

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7010836号
(P7010836)

(45)発行日 令和4年1月26日(2022.1.26)

(24)登録日 令和4年1月17日(2022.1.17)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K	31/192
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
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/02 (2006.01)	A 6 1 K	9/02

請求項の数 11 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-550793(P2018-550793)
 (86)(22)出願日 平成29年3月30日(2017.3.30)
 (65)公表番号 特表2019-510046(P2019-510046
 A)
 (43)公表日 平成31年4月11日(2019.4.11)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2017/057634
 (87)国際公開番号 WO2017/167935
 (87)国際公開日 平成29年10月5日(2017.10.5)
 審査請求日 令和2年1月16日(2020.1.16)
 (31)優先権主張番号 16305381.2
 (32)優先日 平成28年3月31日(2016.3.31)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 503067111
 ジェンフィ
 G E N F I T
 フランス エフ - 5 9 1 2 0 ロス アヴ
 エニュー ウジェーヌ アヴィネ 8 8 5
 パルク ユーラサンテ
 (74)代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72)発明者 アンフ, レミィ
 フランス国, 5 9 0 0 0 リール, リュ
 ・ブランセス 1 3
 審査官 伊藤 幸司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 胆汁鬱滞性疾患の処置の方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胆汁鬱滞性疾患を処置するための、エラフィブラノール又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 2】

1回の投与当たり0.01mg～1gの間で変動する用量で投与するための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

1回の投与当たり1mg～150mgで変動する用量で投与するための、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

1回の投与当たり70mg～130mgで変動する用量で投与するための、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

注射用懸濁剤、ジェル剤、油剤、丸剤、坐剤、粉剤、ジェルキャップ剤、カプセル剤、エアロゾル剤の剤形で、または持続および/もしくは緩徐放出を確保するガレヌス剤形またはデバイスの手段で製剤化されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

胆汁鬱滞性疾患が、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、妊娠時肝内胆汁鬱滞、進行性家族性肝内胆汁鬱滞、胆管閉鎖、胆石症、感染性胆道炎、ラン

ゲルハンス細胞組織球増殖症を伴う胆管炎、アラジール症候群、非症候性管欠乏、薬物性胆汁鬱滞、および完全非経口栄養法に伴う胆汁鬱滞からなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

胆汁鬱滞性疾患が P B C または P S C である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

胆汁鬱滞性疾患が P B C である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

80 または 120 mg / 日の用量で 1 日 1 回経口投与するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

P B C を有しかつ U D C A への応答が不適切な患者へ経口投与するための、請求項 9 に記載の医薬組成物

【請求項 11】

別の抗胆汁鬱滞剤と組み合わせて使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療の分野に、特に、胆汁鬱滞性疾患、より具体的には P B C および / または P S C の処置に関する。

20

【背景技術】

【0002】

背景

本発明は、2つの別個の病理学：P B C（原発性胆汁性胆管炎、以前は原発性胆汁性肝硬変と命名されていた（Beuers et al, 2015））および / または P S C（原発性硬化性胆管炎）によっても主に特徴付けられる、胆汁鬱滞または胆汁鬱滞性疾患に取り組む。

【0003】

肝臓の細胞は、胆汁を産生し、これは肝臓内の管を通過して胆嚢へ流れる。胆汁は、肝臓で作られる消化液である。それは、胆管を通過して胆嚢および小腸へ移動し、そこで、脂肪および脂肪性ビタミンの消化を助ける。

30

【0004】

胆汁鬱滞は、胆汁形成または胆嚢および十二指腸（小腸の第一節）への胆汁流の障害から生じる病態である。胆汁鬱滞の影響は、絶大かつ広範で、深刻化する肝疾患および全身疾患、肝不全、および肝移植の必要性を導く。

【0005】

胆汁鬱滞は、肝内性または肝外性として分類され得る。肝内胆汁鬱滞は、毛細胆管および肝内胆管が主に関与する。肝外胆汁鬱滞は、肝外胆管、総肝管または総胆管が関与する。

【0006】

原発性胆汁性胆管炎、または P B C は、肝臓内の小～中サイズの胆管（胆汁を運ぶ管様構造体）をゆっくり破壊する、慢性炎症性の肝内障害、または長期にわたる肝障害である。P B C を有する患者では、胆管は、炎症によって破壊される。これによって、胆汁が肝臓内に残留し、そこで、緩徐な傷害が、肝細胞に損傷を与え、かつ、肝硬変、または肝臓の瘢痕を引き起こす。

40

【0007】

P B C は、有病率が 100000 当たり 40 例の奇病と見なされる。P B C の診断は、典型的には、30 歳～60 歳の間に確立される。P B C は、あらゆる人種で発症し、そして、症例の 90% が女性で起こる。この疾患は、肝硬変に起因する死亡の 2～3% を占める（Boonstra et al, 2012; Zetterman, 2015）。

【0008】

50

原発性胆汁性胆管炎（PBC）は、以前は原発性胆汁性肝硬変と命名されていたが、世界中の医療当局者は、原発性胆汁性肝硬変の名称を原発性胆汁性胆管炎に変更することを大いに支持している。肝硬変は、後期にのみ生じるため、原発性胆汁性肝硬変という名称は、実際には、病気の初期の患者には間違った名称である。原発性胆汁性胆管炎への名称の変更は、患者にとっても世界の医学界にとってもより良い（Beuers et al, 2015）。

【0009】

遺伝的要因または環境要因がPBCのリスクと関連しているが、その原因はまだ分かっておらず、そして、ほとんどの専門家は、PBCを自己免疫疾患と見なしている。

【0010】

PBCは、ゆっくり進行する。多くの患者は、診断後10～15年以上にわたり活動的かつ生産的な生活を送る。診断の時点で症状を示さない患者は、しばしば、数年間無症状のままである。処置中に正常な肝臓検査を有する患者は、正常な平均余命を有し得る。PBCは、慢性疾患であり、とりわけ肝硬変発症後に、生命を脅かす合併症を導き得る。

10

【0011】

最初の兆候は、全身性疲労（症例の70%で）ならびに掻痒（pruritus）およびかゆみ（itching）の出現である。しかしながら、患者の大部分は、疾患の初期では無症候性である。診断は、抗ミトコンドリア抗体（AMA、自己免疫性を反映する）、およびアルカリホスファターゼなどの肝酵素の測定を含む、標準的な生物医学的分析によって確立される。

【0012】

ウルソデオキシコール酸（UDCA）およびオベチコール酸（OCA）は、PBCの処置のために、FDAによって承認されている唯一の治療法である（Purohit & Cappell, 2015）。UDCAは、PBCのための第一選択治療であるが、患者の60%にしか効果的でない。他の40%は、処置に対して弱く応答するか、または全く応答しないかであり、それ故、肝硬変、肝不全を発症するリスクが高く、最終的には肝移植が必要となる。

