

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-507611

(P2020-507611A)

(43) 公表日 令和2年3月12日(2020.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-544629 (P2019-544629)	(71) 出願人	500478097
(86) (22) 出願日	平成30年2月16日 (2018.2.16)		アリーナ ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月12日 (2019.9.12)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/000091		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
(87) 国際公開番号	W02018/151873		2 1, サンディエゴ, ナンシー リッ
(87) 国際公開日	平成30年8月23日 (2018.8.23)		ジ ドライブ 6 1 5 4
(31) 優先権主張番号	62/459, 916	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成29年2月16日 (2017.2.16)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国・地域又は機関		(74) 代理人	100113413
	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	62/502, 129	(72) 発明者	ラッセン, シェリル ジェラルディーン
(32) 優先日	平成29年5月5日 (2017.5.5)		スイス国 8 1 9 3 チューリッヒ, エ
(33) 優先権主張国・地域又は機関			ーグリーザウ, ヴィルトシュトラーセ
	米国 (US)		1 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 原発性胆汁性胆管炎の治療のための化合物および方法

(57) 【要約】

本発明は、とりわけ、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療に有用な (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) の治療方法および組み合わせに関する。いくつかの実施形態では、本方法は、抗ヒスタミン (ジフェンヒドラミン)、コレステラミン (クエストラン、prevalite)、リファンピン、オピオイド拮抗薬 (ナロキソン)、ピロカルピン (イソプトカルピン、サラジェン)、セビメリン (エボザック)、カルシウムならびに / またはビタミン D サプリメント、およびビタミン A、D、E および / もしくは K サプリメントからなる群から選択される化合物と組み合わせ、化合物 1、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することをさらに含む。他の実施形態は、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療のために、一定期間にわたって薬剤の投与量を変更するレジメンの順守を可能にするための滴定パッケージに関する。

【選択図】 図 1

PXRD Pattern for the L-arginine Salt of Compound 1 Showing the Peak Intensity Differences Spherulites and Plates

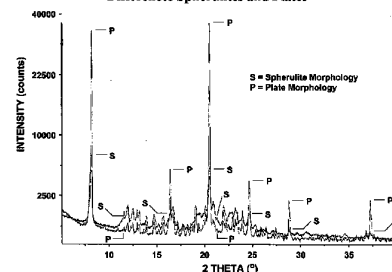


FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療を、それを必要とする個体において行う方法。

【請求項 2】

個体における原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療のための医薬品の製造における、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物の使用。

10

【請求項 3】

前記個体が、以前、治療有効量のウルソデオキシコール酸 (UDCA) で治療されていた、請求項 1 に記載の方法または請求項 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記個体が、現在、治療有効量のウルソデオキシコール酸 (UDCA) で治療されている、請求項 1 もしくは 3 に記載の方法、または請求項 1 もしくは 2 に記載の使用。

【請求項 5】

前記治療有効量の UDCA が、少なくとも 3 か月間実質的に同じ量である、請求項 3 または 4 に記載の方法または使用。

20

【請求項 6】

前記個体が、以前、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) で治療されており、前記個体が、UDCA に対して不十分な反応を示した、請求項 1 に記載の方法または請求項 2 に記載の使用。

【請求項 7】

前記個体が、前記個体についてアルカリフォスフェート (ALP) $> 1.67 \times$ 正常上限 (ULN) によって決定される、UDCA に対する不十分な反応を示した、請求項 6 に記載の方法または使用。

【請求項 8】

前記個体が、UDCA による 6 か月の治療後、不十分な反応を示した、請求項 6 に記載の方法または使用。

30

【請求項 9】

前記個体が、UDCA による 6 か月の治療後の不十分な反応およびアルカリフォスフェート (ALP) $> 1.67 \times$ 正常上限 (ULN) を示した、請求項 6 に記載の方法または使用。

【請求項 10】

前記個体が、
抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 力価 $> 1:40$ 、
少なくとも 6 か月間のアルカリフォスフェート (ALP) $> 1.5 \times$ ULN、および
PBC と一致する肝生検所見からなる群から選択される少なくとも 1 つの原発性胆汁性胆管炎診断基準を有する、請求項 1、および 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 11】

前記個体が、
抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 力価 $> 1:40$ 、
少なくとも 6 か月間のアルカリフォスフェート (ALP) $> 1.5 \times$ ULN、および
PBC と一致する肝生検所見からなる群から選択される少なくとも 2 つの原発性胆汁性胆管炎診断基準を有する、請求項 1、および 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

50

【請求項 12】

前記個体が、

$ALP > 1.67 \times ULN$ 、ただし $< 10 \times ULN$ 、

ALT および $AST < 5 \times ULN$ 、

総ビリルビン $< ULN$ 、

国際標準比 (INR) $< 1.2 \times ULN$ 、ならびに

血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$) からなる群から選択される基準のうちの少なくとも1つを有する、請求項 1、および 3～9 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 13】

前記個体が、

$ALP > 1.67 \times ULN$ 、ただし $< 10 \times ULN$ 、

ALT および $AST < 5 \times ULN$ 、

総ビリルビン $< ULN$ 、

国際標準比 (INR) $< 1.2 \times ULN$ 、

血小板数 $> 150,000/\text{mm}^3$ 、

血清アルブミン $> 3.0 \text{ g/dL}$ 、

血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、

臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、 $TSH < 5.0 \text{ mU/L}$ 、および

Fibros can (登録商標) (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも1つを有する、請求項 1、および 3～9 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 14】

前記個体が、掻痒、疲労、骨粗鬆症、ビタミン欠乏症、ドライアイおよび/または口腔乾燥、門脈圧亢進症、痛み、黄疸、黄色板症、ならびに黄色腫からなる群から選択される少なくとも1つの追加の症状を有する、請求項 1、および 3～13 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～13 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 15】

前記治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が経口投与される、請求項 1、および 3～14 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～14 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

前記化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、経口投与に好適なカプセルまたは錠剤として製剤化される、請求項 1、および 3～15 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～15 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 17】

前記治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、約 1.0 mg ～約 5 mg の化合物 1 に相当する量である、請求項 1、および 3～16 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～16 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 18】

前記治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、約 1 mg ～約 2 mg に相当する量である、請求項 1、および 3～17 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 19】

前記治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、約 1 mg 、約 1.25 mg 、約 1.5 mg 、約 1.75 mg 、または約 2 mg の化合物 1 に相当する量である、請求項 1、および 3～18 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2～18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

10

20

30

40

50

前記治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、約 1 m g の化合物 1 に相当する量である、請求項 1、および 3 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、約 2 m g の化合物 1 に相当する量である、請求項 1、および 3 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、1 日 1 回投与される、請求項 1、および 3 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 21 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 2 3】

前記化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、化合物 1 の L - アルギニン塩である、請求項 1、および 3 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 22 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、化合物 1 の L - アルギニン塩の無水の非溶媒和結晶形である、請求項 1、および 3 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 22 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物が、化合物 1 の非溶媒和 L - アルギニン塩の結晶性自由板晶癖である、請求項 1、および 3 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 22 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 2 6】

抗ヒスタミン、コレスチラミン、リファンピン、オピオイド拮抗薬、ピロカルピン、セビメリン、カルシウムならびに / またはビタミン D サプリメント、およびビタミン A、D、E および / もしくは K サプリメントからなる群から選択される治療有効量の化合物と組み合わせ、化合物 1、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することをさらに含む、請求項 1、および 3 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 25 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 2 7】

化合物 1 が食物なしで投与される、請求項 1、および 3 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 2 ~ 26 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 8】

(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) による治療を、それを必要とする個体において行う方法であって、

(a) 化合物 1 による前記治療の前に得られた少なくとも 1 つのバイオマーカーの第 1 のレベルについて、前記個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(b) 化合物 1 を前記個体に投与することと、

40

(c) 化合物 1 による前記治療後に得られた前記少なくとも 1 つのバイオマーカーの第 2 のレベルについて、前記個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(d) (i) ステップ (c) の前記少なくとも 1 つのバイオマーカーの前記第 2 のレベルが、ステップ (a) の前記少なくとも 1 つのバイオマーカーの対応する前記第 1 のレベル未満であるもしくはほぼ等しい場合、化合物 1 の投与を継続すること、または

(i i) ステップ (c) の前記少なくとも 1 つのバイオマーカーの前記第 2 のレベルが、ステップ (a) の前記少なくとも 1 つのバイオマーカーの対応する前記第 1 のレベルよりも大きい場合、化合物 1 の投与を中止することと、を含み、

前記少なくとも 1 つのバイオマーカーが、(i) 抗 g p 2 1 0、(i i) 抗 s p 1 0 0、(i i i) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P)、(i v) アラニントランス

50

アミナーゼ (ALT)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、(vi) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、(vii) 抗ミトコンドリア抗体 (AMA)、(viii) ゴルジタンパク質 73 (GP73)、(viii) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C4)、(xi) IgG、および (xii) IgM からなる群から選択される、方法。

【請求項 29】

前記個体が、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を有する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記個体が、疲労、掻痒、目の乾燥、および / またはシェーグレン症候群 (SS) を有する、請求項 28 または 29 に記載の方法。

10

【請求項 31】

治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、疲労、掻痒、目の乾燥、および / またはシェーグレン症候群 (SS) の治療を、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を有する個体において行う方法。

【請求項 32】

(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) による治療を、それを必要とする個体において行う方法であって、

20

(a) 化合物 1 による前記治療の前に得られた少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルについて、前記個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(d) 化合物 1 の投与を変更することと、を含み、

前記少なくとも 1 つのバイオマーカーが、(i) 抗 gp210、(ii) 抗 sp100、(iii) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP)、(iv) アラントランスアミナーゼ (ALT)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、(vi) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、(vii) 抗ミトコンドリア抗体 (AMA)、(viii) ゴルジタンパク質 73 (GP73)、(viii) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C4)、(xi) IgG、および (xii) IgM からなる群から選択される、方法。

30

【請求項 33】

前記化合物 1 の投与を変更することが、化合物 1 の量を増やすことを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記化合物 1 の投与を変更することが、化合物 1 の量を減らすことを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記個体が、変更された投与の前に化合物 1 を投与されている、請求項 32 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記 UDC A の量が、約 13 mg ~ 約 15 mg / kg / 日である、請求項 3 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 4 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 37】

前記 UDC A が、2 ~ 4 回に分けて投与される、請求項 36 に記載の方法または使用。

【請求項 38】

前記 UDC A の量が、約 250 mg または約 500 mg である、請求項 3 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 4 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 39】

前記 UDC A の投与量または頻度が、化合物 1 と共に投与される場合に減少される、請求項 3 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 4 ~ 27 のいずれか一項に記載

50

の使用。

【請求項 40】

前記化合物 1 の投与量または頻度が、UDCA と共に投与される場合に減少される、請求項 3 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 4 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、とりわけ、原発性胆汁性胆管炎（PBC）の治療に有用な（R）-2-（7-（4-シクロペンチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル）酢酸（化合物 1）の治療方法および組み合わせに関する。いくつかの実施形態では、本方法は、抗ヒスタミン（ジフェンヒドラミン）、コレスチラミン（クエストラン、*prevallite*）、リファンピン、オピオイド拮抗薬（ナロキソン）、ピロカルピン（イソプトカルピン、サラジェン）、セビメリン（エボザック）、カルシウムならびに / またはビタミン D サプリメント、およびビタミン A、D、E および / もしくは K サプリメントからなる群から選択される化合物と組み合わせ、化合物 1、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することをさらに含む。他の実施形態は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）の治療のために一定期間にわたって薬剤の投与量を変更するレジメンの順守を可能にするための滴定パッケージに関する。

10

20

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体 1-5 は、7 回膜貫通ドメインを持つ G タンパク質共役受容体のファミリーを構成する。S1P₁ ~ S1P₅ と呼ばれるこれらの受容体（以前はそれぞれ、内皮分化遺伝子（EDG）受容体-1、-5、-3、-6、および-8と呼ばれていた、Chun et al., *Pharmacological Reviews*, 54:265-269, 2002）は、スフィンゴシンキナーゼ触媒によるスフィンゴシンのリン酸化によって生産されるスフィンゴシン-1-リン酸による結合を介して活性化される。S1P₁、S1P₄、および S1P₅ 受容体は、Gi は活性化するが、Gq は活性化せず、S1P₂ および S1P₃ 受容体は、Gi および Gq の両方を活性化する。S1P₁ 受容体ではなく、S1P₃ 受容体が、アゴニストに反応して、細胞内カルシウムを増加させる。

30

【0003】

化合物（R）-2-（7-（4-シクロペンチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル）酢酸（化合物 1）は、強力で（EC₅₀ cAMP、0.093 nM（ヒト））、選択的であり（EC₅₀ アレスチン、6.10 nM（S1P₁）、>10,000 nM（S1P₂）、>10,000 nM、（S1P₃）、147 nM（S1P₄）、および 24.4 nM（S1P₅））、S1P₁ 受容体の経口投与可能な治験薬候補である。

【0004】

40

前臨床試験では、化合物 1 は、0.101 μM（マウス）、0.051 μM（ラット）、0.058 μM（イヌ）、および 0.098 μM（サル）の 4 つの異なる種で計算されたリンパ球低下 IC₅₀ 値を示した。特に、計算されたリンパ球低下 IC₅₀ 値は、化合物 1 が高度にタンパク質結合している総血漿濃度を反映している（ヒト 97.8%、ラット 98.0%）。化合物 1 は、多発性硬化症を模倣するマウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルで有効であることが示された。予防的に、化合物 1 は、投薬が中止された 25 日目まで、ビヒクルと比較して疾患の発症および重症度を予防した。すべての治療群が、続いて重度の疾患を発症した。化合物 1 の治療的投与も調べた。治療は 18 日目から始まり、そのときまでにすべての動物が重度な疾患を発症した。化合物 1 は、18 日目 ~ 37 日目まで投与され、ビヒクルと比較して疾患を逆転させることが示され、フィン

50

ゴリモドで観察された有効性と類似していた（すなわち、GILENIA（登録商標）は、再発型の複数の硬化症を有する個体の治療のために2010年9月に承認された）。同様に、化合物1は、コラーゲン誘発関節炎（CIA）モデルで有効であった。雌のルイスラットでの予防的経口投与は、毎日の経口投与後17日目に足首の直径の有意な減少をもたらした。フィンゴリモドまたはメトトレキサートで治療されたラットで観察されたものと類似していた。CIAラットの膝と足首の組織学的パラメーターの改善も観察され、化合物1治療で関節炎の関節へのリンパ球侵入を阻害すると、げっ歯類のCIAが抑制されることが示唆された。追加の詳細は、以下の、2009年7月22日に出願された、PCT出願第PCT/US2009/004265号（国際公開第WO2010/011316号）、2011年1月27日に出願された、PCT出願第PCT/US2011/000153号（国際公開第WO2011/094008号）、およびBuzard: D. J., et al., ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 1313-1317に見ることができ、各々それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0005】

