

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【公表番号】特表2018-504438(P2018-504438A)

【公表日】平成30年2月15日(2018.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-006

【出願番号】特願2017-541334(P2017-541334)

【国際特許分類】

|         |         |           |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 45/06   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/16    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/12    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/12    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/06    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/10    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/04    | (2006.01) |
| A 6 1 P | 13/12   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/14   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/192  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/195  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/216  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/451  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/426  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4192 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/422  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/421  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/40   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/366  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/505  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/575  | (2006.01) |

【F I】

|         |        |       |
|---------|--------|-------|
| A 6 1 K | 45/06  |       |
| A 6 1 P | 43/00  | 1 2 1 |
| A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 1/16   |       |
| A 6 1 P | 9/12   |       |
| A 6 1 P | 1/12   |       |
| A 6 1 P | 3/06   |       |
| A 6 1 P | 43/00  | 1 0 5 |
| A 6 1 P | 9/00   |       |
| A 6 1 P | 9/10   | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 1/04   |       |
| A 6 1 P | 13/12  |       |
| A 6 1 P | 31/14  |       |
| A 6 1 K | 31/192 |       |
| A 6 1 K | 31/195 |       |
| A 6 1 K | 31/216 |       |
| A 6 1 K | 31/451 |       |

A 6 1 K 31/426  
A 6 1 K 31/4192  
A 6 1 K 31/422  
A 6 1 K 31/421  
A 6 1 K 31/40  
A 6 1 K 31/366  
A 6 1 K 31/505  
A 6 1 K 31/575

**【手続補正書】**

**【提出日】**平成30年12月26日(2018.12.26)

**【手続補正1】**

**【補正対象書類名】**特許請求の範囲

**【補正対象項目名】**全文

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】**

F X R アゴニストと、少なくとも1つのP P A R - アルファアゴニスト、P P A R - デルタアゴニストおよび/またはP P A R - アルファおよびデルタ二重アゴニストと、任意選択により1つ以上の薬学的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

**【請求項2】**

請求項1に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも1つのP P A R - アルファアゴニストがフィブラーートである、医薬組成物。

**【請求項3】**

請求項2に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートが、ベザフィブラーート、シプロフィブラーート、クロフィブラーート、フェノフィブラーート、ゲムフィブロジル、ビニフィブラーート、クリノフィブラーート、クロフィブリン酸、ニコフィブラーート、ピリフィブラーート、プラフィブリド、ロニフィブラーート、テオフィブラーートおよびトコフィブラーートまたは薬学的に許容可能なその塩もしくはエステル、およびフェノキシ部分が任意選択により置換されるピペベリジン、4 - ヒドロキシピペリジン、ピペリド - 3 - エンまたはピペラジンで置換される2 - フェノキシ - 2 - メチルプロパン酸の誘導体から選択される、医薬組成物。

**【請求項4】**

請求項3に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートが、ベザフィブラーート、フェノフィブラーートおよびクロフィブラーートまたは薬学的に許容可能なその塩もしくはエステルから選択される、医薬組成物。

**【請求項5】**

請求項4に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートがフェノフィブラーートである、医薬組成物。

**【請求項6】**

請求項3に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートが、2 - [ 3 - [ 1 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) - ピペリジン - 4 - イル ] フェノキシリル - 2 - メチルプロパン酸である、医薬組成物。

**【請求項7】**

請求項1に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも1つのP P A R - デルタアゴニストが、{ 4 - [ ( { 4 - メチル - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル } メチル ) スルファニル ] - 2 - メチルフェノキシ } 酢酸、{ 2 - メチル - 4 - [ 5 - メチル - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イルメチルシリルファニル ] - フェノキシ } - 酢酸または

[ 4 - [ [ [ 2 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 4 - メチル - 5 - チアゾリル ] メチル ] チオ ] - 2 - メチルフェノキシ ] - 酢酸または薬学的に許容可能なその塩である、医薬組成物。

