で、ピルフェニドンを含む単位投与形態を用いて投与される。いくつかの実施態様において、一日投与量はBIDで投与され、各々の用量は約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約250mg、約300mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約798mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mgまたは約2000mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、一日投与量はTIDで投与され、各々の用量は50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、250mg、300mg、399mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mgまたは1500mgで投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは少なくとも15日間、少なくとも1か月間、少なくとも16週間、少なくとも26週間、少なくとも52週間、少なくとも72週間、少なくとも72週間を超える期間または対象が死ぬまで投与される。いくつかの実施態様において、処置は患者における線維症を低減する。いくつかの実施態様において、処置は患者における肝細胞バルーニングを低減する。いくつかの実施態様において、処置は患者における炎症を低減する。

【0013】

いくつかの実施態様において、少なくとも15日間の連續した連日投与を用いて、801～3600mgの一日投与量でピルフェニドンを投与することを含む、NAFLDまたはNASH患者における肝細胞バルーニングを低減する方法が提供される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは少なくとも52週間投与される。

【0014】

いくつかの実施態様において、少なくとも72週間の連續した連日投与を用いて、801～3600mgの一日投与量でピルフェニドンを投与することを含む、NASH患者における炎症および/または線維症を低減する方法が提供される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは対象が死ぬまで投与される。

【0015】

いくつかの実施態様において、処置を必要とする患者へのピルフェニドンおよび場合により、ウベニメクスを含む第二医薬物質の投与を含む、非アルコール性脂肪性肝炎またはその進行の処置または予防のための方法が提供される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは4005mg以下の一日投与量で投与され、ウベニメクス450mg以下の一日投与量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは801mg

10

20

30

40

50

TIDの投与量で投与され、ウベニメクスは150mg TIDの投与量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンおよびウベニメクスは少なくとも2週間、好ましくは少なくとも52週間、少なくとも72週間または対象が死ぬまで投与される。

#### 【0016】

別の態様において、本発明はまた、NASHの処置および/またはNAFLDのNASHへの進行の予防のための医薬の製造を提供し、ここで前記医薬中の有効成分はピルフェニドンである。いくつかの実施態様において、医薬は、ピルフェニドンおよび少なくとも1個の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。多様な実施態様において、医薬は、即時放出および持続放出医薬製剤を含む経口投与のために製剤される。本発明はまた、患者の処置に有用な医薬の単位投与形態の製造ならびに本明細書に記載のピルフェニドンの固体または液体製剤を含む1以上の容器を含む医薬包装物およびキットを提供する。

10

#### 【0017】

いくつかの実施態様において、非アルコール性脂肪性肝炎の処置のためのピルフェニドンを含む医薬製剤が提供される。いくつかの実施態様において、医薬製剤は経口投与に適切な錠剤、カプセル剤またはピル剤の形態である。いくつかの実施態様において、医薬製剤は、約267mg～約1200mgの範囲の量でピルフェニドンを含む。いくつかの実施態様において、医薬製剤は非経腸投与に適切なリポソームの形態である。いくつかの実施態様において、医薬製剤は約50mg/ml～約3600mg/mlの範囲の濃度でピルフェニドンを含む。

20

#### 【0018】

別の態様において、処置を必要とする対象に治療有効量のピルフェニドンを投与することを含む、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置方法が提供される。いくつかの実施態様において、対象は初期段階または中期段階のNASHを有する。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは100mg～5000mgの範囲の総一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約801mg～約2403mgの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約100mg～約5000mg QDの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約50mg～約2500mg BIDの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約400mg～約1200mg BIDの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは少なくとも15日間投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは少なくとも52週間投与される。いくつかの実施態様において、処置は対象における血漿CK-18レベルの低減をもたらす。いくつかの実施態様において、処置は対象における肝細胞バルーニングの低減をもたらす。いくつかの実施態様において、NASHの処置方法は、ピルフェニドンをウベニメクスと組み合わせて投与することを含む。

30

#### 【0019】

別の態様において、NAFLDを有する対象におけるNAFLDのNASHへの進行を遅延させるまたは予防する方法が提供される。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを投与することを含む。いくつかの実施態様において、処置は対象における肝細胞バルーニングの低減をもたらす。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは、100mg～5000mgの範囲の総一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約801mg～約3600mgの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約100mg～約5000mg QDの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約50mg～約2500mg BIDの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約400mg～約1200mg BIDの一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは少なくとも15日間投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは少なくとも52週間投与される。いくつかの実施態様において、NASHの処置方法は、ピルフェニドンをウベニメクスと組み合わせて投与することを含む。

40

50

ルフェニドンをウベニメクスと組み合わせて投与することを含む。

【0020】

さらに別の態様において、N A F L D および / またはN A S H を有する患者における肝細胞バーニングを低減する方法が提供される。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを少なくとも15日間投与することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを少なくとも52週間投与することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを対象が死ぬまで投与することを含む。いくつかの実施態様において、対象はN A F L D を有する。いくつかの実施態様において、対象はN A S H を有する。

【0021】

さらに別の態様において、N A F L D および / またはN A S H を有する対象における炎症を低減する方法が提供される。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを少なくとも15日間投与することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを少なくとも52週間投与することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを対象が死ぬまで投与することを含む。いくつかの実施態様において、対象はN A F L D を有する。いくつかの実施態様において、対象はN A S H を有する。

10

【0022】

さらに別の態様において、N A S H を有する対象における線維症を低減する方法が提供される。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを少なくとも15日間投与することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを少なくとも52週間投与することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、対象に治療有効量のピルフェニドンを対象が死ぬまで投与することを含む。

20

【0023】

さらに別の態様において、ピルフェニドンの単位投与形態を含み、ウベニメクスの単位投与形態をさらに含む医薬包装物が提供される。いくつかの実施態様において、各々のピルフェニドンの単位投与形態は、100mg ~ 500mg の量のピルフェニドンを含み、各々のウベニメクスの単位投与形態は、約30mg ~ 約450mg の量のウベニメクスを含む。いくつかの実施態様において、各々のピルフェニドンの単位投与形態は、約267mg ~ 約801mg の量のピルフェニドンを含む。いくつかの実施態様において、各々のウベニメクスの単位投与形態は、約75mg ~ 約150mg の量のウベニメクスを含む。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンおよびウベニメクスはそれぞれ、即時放出のために製剤される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンおよびウベニメクスはそれぞれ、制御放出のために製剤される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンおよびウベニメクスは錠剤、カプセル剤またはピル剤の形態である。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンとウベニメクスの少なくとも一方は、リポソームの形態である。

30

【0024】

本発明の詳細な説明

40

## II. イントロダクション

非アルコール性脂肪肝疾患(N A F L D)は、単純性脂肪症から非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、線維症および硬変にわたる一連の肝疾患である。N A S H の重要な組織学的特徴は脂肪症、肝細胞バーニングおよび小葉内炎症を含み、線維症もまた、典型的に観測される。Takahashi et al., World J Gastroenterol, 2014, 20:15539-15548。

【0025】

下記の実施例の項に記載のとおり、N A S H の動物モデルにおいて、ピルフェニドンは肝細胞バーニングの遅延および予防における有効性を示し、脂肪症および小葉内炎症を低減するとの仮説が立てられる。従って、ある態様において、1以上のN A F L D および / またはN A S H の症状、例えば肝細胞バーニング、脂肪症および小葉内炎症の処置方

50

法が提供される。さらに、実施例1は、対照動物において測定された血漿CK-18レベルと比較して、血漿CK-18レベルが顕著に低下するとの仮説が立てられる。このように、いくつかの実施態様において、本明細書に記載のピルフェニドンの投与は、バルーニングを低減し、血漿および/または肝臓CK-18レベルを測定可能に低下させるとの仮説が立てられる。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンの継続的な一日投与は、処置開始2~72週間以内のNASHの炎症および線維症の低減に有効であるとの仮説が立てられる。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンを用いた処置は、ALT酵素レベルの改善、炎症の低減、脂肪症の低減、NASH症状の重篤度の低減、CK-18のようなNASHバイオマーカーレベルの低減または肝線維症の遅延、停止もしくは逆行のような1以上のパラメーターにおける改善をもたらすとの仮説が立てられる。

10

## 【0026】

## III. 定義

本明細書で使用される用語は、特定の実施態様のみを記載することを目的とするものであり、限定することを意図しない。本明細書において、および添付の特許請求の範囲において、以下の定義を有するように定義されるいくつかの用語が参照される。特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野の当業者により一般的に理解される意味と同一の意味を有する。単数形もまた、文脈により明示されない限り、複数を含む。従って、「ある(a)」、「ある(an)」および「その(the)」は、文脈から他のことが明示されない限り、複数の参照を含む。

20

## 【0027】

範囲を含む全ての数値指定、例えば、pH、温度、時間、濃度および分子量は、0.1または1.0の増分で適宜(+)または(-)に変化する近似値である。常に明示されるわけではないが、全ての数値指定には用語「約」が先行すると理解されるべきである

## 【0028】

頭字語。次の頭字語は明細書全体で使用され、次のように定義される：NASH：非アルコール性脂肪性肝炎；NAFLD：非アルコール性脂肪性肝疾患；QD：1日1回；BID：1日2回；TID：1日3回。

30

## 【0029】

本明細書に記載の「活性剤」とは、疾患または状態に対して予防的または治療的效果を発揮する化合物または薬物をいう。本明細書に記載の「活性剤」とは、単一の活性剤または2以上の異なる活性剤の組合せを示し得る。

