

明 細 書

発明の名称：呼吸器疾患治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、慢性閉塞性肺疾患や特発性肺線維症等の慢性肺疾患の治療に関する。

背景技術

[0002] 近年、高齢者の慢性肺疾患、特に慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）の罹患率上昇が問題となっている。COPDは「傷害性物質に対する異常な炎症反応によってもたらされた非可逆性の気流閉塞が進行性にみられる」として病態生理学的に定義づけられている。COPDの病態形成に関与する病変としては、気道の過分泌をもたらす中枢気道病変、固定性気道閉塞をもたらす末梢気道病変、そして肺胞系の気腫病変がある。特に、末梢気道や肺実質では、重度な症状になると細胞死による組織断裂あるいは線維化がみられ、気管支喘息の症状とは大きく異なっている。この組織破壊に寄与しているのはアポトーシスであり、特に好中球浸潤とそれに伴うエラスターゼの過剰化が大きな役割を担っているものと考えられている。

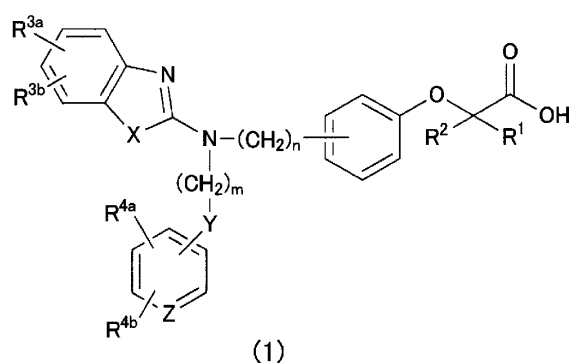
[0003] COPDの発症要因としては最も重要な因子として喫煙が挙げられており、実効のある予防方法としての禁煙指導が日常臨床上重視されつつある。また、その他の因子としては遺伝的素因、気道の反応性亢進、肺の成長、職場での傷害物質暴露、室内外での汚染物質吸入、感染等が挙げられる。COPDに対する薬剤投与療法として、ベータ作動薬、抗コリン剤、キサンチン製剤、そしてステロイド剤と、一般的な喘息治療薬がそのまま適用されているのが現状であるが、これら薬剤投与の効果はCOPDによって誘起される症状の緩和であって、病変進行抑制あるいは病変改善は期待できない。それ故、COPD罹患に伴う肺組織の異常化を抑制しうる薬剤の開発が強く望まれているところである。

[0004] 最近の研究により、老化やオートファジーがCOPDや特発性肺線維症（Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF）等の慢性肺疾患の成因に関与することが報告され（非特許文献1～3）、これらの制御による新たな治療方法の確立が期待されている。

[0005] TFEB（Transcription factor EB）は、オートファジーやリソソーム生合成を制御する転写因子として知られており、PPAR α によりその発現が調節されている（非特許文献4、5）。実際、PPAR α アゴニストとして知られているゲムフィブロジルでは、TFEB制御を介するCOPDへの効果について報告されている（非特許文献6、7）。

[0006] 一方、特許文献1には、次式（1）：

[0007] [化1]



[0008] （式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、メチル基又はエチル基を示し；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及びR^{4b}は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、トリフルオロメチル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基、C₁₋₄アルキルスルフォニルオキシ基、C₁₋₄アルキルスルフォニル基、C₁₋₄アルキルスルフィニル基、又はC₁₋₄アルキルチオ基を示すか、R^{3a}とR^{3b}あるいはR^{4a}とR^{4b}が結合してアルキレンジオキシ基を示し；Xは酸素原子、硫黄原子又はN-R⁵（R⁵は水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルスルフォニル基、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル基を示す。）を示し；Yは酸素原子、S（O）₁基（1は

0～2の数を示す。)、カルボニル基、カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、スルフォニルアミノ基、アミノスルフォニル基、又はNH基を示し; ZはCH又はNを示し; nは1～6の数を示し; mは2～6の数を示す。
)

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物が、選択的なPPAR α 活性化作用を有しており、ヒトを含む哺乳類における体重増加や肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性腎症等)、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用であることが開示されている。

しかしながら、これらの化合物がCOPDやIPF等の慢性肺疾患に対してどのような作用をするかについては記載も示唆もない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1: 国際公開第2005/023777号

非特許文献

[0010] 非特許文献1: Kuwano K, et al.: Respir Invest (2016) 54:397

非特許文献2: Hosaka Y, et al.: Inflamm Regener (2021) 41:29

非特許文献3: Liao S-X, et al.: Ther Adv Respir Dis (2019) 13:1

非特許文献4: Ghosh A and Pahan K: Pharmacol Res (2016) 103:144.

