

【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6月15日(2017.6.15)

【公表番号】特表2016-518403(P2016-518403A)

【公表日】平成28年6月23日(2016.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-038

【出願番号】特願2016-512480(P2016-512480)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7016 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7016

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 11/04

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 9/08

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月2日(2017.5.2)

【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】

トレハロースまたはそれを含む医薬製剤であって、それを必要とするヒト対象における、異常なタンパク質凝集および/または封入体形成と関連する疾患、または少なくとも1のその関連症状の治療または緩和方法であって、前記対象に治療的有効量のトレハロースまたはそれを含む医薬製剤を非経口投与することを含む方法、における使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項2】

前記医薬製剤が非経口投与用の注射可能溶液であり、かつ/または前記投与が、静脈内、筋肉内、および腹腔内投与のいずれか1つである、請求項1に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項3】

前記医薬製剤が唯一の活性成分としてトレハロースを含み、所望によりさらに少なくとも1の医薬的に許容される添加剤、担体、賦形剤、または希釈剤を含む、請求項1または2に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項4】

前記製剤中のトレハロース濃度が0.1% (w/v) ~ 50% (w/v) であり、所望により前記製剤中のトレハロース濃度が10% (w/v) である、請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項5】

トレハロースを含む医薬製剤が280 ~ 330mOsm/kgのモル浸透圧濃度を有し、かつ/または、前記医薬製剤が0.74エンドトキシン単位/ml溶液未満を含む、請求項1 ~ 4のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項6】

前記治療の有効量のトレハロースが各単回注射につき1g ~ 100gであり、1g/Kg対象体重/日以下である、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項7】

前記治療の有効量のトレハロースまたはそれを含む医薬製剤が慢性的に投与される、請求項1 ~ 6のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項8】

前記治療の有効量のトレハロースまたはそれを含む医薬製剤が1日に1回 ~ 1月に1回の頻度で投与され、所望により、前記治療の有効量のトレハロースまたは前記医薬製剤に含まれるトレハロースが1日に1回、10mg/kg/日 ~ 1g/kg/日のトレハロースで投与され、前記治療の有効量のトレハロースまたは前記医薬製剤に含まれるトレハロースが、5 ~ 35gのトレハロースの単回用量で、1日に1回、1日おきに、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、または1月に1回、静脈内投与され、または前記治療の有効量のトレハロースまたは前記医薬製剤に含まれるトレハロースが5、8、15、30、40、または50gのトレハロースの単回用量で投与される、請求項1 ~ 7のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項9】

前記治療の有効量のトレハロースまたは前記医薬製剤に含まれるトレハロースが1週間に1回、単回注射で投与され、所望により、前記治療の有効量のトレハロースまたは前記医薬製剤に含まれるトレハロースが、5 ~ 35gのトレハロースの単回用量で、1日に1回、1日おきに、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、または1月に1回、静脈内投与され、または前記治療の有効量のトレハロースまたは前記医薬製剤に含まれるトレハロースが5、8、15、30、40、または50gのトレハロースの単回用量で投与される、請求項1 ~ 7のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項10】

前記治療の有効量のトレハロースまたはそれを含む医薬製剤が (i) 注射可能溶液であり、投与速度を最大エンドトキシンレベルが5エンドトキシン単位/kg体重/時間未満であるようにし、かつ/または (i i) 静脈内投与に適しており、前記投与が75 ~ 120分間以内、特に90分間未満に完結する、請求項1 ~ 9のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項11】

前記投与が、等用量、または徐々に増加する用量、または徐々に減少する用量のトレハロースまたはそれを含む医薬製剤の投与計画を含む、請求項7 ~ 10のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項12】

前記治療の有効量のトレハロースまたはそれを含む医薬製剤が定期的に投与される、請求項1 ~ 6のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項13】

pH4.5 ~ 7.0であり、0.74エンドトキシン単位/ml未満を含み、非経口投与に適している、治療の有効量のトレハロースを唯一の活性成分として含む水性医薬製剤。

【請求項14】

静脈内、筋肉内、または腹腔内投与に適し；かつ/または少なくとも1の医薬的に許容される添加剤、担体、賦形剤、または希釈剤をさらに含む、請求項13に記載の水性医薬製剤。

【請求項15】

トレハロース濃度が0.1% (w/v) ~ 50% (w/v) であり、所望により、トレハロース濃度が10% (w/v) であり、かつ/または水性医薬製剤が280 ~ 330mOsm/kgのモル浸透圧濃度を有する、請求項13 ~ 14のいずれか一項に記載の水性医薬製剤。

【請求項16】

請求項13 ~ 15のいずれか一項に記載の水性医薬製剤であって、それを必要とするヒト対象における、異常なタンパク質凝集および/または封入体形成と関連する疾患を治療することにおける使用のための、またはそれと関連する兆候または症状を緩和するための、水性医薬製剤。

【請求項17】

前記疾患が、眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD)、脊髄小脳性運動失調 (SCA)、フリードライヒ運動失調症、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、ピック病、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、および17番染色体関連前頭側頭型認知症およびパーキンソン症候群 (FTDP-17) のいずれか1つである、請求項1 ~ 16のいずれか一項に記載の使用のためのトレハロースまたはそれを含む医薬製剤。

【請求項18】

以下を含むキット：

- (a) 医薬的に許容されるトレハロースまたはその活性誘導体；
- (b) 少なくとも1つの医薬的に許容される添加剤、担体、賦形剤、および希釈剤；
- (c) トレハロースと添加剤、担体、賦形剤、および希釈剤の少なくとも1つを混合することによりトレハロースの注射可能水性溶液を製造するための手段；
- (d) 必要とする患者に注射可能溶液を非経口投与する手段；
- (e) 使用説明書。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