## 【0030】

用語「投与する」とおよび「投与」とは、化合物、組成物または薬剤を所望の生物学的作用部位に送達する方法をいう。これらの方法は、限定されないが、経口送達、静脈内送達、非経腸送達、筋肉内送達、腹腔内送達または皮下送達を含む。

## 【0031】

本明細書で使用される「カプセル剤」は、活性剤を含む組成物が液体または固体(顆粒、ビーズ、粉末またはペレットのような粒子を含む)の形態で封入され得る単位投与形態(例えば、経口投与のためのもの)である。適切なカプセル剤は、硬カプセル剤または軟カプセル剤であり、典型的に、ゼラチン、デンプンまたはセルロース材料から成る。いくつかの実施態様において、カプセル剤はゼラチンカプセル剤である。

40

## 【0032】

用語「化合物」とは、特定の分子実体のみならず、化合物が活性剤または薬物であるならば、限定されないが、活性代謝物、アミド、コンジュゲート、エステル、水和物、多形、プロドラッグ、塩、溶媒和物および他のこのような誘導体、重水素化アナログおよび放射性原子または他の標識部分を含むアナログを含むその薬学的に許容される、薬理学的に活性なアナログおよび関連化合物もまたいう。

## 【0033】

用語「含む」は、化合物、組成物および方法が列挙された要素を含むが、その他の要素を除外しないことを意味することを意図する。化合物、組成物および方法を定義するため

50

に使用されるとき、「本質的にから成る」は、請求される発明の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を与える他の要素を除外することを意味する。「から成る」は、特許請求の範囲で特定されないあらゆる要素、工程または成分を除外することを意味する。これらの変化した用語の各々により定義される実施態様は、本発明の範囲内である。

#### 【0034】

用語「CK-18」とは、サイトケラチン-18フラグメントをいい、これは組織学において決定されるように、NASHを有する患者において顕著に増加し、該フラグメントの高い血漿レベルが肝生検における線維症を有する確率と相関する点でNASHに対する非侵襲型バイオマーカーとして同定された。参照により本明細書に包含させるFeldstein et al., Hepatology, 2009, 50:1072-8を参照。

10

#### 【0035】

用語「投与形態」とは、対象(例えば、処置される疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト動物)に投与するための医薬組成物の形態をいう。「用量」とは、活性剤の量をいう。「単位投与形態」とは、固定量の活性剤を含む投与形態をいう。例えば、1つの錠剤または1つのカプセル剤は、単位投与形態である。いくつかの実施態様において、治療有効用量を提供するために複数の単位投与形態が投与される。

#### 【0036】

本明細書で使用される用語「経口単位投与形態」は、経口投与されることを意図する単位投与形態をいう。

#### 【0037】

用語「有効量」および「治療有効量」とは、疾患、障害または状態をある程度まで処置する、例えば、処置される疾患(例えば、NASH)の1以上の症状を回復させる、投与される活性剤の量および/または処置される対象が有するまたは発症するリスクがある疾患の1以上の症状をある程度まで予防する、投与される活性剤の量をいう。例えば、所定のパラメーターについて、治療有効量は少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または少なくとも100%の治療効果の増加または減少を示す。治療有効性はまた、「倍」増加または減少として表現され得る。例えば、治療有効量は対照を超えて、少なくとも1.2倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも5倍またはそれより高い効果を有し得る。

20

#### 【0038】

本明細書で使用される「賦形剤」または「担体」は、製剤の活性剤と組み合わせて使用される生物学的に不活性な物質をいう。賦形剤は例えば、可溶化剤、安定化剤、希釈剤、不活性担体、防腐剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、着香剤または着色剤として使用され得る。多様な薬学的に許容される賦形剤、例えばビークル、アジュバント、担体または希釈剤および補助剤、例えば、pH調整剤および緩衝剤、等張化剤、安定化剤、湿潤剤などは、当分野において知られている。薬学的に許容される賦形剤は、"Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins;およびHandbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assocを含む、様々な刊行物に十分に記載されている。

30

#### 【0039】

本明細書で使用される用語「リポソーム」とは、少なくとも1個の脂質二重層を有し、1以上の本発明による薬剤を含む球状小胞をいう。

#### 【0040】

本明細書で使用される用語「非経腸投与」とは、非経口の投与方法をいい、皮下、静脈内、筋肉内および吸入の投与経路を含む。

40

#### 【0041】

50

用語「医薬組成物」とは、対象への投与に適切な組成物をいう。一般に、「医薬組成物」は無菌であり、好ましくは、対象内での望ましくない応答を導く可能性のある夾雑物を含まないものである(例えば、医薬組成物中の化合物は医薬グレードである)。医薬組成物は、経口および/または非経腸を含む多くの異なる投与経路を経て処置を必要とする対象または患者への投与するために設計され得る。

#### 【0042】

化合物または成分に対して使用される用語「薬学的に許容される」とは、化合物または成分が一般に安全、非毒性および生物学的に望ましくないものではないことを意味する。用語「薬学的に許容される」が薬学的な担体または賦形剤に言及するために使用されるとき、その担体または賦形剤は要求される毒性学および製造試験の基準を満たしている、またはアメリカ食品医薬品局により作成された *Inactive Ingredient Guide*に含まれていることが含意される。

10

#### 【0043】

用語「薬学的に許容される塩」は、活性剤の酸または塩基塩を調製することにより製造される誘導体をいう。薬学的に許容される塩は、限定されないが、アミンのような塩基性残基の無機酸もしくは有機酸塩またはカルボン酸のような酸性残基のアルカリもしくは有機塩などを含む。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩を含む。薬学的に許容される塩は、酸性プロトンが親化合物中に存在するとき、または金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオンのような金属イオンで置換されるとき；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、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどのような有機塩基に配位するときに形成される塩を含む。薬学的に許容される塩は同一の塩の本明細書で定義される溶媒付加形態(溶媒和物)または結晶形態(多形)を含む。

20

#### 【0044】

「予防」、「予防する(*preventing*)」および「予防する(*prevent*)」は、臨床的に明らかな疾患進行の開始を完全に回避すること、またはリスクのある個体における前臨床的に明らかな疾患の段階を遅延させることを意味する。予防は、疾患を発症するリスクがあるものの予防的処置を含む。

30

#### 【0045】

本明細書で使用される用語「徴候」は、疾患の兆候を意味し、医師、看護師または他の医療専門家により観察され得る状態を含む。

#### 【0046】

用語「対象」および「患者」は相互変換可能に、活性剤を用いた処置に適切なヒトまたは非ヒト動物(例えば、哺乳動物)をいう。処置を必要とする対象は、疾患(例えば、NASH)を有し得る、または一般の集団と比較して疾患(例えば、NASH)を発症するリスクが高い状態であり得る。いくつかの実施態様において、対象は疾患(例えば、NASH)を診断されている。

#### 【0047】

用語「症状」は、徴候または他の疾患、疾病または傷害の兆候を意味する。症状は、それらを経験する個体により、または非医療専門家によるものも含めて、他人により感じられ得るまたは気付かれ得る。

40

#### 【0048】

用語「処置」、「処置する(*treating*)」および「処置する(*treat*)」とは、緩解、寛解、患者の生存における改善、生存期間の延長または生存率の向上、症状の減衰または傷害、疾患または状態を患者に対してより耐容にすること、退化または衰弱速度の遅延または対象の身体的もしくは精神的な健康状態の改善のような任意の客観的または主観的パラメーターを含む、傷害、疾患または状態の処置または改善におけるいずれかの成功の兆候をいう。症状の処置または改善は、客観的または主観的パラメーターに基づくものであり得る。処置の効果は、処置を受けていない個体もしくは個体のプールまたは処置前もしくは

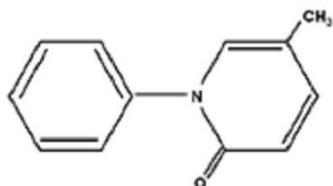
50

処置中の異なる期間中の同一の患者と比較され得る。

【0049】

「ピルフェニドン」とは、5-メチル-1-フェニル-2-1-(H)-ピリドンをいい；これは5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドンとしても知られ、構造は下記で示す構造を有する：

【化1】



10

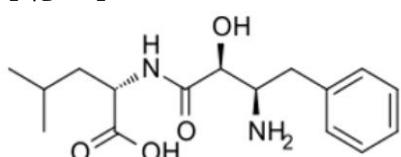
ピルフェニドンは、ピリジンの化学的部類に属する。ピルフェニドンは、C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>0</sub>の分子式および185.35の分子量を有する。ピルフェニドンは白色から淡黄色の、非吸湿性の粉末であり、水および1.0N HClよりもメタノール、エチルアルコール、アセトンおよびクロロホルムに溶解しやすい。ピルフェニドンは約109の融点を有する。ピルフェニドンについての本明細書における言及はまた、特に断らない限りまたは文脈から他のことが示されるかまたは明らかでない限りピルフェニドンの薬学的に許容される塩についての言及を含む。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンはピルフェニドン塩酸塩の形態である。ピルフェニドンおよびその薬学的に許容される塩は、商業的に入手可能である(例えば、Genentech社)。

20

【0050】

「ウベニメクス」とは、(2S)-2-[(2S,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]アミノ]-4-メチルpentan酸をいい、これはN-[(2S,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチリル-L-ロイシンとしても知られ、下記で示す構造を有する：

