

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年4月6日(06.04.2023)



(10) 国際公開番号

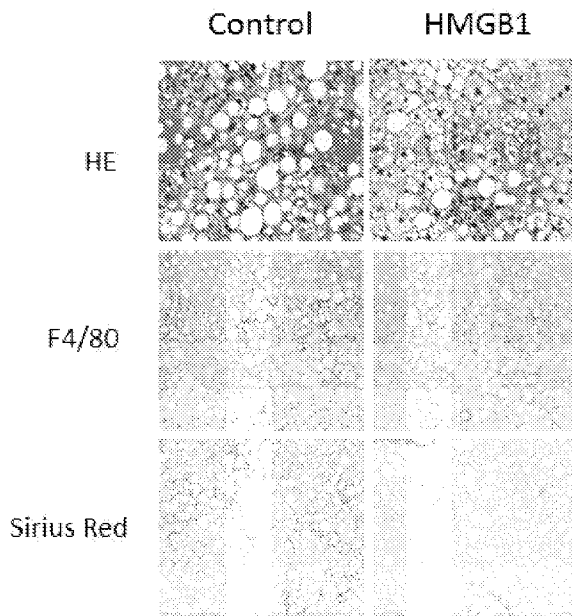
WO 2023/053384 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 38/17 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/036238
- (22) 国際出願日: 2021年9月30日(30.09.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP). 国立大学法人新潟大学 (NIIGATA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9502181 新潟県新潟市西区五十嵐二の町8050番地 Niigata (JP). 株式会社ステムリム (STEMRIM INC.) [JP/JP]; 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目7-15 彩都バイオインキュベータ3階 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 玉井 克人 (TAMAI, Katsuto). 新保 敬史 (SHIMBO, Takashi). 寺井 崇二 (TERAI, Shuji). 土屋 淳紀 (TSUCHIYA, Atsunori). 山崎 尊彦 (YAMAZAKI, Takehiko).
- (74) 代理人: 細田 芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒5406591 大阪府大阪市中央区大手前一丁目7番31号 OMMビル5階 私書箱26号 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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,

(54) Title: THERAPEUTIC DRUG FOR FATTY LIVER AND NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

(54) 発明の名称: 脂肪肝および非アルコール性脂肪肝の治療薬

[図4]



(57) Abstract: The inventors of the present invention have found that HMGB1-derived peptides can be used as a therapeutic drug and/or a prophylactic drug for fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, and various symptoms associated with fatty liver. On the basis of this finding, the present application provides a usage of HMGB1-derived peptides that differs from previous usages.



WO 2023/053384 A1

QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
 - 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))
-

(57) 要約: 本発明者らは、HMGB1に由来するペプチドが、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、および脂肪肝に伴う種々の症状の治療薬及び/又は予防薬として用いることができることを見出した。この知見に基づき、本願は、HMGB1に由来するペプチドの従来とは異なる用途を提供する。

明 細 書

発明の名称： 脂肪肝および非アルコール性脂肪肝炎の治療薬

技術分野

[0001] 本願は、脂肪肝および非アルコール性脂肪肝炎の予防および／または治療のための医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 脂肪性肝疾患は、ウイルス感染、アルコール、それ以外の理由により起こる。ウイルスおよびアルコール以外が原因の脂肪性肝疾患は、糖尿病や脂質異常症、肥満／メタボリックシンドロームによって引き起こされるものが多い。ウイルス性、アルコール性でない脂肪肝およびこれによって引き起こされる一連の肝臓疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と呼ばれる。一般に、患者の飲酒量が男性の場合30g／日、女性の場合20g／日未満だと、脂肪性肝疾患は、非アルコール性と判定される。

[0003] NAFLDのうち、肝臓の脂肪化に炎症が伴ったものは、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)と呼ばれる。そして、この炎症には、線維化を伴うことがある。この線維化が進行すると、肝硬変に至る。日本では、健康診断を受ける成人の20～30%がNAFLD有病と言われており、そのうちの5～20%がNASHにまで進行していると言われている。

現在、NASHの治療薬は多数存在するが、その多くは肝臓の炎症および線維化を抑えるための薬であり、脂肪肝そのものに効く良い薬は未だ存在しない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：WO 2012/147470

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L and Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Me

ta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64:73-84.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本願は、脂肪肝および非アルコール性脂肪肝炎の治療薬及び／又は予防薬の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、High mobility group box 1 (HMGB1)タンパク質に由来するペプチドが、肝臓の炎症や繊維化を改善するだけでなく、脂肪肝そのものを改善できることを見出した。

[0008] すなわち、本願は、以下を提供する。

[1]

以下の (a) から (c) のいずれかに記載の物質を含有する、脂肪肝の予防および／または治療のための医薬組成物：

(a) 配列番号：1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチド；

(b) 配列番号：1 に記載のアミノ酸配列において1～4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド；および

(c) 配列番号：1 に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

[2]

血中脂質濃度をも改善させる、前記 [1] に記載の医薬組成物。

[3]

少なくとも週1回、2週間以上連続で繰り返し投与される、前記 [1] または [2] に記載の医薬組成物。

[4]

脂肪肝が脂肪性肝疾患の脂肪肝である、前記 [1] ～ [3] のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[5]

脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性脂肪性肝疾患、栄養性脂肪性肝疾患、飢餓性脂肪性肝疾患、肥満性脂肪性肝疾患及び糖尿病性脂肪性肝疾患からなる群より選択される1種以上である、前記〔4〕に記載の医薬組成物。

[6]

以下の（a）から（c）のいずれかに記載の物質を含有する、非アルコール性脂肪性肝疾患の予防および／または治療のための医薬組成物：

（a）配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド；

（b）配列番号：1に記載のアミノ酸配列において1～4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド；および

（c）配列番号：1に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

[0009] [7]

脂肪肝の予防および／または治療が必要な対象に、以下の（a）から（c）のいずれかに記載の物質の治療有効量を投与する工程を含む、脂肪肝の予防方法および／または治療方法：

（a）配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド；

（b）配列番号：1に記載のアミノ酸配列において1～4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド；および

（c）配列番号：1に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

[8]

脂肪肝の予防および／または治療に用いるための、以下の（a）から（c）のいずれかに記載の物質：

（a）配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド；

(b) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列において1～4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド；および

(c) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

[9]

脂肪肝の予防および／または治療のための医薬の製造における、以下の(a)から(c)のいずれかに記載の物質の使用：

(a) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド；

(b) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列において1～4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド；および

