

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-525571

(P2023-525571A)

(43)公表日 令和5年6月16日(2023.6.16)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/45 (2006.01)	A 6 1 K 31/45	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全85頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-568965(P2022-568965)	(71)出願人	521083599
(86)(22)出願日	令和3年5月12日(2021.5.12)		ターنز・ファーマシューティカルズ・
(85)翻訳文提出日	令和4年12月23日(2022.12.23)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2021/032085		T E R N S P H A R M A C E U T I C
(87)国際公開番号	WO2021/231646		A L S , I N C .
(87)国際公開日	令和3年11月18日(2021.11.18)		アメリカ合衆国94404カリフォルニ
(31)優先権主張番号	63/024,360		ア州フォスター・シティ、イースト・ヒ
(32)優先日	令和2年5月13日(2020.5.13)		ルズデイル・ブルバード1065番、
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403
			弁理士 山尾 憲人
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100150500
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(弁理士 森本 靖
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100176474
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 秋山 信彦
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 肝障害の併用処置

(57)【要約】

とりわけ、FXRアゴニスト及びTHKアゴニストの併用処置を利用する、患者における非アルコール性脂肪性肝炎、ならびにその症状及び兆候を含む肝障害を治療するための方法が、本明細書に提供される。

【選択図】図20

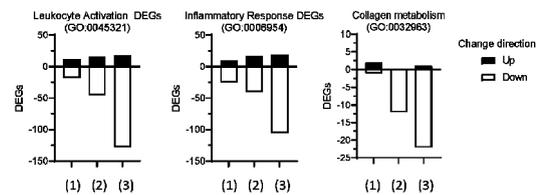


FIG. 20

(1) 3 mpk Compound 1
(2) 1 mpk Compound 2
(3) 3 mpk Compound 1 + 1 mpk Compound 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肝障害の治療を必要とする患者において肝障害を治療する方法であって、前記患者に、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト及びTHRアゴニストを投与することを含み、前記肝障害が、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎(PSC)、原発性胆道肝硬変(PBC)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)からなる群から選択される、前記方法。

【請求項 2】

前記FXRアゴニストが、オベチコール酸、シロフェキソール、トロピフェキソール、EYP001(Vonafexor、INN提案)、MET409(メタクリン)、またはEDP-305(Enantaによる)である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

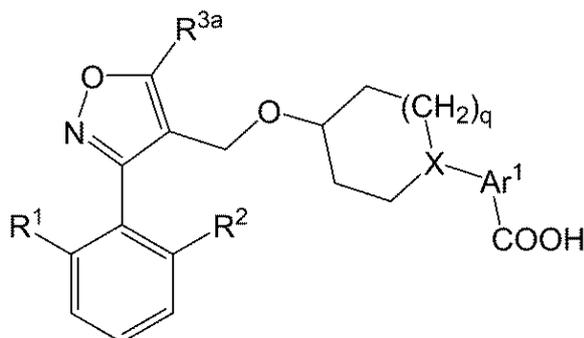
前記THRアゴニストが、レスメチロム(MGL-3196)、VK2809(Viking Therapeuticsによる)、ソベチローム、エプロチローム、CNPT-101101、CNPT-101207、またはALG-055009(Aligoによる)である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記FXRアゴニストが、式(I)の化合物であって、

【化 1】

20



(I)

30

式中、

qが、1もしくは2であり、

R¹が、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

R²が、水素、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

R^{3a}が、トリフルオロメチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピルであり、

Xが、CHもしくはNであり、

但し、XがCHである場合、qが、1であり、

Ar¹が、インドリル、ベンゾチエニル、ナフチル、フェニル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、もしくはピリジニルであり、これらの各々が、メチルもしくはフェニルで任意に置換されている、前記化合物、

40

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

R¹が、クロロまたはトリフルオロメトキシであり、

R²が、水素またはクロロである、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

R^{3a}が、シクロプロピルまたはイソプロピルである、請求項4または5に記載の方法。

【請求項 7】

50

Ar¹が、5-ベンゾチエニル、6-ベンゾチエニル、5-インドリル、6-インドリル、または4-フェニルであり、これらの各々が、メチルで任意に置換されている、請求項4~6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

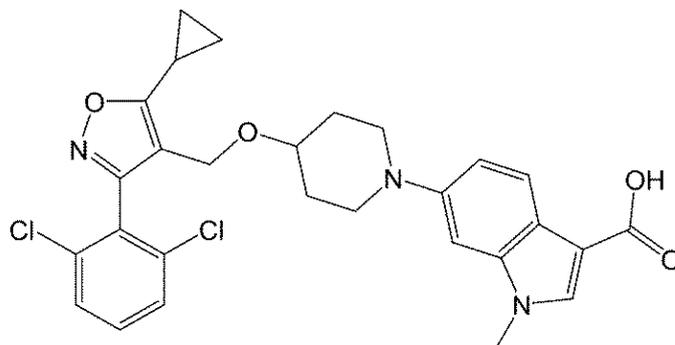
qが、1であり、

Xが、Nである、請求項4~7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記FXRアゴニストが、

【化2】



10

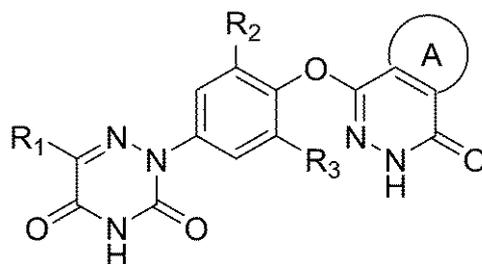
20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1及び4~8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記THRアゴニストが、式(II)の化合物であって、

【化3】



(II)

30

式中、

R₁が、水素、シアノ、置換もしくは非置換のC₁-6アルキル、及び置換もしくは非置換のC₃-6シクロアルキルからなる群から選択され、前記置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及びC₁-6アルコキシからなる群から選択され、

R₂及びR₃が、各々独立して、ハロゲン原子及び置換もしくは非置換のC₁-6アルキルからなる群から選択され、前記置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及びC₁-6アルコキシからなる群から選択され、

40

環Aが、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和C₅-10脂肪族環、または置換もしくは非置換のC₅-10芳香族環であり、前記置換基が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、-OCF₃、-NH₂、-NHC₁-4アルキル、-N(C₁-4アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC₁-4アルキル、-CON(C₁-4アルキル)₂、-NHCO C₁-4アルキル、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、及びC₃-6シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の物質であり、2つの置換基が含まれる場合、前記2つの置換基が、それに連結された炭素と一緒に環構造を形成することができ、

前記ハロゲン原子が、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、前記化合物、

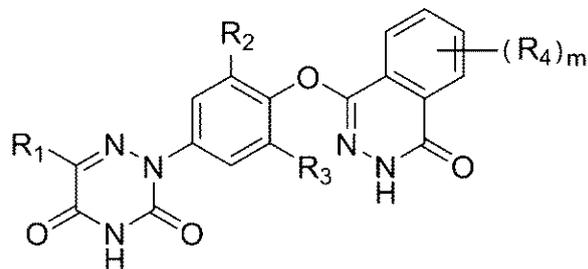
50

あるいはその薬学的に許容される塩である、請求項 1、2、及び 4～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記 T H R アゴニストが、式 (I I a) の化合物であって、

【化 4】



(I I a)

10

式中、

$R_1 \sim R_3$ が、請求項 10 に記載されるように定義され、

R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、

20

m が、1～4の範囲の整数であり、

前記ハロゲン原子が、F、Cl、及び Br からなる群から選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、

m が、1～3の範囲の整数である、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

30

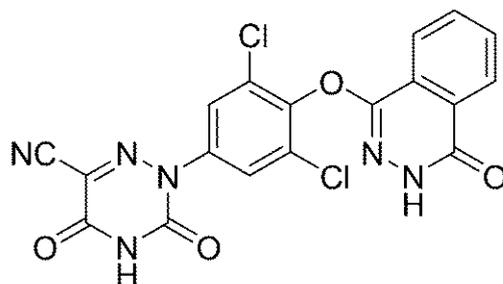
R_1 が、水素、シアノ、及び置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、前記置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、

前記ハロゲン原子が、F、Cl、及び Br からなる群から選択される、請求項 10～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 T H R アゴニストが、

【化 5】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1、2、及び 4～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 15】

前記 F X R アゴニスト及び前記 T H R アゴニストが、同時に投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記 F X R アゴニスト及び前記 T H R アゴニストが、連続的に投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記投与が、グレード 2 以上の重症度で前記患者に痒みをもたらさない、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記投与が、グレード 1 以上の重症度で前記患者に痒みをもたらさない、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記投与が、前記患者に痒みをもたらさない、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記患者が、真性糖尿病及び/または心臓血管障害も有する、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記治療期間が、前記患者の残存寿命である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記方法が、抗ヒスタミン、免疫抑制剤、ステロイド、リファンピシン、オピオイドアンタゴニスト、または選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (S S R I) を投与することを含まない、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記 F X R アゴニストが、1 日 1 回または 1 日 2 回投与される、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記 T H R アゴニストが、1 日 1 回または 1 日 2 回投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記投与が、1 週間以上の治療期間の間、前記 F X R アゴニストを毎日投与することを含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記投与が、1 週間以上の治療期間の間、前記 T H R アゴニストを毎日投与することを含む、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記肝障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記肝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、免疫関連遺伝子または白血球関連遺伝子の差次的発現をもたらす、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投

10

20

30

40

50

与と比較して、免疫関連遺伝子の差次的発現をもたらす、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、白血球関連遺伝子の差次的発現をもたらす、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、脂肪症、肝臓の炎症、または肝線維症のうちの少なくとも 1 つを低減する、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、脂肪症を低減する、請求項 32 に記載の方法。 10

【請求項 34】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、肝臓の炎症を低減する、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、肝線維症を低減する、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 36】

前記投与が、前記 F X R アゴニストまたは前記 T H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、C o l 1 a 1、C o l 3 a 1、M m p 2、L g a l s 3、C d 6 8、または C c r 2 のうちの少なくとも 1 つの発現を低減する、請求項 1 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 37】

治療有効量の F X R アゴニスト、治療有効量の T H R アゴニスト、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、または前述のいずれかの組み合わせを含む、薬学的組成物。

【請求項 38】

治療有効量の F X R アゴニスト及び治療有効量の T H R アゴニストを含む、剤形。

【請求項 39】

F X R アゴニスト及び T H R アゴニストを含む容器を含む、キット。 30

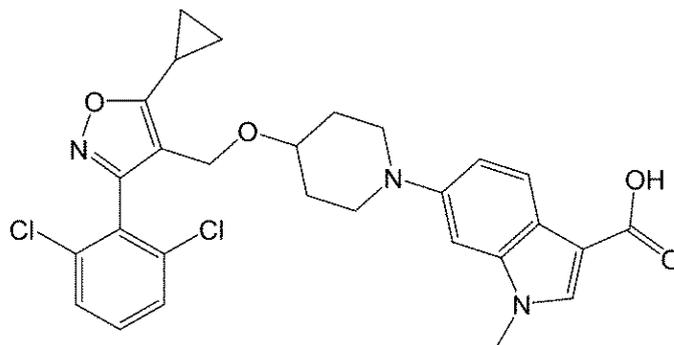
【請求項 40】

F X R アゴニストを含む第 1 の容器と、T H R アゴニストを含む第 2 の容器と、を含む、キット。

【請求項 41】

前記 F X R アゴニストが、

【化 6】

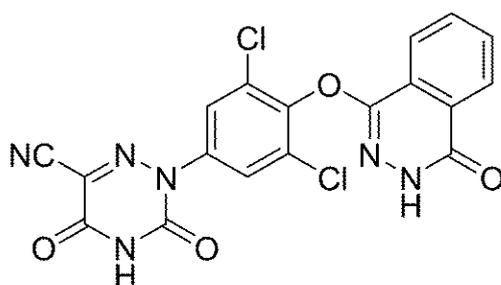


であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、前記 T H R アゴニストが、

40

50

【化 7】



10

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 37 に記載の薬学的組成物、請求項 38 に記載の剤形、請求項 39 または 40 に記載のキット。

【請求項 42】

肝臓の炎症の低減を必要とする患者における肝臓の炎症を低減する方法であって、前記患者に、治療有効量の FXR アゴニスト及び治療有効量の THR アゴニストを投与することを含む、前記方法。

【請求項 43】

患者の LDL - C レベルを増加させることなく、肝臓の炎症の低減を必要とする患者における肝臓の炎症を低減する方法であって、前記患者に、治療有効量の FXR アゴニスト及び治療有効量の THR アゴニストを投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 44】

肝臓において高白血球レベルを特徴とする障害を有する患者における白血球活性化を低減する方法であって、前記患者に、治療有効量の FXR アゴニスト及び治療有効量の THR アゴニストを投与することを含む、前記方法。

【請求項 45】

前記 FXR アゴニストが、経口投与される、請求項 42 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

前記 THR アゴニストが、経口投与される、請求項 42 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 47】

前記患者が、NASH を有する、請求項 42 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

前記患者が、肝線維症を有する、請求項 42 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 49】

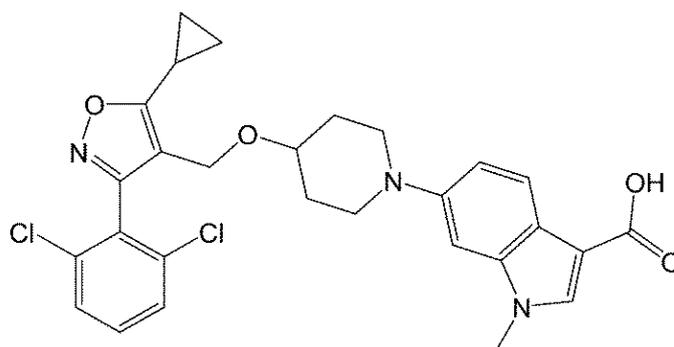
前記 FXR アゴニストが、オベチコール酸、シロフェキソール、トロピフェキソール、EYP001 (Vonafexor、INN 提案)、MET409 (メタクリン)、または EDP-305 (Enanta による) である、請求項 42 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 50】

前記 FXR アゴニストが、

【化 8】



10

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 42 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

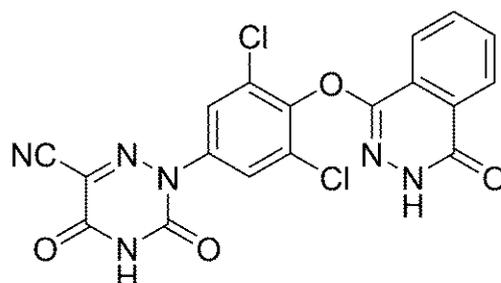
前記 THRA アゴニストが、レスメチロム (MGL-3196)、VK2809 (Viking Therapeutics による)、ソベチロム、エプロチロム、CNPT-101101、CNPT-101207、ASC41 (Ascletis)、または ALG-055009 (Aligo による) である、請求項 42 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 52】

前記 THRA アゴニストが、

【化 9】



30

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 42 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

NASH の治療を必要とする患者における NASH を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の FXR アゴニスト及び治療有効量の THRA アゴニストを投与することを含み、前記 THRA アゴニストが、前記患者の LDL-C レベルを低下させる用量で投与される、前記方法。

40

【請求項 54】

NASH の治療を必要とする患者における NASH を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の FXR アゴニスト及び治療有効量の THRA アゴニストを投与することを含み、前記 THRA アゴニストが、前記患者における LDL-C レベルの増加を防ぐ用量で投与される、前記方法。

【請求項 55】

前記 FXR アゴニストが、経口投与される、請求項 53 または 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記 THRA アゴニストが、経口投与される、請求項 53 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 57】

前記患者が、NASHを有する、請求項 53～56のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 58】

前記患者が、肝線維症を有する、請求項 53～57のいずれか1項に記載の方法。

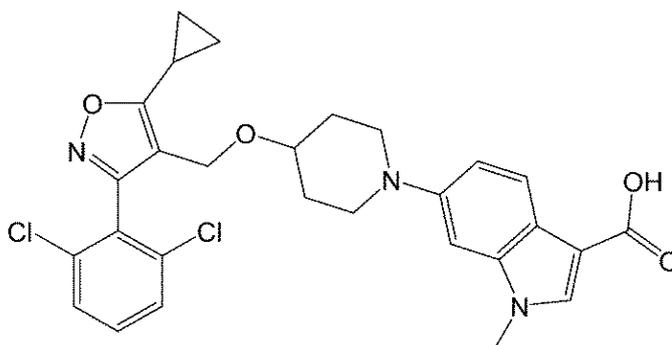
【請求項 59】

前記FXRアゴニストが、オベチコール酸、シロフェキソール、トロピフェキソール、EYP001 (Vonafexor、INN提案)、MET409 (メタクリン)、またはEDP-305 (Enantaによる)である、請求項 53～58のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 60】

前記FXRアゴニストが、

【化10】



10

20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 53～58のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 61】

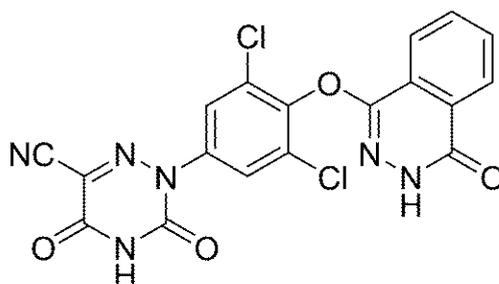
前記THRアゴニストが、レスメチロム (MGL-3196)、VK2809 (Viking Therapeuticsによる)、ソベチロム、エプロチロム、CNPT-101101、CNPT-101207、ASC41 (Ascletis)、またはALG-055009 (Aliigoによる)である、請求項 53～60のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 62】

前記THRアゴニストが、

【化11】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 53～60のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 63】

前記肝臓の線維症を特徴とする疾患または状態を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量のFXRアゴニスト及び治療有効量のTHRアゴニストを投与することを含む、前記方法。

50

【請求項 64】

前記疾患または状態が、肝臓の炎症に関連する、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

前記投与することが、前記 FXR アゴニストまたは前記 THR アゴニストの単剤療法による投与と比較して、Col1a1、Col3a1、Mmp2、Lgals3、Cd68、または Ccr2 のうちの少なくとも 1 つの発現を低減する、請求項 63 または 64 に記載の方法。

【請求項 66】

前記 FXR アゴニストが、経口投与される、請求項 63 ~ 65 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 67】

前記 THR アゴニストが、経口投与される、請求項 63 ~ 66 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 68】

前記患者が、NASH を有する、請求項 63 ~ 67 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 69】

前記患者が、肝線維症を有する、請求項 63 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 70】

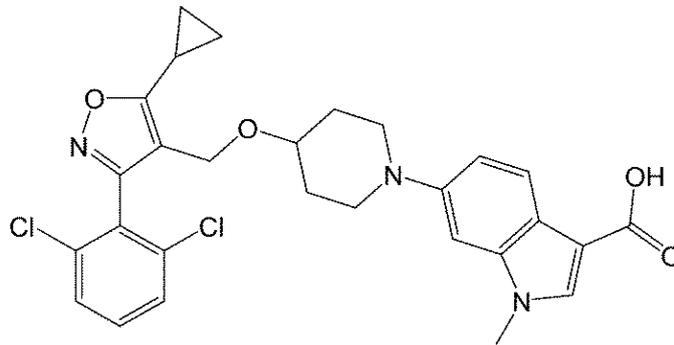
前記 FXR アゴニストが、オベチコール酸、シロフェキソール、トロピフェキソール、EYP001 (Vonafexor、INN 提案)、MET409 (メタクリン)、または EDP-305 (Enanta による) である、請求項 63 ~ 69 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 71】

前記 FXR アゴニストが、

【化 12】



30

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 63 ~ 69 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 72】

前記 THR アゴニストが、レスメチロム (MGL-3196)、VK2809 (King Therapeutics による)、ソベチローム、エプロチローム、CNPT-101101、CNPT-101207、または ALG-055009 (Aligno による) である、請求項 63 ~ 71 のいずれか 1 項に記載の方法。

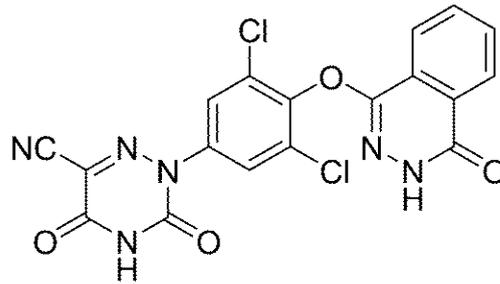
40

【請求項 73】

前記 THR アゴニストが、

50

【化 1 3】



10

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 6 3 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記肝臓の細胞外マトリックスにおけるコラーゲンの産生を担う線維芽細胞遺伝子の発現を阻害する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量の F X R アゴニスト及び治療有効量の T H R アゴニストを投与することを含む、前記方法。

【請求項 7 5】

前記コラーゲンの産生を担う遺伝子が、C o l 1 a 1、C o l 3 a 1、及び L g a l 3 から選択される、請求項 7 4 に記載の方法。

20

【請求項 7 6】

前記 F X R アゴニストが、経口投与される、請求項 7 4 または 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記 T H R アゴニストが、経口投与される、請求項 7 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記患者が、N A S H を有する、請求項 7 4 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記患者が、肝線維症を有する、請求項 7 4 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 0】

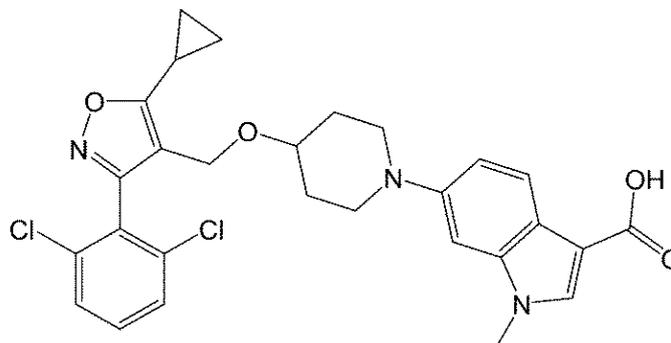
前記 F X R アゴニストが、オベチコール酸、シロフェキソール、トロピフェキソール、E Y P 0 0 1 (V o n a f e x o r、I N N 提案)、M E T 4 0 9 (メタクリン)、または E D P - 3 0 5 (E n a n t a による)である、請求項 7 4 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 8 1】

前記 F X R アゴニストが、

【化 1 4】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 7 4 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

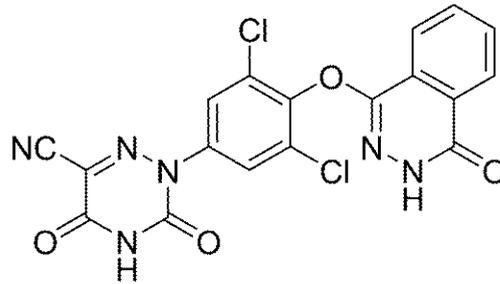
【請求項 8 2】

前記 T H R アゴニストが、レスメチロム (M G L - 3 1 9 6)、V K 2 8 0 9 (V i k i n g T h e r a p e u t i c s による)、ソベチローム、エプロチローム、C N P T - 1 0 1 1 0 1、C N P T - 1 0 1 2 0 7、A S C 4 1 (A s c l e t i s)、A L G - 0 5 5 0 0 9 (A l i g o による)である、請求項 7 4 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記 T H R アゴニストが、

【化 1 5】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 7 4 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2020年5月13日に提出された米国仮出願第63/024,360号の優先権を主張し、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、患者における肝障害を治療するための方法及び組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

脂肪性肝疾患 (F L D) は、炎症を伴うことが多い肝臓における脂肪の過剰蓄積を特徴とする一連の疾患状態を包含する。F L D は、インスリン耐性を特徴とし得る非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D) をもたらし得る。未治療の場合、N A F L D は、持続的な炎症応答または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、進行性肝線維症に進行し、最終的には肝硬変に進行する可能性がある。欧米では、N A F L D は、肝移植の 2 番目に多い理由である。したがって、治療の必要性は緊急であるが、患者に明らかな症状がないため、患者は、治療レジメン、特に、注射薬、1日に何度も投与される薬、または危険なもしくは刺激性の副作用を生じさせるいずれかの負担のかかる治療レジメンを維持する動機を欠く可能性がある。現在、N A S H の承認された治療はない。 40

【発明の概要】

【0004】

肝障害の治療を必要とする患者における肝障害を治療するための方法及び組成物が、本明細書に提供される。本方法は、患者に、ファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニスト及び甲状腺ホルモン受容体 (T H R) アゴニストを投与することを含む。

【0005】

一態様において、本開示は、肝臓の炎症の低減を必要とする患者における肝臓の炎症を低減する方法であって、当該患者に、治療有効量の F X R アゴニスト及び治療有効量の T H R アゴニストを投与することを含む、方法を提供する。F X R アゴニスト及び T H R アゴニストの組み合わせの投与は、肝臓の炎症の低減を必要とする患者における肝臓の 50

炎症を、いずれかのアゴニスト自体の投与よりも有意に大きい程度に低減する。肝臓の炎症の低減は、肝臓における炎症性遺伝子及び白血球活性化のマーカーの低減した発現を特徴とする。いくつかの実施形態において、肝臓の炎症は、患者の血液中の低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルを増加させることなく低減される。

