202333724

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202333724 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111141386 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/504 (2006.01)* *A61K31/38 (2006.01)*
A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2021/11/05 美國 63/276,480
2022/03/02 美國 63/315,762

(71)申請人：美商米魯姆製藥公司 (美國) MIRUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：維格 帕梅拉 VIG, PAMELA (US)；加納 威爾 GARNER, WILL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：12 共 175 頁

(54)名稱

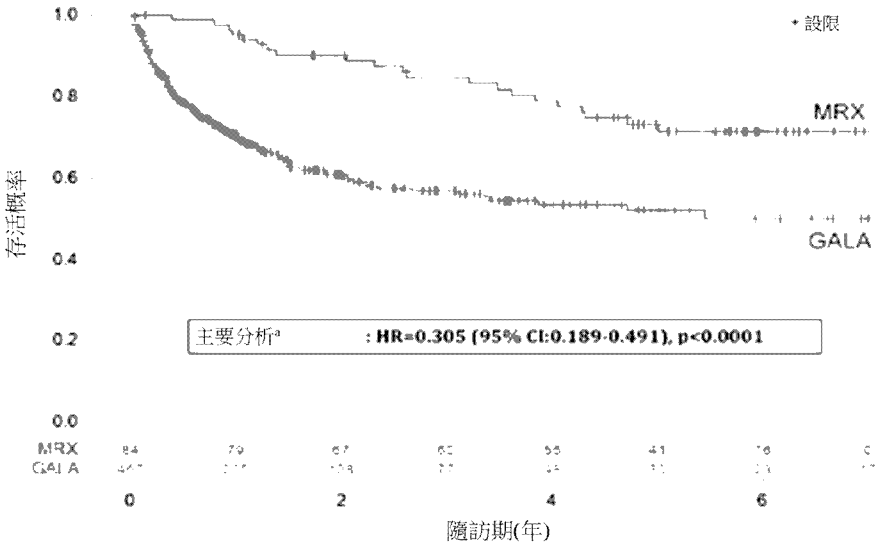
以迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑治療以增加無事件存活期(EFS)

(57)摘要

本發明大體上係關於藉由投與迴腸膽酸轉運蛋白抑制劑(IBAT 抑制劑)來治療膽汁鬱積性肝病之方法，其中該治療導致增加之無事件存活期(EFS)。本發明亦關於藉由預測 EFS 來提供對用於治療膽汁鬱積性肝病之 IBAT 抑制劑療法之反應之預測方法。

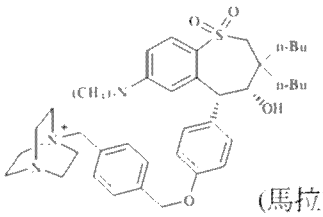
The present invention relates generally to methods treating cholestatic liver disease by administering an ileal bile acid transporter inhibitor (IBAT inhibitor), wherein the treatment results in increased event-free survival (EFS). The present invention relates also to methods for providing a prediction of response to an IBAT inhibitor therapy for treatment of cholestatic liver disease by predicting EFS.

指定代表圖：

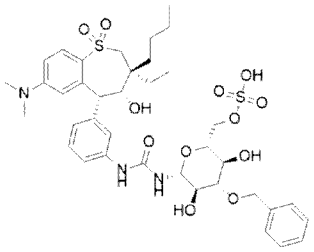

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
存活概率
設限
MRX
GALA
主要分析a : HR=0.305 (95% CI:0.189-0.491), p<0.0001
MRX
GALA
0
2
4
6
隨訪期(年)

【圖1】

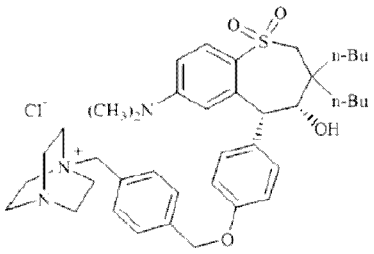
特徵化學式：



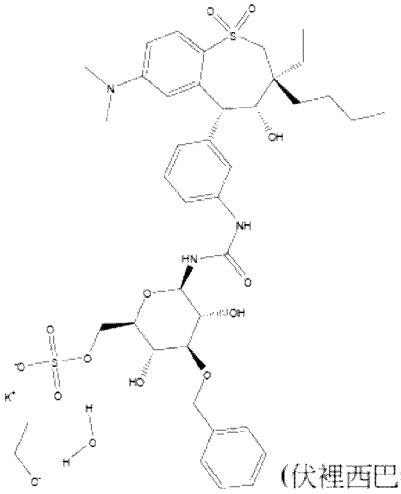
(馬拉裡西巴特)



(伏裡西巴特)



(氯馬拉裡西巴特)



(伏裡西巴特鉀)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑治療以增加無事件存活期(EFS)

【英文發明名稱】

TREATMENT WITH ILEAL BILE ACID TRANSPORTER (IBAT) INHIBITORS FOR INCREASED EVENT-FREE SURVIVAL (EFS)

【中文】

本發明大體上係關於藉由投與迴腸膽酸轉運蛋白抑制劑(IBAT抑制劑)來治療膽汁鬱積性肝病之方法，其中該治療導致增加之無事件存活期(EFS)。本發明亦關於藉由預測EFS來提供對用於治療膽汁鬱積性肝病之IBAT抑制劑療法之反應之預測方法。

【英文】

The present invention relates generally to methods treating cholestatic liver disease by administering an ileal bile acid transporter inhibitor (IBAT inhibitor), wherein the treatment results in increased event-free survival (EFS). The present invention relates also to methods for providing a prediction of response to an IBAT inhibitor therapy for treatment of cholestatic liver disease by predicting EFS.

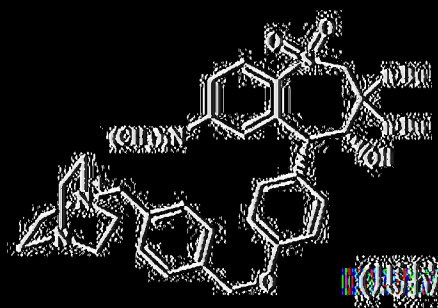
【指定代表圖】

圖1

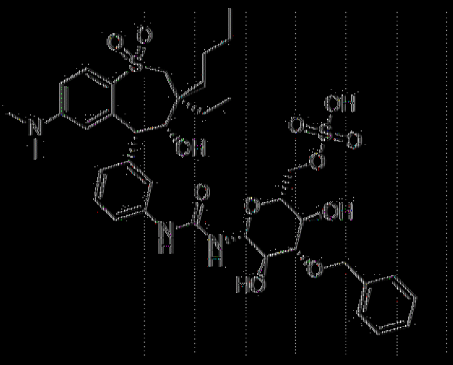
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



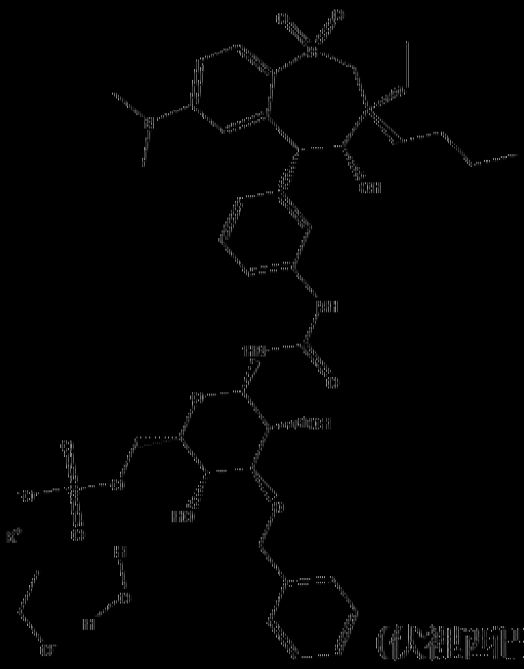
(伏裡四巴特)



(伏裡四巴特)



(氯馬伐裡四巴特)



(伏裡四巴特鉀)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑治療以增加無事件存活期(EFS)

【英文發明名稱】

TREATMENT WITH ILEAL BILE ACID TRANSPORTER (IBAT) INHIBITORS FOR INCREASED EVENT-FREE SURVIVAL (EFS)

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於藉由投與迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑來治療膽汁鬱積性肝病之方法，其中該治療導致增加之無事件存活期(EFS)。本發明亦關於藉由預測EFS來提供對用於治療膽汁鬱積性肝病之IBAT抑制劑療法之反應之預測方法。

【先前技術】

【0002】 高膽血症(Hypercholemia)及膽汁鬱積性肝病係與受損膽汁分泌(亦即膽汁鬱積)相關、與肝細胞中膽酸/鹽之細胞內積聚相關且經常繼發於其之肝病。高膽血症之特徵係膽酸或膽鹽之血清濃度升高。膽汁鬱積在臨床病理上可歸類為阻塞性(經常係肝外)膽汁鬱積及非阻塞性(或肝內)膽汁鬱積之兩大主要類別。非阻塞性肝內膽汁鬱積可進一步分類為由於組成性缺陷性膽汁分泌引起之原發性肝內膽汁鬱積及由於肝細胞損傷引起之繼發性肝內膽汁鬱積之兩大主要子組。原發性肝內膽汁鬱積包括疾病諸如良性復發性肝內膽汁鬱積，其主要係具有類似臨床症狀之成人形式、及進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC) 1型、2型及3型，其係影響兒童之疾病。

【0003】 兒童膽汁鬱積性肝病影響很小比例的兒童，但每年療法導致顯著健康照護成本。目前，許多兒童膽汁鬱積性肝病需要侵入式且昂貴

之治療諸如肝臟移植及手術。需要提供長期無事件存活期(EFS)之有效、低侵入性、無移植存活期(TFS)治療。

【發明內容】

【0004】 下文描述本發明之各種非限制性態樣及實施例。

【0005】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑，其中該治療藉由減少下列中之一者或多者來增加個體之無事件存活期(EFS)：

a)總膽紅素(TB)；

b)總血清膽酸(sBA)，及

c)瘙癢分數，經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【0006】 在一個實施例中，該TB經減少至約6.5 mg/dL或更低。

【0007】 在一個實施例中，該sBA含量經減少至約200 μmol/L或更低。

【0008】 在一個實施例中，與首次投與IBAT抑制劑之時相比，該瘙癢ItchRO分數減少至少約1分。

【0009】 在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後18週測定TB、sBA或瘙癢分數。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後24週測定TB、sBA或瘙癢分數。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定TB、sBA或瘙癢分數。

【0010】 在一個實施例中，與首次投與IBAT抑制劑之時相比，TB、sBA或瘙癢分數減少。

【0011】 在一個態樣中，本發明提供一種藉由預測無事件存活期

(EFS)來提供有需要個體中對用於治療膽汁鬱積性肝病之IBAT抑制劑療法之反應之預測方法，該方法包括獲得總膽紅素(TB)資料、總血清膽酸(sBA)資料、瘙癢減少資料及個體在開始以IBAT抑制劑治療時的年齡中之一者或多者，及使用針對個體所獲得的資料以預測EFS。

【0012】 在一個實施例中，當TB小於約6.5 mg/dL時，預測EFS。

【0013】 在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定TB。

【0014】 在一個實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約200 μmol/L時，預測EFS。

【0015】 在一個實施例中，在開始該IBAT抑制劑治療後18週測定該sBA含量。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後24週測定sBA含量。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定sBA含量。

【0016】 在一個實施例中，當與首次投與IBAT抑制劑之時的瘙癢相比，在以IBAT抑制劑治療之後瘙癢減少至少約1分時，預測EFS，其中該瘙癢係經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【0017】 在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後18週測定瘙癢。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後24週測定瘙癢。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定瘙癢。

【0018】 在一個實施例中，當個體在開始治療之時的年齡等於或高於約36個月時，預測EFS。

【0019】 在一個實施例中，該EFS包括不存在肝代償機能減退(hepatic decompensation)、膽道分流術、肝臟移植或死亡中之一者或多者之存活期。

【0020】 在一個實施例中，該EFS包括在不存在肝臟移植下個體之存活期。

【0021】 在一個實施例中，以IBAT抑制劑治療進一步導致膽汁鬱積性瘙癢減少。

【0022】 在一個實施例中，該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期。在一個實施例中，該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少2年之無事件存活期。在一個實施例中，該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後6年之無事件存活期。

【0023】 在一個實施例中，該膽汁鬱積性肝病係兒童膽汁鬱積性肝病。

【0024】 在一個實施例中，該膽汁鬱積性肝病係成人膽汁鬱積性肝病。

【0025】 在一個實施例中，該膽汁鬱積性肝病係非阻塞性膽汁鬱積、肝外膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、原發性肝內膽汁鬱積、繼發性肝內膽汁鬱積、進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、PFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、BRIC 1型、BRIC 2型、BRIC 3型、全靜脈營養相關膽汁鬱積、副腫瘤性膽汁鬱積、斯托弗症候群(Stauffer syndrome)、妊娠肝內膽汁鬱積、避孕藥相關膽汁鬱積、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、杜賓-強森二氏症候群(Dubin-Johnson Syndrome)、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、膽結石病、阿拉吉歐症候群(Alagille syndrome) (ALGS)、膽道閉鎖、葛西術後膽道閉鎖(post-Kasai biliary atresia)、肝臟移植後膽道閉鎖、肝臟移植後膽汁鬱積、肝臟移植後相關肝病、腸衰竭相關肝病、膽酸

介導之肝損傷、MRP2缺乏症候群或新生兒硬化性膽管炎。

【0026】 在一個實施例中，該膽汁鬱積性肝病係ALGS、PFIC、BRIC、PSC、PBC或膽道閉鎖。

【0027】 在一個實施例中，該sBA包含TCA、TUDCA、TCDCA、TDCA、TLCA、GCA、GUDCA、GCDCA、GDCA、GLCA、CA、UDCA、CDCA、DCA及LCA中之一者或多者。

【0028】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要個體中之伴有瘙癢之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之IBAT抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少瘙癢分數(經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得)至少約1分來增加個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期(EFS)。

【0029】 在一個實施例中，該伴有瘙癢之膽汁鬱積性肝病係選自由ALGS、PFIC、BRIC、PSC、PBC及膽道閉鎖組成之群。

【0030】 在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後18週測定瘙癢分數。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後24週測定瘙癢分數。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定瘙癢分數。

【0031】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要個體中之伴有升高之總血清膽酸(sBA)之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之IBAT抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少sBA至約200 μmol/L或更低來增加該個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期(EFS)。

【0032】 在一個實施例中，該伴有升高之sBA之膽汁鬱積性肝病係選自由ALGS、PFIC、BRIC、PSC、PBC及膽道閉鎖組成之群。

【0033】在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後18週測定sBA。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後24週測定sBA。在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定sBA。

【0034】在一個實施例中，該sBA包含TCA、TUDCA、TCDCA、TDCA、TLCA、GCA、GUDCA、GCDCA、GDCA、GLCA、CA、UDCA、CDCA、DCA及LCA中之一者或多者。

【0035】在另一個實施例中，本發明提供一種治療有需要個體中之伴有升高之總膽紅素(TB)之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之IBAT抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少TB至約6.5 mg/dL或更低來增加個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期(EFS)。

【0036】在一個實施例中，該伴有升高之TB之膽汁鬱積性肝病係膽道閉鎖(BA)。

【0037】在一個實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定TB。

【0038】在一個實施例中，該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少2年之無事件存活期。在一個實施例中，該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後6年之無事件存活期。

【0039】在一個實施例中，該IBAT抑制劑係每日投與一次。

【0040】在一個實施例中，該IBAT抑制劑係每日投與兩次。

【0041】在一個實施例中，該IBAT抑制劑係以約0.1 mg至約100 mg/劑之量投與。在一個實施例中，該IBAT抑制劑係以約10 mg至約100 mg/劑之量投與。在一個實施例中，該IBAT抑制劑係以約20 mg至約80

mg/劑之量投與。

[0042] 在一個實施例中，該IBAT抑制劑係以約100 ug/kg/天至1400 ug/kg/天之量投與。在一個實施例中，該IBAT抑制劑係以約400 ug/kg/天至約800 ug/kg/天之量投與。

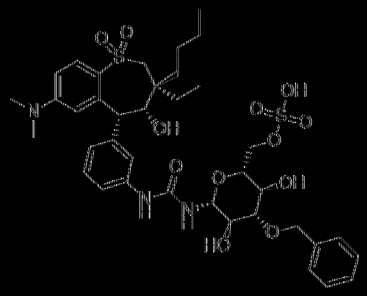
[0043] 在一個實施例中，該個體患有BSEP缺乏症。

[0044] 在一個實施例中，該IBAT抑制劑係



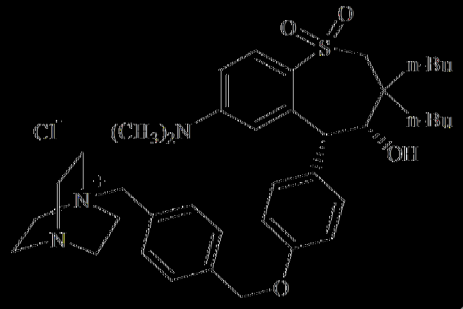
(馬拉裡西巴特(maralixibat))或其醫藥上可接受之鹽。

[0045] 在一個實施例中，該IBAT抑制劑係



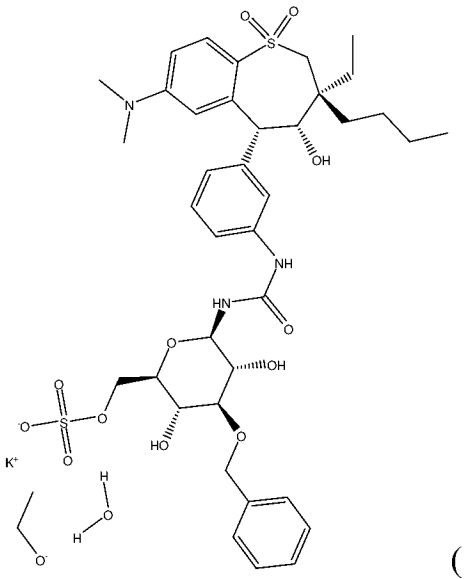
(伏裡西巴特(volixibat))或其醫藥上可接受之鹽。

[0046] 在一個實施例中，該IBAT抑制劑係



(氯馬拉裡西巴特)。

[0047] 在一個實施例中，該IBAT抑制劑係



(伏裡西巴特鉀)。

【0048】 在一個實施例中，該個體係兒童個體。在一個實施例中，該兒童個體係0至18歲。

【0049】 在一個實施例中，該IBAT抑制劑係經口投與。

【0050】 在一個實施例中，小於10%之IBAT係被全身性吸收。在一個實施例中，小於30%之IBAT抑制劑係被全身性吸收。

【0051】 在又另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要兒童個體中之阿拉吉歐症候群之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之馬拉裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少下列中之一者或多者來增加個體在首次給藥馬拉裡西巴特後至少18個月之無事件存活期(EFS)：

a)降低總膽紅素(TB)至約6.5 mg/dL或更低；

b)降低總血清膽酸(sBA)至約200 μmol/L或更低，及

c)經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得的瘙癢分數減少至少約1分。

【0052】 在一個實施例中，該治療增加首次給藥馬拉裡西巴特後至少18個月之無肝臟移植存活期(TFS)。

【0053】 在又另一個態樣中，本發明提供一種藉由預測在首次給藥馬拉裡西巴特後6年之無事件存活期(EFS)來提供有需要個體中對用於治療阿拉吉歐症候群(Alagille syndrome)之馬拉裡西巴特療法之反應之預測方法，該方法包括：獲得總膽紅素(TB)資料、總血清膽酸(sBA)資料、瘙癢減少資料及個體在開始以馬拉裡西巴特治療時的年齡中之一者或多者，及使用針對該個體所獲得的資料以預測該EFS。

【0054】 在一個實施例中，該馬拉裡西巴特係氯馬拉裡西巴特。

【0055】 在一個實施例中，該sBA包含TCA、TUDCA、TCDCA、TDCA、TLCA、GCA、GUDCA、GCDCA、GDCA、GLCA、CA、UDCA、CDCA、DCA及LCA中之一者或多者。

【0056】 熟習此項技術者在閱讀本發明之實施方式(包括隨附申請專利範圍)後當明瞭本發明之此等及其他態樣。

【圖式簡單說明】

【0057】 專利或申請案檔案含有至少一張彩色附圖。具有彩色附圖之本專利或專利申請公開案之副本將在申請及支付必要費用由專利局(the Office)提供。

【0058】 圖1顯示馬拉裡西巴特定群與GALA對照組中無事件存活期之卡普蘭-邁爾(Kaplan-Meier)圖。

【0059】 圖2A至2D顯示根據以下變數之EFS之卡普蘭-邁爾圖：(圖2A)第48週總膽紅素，(圖2B)第48週sBA，(圖2C)自基線至第48週ItchRO(Obs)之變化，及(圖2D)開始馬拉裡西巴特之年齡。每個小圖下方的資料值指示每個時間點的患者數量。EFS，無事件存活期；ItchRO(Obs)，瘙報告結果(觀察者)；pt，分；sBA，血清膽酸。

【0060】 圖3A至3C描繪基線及第48週時根據ItchRO反應狀態之HRQoL分數。PedsQL通用核心總量表分數顯示於圖3A中，家庭影響總量表分數顯示於圖3B中及多維度疲勞總量表分數顯示於圖3C中。未填充正方形及綠色箭頭代表所有反應者及無反應者中在基線及第48週時之平均治療反應及HRQoL值。顯示反應者(粉色圓圈及箭頭)及無反應者(藍色圓圈及箭頭)之自基線(未填充圓圈)至第48週(填充圓圈)之個別變化。所有箭頭均係根據基線及第48週定向。

【0061】 圖4A至4C描繪基線及第48週時根據sBA反應狀態之HRQoL分數。PedsQL通用核心總量表分數顯示於圖4A中，多維度疲勞總量表分數顯示於圖4B中，及家庭影響總量表分數顯示於圖4C中。未填充正方形及綠色箭頭代表所有反應者及無反應者中在基線及第48週時之平均治療反應及HRQoL值。顯示反應者(粉色點及箭頭)及無反應者(藍色點及箭頭)之自基線至第48週之個別變化。所有箭頭均係根據基線及第48週定向。

【0062】 圖5係研究期間患者處置之圖。縮寫：AE，不良事件，BSEP，膽鹽輸出泵；FIC，家族性肝內膽汁鬱積；nt-BSEP，非截短BSEP；t-BSEP，截短BSEP。

【0063】 圖6A至6B描繪(A) sBA反應者及(B) sBA無反應者中sBA含量之自基線至第240週之個別變化。圖6A中之黑色圓圈指示此時第七反應者在第97週時開始每日兩次給藥。縮寫：sBA，血清膽酸。

【0064】 圖7A至7B顯示(A) sBA反應者及(B) sBA無反應者中ItchRO(Obs)分數之自基線至第240週之個別變化。三名無反應者達成ItchRO(Obs)之>1.0分變化，被認為具有臨床顯著性。縮寫：

ItchRO(Obs)、癢報告結果觀察者；sBA，血清膽酸。

【0065】 圖8A至8B繪製sBA反應者及sBA無反應者中之自基線至第240週之(A)身高z分數及(B)體重z分數之平均變化。縮寫：sBA，血清膽酸；SE，標準誤差。

【0066】 圖9顯示sBA反應者與sBA無反應者(患有BSEP缺乏症之患者，n=25)中之自基線至第240週之平均PedsQL™分數之變化。縮寫：PedsQL™，兒童生活品質量表™；sBA，血清膽酸；SE，標準錯誤。

【0067】 圖10顯示整個研究中7名sBA反應者中之ALT、AST及膽紅素(整體及直接)之變化。縮寫：ALT，丙胺酸轉胺酶；AST，天冬胺酸轉胺酶；U，單位；L，公升。

【0068】 圖11顯示sBA反應者及sBA無反應者(患有BSEP缺乏症之患者；n=25)中之自基線至第240週之個別7α-C4/sBA比率之變化。縮寫：sBA，血清膽酸；7α-C4，7α-羥基-4-膽甾烯-3-酮。

【0069】 圖12顯示sBA反應者及sBA無反應者之無移植存活期。縮寫：sBA，血清膽酸。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0070】 本申請案主張2022年3月2日申請之美國臨時申請案第63/315,762號及2021年11月5日申請之美國臨時申請案第63/276,480號之優先權，該等案件之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0071】 本文揭示本發明之詳細實施例；然而，應理解，所揭示的實施例僅說明本發明，本發明可以各種形式體現。此外，與本發明之各種實施例結合給出的每個實例意欲係例示性而非限制性。因此，本文所揭示

的特定結構及功能詳細內容不應被解釋為具限制性，但僅僅作為教示熟習此項技術者以不同方式採用本發明之代表性基礎。

【0072】 膽酸/膽鹽在活化消化酵素及溶解脂肪及脂溶性維生素中扮演關鍵角色且涉及肝臟、膽道及腸道疾病。膽酸在肝臟中藉由多步驟、多器官通路來合成。將羥基新增至類固醇結構上的特定位點，膽固醇B環的雙鍵經還原，且烴鏈經三個碳原子短化而導致在鏈的末端的羧基。最常見的膽酸係膽酸及鵝去氧膽酸(chenodeoxycholic acid) (「初級膽酸」)。在離開肝細胞且形成膽汁之前，膽酸經結合至甘胺酸(以產生甘膽酸或甘胺鵝去氧膽酸(glycochenodeoxycholic acid))或牛磺酸(以產生牛膽酸或牛磺鵝去氧膽酸(taurochenodeoxycholic acid))。結合膽酸稱為膽鹽且其雙親性使得其成為比膽酸更有效的清潔劑。在膽汁中發現膽鹽而不是膽酸。

【0073】 膽鹽由肝細胞分泌至小管中以形成膽汁。小管引流至右側及左側肝管中且膽汁流至膽囊。膽汁從膽囊釋放且行進至十二指腸，在此其促進於脂肪之代謝及降解。膽鹽在末端迴腸中經再吸收且經門靜脈運輸回至肝臟。膽鹽經常會在經由糞便排泄之前經歷多個腸肝循環。小比例之膽鹽可藉由被動或載劑介導之轉運過程在近端腸道中經再吸收。大多數膽鹽在遠端迴腸中經鈉依賴型頂端位置的膽酸轉運蛋白(稱為迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT))回收。在腸細胞之底側表面，IBAT之截短形式參與將膽酸/膽鹽載體轉移至門靜脈循環中。腸肝循環之完成在肝細胞之底側表面藉由主要由鈉依賴型膽酸轉運蛋白介導之轉運過程而發生。腸膽酸轉運在膽鹽之腸肝循環中扮演關鍵角色。此過程之分子分析最近導致在對腸膽酸轉運之生物學、生理學及病理學之理解上之重要進步。

【0074】 在腸腔內，膽酸濃度不同，其中大部分再吸收發生在遠端

腸道中。本文描述控制腸腔中之膽酸濃度，由此控制由於肝臟中之膽酸積聚引起之肝細胞損壞且在禁食狀態下給藥以達成最小胃腸道不良效應之某些組合物及方法。

【0075】 目前所揭示的標的至少部分地基於向有需要個體進行IBAT抑制劑之治療導致患者中長期無事件存活期(EFS)之驚人發現，其中滿足a)總膽紅素含量、b)總血清膽酸含量及c)瘙癢分數中之一者或多者之減少。

膽汁鬱積及膽汁鬱積性肝病之類別

【0076】 如本文所用，「膽汁鬱積」意指包括膽汁形成及/或膽汁流動之受損之疾病或症狀。如本文所用，「膽汁鬱積性肝病」意指與膽汁鬱積相關之肝病。膽汁鬱積性肝病經常與黃疸、疲勞及瘙癢相關。膽汁鬱積性肝病之生物標誌包括血清膽酸濃度升高、血清鹼性磷酸酶(AP)升高、γ-麩胺醯基反式肽酶升高、結合型高膽紅素血症升高(hyperbilirubinemia)及血清膽固醇升高。

【0077】 膽汁鬱積性肝病可臨床病理上分類為阻塞性(經常係肝外)膽汁鬱積及非阻塞性(或肝內)膽汁鬱積之兩個主要類別。在前者中，當膽汁流動如藉由膽結石或腫瘤或如在肝外膽道閉鎖中經機械阻斷時，膽汁鬱積產生。

【0078】 具有非阻塞性肝內膽汁鬱積的後一組進而落在兩個主要子組中。在第一子組中，當膽汁分泌及修飾之過程或膽汁之成分之合成之過程繼發於如此嚴重的肝細胞損傷以致可預期非特異性損及許多功能(包括彼等有利於膽汁形成者)時，導致膽汁鬱積。在第二子組中，無法識別肝細胞損傷之推定原因。當膽汁分泌或修飾、或膽汁之成分之合成之步驟中

之一者係組成型損壞時，此類患者中似乎導致膽汁鬱積。此種膽汁鬱積視作原發性。

【0079】 因此，本文提供用於刺激患有高膽血症及/或膽汁鬱積性肝病的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度及/或GLP-2濃度。

【0080】 增加含量之膽酸、及升高含量之AP (鹼性磷酸酶)、LAP (白細胞鹼性磷酸酶)、γ GT (γ-麩胺醯基轉肽酶)、及5′-核苷酸酶係膽汁鬱積及膽汁鬱積性肝病之生物化學標誌。因此，本文提供用於刺激患有高膽血症及升高含量之AP (鹼性磷酸酶)、LAP (白血球鹼性磷酸酶)、γ GT (γ-麩胺醯基轉肽酶或GGT)及/或5′-核苷酸酶的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於減少高膽血症、及升高含量之AP (鹼性磷酸酶)、LAP (白細胞鹼性磷酸酶)、γ GT (γ-麩胺醯基轉肽酶)、及5′-核苷酸酶之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0081】 瘙癢經常與高膽血症及膽汁鬱積性肝病相關。已提出搔癢源自膽鹽作用於周邊疼痛傳入神經。瘙癢之程度因個體而異(亦即，一些個體對升高含量之膽酸/鹽更敏感)。

【0082】 已顯示投與減少血清膽酸濃度之試劑可減少某些個體中之瘙癢。因此，本文提供用於刺激患有搔癢的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療搔癢

之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中來減少整體血清膽酸負載。

【0083】 高膽血症及膽汁鬱積性肝病之另一症狀係結合膽紅素之血清濃度之增加。結合膽紅素之血清濃度升高導致黃疸及暗色尿液。升高之幅度在診斷上並不重要，因為結合膽紅素之血清含量與高膽血症及膽汁鬱積性肝病之嚴重度之間並未確立關係。結合膽紅素濃度很少超過30 mg/dL。因此，本文提供用於刺激具有升高之血清濃度之結合膽紅素的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療升高之血清濃度之結合膽紅素之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中來減少整體血清膽酸負載。

【0084】 增加之血清濃度之非結合膽紅素亦被視作高膽血症及膽汁鬱積性肝病之診斷。血清膽紅素之部分且共價結合至白蛋白(δ膽紅素或膽蛋白(biliprotein))。在患有膽汁鬱積性黃疸的患者中此流份可佔很大比例的整體膽紅素。大量δ膽紅素之存在指示長期存在的膽汁鬱積。脊髓血液或新生兒血液中之δ膽紅素指示出生前膽汁鬱積/膽汁鬱積性肝病。因此，本文提供用於刺激具有升高之血清濃度之非結合膽紅素或δ膽紅素的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療升高之血清濃度之非結合膽紅素及δ膽紅素之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中來減少整體血清膽酸負載。

【0085】 膽汁鬱積及膽汁鬱積性肝病導致高膽血症。在代謝性膽汁鬱積期間，肝細胞保留膽鹽。膽鹽從肝細胞回流至血清中，此導致周邊循

環中膽鹽之濃度之增加。此外，在門靜脈血液中吸收膽鹽進入肝臟效率低下，此導致膽鹽溢出至周邊循環中。因此，本文提供用於刺激患有高膽血症的個體中腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療高膽血症之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0086】 高血脂症係一些但非所有膽汁鬱積性疾病之特性。由於促成膽固醇之代謝及降解之循環膽鹽之減少，因此在膽汁鬱積中血清膽固醇升高。膽固醇保留與膜膽固醇含量之增加及膜流動性及膜功能之減少相關。此外，由於膽鹽係膽固醇之代謝產物，因此膽固醇代謝之減少導致膽酸/鹽合成之減少。在患有膽汁鬱積的兒童中觀察到的血清膽固醇在約1,000 mg/dL至約4,000 mg/dL之範圍內。因此，本文提供用於刺激患有高血脂症的個體之腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療高血脂症之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0087】 在患有高膽血症及膽汁鬱積性肝病的個體中，由於過量循環膽固醇沉積至真皮中而發展黃瘤。黃瘤之發展係阻塞性膽汁鬱積比肝細胞膽汁鬱積更具特徵性。平面黃瘤首先發生在眼睛周圍且然後在手掌及足底之褶皺中，接著係頸。結節性黃瘤與慢性及長期膽汁鬱積相關。因此，本文提供用於刺激患有黃瘤的個體之腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療黃瘤之方法及組合

物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

【0088】 在患有慢性膽汁鬱積的兒童中，高膽血症及膽汁鬱積性肝病之主要後果之一係生長遲緩。生長遲緩係膽鹽遞送至腸減少之後果，此促成脂肪之低效消化及吸收、及維生素之吸收減少(在膽汁鬱積中，維生素E、D、K及A均吸收不良)。此外，將脂肪遞送至結腸中可導致結腸分泌及腹瀉。生長遲緩之治療涉及長鏈三酸甘油酯、中鏈三酸甘油酯及維生素之膳食替代及補充。熊去氧膽酸 (其用於治療一些膽汁鬱積性病症)不會形成混合膠束且對脂肪吸收沒有影響。因此，本文提供用於刺激患有生長遲緩的個體(例如兒童)之腸中腸內襯之上皮增殖及/或再生及/或適應性過程之增強之方法及組合物。在一些此類實施例中，該等方法包括增加腸腔中之膽酸濃度。本文進一步提供用於治療生長遲緩之方法及組合物，其包括藉由排泄膽酸於糞便中而減少整體血清膽酸負載。

原發性膽汁性肝硬化(PBC)

【0089】 原發性膽汁性肝硬化係肝臟之以膽管之破壞為特徵之自體免疫疾病。對膽管之損壞導致膽汁積聚於肝臟中(亦即膽汁鬱積)。膽汁在肝臟中之滯留會損壞肝組織且可導致疤痕化(scarring)、纖維化及肝硬化。PBC通常在成年期(例如40歲及以上)中出現。患有PBC的個體經常出現疲勞、瘙癢及/或黃疸。若個體患有升高之AP濃度至少6個月、升高之γGT含量、血清中之抗粒腺體抗體(AMA) (>1:40)及鮮紅(florid)膽管病灶，則診斷為PBC。血清ALT及血清AST及結合膽紅素亦可升高，但此等不視作診斷性。與PBC相關之膽汁鬱積係藉由投與熊去氧膽酸(UDCA或熊二醇)進行治療或改善。皮質類固醇(例如普賴松(prednisone)及布地奈德(budesonide))及免疫抑制劑(例如硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢菌素

A、甲胺喋呤、苯丁酸氮芥(chlorambucil)及嗎替麥考酚酯(mycophenolate))已被用於治療與PBC相關之膽汁鬱積。已顯示蘇林達克(Sulindac)、苯扎貝特(bezafibrate)、他莫昔芬(tamoxifen)及拉米夫定(lamivudine)可治療或改善與PBC相關之膽汁鬱積。

進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)

【0090】 PFIC係一組由於膽汁形成之缺陷引起之罕見體染色體隱性疾患。PFIC引起通常導致肝衰竭之進行性肝病。在患有PFIC的人中，肝臟細胞不太能夠分泌膽汁。所產生之膽汁積聚在受折磨的個體中引起肝病。PFIC之徵兆及症狀通常始於嬰兒期。患者經歷嚴重發癢、黃疸、無法以預期速率生長(生長遲緩)及肝臟功能逐漸喪失(肝臟衰竭)。在美國及歐洲，該疾病預計會影響每50,000至100,000例出生中的一例。遺傳學上已識別六種類型之PFIC，所有此等類型類似地以膽汁流動受損及進行性肝病為特徵。

【0091】 兒童通常在出生的第一年出現，最初具有黃疸，隨後具有膽汁鬱積之其他特徵；主要係瘙癢及缺乏脂溶性維生素(FSV)。PFIC之幾種子型與顯著肝細胞癌風險相關。由於積極管理在解決症狀方面之失敗，故許多患者經歷膽酸之腸肝循環或肝臟移植之手術中斷。對於瘙癢及基礎肝病之治療顯然具有顯著未滿足的需求。

【0092】 雖然預防肝病進展始終極為重要，但PFIC之早期管理主要透過營養支持及瘙癢之治療。膽汁鬱積性瘙癢之醫學治療特別不令人滿意且包括使用利福平(rifampicin)、熊去氧膽酸、膽酸結合樹脂、血清素再吸收之抑制劑、類壓片拮抗劑(那若松(naloxone))及止癢劑-尤其係，抗組織胺劑。瘙癢之醫學治療之失敗已導致手術干預。除了移植，主要手術管

理透過膽道分流術(SBD)耗乏膽鹽池尺寸。一項大型回顧分析最近已顯示SBD延長患有nt-BSEP缺乏症之患者之無移植存活期長達15年。(van Wessel DBE、Thompson RJ、Gonzales E、Jankowska I、Sokal E、Grammatikopoulos T等人，Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020；73:84-93)此外，在手術之後，該研究亦顯示血清膽酸(sBA)減少75%或減少至小於102 μmol/L係與長期天然肝臟存活期相關。透過膽汁外在化(exteriorization)或透過防止末端迴腸中之吸收之膽鹽耗乏係取決於一些殘餘膽鹽排泄至膽汁中。PFIC之手術管理之回顧分析確認此種假設且顯示患有t-BSEP之患者並無反應且繼續進展，需要肝臟移植。

【0093】 由於目前可用之止癢藥物之功效有限以及手術干預之風險及負擔，因此對於患有PFIC之患者仍極度需要替代治療。腸肝膽酸再循環之藥理學中斷可減小膽鹽池尺寸、減輕膽汁鬱積性瘙癢、防止肝損傷及減少對於手術干預之需求。馬拉裡西巴特(一種迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)之微量吸收之選擇性抑制劑)降低sBA含量且改良患有膽汁鬱積肝病之患者中之生長，在以往的研究中在患有阿拉吉歐症候群的兒童中所證實。馬拉裡西巴特目前已獲FDA批准用於治療年齡1歲及以上的患有阿拉吉歐症候群的患者中之膽汁鬱積性瘙癢。

PFIC 1

【0094】 PFIC 1 (亦稱作拜勒疾病(Byler disease)或FIC1缺陷)與ATP8B1基因(亦指定為FIC1)之突變相關。此基因(其編碼P型ATP酶)位於人類第18號染色體上且亦較溫和的表型、良性復發性肝內膽汁鬱積1型(BRIO)中及在Greenland家族性膽汁鬱積中進行突變。FIC1蛋白位於肝細

胞之小管膜上但在肝臟內其主要在膽管細胞中表現。P型ATP酶似乎是胺基磷脂轉運蛋白，其負責維持與外層小葉相比磷脂醯絲胺酸及磷脂醯乙醇胺於血漿膜之內層小葉上之富集。脂質在膜雙層中之不對稱分佈在小管管腔中扮演對抗高膽鹽濃度之保護性作用。異常蛋白質功能可間接干擾膽酸之膽道分泌。膽酸/鹽之異常分泌導致肝細胞膽酸過度負載(overload)。

