

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5980775号
(P5980775)

(45) 発行日 平成28年8月31日(2016.8.31)

(24) 登録日 平成28年8月5日(2016.8.5)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 9/127	(2006.01)
A 61 K 47/14	(2006.01)
A 61 K 47/18	(2006.01)
A 61 K 47/24	(2006.01)
A 61 K	31/519
A 61 K	9/127
A 61 K	47/14
A 61 K	47/18
A 61 K	47/24

請求項の数 46 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-510313 (P2013-510313)
(86) (22) 出願日	平成23年5月12日(2011.5.12)
(65) 公表番号	特表2013-526545 (P2013-526545A)
(43) 公表日	平成25年6月24日(2013.6.24)
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/036328
(87) 國際公開番号	W02011/143484
(87) 國際公開日	平成23年11月17日(2011.11.17)
審査請求日	平成26年5月9日(2014.5.9)
(31) 優先権主張番号	61/334,546
(32) 優先日	平成22年5月13日(2010.5.13)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	12/914,944
(32) 優先日	平成22年10月28日(2010.10.28)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	500104532 パシラ ファーマシューティカルズ イン コーポレーテッド アメリカ合衆国 92121 カリフォル ニア州, サンディエゴ, サイエンス セン ター ドライブ 10450
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	ガルシア, ルーイ ダニエル アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 29, サンディエゴ, ツイン ブレイ ルズ ドライブ 9326 ナンバー20 1

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD) および抗癌剤としてのメトトレキサートの持続性放出製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

注射による投与のための多胞リポソームを含む製剤であって、該多胞リポソームは、単一の生物学的活性物質としてのある量のメトトレキサートの塩基付加塩、1つ以上の両親媒性脂質もしくはその塩、および1つ以上の中性脂質を含有し、ここで、該両親媒性脂質が、1つ以上のホスファチジルコリンもしくはその塩、1つ以上のホスファチジルグリセロールもしくはその塩、またはそれらの組み合わせから選択され、ここで、該ホスファチジルコリンはDOPC(ジオレイルホスファチジルコリン)を含み、そしてここで、該製剤の投与を必要とする被験体への単一用量の該製剤の投与が、該メトトレキサートの、即効型剤形のメトトレキサートの血漿C_{max}に対し5%~50%の血漿C_{max}を生じ、ここで、該製剤は、シクロデキストリンを実質的に含まず、そして該被験体における該メトトレキサートの持続期間が約1日間~約30日間である、製剤。

【請求項2】

前記塩基付加塩がナトリウム塩である、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

前記塩基付加塩がカリウム塩である、請求項1に記載の製剤。

【請求項4】

前記塩基付加塩が対イオンとして有機塩基を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項5】

前記被験体におけるメトトレキサートの前記持続期間が、約1日間~約7日間である、請

求項 1 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記多胞リポソームがメトトレキサートに関連する副作用を低減するためにフォレートをさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記多胞リポソームが、コレステロール、D O P C、1 つ以上のホスファチジルグリセロールもしくはその塩、および 1 つ以上のトリグリセリドを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記ホスファチジルグリセロールが D P P G (ジパルミトイルホスファチジルグリセロール) を含む、請求項 7 に記載の製剤。

10

【請求項 9】

前記トリグリセリドが、トリオレイン、トリカプリリン、またはそれら 2 つの組み合わせから選択される、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 10】

前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 11】

前記メトトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 1 日間、約 2 日間、約 3 日間、約 4 日間、約 5 日間、約 6 日間または約 7 日間である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 12】

前記製剤が少なくとも 2 年間、安定である、請求項 1 に記載の製剤。

20

【請求項 13】

前記製剤が 27 ~ 31 G の針ゲージを通して送達することができる、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 14】

注射による自己免疫疾患の処置における使用のための請求項 1 ~ 13 に記載の製剤。

【請求項 15】

前記自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、ループス、強皮症、シェーグレン症候群、グッドパスチャー症候群、ウェゲナー肉芽腫症、リウマチ性多発性筋痛、ギラン・バレー症候群、およびクローン病からなる群から選択される、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

30

【請求項 16】

前記自己免疫疾患が関節リウマチである、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

【請求項 17】

前記自己免疫疾患がループスである、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

【請求項 18】

前記自己免疫疾患がクローン病である、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

【請求項 19】

前記メトトレキサートの塩基付加塩が、メトトレキサートのナトリウム塩またはカリウム塩を含む、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

【請求項 20】

前記多胞リポソームがメトトレキサートに関連する副作用を低減するためにフォレートをさらに含む、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

40

【請求項 21】

前記多胞リポソームに被包されていないフォレートをさらに含む、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

【請求項 22】

M T X を含有しない M V L 内に被包されたフォレートをさらに含む、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

【請求項 23】

前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、請求項 14 に記載の使用のための製剤。

50

【請求項 2 4】

前記多胞リポソームが、コレステロール、DOPC、1つ以上のホスファチジルグリセロールもしくはその塩、およびトリカプリリンを含む、請求項1_4に記載の使用のための製剤。

【請求項 2 5】

前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、請求項1_9に記載の使用のための製剤。

【請求項 2 6】

前記メトトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間または約7日間である、請求項1_4に記載の使用のための製剤。

10

【請求項 2 7】

前記注射が皮下注射である、請求項1_4に記載の使用のための製剤。

【請求項 2 8】

前記注射が筋肉内注射である、請求項1_4に記載の使用のための製剤。

【請求項 2 9】

前記注射が皮内注射である、請求項1_4に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 0】

前記注射が脊髄内注射である、請求項1_4に記載の使用のための製剤。

20

【請求項 3 1】

前記注射が5日～7日ごとに投与されるものである、請求項1_4に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 2】

前記注射が週1回、投与されるものである、請求項3_1に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 3】

注射による癌の処置における使用のための請求項1～1_3に記載の製剤であって、該製剤が、該処置を必要とする被験体に、多くて2日ごとに投与されるものである、製剤。

30

【請求項 3 4】

前記癌が固形腫瘍癌である、請求項3_3に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 5】

前記癌が、妊娠性絨毛腫瘍、乳癌、頭頸部癌、または肺癌である、請求項3_4に記載の使用のための製剤。

40

【請求項 3 6】

前記妊娠性絨毛腫瘍が、破壊性絨毛腺腫、絨毛癌、または胞状奇胎である、請求項3_5に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 7】

前記癌が血液由来癌である、請求項3_3に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 8】

前記血液由来癌が、急性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、または骨肉腫である、請求項3_7に記載の使用のための製剤。

【請求項 3 9】

前記メトトレキサートの塩基付加塩が、メトトレキサートのナトリウム塩またはカリウム塩を含む、請求項3_3に記載の使用のための製剤。

【請求項 4 0】

前記多胞リポソームが、コレステロール、DOPC、1つ以上のホスファチジルグリセロールもしくはその塩、およびトリカプリリンを含む、請求項3_3に記載の使用のための製剤。

【請求項 4 1】

前記多胞リポソームがメトトレキサートに関連する副作用を低減するためにフォレートをさらに含む、請求項3_3に記載の使用のための製剤。

【請求項 4 2】

50

前記多胞リポソームに被包されていないフォレートをさらに含む、請求項 3_3 に記載の使用のための製剤。

【請求項 4_3】

メトトレキサートを含有しないMVL 内に被包されたフォレートをさらに含む、請求項 3_3 に記載の使用のための製剤。

【請求項 4_4】

前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、請求項 3_9 に記載の使用のための製剤。

【請求項 4_5】

前記注射が腫瘍内注射である、請求項 3_3 に記載の使用のための製剤。

【請求項 4_6】

前記注射が 2 日ごとに投与されるものである、請求項 3_3 に記載の使用のための製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、Garcia による、「SUSTAINED RELEASE FORMULATION OF METHOTREXATE AS A DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG (DMARD) AND AN ANTI-CANCER AGENT」と題された2010年5月13日に出願された米国仮特許出願第 61/334,546 号(この米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される)、ならびに Garcia による、「SUSTAINED RELEASE FORMULATION OF METHOTREXATE AS A DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG (DMARD) AND AN ANTI-CANCER AGENT」と題された2010年10月28日に出願された米国特許出願第 12/914,944 号(この米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される)への優先権を主張する。

【0002】

本出願は、効力を維持または改善する一方、メトトレキサート(MTX)の副作用を最小限にするMTXの多胞(multivesicular)リポソーム(MVL) 製剤に関する。

【背景技術】

【0003】

MTX は、関節リウマチ(RA) の主要な第一選択疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD) であり、他の自己免疫疾患において効力が実証されている。MTX はまた、特定の癌および癌状態を処置するために用いられている。癌は、米国において死亡原因の第 1 位である。癌を処置するための新しいアプローチを見出すためにかなりの努力をしているにも関わらず、主要な処置選択肢は、単独かまたは併用のいずれかでの手術、化学療法、および放射線治療のままである。

【0004】

世界中で、500,000 人を超える患者が、即効型MTX 製剤で処置されている(非特許文献 1)。MTX は、毎回の投薬後に重大な血漿中濃度関連の副作用(恶心、嘔吐、腹部不快感、味覚異常、食欲不振、消化不良、および下痢)を引き起こすため、それは、通常、週に 1 回、患者が週の労働日までに回復するように、土曜日に服用される。副作用は、主に、高い C_{max} (薬物の最高血漿中濃度を意味する薬物動態学的用語) によって誘発される。一般的な有効用量において、最高 80% の患者が、これらの副作用を被り、たとえ MTX がほとんどの患者において優れた効力を与えるにしても、最高 35% の患者が MTX の使用を最終的に中止する(非特許文献 2 参照)。MTX の副作用の大部分は、胃腸管系であるようにみえるが、それらの一部(例えば、恶心および嘔吐)は、中枢神経系(CNS) の副作用である場合があり、それゆえに、経口投与よりむしろ皮下投与が必ずしも副作用を改善するとは限らない。

