

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-513552

(P2021-513552A)

(43) 公表日 令和3年5月27日 (2021.5.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-543742 (P2020-543742)	(71) 出願人	520304804
(86) (22) 出願日	平成31年2月14日 (2019.2.14)		ルーモス ファーマ, インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	令和2年9月30日 (2020.9.30)		アメリカ合衆国, テキサス 78756,
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/017964		オースティン, マラソン ブールバード
(87) 国際公開番号	W02019/161025		4200, スイート 200
(87) 国際公開日	令和1年8月22日 (2019.8.22)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	62/630,361		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成30年2月14日 (2018.2.14)	(74) 代理人	100123582
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 三橋 真二
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 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の治療のための組成物

(57) 【要約】

本明細書に記載されるのは、成長ホルモン分泌促進因子を単独で、又は、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 拮抗薬、グルカゴン様ペプチド受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 拮抗薬、及びメトホルミンから選択される薬物との組み合わせで用いた、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を治療するための新たな方法である。また、これらに関する組成物も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療する方法であって、
成長ホルモン分泌促進因子（GHS）の治療有効量を、それを必要とする患者に対して投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記疾患が NAFLD である、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

前記疾患が NASH である、請求項 1 の方法。

10

【請求項 4】

前記 GHS がイブタモレンである、請求項 1 の方法。

【請求項 5】

イブタモレンの治療有効量が 25 ~ 50 mg / 日である、請求項 4 の方法。

【請求項 6】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療する方法であって、
成長ホルモン分泌促進因子（GHS）の治療有効量、並びに、
ジペプチジルペプチダーゼ - 4（DPP4）拮抗薬、グルカゴン様ペプチド（GLP - 1）受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）拮抗薬、メトホルミン、及びビタミン E から選択される第 2 の薬物の治療有効量を、それを必要とする患者に対して投与するステップを含む方法。

20

【請求項 7】

前記 GHS がイブタモレンである、請求項 6 の方法。

【請求項 8】

イブタモレンの治療有効量が 25 ~ 50 mg / 日である、請求項 6 の方法。

【請求項 9】

前記第 2 の薬物が DPP4 拮抗薬である、請求項 6 の方法。

【請求項 10】

前記 DPP 拮抗薬がシタグリブチンである、請求項 6 の方法。

30

【請求項 11】

前記 GHS がイブタモレンであり、前記第 2 の薬物がシタグリブチンである、請求項 6 の方法。

【請求項 12】

前記第 2 の薬物が GLP - 1 受容体アゴニストである、請求項 6 の方法。

【請求項 13】

前記第 2 の薬物がチアゾリジンジオンである、請求項 6 の方法。

【請求項 14】

前記第 2 の薬物がピオグリタゾンである、請求項 6 の方法。

【請求項 15】

前記 GHS がイブタモレンであり、前記第 2 の薬物がピオグリタゾンである、請求項 6 の方法。

40

【請求項 16】

前記第 2 の薬物が SGLT2 拮抗薬である、請求項 6 の方法。

【請求項 17】

前記第 2 の薬物がメトホルミンである、請求項 6 の方法。

【請求項 18】

前記 GHS がイブタモレンであり、前記第 2 の薬物がメトホルミンである、請求項 6 の方法。

【請求項 19】

50

NAFLD又はNAASHを治療する方法であって、

- a．成長ホルモン分泌促進因子（GHS）の治療有効量、
- b．ジペプチジルペプチダーゼ - 4（DPP4）拮抗薬、グルカゴン様ペプチド（GLP - 1）受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、及びナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）拮抗薬より選択される第2の薬物の治療有効量、並びに、
- c．メトホルミンである第3の薬物の治療有効量

を、それを必要とする患者に対して投与することを含む方法。

【請求項20】

イブタモレンの治療有効量が25～50mg/日である、請求項19の方法。

【請求項21】

前記GHSがイブタモレンであり、前記第2の薬物がシタグリブチンである、請求項19の方法。

【請求項22】

前記GHSがイブタモレンであり、前記第2の薬物がピオグリタゾンである、請求項19の方法。

【請求項23】

薬剤組成物であって、

- a．GHSの治療有効量、
- b．DPP4拮抗薬、チアゾリジンジオン、SGLT2拮抗薬、メトホルミン、及びビタミンEより選択される第2の薬物の治療有効量、並びに、
- c．医薬的に許容可能な担体、

を含むと共に、NAFLD及び/又はNAASHの治療に有用である組成物。

【請求項24】

前記GHSがイブタモレンである、請求項23の薬剤組成物。

【請求項25】

イブタモレンの治療有効量が25～50mg/日である、請求項23の薬剤組成物。

【請求項26】

薬剤組成物であって、

- a．GHSの治療有効量、
- b．DPP4拮抗薬、チアゾリジンジオン、及びSGLT2拮抗薬より選択される第2の薬物の治療有効量、
- c．メトホルミンである第3の薬物の治療有効量、並びに、
- d．医薬的に許容可能な担体

を含むと共に、NAFLD及び/又はNAASHの治療に有用である組成物。

【請求項27】

前記GHSがイブタモレンである、請求項26の薬剤組成物。

【請求項28】

イブタモレンの治療有効量が25～50mg/日である、請求項26の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、成長ホルモン分泌促進因子又は成長ホルモン分泌促進因子と、ジペプチジルペプチダーゼ - 4拮抗薬、グルカゴン様ペプチド受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体2拮抗薬、メトホルミン及びビタミンEより選択した薬剤との組み合わせにより、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を治療する新規方法に関する。

【0002】

本出願で引用される全ての公開公報、特許、特許出願、及び他の参考文献は、これらの公開公報、特許、特許出願又は他の参考文献の各々について、その全体があらゆる目的において参照により本明細書に取り込まれることを個別具体的に明示するのと同程度に、そ

10

20

30

40

50

の全体があらゆる目的において参照により本明細書に取り込まれる。本明細書内での参考文献の引用は、斯かる文献の引用が本発明の先行技術であるとの自認として解釈されるべきではない。

【背景技術】

【0003】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は世界で最も一般的な肝疾患である。それは過剰な脂肪が肝臓内に蓄積された状態である。この状態は大量の飲酒に起因するものではない（大量の飲酒によるものはアルコール性肝疾患と呼ばれる）。NAFLDは、肝炎、繊維症、及び肝細胞癌に繋がることから、主要な健康上の問題になり、そして肥満症、インスリン抵抗性、2型糖尿病、及び代謝疾患の有病率の増加に関連する。米国の人口においてその発生率は25～30%であると推定され、そして増加している。また、NAFLDを有する人々の約20%は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）も有していると推定される。NASHは、肝硬変や肝癌等の合併症を導きうる。NAFLD及び/又はNASHの治療は、肥満症、インスリン抵抗性、2型糖尿病、及び代謝疾患を治療するための別の方法と考えられている。

10

【0004】

現在、NAFLD又はNASHのいずれについても、効果的な治療法はない。それゆえ、これらの疾患を治療する方法の発展が所望される。

【発明の概要】

【0005】

一つの側面において、本発明は成長ホルモン分泌促進因子（GHS）を用いて非アルコール性脂肪性肝疾患を治療する新規方法を提供する。

20

【0006】

一つの側面において、本発明はGHSと、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）拮抗薬、グルカゴン様ペプチド（GLP-1）受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）拮抗薬、メトホルミン及びビタミンEより選択した薬剤との組み合わせによりNAFLDを治療する新規方法を提供する。

【0007】

別の側面において、本発明は成長ホルモン分泌促進因子により非アルコール性脂肪性肝炎を治療する新規方法を提供する。

30

【0008】

一つの側面において、本発明はGHSとジペプチジルペプチダーゼ-4拮抗薬、グルカゴン様ペプチド受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体2拮抗薬、メトホルミン及びビタミンEより選択した薬剤との組み合わせによりNASHを治療する新規方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明者は、成長ホルモン分泌促進因子（例えばイブタモレン）単体、又は、ジペプチジルペプチダーゼ-4拮抗薬、グルカゴン様ペプチド受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体2拮抗薬、メトホルミン及びビタミンEより選択した薬剤との組み合わせが、NAFLD及びNASH等の疾病を治療すると期待されることを発見した。

