

【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】令和7年5月8日(2025.5.8)

【国際公開番号】WO2022/249071

【公表番号】特表2024-520020(P2024-520020A)

【公表日】令和6年5月21日(2024.5.21)

【年通号数】公開公報(特許)2024-092

【出願番号】特願2023-572876(P2023-572876)

【国際特許分類】

A 6 1 K 3 1 / 4 2 1 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 3 5 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

A 6 1 K 3 1 / 4 2 1

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1

A 6 1 K 3 1 / 3 5

10

20

【手続補正書】

【提出日】令和7年4月25日(2025.4.25)

【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】

ペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩を含む、非肝硬変性NASHまたはNAFLDを有し、NASH CRN線維化スコアが1以上および4未満であるヒト患者における肝硬変または肝線維化を治療する方法に用いられる医薬組成物であって、前記方法は、治療有効量の、ペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、医薬組成物。

30

【請求項2】

前記方法は、治療有効量のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することをさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

- a) 290 dB/m以上の振動制御一過性エラストグラフィ-CAPスコア、
- b) 7キロパスカル(kPa)以上および19 kPa未満のLSM、および
- c) 20 U/L以上のAST濃度

を有する、請求項1または2に記載の医薬組成物。

40

【請求項4】

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

- a) 4以上のNAS、
- b) 1以上のNASH CRN脂肪化スコア、
- c) 1以上のNASH CRN小葉炎症スコア、および
- d) 1以上のNASH CRNバルーニングスコア

を有する、請求項1または2に記載の医薬組成物。

50

【請求項 5】

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

- a) 4 以上の N A S、
- b) 1 以上の N A S H C R N 脂肪化スコア、
- c) 1 以上の N A S H C R N 小葉炎症スコア、
- d) 1 以上の N A S H C R N バルーニングスコア、および
- e) U L N の 1 倍以上、2 倍以上、または 3 倍以上の A L T 濃度を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

- a) M R I - P D F F で 1 0 % 以上の肝脂肪画分、
 - b) M R E で 2 . 5 k P a 以上の肝硬度、および
 - c) U L N の 1 倍以上の A L T レベル
- を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7】

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

- a) N A S H C R N 線維化スコアが 1、2、3、または 1 以上および 4 未満、または 2 以上および 4 未満、および
 - b) U L N の 5 倍以下の A L T レベル、
- を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 8】

前記方法が、

- a) 前記患者の N A S の 2 ポイント以上の組織学的改善、および
 - b) 前記患者の N A S H C R N 線維化スコアの悪化がないこと
- を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記方法が、

a) 下記に定義される脂肪性肝炎の組織学的消散：

i) 脂肪性肝疾患がないこと、または

i i) 脂肪性肝炎を伴わない孤立性または単純性脂肪化、および炎症では N A S が 0 ~ 1、バルーニングでは 0、脂肪化では任意の値であること、および

b) N A S H C R N 線維化スコアの悪化がないこと

を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

前記方法が、

- a) 前記患者の N A S H C R N 炎症スコアの 1 以上の改善、
 - b) 前記患者の N A S H C R N バルーニングスコアの 1 以上の改善、および
 - c) 前記患者の N A S H C R N 脂肪化スコアの 1 以上の改善
- を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記方法が、

- a) 前記患者の N A S H C R N 線維化スコアの 1 以上の改善、
 - b) 前記患者の N A S H C R N バルーニングスコアの悪化がないこと、
 - c) 前記患者の N A S H C R N 炎症スコアの悪化がないこと、および
 - d) 前記患者の N A S H C R N 脂肪化スコアの悪化がないこと
- を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 12】

前記方法が、

- a) M R I - P D F F により測定される肝臓脂肪含有量の 3 0 % 以上の減少、および / または

50

b) 40 U/L 以下への ALT の 30% 以上の減少、
を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記方法が、

- a) 0.1 ~ 0.8 mg のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、
- b) 5 ~ 60 mg のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または
- c) それらの組合せ

を、前記患者に毎日経口投与することを含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記方法が、

- a) 0.4 mg のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、
- b) 20 mg のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または
- c) それらの組合せ