【0095】 PFIC 1通常存在於嬰兒(例如年齡6至18個月)中。嬰兒可顯示搔癢、黃疸、腹脹、腹瀉、營養不良及身材縮窄(shortened stature)之徵兆。在生化上，患有PFIC 1的個體具有升高之血清轉胺酶、升高之膽紅素、升高之血清膽酸含量及低含量之γGT。該個體亦可患有肝纖維化。患有PFIC 1的個體通常不具有膽管增殖。大多數的患有PFIC 1的個體到10歲將發展出末期肝病。沒有醫學治療證明對於PFIC 1之長期治療有益。為了減少肝外症狀(例如營養不良及生長遲緩)，兒童經常投與中鏈甘油三酸酯及脂溶性維生素。熊二醇在患有PFIC 1的個體中尚未證實為有效。

PFIC 2

【0096】 PFIC 2 (亦稱作拜勒症候群或BSEP缺陷)與ABCB11基因(亦指定為BSEP)之突變相關。該ABCB11基因編碼人類肝臟之ATP依賴型小管膽鹽輸出泵(BSEP)且位於人類第2號染色體上。BSEP蛋白質(其在肝細胞小管膜處表現)係初級膽酸/鹽抵抗極端濃度梯度之主要輸出物。此蛋白質之突變造成受折磨的患者中所描述的膽道膽鹽分泌減少，導致膽汁流動減少及膽鹽在肝細胞內部膽鹽之積聚，造成持續嚴重的肝細胞損壞。

【0097】 PFIC 2通常存在於嬰兒(例如年齡6至18個月)中。該等嬰兒可能顯示瘙癢之徵兆。在生化上，患有PFIC 2的個體具有升高之血清轉

胺酶、升高之膽紅素、升高之血清膽酸含量及低含量之γGT。該個體亦可具有門靜脈發炎及巨細胞肝炎。此外，個體經常發展出肝細胞癌。沒有醫學治療證明對於PFIC 2之長期治療有益。為了減少肝外症狀(例如營養不良及生長遲緩)，兒童經常投與中鏈甘油三酸酯及脂溶性維生素。PFIC 2患者群體佔PFIC群體的約60%。

PFIC 3

【0098】 PFIC 3 (亦稱作MDR3缺陷)由位於第7號染色體上的ABCB4基因(亦指定為MDR3)中之基因缺陷引起。III類多藥抗性(MDR3) P-糖蛋白(P-gp)係參與肝細胞之小管膜中之膽道磷脂(磷脂醯膽鹼)分泌之磷脂轉位蛋白。PFIC 3由於膽汁之毒性引起，其中清潔劑膽鹽不被磷脂滅活，導致膽小管及膽道上皮損傷。

【0099】 PFIC 3亦存在於幼兒期中。與PFIC 1及PFIC 2相反，個體具有升高之γGT含量。個體亦患有門靜脈發炎、纖維化、肝硬化及大規模膽管增殖。個體亦可發展出肝內膽結石病。熊二醇已有效治療或改善PFIC 3。

良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)

BRIC 1

【0100】 BRIC1由肝細胞之小管膜中FIC1蛋白之基因缺陷引起。BRIC1通常與正常血清膽固醇及γ-麩醯胺醯基轉肽酶含量但升高之血清膽鹽相關。殘餘FIC1表現及功能與BRIC1相關。儘管膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病復發性發作，但大多數患者中並未進展至慢性肝病。在發作期間，該等患者患有嚴重黃疸且具有搔癢、脂肪痢(steatorrhea)及體重損失。一些患者亦具有腎結石、胰臟炎及糖尿病。

BRIC 2

【0101】 BRIC2由ABCB11中之突變引起，導致肝細胞之小管膜中之缺陷性BSEP表現及/或功能。

BRIC 3

【0102】 BRIC3與肝細胞之小管膜中MDR3之缺陷性表現及/或功能有關。具有MDR3缺陷之患者在正常或稍微升高之膽酸含量之存在下通常展現升高之血清γ-麩醯胺醯基轉肽酶含量。

杜賓-強森二氏症候群(DJS)

【0103】 DJS之特徵係由於MRP2之遺傳性功能障礙所致之結合型高膽紅素血症。在受折磨的患者中肝功能保留。幾種不同突變與此種病症相關，導致受折磨的患者中完全不存在免疫組織化學上可偵測之MRP2或蛋白質成熟及分類受損。

獲得性膽汁鬱積性疾病

原發性膽汁性肝硬化(PBC)

【0104】 PBC係在大多數受折磨的患者中緩慢進展至末期肝臟衰竭之慢性發炎肝臟病症。在PBC中，該發炎過程主要影響小膽管。

原發性硬化性膽管炎(PSC)

【0105】 PSC係在大多數受折磨的患者中緩慢進展至末期肝臟衰竭之慢性發炎肝臟病症。在PSC發炎中，大中型肝內外導管之纖維化及阻塞係主要的。

【0106】 PSC以進行性膽汁鬱積為特徵。膽汁鬱積可經常導致嚴重的瘙癢，此顯著損及生活品質。

妊娠肝內膽汁鬱積(ICP)

【0107】 ICP之特徵係當雌激素之循環含量很高時，妊娠女性中發生瞬時膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病通常發生在妊娠末期(third trimester)中。ICP與不同嚴重度之瘙癢及生化膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病相關且成為早產及子宮內胎兒死亡之風險因素。基於強大區域群集、ICP患者之女性家庭成員之較高患病率及ICP患者在其他酵素挑戰諸如口服避孕下發展出肝內膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之易感性，已懷疑遺傳傾向。MDR3基因缺陷之非均質狀態可代表遺傳傾向。

膽結石病

【0108】 膽結石病係所有消化道疾病中最常見且最昂貴的疾病之一且在高加索女性中流行率高達17%。含有膽固醇之膽結石係膽結石之主要形式且具有膽固醇之膽汁之過飽和因此係膽結石形成之先決条件。ABCB4突變可能參與膽固醇膽結石病之發病機理。

藥物誘導之膽汁鬱積

【0109】 藥物抑制BSEP功能係藥物誘導之膽汁鬱積之重要機制，導致膽鹽之肝臟積聚及後續肝細胞損壞。幾種藥物與BSEP抑制有關。大多數此等藥物(諸如利福平、環孢黴素、格列本脲或曲格列酮)以競爭方式直接順式抑制ATP依賴型牛磺膽酸酯輸送，而雌激素及黃體酮代謝產物在藉由Mrp2分泌至膽汁小管中之後間接反式抑制BSEP。或者，MRP2之藥物介導之刺激可藉由改變膽汁組合物來促進膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病。

全靜脈營養相關膽汁鬱積

【0110】 TPNAC係最嚴重的臨床情形之一，其中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病迅速發生且與早期死亡高度相關。嬰兒(其通常為早產且其已經過腸道切除)之生長依賴於TPN且頻繁發展出膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝

病，其通常在出生6個月之前快速進展至纖維化、肝硬化及門靜脈高血壓。此等嬰兒中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之程度及存活機會與可能由於跨越其腸黏膜之復發性細菌轉位而引發之敗血症發作之次數相關。儘管此等嬰兒中亦存在來自於靜脈內形成之膽汁鬱積性效應，但敗血症介導子很可能最大程度地造成肝功能改變。

全靜脈營養相關膽汁鬱積

【0111】 TPNAC係最嚴重的臨床情形之一，其中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病迅速發生且與早期死亡高度相關。嬰兒(其通常為早產且其已經過腸道切除)之生長依賴於TPN且頻繁發展出膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病，其通常在出生6個月之前快速進展至纖維化、肝硬化及門靜脈高血壓。此等嬰兒中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之程度及存活機會與可能由於跨越其腸黏膜之復發性細菌轉位而引發之敗血症發作之次數相關。儘管此等嬰兒中亦存在來自於靜脈內形成之膽汁鬱積性效應，但敗血症介導子很可能最大程度地造成肝功能改變。

阿拉吉歐症候群(ALGS)

【0112】 阿拉吉歐症候群係一種影像肝臟及其他器官之遺傳病症。ALGS亦稱作症狀性肝內膽管缺乏或肝動脈發育不全。ALGS係一種罕見遺傳疾患，其中膽管異常狹窄、發育不良且數量減少，此導致肝臟中之膽汁積聚且最終導致進行性肝病。ALGS係體染色體顯性，其由JAG1 (>90%的病例)或NOTCH2中之突變引起。在美國及歐洲，ALGS之估計發生率係每30,000或50,000例出生中有一例。在患有ALGS之患者中，多個器官系統可受到突變影響，包括肝臟、心臟、腎臟及中樞神經系統。膽酸之積聚阻止肝臟恰當地工作以從血流消除廢棄物且導致進行性肝病，其最終

需要在15%至47%的患者中進行肝臟移植。由於ALGS中之肝臟損壞引起之徵兆及症狀可包括黃疸、瘙癢及黃瘤、及生長減少。患有ALGS之患者所經歷的搔癢在任何慢性肝病中位於最嚴重之列且在大多數受折磨的兒童中到出生後第三年出現。

【0113】 ALGS經常在嬰兒期(例如年齡6至18個月)至幼兒期(例如年齡3至5歲)出現且可在10歲後穩定。症狀可包括慢性進行性膽汁鬱積、導管減少(ductopenia)、黃疸、瘙癢、黃瘤、先天性心臟問題、肝內膽管缺乏、線性生長不良、激素抗性、後部胚胎毒素(posterior embryotoxon)、艾克生費爾德(Axenfeld)異常、色素性視網膜炎、瞳孔異常、心臟雜音、心房分隔缺損、心室分隔缺損、開放性動脈導管(patent ductus arteriosus)及法洛氏四合症(Tetralogy of Fallot)。經診斷為患有阿拉吉歐症候群的個體已經熊二醇、羥嗪、銷膽胺(cholestyramine)、利福平及苯巴比妥治療治療。由於吸收脂溶性維生素之能力降低，因此患有阿拉吉歐症候群的個體經進一步投與高劑量綜合維生素(multivitamins)。

膽道閉鎖

【0114】 膽道閉鎖係嬰兒中之危及生命之病症，其中肝臟內部或外部之膽管不具有正常開口。就膽道閉鎖而言，膽汁被陷留，堆積，且損壞肝臟。該損壞導致疤痕化、肝臟組織損失及肝硬化。不進行治療，肝臟最終會衰竭，且嬰兒需要肝臟移植才能存活。兩種類型之膽道閉鎖係胎兒及週產兒。胎兒膽道閉鎖在嬰兒在子宮中時出現。週產兒膽道閉鎖更常見且直至出生後2至4週才顯現。

葛西術後膽道閉鎖

【0115】 用稱為葛西(Kasai)手術之手術或肝臟移植治療膽道閉鎖。

葛西手術通常係針對於膽道閉鎖之第一治療。在葛西手術期間，兒童外科醫生移除嬰兒的損壞的膽管且帶出腸迴路以代替其。雖然葛西手術可恢復膽汁流動且校正由膽道閉鎖引起之許多問題，但手術並不能治癒膽道閉鎖。若葛西手術不成功，則嬰兒通常需要在1至2年內進行肝臟移植。甚至在成功的手術之後，大多數的患有膽道閉鎖的嬰兒在幾年內慢慢發展出肝硬化且需要在成年時進行肝臟移植。葛西手術後可能的併發症包括腹水、細菌性膽管炎、門靜脈高血壓及搔癢。

肝臟移植後膽道閉鎖

【0116】 若閉鎖完成，則肝臟移植係唯一的選項。雖然肝臟移植一般在治療膽道閉鎖上係成功的，但肝臟移植可具有併發症，諸如器官排斥。此外，供體肝臟可能不可用。此外，在一些患者中，肝臟移植在治癒膽道閉鎖上可能不成功。

黃瘤

【0117】 黃瘤係與膽汁鬱積性肝病相關之皮膚病症，其中某些脂肪積聚於皮膚表面下方。膽汁鬱積導致脂質代謝之幾種干擾從而導致血液中形成稱作脂蛋白X之異常脂質顆粒。脂蛋白X係藉由使膽汁脂質從肝臟回流至血液中而形成且未結合至LDL受體以像正常LDL一樣將膽固醇遞送至全身的細胞。脂蛋白X使得肝臟膽固醇產生增加五倍且阻止脂蛋白顆粒由肝臟從血液正常移除。

一般定義

【0118】 除非另有定義，否則本文所使用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬技術的一般技術人員通常所理解相同的含義。

【0119】 如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非上下文清

楚地另作指明，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及「一方法」時包括一或多種方法、及/或本文所描述及/或熟習此項技術者在閱讀本揭示內容後當明瞭之類型之步驟。

【0120】 如本文所用，術語「基線」或「投與前基線」係指在研究開始時收集之資訊或用於與後續資料比較之初始已知值。基線係可測量條件之初始測量值，其在早期時間點採用且用於經時比較以尋找可測量條件之變化。例如，藥物投與前(基線)及藥物投與後患者中之血清膽酸濃度。基線係觀察結果或值，其代表可測量品質之正常或開始水準，用於與代表對干預或環境刺激之反應之值之比較。基線係研究中的參與者接受實驗試劑或干預或陰性對照前的時間「零」。例如，「基線」在一些情況下可指1)剛剛在臨床研究開始之前的可測量量之狀態或2)剛剛在將投與至患者的劑量或組合物從第一劑量或組合物改變為第二劑量或組合物之前之可測量量之狀態。

【0121】 如本文所用，術語「含量」及「濃度」可互換使用。例如，「高血清膽紅素含量」可或者係片语「高血清膽紅素濃度」。

【0122】 如本文所用，術語「標準化」或「正常範圍」指示在對應於健康個體之範圍內之年齡特定值(亦即正常或標準化值)。例如，片語「血清膽紅素濃度在三週內標準化」意指血清膽紅素濃度落入於此項技術中已知的範圍內以對應於三週內健康個體之範圍(亦即在正常範圍內而不是例如升高之範圍)。在各種實施例中，標準化血清膽紅素濃度為約0.1 mg/dL至約1.2 mg/dL。在各種實施例中，標準化血清膽酸濃度為約0 μmol/L至約25 μmol/L。

【0123】 如本文所用，術語「ITCHRO(OBS)」及「ITCHRO」 (或

者「ItchRO(Pt)」)可互換使用，其中限定為ITCHRO(OBS)量表用於測量未滿18歲的兒童中搔癢之嚴重度且ITCHRO量表用於測量至少18歲成人中搔癢之嚴重度。因此，在關於成人患者提及ITCHRO(OBS)量表之情況下，ITCHRO量表係所指示的量表。類似地，每當關於兒童患者提及ITCHRO量表時，ITCHRO(OBS)量表通常係所指示的量表(允許一些年長兒童將其自身分數報告為ITCHRO分數。ITCHRO(OBS)量表在0至4之範圍內及ITCHRO量表在0至10之範圍內。

【0124】 如本文所用，術語「膽酸(bile acid/bile acids)」包括在動物(例如人類)之膽汁中發現的類固醇(及/或其羧酸根陰離子)及其鹽，包括(以非限制性實例說明之)膽酸、膽酸鹽、去氧膽酸、去氧膽酸鹽、豬去氧膽酸、豬去氧膽酸鹽、甘膽酸、甘膽酸鹽、牛膽酸、牛膽酸鹽、鵝去氧膽酸(chenodeoxycholic acid)、熊去氧膽酸、熊二醇、牛磺熊去氧膽酸(tauroursodeoxycholic acid)、甘胺熊去氧膽酸(glycoursodeoxycholic acid)、7-B-甲基膽酸、甲基石膽酸、鵝去氧膽酸鹽(chenodeoxycholate)、石膽酸、石膽酸鹽及類似者。牛膽酸及/或牛膽酸鹽在本文中稱為TCA。對於本文所使用的膽酸之任何參考包括對於膽酸、一種及唯一一種膽酸、一或多種膽酸、或至少一種膽酸之參考。因此，除非另有指示，否則術語「膽酸」、「膽鹽」、「膽酸/鹽」、「膽酸」、「膽鹽」及「膽酸/鹽」在本文中可互換使用。對於本文所使用的膽酸之任何參考包括對於膽酸或其鹽之參考。此外，醫藥上可接受之膽酸酯視需要用作本文所述的「膽酸」，例如結合至胺基酸(例如甘胺酸或牛磺酸)之膽酸/鹽。其他膽酸酯包括(例如)經取代或未經取代之烷基酯、經取代或未經取代之雜烷基酯、經取代或未經取代之芳基酯、經取代或未經取代之雜

芳基酯或類似者。例如，術語「膽酸」包括分別與甘胺酸或牛磺酸結合之膽酸：甘膽酸酯及牛磺膽酸酯(及其鹽)。對於本文所述的膽酸之任何參考包括對於天然或合成製備的相同化合物之參考。此外，應理解，對於本文所使用的組分(膽酸或其他方式)之任何單數參考包括對於一種及唯一一種、一或多種、或至少一種此類組分之參考。相似地，除非另外註明，否則對於本文所使用的組分之任何複數參考包括對於一種及唯一一種、一或多種、或至少一種此類組分之參考。

【0125】 術語「受試者(subject)」、「患者(patient)」、「參與者(participant)」或「個體(individual)」在本文中可互換使用且係指例如罹患本文所述的病症之哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別的任何成員：人類、非人類的靈長類動物(諸如黑猩猩)、及其他猿及猴物種；農場動物，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠、及類似者。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥類、魚類及類似者。在本文所提供的方法及組合物之一個實施例中，該哺乳動物係人類。

【0126】 如本文所用，術語「約」包括在所述值的10%以內的任何值。

【0127】 如本文所用，術語「組合物」包括組合物及如本文所述的方法中投與的組合物之揭示內容。此外，在一些實施例中，本發明之組合物係或包含「調配物」(即一種如本文所述的口服劑型或直腸劑型)。

【0128】 如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」及其他語法等效物包括減輕、抑制或減少症狀、減少或抑制疾病或病症症狀之嚴重度、減少疾病或病症症狀之發病率、減少或抑制疾病或病症症狀之復

發、延遲疾病或病症症狀之發作、延遲疾病或病症症狀之復發、緩和或改善疾病或病症症狀、改善症狀之根本病因、抑制疾病或病症，例如遏制疾病或病症之發展、緩解疾病或病症、引起疾病或病症之消退、緩解由疾病或病症引起之病症、或阻止疾病或病症之症狀。該等術語進一步包括達成治療益處。治療益處意指消除或改善所治療的基礎疾患、及/或消除或改善與基礎疾患相關之生理症狀中之一者或多者使得在患者中觀察到改良。

【0129】 如本文所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指所投與的至少一種試劑(例如治療活性劑)之足夠量，其達成受試者或個體中期望結果，例如以在某種程度上緩解所治療疾病或病症之一或多種症狀。在某些情況下，結果係減少及/或緩解疾病之徵兆、症狀或病因、或生物系統之任何其他期望改變。在某些情況下，用於治療用途之「有效量」係包含如本文所述的試劑之組合物之提供疾病之臨床顯著減少所需之量。在任何個別情況下，使用任何適宜技術諸如劑量遞增研究來確定適宜「有效」量。在一些實施例中，IBAT抑制劑之「治療有效量」或「有效量」係指IBAT抑制劑之治療受試者或個體中膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之足夠量。

【0130】如本文所用，術語「投與(administer/administering/administration)」及類似者係指可用於實現將試劑或組合物遞送至生物作用之所需部位之方法。此等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內、血管內或輸注)、局部及直腸投與。視需要與本文所述的試劑及方法一起使用的投與技術參見來源例如Goodman及Gilman，The Pharmacological Basis of Therapeutics，最新版；Pergamon；及

Remington，Pharmaceutical Sciences (最新版)，Mack Publishing Co.，Easton，Pa，其等均出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，本文所述的試劑及組合物經口投與。

【0131】 術語「IBAT抑制劑」係指抑制迴腸膽酸轉運或任何恢復性膽鹽轉運之化合物。術語「ASBT抑制劑」係指抑制迴腸膽酸轉運或任何恢復性膽鹽轉運之化合物。術語頂端鈉依賴型膽汁轉運蛋白(ASBT)可與術語迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)互換使用。

【0132】 與本發明之組合物結合使用的片語「醫藥上可接受」係指生理上耐受且通常在投與至哺乳動物(例如人類)時不會產生不利反應之此類組合物之分子實體及其他成分。較佳地，如本文所用，術語「醫藥上可接受」意指由聯邦或州政府監管機構批準或列於美國藥典或用於哺乳動物，且更特別是人類中之其他公認藥典中。

【0133】 在各種實施例中，本文所述的醫藥上可接受之鹽包括(以非限制性實例說明之)硝酸鹽、氯化物、溴化物、磷酸鹽、硫酸鹽、乙酸鹽、六氟磷酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、次水楊酸鹽(subsalicylate)、馬來酸鹽、月桂酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、氨苳磺酸鹽(amsonate)、雙羥萘酸鹽(pamoate)、對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。此外，醫藥上可接受之鹽包括(以非限制性實例說明之)鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂)、鹼金屬鹽(例如鈉依賴型或鉀)、銨鹽及類似者。

【0134】 如本文所用，術語「禁食狀態」定義為其中個體已完全消化且吸收最後一餐，且個體的胰島素含量處於低或基線水準之狀態。在一些實施例中，禁食狀態定義為18歲或以上的個體不消耗任何食物至少4小

時之狀態。在一些實施例中，禁食狀態定義為兒童個體不消耗任何食物至少2小時之狀態。在一些實施例中，禁食狀態定義為餐前約30分鐘之狀態。

【0135】 如本文所用，禁食患者定義為尚未吃過任何食物的患者，亦即，在投與IBAT抑制劑前至少4小時(對於18歲或以上的個體)或在投與IBAT抑制劑前至少2小時(對於兒童個體)及在投與IBAT抑制劑後至少30分鐘已禁食抑制劑。該IBAT抑制劑視需要在禁食期期間與水投與，且可隨意允許水。

膽酸

【0136】 膽汁含有水、電解質及許多有機分子，包括膽酸、膽固醇、磷脂及膽紅素。膽汁從肝臟分泌且儲存在膽囊中，且於膽囊收縮時，由於脂肪膳食之攝入，膽汁通過膽管進入腸中。膽酸/鹽對於小腸中脂肪及脂溶性維生素之消化及吸收而言很關鍵。成年人類每天產生400至800 mL膽汁。膽汁之分泌可視為在兩個階段中產生。最初，肝細胞分泌膽汁進入小管中，其從該小管流入膽管中且此種肝膽汁含有大量之膽酸、膽固醇及其他有機分子。然後，隨著膽汁流過膽管，其藉由添加來自導管上皮細胞之水狀富含碳酸氫酯之分泌物來修飾。膽汁在膽囊中儲存期間經濃縮，通常係五倍。

【0137】 在空腹期間，膽汁之流量最低，且其大部分被轉入膽囊中以進行濃縮。當來自攝入膳食之食糜(chyme)進入小腸時，酸及部分消化的脂肪及蛋白質刺激膽囊收縮素及分泌素之分泌，其二者對於膽汁之分泌及流動而言均很重要。膽囊收縮素(膽囊 = 膽囊及激肽 = 移動)係刺激膽囊及總膽管之收縮，導致將膽汁遞送至腸中之激素。膽囊收縮素之釋放之

最有效刺激係十二指腸中存在脂肪。分泌素係應對十二指腸中之酸而分泌之激素，且其模擬膽管細胞分泌碳酸氫酯及水，此擴增膽汁體積且增加其流出進入腸中。

【0138】 膽酸/鹽係膽固醇之衍生物。將作為膳食之一部分攝入或衍生自肝合成之膽固醇在肝細胞中轉化成膽酸/鹽。此類膽酸/鹽之實例包括膽酸及鵝去氧膽酸，其然後結合至胺基酸(諸如甘胺酸或牛磺酸)以產生活性地分泌至小管(cannaliculi)中之結合形式。人類中最豐富之膽鹽係膽酸鹽及去氧膽酸鹽，且其通常與甘胺酸或牛磺酸結合以分別產生甘膽酸酯或牛磺膽酸酯。

【0139】 游離膽固醇幾乎不溶於水性溶液中，然而，在膽汁中，其因膽酸/鹽及脂質之存在而變成可溶性。膽酸/鹽之肝合成佔人體膽固醇分解的大部分。在人類中，每天約500 mg膽固醇轉化為膽酸/鹽且在膽汁中消除。因此，分泌進入膽汁中係用於消除膽固醇之主要途徑。每天大量之膽酸/鹽分泌進入腸中，但僅相對少量從人體損失。此係因為將遞送至十二指腸之約95%之膽酸/鹽藉由稱為「腸肝再循環」之過程被吸收回至迴腸內的血液中。

【0140】 來自迴腸之靜脈血直接進入門靜脈中，且因此穿過肝臟之竇。肝細胞極有效地從竇狀血液提取膽酸/鹽，且很少逸出健康肝臟進入全身性循環中。然後將膽酸/鹽輸送穿過肝細胞以再分泌至小管中。此種腸肝再循環之淨效應係在單個消化期期間將每個膽鹽分子再使用約20次(經常是兩次或三次)。膽汁生物合成代表膽固醇之主要代謝命運，佔平均成人在代謝過程中消耗的約800 mg/天之膽固醇的一半以上。相比之下，類固醇激素生物合成每天僅消耗約50 mg之膽固醇。每天需要遠超過400

mg之膽鹽且分泌至腸中，且此係藉由再循環膽鹽來達成。分泌至小腸之上部區域中之大部分膽鹽連同其在小腸之下端乳化之膳食脂質一起被吸收。將其從膳食脂質分離且返送至肝臟以進行再使用。因此，再循環使得每天分泌20至30 g膽鹽進入小腸中。

【0141】 膽酸/鹽係兩性，其中膽固醇衍生部分同時含有疏水性(脂溶性)及極性(親水性)部分而胺基酸結合物一般係極性且親水性。此種兩性性質使得膽酸/鹽進行兩種重要功能：脂質聚集體之乳化及脂質在水性環境中之溶解及輸送。膽酸/鹽對膳食脂肪之顆粒具有清潔劑作用，此導致脂肪球分解或被乳化。乳化很重要，因為其大大增加可藉由無法進入脂質液滴內部的脂酶消化的脂肪之表面積。此外，膽酸/鹽係脂質載體且能夠藉由形成膠束來溶解許多脂質且對於脂溶性維生素之輸送及吸收而言至關重要。

【0142】 如本文所用，術語「非全身性」或「最低吸收」係指所投與化合物之低全身性生物利用度及/或吸收。在一些實施例中，非全身性化合物係實質上不被全身性地吸收之化合物。在一些實施例中，本文所述的IBAT抑制劑組合物遞送IBAT抑制劑至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如IBAT抑制劑之實質部分未被全身性地吸收)。在一些實施例中，非全身性化合物之全身性吸收係所投與劑量(重量%或莫耳%)之<0.1%、<0.3%、<0.5%、<0.6%、<0.7%、<0.8%、<0.9%、<1%、<1.5%、<2%、<3%或<5%。在一些實施例中，非全身性化合物之全身吸收係所投與劑量之<10%。在一些實施例中，非全身性化合物之全身吸收係所投與劑量之<15%。在一些實施例中，非全身性化合物之全身吸收係所投與劑量之<25%。在一些實施例中，非全身性化合物之全身吸收係所

投與劑量之<30%。在一種替代方法中，非全身性IBAT抑制劑係具有相對於全身性IBAT抑制劑(例如化合物100A、100C)之全身性生物利用度更低之全身性生物利用度之化合物抑制劑。在一些實施例中，本文所述的非全身性IBAT抑制劑之生物利用度係全身性IBAT抑制劑(例如馬拉裡西巴特或伏裡西巴特)之生物利用度之<30%、<40%、<50%、<60%或<70%。

【0143】 在另一種替代方法中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<10%的所投與劑量之IBAT抑制劑。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<20%的所投與劑量之IBAT抑制劑。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<30%的所投與劑量之IBAT抑制劑。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<40%的所投與劑量之IBAT抑制劑。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<50%的所投與劑量之IBAT抑制劑。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<60%的所投與劑量之IBAT抑制劑。在一些實施例中，本文所述的組合物經調配以全身性地遞送<70%的所投與劑量之IBAT抑制劑。在一些實施例中，全身性吸收係以任何適宜方式測定，包括總循環量、投與後清除的量或類似者。

無事件存活期(EFS)

【0144】 在本發明方法之各種實施例中，向個體投與IBAT抑制劑增加無事件存活期(EFS)。在某些實施例中，IBAT抑制劑之投與藉由減少下列中之一者或多者來增加個體之無事件存活期(EFS)：

a)總膽紅素(TB)；b)總血清膽酸(sBA)、及c)瘙癢分數，經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【0145】 在某些實施例中，EFS包括不存在肝代償機能減退、膽道

分流術、肝臟移植或死亡中之一者或多者之存活期。在某些實施例中，肝代償機能減退包括靜脈曲張性出血及/或需要治療之腹水。

【0146】 在某些實施例中，本揭示內容提供藉由預測無事件存活期(EFS)來提供有需要個體中對用於治療膽汁鬱積性肝病之IBAT抑制劑療法之反應之預測方法，該方法包括獲得總膽紅素(TB)資料、總血清膽酸(sBA)資料、瘙癢減少資料及個體在開始以IBAT抑制劑治療時的年齡中之一者或多者，及使用針對個體所獲得的資料以預測EFS。

【0147】 在某些實施例中，當TB小於約6.5 mg/dL時，預測EFS。在某些實施例中，當TB為約6 mg/dL時，預測EFS。在某些實施例中，當TB小於約5 mg/dL時，預測EFS。在某些實施例中，當TB小於約4 mg/dL時，預測EFS。在某些實施例中，當TB小於約3 mg/dL時，預測EFS。在某些實施例中，當TB小於約2 mg/dL時，預測EFS。在某些實施例中，當TB小於約1 mg/ml時，預測EFS。在某些實施例中，當TB小於約0.1 mg/ml時，預測EFS。

【0148】 在某些實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約200 μmol/L時，預測EFS。在某些實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約150 μmol/L時，預測EFS。在某些實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約100 μmol/L時，預測EFS。在某些實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約50 μmol/L時，預測EFS。在某些實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約20 μmol/L時，預測EFS。在某些實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約10 μmol/L時，預測EFS。在某些實施例中，當以IBAT抑制劑治療後之sBA含量小於約5 μmol/L時，預測EFS。

【0149】在某些實施例中，在開始該IBAT抑制劑治療後18週測定該sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後24週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約100週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約150週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約200週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約250週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約300週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約300週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約350週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約400週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約450週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約500週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約18週至約500週測定sBA含量。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約48週至約500週測定sBA含量。

【0150】在某些實施例中，與首次投與IBAT抑制劑之時的瘙癢相比，當在以IBAT抑制劑治療之後瘙癢減少多於約1分時，預測EFS，其中該瘙癢係經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【0151】在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後18週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後24週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後48週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約100週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約150週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑

制劑治療後約200週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約250週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約300週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約300週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約350週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約400週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約450週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約500週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約18週至約500週測定瘙癢。在某些實施例中，在開始IBAT抑制劑治療後約48週至約500週測定瘙癢。

【0152】 在某些實施例中，當個體在開始治療之時的年齡等於或高於約36個月時，預測EFS。

與健康有關的生活品質(HRQoL)

【0153】 在本發明方法之各種實施例中，向個體投與IBAT抑制劑導致改良之與健康有關的生活品質(HRQoL)。

【0154】 在某些實施例中，該HRQoL係藉由使用癢報告結果(ItchRO)、兒童生活品質量表通用核心(PedsQL)、家庭影響(FI)及多維度疲勞(MF)量表分數來確定。

【0155】 在某些實施例中，該ItchRO量表分數在0 (其中0 = 無)至4 (其中4 = 極嚴重)之範圍內。在某些實施例中，臨床上有意義之瘙癢反應定義為自基線至治療之第48週之ItchRO之≥1分減少。

【0156】 在某些實施例中，該PedsQL量表分數在0至100之範圍內，其中100 = 最佳生活品質。

IBAT抑制劑

【0157】在本發明方法之各種實施例中，向個體投與IBAT抑制劑。IBAT抑制劑(ASBT抑制劑)減少或抑制遠端胃腸(GI)道(包括遠端迴腸、結腸及/或直腸)中之膽酸循環。迴腸膽酸轉運之抑制中斷膽酸之腸肝循環且導致更多膽酸排泄於糞便中，從而導致全身性地降低膽酸之含量，由此減少膽酸介導之肝損壞及相關效應及併發症。在某些實施例中，該等IBAT抑制劑係經全身性吸收。在某些實施例中，該等IBAT抑制劑非經全身性吸收。在一些實施例中，本文所述的IBAT抑制劑經修飾或經取代為非全身性。

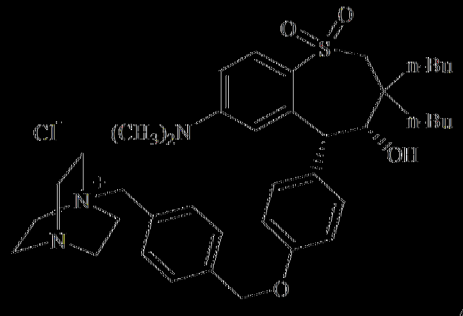
【0158】在某些實施例中，本文所述的化合物具有一或多個對掌性中心。因此，本文設想所有立體異構體。在各種實施例中，本文所述的化合物係以光學活性或外消旋形式存在。應理解，本發明之化合物包括外消旋、光學活性、區域異構及立體異構形式或其組合，其具有治療上有用之本文所述的特性。以任何適宜方式來達成光學活性形式之製備，包括(以非限制性實例說明之)藉由通過再結晶技術來解析外消旋形式、藉由從光學活性起始材料合成、藉由對掌性合成、或藉由使用對掌性固定相之層析分離。在一些實施例中，一或多種異構體之混合物用作本文所述的治療化合物。在某些實施例中，本文所述的化合物具有一或多個對掌性中心。藉由任何手段來製備此等化合物，包括對映異構體及/或非對映異構體之混合物之對映立體選擇性合成及/或分離。化合物及其異構體之解析係藉由任何手段達成，包括(以非限制性實例說明之)化學製程、酵素製程、分級結晶、蒸餾、層析及類似者。

【0159】在一些實施例中，該IBAT抑制劑係



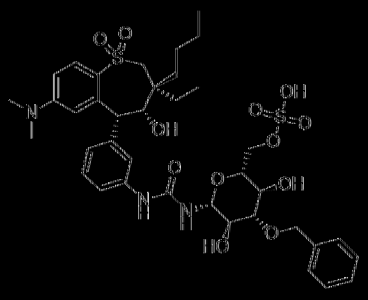
(馬拉維西巴特)。

[0160] 在一典型實施例中，該IBAT抑制劑係



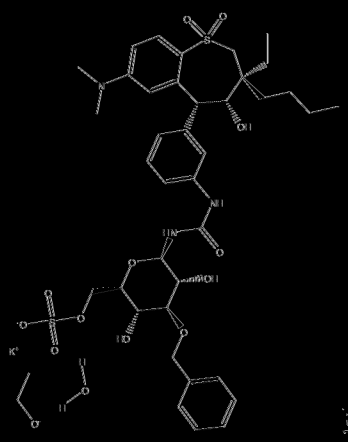
(氯馬拉維西巴特、LUM-001、SHP625、氯馬西巴特(lopixibat chloride))或其替代性醫藥上可接受之鹽。

[0161] 在一典型實施例中，該IBAT抑制劑係

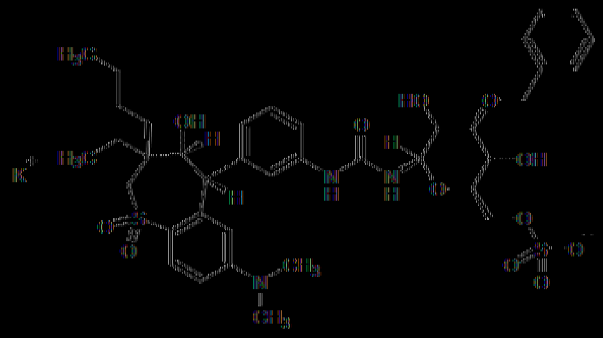


(伏維西巴特，(2R,3R,4S,5R,6R)-4-下氧基-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-丁基-7-二甲基胺基-3-乙基-4-羥基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]硫庚因(thiepin)-5-基)-苯基]-脲基}-3,5-二羥基-四氫-哌喃-2-基甲基)硫酸氫酯)或其醫藥上可接受之鹽。

[0162] 在一典型實施例中，該IBAT抑制劑係



或



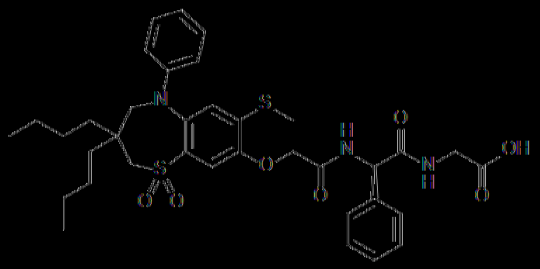
(CUM-002；SHP626；SAR548304；伏祖西巴特鉀)或其替代性醫藥上可接受之鹽。

[0163] 在各種實施例中，該IBAT抑制劑係



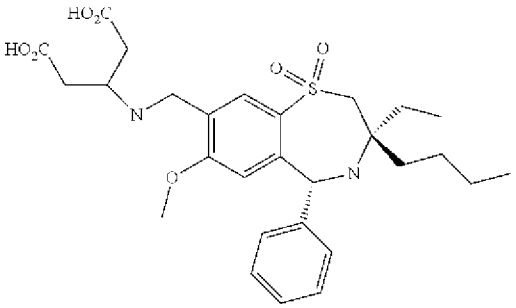
(奧德西巴特(odevixibat)；AZD8294；WHO10706；AR-H064974；SCHEMBL946468；A4250；1,1-二側氧基-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基硫代-8-(N-{(R)-a-[N-((S)-1-羧基丙基)胺甲醯基]-4-羥基苄基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呯)或其醫藥上可接受之鹽。

[0164] 在一些實施例中，該IBAT抑制劑係



(依洛西巴特(elobixibat)；2-[[(2R)-2-[[2-[(3,3-二丁基-7-甲基硫基-1,1-二側氧基-5-苯基-2,4-二氫-1λ6,5-苯并噻氮呯-8-基)氧基]乙醯基]胺基]-2-苯基乙醯基]胺基]乙酸)或其醫藥上可

接受之鹽。

【0165】在一些實施例中，該IBAT抑制劑係(GSK2330672；利奈西巴特(linerixibat)；3-((((3R,5R)-3-丁基-3-乙基-7-(甲基氧基)-1,1-二氧基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噻氮呼-8-基)甲基)胺基)戊二酸)或其醫藥上可接受之鹽。

【0166】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之IBAT抑制劑係馬拉裡西巴特(例如以氯馬拉裡西巴特的形式)、伏裡西巴特(例如以伏裡西巴特鉀的形式)或奧德西巴特(A4250)或其醫藥上可接受之鹽。

【0167】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之IBAT抑制劑係馬拉裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0168】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之IBAT抑制劑係伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0169】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之IBAT抑制劑係奧德西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0170】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之IBAT抑制劑係依洛西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0171】在一些實施例中，用於本發明之方法或組合物中之IBAT抑制劑係GSK2330672或其醫藥上可接受之鹽。

