

【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27年4月16日 (2015.4.16)

【公表番号】特表2008-543876(P2008-543876A)

【公表日】平成20年12月4日 (2008.12.4)

【年通号数】公開・登録公報2008-048

【出願番号】特願2008-517201(P2008-517201)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 9/107

A 6 1 P 9/08

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/02

A 6 1 K 9/06

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年2月27日 (2015.2.27)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学療法剤で治療された、又は治療されるべき患者において、化学療法により誘導された皮膚炎、胃腸障害又は直腸炎の少なくとも一つの症状を低減するための医薬の製造のための、血管収縮剤及び医薬的に許容可能な送達媒体の使用であって、

該血管収縮剤が、エピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、ノルエピネフリン、

ゾルミトリブタン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、アビトリブタン、リザトリブタン、アルモトリブタン、フロバトリブタン、又はそれらの何れかの組合せを含み、

該送達媒体が、水溶性アルコールを含み、

該医薬が、該送達媒体中に、該少なくとも一つの症状を低減するために有効な量の該血管収縮剤を含み、

該医薬が該患者へ局所投与される、使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

幾つかの実施形態において、当該製剤はエピネフリンを含有する。好ましくは、その濃度は約 5 mM ~ 約 1500 mM、より好ましくは約 100 mM ~ 約 1500 mM である。また、約 5 ~ 約 100 mM、約 50 ~ 250 mM、約 100 mM ~ 1000 mM、または更に 1500  $\mu$ M を有する組成物も好ましい。或いは、一定の実施形態は、約 0.009 % ~ 約 11 % のエピネフリンを利用する。また、約 0.009 % ~ 約 0.9 %、約 0.1 % ~ 約 0.5 %、約 0.5 % ~ 約 11 %、および約 1.1 % ~ 約 11 % を有する組成物も好ましい。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0060

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0060】

< 粘膜送達系 > ここで定義される粘膜送達は、口、直腸、胃腸、または泌尿生殖器管の粘膜への血管収縮剤の局所的送達である。粘膜表面の透過性は非常に高く、皮膚の透過性よりも 4000 倍まで大きい。この結論は、表 2 - 1、表 4 - 1 のデータによって明瞭に支持され、そこでは 50  $\mu$ M と低い局所的エピネフリンで粘膜部位（ハムスター頬袋）での識別可能な放射線保護が見られるのに対して、放射線皮膚炎に対する保護を与えるためには、皮膚に塗布された > ~ 20 mM のエピネフリンが必要とされる。粘膜の高い透過性の故にも注意が必要とされる；皮膚上での放射線保護性のエピネフリン投与量（100 mM、表 2 - 1、表 3 - 1）は、口腔粘膜の保護のために使用されるときには非常に壊死的である（表 4 - 1）。粘膜的に活性な血管収縮剤は、溶液、ゲルまたはリポソーム懸濁液として処方することができる。粘膜表面は癌治療の望ましくない副作用が生じる共通の部位であるから、薬物の粘膜表面への送達は非常に魅力的な投与経路である。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0075】

これらの実験のために、エピネフリン H V 1（FW：220）を指示された 50 : 25 : 25（エタノール：プロピレングリコール：水）送達媒体の中に溶解し、またフェニレフリン H C 1（FW：204）を指示された送達媒体の中に溶解した。所定の局所血管収縮剤（例えば 10 mM エピネフリン）のアリコート、ヒト皮膚（腕）の同じ 2 平方センチメートルの皮膚パッチに塗布し（0 分で 30  $\mu$ L、15 分、30 分および 45 分で 15  $\mu$ L）、指示された時間において皮膚白化スコアを判断した。その結果を表 1 - 1 に示す。

【表 1】

表 1 - 1

局所的 血管収縮剤処方物	皮膚の白化応答* (%)				
	0 分	4 5 分	6 0 分	1 5 0 分	1 8 0 分
0 mM (5 0 : 2 5 : 3 5 媒体)	0	0	0	0	—
2 mM エピネフリン	—	1 0	4 0	7 5	—
1 0 mM エピネフリン	—	4 0	6 0	9 0	—
5 0 mM エピネフリン	—	3 0	5 0	8 5	—
1 0 0 mM エピネフリン	—	8 5	9 0	9 0	—
1 0 0 0 mM エピネフリン	—	8 5	9 0	9 5	—
0. 1 % (4. 5 5 mM) エピネフリン (水中)	—	0	0	0	0
0 mM (6 0 : 3 0 : 1 0 媒体)	0	—	—	—	0
3 0 mM フェニレフリン	—	—	—	—	0
1 5 0 mM フェニレフリン	—	—	—	—	<u>3 5</u>
3 0 0 mM フェニレフリン	—	—	—	—	<u>5 0</u>
1 0 0 0 mM フェニレフリン	—	—	—	—	6 0
2 5 0 0 mM フェニレフリン	—	—	—	—	7 0
0. 2 5 % (1 2. 3 mM) フェニレフリン (水中)	—				0