(c) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、NASHモデルマウスを作成し、これにHMGB1断片ペプチドを投与する実験スキームを説明するダイアグラムである。

[図2]図2は、NASHモデルマウスの体重、肝臓重量、肝体重比、体重変化を示すグラフである。

[図3]図3は、NASHモデルマウスの血清中における、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T-bil)、総コレステロール(T-Cho)及び中性脂肪(TG)のレベルを示すグラフである。

[図4]図4は、NASHモデルマウスの肝組織像を示す顕微鏡写真である（倍率はいずれも100倍）。上から順にヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、F4/80免疫組織染色、Sirius Red染色の結果を示す。

[図5]図5は、NASHモデルマウスの肝組織において、Sirius Red染色の結果、ヒドロキシプロリン含有量、F4/80免疫染色の結果を定量化したグラフである

。

[図6]図6は、NASHモデルマウスの肝組織の小葉の炎症、肝細胞の風船化、及びNAFLD Activity Score (NAS)を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0011] 本願は、以下の(a)から(c)のいずれかに記載の物質(以下、「本願のペプチド」と称する場合がある。)を含有する、脂肪肝の予防および/または治療のための医薬組成物を提供する。

(a) 配列番号: 1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド;

(b) 配列番号: 1に記載のアミノ酸配列において1~4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド; および

(c) 配列番号: 1に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

[0012] 本願は、本願のペプチドを含有する、非アルコール性脂肪肝炎の予防および/または治療のための医薬組成物を提供する。

[0013] 本願は、脂肪肝の予防および/または治療が必要な対象に、本願のペプチドの治療有効量を投与する工程を含む、脂肪肝の予防方法および/または治療方法を提供する。また、別の実施形態では、脂肪肝の予防および/または治療に用いるための、本願のペプチドからなる物質を提供する。さらに、別の実施形態では、脂肪肝の予防および/または治療のための医薬の製造における、本願のペプチドからなる物質の使用を提供する。

[0014] 上述の本願の発明は、高脂肪食を与えることによりNASHが誘導された動物モデル、例えば、4型メラノコルチン受容体ノックアウトマウスに高脂肪食を与えることによりNASHが誘導されたNASHマウスを使用した実験結果等に基づく。

[0015] 本願における「高脂肪食」としては、脂肪をエネルギー比率にて好ましくは20%以上含む食餌である。このような食餌のエネルギー量として、400 kcal/100g以上であることが好ましい。かかる高脂肪食に含まれ

る脂肪としては、例えば、牛脂、豚脂、乳脂肪等の動物性脂肪や、ナタネ油、コーン油、大豆油等の植物性油、が挙げられる。かかる高脂肪食における脂肪以外の成分は、通常の食餌成分であればよく、タンパク質、炭水化物、ミネラル等を含んでいてもよい。

[0016] 本願において、「予防および／または治療のための医薬組成物」という用語は、例えば、「予防用および／または治療用の医薬組成物」または「予防および／または治療するための医薬組成物」と互換的に用いられる。「医薬組成物」という用語は、「医薬」、「薬剤」または「薬学的組成物」と互換的に用いられる。

[0017] 本願における脂肪肝とは、肝細胞に中性脂肪のしずくが溜まった状態をいう。この中性脂肪のしずくは脂肪滴と呼ばれ、病理学的には、肝細胞の5%以上に脂肪滴が形成された状態を、脂肪肝という。従って、かかる脂肪滴の割合が減少した場合、脂肪肝が改善したとすることができる。さらに、脂肪滴の割合を減少させる行為は、本願における脂肪肝の治療に包含される。

[0018] 脂肪肝に関する診断基準は周知であり、その周知の診断基準に基づき、脂肪肝の予防および治療を評価することができる。例えば、下記文献に報告されるように、Fibroscan（登録商標）を用いてControlled Attenuation Parameter (CAP™)を測定することにより、脂肪肝の度合いを非侵襲的に計測できる。

Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, Yilmaz Y, Czernichow S, Zheng MH, Wong VW, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan DA, Eddowes PJ, Guha IN, Cobbold JF, Paradis V, Bedossa P, Miette V, Fournier-Poizat C, Sandrin L, Harrison SA. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;5(4):362-373.

[0019] 本願における脂肪肝としては、例えば脂肪性肝疾患の脂肪肝が挙げられる

。脂肪性肝疾患としては、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性脂肪性肝疾患、栄養性脂肪性肝疾患、飢餓性脂肪性肝疾患、肥満性脂肪性肝疾患及び糖尿病性脂肪性肝疾患からなる群より選択される1種以上である。本発明の医薬組成物は、かかる種々の脂肪性肝疾患に対して有効である。

[0020] ウィルス性またはアルコール性でない脂肪肝に炎症を伴ったものが非アルコール性脂肪肝炎(NASH)である。厳密には、脂肪肝炎のうち、ウィルス性肝炎、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、遺伝子疾患によるもの以外の脂肪肝炎が、NASHと分類される。NASHの炎症には、線維化を伴うことがある。脂肪肝、炎症、線維化が、NASHの三大症状である。そして、NASHの肝組織では、通常、肝細胞に脂肪が沈着する(脂肪滴)、肝細胞が風船様に腫大する(風船様細胞)、炎症細胞が浸潤する、そして肝細胞の周囲が線維化するといった病態が観察される。

[0021] NASH罹患者では、コレステロール、中性脂肪等の脂質の血中濃度が高い場合がある。また、NASH罹患者では、肝機能障害が生じ、ビリルビン(Bil)等の肝機能障害の指標の血中濃度が高い場合がある。さらには、NASH罹患者では、肝細胞障害が生じ、AST、ALT等の肝細胞障害の指標の血中濃度が高い場合がある。

[0022] 従って、本願の医薬組成物は、好ましくは、対象の血中脂質濃度をも改善させる。ここで言う脂質濃度とは、例えば総コレステロール濃度、中性脂肪濃度である。ここで言う血中脂質濃度の改善とは、本願の医薬組成物の投与により、総コレステロール濃度が好ましくは20mg/dl以上低下すること、より好ましくは50mg/dl以上低下することをいい、あるいは、中性脂肪濃度が好ましくは20mg/dl以上低下すること、より好ましくは50mg/dl以上低下することをいう。

[0023] 本願において、「対象」という用語は、「患者」、「個体」または「動物」と互換的に用いられる。

[0024] 本願において、配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドとは、ヒト由来のHMGB1タンパク質のアミノ酸残基1-44からなるペプチドである。

