

【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26年1月16日 (2014.1.16)

【公表番号】特表2013-512252(P2013-512252A)

【公表日】平成25年4月11日 (2013.4.11)

【年通号数】公開・登録公報2013-017

【出願番号】特願2012-541183(P2012-541183)

【国際特許分類】

C 0 7 D 319/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/49 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 319/18 C S P

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/48

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/49

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/445

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月19日(2013.11.19)

【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

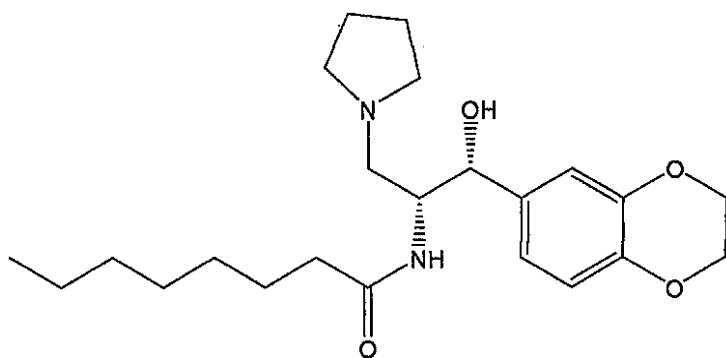
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式：

【化1】

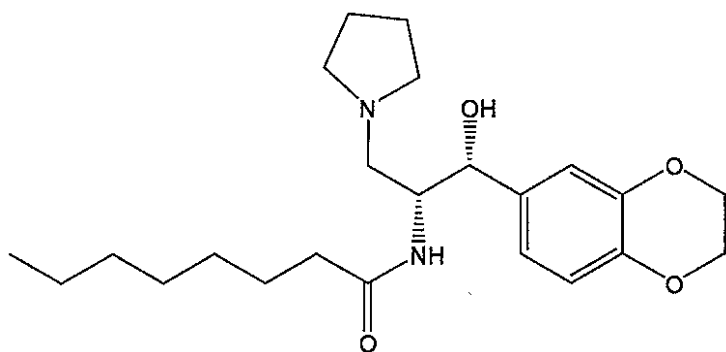


によって表される化合物のヘミ酒石酸塩であって、非晶質の塩である、前記ヘミ酒石酸塩。

【請求項2】

以下の構造式：

【化2】

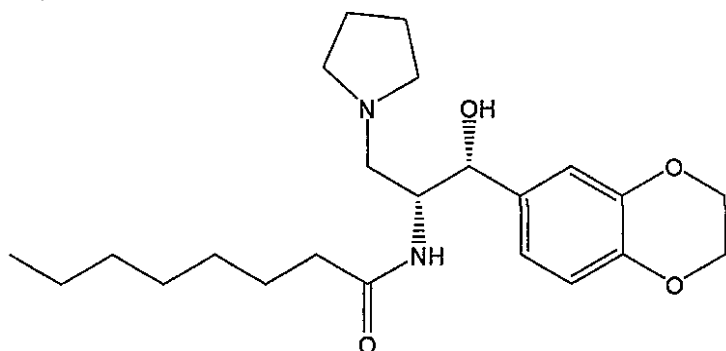


によって表される化合物のヘミ酒石酸塩であって、塩の少なくとも70重量%が結晶質である、前記ヘミ酒石酸塩。

【請求項3】

以下の構造式：

【化 3】

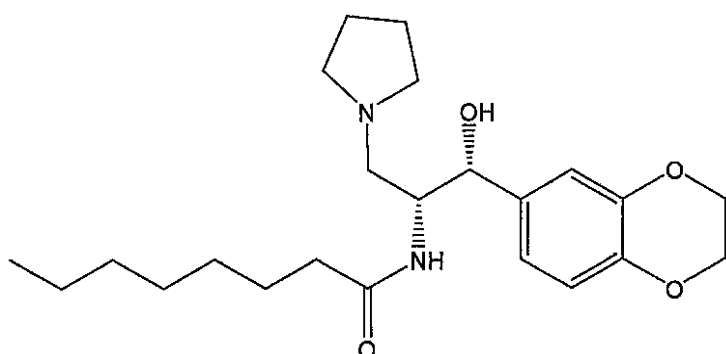


によって表される化合物のヘミ酒石酸塩であって、塩の少なくとも 70 重量%が単一の結晶型である、前記ヘミ酒石酸塩。

【請求項 4】

以下の構造式：

【化 4】

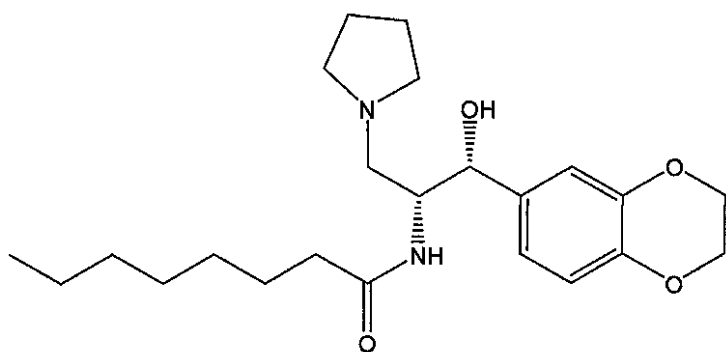