20

【0013】

原発性硬化性胆管炎（PSC）は、肝外および肝内の胆管にゆっくり損傷を与える慢性疾患、または長期にわたる疾患である。PBCを有する患者では、胆管は、炎症によって破壊され、PSCを有する患者では、胆管は、炎症および劣化に起因して閉塞される。両方の場合に、これによって、胆汁が肝臓内に蓄積し、そこで、肝細胞に徐々に損傷を与え、かつ、肝硬変、または肝臓の損傷を引き起こす。

30

【0014】

PBCについて記載の通り、原因は、まだ分かっていないが、免疫系が主要な役割を果たしていると考えられる。患者の約70パーセントが男性である。それは、細菌またはウイルス感染にも、免疫系の問題にも関連し得る。遺伝的要因も役割を果たし得る。PSCは、珍しい病気と見なされるが、最近の研究は、PSCが、これまで考えられていたよりも一般的であり得ることを示唆している。この疾患は、しばしば、出血性直腸結腸炎などの腸の炎症性疾患を伴い、この疾患と関連する肝異常の40%を占める。

【0015】

それは、圧倒的に男性に影響を及ぼす（患者の70%）、推定有病率が10000人当たり1～5例の奇病である。

40

【0016】

PSCは、非常にゆっくり進行する。多くの患者は、症状が発生する前に疾患を数年間患う場合がある。症状は、安定なレベルで留まることも、行ったり来たりすることも、徐々に進行することもある。肝不全は、診断後10～15年で生じ得るが、これは、一部のPSC患者にとってはさらに長い時間を要し得る。PSCを有する多くの人、最終的には、典型的には疾患を有すると診断された約10年後に、肝移植が必要となる。PSCはまた、胆管癌を導き得る。疾患をモニタリングするために内視鏡検査およびMRI検査が行われ得る。

【0017】

PSCを有する多くの人、とりわけ疾患の初期には、症状が全く現れない。症状が生じ

50

るとき、最も一般的なことは、疲労、掻痒、または皮膚のかゆみ、ならびに黄疸、皮膚および眼の黄変である。これらの症状は、現れては消えることもあるが、これらは時間と共に悪化し得る。疾患が継続するにつれて、胆管は、影響を受けるようになり、発熱、悪寒および腹痛のエピソードを導き得る。

【0018】

多くのPSC患者は症状を有さないため、その疾患は、しばしば、ルーチンな肝臓血液検査の異常な結果を通して発見される。診断は、生化学的解析、組織学的解析および画像解析の組み合わせに基づいて完了する。正式な診断は、通常、胆管造影、胆管への色素の注射を伴うX線検査、またはMRIによってなされる。

【0019】

UDCA処置は、一部の患者にとっては有益であり得るが、現在のところ、死亡リスク、または依然として患者の生存の唯一の解決策として残る肝移植の必要性を大幅に低減する治療法はない。

【0020】

胆汁鬱滞性疾患、特にPSCおよび/またはPBCの管理のための新たな治療選択肢の必要性は、依然として明確でありかつ緊急を要する。

【0021】

非アルコール性脂肪性肝炎の処置のために、エラフィブラノールがGenfitによって開発されている。本発明者らは、ここで、エラフィブラノールのプロファイルがまた、エラフィブラノールがPBCの処置にとって治療上有益なものとなることを示す。

【0022】

発明の概要

臨床研究は、驚くべきことに、患者を1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン(エラフィブラノール、かつてはGFT505と呼ばれていた)で処置すると、血漿中の関連する生化学マーカーの低減をもたらすことを示しており、このことは、この化合物が胆汁鬱滞性疾患の処置にとって有利であることを実証している。

【0023】

本発明は、胆汁鬱滞性疾患の処置に使用するためのエラフィブラノールに関する。

【0024】

本発明はまた、胆汁鬱滞性疾患を処置するための医薬組成物の調製におけるエラフィブラノールの使用を提供する。

【0025】

さらなる実施態様において、本発明はまた、胆汁鬱滞性疾患を処置するための医薬の製造におけるエラフィブラノールの使用を開示する。

【0026】

本発明は、さらに、胆汁鬱滞性疾患を処置するためのそれを必要とする被験体における方法であって、治療有効量のエラフィブラノールを投与し、特にそれによって胆汁鬱滞の低減を誘導することを含む方法に関する。

【0027】

本発明の特定の実施態様において、エラフィブラノールは、1回の投与当たり0.01mg~1gの間、優先的には1回の投与当たり1mg~150mg、より好ましくは70mg~130mgで変動する用量で投与される。特定の実施態様において、エラフィブラノールは、1日1回投与される。別の特定の実施態様において、エラフィブラノールは、80または120mgの用量で1日1回投与される。

【0028】

本発明はまた、胆汁鬱滞性疾患を処置するのに使用するための、化合物エラフィブラノールを含む医薬組成物を提供する。

【0029】

本発明によれば、医薬組成物は、注射用懸濁剤、ジェル剤、油剤、丸剤、錠剤、坐剤、粉

10

20

30

40

50

剤、ジェルキャップ剤、カプセル剤、エアロゾル剤の剤形で、あるいは持続および/または緩徐放出を確保するガレヌス剤形またはデバイス的手段で製剤化され得る。

【 0 0 3 0 】

特に、医薬組成物は、化合物エラフィブラノールと薬学的に許容し得る担体および/または賦形剤とを含む。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の実施態様において、本発明はまた、胆汁鬱滞性疾患を処置するためのまたは胆汁鬱滞性疾患を処置するのに使用するためのキットであって、エラフィブラノールを含むキットを開示する。

【 0 0 3 2 】

本発明によれば、開示される方法、化合物、使用、組成物またはキットは、好ましくは、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、妊娠時肝内胆汁鬱滞、進行性家族性肝内胆汁鬱滞、胆管閉鎖、胆石症、感染性胆道炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症を伴う胆管炎、アラジール症候群、非症候性管欠乏 (Nonsyndromic ductal paucity)、薬物性胆汁鬱滞、および完全非経口栄養法に伴う胆汁鬱滞からなる群より選択される胆汁鬱滞性疾患の処置に係る。