S1Pは、リンパ球がリンパ組織から出て走化性勾配を介して血流に入るために必要なシグナル伝達スフィンゴ脂質である。S1P1受容体は、リンパ組織と血液との間のリンパ球再循環を調節することが示されている生理学的伝達物質である。S1P1受容体の結合および内在化は、リンパ組織内のリンパ球の保持をもたらす得、その後、末梢リンパ球数の減少および炎症部位への補充のためのリンパ球の可用性をもたらす得る。S1P1受容体表面発現は、リンパ組織から循環へのS1P勾配媒介リンパ球の移動に必要とされる（Brinkmann V., Nat Rev Drug Discov 2010 November; 9(11): 883-97）。

【0006】

原発性胆汁性胆管炎は、原因不明の慢性胆汁鬱滞性肝疾患である。門脈および門脈周囲の炎症による進行性の胆管損傷は、進行性の線維症および最終的な肝硬変を引き起こす可能性がある。PBC患者の門脈および門脈周囲のTリンパ球の免疫組織化学染色は、CD4陽性およびCD8陽性のT細胞（S1P1相互作用によって調節されることが知られているT細胞集団）を示す。T細胞に加えて、ナチュラルキラー細胞も、PBCにおいて役割を果たすようである。安静時ならびに活性化NK細胞は、S1P1、S1P4、およびS1P5受容体を発現する。S1P5受容体は、NK細胞の走化性に関与していることが報告されている（Jenne et al 2009）。Allende et al. は、S1Pリアーゼ欠損マウス（Sgpl1-/-GrS1pr1）がリンパ球および好中球の血中濃度および炎症誘発性サイトカインの血清濃度における単一変異体Sgpl1-/-マウスと有意に異ならなかったという点で、好中球輸送におけるS1P4の役割を実証した。対照的に、S1PリアーゼおよびS1P4の両方を欠くマウス（Sgpl1-/-S1pr4-/-）は、単一変異体Sgpl1-/-マウスよりも血中好中球数および血清炎症誘発性サイトカインが有意に低かった（Allende et al. 2011）。これらのデータは、好中球輸送におけるS1P4受容体に関与していることを示唆しており、PBCの進行における好中球の移動を促進するIL-33の役割を示唆する、関連する所与の報告である可能性がある（Sun et al. 2014）。S1P2相互作用の回避は、おそらく胆管細胞上のS1P2受容体の共役胆汁酸調節によって引き起こされる、胆管癌（CCA）のS1P2調節間の報告されたリンクにより重要である（Liu et al 2014）。S1P2受容体の阻害ではなく、S1P1受容体の阻害が、ラット肝細胞の胆汁酸塩（グリコケノデオキシコール酸）誘発アポトーシスを減少させることが示されており、PBCの潜在的な治療効果を示す（Karimian et al., Biochim Biophys Acta. 2013 Dec; 1832(12): 1922-9）。さらに、S1P1が肝線維症を促進するプロセスに関与している可能性が報告されており、S1P1経路の遮断が肝線維症の軽減に役立つ可能性が示唆されている（Yang L et al., J Hepatol. 2013 Jul; 59(1): 114-23）。したがって、S1P1、S1P4、およびS1P5受容体の

10

20

30

40

50

調節は、PBCを治療するための標的プロファイルを表す。

しかしながら、現在市販されているか、または臨床開発中のS1Pモジュレーターのうち多くは、慢性投与により肝臓トランスアミナーゼが上昇する兆候を示していると報告されている。例えば、肝臓酵素の上昇は、GILENYA（フィンゴリモド）、シボニモド、ボネシモド、GSK2018682、およびオザニモドで見られた（Gergely et al., British J of Pharm 2012; 167:1035-1047; D'Ambrosio et al., Therapeutic Advances in Chronic Disease 2016; 7(1):18-33; Cohen et al., 32nd Congress of ECTRIMS 2016 Sep 14-17; Xu et al., Am College of Clinical Pharm 2014; 3(3):170-178）。実際、GILENYA（フィンゴリモド）の製品ラベルには、肝臓への影響に関する警告および注意事項が含まれている。さらに、一般的な肝障害の影響と共に（肝トランスアミナーゼの上昇によって証明されるように）、PBCを有する患者における薬物代謝酵素活性の低下の病態生理学的兆候がある（Reshetnyak, World J of Gastroenterology 2015 July 7; 21(25):7683-7708）。そのため、肝機能障害を有する患者集団におけるS1Pモジュレーターの安全性は不明である。

PBCを有する患者における化合物1を評価した概念実証臨床試験を本明細書に開示する。化合物1は、S1P1、S1P4、およびS1P5の全体的な選択的活性化、および肝機能障害を有する個体への安全な投与の可能性を示しているため、PBCを有する個体の治療のために大いに必要とされる選択肢を表す。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2010/011316号

【特許文献2】国際公開第2011/094008号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Chun et al., Pharmacological Reviews, 54:265-269, 2002

【非特許文献2】Buzard: D. J., et al., ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 1313-1317

【非特許文献3】Brinkmann V., Nat Rev Drug Discov 2010 November; 9(11):883-97

【非特許文献4】Karimian et al., Biochim Biophys Acta. 2013 Dec; 1832(12):1922-9

【非特許文献5】Yang L et al., J Hepatol. 2013 Jul; 59(1):114-23

【非特許文献6】Gergely et al., British J of Pharm 2012; 167:1035-1047

【非特許文献7】D'Ambrosio et al., Therapeutic Advances in Chronic Disease 2016; 7(1):18-33

【非特許文献8】Cohen et al., 32nd Congress of ECTRIMS 2016 Sep 14-17

【非特許文献9】Xu et al., Am College of Clinical Pharm 2014; 3(3):170-178

【非特許文献10】Reshetnyak, World J of Gastroenterology 2015 July 7; 21(25):7683-7708

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

その様々な実施形態では、本発明は、とりわけ、治療有効量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、原発性胆汁性胆管炎(PBC)の治療を、それを必要とする個体において行う方法を対象とする。いくつかの実施形態では、原発性胆汁性胆管炎(PBC)は原発性胆汁性肝硬変である。

【0010】

他の実施形態では、本発明は、原発性胆汁性胆管炎(PBC)の治療のための医薬品の製造における、(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用を対象とする。

【0011】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量のウルソデオキシコール酸(UDCA)で以前に治療されていた。

【0012】

いくつかの実施形態では、個体は、現在、治療有効量のウルソデオキシコール酸(UDCA)で治療されている。

【0013】

いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、少なくとも6か月間実質的に同じ量(安定した用量)である。

【0014】

いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、少なくとも3か月間実質的に同じ量(安定した用量)である。

【0015】

いくつかの実施形態では、個体は、以前、ウルソデオキシコール酸(UDCA)で治療されており、個体は、UDCAに対して不十分な反応を示した。

【0016】

いくつかの実施形態では、個体は、個体についてアルカリフォスフェート(ALP) > 1.67 × 正常上限(ULN)によって決定される、UDCAに対する不十分な反応を示した。

【0017】

いくつかの実施形態では、個体は、UDCAによる6か月の治療後、不十分な反応を示した。

【0018】

いくつかの実施形態では、個体は、UDCAによる6か月の治療後の不十分な反応およびアルカリフォスフェート(ALP) > 1.67 × 正常上限(ULN)を示した。

【0019】

いくつかの実施形態では、UDCAの治療用量は、少なくとも13 mg/kg/日であった。

【0020】

いくつかの実施形態では、個体は、
抗ミトコンドリア抗体(AMA)力価 > 1:40、
少なくとも6か月間のアルカリフォスフェート(ALP) > 1.5 × ULN、および
PBCと一致する肝生検所見からなる群から選択される少なくとも1つの原発性胆汁性胆管炎診断基準を有する。

【0021】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、個体は、
抗ミトコンドリア抗体（A M A）力価 $> 1 : 40$ 、
少なくとも6か月間のアルカリフォスフェート（A L P） $> 1.5 \times \text{ULN}$ 、および
P B Cと一致する肝生検所見からなる群から選択される少なくとも2つの原発性胆汁性
胆管炎診断基準を有する。

【0022】

いくつかの実施形態では、個体は、
A L P $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
A L T および A S T $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比（I N R） $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、および
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ （ $133 \mu\text{mol/L}$ ）からなる群から選択され
る基準のうちの少なくとも1つを有する。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、個体は、
A L P $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
A L T および A S T $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< \text{ULN}$ 、
国際標準比（I N R） $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、および
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ （ $133 \mu\text{mol/L}$ ）からなる群から選択され
る基準のうちの少なくとも1つを有する。

20

【0024】

いくつかの実施形態では、個体は、掻痒、疲労、骨粗鬆症、ビタミン欠乏症、ドライアイ
および/または口腔乾燥、門脈圧亢進症、ならびに疼痛からなる群から選択される少な
くとも1つの追加の症状を有する。

【0025】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、
水和物、もしくは溶媒和物は経口投与される。

【0026】

いくつかの実施形態では、化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もし
くは溶媒和物は、経口投与に好適なカプセルまたは錠剤として製剤化される。

30

【0027】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量の化合物1を投与する前に化合物1の滴
定用量を投与され、滴定用量は、治療有効量の化合物1未満である。

【0028】

いくつかの実施形態では、滴定用量は、約 2 mg 未満の化合物1である。

【0029】

いくつかの実施形態では、個体のバイタルサインおよび/または心電図に有意な変化が
なくなるまで滴定用量を維持する。

40

【0030】

いくつかの実施形態では、個体における脈拍数 55 bpm 、収縮期血圧（S B P）
 90 、および拡張期血圧（D B P） 55 mmHg まで滴定用量が維持される。

【0031】

いくつかの実施形態では、滴定用量は、治療有効量の化合物1を投与する前に14日以
下の間維持される。

【0032】

いくつかの実施形態では、滴定用量は、第1の滴定用量および第2の滴定用量を含み、
第1の滴定用量は第2の滴定用量未満であり、各滴定用量は治療有効量の化合物1未満で
ある。

【0033】

50

いくつかの実施形態では、第 1 の滴定用量は、約 1 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、第 2 の滴定用量は、約 1 . 5 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、第 1 の滴定用量は、約 1 m g の化合物 1 に相当する量であり、第 2 の滴定用量は、約 1 . 5 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、第 1 の滴定用量は、第 2 の滴定用量を投与する前に 7 日以下の間維持される。

10

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、第 2 の滴定用量は、治療有効量の化合物 1 を投与する前に 7 日以下の間維持される。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 1 . 0 m g ~ 約 5 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 2 m g の化合物 1 に相当する量である。

20

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1、化合物 1 のカルシウム塩、および化合物 1 の L - アルギニン塩から選択される。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の L - アルギニン塩である。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の L - アルギニン塩の無水の非溶媒和結晶形である。

30

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の非溶媒和 L - アルギニン塩の結晶性自由板晶癖である。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の無水の非溶媒和結晶形である。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、本方法は、抗ヒスタミン（ジフェンヒドラミン）、コレステラミン（クエストラン、p r e v a l i t e）、リファンピン、オピオイド拮抗薬（ナロキソン）、ピロカルピン（イソプトカルピン、サラジェン）、セビメリン（エボザック）、カルシウムならびに / またはビタミン D サプリメント、およびビタミン A、D、E および / もしくは K サプリメントからなる群から選択される治療有効量の化合物と組み合わせ、化合物 1、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することをさらに含む。

40

【 0 0 4 6 】

本発明のいくつかの実施形態は、原発性胆汁性胆管炎（P B C）の治療のために一定期間にわたって薬剤の投与量を変更するレジメンの順守を可能にする滴定パッケージであって、薬剤が、（R）- 2 - （7 - （4 - シクロペンチル - 3 - （トリフルオロメチル）ペンジルオキシ）- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル）酢酸（化合物 1）またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物であり、パッケ

50

ージが、

化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物の 1 つ以上の用量を含む第 1 の日数単位の医薬組成物であって、各用量が約 1 . 5 m g 以下の化合物 1 に相当する量である、第 1 の日数単位の医薬組成物を含み、

標準用量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む第 2 の日数単位の医薬組成物が、約 1 . 0 ~ 約 2 . 5 m g の化合物 1 に相当する量である、滴定パッケージに関する。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、第 1 の日数単位の用量は、約 1 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、第 1 の日数単位の用量は、約 1 . 5 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、第 2 の日数単位の用量は、約 2 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、第 1 の日数単位の用量は、約 1 m g または 1 . 5 m g の化合物 1 に相当する量であり、第 2 の日数単位の用量は、約 2 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態は、任意の前述の実施形態による滴定パッケージと、原発性胆汁性胆管炎 (P B C) の治療を必要とする個体に薬剤を投与することを示す説明書と、を含むキットに関する。

【 0 0 5 2 】

本明細書に開示される本発明のこれらおよび他の態様は、特許開示が進むにつれてより詳細に記載されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 3 】

【図 1】化合物 1 の L - アルギニン塩の P X R D パターンオーバーレイを示し、これは、球晶と比較して板の結晶化度が高いことを示す、板と球晶との間のピーク強度の違いを示している。また、板に対する低いサンプル関連バックグラウンド散乱 (すなわち、アモルフラスハローの寄与が低い) も示されている。しかしながら、板および球晶は、同じ結晶相を示すことが観察されている。

【図 2】スクリーニング、治療のための手順および受診のスケジュール、ならびに実施例 2 に記載される臨床試験に関連する個体のためのフォローアップ期間を示す。

【図 3】実施例 2 に記載される臨床研究に関係する個体についてのスクリーニング期間に対する手順および受診のスケジュールを示す。

【図 4】実施例 2 に記載される臨床研究に関係する個体についての治療期間 (パート 1) に対する手順および受診のスケジュールを示す。

【図 5】実施例 2 に記載される臨床研究に関係する個体についての治療期間 (パート 2) に対する手順および受診のスケジュールを示す。

【図 6】実施例 2 に記載される臨床研究に関係する個体についてのフォローアップ期間の手順および受診のスケジュールを示す。

【図 7】(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) の L - アルギニン塩のコア錠剤の調製のためのフローチャートを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 4 】

図 2 ~ 6 に見られる脚注および略語を以下に提供する。

10

20

30

40

50

A E : 有害事象、A L P : アルカリホスファターゼ、C 4 : 7 アルファ - ヒドロキシ - 4 - コレステン - 3 - オン、E C G : 心電図、E O S : 調査終了、E O T : 治療の終了、E W D : 早期離脱、F U : フォローアップ、H B s A g : B 型肝炎表面抗原、H C V : C 型肝炎ウイルス、H I V : ヒト免疫不全ウイルス、P K : 薬物動態学、P M L : 進行性多巣性白質脳症、p S S : 原発性シェーグレン症候群、T B : 結核。

【 0 0 5 5 】

^a 1 日目および 2 週目から利用可能な P K および安全性データに基づいて 1 m g の用量レベルに耐える用量漸増を有する患者について、1 4 週目の受診は、これらの用量を増やした患者に対してのみ行われるであろう。

