

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7562546号
(P7562546)

(45)発行日 令和6年10月7日(2024.10.7)

(24)登録日 令和6年9月27日(2024.9.27)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4995(2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4995

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 45/00

請求項の数 15 (全157頁)

(21)出願番号	特願2021-547575(P2021-547575)	(73)特許権者	521358246
(86)(22)出願日	令和2年2月12日(2020.2.12)		ミルム ファーマシューティカルズ イン
(65)公表番号	特表2022-521713(P2022-521713		コーポレイテッド
	A)		MIRUM PHARAMACEUTI
(43)公表日	令和4年4月12日(2022.4.12)		CALS, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2020/017970		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
(87)国際公開番号	WO2020/167981		4 0 4 フォスター シティ イー ヒルズ
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)		デール ブールヴァード 9 8 9 スイート
審査請求日	令和5年1月30日(2023.1.30)		3 0 0
(31)優先権主張番号	62/804,523	(74)代理人	100139723
(32)優先日	平成31年2月12日(2019.2.12)		弁理士 樋口 洋
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100116540
			弁理士 河野 香
(31)優先権主張番号	62/863,904	(72)発明者	ジャックリン, トーマス
(32)優先日	令和1年6月20日(2019.6.20)		スイス国 2 8 0 0 デフェモン ルウ デ
	最終頁に続く		最終頁に続く

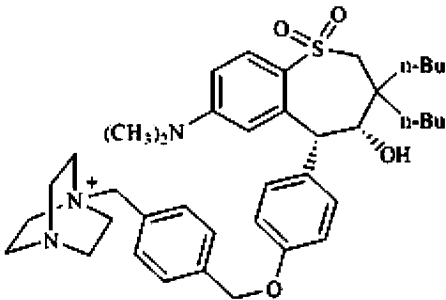
(54)【発明の名称】 胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児対象の成長を増加させる方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児対象における成長を増加させるための組成物であって、有効成分として頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（ASBTI）のみを含み、前記ASBTIは、

【化1】



(マラリキシバット)

またはその薬学的に許容される塩であり、前記ASBTIが約280μg/kg/日～約2000μg/kg/日の量で投与される、組成物。

【請求項2】

前記 A S B T I がマラリキシバット塩化物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

胆汁うっ滞性肝疾患が、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（P F I C）、胆道閉鎖症、アラジール症候群（A L G S）、または正常を下回る成長、身長もしくは体重をもたらす任意の小児胆汁うっ滞状態である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

胆汁うっ滞性肝疾患が胆道閉鎖症である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

胆汁うっ滞性肝疾患が P F I C である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

P F I C が、P F I C 1 型、P F I C 2 型、および P F I C 3 型から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記対象が、ミスセンス変異を有しかつ短縮型変異を有さない A B C B 1 1 遺伝子を有する、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

胆汁うっ滞性肝疾患が A L G S である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

A S B T I が 1 日 1 回（Q D）または 1 日 2 回（B I D）投与される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

A S B T I が約 $400 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ ～ 約 $1400 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ の量で投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

A S B T I が、1 回あたり約 $140 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $700 \mu\text{g} / \text{kg}$ の量で投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

成長の増加が、身長または体重の Z スコアの増加として測定される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

A S B T I の投与が、ベースラインと比較して、少なくとも 0.1 の身長または体重の Z スコアの増加をもたらす、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

A S B T I の最初の投与から 1 年以内に成長の増加が見られる、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

身長または体重の Z スコアの増加が 20 週までの期間にわたり維持される、請求項 12 ～ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

この出願は、2019 年 2 月 12 日に出願された米国仮出願第 62 / 804, 523 号、2019 年 6 月 20 日に出願された同第 62 / 863, 904 号、2019 年 9 月 30 日に出願された同第 62 / 908, 431 号、および 2019 年 11 月 7 日に出願された同第 62 / 932, 015 号の 35 U. S. C. § 119 (e) の下での利益を主張し、これらはすべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

本発明は、概して、胆汁うっ滞性肝疾患を治療または改善する方法に関する。特に、本発明は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（Apical Sodium-dependent Bile

10

20

30

40

50

Acid Transport Inhibitor) (A S B T I) を投与することにより、胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児対象の成長を増加させる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

高胆汁血症 (hypercholelemia) および胆汁うっ滞性肝疾患は、肝細胞における胆汁酸／塩の細胞内蓄積に関連し、しばしばそれに続発する、胆汁分泌障害 (すなわち、胆汁うっ滞) に関連する肝疾患である。高胆汁血症は、胆汁酸または胆汁酸塩の血清濃度の増加を特徴とする。胆汁うっ滞は、臨床病理学的に、閉塞性の、しばしば肝外の胆汁うっ滞と、非閉塞性または肝内の胆汁うっ滞の2つの主要なカテゴリーに分類できる。非閉塞性肝内胆汁うっ滞はさらに、構成的に欠陥のある胆汁分泌に起因する原発性肝内胆汁うっ滞と、肝細胞障害に起因する続発性肝内胆汁うっ滞の2つの主要な亜群に分類できる。原発性肝内胆汁うっ滞には、主に同様の臨床症状を示す成人型である良性反復性肝内胆汁うっ滞症や、小児に影響を与える疾患である進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (P F I C) 1型、2型、3型などの疾患が含まれる。

10

【0004】

小児の胆汁うっ滞性肝疾患は、わずかな割合の子供に発症するが、治療には毎年かなりの医療費がかかる。現在、小児胆汁うっ滞性肝疾患の多くは、肝移植や手術などの侵襲的で費用のかかる治療を必要とする。小児集団に適した有効でかつ侵襲性の少ない利用可能な治療はない。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の様々な非限定的な態様および実施形態を以下に説明する。

【0006】

一態様では、本発明は、胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児対象の成長を増加させる方法を提供し、この方法は、有効量の A S B T I を対象に投与することを含む。

【0007】

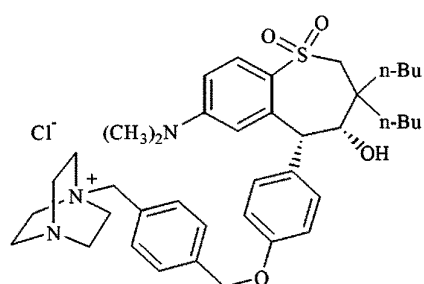
いくつかの実施形態では、A S B T I は、

30

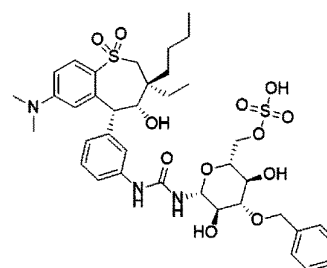
40

50

【化 1】

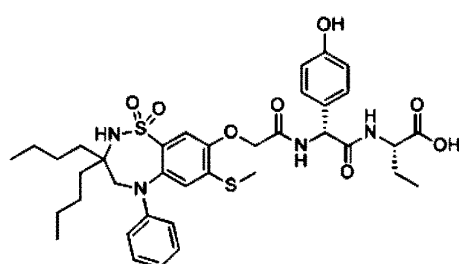


(マラリキシバット),



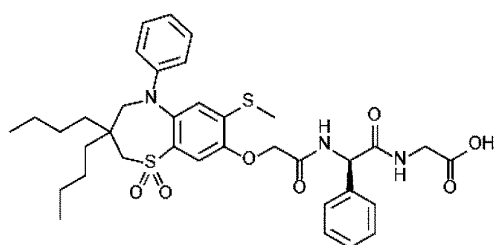
(ボリキシバット),

10



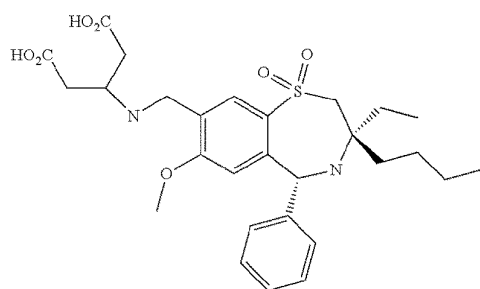
(オデビキシバット),

20



(エロビキシバット),

30



(GSK2330672)

40

またはそれらの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、ASBTIは、マラリキシバット (maralixibat)、またはその薬学的に許容される代替塩である。様々な実施形態において、ASBTIは、ボリキシバット (volixibat)、またはその薬学的に許容される塩である。様々な実施形態において、ASBTIは、オデビキシバット (odevixibat)、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、ASBTIは、エロビキシバット (elobixibat)、またはその薬学的に許容される塩である。様々な実施形態において、ASBTIは、GSK2330672、またはその薬学的に許容される塩である。

【0008】

いくつかの実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

50

(P F I C)、胆道閉鎖症、アラジール症候群 (A L G S)、妊娠性肝内胆汁うっ滞症 (I C P)、または正常を下回る成長、身長、もしくは体重をもたらす任意の小児胆汁うっ滞状態である。いくつかの実施形態では、胆汁うっ滞性肝疾患は胆道閉鎖症である。様々な実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は P F I C である。様々な実施形態において、P F I C は、P F I C 1 型、P F I C 2 型、および P F I C 3 型から選択される。いくつかの実施形態では、P F I C は P F I C 2 型である。いくつかの実施形態において、対象は、ミスセンス変異を有しかつ短縮型変異を有さない A B C B 1 1 遺伝子を有する。いくつかの実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は A L G S である。様々な実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は I C P である。

【0009】

様々な実施形態において、A S B T I は、1 日 1 回 (Q D) 投与される。いくつかの実施形態において、A S B T I は、約 $140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ ~ 約 $1400 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ の量で投与される。様々な実施形態において、A S B T I は、1 日 2 回 (B I D) 投与される。いくつかの実施形態において、A S B T I は、1 回あたり約 $70 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $700 \mu\text{g} / \text{kg}$ の量で投与される。様々な実施形態において、成長の増加は、身長または体重の Z スコアの増加として測定される。いくつかの実施形態において、投与は、ベースラインと比較して、身長または体重の Z スコアの少なくとも 0.1 の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、投与は、ベースラインと比較して、身長または体重の Z スコアの少なくとも 0.25 の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、投与は、A S B T I の最初の投与から 1 年以内に成長の増加をもたらす。様々な実施形態において、身長または体重の Z スコアの増加は、20 週までの期間にわたって維持される。いくつかの実施形態では、身長または体重の Z スコアの増加は、2 年までの期間にわたって維持される。様々な実施形態において、A S B T I の投与は、用量依存的に身長または体重の Z スコアの増加をもたらす。

【0010】

いくつかの実施形態では、A S B T I の投与は、少なくとも 10 週間維持される、胆汁うっ滞性肝疾患の症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化をもたらす。様々な実施形態において、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、s B A 濃度の減少、血清 $7\alpha\text{C}4$ 濃度の増加、血清 $7\alpha\text{C}4$ 濃度の s B A 濃度に対する比 ($7\alpha\text{C}4 : \text{s B A}$) の増加、掻痒症 (かゆみ) の軽減、生活の質尺度スコア (quality of life inventory score) の増加、倦怠感に関する生活の質尺度スコアの増加、成長の増加、またはそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、ベースラインレベルと比較して決定される。

【0011】

いくつかの実施形態において、A S B T I の投与は、f B A 排泄の増加をもたらす。様々な実施形態において、A S B T I の投与は、f B A 排泄の用量依存的増加をもたらす。いくつかの実施形態において、A S B T I は、ベースラインに対して少なくとも 1.5 倍の f B A 排泄の増加をもたらすのに十分な用量で投与される。

【0012】

本発明のこれらおよび他の態様は、添付の特許請求の範囲を含む本発明の以下の詳細な説明を読んだ後、当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図 1】患者におけるマラリキシバット投与の生理学的効果をまとめた概略図を示す。

【図 2】P F I C の小児におけるマラリキシバットの I N D I G O 第 2 相非盲検安全性および有効性臨床試験 (I N D I G O 臨床試験) で使用された投与計画の概要を表す概略図を示す。

【図 3 A】I N D I G O 臨床試験に参加したレスポnder (3 歳の女児) について測定された反応指標の定量的要約を提供する。

【図 3 B】I N D I G O 臨床試験に参加したレスポnder (10 歳の男児) について測定

10

20

30

40

50

された反応指標の定量的要約を提供する。

【図3C】INDIGO臨床試験に参加したレスポnder（10歳の男児の妹である6歳の女児）について測定された反応指標の定量的要約を提供する。

【図3D】INDIGO臨床試験に参加したレスポnder（4歳の女児）について測定された反応指標の定量的要約を提供する。

【図3E】INDIGO臨床試験に参加したレスポnder（3歳の男児）について測定された反応指標の定量的要約を提供する。

【図3F】INDIGO臨床試験に参加したレスポnder（1歳の女児）について測定された反応指標の定量的要約を提供する。

【図4】INDIGO臨床試験におけるレスポnderおよびノンレスポnderのベースラインからの身長Zスコアの経時変化を表す散布図を示す。

【図5A】INDIGO臨床試験に参加した患者の血清胆汁酸（sBA）濃度を経時的にプロットした散布図を示す。非短縮型の胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP、ABCB11遺伝子によってコードされる）変異を有する患者のsBA濃度を経時的にプロットする。

【図5B】INDIGO臨床試験に参加した患者の血清胆汁酸（sBA）濃度を経時的にプロットした散布図を示す。短縮型BSEP変異を有する患者のsBA濃度を経時的にプロットする。

【図6】INDIGO臨床試験に参加し、非短縮型BSEP変異を有する患者の、観察者が報告したかゆみ報告アウトカム（ITCHRO（OBS））の週平均スコアをプロットした散布図を示す。

【図7】INDIGO臨床試験に参加し、非短縮型BSEP変異を有する患者の、平均血清7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン（7 α C4またはC4）濃度を経時的にプロットした散布図を示す。

【図8】INDIGO臨床試験に参加し、非短縮型BSEP変異を有する患者について、7 α C4濃度のsBA濃度に対する比（7 α C4：sBA）の経時的推移を表す散布図を示す。

【図9】第1相、盲検、プラセボ対照、用量設定臨床試験（NCT02475317）について、示された用量のマリキシバット、ポリキシバット、およびプラセボによる、糞便中胆汁酸（fBA）排泄のベースラインから6および7日目までの平均変化を示す棒グラフを提供する。

【図10】マリキシバット、ポリキシバット、およびプラセボの示された用量による、血清7 α C4濃度のベースラインから7日目までの平均変化を示す棒グラフを提供する。

【図11】ベースラインでかゆみを有する、マリキシバットの14週間、シングルアーム、非盲検、初期第2相（フェーズ2a）、概念実証試験（CAMEO臨床試験）の参加者の集団全体、およびベースラインでITCHRO日次スコアが ≥ 4 の参加者における、平均ITCHRO週合計スコアを示す棒グラフを提供する。

【図12】CAMEO臨床試験に参加している集団全体およびベースラインでITCHROの日次スコアが ≥ 4 の参加者におけるsBA濃度（左パネル）および7 α C4濃度（右パネル）の棒グラフを示す。

【図13】CAMEO臨床試験に参加している集団全体およびベースラインでITCHROの日次スコアが ≥ 4 の参加者における血清オートタキシン濃度（左パネル）および血清低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）濃度（右パネル）の棒グラフを示す。

【図14】ベースラインでITCHROの日次スコアが ≥ 4 のCAMEO臨床試験の6人の参加者における、ITCHROスコア（1～10日次スコア）、sBA濃度、および血清オートタキシン濃度を含む有効性測定値における、ベースラインから14週までまたは早期中止までの変化パーセンテージの棒グラフを示す。

【図15】マリキシバット400 μ g/kg QDの長期非盲検治療期間を含む二重盲検ランダム化プラセボ対照薬物治療中止試験（ICONIC臨床試験）の臨床試験設計を要約したダイアグラムである。

【図16】ICONIC臨床試験の参加者の内訳（disposition）を要約したダイアグラ

10

20

30

40

50

ムである。

【図17A】ICONIC臨床試験の参加者における、ベースラインおよびプラセボと比較したsBAレベルの有意な改善を示す。全参加者についてのベースラインから48週までのsBA濃度の平均変化をプロットしたグラフを示す。

【図17B】ICONIC臨床試験の参加者における、ベースラインおよびプラセボと比較したsBAレベルの有意な改善を示す。ランダム化治療中止期間中のsBAレスポンドーにおける18～22週のsBAの平均変化を表す棒グラフを示す。

【図18】コア試験中（最初の48週）および延長中（48週より後の期間）のICONIC臨床試験の参加者の平均sBA濃度のプロットを示す。

【図19】ICONIC臨床試験で観察されたsBAレベルのベースライン（BL）からの平均変化を表す棒グラフを示す。

10

【図20A】ICONIC臨床試験の参加者においてマラリキシバット群ではランダム化治療中止期間中にITCHRO（Obs）スコアの改善が維持されたことを示す。参加者のITCHRO（Obs）スコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を示す。

【図20B】ICONIC臨床試験の参加者においてマラリキシバット群ではランダム化治療中止期間中にITCHRO（Obs）スコアの改善が維持されたことを示す。プラセボ対照治療中止期間中の参加者のITCHRO（Obs）スコアのプロットを示す。

【図21A】ICONIC臨床試験全体にわたる臨床医掻破スケール（CSS）スコアのベースラインからの改善を示す。ベースライン、18週時、および48週時における、指定のCSSスコアを有する全患者の割合を示す。

20

【図21B】ICONIC臨床試験全体にわたる臨床医掻破スケール（CSS）スコアのベースラインからの改善を示す。プラセボ対照治療中止期間中にマラリキシバットまたはプラセボを投与された全患者の22週時に指定のCSSスコアを有する患者の割合を示す。

【図22】48週時および191週時におけるICONIC臨床試験の参加者のCSSスコアのベースライン（BL）からの変化を示す。

【図23A】コア試験中および延長中のICONIC臨床試験の参加者の週平均ITCHRO（Obs）スコアの経時的なプロットを示す。平均ITCHRO（Obs）スコアの経時的推移を示す散布図を提供する。

【図23B】コア試験中および延長中のICONIC臨床試験の参加者の週平均ITCHRO（Obs）スコアの経時的なプロットを示す。かゆみの軽減が長期の延長で維持されたことを示す。

30

【図23C】コア試験中および延長中のICONIC臨床試験の参加者の週平均ITCHRO（Obs）スコアの経時的なプロットを示す。かゆみの軽減がマラリキシバットで維持されたが、プラセボ治療中止期間への切り替えでは維持されなかったことを示す。

【図23D】コア試験中および延長中のICONIC臨床試験の参加者の週平均ITCHRO（Obs）スコアの経時的なプロットを示す。かゆみの軽減がマラリキシバットで維持されたが、プラセボ治療中止期間への切り替えでは維持されなかったことを示す。

【図24】ICONIC臨床試験の参加者の48週時および193週時でのITCHRO（Obs）スコアのベースライン（BL）からの変化を示す。

【図25】プラセボ投与中およびマラリキシバット投与中のICONIC臨床試験の全参加者でITCHRO（Obs）スコアが ≤ 1 であった試験日の割合を表す棒グラフを示す。

40

【図26】ICONIC臨床試験に参加している患者のHRQoLスコアの経時的なプロットを示す。

【図27】ICONIC臨床試験の参加者の48週時および191週時のPEDS QL倦怠感スケールスコア（0～100のスケール）のベースライン（BL）からの変化を表す棒グラフを示す。

【図28】ICONIC臨床試験に参加している患者の臨床医黄色腫スケールスコアの経時的なプロットを示す。

【図29】48週時および191週時のICONIC臨床試験の参加者の臨床医黄色腫スケールスコアのベースライン（BL）からの変化を示す棒グラフを提供する。

50

【図30】ICONIC臨床試験の参加者の肝機能の指標の血清濃度の経時的推移を示す散布図を提供する。

【図31】48週時における、ICONIC臨床試験の参加者のITCHRO（OBS）の朝週平均スコアのベースラインからの変化に対する、sBAのベースラインからのパーセント変化のプロットを示す。

【図32A】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティス（lattice）プロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。

【図32B】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティスプロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。

【図32C】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティスプロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す

10

【図32D】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティスプロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。

【図32E】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティスプロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。

【図32F】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティスプロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。

【図32G】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティスプロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。

【図32H】48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティスプロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。

20

【図33】ICONIC臨床試験のすべての参加者の身長Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す。

【図34】ICONIC臨床試験の長期延長に同意し、試験の参加者として約4年までその試験に参加したICONIC臨床試験の参加者の身長Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す（ $n=15$ ）。

【図35】ICONIC臨床試験のすべての参加者の体重Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す（ $n=31$ ）。

【図36】ICONIC臨床試験の長期延長に同意し、試験の参加者として約4年までその試験に参加した、ICONIC臨床試験の参加者の身長Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す（ $n=15$ ）。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の詳細な実施形態が本明細書に開示されている。しかしながら、開示された実施形態は、様々な形態で具体化され得る本発明の単なる例示であることが理解されるべきである。さらに、本発明の様々な実施形態に関連して与えられた実施例のそれぞれは、例示的であり、限定的ではないことを意図している。したがって、本明細書に開示される特定の構造的および機能的詳細は、限定的であると解釈されるべきではなく、単に本発明を様々なに使用することを当業者に教えるための代表的な基礎として解釈されるべきである。

【0015】

40

図1は、患者におけるマラリキシバット投与の生理学的効果をまとめた概略図を示す。CYP7A1、コレステロール7 α -ヒドロキシラーゼ；FGF、線維芽細胞成長因子；FXR、ファルネソイドX受容体。

【0016】

図2は、PFICの小児におけるマラリキシバットのINDIGO第2相非盲検安全性および有効性臨床試験（INDIGO臨床試験）で使用された投与計画の概要を表す概略図を示す。臨床試験では、マラリキシバットへの長期暴露が検討された。

【0017】

図3A～3Fはそれぞれ、INDIGO臨床試験に参加した6人のレスポnderについて測定された反応指標の定量的要約を提供する。6人のレスポnderは3歳の女兒（図3

50

A)、10歳の男児(図3B)、10歳の男児の妹である6歳の女児(図3C)、4歳の女児(図3D)、3歳の男児(図3E)、および1歳の女児(図3F)であった。3A~3Fは、sBAレベル(濃度)、掻痒重症度スコア、およびPEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY(PEDSQL)スコアをそれぞれ試験週に対してプロットした3つの散布図を提供する。掻痒重症度スコアは、臨床掻破スコア(clinical scratch score)(CSS)およびかゆみ報告アウトカム(Itch Reported Outcome)(ITCHRO)スコアに従って測定した。図3A~3Fのそれぞれは、各レスポonderについて、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)およびAST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)レベル、ビリルビンレベル、およびC4レベルで観察された変化の要約も提供する。

10

【0018】

図4は、INDIGO臨床試験におけるレスポonderおよびノンレスポonderのベースラインからの身長Zスコアの経時変化を表す散布図を示す。60週時の平均身長Zスコアの減少は、1人の患者がその時点での測定を行っていないことが原因である。

【0019】

図5Aおよび5Bは、INDIGO臨床試験に参加した患者の血清胆汁酸(sBA)濃度を経時的にプロットした散布図を示す。図5Aは、非短縮型の胆汁酸塩排出ポンプ(BSEP、ABCB11遺伝子によってコードされる)変異を有する患者のsBA濃度を経時的にプロットする。図5Bは、短縮型BSEP変異を有する患者のsBA濃度を経時的にプロットする。図5Aおよび5Bは、sBA反応がBSEPの変異状態によって異なることを示す。黒く塗りつぶされた円は終了を示す。白く塗りつぶされた円は、BID投与(280μg/kg BID)の開始を示す。図5Aおよび5Bでは、ノンレスポonderに対応する線に星印が付けられている。

20

【0020】

図6は、INDIGO臨床試験に参加し、非短縮型BSEP変異を有する患者の、観察者が報告したかゆみ報告アウトカム(ITCHRO(OBS))の週平均スコアをプロットした散布図を示す。図6は、ITCHRO(OBS)反応が何年にもわたって持続し、>50%(10/19)の患者が≥1.0点のITCHRO(OBS)スコアの減少を示したことを実証する。黒く塗りつぶされた円は終了を示す。白く塗りつぶされた円は、BID投与(280μg/kg BID)の開始を示す。ITCHRO(OBS)のスケール範囲は0~4である。図6では、ノンレスポonderに対応する線に星印が付けられている。

30

【0021】

図7は、INDIGO臨床試験に参加し、非短縮型BSEP変異を有する患者の、平均血清7α-ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン(7αC4またはC4)濃度を経時的にプロットした散布図を示す。図7は、非短縮型BSEP変異レスポonderが7αC4濃度の有意な増加を示したことを実証する。黒く塗りつぶされた円は終了を示す。白く塗りつぶされた円は、BID投与(280μg/kg BID)の開始を示す。ITCHRO(OBS)のスケール範囲は0~4である。図7では、ノンレスポonderに対応する線に星印が付けられている。

40

【0022】

図8は、INDIGO臨床試験に参加し、非短縮型BSEP変異を有する患者について、7αC4濃度のsBA濃度に対する比(7αC4:sBA)の経時的推移を表す散布図を示す。図8は、非短縮型BSEP変異レスポonderが、ノンレスポonderとは有意に異なる7αC4:sBA比を有していたことを示す。2人の非短縮型BSEP変異レスポonderは、用量漸増の後に7αC4:sBA比の増加を示した。黒く塗りつぶされた円は終了を示す。白く塗りつぶされた円は、BID投与(280μg/kg BID)の開始を示す。ITCHRO(OBS)のスケール範囲は0~4である。図8では、ノンレスポonderに対応する線に星印が付けられている。

【0023】

50

図9は、第1相、盲検、プラセボ対照、用量設定臨床試験（NCT02475317）について、示された用量のマラリキシバット、ポリキシバット、およびプラセボによる、糞便中胆汁酸（fBA）排泄のベースラインから6および7日目までの平均変化を示す棒グラフを提供する。BID、1日2回；QD、1日1回；SE、標準誤差。

【0024】

図10は、マラリキシバット、ポリキシバット、およびプラセボの示された用量による、血清7αC4濃度のベースラインから7日目までの平均変化を示す棒グラフを提供する。BID、1日2回；fBA、糞便中胆汁酸；QD、1日1回；SE、標準誤差。

【0025】

図11は、ベースラインでかゆみを有する、マラリキシバットの14週間、シングルアーム、非盲検、初期第2相（フェーズ2a）、概念実証試験（CAMEO臨床試験）の参加者の集団全体、およびベースラインでITCHRO日次スコアが≥4の参加者における、平均ITCHRO週合計スコアを示す棒グラフを提供する。

10

【0026】

図12は、CAMEO臨床試験に参加している集団全体およびベースラインでITCHROの日次スコアが≥4の参加者におけるsBA濃度（左パネル）および7αC4濃度（右パネル）の棒グラフを示す。

【0027】

図13は、CAMEO臨床試験に参加している集団全体およびベースラインでITCHROの日次スコアが≥4の参加者における血清オートタキシン濃度（左パネル）および血清低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）濃度（右パネル）の棒グラフを示す。

20

【0028】

図14は、ベースラインでITCHROの日次スコアが≥4のCAMEO臨床試験の6人の参加者における、ITCHROスコア（1～10日次スコア）、sBA濃度、および血清オートタキシン濃度を含む有効性測定値における、ベースラインから14週またはは早期中止までの変化パーセンテージの棒グラフを示す。

【0029】

図15は、マラリキシバット400μg/kg QDの長期非盲検治療期間を含む二重盲検ランダム化プラセボ対照薬物治療中止試験（ICONIC臨床試験）の臨床試験設計を要約したダイアグラムである。

30

【0030】

図16は、ICONIC臨床試験の参加者の内訳（disposition）を要約したダイアグラムである。

【0031】

図17Aおよび17Bは、ICONIC臨床試験の参加者における、ベースラインおよびプラセボと比較したsBAレベルの有意な改善を示す。図17Aは、全参加者についてのベースラインから48週までのsBA濃度の平均変化をプロットしたグラフを示す。図17Bは、ランダム化治療中止期間中のsBAレスポnderにおける18～22週のsBAの平均変化を表す棒グラフを示す。

40

【0032】

図18は、コア試験中（最初の48週）および延長中（48週より後の期間）のICONIC臨床試験の参加者の平均sBA濃度のプロットを示す。MRX＝マラリキシバット；PLA＝プラセボ。

【0033】

図19は、ICONIC臨床試験で観察されたsBAレベルのベースライン（BL）からの平均変化を表す棒グラフを示す。

【0034】

図20Aおよび20Bは、ICONIC臨床試験の参加者においてマラリキシバット群ではランダム化治療中止期間中にITCHRO（Obs）スコアの改善が維持されたこと

50

を示す。図20Aは、参加者のITCHRO(OBS)スコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を示す。図20Bは、プラセボ対照治療中止期間中の参加者のITCHRO(OBS)スコアのプロットを示す。

【0035】

図21Aおよび21Bは、ICONIC臨床試験全体にわたる臨床医掻破スケール(CSS)スコアのベースラインからの改善を示す。図21Aは、ベースライン、18週時、および48週時における、指定のCSSスコアを有する全患者の割合を示す。図21Bは、プラセボ対照治療中止期間中にマラリキシバットまたはプラセボを投与された全患者の22週時に指定のCSSスコアを有する患者の割合を示す。

【0036】

図22は、48週時および191週時におけるICONIC臨床試験の参加者のCSSスコアのベースライン(BL)からの変化を示す。

【0037】

図23A~23Dは、コア試験中および延長中のICONIC臨床試験の参加者の週平均ITCHRO(OBS)スコアの経時的なプロットを示す。図23Aは、平均ITCHRO(OBS)スコアの経時的推移を示す散布図を提供する。図23Bは、かゆみの軽減が長期の延長で維持されたことを示す。各線は、個々の患者のITCHRO(OBS)スコアを表す。図23Cおよび23Dは、かゆみの軽減がマラリキシバットで維持されたが、プラセボ治療中止期間への切り替えでは維持されなかったことを示す(プロットの四角で囲まれた領域で示される)。各線は、個々の患者のITCHRO(OBS)スコアを表す。MRX=マラリキシバット; PLA=プラセボ。N=指定された時点で測定された参加者の数。

【0038】

図24は、ICONIC臨床試験の参加者の48週時および193週時でのITCHRO(OBS)スコアのベースライン(BL)からの変化を示す。

【0039】

図25は、プラセボ投与中およびマラリキシバット投与中のICONIC臨床試験の全参加者でITCHRO(OBS)スコアが ≤ 1 であった試験日の割合を表す棒グラフを示す。

【0040】

図26は、ICONIC臨床試験に参加している患者のHRQoLスコアの経時的なプロットを示す。HRQoLスコアはPEDSQLスコアとして測定された。

【0041】

図27は、ICONIC臨床試験の参加者の48週時および191週時のPEDSQL倦怠感スケールスコア(0~100のスケール)のベースライン(BL)からの変化を表す棒グラフを示す。n=指定された時点で表示された参加者の数。

【0042】

図28は、ICONIC臨床試験に参加している患者の臨床医黄色腫スケールスコアの経時的なプロットを示す。

【0043】

図29は、48週時および191週時のICONIC臨床試験の参加者の臨床医黄色腫スケールスコアのベースライン(BL)からの変化を示す棒グラフを提供する。

【0044】

図30は、ICONIC臨床試験の参加者の肝機能の指標の血清濃度の経時的推移を示す散布図を提供する。GGT、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ。

【0045】

図31は、48週時における、ICONIC臨床試験の参加者のITCHRO(OBS)の朝週平均スコアのベースラインからの変化に対する、sBAのベースラインからのパーセント変化のプロットを示す。

【0046】

10

20

30

40

50

図32A～32Hは、48週までのICONIC臨床試験における各参加者のラティス（lattice）プロット（各プロットの上の被験者番号で識別）を示す。図32A～32Hは、時間（下軸）経過にわたる、ICONIC臨床試験の各参加者のsBA濃度（青；左軸； $\mu\text{mol/L}$ ）およびITCHRO（OBS）の週平均スコア（赤；右軸）のラティスプロットを示す。図32Aおよび32Dは、MRX-MRX-MRX試験群の患者のラティスプロットを示し、この試験群には、ICONIC臨床試験のプラセボ対照薬物治療中止期間の前、その間、およびその後にマラリキシバットを投与された患者のみが含まれる。図32Eおよび32Hは、MRX-プラセボ-MRX試験群の患者のラティスプロットを示し、この試験群には、プラセボ対照薬物治療中止期間の前にマラリキシバット、その間にプラセボ、およびその後で再びマラリキシバットを投与された患者のみが含まれる。患者090004はベースライン後の評価が行われなかったため、そのベースラインデータ点はプロットに表示されていない。

【0047】

図33は、ICONIC臨床試験のすべての参加者の身長Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す。各データ点で測定された患者数（N）がx軸の下に示されている。BL＝ベースライン。

【0048】

図34は、ICONIC臨床試験の長期延長に同意し、試験の参加者として約4年までその試験に参加したICONIC臨床試験の参加者の身長Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す（ $n=15$ ）。各データ点で測定された患者数（N）がx軸の下に示されている。BL＝ベースライン。

【0049】

図35は、ICONIC臨床試験のすべての参加者（ $n=31$ ）の体重Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す。各データ点で測定された患者数（N）がx軸の下に示されている。BL＝ベースライン。

【0050】

図36は、ICONIC臨床試験の長期延長に同意し、試験の参加者として約4年までその試験に参加した、ICONIC臨床試験の参加者の身長Zスコアのベースラインからの平均変化の経時的推移を表す散布図を示す（ $n=15$ ）。各データ点で測定された患者数（N）がx軸の下に示されている。BL＝ベースライン。

【0051】

胆汁酸／塩は、消化酵素を活性化し、脂肪および脂溶性ビタミンを可溶化するのに重要な役割を果たし、肝臓、胆道および腸の疾患に関与している。胆汁酸は、多段階の複数の細胞小器官（multiorganelle）の経路によって肝臓で合成される。ステロイド構造上の特定部位にヒドロキシル基が付加され、コレステロールのB環の二重結合が還元され、炭化水素鎖が3炭素原子短縮され、鎖の末端にカルボキシル基をもたらす。最も一般的な胆汁酸は、コール酸およびケノデオキシコール酸（「一次胆汁酸」）である。肝細胞を出て胆汁を形成する前に、胆汁酸は、（グリココール酸またはグリコケノデオキシコール酸を生成するために）グリシンに抱合されるかまたは（タウロコール酸もしくはタウロケノデオキシコール酸を生成するために）タウリンに抱合される。抱合胆汁酸は胆汁酸塩と呼ばれ、その両親媒性により、胆汁酸よりも効率的な界面活性剤になる。胆汁酸ではなく、胆汁酸塩が胆汁中に見出される。

【0052】

胆汁酸塩は肝細胞によって毛細胆管（canaliculi）に分泌されて胆汁を形成する。毛細胆管は左右の肝管に流れ込み、胆汁は胆嚢に流れる。胆汁は胆嚢から放出され、十二指腸に移動し、そこで脂肪の代謝および分解に寄与する。胆汁酸塩は回腸末端で再吸収され、門脈を介して肝臓に戻される。胆汁酸塩は、糞便を介して排泄される前に、複数回の腸肝循環を経験することが多い。ごく一部の胆汁酸塩は、受動輸送または担体媒介輸送のいずれかのプロセスによって近位腸で吸収され得る。ほとんどの胆汁酸塩は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（ASBT）と呼ばれるナトリウム依存性の頂端側に位置する胆汁

10

20

30

40

50

酸輸送体（トランスポーター）によって、遠位回腸で再利用される。腸細胞の側底面では、ASBTの短縮バージョンが胆汁酸／塩の門脈循環へのベクトル移動に関与する。腸肝循環の完了は、主にナトリウム依存性胆汁酸輸送体によって媒介される輸送プロセスによって肝細胞の側底面で起きる。腸の胆汁酸輸送は、胆汁酸塩の腸肝循環において重要な役割を果たす。このプロセスの分子分析は、最近、腸の胆汁酸輸送の生物学、生理学、および病態生理学の理解に重要な進歩をもたらした。

【0053】

腸管腔内において、胆汁酸の濃度は遠位腸で生じる大量の再取込みに応じて様々である。本明細書に記載されるのは、腸管腔内の胆汁酸の濃度を制御し、それによって肝臓内における胆汁酸蓄積によって引き起こされる肝細胞損傷を制御する特定の組成物および方法

10

【0054】

小児胆汁うっ滞性肝疾患の種類

本明細書で使用される場合、「胆汁うっ滞」は、胆汁形成および／または胆汁の流れの障害を含む疾患または症状を意味する。本明細書で使用される場合、「胆汁うっ滞性肝疾患」は、胆汁うっ滞に関連する肝疾患を意味する。胆汁うっ滞性肝疾患は、黄疸、倦怠感（fatigue）、掻痒症（かゆみ）を伴うことがよくある。胆汁うっ滞性肝疾患のバイオマーカーには、血清胆汁酸濃度の上昇、血清アルカリホスファターゼ（AP）の上昇、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼの上昇、抱合型高ビリルビン血症の上昇、および血清コレステロールの上昇などが含まれる。

20

【0055】

胆汁うっ滞性肝疾患は、臨床病理学的に、閉塞性の、しばしば肝外の胆汁うっ滞、および非閉塞性の、または肝内の胆汁うっ滞の2つの主要なカテゴリーに分類できる。前者では、胆石や腫瘍によるなど、または肝外胆道閉鎖症のように、胆汁の流れが機械的に遮断されときに胆汁うっ滞が生じる。

【0056】

非閉塞性の肝内胆汁うっ滞を有する後者の群は、さらに2つの主要な亜群に分類される。第1の亜群では、胆汁うっ滞は、胆汁の分泌および修飾のプロセス、または胆汁成分の合成のプロセスが、胆汁形成を補助するものを含む多くの機能の非特異的障害が予想され得るほど重度の肝細胞障害に二次的に巻き込まれるときに起こる。第2の亜群では、肝細胞損傷の推定される原因を特定できない。そのような患者の胆汁うっ滞は、胆汁の分泌または修飾、あるいは胆汁成分の合成のステップの1つが構成的に損傷している場合に生じるようである。このような胆汁うっ滞は原発性と思なされる。

30

【0057】

したがって、本明細書で提供されるのは、胆汁うっ滞および／または胆汁うっ滞性肝疾患を有する個体において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセス（adaptive process）の増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度および／またはGLP-2濃度を増加させることを含む。

【0058】

高胆汁血症、ならびにAP（アルカリホスファターゼ）、LAP（白血球アルカリホスファターゼ）、γGT（γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ）、および5'-ヌクレオチダーゼのレベルの上昇は、胆汁うっ滞および胆汁うっ滞性肝疾患の生化学的特徴である。したがって、本明細書では、高胆汁血症、ならびにAP（アルカリホスファターゼ）、LAP（白血球アルカリホスファターゼ）、γGT（γ-グルタミルトランスぺプチダーゼまたはGGT）、および／または5'-ヌクレオチダーゼのレベルの上昇を有する個体において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物が提供される。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、胆汁酸を糞便中に排泄することによって全体的な血清胆汁酸負荷（overall serum

40

50

bile acid load) を低減することを含む、高胆汁血症、ならびに A P (アルカリホスファターゼ)、L A P (白血球アルカリホスファターゼ)、 γ G T (γ -グルタミルトランスペプチダーゼまたは G G T)、および／または 5'-ヌクレオチダーゼのレベルの上昇を軽減するための方法および組成物である。

【0059】

掻痒症は、しばしば小児胆汁うっ滞および小児胆汁うっ滞性肝疾患に伴う。掻痒症は、末梢痛求心性神経に作用する胆汁酸塩に起因することが示唆されている。掻痒症の程度は個体によって異なる（すなわち、一部の個体は胆汁酸／塩のレベルの上昇に対してより敏感である）。血清胆汁酸の濃度を減少させる薬剤の投与は、特定の個体の掻痒症を軽減することが示されている。したがって、本明細書で提供されるのは、掻痒症を有する個体において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排泄することによって全体的な血清胆汁酸負荷を低減することを含む、掻痒症を治療するための方法および組成物である。

10

【0060】

小児胆汁うっ滞および小児胆汁うっ滞性肝疾患の別の症状は、抱合型ビリルビンの血清濃度の増加である。抱合型ビリルビンの血清濃度が上昇すると、黄疸および暗色尿が生じる。抱合型ビリルビンの血清レベルと胆汁うっ滞および胆汁うっ滞性肝疾患の重症度との間に関係は確立されていないため、上昇の大きさは診断上重要ではない。抱合型ビリルビン濃度が 30 mg / d L を超えることはめったにない。したがって、本明細書で提供されるのは、抱合型ビリルビンの血清濃度が上昇した個体において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排泄することによって全体的な血清胆汁酸負荷を低減することを含む、抱合型ビリルビンの血清濃度の上昇を治療するための方法および組成物である。

20

【0061】

非抱合型ビリルビンの血清濃度の増加も、胆汁うっ滞および胆汁うっ滞性肝疾患の徴候であると考えられる。血清ビリルビンの一部は、アルブミン（デルタ（ δ ）ビリルビンまたはビリタンパク質）に共有結合している。この画分は、胆汁うっ滞性黄疸の患者において総ビリルビンの大部分を占め得る。大量の δ -ビリルビンの存在は、長期にわたる胆汁うっ滞を示す。臍帯血または新生児の血液中の δ -ビリルビンは、出生前に起こる小児の胆汁うっ滞／胆汁うっ滞性肝疾患の指標である。したがって、本明細書で提供されるのは、非抱合型ビリルビンまたは δ -ビリルビンの血清濃度が上昇した個体において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排出することによって全体的な血清胆汁酸負荷を低減することを含む、非抱合型ビリルビンおよび δ -ビリルビンの血清濃度の上昇を治療するための方法および組成物である。

30

40

【0062】

小児胆汁うっ滞および胆汁うっ滞性肝疾患は、高胆汁血症を引き起こす。代謝性胆汁うっ滞の間、肝細胞は胆汁酸塩を保持する。胆汁酸塩は肝細胞から血清に逆流し、その結果、末梢循環中の胆汁酸塩の濃度が増加する。さらに、門脈血中の肝臓に入る胆汁酸塩の取り込みは非効率的であり、その結果、胆汁酸塩が末梢循環にこぼれる。したがって、本明細書で提供されるのは、高胆汁血症を有する個体において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排泄することによって全体的な血清胆汁酸負荷を減少させることを含む、高胆汁血症を治療するための方法

50

および組成物である。

【0063】

高脂血症は、すべてではないが一部の胆汁うっ滞性疾患の特徴である。血清コレステロールは、コレステロールの代謝および分解に寄与する循環胆汁酸塩の減少により、胆汁うっ滞で上昇する。コレステロールの保持は、膜コレステロール含有量の増加と膜流動性および膜機能の低下に関連している。さらに、胆汁酸塩はコレステロールの代謝産物であるため、コレステロール代謝の低下は胆汁酸／塩合成の減少をもたらす。胆汁うっ滞の子供で観察される血清コレステロールは、約1,000mg/dL～約4,000mg/dLの間の範囲である。したがって、本明細書で提供されるのは、高脂血症を有する個体における上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排泄することによって全体的な血清胆汁酸負荷を低減させることを含む、高脂血症を治療するための方法および組成物である。

10

【0064】

小児胆汁うっ滞および小児胆汁うっ滞性肝疾患の個体では、黄色腫は過剰な循環コレステロールの真皮への沈着から発症する。黄色腫の発症は、肝細胞性胆汁うっ滞よりも閉塞性胆汁うっ滞により特徴的である。平面黄色腫は、最初に目の周りに発生し、次に手のひらや足の裏のしわに発生し、次に首に発生する。結節性黄色腫は、慢性および長期の胆汁うっ滞に関連している。したがって、本明細書で提供されるのは、黄色腫を有する個体において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排出することによって全体的な血清胆汁酸負荷を低減することを含む、黄色腫を治療するための方法および組成物である。

20

【0065】

慢性胆汁うっ滞の子供では、小児胆汁うっ滞および小児胆汁うっ滞性肝疾患の主な影響の1つは成長障害(failure to thrive)である。成長障害は、腸への胆汁酸塩の送達の減少の結果であり、それは、脂肪の非効率的な消化および吸収、ならびにビタミンの摂取の減少に寄与する(ビタミンE、D、K、およびAはすべて胆汁うっ滞で吸収不良をきたす)。さらに、結腸への脂肪の送達は、結腸の分泌および下痢を引き起こす可能性がある。成長障害の治療には、長鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、およびビタミンでの食事療法(dietary substitution)および補給が含まれる。したがって、本明細書で提供されるのは、成長障害のある個体(例えば、子供)において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排泄することによって全体的な血清胆汁酸負荷を低減することを含む、成長障害を治療するための方法および組成物である。

30

【0066】

慢性胆汁うっ滞の子供において、小児胆汁うっ滞および小児胆汁うっ滞性肝疾患の追加の影響は、小児胆汁うっ滞または小児胆汁うっ滞性肝疾患のない子供と比較して成長が減少することである。したがって、本明細書で提供されるのは、低成長(reduce growth)の個体(例えば、子供)において、上皮増殖および／または腸内層の再生および／または腸における適応プロセスの増強を刺激するための方法および組成物である。そのような実施形態のいくつかでは、方法は、腸管腔内の胆汁酸濃度を増加させることを含む。本明細書でさらに提供されるのは、糞便中に胆汁酸を排泄することによって全体的な血清胆汁酸負荷を減少させることを含む、低成長を治療するための方法および組成物である。

40

【0067】

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)

50

P F I C はまれな遺伝性疾患であり、進行性肝疾患を引き起こし、通常は肝不全につながる。P F I C の人では、肝細胞は胆汁を分泌する能力が低下する。結果として生じる胆汁の蓄積は、罹患した個体に肝疾患を引き起こす。P F I C の兆候および症状は、通常、乳児期に始まる。患者は、重度のかゆみ、黄疸、期待される速度で成長しないこと（発育不良）、および肝臓の機能不全の亢進（肝不全）を経験する。この病気は、米国およびヨーロッパで5万～10万人の出生に1人が罹患すると推定されている。6つのタイプのP F I C が遺伝的に同定されており、そのすべてが同様に胆汁の流れの障害および進行性肝疾患を特徴とする。

【0068】

P F I C 1

P F I C 1（バイラー病またはF I C 1欠損症としても知られる）は、A T P 8 B 1 遺伝子（F I C 1とも呼ばれる）における変異に関連する。P型A T P a s eをコードするこの遺伝子は、ヒト18番染色体上に位置し、軽度の表現型、良性反復性肝内胆汁うっ滞症1型（B R I O）およびグリーンランド家族性胆汁うっ滞症でも変異している。F I C 1タンパク質は肝細胞の毛細胆管側膜（canalicular membrane）に位置しているが、肝臓内では主に胆管細胞で発現している。P型A T P a s eは、外葉と比較して、原形質膜の内葉にホスファチジルセリンおよびホスファチジルエタノールアミンを豊富に維持する役割を果たすアミノリン脂質輸送体のように見える。膜二重層における脂質の非対称的な分布は、毛細胆管内腔における高い胆汁酸塩濃度に対して保護的な役割を果たす。異常なタンパク質機能は、胆汁酸の胆汁分泌を間接的に妨害し得る。胆汁酸／塩の異常な分泌は、肝細胞の胆汁酸過負荷につながる。

【0069】

P F I C 1は通常、乳児（6～18か月齢など）に現れる。乳児は、掻痒症、黄疸、腹部膨満、下痢、栄養不良、および低身長兆候を示すことがある。生化学的には、P F I C 1の個体は、血清トランスアミナーゼの上昇、ビリルビンの上昇、血清胆汁酸レベルの上昇、および低い γ G T レベルを有する。個体はまた、肝線維症も有し得る。P F I C 1の個体は通常、胆管増殖がない。P F I C 1のほとんどの個体は、10歳までに末期肝疾患を発症する。P F I C 1の長期治療に有益であることが証明されている治療方法はない。肝外症状（例えば、栄養不良や成長障害など）を軽減するために、子供に中鎖トリグリセリドと脂溶性ビタミンがしばしば投与される。ウルソジオールは、P F I C 1の個体に有効であるとは実証されていない。

【0070】

P F I C 2

P F I C 2（バイラー症候群、B S E P欠損症としても知られる）は、A B C B 1 1 遺伝子（B S E Pとも呼ばれる）の変異に関連する。A B C B 1 1 遺伝子は、ヒト肝臓のA T P 依存性毛細胆管胆汁酸塩排出ポンプ（ATP-dependent canalicular bile salt export pump）（B S E P）をコードし、ヒト2番染色体上に位置する。肝細胞毛細胆管側膜で発現するB S E Pタンパク質は、極端な濃度勾配に対する一次胆汁酸／塩の主要な輸送体である。このタンパク質の変異は、罹患患者で説明される胆汁酸塩分泌の減少の原因であり、胆汁流量の減少および肝細胞内の胆汁酸塩の蓄積をもたらす、進行中の重度の肝細胞損傷を伴う。

【0071】

P F I C 2は通常、乳児（6～18か月齢など）に現れる。乳児は掻痒症の兆候を示し得る。生化学的には、P F I C 2の個体は、血清トランスアミナーゼの上昇、ビリルビンの上昇、血清胆汁酸レベルの上昇、および低い γ G T レベルを有する。個体はまた、門脈の炎症および巨細胞性肝炎も有し得る。さらに、個体はしばしば肝細胞癌を発症する。P F I C 2の長期治療に有益であることが証明されている治療方法はない。肝外症状（例えば、栄養不良や成長障害など）を軽減するために、子供に中鎖トリグリセリドと脂溶性ビタミンがしばしば投与される。P F I C 2患者集団は、P F I C 集団の約60%を占める。

【0072】

10

20

30

40

50

P F I C 3

P F I C 3 (M D R 3 欠損症としても知られている) は、7 番染色体にある A B C B 4 遺伝子 (M D R 3 とも呼ばれる) の遺伝的欠陥によって引き起こされる。クラス I I I 多剤耐性 (M D R 3) P - 糖タンパク質 (P - g p) は、肝細胞の毛細胆管側膜における胆汁リン脂質 (ホスファチジルコリン) の排出に参与するリン脂質トランスロケーターである。P F I C 3 は、界面活性剤の胆汁酸塩がリン脂質によって不活化されず、毛細胆管および胆管上皮の損傷を引き起こす胆汁の毒性によって生じる。

【0073】

P F I C 3 は幼児期にも発症する。P F I C 1 および P F I C 2 とは対照的に、個体は γ G T レベルの上昇を有する。個体はまた、門脈の炎症、線維症、肝硬変、および大量の胆管増殖を有する。個体はまた、肝内胆石症も発症し得る。ウルソジオールは、P F I C 3 の治療または改善に有効である。