【 0 0 3 3 】

好ましい実施態様において、胆汁鬱滞性疾患は、P B CまたはP S Cである。

【 0 0 3 4 】

別の好ましい実施態様において、胆汁鬱滞性疾患は、P B Cである。

【 0 0 3 5 】

図面および表の説明

図面、表、および本文において使用される略称：

A E 有害事象

A L P アルカリホスファターゼ

A L T アラニントランスアミナーゼ

A M A 抗ミトコンドリア抗体

A S B T i 頂端側ナトリウム共依存性胆汁酸輸送体阻害剤

A S T アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

B C L 6 B細胞リンパ腫 6

C 4 血清 7 - ヒドロキシ - 4 - コレステレン - 3 - オン

C D C A ケノデオキシコール酸

C K - 1 8 サイトケラチン - 1 8

C P K クレアチンホスホキナーゼ

D C A デオキシコール酸

E C G 心電図

e G F R 推定糸球体濾過量

F D A 米国食品医薬品局

F G F 1 9 線維芽細胞増殖因子 1 9

F X R ファルネソイド X 受容体

G T ガンマ - グルタミル - トランスフェラーゼ

H B V B型肝炎ウイルス

H C B C型肝炎ウイルス

H D L - C 高密度リポタンパク質 - コレステロール

H I V ヒト免疫不全ウイルス

I C インフォームドコンセント

I C P 妊娠時肝内胆汁鬱滞

I g M 免疫グロブリン M

I L - 6 インターロイキン - 6

I R B 治験審査委員会

10

20

30

40

50

I T T 治療企図
 I V R S 自動音声応答システム
 I W R S 自動ウェブ応答システム
 L D L - C 低密度リポタンパク質 - コレステロール
 M E L D 末期肝疾患モデル
 M R I 核磁気共鳴画像法
 N A S H 非アルコール性脂肪性肝炎
 N F - B 核内因子カッパー B
 N O X N A D P H オキシダーゼ
 O C A オベチコール酸
 P B C 原発性胆汁性胆管炎
 P F I C 進行性家族性肝内胆汁鬱滞
 P K 薬物動態学
 P P A R ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体
 P S C 原発性硬化性胆管炎
 Q O L クオリティ・オブ・ライフ
 T G トリグリセリド
 T G F - トランスフォーミング増殖因子ベータ
 T I P S 経頸静脈的肝内門脈体循環シャント
 T N F - 腫瘍壊死因子アルファ
 T P N 完全非経口栄養法
 U D C A ウルソデオキシコール酸
 U L N 正常上限
 V A S 視覚的アナログスケール

10

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】アルカリホスファターゼの量 両エラフィブラノール用量（80mgおよび120mg）で処置されたNASH患者は、プラセボ群と比較してアルカリホスファターゼレベルを改善した。図1は、有効性評価セット（n = 237）の処置群における肝酵素のベースラインからの変化を示す。結果を、プラセボ（n = 77）、エラフィブラノール80mg（n = 82）およびエラフィブラノール120mg（n = 78）を用いた処置の間のベースラインからの変化の平均値で表す。エラーバーは、95%CIを表す。

30

【図2】 - GTの量 両エラフィブラノール用量（80mgおよび120mg）で処置されたNASH患者は、プラセボ群と比較して - GTレベルを改善した。図2は、有効性評価セット（n = 237）の処置群における肝酵素のベースラインからの変化を示す。結果を、プラセボ（n = 77）、エラフィブラノール80mg（n = 82）およびエラフィブラノール120mg（n = 78）を用いた処置の間のベースラインからの変化の平均値で表す。エラーバーは、95%CIを表す。

【図3a】C4の量 両エラフィブラノール用量（80mgおよび120mg）で処置されたNASH患者は、プラセボ群と比較してC4レベルを改善した。図3aは、有効性評価セット（n = 62）の処置群におけるベースラインからの変化を示す。結果を、プラセボ（n = 23）、エラフィブラノール80mg（n = 16）およびエラフィブラノール120mg（n = 23）を用いた処置の間のベースラインからの変化の平均値で表す。

40

【図3b】C4の量 両エラフィブラノール用量（80mgおよび120mg）で処置された患者は、プラセボに対して報告されるC4レベルを改善した。図3bは、有効性評価セット（n = 62）のプラセボ群から処置群への変化を示す。結果を、プラセボ（n = 23）、エラフィブラノール80mg（n = 16）およびエラフィブラノール120mg（n = 23）を用いた処置の間のベースラインからの変化の平均値で表す。

【0037】

発明の詳細な説明

50

胆汁鬱滞または胆汁鬱滞性疾患は、肝細胞による分泌不全（肝臓の細胞の胆汁鬱滞）にまたは肝内もしくは肝外の胆管を通過する胆汁流の閉塞（閉塞性胆汁鬱滞）に起因する、胆汁流の減少として定義される。臨床業務では、胆汁鬱滞は、肝臓からの胆汁の流れが減速されるかまたは遮断される任意の病態である。

【 0 0 3 8 】

胆汁鬱滞性疾患の例は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）（かつては原発性胆汁性肝硬変と命名されていた）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、妊娠時肝内胆汁鬱滞（ICP）、進行性家族性肝内胆汁鬱滞（PFIC）、胆管閉鎖、胆石症、感染性胆道炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症を伴う胆管炎、アラジール症候群、非症候性管欠乏、薬物性胆汁鬱滞、完全非経口栄養法（TPN）に伴う胆汁鬱滞である。

10

【 0 0 3 9 】

特定の実施態様において、処置されるべき被験体は、PBCを有する。PBCは、多くの血液生化学パラメーターの変化によって特徴付けられる。患者の血清は、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、 γ -GT）、5'-ヌクレオチダーゼ（5'-NT）、およびロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）の増強された活性、胆汁酸、コレステロール、リン脂質、銅、 α -グロブリン、およびビリルビンのより高いレベル、ならびに主にアルブミン画分を消費した総タンパク質のより低いレベルを示す。PBCでは、肝胆汁部分における胆汁酸、コレステロール、およびレシチンのレベルの低下と肝細胞および血液中のそれらの同時の上昇がある（Reshetnyak, 2015）。胆汁酸前駆体C4（7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン）（C4）の変化を評価して、PBCを特徴付けることができる。

20

【 0 0 4 0 】

特定の実施態様において、患者は、PBCを有し、UDCAに少なくとも部分的に応答する。別の実施態様において、患者は、PBCを有し、UDCAには十分に応答しない。特定の実施態様において、エラフィブラノールは、好ましくは経口で、PBCを有しかつUDCAへの応答が不適切な患者に、特に80または120mgの用量で投与される。

【 0 0 4 1 】

用語「有効量」または「治療有効量」は、所望の治療結果を産生するのに十分な化合物の量を指し、そして、エラフィブラノールは、所望の効果を呈するのに十分な量で投与される。特定の局面において、所望の効果は、胆汁鬱滞の低減の兆候である、アルカリホスファターゼおよび/または γ -GTレベルの改善である。したがって、本発明はまた、それを必要とする被験体におけるALPおよび/または γ -GTレベルの改善において使用するためのエラフィブラノールに関する。特に、エラフィブラノールは、ALPおよび/または γ -GTの活性を低下させるために投与される。

30

【 0 0 4 2 】

特定の実施態様において、エラフィブラノールは、ALP、アルブミンおよび/またはビリルビンレベルを正常化するためにPBCを有する被験体に投与される。

【 0 0 4 3 】

特定の実施態様において、被験体は、PBCを有し、そして、その処置は、 $1.67 \times \text{ULN}$ （正常上限）より低いALPのレベルおよび正常範囲内の総ビリルビンをもたらす。総ビリルビンの参照範囲は、 $0.2 \sim 1.2 \text{ mg/dL}$ である。直接ビリルビンの参照範囲は、 $0.1 \sim 0.4 \text{ mg/dL}$ である。この実施態様の特定の变形において、エラフィブラノールは、ALPレベルを少なくとも15%減少させるために投与される。

