

【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 23 年 1 月 27 日 (2011.1.27)

【公表番号】特表 2008-509089 (P2008-509089A)

【公表日】平成 20 年 3 月 27 日 (2008.3.27)

【年通号数】公開・登録公報 2008-012

【出願番号】特願 2007-516731 (P2007-516731)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 9/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 9/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/04

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 22 年 11 月 30 日 (2010.11.30)

【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

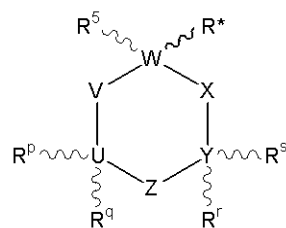
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 一般式 (I) :

【化 1】



(I)

{ 式中、

R^* は $-(A)_n - (CR^1R^2)_m - NR^3R^4$ であり、

n 及び m は整数であり、そして $n + m = 0, 1$ 又は 2 、
 A は線状又は分枝状 $C_1 - C_6$ アルキル、線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルケニル及び線状
 又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルキニルより成る群から選ばれ、
 R^1 及び R^2 は独立して水素、線状又は分枝状 $C_1 - C_6$ アルキル、線状又は分枝状 C_2
 $- C_6$ アルケニル、線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルキニルアリール、置換されたアリール
 及びアリールアルキルより成る群から選ばれ、
 R^3 及び R^4 は独立して水素、線状又は分枝状 $C_1 - C_6$ アルキル、線状又は分枝状 C_2
 $- C_6$ アルケニル及び線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルキニルより成る群から選ばれるか、
 又は R^3 及び R^4 は一緒になって $C_2 - C_{10}$ アルキレン又は $C_2 - C_{10}$ アルケニレン
 を形成するか又は N と一緒になって $3 - 7$ - 員の、 $C_1 - C_6$ アルキル及び / 又は $C_2 -$
 C_6 アルケニルによって置換されていてよいアザシクロアルカン又はアザシクロアルケン
 を形成するか、あるいは
 独立して R^3 又は R^4 は R^p 、 R^q 、 R^r 又は R^s と一緒になって、アルキレン鎖 - CH
 $(R^6) - (CH_2)_t -$ (式中、 $t = 0$ 又は 1) を形成することができ、そしてアルキ
 レン鎖の左側は U 又は Y に結合し、そしてアルキレン鎖の右側は N に結合し、
 R^6 は水素、線状又は分枝状 $C_1 - C_6$ アルキル、線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルケニル
 、線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルキニル、アリール、置換されたアリール及びアリールアル
 キルより成る群から選ばれるか、あるいは
 独立して R^3 又は R^4 は R^5 と一緒になって式 - $CH_2 - CH_2 - CH_2 - (CH_2)_t -$
 $-$ (式中、 $t = 0$ 又は 1) で表わされるアルキレン鎖又は式 - $CH = CH - CH_2 - (CH_2)_t -$
 $-$ 、 $-CH = C = CH - (CH_2)_t -$ 又は $-CH_2 - CH = CH - (CH_2)_t -$
 $-$ (式中、 $t = 0$ 又は 1) で表わされるアルケニレン鎖を形成することができ、そして
 アルキレン鎖又はアルケニレン鎖の左側は W に結合し、そしてアルキレン環の右側は N に
 結合し、
 R^5 は独立して水素、線状又は分枝状 $C_1 - C_6$ アルキル、線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アル
 ケニル、及び線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルキニルより成る群から選ばれるか、又は R^5
 はこれが結合する炭素及び隣の隣接する環炭素と一緒に二重結合を形成し、
 R^p 、 R^q 、 R^r 及び R^s は独立して水素、線状又は分枝状 $C_1 - C_6$ アルキル、線状又
 は分枝状 $C_2 - C_6$ アルケニル、線状又は分枝状 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シク
 ロアルキル及びアリール、置換されたアリール及びアリールアルキルより成る群から選ば
 れるか、又は R^p 、 R^q 、 R^r 及び R^s は独立してこれが結合する U 又は Y と一緒になっ
 て二重結合を形成することができるか、又は R^p 、 R^q 、 R^r 及び R^s は一緒になって低
 級アルキレン - $(CH_2)_x -$ 又は低級アルケニレン架橋 (式中、 x は $2 - 5$ である。) を
 示すことができ、このアルキレン架橋はついで R^5 と一緒になって別の低級アルキレン
 $- (CH_2)_y -$ 又は低級アルケニレン架橋 (式中、 y は $1 - 3$ である。) を形成するこ
 とができ、そして
 $U - V - W - X - Y - Z$ によって定義される環は、場合により不飽和のシクロヘキサン環
 を示し、この際 U 、 W 及び Y は炭素原子を示し、そして V 、 X 及び Z はそれぞれ独立して
 炭素原子、 CH 又は CH_2 を示すか (又は一方の U 、 W 及び Y 、そして他方の V 、 X 及び
 Z の定義を R^* 、 R^5 、 R^p 、 R^q 、 R^r 及び R^s の対応する配置を含めて入れ換える
 ことができる) - - - - - これは環原子の原子価要求が顧慮されることを意味する
 。 }
 で表わされ化合物から選ばれる 1 - アミノシクロヘキサン化合物及びその薬学的に許容し
 得る塩より成る群から選ばれた有効成分と
 (i i) 約 $20\% w/w$ ~ 約 $95\% w/w$ の範囲で存在する微晶質セルロースから選ばれ
 る薬学的に許容し得る増量剤及び (i i i) 崩壊剤を含み、この投薬形は用量比例性 (d
 $o s e - p r o p o r t i o n a l i t y$) を示し、そしてこの投薬形を適用環境に投与
 した後、最初の 60 分以内に 80% より大きい割合で上記有効成分を放出し、その際この
 投薬形は、 $2.5 - 150 mg$ の範囲内の有効成分量 ($a c t i v e i n g r e d i e n t$
 $l o a d$) と共に $2 - 8$ 時間以内に平均 T_{max} を示し、そしてこの投薬形はラク

