

(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2010-514702

(P2010-514702A)

(43) 公表日 平成22年5月6日 (2010.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/785 (2006.01)	A 6 1 K 31/785	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 122 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-543271 (P2009-543271)	(71) 出願人	509175403
(86) (22) 出願日	平成19年12月21日 (2007.12.21)		アイロンウッド ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月19日 (2009.8.19)		Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/088624		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 2 1 4 1, ケンブリッジ, ベント ストリート 3 2 0
(87) 国際公開番号	W02008/080092	(74) 代理人	100090251
(87) 国際公開日	平成20年7月3日 (2008.7.3)		弁理士 森田 憲一
(31) 優先権主張番号	60/871, 499	(74) 代理人	100139594
(32) 優先日	平成18年12月22日 (2006.12.22)		弁理士 山口 健次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 食道障害の治療方法および治療用組成物

(57) 【要約】

本明細書に開示されるのは、上部胃腸管障害を治療または予防し、かつ重層扁平上皮が有害物質によって傷つかないように保護するための新規な組成物および方法である。この方法は通常、単独または少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬との組み合わせでの少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤と、任意に、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、γ-アミノ酪酸-b (GABA-B) 作動薬、GABA-B作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤から選択される1種以上種の作用剤とを含む医薬組成物を、それを必要とする患者に治療有効量で投与することを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤を含む、上部胃腸管障害の治療又は予防用組成物。

【請求項 2】

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤が、コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム塩酸塩、ウルソデオキシコール酸、コレスチポール、セベラマー、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、および N-（シクロアルキル）アルキルアミンのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム塩酸塩である、請求項 3 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

前記少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチポールである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がセベラマーである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 9】

治療有効量の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬をさらに含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬が、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール、およびランソプラゾールから選択される、請求項 9 に記載の組成物。

30

【請求項 11】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

40

【請求項 14】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールである、請求項 10 に

50

記載の組成物。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がレミノプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がドントプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 20】

場合により少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤との組み合わせで処方される、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、γ-アミノ酪酸-b (GABA-B) 作動薬、GABA-B 作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤から選択される治療有効量の少なくとも 1 つの作用剤をさらに含む、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記少なくとも 1 つの作用剤が制酸薬である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記制酸薬が、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウムのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記少なくとも 1 つの作用剤がヒスタミンH₂受容体拮抗薬である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記ヒスタミンH₂受容体拮抗薬が、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、およびラニチジンのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記少なくとも 1 つの作用剤が GABA-B 作動薬である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 GABA-B 作動薬が R-バクロフェンである、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記少なくとも 1 つの作用剤が GABA-B 作動薬プロドラッグである、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記 GABA-B 作動薬プロドラッグが X P 1 9 9 8 6 である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記作用剤が、アスパルチルプロテアーゼ阻害剤、キモトリプシン阻害剤、およびトリプシン阻害剤から選択されるプロテアーゼ阻害剤である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記アスパルチルプロテアーゼ阻害剤がペプスタチン阻害剤である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記アスパルチルプロテアーゼ阻害剤がペプシン阻害剤である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記プロテアーゼ阻害剤がキモトリプシン阻害剤である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 33】

10

20

30

40

50

前記プロテアーゼ阻害剤がトリプシン阻害剤である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記上部胃腸管障害が、胃腸障害、胸焼け、びらん性食道炎、GERD、消化性潰瘍、食道炎、バレット食道、食道腺癌、咽頭炎、および GERD 関連肺機能障害から選択される、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

請求項 1～33 のいずれか一項に記載の組成物と、1 種以上のハイドロゲルを含む胃内滞留型ビヒクル組成物とを含み、胃液 (gastric fluid) との接触時に剤形が膨脹する、徐放性医薬剤形を必要とする被検体への経口投与用の徐放性医薬剤形。

【請求項 36】

摂取を必要とする人が摂取した後、前記胃内滞留型ビヒクル組成物が膨脹し、3 時間以上にわたって剤形をその人の胃に保持する、請求項 35 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 37】

摂取を必要とする人が摂取した後、前記胃内滞留型ビヒクル組成物が膨脹し、8 時間以上にわたって剤形をその人の胃に保持する、請求項 35 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 38】

摂取を必要とする人が摂取した後、前記胃内滞留型ビヒクル組成物が膨脹し、24 時間以上にわたって剤形をその人の胃に保持する、請求項 35 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 39】

前記胃内滞留型ビヒクル組成物が、少なくとも 1 種の結合剤と少なくとも 1 種の発泡剤とをさらに含む、請求項 35 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 40】

前記結合剤が、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、グリセリルパルミトステアラート、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ベヘン酸グリセリル、ステアロイルマクロゴール-32-グリセリド、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸誘導体、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、デンプン、ゼラチン、糖類、例えばラクトース、スクロース、ブドウ糖および糖蜜、天然ゴムおよび合成ゴム、例えばアカシア、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エチルセルロースおよびワックス、のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 39 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 41】

前記発泡剤が、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、および炭酸グリシンナトリウムのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 39 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 42】

前記胃内滞留型ビヒクル組成物が超崩壊剤をさらに含む、請求項 35 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 43】

前記超崩壊剤が、クロスボドン、クロスカルメロースナトリウム、およびデンプン-グリコール酸ナトリウムのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 42 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 44】

前記ハイドロゲルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、寒天、アガロース、ローカストビーンガム、カラギーナン、アルギン酸、コンニャクガム、グアーガム、およびキサンタンガムのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 35 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 45】

前記有効成分の割合が総重量に対して 10%～約 75% の量にある、請求項 35～44 のいずれか一項に記載の徐放性医薬剤形。

10

20

30

40

50

【請求項 4 6】

前記有効成分の割合が総重量に対して 1 5 % である、請求項 4 5 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 4 7】

前記有効成分の割合が総重量に対して 4 0 % である、請求項 4 5 に記載の徐放性医薬剤形。

【請求項 4 8】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 0 . 0 1 g ～ 3 0 0 g の範囲である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項または請求項 3 5 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 4 9】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 1 g ～ 3 0 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 0】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 0 . 2 g ～ 6 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 1】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 0 . 1 g ～ 3 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 2】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 0 . 0 2 g ～ 0 . 6 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 3】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 0 . 0 1 g ～ 0 . 3 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 4】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 2 g ～ 6 0 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 5】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 5 g ～ 1 5 0 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 6】

前記胆汁酸捕捉剤の治療有効量が 1 0 g ～ 3 0 0 g の範囲である、請求項 4 8 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 7】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が 1 m g ～ 2 0 0 m g の範囲である、請求項 9 ～ 3 3 のいずれか一項または請求項 3 5 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 5 8】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が 5 m g ～ 1 0 0 m g の範囲である、請求項 5 7 に記載の医薬剤形。

【請求項 5 9】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が 1 0 m g ～ 1 2 0 m g の範囲である、請求項 5 7 に記載の医薬剤形。

【請求項 6 0】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が 2 0 m g ～ 1 0 0 m g の範囲である、請求項 5 7 に記載の医薬剤形。

【請求項 6 1】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が 4 0 m g ～ 1 0 0 m g の範囲である、請求項 5 7 に記載の医薬剤形。

【請求項 6 2】

10

20

30

40

50

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が５ｍｇ～８０ｍｇの範囲である、請求項５７に記載の医薬剤形。

【請求項６３】

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が１０ｍｇ～４０ｍｇの範囲である、請求項５７に記載の医薬剤形。

【請求項６４】

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬の治療有効量が１０ｍｇ～６０ｍｇの範囲である、請求項５７に記載の医薬剤形。

【請求項６５】

上部胃腸管障害を予防または治療する必要のある患者に、請求項１～３３のいずれか一項に記載の組成物または請求項３５～６４のいずれか一項に記載の医薬剤形を治療有効量で投与することを含む、上部胃腸管障害の予防又は治療方法。

10

【請求項６６】

上部胃腸管障害を予防または治療する必要のある患者に、請求項１に記載の組成物を治療有効量で投与することを含む、上部胃腸管障害の予防又は治療方法。

【請求項６７】

前記少なくとも１種の胆汁酸捕捉剤が、コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム塩酸塩、ウルソデオキシコール酸、コレスチポール、セベラマー、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、およびＮ－（シクロアルキル）アルキルアミンのうちの１つ以上から選択される、請求項６６に記載の方法。

20

【請求項６８】

前記少なくとも１種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである、請求項６７に記載の方法。

【請求項６９】

前記少なくとも１種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである、請求項６７に記載の方法。

【請求項７０】

前記少なくとも１種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム塩酸塩である、請求項６７に記載の方法。

【請求項７１】

前記少なくとも１種の胆汁酸捕捉剤がコレスチポールである、請求項６７に記載の方法。

30

【請求項７２】

前記少なくとも１種の胆汁酸捕捉剤がセベラマーである、請求項６７に記載の方法。

【請求項７３】

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬を、同時に、別々に、あるいは順次投与することをさらに含む、請求項６６～７２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７４】

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬が、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール、およびランソプラゾールのうちの１つ以上から選択される、請求項７３に記載の方法。

40

【請求項７５】

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールである、請求項７４に記載の方法。

【請求項７６】

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールである、請求項７４に記載の方法。

【請求項７７】

前記少なくとも１種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールである、請求項７４に記載の方法。

50

【請求項 7 8】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールである、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールである、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールである、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がレミノプラゾールである、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がドントプラゾールである、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールである、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 8 4】

場合により少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤との組み合わせで処方される、制酸薬、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、 γ -アミノ酪酸-b (GABA-B) 作動薬、GABA-B 作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤から選択される少なくとも 1 種の作用剤を、治療有効量で、同時に、別々に、あるいは順次投与することをさらに含む、請求項 6 6 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記少なくとも 1 つの作用剤が制酸薬である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記制酸薬が、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウムのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記少なくとも 1 つの作用剤がヒスタミン H_2 受容体拮抗薬である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬が、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、およびラニチジンのうちの 1 つ以上から選択される、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記少なくとも 1 つの作用剤が GABA-B 作動薬である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記 GABA-B 作動薬が R-バクロフェンである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記少なくとも 1 つの作用剤が GABA-B 作動薬プロドラッグである、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記 GABA-B 作動薬プロドラッグが XP 1 9 9 8 6 である、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記作用剤が、アスパルチルプロテアーゼ阻害剤、キモトリプシン阻害剤、およびトリプシン阻害剤から選択されるプロテアーゼ阻害剤である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 9 4】

10

20

30

40

50

前記アスパルチルプロテアーゼ阻害剤がペプスタチン阻害剤である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記アスパルチルプロテアーゼ阻害剤がペプシン阻害剤である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記プロテアーゼ阻害剤がキモトリプシン阻害剤である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記プロテアーゼ阻害剤がトリプシン阻害剤である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記上部胃腸管障害が、胃腸障害、胸焼け、びらん性食道炎、G E R D、消化性潰瘍、食道炎、バレット食道、食道腺癌、咽頭炎、および G E R D 関連肺機能障害からなる群から選択される、請求項 6 5 ～ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記上部胃腸管障害が G E R D である、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記 G E R D が不応答性 G E R D である、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

前記上部胃腸管障害が消化性潰瘍である、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記消化性潰瘍が食道潰瘍である、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記上部胃腸管障害がバレット食道である、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

前記上部胃腸管障害が食道腺癌である、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記上部胃腸管障害が咽頭炎である、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

前記上部胃腸管障害が、喘息および咳から選択される G E R D 関連肺機能障害である、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

重層扁平上皮が有害物質によって傷つかないように保護する必要がある患者に、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 3 5 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の医薬剤形を治療有効量で投与することを含む、重層扁平上皮が有害物質によって傷つかないように保護するための方法。

【請求項 1 0 8】

1 つ以上の容器に、治療有効量の請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 3 5 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の医薬剤形と、取扱説明書を含むラベルまたは能書とが入った、上部胃腸管障害を治療するためのキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、広義には上部胃腸管障害 (upper gastrointestinal tract disorders) を治療するための化合物と方法との組み合わせに関する。特に、本願は、食道障害の治療に少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤を使用することに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

食道には、その壁の筋肉部分 (m u s c u l a r l i n i n g) が順に収縮することで、食物や液体、唾液を口から胃へと運ぶ働きがある。この作用は不随意であるため、通常は誰もそれを自覚することがない。多くの人は、大きすぎるまま何かを嚥下したときや

10

20

30

40

50

食べるのを急ぎすぎたとき、あるいはとても熱いかとても冷たい液体を飲んだときに、食道の存在を実感した経験がある。このような場合、飲食物が食道を通して胃まで送られるのが分かるが、それを不快に感じることもある。

【0003】

食道の筋層は通常、上端と下端の両方で、括約筋と呼ばれる筋肉によって狭窄状態に保たれている。人が物を飲み込むと、括約筋が不随意に弛緩して飲食物が口から胃へと送られる。この筋肉は飲食物を送り出すとすぐに閉じ、嚥下した飲食物が胃から吹きだして食道や口に戻ってくるのを防いでいる。このような括約筋のおかげで、横になっているときや逆立ちをしているときですら、嚥下が可能になるのである。ヒトの場合は、炭酸飲料と一緒に飲み込んだ空気や気体を吐き出すために嗝気をする、括約筋がゆるんで少量の飲食物が一時的に戻ってくることがあり、この状態は逆流と呼ばれている。食道はすぐに収縮して逆流物を胃に押し戻す。この程度の逆流と、それに対する食道の反応は、正常であるとみなされている。

10

【0004】

腐食性の胃酸が食道に逆流する酸逆流はほとんどの人になじみがあるが、肝臓で生成される消化液すなわち胆汁が小腸から胃と食道に流れて（逆流）起こる胆汁逆流については、あまり知られていない。胆汁逆流は酸逆流と同時に生じることも多く、併発すると食道壁（lining）の炎症や、食道癌の危険性が潜在的に高まることにつながる場合もある。AJG（1999）94（12）：3649～3650を参照のこと。胆汁逆流は胃にも影響し、胃でさらに炎症を引き起こす。

20

【0005】

酸逆流とは異なり、胆汁逆流は通常、食事や生活習慣を変えることでは制御できない。このため、胆汁逆流には特定の薬で対処するか、重症であれば手術で対処する症例がほとんどである。しかしながら、どちらの解決策でも効果が得られないこともあり、人によっては治療をしたのに胆汁逆流に悩まされ続けている。

【0006】

胆汁逆流は、酸逆流と症候が似ている上に、この2つの状態が同時に起こることも多いため、酸逆流と区別しにくい場合がある。酸逆流と違うのは、胆汁逆流では胃に炎症を生じ、上腹部に鈍痛や灼熱痛を伴うことが多い点である。その他の症候として、胸焼けすなわち、口の中が酸っぱく感じるとともに、ときおり咽頭部にまで広がる胸部の灼熱感の頻発、悪心、吐胆、咳または嗝声あげられる。

30

【0007】

胆汁や胃酸が食道に逆流するのは、下部食道括約筋（LES）の機能が低下しているときである。LESは食道と胃とを隔てている。通常、この筋肉は食物を胃に送るときだけ開き、それ以外の時はしっかりと閉じるようになっている。ところが、この弁に異常をきたしてゆるんだり弱ったりすると、胃酸や胆汁が食道に流れ込み、重篤な合併症につながりかねない胸焼けや持続性炎症を生じることになる。

【0008】

胃は粘性の粘液コーティングによって胃酸による腐食作用から保護されているが、食道にはこうした保護機能がないため、食道組織は胆汁逆流や酸逆流によって激しく損傷されやすい。また、胆汁逆流が起こると、逆流のpHが中性またはアルカリ性であっても自然に食道が傷つく可能性があるが、胆汁逆流と酸逆流の組み合わせは、胃食道逆流症すなわちGERD、バレット（Barrett）食道、食道癌、胃炎などの合併症の危険性を高め、特に有害であるように思われる。

40

【0009】

GERDというのは、胸焼け（pyrosis）、胃酸逆流、つかえ感（obstructed admiration）、嚥下困難、胸痛、食道での逆流や胃の内容物、十二指腸液、膵液などの停滞が原因の胸にしみる感じ（permeating feeling）ならびに同様の感覚など、さまざまな消化器症状を伴う疾患を包含する総称である。この用語は、びらんや潰瘍が内視鏡的に認められる逆流性食道炎と、内視鏡では何ら異常

50

が認められない食道狭窄タイプの非潰瘍性食欲不振（NUD）の両方を含む。GERDは、LESがうまく閉じず、胃の内容物が食道に逆戻りすなわち逆流するときに発生する。

【0010】

食道裂孔ヘルニアがGERDを生じる一因となっていることもあり、これはどの年代の人にも起こり得る。GERDの原因となり得る他の要因としては、アルコール摂取、体重過多、妊娠、喫煙、Zollinger-Ellison症候群、高カルシウム血症、強皮症があげられるが、これに限定されるものではない。また、柑橘類、チョコレート、カフェインを含む飲み物、高脂肪食および揚げ物、ニンニクやタマネギ、ミント風味のもの、香辛料の入った食物ならびに、スパゲッティソースやチリ、ピザなどのトマトベースの食物など、特定の食物が逆流の発生と関連している場合もある。

10

【0011】

食道の内側の粘膜は、縦走するひだをなす非角化重層扁平上皮で覆われている。食道の内側が傷つくと、食道を覆っている正常な扁平上皮細胞が、通常はヒトには見られない特殊円柱上皮と呼ばれるタイプの細胞に変化する。このような酸逆流による食道の細胞変性は、バレット食道として知られている。胸焼けのない人でもバレット食道にかかっていることもあるが、この症状のある人では約3～5倍もの高い確率でバレット食道が認められる。バレット食道には自覚症状がなく、特定の種類の癌すなわち食道腺癌の発症につながるといわれるという点だけで重要視されている。バレット食道患者では、そうでない人と比べて腺癌発症の危険性が30～125倍高い。このタイプの癌は白人男性で急激に増加している。こうした増加が肥満ならびにGERDの増加と関連している可能性もある。

20

【0012】

バレット食道には、食道を外科的に摘出する以外に治療法がないが、これは大がかりな手術である。外科手術が推奨されるのは、癌を発症する危険性が高いかすでに癌が発症している人々だけである。制酸剤でGERDを治療すればバレット組織の程度の改善に結び付くこともあるため、ほとんどの医師はこうした薬剤を使うようすすめてきた。しかしながら、この方法で癌の危険性が下がると証明されているわけではない。また、GERDに対する外科的手法で逆流を治療しても、バレット食道が治癒するようには見えない。現在、いくつかの異なる実験方法が研究段階にある。内視鏡で確認しながらバレット組織を熱または他の手段で破壊することで症状をなくせないかと調べる試みもなされている。しかしながら、この方法には潜在的な危険性があり、効果も確認されていない。

30

【0013】

食道癌は、食道の端から端までの範囲でほぼどこにでも起こり得るが、胃に近い腺細胞から始まる（腺癌）ことが多い。食道癌は、かなり進行するまで診断がなされない場合があるため、この疾患を持つ患者の予後が良くないことも多い。喫煙、アルコールの多量摂取、バレット食道炎などで食道が長期間にわたって刺激を受けていると、食道での癌の危険性が増す。このように、食道癌と胆汁逆流および酸逆流との間には関連性がある。動物モデルでは、胆汁逆流だけでも食道の癌を引き起こすことが明らかになっている。

【0014】

胸焼けや消化不良を効果的に治療できる多数の薬がある。現在、GERDおよび上部GI管障害の治療に用いられている主な処置剤には、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬（PPI）を使うなどの方法で胃の酸性度を下げる作用剤を含む。胃での酸の生成を阻害する薬剤にはH₂ブロッカーがある。一例としてのヒスタミンH₂受容体拮抗薬としては、たとえば、シメチジン（商品名TAGAMET HB（登録商標）で販売されているものなど）、ファモチジン（商品名PEPCID AC（登録商標）で販売されているものなど）、ニザチジン（商品名AXID AR（登録商標）で販売されているものなど）、ラニチジン（商品名ZANTAC 75（登録商標）で販売されているものなど）があげられる。どちらのタイプの薬も胸焼けの治療には効果的であり、通常はその症状を短時間で解消するものである。

40

【0015】

PPIは、壁細胞からの酸の分泌を担うH⁺/K⁺ ATPaseプロトンポンプを阻

50

害することで作用する。オメプラゾールなどの P P I ならびにその薬学的に許容される塩については、たとえば、欧州特許第 0 5 1 2 9 号明細書、同第 1 2 4 4 9 5 号明細書、米国特許第 4, 2 5 5, 4 3 1 号明細書に開示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

効力について十分な裏付けがあるにもかかわらず、P P I には大きな制約がある。これらの薬剤は、薬物動態の点で患者間のばらつきがかなり大きい上に、他の薬剤との間で著しい相互作用を生じる場合がある。たとえば、P P I 阻害薬単独での治療に応答性を示さない患者は、これに応答しないこともある。なぜなら、P P I によって胃からの酸逆流が減ったとしても、十二指腸からの胆汁酸が依然として存在するからである。よって、胃腸病学では P P I による活性の改善が取り組むべき課題として十分に認識されており、従来技術においては P P I の単独投与による治療に応答性を示さない上部 G I 管障害に対処してこれを克服することに需要がある。

10

【0017】

したがって、胃酸分泌および胆汁酸分泌のうち的一方または両方の阻害が必要な病態に対する効果的な治療の開発が有用であろう。

【課題を解決するための手段】

【0018】

簡単に説明すると、本願は、胃酸分泌および胆汁酸分泌のうち的一方または両方の阻害が望ましい上部胃腸障害の治療について開示するものである。

20

【0019】

上記によれば、本願は、たとえば、胃食道逆流症 (GERD)、胸焼け、消化不良、胃腸障害、びらん性食道炎、消化性潰瘍、胃潰瘍、NSAID 起因性潰瘍、十二指腸潰瘍、食道潰瘍、食道炎、咽頭炎、Meckel 憩室潰瘍、バレット食道、食道腺癌、咽頭炎、GERD 関連肺機能障害 (喘息および／または咳など) などの上部 G I 管障害を治療または予防するための組成物および方法を開示するものである。

【0020】

第 1 の態様では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤を治療有効量で含有する組成物であって、上部 G I 管障害を治療または予防する、あるいは重層扁平上皮が有害物質によって傷つかないように保護するのに有用な組成物が開示される。

30

【0021】

特定の実施形態では、胆汁酸捕捉剤としては、コレスチラミン (すなわち、QUESTRAN (登録商標)、QUESTRAN LIGHT (登録商標)、CHOLYBAR (登録商標)、CA 登録番号 1 1 0 4 1 - 1 2 - 6)、コレセベラム (すなわち、WELCHOL (登録商標)、CA 登録番号 1 8 2 8 1 5 - 4 3 - 6 および 1 8 2 8 1 5 - 4 4 - 7)、ウルソデオキシコール酸 (すなわち、CA 登録番号 1 2 8 - 1 3 - 2)、コレスチポール (すなわち、COLESTID (登録商標)、CA 登録番号 5 0 9 2 5 - 7 9 - 6 および 3 7 2 9 6 - 8 0 - 3)、セベラマー、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、LOCHOLEST (登録商標)、DEAE-Sephadex (SECHOLEX (登録商標)、POLIDEXIDE (登録商標))、3, 3-イオエン、N- (シクロアルキル) アルキルアミン、ポリグルサムなどの水溶性誘導体、不溶性四級化ポリスチレン、サポニンおよびこれらの混合物、国際公開第 9 7 / 1 1 3 4 5 号パンフレット、同第 9 8 / 5 7 6 5 2 号パンフレット、米国特許第 3 6 9 2 8 9 5 号明細書、同第 5 7 0 3 1 8 8 号明細書に開示された胆汁酸捕捉剤 (これらの薬学的に許容される塩または混合物を含む) があげられるが、これに限定されるものではない。好適な無機コレステロール捕捉剤としては、サリチル酸ビスマス+モンモリロナイトクレー、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム制酸薬があげられる。

40

【0022】

他の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤を治療有効量で含有する組成物に、

50

さらに少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬を治療有効量で含むことが可能である。

【0023】

特定の実施形態では、プロトンポンプ阻害薬として、たとえば以下の化合物のうちのいずれかがあげられる。オメプラゾール（すなわち、PRILOSEC（登録商標）、ZEGERID（登録商標）、LOSEC（登録商標）、CA登録番号73590-58-6）、エソメプラゾール（すなわち、NEXIUM（登録商標）、ペルプラゾール、s-オメプラゾールマグネシウム、CA登録番号161973-10-0）、ランソプラゾール（すなわち、PREVACID（登録商標）、ZOTON（登録商標）、INHIBITOL（登録商標）、CA登録番号103577-45-3）、パントプラゾール（すなわち、PROTONIX（登録商標）、PROTIUM（登録商標）、SOMAC（登録商標）、PANTOLOC（登録商標）、CA登録番号102625-70-7）、ラベプラゾール（すなわち、RABECID（登録商標）、ACIPHEX（登録商標）、PARIET（登録商標）、ハベプラゾール、パリプラゾール、CA登録番号117976-89-3および117976-90-6）、テナトプラゾール（すなわち、ベナトプラゾール、S-テナトプラゾール-Na STU-Na、CA登録番号113712-98-4）、レミノプラゾール（すなわち、CA登録番号104340-86-5）、ドントプラゾール（d on t o p r a z o l e）（すなわち、CA登録番号350507-35-6）、ランソプラゾール（r a n s o p r a z o l e）（すなわち、CA登録番号832103-67-0）またはこれらの薬学的に許容される塩または混合物。