#### 【請求項 8】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも 1 つの PPAR - アルファおよびデルタ二重アゴニストが、2 - [ 2 , 6 ジメチル - 4 - [ 3 - [ 4 - ( メチルチオ ) フェニル ] - 3 - オキソ - 1 ( E ) - プロペニル ] フェノキシル ] - 2 - メチルプロパン酸、( 2 S ) - 2 - メトキシ - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] - 7 - ベンゾチオフェニル ] プロパン酸、N - [ ( 4 - メトキシフェノキシ ) カルボニル ] - N - { 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル ) エトキシ ] ベンジル } グリシン、( 2 S ) - 2 - エトキシ - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - メチルスルホニルオキシフェニル ) エトキシ ] フェニル ] プロパン酸または( 2 S ) - 2 - エトキシ - 3 - [ 4 - ( 2 - { 2 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルファンイル ) フェニル ] - 1 H - ピロール - 1 - イル } エトキシ ) フェニル ] プロパン酸または薬学的に許容可能なその塩である、医薬組成物。

#### 【請求項 9】

スタチンをさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 10】

請求項 9 に記載の医薬組成物であって、前記スタチンが、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、ダルバスタチン、ロスバスタチン、ジヒドロコンパクチンおよびコンパクチンから選択される、医薬組成物。

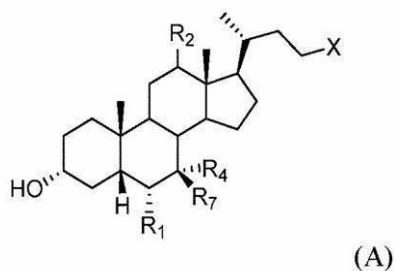
#### 【請求項 11】

FXR アゴニストと、少なくとも 1 つのスタチンと、任意選択により 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

#### 【請求項 12】

請求項 1 、 9 または 11 に記載の医薬組成物であって、前記 FXR アゴニストが、式 A の化合物：

#### 【化 1】



(A)

または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体（式中、

R<sub>1</sub> は水素または未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>2</sub> は水素または - ヒドロキシルであり；

X は、C(O)OH、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>3</sub>H、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H または OSO<sub>3</sub>H であり；

R<sub>4</sub> はヒドロキシルまたは水素であり；

R<sub>7</sub> はヒドロキシルまたは水素であり；

m は、1、2 または 3 であり；

n は、1、2 または 3 である。）

である、医薬組成物。

#### 【請求項 13】

請求項 12 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1</sub> が未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、医

薬組成物。

**【請求項 1 4】**

請求項 1 3 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1</sub> がメチル、エチルまたはプロピルである、医薬組成物。

**【請求項 1 5】**

請求項 1 4 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1</sub> がエチルである、医薬組成物。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、X が、C(O)OH、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)SO<sub>3</sub>H、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H、C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H および C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H から選択される、医薬組成物。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 6 に記載の医薬組成物であって、X が C(O)OH である、医薬組成物。

**【請求項 1 8】**

請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、X が OSO<sub>3</sub>H である、医薬組成物。

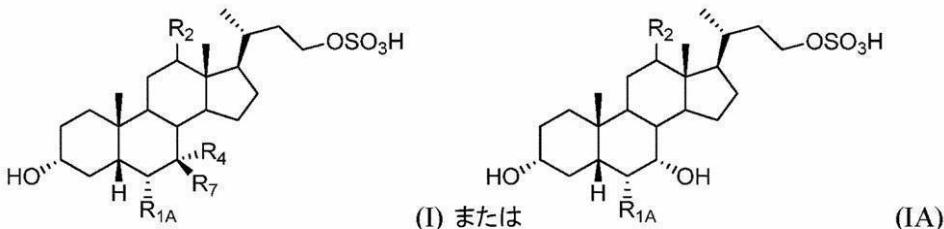
**【請求項 1 9】**

請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、R<sub>4</sub> がヒドロキシルであり、R<sub>7</sub> が水素である、医薬組成物。

**【請求項 2 0】**

請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記 FXR アゴニストが式 I または IA の化合物：

**【化 2】**



または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体（式中、

R<sub>1A</sub> は水素または未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>2</sub> は水素または -ヒドロキシルであり；

R<sub>4</sub> はヒドロキシルまたは水素であり；

R<sub>7</sub> はヒドロキシルまたは水素である。）

である、医薬組成物。

**【請求項 2 1】**

請求項 2 0 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub> が未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、医薬組成物。

