

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年2月2日 (2017.2.2)

【公表番号】特表2016-503035(P2016-503035A)

【公表日】平成28年2月1日 (2016.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2016-007

【出願番号】特願2015-548129(P2015-548129)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 39/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/155

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 39/02

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/7068

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月14日 (2016.12.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とするヒト患者における 1 つ以上の肝障害の標的治療のための医薬の調製のための治療有効量の、

a) 少なくとも 1 つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩；

b) ペンタミジンである少なくとも 1 つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩；

c) デカミジンである少なくとも 1 つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩；

d) ペンタミジンビス(2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、ペンタミジンイセチオン酸塩、ペンタミジンHCl、またはペンタミジントシレートである少なくとも 1 つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩；または

e) ペンタミジンイセチオン酸塩である少なくとも 1 つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩；

の経口使用であって、前記肝障害は、肝癌、肝転移、高コレステロール、アルコール性肝疾患、肝硬変、嚢胞、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、線維症、黄疸、原発性硬化性胆管炎(PS C)、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、または 1 アンチトリブシン欠損症であり；

前記少なくとも 1 つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩は経口的に使用され、

前記ジアミンは任意に、前記 1 つ以上の肝障害の治療のために適用される更なる薬剤と組み合わせて使用される、経口使用。

【請求項 2】

前記ジアミジンのレベルは、他の組織または器官におけるレベルと比較して前記肝臓で増加する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記ジアミジンは、

a) 約 1 mg ~ 約 3 0 0 0 mg；

b) 約 1 mg ~ 約 2 0 0 0 mg；または

c) 約 5 0 mg ~ 約 7 0 0 mg；

の用量で少なくとも 1 日 1 回使用される、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記ジアミジンは、

・連続 1 5 日より長く；

・連続 6 0 日より長く；

・連続 1 2 0 日より長く；または

・連続 3 6 5 日より長く；

使用される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

前記ジアミジンは、固体投与形態として、好ましくは即時放出性の固体投与形態として使用される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

前記治療は、非経口投与される同等のジアミジン用量と比較して毒性の低下をもたらす、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

前記治療は、非経口投与される同等のジアミジン用量と比較して、腎臓、心臓、または脾臓の毒性の低下をもたらす、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

前記同等のジアミジン用量は、静脈内投与される、請求項 6 または 7 に記載の使用。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つのジアミジンは、ペンタミジンまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つのジアミジンは、ペンタミジンビス(2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、ペンタミジンイセチオン酸塩、ペンタミジンHCl、またはペンタミジントシレートである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 11】

前記肝癌は、肝内胆管癌または肝細胞癌である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

前記肝障害は、アルコール性肝炎である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 13】

前記肝障害は、アルコール性肝疾患である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 14】

前記肝障害は、急性アルコール性肝炎である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】

前記肝障害は、NAFLD である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 16】

前記肝障害は、NA SH である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0165

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0165】

実施例9：GalN/LPS 劇症肝傷害生存試験における芳香族ジアミジン

この実験では、2つの異なる芳香族ジアミジン（ペンタミジンイセチオン酸塩（C5）およびデカミジンイセチオネート（C10））を用いて処理した場合または処理しなかった場合のC57BL/6マウスの8時間生存率を評価した。GalN/LPSで肝傷害を誘導する30分前に、両方の化合物をそれらのMTDに近い用量で腹腔内投与した。結果は、芳香族ジアミジンは、肝保護における潜在性を有することを示唆している。

【表17】

	8時間生存率
PBS	0%
PBS/GalN/LPS	0%
ペンタミジン (40 mpk)	83%
デカミジン (10 mpk)	100%

以下に、出願当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

治療有効量の少なくとも1つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とするヒト患者に経口投与するステップを含む1つ以上の肝障害の標的治療のための方法であって、前記肝障害は、肝癌、肝転移、高コレステロール、アルコール性肝疾患、肝硬変、嚢胞、脂肪性肝疾患（NAFLD）、線維症、黄疸、原発性硬化性胆管炎（PS C）、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、または 1アンチトリプシン欠損症 である、方法。

[2]

前記ジアミジンのレベルは、他の組織または器官におけるレベルと比較して前記肝臓で増加する、[1]に記載の方法。

[3]

前記ジアミジンは、ペンタミジンである、[1]または[2]に記載の方法。

[4]