[0025] 本願において、HMGB1タンパク質としては、配列番号：2に記載のアミノ酸配列を含むタンパク質、および、配列番号：3に記載の塩基配列を含むDNAによってコードされるタンパク質が例示できるが、これらに限定されるものではない。

[0026] 本願の医薬組成物においては、配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに代えて、またはこれと共に以下のペプチドを用いることもできる：

A) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列において1つ以上のアミノ酸残基が改変（置換、欠失、挿入若しくは付加）されたアミノ酸配列からなるペプチド；

B) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列において1つ以上のアミノ酸残基が改変（置換、欠失、挿入若しくは付加）されたアミノ酸配列からなるペプチドであって、配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドと機能的に同等なペプチド。

[0027] そのようなペプチドの例としては、以下のi)～ii)として記載するペプチド、ならびに、以下のi)～ii)として記載するペプチドであって、配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドと機能的に同等なペプチドを例示できるが、これらに限定されるものではない：

i) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列において1若しくは複数個（例えば1個～10個、1個～9個、1個～8個、1個～7個、1個～6個、1個～5個、1個～4個、1個～3個、または1個若しくは2個）のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド；

ii) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列と約80%以上、例えば約85%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上または約99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

[0028] 本願において、配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドと機能的に同等なペプチドとしては、以下の活性を有するペプチドが例示できる

が、これらに限定されるものではない：

- ・間葉系幹細胞の遊走を刺激する活性；
- ・間葉系幹細胞を骨髄から血中に動員する活性；
- ・炎症を緩和する活性；
- ・線維化を改善する活性；または
- ・組織を再生する活性。

[0029] 本願におけるペプチドのアミノ酸長としては、例えば25～35アミノ酸、20～40アミノ酸、10～50アミノ酸、10～70アミノ酸、10～100アミノ酸等の範囲が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0030] 本願のペプチドやそれを含有する医薬組成物（以下、「本願のペプチド等」と称する場合がある。）の治療有効量が、本明細書に記載の疾患や症状の治療や予防のために対象に投与される。

[0031] 本願における治療有効量とは、本明細書に記載の疾患や病変の治療や予防に十分な量をいう。本願における治療には、軽減、遅延、阻止、改善、寛解、治癒、完治などが含まれるが、これらに限定されない。また本願における予防には、軽減、遅延、阻止などが含まれるが、これらに限定されない。

[0032] 本願における対象としては、特に制限はなく、哺乳類、鳥類、魚類等が挙げられる。哺乳類としては、ヒト又は非ヒト動物が挙げられ、例えば、ヒト、マウス、ラット、サル、ブタ、イヌ、ウサギ、ハムスター、モルモット、ウマ、ヒツジ、クジラなどが例示できるが、これらに限定されるものではない。

[0033] 本願のペプチド等の投与部位に制限はなく、病変が現れる部位もしくはその近傍、それらとは異なる部位（それら以外の部位）、病変が現れる部位から離れた部位、病変が現れる部位から遠位にある部位、または、病変が現れる部位に対して遠位かつ異所である部位など、いかなる部位に投与されても、本願のペプチド等は、その効果を発揮することができる。

[0034] また本願のペプチド等は、肝臓、肝臓とは異なる組織、肝臓から離れた組織、肝臓から遠位にある組織、または、肝臓に対して遠位かつ異所にある組

織などに投与されても、その効果を発揮することができる。

- [0035] 本願のペプチド等の投与方法としては、経口投与または非経口投与が挙げられ、非経口投与方法としては、血管内投与（動脈内投与、静脈内投与等）、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、腹腔内投与、経鼻投与、経肺投与、経皮投与などが挙げられるが、これらに限定されない。また、本願のペプチド等を、注射投与、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などによって全身または局部的（例えば、皮下、皮内、皮膚表面、眼球あるいは眼瞼結膜、鼻腔粘膜、口腔内および消化管粘膜、膣・子宮内粘膜、または病変部位など）に投与できる。
- [0036] 本願のペプチド等の投与スケジュールとしては、例えば、少なくとも週1回、2週間以上連続で繰り返し投与することが好ましく、少なくとも週2回、4週間以上連続で繰り返し投与することがより好ましい。
- [0037] また、本願のペプチド等に代えて、本願のペプチドを分泌する細胞、該ペプチドをコードするDNAが挿入された遺伝子治療用ベクター、およびこれらを含む医薬組成物を用いることもできる。
- [0038] 本願におけるペプチドを、該ペプチドをコードするDNAを適当な発現系に組み込んで遺伝子組換え体(recombinant)として得ることができる。
- [0039] また本願におけるペプチドを人工的に合成することも出来る。本願におけるペプチド合成法では、ペプチド液相合成法およびペプチド固相合成法等の方法によってペプチドを化学合成することができる。ペプチド固相合成法はペプチドを化学的に合成する際に、一般的に用いられる方法のひとつである。表面をアミノ基で修飾した直径0.1mm程度のポリスチレン高分子ゲルのビーズなどを固相として用い、ここから脱水反応によって1つずつアミノ酸鎖を伸長していく。目的とするペプチドの配列が出来上がったら固相表面から切り出し、目的の物質を得る。固相合成法により、バクテリア中で合成させることの難しいリボソームペプチドの合成や、D体や安定同位元素（ ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 等）置換体などの非天然アミノ酸の導入、重原子置換体（例えばセレノメチオニンなどのセレノアミノ酸）の導入、ペプチド及びタンパク質主鎖の修飾な

ども可能である。固相法において70から100個を超える長いペプチド鎖を合成する場合、ネイティブケミカルライゲーション法を用いて、2つのペプチド鎖を結合させる事により合成することが可能である。

[0040] 本願のペプチドは、該ペプチドの医薬上許容される塩の形態であってもよい。医薬上許容される塩としては、塩酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本願のペプチドは、該ペプチドの溶媒和物、または、該ペプチドの医薬上許容される塩の溶媒和物の形態であってもよい。溶媒和物とは、溶質分子に任意の数の溶媒分子が配位しているものをいい、例えば水和物が挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0041] また、対象の年齢、症状により適宜投与方法を選択することができる。本願のペプチドを例えばヒトに投与する場合、例えば、一回の投与につき、体重1 kgあたり0.5mgから25mgの範囲で投与量が選択できる。あるいは、例えば、患者あたり25から2500mg/bodyの範囲で投与量が選択できる。本願のペプチドを分泌する細胞や該ペプチドをコードするDNAが挿入された遺伝子治療用ベクターを投与する場合も、該ペプチドの量が上記範囲内となるように投与することができる。しかしながら、本願における医薬組成物はこれらの投与量に制限されるものではない。