\* 0 % = 斑のあるピンクの皮膚、1 0 0 % = 白い皮膚、僅かな斑

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 9】

これらの実験のために、エピネフリン HCl (FW : 220) が指示された局所処方物の中に溶解された (表 3 - 1 参照)。新生児ラット (11 日齢) が、背中に合計 4 回 (- 2 時間、- 1 時間、- 30 分、および - 10 分) の局所塗布を受け、次いで、全身の放射線照射 (Cs<sup>137</sup>からの ~ 7.5 Gy [3.65 分] 線の) または 1 回のサイトキサンチンの腹腔内注射 (32 µg / gm 体重) を受けた。9 日後 (生後 20 日) に、脱毛の重篤度をスコアリングした。

【表 3】

表 3 - 1

檻 #	局所治療	局所媒体処方物*	脱毛誘導剤	脱毛スコア (局所治療した領域における正常%被覆密度)
751	媒体	25 : 30 : 45	放射線照射	0
757	媒体	25 : 30 : 45	サイトキサン	0
757	媒体	25 : 30 : 45	なし	100
756	1000mM エピネフリン	25 : 30 : 45	なし	100
753	1000mM エピネフリン	25 : 30 : 45	サイトキサン	40
647	20mM エピネフリン	50 : 25 : 25	放射線照射	6
648	100mM エピネフリン	50 : 25 : 25	放射線照射	33
649	500mM エピネフリン	50 : 25 : 25	放射線照射	45
650	1000mM エピネフリン	50 : 25 : 25	放射線照射	94
564	1000mM エピネフリン	0 : 100 : 0	放射線照射	95

\* 媒体は、( %エタノール : %プロピレングリコール : %水 ) として表される

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 2】

照射後、前記頬袋を水で濯ぎ、水を吸い取って裏返した。16日後に、放射線照射された頬袋の中の粘膜炎の重篤度を以下の基準を使用してスコアリングした。

スコアリング基準：	紅斑の程度：	0 (なし) ~ 5 (最悪)
	腫脹の程度：	0 (なし) ~ 4 (最悪)
	収縮 / 硬さの程度：	0 (なし) ~ 4 (最悪)
	擬膜の存在：	0 (なし) ~ 4 (最悪)
粘膜炎重篤度スコア：	合計 =	0 (なし) ~ 17 (最悪)

【表 4】

表 4 - 1

檻 #	局所治療	局所媒体処方物*	照射時間	粘膜炎重篤度のスコア
	実験 C			
774	媒体	5 : 5 : 3 : 87	0分	0
774	媒体	5 : 5 : 3 : 87	14分	3.0
774	媒体	5 : 5 : 3 : 87	18分	6.0
775	媒体	5 : 5 : 3 : 87	20分	8.3±0.3
775	媒体	5 : 5 : 3 : 87	26分	11.5
775	0.00mM エピネフリン	5 : 5 : 3 : 87	20分	8.3±0.3
777	0.05mM エピネフリン	5 : 5 : 3 : 87	20分	7.5
778	0.10mM エピネフリン	5 : 5 : 3 : 87	20分	5.0
778	0.20mM エピネフリン	5 : 5 : 3 : 87	20分	3.0
778	0.40mM エピネフリン	5 : 5 : 3 : 87	20分	0
	実験 B			
766	媒体	0 : 0 : 3 : 97	24分**	8.0±1.7
765	13.5mM エピネフリン + 12.3mM フェニレフリン	0 : 5 : 3 : 92	24分	11.7±0.7
767	12.3mM フェニレフリン	0 : 5 : 3 : 92	24分	5.0±0.1
	実験 A			
759	媒体	5 : 0 : 1 : 94	24分**	8.9±0.1
760	100.00mM エピネフリン	5 : 0 : 1 : 94	24分	14.5±2.4
761	500.00mM フェニレフリン	5 : 0 : 1 : 94	24分	9.0

\* 媒体は、( %エタノール : %プロピレングリコール : %HPMC : %水 ) として表される。

0 . 1 0 % エピネフリン H C l = 4 . 5 5 m M

0 . 2 5 % フェニレフリン H C l = 1 2 . 3 m M

\*\* C s <sup>137</sup> との整列に起因した 2 4 分の露出を通して、これら動物は実験 C における 2 0 分の動物と同じ G y 線量を受けた。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 3】