を、前記患者に毎日経口投与することを含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0078】

本出願全体を通して、様々な刊行物が参照されている。これらの刊行物の開示は、それらの全体が、本発明が関係する技術の現状をより十分に説明するために、参照により本出願に組み込まれる。本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、本発明において様々な変更および変形が可能であることは、当業者には明らかであろう。本発明の他の実施形態は、本明細書の考察および本明細書に開示された発明の実施から、当業者には明らかであろう。仕様および実施例は、単に例示的なものとして考えられることが意図されており、本発明の真の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲により示される。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

非肝硬変性 NASH または NAFLD を有し、NASH CRN 線維化スコアが 1 以上および 4 未満である患者における肝硬変または肝線維化を治療する方法であって、治療有効量の、

- a) ペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、
- b) トホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または
- c) それらの組合せ

を前記患者に投与することを含む方法。

[2]

治療有効量のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[1] に記載の方法。

[3]

治療有効量のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[1] に記載の方法。

[4]

治療有効量の前記組合せを前記患者に投与することを含む、[1] に記載の方法。

[5]

非肝硬変性非肝硬変性 NASH または NAFLD を有する患者における小葉炎症を治療する方法であって、治療有効量の、

- a) ペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、
- b) トホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または
- c) それらの組合せ

10

20

30

40

50

を前記患者に投与することを含む方法。

[6]

1以上および4未満のNASH CRN線維化スコアを有する患者において線維化を悪化させることなく行われる、[5]に記載の方法。

[7]

治療有効量のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[5]に記載の方法。

[8]

治療有効量のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[5]に記載の方法。

[9]

治療有効量の前記組合せを前記患者に投与することを含む、[5]に記載の方法。

[10]

非肝硬変性非肝硬変性NASHまたはNAFLDを有し、NASH CRN線維化スコアが1以上および4未満であり、ALTスコアがULNの2倍以上である患者における、ALT活性により測定される肝機能を改善する方法であって、治療有効量の、

a) ペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、

b) トホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または

c) それらの組合せ

を前記患者に投与することを含む方法。

[11]

治療有効量のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[10]に記載の方法。

[12]

治療有効量のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[10]に記載の方法。

[13]

治療有効量の前記組合せを前記患者に投与することを含む、[10]に記載の方法。

[14]

非肝硬変性非肝硬変性NASHまたはNAFLDを有し、NASH CRN線維化スコアが1以上および4未満であり、LDL-C濃度が100mg/dL以上である患者においてLDL-Cを低下させる方法であって、治療有効量の、

a) ペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、

b) トホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または

c) それらの組合せ

を前記患者に投与することを含む方法。

[15]

治療有効量のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[14]に記載の方法。

[16]

治療有効量のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、[14]に記載の方法。

[17]

治療有効量の前記組合せを前記患者に投与することを含む、[14]に記載の方法。

[18]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、290dB/m以上の振動制御一過性エラストグラフィ-CAPスコアを有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[19]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、7キロパスカル(kPa)以上および19k

10

20

30

40

50

P a未満のLSMを有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。
[20]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、20U/L以上、30U/L以上、40U/L以上、または50U/L以上のAST濃度を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[21]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

a) 290dB/m以上の振動制御一過性エラストグラフィーCAPスコア、

b) 7キロパスカル(kPa)以上および19kPa未満のLSM、および

c) 20U/L以上のAST濃度

を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[22]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、4以上、5以上、6以上、7以上、または8のNASを有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[23]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、1以上、2以上、または3のNASHC RN脂肪化スコアを有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[24]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、1以上、2以上、または3のNASHC RN小葉炎症スコアを有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[25]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、1以上または2のNASHC RNバルーニングスコアを有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[26]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

a) 4以上のNAS、

b) 1以上のNASHC RN脂肪化スコア、

c) 1以上のNASHC RN小葉炎症スコア、および

d) 1以上のNASHC RNバルーニングスコア

を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[27]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

a) 4以上のNAS、

b) 1以上のNASHC RN脂肪化スコア、

c) 1以上のNASHC RN小葉炎症スコア、

d) 1以上のNASHC RNバルーニングスコア、および

e) ULNの1倍以上、2倍以上、または3倍以上のALT濃度

を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[28]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、MRI-PDFで10%以上、12.5%以上、15%以上、または17.5%以上の肝脂肪画分を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[29]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、MREで2.5kPa以上、2.75kPa以上、または3kPa以上の肝硬度を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[30]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、ULNの1倍以上、2倍以上、または3倍以上のALT濃度を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[31]