10

【0024】

他の実施形態では、本明細書に記載の組成物（胆汁酸捕捉剤単独として調製されるか、プロトンポンプ阻害薬と同時処方されるかを問わない）はさらに、GERDおよび他の上部GI管障害の治療に用いられる、胃の酸性度を下げるための店頭購入可能な（OTC）多数の市販薬を1種または組み合わせで任意に含む形で処方可能なものである。このような市販のOTC薬としては、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬および制酸薬があげられるが、これに限定されるものではない。

20

【0025】

一例としてのヒスタミンH₂受容体拮抗薬としては、たとえば、シメチジン（商品名TAGAMET HB（登録商標）で販売されているものなど）、ファモチジン（商品名PEPCID AC（登録商標）で販売されているものなど）、ニザチジン（商品名AXID AR（登録商標）で販売されているものなど）、ラニチジン（商品名ZANTAC 75（登録商標）で販売されているものなど）があげられる。

30

【0026】

一例としての制酸薬として、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムまたは水酸化アルミニウムなどの不溶性無機塩があげられるが、これに限定されるものではない。代表的な市販制酸薬製品としては、TUMS（登録商標）、MILK of MAGNESIA（登録商標）、MAALOX PLUS（登録商標）、ALKA-SELTZER（登録商標）、MYLANTA（登録商標）、PEPTO-BISMOL（登録商標）、Riopan（登録商標）、およびROLAIDS（登録商標）があげられるが、これに限定されるものではない。

40

【0027】

さらに他の実施形態では、本明細書に記載の組成物（胆汁酸捕捉剤単独として調製されるか、プロトンポンプ阻害薬および別の作用剤と同時処方されるかを問わない）は、γ-アミノ酪酸-b（GABA-B）作動薬、GABA-B作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤のうちの1つまたは組み合わせを任意に含むよう処方可能なものである。

【0028】

一例としてのGABA-B作動薬には、たとえば、バクロフェンがある。一実施形態では、GABA-B作動薬がR-バクロフェンである。

【0029】

50

GABA-B作動薬の一例としてのプロドラッグには、たとえば、XP19986（CAS登録番号847353-30-4）がある。

【0030】

一例としてのプロテアーゼ阻害剤としては、たとえば、ペプスタチン阻害剤および他のペプシン阻害剤（安息香酸ナトリウムなど）などのアスパルチルプロテアーゼ阻害剤；キモトリプシン阻害剤およびトリプシン阻害剤があげられる。多岐にわたるトリプシン阻害剤およびキモトリプシン阻害剤が当業者間で周知であり、本明細書に記載の方法で使用可能である。このようなトリプシン阻害剤およびキモトリプシン阻害剤としては、組織因子経路阻害因子； $\alpha 2$ 抗プラスミン；セルピン $\alpha 1$ 抗キモトリプシンファミリーメンバ；ゲリン（gelin）；ヒルスタシン（hirstasin）；エグリンCを含むエグリン；*Bombyx mori*由来の阻害因子（特開平4-13698号公報および同第4-13697号公報；CAS登録番号142628-93-1などを参照のこと）；ヒルジンおよびその変異体；分泌型白血球プロテアーゼ阻害剤（SLPI）； $\alpha 1$ 抗トリプシン；Bowman-Birkプロテアーゼ阻害剤（BBI）；CAS登録番号306762-66-3、306762-67-4、306762-68-5、306762-69-6、306762-70-9、306762-71-0、306762-72-1、306762-73-2、306762-74-3、306762-75-4、178330-92-2、178330-93-3、178330-94-4、81459-62-3、81459-79-2、81460-01-7、85476-59-1、85476-62-6、85476-63-7、85476-67-1、85476-70-6、85858-66-8、85858-68-0、85858-69-1、85858-70-4、85858-71-5、85858-72-6、85858-73-7、85858-75-9、85858-77-1、85858-79-3、85858-81-7、85858-83-9、85858-84-0、85858-85-1、85858-87-3、85858-89-5、85858-90-8、85858-92-0、85879-03-4、85879-05-6、85879-06-7、85879-08-9、85858-74-8、90186-24-6、90185-93-6、89703-10-6、138320-33-9（YS3025）、94149-41-4（MR889）、85858-76-0、89703-10-6、90185-92-5、90185-96-9、90185-98-1、90186-00-8、90186-01-9、90186-05-3、90186-06-4、90186-07-5、90186-08-6、90186-09-7、90186-10-0、90186-11-1、90186-12-2、90186-13-3、90186-14-4、90186-22-4、90186-23-5、90186-24-6、90186-25-7、90186-27-9、90186-28-0、90186-29-1、90186-31-5、90186-35-9、90186-43-9、90209-88-4、90209-89-5、90209-92-0、90209-94-2、90209-96-4、90209-97-5、90210-01-8、90210-03-0、90210-04-1、90210-25-6、90210-26-7、90210-28-9、90230-84-5、90409-84-0、95460-86-9、95460-87-0、95460-88-1、95460-89-2、95460-91-6、114949-00-7、114949-01-8、114949-02-9、114949-03-0、114949-04-1、114949-05-2、114949-06-3、114949-18-7、114949-19-8、114964-69-1、114964-70-4、9076-44-2（キモスタチン）、30827-99-7（Pefabloc）、618-39-3（ベンズアミジン）、80449-31-6（ウリニスタチン（urinistatin））、130982-43-3、197913-52-3、179324-22-2、274901-16-5、792163-40-7、339169-59-4、243462-36-4、654671-78-0、55123-66-5（ロイペプチン）、901-47-3、4272-74-6、51050-59-0、221051

10

20

30

40

50

ー 6 6－7、8 0 4 4 9－3 1－6、5 5－9 1－4、6 0－3 2－2、8 8 0 7 0－9 8－8、8 7 9 2 8－0 5－0、4 0 2－7 1－1（ベンゼンスルホンアミド）、1 3 9 4 6 6－4 7－0で表されるキモトリプシン阻害剤、C I－2 A（米国特許第 5 1 6 7 4 8 3 号明細書参照）、C I－2 A（国際公開第 9 2／0 5 2 3 9 号パンフレットを参照のこと）、W C I－3（Sh i b a t a e t a l. 1 9 8 8 J B i o c h e m（T o k y o）1 0 4：5 3 7～4 3を参照のこと）、W C I－2（H a b u e t a l. 1 9 9 2 J B i o c h e m（T o k y o）1 1 1：2 4 9～5 8を参照のこと）、W C I－x（H a b u e t a l.、上掲）および 1 7 8 3 3 0－9 5－5；特開昭 5 6－9 2 2 1 7 号公報、米国特許第 4 7 5 5 3 8 3 号明細書、同第 4 7 5 5 3 8 3 号明細書、同第 4 6 3 9 4 3 5 号明細書、同第 4 6 2 0 0 0 5 号明細書、同第 4 8 9 8 8 7 6 号明細書、欧州特許第 0 1 2 8 0 0 7 号明細書に記載されているキモトリプシン阻害活性のある化合物をあげることができる。

10

【0 0 3 1】

第 2 の態様では、本明細書に記載の組成物のいずれかを胃内に滞留させるための医薬組成物が開示されているが、これは活性剤（active agents）の徐放性を提供するものである。特定の実施形態では、この医薬剤形（pharmaceutical dosage form）は、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤と、胃液（g a s t r i c f l u i d）との接触時に剤形が膨脹するように 1 種以上のハイドロゲルを含有する胃内滞留型ビヒクル組成物とを含有する。

【0 0 3 2】

特定の実施形態では、医薬剤形が、6～2 4 時間（6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3 または 2 4 時間など）またはそれよりも長時間にわたって保持される。

20

【0 0 3 3】

特定の実施形態では、活性剤成分を錠剤の形にすることが可能であり、これが好適な希釈剤、流動促進剤、滑沢剤、酸味料、安定剤、膨張剤、および他の薬学的に許容される賦形剤をさらに含むものであってもよい。

【0 0 3 4】

一例としてのハイドロゲルとしては、たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、寒天、アガロース、ローカストビーンガム、カラギーナン、アルギン酸、コンニャクガム、グアーガム、およびキサントガムがあげられる。

30

【0 0 3 5】

他の実施形態では、胃内滞留型ビヒクル組成物に、超崩壊剤（superdisintegrant）、結合剤、および発泡剤のうちの 1 つ以上をさらに含むことが可能である。

【0 0 3 6】

一例としての超崩壊剤としては、たとえば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウムがあげられる。

【0 0 3 7】

一例としての結合剤としては、たとえば、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、グリセリルパルミトステアラート、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ベヘン酸グリセリル、ステアロイルマクロゴール 3 2－グリセリド、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸誘導体、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマー、デンプン、ゼラチン、さらにはラクトース、スクロース、ブドウ糖および糖蜜などの糖類、アカシア、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エチルセルロースおよびワックスなどの天然ゴムおよび合成ゴムがあげられる。

40

【0 0 3 8】

一例としての発泡剤としては、たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、および炭酸グリシンナトリウムがあげら

50

れる。

【0039】

第3の態様では、上部胃腸管障害の治療または予防を必要とする患者に、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤を治療有効量で含有する組成物を投与することで、上部胃腸管障害を治療または予防するための方法が開示される。

【0040】

特定の実施形態では、患者は、胃腸障害、胸焼け、びらん性食道炎GERD、消化性潰瘍、食道炎、バレット食道、および食道腺癌を含むがこれに限定されるものではない、上部GI管障害に罹患している（または発症の疑いがある）ものであってもよい。

【0041】

他の実施形態では、この方法は、1種以上のプロトンポンプ阻害薬を、治療有効量で、同時に、別々に、あるいは順次投与することを含み得る。

【0042】

さらに他の実施形態では、この方法は、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、γ-アミノ酪酸-b（GABA-B）作動薬、GABA-B作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤から選択される1種以上の作用剤を、同時に、別々に、あるいは順次投与することを含み得る。

【0043】

他の実施形態では、組成物が経口投与に適した形態をしている。

【0044】

もうひとつの態様では、重層扁平上皮が有害物質によって傷つかないように保護する必要のある個体に、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤を含む組成物を治療有効量で投与することによって、重層扁平上皮が有害物質によって傷つかないように保護するための方法が開示される。

【0045】

特定の実施形態では、この方法は、1種以上のプロトンポンプ阻害薬を、治療有効量で、同時に、別々に、あるいは順次投与することを含み得る。

【0046】

他の実施形態では、この方法は、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、γ-アミノ酪酸-b（GABA-B）作動薬、GABA-B作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤から選択される1種以上の作用剤を、同時に、別々に、あるいは順次投与することを含み得る。

【0047】

さらに別の態様では、1つ以上の容器に、本明細書にて詳細に説明するような治療有効量の組成物と、取扱説明書を含むラベルまたは能書きとが入った、上部GI管障害を治療するためのキットが開示される。

【0048】

本開示内容の以上の目的および他の目的、特徴、利点が、添付の実施例を参照したさまざまな開示の態様についての以下の詳細な説明から明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0049】

本願は、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤を単独あるいは、さまざまな上部胃腸（GI）管障害および関連症状を治療または予防するのに有用な他の活性剤との組み合わせで含有する組成物を開示するものである。

【0050】

本願はさらに、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む組成物であって、通常は縦走するひだをなす非角化重層扁平上皮である食道の上皮細胞培養に投与すると、いずれかの作用剤単独の場合よりも大きな効力で特殊円柱細胞（前癌性を示す）への変換を阻害する利点が得られる組成物を開示するものである。

【0051】

10

20

30

40

50

したがって、本明細書に開示の組成物は、たとえば、胃食道逆流症（GERD）（不応答性GERDを含む）、胸焼け、消化不良、胃腸障害、びらん性食道炎、消化性潰瘍、胃潰瘍、NSAID起因性潰瘍、十二指腸潰瘍、食道潰瘍、食道炎、咽頭炎、Meckel憩室潰瘍、バレット食道、食道腺癌、および咽頭炎などのさまざまな上部胃腸（GI）管障害および関連症状を治療または予防するための方法において有用である。

【0052】

本願は、単独あるいは、治療有効量での少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬またはその薬学的に許容される塩との組み合わせで配合される、治療有効量での少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を含む。一実施形態では、本明細書に開示の組成物は、1つ以上の市販の制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、γ-アミノ酪酸-b（GABA-B）作動薬、GABA-B作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤を含むまたはこれと組み合わせで（同時に、別々に、あるいは順次のいずれかで）投与することが可能なものである。

10

【0053】

特定の実施形態では、本明細書に開示の組成物はいずれも、治療有効量での本明細書に記載の組成物のうちの1つと、胃液（gastric fluid）との接触時に剤形が膨脹して当該剤形を患者の胃に長時間にわたって保持するように1種以上のハイドロゲルを含む胃内滞留型ビヒクル組成物とを含む徐放性医薬剤形（sustained-release pharmaceutical dosage form）として提供可能なものである。

【0054】

また、本願は、上部GI管障害を治療または予防する必要のある患者に、本明細書にて詳細に開示および説明したような医薬組成物を治療有効量で投与することによって、上部GI管障害を治療または予防するための方法も含む。

20

【0055】

同様に、本願は、重層扁平上皮が有害物質によって傷つけないように保護する必要のある患者に、本明細書にて詳細に開示および説明したような医薬組成物を治療有効量で投与することによって、重層扁平上皮が有害物質によって傷つけないように保護するための方法も含む。

【0056】

上記ならびに本開示全体をとおして、読み手の助けになるよう以下の用語を使用する。特に定義しないかぎり、本明細書で用いる専門用語、表記、他の科学技術分野および医学分野の語句や学術用語はいずれも、化学および医学分野の従来技術において当業者らが一般に理解している意味での使用を想定したものである。場合によっては、一般に理解されている意味の用語でも、分かりやすくする目的および／または読み手の参考に本明細書で定義しているものもあり、特に明記しないかぎり、このような定義を本明細書に含むことが、必ずしも従来技術において通常理解されているような用語の定義との実質的な差を表すものとはみなされないものとする。

30

【0057】

本明細書で使用する場合、症状または被検体の「治療する」または「治療」とは、臨床結果を含む有益な結果または望ましい結果を得るための措置を講じることを示す。本開示の目的で、有益または望ましい臨床結果としては、脂質代謝障害、脂肪肝疾患、肝炎または勃起不全に関連する1つまたは複数の疾患、徴候または症状の軽減または寛解があげられるが、これに限定されるものではない。

40

【0058】

本明細書で使用する場合、本明細書に記載の薬剤または医薬組成物または製剤あるいは作用剤の「治療有効量」とは、疾患または症状のある被検体に投与したときに、被検体における疾患または症状の1つまたは複数の兆候の軽減、寛解、緩和または除去などの意図した治療効果を発揮する薬剤または作用剤の量である。完全な治療効果が必ずしも一回投与で得られるとはかぎらず、一連の投与後にのみ得られることがある。よって、治療有効量を1回または複数回で投与してもよい。

50

【0059】

本明細書で使用する場合、本明細書に記載の薬剤または医薬組成物または製剤あるいは作用剤の「予防有効量」とは、被検体に投与したときに、疾患または症状の発症（または再発）の予防または遅延あるいは、疾患または症状の発症（または再発）の尤度低減などの意図した予防効果を発揮する薬剤または作用剤の量である。完全な予防効果が必ずしも一回投与で得られるとはかぎらず、一連の投与後にのみ得られることがある。よって、予防有効量を1回または複数回で投与してもよい。

【0060】

本明細書で使用する場合かつ当業者によって理解されるように、「化合物」または「組成物」という表現は、その化合物の塩、溶媒和物および包接錯体ならびに立体異性体あるいは、その化合物の上記のような形態が任意の割合で含まれる混合物を包含することを意図したものである。

【0061】

「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される無毒の酸または塩基（無機の酸および塩基と有機の酸および塩基を含む）から調製される塩を示す。本開示の化合物が塩基性であれば、薬学的に許容される無毒の酸（無機酸および有機酸を含む）から塩を調製できる。本開示の化合物に適した、薬学的に許容される酸付加塩としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸（ベシル酸塩）、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、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、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、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがあげられる。化合物が酸性側鎖を含有する場合、本開示の化合物に適した薬学的に許容される塩基付加塩として、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の金属塩あるいは、リジン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインの有機塩があげられる。

【0062】

本明細書に詳細に記載する組成物または製剤の投与としては、平行投与（すなわち、時間をかけて製剤の各要素を被検体に投与）、同時投与または逐次投与（製剤の各要素を、たとえばおおそ数秒以内のほぼ同時から数時間以内の間隔で投与）、同時処方（*simultaneous formulation*）または同時処方（*co-formulation*）（この場合、製剤の各要素を組み合わせまたは配合して、経口または非経口投与に適した単一の剤形にしてある）があげられる。

【0063】

たとえばプロトンポンプ阻害薬と胆汁酸捕捉剤など、別々に処方・投与される2種またはそれよりも多い作用剤を投与するか、あるいは2種またはそれよりも多い作用剤を単一の製剤で投与することで、併用療法を実現することが可能である。他の組み合わせも併用療法に包含される。たとえば、2種類の作用剤と一緒に処方し、第3の作用剤を含有する別の製剤と同時に投与することが可能である。併用療法での2種またはそれよりも多い作用剤については、同時投与してもよいし、そうでなくてもよい。たとえば、第1の作用剤（または複数の作用剤の組み合わせ）の投与後、数分、数時間、数日または数週間あけて第2の作用剤（または複数の作用剤の組み合わせ）を投与することが可能である。よって、2種またはそれよりも多い作用剤を数分以内あるいは、1時間以内、2時間以内、3時間以内、6時間以内、9時間以内、12時間以内、15時間以内、18時間以内または24時間以内にあるいは、1日以内、2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、7日以内、8日以内、9日以内、10日以内、12日以内、14日以内または2週間以内、3週間以内、4週間以内、5週間以内、6週間以内、7週間以内、8週間以内、9週間以内または10週間以内の間隔で投与可能である。場合によっては、これよりも長い間隔も可能である。多くの場合、併用療法で用いる2種またはそれよりも多い作用剤が同時に患者の体内にあることが望ましいが、そうでなくてもよい。

【0064】

併用療法としては、組み合わせて用いられる1種または複数の作用剤を2回またはそれよりも多く投与することを含み得る。たとえば、作用剤Xと作用剤Yを組み合わせて用いる場合、これらを任意の組み合わせにして、X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Yなどの順に1回で投与または複数回に分けて逐次投与すればよい。

【0065】

「被検体」または「患者」とは、哺乳動物、好ましくはヒトであるが、たとえばコンパニオンアニマル（イヌ、ネコなど）、家畜（ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）、実験動物（ラット、マウス、モルモットなど）などの獣医学的な治療を必要とする動物であってもよい。

10

【0066】

「感受性個体」または「それを必要とする患者」とは、上部GI管障害に罹患する、罹患している、あるいは罹患しやすいか罹患の素地がある個体のことである。ヒトの場合、これらの症状には、たとえば、胃食道逆流症（GERD）、胸焼け、消化不良、胃腸障害、びらん性食道炎、消化性潰瘍、胃潰瘍、NSAID起因性潰瘍、十二指腸潰瘍、食道潰瘍、食道炎、咽頭炎、Meckel憩室、バレット食道、食道腺癌または咽頭炎を含み得る。動物の場合は、これらの症状には、たとえば噴門洞の消化性潰瘍を含み得る。

【0067】

本明細書で使用する場合、「不応答性GERD」とは、その症状の治療に用いられている現時点での治療法には応答しない慢性的な逆流障害を示す。そのような治療法としては、たとえば、従来技術において周知のプロトンポンプ阻害薬、H₂ブロッカー、およびさまざまな制酸薬の投与があげられる。

20

【0068】

本明細書で使用する「有害物質」とは、重層扁平上皮の*in vivo*での傷の原因となる物質を示す。このような「有害物質」の例として、胃酸、HCl、N-アセチルシステイン、ペプシン、酸-ペプシンあるいは、上皮組織と接触する他の刺激物を含むがこれに限定されるものではない、酸または他の物質があげられる。

【0069】

「胃液（gastric fluid）」および「胃液」という用語は、本明細書全体で同義に用いられ、水や分泌物を含めて胃の中にある流体を指す。「疑似胃液（gastric fluid）」とは通常、胃内の物質の化学的挙動または生物学的挙動を評価するよう設計された実験で真の胃液（gastric fluid）に有用な代替物を提供するものと考えられている流体を意味する。このような疑似胃液（gastric fluid）のひとつに、0.1NのHCl溶液（pH1.2）がある。本開示ならびに請求の範囲全体をとおして用いる「胃液（gastric fluid）」または「胃液」という用語は、真の（すなわち体内の）胃液（gastric fluid）または疑似胃液（gastric fluid）を意味することは、理解できよう。

30

【0070】

「胃内滞留型の」または「胃内滞留型ビヒクル」という用語は、初回投与量を望ましくないほど高くすることなく、普通の錠剤またはカプセルなどの従来の剤形との比較で有効成分を持続放出させる剤形を示し、なおかつその放出が、比較的長時間にわたって連続的になされ、胃内にその剤形が保持される時間が長くなることで治療的に有効なレベルで制御される。

40

【0071】

さまざまな実施形態では、本開示は、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤を単独または少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬との組み合わせで含有し、任意に、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、γ-アミノ酪酸-b（GABA-B）作動薬、GABA-B作動薬のプロドラッグ、およびプロテアーゼ阻害剤から選択される1種以上の別の作用剤を含む、製薬の組み合わせキットおよび経口薬剤の剤形を提供するものである。これらの作用剤

50

は、同一の経口剤形に含有されるものであってもよいし、連続投与または同時投与されるまたは別の剤形に含有されるものであってもよい。

【0072】

また、本開示は、上部胃腸管障害を治療または予防する必要がある患者に、本明細書にて提供および論述している、キットに説明されているような併用療法の計画ならびに剤形を適用することを含み、一次治療または初期治療として特に有用な、上部胃腸管障害を治療または予防するための方法にも関する。「一次」または「初期」治療とは、上部胃腸管障害の診断が新たになされた後あるいは、治療中断後に上部胃腸管障害が再発した後に最初におこなわれる治療を示す。しかしながら、この治療方法は、PPIまたは胆汁酸捕捉剤での単独療法に応答していない上部胃腸管障害患者であれば、誰にでも有用な可能性がある。

10

【0073】

PPI薬剤は、 $H^+ / K^+ ATPase$ 酵素系（プロトンポンプ）に影響をおよぼすことで特に胃酸分泌を阻害する置換ベンゾイミダゾール化合物である。これらの薬剤（エソメプラゾールなど）は、短時間で吸収される上に半減期も極めて短い、 $H^+ / K^+ ATPase$ 酵素との結合時間が長い。1日1回の投与量で、約4日間で抗分泌作用が最大に達する。このような特性がゆえに、PPI療法を始めた患者は、この薬剤の恩恵を最大限には受けず、上部GI管障害の初期治療にPPIを単独で用いると、治療開始から最大5日を経過するまで治癒しないこともある。

【0074】

プロトンポンプ阻害薬（PPI）は、壁細胞での水素イオン生成の最終段階に関与する酵素である $H^+ / K^+ ATPase$ を阻害する、胃酸分泌の強力な阻害薬である。プロトンポンプ阻害薬という用語としては、オメプラゾール（商品名PRILOSEC（登録商標）、LOSEC（登録商標）またはZEGERID（登録商標）で販売されているものなど）、ランソプラゾール（商品名PREVACID（登録商標）、ZOTON（登録商標）またはINHIBITOL（登録商標）で販売されているものなど）、ラベプラゾール（商品名RABECID（登録商標）、ACIPHEX（登録商標）またはPARIET（登録商標）で販売されているものなど）、パントプラゾール（商品名PROTONIX（登録商標）、PROTIUM（登録商標）、SOMAC（登録商標）またはPANTOLOC（登録商標）で販売されているものなど）、テナトプラゾール（ベナトプラゾールとも呼ばれる）、レミノプラゾール（その異性体、エナンチオマーおよび互変異性体を含む）（エソメプラゾール（商品名NEXIUM（登録商標）で販売されているものなど））、およびこれらのアルカリ塩があげられるが、これに限定されるものではない。また、以下の特許書類に、本明細書に記載の開示で用いるのに適したさまざまなベンゾイミダゾール化合物が記載されている。米国特許第4,045,563号明細書、同第4,255,431号明細書、同第4,359,465号明細書、同第4,472,409号明細書、同第4,508,905号明細書、特開昭59-181277号公報、米国特許第4,628,098号明細書、同第4,738,975号明細書、同第5,045,321号明細書、同第4,786,505号明細書、同第4,853,230号明細書、同第5,045,552号明細書、欧州特許出願公開第295603号明細書、米国特許第5,312,824号明細書、欧州特許出願公開第166287号明細書、米国特許第5,877,192号明細書、欧州特許出願公開第519365号明細書、欧州特許第5129号明細書、同第174,726号明細書、欧州特許第166,287号明細書、英国特許第2,163,747号明細書。上記の特許書類をいずれも本明細書に援用する。このように、本発明により用いられる、プロトンポンプ阻害薬およびその薬学的に許容される塩は周知の化合物であり、周知のプロセスで製造可能なものである。特定の実施形態では、プロトンポンプ阻害薬が、本明細書に援用する米国特許第5,877,192号明細書に記載されているような、ラセミ混合物またはオメプラゾールの単なる（一）エナンチオマー（すなわち、エソメプラゾール）のいずれかである、オメプラゾールである。

