

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7304944号

(P7304944)

(45)発行日 令和5年7月7日(2023.7.7)

(24)登録日 令和5年6月29日(2023.6.29)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/436(2006.01)

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/136(2006.01)

A 6 1 K 31/136

A 6 1 K 31/167(2006.01)

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/4184(2006.01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

請求項の数 17 (全33頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-522114(P2021-522114)

(86)(22)出願日 令和1年6月25日(2019.6.25)

(65)公表番号 特表2021-529829(P2021-529829
A)

(43)公表日 令和3年11月4日(2021.11.4)

(86)国際出願番号 PCT/CA2019/050881

(87)国際公開番号 WO2020/000092

(87)国際公開日 令和2年1月2日(2020.1.2)

審査請求日 令和4年6月27日(2022.6.27)

(31)優先権主張番号 62/690,738

(32)優先日 平成30年6月27日(2018.6.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/809,330

(32)優先日 平成31年2月22日(2019.2.22)

最終頁に続く

(73)特許権者 521002165

アルジャーノン・ファーマスーティカル

ズ・インコーポレイテッド

カナダ・プリティッシュ・コロンビア・

V 6 C ・ 1 G 8 ・ バンクーバー ・ ウェス

ト・ベンダー・ストリート・7 0 0 - #

9 1 5

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 マーク・ウィリアムズ

カナダ・マニトバ・R 3 X ・ 1 K 4 ・ ウ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるアクタリットの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療における使用のための、レピリナストを含む医薬組成物。

【請求項 2】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり0.1～50mgの間である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり0.2～35mgの間である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり約7.5mgである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり0.5～10mgの間である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり1～5mgの間である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり2～3mgの間である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり約2.5mgである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

テルミサルタンを含む医薬組成物と組み合わせた使用のための、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防のための方法における使用のための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、治療有効量のレピリナストを含み、前記方法が、前記医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む、医薬組成物。

10

【請求項 11】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり0.5～20mgの間である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり1～10mgの間である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

レピリナストの量が、前記対象1kg当たり約2.5mgである、請求項12に記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

前記方法が、治療有効量のテルミサルタンを含む医薬組成物を前記対象に投与する工程を更に含む、請求項10～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

テルミサルタンの量が、前記対象1kg当たり0.1～5mgの間である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

テルミサルタンの量が、前記対象1kg当たり0.1～1mgの間である、請求項15に記載の医薬組成物。

30

【請求項 17】

テルミサルタンの量が、前記対象1kg当たり約0.25mgである、請求項16に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年6月27日出願の米国特許仮出願第62/690,738号、及び2019年2月22日出願の米国特許仮出願第62/809,330号の優先権を主張し、その内容を参照により本明細書に組み込む。

40

【0002】

本発明は、腎障害を治療するための化合物の使用、特に、腎線維症及び/又は慢性腎疾患を治療するための特定の化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

慢性腎疾患(CKD)は、しばしば、腎線維症の結果として、経時的に悪化した腎臓に対する損傷を特徴とする腎疾患の形態である。これは、血液からの過剰な液体及び廃棄物が体内に残存し、他の健康上の問題を引き起こし得るため、腎機能が徐々に低下する。

【0004】

初期に、CKDを伴う患者は、一般に、無症候である。しかしながら、疾患が進行するた

50

め、症状は、筋痙攣、悪心及び嘔吐症状、食欲不振、足及び足首の腫脹、並びに疲労を含むことができる。急性腎不全の症状には、腹部痛及び背部痛、下痢、嘔吐症状、及び発熱が含まれる。

【 0 0 0 5 】

CKDのリスクを高める因子には、糖尿病、高血圧、心疾患、高齢及びこの状態の家族歴が含まれる。糸球体ろ過速度を調べる血液検査及びアルブミンを調べる尿検査(アルブミンは、腎臓が損傷される場合、尿中を通り得るタンパク質である)は、CKDを診断するために用いることができる。

【 0 0 0 6 】

現在、腎線維症又はCKDの治療法がない。CKDの治療は、一般に、危険因子を制御することに焦点を当て、療法の目標は、単に、CKDの進行を鈍化させる又は停止させることである。

10

【 0 0 0 7 】

UUO外科的処置のマウスモデルは、閉塞の持続期間に応じて、最終的に尿細管間質性線維症になる腎損傷の特徴がはっきりした実験モデルである。本モデルにおいて、腎線維症の進行は、大いに予測可能及び再現可能であり、7～14日の比較的短期間で著しい線維症及びネフロン欠損をもたらす(Eddyら、Investigating mechanisms of chronic kidney disease in mouse models、Pediatr Nephrol.2012年8月;27巻(8号):1233～47頁;Grande M T and Lopez-Novoa J M、Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy、Nat Rev Nephrol.、2009年6月;5巻(6号):319～28頁)。

20

【 0 0 0 8 】

テルミサルタンは、高血圧症を治療するために用いられるアンジオテンシン受容体遮断薬である。テルミサルタンは、慢性腎疾患の治療について研究された主要な候補である(Agrawalら、J Drug Assess.2016年;5巻(1号):24～28頁)。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 文献 】Eddyら、Investigating mechanisms of chronic kidney disease in mouse models、Pediatr Nephrol.2012年8月;27巻(8号):1233～47頁

30

Grande M T and Lopez-Novoa J M、Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy、Nat Rev Nephrol.、2009年6月;5巻(6号):319～28頁

Agrawalら、J Drug Assess.2016年;5巻(1号):24～28頁

Xiao F、Zhang F、Zhang LL、Wei W(2018年)A randomized phase I study to evaluate the safety、tolerability、pharmacokinetics and food-effect of Iguratimod in healthy adult volunteers.Eur J Clin Pharmacol;74巻(1号):69～77頁

Le Meur Yら、Macrophage accumulation at a site of renal inflammation is dependent on the M-CSF/c-fms pathway、J Leukocyte Biol.、72巻:530～537頁;2002年

40

Nair and Jacob、J Basic Clin Pharm 2016年3月～2016年5月、7巻(2号):27～31頁

【 発明の概要 】

【 0 0 1 0 】

本発明は、腎線維症及び慢性腎疾患の治療及び/又は軽減のための、他の疾患についての潜在的な療法として一般に研究された、既存の薬物の新規な使用を提供する。

【 0 0 1 1 】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるイグラチモドの方法及び使用を提供する。

【 0 0 1 2 】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけ

50

るレピリナストの方法及び使用を提供する。

【0013】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるロベンザリットの方法及び使用を提供する。

【0014】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるアクタリットの方法及び使用を提供する。

【0015】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるイフェンプロジルの方法及び使用を提供する。

【0016】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるベミチルの方法及び使用を提供する。

【0017】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるプロマンタンの方法及び使用を提供する。

【0018】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるエモキシピンの方法及び使用を提供する。

【0019】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるウデナフィルの方法及び使用を提供する。

【0020】

別の実施形態では、本発明は、対象における腎線維症又は腎疾患の予防又は治療におけるイストラデフィリンの方法及び使用を提供する。

【0021】

更なる態様では、腎疾患は、慢性腎疾患である。

【0022】

模範的な実施形態は、図面の参照される図において例示される。本明細書中で開示される実施形態及び図は、限定的ではなく例示的なものと考えられるということが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群テルミサルタンを含めた、12種の治療群からなる、第1の例のC57BL/6マウスの14種の試験群のそれぞれの場合の平均体重(グラム)の変化の比較を示す図である。

【図2】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群を含めた、12種の治療群からなる、C57BL/6マウスの14種の試験群のそれぞれの場合の血漿中尿素窒素(BUN)(mg/dL)からなる腎機能の評価を示す図である。

【図3】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群を含めた、12種の治療群からなる、C57BL/6マウスの14種の試験群のそれぞれの場合のクレアチニン(mg/dL)からなる腎機能の評価を示す図である。

【図4】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群テルミサルタンを含めた、12種の治療群からなる、C7BL/6マウスの14種の試験群のそれぞれの場合の左(結紮されたUUO)及び右(結紮されなかった)の腎臓(グラム)との間の平均重量差の比較を示す図である。

【図5】シャム外科手術対照群、外科手術ビヒクル対照群、及び陽性対照治療群を含めた、12種の治療群からなるC57BL/6マウスの14種の試験群のそれぞれの場合の、×20の倍

10

20

30

40

50

率でのシリウスレッドで染色された腎臓断面の無作為に選択した3つの領域における、組織学スコア0(正常)、1(軽度)、2(中等度)又は3(重度)により示される線維症のレベルを用いた腎線維症及び間質損傷の評価を示す図である。

【図6】シャム外科手術対照群、外科手術ビヒクル対照群、及び陽性対照治療群を含めた、12種の治療群からなる、C57BL/6マウスの14種の試験群のそれぞれの場合の腎線維症の減少を示す図である。

【図7】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群テルミサルタンを含めた、8種の治療群からなる、第2の例から得られたC57BL/6マウスの10種の試験群のそれぞれの場合の平均体重(グラム)の変化の比較を示す図である。