非特許文献5: Settembre C, et al.: Nat Cell Biol (2013) 15:647.

非特許文献6: Bodas M, et al.: Antiox Redox Signal (2017) 27(3):150

非特許文献7: Bodas M, et al.: Free Rad Biol Med (2019) 131:81

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の目的は、COPDやIPF等の慢性肺疾患の治療に有用な、新たな治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 上記目的を達成するため、本発明者らが鋭意検討を行ったところ、全く意外にも前記特許文献1で実施例85として開示されている化合物、すなわち (R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸（以下、「ペマフィブラート」と称する場合がある。）が、COPDやIPF等の慢性肺疾患の治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。

[0013] すなわち、本発明は、以下の[1]～[15]を提供する。

[1] 治療に有効な量の (R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を含む、慢性肺疾患を治療するための医薬組成物。

[2] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、[1]に記載の医薬組成物。

[3] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、[1]に記載の医薬組成物。

[4] (R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、慢性肺疾患の治療剤。

[5] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、[4]に記載の治療剤。

[6] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、[4]に記載の治療剤。

[7] (R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を、それを必要とする患者に投与する、慢性肺疾患の治療方法。

[8] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、[7]に記載の治療方法。

[9] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、[7]に記載の治療方法。

[10] 慢性肺疾患の治療に使用するための、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和

物。

[11] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、[10]に記載の(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[12] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、[10]に記載の(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[13] 慢性肺疾患を治療するための医薬組成物を製造するための、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[14] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、[13]に記載の使用。

[15] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、[13]に記載の使用。

発明の効果

[0014] 本発明は、COPDやIPF等の慢性肺疾患の治療に有用な、新たな治療剤を提供する。本発明に従うと、現在の治療剤では効果が十分に認められないCOPDやIPF等の慢性肺疾患患者及び現在の治療剤を使用することが困難なCOPDやIPF等の慢性肺疾患患者に対して、新たな治療の選択肢を提供することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図1は、ヒト気道上皮細胞におけるTEFB発現誘導に対するペマフィブラートの作用を示す。

[図2]図2は、喫煙刺激誘導性細胞老化に対するペマフィブラートの作用を示す。

[図3]図3は、喫煙曝露COPDモデルにおける、TEFB発現誘導に対するペマフィブラートの作用を示す。

[図4]図4は、喫煙曝露COPDモデルにおける、気管支肺胞洗浄液中の細胞分布に対するペマフィブラートの作用を示す。

[図5]図5は、喫煙曝露COPDモデルにおける、肺気腫に対するペマフィブラートの作用を組織像で示す。

[図6]図6は、喫煙曝露COPDモデルにおける、肺気腫に対するペマフィブラートの作用を示す。

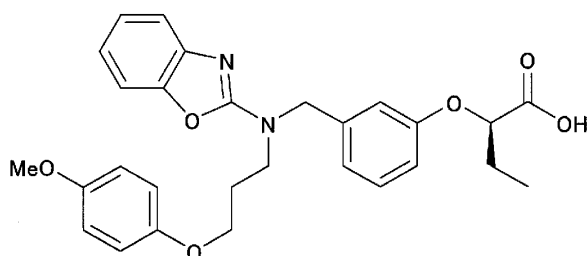
[図7]図7は、喫煙曝露COPDモデルにおける、細胞老化に対するペマフィブラートの作用を示す。

[図8]図8は、ブレオマイシン肺線維症モデルにおける、ペマフィブラートの作用を示す。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明に用いる(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸(ペマフィブラート)は、以下の化学式(A)：

[0017] [化2]



(A)

[0018] によって示される。当該化合物は、例えば、国際公開第2005/023777号パンフレット等に記載の方法に従って製造することができる。また、文献に記載の方法に準じて製剤化することもできる。さらに、ペマフィブラートを含有する製剤は、日本において高脂血症治療剤「パルモディア(登録商標)錠」として承認されており、当該「パルモディア錠」を用いることもできる。

[0019] また、本発明の一実施態様において、ペマフィブラートの塩又は溶媒和物を用いることもできる。塩及び溶媒物は常法により、製造することができる。ペマフィブラートの塩としては、薬学的に許容できるものであれば特に制限はないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩；塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。ペマフィブラート、若しくはその塩の溶媒和物としては、水和物、アルコール和物（例えば、エタノール和物）等が挙げられる。

