

【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24年3月22日 (2012.3.22)

【公表番号】特表2011-511012(P2011-511012A)

【公表日】平成23年4月7日 (2011.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2011-014

【出願番号】特願2010-545328(P2010-545328)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/04 (2006.01)

C 0 7 D 241/48 (2006.01)

C 0 7 H 17/08 (2006.01)

C 0 7 D 491/20 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/438

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/498

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/12

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 39/04

C 0 7 D 241/48

C 0 7 H 17/08 B

C 0 7 D 491/20

【手続補正書】

【提出日】平成24年2月3日 (2012.2.3)

【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】

リファブチン、クラリスロマイシン、クロファジミン、および薬理学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物であって、ここで、クロファジミンの量は、クラリスロマイシンの量に対して 10 ~ 15 重量%、およびリファブチンの量に対して 20 ~ 25 重量%である、医薬組成物。

【請求項 2】

前記リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンが、 $9 \pm 0.5 : 19 \pm$

0.5 : 2 ± 0.5 の重量比で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

吸収促進剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

吸収促進剤の量が、クロファジミンの量に対して 450 ~ 550 重量%である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記吸収促進剤が、ポリエチレングリコールである、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポリエチレングリコールが、200 ~ 20,000 の平均分子量である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ポリエチレングリコールが、7000 ~ 9000 の平均分子量である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

MCC - Tabulose タイプ 200、ステアリン酸 Mg、SLS - Emal 10 Pwd HD、ポリソルベート 80、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

患者において、クラリスロマイシンによって引き起こされるリファブチンの低下した代謝を上昇させるための医薬であって、リファブチンおよびクラリスロマイシンと共にクロファジミンを含み、リファブチンおよびクラリスロマイシンと共にクロファジミンは前記患者へ共投与され、ここで、クロファジミンの量は、クラリスロマイシンの量に対して 6 ~ 18 重量%である、医薬。

【請求項 10】

患者において、リファブチンによって引き起こされるクラリスロマイシンの上昇した代謝を低下させるための医薬であって、リファブチンおよびクラリスロマイシンと共にクロファジミンを含み、リファブチンおよびクラリスロマイシンと共にクロファジミンは前記患者へ共投与され、ここで、クロファジミンの量は、クラリスロマイシンの量に対して 6 ~ 18 重量%である、医薬。

【請求項 11】

前記リファブチン代謝の上昇は、クロファジミンの投与後に、前記患者血清中のリファブチンまたは 25 - O - デスアセチルリファブチンの第一の C_{max} を測定し、前記第一の C_{max} を、リファブチンまたは 25 - O - デスアセチルリファブチンの第二の C_{max} と比較することによって評価される、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 12】

リファブチンまたは 25 - O - デスアセチルリファブチンの前記第二の C_{max} が、第二の患者の血清において測定され、ここで、前記第二の患者は、クロファジミンの共投与は行わず、リファブチンおよびクラリスロマイシンを共投与された患者である、請求項 11 に記載の医薬。

【請求項 13】

リファブチンの前記第一の C_{max} が、リファブチンの前記第二の C_{max} と比較して、少なくとも 10 % 減少している、請求項 11 に記載の医薬。

【請求項 14】

25 - O - デスアセチルリファブチンの前記第一の C_{max} は、25 - O - デスアセチルリファブチンの前記第二の C_{max} と比較して、少なくとも 10 % 減少している、請求項 11 に記載の医薬。

【請求項 15】

前記リファブチン代謝の上昇は、クロファジミンの共投与後に、前記患者の血清中の 25 - O - デスアセチルリファブチンの第一の AUC_{0-24} を測定すること、および前記第一の

AUCを、25-O-デスアセチルリファブチンの第二のAUC₀₋₂₄と比較すること、によって評価される、請求項9に記載の医薬。

【請求項16】

25-O-デスアセチルリファブチンの前記第二のAUC₀₋₂₄が、第二の患者の血清において測定され、ここで、前記第二の患者は、クロファジミンの共投与は行わず、リファブチンおよびクラリスロマイシンを共投与された患者である、請求項15に記載の医薬。

【請求項17】

前記第一のAUC₀₋₂₄が、前記第二のAUC₀₋₂₄と比較して、少なくとも10%減少している、請求項15に記載の医薬。

【請求項18】

前記リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンの少なくとも2つが、単一剤形へ共製剤化される、請求項9～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項19】

