

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6363104号  
(P6363104)

(45) 発行日 平成30年7月25日(2018.7.25)

(24) 登録日 平成30年7月6日(2018.7.6)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 31/202 (2006.01)** A 6 1 K 31/202  
**A 6 1 K 31/232 (2006.01)** A 6 1 K 31/232  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)** A 6 1 P 1/16

請求項の数 9 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2015-555661 (P2015-555661)	(73) 特許権者	517248867
(86) (22) 出願日	平成26年1月24日 (2014.1.24)		アフィミューン リミテッド
(65) 公表番号	特表2016-511753 (P2016-511753A)		アイルランド 18 ダブリン レパーズ
(43) 公表日	平成28年4月21日 (2016.4.21)		タウン サウス カウンティ ビジネス
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/051455		パーク トリンテック ビルディング
(87) 国際公開番号	W02014/118097	(74) 代理人	100097456
(87) 国際公開日	平成26年8月7日 (2014.8.7)		弁理士 石川 徹
審査請求日	平成29年1月23日 (2017.1.23)	(72) 発明者	ジョナサン ロウエ
(31) 優先権主張番号	1301626.6		アメリカ合衆国 コネチカット州 063
(32) 優先日	平成25年1月30日 (2013.1.30)		85 ウォーターフォード ドイル ロー
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		ド 7
		(72) 発明者	ケビン ダッフィー
			アイルランド国 ダブリン 6ダブリュー
			テレヌレ テムプレログエ ロード プ
			シ パーク ハウス 165
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 15-OHEPAを含む組成物および同組成物を使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脂肪性肝障害を治療するための、15-ヒドロキシ-エイコサ-5,8,11,13,17-ペンタエン酸、又はその薬学的に許容されるエステル、抱合体、塩、若しくはその混合物（「15-HEPE」）を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記脂肪性肝障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患、及び非アルコール性脂肪性肝炎から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記15-HEPEが、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルエステルを含む、請求項 1 又は請求項 2 記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

前記医薬組成物が、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1～3 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記医薬組成物が、経口医薬組成物である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記15-HEPEが、前記医薬組成物中に存在する全脂肪酸の少なくとも約90重量%で存在する、請求項 1～5 のいずれか一項記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 7】

前記医薬組成物中に、他の -3脂肪酸が実質的に存在しない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

前記医薬組成物中に、他の -3脂肪酸が全く存在しない、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記 15-HEPE が、前記医薬組成物中に、約 50mg ~ 約 3000mg 存在する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、15 - ヒドロキシエイコサペンタエン酸 ( 15 - O H E P A または 15 - H E P E としても知られている ) を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) および非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) ならびにこれらの続発症などの脂肪性肝障害 ( F L D ) を治療する組成物、製剤および方法に関する。特に、本発明は、F L D および / または F L D の合併症を患っている対象を治療して F L D およびその関連する合併症を治療または予防するために肝臓中の脂肪沈着物を減少させるための、15 - O H E P A よりもむしろ有意に活性な成分として E P A を含むものに対して有効性が改善した医薬組成物に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

脂肪肝または脂肪性肝疾患 ( F L D ) としても知られている脂肪性肝障害は、トリグリセリド脂肪の巨大な小胞が脂肪症の過程または細胞内の脂質の異常な貯留を介して肝細胞中に蓄積する状態に関する。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摂取を有する対象および / または肥満である対象 ( インスリン抵抗性の効果の有無によらず ) で頻繁に生じる 1 つの疾患とみなされている。この状態はまた、脂肪代謝に影響を及ぼす他の疾患にも関連する。F L D は 2 つの別々の状態 : アルコール性 F L D および非アルコール性 F L D に分類され得る。両状態が疾患の異なる段階で小滴性および大滴性脂肪変化を示す。脂肪の蓄積には脂肪性肝炎と呼ばれる肝臓の進行性の炎症 ( 肝炎 ) も伴い得る。脂肪肝は、当技術分野でアルコール性脂肪症および非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) としても知られており、より重度の形態はアルコール性脂肪性肝炎 ( アルコール性肝疾患の一部 ) および非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) として知られている。非アルコール性脂肪性肝疾患関連肝硬変が疾患の最も重度の形態であり、最終的には肝不全をもたらす肝組織の瘢痕につながる肝臓の炎症によって特徴付けられる。