40

【0010】

例えば、本発明者は、成長ホルモン分泌促進因子イブタモレンとDPP拮抗薬Januviaとの組み合わせた、新規の治療上のアプローチを用いたイブタモレンが、NAFLD及びNASHを治療するために有用であることを発見した。イブタモレンとJanuviaはいずれも、経口で有効であり、そしてそれらの安全性プロファイルは十分に確立されている。本発明者らは、この組合せを例えば一つの錠剤として製剤化することによって、GHを正常化するイブタモレンの特性と、グルコース応答性インスリン放出を促進するJanuviaの特性を利用することが可能になるものと考えている。それらの異なる作

50

イブタモレン（本明細書ではメシル酸イブタモレンと称する場合もある）の構造を以下に示す。

CC(C)(N)C(=O)N1CCOC(C1)C(=O)N2CCN(CC2)C3Cc4ccccc4N3S(=O)(=O)C

• CH₃SO₃H

【 0 0 1 1 】

【 0 0 1 2 】

【 0 0 1 3 】

【 0 0 1 4 】

【 0 0 1 5 】

GHは、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(HSD1)の調節により、コルチゾールの局所産生を制御する。HSD1は、コルチゾンを活性の糖質コルチコイドであるコルチゾールへと局所変換する機能を有する酵素である。コルチゾールは糖新生及び脂質沈着を調節する。HSD1は肝臓内、脂肪組織内及び脳内で発現される。肝臓内のHSD1の過剰発現は、律速の糖新生酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの発現を増加させることにより、コルチゾール誘導性の糖新生を増加させる。

加えて、大網脂肪内のHSD1の過剰発現は、中心性肥満を潜在的に惹起する脂肪生成を刺激する。従って、局所的なコルチゾール産生を減少させるHSD1の活性を阻害することが、2型糖尿病、肥満症、加齢に伴う認知機能障害及びNAFLDの予防及び治療のための潜在的なアプローチであるということになる。HSD1の阻害薬はdb/dbマウスのインスリン感受性を改善し、そして脂肪肝を回復させる(Yuan, Li et al. 2016)。GH産生が損なわれるとHSD1発現が増加し、そしてGH欠損の患者はコルチゾール/コルチゾンの高い比率を示すが、これは低用量のGHを用いた治療により逆転しうる。

【0016】

遺伝的な研究では、NAFLDと、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タンパク質3(PNPLA3)をコードする遺伝子における多型との関連が示されている。その機構は依然として不明瞭のままであるが、その変異体のPNPLA3-148MはあらゆるNAFLD病変との関連がある(Boursier and Diehl 2015)。遺伝的な変異体を発現する肥満症のヒスパニックの子供及びヒトPNPLA3-148Mを発現するマウスの研究では、NAFLDの発病が、高脂質食よりむしろ高炭水化物の摂取に依存することが示唆されている(Davis, Lee et al. 2010, Boursier and Diehl 2015, Smagris, BasuRay et al. 2015)。最近のエビデンスによれば、PNPLA3はユビキチン化を含む機構により排出されるが、PNPLA3-148Mは抵抗性であり、脂質滴上の変異タンパク質の蓄積をもたらすことが示されている(BasuRay, Smagris et al. 2017)。マウスの研究によれば(Smagris, BasuRay et al. 2015)、二つのWTアレルを有する対象のPNPLA3を増加又は減少させても脂肪肝に与える影響は僅かであったと考えられるが、一方でPLNPLA3-148Mを増加させると脂肪肝が悪化したと考えられる。GHが天然型のPNPLA3-WT(Zhao, Cowley et al. 2011)の発現を増加したので、GH治療はPNPLA3-148Mヘテロ接合体の治療に有効であろうと考えられる。

【0017】

肝臓の脂肪症におけるインスリン及び成長ホルモンの役割

【0018】

肥満症及び2型糖尿病はインスリン抵抗性と関連する。その抵抗性は主に骨格筋と、インスリンによる肝臓内の糖新生抑制能によって媒介されている。肝臓の糖新生の抑制は脂肪組織由来の遊離型の脂肪酸の減少に依存する(Bergman and Iyer 2017)。それゆえ、その抵抗性は骨格筋及び脂肪組織に存在し、完全に肝臓外であるが、肝臓は脂質生合成を刺激するためにインスリン感受性を依然として保持する。これは「選択的なインスリン抵抗性」と呼ばれる(Titchenell, Quinn et al. 2016 参照)。

【0019】

糖尿病の治療は、一方で高血糖を制御及び調節しつつ、他方では肝臓の脂質生合成を増加させないように、バランスを保つことである。それゆえ、外部からのインスリン投与やスルホニル尿素剤投与によってインスリンのレベルを増加させても、NAFLDの治療には何ら寄与しない。しかしながら、内在性のGLP-1の活性を延長するGLP-1アゴニスト、又はDPP4拮抗薬は、グルコースへの応答によるインスリン放出を促進し、血糖値を低減することにより、肝臓内の脂質生合成を促進する能力を低下させるので、好ましい。現在では、脂肪組織に対するインスリンの作用により肝臓の糖新生が阻害されて脂肪分解を阻害し、そしてこれが初期段階のインスリン分泌により制御されることが証明されているので、DPP4拮抗薬はこの過程を阻害するための理想的な治療法である(Mest and Mentlin 2005)。

【0020】

肥満症及び2型糖尿病は、GH分泌の抑制との関連が示されている。インスリン及びGHは脈動的に分泌され、そしてその2つは厳しく制御されている。例えば、インスリン分

10

20

30

40

50

泌が増加すると、IGFBP-1の迅速な抑制が生じ、これが遊離型IGF-Iの増加をもたらして、フィードバックによりGH分泌が阻害される。食事の後、インスリンのレベルが上昇することにより、細胞内へのグルコースの輸送が促進され、そして脂質としてエネルギーの貯蓄が増強される。肝臓は代謝の統合の中心であり、エネルギーの利用が増加した時、例えば運動又は飢餓等の際に使用するために、グリコーゲン及び脂肪を貯蓄する(Cahill 1971)。飢餓が12~14時間継続すると、肝臓からのグリコーゲンの貯蓄は枯渇し、体は脂肪をエネルギーに変え始める。肝臓内に貯蓄された脂肪に加えて、脂肪は白色脂肪組織内にも貯蔵されているが(主に皮下脂肪)、これらの脂肪も必要に応じて動員される。肝臓及び脂肪組織内の脂肪の貯蔵を調節し、そして後にはその動員を調節する主要な二つのホルモンは、インスリン及びGHである。それゆえ、食事後の時間が経過するほど、インスリンのレベルは減少し、GHのレベルは増加する。摂食すると、インスリンは上昇し、GHは抑制される。インスリン及びGHの制御は複雑であるが、これらのホルモンは何れも、消化器系で産生される二つの他のホルモンにより、すなわちインスリンはGLP-1により、GHはグレリンにより調節される。GLP-1及びグレリンは、それぞれインスリンとGHパルスの通常の振幅を増強するように、同様の機序で作用する。ここで重要なのは、インスリン及びGHが適当な時間で、通常相反の方法において分泌されること、すなわちインスリンの水準が高い場合にGHの水準が抑制されることである。

10

【0021】

イブタモレンの連日経口投与による内因性のGHの正常なプロファイルの回復

20

【0022】

内因性GHは一日中脳下垂体前葉からパルス状に放出されているので、単にリコンビナントGH(rhGH)を注射するだけでは、GH放出の生理学的プロファイルを回復させることはできない。GH欠損の対象において、低用量のGHを投与すると、インスリンの感受性は改善されるが、高レベルのGHでは、インスリン耐性が生じる。従って、適当な治療投与量を選択することは難しい。内因性のGH放出はフィードバック調節機構を受けるが、外因性のrhGHの投与は、GHの負のフィードバック経路をバイパスする。対照的に、GHの拍動性に対するイブタモレンの刺激効果は、IGF-1に媒介される天然の抑制性フィードバックの影響を受けることから、GH分泌促進因子のイブタモレンの投与は、内因性GHのパルス状放出の大きさを増強し、GHを標準化する。従って、GH/IGF-1系の過刺激は避けられる(Smith, Van der Ploeg et al. 1997)。このように、イブタモレンは、正常なGHの生理機能を再現することにより、NAFLDの治療/予防においてインスリンの感受性を増加させるのに理想的である。