前記リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンが、単一剤形へ共製剤化される、請求項18に記載の医薬。

【請求項20】

前記クロファジミンが、吸収促進剤をさらに含む組成物で投与される、請求項9～19のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項21】

吸収促進剤の量が、クロファジミンの量に対して450～550重量%である、請求項20に記載の医薬。

【請求項22】

前記吸収促進剤が、ポリエチレングリコールである、請求項20または21に記載の医薬。

【請求項23】

前記ポリエチレングリコールが、200～20,000、または7000～9000の平均分子量である、請求項22に記載の医薬。

【請求項24】

前記リファブチン、クロファジミン、およびクラリスロマイシンが、2年間よりも長い期間にわたって患者へ共投与される、請求項9～23のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項25】

マイコバクテリウム・パラチュバキュローシス(Mycobacterium paratuberculosis)感染に罹患しているか、または罹患しやすい患者を治療するための医薬であって、
9±0.5:19±0.5:2±0.5の重量比のリファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンを単一剤形で含み、リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンは、前記患者へ共投与される、医薬。

【請求項26】

前記リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンが、以下の量:(i)90mg±1.5mgリファブチン、(ii)190mg±2mgクラリスロマイシン、および(iii)20mg±1mgクロファジミン、にて、治療の第一の期間中、1日1回共投与される、請求項25に記載の医薬。

【請求項27】

前記治療の第一の期間が1週間である、請求項26に記載の医薬。

【請求項28】

治療の第二の期間中、前記リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンの量は、9±0.5:19±0.5:2±0.5の重量比を維持した状態で、直線的に増加される、請求項26または27に記載の医薬。

【請求項29】

前記治療の第二の期間が4～10週間である、請求項28に記載の医薬。

【請求項30】

前記直線的に増加させるリファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンの量は、前記治療の第二の期間中、最大量である (i) リファブチン 450 mg、(i i) クラリスロマイシン 950 mg、および (i i i) クロファジミン 100 mg を超えない、請求項 28 または 29 に記載の 医薬。

【請求項 31】

(i) リファブチン 450 mg \pm 2 mg、
(i i) クラリスロマイシン 950 mg \pm 2 mg、および
(i i i) クロファジミン 100 mg \pm 1.5 mg、
は、治療の第三の期間中、1 日 1 回、同時に共投与 される、請求項 28 に記載の 医薬。

【請求項 32】

前記直線的に増加させるリファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンの量は：

- a) 2 週間の間、1 日に 1 回、(i) リファブチン 180 mg \pm 2 mg、(i i) クラリスロマイシン 380 mg \pm 2 mg、および (i i i) クロファジミン 40 mg \pm 1 mg；
- b) 2 週間の間、1 日に 1 回、(i) リファブチン 270 mg \pm 2 mg、(i i) クラリスロマイシン 570 mg \pm 2 mg、および (i i i) クロファジミン 60 mg \pm 1.5 mg；
- c) 2 週間の間、1 日に 1 回、(i) リファブチン 360 mg \pm 2 mg、(i i) クラリスロマイシン 760 mg \pm 2 mg、および (i i i) クロファジミン 80 mg \pm 1.5 mg；ならびに、
- d) 1 週間の間、1 日に 1 回、(i) リファブチン 450 mg \pm 12 mg、(i i) クラリスロマイシン 950 mg \pm 12 mg、および (i i i) クロファジミン 100 mg \pm 1.5 mg、

を含む、請求項 28 に記載の 医薬。

【請求項 33】

前記 d) の投与後に、

- (i) リファブチン 225 mg \pm 2 mg、
 - (i i) クラリスロマイシン 475 mg \pm 2 mg、および
 - (i i i) クロファジミン 50 mg \pm 1 mg、
- は、マイコバクテリウム・パラチュバキュローシス感染が治療されるまで、1 日 1 回、前記患者に対して、同時に共投与 される、請求項 32 に記載の 医薬。

【請求項 34】

マイコバクテリウム・パラチュバキュローシス感染の患者における発生を抑制する ための医薬 であって、(i) リファブチン 225 mg \pm 2 mg、(i i) クラリスロマイシン 475 mg \pm 2 mg、および (i i i) クロファジミン 50 mg \pm 1 mg を含み、リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンは、それを必要とする前記患者に、1 日 1 回、同時に共投与 される、医薬。

【請求項 35】

前記リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンの少なくとも 2 つが、単一剤形へ共製剤化 される、請求項 25 ~ 32、または 34 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 36】