20

30

40

【0075】

50

オメプラゾールは一般に、活動性十二指腸潰瘍の場合は1日あたり20mgの用量で4～8週間、胃食道逆流症（GERD）または重篤なびらん性食道炎の場合は1日あたり20mgの用量で4～8週間、ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）の治療の場合は20mgの用量を1日2回（他の作用剤と併用）、活動性十二指腸潰瘍の場合は1日あたり60mgの用量で4～8週間かつ、最大1日あたり120mgを3回で、胃潰瘍の場合は1日あたり40mgの用量で4～8週間投与される。このような薬用量は、本開示の範囲に包含されるものとする。よって、本開示の特定の実施形態では、剤形に含まれるプロトンポンプ阻害薬の量が、さまざまな疾患の状態ごとに上述した薬用量に基づいて、治療的に有効であるとみなされる量である。本開示の他の実施形態では、プロトンポンプ阻害薬の用量が、治療量以下である。たとえば、薬剤がオメプラゾールであれば、剤形には約0.1mgから約120mgのオメプラゾールを含有することができる。

10

【0076】

ランソプラゾールは一般に、1日あたり約15～30mg投与され、ラベプラゾールは一般に、1日あたり20mg投与され、パントプラゾールは一般に、1日あたり40mg投与される。しかしながら、これらの作用剤について、どのような治療量または治療量以下であっても、本開示の範囲に包含されるものとする。

【0077】

特定の実施形態では、本開示の剤形に含まれるプロトンポンプ阻害薬は、消化管の中でpHが中性に近く、オメプラゾールのすみやかな吸収が起こり得る部分に剤形が達するまで、酸性の胃液に接触しないよう保護されて、胃液（gastric fluid）に曝露されることなく運ばれる。

20

【0078】

胆汁酸は、主に哺乳動物の胆汁に含まれるステロイド酸である。これは肝臓でコレステロールの酸化によって生成され、胆嚢に蓄えられて塩の形で腸に分泌される。また、脂質を乳化し、食事による脂肪とコレステロールの吸収および消化を助ける界面活性剤として作用する。

【0079】

コレステロールが主に消費されるのは、胆汁酸への合成時である。体内では1日あたり約800mgのコレステロールが合成され、そのうちの約半分が胆汁酸の合成に使われる。毎日、合計約20～30グラムの胆汁酸が腸に分泌され、排泄された胆汁酸の約90%が（回腸での能動輸送によって）再び吸収され、再利用される。これは腸肝循環と呼ばれる。

30

【0080】

胆汁酸は内因性コレステロールから作られるため、コレステロールを低下させるための方法として、胆汁酸の腸肝循環を崩せばよいことがある。これは、胆汁酸捕捉剤を投与する場合の通常の治療原理である。

【0081】

主な胆汁酸には、コール酸、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、タウロコール酸、およびグリココール酸がある。胆汁酸ごとの化学的な違いは、3位、7位、および12位にヒドロキシル基があるかどうかというだけのわずかなものである。ヒトにとって最も重要な胆汁酸は、コール酸とケノデオキシコール酸ならびに、これらの酸とタウリンおよびグリシンとのコンジュゲート（グリココール酸およびタウロコール酸）である。哺乳動物によっては、主にデオキシコール酸を合成するものもある。

40

【0082】

界面活性剤または洗剤としての胆汁酸は、細胞にとって有毒となる恐れがあるため、その濃度がしっかりと調節されている。これらの酸は、FXRとして知られ、NR1H4としても知られる核ホルモン受容体を活性化することで、シグナリング分子として肝臓および腸で直接機能する。この機能のおかげで、胆汁酸の濃度が高くなりすぎると肝臓での胆汁酸の合成が阻害される。新たな証拠から、FXRの活性化と、トリグリセリド代謝、グ

50

ルコース代謝、および肝増殖との関連性が想起される。

【0083】

胆汁酸捕捉剤は、小腸で胆汁酸を結合し、胆汁酸を体外に排出する。これによって、体内ではさらに胆汁酸を作ろうとして、さらに多くのコレステロールが使われることになるが、これが小腸に分泌され、胆汁酸捕捉剤に結合して、体外に排出される。最終的な結果として、コレステロール濃度が低下する。また、胆汁酸捕捉剤は、食事に含まれる一部のコレステロールの吸収を予防する。

【0084】

ヒトでの使用を想定して現時点で承認されている胆汁酸捕捉剤は、イオン交換樹脂として機能するポリマー化合物である。胆汁酸捕捉剤は、塩化物イオンなどのアニオンを胆汁酸と交換する。このようにすることで、胆汁酸捕捉剤は胆汁酸を結合し、これを腸肝循環から切り離す。胆汁酸捕捉剤は大きなポリマー構造であるため、腸から血流には十分に吸収されない。よって、胆汁酸捕捉剤は、薬剤に結合した胆汁酸と一緒に、胃腸管を通った後に糞便で排泄される。一例としての胆汁酸捕捉剤としては、たとえば、コレステラミン（商品名QUESTRAN（登録商標）で販売されているものなど）、コレセバラム（商品名WELCHOL（登録商標）で販売されているものなど）、コレステポール（商品名COLESTID（登録商標）で販売されているものなど）ならびに、これらの薬学的に許容される塩があげられる。

【0085】

また、本開示は、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤を放出して患者の胆汁酸逆流の徴候を抑えたとともに、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤と少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬の両方を放出して、患者の胆汁酸逆流と胃酸逆流の両方の徴候を抑える剤形に関するものである。この剤形は、有効成分が速放または遅延放出向けのものであるか、一方の有効成分が速放向け、他方の有効成分が遅延放出向けであるような形で調製可能である。

【0086】

また、本明細書に開示の活性剤を含む組成物を、ヒスタミンH₂受容体ブロッカー、腸運動改善薬（消化管運動改善薬）、制酸薬、抗潰瘍薬、γ-アミノ酪酸-b（GABA-B）作動薬、GABA-B作動薬のプロドラッグおよび／またはプロテアーゼ阻害剤など、胃腸管を治療するための他の作用剤を含むかあるいは、他の作用剤と一緒に投与するように処方してもよい。これらの別の作用剤の非限定的な例としては、シニタプリド、シサプリド、フェドトジン、ロキシグルミド、アレキシトールナトリウム、アルマガート、水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、リン酸アルミニウム、アズレン、塩基性炭酸アルミニウムゲル、アルミン酸ビスマス、リン酸ビスマス、次没食子酸ビスマス、次硝酸ビスマス、炭酸カルシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノ酢酸塩、ジヒドロキシアルミニウム炭酸ナトリウム、エビマー（ebimar）、マガルドラート、水酸化炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、過酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム（三塩基性）、ケイ酸マグネシウム、クエン酸カリウム、重炭酸ナトリウム、アセグルタミドアルミニウム錯体、アセトキシロン、アルジオキサ、アルバプロスチル、ベネキサート塩酸塩、カルベノクソロン、セトラキサート、シメチジン、コロイド状次クエン酸ビスマス、エプロチジン、エカベト、エンプロスチル、エサブラゾール、ファモチジン、ゲファメート（gefamate）、グアイアズレン、イルソグラジン、ミソプロストール、ニザチジン、オモプロスチル（omoprostil）、γ-オリザノール、ピファミン、ピレンゼピン、ブラウノール、ボラブレ亜鉛、ラニチジン、レバミピド、リオプロスチル、ロサプロストール、ロトラキサート、ロキサチジンアセタート、ソファルコン、スピゾファロン（spizofarone）、スクラルファート、テレンゼピン、テプレノン、トリモプロスチル、トリチオジン、トロキシピド、ゾリミジン、バクロフェン、R-バクロフェン、XP19986（CAS登録番号847353-30-4）、ペプスタチンおよび他のペプシン阻害剤（安息香酸ナトリウムなど）からなる群から選択されるもの；キモトリプシンおよびトリプシン阻害剤があげられる。多岐にわたるトリプシンおよびキモトリプシン阻害剤が当業者間で周知であり、本明細書に記載の方法

10

20

30

40

50

で使用可能である。このようなトリプシン阻害剤およびキモトリプシン阻害剤としては、組織因子経路阻害因子； $\alpha 2$ 抗プラスミン；セルピン $\alpha 1$ 抗キモトリプシンファミリメンバ；ゲリン（gelin）；ヒルスタシン（hirstasin）；エグリンCを含むエグリン；Bombyx mori由来の阻害因子（特開平4-13698号公報および同第4-13697号公報；CA登録番号142628-93-1などを参照のこと）；ヒルジンおよびその変異体；分泌型白血球プロテアーゼ阻害剤（SLPI）； $\alpha 1$ 抗トリプシン；Bowman-Birkプロテアーゼ阻害剤（BBI）；CAS登録番号306762-66-3、306762-67-4、306762-68-5、306762-69-6、306762-70-9、306762-71-0、306762-72-1、306762-73-2、306762-74-3、306762-75-4、178330-92-2、178330-93-3、178330-94-4、81459-62-3、81459-79-2、81460-01-7、85476-59-1、85476-62-6、85476-63-7、85476-67-1、85476-70-6、85858-66-8、85858-68-0、85858-69-1、85858-70-4、85858-71-5、85858-72-6、85858-73-7、85858-75-9、85858-77-1、85858-79-3、85858-81-7、85858-83-9、85858-84-0、85858-85-1、85858-87-3、85858-89-5、85858-90-8、85858-92-0、85879-03-4、85879-05-6、85879-06-7、85879-08-9、85858-74-8、90186-24-6、90185-93-6、89703-10-6、138320-33-9（YS3025）、94149-41-4（MR889）、85858-76-0、89703-10-6、90185-92-5、90185-96-9、90185-98-1、90186-00-8、90186-01-9、90186-05-3、90186-06-4、90186-07-5、90186-08-6、90186-09-7、90186-10-0、90186-11-1、90186-12-2、90186-13-3、90186-14-4、90186-22-4、90186-23-5、90186-24-6、90186-25-7、90186-27-9、90186-28-0、90186-29-1、90186-31-5、90186-35-9、90186-43-9、90209-88-4、90209-89-5、90209-92-0、90209-94-2、90209-96-4、90209-97-5、90210-01-8、90210-03-0、90210-04-1、90210-25-6、90210-26-7、90210-28-9、90230-84-5、90409-84-0、95460-86-9、95460-87-0、95460-88-1、95460-89-2、95460-91-6、114949-00-7、114949-01-8、114949-02-9、114949-03-0、114949-04-1、114949-05-2、114949-06-3、114949-18-7、114949-19-8、114964-69-1、114964-70-4、9076-44-2（キモスタチン）、30827-99-7（Pefabloc）、618-39-3（ベンズアミジン）、80449-31-6（ウリニスタチン（urinistatin））、130982-43-3、197913-52-3、179324-22-2、274901-16-5、792163-40-7、339169-59-4、243462-36-4、654671-78-0、55123-66-5（ロイペプチン）、901-47-3、4272-74-6、51050-59-0、221051-66-7、80449-31-6、55-91-4、60-32-2、88070-98-8、87928-05-0、402-71-1（ベンゼンスルホンアミド）、139466-47-0で表されるキモトリプシン阻害剤、CI-2A（米国特許第5167483号明細書参照）、CI-2A（国際公開第92/05239号パンフレットを参照のこと）、WCI-3（Shibata et al. 1988 J Biochem (Tokyo) 104:537~43を参照のこと）、WCI-2（Habue et al. 1992 J Biochem (Tokyo) 111:249~58を参照のこと）

と)、WCI-x (Habue et al.、上掲) および 178330-95-5; 特開昭 56-92217 号公報、米国特許第 4755383 号明細書、同第 4755383 号明細書、同第 4639435 号明細書、同第 4620005 号明細書、同第 4898876 号明細書、欧州特許第 0128007 号明細書に記載されているキモトリプシン阻害活性のある化合物をあげることができる。

【0087】

錠剤に用いられる有効成分すなわち、胆汁酸捕捉剤の単独またはプロトンポンプ阻害薬との組み合わせは、従来技術において周知であり、多くが市販されている。必要であれば、従来技術において周知の方法論を用いて薬剤を製造することも可能である。

【0088】

製剤および投与

医薬品の製造：本開示の組成物に用いられる活性剤は一般に、従来技術において標準的な方法で処方される (Remington: the Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. 1995 Mack Publishing Co. Easton Paなどを参照のこと)。従来の賦形剤、担体、緩衝液、香味料などとの混合物で薬剤を調製してもよい。一般的な担体としては、水；塩溶液；アルコール；アラビアゴム；植物油；ベンジルアルコール；ポリエチレングリコール；ゼラチン；ラクトース、アミロースまたはデンプンなどの炭水化物；ステアリン酸マグネシウム；タルク；珪酸；パラフィン；香油；脂肪酸エステル；ヒドロキシメチルセルロース；ポリビニルピロリドンなどがあげられるが、これに限定されるものではない。医薬品については滅菌可能であり、必要であれば、滑沢剤；保存料；崩壊剤；シクロデキストランなどの安定剤；湿潤剤；乳化剤；塩；緩衝液；天然または人工の着色剤；天然または人工の香味料；または芳香族物質などの助剤と混合可能である。また、医薬品には、アセチル化モノグリセリド、アスパルタム、βカロテン、ステアリン酸カルシウム、カルナバワックス、酢酸フタル酸セルロース、クエン酸、無水クエン酸、コロイド状二酸化ケイ素、粉砂糖、クロスポビドン、ドクサートナトリウム、エチルアルコール、酸化第二鉄、果糖、ゼラチン、グリセリン、モノステアリン酸グリセリン (モノステアリン酸グリセリン 40-50 など)、三酢酸グリセリル、HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、酸化鉄、イソプロピルアルコール、ラクトース一水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マルトール、マンニトール、メタクリル酸、メタクリル酸コポリマー (メタクリル酸コポリマータイプ C)、メチルセルロース、微結晶セルロース、グリチルリチン酸一アンモニウム、n-ブチルアルコール、パラフィン、ペクチンアルギン酸プロピレングリコール、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール (ポリエチレングリコール 6000 など)、ポリソルベート 80、ポリビニルピロリドン、ポビドン、プロピレングリコール、セラック、二酸化ケイ素、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖球、タルク、二酸化チタン、クエン酸トリエチル、およびキサンタンガムのうちの 1 つ以上を含むことが可能である。特定の実施形態では、胃の pH を上げることのできる緩衝液を使用する。たとえば重炭酸塩緩衝液を外側のコーティングに含ませてもよいし、外側のコーティングのすぐ内側に、短時間で溶解する別の層として含ませるようにしてもよい。

【0089】

標準的なコーティング技法を用いて、内核を覆う腸溶コーティングを適用してもよい。腸溶コーティングを形成するのに用いられる材料を有機溶媒または水性溶媒に溶解させてもよいし、これにメタクリル酸コポリマー；セラック；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；ポリビニルアセテートフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルローストリメリテート；カルボキシメチルセルロース；酢酸フタル酸セルロース；または他の好適な腸溶コーティングポリマーのうちから 1 つ以上を含むようにしてもよい。腸溶コートが溶解する pH については、選択するポリマーまたはポリマーの組み合わせおよび/ま

10

20

30

40

50

たは側基の比によって制御可能である。たとえば、遊離カルボキシル基とエステル基との比を調節してコーティングの溶解特性を変えることが可能である。腸溶コーティング層には、酢酸トリエチルなどの製薬可塑化剤；フタル酸ジブチル；トリアセチン；ポリエチレングリコール；ポリソルベート；などを含有させてもよい。分散剤、着色剤、抗粘着剤、および消泡剤などの添加剤を含むようにしてもよい。

【0090】

錠剤剤形の製造：錠剤は、従来技術において周知の標準的な技術で製造可能である。内核または外側のコーティングに用いられる薬剤を、スラッグ打錠、低剪断造粒または高剪断造粒、湿式造粒または流動床造粒などの方法で顆粒化しておいてもよい。適切なポリマーと治療有効用量を得られるだけの十分な量の薬剤とを含有する混合物を調製することで、外側のコーティングを形成してもよい。この場合、事前に腸溶コートして形成した内核に溶液を噴霧して、最終的な錠剤を形成すればよい。必要であれば、緩衝液層または他の作用剤を含有する層を、腸溶コートした内核と外側のコーティングとの間に分散させてもよい。

10

【0091】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本開示の薬物の有効成分としての上述の化合物、その薬学的に許容される塩またはその水和物に、薬学的に許容される担体を添加して調製される。本開示の薬物として、アルキレンジオキシベンゼン誘導体およびその薬学的に許容される塩ならびにその水和物およびその溶媒和物からなる群から選択される物質それ自体を、ヒトをはじめとする哺乳動物に投与することができる。特定の実施形態では、有効成分としての上述した物質のうちの1つ以上と、1種以上の製薬添加物とを含む医薬組成物を患者に投与することができる。

20

【0092】

本開示によれば、さまざまな投与経路を利用することができる。本明細書に記載の有効量のペプチドは、非経口投与、経口投与、吸引による投与、経鼻投与、頬側投与あるいは、インプラントレザバー経由で投与可能なものである。

【0093】

医薬組成物の例としては、錠剤、カプセル、細粒、粉末、丸剤、トローチ、舌下錠などの経口投与製剤、液体調製物、注射、坐剤、軟膏、パッチなどの非経口投与製剤があげられる。

30

【0094】

特定の実施形態では、薬用キャンディ、ガム、および口腔パッチなどに見られるような作用剤を経時的にゆっくりと放出するものを含む製剤を用いる。他の実施形態では、Cu c aらに付与された米国特許第5, 858, 391号明細書および同第5, 670, 163号明細書に見られるものなどの生体をとおして摂取可能な(b i o a d h e r e n t i n g e s t i b l e)組成物における作用剤を含む製剤を使用する。この作用剤は、液体として処方されたものでもよいし、液体に溶かす前提の錠剤、丸剤、カプセルまたは粉末として処方されたものでもよく、好ましくは患者がゆっくりとすすむように飲めるものである。

【0095】

本明細書に開示の保護剤ならびに、この作用剤を含む組成物の投与には、重層扁平上皮表面のチューブを介した灌流、経口摂取、ガムまたは薬用キャンディ（中咽頭、第一胃、噴門洞および食道上皮の治療の場合）、口内洗浄剤（中咽頭、舌および頬上皮用）、エアロゾルスプレー（中咽頭、頬、舌、咽頭または声帯上皮用）または他の手段を用いるようにしてもよい。

40

【0096】

特定の実施形態には、作用剤が、上皮との短時間の接触後に上皮が有害物質で損傷されないよう保護する場合が包含される。特定の実施形態では、接触時間は、たとえば、1時間以下、30分以下、15分以下、10分以下、5分以下、1分以下とすることが可能である。好ましい実施形態では、約1～5分間、上皮を作用剤に接触させるかこれに曝露す

50

る。

【0097】

経口投与用の錠剤およびカプセルは通常、単位剤形の形で提供され、結合剤、フィラー、希釈剤、薬剤圧縮剤、滑沢剤、崩壊剤、着色物質、香味料、および湿潤剤などの普通の製薬担体を添加して調製可能である。また、たとえば腸溶コーティング剤を用いるなどの周知の方法で錠剤にコーティングをほどこしてもよい。たとえば、セルロース、マンニトールおよびラクトースなどのフィラー；デンプン、ポリビニルピロリドン、デンプン誘導体およびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤を用いてもよい。

【0098】

経口投与用の液体調製物は、たとえば、水性または油性の懸濁液、溶液、乳液、シロップおよびエリキシル剤ならびに、使用前に水または好適な媒質で再溶解可能な乾燥製剤の形で提供可能なものである。これらの液体調製物は、たとえば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルおよび硬化食用脂などの懸濁剤；レシチン、ソルビタンモノオレエート、およびアラビアゴムなどの乳化剤；アーモンド油などの食用油、精留ココナツオイル、油性エステル（グリセリンのエステルなど）、プロピレングリコールおよびエチルアルコールを含む非水性媒質；p-ヒドロキシ安息香酸およびソルビン酸のメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルなどの保存料；必要に応じて通常の香味料および着色物質といった普通の添加剤を含有するものであってもよい。

【0099】

経口投与用の製剤は、たとえば、混合、充填、圧縮などの従来技術において周知の方法で製造可能なものである。また、繰り返し混合によって大量のフィラーを含有する製剤に有効成分を分散させることも可能である。非経口投与用の製剤は通常、有効成分としての化合物と滅菌媒質とを含有する単位剤形調製物として提供される。非経口投与用の溶液は通常、化合物を媒質に溶解させ、得られた溶液を滅菌するために濾過し、この溶液をバイアルまたはアンプルに充填し、バイアルまたはアンプルを封止して調製できるものである。また、組成物を冷凍して、それをバイアルに充填した後、真空内で水分を除去して安定性を改善することも可能である。非経口懸濁液は、非経口投与用の溶液に適用した方法と実質的に同じ方法で調製可能なものである。しかしながら、懸濁液については、有効成分を媒質に懸濁させた後、エチレンオキシドなどを使ってこれを滅菌して製造できると好ましい。さらに、有効成分を均一に分散させられるように、界面活性剤、湿潤剤などを加えてもよい。

【0100】

2種またはそれよりも多い有効成分を単一の剤形として組み合わせると、活性剤物質間の化学的な相互作用の可能性が生じる。たとえば、酸性と塩基性の有効成分が互いに反応することがあり、酸性の有効成分によって酸に不安定な物質が崩壊されやすくなる場合がある。よって、特定の剤形では、圧縮錠中にて、あるいは有核錠のコアシェルにて、2つの異なる層または単離された層として酸性物質と塩基性物質とを物理的に分離することが可能である。酸性物質ならびに塩基性物質と相溶である別の作用剤には、どちらの層にも利用できるという柔軟性がある。特定の多層組成物では、少なくとも1種の有効成分を腸溶コート可能である。その特定の実施形態では、少なくとも1種の有効成分を徐放形態で存在させることができる。3種またはそれよりも多い活性物質の組み合わせを用いる特定の実施形態では、これらを多層圧縮錠の物理的に単離されたセグメントとして調製可能であり、これを任意にフィルムコーティングすることも可能である。

【0101】

本明細書に記載の治療的な組み合わせを、複数のビーズ、顆粒またはペレットを含む錠剤またはカプセルとして処方することが可能である。この組み合わせのビタミンを含む全有効成分を顆粒またはビーズまたはペレットに処方し、これをさらに保護コート、腸溶コートまたはフィルムコートして、考え得る化学的相互作用を回避することが可能である。

顆粒またはビーズの造粒およびコーティングは、当業者間で周知の技法を用いておこなわれる。少なくとも1つの有効成分が徐放形態で存在し得る。最後に、このコーティング後の顆粒またはビーズをハードゼラチンカプセルに充填するか、圧縮して錠剤を形成する。

【0102】

本明細書に記載の治療的な組み合わせを、全有効成分のマイクロタブレットまたはミニタブレットを含むカプセルとして処方することが可能である。個々の作用剤のマイクロタブレットについては、直接圧縮、乾式造粒または湿式造粒のような錠剤製造の周知の製剤法を用いて調製可能である。個々のマイクロタブレットをハードゼラチンカプセルに充填することも可能である。最終剤形は、個々の成分それぞれのマイクロタブレットを1つ以上含むものであってもよい。マイクロタブレットにフィルムコーティングまたは腸溶コーティングをほどこしてもよい。

10

【0103】

本明細書に記載の治療的な組み合わせを、1つ以上のマイクロタブレットおよび粉末あるいは、1つ以上のマイクロタブレットおよび顆粒またはビーズを含むカプセルとして処方することが可能である。薬剤間の相互作用を回避するために、前記組み合わせのいくつかの有効成分をマイクロタブレットとして処方し、他の成分を粉末、顆粒またはビーズとしてカプセルに充填してもよい。マイクロタブレットにフィルムコーティングまたは腸溶コーティングをほどこしてもよい。少なくとも1種の有効成分を徐放形態で存在させることができる。

【0104】

本明細書に記載の治療的な組み合わせを、錠剤の内相および外相に有効成分が分散された形で処方することが可能である。提案された組み合わせの化学的に非相溶性の成分同士を分けようという試みでは、従来技術において周知の製剤法を用いて相互作用する成分のうちの一部のみを顆粒またはビーズに変換する。その上で、調製済みの顆粒またはビーズ（内相）を、残りの有効成分と少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤とを含む外相と混合する。このように内相と外相とを含む混合物を圧縮して錠剤にするか、あるいは成形して錠剤にする。顆粒またはビーズは、徐放性または速溶性のビーズまたは顆粒であればよく、従来技術において周知の方法および材料を用いて、水性系または非水性系の腸溶ポリマーでコーティングすることが可能である。

