

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6901149号  
(P6901149)

(45) 発行日 令和3年7月14日 (2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月21日 (2021.6.21)

(51) Int. Cl.

F I

|                |                |                  |                |                |              |
|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|--------------|
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4741</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/4741</b> |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>11/00</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>11/00</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>   | <b>1 1 1</b> |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/48</b>    | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>9/48</b>    |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/20</b>    | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>9/20</b>    |              |

請求項の数 3 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-548199 (P2018-548199)  
 (86) (22) 出願日 平成29年3月17日 (2017.3.17)  
 (65) 公表番号 特表2019-508446 (P2019-508446A)  
 (43) 公表日 平成31年3月28日 (2019.3.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/056434  
 (87) 国際公開番号 W02017/158179  
 (87) 国際公開日 平成29年9月21日 (2017.9.21)  
 審査請求日 令和2年3月10日 (2020.3.10)  
 (31) 優先権主張番号 1652332  
 (32) 優先日 平成28年3月18日 (2016.3.18)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 フランス (FR)  
 (31) 優先権主張番号 62/310,033  
 (32) 優先日 平成28年3月18日 (2016.3.18)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 518320395  
 アッシュ 4 オーファン ファーマ  
 フランス国 21000 ディジョン, マ  
 レシャル フォッシュ通り 10, エルビ  
 ーエー サントル ダフェール イミュー  
 ブル ル マザラン  
 (74) 代理人 100091683  
 弁理士 ▲吉▼川 俊雄  
 (74) 代理人 100179316  
 弁理士 市川 寛奈  
 (72) 発明者 テラス, ガエタン  
 フランス国 71230 サン ヴァリエ  
 , アナートル フランス通り, 149

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 特発性肺線維症治療のための医薬品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

7 - アミノ - 4 , 5 , 6 - トリエトキシ - 3 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 -  
 メトキシ - 6 - メチル - 1 , 3 - ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] イソキノリン - 5 - イル ) フ  
 タリドの異性体または異性体の混合物を含むことを特徴とする、特発性肺線維症の治療の  
 使用のための、ヒスタミン H 4 受容体に対するアゴニスト活性を有する医薬品。

【請求項 2】

T G F β を抑制することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用のための医薬品。

【請求項 3】

軟質カプセル、錠剤、カプセル、シロップまたはゲル状の剤型に包装されていることを  
 特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用のための医薬品。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化学物質、1 - ( 7 - アミノ - 4 , 5 , 6 - トリエトキシ - 1 - オキソ - 1  
 , 3 - ジヒドロ - 3 - イソベンゾフラニル ) 8 - メトキシ - 2 - メチル - 6 , 7 - メチレ  
 ンジオキシ - , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、すなわちトリトクアリンの左旋  
 性及び右旋性鏡像異性体の特発性肺線維症の治療に使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

20

特発性肺線維症（ＩＰＦ）は、間質性肺疾患の家系における２００の肺疾患の１つであり、肺胞間に位置する組織である肺間質を冒すものである。

【０００３】

特発性肺線維症は、特発性間質性肺疾患であり、びまん性実質性肺疾患としても知られている間質性肺疾患である。

【０００４】

特発性肺線維症は、慢性的な増悪を伴う特発性びまん性間質性肺疾患群に属するまれな疾患（人口１０万人当たり約１３～２０人の罹患率）であり、そのうち最も多い形態（症例の約６０％）であり最も重篤である。

【０００５】

特発性びまん性間質性肺疾患は、特定の原因または状況が不明のものであり、その医学的原因が既知であるびまん性間質性肺疾患（例えば、薬物または塵肺により誘発される間質性肺疾患）に対するものである。

【０００６】

特発性肺線維症は、最近、国際コンセンサス分類において定義された。特発性肺線維症という用語は、以前は、非常に異なるいくつかの独立した事象、特に、特発性びまん性間質性肺疾患群において解剖学的独自性として認識されてきた非特異的間質性肺疾患を包含していた。