【0172】在一些實施例中，該IBAT抑制劑可包括不同IBAT抑制劑之混合物；例如，該IBAT抑制劑可為包含馬拉裡西巴特、伏裡西巴特、

奧德西巴特、GSK2330672、依洛西巴特或其各種組合之組合物。

用於治療膽汁鬱積及最小化胃腸道不良效應之方法

【0173】 本文提供一種用於治療患有肝病之個體中之膽汁鬱積之方法，其中該治療增加該個體之無事件存活期(EFS)。該方法包括對需要治療的個體投與頂端鈉依賴型膽酸轉運蛋白抑制劑(IBAT抑制劑)。該IBAT抑制劑係馬拉裡西巴特或伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。該IBAT抑制劑係以約100 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之量投與。

【0174】 本文提供一種治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之迴腸膽酸轉運蛋白抑制劑(IBAT抑制劑)，其中該治療導致1)增加之無事件存活期(EFS)及2)提高之與健康有關的生活品質(HRQoL)中之一者或多者。

【0175】 本文提供一種治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑，其中該治療藉由減少下列中之一者或多者來增加個體之無事件存活期(EFS)：

a)總膽紅素(TB)；

b)總血清膽酸(sBA)，及

c)瘙癢分數，經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【0176】 本文提供一種治療有需要兒童個體中之阿拉吉歐症候群之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之馬拉裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與增加在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期(EFS)。

【0177】 本文提供一種藉由預測無事件存活期(EFS)來提供有需要

個體中對用於治療膽汁鬱積性肝病之IBAT抑制劑療法之反應之預測方法，該方法包括獲得總膽紅素(TB)資料、總血清膽酸(sBA)資料、瘙癢減少資料及個體在開始以IBAT抑制劑治療時的年齡中之一者或多者，及使用針對個體所獲得的資料以預測EFS。

【0178】 本文提供一種藉由預測在首次給藥馬拉裡西巴特後6年之無事件存活期(EFS)來提供於有需要個體中對用於治療阿拉吉歐症候群之馬拉裡西巴特療法之反應之預測方法，該方法包括：獲得總膽紅素(TB)資料、總血清膽酸(sBA)資料、瘙癢減少資料及個體在開始以IBAT抑制劑治療時的年齡，及使用針對該個體所獲得的資料以預測該EFS。

【0179】 本文提供一種用於治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括在攝入食物之前向個體投與治療有效量之IBAT抑制劑，其中該個體經歷與IBAT抑制劑之投與相關之一或多種副作用之頻率及/或嚴重度之降低，且其中該治療增加個體之無事件存活期(EFS)。該方法包括在攝入食物之前向需要治療的個體投與IBAT抑制劑。在某些實施例中，該IBAT抑制劑係馬拉裡西巴特或伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。該IBAT抑制劑係以約100 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之量投與。

【0180】 在某些實施例中，該IBAT抑制劑係在禁食狀態下向個體投與。在某些實施例中，該IBAT抑制劑係在攝入食物之前少於約1分鐘、少於約5分鐘、少於約10分鐘、少於約15分鐘、少於約20分鐘、少於約30分鐘或少於約60分鐘投與。在某些實施例中，該IBAT抑制劑係在攝入食物之前隨即投與。

【0181】 在各種實施例中，該肝病係膽汁鬱積性肝病。在一些實施例中，該肝病係PFIC、ALGS、PSC、膽道閉鎖、妊娠肝內膽汁鬱積、

PBC、上述任何膽汁鬱積性肝病或其各種組合。

【0182】 在某些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、PFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型、阿拉吉歐症候群、杜賓-強森二氏症候群、膽道閉鎖、葛西術後膽道閉鎖、肝臟移植後膽道閉鎖、肝臟移植後膽汁鬱積、肝臟移植後相關肝病、腸衰竭相關肝病、膽酸介導之肝損傷、兒童原發性硬化性膽管炎、MRP2缺陷症候群、新生兒硬化性膽管炎、兒童阻塞性膽汁鬱積、兒童非阻塞性膽汁鬱積、兒童肝外膽汁鬱積、兒童肝內膽汁鬱積、兒童原發性肝內膽汁鬱積、兒童繼發性肝內膽汁鬱積、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、BRIP 1型、BRIC 2型、BRIC 3型、全靜脈營養相關膽汁鬱積、副腫瘤性膽汁鬱積、斯托弗症候群、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、或膽結石病。在一些實施例中，該膽汁鬱積性肝病係兒童形式之肝病。在一些實施例中，該個體患有娠膽肝內膽汁鬱積(ICP)。

【0183】 在某些實施例中，膽汁鬱積性肝病之特徵係一或多種選自以下之症狀：黃疸、瘙癢、肝硬化、高膽血症、新生兒呼吸性窘迫症候群、肺炎、膽酸之血清濃度增加、膽酸之肝臟濃度增加、膽紅素之血清濃度增加、肝細胞損傷、肝疤痕化、肝臟衰竭、肝腫大、黃瘤、吸收不良、脾腫大、腹瀉、胰臟炎、肝細胞壞死、巨細胞形成、肝細胞癌、胃腸出血、門靜脈高血壓、聽力損失、疲勞、食慾減退、厭食、異常氣味、小便黃赤、輕便、脂肪痢、成長不良及/或腎衰竭。

【0184】 在各種實施例中，該肝病係PFIC 2且該個體具有*ABCB11*基因之非截短突變。在各種實施例中，*ABCB11*基因之非截短突變係錯義突變。在各種實施例中，該錯義突變可選自列於Byrne等人，「Missense

Mutations and Single Nucleotide Polymorphisms in *ABCB11* Impair Bile Salt Export Pump Processing and Function or Disrupt Pre-Messanger RNA Splicing」，*Hepatology*，49:553-567 (2009)中之其等突變之一，該案係出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

【0185】在各種實施例中，該個體患有與BSEP缺乏相關之病症、由BSEP缺乏引起之病症或部分由BSEP缺乏引起之病症。在某些實施例中，與BSEP缺乏相關之病症、由BSEP缺乏引起之病症或部分由BSEP缺乏引起之病症係新生兒肝炎、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、PFIC 2、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、妊娠肝內膽汁鬱積(ICP)、藥物誘導之膽汁鬱積、口服避孕藥誘導之膽汁鬱積、膽道閉鎖或其組合。

【0186】在各種實施例中，該患者係年齡0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18歲以下的兒童患者。在某些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒、幼兒、學齡前兒童(preschooler)、學齡期兒童(school-age child)、青春期前兒童(pre-pubescent child)、青春期後兒童(post-pubescent child)、青少年或18歲以下的青少年)。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒、幼兒、學齡前兒童或學齡期兒童。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒、幼兒或學齡前兒童。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒、嬰兒或幼兒。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒、早產新生兒或嬰兒。在一些實施例中，該兒童個體係新生兒。在一些實施例中，該兒童個體係嬰兒。在一些實施例中，該兒童個體係幼兒。在各種實施例中，該兒童患者患有PFIC 2、PFIC 1或ALGS。在一些

實施例中，該患者係年滿18、20、30、40、50、60或70歲的成人。在一些患者中，該成人患者患有PSC。在一些患者中，該成人患者患有PBC。在一些患者中，該成人患者具有ICP。在一些實施例中，該兒童患者患有導致低於正常生長、身高或體重之任何兒童膽汁鬱積性病症。

【0187】 在某些實施例中，本發明之方法包括治療有效量之IBAT抑制劑之非全身性投與。在某些實施例中，該等方法包括使有需要的個體之胃腸道(包括遠端迴腸及/或結腸及/或直腸)與IBAT抑制劑接觸。在各種實施例中，本發明之方法導致腸內膽酸之減少、或對由膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病引起的肝細胞或腸結構之損壞之減少。

【0188】 在各種實施例中，本發明之方法包括將治療有效量之本文所述的任何IBAT抑制劑遞送至個體的迴腸或結腸。

【0189】 在各種實施例中，本發明之方法包括減少膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病對肝細胞或腸道結構或細胞之損壞，包括投與治療有效量之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本發明之方法包括透過向有需要個體投與治療有效量之IBAT抑制劑來減少腸內膽酸/膽鹽。

【0190】 在一些實施例中，本發明之方法可在向個體投與任何本文所述化合物後抑制膽鹽循環。在一些實施例中，本文所述的IBAT抑制劑係在投與後被全身性吸收。在一些實施例中，本文所述的IBAT抑制劑不被全身性吸收。在一些實施例中，本文中IBAT抑制劑係向個體經口投與。在一些實施例中，本文所述的IBAT抑制劑係遞送及/或釋放於個體的遠端迴腸中。

【0191】 在各種實施例中，使個體的遠端迴腸與IBAT抑制劑(例如任何本文所述的IBAT抑制劑)接觸抑制膽酸再吸收且增加遠端迴腸及/或

結腸及/或直腸中L細胞附近膽酸/鹽之濃度，由此減少腸內膽酸、降低血清及/或肝膽酸含量、減少整體血清膽酸負載、及/或減少由膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病引起的對迴腸結構之損壞。在不受限於任何特定理論下，降低血清及/或肝膽酸含量改善高膽血症及/或膽汁鬱積性疾病。

【0192】 本文所述的化合物之投與可以任何適宜方式來達成，包括(以非限制性實例說明之)藉由口腔、腸道、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、口頰、局部、直腸或經皮投與途徑。本文所述的任何化合物或組合物可以適合於治療新生兒或嬰兒之方法或調配物之方法來投與。本文所述的任何化合物或組合物可以口服調配物(例如固體或液體)投與以治療新生兒或嬰兒。本文所述的任何化合物或組合物可在攝入食物之前與食物一起或在攝入食物之後投與。

【0193】 在某些實施例中，投與本文所述的化合物或包含本文所述的化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分阻止疾病或病症之症狀之量向已經罹患疾病或病症的個體投與。在各種情況下，有效用於此用途之量取決於疾病或病症之嚴重度及病程、既往療法、個體的健康狀態、體重、及對藥物之反應、及主治醫師的判斷。

【0194】 在預防應用中，可向易罹患特定疾病、疾患或病症或另外處於特定疾病、疾患或病症風險中之個體投與本文所述的化合物或含有本文所述的化合物之組合物。在此用途之某些實施例中，所投與的化合物之精確量取決於個體的健康狀態、體重及類似者。此外，在一些情況下，當本文所述的化合物或組合物係向個體投與時，用於此用途之有效量取決於疾病、疾患或病症之嚴重度及病程、既往療法、個體的健康狀態及對藥物

之反應、及主治醫師的判斷。

【0195】 在本發明方法之某些實施例中，其中在投與所選劑量之本文所述的化合物或組合物後，個體的病症在醫生判斷下沒有改良，本文所述的化合物或組合物之投與視需要經常性地投與，亦即一段較長時間(包括整個個體壽命)以便改善或另外控制或限制個體的病症、疾患或病症之症狀。

【0196】 在本發明方法之某些實施例中，所給藥劑之有效量根據許多因素中的一種或多種諸如特定化合物、疾病或病症及其嚴重度、需要治療的個體或宿主之一致性(例如體重)而改變，且根據圍繞於該病例之特定情況(包括(例如)所投與的特定試劑、投與途徑、所治療的病症及所治療的個體或宿主)來確定。在一些實施例中，所投與的劑量包括彼等高至最大可耐受劑量者。在一些實施例中，所投與的劑量包括彼等高至新生兒或嬰兒之最大可耐受劑量者。

【0197】 在本發明方法之各種實施例中，以單次劑量或同時(或在一段短時間內)或以適宜間隔(例如以每天兩個、三個、四個或更多個子劑量)投與的多次劑量方便地呈現期望劑量。在各種實施例中，IBAT抑制劑之單次劑量係每6小時、每12小時、每24小時、每48小時、每72小時、每96小時、每5天、每6天或每週投與一次。在一些實施例中，IBAT抑制劑之總單次劑量在下文所述的範圍內。

【0198】 在本發明方法之各種實施例中，在其中患者的狀態確實改良之情況下，根據醫生的判斷，視需要連續給藥IBAT抑制劑；或者，所投與藥物之劑量暫時減少或暫時暫停一段特定時間(亦即「藥物假期」)。藥物假期之長度視需要在2天至1年之間變化，包括(僅舉例而言) 2天、3

天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間的劑量減少包括原劑量的10%至100%，包括(僅舉例而言)原劑量的10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施例中，IBAT抑制劑之總單次劑量在下文所述的範圍內。

【0199】 一旦發生患者的病症之改良，必要時投與維持劑量。隨後，投與之劑量或頻率或二者依症狀降低至保留改良之疾病、疾患或病症之程度。在一些實施例中，患者在症狀之任何復發時需要長期間歇性治療。

【0200】 在某些情況下，存在許多關於個別治療方案之變數，且與此等推薦值之大量偏移被視為在本文所述的範疇內。本文所述的劑量視需要根據許多變數(諸如(以非限制性實例說明之)所使用的化合物之活性、待治療的疾病或病症、投與模式、個別個體之需求、所治療的疾病或病症之嚴重度及從業人員的判斷)而改變。

【0201】 此類治療方案之毒性及治療功效視需要藉由在細胞培養物或實驗動物中之醫藥程序來測定，包括(但不限於)測定LD_{50} (使群體的50%致死之劑量)及ED_{50} (在群體的50%中治療有效之劑量)。毒性及治療效應之間的劑量比率係治療指數且其可表示為LD_{50}與ED_{50}間之比率。以展現高治療指數之化合物為較佳。在某些實施例中，將從細胞培養檢定及動物研究獲得之資料用於調配用於人類中之劑量範圍。在特定實施例中，本文所述的化合物之劑量位於包括ED_{50}且毒性最小之循環濃度範圍內。該

劑量視需要在此範圍內改變，取決於所使用的劑型及所使用的投與途徑。

【0202】 在某些實施例中，所使用或所投與的組合物包含吸收抑制劑、載劑、及膽固醇吸收抑制劑、腸內分泌肽、肽酶抑制劑、擴散劑(spreading agent)及潤濕劑中之一者或多者。

【0203】 在本發明方法之一些實施例中，用於製備口服劑型或經口投與之組合物包含吸收抑制劑、口服適宜載劑、可選膽固醇吸收抑制劑、可選腸內分泌肽、可選肽酶抑制劑、可選擴散劑及可選潤濕劑。在某些實施例中，經口投與之組合物喚起肛門直腸反應。在特定實施例中，肛門直腸反應係結腸及/或直腸(例如，在L細胞中，結腸、迴腸、直腸或其組合之上皮層)中之細胞分泌一或多種腸內分泌肽之增加。在一些實施例中，該肛門直腸反應持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時。在其他實施例中，該肛門直腸反應持續一段介於24小時與48小時之時間，而在其他實施例中，該肛門直腸反應持續一段長於48小時之時間。

劑量

【0204】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑係馬拉裡西巴特或伏裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽。

【0205】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑係在攝入食物之前向個體投與。

【0206】 在各種實施例中， IBAT抑制劑投與至患者之功效及安全性係藉由測定7α-羥基-4-膽甾烯-3-酮(7αC4)之血清含量、sBA濃度、7αC4與sBA之比率(7αC4:sBA)、血清共軛膽紅素濃度、血清自分泌運動因子(autotaxin)濃度、血清膽紅素濃度、血清總膽固醇濃度、血清LDL-C

濃度、血清ALT濃度、血清AST濃度或其組合來監測。在各種實施例中，IBAT抑制劑投與之功效係藉由監測觀察者報告的癢報告結果(ITCHRO(OBS))分數、HRQoL (例如PedsQL)分數、CSS分數、黃瘤分數、身高Z分數、體重Z分數或其各種組合來測定。在各種實施例中，該方法包括監測7α-羥基-4-膽甾烯-3-酮(7αC4)之血清含量、sBA濃度、7αC4與sBA之比率(7αC4:sBA)、血清結合膽紅素濃度、血清總膽固醇濃度、血清LDL-C濃度、血清自分泌運動因子濃度、血清膽紅素濃度、血清ALT濃度、血清AST濃度或其組合。在各種實施例中，該方法包括監測觀察者報告的癢報告結果(ITCHRO(OBS))分數、體重Z分數、HRQoL (例如PedsQL)分數、黃瘤分數、CSS分數、身高Z分數或其各種組合。

【0207】在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約或至少約0.5 μg/kg、1 μg/kg、2 μg/kg、3 μg/kg、4 μg/kg、5 μg/kg、6 μg/kg、7 μg/kg、8 μg/kg、9 μg/kg、10 μg/kg、15 μg/kg、20 μg/kg、25 μg/kg、30 μg/kg、35 μg/kg、40 μg/kg、45 μg/kg、50 μg/kg、55 μg/kg、60 μg/kg、65 μg/kg、70 μg/kg、75 μg/kg、80 μg/kg、85 μg/kg、90 μg/kg、100 μg/kg、140 μg/kg、150 μg/kg、200 μg/kg、240 μg/kg、250 μg/kg、280 μg/kg、300 μg/kg、360 μg/kg、380 μg/kg、400 μg/kg、500 μg/kg、560 μg/kg、600 μg/kg、700 μg/kg、800 μg/kg、880 μg/kg、900 μg/kg、1,000 μg/kg、1,100 μg/kg、1,200 μg/kg、1,300 μg/kg、1,400 μg/kg、1500 μg/kg、1,600 μg/kg、1,700 μg/kg、1,800 μg/kg、1,900 μg/kg或2,000 μg/kg之劑量投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以不超過約1 μg/kg、2 μg/kg、3 μg/kg、4 μg/kg、5 μg/kg、6 μg/kg、7 μg/kg、8 μg/kg、9 μg/kg、10 μg/kg、15 μg/kg、20

μg/kg、25 μg/kg、30 μg/kg、35 μg/kg、40 μg/kg、45 μg/kg、50 μg/kg、55 μg/kg、60 μg/kg、65 μg/kg、70 μg/kg、75 μg/kg、80 μg/kg、85 μg/kg、90 μg/kg、100 μg/kg、140 μg/kg、150 μg/kg、200 μg/kg、240 μg/kg、250 μg/kg、280 μg/kg、300 μg/kg、360 μg/kg、380 μg/kg、400 μg/kg、500 μg/kg、560 μg/kg、600 μg/kg、700 μg/kg、800 μg/kg、880 μg/kg、900 μg/kg、1,000 μg/kg、1,100 μg/kg、1,200 μg/kg、1,300 μg/kg、1,400 μg/kg、1,500 μg/kg、1,600 μg/kg、1,700 μg/kg、1,800 μg/kg、1,900 μg/kg、2,000、或2,100 μg/kg之劑量投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以約或至少約0.5 mg/天、1 mg/天、2 mg/天、3 mg/天、4 mg/天、5 mg/天、6 mg/天、7 mg/天、8 mg/天、9 mg/天、10 mg/天、11 mg/天、12 mg/天、13 mg/天、14 mg/天、15 mg/天、16 mg/天、17 mg/天、18 mg/天、19 mg/天、20 mg/天、30 mg/天、40 mg/天、50 mg/天、60 mg/天、70 mg/天、80 mg/天、90 mg/天、100 mg/天、150 mg/天、200 mg/天、300 mg/天、500 mg/天、600 mg/天、700 mg/天、800 mg/天、900 mg/天、1000 mg/天之劑量投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以不大於約1 mg/天、2 mg/天、3 mg/天、4 mg/天、5 mg/天、6 mg/天、7 mg/天、8 mg/天、9 mg/天、10 mg/天、11 mg/天、12 mg/天、13 mg/天、14 mg/天、15 mg/天、16 mg/天、17 mg/天、18 mg/天、19 mg/天、20 mg/天、30 mg/天、40 mg/天、50 mg/天、60 mg/天、70 mg/天、80 mg/天、90 mg/天、100 mg/天、150 mg/天、200 mg/天、300 mg/天、500 mg/天、600 mg/天、700 mg/天、800 mg/天、900 mg/天、1,000 mg/天、1,100 mg/天之劑量投與。

【0208】在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約140 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之劑量投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以約或至少約0.5 μg/kg/天、1 μg/kg/天、2 μg/kg/天、3 μg/kg/天、4 μg/kg/天、5 μg/kg/天、6 μg/kg/天、7 μg/kg/天、8 μg/kg/天、9 μg/kg/天、10 μg/kg/天、15 μg/kg/天、20 μg/kg/天、25 μg/kg/天、30 μg/kg/天、35 μg/kg/天、40 μg/kg/天、45 μg/kg/天、50 μg/kg/天、100 μg/kg/天、140 μg/kg/天、150 μg/kg/天、200 μg/kg/天、240 μg/kg/天、280 μg/kg/天、300 μg/kg/天、250 μg/kg/天、280 μg/kg/天、300 μg/kg/天、360 μg/kg/天、380 μg/kg/天、400 μg/kg/天、500 μg/kg/天、560 μg/kg/天、600 μg/kg/天、700 μg/kg/天、800 μg/kg/天、880 μg/kg、900 μg/kg/天、1,000 μg/kg/天、1,100 μg/kg/天、1,200 μg/kg/天、或1,300 μg/kg/天之劑量投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以不超過約1 μg/kg/天、2 μg/kg/天、3 μg/kg/天、4 μg/kg/天、5 μg/kg/天、6 μg/kg/天、7 μg/kg/天、8 μg/kg/天、9 μg/kg/天、10 μg/kg/天、15 μg/kg/天、20 μg/kg/天、25 μg/kg/天、30 μg/kg/天、35 μg/kg/天、40 μg/kg/天、45 μg/kg/天、50 μg/kg/天、100 μg/kg/天、140 μg/kg/天、150 μg/kg/天、200 μg/kg/天、240 μg/kg/天、280 μg/kg/天、300 μg/kg/天、250 μg/kg/天、280 μg/kg/天、300 μg/kg/天、360 μg/kg/天、380 μg/kg/天、400 μg/kg/天、500 μg/kg/天、560 μg/kg/天、600 μg/kg/天、700 μg/kg/天、800 μg/kg/天、880 μg/kg/天、900 μg/kg/天、1,000 μg/kg/天、1,100 μg/kg/天、1,200 μg/kg/天、1,300 μg/kg/天、或1,400 μg/kg/天之劑量投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以約0.5 μg/kg/天至約500 μg/kg/天、約0.5 μg/kg/天至約250 μg/kg/天、約1 μg/kg/天至約100 μg/kg/天、約10

μg/kg/天至約50 μg/kg/天、約10 μg/kg/天至約100 μg/kg/天、約0.5 μg/kg/天至約2000 μg/kg/天、約280 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天、約420 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天、約250至約550 μg/kg/天、約560 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天、700 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天、約560 μg/kg/天至約1200 μg/kg/天、約700 μg/kg/天至約1200 μg/kg/天、約560 μg/kg/天至約1000 μg/kg/天、約700 μg/kg/天至約1000 μg/kg/天、約800 μg/kg/天至約1000 μg/kg/天、約200 μg/kg/天至約600 μg/kg/天、約300 μg/kg/天至約600 μg/kg/天、約400 μg/kg/天至約500 μg/kg/天、約400 μg/kg/天至約600 μg/kg/天、約400 μg/kg/天至約700 μg/kg/天、約400 μg/kg/天至約800 μg/kg/天、約500 μg/kg/天至約800 μg/kg/天、約500 μg/kg/天至約900 μg/kg/天、約600 μg/kg/天至約900 μg/kg/天、約700 μg/kg/天至約900 μg/kg/天、約200 μg/kg/天至約600 μg/kg/天、約800 μg/kg/天至約900 μg/kg/天、約100 μg/kg/天至約1500 μg/kg/天、約300 μg/kg/天至約2,000 μg/kg/天、或約400 μg/kg/天至約2000 μg/kg/天之劑量投與。

【0209】在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以約30 μg/kg至約1400 μg/kg/劑之劑量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約0.5 μg/kg至約2000 μg/kg/劑、約0.5 μg/kg至約1500 μg/kg/劑、約100 μg/kg至約700 μg/kg/劑、約5 μg/kg至約100 μg/kg/劑、約10 μg/kg至約500 μg/kg/劑、約50 μg/kg至約1400 μg/kg/劑、約300 μg/kg至約2,000 μg/kg/劑、約60 μg/kg至約1200 μg/kg/劑、約70 μg/kg至約1000 μg/kg/劑、約70 μg/kg至約700 μg/kg/劑、80 μg/kg至約1000 μg/kg/劑、80 μg/kg至約800 μg/kg/劑、100 μg/kg至約800 μg/kg/劑、100 μg/kg至約600 μg/kg/劑、150 μg/kg至約700 μg/kg/劑、150 μg/kg至約500 μg/kg/劑、200

μg/kg至約400 μg/kg/劑、200 μg/kg至約300 μg/kg/劑、或300 μg/kg至約400 μg/kg/劑之劑量投與。

【0210】在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約0.5 mg/天至約550 mg/天之劑量投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以約1 mg/天至約500 mg/天、約1 mg/天至約300 mg/天、約1 mg/天至約200 mg/天、約2 mg/天至約300 mg/天、約2 mg/天至約200 mg/天、約4 mg/天至約300 mg/天、約4 mg/天至約200 mg/天、約4 mg/天至約150 mg/天、約5 mg/天至約150 mg/天、約5 mg/天至約100 mg/天、約5 mg/天至約80 mg/天、約5 mg/天至約50 mg/天、約5 mg/天至約40 mg/天、約5 mg/天至約30 mg/天、約5 mg/天至約20 mg/天、約5 mg/天至約15 mg/天、約10 mg/天至約100 mg/天、約10 mg/天至約80 mg/天、約10 mg/天至約50 mg/天、約10 mg/天至約40 mg/天、約10 mg/天至約20 mg/天、約20 mg/天至約100 mg/天、約20 mg/天至約80 mg/天、約20 mg/天至約50 mg/天、或約20 mg/天至約40 mg/天、或約20 mg/天至約30 mg/天之劑量投與。

【0211】在一些實施例中，該IBAT抑制劑係每天兩次(BID)以約200 μg/kg至約400 μg/kg/劑之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約280 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約400 μg/kg/天至約800 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約20 mg/天至約50 mg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約5 mg/天至約15 mg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約560 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約700 μg/kg/天至約1,400 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約400 μg/kg/天

至約800 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約700 μg/kg/天至約900 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約560 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以700 μg/kg/天至約1400 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約200 μg/kg/天至約600 μg/kg/天之量投與。在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以約400 μg/kg/天至約600 μg/kg/天之量投與。

【0212】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑之劑量係第一劑量。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之劑量係第二劑量。在一些實施例中，該第二劑量大於該第一劑量。在一些實施例中，該第二劑量係比該第一劑量大約或至少約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍(times/fold)。在一些實施例中，該第二劑量係比該第一劑量大不超過約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100或150倍(times/fold)。

【0213】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以上述劑量中的一種或在上文劑量範圍中之一種劑量範圍內每天一次(QD)投與。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以上述劑量中的一種或在上文劑量範圍中之一種劑量範圍內每天兩次(BID)投與。在各種實施例中，IBAT抑制劑劑量係每天、每隔一天、每週兩次或每週一次投與。

【0214】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑係定期投與一段約或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、48、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700或800週之時間。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係投與不超過約1、2、

3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、48、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800或1000週。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係定期投與一段約或至少約0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9或10年之時間。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係定期投與一段不超過約0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10或15年之時間。

膽汁鬱積性肝病之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化

【0215】在上述本發明方法之各種實施例中，IBAT抑制劑之投與導致膽汁鬱積性肝病之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化(亦即患者的病症改良)維持約或至少約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、6個月、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、23個月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。在各種實施例中，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化包括sBA濃度降低、血清7αC4濃度增加、7αC4: sBA比率增加、fBA排泄增加、瘙癢症減少、血清總膽固醇濃度減少、血清LDL-C膽固醇濃度減少、ALT含量降低、生活品質庫存分數增加、與疲勞相關的生活品質庫存分數增加、黃腫分數減少、血清自分泌運動因子濃度降低、生長增加或其組合。在各種實施例

中，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化係相對於基線水準測定。亦即，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化係以下之前，相對於該症狀或疾病相關實驗室量度之變化之測量值來測定：1)改變向個體投與的IBAT抑制劑之劑量，2)改變患者所遵循的給藥方案，3)開始IBAT抑制劑之投與，或4)為了減少患者中症狀或疾病相關實驗室量度之變化而做出的任何其他各種變動。在各種實施例中，症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化係統計學顯著減少。

【0216】 在各種實施例中，膽汁鬱積性肝病之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化經測定為症狀之進行性減少或疾病相關實驗室量度之變化持續約或至少約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、6月、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13月、14月、15月、16月、17月、18月、19月、20月、21月、22月、23月、23月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。

【0217】 在一些實施例中，該患者係兒童患者且症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化包括生長之增加或改良。在一些實施例中，生長之增加係相對於基線增加測定。在各種實施例中，生長之增加經測定為身高Z分數或體重Z分數之增加。在各種實施例中，身高Z分數或體重Z分數之增加係統計學上顯著的。在各種實施例中，身高Z分數、體重Z分數或兩

者相對於基線增加至少0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.7、0.8或0.9。在一些實施例中，身高Z分數、體重Z分數或二者在IBAT抑制劑之投與期間進行性增加一段約或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、48、50、60、70、或72週之時間。

【0218】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致血清7αC4濃度增加。在各種實施例中，血清7αC4濃度相對於基線增加約或至少約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400或500倍(times/fold)。在各種實施例中，血清7αC4濃度相對於基線增加約或至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%或10,000%。

【0219】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致7αC4:sBA比率相對於基線增加約或至少約1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。

【0220】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致fBA排泄增加。在一些實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致fBA排泄相對於基線增加約或至少約100%、110%、115%、120%、130%、150%、200%、250%、275%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、1,000%、

5,000%、10,000%或15,000%。在各種實施例中，fBA排泄相對於基線增加約或至少約1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍(fold/times)。在一些實施例中，fBA排泄相對於基線增加約或至少約100 μmol、150 μmol、200 μmol、250 μmol、300 μmol、400 μmol、500 μmol、600 μmol、700 μmol、800 μmol、900 μmol、1,000 μmol或1,500 μmol。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致fBA排泄之劑量依賴型增加使得較高劑量之IBAT抑制劑之投與導致相應更高程度之fBA排泄。在各種實施例中，該IBAT抑制劑係以足以導致膽酸分泌相對於基線增加至少約或約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍(fold/times)之劑量投與。

【0221】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致sBA濃度相對於基線降低約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、31%、35%、40%、45%、50%、55%、57%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

【0222】 在一些實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致搔癢嚴重度降低。在各種實施例中，搔癢之嚴重度係使用ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數、CSS分數或其組合來測定。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致ITCHRO(OBS)分數相對於基線減少基於1至4之標度計約或至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5或3。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致ITCHRO分數減少基於1至10之標度計約或至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、

5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數或二者減少至零。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致ITCHRO(OBS)分數或ITCHRO分數減少至1.0或更小。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致CSS分數相對於基線減少約或至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.25、2.5或3。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致CSS分數減少至零。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致CSS分數、ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數或其組合相對於基線減少約或至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在各種實施例中，在10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的天數觀測到CSS分數、ITCHRO(OBS)分數、ITCHRO分數或其組合相對於基線減小之值。

【0223】在一些實施例中，與具有較低基線ITCHRO(OBS)分數之患者相比，具有較高基線ITCHRO(OBS)分數之患者證實症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度之變化。在一些實施例中，與具有較低基線瘙癢嚴重度分數之患者中之較低減少相比，具有至少2、3或4之基線ITCHRO(OBS)分數或至少4、5、6、7、8、9或10之ITCHRO分數之患者具有症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度相對於基線之變化。在各種實施例中，與具有小於4之基線ITCHRO分數之患者相比，具有PSC及至少4之基線ITCHRO分數之患者證實症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度之

變化。在各種實施例中，該方法包括預測，若患者之基線ITCHRO分數為至少4，則與具有小於4之基線ITCHRO分數之患者相比，患者將具有症狀之更大減少或疾病相關實驗室量度之變化。在各種實施例中，該較低減少係約或小於更大減少的約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%的更大減少。在各種實施例中，在以第一劑量或以第二劑量首次投與IBAT抑制劑後，具有在基線時至少4之ITCHRO分數之患者與具有在基線時小於4之ITCHRO分數之患者間之症狀之減少或疾病相關實驗室量度之變化之差異(亦即更大減少與更低減少之間)經測定為約或至少約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、6個月、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、1年、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、23個月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、8年、9年或10年。

【0224】在各種實施例中，藉由向患者投與IBAT抑制劑引起之瘙癢之嚴重度之降低與患者中sBA濃度之降低正相關。在各種實施例中，患者中sBA濃度之更大降低與瘙癢嚴重度之相應更大降低相關。

【0225】在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致血清LDL-C濃度相對於基線降低。在一些實施例中，該血清LDL-C濃度相對於基線降低約或至少約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、

25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。

【0226】在一些實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致血清總膽固醇濃度相對於基線減少。在一些實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致血清LDL-C含量相對於基線降低。在一些實施例中，血清總膽固醇濃度、血清LDL-C含量或二者相對於基線降低約或至少約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致血清總膽固醇濃度、血清LDL-C含量或二者相對於基線降低約或至少約1 mg/dL、2 mg/dL、3 mg/dL、4 mg/dL、5 mg/dL、10 mg/dL、12.5 mg/dL、15 mg/dL、20 mg/dL、30 mg/dL、40 mg/dL或50 mg/dL。

【0227】在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致血清自分泌運動因子濃度降低。在一些實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致自分泌運動因子濃度相對於基線降低約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。

【0228】在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致生命品質量表分數或與疲勞有關的生命品質量表分數減少。生命品質量表分數可為與健康有關的生命品質(HRQoL)分數。在一些實施例中，該HRQoL分數係PedsQL分數。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致PedsQL分數或與疲勞有關的PedsQL分數相對於基線增加約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、45%或50%。

【0229】在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致黃瘤分數相

對於基線減少。在一些實施例中，該黃瘤分數相對於基線減少約或至少約2.5%、5%、10%、15%、20%、35%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

【0230】 在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致症狀減少或疾病相關實驗室量度之變化約1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、或1年、或2年、或3年、或4年、或5年、或6年。

【0231】 在各種實施例中，血清膽紅素濃度在約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、1個月、5週、6週、7週、8週、2個月、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、或1年、或2年、或3年、或4年、或5年、或6年時處於投與前基線水準或正常水準。

【0232】 在各種實施例中，血清ALT濃度在約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18

週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、或1年、或2年、或3年、或4年、或5年、或6年時處於投與前基線水準或正常水準。在一些實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致ALT含量相對於基線降低約或至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%。

【0233】在各種實施例中，血清ALT濃度、血清AST濃度、血清膽紅素濃度、血清結合膽紅素濃度或其各種組合在約或到約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、或1年、或2年、或3年、或4年、或5年、或6年時在正常範圍以內或處於投與前基線水準。在各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與沒有導致血清膽紅素濃度、血清AST濃度、血清ALT濃度、血清鹼性磷酸酶濃度或其一些組合從基線統計學顯著變化一段至少約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46

週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、或1年、或2年、或3年、或4年、或5年、或6年之時間。在各種實施例中，對於在基線時具有至少4之ITCHRO分數之成人患者，該IBAT抑制劑之投與沒有導致血清結合膽紅素濃度從基線顯著變化一段至少約或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、4個月、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週、24週、25週、26週、27週、28週、29週、30週、31週、32週、33週、34週、35週、36週、37週、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週、45週、46週、47週、48週、49週、50週、51週、52週、或1年、或2年、或3年、或4年、或5年、或6年之時間。

【0234】 在本發明上述方法之各種實施例中，該IBAT抑制劑之投與導致減少、預防、改善或消除有需要個體中與IBAT抑制劑之投與相關之一或多種副作用。在各種實施例中，與當IBAT抑制劑係在攝入食物之後、與食物同時或與食物混合投與時之副作用相比，副作用之頻率及/或嚴重度降低。在各種實施例中，該一或多種副作用係腹瀉、稀便、噁心、胃腸疼痛、腹部疼痛、痙攣、肛門直腸不適或其組合。

劑量調節

【0235】 在各種實施例中，該方法包括調節向個體投與的IBAT抑制劑之劑量。該調解包括確定在基線時患者之7αC4:sBA比率(例如在投與IBAT抑制劑之前或在調節(例如增加) IBAT抑制劑之劑量之前)，且在以第一劑量投與IBAT抑制劑或調節(例如增加)IBAT抑制劑之劑量量至第二劑量之後進一步確定7αC4:sBA比率。若7αC4:sBA比率與基線相比沒有增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、

20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍，則增加該IBAT抑制劑之劑量直至該比率相對於基線增加至少約1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。在各種實施例中，增加或減少該IBAT抑制劑之劑量以達成且維持特定7αC4:sBA比率。

【0236】在各種實施例中，該調節包括在7αC4:sBA比率最初從基線增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍且然後開始減小或減小至比基線高小於1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000, 4,000, 5,000或10,000倍或更高倍之情況下，將IBAT抑制劑之劑量從第一劑量增加至大於第一劑量之第二劑量。增加該劑量直至與基線相比7αC4:sBA比率增加至至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。

【0237】在一些實施例中，該調節包括向患者投與第一劑量之IBAT抑制劑。若7αC4:sBA比率相較於基線沒有增加或增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍，則對患者投與高於第一劑量之第二劑量之

IBAT抑制劑。繼續增加向患者投與之劑量直至7αC4:sBA比率相較於基線增加至少1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、500、750、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000或10,000倍。

【0238】 在各種實施例中，約每日、每兩週、每週、每兩個月、每月、每兩個月、每三個月、每四個月、每五個月、每六個月或每年測定7αC4:sBA比率，且必要時每次測定比率時調節IBAT抑制劑之劑量。

醫藥組合物

【0239】 在一些實施例中，該IBAT抑制劑係以包含IBAT抑制劑之醫藥組合物抑制劑(組合物或醫藥組合物)投與。本文所述的任何組合物可經調配以用於迴腸、直腸及/或結腸遞送。在更特定實施例中，該組合物經調配以用於非全身或局部遞送至直腸及/或結腸。應理解，如本文所用，遞送至結腸包括遞送至S形結腸(sigmoid colon)、橫向結腸(transverse colon)及/或上行結腸(ascending colon)。在又更特定實施例中，該組合物經調配以用於直腸投與地非全身性或局部遞送至直腸及/或結腸。在其他特定實施例中，該組合物經調配以用於經口投與地非全身性或局部遞送至直腸及/或結腸。

【0240】 本文在某些實施例中提供一種包含治療有效量之本文所述的任何化合物之醫藥組合物。在某些情況下，該醫藥組合物包含IBAT抑制劑(例如本文所述的任何IBAT抑制劑)。

【0241】 在某些實施例中，醫藥組合物係使用促進將活性化合物加工成適合於醫藥使用的製劑之一或多種生理上可接受之載劑(包括(例如)賦形劑及助劑)以習知方式調配。在某些實施例中，適宜調配物係取決於

所選擇的投藥途徑。本文所述的醫藥組合物之概述可見於例如Remington：*The Science and Practice of Pharmacy*，第十九版(Easton，Pa.：Mack Publishing Company，1995)；Hoover、John E.，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，Mack Publishing Co.，Easton，Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編，*Pharmaceutical Dosage Forms*，Mareel Decker，New York，N.Y.，1980；及*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第十七版(Lippincott Williams & Wilkins1999)，其所有引用均出於所有目的以其全文方式併入本文中。

【0242】 如本文所用，醫藥組合物係指本文所述的化合物與其他化學組分(諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑)之混合物。在某些情況下，該醫藥組合物促進將化合物投與至個體或細胞。在實施本文所提供的治療方法或用途之某些實施例中，治療有效量之本文所述化合物係以醫藥組合物投與至患有待治療的疾病、疾患或病症的個體。在特定實施例中，該個體係人類。如本文所討論，本文所述的化合物係單獨使用或與一或多種另外治療劑組合使用。