10

【図8】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群を含めた、8種の治療群からなる、C57BL/6マウスの10種の試験群のそれぞれの場合の血漿中尿素窒素(BUN)(mg/dL)からなる腎機能の評価を示す図である。

【図9】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群を含めた、8種の治療群からなる、C57BL/6マウスの10種の試験群のそれぞれの場合のクレアチニン(mg/dL)からなる腎機能の評価を示す図である。

【図10】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群テルミサルタンを含めた、8種の治療群からなる、C57BL/6マウスの10種の試験群のそれぞれの場合の右腎臓(グラム)の重量を示す図である。

20

【図11】シャム外科手術対照群「シャム+ビヒクル(対照)」、外科手術ビヒクル対照群「ビヒクル(対照)」、及び陽性対照治療群テルミサルタンを含めた、8種の治療群からなる、C57BL/6マウスの10種の試験群のそれぞれの場合の左腎臓(グラム)の重量を示す図である。

【図12】シャム外科手術対照群、外科手術ビヒクル対照群、及び陽性対照治療群を含めた、8種の治療群からなる、C57BL/6マウスの10種の試験群のそれぞれの場合の×20の倍率でのシリウスレッドで染色された腎臓断面の無作為に選択した3つの領域における、組織学スコア0(正常)、1(軽度)、2(中等度)又は3(重度)により示される線維症のレベルを用いた腎線維症及び間質損傷の評価を示す図である。

30

【図13】シャム外科手術対照群、外科手術ビヒクル対照群、及び陽性対照治療群を含めた、8種の治療群からなる、C57BL/6マウスの10種の試験群のそれぞれの場合の腎線維症の軽減を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明者は、他の疾患における使用のために承認された多くの薬理化合物が、腎線維症を抑制する上で有用であり、腎疾患の予防及び/又は治療において有用であり得ることを見出した。いくつかの実施形態では、UUO外科的処置のマウスモデルにおいて、線維症のレベルが、抑制される又は緩和されることが判明している。本明細書中に記載される実験結果に基づいて、本明細書中に記載される化合物が、いくつかの実施形態では、腎疾患及び慢性腎疾患の予防及び/又は治療に有用であることが示される。

40

【0025】

下記のこれらの例及びデータから、2つの試験における試験化合物を用いて、腎線維症を抑制する又は緩和する効果を示す。第1の試験では、11種の薬理化合物の治療有効量を投与した。第2の試験では、4種の薬理化合物の治療有効量を、テルミサルタンと組み合わせていくつか投与した。「試験薬剤」として知られる以下の薬理化合物は、他の疾患における使用のために承認され、送達及び吸収の目的のために薬学的に許容されるビヒクルと共に配合される。

【0026】

50

腎疾患を治療する現在の標準は、薬理化合物テルミサルタンを投与しており、テルミサルタンは、本明細書中に記載される実験例において陽性対照として使用される。

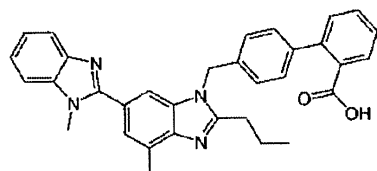
【0027】

テルミサルタン、2-(4-{[4-メチル-6-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾル-2-イル)-2-プロピル-1H-1,3-ベンゾジアゾル-1-イル]メチル}フェニル)安息香酸は、高血圧を治療するための分野で公知のアンジオテンシン受容体遮断薬である。テルミサルタンの化学構造は、次の通りである。

【0028】

【化1】

10



【0029】

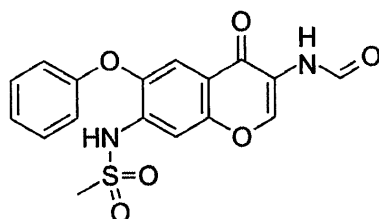
イグラチモドの使用

20

イグラチモド、N-(7-(メチルスルホンアミド)-4-オキソ-6-フェノキシ-4H-クロメン-3-イル)ホルムアミドは、関節リウマチの治療においてしばしば用いられる抗炎症性小分子薬物として、当技術分野で公知である。イグラチモドの化学構造は、次の通りである。

【0030】

【化2】



30

【0031】

一態様では、本発明は、イグラチモド又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

【0032】

40

一実施形態では、用いられるイグラチモドの量は、1日当たり、対象1kg当たり0.4～2mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるイグラチモドの量は、1日当たり、対象1kg当たり0.4～0.8mgである(Xiao F、Zhang F、Zhang LL、Wei W(2018年)A randomized phase I study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and food-effect of Iguratimod in healthy adult volunteers.Eur J Clin Pharmacol;74巻(1号):69～77頁)。更に好ましい実施形態では、用いられるイグラチモドの量は、1日当たり対象1kg当たり約1.25mgである。

【0033】

イグラチモド、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。イグラチモド、又は薬学的に許容

50

されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することができる。

【0034】

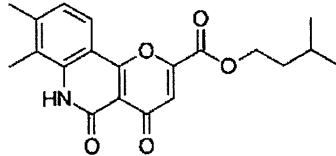
レピリナストの使用

レピリナスト、3-メチルブチル7,8-ジメチル-4,5-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-ピラノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキシレートは、抗ヒスタミン薬として当技術分野で公知である。

レピリナストの化学構造は、次の通りである。

【0035】

【化3】



【0036】

一態様では、本発明は、レピリナスト又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

【0037】

一実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり0.5～25 mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり1～5mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり約2.5mgである。更に好ましい実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり約7.5mgである。

【0038】

上記のレピリナストの実施形態と組み合わせて、本発明はまた、テルミサルタンによる対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。一実施形態では、レピリナストと組み合わせて用いられるテルミサルタンの量は、対象1kg当たり0.1～5mgの間である。好ましい実施形態では、レピリナストと組み合わせて用いられるテルミサルタンの量は、対象1kg当たり0.1～1mgの間である。更に好ましい実施形態では、レピリナストと組み合わせて用いられるテルミサルタンの量は、対象1kg当たり約25mgである。

【0039】

別の実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり75～105mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり80～100mgの間である。他の好ましい実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり85～95mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるレピリナストの量は、対象1kg当たり約90mgである。

【0040】

テルミサルタンと共に、レピリナスト、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。テルミサルタンと共に、レピリナスト、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

【0041】

ロベンザリットの使用

ロベンザリット、2-[(2-カルボキシフェニル)アミノ]-4-クロロ安息香酸は、関節炎の治療のために当技術分野で公知の免疫調節薬である。ロベンザリットの化学構造は、次の通

10

20

30

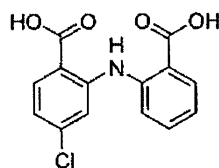
40

50

りである。

【 0 0 4 2 】

【 化 4 】



10

【 0 0 4 3 】

一態様では、本発明は、ロベンザリット又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

【 0 0 4 4 】

一実施形態では、用いられるロベンザリットの量は、対象1kg当たり1～20mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるロベンザリットの量は、対象1kg当たり2～15mgの間である。他の好ましい実施形態では、用いられるロベンザリットの量は、対象1kg当たり3～10mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるロベンザリットの量は、対象1kg当たり約4mgである。

20

【 0 0 4 5 】

ロベンザリット、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。ロベンザリット、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

【 0 0 4 6 】

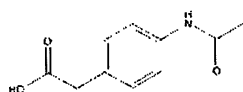
アクタリットの使用

アクタリット、(4-アセタミドフェニル)酢酸は、関節リウマチの治療のために当技術分野で公知の疾患修飾性抗リウマチ薬である。アクタリットの化学構造は、次の通りである。

30

【 0 0 4 7 】

【 化 5 】



【 0 0 4 8 】

一態様では、本発明は、アクタリット又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

40

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、用いられるアクタリットの量は、対象1kg当たり1～20mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるアクタリットの量は、対象1kg当たり2～10mgの間である。他の好ましい実施形態では、用いられるアクタリットの量は、対象1kg当たり3～8mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるアクタリットの量は、対象1kg当たり約5mgである。

【 0 0 5 0 】

50

アクタリット、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。アクタリット、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

【0051】

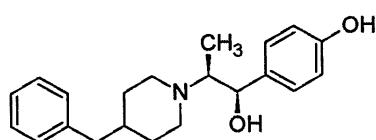
イフェンプロジルの使用

イフェンプロジル、4-[2-(4-ベンジルピペリジン-1-イウム-1-イル)-1-ヒドロキシプロピル]フェノール;2,3,4-トリヒドロキシ-4-オキソブタノエートは、選択的NMDA受容体(グルタメート)アンタゴニストとして当技術分野で公知である。イフェンプロジルは、元々(1970年代初頭に)血管拡張薬として開発された。イフェンプロジルは、現在、思春期PTSDの治療について研究されている。化学構造は、次の通りである。