30

## 【0003】

肥満、メタボリックシンドローム、2 型糖尿病および粥状動脈硬化が西欧諸国において大変な率で増加している。近年、脂肪肝がこれらの疾患の独立した危険因子として出現している。脂肪肝は肝細胞中のトリグリセリドおよび他の脂肪の蓄積である。脂肪性肝疾患は、脂肪肝のみ ( 「脂肪症」 としても知られている ) から炎症または脂肪性肝炎を伴う脂肪肝に及び得る。非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) および非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) は、成人集団の慢性肝疾患の最も一般的な原因であり、肝不全、肝硬変および肝細胞癌への進行の重大な決定因子となる。脂肪症が集団の約 30 % に発症する一方で、肥満患者の 80 % が N A F L D を有し、肥満外科手術を受けた患者の 50 % が脂肪症を有する。N A F L D はまた小児の肝疾患の最も一般的な原因となっている。N A F L D が成人の最大 20 % および小児の 5 % 近くに発症していると推定される。ある専門家は、肥満成人の約 3 分の 2 および肥満小児の 2 分の 1 が脂肪肝を有し得ると推定している。過去 10 年間、肥満率が成人で 2 倍になり、小児およびティーンエイジャーで 3 倍になったので、N A F L D および N A S H がより一般的になっている。N A S H は肝硬変、肝移植を要し得る極めて深刻な疾患、および最終的には肝細胞癌につながる肝臓の瘢痕およ

40

50

び硬化を引き起こし得る。

【0004】

脂肪肝のための単一の確立された医療は存在しない。現在、NAFLDの治療は、1) 糖尿病および高脂血症などの関連する代謝障害の治療；2) 減量、運動および/または薬理学的アプローチに焦点をあてたインスリン抵抗性の管理；および3) 肝臓保護剤としての抗酸化剤の使用に限定されている。多くの異なる治療法の使用にもかかわらず、NAFLDに対処するための明らかな治療は現在利用可能でない。NAFLDおよびその続発症を解決することが臨床的に重要であるので、肝臓中の脂肪蓄積を予防および逆行することを目指した新たなアプローチが必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、驚くべきことに、15-OHEPA、EPAの代謝産物がFLDの治療においてEPAよりも強力であることを見出した。

【0006】

本発明は、15-OHEPAを含む組成物を、それを必要とする対象に投与することによって、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を含む脂肪性肝障害(FLD)を治療する組成物および方法に関する。

【0007】

本明細書で使用される場合、「15-OHEPA」は15-ヒドロキシ-エイコサ-5, 8, 11, 13, 17-ペンタエン酸である。15-OHEPAは、当技術分野で既知の方法によってエイコサペンタエン酸、EPAから合成することができる。本明細書で使用される場合、「15-OHEPA」という用語は、その遊離酸型の15-OHEPA(例えば、15-ヒドロキシ-エイコサ-5, 8, 11, 13, 17-ペンタエン酸)および/またはその薬学的に許容されるエステル、抱合体もしくは塩、または前記のいずれかの混合物を指す。15-OHEPAの誘導体が代わりに使用され得るが、これは15-OHEPAのヒドロキシ基を欠くいずれの誘導体化合物も含まない。いくつかの実施形態では、15-OHEPAが遊離酸型で使用される。あるいは、15-OHEPAの薬学的に許容されるエステルまたは塩が本発明で使用される。いくつかの実施形態では、15-OHEPAがメチルエステルまたはエチルエステル型などのC<sub>1-4</sub>アルキルエステルの形態である。

【0008】

本明細書で使用される場合、「EPA」は20:5n-3、-3脂肪酸としても知られているエイコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸である。EPAは商業的供給源を通して容易に得ることができる。

【0009】

したがって、本発明の一態様では、15-OHEPAを含む治療上有効量の組成物を対象に投与するステップを含む、対象の脂肪性肝障害を治療する方法が提供される。

【0010】

本発明は、脂肪性肝障害の治療に使用するための、15-OHEPAまたは15-OHEPAを含む組成物を提供する。

【0011】

本発明は、脂肪性肝障害を治療するための医薬品の製造への、15-OHEPAまたは15-OHEPAを含む組成物の使用を提供する。

【0012】

別の態様では、本発明は、治療上有効量の15-OHEPAを含む医薬組成物を提供する。15-OHEPAがこの組成物中ならびに本明細書で述べられる方法および使用中の唯一の重要な有効成分であってもよい。15-OHEPAが唯一の有効成分であってもよい。あるいは、15-OHEPAがFLDを治療するための他の薬剤との同時製剤化または同時投与のために組み合わせられてもよい。さらなる活性剤を使用するつもりである場