によって表される化合物のヘミ酒石酸塩であって、塩の少なくとも 99 重量%が結晶質である、前記ヘミ酒石酸塩。

【請求項 5】

以下の構造式：

【化 5】



によって表される化合物のヘミ酒石酸塩であって、塩の少なくとも 99 重量%が単一の結晶型である、前記ヘミ酒石酸塩。

【請求項 6】

前記ヘミ酒石酸塩が、D - ヘミ酒石酸塩、L - ヘミ酒石酸塩、ヘミメソ酒石酸、又はラセミの D , L - ヘミ酒石酸塩から選択される、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載のヘミ酒石酸塩。

【請求項 7】

前記ヘミ酒石酸塩が、L - ヘミ酒石酸塩である、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載のヘミ酒石酸塩。

【請求項 8】

前記塩の少なくとも70重量%が単一のA型の結晶型である、請求項3又は5に記載の塩。

【請求項9】

前記単一の結晶型が、 5.1° 、 6.6° 、 10.7° 、 11.0° 、 15.9° 、及び 21.7° の2角における少なくとも一つの主要X線粉末回折ピークによって特徴づけられる、請求項3又は5に記載の塩。

【請求項10】

前記単一の結晶型が、 5.1° 、 6.6° 、 10.7° 、 11.0° 、 15.9° 、及び 21.7° の2角における少なくとも二つの主要X線粉末回折ピークによって特徴づけられる、請求項3又は5に記載の塩。

【請求項11】

前記単一の結晶型が、 5.1° 、 6.6° 、 10.7° 、 11.0° 、 15.9° 、及び 21.7° の2角における少なくとも三つの主要X線粉末回折ピークによって特徴づけられる、請求項3又は5に記載の塩。

【請求項12】

前記単一の結晶型が、 5.1° 、 6.6° 、 10.7° 、 11.0° 、 15.9° 、及び 21.7° の2角における少なくとも四つの主要X線粉末回折ピークによって特徴づけられる、請求項3又は5に記載の塩。

【請求項13】

前記単一の結晶型が、 5.1° 、 6.6° 、 10.7° 、 11.0° 、 15.9° 、及び 21.7° の2角における主要X線粉末回折ピークによって特徴づけられる、請求項3又は5に記載の塩。

【請求項14】

前記単一の結晶型が、 5.1° 、 6.6° 、 10.7° 、 11.0° 、 13.3° 、 15.1° 、 15.9° 、 16.5° 、 17.6° 、 18.6° 、 18.7° 、 19.0° 、 20.2° 、 21.7° 及び 23.5° の2角における主要X線粉末回折ピークによって特徴づけられる、請求項3又は5に記載の塩。