10

【0052】

【化6】



20

【0053】

一態様では、本発明は、イフェンプロジル又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

【0054】

好ましい実施形態では、用いられるイフェンプロジルの量は、対象1kg当たり0.2~20mg、好ましくは、対象1kg当たり0.5~10mgである。更に好ましい実施形態では、用いられるイフェンプロジルの量は、対象1kg当たり1~5mgの間である。更に一層好ましい実施形態では、用いられるイフェンプロジルの量は、対象1kg当たり約1mgである。

30

【0055】

イフェンプロジル、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。イフェンプロジル、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

【0056】

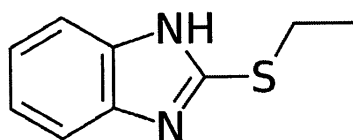
ベミチルの使用

ベミチル、2-エチルスルファニル-1H-ベンゾイミダゾールは、合成アクトプロテクター、抗酸化剤、及び抗変異原性薬として当技術分野で公知であり、しばしば、身体能力を増加させるために用いられる。ベミチルの化学構造は、次の通りである。

40

【0057】

【化7】



50

【0058】

一態様では、本発明は、ベミチル又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

【0059】

一実施形態では、用いられるベミチルの量は、対象1kg当たり1～80mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるベミチルの量は、対象1kg当たり5～50mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるベミチルの量は、対象1kg当たり10～30mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるベミチルの量は、対象1kg当たり15～20mgの間である。更に一層好ましい実施形態では、用いられるベミチルの量は、対象1kg当たり約17mgである。

10

【0060】

上記のベミチルの実施形態と組み合わせて、本発明はまた、テルミサルタンによる対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。一実施形態では、ベミチルと組み合わせて用いられるテルミサルタンの量は、対象1kg当たり0.1～2mgの間である。好ましい実施形態では、ベミチルと組み合わせて用いられるテルミサルタンの量は、対象1kg当たり0.1～0.5mgの間である。更に好ましい実施形態では、ベミチルと組み合わせて用いられるテルミサルタンの量は、対象1kg当たり約0.25mgである。

【0061】

テルミサルタンと共に、ベミチル、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。テルミサルタンと共に、ベミチル、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

20

【0062】

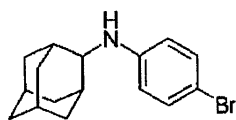
プロマンタンの使用

プロマンタン、N-(4-ブロモフェニル)アダマンタン-2-アミンは、神経衰弱の治療の分野で公知のアダマンチン(adamantine)ファミリーの非定型精神刺激薬(atypical psychostimulant)及び抗不安薬である。プロマンタンの化学構造は、次の通りである。

【0063】

【化8】

30



【0064】

一態様では、本発明は、プロマンタン又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

40

【0065】

一実施形態では、用いられるプロマンタンの量は、対象1kg当たり0.5～10mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるプロマンタンの量は、対象1kg当たり1～3mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるプロマンタンの量は、対象1kg当たり1.7～3.3mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるプロマンタンの量は、対象1kg当たり約2.5mgである。

【0066】

プロマンタン、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与

50

又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。プロマンタン、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

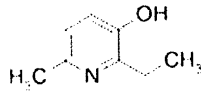
【0067】

エモキシピンの使用

エモキシピン、2-エチル-6-メチル-3-ヒドロキシピリジンは、抗酸化剤として当技術分野で公知である。エモキシピンの化学構造は、次の通りである。

【0068】

【化9】



10

【0069】

一態様では、本発明は、エモキシピン又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

20

【0070】

一実施形態では、用いられるエモキシピンの量は、対象1kg当たり1～50mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるエモキシピンの量は、対象1kg当たり5～30mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるエモキシピンの量は、対象1kg当たり10～20mgの間である。更に一層好ましい実施形態では、用いられるエモキシピンの量は、対象1kg当たり約13mgである。

【0071】

エモキシピン、又は薬学的に許容されるその塩は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。エモキシピン、又は薬学的に許容されるその塩はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

30

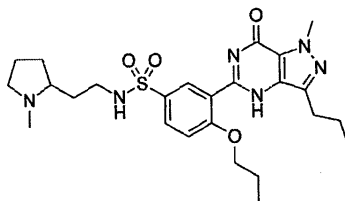
【0072】

ウデナフィルの使用

ウデナフィル、 $C_{25}H_{36}N_6O_4S$ は、勃起不全を治療するために用いられるホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害薬である。ウデナフィルの化学構造は、次の通りである。

【0073】

【化10】



40

【0074】

一態様では、本発明は、ウデナフィル又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

【0075】

50

一実施形態では、用いられるウデナフィルの量は、対象1kg当たり1～10mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるウデナフィルの量は、対象1kg当たり2～5mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるウデナフィルの量は、対象1kg当たり1.7～3.3mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるウデナフィルの量は、対象1kg当たり約3mgである。

【0076】

ウデナフィル、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。ウデナフィル、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

10

【0077】

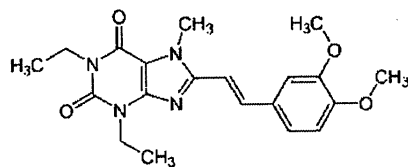
イストラデフィリンの使用

イストラデフィリン、8-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ビニル]-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンは、パーキンソン病におけるジスキネジアの治療のために当技術分野で公知の選択的A2A受容体アンタゴニストである。イストラデフィリンの化学構造は、次の通りである。

【0078】

【化11】

20



【0079】

一態様では、本発明は、イストラデフィリン又は薬学的に許容されるその変形物による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

30

【0080】

一実施形態では、用いられるイストラデフィリンの量は、対象1kg当たり0.2～5mgの間である。好ましい実施形態では、用いられるイストラデフィリンの量は、対象1kg当たり0.3～1.3mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるイストラデフィリンの量は、対象1kg当たり約0.7mgである。

【0081】

イストラデフィリン、又は薬学的に許容されるその変形物は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。イストラデフィリン、又は薬学的に許容されるその変形物はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

40

【0082】

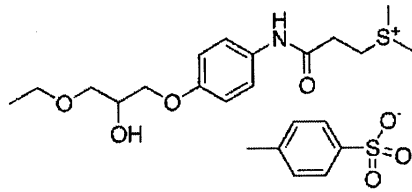
スプラタストシレートの使用

スプラタストシレート、(3-{[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]アミノ}-3-オキソプロピル)(ジメチル)スルホニウム4-メチルベンゼンスルホネートは、抗アレルギー剤として当技術分野で公知のTh2サイトカイン阻害薬である。スプラタストシレートの化学構造は、次の通りである。

【0083】

50

【化 1 2】



10

【0084】

一態様では、本発明は、スプラタストシレート又は薬学的に許容されるその塩による対象における腎線維症又は腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。腎疾患は、慢性腎疾患であり得る。

【0085】

好ましい実施形態では、用いられるスプラタストシレートの量は、対象1kg当たり1～20mgの間である。他の好ましい実施形態では、用いられるスプラタストシレートの量は、対象1kg当たり2～10mgの間である。更に好ましい実施形態では、用いられるスプラタストシレートの量は、対象1kg当たり約5mgである。

【0086】

スプラタストシレート、又は薬学的に許容されるその塩は、対象に、経口投与、静脈内投与又は当技術分野で公知の方式で投与することができる。スプラタストシレート、又は薬学的に許容されるその塩はまた、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤と共に投与することもできる。

20

【0087】

組合せにおける使用

他の態様では、本発明は、組合せで、イグラチモド、レピリナスト、ロベンザリット、アクタリット、イフェンプロジル、ベミチル、プロマンタン、エモキシピン、ウデナフィル、イストラデフィリン、及びスプラタストシレートのうち1種又は複数との対象における慢性腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。他の態様では、本発明は、イグラチモド、レピリナスト、ロベンザリット、アクタリット、イフェンプロジル、ベミチル、プロマンタン、エモキシピン、ウデナフィル、イストラデフィリン、スプラタストシレートのうち1種又は複数による、及びセニクリピロク、テルミサルタン、コレステロール降下薬、降圧薬、又はエリスロポエチンのうち1種又は複数と組み合わせた、対象における慢性腎疾患の治療又は予防の使用及び方法を提供する。

30

【0088】

組合せにおける使用のためのコレステロール降下薬の例には、アトルバスタチン(リピトル)、フルバスタチン(レスコール(Lescol))、ロバスタチン、ピタバスタチン(リバロ)、プラバスタチン(プラバコール)、ロスバスタチンカルシウム(クレストール)、シンバスタチン(ゾコー(Zocor))及びナイアシン、アリロクマブ(プラルエント)、エボロクマブ(レパーサ)、アリロクマブ(プラルエント)、及びエボロクマブ(レパーサ)が含まれる。組合せにおける使用のための降圧薬の例には、降圧薬、カルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害薬アンジオテンシンII受容体遮断薬、利尿薬、及び遮断薬が含まれる。公知のアンジオテンシンII受容体アンタゴニストの例には、アンジオテンシンI受容体サブタイプアンタゴニスト及びアンジオテンシンII受容体サブタイプアンタゴニストが含まれる。適当なアンジオテンシン(antiotensin)II受容体アンタゴニストには、ロサルタン及びバルサルタンが含まれる。適当なカルシウムチャンネル遮断薬には、例えば、ベラパミル、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニフェジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニモジピン、及びベプリジルが含まれる。利尿薬には、例えば、フロセミド、ジウリル(diuril)、アミロライド、及びヒドロジウリル(hydrodiuril)が含まれる。ロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタ

40

50

ン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン等は、降圧薬として用いることができる。

【0089】

本明細書中で用いられる用語「有効量」とは、治療される対象において所望の予防若しくは治療効果を与えるのに十分な有効成分の量を意味する。一態様では、脂肪肝、小葉の炎症、肝細胞の風船様腫大又はNASH-由来HCCを抑制する又は軽減するための有効量は、1種又は複数の症状、状態又はその進行を改善する又は軽減させる。いくつかの実施形態では、それらの症状、状態又は進行は、例えば、免疫組織化学染色によって肝臓切片を分析することにより、様々な疾患の進行に関連した指数を測定する、当技術分野において公知の方法を用いて、決定及び評価される。いくつかの実施形態では、有効量は、当業者が、例えば、投与経路及び回数、薬理化合物を投与される対象の体重及び種を評価することにより決定される。いくつかの実施形態では、薬理化合物の有効量は、薬学的に許容されるビヒクルと共に配合され、対象に投与される。

10

【0090】

本明細書中で用いられる、用語「薬学的に許容される」とは、ビヒクルが、薬理化合物との適合性があり、治療を受ける対象にとってやはり安全であるものと当技術分野で公知であることを意味する。いくつかの実施形態では、薬学的に許容されるビヒクルは、当業者が、例えば、前記ビヒクル中の薬理化合物の溶解性を評価することにより決定される。

【0091】

本発明の模範的な実施形態は、次の例に関連して更に記載され、これは、例示的であることを意図しており、全く限定することを意図していない。第1の試験では、10種の薬理化合物の治療有効量を投与した。第2の試験では、4種の薬理化合物の治療有効量を、テルミサルタンの投与と組み合わせていくつかを投与した。

20

【実施例1】

【0092】

材料及び方法

体重23～25グラムの雄9～12週齢C57BL/6マウスを用いた。すべてのマウスを、試験開始の最短5日前に順応させ、全試験を通して、12:12時間の明-暗周期でマイクロアイソレーターで個別に食物及び水が自由に得られる標準維持マウス固形飼料の食餌(Harlan Teklad 2018年)で飼育した。外科手術前に、すべてのマウスを、ベースライン体重について秤量した。

30

【0093】

UUO外科的処置を、当技術分野で公知の前述の方法に従って行った(Le Meur Yら、Macrophage accumulation at a site of renal inflammation is dependent on the M-CSF/c-fms pathway、J Leukocyte Biol.、72巻:530～537頁;2002年)。

【0094】

すべてのマウスを、生理食塩水(10 μ L/g体重)中の齧歯類カクテル(rodent cocktail)(ケタミン10mg/mL及びキシヤリン(Xyaline)1mg/mL)を含む腹腔内注射により最初に麻酔にかけた。足の反射及び感覚毛の運動を用いて、意識消失の状態を決定した。意識消失の状態を、すべての動物において約5分後に確認した。次いで、すべてのマウスは、腹部の左側の毛が剃られた。毛を剃った領域に、最初にヨウ素を塗布し、次いで、アルコールで拭き取った。22番メスで皮膚の縦切開をし、次いで、皮膚を開創した。次いで、任意の大血管を避けて、更に腹膜を約2.5cm切開した。次いで、腹膜を開創し、左腎臓を曝露した。

40

【0095】

次いで、左腎臓を、無菌の鉗子を使って腎臓の下に尿管を直接引っ掛け、腎臓を上向きに静かに操作することにより表面に運んだ。尿管を、5-0縫合糸で腎臓の下に2カ所直接結紮し、過剰な縫合は切り取り、結紮後処分した。次いで、腎臓を、その正確な解剖学的位置に静かに戻し、腹部を、無菌の生理食塩水1mLで灌流して、体液喪失を補充した。腹膜、次いで、皮膚を、5-0Mersileneで縫合し、切開部位を、ヨウ素で静かに拭き取った。

50

次いで、すべてのマウスを、約30～60分後に回復するまで、防寒用毛布の上に置いた清浄なケージの中に個別に入れた。いくつかの例では、シャム外科手術を、結紮を除き、UUO外科的処置手順のすべての工程に従うことにより、対照として行った。

【0096】

外科手術後、マウスを、マウス各8匹の14種の個別の試験群に分け、術後回復後、経口治療を1日1回14日間施行した。14種の試験群のうち12種の治療群におけるマウス(以下、「治療群」として知られる)は、UUO外科的結紮をすべて受けており、Table 1(表1)に記載の異なる薬理化合物で個別に治療した。14種の試験群のうち2つの群におけるマウスを、有効成分を含まない薬学的に許容されるピヒクルで個別に治療した。すべての群における薬学的に許容されるピヒクルは、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)であった。すべてのマウスを、術後15日目にCO₂で殺した。

【0097】

10

20

30

40

50

【表 1】

Table 1

群	内容	数	投与経路	用量 mg/kg	投与体積	投与回数
1	シャム+ビヒクル (0.5%CMC)	8	PO	xxxx	10 ml/kg	QD1～14日
2	外科手術+ビヒクル	8	PO	xxxx	10 ml/kg	QD1～14日
3	外科手術+テルミサルタン	8	PO	5	10 ml/kg	QD1～14日
4	外科手術+イグラチモド	8	PO	15	10 ml/kg	QD1～14日
5	外科手術+レピリナスト	8	PO	30	10 ml/kg	QD1～14日
6	外科手術+ロベンザリット	8	PO	48	10 ml/kg	QD1～14日
7	外科手術+アクタリット	8	PO	60	10 ml/kg	QD1～14日
8	外科手術+イフェンプロ ジル	8	PO	30	10 ml/kg	QD1～14日
9	外科手術+ベミチル	8	PO	200	10 ml/kg	QD1～14日
10	外科手術+ブロマンタン	8	PO	20	10 ml/kg	QD1～14日
11	外科手術+エモキシピン	8	PO	160	10 ml/kg	QD1～14日
12	外科手術+ウデナフィル	8	PO	40	10 ml/kg	QD1～14日
13	外科手術+イストラデフ ィリン	8	PO	8	10 ml/kg	QD1～14日
14	外科手術+スプラタスト トシレート	8	PO	60	10 ml/kg	QD1～14日

【0098】

動物試験のために選択された用量を、公知の最大ヒト日用量を投与し、成人(およそ60～70kg)の平均体重に分けて、ヒトmg/kg用量を得ることにより決定した。次いで、その数に、12を乗じて、従来の投薬表に基づいてマウス用量に変換した。Nair and Jacob、J Basic Clin Pharm 2016年3月～2016年5月、7巻(2号):27～31頁を参照のこと。

【0099】

したがって、ヒト用量に到達するワーキングバックワード(working backwards)は、例えば:エモキシピン=160mg/kg÷12=13.3mg/kgである。

【0100】

各マウスについて次の測定及び評価をした。

【0101】

体重:体重を、実験用天秤を用いて1、2、5、8、10及び14日目に測定した。

【0102】

血清採取:次いで、血液サンプルを、すべてのマウスから採取し、血漿を、尿素窒素及びクレアチニンについて分析した。血漿を、あり得る将来の分析のために-80℃で貯蔵した。

【0103】

腎臓重量:次いで、UUOを、in situで検査して、外科的結紮の結びが開存したままであることを保証した。結紮された(UUO)及び結紮されていない腎臓を、分析用に取り除いた。両方の腎臓の重量を、実験用天秤を用いて測定した。

【0104】

病理組織学:ホルマリンにより固定された腎臓断面サンプルを、シリウスレッド染色を用いた病理組織学的スコアリングにかけ、標準的な技法を用いて×20の倍率で撮像した。3つすべての切片を、染色し評価した。分析は、委員会認定の獣医病理学者により行われた。間質損傷の存在及び重症度スコアを、次の基準に従って評価した。0=正常、1=軽度、2=中等度、3=重度。

【0105】

値は、算術平均である。試験群と陽性対照群との間の比較を、両側、不等分散性(2標本不均等分散)スチューデントT検定を用いて行った。p値 0.05は、統計学的に有意であると考えた。

【0106】

結果

体重評価:平均体重の変化の評価の結果を、図1及びTable 2(表2)中に示す。体重を、前述した通り、術後1、2、5、8、10及び14日目に測定した。各試験群の平均体重の変化を、各試験群におけるすべてのマウスの体重の平均を用いて算出した。

【0107】

10

20

30

40

50

【表 2】

Table 2. 外科手術後の平均体重の変化(g)

