

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年7月12日 (2018.7.12)

【公開番号】特開2018-30854(P2018-30854A)

【公開日】平成30年3月1日 (2018.3.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-008

【出願番号】特願2017-174408(P2017-174408)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/16 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月23日 (2018.5.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

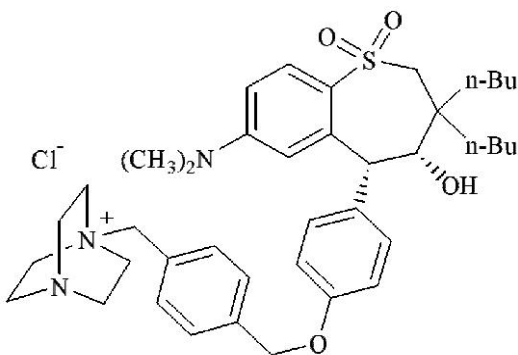
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

小児の胆汁うっ滞性肝疾患を処置するための薬剤の製造における、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤 (A S B T I) またはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、A S B T I は以下である、使用。

【化 1】



【請求項 2】

小児の胆汁うっ滞性肝疾患に苦しむ小児患者のそう痔症を処置するための薬剤の製造における、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤 (A S B T I) またはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、A S B T I は以下である、使用。

The chemical structure shows a sulfonamide moiety (SO_2NHCH_3) connected to a phenyl ring. This phenyl ring is part of a larger system where it is linked through a chiral carbon atom to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is substituted with two *n*-butyl groups and a hydroxyl group. Additionally, there is a separate bicyclic ammonium cation (likely a quinuclidine derivative) with a chloride ion (Cl^-) as its counterion.

小児の胆汁うっ滞性肝疾患に苦しむ小児患者の小児の高胆汁血症を処置するための薬剤の製造における、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（ＡＳＢＴＩ）またはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、ＡＳＢＴＩは以下である、使用。

Chemical structure of compound 10: A 1,3-dioxane derivative. The 2-position of the dioxane ring is substituted with a sulfone group (SO_2). The 3-position is substituted with a dimethylamino group ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$). The 4-position is substituted with a 4-(4-(1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-7-yl)phenoxy)phenyl group. The 5-position of the dioxane ring is substituted with two n-butyl groups (n-Bu) and a hydroxyl group (OH). A chloride ion (Cl^-) is shown as a counterion.

小児の胆汁うっ滞性肝疾患に苦しむ小児患者の血清胆汁酸または肝胆汁酸のレベルを減少させるための薬剤の製造における、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（ASBTI）またはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、ASBTIは以下である、使用。

ASBT I は、ASBT I の投与前の胆汁酸のレベルと比較して、小児患者の血清胆汁酸または肝胆汁酸のレベルを少なくとも 20 % 減少させる、請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

A S B T I は、黄色腫、血清リポタンパク質 X、肝酵素、ビリルビン、腸内の胆汁酸 / 塩、または肝細胞の構造に対する壊死および / または損傷を減少させる、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

A S B T I は、小児の剤形である、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

小児の剤形は、溶液、シロップ、懸濁液、エリキシル剤、懸濁液または溶液としての再構成のための粉末剤、分散性 / 発泡性の錠剤、咀嚼錠、グミキャンディー、ロリポップ、フリーザーポップ、トローチ、経口の熨斗、口腔内崩壊錠、小袋、軟ゼラチンカプセル剤、および散布する経口用粉末剤または果粒剤から選択される、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

A S B T I の投与量は、 $10 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ と $300 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ の間である、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 10】

A S B T I の投与量は、 $14 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ から $280 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ までの任意の投与量である、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 11】

A S B T I の投与量は、 $14 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ から $140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ までの任意の投与量である、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

投与量は、 0.1mg から 20mg の間の A S B T I を包含する、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 13】

小児の胆汁うっ滞性肝疾患は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (P F I C)、P F I C 1 型、P F I C 2 型、P F I C 3 型、アラジール症候群 (A L G S)、デュビン ジョンソン症候群、胆道閉鎖症、K a s a i 手術後の胆道閉鎖症、肝移植後の胆道閉鎖症、肝移植後の胆汁うっ滞症、肝移植後に関連する肝疾患、腸不全に関連する肝疾患、胆汁酸媒介性の肝臓損傷、小児の原発性硬化性胆管炎、M R P 2 脱落症候群、新生児の硬化性胆管炎、小児の閉塞性胆汁うっ滞症、小児の非閉塞性胆汁うっ滞症、小児の肝外胆汁うっ滞症、小児の肝内胆汁うっ滞症、小児の一次性肝内胆汁うっ滞症、小児の第 2 の肝内胆汁うっ滞症、良性の再発性肝内胆汁うっ滞症 (B R I C)、B R I C 1 型、B R I C 2 型、B R I C 3 型、非経口完全栄養に関連する胆汁うっ滞症、腫瘍随伴性の胆汁うっ滞症、シュタウファー症候群、薬物に関連する胆汁うっ滞症、感染に関連する胆汁うっ滞症、あるいは胆石症である、請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 14】

小児の胆汁うっ滞性肝疾患は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (P F I C) である、請求項 1 乃至 13 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (P F I C) は、P F I C 1 型、P F I C 2 型、または P F I C 3 型である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

小児の胆汁うっ滞性肝疾患は、アラジール症候群 (A L G S) である、請求項 1 乃至 13 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 17】

小児の胆汁うっ滞性肝疾患は、黄疸、そう痒症、肝硬変症、高胆汁血症、新生児呼吸窮迫症候群、肺炎、胆汁酸の増加した血清濃度、胆汁酸の増加した肝臓濃度、ビリルビンの増加した血清濃度、肝細胞損傷、肝臓癒痕化、肝不全、肝肥大、黄色腫、吸収不良、脾腫、下痢、膵臓炎、肝細胞の壊死、巨大細胞形成、肝細胞癌、胃腸出血、門脈圧亢進症、難聴、疲労、食欲不振、食欲低下、妙な匂い、暗色尿、軽度の便秘、脂肪便症、成長障害、および腎不全から選択される 1 つ以上の症状によって特徴付けられる、請求項 1 乃至 16 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 18】

小児患者は、6 か月から 12 歳の間である、請求項 1 乃至 17 のいずれか 1 項に記載の

使用。

【請求項 19】

薬剤は、胆汁酸の捕捉剤または結合剤をさらに含む、請求項 1 乃至 18 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 20】

ASBTI は、ASBTI の投与前の胆汁酸のレベルと比較して、小児患者の血清および / または肝胆汁酸のレベルを少なくとも 30 % 低下させるのに有効である、請求項 1 乃至 19 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 21】

ASBTI は、ASBTI の投与前の胆汁酸のレベルと比較して、小児患者の血清および / または肝胆汁酸のレベルを少なくとも 40 % 低下させるのに有効である、請求項 1 乃至 20 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 22】

ASBTI は、ASBTI の投与前の胆汁酸のレベルと比較して、小児患者の血清および / または肝胆汁酸のレベルを少なくとも 50 % 低下させるのに有効である、請求項 1 乃至 21 のいずれか 1 項に記載の使用。