【０００７】

特発性肺線維症の定義は、現在、肺生検において間質性肺疾患群（通常、間質性肺炎）の病理組織学的所見を示す特発性びまん性間質性肺疾患の症例に限定されている。

【０００８】

また、特発性肺線維症の診断の維持には、特徴的なコンピュータ断層撮影の異常および呼吸機能効果が求められる。当該診断は、解剖放射線臨床要約に基づく。

【０００９】

特発性肺線維症は、６０代から７０代に発生し、やや男性に多い。５０代前ではまれである。

【００１０】

該疾患は、次第に慢性呼吸不全、死へと進展し、その生存期間の中央値は約３年であり、１０年生存率はわずか約１０％である。

【００１１】

該疾患は、進行性の労作性呼吸困難、乾性咳およびよりまれな全身性兆候により明らかになる。診察では、両側肺底部に捻髪音（「ベルクロ（登録商標）（面ファスナー）」の音に類似）が常に聴取される。

【００１２】

症例の約半数に太鼓撥指形成がみられる。チアノーゼや右室不全の兆候は、この疾患の進行した段階にのみ観察される。

【００１３】

診断は、遅くなることが多く、機能的およびコンピュータ断層撮影の異常がすでに発現している段階である。胸部Ｘ線写真では、肺底部の周辺に顕著な網状影がはっきりとみられ、肺容量の低減がみられる。

【００１４】

ミリメートル刻みの胸部コンピュータ断層撮影は、診断の必須試験である。特徴的な所見として、わずかなすりガラス陰影と共に、仮性嚢胞胸膜下蜂巣所見、牽引性気管支拡張および肺柔組織のゆがみの兆候を生じる肺底部の網状影がみられ、肺機能検査では、拘束性換気障害（肺活量および全肺気量の低下）がみられる。一酸化炭素（ＣＯ）輸送能および係数の低下により表される、肺胞－キャピラリ膜の機能障害も存在する。低酸素血症は、安静時にはほとんど認められないが、運動時にみられ、運動時低酸素血症は、最初のうちは、単なる呼吸機能障害であることもある。

【００１５】

10

20

30

40

50

特発性肺線維症を有する患者では、気管支癌のリスクも高くなる。

【 0 0 1 6 】

該疾患の全体的な予後が悪い場合には、実質的な個人差が存在する。いくつかの最近の研究により、予後診断因子が同定されている。すなわち、

- ・ 診断後数ヵ月にわたる呼吸機能低下は、悪化因子である。そのようなものとして、6ヵ月における10%以上の努力性肺活量または12ヵ月における15%以上のCO拡散能の低下は、高い死亡リスクの独立した予測因子となる。
- ・ 6分トレッドミル検査における88%未満の飽和度は、予後不良の予測因子となる。
- ・ 進展の過程における肺高血圧症の発症もまた予後不良である。
- ・ CO輸送因子の実質的な変化。
- ・ 胸部コンピュータ断層撮影における蜂巣病変の広がりおよび肺生検における発生線維芽細胞の数。

10

【 0 0 1 7 】

特発性肺線維症の治療は、平均余命、呼吸機能、生活の質の向上および疾患の急性悪化のリスクを避けることを目的とする。

【 0 0 1 8 】

現在まで、本疾患の生存率の改善に有効な治療法は示されていない。現在まで、根治的治療はない。本疾患が悪化し、重篤な段階に達している患者においては、フランス厚生省(HAS)によれば、酸素治療および肺移植が推奨される治療である。

【 0 0 1 9 】

しかし、2種の医薬品が販売承認を得ている。

20

【 0 0 2 0 】

上記医薬品の一方は、ピルフェニドン(Esbriet:エスブリート)であり、生存率に対する結果は、ほとんどまたは全く有意性を有しない。ピルフェニドンの作用の形態は未知である。ピルフェニドンは、軽度から中程度のIPFの治療に適応される。この製品は、1日当たり約2.4gという非常に高用量で使用される。

【 0 0 2 1 】

HAS(フランス厚生省)によれば、ピルフェニドンの有効性は、肺機能を評価する中間判定基準及び該疾患の進行のマーカーによって評価された。この判定基準において観察される差異は、プラセボと比較してピルフェニドンに有利であるが、この差異は小さく、臨床的有意性は不明確であり、研究間にばらつきがある。