#### 実施例 5

この実施例は、0 . 1 % エピネフリンまたは 0 . 2 5 % フェニレフリンの水溶液は、ヒト患者によって「望ましくない」味を有すると評価されるが、味をマスクする風味剤の添加によって、「非常に望ましい」範囲へと、味覚記述子の大きく顕著な ( 2 . 7 ~ 3 . 1 倍 ) 改善が与えられることを示している。このような改善は、放射線療法または化学療法に誘導される口腔粘膜炎を防止するための、これら経口の局所的溶液の使用に対するヒト患者のコンプライアンスを最大化するのを補助するために非常に好ましいものである。望ましくない味を部分的にまたは完全にマスクするための風味剤は当該技術において知られており、当業者は、嗜好性または許容性を増大する溶液を処方する上において、甘味剤お

よび他の風味剤を使用できることを理解するであろう。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0086

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0086】

それぞれの血管収縮剤塩のアリコートをし、ガラス試験管の中に秤量した。次いで、指示された最終薬物濃度を達成するために、必要な容量の液体を加えた。各希釈剤溶液〔エタノール：プロピレングリコール（PG）：水〕のパーセント組成が表6-1に指示されている。

【表 6】

表 6 - 1

希釈剤組成 エタノール : P G : 水 vol : vol : vol	血管収縮 剤 濃度 (mM)	血管収縮剤 塩を完全に 溶解させる ために必要 な加熱 (100度で の秒数)	皮膚の 白化 <sup>1</sup>	略 2 2℃で 2 4 時間後 のサンプル の状態	4℃で 2 4 時間後のサ ンプルの状 態
12 : 30 : 58	750 Nep <sup>2</sup>	0	++	透明	透明
12 : 30 : 58	450 Nep	0	+	透明	透明
12 : 30 : 58	600 Nep	0	++	透明	透明
15 : 30 : 55	1000 Nep	0	+++	透明	透明
40 : 30 : 30	300 Nep	2	++	透明	透明
45 : 25 : 30	300 Nep	2	++	透明	透明
15 : 30 : 55	600 Nep	0	++	透明	透明
44 : 18 : 33	600 Nep	2	+++	透明	透明
40 : 25 : 35	600 Nep	2	+++	透明	透明
45 : 25 : 30	600 Nep	2	+++	透明	透明
50 : 20 : 30	600 Nep	1	++++	透明	透明
50 : 25 : 25	600 Nep	1	++++	透明	透明
50 : 30 : 20	600 Nep	1	++++	透明	透明
55 : 20 : 25	600 Nep	1	+++++	沈殿	沈殿
60 : 20 : 20	600 Nep	2	+++++	透明	透明
33 : 33 : 33	1800 Nep	18	— <sup>7</sup>	沈殿	沈殿
0 : 50 : 50	1800 Nep	6	—	沈殿	沈殿
0 : 80 : 20	1800 Nep	24	—	沈殿	沈殿
50 : 30 : 20	<u>750 Epi</u> (±) <sup>3</sup>	0	+++	透明	透明
15 : 30 : 55	1000 Epi <sup>4</sup>	0	+++	透明	透明
20 : 30 : 50	1500 Epi	0	++++	透明	透明
60 : 0 : 40 <sup>6</sup>	1500 Epi	0	+	透明	透明
15 : 30 : 55	<u>2500 PhE</u> <sup>5</sup>	8	+	透明	沈殿
12 : 30 : 58	3300 PhE	8	+	沈殿	沈殿
10 : 30 : 60	4000 PhE	12	<+	沈殿	沈殿
10 : 30 : 60	5000 PhE	12	<+	沈殿	沈殿
10 : 30 : 60	5500 PhE	16	<+	沈殿	沈殿

<sup>1</sup> 局所塗布 2 0 分後のヒト皮膚の白化の範囲 ( + + + + + = 9 0 ~ 1 0 0 % 白化 )<sup>2</sup> N E p : L ( - ) ノルエピネフリン酒石酸塩<sup>3</sup> E P i ( ± ) : ( ± ) エピネフリン H C l<sup>4</sup> E P i : L ( - ) エピネフリン酒石酸塩<sup>5</sup> Ph E : R ( - ) フェニレフリン H C l<sup>6</sup> 6 0 : 0 : 4 0 : イソプロパノール : P G : 水<sup>7</sup> 試験せず

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 7

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0087】

血管収縮剤塩を各希釈剤の中に溶解させるために必要な熱の概略の量が示されている。希釈されたら、サンプルはシールされて室温（～22℃）で24時間維持され、次いで4で24時間維持された。新しく作製した透明な処方剤を、最初の混合から短時間後にヒトの皮膚に塗布することにより、当該局所的処方物により誘導された皮膚の白化を試験した。薬物の溶液は、沈殿物質の出現について、48時間の観察期間に亘ってモニターされた。