	外科手術後の日数					
	1	2	5	8	10	14
シャム+ビヒクル	0	-0.86	-0.14	-0.02	0.60	1.44
ビヒクル	0	-0.71	-1.68	-0.07	0.32	0.90
テルミサルタン5mg/kg(陽性対 照)	0	-1.09	-1.96	-0.80	-0.64	-0.13
イグラチモド15mg/kg	0	-0.76	-1.03	-0.10	-0.45	0.11
レピリナスト30mg/kg	0	-0.77	-1.69	-1.24	-1.23	-0.89
ロベンザリット48mg/kg	0	-0.88	-0.97	-0.42	-0.49	-0.04
アクタリット60mg/kg	0	-1.65	-1.15	-0.65	-0.18	0.00
イフェノプロジル30mg/kg	0	-0.97	-0.31	-0.41	0.40	0.59
ベミチル200mg/kg	0	0.14	0.84	0.86	1.30	1.60
ブロマンタン20mg/kg	0	-0.45	0.06	0.01	0.60	0.89
エモキシピン160mg/kg	0	-0.56	-0.41	-0.15	0.31	0.52
ウデナフィル40mg/kg	0	-0.12	-0.52	-0.49	0.03	0.25
スプラタストシレート 60mg/kg	0	-0.58	-0.41	0.43	0.45	0.86
イストラデフィリン8mg/kg	0	-0.25	-0.50	-0.34	-0.05	-0.18

【0108】

すべての試験群で、平均体重の変化の初回の減少、その後、 殺までの平均体重の変化の増加を示した。

【0109】

レピリナスト及びイストラデフィリンを除く、すべての治療群についての術後14日目の平均体重の変化は、陽性対照治療群よりポジティブな値を示した。陽性対照治療群(テルミサルタン)と比較して、これは、レピリナスト治療群及びイストラデフィリン治療群における術後14日目対術後1日目の体重の減少がより大きく、残りの治療群における体重の増加がより多いことを示した。

【0110】

スプラタストシレートブロマンタン(Suplatast Tosylate Bromantane)治療群についての術後14日目の平均体重の変化は、外科手術ビヒクル対照群の場合の術後14日目の

平均体重の変化に匹敵した。

【0111】

ベミチル治療群についての術後14日目の平均体重の変化は、シャム外科手術対照群の術後14日目の平均体重の変化よりも更に大きかった。

【0112】

腎機能評価:腎機能及び疾患の進行を、前述した通り、BUN(血液尿素窒素)により評価した。各試験群のBUNは、各試験群におけるすべてのマウスのBUN平均値からなる。結果を、図2及び図3.並びにTable 3(表3)に示す。

【0113】

【表3】

10

Table 3. 腎機能の評価の結果

治療	BUN mg/dL	クレアチニン mg/dL
シャム+ビヒクル	19.125	0.20
ビヒクル	25.425	0.25
テルミサルタン5mg/kg(陽性対照)	20.9	0.20
イグラチモド15mg/kg	17.875*	0.20
レピリナスト30mg/kg	16.4*#	0.20
ロベンザリット48mg/kg	18.4625*	0.20
アクタリット60mg/kg	17.875*	0.20
イフェンプロジル30mg/kg	20.125	0.20
ベミチル200mg/kg	15.6125*#	0.20
ブロマンタン20mg/kg	16.2*#	0.20
エモキシピン160mg/kg	20.1625	0.20
ウデナフィル40mg/kg	17.9875*	0.20
スプラタストトシレート60mg/kg	19.61429*	0.21
イストラデフィリン8mg/kg	29.85	0.25

注. Table 3及びTable 5では: * - ビヒクル(ボンフェローニ事後検定)と比較したp<0.05;
- ビヒクルと比較したp<0.05(タムハーン事後検定)

20

30

40

【0114】

すべての治療群についてのBUNは、イストラデフィリン治療群を除いた、外科手術ビヒクル対照群と比較して減少した。

【0115】

すべての治療群についてのBUNは、イストラデフィリン治療群を除いた、陽性対照治療群と比較して減少した。これにより、イグラチモド、レピリナスト、ロベンザリット、アクタリット、イフェノプロジル(Ifenoprodil)、ベミチル、ブロマンタン、エモキシピン

50

及びウデナフィルの治療群が、腎線維症の治療についての現在の金標準であるテルミサルタンによる陽性対照治療よりも腎機能障害及び疾患の進行が少なかったことが示された。

【0116】

スプラタストシレート、イグラチモド、レピリナスト、ロベンザリット、アクタリット、ベミチル、プロマンタン及びウデナフィル治療群についてのBUNは、シャム外科手術対照群と比較して減少した。これにより、いかなる外科的結紮(UUO)も受けなかった試験群と比較して、これらの化合物による治療が、腎機能を改善させることが示された。これらの化合物のうち、ベミチルによる治療は、すべての腎機能を最も改善させた。

【0117】

特に、レピリナスト(30mg/kg)、ベミチル(200mg/kg)、及びプロマンタン(20mg/kg)では、ビヒクル(p 0.05、タムハーン事後検定)と比較したBUNのレベルの有意な低下を示した。ボンフェローニ事後検定が適用される場合、BUNの有意な減少は、スプラタストシレート(60mg/kg)、イグラチモド(15mg/kg)、ロベンザリット(48mg/kg)、アクタリット(60mg/kg)、及びウデナフィル(40mg/kg)の場合にやはり観察された。陽性対照、テルミサルタン(5mg/kg)は、ビヒクルと比較して有意な低下を示さなかった。試験化合物間の差は、有意でなかった。試験された薬剤すべては、ビヒクルと比較して血清クレアチニンのレベルを下げた。

【0118】

腎臓重量評価:腎臓重量を示しており、これは、腎臓の機能的及び病理学的変化を示し、前述した通り結紮された(UUO)及び結紮されていない腎臓の重量を測定することにより評価した。各試験群の結紮された及び結紮されていない腎臓重量は、各試験群におけるすべてのマウスの各腎臓重量平均値からなる。結果を、Table 4(表4)及び図4に示す。

【0119】

【表4】

Table 4. 試験群についての腎臓質量。

	左腎臓	右腎臓	差(左-右)(g)	低下
シャム+ビヒクル	0.129	0.136	-0.007	-
ビヒクル	0.520	0.146	0.374	-
テルミサルタン5mg/kg(陽性対照)	0.265	0.128	0.137	63%
イグラチモド15mg/kg	0.514	0.133	0.380	-2%
レピリナスト30mg/kg	0.427	0.157	0.270	28%
ロベンザリット48mg/kg	0.510	0.152	0.357	5%
アクタリット60mg/kg	0.426	0.131	0.295	21%
スプラタストシレート60mg/kg	0.475	0.133	0.342	9%
イフェノプロジル30mg/kg	0.411	0.148	0.263	30%
ベミチル200mg/kg	0.497	0.139	0.357	5%
プロマンタン20mg/kg	0.501	0.141	0.359	4%
エモキシピン160mg/kg	0.517	0.156	0.362	3%
ウデナフィル40mg/kg	0.491	0.144	0.347	7%
イストラデフィリン8mg/kg	0.526	0.153	0.373	0%

【0120】

すべての治療群及び外科手術ビヒクル対照群についての結紮された腎臓重量は、シャム外科手術対照群と比較して増加した。イストラデフィリンを除くすべての治療群について

の結紮された腎臓重量は、陽性対照治療群の結紮された腎臓重量と比較して増加し、外科手術ビヒクル対照群の結紮された腎臓重量と比較して減少した。イストラデフィリン治療群についての結紮された腎臓重量は、外科手術ビヒクル対照群を含めた、残りの13種の試験群と比較して増加した。

【0121】

結紮されていない腎臓と比較した、結紮された腎臓重量の増加は、陽性対照治療群と比較して、すべての治療群において大きかった。

【0122】

特に、陽性対照テルミサルタン(5mg/kg)によって、2つの腎臓の間で不一致の数的減少が最大であることを示した。多くの他の薬剤は、この不一致の減少がより小さいことを示した。

【0123】

腎線維症の評価:腎線維症及び間質損傷を、前述した通りシリウスレッドによる腎臓断面の組織化学的染色により評価した。各試験群の組織学スコアは、各試験群におけるすべてのマウスの組織学スコア平均値からなる。結果を、Table 5(表5)及び図5及び図6に示す。

【0124】

【表5】

Table 5. シリウスレッド染色スコアリング

	組織学スコア	線維症の減少% (対ビヒクル)
シャム+ビヒクル	0.00	100%
ビヒクル	2.27	0%
テルミサルタン5mg/kg(陽性対照)	1.31	42%
イグラチモド15mg/kg	1.67	27%
レピリナスト30mg/kg	1.52	33%
ロベンザリット48mg/kg	2.27	0%
アクタリット60mg/kg	1.71	25%
スプラタストトシレート60mg/kg	1.31	42%
イフェノプロジル30mg/kg	1.77	22%
ベミチル200mg/kg	1.29	43%
ブロマンタン20mg/kg	1.88	17%
エモキシピン160mg/kg	1.31	42%
ウデナフィル40mg/kg	1.50	34%
イストラデフィリン8mg/kg	2.35	-4%