10

20

30

40

50

【0005】

R A における M T X の使用についての最近の推奨は、 M T X の経口投与を、 10 ~ 15 mg / 週から始めて、最高 20 ~ 30 mg / 週まで段階的に増加せざるべであると示唆している。高用量の経口投与 (> 15 mg) は、皮下投与より低い生物学的利用能を生じることが知られている。これは、小腸における M T X の能動的吸収のためであり、能動的吸収とは、より高い用量において飽和する能力がある過程である（非特許文献 3）。したがって、経口投与に対して不十分な臨床的応答または不耐性の場合、非経口投与を用いることができる。

【0006】

R A について、 M T X の効力は、 M T X の最高血漿中濃度 (C_{max}) に関係していないが、その血漿中濃度曲線下面積 (plasma area under the curve) (「AUC」) と直接関係している（非特許文献 4）。M T X AUC は、 M T X - ポリグルタメートの細胞内レベルとよく相関しており、その後者は、抗炎症効果を与えると考えられている（非特許文献 5）。M T X の経口即効型剤形についての標準 AUC は、 2466 mg / L · 時間である（非特許文献 6）。M T X の皮下即効型剤形についての標準 AUC は、 3786 mg c / L · 時間である（同上）。

【0007】

経口投与された M T X は、迅速に吸収され (t_{max} 1 ~ 3 時間)、迅速にクリアランスされるため (t_{1/2} 8 ~ 10 時間)、 C_{max} は、通常の剤形で調節することは困難である。t_{max} は、最高血漿中濃度に達したとき（それは、吸収速度が排出速度に等しいときである）の薬物投与からの時間である。M T X の伝統的な即効型剤形の経口投与後の C_{max} と皮下投与後の C_{max} は類似している（Hoekstraら、J Rheumatol、31 645 - 648 (2004)）。

【0008】

重要なことには、 M T X の C_{max} を低く保つことは、 M T X 投与の副作用の発生率を極めて低いレベルまで低下させることが観察されている。C_{max} が 0.16 μmol / l 以下に保持された場合には、副作用の発生率は有意に減少することが見出されている（非特許文献 7）。長期間にわたって、治療的有効 AUC (血漿中濃度) に加え、低い C_{max} において M T X を供給する徐放性調製物は大きな利益をもたらす。

【0009】

本出願の実施形態は、そのような大きな利益を提供する。本 M T X M V L 製剤は、副作用の発生率を極めて低いレベルまで低下させる、 M T X の低い C_{max} および治療的有効 AUC を有する徐放性製剤を提供する。

【0010】

本 M T X M V L 製剤はまた、 M T X の効力を維持するのに必要な AUC を提供する。したがって、本出願に記載された徐放性 M T X M V L 製剤は、 M T X 使用の副作用の発生率を極めて低いレベルまで低下させるのに十分低い C_{max} を提供しながら、 M T X が第一選択 D M A R D として機能するのに必要な AUC を達成する。

【0011】

特に、 M T X を送達するために本明細書で用いられる M V L は、各リポソーム粒子内に複数の非同心性チャンバーを含有するリポソームとして定義され、「泡状」マトリックスに似ている。そのような粒子は、同心性水性コンパートメントを封入する、多重膜リポソームとしても知られた多重膜小胞 (M L V) とは区別されるべきである。さらなる別個の粒子は、単一の内部水性コンパートメントを封入する単層リポソームとしても知られた単層小胞 (U L V) である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献 1】 Swei erkot および Szechinski、 Pharmacol Reports、 58、 473 - 492 (2006)

10

20

30

40

50

【非特許文献2】R. J. McKendryら、J. Rheumatol. 20:1850 (1993)

【非特許文献3】Stampら、Biomed. Pharmacother. 60:678-687 (2006)

【非特許文献4】Hiragaら、Mod. Rheumatol. 14:135 (2004)

【非特許文献5】Hornungら、J. Rheumatol. 35:1709-1715 (2008)

【非特許文献6】Hoekstraら、J. Rheumatol. 31:645-48 (2004)

【非特許文献7】Shodaら、Mod. Rheumatol. 17:311-316, 2007

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本実施形態は、ある量のメトレキサートを含有する多胞リポソームを含む製剤であつて、それを必要とする被験体への単一用量の上記製剤の投与が、即効型剤形のメトレキサートのC_{max}の5%～50%の上記メトレキサートのC_{max}を生じ、かつ被験体における上記メトレキサートの持続期間が約1日間～約30日間である、製剤を提供する。いくつかの実施形態において、多胞リポソームは、メトレキサートの塩をさらに含む。いくつかの実施形態において、塩はナトリウムである。他の実施形態において、塩はカリウムである。追加の実施形態において、塩は対イオンとして有機塩基を含む。いくつかの実施形態において、被験体におけるメトレキサートの持続期間は、約1日間～約7日間である。

【0014】

他の実施形態において、多胞リポソームは、フォレート(folate)をさらに含む。いくつかの実施形態において、多胞リポソームは、コレステロール、1つ以上のリン脂質または1つ以上のその塩、および1つ以上のトリグリセリドをさらに含む。特定の実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロールもしくはその塩、またはこれらの組み合わせである。他の実施形態において、ホスファチジルグリセロールは、DPPG(ジパルミトイロホスファチジルグリセロールまたは1,2-ジパルミトイロ-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール))である。追加の実施形態において、ホスファチジルコリンは、DEPC(ジエルコイルホスファチジルコリンまたは1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)である。他の実施形態において、多胞リポソームは、DOPC(ジオレイルホスファチジルコリン(dioleylphosphatidylcholine)または1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)をさらに含む。別の実施形態において、トリグリセリドは、トリオレイン、トリカプリリン、またはその2つの組み合わせである。さらなる実施形態において、多胞リポソームはリシンをさらに含む。

【0015】

いくつかの実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約1日間である。他の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約2日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約3日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約4日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約5日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約6日間である。さらなる実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約7日間である。

【0016】

別の実施形態において、製剤は、少なくとも2年間、安定である。

10

20

30

30

40

50

【0017】

いくつかの実施形態において、製剤は、27～31Gの針ゲージを通して送達することができる。

【0018】

別の実施形態は、自己免疫疾患を処置するための方法であって、本MTX-MVL製剤を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は関節リウマチである。他の実施形態において、自己免疫疾患は乾癬である。さらなる実施形態において、自己免疫疾患はループスである。別の実施形態において、自己免疫疾患は強皮症である。別の実施形態において、自己免疫疾患はシェーゲレン症候群である。他の実施形態において、自己免疫疾患はグッドパスチャー症候群である。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患はウェゲナー肉芽腫症である。追加の実施形態において、自己免疫疾患は、リウマチ性多発性筋痛である。別の実施形態において、自己免疫疾患はギラン・バレー症候群である。さらなる実施形態において、自己免疫疾患はクローン病である。

10

【0019】

いくつかの実施形態において、多胞リポソームは、メトレキサートのナトリウム塩またはカリウム塩をさらに含む。さらなる実施形態において、多胞リポソームはリシンをさらに含む。

【0020】

いくつかの実施形態において、多胞リポソームはフォレートをさらに含む。他の実施形態において、フォレートが投与される。さらなる実施形態において、MTXを含有しないMVLに被包されたフォレートが投与される。

20

【0021】

多胞リポソームがコレステロール、リン脂質または1つ以上のその塩、およびトリカブリリンをさらに含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態において、多胞リポソームは、DOPCおよびトリオレインをさらに含む。追加の実施形態において、多胞リポソームは、DEPCをさらに含む。他の実施形態において、多胞リポソームはリシンをさらに含む。

【0022】

いくつかの実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約1日間である。他の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約2日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約3日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約4日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約5日間である。別の実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約6日間である。さらなる実施形態において、メトレキサートの血漿中レベルの持続期間は、約7日間である。

30

【0023】

他の実施形態において、製剤の投与は、本明細書に記載されたMTX-MVL製剤を上記被験体に注射することを含む。いくつかの実施形態において、注射は皮下である。他の実施形態において、注射は筋肉内である。いくつかの実施形態において、注射は皮内である。さらなる実施形態において、注射は腫瘍内である。他の実施形態において、注射は脊髄内である。一つの実施形態において、注射は5～7日ごとに投与される。別の実施形態において、注射は週に1回、投与される。

40

【0024】

別の実施形態は、本MTX-MVL製剤を投与することを含む、癌を処置するための方法であって、上記製剤が、それを必要とする被験体に、多くて2日ごとに、かつ少なくて4日ごとに投与される、方法を提供する。いくつかの実施形態において、癌は固形腫瘍癌である。他の実施形態において、癌は、妊娠性絨毛腫瘍、乳癌、頭頸部癌、または肺癌である。さらなる実施形態において、癌は妊娠性絨毛腫瘍（破壊性絨毛腺腫、絨毛癌、また

50

は胞状奇胎)である。いくつかの実施形態において、癌は血液由来癌である。さらなる実施形態において、血液由来癌は、急性リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、または骨肉腫である。