30

【0023】

GLP-1類似体又はDPP4阻害薬を用いたNAFLD治療の限界

【0024】

GLP-1受容体アゴニスト、又はGLP-1を分解する酵素DPP4の阻害薬は、膵臓細胞のグルコースの感受性を増強する。グルコースへの応答における拍動性インスリンの放出の大きさは増加するが、インスリンの感受性が改良されたという一般的な合意はない(Tominaga, Ikezawa et al. 1996, Ahren, Karsson et al. 1997)。NAFLDの重要な側面はインスリン抵抗性とのその関連であるので、GLP-1経路のみを単独で標的にしても、十分な治療効果が得られる見込みは低い。実際にこれは臨床試験で報告された結果により裏付けられている。例えば、メトホルミン及び/又はスルホニル尿素剤を投与している2型糖尿病患者を、GLP-1受容体アゴニストのリラグルチド及び/又はDPP4阻害薬のシタグリプチン(Januvia)による12週間の治療に割り当てたところ、どちらの治療も脂肪肝又は繊維症を減らさなかった(Smits, Tonneijck et al. 2016)。50人のNAFLD患者を伴う24週間の研究では、肝臓脂肪を減少する効果においてプラセボと比較してシタグリプチンは同等であると結論付けられた(Cui, Philo et

40

50

a l . 2 0 1 6) 。 別 の 研 究 で は 、 シ タ グ リ プ チ ン を 用 い て 1 2 人 の 被 検 者 を 2 4 週 間 治 療 し た と こ ろ 、 繊 維 症 の 改 善 は 示 さ れ な か っ た (J o y , M c K e n z i e e t a l . 2 0 1 7) 。 本 発 明 者 ら は 、 N A F L D の 治 療 に お い て G L P - 1 経 路 の み を 単 独 で 標 的 に す る と の 制 限 を 設 け る と 、 N A F L D に 関 連 す る イ ン ス リ ン 抵 抗 性 を 十 分 に 軽 減 す る こ と は で き な い こ と を 示 し た 。

【 0 0 2 5 】

イブタモレンと J a n u v i a と の 組 み 合 わ せ に よ る N A F L D の 提 案 さ れ た 治 療

【 0 0 2 6 】

N A F L D の 理 想 的 な 治 療 は 、 G H 分 泌 の 欠 損 を 回 復 す る こ と に よ り 、 胆 汁 酸 分 泌 及 び 肝 臓 の 脂 質 代 謝 を 回 復 さ せ 、 イ ン ス リ ン 分 泌 を 適 切 な タ イ ミ ン グ で 増 強 す る 、 と い う も の 10
で あ る と 考 え ら れ る 。 本 発 明 者 は 、 こ れ が 例 え ば 、 イ ブ タ モ レ ン と J a n u v i a と の 組 み 合 わ せ に よ り 、 イ ブ タ モ レ ン が グ レ リ ン を 模 倣 し 、 そ し て J a n u v i a が G L P - 1 を 壊 す D P P 4 を 正 常 に 阻 害 す る こ と に よ り 内 因 性 の G L P - 1 を 増 強 す る こ と で 、 成 し 遂 げ ら れ う と 考 え る 。 イ ブ タ モ レ ン は グ レ リ ン と 比 べ て 明 確 な 利 点 を 有 す る 。 な ぜ な ら 、 グ レ リ ン は 経 口 で 有 効 で な い 上 に 、 膵 臓 の 細 胞 か ら の イ ン ス リ ン 放 出 を 阻 害 す る か ら である。これとは全く逆に、イブタモレンはグルコース刺激したインスリン分泌を抑制しないので、インスリン放出に対する G L P - 1 の 刺 激 効 果 を 打 ち 消 さ な い 。 従 っ て 、 イ ブ タ モ レ ン と D P P 4 阻 害 薬 、 例 え ば J a n u v i a と の 組 み 合 わ せ を 含 む 錠 剤 は 、 N A F L D の 治 療 / 予 防 に 必 要 な 性 質 を 有 す る と 考 え ら れ る 。

【 0 0 2 7 】

動 物 で の 研 究 に よ れ ば 、 G H が 肝 臓 脂 肪 代 謝 の 重 要 な 制 御 因 子 で あ る こ と が 立 証 さ れ て いる。内臓脂肪内及び肝臓内における脂肪の蓄積は、加齢とともに増加する。これは、G H 分 泌 が 思 春 期 半 ば か ら 7 ~ 1 0 年 毎 に 5 0 % づ つ 減 少 す る こ と と 関 連 し て いる。これにより、高齢者の G H レベルは、G H を 欠 損 す る 若 年 成 人 の レ ベ ル と 同 等 と な る 。 G H 欠 損 の 大 人 で は 、 非 ア ル コ ー ル 性 脂 肪 性 肝 疾 患 (N A F L D) 及 び 脂 肪 性 肝 炎 の 発 生 が 増 加 し ている。G H 置 換 療 法 に よ れ ば 、 こ の 経 過 は 逆 転 す る 。 仮 定 で は あ る が 、 G H 分 泌 促 進 因 子 、 例 え ば イ ブ タ モ レ ン が 、 拍 動 性 の G H 分 泌 を 回 復 し 、 そ し て 内 臓 脂 肪 を 減 ら す も の と 考 え ら れ る 。 こ の 仮 定 は 、 内 在 性 の G H 分 泌 が 内 臓 脂 肪 の 量 及 び 肝 臓 脂 肪 の 蓄 積 (N A F L D) と 負 の 相 関 を 有 し 、 そ し て 低 用 量 の G H が こ の 経 過 を 逆 転 さ せ る と の 知 見 に 基 づ い 30
て いる。H I V リ ポ ズ ト ロ フ ィ ー は 、 増 加 し た 内 臓 脂 肪 蓄 積 と 脂 肪 性 肝 炎 と の 両 方 と 関 連 を 有 す る 。 こ の 症 状 は 、 超 生 理 学 的 な r h G H 注 射 と テ サ モ レ リ ン (長 時 間 作 用 型 G H R H 類 似 体) と の 両 方 で 治 療 さ れ て き た 。 イ ブ タ モ レ ン が 肥 満 症 の 個 人 に お い て G H 分 泌 を 増 強 す る こ と 、 血 清 I G F - 1 を 増 加 す る こ と 、 及 び 除 脂 肪 体 重 を 増 加 す る こ と が 実 証 さ れ て いる こ と か ら 、 こ の 仮 説 が 支 持 さ れ る 。 イ ブ タ モ レ ン は 、 N A F L D 及 び N A F L D に よ る 脂 肪 性 肝 炎 の 治 療 と し て 提 案 さ れ て いる 。 イ ブ タ モ レ ン に よ り 誘 導 さ れ る 増 強 し た G H 分 泌 の 穏 や か な 糖 尿 病 誘 発 作 用 を 緩 和 す る た め に 、 イ ン ス リ ン の 感 受 性 を 改 善 す る 様 々 な 試 薬 と の 組 み 合 わ せ が 提 案 さ れ て いる 。