【0125】

すべての治療群のp値は、ロベンザリット治療群及びイストラデフィリン治療群を除いて、統計学的に有意であった。

【0126】

スプラタストトシレート治療群及びエモキシピン治療群についての組織学スコアは、陽性対照治療群と同じであった。

【0127】

ベミチル治療群についての組織学スコアは、陽性対照治療群テルミサルタンと比較して減少した。

【0128】

特に、ベミチル(200mg/kg)、エモキシピン(160mg/kg)、スプラタストシレート(60mg/kg)、及びウデナフィル(40mg/kg)では、腎臓線維症の有意な低下が示された。陽性対照テルミサルタン(5mg/kg)はまた、有意な低下を示した。

【0129】

結論

ベミチル(200mg/kg)の経口投与では、ビヒクルと比較して、腎臓線維症の有意な改善及びBUNの減少が示され、UUOの体重増加に対するネガティブな効果を覆すように思われる。30mg/kgにおけるレピリナスト及び20mg/kgにおけるプロマンタンでは、ビヒクルと比較してBUNの有意な減少を示し、ウデナフィル(40mg/kg)、エモキシピン(160mg/kg)及びスプラタストシレート(60mg/kg)では、ビヒクルと比較して線維症の有意な減少が示された。

10

【0130】

5mg/kgにおけるテルミサルタンの経口投与ではやはり、BUNレベル及び線維症の減少が示されたが、前者は、統計学的に有意でなかった。テルミサルタンは、UUO-モデルにおける腎臓サイズの不一致を減少させるように思われるが、本効果の有意性は、決定されなかった。

20

【実施例2】

【0131】

材料及び方法

本例では、健康な若い雌C57BL/6マウスを、本試験のために用いた。試験の開始時に、マウスは、9～12週齢、秤量23～25gであった。すべてのマウスを、Charles River Laboratories社から入手した。

【0132】

マウスを、温度70～72°F、湿度30～70%の制御された環境において、明期12時間及び暗期12時間の光周期で維持した。マウスに、Harlan Teklad 2018標準維持マウス固形飼料の食事及び飲料水を自由に提供した。

30

【0133】

順化の5日後、マウスを、体重に従ってグループ化した。マウス各10匹の10種の群があった。マウス各10匹の9種の群は、前述した通りUUOを行い、マウス10匹の他の群は、外科手術を行わない対照であるためシャムの手順を行った。

【0134】

外科手術後、マウスを、マウス各10匹の10種の個別の試験群に分け、術後回復後、経口治療を1日1回14日間施行した。10種の試験群のうち8種の治療群におけるマウスは、UUO外科的結紮をすべて受けており、Table 6(表6)に記載の異なる薬理化合物で個別に治療した。10種の試験群のうち2つの群におけるマウスを、有効成分を含まない薬学的に許容されるビヒクルで個別に治療した。すべての群における薬学的に許容されるビヒクルは、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)であった。すべてのマウスを、術後15日目にCO2で殺した。

40

【0135】

【表 6】

Table 6

群	内容	数	投与経路	用量 mg/kg	投与体積	投与回数
1	シャム+ビヒクル(0.5%CMC)	10	PO	xxxx	10 ml/kg	QD1～14日
2	外科手術+ビヒクル	10	PO	xxxx	10 ml/kg	QD1～14日
3	外科手術+テルミサルタン	10	PO	3	10 ml/kg	QD1～14日
4	外科手術+ベミチル	10	PO	200	10 ml/kg	QD1～14日
5	外科手術+レピリナスト	10	PO	90	10 ml/kg	QD1～14日
6	外科手術+レピリナスト	10	PO	30	10 ml/kg	QD1～14日
7	外科手術+テルミサルタン+ ベミチル	10	PO	3+200	10 ml/kg	QD1～14日
8	外科手術+テルミサルタン+ レピリナスト	10	PO	3+30	10 ml/kg	QD1～14日
9	外科手術+セニクリビロク	10	PO	40	10 ml/kg	QD1～14日
10	外科手術+ブロマンタン	10	PO	40	10 ml/kg	QD1～14日

【0136】

動物試験のために選択された用量を、公知の最大ヒト日用量を投与し、成人(およそ60～70kg)の平均体重に分けて、ヒトmg/kg用量を得ることにより決定した。その数に、12を乗じて、従来の投薬表に基づいてマウス用量に変換した。Nair and Jacob, J Basic Clin Pharm 2016年3月～2016年5月、7巻(2号):27～31頁を参照のこと。

【0137】

各マウスについて次の測定及び評価をした。

【0138】

体重:体重を、実験用天秤を用いて、1、4、7、10及び14日目に測定した。

【0139】

血清採取:次いで、血液サンプルを、すべてのマウスから採取し、血漿を、尿素窒素及びクレアチニンについて分析した。血漿を、あり得る将来の分析のために-80℃で貯蔵した。

【0140】

腎臓重量:次いで、UUOを、in situで検査して、外科的結紮の結びが開存したままであることを保証した。結紮された(UUO)及び結紮されていない腎臓を、分析用に取り除いた。両方の腎臓の重量を、実験用天秤を用いて測定した。

【0141】

病理組織学:ホルマリンにより固定された腎臓断面サンプルを、シリウスレッド染色を用いた病理組織学的スコアリングにかけ、標準的な技法を用いて×20の倍率で撮像した。3つすべての切片を、染色し評価した。分析は、委員会認定の獣医病理学者により行われた

。間質損傷の存在及び重症度スコアを、次の基準に従って評価した。0=正常;1=軽度;2=中等度;3=重度。

【0142】

データを、Microsoft Excel又はGraphPad Prism version 5.00 for Windows(GraphPad Software社、San Diego California USA)から得た平均値として示される。データを、ボンフェローニ事後検定及びタムハーン事後検定を用いた二元配置ANOVAを用いて分析した。群間の差は、 $p < 0.05$ で有意であると考えられた。

【0143】

結果

体重評価:平均体重の変化の評価の結果を、図7及びTable 7(表7)中に示す。体重を、前述した通り、術後1、4、7、10及び14日目に測定した。各試験群の平均体重の変化を、各試験群におけるすべてのマウスの体重の平均を用いて算出した。

【0144】

【表7】

Table 7. 外科手術後の平均体重の変化(g)

群	治療	体重の変化				
		1日目	4日目	7日目	10日目	14日目
1	シャム+ビヒクル	0	0.16	0.22	0.59	0.88
2	ビヒクル	0	-0.41	0.46	0.68	0.86
3	テルミサルタン(3mg/kg)	0	-0.24	0.39	0.45	0.58
4	ベミチル(200mg/kg)	0	0.16	0.16	0.36	0.54
5	レピリナスト(90mg/kg)	0	0.31	0.60	0.86	1.08
6	レピリナスト(30mg/kg)	0	0.34	0.35	0.83	0.86
7	テルミサルタン(3mg/kg)+ ベミチル(200mg/kg)	0	0.08	-0.07	0.04	0.08
8	テルミサルタン(3mg/kg)+ レピリナスト(30mg/kg)	0	-0.33	-0.25	0.16	0.24
9	セニクリビロク(40mg/kg)	0	-0.30	-0.12	0.18	0.82
10	プロマンタン(40mg/kg)	0	0.11	0.36	0.15	0.55

【0145】

体重増加の減少が、ビヒクル群において最初の4日間観察され、その後、これらの増加は、回復し始めた。レピリナスト(30及び90mg/kg)、ベミチル(200mg/kg)、プロマンタン(40mg/kg)及びテルミサルタン+ベミチル(3mg/kg+200mg/kg)により治療した群では、体重の初回の減少、及び実験の持続期間に継続した体重増加はなかった。ベミチル治療群についての術後14日目の平均体重の変化は、シャム外科手術対照群の術後14日目の平均体重の変化よりも大きかった。

【0146】

腎機能評価:腎機能及び疾患の進行を、前述した通り、BUN(血液尿素窒素)により評価した。各試験群のBUNは、各試験群におけるすべてのマウスのBUN平均値からなる。結果を

、図8及び図9並びにTable 8(表8)に示す。

【 0 1 4 7 】

【 表 8 】

Table 8. 腎機能の評価の結果

群	治療	BUN	クレアチニン
1	シャム+ビヒクル	19.4	0.20
2	ビヒクル	23.3	0.21
3	テルミサルタン(3mg/kg)	23.5	0.20
4	ベミチル(200mg/kg)	19.4*	0.20
5	レピリナスト(90mg/kg)	17.6*#	0.20
6	レピリナスト(30mg/kg)	18.5*#	0.20
7	テルミサルタン(3mg/kg)+ ベミチル(200mg/kg)	24.1	0.21
8	テルミサルタン(3mg/kg)+ レピリナスト(30mg/kg)	24.8	0.20
9	セニクリピロク(40mg/kg)	19.9	0.21
10	プロマンタン(40mg/kg)	17.3*#	0.20

