

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-539847

(P2023-539847A)

(43)公表日 令和5年9月20日(2023.9.20)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C 2 0 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
	A 6 1 P 43/00 1 7 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全39頁)

(21)出願番号	特願2023-512721(P2023-512721)	(71)出願人	522376427
(86)(22)出願日	令和3年8月19日(2021.8.19)		ローレン ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年4月20日(2023.4.20)		LAURENT PHARMACEUTICALS INC.
(86)国際出願番号	PCT/CA2021/051148		カナダ, ケベック州 エイチ3エー 2
(87)国際公開番号	WO2022/040782		アール7, モントリオール, シャープ
(87)国際公開日	令和4年3月3日(2022.3.3)		ルック ストリート ウェスト 1 0 1 0 ,
(31)優先権主張番号	63/069,881		スイート 2 4 0 1
(32)優先日	令和2年8月25日(2020.8.25)	(74)代理人	100107456
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 池田 成人
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100162352
	最終頁に続く		弁理士 酒巻 順一郎
		(74)代理人	100123995
			弁理士 野田 雅一
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 肺線維症を治療するためのフェンレチニド又はその類似体の使用

(57)【要約】

本発明は、治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を投与するステップを含む、肺線維症を予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療するための方法を提供する。

【選択図】 図 1 2

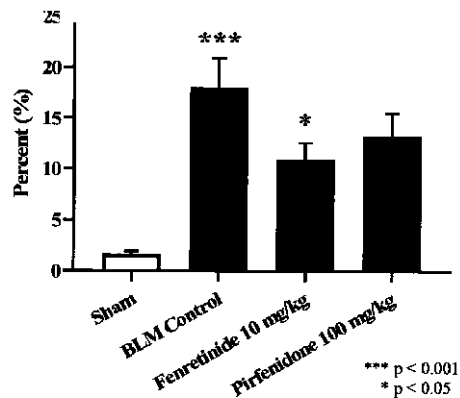


FIG. 12

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

必要とする対象における、治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を投与するステップを含む、肺線維症を治療するための方法。

【請求項 2】

必要とする対象が、ヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

肺線維症が、1つ又は複数の間質性肺疾患と関連している、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

1つ又は複数の間質性肺疾患が、慢性進行性線維化間質性肺疾患から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

1つ又は複数の間質性肺疾患が、特発性肺線維症、全身性硬化症間質性肺疾患、及び関節リウマチ間質性肺疾患からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

必要とする対象への投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 11】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

肺線維症が、気管支拡張症である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 13】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ である、請求項 12 に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【請求項 16】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $10\text{ mg} \sim 300\text{ mg}$ である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

必要とする対象への投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 18】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 17 に記載の方法。 10

【請求項 19】

肺線維症が、急性肺損傷と関連している、又は急性呼吸促拍症候群関連肺線維症である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 20】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1\text{ }\mu\text{ M} \sim 10\text{ }\mu\text{ M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1\text{ }\mu\text{ M} \sim 3\text{ }\mu\text{ M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 20 に記載の方法。 20

【請求項 22】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1\text{ mg} \sim 1000\text{ mg}$ である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $10\text{ mg} \sim 300\text{ mg}$ である、請求項 22 に記載の方法。 30

【請求項 24】

必要とする対象への投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

肺線維症が、人工呼吸と関連している、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 27】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1\text{ }\mu\text{ M} \sim 10\text{ }\mu\text{ M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 26 に記載の方法。 40

【請求項 28】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1\text{ }\mu\text{ M} \sim 3\text{ }\mu\text{ M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1\text{ mg} \sim 1000\text{ mg}$ である、請求項 28 に記載の方法。 50

- 【請求項 30】
投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、10 mg ~ 300 mg である、請求項 29 に記載の方法。
- 【請求項 31】
必要とする対象への投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 26 に記載の方法。
- 【請求項 32】
フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 31 に記載の方法。 10
- 【請求項 33】
対象が、ネコ、イヌ、又はウマである、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 34】
必要とする対象における、肺線維症を予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療するための医薬の調製におけるフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の使用。
- 【請求項 35】
対象が、ヒトである、請求項 34 に記載の医薬。
- 【請求項 36】
肺線維症が、1つ又は複数の間質性肺疾患と関連している、請求項 35 に記載の医薬。 20
- 【請求項 37】
1つ又は複数の間質性肺疾患が、慢性進行性線維化間質性肺疾患から選択される、請求項 36 に記載の医薬。
- 【請求項 38】
1つ又は複数の間質性肺疾患が、特発性肺線維症、全身性硬化症間質性肺疾患、及び関節リウマチ間質性肺疾患からなる群から選択される、請求項 35 に記載の医薬。
- 【請求項 39】
投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、0.1 μ M ~ 10 μ M のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 35 に記載の医薬。 30
- 【請求項 40】
投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、1 μ M ~ 3 μ M のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 39 に記載の医薬。
- 【請求項 41】
投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、1 mg ~ 1000 mg である、請求項 35 に記載の医薬。
- 【請求項 42】
投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、10 mg ~ 300 mg である、請求項 41 に記載の医薬。 40
- 【請求項 43】
医薬の投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 35 に記載の医薬。
- 【請求項 44】
フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 43 に記載の医薬。
- 【請求項 45】
肺線維症が、気管支拡張症である、請求項 35 に記載の医薬。
- 【請求項 46】
投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的 50

に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項45に記載の医薬。

【請求項47】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項46に記載の医薬。

【請求項48】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ である、請求項45に記載の医薬。

【請求項49】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である、請求項48に記載の医薬。

【請求項50】

医薬の投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項45に記載の医薬。

【請求項51】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項50に記載の医薬。

【請求項52】

肺線維症が、急性肺損傷と関連している、又は急性呼吸促拍症候群関連肺線維症である、請求項35に記載の医薬。

【請求項53】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項52に記載の医薬。

【請求項54】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項53に記載の医薬。

【請求項55】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ である、請求項52に記載の医薬。

【請求項56】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である、請求項55に記載の医薬。

【請求項57】

医薬の投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項52に記載の医薬。

【請求項58】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項57に記載の医薬。

【請求項59】

肺線維症が、人工呼吸と関連している、請求項35に記載の医薬。

【請求項60】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項59に記載の医薬。

【請求項61】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレ

10

20

30

40

50

チニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 60 に記載の医薬。

【請求項 62】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、1 mg ~ 1000 mg である、請求項 59 に記載の医薬。

【請求項 63】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、10 mg ~ 300 mg である、請求項 62 に記載の医薬。

【請求項 64】

医薬の投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 59 に記載の医薬。

10

【請求項 65】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 64 に記載の医薬。

【請求項 66】

対象が、ネコ、イヌ、又はウマである、請求項 34 に記載の医薬。

【請求項 67】

肺線維症の治療のための治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を含む組成物。

【請求項 68】

対象が、ヒトである、請求項 67 に記載の組成物。

20

【請求項 69】

肺線維症が、1つ又は複数の間質性肺疾患と関連している、請求項 68 に記載の組成物。

【請求項 70】

1つ又は複数の間質性肺疾患が、慢性進行性線維化間質性肺疾患から選択される、請求項 69 に記載の組成物。

【請求項 71】

1つ又は複数の間質性肺疾患が、特発性肺線維症、全身性硬化症間質性肺疾患、及び関節リウマチ間質性肺疾患からなる群から選択される、請求項 68 に記載の組成物。

【請求項 72】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、0.1 μM ~ 10 μM のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 68 に記載の組成物。

30

【請求項 73】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、1 μM ~ 3 μM のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 72 に記載の組成物。

【請求項 74】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、1 mg ~ 1000 mg である、請求項 68 に記載の組成物。

40

【請求項 75】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、10 mg ~ 300 mg である、請求項 74 に記載の組成物。

【請求項 76】

医薬の投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 68 に記載の組成物。

【請求項 77】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 76 に記載の組成物。

【請求項 78】

50

肺線維症が、気管支拡張症である、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 7 9】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 7 8 に記載の組成物。

【請求項 8 0】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 7 9 に記載の組成物。

【請求項 8 1】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ である、請求項 7 8 に記載の組成物。

【請求項 8 2】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である、請求項 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 3】

医薬の投与が、経口経路により全身的である、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接的である、請求項 7 8 に記載の組成物。

【請求項 8 4】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する、請求項 8 3 に記載の組成物。

【請求項 8 5】

肺線維症が、急性肺損傷と関連している、又は急性呼吸促拍症候群関連肺線維症である、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 8 6】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 8 5 に記載の組成物。

【請求項 8 7】

投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が、前記ヒト対象において、 $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド、フェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす、請求項 8 8 に記載の組成物。

【請求項 8 8】

肺線維症ではない、急性呼吸促拍症候群である又は人工呼吸を必要とする個体を選択するステップ、治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を投与するステップを含み、投与するステップが肺線維症の発症前に行われ、それにより前記個体を肺線維症の発症から保護する、又は前記個体が経験する肺線維症の程度を軽減する、前記個体を肺線維症の発症から保護する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、肺線維症を予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療のための、抗線維化剤としての、フェンレチニド(4-ヒドロキシフェニルレチンアミド)及びその関連類似体又はそれらの薬学的に許容できる塩の組成物及び使用の方法に関する。

【背景技術】

【0002】

肺線維症(lung fibrosis)は、肺線維症(pulmonary fibrosis)ともよばれ、肺組織が損傷し、瘢痕化し、硬くなるときに生じる複数の重篤な病状を含む。次に肺は、血流に酸素を運ぶ能力を失い、息切れ及び重要な臓器の酸素不足につながる。肺組織の瘢痕化は、多数の要因により引き起こされ、病因、治療、及び予

10

20

30

40

50

後の異なる多くの異なるタイプの肺線維症を引き起こし得る。

【0003】

間質性肺疾患（ILD）は、びまん性実質性肺疾患と同義であるが、肺の肺胞の周りの組織及び空間である間質の進行性の線維化を引き起こす、一群の肺線維性疾患を表す。ILDの最も多い形態は、予後不良の特発性肺線維症である。特発性肺線維症（IPF）は、原因不明の慢性間質性肺疾患であり、患者が、肺機能の悪化の結果引き起こされる肺機能不全を経験する、間質の進行性の線維化により特徴付けられる。IPFは予後不良であり、高い罹患率及び死亡率を伴う。

【0004】

肺の間質に同様の病的線維性変化及び進行性の線維化を伴う他のILDは、結合組織病関連ILD（CTD-ILD）、例えば全身性硬化症-ILD（SSc-ILD）及び関節リウマチ-ILD（RA-ILD）、石綿肺症及び珪肺症などの環境/職業性線維化肺疾患、感染性因子により引き起こされる肺線維症、薬物誘導性肺線維症、特発性非特異性間質性肺炎（iNSIP）、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎-ILD、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、特発性胸膜肺実質線維弾性症、特発性リンパ球性間質性肺炎、分類できない特発性間質性肺炎、サルコイドーシス、慢性過敏性肺臓炎（CHP）、自己免疫特徴を有する間質性肺炎（interstitial pneumonia with autoimmune features）（IPAF）、家族性肺線維症、リンパ脈管筋腫症、及びヒスチオサイトーシスXを含む。

10

【0005】

ILDは、稀で、主に中高年の疾患である。ILDの症状である慢性呼吸困難及び咳は、より一般的な疾患、特に慢性閉塞性肺疾患及び心不全と混同されやすい。ILDは、一次診療で診られることがめったになく、これらの障害の正確な診断は、ILDにめったに遭遇しない医師にとっては困難となり得る。（Zibrak J.D.ら、2014、N P J Prim Care Respir Med、24:14054）。

20

【0006】

ILDには治療法がない。肺線維症で生じる肺の癒痕化は元に戻すことはできず、現在のところ、肺から癒痕化を除去する又は疾患の進行を止めるのに有効な処置又は薬剤は、証明されていない。治療法の中には、症状を一時的に軽減する、又は疾患の進行を遅らせるものがある。現在、特発性肺線維症の治療に適應されるニンテダニブ及びピルフェニドン以外に、ILDの治療に特別に承認されている薬物はない。他の進行性線維化ILDでは、薬物療法の主軸は、免疫抑制である。しかし、線維化ILDにおける肺損傷に対する反応が、線維化が進行し自己持続（self-sustaining）する段階に達すると、免疫抑制は不十分となり、疾患の進行を遅らせるために標的抗線維化療法が必要になると推測される（Cottin V.ら、2018、Eur Respir Rev 28(151):180100）。

30

【0007】

ILD患者の一部は、臨床的挙動、及び肺線維症の自己持続プロセスを駆動する基礎的な病因メカニズムの多くにおいて、IPFに類似の進行性線維化表現型を発現する可能性がある。IPFは、慢性進行性線維化ILDのモデルであると考えられる。進行性の表現型を有する他の慢性線維化ILDは、自己免疫性ILD（例えば、関節リウマチ関連ILD）、過敏性肺臓炎、特発性非特異性間質性肺炎、分類できない間質性肺炎、全身性硬化症関連ILD（SSc-ILD）、混合性結合組織病関連ILD、線維性サルコイドーシス、及び職業性曝露に関連したILDを含む。（Cottin V.ら、2018、Eur Respir Rev 27:180076）。慢性進行性線維化ILDの特徴としては、肺機能試験、症状、及び/又は画像の悪化により評価される肺癒痕化及び急速な疾患進行、並びに高い死亡率がある。進行性の肺癒痕化は、息切れ及び呼吸器不全を引き起こす。これらの患者では、時間と共に肺機能が低下し、衰弱し、生命が脅かされる可能性がある。（Kohl M.ら、2019、Resp Res、20:57）。進行性の表現型を有する慢性線維化（癒痕化）間質性肺疾患の患者に対して承認されている唯一の抗

