

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-515854

(P2017-515854A)

(43) 公表日 平成29年6月15日(2017.6.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/365 (2006.01)	A 6 1 K 31/365	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-567605 (P2016-567605)	(71) 出願人	509241650
(86) (22) 出願日	平成27年5月11日 (2015.5.11)		クオナトウス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月5日 (2017.1.5)		, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/030101		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(87) 国際公開番号	W02015/175381		127 サンディエゴ スイート 200
(87) 国際公開日	平成27年11月19日 (2015.11.19)		ダブリュー. ベルナルド ドライブ 1
(31) 優先権主張番号	61/992, 169		6745
(32) 優先日	平成26年5月12日 (2014.5.12)	(74) 代理人	100097456
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石川 徹
		(72) 発明者	アルフレド ピー. スパダ
			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
			009 カールスバッド カミノ セルバル
			2891
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 カスパーゼ阻害剤による慢性肝疾患の合併症の治療

(57) 【要約】

本明細書では、カスパーゼ阻害剤を単独で、又は現行の門脈圧亢進症の治療と組み合わせることで投与することによる、門脈圧亢進症及び肝硬変の治療のための方法及び組成物が提供される。また、本明細書に記載されるカスパーゼ阻害剤を投与することによる、門脈圧亢進症に伴う臨床的合併症の進行を抑える方法及び組成物も提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項1】**

慢性肝疾患の合併症を治療する方法であって、それを必要としている対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を投与することを含み、それによって、該慢性肝疾患の該合併症を緩和する、前記方法。

【請求項2】

前記合併症が、門脈圧亢進症又は肝硬変である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

慢性肝疾患の合併症を治療する方法であって、それを必要としている対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を投与することを含み、該量が、該慢性肝疾患の帰結を緩和することにより該対象を治療するのに有効な量である、前記方法。

10

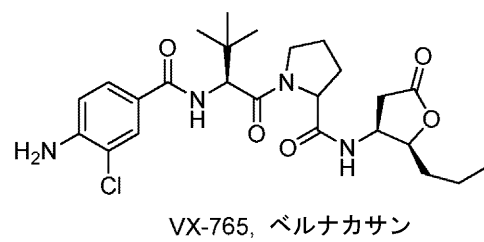
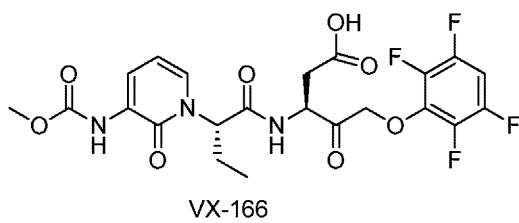
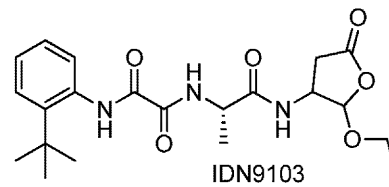
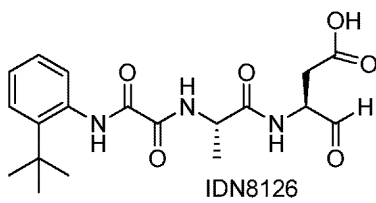
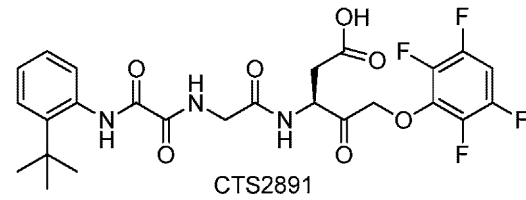
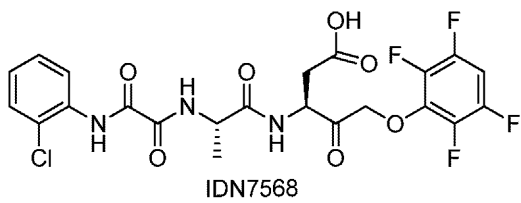
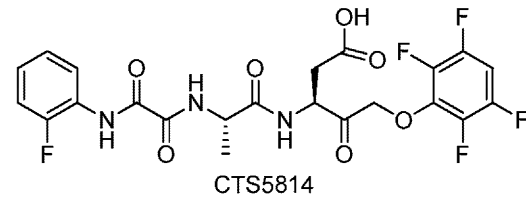
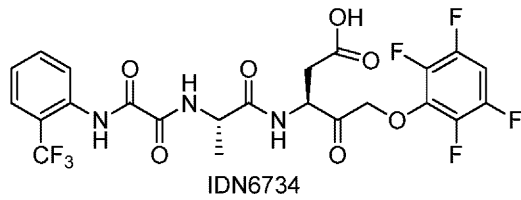
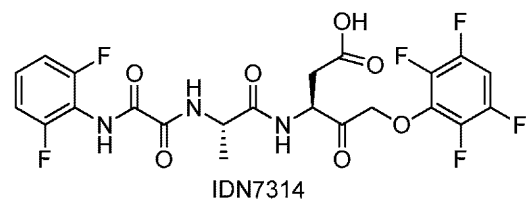
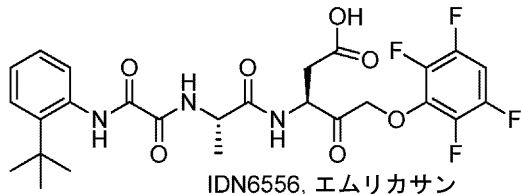
【請求項4】

前記帰結が、門脈圧亢進症又は肝硬変である、請求項3記載の方法。

【請求項5】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項1～4のいずれか1項記載の方法：

【化 1】



10

20

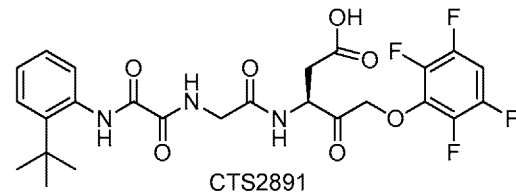
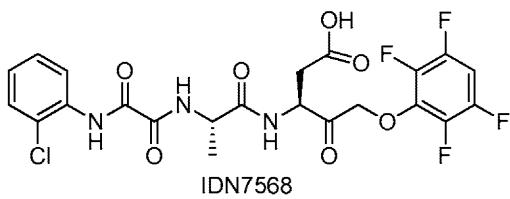
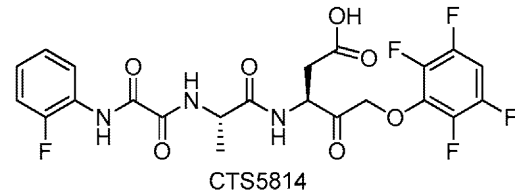
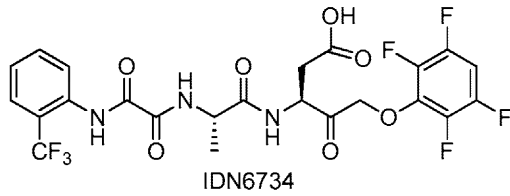
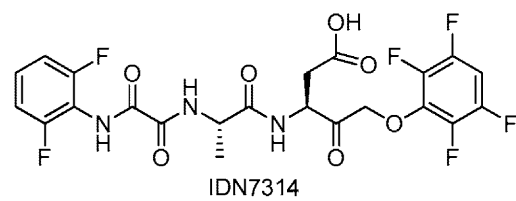
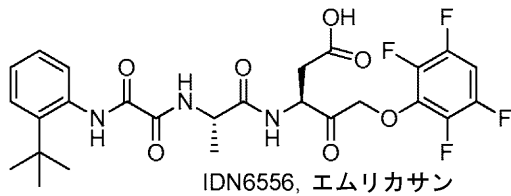
30

40

【請求項 6】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項1~5のいずれか1項記載の方法：

【化 2】



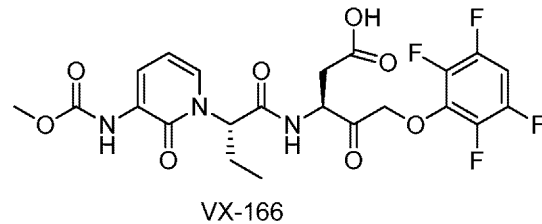
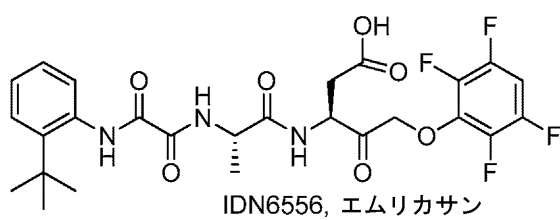
10

20

【請求項 7】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項1～5のいずれか1項記載の方法：

【化 3】

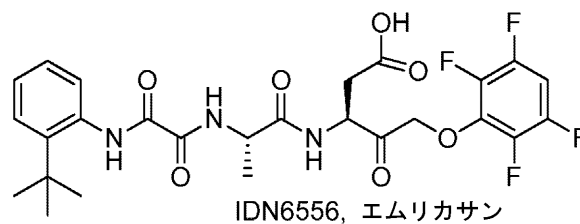


30

【請求項 8】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項7記載の方法：

【化 4】

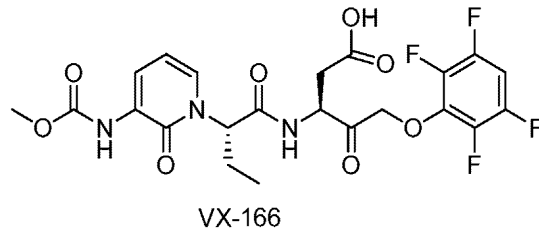


40

【請求項 9】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項7記載の方法：

【化5】

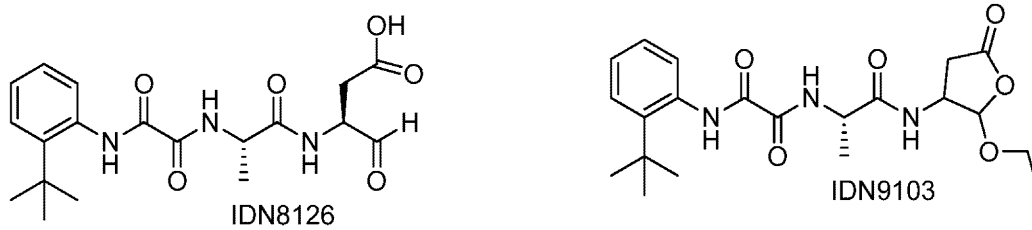


【請求項10】

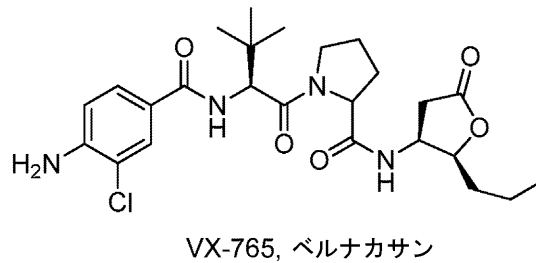
10

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項1~5のいずれか1項記載の方法：

【化6】



20

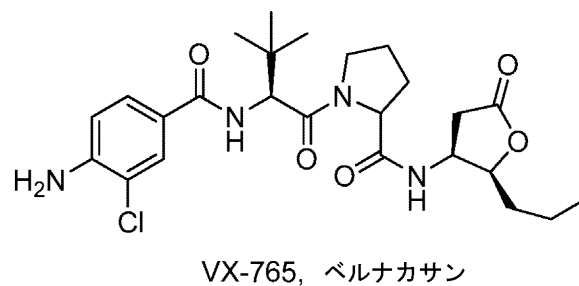


【請求項11】

30

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項10記載の方法：

【化7】

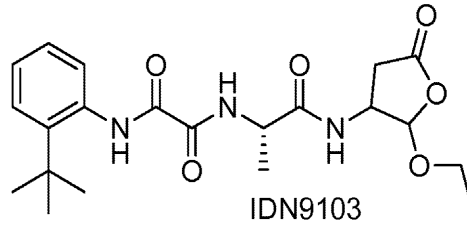


40

【請求項12】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項1~5のいずれか1項記載の方法：

【化 8】



。

10

【請求項 1 3】

慢性肝疾患の前記合併症又は帰結が、門脈圧亢進症、食道静脈瘤、腹水症、肝性脳症、静脈瘤出血、及び肝細胞癌から選択される、請求項1～12のいずれか1項記載の方法。

【請求項 1 4】

前記慢性肝疾患の合併症が、門脈圧亢進症である、請求項13記載の方法。

【請求項 1 5】

前記慢性肝疾患の合併症が、肝硬変である、請求項13記載の方法。

【請求項 1 6】

前記患者が、前記慢性肝疾患の合併症のための1以上の他の薬物により、既に治療されている、請求項1～15のいずれか1項記載の方法。

20

【請求項 1 7】

前記1以上の他の薬物が、プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、シムツズマブ(GS-6624)、ソラフェニブ、セラキシニン(RLX030)、チモロール、NCX-1000、テルリプレシン、NGM282、及びLUM001、並びにそれらの類縁体又は誘導体から選択される、請求項16記載の方法。

【請求項 1 8】

前記患者が、前記慢性肝疾患の合併症の療法に失敗したものである、請求項1～17のいずれか1項記載の方法。

【請求項 1 9】

前記患者が、門脈圧亢進症の療法に失敗したものである、請求項1～17のいずれか1項記載の方法。

30

【請求項 2 0】

前記患者が、肝硬変の療法に失敗したものである、請求項1～17のいずれか1項記載の方法。

【請求項 2 1】

門脈圧亢進症を治療する方法であって、それを必要としている対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を投与することを含み、該量が、該対象において門脈圧亢進症を緩和することにより該対象を治療するのに有効な量である、前記方法。

【請求項 2 2】

門脈圧亢進症を治療する方法であって、それを必要としている対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を投与することを含み、該量が、該対象において高いレベルの肝酵素を低下させることにより該対象を治療するのに有効な量である、前記方法。

40

【請求項 2 3】

前記レベルが、肝酵素全体、アラニンアミノトランスフェラーゼ、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのものである、請求項22記載の方法。

【請求項 2 4】

前記高いレベルの肝酵素が、約100%～約1%低下する、請求項22又は23記載の方法。

【請求項 2 5】

前記高いレベルの肝酵素が、少なくとも99%、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも40%、少なくとも30%、少なくとも2

50

0%、少なくとも10%、少なくとも5%、少なくとも2%、又は少なくとも1%低下する、請求項24記載の方法。

【請求項26】

TNF- のシグナル伝達カスケードを阻害するための方法であって、対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を投与することを含み、該量が、該対象において該TNF- のシグナル伝達カスケードを阻害するのに有効な量である、前記方法。

【請求項27】

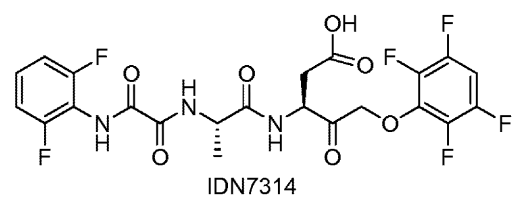
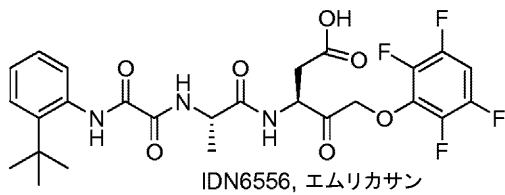
-Fasのシグナル伝達カスケードを阻害するための方法であって、それを必要としている対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤又はその医薬として許容し得る誘導体を投与することを含み、該量が、該対象において該 -Fasのシグナル伝達カスケードを阻害するのに有効な量である、前記方法。

10

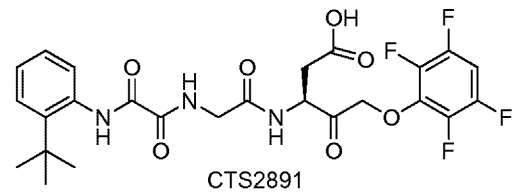
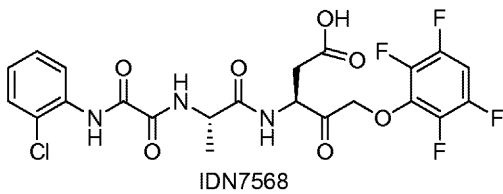
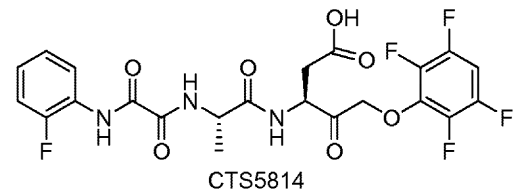
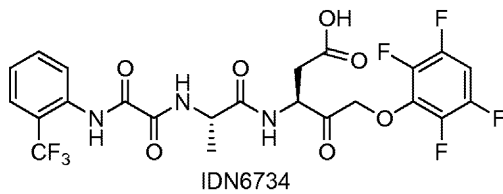
【請求項28】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項21~27のいずれか1項記載の方法：

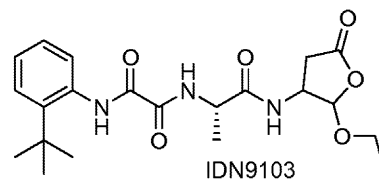
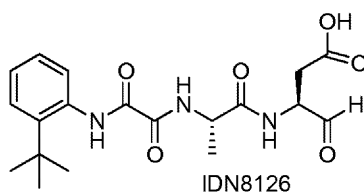
【化9】



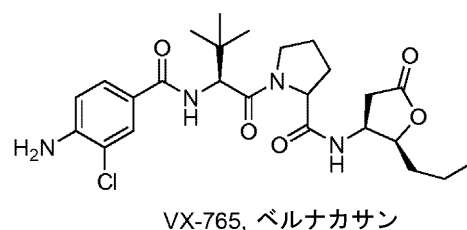
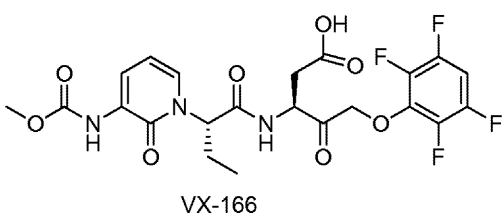
20



30



40

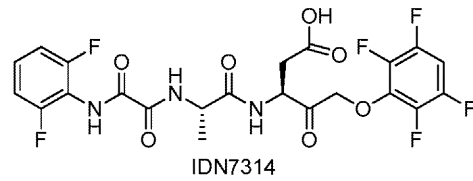
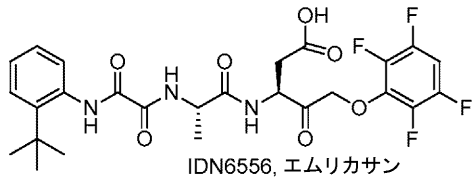


50

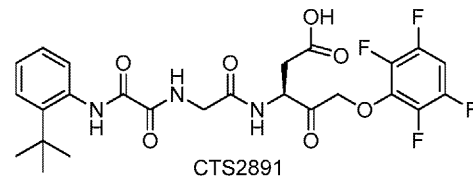
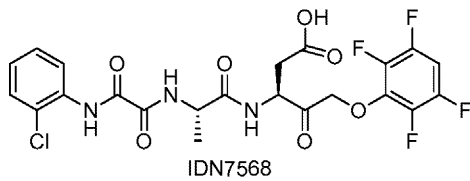
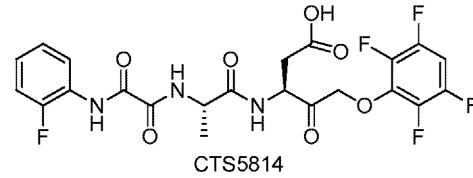
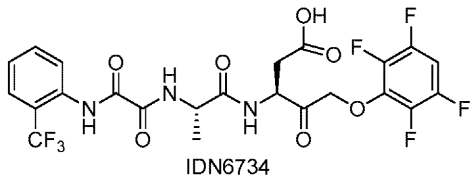
【請求項 29】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項21～28のいずれか1項記載の方法：