【化2】



30

ウベニメクスは、1.27mg/mLの水溶解度を有し、約251の融点を有する双性イオン性分子である。ウベニメクスは、参照により本明細書に包含させる米国特許番号第4,029,547号および第4,052,449号に記載されている。ウベニメクスについての言及もまた、特に断らない限りまたは文脈から明らかでない限りウベニメクスの薬学的に許容される塩についての言及を含む。いくつかの実施態様において、ウベニメクスはウベニメクス塩酸塩の形態である。ウベニメクスおよびその薬学的に許容される塩は、商業的に入手可能である(例えば、Tocris Bioscience)。ウベニメクスはまた、当分野において既知の方法により製造される。例えば、参照により本明細書に包含させる米国特許第4,029,547号を参照。本明細書で使用されるウベニメクスは、固体医薬組成物または液体医薬組成物、例えば、参照により本明細書に包含させるPCT/US2017/054087に記載されるような、ウベニメクスを懸濁液、溶液または油性または水性ビーカル中のエマルジョンに含む組成物として製剤され得る。

40

【0051】

特に断らない限り、全ての割合は%w/wである。特に断らない限り、「重量%」は単位投与量(例えば、錠剤またはカプセル剤)の総重量と比較した特定の成分のパーセント重量である。定量的な測定に関する四捨五入または実際的な制限により、投与形態中のAPIまたは賦形剤の量についての言及は、0.10%または±0.5%のようないくつかの変化を含み得る。

50

## 【0052】

## III. N A F L D および N A S H の処置方法

ある態様において、本発明は、処置を必要とする患者に治療有効量のピルフェニドンを投与することを含む、N A S H の処置のための治療法が提供される。いくつかの実施態様において、処置を必要とする患者は、N A S H と診断された患者である。いくつかの実施態様において、本明細書に記載のピルフェニドンを用いた処置はN A S H の疾患進行を遅延させる、停止させるまたは逆行させる。

## 【0053】

別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に治療有効量のピルフェニドンを投与することによるN A S H の予防またはN A F L D のN A S H への進行を遅延させるための治療法を提供する。いくつかの実施態様において、処置を必要とする患者は、N A F L D と診断された患者である。

10

## 【0054】

患者集団

本発明の治療法により利益を受けると考えられる患者は、本明細書に記載されるまたは当業者により知られる様々な方法により容易に特定され得る。さらに、患者がこの治療法に応答しているかどうかを決定する方法もまた、提供される。いくつかの実施態様において、超音波試験、コンピュータ断層撮影( C T )および / または磁気共鳴画像診断( M R I )を含む腹部造影試験が、疾患を有する患者を診断するために、例えば、疾患が存在するかどうかおよびその重篤度を評価するために使用され得る。このような非侵襲的な診断は、所望ならば、肝生検によってより確実に確認され得る。いくつかの実施態様において、N A F L D またはN A S H を診断するために 1 以上のバイオマーカーが使用される。いくつかの実施態様において、本発明により処置される患者は、N A S H またはN A F L D の主要な診断を受け、現在兆候があるまたは臨床的に発症しているいずれかの他の状態(例えば、特定の癌患者、P A H兆候またはリンパ浮腫兆候)に対してピルフェニドンで処置されていない。

20

## 【0055】

N A F L D は肝細胞における顕著な脂質沈着により特徴付けられ、典型的に、肝臓における過剰な脂肪蓄積(視認できる細胞内トリグリセリドを含む肝細胞が 5 % を超える)または少なくとも 5 % の肝臓体積または重量に影響を与える脂肪症として定義される。El-Kader et al., World J Hepatol, 2015, 7:846-858。いくつかの実施態様において、処置される患者はN A F L D を有する。ある患者はまた、例えば、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ( A L T )、 - グルタミルトランスペプチダーゼまたはアルカリホスファターゼレベルの上昇の存在により決定される肝機能の異常を示す。いくつかの実施態様において、処置される患者はN A F L D を有し、上昇した A L T 、上昇した - グルタミルトランスペプチダーゼまたは上昇したアルカリホスファターゼレベル(例えば、上記の正常な上限の約 1.5 ~ 約 4 倍のレベル)をさらに有する。いくつかの実施態様において、処置される患者はN A F L D を有し、正常な上限内の A L T レベル、 - グルタミルトランスペプチダーゼレベルまたはアルカリホスファターゼレベルを有する。

30

## 【0056】

いくつかの実施態様において、N A F L D は画像試験を用いて診断される。いくつかの実施態様において、N A F L D は、限定されないが、脂肪肝指数(スコア > 60 はN A F L D についての高いリスクを示す)、N A F L D 肝臓脂肪スコア、N A F L D 活性スコアまたは肝臓脂肪指数のような評価システムにより診断される。いくつかの実施態様において、N A F L D は、脂肪症( 0 ~ 3 )、小葉内炎症( 0 ~ 3 )および肝細胞バーニング( 0 ~ 2 )の程度に基づく合成スコアを提供するN A F L D 活性スコア( N A S )を用いて診断される。Kleiner et al., Hepatology, 2005, 41:1313-1321; Bugianesi et al., J Hepatology, 2016, 65:643-644 を参照。

40

## 【0057】

N A S H は病理学的に、 1 型および 2 型に分類され、 1 型は通常、成人患者により多く

50

見られ、2型は通常、子供により多く見られる。1型NASHは典型的に、脂肪症、肝細胞パルーニングおよび類洞周囲線維症により特徴付けられる。2型NASHは典型的に、脂肪症、関門炎症、および関門線維症により特徴付けられる。例えば、Schwimmer et al., Hepatology, 2005, 42: 641-649を参照。NASHのさらなる進行は、重篤な線維症、硬変および末期肝疾患をもたらし得る。いくつかの実施態様において、処置される患者は1型NASHを有する。いくつかの実施態様において、処置される患者は2型NASHを有する。いくつかの実施態様において、処置される患者は初期のNASHを有する。いくつかの実施態様において、処置される患者は中期のNASHを有する。いくつかの実施態様において、処置される患者は後期のNASHを有する(例えば、重篤な肝臓の線維症および/または硬変を有する)。

10

#### 【0058】

いくつかの実施態様において、NASHは画像試験を用いて診断される。いくつかの実施態様において、NASHは、限定されないが、NAFLD活性スコア(例えば、5のスコア)または脂肪症、活性および線維症(SAF)スコア、またはNAFLD線維症スコアのような評価システム;血清バイオマーカー(例えば、サイトケラチン-18);またはそれらの組合せを用いて診断される。Bedossa et al., Hepatology, 2012, 56:1751-1759; Arab et al., Gastroenterol Hepatol, 2017, 40: 388-394を参照。いくつかの実施態様において、線維症はエラストグラフィ(例えば、Fibroscan(登録商標))を用いて検出および/または測定される。

20

#### 【0059】

いくつかの実施態様において、処置される患者はCK-18のような1以上のバイオマーカーの使用により特定される。免疫組織化学、肝生検からの組織学により、または患者または疾患のリスクがあると考えられる個体における血漿レベルの測定により測定されるかに関わらず、CK-18レベルは典型的に、健常な個体における測定と比較して、処置を必要とする患者において上昇する。本発明は、特定のまたは任意の提唱された作用機序に限定されるべきではなく、NASH患者におけるCK-18レベルの減少は、肝細胞アポトーシスの減少と相關すると考えられる。従って、本発明によりピルフェニドンで処置されたNAFLDまたはNASHを有する患者は、処置または標準的なケアを全く受けていない患者と比較して肝細胞アポトーシスの減少による利益を享受するべきである。

30

#### 【0060】

いくつかの実施態様において、処置される患者はヒト成人である。いくつかの実施態様において、処置される患者は18歳未満(例えば、2歳~17歳)のヒト小児である。

#### 【0061】

いくつかの実施態様において、処置される患者は癌を有さない。いくつかの実施態様において、処置される患者は急性非リンパ性白血病を有さない。いくつかの実施態様において、処置される患者はリンパ浮腫を有さない。いくつかの実施態様において、処置される患者は肺動脈性高血圧を有さない。

#### 【0062】

#### 投与レジメン

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約3600mg以下(例えば、3500mg未満、3400mg未満、3300mg未満、3200mg未満、3100mg未満、3000mg未満、2900mg未満、2800mg未満、2700mg、2600mg未満、2500mg未満、2400mg未満、2300mg未満、2200mg未満、2100mg未満、2000mg未満、1900mg未満、1800mg未満、1700mg未満、1600、1500mg未満、1400mg未満、1300mg未満、1200mg未満、1100mg未満、1000mg未満、900mg未満または800mg)の総一日用量で投与される。本明細書で使用される用量とは、医薬製剤の量ではなく、1用量あたりの有効成分の量をいう。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約267mg~約2403mg、例えば、約100mg~約2403mg、約200mg~約2403mg、約300mg~約2403mg、約400mg~約2403mg、約5