40

【 0 0 4 4 】

別の実施態様において、被験体は、PBCを有し、そして、その処置は、 $2 \times \text{ULN}$ （正常上限）より低いALPのレベルおよび正常範囲内の総ビリルビンをもたらす。この実施態様の特定の变形において、エラフィブラノールは、ALPレベルを少なくとも40%減少させるために投与される。

【 0 0 4 5 】

特定の実施態様において、エラフィブラノールは、CDC A、コール酸、リトコール酸お

50

よび D C A レベルなどの胆汁酸レベルを改善するために、P B C を有する被験体に投与される。

【 0 0 4 6 】

さらなる実施態様において、エラフィブラノールは、P a r i s I、P a r i s I I、T o r o n t o I、T o r o n t o I I または U K - P B C リスクスコアを改善するために投与される。

【 0 0 4 7 】

別の実施態様において、エラフィブラノールは、P B C を有する被験体に、以下のために投与される：

- A S T、G T、5 ' - ヌクレオチダーゼ、総ビリルビン、コンジュゲートビリルビン、A L T およびアルブミンレベルを改善する；
- 脂質パラメーターを改善する
- C 4 および / または F G F 1 9 レベルを改善する
- I g M レベルを改善する；および
- 5 D - かゆみスケール、P B C 4 0 Q O L、V A S を改善する。

10

【 0 0 4 8 】

用語「処置」または「処置する」は、胆汁鬱滞性疾患のそれを必要とする被験体における治療、予防、または防止を指す。処置は、公表された疾患の進行を予防、治癒、遅延、反転、または減速させて、それによって患者の病態を改善するための、該疾患を有する被験体（例えば、患者）へのエラフィブラノールの投与（例えば、エラフィブラノールを含む医薬組成物の投与を介する）を伴う。処置はまた、健康な被験体または胆汁鬱滞性疾患を発症するリスクのある被験体へも投与され得る。

20

【 0 0 4 9 】

用語「被験体」は、哺乳動物、より特定するとヒトを指す。本発明に係る処置されるべき被験体は、以前のおよび / または現在の薬物処置、関連する病理学、遺伝子型、リスク因子への曝露、ならびに、任意の好適な免疫学的、生化学的、または酵素的方法の手段によって評価できる任意の他の関係のあるバイオマーカーなどの、胆汁鬱滞の病理学的過程と関連する数種の基準に基づいて適切に選択され得る。処置されるべき被験体は、P B C を有するものであり、以下の通り特徴付けられる：

- 以下の3つの診断因子の少なくとも2つの存在：
- (i) 0 日目（無作為化来院）前の少なくとも6ヶ月間の上昇した A L P レベルの履歴
- (i i) 陽性抗ミトコンドリア抗体（A M A）力価（免疫蛍光で > 1 / 4 0 または酵素結合免疫吸着測定法（E L I S A）による M 2 陽性または P B C 特異的抗核抗体陽性）
- (i i i) P B C と一致する肝生検
- A L P 1 . 6 7 × 正常上限（U L N）
- 場合により、スクリーニング来院前の少なくとも12ヶ月間 U D C A を服用（6ヶ月間の安定用量）。

30

【 0 0 5 0 】

エラフィブラノールは、異なる安定な異性体形態を有することができる。

【 0 0 5 1 】

エラフィブラノールの合成は、例えば、W O 2 0 0 4 / 0 0 5 2 3 3 の化合物 2 9 について記載の通り行うことができる。

40

【 0 0 5 2 】

エラフィブラノールは、エラフィブラノールの有機または無機の塩基または酸から得られるわずかに毒性または無毒の塩である薬学的に許容し得る塩として製剤化することができる。これらの塩は、化合物の最終精製工程の間に、またはその前に精製された化合物に塩を組み込むことによって、得ることができる。

【 0 0 5 3 】

胆汁鬱滞性疾患の処置のためのエラフィブラノールを含む医薬組成物は、薬学的状況内で許容し得る1種または数種の賦形剤またはビヒクル（例えば、薬学的使用に適合しかつ当

50

業者に周知の、食塩溶液、生理溶液、等張溶液など)を含むことができる。これらの組成物は、分散剤、可溶化剤、安定剤、保存料などの中から選択される1種または数種の作用物質またはビヒクルを含むことができる。これらの製剤(液体および/または注射用および/または固体)に有用な作用物質またはビヒクルは、特定すると、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリソルベート80、マンニトール、ゼラチン、ラクトース、植物油、アカシア、リポソームなどである。これらの組成物を、注射用懸濁剤、ジェル剤、油剤、丸剤、坐剤、粉剤、ジェルキャップ剤、カプセル剤、エアロゾル剤などの剤形で、最終的には持続および/もしくは緩徐放出を確保するガレヌス剤形またはデバイス的手段で製剤化することができる。この種類の製剤について、セルロース、炭酸塩またはデンプンなどの作用物質を有利に使用することができる。

10

【0054】

エラフィブラノールは、上に定義した通りの医薬組成物を使用することによって効果的な量で投与され得る。

【0055】

エラフィブラノールを、治療有効量で、前記化合物の投与を可能にする異なる方法および異なる形態で投与することができる。したがって、例えば、それを、全身性の方法で、経口で、非経口経路によって、吸入によって、または注射によって、例えば静脈内に、筋肉内経路によって、皮下経路によって、経皮経路によって、動脈内によってなどで投与することができる。経口投与が、胆汁鬱滞性疾患の処置のためのエラフィブラノールを含む医薬組成物のための投与の優先的な経路である。

20

【0056】

投与に対する頻度および/または用量を、当業者が、患者の機能、病理学、投与の形態などにおいて適合することができる。典型的には、エラフィブラノールを、1回の投与当たり0.01mg~1gの間、優先的には1回の投与当たり1mg~150mg、より好ましくは70mg~130mgで変動する用量で、胆汁鬱滞性疾患の処置のために投与することができる。投与を、必要に応じて、毎日または一日にさらに数回実施することができる。特定の実施態様において、エラフィブラノールは、1日1回投与される。別の特定の実施態様において、エラフィブラノールは、80または120mgの用量で1日1回投与される。

【0057】

特定の実施態様において、本発明は、少なくとも1つの他の治療活性剤と組み合わせた、胆汁鬱滞性疾患の処置のためのエラフィブラノールの使用に関する。他の活性剤は、特に、UDCAまたはOCAなどの他の抗胆汁鬱滞剤から選択され得る。したがって、本発明はまた、エラフィブラノールとUDCAまたはOCAとの組み合わせに関する。本発明はまた、エラフィブラノールと抗胆汁鬱滞剤との組み合わせに関する。他の抗胆汁鬱滞剤は、非限定的に、以下を含む：