40

50

線維化治療は、ニンテダニブである。

【0008】

肺線維症は、特に人工呼吸 (mechanical ventilation) を受けている患者における、急性肺損傷 (ALI) 又は急性呼吸促拍症候群 (ARDS) の病的反応及び悪化要因としても記載されている。ALI / ARDS 患者の多くは、急性期を生き抜くが、その後死亡し、多くの場合重大な肺線維症の証拠を伴っている。重度の線維症は、早くも1990年代に、ALI / ARDS の頻発する合併症であることが実証された。後期のALI / ARDS 患者の肺組織学的研究は、進行性の線維化と共に、進行中の炎症性損傷を示唆した。滲出の領域は、進行した線維化に隣接して見られ、上皮及び内皮の損傷は、後期のARDSで顕著である。重度のALI又はARDSの患者は、しばしば長期の人工呼吸を必要とし、これは次に全身性臓器不全の重症度の増加と関連していた。挿管及び人工呼吸が継続されている患者では、急性炎症期の後に、慢性線維増殖期が続く。生存している患者では、肺機能試験は、肺生検又は剖検検体で見られる実質性の線維症と一致した制限をしばしば示す。ALI / ARDS 又は人工呼吸に関連している肺線維症に対処するための特別に承認されている薬物はない。(Cabrer a - Benitez N . E . ら、2014、Anesthesiology、121(1) : 189 - 198)。

10

【0009】

さらに、肺線維症は、ヒトだけではなく、イヌ種 (Corcoran, B. M. ら、1999、Vet Rec 144 : 611 - 6)、ネコ (Cohn, L. A. ら、2004、J Vet Intern Med、18 : 632 - 641)、及びウマ (Wong, D. M. ら、2008、J Am Vet Med Assoc、232 : 898 - 905) でも観察される。

20

【0010】

気管支拡張症は、気道の不可逆的で異常な拡張、持続的な咳、過剰な痰の生成、及び肺感染症の再発により特徴付けられる、慢性の進行性呼吸器障害である。気管支拡張症は、特発性肺線維症などの他の呼吸器状態よりもはるかに多くなっているが (Maseli D. J. ら、2017、Int J Clin Pract、71 : e12924)、進歩の乏しい、医師にとって新しい課題がある、顧みられない希少疾患のままである (Severiche - Bueno D. ら、2019、Breathe ; 15 : 286 - 295)。線維性の肺では、小さな気管支の開口部が周囲の線維性組織によりもたらされる牽引力によって拡張するときに気管支拡張症が生じる。最近のデータでは、肺胞幹細胞の枯渇から始まり、細気管支上皮の異常 / 異形成増殖で終わる様々な病原性事象の最終的な結果として、線維性の蜂巣肺領域が細気管支マーカーを発現している上皮により覆われることが示されている (Picciucchi ら、2016、BMC Pulm Med 16 : 87)。

30

【0011】

フェンレチニドは、嚢胞性線維症 (CF) の状況において、この患者集団において徐々に悪化及び肺破壊をもたらす過度の炎症反応を制御する可能性について研究されている。CF は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) イオンチャンネルに影響を与え、肺、膵臓、及び他の臓器に脱水性の粘液をもたらす、CFTR 遺伝子の変異により引き起こされる遺伝性疾患である。最も影響を受けるのは肺であり、気道を塞ぐ粘液栓の形成につながり、やがて慢性肺感染症の環境を作り出す。CF は、病原体の存在下で過剰に反応し、不可逆的な肺損傷をもたらす、肺の異常に活性化した炎症反応によっても特徴付けられる。CF の特徴は、炎症反応の制御及び日和見感染細菌に対する防御に重要な役割を果たすとされる、主要なスフィンゴ脂質並びに必須脂肪酸であるアラキドン酸 (AA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) の不均衡である。フェンレチニドは、Cftr . KO マウスモデルの肺及び血漿におけるDHA及びAA並びにスフィンゴ脂質のレベルを補正し、肺の炎症を抑え、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa) の肺負荷を著しく減少させることが示された (Guilbault C. ら、2008、Am

40

50

J Respir Cell Mol Biol, 41(1):100-106)。嚢胞性線維症は、その名称にも関わらず、それ自体がILD又は肺線維症の一種であると考えられておらず、歴史的に、濃い粘液形成に対処するためのCFTR調節薬及び粘液溶解薬、慢性肺感染症を治療するための抗生物質、並びに腭機能不全に対処するための腭酵素からなるCFの治療には、抗線維化治療は、提案も推奨もされていない。

【0012】

フェンレチニドの抗線維化効果は、Qian J.ら、(CN101229147A)により肝線維症及び皮膚線維症(Delany A.M.ら、1993、Arthritis Rheum、36(7):983-93)の状況において報告されたが、これらの知見から病因及び病態生理機能の異なる肺線維症での効果を推定することはできない。さらに、従来技術は、セリンパルミトイルトランスフェラーゼの阻害から生じる、放射線誘導性肺線維症における観察された遅延に反する、セリンパルミトイルトランスフェラーゼを刺激するフェンレチニドの開示された役割(Yu, H.ら、2013、J Lipid Res、54:189-201)を理由に、肺線維症の治療におけるフェンレチニドの使用から離れることを教示している(Gorshkova, I.ら、2012、J Lipid Res、53:1553-1568)。たとえ線維性病変の外見は似ていても、組織の運命は臓器によって大いに異なる。肝臓は、肺、心臓、及び腎臓とは対照的に、急性損傷又は線維性病変の後に圧倒的に優れた再生能力を発揮する。全身性の進行性肺線維症は、特に破壊的であり、他の臓器の線維性病変と比較して、比較的軽度な線維性肺病変は、致死的である。特発性肺線維症及び全身性硬化症関連間質性肺疾患(SSc-ILD)は、両方とも類似の経路をたどると考えられているが、SSc-ILDでは抗炎症治療が標準であるのに対して、抗炎症療法は、特発性肺線維症の予後を悪化させる(Zeissberg M.ら、2013、Am J Physiol Cell Physiol、304:C216-C225)。IPFの病因における重要な構成要素としての炎症の役割は議論の余地があり、時に線維症の付帯徴候として見られ、IPFの病理生物学の開始及び永續における自然免疫系及び適応免疫系の役割を十分に理解するには、より多くの洞察が必要である(Heukels P.ら、2019、Respir Med、147:79-91)。したがって、フェンレチニドなどの炎症制御剤をIPFの治療に使用することは、知られてもなく、明らかでもなかった。臓器の線維症は複雑で多様であるため、異なる臓器について関与するメカニズムの関連性を確立することは困難である。同じ理由で、ある線維性臓器(例えば、肝臓又は皮膚)で実施された前臨床研究の知見から推定することは、肺の線維症に関する研究を裏付けるのに適用できない。同じ臓器内であっても、利用可能な最も適切な*in vitro*及び*in vivo*モデルの使用が必要である(Jenkins R.G.ら、2017、Am J Respir Cell Mol Biol、56(5):667-679)。

【0013】

さらに、肺線維症の状況においてフェンレチニドの使用を共同療法(*joint therapy*)として引用している文献は、依然として議論の余地があり、裏付けとなる証拠により証明されていない。フェンレチニドは、フェンレチニドがVEGF経路の阻害剤、特に細胞表面VEGF受容体の下方制御として作用し、特発性肺線維症を含む線維性疾患を治療するための共同療法として、US 8,247,370に引用されている。しかし、この推定を裏付けるデータはなく、IPFの治療のための共同療法の一部として、VEGF受容体阻害剤としてのフェンレチニドの使用を推測している。IPFの治療介入としてのVEGF受容体の阻害は議論の余地があり、Murrayら(Murrayら、2017、JCI Insight、2(16):e92192)は、VEGF阻害剤としてのフェンレチニドの使用から離れるように教示し、VEGFの上昇が肺線維症に有益であると教示している。これは、特定の条件及び投与量で試験したとき、肝臓及び皮膚線維症とは対照的に、*in vitro*肺細胞モデルでフェンレチニドにより観察される通常の毒性によりさらに悪化する。さらに、マウスモデルのLPS誘導性急性呼吸促拍症候群(ARDS)は、吸入フェンレチニドの投与後に、気管支肺胞洗浄液(BALF)の著

10

20

30

40

50

しい増加を示し、肺線維性疾患を治療するための隣接治療薬 (adjacent therapeutic) としてのフェンレチニドの有用性を示唆した従来技術の誤りを実証している。

【発明の概要】

【0014】

本明細書に記載の発明は、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の、肺線維症の対象に対する新規で予想外の抗線維化効果に起因する。本発明の目的は、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の投与により、対象における肺線維症の有益な治療を提供することであり、ここで対象は、ヒト、ネコ、イヌ、又はウマである。

10

【0015】

一態様では、本発明は、必要とする対象における肺線維症を予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療する方法であって、治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を前記対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一実施形態では、対象は、ヒトである。別の実施形態では、対象は、ネコ、イヌ、及びウマを含む群から選択される。代替の実施形態では、肺線維症は、1つ又は複数の間質性肺疾患と関連している。さらなる実施形態では、1つ又は複数の間質性肺疾患は、慢性進行性線維化間質性肺疾患から選択される。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 約 10 \mu\text{M}$ 、好ましくは $1 \mu\text{M} \sim 約 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、約 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、経口経路によりヒト対象に全身的に投与される、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接投与される。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩は、マトリックスポリマーを含む固体分散体製剤中に非晶質形態で存在する。

20

【0016】

別の態様では、本発明は、必要とする対象における、肺線維症を予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療するための医薬の調製におけるフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の使用を提供する。一実施形態では、対象は、ヒトである。別の実施形態では、対象は、ネコ、イヌ、及びウマを含む群から選択される。代替の実施形態では、肺線維症は、1つ又は複数の間質性肺疾患と関連している。さらなる実施形態では、1つ又は複数の間質性肺疾患は、慢性進行性線維化間質性肺疾患から選択される。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 約 10 \mu\text{M}$ 、好ましくは $1 \mu\text{M} \sim 約 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす。代替の実施形態では、投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、約 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である。別の実施形態では、医薬は、経口経路によりヒト対象に全身的に投与する、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接投与することが可能である。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩は、マトリックスポリマーを含む固体分散体製剤中に非晶質形態で存在する。

30

40

【0017】

別の態様では、本発明は、必要とする対象における、肺線維症の治療における使用のための、治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を含む組成物を提供する。一実施形態では、対象は、ヒトである。別の実施形態では、対象は、ネコ、イヌ、及びウマを含む群から選択される。代替の実施形態では、肺

50

線維症は、1つ又は複数の間質性肺疾患と関連している。さらなる実施形態では、1つ又は複数の間質性肺疾患は、慢性進行性線維化間質性肺疾患から選択される。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 約 10 \mu\text{M}$ 、好ましくは $1 \mu\text{M} \sim 約 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす。代替の実施形態では、投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、約 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である。別の実施形態では、医薬は、経口経路によりヒト対象に全身的に投与する、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接投与することが可能である。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩は、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する。 10

【0018】

別の態様では、本発明は、前記対象における気管支拡張症、急性肺損傷関連肺線維症、急性呼吸促拍症候群関連肺線維症、又は人工呼吸関連肺線維症を予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療する方法であって、前記対象に治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を投与するステップを含む、方法を提供する。一実施形態では、対象は、ヒトである。別の実施形態では、対象は、ネコ、イヌ、及びウマを含む他の種から選択される。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 約 10 \mu\text{M}$ 、好ましくは $1 \mu\text{M} \sim 約 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、約 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、経口経路によりヒト対象に全身的に投与される、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接投与される。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩は、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する。 20

【0019】

別の態様では、本発明は、前記対象における気管支拡張症、急性肺損傷関連肺線維症、急性呼吸促拍症候群関連肺線維症、又は人工呼吸関連肺線維症を予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療するための医薬の調製におけるフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の使用を提供する。一実施形態では、対象は、ヒト、ネコ、イヌ、及びウマを含む群から選択される。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 約 10 \mu\text{M}$ 、好ましくは $1 \mu\text{M} \sim 約 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、約 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である。別の実施形態では、医薬は、経口経路によりヒト対象に全身的に投与する、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接投与することが可能である。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩は、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する。 30 40

【0020】

別の態様では、本発明は、必要とするヒト対象における、特発性肺線維症、結合組織病関連間質性肺疾患、例えば全身性硬化症間質性肺疾患及び関節リウマチ間質性肺疾患、石綿肺症及び珪肺症などの環境/職業性線維化肺疾患、感染性因子により引き起こされる肺線維症、薬物誘導性肺線維症、特発性非特異性間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎 - I L D、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、特発性胸膜肺実質線維弾性症、特発性リンパ球性間質性肺炎、分類できない特発性間質性肺炎、サルコイドーシス、慢性過 50

敏性肺臓炎、自己免疫特徴を有する間質性肺炎、家族性肺線維症、リンパ脈管筋腫症、及びヒスチオサイトーシスXを予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療する方法であって、治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を抗線維化剤として前記対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ 、好ましくは $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、約 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、経口経路によりヒト対象に全身的に投与される、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接投与される。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩は、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する。

10

【0021】

別の態様では、本発明は、必要とするヒト対象における、特発性肺線維症、結合組織病関連間質性肺疾患、例えば全身性硬化症間質性肺疾患及び関節リウマチ間質性肺疾患、石綿肺症及び珪肺症などの環境/職業性線維化肺疾患、感染性因子により引き起こされる肺線維症、薬物誘導性肺線維症、特発性非特異性間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎間質性肺疾患、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、特発性胸膜肺実質線維弾性症、特発性リンパ球性間質性肺炎、分類できない特発性間質性肺炎、サルコイドーシス、慢性過敏性肺臓炎、自己免疫特徴を有する間質性肺炎、家族性肺線維症、リンパ脈管筋腫症、及びヒスチオサイトーシスXを予防する及び/又は進行を遅らせる及び/又は治療するための医薬の調製におけるフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の使用を提供する。代替の実施形態では、肺線維症は、1つ又は複数の間質性肺疾患と関連している。さらなる実施形態では、1つ又は複数の間質性肺疾患は、慢性進行性線維化間質性肺疾患から選択される。一実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、前記ヒト対象において、 $0.1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ 、好ましくは $1 \mu\text{M} \sim 3 \mu\text{M}$ のフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の血漿濃度をもたらす。代替の実施形態では、ヒト対象に投与される治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、約 $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは約 $10 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ である。別の実施形態では、医薬は、経口経路によりヒト対象に全身的に投与する、又は口若しくは鼻吸入により肺に直接投与することが可能である。さらなる実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩は、マトリックスポリマーを含む固体分散体制剤中に非晶質形態で存在する。