**【請求項 2 2】**

請求項 2 1 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub> がメチル、エチルまたはプロピルである、医薬組成物。

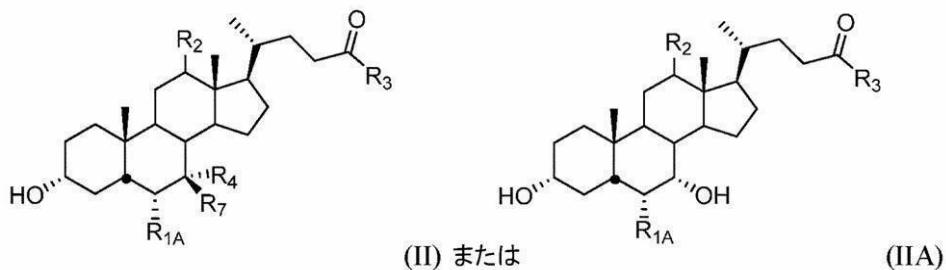
**【請求項 2 3】**

請求項 2 2 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub> がエチルである、医薬組成物。

**【請求項 2 4】**

請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記 FXR アゴニストが、式 II または III A の化合物：

【化 3】



または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体（式中、  
R<sub>1</sub> A は水素または未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；  
R<sub>2</sub> は水素または - ヒドロキシルであり；  
R<sub>3</sub> はヒドロキシル、 NH(C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>m</sub> SO<sub>3</sub> H または NH(C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>n</sub> CO<sub>2</sub> H であ  
り；  
R<sub>4</sub> はヒドロキシルまたは水素であり；  
R<sub>7</sub> はヒドロキシルまたは水素であり；  
m は 1、 2 または 3 であり；  
n は 1、 2 または 3 である。）  
である、医薬組成物。

## 【請求項 25】

請求項 2 4 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub> が未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、医薬組成物。

## 【請求項 26】

請求項 2 5 に記載の医薬組成物であって、 $R_1A$  がメチル、エチルまたはプロピルである、医薬組成物。

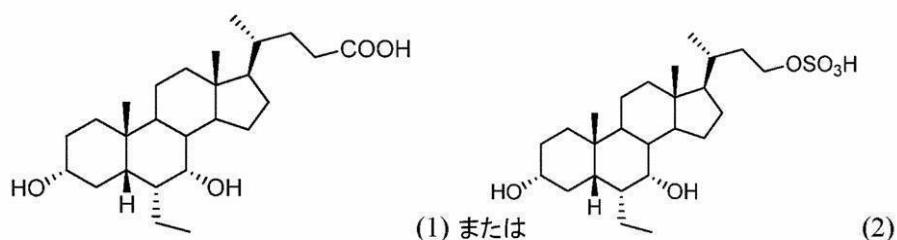
## 【請求項 27】

請求項 2 6 に記載の医薬組成物であつて、R<sub>1</sub> がエチルである、医薬組成物。

### 【請求項 28】

請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記 FXR アゴニストが、

【化 4】



または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体である、医薬組成物。

## 【請求項 29】

請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記 FXR アゴニストが、

## 【化5】



である、医薬組成物。

## 【請求項30】

F X R 介在性疾患もしくは状態または脂質レベル上昇に関連する状態を処置または予防するための、請求項1、9または11に記載の医薬組成物。

## 【請求項31】

請求項30に記載の医薬組成物であって、前記疾患または状態が、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、門脈圧亢進症、胆汁酸下痢、慢性肝疾患、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、C型肝炎感染、アルコール性肝疾患、進行性線維症による肝損傷、肝臓線維症、循環器疾患および高脂血症から選択される、医薬組成物。

## 【請求項32】

請求項30に記載の医薬組成物であって、前記状態が、抵抗性原発性胆汁性肝硬変；付随する肝臓機能検査上昇および高脂血症がある原発性胆汁性肝硬変；原発性硬化性胆管炎；非アルコール性誘発性脂肪性肝炎；B、C型肝炎またはアルコールに関連する慢性肝疾患；高脂血症が遺伝的構成要素を伴うかまたは伴わない原発性高脂血症である、高脂血症；および冠動脈疾患、脳血管動脈性疾患、末梢性血管疾患、大動脈瘤または頸動脈アテローム性動脈硬化症が関連する高脂血症から選択される、医薬組成物。