【0025】

いくつかの実施形態において、多胞リポソームはフォレートをさらに含む。他の実施形態において、フォレートが投与される。さらなる実施形態において、MTXを含有しないMVLに被包されたフォレートが投与される。

【0026】

いくつかの実施形態において、多胞リポソームは、メトトレキサートのナトリウム塩またはカリウム塩をさらに含む。他の実施形態において、多胞リポソームは、コレステロール、リン脂質または1つ以上のその塩、およびトリカブリリンをさらに含む。追加の実施形態において、多胞リポソームは、DOPCをさらに含む。別の実施形態において、多胞リポソームはリシンをさらに含む。

10

【0027】

いくつかの実施形態において、製剤の投与は、上記被験体に上記製剤を注射することを含む。他の実施形態において、注射は皮下である。別の実施形態において、注射は2日ごとに投与される。

【0028】

別の実施形態は、シクロデキストリン化合物を実質的に含まず、好ましくはシクロデキストリン化合物を含まない本MTX-MVL製剤を提供する。

20

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1) ある量のメトトレキサートを含有する多胞リポソームを含む製剤であって、それを必要とする被験体への単一用量の該製剤の投与が、該メトトレキサートの、即効型剤形のメトトレキサートのC_{max}に対し5%~50%のC_{max}を生じ、かつ該被験体における該メトトレキサートの持続期間が約1日間~約30日間である、製剤。

(項目2) 前記多胞リポソームがメトトレキサートの塩をさらに含む、項目1に記載の製剤。

(項目3) 前記塩がナトリウム塩である、項目2に記載の製剤。

(項目4) 前記塩がカリウム塩である、項目2に記載の製剤。

(項目5) 前記塩が対イオンとして有機塩基を含む、項目2に記載の製剤。

30

(項目6) 前記被験体におけるメトトレキサートの前記持続期間が、約1日間~約7日間である、項目1に記載の製剤。

(項目7) 前記多胞リポソームがフォレートをさらに含む、項目1に記載の製剤。

(項目8) 前記多胞リポソームが、コレステロール、1つ以上のリン脂質または1つ以上のその塩、および1つ以上のトリグリセリドをさらに含む、項目1に記載の製剤。

(項目9) 前記リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロールもしくはその塩、またはこれらの組み合わせである、項目8に記載の製剤。

(項目10) 前記ホスファチジルグリセロールがDPPG(ジパルミトイールホスファチジルグリセロールまたは1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール))である、項目9に記載の製剤。

40

(項目11) 前記ホスファチジルコリンがDEPC(ジエルコイルホスファチジルコリンまたは1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)である、項目9に記載の製剤。

(項目12) 前記多胞リポソームがDOPC(ジオレイルホスファチジルコリンまたは1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)をさらに含む、項目9に記載の製剤。

(項目13) 前記トリグリセリドが、トリオレイン、トリカブリリン、またはそれら2つの組み合わせである、項目8に記載の製剤。

(項目14) 前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、項目1に記載の製剤。

(項目15) 前記メトトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約1日間である、項目

50

1 に記載の製剤。

(項目 1 6) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 2 日間である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 7) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 3 日間である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 8) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 4 日間である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 9) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 5 日間である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 2 0) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 6 日間である、項目 1 に記載の製剤。 10

(項目 2 1) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 7 日間である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 2 2) 前記製剤が少なくとも 2 年間、安定である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 2 3) 前記製剤が 27 ~ 31 G の針ゲージを通して送達することができる、項目 1 に記載の製剤。

(項目 2 4) 項目 1 ~ 2 3 に記載の製剤を、それを必要とする被験体に投与することを含む、自己免疫疾患を処置するための方法。

(項目 2 5) 前記自己免疫疾患が関節リウマチである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6) 前記自己免疫疾患が乾癬である、項目 2 4 に記載の方法。 20

(項目 2 7) 前記自己免疫疾患がループスである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 8) 前記自己免疫疾患が強皮症である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 9) 前記自己免疫疾患がシェーグレン症候群である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 0) 前記自己免疫疾患がグッドパスチャー症候群である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 1) 前記自己免疫疾患がウェゲナー肉芽腫症である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 2) 前記自己免疫疾患がリウマチ性多発性筋痛である、項目 2 4 に記載の方法。
。

(項目 3 3) 前記自己免疫疾患がギラン・バレー症候群である、項目 2 4 に記載の方法。
。

30

(項目 3 4) 前記自己免疫疾患がクローン病である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 5) 前記多胞リポソームが、メトレキサートのナトリウム塩またはカリウム塩をさらに含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 6) 前記多胞リポソームがフォレートをさらに含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 7) フォレートを投与することをさらに含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 8) M T X を含有しない M V L 内に被包されたフォレートを投与することをさらに含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 3 9) 前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 4 0) 前記多胞リポソームが、コレステロール、リン脂質または 1 つ以上のその塩、およびトリカブリリンをさらに含む、項目 2 4 に記載の方法。 40

(項目 4 1) 前記多胞リポソームが D O P C およびトリオレインをさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 2) 前記多胞リポソームが D E P C をさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 3) 前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 4) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 1 日間である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 4 5) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 2 日間である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 4 6) 前記メトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約 3 日間である、項目 2 4 に記載の方法。 50

(項目 47) 前記メトトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約4日間である、項目24に記載の方法。

(項目 48) 前記メトトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約5日間である、項目24に記載の方法。

(項目 49) 前記メトトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約6日間である、項目24に記載の方法。

(項目 50) 前記メトトレキサートの血漿中レベルの持続期間が約7日間である、項目24に記載の方法。

(項目 51) 前記製剤の投与が、前記被験体に該製剤を注射することを含む、項目24に記載の方法。

(項目 52) 前記注射が皮下注射である、項目51に記載の方法。

(項目 53) 前記注射が筋肉内注射である、項目51に記載の方法。

(項目 54) 前記注射が皮内注射である、項目51に記載の方法。

(項目 55) 前記注射が腫瘍内注射である、項目51に記載の方法。

(項目 56) 前記注射が脊髄内注射である、項目51に記載の方法。

(項目 57) 前記注射が5日～7日ごとに投与される、項目51に記載の方法。

(項目 58) 前記注射が週1回、投与される、項目57に記載の方法。

(項目 59) 項目1～23に記載の製剤を投与することを含む、癌を処置するための方法であって、該製剤が、該処置を必要とする被験体に、多くて2日ごとに、かつ少なくて4日ごとに投与される、方法。

(項目 60) 前記癌が固形腫瘍癌である、項目59に記載の方法。

(項目 61) 前記癌が、妊娠性絨毛腫瘍、乳癌、頭頸部癌、または肺癌である、項目60に記載の方法。

(項目 62) 前記妊娠性絨毛腫瘍が、破壊性絨毛腺腫、絨毛癌、または胞状奇胎である、項目61に記載の方法。

(項目 63) 前記癌が血液由来癌である、項目62に記載の方法。

(項目 64) 前記血液由来癌が、急性リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、または骨肉腫である、項目62に記載の方法。

(項目 65) 前記多胞リポソームが、メトトレキサートのナトリウム塩またはカリウム塩をさらに含む、項目59に記載の方法。

(項目 66) 前記多胞リポソームが、コレステロール、リン脂質または1つ以上のその塩、およびトリカブリリンをさらに含む、項目59に記載の方法。

(項目 67) 前記多胞リポソームがDOPCをさらに含む、項目65に記載の方法。

(項目 68) 前記多胞リポソームがフォレートをさらに含む、項目59に記載の方法。

(項目 69) フォレートを投与することをさらに含む、項目59に記載の方法。

(項目 70) MTXを含有しないMVL内に被包されたフォレートを投与することをさらに含む、項目59に記載の方法。

(項目 71) 前記多胞リポソームがリシンをさらに含む、項目65に記載の方法。

(項目 72) 前記製剤の投与が、前記被験体に該製剤を注射することを含む、項目59に記載の方法。

(項目 73) 前記注射が皮下注射である、項目72に記載の方法。

(項目 74) 前記注射が2日ごとに投与される、項目73に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】図1は、MTX対照溶液および本MVL MTX製剤の例の皮下注射後の血漿中濃度を示すグラフである。

【図2】図2は、MTX対照溶液および本MVL MTX製剤の例の皮下注射後の血漿中濃度を示す、変化したy軸を有する、図1の改変されたグラフである。

【図3】図3は、時間経過による製剤1のパーセント分解生成物を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0030】

本実施形態は、ある量のメトレキサートを含有する多胞リポソームを含む製剤であって、それを必要とする被験体への単一用量の上記製剤の投与が、即効型剤形のメトレキサートの C_{max} の 5 % ~ 50 % の間の上記メトレキサートの C_{max} を生じ、かつ被験体における上記メトレキサートの持続期間が約 1 日間 ~ 約 30 日間である、製剤を提供する。

【0031】

本実施形態はまた、本明細書に記載された製剤を、それを必要とする被験体に投与することを含む、自己免疫疾患を処置するための方法を提供する。

【0032】

本実施形態はさらに、本明細書に記載された製剤を投与することを含む癌を処置するための方法であって、上記製剤が、それを必要とする被験体に、多くて 2 日ごとに、かつ少なくて 4 日ごとに投与される、方法を提供する。

【0033】

他に規定がない限り、本明細書に用いられる全ての技術的用語および科学的用語は、本出願が属する分野の当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似した方法および材料が、本出願の実施または試験に用いることができるが、適切な方法および材料は下に記載されている。本明細書に挙げられた全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、全体として参照により本出願に組み入れられている。加えて、材料、方法、および例は、例示であるのみであり、限定することを意図するものではない。

