

【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2017-509684(P2017-509684A)

【公表日】平成29年4月6日 (2017.4.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-014

【出願番号】特願2016-560802(P2016-560802)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/30 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/436

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/18

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年3月20日 (2018.3.20)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 2 1 】

[28] 本発明のエアゾール配合物は、ラパマイシン組成物単独で、または同一剤形中に 1 種類以上の追加の療法薬と組み合わせる配合することができる。さらに、本発明のエアゾール配合物は単独で、またはそれぞれ同一もしくは異なる経路たとえば経口、静脈内などで投与される 1 以上の追加の療法と組み合わせる投与することができる。1 態様において、本発明のエアゾール配合物は、加齢関連の疾患または障害の処置のための 1 以上の追

加の療法計画と組み合わせて投与することができる。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

[43] 1 態様において、エアゾール配合物中のラパマイシン組成物の量は、肺に送達される呼吸可能量(respirable dose) 5 から 500 マイクログラムまでを達成するのに有効な量である。1 態様において、呼吸可能量は約 5、約 20、約 50、約 100 または約 250 マイクログラムである。1 態様において、呼吸可能量は約 20 マイクログラム、約 50 マイクログラム、または約 100 マイクログラムである。1 態様において、その量は肺組織において  $1 \text{ ng/g}$  から 1 マイクログラム ( $\mu\text{g}$ ) / g までのラパマイシン組成物濃度を生じるのに有効な量である。1 態様において、肺組織におけるラパマイシン組成物の濃度は約 5 から  $30 \text{ ng/g}$  までである。1 態様において、肺組織における濃度は約  $5 \text{ ng/g}$ 、約  $10 \text{ ng/g}$ 、約  $15 \text{ ng/g}$ 、約  $20 \text{ ng/g}$ 、約  $25 \text{ ng/g}$ 、約  $30 \text{ ng/g}$ 、約  $50 \text{ ng/g}$ 、約  $60 \text{ ng/g}$ 、約  $100 \text{ ng/g}$ 、または約  $200 \text{ ng/g}$  である。以上の態様によれば、ラパマイシン組成物の同時血中トラフレベルは  $5 \text{ ng/ml}$  未満、 $2 \text{ ng/ml}$  未満、 $1 \text{ ng/ml}$  未満、 $0.5 \text{ ng/ml}$ 、または  $0.25 \text{ ng/ml}$  未満である。1 態様において、血中トラフレベルは  $1 \text{ ng/ml}$  未満、 $0.5 \text{ ng/ml}$  未満、または  $0.25 \text{ ng/ml}$  未満である。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0040

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

[48] 1 態様において、ラパマイシン組成物の呼吸可能量は約 50 マイクログラムであり、肺組織中の薬物濃度は約  $2 \sim 15 \text{ ng/g}$  であり、血液中の  $C_{\text{max}}$  は  $2.0 \text{ ng/ml}$  未満、または約  $0.25 \text{ ng/ml}$  から  $0.1 \text{ ng/ml}$  まで、または約  $0.10 \text{ ng/ml}$  から  $0.5 \text{ ng/ml}$  までであり、単回投与で投与後 24 時間目の薬物の血中トラフ濃度は約  $0.10 \text{ ng/ml}$  未満であり、1 日 1 回、5 日間の反復投与後の薬物の血中トラフ濃度は約  $1.0 \text{ ng/ml}$  未満、または約  $0.50 \text{ ng/ml}$  未満である。1 態様において、配合物は 1 日 1 回投与に適合される。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

[60] 好ましくは、前記の療法レベルは本明細書に記載するエアゾール配合物を 1 日 1 回投与することにより達成される。1 態様において、ラパマイシン組成物の総日用量は、5 から 100 マイクログラムまで、20 から 250 マイクログラムまで、50 から 500 マイクログラムまで ( $0.05$  から  $0.5$  ミリグラムまで)、250 から 1000 マイクログラムまで ( $0.25$  から  $1$  ミリグラムまで)、または 500 から 2000 マイクログラムまで ( $0.5$  から  $2$  ミリグラムまで) である。1 態様において、総日用量は 500 マイクログラム未満、100 マイクログラム未満、50 マイクログラム未満、20 マイクログラム未満、または 10 マイクログラム未満である。1 態様において、総日用量は 500 マイクログラム未満、250 マイクログラム未満、100 マイクログラム未満、50 マイクログラム未満、または 10 マイクログラム未満である。1 態様において、対象に投与す

