



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0103246
(43) 공개일자 2019년09월04일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/46</i> (2006.01) <i>A61K 31/395</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4178</i> (2006.01) <i>A61K 31/575</i> (2006.01)
 <i>A61P 1/16</i> (2006.01) <i>A61P 11/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 13/12</i> (2006.01) <i>A61P 43/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/46</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4178</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7022095
 (22) 출원일자(국제) 2017년12월28일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2019년07월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/068728
 (87) 국제공개번호 WO 2018/126016
 국제공개일자 2018년07월05일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/439,666 2016년12월28일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 모듀넥스 바이오 코포레이션
 영국령 버진아일랜드, 브리지1110, 토르톨라 로드
 타운, 제이 & 씨 빌딩 피.오. 박스 933, 3층</p> <p>(72) 발명자
 라우, 윌터
 미국, 캘리포니아 94002, 벨몬트 스위트 202 데이
 비스 드라이브 19
 왕, 크리스토퍼
 미국, 뉴저지 08820, 에디슨 코디 애비뉴 17
 쇼, 쇼난
 미국, 캘리포니아 90024, 로스앤젤레스 윌킨스 애
 비뉴 10600 아파트 2비</p> <p>(74) 대리인
 특허법인이름리온</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 38 항

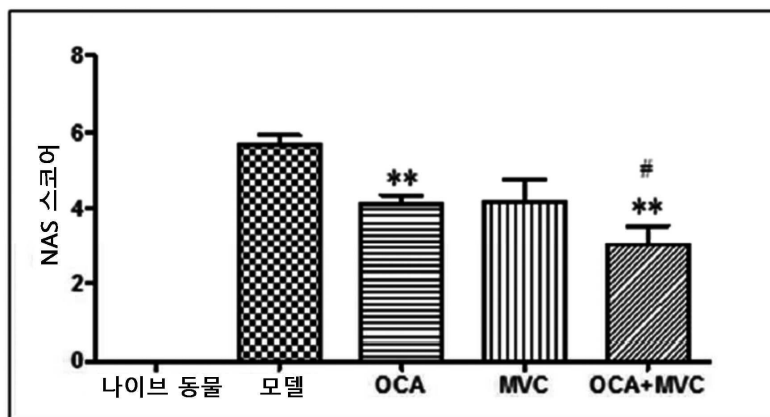
(54) 발명의 명칭 **비알코올성 지방간염(NASH) 및 간 섬유화를 위한 병용 치료**

(57) 요약

본 발명은 C-C 케모카인 수용체 5(CCR5) 길항제(예컨대, 마라비록(maraviroc) 또는 비크리비록(vicriviroc) 또는 세니크리비록(cenicriviroc))의 유효한 양 및/또는 C-C 케모카인 수용체 2(CCR2) 길항제의 유효한 양, 또는 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제(예컨대, 오베타콜릭산(OCA))의 유효한 양과 함께 CCR5/CCR2 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 비알코올성 지방간염(NASH)과 같은 CCR5 및/또는 CCR2 매개 질환의 치료방법에 관한 것이다. "유효한 양"은 각 제제 단독의 규칙적인 임상 용량 또는 FXR 수용체 작용제 및/또는 CCR5/CCR2 길항제의 감소된 용량일 수 있다. 병용은 (1) 향상된 효능 및 (2) 부작용, 특히, OCA 또는 그 유사체의 투여와 관련된 부작용의 실질적인 감소, 즉, 간 효소 증가에 대해 보다 낮은 영향, 및 (3) 소양증의 보다 낮은 심각도 및 빈도를 가지고 NASH의 치료에 유효하다. 고정된 용량 병용은 보다 나은 효능 및 안전성 프로파일을 위해 제공한다.

대표도 - 도1a

NAS 스코어



**p<0.001 vs. 모델 그룹; #p<0.05 vs. OCA 그룹

(52) CPC특허분류

A61K 31/5545 (2017.08)

A61K 31/575 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 13/12 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

FXR 매개 질환 또는 C-C 케모카인 수용체 5(CCR5)/CCR2 매개 염증성 질환을 가진 인간 환자를 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 상기 환자에게 CCR5/CCR2 길항제의 유효한 양 및 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 CCR5 매개 염증성 질환 또는 FXR 매개 질환은 비알코올성 지방간염(NASH)인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 CCR5/CCR2 매개 염증성 질환은 섬유성 질환인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 섬유성 질환은 간 섬유화인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 FXR 매개 질환은 원발 담즙성 경화증인, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 섬유성 질환은 폐 섬유화 또는 신장 섬유화인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CCR5/CCR2 길항제는 마라비록(maraviroc), 비크리비록(vicriviroc) 또는 세니크리비록(cenicriviroc), MLN-1202(AB), CCX-140, PF-4136309, JNJ- 17166864, AZD-2423, INCB-003284, BMS-741672, MK-0812 또는 PF-04634817인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 FXR 작용제는 오벤틱콜릭산(OCA), PX104 또는AKN-083인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 CCR5 길항제는 마라비록(maraviroc)이고, 상기 FXR 작용제는 OCA인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 CCR5/2 길항제는 세니크리비록(cenicriviroc)이고, 상기 FXR 작용제는 OCA인, 방법.

청구항 11

제8항, 제9항 또는 제10항에 있어서,
상기 OCA의 2 내지 10 mg 사이는 1일 1회 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 12

C-C 케모카인 수용체 5(CCR5)/CCR2 매개 염증성 질환 또는 FXR 매개 질환을 가진 인간 환자를 치료하기 위한 파
네소이드 X 수용체(FXR) 작용제와 병용하기 위한 CCR5/CCR2 길항제.

청구항 13

제12항에 있어서,
상기 CCR5 매개 염증성 질환 또는 FXR 매개 질환은 비알코올성 지방간염(NASH)인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 14

제12항에 있어서,
상기 CCR5/CCR2 매개 염증성 질환은 섬유성 질환인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 15

제14항에 있어서,
상기 섬유성 질환은 간 섬유화인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 FXR 매개 질환은 원발 담즙성 경화증인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 섬유성 질환은 폐 섬유화 또는 신장 섬유화인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CCR5/CCR2 길항제는 마라비록(maraviroc), 비크리비록(vicriviroc) 또는 세니크리비록(cenicriviroc), MLN-1202(AB), CCX-140, PF-4136309, JNJ- 17166864, AZD- 2423, INCB-003284, BMS-741672, MK-0812 또는 PF-04634817인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 19

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FXR 작용제는 오베타콜릭산(OCA), PX104 또는AKN-083인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 20

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CCR5 길항제는 마라비록(maraviroc)이고, 상기 FXR 작용제는 OCA인, CCR5/CCR2 길항제.

청구항 21

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CCR5/2 길항제는 세니크리비록(cenicriviroc)이고, 상기 FXR 작용제는 OCA인, 방법.

청구항 22

제19항, 제20항 또는 제21항에 있어서,

상기 OCA의 2 내지 10 mg 사이는 1일 1회 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 23

CCR5 길항제, CCR2 길항제 또는 CCR5/CCR2 길항제의 유효한 양 및 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 FXR 작용제는 오베티콜릭산(OCA), PX104 또는 AKN-083인, 약학적 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 FXR 작용제는 오베티콜릭산(OCA)인, 약학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 OCA의 2 내지 10 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 OCA의 1 내지 5 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 마라비록(maraviroc)의 유효한 양을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 29

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 마라비록(maraviroc)의 100 내지 300 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 30

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 마라비록(maraviroc)의 200 내지 600 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 31

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 비크리비록(vicriviroc)의 유효한 양을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 32

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 비크리비록(vicriviroc)의 5 내지 50 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 33

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 세니크리비록(cenicriviroc)의 유효한 양을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 34

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 세니크리비록(cenicriviroc)의 50 내지 400 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 35

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 MK 0812의 유효한 양을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 36

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 MK 0812의 2 내지 50 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 37

제25항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 OCA의 2-8 mg, 2-7 mg, 4-6 mg 또는 5 mg 사이를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 38

제23항 내지 제27항 또는 제37항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 MLN-1202(AB), CCX-140, PF-4136309, JNJ- 17166864, AZD- 2423, INCB-003284, BMS-741672, MK-0812, PF-04634817, 마라비록(maraviroc)(MVC), 비크리비록(vicriviroc) 또는 세니크리비록(cenicriviroc)의 유효한 양을 포함하는, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2016년 12월 28 일자 출원된 미국 가출원 제62 / 439,666 호의 이익을 주장하고, 그 전체 내용은 참고문헌으로서 본원에 통합된다.