トース不含である、上記即効型経口固形投薬形。

【請求項 2】

上記経口投薬形が、この投薬形を適用環境に入れた後、最初の 30 分以内に 80 % より大きい割合で上記有効成分を放出する、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 3】

上記経口投薬形が、この投薬形を適用環境に入れた後、最初の 15 分以内に 80 % より大きい割合で上記有効成分を放出する、請求項 2 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 4】

上記有効成分がメマンチン塩酸塩である、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 5】

上記有効成分がネラメキサンメシラートである、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 6】

有効成分が 2 % w / w ~ 20 % w / w の範囲内の量で存在する、請求項 4 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 7】

有効成分が 3 . 2 % w / w ~ 10 % w / w の範囲内の量で存在する、請求項 6 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 8】

有効成分が 3 . 9 % w / w ~ 8 . 4 % w / w の範囲内の量で存在する、請求項 6 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 9】

経口固形投薬形が更に薬学的に許容し得るコーティングを含む、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 10】

薬学的に許容し得るコーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 9 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 11】

薬学的に許容し得るコーティングがメタアクリル酸 - エチルアクリレートコポリマーを含む、請求項 9 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 12】

薬学的に許容し得るコーティングが 2 % w / w ~ 7 % w / w の範囲内の量で存在する、請求項 9 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 13】

薬学的に許容し得るコーティングが 2 % w / w ~ 5 % w / w の範囲内の量で存在する、請求項 12 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 14】

1 種以上の薬学的に許容し得るキャリアー、賦形剤、抗付着剤、増量剤、安定剤、結合剤、着色剤、崩壊剤、流動促進剤及び滑剤を更に含む、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 15】

微晶質セルロースが 60 % w / w ~ 90 % w / w の範囲の量で存在する、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 16】

経口固形投薬形が 3 ~ 40 K p の範囲内の硬度を有する、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 17】

経口固形投薬形が 4 ~ 30 K p の範囲内の硬度を有する、請求項 16 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 18】

滑剤を更に含む、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 19】

滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 18 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 20】

ステアリン酸マグネシウムが $0\% \sim 2\% w/w$ の範囲内の量で存在する、請求項 19 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 21】

ステアリン酸マグネシウムが $0.2\% \sim 0.5\% w/w$ の範囲内の量で存在する、請求項 20 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 22】

経口固形投薬形が錠剤である、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 23】

経口固形投薬形が

- a) $2\% w/w \sim 10\% w/w$ のメマンチン塩酸塩；
 - b) $2\% w/w \sim 5\% w/w$ のヒドロキシプロピルメチルセルロース；
 - c) $20\% w/w \sim 95\% w/w$ の微晶質セルロース；
 - d) $0\% w/w \sim 3\% w/w$ のコロイド状二酸化ケイ素；
 - e) $0\% w/w \sim 5\% w/w$ のタルク；
 - f) $0\% w/w \sim 2\% w/w$ のステアリン酸マグネシウム及び
 - g) $0\% w/w \sim 7\% w/w$ のクロスカメロースナトリウム
- を含む、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 24】