30

【 0 0 2 2 】

正確な機能の判定基準(FVC 50%およびDLCo 35%)による、患者の肺機能の低下に対して観察されるエスブリエットの効果は低い。特発性肺線維症の患者に対する臨床的効果を、探索的かつ非口バスト性解析による臨床的な判定基準(生活の質、全生存率など)として評価することは難しい。しかし、患者の集約的研究により、特定の患者分析により生存率の顕著な改善が明らかになった。

【 0 0 2 3 】

観察されたピルフェニドンの主な副作用は、胃腸障害(吐き気、下痢、消化不良)、皮膚障害(光感受性および発疹)および栄養障害(拒食症および食欲不振)である。

40

【 0 0 2 4 】

上記医薬品の他方は、特発性肺線維症の治療用として、最近米国で承認された、OFEVの商品名で知られるニンテダニブである。本品は、欧州医薬品庁(EMA)のCHMPからも好意的な意見を得ており、欧州では販売承認待ちの状態である。ニンテダニブの作用の形態は、チロシンキナーゼ阻害である。この製品は、1日当たり200~400mgの用量で使用される。多数の副作用、特に胃腸の副作用が観察される。

【 0 0 2 5 】

フランス厚生省は、以下のことを推奨しないとしている(許容できる試験方法の欠如および機能的判断の基準に関する証明の欠如)、すなわち、単剤治療としてのコルチコイド類、コルチシン、シクロスポリンA、インターフェロンγ1b、ボセタン、エタネルセブ

50

ト、コルチコイド / 免疫調節物質会合体、およびアセチルシステイン / プレドニゾン / アザチオプリン三剤治療。

【 0 0 2 6 】

酸化 / 抗酸化不均衡が特発性肺線維症において明らかになった。N - アセチルシステイン ( 肺の主たる抗酸化物質である、グルタチオンの前駆体 ) を特発性肺線維症の治療薬として評価した。

【 0 0 2 7 】

( コルチコイド類およびアザチオプリンによる治療に加えて )、N - アセチルシステイン ( 1 , 8 0 0 m g / 日、1 年間 ) の無作為比較対象試験を最近行ったところ、努力性肺活量の低下の平均が 0 . 1 8 L ( 0 . 0 3 - 0 . 3 2 ) であり、相対差として 9 % であり、C O 拡散の低下の平均が 2 4 % であり、呼吸機能に適度な利点が示されたが、死亡率では、2 つのグループ間に差は存在しなかった。

【 0 0 2 8 】

フランス厚生省は、証拠のレベルは低い、肺活量の低下を抑えることが示されたアセチルシステインを、一定の患者に投与することを検討している。この製品は、現在まで販売承認を得ていない。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 2 9 】

【 特許文献 1 】 仏国特許発明第 1 , 2 9 5 , 3 0 9 号明細書

【 特許文献 2 】 米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 1 4 4 , 7 1 8 号明細書

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 6 , 9 7 4 号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 3 0 】

現在、多くの製品が特発性肺線維症の治療のために研究されている。

【 0 0 3 1 】

モノクローナル抗体 ( II 相試験にあるレプリキズマブおよび第 III 相試験にあるトラロキヌマブ ) の 2 0 1 5 年における状態は不明である。

【 0 0 3 2 】

ブリストルマイヤーズスクイブによって開発された B M S - 9 8 6 2 0 2 ( リゾホスファチジン酸受容体アンタゴニスト ) は、現在、II 相試験中である。

【 0 0 3 3 】

1 5 4 以上の研究が進行しているが、結果が特に劣っているため、現在のところ、少数の製品が第 II 相試験を終了しているに過ぎない。

【 0 0 3 4 】

このような特発性肺線維症は現在、真に効果的な市販の治療薬がほとんどない病態である ( 現在まで、ピルフェニドンのみが、軽度から中程度の I P F に適応される ) 。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 3 5 】