## 【請求項33】

線維症を阻害するかまたは食い止めるための、請求項1、9または11に記載の医薬組成物。

## 【請求項34】

請求項33に記載の医薬組成物であって、前記線維症が、肝臓線維症、腎臓線維症および腸線維症から選択される、医薬組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明の組成物および方法は、血中の、コレステロールおよびトリグリセリドなど、循環脂質化合物の濃度上昇が関与する疾患または障害の処置または予防における満たされていない要求に対処する。

特定の実施形態において、例えば、以下が提供される：

## (項目1)

F X R アゴニストと、少なくとも1つのPPAR-アルファアゴニスト、PPAR-デルタアゴニストおよび/またはPPAR-アルファおよびデルタ二重アゴニストと、任意選択により1つ以上の薬学的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

## (項目2)

項目1に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも1つのPPAR-アルファアゴニストがフィブラーートである、医薬組成物。

(項目3)

項目2に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートが、ベザフィブラーート、シプロフィブラーート、クロフィブラーート、フェノフィブラーート、ゲムフィブロジル、ビニフィブラーート、クリノフィブラーート、クロフィブリン酸、ニコフィブラーート、ピリフィブラーート、プラフィブリド、ロニフィブラーート、テオフィブラーートおよびトコフィブラーートまたは薬学的に許容可能なその塩もしくはエステル、およびフェノキシ部分が任意選択により置換されるピペペリジン、4-ヒドロキシピペリジン、ピペリド-3-エンまたはピペラジンで置換される2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸の誘導体から選択される、医薬組成物。

(項目4)

項目3に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートが、ベザフィブラーート、フェノフィブラーートおよびクロフィブラーートまたは薬学的に許容可能なその塩もしくはエステルから選択される、医薬組成物。

(項目5)

項目4に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートがフェノフィブラーートである、医薬組成物。

(項目6)

項目3に記載の医薬組成物であって、前記フィブラーートが、2-[3-[1-(4-フルオロベンゾイル)-ピペリジン-4-イル]フェノキシル-2-メチルプロパン酸である、医薬組成物。

(項目7)

項目1に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも1つのPPAR-デルタアゴニストが、{4-[({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)スルファニル]-2-メチルフェノキシ}-酢酸、{2-メチル-4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチルシリルフェニル]-フェノキシ}-酢酸または[4-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]メチル]チオ]-2-メチルフェノキシ}-酢酸または薬学的に許容可能なその塩である、医薬組成物。

(項目8)

項目1に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも1つのPPAR-アルファおよびデルタニ重アゴニストが、2-[2,6ジメチル-4-[3-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-オキソ-1(E)-プロペニル]フェノキシル]-2-メチルプロパン酸、(2S)-2-メトキシ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]-7-ベンゾチオフェニル]プロパン酸、N-[4-メトキシフェノキシ]カルボニル]-N-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル}グリシン、(2S)-2-エトキシ-3-[4-[2-(4-メチルスルホニルオキシフェニル)エトキシ]フェニル]プロパン酸または(2S)-2-エトキシ-3-[4-(2-{2-メチル-5-[4-(メチルスルファン)フェニル]-1H-ピロール-1-イル}エトキシ)フェニル]プロパン酸または薬学的に許容可能なその塩である、医薬組成物。

(項目9)

スタチンをさらに含む、項目1に記載の医薬組成物。

(項目10)

項目9に記載の医薬組成物であって、前記スタチンが、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、ダルバスタチン、ロスバスタチン、ジヒドロコンパクチンおよびコンパクチンから選択される、医薬組成物。

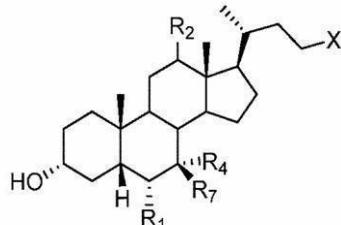
(項目11)