前記ジアミジンは、デカミジンである、[1]または[2]に記載の方法。

[5]

前記ジアミジンは、ペンタミジンビス(2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、ペンタミジンイセチオン酸塩、ペンタミジンHCl、またはペンタミジントシレートである、[1]または[2]に記載の方法。

[6]

前記ジアミジンは、ペンタミジンイセチオン酸塩である、[1]または[2]に記載の方法。

[7]

前記ジアミジンは、約1mg～約3000mgの用量で少なくとも1日1回投与される、[1]～[6]のいずれか1に記載の方法。

[8]

前記ジアミジンは、約1mg～約2000mgの用量で少なくとも1日1回投与される、[1]～[6]のいずれか1に記載の方法。

[9]

前記ジアミジンは、約50mg～約700mgの用量で少なくとも1日1回投与される、[1]～[6]のいずれか1に記載の方法。

[10]

前記ジアミジンは、連続15日より長く投与される、[1]～[9]のいずれか1に記載の方法。

[11]

前記ジアミジンは、連続60日より長く投与される、[1]～[9]のいずれか1に記載の方法。

[12]

前記ジアミジンは、連続120日より長く投与される、[1]～[9]のいずれか1に記載の方法。

[13]

前記ジアミジンは、連続365日より長く投与される、[1]～[9]のいずれか1に記載の方法。

[14]

前記ジアミジンは、固体投与形態として経口投与される[1]～[13]のいずれか1に記載の方法。

[15]

ジアミジンは、即時放出性の固体投与形態として経口投与される、[1]～[13]のいずれか1に記載の方法。

[16]

前記治療は、非経口投与される同等のジアミジン用量と比較して毒性の低下をもたらす、[1]～[15]のいずれか1に記載の方法。

[17]

前記治療は、非経口投与される同等のジアミジン用量と比較して、腎臓、心臓、または脾臓の毒性の低下をもたらす、[1]～[15]のいずれか1に記載の方法。

[18]

前記同等のジアミジン用量は、静脈内投与される、[16]または[17]に記載の方法。

[19]

前記肝癌は、肝内胆管癌または肝細胞癌である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 0]

前記肝転移は、肝優位性癌転移または肝局限型癌転移である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 1]

前記肝転移は、肝優位型結腸直腸癌転移である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 2]

前記ジアミジンは、標準的な化学療法と組み合わせて投与される、[1] ~ [2 1] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 3]

前記ジアミジンは、シスプラチン、オキサリプラチン、マイトマイシン C、メルファラン、カルムスチン、アドリアマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、5 - フルオロウラシル、ベパシズマブ、セツキシマブ、カペシタビン、フォリン酸（ロイコボリンとしても知られる）、電離放射線、プレオマイシン、カルボプラチン、イリノテカン、またはゲムシタビンと組み合わせて投与される、[1] ~ [2 1] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 4]

さらなる薬剤は、カルボプラチンまたはゲムシタビンである、[1] ~ [2 1] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 5]

前記肝障害は、アルコール性肝疾患である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 6]

前記肝障害は、急性アルコール性肝炎である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 7]

前記肝障害は、原発性胆汁性肝硬変である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 8]

前記肝障害は、脂肪性肝疾患（NAFLD）である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[2 9]

前記肝障害は、1 アンチトリプシン欠損症である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[3 0]

前記肝障害は、原発性硬化性胆管炎（PSC）である、[1] ~ [1 8] のいずれか 1 に記載の方法。

[3 1]

前記ジアミジンは、前記 1 つ以上の肝障害の治療に適応されるさらなる薬剤と組み合わせて投与される、[1] ~ [1 8] および [2 5] ~ [3 0] のいずれか 1 に記載の方法。

[3 2]

1 つ以上の肝障害の標的治療を必要とするヒト患者において、治療有効量の少なくとも 1 つのジアミジン類似体またはその薬学的に許容される塩の経口使用であって、前記肝障害は、肝癌、肝転移、高コレステロール、アルコール性肝疾患、肝硬変、嚢胞、脂肪性肝疾患（NAFLD）、線維症、黄疸、原発性硬化性胆管炎（PSC）、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、または 1 アンチトリプシン欠損症である、経口使用。

[3 3]

前記ジアミジンのレベルは、他の組織または器官におけるレベルと比較して前記肝臓で

増加する、[3 2] に記載の使用。

[3 4]