経口固形投薬形が、

- a) $3.2\% w/w \sim 10\% w/w$ のメマンチン塩酸塩；
 - b) $2\% w/w \sim 4\% w/w$ のヒドロキシプロピルメチルセルロース；
 - c) $60\% w/w \sim 88.8\% w/w$ の微晶質セルロース；
 - d) $0\% w/w \sim 0.5\% w/w$ のコロイド状二酸化ケイ素；
 - e) $4\% w/w \sim 5\% w/w$ のタルク；
 - f) $0.2\% w/w \sim 0.5\% w/w$ のステアリン酸マグネシウム及び
 - g) $1.8\% w/w \sim 7\% w/w$ のクロスカメロースナトリウム
- を含む、請求項 1 記載の即効型経口固形投薬形。

【請求項 25】

メマンチン及びメマンチンの薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれた有効成分の、軽度、中等度又は重度アルツハイマー病の治療のための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 つに記載の即効型経口固形投薬形の製造への使用。

【請求項 26】

ネラメキサン及びネラメキサンの薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれた有効成分の、軽度、中等度又は重度アルツハイマー病の治療のための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 つに記載の即効型経口固形投薬形の製造への使用。

【請求項 27】

メマンチン及びメマンチンの薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれた有効成分の、神経障害性痛の治療のための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 つに記載の即効型経口固形投薬形への使用。

【請求項 28】

ネラメキサン及びネラメキサンの薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれた有効成分の、神経障害性痛の治療のための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 つに記載の即効型経口固形投薬形への使用。

【請求項 29】

軽度、中等度及び重度アルツハイマー痴呆及び神経障害性痛より成る群から選ばれた障害の治療のための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 つに記載の即効型経口固形投薬形にある医薬

【請求項 30】

上記医薬が1日1回の投薬形である、請求項29記載の医薬。

【請求項 31】

上記医薬が1日2回の投薬形である、請求項30記載の医薬。

【請求項 32】

投薬形が4時間間隔の投薬形である、請求項31記載の医薬。

【請求項 33】

経口固形投薬形が、

a) 2% w/w ~ 40% w/w のネラメキサンメシラート；

b) 2% w/w ~ 7% w/w のヒドロキシプロピルメチルセルロース；

c) 60% w/w ~ 90% w/w の微晶質セルロース；

d) 0.5% w/w ~ 3% w/w のコロイド状二酸化ケイ素；

e) 0.5% w/w ~ 2% w/w のタルク；

f) 0% w/w ~ 2% w/w のステアリン酸マグネシウム；及び

g) 2% w/w ~ 5% w/w のクロスカメロースナトリウムを含む、

請求項1記載の即効型経口固形投薬形。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

即効型製剤で容易に達成される、用量比例メマンチン製剤が必要である。即効型用量比例製剤の利点は、投与されるのに必要である錠剤の数を増加させることなく、薬用量の増加を可能にすることで投薬がより容易になり、そして対象薬物を複数の低力価製剤として又は1つの高力価製剤としての投与を可能にすることで薬物投与にますます融通性をもたせることを含む。極めて可溶性の、そして極めて浸透性薬物の用量比例製剤のもう一つの利点、特にそのメマンチン及びネラメキサン製剤の利点は、複数力価、たとえば10mg対80mgのバイオアベイラビリティが米国保健福祉省、食品薬物品投与局のガイドライン、“Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System”によれば同一であるとみなされていることである。増加する薬物服用量の投与は、しばしば所望の治療薬用量に対する漸増(up-titration)投薬計画の一部として必要である。というのはこのような投薬計画が改善された耐容性(tolerability)をもたらすからである。実際、アルツハイマー病の治療にメマンチンを使用する最近のガイドラインは、メマンチンを一日あたり開始用量5mgとして投与し、そして毎週5mgの用量増加によって一日あたり20mgの用量に段階的に増加させることを薦めている。用量比例製剤は、疾患、たとえば神経障害性痛(これはより高い薬用量への漸増を要求する)の治療に特に重要である。したがって2.5mgから80mgに及ぶメマンチンの種々の力価を有する用量比例即効型製剤の存在は、漸増段階中でも、比較的高い治療用量レベルでの維持中でも、投薬を容易に、そして簡便にすることができる。