20

【0105】

本明細書に記載の治療的な組み合わせは、好適な緩衝剤を含む単一の投与単位として処方可能なものである。前記組み合わせの全粉末成分を混合し、このブレンドに好適な量の1種以上の緩衝剤を加えて、考えられる相互作用を最小限に抑える。

30

【0106】

本明細書に記載の作用剤は、単独または組み合わせで、薬学的に許容される担体または媒質と組み合わせることが可能である。よって、患者に投与したときに、有害反応、アレルギー反応または望ましくない反応を生むことのない材料と組み合わせることが可能である。使用する担体または媒質としては、溶媒、分散剤、コーティング、吸収促進剤、徐放作用剤、1つ以上の不活性賦形剤（デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む）などを含むことが可能である。必要であれば、ここに開示の組成物の錠剤の製剤（dosage）を、標準的な水性または非水性技法でコーティングしてもよい。本明細書に記載の作用剤は、Nanocrystal（登録商標）技術（Elan Corporation, Dublin, Ireland）を用いて単独または組み合わせで処方可能なものである。

40

【0107】

作用剤には、有機酸または塩基あるいは、その薬学的に許容される塩であればよい。投与の直前またはそれ以前に、固体を溶解または分散させることが可能である。状況によっては、微生物の増殖を防止するための保存料を調製物に加えておく。注射に適した製薬形態としては、たとえば、水、アルコール、有機溶媒、油または他の溶媒または分散剤（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油など）を含む滅菌

50

した水性または有機の溶液または分散液があげられる。この製剤は、酸化防止剤、緩衝液、静菌薬、製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質、水性および非水性の滅菌懸濁液（懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、および保存料を含み得る）を含むものであってもよい。製剤を濾過滅菌または他の好適な手段で滅菌することも可能である。

【0108】

本発明による好適な医薬組成物は通常、意図した用途に応じて、最終濃度の範囲を得るための滅菌水溶液などの許容される薬学的な希釈剤または賦形剤と一緒に、一定量の活性化化合物を含む。調製技法は主に、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Mack Publishing Company, 1995に例示されているように、従来技術において周知である。

10

【0109】

作用剤は、薬学的に許容される塩の形であってもよい。このような塩は、無機塩基および有機塩基をはじめとする薬学的に許容される無毒の塩基から調製される。無機塩基由来の塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などがあげられる。いくつかの実施形態では、塩が、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムまたはナトリウム塩であってもよい。薬学的に許容される無毒の有機塩基由来の塩の例としては、第一級、第二級、第三級アミン、ベネタミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、ジエタノールアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、エポラミン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、メグルミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトロラミン、トロメタミンの塩があげられる。他の塩の例として、トリス、アレコリン、アルギニン、バリウム、ベタイン、ビスマス、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール、デアノール、イミダゾール、およびモルホリンエタノールがあげられる。

20

【0110】

本発明の作用剤は、あらかじめ定められた量の有効成分、ペレット、ゲル、ペースト、シロップ、巨丸剤、舐剤、スラリー、カプセルを含む錠剤またはサシェとして；粉末；顆粒；水性の液体または非水性の液体中の溶液または懸濁液として；水中油滴型液体乳液または油中水滴型液体乳液として、リポソーム製剤（欧州特許第736299号明細書などを参照のこと）によって、あるいは他のいくつかの形態で、経口投与可能である。経口投与される組成物には、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤または分散助剤、香味料、および湿潤剤を含み得る。錠剤などの経口投与される製剤に対し、任意にコーティングをほどこしたり割線を入れたりしてもよく、製剤中の有効成分を持続放出、遅延放出または徐放するように製剤を処方してもよい。

30

【0111】

胃内滞留型ビヒクル

従来の徐放性経口製剤は、薬剤の大半を結腸で放出する。このため、十二指腸および空腸上部域などの胃腸管の特定領域で特定の薬剤に吸収窓がある場合に、従来の技術で調製した臨床的に許容される徐放性剤形は、効果がないことがある。このような場合、胃内保持型薬剤送達系を利用して、有効成分を胃内に保ちやすくし、これによって薬剤の持効送達を助けるとともに改善することが可能である。

40

【0112】

現段階で、胃貯留時間を長くするためにいくつかの手法が用いられている。これらの手法としては、流体力学的に均衡した系としても知られる浮遊型薬剤送達系、膨潤系、生体付着性ポリマー系、変形(modified-shape)系、高密度系、および他の遅延胃排出系があげられる。たとえば、Dave et al. AAPS PharmSci Tech 2004; 5(2), 1-6には、浮力による調製の原理を用いたラニチジ

50

ン塩酸塩の胃内保持型薬剤送達系について報告されているが、そこでは、グアーガム、キサンタンガム、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースのゲル形成特性を評価し、重炭酸ナトリウムを発泡剤として使用し、クエン酸およびステアリン酸が薬剤の放出プロファイルと浮遊特性におよぼす影響を調査している。同様に、Narendra et al. AAPS PharmSciTech 2006, 7(2), E1-7には、モデル薬剤として酒石酸メトプロロールを含有する最適化胃内浮遊型薬剤送達系の開発について報告されているが、そこでは、胃の内容物で浮力を保つために、かさ密度を胃液(gastric fluid)よりも低くするのに適した比で、薬剤保持層と浮遊層とを含む二層錠剤として剤形を調製している。

【0113】

10

胃内滞留型ビヒクル組成物の他の変形例が当業者間で周知であり、本明細書にて詳細に説明かつ開示した組成物および方法で用いるのに適している。たとえば、特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の組成物の胃内保持型剤形の製造方法であって、(a)本明細書に記載の組成物、結合剤および薬学的に許容される発泡剤を含む錠剤を形成し、(b)この錠剤を、発泡性、親水性、透水性かつ実質的に気体不透過性の膜で包み、(c)膜を封止して、封止後の膜内から気体が逃げるのを遅らせることを含む方法を提供するものである。さらに任意のステップとして、(d)胃液(gastric fluid)との接触時に遅滞なく崩壊する被覆内に膜封止錠剤を封入することを含む。

【0114】

20

活性物

本発明の胃内保持型剤形の有効成分は、本明細書にて詳細に説明かつ開示した組成物を、下記に検討および説明する量で含む。

【0115】

錠剤成分は、有効成分(少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤単独あるいは、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬および/または任意に1種以上の他の作用剤との組み合わせなど)を治療有効量で含有する。一般に、有効成分は、錠剤の総重量の10%から約50%、好ましくは約15%から約40%の量で含まれる。その他の治療的に有効な薬用量は、製薬または医薬品の技術分野における当業者らが容易に判断できるものである。

【0116】

30

結合剤

胃内保持型剤形の錠剤成分は、有効成分(たとえば、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤あるいは、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤と少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬との組み合わせ)、発泡剤および結合剤を含む。結合剤(湿潤剤とも呼ばれる)は、形成後に錠剤が無傷のまま保たれるようにする、錠剤製剤の付着性の改善に用いられる作用剤である。本発明で用いる胃内滞留型ビヒクルに適した結合剤としては、ポロキサマー、ポリエチレングリコール(PEG 3350など)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(Myrljなど)、グリセリルパルミトステアレート(Precirol AT05など)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ベヘン酸グリセリル(Compritol 888など)、ステアロイルマクロゴール-32-グリセリド(Gelucireなど)、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸誘導体、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー(LutrolまたはPluronicなど)、デンプン、ゼラチン、さらにはラクトース、スクロース、ブドウ糖および糖蜜などの糖類、アカシア、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エチルセルロースおよびワックスなどの天然ゴムおよび合成ゴムがあげられるが、これに限定されるものではない。好適な結合剤には、Myrlj 52(特にMyrlj 52 PまたはMyrlj 52 FL)、Lutrol F68、Compritol 888、Gelucire 50/13、PEG 3350、Precirol AT05メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンもある。

40

【0117】

50

結合剤は、最終的な錠剤の形に付着させるのに効果的な量で錠剤成分中に存在する。結合剤の適切な量については、製薬分野の当業者であれば容易に判断可能であり、とりわけ、使用する特定の結合剤と錠剤の調製方法とに左右されることになる。結合剤は、錠剤の総重量に対して約 8 % から約 15 % の量で錠剤中に含まれていればよい。

【0118】

発泡剤

胃液との接触時に膜成分を膨脹させる二酸化炭素ガスの生成用に、発泡剤を錠剤成分に加えておいてもよい。好適な発泡剤としては、たとえば、体液またはこれに含まれる水素イオンの作用下などで二酸化炭素ガス自体を発生させる固体である。このような発泡剤は、たとえば、二酸化炭素を放出できるものであり、炭酸の薬学的に許容される一塩基性塩および二塩基性塩、たとえば、アルカリ金属炭酸水素塩またはアルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩または炭酸アンモニウムなどがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0119】

このような炭酸の一塩基性塩または二塩基性塩は、特に炭酸水素ナトリウム（重炭酸ナトリウム）または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸グリシンナトリウムまたはこれらの混合物である。二酸化炭素の発生量を増やすために、たとえばリン酸二水素ナトリウムまたはリン酸水素二ナトリウム、酒石酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムなどの発泡性混合物で通例用いられている酸成分を上述の炭酸塩に加えてもよい。同じく適しているのが、同様に二酸化炭素ガスを生成できる酵母である。パン酵母などの酵母を用いる場合、ブドウ糖などの必要な栄養塩を製剤に加える。特定の実施形態では、発泡剤が炭酸水素ナトリウムである。

【0120】

発泡剤は、錠剤の総重量に対して約 30 % から約 82 % の量で錠剤成分に含まれていればよい。特定の実施形態では、発泡剤は、錠剤の総重量に対して約 40 % から約 82 % 含まれる。

【0121】

他の作用剤

錠剤成分は、有効成分、結合剤、および発泡剤だけでなく、希釈剤、流動促進剤、滑沢剤、酸味料、膨張剤、界面活性剤、および他の薬学的に許容される賦形剤のうちの 1 つ以上を含むものであってもよい。希釈剤とは、少量の活性物しか存在しないときに、混合物のかさを増して、錠剤を造粒、圧縮または成形に合った大きさにする目的で添加される物質である。好適な希釈剤としては、ラクトース、セルロース、乾燥デンプン、粉砂糖、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、塩化ナトリウム、カオリン、マンニトール、ソルビトール、スクロース、イノシトールがあげられる。特定の実施形態では、希釈剤は、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、セルロースまたはデンプンである。流動促進剤（または流動強化剤）とは、粉末混合物の流量特性を改善する物質である。一般に用いられる流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、三塩基性リン酸カルシウムおよびタルクがあげられる。本発明において有用な流動促進剤としては、これらの一般に用いられている流動促進剤があげられる。特定の実施形態では、流動促進剤が、Aerossil 200 すなわちコロイド状二酸化ケイ素である。滑沢剤とは、錠剤材料が臼杵の表面に付着するのを防止し、粒子間の摩擦を減らし、金型キャビティから錠剤を押し出しやすくし、場合によっては、錠剤造粒の流れの速度を改善することをはじめとして、本発明の錠剤成分の調製時に多数の機能を有する物質である。一般に用いられる滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、モノステアリン酸グリセリン、グリセリルパルミトステアラート、硬化植物油、硬化ひまし油、軽油、安息香酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、およびポリエチレングリコール（PEG）があげられる。一般に用いられる滑沢剤はいずれも、本発明で使用するのに適している。一実施形態では、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを使用する。酸味料を加えて、この炭酸

水素ナトリウムからの二酸化炭素の放出量を増やすようにしてもよい。一般に用いられている酸味料としては、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、および酒石酸があげられる。単一の物質が上述した目的のうちの2つ以上を果たす場合があることは、以上の説明から明らかであろう。

【0122】

膨張剤

上述した発泡剤に加えて、作用剤の作用を高めるために、薬学的に許容される親水性膨張剤（たとえば部分的にエーテル化されたセルロース誘導体、デンプン、水溶性、脂肪族または環式ポリ-N-ビニルアミド、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリエチレングリコールまたはこれらの助剤の混合物など）を用いることも可能である。特定の実施形態では、親水性膨張剤が結合剤として機能することもある。

10

【0123】

親水性で、部分的にエーテル化されたセルロース誘導体は、たとえば、モル置換（MS）の平均的な度合いが1より大きく3未満であり、平均重合度が約100～5000のセルロースの低級アルキルエーテルである。

【0124】

置換度とは、1グルコース単位あたりの低級アルコキシ基によるヒドロキシ基の置換を示す尺度である。モル置換（MS）の平均的な度合いは平均値であり、ポリマー中の1グルコース単位あたりの低級アルコキシ基の数を表している。

【0125】

平均重合度（DP）も同様に平均値であり、セルロースポリマー中のグルコース単位の平均数を表している。

20

【0126】

セルロースの低級アルキルエーテルは、たとえば、セルロース鎖を形成しているグルコース単位のヒドロキシメチル基（第一級ヒドロキシ基）で置換されるか、任意に第2および第3の第二級ヒドロキシ基で、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、特にメチルまたはエチルによって置換されるか、置換 $C_1 - C_4$ アルキル基、たとえば2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシ-n-プロピル、カルボキシメチルまたは2-カルボキシエチルによって置換されるセルロース誘導体である。

【0127】

セルロースの好適な低級アルキルエーテルとしては、メチルセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース（塩形態であり、たとえばナトリウム塩形態など）またはメチルカルボキシメチルセルロース（同様に塩形態であり、たとえばナトリウム塩形態など）があげられる。

30

【0128】

親水性膨張剤として用いるのに適したデンプンのうちの1つが、たとえば、約15～20%のアミロース（モル質量約50,000から200,000）と、80～85%のアミロペクチン（モル質量約100,000から1,000,000）、たとえばコメ、コムギまたはジャガイモデンプンとの混合物ならびに、部分合成アミロペクチン、たとえばナトリウムカルボキシメチルアミロペクチンなどのデンプン誘導体、およびアルギン酸タイプのアルギン酸塩である。

40

【0129】

水溶性の脂肪族または環式ポリ-N-ビニルアミドとしては、たとえば、ポリ-N-ビニル-メチルアセトアミド、ポリ-N-ビニルエチルアセトアミド、ポリ-N-ビニルメチルプロピオンアミド、ポリ-N-ビニルエチルプロピオンアミド、ポリ-N-ビニルメチルイソブチルアミド、ポリ-N-ビニル-2-ピロリドン、ポリ-N-ビニル-2-ペリドン、ポリ-N-ビニル-ε-カプロラクタム、ポリ-N-ビニル-5-メチル-2-ピロリドンまたはポリ-N-ビニル-3-メチル-2-ピロリドン-e、特に平均モル

50

質量約 10,000～360,000 のポリ-N-ビニルピロリドン、たとえば、商標 KolliDon (登録商標) (BASF) で入手可能なポリビニルピロリドンがあげられる。

【0130】

好適なポリビニルアルコールは、平均モル質量が約 15,000 から 250,000、加水分解度が約 70～99% である。特定の実施形態では、ポリビニルアルコールは、加水分解度が約 70～88% (部分的に加水分解されたポリビニルアルコール) であり、たとえば、MOWIOL 3-83、4-80、4-88、5-88 または 8-88 と表記された商品名 Mowiol (登録商標) (Hoechst) で入手可能なポリビニルアルコールである。

10

【0131】

膨張剤として使用可能な親水性ポリアクリレートは平均分子量が約 8.6×10^5 から 1.0×10^6 である。ポリアクリル酸鎖には、これよりも多いかまたは少ない短い側鎖があるため、この点と分子量の違いの点で市販されている個々の形態は異なっている。いくつかの実施形態では、たとえば CARBOPOL 934 P または CARBOPOL 940 といった、市販の形態である Carbopol (登録商標) (Goodrich) の (たとえば希釈した水酸化ナトリウム水溶液で) 中和したポリアクリル酸誘導体を使用する。

【0132】

好適なポリメタクリレートも同様に膨脹可能であり、平均分子量が 1.0×10^6 を超える。使用可能な市販の形態としては、Eudragit (登録商標) タイプのメタクリル酸およびメタクリル酸エステルポリマー、たとえば EUDRAGIT L または EUDRAGIT S (Rohm GmbH) があげられる。

20

【0133】

好適なポリエチレングリコールの平均分子量は約 4000 から 6000 である。製剤品質の市販形態が好ましく、たとえば、Lutrol (登録商標) (BASF)、Polydiol (登録商標)、Polywachs (登録商標) (Huls)、Polyglykol (登録商標)、Lanogen (登録商標) (Hoechst)、Carbowax (登録商標) (Union Carbide)、Plurocol (登録商標) (Wyandotte) または Tetronic (登録商標) (Kuhlmann) などのポリエチレングリコールである。

30

【0134】

好適な親水性膨張剤も、分子量 5,000 から 5,000,000 のポリヒドロキシアルキルメタクリレート、アニオン性またはカチオン性のハイドロゲル、寒天とカルボキシメチルセルロースとの混合物、弱架橋型寒天との混合物でのメチルセルロースからなる膨脹可能な作用剤あるいは、無水マレイン酸とスチレンとの微粒子コポリマーを分散させて生成可能な水膨脹可能なポリマー、あるいはトラガント、ゼラチンまたは膨脹可能なイオン交換樹脂などのホモポリマーである。

【0135】

膨脹可能なイオン交換体は、酸性基を有するコポリマー樹脂、たとえば、スチレン-ジビニルベンゼンをベースにするスルホン酸基あるいはその塩形態などである。このようなコポリマー樹脂は、架橋剤としてのジビニルベンゼンとスチレンとの共重合によって得られる架橋スチレンポリマーからなる。通常の誘導体化反応、たとえばスルホン化反応を使用して、スルホ基などの酸性基を構造中に取り込む。これらの樹脂の調製および特性については周知である。Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie, 4th Edition, Vol. 13, pp. 279 ff. の記事および Kirk-Othmer, Encyclopaedia of Chemical Technology, J. Wiley, Vol. 13, pp. 678 ff. ならびに、本明細書に引用した多数の参考文献に言及しておく。

40

【0136】

50

好ましいイオン交換樹脂は、製剤処方薬に使用するのに許容される市販のスチレンジビニルベンゼンをベースにした第4級アンモニウム基またはスルホン酸基を有するものであり、たとえば、R o h m a n d H a a s 社から商標A m b e r l i t e（登録商標）I R P - 6 9で販売されている樹脂がある。

【0137】

界面活性剤

錠剤成分には、現時点では錠剤などの経口剤形の製造に用いられている通常の製剤処方用補助剤、たとえば界面活性物質、たとえばいわゆる界面活性剤、たとえばアルキル硫酸塩タイプのアニオン界面活性剤、たとえばn-ドデシル硫酸、n-テトラデシル硫酸、n-ヘキサデシル硫酸またはn-オクタデシル硫酸ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム、アルキルエーテル硫酸塩、たとえばn-ドデシルオキシエチル硫酸、n-テトラデシルオキシエチル硫酸、n-ヘキサデシルオキシエチル硫酸またはn-オクタデシルオキシエチル硫酸ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム、あるいは、アルカンスルホン酸塩、たとえば、n-ドデカンスルホン酸、n-テトラデカンスルホン酸、n-ヘキサデカンスルホン酸またはn-オクタデカンスルホン酸ナトリウム、カリウムまたはマグネシウムを含有することも可能である。

【0138】

好適な界面活性剤には、モノラウリン酸オルビタン、モノオレイン酸オルビタン、モノステアリン酸オルビタンまたはモノパルミチン酸オルビタン、トリステアリン酸ソルビタンまたはトリオレイン酸ソルビタンなどの脂肪酸／ポリヒドロキシアルコールエステルタイプのノニオン界面活性剤、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタンまたはトリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの脂肪酸／ポリヒドロキシアルコールエステルのポリオキシエチレンアダクト、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ステアリン酸ポリエチレングリコール400またはステアリン酸ポリエチレングリコール2000などのポリエチレングリコール／脂肪酸エステル、特にP l u r o n i c s（登録商標）（BWC）またはS y n p e r o n i c（登録商標）（ICI）タイプのエチレンオキシド／プロピレンオキシドブロックコポリマー、ミリスチン酸およびその縮合物、あるいは重合度約2,000から100,000のエチレンオキシドホモポリマー（たとえば、商品名P o l y o x（登録商標）（U n i o n C a r b i d e）で周知である）もある。

【0139】

発泡性膜

使用部位で発泡性であり、体液に対しては透過性の親水性膜は、発泡剤によって生成される気体に対して実質的に気体不透過性のプラスチックまたはワックス様の薬学的に許容されるポリマー材料からなる。「実質的に気体不透過性」とは、錠剤成分に含有される発泡剤からの気体の発生時に、膜のサシェまたはポーチが膨脹できる程度に膜を通る気体の流れが好適な時間だけ遮断されることを意味する。その親水特性がゆえに、膜は胃液（g a s t r i c f l u i d）などの体液を吸収でき、拡散によって、あるいは任意に浸透を利用して、錠剤成分に含有される有効成分を、量を制御しながら徐放（r e t a r d e d r e l e a s e）と連続放出を実現することが可能である。

【0140】

発泡性の親水性膜に適したプラスチックまたはワックス様ポリマー材料としては、たとえば親水箔、たとえばセルロースエーテル（メチルーまたはエチルーセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルーまたはエチルーヒドロキシエチルセルロース、メチルーまたはエチルーヒドロキシプロピルセルロースカルボキシメチルセルロースなど）の箔、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルピロリドンとポリビニルアルコールとの混合物、無水フタル酸／ポリヒドロキシアルコールを主成分とする樹脂、ウレタン、ポリアミド、セラックなどがあげられ

る。

【0141】

特定の実施形態では、加水分解度が92%を超えるポリビニルアルコール（完全加水分解ポリビニルアルコール）、特に97%を超える98シリーズのMOWIOL、たとえばMOWIOL 4-98、10-98、20-98、28-99、56-98および66-100、PVAU228-08などを使用する。他の実施形態では、MOWIOL 28-99およびPVAU228-08を用いる。

【0142】

これらの材料に対し、たとえば膜の弾力を改善する可塑剤、たとえばグリセロール、ステアリン酸ポリエチレングリコール400またはステアリン酸ポリエチレングリコール2000などのポリエチレングリコール／脂肪酸エステル、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチルなど、さらに補助剤を加えることが可能である。添加する可塑剤の量は、剤形の総重量に対しておおよそ0.01から60重量%である。10～30%w/wのグリセロールを可塑剤としてたとえば20%使用してもよい。

【0143】

一実施形態では、水に溶解させてポリビニルアルコールと可塑剤などの添加剤との均質な混合物、たとえばグリセロールおよび／またはステアリン酸ポリエチレングリコール400を調製し、これを任意に加熱して水分を飛ばして100mmなどの好適な厚さの層を形成するか、ポリビニルアルコールの水溶液（添加剤なし）を蒸発させることで、発泡性膜を生成する。ポリビニルアルコール、特に加水分解度が97%を超えるポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール／脂肪酸エステル、たとえばステアリン酸ポリエチレングリコール400またはステアリン酸ポリエチレングリコール2000に、任意にグリセロールなどの可塑剤を添加したものの水溶液の蒸発後に得られるフィルムまたは箔は、伸展性が高いことで他とは区別される。約40～85%のポリビニルアルコールと、0～40%のステアリン酸ポリエチレングリコールと、10～30%のグリセロールとを含有する水溶液の蒸発後に得られるフィルム様の残渣には、特に都合のよい特性がある。このフィルムは、特に良好な伸展性で他とは区別される。このフィルムは容易に切断して個々の錠剤成分を入れるポーチまたはサシェに形成または錠剤成分を包むシートとして使用でき、あるいは複数枚の膜フィルムを使って錠剤成分を挟み込むことも可能である。

【0144】

任意の被覆

特定の実施形態では、本発明に従って用いられる胃内保持型ビヒクルには、錠剤成分および膜成分を包むかまたは含有し、かつ使用部位での体液の作用下で遅滞なく崩壊するとともに、フィルムコーティングあるいは好ましくはカプセル形態の被覆からなる被覆を設けることが可能である。

【0145】

好適なフィルムコーティングは、有効成分の放出をわずかしき遅らせないか、まったく遅らせることのないものである。厚さ約20μmから約150μmの水溶性フィルムコーティングが好ましい。好適なフィルムコーティング材料には、特にセルロースエーテルなどの親水性セルロース誘導体、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたは特にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルピロリドンとポリ酢酸ビニルとのコポリマーと、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物、セラックと、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ酢酸ビニルまたはそのポリビニルピロリドンとのコポリマーとの混合物、あるいは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性セルロース誘導体と水不溶性エチルセルロースとの混合物がある。これらのコーティング剤は、必要であれば、タルク、ポリソルベートなどの湿潤剤（たとえば塗布を容易にするため）または色素（たとえば同定目的）などの他の補助剤との混合物で使用可能である。成分の溶解性に応じて、これらのコーティングを水溶液または有機溶液に適用する（たとえば、セラックまたはエチルセルロースを有機溶媒に入れた溶液など）。また、それ自体は水不溶性のアクリレート、たとえばアクリル酸エチルと