40

50

0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g 、 約 6 0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g 、 約 7 0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g 、 約 8 0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g 、 約 9 0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g 、 約 1 0 0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g 、 約 1 1 0 0 m g ~ 約 2 4 0 3 m g または約 1 1 9 7 m g ~ 約 2 4 0 3 m g の範囲の総一日用量で投与される。この一日用量は一度で全て：1日1回投与されるが、いくつかの実施態様において、一回の一日用量(Q D投与)は少なくとも 8 0 1 m g 以上である。B I D投与については、いくつかの実施態様において、一日用量は 5 0 ~ 1 8 0 0 m g 、 例えは、約 4 0 0 m g ~ 約 1 8 0 0 m g 、 1日2回であるが、いくつかの実施態様において、用量は、B I D投与については少なくとも 5 9 8 m g 以上である。T I D投与については、いくつかの実施態様において、3 0 ~ 8 0 0 m g 、 例えは、約 2 0 0 m g ~ 約 8 0 0 m g 、 1日3回であるが、いくつかの実施態様において、用量は、T I D投与については少なくとも 8 0 0 m g 以上である。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは少なくとも 8 0 1 m g 、 少なくとも 1 1 9 7 m g 、 少なくとも 1 6 0 2 m g 、 少なくとも 2 4 0 3 m g 、 少なくとも 3 6 0 0 m g または少なくとも 4 0 0 5 m g の一日用量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約 1 0 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 約 3 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g 、 約 5 0 0 m g 、 約 6 0 0 m g 、 約 7 0 0 m g 、 約 8 0 0 m g 、 約 8 0 1 m g 、 約 9 0 0 m g 、 約 1 0 0 0 m g 、 約 1 1 0 0 m g 、 約 1 1 9 7 m g 、 約 1 2 0 0 m g 、 約 1 3 0 0 m g 、 約 1 4 0 0 m g 、 約 1 5 0 0 m g 、 約 1 6 0 0 m g 、 約 1 6 0 2 m g 、 約 1 7 0 0 m g 、 約 1 8 0 0 m g 、 約 1 9 0 0 m g 、 約 2 0 0 0 m g 、 約 2 1 0 0 m g 、 約 2 2 0 0 m g 、 約 2 3 0 0 m g 、 約 2 4 0 0 m g 、 約 2 4 0 3 m g 、 約 2 5 0 0 m g 、 約 2 6 0 0 m g 、 約 2 7 0 0 m g 、 約 2 8 0 0 m g 、 約 2 9 0 0 m g 、 約 3 0 0 0 m g 、 約 3 1 0 0 m g 、 約 3 2 0 0 m g 、 約 3 3 0 0 m g 、 約 3 4 0 0 m g 、 約 3 5 0 0 m g 、 約 3 6 0 0 m g 、 約 3 7 0 0 m g 、 約 3 8 0 0 m g 、 約 3 9 0 0 m g 、 約 4 0 0 0 m g 、 約 4 1 0 0 m g 、 約 4 2 0 0 m g 、 約 4 3 0 0 m g 、 約 4 4 0 0 m g 、 約 4 5 0 0 m g 、 約 4 6 0 0 m g 、 約 4 7 0 0 m g 、 約 4 8 0 0 m g 、 約 4 9 0 0 m g 、 約 5 0 0 0 m g または 5 0 0 0 m g 超の一日用量で投与される。

### 【 0 0 6 3 】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約 8 0 1 m g ~ 2 4 0 3 m g Q D 、 例えは、約 8 0 0 m g ~ 2 4 0 0 m g Q D 、 約 9 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 0 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 1 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 1 9 7 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 3 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 4 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 5 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 6 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 7 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 8 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 1 9 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 2 0 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 2 1 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D 、 約 2 2 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D または約 2 3 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g Q D の投与量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約 5 0 m g 、 約 6 0 m g 、 約 7 0 m g 、 約 8 0 m g 、 約 9 0 m g 、 約 1 0 0 m g 、 約 1 1 0 m g 、 約 1 2 0 m g 、 約 1 3 0 m g 、 約 1 4 0 m g 、 約 1 5 0 m g 、 約 1 6 0 m g 、 約 1 7 0 m g 、 約 1 8 0 m g 、 約 1 9 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 約 2 1 0 m g 、 約 2 2 0 m g 、 約 2 3 0 m g 、 約 2 4 0 m g 、 約 2 5 0 m g 、 約 2 6 0 m g 、 約 2 6 7 m g 、 約 2 7 0 m g 、 約 2 8 0 m g 、 約 2 9 0 m g 、 約 3 0 0 m g 、 約 3 1 0 m g 、 約 3 2 0 m g 、 約 3 3 0 m g 、 約 3 4 0 m g 、 約 3 5 0 m g 、 約 3 6 0 m g 、 約 3 7 0 m g 、 約 3 8 0 m g 、 約 3 9 0 m g 、 約 4 0 0 m g 、 約 4 1 0 m g 、 約 4 2 0 m g 、 約 4 3 0 m g 、 約 4 4 0 m g 、 約 4 5 0 m g 、 約 4 6 0 m g 、 約 4 7 0 m g 、 約 4 8 0 m g 、 約 4 9 0 m g 、 約 5 0 0 m g 、 約 5 1 0 m g 、 約 5 2 0 m g 、 約 5 3 0 m g 、 約 5 4 0 m g 、 約 5 5 0 m g 、 約 5 6 0 m g 、 約 5 7 0 m g 、 約 5 8 0 m g 、 約 5 9 0 m g 、 約 6 0 0 m g 、 約 6 1 0 m g 、 約 6 2 0 m g 、 約 6 3 0 m g 、 約 6 4 0 m g 、 約 6 5 0 m g 、 約 6 6 0 m g 、 約 6 7 0 m g 、 約 6 8 0 m g 、 約 6 9 0 m g 、 約 7 0 0 m g 、 約 7 1 0 m g 、 約 7 2 0 m g 、 約 7 3 0 m g 、 約 7 4 0 m g 、 約 7 5 0 m g 、 約 7 6 0 m g 、 約 7 7 0 m g 、 約 7 8 0 m g 、 約 7 9 0 m g 、 約 8 0 0 m g 、 約 8 0 1 m g 、 約 8 1 0 m g 、 約 8 2 0 m g 、 約 8 3 0 m g 、

10

20

30

40

50

約 8 4 0 m g 、 約 8 5 0 m g 、 約 8 6 0 m g 、 約 8 7 0 m g 、 約 8 8 0 m g 、 約 8 9 0 m g 、 約 9 0 0 m g 、 約 9 1 0 m g 、 約 9 2 0 m g 、 約 9 3 0 m g 、 約 9 4 0 m g 、 約 9 5 0 m g 、 約 9 6 0 m g 、 約 9 7 0 m g 、 約 9 8 0 m g 、 約 9 9 0 m g 、 約 1 0 0 0 m g 、 約 1 0 1 0 m g 、 約 1 0 2 0 m g 、 約 1 0 3 0 m g 、 約 1 0 4 0 m g 、 約 1 0 5 0 m g 、 約 1 0 6 0 m g 、 約 1 0 7 0 m g 、 約 1 0 8 0 m g 、 約 1 0 9 0 m g 、 約 1 1 0 0 m g 、 約 1 1 1 0 m g 、 約 1 1 2 0 m g 、 約 1 1 3 0 m g 、 約 1 1 4 0 m g 、 約 1 1 5 0 m g 、 約 1 1 6 0 m g 、 約 1 1 7 0 m g 、 約 1 1 8 0 m g 、 約 1 1 9 0 m g 、 約 1 1 9 7 m g 、 約 1 2 0 0 m g 、 約 1 2 1 0 m g 、 約 1 2 2 0 m g 、 約 1 2 3 0 m g 、 約 1 2 4 0 m g 、 約 1 2 5 0 m g 、 約 1 2 6 0 m g 、 約 1 2 7 0 m g 、 約 1 2 8 0 m g 、 約 1 2 9 0 m g 、 約 1 3 0 0 m g 、 約 1 3 1 0 m g 、 約 1 3 2 0 m g 、 約 1 3 3 0 m g 、 約 1 3 4 0 m g 、 約 1 3 5 0 m g 、 約 1 3 6 0 m g 、 約 1 3 7 0 m g 、 約 1 3 8 0 m g 、 約 1 3 9 0 m g 、 約 1 4 0 0 m g 、 約 1 4 1 0 m g 、 約 1 4 2 0 m g 、 約 1 4 3 0 m g 、 約 1 4 4 0 m g 、 約 1 4 5 0 m g 、 約 1 4 6 0 m g 、 約 1 4 7 0 m g 、 約 1 4 8 0 m g 、 約 1 4 9 0 m g 、 約 1 5 0 0 m g 、 約 1 5 1 0 m g 、 約 1 5 2 0 m g 、 約 1 5 3 0 m g 、 約 1 5 4 0 m g 、 約 1 5 5 0 m g 、 約 1 5 6 0 m g 、 約 1 5 7 0 m g 、 約 1 5 8 0 m g 、 約 1 5 9 0 m g 、 約 1 6 0 0 m g 、 約 1 6 0 2 m g 、 約 1 6 1 0 m g 、 約 1 6 2 0 m g 、 約 1 6 3 0 m g 、 約 1 6 4 0 m g 、 約 1 6 5 0 m g 、 約 1 6 6 0 m g 、 約 1 6 7 0 m g 、 約 1 6 8 0 m g 、 約 1 6 9 0 m g 、 約 1 7 0 0 m g 、 約 1 7 1 0 m g 、 約 1 7 2 0 m g 、 約 1 7 3 0 m g 、 約 1 7 4 0 m g 、 紺 1 7 5 0 m g 、 紺 1 7 6 0 m g 、 紺 1 7 7 0 m g 、 紺 1 7 8 0 m g 、 紺 1 7 9 0 m g 、 紺 1 8 0 0 m g 、 紺 1 8 1 0 m g 、 紺 1 8 2 0 m g 、 紺 1 8 3 0 m g 、 紺 1 8 4 0 m g 、 紺 1 8 5 0 m g 、 紺 1 8 6 0 m g 、 紺 1 8 7 0 m g 、 紺 1 8 8 0 m g 、 紺 1 8 9 0 m g 、 紺 1 9 0 0 m g 、 紺 1 9 1 0 m g 、 紺 1 9 2 0 m g 、 紺 1 9 3 0 m g 、 紺 1 9 4 0 m g 、 紺 1 9 5 0 m g 、 紺 1 9 6 0 m g 、 紺 1 9 7 0 m g 、 紺 1 9 8 0 m g 、 紺 1 9 9 0 m g 、 紺 2 0 0 0 m g 、 紺 2 0 1 0 m g 、 紺 2 0 2 0 m g 、 紺 2 0 3 0 m g 、 紺 2 0 4 0 m g 、 紺 2 0 5 0 m g 、 紺 2 0 6 0 m g 、 紺 2 0 7 0 m g 、 紺 2 0 8 0 m g 、 紺 2 0 9 0 m g 、 紺 2 1 0 0 m g 、 紺 2 1 1 0 m g 、 紺 2 1 2 0 m g 、 紺 2 1 3 0 m g 、 紺 2 1 4 0 m g 、 紺 2 1 5 0 m g 、 紺 2 1 6 0 m g 、 紺 2 1 7 0 m g 、 紺 2 1 8 0 m g 、 紺 2 1 9 0 m g 、 紺 2 2 0 0 m g 、 紺 2 2 1 0 m g 、 紺 2 2 2 0 m g 、 紺 2 2 3 0 m g 、 紺 2 2 4 0 m g 、 紺 2 2 5 0 m g 、 紺 2 2 6 0 m g 、 紺 2 2 7 0 m g 、 紺 2 2 8 0 m g 、 紺 2 2 9 0 m g 、 紺 2 3 0 0 m g 、 紺 2 3 1 0 m g 、 紺 2 3 2 0 m g 、 紺 2 3 3 0 m g 、 紺 2 3 4 0 m g 、 紺 2 3 5 0 m g 、 紺 2 3 6 0 m g 、 紺 2 3 7 0 m g 、 紺 2 3 8 0 m g 、 紺 2 3 9 0 m g 、 紺 2 4 0 0 m g 、 紺 2 4 0 3 m g または 紺 2 4 1 0 m g Q D の投与量で投与される。 10 20 30 50