前記ジアミジンは、ペンタミジンである、[3 2] または [3 3] に記載の使用。

[3 5]

前記ジアミジンは、デカミジンである、[3 2] または [3 3] に記載の使用。

[3 6]

前記ジアミジンは、ペンタミジンビス(2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、ペンタミジンイセチオン酸塩、ペンタミジン HCl、またはペンタミジントシレートである、[3 2] または [3 3] に記載の使用。

[3 7]

前記ジアミジンは、ペンタミジンイセチオン酸塩である、[3 2] または [3 3] に記載の使用。

[3 8]

前記ジアミジンは、約 1 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の用量で少なくとも 1 日 1 回使用される、[3 2] ~ [3 7] のいずれか 1 に記載の使用。

[3 9]

前記ジアミジンは、約 1 m g ~ 約 2 0 0 0 m g の用量で少なくとも 1 日 1 回使用される、[3 2] ~ [3 7] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 0]

前記ジアミジンは、約 5 0 m g ~ 約 7 0 0 m g の用量で少なくとも 1 日 1 回使用される、[3 2] ~ [3 7] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 1]

前記ジアミジンは、連続 1 5 日より長く使用される、[3 2] ~ [4 0] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 2]

前記ジアミジンは、連続 6 0 日より長く使用される、[3 2] ~ [4 0] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 3]

前記ジアミジンは、連続 1 2 0 日より長く使用される、[3 2] ~ [4 0] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 4]

前記ジアミジンは、連続 3 6 5 日より長く使用される、[3 2] ~ [4 0] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 5]

前記ジアミジンは、固体投与形態として使用される、[3 2] ~ [4 4] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 6]

前記ジアミジンは、即時放出性の固体投与形態として使用される、[1] ~ [1 3] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 7]

前記治療は、非経口投与される同等のジアミジン用量と比較して毒性の低下をもたらす、[3 2] ~ [4 6] のいずれか 1 に記載の使用。

[4 8]

前記治療は、非経口投与される同等のジアミジン用量と比較して、腎臓、心臓、または脾臓の毒性の低下をもたらす、[3 2] ~ [4 6] のいずれか 1 に記載の方法。

[4 9]

前記同等のジアミジン用量は、静脈内投与される、[4 7] または [4 8] に記載の使用。

[5 0]

前記肝癌は、肝内胆管癌または肝細胞癌である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記

載の使用。

[5 1]

前記肝転移は、肝優位型癌転移または肝局限型癌転移である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記載の使用。

[5 2]

前記肝転移は、肝優位型結腸直腸癌転移である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記載の使用。

[5 3]

前記ジアミジンは、標準的な化学療法と組み合わせて使用される、[3 2] ~ [5 2] のいずれか 1 に記載の使用。

[5 4]

前記ジアミジンは、シスプラチン、オキサリプラチン、マイトマイシン C、メルファラン、カルムスチン、アドリアマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、5 - フルオロウラシル、ペバシズマブ、セツキシマブ、カベシタピン、フォリン酸（ロイコボリンとしても知られる）、電離放射線、プレオマイシン、カルボプラチン、イリノテカン、またはゲムシタピンと組み合わせて使用される、[3 2] ~ [5 2] のいずれか 1 に記載の使用。

[5 5]

さらなる薬剤は、カルボプラチンまたはゲムシタピンである、[3 2] ~ [5 2] のいずれか 1 に記載の使用。

[5 6]

前記肝障害は、アルコール性肝疾患である、[3 2] ~ [4 9] 4 9 のいずれか 1 に記載の使用。

[5 7]

前記肝障害は、急性アルコール性肝炎である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記載の使用。

[5 8]

前記肝障害は、原発性胆汁性肝硬変である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記載の使用。

[5 9]

前記肝障害は、脂肪性肝疾患（N A F L D）である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記載の使用。

[6 0]

前記肝障害は、1 アンチトリプシン欠損症である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記載の使用。

[6 1]

前記肝障害は、原発性硬化性胆管炎（P S C）である、[3 2] ~ [4 9] のいずれか 1 に記載の使用。

[6 2]

前記ジアミジンは、前記 1 つ以上の肝障害の治療に適応されるさらなる薬剤と組み合わせて使用される、[3 2] ~ [4 9] および [5 6] ~ [6 1] のいずれか 1 に記載の使用。