【化 10】



10

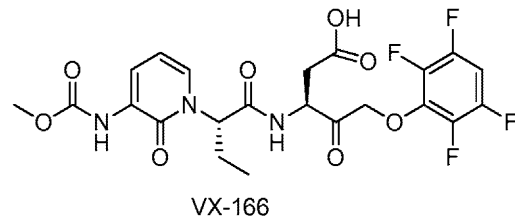
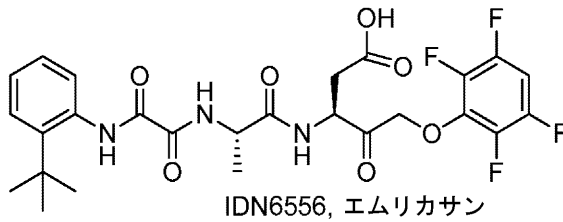


20

【請求項 30】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項21～28のいずれか1項記載の方法：

【化 11】

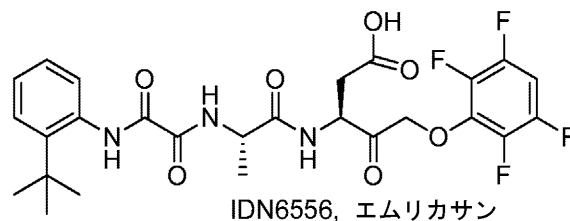


30

【請求項 31】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のものである、請求項30記載の方法：

【化 12】

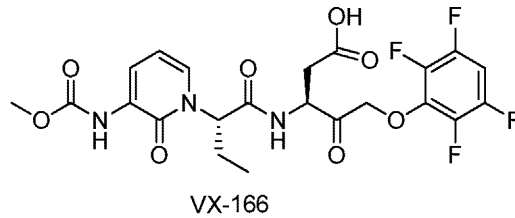


40

【請求項 32】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項30記載の方法：

【化 1 3】

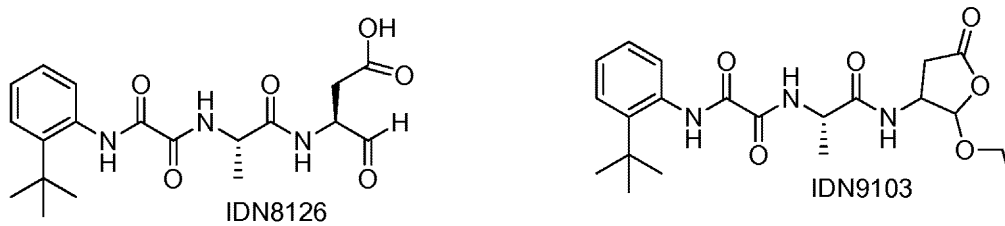


【請求項 3 3】

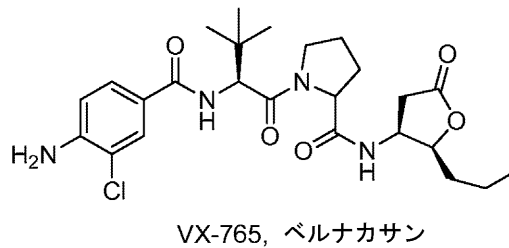
10

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項21～28のいずれか1項記載の方法：

【化 1 4】



20

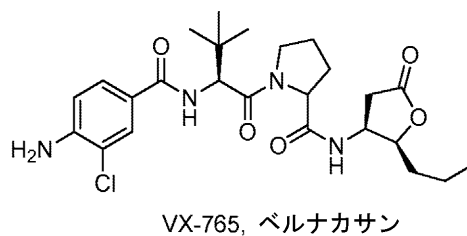


【請求項 3 4】

30

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項33記載の方法：

【化 1 5】

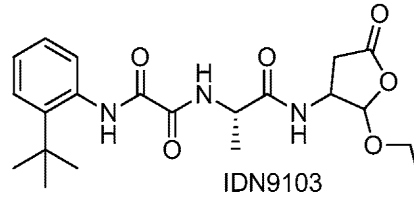


40

【請求項 3 5】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項33記載の方法：

【化 1 6】



。

【請求項 3 6】

カスパーゼ阻害剤及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物であって、該カスパーゼ阻害剤が、門脈圧亢進症又は肝硬変の治療において治療上有効な量である、前記医薬組成物。

10

【請求項 3 7】

経口投与用に製剤化された、請求項36記載の組成物。

【請求項 3 8】

経鼻胃投与用に製剤化された、請求項36記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記カスパーゼ阻害剤が、約1mg～約100mgの量である、請求項36記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記カスパーゼ阻害剤が、約25mg～約50mgの量である、請求項39記載の組成物。

20

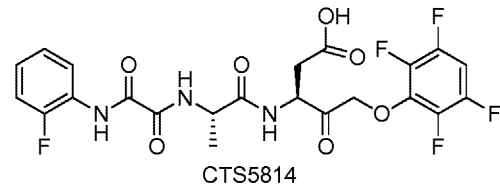
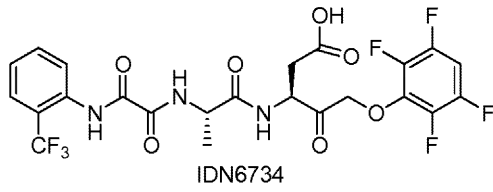
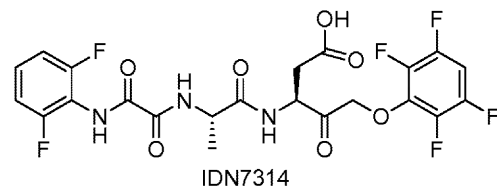
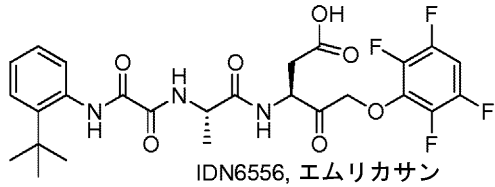
【請求項 4 1】

前記カスパーゼ阻害剤が、少なくとも1日1回投与される、請求項36～40のいずれか1項記載の組成物。

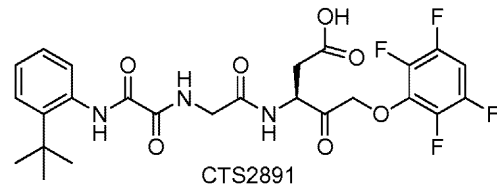
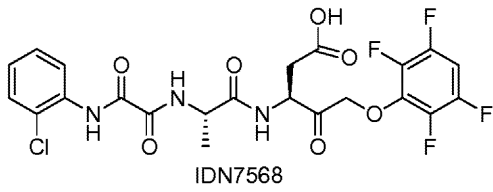
【請求項 4 2】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項36～41のいずれか1項記載の組成物：

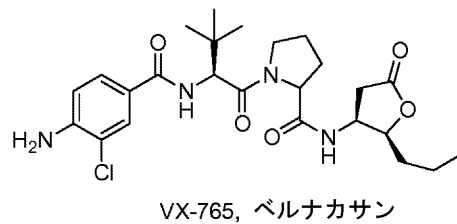
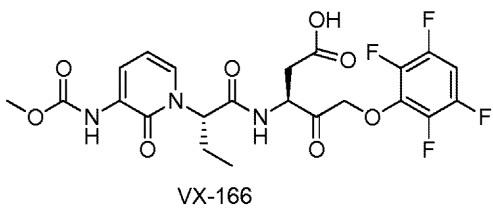
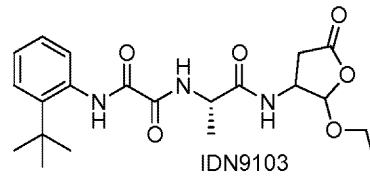
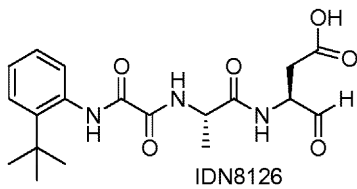
【化 17】



10



20

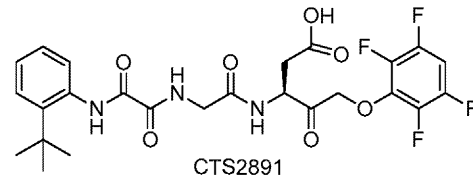
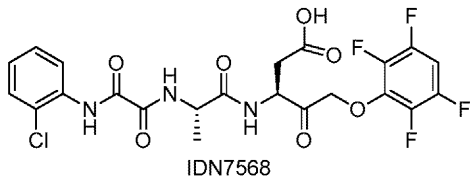
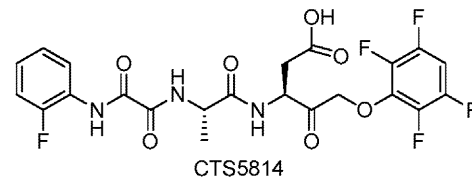
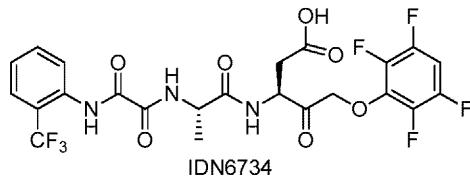
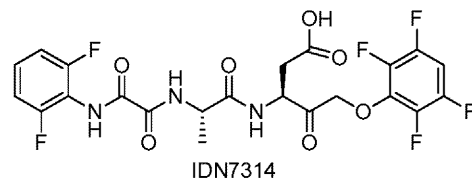
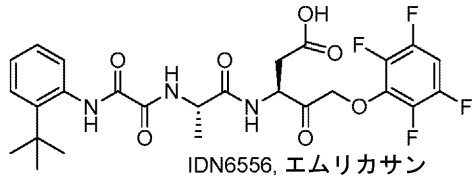


30

【請求項 43】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項36～41のいずれか1項記載の組成物：

【化18】



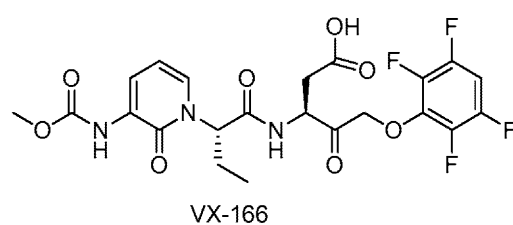
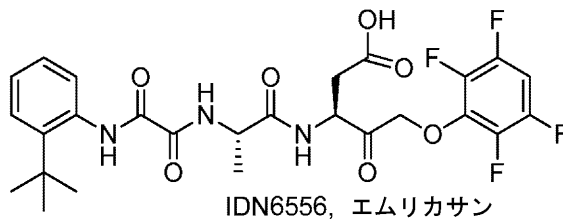
10

20

【請求項44】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項36～41のいずれか1項記載の組成物：

【化19】

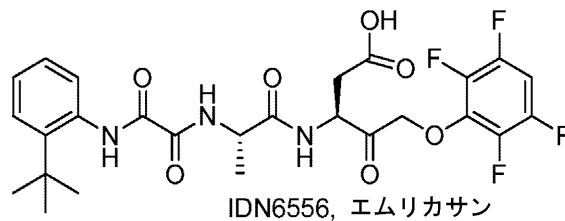


30

【請求項45】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項44記載の組成物：

【化20】

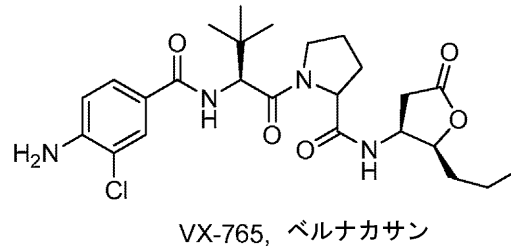
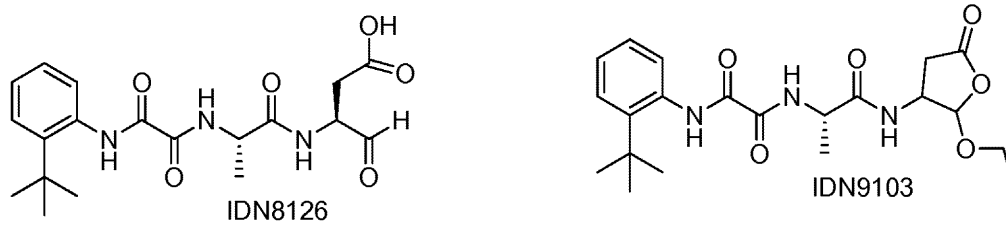


40

【請求項46】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項36～41のいずれか1項記載の組成物：

【化 2 1】

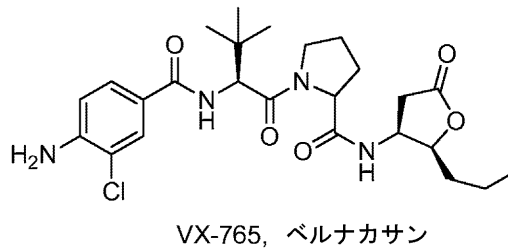


10

【請求項 4 7】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項46記載の組成物：

【化 2 2】

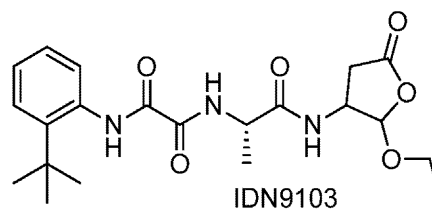


20

【請求項 4 8】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項46記載の組成物：

【化 2 3】



40

【請求項 4 9】

カスパーゼ阻害剤及び第2の薬理的に活性な物質を含むキットであって、該第2の薬理的に活性な物質が、慢性肝疾患の合併症又は帰結を治療するためのものである、前記キット。

【請求項 5 0】

前記カスパーゼ阻害剤が、該カスパーゼ阻害剤及び医薬として許容し得る賦形剤を含む組成物中にある、請求項49記載のキット。

【請求項 5 1】

前記第2の薬理的に活性な物質が、前記カスパーゼ阻害剤及び医薬として許容し得る

50

賦形剤を含む組成物中にある、請求項49記載のキット。

【請求項52】

前記カスパーゼ阻害剤及び前記第2の薬理的に活性な物質が、単一の組成物中にある、請求項49～51のいずれか一項記載のキット。

【請求項53】

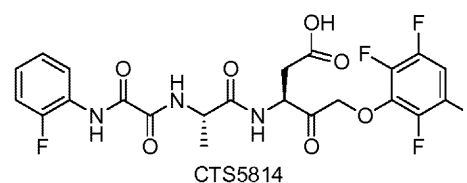
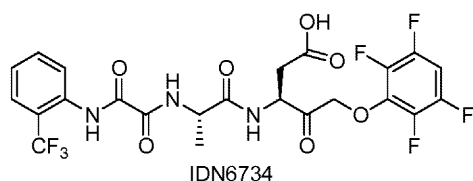
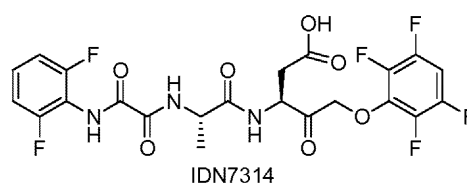
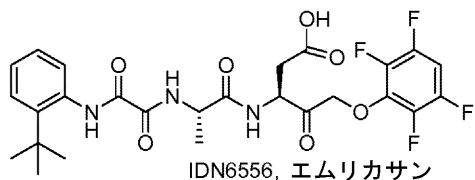
前記カスパーゼ阻害剤及び前記第2の薬理的に活性な物質が、2つの異なる組成物中にある、請求項49～51のいずれか1項記載のキット。

【請求項54】

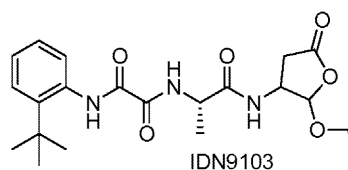
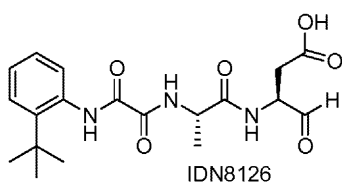
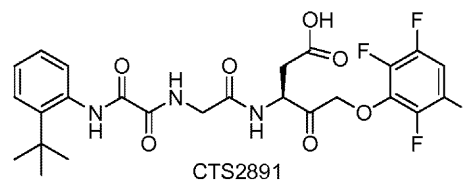
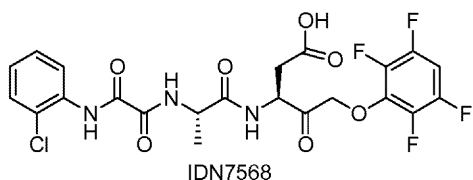
前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項49～53のいずれか1項記載のキット：

10

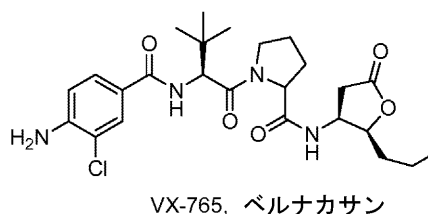
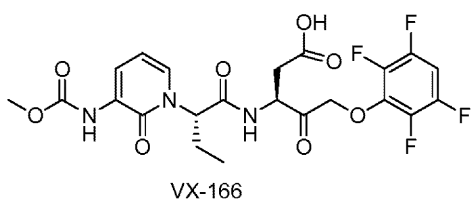
【化24】



20



30

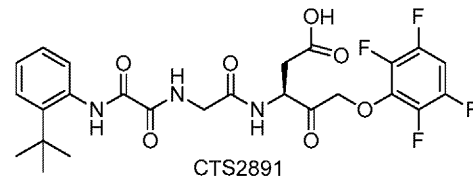
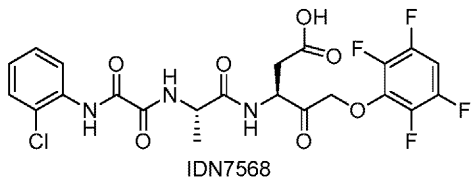
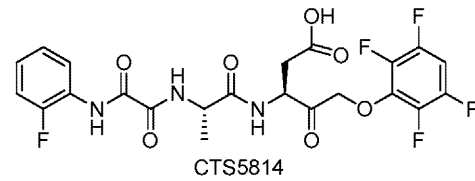
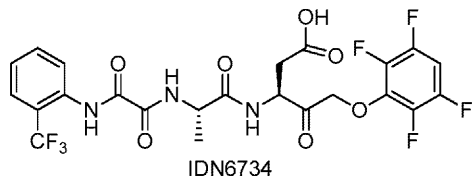
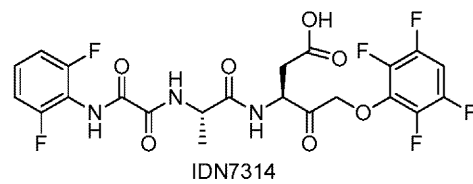
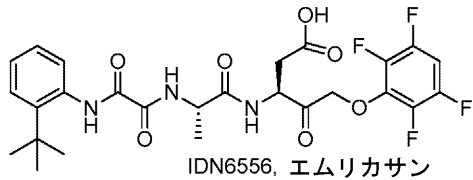


40

。 【請求項55】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項49～54のいずれか1項記載のキット：

【化 2 5】



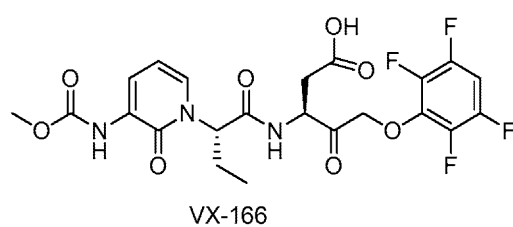
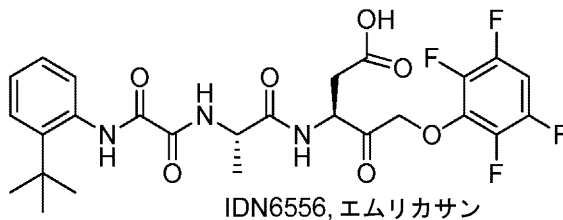
10

20

【請求項 5 6】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項49～54のいずれか1項記載のキット：