【特許文献1】米国特許第5,382,601号明細書

【特許文献2】米国特許第6,413,556号明細書

【特許文献3】米国特許第6,194,000号明細書

【非特許文献1】“Dissolution Testing of Immediate Release Solid 経口 Dosage Forms”, issued 8/1997, Section IV-A

【非特許文献2】“Extended Release Oral Dosage Fo

rms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 17

【誤訳訂正3】

【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】

メマンチン(1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタン)及びネラメキサン(1-アミノ-1,3,3,5,5-ペンタメチルシクロヘキサン)は、1-アミノ-シクロヘキサンの同族体とみなすことができ(たとえば米国特許第4,122,193号;第4,273,774号;第5,061,703号明細書に記載されている),そして受容体に低い~中等度の親和性、及び強い電圧依存性及び速い遮断/非遮断動力学を有する、系統的に活性な非競合NMDA受容体アンタゴニストである。これらの薬理学的特徴は、メマンチン及びネラメキサンに病的状態下で受容体の持続的活性化を遮断させ、そしてNMDAチャネルをそのチャネルの正常の生理学的活性化中に急速に解離させる。メマンチン及びその塩(たとえばそのHCl塩,MW215.77)は、CNS疾患、たとえばアルツハイマー病の治療に用いられる。メマンチンは、米国でアルツハイマー病の治療に許可され、そして現在米国以外でアルツハイマー病及びパーキンソン病用経口製剤として許可され、1982年以来市場で入手される。現在、神経障害性痛の治療に関して調査している。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

本発明に錠剤を、製薬工業でよく知られた通常の混合、粉碎及び打錠法によって製造することができる。即効型錠剤を、たとえば直接圧縮法にしたがって、パンチし、回転打錠プレスに適合するダイスカットし、排出(ejection)又は圧縮成形し、造粒後圧縮するか、又はペーストを形成し、ついでこのペーストを型に押し出すか又は押し出し物を短い長さに切断し、ついで圧縮することによって製造することができる。上述のように、即効型成分を、噴霧、デッィピング、又はパン-コーティングによりコアを覆うコーティングとしてか、又は打錠又は圧縮により付加的な層として付与することができる。好ましくは、錠剤を製造するために使用される方法は混合物の直接圧縮法である。通常、直接混合は困難な方法であって、混合分離(blend segregation)、低い圧縮率及び低い含量均一性のような問題が生じうる。しかしながら、本発明の製剤も、これを製造する方法もこの問題を示さないか、又はこのこのような問題は実質上それほど重要でない。Near IR吸収スペクトル測定法は、錠剤中の薬物の良好な分布を示した。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0074

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0074】

本発明のメマンチン及びネラメキサン製剤は、アルツハイマー病、パーキンソン病、AIDS痴呆症(米国特許第5,506,231号明細書,Parsons等,Neuropharmacology 1999 Jun;38(6):735-67も参照),神経障害性痛(米国特許第5,334,618),脳虚血,癲癇,緑内障,肝性脳症,多発

性硬化症，卒中，鬱病（米国特許第 6，479，553 号明細書），遅発性ジスキネジー，マラリア，ボルナウイルス，肝炎 C（米国特許第 6，034，134 号及び第 6，071，966 号明細書）の治療（これらに限定されない）を含む、CNS 疾患の治療に適する。メマンチンが適する治療に対する別の病状は、米国特許第 5，614，560 号及び第 6，444，702 号明細書に記載されている。したがって、本発明はヒト又は動物対象者における CNS 障害の治療又は予防治療法（これは本発明の調合物を上記対象者に投与することを含む方法）を更に提供する。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0076

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0076】

本明細書において，“治療上有効な量”とは、状態、障害又は病態の治療のために哺乳類に投与する場合このような治療に十分である化合物の量を意味する。“治療上有効な量”は、化合物、治療されるべき哺乳類の疾患及びその重さ及び年齢、体重、体調及び感受性にしたがって変化する。本発明によれば、1つの実施態様において、メマンチンの治療上有効な量は、アルツハイマー病又はパーキンソン病を含む CNS 障害を治療するのに有効な量である。その他の使用は、痴呆症及びうつ病の治療を含むが、これらに限定されない。薬理学的作用にとって薬物の有効量、及びそれ故錠剤力価は、疾患それ自体に依存し、たとえばアルツハイマー病において、患者は最初に 5 mg の服用量が与えられ、ついでその投薬量は次第に 1 日 2 回 10 mg ~ 1 日 1 回 20 mg に増加する。より高いベース量から出発するが同様な漸増（たとえば約 12 ~ 約 15 mg で出発するベース値は約 80 mg まで増量する）は、鎮痛、たとえば神経障害性痛に有用である。このような漸増は、標準又は通常用量，たとえば 5 mg，10 mg，15 mg，20 mg，40 mg 及び 80 mg の有効物質投薬量を示す錠剤の選択を提供することによって容易に行うことができる。したがって用量比例製剤を提供することが重要である。