[0002] 본 발명은 비알코올성 지방간염(NASH) 및 간 섬유화를 위한 병용 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 비알코올성 지방간염(NASH)은 삶의 질에 중요한 영향을 미치는 서서히 및 느리게 진행되는 질환이다. 이는 결국 간경화, 보상부전 간 질환 및/또는 간세포 암종을 유발할 수 있다. 본질적인 특징은 지방증, 염증성 케모카인의 방출, 염증성 및 섬유화로부터 지속적으로 손상시킨다. 염증으로 연관된 섬유화는 질환 진행을 위한 주요 추진 요인이다. 다양한 메커니즘을 가진 다중 약물은 임상 시험에서 시험되었지만, 효과적인 치료가 아직 승인되지 않았다.

- [0004] NASH에 대한 임상 개발의 다른 단계에서 이제 다수의 신규 분자가 있으나, 오직 한계/보통의 효과만이 보고되었다(1, 2).
- [0005] CCR 길항제는 hiv의 치료를 위한 hiv 진입 억제제로서 처음 개발되었다. 이는 간 지방증이 CCL5/rantes 및 그 수용체 CCR5를 포함하는 케모카인의 증가에 연관됨을 보여주었다(3). CCR5에 대한 다른 리간드는 CCL3, CCL4, CCL7, CCL13 및 CCL16를 포함한다. 마라비록(maraviroc)에 의한 CCR5의 억제는 NAS 스코어 및 섬유화를 감소시키기 위한 동물 모델에서 효과적임을 보여주었다(4). 간 섬유화의 감소는 마라비록(maraviroc) 치료를 받은 동안 HCV 감염을 가진 HIV 환자에서 관찰되었다(5). 최근 연구는 CCR5 및 CCR2 모두를 표적하는, 세니크리비록(cenicriviroc)이 NASH에 한계 효과 및 섬유화에 상대적으로 보다 상당한 효과를 가진다(2,6). 세니크리비록(cenicriviroc)은 NASH를 위한 임상 개발 하에 있다. 다른 임상 단계 CCR5 길항제는 비크리비록(vicriviroc)이다. NASH에 CCR5 길항제의 1차 효능은 NAS 스코어에 리스제공자(lessor) 효과를 가진 섬유화에 그 효과에서 주요하게 반영된다(2). CCR2는 마찬가지로 간에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고된바 있다(7).
- [0006] 오베틱콜릭산(OCA)은 6-에틸-케모디옥시콜릭산의 화학적 구조를 가진 세미-합성 담즙산 유사체이다. 작용의 메커니즘은 파네소이드 X 수용체(FXR)의 활성화를 통한 것이다. 그는 몇몇 간 질환 및 연관된 장애를 위한 약학적 제제로서 임상 개발을 겪는다. 그는 2016년에 US FDA에 의해 원발 담즙성 담관염의 치료를 위해 승인되었다. NASH를 위한 임상 프로그램은 3상 개발 하에 있다.
- [0007] 전임상 독성학 연구는 OCA의 독성의 표적 시스템이 간담즙성 시스템임을 보여주었다. 래트에서 26주 구강 독성 연구에서, OCA로 치료는 임상 화학 파라미터(예컨대, ALT, AST 및 ALP에서 증가) 변화를 생산하였고, 간 중량 및 담관 이상 증식(9)을 증가시켰다(9). 개에서 9개월 구강 독성 연구에서, OCA는 간 기능(피부, 점막 및 눈의 노란 변색) 및 상승된 ALT 수준과 연관될 수 있는 독성의 임상 증상을 생성하였다. 또한, 간 독성은 임상 시험에서 보고되었고; 100명 환자 노출 연수(PEY) 당, 간 바이오화학 시험에서 모든 심각한 및 그렇지 않으면 임상적으로 중요한 간-관련 이상 반응 및 분리된 상승을 위한 노출-조정된 발생률은: 플라시보 그룹에서 2.4%와 비교하여, 10 mg 그룹에서 5.2%, 25 mg 그룹에서 19.8% 및 50 mg 그룹에서 54.5% 였다(10).
- [0008] OCA는 가려움증 및 HDL의 감소를 포함하는, 용량 관련 부작용을 야기하기 위해 보여졌다. 가려움증은 OCA에 대한 가장 흔한 이상 반응 중 하나이고; 빈도는 최대 80%로 보고되었고, 또한 가려움증으로 인한 용량 관련 중단 역시 보고되었다. 심각한 가려움증은 OCA를 위한 미국 패키지 삽입에서 경고 및 주의 사항 중 하나로서 나열되었고; 때로는 용량 감소 및/또는 일시적인 복용 중단이 필요할 것이다(8). 개발의 다른 단계 하에 FXR을 표적하는 몇몇 다른 신규 분자 실체가 있다.
- [0009] 임상 및 전임상 데이터 모두 CCR5 또는 CCR2/5 길항제 또는 FXR 작용제로서 OCA를 사용하는 FXR 경로를 통한 표적화에 의해 달성되는 미미한 내지 보통의 효능이 있음을 나타내었다(1, 2). 이는 OCA가 단독 다음 18개월 치료를 가진 2000명 NASH 환자(10)와 함께 임상 시험 하에 있는 이유 중 하나일 수 있다. 전-임상적으로, 효능은 역시 미미하다. 전임상 및 인간 데이터는 CCR5, 또는 CCR2/5 길항제를 사용하여 CCR5, 또는 CCR2/5의 표적화가 섬유화 감소에 효과적이었지만, 훨씬 작은 효과가 NAS 스코어 또는 지방증과 함께 관찰됨을 나타내었다(2). NASH는 만성 질환이고 대부분 환자는 양성 질환의 원인을 가진다; 이러한 이유로, 효과적인 뿐만 아니라 매우 안전한 치료 옵션을 갖는 것이 필수적이다. 따라서, 전체 효능을 증가시키고 안전성 프로파일을 향상시키기 위해 NASH/간 섬유화를 치료하는 개선된 방법이 필요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) 1. Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, Lavine JE, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic,non-alcoholic steatohepatitis (FLINT):a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385: 956-65.
- (비특허문헌 0002) 2. <http://www.businesswire.com/news/home/20160725005384/en/Tobira-Therapeutics-Announces-Clinically-Statistically-Significant-Improvement>
- (비특허문헌 0003) 3. Seki E1, De Minicis S, Gwak GY, Kluwe J, Inokuchi S, Bursill CA, Llovet JM, Brenner DA, Schwabe RF, CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. J Clin Invest. 2009 Jul;119(7):1858-70