【 0 0 5 6 】

¹ 暫定的 / 短縮された身体検査のみ。

【 0 0 5 7 】

² P K の血液サンプルは、投与前 4 5 分まで、1 日目および 2 週目については投与後 2、4、6、および 8 時間で、任意選択的に、2 週目に投与後 1 2 および / または 2 4 時間で収集されるであろう。1 2 週目 : 患者が増量しない場合、投与前のサンプルが採取されるであろう。患者の用量が 1 日 2 m g に増えた場合、投与前、投与後 6 時間および 8 時間のサンプルが収集されるであろう。1 4 週目 : 患者が 2 m g の 1 日用量を服用している場合、投与前ならびに投与後 2、4、6、8、および任意選択的に 1 2 および / または 2 4 時間のサンプルが収集されるであろう。2 4 週目 : すべての患者は、2 4 週目の受診中にそれらの最後の用量の約 2 4 時間後に P K サンプルを収集し、それらの最後の用量の 7 2 時間 ~ 1 週間の間に 2 つの任意選択的な時点を設定する。1 日目および 2 週目のデータは、1 2 週目でのエトラスモドの潜在的な用量増加のガイダンスを提供するであろう。

【 0 0 5 8 】

³ バイタルサインおよび 1 2 誘導 E C G は、クリニックで投与後少なくとも 8 時間にわたって、1 日目 / ベースラインおよび 2 週目に 1 時間ごとに記録されるであろう。1 2 週目および 1 4 週目に、用量増加を有する患者については、クリニックでの投与後少なくとも 8 時間まで、バイタルサインおよび E C G モニタリングを 1 時間ごとに行うであろう。1 2 週目には、用量増加を有しない患者について、投与前に E C G モニタリングが行われるであろう。残りの臨床受診 (4、8、1 6、2 0、および 2 4 週目) については、バイタルサインおよび 1 2 誘導心電図が投与前に記録されるであろう。2 4 時間ホルターモニターは、投与の 2 4 時間前から、1 日目および 1 2 週目に投与後 2 4 時間にわたって行われるであろう (投与量の増加が発生した場合)。典型的には、3 日間の記録である 1 日目に取得された治療の前の E C G を除き、すべての安全 E C G が単一のトレースとして取得されるであろう。

【 0 0 5 9 】

⁴ すべての女性患者について、1 日目に尿計深棒妊娠テストが必要とされ、他のすべての指定受診について血清 h C G テストが必要とされる。

【 0 0 6 0 】

⁵ 用量漸増の最初の 1 2 週間について、耐性があれば個々の患者に 1 m g を 1 日 1 回投与し、続いて 1 2 週目に 2 m g を 1 日 1 回投与するであろう。残りの研究の間、投与量は 1 日 1 回 2 m g で維持されるべきである。

【 0 0 6 1 】

⁶ F S H - 閉経後の状態を確認するために女性のみ。

【 0 0 6 2 】

⁷ スクリーニングで異常な結果を有する患者に対して。

【 0 0 6 3 】

⁸ 2 週間のフォローアップ時に、末梢リンパ球の絶対数がベースライン値の少なくとも 8 0 % に回復していないか、または正常範囲に到達していない場合、患者は末梢リンパ球の絶対数が少なくともこれらの値まで回復するまで、毎週 C B C テストに戻らなければならない。A E : 有害事象、A L P : アルカリホスファターゼ、C 4 : 7 アルファ - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ - 4 - コレステレン - 3 - オン、ECG：心電図、EOS：調査終了、EOT：治療の終了、EWD：早期離脱、FU：フォローアップ、HBsAg：B型肝炎表面抗原、HCV：C型肝炎ウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PK：薬物動態学、PML：進行性多巣性白質脳症、pSS：原発性シェーグレン症候群、TB：結核。

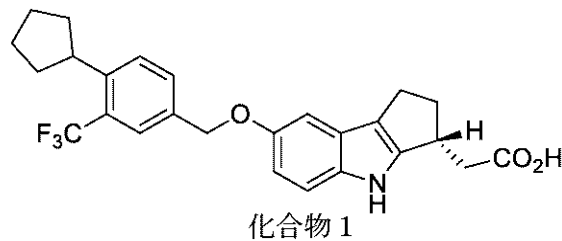
[発明を実施するための形態]

【 0064 】

本開示は、とりわけ、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与することを含む、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療を、

10

【 化 1 】



【 0065 】

他の実施形態では、本発明は、個体における原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療のための医薬品の製造における、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用を対象とする。

20

【 0066 】

他の実施形態では、本発明は、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療に使用するための、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を対象とする。

30

【 0067 】

他の実施形態では、本発明は、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療のために一定期間にわたって薬剤の投与量を変更するレジメンの順守を可能にするための滴定パッケージであって、薬剤が、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物であり、パッケージが、

化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物の 1 つ以上の用量を含む第 1 の日数単位の医薬組成物であって、各用量が約 1 . 5 mg 以下の化合物 1 に相当する量である、第 1 の日数単位の医薬組成物を含み、

40

標準用量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む第 2 の日数単位の医薬組成物が、約 1 . 0 ~ 約 2 . 5 mg の化合物 1 に相当する量である、滴定パッケージに関する。

【 0068 】

化合物 1 および化合物 1 の L - アルギニン塩の調製のための特定のプロセスは、以前に記載されており、WO 2010 / 011316 および WO 2011 / 094008 を参照されたい。加えて、化合物 1 の L - アルギニン塩の新規結晶性板晶は以前に記載されており、本明細書では「化合物 1 の非溶媒和 L - アルギニン塩の結晶性自由板晶」と呼ばれており、WO 2016 / 209809 を参照されたい。

50

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、原発性胆汁性肝硬変に進行した原発性胆汁性胆管炎の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、原発性胆汁性肝硬変の予防のためのものである。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、原発性胆汁性肝硬変への遅延進行のためのものである。

【 0 0 7 0 】

以下は略語のリストである：ACS（急性冠症候群）、ADL（日常生活の活動）、AE（有害事象）、ALP（アルカリホスファターゼ）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ（SGPT））、AMA（抗ミトコンドリア抗体）、ANA（抗核抗体）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（SGOT））、AV（房室）、bpm（1分あたりの心拍数）、CBC（完全な血球数）、CFR（連邦規則集）、CI（信頼区間）、CRF（ケースレポートフォーム）、CRP（C反応性タンパク質）、CRO（契約研究機関）、D（日）、DILI（薬物誘発性肝障害）、ECG（心電図）、ED50（最大線量の半分）、eGFR（推定糸球体濾過率）、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）、EOS（調査終了）、EOT（治療終了）、FDA（食品医薬品局）、FEV1（強制呼気量）、FU（フォローアップ）、FVC（強制肺活量）、GCP（臨床試験実施基準）、GGT（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ）、HBsAg（B型肝炎表面抗原）、hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）、HCV（C型肝炎ウイルス）、HREC（人事倫理委員会（AUS））、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）、HR（心拍数）、ICH（国際調和会議）、ICF（インフォームドコンセントフォーム）、IEC（独立倫理委員会）、IND（治験薬）、IRB（治験審査委員会）、INR（国際標準化比率）、ホルモン放出システム）、IUD（子宮内避妊器具）、IUS（ホルモン放出システム）、kg（キログラム）、LDH（乳酸脱水素酵素）、L（リットル）、MCH（平均赤血球ヘモグロビン）、MCV（平均赤血球容積）、MedDRA（規制活動のための医療辞書）、mg（ミリグラム）、MI（心筋梗塞）、NK（ナチュラルキラー）、NOAEL（副作用レベルは観察されない）、OTC（店頭）、PBC（末梢性胆汁性胆管炎）、PBL（末梢血液リンパ球）、PD（薬理学）、PFT（肺機能検査）、PGA（医師のグローバル評価）、PI（主任研究員）、PK（薬物動態学）、p.o.（経口で（経口））、PRO（患者が結果を報告）、pSS（原発性シェーグレン症候群）、PVG（医薬品安全性監視）、q.d.（quaque die（1日1回））、SAP（統計分析計画）、S1P（スフィンゴシン1-リン酸）、SAE（重篤な有害事象）、SBP（収縮期血圧）、SD（標準偏差）、sec（秒）、SOP（複数可）（標準操作手順（複数可））、t1/2（排出半減期）、tmax（最大血漿濃度に到達するまでの時間の中央値）、TBUT（涙液層破壊時間）、TIA（一過性虚血性発作）、UDCA（ウルソデオキシコール酸）、ULN（通常の上限）、VS（バイタルサイン）、VZV（水痘帯状疱疹ウイルス）、WBC（白血球）、WHO（世界保健機関）、およびWHODRUG（世界保健機関の薬物辞書）。

【 0 0 7 1 】

化合物 1 の結晶 L - アルギニン塩

(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸の L - アルギニン塩の結晶性自由板晶癖または結晶性自由板晶癖の調製に有用な形態およびプロセスは、WO2016/209809に記載されている。板は、新規合成方法から発見され、薄い六角形状の板であり、板の2つの反対側が他の側よりも長い（すなわち、細長い六角形板）ことが示された。しかしながら、板の薄い特徴のため、完全な切れ目のない板はほとんど見られない。代わりに、一般的に観察されるのは、薄い六角形状の板の大きな破片～小さな破片である。顕微鏡法は、2つの結晶晶癖または形態を区別するためのより有用な技術の1つであることは当業者に理解されている。これは、化合物 1 の L - アルギニン塩の場合と同様に、2つ以上の形態が同じまたは実質的に同じ結晶相に関連し

ている場合に特に有用である。以前に調製された晶癖の P X R D パターン（すなわち、W O 2 0 1 1 / 0 9 4 0 0 8）と W O 2 0 1 6 / 2 0 9 8 0 9 に記載されているように調製された板の晶癖（すなわち、図 1、球晶と板との間の P X R D オーバーレイを参照されたい）とを比較すると、2つの P X R D パターンは同じかまたは実質的に同じであったため、2つの晶癖は同じ結晶相を表していると観察された。

【0072】

2つの晶癖は同じかまたは実質的に同じ P X R D パターンを明らかにしたが、実質的に高いピーク強度およびさらに低いサンプル関連のバックグラウンド散乱（すなわち、アモルファスハローの寄与が低い）によって示されるように、板晶癖に対して高度の結晶性が観察された。サンプルサイズおよびサンプル調製は、ピーク強度およびサンプル関連のバックグラウンド散乱に影響を与える可能性があり、2つの晶癖は同じ結晶相を共有するため、P X R D は2つの晶癖の間を区別するための最も適切なテスト方法とは見なされない場合がある。しかしながら、P X R D では、2つの晶癖が同じ結晶相を有するか、または異なる結晶相を有するかの判断を可能にする。様々な晶癖を判断するために、顕微鏡検査は、より有用な方法のうちの1つである。したがって、当業者であれば、晶癖について顕微鏡写真をレビューし、晶癖を容易に判断することができるであろう。

10

【0073】

当該技術分野で認められている技術に加えて、特定の表面を使用して、自由板などの晶癖を特徴付けることもできる。したがって、本発明で開示されている比表面積値は、B E T（ブルナウアー、エメットおよびテラー）理論に基づく比表面積分析技術の手段によって得られたものであり、これは気体分子の物理吸着を測定する手段による固体の表面積の計算について当該技術分野で知られている広く認められた理論である（Brunauer, S.; Emmett, P. H.; and Teller, E.; J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 309を参照されたい）。具体的には、本発明で測定される比表面積値は、77.3 Kで0.05~0.3（P/P₀）の範囲内の異なる相対圧力（P/P₀）で加重量の固体により吸着される窒素ガス分子の量を測定することによって得られるB E T表面積プロットから計算された。ガス分子の吸着の測定は、以下の実施例3に記載の特徴を有するMicromeritics（商標）TriStar II B E T表面分析器の手段によって実施された。すなわち、吸着測定のために窒素ガスを使用した。各分析のためのサンプルは、真空下（すなわち、100 mm Hg）で960分間、25で脱気した。窒素の吸着の測定は、約0.05~約0.30の範囲内に十分に分散された11個の相対圧力（P/P₀）で77.3 Kで測定された（すなわち、約738 mm Hg ~ 約743 mm Hgの範囲の測定時の飽和圧力に対する、約36 mm Hg ~ 約223 mmの範囲の11個の絶対圧力）。

20

30

【0074】

本発明の一態様は、本明細書に記載されるような（R）-2-（7-（4-シクロペンチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル）酢酸のL-アルギニン塩の新規結晶板形態に関する。

【0075】

本発明の一態様は、（R）-2-（7-（4-シクロペンチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル）酢酸のL-アルギニン塩の結晶性自由板晶癖に関する。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2に関して、8.2° ± 0.2°、16.4° ± 0.2°、および20.5° ± 0.2°にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2に関して、8.2° ± 0.2°、20.5° ± 0.2°、および24.6° ± 0.2°にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2に関して、8.2° ± 0.2°、16.4° ± 0.2°、20.5° ± 0.2°、および24.6°

50

$\pm 0.2^\circ$ でピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。

【0077】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 205.0 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 205.0 ~ 208.1 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 205.5 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 206.0 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 206.5 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 205.5 ~ 208.1 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 206.5 ~ 208.1 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 / 分のスキャン速度で 207.0 ~ 208.1 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。

10

20

30

40

【0078】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、30% RH ~ 90% RH の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、90% RH で約 0.3% 重量以下増加する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、30% RH ~ 90% RH の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、90% RH で約 0.2% 重量以下増加する。

【0079】

本発明の一態様は、約 $0.05 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.1 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.15 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.2 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.25 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.35 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.4 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.45 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.55 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $0.65 \text{ m}^2/\text{g}$ 、または約 $0.7 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $2.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $3.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $3.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $4.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $5.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $5.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $6.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $6.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $7.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $7.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $8.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $8.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、約 $9.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、または約 $9.5 \text{ m}^2/\text{g}$ の BET 比表面積を有する (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸の L - アルギニン塩の結晶性自由板晶癖に関する。

【0080】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.1 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.1 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ /

50

$g \sim 約 4.0 m^2 / g$ の B E T 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、 $約 0.3 m^2 / g \sim 約 3.0 m^2 / g$ の B E T 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、 $約 0.4 m^2 / g \sim 約 2.0 m^2 / g$ の B E T 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、 $約 0.5 m^2 / g \sim 約 1.8 m^2 / g$ の B E T 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、 $約 0.6 m^2 / g \sim 約 1.6 m^2 / g$ の B E T 比表面積を有する。

【0081】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10^\circ C / 分$ のスキャン速度で $205.0^\circ C \sim 208.5^\circ C$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および / または

3) $30\% RH \sim 90\% RH$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、 $90\% RH$ で $約 0.3\%$ 重量以下増加する。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10^\circ C / 分$ のスキャン速度で $206.5^\circ C \sim 208.5^\circ C$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および / または

3) $30\% RH \sim 90\% RH$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、 $90\% RH$ で $約 0.3\%$ 重量以下増加する。

20

【0083】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10^\circ C / 分$ のスキャン速度で $205.5^\circ C \sim 208.5^\circ C$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および / または

3) $30\% RH \sim 90\% RH$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、 $90\% RH$ で $約 0.2\%$ 重量以下増加する。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10 / 分$ のスキャン速度で $207.1 \sim 208.1$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および / または

3) $30\% RH \sim 90\% RH$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、 $90\% RH$ で $約 0.2\%$ 重量以下増加する。