【0006】

別の態様において、本開示は、肝臓の線維症を特徴とする疾患または状態を治療する方法であって、当該患者に、治療有効量のFXRアゴニスト及び治療有効量のTHRアゴニストを投与することを含む、方法を提供する。FXRアゴニスト及びTHRアゴニストの組み合わせの投与は、線維症の低減を必要とする患者における線維症を、いずれかのアゴニスト単独の投与よりも有意に大きい程度に低減する。線維症の低減は、肝臓における組織学的改善及びプロ線維性遺伝子の低減した発現を特徴とする。いくつかの実施形態において、肝線維症は、患者の血液中の低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルを増加させることなく低減される。いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストの投与は、肝線維症及び肝臓の炎症の低減をもたらす。

10

【0007】

本明細書に記載されるように、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストの組み合わせを、それを必要とする患者に投与するときに観察される相乗作用は、いずれかのアゴニストが単剤療法として投与されるときと比較して、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストのいずれかまたは両方の用量の低減を可能にする。FXRアゴニスト及びTHRアゴニストのより低い用量は、改善された治療指数をもたらす、FXRアゴニズムまたはTHRアゴニズムを伴う場合がある副作用を軽減する。

20

【0008】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストの投与は、グレード2以上の重症度で患者に痒みをもたらさない。いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストの投与は、グレード1以上の痒みをもたらさない。いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストの投与は、痒みをもたらさない。

【0009】

別の態様において、本開示は、NASHの治療及び予防を必要とする患者におけるNASHを治療または予防する方法であって、当該患者に、治療有効量のFXRアゴニスト及び治療有効量のTHRアゴニストを投与することを含む、方法を提供する。一実施形態において、治療及び予防を必要とする患者は、NAFLDなどの脂肪性肝疾患に罹患している患者である。別の実施形態において、治療及び予防を必要とする患者は、代謝症候群に罹患している患者である。

30

【0010】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストは、同時に投与される。いくつかのそのような実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストは、本明細書に記載される単一の薬学的組成物中の固定用量組成物として提供される。他の実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストは、連続的に投与される。いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストのいずれかまたは両方は、経口投与される。

40

【0011】

いくつかの実施形態において、患者は、肝障害及び真性糖尿病を有する。いくつかの実施形態において、患者は、肝障害及び心臓血管障害を有する。いくつかの実施形態において、治療期間は、患者の残存寿命である。いくつかの実施形態において、本方法は、抗ヒスタミン、免疫抑制剤、ステロイド、リファンピシン、オピオイドアンタゴニスト、または選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）を投与することを含まない。

【0012】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、1日1回投与される。いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、1日2回投与される。いくつかの実施形態にお

50

いて、THR アゴニストは、1日1回投与される。いくつかの実施形態において、THR アゴニストは、1日2回投与される。いくつかの実施形態において、この投与は、1週間以上の治療期間の間、FXRアゴニストを毎日投与することを含む。いくつかの実施形態において、この投与は、1週間以上の治療期間の間、THR アゴニストを毎日投与することを含む。いくつかの実施形態において、この投与は、1週間以上の治療期間の間、FXRアゴニストを毎日及びTHR アゴニストを毎日投与することを含む。

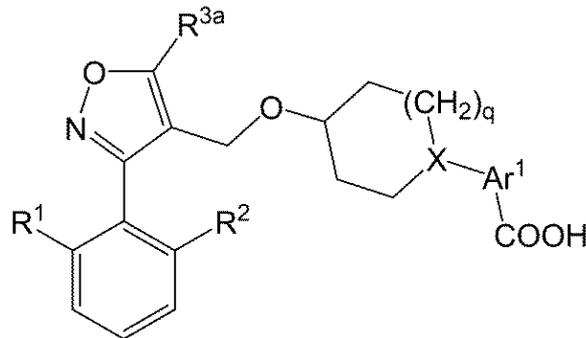
【0013】

種々の異なるFXRアゴニスト及びTHR アゴニストは、本明細書で論じられるように、肝疾患で観察される有益な効果を達成するために使用することができる。例えば、いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、オベチコール酸である。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、シロフェキソールである。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、トロピフェキソールである。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、EYP001 (Vonafexor、INN提案) である。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、MET642 (メタクリン) である。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、MET409 (メタクリン) である。いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、EDP-305 (Enantaによる) である。いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、EDP-297 (Enantaによる) である。

【0014】

いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、式(I)の化合物であって、

【化1】



(I)

式中、

qが、1もしくは2であり、

R¹が、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

R²が、水素、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

R^{3a}が、トリフルオロメチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピルであり、

Xが、CHもしくはNであり、

但し、XがCHである場合、qが、1であり、

Ar¹が、インドリル、ベンゾチエニル、ナフチル、フェニル、ベンゾイソチアゾリル、

インダゾリル、もしくはピリジニルであり、これらの各々が、メチルもしくはフェニルで任意に置換されている、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0015】

いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるFXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、R¹は、クロロまたはトリフルオロメトキシである。

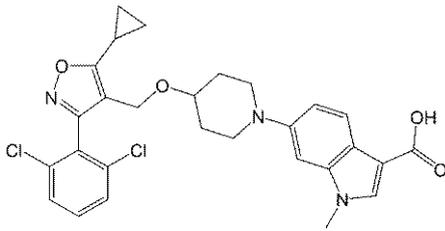
いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、 R^2 は、水素またはクロロである。いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、 R^{3a} は、シクロプロピルまたはイソプロピルである。いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、 Ar^1 が、5-ベンゾチエニル、6-ベンゾチエニル、5-インドリル、6-インドリル、または4-フェニルであり、これらの各々が、メチルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、 q が、1であり、 X が、Nである。

【0016】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、

10

【化2】



であるか、

20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0017】

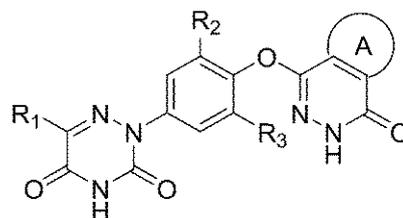
いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるTHRアゴニストは、レスメチロム(MGL-3196)である。いくつかの実施形態において、THRアゴニストは、投与を必要とする患者にVK2809(Viking Therapeuticsによる)を投与される。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるTHRアゴニストは、ソベチロームである。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるTHRアゴニストは、エプロチロームである。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるTHRアゴニストは、ALG-055009(Aligoによる)である。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるTHRアゴニストは、CNPT-101101である。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるTHRアゴニストは、CNPT-101207である。いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与されるTHRアゴニストは、ASC41(Ascletisによる)である。

30

【0018】

いくつかの実施形態において、THRアゴニストは、式(II)の化合物であって

【化3】



(II)

40

式中、

R_1 が、水素、シアノ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、及び置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、当該置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、

50

R_2 及び R_3 が、各々独立して、ハロゲン原子及び置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、当該置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、

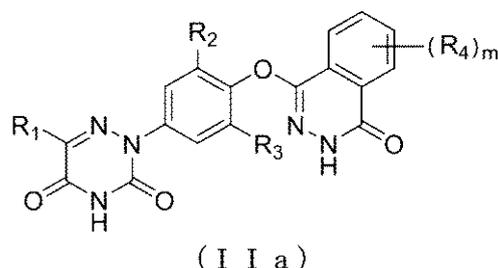
環 A が、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 C_{5-10} 脂肪族環、または置換もしくは非置換の C_{5-10} 芳香族環であり、当該置換基が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の物質であり、2 つの置換基が含まれる場合、当該 2 つの置換基が、それに連結された炭素と一緒に環構造を形成することができ、
ハロゲン原子が、F、Cl、及び Br からなる群から選択される、化合物、
あるいはその薬学的に許容される塩である。

10

【0019】

いくつかの実施形態において、投与を必要とする患者に投与される THR アゴニストは、式 (II a) の化合物であって、

【化 4】



20

式中、

$R_1 \sim R_3$ が、式 (II) に対して本明細書に詳述されるように定義され、

R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、

30

m が、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

ハロゲン原子が、F、Cl、及び Br からなる群から選択される、化合物、
またはその薬学的に許容される塩である。

【0020】

いくつかの実施形態において、 R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 m が、1 ~ 3 の範囲の整数である。

【0021】

いくつかの実施形態において、 R_1 が、水素、シアノ、及び置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、当該置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、ハロゲン原子が、F、Cl、及び Br からなる群から選択される。

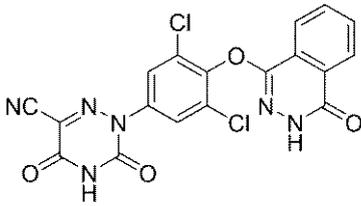
40

【0022】

いくつかの実施形態において、THR アゴニストは、

50

【化5】



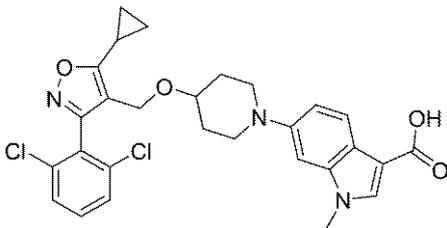
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0023】

いくつかの実施形態において、肝障害の治療を必要とする患者において肝障害をファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト及び甲状腺ホルモン受容体(THR)アゴニストで治療する方法であって、治療有効量のFXRアゴニストを投与することであって、FXRアゴニストが、

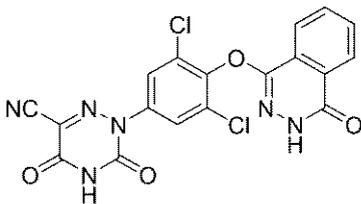
【化6】



20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、投与することと、治療有効量のTHRアゴニストを投与することであって、THRアゴニストが、

【化7】



30

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、投与することと、を含み、肝障害が、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎(PSIC)、原発性胆道肝硬変(PBC)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、及び非アルコール性脂肪性肝炎(NAASH)から選択される、方法が、提供される。

40

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1A】ラット(1mg/kg)、イヌ(1mg/kg)、及びサル(0.3mg/kg)への静脈内(IV)投与後の様々な時点での化合物1の血漿濃度を示す。

【図1B】マウス(10mg/kg)、ラット(10mg/kg)、イヌ(3mg/kg)、及びサル(5mg/kg)への経口投与後の様々な時点での化合物1の血漿濃度を示す。

【図2A】Sprague-Dawley(SD)ラットへの2mg/kgのIV投与後の、化合物1、オベチコール酸(OCA)、シロフェキソール、またはトロピフェキソールの濃度の肝臓対血漿比を示す。

50

【図 2 B】リファンピシンの同時投与の有無にかかわらず、化合物 1 を S D ラットに 2 m g / k g の I V 投与した後の、腎臓、肺、及び肝臓についての化合物 1 の濃度の組織対血漿比を示す。

【図 3】L o n g - E v a n s ラットに 5 m g / k g の化合物 1 を経口投与した後の、血漿、肝臓、小腸、盲腸、腎臓、肺、心臓、及び皮膚における放射標識化合物 1 の組織分布を示す。

【図 4】カニクイザルへの 0 . 3 m g / k g、1 m g / k g、または 5 m g / k g の経口用量の投与後の、7 - - ヒドロキシ - 4 - コレステン - 3 - オン (7 A C 4) によって測定した化合物 1 の投与の薬力学を示す。

【図 5 A】カニクイザルへの 1 m g / k g の経口用量を 1 日、または 7 回連続した 1 日 10 量の投与後の、化合物 1 の投与の薬物動態を示す。

【図 5 B】カニクイザルへの 1 m g / k g の経口用量を 1 日間、または 7 回連続した 1 日 10 量の投与後の、7 - - ヒドロキシ - 4 - コレステン - 3 - オン (7 A C 4) によって測定した化合物 1 の投与の薬力学を示す。

【図 6】C 5 B L / 6 マウスへの 1 0 m g / k g の化合物 1、3 0 m g / k g の O C A、またはビヒクル対照を投与した後の、肝臓 S H P 1、肝臓 O S T b、回腸 S H P 1、及び回腸 F G F 1 5 R N A 発現を測定する R T - q P C R の結果を示す。

【図 7 A】C 5 7 B L / 6 マウス (調節された合計 4 4 個の遺伝子) への 1 0 m g / k g の化合物 1 (調節された合計 5 0 0 個の遺伝子) または 3 0 m g / k g の O C A の投与によって調節された差次的に発現された遺伝子の数 (対ビヒクル処理 : 1 . 5 倍超の倍数の 20 変化 ; $p < 0 . 0 5$)、ならびに両方の化合物によって調節された差次的に発現された遺伝子の共有数 (合計 3 7 個の遺伝子) を示す。

【図 7 B】1 0 m g / k g の化合物 1 または 3 0 m g / k g の O C A、またはビヒクル対照で処置した C 5 7 B L / 6 マウスにおける選択された F X R 関連遺伝子の平均発現レベル (C P M 値によって示される) を示す。

【図 7 C】C 5 7 B L / 6 マウスへの 1 0 m g / k g の化合物 1 の投与によって濃縮された経路の数 (3 2 個の経路) または 3 0 m g / k g の O C A の投与によって濃縮された経路の数 (6 個の経路) ($p < 0 . 0 5$)、ならびにいずれかの化合物によって濃縮された経路の数 (2 個の経路) を示す。

【図 7 D】C 5 7 B L / 6 マウスへの 1 0 m g / k g の化合物 1 の投与時に最も統計的に 30 濃縮された 2 5 個の経路を示し、それらの経路の濃縮を 3 0 m g / k g の O C A の投与時の濃縮と比較する。

【図 8】N A S H のマウスモデルにおける化合物 1 の有効性を試験する研究の設計を示す。

【図 9】対照マウス、ならびに 1 0、3 0、及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置したマウスの N A F L D 活性スコア (N A S) を示す。

【図 1 0 A】対照マウス、ならびに 1 0、3 0、及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置した N A S H マウスの脂肪化スコアを示す。

【図 1 0 B】対照マウス、ならびに 1 0、3 0、及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置した N A S H マウスの炎症スコアを示す。 40

【図 1 0 C】対照マウス、ならびに 1 0、3 0、及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置した N A S H マウスのパーニングスコアを示す。

【図 1 1 A】対照マウス及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置した N A S H マウスにおける線維症の組織学的切片を示す。

【図 1 1 B】対照マウス、ならびに 1 0、3 0、及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置した N A S H マウスにおける線維症の量を示す。

【図 1 2 A】対照マウス、ならびに 1 0、3 0、及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置した N A S H マウスの血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) レベルを示す。

【図 1 2 B】対照マウス、ならびに 1 0、3 0、及び 1 0 0 m g / k g の化合物 1 で処置した N A S H マウスのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) を示す。 50

【図12C】対照マウス、ならびに10、30、及び100 mg / kgの化合物1で処置したNASHマウスの血清トリグリセリドレベルを示す。

【図12D】対照マウス、ならびに10、30、及び100 mg / kgの化合物1で処置したNASHマウスの血清総コレステロールレベルを示す。

【図13A】対照マウス、ならびに10、30、及び100 mg / kgの化合物1で処置したNASHマウスの肝臓トリグリセリドレベルを示す。

【図13B】対照マウス及び100 mg / kgの化合物1で処置したNASHマウスの脂肪症評価の代表的な組織学を示す。

【図14A】対照マウス、ならびに10、30、及び100 mg / kgの化合物1で処置したNASHマウスの肝臓におけるCOL1A1発現を示す。

【図14B】対照マウス及び30 mg / kgの化合物1で処置したNASHマウスの炎症性遺伝子の発現レベルを示す。

【図14C】対照マウス及び30 mg / kgの化合物1で処置したNASHマウスの線維症遺伝子の発現を示す。

【図15A】ラット高コレステロール血症モデルにおける血清コレステロールに対する化合物2の効果を示す。

【図15B】ラット高コレステロール血症モデルにおける血清トリグリセリドに対する化合物2の効果を示す。

【図16】マウスNASHモデルにおける体重及び臓器重量に対する化合物2の効果を示す。

【図17】マウスNASHモデルにおける肝臓脂肪症、炎症、及び線維症に対する化合物2の効果を示す。

【図18】マウスNASHモデルにおける脂質及び肝障害(ALT)の指標に対する化合物2の効果を示す。

【図19】コラーゲン細胞外マトリックス及び肝星状細胞活性化に関連する遺伝子の発現に対する化合物2の効果を示す。

【図20】3 mg / kgの化合物1及び/または1 mg / kgの化合物2で処置したNASHのマウスモデルにおける選択された生物学的プロセスの差次的遺伝子発現分析を示す。

【図21】ビヒクルNASH対照と比較した、3 mg / kgの化合物1、1 mg / kgの化合物2、または3 mg / kgの化合物1及び1 mg / kgの化合物2で処置したNASHのマウスモデルにおいて特定された差次的に発現された遺伝子(DEG)の数及び重複を示す。

【図22】ビヒクルNASH対照と比較した、3 mg / kgの化合物1、1 mg / kgの化合物2、または3 mg / kgの化合物1及び1 mg / kgの化合物2で処置したNASHのマウスモデルにおいて有意に濃縮された生物学的プロセスの数及び重複を示す。

【図23】ビヒクルNASH対照と比較した、3 mg / kgの化合物1、1 mg / kgの化合物2、または3 mg / kgの化合物1及び1 mg / kgの化合物2で処置したNASHのマウスモデルにおける、肝臓脂肪症、炎症、及び線維症、ならびに血清トリグリセリド、総コレステロール、及びアラントランスフェラーゼ(ALT)を示す。

【図24】ビヒクルNASH対照と比較した、3 mg / kgの化合物1、1 mg / kgの化合物2、または3 mg / kgの化合物1及び1 mg / kgの化合物2で処置したNASHのマウスモデルにおけるFXR及びTHR経路に関連する遺伝子の発現レベルを示す。

【図25】RNAseqによって決定された線維症及び炎症経路に関連する遺伝子の平均発現レベル(100万回あたりのカウント、CPM)を示す。NASH対ビヒクル(NASH)対照のマウスモデルにおける * p < 0.05、** p < 0.01、*** p < 0.001、**** p < 0.0001。

【発明を実施するための形態】

【0025】

10

20

30

40

50

定義

本明細書で使用される場合、特に指示がない限り、以下の定義が適用される。さらに、本明細書で使用されるいかなる用語または記号が、以下に記載されるように定義されない場合、それが当該技術分野で通常有する意味を持つものとする。

【0026】

「含む (Comprising)」は、組成物及び方法が列挙された要素を含むが、他の要素を除外しないことを意味することを意図している。組成物及び方法を定義するために使用される場合、「本質的に～からなる (Consisting essentially of)」は、組み合わせに任意の本質的な重要性を有する他の要素を除外することを意味するものとする。例えば、本質的に本明細書で定義される要素からなる組成物は、特許請求される発明の基本的及び新規特徴 (複数可) に実質的に影響を与えない他の要素を除外しない。「～からなる (Consisting of)」は、例えば、記載される他の成分の微量以上及び実質的な方法ステップを除外することを意味するものとする。これらの遷移用語のそれぞれによって定義される実施形態は、本発明の範囲内である。

10

【0027】

「併用療法」または「併用処置」は、治療における2つ以上の薬物または薬剤の使用、例えば、NAFLD、NASHなどの肝障害を治療するのに有用な別の薬剤とともに本明細書で使用される式 (I) または (II) の化合物の使用を指し、それらの各々の症状及び兆候は、併用療法である。「組み合わせ」での投与は、2つの薬剤 (例えば、本明細書で使用される式 (I) または (II) の化合物、及び別の薬剤) の、患者において両方の薬理学的作用が同時に現れる任意の方法での投与を指す。したがって、併用投与は、単一の薬学的組成物、同じ剤形、または同じ投与経路が両方の薬剤の投与に使用されること、または2つの薬剤が正確に同時期に投与することを必要としない。両方の薬剤はまた、単一の薬学的に許容される組成物に製剤化され得る。このような単一の組成物の非限定的な例は、経口組成物または経口剤形である。例えば、限定するものではないが、式 (I) または (II) の化合物を、本発明による別の薬剤との併用療法で投与することができることが企図される。

20

【0028】

本明細書で使用される「賦形剤」という用語は、本発明の化合物を有効成分として含有する錠剤などの薬物または医薬品の製造に使用され得る不活性 (inert) または不活性な (inactive) 物質を意味する。様々な物質は、賦形剤という用語に包含され得るが、これには結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮/カプセル化補助剤、クリームまたはローション、潤滑剤、非経口投与用溶液、チュアブル錠用材料、甘味料または香料、懸濁/ゲル化剤、または湿式造粒剤として用いられる任意の物質が含まれるが、これらに限定されない。結合剤は、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどを含み；コーティングは、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶性コーティングなどを含み；圧縮/カプセル化補助剤は、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、果糖 dc (dc = 「直接圧縮可能」)、蜂蜜 dc、乳糖 (無水物または一水物；任意にアスパルテム、セルロース、または微結晶セルロースと組み合わせ)、デンプン dc、スクロースなどを含み；崩壊剤は、例えば、クロスカルメロスナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどを含み；クリームまたはローションは、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどを含み；潤滑剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどを含み；チュアブル錠用材料は、例えば、デキストロース、フルクトース dc、ラクトース (一水塩、任意にアスパルテムまたはセルロースと組み合わせ) などを含み；懸濁/ゲル化剤は、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどを含み；甘味料は、例えば、アスパルテム、デキストロース、フルクトース dc、ソルビトール、スクロース dc などを含み；湿式造粒剤は、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶セルロースなどを含む。

30

40

【0029】

50

「患者」は、哺乳動物を指し、ヒト及び非ヒト哺乳動物を含む。患者の例には、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、及びヒトが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、患者は、ヒトを指す。

【0030】

「薬学的に許容される」は、好ましくはインビボのため、より好ましくは、ヒト投与について、安全かつ非毒性であることを指す。

【0031】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される塩を指す。本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容される塩として投与され得る。

【0032】

「塩」は、酸と塩基との間に形成されるイオン性化合物を指す。本明細書で提供される化合物が酸性官能基を含む場合、かかる塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、及びアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、アンモニウム塩としては、プロトン化窒素塩基及びアルキル化窒素塩基を含有する塩が挙げられる。薬学的に許容される塩に有用な例示的及び非限定的なカチオンとしては、天然に存在するアミノ酸に基づく Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、イミダゾリウム、及びアンモニウムカチオンが挙げられる。本明細書で使用される化合物が塩基性官能基を含む場合、かかる塩としては、カルボン酸及びスルホン酸などの有機酸、ならびにハロゲン化水素、硫酸、リン酸などの鉱物酸の塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩に有用な例示的かつ非限定的なアニオンとしては、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、塩化物、硫酸塩、重硫酸塩、一塩基性、二塩基性、及び三塩基性リン酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩などが挙げられる。

【0033】

化合物または組成物の「治療有効量」または用量は、患者における症状の軽減もしくは阻害、または生存期間の延長をもたらす化合物または組成物の量を指す。結果は、化合物または組成物の複数回投与を必要とし得る。

【0034】

「治療」または「治療すること」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。本発明の目的のために、有益なまたは所望の結果には、疾患または障害に起因する1つ以上の症状を減少させること、疾患または障害の範囲を減少させること、疾患または障害を安定させること（例えば、疾患または障害の悪化を予防または遅延させること）、疾患または障害の発生または再発を遅延させること、疾患または障害の進行を遅延または遅延させること、疾患または障害の状態を改善すること、疾患または障害の寛解（部分的または完全な）を提供すること、疾患または障害を治療するのに必要な1つ以上の他の薬剤の用量を減少させること、疾患または障害を治療するのに使用される別の薬剤の効果を増強すること、疾患または障害の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び/または患者の生存期間を延長させること、のうちの1つ以上が含まれるが、これらに限定されない。また、「治療」には、疾患または障害の病理学的結果の低減も包含される。本発明の方法は、治療のこれらの態様のうちの任意の1つ以上を企図する。

【0035】

本明細書で使用される場合、疾患の発症を「遅延させる」とは、疾患の発症を引き延ばし、妨げ、遅らせ、遅延させ、安定化させ、及び/または延期する、及び/または疾患が発症したら進行を遅延させる、または基礎疾患プロセス及び/または経過を変化させることを意味する。この遅延は、治療される疾患及び/または個体の履歴に応じて、様々な長さの時間であり得る。当業者には明らかであるように、個体が疾患に関連する臨床症状を発症しないという点で、十分なまたは有意な遅延は、実際には、予防を包含することができる。疾患の発症を「遅らせる」方法は、その方法を使用しない場合と比較して、所与の

10

20

30

40

50

時間枠における疾患発症の確率を低下させ、及び/または所与の時間枠における疾患の程度を低下させる方法であり、疾患に起因する1つ以上の症状を安定化させることを含む。

【0036】

疾患を発症する「リスクがある」個体は、検出可能な疾患を有していても有していなくてもよく、本明細書に記載される治療方法の前に検出可能な疾患を示していても示していてもよい。「リスクがある」は、個体が、1つ以上のいわゆる危険因子を有することを示し、疾患の発症と相関する測定可能なパラメータである。これらの危険因子のうちの1つ以上を有する個人は、これらの危険因子（複数可）を有しない個人よりも、疾患を発症する可能性が高い。これらの危険因子には、年齢、性別、人種、食事、以前の疾患の病歴、前駆疾患の存在、及び遺伝（すなわち、遺伝性）の考慮が含まれるが、これらに限定