10

20

30

40

50

合、15-OHEPAを単一投与量単位として同時製剤化することができる、あるいは協調、組み合わせまたは付随投与のために2～複数の投与量単位として製剤化することができる。

【0013】

本発明はまた、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む脂肪性肝障害を治療するための、15-OHEPAの製剤および15-OHEPAを含む製剤ならびにこれらの製剤を使用する方法も提供する。

【0014】

15-OHEPAはキラル分子であり、（S）-もしくは（R）-エナンチオマー型でまたはラセミ混合物として使用することができる。本明細書で使用される場合、「15-OHEPA」は、立体特異性に関して制限なく、全てのこのような型を含む。別の実施形態では、15-OHEPAが（S）型：15（S）-ヒドロキシ-（5Z，8Z，11Z，13E，17Z）-エイコサペンタエン酸を含む。いくつかの実施形態では、15-OHEPAがエチルエステルの形態で使用され得る。他の実施形態では、15-OHEPAが遊離酸として使用され得る。

【0015】

本発明はさらに、15-OHEPAを含む、経口送達用の医薬組成物を提供する。この組成物は薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。15-OHEPAは本明細書で考察される任意の型であり得る。15-OHEPAは約50mg～約3000mg存在し得る。

【0016】

特に定義しない限り、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、本発明が関連する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または同等の方法および材料を本発明の実施に使用することができるが、適当な方法および材料を以下に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、全体が参照により明示的に組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含む本明細書が優先する。さらに、本明細書に記載される材料、方法および実施例は例示的なものに過ぎず、限定的であることを意図していない。

【0017】

本発明の他の特徴および利点は以下の詳細な説明から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1.1-1.2-2.1】および

【図2.2】本明細書の実施例で考察される、非アルコール性脂肪性肝炎のSTAMモデルにおける15-OHEPAおよびEPAのインビボ有効性試験からのデータを提示する図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

医薬組成物

本発明を種々の形態で具体化することが可能であるが、本開示が本発明の例示とみなされるべきであり、本発明を例示されている特定の実施形態に限定することを意図していないという理解の下に、いくつかの実施形態の下記の説明を行う。表題は便宜上提供するに過ぎず、本発明をなんら限定するものと解釈されるべきではない。いずれの表題の下に示される実施形態も、他の表題の下に示される実施形態と組み合わせることができる。

【0020】

特に明示的に指示しない限り、本出願で指定される種々の定量値における数値の使用は、言及される範囲内の最小値および最大値の前に共に「約」という単語があるように、近似として言及される。このように、言及される値からのわずかな変動を使用して言及される値と実質的に同じ結果を達成することができる。また、範囲の開示は、列挙されている最小値と最大値との間の全ての値を含む連続範囲ならびにこのような値によって形成され

得る任意の範囲として意図されている。本明細書においては、列挙されている数値で任意の他の列挙されている数値を割ることによって形成され得る任意のおよび全ての比（および任意のこのような比の範囲）も開示される。したがって、当業者であれば、多くのこのような比、範囲および比の範囲が、本明細書に提示されている数値から明確に得られ、全ての例において、このような比、範囲および比の範囲が本発明の種々の実施形態を表すことを認識するだろう。

#### 【 0 0 2 1 】

##### 1 5 - ヒドロキシエイコサペンタエン酸

一実施形態では、本発明の組成物が有効成分として 1 5 - O H E P A を含む。1 5 - O H E P A は、1 5 - ヒドロキシエイコサペンタエン酸、エイコサペンタエン酸（E P A）の酵素 1 5 - リポキシゲナーゼへの暴露などの当技術分野で既知の方法を介して合成することができるエイコサペンタエン酸の代謝産物の略語である。本明細書で使用される場合、「1 5 - O H E P A」という用語は、その遊離酸型の 1 5 - O H E P A（例えば、1 5 - ヒドロキシエイコサペンタエン酸）および/またはその薬学的に許容されるエステル、抱合体もしくは塩、または前記のいずれかの混合物を指す。1 5 - O H E P A の誘導体が代わりに使用され得るが、これは 1 5 - O H E P A のヒドロキシ基を欠くいずれの誘導体化合物も含まない。本文脈中の「薬学的に許容される」という用語は、当の物質が対象に対する許容されない毒性も組成物の他の成分との相互作用ももたらさないことを意味する。