20

30

【0022】

別の態様では、本発明は、肺線維症ではない、急性呼吸促拍症候群である又は人工呼吸を必要とする個体を選択するステップ、治療有効量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩を投与するステップを含み、ここで、投与するステップが肺線維症の発症前に行われ、それにより個体を肺線維症の発症から保護する、又は前記個体が経験する肺線維症の程度を軽減する、個体を肺線維症の発症から保護する方法を提供する。

40

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】正常ヒト肺線維芽細胞における、TGF- $\beta 1$ への曝露後にqRT-PCRにより測定した α -平滑筋アクチン(α -SMA)mRNA転写定量化のフェンレチニド用量依存的減衰を示す図である(平均 \pm SD、 $n = 4$)。

【図2】正常ヒト肺線維芽細胞における、TGF- $\beta 1$ への曝露後にELISA検出キットにより測定した α -SMA発現のフェンレチニド用量依存的減衰を示す図である(平均 \pm

50

S D、n = 4)。

【図3】正常ヒト肺線維芽細胞における、TGF-β1への曝露後にqRT-PCRにより測定した線維性マーカーCOL1A1 mRNA転写定量化のフェンレチニド用量依存的減衰を示す図である(平均±SD、n = 4)。

【図4】正常ヒト肺線維芽細胞における、TGF-β1への曝露後にELISA検出キットにより測定した線維性マーカープロコラーゲン1A1タンパク質レベルのフェンレチニド用量依存的減衰を示す図である(平均±SD、n = 4)。

【図5】微小组織におけるTGF-β1誘導性線維化におけるα-SMA(A)及びプロコラーゲンタイプ1(B)線維性マーカーの蛍光強度を測定することによるフェンレチニド(2μM及び4μM)の抗線維化効果を示す図である(平均±SD、n = 8~9)。

【図6】TGF-β1処理及び予防的TGF-β1+フェンレチニド(Fenret)処理(2μM及び4μM)下での微小组織の収縮力測定を示す図である(平均±SD、n = 6)。

【図7】TGF-β1処理及び治療的TGF-β1+フェンレチニド処理下での微小组織の収縮力測定を示す図である。

【図8】線維化誘導性長微小组織(TGF-β1処理)及びTGF-β1+フェンレチニド処理(2μM及び4μM)下でのα-SMA及びプロコラーゲンタイプ1の免疫染色を示す図である。

【図9】3つの異なる時点での異なる処理条件についての長組織開口部面積/全組織面積比を示す図である(平均±SD、n = 17)。

【図10】(A)TGF-β1処理及びTGF-β1+フェンレチニド処理(2μM及び4μM)下での長微小组織におけるα-SMAの正規化蛍光強度;(B)TGF-β1処理及びTGF-β1+フェンレチニド処理(2μM及び4μM)下での長微小组織におけるプロコラーゲンの正規化蛍光強度を示す図である(平均±SD、n = 18)。

【図11】気管内プレオマイシン点滴注入による肺線維症の誘導、及びフェンレチニドの噴霧乾燥中間製剤であるLAU-7bの21日間の経口投与後のマウス肺組織のアッシュクロフトスコアリングの28日目の評価を示す図である(平均バー及び個々の値)。

【図12】気管内プレオマイシン点滴注入による肺線維症の誘導、及びフェンレチニドの噴霧乾燥中間製剤であるLAU-7bの21日間の経口投与後のマウス肺組織の自動シリウスレッド染色解析による線維性肺病巣の28日目の評価を示す図である(平均±SEM)。

*** - p < 0.001 vs シヤム、* - p < 0.05 vs BLM対照。
【図13】プレオマイシンによる肺線維症の誘導、及びフェンレチニドの噴霧乾燥中間製剤であるLAU-7bの21日間の経口投与後のシリウスレッドで染色したマウス肺組織の全葉高解像度自動デジタル画像解析による28日目のコラーゲン評価を示す図である(平均±SEM)。

*** - p < 0.001 vs シヤム、* - p < 0.05 vs BLM対照、** - p < 0.01 vs BLM対照。
【図14】プレオマイシン点滴注入による肺線維症の誘導、及びフェンレチニドの噴霧乾燥中間製剤であるLAU-7bの14日間の経口投与後のH&E染色マウス肺組織のアッシュクロフトスコアリングの21日目の評価を示す図である(平均バー及び個々の値)。

【図15】プレオマイシンによる肺線維症の誘導、及びフェンレチニドの噴霧乾燥中間製剤であるLAU-7bの14日間の経口投与後のマウス肺組織の自動シリウスレッド染色解析による線維性肺病巣の21日目の評価を示す図である(平均±SEM)。

*** - p < 0.001 vs シヤム、* - p < 0.05 vs BLM対照。
【図16】BLM点滴注入による肺線維症の誘導、及びフェンレチニドの噴霧乾燥中間製剤であるLAU-7bの14日間の経口投与後のシリウスレッドで染色したマウス肺組織の全葉高解像度自動デジタル画像解析による21日目のコラーゲン評価を示す図である(平均±SEM)。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明は、肺線維症の治療に有用な新規の方法及び組成物を提供する。

【0025】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、それが使用される状況によってある程度変化することが当業者には理解されるであろう。本明細書で使用される場合、量、持続時間などの測定可能な値に言及するとき、「約」という用語は、開示された方法を行うためにそのような変動が適切であるように、規定値から+/-20%、又は+/-10%、より好ましくは+/-5%、さらにより好ましくは+/-1%、なおより好ましくは+/-0.1%の変動を包含するものとする。

【0026】

本明細書で使用される場合、「投与」は、本発明の化合物及び/又は組成物を、任意の適切な方法により対象に提供することを意味する。

【0027】

本発明の別の態様では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、本発明内で企図される疾患又は障害のいずれかを治療もし得る別の化合物及び/又は組成物と一緒に同時投与され得る。一実施形態では、同時投与化合物及び/又は組成物は、別々に投与されるか、又は単一の治療アプローチの一部として任意の種類の組合せで投与される。同時投与化合物及び/又は組成物は、固体、ゲル、及び液体の様々な製剤の下で、固体及び液体の混合物として、並びに溶液として、任意の種類の組合せで製剤化され得る。

【0028】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、それ自体で、又は別の置換基の一部として、特に断らない限り、指定された数の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素を意味し、直鎖、分岐鎖、又は環状の置換基を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びシクロプロピルメチルがある。

【0029】

本明細書で使用される場合、「進行を遅らせる」は、疾患又は障害の発症又は進行を改善するか、減少させるか、抑制するか、減衰させるか、縮小させるか、停止させるか、又は安定化させることを意味する。

【0030】

本明細書で使用される場合、「非晶質固体分散体」は、分散体中のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩の少なくとも大部分(すなわち、50%超)が非晶質形態である分散体を意味する。「非晶質」は、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、非結晶状態であることを意味する。実施形態では、分散体中のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩の少なくとも55、60、65、70、75、80、85、90%、又は95%(重量で)が、非晶質形態である。

【0031】

本明細書で使用される場合、「組成物」又は「医薬組成物」という用語は、本発明内で有用な少なくとも1つの化合物と薬学的に許容できる担体の混合物を指す。医薬組成物は、化合物の対象への投与を容易にする。

【0032】

本明細書で使用される場合、「有効量」は、未治療の対象と比較して疾患の症状を改善するために必要となる化合物の量を意味する。疾患の治療的処置のために、本発明を実施するために使用される活性化合物(複数可)の有効量は、投与の方法、対象の年齢、体重、及び全般的な健康状態に依存して変化する。最終的には、主治医又は獣医師が、適切な量及び投与計画を決める。そのような量は、したがって、「有効量」とよばれる。

【0033】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、活性成分(薬物)そのものではない任意の成分である。賦形剤としては、例えば、結合剤、滑沢剤、希釈剤、充填剤、増粘剤、崩壊剤、可塑剤、被覆剤、バリア層製剤、滑沢剤、安定化剤、放出遅延剤、及び他の成分があ

10

20

30

40

50

る。「薬学的に許容できる賦形剤」は、本発明で使用される場合、活性成分の生物学的活性の有効性を妨げず、対象に対して毒性がない任意の賦形剤、すなわち、賦形剤の一種であり、及び/又は対象に対して毒性がない量で使用するためのものを指す。賦形剤は当技術分野で周知されており、本発明はこれらの点で限定されない。特定の実施形態では、本発明の組成物は、例えば、限定されないが、1つ又は複数の結合剤 (binder) (結合剤 (binding agent))、増粘剤、界面活性剤、希釈剤、放出遅延剤、着色剤、香味剤、充填剤、崩壊剤/溶解促進剤、滑沢剤、可塑剤、シリカ流動調節剤 (silica flow conditioner)、流動促進剤、固結防止剤、粘着防止剤 (anti-tacking agent)、安定化剤、帯電防止剤、膨張剤、及びそれらの任意の組合せを含む賦形剤を含む。当業者は、単一の賦形剤が、一度に2つ以上の機能を果たすことができ、例えば、結合剤及び増粘剤の両方として作用することができ、これらの用語は必ずしも相互に排他的ではないと認識している。 10

【0034】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容できる」は、本発明内で有用な化合物の生物学的活性又は特性を抑制せず、比較的無毒な、担体又は希釈剤などの材料を意味する。「薬学的に許容できる」材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又はそれが含まれる組成物の成分のいずれかと有害な方法で相互作用することなく、対象に投与され得ることが意図されている。

【0035】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容できる塩」は、無機酸、有機酸、無機塩基、有機塩基、それらの溶媒和物、水和物、又はクラスレートを含む、薬学的に許容できる無毒の酸から調製される投与化合物の塩を意味する。本明細書に記載の化合物は、酸又は塩基と塩を形成することがあり、そのような塩は本発明に含まれる。一実施形態では、塩は、薬学的に許容できる塩である。「塩」という用語は、本発明の方法内で有用な遊離酸又は塩基の添加を含む。「薬学的に許容できる塩」という用語は、患者の用途の薬学的治療並びに疾患及び障害の治療において有用性をもたらす範囲内の毒性プロファイルを有する塩を指す。薬学的に許容できない塩は、それにもかかわらず、本発明の実施において有用性を有する特性を有することがあり、当業者であれば、本明細書で企図される患者の疾患又は障害の治療の一部として、又は本発明の化合物の製造の一部として、薬学的に許容できない塩を特定し、使用することが可能である。 20 30

【0036】

本明細書で使用される場合、「固体分散体」は、薬物 (例えば、フェンレチニド) が固体マトリックスポリマー中に分散している固体材料を意味する。そのような固体分散体は、当技術分野では、ポリマー中の薬物の「分子分散体」又は「固溶体」ともよばれる。固体分散体は、様々な技術、例えば、高速蒸発、噴霧乾燥、沈殿、又は溶融押出 (例えば、ホットメルト押出、HME) により得ることができる。実施形態では、固体分散体は、噴霧乾燥により得られる (噴霧乾燥固体分散体)。

【0037】

本明細書で使用される場合、「間質性肺疾患」又は「ILD」は、肺の肺胞の周りの組織及び空間の進行性の線維化を引き起こす肺線維性疾患を意味し、肺の間質における同様の病的線維性変化及び進行性の線維化を伴うILDを含み、結合組織病関連ILD (CTD-ILD)、例えば全身性硬化症-ILD (SSc-ILD) 及び関節リウマチ-ILD (RA-ILD)、石綿肺症及び珪肺症などの環境/職業性線維化肺疾患、感染性因子により引き起こされる肺線維症、薬物誘導性肺線維症、特発性非特異性間質性肺炎 (INSIP)、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎-ILD、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、特発性胸膜肺実質線維弾性症、特発性リンパ球性間質性肺炎、分類できない特発性間質性肺炎、サルコイドーシス、慢性過敏性肺臓炎 (CHP)、自己免疫特徴を有する間質性肺炎 (IPAF)、家族性肺線維症、リンパ脈管筋腫症、及びヒスチオサイトーシスXを含む。ILDは、慢性進行性線維化ILDを含むことが企図される。 40

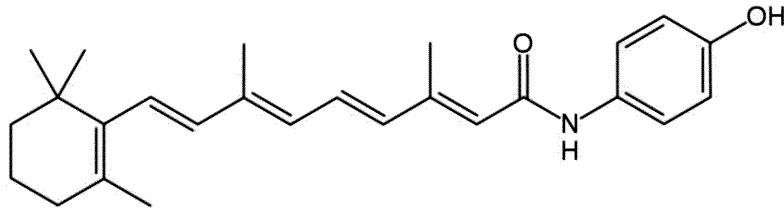
【0038】

フェンレチニド及びその類似体

フェンレチニドは、低分子の合成レチノイド誘導体であり、非臨床研究及び臨床研究において安全性が十分に証明された歴史のある治験薬（新規化学物質）である。フェンレチニドは当初、がんの予防及び治療のために調査されたが、加齢性黄斑変性及び嚢胞性線維症などの非腫瘍学的適応症についても研究された。4-HPRともよばれ、CAS登録番号65646-68-6であるフェンレチニド（4-ヒドロキシフェニルレチンアミド）は、低分子の合成レチノイド誘導体であり、非臨床研究及び臨床研究において安全性が十分に証明された歴史のある治験薬（新規化学物質）である。フェンレチニドは、式I：