10

【0037】

「立体異性体 (Stereoisomer)」または「立体異性体 (stereoisomers)」は、構成原子の立体性が異なる化合物を指し、例えば、1つ以上の立体中心のキラリティ、または炭素-炭素もしくは炭素-窒素二重結合のシスもしくはトランス配置に関連するものであるが、これらに限定されない。立体異性体は、鏡像異性体及びジアステレオマーを含む。

【0038】

「アルキル」は、1~12個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子、及びより好ましくは1~6個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル (CH_3-)、エチル (CH_3CH_2-)、n-プロピル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、n-ブチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、sec-ブチル ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、t-ブチル ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、n-ペンチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、及びネオペンチル ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$) などの直鎖及び分枝鎖ヒドロカルビル基が含まれる。C_xアルキルは、x個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

20

【0039】

「アルキレン」は、1~12個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子、より好ましくは1~6個の炭素原子を有する二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{Me})-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$)、または $-\text{CH}(\text{Et})-$ などの直鎖及び分岐鎖ヒドロカルビル基が含まれる。

30

【0040】

「アルケニル」は、2~6個の炭素原子、好ましくは2~4個の炭素原子を有し、ビニル ($>\text{C}=\text{C}<$) 不飽和の少なくとも1個、好ましくは1~2個の部位を有する直鎖または分枝鎖の一価のヒドロカルビル基を指す。かかる基は、例えば、ビニル、アリル、及びブタ-3-エン-1-イルによって例示される。この用語には、シス及びトランス異性体、またはこれらの異性体の混合物が含まれる。C_xアルケニルは、x個の炭素原子を有するアルケニル基を指す。

40

【0041】

「アルキニル」は、2~6個の炭素原子、好ましくは2~3個の炭素原子を有し、アセチレン ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) 不飽和の少なくとも1個、好ましくは1~2個の部位を有する直鎖または分枝鎖の一価のヒドロカルビル基を指す。かかるアルキニル基の例としては、アセチレニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、及びプロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) が挙げられる。C_xアルキニルは、x個の炭素原子を有するアルキニル基を指す。

【0042】

「アルコキシ」は、アルキルが本明細書で定義される基-O-アルキルを指す。アルコキシとしては、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-

50

プトキシ、t - プトキシ、sec - プトキシ、及びn - ペントキシが挙げられる。

【0043】

「アリール」は、単環（例えば、フェニル（Ph））または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する6～14個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基（例えば、2 - ベンズオキサゾリノン、2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 3（4H） - オン - 7 - イルなど）を指し、これらの縮合環は、結合点が芳香族炭素原子にあるという条件で、芳香族であっても芳香族でなくてもよい。好適なアリール基には、フェニル及びナフチルが含まれる。

【0044】

「シアノ」は、基 - C Nを指す。

10

【0045】

「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子、好ましくは3～8個の炭素原子、及びより好ましくは3～6個の炭素原子の飽和または不飽和ではあるが非芳香族環状アルキル基を指し、縮合環系、架橋環系、及びスピロ環系を含む単一または複数の環状環を有する。C_xシクロアルキルは、x個の環炭素原子を有するシクロアルキル基を指す。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロオクチルなどが挙げられる。結合点が、非芳香環、非複素環飽和炭素環を介しているという条件で、1つ以上の環は、アリール、ヘテロアリール、または複素環であり得る。「置換シクロアルキル」は、オキソ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、及び置換アルキルチオからなる群より選択される1～5個、または好ましくは1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を指し、当該置換基は、本明細書で定義される。

20

30

【0046】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを指し、好ましくはフルオロまたはクロロである。

【0047】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基 - OHを指す。

【0048】

「ヘテロアリール」は、環内の酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～10個の炭素原子及び1～4個のヘテロ原子の芳香族基を指す。かかるヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジニルまたはフリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有することができ、縮合環は、芳香族であっても芳香族でなくてもよく、及び/または、結合点が芳香族ヘテロアリール基の原子を介しているという条件でヘテロ原子を含有してもよい。1つの実施形態において、ヘテロアリール基の窒素及び/または硫黄環原子（複数可）は、任意に酸化されて、N - オキシド（N O）、スルフィニル、またはスルホニル部分を提供する。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピロリル、チオフェニル、及びフラニルなどの5員または6員のヘテロアリールが挙げられる。他の好ましいヘテロアリールとしては、インドリル、キノリニル、キノロ

40

50

ニル、イソキノリニル、及びイソキノロニルなどの9員または10員のヘテロアリアルが挙げられる。

【0049】

「複素環」または「複素環式」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、窒素、硫黄、または酸素からなる群から選択される1~10個の環炭素原子、好ましくは1~8個の炭素原子、より好ましくは1~6個の炭素原子、及び1~4個の環ヘテロ原子、好ましくは1~3個のヘテロ原子、より好ましくは1~2個のヘテロ原子を有する、飽和または部分的に飽和するが芳香族ではない基を指す。C_xヘテロシクロアルキルは、環ヘテロ原子を含むx個の環原子を有するヘテロシクロアルキル基を指す。複素環は、単環または複数の縮合環を包含し、縮合環には、縮合環系、架橋環系、及びスピロ環系が含まれる。縮合環系では、結合点が非芳香環を介しているという条件で、1つ以上の環は、シクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルであり得る。1つの実施形態において、複素環基の窒素及び/または硫黄原子(複数可)は、任意に酸化されて、N-オキシド、スルフィニル、スルホニル部分を提供する。

10

【0050】

ヘテロシクリル及びヘテロアリアル例としては、アゼチジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ジヒドロインドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリニル、キノリニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロリニル、イソチアゾリル、フェナジニル、イソキサゾリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ペリジニル、ペラジニル、インドリニル、フタルイミジル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チオフェニル、ベンゾ[b]チオフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも称される)、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ペリジニル、ピロリジニル、及びテトラヒドロフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0051】

「オキソ」は、原子(=O)または(O)を指す。

30

【0052】

本明細書全体を通して使用される「任意の(optional)」または「任意に(optionally)」という用語は、後に記載される事象または状況が起こり得るが、起こる必要はなく、この説明が事象または状況が起こる場合及び起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「窒素原子が、任意に酸化されて、N-オキシド(N-O)部分を提供する」は、窒素原子が酸化され得るが、酸化される必要はないことを意味し、この説明は、窒素原子が酸化されない状況及び窒素原子が酸化される状況を含む。

【0053】

FXRアゴニスト

本明細書に記載される方法に従って使用することができる好適なFXRアゴニストには、オベチコール酸、シロフェキソール、トロピフェキソール、EYP001(Vonafexor、INN提案)、MET409(メタクリン)、MET642(メタクリン)、EDP-305(Enantaによる)、EDP-297(Enanta)、及び式(I)の化合物または薬学的に許容される塩が含まれるが、これらに限定されない。式(I)の化合物は、US2010/0152166(その内容は、参照によりその全体が組み込まれる)に、具体的には、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは鏡像異性体、ならびに前述のものの作製及び使用方法に関して開示されている。

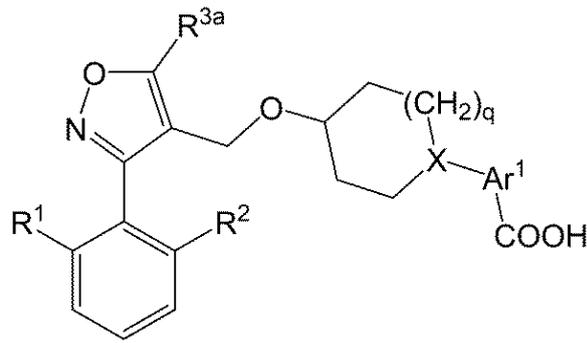
40

【0054】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であって、

50

【化 8】



10

式中、

q が、1 もしくは 2 であり、

R¹ が、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

R² が、水素、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

R^{3a} が、トリフルオロメチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピルであり、

X が、CH もしくは N であり、

但し、X が CH である場合、q が、1 であり、

Ar¹ が、インドリル、ベンゾチエニル、ナフチル、フェニル、ベンゾイソチアゾリル、

インダゾリル、もしくはピリジニルであり、これらの各々が、メチルもしくはフェニルで任意に置換されている、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0055】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、R¹は、クロロまたはトリフルオロメトキシであり、及びR²は、水素またはクロロである。

【0056】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、R^{3a}は、シクロプロピルまたはイソプロピルである。

【0057】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、Ar¹は、5-ベンゾチエニル、6-ベンゾチエニル、5-インドリル、6-インドリル、または4-フェニルであり、これらの各々が、メチルで任意に置換されている。

【0058】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物であり、式中、qが、1であり、Xが、Nである。

【0059】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式1の化合物、

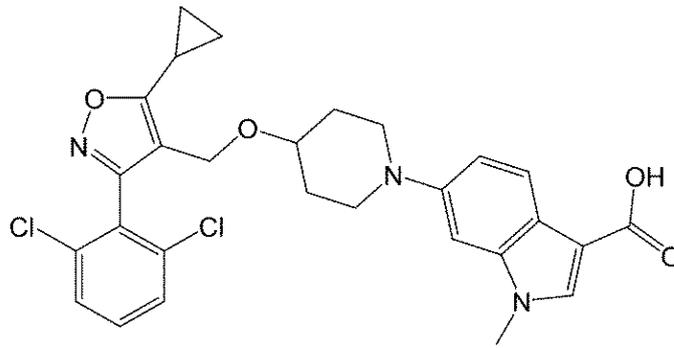
20

30

40

50

【化 9】



10

またはその薬学的に許容される塩である。「化合物 1」は、式 1 の化合物を指す。

【0060】

THR アゴニスト

本明細書に記載される方法に従って使用することができる好適な THR アゴニストには、レスメチロム (MGL-3196)、VK2809 (Viking Therapeutics による)、ソベチロム、エプロチロム、ALG-055009 (Aligo による)、CNPT-101101 (Frontiera Pharmaceuticals による)、CNPT-101207 (Frontiera Pharmaceuticals による)、ASC41 (Ascletis)、及び式 (II) の化合物または薬学的に許容される塩が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0061】

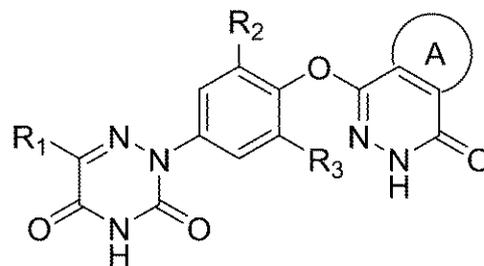
式 (II) の化合物は、米国出願公開第 20200190064 号 (その内容は、参照によりその全体が組み込まれる) に、具体的には、化合物 2 などの式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは鏡像異性体、ならびに前述のものの作製及び使用方法に関して開示されている。

【0062】

いくつかの実施形態において、THR アゴニストは、式 (II) の化合物であって、

【化 10】

30



(II)

40

式中、

R₁ が、水素、シアノ、置換もしくは非置換の C₁-6 アルキル、及び置換もしくは非置換の C₃-6 シクロアルキルからなる群から選択され、当該置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C₁-6 アルコキシからなる群から選択され、

R₂ 及び R₃ が、各々独立して、ハロゲン原子及び置換もしくは非置換の C₁-6 アルキルからなる群から選択され、当該置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C₁-6 アルコキシからなる群から選択され、

環 A が、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 C₅-10 脂肪族環、または置換もしくは非置換の C₅-10 芳香族環であり、当該置換基が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキ

50

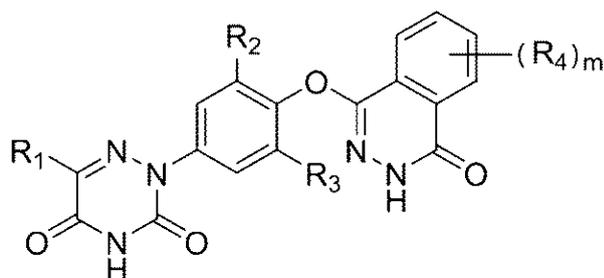
シ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOCC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の物質であり、2つの置換基が含まれる場合、2つの置換基が、それに連結された炭素と一緒に環構造を形成することができ、ハロゲン原子が、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、化合物、あるいはその薬学的に許容される塩である。

【0063】

いくつかの実施形態において、THR アゴニストは、式(IIa)の化合物であって

10

【化11】



20

(IIa)

式中、

$R_1 \sim R_3$ が、式(II)に対して本明細書に詳述されるように定義され、 R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOCC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 m が、1~4の範囲の整数であり、ハロゲン原子が、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、化合物、

30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0064】

いくつかの実施形態において、 R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 m が、1~3の範囲の整数である。

【0065】

いくつかの実施形態において、 R_1 が、水素、シアノ、及び置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、当該置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、ハロゲン原子が、F、Cl、及びBrからなる群から選択される。

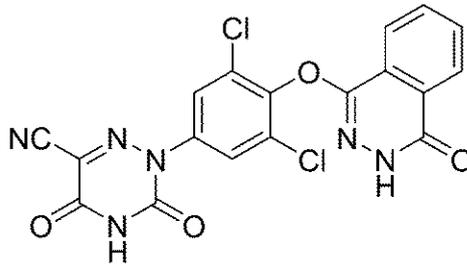
40

【0066】

いくつかの実施形態において、THR アゴニストは、式2の化合物、

50

【化 1 2】



10

またはその薬学的に許容される塩である。「化合物 2」は、式 2 の化合物を指す。

【0067】

薬学的に許容される組成物及び製剤

本明細書に詳述される化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される組成物または単に「薬学的組成物」は、本発明によって包含される。したがって、本発明は、FXR アゴニスト（例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩）、THR アゴニスト（例えば、式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩）、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、薬学的組成物を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、無機または有機酸と形成される塩などの酸付加塩である。本発明に従う薬学的組成物は、経口、口腔、非経口、経鼻、局所または直腸投与に好適な形態、

20

【0068】

本明細書に詳述される化合物は、一態様において、精製形態であってもよく、精製形態の化合物を含む組成物は、本明細書に詳述される。本明細書に詳述される化合物またはその塩を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物の組成物が、提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に詳述される化合物またはその塩を含有する組成物は、実質的に純粋な形態である。一変形例では、「実質的に純粋な」は、35%以下の不純物を含有する組成物を意図しており、不純物は、組成物の大部分またはその塩を含む化合物以外の化合物を示す。例えば、実質的に純粋な化合物の組成物は、35%以下の不純物を含有する組成物を意図し、不純物は、化合物またはその塩以外の化合物を示す。一変形例では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、25%以下の不純物を含有する。別の変形例では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、20%以下の不純物を含有する。さらに別の変形例では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、10%以下の不純物を含有する。さらなる変形例では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、5%以下の不純物を含有する。別の変形例では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、3%以下の不純物を含有する。さらに別の変形例では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、1%以下の不純物を含有する。さらなる変形例では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、0.5%以下の不純物を含有する。さらに他の変形例では、実質的に純粋な化合物の組成物は、この組成物が15%以下、または好ましくは10%以下、またはより好ましくは5%以下、またはさらにより好ましくは3%以下、及び最も好ましくは1%以下の不純物を含有することを意味し、この不純物は、異なる立体化学的形態の化合物であり得る。

30

40

【0069】

一変形例では、本明細書の化合物は、ヒトなどの個体への投与のために調製される合成化合物である。別の変形例では、実質的に純粋な形態の化合物を含有する組成物が、提供される。別の変形例では、本発明は、本明細書に詳述される化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む薬学的組成物を包含する。別の変形例では、化合物を投与する方法が、提供される。精製形態、薬学的組成物、及び化合物を投与する方法は、本明細

50

書に詳述される任意の化合物またはその形態に適している。

【0070】

化合物は、経口、粘膜（例えば、鼻腔、舌下、膺、頬、または直腸）、非経口（例えば、筋肉内、皮下、または静脈内）、局所または経皮送達形態を含む任意の利用可能な送達経路のために製剤化され得る。化合物は、錠剤、カプレット、カプセル（硬質ゼラチンカプセルまたは軟質弾性ゼラチンカプセルなど）、カシェ、トローチ、ロゼンジ、ガム、分散液、座薬、軟膏、カタプラズム（湿布）、ペースト、粉末、ドレッシング、クリーム、溶液、パッチ、エアゾール（例えば、鼻腔スプレーまたは吸入器）、ゲル、懸濁液（例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油エマルジョン、または油中水液体エマルジョン）、溶液及びエリキシル剤を含むが、これらに限定されない、送達形態を提供するために好適な担体とともに製剤化され得る。 10

【0071】

本明細書に記載される化合物は、有効成分としての化合物を、上述のものなどの薬学的に許容される担体と組み合わせることによって、薬学的製剤などの製剤の調製に使用することができる。システムの治療形態（例えば、経皮パッチ対口腔錠剤）に応じて、担体は、様々な形態であり得る。さらに、薬学的製剤は、保存料、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、色素、調整剤、及び浸透圧の調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤を含み得る。化合物を含む製剤は、貴重な治療特性を有する他の物質も含有し得る。薬学的製剤は、既知の医薬方法によって調製され得る。好適な製剤は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)（参照により本明細書に組み込まれる）に見出され得る。 20

【0072】

本明細書に記載される化合物は、個体（例えば、ヒト）に、錠剤、コーティングされた錠剤、及び硬質または軟質のシェルのゲルカプセル、エマルジョンまたは懸濁液などの一般的に許容される経口組成物の形態で投与され得る。かかる組成物の調製に使用され得る担体の例は、乳糖、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸塩またはその塩などである。軟質シェルを有するゲルカプセルの許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。さらに、薬学的製剤は、保存料、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味料、色素、調整剤、及び浸透圧の調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤を含み得る。 30

【0073】

本明細書で利用される2つの化合物を含む組成物が、記載される。本明細書に記載される化合物のうちのいずれも、本明細書に記載される任意の剤形の錠剤に製剤化することができる。

【0074】

本開示はさらに、キット（例えば、医薬品パッケージ）を包含する。提供されるキットは、本明細書に記載される薬学的組成物または化合物ならびに容器（例えば、薬剤ボトル、アンプル、ボトル、注射器、及び/またはサブパッケージ、または他の好適な容器）を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、FXRアゴニスト（例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む容器を含む。他の実施形態において、キットは、FXRアゴニスト（例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む第1の容器と、THRアゴニスト（例えば、(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む第2の容器と、を含む。 40

【0075】

いくつかの実施形態において、本組成物は、本明細書に記載されるFXRアゴニスト及びTHRアゴニストを含む。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態において、治療有効量の式(I)の化合物 50

またはその薬学的に許容される塩、及び治療有効量の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む剤形が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるように、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物 1 であり、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物 2 である。

【 0 0 7 6 】

使用方法及び使用

本明細書に記載される化合物及び組成物は、いくつかの態様では、肝障害の治療または予防に使用され得る。いくつかの実施形態において、肝障害の治療または予防を必要とする患者において肝障害を治療または予防する方法は、患者に、ファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニスト及び甲状腺ホルモン受容体 (T H R) アゴニストを投与することを含む。いくつかの実施形態において、 F X R アゴニストは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、 T H R アゴニストは、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、本明細書に記載されるように、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物 1 であり、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物 2 である。理論に拘束されるものではないが、本明細書に記載される方法による F X R アゴニストと T H R アゴニストとの組み合わせは、単剤療法と比較して効果的に治療を提供し得、したがって単剤療法に付随し得る用量依存的な副作用を低減し得ると考えられる。

【 0 0 7 7 】

肝障害には、肝臓の炎症、線維症、及び脂肪性肝炎が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、肝障害は、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎 (P S C)、原発性胆道肝硬変 (P B C)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、及び非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) から選択される。ある特定の実施形態において、肝障害は、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、 N A F L D、及び N A S H から選択される。一実施形態において、肝障害は、 N A S H である。別の実施形態において、肝障害は、肝臓の炎症である。別の実施形態において、肝障害は、肝線維症である。別の実施形態において、肝障害は、アルコール誘発性線維症である。別の実施形態において、肝障害は、脂肪症である。別の実施形態において、肝障害は、アルコール性脂肪症である。別の実施形態において、肝障害は、 N A F L D である。一実施形態において、本明細書で提供される治療方法は、 N A F L D の N A S H への進行を遅らせる、または遅延させる。一実施形態において、本明細書で提供される治療方法は、 N A S H の進行を遅らせる、または遅延させる。 N A S H は、例えば、肝硬変、肝がんなどのうちの 1 つ以上に進行し得る。いくつかの実施形態において、肝障害は、 N A S H である。いくつかの実施形態において、患者は、肝臓生検を受けたことがある。いくつかの実施形態において、本方法は、肝臓生検の結果を得ることをさらに含む。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態において、肝障害の治療を必要とする患者において肝障害を治療する方法であり、肝障害は、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎 (P S C)、原発性胆道肝硬変 (P B C)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、及び非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) からなる群から選択される。

【 0 0 7 9 】

肝障害の治療または予防を必要とする患者 (例えば、ヒト患者) において肝障害を F X R アゴニスト及び T H R アゴニストを用いて治療または予防する方法であって、治療有効量の F X R アゴニスト及び治療有効量の T H R アゴニストを投与することを含み、肝障害が、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎 (P S C)、原発性胆道肝硬変 (P B C)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、及び非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) から選択される、方

法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、FXRアゴニストは、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、THRアゴニストは、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるように、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物1であり、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物2である。

【0080】

また、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の進行を遅らせるまたは遅延させることを必要とする患者(例えば、ヒト患者)において非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)への非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の進行を遅らせるまたは遅延させる方法であって、FXRアゴニスト(例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩)及びTHRアゴニスト(例えば、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩)を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び治療有効量の式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。また、NASHの進行を遅らせるまたは遅延させることを必要とする患者(例えば、ヒト患者)においてNASHの進行を遅らせるまたは遅延させる方法であって、FXRアゴニスト(例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩)及びTHRアゴニスト(例えば、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩)を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び治療有効量の式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

10

20

【0081】

さらに、痒みは、いくつかのFXRアゴニストの十分に文書化された有害作用であり、患者の不快感、患者の生活の質の低下、及び治療中止の増加の可能性をもたらし得る。痒みは、慢性的な薬物投与が起こりやすいNASHを含む、本明細書に記載されるものなどの兆候に対して特に負担が大きい。式(I)の化合物の組織特異性、特に皮膚組織に対する肝臓の優先順位は、本化合物が皮膚に痒みを引き起こさない可能性をより高める、顕著かつ予測できない観察であり、これまでのヒト試験で立証された理論である。

【0082】

したがって、肝障害の治療を必要とする患者(例えば、ヒト患者)において肝障害をFXRアゴニスト及びTHRアゴニストを用いて治療する方法であって、FXRは、腎臓、肺、心臓、及び皮膚のうちの一つ以上にわたって肝臓組織内に優先的に分布する、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、方法が、本明細書に提供される。

30

【0083】

いくつかの実施形態において、投与は、10以上、例えば、11以上、12以上、13以上、14以上、または15以上の式(I)の化合物の肝臓濃度対血漿濃度比をもたらす。

【0084】

いくつかの実施形態において、投与は、グレード2以上の重症度で患者に痒みをもたらさない。いくつかの実施形態において、投与は、グレード1以上の重症度で患者に痒みをもたらさない。いくつかの実施形態において、投与は、患者に痒みをもたらさない。有害事象のグレーディングが、知られている。有害事象に関する一般用語基準(2017年11月27日発行)のバージョン5によると、グレード1の痒みは、「軽度または局所的で、局所的な介入が示されている」と特徴付けられる。グレード2の痒みは、「広範囲かつ断続的、傷による皮膚の変化(例えば、浮腫、丘疹形成、擦りむき、苔癬化、滲出物/痂皮)、指示された経口介入、身の回り以外のADLの制限」と特徴付けられる。グレード3の痒みは、「広範囲かつ一定であること、セルフケアADLまたは睡眠の制限、全身性コルチコステロイドまたは免疫抑制療法が示される」と特徴付けられる。日常生活動作(ADL)は、次の2つに分類される:「身の回り以外のADL」は、食事の準備、食料品または衣類の買い物、電話の使用、お金の管理などを指し、「セルフケアADL」とは、

40

50

入浴、着衣及び脱衣、自己給餌、トイレの使用、薬の服用、及び寝たきりではないことを指す。したがって、肝障害の治療を必要とする患者（例えば、ヒト患者）における肝障害を治療する方法であって、それを必要とする患者において検出可能な痒みをもたらさない F X R アゴニストを用いて治療する方法が、本明細書に提供される。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態において、F X R アゴニスト（例えば、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及び T H R アゴニスト（例えば、式（ I I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を用いて、肝障害の治療を必要とする患者において肝障害を治療する方法であって、F X R アゴニストが、T G R 5 シグナル伝達を活性化しない、方法が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、F X R 制御遺伝子のレベルが、増加する。いくつかの実施形態において、小さなヘテロ二量体パートナー（S H P）、胆汁塩輸出ポンプ（B S E P）、及び線維芽細胞増殖因子 1 9（F G F 1 9）のレベルが、増加する。