10

【0074】

良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (B R I C)B R I C 1

B R I C 1 は、肝細胞の毛細胆管側膜における F I C 1 タンパク質の遺伝的欠陥によって生じる。B R I C 1 は通常、正常な血清コレステロールおよび γ - グルタミルトランスペプチダーゼのレベルであるが、血清胆汁酸塩の上昇を伴う。残存 F I C 1 の発現および機能が B R I C 1 に関連する。胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患の反復性発作にもかかわらず、大多数の患者では慢性肝疾患への進行はない。発作中、患者は重度の黄疸を生じ、掻痒症、脂肪便、体重減少が見られる。一部の患者はまた、腎結石、膵炎、および糖尿病も有する。

20

【0075】

B R I C 2

B R I C 2 は、A B C B 1 1 の変異によって引き起こされ、肝細胞の毛細胆管側膜における不完全な B S E P の発現および／または機能につながる。

【0076】

B R I C 3

B R I C 3 は、肝細胞の毛細胆管側膜における不完全な M D R 3 の発現および／または機能に関連している。M D R 3 欠損症の患者は通常、正常またはわずかに上昇した胆汁酸レベルの存在下で、血清 γ - グルタミルトランスペプチダーゼレベルの上昇を示す。

30

【0077】

デュビン・ジョンソン症候群 (D J S)

D J S は、M R P 2 の遺伝性機能障害による抱合型高ビリルビン血症を特徴とする。肝機能は罹患患者において維持される。いくつかの異なる変異がこの状態に関連しており、その結果、罹患患者における免疫組織化学的に検出可能な M R P 2 の完全な欠如、またはタンパク質の成熟および選別の障害のいずれかをもたらす。

【0078】

後天性胆汁うっ滞性疾患小児原発性硬化性胆管炎 (P S C)

40

小児 P S C は、ほとんどの罹患患者において末期肝不全にゆっくりと進行する慢性炎症性肝障害である。小児の P S C 炎症では、大および中サイズの肝内および肝外胆管の線維症および閉塞が顕著である。

【0079】

胆石症

胆石症は、すべての消化器疾患の中で最も一般的で費用のかかるものの1つであり、白人女性の有病率は最大17%である。コレステロールを含む胆石は胆石の主要な形態であり、したがってコレステロールによる胆汁の過飽和は胆石形成の前提条件である。A B C B 4 変異は、コレステロール胆石症の病因に参与し得る。

【0080】

50

薬物誘発性胆汁うっ滞症

薬物によるBSEP機能の障害は、薬物誘発性胆汁うっ滞の重要なメカニズムであり、胆汁酸塩の肝臓蓄積とそれに続く肝細胞損傷につながる。いくつかの薬物がBSEP阻害に関係している。リファンピシン、シクロスポリン、グリベンクラミド、トログリタゾンなどのこれらの薬剤のほとんどは、競合的な様式でATP依存性タウロコール酸輸送を直接的にシス阻害するが、エストロゲンおよびプロゲステロン代謝物は、Mrp2による毛細胆管への分泌後にBSEPを間接的にトランス阻害する。あるいは、MRP2の薬物媒介性の刺激は、胆汁組成を変化させることによって、胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患を促進し得る。

【0081】

中心静脈栄養 (Total Parenteral Nutrition) 関連の胆汁うっ滞症

TPNACは、胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患が急速に発生し、早期死亡と高度に関連する最も深刻な臨床シナリオの1つである。通常は未熟児で腸切除を受けた乳児は、成長のためにTPNに依存し、胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患を頻繁に発症し、通常は生後6か月の前に線維症、肝硬変、門脈圧亢進症に急速に進行する。これらの乳児の胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患の程度および生存の可能性は、おそらく繰り返す腸粘膜を横切るバクテリアルトランスロケーションによって開始される敗血症エピソードの数に関係している。これらの乳児において、静脈内製剤からの胆汁うっ滞の影響もあるが、おそらく、敗血症メディエータが肝機能の変化に最も寄与する。

【0082】

アラジール症候群

アラジール症候群は、肝臓および他の臓器に影響を与える遺伝性疾患である。多くの場合、乳児期（6～18か月など）から幼児期（3～5歳など）に現れ、10歳を過ぎると安定し得る。症状には、慢性進行性胆汁うっ滞症、胆管減少症、黄疸、掻痒症、黄色腫、先天性心臓障害、肝内胆管の不足、線形成長不良、ホルモン抵抗性、後部胎生環、アクセソフェルド異常、色素性網膜炎、瞳孔異常、心雑音、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、およびファロー四徴症などが含まれ得る。アラジール症候群と診断された個体は、ウルソジオール、ヒドロキシジン、コレステラミン、リファンピシン、およびフェノバルビタールで治療されてきた。脂溶性ビタミンを吸収する能力が低下しているため、アラジール症候群の個体は高用量のマルチビタミンをさらに投与される

【0083】

胆道閉鎖症

胆道閉鎖症は、肝臓の内側または外側の胆管に正常な開口部がない乳児の生命を脅かす状態である。胆道閉鎖症では、胆汁が閉じ込められ、蓄積し、肝臓に損傷を与える。損傷は、瘢痕、肝臓組織の喪失、および肝硬変につながる。治療をしなければ、肝臓は最終的に機能しなくなり、乳児は生き続けるために肝移植が必要になる。胆道閉鎖症の2つのタイプは、胎児期と周産期である。赤ちゃんが子宮内にいる間に胎児の胆道閉鎖症が現れる。周産期の胆道閉鎖症はより一般的であり、出生後2～4週まで明らかにならない。

【0084】

葛西手術後の胆道閉鎖症

胆道閉鎖症は、葛西手術と呼ばれる外科手術または肝移植で治療される。葛西手術は通常、胆道閉鎖症の第1の治療方法である。葛西手術中に、小児外科医は乳児の損傷した胆管を取り除き、腸のループを持ち上げてそれらを交換する。葛西手術は胆道の流れを回復させ、胆道閉鎖症によって引き起こされる多くの問題を修正することができるが、その手術は胆道閉鎖症を治さない。葛西手術がうまくいかない場合、乳児は通常1～2年以内に肝移植が必要になる。手術が成功した後でも、胆道閉鎖症のほとんどの乳児は、何年にもわたってゆっくりと肝硬変を発症し、成人期までに肝移植を必要とする。葛西手術後に起こり得る合併症には、腹水症、細菌性胆管炎、門脈圧亢進症、および掻痒症が含まれる。

【0085】

肝移植後の胆道閉鎖症

完全に閉鎖すると、肝移植が唯一の選択肢である。肝移植は一般的に胆道閉鎖症の治療に成功するが、肝移植は臓器拒絶反応などの合併症を引き起こす可能性がある。また、ドナーの肝臓が利用できなくなる場合もある。さらに、一部の患者では、肝移植が胆道閉鎖症の治療に成功しない場合がある。

【0086】

黄色腫

黄色腫は、胆汁うっ滞性肝疾患関連の皮膚の状態であり、特定の脂肪が皮膚の表面下に蓄積する。胆汁うっ滞は脂質代謝のいくつかの妨害を引き起こし、血中においてリポタンパク質Xと呼ばれる異常な脂質粒子の形成をもたらす。リポタンパク質Xは、肝臓から血液への胆汁脂質の逆流によって形成され、通常のLDLのようにコレステロールを全身の細胞に送達するためにLDL受容体に結合することはない。リポタンパク質Xは、肝臓のコレステロール産生を5倍に増加させ、肝臓による血液からのリポタンパク質粒子の正常な除去を遮断する。

【0087】

一般的な定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0088】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数形の参照を含む。したがって、例えば、「方法」への言及は、1つまたは複数の方法、および／または本明細書に記載のタイプのステップ、および／または本開示を読むと当業者に明らかになるであろうステップを含む。

【0089】

本明細書で使用される「ベースライン」または「投与前ベースライン」という用語は、試験の開始時に収集された情報、または後のデータとの比較に使用される既知の初期値を指す。ベースラインは、初期の時点で取得され、測定可能な状態の変化を探るために経時的に比較するために使用される、測定可能な状態の初期測定値である。例えば、薬物投与前（ベースライン）および薬物投与後の患者の血清胆汁酸濃度。ベースラインは、測定可能な質の正常レベルまたは開始レベルを表す観測値または値であり、介入または環境刺激への反応を表す値との比較に使用される。ベースラインは、試験の参加者が実験薬剤または介入、あるいは陰性対照を受ける前の時間「ゼロ」である。例えば、「ベースライン」は、一部の例では、1) 臨床試験の開始直前の測定可能な量の状態、または2) 患者に投与される投薬量レベルまたは組成物を第1の投薬量レベルまたは組成物から第2の投薬量レベルまたは組成物に変更する直前の測定可能な量の状態を指すことができる。

【0090】

本明細書で使用される「レベル」および「濃度」という用語は交換可能に使用される。例えば、「高血清ビリルビンレベル」は、代わりに「高血清ビリルビン濃度」と表現される。

【0091】

本明細書で使用される「正常化された」または「正常範囲」という用語は、健康な個体に該当する範囲内にある年齢特異的な値（すなわち、正常値または正常化された値）を示す。例えば、「血清ビリルビン濃度は3週以内に正常化された」という句は、血清ビリルビン濃度が、3週以内に、健康な個体の濃度に該当することが当技術分野で知られている範囲内（すなわち、正常範囲内であり、例えば上昇した範囲ではない）に入ったことを意味する。様々な実施形態において、正常化された血清ビリルビン濃度は、約0.1 mg/dL～約1.2 mg/dLである。様々な実施形態において、正常化された血清胆汁酸濃度は、約0 μmol/L～約25 μmol/Lである。

【0092】

本明細書で使用される「ITCHRO (OBS)」および「ITCHRO」（あるいは

10

20

30

40

50

、「ITCHRO (Pt)」という用語は、ITCHRO (OBS) スケールが18歳未満の子供の掻痒症の重症度を測定するために使用され、ITCHROスケールが18歳以上の成人の掻痒症の重症度を測定するために使用されるという条件付きで交換可能に使用される。したがって、ITCHRO (OBS) スケールが成人患者に関して言及されている場合、ITCHROスケールが指示されているスケールである。同様に、ITCHROスケールが小児患者に関して言及されている場合は通常、ITCHRO (OBS) スケールが指示されているスケールである（一部の年長の子供は、自分のスコアをITCHROスコアとして報告することを許可されていた。ITCHRO (OBS) スケールの範囲は0～4であり、ITCHROスケールの範囲は0～10である。

【0093】

本明細書で使用される「胆汁酸（単数または複数）」という用語には、動物（例えば、ヒト）の胆汁中に見出されるステロイド酸（および／またはそのカルボキシレート陰イオン）、およびそれらの塩が含まれ、非限定的な例として、コール酸、コール酸塩、デオキシコール酸、デオキシコール酸塩、ヒオデオキシコール酸、ヒオデオキシコール酸塩、グリココール酸、グリココール酸塩、タウロコール酸、タウロコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、ウルソジオール、タウロウルソデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、7-β-メチルコール酸、メチルリトコール酸、ケノデオキシコール酸塩、リトコール酸、リトコール酸塩などが含まれる。タウロコール酸および／またはタウロコール酸塩は、本明細書ではTCAと呼ばれる。本明細書で使用される胆汁酸への任意の言及は、胆汁酸、1つおよび1つだけの胆汁酸、1つまたは複数の胆汁酸、あるいは少なくとも1つの胆汁酸への言及を含む。したがって、「胆汁酸」、「胆汁酸塩」、「胆汁酸／塩」、「胆汁酸（複数）」、「胆汁酸塩（複数）」、および「胆汁酸／塩（複数）」という用語は、特に明記しない限り、本明細書で交換可能に使用される。本明細書で使用される胆汁酸への任意の言及は、胆汁酸またはその塩への言及を含む。さらに、薬学的に許容される胆汁酸エステルは、任意選択で、本明細書に記載の「胆汁酸」、例えば、アミノ酸（例えば、グリシンまたはタウリン）に抱合された胆汁酸／塩として利用される。他の胆汁酸エステルには、例えば、置換または非置換のアルキルエステル、置換または非置換のヘテロアルキルエステル、置換または非置換のアリールエステル、置換または非置換のヘテロアリールエステルなどが含まれる。例えば、「胆汁酸」という用語は、グリシンまたはタウリンのいずれかと抱合されたコール酸：それぞれ、グリココール酸およびタウロコール酸（およびそれらの塩）を含む。本明細書で使用される胆汁酸への任意の言及は、天然にまたは合成的に調製された同一の化合物への言及を含む。さらに、本明細書で使用される成分（胆汁酸またはその他）への任意の単数の言及は、そのような成分の1つおよび1つだけ、1つまたは複数、あるいは少なくとも1つへの言及を含むことを理解されたい。同様に、本明細書で使用される構成要素への複数の言及は、特に断りのない限り、そのような構成要素の1つおよび1つだけ、1つまたは複数、あるいは少なくとも1つへの言及を含む。

【0094】

「対象」、「患者」、「参加者」、または「個体」という用語は、本明細書において交換可能に使用され、例えば、本明細書に記載の障害に罹患している哺乳動物および非哺乳動物を指す。哺乳動物の例には、哺乳網の任意のメンバー：ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、および他の類人猿およびサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウス、モルモットなどのげっ歯類を含む実験動物が含まれるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例には、鳥類、魚類などが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で提供される方法および組成物の一実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0095】

本明細書で使用される「約」という用語は、記載された値の10%以内の任意の値を含む。

【0096】

本明細書で使用される「組成物」という用語は、組成物と本明細書に記載の方法で投与される組成物の両方の開示を含む。さらに、いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、本明細書に記載の「製剤」、経口剤形または直腸剤形であるか、あるいはそれらを含む。

【0097】

「治療する (treat)」、「治療すること (treating)」または「治療 (treatment)」という用語、および本明細書で使用される他の文法上の同等物には、症状を緩和、抑制または軽減する、疾患または状態の重症度を軽減または抑制する、疾患または状態の発生を低減する、疾患または状態の再発を低減または抑制する、疾患または状態の発症を遅らせる、疾患または状態の再発を遅らせる、疾患または状態を軽減または改善する、症状の根本的な原因を改善する、疾患または状態を阻害する、例えば、疾患または状態の進行を阻止する、疾患または状態を緩和する、疾患または状態の退行を引き起こす、病気や状態によって引き起こされた状態を緩和する、または病気や状態の症状を止めることが含まれる。これらの用語はさらに、治療上の利益を達成することを含む。治療上の利益とは、治療されている基礎疾患の根絶または改善、および／または患者に改善が観察されるような基礎疾患関連の1つまたは複数の生理学的症状の根絶または改善を意味する。

10

【0098】

本明細書で使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、対象または個体において所望の結果を達成する、投与されている少なくとも1つの薬剤（例えば、治療活性物質）の十分な量、例えば、治療中の疾患または状態の1つまたは複数の症状をある程度緩和するのに十分な量を指す。特定の例において、結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および／または緩和、あるいは生物学的システムの任意の他の所望の変化である。特定の例において、治療的使用のための「有効量」は、疾患の臨床的に有意な軽減を提供するために必要とされる、本明細書に記載の薬剤を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの任意の適切な手法を使用して決定される。いくつかの実施形態では、ASBTIの「治療有効量」または「有効量」は、対象または個体における胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患を治療するのに十分なASBTIの量を指す。

20

【0099】

本明細書で使用される「投与する」、「投与すること」、「投与」などの用語は、生物学的作用が所望される部位への薬剤または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内または注入を含む）、局所投与および直腸投与が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載の薬剤および方法とともに任意選択で使用される投与技術は、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.において見られ、これらはすべて、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。特定の実施形態において、本明細書に記載される薬剤および組成物は経口投与される。

30

【0100】

「ASBT阻害剤」という用語は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送または任意の回復性胆汁酸塩輸送を阻害する化合物を指す。頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体 (ASBT) という用語は、回腸胆汁酸輸送体 (IBAT) という用語と交換可能に使用される。

40

【0101】

本発明の組成物に関連して使用される場合、「薬学的に許容される」という句は、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与されたときに、生理学的に許容可能でありかつ通常は有害な反応を生じないそのような組成物の分子実体および他の成分を指す。好ましくは、本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」とは、連邦政府または州政府の規制当局によって承認された、または哺乳動物、より具体的にはヒトで使用するために米国薬局方または他の一般的に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

【0102】

50

様々な実施形態において、本明細書に記載の薬学的に許容される塩には、非限定的な例として、硝酸塩、塩化物、臭化物、リン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、亜サリチル酸塩、マレイン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、アムソン酸塩 (amsonate)、パモ酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩、メシル酸塩などが含まれる。さらに、薬学的に許容される塩には、非限定的な例として、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム依存またはカリウム）、アンモニウム塩などが含まれる。

【0103】

胆汁酸

胆汁は、水、電解質、および多数の有機分子（胆汁酸、コレステロール、リン脂質、およびビリルビンなど）を含む。胆汁は肝臓から分泌されて胆嚢に貯蔵され、脂肪分の多い食事を摂取することにより胆嚢が収縮すると、胆汁は胆管を通過して腸に入る。胆汁酸／塩は、小腸での脂肪および脂溶性ビタミンの消化と吸収に重要である。成人は、一日に400～800mLの胆汁を生成する。胆汁の分泌は2段階で生じると考えることができる。最初に、肝細胞が胆汁を毛細胆管に分泌し、そこから胆汁が胆管に流れ込み、この胆汁は、大量の胆汁酸、コレステロール、およびその他の有機分子を含む。次に、胆汁が胆管を流れるときに、胆管上皮細胞からの水っぽい、重炭酸塩に富む分泌物の添加によって胆汁が修飾される。胆汁は、胆嚢に貯蔵されている間に、通常5倍に濃縮される。

【0104】

胆汁の流れは空腹時に最も少なく、その大部分は濃縮のために胆嚢に向けられる。摂取した食事の粥状液が小腸に入ると、酸と部分的に消化された脂肪とタンパク質がコレシストキニンおよびセクレチンの分泌を刺激し、これらは両方とも胆汁の分泌と流れに重要である。コレシストキニン（コレシスト＝胆嚢およびキニン＝運動）は、胆嚢および総胆管の収縮を刺激するホルモンであり、結果として腸への胆汁の送達をもたらす。コレシストキニンの放出のための最も強力な刺激は、十二指腸における脂肪の存在である。セクレチンは十二指腸の酸に反応して分泌されるホルモンであり、胆管細胞を刺激して重炭酸塩と水を分泌し、それによって胆汁の量を増やして腸への流出を増加させる。

【0105】

胆汁酸／塩はコレステロールの誘導体である。食事の一部として摂取された、あるいは肝臓での合成に由来するコレステロールは、肝細胞で胆汁酸／塩に変換される。このような胆汁酸／塩の例には、コール酸およびケノデオキシコール酸が含まれ、これらは次にアミノ酸（グリシンまたはタウリンなど）に抱合され、毛細胆管に活発に分泌される抱合形態を生成する。ヒトで最も豊富な胆汁酸塩はコール酸とデオキシコール酸であり、それらは通常、グリシンまたはタウリンのいずれかと抱合され、それぞれグリココール酸またはタウロコール酸を生成する。

【0106】

遊離コレステロールは水溶液には実質的に不溶性であるが、胆汁中では胆汁酸／塩および脂質の存在によって可溶性になる。胆汁酸／塩の肝臓合成は、体内でのコレステロール分解の大部分を占める。ヒトの場合、毎日約500mgのコレステロールが胆汁酸／塩に変換され、胆汁中に排出される。したがって、胆汁への分泌は、コレステロールを除去するための主要な経路である。毎日大量の胆汁酸／塩が腸に分泌されるが、体から失われるのは比較的少量である。これは、十二指腸に送達された胆汁酸／塩の約95%が、「腸肝循環」として知られるプロセスによって回腸内の血液に吸収されて戻るためである。

【0107】

回腸からの静脈血はまっすぐに門脈に入り、したがって肝臓の類洞を通過する。肝細胞は、類洞血液から胆汁酸／塩を非常に効率的に抽出し、健康な肝臓から体循環に逃げることはほとんどない。次に、胆汁酸／塩は肝細胞を横切って輸送され、毛細胆管に再分泌される。この腸肝循環の正味の効果は、各胆汁酸塩分子が約20回、多くの場合1回の消化段階中に2～3回再利用されることである。胆汁生合成はコレステロールの主要な代謝運

10

20

30

40

50

命を表しており、平均的な成人が代謝過程で消費するコレステロールの約 800 mg / 日の半分以上を占めている。これに比べて、ステロイドホルモンの生合成は 1 日あたり約 50 mg のコレステロールしか消費しない。1 日あたり 400 mg をはるかに超える胆汁酸塩が必要であり、腸に分泌され、これは、胆汁酸塩をリサイクルさせることによって達成される。小腸の上部領域に分泌される胆汁酸塩のほとんどは、小腸の下端でそれらが乳化させた食事性脂質とともに吸収される。それらは食事性脂質から分離され、再利用のために肝臓に戻される。したがって、リサイクルにより、毎日 20 ~ 30 g の胆汁酸塩が小腸に分泌されることを可能にする。

【0108】

胆汁酸／塩は両親媒性であり、コレステロール由来の部分は疎水性（脂溶性）部分と極性（親水性）部分の両方を含むが、アミノ酸抱合体は一般に極性で親水性である。この両親媒性により、胆汁酸／塩が 2 つの重要な機能：脂質凝集体の乳化と、水性環境への脂質の可溶化および輸送：を実行することが可能となる。胆汁酸／塩は、食事性脂肪の粒子に対して洗剤作用があり、脂肪球を分解または乳化させる。乳化は、脂肪滴の内部にアクセスできないリパーゼによる消化に利用可能な脂肪の表面積を大幅に増加させるため、重要である。さらに、胆汁酸／塩は脂質担体であり、ミセルを形成することによって多くの脂質を可溶化することができ、脂溶性ビタミンの輸送および吸収に重要である。

【0109】

本明細書で使用される「非全身性」または「最小限に吸収される」という用語は、投与された化合物の低い全身性バイオアベイラビリティおよび／または吸収を指す。いくつかの実施形態において、非全身性化合物は、実質的に全身的に吸収されない化合物である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の A S B T I 組成物は、A S B T I を遠位回腸、結腸、および／または直腸に送達し、全身的に送達しない（例えば、A S B T I のかなりの部分は全身的に吸収されない）。いくつかの実施形態において、非全身性化合物の全身吸収は、投薬量の < 0.1 %、< 0.3 %、< 0.5 %、< 0.6 %、< 0.7 %、< 0.8 %、< 0.9 %、< 1 %、< 1.5 %、< 2 %、< 3 %、または < 5 %（重量 % または mol %）である。いくつかの実施形態において、非全身性化合物の全身吸収は、投薬量の 10 % 未満（< 10 %）である。いくつかの実施形態において、非全身性化合物の全身吸収は、投薬量の 15 % 未満（< 15 %）である。いくつかの実施形態において、非全身性化合物の全身吸収は、投薬量の 25 % 未満（< 25 %）である。別のアプローチでは、非全身性 A S B T I は、全身性 A S B T I（例えば、化合物 100 A、100 C）の全身性バイオアベイラビリティと比較してより低い全身性バイオアベイラビリティを有する化合物である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される非全身性 A S B T I のバイオアベイラビリティは、全身性 A S B T I（例えば、化合物 100 A、100 C）のバイオアベイラビリティの < 30 %、< 40 %、< 50 %、< 60 %、または < 70 % である。

【0110】

別の代替アプローチでは、本明細書に記載の組成物は、A S B T I の投薬量の 10 % 未満を全身的に送達するように処方（製剤化）される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、A S B T I の投薬量の 20 % 未満を全身的に送達するように処方される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、A S B T I の投薬量の 30 % 未満を全身的に送達するように処方される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、A S B T I の投薬量の 40 % 未満を全身的に送達するように処方される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、A S B T I の投薬量の 50 % 未満を全身的に送達するように処方される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、A S B T I の投薬量の 60 % 未満を全身的に送達するように処方される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、A S B T I の投薬量の 70 % 未満を全身的に送達するように処方される。いくつかの実施形態において、全身吸収は、総循環量、投与後にクリアランスされた量などを含む、任意の適切な方法で決定される。

10

20

30

40

50

【0111】

「任意選択で置換された」または「置換された」という用語は、参照された基が1つまたは複数の追加の基で置換されることを意味する。特定の実施形態において、1つまたは複数の追加の基は、アミド、エステル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式 (heteroalicyclic)、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、エステル、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、アルコイル (alkoyl)、アルコイルオキシ (alkoyloxo)、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミドから個別におよび独立して選択される。

10

【0112】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基への言及は、「飽和アルキル」および／または「不飽和アルキル」を含む。アルキル基は、飽和か不飽和かにかかわらず、分岐、直鎖、または環状の基を含む。ほんの一例として、アルキルには、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれる。いくつかの実施形態では、アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ターシャリーブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれるが、これらに決して限定されない。「低級アルキル」は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。「ヘテロアルキル」基は、アルキル基の炭素のいずれか1つが、適切な数の水素原子が結合したヘテロ原子（例えば、 CH_2 基を NH 基または O 基）で置き換えられる。

20

【0113】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれかは、アルキルからの第2の水素原子の引き抜きによりアルキレンになり得る。一態様では、アルケレンは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンである。別の側面では、アルキレンは $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。典型的なアルキレン基には、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0114】

「アルコキシ」基は、(アルキル) $O-$ 基を指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義される通りである。

【0115】

「アルキルアミン」という用語は、 $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、ここで、アルキルは本明細書で定義される通りであり、 x および y は、 $x=1$ 、 $y=1$ および $x=2$ 、 $y=0$ の群から選択される。 $x=2$ の場合、アルキル基は、任意選択で、それらが結合している窒素と一緒に環式環系を形成する。

【0116】

「アミド」は、式 $-C(O)NHR$ または $-NHC(O)R$ を有する化学部分であり、ここで、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）およびヘテロ脂環式（環炭素を介して結合）から選択される。

40

【0117】

「エステル」という用語は、式 $-C(=O)OR$ を有する化学部分を指し、ここで、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ脂環式からなる群より選択される。

【0118】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、環を形成する各原子が炭素原子である芳香環を指す。本明細書に記載のアリール環には、5個、6個、7個、8個、9

50

個、または9個より多い炭素原子を有する環が含まれる。アリール基は任意選択で置換され得る。アリール基の例には、フェニル、およびナフタレニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0119】

「芳香族」という用語は、 $4n + 2\pi$ 電子を含む非局在化 π 電子系を有する平面環を指し、ここで、 n は整数である。芳香環は、5個、6個、7個、8個、9個、10個、または10個より多い原子から形成され得る。芳香族は任意選択で置換され得る。「芳香族」という用語は、炭素環式アリール（「アリール」、例えば、フェニル）および複素環式アリール（または「ヘテロアリール」もしくは「ヘテロ芳香族」）基（例えば、ピリジン）の両方を含む。この用語は、単環式または縮合環多環式（すなわち、隣接する炭素原子の対を共有する環）の基を含む。

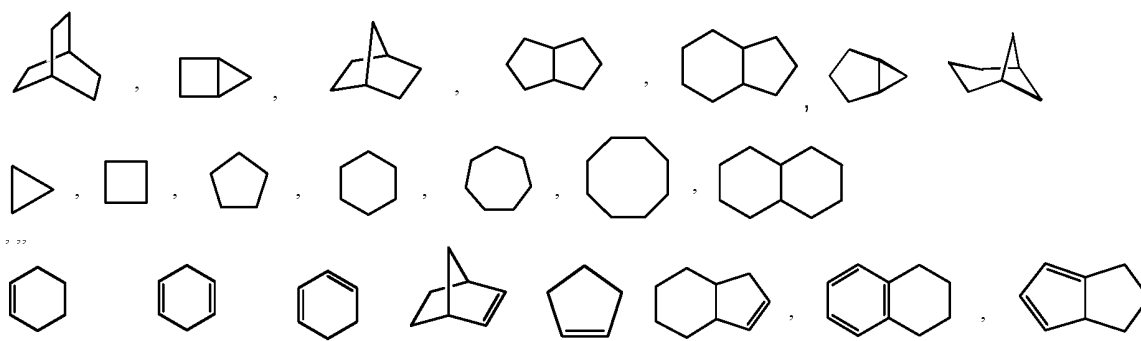
10

【0120】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する各原子（すなわち、骨格原子）は炭素原子である。様々な実施形態において、シクロアルキルは飽和しているか、または部分的に不飽和である。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、芳香環と縮合される。シクロアルキル基には、3～10個の環原子を有する基が含まれる。シクロアルキル基の例示的な例には、以下の部分などが含まれるが、これらに限定されない：

【化2】

20



30

単環式シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0121】

「ヘテロシクロ」という用語は、それぞれO、S、およびNから選択される1～4個の環ヘテロ原子を含むヘテロ芳香族（または複素芳香族）およびヘテロ脂環式（または複素脂環式）基を指す。特定の例において、各ヘテロシクリル（または複素環）基は、その環系に4～10個の原子を有し、ただし、前記基の環は、2つの隣接するOまたはS原子を含まないことを条件とする。非芳香族複素環基には、その環系に3個の原子を有する基が含まれるが、芳香族複素環基は、その環系に少なくとも5個の原子を持たなければならない。複素環基には、ベンゾ縮合環系が含まれる。3員複素環基の例は、アジリジニル（アジリジンに由来）である。4員複素環基の例は、アゼチジニル（アゼチジンに由来）である。5員複素環基の例はチアゾリルである。6員複素環基の例はピリジリルであり、10員複素環基の例はキノリニルである。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルフォリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル（oxepanyl）、チエパニル（thiepanyl）、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキ

40

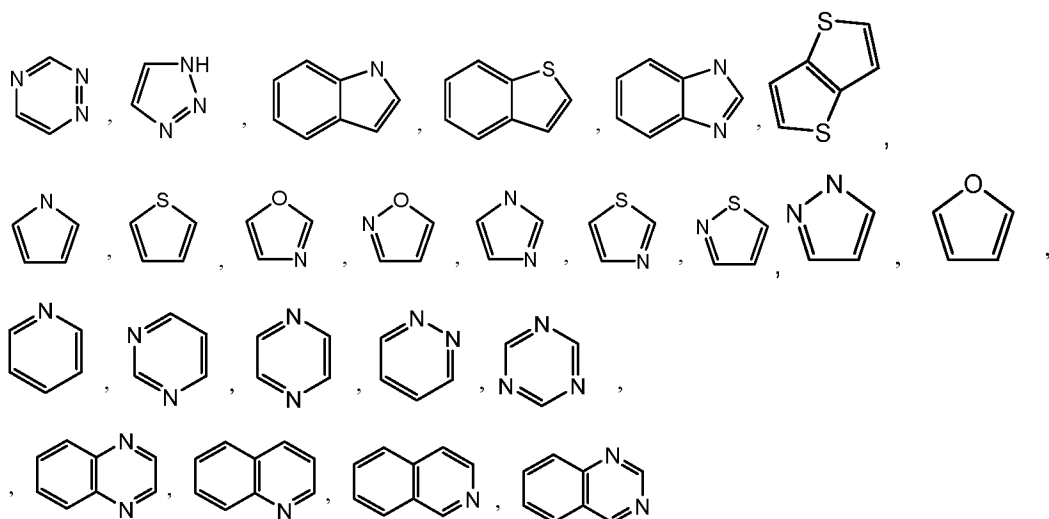
50

サニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリルおよびキノリジニルである。芳香族複素環基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。

【0122】

「ヘテロアリアル」あるいは代わりに、「ヘテロ芳香族（または複素芳香族）」という用語は、窒素、酸素および硫黄から選択される1つまたは複数の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリアル」部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。特定の実施形態において、ヘテロアリアル基は、単環式または多環式である。ヘテロアリアル基の例示的な例には、以下の部分などが含まれる：

【化3】



【0123】

「ヘテロ脂環式（または複素脂環式）」基、あるいは「ヘテロシクロ」基は、シクロアルキル基を指し、少なくとも1つの骨格環原子が、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。様々な実施形態において、ラジカルは、アリアルまたはヘテロアリアルを有する。非芳香族複素環とも呼ばれるヘテロシクロ基の実例には、以下のものなどが含まれる：

10

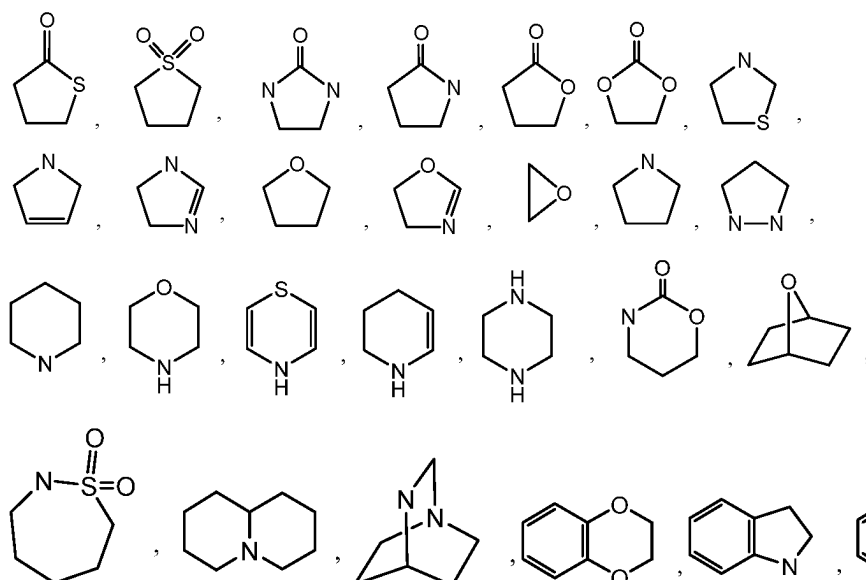
20

30

40

50

【化 4】



10

ヘテロ脂環式という用語はまた、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含むがこれらに限定されない炭水化物のすべての環形態を含む。

20

【0124】

「ハロ」または代わりに「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【0125】

「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」という用語は、1つまたは複数のハロゲンで置換されたアルキルおよびアルコキシ構造を含む。基に2つ以上のハロゲンが含まれる実施形態では、ハロゲンは同じであるか、または異なる。「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語は、それぞれ、ハロアルキルおよびハロアルコキシ基を含み、ハロはフッ素である。

30

【0126】

「ヘテロアルキル」という用語には、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、またはそれらの組み合わせから選択される1つまたは複数の骨格鎖原子を有する、任意選択で置換されたアルキル、アルケニルおよびアルキニルラジカルが含まれる。特定の実施形態において、ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に置かれる。例には、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ など、最大2つのヘテロ原子が連続している。

40

【0127】

「シアノ」基は、 $-\text{CN}$ 基を指す。

【0128】

「イソシアナート」基は、 $-\text{NCO}$ 基を指す。

【0129】

「チオシアナート」基は、 $-\text{CNS}$ 基を指す。

【0130】

50

「イソチオシアナート」基は、 $-NCS$ 基を指す。

【0131】

「アルコイルオキシ (Alkoyloxy)」は、 $RC(=O)O-$ 基を指す。

【0132】

「アルコイル (Alkoyl)」は、 $RC(=O)-$ 基を指す。

【0133】

本明細書で使用される「調節する (modulate)」という用語は、何らかの影響を与えることを指す (例えば、特定のレベルを増加する、増強する、または維持する)。

【0134】

「任意選択で置換された」または「置換された」という用語は、参照される基が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アラルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、アリールチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、 $C_2 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ アシルオキシ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、およびアミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキルアミノを含む)、ならびにそれらの保護された誘導体から個別におよび独立して選択される1つまたは複数の追加の基で置換されてもよいことを意味する。例として、任意選択的な置換基は $L^S R^S$ であってよく、ここで、各 L^S は、結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-$ 、または $-(C_2 \sim C_6 \text{アルケニル})-$ から独立して選択され；各 R^S は、 H 、($C_1 \sim C_4$ アルキル)、($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、ヘテロアリール、アリール、および $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルから独立して選択される。任意選択で置換された非芳香族基は、1つまたは複数のオキソ ($=O$) で置換され得る。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に知られており、上記のGreene and Wutsなどの参考文献に見つけることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるアルキル基は、任意選択で、2つの隣接する炭素原子に接続された O で置換される (すなわち、エポキシドを形成する)。

【0135】

ASBT阻害剤

本発明の方法の様々な実施形態において、ASBT阻害剤が対象に投与される。ASBT阻害剤 (ASBTI) は、遠位回腸、結腸および／または直腸を含む消化管 (GI) 遠位部での胆汁酸のリサイクルを低減または阻害する。頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体の阻害は、胆汁酸の腸肝循環を妨害し、より多くの胆汁酸が糞便に排泄される結果となり (図1を参照されたい)、全身的に胆汁酸レベルの減少をもたらし、それにより胆汁酸が媒介する肝障害および関連する影響及び合併症を低減する。特定の実施形態では、ASBTIは全身的に吸収される。特定の実施形態では、ASBTIは全身的に吸収されない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるASBTIは、非全身性であるように修飾または置換される (例えば、 $-L-K$ 基で)。特定の実施形態において、任意のASBT阻害剤は、1つまたは複数の荷電基 (例えば、 K)、および任意選択で、1つまたは複数のリンカー (例えば、 L) で修飾または置換されてよく、ここで、 L および K は、本明細書で定義される通りである。

【0136】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に適したASBTIは、式Iの化合物、ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体である：

10

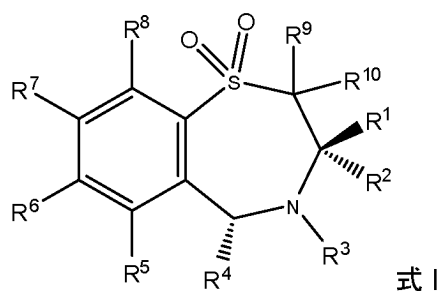
20

30

40

50

【化5】



10

式中、

R^1 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は水素または基 OR^{11} であり、ここで R^{11} は、水素、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカルボニル基であり；

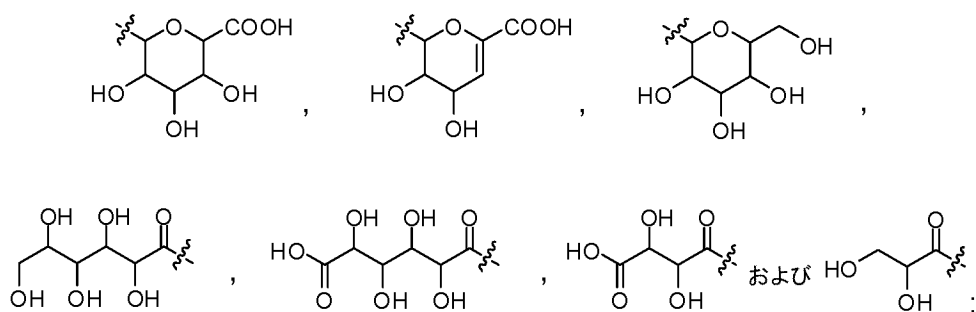
R^4 は、ピリジルまたは任意選択で置換されたフェニルもしくは $-L_z-K_z$ であり；ここで、 z は 1、2、または 3 であり；各 L は、独立して、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アミノアルキル基、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を妨げる部分であり；

20

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は同じまたは異なっており、それぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、 R^5 -アセチリド、 OR^{15} 、任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $O(CH_2)_pN+R^{12}R^{13}R^{14}$ 、および $-W-R^{31}$ から選択され、ここで、 W は O または NH であり、 R^{31} は、

30

【化6】



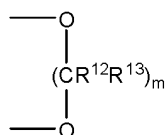
40

から選択され、ここで、 p は 1～4 の整数であり、 n は 0～3 の整数であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、水素および任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択され；あるいは、

R^6 と R^7 は連結されて基

50

【化 7】



を形成し、ここで、 R^{12} および R^{13} は前述のとおりであり、 m は 1 または 2 であり；
 R^9 および R^{10} は同じまたは異なっており、それぞれ、水素または C_{1-6} アルキルから選択される。

10

【0137】

方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物は、

R^1 が直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 が直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 が水素または基 OR^{11} であり、ここで、 R^{11} は水素、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカルボニル基であり；

R^4 が任意選択で置換されたフェニルであり；

R^5 、 R^6 および R^8 が、水素、任意選択でフッ素により置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、またはヒドロキシから独立して選択され；

20

R^7 が、ハロゲン、シアヌ、 R^{15} -アセチリド、 OR^{15} 、任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、 COR^{15} 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})_2$ 、 OCOR^{15} 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 HNCN 、 $\text{CH}_2\text{OR}^{15}$ 、 CHO 、 $(\text{CH}_2)_p\text{CN}$ 、 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 NHCOCF_3 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$ 、 $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{R}^{15}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、および $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ から選択され、ここで、 n 、 p 、および R^{12} から R^{15} は、上記で定義されたとおりであり；

ただし、 $\text{R}^5 \sim \text{R}^8$ のうち少なくとも 2 つは水素ではないことを条件とする；
 化合物、その塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体である。

30

【0138】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

R^1 が直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 が直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 が水素または基 OR^{11} であり、ここで、 R^{11} は水素、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカルボニル基であり；

R^4 が非置換フェニルであり；

R^5 が水素またはハロゲンであり；

R^6 および R^8 が、水素、任意選択でフッ素により置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、またはヒドロキシから独立して選択され；

40

R^7 が、 OR^{15} 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$ 、 OCOR^{15} 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$ 、 $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、および $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ から選択され、ここで、 p は 1~4 の整数であり、 n は 0~3 の整数であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、水素、および任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

R^9 および R^{10} が、同じまたは異なっており、それぞれ水素または C_{1-6} アルキルから選択される；

化合物、ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体である。

【0139】

50

方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物は、

R^1 が、メチル、エチルまたは n -プロピルであり；

R^2 が、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチルまたは n -ペンチルであり；

R^3 が、水素または基 OR^{11} であり、ここで、 R^{11} は水素、任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキルカルボニル基であり；

R^4 が非置換フェニルであり；

R^5 が水素であり；

R^6 および R^8 が、水素、任意選択でフッ素により置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、またはヒドロキシから独立して選択され；

R^7 が、 OR^{15} 、 $S(O)_n R^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_n R^{15}$ 、 $O(CH_2)_p SO_3 R^{15}$ 、 $O(CH_2)_p NR^{12}R^{13}$ 、および $O(CH_2)_p N^+R^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され、ここで、 p は 1~4 の整数であり、 n は 0~3 の整数であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、水素、および任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

R^9 および R^{10} が、同じまたは異なっており、それぞれが水素または C_{1-6} アルキルから選択される；

化合物、ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体である。

【0140】

方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物は、

R^1 が、メチル、エチルまたは n -プロピルであり；

R^2 が、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチルまたは n -ペンチルであり；

R^3 が、水素または基 OR^{11} であり、ここで、 R^{11} は、水素、任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキルカルボニル基であり；

R^4 が非置換フェニルであり；

R^5 が水素であり；

R^6 が、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、またはヒドロキシであり；

R^7 が OR^{15} であり、ここで、 R^{15} は水素、または任意選択で置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^8 が水素またはハロゲンであり；

R^9 と R^{10} が、同じまたは異なっており、それぞれ水素または C_{1-6} アルキルから選択される；

化合物、ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体である。

【0141】

方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物は、

(3R, 5R) - 3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド；

(3R, 5R) - 3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-オール1, 1-ジオキシド；

(±) - トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド；

(±) - トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-5-フェニル-1, 4, -ベンゾチアゼピン-4-オール1, 1-ジオキシド；

(3R, 5R) - 7-ブromo-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド；

(3R, 5R) - 7-ブromo-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-オール1, 1-ジオキシド；

(3R, 5R) - 3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェ

10

20

30

40

50

ニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-7, 8-ジオール1, 1-ジオキシド;

(3R, 5R)-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-7-オール1, 1-ジオキシド;

(3R, 5R)-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7-メトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-オール1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-オール1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4, 8-ジオール;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-チオール1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-スルホン酸1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8, 9-ジメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

(3R, 5R)-3-ブチル-7, 8-ジエトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-8-エトキシ-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-イソプロポキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド塩酸塩;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-カルバルデヒド-1, 1-ジオキシド;

3, 3-ジエチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

3, 3-ジエチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

3, 3-ジエチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4, 8-ジオール1, 1-ジオキシド;

(RS)-3, 3-ジエチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-7, 8-ジメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-8-エトキシ-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-オール-1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-イソプロポキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-オール1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8, 9-トリメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-オール1, 1-ジオキシド;

(3R, 5R)-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-4, 7, 8-トリオール1, 1-ジオキシド;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4, 7, 8-トリメトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン1, 1-ジオキシド;

3, 3-ジエチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-オール1, 1-ジオキシド;

3, 3-ジエチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7-メトキシ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-オール1, 1-ジオキシド;

3, 3-ジブチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチア

10

20

30

40

50

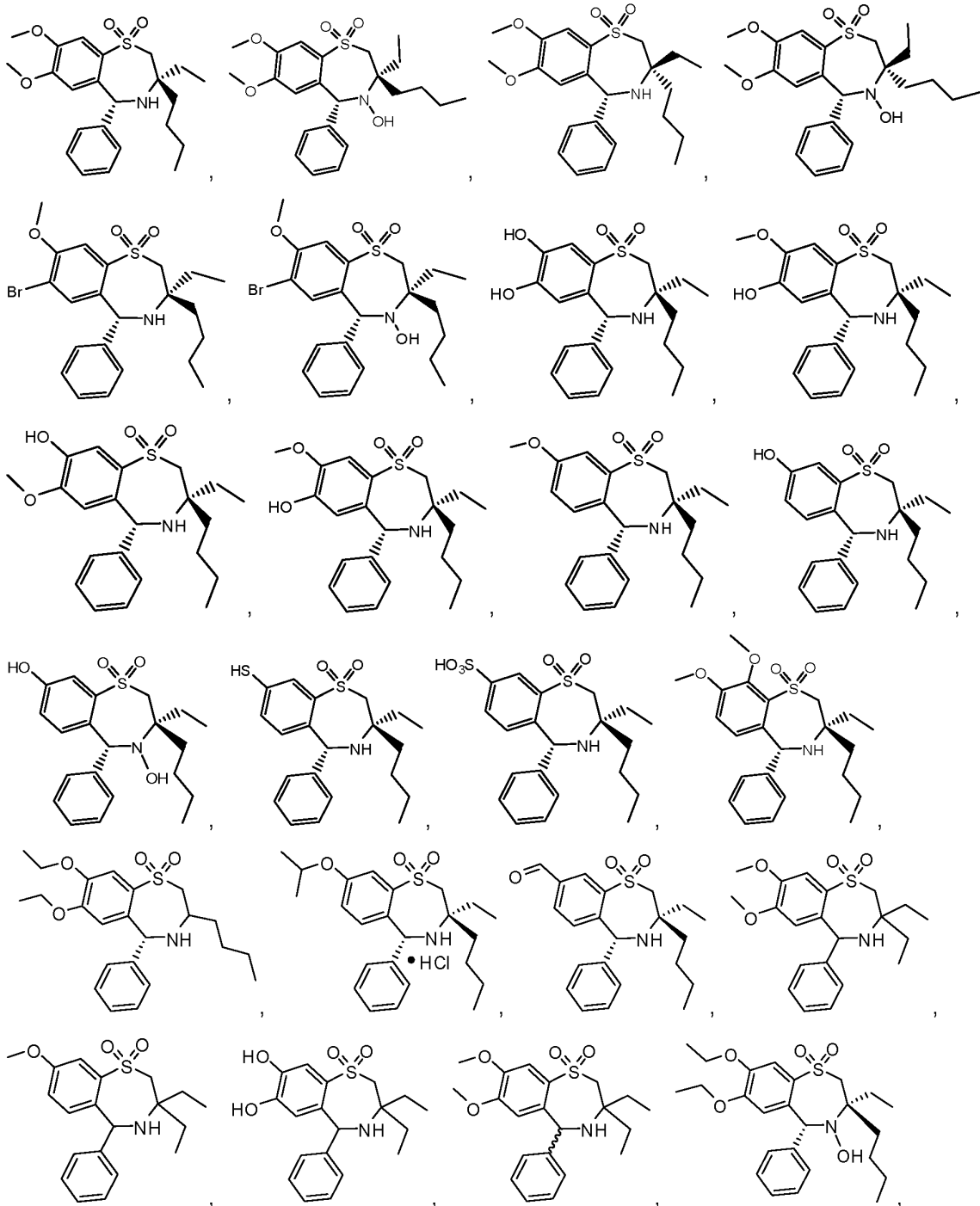
ゼピン-8-オール1, 1-ジオキソド ;

(±)-トランス-3-ブチル-3-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 1-ジオキソ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-イル硫酸水素塩 ; または
3, 3-ジエチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 1-ジオキソ-5-フェニル-1, 4-ベンゾチアゼピン-8-イル硫酸水素塩である。

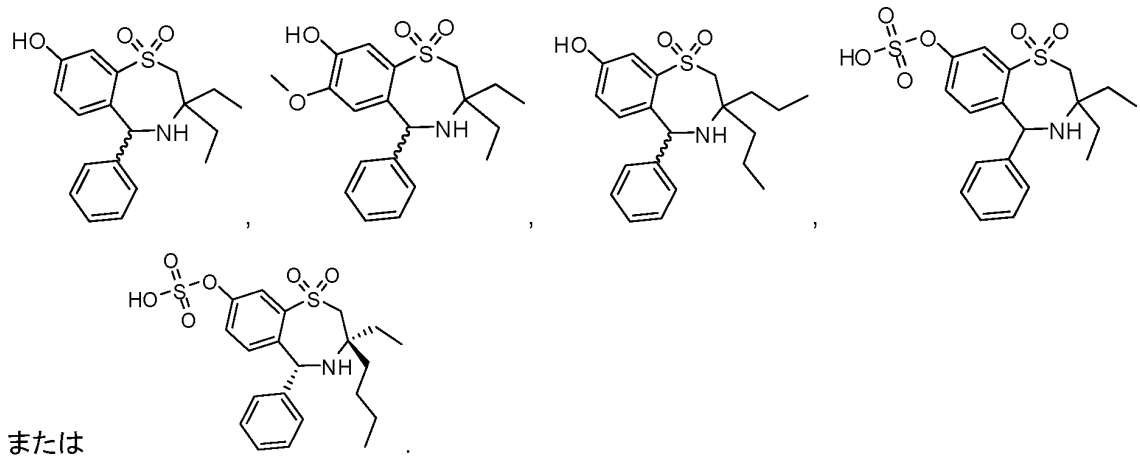
【0142】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、