【0243】 在某些實施例中，本文所述的醫藥組合物以任何方式(包括多種投與途徑(諸如(以非限制性實例說明之)口服、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、口頰、局部、直腸或經皮投與途徑)中之一者或多者)投與至個體。

【0244】 在某些實施例中，本文所述的醫藥組合物包含一或多種本文所述的呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物作為活性成分。在一些實施例中，本文所述的化合物係以N-氧化物或呈結晶或

非晶形式(亦即多晶型物)使用。在一些情境下，本文所述的化合物以互變異構體存在。所有互變異構體包括在本文呈現的化合物之範疇內。在某些實施例中，本文所述的化合物以非溶劑化或溶劑化形式存在，其中溶劑化形式包含任何醫藥上可接受之溶劑，例如水、乙醇及類似者。本文呈現的化合物之溶劑化形式亦視為係本文中所述。

【0245】 在一些實施例中，「載劑」包括醫藥上可接受之賦形劑且係基於與本文所述的化合物(諸如式I至VI中任何者之化合物)之相容性及期望劑型之釋放概況特性之基礎上來選擇。示例性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、溶解劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑及類似者。參見，例如，*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*，第十九版(Easton，Pa.：Mack Publishing Company，1995)；Hoover、John E.，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，Mack Publishing Co.，Easton，Pennsylvania 1975；Liberman, H. A.及Lachman, L.編，*Pharmaceutical Dosage Forms*，Mareel Decker，New York，N.Y.，1980；及*Pharmaceutical Dosage Forms* and Drug Delivery Systems，第十七版(Lippincott Williams & Wilkins1999)，其所有引用均出於所有目的以其全文方式併入本文中。

【0246】 此外，在某些實施例中，本文所述的醫藥組合物經調配為劑型。因此，在一些實施例中，本文提供一種包含本文所述的化合物之劑型，其適合投與至個體。在某些實施例中，適宜劑型包括(以非限制性實例說明之)水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、固體口服劑型、氣霧劑、控制釋放型調配物、快速熔融調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、錠劑、粉末、丸劑、糖錠、膠囊、延遲釋放型調配物、

延長釋放型調配物、脈衝釋放型調配物、多顆粒調配物、及混合即時釋放型及控制釋放型調配物。

【0247】 在一些實施例中，本文提供一種包含腸內分泌肽分泌增強劑及視需要之醫藥上可接受之載劑之組合物，其用於緩解個體中之膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之症狀。

【0248】 在某些實施例中，該組合物包含腸內分泌肽分泌增強劑及吸收抑制劑。在特定實施例中，該吸收抑制劑係抑制其所組合的特定腸內分泌肽分泌增強劑(或其中之至少一者)之吸收之抑制劑。在一些實施例中，該組合物包含腸內分泌肽分泌增強劑、吸收抑制劑及載劑(例如口服適宜載劑或直腸適宜載劑，端視所欲投與模式而定)。在某些實施例中，該組合物包含腸內分泌肽分泌增強劑、吸收抑制劑、載劑、及膽固醇吸收抑制劑、腸內分泌肽、肽酶抑制劑、擴散劑及潤濕劑中之一者或多者。

【0249】 在其他實施例中，本文所述的組合物經口投與以用於非全身性遞送IBAT抑制劑至直腸及/或結腸，包括S形結腸、橫向結腸及/或上行結腸。在特定實施例中，經調配以用於口服投與之組合物係(以非限制性實例說明之)腸溶包衣或調配之口服劑型，諸如錠劑及/或膠囊。

吸收抑制劑

【0250】 在某些實施例中，本文所述的經調配以用於全身性遞送IBAT抑制劑之組合物進一步包括吸收抑制劑。如本文所用，吸收抑制劑包括抑制膽酸/膽鹽之吸收之試劑或試劑之群。

【0251】 適宜膽酸吸收抑制劑(在本文中亦描述作吸收抑制劑)可包括(以非限制性實例說明之)陰離子交換基質、聚胺、含有四級胺之聚合物、四級銨鹽、聚烯丙基胺聚合物及共聚物、考來維侖(colesevelam)、考

來維侖鹽酸鹽、CholestaGel (與(氯甲基)環氧乙烷、2-丙烯-1-胺及N-2-丙烯基-1-癸胺鹽酸鹽之氯化N,N,N-三甲基-6-(2-丙烯基胺基)-1-己烷銨聚合物)、環糊精、殼聚糖、殼聚糖衍生物、結合膽酸之碳水化合物、結合膽酸之脂質、結合膽酸之蛋白質及蛋白質性材料、及結合膽酸之抗體及白蛋白。適宜環糊精包括彼等結合膽酸/膽鹽者，諸如(以非限制性實例說明之)β-環糊精及羥丙基-β-環糊精。適宜蛋白質包括彼等結合膽酸/膽鹽者，諸如(以非限制性實例說明之)牛血清白蛋白、蛋白蛋白、酪蛋白、α-酸糖蛋白、明膠、大豆蛋白、花生蛋白、杏仁蛋白及小麥植物蛋白。

【0252】 在某些實施例中，該吸收抑制劑係銷膽胺。在特定實施例中，銷膽胺係與膽酸組合。銷膽胺(一種離子交換樹脂)係含有經二乙烯基苯交聯之四級銨基之苯乙烯聚合物。在其他實施例中，該吸收抑制劑係考來替泊(colestipol)。在特定實施例中，考來替泊係與膽酸組合。考來替泊(一種離子交換樹脂)係二伸乙基三胺及1-氯-2,3-環氧丙烷之共聚物。

【0253】 在本文所述的組合物及方法之某些實施例中，該IBAT抑制劑係連接至吸收抑制劑，而在其他實施例中，該IBAT抑制劑及吸收抑制劑係獨立分子實體。

膽固醇吸收抑制劑

【0254】 在某些實施例中，本文所述的組合物視需要包含至少一種膽固醇吸收抑制劑。適宜膽固醇吸收抑制劑包括(以非限制性實例說明之)依澤替米貝(ezetimibe) (SCH 58235)/依澤替米貝類似物、ACT抑制劑、豆甾烷醇磷醯膽鹼(stigmastanyl phosphorylcholine)、豆甾烷醇磷醯膽鹼類似物、β-內醯胺膽固醇吸收抑制劑、硫酸酯多醣、新黴素、植物斯皮諾素(sponins)、植物固醇、植物固烷醇製劑FM-VP4、穀甾烷醇

(Sitostanol)、β-穀甾烷醇、醯基-CoA:膽固醇-O-醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、阿伐麥布(Avasimibe)、英普他派(Implitapide)、類固醇糖苷及類似者。適宜依澤替米貝類似物包括(以非限制性實例說明之) SCH 48461、SCH 58053及類似者。適宜ACT抑制劑包括(以非限制性實例說明之)三甲氧基脂肪酸苯胺，諸如Cl-976、3-[癸基二甲基矽基]-N-[2-(4-甲基苯基)-1-苯基乙基]-丙醯胺、甲亞油醯胺(melinamide)及類似者。β-內醯胺膽固醇吸收抑制劑包括(以非限制性實例說明之) βR-4S)-1,4-雙-(4-甲氧基苯基)-3-β-苯基丙基)-2-氮環丁酮(azetidinone)及類似者。

肽酶抑制劑

【0255】 在一些實施例中，本文所述的組合物視需要包含至少一種肽酶抑制劑。此類肽酶抑制劑包括(但不限於)二肽基肽酶-4抑制劑(DPP-4)、中性內肽酶抑制劑及轉化酵素抑制劑。適宜二肽基肽酶-4抑制劑(DPP-4)包括(以非限制性實例說明之)維格列汀(Vildaglipti)、2.S)-1-{2-[β-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基}吡咯啶-2-甲腈、西他列汀(Sitagliptin)、βR)-3-胺基-1-[9-(三氟甲基)-1,4,7,8-四氮雜雙環[4.3.0]壬-6,8-二烯-4-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮、沙西列汀(Saxagliptin)及(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-胺基-2-β-羥基-1-金剛烷基)乙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲腈。此類中性內肽酶抑制劑包括(但不限於)坎沙曲拉(Candoxatrilat)及依卡曲爾(Ecadotril)。

擴散劑/潤濕劑

【0256】 在某些實施例中，本文所述的組合物視需要包含擴散劑。在一些實施例中，擴散劑用於改良組合物在結腸及/或直腸中之擴散。適宜擴散劑包括(以非限制性實例說明之)羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維

素、聚乙二醇、膠態二氧化矽、丙二醇、環糊精、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、聚氧乙基化甘油酯、聚卡波菲(polycarbophil)、二-正辛基醚、Cetiol™OE、脂肪醇聚烷二醇醚、Aethoxal™B)、棕櫚酸2-乙基己酯、Cegesoft™C 24)及異丙基脂肪酸酯。

【0257】 在一些實施例中，本文所述的組合物視需要包含潤濕劑。在一些實施例中，潤濕劑用於改良組合物在結腸及直腸中之潤濕性。適宜潤濕劑包括(以非限制性實例說明之)表面活性劑。在一些實施例中，表面活性劑係選自(以非限制性實例說明之)聚山梨醇酯(例如20或80)、己酸硬脂酯、鏈長C_{12}-C_{18}之飽和脂肪醇之辛酸/癸酸脂肪酸酯、異硬脂基雙甘油異硬脂酸、十二基硫酸鈉、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、及肉豆蔻酸異丙酯/硬脂酸異丙酯/棕櫚酸異丙酯混合物。

維生素

【0258】 在一些實施例中，本文所提供的方法進一步包括投與一或多種維生素。

【0259】 在一些實施例中，該維生素係維生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、葉酸、泛酸、菸鹼酸、核黃素、硫胺素、視黃醇、β胡蘿蔔素、吡哆素、抗壞血酸、膽鈣化醇、氰鈷胺、生育酚、葉醌、甲萘醌。

【0260】 在一些實施例中，維生素係脂溶性維生素，諸如維生素A、D、E、K、視黃醇、β胡蘿蔔素、膽鈣化醇、生育酚、葉醌。在一個較佳實施例中，該脂溶性維生素係生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

膽酸螯隔劑/黏合劑

【0261】 在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係酵素依賴型膽酸

螯隔劑。在某些實施例中，該酵素係細菌酵素。在一些實施例中，該酵素係相對於可見於小腸中之濃度以高濃度可見於人類結腸或直腸中之細菌酵素。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如)D-半乳糖苷酶、β-D-葡糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖苷酶、β-D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0262】 在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係時間依賴型膽酸螯隔劑。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔1、2、3、4、5、6、7、8、9或10秒後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔15、20、25、30、35、40、45、50或55秒後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分鐘後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔約15、20、25、30、35、45、50或55秒後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時後釋放膽酸或被降解。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑在螯隔1、2或3天後釋放膽酸或被降解。

【0263】 在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑對於膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑對一級膽酸具有高親和力及對二級膽酸具有低親和力。

【0264】 在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係pH依賴型膽酸螯隔劑。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在6或以下之pH下對膽酸

具有高親和力及在高於6之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在6.5或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於6.5之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.1或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.1之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.2或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.2之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.3或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.3之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.4或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.4之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.5或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.5之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.6或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.6之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.7或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.7之pH下對膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在7.8或以下之pH下對膽酸具有高親和力及在高於7.8之pH下對膽酸具有低親和力。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於6之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於6.5之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.1之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.2之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑

在高於7.3之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.4之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.5之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.6之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.7之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.8之pH下降解。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於7.9之pH下降解。

【0265】 在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係木質素或經修飾之木質素。在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係聚陽離子聚合物或共聚物。在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係包含一或多個N-烯基-N-烷基胺基；一或多個N,N,N-三烷基-N-(N′-烯基胺基)烷基-銨氮鹽基；一或多個N,N,N-三烷基-N-烯基-銨氮鹽基；一或多個烯基-胺基；或其組合之聚合物或共聚物。在一些實施例中，該膽酸黏合劑係銷膽胺、及包含銷膽胺之各種組合物，其描述於例如美國專利第3,383,281號；第3,308,020號；第3,769,399號；第3,846,541號；第3,974,272號；第4,172,120號；第4,252,790號；第4,340,585號；第4,814,354號；第4,874,744號；第4,895,723號；第5,695,749號；及第6,066,336號中，其等均出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，該膽酸黏合劑係膽地泊(cholestipol)或克瑞威蘭(cholesevelam)。

投與途徑、劑型及給藥方案

【0266】 在一些實施例中，本文所述的組合物及在本文所述的方法中投與的組合物經調配以抑制膽酸再吸收或降低血清或肝膽酸含量。在某些實施例中，本文所述的組合物經調配以用於直腸或口服投與。在一些實施例中，此類調配物分別經直腸或經口投與。在一些實施例中，將本文所

述的組合物與用於局部遞送組合物至直腸及/或結腸(S形結腸、橫向結腸或上行結腸)之裝置組合。在某些實施例中，對於直腸投與，將本文所述的組合物調配成灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫劑、直腸氣霧劑、栓劑、果凍栓劑或保留灌腸劑(retention enemas)。在一些實施例中，對於口服投與，本文所述的組合物經調配以用於口服投與及腸遞送至結腸。

【0267】 在某些實施例中，本文所述的組合物或方法係非全身性。在一些實施例中，本文所述的組合物遞送IBAT抑制劑至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如腸道內分泌肽分泌增強劑之實質部分未被全身性地吸收)。在一些實施例中，本文所述的口服組合物遞送IBAT抑制劑至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如腸道內分泌肽分泌增強劑之實質部分未被全身性地吸收)。在一些實施例中，本文所述的直腸組合物遞送IBAT抑制劑至遠端迴腸、結腸及/或直腸且為非全身性(例如腸道內分泌肽分泌增強劑之實質部分未被全身性地吸收)。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於90% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於80% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於70% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於60% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於50% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於40% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於30% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於25% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，

本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於20% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於15% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於10% w/w之IBAT抑制劑。在某些實施例中，本文所述的非全身性組合物全身性地遞送少於5% w/w之IBAT抑制劑。在一些實施例中，全身性吸收係以任何適宜方式測定，包括總循環量、投與後清除的量或類似者。

【0268】 在某些實施例中，本文所述的組合物及/或調配物係每天投與至少一次。在某些實施例中，含有IBAT抑制劑之調配物係每天投與至少兩次，而在其他實施例中，含有IBAT抑制劑之調配物係每天投與至少三次。在某些實施例中，含有IBAT抑制劑之調配物係每天投與多至五次。應理解，在某些實施例中，含有本文所述的IBAT抑制劑之組合物之劑量方案係藉由考慮各種因素諸如患者的年齡、性別及膳食來確定。

【0269】 以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約1 mM至約1 M之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約1 mM至約750 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約1 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約5 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約10 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約25 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約50 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所

述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約100 mM至約500 mM之範圍內。在某些實施例中，以本文所述的調配物投與的IBAT抑制劑之濃度在約200 mM至約500 mM之範圍內。

【0270】 在某些實施例中，藉由靶向遠端胃腸道(例如，遠端迴腸、結腸及/或直腸)，本文所述的組合物及方法以減少之劑量之腸內分泌肽分泌增強劑(例如，與不靶向遠端胃腸道之口服劑量相比)提供功效(例如，在減少微生物生長及/或緩解膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之症狀方面)。

用於結腸遞送之口服投與

【0271】 在某些態樣中，含有一或多種本文所述的化合物之組合物或調配物經口投與以用於將IBAT抑制劑或本文所述的化合物局部遞送至結腸及/或直腸。此類組合物之單位劑型包括經調配以用於腸道遞送至結腸之丸劑、錠劑或膠囊。在某些實施例中，此類丸劑、錠劑或膠囊含有本文所述的包埋或嵌入於微球中之組合物。在一些實施例中，微球包括(以非限制性實例說明之)殼聚糖微核HPMC膠囊及乙酸丁酸纖維素(CAB)微球。在某些實施例中，使用熟習醫藥調配物領域者已知的習知方法來製備口服劑型。例如，在某些實施例中，使用標準錠劑加工程序及設備來製造錠劑。一種用於形成錠劑之示例性方法係藉由單獨地或以與一或多種載劑、添加劑或類似者組合方式直接壓縮含有活性劑之粉狀、結晶或顆粒組合物。在替代實施例中，使用濕式造粒或乾式造粒製程來製備錠劑。在一些實施例中，始於潮濕或其他易加工(tractable)材料模製(而不是壓縮)錠劑。

【0272】 在某些實施例中，經製備以用於口服投與之錠劑含有各種賦形劑，包括(以非限制性實例說明之)黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、崩解

劑、填充劑、穩定劑、表面活性劑、防腐劑、著色劑、矯味劑及類似者。在一些實施例中，黏合劑用於賦予錠劑內聚性(cohesive qualities)，確保該錠劑在壓縮之後保持完整。適宜黏合劑材料包括(以非限制性實例說明之)澱粉(包括玉米澱粉及預糊化澱粉)、明膠、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖及乳糖)、聚乙二醇、丙二醇、蠟、及天然及合成膠，例如阿拉伯膠海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素聚合物(包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素及類似者)、矽酸鎂鋁(Veegum)及其組合。在某些實施例中，稀釋劑用於增加整體錠劑以便提供實用尺寸的錠劑。適宜稀釋劑包括(以非限制性實例說明之)磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉、糖粉(powdered sugar)及其組合。在某些實施例中，潤滑劑用於促進錠劑製造；適宜潤滑劑之實例包括(以非限制性實例說明之)植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及可可油、甘油、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸及其組合。在一些實施例中，崩解劑用於促進錠劑之崩解，且包括(以非限制性實例說明之)澱粉、黏土、纖維素、藻素、膠、交聯聚合物及其組合。填充劑包括(以非限制性實例說明之)材料，諸如二氧化矽、二氧化鈦、氧化鋁、滑石、高嶺土、粉狀纖維素及未經纖維素、以及可溶性材料，諸如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化鈉及山梨糖醇。在某些實施例中，穩定劑用於抑制或延遲藥物分解反應，其包括(以非限制性實例說明之)氧化反應。在某些實施例中，表面活性劑係陰離子、陽離子、兩性或非離子表面活性劑。

【0273】 在一些實施例中，本文所述的IBAT抑制劑或其他化合物與適合遞送至遠端胃腸道(例如遠端回腸、結腸及/或直腸)之載劑結合經口

投與。

【0274】在某些實施例中，本文所述的組合物包含IBAT抑制劑、或本文所述的與允許控制釋放活性劑於迴腸及/或結腸之遠端部分中之基質(例如包含羥丙基甲基纖維素(hypermellose)之基質)結合之其他化合物。在一些實施例中，組合物包含為pH敏感之聚合物(例如MMX™基質，來自Cosmo Pharmaceuticals)且允許活性劑在迴腸之遠端部分中之控制釋放。適合於控制釋放之此類pH敏感聚合物之實例包括(但不限於)包含酸性基團(例如—COOH、—SO_3H)且在腸之鹼性pH (例如約7至約8之pH)下膨潤之聚丙烯酸系聚合物(例如甲基丙烯酸及/或甲基丙烯酸酯之陰離子聚合物，例如Carbopol®聚合物)。在一些實施例中，適合於遠端迴腸中之控制釋放之組合物包含微粒活性劑(例如微米化活性劑)。在一些實施例中，非酵素降解聚(dl-乳交酯-共聚-乙交酯) (PLGA)核心適合於將腸道內分泌肽分泌增強劑遞送至遠端迴腸。在一些實施例中，包含腸道內分泌肽分泌增強劑之劑型經腸衣聚合物(例如Eudragit® S-100、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸聚乙烯酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯或類似者之陰離子聚合物)包覆以用於定點遞送至遠端迴腸及/或結腸。在一些實施例中，細菌活化系統適合於靶向遞送至回腸之遠端部分。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如) D-半乳糖苷酶、β-D-葡糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖苷酶、β-D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0275】本文所述的醫藥組合物視需要包含本文所述的另外治療化

合物及一或多種醫藥上可接受之添加劑，諸如相容性載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、溶解劑、保濕劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。在一些實施例中，使用標準包覆程序，諸如彼等描述於Remington's Pharmaceutical Sciences，第20版(2000)中者，在式I化合物之調配物周圍提供膜衣。在一個實施例中，本文所述的化合物呈顆粒之形式且該化合物之一些或全部顆粒經包覆。在某些實施例中，本文所述的化合物之一些或全部顆粒經微囊化。在一些實施例中，本文所述的化合物之顆粒未經微囊化且未經包覆。

【0276】 在其他實施例中，包含本文所述的IBAT抑制劑或其他化合物之錠劑或膠囊經膜包覆以遞送至胃腸道內的標靶部位。腸溶膜衣之實例包括但不限於羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、羥丙基纖維素、聚乙二醇3350、4500、8000、甲基纖維素、假乙基纖維素(pseudoethylcellulose)、支鏈澱粉及類似者。

兒童劑量調配物及組合物

【0277】 本文在某些實施例中提供一種包含治療有效量之本文所述的任何化合物之兒童劑量調配物或組合物。在某些情況下，該醫藥組合物包含IBAT抑制劑(例如本文所述的任何IBAT抑制劑)。

【0278】 在某些實施例中，兒童劑量調配物或組合物之適宜劑型包括(以非限制性實例說明之)水性或非水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、溶液、控制釋放型調配物、快速熔融調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、可嚼錠劑、橡皮糖(gummy candy)、口服崩解

錠劑、用於以懸浮液或溶液復水之粉末、分散型口服粉末或顆粒、糖錠、延遲釋放型調配物、延長釋放型調配物、脈衝釋放型調配物、多顆粒調配物、及混合即時釋放型及控制釋放型調配物。在一些實施例，本文提供一種醫藥組合物，其中該兒童劑型係選自溶液、糖漿、懸浮液、酏劑、用於以懸浮液或溶液復水之粉末、可分散/泡騰錠劑、可嚼錠劑、橡皮糖、棒棒糖(lollipop)、冷凍汽水(freezer pops)、片劑、口服精細條劑、口服崩解錠劑、口服崩解條劑、小袋、及分散型口服粉末或顆粒。

【0279】 在另一個態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其中至少一種賦形劑係矯味劑或甜味劑。在一些實施例中，本文提供一種塗層。在一些實施例中，本文提供一種掩味技術，其係選自藉由噴霧乾燥、濕式造粒、流化床及微膠囊化用味道中性聚合物塗覆藥物顆粒；用熔融蠟及其他醫藥佐劑之混合物之熔融蠟塗覆；藉由水性聚合物分散液之複合、絮凝或凝結包埋藥物顆粒；樹脂及無機擔體上藥物顆粒之吸附；及固體分散液，其中藥物及一或多種味道中性化合物藉由溶劑蒸發而熔融及冷卻或共沉澱。在一些實施例中，本文提供一種延遲或持續釋放型調配物，其包含含在速率控制聚合物或基質中之藥物顆粒(particles/granules)。

【0280】 適宜甜味劑包括蔗糖、葡萄糖、果糖或強甜味劑，亦即當與蔗糖相比時具有高增甜力(例如比蔗糖甜至少10倍)之試劑。適宜強甜味劑包括阿斯巴甜(aspartame)、醣精、鈉或鉀或鈣醣精、乙醯磺胺酸鉀、蔗糖素、阿力甜(alitame)、木糖醇、賽克拉美(cyclamate)、尼沒(neomate)、新橙皮苷二氫查耳酮(neohesperidine dihydrochalcone)或其混合物、索馬甜(thaumatin)、帕拉金糖醇(palatinit)、甜菊苷(stevioside)、萊鮑迪苷(rebaudioside)、Magnasweet®。於復水後，甜味

劑之總濃度可在基於液體組合物計有效零至約300 mg/ml之範圍內。

【0281】 為了增加液體組合物在用水性介質復水時之可口性，可將一或多種掩味劑添加至組合物以便掩蔽IBAT抑制劑之味道。掩味劑可為甜味劑、矯味劑或其組合。該等掩味劑通常佔總醫藥組合物高至約0.1重量%或5重量%。在本發明之一個較佳實施例中，該組合物含有甜味劑及矯味劑。

【0282】 本文中的矯味劑係能夠增強組合物之味道或香氣之物質。適宜天然或合成矯味劑可選自標準參考書，例如Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients，第3版(1995)。適用於本文所述的調配物中之矯味劑及/或甜味劑之非限制性實例包括例如阿拉伯膠糖漿(acacia syrup)、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame K)、阿力甜、茴香(anise)、蘋果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亞奶油(Bavarian cream)、莓果、黑醋栗、奶油糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘甜酒、柑橘奶油、棉花糖、可可、可樂、冷櫻桃、冷柑橘、賽克拉美、賽拉美(cylamate)、右旋糖、尤加利*(eucalyptus)*、丁香酚、果糖、水果酒、薑、甘草酸鹽、*甘草*(洋甘草)糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽酮糖醇(isomalt)、檸檬、萊姆(lime)、檸檬奶油、甘草酸單銨(MagnaSweet®)、麥芽酚、甘露醇、楓糖、棉花軟糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合莓果、新橙皮苷二氫查耳酮(neohesperidine DC)、樂甜(neotame)、柳橙、梨、桃、辣薄荷(peppermint)、辣薄荷奶油、Prosweet®粉末、覆盆子、沙士根、蘭姆酒、糖精、黃樟素(safrole)、山梨糖醇、綠薄荷、綠薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素(sucralose)、蔗糖、糖精鈉、醣精、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀、甘露醇、踝蛋白(talin)、木糖醇、蔗糖素、山梨糖

醇、瑞士奶油(Swiss cream)、塔格糖(tagatose)、紅橘、索馬甜(thaumatin)、什錦水果(tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇或此等矯味成分之任何組合，例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-柳橙、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-萊姆、檸檬-薄荷、薄荷醇-尤加利、橘子-奶油、香草-薄荷及其混合物。矯味劑可單獨地或以兩者或更多者之組合方式使用。在一些實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.001%至約5.0%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.001%至約1.0%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在另一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.005%至約0.5%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在又另一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.01%至約1.0%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。在又另一個實施例中，該水性液體分散液包含該水性分散液體積之約0.01%至約0.5%之範圍內之濃度之甜味劑或矯味劑。

【0283】在某些實施例中，本文所述的兒童醫藥組合物包含一或多種本文所述的呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物作為活性成分。在一些實施例中，本文所述的化合物係以N-氧化物或呈結晶或非晶形式(亦即多晶型物)使用。在一些情境下，本文所述的化合物以互變異構體存在。所有互變異構體包括在本文呈現的化合物之範疇內。在某些實施例中，本文所述的化合物以非溶劑化或溶劑化形式存在，其中溶劑化形式包含任何醫藥上可接受之溶劑，例如水、乙醇及類似者。本文呈現的化合物之溶劑化形式亦視為本文中所述。

【0284】在一些實施例中，用於兒童醫藥組合物之「載劑」包括醫

藥上可接受之賦形劑且係基於與本文所述的化合物(諸如式I至VI中任何者之化合物)之相容性及期望劑型之釋放概況特性之基礎上來選擇。示例性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、溶解劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑、稀釋劑及類似者。參見，例如，*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*，第十九版(Easton，Pa.：Mack Publishing Company，1995)；Hoover、John E.，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，Mack Publishing Co.，Easton，Pa.1975；Liberman, H. A.及Lachman, L.編，*Pharmaceutical Dosage Forms*，Marcel Decker，New York，N.Y.，1980；及*Pharmaceutical Dosage* Forms *and* Drug Delivery Systems，第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，其所有引用均出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

【0285】 此外，在某些實施例中，本文所述的兒童醫藥組合物經調配為劑型。因此，在一些實施例中，本文提供一種包含本文所述的化合物之劑型，其適合投與至個體。在某些實施例中，適宜劑型包括(以非限制性實例說明之)水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、固體口服劑型、氣霧劑、控制釋放型調配物、快速熔融調配物、泡騰調配物、凍乾調配物、錠劑、粉末、丸劑、糖錠、膠囊、延遲釋放型調配物、延長釋放型調配物、脈衝釋放型調配物、多顆粒調配物、及混合即時釋放型及控制釋放型調配物。

【0286】 在某些態樣中，含有一或多種本文所述的化合物之兒童組合物或調配物經口投與以用於將IBAT抑制劑或本文所述的化合物局部遞送至結腸及/或直腸。此類組合物之單位劑型包括丸劑、錠劑或膠囊，其

經調配以用於腸道遞送至結腸。

【0287】 在一些實施例中，本文所述的IBAT抑制劑或其他化合物與適合遞送至遠端胃腸道(例如遠端回腸、結腸及/或直腸)之載劑結合經口投與。

【0288】 在某些實施例中，本文所述的兒童組合物包含IBAT抑制劑或本文所述的與允許活性劑在迴腸及/或結腸之遠端部分中控制釋放之基質(例如包含羥丙基甲基纖維素之基質)結合之其他化合物。在一些實施例中，組合物包含對pH敏感(例如MMX™基質，來自Cosmo Pharmaceuticals)且允許活性劑在迴腸之遠端部分中控制釋放之聚合物。適合於控制釋放之此類pH敏感聚合物之實例包括(但不限於)包含酸性基團(例如—COOH、—SO_3H)且在腸之鹼性pH (例如約7至約8之pH)下膨潤之聚丙烯酸系聚合物(例如甲基丙烯酸及/或甲基丙烯酸酯之陰離子聚合物，例如Carbopol®聚合物)。在一些實施例中，適合於遠端迴腸中之控制釋放之組合物包含微粒活性劑(例如微米化活性劑)。在一些實施例中，非酵素降解聚(dl-乳交酯-共聚-乙交酯) (PLGA)核心適合於將腸道內分泌肽分泌增強劑遞送至遠端迴腸。在一些實施例中，包含腸道內分泌肽分泌增強劑之劑型經腸衣聚合物(例如Eudragit® S-100、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸聚乙烯酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯或類似者之陰離子聚合物)包覆以用於定點遞送至遠端迴腸及/或結腸。在一些實施例中，細菌活化系統適合於靶向遞送至回腸之遠端部分。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例

如) D-半乳糖苷酶、β-D-葡糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖苷酶、β-D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0289】 本文所述的兒童醫藥組合物視需要包含本文所述的另外治療化合物及一或多種醫藥上可接受之添加劑，諸如相容性載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、溶解劑、保濕劑(moistening agent)、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。在一些態樣中，使用標準包覆程序，諸如彼等描述於*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第20版(2000)中者，在式I化合物之調配物周圍提供膜衣。在一個實施例中，本文所述的化合物呈顆粒之形式且該化合物之一些或全部顆粒經包覆。在某些實施例中，本文所述的化合物之一些或全部顆粒經微囊化。在一些實施例中，本文所述的化合物之顆粒未經微囊化且未經包覆。

液體劑型

【0290】 本發明之醫藥液體劑型可根據藥學技術中熟知的技術來製備。

【0291】 溶液係指其中活性成分溶解在液體中之液體醫藥調配物。本發明之醫藥溶液包括糖漿及酏劑。懸浮液係指其中活性成分呈含在液體中之沉澱之液體醫藥調配物。

【0292】 在液體劑型中，期望具有特定pH及/或維持在特定pH範圍內。為了控制pH，可使用適宜緩衝系統。此外，該緩衝系統應具有足以維持期望pH範圍之能力。適用於本發明中之緩衝系統之實例包括(但不限於)檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或此項技術中已知的任何其他適宜緩

衝液。較佳地，該緩衝系統包括檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、磷酸二氫鈉及磷酸二氫鉀等。最終懸浮液中緩衝系統之濃度根據因素(諸如緩衝系統之強度及液體劑型所需之pH/pH範圍)而變化。在一個實施例中，該濃度在於最終液體劑型中0.005至0.5 w/v%之範圍內。

【0293】 包含本發明液體劑型之醫藥組合物亦可包含懸浮劑/穩定劑以防止活性材料之沉降。隨著時間的推移，沉降可導致活性劑結塊至產品包裝的內壁，導致再分散液及準確分配之困難。適宜穩定劑包括(但不限於)多醣穩定劑，諸如黃原膠、瓜爾膠及黃著膠以及纖維素衍生物HPMC(羥丙基甲基纖維素)、甲基纖維素及Avicel RC-591 (微晶纖維素/羧甲基纖維素鈉)。在另一個實施例中，聚乙烯吡咯啶酮(PVP)亦可用作穩定劑。

【0294】 除了前述組分之外，IBAT抑制劑口服懸浮液形式亦可視需要含有常見於醫藥組合物中之其他賦形劑，諸如替代溶劑、掩味劑、抗氧化劑、填充劑、酸化劑、酵素抑制劑及如Handbook of Pharmaceutical Excipients，Rowe等人編，第4版，Pharmaceutical Press (2003)中所述的其他組分，其出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

【0295】 添加替代溶劑可幫助增加活性成分在液體劑型中之溶解度，且因此增加個體體內之吸收及生物利用度。較佳地，該等替代溶劑包括甲醇、乙醇或丙二醇及類似者。

【0296】 在另一個態樣中，本發明提供一種用於製備液體劑型之製程。該製程包括將IBAT抑制劑或其醫藥上可接受之鹽與組分(包括甘油或糖漿或其混合物、防腐劑、緩衝系統及懸浮/穩定劑等)在液體介質中變成為混合物之步驟。一般而言，該液體劑型係藉由將此等各種組分在液體介質中均勻且密切地混合來製備。例如，可將該等組分(諸如甘油或糖漿或

其混合物、防腐劑、緩衝系統及懸浮劑/穩定劑等)溶解於水中以形成水性溶液，然後可將活性成分接著分散於水性溶液中以形成懸浮液。

【0297】在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.1 ml至約50 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.2 ml至約40 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.5 ml至約30 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約1 ml至約20 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為介於約0.1 ml至約20 ml之體積。在一些實施例中，本文所提供的液體劑型可為約0.1 ml至約20 ml之體積。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約0.001%至約90%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約0.01%至約80%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約0.1%至約70%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約1%至約60%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可在於總體積之約1%至約50%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約1%至約40%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約1%至約30%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約1%至約20%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約1%至約10%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約5%至約70%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約5%至約60%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約5%至約50%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體

積之約5%至約40%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約5%至約30%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約5%至約20%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約5%至約10%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約10%至約50%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約10%至約40%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約10%至約30%之範圍內之量。在一些實施例中，該IBAT抑制劑可為介於總體積之約10%至約20%之範圍內之量。在一個實施例中，所得液體劑型可為0. ml至30 ml，較佳0.1 ml至20 ml之液體體積，及該活性成分可為介於約0.001 mg/ml至約16 mg/ml、或約0.025 mg/ml至約8 mg/ml、或約0.1 mg/ml至約4 mg/ml、或約0.25 mg/ml、或約0.5 mg/ml、或約1 mg/ml、或約2 mg/ml、或約4 mg/ml、或約5 mg/ml、或約8 mg/ml、或約9 mg/ml、或約10 mg/ml、或約12 mg/ml、或約14 mg/ml或約16 mg/ml之範圍內之量。

膽酸螯隔劑

【0298】 在某些實施例中，用於本文所述的任何方法中之口服調配物係例如IBAT抑制劑與不穩定膽酸螯隔劑之結合。不穩定膽酸螯隔劑係對於膽酸具有不穩定親和力之膽酸螯隔劑。在某些實施例中，本文所述的膽酸螯隔劑係螯隔(例如吸收或加入)膽酸及/或其鹽之試劑。

【0299】 在特定實施例中，不穩定膽酸螯隔劑係螯隔(例如吸收或加入)膽酸及/或其鹽，且釋放所吸收或所加入膽酸及/或其鹽之至少一部分於遠端胃腸道(例如結腸、上行結腸(ascending colon)、S形結腸(sigmoid

colon)、遠端結腸、直腸或其任何組合)中之試劑。在某些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係酵素依賴型膽酸螯隔劑。在特定實施例中，該酵素係細菌酵素。在一些實施例中，該酵素係相對於可見於小腸中之濃度以高濃度可見於人類結腸或直腸中之細菌酵素。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如) D-半乳糖苷酶、β-D-葡糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖苷酶、β-D-吡喃木糖苷酶或類似者。在一些實施例中，不穩定膽酸螯隔劑係時間依賴型膽酸螯隔劑(亦即該膽酸螯隔膽酸及/或其鹽且在一段時間後釋放膽酸及/或其鹽之至少一部分)。在一些實施例中，時間依賴型膽酸螯隔劑係在水性環境中經時降解之試劑。在某些實施例中，本文所述的不穩定膽酸螯隔劑係對於膽酸及/或其鹽具有低親和力之膽酸螯隔劑，由此允許膽酸螯隔劑在其中膽酸/鹽及/或其鹽以高濃度存在之環境中繼續螯隔膽酸及/或其鹽且將其釋放於其中膽酸/鹽及/或其鹽以較低相對難度存在之環境中。在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑對於一級膽酸具有高親和力及對於二級膽酸具有低親和力，允許膽酸螯隔劑螯隔一級膽酸或其鹽且於隨後在一級膽酸或其鹽轉化(例如代謝)成二級膽酸或其鹽時釋放二級膽酸或其鹽。在一些實施例中，該不穩定膽酸螯隔劑係pH依賴型膽酸螯隔劑。在一些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在6或以下之pH下對於膽酸具有高親和力及在高於6之pH下對於膽酸具有低親和力。在某些實施例中，該pH依賴型膽酸螯隔劑在高於6之pH下降解。

【0300】 在一些實施例中，本文所述的不穩定膽酸螯隔劑包括可透過任何適宜機制螯隔膽酸/鹽及/或其鹽之任何化合物，例如大結構化化合

物。例如，在某些實施例中，膽酸螯隔劑透過離子相互作用、極性相互作用、靜態相互作用、疏水相互作用、親脂性相互作用、親水相互作用、空間相互作用或類似者螯隔膽酸/鹽及/或其鹽。在某些實施例中，大結構化化合物藉由將膽酸/鹽及/或其鹽捕捉於大結構化化合物之袋中且視需要其他相互作用(諸如本文上述者)來螯隔膽酸/鹽及/或螯隔劑。在一些實施例中，膽酸螯隔劑(例如不穩定膽酸螯隔劑)包括(以非限制性實例說明之)木质素、經修飾之木质素、聚合物、聚陽離子聚合物及共聚物、聚合物及/或共聚物，其包含N-烯基-N-烷基胺基；一或多種N,N,N-三烷基-N-(N′-烯基胺基)烷基-銨氮鹽(azanium)基；一或多種N,N,N-三烷基-N-烯基-銨氮鹽基；一或多種烯基-胺基；或其組合或其任何組合中之任何一者或多者。

藥物與載劑之共價鍵聯

【0301】 在一些實施例中，用於結腸靶向遞送之策略包括(以非限制性實例說明之)將IBAT抑制劑或本文所述的其他化合物共價鍵聯至載劑，用pH敏感聚合物包覆劑型以在達到結腸之pH環境時進行遞送，使用氧化還原敏感性聚合物，使用延時釋放型調配物，使用由結腸細菌特異性降解之塗層，使用生物黏著性系統及使用滲透控制藥物遞送系統。

【0302】 在含有IBAT抑制劑或本文所述的其他化合物之組合物之此種口服投與之某些實施例中，涉及對載劑之共價鍵聯，其中於口服投與時，經鍵聯之部分在胃及小腸中保持完整。在進入結腸後，藉由pH之改變、酵素及/或由腸菌叢降解破壞共價鍵聯。在某些實施例中，IBAT抑制劑與載劑之間的共價鍵聯包括(以非限制性實例說明之)偶氮鍵聯、糖苷結合物、葡萄糖醛酸苷結合物、環糊精結合物、聚葡萄糖結合物及胺基酸結