【誤訳訂正 7】

【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】

【表 5】

| 力価 mg | 5 mg | 10 mg | 15 mg | 20 mg |
|---------|-----------|-------|---------|--------|
| 硬度 (Kp) | 10 (4-10) | 7 13 | 12 14 | 12 20 |
| 時間 (分) | % 溶出 | | | |
| 15 | 52 | 99 79 | 97 74 | 100 34 |
| 30 | 97 | 99 96 | 101 103 | 100 97 |
| 45 | 98 | 99 96 | 100 102 | 100 99 |

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0118

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0118】

【表 6】

| 力価 | 5 m g | 1 0 m g | 1 5 m g | 2 0 m g |
|---------------|-------|---------|---------|---------|
| コア錠剤 硬度 (K p) | 4－1 0 | 7－1 3 | 1 0－1 6 | 1 2－2 0 |
| 時間 (分) | % 溶出 | | | |
| 1 5 | 9 6 | 9 2 | 9 4 | 9 6 |
| 3 0 | 9 8 | 9 9 | 9 7 | 1 0 1 |
| 4 5 | 9 7 | 9 8 | 9 7 | 1 0 2 |

【誤訳訂正 9】

【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】

【表 6 b】

| 力価 | 1 2. 5 m g | 2 5 m g |
|--------------|---------------|-------------|
| ロット # RD- | 1 0 3 3－2 9 A | 1 0 3 3－4 A |
| コア錠剤硬度 (K p) | 7－9 | 1 6－1 8 |
| %溶出 | | |
| 1 5 分 | 1 0 0 | 1 0 3 |
| 3 0 分 | 1 0 2 | 1 0 3 |
| 6 0 分 | 1 0 2 | 1 0 3 |

【誤訳訂正 1 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 3】

【数 1】

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \quad \text{方程式 1}$$

【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 3 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 5】

【数 2】

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{方程式 2}$$

【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 3 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 7】

【数 3】

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad \text{方程式 3}$$

【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 3 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 9】

【数 4】

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC_{0-\infty}}$$

方程式 4

【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 4 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 3】

【表 7】

表 7

| パラメータ | 処置A I R製剤 I (n = 20) | 処置B MR製剤 I (n = 20) | 処置C MR製剤 I I (n = 20) |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| C_{max} (ng/mL) | 24.92 ± 4.82 | 20.37 ± 3.83 | 17.48 ± 4.60 |
| T_{max} (h) | 8.2 ± 2.0 | 12.1 ± 2.1 | 19.3 ± 7.3 |
| AUC_{0-24} (ng · h/mL) | 435.7 ± 87.0 | 367.2 ± 66.8 | 303.3 ± 78.2 |
| AUC_{0-t} (ng · h/mL) | 1898.2 ± 453.0 | 1755.7 ± 468.9 | 1653.8 ± 589.8 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL) | 1969.0 ± 455.8 | 1828.0 ± 489.9 | 1730.1 ± 609.4 |
| $T_{1/2}$ (h) | 57.4 ± 14.2 | 59.6 ± 15.4 | 59.1 ± 15.5 |
| MRT (h) | 83.9 ± 17.8 | 87.4 ± 19.4 | 89.0 ± 20.2 |

【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 4 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 5】

【表 8】

表 8

| パラメータ | 処置B 対 処置A | | 処置C 対 処置A | |
|------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| | 最小二乗平均比率 | 90%信頼区間 | 最小二乗平均比率 | 90%信頼区間 |
| C_{max} | 81 | 76.65 - 85.75 | 70 | 65.93 - 73.77 |
| AUC_{0-24} | 84 | 80.23 - 87.79 | 69 | 66.00 - 72.22 |
| AUC_{0-t} | 91 | 83.90 - 99.10 | 84 | 77.15 - 91.14 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 92 | 84.29 - 99.04 | 85 | 78.06 - 91.73 |

【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 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 5】