トリトクアリンは、長年知られている化学物質であり、抗ヒスタミン薬として使用されている。その製造は、仏国特許発明第 1 , 2 9 5 , 3 0 9 号明細書に記載されている。

【 0 0 3 6 】

トリトクアリンは、7 - アミノ - 4 , 5 , 6 - トリエトキシ - 3 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 3 - ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] イソキノリン - 5 - イル ) フタリドである。その市販されている剤型は、鏡像異性体の混合物の形である。

【 0 0 3 7 】

トリトクアリンは、ヒスチジンデカルボキシラーゼに対する抑制作用による抗アレルギー活性により知られている。しかし、この活性は非常に弱く、様々な臨床症状、鼻炎、蕁

10

20

30

40

50

麻疹、湿疹、肥満細胞症に対する多くの性質を説明できない。

【0038】

本発明者の一人は、他の発明者とともに、トリトクアリンが新規の受容体であるヒスタミンH4受容体に対して非常に実質的な作用を有することを示した。

【0039】

H4受容体に対するトリトクアリンのこの活性は、米国特許出願公開第2010/144,718号明細書「H4受容体アゴニストにより調節される疾患の治療」Gaetan Terrasseおよびcollに記載されている。

【0040】

しかし、この特許は、特発性肺線維症に対するトリトクアリンの作用について記載していない。

10

【0041】

H4アゴニスト類に関する他の国際公開第2008/006,974号には、化学療法の枠組みにおける造血前駆体の保護においてこれらの製品を使用することが記載されている。

【0042】

後者の特許および他の学術論文も、特発性肺線維症におけるヒスタミンに対するH4アゴニストの作用について明らかにしていない。

【0043】

市販のトリトクアリンは、白い粉体状であり、光に非常に敏感でコタルニンおよびフタル酸に分解される。

20

【0044】

市販のトリトクアリン（ハイポスタミン（Hypostamine）と称される）は、1錠当たり100mgの濃度の錠剤である。

【0045】

トリトクアリンは、2つの不斉炭素を有するが、市販の剤型は、2つの鏡像異性体（R-RおよびS-S）の混合物である。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1A】TGFβの分泌に対するトリトクアリンの治療的効果を、組織1g当たりの発現量ngで表す。

30

【図2A】コントロールとしてピルフェニドンを用いたコラーゲンの分泌に対するトリトクアリンの効果を示す。

【図2B】コントロールとしてピルフェニドンを用いた解剖学的スコアに対するトリトクアリンの治療的効果を示す。

【図3B】肺組織に対するプレオマイシンの効果を示す。

【図4A】AおよびBとして不斉炭素の存在を示す。

【図4B】異性体D1の形状を示す。

【図4C】異性体D2の形状を示す。

【図5】トリトクアリンと参照用H4アゴニストであるクロベンプロピットとの比較である。この図は、トリトクアリンがH4受容体に富むCFUの増殖を阻害できることを明らかにしている。抗H4を使用すると、トリトクアリンの活性は、クロベンプロピットの活性と実質的に同等に低減される。このことは、トリトクアリンがH4アゴニスト分子であることをよく示している。本発明者らは、特発性肺線維症の従来動物モデル、プレオマイシンマウスモデル、におけるトリトクアリンの驚くべき性質を明らかにした。

40

【図3A】使用したプロトコールを説明する。プレオマイシンを5日間吸引し、肺線維症を引き起こした。14日目にトリトクアリンの投与を開始し、28日目まで毎日投与した。このモデルに使用された用量は20～40mg/kgであり、70kgの成人男子の1日当たりの用量約1.4kg～2.8kgに相当する。

【発明を実施するための形態】

50

## 【実施例】

## 【0047】

## プロトコール

ブレオマイシンマウスプロトコール (BLM) を各グループ 10 匹のマウス (種: C57/B16J、BL6 と称される) に対して行った。これらのマウスは 8 週齢の雌マウスである。