合物(載體胺基酸之高親水性及長鏈長度)。

用聚合物：pH敏感性聚合物包覆

【0303】 在一些實施例中，本文所述的口服劑型經腸包衣包覆以促進將IBAT抑制劑或本文所述的其他化合物遞送至結腸及/或直腸。在某些實施例中，腸包衣係在胃的低pH環境下保持完整，但當達到特定包衣之最佳溶解pH時容易溶解之腸包衣，此取決於腸包衣之化學組成。包衣之厚度將取決於包衣材料之溶解度特性。在某些實施例中，用於本文所述的此類調配物中之包衣厚度在約25 μm至約200 μm之範圍內。

【0304】 在某些實施例中，本文所述的組合物或調配物經包覆成使得該組合物或調配物之IBAT抑制劑或本文所述的其他化合物被遞送至結腸及/或直腸而不會在腸之上部處吸收。在一個特定實施例中，藉由用僅在結腸之pH環境中降解的聚合物包覆劑型來達成至結腸及/或直腸之特定遞送。在替代性實施例中，該組合物經在腸之pH下溶解之腸包衣及在腸中慢慢侵蝕之外層基質包覆。在一些此類實施例中，該基質緩慢侵蝕直至僅留下包含腸內分泌肽分泌增強劑(且在一些實施例中，該試劑之吸收抑制劑)之核心組合物且將該核心遞送至結腸及/或直腸。

【0305】 在某些實施例中，pH依賴型系統利用沿著人類胃腸道(GIT)從胃(pH 1至2，其在消化期間增加至4)、小腸(pH 6至7)在消化部位處之逐漸增加之pH且其在遠端迴腸中增加至7至8。在某些實施例中，用於本文所述的組合物之口服投與之劑型經pH敏感性聚合物包覆以提供延遲釋放且防止腸內分泌肽分泌增強劑免於胃液影響。在某些實施例中，此類聚合物能夠耐受胃及小腸近端部分之較低pH值但在末端迴腸及/或迴盲腸接合之中性或微鹼性pH下崩解。因此，在某些實施例中，本文提供一

種包含包衣之口服劑型，該包衣包含pH敏感性聚合物。在一些實施例中，用於結腸及/或直腸靶向之聚合物包括(以非限制性實例說明之)甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯共聚物、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、乙酸鄰苯二甲酸聚乙烯酯、鄰苯二甲酸羥丙基乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素50、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素55、乙酸偏苯三甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素及其組合。

【0306】 在某些實施例中，適合於遞送至結腸及/或直腸之口服劑型包括具有由結腸中之菌叢(細菌)降解的生物可降解及/或細菌可降解聚合物之包衣。在此類生物可降解系統中，適宜聚合物包括(以非限制性實例說明之)偶氮聚合物、含有偶氮基之線型鏈段型聚胺甲酸酯、聚半乳甘露聚糖、果膠、戊二醛交聯聚葡萄糖、多醣、直鏈澱粉、瓜爾膠、果膠、殼聚糖、菊糖、環糊精、硫酸軟骨素、聚葡萄糖、刺槐豆膠、硫酸軟骨素、殼聚糖、聚(-己內酯)、聚乳酸及聚(乳酸-共聚-乙醇酸)。

【0307】 在含有一或多種IBAT抑制劑或本文所述的其他化合物之組合物之此種口服投與之某些實施例中，該等組合物係藉由用藉由結腸中之菌叢(細菌)降解的氧化還原敏感性聚合物包覆劑型被遞送至結腸而不會在腸之上部處吸收。在此類生物可降解系統中，此類聚合物包括(以非限制性實例說明之)主鏈中含有偶氮及/或二硫化物鍵聯之氧化還原敏感性聚合物。

【0308】 在一些實施例中，經調配以用於遞送至結腸及/或直腸之組合物經調配以用於延時釋放。在一些實施例中，延時釋放型調配物抵抗胃的酸性環境，由此延遲腸內分泌肽分泌增強劑之釋放直至劑型進入結腸及

/或直腸。

【0309】 在某些實施例中，本文所述的延時釋放型調配物包含具有水凝膠插塞之膠囊(包含腸內分泌肽分泌增強劑及可選吸收抑制劑)。在某些實施例中，該膠囊及水凝膠插塞經水溶性帽體覆蓋且整個單元經腸衣聚合物包覆。當膠囊進入小腸時，腸包衣溶解且在一段時間之後水凝膠插塞溶脹且從膠囊移出繼而組合物從膠囊釋放。水凝膠之量用於調整時間段以釋放內容物。

【0310】 在一些實施例中，本文提供一種包含多層包衣之口服劑型，其中該包衣包含不同層之具有不同pH敏感性之聚合物。隨著經包覆之劑型順著GIT移動，不同層會根據所遇到的pH溶解。用於此類調配物中之聚合物包括(以非限制性實例說明之)具有適宜pH溶解特性之聚甲基丙烯酸甲酯、Eudragit® RL及Eudragit®RS (內層)及Eudragit® FS (外層)。在其他實施例中，該劑型係具有羥丙基纖維素或乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)之外殼之腸衣包覆錠劑。

【0311】 在一些實施例中，本文提供一種口服劑型，其包含具有丁酸鄰苯二甲酸纖維素、鄰苯二甲酸氫纖維素、丙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸偏苯三酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸羥丙基甲基纖維素、琥珀酸二氧基丙基甲基纖纖維素、羧甲基乙基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、由丙烯酸、甲基丙烯酸及其組合形成之聚合物及共聚物之包衣。

組合療法

【0312】 在一些實施例中，本文所提供的方法包括將本文所述的化合物(例如IBAT抑制劑)或組合物與一或多種另外試劑組合投與。在一些

實施例中，本發明亦提供一種包含化合物(例如IBAT抑制劑)與一或多種另外試劑之組合物。

脂溶性維生素

【0313】在一些實施例中，本文所提供的方法進一步包括投與一或多種維生素。在一些實施例中，該維生素係維生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、葉酸、泛酸、菸鹼酸、核黃素、硫胺素、視黃醇、β胡蘿蔔素、吡哆素、抗壞血酸、膽鈣化醇、氰鈷胺、生育酚、葉醌、甲萘醌。

【0314】在一些實施例中，維生素係脂溶性維生素，諸如維生素A、D、E、K、視黃醇、β胡蘿蔔素、膽鈣化醇、生育酚、葉醌。在一個較佳實施例中，該脂溶性維生素係生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

IBAT抑制劑及PPAR促效劑

【0315】在各種實施例中，本發明提供IBAT抑制劑與PPAR (過氧化物酶體增殖子-活化受體)促效劑之組合之使用方法。在各種實施例中，該PPAR促效劑係貝特藥物。在一些實施例中，該貝特藥物係氯貝特(clofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、環丙貝特(ciprofibrate)、苯扎貝特(benzafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)或其各種組合。在各種實施例中，該PPAR促效劑係阿格列扎(aleglitazar)、莫格列扎(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)、沙格列紮(saroglitazar)、GW501516、GW-9662、噻唑烷二酮(TZD)、NSAID (例如IBUPROFEN)、吲哚或其各種組合。

IBAT抑制劑及FXR藥物

【0316】在各種實施例中，本發明提供IBAT抑制劑與類法尼醇(farnesoid) X受體(FXR)靶向藥物之組合之使用方法。在各種實施例中，

該FXR靶向藥物係阿維菌素(avermectin) B1a、苄普地爾(bepridil)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、GW4064、格列喹酮(gliquidone)、尼卡地平(nicardipine)、三氯生(triclosan)、CDCA、伊佛黴素(ivermectin)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、三苄糖苷(tribenoside)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、咪康唑(miconazole)、胺碘酮(amiodarone)、布托康唑(butoconazolee)、甲磺酸溴麥角克普汀(bromocryptine mesylate)、蘋果酸苯噻啶(pizotifen malate)或其各種組合。

部分膽汁外分流術(PEBD)

【0317】在一些實施例中，本文所提供的方法進一步包括使用部分膽汁外分流術作為尚未發展為肝硬化的患者之治療。此治療有助於減少肝臟中膽酸/鹽之循環以便減少併發症且防止許多患者中早期移植的需求。

【0318】此種手術技術涉及從腸之其餘部分分離一段10 cm長的腸以用作膽道導管(膽汁通路通道)。導管的一端經附接至膽囊且另一端帶出至皮膚以形成造口(stoma) (手術建構開口以允許廢棄物通過)。部分膽汁外分流術可用於對於所有醫學療法無效的患者(尤其是年老、大型患者)。此程序可能對年輕患者(諸如嬰兒)沒有幫助。部分膽汁外分流術可降低癢之強度及血液中異常低含量之膽固醇。

IBAT抑制劑及熊二醇

【0319】在一些實施例中，IBAT抑制劑係與熊二醇或熊去氧膽酸、鵝去氧膽酸、膽酸、牛膽酸、熊膽酸(ursocholic acid)、甘膽酸、甘胺去氧膽酸(glycodeoxycholic acid)、牛磺去氧膽酸(taurodeoxycholic acid)、牛磺膽酸酯、甘胺鵝去氧膽酸(glycochenodeoxycholic acid)、牛

磺熊去氧膽酸組合投與。在一些情況下，遠端腸中膽酸/鹽之濃度之增加誘導腸再生、減弱腸損傷、減少細菌移位、抑制自由基氧之釋放、抑制促發炎細胞介素之產生、或其任何組合。

【0320】 在某些實施例中，該患者係以約或至少約5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、36 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1,000 mg、1,250 mg、1,500 mg、1,750 mg、2,000 mg、2,250 mg、2,500 mg、2,750 mg或3,000 mg之每日劑量投與熊二醇。在某些實施例中，該患者係以約或不大於約10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、36 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1,000 mg、1,250 mg、1,500 mg、1,750 mg、2,000 mg、2,250 mg、2,500 mg、2,750 mg、3,000 mg或3,500 mg之每日劑量投與熊二醇。在各種實施例中，該患者係以約或至少約3 mg至約300 mg、約30 mg至約250 mg、約36 mg至約200 mg、約10 mg至約3000 mg、約1000 mg至約2000 mg、或約1500至約1900 mg之每日劑量投與熊二醇。

【0321】 在各種實施例中，該熊二醇係以錠劑投與。在各種實施例中，該熊二醇係以懸浮液投與。在各種實施例中，懸浮液中熊二醇之濃度

為約10 mg/mL至約200 mg/mL、約50 mg/mL至約150 mg/mL、約10 mg/mL至約500 mg/mL、或約40 mg/mL至約60 mg/mL。在各種實施例中，懸浮液中熊二醇之濃度為約或至少約20 mg/mL、25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL或80 mg/mL。在各種實施例中，懸浮液中熊二醇之濃度為不大於約25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL、80 mg/mL或85 mg/mL。

【0322】 使用IBAT抑制劑及第二活性成分使得該組合以治療有效量存在。該治療有效量源自於IBAT抑制劑及其他活性成分(例如熊二醇)之組合之使用，其中每種成分均以治療有效量或根據由於組合使用引起之添加劑或協同效應使用，每種成分亦可以亞臨床治療有效量(亦即若單獨使用則出於本文所述的治療目的提供降低之有效性之量)使用，限制條件為該組合使用係治療有效。在一些實施例中，IBAT抑制劑及如本文所述的任何其他活性成分之組合之使用涵蓋其中IBAT抑制劑或其他活性成分以治療有效量存在，及另一者以亞臨床治療有效量存在之組合，限制條件為該組合使用因其加和或協同效應而係治療有效。如本文所用，術語「加和效應」描述兩種(或更多種)醫藥活性劑之組合效應，其等於單獨給予的每種試劑之效應之總和。協同效應係其中兩種(或更多種)醫藥活性劑之組合效應大於單獨給予的每種試劑之效應之總和之效應。IBAT抑制劑與一或多種前述其他活性成分且視需要與一或多種其他醫藥活性物質之任何適宜組合經設想為係在本文所述的方法之範疇內。

【0323】 在一些實施例中，化合物之特定選擇取決於主治醫生之診

斷及其對個體病症及適宜治療方案之判斷。根據疾病、疾患或病症之性質、個體之病症、及所使用的化合物之實際選擇，視需要合併(例如同時、基本上同時或在相同治療方案內)或依序投與該等化合物。在某些情況下，治療方案期間每種治療劑之投與順序及投與重複次數之決定係基於對所治療的疾病及個體病症之評估。

【0324】 在一些實施例中，治療有效劑量在藥物以治療組合使用時改變。實驗性地決用於組合治療方案中的藥物及其他試劑之治療有效劑量之方法描述於文獻中。

【0325】 在本文所述的組合療法之一些實施例中，共投與的化合物之劑量根據所採用的共藥物之類型、所採用的特定藥物、所治療的疾病或病症等而改變。此外，當與一或多種生物活性劑共同投與時，本文所提供的化合物視需要與生物活性劑同時或依序投與。在某些情況下，若依序投與，則主治醫生將決定本文所述的治療性化合物與另外治療劑之組合之適宜順序。

【0326】 多種治療劑(其中的至少一者係本文所述的治療性化合物)視需要以任何順序或甚至同時投與。若同時地，則多種治療劑視需要以單一、統一形式或以多種形式(僅舉例而言，呈單一丸劑或呈兩種分開丸劑)提供。在某些情況下，該等治療劑中之一者係視需要以多種劑量給予。在其他情況下，二者均視需要以多次劑量給予。若不是同時的，則多次劑量之間的時間係任何適宜時間；例如，多於零週至少於四週。此外，組合方法、組合物及調配物不限於僅使用兩種試劑；亦設想使用多種治療性組合(包括兩種或更多種本文所述的化合物)。

【0327】 在某些實施例中，根據各種因素修改治療、預防或改善尋

求緩解的病症之劑量方案。此等因素包括個體罹患的疾患、以及個體的年齡、體重、性別、飲食及醫學病症。因此，在各種實施例中，實際採用的劑量方案改變且偏離本文所述的劑量方案。

【0328】 在一些實施例中，組成本文所述的組合療法之醫藥試劑係以組合劑型或以旨在實質上同時投與之獨立劑型提供。在某些實施例中，組成組合療法之醫藥試劑係依序投與，其中任一治療性化合物係藉由需要兩步驟投與之方案投與。在一些實施例中，兩步驟投與方案需要依序投與活性劑或隔開投與單獨活性劑。在某些實施例中，多個投與步驟間的時間期(以非限制性實例說明之)從幾分鐘至幾小時改變，取決於每種藥劑之性質，諸如藥劑之效價、溶解度、生物利用度、血漿半衰期及動力學概況。

【0329】 在某些實施例中，本文提供組合療法。在某些實施例中，本文所述的組合物包含另外治療劑。在一些實施例中，本文所述的方法包括投與包含另外治療劑之第二劑型。在某些實施例中，組合療法(本文所述的組合物)以方案之部分投與。因此，另外治療劑及/或另外醫藥劑型可直接或間接且與本文所述的組合物及調配物相伴或依序施用至患者。

套組

【0330】 在另一個態樣中，本文提供裝納用於口服投與之裝置及如本文所述的醫藥組合物之套組。在某些實施例中，該等套組包括用於口服投與之預填充之小袋或瓶。在某些實施例中，該等套組包括用於口服灌腸劑之投與之預填充之注射器。

遠端回腸及/或結腸中之釋放

【0331】 在某些實施例中，劑型包含允許活性劑在遠端空腸、近端迴腸、遠端迴腸及/或結腸中之控制釋放之基質(例如包含羥基丙基甲基纖

維素之基質)。在一些實施例中，劑型包含為pH敏感(例如MMX™基質，來自Cosmo Pharmaceuticals)且允許活性劑在迴腸及/或結腸中之控制釋放之聚合物。適合於控制釋放之此類pH敏感聚合物之實例包括(但不限於)包含酸性基團(例如—COOH、—SO_3H)且在腸之鹼性pH (例如約7至約8之pH)下膨潤之聚丙烯酸系聚合物(例如甲基丙烯酸及/或甲基丙烯酸酯之陰離子聚合物，例如Carbopol®聚合物)。在一些實施例中，適合於遠端迴腸中之控制釋放之劑型包含微粒活性劑(例如微米化活性劑)。在一些實施例中，非酵素降解聚(dl-乳交酯-共聚-乙交酯) (PLGA)核心適合於將IBAT抑制劑遞送至遠端迴腸。在一些實施例中，包含IBAT抑制劑之劑型經腸衣聚合物(例如Eudragit® S-100、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸聚乙烯酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯或類似者之陰離子聚合物)包覆以用於定點遞送至迴腸及/或結腸。在一些實施例中，細菌活化系統適合於靶向遞送至回腸。菌叢活化系統之實例包括包含果膠、半乳甘露聚糖、及/或活性劑之偶氮水凝膠及/或糖苷結合物(例如D-半乳糖苷、β-D-吡喃木糖苷或類似者之結合物)之劑型。胃腸道菌叢酵素之實例包括細菌糖苷酶，諸如(例如) D-半乳糖苷酶、β-D-葡糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖苷酶、β-D-吡喃木糖苷酶或類似者。

【0332】 本文所述的醫藥固體劑型視需要包含本文所述的另外治療性化合物及一或多種醫藥上可接受之添加劑，諸如相容性載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、溶解劑、保濕劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。在一些態樣中，使用標準包覆程序，諸如彼等描述於*Remington's Pharmaceutical*

Sciences，第20版(2000)中者，在IBAT抑制劑之調配物周圍提供膜衣。在一個實施例中，本文所述的化合物呈顆粒之形式且該化合物之一些或全部顆粒經包覆。在某些實施例中，本文所述的化合物之一些或全部顆粒經微囊化。在一些實施例中，本文所述的化合物之顆粒未經微囊化且未經包覆。

【0333】 IBAT抑制劑可用於製備用於膽汁鬱積或膽汁鬱積性肝病之預防性及/或治療性治療之藥物。用於治療需要此種治療的個體中任何本文所述的疾病或病症之方法可涉及以治療有效量投與含有至少一種本文所述的IBAT抑制劑或醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝產物、醫藥上可接受之前藥、或其醫藥上可接受之溶劑合物之醫藥組合物至該個體。

實例

【0334】 提供以下實例以進一步描述本文所揭示的一些實施例。該等實例旨在說明而不是限制所揭示的實施例。

實例1. GALA臨床研究資料庫及經馬拉裡西巴特治療之患者之阿拉吉歐症候群之6年無事件存活期分析

【0335】 真實證據(RWE)分析繼續推進罕見疾病之自然歷史比較。GALA係阿拉吉歐症候群(ALGS)之最大全球臨床研究資料庫。馬拉裡西巴特(MRX)係正在ALGS中研究的迴腸膽酸轉運蛋白抑制劑。預定的分析計劃應用新穎分析技術以比較RWE與MRX定群，目標係比較患有ALGS之患者中之無事件存活期(EFS)。

【0336】 GALA含有臨床參數、生物化學及結果之回顧資料。MRX資料庫包括84名ALGS患者，其具有長達6年的資料。EFS定義為至肝代償

機能減退(靜脈曲張性出血、需要治療之腹水)、膽道分流術、肝臟移植(LT)或死亡之首個事件之時間。GALA經篩選以符合關鍵MRX納入標準。經由最大可能性估算來確定指標時間。評估基線(BL)變數間的平衡。患者及指標時間之選擇對於臨床結果係盲蔽的。應用敏感性及子組分析、及協方差調整。在最後一次接觸時設限缺失結果資料。

【0337】 在GALA中的1,438名患者中，469名入選。各組間年齡、總膽紅素(TB)、γ-麩醯胺醯基轉肽酶(GGT)及丙胺酸轉胺酶(ALT)具有良好平衡狀態且對於年齡、突變、區域、TB、GGT及ALT未觀察到統計差異。MRX定群中中值BL血清膽酸(sBA)顯著更高(p=0.003)；GALA中85% sBA資料不可用。MRX定群中之EFS率顯著好於彼等報告於GALA對照中者，大約6年EFS：分別為73%及50% (**圖1**)，且針對於年齡、性別、TB、ALT進行調整：HR=0.305；95% CI:0.189-0.491；p<0.0001。不同指標時間、處理重量之加權反機率、所治療(僅LT及死亡)中之平均治療效應、區域、sBA子組、至12個月之剪枝(pruning)事件與主要結果一致。局限性包括沒有標準化瘙癢量度及GALA中之有限sBA資料、及入選於臨床試驗之患者之固有偏見。

【0338】 目前的6年分析表明患有ALGS之患者中利用MRX改良EFS之可能性。目前的RWE分析提供評估其中安慰劑比較係不可行之長期干預研究中之結果之潛在方法。雖然敏感性分析可有助於減少及幫助解釋，但由於缺乏前瞻性行為及固有偏見而總是存在限制。

實例2. 對以馬拉裡西巴特治療阿拉吉歐症候群之反應與改良之與健康有關的生活品質相關

【0339】 阿拉吉歐症候群(ALGS)與高疾病負擔及由於瘙癢、生長

遲緩(failure to thrive)及黃瘤所致之降低之與健康有關的生活品質(HRQoL)相關。沒有已批准的用於ALGS之藥物療法。已評估馬拉裡西巴特(MRX) (一種迴腸膽酸轉運蛋白之口服最低吸收之抑制劑)對患有ALGS之兒童中膽汁鬱積性瘙癢之治療。評估患有ALGS之患者當中MRX治療反應於HRQoL變化之影響。

【0340】 進行2期ICONIC試驗(一項患有ALGS之患者中之4週雙盲、安慰劑對照、隨機化藥物退出期之研究)之48週資料之回顧分析。患者患有中度至重度瘙癢，使用經驗證之照護者報告癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具(0 = 無至4 = 極嚴重)衡量。臨床上有意義之瘙癢反應定義為自基線至第48週之ItchRO之≥1分減少。使用兒童生活品質量表通用核心(PedsQL；0至100量表，100 = 最佳生活品質)、家庭影響(FI)及多維度疲勞(MF)量表分數來評估HRQoL，且經由照護者收集HRQoL。HRQoL評估之最小臨床重要差異(MCID)為5分。HRQoL量表之個別項目子組亦經獨立選擇以進行治療反應之評估。 HRQoL分數及所選項目在基線及第48週時加以評估且依治療反應狀態分層。使用t檢驗或ANOVAs來計算P值。使用多變數線性回歸模型評估HRQoL分數(相關變數)之自基線之平均變化與調整基線HRQoL之治療反應(獨立變數)之指標間的關係。亦探索以下變數之另外基線協方差之調整：年齡、性別、膽紅素、利福平使用、身高z分數、體重z分數、ItchRO及血清膽酸。

【0341】 包括總共27名患有ALGS之患者，其中平均值 ± SD基線年齡為5.7 ± 4.3歲，ItchRO分數為2.90 ± 0.56，PedsQL分數為59.40 ± 16.97，FI分數為55.14 ± 18.61，MF分數為50.95 ± 23.08，且67%係男性。在反應者及無反應者當中，基線患者特徵(包括HRQoL及瘙癢分數)相

似(表1)。在第48週時，20 (74%)名患者已達成ItchRO治療反應。反應者具有比無反應者更大的平均HRQoL分數(表2)。此外，與無反應者相比，反應者經歷自基線至第48週之HRQoL之更大平均增加(表2)。

表1. 馬拉裡西巴特反應者及無反應者中之基線人口統計及臨床特徵。

	在第48週時之ItchRO治療反應		
	反應者(N = 20)	**無反應者(N = 7)**	**p值**
年齡(歲)	6.55 ±4.17	3.29 ±3.99	0.08
男性，n (%)	14 (70.00)	4 (57.14)	0.65
身高z分數	−1.41 ±1.33	−1.85 ±0.92	0.43
體重z分數	−1.48 ±1.04	−1.49 ±0.81	0.99
BMI z分數	−0.70 ±0.81	−0.35 ±0.93	0.36
sBA(μmol/L)	271.62 ±236.61	250.15 ±143.19	0.82
膽紅素(總)，mg/dL	4.47 ±4.13	6.67 ±6.22	0.30
CSS	3.25 ±1.02	3.29 ±0.76	0.93
ItchRO	2.97 ±0.55	2.68 ±0.58	0.25

除非另有指示，否則所有資料均為平均值 ±SD。p值用於根據治療反應狀態之基線特徵之比較。

BMI，身體質量指數；CSS，臨床醫生Scratch分數；dL，分升；ItchRO，癢報告結果；L，公升；mg，毫克；sBA，血清膽酸；SD，標準偏差；μmol，微莫耳。

【0342】 在數值上，與無反應者相比，在所有量表中，反應者具有改良之HRQoL量度(**表2**)。與無反應者相比，在反應者中，自基線至第48週之多維度疲勞總量表分數之變化顯著更高；**表2**)。在無反應者中，在所有量表中，自基線至第48週未觀察到臨床上有意義之變化。

【0343】 本多變數回歸分析證實與基線相比，ItchRO治療反應與第48週時HRQoL之臨床上有意義之改良相關。FI分數之結果最強。控制基線FI分數下，與無反應者相比，在48週內，反應者的分數增加平均17分

(p<0.05)。觀察到PedsQL及MF分數之較小且非統計學上顯著之估分。在選擇以用於個別分析之19個HRQoL項目中，與無反應者相比，在反應者中，六個與睡眠有關的項目看到自基線至第48週之顯著更大的變化：困難睡眠(p=0.001)、感覺疲勞(p=0.030)、睡眠量多(p=0.014)、通宵睡眠困難(p=0.003)、醒來時感覺疲勞(p<0.001)、及多次小睡(p=0.020)。

表2：根據治療反應狀態之平均HRQoL

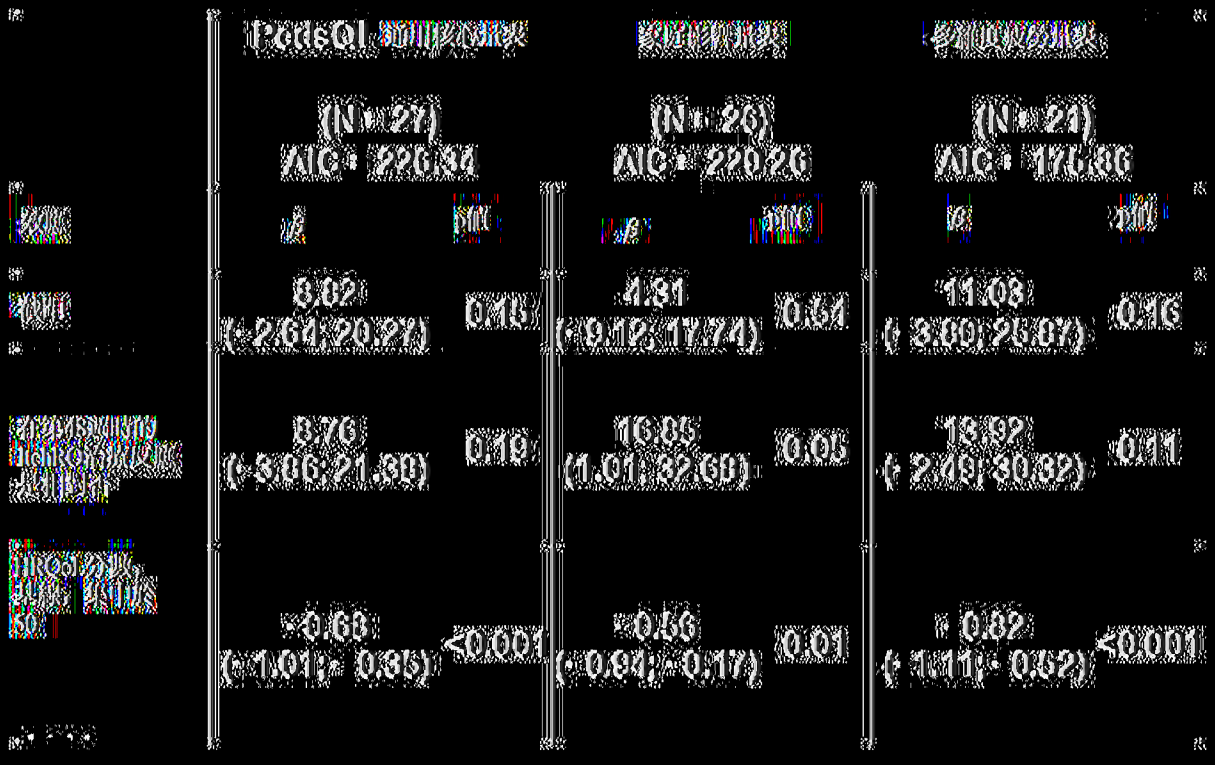
		PedsQL通用核心分數	**多維度疲勞量表**	**家庭影響量表**
		N = 27	**N = 21**	**N = 26**
基線時之HRQoL (平均值 ± SD)	反應者	58.8 ± 17.9	47.3 ± 22.4	56.7 ± 18.9
	無反應者	61.2 ± 15.1	67.4 ± 20.9	50.8 ± 18.5
	P值	0.75	0.12	0.48
第48週時之HRQoL (平均值 ± SD)	反應者	70.4 ± 15.7	76.2 ± 15.1	73.9 ± 19.6
	無反應者	62.4 ± 14.5	64.2 ± 15.1	54.7 ± 20.0
	P值	0.25	0.17	0.037
自基線至第48週之HRQoL變化(平均值 ± SD)	反應者	11.6 ± 20.3	25.8 ± 23.0	17.8 ± 23.4
	無反應者	1.2 ± 11.1	-3.1 ± 19.8	3.9 ± 7.8
	P值	0.21	0.032	0.14

【0344】 根據ItchRO反應狀態在基線及第48週時之HRQoL分數顯示於圖3中。PedsQL通用核心總量表分數(圖3A)、家庭影響總量表分數(圖3B)及多維度疲勞總量表分數(圖3C)均顯示在第48週時的ItchRO治療反應一致地與HRQoL之所有量度之臨床上有意義之改良相關。多變數回

歸分析證實ItchRO治療反應與自基線至第48週所有三種HRQoL量度臨床上有意義之改良相關。

[0345] 與無反應者相比，在48週內，反應者的家庭影響量表分數增加平均16.9分，超過MCID的三倍(p: 0.05)(表3)。與無反應者相比，反應者的PedsQL通用核心總量表分數平均增加18.8分(p: 0.19)，幾乎是MCID的兩倍。類似地，對於多維度疲勞分數，與無反應者相比，反應者具有13.9分之平均總分數增加(p: 0.11)，超過MCID的兩倍(表3)。即使在控制人口統計及臨床特徵後，結果仍舊可靠。在選擇以進行個別分析之19個HRQoL項目中，與無反應者相比，在反應者中，六個與睡眠有關的項目證實自基線至第48週之顯著更大變化(表4)。

表3. 第48週時的ItchRO治療反應與第48週時的PedsQ通用核心總量表分數、家庭影響總量表分數及多維度疲勞總量表分數之多維度回歸模型。



一名患者在基線或第48週時缺失家庭影響量表分數且六名患者在基線或第48週時缺失多維度疲勞量表分數且未包括在模型中。

AIC，赤池信息量準則(Akaike information Criterion)；IRQoL，與健康有關的生活品質；ItchRO，瘙癢報告結果。

表4。在所選IRQoL項目中，反應者與無反應者間在自基線至第48週之變化上之差異。

IRQoL項目	自基線至第48週之最小平方均值	p值
困難睡眠	45.4	<0.01
感覺疲勞	40.1	0.03
睡眠過多	55.2	0.01
過度睡眠困難	52.9	<0.01
能夠時感覺疲勞	72.4	<0.001
多次小睡	40.4	0.02

[0346] 總言之，與瘙癢無反應者相比，經歷瘙癢反應同時接受馬拉昔西巴特治療之患有ALGS之患者平均達成自基線至第48週之更大IRQoL改良。使用多變數回歸分析，家庭影響量表之變化係統計學上顯著且臨床上有意義的。PedsQL通用核心量表之改良幾乎是MCID的兩倍。多維度疲勞量表變化係MCID的兩倍以上。

[0347] 與無反應者相比，在瘙癢反應者中看到的IRQoL量表之六個與睡眠有關的項目之顯著改良需要進一步研究對馬拉昔西巴特之反應與睡眠障礙之改良之間的關係。

[0348] 此等資料證實在ICONIC研究的第48週時就馬拉昔西巴特而言所看到的瘙癢之顯著改良係臨床上有意義的且與患者的生活品質之改

良相關。

實例3. 經馬拉裡西巴特(一種IBAT抑制劑)治療之患有阿拉吉歐症候群的個體中6年無事件存活期之預測因子

【0349】 難治搔癢及肝病進展係患有阿拉吉歐症候群(ALGS)的患者中肝臟移植(LTx)之指標。在入選於馬拉裡西巴特(MRX) (一種迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑)之3項臨床試驗中之ALGS患者中，就長達6年的隨訪期而言，審查長期無事件存活期(EFS)及無移植存活期(TFS)之預測因子。

【0350】 對3項長期臨床試驗之經MRX治療之ALGS患者關於臨床顯著事件(LTx、膽道分流術[SBD]、肝代償機能減退[需要治療之腹水及靜脈曲張性出血]及死亡)之發展進行長達6年之隨訪。亦評估TFS (僅LTx及死亡)。距第一劑量起接受48週MRX且在48週時具有實驗室結果之彼等包括在該分析中。模型中考慮的變數包括：肝臟生物化學、血小板、瘙癢(藉由ItchRO(Obs) 0至4量表評估)、總血清膽酸(sBA)及年齡。使用哈雷爾氏一致性統計學(Harrell's concordance statistic) (C-統計學)來評估擬合優度(Goodness of fit)。經由網格式搜尋(grid search)來確定截止值。P值來自於對數秩測試。

【0351】 患有中度至重度瘙癢之年齡在14至207個月的患有ALGS之患者(N=76)包括在該分析中。對來自於三項長期臨床試驗(ClinicalTrials.gov ID：NCT02047318；ClinicalTrials.gov ID: NCT02160782；ClinicalTrials.gov ID: NCT02117713)之經馬拉裡西巴特治療之患有ALGS之患者關於首個臨床顯著事件(LT、膽道分流術、肝代償機能減退[需要治療之腹水及靜脈曲張性出血]或死亡)之發展進行長達

六年的隨訪。亦評定TFS (僅LT及死亡)。距第一劑量起接受48週馬拉裡西巴特且在48週時具有實驗室結果之患者包括在該分析中。

【0352】 模型中考慮的變數包括：肝臟生物化學、血小板、瘙癢(藉由癢報告結果[觀察者] [ItchRO(Obs)] 0至4量表評定)、總sBA及在開始時的年齡。在基線、第48週及自基線至第48週變化下探索此等。使用哈雷爾氏一致性統計學(C-統計學)來評估擬合優度。選擇具有值≥0.7之變數(指示良好模型)以進行進一步分析。經由網格式搜尋跨值範圍來確定每個變數之截止值。使用對數秩測試來計算截止值群間的統計比較。

【0353】 該分析包括76名經馬拉裡西巴特治療之患者，且中值隨訪期為266週(範圍：53至380)。患者基線特徵顯示於表5中。

表5：患有ALGS之經馬拉裡西巴特治療之患者中之基線特徵

患者(N = 76)	**中值(IQR)**
年齡(月)	70 (33至126)
男性，n (%)	45 (59)
總膽紅素(mg/dL)	2.3 (0.9至8.4)
sBA (μmol/L)	184 (78至361)
ItchRO(Obs)分數	2.7 (2.1至3.1)
ALT (U/L)	134 (95至193)
GGT (U/L)	392 (188至751)

ALT，丙胺酸轉胺酶；GGT，γ-麩胺醯基轉移酶；ItchRO(Obs)，癢報告結果(觀察者)；IQR，四分位數間距；sBA，血清膽酸

【0354】 在分析之時，76名患者中的六十名保持無事件。十六名患者經歷臨床事件：LT (n = 10)、代償機能減退(n = 3)、死亡(n = 2)及膽道分流術(n = 1)。預測EFS之變數包括：第48週總膽紅素、第48週sBA、瘙癢之自基線至第48週之變化(ItchRO[Obs])、及開始馬拉裡西巴特時的年齡(表6；圖2)。

表6：經馬拉昔西里特治療之患有ALGS之患者中EFS及TFS之預測因子。

變數		類別	EFS的HR	類別	EFS的HR	p值
第48週膽固醇			<6.5 mg/dl		≥6.5 mg/dl	
			n = 52		n = 24	
C統計學	: 0.82		6年 EFS: 90%		6年 EFS: 43%	<0.0001
C 統計學	: 0.85		6年 TFS: 94%		6年 TFS: 42%	<0.0001
第48週sBA			<200 μmol/l		≥200 μmol/l	
			n = 56		n = 18	
C 統計學	: 0.74		6年 EFS: 85%		6年 EFS: 48%	0.0010
C 統計學	: 0.79		6年 TFS: 90%		6年 TFS: 48%	0.0001
中央審查第48週ItchRO(Obs)之變化			>1分減少		≤1分減少	
			n = 46		n = 30	
C-統計學	: 0.70		6年 EFS: 90%		6年 EFS: 57%	0.0046
C 統計學	: 0.77		6年 TFS: 96%		6年 TFS: 57%	0.0007
開始馬拉昔西里特時的年齡			≥36 個月		<36 個月	
			n = 65		n = 21	
C 統計學	: 0.72		6年 EFS: 85%		6年 EFS: 57%	0.0059
C 統計學	: 0.74		6年 TFS: 87%		6年 TFS: 57%	0.0016

ALGS、阿拉吉歐症候群；C-統計學，哈雷爾氏一致性統計學；EFS，無事件存活期；ItchRO(Obs)，瘙癢報告結果(觀察者)；p1，分；sBA，血清膽酸；TFS，無移植存活期。

[0355] 經識別為EFS之預測因子之四個變數具有經時高C統計學，指示此等截止值係在48週馬拉昔西里特治療後再2至5年之穩定預測因子。此四個變數及截止值相似地預測TFS。

[0356] 在48週馬拉昔西里特治療結束時，五十九名(79.7%)患者具有較差EFS之<2個預測因子(表7)。在該組中，6年EFS率係88%。十五名(20.3%)患者具有較差EFS之>3個預測因子。在該組中，6年EFS率係31%。

表7. 參與者跨較差(粗體)及較佳(加底線) EFS預測變數之分佈。

第48週總膽紅素(mg/dL)	第48週sBA (μmol/L)	開始馬拉裡西巴特時的年齡(月)	第48週自BL ItchRO(Obs)之變化	參與者 (N = 74)	6年EFS (%)	EFS變數個數
<6.5	<200	≥36	>1分減少	30	89	0
<6.5	<200	≥36	**≤1分減少**	9	89	1
≥6.5	<200	≥36	>1分減少	5		
<6.5	<200	**<36**	>1分減少	5		
<6.5	**≥200**	≥36	>1分減少	2		
≥6.5	**≥200**	≥36	>1分減少	4	86	2
<6.5	<200	**<36**	**≤1分減少**	3		
<6.5	**≥200**	≥36	**≤1分減少**	1		
≥6.5	<20	**<36**	**≤1分減少**	4	29	3
≥6.5	**≥200**	≥36	**≤1分減少**	3		
<6.5	**≥200**	**<36**	**≤1分減少**	1		
≥6.5	**≥200**	**<36**	**≤1分減少**	7	33	4

ALGS，阿拉吉歐症候群；BL，基線；EFS，無事件存活期；ItchRO，瘙癢報告結果；pt，分；sBA，血清膽酸。

【0357】 在患有ALGS之患者中，以馬拉裡西巴特治療之EFS之預測因子包括(**圖2A至2D**)：總膽紅素及sBA (均在第48週)；瘙癢減少(自基線至第48週)；及開始馬拉裡西巴特時的年齡。由於瘙癢經常係患有