40

【0085】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) $10^\circ C / 分$ のスキャン速度で $205.0^\circ C \sim 208.5^\circ C$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および / または

2) $30\% RH \sim 90\% RH$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、 $90\% RH$ で $約 0.3\%$ 重量以下増加する。

【0086】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) $10^\circ C / 分$ のスキャン速度で $206.5^\circ C \sim 208.5^\circ C$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および / または

2) $30\% RH \sim 90\% RH$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルを

50

有し、結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.3%重量以下増加する。

【0087】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 10°C/分のスキャン速度で205.5°C~208.5°Cの外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および/または

2) 30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分吸着(DMS)プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.2%重量以下増加する。

【0088】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 10°C/分のスキャン速度で207.1°C~208.1°Cの外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、および/または

2) 30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分吸着(DMS)プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.2%重量以下増加する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2) に関して、8.2°±0.2°、16.4°±0.2°、および20.5°±0.2°にピークを含む粉末X線回折パターン、

2) 10°C/分のスキャン速度で205.0°C~208.5°Cの外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) 30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分吸着(DMS)プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.3%重量以下増加する、動的水分吸着(DMS)プロファイル、および/または

4) 約0.1m²/g~約5.0m²/gのBET比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2) に関して、8.2°±0.2°、20.5°±0.2°、および24.6°±0.2°にピークを含む粉末X線回折パターン、

2) 10°C/分のスキャン速度で205.5°C~208.5°Cの外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) 30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分吸着(DMS)プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.3%重量以下増加する、動的水分吸着(DMS)プロファイル、および/または

4) 約0.1m²/g~約4.0m²/gのBET比表面積を有する。

【0089】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2) に関して、8.2°±0.2°、20.5°±0.2°、および24.6°±0.2°にピークを含む粉末X線回折パターン、

2) 10°C/分のスキャン速度で205.5°C~208.5°Cの外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) 30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分吸着(DMS)プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.3%重量以下増加する、動的水分吸着(DMS)プロファイル、および/または

4) 約0.3m²/g~約3.0m²/gのBET比表面積を有する。

【0090】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2) に関して、8.2°±0.2°、16.4°±0.2°、20.5°±0.2°、および24.6°±0.2°にピークを含む粉末X線回折パターン、

2) 10°C/分のスキャン速度で205.5°C~208.5°Cの外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) 30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分吸着(DMS)プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.3%重量以下増加する、動的水分吸着(DMS)プロファイル、および/または

4) 約 $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の B E T 比表面積を有する。

【0091】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10^\circ\text{C}/\text{分}$ のスキャン速度で $206.5^\circ\text{C} \sim 208.5^\circ\text{C}$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) $30\% \text{RH} \sim 90\% \text{RH}$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、 $90\% \text{RH}$ で約 0.3% 重量以下増加する、動的水分収着 (DMS) プロファイル、および / または

4) 約 $0.4 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の B E T 比表面積を有する。

【0092】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10^\circ\text{C}/\text{分}$ のスキャン速度で $206.5^\circ\text{C} \sim 208.1^\circ\text{C}$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) $30\% \text{RH} \sim 90\% \text{RH}$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、 $90\% \text{RH}$ で約 0.2% 重量以下増加する、動的水分収着 (DMS) プロファイル、および / または

4) 約 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $1.8 \text{ m}^2/\text{g}$ の B E T 比表面積を有する。

【0093】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10^\circ\text{C}/\text{分}$ のスキャン速度で $205.5^\circ\text{C} \sim 208.1^\circ\text{C}$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) $30\% \text{RH} \sim 90\% \text{RH}$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、 $90\% \text{RH}$ で約 0.2% 重量以下増加する、動的水分収着 (DMS) プロファイル、および / または

4) 約 $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ の B E T 比表面積を有する。

【0094】

いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、

1) 2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターン、

2) $10^\circ\text{C}/\text{分}$ のスキャン速度で $207.1^\circ\text{C} \sim 208.1^\circ\text{C}$ の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレース、

3) $30\% \text{RH} \sim 90\% \text{RH}$ の吸着相を有する動的水分収着 (DMS) プロファイルであって、当該結晶性自由板晶癖は、 $90\% \text{RH}$ で約 0.2% 重量以下増加する、動的水分収着 (DMS) プロファイル、および / または

4) 約 $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $1.6 \text{ m}^2/\text{g}$ の B E T 比表面積を有する。

【0095】

本発明の一態様は、2 に関して、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸の L - アルギニン塩の結晶性自由板晶癖に関する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関し

10

20

30

40

50

て、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ でピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $37.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。

10

【0096】

本発明の一態様は、毎分10 でスキャンしたときに205.0 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸のL-アルギニン塩の結晶性自由板晶癖に関する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 /分のスキャン速度で205.0 ~ 208.1 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 /分のスキャン速度で205.5 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 /分のスキャン速度で206.0 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 /分のスキャン速度で206.5 ~ 208.5 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、10 /分のスキャン速度で207.0 ~ 208.1 の外挿開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ でピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $37.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末X線回折パターンを有する。

20

30

40

【0097】

本発明の一態様は、30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分収着(DMS)プロファイルであって、結晶性自由板晶癖は、90%RHで約0.3%重量以下増加する、動的水分収着(DMS)プロファイルを有する(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸のL-アルギニン塩の結晶性自由板晶癖に関する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、30%RH~90%RHの吸着相を有する動的水分収着(DMS)プロファイルを有し、結晶性自由板晶癖は、90%RH

50

で約 0.2 % 重量以下増加する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ でピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $37.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。

【0098】

本発明の一態様は、約 $0.1 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $5.0 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸の L - アルギニン塩の結晶性自由板晶癖に関する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.1 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.3 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.5 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.6 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $4.0 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.3 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $3.0 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $2.0 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.5 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $1.8 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、約 $0.6 \text{ m}^2 / \text{g}$ ~ 約 $1.6 \text{ m}^2 / \text{g}$ の BET 比表面積を有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ でピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶性自由板晶癖は、2 に関して、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $37.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。

【0099】

特定の実施形態

その様々な実施形態では、本発明は、とりわけ、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療を、それを必要とする個体において行う方法を対象とする。

【0100】

他の実施形態では、本発明は、個体における原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療のた

めの医薬品の製造における、(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用を対象とする。

【0101】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量のウルソデオキシコール酸(UDCA)で以前に治療されていた。

【0102】

いくつかの実施形態では、個体は、現在、治療有効量のウルソデオキシコール酸(UDCA)で治療されている。

【0103】

いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは約10~20mg/kg/日である。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは約13~15mg/kg/日である。

【0104】

いくつかの実施形態では、化合物1と共に投与される場合、治療有効量のUDCAは減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、15mg/kg/日未満に減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、13mg/kg/日未満に減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、500mg未満に減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、投与あたり500mg未満に減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、250mg未満に減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、投与あたり250mg未満に減少される。いくつかの実施形態では、UDCAの投与頻度が減少される。いくつかの実施形態では、UDCAの投与は4回の分割用量に減少される。いくつかの実施形態では、UDCAの投与は3回の分割用量に減少される。いくつかの実施形態では、UDCAの投与は2回の分割用量に減少される。いくつかの実施形態では、UDCAは1日4回投与される。いくつかの実施形態では、UDCAは1日3回投与される。いくつかの実施形態では、UDCAは1日2回投与される。

【0105】

いくつかの実施形態では、UDCAと共に投与される場合、治療有効量の化合物1は減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物1は、2mg未満に減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物1は、1.5mg未満に減少される。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物1は、1mg未満に減少される。いくつかの実施形態では、化合物1の投与頻度が減少される。いくつかの実施形態では、化合物1は1日1回投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は1日おきに投与される。

【0106】

いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、約100mg~約1000mgである。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、約250mg~約500mgである。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、約100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、または1000mgである。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、約250mgである。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、約500mgである。

【0107】

いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、2~10回の分割用量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、2~4回の分割用量で投与され

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、2回の分割用量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、3回の分割用量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、4回の分割用量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、5回の分割用量で投与される。いくつかの実施形態では、UDCAは1日4回投与される。いくつかの実施形態では、UDCAは1日3回投与される。いくつかの実施形態では、UDCAは1日2回投与される。

【0108】

いくつかの実施形態では、治療有効量のUDCAは、少なくとも6か月間実質的に同じ量（安定した用量）である。

【0109】

いくつかの実施形態では、個体は、以前、ウルソデオキシコール酸（UDCA）で治療されており、個体は、UDCAに対して不十分な反応を示した。

【0110】

いくつかの実施形態では、個体は、個体についてアルカリフォスフェート（ALP） $> 1.67 \times$ 正常上限（ULN）によって決定される、UDCAに対する不十分な反応を示した。

【0111】

いくつかの実施形態では、個体は、UDCAによる6か月の治療後、不十分な反応を示した。

【0112】

いくつかの実施形態では、個体は、UDCAによる6か月の治療後の不十分な反応およびアルカリフォスフェート（ALP） $> 1.67 \times$ 正常上限（ULN）を示した。

【0113】

いくつかの実施形態では、UDCAの治療用量は、少なくとも 13 mg/kg/day であった。

【0114】

いくつかの実施形態では、個体は、
抗ミトコンドリア抗体（AMA）力価 $> 1:40$ 、
少なくとも6か月のアルカリフォスフェート（ALP） $> 1.5 \times$ ULN、および
PBCと一致する肝生検所見からなる群から選択される少なくとも1つの原発性胆汁性胆管炎診断基準を有する。

【0115】

いくつかの実施形態では、個体は、
抗ミトコンドリア抗体（AMA）力価 $> 1:40$ 、
少なくとも6か月のアルカリフォスフェート（ALP） $> 1.5 \times$ ULN、および
PBCと一致する肝生検所見からなる群から選択される少なくとも2つの原発性胆汁性胆管炎診断基準を有する。

【0116】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times$ ULN、ただし $< 10 \times$ ULN、
ALTおよびAST $< 5 \times$ ULN、
総ビリルビン $< 1.5 \times$ ULN、
国際標準比（INR） $< 1.2 \times$ ULN、および
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ （ $133 \mu\text{mol/L}$ ）からなる群から選択される基準のうちの少なくとも1つを有する。

【0117】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times$ ULN、ただし $< 10 \times$ ULN、
ALTおよびAST $< 5 \times$ ULN、
総ビリルビン $< \text{ULN}$ 、

10

20

30

40

50

国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、および
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$) からなる群から選択される基準のうちの少なくとも1つを有する。

【0118】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALTおよびAST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000$ 、
血清アルブミン $> 3.4 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離T3およびT4レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$ 、および
Fibros can (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも1つを有する。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALTおよびAST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.0 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離T3およびT4レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$ 、および
Fibros can (登録商標) (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも1つを有する。

20

【0120】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALTおよびAST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.4 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離T3およびT4レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$ 、および
Fibros can (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも2つを有する。

30

40

【0121】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALTおよびAST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.4 \text{ g/dL}$ 、

50

血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$
、および

Fibroscan (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される
基準のうちの少なくとも 2 つを有する。

【0122】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.4 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$
、および

Fibroscan (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される
基準のうちの少なくとも 3 つを有する。

【0123】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.0 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$
、および

Fibroscan (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される
基準のうちの少なくとも 3 つを有する。

【0124】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.4 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$
、および

Fibroscan (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される
基準のうちの少なくとも 4 つを有する。

【0125】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、

血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.0 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$ 、および

Fibros can (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも4つを有する。

【0126】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.4 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$ 、および

Fibros can (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも5つを有する。

【0127】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.0 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$ 、および

Fibros can (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも5つを有する。

【0128】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、
総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ 、
国際標準比 (INR) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、
血小板数 $> 150,000 / \text{mm}^3$ 、
血清アルブミン $> 3.4 \text{ g/dL}$ 、
血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)、
臨床的に有意な遊離 T3 および T4 レベルの変化を有しない、TSH $< 5.0 \text{ mU/L}$ 、および

Fibros can (過渡エラストグラフィ) $< 10 \text{ kPa}$ からなる群から選択される基準のうちの少なくとも6つを有する。

【0129】

いくつかの実施形態では、個体は、
ALP $> 1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $< 10 \times \text{ULN}$ 、
ALT および AST $< 5 \times \text{ULN}$ 、

総ビリルビン < U L N、
 国際標準比 (I N R) < 1 . 2 × U L N、
 血小板数 > 1 5 0 , 0 0 0 / m m ³、
 血清アルブミン > 3 . 0 g / d L、
 血清クレアチニン < 1 . 5 m g / d L (1 3 3 μ m o l / L)、
 臨床的に有意な遊離 T 3 および T 4 レベルの変化を有しない、T S H < 5 . 0 m U / L
 、および

F i b r o s c a n (過渡エラストグラフィ) < 1 0 k P a からなる群から選択される
 基準のうちの少なくとも6つを有する。

【 0 1 3 0 】

10

いくつかの実施形態では、個体は、
 A L P > 1 . 6 7 × U L N、ただし < 1 0 × U L N、
 A L T および A S T < 5 × U L N、
 総ビリルビン < 1 . 5 × U L N、
 国際標準比 (I N R) < 1 . 2 × U L N、
 血小板数 > 1 5 0 , 0 0 0 / m m ³、
 血清アルブミン > 3 . 4 g / d L、
 血清クレアチニン < 1 . 5 m g / d L (1 3 3 μ m o l / L)、
 臨床的に有意な遊離 T 3 および T 4 レベルの変化を有しない、T S H < 5 . 0 m U / L
 、および

20

F i b r o s c a n (過渡エラストグラフィ) < 1 0 k P a からなる群から選択される
 基準のうちの少なくとも7つを有する。

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態では、個体は、
 A L P > 1 . 6 7 × U L N、ただし < 1 0 × U L N、
 A L T および A S T < 5 × U L N、
 総ビリルビン < U L N、
 国際標準比 (I N R) < 1 . 2 × U L N、
 血小板数 > 1 5 0 , 0 0 0 / m m ³、
 血清アルブミン > 3 . 0 g / d L、
 血清クレアチニン < 1 . 5 m g / d L (1 3 3 μ m o l / L)、
 臨床的に有意な遊離 T 3 および T 4 レベルの変化を有しない、T S H < 5 . 0 m U / L
 、および

30

F i b r o s c a n (過渡エラストグラフィ) < 1 0 k P a からなる群から選択される
 基準のうちの少なくとも7つを有する。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態では、個体は、
 A L P > 1 . 6 7 × U L N、ただし < 1 0 × U L N、
 A L T および A S T < 5 × U L N、
 総ビリルビン < 1 . 5 × U L N、
 国際標準比 (I N R) < 1 . 2 × U L N、
 血小板数 > 1 5 0 , 0 0 0 / m m ³、
 血清アルブミン > 3 . 4 g / d L、
 血清クレアチニン < 1 . 5 m g / d L (1 3 3 μ m o l / L)、
 臨床的に有意な遊離 T 3 および T 4 レベルの変化を有しない、T S H < 5 . 0 m U / L
 、および