[0042] 本願の医薬組成物は、常法に従って製剤化することができ（例えば、Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A）、医薬的に許容される担体や添加物を共に含むものであってもよい。例えば界面活性剤、賦形剤、着色料、着香料、保存料、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張化剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤等が挙げられるが、これらに制限されず、その他常用の担体が適宜使用できる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン

、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を挙げることができる。

[0043] なお、本明細書において引用されたすべての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

[0044] 本発明は、下記の実施例によってさらに例示されるが、それらに限定されるものではない。

実施例

[0045] 実施例 1

NASHモデルマウスに対するHMGB1断片ペプチドの有効性の評価

(1) 材料および方法

i) 薬剤調製

ヒト由来のHMGB1タンパク質のアミノ酸残基1-44（配列番号：1）からなるペプチドを固相法により化学合成した。以下、当該HMGB1断片ペプチドを単にHMGB1ペプチドと称し、図面では「HMGB1」と省略して表記する。また、後述のコントロール群を図面では「Control」と省略して表記する。

[0046] ii) NASHモデルマウスの作成

テキサス大学メディカルセンター Joel K Elmquistより、4型メラノコルチン受容体ノックアウトマウス（以下、「MC4R-K0マウス」とも称する。遺伝的バックグラウンド：C57BL/6J）の提供を受けた。

次いで、下記の文献に詳述されるように、MC4R-K0マウスに高脂肪食を与えることにより、マウスにNASHを誘導した。具体的には、図1に示すように、生後8週齢まではMC4R-K0マウスに普通食（ND）を与えた。その後、餌を普通食から高脂肪食（HFD）に切り替え、20週間高脂肪食を与え続けた。これにより、マウスにNASHを発症させた。

Itoh M, Suganami T, Nakagawa N, et al. Melanocortin 4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Pathol 2011;179:2454-63.

[0047] なお、普通食としては、CE-2（日本クレア社製）を使用した。高脂肪食としては、ウェスタンダイエット（EPS益新社製、0.21%コレステロール+4.1% kcal 乳脂肪含有）を使用した。

[0048] i i i) HMGB1ペプチドの投与

実験は、このマウスを、HMGB1ペプチド投与群（HMGB1投与群）とコントロール群（生理食塩水；NS投与；CTRL投与群）との二群に分けて行った。HMGB1投与群には、高脂肪食開始後16週から20週までの4週間、HMGB1ペプチドを週二回、5mg/kgの量で尾静注した。CTRL投与群には、高脂肪食開始後16週から20週までの4週間、生理食塩水を週二回、5ml/kgの量で尾静注した。

[0049] i v) 投与効果の評価

高脂肪食開始後20週経過時点でマウスを安楽死させ、マウスの心臓から動脈血を採取した。さらには、マウスの肝臓を採取した。そして、採取した血液、肝臓に対して以下の解析を行った。なお、以下の統計解析では、有意差は、全て t 検定で求めた。

[0050] a) 血液分析

採取した動脈血におけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T-bil)、総コレステロール(T-Cho)及び中性脂肪(TG)の血清濃度を、Oriental Yeast Co., Ltd. Nagahama LSL(Nagahama, Japan)が測定した。

[0051] b) 肝組織分析

b-1) HE染色およびSirius Red染色

採取した肝臓を、10%ホルマリンで固定し、厚さ4 μ mの切片を作成した。そして、これらの切片に対してヘマトキシリン・エオジン(HE)およびSirius Red染色を行った。肝臓組織の切片をHE染色し、顕微鏡で観察することにより、脂肪滴の有無やその割合を確認した。また、マウス一匹あたり10枚の顕微鏡写真をランダムに撮影し、画像解析ソフトを用いて、Sirius Redで染色された面積を測定した。

[0052] b-2) 免疫組織染色

採取した肝臓を、10%ホルマリンで固定し、厚さ4μmの切片を作成した。この切片に対し、抗F4/80ウサギモノクローナル抗体(Abcam, Cambridge, UK)を用いて、免疫組織染色を行った。上記と同様に顕微鏡写真を撮影し、画像解析ソフトを用いて、抗F4/80抗体で染色された面積を測定した。

[0053] b-3) ヒドロキシプロリンアッセイ

採取した肝組織20 mgをホモジナイズし、QuickZyme Hydroxyproline Assays (QuickZyme Bioscience, Zernikedreef, Netherlands)を用いて、試料中のヒドロキシプロリンの量を測定した。

[0054] b-4) NASの測定

得られた肝臓の組織染色に対して顕微鏡観察を行い、下記表1に示す基準に従って、肝組織における小葉の炎症と肝細胞の風船化を評価した。肝細胞に障害が発生すると、膨張して風船化する。したがって、風船化した肝細胞が多いと言うことは、障害を受けた肝細胞が多いことを意味する。

[0055] [表1]

項目	定義	スコア
	病巣なし	0
小葉の炎症 (全ての炎症性病巣の総合評価)	200倍の視野あたり病巣数が2個未満	1
	200倍の視野あたり病巣数が2-4個	2
	200倍の視野あたり病巣数が4個を超える	3
	なし	0
肝細胞の風船化	風船細胞がわずかに見られる	1
	多数の風船細胞が見られる ／風船化が優勢である	2

[0056] さらには、下記の文献に基づいて、NAFLD Activity Score (NAS)を算出した。NASはNASHの病状の度合いを示す指標であり、数値が高いほど、NASHの病態が進行している、あるいは悪化していることを示す。

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough A J, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21.

[0057] (2) 結果

i) 体重、肝臓重量

図2上段左に高脂肪食開始後20週経過時点でのマウスの体重を、上段真ん中に肝臓重量を、上段右に肝体重比を示す。また、下段にHMGB1ペプチド投与開始後飼育完了までのマウスの体重変化を示す。これらの図に示すように、HMGB1ペプチド投与群とコントロール群とで、マウスの体重、肝臓重量、肝体重比、および体重変化のいずれにも、有意差が認められなかった(図中、「ns」と示す)。

[0058] ii) 血清の生化学分析

図3上段左は血清中のAST濃度を、左から二番目はALT濃度を、右から二番目はAlb濃度を、右はT-bil濃度を示す。図3下段左はT-Cho濃度を、右はTG濃度を示す。コントロール群に比較してHMGB1ペプチド投与群では、AST, ALT, T-bil, T-Choの数値が、有意に低下(改善)した。