【0039】

【化1】



式I

で表され得る。

【0040】

フェンレチニドの機能的類似体（及び/又は代謝産物）（すなわち、フェンレチニドと同一の生物学的活性を示す）も、本発明に従って使用され得る。本明細書で使用される場合、「フェンレチニド類似体」は、フェンレチニドと特定の化学構造的特徴を共有するが、同時にそれに対する1つ又は複数の改変を含み、フェンレチニドと同様の生物学的活性を示す（ただし、そのような活性を異なる程度で示すことがある）化合物を指す。使用され得るフェンレチニドの類似体の例としては、国際公開第07/136636号、米国特許出願公開第2006/0264514号、米国特許第5,516,792号、第5,663,377号、第5,599,953号、第5,574,177号、Andingら（Anding, A. L. ら、2007、Cancer Res、67(13)：6270-7）、及びBhatnagarら（Bhatnagar, R. ら、1991、Biochem Pharm、41(10)：1471-1477）に記載の、4-オキソ-N-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミド（4-オキソ-4-HPR）、N-(4-メトキシフェニル)レチンアミド（4-MPR）、4-ヒドロキシベンジルレチノン、及び4-(レチンアミド)フェニル-C-グルクロニド、4-(レチンアミド)フェニル-C-グルコシド、4-(レチンアミド)ベンジル-C-キシロシドを含むがこれらに限定されない - (4-ヒドロキシフェニル)レチンアミド-O-グルクロニドのC-グリコシド及びアリアルアミド類似体；並びにレチノイル - グルクロニド類似体、例えば、1-(D-グルコピラノシル)レチンアミド、1-(D-グルコピラノシルウロノシル)レチンアミド及びベキサロテンなどがあるが、これらに限定されない。実施形態では、フェンレチニド/フェンレチニド類似体は、式II：

【0041】

10

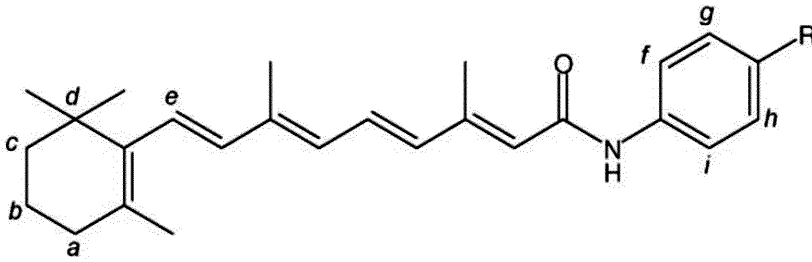
20

30

40

50

【化2】



式II

10

で表される。

【0042】

Rは、OH、COOH、CH₂OH、CH₂CH₂OH、又はCH₂COOHであり、炭素a～d及びf～iは、CH₃、OH、COOH、(CH₃)₂及びCH₂OH、又はそれらの任意の組合せから選択される1つ又は複数の基で任意選択で置換されており、炭素eは、CH₃及び/又はOHで任意選択で置換されたC1～C3アルキル基で任意選択で置換されている。

【0043】

フェンレチニド又はフェンレチニド類似体の任意の薬学的に許容できる塩も、本明細書に記載の方法又は使用において使用され得る。

20

【0044】

方法又は使用は、肺線維症の進行を遅らせる又は治療のため、ヒト対象へのフェンレチニド若しくはフェンレチニドの類似体又はそれらの薬学的に許容できる塩の投与又は使用を含む。

【0045】

投与量

任意の適切な量のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩が、対象に投与され得る。投与量は、投与の方法を含む多くの要因によって決まる。典型的には、単回用量内に含まれるフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の量は、著しい毒性を誘導することなく、肺線維症を有効に予防するか、進行を遅らせるか、又は治療する量である。

30

【0046】

肺線維症の予防、治療、又は重症度の軽減のために、化合物/組成物の適切な投与量は、状態の重症度、化合物/組成物が予防目的又は治療目的で投与されるかどうか、以前の療法又は併用療法、患者の病歴及び化合物/組成物に対する反応、並びに主治医の裁量によって決まり得る。フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、一度、一連の治療にわたって、又は継続的な治療として、患者に適切に投与される。

【0047】

本発明は、化合物、及び化合物を含む組成物の投与量を提供する。例えば、疾患の重症度に応じて、有効用量は、0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、及び最大100mg/kgであり得る。1mg～約1000mg、好ましくは約10mg～300mgの量で投与される、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の患者への投与の方法の場合、典型的な1日の投与量は、上記の要因に応じて、約1mg/kg～20mg/kg以上の範囲となる可能性がある。数日間以上にわたる反復投与の場合、治療は、望ましい臨床結果が出るまで継続される。本発明は、約0.1µM～約10µM、好ましくは約1µM～約3µMのフェンレチニド又はフェンレチニド類似体の患者に

40

50

おける血漿濃度を確立することを企図する。

【0048】

しかし、他の投与計画が有用である場合がある。この療法の経過は、従来の技術及びアッセイにより容易に監視される。実際の用量は、各患者に固有の臨床的要因に基づいて、主治医又は薬剤師により慎重に選択され、用量設定される必要があるため、開示される投与量は、ガイドラインとして意図されている。最適な日用量は、当技術分野で知られている方法により決定され、患者の年齢及び他の臨床的に関連する要因などの要因により影響を受ける。さらに、患者は、他の疾患又は状態のために薬剤を服用している場合がある。フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩が患者に投与される期間に、他の薬剤を継続してもよいが、そのような場合、有害な副作用が経験されるかどうかを決定するために、低用量から始めることが特に望ましい。

10

【0049】

組成物

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、1つ又は複数の任意選択の担体又は賦形剤と組み合わせて、化合物（複数可）を適切な投与剤、例えば、錠剤、カプセル（例えば、硬質ゼラチンカプセル）、タブレット、懸濁液、懸濁液用粉末などに製剤化することができる。そのような組成物は、所望の純度を有する活性成分（例えば、フェンレチニド）を、1つ又は複数の任意選択の薬学的に許容できる担体、賦形剤、及び/又は安定化剤と、医薬技術分野において周知されている方法で混合することにより調製され得る。補足の活性化合物を組成物に組み込むこともできる。担体/賦形剤は、例えば、経口、静脈内、非経口、皮下、筋肉内、鼻腔内、又は口若しくは鼻吸入（例えば、エアロゾル）による経肺投与に適切であり得る（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lloyd V Allen, Jr., 2012, 第22版、Pharmaceutical Press; Handbook of Pharmaceutical Excipients, Roweら、2012, 第7版、Pharmaceutical Pressを参照）。治療用製剤は、当技術分野で知られている標準的な方法を使用して調製される。

20

【0050】

マトリックス材料、充填剤、又は希釈剤の例としては、限定されないが、ラクトース、マンニトール、キシリトール、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム（無水及び二水和物）、デンプン、及びそれらの任意の組合せがある。

30

【0051】

崩壊剤の例としては、限定されないが、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、及びクロスカルメロースナトリウム、並びに商標名クロスポビドン（CROSPVIDONE）（登録商標）（BASF Corporationから入手可能）で販売されているものなどのポリビニルピロリドンの架橋形態、並びにそれらの任意の組合せがある。

【0052】

結合剤の例としては、限定されないが、メチルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、及びグアーガム、トラガカントなどのガム、並びにそれらの任意の組合せがある。

40

【0053】

滑沢剤の例としては、限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、及びそれらの任意の組合せがある。

【0054】

流動促進剤の例としては、限定されないが、金属シリケート、二酸化ケイ素、高級脂肪酸金属塩、金属酸化物、アルカリ土類金属塩、及び金属水酸化物がある。防腐剤の例としては、限定されないが、亜硫酸塩（抗酸化剤）、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸ナトリウム、及びそれらの任意の組合せがある。

【0055】

50

懸濁化剤又は増粘剤の例としては、限定されないが、キサンタンガム、デンプン、グアーガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、シリカゲル、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化チタン、及びそれらの任意の組合せがある。

【0056】

固結防止剤又は充填剤の例としては、限定されないが、酸化ケイ素、ラクトース、及びそれらの任意の組合せがある。

【0057】

溶解剤の例としては、限定されないが、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びそれらの任意の組合せがある。 10

【0058】

抗酸化剤の例としては、限定されないが、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、tert-ブチル-ヒドロキノン(TBHQ)、4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール(HMBP)、2,4,5-トリヒドロキシ-ブチロフェノン(THBP)、没食子酸プロピル(PG)、没食子酸トリアミル、没食子酸(GA)、トコフェロール(ビタミンE)、酢酸トコフェロールなどのフェノール系抗酸化剤、L-アスコルビン酸(ビタミンC)、パルミチン酸L-アスコルビル、ステアリン酸L-アスコルビル、チオグリコール酸(TGA)、パルミチン酸アスコルビル(ASP)などの還元剤、亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩系抗酸化剤、及びチオグリセロール、並びにエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA)、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、メチオニン、エリソルビン酸、及びレシチンなどの他の薬剤、並びにそれらの任意の組合せがある。実施形態では、製剤は、抗酸化剤の組合せを含む。実施形態では、製剤は、BHA及びBHTの組合せを含む。実施形態では、製剤は、アスコルビン酸を含む。 20

【0059】

賦形剤の別のクラスは、界面活性剤であり、約0~約10wt%で任意選択で存在する。適切な界面活性剤としては、限定されないが、脂肪酸及びアルキルスルホネート；塩化ベンザルコニウム(ハイアミン(HYAMINE)(登録商標)1622、Lonza, Inc., Fairlawn, N.J.から入手可能)；ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム(ドクサートナトリウム、Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Mo.から入手可能)；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(トゥイーン(TWEEN)(登録商標)、ICI Americas Inc., Wilmington, Del.から入手可能)；リポソープ(LIPOSORB)(登録商標)O-20、Lipochem Inc., Patterson N.J.から入手可能)；カプムル(CAPMUL)(登録商標)POE-0、Abitec Corp., Janesville, Wis.から入手可能)などの市販の界面活性剤、；並びにタウロコール酸ナトリウム、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、レシチン、並びに他のリン脂質並びにモノグリセリド及びジグリセリドなどの天然の界面活性剤、並びにそれらの任意の組合せがある。そのような材料は、例えば、湿潤を促進することにより溶解速度を増加させるか、そうでなければ剤形からの薬物放出の速度を増加させるために用いることができる。 30 40

【0060】

顔料、滑沢剤、香味剤、保湿剤、溶解遅延剤(solution retarding agent)、吸収促進剤、湿潤剤、吸収剤、及び当技術分野で周知されている他のものを含む他の従来の賦形剤を、本発明の組成物に用いてもよい。例えば、顔料、滑沢剤、香味剤などの賦形剤は、組成物の特性に悪影響を与えることなく、通例の目的のために典型的な量で使用され得る。

【0061】

医薬組成物に通常添加される他の成分としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、重炭酸ナトリウムなどの無機塩；及びクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの有機塩などがある。

【0062】

実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩は、その全体が参照により組み込まれる米国特許出願公開第2017/0189356 A1号に記載の非晶質固体分散体として組成物に存在する。

【0063】

当分野で「濃度増大ポリマー」又は「分散体ポリマー」ともよばれる「マトリックスポリマー」の例は、本発明における使用に適している可能性があり、例えば、米国特許第7,780,988号及び第7,887,840号に詳細に記載されている。マトリックスポリマーは、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩と同時に加工されると、フェンレチニド/フェンレチニド類似体を非晶質形態で維持するように機能する薬学的に許容できる任意のポリマーであり得る。

【0064】

本発明との使用に適している可能性があるポリマーの例は、イオン化不可能な（中性）非セルロース系ポリマーを含む。例示的なポリマーとしては、ヒドロキシル、アルキルアシルオキシ、及び環状アミドから選択される少なくとも1つの置換基を有するビニルポリマー及びコポリマー；それらの繰り返し単位の少なくとも一部が未加水分解（酢酸ビニル）形態であるポリビニルアルコール；ポリビニルアルコールポリ酢酸ビニルコポリマー；ポリビニルピロリドン；並びにポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー；並びにポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーがある。

【0065】

本発明との使用に適している可能性があるポリマーの他の例は、イオン化可能な非セルロース系ポリマーを含む。例示的なポリマーとしては、カルボン酸官能化ポリメタクリレートなどのカルボン酸官能化ビニルポリマー及びユードラジット（EUDRAGIT）（登録商標）シリーズなどのカルボン酸官能化ポリアクリレート、アミン官能化ポリアクリレート及びポリメタクリレート；ゼラチン及びアルブミンなどのタンパク質；並びにデンプングリコレートなどのカルボン酸官能化デンプンがある。

【0066】

本発明との使用に適している可能性がある他の例のポリマーは、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、酢酸ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロースなどを含むポリマーとして使用され得るイオン化不可能なセルロース系ポリマーを含む。

【0067】

本発明により形成可能な分散体を使用するのに適しているとして特定のポリマーを論じたが、そのようなポリマーのブレンドも適している可能性がある。したがって、「マトリックスポリマー」という用語は、単一種のポリマーに加えてポリマーのブレンドを含むことが意図されている。

【0068】

実施形態では、マトリックスポリマーは、ポリビニルピロリドンを含む。別の実施形態では、マトリックスポリマーは、ポリビニルピロリドン、例えば、商標名プラスドン（PLASDONE）（登録商標）（ポビドン）、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、又はポリビニルピロリドンK90で販売されているポリマーである。

【0069】

実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩/マトリックスポリマーの比は、重量で約1:5~約5:1であり、さらなる実施形態では、約1:4

10

20

30

40

50

～約 4 : 1、約 1 : 3 ~ 約 3 : 1、約 1 : 2 ~ 約 2 : 1、又は約 1 . 5 : 1 ~ 約 1 : 1 . 5 である。実施形態では、固体分散体は、約 30 ~ 約 50 % のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩、及び約 50 ~ 約 70 % のマトリックスポリマーを含む。別の実施形態では、固体分散体は、重量で約 40 % のフェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩、及び約 60 % のマトリックスポリマーを含む。

【 0 0 7 0 】

実施形態では、固体分散体は、1つ又は複数の添加剤を含む。本発明との使用に適している可能性がある添加剤は、抗酸化剤を含む。例示的な抗酸化剤としては、L - アスコルビン酸（ビタミン C）、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、チオグリセロール、チオグリコール酸、トコフェロール及びトコトリエノール、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、又はそれらの任意の組合せがある。実施形態では、マトリックスポリマー又は固体分散体は、BHA 及び / 又は BHT を抗酸化剤（複数可）として含む。実施形態では、マトリックスポリマー又は固体分散体は、BHA 及び BHT を抗酸化剤として含む。実施形態では、マトリックスポリマーは、L - アスコルビン酸を抗酸化剤として含む。実施形態では、抗酸化剤（複数可）は、約 0 . 01 % ~ 約 5 % の量で存在し、さらなる実施形態では、約 0 . 1 % ~ 約 5 %、約 0 . 2 % ~ 約 4 %、0 . 5 % ~ 約 3 %、又は 0 . 5 % ~ 約 2 % の量で存在する。