【表 9】

| 原料／成分 (m g) | 好ましい範囲 | | 厳密な組成 (m g) | | | |
|-----------------------------------|--------|---------|-------------|--------|--------|--------|
| メマンチンHC l | 5. 0 | 80. 0 | 5. 0 | 10. 0 | 15. 0 | 20. 0 |
| 微晶質セルロース | 23. 4 | 458. 5 | 26. 1 | 52. 1 | 78. 2 | 104. 2 |
| ラクトースー水和物 | 78. 6 | 1537. 9 | 87. 4 | 174. 8 | 262. 1 | 349. 5 |
| コロイド状二酸化ケイ素 | 0. 6 | 11. 1 | 0. 6 | 1. 3 | 1. 9 | 2. 5 |
| タルク | 5. 0 | 98. 0 | 5. 6 | 11. 2 | 16. 7 | 22. 3 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0. 3 | 6. 5 | 0. 4 | 0. 8 | 1. 1 | 1. 5 |
| ヒドロキシプロピル メチルセルロース (コーティング) | 3. 4 | 66. 0 | 3. 8 | 7. 5 | 11. 3 | 15. 0 |
| 全量 | 116. 4 | 2258. 0 | 128. 8 | 257. 5 | 386. 3 | 515. 0 |

【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 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 8】

【表 1 0】

| | 好ましい (範囲) | % w / w | 厳密な % w / w |
|-------------------------------|-----------|---------|-------------|
| メマンチンHC l (m g) | 3. 5 | 4. 3 | 3. 9 |
| 微晶質セルロース | 18. 2 | 22. 2 | 20. 2 |
| ラクトースー水和物 | 61. 1 | 74. 7 | 67. 9 |
| コロイド状二酸化ケイ素 | 0. 5 | 0. 6 | 0. 5 |
| タルク | 3. 9 | 4. 7 | 4. 3 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0. 3 | 0. 3 | 0. 3 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (コーティング) | 2. 6 | 3. 2 | 2. 9 |
| 全量 | — | — | 100 |

【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 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 1】

【表 1 1】

| 賦形剤 | 好ましい範囲 | | | 厳密な組成 (m g) | | |
|---|--------|---------|--------|-------------|--------|--------|
| | 好ましい範囲 | | 5 m g | 10 m g | 15 m g | 20 m g |
| メマンチンHC l | 5. 0 | 80. 0 | 5. 0 | 10. 0 | 15. 0 | 20. 0 |
| 微晶質セルロース (P r o S o l v) | 87. 8 | 1716. 0 | 97. 5 | 195. 0 | 292. 5 | 390. 0 |
| クロスカメロースナトリウム | 2. 0 | 38. 7 | 2. 2 | 4. 4 | 6. 6 | 8. 8 |
| タルク | 4. 5 | 88. 0 | 5. 0 | 10. 0 | 15. 0 | 20. 0 |
| ステアリン酸M g | 0. 3 | 5. 3 | 0. 3 | 0. 6 | 0. 9 | 1. 2 |
| O p a d r y ((ヒドロキシプロピル メチルセルロース) コーティング含有) | 3. 0 | 58. 1 | 3. 3 | 6. 6 | 9. 9 | 13. 2 |
| 全量 | 102. 5 | 1986. 1 | 113. 3 | 226. 6 | 339. 9 | 453. 2 |

【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0164

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0164】

【表12】

| | 好ましい範囲%w/w | | 厳密な%w/w |
|--------------------------------------|------------|------|---------|
| メマンチン HCl (mg) | 4.0 | 4.8 | 4.4 |
| ケイ素化微晶質セルロース (ProSolv SMCC 90) | 77.5 | 94.7 | 86.1 |
| クロスカメロースナトリウム | 1.7 | 2.1 | 1.9 |
| タルク | 4.0 | 4.8 | 4.4 |
| ステアリン酸Mg | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース Opadry (コーティング) | 2.6 | 3.2 | 2.9 |
| 全量 | — | — | 100.00 |

【誤訳訂正 20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0167

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0167】

【表13】

表13

| 力価 | 間隔 / 条件 | 付加物% | 処方 |
|------|---------------|---------------|----------------|
| 5mg | 7ヶ月環境 | 0.61 | ラクトース/MCC |
| 5mg | 36ヶ月25℃/60%RH | 2.32 | ラクトース/MCC |
| 20mg | 36ヶ月25℃/60%RH | 1.30 | ラクトース/MCC |
| 20mg | 5ヶ月環境 | 0.37 | ラクトース/MCC |
| 5mg | 3ヶ月40℃/75%RH | 検出されず (<0.2%) | MCC (ラクトース 不含) |
| 20mg | 3ヶ月40℃/75%RH | 検出されず (<0.2%) | MCC (ラクトース 不含) |