

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 3 月 25 日 (2021.3.25)

【公表番号】特表 2020-507611 (P2020-507611A)

【公表日】令和 2 年 3 月 12 日 (2020.3.12)

【年通号数】公開・登録公報 2020-010

【出願番号】特願 2019-544629 (P2019-544629)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/575 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/575

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 3/02

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 2 月 15 日 (2021.2.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(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、もしくは水和物を含む、治療を必要とする個体において、原発性胆汁性胆管炎 (P B C) を治療するための組成物であって、治療有効量の化合物 1、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物が、治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

個体における原発性胆汁性胆管炎 (P B C) 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。

【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 に記載の組成物または請求項 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 に記載の組成物、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 に記載の組成物または使用。

【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 に記載の組成物または請求項 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 に記載の組成物または使用。

【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 に記載の組成物または使用。

【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 に記載の組成物または使用。

【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組成物、または請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【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組成物、または請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【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 $< \text{ULN}$ 、
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組成物、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 < 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 (登録商標) (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組成物、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組成物、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組成物、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組成物、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 m g ~ 約5 m g 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組成物、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 m g ~ 約2 m g 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組成物、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 m g、約1 . 2 5 m g、約1 . 5 m g、約1 . 7 5 m g、または約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組成物、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】

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組成物、または請求項2～18のいずれか一項に記載の使用。

【請求項21】

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組成物、または請求項2～18のいずれか一項に記載の使用。

【請求項22】

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組成物、または請求項2～21のいずれか一項に記載の使用。

【請求項23】

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組成物、または請求項 2 ~ 22 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 24】

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組成物、または請求項 2 ~ 22 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 25】

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組成物、または請求項 2 ~ 22 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 26】

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化合物と組み合わせ投与されることを特徴とする、請求項 1、および 3 ~ 25 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 2 ~ 25 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 27】

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組成物、または請求項 2 ~ 26 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 28】

治療を必要とする個体を治療する方法において使用するための、(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) を含む組成物であって、前記方法が、

(a) 前記組成物 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) 前記組成物 を前記個体に投与することと、

(c) 前記組成物 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、前記組成物 の投与を継続すること、または

(ii) 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、前記組成物 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 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)、(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、組成物。

【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 に記載の組成物。

【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 に記載の組成物。

【請求項 31】

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を有する個体において、疲労、掻痒、目の乾燥、および

／またはシェーグレン症候群（ＳＳ）を治療するための、（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）、またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を含む、組成物。

【請求項３２】

治療を必要とする個体を治療する方法において使用するための、（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）を含む組成物であって、

（ａ）前記組成物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）前記組成物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）、（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、組成物。

【請求項３３】

前記組成物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に記載の組成物。

【請求項３４】

前記組成物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に記載の組成物。

【請求項３５】

前記個体が、変更された投与の前に前記組成物を投与されている、請求項３２～３４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項３６】

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

【請求項３７】

前記ＵＤＣＡが、２～４回に分けて投与される、請求項３６に記載の組成物または使用。

【請求項３８】

前記ＵＤＣＡの量が、約２５０ｍｇまたは約５００ｍｇである、請求項３～２７のいずれか一項に記載の組成物、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ＵＤＣＡの投与量または頻度が、前記組成物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組成物、または請求項４～２７のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４０】

前記組成物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組成物、または請求項４～２７のいずれか一項に記載の使用。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０３０７

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0307】

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。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目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。

(項目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。

(項目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、項目 1 に記載の方法または項目 2 に記載の使用。

(項目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、項目 1 もしくは 3 に記載の方法、または項目 1 もしくは 2 に記載の使用。

(項目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、項目 3 または 4 に記載の方法または使用。

(項目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、項目 1 に記載の方法または項目 2 に記載の使用。

(項目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、項目 6 に記載の方法または使用。

(項目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、項目 6 に記載の方法または使用。

(項目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、項目 6 に記載の方法または使用。

(項目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、項目 1、および 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

(項目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) $> 1.5 \times \text{ULN}$ 、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、項目 1、および 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法、または項
目 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 12)

前記個体が、
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) $< 1.2 \times \text{ULN}$ 、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、項目 1、および 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の
方法、または項目 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 13)

前記個体が、
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 (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、項目 1、および 3 ~ 9 のいずれか一
項に記載の方法、または項目 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 13 のいずれか一項に記載の
方法、または項目 2 ~ 13 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法、または項
目 2 ~ 14 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 15 のいずれ
か一項に記載の方法、または項目 2 ~ 15 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 1
6 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 16 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 17 のいずれか一
項に記載の方法、または項目 2 ~ 17 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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 m g、約 1 . 2 5 m g、約 1 . 5 m g、約 1 . 7 5 m g、または約 2 m g の化合物 1 に相当する量である、項目 1、および 3 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 2 0)

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、項目 1、および 3 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、項目 1、および 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 2 7)

化合物 1 が食物なしで投与される、項目 1、および 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法、または項目 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 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、

(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。

(項目 2 9)

前記個体が、原発性胆汁性胆管炎 (P B C) を有する、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

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 (S S) を有する、項目 2 8 または 2 9 に記載の方法。

(項目 3 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、疲労、掻痒、目の乾燥、および / またはシェーグレン症候群 (S S) の治療を、原発性胆汁性胆管炎 (P B C) を有する個体において行う方法。

(項目 3 2)

(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 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。

(項目 3 3)

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、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

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、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 5)

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、項目 3 2 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記 U D C A の量が、約 1 3 m g ~ 約 1 5 m g / k g / 日である、項目 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法、または項目 4 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 3 7)

前記 U D C A が、2 ~ 4 回に分けて投与される、項目 3 6 に記載の方法または使用。

(項目 3 8)

前記 U D C A の量が、約 2 5 0 m g または約 5 0 0 m g である、項目 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法、または項目 4 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 3 9)

前記 U D C 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、項目 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法、または項目 4 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 4 0)

前記化合物 1 の投与量または頻度が、U D C A と共に投与される場合に減少される、項目 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法、または項目 4 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用。