上記および他の態様において、本開示の主題の疾患は、ポリアラニン凝集障害、ポリグルタミン凝集障害、およびタウオパシーのいずれか、例えば眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD)、脊髄小脳性運動失調 (SCA)、フリードライヒ運動失調症、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、ピック病、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、および17番染色体関連前頭側頭型認知症およびパーキンソン症候群 (FTDP-17) のいずれかである。上記および他の態様において、本開示の主題の医薬製剤は、非経口投与用、特に静脈内、筋肉内、および腹腔内投与用の注射可能溶液である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

すべての態様において、本開示の主題の該製剤中のトレハロースの濃度は、約0.1% (w/v) ~ 約50% (w/v)、特に約10% (w/v) である。いくつかの態様において、本開示の主題のトレハロースを含む医薬製剤は、約280 ~ 約330mOsm/Kgのモル浸透圧濃度を有する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

したがって、上記および他の態様において、該疾患は、ポリアラニン凝集障害、ポリグルタミン凝集障害、およびタウオパシーのいずれかである。上記および他の態様において、該疾患は、本明細書に記載するように、眼咽頭筋ジストロフィー(OPMD)、脊髄小脳性運動失調(SCA)、フリードライヒ運動失調症、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症(ALS)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、ピック病、大脳皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺(PSP)、および17番染色体関連前頭側頭型認知症およびパーキンソン症候群(FTDP-17)のいずれかである。いくつかの態様において、該疾患は、本明細書に記載するように眼咽頭筋ジストロフィー(OPMD)である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

ある特定の態様において、該製剤のpHは約4.5~7.0であり、該製剤のモル浸透圧濃度は約280~330mOsm/kgであり、該製剤は、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1エンドトキシン単位/mlまたはそれ以下を含み、該水性製剤は約50%、40%、30%、20%、10%、5%トレハロース(w/v)またはそれ以下である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

したがって、本開示のトレハロース送達系、例えばトレハロースを唯一の活性成分として含む製剤は、一般的に、当該分野で知られた緩衝剤(pH調整添加剤)、そのモル浸透圧濃度を調整する物質、および所望により1またはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤、および/または添加剤も該製剤に組み込むことができる。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0085】

ある態様において、開示した水性トレハロース注射可能医薬製剤のモル浸透圧濃度は約280~約330mOsm/Kgである。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

本開示の送達系は、一般的に、緩衝剤、そのモル浸透圧濃度を調整する物質、および所

望により当該分野で知られた1またはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤および/または添加剤を含むことができる。補助的な医薬的に許容される活性成分も該組成物に組み込むことができる。該担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、その適切な混合物、および植物油を含む非経口投与可能な組成物に適した溶媒または分散媒質でありうる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを用いることにより、分散物の場合は必要な粒子サイズを維持することにより、そして界面活性剤を用いることにより維持することができる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

ある態様において、本明細書に記載の水性医薬製剤はモル浸透圧濃度が約280~330mOsm/kgである。他の態様において、本明細書に記載の水性医薬製剤を1日に1回~1月に1回の頻度で投与する。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0167

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0167】

【表 2】

試験	仕様	結果
容器の外観 ATP007	灰色ゴム栓、アルミニウムシール、および白色フリップオフ蓋付き透明ガラス30Rバイアル	灰色ゴム栓、アルミニウムシール、および白色フリップオフ蓋付き透明ガラス30Rバイアル
内容の外観 ATP007	目に見える粒子状物質を実質的に含まない透明無色液体	目に見える粒子状物質を実質的に含まない透明無色液体
P537同一性 ATP1323	P537ピークの保持時間±標準の5%	P537ピークの保持時間はP537標準ピークの±5%以内である
P537内容アッセイ ATP1323	90.0%～110.0%ラベルクレーム	99.8%
P537関連物質 (%ラベルクレーム) ATP1323	報告個別不純物 ≥ 0.05%ラベルクレーム 報告総不純物 マルトトリオースおよびP537前に溶出する他の多糖： ≤ 0.5% グルコースおよびP537後に溶出するピーク ≤ 0.5% 総不純物 2.0%	マルトトリオース：検出されず 未知RRT0.90： 0.1% グルコース：検出されず 総不純物： 0.1%
pH ATP164	4.5～7.0	6.2
モル浸透圧濃度 ATP841	280-330mOsm/kg	289mOsm/kg
粒子状物質 USP <788>、Ph. Eur 2.9.19	微粒子 ≥ 10 μm： NMT 6000 微粒子 ≥ 25 μm： NMT 600	≥ 10 μm： 7 ≥ 25 μm： 0
抽出可能容量 USP <1>、Ph. Eur 2.9.17	30ml以上	32ml
エンドトキシン USP <85>、Ph. Eur 2.6.14	< 0.24 EU/ml	ポイント1 トレイ1： <0.1 EU/ml ポイント4 トレイ31： <0.1 EU/ml ポイント8 トレイ72： <0.1 EU/ml
無菌性 USP <71>、Ph. Eur 2.6.1	適合	増殖なし

表 2 トレハロース製剤の製造

該製剤は無菌で10%トレハロースを含み、総不純物濃度0.1%、pH6.2、モル浸透圧濃度 289mOsm/kg、およびエンドトキシン0.1EU/ml未満である。