10

【 0 0 7 1 】

フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの薬学的に許容できる塩の非晶質固体分散体は、上述のように、1つ又は複数の任意選択の賦形剤と組み合わせてもよい。

20

【 0 0 7 2 】

実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩の非晶質固体分散体は、崩壊剤、例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、例えばクロスカルメロース（ソルタブ（SOLUTAB）（登録商標））と組み合わせられる。崩壊剤の他の例としては、トウモロコシデンブ、パレイショデンブ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンブグリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、及びそれらの任意の組合せがある。実施形態では、崩壊剤は、約 2 重量% ~ 約 10 重量%、例えば約 3 重量% ~ 約 8 重量% 又は約 4 重量% ~ 約 6 重量% の量で存在する。

30

【 0 0 7 3 】

実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩の非晶質固体分散体は、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムと組み合わせられる。滑沢剤の他の例としては、タルク、二酸化ケイ素、ステアリン酸、及びフマル酸ステアリルナトリウムがある。実施形態では、滑沢剤は、約 0 . 5 ~ 約 2 重量%、例えば約 0 . 8 ~ 約 1 . 2 重量% 又は約 1 重量% の量で存在する。

【 0 0 7 4 】

実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩の非晶質固体分散体は、充填剤又は希釈剤、例えば微結晶セルロース（アビセル（AVICEL）（登録商標）、例えばアビセル（登録商標）PH - 102）及び / 又はリン酸水素カルシウム脱水物（エンコンプレス（EMCOMPRESS）（登録商標））と組み合わせられる。充填剤又は希釈剤の他の例としては、結晶セルロース、セルロース誘導體、アカシア、トウモロコシデンブ、ラクトース、マンニトール、糖、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ゼラチン、及びそれらの任意の組合せがある。実施形態では、充填剤又は希釈剤は、約 20 重量% ~ 約 45 重量%、例えば約 30 重量% ~ 約 40 重量%、例えば約 35 % の量で存在する。

40

【 0 0 7 5 】

実施形態では、フェンレチニド、フェンレチニド類似体、又はそれらの塩の非晶質固体分散体は、1つ又は複数の抗酸化剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、

50

ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、クエン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、アルファ-トコフェロール、及び/又はL-アスコルビン酸と組み合わせられる。

【0076】

特定の実施形態では、本明細書に開示される非晶質固体分散体は、経口投与製剤として製剤化される。経口投与に適した製剤は、カプセル、カシェ剤、丸薬、錠剤、ロゼンジ（香味付けされた基剤、通常スクロース及びアカシア又はトラガカントを使用）、粉末、顆粒の形態で、又は水性液体若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、又はエリキシル剤若しくはシロップとして、又は香錠（不活性マトリックス、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロール及びアカシアを使用）などの形態でもよく、それぞれが所定の量の活性成分を含んでいてもよい。組成物は、ポーラス、舐剤、又はペーストとして投与することもできる。

10

【0077】

実施形態では、経口投与製剤は、錠剤である。錠剤は、任意選択で1つ又は複数の付属成分と共に、圧縮又は成形により作ることができる。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤、界面活性剤又は分散剤を使用して調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末の阻害剤（複数可）の混合物を適切な機械で成形することにより作ることができる。

【0078】

本明細書に開示される経口投与製剤のいくつかの実施形態では、非晶質固体分散体は、約10～約90重量%、約20～約80重量%、約30～約60重量%、又は約45～約55重量%の量で、又は本明細書で提供される値内の別の範囲の量で存在する。

20

【0079】

肺線維症の細胞メカニズム及び前臨床モデル

「肺線維症（pulmonary fibrosis）」又は「肺線維症（lung fibrosis）」という用語は、肺における過剰な線維性結合組織の形成又は発達（線維化）、それによりもたらされる癒痕化（線維性）組織の発達を意味する。より正確には、肺線維症は、肺の肺胞及び間質組織の腫れ及び癒痕化を引き起こす疾患である。この肺組織の損傷により、肺が硬くなり、それによりその後呼吸（ガス交換）がますます困難になる。肺線維症は、慢性炎症から典型的に生じ、それは数カ月間持続する免疫反応と定義され、炎症、組織リモデリング、及び修復の過程が同時に起こるものである。しかし、ARDSなどの状態、人工呼吸の結果として、又はその両方から生じる肺の急性炎症の間に、より短期間（数週間）で肺線維症が生じるという証拠がある。ARDS及び/又は人工呼吸が肺の線維化の形成に関連するとき、予後は悪く、これらの患者の死亡率は急激に増加する。線維化の過程で、主要気管支及び細気管支壁の永久的な異常拡張及び破壊が起こり、気管支拡張症を引き起こすこともある。

30

【0080】

線維芽細胞は、原始的間葉に由来し、全身の至る所にあり、様々な線維性状態における主要なエフェクター細胞である。線維芽細胞の主要な機能は、細胞外マトリックス（ECM）の成分の産生及び維持を介してこれを制御することにより、組織の恒常性を維持することである。さらに、線維芽細胞は、支持機能を提供し、血管新生、炎症、創傷治癒、及び組織の完全性の回復において様々な役割を有する。（Garretら、2017、J Scleroderma Relat Disord、2（2）：69-134；Wynn T.A. 2011、J Exp Med、208（7）：1339-1350）。線維芽細胞は、解剖部位、疾患の状態、及び同じ組織内でさえも異なる。異なる組織の様々な生物物理学的要件と一致して、別個の組織の線維芽細胞は、増殖、コラーゲン及びマトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）産生、収縮性、及び免疫調節機能が異なる。重要なことに、別個の組織からの線維芽細胞の中での特徴的な表現型の違いは、長期のin vitro培養後も維持され、線維芽細胞は、位置的な同一性を有するという概念を支持する。線維芽細胞の多様性は、その異なる細胞起源により説明され得る。線維芽細胞は、一次間葉系細胞（例えば、皮膚線維芽細胞）から主に生じるが、上皮間葉転換（肝臓

40

50

及び腎臓に見られる)、又は内皮間葉転換(肺、心臓、及びがんに見られる)により生じることもあり、間葉系間質細胞を含む循環細胞に由来することもある。(Van Linthout S.ら、2014、Cardiovas Res、102:258-269)【0081】

肺線維芽細胞は、増殖、遊走、ECM合成、及び線維形成性サイトカインに対する反応に関して、高い活性を有する。活性化した収縮性が強くコラーゲンを産生する線維芽細胞からのECMの沈着の増加は、肺組織の硬化及び肺胞酸素交換領域(alveolar oxygen exchange area)の破壊に寄与し、進行性呼吸困難及び最終的には死をもたらす。肺実質の線維化を促す中心的な線維化促進性増殖因子であるTGF- β の放出の引金になる最初の事象として、肺胞上皮細胞の損傷を支持する証拠がある。さらなる増殖因子と協調して、TGF- β 1は、線維芽細胞巢の形成及び細胞外マトリックス(ECM)の過度の沈着を促す。肺の異なる部位で損傷が繰り返されることにより、異なる発達段階の病態領域が多巣的に生じる。(Roach K.M.ら、2018、Nature Sci Rep、8:342)【0082】

収縮性などの肺組織の力学的特性の著しい増大は、肺線維症の主要な臨床指標である。努力肺活量(FVC)として臨床的に測定される、肺組織の力学的特性の増大を抑える又は停止することは、臨床試験において、抗線維症薬の効果を評価するエンドポイントとして使用される。肺組織の高度な生体力学的状態を再現し、薬物の効果を早期に得ることができる前臨床モデルは、したがって、薬物の抗線維化能を肺線維症に特化して正しく評価するのに非常に重要である。ヒト肺微小組織は、肺胞組織の進行性の硬化及び収縮、並びに牽引力により誘導される気管支の拡張を含む、肺線維形成の間に生じる主要な生体力学的事象をモデル化する新しいツールである。(Asmani M.ら、2018、Nature Com、9:2066)【0083】

肺線維症の特殊性を再現する前臨床試験の強固なパッケージを巧みに作ることの難しさを認識し、米国胸部学会は、抗線維化化合物の前臨床評価に関する一連の勧告を出した。気管内プレオマイシン動物モデルが、前臨床試験に利用できる最もよく特徴付けられたモデルであるというのが、大多数の見解である。プレオマイシンモデルは、急性肺損傷(0~7日目)、線維増殖(3~14日目)、及び確立した線維化(14~28日目)の期間により特徴付けられ、これは一般に不定期間をかけて消失する。治験薬は、急性炎症反応が弱まった後に、モデルの動態に応じて、プレオマイシン点滴注入後少なくとも7~10日に投与すべきであるという合意がある。研究では、プライマリーエンドポイントとして、組織学的評価と共にコラーゲンの蓄積を測定すべきである。組織学的に線維症を評価するために、ヘマトキシリン及びエオシン(H&E)並びにシリウスレッド染色(又はマッソントリクローム)が使用され、通常、肺線維症の重症度は、H&E染色した組織切片をアッシュクロフトスコアリングシステムにより半定量化し、ここで線維症の等級は、ランダムに選択された切片を調べることにより、0(正常な肺)~8(領域の全体が線維化で破壊)でスコア化される。より最近では、自動画像解析を使用したデジタルスコアリングシステムが開発されている。(Jenkins R.G.ら、2017、Am J Respir Cell Mol Biol、56(5):667-679)【0084】

プレオマイシンで処置したマウスの肺切片の自動ソフトウェア組織学的画像解析を使用することによる観察者に依存しない肺線維症の定量化は、プレオマイシンが誘導する線維性の肺の変化の完全に正確で信頼できる定量化である。低プレオマイシン濃度での線維性の肺の変化を正確に定量化する感度は、従来の方法を超えて大きく改善し、自動解析と、アッシュクロフトスコアリング($p < 0.0001$)又はCTスキャンなどの標準評価法との間に高い相関がある。この相関から、自動解析は、マウスにおけるBLM誘導性肺線維症の新規エンドポイントの尺度として確立され、将来の前臨床薬物探索に非常に有益である。(Gilhodes J-Cら、2017、PLoS 12(1):e01705

10

20

30

40

50

61)。

【0085】

本発明は、フェンレチニド製剤であるLAU-7b SDIを用いた毎日の経口処置が、プレオマイシンの気管内点滴注入後に発症する肺線維症を、用量依存的に軽減するという、ヒト肺線維症に非常に相関のある複数の*in vitro*及び*in vivo*モデルにおける新規で予想外の抗線維化効果の実証から生まれた。さらに、開示された肺細胞モデルにウシ胎仔血清を含める方法により、*in vitro*モデルに高い含有量のタンパク質を含めると、当技術分野で知られているフェンレチニドの毒性を軽減し、肺線維症の治療薬としてのフェンレチニドの有用性を新たに特定することを可能にした。メカニズムを正確に理解することは本発明を実施するのに必要ではないが、*in vitro*モデルへのウシ胎仔血清の添加から生じる高濃度のタンパク質の存在下、又はヒト若しくは動物に自然に存在する状態で、タンパク質はフェンレチニドに結合し、治療活性に関わるその遊離血漿濃度を大幅に低下させ、毒性を軽減し、したがって肺線維症の状況におけるフェンレチニドの利点を新たに観察できることが仮定される。以下にそのような効果の例を示すが、さらに限定的に解釈されるべきではない。

10

【実施例】

【0086】

実施例1：TGF- β 1で処理した正常ヒト肺線維芽細胞(NHLF)に対するフェンレチニドの抗線維化効果

TGF- β 1は、線維芽細胞の筋線維芽細胞への転換の主要な活性化因子の一つであり、多くの治療が、TGF- β 1誘導性シグナル経路、並びに α -平滑筋アクチン(α -SMA)タンパク質及びプロコラーゲン1A1合成などの線維症の特定のマーカーへのそれらの効果を阻害することを目的としている。以下は、フェンレチニドが、正常ヒト肺線維芽細胞(NHLF)において、TGF- β 1を介した線維症のマーカーである α -SMAタンパク質及びプロコラーゲン1A1の誘導を用量依存的に減衰させ、ある用量では完全に消失させる能力を初めて実証する。

20

【0087】

正常ヒト肺線維芽細胞(NHLF細胞、ATCC CRL-7000、EMEM培地；5%FBS)を37°Cで3日間インキュベートし、TGF- β 1(2ng/mL)又はTGF- β 1(2ng/mL)+フェンレチニド(1、2、3、4 μ M)で処理した。3日間の処理期間の終了後、真空ポンプを使用して培地を除去し、TriReagentプロトコール(BioShop)を使用して全リボ核酸(RNA)を分離し、スーパースク립ト(SUPERSCRIPT)(登録商標)パイロ(VILO)(登録商標)を使用した逆転写によりcDNAを得た。 α -SMA転写レベルを、Fast SyBR Master Mix及び特異的プローブを使用した定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(qRT-PCR)により決定し、内部対照としてPUM-1発現に対して正規化し、CTに従って定量化した。実験は、四重で行った(4ウェル/条件)。図1は、フェンレチニド処理が、NHLF細胞においてTGF- β 1(2ng/mL)に曝露した後qRT-PCRにより測定される α -SMA線維性マーカー発現の誘導を、用量依存的に減衰させることを実証する。

30

40

【0088】

肺組織の線維症に対するフェンレチニドの効果をさらに実証するために、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)を使用して、 α -SMAタンパク質発現を調べた。NHLF細胞を37°Cで3日間インキュベートし、TGF- β 1(2ng/mL)又はTGF- β 1(2ng/mL)+フェンレチニド(1、2、3、4 μ M)で処理した。3日間の処理期間の終了後、培地を識別した管に回収し、2,000 \times gで20分間遠心分離し、-80°Cで保存した。トリプシンを使用して細胞を回収し、識別した管に移し、1,000 \times gで5分間遠心分離した。その後、ELISA溶解緩衝液に再懸濁する前に、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)1 \times で細胞を2回洗浄した。Abcam ELISA検出キット(Ab240678)を使用して、 α -SMAタンパク質含有量を決定した。実験は、四重で