【化8-1】



【化 8 - 2】



10

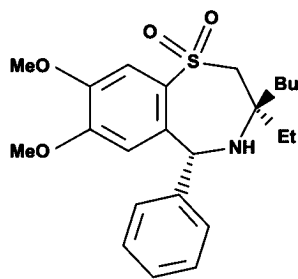
である。

【 0 1 4 3】

方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物は、

【化 9】

20



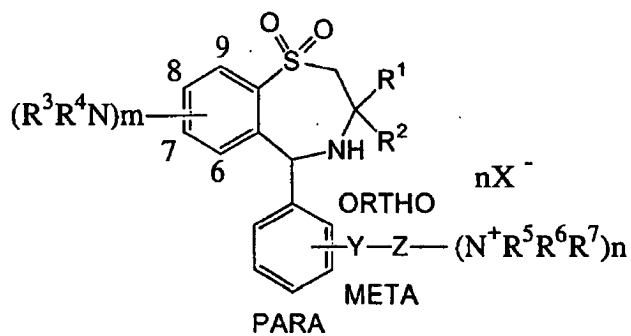
30

である。

【 0 1 4 4】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、

【化 1 0】



40

で示される構造ではなく、

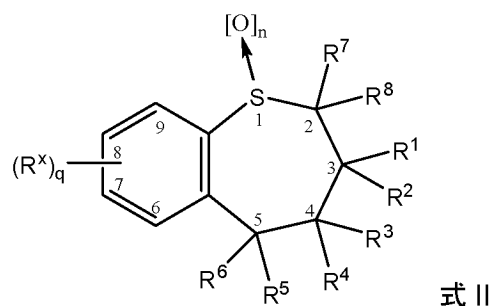
式中、 m は 1 または 2 の整数を表し、 R^3 および R^4 は互いに異なっていてもよく、それぞれが 1 ～ 5 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。

50

【 0 1 4 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に適した A S B T I は、式 I I の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグである：

【 化 1 1 】



式中、

q は 1 ～ 4 の整数であり；

n は 0 ～ 2 の整数であり；

R¹ および R² は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、（ポリアルキル）アリール、およびシクロアルキルからなる群より独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、（ポリアルキル）アリール、およびシクロアルキルは、任意選択で、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹⁰R^wA⁻、SR⁹、S⁺R⁹R¹⁰A⁻、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ、およびCONR⁹R¹⁰からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されてよく；

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、（ポリアルキル）アリール、およびシクロアルキルは、任意選択で、1 つまたは複数の炭素が O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、またはフェニレンにより置き換えられてよく；

ここで、R⁹、R¹⁰、および R^w は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロシクリル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、およびアルキルアンモニウムアルキルからなる群より独立して選択され；または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素と一緒に C₃ ～ C₁₀ シクロアルキルを形成し；

R³ および R⁴ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルオキシ、アリール、複素環、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、および SO₃R⁹ からなる群より独立して選択され、ここで、R⁹ および R¹⁰ は上記で定義された通りであり；または

R³ および R⁴ は一緒に、=O、=NOR¹¹、=S、=NNR¹¹R¹²、=NR⁹、または =CR¹¹R¹² であり、

ここで、R¹¹ および R¹² は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、複素環（heterocycle）、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ、および CONR⁹R¹⁰ からなる群より独立して選択され、ここで、R⁹ および R¹⁰ は上記で定義したとおりであり、ただし、R³ と R⁴ の両方が OH、NH₂、および SH であることはできないことを条件とし、あるいは、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒になって環状環を形成し；

R^5 および R^6 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、四級複素環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、および $-L_z-K_z$ からなる群より独立して選択され；

ここで、 z は 1、2、または 3 であり；各 L は、独立して、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アミノアルキル基、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を妨げる部分であり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、四級複素環、および四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、および $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる基から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されてよく、

ここで：

A^- は薬学的に許容される陰イオンであり、 M は薬学的に許容される陽イオンであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、 OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 、および $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されてよく；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、任意選択で、1 つまたは複数の炭素が O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 、またはフェニレンで置き換えられてよく、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、四級複素環、四級ヘテロアリール、四級ヘテロアリールアルキル、および $-G-T-V-W$ からなる群より独立して選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、複素環、およびポリアルキルは、任意選択で、1 つまたは複数の炭素が O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、 $C_2 \sim C_7$ ポリオール、アミノ酸、ペプチド、またはポリペプチドで置き換えられてよく、

G 、 T および V はそれぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、置換または非置換アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-N(H)-$ アルキル、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換の複素環、置換または非置換カルボキシアリル、置換または非置換カルボアルコキシアリル、または置換または非置換シクロアルキルであり、

W は、4 級複素環、4 級ヘテロアリール、4 級ヘテロアリールアルキル、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $OS(O)_2OM$ 、または $S^+R^9R^{10}A^-$ であ

り、

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、任意選択で、スルホアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、および $C(O)OM$ からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換されてよく、

ここで、 R^{16} および R^{17} は、 R^9 および M を構成する置換基から独立して選択され；あるいは

R^{14} および R^{15} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環状環を形成し；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

R^7 および R^8 は、水素およびアルキルからなる群より独立して選択され；

1つまたは複数の R^x は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシルオキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、ポリエーテル、四級複素環、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}R^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、および炭水化物からなる群より独立して選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、複素環、アシルオキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級複素環、および四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、または $C(O)M$ でさらに置換されてよく；

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、複素環、ヘテロアリール、アルキルからなる群より選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、複素環、ヘテロアリール、アルキル、四級複素環、および四級ヘテロアリールは、任意選択で、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_3R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、および $C(O)OM$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されてよく、

R^x では、1つまたは複数の炭素は、任意選択で、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテル、またはポリアルキルで置き換えられてよく、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、および炭水化物において、1つまたは複数の炭素は、任意選択で、 O 、 NR^9 、 $R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、または $P(O)R^9$ によって置き換えられてよく；

ここで、四級複素環および四級ヘテロアリールは、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}$

10

20

30

40

50

R^{14} 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、および $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換されてよく；

ただし、

R^5 と R^6 の両方が水素またはSHであることはできず；

R^5 または R^6 がフェニルの場合、 R^1 または R^2 の1つだけがHであり；

$q=1$ でかつ R^x がスチリル、アニリド、またはアニリノカルボニルの場合、 R^5 または R^6 の1つだけがアルキルであることを条件とする。

【0146】

方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、

q が1～4までの整数であり；

n が2であり；

R^1 および R^2 が、H、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、およびアルキルチオからなる群より独立して選択され、

ここで、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、およびアルキルチオは、任意選択で、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ、および $CONR^9R^{10}$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されてよく；

各 R^9 および R^{10} が、それぞれ、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アシル、複素環、およびアリールアルキルからなる群より独立して選択され；

R^3 および R^4 が、H、アルキル、アシルオキシ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、および SO_2R^9 からなる群より独立して選択され、ここで、 R^9 および R^{10} は、上記で定義された通りであり；

R^{11} および R^{12} が、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、複素環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ、および $CONR^9R^{10}$ からなる群より独立して選択され、ここで、 R^9 および R^{10} は上記で定義された通りであり、ただし、 R^3 と R^4 の両方がOH、 NH_2 、およびSHであることはできないことを条件とし；あるいは、

R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒にあって、環状環を形成し；

R^5 および R^6 が、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環、および $-L_z-K_z$ からなる群より独立して選択され；ここで、 z は1または2であり；各Lは、独立して、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクロアルキルであり；各Kは、全身吸収を妨げる部分であり；

ここで、アルキル、アリール、シクロアルキル、および複素環は、アルキル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、および CR^{13} からなる群より独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されてよく、

ここで：

A^- が薬学的に許容される陰イオンであり、 M が薬学的に許容される陽イオンであり；

R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、四級複素環、四級ヘテロアリール、および四級ヘテロアリールアルキルからなる群より独立して選択され、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、任意選択で、四級複素環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、および $CONR^9R^{10}$ からなる群よ

10

20

30

40

50

り選択される1つまたは複数の基で置換されてよく；あるいは、

R^{14} および R^{15} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環状環を形成し；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

R^7 および R^8 が、水素およびアルキルからなる群より独立して選択され；

1つまたは複数の R^x が、H、アルキル、アシルオキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、 OR^{13} 、 NR^{13} 、 SR^{13} 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、および COR^{13} からなる群より独立して選択され；

ただし、

R^5 と R^6 の両方が水素であることはできず；

R^5 または R^6 がフェニルの場合、 R^1 または R^2 の1つだけがHであり；

$q=1$ で、かつ R^x がスチリル、アニリド、またはアニリノカルボニルの場合、 R^5 または R^6 の1つだけがアルキルである；

化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。

【0147】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

q が1であり；

n が2であり；

R^x が $N(CH_3)_2$ であり；

R^7 および R^8 が独立してHであり；

R^1 および R^2 がアルキルであり；

R^3 がHであり、かつ R^4 がOHであり；

R^5 がHであり、かつ R^6 が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、四級複素環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、および $-L_z-K_z$ からなる群より選択され；

ここで、 z は1、2、または3であり；各 L は、独立して、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アミノアルキル基、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を妨げる部分であり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、四級複素環、および四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、および $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる基から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されてよく、

ここで、 A^- は薬学的に許容される陰イオンであり、 M は薬学的に許容される陽イオンであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、 OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 、および $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群より選択される1つまたは複数の置換基で

10

20

30

40

50

さらに置換されてよく；

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、任意選択で、1つまたは複数の炭素がO、 NR^7 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^7\text{A}^-$ 、 PR^7 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 、またはフェニレンで置き換えられてよく、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリーール、アリーールアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリーール、四級複素環、四級ヘテロアリーール、四級ヘテロアリーールアルキル、および-G-T-V-Wからなる群より独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、複素環、およびポリアルキルは、任意選択で、1つまたは複数の炭素がO、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、PR、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ 、フェニレン、炭水化物、 $\text{C}_2\sim\text{C}_7$ ポリオール、アミノ酸、ペプチド、またはポリペプチドで置き換えられてよく、

G、TおよびVがそれぞれ独立して、結合、-O-、-S-、-N(H)-、置換または非置換アルキル、-O-アルキル、-N(H)-アルキル、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリーール、置換または非置換アリーールアルキル、置換または非置換アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換カルボキシアルキル、置換または非置換カルボアルコキシアルキル、または置換または非置換シクロアルキルであり、

Wが、4級複素環、4級ヘテロアリーール、4級ヘテロアリーールアルキル、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OM}$ 、または $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ であり、

R^9 および R^{10} が、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アリーールアルキル、およびアルキルアンモニウムアルキルからなる群より独立して選択され；

R^{11} および R^{12} が、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アリーールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、複素環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ、および $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ からなる群より独立して選択され、ここで、 R^9 および R^{10} は上記で定義された通りであり、ただし、 R^3 と R^4 の両方がOH、 NH_2 、およびSHであることはできないことを条件とし；あるいは

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒にあって、環状環を形成し；

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、任意選択で、スルホアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリーール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、および $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ からなる群より選択される1つまたは複数の基で置換されてよく、

ここで、 R^{16} および R^{17} は、 R^9 およびMを構成する置換基から独立して選択され；あるいは、

R^{14} および R^{15} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環状環を形成し；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、およびアリーールアルキルからなる群より選択される；

化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。

[0148]

いくつかの実施形態において、式 I I の化合物は、

q が 1 であり；

n が 2 であり；

R^x が $N(CH_3)_2$ であり；

R^7 および R^8 が独立して H であり；

R^1 および R^2 が独立して $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 が H であり、かつ R^4 が OH であり；

R^5 が H であり、かつ R^6 が、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、および $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群より独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されたアリールであり、

ここで、 A^- は薬学的に許容される陰イオンであり、M は薬学的に許容される陽イオンであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、 OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、CN、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 、および $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群より選択される 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されてよく、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、任意選択で、1 つまたは複数の炭素が O、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 、またはフェニレンで置き換えられてよく、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、四級複素環、四級ヘテロアリール、四級ヘテロアリールアルキル、および $-G-T-V-W$ からなる群より独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、複素環、およびポリアルキルは、任意選択で、1 つまたは複数の炭素が O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、PR、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、 $C_2 \sim C_7$ ポリオール、アミノ酸、ペプチド、またはポリペプチドで置き換えられてよく、

G、T および V が、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、置換または非置換アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-N(H)-$ アルキル、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換カルボキシアルキル、置換または非置換カルボアルコキシアルキル、または置換または非置換シクロアルキルであり、W が、4 級複素環、4 級ヘテロアリール、4 級ヘテロアリールアルキル、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $OS(O)_2OM$ 、または $S^+R^9R^{10}A^-$ であり、

R^9 および R^{10} が、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、およびアルキルアンモニウムアルキルからなる群より独立して選択され；

R^{11} および R^{12} が、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリーラルキル、アルケニラルキル、アルキニラルキル、複素環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ、および $CONR^9R^{10}$ からなる群より独立して選択され、ここで、 R^9 および R^{10} は上記で定義された通りであり、ただし、 R^3 と R^4 の両方が OH、 NH_2 、および SH であることはできないことを条件とし；あるいは、

R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒にあって、環状環を形成し；

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} が、任意選択で、スルホアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、および $C(O)OM$ からなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されてよく、

ここで、 R^{16} および R^{17} は、 R^9 および M を構成する置換基から独立して選択され；あるいは、

R^{14} および R^{15} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環状環を形成し；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、およびアリーラルキルからなる群より選択される；

化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。

【0149】

方法のいくつかの実施形態において、式 II の化合物は、

R^5 および R^6 が、H、アリール、複素環、四級複素環、および四級ヘテロアリールからなる群より独立して選択され、

ここで、アリール、ヘテロアリール、四級複素環および四級ヘテロアリールは、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリーラルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、および $L_z - K_z$ からなる群より選択される 1 つまたは複数の基で置換されてもよい、

化合物である。

【0150】

方法のいくつかの実施形態において、式 II の化合物は、

R^5 または R^6 が $-Ar-(R^y)_t$ であり、

t は 0 ～ 5 までの整数であり；

Ar は、フェニル、チオフェニル、ピリジル、ピペラジニル、ピペロニル、ピロリル、ナフチル、フラニル、アントラセニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンゾイソチアゾリルからなる群より選択され；

1 つまたは複数の R^y は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリーラルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)O$

10

20

30

40

50

M、 COR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、および $-\text{L}_z-\text{K}_z$ からなる群より独立して選択され；

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、オキソ、 CONR^7R^8 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^-$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリール、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 、および $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)\text{OR}^8$ および／またはフェニレンからなる群より選択される1つまたは複数の置換基でさらに置換されてもよく；

10

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、および複素環は、任意選択で、1つまたは複数の炭素がO、 NR^7 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^7\text{A}^-$ 、 PR^7 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 、またはフェニレンで置き換えられてよい、化合物である。

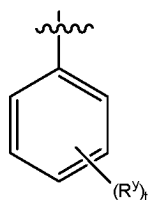
【0151】

方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、

R^5 または R^6 が、

【化12】

20



である化合物である。

【0152】

30

方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、 n が1または2である化合物である。方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、 R^1 および R^2 が独立してHまたは C_{1-7} アルキルである化合物である。方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、各 C_{1-7} アルキルが、独立して、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、またはイソブチルである化合物である。方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、 R^3 および R^4 が独立してHまたは OR^9 である化合物である。方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、 R^9 がHである化合物である。

【0153】

方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、1つまたは複数の R^x が、式IIのベンゾ環の7-、8-または9-の位置にある化合物である。この方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、 R^x が式IIのベンゾ環の7-の位置にある化合物である。方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、1つまたは複数の R^x が OR^{13} および $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ から独立して選択される化合物である。

40

【0154】

方法のいくつかの実施形態において、式IIの化合物は、

q が1または2であり；

n が2であり；

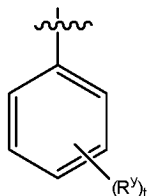
R^1 および R^2 がそれぞれアルキルであり；

R^3 がヒドロキシであり；

R^4 および R^6 が水素であり；

50

R⁵が式
【化13】



10

を有し；

式中、

tは0～5までの整数であり；

1つまたは複数のR^YはOR¹³またはOR¹³R¹⁴であり；

R¹³およびR¹⁴は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリー
ール、アリーールアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリーール、四級複素環、四級
ヘテロアリーール、および四級ヘテロアリーールアルキルからなる群より独立して選択され；

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、複素環、および
ポリアルキル基は、任意選択で、1つまたは複数の炭素がO、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、
S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、PR⁹、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、P(O)R⁹、フェニレ
ン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド、またはポリペプチドによって置き換えられてよく；

20

R¹³およびR¹⁴は、任意選択で、スルホアルキル、四級複素環、四級ヘテロアリーール
、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、
SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂
NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻、
およびC(O)OMからなる群より独立して選択される1つまたは複数の基で置換されて
もよく；

ここで、Aは薬学的に許容される陰イオンであり、Mは薬学的に許容される陽イオンで
あり、

30

R⁹およびR¹⁰は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリー
ール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アリーールアルキル、およびアルキルアンモ
ニウムアルキルからなる群より独立して選択され；

R¹¹およびR¹²は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アリーールア
ルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、複素環、カルボキシアルキル、カル
ボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹
、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ、および
CONR⁹R¹⁰からなる群より独立して選択され、ここで、R⁹およびR¹⁰は上記で定
義された通りであり、ただし、R³とR⁴の両方がOH、NH₂、およびSHであることは
できないことを条件とし；あるいは、

40

R¹¹およびR¹²は、それらが結合している窒素または炭素原子と一緒にあって、環状
環を形成し；

R¹⁶およびR¹⁷は、R⁹およびMを構成する置換基から独立して選択され；

R⁷およびR⁸が水素であり；

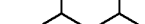
1つまたは複数のR^xが、アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ、およ
び-W-R³¹からなる群より独立して選択され、ここで、Wは、OまたはNHであり、R³¹
は、

50



















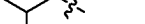




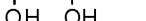
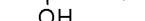




























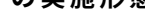
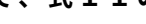
















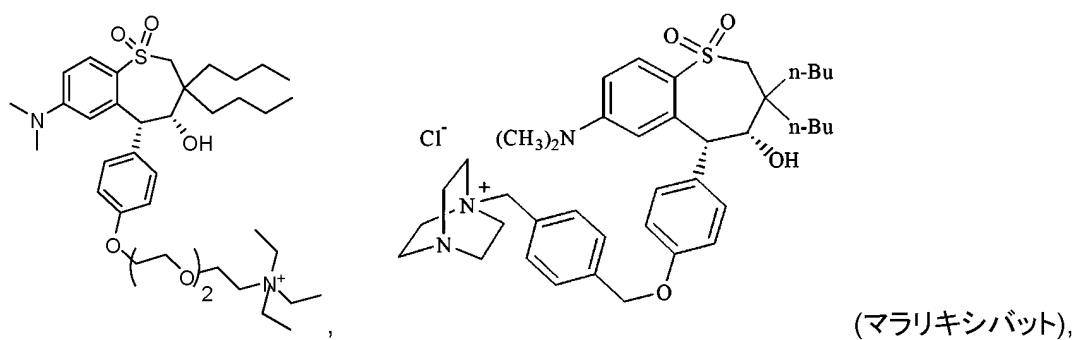




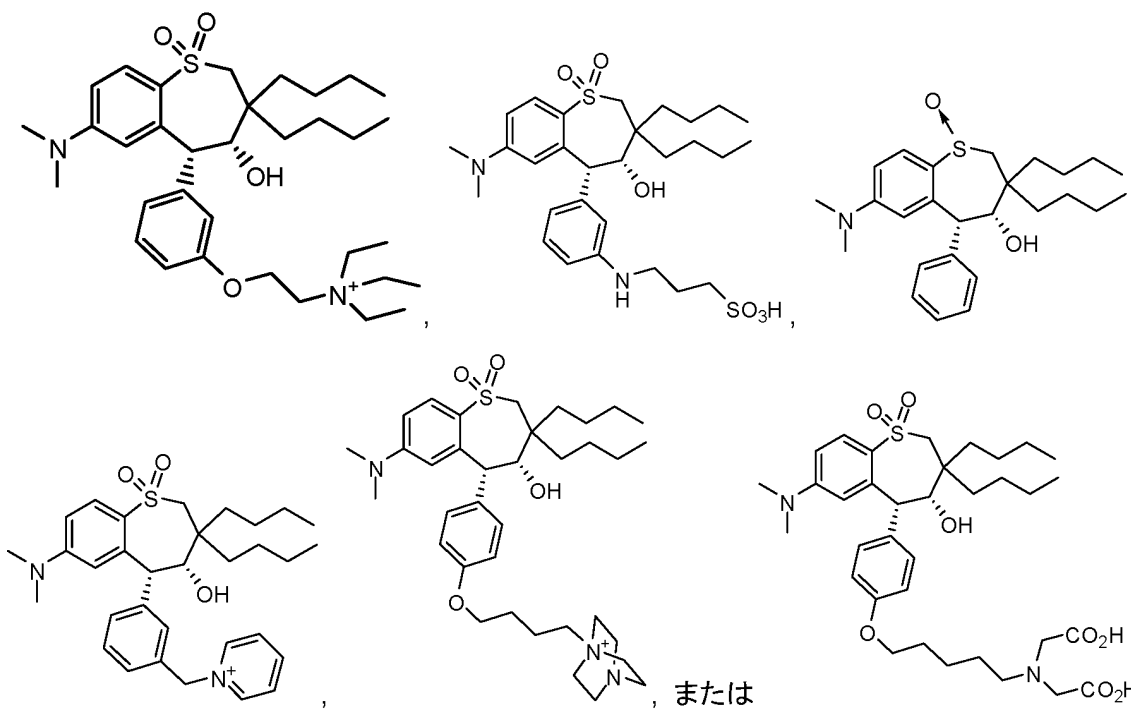


10

【化 1 5】



20



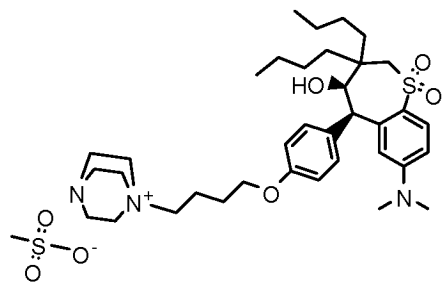
30

40

【 0 1 5 6 】

50

方法のいくつかの実施形態において、式ⅠⅠの化合物は、
【化１６】



10

である。

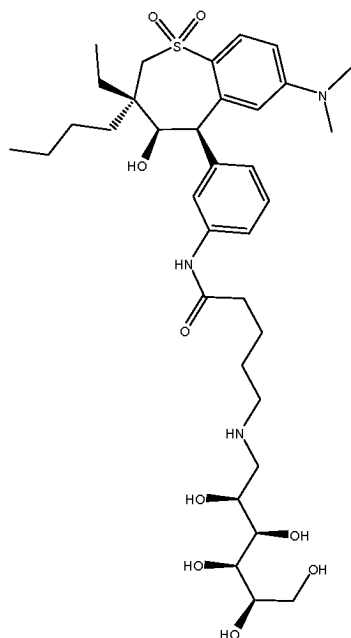
【０１５７】

特定の実施形態では、本明細書に記載の方法に適したＡＳＢＴⅠは、化合物１００Ｃの非全身性のアナログである。本明細書で提供される特定の化合物は、荷電基を含むように修飾または置換された化合物１００Ｃアナログである。特定の実施形態において、化合物１００Ｃアナログは、アンモニウム基（例えば、環状または非環状アンモニウム基）である荷電基で修飾または置換されている。特定の実施形態において、アンモニウム基は、第四級窒素を含む非プロトン性アンモニウム基である。

20

【０１５８】

いくつかの実施形態において、式ⅠⅠの化合物は、
【化１７】



30

である。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、式ⅠⅠの化合物は、１－[[５－[[３－[(３Ｓ,４Ｒ,５Ｒ)－３－ブチル－７－(ジメチルアミノ)－３－エチル－２,３,４,５－テトラヒドロ－４－ヒドロキシ－１,１－ジオキソド－１－ベンゾチエピン－５イル]フェニル]アミノ]－５－オキソペンチル]アミノ]－１－デオキシ－Ｄ－グルシトールまたはＳＡ

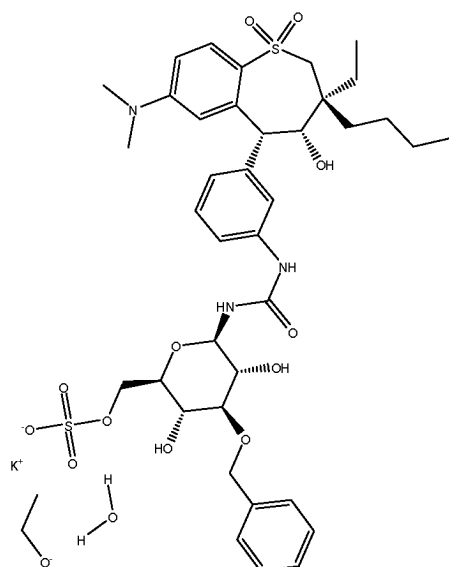
50

HMR1741（別名、BARI-1741）である。

【0160】

いくつかの実施形態において、式IIの化合物は、

【化18】



(ポリキシバットカリウム)

である。

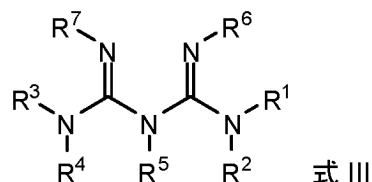
【0161】

いくつかの実施形態において、式IIの化合物は、カリウム（（2R, 3R, 4S, 5R, 6R）-4-ベンジルオキシ-6-〔3-〔3-（（3S, 4R, 5R）-3-ブチル-7-ジメチルアミノ-3-エチル-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕チエピン-5-イル）-フェニル〕-ウレイド〕-3,5-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル）硫酸塩エタノール付加物、水和物またはSAR548304B（別名、SAR-548304）である。

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に適したASBTIは、以下の式IIIの化合物、またはその薬学的に許容されるプロドラッグである：

【化19】



式 III

式中、

各R¹、R²は、独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、-C(=X)YR⁸、-YC(=X)R⁸、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または-L-Kであり；あるいは、R¹およびR²は、それらが結合している窒素と一緒に、任意選択でR⁸

により置換された3～8員環を形成し；

各 R^3 、 R^4 は、独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または $-L-K$ であり；

R^5 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキルであり、

10

各 R^6 、 R^7 は、独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または $-L-K$ であり；
あるいは、 R^6 と R^7 が一緒になって結合を形成し；

20

各 X は独立して、NH、S、またはOであり；

各 Y は独立して、NH、S、またはOであり；

R^8 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または $-L-K$ であり；

L は A_n であり、

各 A は独立して、 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクロアルキルであり；ここで、各 m は独立して0～2であり；

30

n は0～7であり；

K は全身吸収を妨げる部分であり；

ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、または R^4 の少なくとも1つは $-L-K$ であることを条件とする。

【0163】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^3 は $-L-K$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 は $-L-K$ である。

【0164】

40

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも1つはHである。特定の実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、アルキル、アリール、アルキルアリール、またはヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 はHである。いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 および R^7 はHである。いくつかの実施形態では、 R^6 および R^7 は一緒に結合を形成する。特定の実施形態では、 R^5 、 R^6 および R^7 は、H、アルキルまたはO-アルキルである。

【0165】

いくつかの実施形態では、 R^1 および R^3 は $-L-K$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 は $-L-K$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 は-

50

L-Kである。いくつかの実施形態において、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、3～8員環を形成し、環は、-L-Kで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^1 または R^2 または R^3 または R^4 は、任意選択で-L-Kにより置換されたアリールである。いくつかの実施形態において、 R^1 または R^2 または R^3 または R^4 は、任意選択で-L-Kにより置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 または R^2 または R^3 または R^4 は、任意選択で-L-Kにより置換されたアルキル-アリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 または R^2 または R^3 または R^4 は、任意選択で-L-Kにより置換されたヘテロアルキルである。

【0166】

いくつかの実施形態では、Lは $C_1 \sim C_7$ アルキルである。いくつかの実施形態では、Lはヘテロアルキルである。特定の実施形態において、Lは、 $C_1 \sim C_7$ アルキル-アリールである。いくつかの実施形態において、Lは、 $C_1 \sim C_7$ アルキル-アリール- $C_1 \sim C_7$ アルキルである。

10

【0167】

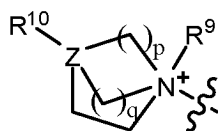
特定の実施形態において、Kは非プロトン性荷電基である。いくつかの特定の実施形態では、各Kはアンモニウム基である。いくつかの実施形態において、各Kは、環状非プロトン性アンモニウム基である。いくつかの実施形態において、各Kは、非環状非プロトン性アンモニウム基である。

【0168】

特定の実施形態において、各Kは、構造：

20

【化20】



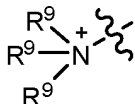
の環状非プロトン性アンモニウム基である；

【0169】

特定の実施形態において、各Kは、構造：

30

【化21】



の非環状非プロトン性アンモニウム基である；

これらの式中、p、q、 R^9 、 R^{10} およびZは、上記で定義された通りである。特定の実施形態では、pは1である。他の実施形態では、pは2である。さらなる実施形態では、pは3である。いくつかの実施形態では、qは0である。他の実施形態では、qは1である。他のいくつかの実施形態では、qは2である。

40

【0170】

化合物は、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $R^{11}SO_3^-$ 、 $(SO_3^- - R^{11} - SO_3^-)$ 、 $R^{11}CO_2^-$ 、 $(CO_2^- - R^{11} - CO_2^-)$ 、 $(R^{11})_2(P=O)O^-$ および $(R^{11})_2(P=O)O_2^{2-}$ から選択される1つ、2つ、3つまたは4つの陰イオン性対イオンをさらに含み、ここで、 R^{11} は上記で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、対イオンは、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $CH_2CO_2^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 、または $C_6H_5SO_3^-$ または $CO_2^- - (CH_2)_2 - CO_2^-$ である。いくつかの実施形態において、式

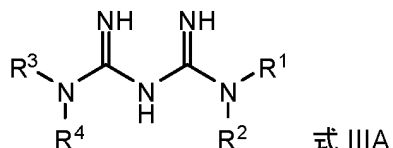
50

式 III の化合物は、1つのK基および1つの対イオンを有する。他の実施形態では、式 III の化合物は1つのK基を有し、式 III の化合物の2つの分子が1つの対イオンを有する。さらに他の実施形態では、式 III の化合物は、2つのK基および2つの対イオンを有する。いくつかの他の実施形態では、式 III の化合物は、2つのアンモニウム基を含む1つのK基、および2つの対イオンを有する。

【0171】

式 III A を有する化合物も本明細書に記載されている：

【化22】



10

式中：

各 R^1 、 R^2 は、独立して、H、置換または非置換アルキル、または $-L-K$ であり；あるいは、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、任意選択で R^8 により置換された3～8員環を形成し；

R^3 、 R^4 、 R^8 、 L 、および K は上記で定義されたとおりである。

20

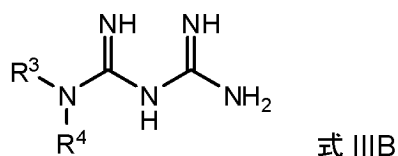
【0172】

式 III A の化合物のいくつかの実施形態では、 L は A_n であり、ここで、各 A は置換または非置換アルキル、あるいは置換または非置換ヘテロアルキルであり、 n は0～7である。式 III A の化合物の特定の実施形態では、 R^1 はHである。式 III A のいくつかの実施形態において、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、任意選択で $-L-K$ により置換された3～8員環を形成する。

【0173】

式 III B を有する化合物も本明細書に記載されている：

【化23】



30

式中：

各 R^3 、 R^4 は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、または $-L-K$ であり；

R^1 、 R^2 、 L 、および K は上記で定義されたとおりである。

40

【0174】

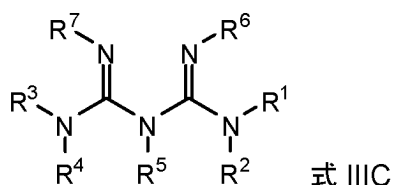
式 III B の特定の実施形態では、 R^3 はHである。特定の実施形態では、 R^3 および R^4 はそれぞれ $-L-K$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 はHであり、 R^4 は、1つまたは2つの $-L-K$ 基を含む、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリールである。

【0175】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に適したASBTIは、式 III C の化合物、またはその薬学的に許容される塩である：

50

【化 2 4】



式中：

各 R^1 、 R^2 は、独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または $-L-K$ であり；あるいは、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、任意選択で R^8 により置換された 3～8 員環を形成し；

各 R^3 、 R^4 は、独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または $-L-K$ であり；

R^5 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^6 、 R^7 は、独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または $-L-K$ であり；あるいは、 R^6 と R^7 が一緒にあって結合を形成し；

各 X は、独立して、NH、S、またはOであり；

各 Y は、独立して、NH、S、またはOであり；

R^8 は、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキル-アリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルキル-シクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アルキル-ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アルキル-ヘテロシクロアルキル、または $-L-K$ であり；

L は A_n であり、ここで

各 A は、独立して、 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクロアルキルであり；ここで、各 m は独立して 0～2 であり；

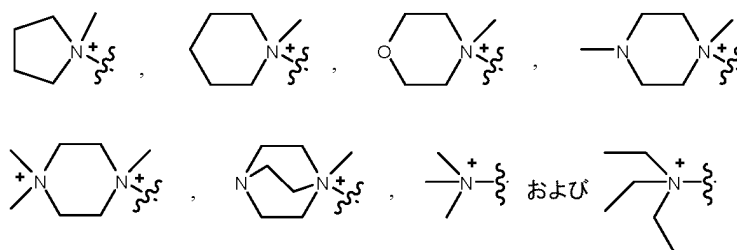
n は 0～7 であり；

Kは全身吸収を妨げる部分である。

【0176】

式I、IIまたはIIIのいくつかの特定の実施形態では、Kは、

【化25】



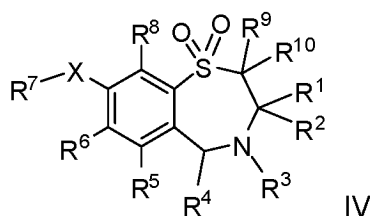
10

から選択される。

【0177】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に適したASBTIは、式IVの化合物、およびその塩である：

【化26】



20

式中、

R^1 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は水素または基 OR^{11} であり、ここで、 R^{11} は、水素、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカルボニル基であり；

R^4 は、ピリジルまたは任意選択で置換されたフェニルであり；

R^5 、 R^6 、および R^8 は、同じまたは異なっており、それぞれが、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{15} -アセチリド、 OR^{15} 、任意選択で置換された C_{1-6} アルキル、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、および $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され、ここで、

p は1～4の整数であり、

n は0～3の整数であり、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、水素、および任意選択で置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

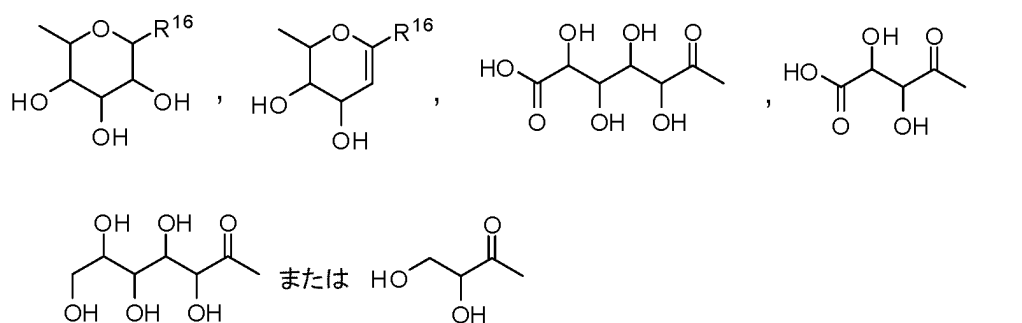
R^7 は下記式の基であり：

30

40

50

【化 2 7】



10

ここで、ヒドロキシル基は、アセチル、ベンジル、または-(C₁~C₆)-アルキル-R¹⁷で置換されてよく、

ここで、アルキル基は、1つまたは複数のヒドロキシル基で置換されてよく；

R¹⁶は、-COOH、-CH₂-OH、-CH₂-O-アセチル、-COOMe、または-COOEtであり；

R¹⁷は、H、-OH、-NH₂、-COOH、またはCOOR¹⁸であり；

R¹⁸は、(C₁~C₄)-アルキル、または-NH-(C₁~C₄)-アルキルであり；

20

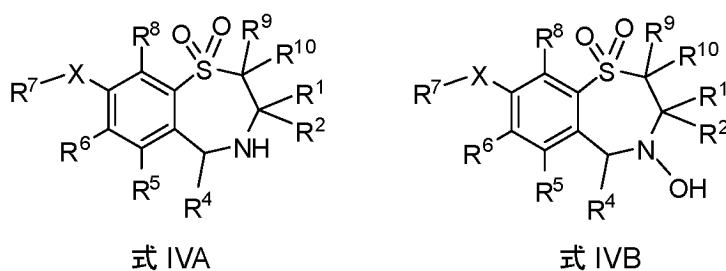
Xは、-NH-、または-O-であり；

R⁹およびR¹⁰は、同じまたは異なっており、それぞれが水素またはC₁~C₆アルキルである。

【0178】

いくつかの実施形態において、式IVの化合物は、式IVAまたは式IVBの構造を有する：

【化 2 8】

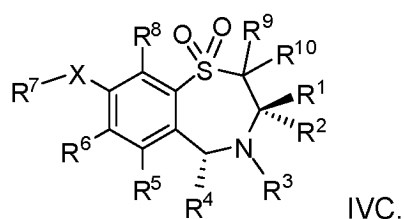


30

【0179】

いくつかの実施形態において、式IVの化合物は、式IVCの構造を有する：

【化 2 9】



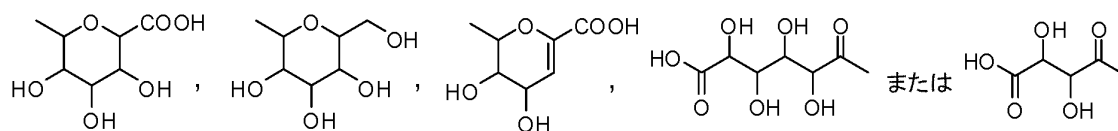
IVC.

40

【0180】

50

式ⅠⅤのいくつかの実施形態では、XはOであり、R⁷は、
【化30】

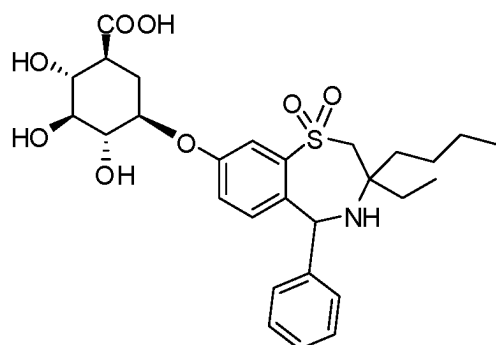


から選択される。

【0181】

いくつかの実施形態において、式ⅠⅤの化合物は、

【化31】

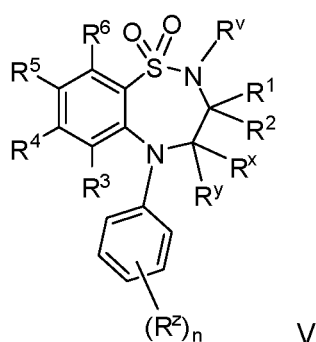


である。

【0182】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に適したASBTⅠは、式Ⅴの化合物、あるいは、その薬学的に許容される塩、または利用可能なカルボキシもしくはヒドロキシ基上に形成されたインビボで加水分解可能なエステルまたはアミドである：

【化32】



式中：

R^vは、水素またはC₁–6アルキルから選択され；

R¹とR²のうちの一方は、水素またはC₁–6アルキルから選択され、もう一方はC₁–6アルキルから選択され；

R^xおよびR^yは、水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、C₁–6アルキル、C₁–6アルコキシ、N–(C₁–6アルキル)アミノ、N,N–(C₁–6アルキル)₂アミノ、C₁–6アルキルス(O)^aから独立して選択され、ここで、aは0～2であり；

R^zは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メ

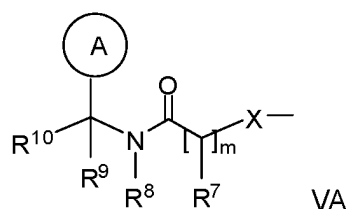
ルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (a は0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、および $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルから選択され；

n は0~5であり；

R^4 と R^5 のうちの一方は式(VA)の基であり；

【化33】

10



R^3 および R^6 、ならびに R^4 と R^5 のうちのもう一方は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (a は0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、および $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルから独立して選択され；

ここで、 R^3 および R^6 、ならびに R^4 と R^5 のうちのもう一方は、任意選択で、1つまたは複数の R^{17} によって炭素上で置換されてよく；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$ 、または $-CH(R^a)-$ であり；

ここで、 R^a は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 b は0~2であり；

環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり；

ここで、環Aは、任意選択で、 R^{18} から選択される1つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり；

ここで、 R^7 は、任意選択で、 R^{19} から選択される1つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{20} から選択される基によって置換されてよく；

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^9 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N, N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_3$ アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は0~2である)、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボシクリル、カルボシク

20

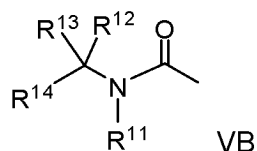
30

40

50

リル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、カルボシクリルー (C_{1-10} アルキレン) $p-R^{21}-(C_{1-10}$ アルキレン) q —またはヘテロシクリルー (C_{1-10} アルキレン) $r-R^{22}-(C_{1-10}$ アルキレン) s —であり；ここで、 R^{10} は、任意選択で、 R^{23} から選択される 1 つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{24} から選択される基によって置換されてよく；あるいは、 R^{10} は式 (VB) の基であり：

【化 3 4】



10

式中、

R^{11} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

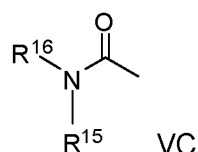
R^{12} および R^{13} は、水素、ハロ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルカノイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は 0~2 である)、 $N-(C_{1-10}$ アルキル) スルファモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル) スルファモイルアミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、カルボシクリル、またはヘテロシクリルから独立して選択され；ここで、 R^{12} および R^{13} は、独立して、任意選択で、 R^{25} から選択される 1 つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{26} から選択される基によって置換されてよく；

20

R^{14} は、水素、ハロ、カルバモイル、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルカノイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は 0~2 である)、 $N-(C_{1-10}$ アルキル) スルファモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル) スルファモイルアミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、カルボシクリル、カルボシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、カルボシクリルー (C_{1-10} アルキレン) $p-R^{27}-(C_{1-10}$ アルキレン) q —またはヘテロシクリルー (C_{1-10} アルキレン) $r-R^{28}-(C_{1-10}$ アルキレン) s —から選択され；ここで、 R^{14} は、任意選択で、 R^{29} から選択される 1 つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{30} から選択される基によって置換されてよく；あるいは、 R^{14} は式 (VC) の基であり：

30

【化 3 5】



40

R^{15} は、水素または C_{1-6} アルキルであり； R^{16} は水素または C_{1-6} アルキルであり；ここで、 R^{16} は、任意選択で、 R^{31} から選択される 1 つまたは複数の基によって

50

炭素上で置換されてよく；

あるいは、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；ここで、前記ヘテロシクリルは、任意選択で、1つまたは複数の R^{37} によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{38} から選択される基によって置換されてよく；

m は1～3であり；ここで、 R^7 の値は同じでも異なってもよく；

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、 R^{31} および R^{37} は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N, N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_3$ アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボシクリル、カルボシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、カルボシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン) $_p-R^{32}-(C_{1-10}$ アルキレン) $_q-$ またはヘテロシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン) $_r-R^{33}-(C_{1-10}$ アルキレン) $_s-$ から選択され；ここで、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、 R^{31} および R^{37} は、独立して、任意選択で、1つまたは複数の R^{34} によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{35} から選択される基によって置換されてよく；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、または R^{33} は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^{36}-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ 、 $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{36}C(O)-$ 、または $-C(O)NR^{36}-$ から選択され；ここで、 R^{36} は水素または C_{1-6} アルキルから選択され、 x は0～2であり；

p 、 q 、 r 、および s は、独立して、0～2から選択され；

R^{34} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N, N -ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N -メチルスルファモイル、 N, N -ジメチルスルファモイル、 N -メチルスルファモイルアミノおよび N, N -ジメチルスルファモイルアミノから選択され；

R^{20} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{30} 、 R^{35} および R^{38} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、およびフェニルスルホニルから選択され；

ここで、「ヘテロアリール」は、その少なくとも1つの原子が窒素、硫黄および酸素から選択される3～12個の原子を含む完全に不飽和の単環式または二環式環であり、ヘテロアリールは、別段の指定がない限り、炭素または窒素で連結されてよく；

ここで、「ヘテロシクリル」は、その少なくとも1つの原子が窒素、硫黄および酸素から選択される3～12個の原子を含む飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環であり、ヘテロシクリルは、特に明記しない限り、炭素または窒素で連結されてよく、ここで、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で、 $-C(O)-$ 基で置き換えることができ、環硫黄原子は、任意選択で、酸化されて S -オキシドを形成してもよく；

ここで、「カルボシクリル」は、3～12個の原子を含む飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式炭素環であり；ここで、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で、 $-C(O)-$

基で置き換えることができる。

【0183】

いくつかの実施形態において、式Vの化合物は、

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-カルボキシ-2-メチルチオ-エチル]カルバモイル}-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

10

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシブチル]カルバモイル}-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシプロピル]カルバモイル}ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

20

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシエチル]カルバモイル}ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

30

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(2-スルホエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシエチル]カルバモイル}-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-カルボキシ-2-メチルチオエチル]カルバモイル}ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

40

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-(S)-2-ヒドロキシ-1-カルボキシエチル]カルバモイル}プロピル}カルバモイル}ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル]カルバモイル}ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

50

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-カルボキシプロピル]カルバモイル}-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン;

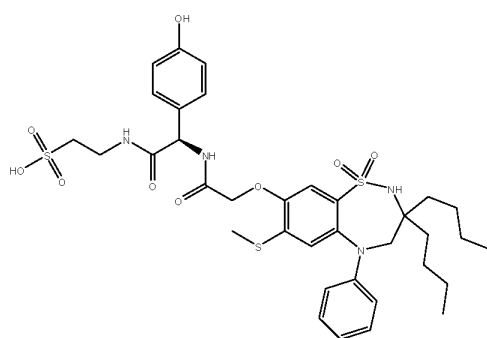
1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-[N-{(R)- α -カルボキシ-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン; または

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン、あるいはそれらの塩である。

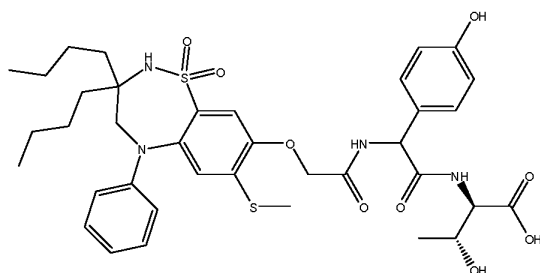
【0184】

いくつかの実施形態において、式Vの化合物は、

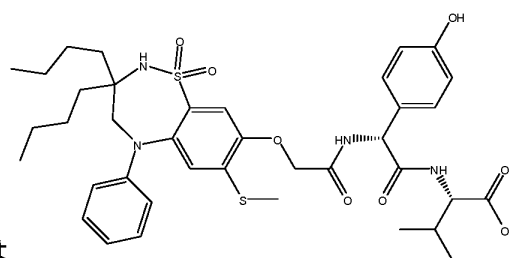
【化36】



または



または



である。

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に適したASBTIは、式VIの化合物、あるいは、その薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはそのような塩の溶媒和物、またはその利用可能なカルボキシまたはヒドロキシ上に形成された*in vivo*で加水分解可能なエステル、またはその利用可能なカルボキシ上に形成された*in vivo*で加水分解可能なアミドである：

10

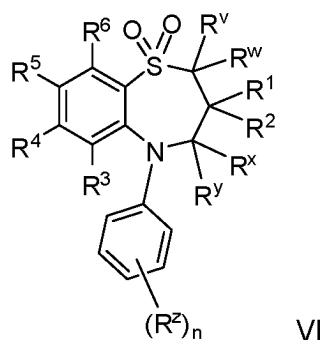
20

30

40

50

【化 3 7】



式中：

R^v および R^w は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され；

R^1 と R^2 のうちの一方は水素または C_{1-6} アルキルから選択され、もう一方は C_{1-6} アルキルから選択され；

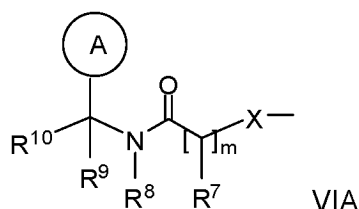
R^x および R^y は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択されるか、あるいは、 R^x と R^y のうちの一方は水素または C_{1-6} アルキルであり、もう一方はヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^z は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) アミノ、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は 0 ~ 2 である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) スルファモイル、および $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルから選択され；

n は 0 ~ 5 であり；

R^4 と R^5 のうちの一方は式 (VIA) の基であり：

【化 3 8】



R^3 および R^6 、ならびに R^4 と R^5 のうちのもう一方は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) アミノ、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は 0 ~ 2 である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) スルファモイル、および $N, N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルから選択され；ここで、 R^3 および R^6 、ならびに R^4 と R^5 のうちのもう一方は、任意選択で、1 つまたは複数の R^{17} によって炭素上で置換されてよく；

Xは、 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$ 、または $-CH(R^a)-$ であり；ここで、 R^a は水素または C_{1-6} アルキルであり、 b は0～2であり；

環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり；ここで、環Aは、任意選択で、 R^{18} から選択される1つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；

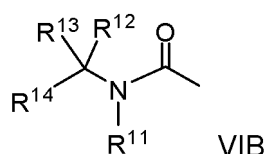
R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり；ここで、 R^7 は、任意選択で、 R^{19} から選択される1つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{20} から選択される基によって置換されてよく；

R^8 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^9 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂アミノ、 $N,N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₃アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボシクリル、カルボシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、カルボシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン)_p $-R^{21}-(C_{1-10}$ アルキレン)_qまたはヘテロシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン)_r $-R^{22}-(C_{1-10}$ アルキレン)_sであり；ここで、 R^{10} は、任意選択で、 R^{23} から選択される1つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{24} から選択される基によって置換されてよく；あるいは、 R^{10} は式(VIB)の基であり；

【化39】



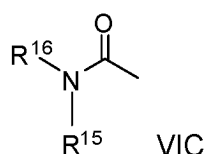
式中：

R^{11} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂スルファモイルアミノ、カルボシクリル、またはヘテロシクリルから選択され；ここで、 R^{12} および R^{13} は、独立して、任意選択で、 R^{25} から選択される1つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{26} から選択される基によって置換されてよく；