【 0 0 2 8 】

ビタミン E

【 0 0 2 9 】

酸 化 ス ト レ ス は N A S H の 進 行 に 重 要 な 役 割 を 有 す る こ と が 指 摘 さ れ て いる 。 ビ タ ミ ン E は 遊 離 型 の ラ ジ カ ル 消 去 剤 と し て 周 知 で あ り 、 N A S H の 治 療 の た め に 処 方 さ れ て き た 。 1 年 間 の ビ タ ミ ン E 治 療 に よ っ て 、 食 事 療 法 の 介 入 に 不 応 性 で あ っ た 成 人 N A S H 患 者 に お い て 、 T G F - β_1 と 共 に 血 清 ト ラ ン ス ア ミ ナ ー ゼ 活 性 が 減 少 し た 。 非 ア ル コ ー ル 性 脂 肪 性 肝 炎 を 有 す る 非 糖 尿 病 患 者 (P I V E N S) の 治 療 試 験 に お け る ビ オ グ リ タ ゾ ン と ビ タ ミ ン E と プ ラ セ ボ と の 比 較 で は 、 糖 尿 病 及 び 肝 硬 変 の な い 成 人 N A S H 患 者 の N A S H 組 織 像 の 改 善 に つ い て 、 ビ タ ミ ン E (8 0 0 m g / 日) は プ ラ セ ボ よ り も 優 れ て い た 。

【 0 0 3 0 】

5 つ の 研 究 の 変 量 効 果 モ デ ル 分 析 に よ れ ば 、 ビ タ ミ ン E は コ ン ト ロ ー ル 群 と 比 較 し て 、 血 清 中 の 肝 胆 道 の 酵 素 、 肝 臓 脂 肪 、 炎 症 及 び 肝 細 胞 の 肥 大 化 を 著 し く 減 少 さ せ た 。 し か し 40

、それらの研究において繊維化の改善は確認されなかった。

【 0 0 3 1 】

日本における、2年以上の長期のビタミンE治療（300mg/日）では、NASH患者、特に血清トランスアミナーゼ活性及びインスリン抵抗性を改善しうる者において、肝臓の繊維化を回復できる。この結果は、ビタミンEを投与される場合にでさえ、代謝性要因が制御されるべきであることを示す。

【 0 0 3 2 】

現在のところ、ビタミンEは、PIVENS試験を基に、糖尿病を有しない生検診断したNASH患者のみで推奨されているが、それは糖尿病の状態に関係なく、組織学的な改善と関連付けられている。しかしながら、NASH治療へのビタミンEの使用に関する一
10
番の懸念は、長期又は高用量の使用での毒性の可能性である。幾つか相反する結果が存在するものの、ビタミンE治療は、全死因死亡、前立腺癌（SELECT試験）、及び脳出血を増加させる可能性がある。ビタミンEをNASHに投与する場合、本薬剤の低用量（800mgよりも300 - 400mg/日）での治療を検討すべきである。

【 0 0 3 3 】

本発明の実施形態

一つの側面において、本発明は非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療する新規方法であって、成長ホルモン分泌促進因子（GHS）の治療有効量を、それを必要とする患者に対して投与することを含む新規方法を提供する。
20

【 0 0 3 4 】

別の側面において、前記新規方法はさらに、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）拮抗薬、グルカゴン様ペプチド（GLP-1）受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）拮抗薬、メトホルミン及びビタミンEから選択される第2の薬物の治療有効量の投与を含む。

【 0 0 3 5 】

患者はヒトの患者、子供又は大人のいずれかを意味する。

【 0 0 3 6 】

別の側面において、前記疾病はNAFLDである。

【 0 0 3 7 】

別の側面において、前記疾病はNASHである。
30

【 0 0 3 8 】

別の側面において、GHSはイブタモレン（メシル酸イブタモレン）である。

【 0 0 3 9 】

別の側面において、10～50mgのイブタモレンを例えば1日に1回投与する。一の態様において、25～50mgのイブタモレンを1日に1回投与する。投与されるイブタモレンの量の他の例は、10、15、20、25、30、35、40、45及び50mgを含む。別の側面において、イブタモレンは経口で投与される。

【 0 0 4 0 】

別の側面において、第2の薬物はDPP4拮抗薬である。
40

【 0 0 4 1 】

別の側面において、DPP4拮抗薬は、シタグリブチン（商品名Januvia、典型的には経口で25～100mg/日で投与）、ビルダグリブチン（商品名Salvus、典型的には経口で1日に2回50mgで投与）、サキサグリブチン（商品名Onglyza、典型的には経口で2.5又は5mg/日で投与）、リナグリブチン（商品名Tradjenta、典型的には経口で5mg/日で投与）、及びアログリブチン（商品名Nesina、典型的には経口で6.25、12.5及び25mg/日で投与）から選択される。
50

【 0 0 4 2 】

別の側面において、第2の薬物はGLP-1受容体アゴニストである。

【 0 0 4 3 】

別の側面において、GLP-1受容体アゴニストは、エキセナチド（商品名Byetta）及びBydureon、典型的には注射により週に1回2mgで投与）、リラグルチド（商品名Victoza）及びSaxenda、典型的には注射により1.2mg/日で投与）、リキシセナチド（商品名Adulexin、典型的には注射により20μg/日で投与）、アルビグルチド（商品名Tanzeum、典型的には注射により週に1回30mgで投与）、デュラグルチド（商品名Trulicity、典型的には注射により週に1回0.75～1.5mgで投与）及びセマグルチド（商品名Ozempic、典型的には注射により週に1回0.5～1mgで投与）から選択される。

【 0 0 4 4 】

別の側面において、第2の薬物はチアゾリジンジオン（TZD）である。チアゾリジンジオン（グリタゾンとも呼ばれる）は血糖降下作用を有する薬剤の種類である（例えば、高血糖治療薬及び/又は抗糖尿病薬）。

【 0 0 4 5 】

別の側面において、TZDは、ピオグリタゾン（商品名Actos、典型的には経口で15mg、30mg、又は45mg/日で投与）及びロシグリタゾン（商品名Avandia、典型的には経口で4mg（1回の投与で2mg+2mg若しくは4mg）又は8mg/日で投与）から選択される。

【 0 0 4 6 】

別の側面において、第2の薬物はナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）拮抗薬である。

【 0 0 4 7 】

別の側面において、SGLT2拮抗薬は、エンパグリフロジン（商品名Jardiance、典型的には経口で5、10又は12.5mg/日で投与され、単独での投与、メトホルミンとの組み合わせの投与かどうかに依存する）；及び、ダパグリフロジン（商品名Farxiga、典型的には経口で2.5、5又は10mg/日で投与され、単独での投与、メトホルミンとの組み合わせの投与かどうかに依存する）から選択される。

【 0 0 4 8 】

別の側面において、第2の薬物はメトホルミンである。メトホルミンは500、850、及び1000mgの即時放出性錠剤並びに500、750、及び1000mgの持続放出性錠を含む幅広い様々な用量において利用可能である。メトホルミンは典型的に経口で1500、2000、2500、2550mg/日まで投与される。

【 0 0 4 9 】

別の側面において、前記の治療方法において、GHSはイブタモレン及びその第2の薬物は、

- (i.) シタグリブチン、
- (ii.) ビルダグリブチン、
- (iii.) サキサグリブチン、
- (iv.) リナグリブチン、
- (v.) アログリブチン、
- (vi.) ピオグリタゾン、
- (vii.) ロシグリタゾン、
- (viii.) エンパグリフロジン、
- (ix.) ダパグリフロジン、及び、
- (x.) メトホルミン

から選択される。

【 0 0 5 0 】

別の側面において、本治療方法において、GHSはイブタモレンであり、第2の薬剤はシタグリブチンである。

【 0 0 5 1 】

別の側面において、前記治療方法において、GHSはイブタモレンであり、第2の薬剤はピオグリタゾンである。

【0052】

別の側面において、本治療方法において、GHSはイブタモレンであり、第2の薬剤はメトホルミンである。

【0053】

別の側面において、本発明は非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療する新規方法であって、

（i．）成長ホルモン分泌促進因子（GHS）の治療有効量、

（ii．）ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）拮抗薬、グルカゴン様ペプチド（GLP-1）受容体アゴニスト、チアゾリジンジオン、及びナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）拮抗薬から選択した第2の薬剤の治療有効量、並びに