#### 【 0 0 2 2 】

一実施形態では、1 5 - O H E P A がエステルの形態（本明細書では E - 1 5 - O H E P A またはエチル - 1 5 - O H E P A と呼ばれる）である。別の実施形態では、1 5 - O H E P A が 1 5 - O H E P A の C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルエステルを含む。別の実施形態では、1 5 - O H E P A が 1 5 - O H E P A メチルエステル、1 5 - O H E P A プロピルエステルまたは 1 5 - O H E P A ブチルエステルを含む。さらに別の実施形態では、1 5 - O H E P A が光学活性 1 5 ( S ) - ヒドロキシ - ( 5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 3 E , 1 7 Z ) - エイコサペンタエン酸を含む。この異性体は上で考察される形態のいずれかで使用され得る。

#### 【 0 0 2 3 】

別の実施形態では、1 5 - O H E P A がリチウム 1 5 - O H E P A 、1 5 - O H E P A のモノ、ジもしくはトリグリセリド、または 1 5 - O H E P A の任意の他のエステルもしくは塩、または 1 5 - O H E P A の遊離酸型を含む。

#### 【 0 0 2 4 】

種々の実施形態では、本発明は、1 5 - O H E P A を含む、医薬組成物、例えば、経口送達可能な組成物を提供する。一実施形態では、組成物が治療上有効量の 1 5 - O H E P A を含む。一実施形態では、医薬組成物が約 0 . 1 重量% ~ 約 9 9 重量%、約 1 重量% ~ 約 9 5 重量%、約 5 重量% ~ 約 9 0 重量% の 1 5 - O H E P A を含む。

#### 【 0 0 2 5 】

一実施形態では、医薬組成物が、約少なくとも約 7 0 重量%、少なくとも約 8 0 重量% または少なくとも約 9 0 重量% の 1 5 - O H E P A を含む。一実施形態では、医薬組成物が、少なくとも約 5 0 重量%、少なくとも約 6 0 重量%、少なくとも約 7 0 重量%、少なくとも約 8 0 重量% または少なくとも約 9 0 重量% の 1 5 - O H E P A を含む。

#### 【 0 0 2 6 】

別の実施形態では、1 5 - O H E P A が本発明の組成物中に約 1 m g ~ 約 1 0 0 0 0 m g、2 5 m g ~ 約 7 5 0 0 m g、約 2 5 m g ~ 約 5 0 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g、約 7 5 m g ~ 約 2 5 0 0 m g または約 1 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、例えば、約 2 5 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 2 5 m g、約 1 5 0 m g、約 1 7 5 m g、約 2 0 0 m g、約 2 2 5 m g、約 2 5 0 m g、約 2 7 5 m g、約 3 0 0 m g、約 3 2 5 m g、約 3 5 0 m g、約 3 7 5 m g、約 4 0 0 m g、約 4 2 5 m g、約 4 5 0 m g、約 4 7 5 m g、約 5 0 0 m g、約 5 2 5 m g、約 5 5 0

mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、約2400mg、約2425mg、約2450mg、約2475mgまたは約2500mgの量で存在する。

#### 【0027】

一実施形態では、本発明の組成物中に存在する15-OHEPAが、少なくとも90重量%の15-OHEPA(「15-OHEPA」という用語は本明細書に定義され、例示される)を含む。15-OHEPA組成物は、さらに高い純度の15-OHEPA、例えば、少なくとも95重量%の15-OHEPAまたは少なくとも97重量%の15-OHEPAを含むことができ、15-OHEPAは本明細書に示される15-OHEPAの任意の形態である。15-OHEPAの純度は、本明細書に提供される15-OHEPAの説明のいずれかによってさらに定義することができる(例えば、純度プロファイル)。

#### 【0028】

上では、医薬組成物中の15-OHEPAの量およびその純度が考察されている。必須脂肪酸の性質およびその合成は、15-OHEPA組成物が必須脂肪酸代謝カスケード中の他の必須脂肪酸の部分を含み得るようなものとなる。

#### 【0029】

一実施形態では、本発明の組成物が、約10重量%以下、約9重量%以下、約8重量%以下、約7重量%以下、約6重量%以下、約5重量%以下、約4重量%以下、約3重量%以下、約2重量%以下、約1重量%以下または約0.5重量%以下の、リノレン酸、ステアリドン酸、ドコサヘキサエン酸(DHA)またはこれらの誘導体を含む他の-3脂肪酸を含有する。他の実施形態では、このような他の-3脂肪酸が実質的にまたは全く存在しない。