F X R アゴニストと、少なくとも 1 つのスタチンと、任意選択により 1 つ以上の薬学的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

(項目 12)

項目 1、9 または 11 に記載の医薬組成物であって、前記 F X R アゴニストが、式 A の化合物：

【化 1】



(A)

または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体（式中、

R<sub>1</sub> は水素または未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>2</sub> は水素または - ヒドロキシルであり；

X は、 C(O)OH、 C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>3</sub>H、 C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

CO<sub>2</sub>H または OSO<sub>3</sub>H であり；

R<sub>4</sub> はヒドロキシルまたは水素であり；

R<sub>7</sub> はヒドロキシルまたは水素であり；

m は、 1、 2 または 3 であり；

n は、 1、 2 または 3 である。）

である、医薬組成物。

(項目 13)

項目 12 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1</sub> が未置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、医薬組成物。

(項目 14)

項目 13 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1</sub> がメチル、エチルまたはプロピルである、医薬組成物。

(項目 15)

項目 14 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1</sub> がエチルである、医薬組成物。

(項目 16)

項目 12 に記載の医薬組成物であって、X が、 C(O)OH、 C(O)NH(CH<sub>2</sub>)SO<sub>3</sub>H、 C(O)NH(CH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H、 C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H および C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H から選択される、医薬組成物。

(項目 17)

項目 16 に記載の医薬組成物であって、X が C(O)OH である、医薬組成物。

(項目 18)

項目 12 に記載の医薬組成物であって、X が OSO<sub>3</sub>H である、医薬組成物。

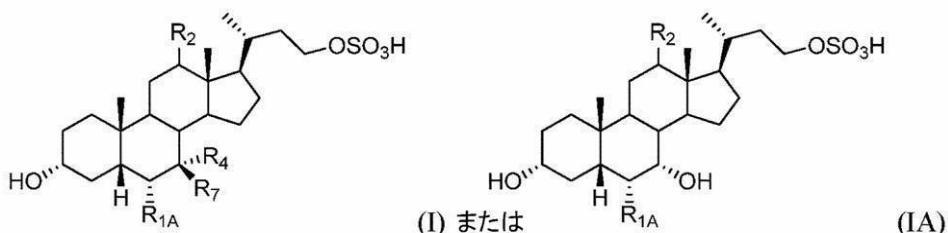
(項目 19)

項目 12 に記載の医薬組成物であって、R<sub>4</sub> がヒドロキシルであり、R<sub>7</sub> が水素である、医薬組成物。

(項目 20)

項目 12 に記載の医薬組成物であって、前記 F X R アゴニストが式 I または IA の化合物：

## 【化2】



または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体（式中、

R<sub>1A</sub>は水素または未置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>2</sub>は水素または-ヒドロキシルであり；

R<sub>4</sub>はヒドロキシルまたは水素であり；

R<sub>7</sub>はヒドロキシルまたは水素である。）

である、医薬組成物。

(項目21)

項目20に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub>が未置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである、医薬組成物。

(項目22)

項目21に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub>がメチル、エチルまたはプロピルである、医薬組成物。

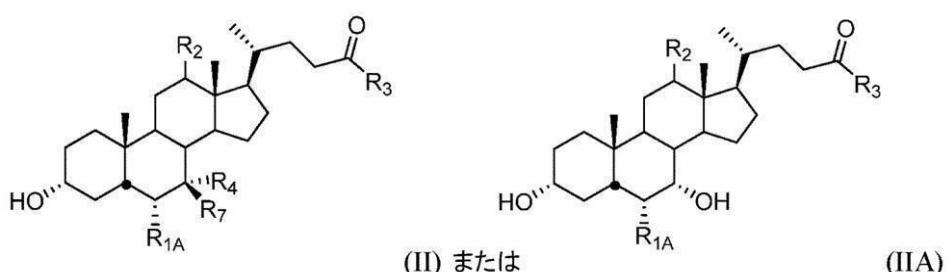
(項目23)

項目22に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub>がエチルである、医薬組成物。

(項目24)

