

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年11月22日(2012.11.22)

【公表番号】特表2012-504649(P2012-504649A)

【公表日】平成24年2月23日(2012.2.23)

【年通号数】公開・登録公報2012-008

【出願番号】特願2011-530261(P2011-530261)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/7016 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/7016

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月1日(2012.10.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

肝性脳症（HE）に罹患している対象に12ヶ月以上の期間にわたり毎日リファキシミンを投与する工程を含み、それによって対象のHEブレイクスルーエピソードのリスクを低下させる、対象の肝性脳症（HE）ブレイクスルーエピソードのリスクを低下させるための医薬を製造するためのリファキシミンの使用。

【請求項2】

リファキシミンの使用より90日以上前にHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約58%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項3】

リファキシミンの使用より90日以上前に最後のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約30%～70%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項4】

リファキシミンの使用より90日超前に最後のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約30%～70%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

ソードのリスクが約60%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項5】

リファキシミンの使用より90日超前に最後のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約2%～80%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項6】

リファキシミンの使用前6ヶ月以内に2回以下のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約56%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項7】

リファキシミンの使用前6ヶ月以内に2回以下のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約20%～70%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項8】

リファキシミンの使用前6ヶ月以内に2回超のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約63%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項9】

リファキシミンの使用前6ヶ月以内に2回超のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約30%～約80%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項10】

エピソードのリスクが約58%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項11】

エピソードのリスクが約40%～約70%低下する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項12】

550mgのリファキシミンが、1日2回（BID）、対象へ投与される、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項13】

275mgのリファキシミンが、1日4回、対象へ投与される、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項14】

275mgのリファキシミンが、1日2回、2つの剤形で、対象へ投与される、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項15】

対象のConnスコアが、リファキシミンの投与後、ベースラインよりも改善されるか；

対象のConnスコアがリファキシミンの投与後に減少するか；

対象についてのConnスコアのベースラインからの増加までの時間がリファキシミンの投与後に増加するか；

リファキシミンの投与後にConnスコアがベースラインについて経時的にシフトするか；

対象のConnスコアの増加までの時間の遅延が約30%～約70%増加するか；

リファキシミンの投与が、対象のConnスコアの増加を防止するか；

Connスコアのベースラインについてのシフトが約1～約2であるか；

生活の質（QoL）の測定値が、リファキシミンの投与後、ベースラインから改善されるか；

対象のアステリクシスグレードのベースラインからの増加までの時間が増加するか；

アステリクシスグレードの増加までの時間が遅延するか；

対象へのリファキシミンの投与後に、アステリクシスグレードがベースラインから経時的にシフトするか；または

リファキシミンの投与後に血中アンモニア濃度がベースラインから減少する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項16】

アライン（align）、アリニア（alinia）、ラクツロース、ペントサ、コレスチラミン、サンドスタチン、バンコマイシン、ラクトース、アミティーザ、フラジール、ゼゲリッ

ド（zegerid）、プレバシッド、またはミララックスのうちの一つまたは複数を対象に投与する工程をさらに含む、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項17】

対象のConnスコアの増加までの時間の遅延が約54%増加する、請求項15記載のリファキシミンの使用。

【請求項18】

対象へのリファキシミンの投与後に、ラクツロース1日消費量がベースラインから経時的に減少するか；

ラクツロース1日消費量が、約7回のラクツロース投与から約2回のラクツロース投与まで減少するか；

対象のラクツロース使用量が初期にベースラインから増加するか；または

ラクツロース使用量が初期に、約1日～約30日から増加する、

請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項19】

10以下のMELDレベルを有する対象が、リファキシミンによる処置に応答する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項20】

11～18のMELDレベルを有する対象が、リファキシミンによる処置に応答する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項21】

19～24のMELDレベルを有する対象が、リファキシミンによる処置に応答する、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項22】

対象が、1日1100mgのリファキシミンを投与される、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【請求項23】

対象が、1日1650mgのリファキシミンを投与される、請求項1記載のリファキシミンの使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

さらに別の態様は、HEに罹患している対象へGI特異的抗生物質を投与する工程を含む、HE患者による入院診療の頻度を低下させる方法である。

[本発明1001]

肝性脳症（HE）を治療または予防する必要のある対象へ胃腸（GI）特異的抗生物質を投与する工程を含む、肝性脳症（HE）を治療または予防する方法。

[本発明1002]