メタクリル酸メチルのコポリマー（水性分散液中で使用）と、たとえばラクトース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性補助剤との混合物を用いることも可能である。

【0146】

フィルム様コーティングを使う代わりに、本発明に従って用いられる胃内保持型ビヒクルに、カプセル形態の被覆を設けることも可能である。水溶性および／または膨潤性の高いハードゼラチンカプセルが好ましい。膜で包まれた錠剤を収容するには、サイズ000、サイズ00およびサイズ0のドライフィルカプセル（Capsugel製など）が好ましい。

【0147】

被覆を用いる場合、好ましくはドライフィルカプセルであり、より好ましくはハードゼラチンドライフィルカプセルである。

【0148】

胃内保持型ビヒクルの調製

一態様では、本発明は、本明細書にて詳細に開示および説明した組成物の胃内保持型剤形の製造方法を提供するものであり、当該方法は、本明細書に開示の組成物のうちのいずれかと、結合剤および薬学的に許容される発泡剤を含む錠剤を形成し、この錠剤を、発泡性、親水性、透水製かつ実質的に気体不透過性の膜で包み、膜を封止して、封止後の膜内から気体が逃げるのを遅らせることを含む。任意に、この方法は、封止した膜を胃液（gastric fluid）との接触時に遅滞なく崩壊する被覆内に封入する別のステップを含む。

【0149】

上述したように、錠剤成分は、都合のよい任意の打錠方法で形成可能なものである。このような方法は従来技術において周知であり、たとえば、Remington: the Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. 1995 Mack Publishing Co. Easton Paに記載されている。

【0150】

本発明の胃内保持型剤形の一実施形態では、錠剤成分が発泡性の膜成分で包まれることになる。膜は錠剤全体を包み、錠剤に含まれる発泡剤によって生成される気体が逃げるのを遅らせるよう封止される。この包み方には、さまざまな方法がある。膜が、錠剤成分を挿入できるだけの大きさの開口を有する、あらかじめ形成されたサシェまたはポーチであってもよい。錠剤挿入後、開口部を熱および／または圧力などの適当な手段で封止する。あるいは、錠剤のまわりに、錠剤を完全に包む錠剤のコーティングなどとして膜を形成してもよいし、膜材料からなる2つ以上の別々の層で錠剤成分を挟み込むか、一つの膜層を錠剤の上に重ね、膜層を錠剤と一緒に熱および／または圧力で封止して膜を形成してもよい。一般に、錠剤成分を包む膜のポーチは、錠剤成分を収容する要件に合わせてできるだけ小さくなり、胃の中で剤形が十分に膨脹できるようになっている。

【0151】

上述したように、親水性膜は一般に、錠剤成分を挿入可能なサシェまたはポーチの形で調製される。このようなポーチまたはサシェは、本明細書に記載されているようにして調製された膜フィルムから容易に調製される。錠剤の挿入後、錠剤周囲でポーチを封止し、錠剤成分中の発泡剤によって生成された気体が逃げるのを遅らせることができる。サシェまたはポーチは、都合のよいどのような形状であってもよく、一般に矩形または円形になる。一般に、膜のサシェまたはポーチは膨らんでいない状態で一番長い部分の寸法が約20～25mmであり、収容対象となる錠剤成分の大きさに応じてこれより短くてもよい。いくつかの実施形態では、膜フィルムをポーチ形に予備成形するのではなく、錠剤を2つの（またはそれよりも多くの）膜層間に挟むか、単層を錠剤の上に折り重ねるかして、錠剤成分を包むフィルム層として用いる。錠剤を包んだら膜層の周囲全体を封止し、封止部分に沿って切断して剤形を形成する。このようにして、複数の錠剤に対応できるだけの十

10

20

30

40

50

分な大きさのある膜層を使用し、錠剤間の膜層を封止し、封止した膜を切断して剤形を形成することで、複数の剤形を同時に製造してもよい。

【0152】

また、1つだけでなく、膨脹可能な透過性材料の複数の被覆で錠剤成分を囲むことも可能である。このような多層構成にすると、本明細書に開示の組成物の製剤あるいは、その製剤の構成成分、たとえば炭酸水素ナトリウムなどの発泡剤を、個々の層の間に設けることも可能になる。多層構成にすると、胃内などの作用部位で剤形の滞留時間をさらに長くすることが可能である。また、膨脹可能な膜（b）自体に、生理学的に活性な物質を含有させるようにしてもよい。

【0153】

このプロセスの一形態では、水に溶解させてたとえばポリビニルアルコールと添加剤（可塑剤など）との均質な混合物、たとえばグリセロールおよび／またはステアリン酸ポリエチレングリコール400を調製し、これを任意に加熱して水分を飛ばして100mmなどの好適な厚さの層を形成するか、ポリビニルアルコールの水溶液（添加剤なし）を蒸発させることで、最初に錠剤成分を包む発泡性膜を生成する。この層を切って好適な大きさの細片にし、錠剤成分からなる有効成分の製剤を適用する。これは、たとえばまだ開いているサシェを充填し、続いてこれをたとえば熱および／または圧力で封止するなどの方法で完全に閉じることで、実現可能である。その上で、封止後のサシェをドライフィルカプセルに充填することができる。

【0154】

本発明による胃内保持型剤形は、さまざまな形状をとり得るものであり、錠剤成分の大きさと形状に応じて、たとえば円形、楕円形、長円形、管状などであってもよく、さまざまな大きさのものであってもよい。また、剤形は、製品個々の見た目と認識しやすさを付与するために、透明であってもよいし無色または着色されたものであってもよい。

【0155】

いくつかの実施形態では、胃内保持型剤形を、錠剤に代えて活性物（すなわち、胆汁酸捕捉剤または胆汁酸捕捉剤：プロトンポンプ阻害薬の組み合わせ）を有する微粒子またはナノ粒子を用いて調製可能である。微粒子またはナノ粒子は、有効成分、結合剤および発泡剤と、任意に本明細書に記載したような他の作用剤、さらには錠剤の場合で説明したような他の任意の成分を含むことになる。微粒子またはナノ粒子は、たとえば本明細書に記載の造粒技法または他の周知の微粒子およびナノ粒子調製方法を利用して調製される。

【0156】

他の胃内保持形態およびその製造・使用方法は当業者間で周知であり、本明細書にて詳細に開示および説明した組成物で使用するのにも適している。これには、たとえば、米国特許第4,996,058号明細書；同第6,881,420号明細書；同第6,776,999号明細書；同第6,723,340号明細書；同第6,685,962号明細書；同第6,548,083号明細書；同第5,972,389号明細書；同第4,851,232号明細書；同第4,735,804号明細書ならびに、米国特許出願公開第20070269512号明細書；同第20070196396号明細書；同第20070190140号明細書；同第20060013876号明細書；同第20050202090号明細書；同第20040180086号明細書；同第20030104053号明細書；および同第20030021845（各々その全体を本明細書に援用する）に記載および開示されているものがある。

【0157】

投与量および投与計画

上述した化合物の有効成分としての用量は、投与目的すなわち、治療的処置または予防的処置、治療または予防の対象となる疾患の性質、患者の症状、体重、年齢、性別などに応じて適宜決定できる。本開示による医薬品を投与するための方法では、プロトンポンプ阻害薬および／または他の任意の作用剤を胆汁酸捕捉剤と同時に投与してもよいし、作用剤を任意の順序で連続投与してもよい。実用的に望ましい方法および投与順序は、投与目

10

20

30

40

50

的すなわち、治療的処置または予防的処置、治療または予防の対象となる疾患の性質、患者の症状、体重、年齢、性別などに応じて変わる。事前にセットされた特定の症状下での本明細書にて詳細に説明する最適な方法および化合物の投与順序は、当業者が常法と本明細書に記載の情報との助けを借りて適宜選択できるものである。

【0158】

一般に、成人の場合で1日あたり約2 gから24 gの量の胆汁酸捕捉剤を経口投与すればよい。あるいは、成人の場合で1日あたり約10 mgから80 mgの量のプロトンポンプ阻害薬と、約2 gから24 gの胆汁酸捕捉剤を経口投与してもよい。このような用量を、できれば1日1回から1日数回に分割して投与すればよい。たとえば、本開示の組成物を少なくとも1×、2×、3×、4×、5×、6×、8×、10×または20×投与すればよい。好ましい実施形態は、数日間、数週間、数か月間または数年間の期間にわたって、本明細書に記載の組成物を少なくとも1日1回投与する場合を含む。作用剤については、少なくとも1日1回、2回、3回または4回投与すればよい。望ましい治療作用、患者の応答および他の要因次第で、食間、食事中、食前（すなわち、食事をする前の5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分または60分、2時間、4時間、8時間または12時間以内）または食後（すなわち、食事の後5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分または60分、2時間、4時間、8時間または12時間以内）に剤形を投与してもよい。

【0159】

投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約1 gまたは約1 g未満から少なくとも約30 gまたは約30 g未満（少なくとも約1 gまたは約1 g未満、少なくとも約2 gまたは約2 g未満、少なくとも約3 gまたは約3 g未満、少なくとも約4 gまたは約4 g未満、少なくとも約5 gまたは約5 g未満、少なくとも約6 gまたは約6 g未満、少なくとも約7 gまたは約7 g未満、少なくとも約8 gまたは約8 g未満、少なくとも約9 gまたは約9 g未満、少なくとも約10 gまたは約10 g未満、少なくとも約11 gまたは約11 g未満、少なくとも約12 gまたは約12 g未満、少なくとも約13 gまたは約13 g未満、少なくとも約14 gまたは約14 g未満、少なくとも約15 gまたは約15 g未満、少なくとも約16 gまたは約16 g未満、少なくとも約17 gまたは約17 g未満、少なくとも約18 gまたは約18 g未満、少なくとも約19 gまたは約19 g未満、少なくとも約20 gまたは約20 g未満、少なくとも約21 gまたは約21 g未満、少なくとも約22 gまたは約22 g未満、少なくとも約23 gまたは約23 g未満、少なくとも約24 gまたは約24 g未満、少なくとも約25 gまたは約25 g未満、少なくとも約26 gまたは約26 g未満、少なくとも約27 gまたは約27 g未満、少なくとも約28 gまたは約28 g未満、少なくとも約29 gまたは約29 g未満、少なくとも約30 gまたは約30 g未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など）を含み得る。投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約1 mgまたは約1 mg未満から少なくとも約200 mgまたは約200 mg未満、少なくとも約5 mgまたは約5 mg未満から少なくとも約100 mgまたは約100 mg未満、少なくとも約10 mgまたは約10 mg未満から少なくとも約120 mgまたは約120 mg未満、少なくとも約20 mgまたは約20 mg未満から少なくとも約100 mgまたは約100 mg未満、少なくとも約40 mgまたは約40 mg未満から少なくとも約100 mgまたは約100 mg未満、少なくとも約5 mgまたは約5 mg未満から少なくとも約80 mgまたは約80 mg未満、少なくとも約10 mgまたは約10 mg未満から少なくとも約40 mgまたは約40 mg未満、少なくとも約10 mgまたは約10 mg未満から少なくとも約60 mgまたは約60 mg未満、少なくとも約1 mgまたは約1 mg未満、少なくとも約2 mgまたは約2 mg未満、少なくとも約3 mgまたは約3 mg未満、少なくとも約4 mgまたは約4 mg未満、少なくとも約5 mgまたは約5 mg未満、少なくとも約10 mgまたは約10 mg未満、少なくとも約15 mgまたは約15 mg未満、少なくとも約20 mgまたは約20 mg未満、少なくと

も約 25 mg または約 25 mg 未満、少なくとも約 30 mg または約 30 mg 未満、少なくとも約 35 mg または約 35 mg 未満、少なくとも約 40 mg または約 40 mg 未満、少なくとも約 45 mg または約 45 mg 未満、少なくとも約 50 mg または約 50 mg 未満、少なくとも約 55 mg または約 55 mg 未満、少なくとも約 60 mg または約 60 mg 未満、少なくとも約 65 mg または約 65 mg 未満、少なくとも約 70 mg または約 70 mg 未満、少なくとも約 75 mg または約 75 mg 未満、少なくとも約 80 mg または約 80 mg 未満、少なくとも約 85 mg または約 85 mg 未満、少なくとも約 90 mg または約 90 mg 未満、少なくとも約 95 mg または約 95 mg 未満、少なくとも約 100 mg または約 100 mg 未満、少なくとも約 105 mg または約 105 mg 未満、少なくとも約 110 mg または約 110 mg 未満、少なくとも約 115 mg または約 115 mg 未満、少なくとも約 120 mg または約 120 mg 未満のプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール（*dontoprazole*）、およびランソプラゾール（*ransoprazole*）など）と、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満から少なくとも約 30 g または約 30 g 未満（少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 3 g または約 3 g 未満、少なくとも約 4 g または約 4 g 未満、少なくとも約 5 g または約 5 g 未満、少なくとも約 6 g または約 6 g 未満、少なくとも約 7 g または約 7 g 未満、少なくとも約 8 g または約 8 g 未満、少なくとも約 9 g または約 9 g 未満、少なくとも約 10 g または約 10 g 未満、少なくとも約 11 g または約 11 g 未満、少なくとも約 12 g または約 12 g 未満、少なくとも約 13 g または約 13 g 未満、少なくとも約 14 g または約 14 g 未満、少なくとも約 15 g または約 15 g 未満、少なくとも約 16 g または約 16 g 未満、少なくとも約 17 g または約 17 g 未満、少なくとも約 18 g または約 18 g 未満、少なくとも約 19 g または約 19 g 未満、少なくとも約 20 g または約 20 g 未満、少なくとも約 21 g または約 21 g 未満、少なくとも約 22 g または約 22 g 未満、少なくとも約 23 g または約 23 g 未満、少なくとも約 24 g または約 24 g 未満、少なくとも約 25 g または約 25 g 未満、少なくとも約 26 g または約 26 g 未満、少なくとも約 27 g または約 27 g 未満、少なくとも約 28 g または約 28 g 未満、少なくとも約 29 g または約 29 g 未満、少なくとも約 30 g または約 30 g 未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など）とを含み得る。投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満から少なくとも約 6 g または約 6 g 未満（少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満、少なくとも約 0.8 g または約 0.8 g 未満、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1.2 g または約 1.2 g 未満、少なくとも約 1.4 g または約 1.4 g 未満、少なくとも約 1.6 g または約 1.6 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.4 g または約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.8 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 3 g または約 3 g 未満、少なくとも約 3.2 g または約 3.2 g 未満、少なくとも約 3.4 g または約 3.4 g 未満、少なくとも約 3.6 g または約 3.6 g 未満、少なくとも約 3.8 g または約 3.8 g 未満、少なくとも約 4 g または約 4 g 未満、少なくとも約 4.2 g または約 4.2 g 未満、少なくとも約 4.4 g または約 4.4 g 未満、少なくとも約 4.6 g または約 4.6 g 未満、少なくとも約 4.8 g または約 4.8 g 未満、少なくとも約 5 g または約 5 g 未満、少なくとも約 5.2 g または約 5.2 g 未満、少なくとも約 5.4 g または約 5.4 g 未満、少なくとも約 5.6 g または約 5.6 g 未満、少なくとも約 5.8 g または約 5.8 g 未満、少なくとも約 6 g または約 6 g 未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など）を含み得る。投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約 1 mg または約 1 mg 未満から少なくとも約 200 mg または約 200 mg 未満、少なく

とも約 5 m g または約 5 m g 未満から少なくとも約 1 0 0 m g または約 1 0 0 m g 未満、
 少なくとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未満から少なくとも約 1 2 0 m g または約 1 2 0
 m g 未満、少なくとも約 2 0 m g または約 2 0 m g 未満から少なくとも約 1 0 0 m g また
 は約 1 0 0 m g 未満、少なくとも約 4 0 m g または約 4 0 m g 未満から少なくとも約 1 0
 0 m g または約 1 0 0 m g 未満、少なくとも約 5 m g または約 5 m g 未満から少なくとも
 約 8 0 m g または約 8 0 m g 未満、少なくとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未満から少な
 くとも約 4 0 m g または約 4 0 m g 未満、少なくとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未満か
 ら少なくとも約 6 0 m g または約 6 0 m g 未満、少なくとも約 1 m g または約 1 m g 未満
 、少なくとも約 2 m g または約 2 m g 未満、少なくとも約 3 m g または約 3 m g 未満、少
 なくとも約 4 m g または約 4 m g 未満、少なくとも約 5 m g または約 5 m g 未満、少な
 くとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未満、少なくとも約 1 5 m g または約 1 5 m g 未満、少
 なくとも約 2 0 m g または約 2 0 m g 未満、少なくとも約 2 5 m g または約 2 5 m g 未満
 、少なくとも約 3 0 m g または約 3 0 m g 未満、少なくとも約 3 5 m g または約 3 5 m g
 未満、少なくとも約 3 5 m g または約 3 5 m g 未満、少なくとも約 4 0 m g または約 4 0
 m g 未満、少なくとも約 4 5 m g または約 4 5 m g 未満、少なくとも約 5 0 m g または約
 5 0 m g 未満、少なくとも約 5 5 m g または約 5 5 m g 未満、少なくとも約 6 0 m g また
 は約 6 0 m g 未満、少なくとも約 6 5 m g または約 6 5 m g 未満、少なくとも約 7 0 m g
 または約 7 0 m g 未満、少なくとも約 7 5 m g または約 7 5 m g 未満、少なくとも約 8 0
 m g または約 8 0 m g 未満、少なくとも約 8 5 m g または約 8 5 m g 未満、少なくとも約
 9 0 m g または約 9 0 m g 未満、少なくとも約 9 5 m g または約 9 5 m g 未満、少なく
 ととも約 1 0 0 m g または約 1 0 0 m g 未満、少なくとも約 1 0 5 m g または約 1 0 5 m g 未
 満、少なくとも約 1 1 0 m g または約 1 1 0 m g 未満、少なくとも約 1 1 5 m g または約
 1 1 5 m g 未満、少なくとも約 1 2 0 m g または約 1 2 0 m g 未満のプロトンポンプ阻害
 薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベ
 プラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール（*dontopra*
zole）、およびランソプラゾール（*ransoprazole*）など）と、少なく
 ととも約 0. 2 g または約 0. 2 g 未満から少なくとも約 6 g または約 6 g 未満（少なく
 ととも約 0. 2 g または約 0. 2 g 未満、少なくとも約 0. 4 g または約 0. 4 g 未満、少な
 くとも約 0. 6 g または約 0. 6 g 未満、少なくとも約 0. 8 g または約 0. 8 g 未満、少
 なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1. 2 g または約 1. 2 g 未満、少な
 くとも約 1. 4 g または約 1. 4 g 未満、少なくとも約 1. 6 g または約 1. 6 g 未満、少
 なくとも約 1. 8 g または約 1. 8 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少な
 くとも約 2. 2 g または約 2. 2 g 未満、少なくとも約 2. 4 g または約 2. 4 g 未満、少
 なくとも約 2. 6 g または約 2. 6 g 未満、少なくとも約 2. 8 g または約 2. 8 g 未満
 、少なくとも約 3 g または約 3 g 未満、少なくとも約 3. 2 g または約 3. 2 g 未満、少
 なくとも約 3. 4 g または約 3. 4 g 未満、少なくとも約 3. 6 g または約 3. 6 g 未満
 、少なくとも約 3. 8 g または約 3. 8 g 未満、少なくとも約 4 g または約 4 g 未満、少
 なくとも約 4. 2 g または約 4. 2 g 未満、少なくとも約 4. 4 g または約 4. 4 g 未満
 、少なくとも約 4. 6 g または約 4. 6 g 未満、少なくとも約 4. 8 g または約 4. 8 g
 未満、少なくとも約 5 g または約 5 g 未満、少なくとも約 5. 2 g または約 5. 2 g 未
 満、少なくとも約 5. 4 g または約 5. 4 g 未満、少なくとも約 5. 6 g または約 5. 6 g
 未満、少なくとも約 5. 8 g または約 5. 8 g 未満、少なくとも約 6 g または約 6 g 未
 満など）の胆汁酸捕捉剤（コレステラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソ
 デオキシコール酸など）とを含み得る。

【0160】

投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約 0. 1 g または約 0. 1
 g 未満から少なくとも約 3 g または約 3 g 未満（少なくとも約 0. 1 g または約 0. 1 g
 未満、少なくとも約 0. 2 g または約 0. 2 g 未満、少なくとも約 0. 3 g または約 0.
 3 g 未満、少なくとも約 0. 4 g または約 0. 4 g 未満、少なくとも約 0. 5 g または約
 0. 5 g 未満、少なくとも約 0. 6 g または約 0. 6 g 未満、少なくとも約 0. 7 g また

10

20

30

40

50

は約0.7g未満、少なくとも約0.8gまたは約0.8g未満、少なくとも約0.9gまたは約0.9g未満、少なくとも約1gまたは約1g未満、少なくとも約1.1gまたは約1.1g未満、少なくとも約1.2gまたは約1.2g未満、少なくとも約1.3gまたは約1.3g未満、少なくとも約1.4gまたは約1.4g未満、少なくとも約1.5gまたは約1.5g未満、少なくとも約1.6gまたは約1.6g未満、少なくとも約1.7gまたは約1.7g未満、少なくとも約1.8gまたは約1.8g未満、少なくとも約1.9gまたは約1.9g未満、少なくとも約2gまたは約2g未満、少なくとも約2.1gまたは約2.1g未満、少なくとも約2.2gまたは約2.2g未満、少なくとも約2.3gまたは約2.3g未満、少なくとも約2.4gまたは約2.4g未満、少なくとも約2.5gまたは約2.5g未満、少なくとも約2.6gまたは約2.6g未満、
10 少なくとも約2.7gまたは約2.7g未満、少なくとも約2.8gまたは約2.8g未満、少なくとも約2.9gまたは約2.9g未満、少なくとも約3gまたは約3g未満など)の胆汁酸捕捉剤(コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など)を含み得る。投与単位(経口投与単位など)には、たとえば、少なくとも約1mgまたは約1mg未満から少なくとも約200mgまたは約200mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約120mgまたは約120mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少
20 なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約1mgまたは約1mg未満、少なくとも約2mgまたは約2mg未満、少なくとも約3mgまたは約3mg未満、少なくとも約4mgまたは約4mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満、少なくとも約15mgまたは約15mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満、少なくとも約25mgまたは約25mg未満、少なくとも約30mgまたは約30mg未満、少なくとも約35mgまたは約35mg未満、少なくとも約35mgまたは約35mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約45mgまたは約45mg未満、少なくとも約50mg
30 または約50mg未満、少なくとも約55mgまたは約55mg未満、少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約65mgまたは約65mg未満、少なくとも約70mgまたは約70mg未満、少なくとも約75mgまたは約75mg未満、少なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約85mgまたは約85mg未満、少なくとも約90mgまたは約90mg未満、少なくとも約95mgまたは約95mg未満、少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約105mgまたは約105mg未満、少なくとも約110mgまたは約110mg未満、少なくとも約115mgまたは約115mg未満、少なくとも約120mgまたは約120mg未満のプロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール(dontoprazole)、およびランソプラゾール(ransoprazole)など)と、
40 少なくとも約0.1gまたは約0.1g未満から少なくとも約3gまたは約3g未満(少なくとも約0.1gまたは約0.1g未満、少なくとも約0.2gまたは約0.2g未満、少なくとも約0.3gまたは約0.3g未満、少なくとも約0.4gまたは約0.4g未満、少なくとも約0.5gまたは約0.5g未満、少なくとも約0.6gまたは約0.6g未満、少なくとも約0.7gまたは約0.7g未満、少なくとも約0.8gまたは約0.8g未満、少なくとも約0.9gまたは約0.9g未満、少なくとも約1gまたは約1g未満、少なくとも約1.1gまたは約1.1g未満、少なくとも約1.2gまたは約1.2g未満、少なくとも約1.3gまたは約1.3g未満、少なくとも約1.4gまたは約1.4g未満、少なくとも約1.5gまたは約1.5g未満、少なくとも約1.6g

または約 1.6 g 未満、少なくとも約 1.7 g または約 1.7 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 1.9 g または約 1.9 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 2.1 g または約 2.1 g 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.3 g または約 2.3 g 未満、少なくとも約 2.4 g または約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.5 g または約 2.5 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.7 g または約 2.7 g 未満、少なくとも約 2.8 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 2.9 g または約 2.9 g 未満、少なくとも約 3 g または約 3 g 未満など)の胆汁酸捕捉剤(コレスチラミン、コレセバラム、コレセバラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など)を含み得る。