## 【誤訳訂正10】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0090

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0090】

三つの処方物A、BおよびCが、更なる特徴付けのために選択された（表7-1）。各処方物について3重のアリコートもまた、上腕および上部胸のヒト皮膚に塗布された。局所塗布の60分間に、局所塗布部位における皮膚の白化がモニターされ、目視によりスコアリングされた（皮膚白化のパーセンテージとして）。12分（胸部）または20分（腕）における皮膚の白化が記録された。局所的な薬物塗布の1時間後に当該部位に触れて、皮膚に検出可能な残渣が残っていれば、それが何であるかを決定した。皮膚の白化は、高いアルコール濃度で最も強く、また塗布部位での「残渣」の量は、当該処方物のプロピレングリコール含量を直接反映した。残渣は、局所部位における「粘着な」質によって検出することができるであろう。胸部および腕についての結果が、それぞれ図4および図5に示されている。

## 【表7】

表7-1

サンプル	処方物	処方物密度 (g m/L)	%皮膚白化 <sup>1</sup>		局所部位での 「粘着性残渣」
			胸部	腕	
A	50:30:20	0.983	28	7	
B	60:15:25	0.961	47	34	+++
C	70:0:30	0.931	67 <sup>2</sup>	48 <sup>3</sup>	0

<sup>1</sup> ～80 μLの処方物がQチップで～1 cm<sup>2</sup>のヒト皮膚に塗布された。皮膚白化の程度（0～100%）が目視によりモニターされ、局所塗布の12分後（胸部）または20分後（腕）にスコアリングされた。

<sup>2</sup> p = 0.001 vs. Grp A

<sup>3</sup> p = 0.001 vs. Grp A

## 【誤訳訂正11】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0094

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0094】

結果は、以下の表8-1に与えられる。



【表 8】

表 8 - 1

300 m M NEp <sup>1</sup>	液 相	浸透エンハンサ				成分 同時 溶解	皮膚 刺激	皮膚 白化 <sup>2</sup>
+	水					Yes	No	0
+	水			0.8% SLS <sup>3</sup>		Yes	No	0
+	水	エタノール		0.8% SLS		Yes	僅か	+
+	水	エタノール				Yes	No	+
+	水	エタノール			5%メント ン	Yes	僅か	++
+	水	エタノール			5%リモネ ン	No	- <sup>6</sup>	-
+	水	エタノール	トラ ンス クト ール <sup>4</sup>			Yes	No	++++
+	水	エタノール	トラ ンス クト ール	0.4% SLS		Yes	No	++++
+	水	エタノール	PG <sup>5</sup>			Yes	No	++++
+	水	エタノール	PG	0.3% SLS		Yes	No	++++
+	水	エタノール	PG		5%メント ン	Yes	No	+++
+	水	エタノール	PG	0.2% SLS	5%セチル アルコール	No	-	-
+	水	エタノール	PG	0.2% SLS	5%1-ドコ サノール	No	-	-
+	水	エタノール	PG	0.3% SLS	5%メント ン	Yes	Yes	+++++
二	水	エタノール	PG	0.3% SLS	5%メント ン	Yes	Yes	-
600mM NEp								
+	水	エタノール	PG			Yes	No	+++++
750mM NEp								
+	水	エタノール	PG			Yes	No	+++++

<sup>1</sup> NEp : L ( - ) ノルエピネフリン酒石酸塩<sup>2</sup> 局所塗布 20 分後のヒト皮膚白化の程度 ( + + + + + = 90 ~ 100 % 白化 )<sup>3</sup> SLS : ラウリル硫酸ナトリウム<sup>4</sup> トランスクトール : ジエチレングリコールモノエチルエーテル<sup>5</sup> PG : プロピレングリコール

6 - : 試験せず

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 0】

#### 実施例 1 6

この実施例は、放射線の増大する線量がこのハムスターモデルにおける口腔粘膜炎の増大する重篤度を生じること、適切な送達媒体中で局所的に塗布されるエピネフリンの増大する投与量が、この放射線に誘導された口腔粘膜炎を完全に防止できること、1 アドレナリン作動性受容体特異的アゴニスト、フェニレフリンの用量 (10 mM 溶液) の頬袋への塗布は、放射線に誘導された口腔粘膜炎を完全に防止できること、および、非常に高投与量の局所エピネフリンまたはフェニレフリンは、40 Gy 線量の放射線と組合せたときに、付随する40 Gyの放射線を伴わないときは完全に存在しない口腔粘膜に対する重篤な毒性を生じること示す。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 7】