- (비특허문헌 0004) 4. Laura Perez-Martinez, Patricia Perez-Matute, Javier Aguilera-Lizarraga, et al: Maraviroc, a CCR5 antagonist, ameliorates the development of hepatic steatosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), J. Antimicrob. Chemother. (2014)doi:10.1093/jac/dku071
- (비특허문헌 0005) 5. Gonzalez EO, Boix V, Deltoro MG, Aldeguer JL, Portilla J, et al:The effects of Maraviroc on liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. J Int AIDS Soc. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19643. doi: 10.7448/IAS.17.4.19643.
- (비특허문헌 0006) 6. Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, Richman LP, Thompson M, Hong F, Chou HL, Hashiguchi T, Plato C, Poulin D, Richards T, Yoneyama H, Jenkins H, Wolfgang G, Friedman SL.Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis.PLoS One. 2016 Jun 27;11(6):e0158156. doi: 10.1371/journal.pone.0158156.
- (비특허문헌 0007) 7. Seki E, de Minicis S, Inokuchi S, Taura K, Miyai K, van Rooijen N, Schwabe RF, Brenner DA.CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice Hepatology. 2009 Jul;50(1):185-97. doi: 10.1002/hep.22952
- (비특허문헌 0008) 8. US label of Obeticholic Acid (Oacliva). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207999Orig1s000Lb1.pdf
- (비특허문헌 0009) 9. Summary of Pharmacology Review for Obeticholic Acid (liva) http://www.accessdata.fda.gov/mwginternal/de5fs23hu73ds/progress?id=WFZ3PwF4uCkU81F_46n3pQy0kvZdamy5gZ6wtD5mqUk,
- (비특허문헌 0010) 10. Summary of Medical Review for Obeticholic Acid (Ovaliva). <http://www.accessdata.fda.gov/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=mus83V849Br8KocyHQk176o-VDoGe2hf07NzsYxAC7M>,
- (비특허문헌 0011) 11. Randomized Global Phase 3 Study to Evaluate the Impact on NASH With Fibrosis of Obeticholic Acid Treatment (REGENERATE):<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548351>
- (비특허문헌 0012) 12. Obeticholicacid phase 3 study in NASH: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548351>
- (비특허문헌 0013) 13. 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 AJ, 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.
- (비특허문헌 0014) 14. Machado MV, Michelotti GA, Xie G, de Almeida TP, Boursier J, Bohnic B, et al. (2015) Mouse Models of Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis Reproduce the Heterogeneity of the Human Disease. PLoS ONE 10(5): e0127991. doi:10.1371/journal.pone.0127991

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 심지어 FXR이 전체 용량에 비해 보다 적은 용량으로 제공될 때, CCR5 또는 CCR2 억제제 또는 CCR2/5를 표적하는 분자(들) 및 FXR 작용제의 병용이 각 제제 단독에 비해 보다 적은 부작용을 가진 NASH를 치료하는데 보다 효과적임을 본원에서 지금 발견하였다.
- [0012] 구체적으로, NASH의 마우스 모델에서 CCR5 억제제 마라비록(maraviroc) 및 FXR 작용제 오벤틱콜릭산(OCA)이 각 단독으로 및 병용하여 각각 투여되었을 때, 다음 관찰이 이루어졌다(실시예 참고):
- [0013] - 병용 치료는 NAS 스코어를 감소시키는데 각 단일 제제 단독에 비해 보다 효과적이었다(도 1a).
- [0014] - 병용 치료는 간 섬유화를 감소시키는데 각 단일 제제 단독에 비해 보다 효과적이었다(도 3a).

- [0015] - 병용 치료는 간 염증성 스코어를 감소시키는데 각 단일 제제 단독에 비해 보다 효과적이었다(도 4a).
- [0016] - 병용 치료는 간 간세포 별루닝 스코어를 감소시키는데 각 단일 제제 단독에 비해 보다 효과적이었다(도 5a), 별루닝에 상승 효과가 보여졌다. 더욱이, 제제 모두의 절반 용량이 투여되었을 때, 별루닝의 부재가 관찰되었다.
- [0017] - 병용 치료는 간 지방증 스코어를 감소시키는데 각 단일 제제 단독에 비해 보다 효과적이었다(도 6a).
- [0018] - 전체 용량 CCR5/CCR2 길항제와 함께 OCA의 용량 감소(OCA의 절반 용량 또는 보다 큰 감소)는 적절한 효능을 생성할 수 있으나, 장기 만성 치료 설정에서 독성을 감소시켰다.
- [0019] 더욱이, OCA로 치료한 마우스에서 관찰된 AST 및 ALP 간 효소의 상승은 MVC 및 OCA 모두로 치료된 마우스에서 관찰되지 않았고(도 7a-8a), 이는 OCA에 의해 유발되는 바람직하지 않은 간 독성이 MVC로 병행 치료에 의해 완화될 수 있음을 나타낸다. 이러한 발견에 기반하여, CCR5 길항제(및/ 또는 CCR2 길항제) 및 FXR 작용제(OCA와 같은)를 가진 NASH 및 다른 C-C 케모카인 수용체 5(CCR5) 매개 (및/또는 CCR2 매개) 염증성 질환의 치료방법은 본원에 개시된다. CCR2 길항제 MK 0812가 CCR5 길항제 MCV 대신에 투여되었거나(도 7b 및 8b), CCR5 억제제 마라비록(maraviroc) 및 CCR2 길항제 MK 0812의 병용을 사용하여 CCR2/5로 치료하였을 때(데이터 미도시), 유사한 관찰이 기록되었다.

과제의 해결 수단

- [0020] 본 발명의 일 구현예는 C-C 케모카인 수용체 5(CCR5) 매개 염증성 질환; CCR2 매개 염증성 질환; 또는 CCR2/5 수용체 매개 염증성 질환을 가진 인간 환자의 치료방법이다. 상기 방법은 상기 환자에게 CCR5 길항제(마라비록(maraviroc), 비크리비록(vicriviroc) 또는 세니크리비록(cenicriviroc)과 같은); 또는 CCR2 길항제(MLN-1202(AB), CCX-140, PF-4136309, JNJ-17166864, AZD-2423, INCB-003284, BMS-741672, MK-0812, PF-04634817과 같은); 또는 CCR2/5 길항제(세니크리비록(cenicriviroc)과 같은)의 유효한 양 및 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0021] 본 발명의 다른 구현예는 C-C 케모카인 수용체 5(CCR5) 매개 염증성 질환을 가진 인간 환자의 치료방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 CCR5 길항제의 유효한 양 및 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 다른 구현예는 C-C 케모카인 수용체 2(CCR2) 매개 염증성 질환을 가진 인간 환자의 치료방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 CCR2 길항제의 유효한 양 및 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 다른 구현예는 C-C 케모카인 수용체 CCR2/5 매개 염증성 질환을 가진 인간 환자의 치료방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 CCR2/CCR5 길항제의 유효한 양 및 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] 본 발명의 다른 구현예는 NASH 또는 담즙성 간경변 또는 FXR 작용제에 의해 적용가능한 적응증과 같은 FXR 매개 질환의 치료방법이다. 상기 방법은 FXR 작용제의 안전성 프로파일 및/또는 효능을 향상시키기 위해 CCR5 길항제의 유효한 양을 병용하여 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0023] 본 발명의 다른 구현예는 NASH 또는 담즙성 간경변 또는 FXR 작용제에 의해 적용가능한 적응증과 같은 FXR 매개 질환의 치료방법이다. 상기 방법은 FXR 작용제의 안전성 프로파일 및/또는 효능을 향상시키기 위해 CCR2 길항제의 유효한 양을 병용하여 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0024] 본 발명의 다른 구현예는 NASH 또는 담즙성 간경변 또는 FXR 작용제에 의해 적용가능한 적응증과 같은 FXR 매개 질환의 치료방법이다. 상기 방법은 FXR 작용제의 안전성 프로파일 및/또는 효능을 향상시키기 위해 CCR2/5 길항제의 유효한 양을 병용하여 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다.

발명의 효과

- [0025] 상기 개시된 병용 치료는 (1) 향상된 효능 및 (2) 부작용, 특히, OCA 또는 그 유사체 투여와 관련된 부작용의 실질적인 감소, 즉, 간 효소 증가에 대해 보다 낮은 영향, 및 소양증의 보다 낮은 심각도 및 빈도를 가진 NASH와 같은 CCR5 및/또는 CCR2 매개 염증성 질환 또는 FXR 매개 염증성 질환의 치료에 유효하고, (3) 상기 FXR 작용제의 전체 용량은 부작용을 감소시키는 동안 병용된 효능을 획득하기 위해 감소될 수 있다. 개시된 병용 치료로, OCA의 보다 낮은 용량이 OCA가 단독으로 투여될 때에 비해 비교할만한 효능을 획득하기 위해 필요로 할 것임이 예상된다.