（iii．）メトホルミンである、第3の薬剤の治療有効量

を、それを必要とする患者に対して投与することを含む新規方法を提供する。

【0054】

別の側面において、第2の薬剤はジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）拮抗薬、チアゾリジンジオン、及び、ナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）拮抗薬から選択される。

【0055】

別の側面において、第2の薬剤はジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）拮抗薬である。

【0056】

別の側面において、第2の薬剤はチアゾリジンジオンである。

【0057】

別の側面において、第2の薬剤はナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）拮抗薬である。

【0058】

別の側面において、本治療方法において、GHSはイブタモレンであり、第2の薬剤はシタグリブチンであり、第3の薬剤はメトホルミンである。

【0059】

別の側面において、前記治療法において、GHSはイブタモレンであり、第2の薬剤はピオグリタゾンであり、前記第3の薬剤はメトホルミンである。

【0060】

第1の薬剤（すなわちGHS）及び第2の薬剤（又は第1の薬剤、第2の薬剤及び第3の薬剤）の投与のタイミングはそれらの独立した投与レジメンに依存する。投与のタイミングの例は（i．）～（iv．）を含む。

（i．）同時投与、単一の処方。これは（二又は三の）薬剤を単一の処方（例えば経口投与）に共製剤化し、続いてその単一の処方を投与することにより達成できる。

（ii．）同時投与、異なる処方。これは独立した複数の薬剤をほぼ同時に投与（例えば異なる経口投与、経口/注射投与、又は注射投与）することにより達成できる。

（iii．）同時投与+追加投与。重複するタイミングで投与する複数の薬剤について、

（i）又は（ii）のレジメンの一つを使用し、続いて薬剤を追加投与すればよい。

（iv．）非同時投与。異なるタイミングで投与される複数の薬剤（例えば、週ごとの注射に対して日ごとの経口投与）について、それらの薬剤はそれらの個々のプロトコールに従って投与されうる。

【0061】

本発明の潜在的な利点の一つは、第1の薬剤及び第2の薬剤（又は、第1の薬剤、第2の薬剤、及び第3の薬剤）を同時に投与することを可能にすることである。例えば、第2の薬剤（又は、第2の薬剤及び第3の薬剤）が経口投与されうる場合、第1の薬剤及び第2の薬剤（又は第2の薬剤及び第3の薬剤）は単一の経口投与（例えば、丸剤、錠剤、カ

10

20

30

40

50

ブセル剤、散剤、液体懸濁液、等)に処方されうる。

【0062】

別の側面において、本発明は、

(i.) 成長ホルモン分泌促進因子 (GHS) の治療有効量、

(ii.) ジペプチジルペプチダーゼ - 4 (DPP4) 拮抗薬、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 拮抗薬、及びメトホルミンから選択した第 2 の薬剤の治療有効量、並びに、

(iii.) 医薬的に許容可能な担体

を含むと共に、NAFLD 及び / 又は NASH の治療に有用である、新規の薬剤組成物を提供する。

10

【0063】

別の側面において、前記組成物は経口的に又は非経口的に投与可能である。

【0064】

別の側面において、第 2 の薬剤は DPP4 拮抗薬である。

【0065】

別の側面において、GHS はイブタモレンであり、その第 2 の薬剤はシタグリブチンである。

【0066】

別の側面において、第 2 の薬剤はチアゾリジンジオンである。

【0067】

別の側面において、GHS はイブタモレンであり、その第 2 の薬剤はピオグリタゾンである。

20

【0068】

別の側面において、第 2 の薬剤は SGLT2 拮抗薬である。

【0069】

別の側面において、第 2 の薬剤はメトホルミンである。

【0070】

別の側面において、GHS はイブタモレンであり、第 2 の薬剤はメトホルミンである。

【0071】

別の側面において、本発明は、

(i) 成長ホルモン分泌促進因子 (GHS) の治療有効量、並びに、

(ii) ジペプチジルペプチダーゼ - 4 (DPP4) 拮抗薬、チアゾリジンジオン、及びナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 拮抗薬から選択した第 2 の薬剤の治療有効量、

(iii) メトホルミンである、第 3 の薬剤の治療有効量、

(iv) 医薬的に許容可能な担体、

を含むと共に、NAFLD 及び / 又は NASH の治療に有用である、新規の三薬剤組成物を提供する。

30

【0072】

別の側面において、前記の三薬剤組成物は経口的に又は非経口的に投与可能である。

40

【0073】

別の側面において、斯かる三剤の組み合わせにおいて、第 2 の薬剤は DPP4 拮抗薬である。

【0074】

別の側面において、斯かる三剤の組み合わせにおいて、GHS はイブタモレンであり、その第 2 の薬剤はシタグリブチンである。

【0075】

別の側面において、斯かる三剤の組み合わせにおいて、第 2 の薬剤はチアゾリジンジオンである。

【0076】

50

別の側面において、斯かる三剤の組み合わせにおいて、GHSはイブタモレンであり、第2の薬剤はピオグリタゾンである。

【0077】

別の側面において、斯かる三剤の組み合わせにおいて、第2の薬剤はSGLT2拮抗薬である。

【0078】

別の側面において、本発明は、

(i.) 成長ホルモン分泌促進因子(GHS)及び医薬的に許容可能な担体の治療有効量を含む、少なくとも一つの第1のコンパートメント、

(ii.) ジベプチジルペプチダーゼ-4(DPP4)拮抗薬、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)拮抗薬、及びメトホルミン及び医薬的に許容可能な担体から選択する第2の薬剤の治療有効量を含む、少なくとも一つの第二のコンパートメント、

を含む、新規のパッケージングキットを提供する。

【0079】

別の側面において、本発明は、

(i.) 成長ホルモン分泌促進因子(GHS)及び医薬的に許容可能な担体の治療有効量を含む、少なくとも一つの第一のコンパートメント、

(ii.) ジベプチジルペプチダーゼ-4(DPP4)拮抗薬、チアゾリジンジオン、ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)拮抗薬及び医薬的に許容可能な担体から選択する第2の薬剤の治療有効量を含む、少なくとも一つの第二のコンパートメント、

(iii.) メトホルミン及び医薬的に許容可能な担体である、第3の薬剤の治療有効量を含む、少なくとも一つの第三のコンパートメント

を含む、新規のパッケージングキットを提供する。

【0080】

別の側面において、本発明は本明細書に記載した適応症の治療のための薬物の製造について第1の薬剤及び第2の薬剤の使用を提供する。

【0081】

別の側面において、本発明は本明細書に記載した適応症の治療のための薬物の製造について第1の薬剤、第2の薬剤及び第3の薬剤の使用を提供する。

【0082】

別の側面において、本発明は本明細書に記載した適応症の治療における使用のために第1の薬剤及び第2の薬剤を含む新規の組成物を提供する。

【0083】

別の側面において、本発明は本明細書に記載した適応症の治療における使用のために第1の薬剤、第2の薬剤及び第3の薬剤を含む新規の組成物を提供する。

【0084】

本明細書で記載した承認された薬剤の大半は、特定の医薬的な塩(例えば、イブタモレンはメシル酸塩、メシル酸イブタモレン)を有する。承認された塩は上に言及したものであるが、他の医薬的に許容可能な塩も本願請求項に係る発明の一部であると解すべきである。

【0085】

本発明は、その精神又は実質的な属性から逸脱しない限りにおいて、他の具体的な態様で実施することができる。本発明は、本明細書に記載されている本発明の態様の全ての組み合わせを包含する。本発明の任意のあらゆる態様を、他の態様と組み合わせることで、更なる態様を記載できると理解すべきである。また、これらの態様の個々の要素はそれぞれ、それ自体独立した態様として個別に解釈されることも意図されていると理解すべきである。更には、ある態様の任意の要素を、他の任意の態様のあらゆる任意の要素と組み合わせることで、更なる態様を記載できることも意図されている。