40

F i b r o s c a n (過渡エラストグラフィ) < 1 0 k P a からなる群から選択される
 基準のうちの少なくとも8つを有する。

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、個体は、

50

A L P > 1 . 6 7 × U L N、ただし < 1 0 × U L N、
A L T および A S T < 5 × U L N、
総ビリルビン < U L N、
国際標準比 (I N R) < 1 . 2 × U L N、
血小板数 > 1 5 0 , 0 0 0 / m m ³、
血清アルブミン > 3 . 0 g / d L、
血清クレアチニン < 1 . 5 m g / d L (1 3 3 μ m o l / L)、
臨床的に有意な遊離 T 3 および T 4 レベルの変化を有しない、T S H < 5 . 0 m U / L
、および

F i b r o s c a n (過渡エラストグラフィ) < 1 0 k P a からなる群から選択される 10
基準のうちの少なくとも 8 つを有する。

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、個体は、
A L P > 1 . 6 7 × U L N、ただし < 1 0 × U L N、
A L T および A S T < 5 × U L N、
総ビリルビン < 1 . 5 × U L N、
国際標準比 (I N R) < 1 . 2 × U L N、
血小板数 > 1 5 0 , 0 0 0 / m m ³、
血清アルブミン > 3 . 4 g / d L、
血清クレアチニン < 1 . 5 m g / d L (1 3 3 μ m o l / L)、 20
臨床的に有意な遊離 T 3 および T 4 レベルの変化を有しない、T S H < 5 . 0 m U / L
、および

F i b r o s c a n (過渡エラストグラフィ) < 1 0 k P a からなる群から選択される
すべての基準を有する。

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施形態では、個体は、
A L P > 1 . 6 7 × U L N、ただし < 1 0 × U L N、
A L T および A S T < 5 × U L N、
総ビリルビン < U L N、
国際標準比 (I N R) < 1 . 2 × U L N、 30
血小板数 > 1 5 0 , 0 0 0 / m m ³、
血清アルブミン > 3 . 0 g / d L、
血清クレアチニン < 1 . 5 m g / d L (1 3 3 μ m o l / L)、
臨床的に有意な遊離 T 3 および T 4 レベルの変化を有しない、T S H < 5 . 0 m U / L
、および

F i b r o s c a n (過渡エラストグラフィ) < 1 0 k P a からなる群から選択される
すべての基準を有する。

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態では、個体は、掻痒、疲労、骨粗鬆症、ビタミン欠乏症、ドライアイ
および / または口腔乾燥、門脈圧亢進症、ならびに疼痛からなる群から選択される少な
くとも 1 つの追加の症状を有する。 40

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、
水和物、もしくは溶媒和物は経口投与される。

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もし
くは溶媒和物は、経口投与に好適なカプセルまたは錠剤として製剤化される。

【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もし
くは溶媒和物は、経口投与に好適な錠剤として製剤化される。 50

【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量の化合物 1 を投与する前に化合物 1 の滴定用量を投与され、滴定用量は、治療有効量の化合物 1 未満である。

【 0 1 4 1 】

いくつかの実施形態では、滴定用量は、約 2 m g 未満の化合物 1 である。

【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態では、個体のバイタルサインおよび / または心電図に有意な変化がなくなるまで滴定用量を維持する。

【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態では、個体における脈拍数 55 b p m、収縮期血圧 (S B P) 90、および拡張期血圧 (D B P) 55 m m H g まで滴定用量が維持される。

【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態では、滴定用量は、治療有効量の化合物 1 を投与する前に 1 4 日以下の間維持される。

【 0 1 4 5 】

いくつかの実施形態では、滴定用量は、第 1 の滴定用量および第 2 の滴定用量を含み、第 1 の滴定用量は第 2 の滴定用量未満であり、各滴定用量は治療有効量の化合物 1 未満である。

【 0 1 4 6 】

いくつかの実施形態では、第 1 の滴定用量は、約 1 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 1 4 7 】

いくつかの実施形態では、第 2 の滴定用量は、約 1 . 5 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 1 4 8 】

いくつかの実施形態では、第 1 の滴定用量は、約 1 m g の化合物 1 に相当する量であり、第 2 の滴定用量は、約 1 . 5 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態では、第 1 の滴定用量は、第 2 の滴定用量を投与する前に 7 日以下の間維持される。

【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、第 2 の滴定用量は、治療有効量の化合物 1 を投与する前に 7 日以下の間維持される。

【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 1 . 0 m g ~ 約 5 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 1 m g ~ 約 2 m g に相当する量である。

【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 1 m g、約 1 . 25 m g、約 1 . 5 m g、約 1 . 75、または約 2 m g に相当する量である。

【 0 1 5 4 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 1 m g または約 2 m g に相当する量である。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 1 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1 . 1 m g、1 . 2 m g、1 . 3 m g、1 . 4 m g、1 . 5 m g、1 . 6 m g、1 . 7 m g、1 . 8 m g、1 . 9 m g、または 2 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1 m g に相当する量の化合物 1 である。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1 . 5 m g に相当する量の化合物 1 である。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、

10

1 m g に相当する量の化合物 1 である。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1 . 5 m g に相当する量の化合物 1 である。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、2 m g に相当する量の化合物 1 である。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1 m g、1 . 5 m g、2 m g、または 5 m g 以下の化合物 1 である。

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1 日 1 回投与される。

20

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、約 2 m g の化合物 1 に相当する量である。

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1、化合物 1 のカルシウム塩、および化合物 1 の L - アルギニン塩から選択される。

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の L - アルギニン塩である。

30

【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の L - アルギニン塩の無水の非溶媒和結晶形である。

【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の非溶媒和 L - アルギニン塩の結晶性自由板晶癖である。

【 0 1 6 4 】

いくつかの実施形態では、化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の無水の非溶媒和結晶形である。

【 0 1 6 5 】

40

いくつかの実施形態では、本方法は、抗ヒスタミン（ジフェンヒドラミン）、コレステラミン（クエストラン、p r e v a l i t e）、リファンピン、オピオイド拮抗薬（ナロキソン）、ピロカルピン（イソプトカルピン、サラジェン）、セビメリン（エボザック）、カルシウムならびに / またはビタミン D サプリメント、およびビタミン A、D、E および / もしくは K サプリメントからなる群から選択される治療有効量の化合物と組み合わせて、化合物 1、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することをさらに含む。

【 0 1 6 6 】

本発明のいくつかの実施形態は、原発性胆汁性胆管炎（P B C）の治療のために一定期間にわたって薬剤の投与量を変更するレジメンの順守を可能にする滴定パッケージであっ

50

て、薬剤が、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ペンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物であり、パッケージが、

化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物の 1 つ以上の用量を含む第 1 の日数単位の医薬組成物であって、各用量が約 1.5 mg 以下の化合物 1 に相当する量である、第 1 の日数単位の医薬組成物を含み、

標準用量の化合物 1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む第 2 の日数単位の医薬組成物が、約 1.0 ~ 約 2.5 mg の化合物 1 に相当する量である、滴定パッケージに関する。

【0167】

いくつかの実施形態では、第 1 の日数単位の用量は、約 1 mg の化合物 1 に相当する量である。

【0168】

いくつかの実施形態では、第 1 の日数単位の用量は、約 1.5 mg の化合物 1 に相当する量である。

【0169】

いくつかの実施形態では、第 2 の日数単位の用量は、約 2 mg の化合物 1 に相当する量である。

【0170】

いくつかの実施形態では、第 1 の日数単位の用量は、約 1 mg または 1.5 mg の化合物 1 に相当する量であり、第 2 の日数単位の用量は、約 2 mg の化合物 1 に相当する量である。

【0171】

いくつかの実施形態は、任意の前述の実施形態による滴定パッケージと、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の治療を必要とする個体に薬剤を投与することを示す説明書と、を含むキットに関する。

【0172】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量の化合物 1 を 1 日 1 回投与される。

【0173】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量の化合物 1 を 1 日 2 回投与される。

【0174】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量の化合物 1 を 1 日 3 回投与される。

【0175】

いくつかの実施形態では、個体は、治療有効量の化合物 1 を 1 日おきに投与される。

【0176】

いくつかの実施形態では、化合物 1 は食物なしで投与される。

【0177】

いくつかの実施形態では、個体は、滴定用量の投与前に肝機能障害を有すると特定されている。

【0178】

いくつかの実施形態は、方法であって、

個体の肝機能を特定することと、

個体が肝機能障害を有する場合、少なくとも 1 回の滴定用量を投与することと、

個体が肝機能障害を有しない場合、滴定用量を投与しないことと、をさらに含む、方法に関する。

【0179】

いくつかの実施形態は、方法であって、個体の肝機能障害が、ビリルビン、アルブミン、総タンパク質、アミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、クレアチニンキナーゼ (CK)、ガンマグルタミルトランスフェ

10

20

30

40

50

ラーゼ (GGT)、またはアルカリホスファターゼ (ALP) から選択される少なくとも 1 つのマーカーについての肝機能テストによって決定される、方法に関する。

【0180】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) による治療を、それを必要とする個体において行う方法であって、

(a) 化合物 1 による治療の前に得られた少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルについて、個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(b) 化合物 1 の治療の前に、少なくとも 1 つのバイオマーカーの所定のレベルに基づいて、個体に化合物 1 を投与するか、または化合物 1 を投与しないことと、を含み、

少なくとも 1 つのバイオマーカーが、(i) 抗 gp210、(ii) 抗 sp100、(iii) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP)、(iv) アラニントランスアミナーゼ (ALT)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、(vi) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、(vii) 抗ミトコンドリア抗体 (AMA)、(viii) ゴルジタンパク質 73 (GP73)、(ix) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C4)、(xi) IgG、および (xii) IgM からなる群から選択される、方法に関する。

【0181】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) による治療を、それを必要とする個体において行う方法であって、

(a) 化合物 1 を個体に投与することと、

(b) 化合物 1 による治療後に得られた少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルについて、個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(c) (i) 少なくとも 1 つのバイオマーカーが、化合物 1 の治療の前に少なくとも 1 つのバイオマーカーについて所定のレベル未満もしくはほぼ等しい場合、化合物 1 の投与を継続すること、または

(ii) 少なくとも 1 つのバイオマーカーが、化合物 1 の治療の前に少なくとも 1 つのバイオマーカーの所定のレベルよりも大きい場合、化合物 1 の投与を中止することと、を含み、

少なくとも 1 つのバイオマーカーが、(i) 抗 gp210、(ii) 抗 sp100、(iii) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP)、(iv) アラニントランスアミナーゼ (ALT)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、(vi) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、(vii) 抗ミトコンドリア抗体 (AMA)、(viii) ゴルジタンパク質 73 (GP73)、(ix) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C4)、(xi) IgG、および (xii) IgM からなる群から選択される、方法に関する。

【0182】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) による治療を、それを必要とする個体において行う方法であって、

(a) 化合物 1 による治療の前に得られた少なくとも 1 つのバイオマーカーの第 1 のレベルについて、個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(b) 化合物 1 を個体に投与することと、

(c) 化合物 1 による前記治療後に得られた少なくとも 1 つのバイオマーカーの第 2 のレベルについて、個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(d) (i) ステップ (c) の少なくとも 1 つのバイオマーカーの第 2 のレベルが、ス

ステップ (a) の少なくとも 1 つのバイオマーカーの対応する第 1 のレベル未満もしくはほぼ等しい場合、化合物 1 の投与を継続すること、または

(i i) ステップ (c) の少なくとも 1 つのバイオマーカーの第 2 のレベルが、ステップ (a) の少なくとも 1 つのバイオマーカーの対応する第 1 のレベルよりも大きい場合、化合物 1 の投与を中止することと、を含み、

少なくとも 1 つのバイオマーカーが、(i) 抗 g p 2 1 0、(i i) 抗 s p 1 0 0、(i i i) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P)、(i v) アラニントランスアミナーゼ (A L T)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T)、(v i) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、(v i i) 抗ミトコンドリア抗体 (A M A)、(v i i i) ゴルジタンパク質 7 3 (G P 7 3)、(v i i i) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C 4)、(x i) I g G、および (x i i) I g M からなる群から選択される、方法に関する。

【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態では、個体は原発性胆汁性胆管炎 (P B C) を有する。

【 0 1 8 4 】

いくつかの実施形態では、個体は、疲労、掻痒、眼の乾燥、および / またはシェーグレン症候群 (S S) を有する。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態では、個体は疲労を有する。

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態では、個体は掻痒を有する。

【 0 1 8 7 】

いくつかの実施形態では、個体は目の乾燥を有する。

【 0 1 8 8 】

いくつかの実施形態では、個体はシェーグレン症候群 (S S) を有する。

【 0 1 8 9 】

いくつかの実施形態では、ステップ (c) の少なくとも 1 つのバイオマーカーの第 2 のレベルは、ステップ (a) の少なくとも 1 つのバイオマーカーの対応する第 1 のレベルよりも、2 % 少ない、5 % 少ない、1 0 % 少ない、1 2 % 少ない、1 5 % 少ない、1 7 % 少ない、2 0 % 少ない、2 2 % 少ない、2 5 % 少ない、3 0 % 少ない、3 5 % 少ない、4 0 % 少ない、4 5 % 少ない、5 0 % 少ない、または > 5 0 % 少ない。

【 0 1 9 0 】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つのバイオマーカーは、(i) 抗 g p 2 1 0、(i i) 抗 s p 1 0 0、(i i i) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P)、(i v) アラニントランスアミナーゼ (A L T)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T)、(v i) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、(v i i) 抗ミトコンドリア抗体 (A M A)、(v i i i) ゴルジタンパク質 7 3 (G P 7 3)、(v i i i) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C 4)、(x i) I g G、および (x i i) I g M からなる群から選択される、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、または 1 2 個のバイオマーカーである。

【 0 1 9 1 】

いくつかの実施形態では、ステップ (c) の少なくとも 1 つのバイオマーカーは、(i) 抗 g p 2 1 0、(i i) 抗 s p 1 0 0、(i i i) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P)、(i v) アラニントランスアミナーゼ (A L T)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T)、(v i) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、(v i i) 抗ミトコンドリア抗体 (A M A)、(v i i i) ゴルジタンパク質 7 3 (G P 7 3)、(v i i i) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C 4)、(x i) I g G、および (x i i) I g M からなる群から選択される、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、または 1 2 個のバイオマーカーである。

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、疲労の治療を、それを必要とする個体において行う方法に関する。

【0193】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、疲労の治療を、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を有する個体において行う方法に関する。

10

【0194】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、掻痒の治療を、それを必要とする個体において行う方法に関する。

【0195】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、掻痒の治療を、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を有する個体において行う方法に関する。

20

【0196】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、眼の乾燥の治療を、それを必要とする個体において行う方法に関する。

【0197】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、眼の乾燥の治療を、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を有する個体において行う方法に関する。

30

【0198】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、シェーグレン症候群 (SS) の治療を、それを必要とする個体において行う方法に関する。

40

【0199】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1)、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、シェーグレン症候群 (SS) の治療を、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を有する個体において行う方法に関する。

【0200】

本発明の一態様は、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール

50

ル - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) による治療を、それを必要とする個体において行う方法であって、

(a) 化合物 1 による治療の前に得られた少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルについて、個体からの 1 つ以上のサンプルを分析することと、