【化 2 6】

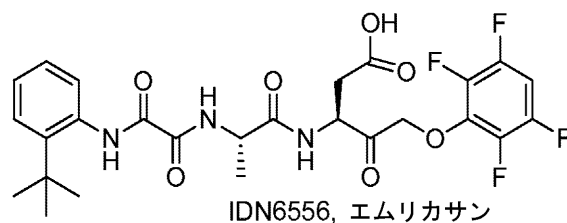


30

【請求項 5 7】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項56記載のキット：

【化 2 7】

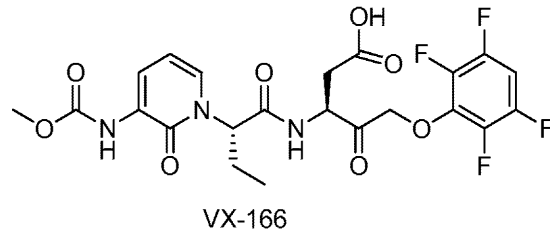


40

【請求項 5 8】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項56記載のキット：

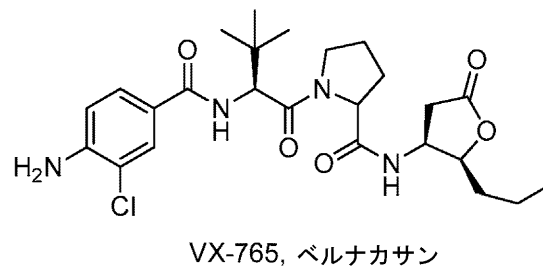
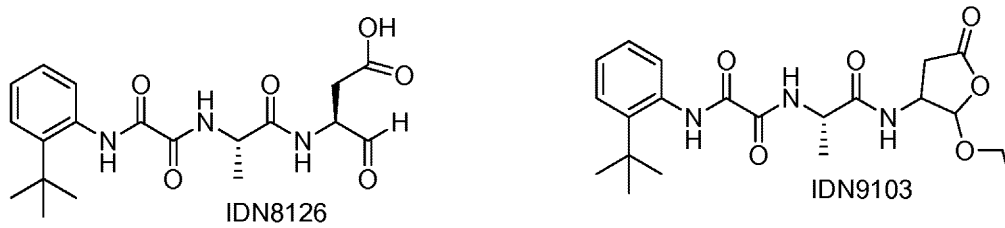
【化 2 8】



【請求項 5 9】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項49～54のいずれか1項記載のキット：

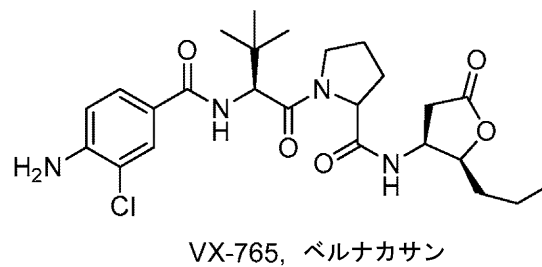
【化 2 9】



【請求項 6 0】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項59記載のキット：

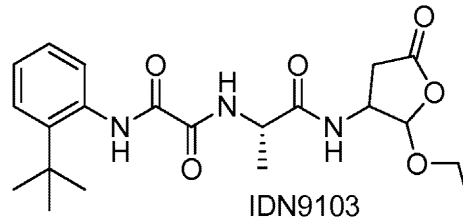
【化 3 0】



【請求項 6 1】

前記カスパーゼ阻害剤が、以下のもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である、請求項59記載のキット：

【化 3 1】



。

10

【請求項 6 2】

前記第2の薬理的に活性な物質が、プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、シムツズマブ(GS-6624)、ソラフェニブ、セラキシシン(RLX030)、チモロール、NCX-1000、テルリプレシン、NGM282、及びLUM001、並びにそれらの類縁体又は誘導体から選択される、請求項49～61のいずれか1項記載のキット。

【請求項 6 3】

前記第2の薬理的に活性な物質が、門脈圧亢進症の治療のための化合物である、請求項49～61のいずれか1項記載のキット。

【請求項 6 4】

前記第2の薬理的に活性な物質が、肝硬変の治療のための化合物である、請求項49～61のいずれか1項記載のキット。

20

【請求項 6 5】

第2の薬理的に活性な物質を投与することを更に含み、該第2の薬理的に活性な物質が、慢性肝疾患の合併症又は帰結の治療のための化合物である、請求項1～35のいずれか1項記載の方法。

【請求項 6 6】

前記第2の薬理的に活性な物質が、肝硬変又は門脈圧亢進症の治療のための化合物である、請求項65記載の方法。

【請求項 6 7】

前記第2の薬理的に活性な物質が、前記カスパーゼ阻害剤と同時に投与される、請求項65又は66記載の方法。

30

【請求項 6 8】

前記第2の薬理的に活性な物質が、前記カスパーゼ阻害剤に関して任意の順序で順次投与される、請求項65又は66記載の方法。

【請求項 6 9】

前記第2の薬理的に活性な物質が、肝硬変の治療のためのものである、請求項65～68のいずれか1項記載の方法。

【請求項 7 0】

前記化合物が、から選択され、前記第2の薬理的に活性な物質が、シムツズマブ(GS-6624)、ソラフェニブ、セラキシシン(RLX030)、チモロール、NCX-1000、テルリプレシン、NGM282、及びLUM001、並びにそれらの類縁体又は誘導体から選択される、請求項69記載の方法。

40

【請求項 7 1】

前記第2の薬理的に活性な物質が、門脈圧亢進症の治療のためのものである、請求項65～68のいずれか1項記載の方法。

【請求項 7 2】

前記化合物が、プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、及びチモロールから選択される、請求項71記載の方法。

【請求項 7 3】

前記患者が、門脈圧亢進症の療法に失敗したものである、請求項21～35及び65～72のい

50

ずれか1項記載の方法。

【請求項74】

前記患者が、肝硬変の療法に失敗したものである、請求項21～35及び65～73のいずれか1項記載の方法。

【請求項75】

慢性肝疾患及び肝臓での血圧上昇を有する対象を選択すること、及び治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を、該対象に投与することを含む、治療方法であって、該量が、慢性肝疾患を緩和する及び/又は該肝臓での血圧を低下させるのに有効な量である、前記方法。

【請求項76】

前記対象の肝静脈圧勾配が、5mmHgを超える、請求項75記載の方法。

10

【請求項77】

前記対象の肝静脈圧勾配が、10mmHgを超える、請求項75記載の方法。

【請求項78】

前記カスパーゼ阻害剤の投与が、前記肝臓での前記血圧を低下させる、請求項75～77のいずれか1項記載の方法。

【請求項79】

前記カスパーゼ阻害剤の投与が、前記肝静脈圧勾配を10%以上低下させる、請求項75～78のいずれか1項記載の方法。

【請求項80】

前記カスパーゼ阻害剤の投与が、前記肝静脈圧勾配を、5mmHg以上低下させる、請求項75～79のいずれか1項記載の方法。

20

【請求項81】

前記肝臓での血圧上昇が、バイオマーカーの上昇により決定される、請求項75～80のいずれか1項記載の方法。

【請求項82】

食道静脈瘤、腹水症、肝性脳症、静脈瘤出血、及び肝細胞癌から選択される疾病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を投与することを含み、それにより、該対象における該疾病を緩和する、前記方法。

【請求項83】

肝硬変を治療する及び門脈圧亢進症を予防する方法であって、それを必要としている対象に、治療的有効量のカスパーゼ阻害剤を投与することを含み、それにより、該肝硬変を緩和する及び/又は門脈圧亢進症の発生リスクを減少させる、前記方法。

30

【請求項84】

前記対象が、高いレベルのアラニンアミノトランスフェラーゼを有し、かつ、前記カスパーゼ阻害剤を投与することにより、該対象における、該アラニンアミノトランスフェラーゼのレベルを低下させる、請求項83記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(1. 関連出願の相互参照)

40

本出願は、2014年5月12日に出願された米国仮特許出願第61/992,169号の優先権の利益を主張し、その開示の全体は参照によって本明細書に組み込まれている。

【0002】

(2. 分野)

本明細書では、カスパーゼ阻害剤を投与することによる慢性肝疾患のある種の合併症を治療する方法が提供される。

【背景技術】

【0003】

(3. 背景)

慢性肝疾患に起因する合併症が、大規模な患者集団に影響を与えており、高い罹患率及

50

び死亡率と関連している。門脈圧亢進症は、慢性肝疾患の合併症である重要かつ一般的な臨床状態であり、5mmHgを超える肝静脈圧勾配(HVPG)により決定される肝臓での血圧上昇として定義される。正常なHVPGは、3~5mmHgの間と考えられている。5mmHgを超える門脈血圧は全て異常であるとみなされており、10mmHgを超えるHVPGの測定値は、重篤な、衰弱性の及び生命を危うくする可能性のある帰結の発生を強く予測させるものであることが示されている。10mmHg以上の門脈圧の患者の臨床転帰としては、食道静脈瘤、腹水症、肝性脳症、静脈瘤出血、及び肝細胞癌の発生が挙げられる。門脈圧亢進症は、肝臓内でのおよび肝臓へ向かう正常な血流及び正常な血行動態を妨げる多様な臨床状態から生じ得る。脾静脈又は門脈における血栓症、パッド・キアリ症候群、又は例えば住血吸虫症等の疾病は、門脈圧亢進症を引き起こす。これらの疾病においては、血管がブロックされ、血圧の上昇を引き起こす。門脈圧亢進症は、また、肝硬変、言い換えれば、肝臓の癒痕の合併症でもある。肝硬変における肝臓の癒痕は、肝硬度を上昇させ、結果として門脈圧亢進症及び肝機能不全に繋がる。また、肝硬変における癒痕は、肝臓での細胞死を増加させる。肝臓での細胞死の1つの形態は、アポトーシスとして知られる過程を経るものである。肝臓での細胞死の別の形態は、炎症を経るものである。肝硬変は、あらゆる慢性肝疾患の末期臨床的合併症である。

10

20

30

40

50

【0004】

進行した慢性肝疾患が、大規模な患者集団に影響を与えており、高い罹患率及び死亡率と関連している。2009年には、慢性肝疾患は、米国における45~54歳の人々の死因の第4位であった(Asraniらの文献Hepatology, 2013;145:375-382を参照されたい)。慢性肝疾患の合併症が、多くの患者集団に影響を与えていることを鑑みると、これらの患者に新規かつ有効な医薬品を提供する必要性は高い。

【発明の概要】

【0005】

(4.概要)

本明細書に提供される方法、化合物、医薬組成物、及び製造品は、多様な構成成分、製造工程、及び実行工程、並びに、関連する生物物理学的、物理的、生化学的、又は化学的パラメーターを特徴とする。当業者にとって明らかであろうが、本明細書に提供される方法は、以下に記載する化合物、組成物、製造品、並びに関連する成分、工程及び/又はパラメーターの順列及び組合せのいずれか及び全てを含み得る。

【0006】

一態様において、本明細書に提供されるものは、カスパーゼ阻害剤により門脈圧亢進症を治療するための方法である。いくつかの実施態様において、門脈圧亢進症は、慢性肝疾患の帰結である。当業者に公知であり理解されるカスパーゼ阻害剤が、本明細書において想定される。これらの方法における使用のための例示的な化合物は、本明細書の他の場所に記載される。また、これらの方法における使用のための医薬組成物も提供される。

【0007】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法は、慢性肝疾患から生じる門脈圧亢進症の治療を含む。一実施態様において、慢性肝疾患は、アルコール及びある種の薬物を含む毒素、及び血液中での正常な物質の異常蓄積により引き起こされるものである。別の実施態様において、慢性肝疾患は、感染症又は自己免疫障害により引き起こされる。ある実施態様において、慢性肝疾患の正確な原因は不明である。ある実施態様において、慢性肝疾患には、ウイルス感染症、脂肪肝、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、パッド・キアリ症候群、及びアルファ1抗トリプシン欠損症が含まれるが、これらに限定されない。

【0008】

一実施態様において、慢性肝疾患には、肝硬変、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、ウイルス性及びアルコール性肝炎を含む肝炎、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、及び原発性硬化性胆管炎(PSC)が含まれるが、これらに限定されない。

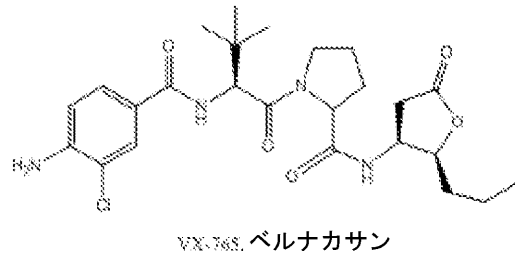
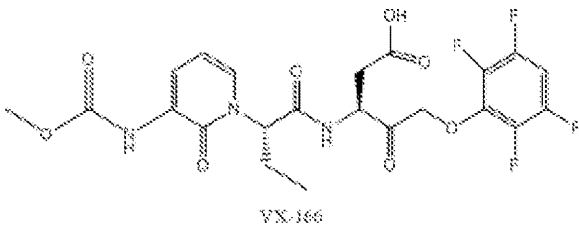
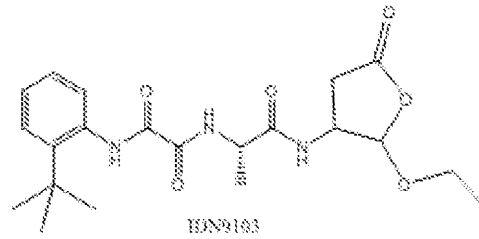
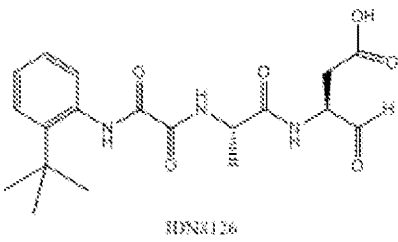
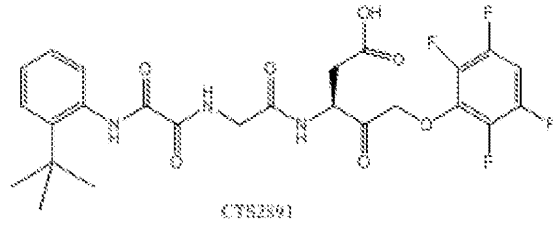
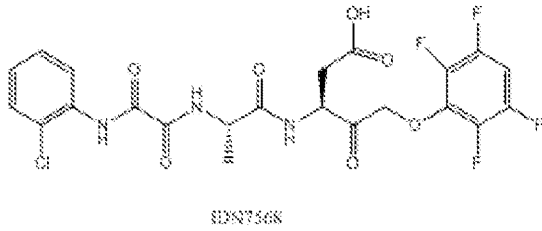
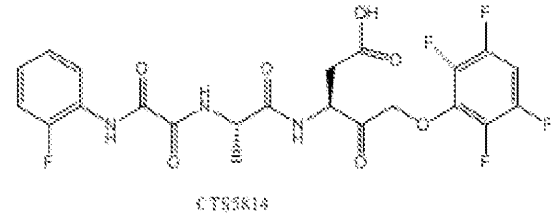
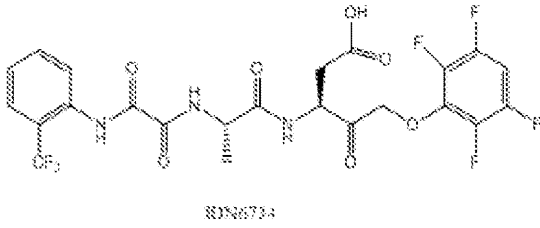
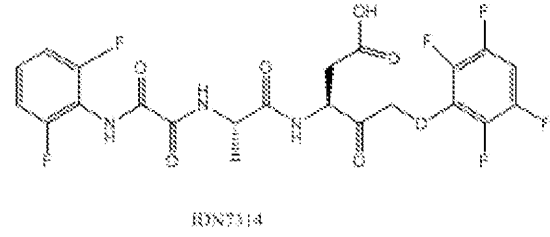
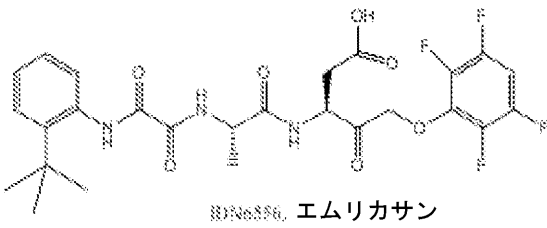
【 0 0 0 9 】

ある実施態様において、慢性肝疾患から生じる門脈圧亢進症の療法に失敗した患者の治療のための方法が提供される。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、慢性肝疾患に伴う門脈圧亢進症を軽減させる。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、高いレベルのALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)及びAST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)レベル等の、高いレベルの肝酵素を低下させる。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、慢性肝疾患に関連する肝機能を向上させる。

【 0 0 1 0 】

また、本明細書に提供される方法における使用のための、カスパーゼ阻害剤が提供される。一実施態様において、本明細書に提供される方法における使用のためのカスパーゼ阻害剤化合物は、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である：

【化 1】



一実施態様において、医薬として許容し得る誘導体は、医薬として許容し得る塩である。

【0011】

一実施態様において、本明細書に提供される方法における使用のためのカスパーゼ阻害剤は、

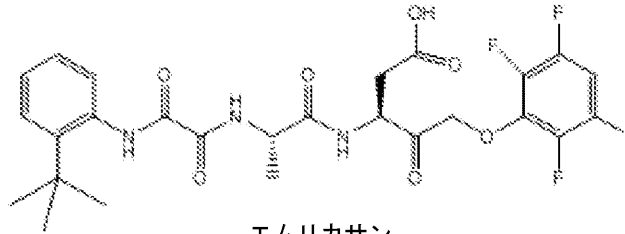
10

20

30

40

【化2】



エムリカサン

又はその医薬として許容し得る誘導体である。一実施態様において、医薬として許容し得る誘導体は、医薬として許容し得る塩である。

10

【0012】

いくつかの実施態様においては、本明細書に提供される方法において、2種以上のカスペーゼ阻害剤を順次又は同時に使用し得る。

【0013】

また、治療的有効量の本明細書に提供される化合物、及び医薬として許容し得る担体を含有する医薬組成物であって、肝疾患の1以上の症状の予防、治療、又は改善に有用である、前記医薬組成物が提供される。いくつかの実施態様において、前記症状は、門脈圧亢進症である。別の実施態様において、肝疾患は、肝硬変、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、ウイルス性及びアルコール性肝炎を含む肝炎、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、及び原発性硬化性胆管炎 (PSC) から選択される慢性肝疾患である。さらに別の実施態様において、門脈圧亢進症は、慢性肝疾患の帰結である。いくつかの実施態様において、慢性肝疾患は、肝硬変である。

20

【0014】

更に、包装材料、肝疾患に伴う1以上の症状の治療、予防、又は改善に使用される、本明細書に提供される化合物又はその医薬として許容し得る誘導体、及び化合物又はその医薬として許容し得る誘導体が、肝疾患の1以上の症状の治療、予防、又は改善に用いられることを示すラベルを含む製造物が提供される。いくつかの実施態様において、症状は、門脈圧亢進症である。別の実施態様において、肝疾患は、肝硬変、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、ウイルス性及びアルコール性肝炎を含む肝炎、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、及び原発性硬化性胆管炎 (PSC) から選択される慢性肝疾患である。さらに別の実施態様において、門脈圧亢進症は、慢性肝疾患の帰結である。いくつかの実施態様において、慢性肝疾患は、肝硬変である。

30

【発明を実施するための形態】

【0015】

(5. 好適な実施態様の詳細な説明)

(5.1. 定義)

別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は全て、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。特許、出願、公開出願、及び他の刊行物は全て、その全体が引用により組み込まれる。本明細書において、1つの用語に複数の定義がある場合、別段の記載がない限り本セクションの定義が優先される。

40

【0016】

単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「前記/該(the)」は、文脈上そうでないことが明確に指示されない限り、複数形の指示対象を含む。

【0017】

本明細書で使用される「対象」は、患者等のヒトを含む哺乳動物等の動物である。

【0018】

本明細書で使用される生物活性は、化合物のインビボでの活性、又は化合物、組成物、又は他の混合物のインビボでの投与の際に結果的に生じる生理学的反応を指す。従って、生物活性は、このような化合物、組成物、及び混合物の治療効果及び薬物動態学的挙動を包含する。生物活性は、このような活性について試験するよう設計されたインビトロの系