【0034】

特に、AUC という用語は、血漿中濃度対時間のプロットの血漿中濃度曲線下面積を意味する； C_{max} という用語は、薬物動態学的用語であり、薬物の最高血漿中濃度を意味する； t_{max} という用語は、 C_{max} に対する時間を意味する； C_{max} 関連副作用という用語は、非限定的に、恶心、嘔吐、腹部不快感、味覚異常、食欲不振、消化不良、および下痢を含む、血漿中濃度に関連した副作用を意味する； MTX という用語は、メトレキサートおよびその塩、ならびに下記で論じられているようなその溶質を意味する； $t_{1/2}$ という用語は、MTX の半分が血漿からクリアランスされるのにかかる時間である； MVL という用語は、多胞リポソームを意味する； DMARD という用語は、疾患修飾性抗リウマチ薬を意味する； 用語「MTX 血漿中レベルの持続期間」は、投与時点から、累積血漿 AUC が無限時間における累積 AUC の 90 % の AUC に達する時点までの間の時間を意味する； 用語「即効型剤形」は、薬物の放出を遅らせるためのものがその剤形に存在しないことを意味する； 用語「休薬期間」は、薬物が患者の血漿から本質的にクリアランスされているときの、投与と投与の間の期間である。用語「それを必要とする被験体」は、ヒトを含む哺乳類を意味する。用語「シクロデキストリン化合物」は、
、
、
および
シクロデキストリンまたはその誘導体からなる群から選択される 1 つ以上の化合物を意味する。そのような誘導体の 1 つには、2 - ヒドロキシプロピル -
- シクロデキストリンが挙げられる。他の誘導体には、スルホブチルエーテル
、
、または
シクロデキストリンが挙げられる。

【0035】

自己免疫疾患は、身体に正常に存在する物質および組織に対する身体の過敏性免疫応答から起こる。免疫系は、身体のある部分を病原体と間違い、それを攻撃する。これは、ある特定の器官に制限される場合もあるし、種々の場所における特定の組織に関わる場合もある。自己免疫疾患の処置は、典型的には、免疫抑制
- 免疫応答を減少させる投薬法を用いて行われる。本明細書で用いられる場合、用語「自己免疫疾患」には、クローアン病、皮膚筋炎、1型糖尿病、グッドパスチャーリー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、ループス、混合型結合組織障害、重症筋無力症、ナルコレプシー、尋常性天疱瘡、悪性 (pernicious) 貧血、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、関節リウマチ、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、潰瘍性大腸

10

20

30

40

50

炎、血管炎、およびウェゲナー肉芽腫症が挙げられるが、それらに限定されない。

【0036】

本出願の一つの実施形態は、自己免疫疾患、特にR A および乾癬を処置するためのM TX およびその塩を含有するM TX M VL 製剤を提供する。本M TX M VL 製剤は、一般的に、即効型剤形のM TX のC_{m a x} の5 % ~ 50 % の間である、M TX のC_{m a x} を有する。即効型剤形において、M TX は、非常に高くかつ非常に早いC_{m a x} を有し、その後、24時間以内に定量限界（「L O Q」）より下へ急速に降下する。上記で論じられているように、本M TX M VL 製剤の投与は、M TX のC_{m a x} を低く保ち、そのことは、M TX 使用の副作用の発生率を極めて低いレベルまで低下させる。好ましくは、C_{m a x} は、自己免疫疾患の処置のために0.16 μmol/L に、またはそれより下にとどまる。本出願の本M TX M VL 製剤は、約1日間～約30日間の持続期間で、治療的濃度のM TX におけるAUC の持続を提供する。好ましくは、持続期間は約1日間～約7日間である。自己免疫疾患の処置について、持続期間は好ましくは、1日間～5日間である。

【0037】

M TX はまた、特定の癌および癌状態を処置するために用いられている。本M TX M VL 製剤は、固体腫瘍を処置するために用いることができる。そのような癌は、本明細書で論じられているように、破壊性絨毛腺腫、絨毛腫、および胞状奇胎を含む特定の型の妊娠性絨毛腫瘍、ならびに、乳癌、頭頸部癌、および肺癌が挙げられるが、それらに限定されない。本M TX M VL 製剤はまた、血液由来癌を処置するために用いることができる。そのような癌には、本明細書で論じられているように、急性リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、および骨肉腫が挙げられるが、それらに限定されない。本M TX M VL 製剤はまた、腫瘍への直接的送達（例えば、脳脊髄液への送達のための脊髄内、または腫瘍内送達による）のために用いることができる。いくつかの実施形態において、本実施形態の製剤および方法は、髄腔内注射による髄膜（meningeal）白血病の処置に向けられる。

【0038】

上記で論じられているように、本出願のM TX M VL 製剤は、自己免疫疾患の処置について、即効型剤形のM TX のC_{m a x} の5 % ~ 50 % の間である血漿C_{m a x} を有する。癌の全身性処置について、自己免疫疾患と比べて顕著により高いC_{m a x} が、一般的に用いられる。それにも関わらず、即効型剤形のM TX で投与された同じM TX 用量の投与と比べてC_{m a x} を低下させることによって副作用の低減を達成することができる。癌の全身性処置についての本出願のM TX M VL 製剤はまた、約1日間～約30日間の持続期間で、M TX の治療的AUC における曝露の持続を提供する。いくつかの実施形態において、持続期間は約1日間～約7日間である。いくつかの癌は局所的に処置することができる。例えば、髄膜白血病は、2～5日ごとに1mg / mL の溶液を用いて12mg / 平方メートル（最高15mg）で投薬されるM TX の髄腔内注射で処置される。別の例は、腫瘍内注射を受けることができる1つ以上の腫瘍である。これらの局所処置において、血漿中濃度は無関係である。むしろ、局所濃度が重要である。本M VL M TX 製剤は、それが薬物の局所レベルの持続を提供するという事実により、これらの局所処置に有用である。これは、効力を提供し、必要である注射回数を低減し、したがって、患者および介護人に便宜を与える。

【0039】

自己免疫疾患について、即効型剤形のM TX の血漿C_{m a x} の5 % ~ 50 % の間であるC_{m a x} を有するM TX M VL 製剤を提供することに加えて、驚くべきことに、本M TX M VL 製剤は、同じM TX 用量において即効型剤形と同じ、またはそれより良い効力を提供する。M TX の効力は、M TX のC_{m a x} に関連していないが、AUC と直接的に相關する。したがって、本出願のM VL 製剤は、上記のように即効型剤形のM TX のAUC と等価またはそれより良いAUC を有する。好ましくは、本M TX M VL 製剤は、皮下即効型剤形のM TX と同じAUC を提供する。このAUC は、副作用の低減がより高い

投薬量を可能にする場合には、より大きくあり得る。さらに、本製剤、およびその製剤を用いる処置方法は、シクロデキストリンを実質的に含まないことも可能であり、好ましくはシクロデキストリンを含まないことが可能である。驚くべきことに、本製剤および方法について本明細書に記載された有利な効果は、シクロデキストリン化合物を用いることなく達成されている。例えば、本製剤および方法は、MTXがシクロデキストリン化合物と複合体を形成することなく、長い持続期間を達成した。

【0040】

さらに、本製剤、およびその製剤を用いた処置方法は、シクロデキストリンを実質的に含まないことも可能であり、好ましくはシクロデキストリンを含まないことが可能である。齧歯類への皮下投与後のヒドロキシプロピル - - - シクロデキストリンと複合体を形成したMTXを含有するMVL製剤からのMTX放出は、Kimら(Cancer Chemother. Pharmacol. 33: 303-306 (1994); 米国特許第5,759,573号)によって以前に報告されている。包接複合体の形成は、放出速度の低下を生じた(段落4: 27-34; 段落5: 14-19参照)。驚くべきことに、本製剤および方法について本明細書に記載された有利な効果は、シクロデキストリン化合物を用いることなく達成されている。例えば、本製剤および方法は、MTXがシクロデキストリン化合物と複合体を形成することなく、長い持続期間を達成した。

【0041】

メトトレキサート

本実施形態は、MTXおよびその塩、水和物、ならびに、結晶性か非晶質かに関わらず、MVLに被包されたそれらの溶質を用いる。そのような塩には、ナトリウム、カリウム、リシン、アルギニン、および他の薬学的に許容され得る一価または二価の塩基付加塩が挙げられる。用語「MTX」は、本明細書で用いられる場合、ありとあらゆるそのような形態を含む。本MTX MVL製剤および方法は、MTXをシクロデキストリンまたはその誘導体と複合体を形成させる必要なしにそれらの望ましい性質を示す。

【0042】

多胞リポソーム

本実施形態の製剤は、被包して上記のMTXの調節性および持続性放出を提供する、MTX被包多胞リポソーム(MTX-MVL)を用いる。MVLは以下のプロセスによって作製される。

【0043】

MTXを含有する「油中水」型乳濁液は、2つの不混和性の相の、脂質相と第1水相から形成される。脂質相は、揮発性有機溶媒中に少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質で構成される。用語「両親媒性脂質」は、親水性「頭部」基および疎水性「尾部」基を有する分子を指し、膜形成能を有する場合がある。本明細書で用いられる場合、両親媒性脂質には、正味の負電荷を有するもの、正味の正電荷を有するもの、および双性イオンの脂質(等電点において正味の電荷をもたない)が挙げられる。用語「中性脂質」は、それら自体だけでの小胞形成能をもたず、かつ荷電した、または親水性の「頭部」基を欠く、油または脂肪を指す。中性脂質の例には、荷電した、または親水性の「頭部」基を欠く、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、ならびにアルカンおよびスクアレンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0044】