[0059] iii) 組織学的評価

図4上段はHE染色の結果を、中段はF4/80免疫組織染色の結果を、下段はSirius Red染色の結果を示す。左側はコントロール群の顕微鏡写真であり、右側はHMGB1ペプチド投与群の顕微鏡写真である。HE染色では、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、確認された肝細胞の脂肪滴の数が少なかった。すなわち、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、脂肪滴の減少が確認された。F4/80免疫組織染色では、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、染色された領域が小さく、F4/80陽性細胞の数が少なかった。Sirius Red染色では、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、染色された領域が小さかった。

[0060] i v) 肝組織解析結果

図5上段左はSirius Red陽性面積を、上段右はヒドロキシプロリンの定量結果を、下段はF4/80陽性面積を示す。HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、Sirius Red陽性面積、ヒドロキシプロリン量、およびF4/80陽性面積のいずれも、有意に低かった。

[0061] v) NAS分析結果

図6左は小葉の炎症の評価結果を、真ん中は肝細胞の風船化の評価結果を、右はNASを示す。HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、小葉の炎症のスコアも、肝細胞の風船化のスコアも、NASも有意に低かった。

[0062] (3) 考察

i) 肝臓の炎症と肝細胞・肝機能障害

F4/80は、マクロファージマーカーであることが知られている。図4中段および図5下段に示すように、HMGB1ペプチド投与群の肝組織ではコントロール群の肝組織に比べて、F4/80免疫組織染色によって染色された領域が小さく、F4/80陽性細胞の数も少なかったことから、NASHモデルマウスでは、HMGB1ペプチドの投与によって、炎症を惹起する細胞が減少したことが示唆される。加えて、図6左に示すように組織学的評価でも、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比べて、炎症の低減が認められた。さらに、図6真ん中に示すように、肝細胞の風船化のスコアもHMGB1ペプチドの投与によって有意に改善した。さらに、図3上段左および左から2番目に示すように、血清の生化学分析では、ASTやALTの低下が認められた。このことから、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比べて、肝細胞障害が軽減されたことが分かる。加えて、図3上段右に示すように、血清の生化学分析では、T-bilの低下が認められた。このことから、HMGB1ペプチド投与群では、コントロール群に比べて肝機能障害も軽減されたことが分かる。以上の結果から、HMGB1ペプチドは、NASHによる肝臓の炎症や肝細胞障害、肝機能障害を改善すると推定される。

[0063] i i) 肝臓の線維化

Sirius Redは、I型・III型コラーゲンを染色することが知られており、線維化のマーカーとして用いられている。図4下および図5上段左に示すように、HMGB1ペプチド投与群の肝組織ではコントロール群の肝組織に比べて、Sirius Red染色によって染色された領域が小さかったことから、NASHモデルマウスでは、HMGB1ペプチドの投与によって、肝組織の線維化した部分が減少したことが示唆される。また、ヒドロキシプロリンは線維の前駆体のマーカーであることが知られている。ヒドロキシプロリン量の低下も、肝臓の線維化が低減したことを示唆している。以上の結果から、HMGB1ペプチドは、NASHによる肝臓の線維化を改善すると推定される。

[0064] i i i) 脂肪肝および血中脂質

図4上に示すように、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、脂肪滴の数が顕著に減少した。以上の結果は、HMGB1ペプチドの投与によって、脂肪肝そのものが改善したことを示す。さらには、図3下段左に示すように、HMGB1ペプチド投与群ではコントロール群に比較して、T-Choの濃度も低下した。このことは、HMGB1ペプチドの投与によって、血中脂質の状態も改善することを示唆している。NASHの治療薬では、肝臓の炎症および線維化を改善するものが多いが、脂肪肝や血中脂質を改善するものは少ない。ゆえに、HMGB1ペプチドは、他のNASH治療薬では実現しにくい効果を提供できると言える。

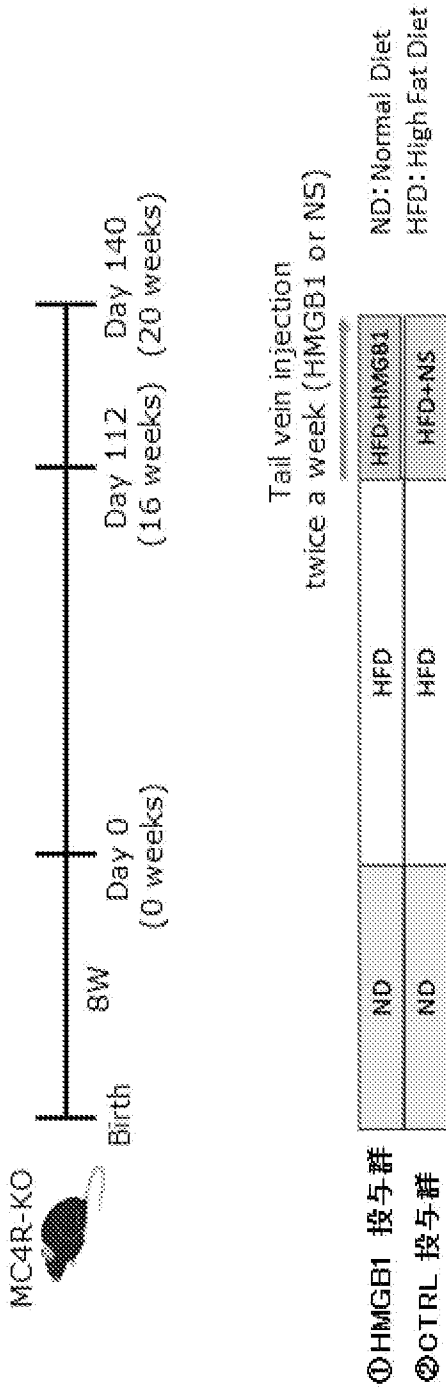
産業上の利用可能性

[0065] 本願のペプチドを含む医薬組成物は、既存の治療薬では十分な効果が得られない脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、および脂肪肝に伴う種々の症状の治療薬及び／又は予防薬として多大な恩恵をもたらすものと期待される。