ALGS之患者中之肝臟移植(LT)之指示，本資料證實利用馬拉裡西巴特之瘙癢之改良與改良之無事件存活期(EFS)及無移植存活期(TFS)顯著相關。本資料識別可更佳告知接受馬拉裡西巴特治療之患者中之患者/提供者臨床結果討論之潛在預後標誌。

實例4. 經長期馬拉裡西巴特治療之患者中之血清膽酸(sBA)控制與患有由於膽鹽輸出泵(BSEP)缺乏所致之進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)之兒童中天然肝臟存活期相關

【0358】 患有由於膽鹽輸出泵(BSEP)缺乏所致之進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)之兒童存在衰竭性瘙癢(debilitating pruritus)、身材矮小症(short stature)及進行性肝病。該NAPPED研究(NCT03930810)顯示約50%的患者到10歲接受肝臟移植，但彼等在部分膽汁外分流術後達成<100 μmol/L之血清膽酸(sBA)含量者顯示改良之天然肝臟存活期及天冬胺酸轉胺酶(AST)、丙胺酸轉胺酶(ALT)及膽紅素之減少。

【0359】 馬拉裡西巴特(MRX)係經批準用於治療年齡1歲及以上的患有阿拉吉歐症候群的患者中之瘙癢之迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑且在患有PFIC的患者中進行評估。在一項開放標示長期研究(INDIGO；NCT02057718)中，MRX中斷腸肝再循環，減少瘙癢及膽汁鬱積，且改良在第72週時之生長。該實例描述使用MRX之PFIC患者之>4.5年的治療。

【0360】 以每天280 μg/kg給予MRX 48週，在擴展中，增加至280 μg/kg (每日兩次)。將NAPPED sBA臨限值(≤100 μmol/L)應用於保持研究>4.5年之患者。評估轉胺酶、膽紅素及生長至第237週。

【0361】 在具有非截短BSEP突變之入選患者(n=19) (中值年齡4.1歲，範圍1至13；32%男性)中，截至第237週，7名達成sBA控制且保持研

究。平均(SE) sBA減少係234.4 (80.5) μmol/L ($p < 0.05$)，且平均值為44.2 (38.8) μmol/L (相對於在基線[BL]時之299.6 μmol/L)。AST及ALT之平均減少係35.4 (11.5)及41.1 (14.3) U/L，且平均值分別為26.7 (相對於在BL時之62.1)及16.7 (相對於在BL時之57.9) (均係$p < 0.05$)。整體及直接膽紅素之平均減少係0.1 (0.3)及0.4 (0.2) mg/dL，且平均值分別為0.7 (相對於在BL時之0.8)及0.1 (相對於在BL時之0.6) ($p = 0.8$及0.13)。彼等具有異常膽紅素者，標準化。在>4.5年的MRX後，未列出正在進行肝臟移植之患者。生長(身高z分數；$p < 0.01$)及瘙癢($p < 0.001$)顯著改良。長期MRX安全且良好耐受；最頻繁治療突發不良事件之嚴重度為輕度至中度。

【0362】 達成MRX治療期間sBA之控制之患者具有超過4.5年之天然肝臟存活期、改良之肝臟生物化學及改良之生長，表明MRX之疾病修改潛力。此等資料支持MRX作為具有由於非截短BSEP缺乏所致之PFIC之兒童之手術之潛在替代。

實例5. 馬拉裡西巴特治療反應與患有BSEP缺乏之患者中之改良之與健康有關的生活品質相關

【0363】 膽鹽輸出泵(BSEP)缺乏係進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)之最常見的遺傳原因。該疾病負面影響患者的與健康有關的生活品質(HRQoL)。馬拉裡西巴特(MRX)係最新批准用於治療年齡1歲及以上的患有阿拉吉歐症候群的患者中之瘙癢之迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)之口服、最低吸收之抑制劑且在患有PFIC的患者中進行評估。該研究評估在患有BSEP缺乏症之患者當中MRX治療反應於HRQoL之影響。

【0364】 此項回顧分析包括MRX在患有PFIC之兒童中之INDIGO 2

期開放標示試驗之患有BSEP缺乏症之患者之資料。使用經驗證之照護者報告搔報告結果(ItchRO)最重度評估工具(0＝無至4＝極嚴重)衡量搔癢。MRX之血清膽酸(sBA)反應定義為自基線>75%減少或自基線至第48週減少至<102 μmol/L。使用兒童生活品質量表通用核心(PedsQL)、家庭影響(FI)及多維度疲勞(MF)量表分數評估HRQoL，且經由照護者來收集HRQoL。HRQoL評估之最小臨床重要差異(MCID)為5分。HRQoL量表之個別項目子組亦經選擇以進行治療反應之評估。在基線及第48週時評估HRQoL且按治療反應分析分數。使用t檢驗或ANOVA來計算P值。多變數線性回歸模型用於評估HRQoL分數之自基線之平均變化與調整基線HRQoL之治療反應之指標間的關係。

[0365] 來自針對PFIC2之INDIGO試驗之22名患者在第48週時具有可用之HRQoL資料，且包括在該分析中(患者基線特徵顯示於下表8中)。

表8. 馬拉裡西巴特反應者及無反應者中之患者基線特徵。

	在第48週時之sBA治療反應[*]		
	反應者 (N = 6)	無反應者 (N = 15)	p值
年齡(歲)	4.5 ± 3.2	5.0 ± 3.6	0.77
男性，n (%)	2 (33.3)	4 (26.7)	1.00
身高z分數	-1.2 ± 0.7	-1.3 ± 1.0	0.73
體重z分數	-0.6 ± 0.9	-0.6 ± 0.9	0.90
sBA (μmol/L)	281.6 ± 212.6	390.2 ± 106.9	0.13
PedsQL通用核心總計分數	58.9 ± 8.3	66.7 ± 14.9	0.25
PedsQL家庭影響總計分數	52.0 ± 13.4	65.2 ± 15.4	0.09
PedsQL多維度疲勞量表分數	42.5 ± 11.7	66.5 ± 22.1	0.03
ItchRO(Obs)	2.5 ± 0.6	2.1 ± 0.9	0.38

* 一名患者在第48週時缺失於隨訪期且因此不可評估sBA治療反應；

†18名患者具有非截短BSEP突變，且4名患者具有截短BSEP突變；‡六名反應者均具有未截短BSEP突變。

除非另有說明，否則所有資料均為平均值 ± SD。p值係用於根據治療反應狀態比較基線特性。

ItchRO(Obs)，Itch報告結果(觀察者)；PedsQL，兒童生活品質；sBA，血清膽酸；SD，標準偏差；μmol/L，微莫耳/公升。

【0366】 在第48週時，6名患者(28.6%)已達成治療反應；1名患者的第48週sBA反應狀態未知且因此被排除；15名參與者不滿足sBA反應標準且被歸類為無反應者。反應者的基線HRQoL低於無反應者。兩個組之間之其他基線特徵相似。

【0367】 根據治療報告狀態之平均HRQoL分數呈現於下表9中。

表9：對馬拉維西巴特治療之sBA反應者及無反應者在基線、第48週之HRQoL及自基線至第48週之HRQoL變化

		PedsQL 躁動/Itch (N = 18)*	多種症狀分數 (N = 16)*	總膽汁酸 (N = 20)*
基線時的HRQoL分數	反應者	69.0 ± 9.3	40.3 ± 12.3	62.0 ± 13.4
	無反應者	66.0 ± 16.6	68.5 ± 22.1	66.2 ± 16.4
	p值	0.31	0.03	0.09
第48週時的HRQoL分數	反應者	79.3 ± 9.6	76.0 ± 13.4	60.0 ± 16.5
	無反應者	65.9 ± 13.8	69.2 ± 18.5	62.7 ± 16.0
	p值	0.07	0.51	0.73
自基線至第48週之HRQoL分數變化	反應者	20.3 ± 17.7	35.6 ± 15.1	-8.0 ± 20.7
	5分變化，n (%)†	4 (80.0)	4 (100)	4 (66.7)
	10分變化，n (%)†	3 (60.0)	4 (100)	4 (66.7)
	無反應者	-0.8 ± 10.9	0.7 ± 16.7	-2.5 ± 9.0
	5分變化，n (%)†	2 (16.4)	3 (25.0)	1 (7.1)
	10分變化，n (%)†	2 (16.4)	2 (16.7)	1 (7.1)
	p值	0.01	<0.01	0.15

*在可評估者中之21名患者中，18 (85.7%)、16 (76.2%)及20 (95.2%)名患者分別具有PedsQL躁動/Itch分數、多種症狀分數及總膽汁酸的基線時的分數。†在具有至少1名在第48週時HRQoL資料可評估的患者中評估。‡p值係使用Wilcoxon秩和檢驗計算。HRQoL，與健康相關的生活品質；PedsQL，兒童生活品質；sBA，血清膽汁；SD，標準偏差。

〔0368〕包括二十一名患有BSEP缺乏症之患者，其中平均值 ± SD基線年齡為4.7 ± 3.4歲，sBA為359.18 ± 148.76 μmol/L，ItchRO(Obs)分數為2.20 ± 0.86，PedsQL分數為64.34 ± 13.54，FI分數為61.22 ± 15.75

及MF分數為60.87 ± 22.78；31.8%係男性。在48週時，6名患者已達成治療反應且反應者的基線HRQoL低於無反應者。在所有HRQoL量度中，與無反應者相比，反應者經歷自基線至第48週之更大變化(表)。多變數回歸分析發現在第48週時之sBA反應與自基線至第48週HRQoL之臨床上有意義之改良相關。在控制基線分數下，與無反應者相比，在48週內，sBA反應者的PedsQL分數增加平均17分(p=0.012)且與無反應者相比，MF量表分數增加平均22分(p=0.037)。觀察到FI分數之不顯著差異。十個預先選擇的個別HRQoL項目中的五個(主要與睡眠有關)證實與無反應者相比sBA反應者中自基線至第48週之顯著變化：白天感覺疲勞(p=0.032)、擔心我的孩子的病患如何影響其他家族成員(p=0.004)、夜間睡眠困難(p=0.002)、當他/她早上醒來時感覺疲勞(p=0.005)、及多次小睡(p=0.004)。

【0369】 在所有HRQoL量度中，與無反應者相比，反應者經歷自基線至第48週之改良。在PedsQL通用核心分數及多維度疲勞分數中觀測到反應者與無反應者間的統計顯著差異(上述表9)。反應者之自基線至第48週之家庭影響分數變化係臨床上有意義的，為MCID的>1.5倍，但反應者與無反應者之前的差異不係統計學顯著的。

【0370】 在控制基線PedsQL通用核心總量表分數下，多變數回歸分析發現與無反應者相比，在48週內，sBA反應者的分數增加平均17分，超過MCID的三倍(p<0.05) (表10)。類似地，對於多維度疲乏分數，與無反應者相比，反應者的總分數增加平均22分(p<0.05)。觀察到家庭影響總量表分數之較小且統計學上不顯著之差異。

【0371】 PedsQL家庭影響量表中的10個個別HRQoL項目的五個證

實與無反應者相比;sBA反應者中自其線至第48週之顯著變化：自大感覺疲勞(p=0.03)；擔心我的孩子的病患如何影響其他家族成員(p<0.01)；夜間睡眠困難(p<0.01)；醒來時感覺疲勞(p<0.01)；及多次小睡(p<0.01)。

表10. 在第48週時之sBA治療反應相對於在第48週時之HRQoL分數之多變數回歸模型。

	PedsQL通用核心總量表分數 (N=107) AIC=1495.6		多維度疲勞總量表分數 (N=107) AIC=1515.5		社會認知總量表 (N=207) AIC=1612.2	
變項	β	p值	β	p值	β	p值
截距	7.6 (-1.5, 16.4)	0.11	9.1 (-1.3, 19.4)	0.11	2.9 (-6.3, 12.1)	0.55
在第48週時之sBA治療反應相對於	17.2 (5.3, 29.1)	0.01	22.5 (5.0, 41.1)	0.01	9.0 (-7.7, 19.4)	0.41
PedsQL疲勞比分類(基線，集中=50)	-0.5 (-0.9, -0.1)	0.02	-0.5 (-0.8, -0.1)	0.03	-0.1 (-0.6, 0.1)	0.10

〔0372〕在PedsQL通用核心總量表分數及多維度疲勞總量表分數中觀測到顯著差異，其中與無反應者之-0.8 (10.9)及0.7 (16.7)相比，反應者之自其線至第48週之平均(標準偏差)分數變化為20.3 (17.7)及35.8 (15.1)；分別為p=0.01及p<0.01。

〔0373〕與無反應者相比，更多反應者經歷PedsQL通用核心總量表分數之>5分的變化(80.0%*相對於15.4%；p=0.02)。所有反應者(100%)及兩名無反應者(16.7%)均經歷PedsQL多維度疲勞總量表分數之>10分變化。*

〔0374〕其線及第48週時根據sBA反應狀態之HRQoL分數顯示於圖4中。PedsQL通用核心總量表分數(圖4A)、多維度疲勞總量表分數(圖4B)

及家庭影響總量表分數(圖4C)均顯示個別患者在第48週時之sBA治療反應與PedsQL通用核心總量表分數及多維度疲勞總量表分數之臨床上有意義之改良強力相關(圖4)。*一名患者及三名患者分別具有此等度量之缺失資料。

【0375】 患有BSEP缺乏症之患者中在第48週時之MRX治療反應(以sBA及瘙癢衡量)與多個維度上HRQoL之統計學上顯著且臨床上有意義之改良相關。

【0376】 對馬拉裡西巴特治療有反應之患有BSEP缺乏症(PFIC2)之患者具有在HRQoL (PedsQL通用核心總量表分數、多維度疲勞總量表分數)上之統計學上顯著且臨床上有意義之改良。亦發現家庭影響總量表分數之臨床上有意義之改良。與無反應者相比，在為馬拉裡西巴特反應者之患者中，亦看到睡眠及疲勞衡量之統計學上顯著之改良。

【0377】 該分析證實在患有BSEP缺乏症(PFIC2)之患者中在第48週時之馬拉裡西巴特治療反應(以sBA測得)與多個維度之HRQoL之統計學上顯著且臨床上有意義之改良相關。

實例6：UHPLC-MS/MS之縱向血清膽酸概況分析預測患有膽鹽輸出泵缺乏之經馬拉裡西巴特治療之患者中之膽汁鬱積性瘙癢減少

【0378】 由於膽鹽輸出泵(BSEP)缺乏所致之進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)係表現為難治性瘙癢、生長延遲及最終導致肝衰竭之痛苦的疾病。長期來看，膽酸與瘙癢之發病機理有關，儘管其所扮演的確切角色尚不清楚。馬拉裡西巴特(MRX)係中斷BAs之腸肝循環之不可吸收之頂端鈉依賴型膽酸(BA)轉運蛋白抑制劑。其最近因其減少循環及肝臟BAs之積聚之能力而獲FDA批准用於治療兒童膽汁鬱積相關瘙癢。並非所有患者出於

尚不清楚的原因而對療法有反應。本實例描述一種探索膽酸代謝物組與膽汁鬱積性瘙癢之間的關聯性及其預測對MRX治療有反應之瘙癢減少之潛力之標靶代謝物組方法。

【0379】使用經驗證之超高效液相層析偶聯串聯質譜法(UHPLC-MS/MS)檢定來測量整體及個別血清BAs (sBA)，包括TCA、TUDCA、TCDCA、TDCA、TLCA、GCA、GUDCA、GCDCA、GDCA、GLCA、CA、UDCA、CDCA、DCA、LCA及7α-羥基-4-膽甾烯-3-酮(固醇-C4) (一種BA合成之替代標誌)之主要子類別。將內部標準品(一種氘標記之標準品之混合物)添加至血清、校準物及QC樣品。萃取sBA且在Kinetex C18 (2.6 μm，100 x 3.0 mm)管柱(Phenomenex，Torrance，CA)上以梯度洗脫分離。個別sBA之量化藉由所選轉變之多重反應監測(MRM)來達成。自個別種類之總和計算總C_{24}膽酸濃度。將此等檢定應用於來自經MRX治療之19名具有遺傳確認之由於BSEP缺乏症所致之PFIC之患者之血清之分析(開放標示2期INDIGO試驗；NCT02057718)。在72週內間隔監測與利用癢報告結果觀察者(ItchRO[Obs])分數衡量之瘙癢改良相關之sBA之組成之變化，就瘙癢反應者而言，與無反應者相比，定義為≥1量表減少。線性混合模型框架亦用於經時模型化sBA及瘙癢減少之縱向概況。

【0380】在19名患者中，11名滿足瘙癢-反應標準，其與在縱向資料中顯著大於無反應者之總sBA之自基線之減少($p < 0.05$)相關。在個別BA子種類中亦觀察到變化。甘胺酸及牛磺酸結合膽酸(TCA)之減少與MRX治療後之瘙癢減少相關且與ItchRO(Obs)分數減少百分比(皮爾森積動差相關係數(Pearson correlation coefficient)有關：TCA、甘膽酸及總

膽酸[CA]分別為0.58、0.50、0.53)。與無反應者(0.61 ± 0.24%，p = 0.09)相比，觀察到反應者(9.84 ± 4.87%)中未結合之BA之比例增加之傾向。更重要的是，縱向sBA概況變化例如GUDCA、GCDCA、TCDCA與瘙癢減少顯著相關(分別係χ^2 =13.35，P<0.001；χ^2 =12.86，P<0.001；及χ^2 =19.50, P<0.001)。在瘙癢反應者(χ^2 =4.70，P<0.05)中觀察到血清固醇-C4之伴隨增加，與MRX在阻斷膽酸之腸道再吸收上之生物作用一致。

【0381】 膽酸代謝物組之藉由質譜法之標靶分析顯示與患有BSEP缺乏症之兒童中MRX療法之瘙癢反應相關之顯著變化且血清固醇-C4之量度進一步確認藥物之功效。此等發現進一步解釋與膽汁鬱積及瘙癢之減少相關之BA子類別概況，強化證實MRX係BSEP缺乏症之有效藥理療法之資料。

實例7：在患有阿拉吉歐症候群的兒童中，於馬拉裡西巴特治療後，瘙癢強度與膽汁鬱積生物標記及生活品質量度相關

【0382】 迄今，已顯示在患有ALGS之兒童中瘙癢強度及膽汁鬱積生物標誌之絕對值相關性不佳。該研究評估接受馬拉裡西巴特之患有ALGS之兒童中瘙癢強度變化與膽汁鬱積生物標誌變化如何相關(ICONIC研究；上述NCT02160782)。

【0383】 本研究之目標係表徵瘙癢(根據癢報告結果(ItchRO)觀察者工具衡量)與多個參數(包括sBA及sBA子類別、自分泌運動因子(ATX)、及患有ALGS之兒童中馬拉裡西巴特治療後之生活品質量度)之間的相關性。

【0384】 31名入選參與者中的二十九名完成48週的治療，其中27名經評估以用於該分析。分析群體之基線特徵顯示於**表11**中。

表11. 分析群體之基線特徵。

所有參與者(N)	平均(SD)年齡(年)	平均(SD) CSS分數*(分)	平均(SD) sBA*(μmol/L)	平均(SD) ItchRO **Mean (SD) ItchRO** 分數 * (分)
27	5.7 (4.30)	3.3 (0.94)	266 (213.9)	2.9 (0.56)

*CSS分數範圍0至4；*正常值係sBA＜10μmol/L；*ItchRO分數範圍0至4。
CSS，臨牀醫生Scratch量表；ItchRO，嗅報告結果；L，公升；sBA，血清膽酸；SD，標準偏差；μmol，微莫耳。

【0385】 在第48週時，與ItchRO分數之統計學上顯著之相關性包括CSS分數、sBA、生長(身高z分數)及ATX，與PedsQL™家庭影響總量表(PedsQL™影響)分數具有顯著性傾向，如表11中所顯示。

【0386】 牛膽酸(TCA)及甘膽酸(GCA)亦展現與患有ALGS之患者中之瘙癢之顯著相關性(表11)。ItchRO與PedsQL™多維度疲勞量表(PedsQL™疲勞)分數間之統計學上顯著相關性亦註明為自基線至第48週之變化(r=–0.59，p=0.0053；表12)。

表12. Spearman的排名相關性係數資料展現ItchRO分數與關鍵參數之前的相關性。

	患者 **(N)**	*r*	*p*值
與在第48週時的ItchRO分數有關的參數			
CSS	27	0.64	0.0003
TCA	27	0.60	0.0010
GCA	27	0.53	0.0047
sBA	27	0.47	0.0123
身高z分數	27	–0.44	0.0209
ATX	27	0.44	0.0213
PedsQL™ 影響	26	–0.38	0.0574
與ItchRO分數有關的參數在從自基線至第48週之變化			
PedsQL™ 疲勞	21	–0.59	0.0053

ATX，自分泌運動因子；CSS，臨牀醫生Scratch量表；GCA，甘膽酸；ItchRO，嗅報告結果；PedsQL™，兒童生活品質™；PedsQL™疲勞，PedsQL™多維度疲勞量表；PedsQL™影響，PedsQL™家庭影響總量表；r，Spearman的排名相關性係數；sBA，血清膽酸；TCA，牛膽酸。

【0387】 在第48週時，總體平均ItchRO分數減少係1.6分。在50%後的漸增比例性sBA減少似乎與更大ItchRO分數減少相關(下表13)。一名參與者經標準化為具有–3.5分之ItchRO分數減少。

表13.與sBA變化有關之瘙癢強度之變化。

sBA 減少 (%)	50	60	70	80	90
患者 (N)	8	8	6	3	1
ItchRO分數之變化(分)	−1.90	−2.12	−2.31	−2.79	−2.71

ItchRO：瘙癢結果；sBA：血清膽酸。

【0388】 患有ALGS之研究參與者中之馬拉裡西巴特治療導致瘙癢之顯著且臨床上有意義之改良，使用ItchRO及CSS分數。sBA減少與瘙癢強度之減小相關，進一步支持兩者之間的因果關係。ATX及身高z分數亦發現顯著相關性，PedsQL™影響分數具有顯著性傾向。當評估自基線至第48週之變化時，瘙癢與PedsQL™疲勞分數顯著相關，表明睡眠因瘙癢減少而改良。

【0389】 總體而言，馬拉裡西巴特在患有ALGS之患者中之陽性治療效應證實在第48週時與多個臨床相關參數之重要相關性。

實例8：用於治療進行性家族性肝內膽汁鬱積之馬拉裡西巴特：長期開放標示2期研究

【0390】 患有進行性家族性肝內膽汁鬱積(包括膽鹽輸出泵(BSEP)及家族性肝內膽汁鬱積相關蛋白1 (FIC1)缺乏症)之兒童罹患不利地影響生長及生活品質(QoL)之衰竭性膽汁鬱積性瘙癢。依賴於手術干預(包括肝臟移植)，突顯未滿足的治療需求。INDIGO係在12家醫院進行的評估馬拉裡西巴特在患有FIC1或BSEP缺乏症之兒童中之功效及安全性之開放標示2期國際長期研究。年齡在12個月至18歲的三十三名患者入選。八名患有FIC1缺乏症及25名患有BSEP缺乏症；六名具有雙對偶基因蛋白質截短突變(t)-BSEP，19名具有≥1例非截短突變(nt)-BSEP。患者自基線至第72週每日一次經口接受馬拉裡西巴特266 μg/kg馬拉裡西巴特，且自第72週起允許每日兩次給藥。在第240週時測定長期功效。在研究期間，在七名

具有nt-BSEP之患者中達成血清膽酸(sBA)反應(sBA自基線減少>75%或濃度<102.0 μmol/L)；六名在每日一次給藥期間及一名在切換至每日兩次給藥後。sBA反應者證實sBA及瘙癢之深度減少、及身高、體重及QoL之增加。所有sBA反應者在>5年後仍舊無需肝臟移植。在研究期間，患有FIC1缺乏症或t-BSEP缺乏症之患者均不滿足sBA反應者標準。在整個研究中，馬拉裡西巴特一般耐受良好。

【0391】 對馬拉裡西巴特之反應取決於PFIC子型；19名具有nt-BSEP之患者中的6名經歷sBA含量之快速且持續之降低。此七名反應者在最後一次隨訪時存活有天然肝臟且經歷瘙癢之臨床上顯著之減少及生長及QoL之有意義之改良。該等結果指示馬拉裡西巴特代表手術干預之良好耐受替代。

【0392】 大多數形式之PFIC係由在肝細胞管膜中表現之轉運蛋白之突變引起。兩種主要類型的PFIC(膽鹽輸出泵(BSEP)或家族性肝內膽汁鬱積相關蛋白1 (FIC1)缺乏症)包括在本研究中。BSEP缺乏症(或PFIC 2型)係由ATP結合盒亞家族B成員11 (*ABCB11*)中之突變引起。BSEP係從肝細胞進入小管中之主要膽酸轉運蛋白，且BSEP缺乏症係最常見的PFIC型。大多數的患有BSEP缺乏症之患者具有至少一個非蛋白質截短突變(nt-BSEP)，可能具有一些殘餘BSEP功能，但約15%具有兩個變體經預測以引起蛋白質截短(截短BSEP [t-BSEP])，導致BSEP功能缺失。FIC1由P型ATP酶磷脂輸送8B1 (*ATP8B1*) (一種在多個上皮細胞(包括管膜)中表現之脂質轉運蛋白)編碼。FIC1 (或PFIC 1型)之缺乏與肝外表現(包括慢性腹瀉、胰臟功能不全、腎管功能障礙及生長失敗)相關。

【0393】 在此，吾人呈現來自INDIGO (LUM001在治療患有進行性

家族性肝內膽汁鬱積之兒童患者中之膽汁鬱積肝病中之功效及長期安全性之開放標示研究；LUM001-501；NCT02057718) (一項馬拉裡西巴特在患有BSEP或FIC1缺乏症之兒童中之長期功效及安全性之開放標示2期研究)之資料。INDIGO研究馬拉裡西巴特於sBA含量及膽汁鬱積性瘙癢之效應以及此等患者中膽汁鬱積及肝病之其他生物化學標誌。

【0394】 INDIGO係經設計以評估馬拉裡西巴特在患有FIC1缺乏症或BSEP缺乏症之兒童中之功效及安全性之開放標示2期國際長期多中心研究(先前稱作LUM001-501或SHP625)。在法國、波蘭、英國及美國的12家醫院進行該研究。在研究開始之前的6週內進行篩選評估。在沒有記錄的*ATP8B1*或*ABCB11*突變之患者中，進行基因測試。該研究包括初始馬拉裡西巴特劑量遞增期，接著係長期穩定給藥期(高至馬拉裡西巴特266 μg/kg，經口給藥，每日一次[等效於氯馬拉裡西巴特280 μg/kg，且此後稱作‘266 μg/kg’])。若到第72週未達成預定之sBA及瘙癢益處，則對研究方案之修正允許後續劑量增加高至266 μg/kg (每日兩次)，以及進入研究之長期擴展期。

【0395】 主要功效終點係整體治療意向(ITT)研究群體中自基線至第13週之平均禁食sBA含量之變化。關鍵次要功效終點係整體ITT研究群體中自基線至第13週之觀察者評級瘙癢(癢報告結果觀察者[ItchRO(Obs)])分數之平均變化。其他次要功效終點包括總膽固醇、低-及高密度脂蛋白膽固醇(分別係LDL-C及HDL-C)之自基線至第13週之平均變化、及整個ITT研究群體中之血清三酸甘油酯含量。另外功效及安全性分析包括自基線至第72週及第240週之sBA含量之變化、患者身高及體重、膽酸合成(藉由sBA含量與7α-羥基-4-膽甾烯-3-酮[7α-C4]水平間之比率確定)、生活品

質(藉由兒童生活品質量表™ (PedsQL™)衡量)、ALT之平均變化、天冬胺酸轉胺酶(AST)、及膽紅素(總體及直接)、脂質概況及FSV含量。在第72週時不進行ItchRO評估，因此改用自第48週之資料。

【0396】 對整體ITT研究群體以及兩種PFIC子型(FIC1缺乏症及BSEP缺乏症)分別進行功效及安全性分析。整體且根據其突變類型(t-BSEP及nt-BSEP)分析患有BSEP缺乏症之患者。根據反應者分析來評估瘙癢分數、患者身高、血液脂質、肝臟參數及無移植存活期之長期變化。在第72週(由於研究的兩個主要時期之間的自然輪廓)及第240週(經選擇以提供長期資料同時最小化低患者數量之效應且缺失在後期時間點觀察到的資料)進行分析。

【0397】 在單個部位(辛辛那提(Cincinnati))藉由穩定同位素稀釋電噴霧電離液相層析-質譜法(LCMS/MS)使用符合美國學院病理學家/臨床實驗室改良修正憑證之經完全驗證之專屬檢定來進行15個主要sBAs及血清7α-C4之定量分析。研究方案將對馬拉裡西巴特之複合反應定義為達成ItchRO(Obs)分數之≥1.0分減少及sBA含量自基線之≥70%減少或標準化。在公開案報告在腸肝循環之手術中斷後達成自基線減少sBA >75%或濃度<102.0 μmol/L的個體中無移植存活期改良後，改變臨限值以在該研究之事後反應者分析中使用該新定義。不論定義，反應者人數保持不變。基於五分量表，其中0 = 「無」及4 = 「極嚴重」，使用ItchRO工具來衡量瘙癢，其經專門開發且驗證以評估患有膽汁鬱積性肝病之兒童中之瘙癢。已顯示此工具可偵測所有年齡的兒童中膽汁鬱積性瘙癢之臨床相關變化，其中改變≥1.0分係臨床上有意義的。該ItchRO量度每日兩次經由eDiary完成。父母/照護者完成所有患者之ItchRO(Obs)評估。另外，年齡≥9歲的兒

童完成ItchRO(Pt)評估。使用標準臨床實驗室技術來評估ALT、AST、膽紅素(整體及直接)、脂質及FSV之含量。使用PedsQL™問卷來評估生活品質。兒童報告及父母/照護者報告分數之最低臨床重要差異分別係總量表分數之4.4或4.5分的變化。在整個研究中評估治療突發不良事件(TEAE)及嚴重不良事件(SAE)之發生率。

【0398】 在2014年2月至2015年7月間篩選三十七名患者。三名患者具有低sBA (sBA <3 x ULN為8.5 μmol/L)及1名參與者具有升高之INR且此等不包括在該研究中。三十三名患者入選；總共八名(24%)患有FIC1缺乏症且25名(76%)患有BSEP缺乏症(六名具有t-BSEP，19名具有nt-BSEP；圖5)。在入選的33名患者中：至第13週全部完成研究治療；至第72週22名(67%)完成研究治療(六名患有FIC1缺乏症，16名患有BSEP缺乏症)；及11名(33%)停止。十八名患者同意在第72週後仍舊進行研究治療；六名患者在此時期期間停止(圖5)。進行劑量遞增至266 μg/kg(每日兩次)之平均研究週係第110週(範圍為第94週至第152週)。在研究結束時(第240週)，總共12名患者已分別接受>4年之馬拉裡西巴特治療。

【0399】 下文描述兩個短期(13週)及長期(長達72週)之功效結果。在疾病子型間觀察到短期及長期功效結果之顯著差異，其中具有nt-BSEP缺乏症之患者證實各種參數之顯著改良(如下所示)。

【0400】 在整體ITT研究群體中(全部33名入選患者；經組合之PFIC1及PFIC2)，自基線至第13週之sBA含量沒有顯著降低(−16.9 μmol/L [95%置信區間(CIs)-74.830，41.070；*P=0.884]*)。然而，在ITT群體中，到第13週，瘙癢顯著改良，其中ItchRO(Obs)分數自基線之平均減少為-0.8 (95% CI -1.04，-0.53；*P*<0.001)及ItchRO(Pt)分數為-1.0

(95% CI-1.55，-0.47；*P*=0.002)。

【0401】 患有BSEP缺乏症之患者可預測地證實根據疾病類型對治療之不同反應，其中具有nt-BSEP之患者(n=19)顯示最大反應。在研究期間，sBA反應(sBA自基線減少>75%或濃度<102.0 μmol/L)藉由具有nt-BSEP之七名患者子組(37%) (後文稱為「sBA反應者」)來達成。此等sBA反應者證實深刻且持續之sBA減少以及瘙癢及其他參數之減少。六名在每日一次接受266 μg/kg時達成反應且一名在第97週後接受266 μg/kg每日兩次給藥時達成反應。具有t-BSEP之患者在研究的任何點均不滿足sBA反應者標準且所有具有t-BSEP之患者在第240週前均停止。以下結果概述所有具有BSEP缺乏症之患者之長期功效且概述sBA反應者相對sBA無反應者之資料。

【0402】 反應者中基線血清ALT、AST、整體及直接膽紅素、膽固醇及三酸甘油酯均顯著低於無反應者中。平均sBA含量之變化顯示於圖6中。與基線相比，sBA反應者之sBA含量在治療開始後(在第2週至第4週內)迅速降低，且在整個研究中幾乎耐久之反應長期維持(圖6A)。在sBA無反應者中未觀察到反應之此種模式(圖6A)。

【0403】 平均ItchRO(Obs)分數之變化顯示於圖7中。在達成sBA反應後，所有七名sBA反應者均經歷ItchRO(Obs)分數之>1.0分的臨床上有意義之減少(圖7A)，且另外三名sBA無反應者達成ItchRO(Obs)分數之臨床上有意義之減少(支持圖7B)。

【0404】 平均身高及體重z分數之變化顯示於圖8中。sBA反應者經歷平均身高及體重z分數之自基線至第72週之逐漸增加(分別係0.67，95% CI 0.369，0.976；*P*=0.0016及0.30，95% CI -0.001，0.603；*P*=0.051，

其維持至第240週；圖8A及8B)。當在第72週評估時，此種生長益處與sBA無反應者中之身高及體重z分數之增加形成對比(分別係0.49，95% CI -0.948，-0.041；*P*<0.001，相對於sBA反應者及-0.30，95% CI -0.606，-0.012；*P*=0.013，相對於sBA反應者)。

【0405】 平均PedsQL™分數之變化顯示於圖9中。在治療開始後，在sBA反應者中觀察到平均PedsQL™分數之臨床上有意義之改良，在整個研究中保持一致(自基線至第240週之24分的變化，分別係95% CI 6.7，40.6；*P*=0.014；圖9)。

【0406】 生物化學評估顯示於圖10中。sBA反應經歷血清ALT、AST及膽紅素含量之改良及/或標準化(若在基線時升高；圖10)。在用馬拉裡西巴特治療後，在具有nt-BSEP之患者中，血清7α-C4之平均含量增加，在整個研究中逐漸增加，在第240週時達到統計學顯著(+26.29 ng/mL，95% CI 4.07，48.50；*P*=0.027)。

【0407】 在治療後生物反應之證據可藉由尋找增加之膽酸合成(藉由血清7α-C4之增加反映)來評估。當與sBA之減少組合時，與基線相比，7α-C4/sBA比率成為生物反應之敏感標誌。與基線相比，在sBA反應者而不是sBA無反應者中，患有BSEP缺乏症之患者中之7α-C4/sBA比率大體上增加(圖11)。值得注意的是，第七名sBA反應者中之7α-C4/sBA比率在每日一次給藥期間波動但顯示在開始每日兩次給藥後顯然增加。

【0408】 在接受馬拉裡西巴特>5年後，所有sBA反應者均證實無移植存活期，而sBA無反應者則沒有(*P*<0.001；圖12)。在研究開始時被列為肝臟移植(對於難治性瘙癢之指示)之兩名sBA反應者足夠地改良為可從移植等待清單移除。

【0409】 描述患有FIC1缺乏症之患者中另外長期功效分析之資料顯示sBA之平均含量、ItchRO(Obs)分數及PedsQL™分數與基線相比並未顯著改變。在研究過程中，沒有患有FIC1缺乏症之患者滿足sBA反應者標準。四名患有FIC1缺乏症之患者仍舊進行研究藥物，可能係由於接受一些瘙癢益處。

【0410】 在整個研究中，馬拉裡西巴特大體上安全且良好耐受(圖5)。所有患者均經歷≥1 TEAE，其中大多數之嚴重度係輕度或中度(58%)且係暫時性。最常見的TEAE係發燒(pyrexia) (20 [61%]患者)、腹瀉(19 [58%]患者)及咳嗽(18 [55%]患者)。八名患者(一名患有FIC1缺乏症，七名具有BSEP缺乏症)因研究期間的不良事件而停止馬拉裡西巴特(四名歸因於血清膽紅素之增加之非嚴重事件；一名歸因於胰臟炎之非嚴重事件；一名歸因於減少之維生素E之非嚴重事件；一名歸因於瘙癢之非嚴重事件；一名歸因於肝臟質量之非嚴重事件[報告為導致患者於隨後經歷肝移植之肝結節之1級事件])。患有胰臟炎之患者經報告為具有胰臟炎病史(3次先前發作)，其在開始馬拉裡西巴特前的2年時間內發生。總共15名患者在研究期間報告嚴重TEAE，其中腹部疼痛、腹瀉及胃腸炎係≥一名患者中報告的唯一SAE (各兩名患者)。在研究期間沒有報告死亡。

【0411】 本研究報告以馬拉裡西巴特(一種最低吸收之IBAT抑制劑)長達5年治療之結果，在患有FIC1缺乏症或BSEP缺乏症之兒童中可模擬膽道分流術之效應。在該研究中，未滿足在治療的前13週內整個ITT研究群體中sBA減少之主要終點；然而，重要的是，發現對治療之反應取決於不同PFIC子型。一組七名具有nt-BSEP之患者(37%；7/19) (被視為治療sBA反應者)經歷持續、臨床相關且統計學上顯著之反應且多個參數改

良。除了sBA含量之減少之外，此反應包括ItchRO(Obs)分數之≥1.0分的減少、血清轉胺酶及膽紅素之改良、及生活品質及生長參數之改良。值得注意地，此等患者在5年來一直保持無移植且沒有進行膽道分流術。此等發現與基於SBD之NAPPED聯盟發現一致，此證實SBD後的臨限值sBA減少導致相似的生物化學及長期結果，改良自然歷史益處。

【0412】與具有*ABCB11*中之至少一種非蛋白質截短突變之全部sBA反應者相比，六名具有t-BSEP之患者均不達成sBA反應。此等觀察結果強烈表明殘餘BSEP功能係馬拉裡西巴特反應所必需的。此種爭論受到在基線生物化學中看到的差異強烈支持，其中在後續反應者中看到較低含量之膽紅素、肝臟酵素及脂質。此等參數均表明較輕度膽汁鬱積且與較大保留之BSEP功能一致。在具有nt-BSEP之患者中，存在sBA無反應者。雖然此等患者可已具有不足之BSEP功能，但其他因素可已決定其缺乏反應。此等因素可包括其中類法尼醇X受體(FXR)調節膽酸合成之程度、IBAT表現之程度、馬拉裡西巴特之劑量及甚至小的腸液體積。該研究中具有FIC1缺乏症之患者為何未能對馬拉裡西巴特有反應亦不顯然。上述因素亦可扮演角色。此外，已在此等患者中觀察到的減少之FXR表現可導致增加之ASBT表現且其將因此在該子組中需要較高劑量之馬拉裡西巴特。

【0413】在sBA反應者中7α-C4/sBA比率在開始治療後迅速增加且在研究的整個持續時間持續，表明此比率可為對馬拉裡西巴特之治療有反應之敏感預測因子，比單獨血清7α-C4之變化更好。第七名sBA反應者在每日一次給藥期間其7α-C4/sBA比率具有波動，此在每日兩次給藥後明顯增加因此變成sBA反應者。一致地，在此階段停止的幾名患者之7α-

C4/sBA比率類似於sBA反應者之7α-C4/sBA比率，表明此等患者可已證實相似反應，假如其接受每日兩次給藥。因此，7α-C4/sBA比率可用於識別將受益於劑量遞增之sBA無反應者。

【0414】 在接受長達5年治療後的具有PFIC之患者中，甚至在接受每日兩次給藥之患者中，馬拉裡西巴特一般耐受良好。雖然12名患者因疾病進展後的不良事件或肝臟移植而停止馬拉裡西巴特之治療，但由於PFIC之進行性，此並非意外。在該研究期間報告的大部分TEAE係輕度至中度、暫時性、胃腸TEAE，可能係歸因於IBAT抑制後增加之結腸膽酸回流且並未導致治療停止。此等結果與在先前馬拉裡西巴特研究中觀察到的安全特徵一致。

【0415】 馬拉裡西巴特治療於FSV或肝臟轉胺酶之含量並不具有任何顯著不利效應。本研究之局限性包括缺乏安慰劑對照元件及相對小的樣本尺寸。考慮到PFIC之罕見性質、及於可能避免改變生活之手術(life-altering surgery)之sBA反應者之顯著治療效應，該等發現可被視為高度相關且具有臨床意義。主要終點係基於整個定群中之反應。然而，現很明顯的是，對治療具有二分類反應，且因此，反應者分析會更適宜。最後，開放標示設計限制可在沒有對照組下從該研究得出的一些結論，儘管產生>5年的安慰劑對照資料並不可行。相對於基線，藉由在sBA反應者中看到的顯著且持續之治療效應減弱對照組之缺失。

【0416】 總言之，該研究證實馬拉裡西巴特可導致具有nt-BSEP之患者中sBA含量之快速且持續之減少從而導致無移植存活期、以及瘙癢之減少及生長及生活品質之有意義之改良。此等資料支持關於在nt-BSEP中使用治療性膽酸耗乏之NAPPED發現，及sBA之減少係天然肝臟存活期之

預後標誌之觀察結果。因此，馬拉裡西巴特可認為現實且有效之治療策略，藉由緩解疾疾病症狀，增加無移植存活期，及提供膽道分流術之良好耐受之非手術替代而有益於患者及照護者之壽命。

【0417】

參考文獻

Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ等人, Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis.Liver Int 2020; 40:1812–1822.