両親媒性脂質は、同じ分子中に疎水性領域および親水性領域を有する広範な脂質から選択される。適切な両親媒性脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、リゾホスファチジルコリン、およびリゾホスファチジルエタノールアミンを含む、双性イオンのリン脂質である。ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、およびカルジオリピンなどの陰イオン性両親媒性リン脂質もまた適している。例えば、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミンなどの

10

20

30

40

50

陽イオン性両親媒性脂質もまた適している。好ましい両親媒性脂質には、ジオレイルホスファチジルコリン (DOPC)、ジエルコイルホスファチジルコリン (DEC)、およびジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG) が挙げられる。関節リウマチなどの自己免疫疾患および癌を処置するために用いられる本MTX MVLについての両親媒性脂質の特定の実施形態は、DPPGとともに、DOPCおよびDECを含む。

【0045】

適切な中性脂質は、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル、エチレングリコールエステル、およびスクアレンである。本製剤および方法において有用なトリグリセリドの例は、トリオレイン (TO)、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン (trilinolein)、トリブチリン、トリカプロイン、トリカブリリン、およびトリカブリリンである。本出願において有用なトリグリセリド中の脂肪鎖は、全部同じであってもよいし、全部異なることを含め、全部同じとは限らなくてもよい (混合鎖トリグリセリド)。両方のプロピレングリコールエステルは、カブリル酸とカブリリン酸の混合ジエステルであり得る。特に、中性脂質、例えば、トリオレインは、特に自己免疫疾患の処置において、 C_{max} を減少させ、それでもなおこれらの製剤によって提供される利点を保持するために、約0.01%～約20%のパーセンテージ範囲へ増加することができる。特に、トリオレインについてのパーセンテージ範囲は、モル比に関しては、本製剤に用いられるトリカブリリンなどの中性脂質の約1%～2%である。加えて、コレステロールまたは植物ステロールが、本MVLに含まれる。

【0046】

エーテル、エステル、ハロゲン化エーテル、炭化水素、ハロ炭化水素、またはフレオンを含む多くの型の揮発性有機溶媒が、本出願に用いることができる。例えば、ジエチルエーテル、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、およびそれらの任意の組み合わせが、製剤の作製に用いるのに適している。

【0047】

必要に応じて、しかし非常に望ましいことには、他の成分が脂質相に含まれる。これらの中には、抗酸化剤、抗菌性保存剤、コレステロール、または植物ステロールがある。

【0048】

第1水相は、MTX、塩基、および浸透圧物質 (例えば、塩化ナトリウム、スクロース、グルコース、フラクトース、またはそれらの混合物) を含む。脂質相および第1水相は、動羽根もしくは振動羽根の使用を通してなどの機械的乱流、振盪、バッフル化構造もしくは多孔性パイプからの押し出しにより、または超音波により混合され、油中水型乳濁液を生じる。このように、本出願のMTXは、MVL製造の第1工程において直接、被包される。

【0049】

その後、油中水型乳濁液は、上記の手段によって第2水相へ分散されて、第2水相中に懸濁した溶媒球状体を形成し、水中油中水型乳濁液が形成される。用語「溶媒球状体」は、有機溶媒の顕微鏡的球状液滴を指し、その中に、水性溶液の複数のより小さい液滴が懸濁している。したがって、生じた溶媒球状体は、その中に溶解したMTXを有する複数の水性液滴を含有する。第2水相は、グルコース、スクロース、および/またはリシンなどの追加の成分を含有することができる。

【0050】

その後、揮発性有機溶媒は、例えば、懸濁液からの表面蒸発により、球状体から除去される。溶媒が実質的に、または完全に蒸発したとき、MVLが形成される。蒸発のために用いることができる気体には、窒素、アルゴン、ヘリウム、酸素、水素、および二酸化炭素が挙げられる。あるいは、揮発性溶媒は、スパージング、回転蒸発、ダイアフィルトレーションにより、または溶媒選択膜を用いて、除去することができる。

【0051】

いくつかの実施形態において、本MTX MVL製剤における脂質の範囲は以下のとおりであり得る: コレステロールは約5mM～約80mMであり得る; ホスファチジルコリ

10

20

30

40

50

ンは約 5 mM ~ 約 50 mM であり得る ; トリカプリリンは、約 5 mM ~ 約 80 mM であり得る ; トリオレインは約 0 mM ~ 約 8 mM であり得る ; およびホスファチジルグリセロールは約 0 mM ~ 約 15 mM であり得る。D P P G は任意選択であり、他の荷電脂質の使用も同様である。癌の処置について、R A より長い持続期間が好ましい。これは、トリグリセリドの量を増加させることにより、より長い鎖のホスファチジルコリンを用いることによって短鎖トリグリセリドに対する長鎖トリグリセリドの比率を増加させることにより、またはコレステロール濃度を増加させることにより、達成することができる。

【 0 0 5 2 】

本M V L 製剤を作製する方法はまた、全体として本出願に参照により組み入れられている、H a r t o u i a n ら、米国特許公開第 2 0 0 7 - 0 2 3 5 8 8 9 号、およびH a r t o u i a n ら、W O 9 9 / 2 5 3 1 9 (P C T / U S 9 8 / 2 4 2 6 1) に見出すことができる。

10

【 0 0 5 3 】

フォレート

さらなる実施形態において、葉酸、フォリン酸（ロイコボリン）、いずれかの活性鏡像異性体、またはそれらの塩（まとめてフォレートと呼ばれる）を、M T X と組み合わせて用い、M T X に関連した副作用を、特に胃腸管、肝臓、および血液細胞に関して、低減することができる（P r e y およびP a u l 、B r i t J . D e r m a t o l . 、1 6 0 : 6 2 2 - 6 2 8 (2 0 0 9) ）。フォレートの用量および投薬頻度は、約 1 m g / 週から約 2 7 . 5 m g / 週まで様々であり得る（O r i t z ら、J . R h e u m a t o l . 、2 5 (1 9 9 8) 3 6 - 4 3 ）。典型的な用量は、約 2 . 5 m g / 週 ~ 約 5 m g / 週、または約 1 m g / 日 ~ 約 2 m g / 日であり得る（H o e k s t r a ら、A n n R h e u m D i s 、6 2 : 4 2 3 - 4 2 6 (2 0 0 3) ）。

20

【 0 0 5 4 】

本M T X - M V L 製剤は、フォレートを用いて、M V L の持続性放出の性質を用いて恶心および嘔吐などのC m a x 関連副作用を減少させることに加えて、フォレートによって減らすことができる副作用も減少させることができる。フォレートは、本製剤中に、例えば、1つ以上の以下の様式で、含めることができる。第一に、フォレートは、外部溶液中に存在し得る（被包されていない）。第二に、フォレートは、M T X と同じ第1水性溶液に含めることができ、したがって、投与後、M T X とだいたい同じ速度で、放出される。第三に、フォレートおよびM T X は、ヘテロ小胞リポソーム内に製剤化することができる（K i m 、米国特許第 5 , 4 2 2 , 1 2 0 号、1 9 9 5 年 6 月 6 日参照）。第四に、フォレートおよびM T X は、M V L 粒子の別々の集団に含めることができる。最後に、フォレートおよびM T X は、上記の任意の組み合わせとして含めることができる。

30

【 0 0 5 5 】

第四の場合において、これらの別々の集団は、本質的に同じ放出速度を提供する同じ脂質組成を有することができ、またはそれらは、フォレートの有効性を残しておいて、副作用を最適化するために異なる放出速度を提供する異なる脂質組成を有することができる。別々の集団は、1つの容器内で、別々の容器内で、または投与直前もしくは投与中にその2つを混合するように設計された2チャンバー型容器内で、組み合わせることができる。2つの別々の容器の場合、2つは、同時に、または異なる時点で投与することができる。

40

【 0 0 5 6 】

投与方法

上記で論じられたM T X 製剤は、R A などの自己免疫疾患の処置を含む全身性使用として、注射により、より具体的には、皮下注射、皮内注射、または筋肉内注射により、週1回の頻度で投与することができる。それらはまた、癌の処置において局所的（例えば、脊髄内または腫瘍内）に送達されてもよい。R A について、用語「治療的有効な」とは、それが本出願の組成物に関係する場合、M V L 内の第1水性相中に存在するM T X が、M T X の有効A U C を達成するのに十分な様式で放出されることを意味し、そのようなA U C レベルは約 1 0 0 0 ~ 5 0 0 0 m c g / L ・ 時間である。よりはるかに高いレベルは、癌

50

の全身性処置に用いられる。局所送達が癌の処置に用いられる場合、送達される量は、顕著に低減することができる。正確な投薬量は、年齢、性別、一般的な健康状態などの患者の因子に依存して異なる。当業者は、容易に、これらの因子を考慮し、それらを用いて、過度の実験に頼ることなく、有効な治療的濃度を確立することができる。

【0057】

自己免疫疾患の処置について、本MTX MVL製剤は、好ましくは、週1回、皮下に注射される。一つの例において、MTXの持続期間は約1日間～約5日間である。したがって、本MTX MVL製剤は、およそ2日間の休薬期間を提供する。この休薬期間は、MTXに関連した副作用を低下させる。

