

【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30年5月17日(2018.5.17)

【公表番号】特表2017-516868(P2017-516868A)

【公表日】平成29年6月22日(2017.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2017-023

【出願番号】特願2017-516256(P2017-516256)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/70	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/437	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	9/08	

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月28日(2018.3.28)

【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】

神経変性疾患、神経原性障害または中枢神経系障害を有する患者においてニューロンの持続性抑制を増加させるための医薬組成物であって、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項2】

患者が、脆弱X症候群または脆弱X関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

患者が、アンジェルマン症候群を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

患者におけるニューロンの持続性抑制の増加により、脆弱X症候群または脆弱X関連振戦/運動失調症候群を治療または予防するための医薬組成物であって、有効量の4,5,6,7-テ

トラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

患者におけるニューロンの持続性抑制の増加により、アンジェルマン症候群を治療または予防するための医薬組成物であって、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

THIPまたはその誘導体の量が、患者において副作用を引き起こすのに有効でない、請求項1～5のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

患者における徐波睡眠(SWS)および/または徐波活動(SWA)の増加、睡眠構築の正常化、二次性不眠症の減少、ノンレム(非急速眼球運動(non-rapid eye movement))(NREM)睡眠の増加、睡眠の連続性の増加、NREM内のデルタ活動の向上、総睡眠時間(TST)の増加または改善、睡眠効率の増加または改善、総覚醒時間(TAA)の減少、覚醒回数の減少(NWA)、持続睡眠潜時(LPS)の減少、中途覚醒(WASO)の減少、またはそれらの任意の組合せにより、神経変性疾患または中枢神経系障害を有する患者において二次性不眠症を治療するための医薬組成物であって、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

神経変性疾患または中枢神経系障害を有する患者において徐波睡眠を増加させるための医薬組成物であって、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

神経変性疾患が、ハンチントン病、パーキンソン病(PD)およびPD関連障害、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病(AD)および他の認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオント病、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭型認知症、HIV関連認知障害、軽度認知障害、運動ニューロン疾患(MND)、脊髄小脳失調症(SCA)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、フリードライヒ失調症、レヴィー小体病、アルパース病、バタン病、脳・眼・顔・骨格症候群、大脳皮質基底核変性症、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー症候群、クール、リー病、単子葉筋萎縮症、多系統萎縮症、起立性低血圧による多系統萎縮(Shy-Drager症候群)、多発性硬化症(MS)、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、オブソクロナス・ミオクローヌス、後皮質萎縮症、原発性進行失調、進行性核上麻痺、血管性認知症、進行性多巣性白質脳症、レビー小体による認知症、ラクナ症候群、水頭症、ヴェルニケ・コルサコフ症候群、脳炎後認知症、癌および化学療法に関連する認知障害および認知症、およびうつ病誘発性認知症および偽認知症からなる群より選ばれる、請求項7または8のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

神経変性疾患が、ハンチントン病である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

神経変性疾患が、パーキンソン病である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

神経変性疾患が、アルツハイマー病である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

患者が、神経変性疾患と臨床的に診断されていない、請求項7～13のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 1 5】**

患者が、神経変性疾患の有意な身体症状を有しないか、または臨床症状が、神経変性疾患の肯定的な診断には軽度すぎる、請求項 7 ~ 13 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 1 6】**

患者が、神経変性疾患と臨床的に診断されている、請求項 7 ~ 13 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 1 7】**

THIPまたはその誘導体が、THIPまたはその医薬的に許容しうる塩である、請求項 1 ~ 16 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 1 8】**

THIPまたはその誘導体が、唯一の活性剤である、請求項 1 ~ 17 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 1 9】**

医薬組成物が、有効量のTHIPまたはその誘導体および1種以上の医薬的に許容しうる担体または賦形剤からなる、請求項 1 ~ 18 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 0】**

医薬組成物が、持続放出用に製剤化される、請求項 1 ~ 19 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 1】**

医薬組成物が、24 ~ 48時間毎に1回投与される、請求項 1 ~ 20 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 2】**