【 0 1 4 8 】

Table 8(表8)では:* - ポンフェローニ事後検定後のビヒクルと有意に異なる;*

- タムハーン事後検定後(p = 0.05)

【 0 1 4 9 】

尿素窒素(BUN)及びクレアチニンデータを、それぞれ図2及び図3並びにTable 3(表3)に示す。ベミチル(200mg/kg)、レピリナスト(90mg/kg及び30mg/kg)及びプロマンタン(40mg/kg)の投与は、ビヒクルと比較して、BUNのレベルにおいて有意な低下をもたらした。セニクリピロクはまた、BUNのレベルを低下させるが、この低下は、有意でなかった。プロマンタンは、試験される最も有効な化合物であり、続いて、レピリナスト及びベミチルであった。陽性対照テルミサルタンは、BUNのレベルを低下せず、レピリナスト又はベミチルと組み合わせた場合、これらの薬剤が、BUNレベルを低下させる能力を軽減すると思われる。プロマンタンは、テルミサルタンより優れていることが判明し;他の点で、薬剤間で観察される差は、有意でなかった。試験された群のうちのいずれかにおいて血清クレアチニンのレベルの差がなかった。

【 0 1 5 0 】

腎臓重量評価:腎臓において機能的及び病理学的変化を示す腎臓重量を、前述した通り結紮された(UUO)及び結紮されていない腎臓の重量を測定することにより評価した。各試験群の結紮された及び結紮されていない腎臓重量は、各試験群におけるすべてのマウスの各腎臓重量平均値からなる。結果を、Table 9(表9)及び図10及び図11に示す。

【 0 1 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 9】

Table 9. 試験群についての腎臓質量

群	治療	切除した 左腎臓(g)	排液した 左腎臓(g)	右腎臓(g)
1	シャム+ビヒクル	0.106	0.106	0.1116
2	ビヒクル	0.5054	0.2325	0.1888
3	テルミサルタン(3mg/kg)	0.411	0.1853*	0.1263*
4	ベミチル(200mg/kg)	0.398	0.1565	0.1333*
5	レピリナスト(90mg/kg)	0.3681	0.1648	0.1378*
6	レピリナスト(30mg/kg)	0.412	0.1808	0.1468*
7	テルミサルタン(3mg/kg)+ベ ミチル(200mg/kg)	0.3524*	0.167	0.1242*#
8	テルミサルタン(3mg/kg)+レ ピリナスト(30mg/kg)	0.3102*#	0.145*	0.1222*#
9	セニクリビロク(40mg/kg)	0.4091	0.1683	0.1342*
10	ブロマンタン(40mg/kg)	0.3995	0.1775	0.143*

【0152】

Table 9(表9)では:* - ポンフェローニ事後検定後のビヒクルと有意に異なる;* - タムハーン事後検定後(p = 0.05)

【0153】

ビヒクル群における左(結紮された)腎臓の重量は、大いに増加した。試験された化合物すべてによって、左腎臓の重量の数的減少が生じた。最大の減少は、ベミチル(200mg/kg)又はレピリナスト(30mg/kg)と組み合わせたテルミサルタン(3mg/kg)の投与により達成され、これらの減少は、ポンフェローニ(両方の場合)又はタムハーン(レピリナストの場合)補正の適用後に有意であったにすぎなかった。テルミサルタン及びレピリナストの組合せはまた、ビヒクル群と比較して、排液した左腎臓の重量を有意に減少することができ;類似の効果は、ベミチル(200mg/kg)の場合に観察された。実験中、ビヒクル群はまた、右(結紮されていない)腎臓の重量の有意な増加が示された。試験された治療のすべては、この臓器の重量を有意に減少させることができた。

【0154】

腎線維症の評価:腎線維症及び間質損傷を、前述した通りシリウスレッドによる腎臓断面の組織化学的染色により評価した。各試験群の組織学スコアは、各試験群におけるすべてのマウスの組織学スコア平均値からなる。結果を、Table 10(表10)及び図12及び図13に示す。

【0155】

10

20

30

40

50

【表 10】

Table 10. 組織学的検査

群	治療	組織学スコア	線維症の減少(%)(対ビヒクル)
1	シャム+ビヒクル	0.00	100%
2	ビヒクル	2.40	0%
3	テルミサルタン(3mg/kg)	1.62* [#]	33%
4	ベミチル(200mg/kg)	1.15* [#]	52%
5	レピリナスト(90mg/kg)	1.19* ⁴	51%
6	レピリナスト(30mg/kg)	1.90	21%
7	テルミサルタン(3mg/kg)+ベミチル(200mg/kg)	1.47* [#]	39%
8	テルミサルタン(3mg/kg)+レピリナスト(30mg/kg)	1.10* ⁴	54%
9	セニクリビロク(40mg/kg)	1.63* [#]	32%
10	ブロマンタン(40mg/kg)	1.02* [#]	58%
注. ブロマンタンについての組織学スコアは、テルミサルタン(ボンフェローニ補正後)及びセニクリビロク(ボンフェローニ及びタムハーン補正後)についての組織学スコアよりも有意に低かった(p<0.05)。			

【0156】

ベミチル(200mg/kg)又はレピリナスト(30mg/kg)と組み合わせた、薬剤ベミチル(200mg/kg)、レピリナスト(90mg/kg)及びブロマンタン(40mg/kg)並びにテルミサルタン(3mg/kg)は、ビヒクルと比較して腎臓線維症のレベルを有意に低下させることができ、低用量レピリナスト(30mg/kg)、セニクリビロク(40mg/kg)及び陽性対照テルミサルタン(3mg/kg)は、統計的に有意でない改善を示した。ブロマンタンは、組織学スコアにおいて数的減少が最大であり;この手段により、ブロマンタンは、テルミサルタン(ボンフェローニ補正後の後にp=0.05)及びセニクリビロク(ボンフェローニ又はタムハーン補正後の後にp=0.05)より優れていた。

【0157】

結論

試験化合物ベミチル(200mg/kg)、レピリナスト(90mg/kg)及びブロマンタン(40mg/kg)の経口投与では、ビヒクルと比較して、腎臓線維症の有意な改善及びBUNの減少が示され、UUOの体重増加に対するネガティブな効果を覆すように思われた。これらの3種の薬剤のうち、ブロマンタンは、線維症及びBUNレベルの最高の低下を呈した。

【0158】

3mg/kgにおけるテルミサルタンの経口投与によって、BUNレベル又は線維症の有意な減少が示されなかった。レピリナスト(30mg/kg)又はベミチル(200mg/kg)と組み合わせたテルミサルタンは、UUO-モデルにおける結紮された腎臓のサイズを有意に縮小した。

【0159】

説明全体で、特定の詳細は、当業者に十分な理解を提供するために記載している。しかしながら、周知の要素は、開示を不必要に不明瞭にすることを避けるため、詳細に示す又

は記載することはできない。したがって、説明及び図面は、限定的な意味でなく、例示的な意味と考えるものとする。

【 0 1 6 0 】

多くの模範的な態様及び実施形態が上記で論じられおり、当業者は、特定の修正形態、並べ換え、追加及びそれらのサブコンビネーションを認識している。したがって、次の添付した特許請求の範囲及び以下に紹介される特許請求の範囲が、全体として本明細書の最も広い解釈と一致するように、すべてのかかる修正形態、並べ換え、追加及びそれらのサブコンビネーションを含むものと解釈されることを意図している。