## 【 0 0 6 4 】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約 4 0 0 . 5 m g ~ 1 2 0 1 . 5 m g B I D 、 例えば、約 4 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D 、 紺 5 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D 、 紺 6 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D 、 紺 7 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D 、 紺 8 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D 、 紺 9 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D 、 紺 1 0 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D 、 または 紺 1 3 0 0 m g ~ 紺 1 2 0 0 m g B I D の投与量で投与される。 いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約 4 0 0 m g 、 紺 4 0 0 . 5 m g 、 紺 4 1 0 m g 、 紺 4 2 0 m g 、 紺 4 3 0 m g 、 紺 4 4 0 m g 、 紺 4 5 0 m g 、 紺 4 6 0 m g 、 紺 4 7 0 m g 、 紺 4 8 0 m g 、 紺 4 9 0 m g 、 紺 5 0 0 m g 、 紺 5 1 0 m g 、 紺 5 2 0 m g 、 紺 5 3 0 m g 、 紺 5 4 0 m g 、 紺 5 5 0 m g 、 紺 5 6 0 m g 、 紺 5 7 0 m g 、 紺 5 8 0 m g 、 紺 5 9 0 m g 、 紺 5 9 8 . 5 m g 、 紺 6 0 0 m g 、 紺 6 1 0 m g 、 紺 6 2 0 m g 、 紺 6 3 0 m g 、 紺 6 4 0 m g 、 紺 6 5 0 m g 、 紺 6 6 0 m g 、 紺 6 7 0 m g 、 紺 6 8 0 m g 、 紺 6 9 0 m g 、 紺 7 0 0 m g 、 紺 7 1 0 m g 、 紺 7 2 0 m g 、 紺 7 3 0 m g 、 紺 7 4 0 m g 、 紺 7 5 0 m g 、 紺 7 6 0 m g 、 紺 7 7 0 m g 、 紺 7 8 0 m g 、 紺 7 9 0 m g 、 紺 8 0 0 m g 、 紺 8 0 1 m g 、 紺 8 1 0 m g 、 紺 8 2 0 m g 、 紺 8 3 0 m g 、 紺 8 4 0 m g 、 紺 8 5 0 m g 、 紺 8 6 0 m g 、 紺 8 7 0 m g 、 紺 8 8 0 m g 、 紺 8 9 0 m g 、 紺 9 0 0 m g 、 紺 9 1 0 m g 、 紺 9 2 0 m g 、 紺 9 3 0 m g 40 50

、約940mg、約950mg、約960mg、約970mg、約980mg、約990mg、約1000mg、約1010mg、約1020mg、約1030mg、約1040mg、約1050mg、約1060mg、約1070mg、約1080mg、約1090mg、約1100mg、約1110mg、約1120mg、約1130mg、約1140mg、約1150mg、約1160mg、約1170mg、約1180mg、約1190mg、約1200mgまたは1210mg BIDの投与量で投与される。

#### 【0065】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約267mg～801mg TID、  
10 例えば、約200mg～約800mg、約267mg～約800mg TID、約300mg～約800mg TID、約400mg～約800mg TID、約500mg～約800mg TID、約600mg～約800mg TIDまたは約700mg～約800mg TIDの投与量で投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約267mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約399mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約640mg、約650mg、約660mg、約670mg、約680mg、約690mg、約700mg、約710mg、約720mg、約730mg、約740mg、約750mg、約760mg、約770mg、約780mg、約790mg、約800mg、約801mg、約810mg TIDの投与量で投与される。

#### 【0066】

製剤およびピルフェニドンの単位投与形態は、次の第IV節でさらに開示される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは経口投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは、少なくとも1日1回かつ1日3回以下で、少なくとも1週間および典型的にはそれより長期間、治療有効用量で連日経口投与される。

#### 【0067】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは処置期間の一部または全ての間、単独で(すなわち、別の医薬と組み合わせることなく)投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンはウベニメクスと組み合わせて投与される。

#### 【0068】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは経口投与に適切な医薬製剤として投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは非経腸投与に適切な医薬製剤として投与される。いくつかの実施態様において、本発明による使用のための医薬製剤は、経口投与のために、およびQD、BIDまたはTID投与に適切な即時放出形態で製造され、投与レジメンは患者のタイプ、人種、年齢、体重、性別および医学的状態；処置される状態の重篤度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；および使用される特定の製剤を含む様々な因子の変化に応じて、本明細書で提供される範囲内で選択される。通常の知識を有する医師または獣医師は、本明細書における教示を考慮して、状態の進行を予防する、逆行させるまたは停止させるための薬物の有効量を容易に決定および処方し得る。

#### 【0069】

#### 処置期間、処置エンドポイントおよび有効性のモニタリング

いくつかの実施態様において、ピルフェニドン(および場合により、第二治療剤)予め決定した期間、不定期またはエンドポイントに達するまで投与される。いくつかの実施態様において、処置は、少なくとも15日間、少なくとも60日間または2か月間、少なくとも90日間または3か月間、少なくとも120日間または4か月間、少なくとも150日間または5か月間、少なくとも180日間または6か月間、少なくとも52週間または1

10

20

30

40

50

年間、少なくとも 7 2 週間または対象が死ぬまでである。いくつかの実施態様において、処置は少なくとも 1 年間継続される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは(例えば、本明細書に記載のピルフェニドンの連続的な一日投与により)少なくとも 2 週間、少なくとも 1 か月間、少なくとも 3 か月間、または少なくとも 6 か月間、または少なくとも 1 年間投与される。他の実施態様において、処置は対象が死ぬまでまたは有意義な治療的利益の提供において投与が有効でなくなるまで継続される。いくつかの実施態様において、処置は毎日実施される。いくつかの実施態様において、処置は、ほぼ毎日実施される(例えば、ピルフェニドン処置は毎日患者に対して実施されるが、患者は時々処置日を忘れるかもしれない)。

## 【0070】

10

いくつかの実施態様において、患者は初めの 2 週間の用量設定レジメンを受け、処置 1 ~ 7 日目にピルフェニドンを 8 0 1 m g の総一日用量で投与され、処置 8 ~ 1 4 日目にピルフェニドンを 1 6 0 2 m g の総一日用量で投与され、処置 1 5 日目以降にピルフェニドンを 2 4 0 3 m g の総一日用量で投与される。ある実施態様において、処置 1 ~ 7 日目の総一日用量は 2 6 7 m g T I D の用量で投与され、処置 8 ~ 1 4 日目の総一日用量は 5 3 4 m g T I D の用量で投与され、処置 1 5 日目以降の総一日用量は 8 0 1 m g T I D の用量で投与される。

## 【0071】

20

いくつかの実施態様において、一般に、継続的な(ほぼ継続的な)一日投与は、処置が有益な効果を有さないと考えられるまで、または許容されない副作用が現れるまで継続される。多くの患者は少なくとも 2 週間、少なくとも 1 か月および少なくとも 1 年間またはそれより長期間、薬物治療を受ける。いくつかの場合、患者は約 6 か月 ~ 約 1 年間、医薬を摂取する。いくつかの場合、患者は 1 年を超える期間、薬物治療を受ける。多くの患者は死ぬまで薬物治療を受ける。

## 【0072】

30

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の方法による処置は、限定されないが、N A S(バルーニングおよび炎症)および / または線維症における改善 ; S A F(脂肪症、活性および線維症)スコアにおける改善 ; 脂肪肝炎の完全な解決 ; 線維症の悪化なし ; 脂肪肝炎の悪化を伴わない線維症の改善 ; または硬変、死亡、肝臓移植、肝細胞癌への進行への組織病理学的評価ならびに肝性脳症、入院を必要とする静脈瘤出血、介入を必要とする腹水および自然細菌性腹膜炎のような代償不全事象までの期間の延長により測定される疾患進行のような、1 以上のパラメーターにおける改善をもたらす。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の方法による処置は、肝細胞バルーニングの改善(すなわち、低減)をもたらす。いくつかの実施態様において、肝細胞バルーニングはヘマトキシリン・エオジン染色を用いて視覚化される。