(d) 化合物 1 の投与を変更することと、を含み、

少なくとも 1 つのバイオマーカーが、(i) 抗 gp 2 1 0、(i i) 抗 s p 1 0 0、(i i i) 血清高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P)、(i v) アラニントランスアミナーゼ (A L T)、(v) アスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T)、(v i) ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、(v i i) 抗ミトコンドリア抗体 (A M A)、(v i i i) ゴルジタンパク質 7 3 (G P 7 3)、(v i i i) 胆汁酸、(x) 補体第 4 因子 (C 4)、(x i) I g G、および (x i i) I g M からなる群から選択される、方法に関する。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の投与を変更することは、化合物 1 の量を増やすことを含む。

【0202】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の投与を変更することは、化合物 1 の量を減らすことを含む。

【0203】

いくつかの実施形態では、個体は、変更された投与の前に化合物 1 を投与されている。

20

【0204】

いくつかの実施形態では、UDCA の量は、約 1 3 m g / k g / 日 ~ 約 1 5 m g / k g / 日である。

【0205】

いくつかの実施形態では、治療有効量の UDCA は、2 ~ 4 回の分割用量で投与される。

【0206】

いくつかの実施形態では、UDCA の量は、約 2 5 0 m g または約 5 0 0 m g である。

【0207】

いくつかの実施形態では、化合物 1 と共に投与される場合、UDCA の投与量または頻度は減少される。

30

【0208】

いくつかの実施形態では、UDCA と共に投与される場合、化合物 1 の投与の量または頻度は減少される。

【0209】

医薬組成物

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載される 1 つ以上の化合物および 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態は、本発明の化合物および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。

【0210】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に開示される化合物実施形態のうちのいずれかによる少なくとも 1 つの化合物および薬学的に許容可能な担体を混合することを含む、医薬組成物を生産する方法を含む。

40

【0211】

製剤は、任意の好適な方法によって、典型的には、活性化合物 (複数可) を、液体もしくは微粉化固体担体、または両方と、必要な割合で均一に混合し、次に必要に応じて、得られた混合物を所望の形状に形成することによって調製され得る。

【0212】

結合剤、充填剤、許容可能な湿潤剤、錠剤化潤滑剤、および崩壊剤のような従来の賦形剤を、経口投与用の錠剤およびカプセルに使用することができる。経口投与用の液体調製

50

物は、溶液、乳濁液、水性、または油性懸濁液、およびシロップの形態であり得る。代替的に、経口調製物は、使用前に水または別の好適な液体ビヒクルで再構成することができる乾燥粉末の形態であり得る。懸濁剤または乳化剤、非水性ビヒクル（食用油を含む）、保存剤、ならびに香味剤および着色剤のような追加の添加剤を、液体調製物に添加することができる。非経口剤形は、本発明の化合物を好適な液体ビヒクルに溶解し、適切なバイアルまたはアンプルを充填および密封する前に溶液を濾過滅菌することによって調製することができる。これらは、剤形を調製するための当該技術分野で知られている多くの適切な方法のほんの数例である。

【0213】

本発明の化合物は、当業者によく知られている技術を使用して医薬組成物に製剤化することができる。本明細書で言及されるもの以外の好適な薬学的に許容可能な担体は、当該技術分野において知られており、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.) を参照されたい。

10

【0214】

予防または治療における使用のために、本発明の化合物は、代替用途において、未加工または純粋化学物質として投与されることが可能であるが、しかしながら、化合物または活性成分を、薬学的に許容可能な担体をさらに含む医薬製剤または組成物として提示することが好ましい。

20

【0215】

したがって、本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を、その1つ以上の薬学的に許容可能な担体および/または予防成分と共に含む医薬製剤を提供する。担体（複数可）は、製剤の他の成分と適合性があり、その受容者に過度に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。

【0216】

医薬製剤は、経口、直腸、鼻腔、局所（口腔内および舌下を含む）、腔内、もしくは非経口（筋肉内、皮下、および静脈内を含む）投与に好適なもの、または吸入、吹送、もしくは経皮パッチによる投与に好適な形態であるものを含む。経皮パッチは、薬物の分解を最小限に抑えながら効率的な方法での吸収のために薬物を提供することによって、薬物を制御された速度で分配する。典型的には、経皮パッチは、不浸透性バックিং層、単一感圧接着剤、および剥離ライナーを有する除去可能な保護層を含む。当業者であれば、当業者の必要性に基づいて所望の有効な経皮パッチを製造するのに適切な技術を理解および認識するであろう。

30

【0217】

したがって、本発明の化合物は、従来のアジュバント、担体、または希釈剤と共に、医薬製剤およびそれらの単位剤形の形態にすることができ、かつ、そのような形態において、すべて経口使用のための、錠剤もしくは充填カプセルのような固体、または溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル、ゲル、もしくはそれが充填されたカプセルのような液体として、直腸投与用の坐剤の形態で、あるいは非経口（皮下を含む）使用のための滅菌注射可能溶液の形態で、用いられ得る。そのような医薬組成物およびそれらの単位剤形は、追加の活性化合物または原理の有無にかかわらず、従来の成分を従来の割合で含むことができ、そのような単位剤形は、用いられる意図された一日投与量範囲に相応する任意の好適な有効量の活性成分を含有し得る。

40

【0218】

経口投与について、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液、または液体の形態であり得る。医薬組成物は、好ましくは、特定量の活性成分を含有する剤形単位で作製される。そのような剤形単位の例は、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、またはジャガイモデンプンのような従来の添加剤；結晶セルロース、セルロース誘導体

50

、アカシア、トウモロコシデンプン、またはゼラチンのような結合剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、またはカルボキシメチル-セルロースナトリウムのような崩壊剤；およびタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を有する、カプセル、錠剤、粉末、顆粒、または懸濁液である。活性成分は、例えば、食塩水、デキストロース、または水が好適な薬学的に許容可能な担体として使用され得る組成物として注射によっても投与され得る。

【0219】

本発明の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、もしくは生理学的に機能的な誘導体は、医薬組成物の有効成分として、特にS1P1受容体調節薬として使用することができる。「活性成分」という用語は、「医薬組成物」の文脈で定義され、一般的に薬学的利益をもたらさないと認識されるであろう「不活性成分」とは対照的に、主要な薬理学的効果をもたらす医薬組成物の成分を意味することが意図される。

10

【0220】

本発明の化合物を使用するときの用量は、変動することができ、慣例であり、医師に知られているように、各個別の事例における個別の状態に調整されるべきものである。それは、例えば、治療される疾患の性質および重症度、個体の状態、あるいは急性もしくは慢性病態が治療されるか、または予防が行われるか、あるいは本発明の化合物に加えて、さらなる活性化化合物が投与されるかどうかに依存する。本発明の代表的な用量には、約1mg～約5mg、約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約1.25mg、約1.5mg、約1.75mg、約2mg、約2.25mg、約2.5mg、約2.75mg、約3mg、約3.25mg、約3.5mg、約3.75mg、約4mg、約4.25mg、約4.5mg、約4.75mg、および約5mgが含まれるが、これらに限定されない。特に、例えば、2、3、または4回の用量など、比較的大量が必要と思われる場合、1日の間に複数用量を投与することができる。個体に応じて、個体の医師または医療提供者によって適切とみなされるように、本明細書に記載される用量から上方または下方に逸脱することが必要であり得る。

20

【0221】

治療における使用に必要な活性成分、またはその活性塩、溶媒和物、もしくは水和物誘導体の量は、選択される特定の塩だけでなく、投与経路、治療されている状態の性質、ならびに個体の年齢および状態でも変動し、最終的には担当医または臨床医の裁量によるであろう。代表的な要因には、個体のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および医学的状态、疾患の重症度、投与経路、用いられる特定の化合物の活性、有効性、薬物動態、および毒性学プロファイルのような薬理学的考察、薬物送達システムが利用されるか、急性もしくは慢性病態が治療されているか、または予防が行われているか、あるいは本発明の化合物に加えて、薬物組み合わせの一部として、さらなる活性化化合物が投与されるかどうかが含まれる。本発明の化合物および/または組成物で疾患状態を治療するための剤形レジメンは、上記に引用されるものを含む様々な要因に従って選択される。したがって、用いられる実際の剤形レジメンは、広く変動し得、したがって、好ましい剤形レジメンから逸脱し得、当業者であれば、これらの典型的な範囲外の剤形および剤形レジメンを試験することができ、適切な場合、本発明の方法において使用され得ることを認識するであろう。

30

40

【0222】

所望の用量は、便利なことに、単回の用量で、または適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1日あたり2、3、4回以上の部分用量として提示され得る。部分用量自体は、例えば、いくつかの別個の大まかに間隔をあけた投与にさらに分割され得る。1日用量は、特に適切であるとみなされる比較的多量が投与される場合、いくつかの、例えば、2、3、または4回の投与に分割することができる。適切な場合には、個体の挙動に応じて、指示される1日用量から上方または下方に逸脱する必要がある。

【0223】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、好適な薬学的に許容可能な担体は、固体、液体のいずれか、または両方の混合物であり得る。固体形態調製物としては、粉末

50

、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ、坐剤、および分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料としても作用し得る１つ以上の物質であり得る。

【０２２４】

粉末では、担体は、微粉化活性成分との混合物中にある微粉化固体である。

【０２２５】

錠剤では、活性成分は、必要な結合能力を有する担体と好適な割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

【０２２６】

粉末および錠剤は、変動する割合量の活性化合物を含有し得る。粉末または錠剤中の代表的な量は、活性化合物の０．５～約９０パーセントであり得る。しかしながら、当業者であれば、この範囲外の量がいつ必要であるかを知っているであろう。粉末および錠剤に好適な担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどが挙げられる。「調製物」という用語は、活性成分が、担体の有無にかかわらず、担体によって囲まれ、したがってそれと会合しているカプセルを提供する担体としてカプセル化材料を有する活性化合物の製剤を含むことが意図される。同様に、カシェおよびロゼンジが含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ、およびロゼンジは、経口投与に好適な固体形態として使用することができる。

【０２２７】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物のような低融点ワックスをまず溶融し、活性成分をその中に（例えば、攪拌によって）均質に分散させる。次に、溶融均質混合物を、便利なサイズの型に注ぎ込み、冷却させ、それによって固化させる。

【０２２８】

腔内投与に好適な製剤は、活性成分に加えて、当該技術分野において適切であることが知られる担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレーとして提示され得る。

【０２２９】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液、および乳濁液、例えば、水または水－プロピレングリコール溶液が挙げられる。例えば、非経口注射液体調製物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液として製剤化することができる。注射可能調製物、例えば、滅菌注射可能水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射可能調製物は、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液でもあり得る。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液、および等張食塩水がある。加えて、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来から用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発性油が用いられ得る。加えて、オレイン酸のような脂肪酸は、注射剤の調製において用途を見出す。

【０２３０】

したがって、本明細書による化合物は、（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または連続注入による）非経口投与のために製剤化され得、保存剤が添加されたアンプル、プレフィルドシリンジ、少量注入または多用量容器における単位用量形態で提示され得る。医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、または乳濁液のような形態を取り得、懸濁剤、安定剤、および／または分散剤のような製剤を含有し得る。代替的に、活性成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌発熱性物質除去水での構成のための、滅菌固体の無菌単離または溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形態であり得る。

【０２３１】

10

20

30

40

50

経口使用に好適な水性製剤は、活性成分を水に溶解または懸濁し、所望に応じて好適な着色剤、香味剤、安定剤、および増粘剤を添加することによって調製することができる。

【0232】

経口使用に好適な水性懸濁液は、微粉化活性成分を、天然もしくは合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、または他の周知の懸濁剤のような粘性材料を有する水に分散させることによって作製することができる。

【0233】

使用直前に経口投与用の液体形態調製物に変換されることが意図される固体形態調製物も含まれる。そのような液体形態は、溶液、懸濁液、および乳濁液を含む。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。

10

【0234】

表皮への局所投与のために、本明細書による化合物は、軟膏、クリーム、もしくはローションとして、または経皮パッチとして製剤化され得る。

【0235】

軟膏およびクリームは、例えば、好適な増粘剤および/またはゲル化剤が添加された水性または油性基剤で製剤化され得る。ローションは、水性または油性基剤で製剤化され得、一般に、1つ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、または着色剤も含有するであろう。

【0236】

20

口腔内の局所投与に好適な製剤は、風味付けされた基剤、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に活動性剤を含むロゼンジ、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアのような不活動性基剤中に活性成分を含むトローチ、ならびに好適な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が挙げられる。

【0237】

溶液または懸濁液は、従来手段、例えば、スポイト、ピペット、またはスプレーによって鼻腔に直接適用される。製剤は、単回または複数回用量形態で提供され得る。スポイトまたはピペットの後者の場合、これは、個体が適切な所定量の溶液または懸濁液を投与することによって達成され得る。スプレーの場合、これは、例えば、計量噴霧スプレーポンプの手段によって達成され得る。

30

【0238】

気道への投与は、活性成分が好適な噴射剤を有する加圧バックで提供されるエアロゾル製剤の手段によっても達成され得る。本発明の化合物またはそれらを含む医薬組成物がエアロゾルとして（例えば、鼻腔エアロゾル、吸入によって）投与される場合、これは、例えば、スプレー、ネブライザー、ポンプネブライザー、吸入装置、計量吸入器、またはドライパウダー吸入器を使用して実施することができる。本発明の化合物のエアロゾルとしての投与のための薬学的形態は、当業者によく知られているプロセスによって調製することができる。例えば、水、水/アルコール混合物、または好適な食塩水溶液中の本発明の化合物の溶液もしくは分散液、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体は、慣用の添加剤（例えば、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤）、バイオアベイラビリティを増強させるための吸収促進剤、可溶化剤、分散剤など、ならびに適切な場合、慣用の噴射剤（例えば、二酸化炭素、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタンのようなCFCなど）を使用して用いることができる。エアロゾルは、便利なことに、レシチンのような界面活性剤も含有し得る。薬物の用量は、計量弁を設けることによって制御され得る。

40

【0239】

鼻腔内製剤を含む、気道への投与を意図した製剤では、化合物は一般に、例えば10ミクロン以下のオーダーの小さな粒径を有するであろう。そのような粒径は、当該技術分野において知られる手段によって、例えば、微粉化によって得ることができる。所望される場合、活性成分の持続放出をもたらすように適合された製剤を使用してもよい。

50

【0240】

代替的に、活性成分は、乾燥粉末（例えば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなデンプン誘導体、およびポリビニルピロリドン（PVP）などの好適な粉末基剤中の化合物の粉末混合物）の形態で提供され得る。便利なことに、粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成するであろう。粉末組成物は、ゼラチンについては単位用量形態（例えば、カプセル、カートリッジ）、または粉末が吸入器の手段によって投与され得るプリスターパックで提示され得る。

【0241】

薬学的調製物は、好ましくは単位剤形である。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、包装された調製物であり得、包装は、パッケージ化された錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末のような、別個の量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ、もしくはロゼンジ自体であり得るか、または包装形態での適切な数のこれらのうちのいずれかであり得る。