【0058】

癌の処置について、本MTX MVL製剤は、多くて2日ごとに注射され、別の実施形態において、皮下に7日ごとに注射される。処置は、数回の処置コースとして繰り返される。癌に用いられる大用量による副作用を低減するために、患者にまた、「ロイコボリン救助療法」を施してもよく（Link MP, Goorin AM, Miser AWら、N. Eng. J. of Med. 1986; 314 (No. 25): 1600-1606）、または処置と処置の間に7～10日間の休息期間を与えてよい。しかしながら、ロイコボリンまたは休息期間の必要性は、MVLについての低C_{max}放出プロフィールにより少なくなる。

【0059】

癌の処置について、成人ヒトにおける100mg/kg体重の37mg/m²体表面積への換算に、1:30のヒト剤形についてのガイドライン比が与えられている。換算率は、実際には、年齢および体格（body build）に依存して1:20～1:40の間で変化する。

【0060】

RAなどの自己免疫疾患の処置について、新しい患者は、2～5mg/週から25～35mg/週までの用量設定で、総量2～5mgのMTXを有した本MTX MVL製剤の1用量を受ける。そのような投与は、数時間から数日間までの期間にわたって、例えば、最高約5日間の期間、MTXの送達を与えることを意図される。即効型注射製剤または経口製剤と比べて、そのようなMTX MVL製剤は、上記で列挙されているような副作用を低減し、即効型MTX製剤の皮下注射のAUCを保持し、かつ現行の即効型経口MTX投与に対してC_{max}を改善し、American College of Rheumatologyスコアリングシステムにより判断された場合、同等またはそれより良い効力をもつ。Felsonら、Arthritis & Rheumatism、38巻、6号、1995年6月を参照。

【0061】

癌の処置について、MVL被包MTX製剤は、自己免疫疾患についてと同じ様式であるが、より高い用量で投与される。この場合もやはり、上記で論じられたMTX製剤は、癌の処置における全身性使用として、注射により、より具体的には、皮下注射、皮内注射、または筋肉内注射により、週1回を基本として投与することができる。それらはまた、局所的（例えば、脊髄内）または腫瘍内に送達されてもよい。

【0062】

非限定的開示および参照による組み入れ

特定の治療剤、組成物、および方法が、特定の実施形態に従って具体的に記載されているが、以下の実施例は、本発明の組成物および方法を例証する役割を果たすのみであり、それらを限定することを意図するものではない。本出願で言及された参考文献などのそれぞれは、全体として参照により本明細書に組み入れられている。

【実施例】

【0063】

本MVL MTX製剤を、Kimら（Biochim Biophys Acta、728 (1983) 339-348）によって報告されたのと類似した方法で調製した。M

10

20

30

40

50

T X、水酸化ナトリウム、およびスクロースを含有する水性溶液を、D O P C またはD E P C、D P P G、トリカブリリンおよび/またはトリオレイン、ならびにコレステロールを含有するクロロホルム溶液で乳化し、油中水型(W/O)乳濁液を生じた。その後、W/O乳濁液を、リシンおよびスクロースを含有する第2水性溶液中に乳化し、W/O/W乳濁液を生成した。その後、W/O/W乳濁液を、窒素流下、37で搅拌し、蒸発によりクロロホルムを除去した。生じた粒子を遠心分離し、上清をノーマルセーラインで置き換えた。洗浄後、粒子を、ノーマルセーラインへ希釈し、およそ50%充填粒子体積(P PV)をもつ生成物が得られた。P PVは、全製剤体積のうちのMVL粒子によって占められる割合である。

【0064】

10

上記の方法によって4つの製剤を調製するために用いられる溶液の組成は、下記の表1に列挙されている。生じた粒子は、13~15ミクロンの範囲である中央径、および約25mg/mLの有効性を有した。

【0065】

粒子サイズ分布について下記の表1に用いられる場合、d10とは、粒子の10%以下が表に同定された直径を有することを意味する。d50とは、粒子の50%以下が表に同定された直径を有することを意味する。d90とは、粒子の90%以下が表に同定された直径を有することを意味する。「スパン」は、d10からd90を引き、その結果をd50で割ることによって計算される。

【0066】

20

表1に用いられる場合、「%遊離」とは、MVLの外側のMTXのパーセントを意味し、P PVは充填粒子体積を意味する。

【0067】

【表1】

表1

	成分	製剤1	製剤2	製剤3	製剤4
第1水性溶液	MTX (mg/mL)	61.75	61.75	61.75	61.75
	NaOH (mM)	286.6	286.6	286.6	286.6
	スクロース(mg/mL)	24.4	24.4	24.4	24.4
	pH	7.42	7.42	7.42	7.42
	重量オスモル濃度(mOsm)	304	304	304	304
脂質組み合 わせ	トリカプリリン(mM)	40.0	40.0	40.0	20.0
	コレステロール(mM)	40.0	40.0	40.0	20.0
	DPPG-Na ⁺ (mM)	5.6	5.6	5.6	2.8
	DEPC (mM)	0.0	26.4	0.0	0.0
	DOPC (mM)	26.4	0.0	26.4	13.2
	トリオレイン (mM)	0.0	0.0	0.8	0.0
第2水性溶液	リシン(mM)	20	20	20	20
	デキストロース・H ₂ O (mM)	なし	なし	なし	なし
	スクロース	8.6%	8.6%	8.6%	8.6%
	pH	10.15	10.15	10.15	10.15
	重量オスモル濃度(mOsm)	300	300	300	300
粒子サイズ 分布	d10	6.8	6.7	6.8	7.3
	d50	13.4	13.7	13.1	14.7
	d90	25.7	27.3	25.3	31.8
	スパン	1.405	1.500	1.406	1.672
分析結果	総有効性(mg/mL)	24.8	24.0	24.6	26.8
	%遊離	0.2%	0.2%	0.2%	0.9%
	PPV%	53%	52%	57%	54%

製剤1の最終組成は、下記の表に示されているように、近似最終組成を有する。

【0068】

【表2】

表2

成分	製剤1
メトトレキサートAPI	55.0 mM (25 mg/mL)
DOPC	14.52 mM
DPPG	3.08 mM
コレステロール	22 mM
トリカブリリン	22 mM
NaOH	pH 7.4まで適量(約131 mM)
スクロース	38.7 mM
NaCl	69.3 mM

薬物動態 (PK) 研究をラットにおいて実施し、10 mg / kg の用量レベルにおいて MTX 溶液対照を MVL 被包 MTX の 4 つの異なる製剤に対して比較した。体重が 280 ~ 320 g の雄スプラーグドーリーラットが、MTX 溶液か、または MVL 被包 MTX 製剤のうちの 1 つのいずれかの皮下注射を受けた。注射を、各ラットの左側方後肢に、25 G 針を取り付けられた 1 mL 注射器を用いて行った。各処置群は 3 匹のラットを含んだ。300 g の平均ラット体重と仮定して、ラットあたり 10 mg / kg の MTX の用量を供給するように、滅菌食塩水の溶液で適切な希釈を行った (200 uL の最終注射容量)。ラットを、投薬前の体重順に並べ、その後、異なる処置群へ無作為化した。

【0069】

Santa Clara, CA に本社を置く Agilent Technologies によって製造された Agilent 1200 Series システムにより実施される液 - 液抽出 (LLE) HPLC 方法を用いて血清中の MTX を測定する血清 MTX 分析を行った。1.5 mL の Eppendorf チューブ内で、1.1% ギ酸 (w/v) を含有する 300 uL のアセトニトリル溶液と、100 uL 体積のラット血清を混合した。1 分間ボルテックスし、続いて 13,000 g で 5 分間、遠心分離することにより、除タンパクを行った。全上清を、スクリュー キャップ付きの 1.5 mL の微小遠心管へ移した。500 uL のクロロホルムを上清と混合することによりアセトニトリルを一掃した。遠心管を 1 分間、ボルテックスし、その後、13,000 g で 3 分間、遠心分離した。40 uL 体積の上層水性部分を、HPLC 試料注入のために 100 uL のバイアルインサートへ収集した。

【0070】

HPLC システムに、302 nm に設定された検出器、および 5 μm の粒子サイズカラムを有する 2.1 mm × 250 mm の Supelcosil LC-18-S を装備した。移動相は、102 mM のリン酸ナトリウム (二塩基性)、32.5 mM のクエン酸、および 10% (v/v) のアセトニトリル (pH 約 6.0) からなった。流速は 0.6 mL / 分であり、カラム温度 35 °C 、および注入体積 20 uL であった。6 つの異なる濃度の MTX (22.7 ~ 727.1 ng/mL) を、MTX を含まないラット血清へスパイクすることによって、MTX 標準曲線を調製した。それぞれのスパイクされた標準における MTX を、上記と同じ試料調製方法を用いて抽出した。

【0071】

図 1 に示されているように、メトトレキサート溶液対照は、非常に高くかつ非常に早い血漿 C_{max} に達し、24 時間以内に同じくらい急速に LOQ より下へ降下した。明確に