医薬組成物が、経皮的に投与される、請求項 1 ~ 21 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 3】**

医薬組成物が、医薬組成物を含む経皮パッチを患者の皮膚に接触させることによって投与される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 4】**

医薬組成物が、患者に朝または夕方に投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 5】**

THIPまたはその誘導体の1日投与量が、約1 mg ~ 20 mgである、請求項 1 ~ 24 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 6】**

医薬組成物が、患者に静脈内投与される、請求項 1 ~ 21 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 7】**

THIPまたはその誘導体の1日投与量が約0.001 mg ~ 30 mgである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 8】**

THIPまたはその誘導体が、0.001mg/kg/時間 ~ 1 mg/kg/時間の速度で投与される、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 9】

最も好ましい実施態様において、THIPまたはその誘導体は、THIPまたはその医薬的に許容しうる塩である。THIPまたはその誘導体は、医薬組成物中の単一の活性剤でありうるか

、または2つ以上の活性薬剤のうちの1つであり得る。医薬組成物は、持続放出用に製剤される。医薬組成物は、たとえば、医薬組成物を含む経皮パッチを患者の皮膚に接触させることによって経皮投与することができる。特定の実施態様において、THIPまたはその誘導体の1日投与量は、約2.5 mg ~ 50 mg / 日である。

#### 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

##### 1. 非経口投与用製剤

化合物およびその医薬組成物は、水溶液で、非経口注射によって投与することができる。製剤は、懸濁液または乳液の形態であってもよい。一般に、有効量の活性剤を含む医薬組成物が提供され、任意に、医薬的に許容しうる希釈剤、保存剤、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび/または担体を含む。このような組成物として、希釈剤滅菌水、さまざまな緩衝内容(たとえば、Tris-HCl、酢酸塩、リン酸塩)、pHおよびイオン強度の緩衝生理食塩水；および任意に、界面活性剤および可溶化剤(たとえば、POLYSORBATE(登録商標)20または80とも称されるTween(登録商標)20、Tween(登録商標)80)；抗酸化剤(たとえば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム)；および保存剤(たとえば、チメルソール、ベンジルアルコール)および增量剤(たとえば、ラクトース、マンニトール)が挙げられる。非水性溶媒またはビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油およびトウモロコシ油などの植物油、ゼラチン、およびオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルである。製剤は、凍結乾燥し、使用直前に再溶解/再懸濁することができる。製剤は、たとえば、細菌保持フィルターによる濾過、組成物への滅菌剤の組み込み、組成物の放射線照射、または組成物の加熱によって滅菌することができる。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

コーティング組成物は、慣用の添加剤、たとえば可塑剤、顔料、着色剤、安定剤、流動促進剤などを含んでもよい。可塑剤は、通常、コーティングの脆弱性を減少させるために存在し、一般に、ポリマーの乾燥重量に対して約10重量% ~ 50重量%である。典型的な可塑剤の例として、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリニアセチン、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチルアセチル、ヒマシ油およびアセチル化モノグリセリドが挙げられる。分散液中の粒子を安定化するために、安定剤を使用することが好ましい。典型的な安定剤は、ソルビタンエステル、ポリソルベートおよびポリビニルピロリドンなどの非イオン性乳化剤である。流動促進剤は、フィルム形成および乾燥中の粘着の影響を低減するために推奨され、一般に、コーティング溶液中のポリマー重量の約25重量% ~ 100重量%である。1つの効果的な流動促進剤はタルクである。ステアリン酸マグネシウムおよびモノステアリン酸グリセロールなどの他の流動促進剤を使用することもできる。二酸化チタンなどの顔料を使用することもできる。少量の消泡剤、たとえば、シリコーン(たとえば、シメチコン)をコーティング組成物に添加することもできる。