【0161】

10

投与単位(経口投与単位など)には、たとえば、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満から少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満(少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満、少なくとも約 0.32 g または約 0.32 g 未満、少なくとも約 0.34 g または約 0.34 g 未満、少なくとも約 0.36 g または約 0.36 g 未満、少なくとも約 0.38 g または約 0.38 g 未満、少なくとも約 0.4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.42 g または約 0.42 g 未満、少なくとも約 0.44 g または約 0.44 g 未満、少なくとも約 0.46 g または約 0.46 g 未満、少なくとも約 0.48 g または約 0.48 g 未満、少なくとも約 0.5 g または約 0.5 g 未満、少なくとも約 0.52 g または約 0.52 g 未満、少なくとも約 0.54 g または約 0.54 g 未満、少なくとも約 0.56 g または約 0.56 g 未満、少なくとも約 0.58 g または約 0.58 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満など)の胆汁酸捕捉剤(コレスチラミン、コレセバラム、コレセバラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など)を含み得る。投与単位(経口投与単位など)には、たとえば、少なくとも約 1 mg または約 1 mg 未満から少なくとも約 200 mg または約 200 mg 未満、少なくとも約 5 mg または約 5 mg 未満から少なくとも約 100 mg または約 100 mg 未満、少なくとも約 10 mg または約 10 mg 未満から少なくとも約 120 mg または約 120 mg 未満、少なくとも約 20 mg または約 20 mg 未満から少なくとも約 100 mg または約 100 mg 未満、少なくとも約 40 mg または約 40 mg 未満から少なくとも約 100 mg または約 100 mg 未満、少なくとも約 5 mg または約 5 mg 未満から少なくとも約 80 mg または約 80 mg 未満、少なくとも約 10 mg または約 10 mg 未満から少なくとも約 40 mg または約 40 mg 未満、少なくとも約 10 mg または約 10 mg 未満から少なくとも約 60 mg または約 60 mg 未満、少なくとも約 1 mg または約 1 mg 未満、少なくとも約 2 mg または約 2 mg 未満、少なくとも約 3 mg または約 3 mg 未満、少なくとも約 4 mg または約 4 mg 未満、少なくとも約 5 mg または約 5 mg 未満、少なくとも約 10 mg または約 10 mg 未満、少なくとも約 15 mg または約 15 mg 未満、少なくとも約 20 mg または約 20 mg 未満、少なくとも約 25 mg または約 25 mg 未満、少なくとも約 30 mg または約 30 mg 未満、少なくとも約 35 mg または約 35 mg 未満、少なくとも約 40 mg または約 40 mg 未満、少なくとも約 45 mg または約 45 mg 未満、少なくとも約 50 mg または約 50 mg 未満、少なくとも約 55 mg または約 55 mg 未満、少なくとも約 60 mg または約 60 mg 未満、少なくとも約 65 mg または約 65 mg 未満、少なくとも約 70 mg または約 70 mg 未満、少なくとも約 75 mg または約 75 mg 未満、少なくとも約 80 mg または約 80 mg

20

30

40

50

未満、少なくとも約 85 mg または約 85 mg 未満、少なくとも約 90 mg または約 90 mg 未満、少なくとも約 95 mg または約 95 mg 未満、少なくとも約 100 mg または約 100 mg 未満、少なくとも約 105 mg または約 105 mg 未満、少なくとも約 110 mg または約 110 mg 未満、少なくとも約 115 mg または約 115 mg 未満、少なくとも約 120 mg または約 120 mg 未満のプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール（d o n t o p r a z o l e）、およびランソプラゾール（r a n s o p r a z o l e）など）と、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満から少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満（少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満、少なくとも約 0.32 g または約 0.32 g 未満、少なくとも約 0.34 g または約 0.34 g 未満、少なくとも約 0.36 g または約 0.36 g 未満、少なくとも約 0.38 g または約 0.38 g 未満、少なくとも約 0.4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.42 g または約 0.42 g 未満、少なくとも約 0.44 g または約 0.44 g 未満、少なくとも約 0.46 g または約 0.46 g 未満、少なくとも約 0.48 g または約 0.48 g 未満、少なくとも約 0.5 g または約 0.5 g 未満、少なくとも約 0.52 g または約 0.52 g 未満、少なくとも約 0.54 g または約 0.54 g 未満、少なくとも約 0.56 g または約 0.56 g 未満、少なくとも約 0.58 g または約 0.58 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレステラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など）を含み得る。

【0162】

投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満から少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満（少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.03 g または約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なくとも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.13 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g または約 0.15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.17 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なくとも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少なくとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.27 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g または約 0.29 g 未満、少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレステラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸、セベラマーなど）を含み得る。投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくと

も約 1 m g または約 1 m g 未満から少なくとも約 2 0 0 m g または約 2 0 0 m g 未満、少
 なくとも約 5 m g または約 5 m g 未満から少なくとも約 1 0 0 m g または約 1 0 0 m g 未
 満、少なくとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未満から少なくとも約 1 2 0 m g または約 1
 2 0 m g 未満、少なくとも約 2 0 m g または約 2 0 m g 未満から少なくとも約 1 0 0 m g
 または約 1 0 0 m g 未満、少なくとも約 4 0 m g または約 4 0 m g 未満から少なくとも約
 1 0 0 m g または約 1 0 0 m g 未満、少なくとも約 5 m g または約 5 m g 未満から少なく
 とも約 8 0 m g または約 8 0 m g 未満、少なくとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未満から
 少なくとも約 4 0 m g または約 4 0 m g 未満、少なくとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未
 満から少なくとも約 6 0 m g または約 6 0 m g 未満、少なくとも約 1 m g または約 1 m g
 未満、少なくとも約 2 m g または約 2 m g 未満、少なくとも約 3 m g または約 3 m g 未満 10
 、少なくとも約 4 m g または約 4 m g 未満、少なくとも約 5 m g または約 5 m g 未満、少
 なくとも約 1 0 m g または約 1 0 m g 未満、少なくとも約 1 5 m g または約 1 5 m g 未満
 、少なくとも約 2 0 m g または約 2 0 m g 未満、少なくとも約 2 5 m g または約 2 5 m g
 未満、少なくとも約 3 0 m g または約 3 0 m g 未満、少なくとも約 3 5 m g または約 3 5
 m g 未満、少なくとも約 3 5 m g または約 3 5 m g 未満、少なくとも約 4 0 m g または約
 4 0 m g 未満、少なくとも約 4 5 m g または約 4 5 m g 未満、少なくとも約 5 0 m g また
 は約 5 0 m g 未満、少なくとも約 5 5 m g または約 5 5 m g 未満、少なくとも約 6 0 m g
 または約 6 0 m g 未満、少なくとも約 6 5 m g または約 6 5 m g 未満、少なくとも約 7 0
 m g または約 7 0 m g 未満、少なくとも約 7 5 m g または約 7 5 m g 未満、少なくとも約
 8 0 m g または約 8 0 m g 未満、少なくとも約 8 5 m g または約 8 5 m g 未満、少なく 20
 とも約 9 0 m g または約 9 0 m g 未満、少なくとも約 9 5 m g または約 9 5 m g 未満、少
 なくとも約 1 0 0 m g または約 1 0 0 m g 未満、少なくとも約 1 0 5 m g または約 1 0 5 m
 g 未満、少なくとも約 1 1 0 m g または約 1 1 0 m g 未満、少なくとも約 1 1 5 m g また
 は約 1 1 5 m g 未満、少なくとも約 1 2 0 m g または約 1 2 0 m g 未満のプロトンポンプ
 阻害薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラ
 ベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール（d o n t o p
 r a z o l e）、およびランソプラゾール（r a n s o p r a z o l e）など）と、少なく
 とも約 0. 0 1 g または約 0. 0 1 g 未満から少なくとも約 0. 3 g または約 0. 3 g
 未満（少なくとも約 0. 0 1 g または約 0. 0 1 g 未満、少なくとも約 0. 0 2 g または
 約 0. 0 2 g 未満、少なくとも約 0. 0 3 g または約 0. 0 3 g 未満、少なくとも約 0. 30
 0 4 g または約 0. 0 4 g 未満、少なくとも約 0. 0 5 g または約 0. 0 5 g 未満、少な
 くとも約 0. 0 6 g または約 0. 0 6 g 未満、少なくとも約 0. 0 7 g または約 0. 0 7
 g 未満、少なくとも約 0. 0 8 g または約 0. 0 8 g 未満、少なくとも約 0. 0 9 g また
 は約 0. 0 9 g 未満、少なくとも約 0. 1 g または約 0. 1 g 未満、少なくとも約 0. 1
 1 g または約 0. 1 1 g 未満、少なくとも約 0. 1 2 g または約 0. 1 2 g 未満、少なく
 とも約 0. 1 3 g または約 0. 1 3 g 未満、少なくとも約 0. 1 4 g または約 0. 1 4 g
 未満、少なくとも約 0. 1 5 g または約 0. 1 5 g 未満、少なくとも約 0. 1 6 g または
 約 0. 1 6 g 未満、少なくとも約 0. 1 7 g または約 0. 1 7 g 未満、少なくとも約 0.
 1 8 g または約 0. 1 8 g 未満、少なくとも約 0. 1 9 g または約 0. 1 9 g 未満、少な
 くとも約 0. 2 g または約 0. 2 g 未満、少なくとも約 0. 2 1 g または約 0. 2 1 g 未 40
 満、少なくとも約 0. 2 2 g または約 0. 2 2 g 未満、少なくとも約 0. 2 3 g または約
 0. 2 3 g 未満、少なくとも約 0. 2 4 g または約 0. 2 4 g 未満、少なくとも約 0. 2
 5 g または約 0. 2 5 g 未満、少なくとも約 0. 2 6 g または約 0. 2 6 g 未満、少なく
 とも約 0. 2 7 g または約 0. 2 7 g 未満、少なくとも約 0. 2 8 g または約 0. 2 8 g
 未満、少なくとも約 0. 2 9 g または約 0. 2 9 g 未満、少なくとも約 0. 3 g または未
 満約 0. 3 g など）の胆汁酸捕捉剤（コレステラミン、コレセベラム、コレセベラム－H
 C 1、ウルソデオキシコール酸、セベラマーなど）を含み得る。

【0163】

投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約 5 g または約 5 g 未満か
 ら少なくとも約 1 5 0 g または約 1 5 0 g 未満（少なくとも約 5 g または約 5 g 未満、少 50

なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約15gまたは約15g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約25gまたは約25g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約35gまたは約35g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約45gまたは約45g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約55gまたは約55g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約65gまたは約65g未満、少なくとも約70gまたは約70g未満、少なくとも約75gまたは約75g未満、少なくとも約80gまたは約80g未満、少なくとも約85gまたは約85g未満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約95gまたは約95g未満、少なくとも約100gまたは約100g未満、少なくとも約105gまたは約105g未満、少なくとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約115gまたは約115g未満、少なくとも約120gまたは約120g未満、少なくとも約125gまたは約125g未満、少なくとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約135gまたは約135g未満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少なくとも約145gまたは約145g未満、少なくとも約150gまたは約150g未満など)の胆汁酸捕捉剤(コレスチラミン、コレセバラム、コレセバラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など)を含み得る。投与単位(経口投与単位など)には、たとえば、少なくとも約1または約1未満から200mg、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約120mgまたは約120mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約1mgまたは約1mg未満、少なくとも約2mgまたは約2mg未満、少なくとも約3mgまたは約3mg未満、少なくとも約4mgまたは約4mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満、少なくとも約15mgまたは約15mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満、少なくとも約25mgまたは約25mg未満、少なくとも約30mgまたは約30mg未満、少なくとも約35mgまたは約35mg未満、少なくとも約35mgまたは約35mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約45mgまたは約45mg未満、少なくとも約50mgまたは約50mg未満、少なくとも約55mgまたは約55mg未満、少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約65mgまたは約65mg未満、少なくとも約70mgまたは約70mg未満、少なくとも約75mgまたは約75mg未満、少なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約85mgまたは約85mg未満、少なくとも約90mgまたは約90mg未満、少なくとも約95mgまたは約95mg未満、少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約105mgまたは約105mg未満、少なくとも約110mgまたは約110mg未満、少なくとも約115mgまたは約115mg未満、少なくとも約120mgまたは約120mg未満のプロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール(dontoprazole)、およびランソプラゾール(ransoprazole)など)と、少なくとも約5gまたは約5g未満から少なくとも約150gまたは約150g未満(少なくとも約5gまたは約5g未満、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約15gまたは約15g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約25gまたは約25g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約35gまたは約35g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約45gまたは約45g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約55gまたは約55g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約65gまたは約65g未満、少なくとも

約70gまたは約70g未満、少なくとも約75gまたは約75g未満、少なくとも約80gまたは約80g未満、少なくとも約85gまたは約85g未満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約95gまたは約95g未満、少なくとも約100gまたは約100g未満、少なくとも約105gまたは約105g未満、少なくとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約115gまたは約115g未満、少なくとも約120gまたは約120g未満、少なくとも約125gまたは約125g未満、少なくとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約135gまたは約135g未満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少なくとも約145gまたは約145g未満、少なくとも約150gまたは約150g未満など)の胆汁酸捕捉剤(コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など)を含み得る。

10

【0164】

投与単位(経口投与単位など)には、たとえば、少なくとも約2gまたは約2g未満から少なくとも約60gまたは約60g未満(少なくとも約2gまたは約2g未満、少なくとも約4gまたは約4g未満、少なくとも約6gまたは約6g未満、少なくとも約8gまたは約8g未満、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約12gまたは約12g未満、少なくとも約14gまたは約14g未満、少なくとも約16gまたは約16g未満、少なくとも約18gまたは約18g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約22gまたは約22g未満、少なくとも約24gまたは約24g未満、少なくとも約26gまたは約26g未満、少なくとも約28gまたは約28g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約32gまたは約32g未満、少なくとも約34gまたは約34g未満、少なくとも約36gまたは約36g未満、少なくとも約38gまたは約38g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約42gまたは約42g未満、少なくとも約44gまたは約44g未満、少なくとも約46gまたは約46g未満、少なくとも約48gまたは約48g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約52gまたは約52g未満、少なくとも約54gまたは約54g未満、少なくとも約56gまたは約56g未満、少なくとも約58gまたは約58g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満など)の胆汁酸捕捉剤(コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など)を含み得る。投与単位(経口投与単位など)には、たとえば、少なくとも約1mgまたは約1mg未満から少なくとも約200mgまたは約200mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約120mgまたは約120mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約1mgまたは約1mg未満、少なくとも約2mgまたは約2mg未満、少なくとも約3mgまたは約3mg未満、少なくとも約4mgまたは約4mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満、少なくとも約15mgまたは約15mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満、少なくとも約25mgまたは約25mg未満、少なくとも約30mgまたは約30mg未満、少なくとも約35mgまたは約35mg未満、少なくとも約35mgまたは約35mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約45mgまたは約45mg未満、少なくとも約50mgまたは約50mg未満、少なくとも約55mgまたは約55mg未満、少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約65mgまたは約65mg未満、少なくとも約70mgまたは約70mg未満、少なくとも約75mgまたは約75mg未満、少なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約85mgまたは約85mg未満、少なくとも約90mgまたは約90mg未満、少なくとも約95mgまたは約95mg未満、少なくとも約100mgまたは約100mg

20

30

40

50

mg未満、少なくとも約105mgまたは約105mg未満、少なくとも約110mgまたは約110mg未満、少なくとも約115mgまたは約115mg未満、少なくとも約120mgまたは約120mg未満のプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール（donto-prazole）、およびランソプラゾール（ranso-prazole）など）と、少なくとも約2gまたは約2g未満から少なくとも約60gまたは約60g未満（少なくとも約2gまたは約2g未満、少なくとも約4gまたは約4g未満、少なくとも約6gまたは約6g未満、少なくとも約8gまたは約8g未満、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約12gまたは約12g未満、少なくとも約14gまたは約14g未満、少なくとも約16gまたは約16g未満、少なくとも約18gまたは約18g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約22gまたは約22g未満、少なくとも約24gまたは約24g未満、少なくとも約26gまたは約26g未満、少なくとも約28gまたは約28g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約32gまたは約32g未満、少なくとも約34gまたは約34g未満、少なくとも約36gまたは約36g未満、少なくとも約38gまたは約38g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約42gまたは約42g未満、少なくとも約44gまたは約44g未満、少なくとも約46gまたは約46g未満、少なくとも約48gまたは約48g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約52gまたは約52g未満、少なくとも約54gまたは約54g未満、少なくとも約56gまたは約56g未満、少なくとも約58gまたは約58g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など）を含み得る。

【0165】

投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約10gまたは約10g未満から少なくとも約300gまたは約300g未満（少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約70gまたは約70g未満、少なくとも約80gまたは約80g未満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約100gまたは約100g未満、少なくとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約120gまたは約120g未満、少なくとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少なくとも約150gまたは約150g未満、少なくとも約160gまたは約160g未満、少なくとも約170gまたは約170g未満、少なくとも約180gまたは約180g未満、少なくとも約190gまたは約190g未満、少なくとも約200gまたは約200g未満、少なくとも約210gまたは約210g未満、少なくとも約220gまたは約220g未満、少なくとも約230gまたは約230g未満、少なくとも約240gまたは約240g未満、少なくとも約250gまたは約250g未満、少なくとも約260gまたは約260g未満、少なくとも約270gまたは約270g未満、少なくとも約280gまたは約280g未満、少なくとも約290gまたは約290g未満、少なくとも約300gまたは約300g未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレスチラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など）を含み得る。投与単位（経口投与単位など）には、たとえば、少なくとも約1mgまたは約1mg未満から少なくとも約200mgまたは約200mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約120mgまたは約120mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満から少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満から少なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満から少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満か

ら少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約1mgまたは約1mg未満、少なくとも約2mgまたは約2mg未満、少なくとも約3mgまたは約3mg未満、少なくとも約4mgまたは約4mg未満、少なくとも約5mgまたは約5mg未満、少なくとも約10mgまたは約10mg未満、少なくとも約15mgまたは約15mg未満、少なくとも約20mgまたは約20mg未満、少なくとも約25mgまたは約25mg未満、少なくとも約30mgまたは約30mg未満、少なくとも約35mgまたは約35mg未満、少なくとも約40mgまたは約40mg未満、少なくとも約45mgまたは約45mg未満、少なくとも約50mgまたは約50mg未満、少なくとも約55mgまたは約55mg未満、少なくとも約60mgまたは約60mg未満、少なくとも約65mgまたは約65mg未満、少なくとも約70mgまたは約70mg未満、少なくとも約75mgまたは約75mg未満、少なくとも約80mgまたは約80mg未満、少なくとも約85mgまたは約85mg未満、少なくとも約90mgまたは約90mg未満、少なくとも約95mgまたは約95mg未満、少なくとも約100mgまたは約100mg未満、少なくとも約105mgまたは約105mg未満、少なくとも約110mgまたは約110mg未満、少なくとも約115mgまたは約115mg未満、少なくとも約120mgまたは約120mg未満のプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、ドントプラゾール（d o n t o p r a z o l e）、およびランソプラゾール（r a n s o p r a z o l e）など）と、少なくとも約10gまたは約10g未満から少なくとも約300gまたは約300g未満（少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約70gまたは約70g未満、少なくとも約80gまたは約80g未満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約100gまたは約100g未満、少なくとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約120gまたは約120g未満、少なくとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少なくとも約150gまたは約150g未満、少なくとも約160gまたは約160g未満、少なくとも約170gまたは約170g未満、少なくとも約180gまたは約180g未満、少なくとも約190gまたは約190g未満、少なくとも約200gまたは約200g未満、少なくとも約210gまたは約210g未満、少なくとも約220gまたは約220g未満、少なくとも約230gまたは約230g未満、少なくとも約240gまたは約240g未満、少なくとも約250gまたは約250g未満、少なくとも約260gまたは約260g未満、少なくとも約270gまたは約270g未満、少なくとも約280gまたは約280g未満、少なくとも約290gまたは約290g未満、少なくとも約300gまたは約300g未満など）の胆汁酸捕捉剤（コレステラミン、コレセベラム、コレセベラム-HCl、ウルソデオキシコール酸など）とを含み得る。

【0166】

特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約5mgまたは約5mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約1gまたは約1g未満、少なくとも約2gまたは約2g未満、少なくとも約3gまたは約3g未満、少なくとも約4gまたは約4g未満、少なくとも約5gまたは約5g未満、少なくとも約6gまたは約6g未満、少なくとも約7gまたは約7g未満、少なくとも約8gまたは約8g未満、少なくとも約9gまたは約9g未満、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約11gまたは約11g未満、少なくとも約12gまたは約12g未満、少なくとも約13gまたは約13g未満、少なくとも約14gまたは約14g未満、少なくとも約15gまたは約15g未満、少なくとも約16gまたは約16g未満、少なくとも約17gまたは約17g未満、少なくとも約18gまたは約18g未満、少なくとも約19gまたは約19g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約21gまたは約21g未満、少なくとも約22gまたは約22g未満、少なくとも約23gまたは約23g未満、少なくとも

0
0
0
0
0

[illegible]

60
40
20
0

50

60
40
20
0

[illegible]

50

ラムである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HC1である。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステポールである。特定の実施形態では、投与単位と一日量とが等しい。さまざまな実施形態では、1日のうちの任意の時点で食物と一緒に、1日のうちの任意の時点で食物なしで、一晚断食した後に食物と一緒に（朝食と一緒になど）、低脂肪の軽食の後で就寝時に、投与単位を投与する。さまざまな実施形態では、投与単位を1日1回、1日2回、1日3回、1日4回投与する。投与単位については、少なくとも1種の制酸薬、少なくとも1種のヒスタミンH₂受容体拮抗薬またはこれらの組み合わせなどの他の作用剤を任意に含むものであってもよい。

10

【0167】

特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約5mgまたは約5mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約0.2gまたは約0.2g未満、少なくとも約0.4gまたは約0.4g未満、少なくとも約0.6gまたは約0.6g未満、少なくとも約0.8gまたは約0.8g未満、少なくとも約1gまたは約1g未満、少なくとも約1.2gまたは約1.2g未満、少なくとも約1.4gまたは約1.4g未満、少なくとも約1.6gまたは約1.6g未満、少なくとも約1.8gまたは約1.8g未満、少なくとも約2gまたは約2g未満、少なくとも約2.2gまたは約2.2g未満、少なくとも約2.4gまたは約2.4g未満、少なくとも約2.6gまたは約2.6g未満、少なくとも約2.8gまたは約2.8g未満、少なくとも約3gまたは約3g未満、少なくとも約3.2gまたは約3.2g未満、少なくとも約3.4gまたは約3.4g未満、少なくとも約3.6gまたは約3.6g未満、少なくとも約3.8gまたは約3.8g未満、少なくとも約4gまたは約4g未満、少なくとも約4.2gまたは約4.2g未満、少なくとも約4.4gまたは約4.4g未満、少なくとも約4.6gまたは約4.6g未満、少なくとも約4.8gまたは約4.8g未満、少なくとも約5gまたは約5g未満、少なくとも約5.2gまたは約5.2g未満、少なくとも約5.4gまたは約5.4g未満、少なくとも約5.6gまたは約5.6g未満、少なくとも約5.8gまたは約5.8g未満あるいは少なくとも約6gまたは約6g未満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約10mgまたは約10mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約0.2gまたは約0.2g未満、少なくとも約0.4gまたは約0.4g未満、少なくとも約0.6gまたは約0.6g未満、少なくとも約0.8gまたは約0.8g未満、少なくとも約1gまたは約1g未満、少なくとも約1.2gまたは約1.2g未満、少なくとも約1.4gまたは約1.4g未満、少なくとも約1.6gまたは約1.6g未満、少なくとも約1.8gまたは約1.8g未満、少なくとも約2gまたは約2g未満、少なくとも約2.2gまたは約2.2g未満、少なくとも約2.4gまたは約2.4g未満、少なくとも約2.6gまたは約2.6g未満、少なくとも約2.8gまたは約2.8g未満、少なくとも約3gまたは約3g未満、少なくとも約3.2gまたは約3.2g未満、少なくとも約3.4gまたは約3.4g未満、少なくとも約3.6gまたは約3.6g未満、少なくとも約3.8gまたは約3.8g未満、少なくとも約4gまたは約4g未満、少なくとも約4.2gまたは約4.2g未満、少なくとも約4.4gまたは約4.4g未満、少なくとも約4.6gまたは約4.6g未満、少なくとも約4.8gまたは約4.8g未満、少なくとも約5gまたは約5g未満、少なくとも約5.2gまたは約5.2g未満、少なくとも約5.4gまたは約5.4g未満、少なくとも約5.6gまたは約5.6g未満、少なくとも約5.8gまたは約5.8g未満あるいは少なくとも約6gまたは約6g未満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約15mgまたは約15mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約0.2gまたは約0.2g未満、少なくとも約0.4gまたは約0.4g未満、少なくとも約0.6gまたは約0.6g未満、少なくとも約0.8gまたは約0.8g未満、少なくとも約1gまたは約1g未満、少なくとも約1.2gまたは約1.2g未満、少なくとも約1.4gまた