#### 【0030】

別の実施形態では、15-OHEPAが、本発明の組成物中に存在する全脂肪酸の少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、少なくとも約98重量%、少なくとも約99重量%または100重量%となる。

#### 【0031】

15-OHEPAの合成からのいくつかの残留エイコサペンタエン酸が存在してもよい。約10重量%以下、約9重量%以下、約8重量%以下、約7重量%以下、約6重量%以下、約5重量%以下、約4重量%以下、約3重量%以下、約2重量%以下、約1重量%以下または約0.5重量%以下のEPAが存在してもよい。あるいは、ヒドロキシル型に修飾されていない形態のEPAが実質的にまたは全く存在しない。

#### 【0032】

さらなる活性剤

一実施形態では、医薬組成物が、1種または複数のさらなる活性剤をさらに含む。一実施形態では、医薬組成物が、さらなる活性剤について一般的に認識されている治療上有効

10

20

30

40

50

量未満の量のその剤を含む。一実施形態では、医薬組成物が、さらなる活性剤について一般的に認識されている治療上有効量に等しいまたはそれより多い量のその剤を含む。

【0033】

EPA自体がFLDの治療において有利な特性を有し、代替実施形態では、15-OHEPAをEPAと組み合わせることが可能である。

【0034】

一実施形態では、15-OHEPAと1種または複数の活性剤が、約1:1000~約1000:1、約1:500~約500:1、約1:100~約100:1、約1:50~約50:1、約1:25~約25:1、約1:10~約10:1、約1:5~約5:1、約1:4~約4:1、約1:3~約3:1、約1:2~約2:1または約1:1の15-OHEPA:さらなる剤の重量比で、本発明の組成物中に存在する、または同時投与される。

【0035】

剤形

本開示により使用するための組成物を1種または複数の投与量単位として製剤化することができる。本明細書の「用量単位」および「投与量単位」という用語は、治療効果をもたらすための単回投与に適した量の治療剤を含有する医薬組成物の一部を指す。このような投与量単位は、1日当たり1回~複数回(すなわち、1~約10回、1~8回、1~6回、1~4回または1~2回)、または治療反応を誘発するのに必要なだけの回数で投与され得る。

【0036】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物が、経口送達可能な剤形または単位の形態である。適当な剤形の非限定的な例としては、錠剤(例えば、懸濁錠、噛む懸濁錠、急速分散錠、咀嚼錠等)、カプレット剤、カプセル剤(例えば、軟もしくは硬ゼラチンカプセルまたはHPMCカプセル)、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、トローチ剤、ペレット剤、懸濁剤、エリキシル剤、シロップ剤、または経口投与に合理的に適合した任意の他の固形剤形が挙げられる。本明細書の「経口送達」および「経口投与」という用語は、薬剤または組成物が治療下で対象の口の中に入れられる(嚥下されようがされまいが)送達の任意の形態を含む。そのため、これは頬側および舌下投与、ならびに食道投与を含む。

【0037】

あるいは、本発明の組成物を直腸、局所または非経口(例えば、皮下、筋肉内、静脈内および皮内、または注入)送達用に製剤化することもできる。

【0038】

本発明の組成物中の15-OHEPAの量を論じる場合、これをいくつかの剤形に分けてもよい。経口投与のためのサイズに関しては制限がある。対象に1日1~4gの15-OHEPAを投与しなければならない場合、これをそれぞれ1gの15-OHEPAを提供する最大で4個のカプセル剤にすることができる。

【0039】

本発明の組成物は直接摂取される液体剤形もしくは用量単位の形態であってもよいし、または経口摂取前に食品もしくは飲料と混合してもよい。適当な液体剤形の非限定的な例としては、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、シロップ剤、液体エアゾール製剤などが挙げられる。

【0040】

別の実施形態では、本発明の組成物が、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含む。本明細書の「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、治療剤を対象に送達するための担体またはビヒクルとして使用される、あるいは取り扱いもしくは貯蔵特性を改善するまたは組成物の単位用量の形成を可能にするもしくは促進するために医薬組成物に添加され、かつ許容されない毒性も組成物中の他の成分との相互作用ももたらさない、それ自体は治療剤ではない任意の物質を意味する。単なる例として、本開示による医薬組成物は、抗酸化剤、界面活性剤、保存剤、香味剤、共溶媒、粘度助剤(viscosity