【0086】

10

20

30

40

50

定義

【0087】

「治療する」(treating)又は「治療」(treatment)は、哺乳類の病状の治療を包含し、(a)哺乳類における病状の発生の予防(特に、その哺乳類がその病状に罹りやすい素因を有するが、まだそれを発症したと診断されていない場合における、そうした病状の予防)、(b)病状の阻害、例えばその発病を阻止すること、及び/又は、(c)病状の軽減、例えば所望のエンドポイントに到達するまで病状を退縮させること、を含む。また、治療には、病気の症状の改善(例えば痛み又は不快感の緩和)も含まれる。ここで、そのような改善は、その病気に直接影響を及ぼすもの(例えば、原因、伝染、発現、等)であってもよく、そうでなくてもよい。

10

【0088】

「医薬的に許容可能な塩」(pharmaceutically acceptable salts)は、開示した化合物の誘導体であって、親化合物の修飾により作製された酸塩又は塩基塩を指す。を意味する。医薬的に許容可能な塩の例としては、これらに限定されるものではないが、塩基性残基(例えばアミン)の無機又は有機塩、酸性残基(例えばカルボン酸)のアルカリ又は有機塩、等が挙げられる。医薬的に許容可能な塩は、例えば無毒性の無機又は有機の酸から形成した親化合物の従来の無毒性塩又は第4級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような従来の無毒性塩としては、これらに限定されるものではないが、1,2-エタンジスルホン酸、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバム酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフチル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、亜酢酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、及びトルエン

20

【0089】

本発明の医薬的に許容可能な塩は、従来の化学的な方法により、塩基性又は酸性の部分を含む親化合物から合成できる。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を、化学量論量の適切な塩基又は酸と、水中若しくは有機溶媒中、又はこれらの2つの混合液中で反応させることにより、調製することができる。ここで有機溶媒としては、一般的に、非水溶性の溶媒、例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルが有用である。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p1445に記載されている。本文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0090】

「治療有効量」は、本発明の化合物を単独又は組み合わせで、肥満症、糖尿病、脂質異常症、心血管系障害、炎症性疾患、肝障害、癌、及びその組み合わせ若しくは共存症、又は本明細書に挙げられた他の適応症の治療のために投与する場合に有効である、本発明の化合物の量を含む。また、「治療有効量」には、所望の適応症の治療のために有効な複数の本発明の化合物の組み合わせの量も含まれる。化合物の組み合わせは相乗的な併用であってもよい。例えばChou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55に記載されているように、相乗効果は、複数の化合物を併合投与した場合に得られる効果が、それらの化合物を各々単一の薬剤として単独で投与された場合に得られる効果の和よりも大きい場合に起こる。一般的に、相乗効果は、化合物の準至適用量又はそれよりも低い用量で、最も明確に示される。相乗効果は、複数の成分の併用を、それらの成分の個別投与と比較した場合に、低い細胞毒性、増大した薬効

40

50

、又は他の幾つかの有益な効果の観点で生じる可能性がある。

【0091】

本発明において、本発明の化合物は任意の好都合な様式で（例えば経腸的に又は非経口的に）投与できる。投与方法の例は経口及び経皮を含む。当業者であれば理解するように、本発明の化合物の投与経路は種々変更可能である。他の経口投与に加えて、持続性及び／又は調節した組成物の放出も好ましい。他の許容可能な経路としては、注射（例えば、静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内）、皮下の留置、並びに頬側、舌下、外用、直腸、膣、及び鼻腔内の投与等が挙げられる。生物浸食性、非生物浸食性、生物分解性、及び非生物分解性の何れかの投与系を用いてもよい。経口製剤の例としては、錠剤、被覆錠剤、ハード及びソフトのゼラチンカプセル、溶液、乳剤、散剤、顆粒、及び懸濁液が挙げられる。

10

【0092】

錠剤形態の固形組成物を調製する場合、有効成分を医薬ビヒクルと混合すればよい。ビヒクルの例としては、例えばシリカ、スターチ、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、及びタルク等が挙げられる。錠剤は任意にスクロース若しくは他の適当な物質で被覆してもよく、又は、持続性若しくは遅延性の活性を有するように、及び予め決められた有効成分の量を放出するように、処理してもよい。カプセルは、例えば、希釈液と有効成分とを混合し、得られた混合物をソフトカプセルに、又はツーピースのハードカプセル内に取り込むことにより得ることができる。例として、シロップ又はエリキシル剤は、一又は二以上の有効成分に加えて、典型的には、カロリーフリーの甘味料、防腐剤（例えばメチルパラベン及び／又はプロピルパラベン）、香料、及び適当な着色料を含みうる。また、例えば水分散性の粉末又は顆粒は、一又は二以上の有効成分に加えて、分散剤又は湿潤剤、又は懸濁剤（例えばポリビニルピロリドン等）、更には甘味料又は風味修整剤を、混合状態で含みうる。直腸投与は、座薬を用いて行うことができる。座薬は、直腸の温度で溶解する結合剤（例えばココアバター及び／又はポリエチレングリコール等）、ゲル又は気泡を用いて調整することができる。非経口投与は、薬理学的に互換性のある分散剤及び／又は湿潤剤（例えば、ポリプロピレングリコール及び／又はポリエチレングリコール）を含む、水性懸濁液、等張食塩水溶液、又は注射可能な無菌液を用いて行うことができる。また、一又は二以上の有効成分を、任意により一又は二以上の担体又は添加物と共に、マイクロカプセル又は微粒子として製剤化してもよい。更には、一又は二以上の有効成分を、シクロデキストリン、例えば - 、 - 、又は - シクロデキストリン、2 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、及び／又はメチル - - シクロデキストリンと、複合体化して提供してもよい。

20

30

【0093】

本発明の化合物を連日投与する場合、その用量は個人毎に異なるが、ある程度までは、治療される病気（例えば、N A F L D又はN A S H）の重症度により決定することができる。また、本発明の化合物の用量は、投与される一又は二以上の薬剤によっても異なりうる。本明細書の化合物の用量の例は、上記に提供したとおりであるが、2又は3の薬剤の組み合わせの相乗効果によっても異なりうる。

【0094】

化合物は単回投与してもよく、より少量ずつ数回に分けて、一定期間に亘って投与してもよい。化合物が投与される期間の長さは個人毎に異なるが、所望の結果（すなわち、体脂肪の減少、又は体脂肪の蓄積の防止）が達成できるまで継続することができる。

40

【0095】

本開示を以下の実施例に基づいて更に説明するが、これらの実施例は、本開示の範囲又は精神を、本明細書に記載の特定の手順に限定するものと解釈すべきではない。これらの実施例は、一部の態様を例示するために提供するものであり、それによって本開示の範囲を限定することを意図するものではないと理解すべきである。また、本開示及び／又は添付の特許請求の範囲の精神から逸脱しない限りにおいて、当業者に自明な他の様々な態様、修正、及びその均等物を援用してもよいと理解すべきである。

【実施例】

50

【 0 0 9 6 】

実施例 1 :

【 0 0 9 7 】

本発明の内服の組成物の例を本表に示す（有効成分のみを示す）。

【表 1】

実験番号	イブタモレン (mg)	シタグリプチン (mg)	ピオグリタゾン (mg)	メトホルミン (mg)
1	25	50	—	—
2	25	—	15	—
3	25	—	—	500
4	25	50	—	500
5	25	—	15	500
6	25	50	15	500

10

【 0 0 9 8 】

実施例 2 :

【 0 0 9 9 】

さらなる本発明の内服の組成物の例を本表に示す（有効成分のみを示す）。

【表 2】

イブタモレン	10mg、25mg、50mg、100mg
ピオグリタゾン 例えばチアゾリジンジオン	30mg、45mg
メトホルミン	850mg、1000mg、1500mg
シタグリプチン 例えばジペプチジル-4(DP P4)拮抗薬	50mg、100mg、200mg
セマグルチド経口 例えばGLP-1アゴニスト	3mg、7mg、14mg
ビタミンE	300mg、400mg、800mg

20

30

【 0 1 0 0 】

実施例 3 :