Vandriel S, Liting L, She H等人, Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group.J Hepatol 2020; 73:S554–S555 (及相關的海報展示).

Wang KS, Tiao G, Bass LM等人, Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.Hepatology 2017; 65:1645–1654.

Shneider BL, Spino C, Kamath BM等人, Placebo-controlled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in Alagille syndrome.Hepatol Commun 2018; 2:1184–1198.

Malatack JJ & Doyle D. A drug regimen for progressive familial cholestasis type 2. Pediatrics 2018; 141:e20163877.

Mirum Pharmaceuticals, Inc. LIVMARLI™ (maralixibat) Prescribing Information. 2021. 線上存取於：

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214662s000lbl.pdf on October 21, 2021.

Gonzales E, Hardikar W, Stormon M等人, Maralixibat treatment significantly reduces pruritus and serum bile acids in patients with Alagille syndrome: results from a randomized Phase II study with 4 years of follow-up.Lancet 2021; 正在出版.

ClinicalTrials.gov ID: NCT02047318. 線上存取於：

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02047318 on October 21, 2021.

ClinicalTrials.gov ID: NCT02160782. 線上存取於：

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782 on October 21, 2021.

ClinicalTrials.gov ID: NCT02117713. 線上存取於：

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117713 on October 21, 2021.

Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019; 43:20-36.

Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis,management, and treatment. Hepat Med 2018; 10:95-104.

Malatack JJ, Doyle D. A drug regimen for progressive familial cholestasis type 2. Pediatrics 2018;141:e20163877.

Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. J Clin Exp Hepatol 2014; 4:25-36.

van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T等人, Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020; 73:84-93.

Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B等人, ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Hepatology 2010; 51:1645-1655.

Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC等人, Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. Hepatology 2006; 44:478-486.

Bergasa NV. Pruritus of cholestasis. Carstens E, Akiyama T編, Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2014.

Vitale G, Pirillio M, Mantovani V, Marasco E, Aquilano A, Gamal N等人, Bile salt export pump deficiency disease: two novel, late onset, ABCB11 mutations identified by next generation sequencing. Ann Hepatol 2016; 15:795-800.

Bull LN, Thompson RJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Liver Dis 2018;22:657-669.

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:1.

Dawson PA. Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. Handb Exp Pharmacol 2011:169-203.

Shneider BL, Spino C, Kamath BM, Magee JC, Bass LM, Setchell KD等人, Placebo-controlled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in Alagille syndrome. Hepatol Commun 2018; 2:1184-1198.

Xiao L, Pan G. An important intestinal transporter that regulates the enterohepatic circulation of bile acids and cholesterol homeostasis: the apical sodium-dependent bile acid transporter (SLC10A2/ASBT). Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017; 41:509-515.

Gonzales E, Sturm E, Stormon M, Sokal E, Hardikar W, Lacaille F等人, Phase 2 placebo-controlled withdrawal study of the ASBT inhibitor maralixibat in children with Alagille syndrome. Presented at International Liver Congress™, April 10-14, 2019, Vienna, Austria.

Gonzales EM, Sturm E, Stormon M, Sokal EM, Hardikar W, Lacaille F等人, Durability of treatment effect with long-term maralixibat in children with Alagille syndrome: 4-year safety and efficacy results from the ICONIC study. Presented at American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting®, November 8-12, 2019, Boston, MA, USA.

Mirum Pharmaceuticals. Livmarli™ (maralixibat) oral solution.

Prescribing Information, 2021年9月修訂.

Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N等人, Development of a novel tool to assess the impact of itching in pediatric cholestasis. Patient 2018; 11:69-82.

Foster B, Gauthier M, Vig P, Jaecklin T, Kamath BM, Andrae DA. Itch Reported Outcome tool for caregivers of pediatric patients with cholestatic liver disease: an analysis of validation and scoring from the ICONIC maralixibat. 在Virtual ISPOR 2020呈現, 2020年5月18至20日.

Thompson RJ, Jaecklin TJ, Vig P. Genotype and dose-dependent response to maralixibat in patients with bile salt export pump deficiency. Presented at 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, June 3-6, 2020, Copenhagen, Denmark.

Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr 2003; 3:329-341.

Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS等人, Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. Gastroenterology 2004; 126:756-764

* * *

【0418】 出於所有目的，本說明書中任何處引用的所有參考文獻均以其全文引用之方式併入本文中。

【0419】 雖然已在本文中顯示及描述本發明之較佳實施例，但熟習

此項技術者明白此類實施例僅以舉例方式提供。

【0420】 除非文中另有說明，否則文中敘述之數值範圍僅係意欲作為個別提及介於該範圍內之各個別數值及各終點的快捷方法，及將各個別數值及終點併入本說明書中如同其經個別引述於文中。

【0421】 在不脫離本發明下，熟習此項技術者現將進行許多改變、變化及替換。應理解述於本文中之本發明實施例之各種替代例可用於實施本發明。希望由此涵蓋以下技術方案限定本發明之範疇及此等技術方案及其等效物之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要個體中之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑，其中該治療藉由減少下列中之一者或多者來增加該個體之無事件存活期(EFS)：

a)總膽紅素(TB)；

b)總血清膽酸(sBA)，及

c)瘙癢分數，其經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該TB經減少至約6.5 mg/dL或更低。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中該sBA含量經減少至約200 μmol/L或更低。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中，與首次投與該IBAT抑制劑之時相比，該瘙癢ItchRO分數減少至少約1分。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該TB、該sBA或該瘙癢分數係在開始該IBAT抑制劑治療後18週測定。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該TB、該sBA或該瘙癢分數係在開始該IBAT抑制劑治療後24週測定。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該TB、該sBA或該瘙癢分數係

在開始該IBAT抑制劑治療後48週測定。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中，與首次投與該IBAT抑制劑之時相比，該TB、該sBA或該瘙癢分數減少。

【請求項9】

一種藉由預測無事件存活期(EFS)來提供有需要個體中對用於治療膽汁鬱積性肝病之IBAT抑制劑療法之反應之預測方法，該方法包括：

獲得總膽紅素(TB)資料、總血清膽酸(sBA)資料、瘙癢減少資料及個體在開始以該IBAT抑制劑治療時的年齡中之一者或多者，及

使用針對該個體獲得的資料以預測EFS。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中當TB小於約6.5 mg/dL時，預測EFS。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後48週測定該TB。

【請求項12】

如請求項9之方法，其中當用該IBAT抑制劑治療後之該sBA含量小於約200 μmol/L時，預測該EFS。

【請求項13】

如請求項11之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後18週測定該sBA含量。

【請求項14】

如請求項12或13之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後24週測定

該sBA含量。

【請求項15】

如請求項12至14中任一項之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後48週測定該sBA含量。

【請求項16】

如請求項9之方法，其中，當與首次投與該IBAT抑制劑之時的瘙癢相比，在用IBAT抑制劑治療之後瘙癢減少至少約1分時，預測EFS，其中該瘙癢係經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後18週測定該搔癢。

【請求項18】

如請求項16或17之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後24週測定該搔癢。

【請求項19】

如請求項16至18之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後48週測定該搔癢。

【請求項20】

如請求項9之方法，其中當個體在開始治療之時的年齡等於或高於約36個月時，預測EFS。

【請求項21】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該EFS包括不存在肝代償機能減退、膽道分流術、肝臟移植或死亡中之一者或多者之存活期。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中該EFS包括在不存在肝臟移植下該個體之存活期。

【請求項23】

如請求項1之方法，其中用該IBAT抑制劑治療進一步導致膽汁鬱積性瘙癢之減少。

【請求項24】

如請求項1之方法，其中該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期。

【請求項25】

如請求項1或24之方法，其中該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少2年之無事件存活期。

【請求項26】

如請求項1及24至25中任一項之方法，其中該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後6年之無事件存活期。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係兒童膽汁鬱積性肝病。

【請求項28】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係成人膽汁鬱積性肝病。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係非阻塞性

膽汁鬱積、肝外膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、原發性肝內膽汁鬱積、繼發性肝內膽汁鬱積、進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、PFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型、良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)、BRIC 1型、BRIC 2型、BRIC 3型、全靜脈營養相關膽汁鬱積、副腫瘤性膽汁鬱積、斯托弗症候群(Stauffer syndrome)、妊娠肝內膽汁鬱積、避孕藥相關膽汁鬱積、藥物相關膽汁鬱積、感染相關膽汁鬱積、杜賓-強森二氏症候群(Dubin-Johnson Syndrome)、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、膽結石病、阿拉吉歐症候群(Alagille syndrome) (ALGS)、膽道閉鎖、葛西術後膽道閉鎖(post-Kasai biliary atresia)、肝臟移植後膽道閉鎖、肝臟移植後膽汁鬱積、肝臟移植後相關肝病、腸衰竭相關肝病、膽酸介導之肝損傷、MRP2缺陷症候群或新生兒硬化性膽管炎。

【請求項30】

如請求項27至29中任一項之方法，其中該膽汁鬱積性肝病係ALGS、PFIC、BRIC、PSC、PBC或膽道閉鎖。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之方法，其中sBA包含TCA、TUDCA、TCDCA、TDCA、TLCA、GCA、GUDCA、GCDCA、GDCA、GLCA、CA、UDCA、CDCA、DCA及LCA中之一者或多者。

【請求項32】

一種治療有需要個體中之伴有瘙癢之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之IBAT抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得的瘙癢分數至少約1分來增加該個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件

存活期(EFS)。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該伴有瘙癢之膽汁鬱積性肝病係選自由ALGS、PFIC、BRIC、PSC、PBC及膽道閉鎖組成之群。

【請求項34】

如請求項32或33之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後18週測定該搔癢分數。

【請求項35】

如請求項32至34中任一項之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後24週測定該搔癢分數。

【請求項36】

如請求項32至35中任一項之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後48週測定該搔癢分數。

【請求項37】

一種治療有需要個體中之伴有升高之總血清膽酸(sBA)之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之IBAT抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少sBA至約200 μmol/L或更低來增加個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期(EFS)。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該伴有升高之sBA之膽汁鬱積性肝病係選自由ALGS、PFIC、BRIC、PSC、PBC及膽道閉鎖組成之群。

【請求項39】

如請求項37或38之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後18週測定

該sBA。

【請求項40】

如請求項37至39中任一項之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後24週測定該sBA。

【請求項41】

如請求項37至40中任一項之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後48週測定該sBA。

【請求項42】

如請求項37至41中任一項之方法，其中sBA包含TCA、TUDCA、TCDCA、TDCA、TLCA、GCA、GUDCA、GCDCA、GDCA、GLCA、CA、UDCA、CDCA、DCA及LCA中之一者或多者。

【請求項43】

一種治療有需要個體中之伴有升高之總膽紅素(TB)之膽汁鬱積性肝病之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之IBAT抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少TB至約6.5 mg/dL或更低來增加個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少18個月之無事件存活期(EFS)。

【請求項44】

如請求項42之方法，其中該伴有升高TB之膽汁鬱積性肝病係膽道閉鎖(BA)。

【請求項45】

如請求項42之方法，其中在開始該IBAT抑制劑治療後48週測定該TB。

【請求項46】

如請求項32至45中任一項之方法，其中該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後至少2年之無事件存活期。

【請求項47】

如請求項32至46中任一項之方法，其中該投與足以導致個體在首次給藥IBAT抑制劑後6年之無事件存活期。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係每日投與一次。

【請求項49】

如請求項1至47中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係每日投與兩次。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係以約0.1 mg至約100 mg/劑之量投與。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中該IBAT抑制劑係以約10 mg至約100 mg/劑之量投與。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係以約20 mg至約80 mg/劑之量投與。

【請求項53】

如請求項1至52中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係以約100 ug/kg/天至1400 ug/kg/天之量投與。

[請求項54]

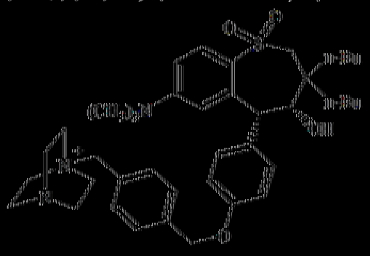
如請求項53之方法，其中該IBAT抑制劑係以約400 ug/kg/天至約800 ug/kg/天之量投與。

[請求項55]

如請求項1至54中任一項之方法，其中該個體患有BSEP缺乏症。

[請求項56]

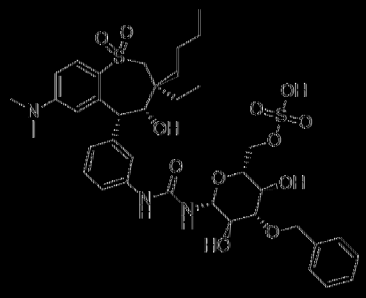
如請求項1至54中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係



(馬拉裡西巴特(maralixibat))或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項57]

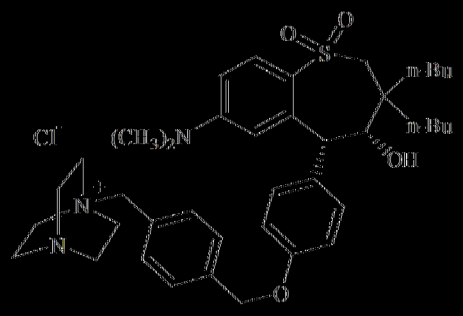
如請求項1至54中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係



(伏裡西巴特(volixibat))或其醫藥上可接受之鹽。

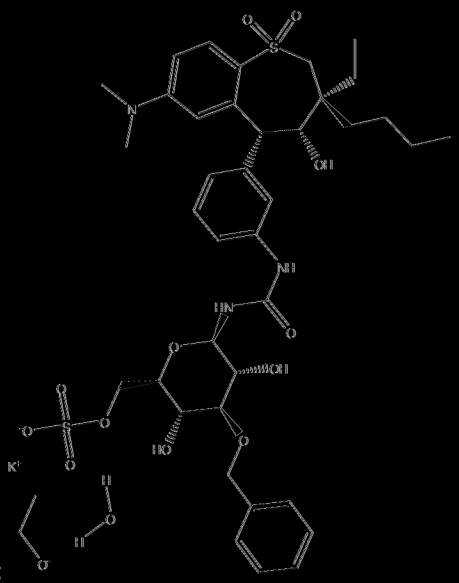
[請求項58]

如請求項56之方法，其中該IBAT抑制劑係



（氯馬拉裡西巴特（maralixibat chloride））。

[請求項59]



如請求項56之方法，其中該IBAT抑制劑係

(伏裡西巴特鉀)。

[請求項60]

如請求項1至59中任一項之方法，其中該個體係兒童個體。

[請求項61]

如請求項60之方法，其中該兒童個體係0至18歲。

[請求項62]

如請求項1至61中任一項之方法，其中該IBAT抑制劑係經口投與。

[請求項63]

如請求項1至62中任一項之方法，其中小於10%之該IBAT抑制劑係被全身性吸收。

【請求項64】

如請求項1至63中任一項之方法，其中小於30%之該IBAT抑制劑係被全身性吸收。

【請求項65】

一種治療有需要之兒童個體中之阿拉吉歐症候群(Alagille syndrome)之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之馬拉裡西巴特或其醫藥上可接受之鹽，其中該投與藉由減少下列中之一者或多者來增加該個體在首次給藥馬拉裡西巴特後至少18個月之無事件存活期(EFS)：

a)降低總膽紅素(TB)至約6.5 mg/dL或更低；

b)降低總血清膽酸(sBA)至約200 μmol/L或更低，及

c)減少瘙癢分數至少約1分，該瘙癢分數係經癢報告結果(ItchRO)嚴重度評估工具測得。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該治療增加首次給藥馬拉裡西巴特後至少18個月之無肝移植存活期(TFS)。

【請求項67】

一種藉由預測在首次給藥馬拉裡西巴特後6年之無事件存活期(EFS)來提供有需要個體中對用於治療阿拉吉歐症候群之馬拉裡西巴特療法之反應之預測方法，該方法包括：

獲得總膽紅素(TB)資料、總血清膽酸(sBA)資料、瘙癢減少資料及個體在開始用馬拉裡西巴特治療時的年齡中之一者或多者，及

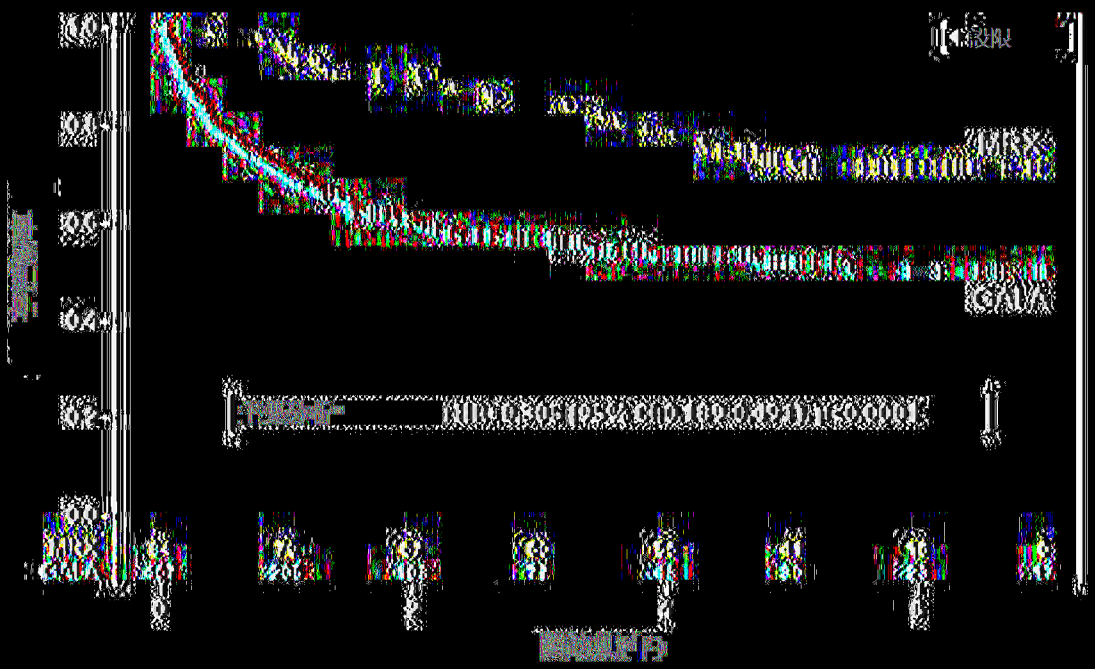
使用針對該個體所獲得的資料來預測該EFS。

【請求項68】

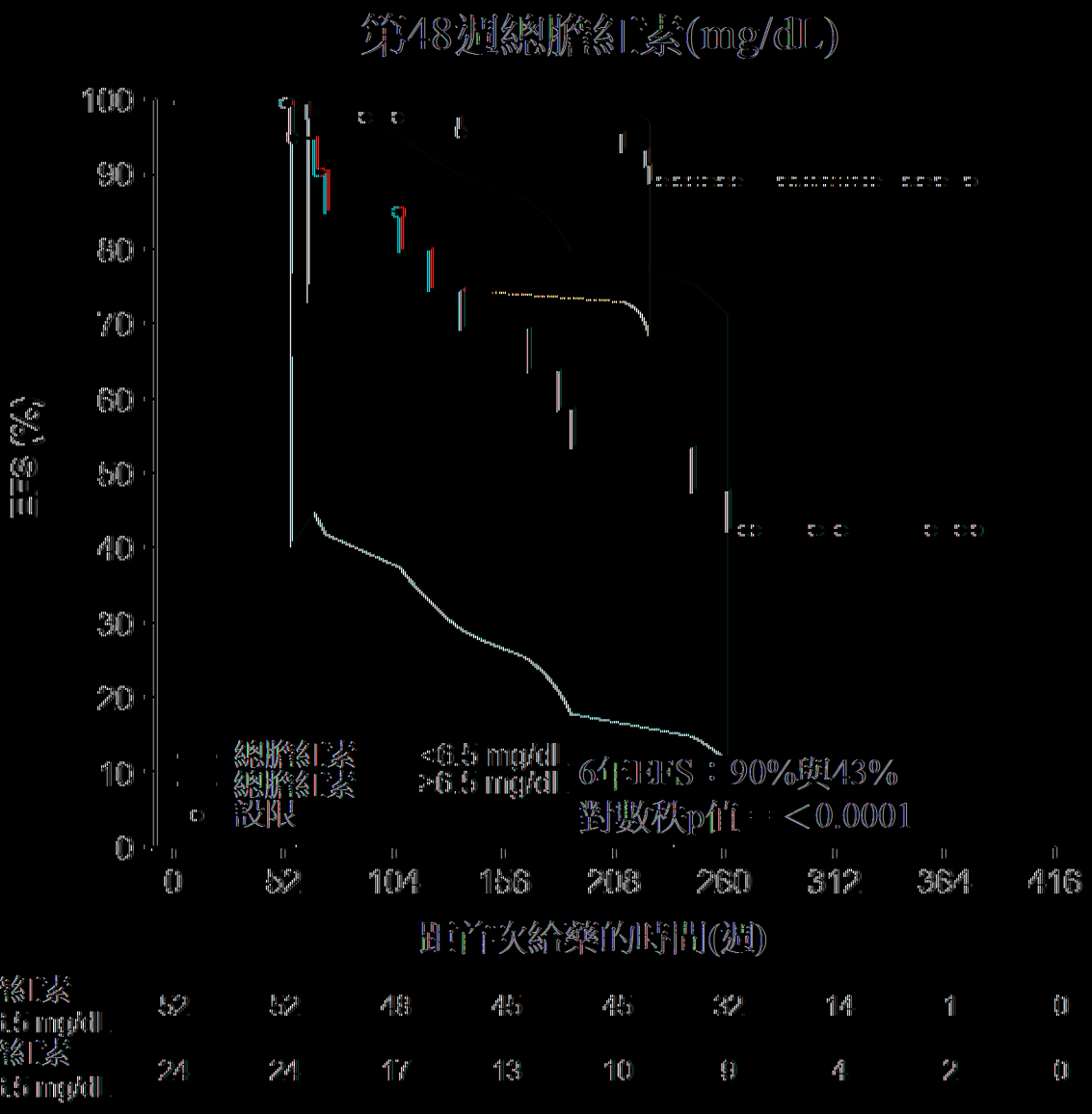
如請求項65至67中任一項之方法，其中該馬拉裡西巴特係氯馬拉裡西巴特。

【請求項69】

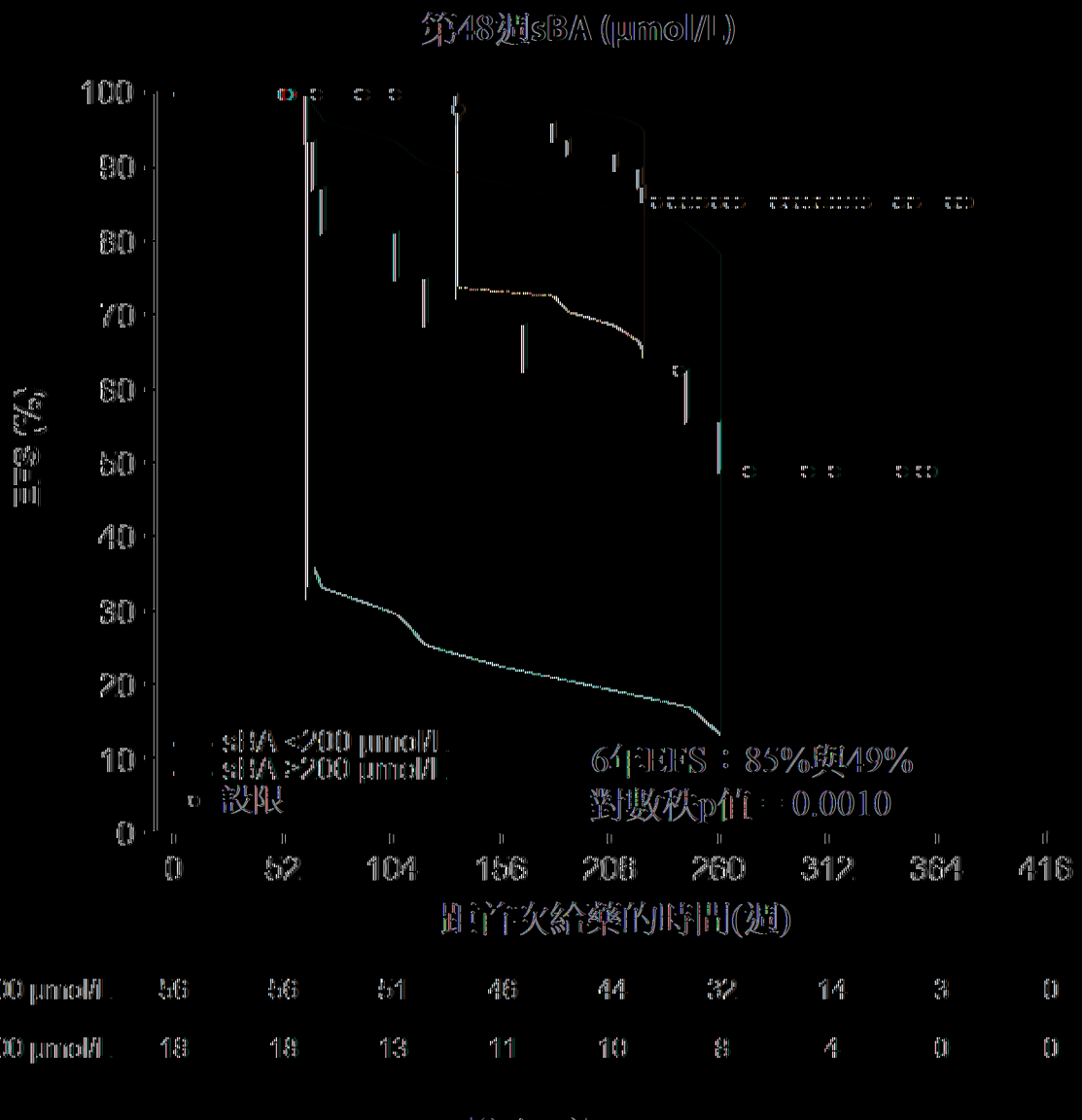
如請求項65至68中任一項之方法，其中sBA包含TCA、TUDCA、TCDCA、TDCA、TLCA、GCA、GUDCA、GCDCA、GDCA、GLCA、CA、UDCA、CDCA、DCA及LCA中之一者或多者。



[圖1]


第48週總膽紅素(mg/dL)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
52
104
156
208
260
312
364
416
自首次給藥的時間(週)
總膽紅素 <6.5 mg/dl
總膽紅素 >6.5 mg/dl
設限
6年OFS：90%與43%
對數秩p值：<0.0001
總膽紅素 <6.5 mg/dl 52 52 48 45 45 32 14 1 0
總膽紅素 >6.5 mg/dl 24 24 17 13 10 9 4 2 0

|(圖2A)|


第48週sBA (μmol/L)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
sIA <200 μmol/l
sIA >200 μmol/l
設限
64個EFS：85%與49%
對數秩p值：0.0010
0
52
104
156
208
260
312
364
416
自首次給藥的時間(週)
sIA <200 μmol/l 56 56 51 46 44 32 14 3 0
sIA >200 μmol/l 18 18 13 11 10 8 4 0 0

|(圖2B)|

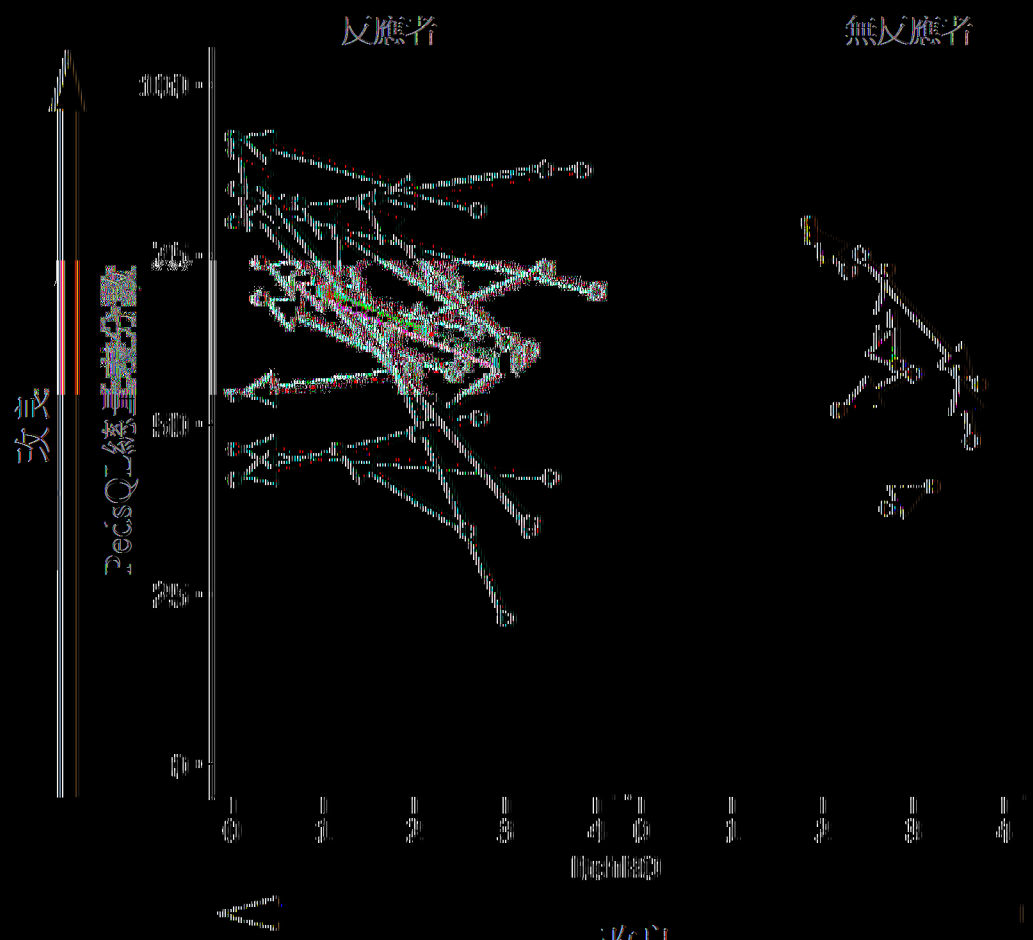

無疾病存活率(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
52
104
156
208
260
312
364
416
設限
6個月EFS：88%與57%
對數秩p值：0.0046
自首次給藥的時間(週)
>1分減少
<1分減少
46 46 42 38 37 29 13 1 0
30 30 23 20 18 12 5 2 0

圖2C



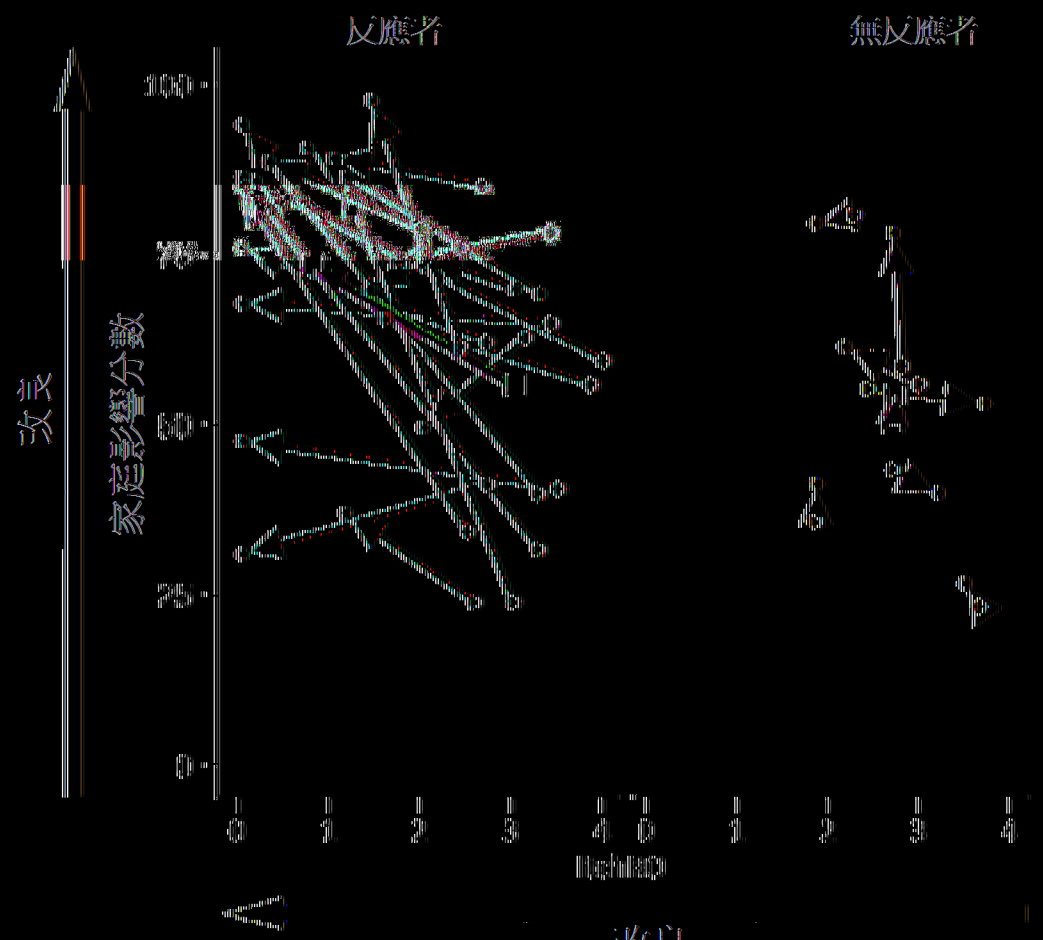
年齡>36個月	55	55	50	46	45	33	14	1	0
年齡＜36個月	21	21	15	12	10	8	4	2	0

|(圖2D)|

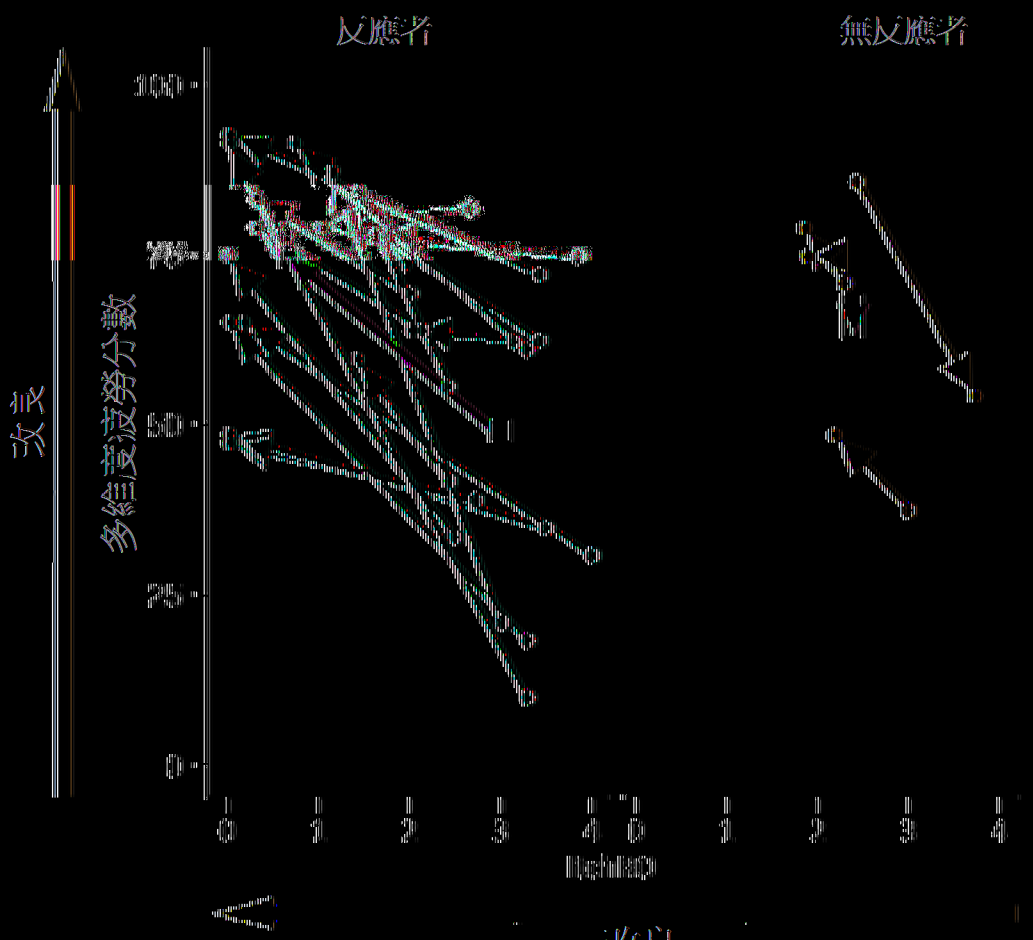


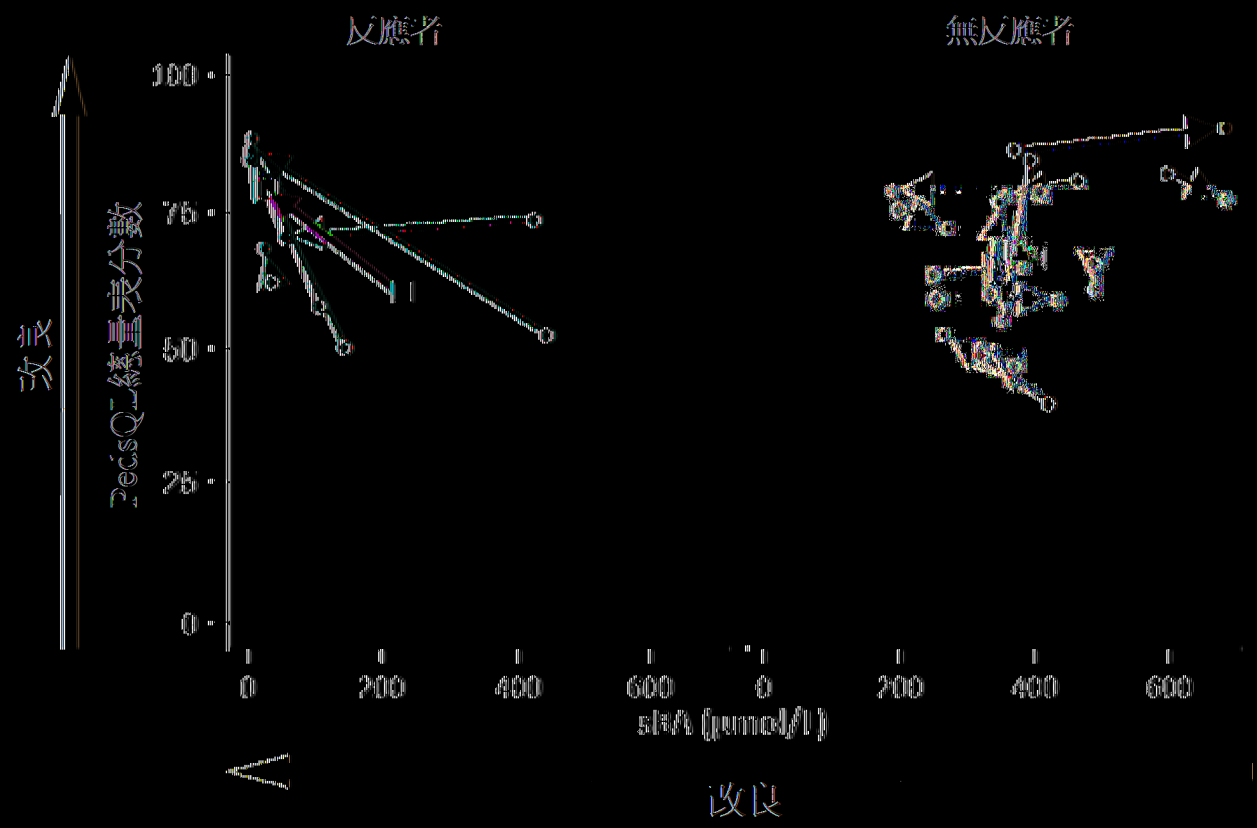
改良

[圖3A]