GI特異的抗生物質が対象におけるHEの寛解を維持する、本発明1001の方法。

[本発明1003]

HEに罹患している対象へGI特異的抗生物質を投与する工程を含む、対象の肝性脳症（HE）ブレイクスルーエピソードのリスクを低下させる方法。

[本発明1004]

投与より90日以上前に最後のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約58%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1005]

投与より90日以上前に最後のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約30%～70%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1006]

投与より90日超前に最後のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約60%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1007]

投与より90日超前に最後のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約2%～80%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1008]

投与前6ヶ月以内に2回以下のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約56%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1009]

投与前6ヶ月以内に2回以下のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約20%～70%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1010]

リファキシミン投与前6ヶ月以内に2回超のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約63%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1011]

投与前6ヶ月以内に2回超のHEエピソードを有した対象についてのエピソードのリスクが約30%～約80%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1012]

エピソードのリスクが約58%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1013]

エピソードのリスクが約40%～約70%低下する、本発明1003の方法。

[本発明1014]

HEに罹患している対象へGI特異的抗生物質を投与する工程を含む、対象におけるHEの寛解を維持する方法。

[本発明1015]

HEに罹患している対象へGI特異的抗生物質を投与する工程を含む、HE患者の入院診療の頻度を低下させる方法。

[本発明1016]

リファキシミンの投与が入院の頻度を約48%低下させる、本発明1015の方法。

[本発明1017]

リファキシミンの投与が入院の頻度を約13%～約69%低下させる、本発明1015の方法。

[本発明1018]

GI特異的抗生物質がリファマイシン系抗生物質を含む、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1019]

GI特異的抗生物質がリファキシミンを含む、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1020]

550mgのリファキシミンが、1日2回（BID）、対象へ投与される、本発明1019の方法。

[本発明1021]

275mgのリファキシミンが、1日4回、対象へ投与される、本発明1019の方法。

[本発明1022]

275mgのリファキシミンが、1日2回、2つの剤形で、対象へ投与される、本発明1019の方法。

[本発明1023]

GI特異的抗生物質が、6ヶ月間、対象へ投与される、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1024]

GI特異的抗生物質が、1年間、対象へ投与される、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

5のいずれかの方法。

[本発明1025]

GI特異的抗生物質が、2～3年間、対象へ投与される、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1026]

GI特異的抗生物質が、対象の死亡時まで、対象へ毎日投与される、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1027]

対象のConnスコアが、GI特異的抗生物質の投与後、ベースラインよりも改善される、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1028]

生活の質（QoL）の測定値が、GI特異的抗生物質の投与後、ベースラインから改善される、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1029]

ラクツロースを投与する工程をさらに含む、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1030]

アライン（align）、アリニア（alinia）、ラクツロース、ペンタサ、コレスチラミン、サンドスタチン、バンコマイシン、ラクトース、アミティーザ、フラジール、ゼゲリッド（zegerid）、プレバシッド、またはミララックスのうちの一つまたは複数投与する工程をさらに含む、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1031]

対象のConnスコア（精神状態グレード）が減少する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1032]

対象についてのConnスコアのベースラインからの増加までの時間が増加する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1033]

対象のConnスコアの増加までの時間の遅延が約54％増加する、本発明1032の方法。

[本発明1034]

Connスコアの増加までの時間の遅延が約30％～約70％増加する、本発明1032の方法。

[本発明1035]

GI特異的抗生物質の投与が、対象のConnスコアの増加を防止する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1036]

対象のアステリクシスグレードのベースラインからの増加までの時間が増加する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1037]

アステリクシスグレードの増加までの時間が遅延する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1038]

対象の最初のHE関連入院までの時間が増加する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1039]

対象の突発性細菌性腹膜炎（SBP）の発症までの時間が増加する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1040]

対象へのGI特異的抗生物質の投与後に血中アンモニア濃度がベースラインから減少する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1041]

170日目までの血中アンモニア濃度のベースラインからの減少が約6  $\mu$ g/dLである、本発明1040の方法。

[本発明1042]

対象へのGI特異的抗生物質の投与後に臨界融合周波数値がベースラインから増加する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1043]

対象へのGI特異的抗生物質の投与後に、ラクツロース1日消費量がベースラインから経時的に減少する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1044]

