【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】令和2年4月23日(2020.4.23)

【公開番号】特開2019-172679(P2019-172679A)
【公開日】令和1年10月10日(2019.10.10)
【年通号数】公開・登録公報2019-041
【出願番号】特願2019-91552(P2019-91552)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/08　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/55　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/05　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/27　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 9/99　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00　ＺＮＡ
Ａ６１Ｐ　27/16
Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　 9/08
Ａ６１Ｋ　31/55
Ａ６１Ｋ　38/05
Ａ６１Ｋ　31/27
Ｃ１２Ｎ　 9/99
Ｃ１２Ｎ　15/09　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和2年3月12日(2020.3.12)
【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】
γセクレターゼ阻害薬を治療上有効量含む、新生児期を除く哺乳動物における蝸牛有毛細胞の喪失によって引き起こされた聴覚障害を治療するための医薬組成物であって、当該医薬組成物は、前記哺乳動物の耳に局所的に投与されるものであり、前記治療上有効量は、１つ以上の周波数において聴覚を回復させるのに十分な量である、前記医薬組成物。
【請求項２】
前記聴覚喪失は、物理的又は化学的な耳毒性障害への暴露によって引き起こされたものである請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記物理的な耳毒性障害は、騒音である請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記障害への暴露より４週間以内、２週間以内、１週間以内、又は１日以内に、前記耳へ投与される請求項２に記載の医薬組成物。

【請求項５】
正円窓に局所塗布される請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
さらに、徐放担体を含有する請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記担体は、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロック共重合体である請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
少なくとも１０ｍＭのγセクレターゼ阻害薬を含有する請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記医薬組成物の投与前の、１つ以上の周波数における聴覚のベースラインレベルと、前記医薬組成物の投与後の、同一の１つ以上の周波数における聴覚の事後レベルとを判定するステップと、前記１つ以上の周波数における所望の聴覚レベルが回復されるまで、追加で１回分以上の前記組成物を投与するステップのために使用される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記聴覚の事後レベルは、前記医薬組成物の投与後、１週間、２週間、３週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、６ヶ月、及び／又は１２ヶ月で判定されるものである請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記γセクレターゼ阻害薬は、ＲＯ４９２９０９７、ＤＡＰＴ（Ｎ－［（３，５－ジフルオロフェニル）アセチル］－Ｌ－アラニル－２－フェニル］グリシン－１，１－ジメチルエチルエステル）、Ｌ－６８５４５８（（５Ｓ）－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－フェニル－（４Ｒ）ヒドロキシ－（２Ｒ）ベンジルヘキサノイル）－Ｌ－ｌｅｕ－Ｌ－ｐｈｅ－アミド）、ＢＭＳ－７０８１６３（Ａｖａｇａｃｅｓｔａｔ）、ＢＭＳ－２９９８９７（２－［（１Ｒ）－１－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）アミノ］エチル－５－フルオロベンゼンブタン酸）、ＭＫ－０７５２、ＹＯ－０１０２７、ＭＤＬ２８１７０（Ｓｉｇｍａ）、ＬＹ４１１５７５（Ｎ－２（（２Ｓ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－２－ヒドロキシエタノイル）－Ｎ１－（（７Ｓ）－５－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンゾ［ｂ，ｄ］アゼピン－７－イル）－１－アラニンアミド）、ＥＬＮ－４６７１９（ＬＹ４１１５７５の２－ヒドロキシ－バレリアン酸アミドアナログ、ＰＦ－０３０８４０１４（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５，７－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－３－イルアミノ）－Ｎ－（１－（２－メチル－１－（ネオペンチルアミノ）プロパン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ペンタンアミド）、化合物Ｅ（（２Ｓ）－２－｛［（３，５－ジフルオロフェニル）アセチル］アミノ｝－Ｎ－［（３Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］プロパンアミド、Ｓｅｍａｇａｃｅｓｔａｔ（ＬＹ４５０１３９、（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－メチル－Ｎ－（（１Ｓ）－１－メチル－２－｛［（１Ｓ）－３－メチル－２－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンザゼピン－１－イル］アミノ｝－２－オキソエチル）ブタンアミド）、又は薬学上許容可能なそれらの塩からなる群より選択される請求項１～１０のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記γセクレターゼ阻害薬は、ＬＹ４１１５７５（Ｎ－２（（２Ｓ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－２－ヒドロキシエタノイル）－Ｎ１－（（７Ｓ）－５－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンゾ［ｂ，ｄ］アゼピン－７－イル）－１－アラニンアミド）である請求項１～１１のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記哺乳動物は、１歳、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、１２歳、又は１３歳を越える幼児期、青年期、又は成熟期の哺乳動物である請求

項１～１２のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記哺乳動物は、少なくとも４０歳、少なくとも４５歳、少なくとも５０歳、少なくとも５５歳、少なくとも６０歳、少なくとも６５歳、又は少なくとも７０歳の成熟期の哺乳動物である請求項１～１３のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記哺乳動物は、ヒトである請求項１～１４のいずれか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】００８７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８７】
本発明は詳細な説明との関連で説明したが、以上の説明は例示を目的としており、本発明の範囲を限定するものでなく、本発明の範囲は添付の請求範囲によって規定されることを理解されなければならない。その他の様態、効果、及び修正についても、以下の請求の範囲内である。