図 1 2 は、幾つかの重要な結果を示している。i) 粘膜炎重篤度スコアは、放射線の線量が増大すると共に増大する；ii) (-) エピネフリンの増大する投与量の粘膜表面への局所塗布は線に誘導された病状に対する保護を与え、400 μM は完全に保護的である；iii) 10 mM フェニレフリン、即ち 1 アドレナリン作動性受容体特異的アゴニストの粘膜表面への局所的塗布は、心臓関連の副作用もなく、完全に保護的である；iv) 大過剰投与量の (-) エピネフリンまたはフェニレフリンと、24 分の照射 (~ 40 Gy) との組合せは重篤な粘膜病状を誘導する；v) 放射線照射を伴わない大過剰の (-) エピネフリンまたはフェニレフリンは識別可能な粘膜病状を誘導しない。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 4】

i) 実施例 7 および図 3 に記載された実験は、46 の処方物におけるノルエピネフリン酒石酸塩の 600 mM 溶液の調製および分析を含んでいた。ここで、三つの溶媒 (エタノール、PG および水) のパーセンテージは系統的に変化された。ノルエピネフリンの持続的溶解性、並びに 46 の処方物のうちで三つの薬理学的特性がスコアリングされた。詳細に研究された三つの処方物、A (50 : 30 : 20 ; エタノール : PG : 水 ; vol : vol : vol)、B (60 : 15 : 25)、および C (70 : 0 : 30) のうち、A および B は、薬物塗布の 1 時間後に検出された望ましくない「粘着性」の残渣が、局所処置部位に残した。70 % エタノールおよび 30 % 水で構成される処方物 C は、検出可能な残渣を伴うことなく、塗布の数分以内に完全に吸収された。

【誤訳訂正 1 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 1 5 7 】

i i i ) 皮膚の正常な pH は 4 ~ 5 . 5 にあり、皮膚の大きなアルカリ性は、P . a c n e s のような皮膚病原体の増殖を支える大きな能力と関連している。70 % エタノール : 30 % 水の媒体処方物に溶解された ノルエピネフリン酒石酸塩 の 600 m M 溶液 ( 例えば処方物 C ) の、未調節の pH は 4 . 1 である。酒石酸上の両方のイオン性プロトンの p K a は、温和な酸性の水 - エタノール溶液を生じ、該溶液は皮膚と高度に適合性であり、複数回の塗布後にも認識可能な刺激を伴わない。

## 【 誤訳訂正 1 6 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 1 5 8 】

i v ) 好ましくは、医薬処方物は、製品の保存寿命の間は当該処方物の各要素が可溶性のまま残るように設計される。実施例 7 および図 3 のデータは、エタノール : P G : 水の 3 成分媒体中における 600 m M の ノルエピネフリン酒石酸塩 の持続的な可溶性が、完全に直感的ではないことを示している。溶解度の「島」が、50 : 30 : 20 処方物の回りに見られる。ノルエピネフリン酒石酸塩 は、エタノール : 水の単独溶液中で安定に可溶性であることが、或る程度非予測的に見出された。処方物 C ( 70 : 0 : 30 ) は、望ましい白化応答を誘導するための許容可能な活性を有する濃度の、ノルエピネフリン酒石酸塩 ( 600 m M ) の安定な溶液を提供した。1 アドレナリン作動性受容体特異的アゴニストであるフェニレフリン H C l は、実施例 6 に示した様に、許容可能な白化応答を誘導するために必要な濃度では局所的媒体中で安定に可溶性ではないので、ケラチン化した皮膚に対する局所塗布のための血管収縮剤としては好ましくない。

## 【 誤訳訂正 1 7 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 1 5 9 】

v ) 濡れ性は、ここに記載するタイプの局所処方物のための有用な性質である。処方物 C 70 : 0 : 30 の ノルエピネフリン酒石酸塩 溶液の密度 ( 0 . 931 g m / リットル ) は、水の密度よりも顕著に低い。処方物 C の 50  $\mu$  L のアリコートが商業的に入手可能なスポンジアプリケーションの表面に供給されたときに、該液体は該スポンジを自然に濡らす。癌患者においては、脱毛を防止するために、局所的ノルエピネフリン処方物が、例えば目の中に垂れること等を伴わずに、頭皮および眉のような所望の部位に塗布されることが重要であろう。従って、標的部位に液体の薄膜を塗布するために使用できるスポンジアプリケーションは、非常に有用であろう。これらスポンジアプリケーションの幾つかは重力によって充填され、ここでは破られた保存瓶からの液体がスポンジの頂部へと流れ、次いで該スポンジの底部が、この溶液を皮膚に塗布するために使用される。従って、頭皮または他のケラチン化された皮膚への薬物塗布を可能にするために、薬物処方物がアプリケーション ( 例えばスポンジ ) を自然に濡らすことができることは非常に有用で且つ極めて好ましい。

## 【 誤訳訂正 1 8 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 1 6 4 】

顕著には、長期の継続的且つ徹底したスクリーニングの後に、上記に列記した基準 i ) ~ v i ) の各々を満たす許容可能な処方物が同定された。E t O H および水を 70 : 30