30

- 頂端側ナトリウム共依存性胆汁酸輸送体阻害剤 (ASBTi) ;
- 胆汁酸 ;
- カテプシン阻害剤 ;
- CCRアンタゴニスト ;
- CD40阻害剤 ;
- CD80阻害剤 ;
- デュアルNOX (NADPHオキシダーゼ) 1 & 4阻害剤 ;
- ファルネソイドX受容体 (FXR) アゴニスト ;
- 線維芽細胞増殖因子 (FGF) 19組み換え体 ;
- フラクタルカインリガンド阻害剤 ;
- 回腸ナトリウム胆汁酸共輸送体阻害剤 ;
- モノクローナル抗体 ;
- PPARアルファアゴニスト ;
- PPARガンマアゴニスト ;
- PPARデルタアゴニスト ;

40

50

- P P A R アルファ / ガンマ アゴニスト ;
- P P A R アルファ / デルタ アゴニスト ;
- P P A R ガンマ / デルタ アゴニスト ; および
- P P A R アルファ / ガンマ / デルタ アゴニスト または P P A R パンアゴニスト。

【 0 0 5 8 】

例示的な頂端側ナトリウム共依存性胆汁酸輸送体阻害剤は、非限定的に、A - 4 2 5 0 ; ポリキシバット ; マラリキシバット、以前は S H P - 6 2 5 ; G S K - 2 3 3 0 6 7 2 ; エロピキシバットおよび C J - 1 4 1 9 9 を含む。

【 0 0 5 9 】

例示的な胆汁酸は、非限定的に、オベチコール酸およびウルソジオール (U D C A) を含む。 10

【 0 0 6 0 】

例示的なカテプシン阻害剤は、非限定的に、V B Y - 3 7 6 ; V B Y - 8 2 5 ; V B Y - 0 3 6 ; V B Y - 1 2 9 ; V B Y - 2 8 5 ; O r g - 2 1 9 5 1 7 ; L Y 3 0 0 0 3 2 8 ; R G - 7 2 3 6 および B F / P C - 1 8 を含む。

【 0 0 6 1 】

例示的な C C R アンタゴニストは、非限定的に、セニクリピロック (C C R 2 / 5 アンタゴニスト) ; P G - 0 9 2 ; R A P - 3 1 0 ; I N C B - 1 0 8 2 0 ; R A P - 1 0 3 ; P F - 0 4 6 3 4 8 1 7 および C C X - 8 7 2 を含む。

【 0 0 6 2 】

例示的な C D 4 0 阻害剤は、非限定的に、F F p - 1 0 4 ; x 1 - 0 5 0 ; D O M - 0 8 0 0 ; X m A b - 5 4 8 5 ; K G Y Y - 1 5 ; F F P - 1 0 6 ; T D I - 0 0 2 8 および A B I - 7 9 3 を含む。 20

【 0 0 6 3 】

例示的な C D 8 0 阻害剤は、非限定的に、R h u D e x ; F P T - 1 5 5 ; T o l e r i M a b ; ガリキシマブ ; S C H - 2 1 2 3 9 4 ; I G M - 0 0 1 ; A S P - 2 4 0 8 および S C H - 2 0 4 6 9 8 を含む。

【 0 0 6 4 】

例示的なデュアル N O X (N A D P H オキシダーゼ) 1 & 4 阻害剤は、非限定的に、G K T - 8 3 1 (以前は G K T 1 3 7 8 3 1) および G K T - 9 0 1 を含む。 30

【 0 0 6 5 】

例示的なファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニストは、非限定的に、オベチコール酸 ; G S - 9 6 7 4 ; L J N - 4 5 2 ; E D P - 3 0 5 ; A K N - 0 8 3 ; I N T - 7 6 7 ; G N F - 5 1 2 0 ; L Y 2 5 6 2 1 7 5 ; I N V - 3 3 ; N T X - 0 2 3 - 1 ; E P - 0 2 4 2 9 7 ; P x - 1 0 3 および S R - 4 5 0 2 3 を含む。

【 0 0 6 6 】

例示的な線維芽細胞増殖因子 1 9 (F G F - 1 9) 組み換え体は、非限定的に、N G M - 2 8 2 を含む。

【 0 0 6 7 】

例示的なフラクタルカインリガンド阻害剤は、非限定的に、E - 6 0 1 1 および K A N - 0 4 4 0 5 6 7 を含む。 40

【 0 0 6 8 】

例示的な回腸ナトリウム胆汁酸共輸送体阻害剤は、非限定的に、A - 4 2 5 0 ; G S K - 2 3 3 0 6 7 2 ; ポリキシバット ; C J - 1 4 1 9 9 およびエロピキシバットを含む。

【 0 0 6 9 】

例示的なモノクローナル抗体は、非限定的に、ベルチリムマブ ; N G M - 3 1 3 ; I L - 2 0 標的化 m A b ; フレソリムマブ (抗 T G F) 、 以前は G C 1 0 0 8 ; チモルマブ (t i m o l u m a b) 、 以前は B T T - 1 0 2 3 ; ナマシズマブ (n a m a c i z u m a b) ; オマリズマブ ; ラニビズマブ ; ペバシズマブ ; レブリキズマブ ; エブラツズマブ ; フェルビズマブ ; マツズマブ ; モナリズマブ ; レスリズマブ および イネビリズマブ (i n e b i l i z u m a b) を含む 50

。

【0070】

例示的なPPARアルファアゴニストは、非限定的に、フェノフィブラート、シプロフィブラート、ペマフィブラート、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ビニフィブラート(binifibrate)、クリノフィブラート、クロフィブリン酸、ニコフィブラート、ピリフィブラート(pirifibrate)、プラフィブリド、ロニフィブラート、テオフィブラート、トコフィブラートおよびSR10171を含む；

【0071】

例示的なPPARガンマアゴニストは、非限定的に、ピオグリタゾン、重水素化ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、エファツタゾン、ATx08-001、OMS-405、CHS-131、THR-0921、SER-150-DN、KDT-501、GED-0507-34-Levo、CLC-3001およびALL-4を含む。

10

【0072】

例示的なPPARデルタアゴニストは、非限定的に、GW501516(エンデュラボル(Endurabol)または({4-[({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)スルファニル]-2-メチルフェノキシ}酢酸))またはMBX8025(セラデルパル(Seladelpar)または{2-メチル-4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチルスルファニル(ylmethylsulfanyl)]-フェノキシ}酢酸)またはGW0742([4-[[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]メチル]チオ]-2-メチルフェノキシ]酢酸)またはL165041またはHPP-593またはNCP-1046を含む。