請求の範囲

- [請求項1] 以下の（a）から（c）のいずれかに記載の物質を含有する、脂肪肝の予防および／または治療のための医薬組成物：
- （a）配列番号：1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチド；
 - （b）配列番号：1 に記載のアミノ酸配列において1～4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド；および
 - （c）配列番号：1 に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。
- [請求項2] 血中脂質濃度をも改善させる、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 少なくとも週1回、2週間以上連続で繰り返し投与される、請求項1または2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 脂肪肝が脂肪性肝疾患の脂肪肝である、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性脂肪性肝疾患、栄養性脂肪性肝疾患、飢餓性脂肪性肝疾患、肥満性脂肪性肝疾患及び糖尿病性脂肪性肝疾患からなる群より選択される1種以上である、請求項4に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 以下の（a）から（c）のいずれかに記載の物質を含有する、非アルコール性脂肪肝炎の予防および／または治療のための医薬組成物：
- （a）配列番号：1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチド；
 - （b）配列番号：1 に記載のアミノ酸配列において1～4個のアミノ酸が置換、欠失、挿入若しくは付加されたアミノ酸配列からなるペプチド； および
 - （c）配列番号：1 に記載のアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチド。

[図1]



[図1]

[図2]

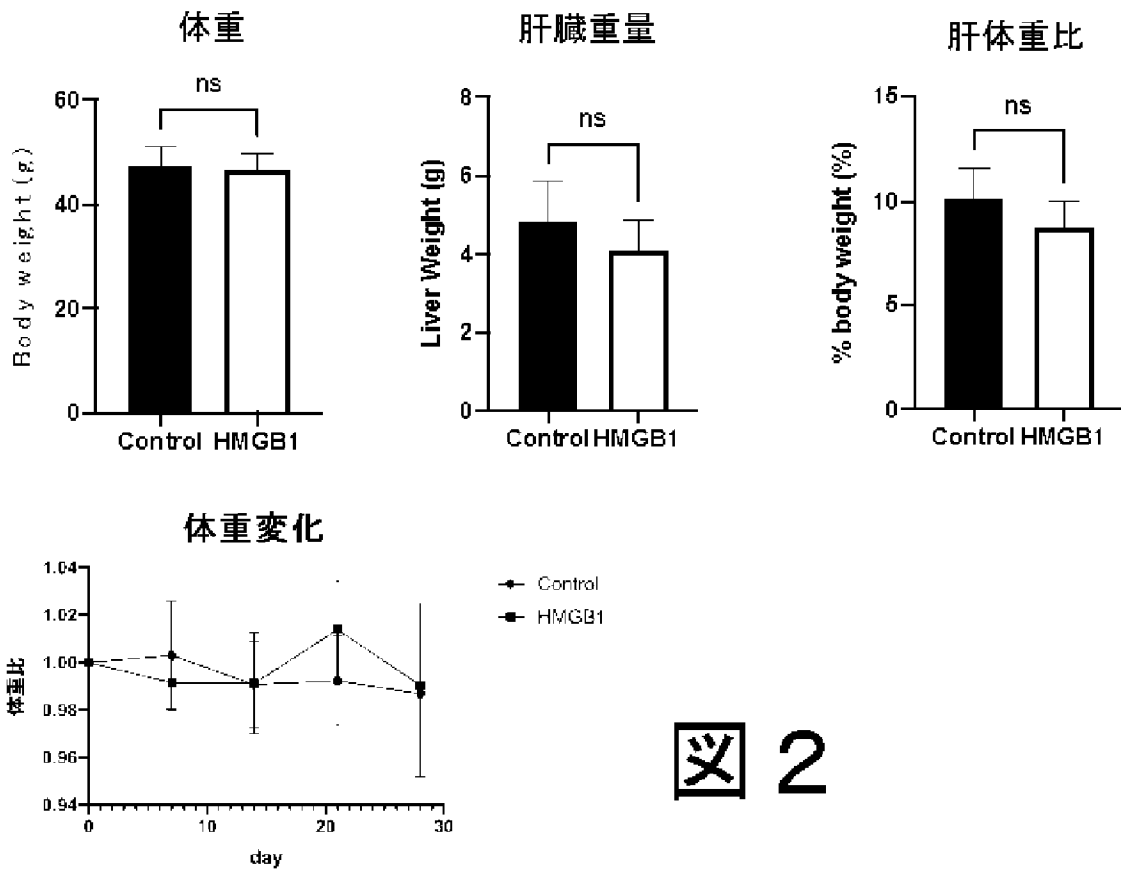


図 2

[図3]

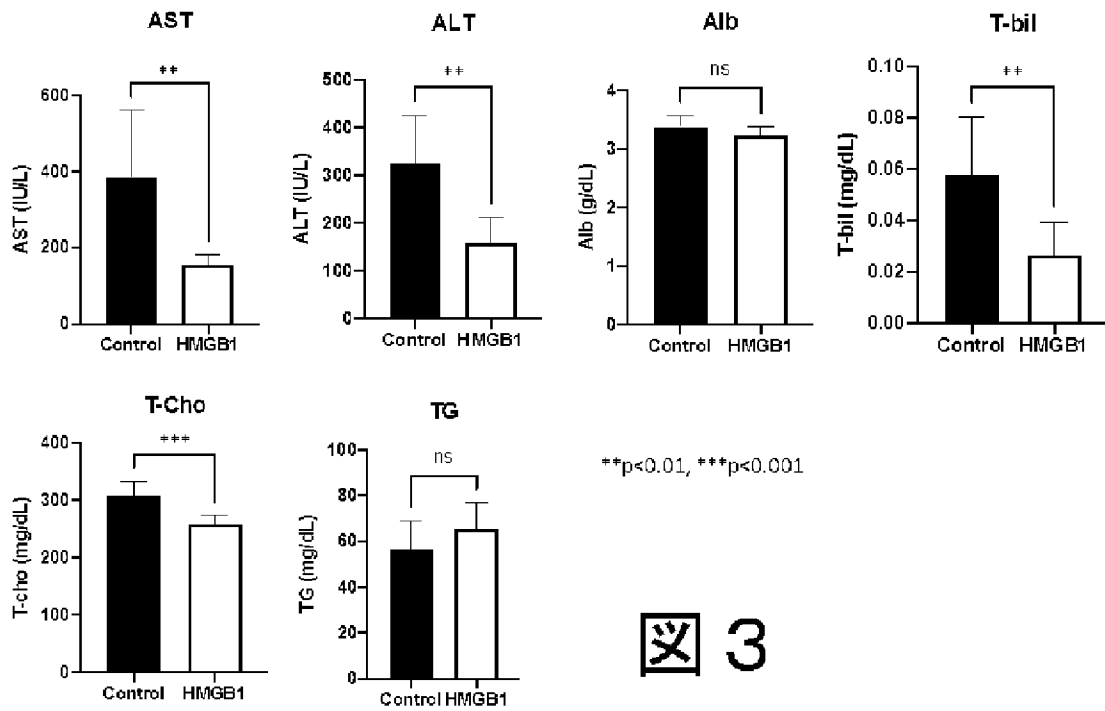
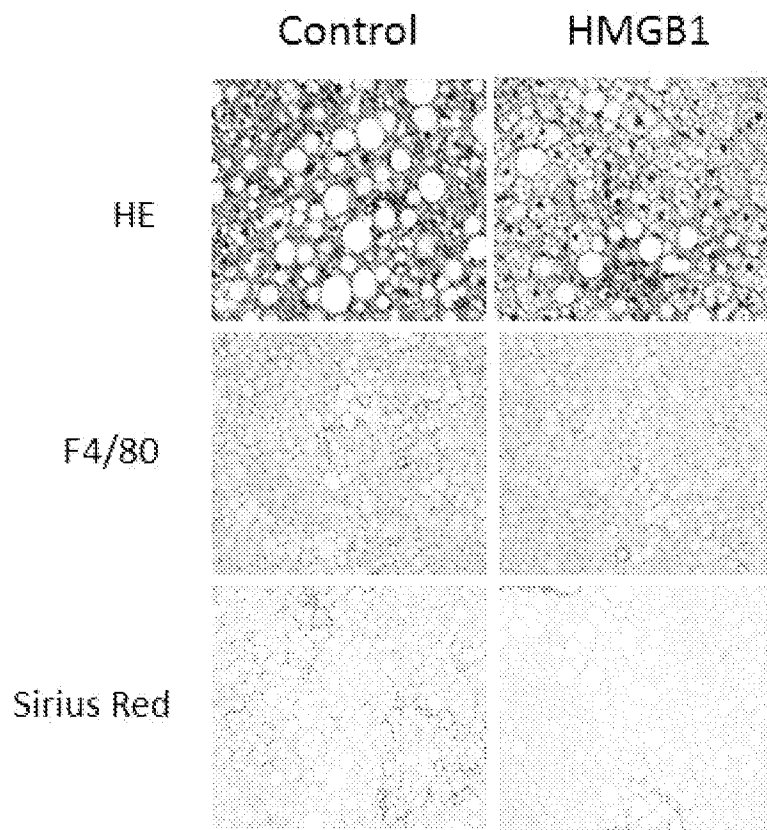