の比率で含有する送達媒体が効果的であった。ノルエピネフリンを約 450 mM ~ 約 750 mM で含有する組成物もまた有効であった。好ましい処方物は、500 ~ 700 mM のノルエピネフリンを含有する。更に好ましいのは、約 550 ~ 650 mM のノルエピネフリンを含有する処方物である。現在の好ましい実施例においては、70% エタノールプラス 30% の水中に溶解された 600 mM のノルエピネフリン酒石酸塩が上記基準を満たし、ケラチン化された皮膚または頭皮組織の皮内脈管構造へと血管収縮剤を送達することが見出された。

【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0165

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0165】

当業者は、ここに提供された実施例および説明が、未だ添付の特許請求の範囲内にあるが変化および適合されることができる、本発明の側面を更に記述するために役立つことを理解するであろう。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕化学療法剤、放射線療法、またはそれらの組合せで治療された、または治療されるべき患者において、脱毛症、皮膚炎、粘膜炎症、胃腸障害または直腸炎の少なくとも一つの症状を低減するための方法であって、前記患者に対して、医薬的に許容可能な送達媒体中に血管収縮剤を含有する製剤を、前記少なくとも一つの症状を低減するために有効な量で局所的に投与することを含んでなる方法。

〔2〕前記〔1〕に記載の方法であって、前記症状が、皮膚、頭皮、口、直腸、鼻腔食道系、胃腸系、または泌尿生殖器系の 1 以上の非癌性細胞において低減される方法。

〔3〕前記〔1〕に記載の方法であって、前記血管収縮剤が、望ましくない心臓副作用の実質的な危険を最小化するように選択される方法。

〔4〕前記〔3〕に記載の方法であって、前記血管収縮剤が、1 アドレナリン作動性受容体のアゴニストである方法。

〔5〕前記〔1〕に記載の方法であって、前記血管収縮剤が、5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体のアゴニストである方法。

〔6〕前記〔1〕に記載の方法であって、前記投与ステップが予防的に行われる方法。

〔7〕前記〔6〕に記載の方法であって、前記症状が胃腸障害であり、前記製剤は食道、胃、または腸内の細胞への血管収縮剤の送達を可能にする方法。

〔8〕前記〔6〕に記載の方法であって、前記症状が直腸炎であり、前記製剤は直腸内の細胞に血管収縮剤を送達するための局所的送達媒体の中に血管収縮剤を含んでなる方法。

〔9〕前記〔8〕に記載の方法であって、前記製剤は、ゲル、粘膜接着性コーティング、座薬、またはフォーム製剤を含んでなる方法。

〔10〕前記〔8〕に記載の方法であって、前記療法は放射線療法であり、前記方法は更に、前記放射線療法後に、直腸内の細胞へと血管収縮剤を送達するための医薬的に許容可能な送達媒体の中にアルファアドレナリン作動性受容体アンタゴニストを含有する有効量の製剤を投与することを含んでなる方法。

〔11〕前記〔10〕に記載の方法であって、前記医薬的に許容可能な送達媒体は、湿潤性または潤滑性の局所的送達媒体である方法。

〔12〕前記〔6〕に記載の方法であって、前記症状は皮膚炎であり、また前記製剤は血管収縮剤を皮膚内の細胞に送達するための局所送達媒体中に血管収縮剤を含んでなる方法。

。〔13〕前記〔6〕に記載の方法であって、前記症状は口腔粘膜炎症であり、前記製剤は血管収縮剤を口腔粘膜内の細胞に送達するための局所送達媒体中に血管収縮剤を含んでなる方法。

〔 1 4 〕前記〔 1 3 〕に記載の方法であって、前記血管収縮剤は、 1 アドレナリン作動性受容体特異的な血管収縮剤である方法。

〔 1 5 〕前記〔 1 3 〕に記載の方法であって、更に、前記療法の後に、血管収縮剤を口腔粘膜内の細胞に送達するための医薬に許容可能な送達媒体中に アドレナリン作動性受容体アンタゴニストを含有する有効量の製剤を投与することを含んでなる方法。

〔 1 6 〕前記〔 1 3 〕に記載の方法であって、前記製剤は、ゲルまたは粘膜接着性コーティングを含んでなる方法。

〔 1 7 〕前記〔 1 〕に記載の方法であって、前記血管収縮剤は、エピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、ノルエピネフリン、ゾルミトリブタン、テトラヒドロザリン、ナファゾリン、またはこれらの何れかの組み合わせの 1 以上である方法。

〔 1 8 〕前記〔 4 〕に記載の方法であって、前記血管収縮剤は、エピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、ノルエピネフリン、テトラヒドロザリン、ナファゾリン、またはこれらの何れかの組み合わせである方法。

〔 1 9 〕前記〔 5 〕に記載の方法であって、前記血管収縮剤は、ゾルミトリブタン、オキシデスミトリブタン、アビトリブタン、リザトリブタン、アルモトリブタン、フロバトリウタン、またはそれらの何れかの組合せである方法。