10

20

30

40

50

a i d)、懸濁助剤、および親油性相の1つまたは複数を含んでもよい。

#### 【0041】

一実施形態では、医薬組成物が、アスコルビン酸、パルミチン酸、パルミチン酸アスコルビル、 $\alpha$ -トコフェロール、イデベノン、ユビキノン、フェルラ酸、補酵素Q10、リコペン、緑茶、カテキン、3-没食子酸エピガロカテキン(EGCG)、緑茶ポリフェノール(GTP)、シリマリン、コーヒーベリー、レスベラトロール、ブドウ種子、ザクロエキス、ゲニステン(genistein)、ピクノジェノール、ナイアシンアミドなどの1種または複数の抗酸化剤を含む。一実施形態では、医薬組成物が、約0.01重量%~約2重量%の抗酸化剤、例えば、約0.01重量%、約0.02重量%、約0.03重量%、約0.04重量%、約0.05重量%、約0.06重量%、約0.07重量%、約0.08重量%、約0.09重量%、約0.1重量%、約0.11重量%、約0.12重量%、約0.13重量%、約0.14重量%、約0.15重量%、約0.16重量%、約0.17重量%、約0.18重量%、約0.19重量%、約0.2重量%、約0.21重量%、約0.22重量%、約0.23重量%、約0.24重量%、約0.25重量%、約0.26重量%、約0.27重量%、約0.28重量%、約0.29重量%、約0.3重量%、約0.31重量%、約0.32重量%、約0.33重量%、約0.34重量%、約0.35重量%、約0.36重量%、約0.37重量%、約0.38重量%、約0.39重量%、約0.4重量%、約0.41重量%、約0.42重量%、約0.43重量%、約0.44重量%、約0.45重量%、約0.46重量%、約0.47重量%、約0.48重量%、約0.49重量%、約0.5重量%、約0.51重量%、約0.52重量%、約0.53重量%、約0.54重量%、約0.55重量%、約0.56重量%、約0.57重量%、約0.58重量%、約0.59重量%、約0.6重量%、約0.61重量%、約0.62重量%、約0.63重量%、約0.64重量%、約0.65重量%、約0.66重量%、約0.67重量%、約0.68重量%、約0.69重量%、約0.7重量%、約0.71重量%、約0.72重量%、約0.73重量%、約0.74重量%、約0.75重量%、約0.76重量%、約0.77重量%、約0.78重量%、約0.79重量%、約0.8重量%、約0.81重量%、約0.82重量%、約0.83重量%、約0.84重量%、約0.85重量%、約0.86重量%、約0.87重量%、約0.88重量%、約0.89重量%、約0.9重量%、約0.91重量%、約0.92重量%、約0.93重量%、約0.94重量%、約0.95重量%、約0.96重量%、約0.97重量%、約0.98重量%、約0.99重量%、約1重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%または約2重量%の1種または複数の抗酸化剤を含む。

#### 【0042】

##### 治療法

本明細書に開示される組成物および製剤は、脂肪性肝疾患の治療に使用され得る。一実施形態では、脂肪性肝疾患が非アルコール性脂肪性肝疾患である。別の実施形態では、脂肪性肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎である。一実施形態では、方法が、本明細書に開示される医薬組成物を対象に、1日1回、1日2回、1日3回または1日4回以上投与するステップを含む。

#### 【0043】

本明細書で使用される場合、疾患、障害または状態の「治療すること」または「治療」は、少なくとも部分的に(1)疾患、障害または状態を予防する、すなわち、疾患、障害または状態の臨床症状を、疾患、障害または状態にさらされているまたはかかりやすいが、疾患、障害または状態の症状をまだ経験も示してもいない哺乳動物において発達しないようにすること；(2)疾患、障害または状態を抑制する、すなわち、疾患、障害もしくは状態またはその臨床症状の発達を停止または低減すること；または(3)疾患、障害または状態を軽減する、すなわち、疾患、障害もしくは状態またはその臨床症状の退行を引き起こすことを含む。所与の疾患または障害に関する「予防」という用語は、何も起こっていない場合には疾患発達の開始を防ぐこと、障害または疾患にかかりやすいが、疾患ま

10

20

30

40

50



たは障害を有するとまだ診断されていない対象において疾患または障害が起こるのを防ぐこと、および／または既に存在する場合にさらなる疾患／障害の発達を防ぐことを意味する。