10

20

30

40

50

するために、図2は、同じデータを、y軸スケールを変更して表し、MTX溶液の C_{max} を切り捨てている。MVL被包MTX製剤を受けた群の全部が、持続性放出の成功を示した。すなわち、それらが、驚くべきことに、許容され得る持続期間、および副作用を低減するための許容され得る C_{max} を生じた。これらのPK結果は、MVL被包MTX製剤の脂質組成を変化させることにより放出速度を調節することが可能であることを実証している。このように、本製剤の脂質組成における変化には、両親媒性脂質の総量および中性脂質の総量を改変すること、特定の脂質の追加または除去（例えば、TOの追加）、ならびに脂質の1つを別のものの代わりに用いること（例えば、DEPC対DOPC）を挙げることができる。どれくらいのトリグリセリドレベルが改変され得るかの例は、Willis、1999年4月6日に発行された米国特許第5,891,467号に提供されている。Willisは必ずしも、本実施形態の利点を予測したわけではなかった。ホスファチジルコリンの鎖長を増加させることは、化合物を被包する効率の増加を与えることが以前に示されている（Yeら、2001年1月9日に発行された米国特許第6,171,613号を参照）。Yeは、本実施形態の利点を予測しなかった。MTXについて、図1および2におけるデータは、鎖長を増加させることが持続期間を増加させることを実証している。

【0072】

図1および2は、製剤1では、その放出の大部分が最初の48時間以内であること、および約1.5 umol/Lの最高血漿中濃度(C_{max}) (serum concentration)を有したことを示している。MVL製剤中の脂質の量を半分、低減させることで、製剤4は、放出プロフィールが左にシフトして、より短い持続期間および C_{max} へのより早い時間を与えることを除いて、類似した放出プロフィールを与えた。製剤3への2%TOの追加は、 C_{max} を有意に低下させ、かつ持続期間を大いに延ばした。製剤1のDOPCを製剤2のDEPCで置換することは、類似した、よりいっそう強い効果を与え、0次の放出速度に近づく放出プロフィールを生じた。これらまたは類似したアプローチを用いることにより、本MVL MTX製剤の生じたPKプロフィールを改変することは可能である。

【0073】

製剤1および2に関する追加のPK研究を、低減した用量のMTXにおけるいくつかの研究を含め、上記のように実施した。これらの研究からのPKパラメータは下記に要約されている。認めることができるように、 C_{max} は、MTX即効型溶液に対して有意に低下している。 C_{avg} は、7日間にわたる平均血漿中濃度である。したがって、製剤は、驚くほど長い持続期間および低い C_{max} であったので、副作用は低い。

【0074】

【表3】

表3. 製剤1および2に関する追加のPK研究

試験品	MTX用量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	C_{max} / C_{avg}	Tmax (時間)	AUC/ 用 量 ($\mu\text{mol} \cdot \text{時 間}/\text{L} \cdot \text{mg}/\text{kg}$)
MTX溶液	10	14.39	4.06	0.5	1.55
製剤1	10	1.54	5.03	24	4.85
	5	0.55	4.18	24	2.11
	2.5	0.23	3.5	12	1.97
製剤2	10	0.27	1.58	48	1.68
	5	0.12	1.87	72	2.52
	2.5	0.08	2.48	48	2.36

10

20

30

40

50

安定性

さらに、本M T X M V L 製剤の安定性は、業界標準により許容され得る。安定性データは、下記の表4～6に、製剤1のロット番号1～3について示されている。評価された性質は、簡易 (compendial) R P - H P L C 方法による、薬物含有量、被包されていない薬物のパーセント (%遊離)、および関連物質、ヘマトクリットに類似した様式で評価される充填粒子体積 (PPV)、視覚的評価である外観、ならびにレーザー光散乱により評価される粒子サイズを含んだ。冷蔵温度 (5)において、12ヶ月間を通して有意な変化は観察されない。同様に、25において、3ヶ月間を通して有意な変化は観察されない。

【0075】

10

【表4】

表4. 常温および高温貯蔵中のMVL-MTX(ロット#1、製剤1)

温度	時間	含有量 (mg/mL) [最初に対する%]				不純物C %	粒子サイズ (体積重み付き(Vol wt'd) 直径、μm)		
			%遊離	PPV %	不純物B %		d10	d50	d90
	最初	23.2	0.38	52	0.025	0.050	7.7	15.4	30.5
5°C	1ヶ月	23.5 [101]	0.35	52	0.029	0.059	7.3	14.8	30.4
5°C	12ヶ月	23.3 [1.00]	1.01	50	0.039	0.136	7.8	15.8	31.4
25°C	1ヶ月	23.8 [103]	0.42	50	0.035	0.129	7.5	15.0	28.8
25°C	3ヶ月	23.6 [102]	0.86	50	0.049	0.272	7.7	15.3	28.8

【0076】

20

【表5】

表5. 常温貯蔵中のMVL-MTX(ロット#2、製剤1)

温度	時間	含有量 (mg/mL) [最初に対する%]				不純物C %	粒子サイズ (体積重み付き 直径、μm)		
			%遊離	PPV %	不純物B %		d10	d50	d90
	最初	23.6	0.34	53	0.027	0.056	7.2	14.4	28.4
5°C	5ヶ月	24.2 [103]	0.86	51	0.03	0.11	7.1	15.4	33.1

【0077】

40

【表6】

表6. 常温貯蔵中のMVL-MTX(ロット#3、製剤1)

温度	時間	含有量 (mg/mL) [最初に対する%]	%遊離	PPV %	不純物B %	不純物C %	粒子サイズ (体積重み付き 直径、μm)		
							d10	d50	d90
	最初	25.6	0.06	51	0.027	0.059	7.2	14.8	28.8
5°C	3ヶ月	26.2 [102]	0.34	50	0.040	0.115	7.1	15.4	30.0
5°C	6ヶ月	26.3 [103]	0.20	51	0.038	0.125	7.0	14.7	28.6
5°C	12ヶ月 [96]	24.7	0.29	50	0.042	0.155	8.9	14.9	24.5

関連物質に関して、それぞれ0.3%および0.5%の欧洲薬局方の(Européan Pharmacopea)限度を有する不純物BおよびCの増加が観察されている。不純物BおよびCは、欧洲薬局方(EP)における指定不純物であり、分解生成物(degradants)として見られる唯一の指定不純物である。不純物Bは、(2S)-2-[(4-[(2,4-ジアミノブチリジン-6-イル)メチル]アミノ]ベンゾイル]アミノ]ペンタン二酸(4-アミノ葉酸、アミノペテリジン)である。不純物Cは、(2S)-2-[(4-[(2-アミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロブチリジン-6-イル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]アミノ]ペンタン二酸(N-メチル葉酸、メトブチリジン)である。2年間の貯蔵が、一般的に、医薬品についての実行可能な貯蔵期間として認められている。既存データを外挿することによって(図3参照)、製剤1は、2年間において限度より下の不純物BおよびCのレベルを十分有する可能性がある。したがって、本MTX MVL製剤は、少なくとも2年間、安定である。本実施形態は、測定された安定性を有する本MTX MVL製剤、ならびに上記で論じられているような自己免疫疾患および癌についてのそのような製剤の投与方法を含む。

【0078】

注射針通過性

注射について、一般的に、および特に、RAなどの慢性状態について患者により自己投与される皮下注射の場合、小さい直径(または高い針ゲージ)を有する針で薬物を投与することが望ましい。そのような針は、最小の痛みまたは痛みなしでの注射を可能にする。27~31Gの針ゲージは、細いとみなされ、好ましい。多くの持続性放出の注射物質は、高粘度(例えば、インサイチュゲル化製剤)か、または堅くおよび/もしくは比較的大きい粒子(例えば、ポリマー微粒子)かのいずれかを用いるために、そのような細い針を通って送達されることができない。本MTX MVL製剤は、そのような細い針を用いて容易に投与できることが見出されている。27~31G針を通過する際、製剤1の製品特性は影響を受けない(表7参照)。これらのデータは、1mLの注射器に取り付けられた上記の針を用い、約2mL/分で製剤を圧出することにより作成された。27~31G針を使用する能力は、この送達テクノロジーへ独特な特質を与え、それは、粒子の低粘度、小さい粒子サイズ、および弾性によるものである可能性がある。本実施形態は、測定された注射針通過性を有する本MTX MVL製剤、ならびに上記で論じられているような自己免疫疾患および癌についてのそのような製剤の投与方法を含む。

【0079】

【表7】

表7. 製剤1の注射針通過性

Depo-MTX試料供給源	総有効性	%遊離	PPV	粒子サイズ分布		
	総 MTX (mg/mL)	%	PPV%	d10 (μM)	d50 (μM)	d90 (μM)
ガラスバイアルのみから (注射器一針なし)	25.13	1.1	58.5%	7.5	14.0	27.7
注射器のみ、針なし	24.88	0.7	58.5%	7.5	14.6	27.1
注射器 + 27G-1/2インチ 針	25.05	0.7	58.5%	7.8	15.2	28.9
注射器 + 28G-1/2インチ 針	24.91	0.8	57.7%	7.7	15.0	28.1
注射器 + 29G-1/2インチ 針	24.81	0.8	58.5%	7.8	15.2	28.7
注射器 + 30G-1/2インチ 針	25.41	0.9	58.5%	7.6	14.8	27.5
注射器 + 31G-5/16インチ 針	24.96	1.2	57.7%	7.8	15.3	29.0

本明細書に引用された全ての参考文献は、全体として参照により本明細書に組み入れられている。参照により組み入れられた刊行物および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示に矛盾する範囲内においては、本明細書が、いかなるそのような矛盾した材料にも取って代わり、および／または優先するものとする。

【0080】

他に規定がない限り、（技術的および科学的用語を含む）全ての用語は、当業者にとってのそれらの通常かつ慣習的な意味を示すものとし、本明細書で明らかに規定されない限り、特定または特化された意味に限定されないものとする。