20

30

40

50

50

8 g 未満、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1.2 g または約 1.2 g
 未満、少なくとも約 1.4 g または約 1.4 g 未満、少なくとも約 1.6 g または約 1.
 6 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g
 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.4 g または約 2.
 4 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.8 g または約
 2.8 g 未満、少なくとも約 3 g または約 3 g 未満、少なくとも約 3.2 g または約 3.
 2 g 未満、少なくとも約 3.4 g または約 3.4 g 未満、少なくとも約 3.6 g または約
 3.6 g 未満、少なくとも約 3.8 g または約 3.8 g 未満、少なくとも約 4 g または約
 4 g 未満、少なくとも約 4.2 g または約 4.2 g 未満、少なくとも約 4.4 g または約
 4.4 g 未満、少なくとも約 4.6 g または約 4.6 g 未満、少なくとも約 4.8 g また
 は約 4.8 g 未満、少なくとも約 5 g または約 5 g 未満、少なくとも約 5.2 g または約
 5.2 g 未満、少なくとも約 5.4 g または約 5.4 g 未満、少なくとも約 5.6 g また
 は約 5.6 g 未満、少なくとも約 5.8 g または約 5.8 g 未満あるいは少なくとも約 6
 g または約 6 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投
 与単位が、少なくとも約 35 mg または約 35 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポン
 プ阻害薬と、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.4 g または
 約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満、少なくとも約 0.8 g ま
 たは約 0.8 g 未満、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1.2 g または
 約 1.2 g 未満、少なくとも約 1.4 g または約 1.4 g 未満、少なくとも約 1.6 g ま
 たは約 1.6 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 2 g ま
 たは約 2 g 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.4 g ま
 たは約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.8
 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 3 g または約 3 g 未満、少なくとも約 3.2 g ま
 たは約 3.2 g 未満、少なくとも約 3.4 g または約 3.4 g 未満、少なくとも約 3.6
 g または約 3.6 g 未満、少なくとも約 3.8 g または約 3.8 g 未満、少なくとも約 4
 g または約 4 g 未満、少なくとも約 4.2 g または約 4.2 g 未満、少なくとも約 4.4
 g または約 4.4 g 未満、少なくとも約 4.6 g または約 4.6 g 未満、少なくとも約 4
 .8 g または約 4.8 g 未満、少なくとも約 5 g または約 5 g 未満、少なくとも約 5.2
 g または約 5.2 g 未満、少なくとも約 5.4 g または約 5.4 g 未満、少なくとも約 5
 .6 g または約 5.6 g 未満、少なくとも約 5.8 g または約 5.8 g 未満あるいは少な
 くとも約 6 g または約 6 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形
 態では、投与単位が、少なくとも約 40 mg または約 40 mg 未満の少なくとも 1 種のプ
 ロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.
 4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満、少なくとも約
 0.8 g または約 0.8 g 未満、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1.
 2 g または約 1.2 g 未満、少なくとも約 1.4 g または約 1.4 g 未満、少なくとも約
 1.6 g または約 1.6 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも
 約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約
 2.4 g または約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくと
 も約 2.8 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 3 g または約 3 g 未満、少なくと
 も約 3.2 g または約 3.2 g 未満、少なくとも約 3.4 g または約 3.4 g 未満、少なく
 と約 3.6 g または約 3.6 g 未満、少なくとも約 3.8 g または約 3.8 g 未満、少な
 くとも約 4 g または約 4 g 未満、少なくとも約 4.2 g または約 4.2 g 未満、少な
 くとも約 4.4 g または約 4.4 g 未満、少なくとも約 4.6 g または約 4.6 g 未満、少
 なくとも約 4.8 g または約 4.8 g 未満、少なくとも約 5 g または約 5 g 未満、少な
 くとも約 5.2 g または約 5.2 g 未満、少なくとも約 5.4 g または約 5.4 g 未満、少
 なくとも約 5.6 g または約 5.6 g 未満、少なくとも約 5.8 g または約 5.8 g 未満あ
 るいは少なくとも約 6 g または約 6 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特
 定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 45 mg または約 45 mg 未満の少なく
 と 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なく

60
40
20
0

[illegible]

[illegible]

50

50

10

20

30

40

50

50

60
40
20
0

50

50

0
20
40
60

なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 1.9 g または約 1.9 g 未満、
 少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 2.1 g または約 2.1 g 未満、少
 なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.3 g または約 2.3 g 未満、
 少なくとも約 2.4 g または約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.5 g または約 2.5 g
 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.7 g または約 2.
 7 g 未満、少なくとも約 2.8 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 2.9 g または約
 2.9 g 未満あるいは少なくとも約 3 g または約 3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉
 剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 85 mg または約 85 mg
 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.1 g または約 0.1
 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.3 g または約 0
 .3 g 未満、少なくとも約 0.4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.5 g または
 約 0.5 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満、少なくとも約 0.7 g ま
 たは約 0.7 g 未満、少なくとも約 0.8 g または約 0.8 g 未満、少なくとも約 0.9
 g または約 0.9 g 未満、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1.1 g ま
 たは約 1.1 g 未満、少なくとも約 1.2 g または約 1.2 g 未満、少なくとも約 1.3
 g または約 1.3 g 未満、少なくとも約 1.4 g または約 1.4 g 未満、少なくとも約 1
 .5 g または約 1.5 g 未満、少なくとも約 1.6 g または約 1.6 g 未満、少なくとも
 約 1.7 g または約 1.7 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なく
 とも約 1.9 g または約 1.9 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少なく
 とも約 2.1 g または約 2.1 g 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少
 なくとも約 2.3 g または約 2.3 g 未満、少なくとも約 2.4 g または約 2.4 g 未満、
 少なくとも約 2.5 g または約 2.5 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、
 少なくとも約 2.7 g または約 2.7 g 未満、少なくとも約 2.8 g または約 2.8 g
 未満、少なくとも約 2.9 g または約 2.9 g 未満あるいは少なくとも約 3 g または約 3
 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、
 少なくとも約 90 mg または約 90 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、
 少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未
 満、少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満、少なくとも約 0.4 g または約 0.4
 g 未満、少なくとも約 0.5 g または約 0.5 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0
 .6 g 未満、少なくとも約 0.7 g または約 0.7 g 未満、少なくとも約 0.8 g または
 約 0.8 g 未満、少なくとも約 0.9 g または約 0.9 g 未満、少なくとも約 1 g または
 約 1 g 未満、少なくとも約 1.1 g または約 1.1 g 未満、少なくとも約 1.2 g または
 約 1.2 g 未満、少なくとも約 1.3 g または約 1.3 g 未満、少なくとも約 1.4 g ま
 たは約 1.4 g 未満、少なくとも約 1.5 g または約 1.5 g 未満、少なくとも約 1.6
 g または約 1.6 g 未満、少なくとも約 1.7 g または約 1.7 g 未満、少なくとも約 1
 .8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 1.9 g または約 1.9 g 未満、少なく
 とも約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 2.1 g または約 2.1 g 未満、少なく
 とも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.3 g または約 2.3 g 未満、少
 なくとも約 2.4 g または約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.5 g または約 2.5 g 未満、少
 なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.7 g または約 2.7 g 未満、
 少なくとも約 2.8 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 2.9 g または約 2.9 g 未満
 あるいは少なくとも約 3 g または約 3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。
 特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 95 mg または約 95 mg 未満の少なく
 とも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少
 なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満、
 少なくとも約 0.4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.5 g または約 0.5 g 未
 満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満、少なくとも約 0.7 g または約 0.7
 g 未満、少なくとも約 0.8 g または約 0.8 g 未満、少なくとも約 0.9 g または約 0
 .9 g 未満、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1.1 g または約 1.1
 g 未満、少なくとも約 1.2 g または約 1.2 g 未満、少なくとも約 1.3 g または約 1

． 3 g 未満、少なくとも約 1.4 g または約 1.4 g 未満、少なくとも約 1.5 g または約 1.5 g 未満、少なくとも約 1.6 g または約 1.6 g 未満、少なくとも約 1.7 g または約 1.7 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 1.9 g または約 1.9 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 2.1 g または約 2.1 g 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.3 g または約 2.3 g 未満、少なくとも約 2.4 g または約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.5 g または約 2.5 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.7 g または約 2.7 g 未満、少なくとも約 2.8 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 2.9 g または約 2.9 g 未満あるいは少なくとも約 3 g または約 3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 100 mg または約 100 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満、少なくとも約 0.4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.5 g または約 0.5 g 未満、少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g 未満、少なくとも約 0.7 g または約 0.7 g 未満、少なくとも約 0.8 g または約 0.8 g 未満、少なくとも約 0.9 g または約 0.9 g 未満、少なくとも約 1 g または約 1 g 未満、少なくとも約 1.1 g または約 1.1 g 未満、少なくとも約 1.2 g または約 1.2 g 未満、少なくとも約 1.3 g または約 1.3 g 未満、少なくとも約 1.4 g または約 1.4 g 未満、少なくとも約 1.5 g または約 1.5 g 未満、少なくとも約 1.6 g または約 1.6 g 未満、少なくとも約 1.7 g または約 1.7 g 未満、少なくとも約 1.8 g または約 1.8 g 未満、少なくとも約 1.9 g または約 1.9 g 未満、少なくとも約 2 g または約 2 g 未満、少なくとも約 2.1 g または約 2.1 g 未満、少なくとも約 2.2 g または約 2.2 g 未満、少なくとも約 2.3 g または約 2.3 g 未満、少なくとも約 2.4 g または約 2.4 g 未満、少なくとも約 2.5 g または約 2.5 g 未満、少なくとも約 2.6 g または約 2.6 g 未満、少なくとも約 2.7 g または約 2.7 g 未満、少なくとも約 2.8 g または約 2.8 g 未満、少なくとも約 2.9 g または約 2.9 g 未満あるいは少なくとも約 3 g または約 3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールである。特定の
10
20
30
40
50

実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HCl である。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HCl である。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールであ

30

40

50

0
20
40
60

50

50

0
20
40
60

0
20
40
60

0
20
40
60

未満、少なくとも約 0.44 g または約 0.44 g 未満、少なくとも約 0.46 g または
 約 0.46 g 未満、少なくとも約 0.48 g または約 0.48 g 未満、少なくとも約 0.
 5 g または約 0.5 g 未満、少なくとも約 0.52 g または約 0.52 g 未満、少なく
 とも約 0.54 g または約 0.54 g 未満、少なくとも約 0.56 g または約 0.56 g 未
 満、少なくとも約 0.58 g または約 0.58 g 未満あるいは少なくとも約 0.6 g また
 は約 0.6 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与
 単位が、少なくとも約 90 mg または約 90 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ
 阻害薬と、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.04 g ま
 たは約 0.04 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約
 0.08 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少な
 くとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14
 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.18 g また
 は約 0.18 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.2
 2 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少な
 くとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g
 未満、少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満、少なくとも約 0.32 g または約 0.
 32 g 未満、少なくとも約 0.34 g または約 0.34 g 未満、少なくとも約 0.36
 g または約 0.36 g 未満、少なくとも約 0.38 g または約 0.38 g 未満、少なく
 とも約 0.4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.42 g または約 0.42 g 未満、
 少なくとも約 0.44 g または約 0.44 g 未満、少なくとも約 0.46 g または約 0.
 46 g 未満、少なくとも約 0.48 g または約 0.48 g 未満、少なくとも約 0.5 g ま
 たは約 0.5 g 未満、少なくとも約 0.52 g または約 0.52 g 未満、少なくとも約 0.
 54 g または約 0.54 g 未満、少なくとも約 0.56 g または約 0.56 g 未満、少な
 くとも約 0.58 g または約 0.58 g 未満あるいは少なくとも約 0.6 g または約 0.
 6 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が
 、少なくとも約 95 mg または約 95 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬
 と、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約
 0.04 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.0
 8 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なく
 とも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未
 満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.
 18 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.22 g ま
 たは約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約
 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、
 少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満、少なくとも約 0.32 g または約 0.32
 g 未満、少なくとも約 0.34 g または約 0.34 g 未満、少なくとも約 0.36 g ま
 たは約 0.36 g 未満、少なくとも約 0.38 g または約 0.38 g 未満、少なくとも約 0.
 4 g または約 0.4 g 未満、少なくとも約 0.42 g または約 0.42 g 未満、少な
 くとも約 0.44 g または約 0.44 g 未満、少なくとも約 0.46 g または約 0.46 g
 未満、少なくとも約 0.48 g または約 0.48 g 未満、少なくとも約 0.5 g または約
 0.5 g 未満、少なくとも約 0.52 g または約 0.52 g 未満、少なくとも約 0.54
 g または約 0.54 g 未満、少なくとも約 0.56 g または約 0.56 g 未満、少なく
 とも約 0.58 g または約 0.58 g 未満あるいは少なくとも約 0.6 g または約 0.6 g
 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少な
 くとも約 100 mg または約 100 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と
 、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.
 04 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.08
 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なく
 とも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未
 満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.

1 8 g 未満、少なくとも約 0. 2 g または約 0. 2 g 未満、少なくとも約 0. 2 2 g また
 は約 0. 2 2 g 未満、少なくとも約 0. 2 4 g または約 0. 2 4 g 未満、少なくとも約 0
 . 2 6 g または約 0. 2 6 g 未満、少なくとも約 0. 2 8 g または約 0. 2 8 g 未満、少
 なくとも約 0. 3 g または約 0. 3 g 未満、少なくとも約 0. 3 2 g または約 0. 3 2 g
 未満、少なくとも約 0. 3 4 g または約 0. 3 4 g 未満、少なくとも約 0. 3 6 g または
 約 0. 3 6 g 未満、少なくとも約 0. 3 8 g または約 0. 3 8 g 未満、少なくとも約 0.
 4 g または約 0. 4 g 未満、少なくとも約 0. 4 2 g または約 0. 4 2 g 未満、少なくと
 も約 0. 4 4 g または約 0. 4 4 g 未満、少なくとも約 0. 4 6 g または約 0. 4 6 g 未
 満、少なくとも約 0. 4 8 g または約 0. 4 8 g 未満、少なくとも約 0. 5 g または約 0
 . 5 g 未満、少なくとも約 0. 5 2 g または約 0. 5 2 g 未満、少なくとも約 0. 5 4 g
 または約 0. 5 4 g 未満、少なくとも約 0. 5 6 g または約 0. 5 6 g 未満、少なくとも
 約 0. 5 8 g または約 0. 5 8 g 未満あるいは少なくとも約 0. 6 g または約 0. 6 g 未
 満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプ
 ロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプ
 ロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の
 プロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種
 のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1
 種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも 1
 種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールである。特定の実施形態では、少なくとも
 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆
 汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤
 がコレセベラム-HCl である。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤が
 コレスチポールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬が
 オメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである。特定
 の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールであり、少
 なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の
 プロトンポンプ阻害薬がオメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセ
 ベラム-HCl である。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬が
 オメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチポールである。特定
 の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールであり、少
 なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである。特定の実施形態では、少なくとも 1
 種のプロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤が
 コレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がエ
 ソメプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HCl である。
 特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がエソメプラゾールであり
 、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチポールである。特定の実施形態では、少
 なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕
 捉剤がコレスチラミンである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻
 害薬がランソプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。
 特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールであり
 、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HCl である。特定の実施形態では、
 少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆
 汁酸捕捉剤がコレスチポールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポ
 ンプ阻害薬がパントプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミン
 である。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾ
 ールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、
 少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆
 汁酸捕捉剤がコレセベラム-HCl である。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロ
 トンポンプ阻害薬がパントプラゾールであり、少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤がコレスチ
 ポールである。特定の実施形態では、少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラ

ゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレスチラミンである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセバラムである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセバラム-HC1である。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレスチポールである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセバラム-HC1である。特定の実施形態では、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレスチポールである。特定の実施形態では、投与単位と一日量とが等しい。さまざまな実施形態では、1日のうちの任意の時点で食物と一緒に、1日のうちの任意の時点で食物なしで、一晚断食した後に食物と一緒に（朝食と一緒になど）、低脂肪の軽食の後で就寝時に、投与単位を投与する。さまざまな実施形態では、投与単位を1日1回、1日2回、1日3回、1日4回投与する。投与単位については、少なくとも1種の制酸薬、少なくとも1種のヒスタミンH₂受容体拮抗薬またはこれらの組み合わせなどの他の作用剤を任意に含むものであってもよい。

【0170】

特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約5mgまたは約5mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約0.01gまたは約0.01g未満、少なくとも約0.02gまたは約0.02g未満、少なくとも約0.03gまたは約0.03g未満、少なくとも約0.04gまたは約0.04g未満、少なくとも約0.05gまたは約0.05g未満、少なくとも約0.06gまたは約0.06g未満、少なくとも約0.07gまたは約0.07g未満、少なくとも約0.08gまたは約0.08g未満、少なくとも約0.09gまたは約0.09g未満、少なくとも約0.1gまたは約0.1g未満、少なくとも約0.11gまたは約0.11g未満、少なくとも約0.12gまたは約0.12g未満、少なくとも約0.13gまたは約0.13g未満、少なくとも約0.14gまたは約0.14g未満、少なくとも約0.15gまたは約0.15g未満、少なくとも約0.16gまたは約0.16g未満、少なくとも約0.17gまたは約0.17g未満、少なくとも約0.18gまたは約0.18g未満、少なくとも約0.19gまたは約0.19g未満、少なくとも約0.2gまたは約0.2g未満、少なくとも約0.21gまたは約0.21g未満、少なくとも約0.22gまたは約0.22g未満、少なくとも約0.23gまたは約0.23g未満、少なくとも約0.24gまたは約0.24g未満、少なくとも約0.25gまたは約0.25g未満、少なくとも約0.26gまたは約0.26g未満、少なくとも約0.27gまたは約0.27g未満、少なくとも約0.28gまたは約0.28g未満、少なくとも約0.29gまたは約0.29g未満あるいは少なくとも約0.3gまたは約0.3g未満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約10mgまたは約10mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約0.01gまたは約0.01g未満、少なくとも約0.02gまたは約0.02g未満、少なくとも約0.03gまたは約0.03g未満、少なくとも約0.04gまたは約0.04g未満、少なくとも約0.05gまたは約0.05g未満、少なくとも約0.06gまたは約0.06g未満、少なくとも約0.07gまたは約0.07g未満、少なくとも約0.08gまたは約0.08g未満、少なくとも約0.09gまたは約0.09g未満、少なくとも約0.1gまたは約0.1g未満、少なくとも約0.11gまたは約0.11g未満、少なくとも約0.12gまたは約0.12g未満、少なくとも約0.13gまたは約0.13g未満、少なくとも約0.14gまたは約0.14g未満、少なくとも約0.15gまたは約0.15g未満、少なくとも約0.16gまたは約0.16g未満、少なくとも約0.17gまたは約0.17gまたは約

0
20
40
60

少なくとも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g
 または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも
 約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少
 なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.1
 3 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g ま
 たは約 0.15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約
 0.17 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、
 少なくとも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2
 g 未満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g ま
 たは約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0
 .24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少
 なくとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.2
 7 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g ま
 たは約 0.29 g 未満あるいは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少なく
 とも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なく
 とも約 30 mg または約 30 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、
 少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、
 少なくとも約 0.03 g または約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g
 未満、少なくとも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g また
 は約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.
 08 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少な
 くとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未
 満、少なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約
 0.13 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.1
 5 g または約 0.15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少な
 くとも約 0.17 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g
 未満、少なくとも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約
 0.2 g 未満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22
 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なく
 とも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未
 満、少なくとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約
 0.27 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.2
 9 g または約 0.29 g 未満あるいは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少な
 くとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なく
 とも約 35 mg または約 35 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、
 少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、
 少なくとも約 0.03 g または約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.
 04 g 未満、少なくとも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g
 または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なく
 とも約 0.08 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未
 満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.1
 1 g 未満、少なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g ま
 たは約 0.13 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約
 0.15 g または約 0.15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、
 少なくとも約 0.17 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.
 18 g 未満、少なくとも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g ま
 たは約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0
 .22 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少
 なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.2

0
20
40
60

0
20
40
60

プロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満、少なくとも
 約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.03 g または約 0.03 g 未満
 、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なくとも約 0.05 g または約 0
 .05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.07
 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約 0.08 g 未満、少なくと
 も約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、
 少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少なくとも約 0.12 g または約 0.
 12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.13 g 未満、少なくとも約 0.14 g
 または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g または約 0.15 g 未満、少なくとも
 約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.17 g または約 0.17 g 未満 10
 、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なくとも約 0.19 g または約 0
 .19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.21 g ま
 たは約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約
 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、
 少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少なくとも約 0.26 g または約 0.
 26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.27 g 未満、少なくとも約 0.28 g
 または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g または約 0.29 g 未満あるいは少な
 くとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定
 の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 70 mg または約 70 mg 未満の少なくとも 20
 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満、少な
 くとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.03 g または約 0.03
 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なくとも約 0.05 g また
 は約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0
 .07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約 0.08 g 未満、少
 なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g
 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少なくとも約 0.12 g または
 約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.13 g 未満、少なくとも約 0.
 14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g または約 0.15 g 未満、少な
 くとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.17 g または約 0.17
 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なくとも約 0.19 g また 30
 は約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.2
 1 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.22 g 未満、少な
 くとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g
 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少なくとも約 0.26 g または
 約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.27 g 未満、少なくとも約 0.
 28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g または約 0.29 g 未満ある
 いは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む
 。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 75 mg または約 75 mg 未満の少な
 くとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満
 、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.03 g または約 40
 .03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なくとも約 0.05
 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少なくと
 も約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約 0.08 g 未
 満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも約 0.1 g または約 0
 .1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少なくとも約 0.12 g
 または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.13 g 未満、少なくとも
 約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g または約 0.15 g 未満
 、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.17 g または約 0
 .17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なくとも約 0.19
 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少なくとも 50

0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.22 g 未満、
 少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0.24 g または約 0.
 24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少なくとも約 0.26 g
 または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.27 g 未満、少なくとも
 約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g または約 0.29 g 未満
 あるいは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕捉剤と
 を含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 80 mg または約 80 mg 未満
 の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.01 g または約 0.01
 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.03 g また
 は約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なくとも約 0 10
 .05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未満、少
 なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約 0.0
 8 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも約 0.1 g また
 は約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少なくとも約 0.
 12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.13 g 未満、少な
 くとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g または約 0.15
 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.17 g また
 は約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なくとも約 0
 .19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未満、少な
 くとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.22 g 20
 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0.24 g または
 約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少なくとも約 0.
 26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.27 g 未満、少な
 くとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g または約 0.29
 g 未満あるいは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少なくとも 1 種の胆汁酸捕
 捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 85 mg または約 85 m
 g 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.01 g または約 0
 .01 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0.03
 g または約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少なく
 とも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.06 g 未 30
 満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g または約
 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも約 0.1
 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少なく
 とも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.13 g 未
 満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g または約 0
 .15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0.17
 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少なく
 とも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g 未
 満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g または約 0.
 22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0.24 g 40
 または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少なく
 とも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.27 g 未
 満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g または約 0
 .29 g 未満あるいは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少なくとも 1 種の胆
 汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 90 mg または約
 90 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.01 g また
 は約 0.01 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくとも約 0
 .03 g または約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未満、少
 なくとも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約 0.0
 6 g 未満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.08 g ま 50

たは約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少なくとも約
 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未満、少な
 くとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0.13
 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15 g また
 は約 0.15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくとも約 0
 .17 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未満、少
 なくとも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0.2 g
 未満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g または
 約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくとも約 0.
 24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未満、少な
 くとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0.27
 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29 g また
 は約 0.29 g 未満あるいは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少なくとも 1
 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約 95 mg ま
 たは約 95 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約 0.01
 g または約 0.01 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未満、少なくと
 も約 0.03 g または約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0.04 g 未
 満、少なくとも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06 g または約
 0.06 g 未満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なくとも約 0.0
 8 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未満、少な
 くとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.11 g 未
 満、少なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g または約 0
 .13 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくとも約 0.15
 g または約 0.15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未満、少なくと
 も約 0.17 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0.18 g 未
 満、少なくとも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g または約 0
 .2 g 未満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約 0.22 g
 または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、少なくと
 も約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.25 g 未
 満、少なくとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g または約 0
 .27 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも約 0.29
 g または約 0.29 g 未満あるいは少なくとも約 0.3 g または約 0.3 g 未満の少な
 くとも 1 種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なく
 とも約 100 mg または約 100 mg 未満の少なくとも 1 種のプロトンポンプ阻害薬と、
 少なくとも約 0.01 g または約 0.01 g 未満、少なくとも約 0.02 g または約 0.02 g 未
 満、少なくとも約 0.03 g または約 0.03 g 未満、少なくとも約 0.04 g または約 0
 .04 g 未満、少なくとも約 0.05 g または約 0.05 g 未満、少なくとも約 0.06
 g または約 0.06 g 未満、少なくとも約 0.07 g または約 0.07 g 未満、少なく
 と約 0.08 g または約 0.08 g 未満、少なくとも約 0.09 g または約 0.09 g 未
 満、少なくとも約 0.1 g または約 0.1 g 未満、少なくとも約 0.11 g または約 0.
 11 g 未満、少なくとも約 0.12 g または約 0.12 g 未満、少なくとも約 0.13 g
 または約 0.13 g 未満、少なくとも約 0.14 g または約 0.14 g 未満、少なくと
 も約 0.15 g または約 0.15 g 未満、少なくとも約 0.16 g または約 0.16 g 未
 満、少なくとも約 0.17 g または約 0.17 g 未満、少なくとも約 0.18 g または約 0
 .18 g 未満、少なくとも約 0.19 g または約 0.19 g 未満、少なくとも約 0.2 g
 または約 0.2 g 未満、少なくとも約 0.21 g または約 0.21 g 未満、少なくとも約
 0.22 g または約 0.22 g 未満、少なくとも約 0.23 g または約 0.23 g 未満、
 少なくとも約 0.24 g または約 0.24 g 未満、少なくとも約 0.25 g または約 0.
 25 g 未満、少なくとも約 0.26 g または約 0.26 g 未満、少なくとも約 0.27 g
 または約 0.27 g 未満、少なくとも約 0.28 g または約 0.28 g 未満、少なくとも