10

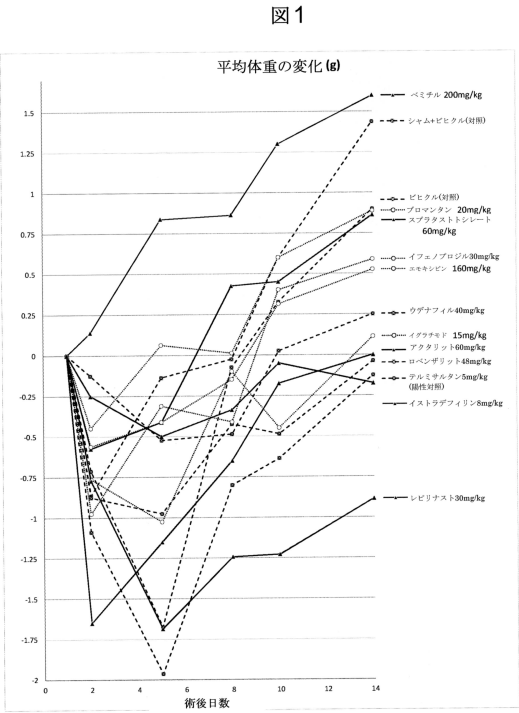
20

30

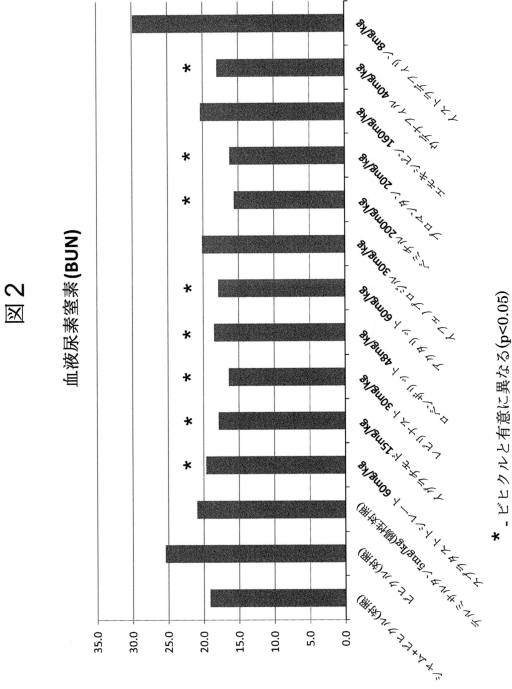
40

50

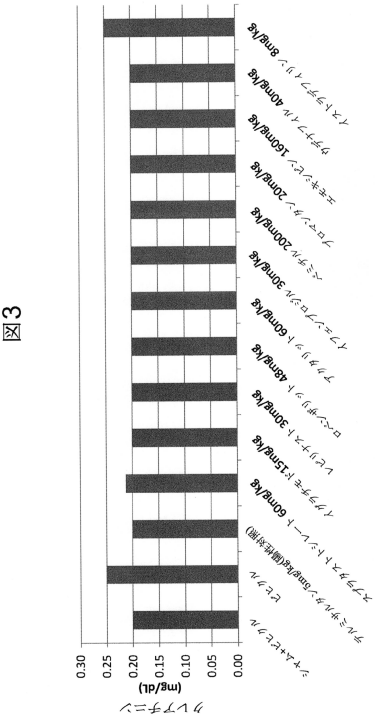
【図面】
【図 1】



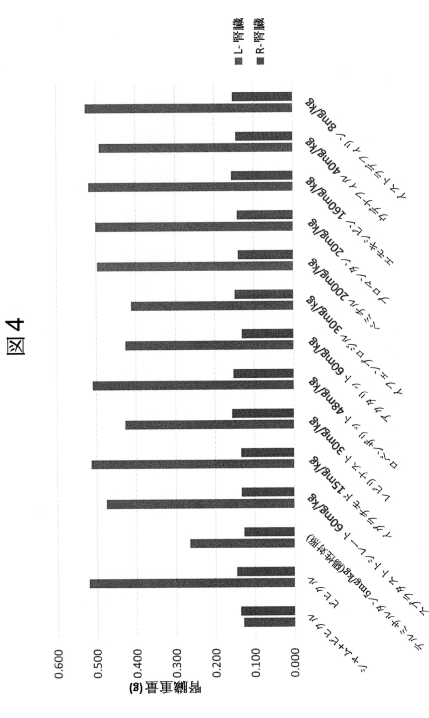
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

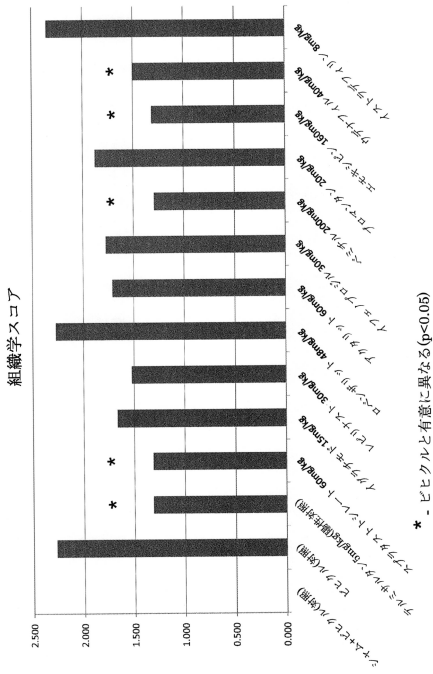
30

40

50

【図 5】

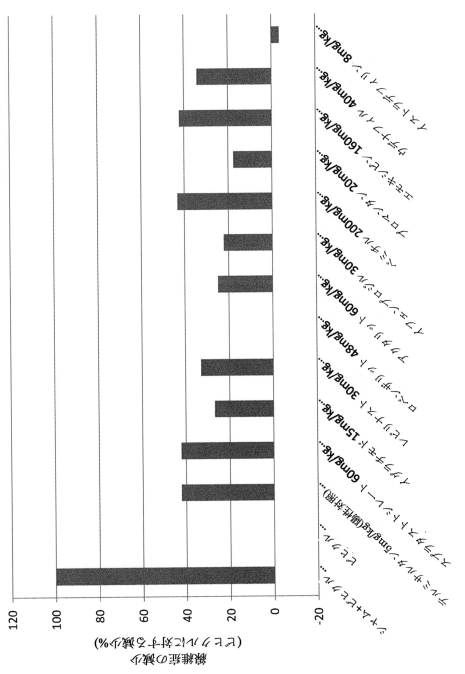
図 5



5/13

【図 6】

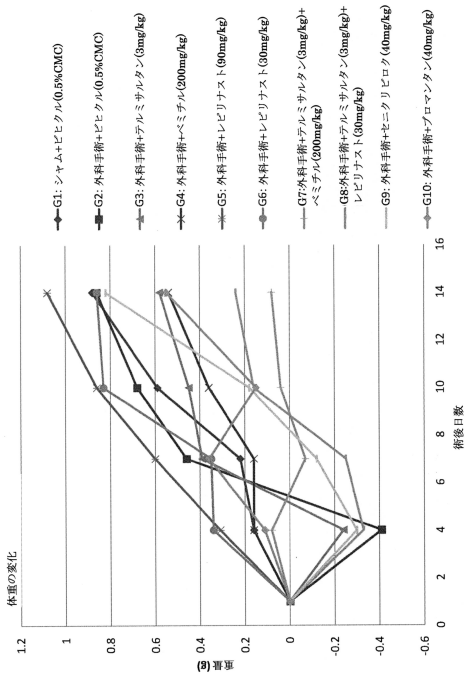
図 6



6/13

【図 7】

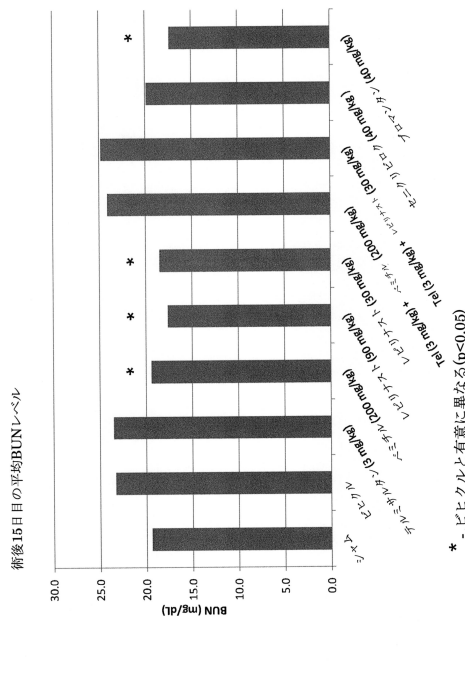
図 7



7/13

【図 8】

図 8



8/13

10

20

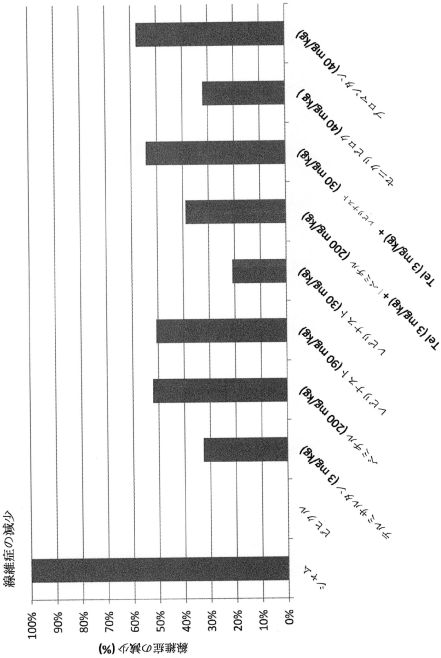
30

40

50

【図 13】

図 13



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	38/22 (2006.01)	A 6 1 K	38/22
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

イニベグ・バントン・コート・3 1

審査官 内藤 康彰

(56)参考文献

特開 2 0 0 5 - 0 8 9 3 4 5 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 2 8 6 2 7 (J P , A)

医薬品研究, 1986年, Vol.17, No.3, 545-559

Toxicology, 2011年, Vol. 279, No.1-3, 91-99

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 6

A 6 1 K 3 1 / 1 3 6

A 6 1 K 3 1 / 1 6 7

A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4

A 6 1 K 3 1 / 5 5

A 6 1 K 3 8 / 2 2

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 1 3 / 1 2

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)