10

【0242】

いくつかの実施形態では、組成物は経口投与のための錠剤またはカプセルである。

【0243】

いくつかの実施形態では、組成物は静脈内投与のための液体である。

【0244】

本発明による化合物は、任意選択的に、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容可能な非毒性酸から調製される薬学的に許容可能な酸付加塩を含む薬学的に許容可能な塩として存在し得る。代表的な酸としては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、B e r g e e t a l . , J o u r n a l o f P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 6 6 : 1 - 1 9 (1 9 7 7) によって列挙された薬学的に許容可能な塩など、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p - トルエンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0245】

酸付加塩は、化合物合成の直接生産物として得られ得る。代替では、遊離塩基は、適切な酸を含有する好適な溶媒に溶解され、塩は、溶媒を蒸発させるか、または別様に塩および溶媒を分離することによって単離され得る。本発明の化合物は、当業者に知られている方法を使用して標準的な低分子量溶媒で溶媒和物を形成し得る。

30

【0246】

本発明の化合物は、「プロドラッグ」に変換することができる。「プロドラッグ」という用語は、当該技術分野において知られている特定の化学基で修飾された化合物を指し、個体に投与されるとき、これらの基は、生体内変化を受けて親化合物をもたらす。したがって、プロドラッグは、化合物の特性を変更または排除するために一時的に使用される1つ以上の特殊化された非毒性保護基を含有する本発明の化合物とみなすことができる。一般的な一態様では、「プロドラッグ」アプローチは、経口吸収を容易にするために利用される。徹底的な議論は、T . H i g u c h i a n d V . S t e l l a , P r o - d r u g s a s N o v e l D e l i v e r y S y s t e m s V o l . 1 4 o f t h e A . C . S . S y m p o s i u m S e r i e s および B i o r e v e r s i b l e C a r r i e r s i n D r u g D e s i g n , e d . E d w a r d B . R o c h e , A m e r i c a n P h a r m a c e u t i c a l A s s o c i a t i o n a n d P e r g a m o n P r e s s , 1 9 8 7 において提供され、それらの両方は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0247】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に開示される化合物実施形態のうちのいずれ

50

かによる少なくとも1つの化合物を、本明細書に記載される少なくとも1つの既知の医薬品および薬学的に許容可能な担体と共に混合することを含む、「併用療法」のための医薬組成物を生産する方法を含む。

【0248】

認識されるように、本明細書で提供される方法のステップは、任意の特定の回数または任意の特定の順序で行われる必要はない。本発明の追加の目的、利点、および新規特徴は、例示的であることを意図し、限定的であることを意図しない、それらの下記実施例の検討に基づいて当業者には明らかとなるであろう。

【実施例】

【0249】

実施例1：化合物の調製

化合物1の特定の結晶形を含む化合物1の調製は、国際公開第WO2010/011316号として公開された、国際特許出願第PCT/US2009/004265号、および国際公開第WO2011/094008号として公開された、国際特許出願第PCT/US2011/000153号に記載されており、各々の内容全体は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0250】

化合物1の非溶媒和L-アルギニン塩の結晶形態および結晶性自由板晶癖の調製は、国際公開第WO2016/209809号として公開された、国際特許出願第PCT/US2016/038506号に記載されており、その内容全体は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0251】

実施例2：化合物1による原発性胆汁性胆管炎(PBC)の治療のための臨床試験

原発性胆汁性胆管炎(PBC)を有する個体における化合物1の安全性、忍容性、および有効性を評価するために、段階I/II、非盲検、単群、概念実証試験が行われる。この研究は、PBCおよびウルソデオキシコール酸(UDCA)に対する不十分な反応を有し、スクリーニングの少なくとも6か月前からUDCAの安定した投与を受けている、18~80歳(を含む)の個体で行われる。この試験には、最大10人の個体についての薬物動態および忍容性を評価するための最初のパイロット研究が含まれる。

【0252】

主な目的には、有効性(すなわち、ベースラインからのALPレベルの変化)、24週間の治療期間にわたるPBCを有する個体における化合物1の安全性および忍容性が含まれる。

【0253】

診査目的には、以下：1)PBCを有する個体における化合物1の薬物動態(PK)プロファイル、2)薬理的(PD)応答(リンパ球数およびそれらのサブセット)ならびに抗核抗体(ANA)(抗gp210および抗sp100)および24週間の治療期間にわたる他の診査的バイオマーカーの変化、3)24週間の治療期間にわたる、血清高感度C反応性タンパク質(hsCRP)、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、抗ミトコンドリア抗体(AMA)、ゴルジタンパク質73(GP73)、補体因子4(C4)、胆汁酸、総IgG、総IgM、4)完全な血球数(CBC)、5)24週間の治療期間にわたる生活の質(QoL)ならびに掻痒および/または疲労の発生率、6)12週間の期間にわたる化合物1の安全性、忍容性、および有効性、7)24週間の治療期間にわたる過渡エラストグラフィを使用した肝硬直、ならびに8)スクリーニングで異常な結果を示す個体における24週間の治療期間にわたる目の乾燥の変化、シルマーテスト、および涙液崩壊時間(TBUT)テストの評価が含まれる。

【0254】

個体は最大4週間スクリーニングされ、その後、24週間連続して1または2mgの化合物1が投与される。安全検査室パラメーター、バイタルサイン、身体検査、および併用

10

20

30

40

50

薬がスクリーニング期間中に評価され、チャイルド・ピュースコアが計算され得る。試験は以下のように行われる。

1) 4週間のパイロット研究を実施して、残りの臨床試験に進む前に最大10人の個体において、PKおよび最大耐量を含む安全性および忍容性を評価する。個体は1日目に診療所に入院し、3日目まで滞在する。この間、バイタルサインおよび心電図の変化は広範囲にモニターされる。個体は、投与前(ベースライン)のPKサンプリングを、1日目の投与後、0.5、1、2、4、6、8、および12時間、ならびに2日目および3日目の投与後6時間に短縮した。個体は、1、2、および3日目に1mgの化合物1(PO、QD)を受ける。1mgの化合物1の忍容性が良好で、バイタルサインおよび心電図に臨床的に有意な変化がない場合、1mgの用量レベルを維持し、個体は3日目に退院する。1mgが認容されない場合、治療中に以下発見のうちのいずれかがあった場合、治療は中止される。

特定のECGの変化(例えば、500ミリ秒のQTc間隔が観察および確認された場合、所見が解決して投与が中止されるまで、拡張モニタリングが行われる)、

ALT/AST > 3 × ベースラインレベルおよび > ULN、または
総ビリルビン > 2 × ベースラインレベルおよび > 1.5 mg/dL。

【0255】

個体の安全性およびPKデータに基づいて、4週目に1mgの用量レベルを2mgに増やすことができる。4週目に用量を増やした個体には追加のPKサンプリングがあり、バイタルサインおよびECGモニタリングは投与後少なくとも6時間まで30分ごとに行われる。投与量は、可能であれば2mgのQDに維持されるが、必要と思われる場合は1mgのQDに戻る場合がある。

【0256】

2) 上記のパイロット研究データに基づいて、後続の個体は1日目に診療所に入院し、1日目に治療を開始する(1mgのQD)。PKサンプリングは、投与前45分まで、および1日目の投与後0.5、1、2、4、6、および8時間に行われる。バイタルサインおよび心電図の変化は注意深くモニターされる。追加のPKサンプルは、1、2、4、8、12、16、20、および24週目に投与前に収集される。個体の安全性およびPKデータに基づいて、4週目に1mgの用量レベルを2mgに増やすことができる。1mgが許容されない場合、上記に記載されるように治療を中止する。4週目に用量を増やした個体には追加のPKサンプリングがあり、バイタルサインおよびECGモニタリングは投与後少なくとも6時間まで30分ごとに行われる。投与量は、可能であれば2mgのQDに維持されるが、必要と思われる場合は1mgのQDに戻る場合がある。安全性および忍容性は、有害事象およびバイタルサイン、ECG、および血液検査をモニターすることによって評価される。手順および受診のスケジュール(図2~6)に記載されているように、個体は、検査のために1、2、4、8、12、16、20、および24週目に試験施設に戻る。

【0257】

化合物1の最後の用量は、24週間の治療期間が終了する1日前に投与される。

【0258】

24週間の治療が終了してから2週間後に最終受診のために個体は研究施設に戻り、最終手順は、手順および受診のスケジュールに従って行われる(図2~6)。

【0259】

ALP、GGT、ALT/AST、ビリルビン(合計および直接)、PT/INR、アルブミン、脂質パネル、および総血清IgG/IgM、ならびにPBC-40アンケートおよび5-D掻痒スケール/VASが研究機関中に測定される。

【0260】

個体は、研究に登録するために、以下に記載される包含および除外基準を満たさなければならない。

【0261】

包含基準

1. 個体はスクリーニング時に18歳～80歳(を含む)の男性または女性でなければならない。以下の3つの基準のうちの少なくとも2つに基づいて、PBC診断が確定してなければならない。

抗ミトコンドリア抗体(AMA)力価 $>1:40$ 、
少なくとも6か月間のリン酸アルカリ(ALP) $>1.5 \times \text{ULN}$ 、および
PBCと一致する生検所見

【0262】

2. 13 mg/kg /日の最小用量でのUDCAの6か月後のアルカリフォスフェート(ALP) $>1.67 \times \text{ULN}$ によって定義される、UDCAに対する不適切な反応。

10

【0263】

3. 個体は、スクリーニングの少なくとも3か月前からUDCAの安定した用量を服用していなければならない。

【0264】

4. 掻痒または疲労のための薬剤を服用している個体は、1日目までの少なくとも2週間はこれらの薬剤を安定した用量で服用していなければならない。

【0265】

5. 個体はスクリーニング時に以下の検査室パラメーターを有する必要がある。

ALP $>1.67 \times \text{ULN}$ 、ただし $<10 \times \text{ULN}$

ALTおよびAST $<5 \times \text{ULN}$

20

総ビリルビン $<\text{ULN}$

国際標準比(INR) $<1.2 \times \text{ULN}$

血小板数 $>150,000/\text{mm}^3$ ($>150 \times 10^9/\text{L}$)

血清アルブミン $>3.0 \text{ g/dL}$ ($>30 \text{ g/L}$)

血清クレアチニン $<1.5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$)

推定糸球体濾過率(eGFR) 60 mL/分/1.73 m^2

臨床的に有意な遊離T3およびT4レベルの変化を有しない、TSH $<5.0 \text{ mU/L}$

L

Fibroscan(登録商標)(過渡エラストグラフィ) $<10 \text{ kPa}$

【0266】

30

6. 治験責任医師の意見では、個体は、以下によって判断される健康が安定しているとみなされている。

a) PBCとは無関係の臨床的に有意な異常のないスクリーニング身体検査。

b) スクリーニング時のバイタルサイン：脈拍数 55 bpm 、収縮期血圧(SBP) 90 、および拡張期血圧(DBP) 55 mmHg 。

c) 治験責任医師の意見で、12誘導心電図(ECG)に臨床的異常は認められなかった(除外基準#22および#23も参照されたい)。

d) スクリーニング時またはスクリーニングの3か月前までに、利用可能な場合(施設の能力に依存する)、光干渉断層法(OCT)により裏付けられた、眼科評価(眼科医によって行われる)での黄斑浮腫の兆候がない。

40

【0267】

除外基準

1. 非PBC病因の慢性肝疾患。しかしながら、原発性シェーグレン症候群(pSS)を伴うPBC患者は登録の対象となる。

【0268】

2. 臨床的に有意な肝代償不全の病歴または兆候

a) 門脈圧亢進症、肝硬変、および肝硬変/門脈圧亢進症の合併症(例えば、静脈瘤出血、脳症、または腹水)。

b) 肝移植の病歴、肝移植リストへの現在の配置、または現在の末期肝疾患モデル(MELD)スコア 12 以上。

50

c) 自発性細菌性腹膜炎、肝細胞癌、高ビリルビン血症 $> 1.5 \times \text{ULN}$ の病歴または存在を含む、合併症を伴う肝硬変。

d) 肝腎症候群 (I 型または II 型)。

e) 脾腫。

【0269】

3. ALP の非肝増加を引き起こす可能性のある病状 (例えば、パジェット病)。

【0270】

4. スクリーニング期間中に肝機能が悪化したという兆候はない。

【0271】

5. 血液を提供したか、またはスクリーニング前の 30 日以内に著しい失血があった患者。

10

【0272】

6. 終了日が治療開始前 (1 日目) の 6 週間未満であると治験責任医師が判断した、臨床的に有意な感染症 (例えば、肺炎、腎盂腎炎)。入院または静脈内抗菌薬療法を必要とする感染症、または日和見感染症の場合、それらの感染症は少なくとも 1 日目の 8 週間前に終了していなければならない。

【0273】

7. 過去の任意の時点での C 型肝炎ウイルスの感染、スクリーニングで B 型肝炎ウイルスによる活動性感染を確認した。

【0274】

8. 現在の活動性もしくは潜在性結核 (TB) または治療に成功していない TB の病歴。クオンティフェロン (登録商標) テストの過去および現在の陽性における治療の成功が文書化されている場合、この基準は、医療用モニターによるケースバイケースで評価することができる。

20

【0275】

9. 陽性クオンティフェロン (登録商標) テストまたは 2 回の連続不定クオンティフェロン (登録商標) テストとして定義されるスクリーニングでの陽性診断 TB テスト。

【0276】

10. 1 日目の 30 日前から除外登録基準に列挙されている任意の状態の治療に使用される化学物質。

30

【0277】

11. 1 日目の 30 日前以内の B 細胞または T 細胞標的療法 (ナタリズマブ、リツキシマブ、アバタセプト、ウステキヌマブなど) への曝露。

【0278】

12. 1 日目の 30 日前以内のアザチオプリン、コルヒチン、またはメトトレキサート。

【0279】

13. オベチコール酸 (OCA) またはフィブラート (ベザフィブラートを含む) による 1 日目の 30 日前以内の治療。

【0280】

14. 1 日目の 30 日前以内の (または許容されると示された併用薬のための安定した期間を満たさない) 他の免疫抑制剤、免疫調節剤、または抗腫瘍剤。しかしながら、UDCA と組み合わせて PBC に対する補助療法として使用される薬剤 (掻痒および疲労などのための) は、1 日目の 30 日前以内に安定した用量であるべきである。これらの薬剤は、研究治療中に調整される場合があるが、すべての調整は、併用薬ソース文書および eCRF に記録されなければならない。

40

【0281】

UDCA 処方情報に従って許可されていない薬物: 1 日目の 30 日前以内に除外登録基準に列挙されている任意の状態の治療に使用される薬剤; 1 日目の 30 日前以内および研究中の B 細胞または T 細胞標的療法 (ナタリズマブ、リツキシマブ、アバタセプト、ウス