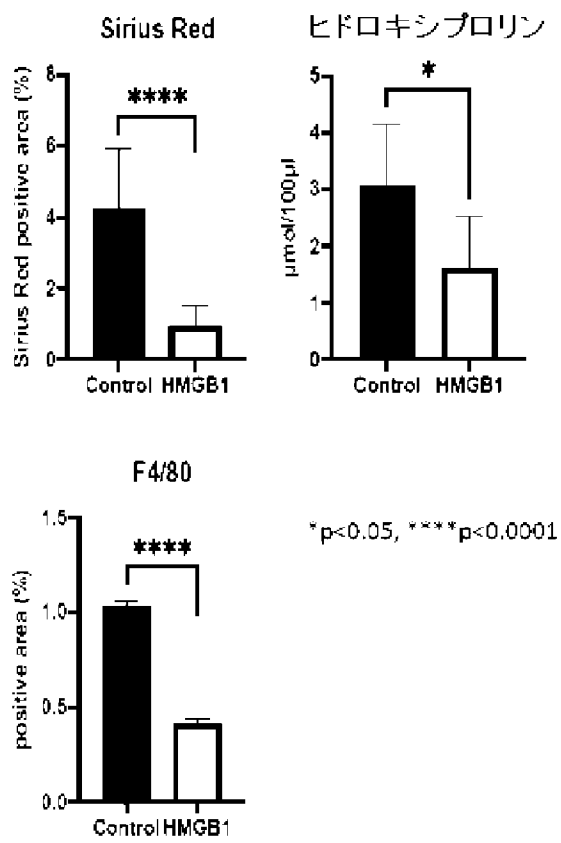
図 3

[図4]



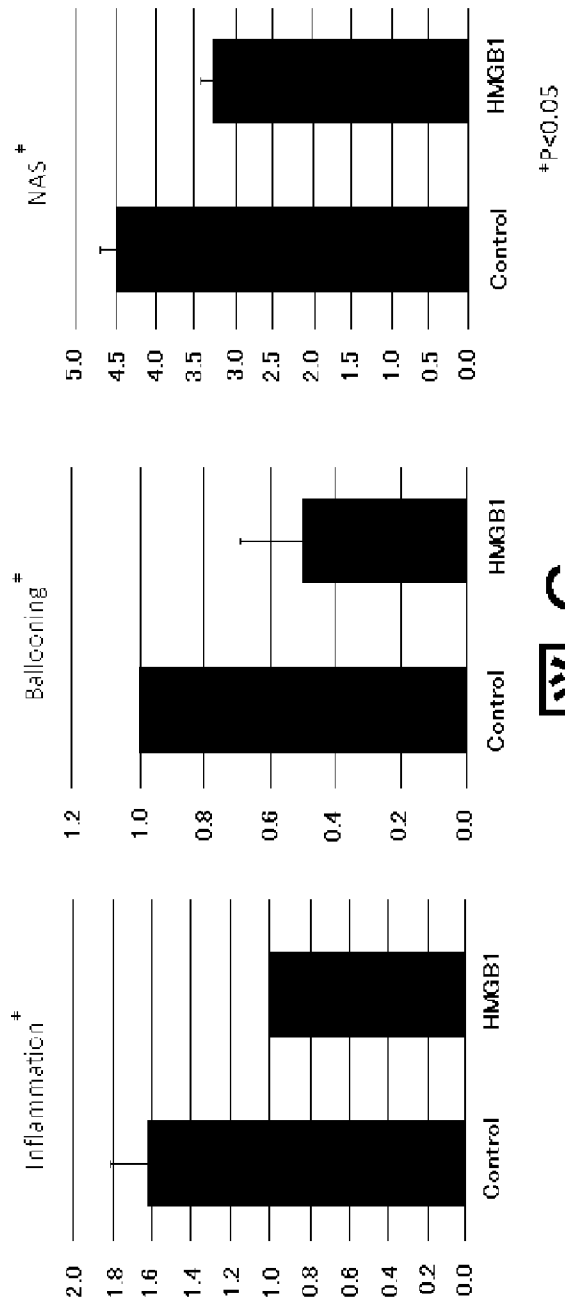
[图] 4

[図5]