10

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態において、肝臓損傷を低減させる方法であって、F X R アゴニスト（例えば、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及び T H R アゴニスト（例えば、式（ I I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を、それを必要とする個体に投与することを含み、線維症が低減される、方法が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、線維症のための 1 つ以上のマーカーの発現レベルが、低減される。いくつかの実施形態において、C c r 2、C o l 1 a 1、C o l 1 a 2、C o l 1 a 3、C x c r 3、D c n、H g f、I l 1 a、I n h b e、L o x、L o x 1 1、L o x 1 2、L o x 1 3、M m p 2、P d g f b、P l a u、S e r p i n e 1、P e r p i n h 1、S n a i、T g f b 1、T g f b 3、T h b s 1、T h b s 2、T i m p 2、及び / または T i m p 3 発現レベルが、低減される。いくつかの実施形態において、コラーゲンのレベルが、低減される。いくつかの実施形態において、コラーゲン断片のレベルが、低減される。いくつかの実施形態において、線維症マーカーの発現レベルは、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、または少なくとも 5 倍低減される。いくつかの実施形態において、線維症マーカーの発現レベルは、約 2 倍、約 3 倍、約 4 倍、または約 5 倍低減される。

20

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、肝臓損傷を低減させる方法であって、F X R アゴニスト（例えば、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及び T H R アゴニスト（例えば、式（ I I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を、それを必要とする個体に投与することを含み、炎症が低減される、方法が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、炎症のうちの 1 つ以上のマーカーが、低減される。いくつかの実施形態において、A d g r e 1、C c r 2、C c r 5、I l 1 A、及び / または T l r 4 の発現レベルが、低減される。いくつかの実施形態において、炎症マーカーの発現レベルは、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、または少なくとも 5 倍低減される。いくつかの実施形態において、線維症マーカーの発現レベルは、約 2 倍、約 3 倍、約 4 倍、または約 5 倍低減される。

30

40

【 0 0 8 8 】

患者において、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（G G T）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）、及び / またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）レベルが、上昇し得る。いくつかの実施形態において、肝臓損傷を低減させる方法であって、F X R アゴニスト（例えば、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及び T H R アゴニスト（例えば、式（ I I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を投与することを含み、G G T、A L T、及び / または A S T レベルが、F X R アゴニストでの治療前に上昇する、方法が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、F X R アゴニストは、式（ I ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、患者の A L T レベルは、正常レ

50

ベルの上限よりも約 2 ~ 4 倍大きい。いくつかの実施形態において、患者の A S T レベルは、正常レベルの上限よりも約 2 ~ 4 倍大きい。いくつかの実施形態において、患者の G G T レベルは、正常レベルの上限よりも約 1 . 5 ~ 3 倍大きい。いくつかの実施形態において、患者のアルカリホスファターゼレベルは、正常レベルの上限よりも約 1 . 5 ~ 3 倍大きい。これらの分子のレベルを決定する方法は、既知である。血液中の A L T の正常レベルは、約 7 ~ 5 6 単位 / リットルの範囲である。血液中の A S T の正常レベルは、約 1 0 ~ 4 0 単位 / リットルの範囲である。血液中の G G T の正常レベルは、約 9 ~ 4 8 単位 / リットルの範囲である。血液中のアルカリホスファターゼの正常レベルは、2 0 ~ 5 0 歳の男性では約 5 3 ~ 1 2 8 単位 / リットル、2 0 ~ 5 0 歳の女性では約 4 2 ~ 9 8 単位 / リットルの範囲である。

10

【 0 0 8 9 】

したがって、いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、A S T、A L T、及び / または G G T レベルの上昇を有する個体における A S T、A L T、及び / または G G T のレベルを低下させる。いくつかの実施形態において、A L T のレベルは、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、または少なくとも 5 倍低下する。いくつかの実施形態において、A L T のレベルは、約 2 倍 ~ 約 5 倍低下する。いくつかの実施形態において、A S T のレベルは、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、または少なくとも 5 倍低下する。いくつかの実施形態において、A S T のレベルは、約 1 . 5 倍 ~ 約 3 倍低下する。いくつかの実施形態において、G G T のレベルは、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、または少なくとも 5 倍低下する。いくつかの実施形態において、G G T のレベルは、約 1 . 5 倍 ~ 約 3 倍低下する。

20

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態において、患者は、ヒトである。肥満は、N A F L D 及び N A S H と高度に相関しているが、痩せている人々もまた、N A F L D 及び N A S H の影響を受け得る。したがって、いくつかの実施形態において、患者は、肥満である。いくつかの実施形態において、患者は、肥満ではない。肥満は、真性糖尿病または心臓血管障害などの他の疾患と相関するか、または同様に他の疾患を引き起し得る。したがって、いくつかの実施形態において、患者はまた、真性糖尿病及び / または心臓血管障害も有する。理論に拘束されることなく、肥満、真性糖尿病、及び心臓血管障害などの併存疾患は、N A F L D 及び N A S H を治療することをより困難にする可能性があると考えられている。逆に、N A F L D 及び N A S H に対処するための現在認識されている唯一の方法は、体重減少であり、これは痩せている患者にほとんどまたは全く影響しない可能性がある。

30

【 0 0 9 1 】

N A F L D 及び N A S H のリスクは、年齢とともに増加するが、子供は、N A F L D 及び N A S H に罹患する可能性があり、2 歳未満の子供の文献報告がある (S c h w i m m e r , e t a l . , P e d i a t r i c s , 2 0 0 6 , 1 1 8 : 1 3 8 8 - 1 3 9 3) 。いくつかの実施形態において、患者は、2 ~ 1 7 歳、例えば、2 ~ 1 0、2 ~ 6、2 ~ 4、4 ~ 1 5、4 ~ 8、6 ~ 1 5、6 ~ 1 0、8 ~ 1 7、8 ~ 1 5、8 ~ 1 2、1 0 ~ 1 7、または 1 3 ~ 1 7 歳である。いくつかの実施形態において、患者は、1 8 ~ 6 4 歳、例えば、1 8 ~ 5 5、1 8 ~ 4 0、1 8 ~ 3 0、1 8 ~ 2 6、1 8 ~ 2 1、2 1 ~ 6 4、2 1 ~ 5 5、2 1 ~ 4 0、2 1 ~ 3 0、2 1 ~ 2 6、2 6 ~ 6 4、2 6 ~ 5 5、2 6 ~ 4 0、2 6 ~ 3 0、3 0 ~ 6 4、3 0 ~ 5 5、3 0 ~ 4 0、4 0 ~ 6 4、4 0 ~ 5 5、または 5 5 ~ 6 4 歳である。いくつかの実施形態において、患者は、6 5 歳以上、例えば、7 0 歳以上、8 0 歳以上、または 9 0 歳以上である。

40

【 0 0 9 2 】

N A F L D 及び N A S H は、肝移植の一般的な原因であるが、既に 1 つの肝移植を受けた患者は、N A F L D 及び / または N A S H を再び発症することが多い。したがって、いくつかの実施形態において、患者は、肝移植を受けたことがある。

【 0 0 9 3 】

50

いくつかの実施形態において、本明細書で提供する方法による治療は、患者における N A F L D 活性 (N A S) スコアの低下をもたらす。例えば、いくつかの実施形態において、脂肪症、炎症、及び/またはバルーン形成は、治療の際に低減される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される治療方法は、肝線維症を低減する。いくつかの実施形態において、本方法は、血清トリグリセリドを低減する。いくつかの実施形態において、本方法は、肝臓トリグリセリドを低減する。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、患者は、本明細書に提供される方法に従って、投与前に副作用を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、副作用は、腎臓、肺、心臓、及び/または皮膚に影響を及ぼす副作用である。いくつかの実施形態において、副作用は、痒みである。

10

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、患者は、1つ以上の以前の療法を受けたことがある。いくつかの実施形態において、肝障害は、治療中に進行した。いくつかの実施形態において、患者は、1つ以上の以前の療法のうちの少なくとも1つの間、痒みを患った。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、患者の痒みを治療することを含まない。いくつかの実施形態において、本方法は、抗ヒスタミン剤、免疫抑制剤、ステロイド (コルチコステロイドなど)、リファンピシン、オピオイド拮抗剤、または選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (S S R I) を投与することを含まない。

20

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態において、治療有効量の F X R アゴニストまたは T H R アゴニストのいずれか、またはその両方は、患者において副作用を誘発するレベル未満、例えば、グレード2またはグレード3の痒みの痒みを誘発するレベル未満である。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態において、F X R アゴニスト及び T H R アゴニストは、同時に投与される。いくつかのそのような実施形態において、F X R アゴニスト及び T H R アゴニストは、単一の薬学的組成物において提供され得る。他の実施形態において、F X R アゴニスト及び T H R アゴニストは、連続的に投与される。

【 0 0 9 9 】

F X R アゴニスト (例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩) 及び T H R アゴニスト (例えば、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩) を、それを必要とする個体に投与するための投与レジメンも、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、F X R アゴニスト (例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩) 及び T H R アゴニスト (例えば、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩) の治療有効量は、独立して、500 µ g / 日 ~ 600 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、500 µ g / 日 ~ 300 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、500 µ g / 日 ~ 150 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、500 µ g / 日 ~ 100 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、500 µ g / 日 ~ 20 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、1 m g / 日 ~ 600 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、1 m g / 日 ~ 300 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、1 m g / 日 ~ 150 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、1 m g / 日 ~ 100 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、1 m g / 日 ~ 20 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、5 m g / 日 ~ 300 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、5 m g / 日 ~ 150 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、5 m g / 日 ~ 100 m g / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、5 m g / 日 ~ 20 m g

30

40

50

／日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、5 mg / 日 ~ 15 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、10 mg / 日 ~ 300 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、10 mg / 日 ~ 150 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、10 mg / 日 ~ 100 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、10 mg / 日 ~ 30 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、10 mg / 日 ~ 20 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、10 mg / 日 ~ 15 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、25 mg / 日 ~ 300 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、25 mg / 日 ~ 150 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、25 mg / 日 ~ 100 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、500 μg / 日 ~ 5 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、500 μg / 日 ~ 4 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、独立して、5 mg / 日 ~ 600 mg / 日である。別の実施形態において、治療有効量は、独立して、75 mg / 日 ~ 600 mg / 日である。一実施形態において、本明細書に記載されるように、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物 1 であり、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物 2 である。

10

【 0 1 0 0 】

本明細書に記載される化合物の投薬量は、化合物の遊離塩基に基づいて決定される。いくつかの実施形態において、約 1 mg ~ 約 30 mg の F X R アゴニスト (例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩) が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 1 mg ~ 約 5 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 1 mg ~ 約 3 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 5 mg ~ 約 10 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 10 mg ~ 約 15 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 15 mg ~ 約 20 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 20 mg ~ 約 25 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 25 mg ~ 約 30 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 1 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 2 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 3 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 4 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 5 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 6 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 7 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 8 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 9 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 10 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 15 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 20 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 25 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 30 mg の化合物が、個体に投与される。一実施形態において、化合物は、本明細書に記載される化合物 1 である。

20

30

40

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態において、約 0 . 5 mg ~ 約 100 mg の T H R アゴニスト (例えば、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩) が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 1 mg ~ 約 5 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 1 mg ~ 約 30 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 1 mg ~ 約 3 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 5 mg ~ 約 10 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 10 mg ~ 約 15 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施

50

形態において、約 15 mg ~ 約 20 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 20 mg ~ 約 25 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 25 mg ~ 約 30 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 1 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 2 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 3 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 4 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 5 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 6 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 7 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 8 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 9 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 10 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 15 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 20 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 25 mg の化合物が、個体に投与される。いくつかの実施形態において、約 30 mg の化合物が、個体に投与される。一実施形態において、化合物は、本明細書に記載される化合物 2 である。

【 0 1 0 2 】

治療期間は、概して、1 週間以上であり得る。いくつかの実施形態において、治療期間は、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月、12 カ月、1 年、2 年、3 年、4 年、またはそれ以上である。いくつかの実施形態において、治療期間は、約 1 週間 ~ 約 1 カ月、約 1 カ月 ~ 約 1 年、約 1 年 ~ 約 数年である。いくつかの実施形態において、治療期間は、少なくとも約 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月、12 カ月、1 年、2 年、3 年、4 年、またはそれ以上のうちのいずれかである。いくつかの実施形態において、治療期間は、患者の残存寿命である。

【 0 1 0 3 】

F X R アゴニスト（例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩）及び T H R アゴニスト（例えば、(I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩）の投与は、1 週間以上の治療期間にわたり、独立して、1 日 1 回、1 日 2 回、または 1 日おきに行われ得る。いくつかの実施形態において、投与は、1 週間以上の治療期間の間、両方の化合物を毎日投与することを含む。いくつかの実施形態において、投与は、1 週間以上の治療期間の間、両方の化合物を 1 日 2 回投与することを含む。いくつかの実施形態において、投与は、1 週間以上の治療期間の間、両方の化合物を 1 日おきに投与することを含む。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態において、F X R アゴニスト（例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩）及び T H R アゴニスト（例えば、(I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩）は、個体に、少なくとも 7 日間、1 日に 1 回投与され、1 日の量は、独立して、約 1 mg ~ 約 10 mg、約 1 mg ~ 約 5 mg、または約 1 mg ~ 約 3 mg、または約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 mg のうちのいずれか 1 つの範囲である。いくつかの実施形態において、両方の化合物は、個体に、少なくとも 14 日間、1 日 1 回投与され、1 日の量は、独立して、約 1 mg ~ 約 10 mg、約 1 mg ~ 約 5 mg、または約 1 mg ~ 約 3 mg、または約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 mg のうちのいずれか 1 つの範囲である。いくつかの実施形態において、両方の化合物は、個体に、1 ~ 4 週間の期間、1 日に 1 回投与され、1 日の量は、独立して、約 1 mg ~ 約 10 mg、約 1 mg ~ 約 5 mg、または約 1 mg ~ 約 3 mg、または約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 mg のうちのいずれか 1 つの範囲である。

【 0 1 0 5 】

T H R アゴニストと組み合わせて投与される場合、F X R アゴニスト及び / または T

H R アゴニストは、いずれかの薬剤が単独で投与される場合に典型的に投与される用量で投与され得る。あるいは、組み合わせとの相乗効果が観察された結果、F X Rアゴニスト及び/またはT H R アゴニストは、いずれかの薬剤が単独で投与される場合の用量よりも低い用量で投与され得る。例えば、F X Rアゴニストが式(I)の化合物(例えば、化合物1)またはその薬学的に許容される塩である実施形態において、ヒト患者に対する式(I)の化合物の治療用量は、典型的には、毎日経口投与される約5 m g ~ 約15 m gである。したがって、特定の実施形態において、T H R アゴニストと組み合わせて投与される場合、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、約5 m g ~ 約15 m g (例えば、5 m g、6 m g、7 m g、8 m g、9 m g、10 m g、11 m g、12 m g、13 m g、14 m g、または15 m g)の経口用量で投与され得るか、またはより低い用量で投与され得る。例えば、T H R アゴニストと組み合わせて投与される場合、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1日当たり約1 m g ~ 約15 m g、1日当たり約1 m g ~ 約4.9 m g、1日当たり約1 m g ~ 約4 m g、1日当たり約2 m g ~ 約4 m g、または1日当たり1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、4.9、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15 m gのいずれかの用量で経口投与され得る。

10

20

30

40

50

【0106】

T H R アゴニストが式(I I)の化合物(例えば、化合物2)またはその薬学的に許容される塩である実施形態において、ヒト患者に対する化合物の治療用量は、典型的には、毎日経口投与される約3 m g ~ 約90 m gである。特定の実施形態において、F X Rアゴニストと組み合わせて投与される場合、式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、約3 m g ~ 約90 m g (例えば、3 m g、5 m g、10 m g、20 m g、30 m g、40 m g、50 m g、60 m g、70 m g、80 m g、または90 m g)の経口用量で投与され得るか、またはより低い用量で投与され得る。例えば、F X Rアゴニストと組み合わせて投与される場合、式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1日当たり約0.5 m g ~ 約30 m g、1日当たり約0.5 m g ~ 約25 m g、1日当たり約0.5 m g ~ 約20 m g、1日当たり約0.5 m g ~ 約15 m g、1日当たり約0.5 m g ~ 約10 m g、1日当たり約0.5 m g ~ 約5 m g、1日当たり約0.5 m g ~ 約3 m g、または1日当たり約1 m g ~ 約3 m gの用量で経口投与され得る。

【0107】

F X Rアゴニストが式(I)の化合物(例えば、化合物1)またはその薬学的に許容される塩であり、T H R アゴニストが式(I I)の化合物(例えば、化合物2)またはその薬学的に許容される塩である特定の実施形態において、各個々の化合物の用量は、上記に記載されるように投与することができる。例えば、いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1日約1 m g ~ 約15 m gの用量で、式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて、1日約0.5 m g ~ 約90 m gの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、約5 m g ~ 約15 m gの用量で、1日当たり約0.5 m g ~ 約10 m g、1日当たり約10 m g ~ 約20 m g、1日当たり約10 m g ~ 約40 m g、1日当たり約20 m g ~ 約50 m g、または1日当たり約50 m g ~ 約90 m gの用量で投与される式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、約1 m g ~ 約5 m gの用量で、1日当たり約0.5 m g ~ 約10 m g、1日当たり約10 m g ~ 約20 m g、1日当たり約10 m g ~ 約40 m g、1日当たり約20 m g ~ 約50 m g、または1日当たり約50 m g ~ 約90 m gの用量で投与される式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される。

【0108】

いくつかの実施形態において、治療期間の1日目に投与されるF X Rアゴニスト(例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩)の量及びT H R アゴニスト(例えば、(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩)の量は、治療期間の全ての

後続の日に投与される量以上である。いくつかの実施形態において、治療期間の1日目に投与される量は、治療期間の全ての後続の日に投与される量に等しい。

【0109】

いくつかの実施形態において、投与は、代謝経路、胆汁分泌、レチノール代謝、薬物代謝 - シトクロム P 4 5 0、脂肪の消化及び吸収、グリセロ脂質代謝、化学発がん、グリセロ脂質代謝、ニコチン中毒、リノール酸代謝、ABCトランスポーター、シトクロム P 4 5 0 による異種生物の代謝、スフィンゴ脂質代謝、グルタチオン代謝、葉酸生合成、モルヒネ中毒、グリコスフィンゴ脂質生合成 - ラクト及びネオラクトシリーズ、アラキドン酸代謝、チロシン代謝、若年の成人発症型糖尿病、DNA複製、コレステロール代謝、薬物代謝 - 他の酵素、及びエーテル脂質代謝のうちの1つ以上を調節する。いくつかの実施形態において、投与は、代謝経路、レチノール代謝、脂肪の消化及び吸収、グリセロ脂質代謝、化学発がん、グリセロ脂質代謝、ABCトランスポーター、シトクロム P 4 5 0 による異種生物の代謝、スフィンゴ脂質代謝、グルタチオン代謝、葉酸生合成、及びモルヒネ中毒のうちの1つ以上を調節する。いくつかの実施形態において、投与は、A b c b 4、A p o a 5、C y p 7 a 1、C y p 8 b 1、N r 0 b 2、及びS i c 5 1 bのうちの1つ以上の発現を調節する。

10

【0110】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHR アゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、免疫関連の生物学的プロセスと関連するGO用語を濃縮する。GO用語の濃縮を評価する方法は、当業者に既知であり、（a）機能的に関連する遺伝子のセットの発現の増加、または（b）機能的に関連する遺伝子のセットの低減した発現の検出を含み得る。例えば、免疫経路に関連する遺伝子の低減した発現は、実施例13～15に記載されるように、免疫関連のGO用語の有意な濃縮をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHR アゴニストの単剤療法による投与と比較して、免疫関連の生物学的プロセスを濃縮する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHR アゴニストの単剤療法による投与と比較して、1.5倍以上のより多くの免疫関連の生物学的プロセスを濃縮する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における炎症を低減させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHR アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における炎症を低減させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHR アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における炎症の相乗的な低減を提供する。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、1つ以上の免疫関連の生物学的プロセスを濃縮すること、1つ以上の免疫関連遺伝子の遺伝子発現を低減させること、及び/または炎症を低減させることを含むことが理解されるべきである。いくつかの実施形態において、1つ以上の免疫関連の生物学的プロセスは、以下のGO用語IDから選択される：GO：0006955、GO：0006954、GO：0002274、GO：0002376、GO：0045321、GO：0002684、GO：0050900、GO：0050776、GO：0002682、GO：0002269、GO：0097529、GO：0030595、GO：0050778、GO：0045087、GO：0007159、GO：0070661、GO：0150076、GO：0002685、GO：0002443、GO：0002263、GO：0002366、GO：0002694、GO：0050727、GO：0002696、GO：0002250、GO：0002687、GO：0002252、GO：0050729、GO：0002757、GO：0070663、GO：0002

20

30

40

50

764、GO:0070486、GO:0002703、GO:0002699、GO:1903039、GO:1903037、GO:0002275、GO:0002690、GO:0002521、GO:0002253、GO:0002444、GO:0002705、GO:0002526、GO:0043299、GO:0002688、GO:0002429、GO:0002886、GO:0002768、及びGO:0070665。いくつかの実施形態において、1つ以上の免疫関連の生物学的プロセスは、以下のGO用語IDから選択される: GO:0006955、GO:0006954、GO:0002274、GO:0002376、GO:0045321、GO:0002684、GO:0050900、GO:0050776、GO:0002682、GO:0002269、GO:0097529、GO:0030595、GO:0050778、GO:0045087、GO:0007159、GO:0070661。

10

【0111】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、白血球関連の生物学的プロセスに関連するGO用語を濃縮する。GO用語の濃縮を評価する方法は、当業者に既知であり、(a)機能的に関連する遺伝子のセットの発現の増加、または(b)機能的に関連する遺伝子のセットの低減した発現の検出を含み得る。例えば、白血球関連の生物学的プロセスに関連する遺伝子の低減した発現は、実施例13~15に記載されるように、白血球関連のGO用語の有意な濃縮をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、白血球関連の生物学的プロセスを濃縮する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、白血球関連の生物学的プロセスを1.5倍以上濃縮する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における白血球活性化を低減させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における白血球活性化を低減させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における白血球数を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における白血球活性化の相乗的な低減を提供する。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎(PSIC)、原発性胆道肝硬変(PBC)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、1つ以上の白血球関連の生物学的プロセスを濃縮すること、1つ以上の白血球関連遺伝子の遺伝子発現を低減させること、白血球数を減少させること、または白血球機能を減少させることを含むことが理解されるべきである。

20

30

【0112】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、免疫関連の生物学的プロセス及び白血球関連の生物学的プロセスの両方に関連するGO用語を濃縮する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、免疫関連の生物学的プロセス及び白血球関連の生物学的プロセスを濃縮する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、免疫関連の生物学的プロセス及び白血球関連の生物学的プロセスを1.5倍以上濃縮する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRア

40

50

ゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における肝臓における炎症または白血球活性化を低減させるか、または白血球動員を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における炎症及び白血球活性化を低減させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、炎症を低減させ、個体における肝臓への白血球動員を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における炎症または白血球機能の相乗的な低減を提供するか、または白血球数を減少させる。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、（１）１つ以上の免疫関連の生物学的プロセスを濃縮すること、１つ以上の免疫関連遺伝子の遺伝子発現を低減させること、または炎症を低減させること、ならびに（２）１つ以上の白血球関連の生物学的プロセスを濃縮すること、１つ以上の白血球関連遺伝子の遺伝子発現を低減すること、肝臓への白血球動員を低減させること、または白血球機能を低下させることを含むことが理解されるべきである。

10

【0113】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、遺伝子の差次的発現をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、遺伝子の差次的発現をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、免疫関連遺伝子の差次的発現をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、免疫関連遺伝子の差次的発現をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、1.5倍以上の免疫関連遺伝子の差次的発現をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、白血球関連遺伝子の差次的発現をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、1.5倍以上の白血球関連遺伝子の差次的発現をもたらす。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における差次的に発現された遺伝子の数の相乗的な増加を提供する。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、１つ以上の免疫関連遺伝子の遺伝子発現、及び/または１つ以上の白血球関連遺伝子を低減させることを含むことが理解されるべきである。

20

30

40

【0114】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、個体における脂肪症を減少させる。脂肪症を評価する方法は、当業者に既知であり、組織学的分析及び組織学的スコアの割り当てを含み得る。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における脂

50

肪症を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における脂肪症を同等に減少させるとともに、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与も減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における脂肪症の相乗的減少を提供する。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、脂肪症に関連する組織学的マーカーを低減することを含むことが理解されるべきである。

10

【0115】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、個体における肝臓の炎症を減少させる。肝臓の炎症を評価する方法は、当業者に既知であり、組織学的分析及び小葉炎症の組織学的スコアの割り当てを含み得る。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における肝臓の炎症を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における肝臓の炎症を同等に減少させるとともに、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与も減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における肝臓の炎症の相乗的減少を提供する。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、小葉炎症または小葉炎症に関連する組織学的マーカーを低減することを含むことが理解されるべきである。