도면의 간단한 설명

[0026]

도 1a는 NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 MVC가 NAS 스코어의 미미한 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이나, OCA 및 MVC 모두가 전체 용량 병용 또는 절반 용량 병용과 같은 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다. 도 1b는 NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 CCR2 길항제 (MK 0812)가 NAS 스코어의 미미한 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이나, OCA 및 MK 0812 모두가 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다. 30 mg/kg 대신 15 mg/mg로 OCA의 용량의 절반이 1일 2회 10 mg으로 MK 0812와 함께 투여되었을 때, 특히 주목할만한 효과가 확인되었고, CCR2 길항제 단독 또는 OCA의 절반 용량이 거의 효과가 없는 것으로 여겨졌다.

도 2a는 NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 MVC가 콜라겐의 염색에 의해 입증된 섬유화의 감소와 연관되었음을 보여주는 간 조직학이나, OCA 및 MVC 모두가 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다. 도 2b는 콜라겐 단독 또는 조합으로 염색함으로써 입증된 바와 같이, NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 MK 0812가 섬유화의 감소와 연관되었음을 보여주는 간 조직학이다.

도 3a는 NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 MVC가 섬유화 스코어의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이나, OCA 및 MVC 모두가 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다. 도 3b는 NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 MK 0812가 섬유화 스코어의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이나, OCA 및 MK 0812 모두가 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다. 30 mg/kg 대신 15 mg/mg로 OCA의 용량의 절반이 1일 2회 10 mg으로 MK 0812와 함께 투여되었음에 특히 유의해야 한다.

도 4a는 NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 MVC가 간 염증성의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이나, OCA 및 MVC 모두가 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다. 도 4b는 NASH의 마우스 모델에서 단독으로 투여된 OCA 및 MK 0812가 간 염증성의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이나, OCA 및 MK 0812 모두가 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다.

도 5a는 NASH의 마우스 모델에서 MVC가 간세포 별루닝 스코어의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이나, OCA 및 MVC 모두가 병용으로 투여되었을 때, 보다 실질적인 효과는 관찰되었다. 오직 간세포 별루닝에 OCA의 한계 효과는 기록되었다. OCA 및 MVC 모두가 사용되었을 때, 별루닝에 대한 효과는 단일 제제 단독에 비해 보다 크다. 더욱이, 놀랍게도 MVC 및 OCA 모두가 절반 용량으로 투여되었을 때, 별루닝은 검출되지 않았다. 도 5b는 NASH의 마우스 모델에서 MK 0812 및 OCA 모두가 간세포 별루닝 스코어의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이다.

도 6a는 NASH의 마우스 모델에서 OCA가 지방증의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프인 반면, 오직 지방증에 한계 효과는 MVC 단독과 함께 관찰되었다. OCA 및 MVC 모두가 병용으로 투여되었을 때, 지방증에 보다 실질적인 효과는 획득되었다. 도 6b는 NASH의 마우스 모델에서 OCA가 지방증의 감소와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프인 반면, 지방증에 분명한 효과는 MVC 단독과 함께 또는 OCA의 절반 용량과 함께 관찰되지 않았다. 그러나, MK 0812와 함께 OCA의 절반-용량의 병용은 OCA의 전체 용량만큼 효과적이다.

도 7a는 NASH의 마우스 모델에서 OCA 단독의 투여가 간 효소 AST의 증가와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이다. 이러한 반대 효과는 MVC 단독과 함께 또는 OCA 및 MVC로 처리된 마우스에서 관찰되지 않았다. OCA로 처리된 마우스 및 OCA/MVC로 처리된 마우스 사이에 AST의 차이는 통계적으로 유의적이다. 도 7b는 NASH의 마우스 모델에서 OCA 단독의 투여가 간 효소 AST의 증가와 연관되었음을 보여주는 막대 그래프이다. 이러한 반대 효과는 MK 0812 단독과 함께 또는 OCA 및 MK 0812로 처리된 마우스에서 관찰되지 않았다. OCA로 처리된 마우스 및 OCA/MK 0812로 처리된 마우스 사이에 AST의 차이는 통계적으로 유의적이다.

도 8a는 NASH의 마우스 모델에서 OCA 단독의 투여가 간 효소 ALP의 증가와 연관되었으나, MVC로 또는 OCA 및 MVC로 처리된 마우스에서는 아님을 보여주는 막대 그래프이다. OCA로 처리된 마우스 및 OCA/MVC로 처리된 마우스 사이에 ALP의 차이는 통계적으로 유의적이다. 도 8b는 NASH의 마우스 모델에서 OCA 단독의 투여가 간 효소 ALP의 증가와 연관되었으나, MK 0812로 처리된 마우스에서는 아님을 보여주는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027]

"C-C 케모카인 수용체 5(CCR5) 매개 염증성 질환"은 CCR5-축(CCL3, CCL4, CCL5, CCL X 와 같은 CCL5의 리간드 및 CCR5 수용체를 포함함)의 비정상적인 활성화에 의해 적어도 부분적으로 야기된 염증을 특징으로 하는 질환 또는 상태 또는 CCR5의 억제에 의해, 적어도 부분적으로, 완화될 수 있는 그 증상을 나타낸다. CCR5 매개 염증성

장애의 예시는 비알코올성 지방간염(NASH), 섬유성 질환(예컨대, 간 섬유화, 신장 섬유화 및 폐 섬유화) 및 원발 담즙성 경화증을 포함한다. "C-C 케모카인 수용체 2(CCR2) 매개 염증성 질환"은 CCR2-축의 비정상적인 활성화에 의해 적어도 부분적으로 야기된 염증을 특징으로 하는 질환 또는 상태를 나타낸다. "CCR5/CCR2 매개 염증성 질환"은 CCR5-축 및/또는 CCR2-축의 비정상적인 활성화에 의해 적어도 부분적으로 야기된 염증을 특징으로 하는 질환 또는 상태를 나타낸다.