0
20
40
60

施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステポールである。特定の実施形態では、投与単位と一日量とが等しい。さまざまな実施形態では、1日のうちの任意の時点で食物と一緒に、1日のうちの任意の時点で食物なしで、一晩断食した後に食物と一緒に（朝食と一緒になど）、低脂肪の軽食の後で就寝時に、投与単位を投与する。さまざまな実施形態では、投与単位を1日1回、1日2回、1日3回、1日4回投与する。投与単位については、少なくとも1種の制酸薬、少なくとも1種のヒスタミンH₂受容体拮抗薬またはこれらの組み合わせなどの他の作用剤を任意に含むものであってもよい。

【0171】

特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約5mgまたは約5mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約5gまたは約5g未満、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約15gまたは約15g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約25gまたは約25g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約35gまたは約35g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約45gまたは約45g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約55gまたは約55g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約65gまたは約65g未満、少なくとも約70gまたは約70g未満、少なくとも約75gまたは約75g未満、少なくとも約80gまたは約80g未満、少なくとも約85gまたは約85g未満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約95gまたは約95g未満、少なくとも約100gまたは約100g未満、少なくとも約105gまたは約105g未満、少なくとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約115gまたは約115g未満、少なくとも約120gまたは約120g未満、少なくとも約125gまたは約125g未満、少なくとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約135gまたは約135g未満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少なくとも約145gまたは約145g未満あるいは少なくとも約150gまたは約150g未満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約10mgまたは約10mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約5gまたは約5g未満、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約15gまたは約15g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約25gまたは約25g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約35gまたは約35g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約45gまたは約45g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約55gまたは約55g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約65gまたは約65g未満、少なくとも約70gまたは約70g未満、少なくとも約75gまたは約75g未満、少なくとも約80gまたは約80g未満、少なくとも約85gまたは約85g未満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約95gまたは約95g未満、少なくとも約100gまたは約100g未満、少なくとも約105gまたは約105g未満、少なくとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約115gまたは約115g未満、少なくとも約120gまたは約120g未満、少なくとも約125gまたは約125g未満、少なくとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約135gまたは約135g未満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少なくとも約145gまたは約145g未満あるいは少なくとも約150gまたは約150g未満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約15mgまたは約15mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約5gまたは約5g未満、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約15gまたは約15g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少なくとも約25gまたは約25g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約35gまたは約35g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少なくとも約45gまたは約45g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約55gまたは約55g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約65gまたは約65g未満、少

10

20

30

40

50

60
40
20
0

60
40
20
0

0
20
40
60

50

50

0
20
40
60

0
20
40
60

0

20

30

40

50

50

50

50

50

50

20

30

50

満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少なくとも約70gまたは約70g未満、
少なくとも約80gまたは約80g未満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少な
くとも約100gまたは約100g未満、少なくとも約110gまたは約110g未満、
少なくとも約120gまたは約120g未満、少なくとも約130gまたは約130g未
満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少なくとも約150gまたは約150
g未満、少なくとも約160gまたは約160g未満、少なくとも約170gまたは約1
70g未満、少なくとも約180gまたは約180g未満、少なくとも約190gまたは
約190g未満、少なくとも約200gまたは約200g未満、少なくとも約210gま
たは約210g未満、少なくとも約220gまたは約220g未満、少なくとも約230
gまたは約230g未満、少なくとも約240gまたは約240g未満、少なくとも約2 10
50gまたは約250g未満、少なくとも約260gまたは約260g未満、少なくとも
約270gまたは約270g未満、少なくとも約280gまたは約280g未満、少な
くとも約290gまたは約290g未満あるいは少なくとも約300gまたは約300g未
満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態では、投与単位が、少な
くとも約15mgまたは約15mg未満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少な
くとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約20gまたは約20g未満、少な
くとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約40gまたは約40g未満、少な
くとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約60gまたは約60g未満、少な
くとも約70gまたは約70g未満、少なくとも約80gまたは約80g未満、少な
くとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約100gまたは約100g未満、少な
くとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約120gまたは約120g未満、少な
くとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約140gまたは約140g未満、少な
くとも約150gまたは約150g未満、少なくとも約160gまたは約160g未満、少な
くとも約170gまたは約170g未満、少なくとも約180gまたは約180g未満、少な
くとも約190gまたは約190g未満、少なくとも約200gまたは約200g未満、
少なくとも約210gまたは約210g未満、少なくとも約220gまたは約220g未
満、少なくとも約230gまたは約230g未満、少なくとも約240gまたは約240
g未満、少なくとも約250gまたは約250g未満、少なくとも約260gまたは約2
60g未満、少なくとも約270gまたは約270g未満、少なくとも約280gまたは
約280g未満、少なくとも約290gまたは約290g未満あるいは少なくとも約30 30
0gまたは約300g未満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを含む。特定の実施形態で
は、投与単位が、少なくとも約20mgまたは約20mg未満の少なくとも1種のプロト
ンポンプ阻害薬と、少なくとも約10gまたは約10g未満、少なくとも約20gまたは
約20g未満、少なくとも約30gまたは約30g未満、少なくとも約40gまたは約4
0g未満、少なくとも約50gまたは約50g未満、少なくとも約60gまたは約60g
未満、少なくとも約70gまたは約70g未満、少なくとも約80gまたは約80g未
満、少なくとも約90gまたは約90g未満、少なくとも約100gまたは約100g未
満、少なくとも約110gまたは約110g未満、少なくとも約120gまたは約120g
未満、少なくとも約130gまたは約130g未満、少なくとも約140gまたは約14
0g未満、少なくとも約150gまたは約150g未満、少なくとも約160gまたは約 40
160g未満、少なくとも約170gまたは約170g未満、少なくとも約180gまた
は約180g未満、少なくとも約190gまたは約190g未満、少なくとも約200g
または約200g未満、少なくとも約210gまたは約210g未満、少なくとも約22
0gまたは約220g未満、少なくとも約230gまたは約230g未満、少なくとも約
240gまたは約240g未満、少なくとも約250gまたは約250g未満、少な
くとも約260gまたは約260g未満、少なくとも約270gまたは約270g未満、少な
くとも約280gまたは約280g未満、少なくとも約290gまたは約290g未
満あるいは少なくとも約300gまたは約300g未満の少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤とを
含む。特定の実施形態では、投与単位が、少なくとも約25mgまたは約25mg未
満の少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬と、少なくとも約10gまたは約10g未
満、少

50

50

60
40
20
0

50

50

50

害薬がランソプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HClである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がランソプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステラミンである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HClである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステラミンである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HClである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がラベプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステラミンである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラムである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレセベラム-HClである。特定の実施形態では、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬がテナトプラゾールであり、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤がコレステロールである。特定の実施形態では、投与単位と一日量とが等しい。さまざまな実施形態では、1日のうちの任意の時点で食物と一緒に、1日のうちの任意の時点で食物なしで、一晩断食した後に食物と一緒に（朝食と一緒になど）、低脂肪の軽食の後で就寝時に、投与単位を投与する。さまざまな実施形態では、投与単位を1日1回、1日2回、1日3回、1日4回投与する。投与単位については、少なくとも1種の制酸薬、少なくとも1種のヒスタミンH₂受容体拮抗薬またはこれらの組み合わせなどの他の作用剤を任意に含むものであってもよい。

【0174】

キット

本明細書に記載の化合物および製剤処方薬をキットに入れることができる。このキットは、1種以上の作用剤を一用量分または複数用量分、個別包装でも個々に処方してもよく、あるいは組み合わせで包装または処方された2種またはそれよりも多い作用剤を一用量分または複数用量分含むものであってもよい。よって、1種以上の作用剤を第1の容器に入れて含むことが可能であり、このキットには任意に1種以上の作用剤を第2の容器に入れて含むことが可能である。この容器をパッケージの中に入れるが、このパッケージには任意に投与または薬用量に関する指示をパッケージのラベルまたはキットの包装時に入れる挿入物の形で含むことが可能である。また、作用剤を投与するための注射器または他の手段ならびに処方用の希釈剤または他の手段などの別の構成要素をキットに含むようにしてもよい。

【0175】

よって、このキットは、a) 少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤、および薬学的に許容される担体、ビヒクル（胃内滞留型ビヒクルなど）または希釈剤を含む医薬組成物と、b) 容器またはパッケージングとを含み得る。もうひとつの実施形態では、このキットは、a) 少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤、少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬、および薬学的に許容される担体、ビヒクル（胃内滞留型ビヒクルなど）または希釈剤を含む医薬組成物と、b) 容器またはパッケージングとを含み得る。このキットには、任意に、本明細書に

記載の方法（胃腸障害、胸焼け、びらん性食道炎、GERD、消化性潰瘍、食道炎、バレット食道、および食道腺癌の予防または治療など）のうちの1つまたは複数で医薬組成物を使用する方法を説明した取扱説明書を含むことが可能である。また、このキットは、任意に、少なくとも1種の制酸薬、少なくとも1種のヒスタミンH₂受容体拮抗薬、少なくとも1種のGABA-B作動薬、少なくとも1種のGABA-B作動薬のプロドラッグ、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤またはこれらの組み合わせおよび薬学的に許容される担体、ビヒクルまたは希釈剤のうちのいずれかを含む第2の医薬組成物を含むものであってもよい。キットに含まれる、少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤（または少なくとも1種の胆汁酸捕捉剤および少なくとも1種のプロトンポンプ阻害薬）を含む医薬組成物と、第2の医薬組成物とを、任意に同じ医薬組成物で組み合わせてもよい。

10

【0176】

キットには、医薬組成物を入れるための容器または包装材料を含み、分割ボトルまたは分割ホイルパッケージなどの分割容器を含むこともできる。この容器は、たとえば紙箱または厚紙の箱、ガラスまたはプラスチックの瓶またはジャー、ジッパー付きの袋（別の容器に入れるために錠剤の「レフィル」を保持する目的など）あるいは、治療スケジュールに従ってパックから一用量ずつ押し出せるようになっているブリスターパックであればよい。単一の剤形を販売するのに2つ以上の容器をひとつのパッケージで一緒に使用できる形も実現可能である。たとえば、錠剤を瓶に入れ、これを箱に入れるようにしてもよい。

【0177】

キットの一例に、いわゆるブリスターパックがある。ブリスターパックは、包装業界では周知であり、薬剤の単位剤形（錠剤、カプセルなど）の包装に広く用いられている。ブリスターパックは通常、好ましくは透明のプラスチック材料の箔で覆われた、比較的かたい材料のシートからなる。包装過程では、プラスチック箔に複数のくぼみが形成される。このくぼみは、包装対象となる個々の錠剤またはカプセルに合った大きさと形状であるか、包装対象となる複数の錠剤および／またはカプセルが入る大きさと形状であってもよい。次に、錠剤またはカプセルをくぼみに入れ、プラスチック箔のくぼみが形成された方向とは逆側で箔に対して比較的かたい材料のシートで密封する。結果として、錠剤またはカプセルが、プラスチック箔とシートとの間のくぼみに個々に封入または必要に応じてまとめて封入される。好ましくは、シートの強度は、くぼみに手で圧力を加えれば、くぼみの場所でシートに穴があいて錠剤またはカプセルをブリスターパックから取り出せるような強度である。穴があいたら、その穴から錠剤またはカプセルを取り出すことができる。

20

30

【0178】

薬をいつ服用すべきかということに関して、医師、薬剤師または被術者のための情報および／または指示を含む、記憶を助ける印刷物を提供すると望ましいことがある。「一日量」は、単一の錠剤またはカプセルであってもよいし、決まった日に服用される複数の錠剤またはカプセルであってもよい。キットに別々の組成物が含まれる場合、そのキットの1種以上の組成物の一日量を錠剤またはカプセル1個からなるものとすることができ、同じキットの他の1種以上の組成物の一日量を複数の錠剤またはカプセルからなるものとすることができる。このキットは、使用目的の順番で一日量を1回に1つずつ取り出せるよう設計されたディスペンサーの形を取り得る。さらに投与計画を遵守しやすいように、記憶の助けとなるものをディスペンサーに付しておくことも可能である。このような記憶の助けとなるものの一例に、すでに取り出した一日量の数を示す機械的な計数器がある。このような記憶の助けとなるものの別の例に、液晶表示部と接続された電池式のマイクロチップメモリあるいは、たとえば最後の一日量を服用した日時を読み上げるおよび／または次の用量をいつ服用するかを知らせる可聴のリマインダー信号がある。

40

【0179】

本出願全体をとおして、さまざまな特許および／または科学文献資料を引用している。これらの刊行物の開示内容全体を、本明細書に転載した場合と同様に援用する。上記の説明および下記の実施例を考慮して、当該技術分野の当業者であれば、必要以上に実験をせずともここに権利請求される開示事項を実施できよう。上記の内容については、本開示に

50

よる製剤の調製についての特定の手法を詳細に示す以下の実施例を参照することで、より一層理解できよう。これらの実施例について述べる内容はいずれも例示目的のものである。以下の実施例は包括的なものとみなされるべきではなく、本開示によって企図される多くの実施形態のうちの数例を示す単なる例にすぎない。

【実施例】

【0180】

実施例1．胆汁酸捕捉剤が単独および組み合わせで食道上皮細胞に対しておよぼす影響。

正常なヒト食道試料およびバレット食道試料（生検試料など）から上皮細胞を単離し、Burg-Kurland et al. (1986) Methods in Cell Science 10: 227-232に記載されているようにして単層細胞培養に入れるか、Triier, J. S. (1980) Methods Cell Biol. 18: 365-384に記載されているようにして培養する。胆汁酸、胃酸および／または他の酸または酸性培地を（たとえばFitzgerald et al. (1996) J Clin Invest 98: 2120-8にあるように）加えて、バレット食道を誘発または悪化させる。酸への曝露を連続的におこなうか、指定時に単発でおこなう（1時間など）。さまざまな用量（本願に記載されている用量など）の被験物質（ビヒクル単独、プロトンポンプ阻害薬、胆汁酸捕捉剤、プロトンポンプ阻害薬および胆汁酸捕捉剤など）を酸の添加前、酸の添加と同時にまたは酸の添加後に加える。扁平上皮細胞から円柱細胞への変換を基準にバレット食道の発症を顕微鏡で可視的にモニタする。トリチウム化チミジンの取り込みと増殖細胞核抗原発現とによって細胞増殖を判断する。また、ビリンの発現によって細胞の分化を判断する（上掲のFitzgerald et al. を参照のこと）。 10 20

【0181】

実施例2：胆汁酸捕捉剤が単独および組み合わせでバレット食道のin vivoモデルに対しておよぼす影響。

たとえばBuskens et al. (2006) J Surg Res. 135: 337-44に記載されているようにして、さまざまな用量（本願に記載されている用量など）の被験物質（ビヒクル単独、プロトンポンプ阻害薬、胆汁酸捕捉剤、プロトンポンプ阻害薬および胆汁酸捕捉剤など）がバレット食道の2つの異なる齧歯類モデルにおよぼす影響を評価する。 30

【0182】

上記の開示内容は、特定の好ましい実施形態について説明および表現したものであるが、当業者であれば他の具体的な実施形態を実施して、本開示の範囲の真の趣旨から逸脱することなく、同じ目的を実現できよう。したがって、本件出願人の開示の範囲は、本明細書に開示の特定の実施形態のいずれにも限定されるものではない、添付の特許請求の範囲を参照して判断される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/088624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A61K9/00	A61K31/195	A61K31/27	A61K31/341
	A61K31/4184	A61K31/426	A61K31/4439	A61K31/444
	A61K31/785	A61K33/08	A61K33/10	A61P1/04
				A61K31/4164
				A61K31/575
				A61K45/06
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				
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 practical, search terms used)				
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	US 3 624 209 A (GRANATEK EDMUND S ET AL) 30 November 1971 (1971-11-30) abstract column 1, line 4 - line 12 column 1, line 18 - line 34 column 1, line 66 - line 70 examples 2-12 claims 1-3			1-3, 34, 65-67, 98, 101, 108
A	DE 27 04 425 A1 (INTERX RESEARCH CORP) 10 August 1978 (1978-08-10) example 1			1-8, 34, 65-72, 98-108
-/-				
☒ 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 document 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 "I" 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			Date of mailing of the International search report	
15 May 2008			26/09/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Herdemann, Matthias	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/088624

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 508 312 A (ALFA WASSERMANN SPA [IT]) 14 October 1992 (1992-10-14) page 5, line 45 - line 49; examples 1,3,5-8	1-3, 34, 48, 50-53, 65-67, 98, 108
X	EP 1 396 265 A (ROHM & HAAS [US]) 10 March 2004 (2004-03-10) abstract paragraph [0006] paragraph [0051]	1-4, 34, 65-68, 98, 102, 105, 107, 108
X	BUTTAR NAVTEJ ET AL: "Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in Barrett's esophagus: An in-vitro study" GASTROENTEROLOGY, vol. 122, no. 4 Suppl. 1, April 2002 (2002-04), pages A-292, XP008090577 & DIGESTIVE DISEASE WEEK AND THE 103RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION; SAN FRANCISCO, CA, USA; MAY 19-22, 2002 ISSN: 0016-5085 abstract	1-3, 34, 65-67, 98, 103, 108
X	JAUHONEN P ET AL: "Successful treatment of alkaline esophagitis with low-dose cholestyramine: A case report" SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, XX, XX, vol. 33, no. SUPPL- 227, 1998, page 24, XP008090578 ISSN: 0036-5521 abstract	1-4, 34, 48-51, 54, 65-68, 98, 108
X	RICHTER JOEL E: "Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis" CURRENT TREATMENT OPTIONS IN GASTROENTEROLOGY, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 7, no. 1, 2004, pages 53-58, XP008090608 ISSN: 1092-8472 page 56, line 12 - line 38	1-4, 48-54, 65-68, 108

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/088624

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 172 120 A (FRYERS GORDON R [GB] ET AL) 23 October 1979 (1979-10-23) abstract column 1, line 21 - line 30 column 3, line 20 - column 6, line 22 -----	1-4, 34-41, 44,45, 65-68, 98,101, 108
A	WO 2006/088305 A (CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL [KR]; SHIN HEE JONG [KR]; KI MIN HYO [KR]) 24 August 2006 (2006-08-24) paragraph [0015] - paragraph [0022] paragraph [0047] -----	35-47
A	SIMONI P ET AL: "BIOAVAILABILITY STUDY OF A NEW, SINKING ENTERIC-COATED URSODEOXYCHOLIC ACID FORMULATION" PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 31, no. 2, 1995, pages 115-119, XP000921046 ISSN: 1043-6618 abstract table I -----	35-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/088624**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 65-72 and 98-107 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-8, 34-56, 65-72, 98-108 (all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/088624

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8, 34-56, 65-72, 98-108 (all partially)

A composition for treating or preventing an upper GI tract disorder comprising a therapeutically effective amount of at least one bile acid sequestrant which is not combined with any further active agent as defined in inventions 2-6. A method for preventing or treating an upper gastrointestinal (GI) tract disorder, the method comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of claims 1-8 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-56. A method for protecting stratified squamous epithelium against injury by a noxious substance comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-8 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-56. A kit for treating an upper GI tract disorder comprising, in one or more containers, a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-8 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-56, and a label or packaging insert containing instructions for use.

2. claims: 1-8, 34-56, 65-72, 98-108 (all partially)

A composition for treating or preventing an upper GI tract disorder comprising a therapeutically effective amount of at least one bile acid sequestrant which is combined with a proton pump inhibitor and not combined with any further active agent as defined in inventions 3-6. A method for preventing or treating an upper gastrointestinal (GI) tract disorder, the method comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-19 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A method for protecting stratified squamous epithelium against injury by a noxious substance comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-19 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A kit for treating an upper GI tract disorder comprising, in one or more containers, a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-19 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64, and a label or packaging insert containing instructions for use.

3. claims: 1-20 (partially), 21-22 (entirely), 34-84 (partially), 85-86 (entirely), 98-108 (partially)

International Application No. PCT/US2007/088624

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A composition for treating or preventing an upper GI tract disorder comprising a therapeutically effective amount of at least one bile acid sequestrant which is combined with an antacid. A method for preventing or treating an upper gastrointestinal (GI) tract disorder, the method comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-22 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A method for protecting stratified squamous epithelium against injury by a noxious substance comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-22 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A kit for treating an upper GI tract disorder comprising, in one or more containers, a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-22 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64, and a label or packaging insert containing instructions for use.

4. claims: 1-20 (partially), 23-24 (entirely), 34-84 (partially), 87-88 (entirely), 98-108 (partially)

A composition for treating or preventing an upper GI tract disorder comprising a therapeutically effective amount of at least one bile acid sequestrant which is combined with a histamine H₂-receptor antagonist. A method for preventing or treating an upper gastrointestinal (GI) tract disorder, the method comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 23-24 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A method for protecting stratified squamous epithelium against injury by a noxious substance comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 23-24 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A kit for treating an upper GI tract disorder comprising, in one or more containers, a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 23-24 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64, and a label or packaging insert containing instructions for use.

5. claims: 1-20 (partially), 25-28 (entirely), 34-84 (partially), 89-92 (entirely), 98-108 (partially)

International Application No. PCT/US2007/088624

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A composition for treating or preventing an upper GI tract disorder comprising a therapeutically effective amount of at least one bile acid sequestrant which is combined with a GABA-B agonist or a prodrug of a GABA-B agonist. A method for preventing or treating an upper gastrointestinal (GI) tract disorder, the method comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 25-28 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A method for protecting stratified squamous epithelium against injury by a noxious substance comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 25-28 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A kit for treating an upper GI tract disorder comprising, in one or more containers, a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 25-28 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64, and a label or packaging insert containing instructions for use.

6. claims: 1-20 (partially), 29-33 (entirely), 34-84 (partially), 93-97 (entirely), 98-108 (partially)

A composition for treating or preventing an upper GI tract disorder comprising a therapeutically effective amount of at least one bile acid sequestrant which is combined with a protease inhibitor. A method for preventing or treating an upper gastrointestinal (GI) tract disorder, the method comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 29-33 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A method for protecting stratified squamous epithelium against injury by a noxious substance comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 29-33 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64. A kit for treating an upper GI tract disorder comprising, in one or more containers, a therapeutically effective amount of a composition according to any of said claims 1-20 and 29-33 or a pharmaceutical dosage form according to any of claims 35-64, and a label or packaging insert containing instructions for use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/088624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3624209	A	30-11-1971	NONE	
DE 2704425	A1	10-08-1978	NONE	
EP 0508312	A	14-10-1992	CA 2065652 A1 DE 69213800 D1 DE 69213800 T2 ES 2091970 T3 IT 1245891 B JP 2509046 B2 JP 5097677 A US 5300300 A	13-10-1992 24-10-1996 20-02-1997 16-11-1996 25-10-1994 19-06-1996 20-04-1993 05-04-1994
EP 1396265	A	10-03-2004	JP 2004099612 A KR 20040021560 A	02-04-2004 10-03-2004
US 4172120	A	23-10-1979	AU 518596 B2 AU 3396978 A BE 864726 A1 CA 1087986 A1 CH 647949 A5 DE 2810250 A1 FR 2382893 A1 GB 1566609 A IE 46479 B1 JP 53113007 A NL 7802588 A NZ 186656 A ZA 7801398 A	08-10-1981 13-09-1979 11-09-1978 21-10-1980 28-02-1985 14-09-1978 06-10-1978 08-05-1980 29-06-1983 03-10-1978 12-09-1978 19-06-1979 28-02-1979
WO 2006088305	A	24-08-2006	KR 20060092083 A	22-08-2006

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 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 K 9/06	(2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(72)発明者 カリー, マーク ジー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 6 4, スターリング, ホール アヴェニュー 1 8

Fターム(参考) 4C076 AA01 AA06 AA09 AA12 AA17 AA22 AA30 AA31 AA38 AA44
AA72 AA94 BB01 BB11 BB22 BB25 BB31 CC15 CC16 CC27
DD08 DD09 DD25 DD67 EE23 EE30 EE32 EE36 EE38 EE42
EE49 FF05 FF06 FF31 FF35
4C084 AA17 AA20 MA02 MA05 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32
MA35 MA41 MA43 MA52 MA57 MA59 MA63 MA66 NA05 ZA59
ZA66 ZA68 ZA69 ZB26 ZC75
4C086 AA01 AA10 BC39 FA03 FA07 GA07 GA08 MA01 MA02 MA03
MA04 MA05 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA41
MA43 MA52 MA57 MA59 MA63 MA66 ZA59 ZA66 ZA68 ZA69
ZB26 ZC75