【 0 1 0 1 】

成長ホルモンは、代謝及び成長の制御に関与する、脳下垂体で産生されるホルモンである。肥満症の人は、平均的に、肥満症でない人よりも成長ホルモンの分泌量が少ない。成長ホルモンが肝臓内の脂肪量の低減に関与し、更には肝臓内の炎症も低減しうるとのデータが存在する。これらの作用は何れも、NAFLD患者にとって有用であろう。この提供された研究の目的は、成長ホルモン分泌促進因子であるイブタモレン（別名メシル酸イブタモレン）による治療が、NAFLDを有する肥満対象において、肝脂肪を減少し、肝臓の炎症及び瘢痕を改善しうるかどうかを調査することである。

40

【表 3】

状態又は病気	介入／治療	相
非アルコール性脂肪性肝疾患 肥満 肥満、腹部 肝臓型脂肪 脂肪肝	薬剤:イブタモレン 薬剤:同一のプラセボ	Phase2

10

【0102】

研究型：介入試験（臨床試験）

推定登録者数：被験者76名

割付：ランダム化

介入試験モデル：並行群間比較試験

介入試験モデルの詳細：ランダム化、ダブルブラインド法、まずはプラセボ比較試験を12か月間、続いて、オープン試験を6か月間、その間は全被験者に積極投薬（イブタモレン）

20

マスキング：四重盲検化（被験者、医療供給者、研究者、結果評価者）

主要目的：治療

公式タイトル：非アルコール性脂肪性肝疾患及び関連する心血管リスクの改善のための成長ホルモン分泌促進因子

【0103】

群数及び介入試験

【表 4】

群	介入／治療
実験:イブタモレン(LUM-201)25mg錠剤[Lumos Pharma]	薬剤:イブタモレン イブタモレン25mg、経口、毎日 別名:イブタモレン;LUM-210、Oratrope
プラセボ比較群:プラセボ 経口で毎日投与される同一のプラセボ	薬剤:同一のプラセボ プラセボ錠剤、毎日

30

【0104】

結果の測定

主要評価項目測定：

- 肝臓脂肪量 [時間枠：ベースラインから変化が生じてから12か月間]
- プロトン核磁気共鳴の測定としての肝臓脂肪量

40

副次評価項目測定：

- N A F L D 活性スコア [時間枠：ベースラインから変化が生じてから12か月間]
- 肝臓生検からN A F L D 活性スコア (N A S、0 - 8の間のスコア)
- 食後の肝臓の de novo 脂質合成 [時間枠：ベースラインから変化が生じてから12か月間]
- 安定同位体法での測定としての肝臓の de novo 脂質合成
- 冠動脈のプラーク量 [時間枠：ベースラインから変化が生じてから12か月間]
- 冠動脈CT血管造影法 (C C T A) により決定された石灰化及び非石灰化プラークの量
- 非高密度リポタンパク質 (Non - H D L) コレステロール [時間枠：ベースラインか

50

ら変化が生じてから12カ月間]

C反応性タンパク質[時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

繊維症スコア[時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

肝生検からの繊維症スコア

【0105】

適格性基準

研究の適格年齢:18歳から70歳(成人、高齢者)

研究の適格性別:全て

健常人の受け入れ:なし

【0106】

基準

【0107】

採用基準:

- 男性及び女性 18 - 70歳
- 肥満度指数(BMI) 30 kg/m²
- a) ベースライン調査訪問の12カ月以内に、体重における>10%の減少若しくは脂肪肝の治療のために投薬の追加なしで実施した肝臓生検のGrade 1+脂肪肝、又は
- b) プロトン核磁気共鳴(1H-MRS)で5%の肝臓脂肪画分のいずれかにより実証されたものとしての脂肪肝
- C型肝炎抗体及びB型肝炎の表面抗原が陰性
- 50歳の女性について、ベースライン調査の1年以内にマンモグラム陰性
- 1日に400国際ユニットのビタミンEの使用ならば、6か月の安定的な服用

【0108】

除外基準:

- Lifetime Drinking History Questionnaireを用いて評価された過去5年にわたり少なくとも連続した3月について女性で1日あたり>20グラムの、男性で1日あたり>30グラムの消費量であるとして定義された重度のアルコール使用
- 糖尿病の診断の既知、任意の抗糖尿病治療(チアゾリジンジオン又はメトホルミンを含む)の使用、>126mg/dLの空腹時血糖、又はヘモグロビンA1c(HbA1c)7%以上
- NAFLD/非アルコール性脂肪性肝炎に対する任意の特定の薬理的な治療であってビタミンEを除く使用
- 肝硬変の既知、チャイルド・ピュー分類が7、生検でステージ4の繊維症、又は画像化若しくは試験による肝硬変若しくは門脈高血圧症の臨床的な証拠。被験者がスクリーニングで肝硬変であることが知られていないが、ベースライン調査での肝生検の結果に基づいて、肝硬変であることが判明した場合、当該被験者は臨床ケアのために肝臓学者に参照され、そして本研究のさらなる参加者から除かれるだろう。
- ベースライン調査訪問に先立ち6か月の慢性全身性コルチコステロイドの使用
- アクティゴール、メトトレキサート、アミオダロン、又はタモキシフェンの慢性使用
- 1-アンチトリプシン欠乏症、ウィルソン病、ヘモクロマトーシス、又は自己免疫性肝炎の既知の診断
- 過去1年以内の成長ホルモン又は成長ホルモン放出ホルモン又はGH分泌促進因子の使用
- 脂質低下の変化又はスクリーニング2カ月以内の降圧療法
- ヘモグロビンが<10.0g/dL又はクレアチニンが>1.5mg/dL
- 活発な悪性腫瘍
- 男性について、前立腺癌の既往歴又は>5ng/mLの前立腺特異的抗原(PSA)による前立腺悪性腫瘍の証拠
- 被験者に禁忌を示すと研究者が判断した重度の慢性疾患

10

20

30

40

50

- 下垂体機能低下症の既往歴、頭の照射又はGH軸に影響を与えることが既知の任意の他の条件
- 研究に入る前の安定的な1年以上の使用でない、生理学的なテストステロン（男性）又はエストロゲン若しくはプロゲステロン（女性）の使用
- 例えばベースメーカー又は脳動脈瘤クリッピングの存在のような日常的な核磁気共鳴画像（MRI）の除外基準
- ベースライン調査前2年以内の減量手術。ベースライン調査訪問に2年以上先立つ減量手術は有効な減量（過去6カ月にわたり<10%の重量の減量）でない限り許容できる
- 女性について、尿妊娠検査（hCG）陽性、妊娠の達成の試みること、又は母乳で育てること。
- イブタモレンへの過敏症が既知
- （冠動脈造影の部分である）遮断薬又はニトログリセリンを受けることが禁忌
- 任意の放射線治療歴を含む著しい放射線照射、又は無作為化に先立つ12カ月以内の任意の以下のもの：a）2以上の経皮的冠動脈形成；b）2以上の心筋灌流調査；c）2以上のコンピューター断層撮影血管造影法
- 無作為化に続く12カ月以内の上記に定義された著しい放射線照射を含む手技又は治療のための前向き検討
- プロトコルごとの線量スケジュール及び要求された手順を遵守しない、又はできない
- 上記に詳細のない他の理由について研究に不適当と研究者により判断されたもの

10

20

【0109】

実施例4：

【0110】

本提案された研究の目的は、成長ホルモン分泌因子であるイブタモレン（別名メシル酸イブタモレン）と、二次有効成分との組み合わせによる治療が、NAFLDを有する肥満対象において、肝臓脂肪を減少し、肝臓の炎症及び瘢痕を改善しうるかどうかを調査することである。

【表5】

状態又は病気	介入／治療	相
非アルコール性脂肪性肝疾患	薬剤：イブタモレン	Phase2
肥満	薬剤：同一のプラセボ	
肥満、腹部	薬剤：ピオグリタゾン	
肝臓脂肪	薬剤：同一のプラセボ	
脂肪肝		