〔 2 0 〕前記〔 1 0 〕に記載の方法であって、前記 アドレナリン作動性受容体アンタゴニストは、プラゾシン、ドキサゾシン、テラゾシン、アルフゾシン、タムスロシン、またはこれらの何れかの組合せである方法。

〔 2 1 〕前記〔 1 5 〕に記載の方法であって、前記 アドレナリン作動性受容体アンタゴニストは、プラゾシン、ドキサゾシン、テラゾシン、アルフゾシン、タムスロシン、またはこれらの何れかの組合せである方法。

〔 2 2 〕少なくとも一つの血管収縮剤と、癌患者における経口での嗜好性を改善するための少なくとも一つの添加剤とを、口腔粘膜に供給する脈管構造へと血管収縮剤を送達するために適した医薬的に許容可能な送達媒体の中に含有してなる医薬製剤。

〔 2 3 〕前記〔 2 2 〕に記載の医薬製剤であって、前記血管収縮剤が、エピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、ノルエピネフリン、カボテン、エナラプリル、リシノプリル、ゾルミトリブタン、テトラヒドロザリン、プロカインイミド、酸化窒素、またはこれらの何れかの組み合わせである製剤。

〔 2 4 〕前記〔 2 3 〕に記載の医薬製剤であって、エピネフリンを含有する製剤。

〔 2 5 〕前記〔 2 4 〕に記載の医薬製剤であって、前記エピネフリンの濃度が約 0 . 0 0 9 % ~ 約 1 1 % である製剤。

〔 2 6 〕前記〔 2 2 〕に記載の医薬製剤であって、フェニレフリンを含有する製剤。

〔 2 7 〕前記〔 2 6 〕に記載の医薬製剤であって、前記フェニレフリンの濃度が約 0 . 0 3 % ~ 約 2 5 % である製剤。

〔 2 8 〕前記〔 2 2 〕に記載の医薬製剤であって、メトキサミンを含有する製剤。

〔 2 9 〕前記〔 2 8 〕に記載の医薬製剤であって、前記メトキサミンの濃度が約 0 . 0 1 % ~ 約 2 5 % である製剤。

〔 3 0 〕前記〔 2 2 〕に記載の医薬製剤であって、更に、遊離ラジカルスカベンジャーを含有してなる製剤。

〔 3 1 〕前記〔 2 2 〕に記載の医薬製剤であって、前記医薬的に許容可能な送達媒体は、リポソーム、リポ体液滴エマルジョン、油、ポリオキシエチレンエーテルの水性エマルジョン、水性アルコール混合物、プロピレングリコールを含有する水性エタノール混合物、水性緩衝液中の医薬的に許容可能なガム、水性緩衝液中の修飾セルロース、アルコール - 水緩衝混合物中の修飾セルロース、アルコール - 水緩衝液 - プロピレングリコール混合物中の修飾セルロース、または水性緩衝液中のジエチレングリコールモノエチルエーテルの 1 以上を含んでなる製剤。

〔 3 2 〕血管収縮剤を患者の扁平上皮細胞に送達する方法であって、前記患者に対して、医薬的に許容可能な送達媒体中に血管収縮剤を含有する組成物を局所的に投与するステップを含んでなり、前記媒体は、前記扁平上皮に対する血管収縮剤の浸透を可能にするよう

に特に処方される方法。

〔 3 3 〕前記〔 3 2 〕に記載の方法であって、前記組成物は、上皮および毛髪濾胞幹細胞に役立つ下地をなす真皮の脈管構造に、前記血管収縮剤を送達する方法。

〔 3 4 〕前記〔 3 2 〕に記載の方法であって、前記媒体は、角質層または毛髪濾胞皮脂残渣の浸透を可能にする方法。

〔 3 5 〕前記〔 3 0 〕に記載の方法であって、前記送達媒体はエタノールおよび水を含有し、前記血管収縮剤はノルエピネフリンを含有する方法。

〔 3 6 〕前記〔 3 5 〕に記載の方法であって、前記エタノールおよび水は 7 0 : 3 0 の比率で存在する方法。

〔 3 7 〕前記〔 3 6 〕に記載の方法であって、ノルエピネフリンは、約 4 5 0 ~ 7 5 0 m M の濃度で存在する方法。

〔 3 8 〕局所的血管収縮剤処方物であって、血管収縮剤および医薬的に許容可能な送達媒体を含有してなり、前記血管収縮剤は、 1 アドレナリン作動性受容体のアゴニストであるが、 2 アドレナリン作動性受容体のアゴニストではなく、前記送達媒体はエタノールおよび水を 7 0 : 3 0 の比率で含有してなる処方物。