[0020] 後記実施例に示すように、ペマフィブラートは、マウス慢性閉塞性肺疾患（COPD）モデルの肺におけるTFEBの発現を上昇させると共に、喫煙曝露による肺構造の破壊を抑制する。また、喫煙曝露による気管支肺胞洗浄液中のマクロファージの上昇を抑制し、さらに、細胞老化を抑制する。さらにまた、ペマフィブラートは、特発性肺線維症（IPF）の動物モデルとして知られているブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルの肺中ヒドロキシプロリン量の増加を抑制する。したがって、本発明の一態様において、COPDやIPF等の慢性肺疾患患者に、治療に有効な量のペマフィブラート、その塩、又はそれらの溶媒和物を含む医薬組成物を投与することによって、COPDやIPF等の慢性肺疾患を治療することができる。

[0021] 本発明において、慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、「タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こる。臨床的には徐々に進行する労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある」と定義される（日本呼吸器学会COPDガイドライン第5版作成委員会編：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2018 第5版，2018）。

また、特発性肺線維症（IPF）は、「特発性間質性肺炎」の一種で、「慢性かつ進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行して不可逆性の蜂巢肺

形成をきたす予後不良の疾患」である（特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン：日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会 厚生労働科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班）。

これら慢性肺疾患の症状としては、空咳（痰のない咳）、痰、息切れ、捻髪音、ばち指等があるが、斯かる症状に限定されるものではない。

COPD及びIPFの診断は、例えば、喫煙歴、臨床症状・臨床兆候、血液検査（酸素量、血清マーカー等）、呼吸機能検査（肺活量等）、画像診断（胸部レントゲン、高分解能CT等）により行われる。肺生検が行われることもある。

本発明において、COPDやIPF等の慢性肺疾患の治療とは、呼吸機能の改善、上記諸症状の緩和、肺の線維化の進行抑制、からなる群から選択される一つ又は二以上をいう。

[0022] 本発明の一態様において、ペマフィブラート、その塩、又はそれらの溶媒和物を含む医薬組成物は、他の薬学的に許容される担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、ローション剤、軟膏剤、注射剤、吸入剤、座剤等の剤型とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。

薬学的に許容される担体としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、可塑剤、流動化剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、コーティング剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

[0023] 本発明の一態様において、ペマフィブラート、その塩、又はそれらの溶媒和物を含む医薬組成物は、慢性肺疾患を対象とする観点から、吸入剤の形態が好ましい。吸入剤としては特に限定されず、吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール等から適宜選択される。本発明の吸入剤を使用するに際しては、吸入投与のために適切な器具又は装置を使用するか、吸入用の器具を兼ね備えた容器に充填すればよい。

[0024] 本発明の一態様において、ペマフィブラート、その塩、又はそれらの溶媒

和物の治療に有効な量及び投与回数は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、当業者であれば適宜設定できる。例えば、通常成人の場合、ペマフィブラートとして一日あたり0.05～0.8mgを1～3回に分けて投与することができ、好ましくは一日あたり0.2～0.4mgを1～2回に分けて、より好ましくは一日あたり0.1～0.8mgを1回又は2回に分けて投与する。

[0025] 本発明の医薬組成物の投与対象者は、COPDやIPF等の慢性肺疾患の治療が望まれる又は必要とするヒトが挙げられる。好ましくは現在の治療剤では効果が十分に認められない又は現在の治療剤を使用することが困難なヒトである。

[0026] 以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

実施例

[0027] 実施例1：ヒト気道上皮細胞におけるTFEB発現誘導

文献 (Araya J, et al.: Autophagy (2019) 15(3):510) に記載の手順を参考に、ペマフィブラートの効果を検討した。すなわち、培養ヒト気道上皮細胞 (BEAS2B) に対し、ペマフィブラートの10nM、100nMを添加した培地で24時間培養し、コントロール (0nM) と比較した。

[0028] 結果を図1に示す (Mean ± SE, n = 3)。TFEBはペマフィブラートの用量依存的に発現上昇することが確認され、対照となるACTB発現量との比を検討すると、コントロールと比較して有意差が見られた (* : p < 0.05, ANOVA and Tukey post-hoc test)。

[0029] 実施例2：喫煙刺激誘導性細胞老化に対する作用

文献 (Saito N, et al.: J Immunol (2019) 202:1428) に記載の手順を参考に、ペマフィブラートの効果を検討した。すなわち、ヒト由来培養気道上皮細胞 (HBEc) に対し、1%CSE (シガレットスモーク抽出物) と共にペマフィブラートの10nM～100nMを添加した培地で24時間培養し、コントロール (0nM) と比較した。