20

【0073】

例示的なPPARアルファ/ガンマアゴニスト(グリタザールとも命名される)は、非限定的に、サログリタザール(Saroglitazar)、アレグリタザール(Aleglitazar)、ムラグリタザール(Muraglitazar)、テサグリタザール(Tesaglitazar)およびDSP-8658を含む。

【0074】

エラフィブラノールに加えて、例示的なPPARアルファ/デルタアゴニストは、非限定的に、T913659を含む。

30

【0075】

例示的なPPARガンマ/デルタアゴニストは、非限定的に、リノール酸(CLA)およびT3D-959を含む。

【0076】

例示的なPPARアルファ/ガンマ/デルタアゴニスト(または「PPARパンアゴニスト」)は、非限定的に、IVA337、TTA(テトラデシルチオ酢酸)、パバキニン、GW4148、GW9135、ベザフィブラート、ロベグリタゾン、およびCS038を含む。

【0077】

さらなる実施態様において、本発明は、胆汁鬱滞性疾患を処置する方法であって、エラフィブラノールまたは本発明の組み合わせの、特にこの化合物を含有する医薬組成物の形態での投与を含む方法を提供する。

40

【0078】

別の実施態様において、本発明はまた、エラフィブラノールを場合により上記の通りの別の抗胆汁鬱滞剤と組み合わせる、胆汁鬱滞性疾患を処置するためのキットを提供する。

【0079】

本発明は、以下の非限定例を参照してさらに記載される。

【実施例】

【0080】

実施例1：ALPおよびGTの量

50

非アルコール性脂肪性肝炎を有する成体被験体（年齢 18 ~ 75 歳）を、1 日当たり 80 mg および 120 mg の用量のエラフィブラノールで 52 週間にわたって処置した。

【0081】

合計 276 人の NASH 患者を無作為化した：プラセボ群 92 人、エラフィブラノール 80 mg 群 93 人およびエラフィブラノール 120 mg 群 91 人。2 人の患者は、試験薬を受けず、そして、残りの 274 人の患者は、ITT（治療企図）集団を構成する。33 人の患者（12%）は、試験中に離脱した。最終肝生検を、237 人の患者（プラセボ群、エラフィブラノール 80 mg 群、およびエラフィブラノール 120 mg 群、それぞれ 77、82、および 78 人の患者）において入手可能であった。

【0082】

患者を 2 ヶ月毎に臨床および実験室評価で追跡した。

【0083】

両エラフィブラノール用量（80 mg および 120 mg）で処置された患者は、肝機能検査（ALT、GT およびアルカリホスファターゼ）および脂質パラメーター（トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL - コレステロール）を改善した。

【0084】

エラフィブラノールは、アルカリホスファターゼ（図 1 を参照）および γ -グルタミルトランスペプチターゼ（図 2 を参照）を用量依存的に低下させたが、このことは、胆汁鬱滞性疾患の処置のためのエラフィブラノールの利益を示している。

【0085】

肝機能に対するエラフィブラノールの有益な効果が、80 mg/日のエラフィブラノールで 1 ~ 3 ヶ月処置された全ての患者において一貫して観察された。GT および ALP の血中濃度の有意な低減が観察され、プラセボと比較してエラフィブラノール処置群において GT で -29% および ALP で -25% に達した。加えて、インスリン抵抗性患者では、エラフィブラノール処置は、ALT の有意な低減（プラセボと比較して -20%）を誘導したが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のレベルは変化しなかった。

【0086】

2a 相および 2b 相プログラムでは、エラフィブラノールは、肝酵素、特に ALP の有意な減少を一貫して示した。ALP レベルの減少は、PBC の処置のための特に関係性のある代理マーカーとして認識され、この適応症における OCA の FDA 承認の根拠として最近使用された。

【0087】

被験体は、ALP および GT の減少によって示される通り、それらの疾患における用量関連改善を示す。

【0088】

実施例 2：C4 の量

エラフィブラノールの効果を、ALP および GT レベルよりも胆汁鬱滞性疾患により直接関連するパラメーターについてさらに試験した。したがって、処置された被験体が、血漿中総胆汁酸の減少を示すかどうかを調査した。血清 γ -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン（ γ -HCO、または γ -C4、または C4）の測定は、肝コレステロール γ -ヒドロキシラーゼ（胆汁酸の合成における律速および主要調節酵素）の酵素活性をモニタリングする方法である。したがって、C4 レベルの減少は、患者における総胆汁酸の減少を反映する。

【0089】

ベースラインで高い ALP レベルを有する NASH 患者において、エラフィブラノールを、1 日当たり 80 mg または 120 mg のいずれかの用量で 52 週間にわたって経口投与した。

【0090】

高い ALP レベルを有する合計 62 人の NASH 患者を無作為化した：プラセボ群 23 人

10

20

30

40

50

、エラフィブラノール 80 mg 群 16 人およびエラフィブラノール 120 mg 群 23 人。

【0091】

胆汁酸前駆体レベルが、両エラフィブラノール用量を受けた患者において用量依存的に改善された。

【0092】

実施例 3：PBC についての治験

多施設二重盲検無作為化プラセボ対照 2 相研究治験を、原発性胆汁性胆管炎を有しかつウルソデオキシコール酸への応答が不適切な患者において実行して、経口で 12 週間与えられるエラフィブラノール（毎日 80 mg および毎日 120 mg）による処置の有効性および安全性を評価する。

10

【0093】

第一目的

第一目的は、PBC を有しかつウルソデオキシコール酸（UDCA）への応答が不適切な患者において、血清アルカリホスファターゼ（ALP）の変化に対するエラフィブラノール 80 mg および 120 mg の毎日の経口投与の効果をプラセボの場合の効果と比較することである。

【0094】

第二目的

第二目的は、以下である：

- 複合評価項目に基づいて処置への応答を評価すること：
・ ALP < 1.67 × 正常上限（ULN）および正常範囲内の総ビリルビンおよび ALP の > 15% の減少

20

・ ALP < 2 × ULN および正常範囲内の総ビリルビンおよび ALP の > 40% の減少

- 以下に従って応答を評価すること：

・ Paris I、Paris II、Toronto I、Toronto II、UK
- PBC リスクスコア

- ALP が正常化された患者のパーセントに基づいて応答を評価すること

- アルブミンが正常化された患者のパーセントに基づいて応答を評価すること

- ビリルビンが正常化された患者のパーセントに基づいて応答を評価すること

- AST、ALT、5'-ヌクレオチダーゼ、総ビリルビン、コンジュゲートビリルビン、

30

ALP、アルブミンのベースラインからの変化を評価すること

- 脂質パラメーターのベースラインからの変化を評価すること

- 胆汁酸：UDCA、コール酸、リトコール酸、DCA のベースラインからの変化を評価すること

- C4、FGF19 のベースラインからの変化を評価すること

- IgM のベースラインからの変化を評価すること

- 以下のベースラインからの変化を評価すること：

・ 5D - かゆみスケール

・ PBC 40 QOL

・ VAS

40

- PBC を有する患者におけるエラフィブラノールの耐受性および安全性を評価すること

- PBC 患者におけるエラフィブラノール 80 mg および 120 mg ならびにその主要代謝産物の薬物動態学（PK）を評価すること、ならびに曝露 - 応答関係を調査すること。