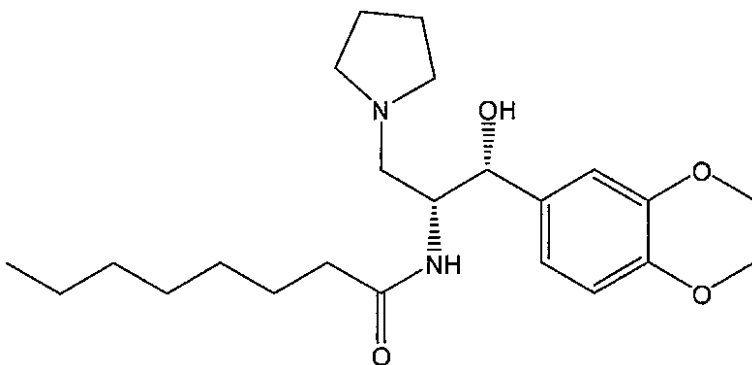
【請求項15】

前記単一の結晶型が、図1のX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項3又は5に記載の塩。

【請求項16】

以下の構造式：

【化6】



によって表される化合物のヘミ酒石酸塩、及び医薬的に受容可能な担体又は希釈剤を含んでなる、医薬組成物。

【請求項17】

前記塩が請求項1 - 15のいずれか1項に記載のヘミ酒石酸塩である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

有効な量の請求項1 - 15のいずれか1項に記載のヘミ酒石酸塩を含んでなるゴーシェ

病の治療剤。

【請求項 19】

有効な量の請求項 1 - 15 のいずれか 1 項に記載のヘミ酒石酸塩を含んでなるファブリ病の治療剤。

【請求項 20】

グリコシルセラミドシンターゼを阻害する又はスフィンゴ糖脂質濃度を低下するために使用される有効な量の請求項 1 - 15 のいずれか 1 項に記載のヘミ酒石酸塩を含有する薬剤。

【請求項 21】

前記ヘミ酒石酸塩を、一日二回の 25 ミリグラムから 200 ミリグラム迄の投与量で投与するように製剤化された、請求項 18、19 又は 20 に記載の薬剤。

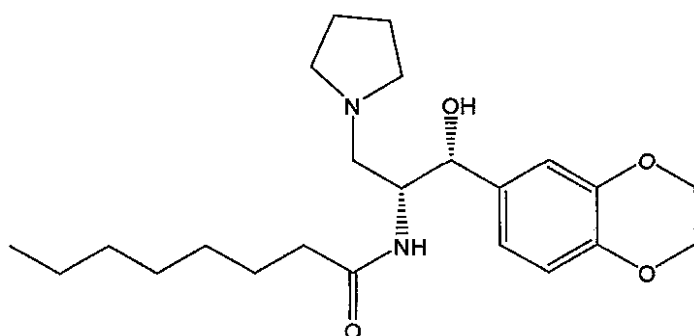
【請求項 22】

前記ヘミ酒石酸塩を、一日二回の 50 ミリグラムの投与量で投与するように製剤化された、請求項 18、19 又は 20 に記載の薬剤。

【請求項 23】

以下の構造式：

【化 7】



によって表される有効な量の第 1 の化合物；又は医薬的に受容可能なその塩を、有効な量のゴーシェ病を治療するために有効である第 2 の治療剤と組合せて含んでなる、ゴーシェ病の治療剤。

【請求項 24】

前記第 2 の治療剤が、イミグルセラゼである、請求項 23 に記載の治療剤。

【請求項 25】

前記第 2 の治療剤が、イソファゴミンである、請求項 23 に記載の治療剤。

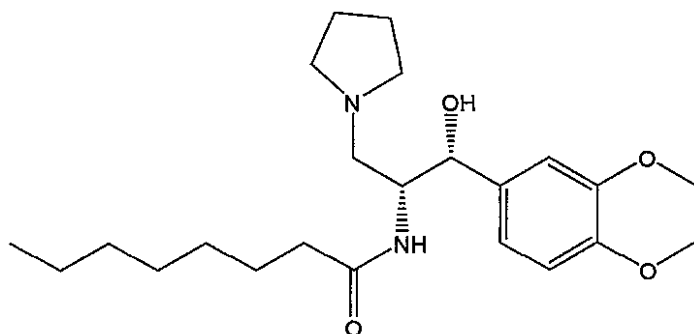
【請求項 26】

前記第 2 の治療剤が、ミグルスタットである、請求項 23 に記載の治療剤。

【請求項 27】

以下の構造式：

【化 8】



によって表される有効な量の第 1 の治療剤又は医薬的に受容可能なその塩を、有効な量のファブリ病を治療するために有効である第 2 の治療剤と組合せて含んでなる、ファブリ病の治療剤。