50

において観察できる。

【0019】

本明細書で使用される、化合物の医薬として許容し得る誘導体としては、その塩、エステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグが含まれる。そのような誘導体は、そのような誘導体化のための公知の方法を使用して、当業者によって容易に製造され得る。製造された化合物は、実質的な毒性効果を持たずに、動物又はヒトへ投与されるものであり得、医薬として活性なもの又はプロドラッグのいずれかである。医薬として許容し得る塩としては、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及び他のヒドロキシアルキルアミン類、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルベンズイミダゾール、ジエチルアミン及び他のアルキルアミン類、ピペラジン、並びにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン等が挙げられるが、これらに限定されないアミンの塩;リチウム、カリウム、及びナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されないアルカリ金属の塩;バリウム、カルシウム、及びマグネシウム等が挙げられるが、これらに限定されないアルカリ土類金属の塩;亜鉛等が挙げられるが、これらに限定されない遷移金属の塩;並びにリン酸水素ナトリウム及びリン酸二ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない無機塩が挙げられるが、これらに限定されず;また、塩酸塩及び硫酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない鉱酸の塩;並びに酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、メシル酸塩、及びフマル酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない有機酸の塩が挙げられるが、これらに限定されない。医薬として許容し得るエステルとしては、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸、及びボロン酸を含むがこれらに限定されない酸性の基の、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、及びシクロアルキルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。医薬として許容し得る溶媒和物及び水和物は、1分子以上の溶媒もしくは水、又は1~約100、又は1~約10、又は1~約2、3、又は4分子の溶媒もしくは水と、化合物との複合体である。

10

20

【0020】

本明細書で使用される、治療は、疾患又は障害の1つ以上の症状を改善させるか、さもなければ有益な方に変化させる任意の方法を意味する。治療はまた、肝疾患を治療するための使用等の、本明細書の組成物のいかなる医薬的使用をも包含する。

30

【0021】

本明細書で使用される、特定の化合物又は医薬組成物の投与による特定の障害の症状の改善は、それが永続的なものであろうと一時的なものであろうと、組成物の投与に起因する又は関連する可能性のある持続する又は一過性の任意の軽減を指す。

【0022】

本明細書で使用される、「合併症」は、ある疾病又は疾患に付随して発生する疾病を指す。合併症は、疾病又は疾患により引き起こされた直接の結果であることもあり、原疾病又は原疾患の存在と関連するものであることもある。例えば、門脈圧亢進症は、慢性肝疾患の合併症であり得る。更に、肝硬変は、慢性肝疾患の合併症であり得る。いくつかの実施態様において、ある1つの疾患の複数の合併症が、1つの症状として現れ得る。このような場合、本明細書では、これらの2つの用語は、互換的に使用される。

40

【0023】

別途示されない限り、本明細書で使用される「管理する (manage)」、「管理している / 管理すること (managing)」、及び「管理 (management)」という用語は、特定の疾患又は障害を既に患ったことのある患者における、該疾患又は障害の再発を予防すること及び/又は該疾患又は障害を患ったことのある患者が、寛解のままでの時間を延長させることを包含する。これらの用語は、該疾患又は障害の閾値、進展、及び/又は期間を調節すること、又は該疾患又は障害への患者の反応の仕方を変化させることを包含する。

【0024】

50

本明細書に提供される化合物は、キラル中心を含有し得るものであると理解されるべきである。このようなキラル中心は、(R)又は(S)のいずれの立体配置であってもよく、それらの混合物であってもよい。従って、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋であってもよく、又は立体異性体又はジアステレオ異性体の混合物であってもよい。そのため、当業者は、インビボでエピマー化を受ける化合物に関しては、(R)体の化合物の投与が、(S)体の化合物の投与と等価であることを認識しているであろう。

【0025】

本明細書で使用される、実質的に純粋などは、このような純度を評価するために当業者により使用される、薄層クロマトグラフィー(TLC)、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、及び質量分析(MS)等の、標準的な分析方法により確認される容易に検出可能な不純物を含まないように見える程度に十分均質であること、又は更に精製を行ったとしても、物質の、酵素活性及び生物活性等の物理的及び化学的性質を、検知できるほどには変化させないであろう程度に十分に純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を製造するために化合物を精製する方法は、当業者に公知である。しかしながら、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であってもよい。そのような場合、さらに精製すれば、化合物の比活性を増加させ得る。本開示は、このような存在し得る異性体の全て、並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むよう意図している。光学活性な(+)及び(-)、(R)-及び(S)-、又は(D)-及び(L)-異性体は、キラル合成子(chiral synthons)又はキラル試薬を使用して製造してもよく、逆相HPLC等の従来技術を用いて分割してもよい。本明細書に記載される化合物が、オレフィン二重結合又は他の幾何不斉中心を含む場合、別途指定されない限り、該化合物が、E及びZの幾何異性体の双方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体が含まれることも意図される。

【0026】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法において使用される化合物は、「立体化学的に純粋」である。立体化学的に純粋な化合物は、当業者により「純粋である」と認識されるであろうレベルの立体化学的純度を有する。ある実施態様において、「立体化学的に純粋」とは、別の異性体を実質的に含まない化合物を示す。ある実施態様において、化合物は、他の異性体を85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、又は99.9%含まない。

【0027】

本明細書で使用される、「肝疾患のための療法」は、肝疾患の治療のための、市販されている及び開発中である任意の公知薬物による治療を指す。例えば、門脈圧亢進症の療法は、門脈圧亢進症の治療のために市販されている薬物による患者の治療を指す。いくつかの例示的な薬物が、後述の「組合せ療法」に関するセクションに記載される。

【0028】

本明細書で使用される、「慢性肝疾患のための療法」は、慢性肝疾患の治療のために市販されている及び開発中である任意の公知薬物による治療を指す。例えば、門脈圧亢進症のための療法は、門脈圧亢進症の治療のために市販されている薬物による患者の治療を指す。いくつかの例示的な薬物が、後述の「組合せ療法」に関するセクションに記載される。

【0029】

本明細書で使用される、「治療」は、疾患又は障害の1つ以上の症状を改善させるか、さもなければ有益な方に変化させる任意の方法を意味する。治療はまた、肝疾患を治療するための使用等の、本明細書の組成物のいかなる医薬的使用をも包含する。

【0030】

本明細書で使用される、「緩和」は、症状の減少又は除去を意味する。緩和は、また、重症度の低下、又は疾患の進行の遅延化、さもなければ、有益な方への変化を意味する。

【0031】

本明細書で使用される、特定の化合物又は医薬組成物の投与による特定の障害の症状の改善は、それが永続的なものであろうと一時的なものであろうと、組成物の投与に起因す

10

20

30

40

50

る又は関連する可能性のある、持続する又は一過性の任意の軽減を指す。

【0032】

本明細書で使用される、「療法に失敗した患者」は、本明細書の別の場所に記載される患者集団を指し、肝疾患を、現に市販されているいずれかの薬物を用いて以前に治療したが、該療法が奏功しなかったか(本明細書においては、「療法に失敗」と同義に使用される)、該療法に耐えられなかったか(いずれかの患者、又は該療法が、医学的に禁忌であった患者が含まれる。例えば、門脈圧が、6~10mmHgの間である患者における門脈圧亢進症の治療の奏効とは、門脈圧亢進症の患者において、門脈圧が、門脈圧のベースライン値から10パーセント以上減少することとして定義される。門脈圧が、門脈圧のベースライン値から10パーセント以上減少しなかった患者は、療法が奏功しなかった患者として医学的に分類される患者である。門脈圧が12mmHgを超える患者においては、奏効は、12mmHgより低い値への減少、又は患者のベースライン門脈圧からの20パーセント以上の減少と定義される。上記を達成しなかった患者は、治療失敗とみなされる。

10

【0033】

ある患者に対しては、門脈圧亢進症のための療法は禁忌である。例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、又は洞性徐脈及び部分的房室ブロック(心臓における電気伝導の延長)をも有する患者において、非選択的ベータブロッカーによる門脈圧亢進症の治療は、医学的に禁忌である。

【0034】

当業者に理解されるように、望ましくない副作用の発生のせいで、門脈圧亢進症のための療法に耐えられない患者もいる。療法に耐えられないことには、虚弱、息切れ、及び疲労が含まれ得るが、これらに限定されない。

20

【0035】

本明細書で使用される、「組み合わせて」という用語は、2以上の療法の使用を指す(例えば、カスパーゼ阻害剤及び他の薬剤)。「組み合わせて」という用語の使用は、障害を有する対象に療法(例えば、カスパーゼ阻害剤及び他の薬剤)を実施する順序を制限しない。第1の療法(例えば、カスパーゼ阻害剤及び他の薬剤)は、障害を有する対象への他の療法(例えば、カスパーゼ阻害剤及び他の薬剤)の実施の前(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前)、該他の療法の実施と同時に、又は該他の療法の実施の後(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後)に投与できる。

30

【0036】

本明細書で使用される、「相乗的な」という用語は、カスパーゼ阻害剤ともう一つの薬剤との組合せであって、これら2つの化合物それぞれの単剤療法としての投与の相加効果よりも効果的である該組合せを指す。療法の組合せ(例えば、カスパーゼ阻害剤及びもう一つの薬剤)の相乗効果は、障害を有する対象に対しての、1以上の該療法でのより低い投薬量の使用及び/又は該療法のより低頻度の実行を可能とする。療法(例えば、カスパーゼ阻害剤及びもう一つの薬剤)でより低い投薬量を利用可能であること及び/又はより低頻度に該療法を実行可能であることにより、障害の予防又は治療における療法の効力を低下させることなく、対象への療法の実行と関連した毒性を減少させる。さらに、相乗効果の結果、障害の予防又は治療における薬剤の効力が向上し得る。最終的に、療法の組合せ(例えば、カスパーゼ阻害剤及びもう一つの薬剤)の相乗効果は、いずれかの療法単独での使用と関連する有害な又は望まれない副作用を回避又は低下し得る。

40

【0037】

(5.2.方法における使用のための化合物)

本明細書に提供される方法において使用し得るカスパーゼ阻害剤がいくつか、文献に報告されている。これらの方法における使用のためのある種の例示的なカスパーゼ阻害剤が、Lintonの文献Current Topics in Medicinal Chemistry, (2005) 5: 1-20及びLintonら

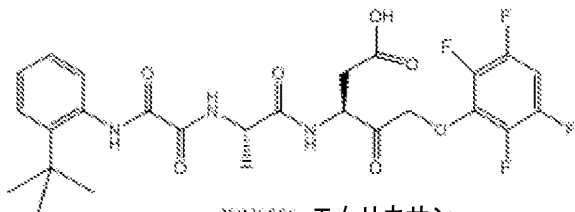
50

の文献J. Med. Chem., 2005, 11, 295-322 295, 米国特許第7,351,702号;第7,410,956号;第7,443,790号;第7,553,852号;第7,652,153号;第7,612,091号;第7,807,659号;第7,857,712号;第7,960,415号;第8,071,618号;第7,074,782号;第7,053,057号;第6,689,784号;第6,632,962号;第6,559,304号;第6,201,118号;第6,800,619号,第6,197,750号;第6,544,951号;第6,790,989号;第7,053,056号;第7,183,260号;第7,692,038号、並びに国際出願番号第WO2006/017295;第WO2005/021516号;第WO04/002961号;第WO02/085899号;第WO02/094263号、及び第WO01/094351号に記載されている。これにより、これらの引例の内容が、その全体として引用により組み込まれる。

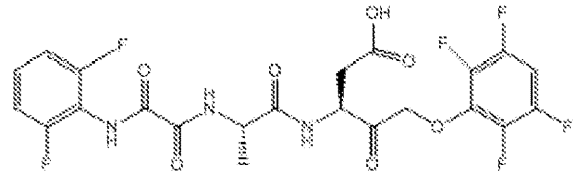
【 0 0 3 8 】

一実施態様において、本明細書に提供される方法における使用のためのカスパーゼ阻害剤は、以下から選択されるもの、又はその医薬として許容し得る誘導体である：

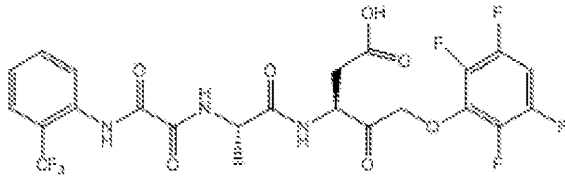
【化3】



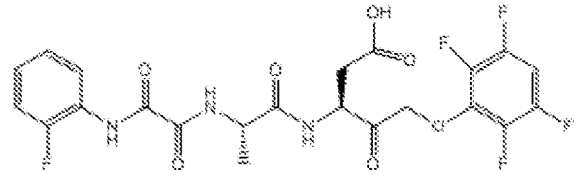
HIN6896, エムリカサン



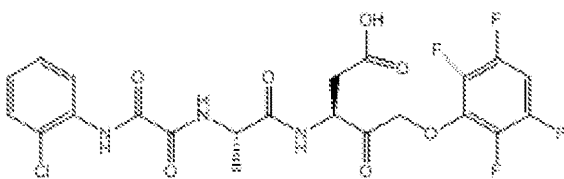
HIN7314



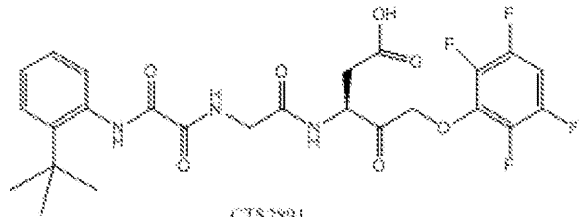
HIN8734



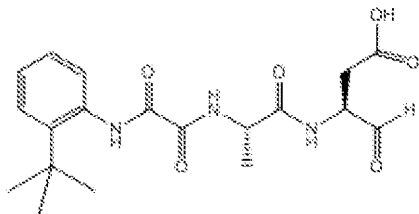
CTS5814



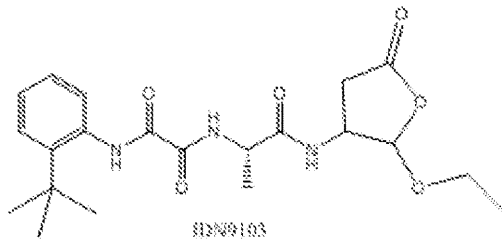
HIN7568



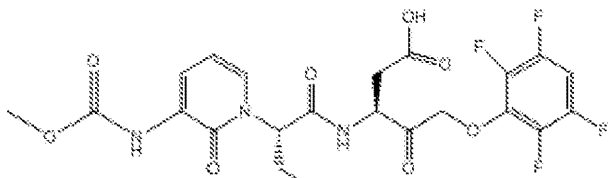
CTS2891



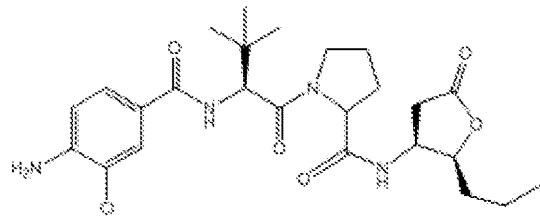
HIN8126



HIN9103



VX-166



VX-285, ベルナカサン

10

20

30

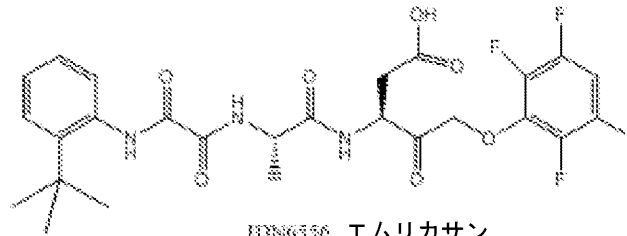
40

一実施態様において、医薬として許容し得る誘導体は、医薬として許容し得る塩である。

【0039】

一実施態様において、本明細書に提供される方法における使用のためのカスパーゼ阻害剤は、

【化4】



EMUCASAN, エムリカサン

又はその医薬として許容し得る誘導体である。一実施態様において、医薬として許容し得る誘導体は、医薬として許容し得る塩である。

10

【0040】

いくつかの実施態様においては、本明細書に提供される方法において、2種以上のカスペーゼ阻害剤を、順次又は同時に使用し得る。

【0041】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物は、肝疾患のモデルにおいて、0.001~1000mg/Kgの経口投与後に効力を有する。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物は、肝疾患のモデルにおいて、0.01~100mg/Kgの経口投与後に効力を有する。

【0042】

(5.3. 治療の方法)

ある実施態様において、本明細書に提供される方法としては、慢性肝疾患の治療が挙げられる。一実施態様において、該方法は、慢性肝疾患の合併症の治療のためのものである。一実施態様において、該方法は、慢性肝疾患に伴う門脈圧亢進症の軽減のためのものである。一実施態様において、該方法は、肝硬変の減少のためのものである。いかなる特定の理論にも縛られることはないが、本明細書に提供される方法において使用されるカスペーゼ阻害剤は、アポトーシス及び/又は炎症、並びに門脈圧亢進症を引き起こす肝及び腸の血管系に影響を及ぼす血管作動性サイトカインの産生及びシグナル伝達を阻害することにより作用すると考えられている。

20

【0043】

一実施態様において、慢性肝疾患は、肝臓への傷害に起因する障害である。一実施態様において、肝臓への傷害は、アルコール及びある種の薬物を含む毒素、及び血液中での正常な物質の異常蓄積により引き起こされる。別の実施態様において、慢性肝臓傷害は、感染症又は自己免疫障害により引き起こされる。ある実施態様において、傷害の正確な原因は不明である。

30

【0044】

一実施態様において、慢性肝疾患には、肝硬変、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、ウイルス性及びアルコール性肝炎を含む肝炎、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、及び原発性硬化性胆管炎 (PSC) が含まれるが、これらに限定されない。一実施態様において、門脈圧亢進症、肝酵素上昇 (例えば、ALT及びAST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ビリルビン上昇、肝硬変の病理学的証拠、脂肪症 (脂肪肝)、又は線維症を含むが、これらに限定されない当業者に公知の疾病により、慢性肝疾患は顕在化する。

40

【0045】

一実施態様において、肝門脈圧上昇、肝酵素上昇 (例えば、ALT、AST)、肝臓損傷及び肝硬変の組織学的証拠を含むが、これらに限定されない当業者に公知の疾病により、慢性肝疾患は顕在化する。

【0046】

一実施態様において、本明細書に提供される方法は、門脈圧亢進症を治療するためのものである。門脈圧亢進症の症状には、脾腫、皮膚でのくも状小静脈、黒色タール状便又は大便中の血液を特徴とする消化管出血、腹水症 (腹腔での液体の蓄積)、脳症、くも状血管腫 (多数の分岐小血管が放射状に広がる起点となっている中心細動脈) が含まれ得るが、こ

50

れらに限定されない。門脈圧亢進症の症状は、重症度及び各個人次第で変化し得る。ある実施態様において、6～10mmHgの間と規定される軽度の門脈圧亢進症は、全く症状を示さないこともある。中程度のレベルの門脈圧亢進症は、10～12mmHgの間であり、重篤な門脈圧亢進症は、12mmHg以上として分類される。門脈圧亢進症を測定するための方法は、本技術分野では周知である(その全体が引用により本明細書に組み込まれているBerzigotti, A.らの文献「肝疾患における門脈圧亢進症の評価 (Assessing portal hypertension in liver diseases)」(Expert Reviews Gastroenterol. Hepatol. 2013;7:141-155.)、及びKoh, C.らの文献「門脈圧亢進症の診断へのアプローチ (Approach to the diagnosis of portal hypertension)」(Clinical Liver Disease 2012;1:133-135)を参照されたい)。一実施態様において、臨床的に定義された高いレベルの門脈圧は、少なくとも95%、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも40%、少なくとも30%、少なくとも20%、少なくとも10%、少なくとも5%、少なくとも2%、又は少なくとも1%低下する。

10

【0047】

ある実施態様において、療法に失敗した患者のための、門脈圧亢進症の治療のための方法が提供される。例示的な門脈圧亢進症の治療の方法は、その全体が引用により本明細書に組み込まれているBari, Kらの文献「門脈圧亢進症の治療 (Treatment of portal hypertension)」(World J. Gastroenterology 2012;18:1166-1175)及びGiannelli, V.らの文献「肝硬変におけるベータ-ブロッカー (Beta-blockers in liver cirrhosis)」(Annal. Gastroenterology 2014; 27:20-26)に記載されている。

20

【0048】

ある実施態様において、患者は、門脈圧亢進症のための療法に関連する1以上の有害事象のために、該療法を中断した患者である。およそ15%の患者が、疲労、虚弱、及び息切れを含む副作用の為に、非選択的ベータブロッカー(NSBB)による通常第1選択療法を中断する。ある実施態様において、患者は、現行の療法が適応とならない患者である。例えば、ある患者は、療法に対し絶対的又は相対的禁忌を有する。禁忌としては、ある種の心血管系疾患状態及び種々の呼吸器疾患が含まれるが、これらに限定されない。更に、およそ15%の患者が、NSBBによる療法への絶対的又は相対的禁忌を有する。

【0049】

ある実施態様において、現在商業的に利用可能な門脈圧亢進症の治療及びカスパーゼ阻害剤の組合せによる門脈圧亢進症の治療のための方法が提供される。例示的な門脈圧亢進症の治療の方法は、その全体が引用により本明細書に組み込まれている、Bari, Kらの文献「門脈圧亢進症の治療 (Treatment of portal hypertension)」(World J. Gastroenterology 2012;18:1166-1175)、及びGiannelli, V.らの文献「肝硬変におけるベータ-ブロッカー (Beta-blockers in liver cirrhosis)」(Annal. Gastroenterology 2014;27:20-26)に記載されている。

30

【0050】

一実施態様において、本明細書に提供される方法は、ALT及びASTレベル等の高いレベルの肝酵素を低下し得る。高い肝酵素のレベルを測定するための方法は、本技術分野において周知である(例えば、それぞれ、その全体が引用により本明細書に組み込まれているJeong S. Y.らの文献「肝疾患患者由来の血清中の細胞質アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの測定のためのサンドイッチELISA (Sandwich ELISA for measurement of cytosolic aspartate aminotransferase in sera from patients with liver diseases)」(Clin Chem., 2003; 49(5):826-9)及びBurin des Roziers N.らの文献「血液ドナーにおける血清アラニンアミノトランスフェラーゼの測定のためのマイクロタイタープレートアッセイ (A microtiter plate assay for measurement of serum alanine aminotransferase in blood donors)」(Transfusion., 1995; 35(4):331-4)を参照されたい)。一実施態様において、ALTもしくはAST等の高いレベルの1以上の肝酵素、又は高い肝酵素の総量は、約90%を超える又は95%を超える減少を示す。一実施態様において、高いレベルのALTもしくはAST等の高いレベルの1以上の肝酵素、又は高い肝酵素の総量は、少なくとも95%、少

40

50

なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも40%、少なくとも30%、少なくとも20%、少なくとも10%、少なくとも5%、少なくとも2%、又は少なくとも1%減少する。

【0051】

一実施態様において、肝硬変を治療する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施態様において、該肝硬変を治療する方法は更に、肝硬変に伴う症状を減少させる。ある実施態様において、肝硬変の症状は、門脈圧亢進症、神経機能異常、腹水症(腹腔での液体の蓄積)、男性での乳房腫大、喀血又は吐血、手指の湾曲(手掌のデュピュイトラン拘縮)、胆石症、脱毛、そう痒、黄疸、腎不全、肝性脳症、筋力低下、食欲不振、手掌の発赤、頬での唾液腺腫大、睾丸の萎縮、皮膚でのくも状小静脈、虚弱、体重減少、くも状血管腫(多数の分岐小血管が放射状に広がる起点となっている中心細動脈)、脳症、及び固定姿勢保持困難(羽ばたき振戦)を含み得るが、これらに限定されない。肝硬変の症状は様々であり得る。肝硬変は、代償性又は非代償性であると定義され、さらに、当業者に周知のいわゆるチャイルド・ピューシステムを用いて分類される。肝硬変患者は、ある種の臨床パラメーターに基づいて分類される。チャイルド・ピュー-Aは、代償性であり、最低限の明確な症状を示し得る。チャイルド・ピュー-B又はチャイルド・ピュー-Cに分類された患者は、非代償性であり、腹水症等の表立った症状を示し得る。

10

【0052】

別の実施態様において、肝硬変の原因としては、何らかの原因により誘発された肝炎、脂肪蓄積過多、ウイルス(例えば、HCV及びHBV)、ある種の薬物の使用、化学薬品への曝露、胆管閉塞症、自己免疫疾患、肝臓からの血液流出の妨害(すなわち、バッド・キアリ症候群)、心臓及び血管の障害、アルファ1抗トリプシン欠損症、高い血中ガラクトースレベル、高い血中チロシンレベル、グリコーゲン貯蔵疾患、糖尿病、栄養不良、遺伝性の銅(Wilson疾患)又は鉄(ヘモクロマトーシス)の過度な蓄積が挙げられる。一実施態様において、肝硬変の原因は、アルコールの乱用である。

20

【0053】

一実施態様において、肝硬変を治療する方法が本明細書に提供される。一実施態様において、肝硬変は、正常な微視的小葉構造の喪失、及び結節性再生により病理学的に特徴付けられる。肝硬変の程度を測定するための方法は、本技術分野において周知である。例えば、臨床病理学者により、肝硬変の存在の測定は、肝硬変患者の肝臓から採取した肝生検サンプルの組織学的検査で決定される。

30

【0054】

ある実施態様において、現在商業的に利用可能である又は実験段階にある門脈圧亢進症の治療及びカスパーゼ阻害剤の組合せによる、肝硬変の治療のための方法が提供される。例示的な門脈圧亢進症の治療の方法は、その全体が引用により本明細書に組み込まれているBari, Kらの文献「門脈圧亢進症の治療(Treatment of portal hypertension)」(World J. Gastroenterology 2012;18:1166-1175)及びGiannelli, V.らの文献「肝硬変におけるベータ-ブロッカー(Beta-blockers in liver cirrhosis)」(Annal. Gastroenterology 2014;27:20-26)に記載されている。門脈圧亢進症の治療のための例示的な化合物及び現在実験段階にある療法には、当業者により理解されるように、プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、及びそれらの類縁体又は誘導体が含まれる。肝硬変の治療のための例示的な化合物及び現在実験段階にある療法としては、当業者により理解されるように、Gileadによるシムツズマブ(GS-6624)、Bayer及びOnyxによるソラフェニブ、Norvartisによるセラキシニン(RLX030)、チモロール、NCX-1000、テルリプレシン、NGM BiopharmaceuticalsによるNGM282、Lumena PharmaceuticalsによるLUM001、及びそれらの類縁体又は誘導体が含まれる。

40

【0055】

ある実施態様において、現在商業的に利用可能である又は実験段階にある門脈圧亢進症の治療及びカスパーゼ阻害剤の組合せによる肝硬変の治療のための方法が提供される。例示的な門脈圧亢進症の治療の方法は、その全体が引用により本明細書に組み込まれている

50

Bari, Kらの文献「門脈圧亢進症の治療 (Treatment of portal hypertension)」(World J. Gastroenterology 2012;18:1166-1175)及びGiannelli, V.らの文献「肝硬変におけるベータ-ブロッカー (Beta-blockers in liver cirrhosis)」(Annal. Gastroenterology 2014;27:20-26)に記載されている。門脈圧亢進症の治療のための例示的な化合物及び現在実験段階にある療法としては、当業者により理解されるように、プロプラノロール((RS)-1-(1-メチルエチルアミノ)-3-(1-ナフチルオキシ)プロパン-2-オール)、ナドロール((2R*,3S*)-5-{(2R*)-3-(tert-ブチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,3-ジオール)、カルベジロール((±)-[3-(9H-カルバゾール-4-イルオキシ)-2-ヒドロキシプロピル][2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミン)、及びそれらの類縁体又は誘導体が挙げられる。肝硬変の治療のための例示的な化合物及び現在実験段階にある療法としては、当業者により理解されるように、Gileadによるヒトモノクローナル抗体であるシムツズマブ(GS-6624、リジルオキシダーゼ様2(LOXL2)酵素に結合し、免疫調節剤として作用し得る)、Bayer及びOnyxによるソラフェニブ(4-[4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルアミノ]フェノキシ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド等のモノクローナル抗体、Novartisによるセラキシン(RLX030、L-セリン、L-アスパルチル-L-セリル-L-トリプトフィル-L-メチオニル-L-グルタミル-L-グルタミル-L-バリル-L-イソロイシル-L-リジル-L-ロイシル-L-システイニルグリシル-L-アルギニル-L-グルタミル-L-ロイシル-L-バリル-L-アルギニル-L-アラニル-L-グルタミル-L-イソロイシル-L-アラニル-L-イソロイシル-L-システイニルグリシル-L-メチオニル-L-セリル-L-スレオニル-L-トリプトフィル-、環状(11' 11'),(23' 24')-ビス(ジスルフィド)と5-オキソ-L-プロリル-L-ロイシル-L-チロシル-L-セリル-L-アラニル-L-ロイシル-L-アラニル-L-アスパラギニル-L-リジル-L-システイニル-L-システイニル-L-ヒスチジル-L-バリルグリシル-L-システイニル-L-スレオニル-L-リジル-L-アルギニル-L-セリル-L-ロイシル-L-アラニル-L-アルギニル-L-フェニルアラニル-L-システイン環状(10' 15')-ジスルフィドの配列で表されるヒトリラキシン-2の組換え体)等のホルモン、チモロール((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-3-[(4-モルホリン-4-イル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ]プロパン-2-オール)、NCX-1000(例えば、Fiorucciらの文献Cardiovasc Drug Rev. 2004 Summer; 22(2):135-46に記載されている)、テルリプレシン(1-{(4R,7S,10S,13S,16S,19R)-19-{[(アミノアセチル)アミノ]アセチル}アミノ)アセチル}アミノ)-7-(2-アミノ-2-オキソエチル)-10-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-13-ベンジル-16-(4-ヒドロキシベンジル)-6,9,12,15,18-ペンタオキソ-1,2-ジチア-5,8,11,14,17-ペンタアザシクロイコサン-4-イル]カルボニル}-L-プロリル-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-L-リジンアミド)、NGM282、線維芽細胞増殖因子の改変類縁体(例えば、Rossiらの文献Journal of Hepatology, Volume 60, Issue 1, Supplement, Page S533, April 2014を参照されたい)、LUM001(例えば、米国特許出願番号第20130338093号;第20130109671号;第20130108573号、及び第20130034536号を参照されたい)、及びそれらの類縁体又は誘導体が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

ある実施態様において、現在実験段階にある門脈圧亢進症の治療、及びカスパーゼ阻害剤の組合せによる肝硬変の治療のための方法が提供される。例示的な門脈圧亢進症の治療の方法は、その全体が引用により本明細書に組み込まれている、Bari, Kらの文献「門脈圧亢進症の治療 (Treatment of portal hypertension)」(World J. Gastroenterology 2012;18:1166-1175)及びGiannelli, V.らの文献「肝硬変におけるベータ-ブロッカー (Beta-blockers in liver cirrhosis)」(Annal. Gastroenterology 2014;27:20-26)に記載されている。

【 0 0 5 7 】

ある実施態様において、原発性胆汁性肝硬変(PBC)の治療のための方法が、本明細書に提供される。原発性胆汁性肝硬変は、肝臓の内部の胆管の炎症から始まる。この炎症が、肝臓からの胆汁の流出をブロックし;従って、胆汁が、肝細胞内に留まる、又は血流中にこぼれ出す。炎症が、胆管から肝臓の残りの部分に広がるにつれて、瘢痕組織の格子構造が肝臓全体に発生する。門脈圧亢進症は、PBCにおいて好発する合併症である。一実施態

様において、方法は、35～60歳の女性におけるPBCの治療のためのものである。ある実施態様において、PBCは、自己免疫障害により引き起こされる。本明細書に提供される方法は、原発性胆汁性肝硬変の前述の症状のうちの1以上の治療において有用である。

【0058】

ある実施態様において、原発性硬化性胆管炎(PSC)の治療のための方法が本明細書に提供される。原発性硬化性胆管炎は、肝臓の胆道における慢性炎症及びアポトーシスに関連している慢性胆汁うっ滞を特徴とする。患者において、この慢性疾病は、肝硬変及びがんを引き起こし得る。PSCの病因は、よく理解されておらず、現在のところ、有効な医学療法は存在しない。一実施態様において、方法は、PSCの治療のためのものである。門脈圧亢進症は、PSCにおいて好発する合併症である。一実施態様において、原発性硬化性胆管炎は、炎症性腸疾患に付随して起こる。本明細書に提供される方法は、前述の原発性硬化性胆管炎の症状のうちの1以上の治療において有用である。

10

【0059】

アポトーシスは、主として、2つのシグナル伝達経路:デスレセプター介在性外因性経路又はミトコンドリア介在性内因性経路を介して起こる。この外因性経路は、デスレセプターと名付けられたサイトカイン受容体ファミリー(腫瘍壊死因子受容体1(TNF-R1)、Fas/CD95、並びに腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド受容体1及び2(TRAIL-R1及びTRAIL-R2)等)のそれらの同族リガンド(TNF-、Fasリガンド(FasL)/CD95L、TRAIL)との結合の後に形質膜で開始される。Guicciardiらの文献*Gut*, 2005: 54, 1024-1033及びGhavamiらの文献*Med. Sci. Monit.*, 2005: 11(11): RA337-345を参照されたい。Mookerjeeらにより*Gut* 2003;52:1182-1187で示されるように、TNF- は、患者における門脈圧亢進症に介在し得る。

20

【0060】

当業者に公知であるように、サイトカインであるインターロイキン1ベータ(IL-1)及びインターロイキン18(IL-18)は、肝臓での炎症に介在し、慢性肝疾患と関連づけられる。従って、肝臓での炎症の予防又は抑制は、慢性肝疾患の治療における構成要素である。IL-1 及びIL-18が、それぞれの前駆体タンパク質であるpro-IL1ベータ及びpro-IL-18から、それぞれの炎症活性を活性化するためには、カスパーゼの作用を必要とする。これら前駆体タンパク質である、pro-IL1ベータ及びpro-IL-18は、炎症活性を欠く。いかなる特定の理論にも縛られることはないが、ある実施態様において、本明細書に提供される化合物により、肝臓での過度の炎症を予防又は抑制することは、慢性肝疾患に伴う肝臓損傷の減少に貢献すると考えられている。Buck, Mらにより*Hepatology* 2014;59:1052-1059で示されているように、IL1- は、患者における門脈圧亢進症に介在し得る。

30

【0061】

(5.4.化合物の製造)

本明細書に提供される方法における使用のための化合物は、通常的合成法を用いて製造し得る。本明細書で使用されるカスパーゼ阻害剤の製造の例示的な方法は、それぞれ、その全体が引用により本明細書に組み込まれている、第6,197,750号;第6,544,951号;第6,790,989号;第7,053,056号;第7,183,260号;第7,692,038号、及びLinton S.らの文献:*J. Med. Chem.* 2005;48:,6779、Ueno H.らの文献:*Biorg. Med. Chem. Lett.* 2009;19,199-102に記載されている。エムリカサンの製造のための例示的な方法を、実施例1に記載する。

40

【0062】

(5.5.医薬組成物の製剤化)

本明細書に提供される医薬組成物は、治療的有効量の、1以上の肝疾患の症状の予防、治療、又は改善において有用である本明細書に提供される化合物のうちの1種以上、及び医薬として許容し得る担体を含む。

【0063】

化合物は、経口投与のための液剤、懸濁剤、錠剤、分散錠、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤、もしくはエリキシル剤等の適当な医薬調製物として、又は非経口投与のための滅菌溶液もしくは懸濁液中、並びに経皮吸収型貼付剤及びドライパウダー吸入器中に

50

、製剤化される。一実施態様において、上述の化合物は、本技術分野において周知の技術及び手法を用いて医薬組成物へと製剤化される(例えば、「レミントンの薬学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第20版、Mack Publishing, Easton PA (2000)を参照されたい)。

【0064】

組成物において、有効な濃度の1種以上の化合物又は医薬として許容し得る誘導体は、適当な医薬担体又はビヒクルと混合される。化合物は、上述のような製剤化の前に、対応する塩、エステル、酸、塩基、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグとして誘導体化されていてもよい。組成物中の化合物の濃度は、投与に際して、1以上の肝疾患の症状を治療する、予防する、又は改善させる量の送達に有効な濃度である。

10

【0065】

一実施態様において、組成物は、単回投薬量の投与のために製剤化される。組成物を製剤化するためには、治療される疾病が軽減される又は改善されるような有効な濃度で、重量分率の化合物を、選択されたビヒクルに、溶解、懸濁、分散、或いは混合する。本明細書に提供される化合物の投与に適した医薬担体又はビヒクルとしては、特定の投与様式に適したものとなる当業者に公知のそのような担体の全てが挙げられる。

【0066】

更に、化合物は、組成物中で唯一の医薬として活性な成分として製剤化されていてもよく、又は他の活性成分と組み合わせられていてもよい。腫瘍標的化リポソーム等の組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、医薬として許容し得る担体として適することがある。これらは、当業者に公知の方法に従い製造されてもよい。例えば、リポソーム製剤は、本技術分野において公知のように製造されてもよい。簡潔に述べると、多重膜ベシクル(MLV's)等のリポソームは、フラスコの内部で、卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン(7:3のモル比)を乾燥することによって形成してもよい。本明細書に提供される化合物の、二価のカチオンを欠くリン酸緩衝食塩水(PBS)溶液を添加し、フラスコを、脂質膜が分散するまで振盪する。得られたベシクルを洗浄して、封入されていない化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、その後PBSに再懸濁する。

20

【0067】

活性化化合物は、治療される患者に、望ましくない副作用を及ぼすことなく治療上有効な効果を発揮するのに十分な量で、医薬として許容し得る担体に含有される。治療上有効な濃度は、本技術分野で公知のインビトロ及びインビボ系において、化合物を試験することにより実験的に決定し、その後、ヒトへの投薬量をそこから推定してもよい。

30

【0068】

医薬組成物中の活性化化合物濃度は、該活性化化合物の吸収速度、不活性化速度、及び排泄速度、該化合物の物理化学的特徴、投与計画、及び投与量、並びに、当業者に公知の他の因子次第で決まるものである。例えば、送達される量は、1以上の肝疾患の症状を改善するのに十分な量である。

【0069】

一実施態様において、治療上有効な投薬量は、約0.1ng/mlから約50~100 µg/ml、約0.5 ng/mlから約80 µg/ml、約1ng/mlから約60 µg/ml、約5ng/mlから約50 µg/ml、約5ng/mlから約40 µg/ml、約10ng/mlから約35 µg/ml、約10ng/mlから約25 µg/ml、約10ng/mlから約10 µg/ml、約25ng/mlから約10 µg/ml、約50ng/mlから約10 µg/ml、約50ng/mlから約5 µg/ml、約100ng/mlから約5 µg/ml、約200ng/mlから約5 µg/ml、約250ng/mlから約5 µg/ml、約500ng/mlから約5 µg/ml、約1 µg/mlから約50 µg/ml、約0.1ng/mlから約5ng/ml、約1ng/mlから約10ng/ml、又は約1 µg/mlから約10 µg/mlの活性成分の血清中濃度を生じさせるべきである。ある実施態様において、医薬組成物は、1日あたり体重1キログラムあたり約0.001mgから約2000mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.002mgから約1000mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.005mgから約500mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.005mgから約250mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.005mgから約200mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.005mgから約100mgの化

40

50

合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.001mgから約0.005mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.01mgから約100mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.02mgから約100mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.05mgから約100mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.1mgから約100mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.5mgから約100mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.75mgから約100mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約1mgから約100mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約1mgから約10mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約0.001mgから約5mgの化合物、1日あたり体重1キログラムあたり約200mgから約2000mgの化合物、又は1日あたり体重1キログラムあたり約10mgから約100mgの化合物の投薬量を提供すべきである。医薬投与量単位形態は、投与量単位形態あたり、約1mgから約1000mg、約1mgから約800mg、約5mgから約800mg、約1mgから約100mg、約1mgから約50mg、約5mgから約100mg、約10mgから約50mg、約10mgから約100mg、約25mgから約50mg、及び約10mgから約500mgの必須活性成分又は必須成分の組合せを提供するよう製造される。

【0070】

活性成分は、1回で投与されてもよく、より少量の複数の用量に分割され、時間間隔を置いて投与されてもよい。厳密な投薬量及び治療期間は、治療中の疾患に関連して変更されるものであり、公知の試験プロトコルを用いて、又はインビボ若しくはインビトロでの試験データからの推定によって、実験的に決定してもよいことが理解される。また、濃度及び投薬量の値が、軽減されるべき疾病の重症度によっても変動し得ることに留意すべきである。任意の特定の対象に対する、具体的な投薬計画は、個々の必要性及び組成物を投与する又は組成物の投与を監督する者の専門的な判断に従い、経時的に調整されるべきものであること、及び本明細書に記載の濃度範囲は、例示的なものにすぎず、特許請求される組成物の範囲又は実施を制限するよう意図するものではないことがさらに理解されるべきである。

【0071】

医薬として許容し得る誘導体としては、酸、塩基、及びエステル、塩、エステル、水和物、溶媒和物、並びにプロドラッグの形態が挙げられる。誘導体は、その薬物動態学的性質が、対応する中性の化合物のものを上回るように選択される。

【0072】

従って、有効な濃度又は量の1以上の本明細書に記載される化合物又はその医薬として許容し得る誘導体は、全身投与、外用、又は局所投与に適した医薬担体又はビヒクルと混合され、医薬組成物を形成する。化合物は、肝疾患の1以上の症状を改善させるために、又は肝疾患を治療もしくは予防するために有効な量で含有される。組成物中の活性化化合物濃度は、活性化化合物の吸収速度、不活性化速度、及び排泄速度、投与計画、投与量、特定の製剤、並びに当業者に公知の他の因子次第で決まるものである。

【0073】

組成物は、経口的、非経口的、直腸内、外用的、局所的、及び経鼻胃管又は経口胃管を介する経路を含む適切な経路により投与されるよう意図される。経口投与には、カプセル剤及び錠剤を使用し得る。組成物は、液体、半液体、又は固体の形態にあり、各投与経路に適するように製剤化される。一実施態様において、投与の様式としては、非経口及び経口の投与様式が挙げられる。ある実施態様において、経口投与が想定される。

【0074】

非経口適用、皮内適用、皮下適用、又は外用に使用される液剤又は懸濁剤は、以下の成分：即ち、注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミド、又は他の合成溶媒等の滅菌の希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸(EDTA)等のキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩等の緩衝剤；及び塩化ナトリウム又はブドウ糖等の浸透圧の調整のための薬剤のうちのかなるものも含み得る。非経口調製物は、ガラス、プラスチック、又は他の適当な材料製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は単回若しくは複数回用量バイアルに封

入可能である。

【0075】

化合物が不十分な溶解性を示す場合、化合物を可溶化する方法を用いてもよい。そのような方法は、当業者に公知であり、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の共溶媒を使用すること、TWEEN(登録商標)等の界面活性剤を使用すること、又は炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させることが挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

化合物の混合又は添加の際に得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液等であり得る。得られる混合物の形態は、意図する投与様式、及び選択された担体又はビヒクル中での化合物の溶解性を含む複数の因子次第である。有効濃度は、治療される疾患、障害、又は疾病の症状を改善させるのに十分な濃度であり、実験的に決定されてもよい。

10

【0077】

医薬組成物は、化合物又はその医薬として許容し得る誘導体の適当量を含有する錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、滅菌の非経口液剤又は懸濁剤、及び経口液剤又は懸濁剤、及び油-水乳剤等の投与量単位形態で、ヒト及び動物への投与のために提供される。医薬として治療活性のある化合物及びその誘導体は、単位投薬量形態又は複数投薬量形態に製剤化され、投与される。本明細書で使用される単位用量形態は、ヒト及び動物の対象に適した物理的に個々に分離した単位を指し、本技術分野で公知のように個別に包装される。各単位用量は、必要とされる医薬担体、ビヒクル、又は希釈剤と共に、所望の治療効果を生じさせるのに十分な所定の量の治療活性のある化合物を含有する。単位用量形態の例としては、アンプル及びシリンジ、並びに個別に包装された錠剤又はカプセル剤が挙げられる。単位用量形態は、その分数又は倍数で投与されてもよい。複数用量形態は、分離された単位用量形態で投与される単一の容器に包装された複数の同一の単位投薬量形態である。複数用量形態の例としては、バイアル、錠剤又はカプセル剤の瓶、又はポイント又はガロン瓶が挙げられる。従って、複数用量形態は、包装において分離されていない複数の単位用量である。

20

【0078】

持続放出調製物も製造可能である。持続放出調製物の好適な例としては、本明細書に提供される化合物を含有する疎水性固体ポリマーの半透性のマトリックスであって、該マトリックスが、成形された物品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態にあるものが挙げられる。持続放出マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル(例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)、又はポリ(ビニルアルコール))、ポリラクチド、L-グルタミン酸及びエチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOT(商標)(乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射可能なミクロスフェア)等の分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。エチレン-酢酸ビニル及び乳酸-グリコール酸等のポリマーが、100日間を超える分子の放出を可能とする一方、ある種のヒドロゲルは、より短い期間タンパク質を放出する。封入された化合物が、体内に長時間留まる場合、37 での水分への曝露の結果として、該化合物が、変性又は凝集することがあり、結果的に生物活性の喪失が生ずると共に、該化合物の構造の変化が起こり得る。関与する作用機構によっては、安定性のための合理的戦略を考案することができる。例えば、凝集機構が、チオ-ジスルフィド交換を介する分子間S-S結合形成であると判明した場合、安定化は、スルフヒドリル残基を修飾すること、酸性溶液から凍結乾燥させること、水分含量を制御すること、適当な添加剤を使用すること、及び特定のポリマーマトリックス組成物を開発することにより達成されてもよい。

30

40

【0079】

活性成分が0.001%~100%、活性成分が0.002%~100%、活性成分が0.005%~90%、活性成分が0.01%~100%、活性成分が0.05%~100%、活性成分が0.05%~90%、活性成分が0.1%~100%、活性成分が0.1%~1%、活性成分が0.1%~0.5%、活性成分が1%~100%、活性成分が1%~99%、活性成分が1%~98%、活性成分が1%~97%、活性成分が1%~96%、活性成分が1%~95%

50

、活性成分が5%~95%、活性成分が10%~100%、活性成分が10%~95%、活性成分が15%~95%、活性成分が20%~95%、活性成分が25%~100%、活性成分が50%~100%、活性成分が50%~95%、活性成分が60%~95%、又は活性成分が75%~100%の範囲の活性成分を含有し、残りが無毒な担体から構成される剤形又は組成物を製造してもよい。経口投与のためには、医薬として許容し得る無毒の組成物は、例えば医薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、又はサッカリンナトリウム等の通常採用される賦形剤のうちのいずれかを組み込むことで形成される。そのような組成物としては、液剤、懸濁剤、錠剤、カプセル剤、散剤、並びにこれらに限定されないが、インプラント及びマイクロカプセル化送達系等の持続放出製剤、並びにコラーゲン、エチレン-酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸等の生分解性生体適合性ポリマーが挙げられる。これらの組成物の製造方法は、当業者に公知である。想定される組成物は、0.001%~100%の活性成分を含有し得る。一実施態様においては、75~95%の活性成分を含有し得る。

10

【0080】

活性化化合物又は医薬として許容し得る誘導体は、持続放出型製剤又はコーティング等の、化合物を体内からの迅速な除去から保護する担体を用いて製造されてもよい。

【0081】

組成物は、所望の性質の組合せを得るために、他の活性化化合物を含んでいてもよい。本明細書に提供される化合物、又は本明細書に記載されるその医薬として許容し得る誘導体は、有利には、一般的な技術分野において、肝疾患の治療の際に有用であることが知られている他の薬理剤と一緒に、治療又は予防目的で投与されてもよい。そのような組合せ療法が、本明細書に提供される組成物及び治療の方法のさらなる態様を構成していると理解されるべきである。

20

【0082】

(経口投与用の組成物)

経口医薬剤形は、固体、ゲル、又は液体のいずれかである。固体剤形は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、及び原料粉末である。経口錠剤の種類としては、圧縮された、チュワブルロゼンジ錠及びチュワブル錠が挙げられ、これらは腸溶性コーティング、糖コーティング、又はフィルムコーティングされていてもよい。カプセル剤は、硬質又は軟質のゼラチンカプセル剤であってもよく、一方、顆粒剤及び散剤は、当業者に公知の他の成分の組合せと共に非発泡性又は発泡性の形態で提供されてもよい。

30

【0083】

ある実施態様において、製剤は、カプセル剤又は錠剤等の固体剤形である。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤等は、以下の成分:結合剤;希釈剤;崩壊剤;潤滑剤;流動化剤;甘味料;及び香味料のいずれか、又は同様の性質の化合物を含有し得る。

【0084】

結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントガム、ブドウ糖液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、スクロース、及びデンプン糊が挙げられる。潤滑剤としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、石松子、及びステアリン酸が挙げられる。希釈剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マニトール、及びリン酸二カルシウムが挙げられる。流動化剤としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天、及びカルボキシメチルセルロースが挙げられる。着色剤としては、例えば、認可され、保証された水溶性FD及びC染料、それらの混合物;並びにアルミナ水和物に懸濁された非水溶性FD及びC染料のいずれかが挙げられる。甘味料としては、スクロース、ラクトース、マニトール、及び人工甘味料、例えば、サッカリン、並びに任意の数の噴霧乾燥香料が挙げられる。香味料としては、果実等の植物から抽出された天然香料、これらに限定されない

40

50

が、ペパーミント及びサリチル酸メチル等の、心地良い感覚を生じさせる化合物の合成配合物が挙げられる。湿潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール、及びポリオキシエチレンラルエーテル (polyoxyethylene laural ether) が挙げられる。催吐性コーティングとしては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理したセラック、及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。

【0085】

経口投与が望ましい場合、化合物は、胃の酸性環境からその化合物を保護する組成物中に提供することができる。例えば、該組成物は、胃の中ではその完全性を維持し腸の中では活性化化合物を放出する腸溶性コーティング内に製剤化することができる。該組成物は、制酸薬又は他のそのような成分と組み合わせて製剤化することもできる。

10

【0086】

投与量単位形態が、カプセル剤である場合、該カプセル剤は、上記の種類 material に加えて、脂肪油等の液体担体を含むことができる。さらに、投与量単位形態は、投薬量単位の物理的形態を修飾する様々な他の材料、例えば、糖及び他の腸溶性剤のコーティングを含むことができる。化合物は、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウエハース剤、スプリングル剤、チューインガム剤等の成分として投与することも可能である。シロップ剤は、活性化化合物に加えて、甘味料としてのスクロース、並びにある種の防腐剤、染料、及び着色料、並び

20

【0087】

活性材料は、所望の作用を損なわない他の活性材料、又は制酸薬、H₂ブロッカー、及び利尿薬等の所望の作用を補完する材料と混合することもできる。活性成分は、本明細書に記載の化合物又はその医薬として許容し得る誘導体である。約98重量%までのより高濃度の活性成分を含むこともよい。

【0088】

錠剤中に含まれる医薬として許容し得る担体は、結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味料、及び湿潤剤である。腸溶性コーティング錠は、その腸溶性コーティングのために、胃酸の作用に抵抗し、中性又はアルカリ性の腸で溶解又は崩壊する。糖衣錠は、医薬として許容し得る物質の様々な層が塗布されている圧縮錠である。フィルムコート錠は、ポリマー又は他の適当なコーティングで被覆されている圧縮錠である。多重圧縮錠は、先に述べられた医薬として許容し得る物質を利用して、2回以上の圧縮サイクルによって製造される圧縮錠である。着色剤を、上記の剤形で使用してもよい。香味料及び甘味料は、圧縮錠、糖衣錠、多重圧縮錠、及びチュワブル錠で使用される。香味料及び甘味料は、チュワブル錠及びロゼンジ錠の形成において特に有用である。

30

【0089】

液体経口剤形としては、水性液剤、乳剤、懸濁剤、非発泡性顆粒剤から再構成された液剤及び/又は懸濁剤、並びに発泡性の顆粒剤から再構成された発泡性調製物が挙げられる。水性液剤としては、例えば、エリキシル剤及びシロップ剤が挙げられる。乳濁液は、水中油型又は油中水型のいずれかである。

40

【0090】

エリキシル剤は、クリアーな、甘味を付けた、含水アルコール調製物である。エリキシル剤で使用される医薬として許容し得る担体としては、溶媒が挙げられる。シロップ剤は、糖、例えば、スクロースの濃縮水性液剤であり、防腐剤を含むこともよい。乳剤は、一方の液体が、他方の液体の全体に小球の状態分散されている二相系である。乳剤に使用される医薬として許容し得る担体は、非水性液体、乳化剤、及び防腐剤である。懸濁剤は、医薬として許容し得る懸濁化剤及び防腐剤が使用される。液体経口剤形へと再構成される非発泡性顆粒剤で使用される医薬として許容し得る物質としては、希釈剤、甘味料、及び湿潤剤が挙げられる。液体経口剤形へと再構成される発泡性顆粒剤で使用される医薬

50

として許容し得る物質としては、有機酸及び二酸化炭素源が挙げられる。着色料及び香味料は、上記の剤形の全てで使用される。

【0091】

溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップが挙げられる。防腐剤の例としては、グリセリン、メチルパラベン及びプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic acid)、安息香酸ナトリウム、並びにアルコールが挙げられる。乳剤で利用される非水性液体の例としては、鉱油及び綿実油が挙げられる。乳化剤の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及び界面活性剤、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンが挙げられる。懸濁化剤としては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガカント、ビーガム、及びアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトース及びスクロースが挙げられる。甘味料としては、スクロース、シロップ、グリセリン、及び人工甘味料、例えばサッカリンが挙げられる。湿潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。有機酸としては、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。二酸化炭素源としては、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、認可され、保証された水溶性FD及びC染料及びそれらの混合物のいずれかが挙げられる。香味料としては、果実等の植物から抽出される天然香料、及び心地良い味覚を生じさせる化合物の合成配合物が挙げられる。

10

【0092】

固体剤形については、例えば、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリド中の液剤又懸濁剤をゼラチンカプセルに封入可能である。そのような液剤、並びにその調製及び封入は、米国特許第4,328,245号;第4,409,239号;及び第4,410,545号に開示されている。液体剤形については、投与のために容易に計量できるように、例えば、例として、ポリエチレングリコール中の液剤を、十分な量の医薬として許容し得る液体担体、例えば、水で希釈してもよい。

20

【0093】

或いは、液体又は半固体経口製剤は、活性化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル(例えば、炭酸プロピレン)、及び他のそのような担体に溶解又は分散させ、これらの溶液又は懸濁液を硬質又は軟質ゼラチンカプセル殻に封入することにより製造してもよい。他の有用な製剤としては、本明細書に提供される化合物;1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル(ここで、350、550、及び750は、ポリエチレングリコールのおおよその平均分子量を指す)を含むが、これらに限定されないジアルキル化されたモノ-又はポリ-アルキレングリコール;並びにブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノ、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジチオカルバメート等の1以上の抗酸化剤を含有するものが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0094】

他の製剤としては、医薬として許容し得るアセタールを含む水性アルコール溶液が挙げられるが、これらに限定されない。これらの製剤で使用されるアルコールは、任意の医薬として許容し得る1以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒であり、プロピレングリコール及びエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。アセタールとしては、アセトアルデヒドジエチルアセタール等の、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

全ての実施態様において、錠剤及びカプセル剤の製剤は、活性成分の溶解を変化させる又は維持するために、当業者により知られているようにコーティングされてもよい。従っ

50

て、例えば、それらは、サリチル酸フェニル、ワックス、及び酢酸フタル酸セルロース等の、従来の腸内消化性コーティング剤でコーティングされていてもよい。

【0096】

(注射剤、液剤、及び乳剤)

一般に、皮下、筋肉内、又は静脈内のいずれかへの注射を特徴とする、非経口投与も本明細書において想定される。注射剤は、液状の液剤又は懸濁剤としてか、注射前の液体への溶解もしくは懸濁に適した固体形態としてか、又は乳剤としてかのいずれかの、従来の形態で製造することができる。好適な賦形剤としては、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖、グリセロール、又はエタノールが挙げられる。さらに、望ましい場合、投与される医薬組成物は、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解促進剤、並びに、例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、及びシクロデキストリン等の他のそのような薬剤等の無毒の補助物質を少量含有していてもよい。一定レベルの投薬量が維持されるような、徐放系又は持続放出系の埋め込みも本明細書において想定される。簡潔に述べると、本明細書に提供される化合物は、体液に不溶な高分子外膜により囲まれた固体の内部マトリックスに分散される。ここで、固体の内部マトリックスとしては、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーン-カーボネートコポリマー、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル等の親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニルが挙げられる。また、高分子外膜としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル;酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンとの塩化ビニルコポリマー;イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーが挙げられる。化合物は、放出速度制御段階で高分子外膜から拡散する。そのような非経口組成物に含有される活性化合物の割合は、その具体的な性質、並びに化合物の活性及び対象の必要性に大きく左右される。

10

20

30

【0097】

組成物の非経口投与としては、静脈内、皮下、及び筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用の調製物としては、すぐに注射可能な滅菌液剤、皮下注射用錠剤を含む、使用直前に溶媒と組み合わせることができる凍結乾燥散剤等の滅菌乾燥可溶性製品、すぐに注射可能な滅菌懸濁剤、使用直前にビヒクルと組み合わせることができる滅菌乾燥不溶性製品、及び滅菌乳剤が挙げられる。この液剤は、水性又は非水性のいずれであってもよい。

【0098】

静脈内投与される場合、好適な担体としては、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、及びグルコース、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール、並びにそれらの混合物等の増粘及び可溶化剤を含有する溶液が挙げられる。

40

【0099】

非経口調製物で使用される医薬として許容し得る担体としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗微生物剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁および分散剤、乳化剤、封鎖又はキレート化剤、及び他の医薬として許容し得る物質が挙げられる。

【0100】

水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張ブドウ糖注射液、滅菌水注射液、ブドウ糖加乳酸リンゲル注射液が挙げられる。非水性非経口ビヒクルとしては、植物起源の固定油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、及びピーナッツ油が挙げられる。複数用量容器中に包装された非経口調製物には、静菌又は静真菌濃度の抗微

50

生物剤を添加しなければならず、該抗微生物剤としては、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル及びプロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、並びに塩化ベンゼトニウムが挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム及びブドウ糖が挙げられる。緩衝剤としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。抗酸化剤としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカインが挙げられる。懸濁および分散剤としては、カルボキシメチルセルオースナトリウム (sodium carboxymethylcellulose)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としては、ポリソルベート80(TWEEN(登録商標)80)が挙げられる。金属イオンの封鎖又はキレート化剤としては、EDTAが挙げられる。医薬担体としては、水混和性のビヒクル用のエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコール、並びにpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、又は乳酸も挙げるができる。

10

【0101】

医薬として活性な化合物の濃度は、注射によって、所望の薬理作用を生じさせる有効量が提供されるように調整される。本技術分野で公知であるように、厳密な用量は、患者又は動物の年齢、重量、及び状態によって決まる。

【0102】

単位用量非経口調製物は、アンプル、バイアル、又は針付きシリンジに充填される。非経口投与用の調製物は全て、本技術分野で公知でありかつ実施されているように、滅菌されていなければならない。

20

【0103】

実例として、活性化合物を含有する滅菌水性液剤の静脈内又は動脈内注入は、有効な投与様式である。別の実施態様は、活性材料を含有し、所望の薬理作用を生じさせるために必要に応じて注射される滅菌された水性又は油性の液剤又は懸濁剤である。

【0104】

注射剤は、局所及び全身投与用に設計される。ある実施態様において、治療上有効な投薬量は、治療される組織(複数可)に対して、少なくとも約0.1%w/wから最高で約90%w/w以上の濃度、又は1%w/wを超える濃度の活性化合物を含有するように製剤化される。活性成分は、1回で投与されてもよく、より少量の複数の用量に分割され、時間間隔を置いて投与されてもよい。厳密な投薬量及び治療期間は、治療中の組織に関連して変更されるものであり、公知の試験プロトコルを用いて、又はインビボ若しくはインビトロでの試験データからの推定によって実験的に決定してもよいことが理解される。濃度及び投薬量の値が、治療される個体の年齢によっても異なり得ることに留意すべきである。任意の特定の対象に対する、具体的な投薬計画は、個々の必要性及び製剤を投与する者又は製剤の投与を監督する者の専門的な判断に従い、経時的に調整されるべきものであること、及び本明細書に記載される濃度範囲は、例示的なものにすぎず、特許請求される製剤の範囲又は実施を制限するよう意図するものではないことがさらに理解されるべきである。

30

【0105】

化合物は、微粒子化形態又は他の好適な形態で懸濁されてもよく、誘導体化されてより溶けやすい活性生成物を生成、又はプロドラッグを生成してもよい。得られる混合物の形態は、意図される投与様式、及び選択された担体又はビヒクルへの化合物の溶解性を含む複数の因子によって決まる。有効濃度は、疾病の症状を改善させるのに十分なものであり、実験的に決定されてもよい。

40

【0106】

(凍結乾燥散剤)

また、本明細書において興味深いのは、投与のために、液剤、乳剤、及び他の混合物として再構成可能な凍結乾燥散剤である。これらは、固体又はゲルとして、再構成及び製剤化されてもよい。

【0107】

滅菌凍結乾燥散剤は、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る誘

50

導体を適当な溶媒に溶解させることにより製造される。溶媒は、散剤又は散剤から調製される再構成液剤の安定性又は他の薬理学的要素を向上させる賦形剤を含有してもよい。使用してもよい賦形剤としては、ブドウ糖、ソルビタール(sorbital)、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、又は他の適当な剤が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒は、クエン酸塩、リン酸ナトリウムもしくはリン酸カリウム、又はおよそ中性のpHの当業者に公知の他のそのような緩衝剤等の緩衝剤を含有していてもよい。その後の溶液の滅菌濾過と、それに続く当業者に公知の標準条件下での凍結乾燥によって、所望の製剤が提供される。通常、得られた溶液は、凍結乾燥用のバイアルに分注される。各バイアルは、単回投薬量(10~1000mg又は100~500mg)又は複数回投薬量の化合物を含有する。凍結乾燥散剤は、約4~室温等の適当な条件下貯蔵することができる。

10

【0108】

この凍結乾燥散剤の注射用水による再構成によって、非経口投与で使用するための製剤が提供される。再構成には、滅菌水又は他の適当な担体1mLあたり、約1~50mg、5~35mg、又は約9~30mgの凍結乾燥散剤を添加する。厳密な量は、選択された化合物次第である。そのような量は、実験的に決定することができる。

【0109】

(外用投与)

外用混合物は、局所及び全身投与について説明したように製造される。得られる混合物は、液剤、懸濁剤、乳剤等であってもよく、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、乳剤、液剤、エリキシル剤、ローション剤、懸濁剤、チンキ剤、ペースト剤、フォーム剤、エアロゾル剤、灌注剤、スプレー剤、坐剤、包帯剤、経皮パッチ剤、又は外用投与に適した任意の他の製剤として製剤化される。

20

【0110】

化合物又はその医薬として許容し得る誘導体は、吸入によるもの等の外用投与用のエアロゾル剤として製剤化されていてもよい(例えば、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドの送達のためのエアロゾル剤を記載している米国特許第4,044,126号、第4,414,209号、及び第4,364,923号を参照されたい)。気道への投与のためのこれらの製剤は、ネブライザー用のエアロゾル剤又は液剤の形態とすることもでき、単独の、又はラクトース等の不活性担体と組み合わせた吹送用の超微細粉末とすることもできる。そのような場合、製剤の粒子は、通常、50ミクロン未満又は10ミクロン未満の直径を有する。

30

【0111】

化合物は、ゲル剤、クリーム剤、及びローション剤の形態で、目におけるもの等の皮膚及び粘膜への外用のため、並びに目への適用のため、又は大槽内又は髄腔内適用のため等の、局所適用もしくは外用のために、製剤化されていてもよい。外用投与は、経皮送達のため、及び目又は粘膜への投与のため、又は吸入療法のために検討される。活性化合物単独の、又は活性化合物と他の医薬として許容し得る賦形剤との組み合わせの点鼻液を投与することも可能である。

【0112】

これらの液剤、特に、眼科的使用を意図するものは、適当な塩を用い、pH約5~7の0.01%~10%の等張溶液として製剤化されていてもよい。

40

【0113】

(他の投与経路用の組成物)

外用、経皮パッチ、及び直腸投与等の他の投与経路もまた、本明細書において想定される。例えば、直腸投与用の医薬剤形は、全身作用のための直腸坐剤、カプセル剤、及び錠剤である。本明細書で使用される直腸坐剤は、直腸に挿入するための固形物を意味し、これは、体温で融解又は軟化し、1以上の薬理活性成分又は治療活性成分を放出する。直腸坐剤で利用される医薬として許容し得る物質は、基剤又はビヒクル、及び融点を上昇させる薬剤である。基剤の例としては、ココアバター(カカオ脂)、グリセリンゼラチン、カルボワックス(ポリオキシエチレングリコール)、及び脂肪酸のモノ、ジ、及びトリグリセリ

50

ドの適当な混合物が挙げられる。様々な基剤の組合せを用いてもよい。坐剤の融点を上昇させる薬剤としては、鯨蠟及びワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法又は成形のいずれで製造されてもよい。ある実施態様において、直腸坐剤の重量は、約2~3グラムである。

【0114】

直腸投与用の錠剤及びカプセル剤は、経口投与用の製剤化のものと同じ医薬として許容し得る物質を用いて、経口投与用の製剤のものと同じ方法で製造される。

【0115】

(持続放出組成物)

本明細書に提供される化合物等の活性成分は、当業者に周知である制御放出手段又は送達デバイスにより投与することができる。例としては、それぞれが引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;第4,008,719号;第5,674,533号;第5,059,595号;第5,591,767号;第5,120,548号;第5,073,543号;第5,639,476号;第5,354,556号;第5,639,480号;第5,733,566号;第5,739,108号;第5,891,474号;第5,922,356号;第5,972,891号;第5,980,945号;第5,993,855号;第6,045,830号;第6,087,324号;第6,113,943号;第6,197,350号;第6,248,363号;第6,264,970号;第6,267,981号;第6,376,461号;第6,419,961号;第6,589,548号;第6,613,358号、及び第6,699,500号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。そのような剤形を用いて、所望の放出プロファイルを提供するために、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はそれらの組合せを様々な割合で用いて、1以上の活性成分の徐放又は制御放出を提供することができる。本明細書に記載されているものを含む当業者に公知の好適な制御放出製剤は、本明細書に提供される活性成分での使用のために容易に選択することができる。従って、提供される組成物は、これらに限定されないが、制御放出に適している錠剤、カプセル剤、ゼラチンカプセル(gel cap)、及びタブレット等の経口投与に適した単回投与量単位形態を包含する。

10

20

【0116】

制御放出医薬製品は全て、薬物療法を、それらの非制御対応物によって達成されるものと比べて向上させるといふ共通の目的を有する。理想的には、医学的治療における最適に設計された制御放出調製物の使用は、疾病を最小限の量の時間で治癒又は制御させるために最小限の薬物物質が利用されることを特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物活性の延長、投薬頻度の低下、及び対象の服薬遵守の向上が挙げられる。更に、制御放出製剤を用いて、作用の開始時間又は薬物の血中レベル等の他の特徴に影響を及ぼすことができ、従って、副作用(例えば、有害作用)の発生に影響を及ぼすことができる。

30

【0117】

大部分の制御放出製剤は、所望の治療効果を即座に生じさせる量の薬物(活性成分)を最初に放出し、かつ長期間にわたってこのレベルの治療又は予防効果を維持するために別の量の薬物を徐々にかつ継続的に放出するように設計される。この一定レベルの薬物を体内で維持するためには、薬物は、代謝され、体から排出されつつある薬物の量を補う速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件もしくは化合物を含むがこれらに限定されない様々な条件によって刺激することができる。

40

【0118】

ある実施態様において、薬物は、静脈内注入、埋め込み型の浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、又は他の投与の様式を用いて投与されてもよい。一実施態様において、ポンプを用いてもよい(Seftonの文献CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwaldらの文献Surgery 88:507 (1980); Saudekらの文献N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)を参照されたい)。別の実施態様において、ポリマー材料を使用することができる。さらに別の実施態様において、制御放出システムは、対象において、熟練した専門家により決定された適切な部位に配置することができ、すなわち、そのために、全身用量の一部のみし

50

が必要としない(例えば、Goodsonの文献「制御放出の医学的応用(Medical Applications of Controlled Release)」、第2巻、115-138頁(1984)を参照されたい)。他の制御放出システムは、Langerの総説(Science 249:1527-1533 (1990))に記載されている。活性成分は、体液に不溶である高分子外膜に囲まれた、固体の内部マトリックスに分散することができる。ここで、固体の内部マトリックスとしては、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーン-カーボネートコポリマー、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル等の親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニルが挙げられる。また、高分子外膜としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンとの塩化ビニルコポリマー、イオノマー、ポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーが挙げられる。その後、活性成分は、放出速度制御段階で高分子外膜から拡散する。そのような非経口組成物における活性成分の割合は、その具体的な性質、並びに対象の必要性に大きく左右される。

10

20

【0119】

(標的化剤)

本明細書に提供される化合物又はその医薬として許容し得る誘導体は、治療される対象の身体の特定の組織、受容体、又は他の部位を標的とするように製剤化されていてもよい。多くのそのような標的化方法は、当業者に周知である。そのような標的化方法は全て、本組成物における使用のために本明細書において想定される。標的化方法の非限定的な例については、例えば、米国特許第6,316,652号、第6,274,552号、第6,271,359号、第6,253,872号、第6,139,865号、第6,131,570号、第6,120,751号、第6,071,495号、第6,060,082号、第6,048,736号、第6,039,975号、第6,004,534号、第5,985,307号、第5,972,366号、第5,900,252号、第5,840,674号、第5,759,542号、及び第5,709,874号を参照されたい。

30

【0120】

一実施態様において、腫瘍標的化リポソーム等の組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、医薬として許容し得る担体として好適であり得る。これらは当業者に公知の方法に従い製造されてもよい。例えば、リポソーム製剤は、米国特許第4,522,811号に記載されているように製造されてもよい。簡潔に述べると、多重膜ベシクル(MLV's)等のリポソームは、フラスコの内部で、卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン(7:3のモル比)を乾燥することにより形成されてもよい。本明細書に提供される化合物の、二価のカチオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液を添加し、フラスコを、脂質膜が分散するまで振盪する。得られたベシクルを、洗浄して封入されていない化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、その後PBSに再懸濁する。

40

【0121】

(投薬量及び投与量単位形態)

ヒトの治療学においては、医師は、予防的又は治療的処置に応じて、及び治療される対象に固有の年齢、体重、疾患のステージ、および他の因子に応じて、その医師が最適と考える用法・用量を決定するものである。通常、用量は、成人1名につき、1日あたり約1~約1000mgであり、又は成人1名につき、1日あたり約5~約250mg、又は1日あたり約10~50mgである。ある実施態様において、用量は、成人1名あたり、1日あたり約5~約400mg又は1日あたり25~200mgである。また、1日あたり約50~約500mgの投与速度も検討される。

【0122】

ある実施態様において、肝疾患またはその1以上の症状の予防又は治療において効果的

50

となる化合物又は組成物の量は、疾患又は疾病の性質及び重症度、並びに活性成分が投与される経路とともに変化するものである。また、頻度及び投薬量も、実施される具体的な療法(例えば、治療用又は予防用の薬剤)、障害、疾患、又は疾病の重症度、投与の経路、並びに、対象の年齢、身体、重量、反応、及び過去の病歴に応じた、各対象に固有の因子に応じて変化するものである。有効な用量は、インビトロ又は動物モデル試験系から得た用量反応曲線から推定してもよい。

【0123】

組成物の例示的な用量としては、対象又は試料の重量1キログラムあたりミリグラム又はマイクログラム量の及びカスパーゼ阻害剤が挙げられる(例えば、1キログラムあたり約10マイクログラム~1キログラムあたり約50ミリグラム、1キログラムあたり約100マイクログラム~1キログラムあたり約25ミリグラム、又は1キログラムあたり約100マイクログラム~1キログラムあたり約10ミリグラム)。ある実施態様において、対象に投与される投薬量は、対象の体重1キログラムあたり、0.20mg~2.00mgの間、又は0.30mg~1.50mgの間である。

10

【0124】

ある実施態様において、本明細書に記載される疾病に対する本明細書に記載される及びカスパーゼ阻害剤の、一日量の推奨範囲は、及びカスパーゼ阻害剤それぞれ、1日あたり約0.1mg~約1000mgの範囲にあり、単一の1日1回用量として、又は1日を通して分割された用量として与えられる。一実施態様において、一日量は、均等に分割された用量で、1日2回投与される。具体的には、一日量の範囲は、1日あたり約10mgから約200mg、より詳細には、1日あたり約10mg~約150mgの間、又はさらに詳細には1日あたり約25~約100mgの間であるべきである。当業者にとって明らかであろうように、本明細書に開示された範囲外の活性成分の投薬量の使用が必要となる場合もある。更に、臨床医又は治療医は、対象の応答に関連して療法をどのように及びいつ中断、調整、又は終了させるかを知っているものであることに留意すべきである。

20

【0125】

当業者により容易に知られるであろうように、異なる治療的有効量を、異なる疾患及び疾病に対し適用可能なこともある。同様に、そのような障害を予防、管理、治療、又は改善するのに十分な量ではあるが、本明細書に記載される化合物に関連する有害作用を引き起こすのには不十分な量、又は該有害作用を減少するのに十分な量もまた、上述の投薬量及び服用頻度スケジュールに包含される。更に、対象が、本明細書に記載される化合物の複数回投薬量を投与される場合には、全ての投薬量が同じである必要はない。例えば、対象に投与される投薬量を、化合物の予防又は治療効果を向上させるために増加してもよく、該投薬量を特定の対象が被っている1以上の副作用を低下させるために減少してもよい。

30

【0126】

一実施態様において、対象における障害、又はその1以上の症状を予防、治療、管理、又は改善するために投与される本明細書に記載される化合物の投薬量は、対象の体重1キログラムあたり、0.1mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、10mg、又は15mg以上である。別の実施態様において、対象における障害、又はその1以上の症状を予防、治療、管理、又は改善するために投与される本明細書に提供される化合物の投薬量は、0.1mg~200mg、0.1mg~100mg、0.1mg~50mg、0.1mg~25mg、0.1mg~20mg、0.1mg~15mg、0.1mg~10mg、0.1mg~7.5mg、0.1mg~5mg、0.1~2.5mg、0.25mg~20mg、0.25~15mg、0.25~12mg、0.25~10mg、0.25mg~7.5mg、0.25mg~5mg、0.5mg~2.5mg、1mg~20mg、1mg~15mg、1mg~12mg、1mg~10mg、1mg~7.5mg、1mg~5mg、又は1mg~2.5mgの単位用量である。

40

【0127】

ある実施態様において、治療又は予防は、本明細書に提供されるカスパーゼ阻害剤の1回以上の負荷用量で開始し、それに、1回以上の維持用量を続けることもできる。そのような実施態様においては、負荷用量は、例えば、1日あたり約60~約400mg又は1日あたり約100~約200mgを1日~5週間であり得る。負荷用量に、1回以上の維持用量を続けること

50

もできる。各維持用量は、独立して、およそ、1日あたり約10mgから約200mg、より詳細には、1日あたり約25mg及び約150mgの間、又はさらに詳細には1日あたり約25mg及び約80mgの間、又は1日あたり約25mg及び約50mgの間であり得る。維持用量は、毎日投与でき、それぞれを単回用量として、又は分割された用量として投与できる。

【0128】

ある実施態様において、本明細書に提供されるカスパーゼ阻害剤の用量は、対象の血中又は血清中で活性成分の定常状態濃度を達成するよう投与できる。定常状態濃度は、当業者に利用可能な技術に従った測定により決定でき、又は身長、体重、及び年齢等の、対象の身体的特徴に基づくこともできる。ある実施態様において、約300～約4000ng/mL、約400～約1600ng/mL、又は約600～約1200ng/mLの対象の血中又は血清中定常状態濃度を達成するために十分な量の明細書に提供される化合物が、投与される。負荷用量は、1～5日間、約1200～約8000ng/mL又は約2000～約4000ng/mLの定常状態血中又は血清中濃度を達成するよう投与できる。維持用量は、約300～約4000ng/mL、約400～約1600ng/mL、又は約600～約1200ng/mLの対象の血中又は血清中定常状態濃度を達成するよう投与できる。

10

【0129】

ある実施態様において、同一の化合物の投与を繰り返してもよく、かつ、各投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、又は6ヶ月の間隔をあけてもよい。別の実施態様において、同一の予防又は治療剤の投与を繰り返してもよく、投与は、少なくとも少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、又は6ヶ月の間隔をあけてもよい。

20

【0130】

ある態様において、投与に適した形態の化合物又はその医薬として許容し得る誘導体を含む単位投薬量が本明細書に提供される。そのような形態は、上に詳細に記載した。ある実施態様において、単位投薬量は、1～1000mg、5～250mg、又は10～50mgの活性成分を含む。ある実施態様において、単位投薬量は、約1、5、10、25、50、100、125、250、500、又は1000mgの活性成分を含む。そのような単位投薬量は、当業者によく知られた技術に従い製造できる。

【0131】

(製造品)

化合物又は医薬として許容し得る誘導体は、包装材料、肝疾患に伴う1以上の症状の治療、予防、又は改善に使用される本明細書に提供される化合物又はその医薬として許容し得る誘導体、及び該化合物又はその医薬として許容し得る誘導体が、1以上の肝疾患の症状の治療、予防、又は改善に使用されることを示すラベルを含む製造品としてパッケージ化することができる。

30

【0132】

本明細書に提供される製造品は、包装材料を含む。医薬製品をパッケージ化するために使用する包装材料は、当業者に周知である。例えば、米国特許第5,323,907号、第5,052,558号、及び第5,033,252号を参照されたい。医薬包装材料の例としては、プリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、瓶、及び選択された製剤並びに意図する投与様式及び治療に適した任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される化合物及び組成物の多様な製剤が想定される。

40

【0133】

(キット)

更に、肝疾患の治療の方法における使用のためのキットが提供される。キットは、カスパーゼ阻害剤又はその組成物、及び医療提供者へ、肝疾患を治療又は予防するための使用方法に関する情報を提供する説明書を含み得る。説明書は、印刷された形態、CDもしくはDVD等の電子メディアの形態、又はそのような説明書が得られるであろうウェブサイトアドレスの形態で提供されてもよい。もしくはその組成物、又はカスパーゼ阻害剤もしくはその組成物の単位用量は、対象に投与された場合に、治療的に又は予防的に有効な血漿レ

50

ベルの化合物又は組成物が、対象において、少なくとも1日間維持可能であるような投薬量を含み得る。いくつかの実施態様において、化合物又は組成物は、滅菌水性医薬組成物又は乾燥粉末(例えば、凍結乾燥された)組成物として含まれ得る。

【0134】

(5.6. 化合物の活性の評価)

化合物の生物活性は、当業者に公知の方法により実証可能である。例えば、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、Abralde, J.らの文献「門脈圧亢進症の動物モデル (Animal models of portal hypertension)」(World J. Gastroenterology 2006;41:6577-6584.)、Geerts, A.らの文献「マウスにおける門脈圧亢進症の研究モデル3種の比較:肉眼的、組織学的、及び門脈圧評価 (Comparison of three research models of portal hypertension in mice: macroscopic, histological and portal pressure evaluation)」(Int. J. Exp. Path. 2008;89:251-263.)、及びGuerra, R.らの文献「ラットにおける新規慢性肝硬変TAA-誘発モデル (A novel chronic cirrhosis TAA-induced model in rats)」(Braz. J. Vet. Pathol. 2010;3:9-16)に記載されている。

10

【0135】

循環及び組織における複数の評価基準を、評価に用いることができる。これらのうちの1つは、血中の肝酵素ALTのレベルの測定である。高いALTレベルは、多様な肝疾患を患っている患者の血液中に通常観察される。ALTの測定は、患者における肝疾患の程度に関しての非常に一般的かつ関連性のある臨床検査である。第2の基準としては、肝疾患の程度
の肉眼での及び組織学的な評価が含まれる。組織学的検査は、進行肝疾患患者において疾
患の程度を決定するためによく用いられる。肝疾患の程度は、訓練された観察者によって
調製され顕微鏡で評価される肝臓試料を検討することによって等級分けできる。ある実施
態様において、肝臓の損傷は、死亡を引き起こすのに十分に重篤であり得る。ある実施態
様において、本明細書に記載される化合物は、これらのパラメーターにより決定されるよ
うな誘発性の肝臓の損傷から保護する。

20

【0136】

(5.7. 組合せ療法)

ある実施態様において、本明細書に提供されるカスパーゼ阻害剤は、門脈圧亢進症及び/又は肝硬変を治療することが知られている1以上の薬剤と組み合わせて投与される。ある実施態様において、門脈圧亢進症及び/又は肝硬変を治療するのに使用されてきた投薬量
又は現在使用されている投薬量よりも低い投薬量が、本明細書に提供される組合せ療法。
臨床的使用が承認されたこれらの薬剤については、推奨される投薬量は、例えば、引用
によりその全体が本明細書中に組み込まれている、Hardmanら編集の文献「グッドマン及び
ギルマンの治療学の基礎の薬理学的な基礎、第9版 (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9th Ed.)」(1996, Mc-Graw-Hill, New York);及び「医師用卓上参考書、第57版 (Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed.)」(2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ)に記載されている。与えられる投薬量は、薬物の吸収速度、不活性化速度、及び排泄速度、並びに当業者に公知の他の因子次第で決まるものである。投薬量の値も、軽減されるべき疾病の重症度と共に変化することに留意すべきである。任意の特定の対象に対する、具体的な投薬計画及びスケジュール
は、個々の必要性及び組成物を投与する者又は組成物の投与を監督する者の専門的な判断
に従い、経時的に調整されるべきものであることがさらに理解されるべきである。

30

40

【0137】

種々の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、5分未満の間隔をあけて、30分未満の間隔をあけて、1時間の間隔をあけて、約1時間の間隔をあけて、約1～約2時間の間隔をあけて、約2時間～約3時間の間隔をあけて、約3時間～約4時間の間隔をあけて、約4時間～約5時間の間隔をあけて、約5時間～約6時間の間隔をあけて、約6時間～約7時間の間隔をあけて、約7時間～約8時間の間隔をあけて、約8時間～約9時間の間隔をあけて、約9時間～約10時間の間隔をあけて、約10時間～約11時間の間隔をあけて、約11時間～約12時間の間隔をあけて、約12時間～18時間の間隔をあけて、18時間～24時間の間隔をあけ

50

て、24時間～36時間の間隔をあけて、36時間～48時間の間隔をあけて、48時間～52時間の間隔をあけて、52時間～60時間の間隔をあけて、60時間～72時間の間隔をあけて、72時間～84時間の間隔をあけて、84時間～96時間の間隔をあけて、又は96時間～120時間の間隔をあけて投与される。ある実施態様において、2以上の療法は、患者の一回の同じ来診時に実施される。

【0138】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物、及び任意に追加の薬剤は、本明細書に提供される化合物が、他の薬剤と一緒に作用し、別な方法で投与した場合よりも大きな利益を提供し得るように連続してかつある時間間隔内で、患者、例えば、ヒト等の哺乳動物に投与される。例えば、化合物は、同時に、又は異なる時点で任意の順序で順次投与できる。しかしながら、同時に投与しない場合には、所望の治療又は予防効果が提供されるよう、十分に狭い時間間隔で投与されるべきである。一実施態様において、本明細書に提供される化合物及び、任意に、追加の薬剤は、重複する時点で、それらの効果を発揮する。各化合物は、任意の適当な形態で、及び任意の適切な経路で別々に投与できる。別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、第一の化合物の投与の前、投与と同時、又は投与の後に投与される。

10

【0139】

本明細書に提供されるカスパーゼ阻害剤化合物、及び任意に1以上の追加の薬剤は、相加的に又は相乗的に作用し得る。一実施態様において、本明細書に提供されるカスパーゼ阻害剤化合物は、もう一つの薬剤と相加的に又は相乗的に作用し得る。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、任意にもう一つの薬剤と、同一の医薬組成物内で同時に投与される。別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、任意にもう一つの薬剤と、別々の医薬組成物内で同時に投与される。さらに別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、第三の薬剤の投与の前又は後に、もう一つの薬剤と共に投与される。また、同一又は異なる投与経路、例えば、経口及び非経口による本明細書に提供される化合物の投与も想定される。

20

【0140】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法に従いカスパーゼ阻害剤と組み合わせ投与される追加の薬剤としては、当業者により理解されるように、門脈圧亢進症の患者の治療において現在使用されている製品：プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、及びそれらの類縁体又は誘導体を挙げることができる。

30

【0141】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法に従いカスパーゼ阻害剤と組み合わせ投与される追加の薬剤としては、当業者により理解されるように、現在門脈圧亢進症及び/又は肝硬変の治療のために前臨床開発中又は臨床的開発中の任意の化合物：Gileadによるシムツズマブ(GS-6624)、Bayer及びOnyxによるソラフェニブ、Novartisによるセラキシニン(RLX030)、チモロール、NCX-1000、テルリプレシン、NGM282、LUM001、及びそれらの類縁体又は誘導体を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0142】

本明細書に提供される化合物は、当業者により理解されるように、感染症の治療のために投与される抗生物質、抗ウイルス性化合物、抗真菌剤、又は他の医薬品：リファキシミン、ネオマイシン、セフォタキシミン(cefotaximine)、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、ラクツロース、及びそれらの類縁体又は誘導体と組み合わせ投与することも可能である。

40

【0143】

前述の詳細な説明及び付随する例は単に例示的なものであり、主題の範囲に対する限定として取られるべきではないことが理解される。開示された実施態様に対する様々な変更及び修正は、当業者にとって明らかであろう。本明細書の化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤、及び/又は使用法に関連するものを含むが、それらに限定されるわけではないそのような変更及び修正は、その精神及び範囲から逸脱することなく実施し得る

50

。本明細書で参照した米国特許及び刊行物は引用により組み込まれている。

【実施例】

【0144】

(6.実施例)
(実施例1)

エムリカサンは、Linton S.らの文献 J. Med Chem. 2005;48:6779に記載されているように製造した。

【0145】

(パートA:2-[N-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)]-2-オキソ酢酸メチル)

2-tert-ブチルアニリン(57mL、54.5g、366mmol)、トリエチルアミン(56mL、402mmol)、及び塩化メチレン(370mL)の溶液を、0 に冷却(氷浴)し、窒素下撹拌した。滴下漏斗に、2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル(50g、408mmol)を入れ、その後、撹拌した溶液に、20分かけて滴加したところ、かなりの発熱が起こった。滴加終了後、得られた懸濁液を、1時間撹拌した。その後、懸濁液を、真空下濃縮し、酢酸エチルに入れ、水で分配した。水層を、酢酸エチルで2回洗浄し、合わせた有機層をその後、5%硫酸水素カリウム水、続いて、飽和塩化ナトリウムで抽出し、その後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その後、得られたオイルを、1晩乾燥し、3:1のヘキサン(異性体混合物)/トルエンから再結晶(2回)し、表題化合物を、白色の結晶性固体(60.43g、70%)として得た。

10

【0146】

(パートB:N-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)オキサミン酸)

2-[N-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)]-2-オキソ酢酸メチル(59.8g、254mmol)の1,4-ジオキササン(600mL)溶液に、1Nの水酸化リチウム(300mL、300mmol)を、ゆっくり加えた。その溶液を、1時間撹拌した。その後、溶液を、濃HCl(12M、25.0mL、300mmol)を滴下することにより酸性化し、得られた溶液を、酢酸エチルで抽出(3回)し、その後合わせた有機抽出液を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下濃縮し、酢酸エチル/ヘキサン(異性体混合物)から再結晶して、表題化合物(32.55g、58%)を得た。

20

【0147】

(パートC:[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アスパラギン酸、[ベータ]-tert-ブチルエステル)

室温、窒素下の、アスパラギン酸b-tert-ブチルエステル(3.784g、20mmol)のジメチルホルムアミド(150mL)懸濁液に、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセタミド(10.6mL、40mmol)を加えた。室温で30分間撹拌後、得られたクリアーな溶液を、(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニンN-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(6.406g、20mmol)で処理した。室温で18時間撹拌後、混合物を、水(20mL)で処理し、15分間撹拌し、その後、酢酸エチル及び水間に分配した。有機相を、水、5%硫酸水素カリウム、及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾固するまでエバポレートした。その後、残渣を、エチルエーテルに入れ、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。抽出した水層を、濃HClで酸性化し(pH2.0)、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水ナトリウムで乾燥した。パートD:(3S,4RS)-3-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アミノ-5-プロモ-4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル

30

40

【0148】

(パートD:(3S,4RS)-3-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アミノ-5-プロモ-4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル)

窒素下、-10 (NaCl/氷浴)の[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アスパラギン酸、ベータ-tert-ブチルエステル(5.0g、12.7mmol)及びN-メチルモルホリン(2.05g、2.23mL、20.3mmol)のテトラヒドロフラン(65mL)溶液を、クロロギ酸イソブチル(2.6g、2.47mmol、19.04mmol)で滴下処理した。-10 で20分撹拌後、混合物を濾過し(焼結ガラス)、予め冷却した受器(氷浴)に受け、濾過ケーキを、更にテトラヒドロフラン(約48mL)で洗浄した。合わせた濾液を、窒素下、0 (氷浴)で、過剰のジアゾメタン/エチルエーテル溶液(4.67g、31.73mmol)の1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン、34mLの40%KOH/85mLのエチル

50

エーテルから調製)で処理した。0 で15分及び室温で30分攪拌後、反応混合物を、再度、0 に冷却し、48% HBr 酢酸(34mL、204mmol)/酢酸(34mL)で処理した。0 で15分間及び室温で30分間攪拌後、混合物を、酢酸エチル及び水間に分配した。有機相を、水、飽和炭酸水素ナトリウム、及び飽和塩化ナトリウムで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾固するまでエバポレートし、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)を用い溶出させることにより精製し、表題化合物を、白色の泡(3.12g、52%)として得た。

【0149】

(パートE:(3S,4RS)-3-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル)

室温、窒素下の、(3S)-3-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アミノ-5-プロモ-4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル(0.167g、0.355mmol)及び2,3,5,6-テトラフルオロフェノール(0.071g、0.426mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、フッ化カリウム(0.082g、1.42mmol)を加えた。室温で4時間攪拌後、混合物を、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾固するまでエバポレートした。粗体(0.144g)を、精製することなく次工程に用いた。

【0150】

(パートF:(3S,4RS)-3-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシペンタン酸tert-ブチルエステル)

0、窒素下の、粗(3S)-3-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル(0.144g、0.26mmol)の1:1メタノール/テトラヒドロフラン(4mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.040g、1.04mmol)を加えた。0 で1時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル-半飽和塩化アンモニウム溶液(50%飽和塩化アンモニウム/50%水)間に分配した。有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾固するまでエバポレートした。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで、1:2の酢酸エチル-ヘキサン(異性体混合物)で溶出することにより精製し、表題化合物(0.142g、78%)を、白色の泡として得た。

【0151】

(パートG:(3S,4RS)-3-(アラニニル)アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシペンタン酸tert-ブチルエステル)

(3S,4RS)-3-[(N-ベンジルオキシカルボニル)バリニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシペンタン酸tert-ブチルエステル(0.112g、0.201mmol)のメタノール(10mL)溶液に、10%Pd-C(0.017g)を加え、得られた混合物を、水素雰囲気下(1気圧、風船)、2時間攪拌した。混合物を、セライト濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。合わせた濾液を、乾固するまでエバポレートし、表題化合物の粗体を、無色の粘稠なオイル(0.066g、70%)として得て、精製することなく次工程に用いた。

【0152】

(パートH:(3S,4RS)-3-[N-(N'-(2-tert-ブチルフェニル)オキサミル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシペンタン酸tert-ブチルエステル)

窒素下、0 のN-(2-tert-ブチルフェニル)オキサミン酸(0.041g、0.19mmol)の塩化メチレン(6.0mL)溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.030g、0.261mmol)を加え、その後、1-エチル-3-(3',3'-ジメチル-1'-アミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDCI)(0.050g、0.26mmol)を加えた。0 で、10分間攪拌後、混合物を、(3S,4RS)-3-(アラニニル)アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシペンタン酸tert-ブチルエステル(0.079g、0.19mmol)及びN-メチルモルホリン(NMM)(22mL、0.20mmol)で処理した。室温で、16時間攪拌後、混合物を、酢酸エチル及び水間に分配した。有機相を、水、5%硫酸水素カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し

10

20

30

40

50

、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートして、表題化合物の粗体(0.090g、77%)を、粘稠なオイルとして得た。

【0153】

(パートI:(3S)-3-[N-(N'-(2-tert-ブチルフェニル)オキサミル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル)

窒素下、室温の(3S,4RS)-3-[N-(N'-(2-tert-ブチルフェニル)オキサミル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシペンタン酸tert-ブチルエステル(0.092g、およそ0.15mmol)の塩化メチレン(6.5mL)溶液に、ヨードベンゼンジアセタート(0.188g、0.58mmol)を加え、その後、触媒量の2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカル(TEMPO、0.0046g、0.03mmol)を加えた。室温で、16時間
10
攪拌後、混合物を、酢酸エチル及び水間に分配した。有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾固するまでエバポレートした。残渣(0.096g)を、シリカゲル上で分取層クロマトグラフィーにより、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)を用い溶出することにより精製して、表題化合物(0.071g、77%)を、無色のガラス質として得た。

【0154】

(パートJ:(3S)-3-[N-(N'-(2-tert-ブチルフェニル)オキサミル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-オキソペンタン酸)

室温、窒素下の、(3S)-3-[N-(N'-(2-tert-ブチルフェニル)オキサミル)アラニニル]アミノ-5-(2',3',5',6'-テトラフルオロフェノキシ)-4-オキソペンタン酸、tert-ブチルエ
20
ステル(0.071g、0.11mmol)、及びアニソール(0.05mL)の塩化メチレン(2.5mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.5mL)を加えた。得られたクリアーな溶液を、室温で、1時間攪拌し、乾固するまでエバポレートし、トルエン-塩化メチレン(1:1)を追加してエバポレートした。残渣(0.061g)を、シリカゲル上で、分取層クロマトグラフィーにより、メタノール-塩化メチレン(1:9)により溶出することで精製し、表題化合物(0.044g、69%)を、無色のガラス質として得た。

【0155】

上述の実施態様は、単に例示的なものとして意図されており、当業者であれば、具体的な化合物、材料、及び手法の均等物を多数認識するか、該等価物を、単なる通常の実験を用いて、確認できるであろう。そのような均等物は全て、特許請求される主題の範囲内
30
であると考えられ、添付の特許請求の範囲により包含される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2015/030101
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/00 A61K31/198 A61K31/341 A61K31/4412 A61P1/16 A61P35/00		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	M. L. SHIFFMAN ET AL: "Clinical trial: efficacy and safety of oral PF-03491390, a pancaspase inhibitor - a randomized placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C", ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS., vol. 31, no. 9, 16 February 2010 (2010-02-16), pages 969-978, XP055205324, GB ISSN: 0269-2813, DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04264.x abstract page 977, column 1, paragraph 3 ----- -/--	1,3, 36-41, 49-53,75
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 31 July 2015		Date of mailing of the international search report 20/10/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bonzano, Camilla

4

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/030101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EKERT P G ET AL: "CASPAE INHIBITORS", CELL DEATH AND DIFFERENTIATION, vol. 6, no. 11, 1 November 1999 (1999-11-01), pages 1081-1086, XP008011543, NATURE PUBLISHING GROUP, GB ISSN: 1350-9047, DOI: 10.1038/SJ.CDD.4400594 page 1083, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 6 page 1084, column 1, paragraph 2 page 1084, column 2, paragraph 2 -----</p>	<p>1,3, 36-41, 49-53,75</p>
X	<p>ANSTEE Q M ET AL: "Impact of pan-caspase inhibition in animal models of established steatohepatitis", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 53, no. 3, 1 September 2010 (2010-09-01), pages 542-550, XP027558414, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL ISSN: 0168-8278 [retrieved on 2010-05-26] abstract -----</p>	<p>1,3,5,7, 9,36-42, 44, 49-54, 56,58,75</p>
X	<p>MACKENZIE S H ET AL: "The potential for caspases in drug discovery", CURRENT OPINION IN DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT 2010 THOMSON SCIENTIFIC LTD. GBR, vol. 13, no. 5, September 2010 (2010-09), pages 1-9, XP008177125, ISSN: 1367-6733 page 1, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 -----</p>	<p>1,3, 36-42, 46,47, 49-54, 56,59, 60,75</p>
X	<p>LI LIYING; TAO JIANGCHUAN; DAVAILLE JULIEN; FERAL CHLOE; MALLAT ARIANE; RIEUSSET JENNIFER; VIDAL HUBERT; LOTESZTAJN SOPHIE: "15-Deoxy-δ12,14-prostaglandin J2 Induces Apoptosis of Human Hepatic Myofibroblasts", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 276, no. 41, 12 October 2001 (2001-10-12), pages 38152-38158, XP055205335, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M101980200 abstract page 38157, column 1, paragraph 2 ----- -/--</p>	<p>1,3, 36-41, 49-53,75</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/030101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>RAFAL P. WITEK ET AL: "Pan-caspase inhibitor VX-166 reduces fibrosis in an animal model of nonalcoholic steatohepatitis", HEPATOLOGY, vol. 50, no. 5, 13 November 2009 (2009-11-13), pages 1421-1430, XP055205346, USA ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.23167 page 1421, column 2, paragraph 1 - paragraph 2</p>	<p>1,3,5,7, 9,36-42, 44, 49-54, 56,58,75</p>
X	<p>----- GHAVAMI S ET AL: "Apoptosis in liver diseases - Detection and therapeutic applications", MEDICAL SCIENCE MONITOR, vol. 11, no. 11, November 2005 (2005-11), pages RA337-RA345, XP008177117, US ISSN: 1234-1010 page RA341, column 2, paragraph 2 - page RA342, column 1, paragraph 2</p>	<p>1,3, 36-41, 49-53,75</p>
T	<p>----- ANNALISA BERZIGOTTI ET AL: "NCX-1000, a Nitric Oxide-Releasing Derivative of UDCA, Does Not Decrease Portal Pressure in Patients With Cirrhosis: Results of a Randomized, Double-Blind, Dose-Escalating Study", THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, vol. 105, no. 5, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 1094-1101, XP055205542, ISSN: 0002-9270, DOI: 10.1038/ajg.2009.661 page 1100, column 1, paragraph 5 - column 2, paragraph 3</p>	<p>2,4,13, 14,21,22</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/030101**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

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

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
14, 21-25, 36-64(completely); 1-13, 16-20, 28-35, 65-84(partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2015/030101

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 14, 21-25, 36-64(completely); 1-13, 16-20, 28-35, 65-84(partially)

Caspase inhibitors for the treatment of complications of a chronic liver disease, namely portal hypertension, esophageal varices, ascites, variceal hemorrhage, and compositions and kits thereof.

2. claims: 15(completely); 1-13, 16-20, 65-81, 83, 84(partially)

Caspase inhibitors for the treatment of complications of a chronic liver disease, namely cirrhosis.

3. claims: 1, 3, 5-13, 16-20, 65-82(all partially)

Caspase inhibitors for the treatment of complications of a chronic liver disease, namely hepatic encephalopathy.

4. claims: 1, 3, 5-13, 16-20, 65-82(all partially)

Caspase inhibitors for the treatment of complications of a chronic liver disease, namely hepatocellular carcinoma.

5. claims: 26, 27(completely); 28-35, 65-74(partially)

Caspase inhibitors for inhibiting a signaling cascade of TNFalpha or of alpha-Fas in a subject.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)	A 6 1 K 31/4412	

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

F ターム (参考) 4C084 AA01 AA02 AA20 BA14 BA23 BA44 MA02 MA52 MA55 MA59
 NA05 NA14 ZA751 ZA752 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202
 4C085 AA14 CC23 DD62 DD63 EE01 GG01
 4C086 AA01 AA02 BA03 BC12 BC17 BC85 MA01 MA02 MA04 MA52
 MA55 MA59 NA05 NA14 ZA75 ZB26 ZC20
 4C206 AA01 AA02 FA18 FA19 MA01 MA02 MA04 MA72 MA75 MA79
 NA05 NA14 ZA75 ZB26 ZC20