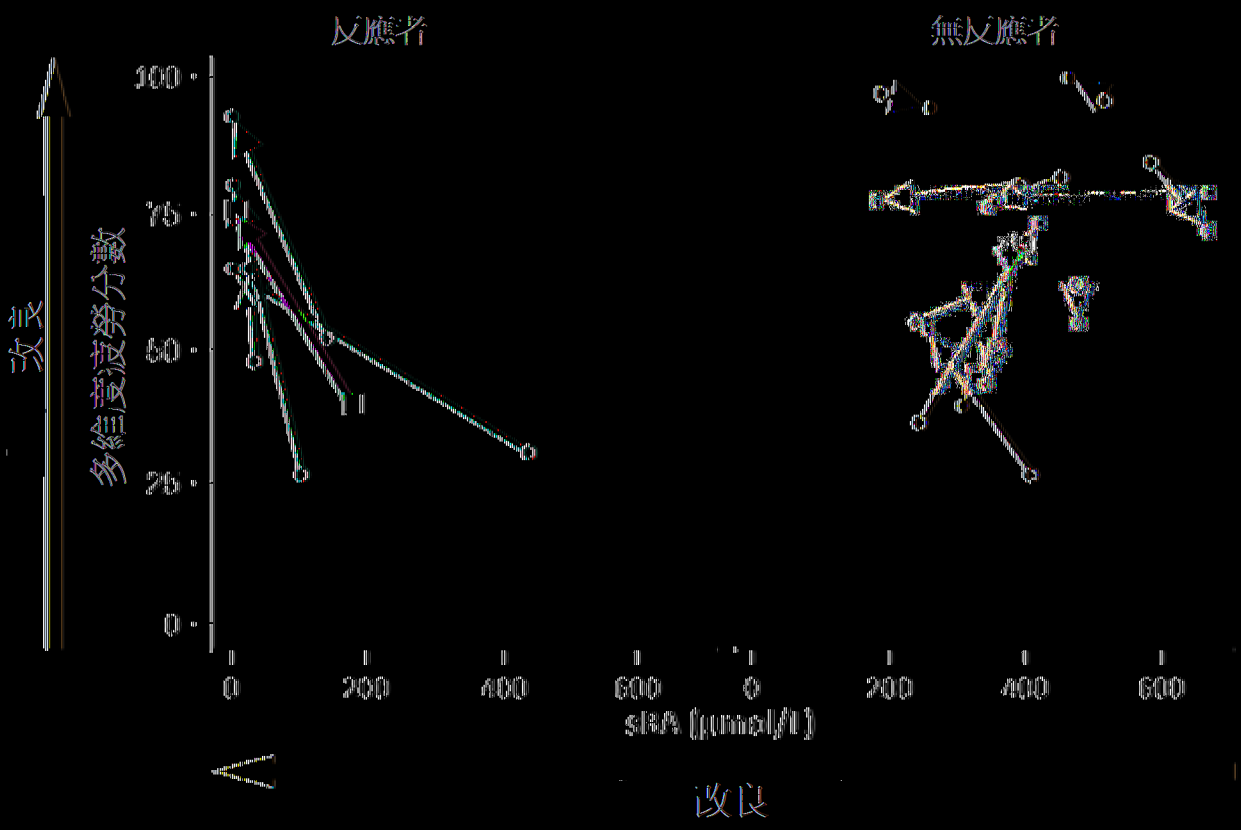


(圖3B)

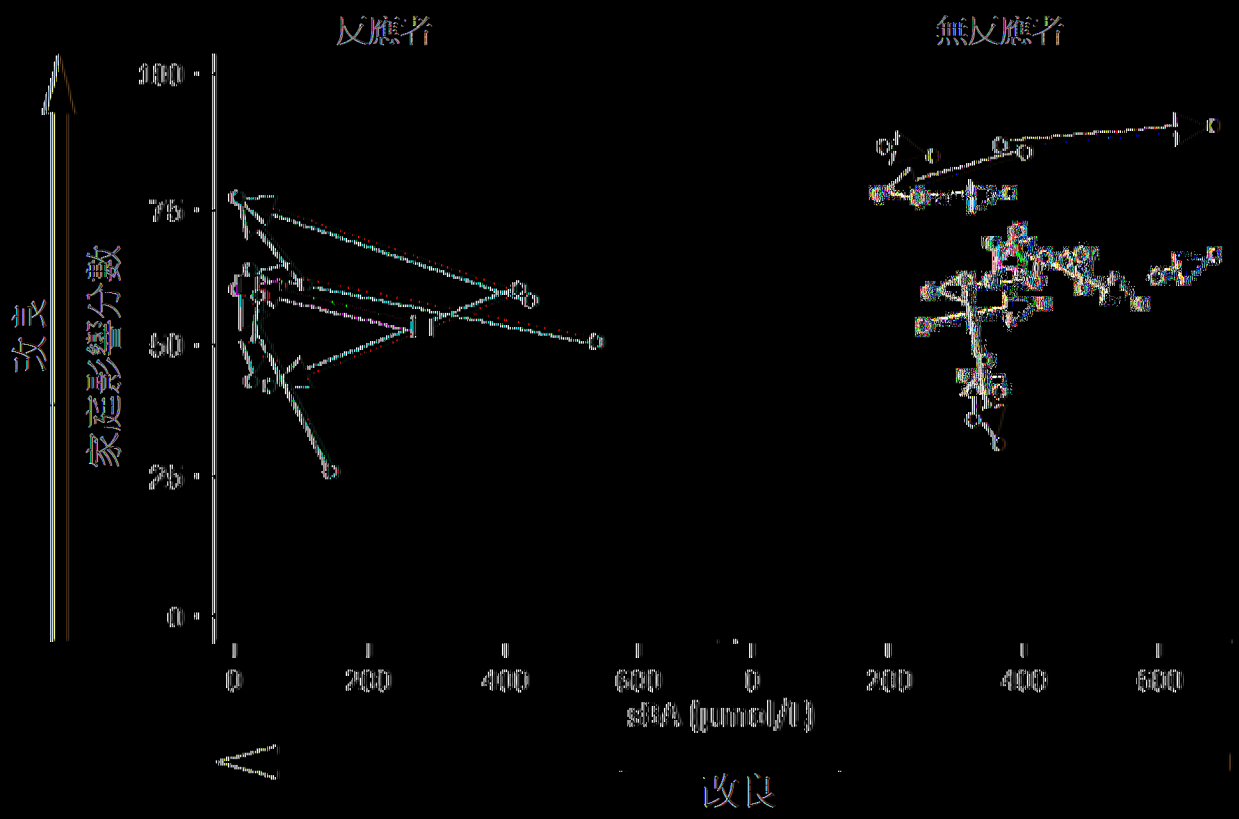

反應者
無反應者
100
75
50
25
0
0
1
2
3
4
0
1
2
3
4
log(t)
log(t)
log(t)



|(圖4A)|

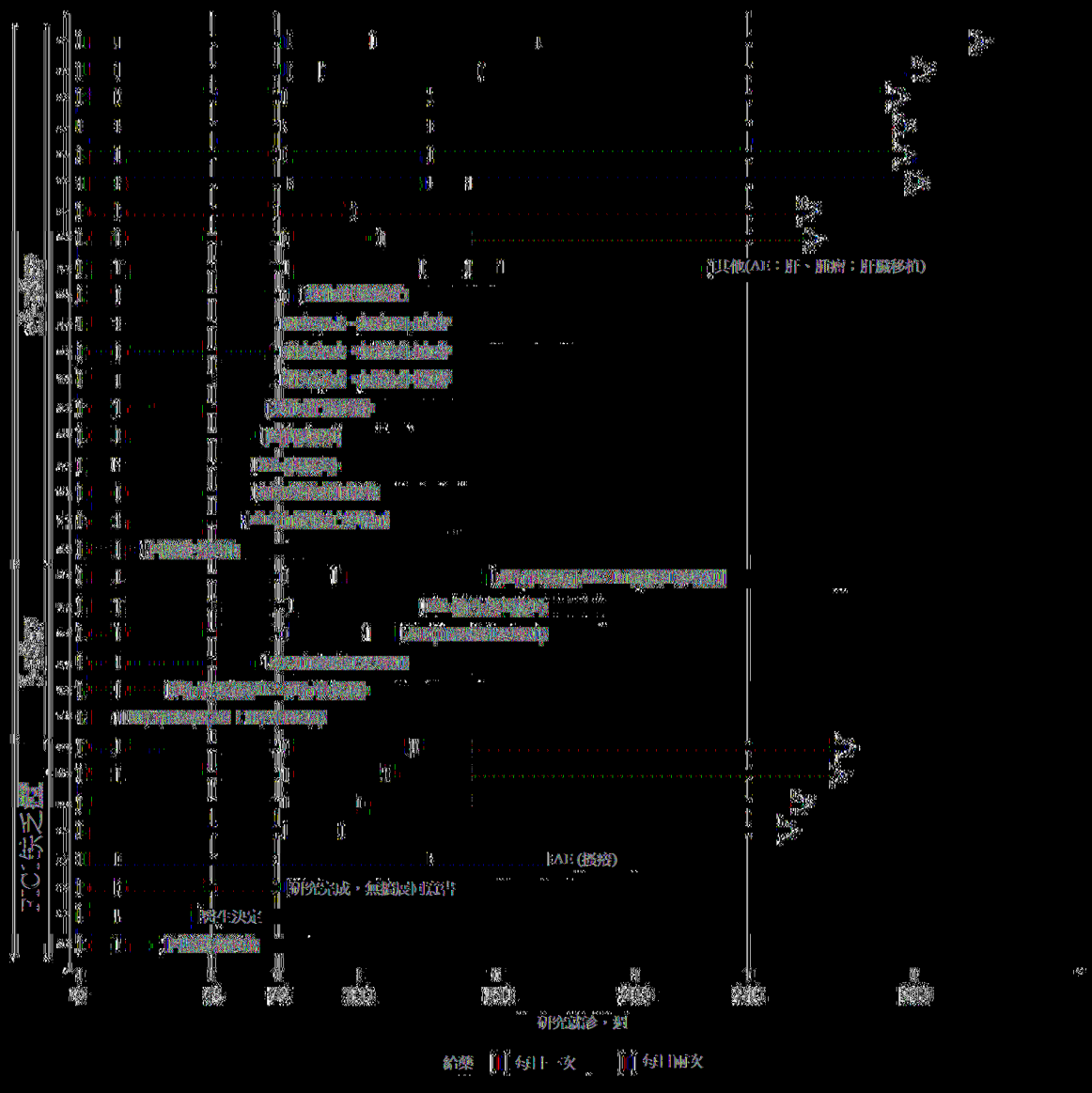

反應者
無反應者
100
75
50
25
0
多線波波形分數
0
200
400
600
0
200
400
600
sBA (μmol/l)
改良

|(圖4B)|



改良

|(圖4C)|



[圖5]

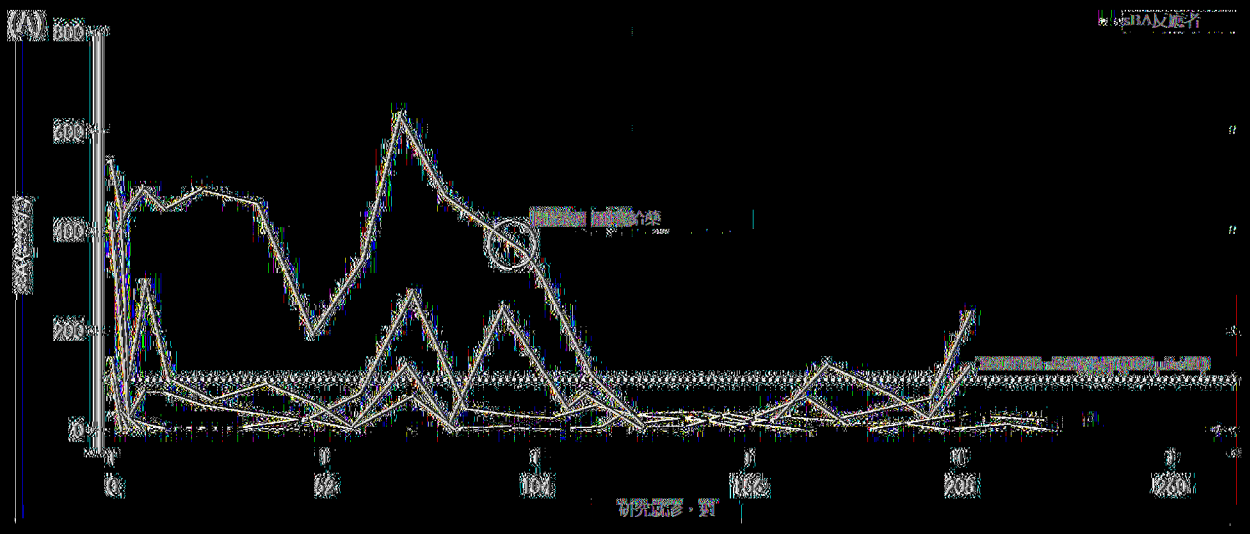


圖6A

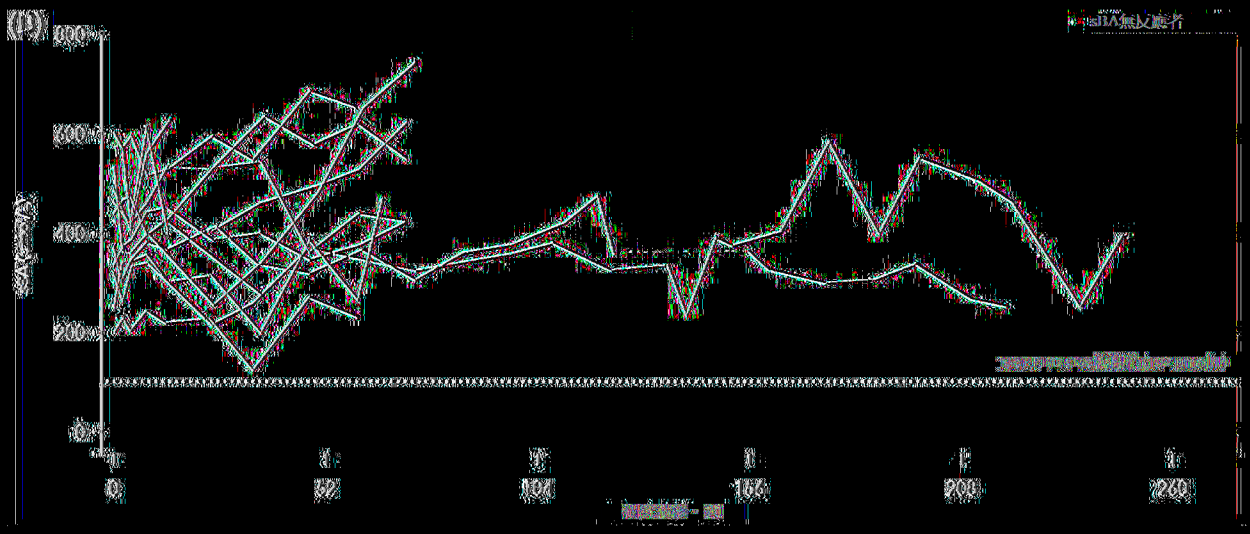


圖6B

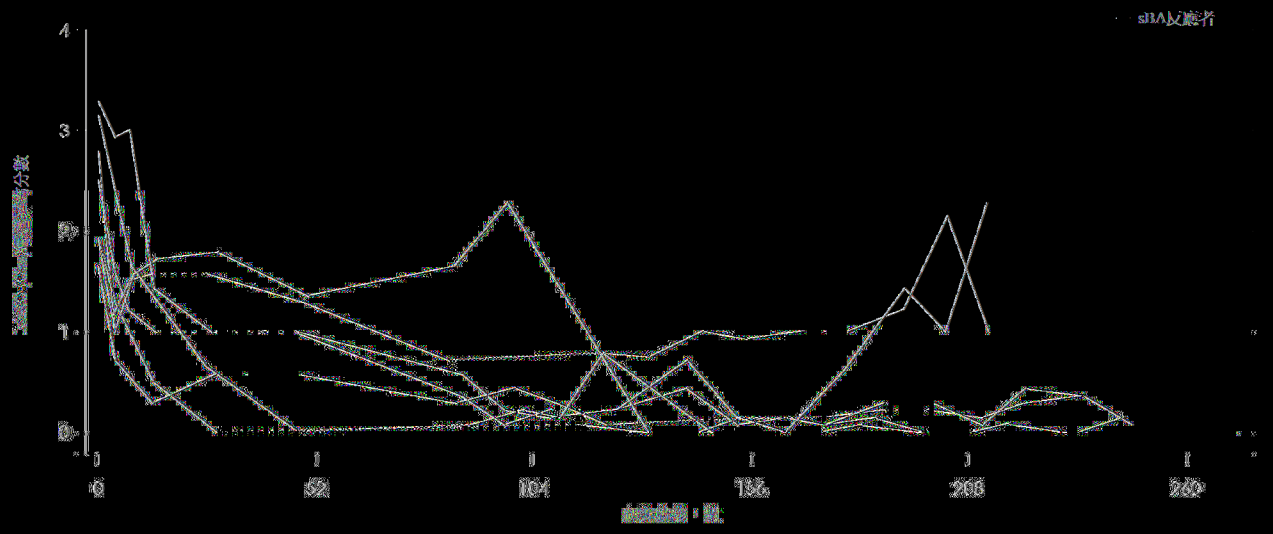

sBA反應者
4
3
2
1
0
0
52
104
156
208
260

圖7A

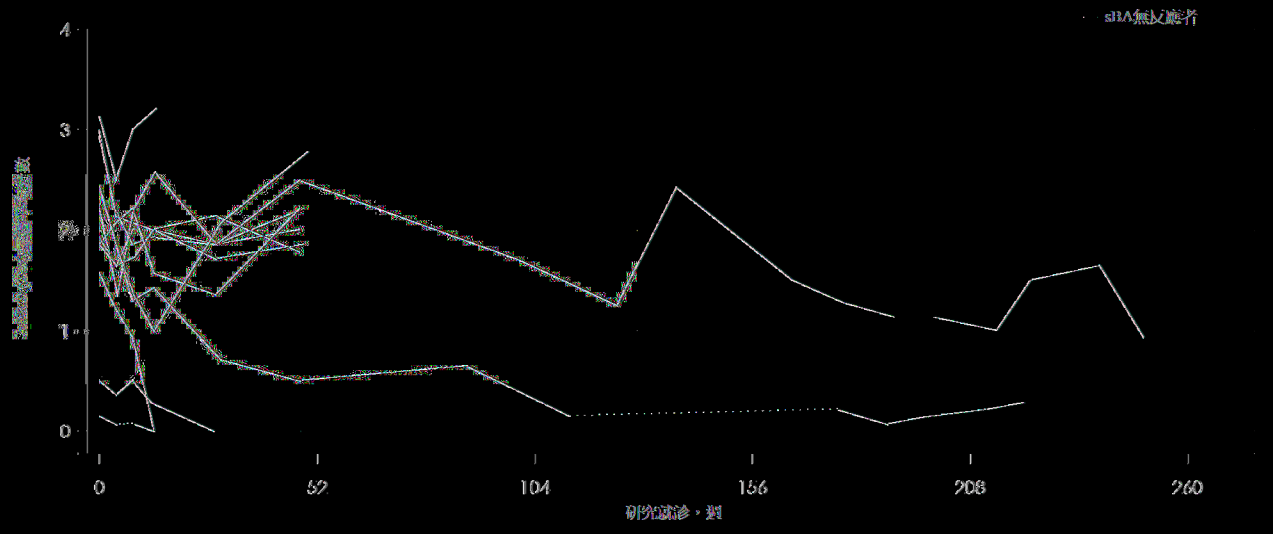
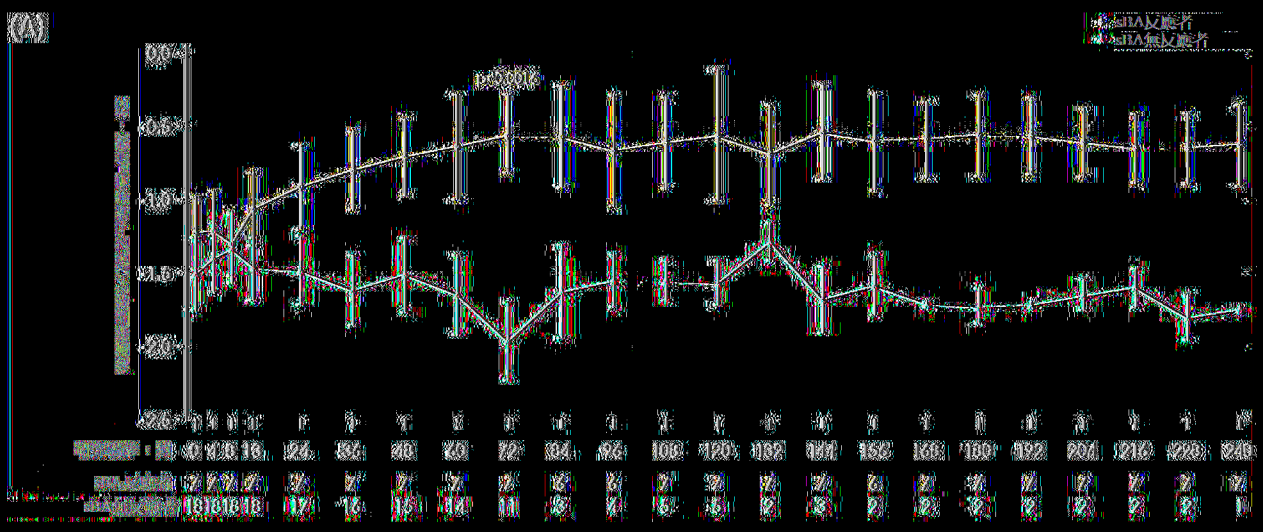
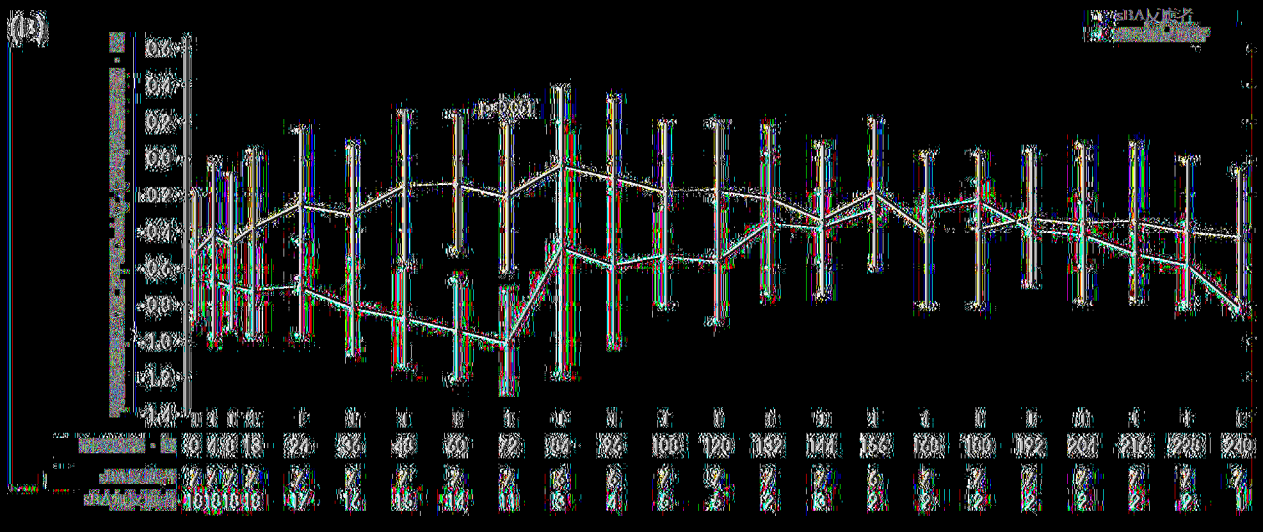

sBA無反應者
4
3
2
1
0
0
52
104
156
208
260

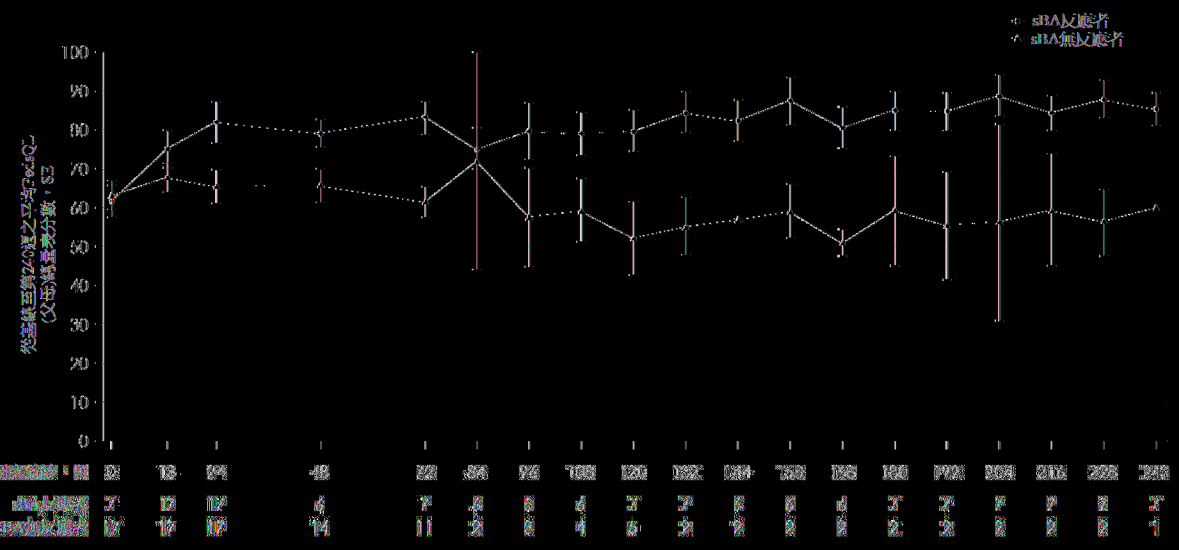
圖7B



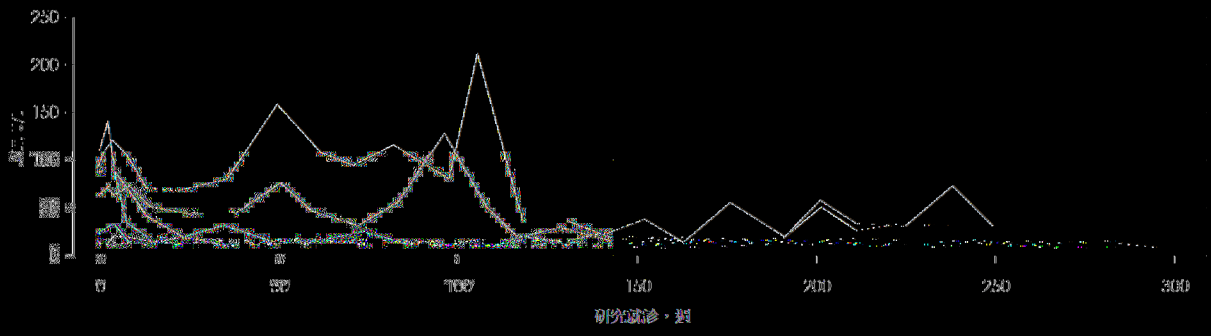
[(BA)]

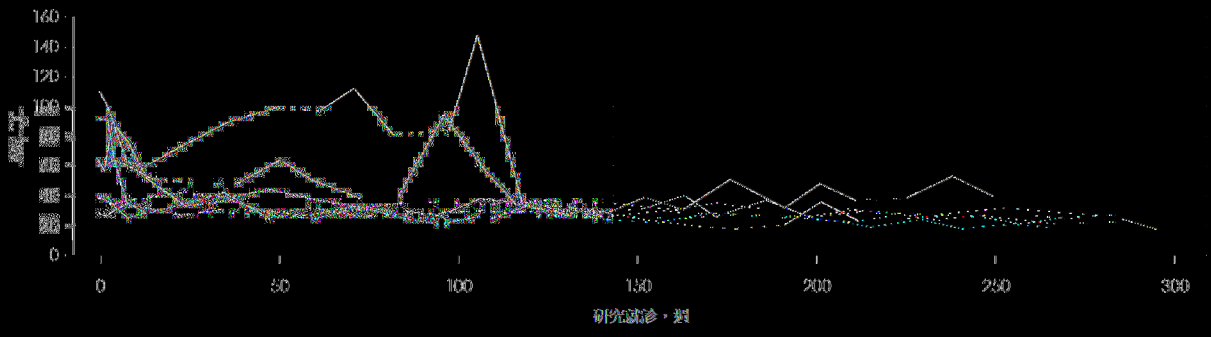


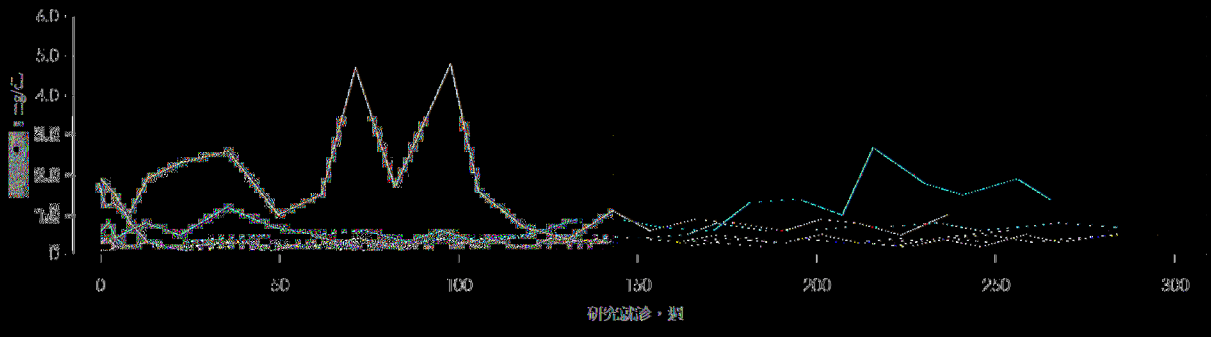
[(BB)]



|(圖9)|


250
200
150
100
50
0
0
50
100
150
200
250
300
研究就診，週


160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
300
研究就診，週


6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0
0
50
100
150
200
250
300
研究就診，週

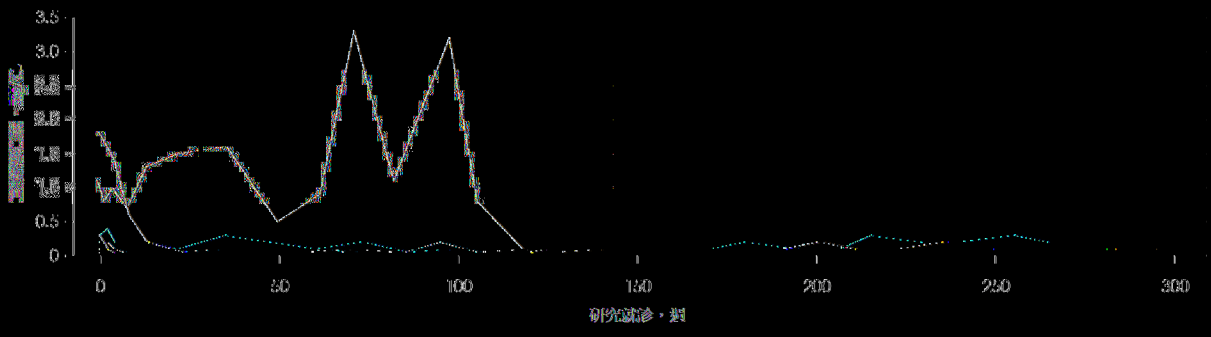
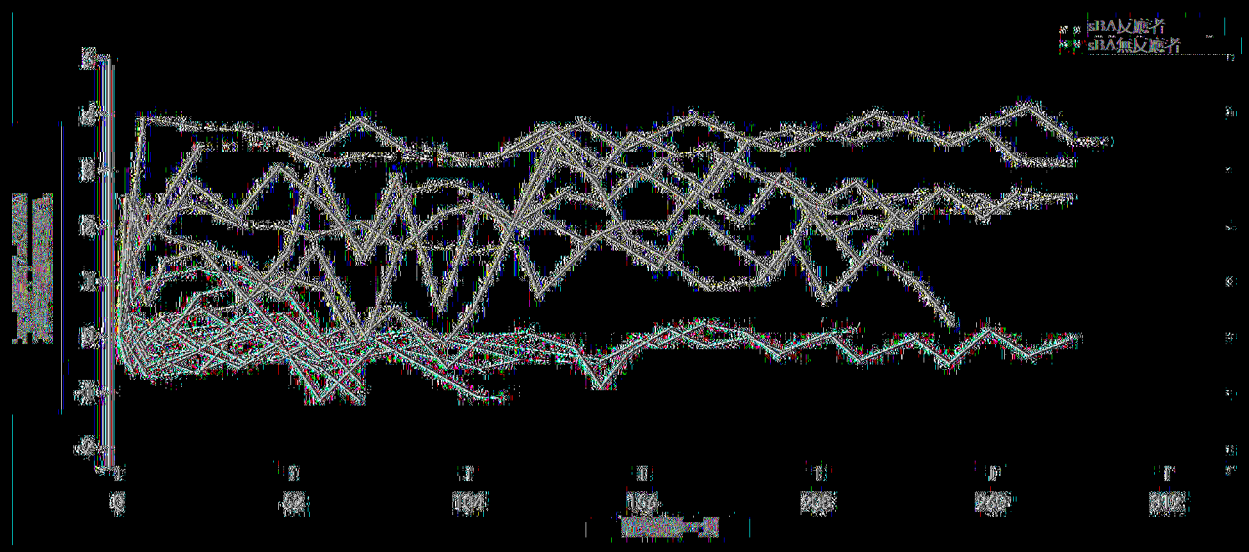
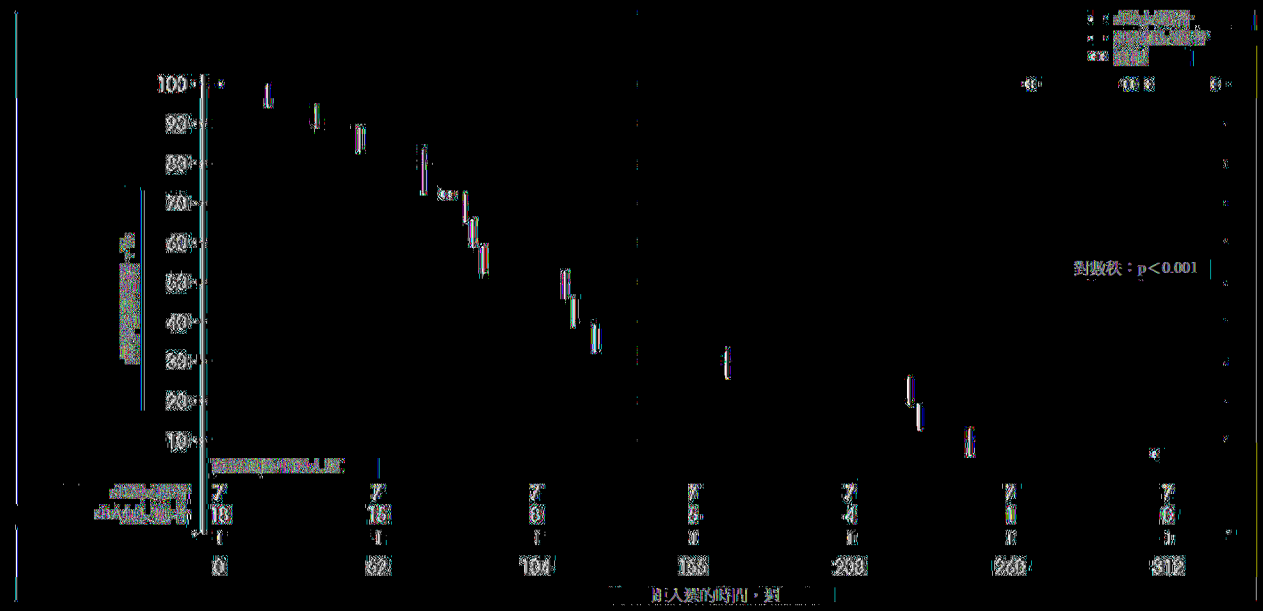

3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0
0
50
100
150
200
250
300
研究就診，週

圖10



|(圖11)|



|(圖12)|