## 【0048】

各グループの全ての動物についてそれぞれ線維症の分析を行った。線維症の程度を、種々の定量的および半定量的方法を用いて、生化学的、組織学的および細胞学的に分析した。

10

## 【0049】

BL6 マウスの全てを以下のプロトコールに従って治療する。

## 【0050】

5 グループのマウスを評価した。

## 【0051】

ブレオマイシン (BLM) による治療を以下のプロトコールに従って行う。

## 【0052】

全グループ (グループ 1 を除く) の全マウスにブレオマイシン (BLM) を連続して 5 日間、鼻腔内投与 (3 mg/kg、鼻腔内滴下) し、毎日モニターし、BLM 滴下後 29 日目にマウスを屠殺し、慢性肺炎症および線維症を調べる。ブレオマイシンの 5 回の投与は、8 週齢で行う (図 3A 参照)。

20

## 【0053】

トリトクアリンでの治療は 2 種の用量、20 および 40 mg/kg/日でマウスが生きている間行う。トリトクアリンでの治療は、ブレオマイシンの吸入による最初の処置後 14 日目に開始する。治療は経口的に行う。試験したグループは以下の通りである。

1. BL6 マウス NaCl

2. BL6 マウス BLM + 媒体

3. BL6 マウス BLM + ピルフェニドン (100 mg/kg、経口投与)

4. BL6 マウス BLM + トリトクアリン (20 mg/kg、経口投与)

5. BL6 マウス BLM + トリトクアリン (40 mg/kg、経口投与)

30

## 【0054】

## 組織学

気管支肺胞洗浄 (BAL) および肺の還流後、大葉を標準的な顕微鏡 (ライカ顕微鏡) 分析用に 4% 緩衝化ホルムアルデヒド中に固定した。3 mm 切片を、コラーゲンの線維を青色に着色して線維症 (TM) の評価および炎症の広がり観察が可能な標準法によりマッソントリクロム (TM) で染色した。

## 【0055】

線維症は、二人の独立した観察者により重症度の増加を半定量的スコア (0 - 5) (アシクロフトスコア) により評価した。

## 【0056】

40

肺胞壁および気管支周囲領域に位置するコラーゲンの沈着および炎症細胞の浸潤を伴う線維症を、重症度の増加による 0 - 5 の半定量的スコアを使って二人の独立した観察者により評価した。

## 【0057】

コラーゲン (ヒドロキシプロリン) の滴定

コラーゲン含有量は、肺を均質化した後に求める。気管支肺胞洗浄 (BAL) 後、肺全体を心臓の右心室を通して生理食塩水で還流し、血管内を空にした。

## 【0058】

肺は、使用時まで -70 °C で冷凍保存した。次いで、肺を PBS 中で均質化し、遠心分離した。

50

## 【 0 0 5 9 】

上清を捨て、下部部分を 0.5% 臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム (H T A B) および 5 m M エチレンジアミンテトラ酢酸 (E D T A) を含有する P B S の 1 m L 中に懸濁させた。

## 【 0 0 6 0 】

遠心分離後、コラーゲン含有量を S i r c o l アッセイ (フランス生化学部、仏) により、製造業者の説明に従って求めた。

## 【 0 0 6 1 】

サイトカインの測定

肺ホモジネート内のインターフェロン  $\gamma$  および T G F  $\beta$  濃度を測定した。すなわち、これらの異なるサイトカインの濃度は、M A G P I X (バイオラド、仏) を使用し、製造業者の使用説明書に従って、ルミネックスアッセイにより求めた。

## 【 0 0 6 2 】

結果

半定量的スコア (0 - 5) (アシュクロフトスコア) による評価方法に従った組織学的測定は、以下の結果を与える。

組織学のためのブレオマイシン対 1 0 0 m g / k g ピルフェニドン試験

・対応のある t 検定 (スチューデント検定)