【請求項 28】

前記第2の治療剤がミガラスタットである、請求項27に記載の治療剤。

【請求項 29】

前記第2の治療剤がアガルシダーゼである、請求項27に記載の治療剤。

【請求項 30】

前記第1の治療剤が、請求項1 - 15のいずれか1項に記載のヘミ酒石酸塩として投与される、請求項23 - 29のいずれか1項に記載の治療剤。

【請求項 31】

前記第1の治療剤による治療が、第2の治療剤による少なくとも10週間にわたる治療後に始められる、請求項23 - 29のいずれか1項に記載の治療剤。

【請求項 32】

前記第1の治療剤による治療が、前記第2の治療剤による治療後に始められ、そして、前記第1の治療剤による治療が、患者の血小板数が $100,000\text{ mm}^3$ に等しいか又はそれより大きく；ヘモグロビン濃度が 11 g/dl （女性）又は 12 g/dl （男性）に等しいか或いはそれより大きく；及び／又は、患者の脾臓の体積が正常値の10倍より小さいか又はそれに等しく、且つ、肝臓の体積が正常値の1.5倍より小さいか又はそれに等しくなった後に開始される、請求項23 - 29のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項 33】

前記第2の治療剤による治療が、前記第1の治療剤による治療の開始後に終了される、請求項31又は32のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項 34】

前記第1の治療剤を、一日二回の25ミリグラムから200ミリグラム迄の投与量で投与するように製剤化された、請求項23 - 33のいずれか1項に記載の薬剤。

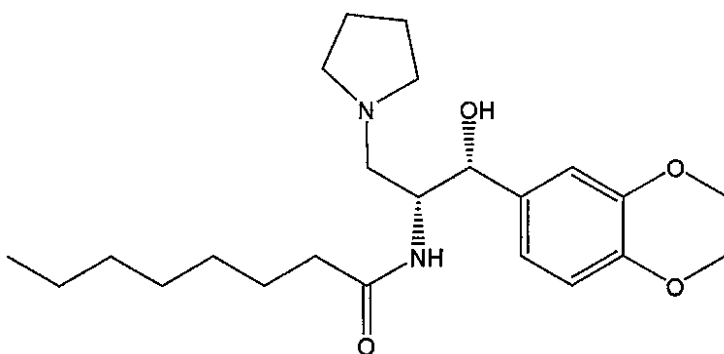
【請求項 35】

前記第1の治療剤を、一日二回の50ミリグラムの投与量で投与するように製剤化された、請求項23 - 33のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項 36】

以下の構造式：

【化 9】



によって表される化合物のヘミ酒石酸塩；

少なくとも一つの水溶性充填剤；

少なくとも一つの水不溶性充填剤；

少なくとも一つの結合剤；及び

少なくとも一つの潤滑剤；

を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 37】

前記ヘミ酒石酸塩が、請求項1 - 15のいずれか1項に記載のヘミ酒石酸塩である、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記水溶性充填剤が、無水のラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、塩化ナ