R^{14} は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N, N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_3$ アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボシクリル、カルボシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、カルボシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン) $_p-R^{27}-(C_{1-10}$ アルキレン) $_q-$ またはヘテロシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン) $_r-R^{28}-(C_{1-10}$ アルキレン) $_s-$ から選択され；ここで、 R^{14} は、任意選択で、 R^{29} から選択される1つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{30} から選択される基によって置換されてよく；あるいは、 R^{14} は式(VIC)の基であり：

【化40】



R^{15} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；
 R^{16} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；ここで、 R^{16} は、任意選択で、 R^{31} から選択される1つまたは複数の基によって炭素上で置換されてよく；
 n は1～3であり；ここで、 R^7 の値は同じでも異なってもよく；
 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} または R^{31} は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロシアミノカルボニル、アミジノ、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $(C_{1-10}$ アルキル) $_3$ シリル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N, N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_3$ アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N, N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボシクリル、カルボシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、カルボシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン) $_p-R^{32}-(C_{1-10}$ アルキレン) $_q-$ またはヘテロシクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン) $_r-R^{33}-(C_{1-10}$ アルキレン) $_s-$ から選択され；ここで、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} または R^{31} は、独立して、任意選択で、1つまたは複数の R^{34} によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 基を含む場合、その窒素は、任意選択で、 R^{35} から選択される基によって置換されてよく；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、または R^{33} は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^{36}$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ 、 $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{36}C(O)-$ 、または $-C(O)NR^{36}-$ から選択され

；ここで、 R^{36} は水素または C_{1-6} アルキルから選択され、 x は0～2であり；

p 、 q 、 r 、および s は、独立して、0～2から選択され；

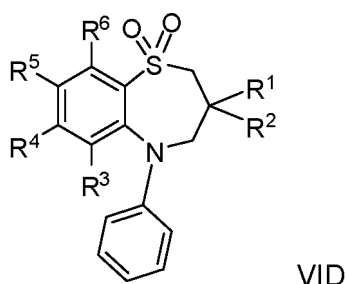
R^{34} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N -メチルスルファモイル、 N 、 N -ジメチルスルファモイル、 N -メチルスルファモイルアミノおよび N 、 N -ジメチルスルファモイルアミノから選択され；

R^{20} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{30} または R^{35} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、 N 、 N -(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルから選択される。

【0186】

いくつかの実施形態において、式V Iの化合物は、式V I Dの構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩である：

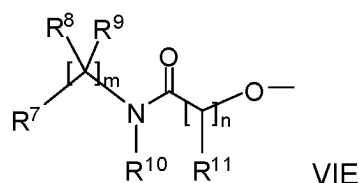
【化41】



式中：

R^1 および R^2 は、独立して、 C_{1-6} アルキルから選択され； R^4 と R^5 のうちの一方は、式(V I E)の基であり：

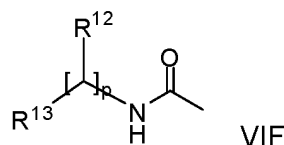
【化42】



R^3 および R^6 、ならびに R^4 と R^5 のうちのもう一方は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 N -(C_{1-4} アルキル)アミノ、 N 、 N -(C_{1-4} アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 N -(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、 N 、 N -(C_{1-4} アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-4} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は0～2である)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 N -(C_{1-4} アルキル)スルファモイルおよび N 、 N -(C_{1-4} アルキル) $_2$ スルファモイルから選択され；ここで、 R^3 および R^6 、ならびに R^4 と R^5 のうちのもう一方は、任意選択で、1つまたは複数の R^{14} によって炭素上で置換されてよく；

R^7 は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $P(O)(OH)(OR^a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^a)$ 、または $P(O)(OR^a)(R^b)$ であり、ここで、 R^a および R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキルから選択され；あるいは、 R^7 は式の (VIF) の基であり：

【化 43】



10

R^8 および R^9 は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたは飽和環式基であるか、あるいは、 R^8 および R^9 が一緒になって C_{2-6} アルキレンを形成し；ここで、 R^8 および R^9 、または R^8 および R^9 は一緒に、独立して、任意選択で R^{15} から選択される 1 つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく、前記飽和環式基が $-NH-$ 部分を含む場合、その窒素は、任意選択で、1 つまたは複数の R^{20} で置換されてよく；

R^{10} は、水素または C_{1-4} アルキルであり；ここで、 R^{10} は、任意選択で、 R^{24} から選択される 1 つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；

R^{11} は、水素、 C_{1-4} アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり；ここで、 R^{11} は、任意選択で、 R^{16} から選択される 1 つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含む場合、その窒素は、任意選択で、1 つまたは複数の R^{21} で置換されてよく；

20

R^{12} は、水素または C_{1-4} アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり；ここで、 R^{12} は、任意選択で、 R^{17} から選択される 1 つまたは複数の置換基によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含む場合、その窒素は、任意選択で、1 つまたは複数の R^{22} で置換されてよく；

R^{13} は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^c)$ または $-P(O)(OR^c)(R^d)$ であり、ここで、 R^c および R^d は、独立して、 C_{1-6} アルキルから選択され；

30

m は 1～3 であり；ここで、 R^8 と R^9 の値は同じでも異なってもよく；

n は 1～3 であり；ここで、 R^{11} の値は同じでも異なってもよく；

p は 1～3 であり；ここで、 R^{12} の値は同じでも異なってもよく；

R^{14} および R^{16} は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) アミノ、 $N, N-(C_{1-4}$ アルキル)₂ アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N-(C_{1-4}$ アルキル)₂ カルバモイル、 C_{1-4} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は 0～2 である)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) スルファモイルおよび $N, N-(C_{1-4}$ アルキル)₂ スルファモイルから選択され；ここで、 R^{14} および R^{16} は、独立して、任意選択で 1 つまたは複数の R^{18} によって炭素上で置換されてよく；

40

R^{15} および R^{17} は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) アミノ、 $N, N-(C_{1-4}$ アルキル)₂ アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N-(C_{1-4}$ アルキル)₂ カルバモイル、 C_{1-4} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は 0～2 である)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) スルファモイルおよび $N, N-$

50

(C_{1-4} アルキル) $_2$ スルファモイル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、スルホ、スルフィノ、アミジノ、ホスホノ、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$ 、または $-P(O)(OR^e)(R^f)$ から選択され、ここで、 R^e および R^f は、独立して、 C_{1-6} アルキルから選択され；ここで、 R^{15} および R^{17} は、独立して、任意選択で、1つまたは複数の R^{19} によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含む場合、その窒素は、任意選択で1つまたは複数の R^{23} によって置換されてよく；

R^{18} 、 R^{19} および R^{25} は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、メトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N -メチルスルファモイルおよび N 、 N -ジメチルスルファモイルから選択され；

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{26} は、独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、スルファモイル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 N 、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 N 、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、ベンジル、フェネチル、ベンゾイル、フェニルスルホニルおよびフェニルであり；

R^{24} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)アミノ、 N 、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 N 、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-4} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイルおよび N 、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、カルボシクリル、ヘテロシクリルから選択され；ここで、 R^{24} は、独立して、任意選択で1つまたは複数の R^{25} によって炭素上で置換されてよく；前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含む場合、その窒素は、任意選択で1つまたは複数の R^{26} によって置換されてよく；

ここで、飽和環式基は、そのうちの0～4個の原子が窒素、硫黄または酸素から選択される、3～12個の原子を含む完全にまたは部分的に飽和した単環式または二環式環であり、炭素または窒素で連結されてよく；

ここで、任意のヘテロシクリルは、そのうちの少なくとも1つの原子が窒素、硫黄または酸素から選択される、3～12個の原子を含む飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環であり、炭素または窒素で連結されてよく、ここで、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で、 $-C(O)-$ に置き換えることができ、または、環硫黄原子は、任意選択で、酸化されて S -酸化物を形成してもよく；

ここで、任意のカルボシクリルは、3～12個の原子を含む飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式炭素環であり、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で、 $-C(O)-$ で置き換えることができる。

【0187】

いくつかの実施形態において、式IVの化合物は、

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-($N-\{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル\}$ カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン；

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-($N-\{(R)-\alpha-[N'-(S)-1-カルボキシプロピル]カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル\}$ カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾ

10

20

30

40

50

チアゼピン；

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン；

1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-カルボキシエチル]カルバモイル}ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン；またはそれらの塩である。

【0188】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の任意の化合物は、任意の適切な方法を使用して胆汁酸に共有結合でコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、シクロデキストリンまたは生分解性ポリマー（例えば、多糖）に共有結合される。

10

【0189】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は全身的に吸収されない。さらに、本明細書で提供されるのは、個体の消化管における胆汁酸塩のリサイクルを阻害する化合物である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、腸管腔から輸送されない、および／またはASBTと相互作用しない場合がある。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、脂肪の消化および／または吸収に影響を及ぼさないか、または最小限の影響しか及ぼさない。特定の実施形態において、本明細書に記載の任意の化合物の治療有効量の投与は、個体において胃腸障害または乳酸アシドーシスをもたらさない。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は経口投与される。いくつかの実施形態では、ASBTは遠位回腸で放出される。本明細書に記載の方法と適合性のあるASBTは、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体の直接阻害剤、アロステリック阻害剤、または部分阻害剤であり得る。

20

【0190】

特定の実施形態において、ASBTまたは任意の回復性胆汁酸輸送体 (recuperative bile acid transporter) を阻害する化合物は、欧州特許出願公開第1810689号；米国特許第6, 458, 851号、同第7413536号、同第7514421号；米国特許出願公開第2002/0147184号、同第2003/0119809号、同第2003/0149010号、同第2004/0014806号、同第2004/0092500号、同第2004/0180861号、同第2004/0180860号、同第2005/0031651号、同第2006/0069080号、同第2006/0199797号、同第2006/0241121号、同第2007/0065428号、同第2007/0066644号、同第2007/0161578号、同第2007/0197628号、同第2007/0203183号、同第2007/0254952号、同第2008/0070888号、同第2008/0070892号、同第2008/0070889号、同第2008/0070984号、同第2008/0089858号、同第2008/0096921号、同第2008/0161400号、同第2008/0167356号、同第2008/0194598号、同第2008/0255202号、同第2008/0261990；WO2002/50027、WO2005/046797、WO2006/017257、WO2006/105913、WO2006/105912、WO2006/116499、WO2006/117076、WO2006/121861、WO2006/122186、WO2006/124713、WO2007/050628、WO2007/101531、WO2007/134862、WO2007/140934、WO2007/140894、WO2008/028590、WO2008/033431、WO2008/033464、WO2008/031501、WO2008/031500、WO2008/033465、WO2008/034534、WO2008/039829、WO2008/064788、WO2008/064789、WO2008/088836、WO2008/104306、WO2008/12450

30

40

50

5に記載されている化合物であり；回復性胆汁酸輸送を阻害するそれらに記載されている化合物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0191】

特定の実施形態において、ASBTまたは任意の回復性胆汁酸輸送体を阻害する化合物は、WO93/16055、WO94/18183、WO94/18184、WO96/05188、WO96/08484、WO96/16051、WO97/33882、WO98/38182、WO99/35135、WO98/40375、WO99/64409、WO99/64410、WO00/01687、WO00/47568、WO00/61568、DE19825804、WO00/38725、WO00/38726、WO00/38727（2，3，4，5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン1，1-ジオキシド構造を有するこれら化合物を含む）、WO00/38728、WO01/66533、WO02/50051、欧州特許出願公開第0864582号（例えば、（3R，5R）-3-ブチル-3-エチル-1，1-ジオキシド-5-フェニル-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-ベンゾチアゼピン-8-イル（β-D-グルコピラノシデュロン酸）、WO94/24087、WO98/07749、WO98/56757、WO99/32478、WO99/35135、WO00/20392、WO00/20393、WO00/20410、WO00/20437、WO01/34570、WO00/35889、WO01/68637、WO01/68096、WO02/08211、WO03/020710、WO03/022825、WO03/022830、WO03/0222861；特開平10-072371号；米国特許第5，910，494号、同第5，723，458号、同第5，817，652号、同第5，663，165号、同第5，998，400号、同第6，465，451、同第5，994，391号、同第6，107，494号、同第6，387，924号、同第6，784，201号、同第6，875，877号、同第6，740，663号、同第6，852，753号、同第5，070，103号、同第6，114，322号、同第6，020，330号、同第7，179，792号；欧州特許出願公開第251315号、同第417725号、同第489423号、同第549967号、同第573848号、同第624593号、同第624594号、同第624595号、同第869121号、同第1070703号；WO04/005247に記載される化合物、ならびにDrugs of the Future, 24, 425-430(1999), Journal of Medicinal Chemistry, 48, 5837-5852, (2005)およびCurrent Medicinal Chemistry, 13, 997-1016, (2006)においてIBAT活性を有するとして開示される化合物である（回復性の胆汁酸輸送を阻害するそれらに記載される化合物は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0192】

いくつかの実施形態において、ASBTまたは任意の回復性胆汁酸輸送体を阻害する化合物は、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン（1，2-ベンゾチアゼピン；1，4-ベンゾチアゼピン；1，5-ベンゾチアゼピン；および/または1，2，5-ベンゾチアゼピンを含む）である。いくつかの実施形態において、ASBTまたは任意の回復性胆汁酸輸送体を阻害する化合物には、S-8921（欧州特許出願公開第597107号、WO93/08155に開示される）、WO96/05188に開示される264W94（GSK）；SC-435（1-[4-[4-[(4R，5R)-3，3-ジブチル-7-（ジメチルアミノ）-2，3，4，5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1，1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]ブチル]4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンメタンスルホン酸塩）、SC-635（Searle）；2164U90（3-ブチル-3-エチル-2，3，4，5-テトラヒドロ-5-フェニル-1，4-ベンゾチアゼピン1，1-ジオキシド）；BARI-1741（Aventis SA）、AZD 7508（Astra Zeneca）；バリキシバト（barixibat）（11-（D-グルコンアミド）-N-〔2-〔（1S，2R，3S）-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-（2-ピリジル）-1-（2-ピリジルアミノ）プロピル]フェニル〕ウンデカンアミド）など、またはそれらの組み合わせが含まれるが、そ

10

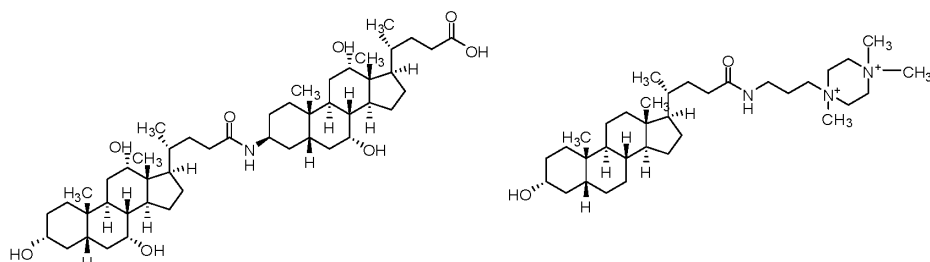
20

30

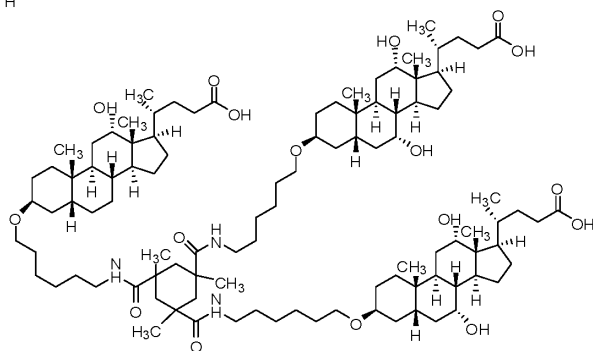
40

50

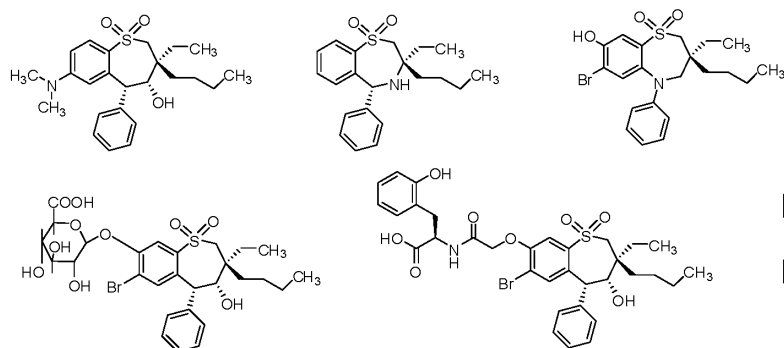
れらに限定されない。いくつかの実施形態では、A S B T Iは以下のものである：
【化 4 4】



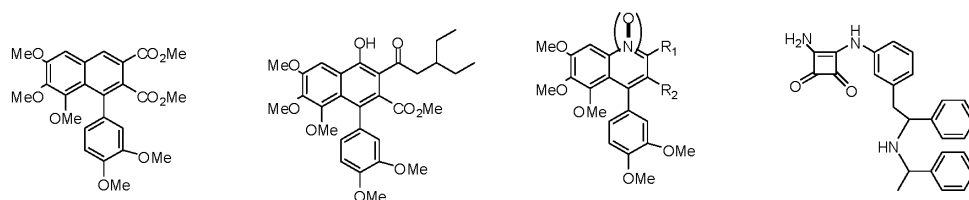
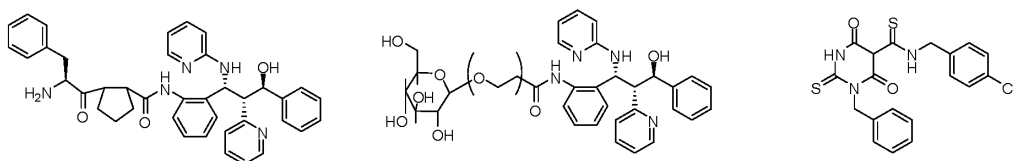
10



20



30



40

【 0 1 9 3 】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を有する。したがって、本明細書では、すべての立体異性体が想定される。様々な実施形態において、本明細書に記載の化合物は、光学活性体またはラセミ体の形態で存在する。本発明の化合物は、本明細書に記載の治療上有用な特性を有する、ラセミ体、光学活性体、位置異性体および立体異性体の形態、またはそれらの組み合わせを包含することを理解されたい。光学活性体の調製は、任意の適切な方法で達成され、非限定的な例として、再結晶技術によるラセミ体の分割によって、光学活性出発物質からの合成によって、キラル合成に

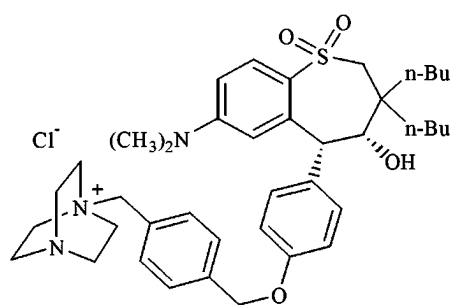
50

よって、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離によって達成される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の異性体の混合物が、本明細書に記載の治療化合物として利用される。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含む。これらの化合物は、エナンチオ選択的合成および／またはエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物の分離を含む、任意の手段によって調製される。化合物およびその異性体の分割は、非限定的な例として、化学的プロセス、酵素的过程、分別結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどを含む、任意の手段によって達成される。

【0194】

いくつかの実施形態では、ASBTIは
【化45】

10

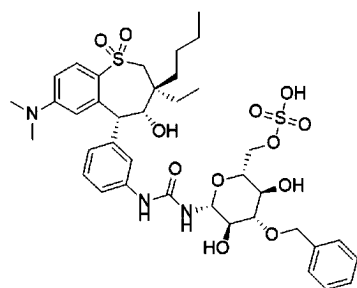


20

(マラリキシバット (maralixibat)、LUM-001、SHP625、ロピキシバット塩化物 (lopixibat chloride))、またはその代替の薬学的に許容される塩である。

【0195】

いくつかの実施形態では、ASBTIは、
【化46】



30

(ボリキシバット (volixibat)、(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-ベンジルオキシ-6-{3-[3-((3S, 4R, 5R)-3-ブチル-7-ジメチルアミノ-3-エチル-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]チエピン-5-イル)-フェニル]-ウレイド}-3,5-ジヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル) 硫酸水素塩)、またはその薬学的に許容される塩である。

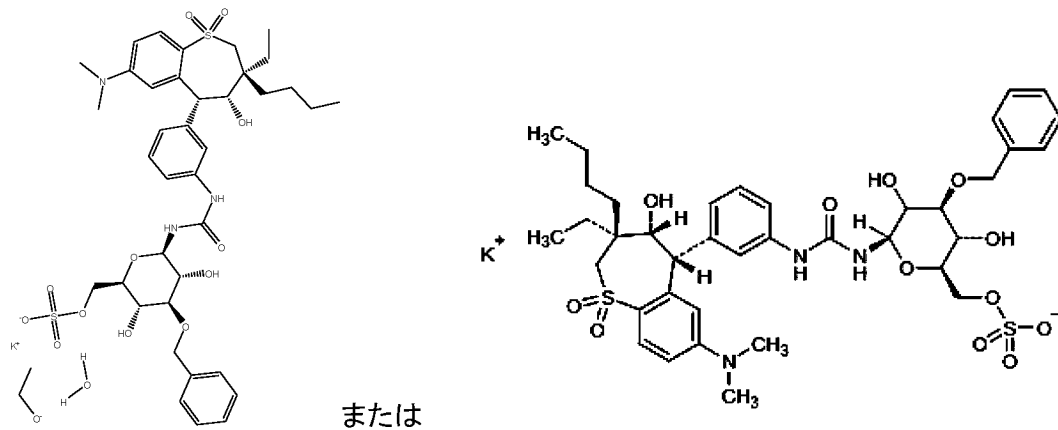
【0196】

いくつかの実施形態では、ASBTIは、

40

50

【化 4 7】



10

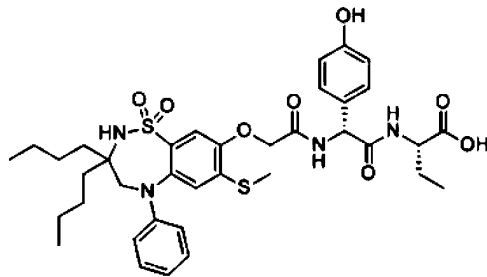
(LUM-002; SHP626; SAR548304; ポリキシバットカリウム)、またはその代替の薬学的に許容される塩である。

【0197】

様々な実施形態において、ASBTIは、

【化 4 8】

20



30

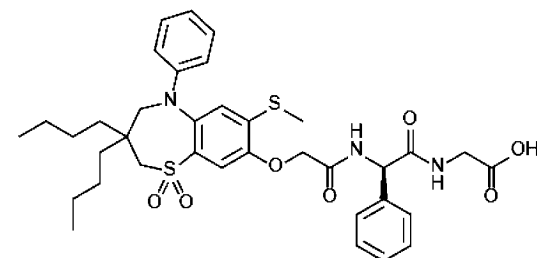
(オデビキシバット (odevixibat); AZD8294; WH010706; ARR-H064974; SCHEMBL946468; A4250; 1, 1-ジオキソ-3, 3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-a-[N-(S)-1-カルボキシプロピル]カルバモイル}-4-ヒドロキシベンジル]カルバモイルメトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン)、またはその薬学的に許容される塩である。

【0198】

いくつかの実施形態では、ASBTIは、

【化 4 9】

40



(エロビキシバット (elobixibat); 2-[[(2R)-2-[[2-[[(3

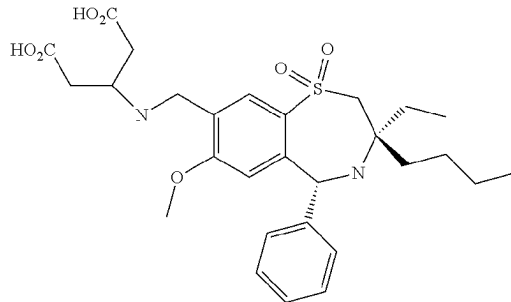
50

， 3－ジブチル－7－メチルスルファニル－1， 1－ジオキソ－5－フェニル－2， 4－ジヒドロ－1λ 6， 5－ベンゾチアゼピン－8－イル）オキシ］アセチル］アミノ］－2－フェニルアセチル］アミノ］酢酸），またはその薬学的に許容される塩である。

【0199】

いくつかの実施形態では、ASBTIは、

【化50】



10

（GSK2330672；リネリキシバット（Linerixibat）；3－（（（（3R， 5R）－3－ブチル－3－エチル－7－（メチルオキシ）－1， 1－ジオキシド－5－フェニル－2， 3， 4， 5－テトラヒドロ－1， 4－ベンゾチアゼピン－8－イル）メチル）アミノ）ペンタン二酸），またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0200】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のASBTIは、例えば、WO96／05188；米国特許第5， 994， 391号、同第7， 238， 684号、同第6， 906， 058号、同第6， 020， 330号、および同第6， 114， 322に記載されるように合成される。

【0201】

いくつかの実施形態において、本発明の方法または組成物において使用されるASBTIは、マラリキシバット（SHP625）、ポリキシバット（SHP626）、またはオデビキシバット（A4250）、あるいはそれらの薬学的に許容される塩である。

30

【0202】

いくつかの実施形態において、本発明の方法または組成物において使用されるASBTIは、マラリキシバット、またはその薬学的に許容される塩である。

【0203】

いくつかの実施形態において、本発明の方法または組成物において使用されるASBTIは、ポリキシバット、またはその薬学的に許容される塩である。

【0204】

いくつかの実施形態において、本発明の方法または組成物において使用されるASBTIは、オデビキシバット、またはその薬学的に許容される塩である。

【0205】

いくつかの実施形態において、本発明の方法または組成物において使用されるASBTIは、エロビキシバット、またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0206】

いくつかの実施形態において、本発明の方法または組成物において使用されるASBTIは、GSK2330672、またはその薬学的に許容される塩である。

【0207】

いくつかの実施形態では、ASBTIは、異なるASBTIの混合物を含み得る。例えば、ASBTIは、マラリキシバット、ポリキシバット、オデビキシバット、GSK2330672、エロビキシバット、またはそれらの様々な組み合わせを含む組成物であり得る。

50

【0208】

方法

本明細書で提供されるのは、胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児対象の成長を増加させる方法である。この方法は、有効量のASBTIを対象に投与することを含む。様々な実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は、上記の小児胆汁うっ滞性肝疾患の1つである。いくつかの実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は、PFIC、胆道閉鎖症、またはALGSである。様々な実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は、PFIC1、PFIC2、またはPFIC3である。いくつかの実施形態では、患者は、正常を下回る成長、身長、もしくは体重をもたらす任意の小児胆汁うっ滞状態を有する。いくつかの実施形態において、患者は、の性肝内胆汁うっ滞症(ICP)を有する。

10

【0209】

特定の実施形態では、胆汁うっ滞性肝疾患は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)、PFIC1型、PFIC2型、PFIC3型、アラジール症候群、デュビン・ジョソン症候群、胆道閉鎖症、葛西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、肝移植後関連肝疾患、腸管不全合併肝障害(intestinal failure associated liver disease)、胆汁酸媒介性肝損傷、小児原発性硬化性胆管炎、MRP2欠損症候群、新生児硬化性胆管炎、小児閉塞性胆汁うっ滞症、小児非閉塞性胆汁うっ滞症、小児肝外胆汁うっ滞症、小児肝内胆汁うっ滞症、小児原発性肝内胆汁うっ滞症、小児続発性肝内胆汁うっ滞症、良性反復性肝内胆汁うっ滞症(BRIC)、BRIP1型、BRIC2型、BRIC3型、中心静脈栄養関連の胆汁うっ滞症、腫瘍随伴性胆汁うっ滞症、スタウファー(Stauffer)症候群、薬剤関連の胆汁うっ滞症、感染関連の胆汁うっ滞症、または胆石症である。いくつかの実施形態では、胆汁性肝疾患は、小児型の肝疾患である。

20

【0210】

特定の実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患は、黄疸、掻痒症、肝硬変、高胆汁血症、新生児呼吸窮迫症候群、肺炎、胆汁酸の血清濃度の増加、胆汁酸の肝濃度の増加、ビリルビンの血清濃度の増加、肝細胞損傷、肝癒痕化、肝不全、肝肥大、黄色腫、吸収不良、脾腫、下痢、膵炎、肝細胞壊死、巨細胞形成、肝細胞癌、胃腸出血、門脈圧亢進症、聴力損失、倦怠感、食欲不振、無食欲症(anorexia)、特異臭、暗色尿、薄い便(light stool)、脂肪便、成長障害、および／または腎不全から選択される1つまたは複数の症状を特徴とする。

30

【0211】

特定の実施形態において、本発明の方法は、治療有効量のASBTIの非全身投与を含む。特定の実施形態では、方法は、それを必要とする個体の遠位回腸および／または結腸および／または直腸を含む消化管をASBTIと接触させることを含む。様々な実施形態において、本発明の方法は、腸細胞内(intraenterocyte)胆汁酸の減少、あるいは胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患によって引き起こされる肝細胞または腸構造への損傷の減少を生じさせる。

【0212】

様々な実施形態において、対象は、BSEP欠損症に関連する、それによって引き起こされる、または部分的に引き起こされる状態を有する。特定の実施形態において、BSEP欠損症に関連する、それによって引き起こされる、または部分的に引き起こされる状態は、新生児肝炎、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、PFIC2、良性反復性肝内胆汁うっ滞症(BRIC)、妊娠性肝内胆汁うっ滞症(ICP)、薬物誘発性胆汁うっ滞症、経口避妊薬誘発性胆汁うっ滞症、胆道閉鎖症、またはそれらの組み合わせである。

40

【0213】

様々な実施形態において、本発明の方法は、本明細書に記載の任意のASBTIの治療有効量を個体の回腸または結腸に送達することを含む。

【0214】

50

様々な実施形態において、本発明の方法は、治療有効量の A S B T I の投与を含む、胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患からの肝細胞または腸の構造もしくは細胞への損傷を低減することを含む。特定の実施形態において、本発明の方法は、治療有効量の A S B T I を、それを必要とする個体に投与することにより、腸細胞内胆汁酸／塩を減少させることを含む。

【0215】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、本明細書に記載の化合物のいずれかを個体に投与することにより、胆汁酸塩のリサイクルの阻害を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される A S B T I は、投与すると全身的に吸収される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の A S B T I は全身的に吸収されない。いくつかの実施形態では、本明細書の A S B T I は、個体に経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の A S B T I は、個体の遠位回腸に送達されおおよび／またはそこで放出される。

【0216】

様々な実施形態において、個体の遠位回腸に A S B T I（例えば、本明細書に記載の任意の A S B T I）を接触させることにより、胆汁酸の再取り込みが阻害され、遠位回腸おおよび／または結腸おおよび／または直腸の L 細胞の近くにおける胆汁酸／塩の濃度が増加し、それによって腸細胞内胆汁酸が減少し、血清おおよび／または肝臓の胆汁酸レベルが減少し、全体的な血清胆汁酸負荷が減少し、おおよび／または胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患によって引き起こされる回腸構造への損傷が減少する。特定の理論に限定されことなく、血清おおよび／または肝臓の胆汁酸レベルを減少させると、高胆汁血症おおよび／または胆汁うっ滞性疾患が改善される。

【0217】

本明細書に記載の化合物の投与は、非限定的な例として、経口、腸内 (enteric)、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側 (buccal)、局所、直腸、または経皮投与経路による方法を含む、任意の適切な方法で達成することができる。本明細書に記載の任意の化合物または組成物は、新生児または乳児を治療するのに適切な方法または製剤で投与され得る。本明細書に記載の任意の化合物または組成物は、新生児または乳児を治療するために経口製剤（例えば、固体または液体）で投与され得る。本明細書に記載の任意の化合物または組成物は、食物の摂取前、食物と共に、または食物の摂取後に投与され得る。

【0218】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物または化合物を含む組成物は、予防的おおよび／または治療的処理のために投与される。治療用途において、組成物は、疾患または状態の症状を治療させるか、または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患または状態に罹患している個体に投与される。様々な場合において、この使用に有効な量は、疾患または状態の重症度おおよび経過、以前の治療、個体の健康状態、体重、おおよび薬物に対する反応、ならびに治療する医師の判断に依存する。

【0219】

予防的用途において、本明細書に記載の化合物または化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害または状態に罹患しやすいか、そうでなければそのリスクがある個体に投与され得る。この使用の特定の実施形態において、投与される化合物の正確な量は、個体の健康状態、体重などに依存する。さらに、一部の例では、本明細書に記載の化合物または組成物が個体に投与される場合、この使用のための有効量は、疾患、障害または状態の重症度おおよび経過、以前の治療、個体の健康状態おおよび薬物への反応、おおよび治療する医師の判断に依存する。

【0220】

本発明の方法の特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物または組成物の選択された用量の投与後に、個体の状態が改善しない場合、医師の裁量により、本明細書に記載の化合物または組成物が任意選択で慢性的に投与され、すなわち、個体の障害、疾患、

または状態の症状を改善するか、さもなければ制御または制限するために、個体の生涯にわたる期間を含む、長期間にわたり投与される。

【0221】

本発明の方法の特定の実施形態において、所与の薬剤の有効量は、特定の化合物、疾患または状態およびその重症度、治療を必要とする対象または宿主の個性（例えば、体重）などのいくつかの因子のうちの1つまたは複数に応じて変化し、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、治療されている状態、および治療されている対象または宿主を含む、症例を取り巻く特定の環境に従って決定される。いくつかの実施形態において、投与される用量は、最大耐用量までの用量を含む。いくつかの実施形態において、投与される用量は、新生児または乳児による最大耐用量までの用量を含む。

10

【0222】

本発明の方法の様々な実施形態において、所望の用量は、単回投与で、あるいは同時に（または短期間にわたって）または適切な間隔で、例えば1日に2回、3回、4回またはそれ以上のサブ用量として投与される分割投与で、都合よく提供される。様々な実施形態において、ASBTIの単回投与量は、6時間ごと、12時間ごと、24時間ごと、48時間ごと、72時間ごと、96時間ごと、5日ごと、6日ごと、または週に1回、投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIの総単回投与量（total single dose）は、以下に記載される範囲内である。

【0223】

本発明の方法の様々な実施形態において、患者の状態が改善する場合、医師の裁量により、ASBTIが任意選択で継続的に与えられる；あるいは、投与されている薬物の用量が、特定の期間（すなわち、「休薬」）の間、一時的に減らされるか、または一時的に中断される。休薬期間の長さは、任意選択で、2日から1年の間で変化し、これには、単なる例示として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日が含まれる。休薬期間中の減量には、元の用量の10%~100%が含まれ、これには、単なる例示として、元の用量の10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%が含まれる。いくつかの実施形態において、ASBTIの総単回投与量は、以下に記載される範囲内である。

20

30

【0224】

患者の状態の改善が生じると、必要に応じて維持量を投与する。その後、投薬量または投与頻度、あるいはその両方が、症状の関数として、改善された疾患、障害または状態が保持されるレベルまで低減される。いくつかの実施形態では、患者は、あらゆる症状の再発時に長期的に間欠的な治療を必要とする。

【0225】

特定の例では、個々の治療計画に関して多数の変数があり、これらの推奨値からのかなりの逸脱が、本明細書に記載される範囲内で考慮される。本明細書に記載の投薬量は、非限定的な例として、使用される化合物の活性、治療される疾患または状態、投与様式、個々の対象の要件、治療されている疾患または状態の重症度、および開業医の判断などの、多くの変数に応じて任意選択で変更される。

40

【0226】

そのような治療計画の毒性および治療有効性は、LD₅₀（母集団の50%致死量）およびED₅₀（母集団の50%治療有効用量）の決定を含むがこれらに限定されない、細胞培養または実験動物における薬学的手順によって任意選択で決定される。毒性効果と治療効果の用量比が治療指数であり、LD₅₀とED₅₀の比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。特定の実施形態において、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータが、ヒトで使用するための投薬量の範囲を策定する際に使用される。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の投薬量は、最小限の毒性を有する

50

ED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、使用される剤形および利用される投与経路に応じて、任意選択でこの範囲内で変化する。

【0227】

特定の実施形態において、使用または投与される組成物は、吸収阻害剤、担体、ならびにコレステロール吸収阻害剤、腸内分泌ペプチド (enteroendocrine peptide)、ペプチダーゼ阻害剤、展着剤 (spreading agent)、および湿潤剤のうちの1つまたは複数を含む。

【0228】

本発明の方法のいくつかの実施形態において、経口剤形を調製するために使用されるまたは経口投与される組成物は、吸収阻害剤、経口的に適切な担体、任意選択のコレステロール吸収阻害剤、任意選択の腸内分泌ペプチド、任意選択のペプチダーゼ阻害剤、任意選択の展着剤、および任意選択の湿潤剤を含む。特定の実施形態において、経口投与された組成物は、肛門直腸反応を誘発する。特定の実施形態において、肛門直腸反応は、結腸および／または直腸における細胞（例えば、結腸、回腸、直腸、またはそれらの組み合わせの上皮層におけるL細胞）による1つまたは複数の腸内分泌物の分泌の増加である。いくつかの実施形態では、肛門直腸反応は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間持続する。他の実施形態では、肛門直腸反応は、24時間～48時間持続するが、他の実施形態では、肛門直腸反応は、48時間を超える期間持続する。

【0229】

投薬量

様々な実施形態において、患者は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または18歳未満の小児患者である。特定の実施形態では、小児対象は、新生児、早産児、乳児、幼児、未就学児、学齢期の子供、思春期前の子供、思春期後の子供、青年期の若者、または18歳未満のティーンエイジャーである。いくつかの実施形態では、小児対象は、新生児、早産児、乳児、幼児、未就学児、または学齢期の子供である。いくつかの実施形態では、小児対象は、新生児、早産児、乳児、幼児、または未就学児である。いくつかの実施形態では、小児対象は、新生児、早産児、乳児、または幼児である。いくつかの実施形態では、小児対象は、新生児、早産新生児、または乳児である。いくつかの実施形態では、小児対象は新生児である。いくつかの実施形態では、小児対象は乳児である。いくつかの実施形態では、小児対象は幼児である。

【0230】

様々な実施形態において、ASBTIは、マラリキシバットまたはポリキシバット、あるいはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0231】

様々な実施形態において、患者へのASBTIの投与の有効性および安全性は、7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン (7 α C4) の血清レベル、sBA濃度、7 α C4のsBAに対する比 (7 α C4 : sBA)、血清総コレステロール濃度、血清LDL-Cコレステロール濃度、血清ビリルビン濃度、血清ALT濃度、血清AST濃度、またはそれらの組み合わせを測定することによって監視される。様々な実施形態において、ASBTIの投与の有効性は、観察者が報告したかゆみ報告アウトカム (ITCHRO (OBS)) スコア、HRQoL (例えば、PedsQL) スコア、CSSスコア、黄色腫スコア、身長Zスコア、体重Zスコア、またはそれらのさまざまな組み合わせを監視することによって測定される。様々な実施形態において、この方法は、7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン (7 α C4) の血清レベル、sBA濃度、7 α C4のsBAに対する比 (7 α C4 : sBA)、血清総コレステロール濃度、血清LDL-Cコレステロール濃度、血清ビリルビン濃度、血清ALT濃度、血清AST濃度、またはそれらの組み合わせを監視することを含む。様々な実施形態において、この方法は、観察者が報告したかゆみ報告アウトカム (ITCHRO (OBS)) スコア、HRQoL (例えば、PedsQL) スコア、CSSスコア、黄色腫スコア、身長Zスコア、体重Zスコア、またはそれらの

【 0 2 3 2 】

40

【 0 2 3 3 】

50

g/kg/日、25 μg/kg/日、30 μg/kg/日、35 μg/kg/日、40 μg/kg/日、45 μg/kg/日、50 μg/kg/日、100 μg/kg/日、140 μg/kg/日、150 μg/kg/日、200 μg/kg/日、240 μg/kg/日、280 μg/kg/日、300 μg/kg/日、250 μg/kg/日、280 μg/kg/日、300 μg/kg/日、400 μg/kg/日、500 μg/kg/日、560 μg/kg/日、600 μg/kg/日、700 μg/kg/日、800 μg/kg/日、900 μg/kg/日、1,000 μg/kg/日、1,100 μg/kg/日、1,200 μg/kg/日、または1,300 μg/kg/日の用量で投与される。様々な実施形態において、ASBTIは、約1 μg/kg/日、2 μg/kg/日、3 μg/kg/日、4 μg/kg/日、5 μg/kg/日、6 μg/kg/日、7 μg/kg/日、8 μg/kg/日、9 μg/kg/日、10 μg/kg/日、15 μg/kg/日、20 μg/kg/日、25 μg/kg/日、30 μg/kg/日、35 μg/kg/日、40 μg/kg/日、45 μg/kg/日、50 μg/kg/日、100 μg/kg/日、140 μg/kg/日、150 μg/kg/日、200 μg/kg/日、240 μg/kg/日、280 μg/kg/日、300 μg/kg/日、250 μg/kg/日、280 μg/kg/日、300 μg/kg/日、400 μg/kg/日、500 μg/kg/日、560 μg/kg/日、600 μg/kg/日、700 μg/kg/日、800 μg/kg/日、900 μg/kg/日、1,000 μg/kg/日、1,100 μg/kg/日、1,200 μg/kg/日、1,300 μg/kg/日、または1,400 μg/kg/日を超えない用量で投与される。様々な実施形態において、ASBTIは、約0.5 μg/kg/日～約500 μg/kg/日、約0.5 μg/kg/日～約250 μg/kg/日、約1 μg/kg/日～約100 μg/kg/日、約10 μg/kg/日～約50 μg/kg/日、約10 μg/kg/日～約100 μg/kg/日、約0.5 μg/kg/日～約2000 μg/kg/日、約280 μg/kg/日～約1400 μg/kg/日、約420 μg/kg/日～約1400 μg/kg/日、約250～約550 μg/kg/日、約560 μg/kg/日～約1400 μg/kg/日、700 μg/kg/日～約1400 μg/kg/日、約560 μg/kg/日～約1200 μg/kg/日、約700 μg/kg/日～約1200 μg/kg/日、約560 μg/kg/日～約1000 μg/kg/日、約700 μg/kg/日～約1000 μg/kg/日、約800 μg/kg/日～約1000 μg/kg/日、約200 μg/kg/日～約600 μg/kg/日、約300 μg/kg/日～約600 μg/kg/日、約400 μg/kg/日～約500 μg/kg/日、約400 μg/kg/日～約600 μg/kg/日、約400 μg/kg/日～約700 μg/kg/日、約400 μg/kg/日～約800 μg/kg/日、約500 μg/kg/日～約800 μg/kg/日、約500 μg/kg/日～約900 μg/kg/日、約600 μg/kg/日～約900 μg/kg/日、約700 μg/kg/日～約900 μg/kg/日、約200 μg/kg/日～約600 μg/kg/日、約800 μg/kg/日～約900 μg/kg/日、約100 μg/kg/日～約1500 μg/kg/日、約300 μg/kg/日～約2,000 μg/kg/日、または約400 μg/kg/日～約2000 μg/kg/日の用量で投与される。

[0234]

いくつかの実施形態において、ASBTIは、1回あたり約30 μg/kg～約1400 μg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、1回あたり約0.5 μg/kg～約2000 μg/kg、1回あたり約0.5 μg/kg～約1500 μg/kg、1回あたり約100 μg/kg～約700 μg/kg、1回あたり約5 μg/kg～約100 μg/kg、1回あたり約10 μg/kg～約500 μg/kg、1回あたり約50 μg/kg～約1400 μg/kg用量、1回あたり約300 μg/kg～約2000 μg/kg、1回あたり約60 μg/kg～約1200 μg/kg、1回あたり約70 μg/kg～約1000 μg/kg、約70～1回あたりμg/kg～約700 μg/kg、1回あたり80 μg/kg～約1000 μg/kg、1回あたり80 μg/kg～約800 μg/kg、100 μg/kg～約800 μg/kg/1回あたりkg、

10

20

30

40

50

1回あたり100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1回あたり150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1回あたり150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1回あたり200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1回あたり200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または1回あたり300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。
【0235】

いくつかの実施形態において、ASBTIは、約0.5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約550 $\text{mg}/\text{日}$ の用量で投与される。様々な実施形態において、ASBTIは、約1 $\text{mg}/\text{日}$ ～約500 $\text{mg}/\text{日}$ 、約1 $\text{mg}/\text{日}$ ～約300 $\text{mg}/\text{日}$ 、約1 $\text{mg}/\text{日}$ ～約200 $\text{mg}/\text{日}$ 、約2 $\text{mg}/\text{日}$ ～約300 $\text{mg}/\text{日}$ 、約2 $\text{mg}/\text{日}$ ～約200 $\text{mg}/\text{日}$ 、約4 $\text{mg}/\text{日}$ ～約300 $\text{mg}/\text{日}$ 、約4 $\text{mg}/\text{日}$ ～約200 $\text{mg}/\text{日}$ 、約4 $\text{mg}/\text{日}$ ～約150 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約150 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約100 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約80 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約50 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約40 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約30 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約20 $\text{mg}/\text{日}$ 、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約15 $\text{mg}/\text{日}$ 、約10 $\text{mg}/\text{日}$ ～約100 $\text{mg}/\text{日}$ 、約10 $\text{mg}/\text{日}$ ～約80 $\text{mg}/\text{日}$ 、約10 $\text{mg}/\text{日}$ ～約50 $\text{mg}/\text{日}$ 、約10 $\text{mg}/\text{日}$ ～約40 $\text{mg}/\text{日}$ 、約10 $\text{mg}/\text{日}$ ～約20 $\text{mg}/\text{日}$ 、約20 $\text{mg}/\text{日}$ ～約100 $\text{mg}/\text{日}$ 、約20 $\text{mg}/\text{日}$ ～約80 $\text{mg}/\text{日}$ 、約20 $\text{mg}/\text{日}$ ～約50 $\text{mg}/\text{日}$ 、または約20 $\text{mg}/\text{日}$ ～約40 $\text{mg}/\text{日}$ 、または約20 $\text{mg}/\text{日}$ ～約30 $\text{mg}/\text{日}$ の用量で投与される。

10

【0236】

いくつかの実施形態において、ASBTIは、1回あたり約200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の量で1日2回（BID）投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約20 $\text{mg}/\text{日}$ ～約50 $\text{mg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約5 $\text{mg}/\text{日}$ ～約15 $\text{mg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約1,400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態では、ASBTIは、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約1,400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態では、ASBTIは、約700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約1400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。いくつかの実施形態において、ASBTIは、約400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ～約600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の量で投与される。

20

30

【0237】

様々な実施形態において、ASBTIの用量は、第1の用量レベルである。様々な実施形態において、ASBTIの用量は、第2の用量レベルである。いくつかの実施形態において、第2の用量レベルは、第1の用量レベルよりも高い。いくつかの実施形態において、第2の用量レベルは、第1の用量レベルよりも約または少なくとも約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍または100倍高い。いくつかの実施形態において、第2の用量レベルは、第1の用量レベルよりも約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、または150倍高い。

40

【0238】

様々な実施形態において、ASBTIは、上記の用量の1つで、または上記の用量範囲の1つの範囲内で、1日1回（QD）投与される。様々な実施形態において、ASBTI

50

は、上記の用量の1つで、または上記の用量範囲の1つの範囲内で、1日2回（B I D）投与される。様々な実施形態において、A S B T I用量は、毎日、隔日、週に2回、または週に1回投与される。

【0239】

様々な実施形態において、A S B T Iは、約または少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、48、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、または800週間の期間にわたって定期的に投与される。様々な実施形態において、A S B T Iは、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、48、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、または1000週間以下の期間にわたって投与される。様々な実施形態において、A S B T Iは、約または少なくとも約0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、または10年の期間にわたって定期的に投与される。様々な実施形態において、A S B T Iは、約0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または15年を超えない期間にわたって定期的に投与される。

【0240】

胆汁うっ滞性肝疾患の症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化

本発明の上記の方法の様々な実施形態において、A S B T Iの投与は、胆汁うっ滞性肝疾患の症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化（すなわち、患者の状態の改善）をもたらす、それは、約または少なくとも約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13か月、14か月、15か月、16か月、17か月、18か月、19か月、20か月、21か月、22か月、23か月、24か月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年、または10年の間維持される。様々な実施形態において、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、s B A濃度の減少、血清 γ C 4濃度の増加、 γ C 4 : s B A比の増加、f B A排泄の増加、掻痒症の軽減、A L Tレベルの減少、生活の質尺度スコアの増加、倦怠感に関する生活の質尺度スコアの増加、血清総コレステロール濃度の減少、血清L D L - Cコレステロール濃度の減少、成長の増加、黄色腫スコアの減少、またはそれらの様々な組み合わせを含む。様々な実施形態において、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、ベースラインレベルと比較して決定される。すなわち、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、1) 患者に投与されるA S B T Iの用量レベルの変更の前、2) 患者が従う投与計画の変更の前、3) A S B T Iの投与の開始前、または4) 患者における症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化を目的として行われたその他のさまざまな変更の前の、症状の測定値または疾患関連検査測定値の変化と比較して決定される。様々な実施形態において、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、統計的に有意な減少である。

【0241】

様々な実施形態において、胆汁うっ滞性肝疾患の症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、症状の漸進的な低減または疾患関連検査測定値の変化として、約または少なくとも約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、6か月、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13か月、14か月、15か月、16か月、17か月、18か月、19か月、20か月、21か月、22か月、23か

月、23か月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年、または10年の間測定される。

【0242】

いくつかの実施形態では、患者は小児患者であり、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化は、成長の増加を含む。いくつかの実施形態では、成長の増加は、ベースラインと比較して測定される。様々な実施形態において、成長の増加は、身長Zスコアまたは体重Zスコアの増加として測定される。様々な実施形態において、身長Zスコアまたは体重Zスコアの増加は統計的に有意である。様々な実施形態において、身長Zスコア、体重Zスコア、またはその両方は、ベースラインに対して、少なくとも0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.5、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.7、0.8、または0.9増加する。いくつかの実施形態では、身長Zスコア、体重Zスコア、またはその両方は、約または少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、48、50、60、70、または72週間の期間のASBTIの投与中に漸進的に増加する。

10

【0243】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、血清7αC4濃度の増加をもたらす。様々な実施形態において、血清7αC4濃度は、ベースラインに対して、約または少なくとも約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、または500倍に増加する。様々な実施形態において、血清7αC4濃度は、ベースラインに対して、約または少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%、または10,000%増加する。

20

【0244】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、7αC4:sBAの比を、ベースラインに対して、約または少なくとも約1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍または倍まで高める。