## 【0073】

40

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の方法による処置は、限定されないが、アポトーシスのマーカー(例えば、C K - 1 8 フラグメント)、アディポカインのマーカー(例えば、アディポネクチン、レプチン、レシスチンまたはビスファチン)、炎症マーカー(例えば、T N F - 、I L - 6、化学誘因性タンパク質 - 1 または高感受性 C 反応性タンパク質)のような、1 以上のN A F L D またはN A S H のバイオマーカーにおける改善をもたらす。例えば、Neuman et al., Can J Gastroenterol Hepatol, 2014, 28:607-618 ; Castera et al., Nat Rev Gastroenterol Hepatol., 2013, 10: 666-675 を参照。いくつかの実施態様において、バイオマーカー値は、流動体、例えば、血液、血漿、血清、尿または髄液を含むサンプルを用いて測定される。いくつかの実施態様において、バイオマーカー値は、細胞および / または組織、例えば、肝細胞または肝組織を含むサンプルを用いて測定される。いくつかの実施態様において、処置はバイオマーカー C K - 1 8 における改善をもたらす。いくつかの実施態様において、処置は対象における血漿 C K - 1 8 レベルの低減をもたらす。

## 【0074】

50

いくつかの実施態様において、患者はピルフェニドン療法の経過中、本明細書に記載の診断試験を用いて(例えば、腹部画像試験を用いて)モニタリングされる。いくつかの実施態様において、方法は、治療過程(例えば、本明細書に記載のピルフェニドンの投与)を継続することをさらに含む。いくつかの実施態様において、例えば、治癒効果があるとき、低用量が高用量より安全であるか、同等地に有効であるとき、または継続した治療効果が期待されるとき、診断が正当であるならば、ピルフェニドンの投与量を徐々に低減する、低減するまたは中止することをさらに含む。いくつかの実施態様において、方法は、前記方法が有効ではないと決定されたならば、ピルフェニドンの投与量を増加させること、ならびに前記方法が用量漸増または任意の用量での継続投与が有効ではないと考えられると決定されたならば、治療を中止することを含み得る。

10

#### 【0075】

いくつかの実施態様において、患者が本発明による処置を受けている場合、腹部造影、超音波試験、磁気共鳴画像診断、CTスキャンおよび/または生検によるNASHの兆候は処置前の患者において測定されたものより少ないものであり得て、これは患者が治療に對して積極的に応答していることを示す。患者が本発明の治療に對して積極的に応答している場合、治療は状態の存在が正常な対照レベルまで低減するまで継続される。場合により、治療はNASH症状の軽減を維持するために継続してよい。あるいは、治療は患者において所望のレベルの脂肪症(脂肪症の消滅を含む)が達成されるまで継続される。処置は、腹部造影、超音波試験、磁気共鳴画像診断、CTスキャンおよび/または生検による評価を用いて有効性を決定できるように、長期間継続され得る。処置は、脂肪症、バルーニングおよび壞死性炎症の1以上において測定される改善により、有効であると決定され得る。ある実施態様において、処置は、バルーニングにおいて誘発される減少により示される測定された改善により有効であると決定される。ある実施態様において、処置は、炎症において誘発される減少により示される測定された改善により、有効であると決定される。ある実施態様において、処置は、血清ALTレベルの低減、インスリン感受性の改善、脂肪症の低減、炎症の低減および線維症の低減の少なくとも1つにより示される測定された改善により、有効であると決定される。ある実施態様において、処置は、誘発された線維症および/または硬変の退行または逆行により示される測定された改善により、有効であると決定される。

20

#### 【0076】

いくつかの実施態様において、処置は1以上のパラメーターの改善(例えば、対照値と比較して、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%のNASまたはSAFスコアの低下、肝細胞バルーニングの低減、線維症の低減またはCK-18レベルの低減)をもたらす。いくつかの実施態様において、処置は、対照値と比較して少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍または少なくとも10倍の1以上のパラメーターの改善をもたらす。いくつかの実施態様において、対照値は処置前に決定された対象のベースライン値である。

30

#### 【0077】

いくつかの実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象における腹部造影、超音波試験、磁気共鳴画像診断、CTスキャンおよび/または肝生検を介して、処置を開始した後にNASHのレベルおよび重篤度を測定すること、(b)段階(a)で測定したNASのレベルや重篤度を処置開始前に同一の対象で測定したNASHのベースラインレベルおよび重篤度と比較すること、および(c)比較段階に基づいてNASH処置の有効性を決定することにより、処置を必要とする対象におけるNASH処置の有効性を決定する方法を提供する。

40

#### 【0078】

さらに、いくつかの実施態様において、本発明は、(a)処置を開始した後に、処置を必要とする対象におけるNASHのレベルおよび重篤度を測定すること、(b)NASHのレ

50

ベルおよび重篤度を、NASHを有する患者集団から決定した基準値と比較すること、および(c)比較段階に基づいてNASH処置の有効性を決定することにより、処置を必要とする対象におけるNASH処置の有効性を決定する方法を提供する。いくつかの実施態様において、治療の有効性は、NAFLD活性スコア(NAS)および線維症を評価するための分析により決定され；この目的のために経頸静脈的肝生検法が使用され得る。適切な患者は、生検で明らかになったNASHを有する患者、NASHのリスクが高い患者、以上のNASを有する患者、肝線維症を有するNASH患者およびステージ2以上の肝線維症を有するNASH患者を含む。

#### 【0079】

いくつかの実施態様において、本発明による治療に応答する患者は、少なくとも治療を継続するにつれてCK-18レベルの任意の上昇の遅延を示すと考えられる。いくつかの実施態様において、治療に対して最も好ましい応答をする患者は、全体的な治療的利益が考えられるため、安定かつ経時的に減少するCK-18レベルを有する。従って、いくつかの実施態様において、本発明は(a)対象由来のサンプル(例えば、血液、血漿または組織サンプル)から、サンプル中のバイオマーカーCK-18のレベルの測定を介して、処置が開始した後のNASHのレベルおよび重篤度を測定すること、(b)(a)で測定したNASHのレベルや重篤度を処置開始前に同一の対象で測定したNASHのベースラインレベルおよび重篤度と比較すること、および(c)比較段階に基づいてNASH処置の有効性を決定することにより処置を必要とする対象におけるNASH処置の有効性を決定する方法を提供し；ここでCK-18レベルにおける平坦域または減少はNASH処置の有効性を示す。

10

20

30

40

50

#### 【0080】

#### I V. ピルフェニドンを含む組成物、単位投与形態およびキット

別の態様において、本明細書に記載の方法において使用するためのピルフェニドンを含む組成物、単位投与形態、医薬包装物およびキットが提供される。いくつかの実施態様において、製剤、単位投与形態、医薬包装物および/またはキットは、NASHの処置に使用するためのものである。いくつかの実施態様において、製剤、単位投与形態、医薬包装物、および/またはキットは、NAFLDを有する対象におけるNAFLDのNASHへの進行を予防するまたは遅延させるためのものである。

#### 【0081】

いくつかの実施態様において、組成物、単位投与形態、医薬包装物および/またはキットは、ピルフェニドンまたはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施態様において、組成物、単位投与形態、医薬包装物またはキットは、ピルフェニドンまたはピルフェニドン塩酸塩を含む。いくつかの実施態様において、組成物または単位投与形態はピルフェニドンまたはその薬学的に許容される塩を、組成物の総重量の約10重量%～50重量%または約20重量%～約40重量%または約30重量%～約35重量%または約15重量%～約25重量%の量で含む。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは非経腸投与に適切な液体リポソーム製剤として提供される。いくつかの実施態様において、組成物または単位投与形態は、ピルフェニドンまたはその薬学的に許容される塩を、約50～約3600mg/ml、約100～3200mg/ml、約200～約2403mg/ml、約267～約2200mg/ml、約300～約1800mg/ml、約399～約1201.5mg/mlまたは約534～約801mg/mlの濃度で含む。

#### 【0082】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは、1以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物中に製剤される。いくつかの実施態様において、賦形剤は可溶化剤、安定化剤、希釈剤、不活性担体、防腐剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、着香料、または着色剤を含む。適切な医薬組成物、製剤および単位投与形態は、医薬製剤の分野において当業者に知られるおよび関連する教材および文献、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995)に記載の従来の方法を用いて製造され得る。典型的に、本発明の医薬製剤はピルフェニドンおよび1以上の

薬学的に許容される(ヒトにおける使用について州または連邦規制当局により承認された、または米国薬局方、欧州薬局方に掲載されている)賦形剤または担体を含む。

#### 【0083】

いくつかの実施態様において、少なくとも1つの賦形剤は、製剤、活性剤の安定性および/または溶解度の向上のような1以上の有益な物理的性質を製剤に提供するために選択される。適切な賦形剤の例は、アルブミンのような特定の活性タンパク質；ポリビニルビロリドンのような親水性ポリマー；アスパラギン酸(あるいはアスパルテートとも称される)、グルタミン酸(あるいはグルタメートとも称される)、リシン、アルギニン、グリシンおよびヒスチジンのようなアミノ酸；アルキルスルホネートおよびカブリレートのような脂肪酸およびリン脂質；ドデシルスルホン酸ナトリウムおよびポリソルベートのような界面活性剤；TWEEN(登録商標)、PLURONIC(登録商標)またはポリエチレングリコール(PEG)のような非イオン性界面活性剤；グルコース、スクロース、マンノース、マルトース、トレハロースおよびシクロデキストリンを含むデキストリンのような炭水化物；マンニトールおよびソルビトールのようなポリオール；EDTAのようなキレート剤；およびナトリウムのような塩形成対イオンを含む。