50

行った。図2は、フェンレチニド処理が、ELISA検出キットを使用して定量化した線維性マーカー - SMAレベルの誘導を用量依存的に減衰させることを示す。

【0089】

肺組織の線維症に対するフェンレチニドの効果をさらに実証するために、qRT-PCRにより測定した線維性マーカーCOL1A1遺伝子発現（プロコラーゲン1A1タンパク質をコードする遺伝子）の誘導を観察した。NHLF細胞を37℃で3日間インキュベートし、TGF- β 1（2 ng/mL）又はTGF- β 1（2 ng/mL）+フェンレチニド（1、2、3、4 μ M）で処理した。3日間の処理期間の終了後、真空ポンプを使用して培地を除去し、TriReagentプロトコル（BioShop）を使用して全RNAを分離し、スーパースク립ト（登録商標）パイロ（登録商標）を使用した逆転写によりcDNAを得た。COL1A1転写レベルを、Fast SyBR Master Mix及び特異的プローブを使用したqRT-PCRにより決定し、内部対照としてPUM-1発現に対して正規化し、CTに従って定量化した。実験は、四重で行った。図3は、フェンレチニド処理が、線維性マーカーCOL1A1遺伝子発現の誘導を用量依存的に減衰させることを示す。

10

【0090】

肺組織の線維症に対するフェンレチニドの効果をさらに実証するために、ELISA検出キットを使用して定量化した線維性マーカープロコラーゲン1A1タンパク質レベルの誘導を観察した。NHLF細胞を37℃で3日間インキュベートし、TGF- β 1（2 ng/mL）又はTGF- β 1（2 ng/mL）+フェンレチニド（1、2、3、4 μ M）で処理した。3日間の処理期間の終了後、培地を識別した管に回収し、2,000 gで20分間遠心分離し、-80℃で保存した。トリプシンを使用して細胞を回収し、識別した管に移し、1,000 gで5分間遠心分離した。その後、ELISA溶解緩衝液に再懸濁する前に、PBS 1xで細胞を2回洗浄した。Abcam ELISA検出キット（Ab210966）を使用して、プロコラーゲン1A1タンパク質含有量を決定した。実験は、四重で行った。図4は、プロコラーゲン1A1線維性マーカーの誘導の用量依存的減衰を示す。

20

【0091】

実施例2：肺線維症の3D線維性肺微小組織アレイモデルに対するフェンレチニドの抗線維化効果

30

NHLF細胞の知見を確認するため、複数の柔軟なマイクロピラー上に吊るされた新たに開発された3D微小組織の*in vitro*モデルアレイで、フェンレチニド投与の効果を観察した。肺線維症の進行は、肺胞空気嚢を構成する膜状組織の硬化により特徴付けられ、収縮性が強くコラーゲンを産生する筋線維芽細胞の蓄積により引き起こされる。肺線維症の生理病理学的特徴を*in vitro*でモデル化するために、様々な実験系が開発されてきた。平面2D培養ベースのアッセイは、線維性細胞マーカーの多重パラメータ読み出しを提供するが、組織力学を測定又は再現する能力は非常に限られている。線維形成時の組織力学の動的変化を再現するために、肺胞組織の進行性の硬化及び収縮、肺胞組織コンプライアンスの低下、並びに牽引力により誘導される気管支の拡張を含む、肺線維形成の間に生じる主要な生体力学的事象をモデル化する、新たに妥当性が確認された膜状ヒト肺微小組織アレイを使用した。この新しい肺線維症の膜状肺微小組織モデルの3Dアレイは、2つのFDA承認抗線維症薬であるピルフェニドン及びニンテダニブを使用して妥当性が確認された。このモデルをより大きな肺組織アレイにさらに拡張し、気管支拡張症のモデルとして肺胞の牽引を模倣した。（Asmani M.ら、2018、Nature Com、9：2066）

40

【0092】

使用した肺微小組織チップシステムは、ポリジメチルシロキサン（PDMS）マイクロウェルのアレイに、細胞が集団化したミリメートル未満の3Dの微小組織を組み立てることができるバイオMEMS技術をベースにしている。各マイクロウェル中で、ヒト肺線維芽細胞又は上皮細胞が自発的に収縮し、コラーゲンなどのマトリックスタンパク質を、マ

50

マイクロピラーのアレイの上に定着する微小組織に組み立てる。柔軟なマイクロピラーは、組織により生じる収縮力を報告できる *in situ* カセンサーとしての役割を果たす。

【0093】

線維化誘導性微小組織における線維性マーカーの免疫染色を使用して、予防的処置計画としての線維性バイオマーカー発現の阻害に対するフェンレチニドの効果を観察した。微小組織における TGF- β 1 誘導性線維化における α -SMA (A) 及びプロコラーゲンタイプ 1 (B) 線維性マーカーの正規化蛍光強度を測定することによるフェンレチニド (2 μ M 及び 4 μ M) の抗線維化効果を示す (平均 \pm SD、 $n = 8 \sim 9$)。2 種類のフェンレチニドの用量 (2 μ M 及び 4 μ M) を、微小組織培養の開始時に TGF- β 1 (5 ng/ml) と同時投与し、6 日間そのままにした。図 5 A は、TGF- β 1 (5 ng/ml) 処理及び TGF- β 1 (5 ng/ml) + フェンレチニド処理 (2 μ M 及び 4 μ M) 下の微小組織における α -SMA の定量化蛍光強度を示し、Hamamatsu ORCA-ER CCD カメラを備えた Nikon Ti-U 顕微鏡を使用して定量化蛍光強度により測定して、6 日目終了時に調べた。図 5 B は、TGF- β 1 処理及び TGF- β 1 + フェンレチニド処理下でのプロコラーゲンの定量化蛍光強度を示す。結果は、両方の線維性マーカーの発現は、フェンレチニド濃度を 2 μ M 及び 4 μ M から上げることで、ますます阻害されたことを示す。

10

【0094】

予防的処置計画における微小組織収縮力の阻害に対するフェンレチニドの効果も測定した。収縮力の増加は、線維症の進行に関連する主要な生体力学的特徴の一つである。個々の微小組織により生じる自発的収縮力を、片持ち梁の曲げ理論 (*cantilever bending theory*) に基づき、マイクロピラーのたわみから決定した。マイクロピラーのたわみは、位相差顕微鏡を使用して、各ピラー上部の重心からその基部の重心のたわみ位置を比較することにより測定した。微小組織収縮力は、各薬理学的条件について、毎日同じバッチの試料について測定した。マイクロピラーのバネ定数を、実際のマイクロピラーの形状及び PDMS の弾性率に基づいて決定した。タイムラプスの力測定は、微小組織収縮力が、TGF- β 1 (5 ng/ml) 処理下で、6 日間の培養期間にわたって、約 130 μ N まで連続的に増加することを示した。対照的に、無処理の試料により生じる力は、1 日後に約 80 μ N でプラトーとなった。フェンレチニドは、TGF- β 1 により誘導される収縮力の増加を用量依存的に阻害することができた。図 6 は、6 日間の測定で、2 μ M フェンレチニド用量では、収縮力が約 80 ~ 85 μ N まで減少し、TGF- β 1 のみで処理した条件 (陽性対照) と比較して約 28% の減少が実証されたことを示している。4 μ M フェンレチニド用量では、6 日目に収縮力が約 70 μ N まで減少し、TGF- β 1 処理条件と比較して約 38% 減少した。興味深いことに、1 日目 ~ 6 日目までに測定された収縮力は、フェンレチニド 2 μ M 用量で、TGF- β 1 で処理していない試料のレベルに近づいており、ヒト肺組織におけるフェンレチニドの予想外の抗線維化効果と一致している。

20

30

【0095】

微小組織収縮力の阻害に対するフェンレチニド 4 μ M 用量の効果を、治療的処置計画で試験した。最初に TGF- β 1 (5 ng/ml) の誘導下で 3 日間線維症を進行させ、その後 3 日目 ~ 6 日目までフェンレチニドを添加して治療的処置をモデル化した。図 7 は、最後の 3 日間に TGF- β 1 を除去すると (TGF- β 1 + 3 / - 3 群)、TGF- β 1 処理、治療的 TGF- β 1 + フェンレチニド処理 (2 μ M 及び 4 μ M)、及び TGF- β 1 + フェンレチニド (Fenret) 処理 (2 μ M) + ピルフェニドン (Pirf、1.6 mM) 下で組織収縮性の阻害を引き起こさなかったことを示す。TGF- β 1 は、3 日間培地中に存在し、次の 3 日間は存在しない (平均 \pm SD、 $n = 8$)。しかし、3 日目と比較して、6 日目では、2 μ M のフェンレチニドが 10%、4 μ M フェンレチニドが 15%、並びに 2 μ M フェンレチニド及び 1.6 mM ピルフェニドンの組合せが 26% 組織収縮性を減少させた。6 日目の TGF- β 1 + 3 / - 3 群と比較して、フェンレチニド、2 μ M 又は 4 μ M は、TGF- β 1 のみで処理した条件 (陽性対照) と比較して組織収

40

50

縮力を 34% 減少させ、2 μM フェンレチニド及び 1.6 mM ピルフェニドンの組合せ処理が 54% 減少させ、4 μM のフェンレチニド用量は、収縮力を 57% 阻害することができたことを示す。

【0096】

これらの観察は、表1にさらに記載され、これは、予防的及び治療的処理における肺微小組織でのアルファ平滑筋アクチン(α-SMA)及びプロコラーゲン発現のフェンレチニドにより誘導される減少、並びにTGF-β1により誘導される収縮力のフェンレチニドにより誘導される減少をパーセントで測定して表す。表1Aは、肺微小組織培養の開始時にフェンレチニド(Fenret)をTGF-β1と同時投与し、6日間継続した予防的処理の結果を示し、表1Bは、TGF-β1の誘導下で3日間線維症を進行させ、3日目~6日目までフェンレチニドを単独又はピルフェニドン(Pirf)と組み合わせてのどちらかで添加したときの、線維症のマーカーの発現及び収縮力に対する治療効果を表す。

10

【0097】

【表1】

表1:予防的及び治療的処理における肺微小組織でのα-SMA及びプロコラーゲン発現

のフェンレチニドにより誘導される減少、並びにTGF-β1により誘導される収縮力の

フェンレチニドにより誘導される減少(パーセント)

20

A. 予防的処理-パーセント変化		
線維性マーカー	4 μM Fenret	2 μM Fenret
α-SMA	37.0%	45.0%
プロコラーゲン	81.0%	88.0%
収縮力	38.0%	28.0%

30

B. 治療的処理-パーセント変化			
線維性マーカー	4 μM Fenret	2 μM Fenret	2 μM Fenret +1.6 mM Pirf
α-SMA	72.0%	56.0%	76.0%
プロコラーゲン	58.0%	39.0%	68.0%
収縮力	34.0%	34.0%	54.0%

40

【0098】

実施例3：牽引性気管支拡張症のモデルとしての、肺線維芽細胞集団化長微小組織に対するフェンレチニドの抗線維化効果

線維性肺では、小さな気管支の開口部が周囲の線維性組織によりもたらされる牽引力によって拡張するときに牽引性気管支拡張症が生じる。肺のこの独特な線維症の性質をモデル化するために、実施例2に記載した設計された微小組織において、組織開口部の拡張を誘導するように、応力集中をパターン化した。局所的な応力レベルをさらに高めるために、長微小組織を支持する硬いマイクロピラーを設計した。牽引性気管支拡張症の力学的プロセスを実験的にモデル化するために、TGF-β1処理(5 ng/ml)を使用して肺線維芽細胞集団化長微小組織を線維化するように誘導した。TGF-β1を6日間連続で

50

処理すると、マイクロピラー周辺の組織開口部の拡張に加え、微小组織全体にわたって - S M A 及びプロコラーゲンタイプ 1 の発現の増加を誘導した。これらの効果は、無処理条件では見られなかった。フェンレチニド (2 μ M 及び 4 μ M 用量) の牽引性気管支拡張症の阻害における効果を調べるため、フェンレチニドを長微小组織培養の開始時に T G F - 1 と同時投与し、6 日間そのままにした。長微小组織の独特な形状により、分化した筋線維芽細胞により生じる高い収縮力下で、マイクロピラーの周辺で組織開口部 (穴) が形成され、牽引性気管支拡張症を模倣することができる。図 8 に見られるように、T G F - 1 処理条件では、拡大した組織開口部があるが、2 μ M 及び 4 μ M フェンレチニド処理条件の両方では組織開口部は小さいままであり、これらの薬物濃度が、牽引性気管支拡張症の形成を阻害するのに有効であることを示唆している。図 9 は、定量化された開口部面積 / 全組織面積比を表す。図 10 は、(A) 長微小组織の - S M A の発現レベルは 4 μ M フェンレチニドにより強く阻害されること、及び (B) プロコラーゲン発現も同様の傾向であることを実証する。これらの実施例は、フェンレチニドの 4 μ M 用量が、2 μ M 用量と比較して、ヒト肺線維症バイオマーカー阻害においてより有効であることを実証する。