〔 3 9 〕前記〔 3 8 〕に記載の処方物であって、前記血管収縮剤がノルエピネフリンである処方物。

〔 4 0 〕前記〔 3 9 〕に記載の処方物であって、前記皮膚上に粘着性残差を残さない処方物。

〔 4 1 〕前記〔 3 9 〕に記載の処方物であって、前記ノルエピネフリンが約 4 5 0 ~ 7 5 0 m M の濃度で存在する処方物。

〔 4 2 〕前記〔 3 9 〕に記載の処方物であって、約 6 0 0 m M のノルエピネフリンを含有する処方物。

【誤訳訂正 2 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 6】

【図 1】図 1 は、ラット皮膚の組織学的横断面を示している。それは、上皮および毛髪濾胞内の幹細胞、並びに毛髪濾胞を取り囲んで真皮およびその上にある皮膚構造に血液を提供する真皮脈管構造の位置を示している。

【図 2】図 2 は、ラット皮膚に局所的に塗布されたエタノール送達媒体中の色素分子（ナイル赤、FW：3 1 8）が、どのようにして角質を通して上皮を貫通し、規則的に配列された毛髪濾胞の各々を濾胞球の底を通して貫通するかを示している。

【図 3】図 3 は、エタノール、プロピレングリコールおよび水の混合物を含んでなる種々の局所薬剤処方物中における、ノルエピネフリンの溶解度を示している。黒丸はノルエピネフリンが可溶性である点を表し、白丸はノルエピネフリンが可溶性でない点を表している。

【図 4】図 4 は、ヒト胸部皮膚の白化応答 vs. 指示された薬物処方物の単回局所塗布後の時間を表すグラフを示している。

【図 5】図 5 は、ヒト上腕皮膚の白化応答 vs. 指示された薬物処方物の単回局所塗布後の時間を表すグラフを示している。

【図 6】パネル A は、皮膚白化応答 vs. ヒト腕へのエピネフリンの単回局所塗布後の時間（時）を表すグラフを示している。パネル B は、皮膚白化応答 vs. ヒト腕への一連のエピネフリン局所塗布後の時間（エピネフリンの最初の局所塗布後の時間）を表すグラフを示している。

【図 7】パネル A：血管収縮の剤の局所塗布は、ヒトまたはラットにおいて皮膚の白化を誘導する； パネル B：化学療法剤（サイトキサン）は、静脈注射または経口投与の後、経時的に、血液から全身的にクリアされる。 パネル C：血管収縮剤の局所的塗布

は、処置された領域への血液供給の低下に一致して、皮膚を迅速に白化する。記号「\*\*」は、局所的血管収縮剤が、15～20分の「頭部スタート」で皮膚へ塗布された場合を示す。パネルD： サイトキサン ( $30 \mu\text{g} / \text{g m b.w}$ ) の単回 i.p. 投与前に、2時間に亘って4回の局所的な950 mM エピネフリンを用いて10日齢のラットの子供を治療した結果。パネルEは、塗布された血管収縮剤の濃度の関数としての、ヒト皮膚およびラット皮膚（両者共に10日および22日齢）についての皮膚白化応答のプロットである。

【図8】図8は、ラットにおけるサイトキサンにより誘導された脱毛の投与量依存性を示している。 $20 \mu\text{g} / \text{g m b.w}$  以下のサイトキサン投与量では、治療されたラットは完全に体毛で覆われ、成体になるまでそれを維持した。

【図9】図9は、放射線照射前の目視での皮膚白化の評価が、照射後の放射線皮膚炎予防の決定と相関することを示している。パネルA：200 mM ノルエピネフリンでの処置。パネルB：100 mM エピネフリンでの処置。

【図10】図10は、血管収縮剤の局所的治療が与えられた照射の前の時間量の関数として、放射線皮膚炎の重篤度を示している。

【図11】図11は、血管収縮剤で局所的に処置されたシリアンゴールデンハムスターの口腔粘膜における白化応答を示している。

【図12】図12は、増大した放射線量から生じる、ハムスター頬袋モデルにおける口腔粘膜炎の増大した重篤度をグラフで表している。適切な送達媒体中の適切な投与量で局所的に塗布された血管収縮剤は、放射線誘導された口腔粘膜炎を予防することができるのに対して、高濃度の場合は、40 Gy の放射線量と組合されたときに口腔粘膜に対して重篤な毒性を生じる。

【図13】図13は、局所的に投与された(-) エピネフリンが、ヒト口腔粘膜において観察される粘膜白化の程度に影響することを示している。最大白化応答(%) vs. 局所処置後の時間のプロットが、傾向粘膜および唇の両者について示されている。

【図14】図14は、ラットの剃毛した背中に塗布されたエタノール：PG：水送達媒体中のノルエピネフリンが、皮膚脈管構造の収縮を生じ、これに一致して、血液に運ばれた全身の色素分子の送達はノルエピネフリン処置された皮膚へと顕著に減少する。