10

#### 【0084】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは非経腸投与のために、肺を標的化するためのリポソームに製剤される(Meng H, Xu Y. Pirfenidone-loaded liposomes for lung targeting: preparation and in vitro/in vivo evaluation. Drug Des Devel Ther. 2015;9:3369-3376を参照)。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンリポソーム製剤は、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤のような調合剤をさらに含む。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンの送達に使用されるリポソームを含む溶液または懸濁液は、次の成分を含む：注射用水、食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリソルベート、トコフェロールポリエチレングリコールスクシネート(TPGS)または他の合成溶媒のような無菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸または硫酸水素ナトリウムのような抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸のようなキレート剤；アセテート、シトレートまたはホスフェートのような緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような浸透圧調整剤。pHは塩酸または水酸化ナトリウムのような酸または塩基を用いて調整され得る。これらの製剤はガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは複数回用量バイアルに封入され得る。

20

#### 【0085】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは即時放出のために製剤される。本明細書で使用される「即時放出」は、少なくとも大半の薬物の投与後比較的短時間(例えば、約1時間以内)での放出を備える薬物製剤を意味する。いくつかの実施態様において、即時放出製剤は、少なくとも約80%薬物の投与後約30～約60分以内での放出を備える。

30

#### 【0086】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは徐放または持続放出のために製剤される。本明細書で使用される「徐放」および「持続放出」は、長期間にわたって薬物の段階的な放出を提供し、典型的に、必ずしもそうではないが、長期間にわたって実質的に一定の血中レベルをもたらす薬物製剤を意味する。いくつかの実施態様において、徐放製剤は、約4時間～約12時間の範囲、典型的には、約6時間～約10時間の範囲の期間にわたって、実質的に一定の血中レベルの薬剤を提供する。例えば、徐放製剤は、少なくとも4～6時間が経過するまで最大血中レベルに達さず、ほぼ線形で血中レベル薬物が増加し、最大血中レベルの持続期間およびその後の徐放期間の最後で同様に緩やかに血中レベルが減少する速度になるように、投与後の極めて緩やかな薬物の血中レベルの上昇を提供し得る。

40

#### 【0087】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは遅延放出のために製剤される。本明細

50

書で使用される「遅延放出」は、患者への投与後、薬物が製剤から対象の体内に放出される前に測定可能な時間を探する薬物製剤をいう。

#### 【0088】

いくつかの実施態様において、経口ピルフェニドン製剤は即時放出製剤として製剤され、都合に合わせて、例えば、ピル剤、カプセル剤または錠剤の形態で単位投与形態に包装され、これらはその後薬瓶またはプリスター包装に入れられることがある。本発明の医薬組成物の投与量および所望の薬物の濃度は、予定される特定の使用に応じて変化し得る。適切な投与量または投与経路は、十分に当業者の範囲内である。適切な投与量は、上記第III節にもまた記載される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは、100～2500mg、200～2403mg、267～2400mg、300～2300mg、400～2200mg、500～2100mg、534～2000mg、600～1900mg、700～1800mg、800～1700mg、900～1600mg、1000～1500mg、1100～1400mgまたは1200～1300mgの範囲の量のピルフェニドンを含むピル剤、錠剤またはカプセル剤である単位投与形態中に固定投与量で、経口形態で提供される。特定の単位投与形態は投与されるべき用量に依存し、これは患者が成人か小児か、または疾患の重篤度に依存し得る。

#### 【0089】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンリポソーム製剤は徐放製剤として製剤され、都合により、例えば、バイアル、アンプル、シリンジ、ボトルまたは他の液体適合性容器の形態の単位投与形態で包装される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンリポソーム製剤は50～3600mg/ml、100～3200mg/ml、200～2403mg/ml、267～2200mg/ml、300～1800mg/ml、339～1201.5mg/mlまたは534～801mg/mlの範囲のピルフェニドン濃度で提供される。特定の単位投与形態は投与されるべき用量に依存し、これは患者が成人か小児か、または疾患の重篤度に依存し得る。

#### 【0090】

いくつかの実施態様において、大抵の成人患者(60～100kg以上)は、1日3回の801mgのピルフェニドン投与を受けることにより治療的利益を享受する。いくつかの実施態様において、大抵の成人患者は、1日あたり801～2403mgの範囲の単回投与からの治療的利益を享受し、ある患者は801～2403mgで少なくとも1日1回400.5～1201.5mgで1日2回または267～801mgで1日3回で、完全な治療的利益を達成する。しかしながら、これらのスケジュール(QD、BIDおよびTID)で投与される200mg、339mg、534mg、598.5mg、801mg、1200mgおよび1800mgの最小用量は、臨床的使用のために承認され得る。ある患者は各食事とともに処方された用量を投与される。ある患者はこの用量を、食前に投与される。ある患者はこの用量を、長期投薬として投与され；ある患者は6か月間またはそれより長期間、毎日薬物を摂取すると予想される。

#### 【0091】

本明細書に記載の処置方法における使用に適切な様々な特定の単位投与形態を提供する。例えば、ピルフェニドンは、本発明に従って医師により処方された一日用量を提供するための1日1回、2回または3回の送達に適切な、100mg、200mg、267mg、300mg、399mg、400mg、500mg、534mg、598.5mg、600mg、700mg、800mg、801mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1201.5mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2403mgまたは2500mgのピルフェニドンを含む単位投与形態で投与され得る。好ましい実施態様において、ピルフェニドンは801mg TIDの単位投与形態で投与される。さらに先の製剤およびピルフェニドンの単位投与形態は、本発明の方法において使用され得る。ピルフェニドンは商標名Esbriet(登録商標)で、特発性肺線維症処置のために販売された。本発明の様々な実施

態様において、限定されないが、商業的に入手可能なEsbriet(登録商標)267mg、534mgまたは801mgの単位投与形態中のピルフェニドンを含むピルフェニドンが、NASHを有する患者に投与される。

#### 【0092】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドン、およびウベニメクスを含む第二治療剤を含む医薬包装物およびキットが提供される。いくつかの実施態様において、医薬包装物またはキットは、ピルフェニドンおよびウベニメクスの即時放出単位投与形態を含む。いくつかの実施態様において、医薬包装物またはキットはピルフェニドンおよびウベニメクスの持続放出単位投与形態を含む。いくつかの実施態様において、医薬包装物またはキットはピルフェニドンの持続放出単位投与形態およびウベニメクスの単位投与形態即時放出を含む。

10

#### 【0093】

いくつかの実施態様において、医薬包装物またはキットはNASHの処置に使用するためのものである。いくつかの実施態様において、医薬包装物またはキットは、NAFLDを有する対象におけるNAFLDのNASHへの進行の遅延または予防に使用するためのものである。いくつかの実施態様において、医薬包装物またはキットは、本明細書に開示される方法による使用のための指示をさらに含む。指示は典型的に、手書きまたは印刷された文書であるが、このようなものに限定されない。このような指示を保存し、かつそれらをエンドユーザーに伝達することができるあらゆる媒体が、本明細書により企図される。このような媒体は、限定されないが、電子保存媒体(例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ)、光学メディア(例えば、CD-ROM)などを含む。このような媒体は、このような指示を提供するためのインターネットサイトのアドレスを含み得る。

20

#### 【0094】

#### V. NASHの処置および／または予防のための組合せ療法

別の態様において、ピルフェニドンはさらなる治療剤と組み合わせて投与される。NASHの処置および／または予防のための組合せ療法は、減量のための運動ならびに／または身体的および／もしくは精神的健康を改善するための活動のような1以上のライフスタイル変化と組み合わせたピルフェニドンの投与を含む。

30

#### 【0095】

いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは、ウベニメクスまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンは約267mg～約2403mg QD(例えば、QD、BIDまたはTID)の用量で投与され、ウベニメクスは約10～約500mg(例えば、QDまたはBID)の用量で投与される。好ましい実施態様において、ピルフェニドンは2403mgの一日投与量で投与され、ウベニメクスは450mgの用量で投与される。別の好ましい実施態様において、ピルフェニドンは801mg TIDの投与量で即時放出製剤として投与され、ウベニメクスは150mg TIDの投与量で即時放出製剤として投与される。さらに好ましい実施態様において、ピルフェニドンは2403mg QDの投与量で持続放出製剤として投与され、ウベニメクスは450mg QDの投与量で持続放出製剤として投与される。ある実施態様において、ピルフェニドンおよびウベニメクスの少なくとも一方は、持続放出製剤として投与される。

40

#### 【0096】

ピルフェニドンおよびウベニメクスの組合せ剤の有益な効果は、限定されないが、治療剤の組合せに由来する薬物動態的または薬力学的相互作用を含み得る。このような組み合わせ療法は、限定されないが、NASHスコア(例えば、NAFLD活性スコアにより測定されるものの改善、線維症スコアの低下および血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルの低下；NASHにおける生化学的および組織学的な改善；ならびに脂肪症、炎症および線維症における改善のような、パラメーターの改善をもたらす。