10

【 0 0 9 9 】

実施例 4 : 肺線維症の気管内プレオマイシンマウスモデル (2 8 日モデル) におけるフェンレチニドの抗線維化効果

肺線維症は、肺胞上皮の損傷、異常な細胞外マトリックス (E C M) リモデリング、及び肺実質 (肺病巣) における線維芽細胞の異常増殖により特徴付けられる、本来は慢性的な肺の複合病態の一群である。これらの線維芽細胞は、過剰量の E C M を分泌し、その後、異常な肺構造リモデリングを促進する。マウスのプレオマイシン誘導性肺損傷は、革新的な抗線維化薬物実体の肺線維症を軽減する効果を調べるために使用される、十分に裏付けされた肺線維症モデルである。糖ペプチド抗生物質であるプレオマイシン (B L M) に肺を短時間曝露すると、上皮細胞のアポトーシスを引き起こし、炎症性の創傷治癒反応が活性化し、患部組織における E C M 成分の沈着が一時的に過剰となることがある。プレオマイシンは、最も広く使用されている薬剤であり、肺線維症のモデル化において標準的と考えられることが多い。最も一般的な投与の経路は、気管内であり、最初の 7 日以内に炎症反応及び上皮のアポトーシスの増加を一般に引き起こし、その後、炎症が消失し線維化が検出される 3 日間の移行期がある。線維化段階は、B L M 後 3 ~ 4 週間の期間持続し、細胞外マトリックスが過剰に沈着し、線維症の領域を生じることにより特徴付けられる。

20

30

【 0 1 0 0 】

プレオマイシンの単回気管内投与により誘導した肺線維症のマウスモデルにおいて、フェンレチニドの、固体の、非晶質分散体制剤 (L A U - 7 b S D I) の経口投与を、肺線維症の軽減のための治療として 2 1 日間提供した。L A U - 7 b S D I 製剤は、噴霧乾燥により得られ、以下の処方に基づき、マトリックスポリマーを含む固体分散体中に非晶質形態のフェンレチニドを含む : 4 0 % フェンレチニド、5 9 . 6 % ポビドン (コリドン (K O L L I D O N) (登録商標) 3 0) 、 0 . 2 4 % ブチル化ヒドロキシアニソール (B H A) 、 及び 0 . 1 6 % ブチル化ヒドロキシトルエン (B H T) 。

【 0 1 0 1 】

Charles River Laboratories のオス C 5 7 B L / 6 N マウス、登録時で 1 0 ~ 1 2 週齢、体重約 2 0 ~ 2 5 g は、肺線維症を誘導するために、研究 1 日目に単回気管内点滴注入によりプレオマイシン硫酸塩 (2 . 0 m g / k g) 5 0 μ L を受けた。シャム群は、等容量の 0 . 9 % 生理食塩水を受けた。プレオマイシン点滴注入後 7 日目に、動物を、その体重減少及び休止気道抵抗推定値 (p a u s e a i r w a y r e s i s t a n c e e s t i m a t e) (P e n H 値) の増強に基づき、1 0 匹の動物群に無作為化し、一方でシャム群は 6 匹のマウスとした。7 日目から開始して 2 8 日目まで、ピヒクル (シャム及び B L M 対照群) 、 被験物質 (フェンレチニド 1 0 m g / k g) 、 及び参照化合物 (ピルフェニドン 1 0 0 m g / k g) を用いた、経管栄養による経口投与 (1 0 m L / k g) を毎日 1 回投与した。2 8 日目の最終投与から 2 時間後に、全て

40

50

のマウスを 殺し、各マウスの肺を摘出し、0.9% NaCl で洗い流し、10% 中性緩衝ホルマリン液で膨張させた。肺組織（厚さ5 μm の横断薄片）の包埋及びマウント後、組織スライドを、処置盲検病理医によるアッシュクロフトスコア評価のためにヘマトキシリン/エオシンで染色し、自動線維症定量化（BioceLVia、France）のためにシリウスレッド染色で染色した。

【0102】

本研究で評価した主要エンドポイントは、研究の終了時での肺組織の組織学的評価により得られたアッシュクロフトスコア、肺病巣、及びコラーゲン含有量であった。統計解析は、Graph Pad Prism Softwareバージョン8.0（San Diego, CA, USA）を使用して、正規分布のデータについて、一元配置分散分析に続いて多重比較（FisherのLSD post hoc検定）を行い、群間の差を評価した。P値が $p < 0.05$ （*）、又は $p < 0.01$ （**）、又は $p < 0.001$ （***）のとき、差は統計的に有意と考えられた。

【0103】

ブレオマイシン誘導性肺線維症の評価のためのアッシュクロフトスケールは、視覚的評価による染色組織学的試料の解析である。アッシュクロフトスコアは、28日目に回収した肺組織において、処置盲検病理医によりH&E染色肺組織の組織スライド（3断面/動物）で、修正アッシュクロフトスケールを使用して評価された。簡潔に述べると、各肺切片を100倍の倍率（H&E染色）で走査し、盲検試験者が読み取り、0（正常な肺）～8（領域の全体が線維化で破壊）まで等級付けた。アッシュクロフトスケールでの肺線維症の等級付けの基準は、以下の通りである：等級0 = 正常な肺；等級1 = 肺泡又は細気管支壁の最小限の線維性肥厚；等級3 = 肺構造への明らかな損傷のない壁の中程度の肥厚；等級5 = 肺構造への決定的な損傷及び線維性のバンド又は小さな線維性の塊の形成を伴う線維化の増加；等級7 = 構造の重度の歪み及び大きな線維性領域；等級8 = 肺領域の全体が線維化で破壊。3つの切片のそれぞれについて得られた等級の平均値をアッシュクロフトスコアとして使用した。修正スケールを使用したアッシュクロフトスコアは、肺泡中隔及び肺構造の一般的な形態の記載に基づき、H&E染色組織学的肺切片において、ブレオマイシン誘導性肺線維症の視覚的定量化の信頼でき再現性のある方法である。

【0104】

ブレオマイシン（BLM）点滴注入による肺線維症誘導後28日目、フェンレチニド、ピルフェニドン（参照薬物）、又はビヒクルのみを用いた21日間の経口経管栄養に続いて、肺病巣（線維性組織）及び肺コラーゲン含有量を、シリウスレッド染色肺組織の組織切片において、高解像度自動デジタル画像解析（BioceLVia、France）により定量化した。上記の標準的な線維症評価に使用した肺薄片の全セットを20倍の倍率で走査し、専用ソフトウェアを使用して肺切片全体のデジタル画像を取り込んだ。その後、肺組織の形態構造の高解像度の可視化とソフトウェア解析のための非常に短い処理時間（肺切片全体につき1秒未満）の両方を可能にする画素サイズで、デジタル画像を20倍から2.5倍の倍率まで縮小した。BLM誘導性線維性変化の定量化は、肺切片全体の選択された肺組織を交差する数千の微小タイル（30～56 μm^2 ）から肺組織密度を決定できるBioceLVia所有のソフトウェアプログラムを使用して、肺組織密度に基づいて評価した。肺組織の密度（線維性病巣及びコラーゲン含有率）を評価し、微小タイル内の肺組織の面積と微小タイルの全面積の比に相当するその頻度を、個々の微小タイル全てについて定量化した。1動物につき3つの肺切片の全領域解析を実施し、結果を全表面の平均パーセントで表した。この試験は、線維症の定量的解析の再現性があり観察者に依存しない評価を提供し、信頼性が高いと認められている。

【0105】

研究の終了時での肺の組織学的評価の結果は、気管内ブレオマイシン点滴注入により誘導した肺線維症のマウスモデルにおいて、毎日の経口フェンレチニド製剤（LAU-7bSDI）処置が、線維症発症に伴う肺形態組織崩壊を軽減する能力があることを実証した。図11は、シャム群（BLMなし）と比較して、ビヒクル処置のみを受けたBLM対照

群ではアッシュクロフトスコアは有意に上昇したこと、及びBLM対照群と比較して、10 mg/kgのフェンレチニドを21日間連続で毎日経口投与すると、アッシュクロフトスコアが有意に低下 ($p < 0.05$) し、一方ピルフェニドン(参照薬物)は、100 mg/kgの用量で有意な改善を誘導しなかったことを示す。同様に、図12は、肺組織の自動組織解析の結果、ピルフェニドン群では有意な効果がなかったのに対し、フェンレチニド10 mg/kg用量を受けた群では、肺病巣(線維性組織)の割合の有意な減少を示したことを示す。さらに、図13は、自動組織解析により定量化した肺組織のコラーゲン含有率も、10 mg/kgフェンレチニド処置 ($p < 0.01$) 及びピルフェニドン ($p < 0.05$) により有意に減少したことを実証する。

【0106】

10

実施例5：肺線維症の気管内プレオマイシンマウスモデル(21日モデル)に対するフェンレチニドの抗線維化効果

プレオマイシンの単回気管内投与により誘導した後21日間のビヒクル、フェンレチニド(LAU-7b SDI)、又はピルフェニドン経口処置を行う肺線維症のマウスモデルにおける肺線維症の治療及び/又は軽減について、フェンレチニドの固体非晶質分散体製剤(LAU-7b SDI)の経口投与を評価した。LAU-7b SDI製剤は、噴霧乾燥により得られ、以下の処方に基づき、マトリックスポリマーを含む固体分散体中に非晶質形態のフェンレチニドを含む：40%フェンレチニド、59.6%ポビドン(コリドン(KOLLIDON))(登録商標)30)、0.24%ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、及び0.16%ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)。

20

【0107】

Charles River LaboratoriesのオスC57BL/6Nマウス、登録時で10~12週齢、体重約20~25gは、研究1日目に単回気管内点滴注入によりプレオマイシン硫酸塩(2.0 mg/kg)50 µLを受けた。シャム群は、等容量の0.9%生理食塩水を受けた。プレオマイシン点滴注入後7日目に、動物を、その体重減少及びPenh値に基づき、8匹の動物群に無作為化した。7日目から開始して21日目まで、ビヒクル(シャム及びBLM対照群)、LAU-7b SDI(5 mg/kg及び10 mg/kg用量でのフェンレチニド)、及び参照化合物(ピルフェニドン100 mg/kg)を用いた、経管栄養による経口投与(10 mL/kg)を毎日1回で開始した。21日目の最終投与から2時間後に、全てのマウスを殺し、各マウスの肺を摘出し、0.9%NaClで洗い流し、10%中性緩衝ホルマリン液で膨張させた。肺組織(厚さ5 µmの横断薄片)の包埋及びマウント後、組織スライドを、処置盲検病理医によるアッシュクロフトスコア評価のためにヘマトキシリン/エオシンで染色し、自動線維症定量化(Biocelvia, France)のためにシリウスレッド染色で染色した。

30

【0108】

実施例4のように、本研究で評価した主要エンドポイントは、研究の終了時での肺組織の組織学的評価により得られたアッシュクロフトスコア、肺病巣、及びコラーゲン含有量であった。統計解析は、Graph Pad Prism Softwareバージョン8.0(San Diego, CA, USA)を使用して、正規分布のデータについて、一元配置分散分析に続いて多重比較(FisherのLSD post hoc検定)を行い、群間の差を評価した。P値が $p < 0.05$ (*)、又は $p < 0.01$ (**)、又は $p < 0.001$ (***)のとき、差は統計的に有意と考えられた。アッシュクロフトスコアは、肺組織において、処置盲検病理医によりH&E染色組織スライド(2断面/動物)で、修正アッシュクロフトスケールを使用して評価された。簡潔に述べると、各肺切片を100倍の倍率(H&E染色)で走査し、0(正常な肺)~8(領域の全体が線維化で破壊)まで等級付けた。2つの切片のそれぞれについて得られた等級の平均値をアッシュクロフトスコアとして使用した。

40

【0109】

プレオマイシン(BLM)点滴注入による肺線維症誘導後21日目、LAU-7b SDI(フェンレチニド、2用量)、ピルフェニドン(参照薬物)、又はビヒクルのみを用

50

いた14日間の経口経管栄養処置に続いて、肺病巣（線維性組織）及び肺コラーゲン含有量を、シリウスレッド染色肺組織組織切片において、高解像度自動デジタル画像解析（Bioce ll v i a、France）により定量化した。1動物につき2つの肺切片の全領域解析を実施し、結果を全表面の平均パーセントで表した。この試験は、線維症の定量的解析の再現性があり観察者に依存しない評価を提供し、信頼性が高いと考えられている。

【0110】

図14は、左肺全体の2つの組織切片の評価を示し、毎日ビヒクル処置を受けたBLM対照動物では、同じくビヒクル処置のみを受けたシャム動物（BLMなし）と比較して、アッシュクロフトスコアの有意な増加（ $p < 0.001$ ）が観察された。BLM対照群と比較して、14日間の10mg/kgのフェンレチニドの毎日の経口用量及び100mg/kgのピルフェニドンの両方が、アッシュクロフトスコアを有意に低下させた（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p < 0.05$ ）。5mg/kgの毎日のフェンレチニド経口用量も、アッシュクロフトスコアを低下させた。シリウスレッド染色肺組織における肺病巣及びコラーゲン含有量の自動組織学的定量化は、ビヒクル処置を受けたBLM対照動物では、同じくビヒクル処置を受けたシャム動物（BLMなし）に対して、肺病巣の割合（全表面のパーセント）及びコラーゲン含有率が有意に高いことを示した（ $p < 0.001$ ）。BLM対照群と比較して、14日間の10mg/kgのフェンレチニドの毎日の経口用量は、肺病巣の割合（図15）及びコラーゲン含有率（図16）の両方を有意に減少させ（ $p < 0.05$ ）、一方で5mg/kgのフェンレチニド用量及び100mg/kgのピルフェニドンは、統計的に有意な減少を誘導しなかった。

【0111】

以上、本発明の特定の実施形態について説明したが、本発明の範囲内で他の実施形態が可能であり、本明細書に含まれることが意図されていることを理解されたい。例示的な実施形態を通じて示された本発明の趣旨を逸脱することなく、図示しない本発明の変更及び調整が可能であることは、当業者であれば明らかであろう。したがって、本発明は、もっぱら添付の特許請求の範囲によって限定されると考えられる。