20

【0116】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、個体における肝線維症を減少させる。肝線維症を評価する方法は、当業者に既知であり、組織学的分析を含み得る。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における肝線維症を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における肝線維症を同等に減少させるとともに、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与も減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における肝線維症の相乗的減少を提供する。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、線維症または線維症に関連する組織学的マーカーを低減することを含むことが理解されるべきである。

30

40

【0117】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、個体における肝臓脂肪症、炎症、及び線維症のうち少なくとも1つまたは少なくとも2つを減少させる。いくつかの実施

50

形態において、この組み合わせによる投与は、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における肝臓脂肪症、炎症、及び線維症の少なくとも1つまたは少なくとも2つを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における肝臓脂肪症、炎症、及び線維症を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における肝臓脂肪症、炎症、及び線維症を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における脂肪症、炎症、及び線維症のうち少なくとも1つまたは少なくとも2つにおける相乗的減少を提供する。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における脂肪症、炎症、及び線維症の相乗的減少を提供する。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（P S C）、原発性胆道肝硬変（P B C）、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、脂肪症、小葉炎症、線維症、または前述のうちのいずれかの組織学的マーカーのうち少なくとも1つまたは少なくとも2つを減少させることを含むことが理解されるべきである。

10

【0118】

いくつかの実施形態において、F X Rアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びT H R アゴニスト（例えば、（I I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、個体における血清トリグリセリドを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における血清トリグリセリドを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における血清トリグリセリドを同等に減少させるとともに、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与も減少させる。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（P S C）、原発性胆道肝硬変（P B C）、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、血清トリグリセリドを低下させることを含むことが理解されるべきである。

20

30

【0119】

いくつかの実施形態において、F X Rアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びT H R アゴニスト（例えば、（I I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、個体における血清総コレステロールを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における血清総コレステロールを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における血清総コレステロールを同等に減少させるとともに、F X RアゴニストまたはT H R アゴニストの単剤療法による投与も減少させる。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（P S C）、原発性胆道肝硬変（P B C）、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は血清コレステロールを低下させることを含むことが理解されるべきである。

40

【0120】

いくつかの実施形態において、F X Rアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びT H R アゴニスト（例えば、（I I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせによる投与は、個体における血清アラニンアミノ

50

トランスフェラーゼを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における血清アラニンアミノトランスフェラーゼを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における血清アラニンアミノトランスフェラーゼを同等に減少させるとともに、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与も減少させる。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎(PSC)、原発性胆道肝硬変(PBC)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は血清アラニンアミノトランスフェラーゼを低下させることを含むことが理解されるべきである。 10

【0121】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト(例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩)及びTHRアゴニスト(例えば、(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩)の組み合わせによる投与は、個体における血清トリグリセリド、総コレステロール、及びアラニンアミノトランスフェラーゼのうち少なくとも1つまたは少なくとも2つを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における血清トリグリセリド、総コレステロール、及びアラニンアミノトランスフェラーゼのうち少なくとも1つまたは少なくとも2つを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における血清トリグリセリド、総コレステロール、及びアラニンアミノトランスフェラーゼを減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における血清トリグリセリド、総コレステロール、及びアラニンアミノトランスフェラーゼを減少させる。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎(PSC)、原発性胆道肝硬変(PBC)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、及び非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、血清トリグリセリド、総コレステロール、及びアラニンアミノトランスフェラーゼのうち少なくとも1つまたは少なくとも2つを低下させることが理解されるべきである。 20 30

【0122】

いくつかの実施形態において、FXRアゴニスト(例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩)及びTHRアゴニスト(例えば、(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩)の組み合わせによる投与は、個体における1つ以上の線維症及び/または炎症関連遺伝子の発現を減少させる。線維症及び/または炎症に関連する遺伝子には、Col1a1、Col3a1、Mmp2、Lgals3、Cd68、及びCcr2が含まれるが、これらに限定されない。発現を評価する方法は、当業者に既知であり、RNAseqを含み得る。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、線維症及び/または炎症に関連する少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つの遺伝子の発現を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、Col1a1、Col3a1、Mmp2、Lgals3、Cd68、及びCcr2から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または少なくとも5つの遺伝子の発現を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、Col1a1、Col3a1、Mmp2、Lgals3、Cd68、及びCcr2の発現を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、FXRアゴニストまたはTHRアゴニストの単剤療法による投与と比較して、個体における線維症及び/または炎症関連遺伝子の発現を減少させる。いくつかの実施形態において、この組み合わせによる投与は、個体における線維症及び/または炎症関連遺伝子の発現を同等に減少させ 40 50

るとともに、FXRアゴニストまたはTHR アゴニストの単剤療法による投与も減少させる。したがって、本明細書に詳述される治療方法は、いくつかの実施形態において、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療することを含み、治療は、Col1a1、Col3a1、Mmp2、Lgals3、Cd68、及びCcr2などの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つの線維症及び/または炎症に関連する遺伝子の発現を減少させることを含むことが理解されるべきである。本明細書に記載される方法を使用して、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体での治療に使用するためのFXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHR アゴニスト（例えば、式（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせも、本明細書に提供される。

10

【0123】

いくつかの実施形態において、肝臓の炎症の軽減を必要とする患者における肝臓の炎症を軽減する方法であって、当該患者に、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHR アゴニスト（例えば、式（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせを投与することを含む、方法が、提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、患者におけるLDL-Cレベルを増加させない。いくつかの実施形態において、本方法は、患者におけるLDL-Cレベルを減少させる。いくつかの実施形態において、患者は、肝臓の炎症を特徴とする疾患を有する。いくつかの実施形態において、患者は、肝線維症を有する。いくつかの実施形態において、患者は、NASHを有する。

20

【0124】

いくつかの実施形態において、肝臓の線維症を特徴とする疾患の治療を必要とする患者における肝臓の線維症を特徴とする疾患を治療する方法であって、当該患者に、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHR アゴニスト（例えば、式（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせを投与することを含む、方法が、提供される。いくつかの実施形態において、疾患は、肝臓の炎症に関連する。いくつかの実施形態において、本方法は、Col1a1、Col3a1、Mmp2、Lgals3、Cd68、またはCcr2のうちの少なくとも1つの発現を低減する。いくつかの実施形態において、患者は、NASHを有する。

30

【0125】

いくつかの実施形態において、遺伝子の発現の阻害を必要とする患者における肝臓の細胞外マトリックスにおけるコラーゲンの産生に関連する遺伝子の発現を阻害する方法であって、当該患者に、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHR アゴニスト（例えば、式（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせを投与することを含む、方法が、提供される。いくつかの実施形態において、遺伝子は、線維芽細胞遺伝子である。いくつかの実施形態において、遺伝子は、Col1a1、Col3a1、及びLgals3から選択される。いくつかの実施形態において、患者は、肝線維症を有する。いくつかの実施形態において、患者は、NASHを有する。

40

【0126】

本明細書に記載される任意の遺伝子の記述は、ヒト及びげっ歯類を含む全ての種由来のオーソログへの参照を含むことが理解されるべきである。

【0127】

本明細書に記載される方法を使用して、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維

50

症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの肝障害を、治療を必要とする個体で治療するための薬剤の製造のためのFXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、式（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）の組み合わせの使用も、本明細書に提供される。

【0128】

前述のいくつかの実施形態において、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）は、経口投与される。前述のいくつかの実施形態において、THRアゴニスト（例えば、式（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）は、経口投与される。

10

【0129】**製品及びキット**

本開示はさらに、本明細書に記載される化合物またはその塩、本明細書に記載される組成物、または本明細書に記載される1つ以上の単位用量を好適な包装で含む製品を提供する。ある特定の実施形態において、製品は、本明細書に記載される方法のうちのいずれかにおいて使用するためのものである。好適な包装（例えば、容器）は、当該技術分野で既知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、瓶、フレキシブル包装などを含む。製品は、さらに滅菌及び/または密封してもよい。

【0130】

本開示はさらに、本明細書に記載される少なくとも2つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を含む、本開示の方法を実施するためのキットを提供する。キットは、本明細書に開示される化合物のうちのいずれかまたはその薬学的に許容される塩を使用し得る。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載されるFXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を使用する。キットは、本明細書に記載される使用のうちのいずれか1つ以上のために使用され得、したがって、本明細書に記載される治療のための説明書を含むし得る。

20

【0131】

キットは、一般に、好適な包装を含む。キットは、本明細書に記載される任意の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む1つ以上の容器を含み得る。各構成要素は、別々の容器に包装することができるか、またはいくつかの構成要素は、交差反応性及び貯蔵寿命が許容される1つの容器に組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、キットは、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）及びTHRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む容器を含む。他の実施形態において、キットは、FXRアゴニスト（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む第1の容器と、THRアゴニスト（例えば、（II）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む第2の容器と、を含む。

30

40

【0132】

キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数回用量パッケージ）またはサブユニット用量であり得る。例えば、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び/または本明細書に詳述される疾患に有用な追加の薬学的活性化合物の十分な用量を含み、長期間、例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3カ月、4カ月、5カ月、7カ月、8カ月、9カ月、またはそれよりも長い期間のうちのいずれかの個体の有効な治療を提供するキットが、提供され得る。キットはまた、複数の単位用量の化合物及び使用説明書を含み得、薬局（例えば、病院薬局及び配合薬局）での保管及び使用に十分な量で包装され得る。

【0133】

50

キットは、本開示の方法の構成要素（複数可）の使用に関連して、説明書を含む電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）も許容されるが、任意に、説明書のセット、概して書面での説明書を含み得る。キットに含まれる説明書は、概して、構成要素及び個体へのそれらの投与に関する情報を含む。

【0134】

列挙される実施形態

実施形態1．肝障害の治療を必要とする患者において肝障害を治療する方法であって、前記患者に、ファルネソイドX受容体（FXR）アゴニスト及びTHR アゴニストを投与することを含み、前記肝障害が、肝臓の炎症、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症、アルコール性脂肪症、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆道肝硬変（PBC）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）からなる群から選択される、前記方法。

10

【0135】

実施形態2．前記FXRアゴニストが、オベチコール酸、シロフェキソール、トロピフェキソール、EYP001（Vonafexor、INN提案）、MET409（メタクリン）、またはEDP-305（Enantaによる）である、実施形態1に記載の方法。

【0136】

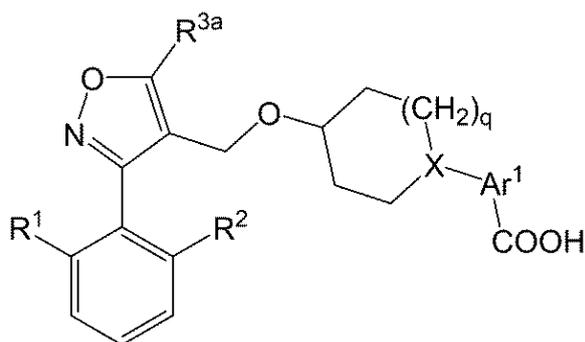
実施形態3．前記THR アゴニストが、レスメチロム（MGL-3196）、VK2809（Viking Therapeuticsによる）、ソベチローム、エプロチローム、CNPT-101101、CNPT-101207、またはALG-055009（Aliigoによる）である、実施形態1または2に記載の方法。

20

【0137】

実施形態4．前記FXRアゴニストが、式（I）の化合物であって、

【化13】



(I)

30

式中、

q が、1もしくは2であり、

R¹ が、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

40

R² が、水素、クロロ、フルオロ、もしくはトリフルオロメトキシであり、

R^{3a} が、トリフルオロメチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピルであり、

X が、CHもしくはNであり、

但し、XがCHである場合、qが、1であり、

Ar¹ が、インドリル、ベンゾチエニル、ナフチル、フェニル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、もしくはピリジニルであり、これらの各々が、メチルもしくはフェニルで任意に置換されている、前記化合物、

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態1に記載の方法。

【0138】

実施形態5．R¹ が、クロロまたはトリフルオロメトキシであり、

50

R^2 が、水素またはクロロである、実施形態 4 に記載の方法。

【0139】

実施形態 6 . R^{3a} が、シクロプロピルまたはイソプロピルである、実施形態 4 または 5 に記載の方法。

【0140】

実施形態 7 . Ar^1 が、5 - ベンゾチエニル、6 - ベンゾチエニル、5 - インドリル、6 - インドリル、または 4 - フェニルであり、これらの各々が、メチルで任意に置換されている、実施形態 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0141】

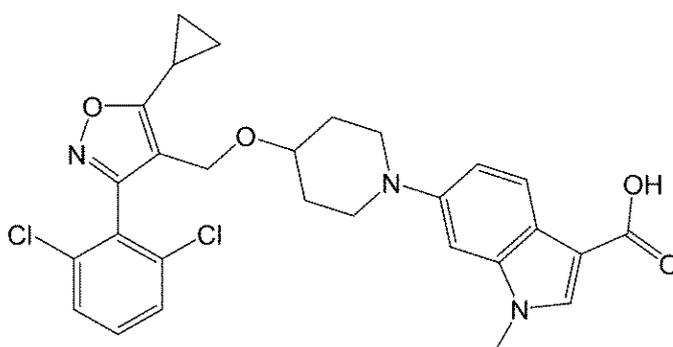
実施形態 8 . q が、1 であり、
X が、N である、実施形態 4 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0142】

実施形態 9 . 前記 FXR アゴニストが、

【化 1 4】



20

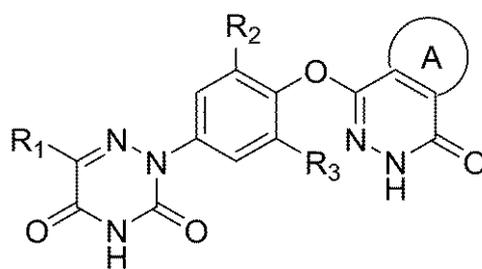
であるか、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 及び 4 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0143】

実施形態 10 . 前記 THR アゴニストが、式 (II) の化合物であって、

【化 1 5】

30



(II)

40

式中、

R_1 が、水素、シアノ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、及び置換もしくは非置換の C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、前記置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、

R_2 及び R_3 が、各々独立して、ハロゲン原子及び置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、前記置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、

環 A が、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 C_{5-10} 脂肪族環、または置換もしくは非置換の C_{5-10} 芳香族環であり、前記置換基が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、-

50

CONH_2 、 $-\text{CONHC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHCO}$
 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキル
 からなる群から選択される1つ以上の物質であり、2つの置換基が含まれる場合、2つの
 置換基が、それに連結された炭素と一緒に環構造を形成することができ、

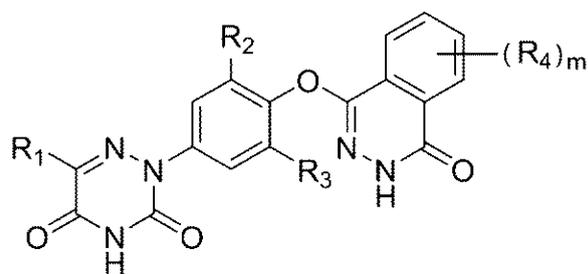
前記ハロゲン原子が、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、前記化合物、
 あるいはその薬学的に許容される塩である、実施形態1、2、及び4~9のいずれか1つ
 に記載の方法。

【0144】

実施形態11．前記THR アゴニストが、式(IIa)の化合物であって、

【化16】

10



(IIa)

20

式中、

$R_1 \sim R_3$ が、請求項10に記載されるように定義され、

R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHCO}$ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、

m が、1~4の範囲の整数であり、

前記ハロゲン原子が、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、前記化合物、
 またはその薬学的に許容される塩である、実施形態10に記載の方法。

30

【0145】

実施形態12． R_4 が、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-\text{OCF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、

m が、1~3の範囲の整数である、実施形態10または11に記載の方法。

【0146】

実施形態13． R_1 が、水素、シアノ、及び置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、前記置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され、

前記ハロゲン原子が、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、実施形態10~12のいずれか1つに記載の方法。

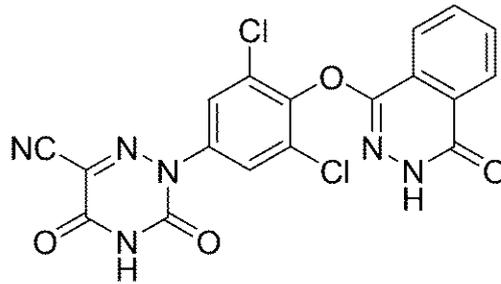
40

【0147】

実施形態14．前記THR アゴニストが、

50

【化 17】



10

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1、2、及び 4 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0148】

実施形態 15 . 前記 F X R アゴニスト及び前記 T H R アゴニストが、同時に投与される、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0149】

実施形態 16 . 前記 F X R アゴニスト及び前記 T H R アゴニストが、連続的に投与される、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0150】

実施形態 17 . 前記投与が、グレード 2 以上の重症度で前記患者に痒みをもたらさない、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0151】

実施形態 18 . 前記投与が、グレード 1 以上の重症度で前記患者に痒みをもたらさない、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0152】

実施形態 19 . 前記投与が、前記患者に痒みをもたらさない、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0153】

実施形態 20 . 前記患者が、真性糖尿病及び / または心臓血管障害も有する、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0154】

実施形態 21 . 前記治療期間が、前記患者の残存寿命である、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0155】

実施形態 22 . 前記方法が、抗ヒスタミン、免疫抑制剤、ステロイド、リファンピシン、オピオイドアンタゴニスト、または選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (S S R I) を投与することを含まない、実施形態 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0156】

実施形態 23 . 前記 F X R アゴニストが、1 日 1 回または 1 日 2 回投与される、実施形態 1 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0157】

実施形態 24 . 前記 T H R アゴニストが、1 日 1 回または 1 日 2 回投与される、実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0158】

実施形態 25 . 前記投与が、1 週間以上の治療期間の間、前記 F X R アゴニストを毎日投与することを含む、実施形態 1 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0159】

実施形態 26 . 前記投与が、1 週間以上の治療期間の間、前記 T H R アゴニストを毎日投与することを含む、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【0160】

実施形態27．前記肝障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）からなる群から選択される、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0161】

実施形態28．前記肝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎である、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0162】

実施形態29．治療有効量のFXRアゴニスト、治療有効量のTHRアゴニスト、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、または前述のいずれかの組み合わせを含む、薬学的組成物。 10

【0163】

実施形態30．治療有効量のFXRアゴニスト及び治療有効量のTHRアゴニストを含む、剤形。

【0164】

実施形態31．FXRアゴニスト及びTHRアゴニストを含む容器を含む、キット。

【0165】

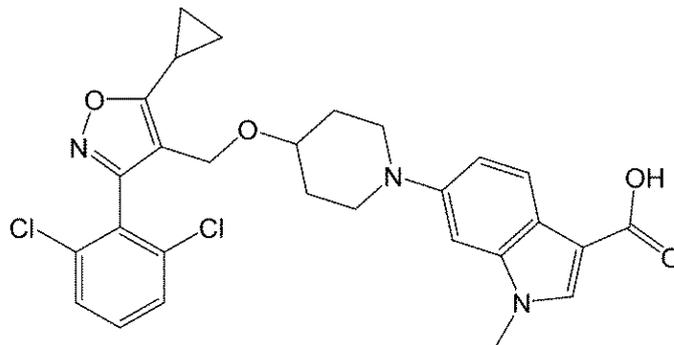
実施形態32．FXRアゴニストを含む第1の容器と、THRアゴニストを含む第2の容器と、を含む、キット。

【0166】

実施形態33．前記FXRアゴニストが、

20

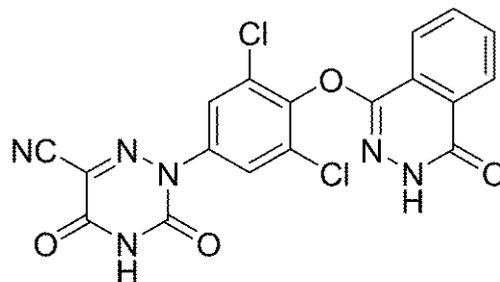
【化18】



30

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、前記THRアゴニストが、

【化19】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態29に記載の薬学的組成物、実施形態30に記載の剤形、または実施形態31もしくは32に記載のキット。

【実施例】

【0167】

本明細書で提供される併用処置は、既知のマウスモデルに薬剤の組み合わせを投与し、

50

結果を評価することによって試験することができる。そのような試験の方法は、既知のものから適合させることができる。例えば、米国特許公開第2015/0342943号(参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

【0168】

実施例1：インビトロ代謝安定性

化合物1の肝代謝の速度は、化合物のインビトロ半減期を決定するために、凍結保存肝細胞において評価された。1 μ Mの化合物1を、条件付けマウス、ラット、イヌ、サル、またはヒト肝細胞(0.5 \times 10⁶細胞/mL)と混合し、いくつかの時点で収集した試料とともに、37 で2時間インキュベートし、化合物1についてアッセイした。Obach et al., The Prediction of Human Pharmacokinetic Parameters from Preclinical and In Vitro Metabolism Data, J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 283, no. 1, pp. 46 - 58 (1997)に記載されるように、インビトロ半減期値を決定し、血漿タンパク質の補正を行わないwell-stirred肝臓モデルを用いて肝クリアランス(CL_{pred})及び肝抽出量を予測するためにスケールアップを行った。結果を、表1に示し、これは、化合物1が全ての試験種の肝細胞において適度に代謝されたことを示す。

10

【表1】

20

表1. 化合物1のインビトロ代謝安定性

種	t _{1/2} (分)	インビトロ代謝 CL _{pred} (L/h/kg)	肝抽出(%)
マウス	43.6±2.83	4.36±0.06	80.7±1.02
Sprague-Dawley ラット	131±4.11	1.57±0.03	47.3±0.78
ビーグル犬	126±15.5	1.32±0.05	71.0±2.49
カニクイザル	63.4±0.78	1.68±0.01	64.4±0.28
ヒト	84.1±6.48	0.83±0.22	67.0±1.73

30

【0169】

実施例2：インビトロOATP輸送アッセイ

透過性支持体上で成長したMDCK-II細胞の偏光単層を使用して、有機-アニオン-輸送ポリペプチド(OATP)1B1またはOATP 1B3が化合物1を、脂質二重層を通して細胞内に輸送する能力を試験した。MDCK-II細胞を、(1)OATP 1B1を発現するベクター、(2)OATP 1B3を発現するベクター、または(3)対照ベクターのうちの1つにトランスフェクトした。5% CO₂ 雰囲気中、細胞を37 で培養する前に、発現を細胞内で誘導した。発現を誘導した後、細胞を、1 μ M、3 μ M、及び10 μ Mの化合物1、または3 μ Mの化合物1及び100 μ Mのリファンピンで処理した。次いで、化合物1の細胞取り込みを測定した。この実験からの結果は、化合物1がOATP 1B1またはOATP 1B3基質ではないことを実証した。

40

【0170】

実施例3：薬物動態アッセイ

50

化合物 1 を、Sprague - Dawley (SD) ラットに、1 mg / kg (n = 3) で静脈内にまたは 10 mg / kg (n = 3) で経口投与し、ビーグル犬に、1 mg / kg (n = 3) で静脈内にまたは 3 mg / kg (n = 3) で経口投与し、カニクイザルに、0.3 mg / kg (n = 6) で静脈内にまたは 5 mg / kg (n = 6) で経口投与し、マウスに、5 mg / kg (n = 9) で経口投与した。SD ラットへの経口投与のための化合物 1 を、10% の DMSO、10% の Cremophor - EL、及び 80% の水溶液 (10% の 2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン) を含有するビヒクル中で製剤化した。ビーグル犬への経口投与のための化合物 1 を、1% のカルボキシメチルセルロース、0.25% の Tween - 80、及び 0.05% の抗発泡剤を含有する水溶液を用いて製剤化した。カニクイザルへの経口投与のための化合物 1 を、10% の Solurol、20% の PEG 400、0.5% の Tween - 80、及び 69.5% の脱イオン水を用いて製剤化した。連続血液試料を収集し、化合物 1 の血漿濃度を測定した。結果を、図 1 A (IV 投与) 及び図 1 B (経口投与) ならびに表 2 に示す。結果は、化合物 1 がインビボで低 ~ 中程度のクリアランスを有することを実証する。化合物 1 の分布体積 (V_{dss}) は、ラット及びイヌにおける体内総水分の体積 (0.70 L / kg) よりも大きい。サルにおけるより小さい V_{dss} ほど、より高い血漿タンパク質結合と関連している。

10

【表 2】

表 2. 化合物 1 の薬物動態パラメータ

種	CL(L/h/kg)	V_{dss} (L/kg)	IV 末端 $t_{1/2}$ (時間)	経口バイオアベイラビリティ(%)
Sprague-Dawley ラット	2.55	1.31	2.45	21
ビーグル犬	0.54	1.92	5.67	82
カニクイザル	0.30	0.6	1.32	18