る総日用量は、1日当たり0.5mg未満または0.25mg未満である。肺への送達および投薬のさらなる観点を、併用療法を含めて、後記の“肺への投与および投薬”と題するセクションに記載する。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0058

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0058】

[67] 1態様において、本発明方法は、疾患または障害について現在得られる療法に対して“不応答性(non-responsive)”または“治療抵抗性(refractory)”である対象に向けられる。これに関して、用語“不応答性”または“治療抵抗性”は、療法に対する対象の応答が疾患または障害に関連する1以上の症状を軽減するのに臨床的に適切ではないものを表わす。用語“対象(subject)”および“患者(patient)”は、本発明の開示において互換性をもって用いられる。これらの用語は、動物、好ましくは哺乳動物を表わし、これには非霊長類（たとえば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、およびマウス）および霊長類（たとえば、チンパンジー、サル、たとえばカニクイザル(cynomolgous monkey)、およびヒト）、より好ましくはヒトが含まれる。好ましい態様において、対象はヒトである。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0078

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0078】

[83] 一般に、吸入された粒子は2つのメカニズムのうちの1つにより沈着する：衝突(impaction)、これは通常はより大きな粒子について優勢である；および沈降(sedimentation)、これは通常はより小さな粒子について優勢である。衝突は、粒子が空気流に従わずに生体表面に衝突するほど吸入粒子の運動量(momentum)が十分に大きい場合に起きる。これに対し、沈降は、吸入された空気流と共に移動してきたきわめて小さな粒子が空気流内でのランダム拡散の結果として生体表面に衝突した際に、主に深部肺において起きる。本発明のエアゾール配合物は、目的とする療法効果を達成するために、好ましくは衝突（上気道に）または沈降（肺胞に）のいずれかによるそれらの沈着を最大にするように適合される。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0082

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0082】

[87] 1態様において、本発明のエアゾール化可能なラバマイシン配合物は、長期貯蔵後、たとえば1～12か月の貯蔵後または1～36か月の貯蔵後ですら、対応するFPDが10マイクログラムから2ミリグラムまでの範囲、好ましくは0.5ミリグラム未満で、20%を超えるFPFをもつ。1態様において、患者へ送達される量、送達量(DD)または放出量(ED)は、25マイクログラムから2.5ミリグラムまでの範囲、好ましくは0.5ミリグラム未満である。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0084

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【0084】

水溶液組成物

[89] 1 態様において、本発明のエアゾール化可能な組成物は、ジェット、振動メッシュおよび静止メッシュ、またはオリフィスネブライザーを含むネブライザーによる肺送達に適合させた、ラパマイシンの水溶液配合物である。よって、溶液配合物は前記のように約 0.1 ミクロンから 10 ミクロンまでの呼吸可能な範囲の直径のエアゾール液滴形成を可能にするように適合される。1 態様において、組成物は、水、エタノールおよび低分子量ポリオールに溶解され、所望により界面活性剤を含む、ラパマイシン（シロリムス）またはそのプロドラッグもしくは誘導体からなる霧化可能な (nebulizable) 水溶液配合物である。1 態様において、水溶液配合物は 20 mPa・s 未満、10 mPa・s 未満、または 5 mPa・s 未満の粘度、および少なくとも 45 ダイン/cm、好ましくは 60 ダイン/cm を超える表面張力をもつ。好ましくは、配合物は 5 mPa・s 未満の粘度および 45 ダイン/cm を超える表面張力をもつ。1 態様において、組成物は 20 mPa・s 未満の粘度、10 mPa・s 未満の粘度、または 5 mPa・s 未満の粘度、および少なくとも 45 ダイン/cm、好ましくは 60 ダイン/cm を超える表面張力をもつ。