項目12に記載の医薬組成物であって、前記FXRアゴニストが、式IIまたはIIAの化合物：

## 【化3】



または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体（式中、

R<sub>1A</sub>は水素または未置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>2</sub>は水素または-ヒドロキシルであり；

R<sub>3</sub>はヒドロキシル、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>3</sub>HまたはNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>Hであり；

R<sub>4</sub>はヒドロキシルまたは水素であり；

R<sub>7</sub>はヒドロキシルまたは水素であり；

mは1、2または3であり；

nは1、2または3である。）

である、医薬組成物。

(項目25)

項目24に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub>が未置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである、医薬組成物。

(項目26)

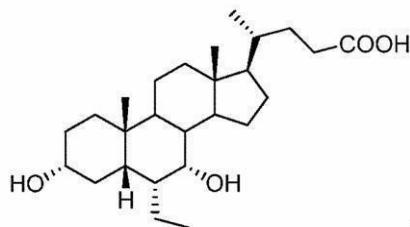
項目 25 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub> がメチル、エチルまたはプロピルである、医薬組成物。

(項目 27)

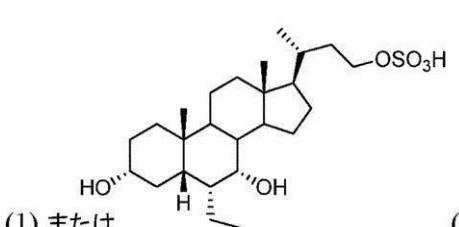
項目 26 に記載の医薬組成物であって、R<sub>1A</sub> がエチルである、医薬組成物。

(項目 28)

項目 12 に記載の医薬組成物であって、前記 FXR アゴニストが、  
【化 4】



(1) または

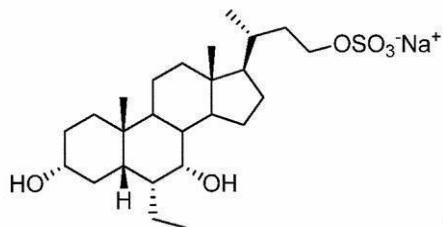


(2)

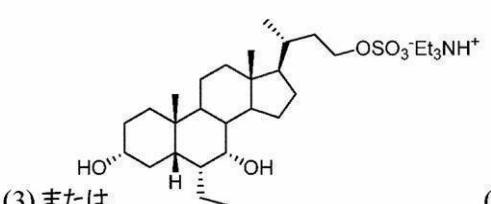
または薬学的に許容可能なその塩もしくはアミノ酸抱合体である、医薬組成物。

(項目 29)

項目 12 に記載の医薬組成物であって、前記 FXR アゴニストが、  
【化 5】



(3) または



(4)

である、医薬組成物。

(項目 30)

必要とする対象に項目 1、9 または 11 に記載の医薬組成物を投与することを含む、FXR 介在性疾患もしくは状態または脂質レベル上昇に関連する状態を処置または予防する方法。

(項目 31)

項目 30 に記載の方法であって、前記疾患または状態が、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、門脈圧亢進症、胆汁酸下痢、慢性肝疾患、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、C型肝炎感染、アルコール性肝疾患、進行性線維症による肝損傷、肝臓線維症、循環器疾患および高脂血症から選択される、方法。

(項目 32)

項目 30 に記載の方法であって、前記状態が、抵抗性原発性胆汁性肝硬変；付随する肝臓機能検査上昇および高脂血症がある原発性胆汁性肝硬変；原発性硬化性胆管炎；非アルコール性誘発性脂肪性肝炎；B、C型肝炎またはアルコールに関連する慢性肝疾患；高脂血症が遺伝的構成要素を伴うかまたは伴わない原発性高脂血症である、高脂血症；および冠動脈疾患、脳血管動脈性疾患、末梢性血管疾患、大動脈瘤または頸動脈アテローム性動脈硬化症が関連する高脂血症から選択される、方法。

(項目 33)

必要とする対象に項目 1、9 または 11 に記載の医薬組成物を投与することを含む、線維症を阻害するかまたは食い止める方法。

(項目 34)

項目33に記載の方法であって、前記線維症が、肝臓線維症、腎臓線維症および腸線維症から選択される、方法。