・P 値 0.0449

・P 値の要約:  $P < 0.05$ 、検定は有意か? はい。

検定は高度に有意か? いいえ、差異は少なく ( $P = 0.045$ )、有意性の限界にある。

平均  $\pm$  標準偏差 (ブレオマイシン):  $4.2 \pm 0.14$ 、 $n = 10$

平均  $\pm$  標準偏差 (ピルフェニドン):  $3.8 \pm 0.12$ 、 $n = 10$

2 つの平均値間の差異:  $-0.40 \pm 0.18$

結論: ピルフェニドンの有効性は、有意性の限界にある。

組織学のためのブレオマイシン対 2 0 m g / k g トリトクアリ試験

・対応のある t 検定 (スチューデント検定)

・P 値  $< 0.0002$

・P 値の要約:  $P < 0.0002$ 、検定は有意か? はい。

検定は高度に有意か? はい、差異は非常に大きく ( $P = 0.0002$ ) 有意性は非常に高い。図 2 A 参照。

結論: 高い有意性でトリトクアリンは非常に高い有効性を有する。

## 【 0 0 6 3 】

トリトクアリンは、2 0 または 4 0 m g / k g の用量で組織学的スコアを実質的に低下させるが、これは有意性が高い。ピルフェニドンは、有意性の限界 ( $P 0.045$ ) にあり、トリトクアリンとの差異は高い有意性 (2 0 m g / k g の用量で  $P = 0.0001$ ) を有する。図 2 B 参照。

## 【 0 0 6 4 】

コラーゲンの滴定 (ヒドロキシプロリンの適用量による方法) は、タンパク質 m g 当たりの  $\mu g$  で表す。

コラーゲン (ヒドロキシプロリン) に対するブレオマイシン対 1 0 0 m g / k g ピルフェニドン試験

・対応のない t 検定 (スチューデント検定)

・P 値 0.0450

・P 値の要約:  $P < 0.05$ 、検定は有意か? はい。

検定は高度に有意か? いいえ、差異は少なく ( $P = 0.045$ )、有意性の限界にある。

平均  $\pm$  標準偏差 (ブレオマイシン):  $340.0 \pm 4.888$ 、 $n = 10$

平均  $\pm$  標準偏差 (ピルフェニドン):  $316.5 \pm 9.748$ 、 $n = 10$

2 つの平均値間の差異:  $-23.50 \pm 10.90$

結論: ピルフェニドンの有効性は、有意性の限界にある ( $P 0.045$ )。

10

20

30

40

50

コラーゲン（ヒドロキシプロリン）に対するブレオマイシン対 20 mg / kg トリトクアリ試験

- ・対応のない t 検定（スチューデント検定）
- ・P 値 < 0.0001
- ・P 値の要約：P < 0.0001、検定は有意か？はい。

検定は高度に有意か？はい、差異は非常に大きく（P = 0.0001）有意性は非常に高い。

平均 ± 標準偏差（ブレオマイシン）：340.0 ± 4.888、n = 10

平均 ± 標準偏差（トリト 20 mg / kg）：280.0 ± 7.528、n = 10

2つの平均値間の差異：-60.00 ± 8.975

10

結論：高い有意性でトリトクアリンは非常に高い有効性を有する。

【0065】

トリトクアリンは、コラーゲンの形成の阻害に対して強い作用を有し、その作用はビルフェニドンに比較して非常に強い。有意性も実質的である（P = 0.0001）。図 2 A 参照。

【0066】

サイトカインの適用量：トリトクアリンは、ビルフェニドン（P = 0.001）と同様に TGFβ も強く阻害する（P = 0.001）。図 1 A 参照。

【0067】

トリトクアリンは、その有効性を変更することなく、「錠剤」型以外の他の剤型で、例えば、軟質カプセル、シロップ、経口ゲル、プログラム崩壊性カプセルまたは錠剤といった剤型で使用する事ができた。

20

【0068】

トリトクアリンは既にヒトにおいて 3 mg / kg の用量で使用されているが、特発性肺線維症に使用されたことはない。しかし、この病理においてはこの用量がヒトにおいては活性であるべきである。