10

20

30

40

50

前記方法を開始する時点で、前記患者が、

a) M R I - P D F Fで10%以上の肝脂肪画分、

b) M R Eで2.5 k P a以上の肝硬度、および

c) U L Nの1倍以上のA L Tレベル

を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[32]

前記患者が、110または120 m g / d Lを超えるL D L - C濃度を有する、[1]

、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[33]

前記患者が、22、28、または32 k g / m²を超えるB M Iを有する、[1]、[

5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[34]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、100 m g / d L以上の空腹時血漿グルコー

ス濃度を有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[35]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、200未満、175未満、または150 m g

/ d L未満の空腹時T Gレベルを有する、[1]、[5]、[10]、または[14]に
記載の方法。

[36]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、1、2、3の、1以上および4未満の、また

は2以上および4未満のN A S H C R N線維化スコアを有する、[1]、[5]、[1
0]、または[14]に記載の方法。

[37]

前記方法を開始する時点で、前記患者が、U L Nの5倍以下のA L T濃度を有する、[

1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[38]

a) 前記患者のN A Sの2ポイント以上の組織学的改善、および

b) 前記患者のN A S H C R N線維化スコアの悪化がないこと

を含む、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[39]

a) i) 脂肪性肝疾患がないこと、または

i i) 脂肪性肝炎を伴わない孤立性または単純性脂肪化、および炎症では0~1、バルー
ニングでは0、脂肪化では任意の値のN A Sとして定義される脂肪性肝炎の組織学的消散
、および

b) N A S H C R N線維化スコアの悪化がないこと

を含む、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[40]

a) 前記患者のN A S H C R N炎症スコアの1以上の改善、

b) 前記患者のN A S H C R Nバルーニングスコアの1以上の改善、および

c) 前記患者のN A S H C R N脂肪化スコアの1以上の改善

を含む、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[41]

a) 前記患者のN A S H C R N線維化スコアの1以上の改善、

b) 前記患者のN A S H C R Nバルーニングスコアの悪化がないこと、

c) 前記患者のN A S H C R N炎症スコアの悪化がないこと、および

d) 前記患者のN A S H C R N脂肪化スコアの悪化がないこと

を含む、[1]、[5]、[10]、または[14]に記載の方法。

[42]

a) M R I - P D F Fにより測定される肝臓脂肪含有量の30%以上の減少、および /

または

10

20

30

40

50

b) 40 U/L 以下への ALT の 30% 以上の減少を含む、[1]、[5]、[10]、または [14] に記載の方法。

[43]

a) 0.1 ~ 0.8 mg のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、

b) 5 ~ 60 mg のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または

c) それらの組合せ

を、前記患者に毎日経口投与することを含む、[1]、[5]、[10]、または [14] に記載の方法。

[44]

a) 0.4 mg のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、

b) 20 mg のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または

c) それらの組合せ

を、前記患者に毎日経口投与することを含む、[1]、[5]、[10]、または [14] に記載の方法。

[45]

a) 0.4 mg のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩、

b) 20 mg のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩、または

c) それらの組合せ

を含む単一の剤形を、前記患者に 1 日 1 回経口投与することを含む、[1]、[5]、[10]、または [14] に記載の方法。

[46]

約 0.4 mg のペマフィブラートまたはその薬学的に許容される塩および約 20 mg のトホグリフロジンまたはその薬学的に許容される塩を含む経口投与される単位剤形。

[47]

約 0.4 mg のペマフィブラートおよび約 20 mg のトホグリフロジンを含む、[46] に記載の経口投与される単位剤形。

-

10

20

30

40

50