ラクツロース1日消費量の減少が、約7回のラクツロース投与から約2回のラクツロース投与への減少である、本発明1043の方法。

[本発明1045]

対象のラクツロース使用量が初期にベースラインから増加する、本発明1044の方法。

[本発明1046]

ラクツロース使用量の初期の増加が、約1日～約30日からである、本発明1045の方法。

[本発明1047]

対象へのGI特異的抗生物質の投与後に、Connスコアがベースラインについて経時的にシフトする、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1048]

Connスコアのベースラインについてのシフトが約1～約2である、本発明1047の方法。

[本発明1049]

対象へのGI特異的抗生物質の投与後に、アステリクシスグレードがベースラインから経時的にシフトする、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1050]

対象へのGI特異的抗生物質の投与後に、慢性肝疾患質問票（CLDQ）スコアがベースラインから経時的に変化する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1051]

対象へのGI特異的抗生物質の投与後に、エプワース眠気尺度のスコアがベースラインから経時的に変化する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1052]

約1～24のMELDレベルを有する対象が、GI特異的抗生物質による処置に応答する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1053]

10以下のMELDレベルを有する対象が、GI特異的抗生物質による処置に応答する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1054]

11～18のMELDレベルを有する対象が、GI特異的抗生物質による処置に応答する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1055]

19～24のMELDレベルを有する対象が、GI特異的抗生物質による処置に応答する、本発明1001、1003、1014、または1015のいずれかの方法。

[本発明1056]

550mgのリファキシミンを、28日超の間、投与する工程を含む、HEを治療または予防する方法。

[本発明1057]

対象におけるラクツロース使用量を減少させる方法であって、ラクツロースにより処置されている対象にリファキシミンを毎日投与する工程；およびラクツロース消費量を漸減させる工程を含む方法。

[本発明1058]

漸減させる工程が、ベースラインレベルから1、2、3、4、5、6単位用量カップまたはそれ以上のラクツロースだけラクツロース消費量を減少させる工程を含む、本発明1057の方法。

[本発明1059]

漸減させる工程が、ベースラインレベルから5、10、15、20、25、30、34、40、45、50、55、60、65、または70gのラクツロースだけラクツロース消費量を減少させる工程を含む、本発明1057の方法。

[本発明1060]

漸減させる工程が、ラクツロース消費量を減少させる工程を含む、本発明1057の方法。

[本発明1061]

漸減させる工程が、ベースラインからラクツロース非消費へと漸減させる工程である、本発明1057の方法。

[本発明1062]

550mgのリファキシミンをBID投与する工程を含む、対象におけるHEの寛解を維持する方法。

[本発明1063]

550mgのリファキシミンを1日2回（BID）対象へ投与する工程を含む、HEのための入院までの時間を増加させる方法。

[本発明1064]

肝性脳症に罹患している患者を治療する方法であって、  
リファキシミンの投与がシトクロムP450活性を誘導し得ることを、肝性脳症に罹患している患者に助言する工程；および  
肝性脳症を治療するため、患者にリファキシミンを投与する工程  
を含む方法。

[本発明1065]

シトクロムP450活性がシトクロムP450 3A4（CYP3A4）活性である、本発明1064の方法。

[本発明1066]

リファキシミンの投与が、患者への1日1100mgのリファキシミンの投与を含む、本発明1064の方法。

[本発明1067]

リファキシミンの投与が、患者へのリファキシミンの1日2回の投与を含む、本発明1064の方法。

[本発明1068]

シトクロムP450基質を摂取している患者に、さらなる医療指導を受けるよう助言する工程をさらに含む、本発明1064の方法。

[本発明1069]

患者への助言が、患者への資料の提供を含む、本発明1064の方法。

[本発明1070]

資料が薬物のラベル上にある、本発明1069の方法。

[本発明1071]

肝性脳症のための処置としてリファキシミンを投与する方法であって、  
肝性脳症のための処置としてリファキシミンを投与される患者は、シトクロムP450活性を誘発し得ることを、医療従事者に助言する工程；および  
肝性脳症を治療するため、患者にリファキシミンを投与する工程  
を含む方法。

[本発明1072]

医療従事者が医師、看護師、または薬剤師である、本発明1071の方法。

[本発明1073]

医療従事者への助言が、医療従事者への勧告書の提供を含む、本発明1071の方法。

[本発明1074]

シトクロムP450活性がシトクロムP450 3A4 (CYP3A4) 活性である、本発明1071の方法。

[本発明1075]

肝性脳症に罹患している患者についてのブレイクスルーイベントの間隔を増加させる方法であって、肝性脳症ブレイクスルーイベントの間隔を延長するのに有効な量のリファキシミンを患者へ投与する工程を含む方法。

[本発明1076]

患者についてのブレイクスルーイベントの間隔が、6ヶ月超に延長される、本発明1075の方法。

[本発明1077]

患者についてのブレイクスルーイベントの間隔が、12ヶ月超に延長される、本発明1075の方法。

[本発明1078]

有効量のリファキシミンが、1日1100mgのリファキシミンを含む、本発明1075の方法。

[本発明1079]

抗菌組成物により慢性的に処置する場合の抗菌薬に対する耐性のリスクを低下させる方法であって、過敏性腸症候群、旅行者下痢、小腸内細菌過剰繁殖、クローン病、膵炎、膵機能不全、腹膜炎、肝性脳症、嚢炎、感染性下痢、炎症性腸疾患、憩室疾患、クロストリジウム、C.ディフィシル (difficile) 疾患、H.ピロリ (pylori) 感染、腸炎、および大腸炎、ならびにその他の関連する状態を治療するため、リファキシミンを慢性的に投与する工程を含む方法。介助者の負担を軽減する方法であって、肝性脳症を治療するため、その必要のある対象へリファキシミンを投与する工程を含む方法。

[本発明1080]

入院率を低下させる方法であって、肝性脳症を治療するため、その必要のある対象へリファキシミンを投与する工程を含む方法。

[本発明1081]

前記対象が、リファキシミンを投与されていない対象と比較して栄養が不適切である可能性が低い、本発明1080の方法。

[本発明1082]

前記対象における治療へのノンアドヒアランスの割合が、リファキシミンを投与されていない対象と比較して減少する、本発明1080の方法。

[本発明1083]

前記対象がより重度の症状へと進行する可能性が、リファキシミンを投与されていない対象と比較して低い、本発明1080の方法。

[本発明1084]

より重度の症状が、傾眠の増加、重度の見当識障害、および昏迷のうちの一つまたは複数を含む、本発明1080の方法。

[本発明1085]

HEに罹患している対象へリファマイシン系抗生物質を投与する工程を含む、肝硬変および/または関連HEに関する経済コストを低下させる方法。

[本発明1086]

対象へリファキシミンを投与し、それにより対象における精神状態を向上させる工程を含む、対象における精神状態を向上させる方法。

[本発明1087]

精神状態がConnスコアを使用して評価される、本発明1086の方法。

[本発明1088]

精神状態がアステリクシスグレードを使用して評価される、本発明1086の方法。

[本発明1089]

対象へリファキシミンを投与し、それにより顕性HEエピソードの数を減少させる工程を含む、対象における顕性HEエピソードの数を減少させる方法。

[本発明1090]



対象が肝疾患を有する、本発明1089の方法。

[本発明1091]

対象が、少なくとも2年間、顕性HEエピソードの減少した数を有する、本発明1089の方法。

[本発明1092]

有効量のリファキシミンが、1日1650mgのリファキシミンを含む、本発明1089の方法。

[本発明1093]

対象へリファキシミンを投与し、それにより対象の生存の確率を増加させる工程を含む、HEを有する対象の生存の確率を増加させる方法。

[本発明1094]

肝性脳症のための処置としてリファキシミンを投与する方法であって、  
リファキシミンがQT延長のリスクを増加させないことを、医療従事者に助言する工程；および

肝性脳症を治療するため、患者へリファキシミンを投与する工程を含む方法。

[本発明1095]

hERG IC50値と非結合型Cmax値との間に30倍超の差が存在することを、医療従事者に助言する工程をさらに含む、本発明1094の方法。

[本発明1094]

肝性脳症のための処置としてリファキシミンを投与する方法であって、  
リファキシミンが、ミダゾラムの $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、または $AUC_{0-}$ を有意に改変しないことを、医療従事者に助言する工程；および  
肝性脳症を治療するため、患者へリファキシミンを投与する工程；  
を含む方法。

[本発明1095]

対象に1650mg/日のリファジミン (rifazimin) が投与される、本発明1094の方法。

[本発明1096]

対象に1650mg/日のリファジミンが、少なくとも7日間、投与される、本発明1095の方法

。