[図] 5

[]6



 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/036238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 38/17(2006.01); A61P 1/16(2006.01) FI: A61K38/17 ZNA; A61P1/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K38/17; A61P1/16		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	日本初の人工ペプチド"レダセムチド(S-005151)"を用いた慢性肝疾患に対する線維化改善, 再生促進を目指した医師主導治験の開始, 新潟大学[online], 12 November 2020, [retrieved on 05 November 2021], Retrieved from the Internet: <URL:https://www.niigata-u.ac.jp/wp-content/uploads/2020/11/201112topi.pdf>, (NIIGATA UNIVERSITY), non-official translation (Improvement of fibrosis in chronic liver disease using Japan's first artificial peptide "Redasemtide (S-005151)". Start of investigator-initiated clinical trials aimed at promoting regeneration.) entire text	1-6
Y	医薬品の一般的名称について, 薬生薬審発第1016001号, [retrieved on 09 November 2021], Retrieved from the Internet: <URL:https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4538&dataType=1&pageNo=1> and <URL:https://www.mhlw.go.jp/web/t_img?img=3727191>, (PSEHB Notification no. 1016001), non-official translation (About generic names of drugs.) particularly, section of "registration number 30-6-B15", image 4	1-6
Y	Database Registry [online]. Retrieved from STN, US: AMERICAN CHEMICAL SOCIETY [retrieved on 09 November 2021]. Registry no.1606186-88-2 (Entered STN 18 May 2014) entire text	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 November 2021		Date of mailing of the international search report 22 November 2021
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	S-005151の慢性肝疾患患者を対象とした第2相試験, 国立保健医療科学院 [online], 07 January 2021, [retrieve on 05 November 2021], Retrieved from the Internet: <URL:https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/um?trial_id=jRCT2031200232>, (A phase II study of S-005151 in patients with chronic liver disease. NATIONAL INSTITUTE OF PUPBLIC HEALTH.) entire text	6
Y	NOJIRI, Shunsuke et al. Synthesized HMGB1 peptide attenuates liver inflammation and suppresses fibrosis in mice. Inflammation and Regeneration. 2021, vol. 41, Article no. 28, ISSN 1880-9693 abstract, results, discussion, conclusion, fig. 2, 7	6
Y	土屋淳紀, HMGB1の部分ペプチドを用いた慢性肝疾患に対するセルフリー治療の開発, 肝臓, 20 April 2021, vol. 62, suppl.1, p. A69, abstract no. PD2-7, (Acta Hepatologica Japonica.), non-official translation (TSUCHIYA, Atsunori. Development of cell-free treatment for chronic liver disease using partial peptide of HMGB1.) entire text	6
A	WO 2018/186480 A1 (STEMRIM INCORPORATED) 11 October 2018 (2018-10-11) entire text, particularly, paragraphs [0010], [0013]	1-6
A	US 2020/0282017 A1 (THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION) 10 September 2020 (2020-09-10) entire text, particularly, claims, fig. 8	1-6
A	JP 2021-508491 A (ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INCORPORATED) 11 March 2021 (2021-03-11) entire text	1-6

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/036238

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2018/186480	A1	11 October 2018	EP 3607963 A1 entire text, particularly, paragraphs [0011], [0014]	
				US 2020/0038486 A1	
				CA 3058877 A	
				AU 2018250076 A	
				CN 110621331 A	
				KR 10-2019-0135519 A	
				MX 2019012014 A	
				BR 112019020294 A	
US	2020/0282017	A1	10 September 2020	(Family: none)	
JP	2021-508491	A	11 March 2021	WO 2019/126097 A1 entire text	
				EP 3728593 A1	
				US 2020/0308588 A1	
				CA 3086343 A	
				AU 2018388484 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 38/17(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i FI: A61K38/17 ZNA; A61P1/16		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K38/17; A61P1/16 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII),		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	日本初の人工ペプチド「レダセムチド（S-005151）」を用いた慢性肝疾患に対する線維化改善、再生促進を目指した医師主導治験の開始, 新潟大学 [online], 2020.11.12, [retrieved on 2021.11.05], Retrieved from the Internet: <URL: https://www.niigata-u.ac.jp/wp-content/uploads/2020/11/201112topi.pdf> 全文	1-6
Y	医薬品の一般名称について, 薬生薬審発第1016001号, [retrieved on 2021.11.09], Retrieved from the Internet: <URL: https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4538&dataType=1&pageNo=1> and <URL: https://www.mhlw.go.jp/web/t_img?img=3727191> 特に、「登録番号 30-6-B15」の項、画像4	1-6
Y	DATABASE REGISTRY [Online], Retrieved from STN, US: American Chemical Society [retrieved on 2021.11.09], Registry No. 1606186-88-2 (Entered STN 2014.05.18) 全文	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
09.11.2021	22.11.2021	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 新留 素子 4U 2939 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	S-005151の慢性肝疾患患者を対象とした第2相試験, 国立保健医療科学院 [online], 2021.01.07, [retrieve on 2021.11.05], Retrieved from the Internet: <URL: https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/um?trial_id=jRCT2031200232 > 全文	6
Y	NOJIRI Shunsuke et al., Synthesized HMGB1 peptide attenuates liver inflammation and suppresses fibrosis in mice, Inflammation and Regeneration, 2021, Vol.41, Article No. 28, ISSN 1880-9693 Abstract, Results, Discussion, Conclusion, Fig.2, 7	6
Y	土屋淳紀, HMGB1の部分ペプチドを用いた慢性肝疾患に対するセルフリー治療の開発, 肝臓, 2021.04.20, Vol.62, Suppl.1, p.A69, Abstract No.PD2-7 全文	6
A	WO 2018/186480 A1 (株式会社ステムリム) 11.10.2018 (2018 - 10 - 11) 全文、特に段落[0010], [0013]	1-6
A	US 2020/0282017 A1 (THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION) 10.09.2020 (2020 - 09 - 10) 全文、特にClaims, Fig.8	1-6
A	JP 2021-508491 A (アルナイラム ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド) 11.03.2021 (2021 - 03 - 11) 全文	1-6

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/036238

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2018/186480	A1	11.10.2018	EP	3607963	A1	
				全文、特に段落[0011], [0014]			
				US	2020/0038486	A1	
				CA	3058877	A	
				AU	2018250076	A	
				CN	110621331	A	
				KR	10-2019-0135519	A	
				MX	2019012014	A	
				BR	112019020294	A	
US	2020/0282017	A1	10.09.2020	(ファミリーなし)			
JP	2021-508491	A	11.03.2021	WO	2019/126097	A1	
				全文			
				EP	3728593	A1	
				US	2020/0308588	A1	
				CA	3086343	A	
				AU	2018388484	A	