【0069】

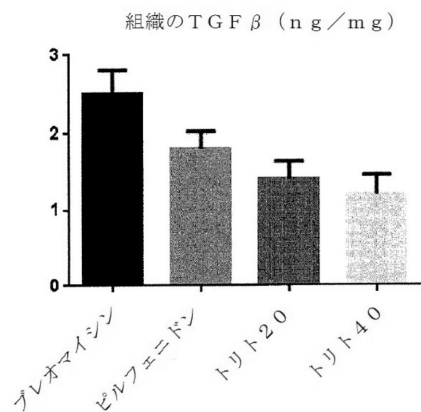
実際に動物に使用される用量は、一般的に、ヒトに使用される用量の 10 倍以上である。例えば、マウスに対するエスブリートの用量は 100 mg / kg であるが、ヒトでの用量は 15 mg / kg に過ぎない。

30

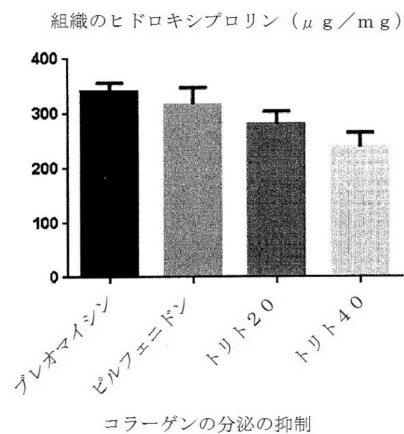
【0070】

この用量比は、トリトクアリンにおいても間違いなく同じであるので、有効となり得る用量は、3 ~ 40 mg / kg であろう。

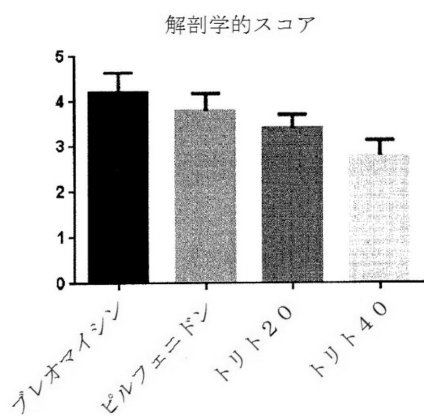
【図 1 A】



【図 2 A】



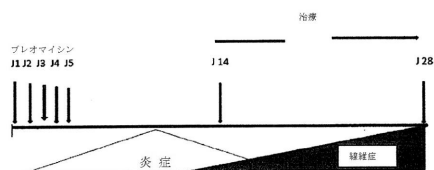
【図 2 B】



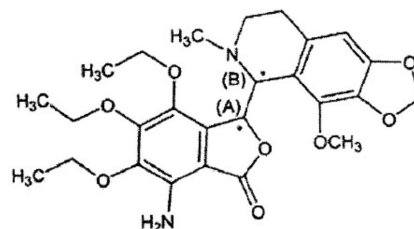
【図 3 B】



【図 3 A】



【図 4 A】



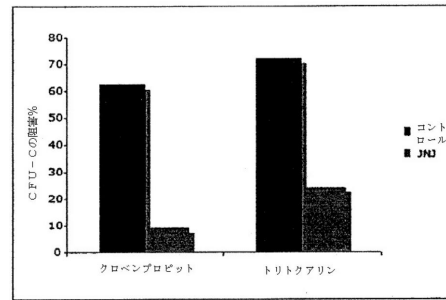
【図 4 B】



【図 4 C】



【図 5】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 9/10 (2006.01) A 6 1 K 9/10  
A 6 1 K 9/06 (2006.01) A 6 1 K 9/06

(72)発明者 ブー, キャサリン  
フランス国 7 8 9 1 0 オルジュリュ, グランド リュ, 3 9

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 1 0 0 3 9 2 ( W O , A 1 )  
欧州特許出願公開第 0 2 6 5 9 8 9 0 ( E P , A 1 )  
特表 2 0 1 1 - 5 2 5 1 9 4 ( J P , A )  
Curr. Allergy Asthma Rep. , 2 0 1 3 年, Vol.13, pp.607-612  
J.Clin.Invest. , 1 9 9 1 年, Vol.88, pp.1802-1810  
Am.J.Respir.Crit.Care Med. , 1 9 9 8 年, Vol.157, pp.762-768

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0  
C A / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )