

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2022-516662  
(P2022-516662A)  
(43)公表日 令和4年3月1日(2022.3.1)

## (51)国際特許分類

A 6 1 K	31/405 (2006.01)	F I	A 6 1 K	31/405
A 6 1 P	1/04 (2006.01)		A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/00 (2006.01)		A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)		A 6 1 P	29/00

テーマコード(参考)  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全48頁)

(21)出願番号	特願2021-539637(P2021-539637)
(86)(22)出願日	令和2年1月8日(2020.1.8)
(85)翻訳文提出日	令和3年8月19日(2021.8.19)
(86)国際出願番号	PCT/US2020/012783
(87)国際公開番号	WO2020/146529
(87)国際公開日	令和2年7月16日(2020.7.16)
(31)優先権主張番号	62/789,937
(32)優先日	平成31年1月8日(2019.1.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関	
	米国(US)
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く

(71)出願人	500478097 アリーナ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 21, サンディエゴ, ナンシー リツジ ドライブ 6154
(74)代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74)代理人	100103610 弁理士 吉田 和彦
(74)代理人	100109070 弁理士 須田 洋之
(74)代理人	100119013 弁理士 山崎 一夫
(74)代理人	100123777

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 S 1 P 1 受容体に関連する状態を治療する方法

## (57)【要約】

(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トルフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イリ)酢酸(化合物1)またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物による治療のための個体を選択するための方法が提供される。

【選択図】図3A

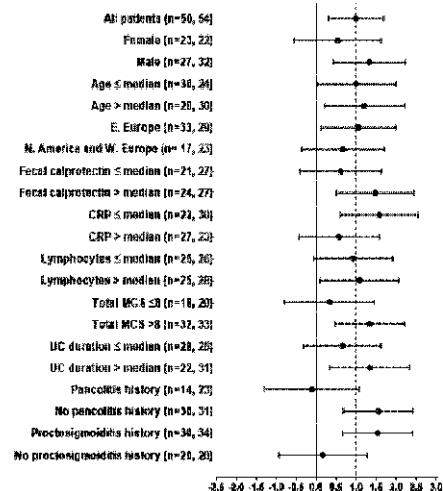


FIG. 3A

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

治療有効量のインテグリン受容体アンタゴニストにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、

標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。 10

## 【請求項 2】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

インテグリン受容体アンタゴニストにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、

標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。 20

## 【請求項 3】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがあるかどうかを判定するステップと、

前記個体が前記インテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがない場合、標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するか、または

前記個体が前記インテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがある場合、前記標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与しないステップと、を含む、方法。 30

## 【請求項 4】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

全大腸炎を有しない個体を選択するステップと、

標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。 40

## 【請求項 5】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

全大腸炎の病歴を有しない個体を選択するステップと、

標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約 50

0.5～約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

【請求項6】

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

個体が全大腸炎の病歴を有するかどうかを判定するステップと、

前記個体が全大腸炎の病歴を有しない場合、標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5～約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するか、または

10

前記個体が全大腸炎の病歴を有する場合、前記標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5～約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与しないステップと、を含む、方法。

【請求項7】

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

治療有効量のインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがある個体を選択するステップと、

20

標準用量を超える(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

【請求項8】

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがあるかどうかを判定するステップと、

30

前記個体が前記インテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがない場合、標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5～約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するか、または

前記個体が前記インテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがある場合、前記標準用量を超える(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

【請求項9】

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

40

全大腸炎を有するか、または全大腸炎の病歴を有する個体を選択するステップと、

標準用量を超える(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

【請求項10】

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

50

個体が全大腸炎を有するか、または全大腸炎の病歴を有するかどうかを判定するステップと、

前記個体が全大腸炎の病歴を有しない場合、標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するか、または

前記個体が全大腸炎の病歴を有する場合、前記標準用量を超える（R）-2-（7-（4-シクロペンチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）-1，2，3，4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル）酢酸（化合物1）またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

【請求項 11】

(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物により個体を治療する方法であつて、

潰瘍性直腸炎、直腸S状結腸炎、または左側大腸炎を有する個体を選択するステップと、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

【請求項 1 2】

( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペニチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物により個体を治療する方法であつて、

マイクロリットルあたり少なくとも約500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する個体を選択するステップと、

標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

【請求項 13】

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1（S1P1）受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

個体が、マイクロリットルあたり少なくとも約500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有するかどうか判定するステップと、

前記個体が、マイクロリットルあたり少なくとも約 500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する場合、標準用量の (R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するか、または

前記個体が、マイクロリットルあたり少なくとも約500、550、600、625、6

50、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有しない場合、前記標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与しないステップを含む、方法。

**【請求項14】**

(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物により個体を治療する方法であって、

2つ以下の生物学的薬剤に曝露された個体を選択するステップと、標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するステップと、を含む、方法。

**【請求項15】**

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法であって、

個体が、(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物による治療の前に、いくつの生物学的薬剤に曝露されたかを判定するステップと、

前記個体が、2つ以下の生物学的薬剤に曝露された場合、標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与するか、または

前記個体が、2つを超える生物学的薬剤に曝露された場合、前記標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロ-ペニタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、前記個体に投与しないステップと、を含む、方法。

**【請求項16】**

全大腸炎の病歴を有する前記個体が、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年または約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年を超える間にわたって全大腸炎を有していた、請求項1~15のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項17】**

全大腸炎の病歴を有する前記個体が、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年または約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年を超える間にわたって全大腸炎を有したことがある、請求項1~16のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項18】**

全大腸炎の病歴を有する前記個体が、約8年または約8年を超える間にわたって全大腸炎を有していた、請求項1~17のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項19】**

全大腸炎の病歴を有する前記個体が、約8年または約8年を超える間にわたって全大腸炎を有したことがある、請求項1~18のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項20】**

前記インテグリン受容体アゴニストが、ベドリズマブである、請求項1~19のいずれか

10

20

30

40

50

一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

治療有効量のベドリズマブが、少なくとも 300 mg である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

治療することが、臨床応答を誘導および／もしくは維持すること、粘膜の内視鏡的外観を改善すること、ならびに／または臨床的寛解を誘導および／もしくは維持することを含む、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記標準用量が、滴定なしで投与される、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 S 1 P 1 受容体関連障害が、炎症性腸疾患である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記炎症性腸疾患が、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記炎症性腸疾患が、クローン病である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記炎症性腸疾患が、潰瘍性直腸炎、直腸 S 状結腸炎、および左側大腸炎のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記投与することの前に、前記個体が、少なくとも 6 の 3 コンポーネントメイヨークリニックスコアを有する、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記投与することが、前記個体の 3 コンポーネントメイヨークリニックスコアの改善をもたらす、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記投与することが、前記個体の 2 コンポーネントメイヨークリニックスコアの改善をもたらす、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記投与することが、前記個体の合計メイヨークリニックスコアの改善をもたらす、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記投与することが、前記個体の前記粘膜の前記内視鏡的外観の改善をもたらす、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記投与することが、前記個体における臨床的寛解を誘導することをもたらす、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記投与することが、前記個体における臨床的寛解を維持することをもたらす、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記投与することが、前記個体における臨床的寛解を誘導および維持することをもたらす、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記投与することが、前記個体における臨床応答を誘導することをもたらす、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 3 8】**

前記投与することが、前記個体における臨床応答を維持することをもたらす、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

前記投与することが、前記個体における臨床応答を誘導および維持することをもたらす、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

前記標準用量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を前記個体に投与しないことが、前記標準用量を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を前記個体に投与することである、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。  
10

**【請求項 4 1】**

前記標準用量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を前記個体に投与しないことが、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を前記個体に投与しないことである、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。  
20

**【請求項 4 2】**

前記標準用量が、化合物 1 の 1 mg に相当する量である、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

前記標準用量が、化合物 1 の 2 mg に相当する量である、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 4】**

前記標準用量が、化合物 1 の 3 mg に相当する量である、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。  
30

**【請求項 4 5】**

前記標準用量の化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が、1 日 1 回前記個体に投与される、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

前記化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が、経口投与される、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

前記化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が、経口投与に好適なカプセルまたは錠剤として製剤化される、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。  
40

**【請求項 4 8】**

前記化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が、化合物 1、

化合物 1 のカルシウム塩、および

化合物 1 の L - アルギニン塩から選択される、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 9】**

前記化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が、化合物  
50

1のL-アルギニン塩である、請求項1～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記化合物1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が、化合物1のL-アルギニン塩の無水非溶媒和結晶形態である、請求項1～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

前記化合物1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物が、化合物1の無水非溶媒和結晶形態である、請求項1～50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記個体が、マイクロリットルあたり少なくとも約800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項53】

前記個体が、1つ以下の生物学的薬剤に曝露されている、請求項1～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

前記個体が、潰瘍性大腸炎の治療のために承認されたヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤に曝露されている、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記生物学的薬剤が、ゴリムマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブ、およびエトロリズマブから選択される、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1（S1P<sub>1</sub>またはSIP<sub>1</sub>）受容体関連障害の治療に有用な方法が提供される。

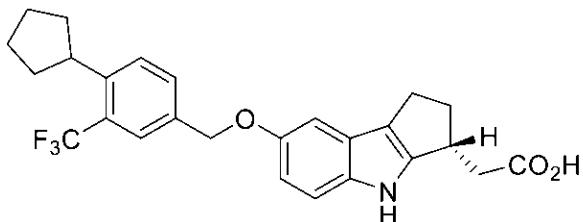
【0002】

スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体1～5は、7回膜貫通ドメインを有するGタンパク質共役受容体のファミリーを構成する。S1P<sub>1</sub>～S1P<sub>5</sub>と呼ばれるこれらの受容体（以前はそれぞれ、内皮分化遺伝子（EDG）受容体-1、-5、-3、-6、および-8と呼ばれていた、Chun et al., Pharmacological Reviews, 54: 265-269, 2002）は、スフィンゴシンのスフィンゴシンキナーゼ触媒リン酸化によって生成されるスフィンゴシン-1-リン酸による結合を介して活性化される。S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>4</sub>、およびS1P<sub>5</sub>受容体は、G<sub>i</sub>を活性化するが、G<sub>q</sub>を活性化せず、S1P<sub>2</sub>およびS1P<sub>3</sub>受容体は、G<sub>i</sub>およびG<sub>q</sub>の両方を活性化する。S1P<sub>1</sub>受容体ではなく、S1P<sub>3</sub>受容体が、アゴニストに反応して、細胞内カルシウムを増加させる。 30

【0003】

S1P<sub>1</sub>受容体関連障害の治療に有用なS1P<sub>1</sub>アゴニストの増加する需要の観点から、化合物（R）-2-（7-（4-シクロペンチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）-1，2，3，4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル）酢酸（化合物1、APD334）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物が、 40

## 【化1】



## 【0004】

10

重要な新しい化合物として浮上しており、全体が参考によって本明細書に組み込まれる PCT 特許出願第 PCT / U S 2 0 0 9 / 0 0 4 2 6 5 号を参照されたい。化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物は、スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療のために意図された治験薬候補である。

## 【0005】

多くの S1P1 アゴニストは、副作用、特に心血管関連有害事象を引き起こし、医師が維持用量までゆっくりと患者に滴定することを必要とする。この滴定期間は、数週間またはさらに 1か月かかり得る。滴定レジメンの複雑さおよび長さによって、維持用量に達する前に患者が治療を通常より早く中止するか、または医師が他の療法オプションを好む場合があり得る。

20

## 【0006】

適切な患者集団において、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物による効果的な治療の必要性が存在する。本開示は、この必要性を満たし、関連する利点も提供する。

## 【0007】

この出願全体を通したいかなる参考文献の引用も、そのような参考が本出願の先行技術であることを認めるものと解釈されるべきではない。

## 【発明の概要】

## 【0008】

化合物 1 を用いた臨床研究の結果、およびベドリズマブの以前の使用または全大腸炎の病歴を有する個体では改善が見られないという発見が本明細書に記載される。全大腸炎 (universal colitis)、全大腸炎 (total colitis)、または全潰瘍性大腸炎とも称される) は、大腸全体に広がる潰瘍性大腸炎の形態である。

30

## 【0009】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法が本明細書に提供され、治療有効量のインテグリン受容体アンタゴニストにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、標準用量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。

40

## 【0010】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、インテグリン受容体アンタゴニストにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、標準用量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。

50

## 【 0 0 1 1 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがあるかどうかを判定するステップと、個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがない場合、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するか、または個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがある場合、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与しないステップとを含む。

10

## 【 0 0 1 2 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、全大腸炎を有しない個体を選択するステップと、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。

20

## 【 0 0 1 3 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、全大腸炎の病歴を有しない個体を選択するステップと、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。

30

## 【 0 0 1 4 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、個体が全大腸炎の病歴を有するかどうかを判定するステップと、個体が全大腸炎の病歴を有しない場合、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するか、または個体が全大腸炎の病歴を有する場合、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与しないステップとを含む。

40

## 【 0 0 1 5 】

( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物により個体を治療する方法もまた本明細書に提供され、潰瘍性直腸炎、直腸 S 状結腸炎、または左側大腸炎を有する個体を選択するステップと、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するステッ

50

プとを含む。

**【0016】**

本明細書に開示される本発明のこれらおよび他の態様は、特許開示が進むにつれてより詳細に記載されるであろう。

**【図面の簡単な説明】**

**【0017】**

【図1】実施例2に記載される試験における、エトラシモド（化合物1のL-アルギニン塩）、オザニモド、XELJANZ（登録商標）（トファシチニブクエン酸塩）、ENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）、SIMPONI（登録商標）（ゴリムマブ）、およびHUMIRA（登録商標）（アダリムマブ）について、メイヨースコアが0または1である患者の割合として定義される、内視鏡的改善を示した患者の割合の比較を示す。  
10

【図2】実施例2に記載される試験における、エトラシモド（化合物1のL-アルギニン塩）、オザニモド、XELJANZ（登録商標）（トファシチニブクエン酸塩）、ENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）、SIMPONI（登録商標）（ゴリムマブ）、およびHUMIRA（登録商標）（アダリムマブ）について、合計メイヨースコアが<2ポイントであり、かつ>1のサブスコアがない患者の割合として定義される臨床的寛解にある患者の割合の比較を示す。

【図3A - 3D】実施例2に記載される試験における、エトラシモド2mg群の12週目のプラセボ調整変化（90%信頼区間）のサブグループ分析を示す。修正されたMCS（3Aおよび3C）の改善と、臨床的寛解を達成している患者の割合（3Bおよび3D）が、ベースラインの疾患特性（3Aおよび3B）および以前または同時の治療（3Cおよび3D）について示される。0.0未満の値はプラセボを支持し、0.0を超える値はエトラシモドを支持する（図3Aおよび3C）。0未満の値はプラセボを支持し、0を超える値はエトラシモドを支持する（図3Bおよび3D）。試料サイズn = エトラシモド2mg群、プラセボ群。CRP = C反応性タンパク質；CS = コルチコステロイド；IS = 免疫抑制剤；MCS = メイヨークリニックスコア；TNF = 腫瘍壞死因子アルファ；UC = 潰瘍性大腸炎。  
20

**【発明を実施するための形態】**

**【0018】**

本明細書で使用される場合、以下の単語および句は、それらが使用される文脈が特に示す限りを除いて、一般に、以下に記載される意味を有することを意図している。  
30

**【0019】**

化合物1：本明細書で使用される場合、「化合物1」は、その結晶形を含む（R）-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペント[b]インドール-3-イル)酢酸を意味する。非限定的な例として、化合物1は、WO2010/011316（その全体が参照によって本明細書に組み込まれる）に記載されるように、無水非溶媒和結晶形態として存在し得る。別の非限定的な例として、化合物1のL-アルギニン塩は、WO2010/011316およびWO2011/094008（これらの各々は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる）に記載されるように、無水非溶媒和結晶形態として存在し得る。別の非限定的な例として、化合物1のカルシウム塩は、WO2010/011316（その全体が本明細書に参照によって組み込まれる）に記載されるように、結晶形態として存在し得る。  
40

**【0020】**

投与すること：本明細書で使用される場合、「投与すること」は、個体が化合物を内在化するように、化合物または他の療法、治療薬、もしくは治療を提供することを意味する。

**【0021】**

処方すること：本明細書で使用される場合、「処方すること」は、薬物または他の療法、治療薬、もしくは治療の使用を指示、許可、または推奨することを指す。いくつかの実施形態において、医療従事者は、化合物、投与レジメン、または他の治療の個体への使用を  
50

口頭で助言、推奨、または許可することができる。この場合、医療従事者は、化合物、投与レジメン、または治療についての処方箋を提供してもしなくてもよい。さらに、医療従事者は、推奨される化合物または治療を提供してもしなくてもよい。例えば、医療従事者は、個体に、化合物を提供することなく、どこで化合物を入手するかを助言することができる。いくつかの実施形態において、医療従事者は、化合物、投与レジメン、または治療についての処方箋を個体に提供することができる。例えば、医療従事者は、書面または口頭の処方箋を個体に与えることができる。処方箋は、紙に、または、例えばハンドヘルドコンピュータデバイス上の、コンピュータファイルなどの電子媒体に書き込むことができる。例えば、医療従事者は、化合物、投与レジメン、または治療についての処方箋を有する紙片または電子媒体を変換することができる。加えて、処方箋は、薬局または調剤室に（口頭で）電話するか、（書面で）ファックスするか、またはインターネットを介して電子的に提出することができる。いくつかの実施形態において、化合物の試料または治療を個体に与えることができる。本明細書で使用される場合、化合物の試料を与えることは、化合物についての暗黙の処方箋を構成する。世界中の異なる健康管理システムは、化合物または治療を処方および／または投与するための異なる方法を使用し、これらの方法は、本開示によって包含される。

#### 【 0 0 2 2 】

処方箋は、例えば、個体の名前および／または生年月日などの識別情報を含むことができる。加えて、例えば、処方箋は、医薬品名、医薬品強度、用量、投与頻度、投与経路、調剤される数または量、再投薬数、医師名、医師署名などを含むことができる。さらに、例えば、処方箋は、D E A 番号および／または状態番号を含むことができる。

#### 【 0 0 2 3 】

医療従事者は、例えば、スフィンゴシン1 - リン酸サブタイプ1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療のための化合物（薬物）を処方または投与することができる医師、看護師、診療看護師、または他の関連する医療専門家を含むことができる。加えて、医療従事者は、例えば、保険業者を含む、個体が化合物または薬物を受けることを推奨、処方、投与、または予防することができる者を含むことができる。

#### 【 0 0 2 4 】

予防する ( P R E V E N T ) 、予防すること ( P R E V E N T I N G ) 、または予防 ( P R E V E N T I O N ) : 本明細書で使用される場合、「予防する」、「予防すること」、または「予防」という用語、例えば、スフィンゴシン1 - リン酸サブタイプ1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害または特定の障害に関連する 1 つ以上の症状の発生もしくは発症の予防は、必ずしも障害の完全な予防を意味するわけではない。例えば、「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、疾患または状態の少なくとも 1 つの症状を最終的に示し得るが、まだそうしていない個体に対する予防的 ( p r o p h y l a c t i c ) または予防的 ( p r e v e n t a t i v e ) な療法の実施を意味する。そのような個体は、疾患のその後の発生と相關することが知られている危険因子に基づいて識別することができる。代替的に、予防 ( p r e v e n t i o n ) 療法は、予防的 ( p r o p h y l a c t i c ) 手段として、危険因子の事前の識別なしに実施することができる。少なくとも 1 つの症状の発症を遅らせることも、予防 ( p r e v e n t i o n ) または予防 ( p r o p h y l a x i s ) とみなすことができる。

#### 【 0 0 2 5 】

治療する ( T R E A T ) 、治療すること ( T R E A T I N G ) 、または治療 ( T R E A T M E N T ) : 本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、疾患もしくは状態の少なくとも 1 つの症状を既に示すか、または疾患もしくは状態の少なくとも 1 つの症状を以前に示した個体への療法の実施を意味する。例えば、「治療すること」は、疾患もしくは状態の症状を軽減すること、減少すること、もしくは改善すること、追加の症状を予防すること、症状を引き起こす根本的な代謝を改善すること、疾患もしくは状態を阻害すること、例えば、疾患もしくは状態の発生を防止すること、疾患もしくは状態を緩和すること、疾患もしくは状態の退行を引き起こすこと、

疾患もしくは状態によって引き起こされる状態を緩和すること、または疾患もしくは状態の症状を停止することを含むことができる。例えば、障害に関して「治療すること」という用語は、その特定の障害に関連する1つ以上の症状の重症度の低減を意味する。したがって、障害の治療は、必ずしも障害に関連する全ての症状の重症度の低減を意味するものではなく、障害に関連する1つ以上の症状の重症度の完全な低減を必ずしも意味しない。

#### 【0026】

耐容性がある：本明細書で使用される場合、その個体へのその用量の投与が、許容されない有害事象または許容されない有害事象の組み合わせをもたらさない場合、個体はある用量の化合物に「耐容性がある」と言われる。当業者であれば、耐容性が主観的な尺度であり、1つの個体に耐えられ得るものが異なる個体には耐えられない場合があることを理解するであろう。例えば、1つの個体は、頭痛に耐えられない場合があり、第2の個体は、頭痛には耐えられるが嘔吐には耐えることができない場合があり、第3の個体について、頭痛のみまたは嘔吐のみのいずれかは耐えられるが、個体は、各々の重症度が単独で経験される場合未満であっても、頭痛および嘔吐の組み合わせに耐えることができない。

10

#### 【0027】

有害事象：本明細書で使用される場合、「有害事象」は、化合物1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物での治療に関連する不都合な医学的出来事である。一実施形態において、有害事象は、白血球減少症、便秘、下痢、恶心、腹痛、好中球減少症、嘔吐、腰痛、および月経障害から選択される。一実施形態において、有害事象は、心ブロック、例えば、1度房室ブロックである。一実施形態において、有害事象は、急性心拍数低減である。一実施形態において、有害事象は、80%未満のFEV1、FVCなどの異常な肺機能検査所見である。一実施形態において、有害事象は、ALTおよびASTの>2XULNの上昇などの異常な肝機能検査である。一実施形態において、有害事象は、黄斑浮腫である。

20

#### 【0028】

治療を必要とするおよびそれを必要とする：本明細書で使用される場合、「治療を必要とする」および治療に言及する場合の「それを必要とする」は、個体が治療を必要とするか、または治療によって利益を得られるであろうという、介助者（例えば、ヒトの場合、医師、看護師、診療看護婦など）によって下される判断を意味するように、交換可能に使用される。この判断は、介助者の専門知識の範疇である多様な要因に基づいて行われるが、これには、個体が、本発明の化合物によって治療可能な疾患、状態、または障害の結果として病気であるか、または病気になるという知識が含まれる。したがって、本発明の化合物は、保護的もしくは予防的方式で使用することができるか、または本発明の化合物は、疾患、状態、もしくは障害を緩和、阻害、もしくは改善するために使用することができる。

30

#### 【0029】

急性心拍数低減：本明細書で使用される場合、「急性心拍数低減」は、例えば、毎分10拍(bpm)以上、例えば、約5bpm未満、例えば、約4bpm未満または約3bpm未満または2bpm未満の、正常洞調律からの心拍数減少を意味し、それは薬物投与後、数時間、例えば、1~3時間以内に最大であり、その後、心拍数は投与前の値に戻る。

40

#### 【0030】

正常洞調律：本明細書で使用される場合、「正常洞調律」は、治療を受けていないときの個体の洞調律を意味する。正常洞調律の評価は、医師の能力の範囲内である。正常洞調律は、一般的に、60~100bpmの範囲の心拍数をもたらすであろう。

#### 【0031】

用量：本明細書で使用される場合、「用量」は、疾患または障害を1つの特定の時点での治療または予防するために個体に与えられる、化合物1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物の量を意味する。

#### 【0032】

標準用量：本明細書で使用される場合、「標準用量」は、疾患または障害を治療または予

50

防するために個体に与えられる、化合物1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物の用量を意味する。いくつかの実施形態において、標準用量の投与は、末梢血リンパ球数の目標とする低減、例えば、少なくとも35%、例えば、少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、例えば、少なくとも50%、例えば、少なくとも55%、例えば、少なくとも60%、例えば、少なくとも65%、例えば、少なくとも70%のベースラインの低減を達成する。いくつかの実施形態において、標準用量の投与は、約35%～約70%、例えば、約40%～約65%、例えば、約50%～約65%のベースラインの低減を達成する。いくつかの実施形態において、標準用量の投与は、目標とする末梢血リンパ球数、例えば、マイクロリットル当たり1000個未満のリンパ球、例えば、マイクロリットル当たり400～800個のリンパ球を達成する。目標用量は、治療される疾患の性質および重症度に応じて変動し得る。

10

#### 【0033】

メイヨークリニックスコア(MCS)：本明細書で使用される場合、「メイヨークリニックスコア」または「MCS」は、潰瘍性大腸炎の疾患活動性を測定するために設計された道具を意味し、最大4つのサブスコア：排便頻度、直腸出血、軟性直腸S状結腸鏡検査の所見、および医師による全般評価からなり、各コンポーネントは、0～3の範囲である(0=正常、1=軽度、2=中等度、3=重度)。したがって、合計スコアは、0～12の範囲であり、より高いスコアは、より重度の疾患を示す。6ポイントメイヨースコアは、電子患者日記を使用して毎日収集される排便頻度および直腸出血PROに基づき、内視鏡検査の所見および医師による全般評価を除外する。3ポイントメイヨースコアは、排便頻度、直腸出血、および内視鏡検査の所見に基づき、0～9の範囲の合計スコアを有する。2ポイントメイヨースコアは、直腸出血および内視鏡検査の所見に基づき、0～6の範囲の合計スコアを有する。医師による全般評価は、MCSの3つの他の基準所見、腹部不快感および一般的な幸福感の個体の毎日の記録、ならびに身体的所見および個体のパフォーマンスなどの他の観察を認める。

20

#### 【0034】

軽度～中等度の活動性潰瘍性大腸炎：本明細書で使用される場合、「軽度～中等度の活動性潰瘍性大腸炎」は、4～10の4コンポーネントMCSを特徴とする潰瘍性大腸炎を意味する

30

#### 【0035】

中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎：本明細書で使用される場合、「中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎」は、2の内視鏡サブスコアおよび1の直腸出血スコアを含む4～9の3コンポーネントMCSを特徴とする潰瘍性大腸炎を意味する。3コンポーネントMCSは、完全MCSの4つのコンポーネントのうちの3つ(内視鏡的所見、直腸出血、および排便頻度)を使用する。

#### 【0036】

臨床的寛解：本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に関する「臨床的寛解」は、以下の3コンポーネントメイヨークリニックスコアを意味する：ベースラインサブスコアから1ポイント減少した、0または1の内視鏡検査スコア(軟性直腸S状結腸鏡検査を使用)、0の直腸出血スコア、および0または1の排便頻度スコア。

40

#### 【0037】

臨床応答：本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に関する「臨床応答」は、1の直腸出血サブスコアまたは0もしくは1の絶対直腸出血スコアの減少を伴う2ポイントの3コンポーネントメイヨークリニックスコアの低減およびベースラインからの30%の減少を意味する。

#### 【0038】

内視鏡的改善：本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に関する「内視鏡的改善」とは、1ポイントのメイヨー内視鏡サブスコア(軟性直腸S状結腸鏡検査の所見を使用)を特徴とする潰瘍性大腸炎を意味する。

#### 【0039】

50

内視鏡的寛解：本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に関する「内視鏡的寛解」は、マイヨークリニックスコア = 0 の軟性直腸 S 状結腸鏡検査サブスコアからの所見を特徴とする潰瘍性大腸炎を意味する。

【 0 0 4 0 】

直腸出血の改善：本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に関する「直腸出血の改善」は、ベースラインからの変化 < 0 を意味する。

【 0 0 4 1 】

組織学的治癒：本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に関する「組織学的治癒」は、Geboes 指数で < 3 . 1 のスコアを意味する。

【 0 0 4 2 】

排便頻度の改善：本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に関する「排便頻度の改善」は、ベースラインからの変化 < 0 を意味する。

【 0 0 4 3 】

5 - アミノサリチル酸塩：本明細書で使用される場合、「5 - アミノサリチル酸塩」は、例えば、CANASA（登録商標）（メサラミン）、COLAZAL（登録商標）（バルサラジドニナトリウム）、ASACOL（登録商標）（メサラミン）、DELZICOL（登録商標）（メサラミン）、およびDIPENTUM（登録商標）（オルサラジン）を含む、薬物のクラスを意味する。

【 0 0 4 4 】

免疫抑制剤：本明細書で使用される場合、「免疫抑制剤」は、例えば、AZASAN（登録商標）（アザチオプリン）、IMURAN（登録商標）（アザチオプリン）、GENGRAF（登録商標）（シクロスボリン）、NEORAL（登録商標）（シクロスボリン）、およびSANDIMMUNE（登録商標）（シクロスボリン）を含む、薬物のクラスを意味する。

【 0 0 4 5 】

糖質コルチコステロイド：本明細書で使用される場合、「糖質コルチコステロイド」は、例えば、UCERIS（登録商標）（ブデソニド）、DELTASONE（登録商標）（プレドニゾン）、MEDROL（登録商標）（メチルプレドニゾロン）、およびヒドロコルチゾンを含む、薬物のクラスを意味する。

【 0 0 4 6 】

TNF アンタゴニスト：本明細書で使用される場合、「TNF アンタゴニスト」または「腫瘍壊死因子 - アンタゴニスト」は、例えば、SIMPONI（登録商標）（ゴリムマブ）、REMICADE（登録商標）（インフリキシマブ）、およびHUMIRA（登録商標）（アダリムマブ）を含む薬物のクラスを意味する。

【 0 0 4 7 】

インテグリン受容体アンタゴニスト：本明細書で使用される場合、「インテグリン受容体アンタゴニスト」または「インテグリンアンタゴニスト」は、例えば、ENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）を含む、薬物のクラスを意味する。

【 0 0 4 8 】

薬学的組成物：本明細書で使用される場合、「薬学的組成物」は、これらに限定されないが、化合物 1 の塩、溶媒和物、および水和物を含む、化合物 1 などの少なくとも 1 つの活性成分を含む、組成物を意味し、組成物は、哺乳動物（例えば、限定するものではないが、ヒト）における特定の有効な転帰についての調査を受けることができる。当業者は、活性成分が当業者の必要に基づいて所望の有効な結果を有するかどうかを判定するために適切な技術を理解し、認識するであろう。

【 0 0 4 9 】

アゴニスト：本明細書で使用される場合、「アゴニスト」は、S1P<sub>1</sub>受容体などのGタンパク質共役受容体と相互作用し、それを活性化する部分を意味し、それによって、その受容体に特徴的な生理学的または薬理学的応答を開始することができる。例えば、アゴニストは、受容体への結合時に細胞内応答を活性化するか、または膜へのGTP結合を増強

10

20

30

40

50

する。特定の実施形態において、本発明のアゴニストは、持続的な S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>受容体の内在化を促進することができる S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>受容体アゴニストである（例えば、Matloubian et al., Nature, 427, 355, 2004 を参照されたい）。

#### 【0050】

アンタゴニスト：本明細書で使用される場合、「アンタゴニスト」は、アゴニスト（例えば、内因性リガンド）と同じ部位で受容体に競合的に結合するが、受容体の活性形態によって開始される細胞内応答を活性化しない部分を意味し、それによって、アゴニストまたは部分アゴニストによる細胞内応答を阻害することができる。アンタゴニストは、アゴニストまたは部分アゴニストの不在下で、ベースライン細胞内応答を減少させない。

#### 【0051】

水和物：本明細書で使用される場合、「水和物」は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論または非化学量論量の水をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を意味する。

#### 【0052】

溶媒和物：本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論または非化学量論量の溶媒をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を意味する。好ましい溶媒は、揮発性、非毒性、および／または微量のヒトへの投与に許容されるものである。

#### 【0053】

本発明による化合物は、任意選択的に、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から調製される薬学的に許容される酸付加塩を含む薬学的に許容される塩として存在し得る。代表的な酸としては、全体が参照によって本明細書に組み込まれる、Berg et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1 - 19 (1977) によって列挙された薬学的に許容される塩など、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテングルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シウ酸、パモ酸、パントテン酸、リンサン、コハク酸、硫酸、酒石酸、シウ酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0054】

酸付加塩は、化合物合成の直接生成物として得られ得る。代替では、遊離塩基は、好適な酸を含有する好適な溶媒に溶解され、塩は、溶媒を蒸発させるか、または別様に塩および溶媒を分離することによって単離され得る。本発明の化合物は、当業者に知られている方法を使用して標準的な低分子量溶媒で溶媒和物を形成し得る。

#### 【0055】

化合物 1 を指すときに「薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物」という句または「薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物」という句が使用される場合、それは、化合物 1 の薬学的に許容される溶媒和物および／または水和物、化合物 1 の薬学的に許容される塩、ならびに化合物 1 の薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物および／または水和物を包含することが理解される。塩である化合物 1 を指すときに「薬学的に許容される溶媒和物および水和物」という句または「薬学的に許容される溶媒和物または水和物」という句が使用される場合、それは、そのような塩の薬学的に許容される溶媒和物および／または水和物を包含することも理解される。

#### 【0056】

本明細書に記載される剤形が、活性成分として、化合物 1 もしくは薬学的に許容される塩のいずれか、またはその溶媒和物もしくは水和物として含み得ることは当業者には明らかであろう。さらに、化合物 1 およびそれらの塩の様々な水和物および溶媒和物は、薬学的組成物の製造において中間体として使用される。本明細書に言及されるもの以外の好適な水和物および溶媒和物を作製および識別するための典型的な手順は、当業者に周知であり、例えば、Polymorphism in Pharmaceutical Soli

10

20

30

40

50

ds, ed. Harry G. Brittain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999中のK. J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids"の202-209ページを参照されたい。したがって、本開示の一態様は、当該技術分野で既知の方法、例えば、熱重量分析(TGA)、TGA-質量分析、TGA-赤外分光法、粉末X線回折(XRPD)、カールフィッシャー滴定、高分解能X線回折などによって単離および特徴付けすることができる、化合物1および/またはその薬学的に許容される塩の水和物および溶媒和物を処方および/または投与する方法に関する。溶媒和物および水和物を日常的に識別するための迅速かつ効率的なサービスを提供するいくつかの商業的実体が存在する。これらのサービスを提供する企業の例としては、Wilmington PharmaTech(Wilmington, DE)、Avantium Technologies(Amsterdam)、およびAptuit(Greenwich, CT)が挙げられる。

10

20

30

40

### 【0057】

本開示は、本化合物、塩、溶媒和物、および水和物で生じる原子の全ての同位体を含む。同位体には、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子が含まれる。本発明の一態様は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子で置換された本化合物、塩、溶媒和物、および水和物における1つ以上の原子のあらゆる組み合わせを含む。1つのそのような例は、本化合物、塩、溶媒和物、および水和物のうちの1つに見られる、<sup>1</sup>Hまたは<sup>12</sup>Cなどの最も天然に豊富な同位体である原子の、<sup>2</sup>Hもしくは<sup>3</sup>H(<sup>1</sup>Hを置換)、または<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、もしくは<sup>14</sup>C(<sup>12</sup>Cを置換)などの最も天然に豊富な同位体ではない異なる原子での置換である。そのような置換が行われた場合、それは一般に、同位体標識されていると呼ばれる。本化合物、塩、溶媒和物、および水和物の同位体標識は、当業者に既知の様々な異なる合成方法のいずれか1つを使用して達成することができ、彼らはそのような同位体標識を実施するために必要な合成方法および利用可能な試薬を理解すると容易に考えられる。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体には、<sup>2</sup>H(重水素)および<sup>3</sup>H(トリチウム)が含まれる。炭素の同位体には、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cが含まれる。窒素の同位体には、<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>Nが含まれる。酸素の同位体には、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>Oが含まれる。フッ素の同位体には、<sup>18</sup>Fが含まれる。硫黄の同位体には、<sup>35</sup>Sが含まれる。塩素の同位体には、<sup>36</sup>Clが含まれる。臭素の同位体には、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、および<sup>82</sup>Brが含まれる。ヨウ素の同位体には、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、および<sup>131</sup>Iが含まれる。本発明の別の態様は、本化合物、塩、溶媒和物、および水和物のうちの1つ以上を含む、合成、プレフォーミュレーションなどの間に調製されたものなどの組成物、および本明細書に記載される障害の1つ以上の治療のために哺乳動物に使用することを目的として調製されたものなどの薬学的組成物を含み、組成物中の同位体の天然に存在する分布が摂動されている。本発明の別の態様は、本明細書に記載される化合物、塩、溶媒和物、および水和物を含む組成物および薬学的組成物を含み、塩が最も天然に豊富な同位体以外の同位体で1つ以上の位置で濃縮されている。そのような同位体の摂動または濃縮を質量分析法などで測定する方法は容易に利用可能であり、放射性同位体である同位体については、HPLCまたはGCに関連して使用される無線検出器などの追加の方法が利用可能である。

30

40

### 【0058】

本発明の化合物は、「プロドラッグ」に変換することができる。「プロドラッグ」という用語は、当該技術分野において知られている特定の化学基で修飾され、個体に投与されるとき生体内変化を受けて親化合物を与える化合物を意味する。したがって、プロドラッグは、化合物の特性を変更または排除するために一時的方式で使用される1つ以上の特殊化された非毒性保護基を含有する本発明の化合物とみなすことができる。1つの一般的な態様において、「プロドラッグ」アプローチは、経口吸収を容易にするために利用される。徹底的な議論は、T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A

50

. C . S . Symposium Series および Bioreversible Carriers in Drug Design , ed . Edward B . Roche , American Pharmaceutical Association and Pergamon Press , 1987 において提供され、それらの両方は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

**【 0 0 5 9 】**

本明細書に開示される方法で整数が使用される場合、「約」という用語は、整数の前に挿入することができる。

**【 0 0 6 0 】**

本明細書全体を通して、文脈が別段に要求しない限り、「含む」という語、または「含む」または「含むこと」などの変形は、任意の他のステップもしくは要素もしくは整数、または要素もしくは整数の群の除外ではなく、記載されるステップもしくは要素もしくは整数、またはステップもしくは要素もしくは整数の群の包含を意味すると理解されるであろう。

**【 0 0 6 1 】**

本明細書全体を通して、特に明記されない限り、または文脈が別段に要求しない限り、単一のステップ、組成物、ステップの群、または組成物の群への言及は、1つおよび複数(すなわち、1つ以上)のそれらのステップ、組成物、ステップの群、または組成物の群を包含すると解釈されるものとする。

**【 0 0 6 2 】**

本明細書に記載される各実施形態は、特に明記されない限り、必要な変更を加えて、それぞれ全ての他の実施形態に適用されるものとする。

**【 0 0 6 3 】**

当業者であれば、本明細書に記載される本発明(複数可)が、具体的に記載されるもの以外の変形および修正を受けやすいことを理解するであろう。本発明(複数可)は全てのそのような変形および修正を含むことが理解されたい。本発明(複数可)はまた、特に明記されない限り、本明細書で個別にまたは集合的に言及または示される全てのステップ、特徴、組成物、および化合物、ならびに該ステップまたは特徴の任意および全ての組み合わせまたはそれらのうちの任意の2つ以上を含む。

**【 0 0 6 4 】**

本発明(複数可)は、例示のみの目的を意図する、本明細書に記載される特定の実施形態によって範囲が限定されるものではない。機能的に同等の製品、組成物、および方法は、明らかに本明細書に記載される本発明(複数可)の範囲内である。

**【 0 0 6 5 】**

別個の実施形態の文脈で、明瞭さのために、記載される本発明(複数可)の特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて提供することもできることが理解される。逆に、簡潔さのために、単一の実施形態の文脈で記載される本発明(複数可)の様々な特徴は、別々に、または任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。例えば、化合物1またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方および/または投与することを挙げる方法は、2つの方法、化合物1またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方することを挙げる1つの方法、および化合物1またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを挙げる他の方法に分けることができる。加えて、例えば、化合物1またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方することを挙げる方法、および化合物1またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを挙げる本発明の別の方法を、化合物1またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方および/または投与することを挙げる单一の方法に組み合わせることができる。

**【 0 0 6 6 】**

スフィンゴシン1-リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法が本明細書に提供され、治療有効量のインテグリン受容

10

20

30

40

50

体アンタゴニストにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。

#### 【 0 0 6 7 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、インテグリン受容体アンタゴニストにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。 10

#### 【 0 0 6 8 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがあるかどうかを判定するステップと、個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがない場合、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するか、または個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがある場合、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与しないステップとを含む。 20

#### 【 0 0 6 9 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、全大腸炎を有しない個体を選択するステップと、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。 30

#### 【 0 0 7 0 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、全大腸炎の病歴を有しない個体を選択するステップと、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するステップとを含む。 40

#### 【 0 0 7 1 】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 ( S 1 P 1 ) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、個体が全大腸炎の病歴を有するかどうかを判定するステップと、個体が全大腸炎の病歴を有しない場合、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g に相当する量で、個体に投与するか、または個体が全大腸炎の病歴を有する場合、標準用 50

量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、個体に投与しないステップとを含む。

#### 【0072】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、治療有効量のインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがある個体を選択するステップと、標準用量を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。 10

#### 【0073】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがあるかどうかを判定するステップと、個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがない場合、標準用量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、個体に投与するか、または個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがある場合、標準用量を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。 20

#### 【0074】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、全大腸炎を有するか、または全大腸炎の病歴を有する個体を選択するステップと、標準用量を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。 30

#### 【0075】

スフィンゴシン 1 - リン酸サブタイプ 1 (S1P1) 受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、個体が全大腸炎を有するか、または全大腸炎の病歴を有するかどうかを判定するステップと、個体が全大腸炎の病歴を有しない場合、標準用量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、個体に投与するか、または個体が全大腸炎の病歴を有する場合、標準用量を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。 40

#### 【0076】

(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物により個体を治療する方法もまた本明細書に提供され、潰瘍性直腸炎、直腸 S 状結腸炎、または左側大腸炎を有する個体を選択するステップと、標準用量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。 50

トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、個体に投与するステップとを含む。

【0077】

(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物により個体を治療する方法もまた本明細書に提供され、マイクロリットルあたり少なくとも約500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する個体を選択するステップと、標準用量の(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で個体に投与するステップとを含む。  
10

【0078】

スフィンゴシン1 - リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、個体がマイクロリットルあたり少なくとも約500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有するかどうかを判定するステップと、個体がマイクロリットルあたり少なくとも約500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、もしくは1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する場合、標準用量の(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、個体に投与するか、または個体がマイクロリットルあたり少なくとも約500、550、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、もしくは1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有しない場合、標準用量の(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、個体に投与しないステップとを含む。  
20  
30

【0079】

(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物により個体を治療する方法もまた本明細書に提供され、2つ以下の生物学的薬剤に曝露された個体を選択するステップと、標準用量の(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル)酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物1の約0.5~約5.0mgに相当する量で、個体に投与するステップとを含む。  
40

【0080】

スフィンゴシン1 - リン酸サブタイプ1(S1P1)受容体関連障害の治療を必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、個体が、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 ,  
50

4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物による治療の前に、いくつの生物学的薬剤に曝露されたかを判定するステップと、個体が 2 つ以下の生物学的薬剤に曝露された場合、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、個体に投与するか、または個体が 2 つを超える生物学的薬剤に曝露された場合、標準用量の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を、化合物 1 の約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 mg に相当する量で、個体に投与しないステップとを含む。

10

## 【 0 0 8 1 】

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、治療有効量のベドリズマブにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、 2 mg の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

20

## 【 0 0 8 2 】

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、ベドリズマブにより以前に治療されたことがない個体を選択するステップと、 2 mg の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

## 【 0 0 8 3 】

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、個体がベドリズマブにより治療されたことがあるかどうかを判定するステップと、個体がインテグリン受容体アンタゴニストにより治療されたことがない場合、 2 mg の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するか、または個体がベドリズマブにより治療されたことがある場合、 ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペニチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与しないステップとを含む。

30

## 【 0 0 8 4 】

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、全大腸炎を有しない個体を選択するステップと、 2 mg の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

40

## 【 0 0 8 5 】

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、全大腸炎の病歴を有しない個体を選択するステップと、 2 mg の ( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸 ( 化合物 1 ) またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

## 【 0 0 8 6 】

50

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、個体が全大腸炎の病歴を有するかどうかを判定するステップと、個体が全大腸炎の病歴を有しない場合、2 mg の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するか、または個体が全大腸炎の病歴を有する場合、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与しないステップとを含む。

## 【0087】

10

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた提供され、治療有効量のベドリズマブにより治療されたことがある個体を選択するステップと、2 mg を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

## 【0088】

20

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、個体がベドリズマブトにより治療されたことがあるかどうかを判定するステップと、個体がベドリズマブにより治療されたことがない場合、2 mg の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するか、または個体がベドリズマブにより治療されたことがある場合、2 mg を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

## 【0089】

30

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、全大腸炎を有するか、または全大腸炎の病歴を有する個体を選択するステップと、2 mg を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

## 【0090】

40

潰瘍性大腸炎を治療することを必要とする個体においてそれを治療する方法もまた本明細書に提供され、個体が、全大腸炎を有するか、または全大腸炎の病歴を有するかどうかを判定するステップと、個体が全大腸炎の病歴を有しない場合、2 mg の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するか、または個体が全大腸炎の病歴を有する場合、2 mg を超える (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸(化合物1)またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与するステップとを含む。

## 【0091】

いくつかの実施形態において、全大腸炎の病歴を有する個体は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年または約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年を超える間にわたって全大腸炎を有していた。

## 【0092】

50

いくつかの実施形態において、全大腸炎の病歴を有する個体は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年または約1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10年を超える間にわたって全大腸炎を有したことがある。

【0093】

いくつかの実施形態において、全大腸炎の病歴を有する個体は、約8年または約8年を超える間にわたって全大腸炎を有していた。

【0094】

いくつかの実施形態において、全大腸炎の病歴を有する個体は、約8年または約8年を超える間にわたって全大腸炎を有したことがある。

【0095】

いくつかの実施形態において、個体は、マイクロリットルあたり少なくとも約800、825、850、875、900、925、950、975、または1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する。

【0096】

いくつかの実施形態において、個体は、1つ以下の生物学的薬剤に曝露されている。

【0097】

いくつかの実施形態において、個体は、いかなる生物学的薬剤にも曝露されていない。

【0098】

いくつかの実施形態において、個体は、潰瘍性大腸炎の治療のために承認されたヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤に曝露されている。

【0099】

いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、ゴリムマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブ、およびエトロリズマブから選択される。

【0100】

いくつかの実施形態において、インテグリン受容体アンタゴニストは、4-7インテグリン受容体アンタゴニストである。

【0101】

いくつかの実施形態において、インテグリン受容体アンタゴニストは、ベドリズマブである。

【0102】

いくつかの実施形態において、治療有効量のベドリズマブは、約300mgまたは少なくとも約300mgである。

【0103】

いくつかの実施形態において、インテグリン受容体アンタゴニストは、ナタリズマブ（TYSABRI（登録商標））である。

【0104】

いくつかの実施形態において、治療有効量のナタリズマブは、約300mgまたは少なくとも約300mgである。

【0105】

いくつかの実施形態において、インテグリン受容体アンタゴニストは、エトロリズマブである。

【0106】

いくつかの実施形態において、インテグリン受容体アンタゴニストは、アブリルマブである。

【0107】

いくつかの実施形態において、インテグリン受容体アンタゴニストは、SHP647である。

【0108】

いくつかの実施形態において、個体は、インテグリン受容体アンタゴニストに不十分な応答を示したか、それに対する応答を喪失したか、またはそれに対して不耐性であった。

10

20

30

40

50

**【 0 1 0 9 】**

いくつかの実施形態において、個体は、ベドリズマブに不十分な応答を示したか、それに対する応答を喪失したか、またはそれに対して不耐性であった。

**【 0 1 1 0 】**

いくつかの実施形態において、個体は、ナタリズマブに不十分な応答を示したか、それに対する応答を喪失したか、またはそれに対して不耐性であった。

**【 0 1 1 1 】**

いくつかの実施形態において、個体は、過去3か月の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。いくつかの実施形態において、個体は、過去6か月の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。いくつかの実施形態において、個体は、過去9か月の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。いくつかの実施形態において、個体は、過去1年の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。いくつかの実施形態において、個体は、過去2年の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。いくつかの実施形態において、個体は、過去3年の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。いくつかの実施形態において、個体は、過去4年の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。いくつかの実施形態において、個体は、過去5年の期間にわたって、インテグリン受容体アンタゴニストに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示していた。

10

20

30

40

**【 0 1 1 2 】**

いくつかの実施形態において、個体は、それらのベースラインリンパ球数に基づいて治療のために選択される。いくつかの実施形態において、個体は、有効性の可能性を増加させるために、ベースラインリンパ球数に基づいて治療のために選択される。いくつかの実施形態において、個体は、安全性の可能性を増加させるために、ベースラインリンパ球数に基づいて治療のために選択される。いくつかの実施形態において、個体は、マイクロリットルあたり500～1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する。いくつかの実施形態において、個体は、マイクロリットルあたり少なくとも400、450、500、550、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、もしくは1000個、または少なくとも約400、450、500、550、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、もしくは1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する。いくつかの実施形態において、個体は、マイクロリットルあたり少なくとも750個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する。いくつかの実施形態において、個体は、マイクロリットルあたり少なくとも800個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する。いくつかの実施形態において、個体は、マイクロリットルあたり少なくとも900個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する。いくつかの実施形態において、個体は、マイクロリットルあたり少なくとも1000個のリンパ球のベースラインリンパ球数を有する。

**【 0 1 1 3 】**

いくつかの実施形態において、個体は、個体が曝露された生物学的薬剤の数に基づいて治療のために選択される。いくつかの実施形態において、治療のために選択された個体は、1つの生物学的薬剤に曝露されている。いくつかの実施形態において、治療のために選択された個体は、2つの生物学的薬剤に曝露されている。いくつかの実施形態において

50

、治療のために選択された個体は、 1つの生物学的薬剤に曝露されていない。いくつかの実施形態において、治療のために選択された個体は、 2つの生物学的薬剤に曝露されていない。いくつかの実施形態において、治療のために選択された個体は、 2つの生物学的薬剤と潰瘍性大腸炎の治療のために承認されたヤヌスキナーゼ( JAK )阻害剤に曝露されていない。いくつかの実施形態において、治療のために選択された個体は、 2つの生物学的薬剤と潰瘍性大腸炎の治療のために調査されているヤヌスキナーゼ( JAK )阻害剤に曝露されていない。いくつかの実施形態において、治療のために選択された個体は、 3つの生物学的薬剤に曝露されていない。

#### 【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、 TNF アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、ゴリムマブ( SIMPONI )、インフリキシマブ( REMICADE )、およびアダリムマブ( HUMIRA )から選択される。いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、インテグリン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、ベドリズマブ( ENTYVIO )である。いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、ウステキヌマブ( STELARA )である。いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、エトロリズマブである。いくつかの実施形態において、生物学的薬剤は、本明細書に提供される生物学的薬剤のうちの1つのバイオシミラーである。

#### 【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態において、 JAK 阻害剤は、トファシチニブ XELJANZ )、フィルゴチニブ( Galapagos NV )、ペフィシチニブ( SMYRAF )、ウパダシチニブ( RINVOQ )、 TD - 1473 ( Theravance Biopharma )、またはそれらの組み合わせから選択される。

#### 【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態において、治療することは、臨床応答を誘導および / もしくは維持すること、粘膜の内視鏡的外観を改善すること、ならびに / または臨床的寛解を誘導および / もしくは維持すること、を含む。

#### 【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態において、標準用量は、滴定なしで投与される。

#### 【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態において、投与前に、個体は、少なくとも 6 の 3 コンポーネントメイヨークリニックスコアを有する。

#### 【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態において、方法は、個体の 3 コンポーネントメイヨークリニックスコアの改善をもたらす。いくつかの実施形態において、方法は、個体の 2 コンポーネントメイヨークリニックスコアの改善をもたらす。いくつかの実施形態において、方法は、個体の合計メイヨークリニックスコアの改善をもたらす。

#### 【 0 1 2 0 】

炎症性腸疾患、例えば、中等度 ~ 重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、内視鏡的改善、例えば、粘膜の内視鏡的外観の改善をもたらす。

#### 【 0 1 2 1 】

炎症性腸疾患、例えば、中等度 ~ 重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、臨床的寛解を誘導することをもたらす。炎症性腸疾患、例えば、中等度 ~ 重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、臨床的寛解を維持することをもたらす。炎症性腸疾患、例えば、中等度 ~ 重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、臨床的寛解を誘導および維持することをもたらす。

#### 【 0 1 2 2 】

炎症性腸疾患、例えば、中等度 ~ 重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法

10

20

30

40

50

法のいくつかの実施形態において、治療は、臨床応答を誘導することをもたらす。炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、臨床応答を維持することをもたらす。炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、臨床応答を誘導および維持することをもたらす。

【0123】

いくつかの実施形態において、治療は、個体におけるリンパ球数を少なくとも40%低減する。いくつかの実施形態において、治療は、個体におけるリンパ球数を少なくとも45%、50%、55%、60%、または65%低減する。

10

【0124】

炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、コルチコステロイドフリー寛解をもたらす。

【0125】

炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、内視鏡的寛解をもたらす。

【0126】

炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、直腸出血の改善をもたらす。

20

【0127】

炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、組織学的治癒をもたらす。

【0128】

炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、排便頻度の改善をもたらす。

30

【0129】

炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、便中カルプロテクチンのレベルを監視することをさらに含む。

【0130】

炎症性腸疾患、例えば、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎などの潰瘍性大腸炎の治疗方法のいくつかの実施形態において、治療は、C反応性タンパク質(CRP)のレベルを監視することをさらに含む。

40

【0131】

いくつかの実施形態において、治療することは、潰瘍性大腸炎の徴候および／または症状を低減することである。いくつかの実施形態において、治療することは、潰瘍性大腸炎の徴候を低減することである。いくつかの実施形態において、治療することは、潰瘍性大腸炎の症状を低減することである。いくつかの実施形態において、治療することは、クローリン病の徴候および／または症状を低減することである。いくつかの実施形態において、治療することは、クローリン病の徴候を低減することである。いくつかの実施形態において、治療することは、クローリン病の症状を低減することである。

【0132】

いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解を誘導および／または維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解を誘導および維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解および／または臨床応答を誘導および／または維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解および／または臨床応答を誘導および／または維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解および／または臨床応答を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解および／または臨床応答を誘導することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解および／または臨床応答を誘導することである。いくつかの実施形態において、治療することは、治療することである。

50

とは、臨床的寛解および臨床応答を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解および／または粘膜治癒を誘導および／または維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解および粘膜治癒を誘導および維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、粘膜治癒を誘導および維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解を誘導および維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、粘膜治癒を誘導することである。いくつかの実施形態において、治療することは、臨床的寛解を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、粘膜治癒を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導応答者において臨床的寛解を達成および／または持続することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導応答者において臨床的寛解を達成および持続することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導応答者において臨床的寛解を達成することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導応答者において臨床的寛解を持続することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導応答者において臨床的寛解を達成することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導応答者において臨床的寛解を誘導および／または維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導応答者において内視鏡的改善を誘導することである。いくつかの実施形態において、治療することは、内視鏡的改善を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、内視鏡的改善を達成するである。いくつかの実施形態において、治療することは、内視鏡的改善を改善することである。いくつかの実施形態において、治療することは、内視鏡的寛解を改善することである。いくつかの実施形態において、治療することは、組織学的治癒を誘導することである。いくつかの実施形態において、治療することは、組織学的治癒を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、排便頻度を改善することである。いくつかの実施形態において、治療することは、排便頻度の改善を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、粘膜の内視鏡的外観を改善することである。いくつかの実施形態において、治療することは、粘膜の内視鏡的改善を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、誘導中に粘膜の内視鏡的外観を改善することである。いくつかの実施形態において、治療することは、コルチコステロイド使用の必要性を排除する。いくつかの実施形態において、治療することは、コルチコステロイド使用の低減を可能にする。いくつかの実施形態において、治療することは、より低用量のコルチコステロイドの使用を可能にする。いくつかの実施形態において、治療することは、コルチコステロイドフリー寛解を達成することである。いくつかの実施形態において、治療することは、コルチコステロイドフリー寛解を持続することである。いくつかの実施形態において、治療することは、直腸出血を改善することである。いくつかの実施形態において、治療することは、直腸出血の改善を維持することである。いくつかの実施形態において、治療することは、内視鏡サブスコアを改善することである。いくつかの実施形態において、治療することは、内視鏡サブスコアの改善を維持することである。

#### 【0133】

いくつかの実施形態において、当該投与前に、個体は、少なくとも6の3コンポーネントメイヨークリニックスコアを有する。

#### 【0134】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体の3コンポーネントメイヨークリニックスコアの改善をもたらす。

#### 【0135】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体の2コンポーネントメイヨークリニックスコアの改善をもたらす。

#### 【0136】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、投与することは、個体の合計メイヨークリニックスコアの改善をもたらす。

【0137】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体の粘膜の内視鏡的外観の改善をもたらす。

【0138】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体における臨床的寛解を誘発することをもたらす。

【0139】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体における臨床的寛解を維持することをもたらす。 10

【0140】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体における臨床的寛解を誘発および維持することをもたらす。

【0141】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体における臨床応答を誘発することをもたらす。

【0142】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体における臨床応答を維持することをもたらす。 20

【0143】

いくつかの実施形態において、投与することは、個体における臨床応答を誘発および維持することをもたらす。

【0144】

いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎は、2コンポーネントメイヨークリニックスコアを使用して診断されている。例えば、いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎は、直腸出血および内視鏡所見について0～9の範囲のスコアを使用して診断されている。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎は、3コンポーネントメイヨークリニックスコアを使用して診断されている。例えば、いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎は、排便頻度、直腸出血、および内視鏡所見について0～9の範囲のスコアを使用して診断されている。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎は、合計メイヨースコアを使用して診断されている。例えば、いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎は、排便頻度、直腸出血、内視鏡所見、および医師による全般評価について0～12の範囲のスコアを使用して診断されている。 30

【0145】

いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、2コンポーネントメイヨークリニックスコアを使用して測定される。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、3コンポーネントメイヨークリニックスコアを使用して測定される。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、合計メイヨースコアを使用して測定される。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、臨床的寛解によって測定される。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、リンパ球低減によって測定される。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、内視鏡的改善によって測定される。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、6ポイントメイヨースコアによって測定される。例えば、いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、排便頻度および直腸出血によって測定される。いくつかの実施形態において、潰瘍性大腸炎の改善は、統計的に有意である。 40

【0146】

いくつかの実施形態において、個体は、炎症性腸疾患の治療のためのインテグリン受容体アンタゴニストとの不十分な応答を有したか、これに対する応答を喪失したか、これに対して不耐性であったか、またはこれに対する依存性を示した。いくつかの実施形態におい

て、個体は、炎症性腸疾患の治療のためのインテグリン受容体アンタゴニストとの不十分な応答を有した。いくつかの実施形態において、個体は、炎症性腸疾患の治療のためのインテグリン受容体アンタゴニストに対する応答を喪失した。いくつかの実施形態において、個体は、炎症性腸疾患の治療のためのインテグリン受容体アンタゴニストに対して不耐性であった。

【0147】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、リンパ球によって媒介される疾患または障害である。

【0148】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、自己免疫性疾患または障害である。 10

【0149】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、炎症性疾患または障害である。

【0150】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、潰瘍性大腸炎である。

【0151】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、潰瘍性直腸炎、直腸S状結腸炎、および左側大腸炎のうちの1つ以上から選択される。

【0152】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、直腸炎である。 20

【0153】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、潰瘍性直腸炎である。

【0154】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、直腸S状結腸炎である。

【0155】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、左側大腸炎である。

【0156】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、クローン病である。

【0157】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、炎症性腸疾患（IBD）である。 30

【0158】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、炎症性腸疾患の活動性皮膚腸外症状である。いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、潰瘍性大腸炎の活動性皮膚腸外症状である。いくつかの実施形態において、活動性皮膚腸外症状は、乾癬である。いくつかの実施形態において、活動性皮膚腸外症状は、結節性紅斑である。いくつかの実施形態において、活動性皮膚腸外症状は、壞疽性膿皮症である。

【0159】

いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、中等度活動性潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、重度活動性潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、軽度～中等度の活動性潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態において、S1P1受容体関連障害は、軽度活動性潰瘍性大腸炎である。 40

【0160】

いくつかの実施形態において、標準用量の（R）-2-（4-シクロペンチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）-1，2，3，4-テトラヒドロシクロ-ペンタ[b]インドール-3-イル）酢酸（化合物1）またはその薬学的塩、溶媒和物、も

しくは水和物を個体に投与しないことは、標準用量を超える( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与することである。

## 【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態において、標準用量の( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与しないことは、( R ) - 2 - ( 7 - ( 4 - シクロペンチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロ - ペンタ [ b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸( 化合物 1 )またはその薬学的塩、溶媒和物、もしくは水和物を個体に投与しないことである。  
10

## 【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態において、標準用量は、化合物 1 の 1 m g に相当する量である。

## 【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態において、標準用量は、化合物 1 の 0 . 5 、 0 . 7 5 、 1 、 1 . 2 5 、 1 . 5 、 1 . 7 5 、 2 、 2 . 2 5 、 2 . 5 、 2 . 7 5 、 および 3 m g または約 0 . 5 、 約 0 . 7 5 、 約 1 、 約 1 . 2 5 、 約 1 . 5 、 約 1 . 7 5 、 約 2 、 約 2 . 2 5 、 約 2 . 5 、 約 2 . 7 5 、 および 約 3 m g と同等の量である。

## 【 0 1 6 4 】

いくつかの実施形態において、標準用量は、化合物 1 の 1 . 5 m g に相当する量である。  
20

## 【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態において、標準用量は、化合物 1 の 2 m g に相当する量である。

## 【 0 1 6 6 】

いくつかの実施形態において、標準用量は、化合物 1 の 2 . 5 m g に相当する量である。

## 【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態において、標準用量は、化合物 1 の 3 m g に相当する量である。

## 【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態において、標準用量の化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1日1回個体に投与される。

## 【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、経口投与される。

## 【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、経口投与に好適なカプセルまたは錠剤として製剤化される。

## 【 0 1 7 1 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 、化合物 1 のカルシウム塩、および化合物 1 の L - アルギニン塩から選択される。いくつかの実施形態において、化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の L - アルギニン塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の L - アルギニン塩の無水非溶媒和結晶形態である。いくつかの実施形態において、化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物 1 の無水非溶媒和結晶形態である。  
40

## 【 0 1 7 2 】

標準用量の化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、または溶媒和物、および任意選択的に、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物も提供される。化合物 1 、またはその薬学的に許容される塩、水和物、または溶媒和物、任意選択的に、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物も提供される。担体(複数可

)は、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエントに過度に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。

**【0173】**

いくつかの実施形態において、化合物1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、生または純粋化学物質として、例えば、カプセル製剤中の粉末として投与される。

**【0174】**

いくつかの実施形態において、化合物1、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物は、1つ以上の薬学的に許容される担体をさらに含む、薬学的組成物として製剤化される。

10

**【0175】**

薬学的組成物は、任意の好適な方法によって、典型的には、活性化合物(複数可)を、液体もしくは微粉化固体担体、または両方と、必要な割合で均一に混合し、次いで必要に応じて、得られた混合物を所望の形状に形成することによって調製され得る。

**【0176】**

結合剤、充填剤、許容可能な潤滑剤、錠剤化潤滑剤、および崩壊剤などの従来の賦形剤を、経口投与用の錠剤およびカプセルに使用することができる。本明細書に記載される化合物は、当業者に周知の技術を使用して薬学的組成物に製剤化することができる。本明細書で言及されるもの以外の好適な薬学的に許容される担体は、当該技術分野において知られており、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.) を参照されたい。

20

**【0177】**

経口投与について、薬学的組成物は、例えば、錠剤またはカプセルの形態であり得る。薬学的組成物は、好ましくは、特定量の活性成分を含有する剤形単位の形態で作製される。そのような剤形単位の例は、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、またはジャガイモデンプンなどの従来の添加剤；結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシデンプン、またはゼラチンなどの結合剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、またはカルボキシメチル-セルロースナトリウムなどの崩壊剤；およびタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤を有する、カプセル、錠剤、粉末、顆粒、または懸濁液である。固体形態調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシエ、坐剤、および分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料としても作用し得る1つ以上の物質であり得る。

30

**【0178】**

粉末では、担体は、微粉化活性成分との混合物中にある微粉化固体である。

**【0179】**

錠剤では、活性成分は、必要な結合能力を有する担体と好適な割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

40

**【0180】**

粉末および錠剤は、変動する割合量の活性化合物を含有し得る。粉末または錠剤中の代表的な量は、活性化合物の0.5～約90パーセントであり得る。しかしながら、当業者であれば、この範囲外の量がいつ必要であるかを知っているであろう。粉末および錠剤に好適な担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ベクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどが挙げられる。「調製物」という用語は、活性成分が、担体の有無にかかわらず、担体によって囲まれ、したがってそれと会合しているカプセルを提供する担体としてカプセル化材料を有する活性化合物の製剤を含む。同様に、カシエおよびロゼンジも含まれる。錠剤、散剤、

50

カプセル剤、丸剤、カシェ剤およびロゼンジ剤は、経口投与に適した固体形態として使用することができる。

**【0181】**

薬学的調製物は、好ましくは単位剤形である。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、包装された調製物であり得、包装は、パケット化された錠剤またはカプセルなどの、別個の量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセルもしくは錠剤自体であり得るか、または包装形態での適切な数のこれらのうちのいずれかであり得る。

**【0182】**

さらなる実施形態は、以下の実施例に開示される実施形態を含み、これは、いかなる方法においても限定的であると解釈されるべきではない。 10

**【実施例】**

**【0183】**

**実施例1**

化合物1のL-アルギニン塩を含有する即時放出硬質ゼラチンカプセルからなる製剤を、表1に示されるように調製した。

**【表1】**

表1

	製剤				
	0.1mg	0.35mg	0.5mg	1mg	2mg
化合物1のL-アルギニン塩 (mg/カプセル)	0.14	0.48	0.69	1.38	2.76
空カプセル重量(mg)*	38.0	61.0	61.0	61.0	61.0
総カプセル目標重量(mg)**	38.14	61.48	61.69	62.38	63.76

\*およその重量。カプセル仕様に基づく

\*\*充填および空カプセル重量と一緒に組み合わせて計算された理論上の総重量

**【0184】**

微結晶セルロースを含有する硬質ゼラチンカプセルからなるプラセボ製剤も、表2に示されるように調製した。 30

**【表2】**

表2

	0.1mgの プラセボ	0.35mg および1mgのプラセボ	0.5mg、1mg、および 2mgのプラセボ
微結晶セルロース-Avicel PH102 (mg/カプセル) *	0.0	0.0	1.0*
空カプセル重量(mg)**	38.0	61.0	61.0
総カプセル目標重量(mg)***	38.0	61.0	62.0

\*およその重量±15%

\*\*およその重量。カプセル仕様に基づく

\*\*\*充填および空カプセル重量と一緒に組み合わせて計算された理論上の総重量

**【0185】**

**実施例2**

潰瘍性大腸炎患者における化合物1の2つの経口投与用量(1mgおよび2mg)の安全性および有効性を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験を実施した。以下の表は、治療群ごとの人口統計データの概要を提供する。

**【0186】**

10

20

30

40

50

【表3】

		プラセボ (n=54)	化合物1のL-アルギニン塩 1mg(n=52)	化合物1のL-アルギニン塩 2mg(n=50)
平均年齢、歳		44.8	43.2	40.4
性別、n (%)	男性	32(59.3)	30(57.7)	27(54.0)
	女性	22(40.7)	22(42.3)	23(46.0)
人種、n (%)	白人	51(94.4)	48(92.3)	49(98.0)
	非白人	3(5.6)	4(7.7)	1(2.0)
重量、kg		75.76	73.68	70.37
UCの期間、年（平均±SD）		8.6±7.16	7.0±6.11	6.2±4.69
合計メイヨークリニックスコアの平均		8.7	8.8	8.9
3コンポーネントメイヨースコア（直腸出血、排便頻度、内視鏡検査）		6.5	6.5	6.6
併用薬の使用、n (%)	経口コルチコステロイド	16(29.6)	13(25.0)	18(36.0)
以前の医薬品の使用、n (%)	アミノサリチル酸塩	53(98.1)	49(94.2)	46(92.0)
	TNFアンタゴニスト	18(33.3)	15(28.8)	17(34.0)
	インテグリンアンタゴニスト	12(22.2)	4(7.7)	7(14.0)
	免疫抑制剤	33(61.1)	17(32.7)	26(52.0)

## 【0187】

【表4】

	プラセボ	化合物1のL-アルギニン塩	化合物1のL-アルギニン塩
受けた試験治療	54	52	50
完了、n (%)	48(88.9)	47(90.4)	46(92.0)
早期中止、n (%)	6(11.1)	5(9.6)	4(8.0)

## 【0188】

患者を二重盲検プラセボ対照試験に無作為化し、化合物1のL-アルギニン塩（1mgまたは2mg）または一致するプラセボの1日1回（q.d.）用量を、1:1:1の比率で12日間投与した。この試験には、中等度～重度の潰瘍性大腸炎（内視鏡サブスコア2、直腸出血スコア1を含む4～9の3コンポーネントメイヨースコア）を有する156人の患者が登録された。

## 【0189】

治療製剤は、化合物1のL-アルギニン塩を含有する即時放出硬質ゼラチンカプセルからなっていた。プラセボは、微結晶セルロースを含有する硬質ゼラチンカプセルからなっていた。

## 【0190】

患者は、過去5年の間にわたって、以下の薬剤のうちの少なくとも1つに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示した。

## 【0191】

10

20

30

40

50

経口 5 - アミノサリチル酸塩（5 - ASA）（例えば、メサラミン）；  
 コルチコステロイド：患者が 1 日 30 mg のプレドニゾンに相当する用量を含む少なくとも 1 回の 4 週間の導入レジメンの履歴にもかかわらず、持続的な活動性疾患の徵候および症状を示した場合；または、コルチコステロイドを 1 日 10 mg のプレドニゾンに相当する用量未満に減量する試みに 2 回失敗した場合；またはコルチコステロイドの不耐症の履歴がある場合（クッシング症候群、骨減少症 / 骨粗しょう症、高血糖、不眠症、および感染症を含むがこれらに限定されない）；

#### 【 0 1 9 2 】

免疫抑制剤：患者が、経口アザチオプリン（1.5 mg / kg）または 6 - メルカプトプリン（0.75 mg / kg）の少なくとも 1 回の 8 週間レジメンの履歴にもかかわらず、持続的な活動性疾患の徵候および症状を示した場合；またはこれらの免疫抑制薬のうちの少なくとも 1 つの不耐性の履歴がある場合（恶心 / 嘔吐、腹痛、肺炎、LFT 異常、リンパ球減少症、TPMT 遺伝子変異、感染症を含むがこれらに限定されない）；

10

#### 【 0 1 9 3 】

TNF アンタゴニスト：患者が、以下のうちの少なくとも 1 つを用いた導入レジメンを完了した履歴にもかかわらず、持続的な活動性疾患の徵候および症状を示した場合：現在の表示基準および / もしくは施設の標準治療に従った用量のインフリキシマブ、アダリムマブ、またはゴリムマブ；または以前の臨床的有用性に続いてインフリキシマブ、アダリムマブ、もしくはゴリムマブによる維持投与中に症状が再発した場合（臨床的有用性にもかかわらず中止は適格ではない）；またはインフリキシマブ、アダリムマブ、もしくはゴリムマブに対する不耐性の履歴がある場合（注入または注射関連反応、脱髄、うっ血性心不全、感染症を含むがこれらに限定されない）；あるいは

20

#### 【 0 1 9 4 】

インテグリンアンタゴニスト：患者が以前の臨床的有用性に続いてベドリズマブによる維持投与中に症状の再発を示した場合（臨床的有用性にもかかわらず中止が適格である）；またはベドリズマブに対する不耐性の履歴がある場合（注入関連反応を含むがこれに限定されない）。

30

#### 【 0 1 9 5 】

患者に、カプセルは空腹時（約 8 時間の一晩絶食）に服用し、投与後約 1 時間は食事を控えるよう指示する。

#### 【 0 1 9 6 】

この概念実証試験の主な目的は、12 週目の変化する 3 コンポーネントメイヨークリニックスコア（排便頻度、直腸出血、および内視鏡検査の所見を含む 0 ~ 9 の範囲のスコア）において、化合物 1 の L - アルギニン塩による治療の効果を判定することであった。

#### 【 0 1 9 7 】

副次的評価項目は、12 週目に内視鏡的改善を達成した患者の割合、12 週目の 2 コンポーネントメイヨースコア（直腸出血および内視鏡検査の所見を含む 0 ~ 6 の範囲のスコア）の変化、および 12 週目の合計メイヨースコア（排便頻度、直腸出血、内視鏡検査の所見、および医師による全般評価を含む 0 ~ 12 の範囲のスコア）の変化であった。

40

#### 【 0 1 9 8 】

探索的評価項目には、1、2、4、8、および 12 週目のリンパ球数のベースラインからの変化、12 週目に臨床的寛解を達成した患者の割合、ならびに 12 週目に臨床応答を達成した患者の割合が含まれた。

#### 【 0 1 9 9 】

現在の経口コルチコステロイドの使用、以前の TNF - アンタゴニストへの暴露、およびベースライン値を調整した ANCOVA モデルを使用して、メイヨークリニックスコアの変化を推定した。Mantel-Haenszel 法（現在の経口コルチコステロイドの使用と以前の TNF - アンタゴニストへの曝露を調節することにより推定される治療の違い）を用いて、2 値パラメータの割合の違いを推定した。有効性測定に影響を与える個々のメイヨーサブスコアの欠落は、感度について観察されたケース分析による複数の代

50

入方法を用いて補完した。統計的検定は、従来の統計的有意性を反映する  $p < 0.025$  を用いる片側として事前に指定した。0.05アルファレベルでの主要評価項目および副次的評価項目の階層的な閑検定手順を用いた。

#### 【0200】

高用量(2mg)の化合物1のL-アルギニン塩を投与した患者は、統計学的有意性を持って主要評価項目および全ての副次的評価項目を達成した。

#### 【0201】

プラセボと比較して、12週目に化合物1のL-アルギニン塩2mgで、3コンポーネント部分メイヨースコア(PMS；排便頻度、直腸出血、および内視鏡検査の所見を含む0~9の範囲のスコア)に0.99の改善が見られ、これは統計的に有意であった( $p = 0.009$ )。低用量(1mg)群において、プラセボと比較して12週目のPMSに0.43の改善が見られたが、これは統計的に有意ではなかった( $p = 0.146$ )。

#### 【0202】

プラセボと比較して、化合物1のL-アルギニン塩(2mg)群において有意により多くの患者が内視鏡的改善を達成した(41.8%対17.8%、 $p = 0.003$ )。1mg群では、患者の22.5%が内視鏡的改善を達成した( $p = 0.306$ )。

#### 【0203】

プラセボと比較して、12週目に2コンポーネントメイヨースコア(直腸出血および内視鏡検査の所見を含む0~6の範囲のスコア)に0.84の改善が見られ、これは統計的に有意であった( $p = 0.002$ )。低用量(1mg)群において、プラセボと比較して0.39の改善が見られたが、これは統計的に有意ではなかった( $p = 0.086$ )。

#### 【0204】

プラセボと比較して、12週目に2mg群で、合計メイヨースコア(排便頻度、直腸出血、内視鏡検査での所見、および医師による全般評価を含む0~12の範囲のスコア)に1.27の改善が見られた( $p = 0.010$ )。低用量(1mg)群において、プラセボと比較して0.60の改善が見られたが、これは統計的に有意ではなかった( $p = 0.128$ )。

#### 【0205】

探索的分析では、3コンポーネントメイヨースコアによって定義される臨床的寛解を達成した患者の割合は、プラセボ群の8.1%と比較して、化合物1のL-アルギニン塩(2mg)群で33.0%であった( $p < 0.001$ )。1mg群では、患者の16.0%が臨床的寛解を達成した( $p = 0.136$ )。

#### 【0206】

4コンポーネント合計メイヨースコアによって定義される寛解は、化合物1のL-アルギニン塩およびプラセボについて、それぞれ24.5%および6.0%であった( $p = 0.004$ )。1mg群の寛解は15.4%であった( $p = 0.077$ )。

#### 【0207】

プラセボと比較して、それぞれ12週間で、2mg群にはリンパ球の57%の低減が見られ( $p < 0.001$ )、1mg群には37%の低減が見られた。

#### 【0208】

図1は、潰瘍性大腸炎の様々な治療で内視鏡的改善を示した患者の割合の比較を示す。図2は、潰瘍性大腸炎の様々な治療について、合計メイヨースコアが<2ポイントであり、かつ>1のサブスコアがない患者の割合として定義される臨床的寛解にある患者の割合の比較を示す(寛解は試験にわたり異なり、比較は直接比較(direct head-to-head)試験から得られなかった)。

#### 【0209】

全体として、修正MCSの改善に関する事前に指定されたサブグループ分析(ベースラインの疾患特性と現在および以前の治療を含む)の結果は、一次分析の結果と同様であった。例外は、以前のベドリズマブの使用および全大腸炎の病歴であった(図3A~3D)。

#### 【0210】

10

20

30

40

50

化合物 1 の L - アルギニン塩は十分な耐容性を示し、プラセボと比較して重篤な有害事象（ S A E ）が少なかった（ 2 m g で 0 % 、 1 m g で 5 . 8 % 、およびプラセボで 1 1 . 1 % ）。

#### 【 0 2 1 1 】

【表 5 】

	プラセボ (n=54)	化合物 1 の L- アルギニン塩 1mg(n=52)	化合物 1 の L- アルギニン塩 2mg(n=50)
任意の TEAE を示した患者の数 (%)	27(50.0)	31(59.6)	28(56.0)
治験薬の中止に至った TEAE を示した患者の数 (%)	0	3(5.8)	4(8.0)
重篤な TEAE を示した患者の数 (%)	6(11.1)	3(5.8)	0
任意の理由による死亡の数 (%)	0	0	0

10

20

30

40

50

#### 【 0 2 1 2 】

心拍数および A V 伝導への影響は試験全体を通して低く、徐脈または A V ブロックに関連した試験の中止はなかった。プラセボと比較して肝機能検査（ L F T ）の増加は見られず、黄斑浮腫または肺機能検査の異常の報告もなかった。

#### 【 0 2 1 3 】

心臓事象の可能性に関して、 1 m g 群および 2 m g 群における 1 日目の 1 時間ごとの E C G は心拍数の軽度の低下を示したが、任意の時点で、いずれの群においても心拍数 > 1 0 b p m の平均変化は見られなかった。1 日目以降、ベースラインからの心拍数の平均低下は、 1 2 週を通していずれの用量群でも 6 b p m を超えなかった。心拍数の変化および A V ブロックに関連した重篤な有害事象は記録されなかった。

#### 【 0 2 1 4 】

プラセボと比較して肝機能検査の増加は見られず、黄斑浮腫の報告はなく、異常な肺機能検査の報告もなかった。

#### 【 0 2 1 5 】

治験責任医師は、感染症および寄生虫症の有害事象を軽度または中等度であると評価した。重症または生命を脅かす感染症は発生しなかった。有害事象の大半は上気道感染症であった。

#### 【 0 2 1 6 】

##### 実施例 3

中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎（ U C ）を有する患者を対象に、化合物 1 （ 2 m g ）またはプラセボの安全性と有効性を評価するための無作為化、二重盲検、プラセボ対照 1 2 週間試験を実施する。臨床的寛解、臨床応答、症候性応答および寛解、内視鏡的变化、ならびに 1 2 週間投与した場合の粘膜治癒に対する化合物 1 の有効性を評価する。他の目的には、化合物 1 の薬物動態（ P K ）の評価、ならびに健康関連の対象報告の結果およびバイオマーカーに対する化合物 1 の効果が含まれる。

#### 【 0 2 1 7 】

選択基準には以下が含まれる。

1 . 1 6 ~ 8 0 歳（境界値を含む）の男性または女性

2 . 書面によるインフォームドコンセントまたは同意を提供する能力（親または法定後見人は、試験への参加に同意した、または地域の規制に従って必要とされる < 1 8 歳の対象の承諾を提供しなければならない）およびプロトコル評価のスケジュールに準拠する能力

3 . スクリーニングの 3 か月前に U C と診断された。 U C の診断は、内視鏡的および組織学的証拠によって確認される。

4 . 1 0 c m の直腸浸潤が内視鏡検査で確認された活動性 U C ベースラインでのみ直腸

炎を有する対象の包含は、登録された全対象の 15 % に制限される。

5 . 中等度～重度の活動性 UC は、 2 の内視鏡スコア ( E S ) および 1 の直腸出血 ( R B ) スコアを含む 4 ~ 9 の修正メイヨースコア ( M M S ) として定義される

6 . ベースライン前の 12か月以内にサーベイランス大腸内視鏡検査を受け、 > 8 年の期間全大腸炎を有する対象または > 12 年の期間左側大腸炎を有する対象の異形成を除外した。過去 12か月以内にサーベイランス大腸内視鏡検査を受けていない対象は、スクリーニング時に（すなわち、直腸 S 状結腸鏡検査のスクリーニングの代わりに）結腸内視鏡検査を受ける。いかなる腺腫性ポリープも試験治療の初回用量前に除去される。

7 . 以下に定義されるように、以下の治療法のうちの少なくとも 1 つに対する不十分な応答、それに対する応答の喪失、またはそれに対する不耐性を示した。

従来の療法 :

- a . 経口 5 アミノサリチル酸 ( 5 A S A ) 化合物
- b . コルチコステロイド
- c . チオプリン

生物学的療法または J A K 阻害剤療法 :

- a . 抗腫瘍壞死因子アルファ ( T N F ) 抗体（例、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、またはバイオシミラー）
- b . 抗インテグリン抗体（例えば、ベドリズマブ）
- c . J A K 阻害剤（例えば、トファシチニブ）

8 . 対象は、以下の薬物の治療用量を受けることが許可される。

- ・無作為化の直前 2 週間用量が安定している場合の経口 5 A S A 化合物
- ・スクリーニング内視鏡検査評価の直前 4 週間用量が安定している場合の経口コルチコステロイド療法（ 20 m g / 日の安定した用量のプレドニゾン、 9 m g / 日の安定した用量のブデソニド、または同等のステロイド）
- ・経口アザチオプリンまたは 6 メルカプトプリンなどの免疫抑制剤は、無作為化 2 週間に中止されなければならない
- ・無作為化の直前 2 週間用量が安定している場合のプロバイオティクス（例えば、 C u l t u r e l l e ( 登録商標 ) 、 S a c c h a r o m y c e s b o u l a r d i i )
- ・慢性下痢を抑えるための止瀉薬（例えば、ロペラミド、アトロピンを含むジフェノキシレート）

経口アミノサリチル酸塩またはコルチコステロイドが最近中止された場合、それらはベースライン M M S に使用される内視鏡検査の前に少なくとも 2 週間停止されなければならない。

9 . 座位でのスクリーニングでのバイタルサインおよび事前無作為化：心拍数 50 b p m 、収縮期血圧 ( B P ) 90 m m H g 、および拡張期血圧 55 m m H g

10 . P R 間隔 200 m s 、 F r i d e r i c i a 補正 Q T 間隔 ( Q T c F ) < 450 m s ( 男性 ) または Q T c F < 470 m s ( 女性 ) で、臨床的に重大な異常を示していないスクリーニングおよび事前無作為化 12 誘導心電図 ( E C G )

11 . 絶対好中球数 1.5 × 109 / L 、リンパ球数 0.8 × 109 / L 、血小板数 100 × 109 / L 、およびヘモグロビン 8 g / d L を含む、白血球数 3.5 × 109 / L によって定義される適切な血液学的機能

12 . 総ビリルビンレベル 1.5 × 基準値上限 ( U L N ) 範囲と、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ( A S T ) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ ( A L T ) レベル 3.0 × U L N とによって定義される適切な肝機能。ジルベル症候群と診断された、単離された総ビリルビンと正常な A S T および A L T とを有する対象が参加してもよい

13 . スクリーニング時の C K D - E P I 式による推算糸球体濾過量 30 m L / 分 / 1.73 m 2 によって定義される適切な腎機能

14 . 妊娠可能な適格な女性は、以下でなければならない。

a . 妊娠していない

10

20

30

40

50

## b . 授乳していない

15 . 男性および女性の対象の両方は、試験期間全体を通して非常に効果的な避妊方法を使用することに同意する

## 【0218】

除外基準には以下が含まれる。

1 . 以下によって証明される重度の広範な大腸炎 :

- ・ベースラインから 12 週間以内に、対象が医療のための入院または U C のためのあらゆる種類の外科的介入（例えば、結腸切除術）を必要とする可能性が高いという医師の判断
- ・劇症大腸炎の現在の証拠、中毒性巨大結腸症もしくは中毒性巨大結腸症の最近の病歴（過去 6 か月以内）、または腸穿孔

- ・以前の結腸全摘術または結腸部分切除術

2 . クローン病もしくは不確定な大腸炎の診断、またはクローン病と一致する瘻孔の存在もしくは病歴

3 . 顕微鏡的大腸炎、虚血性大腸炎、または感染性大腸炎の診断

4 . スクリーニングから 12 週間以内に静脈内（ I V ）ステロイドを必要とする U C の悪化のための入院（所与の I V ステロイドの単回用量は許容される）

5 . 病原体の陽性アッセイもしくは便培養、またはスクリーニング時の Clostridium difficile 毒素の陽性試験

6 . スクリーニング中に測定された妊娠、授乳、または陽性血清 hCG

7 . プロトコルの実施または試験の解釈が困難になるか、対象が危険に晒される、臨床的に関連する血液学的、肝臓、神経学的、肺、眼科学的、内分泌、代謝、精神医学的、または他の主要な全身性疾患

8 . 心筋梗塞または不安定狭心症を含む心血管疾患の最近の病歴（スクリーニング訪問から 2 か月以内）

9 . 植込み型ペースメーカーまたは植込み型除細動器でペーシングを行って治療しない限りの、以下の全ての病歴。

- ・症候性徐脈の病歴または存在

- ・洞不全症候群または神経心原性失神の病歴

- ・2 度または 3 度の A V ブロック

- ・> 3 秒の心停止の期間

10 . 予測値の < 7 0 % の 1 秒での努力呼気量（ F E V 1 ）または努力肺活量（ F V C ）および < 0 . 7 0 のスクリーニング時の F E V 1 / F V C 比

11 . スクリーニング時にヘモグロビン A 1 c ( H b A 1 c ) > 9 % により判定されるコントロール不良の糖尿病、または網膜症などの重大な併存状態を伴う糖尿病を有する対象

12 . 黄斑浮腫または網膜症の病歴

13 . 活動性結核（ T B ）の現在もしくは過去の病歴、未治療の潜在性結核感染症の病歴、またはスクリーニング時の潜在性結核感染症検査陽性。

14 . 既知の活動性細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア感染症、もしくは他の感染症、あるいは入院またはスクリーニングから 30 日以内もしくはスクリーニング中に I V 抗生物質による治療またはスクリーニング前の 14 日以内に経口抗生物質による治療を必要とした感染症の任意の主要なエピソード。爪床の真菌感染は許可される

15 . H I V / 後天性免疫不全症候群を有するか、またはスクリーニング時に H I V 抗体検査陽性

16 . 急性または慢性 B 型肝炎感染症を有するか、またはスクリーニング時に B 型肝炎ウイルス（ H B V ）検査陽性

17 . 現在の C 型肝炎感染症を有するか、または C 型肝炎抗体および検出可能な H C V R N A に対する陽性により定義される、スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス（ H C V ）検査陽性

18 . 日和見感染症（例えば、 pneumocystis carinii 、 cryptococcal 隆膜炎、進行性多巣性白質脳症）または重篤な細菌、ウイルス、もしくは

10

20

30

40

50

真菌感染症（例えば、播種性単純ヘルペス、播種性帯状ヘルペス）の病歴、および無作為化の 3週間前に I V 医薬品（複数可）を必要とする

19. 原発性もしくは続発性免疫不全の病歴または現在活性の原発性もしくは続発性免疫不全

20. 固形腫瘍および血液悪性腫瘍（切除および解消された皮膚の基底細胞癌および in situ 扁平上皮癌を除く）または結腸粘膜異形成を含む、過去 5 年以内の癌の病歴

21. リンパ増殖性障害、リンパ腫、白血病、骨髄増殖性障害、または多発性骨髄腫の病歴

22. 無作為化前 1 年以内のアルコールまたは薬物乱用の病歴

10

23. スフィンゴシン 1 リン酸受容体モジュレーターによる前治療

24. 8 週間または 5 回の消失半減期のいずれか短い方の範囲内での生物学的薬剤による治療

25. 無作為化前 3 か月以内の治験療法による治療

26. 3 つの生物学的薬剤または 2 つの生物学的薬剤と U C の治療に承認された J A K 阻害剤による治療の失敗

27. スクリーニングから 2 週間以内またはスクリーニング中の局所直腸 5 A S A 、短鎖脂肪酸の浣腸、またはステロイドによる治療

28. スクリーニングから 16 週間以内のシクロスボリン、タクロリムス、シロリムス、メトトレキサート、またはミコフェノール酸モフェチルによる治療

20

29. 無作為化前 4 週間以内の生ワクチンの接種

30. ナタリズマブによる以前の治療

31. リンパ球枯渇療法による以前の治療

32. D ペニシラミン、レフルノミド、またはサリドマイドによる以前の治療

33. 無作為化前 3 か月以内の I V 免疫グロブリンまたは血液浄化療法による治療

34. 無作為化前 4 週間以内にシトクロム P 450 ( C Y P ) 2C8 および 2C9 代謝と U G T 1 A 7 の阻害剤とを中程度 / 強力に阻害 / 誘導する治療の慢性的な使用

有効性評価項目は、以下において化合物 1 およびプラセボを評価する。

- ・ 12 週目に臨床的寛解にある対象の割合

30

- ・ 12 週目に内視鏡的改善を達成した対象の割合

- ・ 12 週目に粘膜治癒を示した対象の割合

- ・ 12 週目に臨床応答を示した対象の割合

- ・ 12 週目に内視鏡的改善を示した対象の割合

- ・ 12 週目に内視鏡的正常化を示した対象の割合

- ・ 2 、 4 、 8 、および 12 週目の各時点で R B および S F 症状の転帰の臨床応答を示した対象の割合

- ・ 2 、 4 、 8 、および 12 週目の各時点で R B および S F 症状の転帰の臨床的寛解を示した対象の割合

- ・ 12 週目合計メイヨークリニックスコアを使用した寛解および応答を示した対象の割合

- ・ 12 週目に組織学的寛解を示した対象の割合 ( Geboes 、 Robarts 、および Nancy の組織病理学的スコアによる定義される )

- ・ 12 週目に組織学的改善を示した対象の割合 ( Geboes 、 Robarts 、および Nancy の組織病理学的スコアにより定義される )

- ・ ベースラインで E I M を有する対象における、12 週目に腸外症状 ( E I M ) の改善を示した対象の割合

- ・ 以下のベースラインから 12 週目のスコアおよび変化 :

- 炎症性腸疾患アンケート ( IBDQ ) の合計スコア

- 潰瘍性大腸炎患者が報告した転帰の徴候および症状 ( U C - P R O - S S )

- 医療転帰研究 36 項目簡易形式健康調査 ( S F - 36 ) 、バージョン 2 、身体的および精神的コンポーネントならびにドメインスコア

- 仕事の生産性および活動障害に関するアンケート - 潰瘍性大腸炎 ( W P A I - U C )

50

- 緊急数値評価尺度 (N R S )

- 腹痛 N R S

・ U C 関連の入院対象の割合

・ 結腸切除術を含む U C 関連の手術を必要とする対象の割合

・ 化合物 1、M 3、および他の目的の代謝物（複数可）（必要な場合）の血漿中濃度は、投与前および 0 週目 / 1 日目の投与後 4 時間（± 15 分）（12 誘導心電図後）に収集された試料から評価される

・ 化合物 1、M 3、および他の目的の代謝物（複数可）（必要な場合）の血漿中濃度は、2、4、8、および 12 週目に投与前（トラフ）に収集された試料から評価される

・ 4、8、および 12 週目の便中カルプロテクチンレベルのベースラインからの変化

・ 2、4、8、および 12 週目の高感度 C 反応性タンパク質 (h s - C R P ) レベルのベースラインからの変化

・ 2、4、8、および 12 週目のリンパ球数のベースラインからの変化および変化率

・ 有害事象の発生率および重症度

・ 検査値異常の発生率および重症度、ならびに検査値のベースラインからの変化（血液学、血清化学、凝固、および尿検査を含む）

・ 臨床的に重要なバイタルサイン異常の発生率とベースラインからの変化

評価は、2、4、8、および 12 週目に行われる。適格な参加者には、化合物 1 を使用した非盲検延長試験 (O L E ) に参加する機会が与えられる。

【0 2 1 9】

実施例 4

中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎 (U C ) を有する患者を対象に、化合物 1 (2 mg) またはプラセボの安全性と有効性を評価するための無作為化、二重盲検、プラセボ対照 52 週間試験を実施する。臨床的寛解、臨床応答、症候性応答および寛解、内視鏡的变化、ならびに 52 週間投与した場合の粘膜治癒に対する化合物 1 の有効性を評価する。他の目的には、化合物 1 の薬物動態 (P K ) の評価、ならびに健康関連の対象報告の結果およびバイオマーカーに対する化合物 1 の効果が含まれる。

【0 2 2 0】

選択基準および除外基準は、実施例 3 に記載されるものと同様となる。

【0 2 2 1】

有効性評価項目は、以下において化合物 1 およびプラセボを評価する。

・ 52 週目に内視鏡的改善を達成した対象の割合

・ 12 週目に内視鏡的改善を達成した対象の割合

・ 52 週目に臨床的寛解を示した、試験終了 (52 週目) 前 12 週間にコルチコステロイドを受けていなかった対象の割合

・ 52 週目に粘膜治癒を示した対象の割合

・ 12 週目に粘膜治癒を示した対象の割合

・ 12 週目および 52 週目の両方で臨床的寛解を達成した対象の割合

・ 52 週目に臨床応答を示した対象の割合

・ 12 週目に臨床応答を示した対象の割合

・ 12 週目に内視鏡的正常化を示した対象の割合

・ 52 週目に症候性寛解を示した対象の割合

・ 12 週目に症候性寛解を示した対象の割合

・ 12、16、20、24、32、40、48、および 52 週目に非侵襲的臨床応答を示した対象の割合

・ 12、16、20、24、32、40、48、および 52 週目に症候性応答を示した対象の割合

・ 52 週目に寛解を示し、16、24、32、40、および 48 週以降にコルチコステロイドフリーである対象の割合

・ 12 週目に臨床応答を示した対象のうち、52 週目に臨床的寛解を示した対象の割合

10

20

30

40

50

- ・ 12週目および52週目の両方で臨床応答を達成した対象の割合
- ・ 12週目および52週目の両方で粘膜治癒を達成した対象の割合
- ・ 12週目および52週目の両方で内視鏡的正常化を達成した対象の割合
- ・ 2、4、8、12、16、20、24、32、40、48、および52週目にRBおよびSF症状の転帰の臨床応答を示した対象の割合
- ・ 2、4、8、12、16、20、24、32、40、48、および52週目にRBおよびSF症状の転帰の臨床的寛解を示した対象の割合
- ・ 12週目の合計メイヨークリニックスコアを使用した寛解および応答を示した対象の割合
- ・ 52週目の合計メイヨークリニックスコアを使用した寛解および応答を示した対象の割合 10
- ・ 12週目に組織学的改善を示した対象の割合 (Geboes, Robarts、およびNancyの組織病理学的スコアにより定義される)
- ・ 52週目に組織学的改善を示した対象の割合 (Geboes, Robarts、およびNancyの組織病理学的スコアにより定義される)
- ・ 12週目に組織学的寛解を示した対象の割合 (Geboes, Robarts、およびNancyの組織病理学的スコアにより定義される)
- ・ 52週目に組織学的寛解を示した対象の割合 (Geboes, Robarts、およびNancyの組織病理学的スコアにより定義される)
- ・ 応答の喪失までの時間、応答の喪失は以下によって定義される： 20
- 2回の連続訪問 (7日間隔)での、合計SF+RBスコアおよび4の合計SF+RBスコアにおいて12週目から2ポイント増加、および
- 一元的に読み取られる2のESによる確認、および
- C difficile検査陰性の確認
- ・ ベースラインでEIMを有する対象における、12週目および52週でEIMの改善を示した対象の割合
- ・ 以下の12週目および52週目のスコアとベースラインからの変化：
- IBDQ合計スコア
- UCI-PRO/SS
- SF-36、バージョン2、身体的および精神的コンポーネントならびにドメインスコア 30
- WPAI-UC
- 緊急NRS
- 腹痛NRS
- ・ UC関連の入院対象の割合
- ・ 結腸切除術を含むUC関連の手術を必要とする対象の割合
- ・ 化合物1、M3、および他の目的の代謝物（複数可）（必要な場合）の血漿中濃度は、投与前および0週目/1日目の投与後4時間（±15分）（12誘導心電図後）に収集された試料から評価される
- ・ 化合物1、M3、および他の目的の代謝物（複数可）（必要な場合）の血漿中濃度は、2、4、8、12、16、20、24、32、40、48、および52週目に投与前（トラフ）に収集された試料から評価される 40
- ・ 4、8、12、24、および52週日の便中カルプロテクチンレベルのベースラインからの変化
- ・ 2、4、8、12、16、20、24、32、40、48、および52週日のhs-CRPレベルのベースラインからの変化
- ・ 2、4、8、12、16、20、24、32、40、48、および52週日のリンパ球数のベースラインからの変化および変化率
- ・ 検査値異常の発生率および重症度、ならびに検査値のベースラインからの変化（血液学、血清化学、凝固、および尿検査を含む） 50

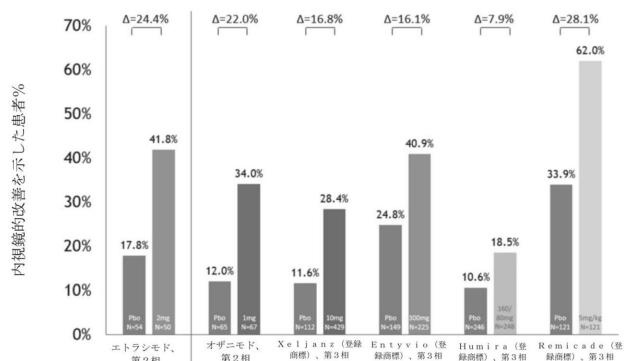
・ 臨床的に重要なバイタルサイン異常の発生率とベースラインからの変化

評価は、2、4、8、12、16、20、24、32、40、48、および52週目に行われる。適格な参加者には、化合物1を使用した非盲検延長試験(OLE)に参加する機会が与えられる。

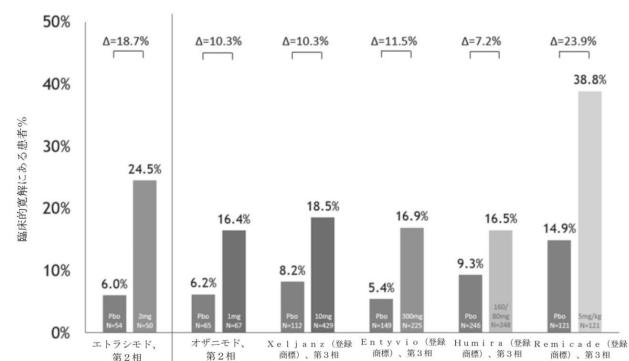
開示される方法の他の用途は、とりわけ、この特許文献の再考査に基づいて、当業者には明らかになるであろう。

【図面】

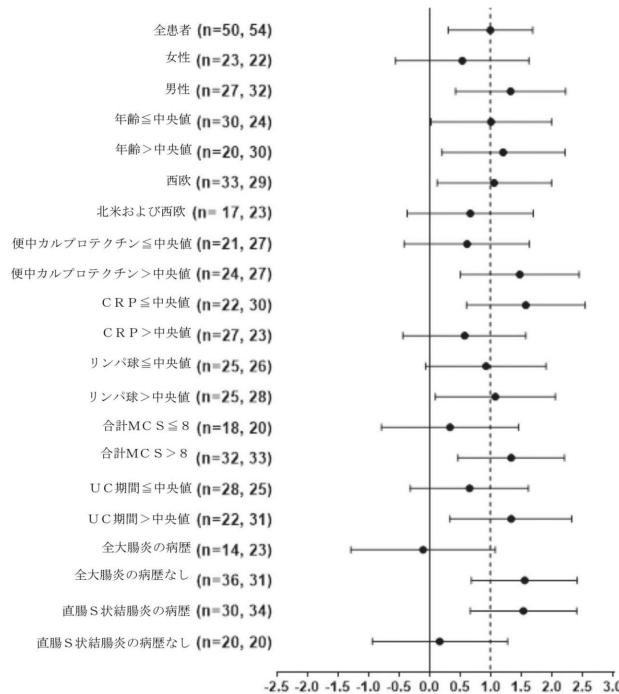
【図1】



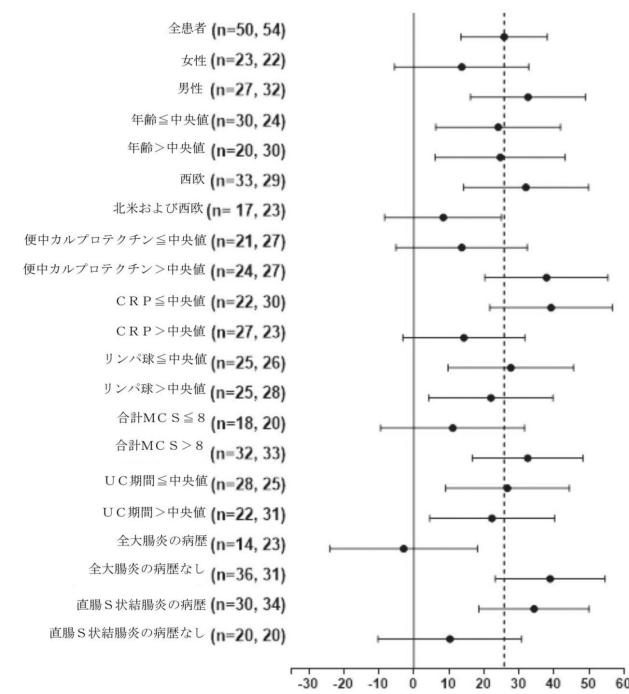
【図2】



【図3 A】



【図3 B】



10

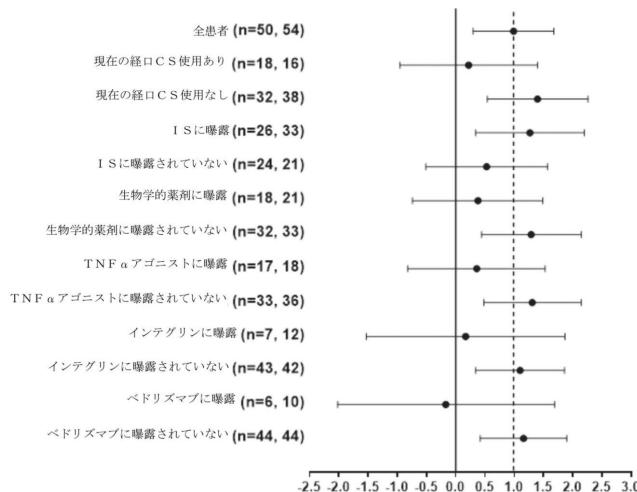
20

30

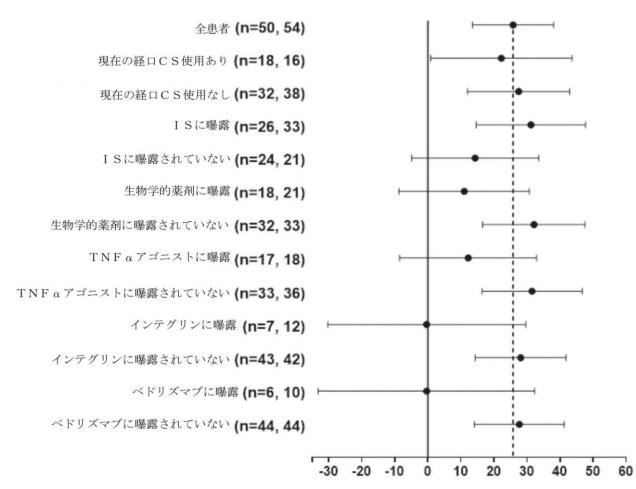
40

50

【図3C】



【図3D】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2020/012783												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/404 A61P37/00 ADD.														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P														
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, EMBL, FSTA, WPI Data														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X, P</td> <td style="padding: 2px;">         SANDBORN WILLIAM J ET AL: "Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis", GASTROENTEROLOGY : OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, WILLIAMS &amp; WILKINS, US, vol. 158, no. 3, 9 November 2019 (2019-11-09), pages 550-561, XP085999260, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/J.GASTRO.2019.10.035 [retrieved on 2019-11-09]          figure 3; Supplementary Figure 3          -----          -/-/       </td> <td style="padding: 2px;">1-55</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">20</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">30</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, P	SANDBORN WILLIAM J ET AL: "Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis", GASTROENTEROLOGY : OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 158, no. 3, 9 November 2019 (2019-11-09), pages 550-561, XP085999260, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/J.GASTRO.2019.10.035 [retrieved on 2019-11-09] figure 3; Supplementary Figure 3 ----- -/-/	1-55			20			30
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X, P	SANDBORN WILLIAM J ET AL: "Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis", GASTROENTEROLOGY : OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 158, no. 3, 9 November 2019 (2019-11-09), pages 550-561, XP085999260, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/J.GASTRO.2019.10.035 [retrieved on 2019-11-09] figure 3; Supplementary Figure 3 ----- -/-/	1-55												
		20												
		30												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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  20 April 2020	Date of mailing of the international search report  30/04/2020													
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Borst, Markus													

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No
PCT/US2020/012783

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/112075 A1 (ARENA PHARM INC [US]) 14 July 2016 (2016-07-14)  page1, line 30-34; page 3, line 20-34; page 8, line 8-18; page 9, line 11-32; page 10, line 10-14; page 16, line 23-24; page 28, line 11-17; page 36, line 3-8; page 57, line 15-16; page 60, line 15; table 5 on page 64-65 -----	12, 23-27, 30-39, 42-53
X	Anonymous: "Arena Pharmaceuticals Reports Positive Long-Term Data from the Open-Label Extension of the Phase 2 OASIS Trial Evaluating Etrasimod for Treatment of Ulcerative Colitis",  7 January 2019 (2019-01-07), pages 1-1, XP055686954, San Diego Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://invest.arenapharm.com/node/19141/pdf">http://invest.arenapharm.com/node/19141/pdf</a> [retrieved on 2020-04-17] abstract -----	3,6-55
X	W J SANDBORN: "569 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a selective, oral sphingosine 1-phosphate receptor modulator, etrasimod (APD334), in moderate to severe ulcerative colitis: Results from the oasis study", 26TH UNITED EUR GASTROENTEROL WEEK (UEGW), 20 October 2018 (2018-10-20), pages S327-S328, XP055686935, DOI: 10.1038/ajg.2018.296 abstract -----	3,6-55
2		40

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/US2020/012783
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016112075	A1 14-07-2016	AU 2016205361 A1	17-08-2017
		CA 3002540 A1	14-07-2016
		CN 107405332 A	28-11-2017
		EP 3242666 A1	15-11-2017
		JP 2018504398 A	15-02-2018
		KR 20170109578 A	29-09-2017
		US 2018263958 A1	20-09-2018
		WO 2016112075 A1	14-07-2016

---

フロントページの続き

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,N  
E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K  
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N  
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,  
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 ナイク スネハル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92130 サンディエゴ シーブリーズ ファームス ドライ  
ヴ 12939

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC14 GA13 MA01 MA04 MA37 MA52 NA14 ZA66  
ZB11 ZC41