#### 【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される「有効量」は、対象に治療効果を与えるのに必要な活性組成物の量を指す。本明細書で使用される「治療上有効量」は、治療する疾患、障害または状態の症状の1つまたは複数がある程度軽減する、投与する薬剤または化合物の十分な量を指す。いくつかの実施形態では、結果が疾患の徴候、症状または原因の低減および／または軽減、あるいは生物系の任意の他の所望の変化である。例えば、いくつかの実施形態では、治療的使用についての「有効量」が、不当な有害副作用なしに疾患症状の臨床的に有意な低減をもたらすのに要する本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。いくつかの実施形態では、いずれの個々の場合の適当な「有効量」も用量漸増試験などの技術を用いて決定される。「治療上有効量」という用語は、例えば、予防的有効量を含む。他の実施形態では、式(A)または式(I)の化合物などの本明細書で開示される化合物の「有効量」が、不当な有害副作用なしに所望の薬理学的効果または治療上の改善を達成するのに有効な量である。他の実施形態では、「有効量」または「治療上有効量」が、対象の代謝、年齢、体重、全身状態、治療する状態、治療する状態の重症度、および処方する医師の判断の変化によって対象間で異なることが理解される。本文脈中の「薬学的に許容される」という用語は、当の物質が対象に対する許容されない毒性も組成物の他の成分との相互作用ももたらさないことを意味する。

10

20

#### 【 0 0 4 5 】

さらなる説明なしに、当業者であれば、前述の説明および以下の例示的实施例を用いて、本開示の薬剤を製造および利用し、主張されている方法を実施することができると考えられる。以下の実施例は、本開示の実施を容易にするために提供されるものであり、本開示の残りをなんら限定するものと解釈されるべきではない。

#### 【実施例】

#### 【 0 0 4 6 】

本試験の目的は、非アルコール性脂肪性肝炎のS T A Mモデルにおいて15 - O H E P AおよびE P Aの効果を試験することであった。

#### 【 0 0 4 7 】

#### プロトコル

病原体フリーの15日妊娠C57BL/6マウスをCharles River Laboratories in Japan Inc. (神奈川、日本)から得た。生後のストレプトゾトシン(STZ)(Sigma、米国)の単回皮下注射、および4週齢(28±2日)後に自由に高脂肪食(HFD; CLEA)Japan、日本)を給餌することによって、NASHを雄マウスで確立した。処理の開始の前日にマウスを5週齢(35±2日)の8匹のマウスの5つの群にランダム化した。処理期間中、個体の体重を毎日、ならびに行動の臨床徴候および生存を測定した。

30

#### 【 0 0 4 8 】

群：

1群(ビヒクル)：8匹のNASHマウスに5週齢から9週齢まで1日1回10mL/kgの体積でビヒクル[オリーブ油]を経口投与した。

40

#### 【 0 0 4 9 】

2群(15 - O H E P A 50mg/kg)：8匹のNASHマウスに5週齢から9週齢まで1日1回50mg/kgの用量で15 - O H E P Aを補足したビヒクルを経口投与した。

#### 【 0 0 5 0 】

3群(15 - O H E P A 500mg/kg)：8匹のNASHマウスに5週齢から9週齢まで1日1回500mg/kgの用量で15 - O H E P Aを補足したビヒクルを経口投与した。

50

## 【 0 0 5 1 】

4 群 ( E P A 5 0 0 m g / k g ) : 8 匹の N A S H マウスに 5 週齢から 9 週齢まで 1 日 1 回 5 0 0 m g / k g の用量で E P A を補足した ビヒクル を経口投与した。

## 【 0 0 5 2 】

5 群 ( 陽性対照 ) : 8 匹の N A S H マウスに 5 週齢から 9 週齢まで 1 日 1 回 1 0 m g / k g の用量でテルミサルタンを補足した純水を経口投与した。

## 【 0 0 5 3 】

9 週齢で、全てのマウスを屠殺し、以下のデータを記録した ;

- ・ 個体の肝臓重量
- ・ 肝臓重量対体重の比

10

## 【 0 0 5 4 】

( N A F L D 活性スコアを推定するために ) H E 染色を用いて肝臓切片の組織病理学的分析を行った。H E 染色のために、切片をブアン液中に予め固定された肝組織のパラフィンブロックから切り出し、リリー - マイヤーヘマトキシリン ( M u t o P u r e C h e m i c a l s 、日本 ) およびエオシン液 ( W a k o P u r e C h e m i c a l I n d u s t r i e s ) を用いて染色した。K l e i n e r の基準 ( K l e i n e r ら、H e p a t o l o g y 、 2 0 0 5 ; 4 1 : 1 3 1 3 ) にしたがって N A F L D 活性スコア ( N A S ) を計算した。