20

【0171】

30

実施例 4 : 化合物 1 の組織分布

ラットに投与した化合物 1 の組織分布を決定し、他のファルネソイド X 受容体 (FXR) アゴニストであるシロフェキソール、トロピフェキソール、及びオベチコール酸 (OCA) の分布と比較した。試験した化合物を、2 mg / kg で 30 分間の静脈内注入によって SD ラット (n = 3 / 化合物) に投与した。血液、肝臓、腎臓、及び肺組織試料を、ラットから収集し、組織 / 血漿比を決定した。化合物の肝臓組織 / 血漿比を、図 2 A に示し、これは、実質的により多くの化合物 1 が、他の試験した化合物と比較して、肝臓組織に局在することを実証する。化合物 1 と 100 μ M のリファンピンの同時投与は、肝臓に対する化合物 1 の分布の有意な変化をもたらさない (図 2 B)。これらの結果は、集合的に、化合物 1 が肝臓に優先的に分布し、げっ歯類種において高い肝臓 / 血漿比を示し、NASH の処置のために研究されている他の FXR アゴニスト (シロフェキソール、トロピフェキソール、及び OCA) よりも約 3 ~ 20 倍高いことを示したことを実証した。

40

【0172】

放射標識 (^{14}C) 化合物 1 は、5 mg / kg (100 μ Ci / kg) の経口用量で Long - Evans ラットにも投与した。血漿、肝臓、小腸、盲腸、腎臓、肺、心臓、及び皮膚組織試料を、168 時間まで収集し、様々な時点における放射性物質の量を測定した。結果を、図 3 に示す。肝臓、小腸、及び盲腸は、最も放射性物質が多かった。

【0173】

実施例 5 : 化合物 1 の代謝

放射性標識 (^{14}C) 化合物 1 を、100 μ Ci / kg の総放射線量で、5 mg / kg

50

で経口でまたは $2 \text{ mg} / \text{kg}$ で静脈内に (4 つのコホートの各々について $n = 3$)、胆管無傷またはカニユーレ状SDラットに投与した。血液、胆汁、糞便、及び尿試料を、各ラットから最大168時間収集した。化合物1は、胆汁中排泄の前にアシルグルクロニド代謝産物に代謝され、これは、化合物の主要な排泄経路として決定された。

【0174】

実施例6：薬物動態/薬力学プロファイル

カニクイザルの薬物動態/薬力学(PK/PD)プロファイルを、0(ビヒクル)、0.3、1、または $5 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で化合物1の懸濁液を経口投与し、血液試料を最大24時間収集することによって決定した。薬力学を、LC-MS/MSによって定量化されるように、7-β-ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン(7AC4)還元の間数として測定した(図4)。薬物動態データを、表3に示し、非コンパートメント分析によって決定した。

10

【表3】

表3. 化合物1の薬物動態パラメータ

化合物1の 用量	PKパラメータ		
	AUC ₀₋₂₄ (ng*時間/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)
0.3mg/kg	196±64	58.8±30.2	2.17±1.47
1mg/kg	1000±419	257±124	1.83±1.17
5mg/kg	2720±1500	709±458	2.25±1.47

20

【0175】

化合物1をまた、カニクイザル($n = 6$)に7日間連続して $1 \text{ mg} / \text{kg}$ で経口投与して、複数回投与後のPK/PDプロファイルを決定した。本研究の結果を、図5A(PKプロファイル)及び図5B(PDプロファイル)ならびに表4に示し、化合物1の血漿曝露が1日目及び7日目で同等であり、薬力学バイオマーカー7AC4の持続的抑制が反復経口投与後に達成されたことを実証する。

30

【表4】

表4. 化合物1の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng*時間/mL)	T _{max} (時間)
1日目	257±124	1000±419	1.83±1.17
7日目	221±121	858±425	1.25±0.61

40

【0176】

実施例7：作用機序

C57BL/6マウスに、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ の化合物1($n = 6$)、 $30 \text{ mg} / \text{kg}$ のOCA($n = 6$)、またはビヒクル対照($n = 6$)の単回経口用量を投与し、組織RNA試料を、用量投与の6時間後に収集した。RNAを、RT-qPCR及びRNAseqによって分析した。

【0177】

RT-qPCRについては、2-ddCT法を使用して、遺伝子特異的プライマーを使

50

用して、肝臓及び回腸におけるFXR制御遺伝子発現を定量化した。結果を、図6に示す（データは平均±標準誤差として提示；****は、 $p < 0.0001$ を示し、*は、ビヒクルに対する $p < 0.05$ を示し、統計は、一方向ANOVA、続いてTukeyによって決定した）。このデータは、化合物1がマウスの肝臓においてFXR特異的遺伝子を優先的に誘導することを示す。

【0178】

RNAseq分析のために、mRNAを全肝臓から抽出し、標準的なIlluminaライブラリー調製及び配列決定プロトコルを使用して配列決定した。差次的に発現された遺伝子(DEG)を、RSEM及びedgeRソフトウェアパッケージを使用して決定し、Adaita BioのiPathwayGuideソフトウェアを使用して分析した。結果を、図7A~7Dに示し、化合物1が、OCAと比較して、NASHに関連する、有意に多くの遺伝子の数及び代謝経路を調節することが示されている。図7Aは、化合物1の投与が、500個のNASH関連遺伝子の発現を調節することを示し、OCAは、ビヒクル対照と比較して、化合物1及びOCAの両方によって調節される37個の一般的なNASH関連遺伝子を含む44個のNASH関連遺伝子の発現を調節する（倍率変化1.5； q 値 < 0.05 ）。図7Bは、ビヒクル、OCA、及び化合物1で処置したマウスにおける選択されたFXR関連遺伝子の平均発現レベル(CPM値によって示される)を示す。図7Cは、化合物1の投与が、32個のグローバル経路の濃縮を引き起こし、OCAの投与が、化合物1及びOCAの両方の投与に対する2つの共通のグローバル経路を含む6つのグローバル経路の濃縮を引き起こすことを示す。図7Dは、化合物1の投与時に最も統計的に濃縮された25個の経路を示し、それらの経路の濃縮をOCAの投与時の濃縮と比較する。全体として、化合物1で処置したマウスからの肝臓のRNAseq分析は、OCA処置と比較して、非アルコール性脂肪性肝疾患に関連するFXR関連遺伝子及び代謝経路のよりロバストな調節を示した。

10

20

【0179】

実施例8：臨床研究

第1の研究。ヒシー(Healthy)ヒトボランティア対象に、化合物1を5mg($n = 9$)、75mg($n = 9$)、200mg、または400mg($n = 18$)で毎日経口投与するか、またはプラセボ($n = 12$)を14日間投与した。この研究中、痒みの発生は、観察されなかった。

30

【0180】

第2の研究。化合物1を、ヒト対象に、25mg($n = 11$)、75mg($n = 10$)、または150mg($n = 10$)の経口用量で7日間毎日投与するか、またはプラセボ($n = 5$)を投与した。表5に示すように、患者における7-β-ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン(7AC4)レベルを、定期的に測定したが、これは、レベルが化合物1によって抑制されたことを示した。独立した群によって発表された別の研究では、FXRアゴニストMET409(メタクリン)を、20mg、40mg、50mg、80mg、100mg、または150mgの用量で、健康なヒトボランティアに毎日投与したと報告されており、7AC4レベルは、表5に示すように、測定した。Chen et al., MET409, an Optimized Sustained FXR Agonist, Was Safe and Well-Tolerated in a 14-Day Phase 1 Study in Healthy Subjects, The International Liver Congress, Vienna, Austria, April 10-14, 2019を参照されたい。100mg以上の用量でMET409を投与された対象において痒みが観察されたが、化合物1の最高用量を服用した対象においては、痒みは観察されなかった。シロフェキソール、トロピフェキソール、OCA、ED-305(Enanta)などの他のFXRアゴニストは全て、より長期の研究で痒みをもたらすことが知られている。

40

【表 5】

表 5. MET409 及び化合物 1 の比較

パラメータ	MET409			化合物 1		
	50mg MET409	80mg MET409	100mg MET409	25mg	75mg	150mg
AUC ng*h/ml	6404	12479	16519	645	1480	2164
nadir で抑制し た 7AC4(%)	85%	96%	99%	75%	82%	93%
AUC/% 7AC4 比	75	130	166	8.6	18	23
痒み	なし	なし	あり	なし	なし	なし

10

【0181】

実施例 9 : NASH のマウスモデル

NASH における化合物 1 の効果を、マウスモデルを使用して評価し、NASH は、C 20
Cl₄ 投与と組み合わせた高脂肪食によって誘導される。

【0182】

マウス C57 / BL6 J マウスに、高脂肪食 (D12492、研究食、脂肪 / タンパク
質 / 炭水化物 60 / 20 / 20 kcal %、10w) を与え、毎日の経口化合物 1 及び隔
週の腹腔内での四塩化炭素 (CCl₄) 処置の前に肥満 (36g 超のマウス) を 4 週間誘
導した。図 8 . 化合物 1 を、10mg / kg、30mg / kg、及び 100mg / kg の
用量で投与した。

【0183】

化合物 1 を 28 日間投与した後、血清脂質、血清トランスアミナーゼ、及び肝臓脂質を
、分析した。肝臓組織のヘマトキシリン & エオシン (H & E) 及び Sirius Red 30
組織学染色を使用して、NAFLD 活性スコア (NAS)、脂肪症、バルーニング、炎症
、及び線維症を定量化した。血漿 7 - - ヒドロキシ - 4 - コレステレン - 3 - オン (7AC4)
を、FXR 活性化のバイオマーカーとして測定した。RNA の遺伝子発現を、RT
- qPCR 及び RNA seq によって分析した。

30

【0184】

非アルコール性脂肪性肝疾患活動性スコア (NAS) は、NASH を評価するために使用
される複合スコアである。NAS は、肝臓脂肪症、炎症、及びバルーニングに基づいて
計算され、H & E 染色を使用して肝臓組織学の分析によって決定された。具体的には、炎
症スコアを、H & E 染色に基づいて計算した：スコア 0、なし；1、200 倍視野当たり
2 焦点未満；2、200 倍視野当たり 2 ~ 4 焦点；3、200 倍視野当たり 4 焦点超。脂 40
肪化スコアを、以下のように H & E 染色によって計算した：スコア 0、5 % 未満；1、5
~ 33 %；2、33 ~ 66 % 超；3、66 % 超)。肝細胞バルーニングは、細胞腫脹に関
連する肝細胞損傷の形態であり、H & E 染色肝切片によっても測定される。バルーニング
スコアは、以下のように計算される：0 - 肝細胞のバルーニングなし；1 - 肝細胞のわず
かなバルーニング；2 - 顕著なバルーニングを伴う多量の肝細胞。

40

【0185】

図 9 に示すように、10、30、または 100mg / kg の化合物 1 で処置したマウス
は、未処置の NASH マウスと比較して有意に低い NAS スコアを有した。化合物 1 による
処置はまた、未処置の NASH マウスと比較して、脂肪症、炎症、及びバルーニングを
有意に低減した。図 10A ~ C。

50

【0186】

肝線維症を、Sirius Red陽性肝臓切片の割合の組織学的分析によって定量化した。図11Aは、健康なマウス、NASHマウス、及び100mg/kgの化合物1で処置したNASHマウスの代表的な組織学を示す。図11Bは、化合物1で処置したマウスの線維化領域の定量化を示す。10、30、または100mg/kgの化合物1による処置は、未処置のNASH対照と比較して、統計的に有意な線維症の低減をもたらした。図14Aに示されるように、10、30、または100mg/kgで投与された化合物1は、対照NASHマウスと比較して、肝臓において1型1のコラーゲン発現の低下をもたらした。

【0187】

処置後、血清を、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、トリグリセリド、及び総コレステロールレベルについて分析した。図12A及び図12Bに示すように、血清ALT及びASTレベルは、化合物1で処置したマウスにおいて低下した。図12Cは、100mg/kgの化合物1で処置したマウスにおける血清トリグリセリド濃度の静的に有意な低下を示す。図12Dは、10、30、及び100mg/kgの化合物1で処置したマウスの総コレステロールレベルの統計的に有意な低下を示す。

【0188】

肝臓トリグリセリドを、生化学分析装置(Hitachi-700)を使用して肝臓組織から測定した。図13Aは、対照マウス、または10、30、もしくは100mg/kgの化合物1で処置したマウスにおける肝臓トリグリセリドの濃度を示す。100mg/kgの化合物1で処置したマウスは、統計的に有意なトリグリセリドレベルの低下を示した。図13Bは、代表的な組織学的切片を示す。

【0189】

肝臓試料のRT-qPCRまたはRNA-seqを使用して、遺伝子発現における化合物1の効果を、分析した(図14A~C及び表6)。表6は、肝臓におけるFXR制御遺伝子発現における化合物1の効果を示す。化合物1による処置後の各示される遺伝子の発現レベル(100万当たりの遺伝子数(CPM)値によって定義される)を、ビヒクルで処置した動物におけるその遺伝子の発現レベルで割って、ビヒクルに対する化合物1の活性を決定した。

【表6】

表6. FXR標的遺伝子、炎症性遺伝子、及び線維症遺伝子の発現

遺伝子	ビヒクルに対する化合物1(30mg/kg)
SHP	4.6
BSEP	5.1
OST-B	135.7
CYP7A1	0.02
CYP8B1	0.007

【0190】

FXRについての化合物1のEC₅₀濃度を、蛍光ベースのFXR同時活性化アッセイによって決定した。化合物1またはOCA(オベチコール酸、既知のFXRアゴニスト)の半対数連続希釈液(10µM~3nM)を、Sf9昆虫細胞で産生されたヒトFXRリガンド結合ドメイン、標識されたコアクチベーターSRC-1ペプチド、及びTR-FRET共調節因子緩衝液Gとともに、25℃で1時間インキュベートした。TGR5活性を、細胞ベースのcAMPアッセイを使用して測定した。Kawamata et al

JBC 278(11)935-440(2003)を参照されたい。化合物1またはOCAの半対数連続希釈液(10 μM ~ 3 nM)を、組換えヒトTGR5を発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞に添加した。室温で30分後、HTRF読み出しを用いて、cAMPを測定した。FXR調節遺伝子発現のEC₅₀値を、細胞ベースのRNAアッセイを用いて決定した。化合物1またはOCAの半対数連続希釈液(3 μM ~ 3 nM)を、ヒトHuH7肝細胞に添加した。37℃で11時間後、RNAを単離し、FXR関連遺伝子：小さなヘテロ二量体パートナー(SHP)、胆汁塩輸出ポンプ(BSEP)、及び線維芽細胞増殖因子19(FGF-19)に対するプライマーを用いて、RT-qPCRによって分析した。

【0191】

表7に示すように、化合物1は、強力かつ選択的なFXRアゴニストである。

【表7】

表7. 化合物1のEC₅₀

アッセイ	化合物1のEC ₅₀ (nM)	OCAのEC ₅₀ (nM)
FXRアゴニスト	57	73
TGR5アゴニスト	>10,000	770
SHP遺伝子導入/HuH7	50	200
BSEP遺伝子導入/HuH7	40	200
FGF-19遺伝子誘導/HuH7	40	130

【0192】

要約すると、化合物1は、強力かつ選択的なFXRアゴニストである。化合物1は、炎症性及び線維症関連遺伝子の発現を低減させ、NASHのマウスモデルにおいて肝臓脂肪症、炎症、バルーンング、及び線維症を強力に抑制した。

【0193】

実施例10

例示的な式(II)の化合物を、以下の表8に提供する。化合物2を、化合物番号2として表に列挙する。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 : 例示的な式 (I I) の化合物

化合物	構造
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

10

20

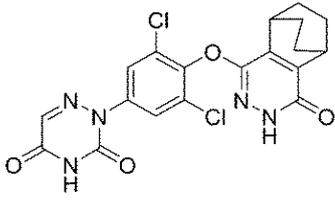
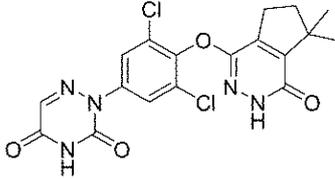
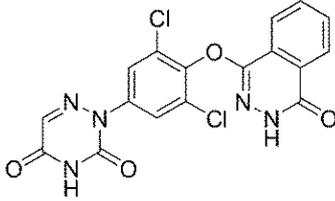
30

40

(表 8 の 続 き)

50

【表 9】

9	
10	
11	

10

20

【0194】

式 (I I) の化合物は、いくつかの実施形態において、以下からなる群から選択される：

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロフタラジン - 1 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - ニトリル、

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 5 , 8 - エタノフタラジン - 1 - イル) オキシ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - ニトリル、

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 5 , 8 - メタノフタラジン - 1 - イル) オキソ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - ニトリル、

1 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタン [d] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - ニトリル、

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) オキソ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - ニトリル、

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((5 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) オキソ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - ニトリル、

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) オキソ) フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - ニトリル、

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((4 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 5 , 8 - エタノフタラジン - 1 - イル) オキソ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン、

2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンチル [d] ピリダジン - 4 - イル) オキソ) フェニル) -

30

40

50

【表 1 1】

表 1 0 サイロキシン受容体 β に対する化合物のアゴニスト活性

化合物	EC ₅₀	
	THR β アゴニスト活性(μ M)	THR α アゴニスト活性(μ M)
2	1.75	3.98
6	2.45	4.25
9	0.79	1.08
10	0.097	0.123
参照化合物	2.48	4.57
トリヨードチロニン (T3)	0.001	0.0005

10

【0197】

参照化合物と比較して、例示的な式 (I I) の化合物は、より高い T H R 活性 ($< 0.2 \mu\text{M}$)、及び/または T H R に対するより高い選択性を示した。データはまた、式 (I I) の化合物が、甲状腺ホルモン受容体 の下流シグナルを活性化することができることも示唆した。

20

【0198】

薬物動態評価：動物生産ライセンス番号：S C X K (S h a n g h a i) 2 0 0 8 - 0 0 1 6 を有する、6匹の健康な雄の S D ラット (S h a n g h a i S i p p r - B k L a b o r a t o r y A n i m a l C o . , L t d . から市販) を、各群 3 匹ずつ、2つの群に分けた。

【0199】

薬物調製：一定量の薬物を取り出し、2% K l u c e l L F + 0.1% T w e e n 8 0 水溶液に添加して、透明な溶液または均一な懸濁液を調製した。

【0200】

投薬量：S D ラットに、一晚絶食させ、2 m g / k g の投与用量及び 1 0 m L / k g の投与体積で胃内注入により薬物を各々投与した。

30

【0201】

操作：ラットに、化合物を胃内注入によって投与した。投薬の前後 1 5 分、3 0 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、1 0 時間、及び 2 4 時間に少なくとも 0.2 m L の血液を、尾静脈から採取し、次いで血液を、ヘパリン化試料チューブに入れ、4 及び 3 5 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離して、血漿を分離した。次いで、ヘパリン化試料チューブを、- 2 0 で保存し、ラットに、投薬から 2 時間後、食物を食させた。

【0202】

ラットの血漿中で異なる濃度で薬物を胃内注入した後に試験する化合物の内容物の決定：血漿試料を、室温で解凍し、各 5 0 μ L を取り出して、1 3 0 μ L の内部標準作業溶液 (1 0 0 0 n g / m L 、アセトニトリル、トルブタミド) に加え、混合物を約 1 分間回転させ、次いで、4 及び 1 3 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。5 0 μ L の上清を取り出して、1 0 0 μ L の 5 0 % アセトニトリル水と混合し、L C / M S / M S 分析のために導入した。

40

【0203】

薬物動態パラメータの結果を、表 1 1 に示す。

50

【表 1 2】

表 1 1 : ラットの薬剤代謝データ

化合物	用量	ピークまでの時間	血中薬物濃度のピーク	曲線面積	半減期
	(mg/kg)	(h)	(ng/mL)	(ng · h/mL)	(h)
2	2.0	4.67±1.15	2007±106	24790±3704	4.56±0.42
6	2.0	5.33±1.15	727±183	9242±1245	5.14±0.83
参照化合物	2.0	5.3±1.15	1163±97.1	12854±961	3.53±0.42

10

【0 2 0 4】

データは、例示的な化合物が良好な薬物動態吸収及び有意な薬物動態利点を示したことを示した。参照化合物と比較して、例示的な化合物は、同じ用量及び調製物でより高いCmax値及び曝露量を示した。

【0 2 0 5】

実施例 1 1 : 血清コレステロール及びトリグリセリドへの効果

SDラットに、高コレステロール食を2週間与え、その間に血清コレステロールレベルを約4倍増加させた。0.3~30mpkの単回用量の化合物2または30mpkの単回用量のMGL-3196をIPに注射し、注射から24時間後の血清総コレステロール及びトリグリセリドについて、血清を分析した。血清中の総コレステロールは、化合物2を用いて30~70%有意に減少した(図15A)。化合物2は、時間0から血清トリグリセリドを30~80%有意に減少した(図15B)。

20

【0 2 0 6】

実施例 1 2 : マウスNASHモデルへの影響

C57BL/6Jマウスに、高脂肪食を10週間与え、肥満(38g超のBW)を誘導した。肥満マウスに、線維症を誘発する0.5µl/gの25%CCl4(オリーブ油中に配合)を、週2回4週間、腹腔内(ip)に注射し、正常なBWマウスの1群に、健康な対照となるように、オリーブ油を用いて、週2回4週間、腹腔内に注射した。同じ投与期間中、肥満マウスに、ビヒクルまたは様々な用量の化合物2を1日1回、28日間経口投与した。CCl4の投与日に、CCl4を、化合物またはビヒクル投与から4時間後に投与した。27日目に、全ての動物を約16時間絶食させた後、末期安楽死を行った。28日目に、全ての動物を殺処分し、様々な生物学的パラメータを分析した。全体重、肝臓、心臓、及び脳重量を測定し、肝臓及び心臓重量の変化を、脳重量を用いて正規化した。化合物2は、全体重または心臓/脳重量に影響を及ぼさない肝臓/脳重量を有意に低減した(図16)。脂肪症、炎症、及び線維症に対する化合物2の効果について、肝臓組織学を分析した。化合物2は、試験した全ての用量で脂肪化を有意に減少させ、炎症の減少の傾向を示し、3及び10mpkで肝線維症を有意に低減した(図17)。化合物2はまた、試験した全ての用量で血清総コレステロール、トリグリセリド、及びALTを有意に低減した(図18)。RNA配列決定(RNAseq)による全トランスクリプトーム分析のために、肝臓試料を収集した。RNAseqライブラリー(n=5/群)の調製及び配列決定を、Illumina標準プロトコルを使用して行った。STARアライナーソフトウェアを使用して、配列決定リードのアライメントを行い、RSEMを使用して、リード数を推定した。(ビヒクルで処置したNASH対照マウスと比較して)差次的に発現された遺伝子を、EdgeRソフトウェアを使用して決定した。遺伝子オンロジー分析は、それぞれ、>1.5及び<0.05の倍率変化及び調整されたp値カットオフを有するAdvaitaソフトウェアを使用して行った。遺伝子オンロジーは、Gene Ontology Consortiumデータベース(2019年4月26日)に由来

30

40

50

した (Ashburner et al., Gene ontology: Tool for the unification of biology. Nature Genetics 25 (1): 25 - 9 (2000)、Gene Ontology Consortium, Creating the Gene Ontology Resource: Design and Implementation. Genome Research 11: 1425 - 1433 (2001))。化合物 2 は、主に NASH 対照マウスと比較してそれらの発現レベルを低減させることによって、コラーゲン細胞外マトリックス及び肝星状細胞活性化に関連する遺伝子の発現に対する有意な効果を有した (図 19)。

【0207】

10

実施例 13 : 差次的に発現された遺伝子 (DEG)

C57BL/6Jマウスに、高脂肪食を10週間与え、肥満(38g超のBW)を誘導した。肥満マウスに、線維症を誘発する0.5µl/gの25% CCl₄(オリーブ油中に配合)を、週2回4週間、腹腔内(i.p.)に注射し、正常なBWマウスの1群に、健康な対照となるように、オリーブ油を用いて、週2回4週間、腹腔内に注射した。同じ投与期間中、肥満マウスに、ビヒクル、化合物1、または化合物2を、単剤としてまたは組み合わせて、1日1回、28日間経口で与えた。CCl₄の投与日に、CCl₄を、化合物またはビヒクル投与から4時間後に投与した。27日目に、全ての動物を約16時間絶食させた後、末期安楽死を行った。28日目に、全ての動物を殺処分し、RNA配列決定(RNAseq)による全トランスクリプトーム分析のために、肝臓試料を収集した。RNAseqライブラリー(n=5/群)の調製及び配列決定を、Illumina標準プロトコルを使用して行った。STARライナーソフトウェアを使用して、配列決定リードのアライメントを行い、RSEMを使用して、リード数を推定した。(ビヒクルで処置したNASH対照マウスと比較して)差次的に発現された遺伝子を、EdgeRソフトウェアを使用して決定した。遺伝子オントロジー分析は、それぞれ、>1.5及び<0.05の倍率変化及び調整p値カットオフを有するAdvaitaソフトウェアを使用して行った。遺伝子オントロジーは、Gene Ontology Consortiumデータベース(2019年4月26日)に由来した(Ashburner et al., Gene ontology: Tool for the unification of biology. Nature Genetics 25 (1): 25 - 9 (2000); Gene Ontology Consortium, Creating the Gene Ontology Resource: Design and Implementation. Genome Research 11: 1425 - 1433 (2001))。