トリウム、粉末糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール及びアルファ化デンプンからなる群から選択される、請求項3 6に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記水不溶性充填剤が、微結晶セルロース、リン酸カルシウム及びデンプンからなる群から選択される、請求項3 6に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記結合剤が、アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、コポリピドン、ゼラチン、天然ゴム、デンプンペースト、スクロース、コーンシロップ、ポリエチレングリコール及びアルギン酸ナトリウムからなる群から選択される、請求項3 6に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記潤滑剤が、水素化植物油、ステアリン酸カルシウム、及びベヘン酸グリセリルからなる群から選択される、請求項3 6に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記水溶性充填剤が、無水のラクトース、ラクトースー水和物、マンニトール、塩化ナトリウム、粉末糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール及びアルファ化デンプンからなる群から選択され；前記水不溶性充填剤が、微結晶セルロース、リン酸カルシウム及びデンプンからなる群から選択され；前記結合剤が、アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、コポリピドン、ゼラチン、天然ゴム、デンプンペースト、スクロース、コーンシロップ、ポリエチレングリコール及びアルギン酸ナトリウムからなる群から選択され；そして前記潤滑剤が、水素化植物油、ステアリン酸カルシウム、及びベヘン酸グリセリルからなる群から選択される、請求項3 6に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記組成物が、2 6 重量％から 5 0 重量％の前記水溶性充填剤を、乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記組成物が、8 重量％から 3 2 重量％の前記水不溶性充填剤を、乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記組成物が、8 重量％から 2 4 重量％の前記水不溶性充填剤を、乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物が、1 2 重量％から 2 0 重量％の前記水不溶性充填剤を、乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記組成物が、1 4 重量％から 1 8 重量％の前記水不溶性充填剤を、乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記組成物が、2 重量％から 6 重量％の前記結合剤を、乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記組成物が、0 . 1 重量％から 2 重量％の前記潤滑剤を、乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記組成物が、3 5 重量％から 4 0 重量％の前記ヘミ酒石酸塩、2 6 重量％から 5 0 重量％の前記水溶性充填剤、8 重量％から 3 2 重量％の前記水不溶性充填剤；2 重量％から 6 重量％の前記結合剤；及び 0 . 1 重量％から 2 重量％の前記潤滑剤を、全て乾燥固体基準で含んでなる、請求項4 2に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記水溶性充填剤がラクトース一水和物であり；前記水不溶性充填剤が微結晶セルロースであり；前記結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり；そして前記潤滑剤がベヘン酸グリセリルである、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

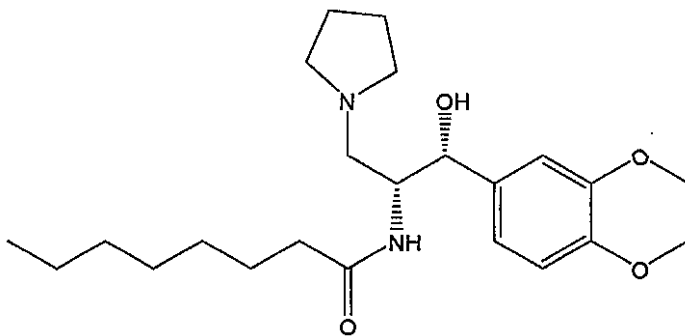
【請求項 5 2】

前記組成物が、35重量%から40重量%のヘミ酒石酸塩、26重量%から50重量%のラクトース一水和物、8重量%から32重量%の微結晶セルロース；2重量%から6重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース；及び0.1重量%から2重量%のベヘン酸グリセリルを、全て乾燥固体基準で含んでなる、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

以下の式 (I) ；

【化 1 0】



の化合物；又は医薬的に受容可能なその塩を含有する、ファブリ病の患者を治療するための薬剤であって、投与量の調節が以下の工程に従って行われることを特徴とする前記薬剤：

a) 有効な量の前記化合物の投与後、患者が、低、中、又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群のいずれであるかを決定するために患者を試験し；

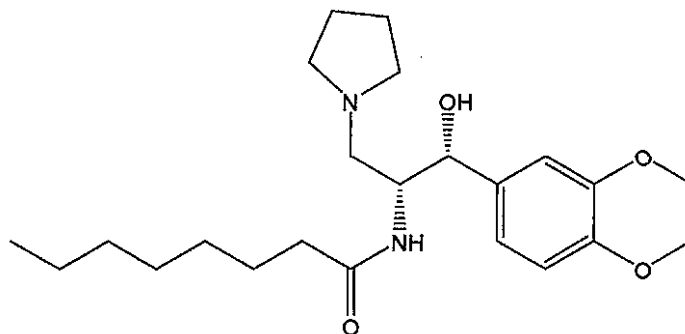
b) 前記患者が、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群である場合、前記化合物の調節された有効な量を決定し；そして

c) 前記患者が、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群である場合、患者に調節された有効な量の式 (I) の化合物を投与し、そして前記患者が、低 P 4 5 0 代謝群である場合、患者に有効な量の式 (I) の化合物を投与する。