#### 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0056】

製造方法

当業者に理解されるように、関連するテキストおよび文献に記載されているように、さまざまな薬物放出プロファイルを提供する薬物含有錠剤、ビーズ、顆粒または粒子を製造するための多くの方法が利用可能である。このような方法として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：典型的にはポリマー材料を組み込む必要はないが、薬物または薬物含有組成物を適切なコーティング材料で被覆すること、薬物粒子サイズを増大させること、マトリックス内に薬物を置くこと、および適當な錯化剤と薬物の複合体を形成すること。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0095】

経皮パッチの一般的なタイプとして、皮膚に対するシステム全体とともに、接着剤層が、薬物を含有し、パッチの様々な層を一緒に接着するのに役立つが、薬物の放出にも関与する、単層の薬物溶解型接着剤パッチ；単層の薬物溶解型接着剤パッチと同様であるが、たとえば、薬物の即時放出のための1つの層、およびリザーバからの薬物の制御放出のためのもう1つの層などの複数の層を含む多層の薬物溶解型接着剤パッチ；薬物層が、接着層によって分離された薬物溶液または懸濁液を含む液体区画であることを特徴とするリザーバパッチ；薬物溶液または懸濁液を含む半固体マトリックスの薬物層が、前記粘着剤層に囲まれてあり、接着剤層によって部分的に覆われているマトリックスパッチ；および、接着剤層が、様々な層を一緒に接着するのに役立つだけでなく、蒸気を放出することも特徴とする蒸気パッチが挙げられるが、これらに限定されるものではない。経皮パッチの製造方法は、米国特許第6,461,644、6,676,961、5,985,311、および5,948,433号に開示されている。

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0115】

2. 投与量および投与

開示する二次性不眠症を治療する方法は、典型的には、それを必要とする患者に、有効量のTHIPまたはその誘導体を投与することを含み、好ましくは、上記でより詳細に考察される医学的に許容される組成物である。

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0196

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0196】

2. 用量および投与

開示される持続性抑制を増加させる方法は、典型的には、それを必要とする患者に、有効量のTHIPまたはその誘導体を投与することを含み、好ましくは、上記でより詳細に考察されたものなどの医薬的に許容しうる組成物である。

## 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0236

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0236】

一部の実施態様において、該活性剤は、栄養補助食品を伴うかまたは伴わない食生活の変化、運動療法、心理学的および/または心理社会的カウンセリング、理学療法、作業療法および言語療法などの併用療法との組合せで投与される。

本発明は、以下の態様および実施態様を含む。

[1]

患者のニューロンの持続性抑制を増加させるために、神経変性疾患、神経原性障害または中枢神経系障害を有するヒト患者に、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、患者におけるニューロンの持続性抑制を増加させる方法。

[2]

患者が、脆弱X症候群または脆弱X関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)を有する、[1]に記載の方法。

[3]

患者が、アンジェルマン症候群を有する、[1]に記載の方法。

[4]

患者におけるニューロンの持続性抑制を増加させるために、脆弱X症候群または脆弱X関連振戦/運動失調症候群を有する患者に、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、患者における脆弱X症候群または脆弱X関連振戦/運動失調症候群を治療または予防する方法。

[5]

患者におけるニューロンの持続性抑制を増加させるために、アンジェルマン症候群を有する患者に、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、患者におけるアンジェルマン症候群を治療または予防する方法。

[6]

THIPまたはその誘導体の量が、患者において副作用を引き起こすのに有効でない、[1]～[5]のいずれか1つに記載の方法。

[7]

患者における徐波睡眠(SWS)および/または徐波活動(SWA)を増加させ、睡眠構築を正常化し、二次性不眠症を減少させ、ノンレム(非急速眼球運動(non-rapid eye movement))(NREM)睡眠を増加させ、睡眠の連續性を高め、NREM内のデルタ活動を強化し、総睡眠時間(TST)を増加または改善し、睡眠効率を増加または改善し、総覚醒時間(TAA)を短縮し、覚醒回数を減らし(NWA)、持続睡眠潜時(LPS)を短縮し、中途覚醒(WASO)を減少させるため、または患者におけるそれらの任意の組合せのために、神経変性疾患または中枢神経系障害を有する患者に、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、患者における二次性不眠症を治療する方法。

[8]