20

30

【0208】

ビヒクルで処置したNASH対照と、化合物1(3mg/mg)、化合物2(1mg/kg)、または化合物1(3mg/kg)及び化合物2(1mg/kg)の組み合わせで処置したマウスとの間で特定された変化方向(すなわち、上方または下方)及び差次的に発現された遺伝子(DEG)の総数を、表12に示す。>1.5倍の絶対倍率変化カットオフ及び<0.05の調整p値を用いて、化合物1で処置したマウスにおいて、617個のDEGを特定し、化合物2で処置したマウスにおいて、1113個のDEGを特定し、化合物1及び化合物2の組み合わせで処置したマウスにおいて、1871個のDEGを特定した。これらの結果は、併用処置が各単一の処置群から特定されたDEGの算術的合計と比較して、DEGの総数における少なくとも加算効果をもたらしたことを示唆する。下方調節DEG(下方DEG)の数は、各単剤処置群からの下方DEGの算術的合計と比較して、併用処置群においてより高かった。これらの結果は、化合物1と化合物2の組み合わせが単剤治療と比較して予想されるよりも大きい数のDEGをもたらし、この効果は、予想されるよりも大きい下方調節DEGの数の結果であったことを示した。

40

50

【表 1 3】

表 1 2. 差次的に発現された遺伝子 (DEG)

処置群	下方 DEG	上方 DEG	合計 DEG
化合物 1(3mg/kg)	271	346	617
化合物 2(1mg/kg)	635	478	1113
化合物 1(3mg/kg)+ 化合物 2(1mg/kg)	1182	689	1871

10

特定されたDEGの数(ビヒクルNASH対照対処置)が、各処置群について特定された。調整p値<0.05及び>1.5倍の倍率変化

【0209】

実施例 1 4 : 遺伝子オントロジー (GO) 濃縮分析

表 1 2 の結果の潜在的な生物学的結果を理解するために、遺伝子オントロジー (GO) 濃縮分析が、使用された。GO用語濃縮分析を行うために、特定の用語(すなわち、生物学的プロセス)について注釈したDEGの数(すなわち、濃縮)を、偶然のみ予想されるDEGの数と比較した。少なくとも所与の数のDEGを観察することの統計的有意性(p値)を計算するために、過剰発現のアプローチを用いて、表 6 に報告されたp値は、多重比較のために補正された。

20

【0210】

肝臓の炎症は、NASH疾患を明確にする特徴及び重要な要因であり、肝臓への白血球の過剰活性化及び浸潤によって大きく媒介される。抗炎症機構を介して直接的に、または例えば、代謝機能を正常化し、肝臓脂肪化を低減することによって酸化ストレスを減少することによって間接的に炎症プロセスを標的とする療法は、NASH疾患に影響を与える可能性を有する。表 1 3 は、白血球関連の生物学的プロセスに関連するDEGのGO用語濃縮分析を示す。表 1 3 に示すように、化合物 1 と化合物 2 の組み合わせのみが、白血球関連の生物学的プロセスに関連するDEGの統計的に有意な濃縮を示した。これらの結果は、化合物 1 と化合物 2 との組み合わせが、いずれかの単一処置単独よりも白血球関連の生物学的プロセスにはるかに深刻な影響を及ぼしたことを示唆した。

30

40

50

【表 1 4】

表 1 3. 白血球関連の生物学的プロセスのためのGO用語濃縮分析

生物学的プロセス	GO ID	化合物 1 (3mg/kg)	化合物 2 (1mg/kg)	化合物 1+ 化合物 2
骨髄性白血球活性化	GO:0002274	0.52	0.36	1.6E-08
白血球活性化	GO:0045321	0.73	0.45	5.8E-08
白血球遊走	GO:0050900	0.47	0.36	2.3E-07
炎症応答に関与する 白血球活性化	GO:0002269	0.38	0.1	5.1E-06
骨髄性白血球遊走	GO:0097529	0.74	0.52	1.1E-05
白血球走化性	GO:0030595	0.65	0.45	2.6E-05
白血球細胞間接着	GO:0007159	0.58	0.36	6.9E-05
白血球増殖	GO:0070661	0.79	0.62	9.4E-05
白血球遊走の調節	GO:0002685	0.49	0.25	0.00017
白血球媒介性免疫	GO:0002443	0.71	0.84	0.00018

10

各処置群について示される調整 p 値。示される化合物 1 及び化合物 2 の併用処置群で濃縮された上位 10 の白血球関連の生物学的プロセス。

20

【 0 2 1 1 】

表 1 4 は、実施例 1 3 に記載されるように、併用処置によって独自に濃縮された免疫及び白血球関連の生物学的プロセスに関連する D E G の G O 用語濃縮分析を示す。

30

40

50

【表 15】

表 14 併用処置によって独自に濃縮された免疫関連の生物学的経路のGO用語濃縮分析

生物学的プロセス	GO 用語 ID	DEG 数(n)	総遺伝子 (n)	補正 p 値
免疫応答	GO:0006955	216	941	1.21E-10
炎症応答	GO:0006954	124	467	1.12E-09
骨髄性白血球活性化	GO:0002274	55	156	1.59E-08
免疫系プロセス	GO:0002376	327	1674	3.94E-08
白血球活性化	GO:0045321	145	615	5.79E-08
免疫系プロセスの陽性調節	GO:0002684	156	687	1.86E-07
白血球遊走	GO:0050900	69	233	2.33E-07
免疫応答の調節	GO:0050776	132	567	5.75E-07
免疫系プロセスの調節	GO:0002682	202	972	9.68E-07
炎症応答に関与する白血球活性化	GO:0002269	18	32	5.1E-06
骨髄性白血球遊走	GO:0097529	45	142	1.09E-05
白血球走化性	GO:0030595	44	142	2.6E-05
免疫応答の陽性調節	GO:0050778	104	455	3.94E-05
先天性免疫応答	GO:0045087	113	508	5.06E-05
白血球細胞間接着	GO:0007159	61	231	6.9E-05
白血球増殖	GO:0070661	59	223	9.41E-05
神経炎症応答	GO:0150076	20	47	0.000173
白血球遊走の調節	GO:0002685	43	148	0.000173
白血球媒介性免疫	GO:0002443	66	265	0.000185
免疫応答に関与する細胞活性化	GO:0002263	51	192	0.000323
免疫応答に関与する白血球活性化	GO:0002366	50	188	0.000373
白血球活性化の調節	GO:0002694	87	386	0.000383
炎症応答の調節	GO:0050727	63	256	0.000397
白血球活性化の陽性調節	GO:0002696	58	230	0.000406
適応免疫応答	GO:0002250	69	293	0.000639
白血球遊走の陽性調節	GO:0002687	32	106	0.000913
免疫エフェクタープロセス	GO:0002252	114	554	0.001036
炎症応答の陽性調節	GO:0050729	29	93	0.001062
免疫応答に関与する好中球活性化		9	14	0.001102
免疫応答活性化シグナル伝達	GO:0002757	59	246	0.001269
白血球増殖の調節	GO:0070663	44	168	0.001381
免疫応答調節シグナル伝達経路	GO:0002764	60	255	0.001816
白血球凝集	GO:0070486	8	12	0.001944
白血球媒介性免疫の調節	GO:0002703	42	164	0.003108
免疫エフェクタープロセスの陽性調節	GO:0002699	43	170	0.003403

10

20

30

40

(表 14 の続き)

50

【表 16】

白血球細胞間接着の陽性調節	GO:1903039	38	145	0.003827
白血球細胞間接着の調節	GO:1903037	50	208	0.003827
免疫応答に關与する骨髓系細胞活性化	GO:0002275	21	64	0.004329
白血球走化の陽性調節	GO:0002690	21	64	0.004329
白血球分化	GO:0002521	86	413	0.004907
免疫応答の活性化	GO:0002253	68	312	0.005594
骨髓性白血球媒介性免疫	GO:0002444	22	70	0.005847
白血球媒介性免疫の陽性調節	GO:0002705	29	104	0.006575
急性炎症応答	GO:0002526	24	81	0.007746
白血球脱顆粒	GO:0043299	17	50	0.00959
白血球走化の調節	GO:0002688	23	78	0.010243
免疫応答活性化細胞表面受容体シグナル伝達経路	GO:0002429	35	140	0.012131
骨髓性白血球媒介性免疫の調節	GO:0002886	16	47	0.012275
免疫応答調節細胞表面受容体シグナル伝達経路	GO:0002768	36	147	0.014639
白血球増殖の陽性調節	GO:0070665	26	99	0.023913

10

20

化合物1 (3 mg/kg) 及び化合物2 (1 mg/kg) の併用処置によって独自に濃縮された、上位50の免疫関連の生物学的プロセス。濃縮DEGの数、生物学的プロセスを含む遺伝子の総数、及び調整p値が、示される。

【0212】

実施例15：選択された生物学的プロセスの差次的遺伝子発現分析

30

NASH病に關連する他の生物学的プロセスも調べた。図20は、白血球活性化(GO:0045321)、炎症応答(GO:0006954)、及びコラーゲン代謝プロセス(GO:0032963)を含む、NASH及び線維症に關連する異なる生物学的プロセスに關連する上下調節DEG(ビヒクルNASH対照対処置)の数を示す。調べた各生物学的プロセスについて、化合物1と化合物2との組み合わせは、一貫して、単剤処置群と比較して、予想されるよりも多い数のDEGを示した。加えて、化合物1と化合物2との組み合わせは、単剤処置の結果に基づいて予想されたよりも多くの下方調節DEGの数を示した。

【0213】

図21は、それぞれ、1.5及び<0.05の絶対倍率変化及び調整p値カットオフを使用して、各処置群において特定されたDEG(対ビヒクルNASH対照)の数及び重複を示す。差次的に発現された遺伝子の総数は、化合物1及び化合物2を組み合わせた場合に予想されるよりも多く、組み合わせに固有の800個超であり、これは、下方調節DEGのよりも多くの数によって主に駆動された。図22は、NASH対照と比較して、処置群において有意に濃縮された生物学的プロセスの数及び重複を示す。FDR調整p値<0.05を、統計的有意性のためのカットオフとして使用した。

40

【0214】

実施例16：マウスNASHモデルにおける追加効果

実施例13に記載されるように、処置の28日目に、動物を、試料収集のために安楽死させた。コレステロール、トリグリセリド、及びALTの分析を、Hitachi 71

50

80 臨床分析器を使用して行った。肝臓試料を、脂質定量（比色アッセイ、SpectraMax 340PC384）、組織学、及びRNA分析のために処理した。RNAseqライブラリーの調製（n = 5 / 群）及び配列決定を、Illumina標準プロトコルを使用して行った。STARライナーを使用して、配列決定リードのアライメントを行い、RSEMを使用して、リード数を推定した。NASH対照と比較して差次的に発現された遺伝子（dEG）を、EdgeRを使用して決定した。遺伝子オントロジー分析は、Advaitaソフトウェアを使用して行った。

【0215】

図23は、脂肪症、小葉炎症、及び線維症の程度について、組織学的分析によって定量化される肝臓脂肪症、炎症、及び線維症を示す。血清を終結時に収集し、トリグリセリド（TG）、総コレステロール（TC）、及び肝臓損傷のバイオマーカー、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）について分析した。個々の動物（点）及び平均（破線）に関するデータを提示する；** p < 0.01、*** p < 0.001、**** p < 0.0001対NASHビヒクル対照（NASH）。統計は、一方向ANOVA、続いてTukeyによって決定された。化合物1及び化合物2の併用処置は、ALTによって測定されるように、脂肪症、線維症、血清トリグリセリド、総コレステロール、及び肝臓損傷を含む、NASHの複数の成分を有意に改善した。

10

【0216】

図24は、FXR及びTHR経路活性化に関連する遺伝子の平均発現レベルを示す。FXR及びTHR経路遺伝子は、単一処置群及び併用処置群の両方で調節した。

20

【0217】

図25は、RNAseqによって決定されたコラーゲン/線維症及び炎症経路に関連する遺伝子の平均発現レベル（100万回あたりのカウント、CPM）を示す。* p < 0.05、** p < 0.01、*** p < 0.001、**** p < 0.0001対ビヒクル（NASH）対照。誤差バーは、標準偏差（n = 5）を表す。化合物1及び化合物2の併用処置は、コラーゲン/線維症遺伝子、ならびにCol1a1、Col3a1、Mmp2、Lgals3、Cd68、及びCcr2などの炎症性遺伝子の発現を有意に低減させた。

【0218】

結論

化合物1及び化合物2を併用した処置は、それぞれ、FXR及びTHRのオンターゲットアゴニズムと一致する遺伝子発現変化をもたらした。化合物1及び化合物2の併用処置は、線維症及び炎症性遺伝子の発現を有意に低減させた。

30

【0219】

遺伝子オントロジー濃縮分析は、ほぼ500の生物学的プロセスが、免疫プロセス（炎症）、白血球機能、及びコラーゲン（コラーゲン産生を含む）に関連するものの下方調節を含む、化合物1及び化合物2の併用処置によって独自に濃縮されたという予測不可能な結果を特定した（図20、図25を参照）。これらのデータは併せて、化合物1と化合物2の組み合わせが、単剤療法と比較して、NASHの炎症性成分または線維性成分を単剤療法単独よりも有意に低減させるなど、NASHにおいてさらなる利益をもたらし得るという概念を支持する。これらの効果は、疾患の重症度、ならびに疾患の進行を低減させることが期待される。

40

【0220】

実施例17：NASH患者における併用療法の安全性、忍容性、有効性

無作為化、二重盲検、プラセボ対照研究は、例えば、化合物1及び化合物2の併用処置の安全性及び有効性を評価するために実施した。NASHを有する対象は、12週間または48週間、FXRアゴニスト及びTHRアゴニストを組み合わせる。肝脂肪は、MRI-PDFPによってモニタリングされ、血清ベースの非侵襲性線維症またはNASHマーカー、例えば、C3、TIMP-1、PIIINP、CK-18、及びALTが、測定される。痒み及びLDL-Cコレステロール値などの副作用も、モニ

50

タリングする。

【0221】

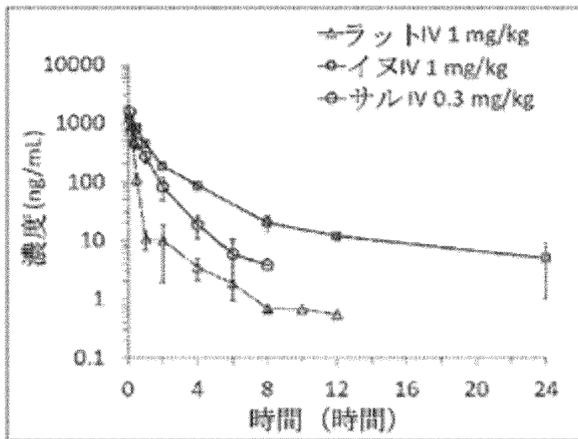
本明細書で言及される特許、特許出願、及び科学論文を含む全ての刊行物は、特許、特許出願、または科学論文を含む個々の刊行物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0222】

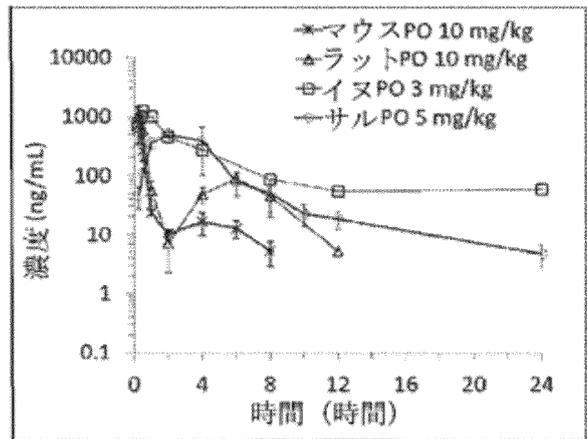
前述の発明は、理解を明確にするために、例示及び実施例としてある程度詳細に説明されているが、特定の小さな変更及び修正が、上記の教示に照らして実施されることは、当業者には明白である。したがって、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