【0095】

組み入れ基準

1. 書面でのインフォームドコンセント（IC）の提出義務

2. 年齢 18 ~ 75 歳の男性または女性

3. 以下の 3 つの診断因子のうち少なくとも 2 つの存在によって実証される場合の、確定または推定の PBC 診断：

・ 0 日目（無作為化来院）前の少なくとも 6 ヶ月間の上昇した ALP レベルの履歴

50

・陽性抗ミトコンドリア抗体（AMA）力価（免疫蛍光で $> 1 / 40$ または酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）によるM2陽性またはPBC特異的抗核抗体陽性）

・PBCと一致する肝生検

4．ALP $1.67 \times$ 正常上限（ULN）

5．スクリーニング来院前の少なくとも12ヶ月間UDCAを服用（6ヶ月間の安定用量）

6．避妊：この試験に参加する女性は、下記の通り、出産の可能性のない女性でなければならず、かつ、試験の全期間および処置の終了後1ヶ月間高度に効果的な避妊を用いなければならない：

a）卵巣不全に起因する少なくとも12ヶ月間の月経の停止

b）避妊手術、例えば両側卵巣摘出、子宮摘出、または医学上実証されている卵巣不全

c）地方IRB条例および/または国内法令によって要求される場合、性的禁欲が適切であると見なされる場合もある（性的禁欲の信頼性は、治験の期間および被験体の好ましくかつ通常的生活様式に関して評価される必要がある）

d）高度に効果的な非ホルモン法の避妊（両側卵管閉塞、精管切除パートナーまたは子宮内避妊器具）を使用すること

e）バリアおよび高度に効果的なホルモン法の避妊を用いた二重避妊（排卵の阻害を伴う経口、膈内もしくは経皮の複合エストロゲンおよびプロゲステゲンホルモン避妊、排卵の阻害を伴う経口、注射可能もしくは移植可能なプロゲステゲン単独ホルモン避妊、または子宮内ホルモン放出系）。ホルモン避妊は、無作為化の少なくとも1ヶ月前に開始されなければならない。

7．実施計画書に従うことに同意しなければならない。

【0096】

除外基準：

1．以下を含む他の随伴性肝疾患の病歴または存在：

・B型またはC型肝炎ウイルス（HCV、HBV）感染

・アルコール性肝疾患

・確定的な自己免疫性肝疾患または重複肝炎

・ジルベール症候群（ビリルビンレベルの解釈可能性に起因する）

・アルファ-1抗トリプシン欠乏症の公知の病歴

2．腎炎症候群、慢性腎疾患を含む、重大な腎疾患（腎臓損傷のマーカーまたは $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満の推定糸球体濾過量[eGFR]を有する患者として定義される）

3．中度または重度肝障害を有する患者（チャイルド・ピューB/Cとして定義される）

4．血小板数 $< 150 \times 10^3 / \text{マイクロリットル}$

5．アルブミン $< 3.5 \text{ g} / \text{dL}$

6．以下を含む、PBCまたは臨床的に有意な肝代償不全の臨床合併症の存在：

・肝移植の履歴、肝移植リストの現在の登録、または現在の末期肝疾患モデル（MELD）スコア 15

・肝硬変/門脈高血圧および合併症（または肝硬変/門脈高血圧の徴候および症状）を有する患者（公知の食道静脈瘤、十分に制御されていないもしくは排尿促進耐性の腹水症、静脈瘤出血の履歴または関連する介入（例えば、静脈瘤バンドまたは経頸静脈的肝内門脈体循環シャント[TIPS]の挿入）、および肝性脳症、特発性細菌性腹膜炎、肝細胞癌の履歴または存在を含む）

・肝腎症候群（I型またはII型）またはスクリーニング血清クレアチニン $> 2 \text{ mg} / \text{dL}$ （ $178 \mu \text{mol} / \text{L}$ ）

7．以下の医薬の投与は、以下に指定するように禁止されている：

・スクリーニングの2ヶ月前および治験を通して（最後の試験来院まで）：フィブラートまたはオベチコール酸、グリタゾン

・スクリーニングの3ヶ月前および治験を通して（最後の試験来院まで）：アザチオプリン、コルヒチン、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、ペ

10

20

30

40

50

ントキシフィリン；ブデソニドおよび他の全身性コルチコステロイド；および潜在的に肝毒性を有する薬物（ - メチル - ドパ、バルプロ酸ナトリウム、イソニアジド、またはニトロフラントインを含む）

・組み入れ来院の12ヶ月前および治験を通して（最後の試験来院まで）：インターロイキンまたは他のサイトカインもしくはケモカインに対して指向される抗体または免疫治療

8．女性の場合：妊娠が知られているか、または尿妊娠検査陽性（血清妊娠検査陽性によって確認される）を有するか、または授乳している

9．ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の公知の病歴

10．調査生成物またはその製剤賦形剤のいずれかに対する公知の過敏症。

【0097】

無作為化

全ての適格規準を満たす患者を、以下の群の1つに1：1：1比で無作為化する：

- エラフィブラノール 80 mg
- エラフィブラノール 120 mg
- プラセボ

【0098】

中央無作為化システムを使用する（自動音声/ウェブ応答システム [IVRS / IWRS]）

【0099】

主要評価項目

主要評価項目は、各エラフィブラノール治療群における処置の終了時までのベースラインからの血清ALPのプラセボと比較した相対変化である。

【0100】

副次評価項目

- ULNの1.67倍未満のALPおよび正常範囲内の総ビリルビンおよび>15%のALP低減として定義される応答を伴うエラフィブラノール80 mg群および120 mg群ならびにプラセボ群における応答率

- ULNの2倍未満のALPおよび正常範囲内の総ビリルビンおよび>40%のALP低減として定義される応答を伴うエラフィブラノール80 mg群および120 mg群ならびにプラセボ群における応答率

- Paris I、Paris II、Toronto I、Toronto II、UK PBCリスクスコアに従う応答率

- 10%、20%および40%減少のアルカリホスファターゼ応答率

- 処置の終了時に正常化されたALPを有する患者のパーセントとして定義される応答を伴うエラフィブラノール80 mg群および120 mg群ならびにプラセボ群における応答率

- 処置の終了時に正常化されたビリルビンを有する患者のパーセントとして定義される応答を伴うエラフィブラノール80 mg群および120 mg群ならびにプラセボ群における応答率

- 処置の終了時に正常化されたアルブミンを有する患者のパーセントとして定義される応答を伴うエラフィブラノール80 mg群および120 mg群ならびにプラセボ群における応答率