30

【0245】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、fBA排泄の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインに対して、約または少なくとも約100%、110%、115%、120%、130%、150%、200%、250%、275%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、1,000%、5,000%、10,000%、または15,000%のfBA排泄の増加をもたらす。様々な実施形態において、ASBTIは、ベースラインに対して、少なくとも約または約1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、または100倍の胆汁酸分泌の増加をもたらすのに十分な用量で投与される。いくつかの実施形態において、fBA排泄は、ベースラインに対して、約または少なくとも約100μmol、150μmol、200μmol、250μmol、300μmol、400μmol、500μmol、600μmol、700μmol、800μmol、900μmol、1,000μmol、または1,500μmol増加する。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、fBA排泄の用量依存的な増加をもたらす、その結果、より高い用量のASBTIの投与は、対応するより高いレベルのfBA排泄をもたらす。

40

50

【0246】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインに対して、約または少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%のsBA濃度の減少をもたらす。

【0247】

いくつかの実施形態において、ASBTIの投与は、掻痒症の重症度の軽減をもたらす。様々な実施形態において、掻痒症の重症度は、ITCHRO(OBS)スコア、ITCHROスコア、CSSスコア、またはそれらの組み合わせを使用して測定される。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインに対して、約または少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5、または3の、1~4のスケールでのITCHRO(OBS)スコアの減少をもたらす。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、約または少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10の、1~10のスケールでのITCHROスコアの減少をもたらす。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ITCHRO(OBS)スコア、ITCHROスコア、またはその両方のゼロへの減少をもたらす。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ITCHRO(OBS)スコアまたはITCHROスコアの1.0以下への減少をもたらす。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、約または少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5、または3の、CSSスコアの減少をもたらす。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、CSSスコアのゼロへの減少をもたらす。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインに対して、約または少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%のCSSスコア、ITCHRO(OBS)スコア、ITCHROスコア、またはそれらの組み合わせの減少をもたらす。様々な実施形態において、CSSスコア、ITCHRO(OBS)スコア、ITCHROスコア、またはそれらの組み合わせのベースラインと比較して減少した値が、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の日数で観察される。

【0248】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインと比較して血清LDL-C濃度の減少をもたらす。いくつかの実施形態において、血清LDL-C濃度は、ベースラインに対して、約または少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%減少する。

【0249】

いくつかの実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインと比較して、血清総コレステロール濃度の減少をもたらす。いくつかの実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインと比較して、血清LDL-Cレベルの減少をもたらす。いくつかの実施形態において、血清総コレステロール濃度、血清LDL-Cレベル、またはその両方は、ベースラインに対して、約または少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%減少する。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインに対して、約または少なくとも約1mg/dL、2mg/dL、3mg/dL、4mg/dL、5mg/dL、10mg/dL、12.5mg/dL、

d L、15 mg / d L、20 mg / d L、30 mg / d L、40 mg / d Lまたは50 mg / d Lの血清総コレステロール濃度、血清LDL-Cレベル、またはその両方の減少をもたらす。

【0250】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、生活の質尺度スコアの増加、または倦怠感に関する生活の質尺度スコアの増加をもたらす。生活の質尺度スコアは、健康関連の生活の質（HRQoL）スコアであってよい。いくつかの実施形態では、HRQoLスコアは、PedsQLスコアである。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインに対して、約または少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、45%、または50%のPedsQLスコアまたは倦怠感に関するPedsQLスコアの増加をもたらす。

10

【0251】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインと比較して、黄色腫スコアの減少をもたらす。いくつかの実施形態では、黄色腫スコアは、ベースラインに対して、約または少なくとも約2.5%、5%、10%、15%、20%、35%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%減少する。

【0252】

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、または1年までに、症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化をもたらす。

20

【0253】

様々な実施形態において、血清ビリルビン濃度は、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4か月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、または1年の時点であるいはそれまでに、投与前ベースラインレベルまたは正常レベルである。

30

【0254】

様々な実施形態において、血清ALT濃度は、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4か月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、または1年の時点であるいはそれまでに、投与前ベースラインレベルまたは正常レベルである。いくつかの実施形態において、ASBTIの投与は、ベースラインに対して、約または少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、または15%のALTレベルの減少をもたらす。

40

【0255】

様々な実施形態において、血清ALT濃度、血清AST濃度、血清ビリルビン濃度、またはそれらの様々な組み合わせは、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14

50

週、15週、16週、4か月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、または1年の時点であるいはそれまでに、正常範囲内であるか、または投与前ベースラインレベルである。様々な実施形態において、ASBTIの投与は、少なくとも約または約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4か月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、または1年の期間、血清ビリルビン濃度、血清AST濃度、血清ALT濃度、血清アルカリホスファターゼ濃度、またはそれらのいくつかの組み合わせのベースラインからの統計的に有意な変化をもたらさない。

10

【0256】

成長を増加させるためのASBTIの投与

様々な実施形態において、ASBTIの投与は、約または最大で約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、または1年までにあるいはその間、成長または体重の増加をもたらす。

20

【0257】

いくつかの実施形態において、成長の増加は、ASBTIの一定用量で、約または少なくとも約または最大約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、2年、3年、4年、または5年の間、維持される。

30

【0258】

いくつかの実施形態では、体重または身長 Z スコアは、約または少なくとも約または最大約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、2年、3年、4年、または5年の間、増加し続ける。

40

【0259】

様々な実施形態において、この方法は、ASBTIを第1の用量で患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、ある期間、第1の用量でASBTIを最初に投与した後、第1の用量よりも多い第2の用量レベルでASBTIを投与することをさらに含む。様々な実施形態では、ある期間は、約または少なくとも約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週

50

、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、55週、60週、70週、80週、90週、96週、100週、2年、110週、120週、130週、140週、143週、150週、3年、155週、160週、167週、170週、179週、180週、190週、191週、200週、4年、または5年である。

【0260】

いくつかの実施形態では、体重または身長 Z スコアは、ASBTIの投与に反応して用量依存的に増加するので、第2の用量は、体重または身長 Z スコアのより大きな増加をもたらす。いくつかの実施形態では、第1の用量が、ベースラインに対して、約または少なくとも約0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.5、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.7、0.8、または0.9の身長または体重の Z スコアの増加をもたらさない場合、第2の用量が、ベースラインに対して、約または少なくとも約0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.5、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.7、0.8、または0.9の身長または体重の Z スコアの増加をもたらすように、第2の用量が患者に投与される。

【0261】

様々な実施形態において、1日総投与量を変化させないで、第1用量または第2用量をBIDで投与すると、同じ1日総投与量レベルのQDでの投与よりも成長のより大きな増加をもたらす。

【0262】

様々な実施形態において、第2の用量は、BIDで投与される1日総投与量である。様々な実施形態において、第2の用量は、第1の用量の投与中に測定されたベースラインと比較して成長の増加をもたらす。様々な実施形態において、第2の用量は、第1の用量の投与によって引き起こされるベースラインからの成長の増加よりも、ASBTIの投与の前に測定されたベースラインからのより大きな成長の増加をもたらす。様々な実施形態において、第2の用量の投与は、患者への第1の用量の投与中に測定されたベースライン身長 Z スコアに対して、約または少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%の Z スコアの増加をもたらす。様々な実施形態において、第2の用量の投与は、ASBTIの投与の前に測定されたベースラインと比較して、 Z スコアの増加をもたらす、その増加は、第1の用量でのASBTIの投与により引き起こされたASBTIの投与前に測定されたベースラインと比較した Z スコアの増加よりも、少なくとも約または約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%大きい。

【0263】

P F I C 2 遺伝子型

様々な実施形態において、BSEP欠損症は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC2）、良性反復性肝内胆汁うっ滞症、または妊娠性肝内胆汁うっ滞症である。様々な実

施形態において、患者は、残存BSEP機能を有する。様々な実施形態において、患者は、胆汁うっ滞性肝疾患のない健康な個体と比較して、少なくとも約95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、25%、20%、5%、2.5%、または1%のBSEP機能を有する。様々な実施形態において、患者は、胆汁うっ滞性肝疾患のない健康な個体と比較して、最大で約99%、95%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、25%、20%、5%、2.5%のBSEP機能を有する。BSEP欠損症は、胆汁の流れの障害または減少、あるいは胆汁うっ滞を引き起こし得る。

【0264】

様々な実施形態において、BSEP欠損症は、ABCB11遺伝子の変異によって引き起こされる。様々な実施形態において、ABCB11遺伝子の変異は、非短縮型変異である。一般に、ABCB11遺伝子への短縮型変異は、コードされるBSEPの残存機能の欠如（「重度の」変異）をもたらす。様々な実施形態において、ABCB11遺伝子は、変異を含むが、いずれの短縮型変異も含まない。ABCB11遺伝子変異は、ミスセンス変異またはナンセンス変異、挿入、または欠失であってよい。実施形態では、ABCB11遺伝子は、E297GまたはD482G変異、あるいはその両方を含み、「軽度」変異または「軽度PFIC2」とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、ABCB11遺伝子は、ミスセンス変異を含み、E297GまたはD482Gのミスセンス変異を含まず、「中等度の」変異または「中等度のPFIC2」とも呼ばれる。ABCB11遺伝子は、E297G、D482G、代替ミスセンス変異、挿入、欠失、およびそれらのさまざまな組み合わせを含み得る。様々な実施形態において、代替のミスセンス変異は、Byrne, et al., “Missense Mutations and Single Nucleotide Polymorphisms in ABCB11 Impair Bile Salt Export Pump Processing and Function or Disrupt Pre-Messenger RNA Splicing,” *Hepatology*, 49:553-567 (2009)に記載されているこれら変異の1つから選択することができ、この文献はすべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0265】

様々な実施形態において、患者は、BSEP活性の完全な喪失を有する。様々な実施形態において、BSEP活性の完全な喪失を有する患者は、コードされるBSEP活性の完全な喪失をもたらす変異（例えば、短縮型またはフレームシフト変異）を有するABCB11遺伝子についてホモ接合型である。様々な実施形態において、患者は、残存BSEP活性を有する。様々な実施形態において、残存BSEP活性を有する患者は、コードされるBSEP活性の完全な喪失をもたらす変異を有するABCB11遺伝子についてヘテロ接合型である（例えば、短縮型変異を有するABCB11遺伝子と野生型ABCB11遺伝子を有する患者、または短縮型変異を有するABCB11遺伝子と、残存活性を有するが、野生型BSEPと比較して活性が低下しているBSEPをコードする変異を有するABCB11遺伝子を有する患者）。特定の実施形態において、残存BSEP活性を有する患者は、残存BSEP活性をもたらすが野生型と比較して低減されたBSEP活性をもたらす変異を有するABCB11遺伝子についてホモ接合型である（例えば、同じまたは異なるミスセンス変異を有するABCB11遺伝子を有する患者）。いくつかの実施形態において、残存BSEP活性を有する患者は、残存BSEP活性をもたらすが野生型と比較して低減されたBSEP活性をもたらす変異を有するABCB11遺伝子についてヘテロ接合性である（例えば、野生型ABCB11遺伝子とミスセンス変異を有するABCB11遺伝子を有する患者）。

【0266】

様々な実施形態において、この方法は、患者の遺伝子型を決定することを含む。遺伝子型を決定することは、患者の遺伝子配列を決定するための当技術分野で知られている様々な方法のいずれかを含んでいてよく、それには、非限定的な例として、ゲノムDNAの制限酵素断片長多型同定、ゲノムDNAのランダム増幅多型検出、増幅断片長多型検出、ポ

10

20

30

40

50

リメラーゼ連鎖反応、DNAシーケンシング、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブ、DNAマイクロアレイまたはビーズへのハイブリダイゼーション、およびそれらのさまざまな組み合わせが含まれる。様々な実施形態において、遺伝子型を決定することは、A B C B 1 1 遺伝子の配列を決定することを含む。

【0267】

いくつかの実施形態において、遺伝子型を決定することは、A B C B 1 1 遺伝子における変異を同定および特徴付けることを含む。遺伝子型を決定することは、A B C B 1 1 遺伝子の一部または全体の配列を決定することを含んでいてよい。遺伝子型を決定することは、A B C B 1 1 遺伝子を取り囲むゲノム領域の配列を決定すること、またはA B C B 1 1 遺伝子の1つまたは複数のイントロンおよび／またはエキソンの配列を決定することを含んでいてよい。遺伝子型を決定することは、患者のA B C B 1 1 遺伝子をコードする対立遺伝子の、1つ、複数またはすべての変異を同定することにより、A B C B 1 1 遺伝子の特徴づけることを含んでいてよい。様々な実施形態において、遺伝子型を決定することは、A B C B 1 1 遺伝子が短縮型変異、挿入、欠失、ミスセンス変異、E 2 9 7 G 変異、D 4 8 2 G 変異、またはそれらの様々な組み合わせを有するか否かを決定することを含む。

【0268】

用量調節

様々な実施形態において、この方法は、患者に投与されるA S B T Iの投薬量を調節することを含む。調節は、ベースライン（例えば、A S B T Iの投与前またはA S B T Iの投薬量の調節（例えば、増加）の前）での患者の7 α C 4 : s B A比を決定すること、および第1の用量でA S B T Iを投与した後またはA S B T Iの投薬量を第2の用量に調節した（例えば、増加させた）後に7 α C 4 : s B A比をさらに決定することを含む。7 α C 4 : s B A比が、ベースラインから少なくとも1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍に増加しない場合、その比がベースラインに対して、少なくとも約1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍に増加するまで、A S B T Iの用量が増やされる。様々な実施形態において、A S B T Iの用量は、特定の7 α C 4 : s B A比を達成および維持するように増減される。

【0269】

様々な実施形態において、調節は、7 α C 4 : s B A比が、最初にベースラインから少なくとも1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍に増加し、その後、減少し始めるかあるいは1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍未満にまたはそれ以上減少した場合、A S B T Iの用量を第1の用量レベルから、第1の用量レベルよりも高い第2の用量レベルに増加させることを含む。用量レベルは、7 α C 4 : s B A比が、ベースラインから、少なくとも1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍に増加するまで増やされる。

【0270】

いくつかの実施形態において、調節は、第1の用量のA S B T Iを患者に投与すること

を含む。7 α C 4 : s B A 比が増加しない場合、またはベースラインから少なくとも1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍に増加しない場合、患者は、次に、第1の用量よりも多い第2の用量のA S B T Iを投与される。患者に投与される用量は、7 α C 4 : s B A 比が、ベースラインから、少なくとも1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、または10,000倍に増加するまで増やされ続ける。

10

【0271】

様々な実施形態において、7 α C 4 : s B A 比は、ほぼ毎日、隔週、毎週、隔月、毎月、2か月ごと、3か月ごと、4か月ごと、5か月ごと、6か月ごと、または毎年測定され、A S B T Iの用量は、その比が測定されるたびに必要に応じて調節される。

【0272】

医薬組成物

いくつかの実施形態において、A S B T Iは、A S B T Iを含む医薬組成物（組成物または医薬組成物）として投与される。本明細書に記載の任意の組成物は、回腸、直腸および／または結腸送達のために処方され得る。より具体的な実施形態では、組成物は、直腸および／または結腸への非全身的または局所的送達のために処方される。本明細書で使

用される場合、結腸への送達は、S状結腸、横行結腸、および／または上行結腸への送達を含むことを理解されたい。さらにより具体的な実施形態では、組成物は、直腸および／または結腸への非全身的または局所的送達のために処方され、直腸に投与される。他の特定の

実施形態では、組成物は、直腸および／または結腸への非全身的または局所的送達のために処方され、経口投与される。

20

【0273】

本明細書で提供されるのは、特定の実施形態において、治療有効量の本明細書に記載の任意の化合物を含む医薬組成物である。特定の例において、医薬組成物は、A S B T 阻害剤（例えば、本明細書に記載の任意のA S B T I）を含む。

【0274】

特定の実施形態において、医薬組成物は、例えば、医薬用途に適した調製物への活性化化合物の処理を容易にする賦形剤および助剤を含む、1つまたは複数の生理学的に許容可能な担体を使用して、従来の方法で処方される。特定の実施形態において、適切な処方は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載の医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Mareel Decker, New York, N. Y., 1980;およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見ることができ、これらはすべて、

30

40

【0275】

本明細書で使

用される医薬組成物は、本明細書に記載の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および／または賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。特定の例において、医薬組成物は、個体または細胞への化合物の投与を容易にする。本明細書で提供される治療または使用の方法を実施する特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、医薬組成物中において、治療される疾患、障害、または状態を有する個体に投与される。特定の実施形態では、個体はヒトである。本明細書で論じられるように、本明細書に記載される化合物は、単独で、または1つまたは複数の追加の治療薬と組み合わせて利用される。

50

【0276】

特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤は、非限定的な例として、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または経皮投与経路など、多様な投与経路の1つまたは複数を含む、任意の方法で個体に投与される。

【0277】

特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、遊離酸もしくは遊離塩基の形態、または薬学的に許容される塩の形態で、有効成分として本明細書に記載の1つまたは複数の化合物を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、N-オキシドとして、または結晶もしくは非晶質形態（すなわち、多形）で利用される。いくつかの状況では、本明細書に記載の化合物は互変異性体として存在する。すべての互変異性体が、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態で存在し、溶媒和形態は、任意の薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどを含む。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書に記載されていると見なされる。

10

【0278】

「担体」は、いくつかの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤を含み、式I～VIのいずれかの化合物などの本明細書に記載の化合物との適合性、および所望の剤形の放出プロファイル特性に基づいて選択される。例示的な担体材料には、例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、湿潤剤、希釈剤などが含まれる。たとえば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Mareel Decker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) を参照されたい；これらはすべて、すべての目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0279】

さらに、特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、剤形として製剤化される。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、個体への投与に適した、本明細書に記載の化合物を含む剤形である。特定の実施形態において、適切な剤形には、非限定的な例として、水性経口分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、固体経口剤形、エアロゾル、制御放出（または徐放性）製剤（controlled release formulation）、速溶性製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠（dragee）、カプセル、遅延放出製剤（delayed release formulation）、持続放出製剤（extended release formulation）、パルス放出製剤、多粒子製剤、ならびに混合即時放出および制御放出製剤が含まれる。

30

【0280】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（enteroendocrine peptide secretion enhancing agent）、および任意選択で薬学的に許容される担体を含む、個体における胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患の症状を緩和するための組成物である。

40

【0281】

特定の実施形態では、組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、および吸収阻害剤を含む。特定の実施形態において、吸収阻害剤は、それが組み合わせられる特定の腸内分泌ペプチド分泌促進剤（またはその少なくとも1つ）の吸収を阻害する阻害剤である。いくつかの実施形態において、組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤、および担体（例えば、意図される投与方法に応じて、経口的に適切な担体または直腸に適切な担体）を含む。特定の実施形態において、組成物は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、吸収阻害剤、担体、ならびに、コレステロール吸収阻害剤、腸内分泌ペプチド、ペプチダーゼ阻害剤、展着剤、および湿潤剤のうちの1つまたは複数を含む。

50

【0282】

他の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、S状結腸、横行結腸、および／または上行結腸を含む、直腸および／または結腸へのASBTIの非全身送達のために経口投与される。特定の実施形態では、経口投与用に処方された組成物は、非限定的な例として、錠剤および／またはカプセルなどの、腸溶性コーティングされたまたは腸溶性製剤とされた経口剤形である。

【0283】

吸収阻害剤

特定の実施形態において、ASBTIの非全身送達のために処方されるとして本明細書に記載の組成物は、吸収阻害剤をさらに含む。本明細書で使用される場合、吸収阻害剤には、胆汁酸／塩の吸収を阻害する薬剤または薬剤群が含まれる。

【0284】

適切な胆汁酸吸収阻害剤（本明細書では吸収阻害剤としても記載される）には、非限定的な例として、陰イオン交換マトリックス、ポリアミン、第四級アミン含有ポリマー、第四級アンモニウム塩、ポリアリルアミンポリマーおよびコポリマー、コレセベラム、コレセベラム塩酸塩、CholestGel（（クロロメチル）オキシランと、2-プロペン-1-アミンと、N-2-プロペニル-1-デカンアミン塩酸塩とのN,N,N-トリメチル-6-（2-プロペニルアミノ）-1-ヘキサニアミニウムクロリドのポリマー）、シクロデキストリン、キトサン、キトサン誘導体、胆汁酸と結合する炭水化物、胆汁酸と結合する脂質、胆汁酸と結合するタンパク質およびタンパク質性物質、ならびに胆汁酸と結合する抗体およびアルブミンが含まれ得る。適切なシクロデキストリンには、非限定的な例として、β-シクロデキストリンおよびヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンなどの胆汁酸／塩と結合するものが含まれる。適切なタンパク質には、非限定的な例として、ウシ血清アルブミン、卵アルブミン、カゼイン、α-酸性糖タンパク質、ゼラチン、大豆タンパク質、ピーナッツタンパク質、アーモンドタンパク質、および小麦植物タンパク質などの、胆汁酸／塩と結合するものが含まれる。

【0285】

特定の実施形態では、吸収阻害剤はコレスチラミンである。特定の実施形態では、コレスチラミンは胆汁酸と組み合わせられる。イオン交換樹脂であるコレスチラミンは、ジビニルベンゼンによって架橋された第四級アンモニウム基を含むスチレンポリマーである。他の実施形態では、吸収阻害剤はコレスチポールである。特定の実施形態では、コレスチポールは胆汁酸と組み合わせられる。イオン交換樹脂であるコレスチポールは、ジエチレントリアミンと1-クロロ-2,3-エポキシプロパンの共重合体である。

【0286】

本明細書に記載の組成物および方法の特定の実施形態において、ASBTIは吸収阻害剤に連結されているが、他の実施形態では、ASBTIおよび吸収阻害剤は別個の分子実体である。

【0287】

コレステロール吸収阻害剤

特定の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、任意選択で、少なくとも1つのコレステロール吸収阻害剤を含む。適切なコレステロール吸収阻害剤には、非限定的な例として、エゼチミブ（SCH58235）、エゼチミブアナログ、ACT阻害剤、スティグマスタニルホスホリルコリン（stigmastanyl phosphorylcholine）、スティグマスタニルホスホリルコリンアナログ、β-ラクタムコレステロール吸収阻害剤、硫酸化多糖類、ネオマイシン、植物スポニン、植物ステロール、フィトスタノール調製物FM-V P4、シトスタノール、β-シトステロール、アシル-CoA：コレステロール-O-アシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、アバシミブ（Avasimibe）、インプリタピド（Implitapide）、ステロイド配糖体などが含まれる。適切なエゼチミブアナログには、非限定的な例として、SCH48461、SCH58053などが含まれる。適切なACT阻害剤には、非限定的な例として、CL-976、3- [デシ

10

20

30

40

50

ルジメチルシリル] - N - [2 - (4 - メチルフェニル) - 1 - フェニルエチル] - プロパンアミド、メリナミドなどの、トリメトキシ脂肪酸アニリドが含まれる。β-ラクタムコレステロール吸収阻害剤には、非限定的な例として、(3 R , 4 S) - 1 , 4 - ビス - (4 - メトキシフェニル) - 3 - β - フェニルプロピル) - 2 - アゼチジノンなどが含まれる。

【 0 2 8 8 】

ペプチダーゼ阻害剤

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、任意選択で、少なくとも1つのペプチダーゼ阻害剤を含む。そのようなペプチダーゼ阻害剤には、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤 (DPP - 4)、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、および変換酵素阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。適切なジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤 (DPP - 4) には、非限定的な例として、ビルダグリプチン (V i l d a g l i p t i n)、2 S) - 1 - { 2 - β - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル) アミノ } アセチル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル、シタグリプチン (S i t a g l i p t i n)、(3 R) - 3 - アミノ - 1 - [9 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 7 , 8 - テトラアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 6 , 8 - ジエン - 4 - イル] - 4 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタン - 1 - オン、サキサグリプチン (S a x a g l i p t i n)、および (1 S , 3 S , 5 S) - 2 - [(2 S) - 2 - アミノ - 2 - β - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル) アセチル] - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - カルボニトリルが含まれる。そのような中性エンドペプチダーゼ阻害剤には、カンドキサトリラト (C a n d o x a t r i l a t) およびエカドトリル (E c a d o t r i l) が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 8 9 】

展着剤／湿潤剤

特定の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、任意選択で、展着剤 (s p r e a d i n g a g e n t) を含む。いくつかの実施形態において、展着剤は、結腸および／または直腸における組成物の拡散を改善するために利用される。適切な展着剤には、非限定的な例として、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、コロイド状二酸化ケイ素、プロピレングリコール、シクロデキストリン、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化グリセリド、ポリカルボフィル、ジ - n - オクチルエーテル、C e t i o l (商標) O E、脂肪アルコールポリアルキレングリコールエーテル、A e t h o x a l (商標) B、2 - エチルヘキシルパルミテート、C e g e s o f t (商標) C 2 4、およびイソプロピル脂肪酸エステルが含まれる。

【 0 2 9 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、任意選択で湿潤剤を含む。いくつかの実施形態において、湿潤剤は、結腸および直腸における組成物の湿潤性を改善するために利用される。適切な湿潤剤には、非限定的な例として、界面活性剤が含まれる。いくつかの実施形態において、界面活性剤は、非限定的な例として、ポリソルベート (例えば、20または80)、ヘプタン酸ステアリル (stearyl hetanoate)、鎖長 C₁₂ ~ C₁₈ の飽和脂肪アルコールのカプリル／カプリン脂肪酸エステル、ジグリセロールイソステアリン酸イソステアリル (isostearyl diglycerol isostearic acid)、ドデシル硫酸ナトリウム、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、およびミリスチン酸イソプロピル／ステアリン酸イソプロピル／パルミチン酸イソプロピルの混合物から選択される。

【 0 2 9 1 】

ビタミン

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、1つまたは複数のビタミンを投与することをさらに含む。

【 0 2 9 2 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、ビタミンは、ビタミンA、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、葉酸、パントテン酸、ナイアシン、リボフラビン、チアミン、レチノール、ベータカロチン、ピリドキシン、アスコルビン酸、コレカルシフェロール、シアノコバラミン、トコフェロール、フィロキノン、メナキノンである。
【0293】

いくつかの実施形態において、ビタミンは、ビタミンA、D、E、K、レチノール、ベータカロチン、コレカルシフェロール、トコフェロール、フィロキノンなどの脂溶性ビタミンである。好ましい実施形態において、脂溶性ビタミンは、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（TPGS）である。

【0294】

胆汁酸封鎖剤／結合剤

いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤（labile bile acid sequestrant）は、酵素依存性胆汁酸封鎖剤である。特定の実施形態では、その酵素は細菌酵素である。いくつかの実施形態では、酵素は、小腸に見られる濃度と比較して、ヒトの結腸または直腸に高濃度で見られる細菌酵素である。マイクロフローラ活性化システムの例には、活性薬剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、および／またはAzoヒドロゲルおよび／またはグリコシドコンジュゲート（例えば、D-ガラクトシド、β-D-キシロピラノシドなどのコンジュゲート）を含む剤形が含まれる。消化管マイクロフローラ酵素の例には、例えば、D-ガラクトシダーゼ、β-D-グルコシダーゼ、α-L-アラビノフラノシダーゼ、β-D-キシロピラノシダーゼなどの細菌性グリコシダーゼが含まれる。

【0295】

特定の実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、時間依存性の胆汁酸封鎖剤である。いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10秒の隔離後に胆汁酸を放出するか、または分解される。いくつかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、15、20、25、30、35、40、45、50、または55秒の隔離後に、胆汁酸を放出するか、または分解される。いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分の隔離後に、胆汁酸を放出するか、または分解される。いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、約15、20、25、30、35、45、50、または55分の隔離後に、胆汁酸を放出するか、または分解される。いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24時間の隔離後に、胆汁酸を放出するか、または分解される。いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、1、2、または3日の隔離後に、胆汁酸を放出するか、または分解される。

【0296】

いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、一次胆汁酸に対して高い親和性を有し、二次胆汁酸に対して低い親和性を有する。

【0297】

いくつかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、pH依存性の胆汁酸封鎖剤である。特定の実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、6以下のpHで胆汁酸に対して高い親和性を有し、そして6を超えるpHで胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、6.5以下のpHで胆汁酸に対して高い親和性を有し、6.5を超えるpHで胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、7以下のpHで胆汁酸に対して高い親和性を有し、7を超えるpHで胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、7.1以下のpHで胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.1を超えるpHで胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、7.2以下のpHで胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.2を超え

10

20

30

40

50

る pH で胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.3 以下の pH で胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.3 を超える pH で胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.4 以下の pH で胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.4 を超える pH で胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.5 以下の pH で胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.5 を超える pH で胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.6 以下の pH で胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.6 を超える pH で胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.7 以下の pH で胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.7 を超える pH で胆汁酸に対して低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.8 以下の pH で胆汁酸に対して高い親和性を有し、7.8 を超える pH で胆汁酸に対して低い親和性を有する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、6 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、6.5 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.1 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.2 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.3 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.4 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.5 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.6 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.7 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.8 を超える pH で分解する。いくつかの実施形態において、pH 依存性胆汁酸封鎖剤は、7.9 を超える pH で分解する。

【0298】

特定の実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、リグニンまたは修飾リグニンである。いくつかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、ポリ陽イオン性ポリマーまたはコポリマーである。特定の実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、1つまたは複数の N-アルケニル-N-アルキルアミン残基；1つまたは複数の N, N, N-トリアルキル-N-(N'-アルケニルアミノ)アルキル-アザニウム残基；1つまたは複数の N, N, N-トリアルキル-N-アルケニル-アザニウム残基；1つまたは複数のアルケニルアミン残基；またはそれらの組み合わせ残基を含むポリマーまたはコポリマーである。いくつかの実施形態において、胆汁酸結合剤は、コレステラミン、およびコレステラミンを含む様々な組成物であり、これらは、例えば、米国特許第 3,383,281 号；同第 3,308,020 号；同第 3,769,399 号；同第 3,846,541 号；同第 3,974,272 号；同第 4,172,120 号；同第 4,252,790 号；同第 4,340,585 号；同第 4,814,354 号；同第 4,874,744 号；同第 4,895,723 号；同第 5,695,749 号；および同第 6,066,336 号に記載されており、これらはすべて、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、胆汁酸結合剤は、コレステポール (cholestipol) またはコレセベラム (cholesevelam) である。

【0299】

投与経路、剤形、および投与計画

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物、および本明細書に記載の方法で投与される組成物は、胆汁酸の再取り込みを阻害するか、あるいは血清または肝臓の胆汁酸レベルを減少させるように処方される。特定の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、直腸または経口投与のために処方される。いくつかの実施形態では、そのような製剤は、それぞれ、直腸投与または経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、直腸および／または結腸（S 状結腸、横行結腸、または上行結

腸)への組成物の局所送達のためのデバイスと組み合わせられる。特定の実施形態において、直腸投与のために、本明細書に記載の組成物は、浣腸剤、直腸ゲル、注腸フォーム剤、直腸用エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、または保持浣腸剤として処方される。いくつかの実施形態において、経口投与のために、本明細書に記載の組成物は、経口投与および結腸への腸管送達のために処方される。

【0300】

特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物または方法は非全身性である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、ASBTIを、遠位回腸、結腸、および／または直腸に、全身的に送達されない（例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤のかなりの部分は全身的に吸収されない）。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の経口組成物は、ASBTIを、遠位回腸、結腸、および／または直腸に、全身的に送達されない（例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤のかなりの部分は全身的に吸収されない）。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の直腸用組成物 (rectal composition) は、ASBTIを、遠位回腸、結腸、および／または直腸に、全身的に送達されない（例えば、腸内分泌ペプチド分泌促進剤のかなりの部分は全身的に吸収されない）。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、90重量% (%w/w)未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、80%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、70%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、60%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、50%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、40%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、30%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、25%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、20%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、15%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、10%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載の非全身性組成物は、5%w/w未満のASBTIを全身的に送達する。いくつかの実施形態において、全身吸収は、総循環量、投与後にクリアランスされた量を含む、任意の適切な方法で決定される。

【0301】

特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物および／または製剤は、少なくとも1日1回投与される。特定の実施形態では、ASBTIを含む製剤は、少なくとも1日2回投与され、他の実施形態では、ASBTIを含む製剤は、少なくとも1日3回投与される。特定の実施形態において、ASBTIを含む製剤は、最大1日5回投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載のASBTIを含む組成物の投薬計画は、患者の年齢、性別、および食事などの様々な因子を考慮することによって決定されることを理解されたい。

【0302】

本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約1mM～約1Mの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約1mM～約750mMの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約1mM～約500mMの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約5mM～約500mMの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約10mM～約500mMの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与される濃度は、約25mM～約500mMの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約50mM～約500mMの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約

100mM～約500mMの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤で投与されるASBTIの濃度は、約200mM～約500mMの範囲である。

【0303】

特定の実施形態において、遠位消化管（例えば、遠位回腸、結腸、および／または直腸）を標的とすることにより、本明細書に記載の組成物および方法は、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の低減された用量（例えば、遠位消化管を標的としない経口用量と比較して）で、有効性（例えば、微生物増殖の低減および／または胆汁うっ滞もしくは胆汁うっ滞性肝疾患の症状の緩和における有効性）を提供する。

【0304】

直腸投与製剤

直腸および／または結腸への本明細書に記載の化合物の非全身送達のための本明細書に記載の医薬組成物は、直腸浣腸剤、注腸フォーム、直腸ゲル、および直腸坐剤として、直腸投与用に処方される。そのような製剤の成分は、本明細書に記載されている。本明細書で使用される場合、医薬組成物および組成物は、本明細書に記載の製剤であるか、またはそれを含むことを理解されたい。いくつかの実施形態において、直腸製剤は、直腸浣腸剤、フォーム、ゲル、または坐剤を含む。

【0305】

特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物および／または製剤中の液体担体ビヒクルまたは共溶媒には、非限定的な例として、精製水、プロピレングリコール、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、ポリエチレングリコール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-プロペン-3-オール（アリルアルコール）、プロピレングリコール、グリセロール、2-メチル-2-プロパノール、ホルムアミド、メチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド、エチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、アセトアミド、メチルアセトアミド、ジメチルアセトアミド、エチルアセトアミド、ジエチルアセトアミド、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、テトラメチル尿素、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、プロピレンカーボネート、1,2-ブチレンカーボネート、2,3-ブチレンカーボネート、ジメチルスルホキシド、ジエチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピルビン酸アルデヒドジメチルアセタール、ジメチルイソソルビドおよびそれらの組み合わせが含まれる。

【0306】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用する安定剤には、ポリオキシエチレン飽和脂肪酸の部分グリセリドが含まれるが、これらに限定されない。

【0307】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用する界面活性剤／乳化剤には、非限定的な例として、ポリオキシエチレン脂肪酸でエステル化されたソルビタンとセトステアリルアルコールとの混合物、ポリオキシエチレン脂肪酸エテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、脂肪酸、硫酸化脂肪酸、リン酸化脂肪酸、スルホコハク酸塩、両性界面活性剤、非イオン性ポロキサマー、非イオン性メロキサポール、石油誘導体、脂肪族アミン、ポリシロキサン誘導体、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウレス-4、PEG-2ジラウレート、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ココアンホプロピオン酸塩（cocoamphopropionate）、ポロキサマー188、メロキサポール258、トリエタノールアミン、ジメチコン、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン、それらの薬学的に許容される塩、およびそれらの組み合わせが含まれる。

【0308】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用する非イオン性界面活性剤には、非限定的な例として、リン脂質、アルキルポリ（エチレンオキシド）、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー188）、ポリソルベート、ジオクチルス

10

20

30

40

50

ルホコハク酸ナトリウム、Brij（商標）-30（Laureth-4）、Brij（商標）-58（Ceteth-20）およびBrij（商標）-78（Steareth-20）、Brij（商標）-721（Steareth-21）、Crillett-1（ポリソルベート20）、Crillett-2（ポリソルベート40）、Crillett-3（ポリソルベート60）、Crillett 45（ポリソルベート80）、Myrj-52（ステアリン酸PEG-40）、Myrj-53（ステアリン酸PEG-50）、プルロニック（Pluronic）（商標）F77（ポロキサマー217）、プルロニック（商標）F87（ポロキサマー237）、プルロニック（商標）F98（ポロキサマー288）、プルロニック（商標）L62（ポロキサマー182）、プルロニック（商標）L64（ポロキサマー184）、プルロニック（商標）F68（ポロキサマー188）、プルロニック（商標）L81（ポロキサマー231）、プルロニック（商標）L92（ポロキサマー282）、プルロニック（商標）L101（ポロキサマー331）、プルロニック（商標）P103（ポロキサマー333）、プルラケア（Pluracare）（商標）F108 NF（ポロキサマー338）、およびPluracare（商標）F127 NF（ポロキサマー407）およびそれらの組み合わせが含まれる。プルロニック（商標）ポリマーは、BASF、米国、およびドイツから商業的に購入できる。

【0309】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用される陰イオン性界面活性剤には、非限定的な例として、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）、ラウリル硫酸アンモニウム、アルキル硫酸塩、アルキルベンゼン

【0310】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用される陽イオン性界面活性剤には、非限定的な例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、他のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化セチルピリジニウム、ポリエトキシ化獣脂、およびそれらの組み合わせが含まれる。

【0311】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用される増粘剤には、非限定的な例として、天然多糖類、半合成ポリマー、合成ポリマー、およびそれらの組み合わせが含まれる。天然多糖類には、非限定的な例として、アカシア、寒天、アルギン酸塩、カラギーナン、グアー、アラビアガム、トラガカントガム、ペクチン、デキストラン、ジェランおよびキサンタンガムが含まれる。半合成ポリマーには、非限定的な例として、セルロースエステル、加工デンプン、変性セルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。合成ポリマーには、非限定的な例として、ポリオキシアルキレン、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、カルボキシポリメチレン（カルボマー）、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレングリコール、およびポロキサマーが含まれる。他の増粘剤には、非限定的な例として、イソステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、セチルアルコール、イソステアリン酸ポリグリコール300、プロピレングリコール、コラーゲン、ゼラチン、および脂肪酸（例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、リノール酸、リノレン酸、オレイン酸など）が含まれる。

【0312】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用されるキレート剤には、非限定的な例として、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）またはその塩、リン酸塩、およびそれらの組み合わせが含まれる。

【0313】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の直腸製剤で使用されるキレート剤（単数ま

たは複数)の濃度は、適切な濃度であり、例えば、約0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%、または0.5%(w/v)である。

【0314】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用される防腐剤には、非限定的な例として、パラベン、パルミチン酸アスコルビル、安息香酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、クロロブタノール、エチレンジアミン、エチルパラベン、メチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、モノチオグリセロール、フェノール、フェニルエチルアルコール、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ソルビン酸、二酸化硫黄、マレイン酸、没食子酸プロピル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、酢酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、ソルビン酸、ソルビトールカリウム、クロルブタノール、フェノキシエタノール、塩化セチルピリジニウム、硝酸フェニル水銀、チメロサル、およびそれらの組み合わせが含まれる。

10

【0315】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用される抗酸化剤には、非限定的な例として、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酸素、キノン、 α -ブチルヒドロキノン、エリソルビン酸、オリーブ(*olea eurpaea*)油、ペンテト酸5Na、ペンテト酸、トコフェリル、酢酸トコフェリル、およびそれらの組み合わせが含まれる。

20

【0316】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の直腸製剤において使用される1つまたは複数の抗酸化剤の濃度は、所望の結果を達成するのに十分な濃度であり、例えば、約0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%、または0.5%(w/v)である。

【0317】

本明細書に記載の組成物および／または配合物に使用される滑沢剤には、非限定的な例として、天然または合成の脂肪または油(例えば、トリス脂肪酸グリセレートなど)が含まれる。いくつかの実施形態において、滑沢剤には、非限定的な例として、グリセリン(グリセリン、グリセロール、1,2,3-プロパントリオール、およびトリヒドロキシプロパンとも呼ばれる)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール、ポリイソブテン、ポリエチレンオキシド、ベヘン酸、ベヘニルアルコール、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、ポリジメチルシロキサン、およびそれらの組み合わせが含まれる。

30

【0318】

特定の実施形態において、粘膜付着性(mucoadhesive)および／または生体接着性(bioadhesive)ポリマーが、直腸または結腸粘膜を横切る腸内分泌ペプチド分泌促進剤の吸収を阻害するための薬剤として、本明細書に記載の組成物および／または製剤において使用される。生体接着性または粘膜付着性ポリマーには、非限定的な例として、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシドホモポリマー、ポリビニルエーテルマレイン酸コポリマー、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カーボポール、ポリウレタン、ポリエチレンオキシド-ポリプロピリンオキシドコポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレン、ポリプロピレン、レクチン、キサンタンガム、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、ポリアクリル酸、キトサン、ヒアルロン酸およびそのエステル誘導体、酢酸ビニルホモポリマー、ポリカルボフィルカルシ

40

50

ウム、ゼラチン、天然ガム、カラヤ、トラガカンス、アルギン、キトサン、デンプン、ペクチン、およびそれらの組み合わせが含まれる。

【0319】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用される緩衝液／pH調整剤には、非限定的な例として、リン酸、一塩基性リン酸ナトリウムまたはカリウム、トリエタノールアミン (TRIS)、BICINE、HEPES、トリズマ (Trizma)、グリシン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、炭酸塩、重炭酸塩、メタリン酸カリウム、リン酸カリウム、一塩基性酢酸ナトリウム、酢酸、酢酸塩、クエン酸、無水クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物およびそれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、pHを調整するために酸または塩基が添加される。適切な酸または塩基には、非限定的な例として、HCL、NaOHおよびKOHが含まれる。

10

【0320】

特定の実施形態において、本明細書に記載の直腸製剤で使用される緩衝剤（単数または複数）の濃度は、生理学的に望ましいpHを達成または維持するのに十分な濃度であり、例えば、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.8%、0.9%、または1.0% (w/w) である。

【0321】

本明細書に記載の組成物および／または製剤で使用される浸透圧調節剤には、非限定的な例として、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトールまたはグルコースが含まれる。

20

【0322】

結腸送達のための経口投与

特定の態様では、本明細書に記載の1つまたは複数の化合物を含む組成物または製剤は、ASBTI、または本明細書に記載の化合物を結腸および／または直腸に局所送達するために経口投与される。そのような組成物の単位剤形には、結腸への腸内送達のために処方された丸剤、錠剤またはカプセルが含まれる。特定の実施形態において、そのような丸剤、錠剤またはカプセルは、マイクロスフェアに封入または埋め込まれた本明細書に記載の組成物を含む。いくつかの実施形態において、マイクロスフェアには、非限定的な例として、キトサンマイクロコアHPMCカプセルおよび酢酸酪酸セルロース (CAB) マイクロスフェアが含まれる。特定の実施形態において、経口剤形は、医薬製剤の分野で既知の従来の方法を使用して調製される。例えば、特定の実施形態では、錠剤は、標準的な錠剤加工手順および装置を使用して製造される。錠剤を形成するための例示的な方法は、上記の活性薬剤を、単独でまたは1つまたは複数の担体、添加剤などと組み合わせて含む粉末状、結晶状、または粒状の組成物を直接圧縮することによる。代替の実施形態において、錠剤は、湿式造粒または乾式造粒プロセスを使用して調製される。いくつかの実施形態において、錠剤は、湿ったまたはそうでなければ扱いやすい材料から始めて、圧縮されるのではなく成形される。

30

【0323】

特定の実施形態において、経口投与用に調製された錠剤は様々な賦形剤を含み、それには、非限定的な例として、結合剤、希釈剤、滑沢剤、崩壊剤、充填剤、安定剤、界面活性剤、防腐剤、着色剤、香味剤 (flavoring agent) などが含まれる。いくつかの実施形態では、錠剤に粘着性の性質を付与し、圧縮後も錠剤が無傷のままであることを保証するために結合剤が使用される。適切な結合剤材料には、非限定的な例として、デンプン（コーンスターチおよびアルファー化デンプンを含む）、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロースおよびラクトースを含む）、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ワックス、ならびに天然および合成ガム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系ポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含む）、ビーガム (Veegum)、およびそれらの組み合わせ

40

50

が含まれる。特定の実施形態において、実用的なサイズの錠剤が提供されるように錠剤の嵩を増やすために希釈剤が利用される。適切な希釈剤には、非限定的な例として、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉末糖、およびそれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態において、錠剤の製造を容易にするために滑沢剤が使用される；適切な滑沢剤の例には、非限定的な例として、ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびテオブロマの油などの植物油、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸およびそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、錠剤の崩壊を促進するために崩壊剤が使用され、非限定的な例として、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせが含まれる。充填剤には、非限定的な例として、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロース、および微結晶性セルロースなどの材料、ならびにマンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、デキストロース、塩化ナトリウム、およびソルビトールなどの可溶性材料が含まれる。特定の実施形態では、薬物の分解反応を阻害または遅延させるために安定剤が使用され、そのような反応には、例示として、酸化反応が含まれる。特定の実施形態において、界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性、両性または非イオン性の界面活性剤である。

10

【0324】

いくつかの実施形態において、ASBTI、または本明細書に記載の他の化合物は、遠位消化管（例えば、遠位回腸、結腸、および／または直腸）への送達に適した担体を伴って経口投与される。

20

【0325】

特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、回腸の遠位部分および／または結腸における活性薬剤の制御放出を可能にするマトリックス（例えば、ヒプロメロース（hypromellose）を含むマトリックス）を伴ってASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、pH感受性であるポリマー（例えば、Cosmo PharmaceuticalsからのMMX（商標）マトリックス）を含み、回腸の遠位部分における活性薬剤の制御放出を可能にする。制御放出に適したそのようなpH感受性ポリマーの例には、酸性基（例えば、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ ）を含み腸の塩基性pH（例えば、約7～約8のpH）で膨潤するポリアクリル酸ポリマー（例えば、Carbopol（登録商標）ポリマー）が含まれるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、遠位回腸での制御放出に適した組成物は、微粒子活性薬剤（例えば、微粉化された活性薬剤）を含む。いくつかの実施形態において、非酵素的に分解するポリ（d-ラクチド-α-D-グリコリド）（PLGA）コアは、遠位回腸への腸内分泌ペプチド分泌促進剤の送達に適している。いくつかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含む剤形は、遠位回腸および／または結腸への部位特異的送達のために、腸溶性ポリマー（例えば、オイドラギット（Eudragit）（登録商標）S-100、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸の陰イオン性ポリマー、メタクリル酸エステルなど）でコーティングされる。いくつかの実施形態では、細菌で活性化されるシステムは、回腸の遠位部分への標的化送達に適している。マイクロフローラ活性化システムの例には、活性薬剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、および／またはAzohidrogelおよび／またはグリコシドコンジュゲート（例えば、D-ガラクトシド、β-D-キシロピラノシドなどのコンジュゲート）を含む剤形が含まれる。消化管マイクロフローラ酵素の例には、例えば、D-ガラクトシダーゼ、β-D-グルコシダーゼ、α-L-アラビノフラノシダーゼ、β-D-キシロピラノシダーゼなどの細菌性グリコシダーゼが含まれる。

30

40

【0326】

本明細書に記載の医薬組成物は、任意選択で、本明細書に記載の追加の治療化合物、ならびに適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活

50

性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、加湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、酸化防止剤、防腐剤、またはそれらの1つまたは複数の組み合わせなどの1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。いくつかの態様において、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されているような、標準的なコーティング手順を使用して、式Iの化合物の製剤の周囲にフィルムコーティングが提供される。一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、粒子の形態であり、化合物の粒子の一部またはすべてがコーティングされている。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子のいくつかまたはすべては、マイクロカプセル化されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子は、マイクロカプセル化されておらず、かつコーティングされていない。

10

【0327】

さらなる実施形態において、ASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物を含む錠剤またはカプセルは、消化管内の標的部位への送達のためにフィルムコーティングされている。腸溶性フィルムコーティングの例には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール3350、4500、8000、メチルセルロース、シュードエチルセルロース、アミロペクチンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0328】

小児用製剤および組成物

本明細書で提供されるのは、特定の実施形態において、治療有効量の本明細書に記載の任意の化合物を含む小児用製剤 (pediatric dosage formulation) または組成物である。特定の例において、医薬組成物は、ASBT阻害剤 (例えば、本明細書に記載の任意のASBTI) を含む。

20

【0329】

特定の実施形態では、小児用製剤または組成物に適した剤形には、非限定的な例として、水性または非水性の経口分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、懸濁液、溶液、制御放出製剤、速溶性製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、チュアブル錠、グミキャンディー、口腔内崩壊錠、懸濁液または溶液として再構成するための粉末、スプリングル (sprinkle) 経口粉末または顆粒、糖衣錠、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、ならびに混合即時放出および制御放出製剤が含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、小児用剤形が、溶液、シロップ、懸濁液、エリキシル、懸濁液または溶液として再構成するための粉末、分散性/発泡性錠剤、チュアブル錠剤、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、経口薄片、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊ストリップ、サシェ (sachet)、およびスプリングル経口粉末または顆粒から選択される、医薬組成物である。

30

【0330】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、少なくとも1つの賦形剤が香味剤または甘味料である医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのはコーティングである。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、噴霧乾燥、湿式造粒、流動床、およびマイクロカプセル化によるニュートラルな味の (taste-neutral) ポリマーでの薬物粒子のコーティング; 溶融ワックスと他の医薬補助剤との混合物の溶融ワックスでのコーティング; 水性ポリマー分散液の錯化、凝集または凝固による薬物粒子の捕捉 (entrapment); 樹脂および無機支持体への薬物粒子の吸着; および薬物と1つまたは複数のニュートラルな味の化合物とが溶融および冷却されるか、または溶媒蒸発によって共沈される固体分散; から選択される味マスキング技術である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、速度制御ポリマーまたはマトリックス中に薬物粒子または顆粒を含む遅延放出または持続放出製剤である。

40

【0331】

適切な甘味料には、スクロース、グルコース、フルクトース、または高甘味度甘味料、すなわち、スクロースと比較して高い甘味力 (例えば、スクロースより少なくとも10倍

50

甘い)を有する薬剤が含まれる。適切な高甘味度甘味料には、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウムまたはカリウムまたはカルシウム、アセスルファムカリウム、スクラロース、アリテーム、キシリトール、シクラメート、ネオメート、ネオヘスペリジンジヒドロカルコンまたはそれらの混合物、タウマチン、パラチニット、ステビオシド、レバウディオシド、Magnasweet (登録商標)が含まれる。甘味料の総濃度は、再構成したときの液体組成物に基づき、実質的にゼロから約300mg/mlの範囲であり得る。