【0081】

本出願に用いられる用語および句、ならびにそれらのバリエーションは、特に添付された特許請求の範囲において、明らかに他に指定がない限り、限定に対立するものとして、限度を設定しないものと解釈されるべきである。前述の例として、用語「含むこと（including）」とは、「非限定的に含むこと」、「含むが、限定されない」などを意味するように読まれるべきである；本明細書に用いられる場合、用語「含むこと（comprising）」は、「含むこと（including）」、「含有すること（containing）」、または「によって特徴づけられる」と同義であり、包括的であり、または限度を設定せず、追加の言及されていない要素もしくは方法工程を排除しない；用語「有すること」とは、「少なくとも有すること」として解釈されるべきである；用語「含む（includes）」は、「含むが、限定されない」と解釈されるべきである；用語「例」は、議論中の項目の例示的な事例を提供するために用いられるのであって、その網羅的または限定的リストを提供するためではない；「公知の」、「通常の」、「標準の」、および類似した意味の用語などの形容詞は、記載された項目を所定の期間に、または所定の時点現在で利用可能な項目に限定するものとして解釈されるべきではなく、その代わりに、今、または未来の任意の時点において利用可能または公知である可能性がある公知の、通常の、または標準のテクノロジーを包含するように読まれるべきである；なら

10

20

30

40

50

びに、「好ましくは」、「好ましい」、「望まれる」、または「望ましい」のような用語および類似した意味の語の使用は、特定の特徴が、本発明の構造または機能にとって重大な意味をもち、必須で、またはさらに重要であることを含意すると理解されるべきではなく、その代わりに、本発明の特定の実施形態において利用されてもよいし、されなくてよい代替の、または追加の特徴を強調することを単に意図されるものと理解されるべきである。同様に、接続詞「および」で結びつけられた一群の項目は、それらの項目のどれもこれもがその群に存在することを必要とするとして読まれるべきではなく、むしろ、明らかに他に指定がない限り、「および／または」として読まれるべきである。同じく、接続詞「または」で結びつけられた一群の項目は、その群の中で相互排他性を必要とするとして読まれるべきではなく、むしろ、明らかに他に指定がない限り、「および／または」として読まれるべきである。10

【0082】

本明細書における実質的にいかなる複数形および／または単数形の用語の使用に関しても、当業者は、文脈および／または出願にとって適切であるように、複数形から単数形へ、および／または単数形から複数形へ言い換えることができる。様々な単数形／複数形交換は、明確にするために、本明細書ではっきりと示される場合がある。

【0083】

導入された特許請求の範囲の言及の特定の数が意図される場合には、そのような意図は特許請求の範囲に明白に言及され、そのような言及がない場合、そのような意図は存在しないことは当業者にさらに理解されている。例えば、理解を助けるものとして、次の添付された特許請求の範囲は、特許請求の範囲の言及を導入するために、導入となる句「少なくとも1つの」および「1つ以上の」の使用を含む場合がある。しかしながら、そのような句の使用は、不定冠詞「1つの(a)」または「1つの(a n)」による特許請求の範囲の言及の導入が、そのような導入された特許請求の範囲の言及を含むいかなる特定の特許請求の範囲をも、同じ特許請求の範囲が導入となる句「1つ以上の」または「少なくとも1つの」と「1つの(a)」または「1つの(a n)」などの不定冠詞とを含む場合でさえも、1つのみのそのような言及を含む実施形態に限定することを含意すると解釈されるべきではない（例えば、「1つの(a)」および／または「1つの(a n)」は典型的には、「少なくとも1つの」または「1つ以上の」を意味するように解釈されるべきである）；特許請求の範囲の言及を導入するために用いられる定冠詞の使用についても同じことがいえる。加えて、導入された特許請求の範囲の言及の特定の数が明白に言及されているとしても、当業者は、そのような言及が、典型的には、少なくともその言及された数を意味する（例えば、他の修飾成句なしに「2つの言及」のありのままの言及は、典型的には、少なくとも2つの言及、または2つ以上の言及を意味する）と解釈されるべきであることは認識している。さらに、「A、B、またはCの少なくとも1つ、など」の類似した慣例が用いられる場合、一般的には、そのような解釈は、当業者がその慣例を理解している意味で意図される（例えば、「A、B、またはCの少なくとも1つを有するシステム」は、Aのみを、Bのみを、Cのみを、AとBとを共に、AとCとを共に、BとCとを共に、および／またはAとBとCとを共に有するシステムを含むが、それらに限定されないなど）。本明細書にあろうと、特許請求の範囲にあろうと、図面にあろうと、2つ以上の代替用語を提示する、事実上いかなる離接語および／または離接句も、それらの用語の1つ、それらの用語のいずれか、または両方の用語を含む可能性を企図すると理解されるべきであることは当業者にさらに理解されている。例えば、句「AまたはB」は、「A」または「B」または「AおよびB」の可能性を含むと理解される。30

【0084】

本明細書に用いられる成分の量、反応条件などを表す全ての数は、全ての場合において用語「約」によって修飾されると理解されるべきである。したがって、それに反することが示されない限り、本明細書に示された数値パラメータは、獲得しようとしている所望の性質に依存して異なり得る近似値である。最低限でも、かつ本出願の優先権を主張する、任意の出願における任意の特許請求の範囲への均等論の適用を制限しようとする試40

10

20

30

40

50

みとしてではなく、各数値パラメータは、有効数字の桁数および普通の丸め近似を考慮に入れて解釈されるべきである。

【 0 0 8 5 】

本発明は、その特定の実施形態に関して記載されているが、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変化がなされてもよく、かつ等価物が置き換わってもよいことは当業者に理解されているはずである。加えて、特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスの工程（複数可）を本発明の目的、精神、および範囲に適応するように多くの改変がなされてもよい。全てのそのような改変は、本明細書に添付された特許請求の範囲の範囲内にあることを意図される。

【 図 1 】

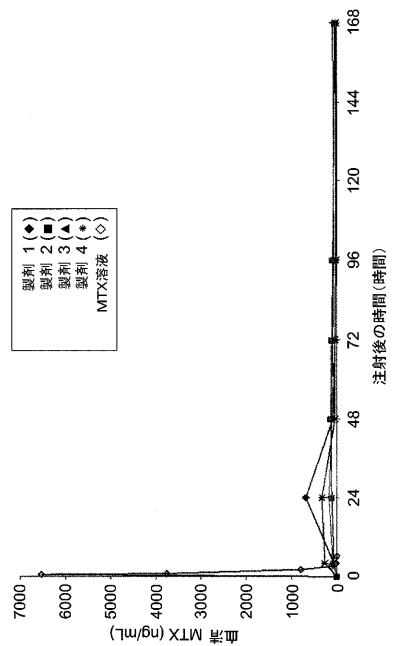


FIG. 1

【 図 2 】

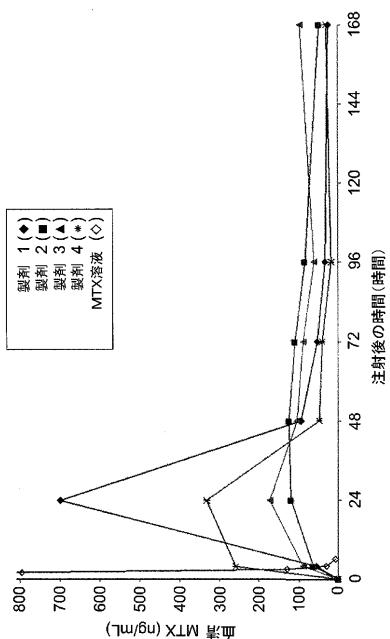


FIG. 2

【図3】

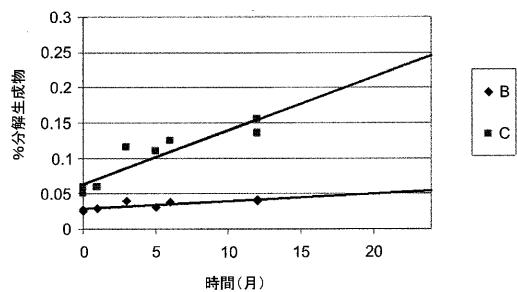


FIG. 3

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06

(72)発明者 ギブソン, ルイス
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07720, ブラッドリー ビーチ, 4ティーエイチ
 アベニュー 312

(72)発明者 ランパート, ウィリアム
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サンディエゴ, グランドビア ポイント 1
 3318

(72)発明者 リー, ベンジャミン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121, サンディエゴ, ホリークレスト コート 6
 655

(72)発明者 ズー, リヤンジン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サンディエゴ, エリングハム ストリート
 8772

審査官 加藤 文彦

(56)参考文献 国際公開第2008/030818 (WO, A1)
 米国特許出願公開第2009/0232731 (US, A1)
 特表平05-507680 (JP, A)
 特表2001-522870 (JP, A)
 特開平01-125318 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	31 / 519
A 6 1 K	9 / 127
A 6 1 K	47 / 14
A 6 1 K	47 / 18
A 6 1 K	47 / 24
A 6 1 K	47 / 28
A 6 1 P	1 / 04
A 6 1 P	17 / 00
A 6 1 P	17 / 06
A 6 1 P	21 / 00
A 6 1 P	29 / 00
A 6 1 P	35 / 00
A 6 1 P	35 / 02
A 6 1 P	37 / 06

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)