【請求項 5 4】

以下の式 (I) ；

【化 1 1】



の化合物；又は医薬的に受容可能なその塩を含有する、ゴーシェ病の患者を治療するための薬剤であって、投与量の調節が以下の工程に従って行われることを特徴とする前記薬剤：

a) 有効な量の前記化合物の投与後、患者が、低、中、又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群のいずれであるかを決定するために患者を試験し；

b) 前記患者が、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群である場合、前記化合物の調節された有効な量を決定し；そして

c) 前記患者が、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群である場合、患者に調節された有効な量の式 (I) の化合物を投与し、そして前記患者が、低 P 4 5 0 代謝群である場合、患者に有効な量の式 (I) の化合物を投与する。

【請求項 5 5】

前記化合物が、請求項 1 - 1 5 のいずれか 1 項に記載のヘミ酒石酸塩である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の薬剤。

【請求項 5 6】

試験が、少なくとも一週間の期間の前記患者中の前記化合物のトラフ血漿レベルをモニターすることを含んでなる、請求項 5 3 - 5 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5 7】

試験が、少なくとも 1 0 週間の期間の前記患者中の前記化合物のトラフ血漿レベルをモニターすることを含んでなる、請求項 5 3 - 5 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5 8】

前記患者中の化合物のトラフレベルが、5 n g / m l より下である場合、前記患者は、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 酵素代謝群であり、そして前記化合物の調節された有効な量が、少なくとも 5 n g / m g の患者中の化合物のトラフレベルをもたらすように選択される、請求項 5 3 - 5 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5 9】

有効な量の前記化合物が投与された後、前記化合物の血漿トラフレベルが少なくとも 5 n g / m l である場合、患者は低 P 4 5 0 酵素代謝群である、請求項 5 3 - 5 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 6 0】

前記試験が、治療が始まる前又は後に行われる、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の薬剤。

【請求項 6 1】

前記 P 4 5 0 酵素が、C Y P 2 D 6 酵素及び / 又は C Y P 3 A 4 酵素である、請求項 5 3 - 6 0 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 6 2】

前記患者が、C Y P 2 D 6 酵素又は C Y P 3 A 4 酵素の阻害剤を同時投与された結果として低 P 4 5 0 代謝群である、請求項 5 3 - 6 1 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 6 3】

前記阻害剤が、パロキセチン、フルオキセチン、キニジン及びケトコナゾールからなる群から選択される、請求項 6 2 に記載の薬剤。

【請求項 6 4】

前記試験が、P 4 5 0 酵素に対する遺伝子型判定による、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の薬剤。

【請求項 6 5】

前記 P 4 5 0 酵素が C Y P 2 D 6 である、請求項 6 4 に記載の薬剤。

【請求項 6 6】

前記有効な量の化合物が、2 5 ミリグラムから 2 0 0 ミリグラム迄の一日二回投与である、請求項 5 3 - 6 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

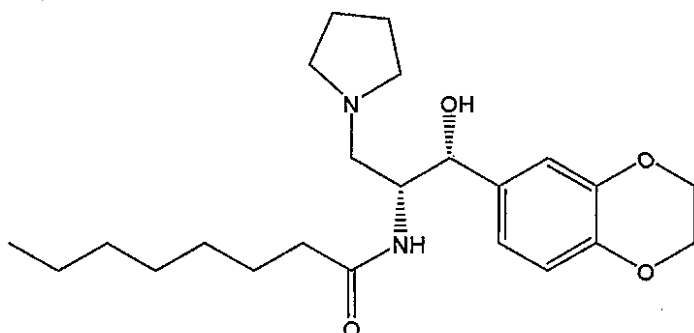
【請求項 6 7】

前記有効な量の化合物が、5 0 ミリグラムの一日二回投与である、請求項 6 7 - 7 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 6 8】