#### 【0097】

ウベニメクスと組み合わせたピルフェニドンの投与は典型的に、所定の期間にわたって

50

(例えば、選択される組合せに応じて数日、数週、数月または数年の期間にわたって)実施される。本発明の組合せ療法は、各々の治療剤が異なる時間に投与される逐次的方法での治療剤の投与ならびに2つの治療剤の実質的な同時投与を含む。実質的な同時投与は、例えば、固定された比で各治療剤を含む単一のカプセル剤を投与する、または各治療剤を別々のカプセルで投与することにより達成される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンおよびウベニメクスは別々に製剤される。いくつかの実施態様において、ピルフェニドンおよびウベニメクスは単一の組成物中に製剤される。

【0098】

各治療剤の逐次的または実質的同時投与は、限定されないが、経口経路および非経腸経路を含む任意の適切な経路により影響され得る。2つの治療剤は、同一の経路または異なる経路により投与され得る。例えば、ピルフェニドンは非経腸的投与され得て、ウベニメクスは経口投与され得る。あるいは、例えば、全ての治療剤は経口投与され得る、または全ての治療剤は非経腸投与され得る。本明細書に開示される組合せ療法について、各々の薬剤は「即時放出」方法または「制御放出」もしくは「遅延放出」方法で投与され得ることが企図される。

10

【0099】

非限定的な例として、1日1回投与のための組合せ投与形態は、制御放出(例えば、徐放または持続放出)形態中にピルフェニドンを801mg～2403mgの範囲で、および制御放出(例えば、徐放または持続放出)形態中にウベニメクスを150mg～450mgの範囲で含み得て、ここで各々の活性剤は適切な重量比で存在する。例えば、ある実施態様において、ウベニメクスとピルフェニドンの適切な重量比は、約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:8、約1:10または約1:16である。

20

【0100】

組合せ療法はまた、上記のピルフェニドンおよびウベニメクスを他の非薬物療法(例えば、外科または理学療法)とさらに組み合わせて投与することをさらに含む。組合せ療法が非薬物処置を含む場合、非薬物処置は、治療剤と非薬物処置の組合せの相互作用に由来する有益な効果が達成される程度の長さの任意の適切な時間で実施され得る。例えば、適切な場合において、非薬物処置により、治療剤の投与が一時的に、恐らく数日または数週間なくとも、有益な効果は依然として達成される。

30

【実施例】

【0101】

次の実施例は説明のために与えられるものであり、請求される発明を限定するものではない。

【0102】

実施例1：非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置および/または予防のための医薬組成物

NASHの処置および/または予防のための医薬組成物は、5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン)としても知られるピルフェニドン(5-メチル-1-フェニル-2-1-(H)-ピリドンまたは、限定されないが、ピルフェニドン塩酸塩その薬学的に許容される塩を含む。

40

【0103】

実施例2：NASHの処置および/または予防のための医薬組成物

ピルフェニドンまたはその薬学的に許容される塩、およびN-[(2S,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチリル-L-ロイシン)としても知られるウベニメクス、((2S)-2-[[((2S,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]アミノ]-4-メチルペンタノン酸またはその薬学的に許容される塩を含む、NASHの処置および/または予防のための医薬組成物が提供される。

【0104】

実施例3：NASHの処置のための方法および治療

NASH患者は、患者が死ぬまでを含めて、少なくとも15日間、好ましくは、少なく

50

とも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、少なくとも6か月間、少なくとも1年間または少なくとも1年を超える期間、3600mgまでの最大一日用量でピルフェニドンを投与され、好ましくは801mg TIDの用量でピルフェニドンを投与される。いくつかの場合において、NASH患者はピルフェニドンの経口製剤を投与される。いくつかの場合において、経口製剤は即時放出製剤である。いくつかの場合において、経口製剤は制御放出製剤(例えば、遅延または持続放出)である。いくつかの場合において、NASH患者は非経腸投与のためのピルフェニドンの液体製剤を投与される。いくつかの場合において、液体製剤は制御放出製剤である。いくつかの例において、液体製剤はピルフェニドンのリポソーム製剤を含む。

【0105】

10

#### 実施例4：NASHの処置のための方法および治療

FLDまたはNAFLD患者は、患者が死ぬまでを含めて、少なくとも15日間、好ましくは、少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、少なくとも6か月間、少なくとも1年間または少なくとも1年を超える期間、3600mgまでの最大一日用量でピルフェニドンを投与され、好ましくは801mg TIDの用量でピルフェニドンを投与される。いくつかの場合において、FLDまたはNAFLD患者はピルフェニドンの経口製剤を投与される。いくつかの場合において、経口製剤は即時放出製剤である。いくつかの場合において、経口製剤は制御放出製剤(例えば、遅延または持続放出)である。いくつかの場合において、FLDまたはNAFLD患者は非経腸投与のためのピルフェニドンの液体製剤を投与される。いくつかの場合において、液体製剤は制御放出製剤である。いくつかの場合において、液体製剤はピルフェニドンのリポソーム製剤を含む。

20

【0106】

#### 実施例5：NASHの処置および/または予防のための方法および治療

NASH、FLDまたはNAFLD患者は組合せ療法の一部として、治療有効量のピルフェニドンを治療有効量のウベニメクスと組み合わせて投与される。いくつかの場合において、患者は3600mgまでの最大一日用量でピルフェニドンを投与され、好ましくは801mg TIDの用量でピルフェニドンを投与され、かつ450mgまでの最大一日用量でウベニメクスをさらに投与され、好ましくは150mg TIDの用量でウベニメクスを投与される。いくつかの場合において、ピルフェニドンおよびウベニメクスは、即時放出製剤で併用して患者に投与される。いくつかの場合において、ピルフェニドンおよびウベニメクスは、制御放出(例えば、遅延または持続放出)製剤として投与される。いくつかの場合において、ピルフェニドンおよびウベニメクスは経口製剤として投与される。いくつかの場合において、ピルフェニドンおよびウベニメクスの少なくとも一方は、非経腸投与のための液体製剤として投与される。例えば、ある場合において、ピルフェニドンはリポソームで投与される。ある場合において、ピルフェニドンおよびウベニメクスはとともに、液体製剤で投与される。ある場合において、ピルフェニドンおよびウベニメクスはともに、1以上のリポソーム製剤で投与される。

30

【0107】

患者は一般に、患者が死ぬまでを含めて、少なくとも15日間、好ましくは、少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、少なくとも6か月間、少なくとも1年間または少なくとも1年を超える期間、組合せ療法で処置される。

40

【0108】

本発明は特にその好ましい実施態様について示され、記載されるが、添付の特許請求の範囲により包含される開示の範囲を逸脱することなく、形態および詳細における様々な変更が実施され得ることが、当業者により理解される。

【0109】

本明細書において引用された全ての公報、特許、特許出願または他の文書は、各々の公報、特許、特許出願または他の文書が全ての目的のための参照により包含されるのと同様に、全ての目的のためにそれらの全体の参照により、ここに包含させる。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US18/62645
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61K 31/44, 31/4412, 31/197 (2018.01) CPC - A61K 31/197, 31/198, 31/4412, 31/4418		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0025986 A1 (OZES, ON et al.) 31 January 2008; paragraphs [0023], [0033], [0085], [0096], [0123]	1-2, 3/1-2 --- 20-21, 22/20-21
Y	- SHIMADA, M et al., Usefulness of a Combined Evaluation of the Serum Adiponectin Level, HOMA-IR, and Serum Type IV Collagen 7S Level to Predict the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis, The American Journal of Gastroenterology 102, pages 1931-1938, 2007; abstract only	2, 3/2
Y	- US 2017/0172954 A1 (GEMPHIRE THERAPEUTICS INC.) 22 June 2017; paragraphs [0011], [0018], [0049], [0069], [0074], [0085], [0123], [0236], [0281], [0373], [0401]; claims 92, 98-99	20-21, 22/20-21, 29-32, 34-39, 40/38-39, 41/38-39
Y	- ARMENDARIZ-BORUNDA, J et al., A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirenidone, Gut 55(11), pages 1-4 (pages 1663-1665), 2006; page 1, paragraph 2; page 2, paragraphs 1-2	29-32
Y	- FLORES-CONTRERAS, L et al., Treatment with pirenidone for two years decreases fibrosis, cytokine levels and enhances CB2 gene expression in patients with chronic hepatitis C, Gastroenterology 14(131), pages 1-11, 2014; abstract; page 3, column 1, paragraph 2; page 5, column 2, paragraph 2; page 6, column 2, paragraph 3	34-37
Y	US 2013/0251787 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LEELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 26 September 2013; paragraphs [0007]-[0008], [0011]-[0012], [0016], [0049], [0058], [0068], [0071], [0094], [0214], [0282]	34-39, 40/38-39, 41/38-39
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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		
Date of the actual completion of the international search 02 January 2019 (02.01.2019)		Date of mailing of the international search report <b>25 JAN 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US18/62645
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0066484 A1 (INTERMUNE, INC.) 06 March 2014; paragraphs [0027], [0059], [0078]; claims 7-8	38-39, 40/38-39, 41/38-39

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US18/62645
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 4-19, 23-28, 33, 42-44 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 9/127 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/127	
<b>A 6 1 K 9/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	

(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, R, O, 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, G, T, 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

## (72)発明者 デイビッド・コリー

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、ケンブリッジ・アベニュー 3 5 0 番、  
スウェート 3 5 0

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA19 AA36 AA53 BB01 CC04 CC16 CC21 FF31 FF33  
 4C086 AA01 AA02 BC17 MA01 MA02 MA04 MA17 MA35 MA37 MA52  
 MA55 NA14 ZA75 ZB11 ZC33  
 4C206 AA01 AA02 GA18 GA37 MA01 MA02 MA04 MA37 MA55 MA57  
 MA72 MA75 NA14 ZA75 ZB11 ZC33