【0332】

水性媒体で再構成したときの液体組成物の嗜好性を高めるために、1つまたは複数の矯味剤を組成物に添加して、ASBT阻害剤の味をマスキングすることができる。矯味剤 (taste-masking agent) は、甘味料、香料 (flavor)、またはそれらの組み合わせであり得る。矯味剤は、通常、医薬組成物全体の最大約0.1重量%または5重量%を提供する。本発明の好ましい実施形態では、組成物は甘味料と香料の両方を含む。

【0333】

本明細書における香味剤は、組成物の味または香りを増強することができる物質である。適切な天然または合成の香味剤は、標準的な参考書、例えば、Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995)から選択することができる。本明細書に記載の製剤に有用な香味剤および/または甘味料の非限定的な例には、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリテーム、アニス、リンゴ、アスパルテーム、バナナ、ババロアクリーム、ベリー、クロスグリ (ブラックカラント)、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンフル (樟腦)、キャラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート (cyclamate)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツポンチ、ジンジャー (生姜)、グリチルレチン酸塩、カンゾウ (リコリス) シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸モノアンモニウム (Magnasweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、ナシ、ピーチ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) Powder、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、ストロベリー、ストロベリークリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、シリトール、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルーティ、バニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ウィンターグリーン、キシリトール、またはこれらの香味料成分の任意の組み合わせ、例えば、アニスメンソール、チェリーアニス、シナモンオレンジ、チェリーシナモン、チョコレートミント、ハチミツレモン、レモンライム、レモンミント、メンソールユーカリ、オレンジクリーム、バニラミント、およびそれらの混合物が含まれる。香味剤は、単独で、または2つ以上の組み合わせで使用することができる。いくつかの実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の体積の約0.001%~約5.0%の範囲の濃度の甘味料または香味剤を含む。一実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の体積の約0.001%~約1.0%の範囲の濃度の甘味料または香味剤を含む。別の実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の体積の約0.005%~約0.5%の範囲の濃度の甘味料または香味剤を含む。さらに別の実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の体積の約0.01%~約1.0%の範囲の濃度の甘味料または香味剤を含む。さらに別の実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の体積の約0.01%~約0.5%の範囲の濃度の甘味料または香味剤を含む。

【0334】

特定の実施形態では、本明細書に記載の小児用医薬組成物は、遊離酸もしくは遊離塩基

10

20

30

40

50

の形態、または薬学的に許容される塩の形態で有効成分として本明細書に記載の1つまたは複数の化合物を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、N-オキシドとして、または結晶または非晶質形態（すなわち、多形）で利用される。いくつかの状況では、本明細書に記載の化合物は互変異性体として存在する。すべての互変異性体が、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態で存在し、溶媒和形態は、任意の薬学的に許容可能な溶媒、例えば、水、エタノールなどを含む。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書に記載されているとみなされる。

【0335】

小児用医薬組成物の「担体」は、いくつかの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤を含み、式Ⅰ～Ⅴのいずれかの化合物などの本明細書に記載の化合物との適合性、および所望の剤形の放出プロファイル特性に基づいて選択される。例示的な担体材料には、例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、湿潤剤、希釈剤などが含まれる。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) を参照されたい；これらはすべて、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0336】

さらに、特定の実施形態では、本明細書に記載の小児用医薬組成物は、剤形として製剤化される。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、個体への投与に適した、本明細書に記載の化合物を含む剤形である。特定の実施形態において、適切な剤形には、非限定的な例として、水性経口分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、固体経口剤形、エアロゾル、徐放性製剤、速溶性製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠（ドラジェ）、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および混合即時放出および制御放出製剤が含まれる。

【0337】

特定の態様では、1つまたは複数の本明細書に記載の化合物を含む小児用組成物または製剤は、A S B T Ⅰ、または本明細書に記載の化合物を結腸および／または直腸に局所送達するために経口投与される。そのような組成物の単位剤形には、結腸への腸内送達のために処方された丸剤、錠剤またはカプセルが含まれる。特定の実施形態において、そのような丸剤、錠剤またはカプセルは、マイクロスフェアに封入または埋め込まれた、本明細書に記載の組成物を含む。いくつかの実施形態において、マイクロスフェアには、非限定的な例として、キトサンマイクロコア H P M C カプセルおよびセルロースアセテートブチレート（C A B）マイクロスフェアが含まれる。特定の実施形態において、経口剤形は、製剤の分野で既知の従来の方法を使用して調製される。例えば、特定の実施形態では、錠剤は、標準的な錠剤加工手順および装置を使用して製造される。錠剤を形成するための例示的な方法は、活性薬剤を、単独でまたは1つまたは複数の担体、添加剤などと組み合わせて含む粉末状、結晶状、または粒状の組成物を直接圧縮することによる。代替の実施形態において、錠剤は、湿式造粒または乾式造粒プロセスを使用して調製される。いくつかの実施形態において、錠剤は、湿ったまたはそうでなければ扱いやすい材料から始めて、圧縮されるのではなく成形される。

【0338】

特定の実施形態において、経口投与用に調製された錠剤は、非限定的な例として、結合剤、希釈剤、滑沢剤、崩壊剤、充填剤、安定剤、界面活性剤、防腐剤、着色剤、香味剤などを含む、様々な賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、錠剤に粘着性の性質を付与し

10

20

30

40

50

、圧縮後も錠剤が無傷のままであることを保証するために結合剤が使用される。適切な結合剤材料には、非限定的な例として、デンプン（コーンスターチおよびアルファ化デンプンを含む）、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロースおよびラクトースを含む）、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ワックス、ならびに天然および合成ガム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系ポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロースなどを含む）、ビーガム、およびそれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態において、実用的なサイズの錠剤が提供されるように錠剤の嵩を増やすために希釈剤が利用される。適切な希釈剤には、非限定的な例として、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉末糖、およびそれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態において、滑沢剤が、錠剤の製造を容易にするために使用される；適切な滑沢剤の例には、非限定的な例として、ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびテオブロマの油などの植物油、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸およびそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、錠剤の崩壊を促進するために崩壊剤が使用され、非限定的な例として、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせが含まれる。充填剤には、非限定的な例として、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロース、および微結晶性セルロースなどの材料、ならびにマンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、デキストロース、塩化ナトリウム、およびソルビトールなどの可溶性材料が含まれる。特定の実施形態において、薬物の分解反応を阻害または遅延させるために安定剤が使用され、そのような反応には、例示として、酸化反応が含まれる。特定の実施形態において、界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性、両性または非イオン性の界面活性剤である。

【0339】

いくつかの実施形態において、ASBTI、または本明細書に記載の他の化合物は、遠位消化管（例えば、遠位回腸、結腸、および／または直腸）への送達に適した担体を伴って経口投与される。

【0340】

特定の実施形態では、本明細書に記載の小児用組成物は、回腸の遠位部分および／または結腸における活性薬剤の制御放出を可能にするマトリックス（例えば、ヒプロメロース（hypermellose）を含むマトリックス）を伴ってASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、pH感受性であるポリマー（例えば、Cosmo PharmaceuticalsからのMMX（商標）マトリックス）を含み、回腸の遠位部分における活性薬剤の制御放出を可能にする。制御放出に適したそのようなpH感受性ポリマーの例には、酸性基（例えば、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ ）を含み腸の塩基性pH（例えば、約7～約8のpH）で膨潤するポリアクリル酸ポリマー（例えば、Metacrilic acidおよび／またはメタクリル酸エステルの陰イオン性ポリマー、例えば、Carbopol（登録商標）ポリマー）が含まれるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、遠位回腸での制御放出に適した組成物は、微粒子活性薬剤（例えば、微粉化された活性薬剤）を含む。いくつかの実施形態において、非酵素的に分解するポリ（d,l-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）コアは、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の遠位回腸への送達に適している。いくつかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤を含む剤形は、遠位回腸および／または結腸への部位特異的送達のために、腸溶性ポリマー（例えば、オイドラギット（Eudragit）（登録商標）S-100、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸の陰イオン性ポリマー、メタクリル酸エステルなど）でコーティングされる。いくつかの実施形態では、細菌で活性化されるシステムは、回腸の遠位部分への標的化送達に適している。マイクロフローラ活性化システムの例には、活性薬剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、および／またはAzohydrogelお

10

20

30

40

50

よび／またはグリコシドコンジュゲート（例えば、D－ガラクトシド、β－D－キシロピラノシドなどのコンジュゲート）を含む剤形が含まれる。消化管マイクロフロー酵素の例には、例えば、D－ガラクトシダーゼ、β－D－グルコシダーゼ、α－L－アラビノフラノシダーゼ、β－D－キシロピラノシダーゼなどの細菌性グリコシダーゼが含まれる。

【0341】

本明細書に記載の小児医薬組成物は、任意選択で、本明細書に記載の追加の治療用化合物、ならびに適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、加湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、酸化防止剤、防腐剤、またはそれらの1つまたは複数の組み合わせなどの1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。いくつかの態様において、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されているような、標準的なコーティング手順を使用して、式Iの化合物の製剤の周りにフィルムコーティングが提供される。一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、粒子の形態であり、化合物の粒子の一部またはすべてがコーティングされている。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子のいくつかまたはすべては、マイクロカプセル化されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子は、マイクロカプセル化されておらず、かつコーティングされていない。

【0342】

さらなる実施形態において、ASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物を含む錠剤またはカプセルは、消化管内の標的部位への送達のためにフィルムコーティングされている。腸溶性フィルムコート例には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール3350、4500、8000、メチルセルロース、シュードエチルセルロース、アミロペクチンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0343】

小児投与用の固形剤形

本発明の小児投与用の固形剤形は、標準的な製造技術によって製造することができる。小児投与用の経口固形剤形の非限定的な例を以下に記載する。

【0344】

発泡性組成物

本発明の発泡性組成物は、薬学の分野で周知の技術に従って調製することができる。

【0345】

発泡性製剤は、塩基成分と酸成分の発泡性の対を含み、これらの成分は、水の存在する状態になるとガスを生成する。いくつかの実施形態では、塩基成分は、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩、または重炭酸塩を含み得る。酸成分は、例えば、クエン酸などの脂肪族カルボン酸またはその塩を含み得る。塩基および酸成分は、それぞれ独立して、例えば、発泡性組成物の25%～55%（w/w）を構成し得る。酸成分と塩基成分の比は、1：2～2：1の範囲内であり得る。

【0346】

本発明の発泡性組成物は、必要に応じて、追加の薬学的に許容される担体または賦形剤を使用して製剤化され得る。例えば、1つまたは複数の味マスキング剤が使用され得る。小児患者はしばしばカラフルな医薬品の組み合わせを好むため、色素も使用され得る。組成物は、例えば、錠剤、顆粒または粉末、サシェに入れられた顆粒または粉末の形態を取り得る。

【0347】

チュアブル錠

本発明のチュアブル錠は、薬学の分野で周知の技術に従って調製することができる。

【0348】

チュアブル錠は、咀嚼または吸い込みの作用下で口の中で崩壊するように意図された錠剤であり、その結果、有効成分が舌の苦味受容体と接触する機会が多くなる。

【0349】

この問題を克服する1つの方法は、有効成分を適切な基材上に吸着させることである。このアプローチは当技術分野で知られており、例えば米国特許第4,647,459号に記載されており、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0350】

別のアプローチは、予め膨潤させた実質的に無水の親水コロイドと共に有効成分を凝集体に形成することを含む。親水コロイドは唾液を吸収し、滑りやすい質感を獲得し、それによって凝集体の粒子を滑らかにし、有効成分の味を隠すことができる。このアプローチは当技術分野で知られており、例えば、欧州特許出願第0190826号に記載されており、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0351】

別のアプローチは、微結晶性セルロースなどの水不溶性の吸湿性賦形剤を使用することを含む。このアプローチは当技術分野で知られており、例えば米国特許第5,275,823号に記載されており、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0352】

上記のアプローチに加えて、本発明のチュアブル錠剤はまた、崩壊剤および味マスキング剤などの他の標準的な打錠用賦形剤を含むことができる。

【0353】

口腔内分散性錠剤

本発明の口腔内分散性錠剤は、薬学の分野で周知の技術に従って調製することができる。

20

【0354】

本発明の口腔内分散性錠剤において、賦形剤混合物は、頬側腔口内でのその崩壊が非常に短時間で、特に60秒より短い時間で起こるように、崩壊速度を提供するようなものである。いくつかの実施形態において、賦形剤混合物は、活性物質が、微小顆粒のコーティングされたまたはコーティングされていない微結晶の形態であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、口腔内分散性錠剤は、カルボキシメチルセルロースタイプまたは不溶性網状PVPタイプの1つまたはいくつかの崩壊剤、カルボキシメチルセルロース、デンプン、加工デンプン、または微結晶性セルロースを含み得る1つまたはいくつかの膨潤剤、または任意選択で直接圧縮の砂糖を含む。

30

【0355】

再構成のための粉末

本発明の再構成医薬組成物用の粉末は、薬学の分野で周知の技術に従って調製することができる。

【0356】

いくつかの実施形態では、本発明の再構成組成物用の粉末は、有効量の少なくとも1つの内部脱水剤 (internal dehydrating agent) を含む。内部脱水剤は、粉末の安定性を高めることができる。いくつかの実施形態において、内部脱水剤は、クエン酸マグネシウムまたは炭酸二ナトリウムである。いくつかの実施形態において、粉末組成物は、スクロース、デキストロース、マンニトール、キシリトール、またはラクトースなどの薬学的に許容可能な希釈剤を含む。

40

【0357】

本発明の粉末組成物は、同時溶解のために、または液体形態での短期間（例えば、7日間）の貯蔵のために、サシェ（小袋）またはボトルに入れられる場合がある。

【0358】

グミキャンディー

本発明のグミキャンディーは、薬学の分野で周知の技術に従って調製することができる。

【0359】

伝統的なグミキャンディーはゼラチン基材から作られる。ゼラチンはキャンディーに弾力性、望ましい歯ごたえのある一貫性、そしてより長い保存期間を与える。いくつかの実

50

施形態において、本発明のグミキャンディー医薬組成物は、結合剤、甘味料、および有効成分を含む。

【0360】

いくつかの実施形態では、結合剤は、ペクチンゲル、ゼラチン、食用デンプン、またはそれらの任意の組み合わせである。

【0361】

いくつかの実施形態では、グミキャンディーは、甘味料、結合剤、天然および／または人工のフレーバー（香料）、ならびに着色料および防腐剤を含む。いくつかの実施形態では、グミキャンディーは、グルコースシロップ、天然サトウキビジュース、ゼラチン、クエン酸、乳酸、天然着色料、天然フレーバー、分画ココナッツ油、およびカルナウバワックスを含む。

10

液体剤形

【0362】

本発明の液体医薬剤形は、薬学の分野で周知の技術に従って調製することができる。

【0363】

溶液とは、有効成分が液体に溶解している液体製剤を指す。本発明の医薬溶液には、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。懸濁液は、有効成分が液体中の沈殿物にある液体製剤を指す。

【0364】

液体剤形では、特定のpHを有すること、および／または特定のpH範囲内に維持されることが望ましい。pHを制御するために、適切な緩衝系を使用することができる。さらに、緩衝系は、所望のpH範囲を維持するのに十分な能力を有する必要がある。本発明で有用な緩衝系の例には、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、または当技術分野で知られている他の任意の適切な緩衝液が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、緩衝系は、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸二水素カリウムなどを含む。最終懸濁液中の緩衝液系の濃度は、液体剤形に必要な緩衝液系の強度やpH／pH範囲などの要素によって異なる。一実施形態では、濃度は、最終的な液体剤形において0.005～0.5w／v％の範囲内である。

20

【0365】

本発明の液体剤形を含む医薬組成物はまた、活性物質の沈降を防止するための懸濁化剤／安定化剤を含むことができる。時間の経過とともに、沈降により、活性物質が製品パックの内壁に固まり、再分散および正確な分注が困難になる可能性がある。適切な安定化剤には、キサンタン、グアーおよびトラガカントガムなどの多糖類安定化剤、ならびにセルロース誘導体HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、メチルセルロースおよびアビセル（Avicel）RC-591（微結晶性セルロース／カルボキシメチルセルロースナトリウム）が含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態では、ポリビニルピロリドン（PVP）も安定化剤として使用することができる。

30

【0366】

前述の成分に加えて、ASBTI経口懸濁液形態は、任意選択で、代替溶媒、味マスキング剤、抗酸化剤、充填剤、酸性化剤、酵素阻害剤、およびHandbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., 4th Edition, Pharmaceutical Press (2003)（すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている他の成分など、医薬組成物に一般的に見られる他の賦形剤を含むことができる。

40

【0367】

代替溶媒の添加は、液体剤形における有効成分の溶解性を高め、その結果、対象の体内での吸収およびバイオアベイラビリティを高めるのを助けることができる。好ましくは、代替溶媒は、メタノール、エタノールまたはプロピレングリコールなどを含む。

【0368】

別の態様では、本発明は、液体剤形を調製するためのプロセスを提供する。このプロセ

50

スは、ASBTIまたはその薬学的に許容される塩を、液体媒体中、グリセロールまたはシロップあるいはそれらの混合物、防腐剤、緩衝系および懸濁化剤／安定化剤などを含む成分と混合するステップを含む。一般に、液体剤形は、これらの様々な成分を液体媒体中において均一かつ均質に混合することによって調製される。例えば、グリセロールまたはシロップあるいはそれらの混合物などの成分、防腐剤、緩衝系および懸濁剤・安定剤等を水に溶解して水溶液を形成し、次に有効成分を水溶液に分散させて懸濁液を形成することができる。

【0369】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される液体剤形は、約5ml～約50mlの間の体積であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される液体剤形は、約5ml～約40mlの間の体積であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される液体剤形は、約5ml～約30mlの間の体積であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される液体剤形は、約5ml～約20mlの間の体積であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される液体剤形は、約10ml～約30mlの間の体積であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される液体剤形は、約20mlの体積であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約0.001%～約90%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約0.01%～約80%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約0.1%～約70%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約1%～約60%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約1%～約50%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約1%～約40%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約1%～約30%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約1%～約20%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約1%～約10%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約5%～約70%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約5%～約60%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約5%～約50%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約5%～約40%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約5%～約30%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約5%～約20%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約5%～約10%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約10%～約50%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約10%～約40%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約10%～約30%の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、ASBTIは、総体積の約10%～約20%の範囲の量であり得る。一実施形態では、得られる液体剤形は、10ml～30ml、好ましくは20mlの液体体積であり得、有効成分は、約0.001mg/ml～約16mg/ml、または約0.025mg/ml～約8mg/ml、または約0.1mg/ml～約4mg/mlの範囲の量であり得るか、または約0.25mg/ml、または約0.5mg/ml、または約1mg/ml、または約2mg/ml、または約4mg/ml、または約5mg/ml、または約8mg/ml、または約10mg/ml、または約12mg/ml、または約14mg/mlまたは約16mg/mlの量であり得る。

【0370】

胆汁酸封鎖剤

特定の実施形態では、本明細書に記載の任意の方法で使用するための経口製剤は、例えば、不安定な胆汁酸封鎖剤と関連するASBTIである。不安定な胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸に対して不安定な親和性を有する胆汁酸封鎖剤である。特定の実施形態では、本明細書に記載の胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸および／またはその塩を封鎖する（例えば、吸着させる

、または帯電させる) 薬剤である。

【0371】

特定の実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸および／またはその塩を隔離し（例えば、吸着させまたは帯電させ）、遠位消化管（例えば、結腸、上行結腸、S状結腸、遠位結腸、直腸、またはそれらの任意の組み合わせ）において、吸着されたまたは帯電した胆汁酸および／またはそれらの塩の少なくとも一部を放出する。特定の実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、酵素依存性胆汁酸封鎖剤である。特定の実施形態では、酵素は細菌酵素である。いくつかの実施形態では、酵素は、小腸に見られる濃度と比較して、ヒトの結腸または直腸に高濃度で見られる細菌酵素である。マイクロフロー活性化システムの例には、活性薬剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、および／またはAzoヒドロゲルおよび／またはグリコシドコンジュゲート（例えば、D-ガラクトシド、β-D-キシロピラノシドなどのコンジュゲート）を含む剤形が含まれる。消化管マイクロフロー酵素の例には、例えば、D-ガラクトシダーゼ、β-D-グルコシダーゼ、α-L-アラビノフラノシダーゼ、β-D-キシロピラノシダーゼなどの細菌性グリコシダーゼが含まれる。いくつかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、時間依存性胆汁酸封鎖剤である（すなわち、胆汁酸は、胆汁酸および／またはその塩を隔離し、ある時間の後に、胆汁酸および／またはその塩の少なくとも一部を放出する）。いくつかの実施形態において、時間依存性胆汁酸封鎖剤は、水性環境において時間とともに分解する薬剤である。特定の実施形態において、本明細書に記載の不安定な胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸および／またはその塩に対して低い親和性を有する胆汁酸封鎖剤であり、それにより、胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸／塩および／またはその塩が高濃度で存在する環境では胆汁酸および／またはその塩を隔離し続け、胆汁酸／塩および／またはその塩がより低い相対濃度で存在する環境ではそれらを放出することを可能にする。いくつかの実施形態において、不安定な胆汁酸封鎖剤は、一次胆汁酸に対して高い親和性を有し、二次胆汁酸に対してより低い親和性を有し、胆汁酸封鎖剤は一次胆汁酸またはその塩を隔離し、一次胆汁酸またはその塩は二次胆汁酸またはその塩に変換される（例えば、代謝される）ため、その後、二次胆汁酸またはその塩を放出する。いくつかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、pH依存性の胆汁酸封鎖剤である。いくつかの実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、6以下のpHで胆汁酸に対して高い親和性を有し、6を超えるpHで胆汁酸に対してより低い親和性を有する。特定の実施形態において、pH依存性胆汁酸封鎖剤は、6を超えるpHで分解する。

【0372】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の不安定な胆汁酸封鎖剤は、任意の適切なメカニズムを介して、胆汁酸／塩および／またはその塩を隔離することができる任意の化合物、例えば、マクロ構造化合物を含む。例えば、特定の実施形態において、胆汁酸封鎖剤は、イオン相互作用、極性相互作用、静的相互作用、疎水性相互作用、親油性相互作用、親水性相互作用、立体相互作用などを介して、胆汁酸／塩および／またはその塩を隔離する。特定の実施形態において、マクロ構造化合物は、マクロ構造化合物のポケットに胆汁酸／塩および／またはその塩を捕捉することによって、および任意選択で、上記のものなどの他の相互作用によって、胆汁酸／塩および／または封鎖剤を隔離する。いくつかの実施形態において、胆汁酸封鎖剤（例えば、不安定な胆汁酸封鎖剤）には、非限定的な例として、リグニン；修飾リグニン；ポリマー；ポリ陽イオン性ポリマーおよびコポリマー；N-アルケニル-N-アルキルアミン残基、1つまたは複数のN，N，N-トリアルキル-N-（N'-アルケニルアミノ）アルキル-アザニウム残基、1つまたは複数のN，N，N-トリアルキル-N-アルケニル-アザニウム残基、1つまたは複数のアルケニルアミン残基、またはそれらの組み合わせのいずれか1つまたは複数を含むポリマーおよび／またはコポリマー；あるいはそれらの任意の組み合わせが含まれる。

【0373】

薬物と担体の共有結合

いくつかの実施形態において、結腸標的化送達に利用される戦略には、非限定的な例と

10

20

30

40

50

して、ASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物の担体への共有結合、結腸のpH環境に達したときに送達させるためのpH感受性ポリマーでの製剤のコーティング、レドックス感受性ポリマーの使用、タイムリリース（time-released）製剤の使用、結腸細菌によって特異的に分解されるコーティングの使用、生体接着システムの使用、および浸透圧制御薬物送達システムの使用が含まれる。

【0374】

ASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物を含む組成物のそのような経口投与の特定の実施形態では、担体への共有結合が含まれ、経口投与時に、結合部分は胃および小腸で無傷のままである。結腸に入ると、pHの変化、酵素、および／または腸内マイクロフローによる分解によって共有結合が切断される。特定の実施形態において、ASBTIと担体との間の共有結合には、非限定的な例として、アゾ結合、グリコシドコンジュゲート、グルクロニドコンジュゲート、シクロデキストリンコンジュゲート、デキストランコンジュゲート、およびアミノ酸コンジュゲート（担体アミノ酸の高い親水性および長い鎖長）が含まれる。

【0375】

ポリマーでのコーティング：pH感受性ポリマー

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の経口剤形は、結腸および／または直腸へのASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物の送達を容易にするために腸溶性コーティングでコーティングされる。特定の実施形態において、腸溶性コーティングは、胃の低pH環境では無傷のままであるが、腸溶性コーティングの化学組成に依存する特定のコーティングの最適溶解pHに達すると容易に溶解するコーティングである。コーティングの厚さは、コーティング材料の溶解特性に依存する。特定の実施形態では、本明細書に記載のそのような製剤で使用されるコーティングの厚さは、約25 μm～約200 μmの範囲である。

【0376】

特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物または製剤は、組成物または製剤のASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物が、腸の上部で吸収されることなく結腸および／または直腸に送達されるようにコーティングされる。特定の実施形態において、結腸および／または直腸への特異的な送達は、結腸のpH環境においてのみ分解するポリマーで製剤をコーティングすることによって達成される。代替の実施形態では、組成物は、腸のpHで溶解する腸溶性の被覆（coat）および腸内でゆっくりと侵食される外層マトリックスでコーティングされる。そのような実施形態のいくつかでは、腸内分泌ペプチド分泌促進剤（および、いくつかの実施形態では、薬剤の吸収阻害剤）を含むコア組成物のみが残るまでマトリックスはゆっくりと侵食され、コアは結腸および／または直腸に送達される。

【0377】

特定の実施形態において、pH依存性システムは、胃（pH 1～2であり、それは消化中に4に上昇する）から、消化部位の小腸（pH 6～7）、および遠位回腸での7～8へと、ヒト消化管（GIT）に沿って漸進的に上昇するpHを利用する。特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物の経口投与のための剤形は、遅延放出を提供し、胃液から腸内分泌ペプチド分泌促進剤を保護するために、pH感受性ポリマーでコーティングされる。特定の実施形態において、そのようなポリマーは、胃および小腸の近位部分のより低いpH値に耐えることができるが、回腸末端および／または回盲部の中性またはわずかにアルカリ性のpHで崩壊する。したがって、特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、コーティングを含む経口剤形であり、コーティングは、pH感受性ポリマーを含む。いくつかの実施形態において、結腸および／または直腸標的化に使用されるポリマーには、非限定的な例として、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸およびメチルメタクリレートコポリマー、オイドラギット（Eudragit）L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルエチル

セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 50、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 55、セルロースアセテートトリメリート、セルロースアセテートフタレートおよびそれらの組み合わせが含まれる。

【0378】

特定の実施形態において、結腸および／または直腸への送達に適した経口剤形は、結腸内のマイクロフローラ（細菌）によって分解される生分解性および／または細菌分解性ポリマー（1つまたは複数）を有するコーティングを含む。そのような生分解性システムにおいて、適切なポリマーには、非限定的な例として、アゾポリマー、アゾ基を含む線状型セグメント化ポリウレタン、ポリガラクトマンナン、ペクチン、グルタルアルデヒド架橋デキストラン、多糖類、アミロース、グアーガム、ペクチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリン、コンドロイチン硫酸、デキストラン、イナゴマメガム、コンドロイチン硫酸、キトサン、ポリ（ε-カプロラクトン）、ポリ乳酸およびポリ（乳酸-ε-グリコール酸）が含まれる。

10

【0379】

1つまたは複数のASBTIまたは本明細書に記載の他の化合物を含む組成物のそのような経口投与の特定の実施形態において、組成物は、結腸のマイクロフローラ（細菌）によって分解されるレドックス感受性（または酸化還元感受性）ポリマーで製剤をコーティングすることにより、腸の上部で吸収されことなく結腸に送達される。そのような生分解性システムにおいて、そのようなポリマーには、非限定的な例として、主鎖にアゾおよび／またはジスルフィド結合を含むレドックス感受性ポリマーが含まれる。

20

【0380】

いくつかの実施形態において、結腸および／または直腸への送達のために処方された組成物は、タイムリリース用に処方される。いくつかの実施形態において、タイムリリース製剤は、胃の酸性環境に抵抗し、それにより、製剤が結腸および／または直腸に入るまで、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の放出を遅らせる。

【0381】

特定の実施形態では、本明細書に記載のタイムリリース製剤は、ヒドロゲルプラグを有するカプセル（腸内分泌ペプチド分泌促進剤および任意選択の吸収阻害剤を含む）を含む。特定の実施形態では、カプセルおよびヒドロゲルプラグは水溶性キャップで覆われ、ユニット全体が腸溶性ポリマーでコーティングされている。カプセルが小腸に入ると、腸溶性コーティングが溶解し、ヒドロゲルプラグが膨潤して一定期間後にカプセルから外れ、組成物がカプセルから放出される。ヒドロゲルの量を用いて、内容物を放出する期間を調整する。

30

【0382】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、多層の被覆を含む経口剤形であり、被覆は、異なるpH感受性を有するポリマーの異なる層を含む。コーティングされた製剤がGITに沿って移動すると、遭遇するpHに応じて異なる層が溶解する。そのような製剤で使用されるポリマーには、非限定的な例として、適切なpH溶解特性を有するポリメタクリレート、Eudragit（登録商標）RLおよびEudragit（登録商標）RS（内層）、およびEudragit（登録商標）FS（外層）が含まれる。他の実施形態では、剤形は、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）の外殻を有する腸溶性コーティングされた錠剤である。

40

【0383】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、セルロースブチレートフタレート、フタル酸水素セルロース、セルロースプロプリオネートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ジオキシプロピルメチルセルロースサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、

50

アクリル酸、メタクリル酸およびそれらの組み合わせから形成されるポリマーおよびコポリマーでの被覆を含む経口剤形である。

【0384】

併用療法

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、1つまたは複数の追加の薬剤と組み合わせて、本明細書に記載の化合物（例えば、ASBTI）または組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本発明はまた、1つまたは複数の追加の薬剤とともに化合物（例えば、ASBTI）を含む組成物を提供する。

【0385】

脂溶性ビタミン

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、1つまたは複数のビタミンを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、ビタミンは、ビタミンA、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、葉酸、パントテン酸、ナイアシン、リボフラビン、チアミン、レチノール、ベータカロチン、ピリドキシン、アスコルビン酸、コレカルシフェロール、シアノコバラミン、トコフェロール、フィロキノン、メナキノンである。

【0386】

いくつかの実施形態において、ビタミンは、ビタミンA、D、E、K、レチノール、ベータカロチン、コレカルシフェロール、トコフェロール、フィロキノンなどの脂溶性ビタミンである。好ましい実施形態では、脂溶性ビタミンは、トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート（TPGS）である。

【0387】

部分的胆汁外瘻術(Partial External Biliary Diversion) (PEBD)

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、肝硬変をまだ発症していない患者の治療として部分的胆汁外瘻術を使用することをさらに含む。この治療方法は、合併症を減らし、多くの患者における早期移植の必要性を防ぐために、肝臓での胆汁酸／塩の循環を減らすのに役立つ。

【0388】

この外科的手法は、腸の残りの部分から、胆汁の導管（胆汁の通過のための通路）として使用するために長さ10cmの腸の部分を隔離することを含む。導管の一端は胆嚢に取り付けられ、他端は皮膚に引き出されてストーマ（排泄物の通過を可能にするために外科的に構築された開口部）を形成する。部分的胆汁外瘻術は、すべての医学的治療に反応しない患者、特に年配のより大きな患者に使用され得る。この手法は、乳児などの若い患者には役立たない可能性がある。部分的胆汁外瘻術は、かゆみの強さおよび血中のコレステロールの異常に低いレベルを軽減し得る。

【0389】

ASBTIおよびPPARアゴニスト

様々な実施形態において、本発明は、ASBTIと、PPAR（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（peroxisome proliferator-activated receptor））アゴニストとの組み合わせの使用方法を提供する。様々な実施形態において、PPARアゴニストはフィブラート系薬である。いくつかの実施形態において、フィブラート系薬は、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、シプロフィブラート、ベンザフィブラート、フェノフィブラート、またはそれらの様々な組み合わせである。様々な実施形態において、PPARアゴニストは、アレグリタザール、ムラグリタザール、テサグリタザール、サログリタザール、GW501516、GW-9662、チアゾリジンジオン（TZD）、NSAID（例えば、イブプロフェン（IBUPROFEN））、インドール、またはそれらのさまざまな組み合わせである。

【0390】

ASBTIおよびFXR薬

様々な実施形態において、本発明は、ASBTIと、ファルネソイドX受容体（farnes

10

20

30

40

50

oid X receptor) (F X R) 標的化薬物との組み合わせの使用方を提供する。様々な実施形態において、F X R 標的化薬物は、アベルメクチン B 1 a、ベプリジル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、GW 4 0 6 4、グリキドン、ニカルジピン、トリクロサン、C D C A、イベルメクチン、クロロトリアニセン、トリベノシド、モメタゾンフランカルボン酸エステル、ミコナゾール、アミオダロン、ブトコナゾール、プロモクリプチンメシル酸塩、ピゾチフェンリンゴ酸塩、または様々なそれらの組み合わせである。

【0391】

A S B T I およびウルソジオール

いくつかの実施形態において、A S B T I は、ウルソジオールまたはウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、コール酸、タウロコール酸、ウルソコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、遠位腸における胆汁酸／塩の濃度の増加は、腸の再生、腸の損傷の軽減、バクテリアルトランスロケーションの減少、フリーラジカル酸素の放出の阻害、炎症性サイトカインの産生の阻害、またはそれらの任意の組み合わせを誘導する。

【0392】

特定の実施形態において、患者は、約または少なくとも約 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、36 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1,000 mg、1,250 mg、1,500 mg、1,750 mg、2,000 mg、2,250 mg、2,500 mg、2,750 mg、または 3,000 mg の 1 日用量でウルソジオールを投与される。特定の実施形態において、患者は、約またはわずかに約 10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、36 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1,000 mg、1,250 mg、1,500 mg、1,750 mg、2,000 mg、2,250 mg、2,500 mg、2,750 mg、3,000 mg、または 3,500 mg の 1 日用量でウルソジオールを投与される。様々な実施形態において、患者は、約または少なくとも約 3 mg ～ 約 300 mg、約 30 mg ～ 約 250 mg、約 36 mg ～ 約 200 mg、約 10 mg ～ 約 3000 mg、約 1000 mg ～ 約 2000 mg、または約 1500 ～ 約 1900 mg の 1 日用量でウルソジオールを投与される。

【0393】

様々な実施形態において、ウルソジオールは錠剤として投与される。様々な実施形態において、ウルソジオールは懸濁液として投与される。様々な実施形態において、懸濁液中のウルソジオールの濃度は、約 10 mg / mL ～ 約 200 mg / mL、約 50 mg / mL ～ 約 150 mg / mL、約 10 mg / mL ～ 約 500 mg / mL、または約 40 mg / mL ～ 約 60 mg / mL である。様々な実施形態において、懸濁液中のウルソジオールの濃度は、約または少なくとも約 20 mg / mL、25 mg / mL、30 mg / mL、35 mg / mL、40 mg / mL、45 mg / mL、50 mg / mL、55 mg / mL、60 mg / mL、65 mg / mL、70 mg / mL、75 mg / mL、または 80 mg / mL である。様々な実施形態において、懸濁液中のウルソジオールの濃度は、わずかに約 25 mg / mL、30 mg / mL、35 mg / mL、40 mg / mL、45 mg / mL、50 mg / mL、55 mg / mL、60 mg / mL、65 mg / mL、70 mg / mL、75 mg / mL、80 mg / mL、または 85 mg / mL である。

【0394】

A S B T I および第2の有効成分は、組み合わせが治療有効量で存在するように使用される。その治療有効量は、A S B T I と他の有効成分（例えば、ウルソジオール）の組み合わせの使用から生じ、それぞれが治療有効量で使用されるか、または併用から生じる相加効果または相乗効果により、併用が治療上有効であるという条件で、それぞれが亜臨床的な治療有効量（subclinical therapeutically effective amount）、すなわち、単独で使用された場合に本明細書に記載の治療目的の有効性が低下する量で使用されてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載のA S B T I と任意の他の有効成分との組み合わせの使用は、それらの相加効果または相乗効果により、併用が治療上有効であることを条件に、A S B T I または他の有効成分が治療有効量で存在し、他方が亜臨床的な治療有効量で存在する組み合わせを包含する。本明細書で使用される場合、「相加効果」という用語は、単独で与えられる各薬剤の効果の合計に等しい、2つ（またはそれ以上）の薬学的に活性な薬剤の併用効果を説明する。相乗効果とは、2つ（またはそれ以上）の薬学的に活性な薬剤の併用効果が、単独で与えられた各薬剤の効果の合計よりも大きい効果である。A S B T I と、前述の他の有効成分の1つまたは複数、ならびに任意選択で他の1つまたは複数の薬理学的に活性な物質との任意の適切な組み合わせは、本明細書に記載の方法の範囲内であると考えられる。

10

【0395】

いくつかの実施形態において、化合物の特定の選択は、主治医の診断、ならびに個体の状態および適切な治療プロトコルに関する主治医の判断に依存する。化合物は、疾患、障害、または状態の性質、個体の状態、および使用される化合物の実際の選択に応じて、任意選択で、同時に（例えば、同時に、本質的に同時に、または同じ治療プロトコル内で）あるいは逐次的に（sequentially）投与される。特定の例において、投与の順序の決定、および治療プロトコル中の各治療薬の投与の繰り返しの回数は、治療されている疾患および個体の状態の評価に基づく。

20

【0396】

いくつかの実施形態において、治療上有効な投薬量は、薬物が治療の組み合わせで使用される場合に変化する。併用療法計画で使用するための薬物および他の薬剤の治療上有効な投薬量を実験的に決定する方法は、文献に記載されている。

【0397】

本明細書に記載の併用療法のいくつかの実施形態において、共投与される化合物の投薬量は、使用されるコドラッグ（co-drug）のタイプ、使用される特定の薬物、治療される疾患または状態などに応じて変化する。さらに、1つまたは複数の生物学的に活性な薬剤と共投与される場合、本明細書で提供される化合物は、任意選択で、生物学的に活性な薬剤と同時にまたは逐次的に投与される。特定の例において、逐次的に投与される場合、主治医は、追加の治療薬と組み合わせ、本明細書に記載の治療化合物の適切な順序を決定する。

30

【0398】

複数の治療薬（そのうちの少なくとも1つは本明細書に記載の治療化合物である）は、任意選択で、任意の順序でまたは同時に投与される。同時に投与される場合、複数の治療薬は、任意選択で、単一の統合された形態、または複数の形態で（単なる例として、単一の錠剤または2つの別個の錠剤のいずれかとして）提供される。特定の例において、治療薬の1つは、任意選択で、複数回投与で与えられる。他の例では、両方が、任意選択で、複数回投与として与えられる。同時でない場合、複数回投与間のタイミングは、任意の適切なタイミングであり、例えば、0週間超から4週間未満である。さらに、組み合わせ方法、組成物および製剤は、2つの薬剤のみの使用に限定されるべきではない。治療の組み合わせを複数使用することも想定されている（本明細書に記載の2つ以上の化合物を含む場合も含まれる）。

40

【0399】

特定の実施形態において、軽減が求められる状態を治療、予防、または改善するための投薬計画は、様々な因子に従って変更される。これらの因子には、対象が患う障害、なら

50

びに対象の年齢、体重、性別、食事、および病状が含まれる。したがって、様々な実施形態において、実際に使用される投薬計画は変化し、本明細書に記載される投薬計画から外れる。

【0400】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の併用療法を構成する医薬品は、配合剤形 (combined dosage form) で、または実質的に同時投与を目的とした別個の剤形で提供される。特定の実施形態において、併用療法を構成する薬剤は、逐次投与され、治療化合物は、2段階投与を要求する投与計画 (レジメン) によって投与される。いくつかの実施形態では、2段階の投与計画は、活性薬剤の連続投与または別個の活性薬剤の間隔を空けた投与を要求する。特定の実施形態において、複数の投与ステップ間の期間は、非限定的な例として、医薬品の効力、溶解度、バイオアベイラビリティ、血漿半減期、および動態プロファイルなどの各医薬品の特性に応じて、数分から数時間まで変化する。

10

【0401】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは併用療法である。特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、追加の治療薬を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、追加の治療薬を含む第2の剤形の投与を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物の併用療法は、投与計画の一部として投与される。したがって、追加の治療薬および／または追加の医薬剤形は、本明細書に記載の組成物および製剤と同時にまたは逐次的に、直接的または間接的に患者に適用することができる。

20

【0402】

キット

別の態様では、本明細書に記載の医薬組成物が事前に充填された直腸投与用のデバイスを含むキットが明細書に提供される。特定の実施形態において、キットは、経口投与用のデバイスおよび本明細書に記載される医薬組成物を含む。特定の実施形態では、キットは、経口投与用の事前に充填されたサシェ (小袋) またはボトルを含むが、他の実施形態では、キットは、直腸ゲルの投与のための事前に充填されたバッグを含む。特定の実施形態では、キットは、経口注腸剤の投与のための充填済み注射器を含み、他の実施形態では、キットは、直腸ゲルの投与のための充填済み注射器を含む。特定の実施形態では、キットは、注腸フォームを投与するための事前に充填された加圧缶を含む。

30

【0403】

遠位回腸および／または結腸での放出

特定の実施形態において、剤形は、遠位空腸、近位回腸、遠位回腸および／または結腸における活性薬剤の制御放出を可能にするマトリックス (例えば、ヒプロメロースを含むマトリックス) を含む。いくつかの実施形態において、剤形は、pH感受性であるポリマー (例えば、Cosmo PharmaceuticalsからのMMX (商標) マトリックス) を含み、回腸および／または結腸での活性薬剤の制御放出を可能にする。制御放出に適したそのようなpH感受性ポリマーの例には、酸性基 (例えば、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SC}_3\text{H}$) を含み、腸の塩基性pH (例えば、約7～約8のpH) で膨潤するポリアクリル酸ポリマー (例えば、メタクリル酸および／またはメタクリル酸エステルの陰イオン性ポリマー、例えば、Carbopol (登録商標) ポリマー) が含まれるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態において、遠位回腸での制御放出に適した剤形は、微粒子活性薬剤 (例えば、微粉化された活性薬剤) を含む。いくつかの実施形態では、非酵素的に分解するポリ (d,l-ラクチド-ε-グリコリド) (PLGA) コアは、遠位回腸へのASBTIの送達に適している。いくつかの実施形態において、ASBTIを含む剤形は、遠位回腸および／または結腸への部位特異的送達のために、腸溶性ポリマー (例えば、Eudragit (登録商標) S-100、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸の陰イオン性ポリマー、メタクリル酸エステルなど) でコーティングされる。いくつかの実施形態では、細菌で活性化されるシステムは、回腸への標的化送達に適している。マイクロフローラ活性化システムの例には、活性薬剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、お

40

50

よび／またはA z oヒドロゲルおよび／またはグリコシドコンジュゲート（例えば、D－ガラクトシド、β－D－キシロピラノシドなどのコンジュゲート）を含む剤形が含まれる。消化管マイクロフローラ酵素の例には、例えば、D－ガラクトシダーゼ、β－D－グルコシダーゼ、α－L－アラビノフラノシダーゼ、β－D－キシロピラノシダーゼなどの細菌性グリコシダーゼが含まれる。

【0404】

本明細書に記載の医薬固形剤は、任意選択で、本明細書に記載の追加の治療用化合物、ならびに適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、加湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、酸化防止剤、防腐剤、またはそれらの1つまたは複数の組み合わせなどの1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。いくつかの態様において、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されているような、標準的なコーティング手順を使用して、ASBTIの製剤の周囲にフィルムコーティングが提供される。一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、粒子の形態であり、化合物の粒子の一部またはすべてがコーティングされている。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子のいくつかまたはすべては、マイクロカプセル化されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子は、マイクロカプセル化されておらず、かつコーティングされていない。

【0405】

ASBT阻害剤は、胆汁うっ滞または胆汁うっ滞性肝疾患の予防的および／または治療的処置のための医薬の調製に使用することができる。そのような治療を必要とする個体において本明細書に記載の疾患または状態のいずれかを治療する方法は、本明細書に記載の少なくとも1つのASBT阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物を治療有効量で含む医薬組成物の前記個体への投与を含み得る。

【実施例】

【0406】

以下の実施例は、本明細書に開示される実施形態のいくつかをさらに説明するために提供される。実施例は、開示された実施形態を限定するものではなく、説明することを意図している。

【0407】

実施例1．進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の子供における頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤マラリキシバットの第2相非盲検有効性および安全性試験（INDIGO臨床試験）

INDIGO臨床試験で使用された投与計画が図2に要約されている。図2に示した用量に加えて、一部の患者は、最初に280 μg / kgの用量を1日1回（QD）投与された後、280 μg / kgの用量を1日2回（BID）投与された。投薬は、8週間かけてQDで280 μg / kgまで段階的に高められた。

【0408】

INDIGO臨床試験の主要な選択基準は次のとおりである：1）1～18歳の年齢；2）PFI Cであると臨床的に診断された；3）2つの変異体ABC B11またはAT B8 B1対立遺伝子。INDIGO臨床試験の主要な除外基準は、次のとおりである：1）腸肝循環が外科的に破壊されている；2）肝移植；3）非代償性肝硬変。

【0409】

とりわけ以下の胆汁うっ滞バイオマーカーを、INDIGO臨床試験で監視した：血清胆汁酸濃度（sBA）；血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度；血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）濃度；血清ビリルビン濃度；および血清7αC4濃度。糞便中胆汁酸（fBA）濃度も測定した。掻痒症の重症度は、観察者が報告したかゆみ報告アウトカム（ITCHRO（OBS））の週平均スコア（親が評価し

10

20

30

40

50

た電子日誌（e-diary））および臨床医掻破スケール（C S S）スコア（担当医師が評価した）を使用して、I N D I G O臨床試験の全体を通して評価された。患者はまた、I N D I G O臨床試験の全体を通して健康関連の生活の質（H R Q o L）の評価が行われた。使用されたH R Q o Lは、小児の生活の質尺度（PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY）（P e d s Q L）であった。マルチパラメータ反応は、s B A濃度の70%超の減少または正常化、およびI T C H R O（O B S）スコアの1.0超の減少または1.0未満のスコアによって定義された。

【0410】

表1は、I N D I G O臨床試験の参加者の統計学的特性（demographics）とベースラインの健康関連パラメータの要約を示す。P F I C 2に罹患している25人の参加者のうち、19人の参加者は非短縮型A B C B 1 1変異（軽度または中等度に分類）を有し、6人の参加者は短縮型A B C B 1 1変異を有していた（表2、3および5を参照されたい）。29人の参加者が48週に達した（表4を参照されたい）。軽度のP F I C 2は、A B C B 1 1遺伝子に対するE 2 9 7 GまたはD 4 8 2 G変異に起因するP F I C 2として定義され、中等度のP F I C 2は、ミスセンス変異を含み、E 2 9 7 G変異もD 4 8 2 G変異も含まないA B C B 1 1遺伝子に起因するP F I C 2として定義された（表3を参照されたい）。非短縮型A B C B 1 1変異を有する19人の参加者のうち、7人は軽度のP F I C 2を患い、12人は中等度のP F I C 2を患っていた（表3および表5を参照されたい）。軽度のP F I C 2を患っている1人の患者（7人の軽度のP F I C 2患者のうちの1人）は、280 μ g / kg Q Dの用量でI N D I G O臨床試験におけるマルチパラメータレスポnderであった（表3、4、および6を参照されたい）。中等度のP F I C 2を患っている1人の患者（12人の中等度のP F I C 2患者のうちの1人）は、280 μ g / kgのマラリキシバットを1日2回投与された後にのみ反応性を示した（高用量レスポnder）（以下でさらに説明する）（表3、4および8を参照されたい）。5人の患者（12人の中等度のP F I C 2患者のうちの5人）は、I N D I G O臨床試験の48週まで280 μ g / kg / 日の用量でI N D I G O臨床試験におけるレスポnderであった（表3～9を参照されたい）。すべてのP F I C 1患者、および短縮型A B C B 1 1変異を有するすべての患者は、I N D I G O臨床試験においてマルチパラメータレスポnderではなかった（表3、5、および図5を参照されたい）。

【0411】

表3で反応なしと示された患者は、表6に示されている時間内および最大投薬量で反応を示さなかった。したがって、反応なしの患者は、マラリキシバットをより高用量でまたはより長い期間投与すれば、反応を示した可能性がある。

【0412】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1: INDIGO 臨床試験の参加者のベースライン疾患特性および統計学的特性

患者背景		
N=33	PFIC1, n=8 FIC1 欠損症	PFIC2, n=25 BSEP 欠損症
年齢の中央値 (範囲)、年	2.0 (1-7)	4.0 (1-13)
男児、n (%)	6 (75)	8 (32)
白人、n (%)	6 (75)	20(80)
血清胆汁酸 (範囲) $\mu\text{mol/L}$	261.9 (159.8-423.5)	381.0 (34.4-602.1)
平均 (SD) z=スコア		
身長	-2.96 (1.47)	-1.29 (0.98)
体重	-2.70 (2.82)	-0.63 (0.88)

10

20

【 0 4 1 3 】

【表 2】

表2: PFIC2 を有する INDIGO 臨床試験の参加者の遺伝的状态

BSEP の遺伝的状态	
	参加者 (n)
非短縮型 (軽度/中等度)	19
短縮型	6

30

【 0 4 1 4 】

40

50

表3: INDIGO 臨床試験の PFIC2 参加者の ABCB11 遺伝子型、PFIC2 分類、および観察された反応

被験者 ID	変異 1		変異 2		分類	反応
	cDNA	タンパク質	cDNA	タンパク質		
001051-J-D	c.149T>C	Leu50Ser	c.3667G>A	Glu1223Lys	中等度	反応なし
001053-M-E	c.890A>G	Glu297Gly	c.890A>G	Glu297Gly	軽度	反応なし
001054-LOA	c.2495G>A	Arg832His	c.2842C>T	Arg948Cys	中等度	迅速な完全奏効
001055-H-B	c.2611-2 A>T	Splice site	c.2611-2 A>T	Splice site	重度	反応なし
001057-W-R	c.319T>C	Cys107Arg	c.319T>C	Cys107Arg	中等度	反応なし
001060	c.319T>C	Cys107Arg	c.319T>C	Cys107Arg	中等度	反応なし
002052-M-H	c.1145-1165del	p.Ala382_Ala388del	c.2787_2788insGAGAT	p.Lys930Glufs*79	重度	反応なし
002053-E-B	c.499G>A	p.A167T	c.3457G>A	p.R1153S	中等度	反応なし
002054-KRD	c.149T>C	p.L50S	c.890A>G	p.E297G	軽度	反応なし
003052-R-C	c.890A>G	Glu297Gly	c.2012-8T>G	Splice site	軽度	反応なし