前記リファブチン、クラリスロマイシン、およびクロファジミンが、単一剤形へ共製剤化 される、請求項 35 に記載の 医薬。

【請求項 37】

前記クロファジミンが、吸収促進剤を含む組成物で投与 される、請求項 25 ~ 32、または 34 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 38】

吸収促進剤の量が、クロファジミンの量に対して 450 ~ 550 重量 % である、請求項 37 に記載の 医薬。

【請求項 39】

前記吸収促進剤が、ポリエチレングリコールである、請求項 37 に記載の医薬。

【請求項 40】

前記ポリエチレングリコールが、200～20,000の平均分子量である、請求項 39 に記載の医薬。

【請求項 41】

前記ポリエチレングリコールが、7000～9000の平均分子量である、請求項 40 に記載の医薬。

【請求項 42】

前記患者が、炎症性腸疾患またはサルコイドーシスに罹患している、請求項 25～32、または 34 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 43】

前記患者が、クローン病または大腸炎に罹患している、請求項 42 に記載の医薬。

【請求項 44】

マイコバクテリアの抽出物または産物の免疫量をさらに含む、請求項 25～32、または 34 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 45】

前記マイコバクテリアの抽出物または産物が、非病原性マイコバクテリアからの抽出物または産物を含む、請求項 44 に記載の医薬。

【請求項 46】

前記非病原性マイコバクテリアが、M. バッカエ (M. vaccae) または M. フレイ (M. phlei) を含む、請求項 45 に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

測定

本実験では、クラリスロマイシンおよび 14 - ヒドロキシクラリスロマイシンの、ならびにリファブチン、25 - O - デスアセチルリファブチン、およびクロファジミンの血漿中濃度について直接測定を行った。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

リファブチン、25 - O - デスアセチルリファブチン、およびクロファジミン - リファブチン、25 - O - デスアセチルリファブチン、クロファジミン、および内部標準ジルチアゼムを、ヒト血漿 0.20 mL から固相抽出によって有機媒体中へ抽出した。この抽出物のアリコート的高速液体クロマトグラフィへ注入し、質量分析器を用いて検出した。分析物は、逆相クロマトグラフィによって分離した。このアッセイの評価は、リファブチンに対しては 9.996 ng/mL から 1279.470 ng/mL、25 - O - デスアセチルリファブチンに対しては 2.499 ng/mL から 319.917 ng/mL、およびクロファジミンに対しては 4.997 ng/mL から 639.586 ng/mL のヒト血漿中濃度の範囲を含む 8 点検量線（濃度ゼロは除く）を作成することによって行った。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

【表8】

クロファジミンに対する薬物動態パラメータ (表8) :

薬物動態パラメータ	幾何平均 (%CV) 算術平均±SD	
	三種混合カプセル (乾燥製剤) (A) (n=12)	三種混合カプセル (PEG製剤) (B) (n=12)
AUC_{0-t} (ng時間/mL)	696.93 (55.71) 829.07±461.86	680.75 (47.37) 769.72±364.62
AUC_{0-inf} (ng時間/mL)	1242.28 (37.19) 1304.12±484.95†	1030.78 (41.69) 1088.58±453.78‡
AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} (%)	76.08 (17.55) 77.55±13.61	64.28 (27.44) 68.26±18.73
C_{max} (ng/mL)	33.01 (54.75) 38.32±20.98	27.82 (38.14) 29.82±11.37
T_{max} (時間) *	8.00 (2.50~24.00)	8.00 (4.00~12.00)
$T_{1/2}$ (時間)	23.25±4.49†	21.28±18.27‡
K_{el} (時間 ⁻¹)	3.07E-02±5.75E-03†	3.55E-02±1.14E-02‡

*メジアン (最小値~最大値)、†n=6、‡n=3

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0106】

クラリスロマイシン、14-ヒドロキシクラリスロマイシン、リファブチン、25-O-デスアセチルリファブチン、およびクロファジミンに対する AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} 、および C_{max} についての相対的生物学的利用能の解析結果を、それぞれ、以下の表9、10、11、12、および13にまとめる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0133

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0133】

クラリスロマイシン - 500mg (125mgカプセルを4個、Abbott Laboratories) を12時間毎に5回投与。代謝物に対する C_{max} 2410±670mg/mLおよび660±210ng/mL。250mgの単一投与の場合の C_{max} は780±250ng/mLであった。