## 【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0089

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【0089】

[94] 水溶液配合物は、ラパマイシンが完全に溶解した単相水溶液である。配合物中の主な補助溶媒は、エタノール、ならびにグリセロールおよびプロピレングリコールから選択される低分子量ポリオールである。ラパマイシンは懸濁液またはエマルジョン状ではなく、その溶液はコロイド溶液または分散液と記述することもできない。本発明の水溶液配合物はミセルまたはリポソームのようなコロイド構造をもたない。リン脂質が存在するとしても、それはリポソームを形成するには、またはラパマイシンを沈殿させるには、少なすぎる。また、リン脂質と非イオン界面活性剤を合わせた量は、表面張力を改変するには少なすぎる。その結果、リン脂質も非イオン界面活性剤も伝統的な意味での界面活性剤として作用するのに十分な量では存在しない。これに関して、界面活性剤という用語は、溶液の表面張力または溶液中の液体といずれかの固体薬物粒子との間の界面張力を低下させる作用をする剤を表わし、したがって界面活性剤はディタージェント、湿潤剤、乳化剤、または分散剤として作用する。これに対し、本発明の溶液配合物中の非イオン界面活性剤は、最終製品がパッケージされているポリエチレン容器への薬物の吸着をブロックする作用をし、それによって容器への吸着による薬物力価の損失を防止する。

## 【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0114

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【0114】

[120] US2013/0203717 に記載される湿式磨砕は、懸濁液またはスラリー中の薬物粒子のサイズを低減するために高剪断の使用を伴う。湿式磨砕には、薬物粒子のみ、またはミリング媒体と呼ばれる追加粒子を含めることができる。1 態様において、湿式磨砕法を用いてラパマイシンの粒子サイズを目的レベルにまで低減でき、それには湿式ミリング、具体的には高圧でのキャピテーションによるものが含まれ、その際、ラパマイシンをそれが不溶性である水または他の溶媒に懸濁し、次いでその後、懸濁液を噴霧乾燥してラパマイシンを乾燥粉末として得る。1 態様において、ラパマイシンの懸濁液を調製し、その懸濁液にマイクロフルイダイゼーションを施し、得られた粒子を噴霧乾燥して乾燥粉末を形

成することを含む湿式磨砕法により、1 から 4、または 2 から 3 ミクロンまでのサイズ範囲のラパマイシン粒子が製造される。ラパマイシンをプロピルアルコールまたはブチルアルコール、水、および酢酸エチルからなる群から選択される非溶媒(anti-solvent)に懸濁することができる。1 態様において、懸濁液は水性懸濁液である。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 9 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 9 3】

[201] ラパマイシンについての LC - MS / MS による試料分析：肺および血液中のラパマイシンの分析のための LC - MS / MS 法を、公開された Wu et al. (2012) の方法に基づいて作成した。血液および肺ホモジェネートの体積を公開された方法から実質的に減らした。トリアムシノロン(triamcinolone)を内部標準として用いた。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 0 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 0 5】

[211] すべての試料セットについて、標準品セット、試料重複測定試料 1、標準品セット、重複測定試料 2、標準品セットの順で三重測定検量曲線を分析した。ラパマイシンの OPA 後、1 時間目に、ラパマイシンの濃度は肺組織 ( $3794 \pm 1259 \text{ ng/g}$  組織) の方が血液中 ( $641 \pm 220 \text{ ng/mL}$ ) より約 6 倍高かった。類似量のラパマイシンを経口投与した後、1 時間目の肺および血液のラパマイシン濃度はそれぞれ  $71 \pm 43 \text{ ng/g}$  および  $23 \pm 16 \text{ ng/mL}$  であった。OPA 後の肺ホモジェネート中の濃度は、同じ高用量 ( $1 \text{ mg/kg}$ ) のラパマイシンを経口投与した後に測定したものより 5.3 倍高かった。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 8】

【表 6】

表 6: Napoli *et al.* による 14 日間にわたる 1 日 1 回 IV 投与 14 回目の 24 時間後の肺および血液におけるラパマイシンの生体分布

Napoli 14 日間 1 日 1 回 (14 回目の投与の 24 時間後)				
IV 投与 (mg/kg/日)	肺中のラパ マイシン (ng/g)	肺/血液比	対応する ヒト 1 日量 (mg)	血液中のラパ マイシン (ng/ml)
0.04	219	23	2.4	9.4
0.08	457	30	4.8	15.0
0.16	677	33	9.6	20.6
0.40	868	44	24	19.6
経口投与 (mg/kg/日)	肺中のラパ マイシン (ng/g)	肺/血液比	対応する ヒト 1 日量 (mg)	血液中のラパ マイシン (ng/ml)
0.4	42	53	3.4	0.8
0.8	59	28	6.7	2.1
1.6	175	24	13.4	7.4