患者における徐波睡眠を増加させるために、神経変性疾患または中枢神経系障害を有する患者に、有効量の4,5,6,7-テトラヒドロイソオキサゾロ(5,4-c)ピリジン-3-オール(THIP)またはその誘導体および医薬的に許容しうる担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む、患者における徐波睡眠を増加させる方法。

[9]

神経変性疾患が、パーキンソン病(PD)およびPD関連障害、アルツハイマー病(AD)および他の認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオൺ病、大脳皮質基底核変性症、前

頭側頭型認知症、HIV関連認知障害、軽度認知障害、運動ニューロン疾患(MND)、脊髄小脳失調症(SCA)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、フリー・ドライヒ失調症、レヴィー小体病、アルパース病、バタン病、脳・眼・顔・骨格症候群、大脳皮質基底核変性症、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー症候群、クール、リー病、単子葉筋萎縮症、多系統萎縮症、起立性低血圧による多系統萎縮(Shy-Drager症候群)、多発性硬化症(MS)、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、オプソクロナス・ミオクローヌス、後皮質萎縮症、原発性進行失調、進行性核上麻痺、血管性認知症、進行性多巣性白質脳症、レビー小体による認知症、ラクナ症候群、水頭症、ヴエルニケ・コルサコフ症候群、脳炎後認知症、癌および化学療法に関連する認知障害および認知症、およびうつ病誘発性認知症および偽認知症からなる群より選ばれる、[7]または[8]のいずれかに記載の方法。

[10]

神経変性疾患が、ハンチントン病である、[9]に記載の方法。

[11]

神経変性疾患が、パーキンソン病である、[9]に記載の方法。

[12]

神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症である、[9]に記載の方法。

[13]

神経変性疾患が、アルツハイマー病である、[9]に記載の方法。

[14]

患者が、神経変性疾患と臨床的に診断されていない、[7]～[13]のいずれか1つに記載の方法。

[15]

患者が、神経変性疾患の有意な身体症状を有しないか、または臨床症状が、神経変性疾患の肯定的な診断には軽度すぎる、[7]～[13]のいずれか1つに記載の方法。

[16]

患者が、神経変性疾患であると臨床的に診断されている、[7]～[13]のいずれか1つに記載の方法。

[17]

THIPまたはその誘導体が、THIPまたはその医薬的に許容しうる塩である、[1]～[16]のいずれか1つに記載の方法。

[18]

THIPまたはその誘導体が、唯一の活性剤である、[1]～[17]のいずれか1つに記載の方法。

[19]

医薬組成物が、有効量のTHIPまたはその誘導体および1種以上の医薬的に許容しうる担体もしくは賦形剤からなる、[1]～[18]のいずれか1つに記載の方法。

[20]

医薬組成物が、持続放出用に製剤化される、[1]～[19]のいずれか1つに記載の方法。

[21]

医薬組成物が、24～48時間毎に1回投与される、[1]～[20]のいずれか1つに記載の方法。

[22]

医薬組成物が、経皮的に投与される、[1]～[21]のいずれか1つに記載の方法。

[23]

医薬組成物が、医薬組成物を含む経皮パッチを患者の皮膚に接触させることによって投与される、[22]に記載の方法。

[24]

医薬組成物が、患者に朝または夕方に投与される、[1]～[23]のいずれか1つに記載の方法。

[ 2 5 ]

THIPまたはその誘導体の1日投与量が、約1 mg ~ 20 mgである、[ 1 ] ~ [ 2 4 ]のいずれか1つに記載の方法。

[ 2 6 ]

医薬組成物が、患者に静脈内投与される、[ 1 ] ~ [ 2 4 ]のいずれか1つに記載の方法。

[ 2 7 ]

患者が投与される、THIPまたはその誘導体の1日投与量が約0.001 mg ~ 30 mgである、[ 2 6 ]に記載の方法。

[ 2 8 ]

THIPまたはその誘導体が、0.001mg/kg/時間 ~ 1 mg/kg/時間の速度で投与される、[ 2 7 ]に記載の方法。