003053-A-J	c.890A>G	Glu297Gly	c.2842C>T	Arg948Cys	軽度	反応なし
013051-T-C	c.403G>A	E135K	c.1012-8T>G	Splice site	中等度	反応なし
013052-JMC	c.1408C>T	p.R470*	c.3945delC	p.T1316Lfs*64	重度	反応なし
014051	c.1460G>C	p.(Arg487Pro)	c.2944G>A	p.(Gly982Arg)	中等度	反応なし
016051----	c.470A>G	p.Y157C	c.3892G>A	p.G1298R	中等度	迅速な完全奏効
016052----	c.470A>G	p.Y157C	c.3892G>A	p.G1298R	中等度	迅速な完全奏効
016053----	c.757G>A	Gly253Arg	c.1769A>G	Asp590Gly	中等度	良好な反応
016054----	c.2783_2787dupGAGAT	Lys930Gluufs*79	c.1769A>G	Asp590Gly	中等度	560 に達するまで反応なし
027051-T-S	c.3457C>T	Arg1153Cys	c.3476T>C	Val1159Ala	中等度	迅速な完全奏効
027052-AJC	c.890A>G	Glu297Gly	c.3491delT	Val1164Glyfs7	軽度	反応なし
027053-VJB	c.890A>G	Glu297Gly	c.890A>G	Glu297Gly	軽度	反応なし
052051-S-C	c.1826_1827insCA	Ile610fs	c.1826_1827insCA	Ile610fs	重度	反応なし

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

052052-S-M	c. 1827_1828insCA	Ile610fs	c. 1827_1828insCA	Ile610fs	重度	反応なし
052054	c. 1062T>A	Tyr354Ter	1052T>A	Tyr354Ter	重度	反応なし
080051-L-M	c. 1558A>T	p. (Arg520Ter)	c. 1445A>G	p. Asp482Gly	軽度	Bas の >70 減少

【 0 4 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表4:48 週までの INDIGO 試験における患者の内訳

48 週に到達, n	29
利用可能な有効性データ, n	26
PFIC1	6
PFIC2	20
マラリキシバットの用量, n	
280 µg/kg/日	23
140 µg/kg/日	2
< 140 µg/kg/日 ^a	1

10

^a 280 µg/kg/日を投与された1人の患者は治療が中断され、48 週に再増量した

【 0 4 1 6 】

【表 5】

表5:INDIGO 臨床試験におけるレスポnderの被験者PFIC遺伝子型状況の要約

20

被験者遺伝子型状況	マルチパラメーターレスポnder
非短縮型 BSEP (N=19)	7/19 (36.8%)
軽度 (N=7)	1/7 (14.3%)
中等度 (N=12)	6/12 (50%)
短縮型 BSEP (N=6)	0/6 (0%)

30

【 0 4 1 7 】

40

50

【表 6 - 1】

表6: INDIGO 臨床試験の参加者の試験期間および最大用量

被験者 ID	最大用量	試験期間
001051-J-D	280	72 週
001053-M-E	280	72 週
001054-LOA	280	1328 日
001055-H-B	280	124 週
001057-W-R	560	1247 日
001060	280	60 週
002052-M-H	280	86 週
002053-E-B	280	60 週
002054-KRD	280	72 週
003052-R-C	280	72 週
003053-A-J	560	1127 日
013051-T-C	280	60 週
013052-JMC	280	122 週
014051	280	60 週
016051----	280	1218 日
016052----	280	1218 日

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

016053----	560	1196 日
016054----	560	927 日
027051-T-S	280	1220 日
027052-AJC	280	72 週
027053-VJB	280	72 週
052051-S-C	280	72 週
052052-S-M	280	72 週
052054	280	72 週
080051-L-M	560	924 日

10

20

【 0 4 1 8 】

【表 7】

表7:INDIGO 臨床試験のベースラインでの有効性測定値および48週時の変化の要約

sBA, μmol/L	ALT, UI/L	総ビリルビン, mg/dL	C4, ng/mL	ItchRO(Obs) スコア	PedsQL 総スコア
ベースライン、平均 (範囲)					
352 (34, 602)	108 (13, 438)	2.9 (0.1, 15.1)	4.2 (0.1, 47.3)	2.3 (0.1, 3.8)	61.5 (18.1, 85.9)
ベースラインから 48 週までの変化、平均 (95% CI)					
-32 (-110, +46)	-12 (-36, +13)	+0.8 (-0.1, +1.7)	+6.0 (-0.6, +12.5)	-1.0 (-1.4, -0.6)	+8.2 (+0.7, +15.6)

30

【 0 4 1 9 】

40

50

【表 8】

表8: 48 週までの INDIGO 臨床試験に参加した PFIC 患者 (n=6) で観察されたレスポnderの要約

診断, n	
PFIC1 (ATP8B1 変異)	0
PFIC2 (ABCB11 変異)	6
48 週に到達	6
マラリキシバットの用量, n	
280 µg/kg/日	6

10

【0 4 2 0】

【表 9】

表9: 48 週までの INDIGO 臨床試験 (n=6) のレスポnderで観察された反応の概要

sBA レベル, n	
正常化 ($\pm \leq 8.5$ µmol/L)	4
ベースラインから $\geq 70\%$ または $\geq 80\%$ 減少	2
ItchRO スコア, n	
ゼロ (かゆみなし)	2
ベースラインから ≥ 1.0 点改善	4

20

【0 4 2 1】

したがって、上記の観察を考慮して、マラリキシバットの投与に対する患者の反応性は、患者の遺伝子型と相関していた。特に、INDIGO 臨床試験は、非短縮型 ABCB11 遺伝子変異に起因する PFIC2 に罹患している患者のみが、マラリキシバットの投与に対してレスポnderであったという驚くべき結果を明らかにした。さらに、予想外に、中等度の PFIC2 患者は、軽度の PFIC2 患者よりも、 $280 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ のマラリキシバットで反応を示す傾向が強いことが分かった（表 3、5 および 6 を参照されたい）。

30

【0 4 2 2】

$280 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ のマラリキシバットで反応を示した 6 人の患者（低用量レスポnder）は、INDIGO 臨床試験の 48 週までに、sBA 濃度、血清 ALT 濃度、血清ビリルビン濃度、ITCHRO (OBS) スコア、および PEDSQL スコアの減少と、血清 γGTP (C4) 濃度の増加を示した（表 7 を参照されたい）。低用量レスポnderのうちの 2 人は、ベースラインから 70% 超または 80% 超の sBA の減少を示した（表 9 を参照されたい）。低用量レスポnderのうち 4 人は、sBA の正常化を示した（表 9 を参照されたい）。マラリキシバット投与に対する 6 人の低用量レスポnderのそれぞれの詳細な概要を図 3 に示す。すべての低用量レスポnderは、INDIGO 臨床試験において、マラリキシバットの最初の投与から 13 週以内に、C4 レベルがベースラインに対して少なくとも 2.5 倍の増加を示した。すべての低用量レスポnderが、INDIGO 臨床試験において、経時的に（たとえば、マラリキシバットの最初の投与から 2～6 か月以内に）、血清 ALT、AST およびビリルビン濃度の正常化されたまたはほんの僅かに上昇した濃度の確立を示した。

40

【0 4 2 3】

胃腸感染症は、PFIC2 におけるマラリキシバットの治療効果を妨げることが見出さ

50

れた（図3Dおよび3Eを参照されたい）。したがって、胃腸感染症は、そうでなければ反応性である患者が、マラリキシバットの投与に非反応性であるように見える原因となる可能性がある。

【0424】

280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量のマラリキシバットで反応を示さなかった非短縮型PFI C2の3人の患者は、560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ のマラリキシバットを投与され、1人（上記）はより高い用量で反応した（表3および6を参照されたい）。

【0425】

低用量レスポnderは、48週でベースラインの1.4倍（範囲、3~4.3）の7 α C4濃度を示した。ノンレスポnderの7 α C4濃度は、48週でベースラインの1.8倍（範囲、0.5~6）であった。これは、反応とBA合成の増加との相関関係を示す。7 α C4濃度のsBA濃度に対する比（7 α C4:sBA）の48週でのベースラインからの平均変化は、低用量レスポnderについてベースラインの比の1.388倍（範囲、5~39.82）であったが、ノンレスポnderではその比はベースラインの比の1.9倍（範囲、0.43~1.2）であった。高用量レスポnderは、560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ のマラリキシバットの投与前にはベースラインの1.2倍の7 α C4:sBA比を示したが、その比は、高用量の投与によりベースラインの1.770倍に増加した。

【0426】

特定の作用機序によって制限されることを望まないが、（軽度のPFI C2患者のように）より多くの保持された毛細胆管輸送を有する患者は、保持された毛細胆管輸送が少ない患者よりもBAの吸収を遮断するためにより高用量のマラリキシバットを必要とする可能性がある。さらに、生化学的効果（7 α C4:sBA比の増加）はあるが臨床反応がない患者は、より高い用量のマラリキシバットで救済される可能性がある。

【0427】

さらに驚くべき結果がINDIGO臨床試験で観察された。低用量レスポnderはベースラインと比較して改善された成長を示したが、ノンレスポnderは示さなかった（図4を参照されたい）。成長の改善は、身長Zスコアを使用して測定され、マラリキシバットの投与前に測定されたベースライン身長Zスコアに対する正の身長Zスコアの変化として定義された。さらに、高用量レスポnderも、sBAの治療反応後に身長Zスコアの増加を示した。

【0428】

12人の患者がINDIGO臨床試験の長期延長試験に参加した。図5~8は、INDIGO臨床試験のすべての参加者について経時的に測定された胆汁うっ滞マーカーの測定値をプロットしたものである。高用量レスポnderは、547~638日の間に初めて560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の1日用量（1日あたり、280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の2つの等しい用量でBID）を投与された（図5Aを参照されたい）。高用量レスポnderは、高用量の投与後に7 α C4:sBA比の増加を示した（図8を参照されたい）。長期延長中にsBA濃度の増加、血清7 α C4濃度の減少、および7 α C4:sBA比の減少を示した低用量レスポnderは、640~730日の間に高用量のマラリキシバット（280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID）を投与された（図5Aおよび6~8を参照されたい）。高用量の投与後、sBA濃度が減少し、掻痒症の重症度が軽減し、血清7 α C4濃度が増加し、7 α C4:sBA比が増加した（図5Aおよび6~8を参照されたい）。1人の低用量レスポnderは、長期延長中にsBAの増加を示したため、820~910日の間に高用量のマラリキシバット（280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID）が投与された（図6を参照されたい）。その後、掻痒症の重症度は軽減し（図6を参照）、7 α C4:sBA比は増加した（図8を参照）。

【0429】

INDIGO臨床試験の長期延長試験において、短縮型変異を有するABCB11遺伝子を持つ患者にレスポnderはいなかった（図5Bを参照されたい）。

【0430】

1人のノンレスポnderは、90日より前に7 α C4:sBA比の最初の増加を示した

が、その後減少した（図8を参照されたい）。このノンレスポンドーは、INDIGO臨床試験から撤退する前に、このノンレスポンドーに高用量のマラリキシバット（例えば、 $280\mu\text{g}/\text{kg}$ BID）を投与していれば反応を示した可能性がある。7 α C4:sBA比の最初の増加またはスパイクは、この患者がマラリキシバット投与に対する反応（すなわち、臨床反応）を示すことができた可能性を示す。

【0431】

INDIGO試験におけるレスポンドーは、マラリキシバットに対する反応を1年以上、5年までまたは5年を超えて維持した（図5～8を参照されたい）。非短縮型BSEP欠損症の患者は、マラリキシバットによる掻痒症および胆汁うっ滞の永続的な制御を示した（図5～8を参照されたい）。図5～8は、7 α C4:sBA比がASBTIに対する反応の優れた予測因子であることを示す。

10

【0432】

レスポンドーは、残存BSEP機能と合致する遺伝子型を有していたが、一部のノンレスポンドーはBSEP機能の完全な欠如と合致する遺伝子型を有していた。

【0433】

実施例2．太りすぎおよび肥満の成人での用量設定第1相臨床試験（NTC02475317）における頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤マラリキシバットおよびポリキシバットによる用量依存性糞便中胆汁酸排泄

低繊維食のもと、太りすぎおよび肥満の成人においてマラリキシバット、ポリキシバット、またはプラセボの複数回の経口投与が1日1回（QD）または2回（BID）で7日間投与された。参加者は $25\text{kg}/\text{m}^2\sim 35\text{kg}/\text{m}^2$ のボディマス指数（肥満度指数）を有していた。参加者は、ランダム化の前の2日間、および7日間の治療期間中に、低繊維食（ $<10\text{mg}/\text{日}$ ）を摂取した。薬物投与前および7日目に、fBA、sBA濃度、および血清7 α C4濃度（胆汁酸合成のバイオマーカー）を測定した。

20

【0434】

示された各投薬量で各薬剤が投与された参加者の統計学的特性およびベースラインfBAの要約を表10に示す。試験に参加しているすべての患者の全体的な統計学的特性も表10に示されている。

【0435】

30

40

50

【表 10】

表10: 第1相、盲検、プラセボ対照、用量設定臨床試験 (NCT02475317) の参加者の統計学的特性およびベースライン特性の要約。BID、1日2回; QD、1日1回; SD、標準偏差; n、参加者の数; 複数=混血(黒人と白人)

	プラセボ	マラリキシバット					ポリキシバット					全体
		10 mg QD	20 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	全用量	10 mg QD	20 mg QD	全用量			
n	14	10	10	10	10	50	10	10	20	84		
平均年齢, 年(SD)	38.2 (9.32)	45.4 (11.18)	32.2 (8.92)	36.4 (12.87)	38.5 (9.87)	38.4 (11.58)	37.5 (6.74)	43.7 (14.40)	40.6 (11.39)	38.9 (11.11)		
人種, n (%)												
白人	7 (50.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	29 (58.0)	6 (60.0)	515201	11 (55.0)	47 (56.0)		
黒人	6 (42.9)	4 (40.0)	7 (70.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	21 (42.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (40.0)	35 (41.7)		
黒人 & 白人	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0		
平均 fBA 排泄, μmol (SD)	246.44 (113.597)	200.91 (176.918)	138.46 (91.660)	192.40 (235.828)	230.39 (231.489)	199.31 (147.859)	160.91 (129.561)	263.19 (287.653)				

【0436】

84人の参加者のうち、50人がマラリキシバットに、20人がポリキシバットに、14人がプラセボにランダム化された(表10を参照されたい)。すべての参加者が試験を完了した。平均ベースライン fBA 排泄量は、マラリキシバット投与群全体で138 μmol ~ 240 μmol (SD、92 ~ 231) の範囲であり、ポリキシバット投与群全体で161 μmol ~ 263 μmol (SD、130 ~ 288) の範囲であり、プラセボでは246 μmol (SD、114) であった(表10)を参照されたい。

【0437】

fBA 排泄は、マラリキシバットおよびポリキシバットで用量依存的に増加し、プラセ

10

20

30

40

50

ポでは有意な変化はなかった（図9を参照されたい）。ベースラインからの平均変化は、マラリキシバットの最高用量で同様であった：50mg B I Dで1251 μmol （95%信頼区間、539～1963）、100mg Q Dで1144 μmol （95%信頼区間、823～1466）（図9を参照されたい）。マラリキシバットおよびポリキシバットの10mg用量で、ベースラインからの平均変化は、それぞれ515 μmol （95%信頼区間、196～835）および744 μmol （95%信頼区間、230～1257）であった（図9を参照されたい）。マラリキシバットおよびポリキシバットの20mg用量で、ベースラインからの平均変化は、それぞれ532 μmol （95%信頼区間、60～1005）および874 μmol （95%信頼区間、457～1290）であった（図9を参照されたい）。

10

【0438】

平均血清7 α C4は、マラリキシバットまたはポリキシバットの投与で増加し、50mg B I Dのマラリキシバットの用量で最大の変化が観察された（図10を参照されたい）。

【0439】

プラセボでは、sBAまたは7 α C4の有意な変化は観察されなかった（図9および10を参照されたい）。平均ベースラインsBAレベルは、マラリキシバットまたはポリキシバットの投与では上昇しなかったが、プラセボでは2.6 ng/mL（95%信頼区間、1.2～3.9）増加した。すべての治療により発現した有害事象は軽度であり、重篤なものではなかった。治療により発現した有害事象のある参加者の割合は、ポリキシバットおよびマラリキシバットの用量間、またはマラリキシバットとポリキシバット間で差はなかった。参加者の10%以上で発生した唯一の治療起因の有害事象は、頭痛と下痢であった。

20

【0440】

fBA排泄の増加は、ポリキシバットおよびマラリキシバットの最大試験用量まで用量依存的であった（図9を参照されたい）。安全性のアウトカムは、試験した用量範囲全体および化合物間で類似していた。

【0441】

マラリキシバットの最高1日用量において、fBA排泄の増加は、100mg Q Dよりも50mg B I Dの方が数値的に高かった（図9を参照されたい）。

30

【0442】

実施例3．原発性硬化性胆管炎（PSC）の参加者におけるマラリキシバットの安全性および有効性：マラリキシバットの14週間の単群、非盲検第2a相概念実証試験（CAMEO臨床試験；ClinicalTrials.gov：NCT02061540）

CAMEO臨床試験は、6週間の用量漸増期間（マラリキシバット0.5mg/日、1mg/日、2.5mg/日、5mg/日、および7.5mg/日）と、それに続く8週間の用量維持期間（マラリキシバット10mg/日）および4週間のフォローアップ期間を含んでいた。

【0443】

参加者は、PSCと診断された18～80歳の成人であった。PSC診断は、正常の上限の1.5倍を超えるアルカリホスファターゼ（ALP）レベル、胆道閉塞、およびPSC診断と一致する組織学的所見（以前に生検された場合）の記録された病歴を含んでいた。この試験には27人の成人が登録された。

40

【0444】

有効性は、ベースライン時および試験全体を通して、sBA濃度、血清7 α C4濃度（胆汁酸のデノボ合成のマーカー）、血清オートタキシン濃度、LDL-C濃度、血清総コレステロール濃度、血清肝酵素濃度、および掻痒症の重症度を測定することによって評価された。掻痒症の重症度は、成人かゆみ報告アウトカム（Adult Itch Reported Outcome）（ITCHRO）の週合計スコアと平均日次スコア（7日間の平均スコア）を計算することによって決定された。参加者は、毎日ITCHROを0～

50

10のスケール（0＝まったくかゆみがない；10＝最も重度のかゆみ）で自己報告した。
【0445】

CAMEO試験の参加者のベースライン平均血清アルカリホスファターゼ濃度は471.6 U/L（SD、316.9）であった。

【0446】

アウトカムを、試験対象集団全体、ならびに（A）ベースラインで何等かのかゆみがあった；または（B）ベースラインでのITCHRO平均スコアが10点満点中4点以上であった参加者の亜群で評価した。有効性エンドポイントは、ベースラインから14週までまたは早期終了（ET）までの変化に基づき、対応のあるt検定またはウィルコクソンの符号順位検定を使用して分析した。

【0447】

登録された27人の参加者のうち、23人（85.2%）が試験を完了した。参加者は主に男性（66.7%）および白人（85.2%）であり、試験登録時の平均年齢は43.7歳（標準偏差 [SD]、11.35）であった。PSC診断からの平均期間は94か月であった（SD、75.4）。炎症性腸疾患および潰瘍性大腸炎のPSC症状が、それぞれ参加者の44.4%および55.6%によって報告された。

【0448】

ITCHROの週合計スコアは、全体でベースラインから51%（ $p=0.0495$ ）減少し、ベースラインで何等かのかゆみを伴う参加者（ $n=18$ ）では53%（ $p=0.0275$ ）減少し、ベースラインでのITCHRO平均スコアが10点中4点以上の参加者（ $n=6$ ）では70%（ $p=0.0313$ ）減少した（図11を参照されたい）。ITCHROの平均スコアは、27人中6人（22.2%）の参加者で3点超（ >3 ）改善し、27人中8人（29.6%）の参加者で1点超（ >1 点）改善した。ベースラインから14週までに1点を超えるかゆみの悪化を経験した参加者はいなかった。ベースラインでのITCHROスコアが4点以上（ ≥ 4 ）の6人の参加者の全員でかゆみが改善した（表11および図11を参照されたい）。

【0449】

【表11】

表11: ベースラインでのITCHRO 日次スコアが ≥ 4 のCAMEO 臨床試験の参加者のITCHRO スコア

参加者	ItchRO 平均日次スコア (0-10 スケール)		
	ベースライン	14 週/ET	ベースラインから 14 週/ET までの変化
A	9.1	0	-9.1
B	4.7	0	-4.7
C	5.9	1.3	-4.6
D	6.9	5.1	-1.7
E	6.9	3.1	-3.7
F	6.0	2.3	-3.7

ET, 早期終了; ItchRO, かゆみ報告アウトカム

【0450】

sBAレベルは、全体としてベースラインから38%減少し（平均 $-14.8 \mu\text{mol}$

／L [SD、31.4] ; $p=0.0043$)、ベースラインでのITCHROの日次スコアが4以上の参加者では45%減少した(図12を参照されたい)。7 α C4の平均レベルは、全体としてベースラインから130%増加し(平均、11.1 ng/mL [SD、13.6] ; $p<0.0001$)、ベースラインでのITCHROの日次スコアが4以上の参加者では107%増加した(図12を参照されたい)。

【0451】

CAMEO臨床試験の参加者の母集団全体において、血清オートタキシン濃度(−148 ng/mL [SD、319] ; $p=0.0462$)および血清LCL-C濃度(−16.3 mg/dL [SD、17.6] ; $P<0.0001$)の有意な減少が観察された(図13を参照されたい)。ベースラインでのITCHROの日次スコアが4以上の参加者では、オートタキシンレベルの有意な減少が観察された(図13を参照されたい)。総コレステロールレベルの減少が、母集団全体(平均変化、−21.2 mg/dL [SE、4.90 ; SD、25.5] ; $p=0.0002$)、およびベースラインでのITCHROの日次スコアが4以上の参加者(平均変化、−32.0 mg/dL [SE、13.38] ; $p=0.06$)において観察された。

【0452】

平均抱合型ビリルビンレベルは、母集団全体において0.19 mg/dL (SE、0.09、 $p<0.0462$; SE、0.450)増加したが、ベースラインでのITCHROの日次スコアが0以上の参加者では有意な変化はなかった。血清総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、およびアルカリホスファターゼ濃度の変化は、CAMEO臨床試験の参加者において統計的に有意ではなかった。

【0453】

CAMEO臨床試験において、マラリキシバットによる治療の14週間後に、かゆみおよびsBAの統計的に有意な減少が観察され、これは、マラリキシバットの提案された作用機序と一致する(図1を参照されたい)。胆汁うっ滞性掻痒症の潜在的マーカーである血清オートタキシンのレベルも、統計的に有意な態様で改善した(図13を参照されたい)。CAMEO試験の参加者の母集団全体よりも、ベースラインでのITCHROの日次スコアが4以上の参加者において、掻痒症、sBA、およびオートタキシンレベルの平均減少率が大きかった(図14を参照されたい)。

【0454】

血清LDL-Cレベルの統計的に有意な減少および血清7 α C4レベルの統計的に有意な増加は、コレステロールからの胆汁酸のデノボ合成を示し、これはASBT阻害と合致する。

【0455】

マラリキシバットは、CAMEO試験で十分に許容され、PSCを患う成人の血清BAレベルの減少と関連していた。さらに、BLからオートタキシンレベルが減少しかつ掻痒症が有意に改善し、ベースラインでかゆみが最悪であった患者において最大の軽減が見られた。

【0456】

実施例4. アラジール症候群の子供における長期マラリキシバットによる治療効果の持続性：マラリキシバット400 μ g/kg/日の1日2回(BID)での長期非盲検前治療期間を含む第2b相二重盲検ランダム化プラセボ対照薬物治療中止試験からの4年間の有効性の結果(ICONIC臨床試験)

ALGSと診断されかつ胆汁うっ滞の証拠がある1~18歳の子供が、ICONIC臨床試験に登録する資格を有した(表12~14を参照されたい)。長期延長中に、sBAレベルが正常の上限より高いおよび/またはITCHRO(OBS)スコア>1.5の参加者が、400 μ g/kg BID投与に適格であった(すべての参加者が400 μ g/kg BID投与を受けた)。ICONIC試験の選択基準には、1) sBA濃度(総sBA)が正常値の上限の3倍を超えること；2) 血清抱合型ビリルビン濃度が1 mg/d

10

20

30

40

50

Lを超えること；3）他に説明できない脂溶性ビタミン欠乏症；4）正常値の上限の3倍を超える血清γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度；および5）肝疾患によってのみ説明可能な難治性掻痒症；のうちの少なくとも1つとして定義される胆汁うっ滞を有することが含まれていた。選択基準には、2週連続してITCHRO（OBS）スケール（0＝まったくかゆみがない；4＝最も重度のかゆみ）での平均日次スコアが2を超えるとして定義される著しいかゆみを有することも含まれていた。除外基準には、腸肝循環の外科的破壊、肝移植、非代償性肝硬変、またはALGS以外の肝疾患があることが含まれていた。

【0457】

【表12】

表12: ICONIC 臨床試験の参加者の内訳および統計学的特性

内訳および統計学的特性	
年齢の中央値(範囲), 年	5.4 (1-15)
男性, %	61.3
遺伝子型, n (%)	
JAG1	31 (100)
登録, n	31
ランダム化 18 週, n	29
マラリキシバット	13
プラセボ	16
完了 48 週, n	28

【0458】

【表13】

表13: ICONIC 臨床試験の参加者のベースライン特性
ALT, アラニントランスアミナーゼ

ベースライン特性,	平均 (SD)
ItchRO (Obs), 0-4	2.9 (0.5)
CSS, 0-4	3.3 (0.9)
sBA, μmol/L	283 (211)
C4, ng/mL	10.3 (14.7)
総ビリルビン, mg/dL	6.1 (5.8)
直接ビリルビン, mg/dL	4.6 (3.7)
ALT, U/L	181 (109)
臨床医黄色腫スケール, 0-4	0.9 (1.26)
PedsQL, 0-100	61.2 (17.3)

【0459】

sBAレスポンドーは、12週または18週にsBAのベースラインから50%以上の減少を達成した患者として定義された。ITCHROレスポンドーは、12週または18週での朝週平均ITCHRO（OBS）スコアにおいて、ベースラインから少なくとも1

点の減少を達成した患者として定義された。

【0460】

ICONIC臨床試験の実験設計の要約を図15に示す。400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (QD) の用量で48週間のコア試験が完了した後、参加者はマラリキシバット400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ QDによる長期治療を継続することができた(試験の延長部分)。非盲検延長試験では、適格な参加者の投薬量を最大400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BIDに増やすことにより、高用量の効果を調査した。

【0461】

有効性評価は、sBA濃度のベースラインからの変化、週平均ITCHRO(OBS)スコア(0:なし;4:最も重症)、CSSスコア(0:なし;4:最も重症)、および臨床医黄色腫スケールスコア(0:なし;4:強い障害(disabling))に基づいた。ランダム化治療中止期間(18~22週)の間に、sBA濃度およびITCHRO(OBS)スコアにおけるマラリキシバットとプラセボの違いを評価した。長期延長期間中、有効性評価は12週間ごとに実施された。他の測定の中で、血清総コレステロールおよび血清7 α C4濃度もICONIC臨床試験中に監視された。

【0462】

sBAは、安定同位体希釈分析を用いて主要な胆汁酸(コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、デオキシコール酸、リトコール酸、およびそれらに対応するグリシン抱合体およびタウリン抱合体)を測定する、完全に検証された液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレーイオン化-質量分析(LC-ESI-MS)法で測定した。血清サンプルは、SOP #PATH.CMS.1033Sに従って、シンシナティ小児病院医療センターの病理学および臨床検査医学部門で分析した。個々の胆汁酸のキャリブレーション標準は50~25,000 ng/mL の範囲であり、100、500、1000、2500、および20000 ng/mL の濃度で品質管理サンプルを調製した。個々の胆汁酸が測定される方法のアッセイ内およびアッセイ間の不精確さは、これらのQCサンプルの変動係数が15%未満であるという承認済みのGLP品質保証ガイドラインの範囲内であった。アッセイの定量下限は100 ng/mL に設定され、この濃度での不精確さは20%未満であった。アッセイの検出限界は5 ng/mL であった。総sBAは、測定された個々の胆汁酸種の合計で表される。

【0463】

コア試験(48週まで)を完了した28人の参加者のうち、23人が長期延長に同意した。2年後、15人の参加者が、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BIDに増やした用量で延長期を継続した(図15および16を参照されたい)。表14は、長期延長試験の参加者のベースライン特性および統計学的特性を示す。

【0464】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 14: ICONIC 臨床試験に登録された参加者および ICONIC 臨床試験の長期延長試験の参加者のベースライン特性および統計学的特性

	登録された参加者 (N = 31)	延長試験参加者 (N = 15)
年齢の中央値 (範囲), 年	5.0 (1-15)	5.0 (1-12)
男性, n (%)	19 (61.3)	10 (66.7)
JAG1 変異, n (%)	31 (100.0)	15 (100.0)
血清胆汁酸レベル, $\mu\text{mol/L}$	283.4 (37.8)	259.0 (55.3)
総ビリルビン mg/dL	6.1 (1.0)	3.2 (0.9)
ItchRO(Obs) スコア (0-4)	2.9 (0.1)	2.8 (0.1)
CSS スコア (0-4)	3.3 (0.2)	3.2 (0.3)
身長 z-スコア	-1.7 (0.2)	-1.8 (0.3)

特に指定のない限り、データは平均 (SE) として示される。

【0 4 6 5】

400 $\mu\text{g} / \text{kg}$ QD のマラリキシバットによる治療の最初の 18 週間の間に、sBA 濃度は 31 % 減少した ($p = 0.0005$) (図 17、18 および 32 を参照されたい)。ランダム化治療中止期間中、sBA レベルは、プラセボ群ではベースラインに戻ったが、マラリキシバット群では維持された (最小二乗 [LS] 平均差、-114.0 ; SE、48.0 ; $p = 0.03$) (図 17、18 および 32 を参照されたい)。長期延長の間、sBA レベルの減少は維持され、改善し続けた (図 18 および 19 を参照されたい)。191 週で、sBA レベルはベースラインから約 57 % 減少した ($p = 0.0047$) (図 19 を参照されたい)。

【0 4 6 6】

血清総コレステロール濃度および血清 7 α C 4 濃度は両方とも、48 週および 191 週までにベースラインから統計的に有意な減少を示した (表 15 を参照されたい)。49 週までに観察された血清総コレステロール濃度および血清 7 α C 4 濃度の統計的に有意な減少は、ICONIC 臨床試験の 191 週の間ずっと維持された (表 15 を参照されたい)。

【0 4 6 7】

10

20

30

40

50

【表 15】

表15: ICONIC 臨床試験の参加者のベースライン、48 週、および 191 週の血清コレステロール濃度 (mg/dL) および血清 7αC4 濃度 (ng/mL)、ならびに 49 週および 191 週の測定値のベースライン測定値との比較

平均 (SD)	ベースライン n = 15	48 週 n = 15	191 週 n = 15
血清コレステロール, mg/dL	414.3 (182.1)	340.3 (149.9)	277.5 (65.7)
p 値 ^a		< 0.01	< 0.01
C4, ng/mL	7.4 (8.7)	20.4 (32.2)	30.4 (44.6)
p 値 ^a		0.1	0.04

10

【0468】

400 μg/kg QDのマラリキシバットによる最初の18週間の治療の間に、ITCHRO (OBS) スコアはベースラインから減少した (平均変化、-1.7; SE、0.2; $p < 0.0001$) (図20、23および32を参照されたい)。ランダム化治療中止期間中に、掻痒症は、プラセボ群では悪化した、マラリキシバット群では悪化しなかった (LS平均差、-1.5; SE、0.3; $p = 0.0001$) (図20、21、23、25および32、ならびに表16を参照されたい)。191週において、ITCHRO (OBS) スコアはベースラインから減少していた (平均変化、-2.5; SE、0.2; $p < 0.0001$) (図22および23を参照されたい)。掻痒症の改善は、191週でのCSSスコアの平均減少が2.4点であり (SE、0.4; $p < 0.0001$) (図22)、また193週でのITCHRO (OBS) スコアの平均減少が2点を超え、最終スコアは約0.33 (SE、0.2; $p < 0.0001$) になったことによっても実証された (図23および24を参照されたい)。また、CSSスコアは、すべての参加者で48週までに平均1.5点を超えて減少し (最終平均スコアは約1.5) (図22)、ITCHRO (OBS) スコアは、193週までに、ベースラインと比較して、平均1.5点を超えて減少した (最終平均スコアは約0.33) (図23および24を参照されたい)。掻痒症の制御は時間とともに改善し、98週後には、参加者全体で試験日数の89%超においてかゆみが最小限であるかまたはまったくない ($ITCHRO (OBS) \leq 1$) と観察者から報告された (図21~25を参照されたい)。

20

30

【0469】

40

50

【表 16】

表 16: ICONIC 臨床試験での治療中止期間中、マラリキシバット群ではプラセボよりも高い割合の ITCHRO(OBS)レスポnderが観察された

ItchRO (Obs) レスポnder 基準	非盲検 18 週	中止 - 22 週		非盲検 48 週
		マラリキシバット	プラセボ	
ベースラインからの 減少 ≥ 1	67.7%	53.8% ($p = 0.14$)	25.0%	72.4%
ベースラインからの 減少 ≥ 1.25	58.1%	46.2% ($p = 0.09$) ^a	12.5%	58.6%
ベースラインからの 減少 ≥ 1.5	51.6%	23.1% ($p = 0.01$) ^a	0%	51.7%

【0470】

延長期間中に s B A 濃度および掻痒症の重症度の低減は継続し、さらに改善され（図 18、19、および 22～24 を参照されたい）、また黄色腫は再吸収され続けた（ $p < 0.05$ ）（図 29）。C S S スコアは、延長期間中に改善し続けた（ $p < 0.0001$ ）。I C O N I C コア試験および延長試験中に P e d s Q L 多次元倦怠感スケールスコアに改善が見られた（ $p < 0.01$ ）（図 26 および 27 を参照されたい）。したがって、マラリキシバットは生活の質を改善した。

【0471】

臨床医の黄色腫スコアは、191 週までに I C O N I C 臨床試験の参加者においてベースラインから 0.7 点（S E、0.3； $p = 0.0285$ ）減少した。臨床医の黄色腫スケールスコアは、48 週までにすべての参加者で有意に改善した（ $p < 0.01$ ）（図 28 を参照されたい）。黄色腫は、長期延長期間中、再吸収され続けた（図 29 を参照されたい）。したがって、マラリキシバットは黄色腫を改善した。

【0472】

マラリキシバットは、3 年以上にわたる I C O N I C 臨床試験のコア試験および延長中、忍容性が良好であった。治療効果は 48 週間を超える期間にわたって維持された。G G T、A L T、A S T、およびビリルビンの血清濃度が、I C O N I C 臨床試験全体を通して監視された（図 30 を参照されたい）。

【0473】

A L G S の子供におけるマラリキシバットの治療効果は、臨床的に意義があり、統計的に有意であった。治療中止期間に続くマラリキシバット治療の継続は、ランダム化プラセボ対照薬物治療中止期間中にプラセボを受けた群よりも有意に低い s B A レベルおよびより軽度の掻痒症を維持した。マラリキシバットは、A L G S の子供において、時間の経過とともに、そしてプラセボと比較して、掻痒症および s B A レベルを有意に低減させた。長期のマラリキシバット治療は、s B A レベル、掻痒症、および黄色腫の永続的な制御、ならびに成長の改善と関連していた（以下でさらに説明する）。マラリキシバットは一般に、最大 800 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ の用量、および 4 年までの治療期間で十分に許容された。

【0474】

s B A 濃度の減少と、I T C H R O (O B S) スケールで測定した掻痒症の重症度の軽減との間に、正の相関が観察された（図 31 および 32、ならびに表 17～19 を参照されたい）。

【0475】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

表17: ICONIC 臨床試験の参加者の sBA 反応定義による ITCHRO(OBS)の朝週平均スコア。ベースラインと比較した、sBA 濃度の減少は ITCHRO(OBS)の朝週平均スコアの減少と正の相関を示した。

		<u>ItchRO(Obs) 朝週平均スコア</u>	
sBA 反応定義	48 週 (N=28) n (%)	48 週 平均 スコア	平均 ベースラインからの変化
≥50%減少	13 (46.4%)	1.07	-1.86
≥60%減少	11 (39.3%)	0.82	-2.12
≥70%減少	8 (28.6%)	0.62	-2.31
≥80%減少	4 (14.3%)	0.11	-2.79
≥90%減少	1 (3.6%)	0.00	-2.71
正常化 (<8.5 μmol/L)	1 (3.6%)	0.00	-3.50

【 0 4 7 6 】

【表 18】

表 18: 48 週時の ICONIC 臨床試験の参加者(被験者)の sBA 濃度およびベースラインからの ITCHRO(OBS)の朝週平均スコアの変化

被験者 ID	血清胆汁酸 (μmol/L)			ベースラインから 48 週までの ItchRO の変化
	ベースライン	48 週	ベースラインから 48 週までの変化	
001021	79.4	22.9	-56.4	-0.12
001022	298.1	131.8	-166.3	0.49
001023	379.9	98.5	-281.4	-0.45
040001	411.8	578.1	166.4	1.29
040002 ^a	503.2			
040003	142.0	20.8	-121.1	-3.86
050001	328.7	333.0	4.3	0.00
050003	370.5	119.6	-251.0	-2.57
050004	114.5	117.7	3.3	-1.86
050005	519.9	492.6	-27.3	-1.71
050006	583.4	427.9	-155.5	-1.00
050007	440.0	199.8	-240.2	-1.29
051001	20.2	29.2	9.0	-1.67
051002	748.5	891.6	143.1	-1.14
052002	275.6	163.4	-112.2	-1.71
060001	43.8	60.2	16.4	-1.03
060002	22.8	12.0	-10.9	-3.29
060003	40.5	23.6	-16.9	-3.43
060004	71.6	126.1	54.5	-2.50
061001	657.4	37.0	-620.4	-2.71
061002	30.9	7.0	-23.9	-3.50
061004	479.2	101.9	-377.3	-3.29
061005	499.2	293.3	-205.9	-1.00
061006	335.4	65.0	-270.4	-2.71
080001	85.4	110.9	25.5	-2.29
80003	239.4	35.8	-203.6	-1.86
090001	203.7	208.0	4.3	-0.17
090002	152.2	55.8	-96.4	-1.43
090003	49.5	15.6	-33.9	-0.83
090004 ^a	496.9			
090005 ^a	162.8			

^a48 週より前に早期に中止されたため、被験者はベースラインを超えるデータを持っていない。

【0477】

10

20

30

40

50

【表 19】

表19:ICONIC 臨床試験の参加者(被験者)の ITCHRO(OBS)の朝週平均スコアと sBA の減少レベル

被験者 ID	ItchRO(Obs) 朝週平均スコア			血清胆汁酸	
	ベースライン	48 週	ベースライン から 48 週ま での変化	48 週時に正常化 ($< 8.5 \mu\text{mol/L}$) (Y または N)	ベースラインか ら 48 週までの $\geq$ 80%の減少 (Y または N)
001021	2.83	2.71	-0.12	N	N
001022	2.71	3.20	0.49	N	N
001023	2.29	1.83	-0.45	N	N
040001	2.43	3.71	1.29	N	N
040002 ^a	3.14				
040003	4.00	0.14	-3.86	N	Y
050001	1.86	1.86	0.00	N	N
050003	3.29	0.71	-2.57	N	N
050004	3.00	1.14	-1.86	N	N
050005	2.00	0.29	-1.71	N	N
050006	3.00	2.00	-1.00	N	N
050007	3.00	1.71	-1.29	N	N
051001	2.67	1.00	-1.67	N	N
051002	3.14	2.00	-1.14	N	N
052002	3.43	1.71	-1.71	N	N
060001	2.43	1.40	-1.03	N	N
060002	3.29	0.00	-3.29	N	N
060003	3.43	0.00	-3.43	N	N
060004	2.50	0.00	-2.50	N	N
061001	2.71	0.00	-2.71	N	Y
061002	3.50	0.00	-3.50	Y	N
061004	3.29	0.00	-3.29	N	N
061005	2.43	1.43	-1.00	N	N
061006	2.71	0.00	-2.71	N	Y
080001	3.86	1.57	-2.29	N	N
080003	2.14	0.29	-1.86	N	Y
090001	3.67	3.50	-0.17	N	N
090002	2.57	1.14	-1.43	N	N
090003	3.00	2.17	-0.83	N	N
090004 ^a	3.57				
090005 ^a	2.29				

^a48 週より前に早期に中止されたため、被験者はベースラインを超えるデータを持っていない。

Y: 該当する; N: 該当しない

【0478】

身長 Z スコアは、I C O N I C 臨床試験の参加者でベースラインから 0.5 (SE、0.1; $p = 0.0027$) 増加した (図 33 および 34 を参照されたい)。これは、身長の伸びの統計的に有意な加速に相当する。したがって、マラリキシバットは、A L G S を患う患者においてベースラインと比較して成長を改善した。さらに、患者 ($N = 15$) に $400 \mu\text{g} / \text{kg}$ Q D でマラリキシバットを約 40 週間超の期間投与した後、 $400 \mu\text{g} / \text{kg}$ B I D でマラリキシバットを投与した場合、ベースラインからの成長のさらなる増加が観察された。また、 $400 \mu\text{g} / \text{kg}$ Q D のマラリキシバットの投与で観察された改善と比較して、より多い 1 日用量の投与後に s B A、掻痒症、および成長のさらな

る改善が観察された（図 18 および 23 を参照されたい）。成長の増加は、体重 Z スコアの増加としても観察された（図 35 および 36 を参照されたい）。身長 Z スコアと同様に、マラリキシバットの投与により、体重 Z スコアが用量依存的に増加した（図 35 および 36 を参照されたい）。 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ QD でマラリキシバットを約 40 週間超の期間投与された後、 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ BID のマラリキシバットの用量でマラリキシバットを投与された参加者は、 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ QD よりも $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ BID で、体重 Z スコアのより大きな増加を示した。

【0479】

本明細書内のいずれかで引用されているすべての参考文献は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0480】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されてきたが、そのような実施形態は例示としてのみ提供されていることは当業者に明らかであろう。

【0481】

本明細書での値の範囲の列挙は、特に明記されていない限り、その範囲内の各個別の値と各終点を個別に参照する簡単な方法として機能することが意図されており、各個別の値と終点は、本明細書に個別に記載されているかのように明細書に組み込まれる。

【0482】

本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更、および置換が当業者に考え付くであろう。本明細書に記載の本発明の実施形態に対する様々な代替案が、本発明を実施する際に使用され得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は、本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造、ならびにそれらの同等物は、それによってカバーされることが意図されている。

20

最後に、本発明の好ましい実施態様を項分け記載する。

〔実施態様 1〕

胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児対象における成長を増加させる方法であって、有効量の ASBTI を前記対象に投与することを含む、方法。

〔実施態様 2〕

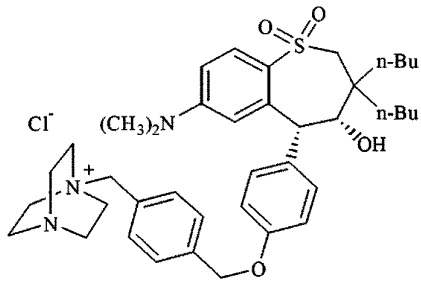
ASBTI が、

30

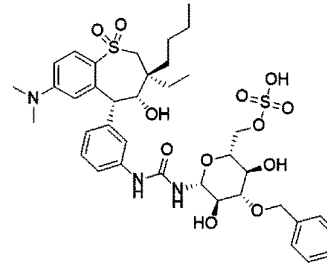
40

50

【化 5 1】

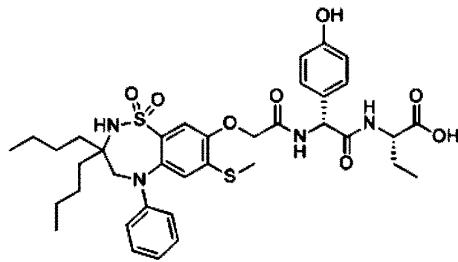


(マラリキシバット),



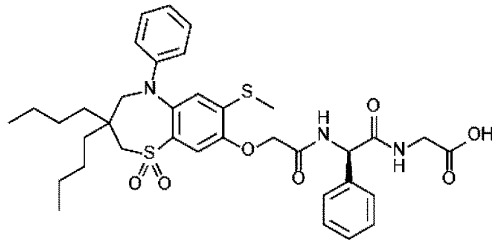
(ポリキシバット),

10



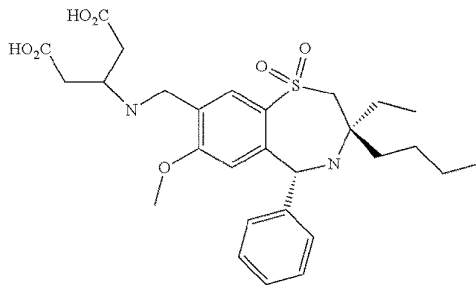
(オデビキシバット),

20



(エロビキシバット),

30



(GSK2330672)

40

またはそれらの薬学的に許容される塩である、実施態様 1 に記載の方法。

〔実施態様 3〕

A S B T I が、マラリキシバットまたはその薬学的に許容される代替塩である、実施態様 1 に記載の方法。

〔実施態様 4〕

A S B T I が、ポリキシバットまたはその薬学的に許容される塩である、実施態様 1 に記載の方法。

〔実施態様 5〕

A S B T I が、オデビキシバットまたはその薬学的に許容される塩である、実施態様 1 に記載の方法。

50

〔実施態様 6〕

A S B T I が、エロピキシバットまたはその薬学的に許容される塩である、実施態様 1 に記載の方法。

〔実施態様 7〕

A S B T I が、G S K 2 3 3 0 6 7 2 またはその薬学的に許容される塩である、実施態様 1 に記載の方法。

〔実施態様 8〕

胆汁うっ滞性肝疾患が、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（P F I C）、胆道閉鎖症、アラジール症候群（A L G S）、妊娠性肝内胆汁うっ滞症（I C P）、または正常を下回る成長、身長もしくは体重をもたらす任意の小児胆汁うっ滞状態である、実施態様 1 ～ 7 のいずれかに記載の方法。

10

〔実施態様 9〕

胆汁うっ滞性肝疾患が胆道閉鎖症である、実施態様 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 10〕

胆汁うっ滞性肝疾患が P F I C である、実施態様 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 11〕

P F I C が、P F I C 1 型、P F I C 2 型、および P F I C 3 型から選択される、実施態様 10 に記載の方法。

〔実施態様 12〕

P F I C が P F I C 2 型である、実施態様 11 に記載の方法。

20

〔実施態様 13〕

前記対象が、ミスセンス変異を有しかつ短縮型変異を有さない A B C B 1 1 遺伝子を有する、実施態様 12 に記載の方法。

〔実施態様 14〕

胆汁うっ滞性肝疾患が A L G S である、実施態様 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 15〕

胆汁うっ滞性肝疾患が I C P である、実施態様 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 16〕

A S B T I が 1 日 1 回（Q D）投与される、実施態様 1 ～ 15 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 17〕

A S B T I が約 1 4 0 μ g / k g / 日～約 1 4 0 0 μ g / k g / 日の量で投与される、実施態様 16 に記載の方法。

30

〔実施態様 18〕

A S B T I が 1 日 2 回（B I D）投与される、実施態様 1 ～ 17 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 19〕

A S B T I が、1 回あたり約 7 0 μ g / k g ～約 7 0 0 μ g / k g の量で投与される、実施態様 18 に記載の方法。

〔実施態様 20〕

成長の増加が、身長または体重の Z スコアの増加として測定される、実施態様 1 ～ 19 のいずれかに記載の方法。

40

〔実施態様 21〕

前記投与が、ベースラインと比較して、少なくとも 0 . 1 の身長または体重の Z スコアの増加をもたらす、実施態様 20 に記載の方法。

〔実施態様 22〕

前記投与が、ベースラインと比較して、少なくとも 0 . 2 5 の身長または体重の Z スコアの増加をもたらす、実施態様 21 に記載の方法。

〔実施態様 23〕

前記投与が、A S B T I の最初の投与から 1 年以内に成長の増加をもたらす、実施態様 1 ～ 22 のいずれかに記載の方法。

50

〔実施態様 2 4〕

身長または体重の Z スコアの増加が 2 0 週までの期間にわたり維持される、実施態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 2 5〕

身長または体重の Z スコアの増加が 2 年までの期間にわたり維持される、実施態様 2 4 に記載の方法である。

〔実施態様 2 6〕

A S B T I の投与が、用量依存的に身長または体重の Z スコアの増加をもたらす、実施態様 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 2 7〕

A S B T I の投与が、胆汁うっ滞性肝疾患の症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化をもたらす、前記症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化が少なくとも 1 0 週間維持される、実施態様 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 2 8〕

前記症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化が、s B A 濃度の減少、血清 7 α C 4 濃度の増加、血清 7 α C 4 濃度の s B A 濃度に対する比 (7 α C 4 : s B A) の増加、掻痒症の軽減、生活の質尺度スコアの増加、倦怠感に関する生活の質尺度スコアの増加、成長の増加、またはそれらの組み合わせを含む、実施態様 2 7 に記載の方法

〔実施態様 2 9〕

前記症状の軽減または疾患関連検査測定値の変化が、ベースラインレベルと比較して決定される、実施態様 2 8 に記載の方法。

〔実施態様 3 0〕

A S B T I の投与が、f B A 排泄の増加をもたらす、実施態様 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 3 1〕

A S B T I の投与が、f B A 排泄の用量依存的な増加をもたらす、実施態様 3 0 に記載の方法。

〔実施態様 3 2〕

A S B T I が、ベースラインに対して少なくとも 1 . 5 倍の f B A 排泄の増加をもたらすのに十分な用量で投与される、実施態様 3 0 または 3 1 に記載の方法。

〔実施態様 3 3〕

A S B T I の投与が、血清 7 α C 4 濃度の s B A 濃度に対する比 (7 α C 4 : s B A) の増加をもたらす、実施態様 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の方法。

〔実施態様 3 4〕

7 α C 4 : s B A が、ベースラインに対して約 2 倍 ~ 約 5 0 0 0 倍に増加する、実施態様 3 3 に記載の方法。

〔実施態様 3 5〕

第 1 の用量の A S B T I の投与後に 7 α C 4 : s B A がベースライン比よりも約 2 倍超高い値に維持されない場合に、第 2 の用量の A S B T I を投与することをさらに含み、第 2 の用量は第 1 の用量よりも多い、実施態様 3 3 または 3 4 に記載の方法。