30

【0111】

群及び介入

40

【表 6】

群	介入／治療
実験:イブタモレン(LUM-201)25mg錠剤[Lumos Pharma]	薬剤:イブタモレン イブタモレン25mg、経口、毎日 別名:イブタモレン;LUM-210、Oratrope
実験:イブタモレン(LUM-201)25mgとピオグリタゾン30mgを2カ月後45mgを残し10カ月間	薬剤:イブタモレン(LUM-201)とピオグリタゾン30mg又は45mg
プラセボ比較群:プラセボ 経口で毎日投与される同一のプラセボ	薬剤:同一のプラセボ プラセボ錠剤、毎日

10

【0112】

結果の測定

主要評価項目測定:

- 肝臓脂肪量 [時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]
- プロトン核磁気共鳴の測定としての肝臓脂肪量

副次評価項目測定:

- N A F L D 活性スコア [時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

肝臓生検からN A F L D 活性スコア (N A S、0 - 8の間のスコア)

20

- 食後の肝臓の de novo 脂質合成 [時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

安定同位体法で測定としての肝臓の de novo 脂質合成

冠動脈のプラーク量 [時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

冠動脈 C T 血管造影法 (C C T A) により決定された石灰化及び非石灰化プラークの量

- 非高密度リポタンパク質 (N o n - H D L) コレステロール [時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

- C 反応性タンパク質 [時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

繊維症スコア [時間枠:ベースラインから変化が生じてから12カ月間]

肝生検からの繊維症スコア

30

【0113】

適格性基準

研究の適格年齢:18歳から70歳(成人、高齢者)

研究の適格性別:全て

健常人の受け入れ:なし

【0114】

基準

【0115】

採用基準:

- 男性及び女性 18 - 70歳
 - 肥満度指数 (B M I) 30 kg / m²
 - a) ベースライン調査訪問の12カ月以内に、体重における > 10% の減少若しくは脂肪肝の治療のために投薬の追加なしで実施した肝臓生検の Grade 1 + 脂肪肝、又は
 - b) プロトン核磁気共鳴 (1 H - M R S) で 5% の肝臓脂肪画分のいずれかにより実証されたものとしての脂肪肝
 - C 型肝炎抗体及び B 型肝炎の表面抗原が陰性
 - C 型肝炎抗体及び B 型肝炎の表面抗原が陰性
 - 50歳の女性について、ベースライン調査の1年以内にマンモグラム陰性
- 1日に 400 国際ユニットのビタミン E の使用ならば、6か月の安定的な服用

40

【0116】

50

除外基準：

- Lifetime Drinking History Questionnaire を用いて評価された過去5年にわたり少なくとも連続した3月について女性で1日あたり > 20 グラムの、男性で1日あたり > 30 グラムの消費量であるとして定義された重度のアルコール使用
- 糖尿病の診断の既知、任意の抗糖尿病治療（チアゾリジンジオン又はメトホルミンを含む）の使用、> 126 mg / d L の空腹時血糖、又はヘモグロビン A1c（HbA1c）7 % 以上
- N A F L D / 非アルコール性脂肪性肝炎に対する任意の特定の薬理学的な治療であってビタミンEを除く使用
- 肝硬変の既知、チャイルド・ピュー分類が 7、生検でステージ4の繊維症、又は画像化若しくは試験による肝硬変若しくは門脈高血圧症の臨床的な証拠。被験者がスクリーニングで肝硬変であることが知られていないが、ベースライン調査での肝生検の結果に基づいて、肝硬変であることが判明した場合、当該被験者は臨床ケアのために肝臓学者に参照され、そして本研究のさらなる参加者から除かれるだろう。
- ベースライン調査訪問に先立ち 6 カ月の慢性全身性コルチコステロイドの使用
- アクティゴール、メトトレキサート、アミオダロン、又はタモキシフェンの慢性使用
- 1 - アンチトリプシン欠乏症、ウィルソン病、ヘモクロマトーシス、又は自己免疫性肝炎の既知の診断
- 過去1年以内に成長ホルモン又は成長ホルモン放出ホルモン又はGH分泌促進因子の使用
- 脂質低下の変化又はスクリーニング2カ月以内の降圧療法
- ヘモグロビンが < 10 . 0 g / d L 又はクレアチニンが > 1 . 5 m g / d L
- 活発な悪性腫瘍
- 男性について、前立腺癌の既往歴又は > 5 n g / m L の前立腺特異的抗原（P S A）による前立腺悪性腫瘍の証拠
- 被験者に禁忌を示すと研究者が判断した重度の慢性疾患
- 下垂体機能低下症の既往歴、頭の照射又はGH軸に影響を与えることが既知の任意の他の条件
- 研究に入る前の安定的な1年以上の使用でない、生理学的なテストステロン（男性）又はエストロゲン若しくはプロゲステロン（女性）の使用
- 例えばペースメーカー又は脳動脈瘤クリッピングの存在のような日常的な核磁気共鳴画像（MRI）の除外基準
- ベースライン調査前2年以内の減量手術。ベースライン調査訪問に2年以上先立つ減量手術は有効な減量（過去6カ月にわたり < 10 % の重量の減量）でない限り許容できる
- 女性について、尿妊娠検査（h C G）陽性、妊娠の達成の試みること、又は母乳で育てること。
- 例えば、ケトコナゾール、いくつかのプロテアーゼ阻害薬（例えばリトナビル）のような強力なCYP3A4拮抗薬である任意の薬剤の投与
- （冠動脈造影の部分である）遮断薬又はニトログリセリンを受けることが禁忌
- 任意の放射線治療歴を含む著しい放射線照射、又は無作為化に先立つ12カ月以内の任意の以下のもの：a）2以上の経皮的冠動脈形成；b）2以上の心筋灌流調査；c）2以上のコンピューター断層撮影血管造影法
- 無作為化に続く12カ月以内の上記に定義された著しい放射線照射を含む手技又は治療のための前向き検討
- プロトコルごとの線量スケジュール及び要求された手順を遵守しない、又はできない
- F D A が全体的に警告しているため、データはピオグリタゾンの使用は膀胱癌のリスクの増加に関連しうることを示唆する。
- 上記に詳細のない他の理由について研究に不適当と研究者により判断されたもの

【0117】

以上の教示を考慮すれば、本発明には無数の修正及び変形を加えることが可能である。惹いては、添付の特許請求の範囲内であれば、本明細書の具体的な記載とは異なる方式で本発明を実施してもよいと理解すべきである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application no.

PCT/US19/17964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/403, 31/4439, 31/4985, 38/27; A61P 1/16 (2019.01)

CPC - A61K 31/403, 31/4439, 31/4985, 38/27

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2009/0312302 A1 (CURRIE, MG) 17 December 2009; paragraphs [0003]-[0006], [0028], [0030]-[0031], [0038], [0073]-[0076], [0083], [0103]-[0104], [0108], [0120], [0149]; claims 1, 74	1-3, 6, 9, 12-14, 16-17, 19, 23, 26 — 4-5, 7-8, 10-11, 15, 18, 20-22, 24-25, 27-28
Y	US 2007/0123470 A1 (HOGENHUIS, W et al.) 31 May 2007; paragraphs [0004], [0010], [0018], [0121], [0125], [0130]; claims 21-22	4-5, 7-8, 11, 15, 18, 20-22, 24-25, 27-28
Y	WO 2009/147125 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 10 December 2009; page 12, lines 17-31; page 21, lines 21-27	10-11, 21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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

25 March 2019 (25.03.2019)

Date of mailing of the international search report

15 APR 2019

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT QSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 マイケル オリバー ソーナー

アメリカ合衆国, バージニア 2 2 9 0 3, シャーロットビル, フェンドール テラス 9 0 6

(72)発明者 ロイ ジー・スミス

アメリカ合衆国, テキサス 7 7 0 0 5, ヒューストン, シャドー ローン ストリート 1 2

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA20 MA02 NA14 ZA75 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC82 CB05 GA08 GA10 GA14 MA01 MA02 MA03

MA04 MA05 NA14 ZA75 ZC75

4C206 AA01 AA02 HA31 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA14 ZA75

ZC75