50

テキヌマブなど)への曝露; 1日目の30日前以内および研究中のアザチオプリン、コルヒチン、またはメトトレキサート; 1日目の30日前以内および研究中のフィブラート(ベザフィブラートを含む); 1日目の30日前以内および研究中のOCAによる治療; ALPへの潜在的な影響による、5-ASA、アザチオプリン、コルヒチン、またはメトトレキサートなどの免疫抑制、免疫調節剤; 1日目の30日前以内のCYP2C9の中等度~強力な阻害剤(例えば、アミオダロン、フェルバメート、フルコナゾール、ミコナゾール、ピペリン、ジオスミン、ジスルフィラム、m、フルバスタチン、フルボキサミン、ポリコナゾール)の使用; 1日目の30日前から(および研究薬の最後の投与後少なくとも6か月間)の生ワクチンの受け取り; 1日目の30日前以内または5つの半減期(いずれか長い方)以内の治験薬(S1Pモジュレーターを含む)の受け取り; 1日目の30日前からの、および試験中の化合物1以外の治験薬; ならびに治験責任医師の意見では、患者が研究への安全な参加を妨げる任意の他の薬剤の受け取り。

10

【0282】

15. 1日目の30日前以内のCYP2C9の中等度~強力な阻害剤(例えば、アミオダロン、フェルバメート、フルコナゾール、ミコナゾール、ピペリン、ジオスミン、ジスルフィラム、フルバスタチン、フルボキサミン、ポリコナゾール)の使用。

【0283】

16. 陽性の水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)IgG抗体の状態が文書化されていない患者、または1日目の6週間前以内にVZVワクチン接種を完了していない患者。

20

【0284】

17. 1日目の30日前以内(および研究薬の最後の投与後少なくとも6か月間)の生ワクチンの受け取り。

【0285】

18. 1日目の30日以内または5つの半減期(いずれか長い方)以内の任意の治験薬(S1Pモジュレーターを含む)の受け取り。

【0286】

19. 治験責任医師の意見では、患者が研究への安全な参加を妨げている任意の他の薬剤の受け取り。

【0287】

20. 異常な強制呼気量(FEV1)または強制肺活量(FVC)、すなわち、スクリーニング時の予測値の<80%。

30

【0288】

21. 先天性または後天性免疫不全の任意の既知の病歴(例えば、一般的な可変免疫不全、ヒト免疫不全ウイルス[HIV]感染[ELISAおよびウェスタンブロット]テスト結果、臓器移植)。

【0289】

22. 心臓血管疾患または脳血管疾患、急性冠動脈症候群(ACS)、心筋梗塞(MI)、心筋症、心不全、不安定狭心症、一過性虚血性発作(TIA)を含む脳血管障害の最近の病歴(6か月以内のスクリーニング受診)。

40

【0290】

23. 心不整脈、伝導系疾患(房室結節機能不全、2度または3度の心ブロック、および洞不全症候群を含む)の病歴もしくは存在、またはクラスIaもしくはクラスIIIの抗不整脈薬、またはベースラインQTc 500ミリ秒の使用。

【0291】

24. 1日目の30日前以内に全身麻酔を必要とする任意の手術、または研究期間中に大手術を受ける予定。

【0292】

25. 網膜黄斑浮腫の病歴または存在。

【0293】

26. スクリーニング時のPMLチェックリストによって評価される進行性多巣性白質

50

脳症（PML）の病歴または徴候および症状。PMLが疑われる場合は、投与を控えて神経科医に相談されたい。確認されたら、投与を永久に中止する。

【0294】

27．带状疱疹の1つ超のエピソードまたは播種性带状疱疹の任意のエピソードの病歴。

【0295】

28．リンパ増殖性疾患、リンパ腫、白血病、骨髄増殖性疾患、または多発性骨髄腫の病歴。

【0296】

29．スクリーニング時の白血球減少症またはリンパ球減少症。

10

【0297】

30．文書化された明確な縁で完全に切除された、適切に治療された頸部または子宮の基底細胞皮膚癌および上皮内癌を除く、悪性腫瘍の病歴。

【0298】

31．医師の診察を必要とする重度のアレルギー反応またはアナフィラキシー反応の病歴。

【0299】

32．制御不能な甲状腺機能低下症の病歴。

【0300】

33．アルコール依存症または違法薬物使用の現在または最近の病歴（1日目の1年前以内）。

20

【0301】

34．治験責任医師の意見で、研究手順の順守を妨げる可能性のある活動性精神障害。

【0302】

35．治験責任医師の意見で、患者が研究への安全な参加を妨げるであろう任意の他の臨床的に有意な病状の病歴。

【0303】

36．すべての研究受診に出席できないか、または研究手順を遵守できない。

【0304】

実施例3：BET（ブルナウアー、エメット、およびテラー）比表面積法（板晶癖）

30

一般に、化合物1の非溶媒和L-アルギニン塩の結晶性自由板晶癖の比表面積は、ブルナウアー、エメット、およびテラーの理論に基づく十分に確立された技術を使用して、各ロットからのサンプルの表面上の窒素ガスの物理吸着によって判断された。

【0305】

サンプルについてのBET表面積は、Micromeritics（商標）TriStar II BET表面積分析器（MicroActive for TriStar II Plus 2.02 Software（商標））を使用して、Micromeritics Pharmaceutical Servicesによって測定した。サンプルは、真空下（すなわち、100mm/Hg）で960分間25℃で脱気された。77.3KでのN₂の吸着の判断は、各サンプルの計量量について約0.05～約0.3（P/P₀）の範囲内の相対圧力でBET表面積11点法を使用して測定しており、以下の表1を参照されたい。ISO 9277に従って分析を行った。

40

【表 1】

表 1

アリーナロット番号	ロット番号	サンプル (g)	相関係数	B E T 表面積 (m ² /g)	分離された形態	D S C 開始温度
5015-12-12	A1	0. 6163	0. 99916	0. 7	板	208. 09° C
5015-12-13	A2	1. 5270	0. 99945	0. 7	板	207. 20° C
5015-12-14	A3	0. 4465	0. 99922	1. 5	板	207. 19° C
5015-12-15	A4	0. 5709	0. 99939	1. 0	板	207. 83° C
5015-12-16	A5	0. 9582	0. 99940	0. 8	板	207. 90° C
04G S p	A6	0. 4332	0. 99921	2. 4	板	206. 55° C
05G S p	A7	0. 3652	0. 9991	1. 9	板	206. 94° C
06G S p	A8	0. 6866	0. 99984	3. 0	板	207. 04° C
07G S p	A9	0. 2754	0. 99914	3. 1	板	207. 63° C

10

【 0 3 0 6 】

実施例 4 : (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸の L - アルギニン塩の製剤。

20

コア錠剤は、表 2 に記載されている製剤を使用し、図 7 に記載されているプロセスと実質的に同じプロセスを使用して製造された。(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸の L - アルギニン塩は、72 . 42 % の遊離酸 (化合物 1) および 27 . 58 % の L - アルギニン (すなわち、1 mg の活性 / 遊離酸に相当する 1 . 381 mg の化合物 1 の L - アルギニン塩) である。

【表 2】

表 2

30

タブレット強度	1mg	2mg
化合物 1 の L - アルギニン塩	1. 381	2. 762
Mannitol Pearlitol (登録商標) 100SD	54. 119	52. 738
微結晶セルロース - Avicel (登録商標) PH102	40	40
デンプングリコール酸ナトリウム - Explotab (登録商標)	4	4
ステアリン酸マグネシウム	0. 5	0. 5
Opadry (登録商標) II ブルー	4	4
錠剤の総重量	104	104

40

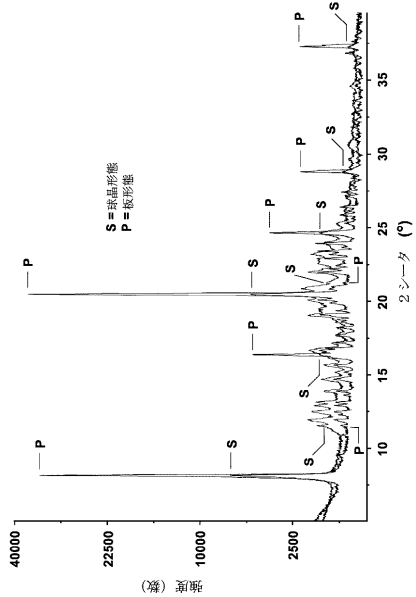
【 0 3 0 7 】

当業者であれば、本明細書に記載の例示的な実施例に対して、本発明の趣旨から逸脱することなく、様々な修正、追加、置換、および変形を行うことが可能であり、したがって、本発明の範囲内であると見なされることを認識するであろう。

【図 1】

【図 1】

球晶および板のピーク強度の違いを示す、化合物 1 の L-アルギニン塩についての PXRD パターン



【図 2】

【図 2】

スクリーニング、治療、およびフォローアップ期間の手順および受診のスケジュール

評価	スクリーニング	治療期間										フォローアップ
		8~4週目	1日目	2週目	4週目	8週目	12週目	14週目*	16週目	20週目	24週目	
評価	8~4週目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	26週目
	60~28日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	1日目	18週目
												18週目

【図 3】

【図 3】

スクリーニング期間の手順および受診のスケジュール

評価	スクリーニング		
	8~4週目	16週目	24週目
インフォームドコンセント	X		
病歴	X		
人口統計	X		
包括/除外	X		
PBC-40/S-D 採 样		X	
肥満度指数	X		
体重	X		
身体検査および神経学的検査	X		
12 誘導 ECG ¹	X		
24 時間のホルターモニタリング ²		X	
バイタルサイン ³	X		
併用薬	X		
研究薬の分注 ⁴		X	
ウイルス学スクリーニング (HIV、HBsAg、HCV)	X		
AE 評価	X		
PML スクリーニング	X		
OCT による眼底検査 (利用可能な場合)	X		
シルマーおよび TBUT を含む眼科検査	X		
肺機能検査	X		
PK 血液サンプル ⁵			
ALP を含む化学 (> 8 時間の絶食)	X		
完全な血球数およびリンパ球のサブセット	X		
尿検査	X		
空腹時脂質パネル	X		
尿中薬物スクリーニング	X		
妊娠テスト ⁴	X		
総血球 1 g C および 1 g M、AMA および HsCRP		X	
血清脂質検査および UC 4		X	
FSH ⁶	X		
原因	X		
Fibrosan (登録商標)	X		
TSH および遊離 T3 および T4	X		

【図 4】

【図 4】

治療期間についての手順および受診のスケジュール (パート 1)

評価	1日目	2週目	4週目	8週目	12週目	14週目*	16週目	20週目	24週目
インフォームドコンセント	X								
病歴	X								
人口統計	X								
包括/除外	X								
PBC-40/S-D 採 样	X								
肥満度指数	X								
体重	X								
身体検査および神経学的検査	X								
12 誘導 ECG ¹	X								
24 時間のホルターモニタリング ²	X								
バイタルサイン ³	X								
併用薬	X								
研究薬の分注 ⁴	X								
ウイルス学スクリーニング (HIV、HBsAg、HCV)	X								
AE 評価	X								
PML 評価	X								
TB スクリーニング	X								

【 図 5 】

【図 5】

[illegible]

【 図 6 】

【图6】

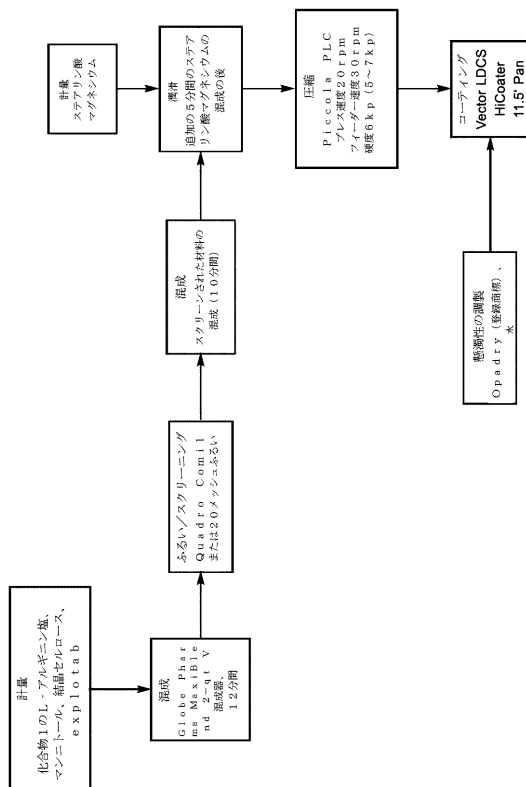
フォローアップ期間についての手順および受診のスケジュール

評価	フォローアップ
	26週目（EOS）
	182±3日
インフォームドコンセント	
病歴	
人口統計	
包絡/除外	
PBC=40/5-D腫瘍	X
肥満度指数	X
体重	X
身体検査および神経学的検査	X
12誘導ECG ²	
24時間のホルターモニタリング ³	
バイタルサイン ³	X
併用薬	X
研究薬の分注 ²	
ウイルス学スクリーン（HIV、HBsAg、HCV）	
A/E評価	X
PML評価	
TBスクリーニング	
OCTによる眼底検査（利用可能な場合）	
シムマーおよびTBTUを含む眼科検査	
肺機能検査	
PK血漿サンプル ³	
ALPを含む化学（>8時間の絶食）	X
完全な血球数およびリンパ球のサブセット	X ⁸
尿検査	
空腹時脂質パネル	
尿中薬物スクリーニング	
妊娠テスト（血清） ¹	
総血清IgGおよびIgM、AMAおよびHsCRP	X
血清胆汁酸およびCr4	
FSH ⁹	
疑問	
Fibroscan（登録商標）	
TSHおよび遊離T3およびT4	

【 図 7 】

【图 7】

化合物 1 の L - アルギニン塩のコア錠剤を調製するためのフローチャート



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/000091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/404 A61K31/575 A61P1/16
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/209809 A1 (ARENA PHARM INC [US]) 29 December 2016 (2016-12-29) page 72, line 21 - line 23 claims 22,24 page 78, line 14 - line 16 -----	1-40
A	DANIEL J. BUZARD ET AL: "Discovery of APD334: Design of a Clinical Stage Functional Antagonist of the Sphingosine-1-phosphate-1 Receptor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 12, 11 December 2014 (2014-12-11), pages 1313-1317, XP055255692, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/m1500389m cited in the application the whole document -----	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2018

Date of mailing of the international search report

05/06/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/000091

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016209809	A1	29-12-2016	
		AU 2016284162 A1	01-02-2018
		EP 3310760 A1	25-04-2018
		KR 20180015259 A	12-02-2018
		WO 2016209809 A1	29-12-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	

(31)優先権主張番号 62/506,906

(32)優先日 平成29年5月16日(2017.5.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ジョンズ, ロバート マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, サン マテオ, マリナーズ アイランド
ブールバード 4 0 0, ナンバー 3 0 1

(72)発明者 リウ, チュエ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, ガンナー アベニュー 1 3
2 9 8

(72)発明者 クリストファー, ロナルド ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 1 1, カールズバッド, スナイプ コート 1 0 5
9

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA35 MA37 MA52 NA05 ZA331 ZA751 ZA891 ZB111 ZC211

ZC222 ZC232 ZC412 ZC422 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC13 DA11 GA14 GA15 MA01 MA02 MA04 MA35

MA37 MA52 NA05 NA14 ZA33 ZA75 ZA89 ZB11 ZC21 ZC75