〔実施態様 3 6〕

7 α C 4 : s B A が最初にベースライン比よりも少なくとも 2 倍超高い値に増加し、その後減少しベースライン比に戻り始めた場合に、第 2 の用量の A S B T I を投与することをさらに含み、第 2 の用量は第 1 の用量よりも多い、実施態様 3 3 または 3 4 に記載の方法。

10

20

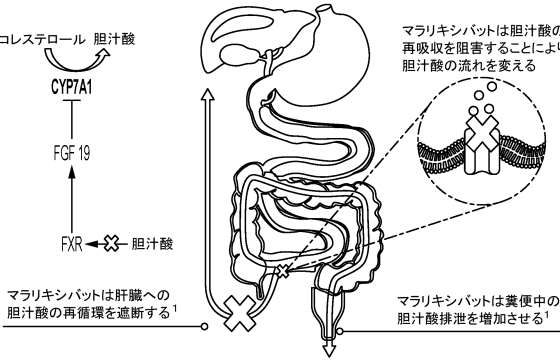
30

40

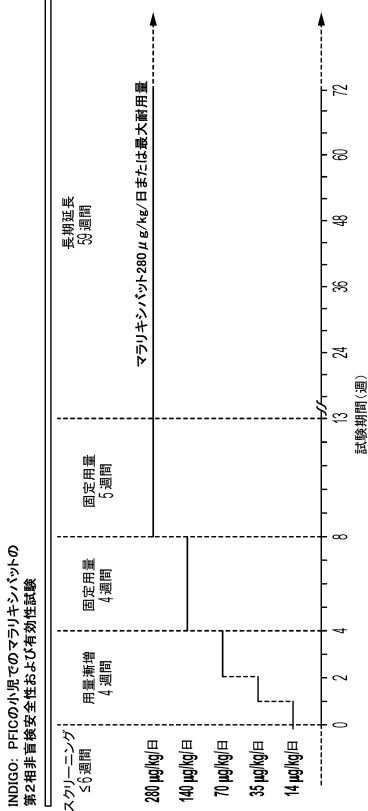
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

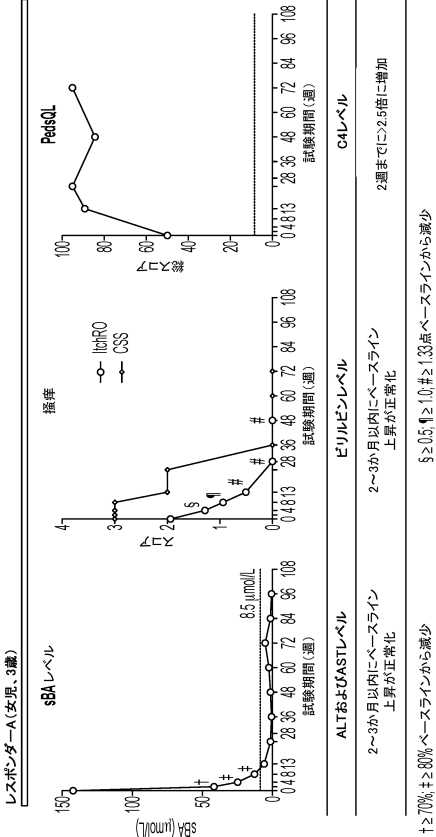
20

30

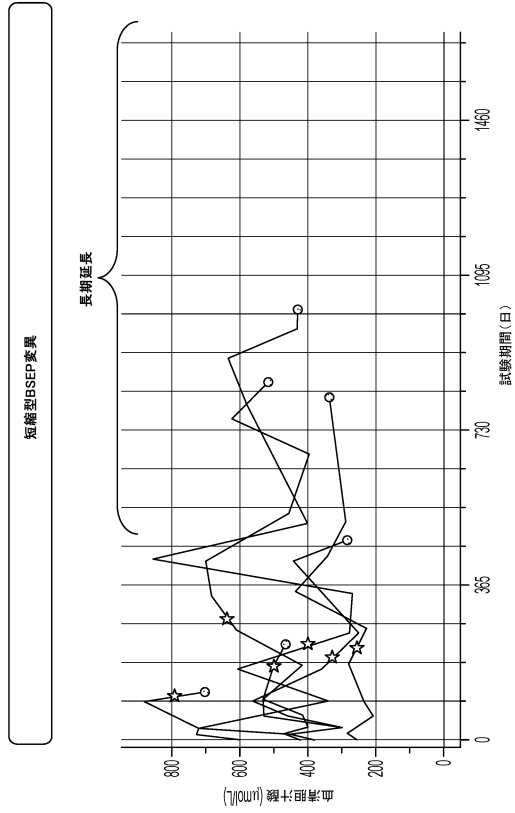
40

50

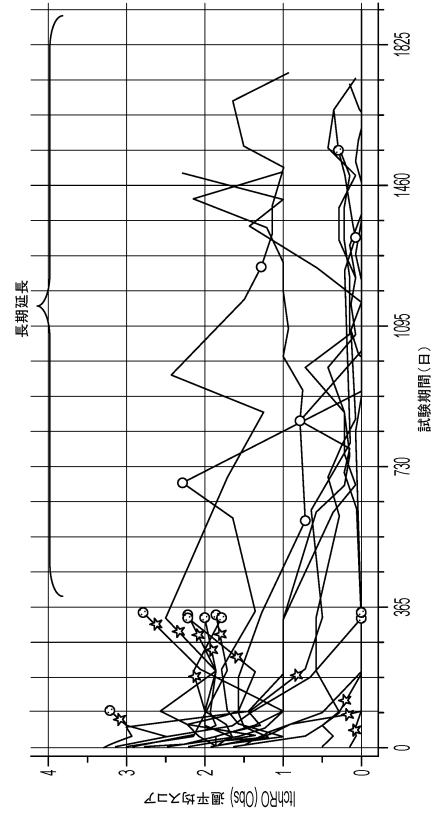
【図 3 A】



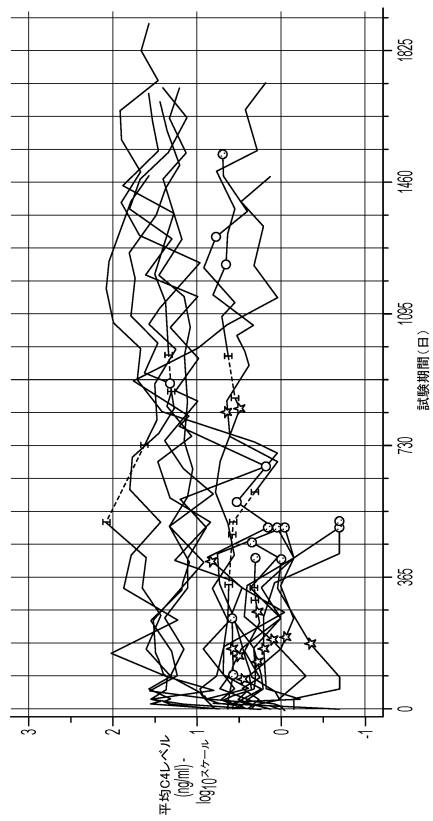
【図 5 B】



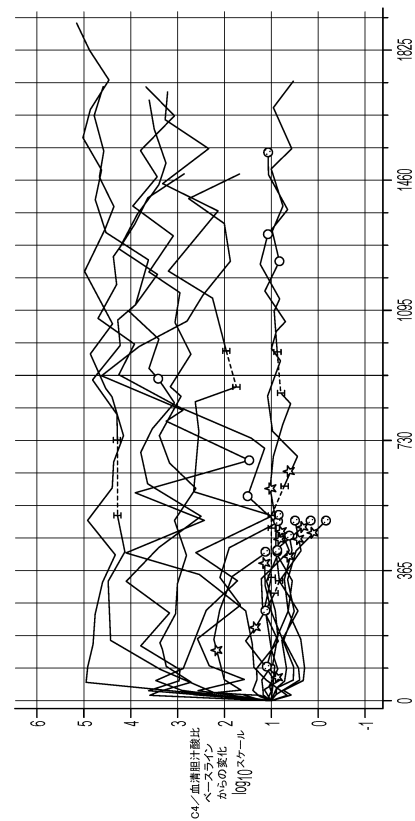
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

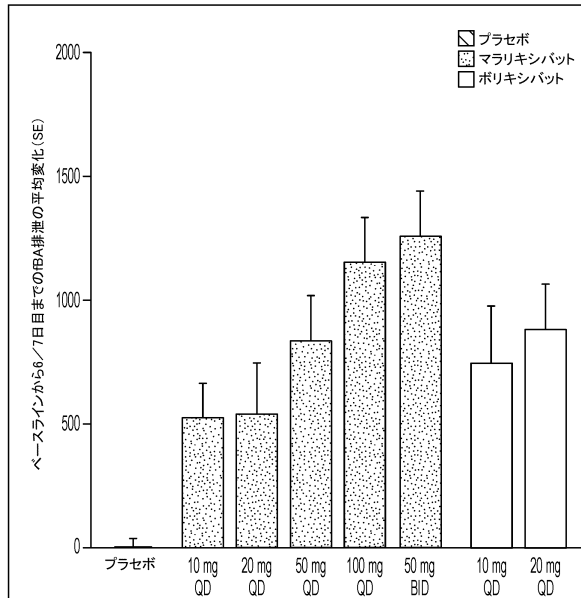
20

30

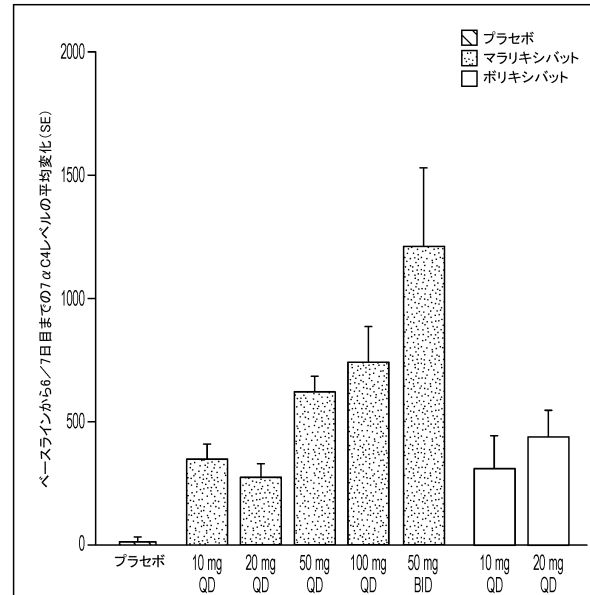
40

50

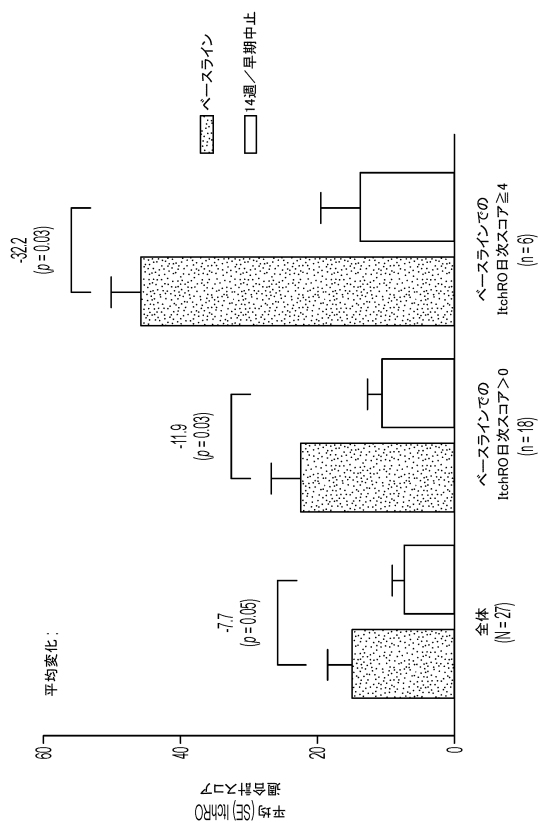
【図 9】



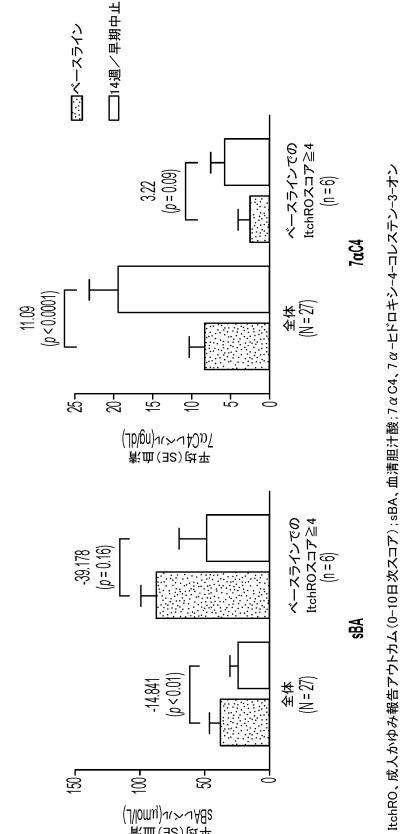
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

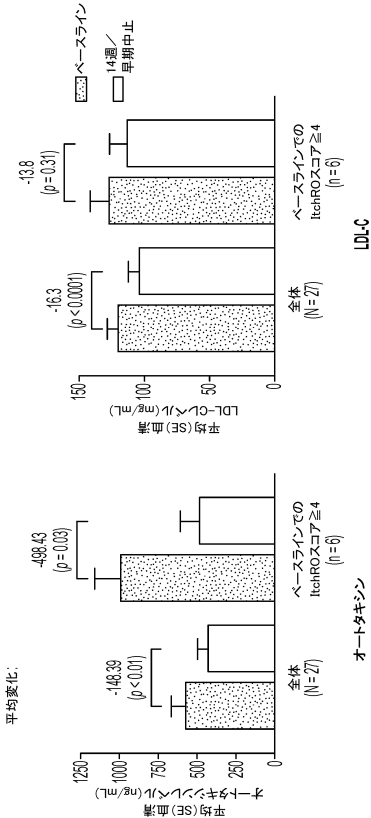
20

30

40

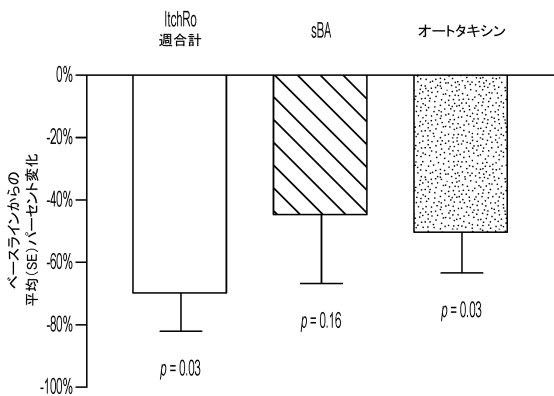
50

【図 1 3】

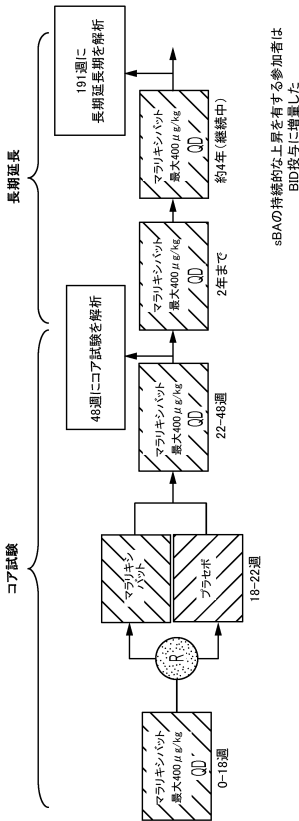


ItchRo、成人かゆみ報告アウトカム (0-10日次スコア); LDL-C、低密度リポタンパク質コレステロール

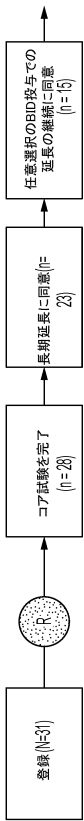
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



10

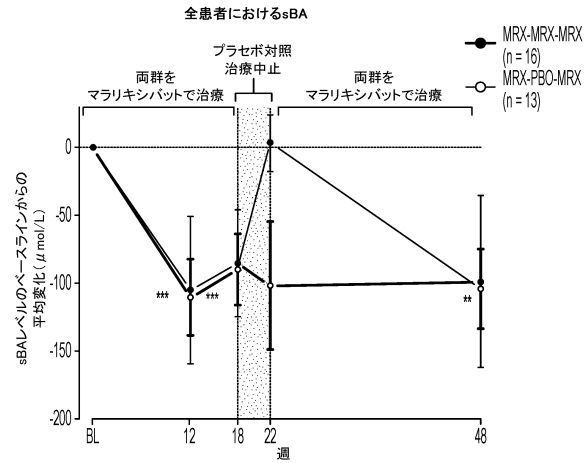
20

30

40

50

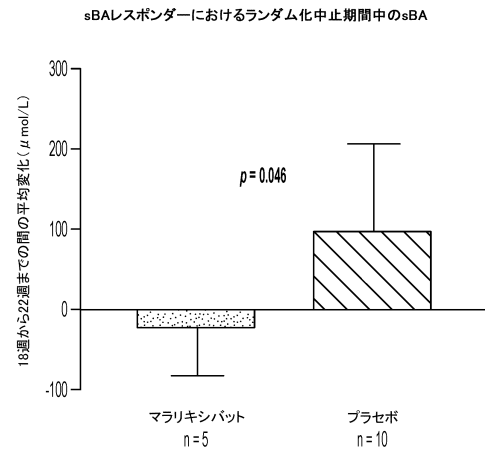
【図 17 A】



** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ベースラインからの変化 (集団全体)
†† $p < 0.01$, マラリキシパント対プラセボ

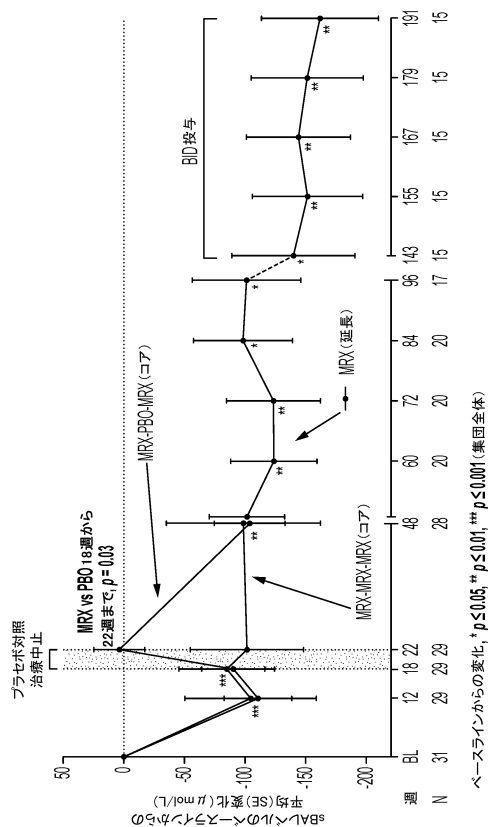
エラーバーは標準偏差を示す

【図 17 B】

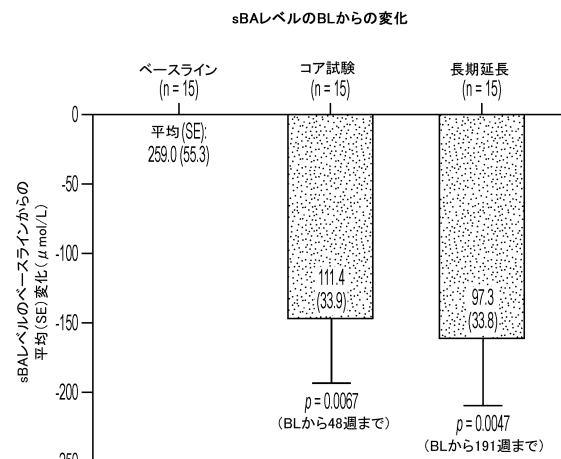


sBA反応はベースラインから12週または18週までの
 $\geq 50\%$ のsBAの減少によって定義される

【図 18】



【図 19】



10

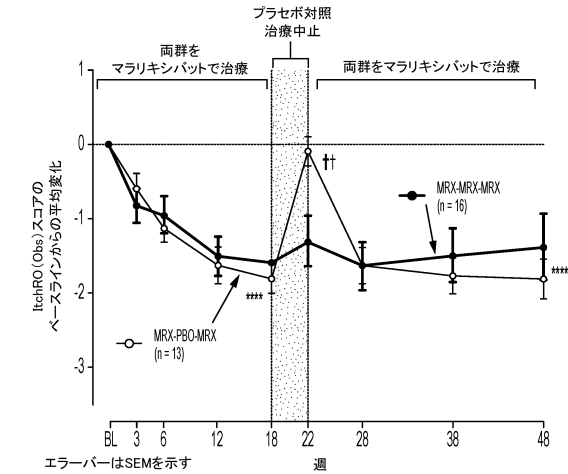
20

30

40

50

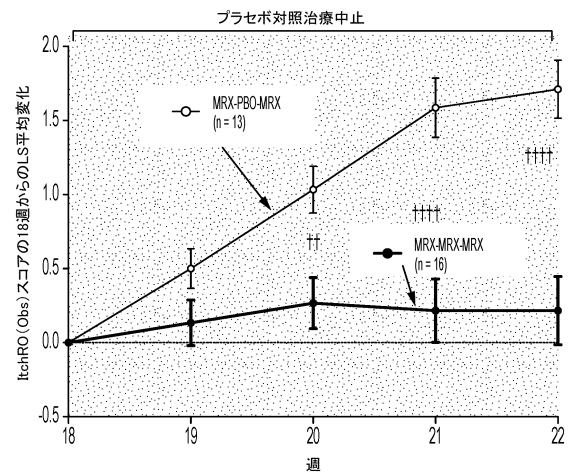
【図 20 A】



*** $p < 0.0001$, ベースラインからの変化 (集団全体)
†† $p < 0.01$, ††† $p < 0.0001$ マリキシバット対プラセボ

エラーバーはSEMを示す
LS, 最小二乗

【図 20 B】

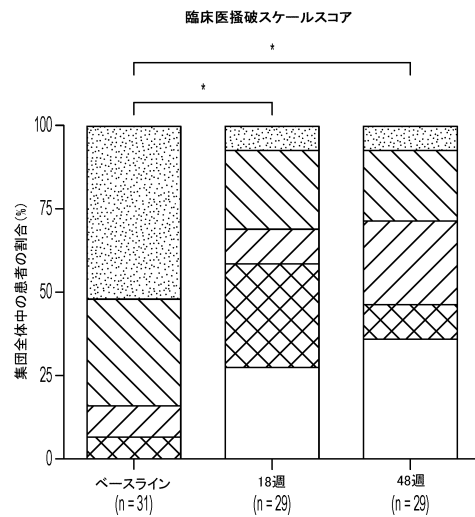


*** $p < 0.0001$, ベースラインからの変化 (集団全体)
†† $p < 0.01$, ††† $p < 0.0001$ マリキシバット対プラセボ
エラーバーはSEMを示す
LS, 最小二乗

10

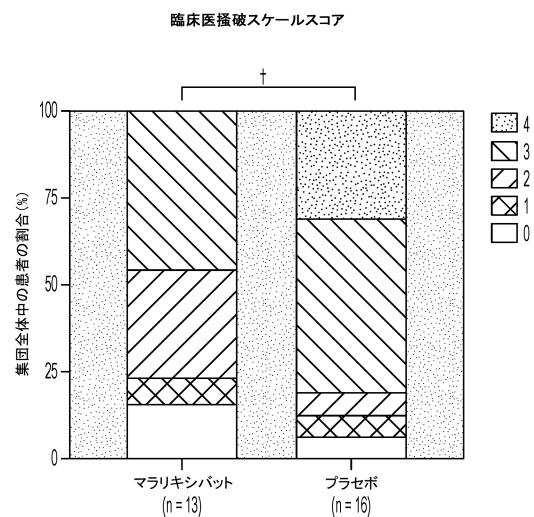
20

【図 21 A】



* $p < 0.0001$, ベースラインからの変化 (集団全体)

【図 21 B】



† $p < 0.05$ マリキシバット対プラセボ (18週からの変化)

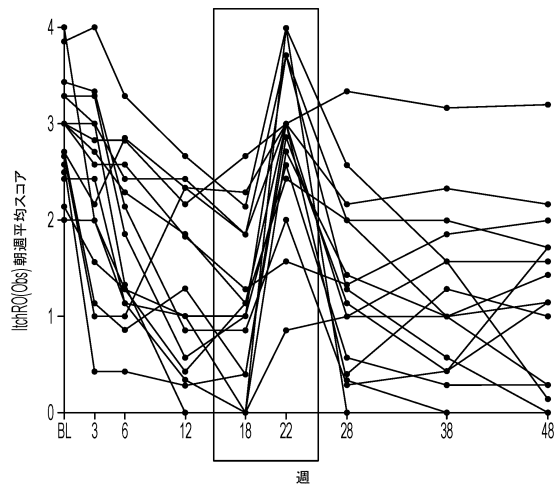
30

40

50

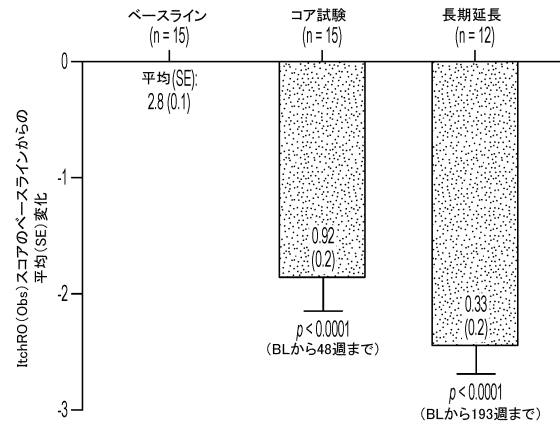
【図 2 3 D】

マラリキシパットープラセボーマラリキシパット (n=16)



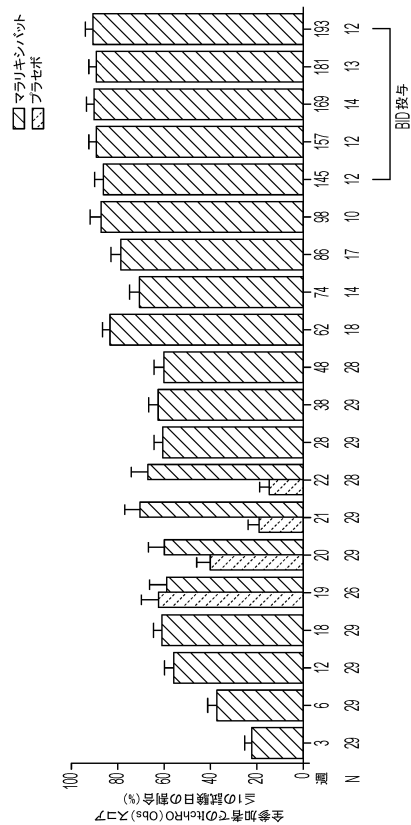
【図 2 4】

ItchRO (Obs)スコア (0-4)のBLからの変化

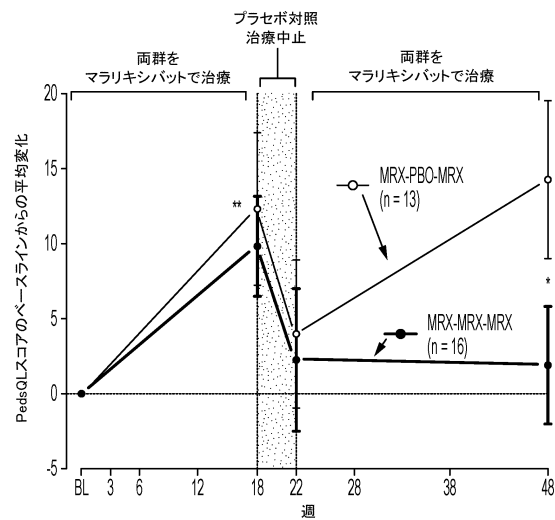


10

【図 2 5】



【図 2 6】

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, ベースラインからの変化 (集団全体)

エラーバーは標準偏差を示す

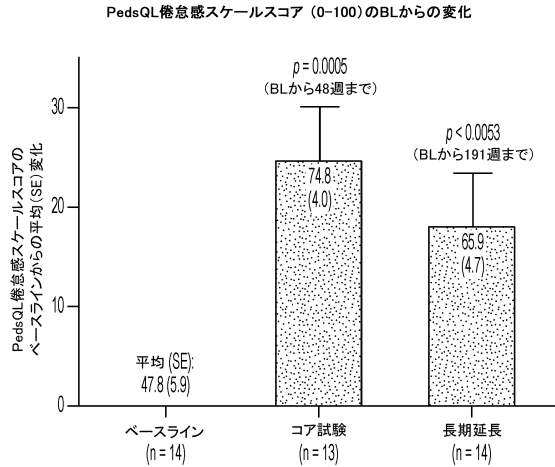
20

30

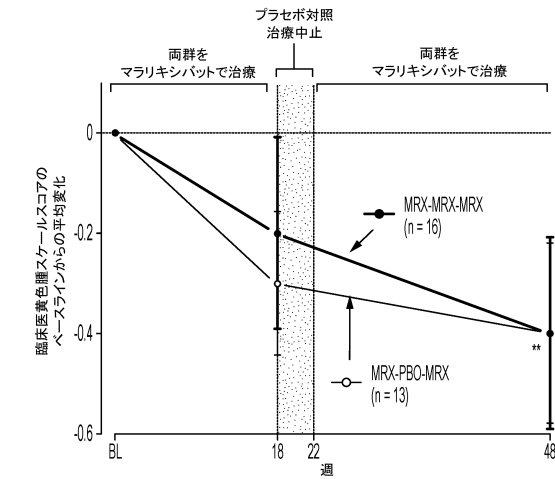
40

50

【図 27】



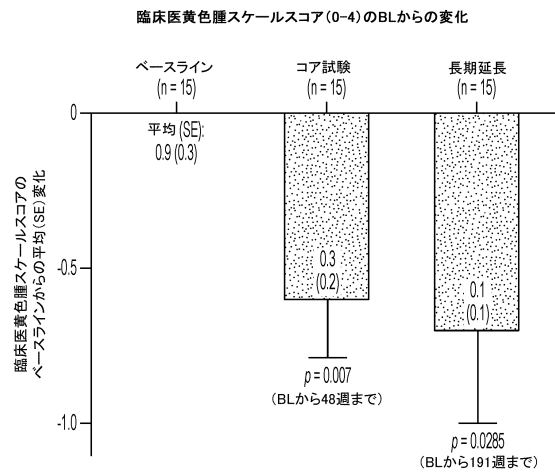
【図 28】



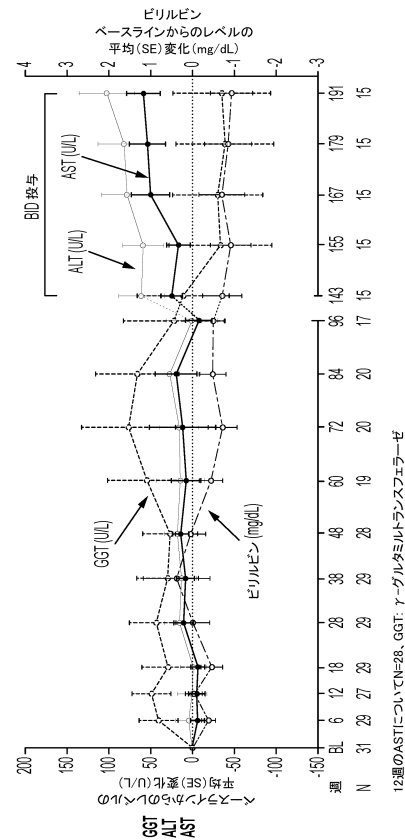
** $p<0.01$, ベースラインからの変化 (集団全体)

エラーバーは標準偏差を示す
 (1) ベースラインからの変化 (集団全体)

【図 29】



【図 30】



10

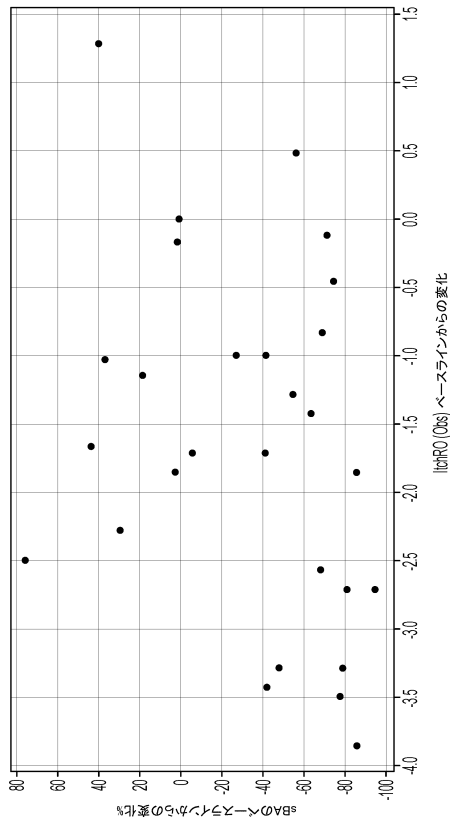
20

30

40

50

【図 3 1】



【図 3 2 A】

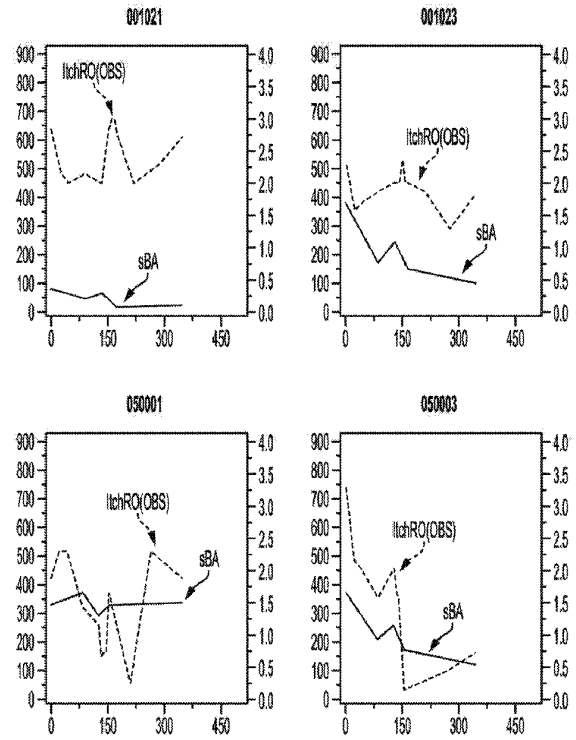


FIG. 32A

【図 3 2 B】

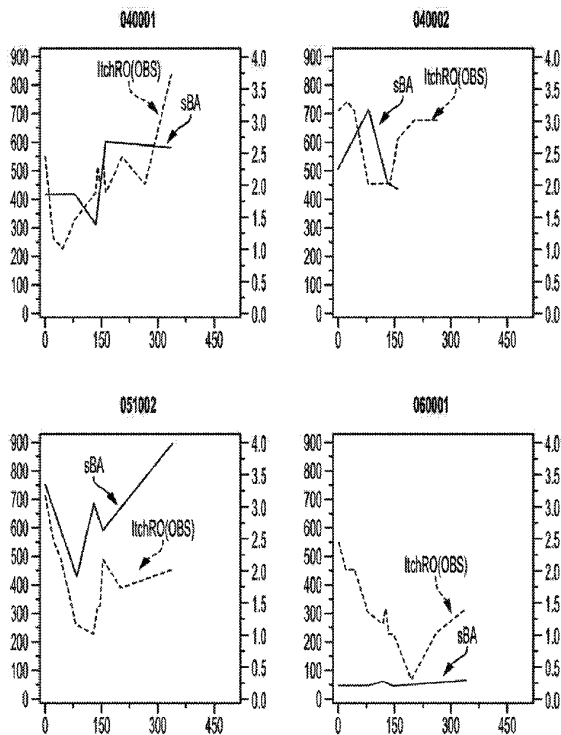


FIG. 32B

【図 3 2 C】

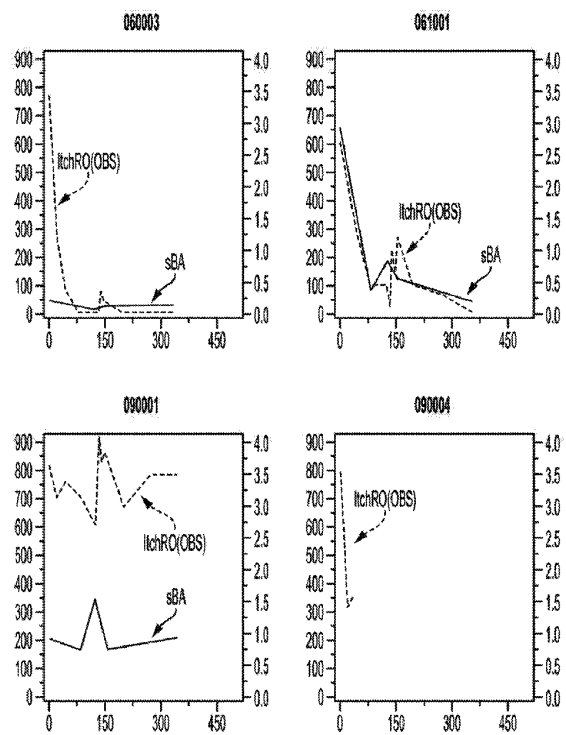


FIG. 32C

10

20

30

40

50

【図 3 2 D】

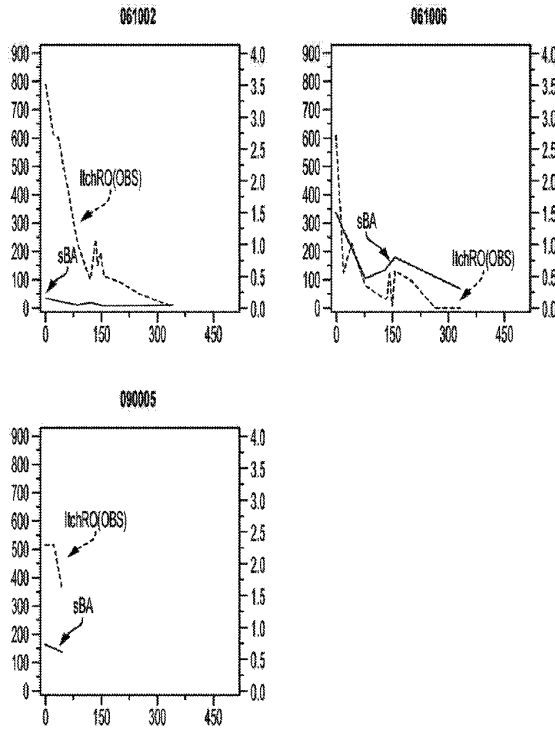


FIG. 32D

【図 3 2 E】

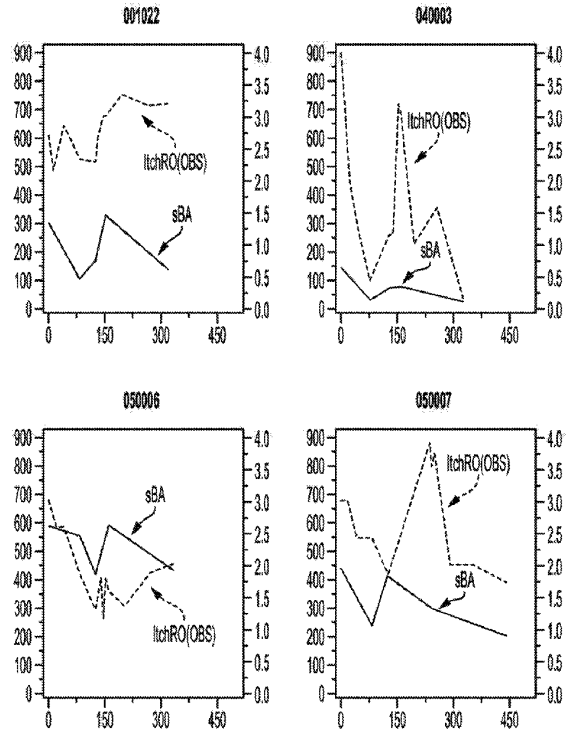


FIG. 32E

【図 3 2 F】

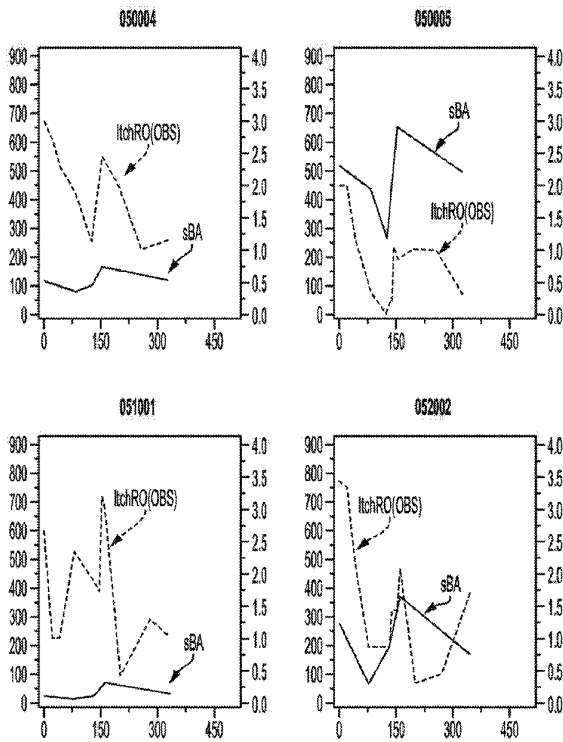


FIG. 32F

【図 3 2 G】

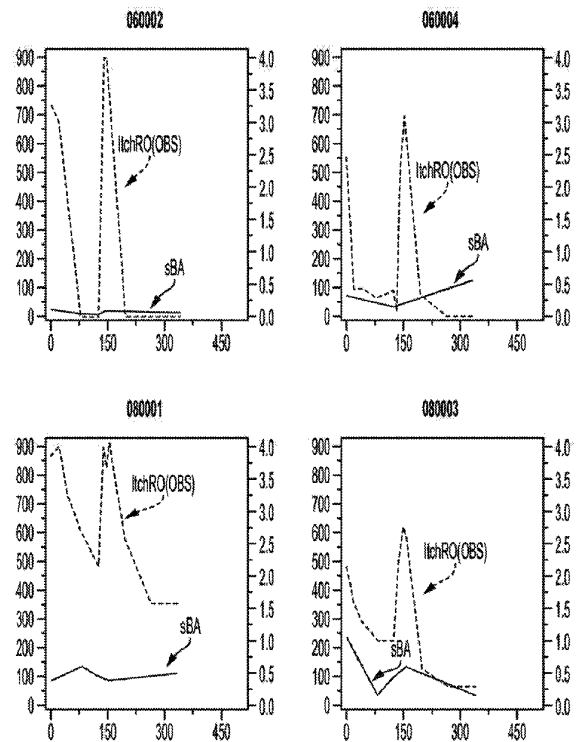


FIG. 32G

10

20

30

40

50

【図 3 2 H】

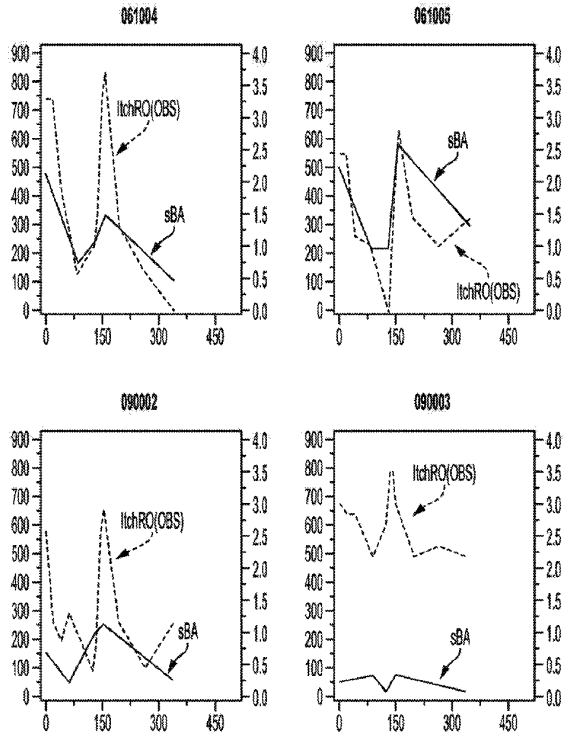
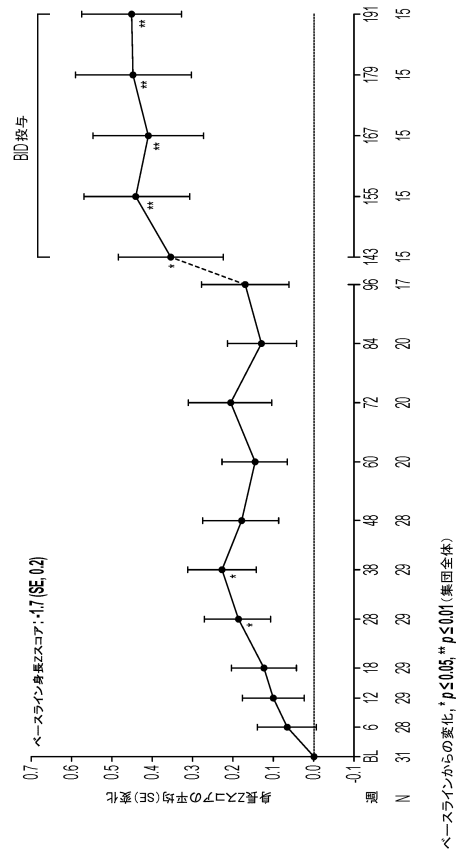
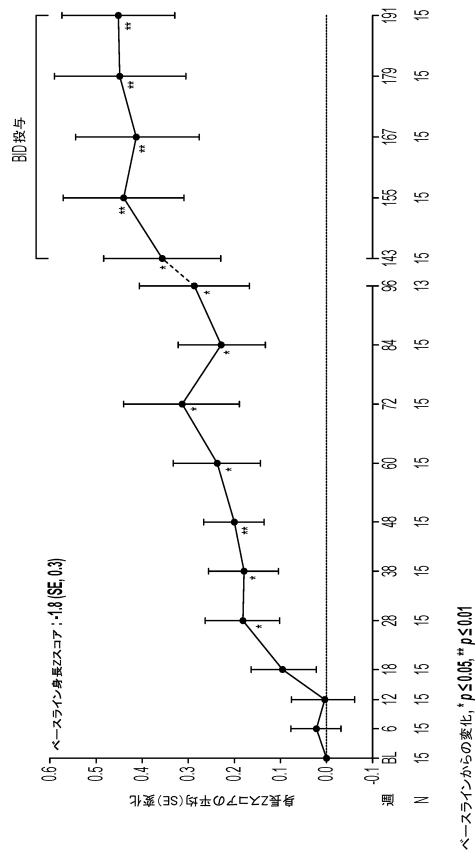


FIG. 32H

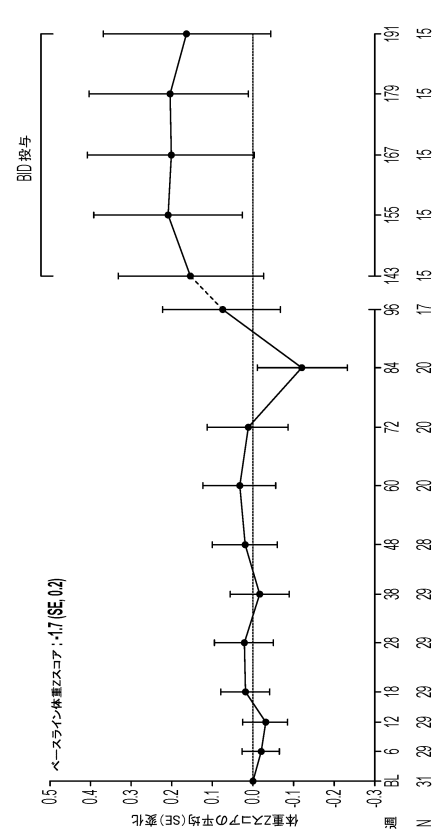
【図 3 3】



【図 3 4】



【図 3 5】



10

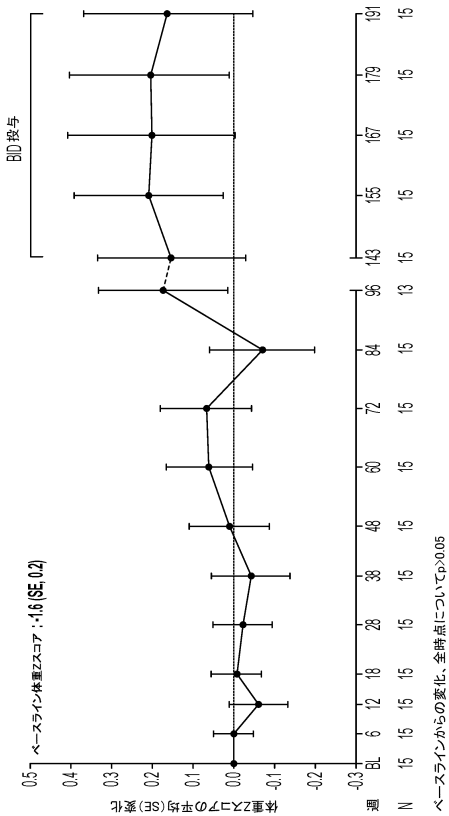
20

30

40

50

【図 36】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/908,431

(32)優先日 令和1年9月30日(2019.9.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/932,015

(32)優先日 令和1年11月7日(2019.11.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ユ ジュラ 1

(72)発明者 ドーレンバウム, アレハンドロ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 9 4 1 ミル ヴァレー スタンフォード アヴェニュー 1 2 0

審査官 池上 文緒

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 3 2 6 6 2 (J P , A)

Pediatrics, 2018年, vol.141, no.1, e20163877, p.1-5

Front. Pharmacol., 2018年, vol.9,, Article 931, p.1-8

NCT03659916 Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC Types 1 & 2, ClinicalTrials.gov, 2019年02月08日, https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03659916?V_5=View#StudyPageTopNCT03566238 This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2 (PEDFIC 1), ClinicalTrials.gov, 2019年02月06日, https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03566238?V_18=View#StudyPageTop

Hepatology, 2017年, vol.66, no.1, suppl., p.57A(97)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 4 9 9 5

A 6 1 P 1 / 1 6

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

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)