本発明は以下の態様を含む。
＜１＞
新生児期を除く哺乳動物における蝸牛有毛細胞の喪失によって引き起こされた聴覚障害を治療する方法であって、例えばγセクレターゼ阻害薬等のノッチ阻害薬を治療効果のある分量含有した組成物を、前記哺乳動物の耳に局所的に投与するステップを備え、前記治療効果のある分量は、１つ以上の周波数において聴覚を回復させるのに十分な量である方法。
＜２＞
前記聴覚喪失は、物理的又は化学的な耳毒性障害への暴露によって引き起こされたものである＜１＞に記載の方法。
＜３＞
前記物理的な耳毒性障害は、騒音である＜２＞に記載の方法。
＜４＞
前記組成物は、前記障害への暴露より４週間以内、２週間以内、１週間以内、又は１日以内に、前記耳へ投与される＜２＞に記載の方法。
＜５＞
前記組成物は、正円窓に局所塗布される＜１＞に記載の方法。
＜６＞
前記組成物はさらに、徐放担体を含有する＜１＞に記載の方法。
＜７＞
前記担体は、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロック共重合体である＜６＞に記載の方法。
＜８＞
前記組成物は、少なくとも１０ｍＭのノッチ阻害薬を含有する＜１＞に記載の方法。
＜９＞
前記組成物の投与前の、１つ以上の周波数における聴覚のベースラインレベルと、前記組成物の投与後の、同一の１つ以上の周波数における聴覚の事後レベルとを判定するステップと、前記１つ以上の周波数における所望の聴覚レベルが回復されるまで、追加で１回分以上の前記組成物を投与するステップとをさらに備える＜１＞に記載の方法。
＜１０＞
前記聴覚の事後レベルは、前記組成物の投与後、１週間、２週間、３週間、１ヶ月、２

ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、６ヶ月、及び／又は１２ヶ月で判定される＜９＞に記載の方法。

＜１１＞

前記γセクレターゼ阻害薬は、ＲＯ４９２９０９７、ＤＡＰＴ（Ｎ－［（３，５－ジフルオロフェニル）アセチル］－Ｌ－アラニル－２－フェニル］グリシン－１，１－ジメチルエチルエステル）、Ｌ－６８５４５８（（５Ｓ）－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－フェニル－（４Ｒ）ヒドロキシ－（２Ｒ）ベンジルヘキサノイル）－Ｌ－ｌｅｕ－Ｌ－ｐｈｅ－アミド）、ＢＭＳ－７０８１６３（Ａｖａｇａｃｅｓｔａｔ）、ＢＭＳ－２９９８９７（２－［（１Ｒ）－１－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）アミノ］エチル－５－フルオロベンゼンブタン酸）、ＭＫ－０７５２、ＹＯ－０１０２７、ＭＤＬ２８１７０（Ｓｉｇｍａ）、ＬＹ４１１５７５（Ｎ－２（（２Ｓ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－２－ヒドロキシエタノイル）－Ｎ１－（（７Ｓ）－５－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンゾ［ｂ，ｄ］アゼピン－７－イル）－１－アラニンアミド）、ＥＬＮ－４６７１９（ＬＹ４１１５７５の２－ヒドロキシ－バレリアン酸アミドアナログ、ＰＦ－０３０８４０１４（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５，７－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－３－イルアミノ）－Ｎ－（１－（２－メチル－１－（ネオペンチルアミノ）プロパン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ペンタンアミド）、化合物Ｅ（（２Ｓ）－２－｛［（３，５－ジフルオロフェニル）アセチル］アミノ｝－Ｎ－［（３Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］プロパンアミド、Ｓｅｍａｇａｃｅｓｔａｔ（ＬＹ４５０１３９、（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－メチル－Ｎ－（（１Ｓ）－１－メチル－２－｛［（１Ｓ）－３－メチル－２－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンザゼピン－１－イル］アミノ｝－２－オキソエチル）ブタンアミド）、又は薬学上許容可能なそれらの塩からなる群より選択される＜１＞～＜１０＞のいずれかに記載の方法。

＜１２＞

前記γセクレターゼ阻害薬は、ＬＹ４１１５７５（Ｎ－２（（２Ｓ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－２－ヒドロキシエタノイル）－Ｎ１－（（７Ｓ）－５－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンゾ［ｂ，ｄ］アゼピン－７－イル）－１－アラニンアミド）である＜１＞～＜１１＞のいずれかに記載の方法。

＜１３＞

前記哺乳動物は、１歳、２歳、３歳、４歳、５歳、６歳、７歳、８歳、９歳、１０歳、１１歳、１２歳、又は１３歳を越える幼児期、青年期、又は成熟期の哺乳動物である＜１＞～＜１２＞のいずれかに記載の方法。

＜１４＞

前記哺乳動物は、少なくとも４０歳、例えば、少なくとも４５歳、５０歳、５５歳、６０歳、６５歳、７０歳の成熟期の哺乳動物である＜１＞～＜１３＞のいずれかに記載の方法。

＜１５＞

前記哺乳動物は、ヒトである＜１＞～＜１４＞のいずれかに記載の方法。