以下の構造式：

【化 1 2】



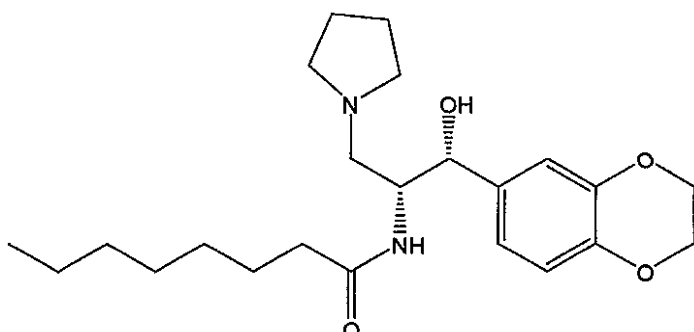
によって表される化合物；又は医薬的に受容可能なその塩を含有する、ファブリ病の患者を治療するための薬剤であって、投与量の調節が以下の工程に従って行われることを特徴とする前記薬剤：

- a) 有効な量の前記化合物の投与後、患者中の前記化合物のトラフ血漿レベルを評価し；
- b) 前記患者に投与される化合物の量を、前記患者中の前記化合物のトラフ血漿レベルが、少なくとも 5 ng/ml であるように調節する。

【請求項 6 9】

以下の構造式：

【化 1 3】



によって表される化合物；又は医薬的に受容可能なその塩を含有する、ゴーシェ病の患者を治療するための薬剤であって、投与量の調節が以下の工程に従って行われることを特徴とする前記薬剤：

- a) 有効な量の前記化合物の投与後、患者中の前記化合物のトラフ血漿レベルを評価し；
- b) 前記患者に投与される化合物の量を、前記患者中の前記化合物のトラフ血漿レベルが、少なくとも 5 ng/ml であるように調節する。

【請求項 7 0】

前記患者が低、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群のいずれであるかを評価するために、前記患者が前記化合物による治療を始める前に試験され、そして、有効な量が、前記患者が低、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群のいずれであるかに基づいて決定される、請求項 6 8 又は 6 9 に記載の薬剤。

【請求項 7 1】

前記化合物が、請求項 1 - 1 5 のいずれか 1 項に記載のヘミ酒石酸塩である、請求項 6 8 - 7 0 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 7 2】

工程 a) において、前記患者中の前記化合物の C_{max} も更に評価され、そして、工程 b) において、患者に投与される化合物の量が、前記患者中の前記化合物のトラフ血漿レベルが、少なくとも 5 ng/ml であり、そして前記患者中の前記化合物の C_{max} が、 100 ng/ml より下であるように調節される、請求項 6 8 又は 6 9 に記載の薬剤。

【請求項 7 3】

前記 P 4 5 0 酵素が、C Y P 2 D 6 酵素及び / 又は C Y P 3 A 4 酵素である、請求項 6 8 - 7 2 のいずれか 1 項に記載の 薬剤。

【請求項 7 4】

前記患者が、P 4 5 0 酵素阻害剤の同時投与の結果として低 P 4 5 0 酵素代謝群である、請求項 6 8 - 7 2 のいずれか 1 項に記載の 薬剤。

【請求項 7 5】

前記阻害剤が、パロキセチン、フルオキセチン、キニジン及びケトコナゾールからなる群から選択される、請求項 7 4 に記載の 薬剤。

【請求項 7 6】

前記患者中の P 4 5 0 酵素の発現を評価して、前記患者が、低、中又は高 / 迅速 P 4 5 0 代謝群のいずれであるかを決定する、請求項 6 8 - 7 2 のいずれか 1 項に記載の 薬剤。

【請求項 7 7】

前記 p 4 5 0 酵素が C Y P 2 D 6 又は C Y P 3 A 4 である、請求項 7 6 に記載の 薬剤。

【請求項 7 8】

前記有効な量の化合物が、2 5 ミリグラムから 2 0 0 ミリグラム迄の一日二回投与である、請求項 6 8 - 7 6 のいずれか 1 項に記載の 薬剤。

【請求項 7 9】

前記有効な量の化合物が、5 0 ミリグラムの一日二回投与である、請求項 6 8 - 7 6 のいずれか 1 項に記載の 薬剤。