## 【 0 0 5 5 】

ボンフェローニの多重比較検定を用いて統計試験を行った。0 . 0 5 未満の P 値を統計学的に有意とみなした。

20

## 【 0 0 5 6 】

結果

図 1 . 1 は、実験群のいずれにおいても体重の有意な変化がなかったことを示している。

## 【 0 0 5 7 】

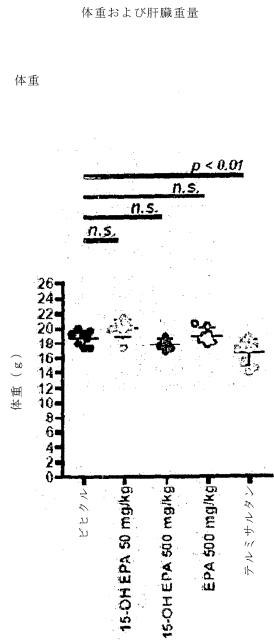
図 1 . 2 は、1 5 - O H E P A 処理群 ( 5 0 0 m g / k g ) および陽性対照群 ( テルミサルタン ) のみがビヒクル対照と比べて肝臓重量が有意に減少したことを示している。

## 【 0 0 5 8 】

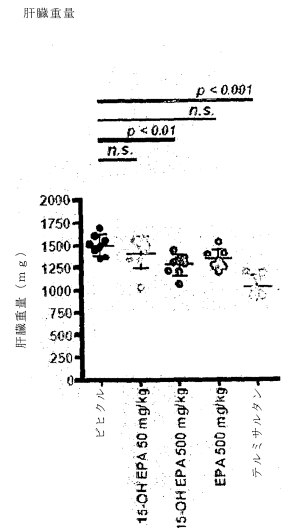
図 2 . 1 および図 2 . 2 は、ビヒクル対照と比べて、1 5 - O H E P A ( 5 0 0 m g / k g ) および陽性対照 ( テルミサルタン ) 群でのみ N A S が有意に減少したことを示している。

30

【図 1 . 1】



【図 1 . 2】

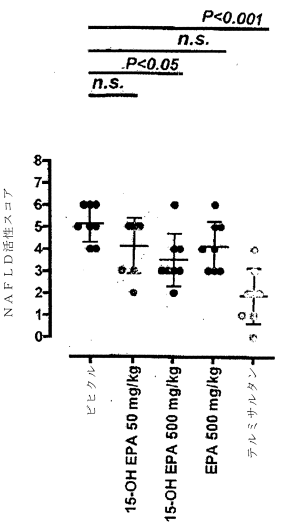


【図 2 . 1】

NAFLD 活性スコア

群	n	スコア												NAS (平均値 ± SD)
		脂肪症				小葉炎				肝細胞風船様腫大				
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2		
ビヒクル	8	-	8	-	-	-	2	3	3	-	-	-	8	5.1 ± 0.8
15-OH EPA 50 mg/kg	8	2	6	-	-	-	3	3	2	-	4	4	4	4.1 ± 1.2
15-OH EPA 500 mg/kg	8	-	7	1	-	-	2	5	1	-	-	4	4	3.5 ± 1.2
EPA 500 mg/kg	8	-	7	1	-	-	1	4	2	1	-	3	5	4.1 ± 1.1
テルミサルタン	8	8	-	-	-	-	3	4	1	-	1	5	2	1.9 ± 1.2

【図 2 . 2】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ジョン クリマク

アイルランド国 ダブリン 18 レパーズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク サ  
ード フロア トリンテック ビルディング

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 国際公開第2009/154230(WO, A1)

G S MASTERTON, ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, 2010年 4月30日, V31 N7  
, P679-692

TANAKA NAOKI, JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY, 米国, RAVEN PRESS LTD, 2008年  
4月 1日, V42 N4, P413-418

ISHII H, JOURNAL OF HEPATOLOGY, ELSEVIER, 2009年 3月 1日, V50 N3, P562-571

LIPIDS, 1989年, 24(12), p.998

Hepatology., 2010年, 51(3), p.817-827

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00 - 9/72,

A61K31/00 - 31/80,

A61K47/00 - 47/69,

A61P1/00 - 43/00

C A p l u s (STN),

M E D L I N E (STN),

E M B A S E (STN),

B I O S I S (STN),

J S T P l u s (J D r e a m I I I),

J M E D P l u s (J D r e a m I I I),

J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I),

P u b M e d