10

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

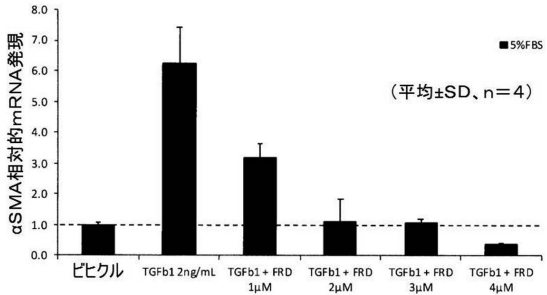


FIG. 1

【 図 2 】

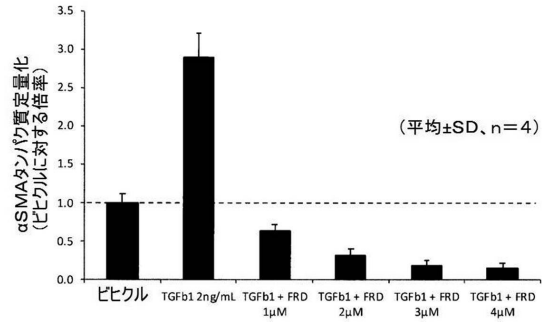


FIG. 2

10

20

【 図 3 】

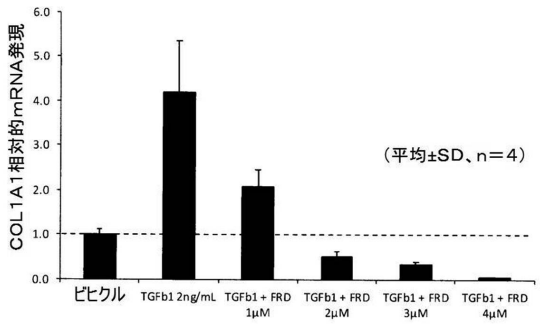


FIG. 3

【 図 4 】

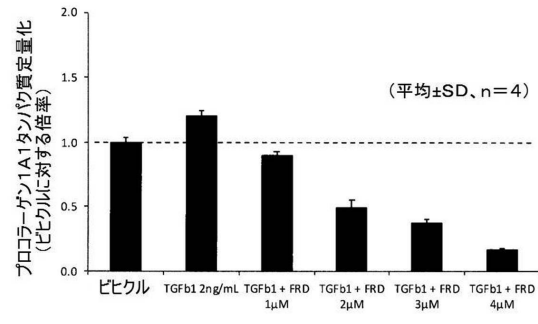


FIG. 4

30

40

50

【 図 5 】

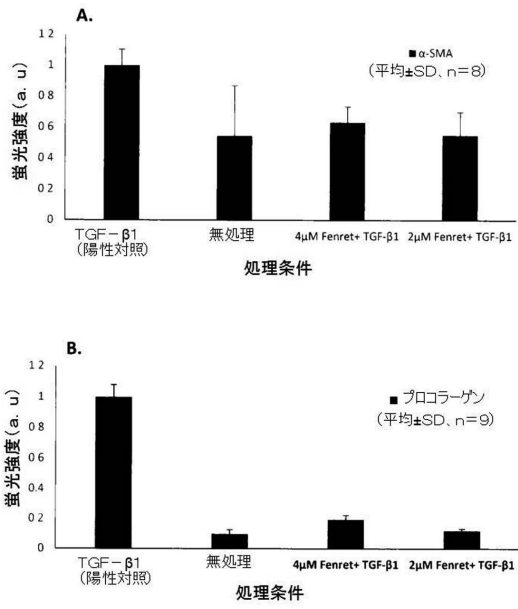
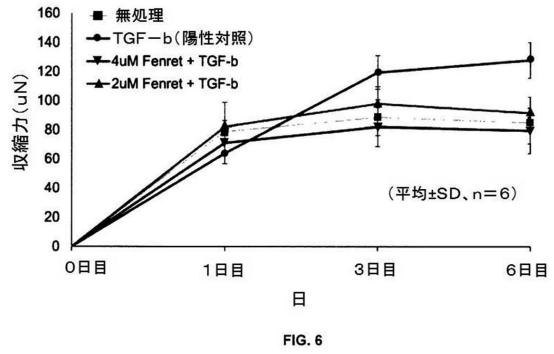


FIG. 5

【 図 6 】



10

20

【 図 7 】

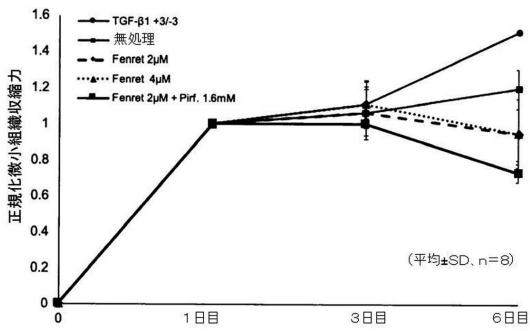
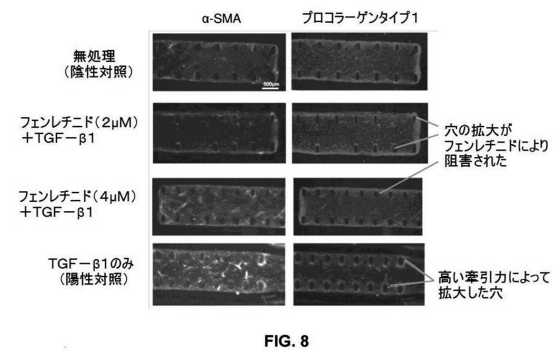


FIG. 7

【 図 8 】



30

40

50

【 図 9 】

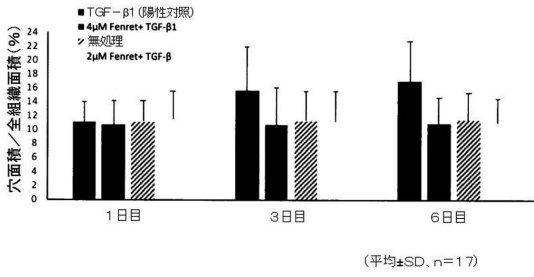


FIG. 9

【 図 10 】

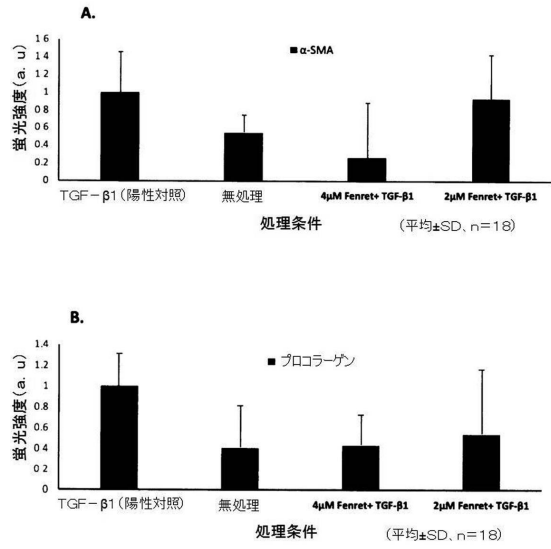


FIG. 10

【 図 11 】

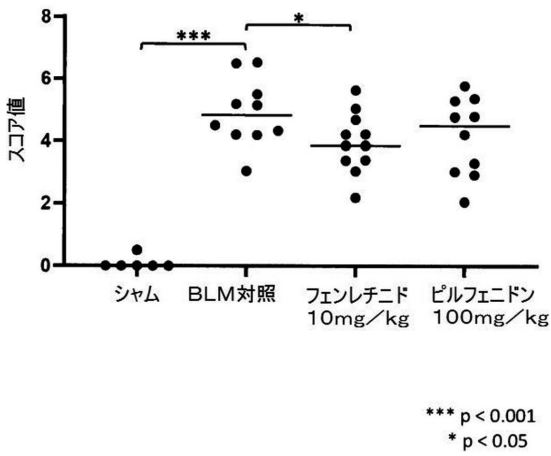


FIG. 11

【 図 12 】

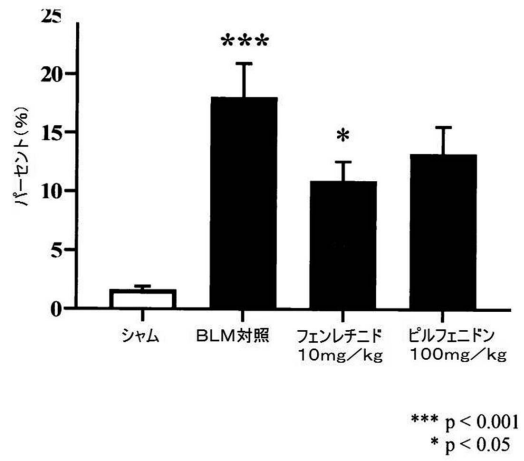


FIG. 12

10

20

30

40

50

【 図 1 3 】

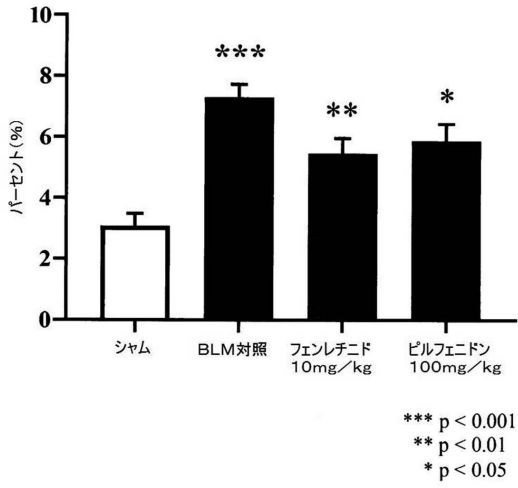


FIG. 13

【 図 1 4 】

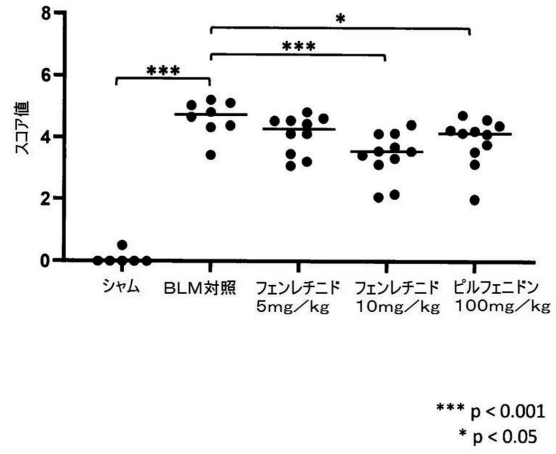


FIG. 14

10

20

【 図 1 5 】

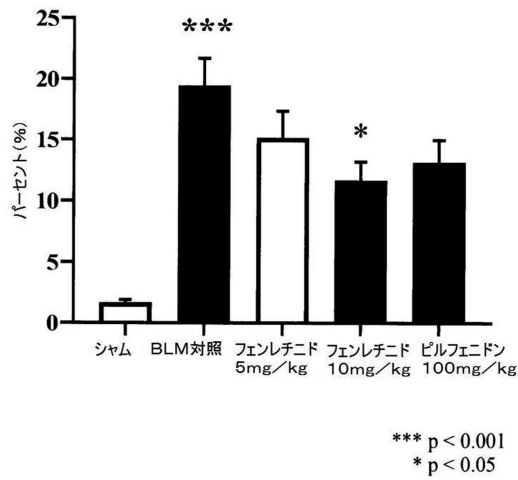


FIG. 15

【 図 1 6 】

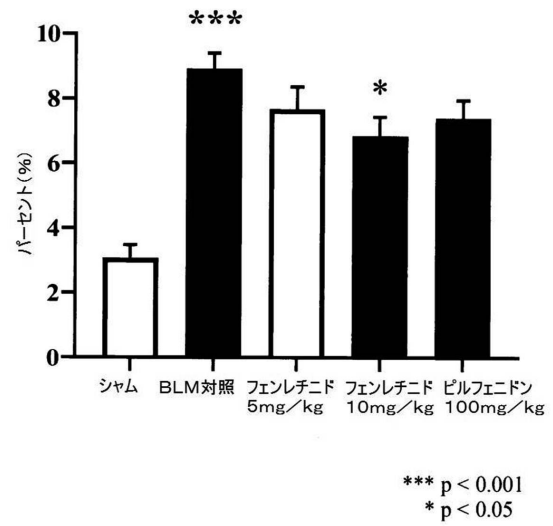


FIG. 16

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2021/051148
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/167 (2006.01), A61P 11/00 (2006.01), C07C 233/75 (2006.01)		
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) IPC (2006.01): A61K 31/167 , A61P 11/00 , C07C 233/75		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN (Registry, CAPIus), Scopus, Canadian Patent Database		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US2013/0274215 A1 (THIES R. S. et al.) 17 October 2013 (17-10-2013) **see para. 176-182, 239, 270, Table 2, Figure 45 and claims 1, 5-7 and 18**	1-88
A	GUILBAULT C. et al., "Cystic Fibrosis Fatty Acid Imbalance Is Linked to Ceramide Deficiency and Corrected by Fenretinide", Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2009, Vol 41. pp 100-106	1-88
A	KANAGARATHAM C. et al., "Fenretinide Prevents Inflammation and Airway Hyperresponsiveness in a Mouse Model of Allergic Asthma", Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2014, Vol 51, Issue 6, pp 783-792	1-88
A	ORIENTI I. et al. "Pulmonary Delivery of Fenretinide: A Possible Adjuvant Treatment in COVID-19", Int. J. Mol. Sci., 2020, Vol 21, 3812	1-88
<input 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 13 September 2021 (13-09-2021)		Date of mailing of the international search report 22 October 2021 (22-10-2021)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Guillaume Tessier (819) 639-8671

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/051148

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2013274215A1	17 October 2013 (17-10-2013)	US2013274215A1 WO2011127164A2 WO2011127164A3	17 October 2013 (17-10-2013) 13 October 2011 (13-10-2011) 05 April 2012 (05-04-2012)

10

20

30

40

50

 フロントページの続き

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,N
 E,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,IT,JO,JP,K
 E,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,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,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

(72)発明者 ビスラリウ , ラドゥ
 カナダ , ケベック州 ジェー 5 アール 3 ゼット 4 , カンディアック , プレイス ベルリオーズ 4 8

(72)発明者 キアニカ , イレネイ
 カナダ , ケベック州 ジェー 7 エー 3 エヌ 4 , ロズメール , パラディス ストリート 2 4 8

F ターム (参考) 4C206 AA01 AA02 GA06 GA31 KA01 MA01 MA04 MA72 MA77 MA79
 NA14 ZA59 ZB21 ZC61