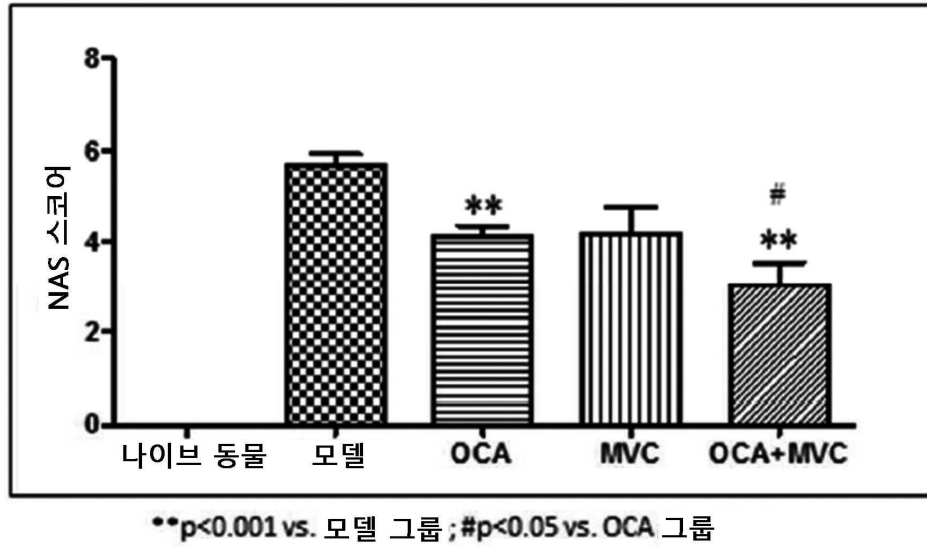
- [0028] FXR 매개 질환은 FXR의 비정상적인 활성화에 의해, 적어도 부분적으로, 야기된 NASH 또는 원발 담즙성 경화증과 같은, 질환을 나타낸다.
- [0029] "CCR5/CCR2 길항제"는 CCR5 및/또는 CCR2를 억제하는 화합물을 의미한다.
- [0030] "CCR5 길항제"는 CCR5를 억제하는, 마라비록(maraviroc; MVC), 비크리비록(vicriviroc) 또는 세니크리비록(cenicriviroc)을 포함하는 높은 상동성이 있는 중-특이 길항제의 과를 의미한다.
- [0031] 마라비록(maraviroc)은 HIV 적응증의 치료를 위해 Selentry의 상표명 하에 NY, New York, Pfizer에 의해 최근 허가되었다.
- [0032] 비크리비록(vicriviroc)은 Kenilworth NJ, Merck/MSD에 의해 최근 보류된, legacy Schering-Plough에 의해 개발된 CCR5 길항제이다.
- [0033] 세니크리비록(cenicriviroc)은 CA 94080, South San Francisco, Tobira에 의해 NASH 및 HIV의 치료를 위한 개발 하에 CCR5 및 CCR2 이중 길항제이다.
- [0034] CCR2 길항제는 MLN-1202(AB), CCX-140, PF-4136309, JNJ- 17166864, AZD-2423, INCB-003284, BMS-741672, MK-0812 또는 PF-04634817을 포함하는 CCR2를 억제하는 높은 상동성이 있는 중-특이 길항제의 과를 의미한다.
- [0035] FXR 작용제는 Ny 10011, New York, floor 5, Suite 5050, 450 W 15th street, Intercept Pharmaceuticals에 의한 원발 담즙성 담관염을 위해 승인된 임상 단계 화합물인, 오벤틱콜릭산(OCA)을 포함하고, 상기 OCA는 NASH를 위한 3상 임상 개발에 있다. 또한, Ca, Forest City, Gilead와 파트너인, Germany, Ludwigshafen, Phenex에 의한 개발 하에 FXR 작용제인, PX104; CA, Irvine, Allergan에 의해 인수될 예정인, Akarna Therapeutics에 의해 개발된, AKN-083을 포함한다.
- [0036] 또한, 본 발명은 마라비록(maraviroc) 및 비크리비록(vicriviroc) 및 세니크리비록(cenicriviroc)과 같은 CCR5, CCR2 또는 CCR2/5 길항제의 중수소화된 버전을 포함한다. 이러한 중수소화된 CCR5, CCR2 또는 CCR2/5 길항제는 CCR5, CCR2 또는 CCR2/5 길항제 각각의 상응하는 비-중수소화된 버전과 유사하게, CCR5, CCR2 또는 CCR2/5 길항작용을 통한 작용의 메커니즘을 가진다.
- [0037] "유효한 양"은 CCR5/CCR2 매개 염증성 질환 또는 FXR 매개 질환을 가진 인간 환자에게 투여하는 경우, 원하는 치료학적 효과를 획득하는 CCR5 길항제의 양, CCR2 길항제의 양 또는 CCR2/5 길항제의 양 및 FXR 작용제의 양, 예컨대, 다른 CCR5 길항제가 다른 용량으로 투여됨: 마라비록(maraviroc)의 경우, 용량은 1일 2회 100 내지 300 mg 사이 또는 1일 1회 200 내지 600 mg이고, 비크리비록(vicriviroc)의 경우, 1일 1회 5 내지 50 mg 사이이고, 세니크리비록(cenicriviroc)은 1일 1회 50 내지 400 mg 이고, MK 0812는 1일 1회 또는 2회 2 내지 50 mg임을 언급한다. 대안적으로, 유효한 양을 결정하기 위해, 숙련된 당업자는 각각 승인된 의약을 위한 제품 라벨, 즉, CCR5 길항제는 예를 들면, 1일 1회 경구로, 임상적으로 승인된 용량 또는 보다 낮은 용량 중 하나에서 OCA와 병용하여 투여됨을 언급할 수 있다. 마라비록(maraviroc) 또는 비크리비록(vicriviroc)과 같은 CCR5 길항제는 단독으로 또는 OCA와 병용하여 고정된 용량으로서 투여될 수 있다. 마찬가지로, CCR2 또는 CCR2/5를 표적하는 제제는 단독으로 또는 OCA와 병용하여 고정된 용량으로서 투여될 수 있다.
- [0038] 임상적으로 승인된 10 mg으로 OCA는 10 mg의 시작 용량으로 각 투여되거나 적정 용량은 용량 관련 부작용과 연관된다. 가장 중요한 이상 반응은 가려움증(pruritus) 및 HDL의 감소이다. 플라시보 그룹으로부터 30%와 비교하여, 가려움증의 56% 및 70%는 각각 1일 1회 10 mg 및 적정 요법으로 보고되었다. 심각한 가려움증은 OCA를 받은 환자의 약 19-23%에서 보고되었다(7). HDL에서 용량 관련 감소는 역시 보고되었다. CCR5 길항제, CCR2 길항제 또는 CCR5/CCR2 길항제의 병용으로, OCA가 단독으로 투여되는 동안 OCA의 보다 작은 용량이 비교할만한 효능을 획득하기 위해 필요로 할 것임이 예상된다. 이러한 경우에, CCR5 길항제, CCR2 길항제 또는 CCR2/5 길항제와 병용하여 사용하는 OCA의 2-10 mg, 2-8 mg, 2-7 mg, 4-6 mg 또는 5 mg 또는 10 mg 미만 용량은 미래 임상 용량이 될 것이다.

- [0039] 본원에서 인용된 모든 참고문헌은 참고문헌으로서 본원에 통합된다.
- [0040] **실시예**
- [0041] 본 발명자들은 NASH 및 섬유화가 당뇨병 및 고지방 식이의 순차적인 유도에 의해 유도되었던 데에서 잘 검증된 마우스 모델을 이용하였다(14). 2일째, C59BL/6J 마우스는 스트랩토조신으로 주사된 다음, 4주로부터 9주까지 고지방 식이를 처리하였다. 9주째, 이들 마우스는 안락사되었다. NASH 및 그 차후 질환 공정의 개입은 4주 동안 단독 또는 병용 중 하나로, 경구로 1일 1회 45 mg/kg 및 1일 1회 OCA 30 mg/kg의 용량으로 CCR5 길항제 마라비록(maraviroc)의 투여에 의해 수행되었다.
- [0042] 도 1a에 나타난 바와 같이, CCR5 길항제 마라비록(maraviroc) 단독은 NAS 스코어에 제한된 효과를 미쳤고, OCA 단독은 오직 NAS 스코어의 보통의 감소를 일으켰다. OCA와 함께 CCR5 길항제의 병용은 NAS 스코어의 상당한 감소를 야기하였고, NAS 스코어를 감소시키는데 어떤 단일 제제 단독에 비해 보다 효과적이었다. NAS 스코어는 비알코올성 지방간염 임상 연구 네트워크에 의한 합의에 따라 결정되었다(13).
- [0043] 도 2a에 나타난 바와 같이, CCR5 길항제 마라비록(maraviroc) 및 OCA 모두는 콜라겐 염색에 의해 증명된 바와 같이, 섬유화를 감소시키는데 효과적이었다(도 2a). 이러한 증명에 기반하여, 마라비록(maraviroc)은 섬유화를 감소시키는데 OCA에 비해 보다 효과적이다. OCA와 함께 CCR5 길항제의 병용은 섬유화의 감소에 상당한 효과를 야기하였다. 섬유화 스코어는 비알코올성 지방간염 임상 연구 네트워크에 의한 합의에 따라 결정되었다(13). 도 3a에 나타난 바와 같이, 섬유화에 효과는 역시 섬유화 스코어에 의해 정량화되었고, 마라비록(maraviroc) 및 OCA의 병용은 섬유화 스코어의 대략 80% 감소를 야기하였다. 도 4a에 나타난 바와 같이, OCA 및 MVC 단독의 병용은 간 염증의 감소와 연관되었으나, 보다 실질적인 효과는 OCA 및 MVC 모두가 병용하여 투여될 때 관찰되었다. 도 5a에 나타난 바와 같이, MVC는 간세포 별루닝 스코어의 감소와 연관되었으나, 보다 실질적인 효과는 OCA 및 MVC 모두가 병용하여 투여될 때 관찰되었다. 오직 간세포 별루닝에 OCA의 한계 효과는 기록되었다. 도 6a에 나타난 바와 같이, 오직 지방증에 한계 효과가 MVC와 함께 기록되었던 반면, OCA는 지방증의 보통의 감소와 연관되었다. 지방증에 보다 실질적인 영향은 OCA 및 MVC 모두가 병용하여 투여될 때 획득되었다. MK 0812와 같은 CCR2 길항제가 사용되었을 때, 비교가능한 결과는 획득되었다(도 3b 내지 7b).
- [0044] OCA 단독으로 처리는 임상 화학 파라미터(예컨대, ALT, AST 및 ALP에서 증가)에서 변화를 생산하였고, 전임상 동물 연구에서 간 중량 및 담관 과형성을 증가시켰으며, 권고된 인간 용량에 대한 안전 한계는 오직 2.3배이다(8). 간 독성은 임상 시험에서 역시 보고되었고; 100명 환자 노출 연수(PEY) 당, 간 바이오화학 시험에서 모든 심각한 및 그렇지 않으면 임상적으로 중요한 간-관련 이상 반응 및 분리된 상승을 위한 노출-조정된 발생률은: 플라시보 그룹에서 2.4%와 비교하여, 10 mg 그룹에서 5.2%, 25 mg 그룹에서 19.8% 및 50 mg 그룹에서 54.5%였다(9). 본 발명에서, OCA로 치료는 AST 및 ALP 상승을 생성하였으나, 이러한 상승은 MVC 및 OCA 모두로 치료한 마우스에서 관찰되지 않았고(도 7a-8a), 유사한 발견은 CCR2 길항제 MK 0812에서 기록되었으며, OCA에 의해 원하지 않은 간 독성은 MVC 또는 MK 0812로 병행 치료에 의해 완화될 수 있었다.

도면

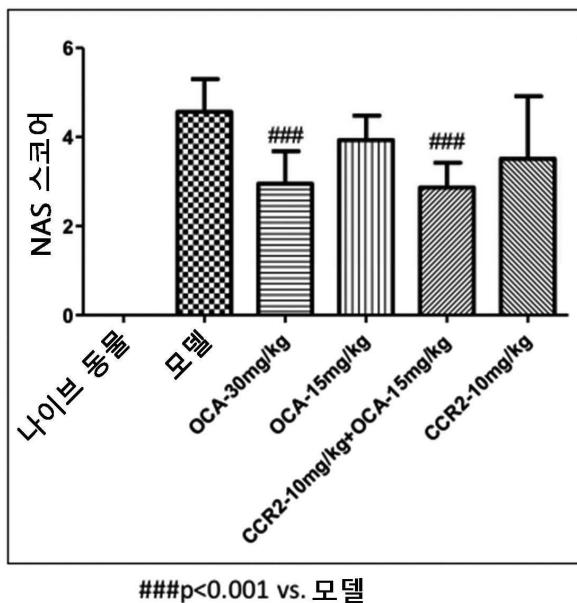
도면1a

NAS 스코어



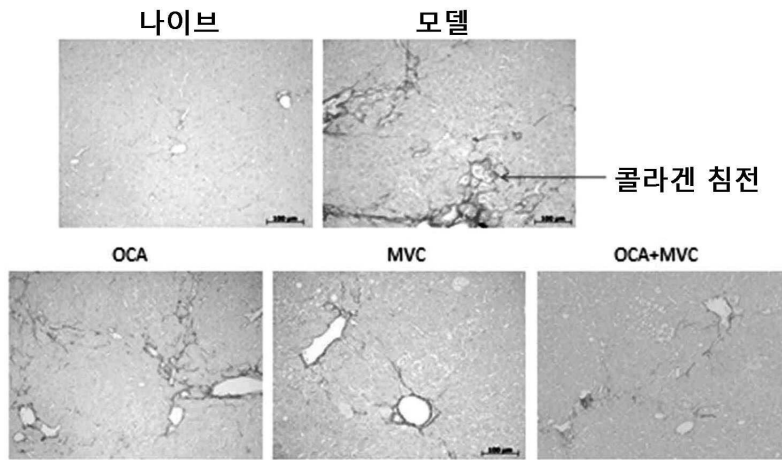
도면1b

간 NAS 스코어에서 변화



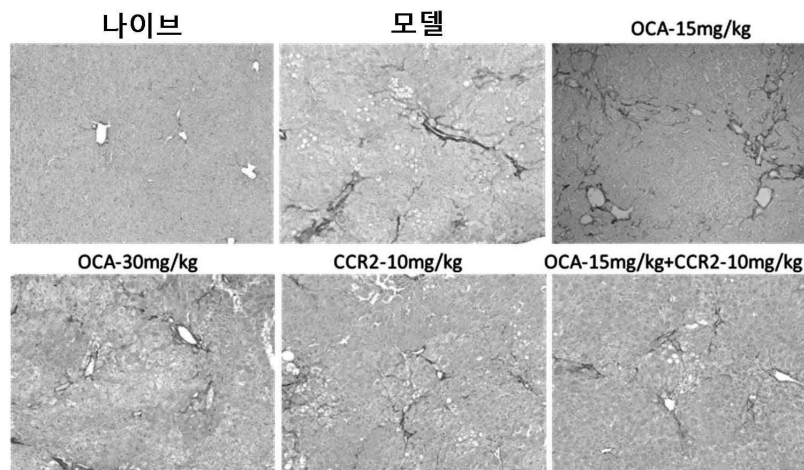
도면2a

간 조직학(SR 염색)



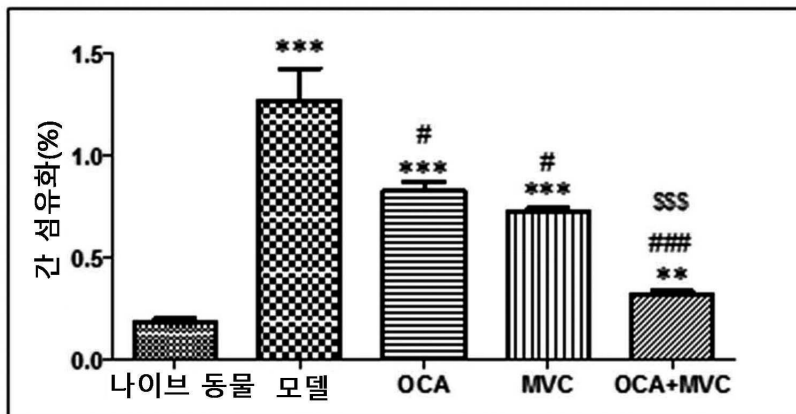
도면2b

간 조직학(SR 염색)



도면3a

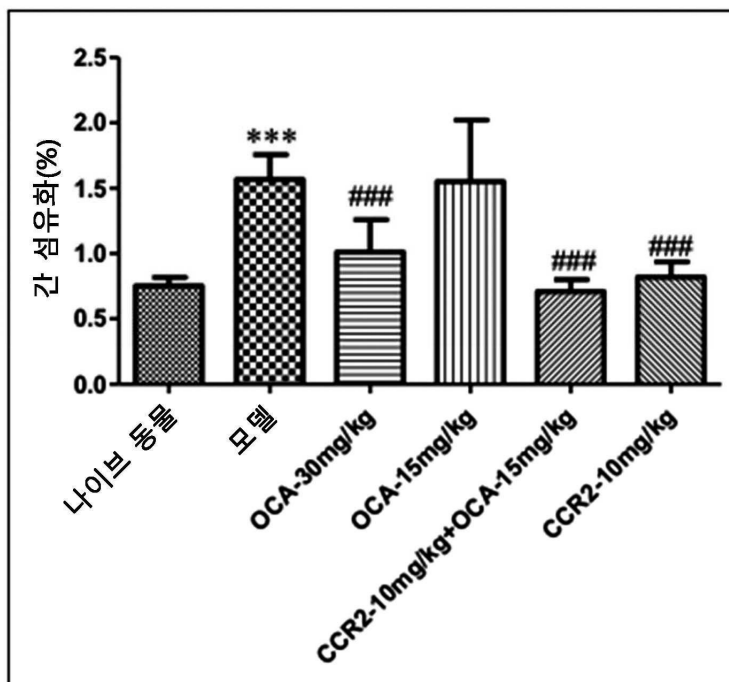
간 섬유화(%)



***p<0.001 vs. 나이브 동물;
 #p<0.05 vs. 모델; ###p<0.001 vs. model
 SSSp<0.001 vs. OCA 및 MCA

도면3b

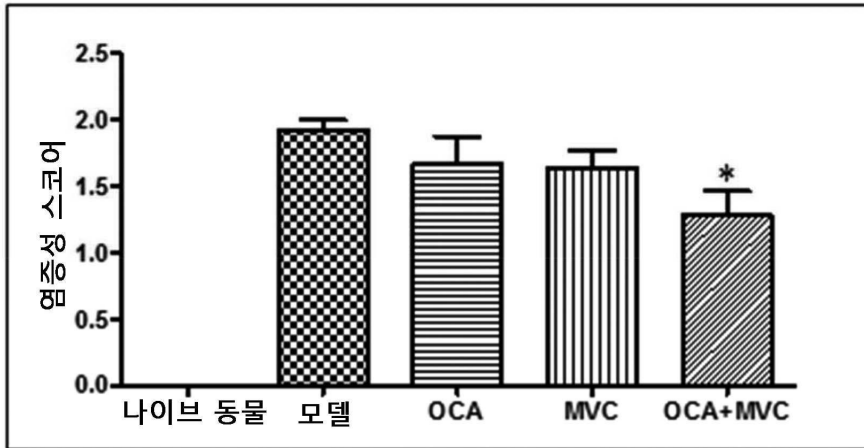
간 섬유화에서 변화



***p<0.001 vs. 나이브 동물, ###p<0.001 vs. 모델

도면4a

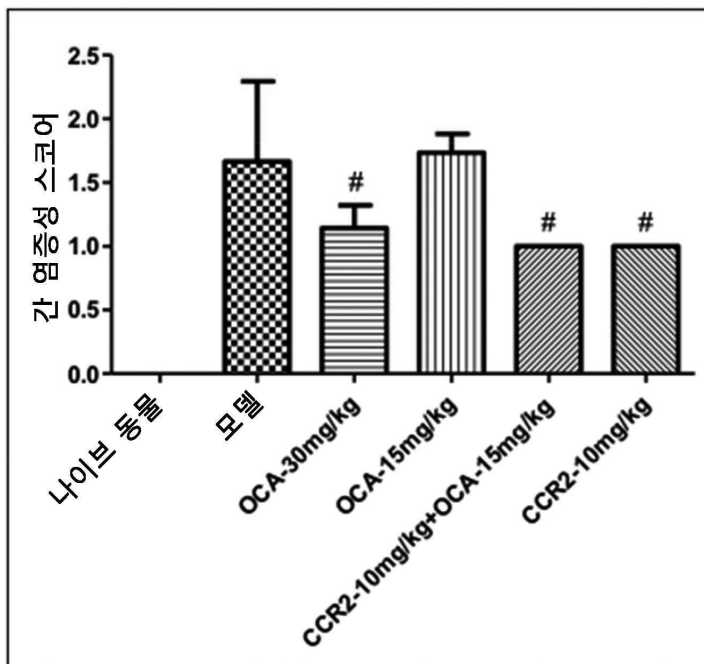
간 염증성 스코어



*p<0.05 vs. 모델 그룹

도면4b

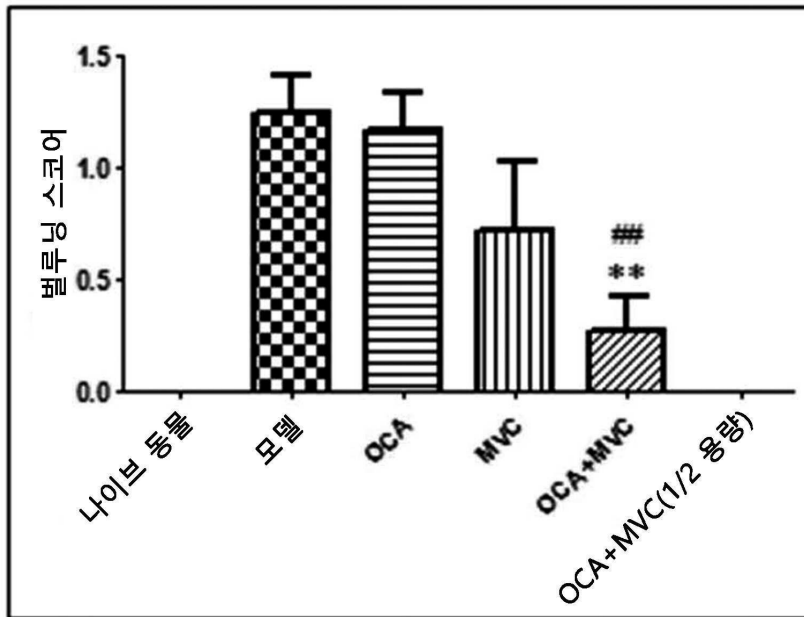
간 염증에서 변화



#p<0.05 vs. 모델

도면5a

간세포 별루닝 스코어

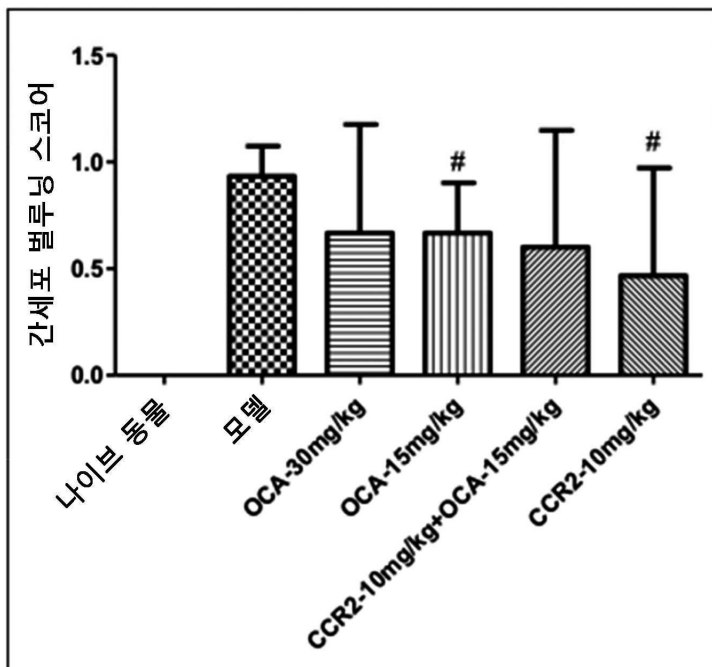


**p<0.01 vs. 모델 그룹; ##p<0.01 vs. 모델 그룹

OCA+MVC(1/2 용량) 그룹에서 별루닝 변화가 없음

도면5b

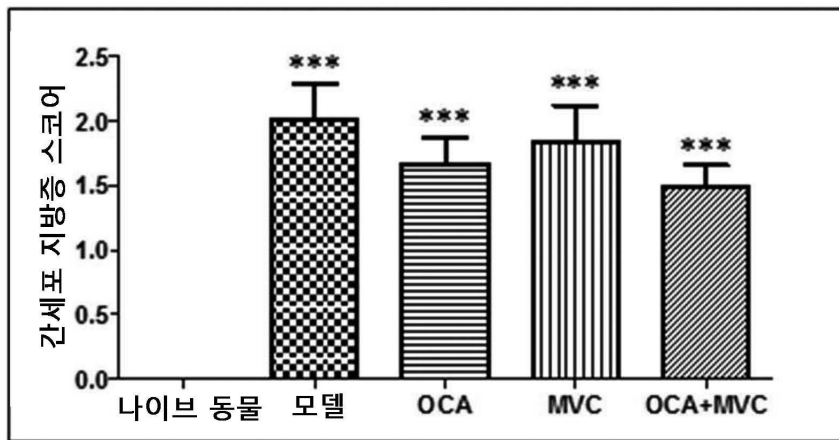
간세포 별루닝 스코어



#p<0.05 vs. 모델

도면6a

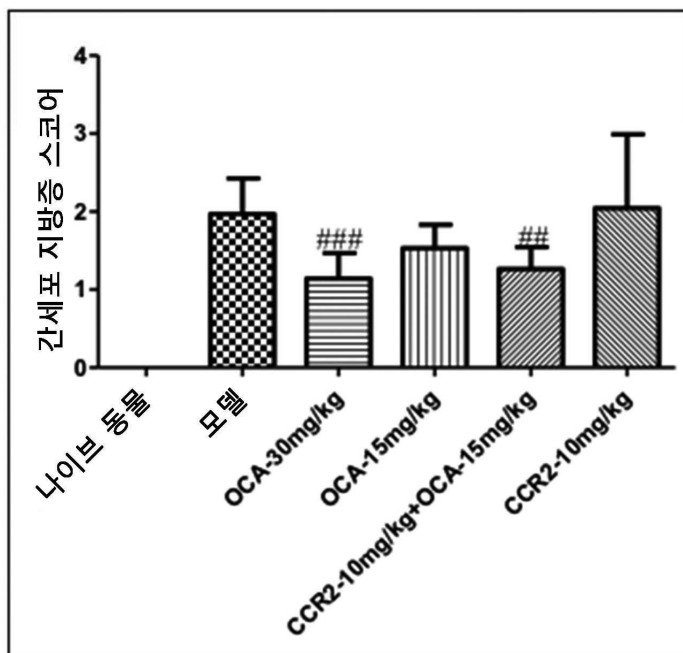
간 지방증 스코어



***p<0.001 vs. 나이브 동물

도면6b

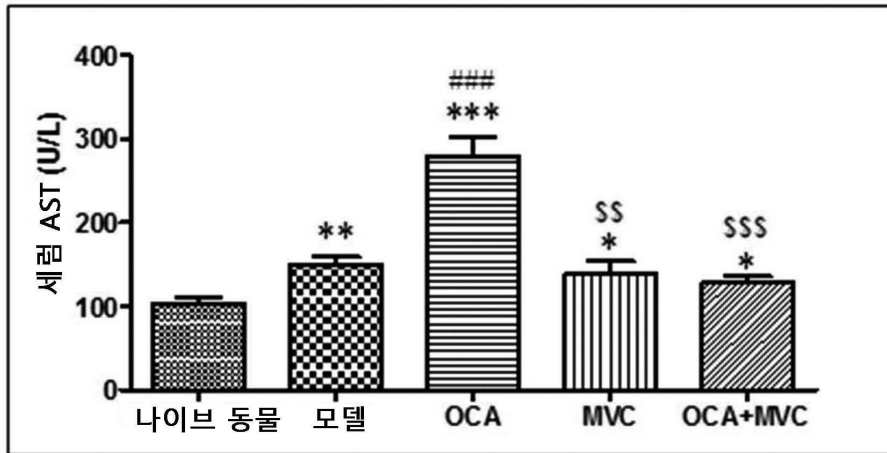
간 지방증 스코어



##p<0.01 vs. 모델, ###p<0.001 vs. 모델

도면7a

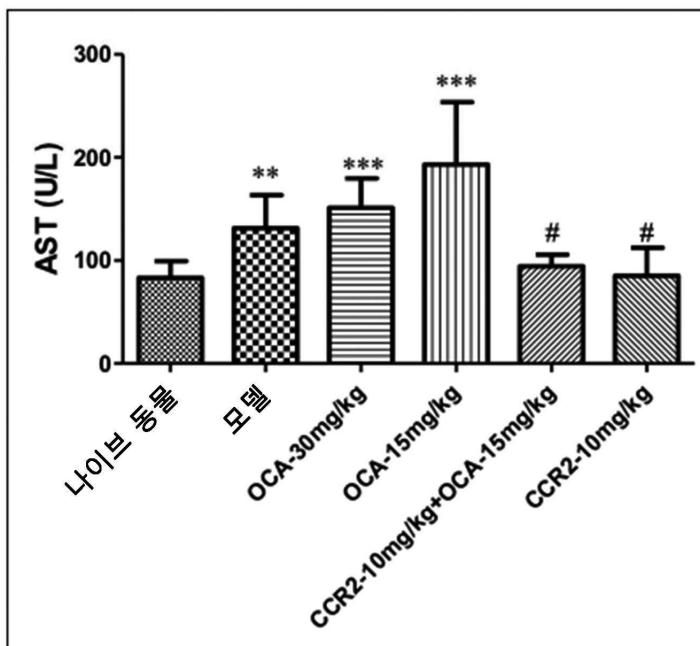
세럼 AST에서 변화



*p<0.05 vs. 나이브 동물; **p<0.01 vs. 나이브 동물
 ###p<0.001 vs. 모델 그룹
 SSp<0.01 vs. OCA; SSSp<0.001 vs. OCA

도면7b

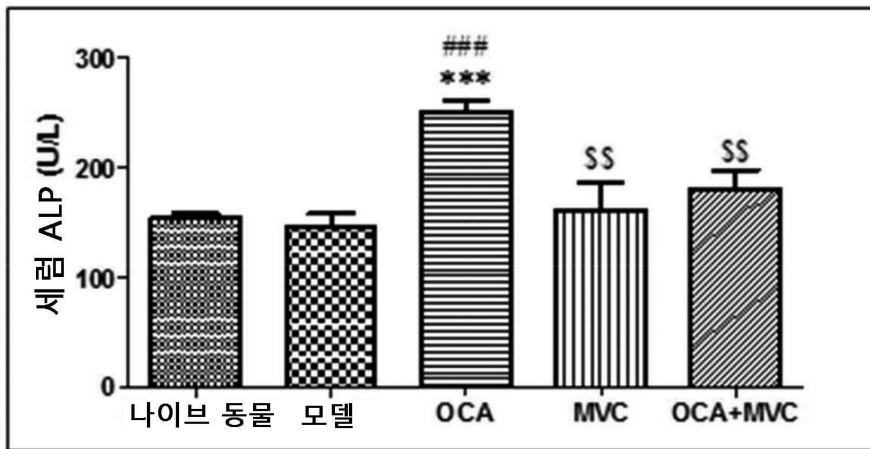
세럼 AST에서 변화



p<0.01 vs. 나이브 동물, *p<0.001 vs. 나이브 동물; #p<0.05 vs. 모델

도면8a

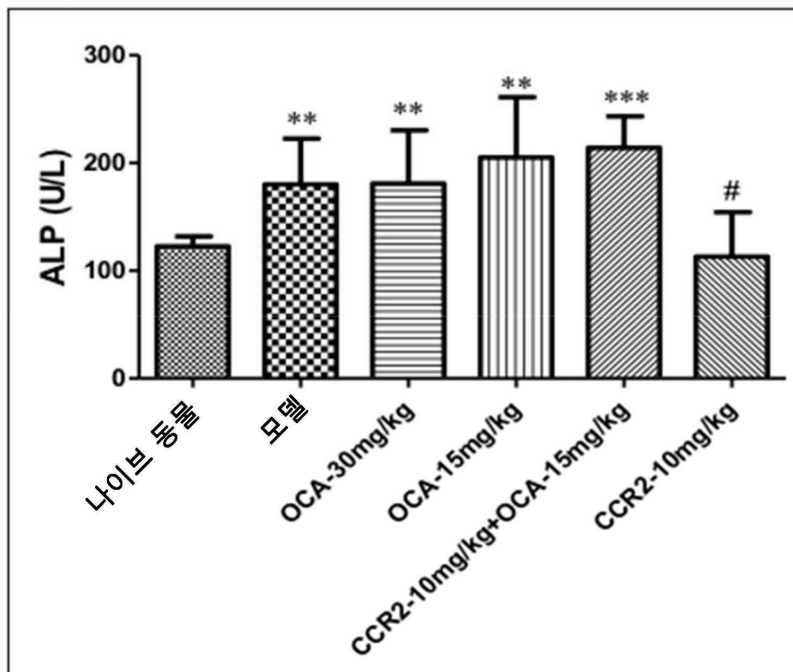
세럼 ALP에서 변화



***p<0.01 vs. 나이브 동물
 ###p<0.001 vs. 모델 그룹
 SSp<0.01 vs. OCA

도면8b

세럼 ALP에서 변화



**p<0.01 vs. 나이브 동물; #p<0.05 vs. 모델