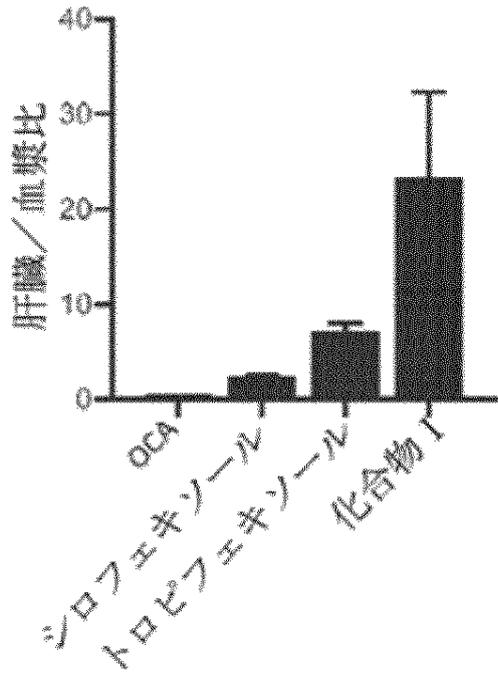
20

30

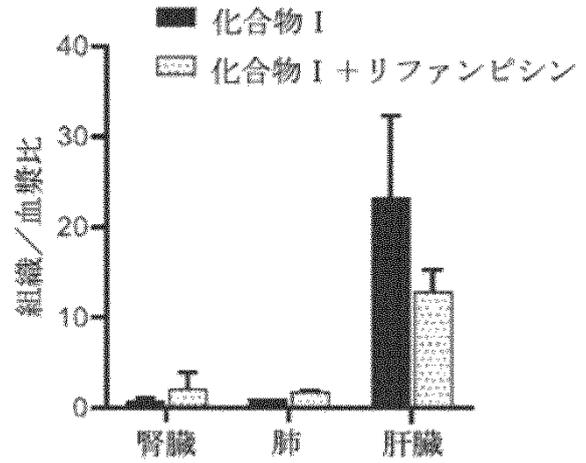
40

50

【 図 2 A 】



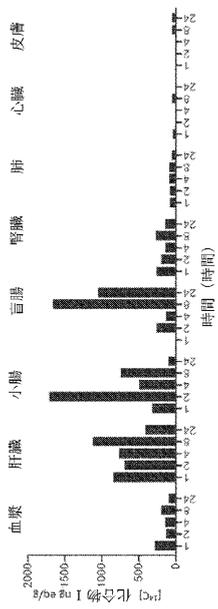
【 図 2 B 】



10

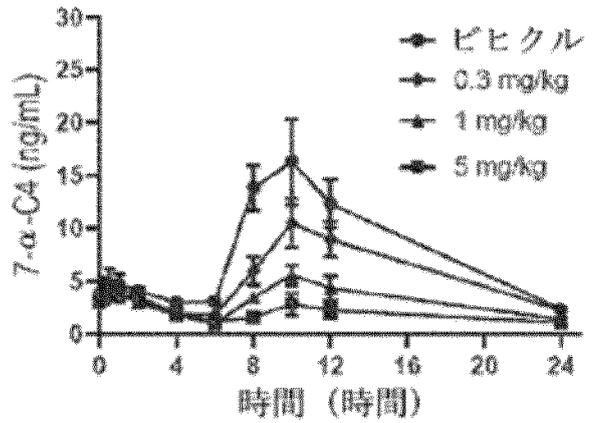
20

【 図 3 】



【 図 4 】

1日目のカニクイザルPD



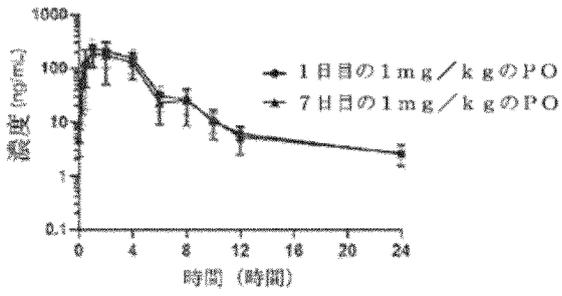
30

40

50

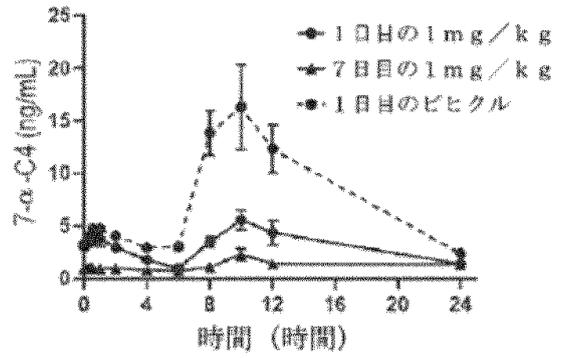
【 図 5 A 】

1及び7日目のカニクイザルPKプロファイル



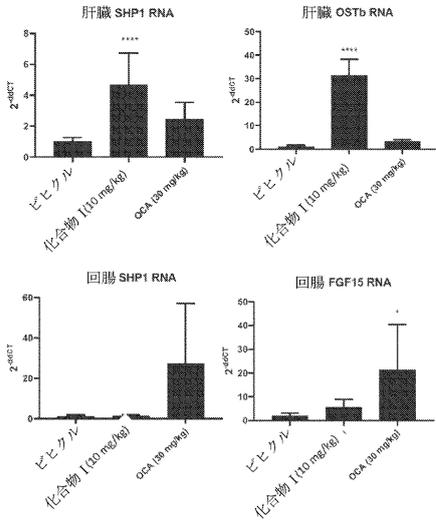
【 図 5 B 】

1及び7日目のカニクイザルPD

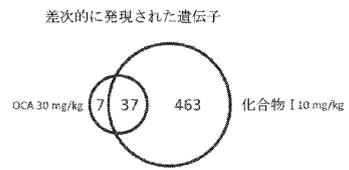


10

【 図 6 】



【 図 7 A 】



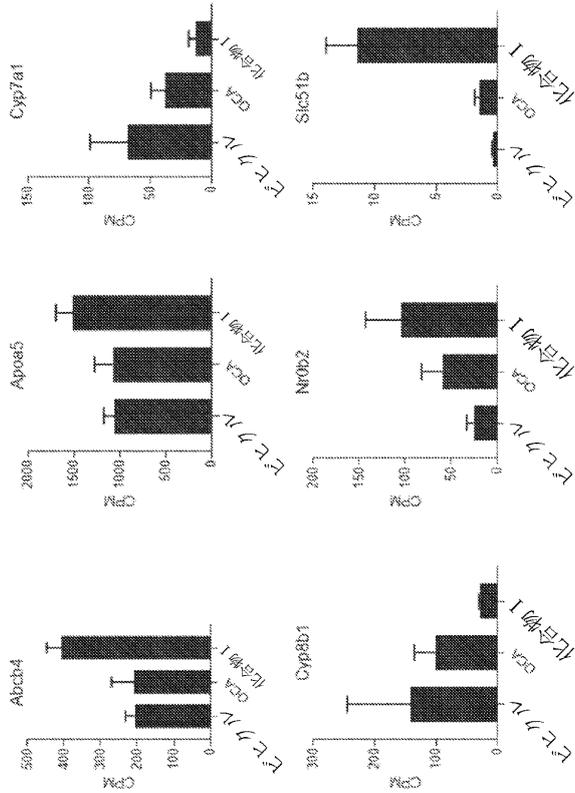
20

30

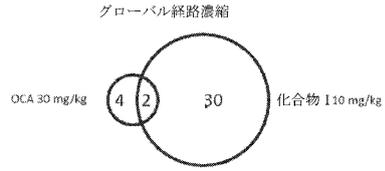
40

50

【 図 7 B 】



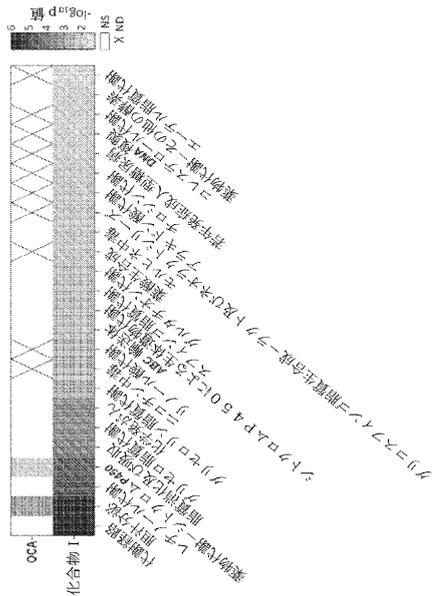
【 図 7 C 】



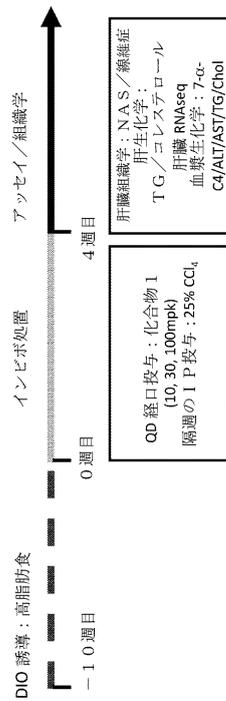
10

20

【 図 7 D 】



【 図 8 】

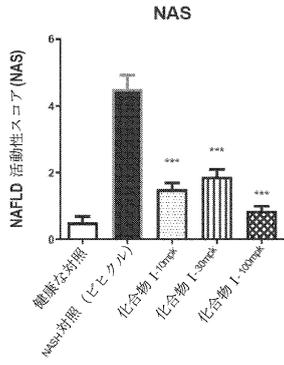


30

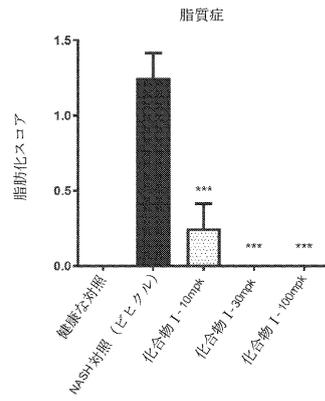
40

50

【 図 9 】

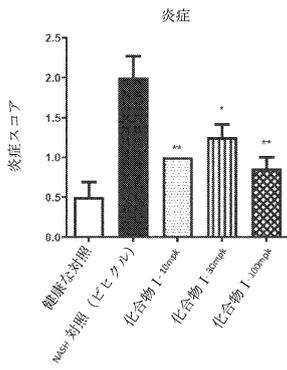


【 図 10 A 】

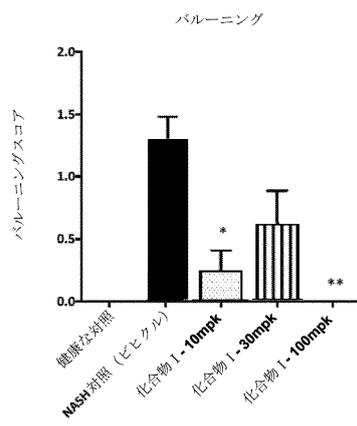


10

【 図 10 B 】



【 図 10 C 】



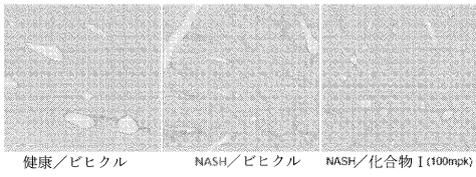
20

30

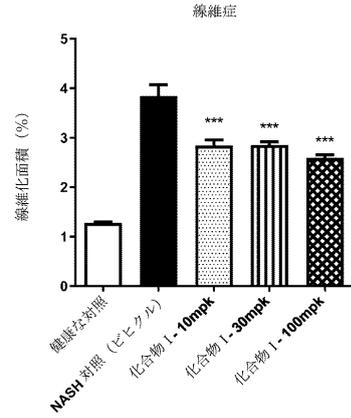
40

50

【 図 1 1 A 】

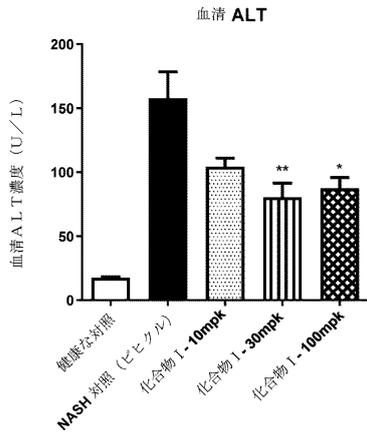


【 図 1 1 B 】

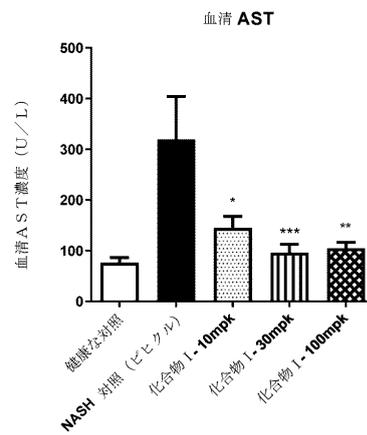


10

【 図 1 2 A 】



【 図 1 2 B 】



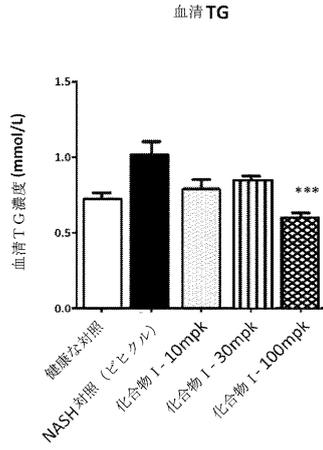
20

30

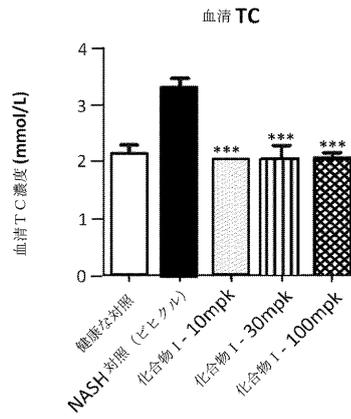
40

50

【 図 1 2 C 】

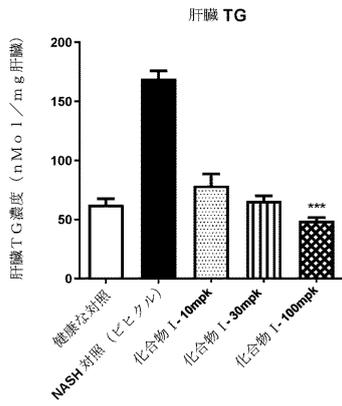


【 図 1 2 D 】

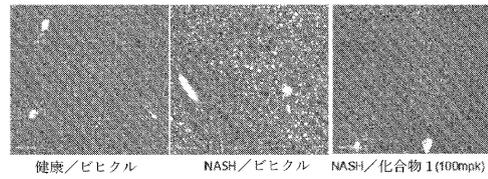


10

【 図 1 3 A 】



【 図 1 3 B 】



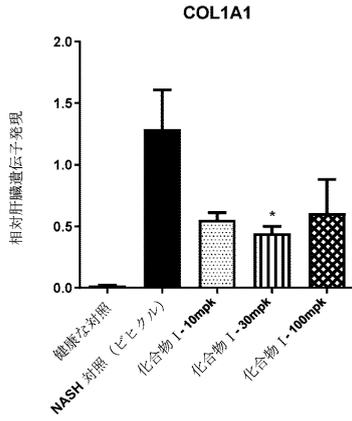
20

30

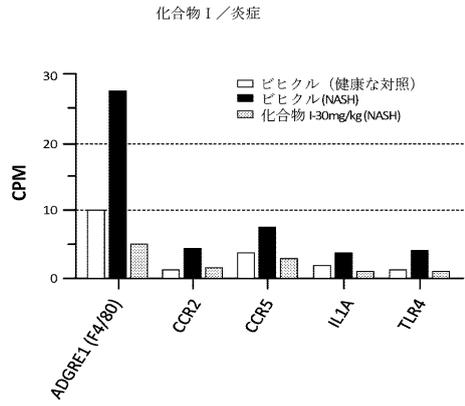
40

50

【 図 1 4 A 】

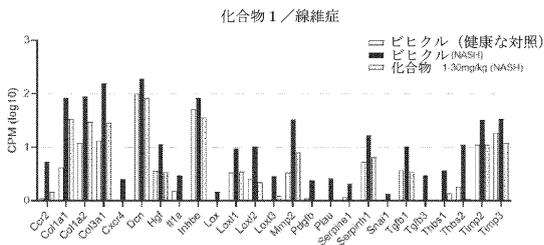


【 図 1 4 B 】

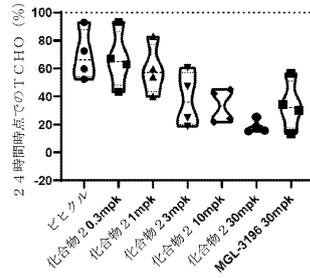


10

【 図 1 4 C 】



【 図 1 5 A 】



20

30

40

50

【 図 15 A 】

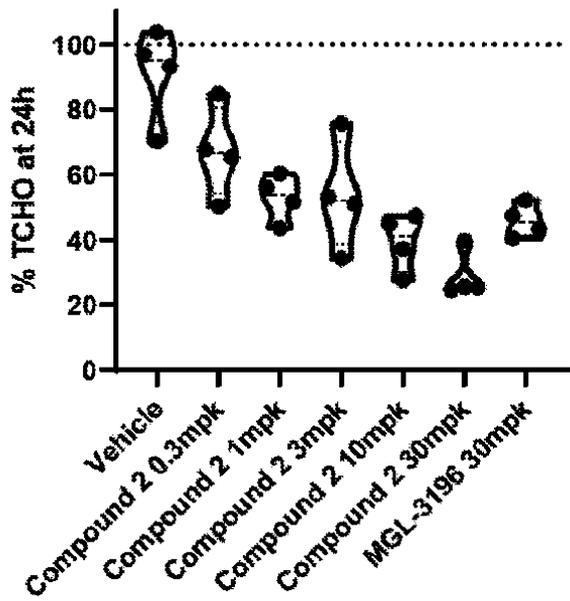
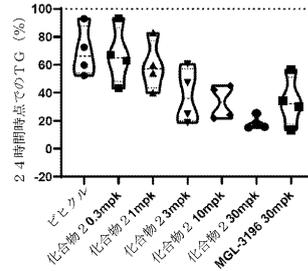


FIG. 15A

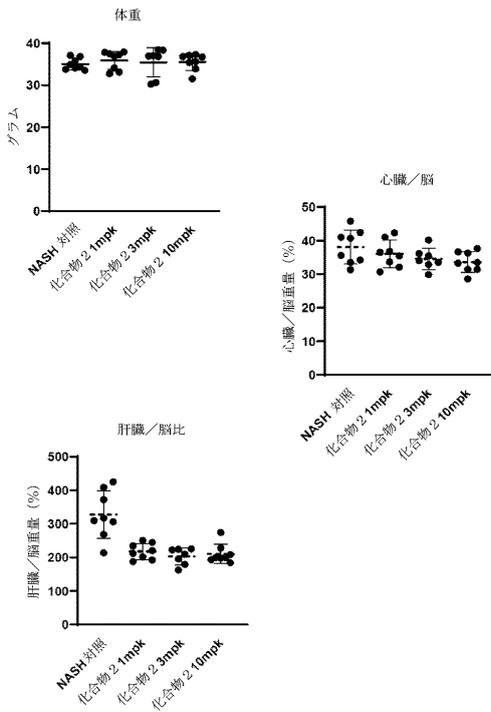
【 図 15 B 】



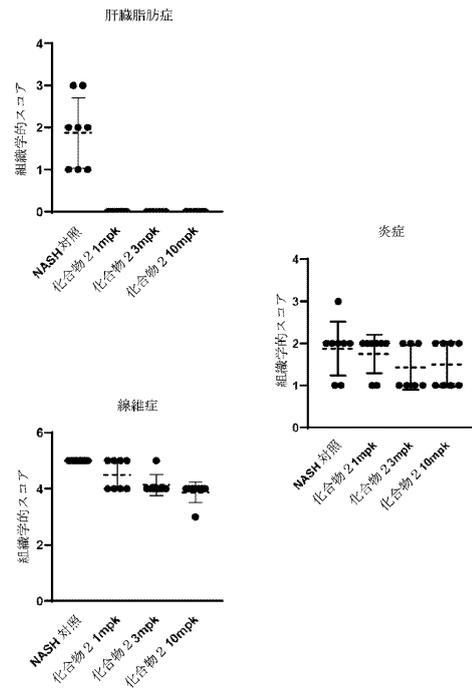
10

20

【 図 16 】



【 図 17 】

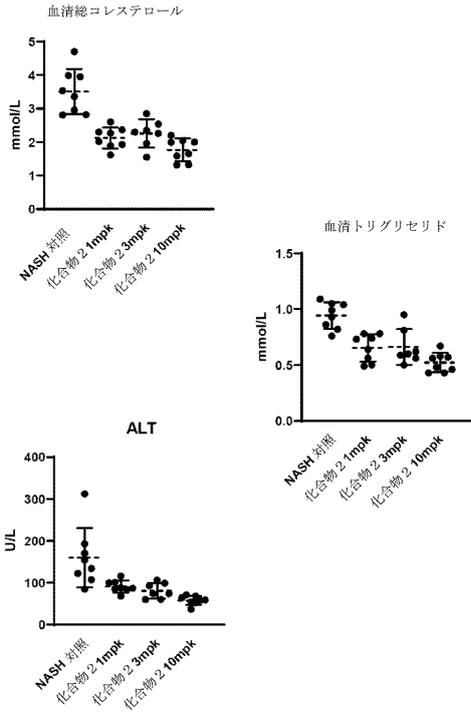


30

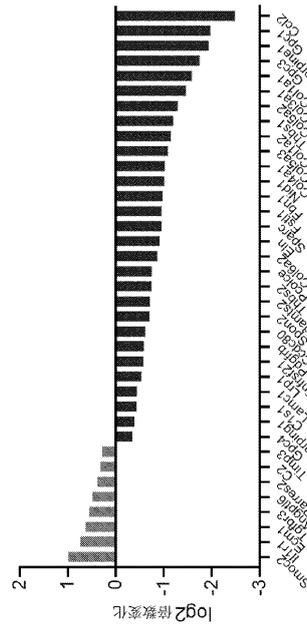
40

50

【 図 1 8 】



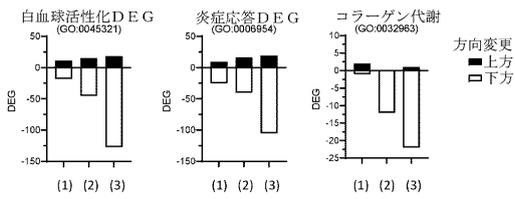
【 図 1 9 】



10

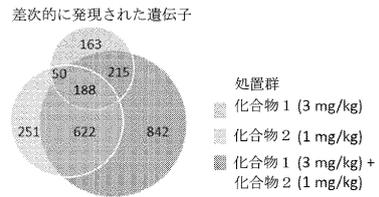
20

【 図 2 0 】



(1) 3 mpk の化合物 1
 (2) 1 mpk の化合物 2
 (3) 3 mpk の化合物 1 + 1 mpk の化合物 2

【 図 2 1 】

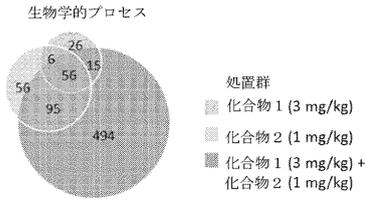


30

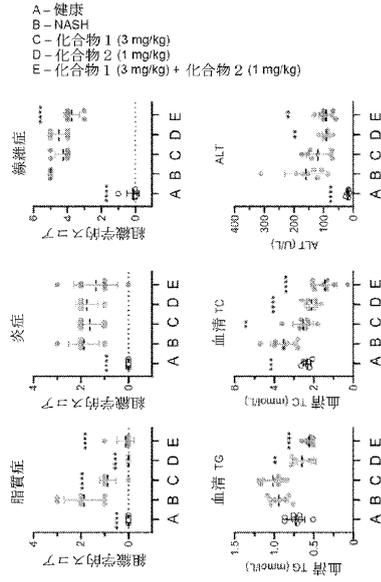
40

50

【 図 2 2 】



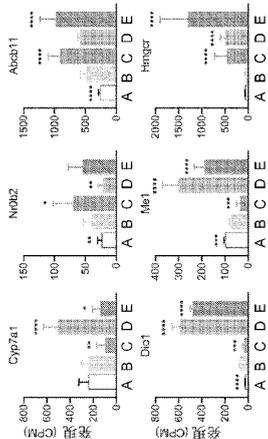
【 図 2 3 】



10

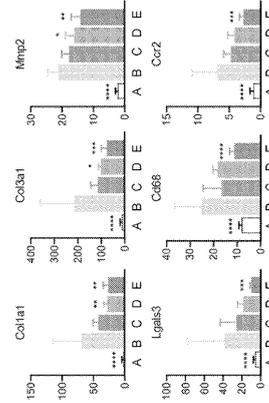
【 図 2 4 】

A - 健康
B - NASH
C - 化合物 1 (3 mg/kg)
D - 化合物 2 (1 mg/kg)
E - 化合物 1 (3 mg/kg) + 化合物 2 (1 mg/kg)



【 図 2 5 】

A - 健康
B - NASH
C - 化合物 1 (3 mg/kg)
D - 化合物 2 (1 mg/kg)
E - 化合物 1 (3 mg/kg) + 化合物 2 (1 mg/kg)



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/032085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/185; A61K 31/19; A61K 31/192; A61K 45/06; C07J 9/00 (2021.01)
CPC - A61K 31/185; A61K 31/19; A61K 31/192; A61K 45/06; C07J 9/005 (2021.08)

10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2020/0054589 A1 (GENFIT) 20 February 2020 (20.02.2020) entire document	1-3, 37-40, 42-45, 53-55, 63-65, 74-76
Y	WO 2018/208707 A1 (NEUROVIA INC) 15 November 2018 (15.11.2018) entire document	1-3, 37-40, 42-45, 53-55, 63-65, 74-76
Y	US 8,785,408 B2 (FEINSTEIN et al) 22 July 2014 (22.07.2014) entire document	65, 75
A	US 2020/0009092 A1 (CYMABAY THERAPEUTICS INC) 09 January 2020 (09.01.2020) entire document	1-3, 37-40, 42-45, 53-55, 63-65, 74-76
A	GROVER et al., Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate and cholesterol in rats and primates: selective actions relative to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine, <i>Endocrinology</i> , Vol. 145, No. 4, April 2004 [retrieved on 24 August 2021]. Retrieved from the Internet: <URL: https://academic.oup.com/endo/article/145/4/1656/2878201 >. Pgs. 1656-1661	1-3, 37-40, 42-45, 53-55, 63-65, 74-76

20

30

Further documents are listed in the continuation of Box C. 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"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 01 September 2021	Date of mailing of the international search report SEP 30 2021
--	--

40

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300
---	---

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/032085

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: 7-36, 46-52, 58-82, 66-73, 77-83
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 37-40, 42-45, 53-55, 63-65, 74-76

Remark on Protest

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/032085

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-3, 37-40, 42-45, 53-55, 63-65, and 74-76 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a method and an FXR agonist, wherein the FXR agonist is obeticholic acid.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/032085

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+ claims 1-6, 37-45, 53-55, 63-65, and 74-76 are drawn to a method of treating a liver disorder in a patient in need thereof comprising administering to the patient a Farnesoid X Receptor (FXR) agonist, a pharmaceutical composition thereof, a dosage form thereof, kits thereof, a method of reducing hepatic inflammation in a patient in need thereof, a method of reducing leukocyte activation in a patient thereof, methods of treating NASH in a patient thereof, a method of treating a disease or condition characterized by fibrosis of the liver thereof, and a method of inhibiting the expression of fibroblast genes responsible for the production of collagen in the extracellular matrix of the liver.

10

The first invention of Group I+ is restricted to a method and an FXR agonist, wherein the FXR agonist is obeticholic acid, a pharmaceutical composition thereof, a dosage form thereof, kits thereof, a method of reducing hepatic inflammation in a patient in need thereof, a method of reducing leukocyte activation in a patient thereof, methods of treating NASH in a patient thereof, a method of treating a disease or condition characterized by fibrosis of the liver thereof, and a method of inhibiting the expression of fibroblast genes responsible for the production of collagen in the extracellular matrix of the liver. It is believed that claims 1-3, 37-40, 42-45, 53-55, 63-65, and 74-76 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional FXR agonists for each method to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a method and an FXR agonist molecule, wherein the FXR agonist molecule is cilofexor, a pharmaceutical composition thereof, a dosage form thereof, kits thereof, a method of reducing hepatic inflammation in a patient in need thereof, a method of reducing leukocyte activation in a patient thereof, methods of treating NASH in a patient thereof, a method of treating a disease or condition characterized by fibrosis of the liver thereof, and a method of inhibiting the expression of fibroblast genes responsible for the production of collagen in the extracellular matrix of the liver. Additional FXR agonists will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

20

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I+ FXR agonists do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the FXR agonists, where "FXR agonist is obeticholic acid, cilofexor, tropifexor, EYP001 (Vonafexor, proposed INN), MET409 (Metacrina), EDP-305 (by Enanta), or a compound of formula (I)" and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a method of treating a liver disorder in a patient in need thereof comprising administering to the patient a Farnesoid X Receptor (FXR) agonist and a THRbeta agonist, a pharmaceutical composition thereof, a dosage form thereof, a kit thereof, a method of reducing hepatic inflammation in a patient in need thereof, a method of reducing hepatic inflammation in a patient in need thereof without increasing LDL-C levels in the patient thereof, a method of reducing leukocyte activation in a patient thereof, a method of treating NASH in a patient thereof, a method of treating a disease or condition characterized by fibrosis of the liver thereof, and a method of inhibiting the expression of fibroblast genes responsible for the production of collagen in the extracellular matrix of the liver, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2020/0054589 A1 to Genfit (hereinafter, "Genfit"), WO 2018/208707 A1 to Neurovia, Inc. (hereinafter, "Neurovia"), US 2020/009092 A1 to CymaBay Therapeutics, Inc. (hereinafter, "CymaBay"), and US 8,785,408 B2 to Feinstein et al. (hereinafter, "Feinstein").

Genfit teaches a method comprising administering a method of treating a liver disorder in a patient in need thereof (Paras. [0036], [0037], method for the treatment of any of the diseases mentioned herein, in particular for the treatment of NAFLD, NASH, liver fibrosis, liver cirrhosis, PBC or PSC), comprising administering to the patient a Farnesoid X Receptor (FXR) agonist (Paras. [0009]-[0011], present invention relates to a combination product comprising (i) a PPAR agonist; and a FXR agonist), wherein the liver disorder is selected from the group consisting of liver inflammation, liver fibrosis, alcohol induced fibrosis, steatosis, alcoholic steatosis, primary biliary cirrhosis (PBC), primary biliary cirrhosis (PBC), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (Paras. [0036], [0037], method for the treatment of any of the diseases mentioned herein, in particular for the treatment of NAFLD, NASH, liver fibrosis, liver cirrhosis, PBC or PSC); a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient, or a combination of any of the foregoing (Paras. [0016]-[0018], composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier); a dosage form (Para. [0052], "Administering" can also include prescribing or filing a prescription for a dosage form comprising a particular compound); a kit comprising a container (Paras. [0019]-[0021], combination product is a kit of parts comprising (i) a PPAR agonist and (ii) a FXR agonist; see also Para. [0036]); a kit comprising a first container and a second container (Paras. [0019]-[0021]; [0036], combination product is a kit of parts comprising (i) a PPAR agonist and (ii) a FXR agonist wherein the kit of parts of the invention is for sequential, separate or simultaneous use in the treatment of any of the diseases mentioned herein); a method of reducing hepatic inflammation in a patient in need thereof (Paras. [0036], [0037], method for the treatment of any of the diseases mentioned herein, in particular for the treatment of NAFLD, NASH, liver fibrosis, liver cirrhosis, PBC or PSC); a method of reducing leukocyte activation in a patient with a disorder characterized by high leukocyte levels in the liver (Paras. [0036], [0037], method for the treatment of any of the diseases mentioned herein, in particular for the treatment of NAFLD, NASH, liver fibrosis, liver cirrhosis, PBC or PSC); a method of treating NASH in a patient in need thereof (Paras. [0036], [0037], method for the treatment of any of the diseases mentioned herein, in particular for the treatment of NAFLD, NASH, liver fibrosis, liver cirrhosis, PBC or PSC); and a method of treating a disease or condition characterized by fibrosis of the liver (Paras. [0036], [0037], method for the treatment of any of the diseases mentioned herein, in particular for the treatment of NAFLD, NASH, liver fibrosis, liver cirrhosis, PBC or PSC).

30

Neurovia teaches a method of treating a patient in need thereof (Abstract, methods for treating a subject having or at risk of developing a disease or condition) comprising administering to the patient a THRbeta agonist (Abstract, administering an effective amount of a TR beta selective thyromimetic, specifically sobetirome or a sobetirome prodrug).

40

CymaBay teaches a method of reducing hepatic inflammation in a patient in need thereof without increasing LDL-C levels in the patient

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/032085

(Para. [0013], GFT505 treatment decreased hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis, and decreased liver dysfunction markers while reducing LDL-C levels).

Feinstein teaches a method of inhibiting the expression of fibroblast genes responsible for the production of collagen in the extracellular matrix of the liver (Col. 7, Lns. 38-42, methods of the invention comprise administering to a subject in need thereof one or more inhibitory compounds which down-regulate expression of LGALS3, wherein LGALS3 is a fibroblast gene responsible for the production of collagen in the extracellular matrix of the liver as indicated in the current specification, PCT/US21/32085, Para. [0165]).

10

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (72)発明者 フェノー, マルティン
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブールバード 1 0 6 5、スウィート 1 0 0
- (72)発明者 クルーチャー, ケビン
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブールバード 1 0 6 5、スウィート 1 0 0
- (72)発明者 ジョーンズ, クリストファー ティ
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブールバード 1 0 6 5、スウィート 1 0 0
- (72)発明者 カーシュバーク, トーステン エイ
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、イースト・ヒルズデイル・ブールバード 1 0 6 5、スウィート 1 0 0

F ターム (参考) 4C084 AA20 MA52 NA06 NA14 ZA75 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC21 BC36 BC42 CB05 DA11 GA02 GA07 GA09
GA10 GA12 NA06 NA14 ZA75 ZC75
4C206 AA01 AA02 GA07 GA23 MA02 MA04 MA72 NA06 NA14 ZA75
ZC75