[0030] 結果を図2に示す(Mean±SE、n=4)。アポトーシスの指標となるp21の発現はCSE刺激により増加するが、ペマフィブラートにより用量依存的に抑制された。対照となるACTB発現量との比を検討すると、コントロールと比較してペマフィブラートの20nM以上において有意差が見られた(*: p<0.05、ANOVA and Tukey post-hoc test)。この結果により、ペマフィブラートの細胞老化に対する抑制作用が確認された。

[0031] 実施例3：喫煙曝露COPDモデルに対する作用

文献(Araya J, et al.: Autophagy (2019) 15(3):510)に記載の手順を参考に、ペマフィブラートの効果を検討した。すなわち、C57BL/6Jマウスに対し、小動物用曝露吸入システムを用いて週5回、6か月の喫煙曝露を行った。マウスは普通食群(Ctrl)と、0.0003w/w%ペマフィブラート混合飼料群(Pema)をそれぞれ室内気群(RA)、喫煙曝露群(CS)の計4群とした。

[0032] 結果を図3～図7に示す。まず、室内気群(RA)より投与終了後の肺を摘出し、ホモジナイズしてTFEB発現を評価したところ、ペマフィブラート投与群においてTFEBの発現上昇が認められた(図3: Mean±SE、n=3)。次に、気管支肺泡洗浄液を採取し細胞を評価したところ、喫煙曝露(CS)で上昇したマクロファージがペマフィブラート投与群で抑制されることが判明した(図4: Mean±SE、n=5～8)。また、肺胞径を測定し、気腫の程度を評価したところ、喫煙曝露(CS)による肺構造の破壊が、ペマフィブラート投与群で抑制されることが判った(図5: Mean±SE、n=5～8 (**: p<0.01、****: p<0.001、ANOVA and Tukey post-hoc test) 及び図6)。さらに、細胞老化を評価したところ、喫煙曝露(CS)による細胞老化は、ペマフィブラート投与群で抑制されることが判明した(図7: Mean±SE、n=4～6)。

[0033] 実施例4：ブレオマイシン肺線維症モデルに対する作用

文献(Kadota T et al. J Extracell Vesicles. 2021 Aug;10(10):e12124)に記載の手順を参考に、ペマフィブラートの効果を検討した。すなわち、C

57BL/6Jマウスは、ブレオマイシン投与の有無（BLM／NS）、ペマフィブラート投与の有無（Ctrl／Pema）で計4群とした。BLM群に対しては、ブレオマイシン（2.5 U）投与にて線維化を惹起し、ペマフィブラートはBLM投与の7日目より0.0003 w／w％混合飼料として投与した。BLM投与後21日目で肺を摘出し、肺中のヒドロキシプロリン量の測定を行った。

[0034] 結果を図8に示す（Mean±SE、n=3）。ブレオマイシン投与により、線維化の指標であるヒドロキシプロリンが上昇するが、ペマフィブラートの投与により抑制されることが確認された。

[0035] 以上、実施例1～3より、ペマフィブラートは細胞老化抑制作用を伴い、COPD治療に有用であることが示唆され、また、実施例4より、ペマフィブラートがIPF治療に有用であることが示唆された。

産業上の利用可能性

[0036] 本発明は、ペマフィブラートがCOPDやIPFに対して治療効果が認められることを初めて見出したことに基づいて完成されたものであり、慢性肺疾患を治療するための医薬として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] 治療に有効な量の (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物を含む、慢性肺疾患を治療するための医薬組成物。
- [請求項2] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 1 に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、請求項 1 に記載の医薬組成物。
- [請求項4] (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、それを必要とする患者に投与する、慢性肺疾患の治療方法。
- [請求項5] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 4 に記載の治療方法。
- [請求項6] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、請求項 4 に記載の治療方法。
- [請求項7] 慢性肺疾患の治療に使用するための、(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [請求項8] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 7 に記載の (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [請求項9] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、請求項 7 に記載の (R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。

- [請求項10] 慢性肺疾患を治療するための医薬組成物を製造するための、(R)
- 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール- 2 - イル) - N - 3 -
(4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ]
酪酸、その塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項11] 慢性肺疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 1 0 に記載の使用。
- [請求項12] 慢性肺疾患が特発性肺線維症である、請求項 1 0 に記載の使用。