- 以下のベースラインからの変化：

○ガンマ - グルタミルトランスフェラーゼ（GT）

○アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

○アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

○5' - ヌクレオチダーゼ

○ビリルビン（総およびコンジュゲート）

○アルブミン

○総コレステロール、LDL - chol、HDL - Chol、トリグリセリド

○胆汁酸：CDCA、コール酸、リトコール酸、DCA

10

20

30

40

50

○ C 4、 F G F 1 9

○ I g M

○ クオリティ・オブ・ライフ： P B C 4 0 Q O L

○ 掻痒： 5 - D 掻痒質問表および視覚的アナログスケール (V A S)

○ 炎症および肝繊維症のバイオマーカー： T N F - 、 T G F - 、 I L - 6、 C K - 1 8 およびリゾホスファチジン酸

- エラフィブラノールおよびその主要代謝産物の血漿濃度ならびに曝露 - 応答関係

- 有害事象 (A E)

- 心血管パラメーター (1 2 誘導 E C G、心拍数、血圧)

- 血液学および安全性パラメーター

10

【 0 1 0 1 】

エラフィブラノールが、プラセボ比較して、処置の終了までのベースラインからの血清 A L P の有意な低減を誘導することが期待される。加えて、エラフィブラノールが、副次評価項目の少なくとも 1 つの有意な改善を誘導することが期待される。

【 0 1 0 2 】

参考文献

20

30

40

50

【表 1】

Ali A, Byrne T, Lindor K (2015) Orphan drugs in development for primary biliary cirrhosis: challenges and progress. *Orphan Drugs: Research and Reviews* **2015**: 83-97

Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Pares A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R (2015) Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Gut* **64**: 1671-1672

10

Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY (2012) Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* **56**: 1181-1188

Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL (2015) Fibrates and cholestasis. *Hepatology* **62**: 635-643

Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Pares A (2014) Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* **34**: 197-203

20

Purohit T, Cappell MS (2015) Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* **7**: 926-941

Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A (2016) Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* **150**: 1147-1159 e1145

30

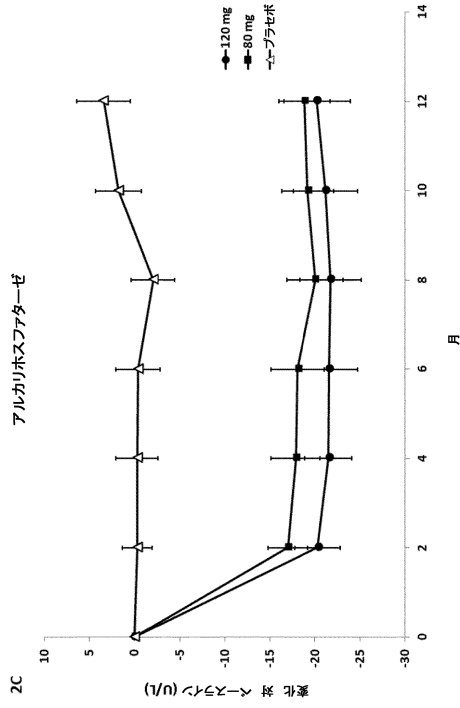
Reshetnyak VI (2015) Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* **21**: 7683-7708

Zetterman R (2015) Finding the Patient With Primary Biliary Cirrhosis. *Medscape, News & Perspective* available online on 14/03/2016

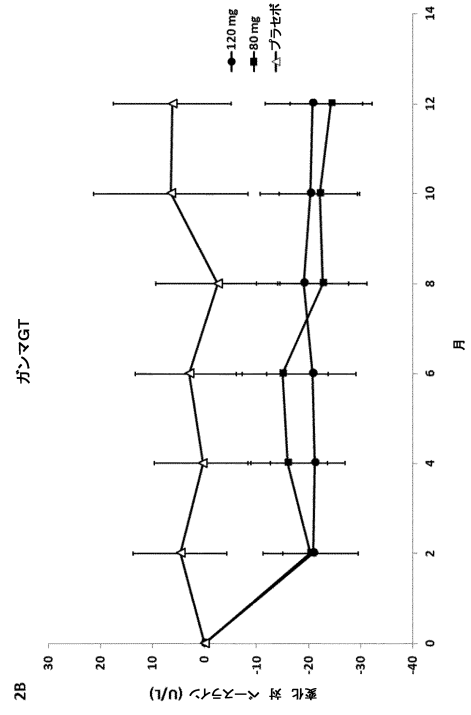
40

50

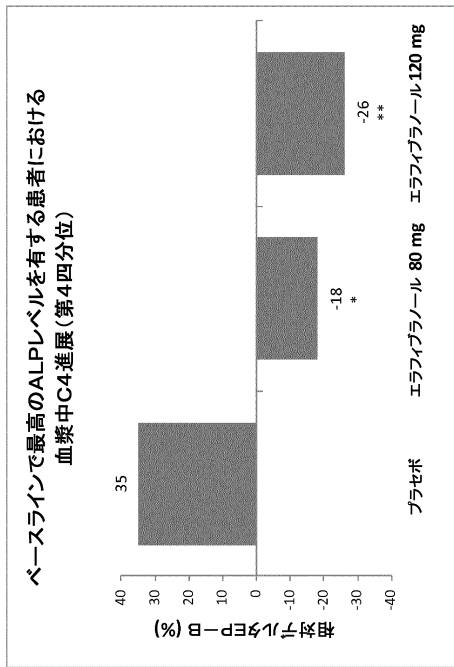
【図面】
【図 1】



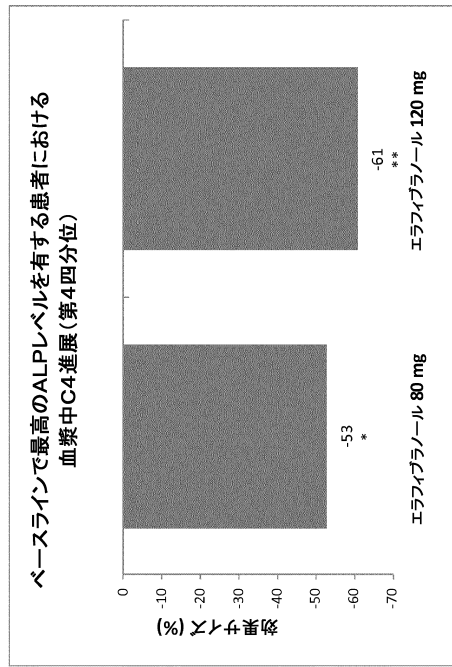
【図 2】



【図 3 a】



【図 3 b】



 フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	9/22 (2006.01)	A 6 1 K	9/22
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16

(56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 7 6 0 6 (U S , A 1)

HEPATOLOGY , 2013年 , 58(6) , pp.1941-1952

Therapeutic Advances in Gastroenterology , 2016年02月17日 , 9(3) , pp.376-391

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)